資料６

農薬第五専門調査会における審議結果について

１．審議結果

　農林水産大臣から食品安全委員会に求められたフィプロニルに係る食品健康影響評価（令和６年２月７日付け５消安第 5994 号）については、令和６年９月 30 日に開催された第 31 回農薬第五専門調査会、令和６年 10 月 24 日に開催された第 32 回農薬第五専門調査会、令和６年 11 月 29 日に開催された第 33 回農薬第五専門調査会及び令和７年１月９日に開催された第 34 回農薬第五専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

２．フィプロニルに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

　上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

１）募集期間

　令和７年４月 22 日（火）開催の食品安全委員会（第 981 回会合）の翌日の令和７年４月 23 日（水）から令和７年５月 22 日（木）までの 30 日間。

２）受付体制

　電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

　いただいた意見・情報等をとりまとめ、農薬第五専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

（案）

農薬・動物用医薬品評価書

フィプロニル
（第３版）

令和７年（２０２５年）４月

食品安全委員会農薬第五専門調査会

目　次

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

1996 年	4 月	25 日	初回農薬登録
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2011 年	2 月	8 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0208 第 12 号）
2011 年	2 月	10 日	農林水産大臣から飼料中の残留基準値設定に係る食品健康影響評価について追加要請（22 消安第 8542 号）
2011 年	2 月	14 日	関係書類の接受（参照 2～10）
2011 年	2 月	17 日	第 367 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年	1 月	23 日	第 14 回農薬専門調査会評価第四部会
2013 年	7 月	25 日	第 95 回農薬専門調査会幹事会
2013 年	9 月	4 日	第 156 回動物用医薬品専門調査会
2013 年	11 月	25 日	第 495 回食品安全委員会（報告）
2013 年	11 月	26 日	から 12 月 25 日まで　国民からの意見・情報の募集
2014 年	1 月	16 日	農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014 年	1 月	20 日	第 500 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知） （参照 11、12）

－第 2 版関係－

2015 年	10 月	9 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1009 第 8 号）
2015 年	10 月	13 日	関係書類の接受（参照 13～18）
2015 年	10 月	20 日	第 581 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年	11 月	26 日	第 48 回農薬専門調査会評価第二部会
2016 年	1 月	14 日	第 131 回農薬専門調査会幹事会
2016 年	1 月	26 日	第 592 回食品安全委員会（報告）
2016 年	1 月	27 日	から 2 月 25 日まで　国民からの意見・情報の募集
2016 年	3 月	24 日	第 134 回農薬専門調査会幹事会
2016 年	3 月	30 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016 年	4 月	5 日	第 601 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 19）
2018 年	2 月	28 日	残留農薬基準告示（参照 20）

－第 3 版関係－

2020 年	4 月	1 日	再評価農薬に係る農林水産省告示（参照 21）

2024年	2月	7日	農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請（5消安第5994号）、関係書類の接受（参照22～194、200～202、204～210、214、215）
2024年	2月	13日	第929回食品安全委員会（要請事項説明）
2024年	7月	11日	追加資料受理（参照195）
2024年	7月	23日	追加資料受理（参照196）
2024年	9月	30日	第31回農薬第五専門調査会
2024年	10月	24日	第32回農薬第五専門調査会
2024年	11月	15日	追加資料受理（参照197、212、213）
2024年	11月	20日	追加資料受理（参照198）
2024年	11月	29日	第33回農薬第五専門調査会
2025年	1月	9日	第34回農薬第五専門調査会
2025年	2月	20日	追加資料受理（参照219）
2025年	4月	22日	第981回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012年6月30日まで）	（2015年6月30日まで）	（2017 年1月6日まで）
小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）
熊谷　進 (委員長代理*)	佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）	熊谷　進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田　緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

（2024年6月30日まで）	（2024年7月1日から）
山本茂貴（委員長）	山本茂貴（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）	浅野　哲（委員長代理　第一順位）
川西　徹（委員長代理　第二順位）	祖父江友孝（委員長代理　第二順位）
脇　昌子（委員長代理　第三順位）	頭金正博（委員長代理　第三順位）
香西みどり	小島登貴子
松永和紀	杉山久仁子
吉田　充	松永和紀

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012年3月31日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明

林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*[1]	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桒形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		*：2011 年 3 月 1 日まで
		**：2011 年 3 月 1 日から
		***：2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田　緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桒形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

[1] 第 14 回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		*：2013 年 9 月 30 日まで **：2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田　緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
桒形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	山手丈至
井上　薫**	玉井郁巳	森田　健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで

**：2015 年 9 月 30 日まで

＜食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿＞

（2024 年 3 月 31 日まで）

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
美谷島克宏（座長代理）	川口博明	西川秋佳
乾　秀之	久米利明	古濱彩子
宇田川潤	髙橋祐次	與語靖洋
籠橋有紀子		

（2024 年 4 月 1 日から）

本間正充（座長）	籠橋有紀子	玉井郁巳
美谷島克宏（座長代理）	川口博明	古濱彩子
乾　秀之	久米利明	松下幸平
宇田川潤	髙橋祐次	與語靖洋

＜第 95 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾　　林　真

＜第 31 回食品安全委員会農薬第五専門調査会専門参考人名簿＞

池原賢代（農薬第一専門調査会専門委員）
井上真奈美（農薬第一専門調査会専門委員）
加藤美紀（名城大学薬学部准教授）

＜第 32 回食品安全委員会農薬第五専門調査会専門参考人名簿＞

池原賢代（農薬第一専門調査会専門委員）
井上真奈美（農薬第一専門調査会専門委員）
加藤美紀（名城大学薬学部准教授）

＜第 33 回食品安全委員会農薬第五専門調査会専門参考人名簿＞

池原賢代（農薬第一専門調査会専門委員）
井上真奈美（農薬第一専門調査会専門委員）
加藤美紀（名城大学薬学部准教授）

＜第 34 回食品安全委員会農薬第五専門調査会専門参考人名簿＞

池原賢代（農薬第一専門調査会専門委員）
井上真奈美（農薬第一専門調査会専門委員）
加藤美紀（名城大学薬学部准教授）

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2013 年 9 月 30 日まで）

山手丈至　（座長*）	天間恭介	松尾三郎
小川久美子（座長代理*）	頭金正博	山口成夫
石川さと子	能美健彦	山崎浩史
石川　整	福所秋雄	吉田敏則**
寺本昭二	舞田正志	渡邊敏明

*: 2012 年 8 月 22 日から

**: 2012 年 10 月 1 日から

（2015 年 9 月 30 日まで）

山手丈至　（座長*）	川治聡子	松尾三郎
小川久美子（座長代理*）	須永藤子	宮田昌明
青木博史	辻　尚利	山崎浩史
青山博昭	寺岡宏樹	吉田和生
石川さと子	能美健彦	吉田敏則
石川　整	舞田正志	渡邊敏明

*: 2013 年 10 月 22 日から

要　約

フェニルピラゾール系殺虫剤である「フィプロニル」（CAS No. 120068-37-3）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第3版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、作物残留試験（水稲及びかんしょ）及び畜産物残留試験（ウシ）の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（水稲、キャベツ等）、作物残留、家畜代謝（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留、動物体内動態（ラット、マウス等）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、急性神経毒性（ラット）、亜急性神経毒性（ラット）、発達神経毒性（ラット）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、フィプロニル投与による影響は、主に中枢神経系（痙攣等）、肝臓（重量増加等）及び甲状腺（重量増加等：ラット）に認められた。

催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。また、その発生メカニズムからヒトへの外挿性又はヒトでの感受性は低いと考えられた。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、後肢着地開脚幅の縮小等が認められたが、90 日間亜急性神経毒性試験においては、神経毒性は認められなかった。ラットを用いた発達神経毒性試験において、児動物に遊泳発達遅延及び聴覚驚愕反応低下が認められたが、神経病理組織学的検査では異常は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、出生率低下等が認められた。

ヒトにおける知見について、フィプロニルの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をフィプロニル（親化合物のみ）、畜産物中のばく露評価対象物質をフィプロニル及び代謝/分解物 F と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.019 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.00019 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、フィプロニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 2.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬・動物用医薬品の概要

１．用途

殺虫剤

２．有効成分の一般名

和名：フィプロニル

英名：fipronil（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-[(*RS*)-(トリフルオロメチル)スルフィニル]-1*H*-ピラゾール-3-カルボニトリル

英名：5-amino-1-(2,6-dichloro- α, α, α-trifluoro-*p*-tolyl)-4-[(*RS*)-(trifluoromethyl)sulfinyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

CAS (No. 120068-37-3)

和名：5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[(トリフルオロメチル)スルフィニル]-1*H*-ピラゾール-3-カルボニトリル

英名：5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

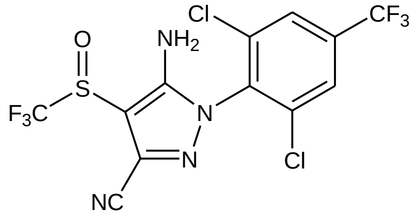
４．分子式

$C_{12}H_4Cl_2F_6N_4OS$

５．分子量

437.14

６．構造式



７．物理的化学的性状

融点	: 203℃
沸点	: 測定不可（220℃以上で発熱分解）
密度	: 1.71 g/cm^3（20℃）
蒸気圧	: <2×10^{-6} Pa （25℃）
外観（色調及び形状）、臭気	: 白色粉末、無臭
水溶解度	: 0.00378 g/L（20℃、pH 6.58）
オクタノール/水分配係数	: log P_{ow}=4.00（20℃）
解離定数（pKa）	: 測定不可

８．開発の経緯

フィプロニルは、ローヌ・プーラン社（現バイエルクロップサイエンス社）により開発されたフェニルピラゾール系の殺虫剤である。本剤は、昆虫において抑制性神経伝達物質とされる GABA による塩素イオンチャネルコントロールを阻害し、神経興奮抑制を阻害することにより殺虫作用を発現すると考えられている。

我が国では 1996 年 4 月に初回農薬登録された。海外では米国等で農薬登録されている。国内では畜産動物を対象とした動物用医薬品の承認はない。海外では、詳細は確認されていないが、南米の一部の国では家畜を対象とした動物用医薬品が承認されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験［Ⅱ．１、２、４及び５並びにⅢ．１］は、フィプロニルのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの(以下「^{14}C-フィプロニル」という。)及び代謝/分解物 F のフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-代謝/分解物 F」という。）を用いて実施された。残留放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフィプロニルの濃度（mg/kg 又は μg /g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙１及び２に示されている。

１．土壌中動態試験

（１）好気的湛水土壌中動態試験

^{14}C-フィプロニルを用いて、好気的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 2、17、23、24）

表１　好気的湛水土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌		認められた分解物	推定半減期	
水深 1 cm、0.1 mg/kg 乾土、25℃、暗所、36 日間プレインキュベート後、最長 181 日間インキュベート	埴壌土(茨城)	非滅菌	B、C、E、K	フィプロニル	87 日
				分解物 C	1,230 日
		滅菌	C	－	

－：分解はほとんど認められず、推定半減期は算出されなかった。

（２）好気的土壌中動態試験

^{14}C-フィプロニルを用いて、好気的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 2、17、23、25）

表２　好気的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.2 mg/kg 乾土、土壌水分：ほ場容水量の 75%、25℃、暗所、最長 365 日間インキュベート	砂壌土(英国)	B、C、E、F	128 日
	砂土(ドイツ)	B、C、D、E、F	308 日

（３）嫌気的湛水土壌中動態試験

^{14}C-フィプロニルを用いて、嫌気的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。（参照 12、17、23、26）

表３　嫌気的湛水土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
水深 12 cm、1,000 g ai/ha、25℃、暗所、52 日間プレインキュベート後、最長 365 日間インキュベート	砂壌土 (英国)	B、C、D、E、F	123 日

（４）土壌吸脱着試験

フィプロニルを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。（参照 2、17、23、27）

表４　土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	K^{ads}	$K^{ads}{}_{oc}$	K^{des}	$K^{des}{}_{oc}$
壌質砂土(ドイツ)、 砂壌土(英国)、壌土(英国)、 砂質埴壌土①(フランス)、 砂質埴壌土②(フランス)	26.2～149	2,670～ 7,820	83.7～144	3,380～ 28,000

K^{ads}：Freundlich の吸着係数
$K^{ads}{}_{oc}$：有機炭素含有率により補正した吸着係数
K^{des}：Freundlich の脱着係数
$K^{des}{}_{oc}$：有機炭素含有率により補正した脱着係数

（５）土壌吸着試験

フィプロニルを用いて、土壌吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。（参照 2、17、23、28、29）

表５　土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	K^{ads}	$K^{ads}{}_{oc}$
細粒強グライ土･軽埴土(宮城)、沖積固結強グライ土･軽埴土(新潟)、洪積埴壌土･軽埴土(茨城)、灰色低地土･砂壌土(宮崎)、火山灰土･シルト質壌土(茨城)	11.5～40.2	520～1,720

K^{ads}：Freundlich の吸着係数
$K^{ads}{}_{oc}$：有機炭素含有率により補正した吸着係数

２．水中動態試験

（１）加水分解試験

フィプロニルを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 6 に示されている。（参照 2、17、23、30）

表６　加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
0.9 mg/L、24.7～25.4℃、暗所、最長 30 日間インキュベート	pH 5(滅菌クエン酸緩衝液)	—[a]	—[b]
	pH 7(滅菌イミダゾール緩衝液)	E	—[b]
	pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液)	E	28 日

[a]：該当なし
[b]：分解はほとんど認められず、推定半減期は算出されなかった。

（２）水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

^{14}C-フィプロニルを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 7 に示されている。（参照 2、17、23、32、33）

表７　水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	試料	認められた分解物	推定半減期[a]
0.9 mg/L、24.4～25.3℃、キセノンランプ(光強度：464 W/m^2)、6 時間連続照射	滅菌クエン酸緩衝液(pH 5)	光照射区	F、G	3.63 時間(17.7 時間)
		暗所対照区	—[b]	—[c]
0.95 mg/L、25±2℃、キセノンランプ(光強度：33.1 W/m^2)、30 時間連続照射	滅菌自然水[湖水(英国)、pH 8.0]	光照射区	B、D、F、G、J	0.21 日(0.89 日)
		暗所対照区	B、C、D、E	—[c]

[a]：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値。
[b]：該当なし
[c]：分解はほとんど認められず、推定半減期は算出されなかった。

３．土壌残留試験

フィプロニル並びに分解物 B、C、E 及び F を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 8 に示されている。（参照 2、17、23、34～38）

表８　土壌残留試験の概要及び結果

試験	条件	濃度[a]	土壌	推定半減期
ほ場試験	水田	100 g ai/ha	火山灰土・壌土(茨城)	41 日
			沖積鉱質土・砂質壌土(高知)	21 日
	畑地	1,200 g ai/ha	火山灰土・ 軽埴土(茨城)	34 日
			沖積鉱質土・砂質壌土(高知)	41 日
容器内試験	水田状態	0.2 mg/kg 乾土	火山灰土・壌土(茨城)	7.1 日
			沖積鉱質土・砂質壌土(高知)	3.2 日
	畑地状態	2 mg/kg 乾土	火山灰土・ 軽埴土(茨城)	36 日
			沖積鉱質土・砂質壌土(高知)	60 日

[a]：水田ほ場では 1%粒剤、畑地ほ場では 2%粒剤、容器内試験では純品を使用。

４．植物、家畜等における代謝及び残留試験

（１）植物代謝試験

①　水稲

水稲（品種名：Supanburi 60）の発芽後約 21 日の苗（3～4 葉期、草丈 36～49 cm）を 20 cm×20 cm の間隔で模擬水田に移植し、粒剤に調製した ^{14}C-フィプロニルを移植 20 日後に全面処理（以下［Ⅱ．４．(１)①］において「粒剤処理区」という。）又は乳剤に調製した ^{14}C-フィプロニルを移植 20 及び 50 日後に 2 回茎葉散布処理（以下［Ⅱ．４．(１)①］において「乳剤処理区」という。）して、植物代謝試験が実施された。1 回当たりの処理量は粒剤及び乳剤とも 50 g ai/ha であったが、乳剤の 1 回目の処理量は目標の約 34%であった。移植 51 日後（乳剤処理区では 2 回目処理 1 日後）に青刈り試料が、92 日後に収穫時試料が採取された。

水稲試料における残留放射能分布は表 9 に示されている。

収穫時試料（精米前）では、粒剤処理区及び乳剤処理区ともに残留放射能は枝梗で最も高く、次いでわら、もみ殻及び根部で高かった。玄米中の濃度は最も低く、残留放射能の多くが糠で認められた。

いずれの処理区においても、収穫時の玄米及び白米中の主要成分は、未変化のフィプロニル（玄米で 25.4%TRR～51.6%TRR、白米で 17.6%TRR～38.0%TRR）及び代謝物 E（玄米で 9.5%TRR～12.1%TRR、白米で 13.8%TRR～22.8%TRR）であった。このほかに代謝物 C、D、F 及び G が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。その他の部位においては、未変化のフィプロニルが最大で 80.0%TRR 検出されたほか、代謝物 B（最大 17.3%TRR）、代謝物 C（最大 51.0%TRR）及び代謝/分解物 F（最大 74.3%TRR）が 10%TRR を超えて検出された。

玄米中の残留放射能の大半は、代謝の過程で玄米成分と結合した未変化のフィプロニル又はその代謝物であると考えられた。（参照 2、5、17、23、39）

表９　水稲試料における残留放射能分布

処理区	試料 (試料採取時期)		総残留 放射能 (mg/kg)	同定化合物（%TRR）	
				フィプロニル	主要代謝/分解物
乳剤処理区 (茎葉散布処理)	青刈り試料 (2 回目処理 1 日後)	根部	0.120	80.0	F(13.2)、C(12.4)
		茎葉部	0.755	35.9	C(16.9)
	収穫時試料 (2 回目処理 42 日後)	根部	0.101	24.9	F(19.1)、B(14.3)、C(13.0)
		わら	0.247	55.7	F(26.0)、B(16.0)、C(12.7)
		枝梗	2.10	22.8	F(26.9)、C(11.4)
		もみ殻	0.495	22.7	F(10.7)
		玄米	0.0241	51.6	E(9.5)
		糠	0.155	41.6	F(11.6)
		白米	0.0134	38.0	E(13.8)
粒剤処理区 (全面処理)	青刈り試料 (処理 31 日後)	根部	0.070	14.8	C(18.5)、F(11.7)
		茎葉部	0.053	15.3	F(17.9)
	収穫時試料 (処理 72 日後)	根部	0.066	6.30	C(24.5)、F(15.7)、B(14.2)
		わら	0.099	12.1	F(23.5)、B(17.3)、C(14.8)
		枝梗	0.326	8.25	F(74.3)、C(36.8)
		もみ殻	0.073	20.5	C(51.0)、F(23.1)
		玄米	0.00516	25.4	E(12.1)
		糠	0.022	17.2	F(26.6)、C(12.0)
		白米	0.00415	17.6	E(22.8)

②　とうもろこし－１

とうもろこし（品種 : Jubilee）のは種時に、粒剤に調製した ^{14}C-フィプロニルを 420 又は 4,210 g ai/ha（それぞれ想定使用量の 2.5 又は 25 倍量）の用量で土壌処理後覆土して、植物代謝試験が実施された。処理 42 日後に青刈りが、処理 98 日後に穀粒が、処理 106 日後に成熟茎葉が採取された。

とうもろこし試料における残留放射能分布は表 10 に示されている。

残留放射能は成熟茎葉で高く（3.74～4.32 mg/kg）、穀粒への残留は少量（0.21～0.26 mg/kg）であった。（参照 2、17、23、40）

表 10　とうもろこし試料における残留放射能分布

処理量 (g ai/ha)	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出性放射能 (mg/kg)	非抽出性放射能 (mg/kg)
420	青刈り	0.23	0.19	0.04
	成熟茎葉	3.74	3.31	0.43
	穀粒	0.21	0.20	0.01
4,210	青刈り	0.18	0.15	0.03
	成熟茎葉	4.32	3.72	0.60
	穀粒	0.26	0.26	0.02

③　とうもろこし－２

とうもろこし（品種：Jubilee）のは種時に、[14]C-フィプロニルを 146 g ai/ha の用量では種溝に滴下処理後覆土して、植物代謝試験が実施された。は種 35 日後に青刈りが、穀粒成熟時点で穀粒及び成熟茎葉が採取された。また、植物代謝試験とうもろこし－１［Ⅱ.４.（１）②］の 420 g ai/ha 処理の試料について、改良分析法で再分析された。

とうもろこし試料における残留放射能分布は表 11 に示されている。

各試料中には未変化のフィプロニルのほか、10%TRR を超える代謝物として B、E、E の抱合体及び H が認められた。（参照 2、17、23、41）

表 11　とうもろこし試料における残留放射能分布（%TRR）

処理区 (処理量)	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	同定化合物		抽出 残渣
			フィプ ロニル	主要代謝物	
は種溝に 滴下処理 (146 g ai/ha)	青刈り	0.11	39.1	E(29.9)、B(11.6)、H(10.3)	0.8
	成熟茎葉	0.51	12.1	E(38.4)、B(16.2)	3.4
	穀粒	0.013	ND	E(60.4)	0.0
土壌処理 (420 g ai/ha) (再分析)[a]	青刈り	0.21	39.9	E(12.7)	20.6
	成熟茎葉	3.7	12.1	B(27.6)、E(25.3)	5.2
	穀粒	0.16	ND	E の抱合体(87.5)	20.7

ND：検出されず
[a]：植物代謝試験とうもろこし－１［Ⅱ.４.（１）②］の試験の試料について、改良分析法で再分析された。

④　てんさい

てんさい（品種：Gala）のは種時に、粒剤に調製した [14]C-フィプロニルを 200 又は 2,000 g ai/ha（それぞれ通常使用量又は 10 倍量）の用量で植穴処理後覆土し、は種 6 か月後に試料を採取して、植物代謝試験が実施された。

てんさい試料における残留放射能分布は表 12 に示されている。

残留放射能はいずれの処理量でも主として葉部に存在した。未変化のフィプロニルは根部でのみ確認された。根部の主要代謝物は B であり、ほかに代謝物 C 及び E が認められた。葉部の主要代謝物は B 及び I であり、ほかに代謝物 C、D 及び E が認められた。（参照 2、17、23、42）

表 12　てんさい試料における残留放射能分布

処理量 (g ai/ha)	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	抽出 画分 (mg/kg)	同定化合物(%TRR)		抽出 残渣 (mg/kg)
				フィプロニル	主要代謝物	
200	根部	0.055	0.046	16.4	B(60.0)	0.009
	葉部	0.612	0.539	ND	B(30.1)、I(19.0)	0.074
2,000	根部	0.349	0.290	／	／	0.059
	葉部	2.03	1.57	／	／	0.463

／：測定せず
ND：検出されず

⑤　キャベツ

キャベツ（品種：HISPI）の結球開始時及び結球開始 14 日後に、^{14}C-フィプロニルを 200 g ai/ha の用量（最大実使用量の 2 倍量）で葉面処理し、1 回目処理直後、1 回処理 14、17、21、24、28 及び 35 日後にそれぞれ試料を採取して、植物代謝試験が実施された。

キャベツ試料における残留放射能分布は表 13 に示されている。

収穫期の主要残留成分は未変化のフィプロニルであり、ほかに 10%TRR を超える代謝/分解物として E、F 及び G が認められた。これらの代謝/分解物は主に外葉に存在し、残留量を濃度で換算すると、結球部の約 5～10 倍であった。外葉ではそのほかに代謝物 B が少量認められたが、結球部からは検出されなかった。（参照 2、17、23、43）

表 13　キャベツ試料における残留放射能分布

1 回目処理後日数	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分 (mg/kg)	同定化合物（%TRR）		抽出残渣 (mg/kg)
				フィプロニル	主要代謝/分解物	
0	植物全体	2.00	2.00	100	ND	0.00
14		0.77	0.71	67.9	F(18.0)	0.06
28		1.03	0.93	55.3	F(19.4)、G(14.6)	0.10
35	外葉	2.45	2.32	47.4	G(17.5)、F(15.4)、E(12.7)	0.13
	結球部	0.48	0.45	65.5	G(13.8)、E(10.3)	0.03
	全体	1.31	1.24	51.6	G(16.4)、F(13.3)、E(12.5)	0.07

注）1 回目処理 14 日後の採取は、2 回目処理直前
ND：検出されず

⑥　ひまわり

ひまわり（品種：Granosol）のは種時に、顆粒剤に調製した ^{14}C-フィプロニルを 200 g ai/ha の用量で植穴処理後覆土し、処理 1 か月後及び収穫時（処理約 4.5 か月後）に試料を採取して、植物代謝試験が実施された。

ひまわり試料における残留放射能分布は表 14 に示されている。

処理 1 か月後の茎葉の吸収量は 1.5%TAR 以下であった。収穫時には植物全体で 4.8%TAR が取り込まれ、その大部分は葉に分布し、種子では少なかった。

茎葉中の主要成分は未変化のフィプロニルで、主要代謝物は B であった。そのほか、葉では代謝物 C 及び E が認められた。種子では、代謝物のパターンがほかの部位と異なると考えられ、多種の代謝物が検出されたが、いずれも微量で 0.01 mg/kg を超えるものはなかった。種子内では、未変化のフィプロニル及び代謝物 B は検出されなかった。（参照 2、17、23、44）

表 14　ひまわり試料における残留放射能分布

処理後月数	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分 (mg/kg)	同定化合物（%TRR）		抽出残渣 (mg/kg)
				フィプロニル	主要代謝物	
1	植物全体	0.19	0.17	／		0.021
4.5	葉	1.31	1.08	30.0	B(14.0)	0.23
	茎	0.10	0.083	4.3	a	0.017
	頭状花	0.023	0.021	／		0.0020
	種子	0.031	0.0292	ND	b	0.0018

／：データなし
ND：検出されず
[a]：10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。
[b]：0.01 mg/kg を超える代謝物は検出されなかった。

フィプロニルの植物における主要代謝経路として、①スルホキシド部位の酸化

による代謝物 B の生成とそれに続くシアノ基の加水分解による代謝物 I の生成、②スルホキシド部位の還元による代謝物 C の生成、③シアノ基の加水分解による代謝物 E 及び H の生成、④脱スルホニル化による代謝/分解物 F 及び CF_3 基の酸化的脱離による代謝物 G の生成が考えられた。

（２）作物残留試験

水稲、野菜等を用い、フィプロニル並びに代謝/分解物 B、C、E 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

フィプロニル並びに代謝/分解物 B、C、E 及び F の最大残留値は、いずれも散布 141 日後の稲わらで認められ、それぞれ 0.04（フィプロニル）、0.03（代謝物 B）、0.19（代謝物 C）、0.01（代謝物 E）及び 0.01（代謝/分解物 F）mg/kg であった。可食部におけるフィプロニルの最大残留値は、散布 142 日後に収穫したかんしょ（塊根）及び散布 307 日後に収穫したさとうきび（茎）の 0.002 mg/kg であった。可食部において、代謝/分解物 B、C、E 及び F はいずれも定量限界未満であった。（参照 2、17、23、45～76）

（３）家畜代謝試験

① ヤギ

泌乳ヤギ（British Saanen 種、一群雌 1 頭）に、^{14}C-フィプロニルを 0.1、4 又は 20 mg/頭/日（設定用量 0.05、2 又は 10 mg/kg 飼料[2]に相当）の用量で 7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 23.5 時間後にそれぞれ採取された。

乳汁中の残留放射能濃度推移は表 15 に、各試料中の残留放射能濃度は表 16 に、代謝物は表 17 に示されている。

投与放射能は、糞中に 17.8%TAR～64.2%TAR、尿中に ND～6.58%TAR 排泄された。乳汁中移行は 0.86%TAR～4.64%TAR であった。

乳汁中の残留放射能濃度は、投与 7 日に最大となり、0.001（0.05 mg/kg 飼料投与群）～0.166 μg/g（10 mg/kg 飼料投与群）認められた。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、脂肪及び肝臓で高く、筋肉では低かった。

乳汁、臓器及び組織中において、未変化のフィプロニルが全ての試料で認められたほか、10%TRR を超える主要代謝物として B が全ての試料で、E が肝臓及び腎臓で認められた。ほかに代謝物 C が認められた。（参照 2、17、23、77）

---

[2] 本試験における 2 及び 10 mg/kg 乾燥飼料相当の用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量（乳牛 0.015 mg/kg 飼料、肉牛 0.027 mg/kg 飼料）と比較して高かった。

表 15　乳汁中の残留放射能濃度推移

試料採取時期	0.05 mg/kg 飼料		2 mg/kg 飼料		10 mg/kg 飼料	
	μg/g	%TAR [a]	μg/g	%TAR [a]	μg/g	%TAR [a]
投与 1 日	ND	ND	0.020	0.18	0.052	0.11
投与 2 日	ND	ND	0.039	0.55	0.033	0.16
投与 3 日	0.001	0.13	0.051	1.00	0.068	0.30
投与 4 日	0.001	0.29	0.071	1.64	0.097	0.48
投与 5 日	0.001	0.47	0.088	2.45	0.119	0.71
投与 6 日	0.001	0.61	0.096	3.33	0.142	0.96
投与 7 日	0.001	0.86	0.107	4.64	0.166	1.33

ND：検出されず
a：累積値

表 16　各試料中の残留放射能濃度

試料		0.05 mg/kg 飼料		2 mg/kg 飼料		10 mg/kg 飼料	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
肝臓		0.004	0.52	0.396	1.23	0.862	0.67
腎臓		ND	ND	0.099	0.06	0.151	0.02
筋肉(骨格筋) [a]		0.003	13.2	0.072	7.03	0.079	1.60
脂肪 [b]	大網	0.008	4.63	1.32	17.1	1.92	5.16
	腎周囲	0.009		1.30		1.95	

ND：検出されず
a：体重の 45%として%TAR を算出
b：大網脂肪及び腎脂肪の合計を体重の 6%として%TAR を算出

表 17　各試料中の代謝物（%TRR）

投与量	試料		総残留放射能 (μg/g)	抽出画分 [a]	フィプロニル	代謝物 [b]			
						B	C	E	未同定 [b]
2 mg/kg 飼料	乳汁		0.107	61.9	16.4	38.6	5.7	ND	－
	肝臓		0.396	60.5	3.2	39.1	2.1	10.9	2.1
	腎臓		0.099	76.4	5.1	45.6	2.4	13.1	5.1
	筋肉		0.072	85.2	18.9	51.8	6.6	5.5	1.2
	脂肪	大網	1.32	89.3	32.9	46.5	7.2	0.5	1.3
		腎周囲	1.30	93.5	29.5	52.4	6.7	0.9	1.8
10 mg/kg 飼料	乳汁		0.166	79.5	47.5	17.9	9.3	ND	1.2
	肝臓		0.862	89.0	1.4	47.1	ND	10.1	9.5
	腎臓		0.151	71.6	2.3	53.7	ND	ND	2.4
	筋肉		0.079	91.1	55.4	18.7	7.5	6.6	1.6
	脂肪	大網	1.92	87.3	63.9	14.7	4.8	0.6	0.8
		腎周囲	1.95	108	78.5	19.4	6.5	0.8	1.0

ND：検出されず　－：該当なし
a：各試料中の総残留放射能に対する抽出放射能（%TRR）。精製過程における放射能ロスはろ過あるいは濃縮によるものであると考えられた。
b：未同定代謝物のうち単一成分の最大値

② ニワトリ

産卵鶏（Hisex 系、一群雌 5 羽）に、^{14}C-フィプロニルを 0.0075、0.3 又は 1.5 mg/羽/日（設定用量 0.05、2 又は 10 mg/kg 飼料[3]に相当）の用量で 28 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵は 1 日 2 回（投与直前及び投与 5～7 時間後）、排泄物は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与約 23.5 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 18 に、代謝物は表 19 に示されている。

投与放射能は、排泄物中に 28.4%TAR～41.7%TAR が排泄された。

卵黄中の残留放射能濃度は、投与 28 日に最大となり、0.177（0.05 mg/kg 飼料投与群）～30.1 μg/g（10 mg/kg 飼料投与群）認められた。卵白中の残留放射能濃度は、投与 25 日に最大となり、0.011（0.05 mg/kg 飼料投与群）～1.19 μg/g（10 mg/kg 飼料投与群）認められ、卵黄に比べて低かった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、脂肪が最も高く、次いで皮膚、肝臓の順であった。

各試料中の残留放射能の成分として、未変化のフィプロニルが卵黄、卵白、肝臓、皮膚及び腹膜脂肪で認められた。10%TRR を超える主要代謝物として、B が全ての試料で認められた。（参照 2、17、23、78）

3　本試験における 0.05、2 及び 10 mg/kg 乾燥飼料相当の用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量（産卵鶏 0.004 mg/kg 飼料、ブロイラー 0.002 mg/kg 飼料）と比較して高かった。

表 18　各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取時期	0.05 mg/kg 飼料		2 mg/kg 飼料		10 mg/kg 飼料	
		μg/g	%TAR[a]	μg/g	%TAR[a]	μg/g	%TAR[a]
卵黄	投与 1 日	ND	ND	0.003	<0.01	0.005	<0.01
	投与 3 日	ND	ND	0.173	0.03	0.787	0.03
	投与 7 日	0.035	0.55	1.50	0.56	6.92	0.59
	投与 10 日	0.065	1.65	1.94	1.20	13.4	1.51
	投与 14 日	0.100	4.33	3.61	3.08	17.5	3.39
	投与 17 日	0.114	6.41	3.98	4.47	22.9	4.93
	投与 21 日	0.144	9.23	5.33	8.06	25.4	7.86
	投与 25 日	0.167	12.8	5.96	11.4	26.5	10.8
	投与 28 日	0.177	16.1	7.02	15.1	30.1	13.3
卵白	投与 1 日	ND	／	0.006	／	0.048	／
	投与 3 日	ND		0.042		0.208	
	投与 7 日	0.001		0.135		0.629	
	投与 10 日	0.001		0.115		0.535	
	投与 14 日	0.008		0.216		0.779	
	投与 17 日	0.006		0.180		0.911	
	投与 21 日	0.005		0.253		0.911	
	投与 25 日	0.011		0.300		1.19	
	投与 28 日	0.008	1.99	0.242	1.68	0.933	1.44
組織	最終投与 23.5 時間後	／	5.40	／	0.82	／	0.65
ケージ洗浄液[b]	投与 28 日	／	0.04	／	0.63	／	0.50
排泄物	投与 28 日	／	28.4	／	36.3	／	41.7

ND：検出されず、／：データなし
[a]：卵黄及び卵白の値は累積値
[b]：ケージ残屑を含む。

表 19　各試料中の代謝物（%TRR）

投与量	試料	総残留放射能 (μg/g)	抽出画分[a]	フィプロニル	代謝物	
					B	未同定[b]
0.05 mg/kg 飼料	卵黄	0.177	81.1	1.6	79.3	－
	卵白	0.008	21.6	NA		
	肝臓	0.030	74.5	ND	73.1	－
	皮膚	0.101	86.0	ND	81.2	－
	腹膜脂肪	0.286	97.5	2.4	94.5	－
	骨格筋	0.005	74.1	NA		
2 mg/kg 飼料	卵黄	7.02	95.4	2.6	90.9	0.6
	卵白	0.242	41.1	1.6	39.1	－
	肝臓	1.19	76.6	0.8	75.0	－
	皮膚	3.87	95.5	ND	81.9	－
	腹膜脂肪	11.9	85.5	1.5	82.9	0.28
	骨格筋	0.165	86.7	ND	86.5	－
10 mg/kg 飼料	卵黄	30.1	90.6	2.4	87.3	－
	卵白	0.993	79.4	ND	75.1	－
	肝臓	4.89	100	1.4	98.7	－
	皮膚	17.0	86.6	1.4	85.1	－
	腹膜脂肪	56.4	92.5	1.8	89.9	－
	骨格筋	0.731	90.5	ND	90.4	－

－：該当なし、NA：分析されず　ND：検出されず
a：各試料中の総残留放射能に対する抽出放射能（%TRR）。精製過程における放射能ロスはろ過あるいは濃縮によるものであると考えられた。
b：未同定代謝物のうち単一成分の最大値

フィプロニルの家畜における主要代謝経路は、①スルホニルへの酸化による代謝物 B の生成、②チオエーテルへの還元による代謝物 C の生成、③ニトロ基のカルボキサミドへの加水分解による代謝物 E の生成と考えられた。

③　ヤギ（代謝/分解物 F）

泌乳ヤギ（品種不明、一群雌 1 頭）に、^{14}C-代謝/分解物 F を 0.125、3.19 又は 15.4 mg/頭/日（半量ずつ午前と午後に分けてカプセル経口投与）（設定用量 0.05、2 又は 10 mg/kg 飼料に相当）で 7 日間投与して、家畜代謝試験が行われた。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 23 時間後にそれぞれ採取された。

乳汁中及び各試料中の残留放射能濃度は表 20 及び 21 に、10 mg/kg 飼料投与群試料中の代謝物は表 22 に示されている。

投与放射能は、糞中に 19.5%TAR～49.7%TAR、尿中に 3.22%TAR～7.05%TAR 排泄された。乳汁中移行は 0.96%TAR～5.28%TAR であった。

乳汁中の残留放射能濃度は、0.05 mg/kg 飼料投与群では投与 144 時間に最大となり、0.0069 µg/g 認められた。2～10 mg/kg 飼料投与群では投与 175 時間に最大となり、0.0562～0.358 µg/g 認められた。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、脂肪及び肝臓で高く、筋肉では低かった。

乳汁、臓器及び組織中において、未変化の代謝/分解物 F が乳汁、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪で 49.2%TRR～94.1%TRR 認められ、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 5、23、79）

表 20　乳汁中の残留放射能濃度

試料採取時期	0.05 mg/kg 飼料		2 mg/kg 飼料		10 mg/kg 飼料	
	µg/g	%TAR [a]	µg/g	%TAR [a]	µg/g	%TAR [a]
投与 24 時間	0.0013	0.31	0.0154	0.05	0.111	0.15
投与 48 時間	0.0025	0.93	0.0205	0.12	0.154	0.41
投与 72 時間	0.0036	1.45	0.0294	0.23	0.202	0.76
投与 96 時間	0.0051	2.10	0.0339	0.38	0.262	1.12
投与 120 時間	0.0049	3.14	0.0395	0.54	0.162	1.45
投与 144 時間	0.0069	4.15	0.0444	0.72	0.289	1.91
投与 168 時間	0.0054	5.01	0.0471	0.91	0.310	2.40
投与 175 時間	0.0060	5.28	0.0562	0.96	0.358	2.57

[a]：累積値

表 21　各試料中の残留放射能濃度

試料		0.05 mg/kg 飼料		2 mg/kg 飼料		10 mg/kg 飼料	
		µg/g	%TAR	µg/g	%TAR	µg/g	%TAR
乳汁		／	5.28	／	0.96	／	2.57
肝臓		0.0371	4.37	0.760	2.73	2.82	2.21
腎臓		0.0075	0.13	0.126	0.11	0.468	0.06
筋肉	骨格筋	0.0035	9.24	0.0682	8.32	0.180	4.07
脂肪	大網	0.0779	25.6	0.575	9.02	2.68	7.36
	腎周囲	0.0664		0.534		2.22	
尿		／	7.05	／	4.67	／	3.22
糞		／	19.5	／	25.9	／	49.7
合計		／	72.0	／	51.8	／	69.4

／：データなし

表 22　10 mg/kg 飼料投与群試料中の代謝物（%TRR）

試料		総残留放射能 (μg/g)	抽出画分			抽出残渣
				代謝/分解物 F	未同定代謝物 [c]	
乳汁 [a]		0.175	99.3(0.174)	93.8(0.164)	－	0.7(0.001)
乳汁 [b]		0.358	99.6(0.357)	94.1(0.337)	－	0.4(0.001)
肝臓		2.82	91.2(2.57)	58.1(1.64)	3.42(0.096)	8.8(0.248)
腎臓		0.468	85.8(0.402)	49.2(0.230)	5.07(0.024)	14.2(0.066)
筋肉		0.180	96.2(0.173)	69.6(0.125)	0.95(0.002)	3.8(0.007)
脂肪	大網	2.68	98.0(2.63)	81.6(2.19)	－	2.0(0.054)
	腎周囲	2.22	99.8(2.21)	85.6(1.90)	－	0.2(0.004)

(　)：残留放射能濃度 μg/g
－：該当なし
[a]：投与 32 時間後採取試料
[b]：投与 152 時間後採取試料
[c]：未同定代謝物のうち単一成分の最大値

④　ニワトリ（代謝/分解物 F）

産卵鶏（Ross Hi-sex 系、一群雌 5 羽）に、^{14}C-代謝/分解物 F を 0.05、2 又は 10 mg/kg 飼料の用量で 14 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与約 23 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 23 に、10 mg/kg 飼料投与群試料中の代謝物は表 24 に示されている。

投与放射能は、排泄物中に 53.4%TAR～71.4%TAR が排泄された。

卵黄中の残留放射能濃度は、投与 14 日に最大となり、0.497（0.05 mg/kg 飼料投与群）～7.30 μg/g（10 mg/kg 飼料投与群）認められた。卵白中の残留放射能濃度は、投与 11～13 日に最大となり、0.0051（0.05 mg/kg 飼料投与群）～0.847 μg/g（10 mg/kg 飼料投与群）認められ、卵黄に比べて低かった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、脂肪で最も高かった。

卵黄及び肝臓中に F の硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体、ピラゾールの開環体等が代謝物として推定されたが、全て 10%TRR 未満であった。（参照 5、23、80）

表 23　各試料中の残留放射能濃度

試料		試料採取時期	0.05 mg/kg 飼料		2 mg/kg 飼料		10 mg/kg 飼料	
			μg/g	%TAR[a]	μg/g	%TAR[a]	μg/g	%TAR[a]
卵黄		投与 1 日	0.0000		0.0000		0.0000	
		投与 3 日	0.0016		0.0439		0.295	
		投与 7 日	0.0201		0.661		2.90	
		投与 8 日	0.0259		0.851		3.88	
		投与 9 日	0.0322		0.844		4.78	
		投与 10 日	0.0388		1.11		5.70	
		投与 11 日	0.0447		1.22		5.89	
		投与 12 日	0.0469		1.28		6.45	
		投与 13 日	0.0496		1.38		6.85	
		投与 14 日	0.0497	4.81	1.52	2.94	7.30	3.58
卵白		投与 1 日	0.0001		0.0000		0.0000	
		投与 3 日	0.0021		0.0759		0.291	
		投与 7 日	0.0043		0.124		0.587	
		投与 8 日	0.0046		0.137		0.605	
		投与 9 日	0.0045		0.150		0.697	
		投与 10 日	0.0048		0.153		0.743	
		投与 11 日	0.0051		0.165		0.733	
		投与 12 日	0.0051		0.184		0.797	
		投与 13 日	0.0045		0.169		0.847	
		投与 14 日	0.0051	1.91	0.161	1.25	0.825	1.31
不完全卵(体内)		最終投与 23 時間後	0.0577	3.48	1.55	2.31	8.74	2.32
肝臓			0.0383	1.82	1.02	1.36	4.13	0.95
筋肉	胸部		0.0021		0.0564		0.246	
	大腿部		0.0040		0.133		0.603	
腹部脂肪			0.0584		1.61		8.81	
皮膚(脂肪含む)			0.0335		0.928		5.77	
ケージ洗浄液		投与 14 日		1.59		1.35		1.17
排泄物				53.4		69.0		71.4

／：データなし
[a]：卵黄、卵白、ケージ洗浄液及び排泄物は累積値

表 24　10 mg/kg 飼料投与群試料中の代謝物（%TRR）

試料	総残留放射能 (µg/g)	抽出画分			抽出残渣
			代謝/分解物 F	未同定代謝物 [b]	
卵黄 [a]	7.18	89.8(6.45)	59.3(4.26)	7.08(0.509)	10.2(0.733)
卵白 [a]	0.843	98.7(0.832)	85.1(0.717)	－	1.3(0.011)
肝臓	4.09	89.1(3.64)	13.8(0.565)	5.62(0.230)	10.9(0.446)
筋肉	0.508	89.3(0.454)	69.7(0.354)	3.88(0.020)	10.7(0.054)

( )：残留放射能濃度 µg/g、－：該当なし
[a]：投与 14 日の試料
[b]：未同定代謝物のうち単一成分の最大値

（4）畜産物残留試験

①　ウシ－1

泌乳牛（ホルスタイン種、投与群：一群雌 3 頭、対照群：雌 2 頭）に、フィプロニルを 0、0.04、0.13 又は 0.43 mg/kg 乾燥飼料相当の用量[4]で 35 日間カプセル経口投与し、フィプロニル並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。結果は別紙 4－①に示されている。

投与開始 34 日後の乳汁試料中では、ほとんどが代謝物 B として存在し、最大で 0.037 µg/g 認められた。未変化のフィプロニル及び代謝物 C はいずれも定量限界（0.01 µg/g）未満であった。

最も残留が多い組織は脂肪であった。全ての組織において残留は投与量に応じて増加した。主な代謝物は B であり、最大で 0.468 µg/g 認められた。0.43 mg/kg 飼料投与群の脂肪でフィプロニルが 0.033 µg/g 検出された以外は、フィプロニル及び代謝物 C は定量限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照 2、17、23、81）

②　ウシ－2

泌乳牛（ホルスタイン種、投与群：一群雌 3 頭[5]、対照群：雌 1 頭）に、フィプロニルを 0 又は 1.05 mg/kg 乾燥飼料相当の用量 [4] で 20 日間カプセル経口投与して、フィプロニル並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4－②に示されている。

投与 14 日～最終投与 19 日後の乳汁試料中ではほとんどが代謝物 B として存在し、最大で 0.044 µg/g 認められた。フィプロニル及び代謝物 C は定量限界（0.003 µg/g）未満であった。代謝物 B の消失半減期は 5.2 日であった。

乳脂肪試料中では、フィプロニルは 0.035 µg/g、代謝物 B は 0.51 µg/g 認められ、代謝物 C も微量に認められた。代謝物 B の濃縮係数は 13.4 であった。（参

[4] 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量（乳牛 0.015 mg/kg 飼料、肉牛 0.027 mg/kg 飼料）と比較して高かった。
[5] 投与群では、投与期間中は 3 頭であったが、1 頭は投与終了後乳房炎のため試験から除外され、投与後期間中は 2 頭から試料を得た。

照 2、17、23、82）

③ ウシ－３

フィプロニル噴霧投与（2.5 g ai/ha、総適用量はフィプロニルとして 0.75 mg/頭、平均皮膚領域を 3 m^2 として算出）後のウシ 32 頭（投与群：一群 3 頭、対照群：2 頭）に、フィプロニルを散布（2.5 g ai/ha 及び 5 g ai/ha）した乾草における推定残留量を最大 14 日間カプセル経口投与し、畜産物残留試験が実施された（各投与日におけるカプセル中のフィプロニル量は表 25 参照）。各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中のフィプロニル及び代謝物が測定され、総残留濃度が求められた。結果は表 26 に示されている。

全ての投与群において、最高濃度の残留は脂肪中でみられた。（参照 5、7）

表 25　カプセル中のフィプロニル量（mg）

投与日	散布量(g ai/ha)		投与日	散布量(g ai/ha)		投与日	散布量(g ai/ha)	
	5	2.5		5	2.5		5	2.5
1	5.0	2.5	6	1.4	0.7	11	0.5	0.3
2	3.9	1.9	7	1.1	0.6	12	0.4	0.2
3	2.7	1.4	8	0.8	0.4	13	0.4	0.2
4	1.5	0.8	9	0.7	0.4	14	0.3	0.1
5	1.5	0.7	10	0.6	0.3			

表 26　組織中の総残留濃度（μg/g）

投与群 (g ai/ha)	組織	投与開始後日数(日)						
		5	10	14	20	27	34	41
		5 日間[a]	10 日間[a]	14 日間[a]	14 日間[a]	14 日間[a]	14 日間[a]	14 日間[a]
		休薬 0 日	休薬 0 日	休薬 0 日	休薬 6 日	休薬 13 日	休薬 20 日	休薬 27 日
5	肝臓	0.006～0.021	0.002～0.006	0.004～0.013	0.007～0.008	0.006～0.023	0.002～0.006	0.003～0.004
	腎臓	0.005～0.010	0.003～0.005	0.002～0.006	0.003～0.008	0.004～0.008	0.001～0.003	0.002～0.003
	筋肉 (横隔膜)	0.009～0.016	0.007～0.009	0.003～0.004	0.005～0.008	0.001～0.004	0.002～0.004	0.002
	筋肉 (腰部及び Round)	0.002～0.003	0.001～0.004	0.001～0.003	0～0.003	0～0.003	0.001～0.004	0.001～0.002
	脂肪 (腎臓周囲)	0.108～0.132	0.103～0.140	0.086～0.174	0.078～0.085	0.049～0.095	0.033～0.062	0.024～0.083
	脂肪 (腹部)	0.083～0.131	0.101～0.122	0.085～0.164	0.075～0.086	0.036～0.094	0.021～0.059	0.029～0.066
	脂肪 (皮下)	0.087～0.133	0.061～0.112	0.062～0.176	0.077～0.085	0.051～0.104	0.035～0.073	0.033～0.075
2.5	肝臓	／	0.004～0.005	0.003～0.004	／	0.002～0.007	／	／
	腎臓	／	0.002～0.003	0.003	／	0.002～0.003	／	／
	筋肉(横隔膜、腰部及び Round)	／	0.002～0.006	0.003～0.005	／	0.002～0.003	／	／
	脂肪 (腎臓周囲)	／	0.066～0.103	0.040～0.103	／	0.027～0.039	／	／
	脂肪 (腹部)	／	0.061～0.096	0.049～0.087	／	0.028～0.037	／	／
	脂肪 (皮下)	／	0.061～0.102	0.062～0.079	／	0.027～0.033	／	／

[a]：投与期間、／：測定せず

④　ウシ－４

泌乳牛（品種不明、一群雌 3 頭）にフィプロニルを 0.004 又は 0.04 mg/kg 乾燥飼料相当の用量[6]で 1 日 1 回、50 日間カプセル経口投与して、フィプロニル並

[6] 本試験における 0.04 mg/kg 乾燥飼料相当の用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量（乳牛 0.015 mg/kg 飼料、肉牛 0.027 mg/kg 飼料）と比較して高かった。

びに代謝物 B、C、E 及び F を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。また、0.04 mg/kg 飼料相当投与群については、50 日間の投与終了後、最長 20 日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙 4－③に示されている。

乳汁において、フィプロニル及び代謝物 B の最大残留値はいずれも 0.04 mg/kg 飼料相当投与群において認められ、フィプロニルで 0.0012 μg/g（投与 35 日）、代謝物 B で 0.0064 μg/g（投与 30 日）であった。フィプロニルは休薬 5 日には定量限界（0.0005 μg/g）未満、代謝物 B は休薬 20 日には 0.0010 μg/g であった。代謝物 C、E 及び F はいずれの投与群においても定量限界（0.0005 μg/g）未満であった。

組織中におけるフィプロニル並びに代謝物 B、C 及び F の最大残留値は、いずれも 0.04 mg/kg 飼料相当投与群の腸間膜脂肪で認められ、フィプロニルで 0.0070 μg/g、代謝物 B で 0.073 μg/g、代謝物 C で 0.0034 μg/g、代謝物 F で 0.0008 μg/g であった。代謝物 F は、同投与群の腎周囲脂肪でも 0.0008 μg/g 認められた。フィプロニルは休薬 20 日には定量限界（0.0005 μg/g）未満、代謝物 B は休薬 20 日には 0.019 μg/g、代謝物 C 及び F は休薬 10 日には定量限界（0.0005 μg/g）未満であった。代謝物 E の最大残留値は、0.04 mg/kg 飼料相当投与群の肝臓で認められ、0.0010 μg/g であり、休薬 5 日には定量限界（0.0005 μg/g）未満であった。（参照 23、83）

⑤ ニワトリ

産卵鶏（白色レグホン、一群雌 10 羽）にフィプロニルを 0、0.010、0.031 又は 0.103 mg/kg 乾燥飼料相当の用量[7]で 42 日間カプセル経口投与して、フィプロニル並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4－④に示されている。

卵中ではほとんどが代謝物 B として存在し、最大で 0.102 μg/g（投与 25 日）認められた。未変化のフィプロニルは 0.103 mg/kg 乾燥飼料相当投与群でごく微量（0.01 μg/g 未満）検出され、代謝物 C は検出されなかった。

最も残留が多い組織は脂肪であった。主な残留物は代謝物 B であり、最大で 0.191 μg/g 認められた。フィプロニル及び代謝物 C はいずれも定量限界（0.01 μg/g）未満であった。（参照 2、17、23、84）

⑥ ウシ（代謝/分解物 F）

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）に代謝/分解物 F を 0.025、0.075、0.3

[7] 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量（産卵鶏 0.004 mg/kg 飼料、ブロイラー0.002 mg/kg 飼料）と比較して高かった。

又は 1.0 mg/kg 飼料の用量で 35 日間経口投与して、畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4－⑤に示されている。

乳汁において、代謝/分解物 F は投与 12～20 日に定常状態に達し、最大残留値は 0.084 μg/g（投与 20 日）であり、1 mg/kg 飼料相当投与群において認められた。

組織中において、代謝/分解物 F の最大残留値は 1.13 μg/g であり、1 mg/kg 飼料相当投与群の乳脂肪において認められた。（参照 4、23、85）

５．動物体内動態試験

（１）ラット①

SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に ^{14}C-フィプロニルを 4 mg/kg 体重（以下［Ⅱ．５．（１）］において「低用量」という。）又は 40 mg/kg 体重（以下［Ⅱ．５．（１）］において「高用量」という。）で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。（参照 2、17、23、89）

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 27 に示されている。

血漿中放射能濃度は、低用量投与群では投与 4.8～6.2 時間後、高用量投与群では投与 33.6～38.4 時間後に最高値に達した後、投与 336 時間後には低用量投与群では C_{max} の約 20%、高用量投与群では C_{max} の約 4%となった。両投与群において消失半減期が比較的長かったのは、脂肪等からの放射能の消失遅延のためと考えられた。

表 27　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口			
投与量	4 mg/kg 体重		40 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
C_{max} (μg/g)	0.519	0.394	6.68	7.58
T_{max} (hr)	4.8	6.2	33.6	38.4
$1/2T_{max}$ (hr)	96	94	77	78
$T_{1/2}$ [a] (hr)	183	245	135	171

a：TOPFIT プログラムで推定

② 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 28 に示されている。

表 28　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	性別	T_{max} 時 [a]	投与 168 時間後
4 mg/kg 体重	雄	脂肪(30.9)、副腎(11.3)、肝臓(6.84)、膵臓(6.68)、皮膚及び被毛(5.09)、甲状腺(5.08)、腎臓(3.47)、肺(3.22)、筋肉(2.98)、心臓(2.45)、カーカス[8](2.24)、脳(2.08)、精巣(1.74)、脾臓(1.45)、骨+骨髄(0.84)、血漿(0.79)	脂肪(15.8)、副腎(5.24)、膵臓(4.45)、皮膚及び被毛(3.30)、肝臓(2.36)、甲状腺(2.16)、腎臓(1.48)、肺(1.47)、カーカス(1.34)、精巣(0.96)、心臓(0.88)、脳(0.78)、筋肉(0.76)、脾臓(0.69)、骨+骨髄(0.36)、血漿(0.27)
	雌	脂肪(30.8)、副腎(9.65)、肝臓(7.73)、卵巣(5.55)、皮膚及び被毛(5.44)、膵臓(5.27)、甲状腺(4.13)、子宮(3.87)、腎臓(3.39)、肺(3.10)、心臓(2.73)、カーカス(2.66)、脳(2.31)、筋肉(2.12)、脾臓(1.55)、骨+骨髄(0.81)、血漿(0.68)	脂肪(22.5)、卵巣(4.57)、副腎(3.91)、皮膚及び被毛(3.85)、肝臓(2.89)、甲状腺(2.86)、膵臓(2.60)、子宮(2.48)、カーカス(1.61)、腎臓(1.59)、肺(1.54)、筋肉(1.27)、心臓(1.25)、脳(0.98)、脾臓(0.78)、骨+骨髄(0.41)、血漿(0.30)
40 mg/kg 体重	雄	脂肪(229)、副腎(53.9)、膵臓(37.7)、肝臓(35.7)、甲状腺(29.4)、皮膚及び被毛(29.3)、カーカス(17.4)、腎臓(17.2)、肺(17.0)、心臓(12.2)、筋肉(10.0)、脳(9.68)、精巣(9.30)、脾臓(8.25)、血漿(5.71)	脂肪(32.1)、副腎(15.8)、甲状腺(10.5)、皮膚及び被毛(6.36)、膵臓(6.15)、肝臓(5.76)、肺(3.36)、腎臓(3.31)、カーカス(2.70)、心臓(2.37)、脳(1.59)、筋肉(1.50)、精巣(1.47)、脾臓(1.28)、骨+骨髄(0.96)、血漿(0.76)
	雌	脂肪(201)、副腎(47.1)、卵巣(44.0)、膵臓(32.4)、肝臓(32.1)、子宮(30.5)、皮膚及び被毛(29.4)、肺(16.3)、腎臓(16.0)、甲状腺(15.7)、カーカス(14.1)、心臓(11.9)、脳(9.68)、筋肉(8.83)、脾臓(7.67)、血漿(6.23)	脂肪(38.5)、副腎(13.5)、甲状腺(12.9)、卵巣(9.85)、子宮(7.15)、肝臓(6.33)、皮膚及び被毛(6.15)、膵臓(5.59)、腎臓(3.71)、肺(3.38)、カーカス(2.99)、心臓(2.84)、脳(1.97)、筋肉(1.95)、脾臓(1.63)、骨+骨髄(1.36)、血漿(1.06)

[a]：低用量投与群の雄で投与 4.8 時間後、雌で投与 6.2 時間後、高用量投与群の雄で投与 33.6 時間後、雌で投与 38.4 時間後

（２）ラット②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C-フィプロニルを 4 mg/kg 体重（以下［Ⅱ.５.（２）］において「低用量」という。）若しくは 150 mg/kg 体重（以下［Ⅱ.５.（２）］において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回経口投与。以下［Ⅱ.５.（２）］において「反復投与」という。）して、動物体内動態試験が実施された。（参照 2、17、23、90）

①　吸収

ａ．血中濃度推移

単回経口投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表 29 に示されている。

[8] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

血漿中放射能濃度は、低用量投与群では投与 4～6 時間後、高用量投与群では投与 48～72 時間後に最高値に達した後、低用量投与群では投与 168 時間後に C_{max} の約 40%、高用量投与群では投与 168 時間後に C_{max} の約 10%となった。

表 29　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口			
投与量	4 mg/kg 体重		150 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	4～6		48～72	
C_{max} (μg/g)	0.68	0.60	19.6	19.7
$T_{1/2}$ (hr)	149	200	54.4	51.2
AUC¥ (hr・μg/g)	110	134	1,720	1,970

b．吸収率

排泄試験［Ⅱ．５．(２)④］における投与後 168 時間の尿中排泄率及び投与 168 時間後の組織中残留放射能（消化管及び消化管内容物を除く。）の合計から、単回経口投与されたフィプロニルの吸収率は、低用量投与群で少なくとも 46.9%、高用量投与群で少なくとも 26.4%と算出された。

②　分布

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 30 に示されている。

ほとんどの組織で血中より残留放射能濃度が高く、特に腹部脂肪中で極めて高かったほか、副腎、膵臓、皮膚、肝臓、腎臓、甲状腺、肺等に多く認められた。

表 30　投与 168 時間後[a]の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与方法	投与量	性別	残留放射能濃度(μg/g)
単回経口	4 mg/kg 体重	雄	脂肪(腹部)(14.7)、副腎(4.25)、膵臓(3.64)、皮膚(2.54)、肝臓(2.53)、甲状腺(2.27)、カーカス(1.72)、腎臓(1.30)、肺(1.25)、心臓(0.99)、精巣(0.85)、筋肉(0.83)、脳(0.82)、骨髄(0.72)、脾臓(0.63)、骨(0.24)、血液(0.18)
		雌	脂肪(腹部)(18.8) 、膵臓(5.97)、卵巣(5.06)、副腎(4.67)、皮膚(3.67)、甲状腺(3.48)、肝臓(2.72)、子宮(2.30)、カーカス(1.93)、腎臓(1.52)、肺(1.42)、心臓(1.19)、脳(0.99)、筋肉(0.98)、骨髄(0.86)、脾臓(0.77)、骨(0.27)、血液(0.21)
	150 mg/kg 体重	雄	脂肪(腹部)(29.4)、膵臓(8.89)、皮膚(7.85)、副腎(7.61)、肝臓(6.46)、腎臓(4.09)、カーカス(3.82)、肺(3.26)、骨髄(2.37)、心臓(2.29)、筋肉(1.80)、脳(1.60)、脾臓(1.60)、精巣(1.58)、甲状腺(1.45)、血液(1.33)
		雌	脂肪(腹部)(54.5)、皮膚(17.5)、卵巣(15.6)、膵臓(15.0)、副腎(14.6)、肝臓(11.2)、子宮(10.5)、甲状腺(7.71)、骨髄(6.85)、腎臓(6.57)、カーカス(6.25)、肺(5.88)、心臓(4.53)、脾臓(3.71)、脳(3.42)、筋肉(3.20)、血液(2.20)
反復経口	4 mg/kg 体重/日	雄	脂肪(腹部)(5.76)、膵臓(2.14)、副腎(1.54)、皮膚(1.30)、肝臓(1.10)、甲状腺(0.88)、カーカス(0.77)、肺(0.60)、腎臓(0.50)、筋肉(0.39)、心臓(0.36)、脾臓(0.33)、脳(0.29)、骨髄(0.28)、精巣(0.23)、骨(0.10)、血液(0.08)
		雌	脂肪(腹部)(5.76) 、膵臓(1.98)、卵巣(1.66)、甲状腺(1.52)、副腎(1.40)、子宮(1.11)、皮膚(1.09)、肝臓(0.97)、カーカス(0.68)、腎臓(0.50)、肺(0.50)、心臓(0.41)、骨髄(0.34)、筋肉(0.31)、脳(0.30)、脾臓(0.28)、血液(0.10)

[a]：反復投与群では標識体投与 168 時間後

③　代謝

各投与群から採取した尿、糞、脂肪、肝臓、腎臓、筋肉及び子宮を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 31 に示されている。

尿中には極性の高い 1 種類の画分のみが認められ、酵素による脱抱合処理により、フィプロニル並びに代謝物 D 及び E が同定された。これらの化合物は、主としてグルクロン酸抱合体として存在しているものと考えられた。

糞中では、未変化のフィプロニル及び代謝物 B が主要成分であった。少量の代謝物として C 及び E が同定された。

尿及び糞中の代謝物のパターンに、投与方法及び投与量による差並びに顕著な性差は認められなかった。

分布試験［Ⅱ．5．(２)②］で残留が多く認められた脂肪、肝臓、腎臓、筋肉及び子宮における投与 7 日後の臓器及び組織中代謝物分析の結果、同定された代謝物は B のみであった。

表 31　尿及び糞中の主要代謝物（%TAR）

試料	投与方法	投与量	性別	試料採取時間 a	フィプロニル	代謝物
尿	単回経口	4 mg/kg 体重	雄	投与 48～72 時間後	0.121	E(0.351)、D(t)、未同定(0.465)
			雌	投与後 24 時間	0.026	未同定(1.26)
		150 mg/kg 体重	雄	投与後 96 時間	2.92	E(0.966)、D(t)、未同定(6.58)
			雌	投与後 120 時間	2.00	E(1.92)、D(t)、未同定(7.40)
	反復経口	4 mg/kg 体重/日	雄	投与後 72 時間	0.681	未同定(4.41)
			雌	投与後 96 時間	1.07	E(0.467)、D(t)、未同定(2.65)
糞	単回経口	4 mg/kg 体重	雄	投与後 120 時間	13.1	B(11.7)、C(1.55)、未同定(2.04)
			雌	投与後 120 時間	10.5	B(9.09)、C(1.15)、未同定(2.73)
		150 mg/kg 体重	雄	投与後 120 時間	10.6	B(3.83)、C(1.30)、E(0.776)、未同定(6.89)
			雌	投与後 120 時間	18.6	B(4.44)、C(2.46)、未同定(4.81)
	反復経口	4 mg/kg 体重/日	雄	投与後 120 時間	8.34	B(7.17)、C(3.03)、E(0.127)、未同定(4.51)
			雌	投与後 120 時間	6.44	B(7.76)、C(1.04)、未同定(6.15)

注）尿中代謝物は酵素（β-グルクロニダーゼ/アリルスルファターゼ）による脱抱合処理後の代謝物の分析値
未同定：複数の未同定代謝物のうち単一成分の最大値
a：反復投与群では標識体投与後の時間
t：酵素による脱抱合処理後、GC-MS 分析で存在が確認された。

④　排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 32 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄されたが、排泄比率は投与群により異なった。

表 32　投与後 168 時間 a の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口				反復経口	
投与量	4 mg/kg 体重		150 mg/kg 体重		4 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	5.63	5.62	29.3	22.0	16.2	13.8
糞	45.6	46.0	66.9	75.1	56.1	61.4
ケージ洗液	0.88	1.20	3.80	2.99	1.62	2.87
ケージ残屑	0.02	ND	0.68	1.02	0.03	0.22
組織 b	41.7	41.3	2.58	4.39	20.7	17.2
合計	93.8	94.1	103	106	94.7	95.5

ND：検出されず
a：反復投与群では標識体投与後 168 時間
b：消化管及び消化管内容物を除く。

（３）ラット③

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、^{14}C-フィプロニ

ルを 4 mg/kg 体重（以下［Ⅱ．５．(３)］において「低用量」という。）又は 40 mg/kg 体重（以下［Ⅱ．５．(３)］において「高用量」という。）で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。（参照 2、17、23、91）

①　吸収

排泄試験［Ⅱ．５．(３)④］における投与後 72 時間の尿及び胆汁中排泄率並びに投与 72 時間後の組織中残留放射能（消化管内容物を除く。）の合計から、フィプロニルの吸収率は、低用量投与群で少なくとも 86.5%、高用量投与群で少なくとも 56.4%と算出された。

②　分布

投与 72 時間後の臓器及び組織における残留放射能濃度は表 33 に示されている。

組織中の残留濃度は高く、組織及び消化管内容物からの回収率は低用量投与群で 80.2%TAR～83.4%TAR、高用量投与群で 55.8%TAR～66.3%TAR であった。測定した全ての組織において血液より残留放射能濃度が高かった。

表 33　投与 72 時間後の臓器及び組織[a]における残留放射能濃度

投与量	性別	組織合計[b] (%TAR)	残留放射能濃度（μg/g）
4 mg/kg 体重	雄	80.2	腸管(4.97)、皮膚・被毛(4.88)、胃(3.98)、カーカス(3.51)、血漿(0.54)、血液(0.37)
	雌	83.4	皮膚・被毛(6.47)、腸管(5.65)、胃(3.48)、カーカス(3.39)、血漿(0.54)、血液(0.35)
40 mg/kg 体重	雄	55.8	胃(81.9)、腸管(19.5)、カーカス(17.6)、皮膚・被毛(15.9)、血漿(9.86)、血液(5.82)
	雌	66.3	胃(102)、皮膚・被毛(27.7)、腸管(23.5)、カーカス(18.6)、血漿(7.27)、血液(4.25)

a：腸管及び腸管内容物、胃及び胃内容物、心臓内血液、皮膚、被毛並びにカーカスの残留放射能が測定された。
b：消化管内容物を含む。

③　代謝

各投与群における胆汁中の代謝物は表 34 に示されている。

未変化のフィプロニルのほか、代謝物 B、D 及び H が認められた。

表 34　胆汁中の代謝物（%TAR）

投与量	性別	フィプロニル	代謝物
4 mg/kg 体重	雄	0.253	H(1.37)、B(0.466)、D(0.243)、未同定画分 1[a](3.14)
	雌	0.264	H(0.688)、D(0.334)、B(0.206)、未同定画分 2(2.98)
40 mg/kg 体重	雄	0.09	H(0.77)、D(0.09)、B(0.05)、未同定画分 1[a](22.0)
	雌	0.15	H(0.57)、B(0.15)、D(0.10)、未同定画分 1[a](8.08)

a：β-グルクロニダーゼ処理により、5 成分が遊離した。

④　排泄

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 35 に示されている。

表 35　投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

投与量	4 mg/kg 体重		40 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	0.85	1.62	4.66	2.58
糞	13.7	9.74	21.4	26.9
胆汁	7.60	6.76	24.9	11.6
ケージ洗液	0.09	0.37	1.22	1.27
組織 (うち消化管内容物)	80.2 (2.2)	83.4 (3.2)	55.8 (20.5)	66.3 (24.1)
総回収率	102	102	108	109

（4）ラット④

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 2～3 匹）に、^{14}C-フィプロニルを 3.26 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。（参照 2、17、23、92）

①　吸収

排泄試験［Ⅱ. 5.（4）③］における投与後 72 時間の尿及び胆汁中排泄率並びに投与 72 時間後の組織中残留放射能（消化管及び消化管内容物を除く。）の合計から、フィプロニルの吸収率は少なくとも 67.3%と算出された。

②　分布

投与 72 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 36 に示されている。

組織中の残留放射能濃度は血中濃度より高く、脂肪における濃度が最も高かっ

た。

表 36　投与 72 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

組織合計[a] (%TAR)	残留放射能濃度(μg/g)
52.0	脂肪(18.0)、副腎(11.2)、肝臓(5.99)、甲状腺(5.97)、膵臓(5.90)、腎臓(2.85)、脳(2.32)、カーカス(2.04)、心臓(1.88)、筋肉(1.51)、皮膚(1.42)、血液(0.417)

[a]：胃腸管及び内容物を除く。

③　排泄

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 37 に示されている。

表 37　投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

尿	2.61
糞	16.0
胆汁	12.7
ケージ洗液	0.33
組織[a]	52.0
合計	83.6

[a]：消化管及び消化管内容物を除く。

（５）マウス①

ICR マウス（雄 6 匹）に 100 ppm（約 15 mg/kg 体重/日）のフィプロニルを 14 日間混餌投与し、投与期間中に検体投与の影響により死亡した 1 例及び投与期間終了後と殺されたマウス 5 例から脳及び血液試料を採取して、動物体内動態試験が実施された。

投与期間終了後と殺されたマウスの脳及び血液には、未変化のフィプロニルは認められず、代謝物 B のみが 12.4 μg/g 検出された。投与期間中に死亡したマウスの脳には、未変化のフィプロニル（19.9 μg/g）及び代謝物 B（18.9 μg/g）が認められた。（参照 7、199）

（６）マウス②

ICR マウス（一群雄 10 匹）に 75 又は 150 ppm（それぞれ約 11 又は 22 mg/kg 体重/日）のフィプロニルを 28 日間又は死亡率が 50%になるまで混餌投与し、死亡したマウスと投与期間終了まで生存したマウスの血液及び脳を採取し、フィプロニル並びに代謝物 B 及び C の定量が行われた。

未変化のフィプロニルはいずれの試料にも認められず、代謝物 B のみが検出された。死亡例からの採血は困難で、比較に用いることのできた分析結果が少なかったものの、死亡例の血中の代謝物 B の濃度は生存例より高かった。死亡例の脳

試料中の代謝物 B の濃度は、生存例と同程度（75 ppm 投与群で 11.2 及び 9.62 µg/g、150 ppm 投与群で 17.0 及び 15.6 µg/g）であった。（参照 7、199）

（７）ラット、マウス及びウサギ①

SD ラット（一群雌 30～40 匹）、ICR マウス（一群雌 12～40 匹）及び NZW ウサギ（一群雌 30～40 匹）にフィプロニルを 0.4 mg/kg 体重/日（以下［Ⅱ.５.（７）］において「低用量」という。）、4.0 mg/kg 体重/日（ラット及びマウス）又は 1.2 mg/kg 体重/日（ウサギ）（以下［Ⅱ.５.（７）］において「高用量」という。）で 14 日間反復経口投与し、その後 7 日間の回復期間を設けて、動物体内動態試験が実施された。代謝物は、B、C 及び E（肝臓のみ）が分析された。

各投与群の主要臓器及び組織における残留濃度分布は表 38 に示されている。

未変化のフィプロニルは、投与初期には各組織で認められたが、脂肪組織以外では経時的に減少した。全ての動物種において、各組織中に代謝物 B が認められ、その他の代謝物は僅か（代謝物 E は全動物で検出限界以下）であった。

代謝物 B の組織中濃度は、低用量投与群ではいずれの動物のいずれの組織においても投与期間の進行に伴い増加した。一方、高用量投与群では種差が認められ、ウサギでは血液、脂肪及び脳で最終投与 1 日後、肝臓及び甲状腺で最終投与 4 日後に最高濃度に達したが、ラットでは最高濃度に達するまでの時間が短く、血液では投与開始 5 日後に定常状態に達し、投与終了までこの濃度が維持された。脂肪及び甲状腺では投与開始 5 日後に、脳及び肝臓では投与開始 10 日後に最高濃度に達し、以降投与期間中漸減した。マウスでは脂肪中の濃度が投与開始 10 日後に最高に達し、以降漸減、甲状腺では投与開始 10 日後に定常状態に達し、最終投与 1 日後まで維持された。それ以外は最終投与 1 日後に最高濃度に達した。（参照 2、17、23、93～96）

表 38　主要臓器及び組織における残留濃度分布（μg/g）

動物種	投与量(mg/kg 体重/日)	組織	投与開始 6 時間後			最終投与 1 日後		
			フィプロニル	代謝物		フィプロニル	代謝物	
				B	C		B	C
ラット	0.4	血液	0.025	0.031	－	－	0.18	－
		脂肪	1.2	1.4	－	0.41	15.6	0.1
		脳	0.079	0.25	－	－	0.67	－
		肝臓	0.31	0.37	－	－	1.6	－
		甲状腺	0.48	0.74	－	－	3.1	－
	4	血液	0.17	0.2	－	－	0.85	－
		脂肪	6.6	9.8	－	0.36	73.7	－
		脳	0.63	1	－	－	2.2	－
		肝臓	0.86	1.4	－	－	9.8	－
		甲状腺	2	2.9	－	－	21.7	－
マウス	0.4	血液	－	0.037	－	－	0.2	－
		脂肪	－	2.7	－	2.4	9.3	0.13
		脳	－	－	－	－	0.65	－
		肝臓	－	0.54	－	－	3.5	－
		甲状腺	－	0.4	0.1	－	3.3	－
	4	血液	0.021	0.31	－	－	1.2	－
		脂肪	0.94	14.1	－	0.44	55.5	－
		脳	0.066	0.82	0.056	－	4.4	－
		肝臓	0.43	2.9	－	－	19.6	－
		甲状腺	0.5	4.9	－	－	13	－
ウサギ	0.4	血液	－	0.016	－	－	0.13	－
		脂肪	0.53	1	0.25	0.24	14.5	－
		脳	－	0.2	－	－	0.6	－
		肝臓	0.15	0.95	－	0.05	6.9	－
		甲状腺	0.1	0.44	－	－	4.2	－
	1.2	血液	－	0.033	－	－	0.39	－
		脂肪	0.51	2.4	0.1	1.7	54.4	－
		脳	0.074	0.32	－	0.05	2.4	－
		肝臓	0.21	1.6	－	0.38	16.7	－
		甲状腺	0.29	1.4	0.1	0.22	13.6	－

－：検出限界以下（各組織中の各分析対象化合物の検出限界は以下のとおり）

分析対象化合物	血液	脂肪	脳	肝臓	甲状腺
フィプロニル	0.01	0.1	0.05	0.05	0.1
代謝物 B	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
代謝物 C	0.01	0.1	0.05	0.05	0.1

高用量投与群の投与開始後 22 日間の濃度推移から推定した代謝物 B の消失半減期は表 39 に示されている。

表 39　代謝物 B の消失半減期(日)

動物種＼組織	血液	脂肪	脳	肝臓	甲状腺
ラット	5	7	9	5	5
マウス	5	6	4	約 4	5
ウサギ	11	10	7	3	－

－：明らかな動態データが得られず、推定できなかった。

（８）ラット、マウス及びウサギ②

SD ラット（一群雌 5 匹）、ICR マウス（一群雌 10 匹）及び NZW ウサギ（一群雌 2 匹）を 16 時間絶食させた後、^{14}C-フィプロニルを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。（参照 2、17、23、97）

①　吸収

ａ．血中濃度推移

全血中薬物動態学的パラメータは表 40 に示されている。

いずれの動物でも消失半減期は長かった。

表 40　全血中薬物動態学的パラメータ

動物種	ラット	マウス	ウサギ
T_{max}(hr)	9	4	12
C_{max}(μg/g)	0.64	0.58	0.31
$T_{1/2}$(日)	3	3	14

ｂ．吸収率

排泄試験［Ⅱ．５．(８)④］における投与後 168 時間の尿中排泄率及び投与 168 時間後の組織中残留放射能の合計から、フィプロニルの吸収率はラットで少なくとも 24.7%、マウスで少なくとも 9.69%、ウサギで少なくとも 12.2%と算出された。

②　分布

投与 168 時間後に動物をと殺し、肝臓、腎臓、脳、甲状腺、筋肉及び脂肪を採取して体内分布が検討された。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 41 に示されている。

ほとんどの臓器及び組織において、ウサギで最も放射能濃度が高く、次いでラット、マウスの順であった。マウスの組織中の濃度は、ラットとほぼ同じか低かった。3 動物とも脂肪の残留放射能濃度が最も高く、ほかに甲状腺、肝臓及び腎臓の濃度が比較的高かった。

表 41　投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

動物種	組織合計 (%TAR)	残留放射能濃度(μg/g)
ラット	4.80	脂肪(10.9)、甲状腺(1.87)、肝臓(1.78)、腎臓(1.33)、筋肉(0.93)、脳(0.66)、血漿(0.23)
マウス	4.26	脂肪(4.95)、肝臓(1.46)、甲状腺(1.41)、筋肉(1.01)、腎臓(0.70)、脳(0.35)、血漿(0.23)
ウサギ	6.69	脂肪(21.6)、甲状腺(12.8)、肝臓(7.10)、腎臓(3.92)、筋肉(1.33)、脳(1.04)、血漿(0.26)

③ 代謝

尿及び糞中の主要代謝物は表 42 に示されている。

尿中には 3 動物に共通の代謝物として M1、M2 及び M3 が認められたが、同定できなかった。糞中の主要代謝物はラット及びマウスでは B、ウサギでは B 及び C であった。

表 42　尿及び糞中の主要代謝物（%TRR）

動物種	試料	試料採取時間	フィプロニル	主要代謝物
ラット	尿	投与後 24 時間	ND	M3(32.3)、M2(29.0)、M1(15.0)
		投与後 168 時間	ND	M2(56.4)、M1(17.3)、M3(11.0)
	糞	投与後 24 時間	66.6	B(19.0)
		投与 24～48 時間後	5.3	B(47.2)
マウス	尿	投与後 24 時間	－	－
		投与後 168 時間	ND	M2(61.9)、M3(24.0)
	糞	投与後 24 時間	60.7	B(22.3)
		投与 24～48 時間後	10.1	B(42.2)
ウサギ	尿	投与後 24 時間	ND	M1(38.8)、M2(22.9)、M3(12.7)
		投与後 168 時間	ND	M2(33.3)、M3(32.7)、M1(22.2)
	糞	投与後 24 時間	45.8	C(38.2)
		投与 24～48 時間後	17.0	B(28.8)、C(23.4)

ND：検出されず
－：結果が得られなかった。

④ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 43 に示されている。

呼気中への排泄は認められなかった。

表 43　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	ラット	マウス	ウサギ
尿	19.9	5.43	5.53
糞	36.8	23.6	12.0
ケージ洗液	0.52	3.12	0.08
ケージ残屑	－	7.22	0.57
組織合計 [a]	4.80	4.26	6.69

－：試料採取せず
[a]：血液、脳、脂肪、腎臓、肝臓、甲状腺及び筋肉の回収放射能の合計

（９）ラット、マウス及びウサギ③

ラット、マウス及びウサギに ^{14}C-フィプロニルを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、全身オートラジオグラフィーにより放射能分布が検討された。

吸収は速やかで、その後組織に広く分布した。放射能濃度は、褐色脂肪、脂肪及びハーダー腺で高かった。排泄は遅く、組織中の残留放射能濃度は投与 72 時間後でも僅かに低下したのみであった。（参照 7、16、199）

（１０）ラット及びウサギ（*in vitro*）

SD 雄ラット及び NZW 雄ウサギから肝細胞を採取し、細胞培養液に ^{14}C-フィプロニルを 4.4 μg/mL で添加して 24 時間培養し、代謝の種差が検討された。

代謝物生成率は表 44 に示されている。

ラット及びウサギの肝細胞では同じ代謝物が生成され、B が主要代謝物であった。代謝物 G は、培養が散乱光下で行われたため、光分解により生じたと考えられた。

フィプロニルの代謝経路に種差はなかったが、代謝速度はラットがウサギよりやや速かった。（参照 2、17、23、98、99）

表 44　代謝物生成率（%TRR）

動物種	培養時間	フィプロニル	代謝物
ラット	3 時間	65.1	B(34.9)
	24 時間	ND	B(59.5)、G(11.0)
ウサギ	3 時間	84.3	B(15.7)
	24 時間	26.2	B(39.4)、G(9.35)

ND：検出されず

（１１）イヌ①

ビーグル犬（雄 3 匹）に ^{14}C-フィプロニルを 2 mg/kg 体重で単回強制経口投与して、動物体内動態試験が実施された。（参照 2、17、23、100）

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 45 に示されている。

表 45　血漿中薬物動態学的パラメータ

T_{max} (hr)	6.7
C_{max} (μg/mL)	0.613
$T_{1/2}$ (hr)	120
$AUC_{0\text{-}168}$ (hr・μg/mL)	60.9

② 代謝

血漿、尿及び糞中代謝物は表 46 に示されている。

血漿及び糞中の主要代謝物は B 及び複数の未同定極性代謝物であった。尿中には未同定の極性代謝物のみが認められた。

表 46　血漿、尿及び糞中代謝物（%TRR）

試料	試料採取時間	フィプロニル	代謝物
血漿	投与 1 時間後	62	B(24)
	投与 10 時間後	29	B(44)
	投与 168 時間後	ND	B(100)
尿	投与後 8 時間	ND	a
糞	投与 24～48 時間後	21	B(36)、C(4)
	投与 96～120 時間後	2	B(72)

ND：検出されず
[a]：未同定の極性代謝物のみが認められた。

③ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 47 に示されている。

投与後 168 時間での総排泄率は 50.7%TAR で、投与放射能は主に糞中に排泄された。

表 47　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

尿	2.41
糞	48.1
ケージ洗液	0.21
合計	50.7

（１２）イヌ②

ビーグル犬（雄 3 匹）に ^{14}C-フィプロニルを 20 mg/kg 体重で単回カプセル経口投与して、動物体内動態試験が実施された。（参照 2、17、23、101）

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 48 に示されている。

表 48　血漿中薬物動態学的パラメータ

T_{max} (hr)	24
C_{max} (μg/mL)	2.5
$T_{1/2}$ (hr)	124
$AUC_{0\text{-}168}$ (hr・μg/mL)	261

② 分布

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 49 に示されている。

胆汁から高濃度の放射能が検出された。残留放射能濃度は各部位の脂肪で最も高く、次いで皮膚、肝臓であった。また、ほとんどの臓器及び組織で血漿より高かった。

表 49　投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与量	残留放射能濃度 (μg/g)
20 mg/kg 体重	胆汁(46.3)、腎臓周囲脂肪(21.2)、皮下脂肪(13.8)、腹側部皮膚(6.7)、咽頭部皮膚(5.5)、腰背部皮膚(4.9)、肝臓(4.5)、甲状腺(2.8)、腎臓(右)(2.0)、腎臓(左)(2.0)、腸間膜リンパ節(1.5)、脳(1.2)、消化管(1.0)、血漿(1.0)

③ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 50 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。糞中への排泄は多くが投与後 48 時間までに認められたが、その後もと殺時まで毎日投与量の数%が排泄された。

表 50　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

尿	1.4
糞	79.0
ケージ洗液	0.09
合計	80.5

（１３）イヌ③

ビーグル犬（雄 3 匹）に ^{14}C-フィプロニルを 1 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、動物体内動態試験が実施された。（参照 2、17、23、102）

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 51 に示されている。

表 51　血漿中薬物動態学的パラメータ

C_{max} (μg/mL)	1.08
$T_{1/2}$ (hr)	119
$AUC_{0\text{-}72}$ (hr・μg/mL)	16.6
$AUC_{0\text{-}168}$ (hr・μg/mL)	29.2

②　排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 52 に示されている。

投与後 168 時間での総排泄率は 48.9%TAR で、尿中の排泄は 2.5%TAR であった。放射能は胆汁経由で糞中へ徐々に排泄されることが示唆された。

表 52　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

尿	2.5
糞	46.3
ケージ洗液	0.055
合計	48.9

（１４）イヌ④

胆管カニューレを挿入したビーグル犬（雄 1 匹）に、^{14}C-フィプロニルを 1 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、投与 72 時間後まで胆汁、血液、尿及び糞を経時的に採取して、動物体内動態試験が実施された。胆汁採取時に量を測定し、無投与の動物から採取した同量の胆汁が投与された。（参照 2、17、23、103）

①　血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 53 に示されている。

胆管カニューレを挿入しないイヌを用いた試験［Ⅱ. ５. (13)］との $AUC_{0\text{-}72}$ の比は 1.30 であり、腸肝循環する ^{14}C-フィプロニルは少ないと考えられた。

表 53　血漿中薬物動態学的パラメータ

$T_{1/2}$ (hr)	133
$AUC_{0\text{-}72}$ (hr・μg/mL)	21.5

②　代謝

採取した胆汁中に排泄された代謝物の大部分は 2 種の極性代謝物で、未変化のフィプロニル及び代謝物 B の抱合体であると考えられた。

ラット、マウス、ウサギ及びイヌにおけるフィプロニルの主要代謝経路は、ス

ルホキシド部位の酸化による代謝物 B 及び還元による代謝物 C の生成であった。ラットでは、シアノ基の加水分解による代謝物 E 及び H の生成、代謝物 B の脱スルホニル化による代謝物 D の生成も考えられた。また、フィプロニル並びに代謝物 B、D 及び E は抱合化を受けると考えられた。

③ 排泄

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 54 に示されている。

投与後 72 時間で胆汁に回収された放射能は 15.2%TAR であったことから、フィプロニルは主に胆汁中に排泄されると考えられた。

表 54　投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

尿	3.05
糞	8.77
胆汁	15.2
ケージ洗液	0.03
合計	27.1

６．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与）

フィプロニル原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。結果は表 55 に示されている。（参照 2、17、23、104、105）

表 55　急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット[a] 雌雄各 5 匹 (参照 104)	92	103	投与量：50、80、126 及び 200 mg/kg 体重 200 mg/kg 体重： 雌雄：呼吸数低下、四肢蒼白化及び眼瞼下垂 雄：間代性痙攣 80 mg/kg 体重以上： 雌雄：嗜眠 50 mg/kg 体重以上： 雌雄：立毛、下痢、円背位及び異常歩行(投与後 5 時間以内) 雌雄：80 mg/kg 体重以上で死亡例
ICR マウス[a] 雌雄各 5 匹 (参照 105)	49	57	投与量：26、36、51、71 及び 100 mg/kg 体重 26 mg/kg 体重以上： 雌雄：自発運動低下、横転、間代性痙攣、挙尾、自発運動の亢進及び被毛の汚れ(投与後 1 時間以内) 雌雄：36 mg/kg 体重以上で死亡例[剖検所見：肺赤色斑]

[a]：溶媒としてコーン油が用いられた。

（２）一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 56 に示されている。（参照 2、17、23、106～109）

表 56　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 3	0、10、30、100、300 (経口)[a]	10	30	100 mg/kg 体重以上：運動性低下、運動協調性低下及び眼瞼裂狭小(投与 4～6 時間後) 30 mg/kg 体重以上：間代性痙攣、挙尾反応、振戦及び瞳孔散大(投与 6～8 時間後) 100 mg/kg 体重以上で死亡例

試験の種類			動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	体温		Wistar ラット	雄 6	0、3、10、30 (経口)[a]	30	－	影響なし
	筋弛緩作用		ICR マウス	雄 8	0、3、10、30 (経口)[a]	30	－	影響なし
	抗痙攣作用	最大電撃痙攣	ICR マウス	雄 10	0、3、10、30 (経口)[a]	30	－	影響なし
	抗痙攣作用	ペンチレンテトラゾール痙攣に及ぼす影響	ICR マウス	雄 10	0、3、10、30 (経口)[a]	10	30	抗ペンチレンテトラゾール作用なし 30 mg/kg 体重で強直性伸展及び死亡例
	自然脳波		NZW ウサギ	雌 5	0、4 (経口)[b]	－	4	皮質 EEG の総電気活性とスペクトル成分の変化が出現
	自然脳波		NZW ウサギ	雌 5	0、4、8 (経口)[b] 4 日間反復	－	4	皮質 EEG の脳波全体の振幅低下傾向、大きな徐波と鋭波出現 激越行動、過呼吸、呼吸窮迫症、異常低姿勢、皮膚温上昇、耳介血流量増加、振戦、運動失調及び痙攣 4 mg/kg 体重以上で死亡例
循環器系	血圧、心拍数、心電図		NZW ウサギ	雌 8	0、4 (経口)[c]	4	－	影響なし
血液系	溶血作用		Wistar ラット	雄 6	0、3、10、30 (経口)[a]	30	－	影響なし
自律神経系	瞳孔径		Wistar ラット	雄 6	0、3、10、30 (経口)[a]	10	30	30 mg/kg 体重： 瞳孔散大(投与 6 時間後)
平滑筋	炭末輸送能		ICR マウス	雄 8	0、3、10、30 (経口)[a]	10	30	30 mg/kg 体重： 炭末輸送能の抑制(抑制率 30.5%)

注）溶媒として、[a]は 0.5%トラガント溶液、[b]は 0.5%Tween80 添加 MC 溶液、[c]は 0.5%Tween80 添加 CMC 溶液を用いた。
－：最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

７．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、25、50、100、200 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 57 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 57　28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.4	6.9	12.6	24.5	45.3
	雌	3.5	6.7	12.9	24.9	54.9

各投与群で認められた毒性所見は表 58 に示されている。

本試験において、25 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 ppm 未満（雄：3.4 mg/kg 体重/日未満、雌：3.4 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 23、111）

表 58　28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 ppm	・T.Chol 増加 ・血中カルシウム増加	・死亡(1 例：投与 4 日) ・TP 及び Glob 増加 ・Alb 減少
200 ppm 以上	・体重減少(投与 0～5 日) ・PLT 増加 ・肝絶対重量増加 ・び漫性肝細胞肥大§	・体重減少(投与 0～5 日) ・び漫性肝細胞肥大§
100 ppm 以上		
50 ppm 以上		
25 ppm 以上	・甲状腺ろ胞上皮肥大§	・T.Chol 増加 ・卵巣絶対重量減少 ・肝絶対重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮肥大§

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、1、5、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 59 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 59　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	30 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.07	0.33	1.93	19.9
	雌	0.07	0.37	2.28	24.0

各投与群で認められた毒性所見は表 60 に示されている。

本試験において、300 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量[9]増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 30 ppm（1.93 mg/kg 体重/日）、雌で 5 ppm（0.37 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17、23、110）

表 60　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

<table>
<tr><th>投与群</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td>300 ppm</td><td>・A/G 比減少
・TP 及び Glob 増加
・肝絶対及び比重量増加
・甲状腺絶対及び比重量増加
・甲状腺ろ胞上皮肥大[§1]
・甲状腺ろ胞上皮過形成[§1]
・び漫性肝細胞脂肪性空胞化
(panacinar fatty vacuolation)</td><td>・MCV 及び MCH 減少
・PLT 増加
・A/G 比減少
・TP 及び Glob 増加
・甲状腺絶対及び比重量増加
・甲状腺ろ胞上皮肥大</td></tr>
<tr><td>30 ppm 以上</td><td rowspan="2">30 ppm 以下
毒性所見なし</td><td>・Ht 減少
・PT 短縮
・肝絶対及び比重量増加[§2]</td></tr>
<tr><td>5 ppm 以下</td><td>毒性所見なし</td></tr>
</table>

§1：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。
§2：本試験では T.Chol は測定されていないが、予備試験として実施された 28 日間亜急性毒性試験（ラット）［Ⅱ.7.(1)］において、T.Chol 増加が認められたことから、毒性影響と判断した。

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、0.5、2.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 61 に示されている。

10.0 mg/kg 体重/日投与群の投与 1～2 週において、食欲不振、体重減少及び削痩が雄 1 例、雌 3 例に認められ、更に雄では軽度脱水及び体温低下、雌では痙攣、行動鎮静、過剰流涎、後肢伸展、見当識障害、運動失調、視野障害、心拍不規則等が認められたため、これらの動物について、雄は投与 10 日、雌は投与 8～12 日に切迫と殺された。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重減少等が、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で

[9] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

2.0 mg/kg 体重/日、雌で 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、17、23、112）

表 61　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10.0 mg/kg 体重/日	・切迫と殺(1 例) ・食欲不振(投与 1 日以降) ・振戦、活動低下及び削痩(投与 1 週以降) ・円背位及び痙攣(投与 2 週) ・点頭(投与 3 週以降) ・体重減少§(投与 1 週以降) ・摂餌量減少§(投与 1 週以降) ・散発性全身筋攣縮(投与 3 週) ・顔面攣縮、瞬き反射過剰及び催吐反射過剰(投与 6 週)	・切迫と殺(3 例) ・食欲不振(投与 1 日以降) ・削痩及び活動低下(投与 1 週以降) ・痙攣及び振戦(投与 2 週以降) ・点頭(投与 6 週) ・体重減少§(投与 1 週) ・触覚性踏み直り反応低下(投与 12 週)
2.0 mg/kg 体重/日以上	2.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・体重増加抑制§(投与 2 週) ・摂餌量減少§(投与 1 週以降)
0.5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

注）表中の臨床所見及び神経機能検査結果について、統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。
§：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

（４）28 又は 42 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料[10]＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、1、10 及び 20 mg/kg 体重/日）による 28 日（1 及び 20 mg/kg 体重/日投与群）又は 42 日（10 mg/kg 体重/日投与群）間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、T_3、T_4 及び TSH 濃度が投与 4 週に測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 62 に示されている。

T_3、T_4 及び TSH 濃度について、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雄で活動低下等が、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で点頭が認められた。（参照 23、113）

10 一群の動物数が少なく、用量群により投与期間が異なることから、参考資料とした。

表 62　28 又は 42 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	・活動低下、点頭（投与 2～3 週） ・円背位(投与 2 週) ・前肢機能異常(投与 3 週) ・体重増加抑制(投与 1～18 日) ・摂餌量減少(投与 2～3 週)	・活動低下、円背位、顔面攣縮(投与 2～3 週) ・継続的嚥下(投与 3～4 週) ・体重増加抑制(投与 1～21 日) ・摂餌量減少(投与 2～3 週)
10 mg/kg 体重/日以上	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・点頭(投与 4～5 週)
1 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

注）表中の所見について、統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

（５）亜急性毒性の検討（ラット）[11]

Albino ラット（一群雄 6 匹）にフィプロニル 5%製剤を 45 日間飲水投与（フィプロニルとして 0、0.02、0.2、2 mg/kg 体重/日）して、亜急性毒性[12]について検討された。

0.2 mg/kg 体重/日以上投与群で ALT 及び TP 増加、2 mg/kg 体重/日投与群で異常歩行、AST、ALP 及び LDH 増加並びに肝臓及び腎臓の比重量増加が認められた。（参照 200）

８．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、0.2、2.0 及び 5.0 mg/kg 体重/日）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 63 に示されている。

投与 1 週には、いずれの投与群においても異常は認められなかった。

投与 2 週以降、神経障害を示唆する異常が発現し、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で体重減少と食欲不振を含む著明な健康状態不良が、5.0 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例で健康状態不良及び視覚障害が認められたため、これらの動物は切迫と殺された。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で四肢の伸展強直等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、17、23、114）

---

11 肝臓及び腎臓の病理組織学的検査の結果について、肝細胞風船様変性、腎尿細管上皮空胞化等が認められたと報告されているが、各変化の発現例数が不明であることから評価に用いなかった。また、本試験は雄のみを用いて肝臓及び腎臓の一部の項目を検査の対象とした試験であり、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［Ⅱ．８．(３)］では、本試験で認められた所見が同程度の用量で認められておらず、再現性がみられないこと等から、ADI 及び ARfD の設定根拠として用いなかった。

12 検査項目は、体重（投与期間中）、臓器重量（肝臓及び腎臓）、投与終了後の血液生化学的検査（AST、ALT、ALP、LDH、TP、Alb、尿酸及び Cre）、肝臓及び腎臓の病理組織学的検査。

表 63　１年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5.0 mg/kg 体重/日	・知覚過敏 ・顔面筋攣縮 ・後肢後方伸展/開脚 ・円背位 ・足すべり検査反応低下 ・WBC、Neu 及び Lym 増加	・興奮 ・後肢後方伸展/開脚 ・円背位 ・催吐反射過剰 ・足すべり検査反応低下 ・跳び上がり反射過剰
2.0 mg/kg 体重/日以上	・切迫と殺[a] ・痙攣 ・四肢の伸展強直 ・過敏性行動 ・異常歩行/異常姿勢 ・筋の攣縮/振戦 ・緊張/過敏 ・後肢硬直性歩行	・四肢の伸展強直 ・異常歩行/異常姿勢 ・筋の攣縮/振戦 ・緊張/過敏 ・Ht、Hb 及び RBC 増加
0.2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

注）血液学的検査結果を除く表中の所見について、統計学的検定は行われていないが、毒性影響と判断した。

[a]：2.0 mg/kg 体重/日投与群で 1 例（投与 11 週）、5.0 mg/kg 体重/日投与群で 2 例（投与 31 及び 34 週）

（２）１年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、0.075、0.3、1.0 及び 3.0/2.0[13] mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 64 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 64　１年間毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		0.075 mg/kg 体重/日	0.3 mg/kg 体重/日	1.0 mg/kg 体重/日	3.0/2.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.074	0.299	0.998	2.84/2.00
	雌	0.074	0.295	0.996	2.82/2.00

本試験において、投与 2 及び 14 週に T_3 及び T_4 濃度が測定された。また、投与 1、13、24、38 及び 50 週にフィプロニル及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 65 参照）。

各投与群で認められた毒性所見は表 66 に示されている。

T_3 及び T_4 濃度について、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響

[13] 3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で、投与 10 日以降に振戦、活動低下、痙攣、虚脱、削痩、緩徐呼吸、瞳孔収縮、聴覚性踏み直し反射欠如、威嚇行動低下、驚愕反射及び異常歩行が認められたことから、この動物は投与 32 日に切迫と殺され、投与 33 日以降、最高用量が 2.0 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

は認められなかった。

本試験において、3.0/2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で筋攣縮等が認められたことから、無毒性量は雄で 0.998 mg/kg 体重/日、雌で 0.295 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、17、23、115）

表 65　フィプロニル及び代謝物 B の血漿中濃度（μg/mL）

投与量 (mg/kg 体重)		雄				雌			
		0.075	0.3	1.0	2.0	0.075	0.3	1.0	2.0
フィプロニル									
採取時期	1 週	<23	64	251	543	<24	74	208	655
	13 週	<26	85	282	448	27	95	292	616 [a]
	24 週	28	88	290	495	27	101	280	595 [a]
	38 週	<29	101	326	557	32	123	334	703 [a]
	50 週	31	105	328	525	33	101	303	538 [a]
代謝物 B									
採取時期	1 週	38	254	858	2,260	<33	120	461	1,930
	13 週	63	491	1,300	2,340	69	222	844	1,990 [a]
	24 週	60	475	1,160	2,010	<71	244	815	1,840 [a]
	38 週	69	510	1,200	2,240	82	274	927	2,190 [a]
	50 週	43 [a, b]	424	1,010	1,900	<69	221	822	1,690 [a]

[a]：4 匹の平均値(1 匹は 32 日に切迫と殺)

[b]：ピークに近接した妨害物による異常値のために平均値から 1 例を除いた値

表 66　1 年間慢性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3.0/2.0 mg/kg 体重/日	・振戦(投与 3 週以降) ・点頭(投与 5 週以降) ・痙攣(投与 6 週以降) ・筋攣縮(投与 6 週以降) ・四肢の伸展強直(投与 20 週以降)	・切迫と殺(1 例、投与 32 日) ・振戦(投与 2 週以降) ・痙攣(投与 2 週以降)
1.0 mg/kg 体重/日以上	1.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・筋攣縮(投与 13 週) ・四肢の伸展強直(投与 20 週以降)
0.3 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

注）表中の所見について、統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

（３）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 15 匹、回復群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌投与（原体：0、0.5、1.5、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 67 参照）による、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

[14]が実施された。また、1 年間投与後 13 週間の回復期間をおく回復群が設けられた。本試験において、投与 2、5、13、25 及び 51 週並びに回復期 3、5、8 及び 12 週に T_3、T_4 及び TSH 濃度が測定された。

表 67　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	1.5 ppm	30 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.019	0.059	1.27	12.7
	雌	0.025	0.078	1.61	16.8

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 68 に、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度は表 69 に示されている。

腫瘍性病変として、300 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雌では甲状腺ろ胞細胞腺腫の有意な増加が認められた。

0.5 ppm 以上投与群の雌雄で T_4 減少が、30 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌で TSH 増加がそれぞれ認められたが、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。

30 ppm 以上投与群の雌雄で認められた進行性腎症の増加及び程度の悪化について、進行性腎症はラットに自然発生する腎疾患でありヒトにおいて相当する疾患がないことが報告されていることから（参照 201、202）、ヒトへの外挿性は低いと考えられた。

神経学的所見は、回復期間中には認められなかった。300 ppm 投与群で認められた体重増加抑制（雌雄）、T.Chol 増加（雌）、TP 増加（雌）、α_1-Glob 増加（雌）、α_2-Glob 増加（雌）及び A/G 比減少（雌）は、回復期間中に回復が認められなかった。

本試験において、1.5 ppm 以上投与群の雌雄で Ht 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.5 ppm（雄：0.019 mg/kg 体重/日、雌：0.025 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17、23、116、203）

（甲状腺機能への影響に関する検討試験は［Ⅱ. 13.（１）～（５）］参照。）

[14] 発がん性試験は当初 2 年間の予定であったが、雄 89 週間、雌 91 週間に生存率が 25%になったため、試験が打ち切られた。

表 68－１　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
300 ppm	・活動亢進§(投与 1 週) ・削痩§(投与 14 週以降) ・摂餌量減少§(投与 1 及び 2 週) ・食餌効率低下§(投与 1 週) ・MCV 及び MCH 減少 ・T.Chol 及び β-Glob 増加 ・副腎、肝及び脾絶対及び比重量増加 ・顔面皮膚汚染 ・非特異的皮膚汚染 ・大動脈鉱質沈着 ・上皮小体過形成	・摂餌量減少§(投与 1 週) ・食餌効率低下§(投与 1 週) ・MCH 減少 ・PLT 増加 ・BUN、β-Glob 及び Cre 増加 ・尿タンパク増加 ・尿 pH 低下 ・肝、甲状腺及び子宮絶対及び比重量増加
30 ppm 以上	・興奮§(投与 21 週以降)[a] ・発声§(投与 26 週以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・Hb 減少 ・PLT 増加 ・TP、α_2-Glob、血中カルシウム及び血中無機リン増加 ・尿量及び尿タンパク増加 ・尿比重及び尿 pH 低下 ・腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・進行性腎症増加及び程度の悪化	・痙攣§(投与 1 週以降) ・流涎§(投与 20 週以降) ・持続性痙攣後の死亡§ ・活動亢進§(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・Hb 減少 ・PT 短縮 ・T.Chol、TP、α_2-Glob、血中カルシウム及び血中無機リン増加 ・進行性腎症増加及び程度の悪化 ・甲状腺ろ胞囊胞及び生育異常
1.5 ppm 以上	・痙攣§(投与 23 週以降)[a] ・持続性痙攣後の死亡§ ・RBC 及び Ht 減少 ・γ-Glob 減少	・興奮§(投与 4 週以降) ・発声§(投与 8 週以降) ・Ht 及び MCV 減少 ・α_1-Glob 増加 ・A/G 比減少
0.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。
[a]：300 ppm 投与群では投与 1 週においても発現が認められた。

表 68-２　１年間慢性毒性群（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
300 ppm	・痙攣§(投与 51 週) ・興奮§(投与 47 週) ・摂餌量減少§ (投与 1 及び 2 週) ・食餌効率低下§ (投与 1 週) ・Ht 及び Hb 減少 ・PT 短縮 ・T.Chol、α_2-Glob 及び ß-Glob 増加 ・γ-Glob 減少 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・進行性腎症増加及び程度の悪化	・摂餌量減少§ (投与 1 週) ・食餌効率低下§ (投与 1 週) ・MCH 減少 ・T.Chol 増加 ・ß-Glob 増加 ・尿タンパク増加 ・尿 pH 低下 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・進行性腎症増加及び程度の悪化
30 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・TP 増加 ・血中カルシウム増加 ・尿タンパク増加	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・Hb 減少 ・PT 短縮 ・TP 増加 ・α_1-Glob 及び α_2-Glob 増加 ・A/G 比減少 ・血中カルシウム及び血中無機リン増加
1.5 ppm 以上	・RBC 減少	・興奮§(投与 8～32 週)[a] ・発声§(投与 20～35 週)[b] ・Ht 及び MCV 減少
0.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。
a：30 ppm 投与群では投与 21 及び 45 週、300 ppm 投与群では投与 9～30 週。
b：30 ppm 投与群では投与 13～45 週、300 ppm 投与群では投与 8～47 週。

表 69　甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
投与量(ppm)	0	0.5	1.5	30	300	0	0.5	1.5	30	300
検査動物数	49	48	50	50	50	50	50	50	50	50
ろ胞細胞腺腫(良性)	0	1	5*	3	12***	0	0	0	0	8**
ろ胞細胞癌(悪性)	0	0	0	0	5*	0	1	0	1	2
ろ胞細胞腫瘍総数	0	1	5*	3	17***	0	1	0	1	10***

*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001（Fisher の直接確率検定）

（４）78 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 52 匹、中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、0.1、0.5、10、30 ppm[15]：平均検体摂取量は表 70 参照）による、78 週間発がん性試験が実施された。

15　試験開始時は、最高用量として 60 ppm 投与群が設けられたが、投与開始後 9 週間に雄 14 匹と雌 7 匹が死亡した。死亡動物については、雄 1 匹が痙攣を発現した以外は特異的な所見はなく死因は特定できなかったが、検体に起因する死亡と判断され、この群の全生存動物は投与 10 週にと殺され、試験が中止された。

表 70　78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		0.1 ppm	0.5 ppm	10 ppm	30 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.011	0.055	1.18	3.43
	雌	0.012	0.063	1.23	3.62

各投与群で認められた毒性所見は表 71 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.5 ppm（雄：0.055 mg/kg 体重/日、雌：0.063 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、17、23、117、118）

表 71　78 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 ppm	・摂餌量減少[§1] (投与 1 週以降) ・肝細胞過形成 ・肝慢性変性変化*	・小葉中心性肝細胞微小空胞化 ・肝絶対及び比重量増加
10 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 0～13 週累積) ・肝絶対及び比重量増加[§2] ・小葉中心性肝細胞微小空胞化	・体重増加抑制(投与 0～13 週累積) ・摂餌量減少[§1](投与 1 週以降)
0.5 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。
§2：10 ppm 投与群の肝絶対重量増加については統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。
*：散発性の細胞壊死及びアポトーシス、倍数性増加、小葉中心性の肝細胞肥大及び変性、慢性炎症並びに胆汁うっ滞

９．神経毒性試験

（１）急性神経毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 72 に示されている。

50 mg/kg 体重投与群において、雄 5 例、雌 1 例が死亡した。

本試験において、5 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で後肢着地開脚幅の縮小が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2、17、23、119）

表 72　急性神経毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重	・死亡 5 例(投与 2～6 日後) ・間代性痙攣(投与 1～2 日後) ・強直性痙攣(投与 2 日後) ・削痩(投与 5 日後) ・脱水(投与 2～5 日後) ・被毛粗造(投与 1～5 日後) ・尿汚染(投与 2～5 日後) ・四肢低温(投与 2 日後) ・四肢蒼白(投与 5 日後) ・体重増加抑制(投与 7 日以降) ・間代性痙攣(走行発作)(投与 7 時間後) ・振戦(投与 7 時間後) ・覚醒状態の低下(投与 7 時間後) ・筋緊張低下(投与 7 時間後) ・直腸温低下(投与 7 時間) ・眼瞼下垂又は半閉鎖(投与 7 時間後) ・頭の上下動(投与 7 時間後) ・瞳孔径縮小(投与 7 時間後) ・自発運動量減少(投与 8 時間後)	・死亡 1 例(投与 2 日後) ・間代性痙攣(投与 2 日後) ・脱水(投与 2 日後) ・尿汚染(投与 2 日後) ・振戦(投与 7 時間後) ・覚醒状態の低下(投与 7 時間後) ・筋緊張低下(投与 7 時間後) ・直腸温低下(投与 7 時間後) ・自発運動量減少(投与 8 時間後)
5 mg/kg 体重以上	・後肢着地開脚幅縮小(投与 7 時間後)	・後肢着地開脚幅縮小(投与 7 時間後)
0.5 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、2.5、7.5 及び 25 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 73 に示されている。

死亡例はなかった。

本試験において、7.5 mg/kg 体重以上投与群の雄で後肢着地開脚幅の縮小が、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2、17、23、120）

表 73　急性神経毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25mg/kg 体重	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週) ・異常行動(投与 7 時間後) ・異常姿勢(投与 7 時間後) ・体温低下(投与 7 時間後) ・自発運動量減少(投与 7 時間後) ・前肢握力増加(投与 7 時間後)	・異常行動(投与 7 時間後) ・異常姿勢(投与 7 時間後) ・体温低下(投与 7 時間後) ・後肢着地開脚幅縮小(投与 7 時間後) ・自発運動量減少(投与 7 時間後)
7.5 mg/kg 体重以上	・後肢着地開脚幅縮小(投与 7 時間後)	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週)
2.5 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

ラットを用いた急性神経毒性試験①及び②［Ⅱ．９．(１)及び(２)］の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重であると考えられた。

（３）急性神経毒性の検討（マウス）

C57BL/6N マウス（オープンフィールド試験[16]：一群雄 14 又は 15 匹、高架式十字迷路試験[17]：一群雄 8 匹）に単回強制経口投与（純品：0、0.05、0.5[18]及び 5 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC）して、急性神経毒性について検討された。

オープンフィールド試験では、5 mg/kg 体重投与群で総移動距離及び移動速度の増加が認められた。高架式十字迷路試験では、検体投与による毒性影響は認められなかった。（参照 204）

（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌投与（原体：0、0.5、5.0 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 74 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 74　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	5.0 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0297	0.301	8.89
	雌	0.0354	0.351	10.8

各投与群で認められた毒性所見は表 75 に示されている。

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 5.0 ppm（雄：0.301 mg/kg 体重/日、雌：0.351 mg/kg 体

[16] 検査項目は、総移動距離、移動速度、中央滞在時間及び探索行動。
[17] 検査項目は、総移動距離、オープンアーム侵入率、オープンアーム滞在時間及び探索行動。
[18] オープンフィールド試験でのみ投与された。

重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、17、23、121）

表 75　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 ppm	・摂餌量減少(投与 1 週) ・体重増加抑制(投与 1 及び 2 週)	・摂餌量減少(投与 1 週) ・体重増加抑制(投与 1 週)
5.0 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（５）発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育 10 日（51 日間）に混餌投与（原体：0、0.5、10 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 76 参照）して、発達神経毒性試験が実施された。

表 76　発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	0.5 ppm	10 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.05	0.91	15.2

各投与群で認められた毒性所見は表 77 に示されている。

200 ppm 投与群の児動物で、生育初期の検査において遊泳発達遅延（生後 6～12 日）及び聴覚驚愕反応低下（生後 22 日）が認められたが、聴覚驚愕反応（生後 60 日）及び神経病理組織学的検査では異常は認められなかった。

200 ppm 投与群の母動物で妊娠 6～10 日に体重減少が認められたが、本試験が混餌投与であり、フィプロニルの血中への吸収が穏やかであることに加え、妊娠 7～9 日の体重が測定されていないこと及び摂餌量が減少していることから、単回投与により生ずる可能性のある毒性影響ではないものと考えられた。

本試験において、200 ppm 投与群の母動物で体重減少等が、10 ppm 以上投与群の児動物で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物で 10 ppm（0.91 mg/kg 体重/日）、児動物で 0.5 ppm（0.05 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17、23、122）

表 77　発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
200 ppm	・体重減少(妊娠 6～10 日)、体重増加抑制(妊娠 10 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 6～10 日)	・4 日生存率低下 ・耳介展開遅延 ・切歯萌出遅延 ・膣開口遅延 ・聴覚驚愕反応低下 ・遊泳発達遅延
10 ppm 以上	10 ppm 以下 毒性所見なし	・低体重 ・包皮分離遅延
0.5 ppm		毒性所見なし

１０．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、3、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 78 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 78　２世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			3 ppm	30 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.25	2.54	24.7
		雌	0.28	2.77	27.5
	F_1 世代	雄	0.24	2.54	27.3
		雌	0.26	2.71	29.3

各投与群で認められた毒性所見は表 79 に示されている。

本試験において、親動物では 30 ppm 以上投与群の P 雄及び F_1 雌雄で甲状腺の絶対及び比重量増加等が、児動物では 300 ppm 投与群の F_1 及び F_2 児動物で低体重等が認められたことから、無毒性量は親動物で雌雄とも 3 ppm（P 雄：0.25 mg/kg 体重/日、P 雌：0.28 mg/kg 体重/日、F_1 雄：0.24 mg/kg 体重/日、F_1 雌：0.26 mg/kg 体重/日）、児動物で 30 ppm（P 雄：2.54 mg/kg 体重/日、P 雌：2.77 mg/kg 体重/日、F_1 雄：2.54 mg/kg 体重/日、F_1 雌：2.71 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、300 ppm 投与群の F_1 世代で出生率低下が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 30 ppm（P 雄：2.54 mg/kg 体重/日、P 雌：2.77 mg/kg 体重/日、F_1 雄：2.54 mg/kg 体重/日、F_1 雌：2.71 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17、23、123）

表 79　２世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	300 ppm	・死亡(2 例) ・摂餌量減少(投与 1 週) ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮過形成	・死亡(5 例) ・痙攣§(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 1 週) ・摂餌量減少(投与 1 週) ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞脂肪性空胞化 ・甲状腺ろ胞上皮過形成 ・下垂体絶対重量減少	・体重増加抑制 ・甲状腺ろ胞上皮過形成	・死亡(2 例) ・痙攣§ ・小葉中心性肝細胞脂肪性空胞化 ・出生率低下 ・卵巣絶対重量減少
	30 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1 週) ・甲状腺絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加	・下垂体絶対及び比重量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮過形成
	3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	300 ppm	・痙攣§(生後 14～20 日) ・低体重(出生時から生後 25 日の離乳まで) ・産児数減少 ・出生時生存数減少 ・生後 4 日生存率低下 ・切歯萌出遅延		・痙攣§(生後 15～18 日) ・低体重(出生時から生後 25 日の離乳まで) ・出生時生存数減少 ・生後 4 日生存率低下	
	30 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

§：有意差の有無は不明であるが毒性影響と判断した。

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、1、4 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 溶液）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 80 に示されている。

本試験において、4 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が認めら

れ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は、母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照2、17、23、124）

表 80　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
20 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少(妊娠 6～7 日以降) ・飲水量増加	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
4 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 6～10 日以降)[a]	
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[a]：20 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～8 日以降

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、0.1、0.2、0.5 及び 1.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80 含有 0.5%MC 溶液）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 81 に示されている。

本試験において、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は親動物で 0.1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照2、17、23、125）

表 81　発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1.0 mg/kg 体重/日		1.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
0.5 mg/kg 体重/日以上	・摂餌量減少[a]	
0.2 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 6～8 日以降)	
0.1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[a]：1.0 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～12 日及び妊娠 13～19 日、0.5 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 13～19 日。

１１．遺伝毒性試験

フィプロニル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）及びヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験並びにマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 82 に示されている。

チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験において、細胞毒性のみられる用量での代謝活性系非存在下で陽性であった。しかし、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験は陰性であり、更に *in vivo* での小核試験が陰性であったことから、フィプロニルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、17、23、126～133）

表 82　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験 (参照 126)	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	500～20,000 μg/ディスク	陰性
	復帰突然 変異試験 (参照 127)	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	0.8～500 μg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験 (参照 128)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)	50～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験 (参照 129)	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(V79)	0.8～500 μg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常 試験 (参照 130)	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL)	①30～60 μg/mL(-S9) 15～60 μg/mL(+S9) (6 時間処理)	-S9 で陽性 +S9 で陰性
			②7.5～30 μg/mL(-S9) (24 時間処理) ③7.5～22.5 μg/mL(-S9) (48 時間処理)	陰性
	染色体異常 試験 (参照 131)	ヒト末梢血リンパ球細胞	75～300 μg/mL(+/-S9) (3 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験 (参照 132)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1、5、25 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 時間後採取、25 mg/kg 体重では 48 及び 72 時間後も採取)	陰性
	小核試験 (参照 133)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	12.5、25、50 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 時間後採取、50 mg/kg 体重では 48 及び 72 時間後も採取)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１２．経皮投与、吸入ばく露等試験

（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

フィプロニル（原体）のラット及びウサギを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 83 に示されている。（参照 2、17、23、134～137）

表 83　急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

<table>
<tr><td rowspan="2">投与
経路</td><td rowspan="2">動物種
性別・匹数</td><td colspan="2">LD_{50} (mg/kg 体重)</td><td rowspan="2">観察された症状</td></tr>
<tr><td>雄</td><td>雌</td></tr>
<tr><td rowspan="2">経皮</td><td>SD ラット
雌雄各 5 匹
(参照 134)</td><td>>2,000</td><td>>2,000</td><td>症状及び死亡例なし</td></tr>
<tr><td>NZW ウサギ
雌雄各 5 匹
(参照 135)</td><td>445</td><td>354</td><td>痙攣、振戦、下痢、削痩、自発運動亢進及び遅発性痙攣
死亡例：胸腔体液貯留、変色肺(表面構造粗造)及び尿中血液混入

雌雄：250 mg/kg 体重以上で死亡例</td></tr>
<tr><td rowspan="3">吸入</td><td rowspan="2">SD ラット[a]
雌雄各 5 匹
(参照 136)</td><td colspan="2">LC_{50} (mg/L)</td><td rowspan="2">被毛の汚れ、立毛、円背位、接触時発声、流涎、低体温、振戦、痙攣、運動失調及び脱毛等
死亡例：肺重量増加

雌雄：0.259 mg/L 以上投与群で死亡例</td></tr>
<tr><td colspan="2">0.682</td></tr>
<tr><td>SD ラット[b]
雌雄各 5 匹
(参照 137)</td><td>0.36</td><td>0.42</td><td>粗毛、鼻及び口周囲の湿潤及び赤色痂皮、眼周囲の赤色痂皮、泌尿生殖器湿潤、自発運動低下、協調運動失調等並びに一過性の体重増加抑制又は体重減少
死亡例：胃の赤色、黒色巣、潰瘍、肥厚白色表面

雄：0.33 mg/L 以上投与群で死亡例、0.52 mg/L 以上で全例死亡
雌：0.52 mg/L 以上で全例死亡</td></tr>
</table>

[a]：4 時間全身ばく露（ダスト）
[b]：4 時間鼻部ばく露（ダスト）

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚及び眼刺激性試験が実施され、皮膚刺激性及び眼粘膜刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施され、Maximization 法で軽度の皮膚感作性が認められたが、Buehler 法では陰性であった。（参照 2、17、23、138～142）

（３）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮投与（原体 : 0、0.5、1.0、5.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日、6 時間/日、週 5 日連続）による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 84 に示されている。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で自発運動亢進等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、17、23、143）

表 84　21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10.0 mg/kg 体重/日	・自発運動亢進 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・自発運動亢進
5.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

１３．その他の試験

（１）甲状腺ホルモンの血中クリアランスへの影響

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［Ⅱ．８．(３)］において、本剤の投与により甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の増加が認められたことから、本剤の甲状腺機能への間接的な作用を把握するため、SD ラット（一群雄 6 匹）にフィプロニルを 10 mg/kg 体重で 1 又は 14 日間強制経口投与して、^{125}I-チロキシンを用いてフェノバルビタールの効果と比較し、T_4 の血中クリアランスに及ぼす影響が検討された。

T_4 の血中動態パラメータは表 85 に示されている。

本剤は全血中の T_4 の消失を促進するとともに組織分布容積を増加させる作用があり、作用の発現はフェノバルビタールより遅かったが、効果はフェノバルビタール以上であった。（参照 2、17、23、144）

表 85　T_4の血中動態パラメータ

試料	溶媒対照[a]		フィプロニル		フェノバルビタール[b]	
投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)			10		80	
投与期間	1 日	14 日	1 日	14 日	1 日	14 日
$T_{1/2}$ (hr)	17.2 ±2.5	22.5 ±2.4	15.6 ±3.0	11.8 ±1.5 ↓↓	14.1 ±0.5 ↓↓	15.5 ±2.6 ↓↓
血中クリアランス (mL/min)	0.0548 ±0.0052	0.0568 ±0.0050	0.0606 ±0.0073	0.148 ±0.0174 ↑↑	0.072 ±0.0053 ↑↑	0.105 ±0.0168 ↑↑
分布容積 (mL)	80.5 ±6.55	110 ±2.41	80.4 ±4.10	150 ±14.4 ↑↑	87.8 ±5.91 ↑	138 ±12.8 ↑↑

[a]：0.5%MC
[b]：腹腔内投与
↑：$p<0.05$、↑↑ ↓↓：$p<0.01$（Student t 検定）

（２）甲状腺ホルモンの胆汁排泄への影響

本剤の単回又は反復投与が T_4 の胆汁排泄に及ぼす影響を把握するため、SD ラット（一群雄 3 匹）にフィプロニルを 1 又は 10 mg/kg 体重で 1 又は 14 日間強制経口投与した後、^{125}I-T_4 を投与し、胆汁、血液及び肝臓を採取し、フェノバルビタールの効果と比較して、胆汁及び肝臓への影響が検討された。

T_4 の血中動態パラメータ及び胆汁中排泄クリアランスは表 86 に示されている。

ラットに 14 日間投与することにより、用量依存的に T_4 の胆汁中排泄クリアランスが促進され、胆汁中の T_4 抱合体量が増加した。T_4 胆汁中排泄クリアランスの増加で、血中 T_4 濃度が低下することにより、下垂体が刺激され、TSH 分泌量が増加し、TSH による甲状腺ろ胞細胞の刺激により、T_4 産生量増加、ろ胞細胞の肥大及び過形成等が発現すると考えられた。また、胆汁中の T_4 抱合体の増加は、肝 T_4 抱合酵素が誘導されたことによる変化と考えられた。この作用は、フェノバルビタールと同様であると考えられた。（参照 2、17、23、145）

表 86　T_4の血中動態パラメータ及び胆汁中排泄クリアランス

試料	溶媒対照[a]		フィプロニル				フェノバルビタール[b]	
投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)			1		10		80	
投与期間	1 日	14 日	1 日	14 日	1 日	14 日	1 日	14 日
C_{max} (ng/mL)	5.33	1.60	5.86	2.57	6.66	1.63	4.71	2.77
AUC (hr・ng/mL)	15.2	4.70	16.7	7.38	15.7	4.64	12.5	7.32
胆汁中排泄量 (ng)	14.1 ±0.359	8.20 ±1.32	16.9 ±1.88	23.1 ±2.42	18.4 ±1.88	28.1 ±1.80	21.2 ±5.00	33.2 ±7.67
胆汁中排泄 クリアランス (mL/hr)	0.799 ±0.016	2.42 ±2.13	0.991 ±0.227	3.67 ±0.770	1.03 ±0.300	9.83 ±2.13↑	1.62 ±0.745	4.36 ±0.633

[a]：0.5%MC
[b]：腹腔内投与
↑：$p<0.001$（Student t 検定）

（３）甲状腺機能への直接的作用

本剤の甲状腺機能への直接的な作用を把握するため、SD ラット（一群雄 27 匹）にフィプロニルを 10 mg/kg 体重（強制経口投与）、PTU を 200 mg/kg 体重（強制経口投与）又は Noxyflex を 50 mg/kg 体重（腹腔内投与）でそれぞれ 14 日間投与し、最終投与 24 時間後に $Na^{125}I$ を腹腔内投与し、更に 6 時間後に過塩素酸塩を腹腔内投与して過塩素酸負荷試験を行い、甲状腺でのヨウ素有機化阻害作用への影響が検討された。

Noxyflex 投与群においては、甲状腺へのヨウ素の取り込みが増加し、甲状腺ろ胞の刺激がみられたが、過塩素酸負荷試験で甲状腺からヨウ素の放出がみられず、この用量では阻害作用が発現しなかった。PTU 投与群においては、ヨウ素の取り込みが減少し、過塩素酸負荷試験で甲状腺から血中への顕著なヨウ素放出が生じた。

フィプロニル投与群では、甲状腺へのヨウ素摂取の増加及び甲状腺重量の増加がみられ、連続投与により甲状腺機能が亢進していることが示されたが、過塩素酸負荷試験においては、甲状腺から血中へのヨウ素放出の増加は認められなかった。したがって、フィプロニルは甲状腺へのヨウ素取り込み及びヨウ素の有機化反応を阻害しないことが示唆された。（参照 2、17、23、146）

（４）４週間連続投与による甲状腺ホルモン濃度への影響

本剤をラットに 4 週間投与したときの T_3、T_4及び TSH への影響を検討するため、SD ラット（一群雌雄各 10 匹）にフィプロニルを混餌投与（原体：0、0.1、1.0、5.0 及び 30 ppm：平均検体摂取量は表 87 参照）し、T_3、T_4及び TSH 濃度が測定された。

表 87　４週間連続投与試験の平均検体摂取量

投与群		0.1 ppm	1.0 ppm	5.0 ppm	30 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.01	0.10	0.49	2.85
	雌	0.01	0.10	0.48	2.86

認められた毒性所見は表 88 に、T_3、T_4 及び TSH の濃度推移は表 89 に示されている。

本剤の投与により、血中からの T_4 クリアランスが促進され、フィードバック機構により TSH 分泌が増加して、甲状腺ろ胞細胞を刺激するものと考えられた。（参照 2、17、23、147）

表 88　４週間連続投与試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮肥大
5.0 ppm 以上	・甲状腺ろ胞上皮肥大	・肝門脈周囲脂肪沈着
1.0 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 89　T_3、T_4 及び TSH の濃度推移

投与濃度	性別	T_3 (ng/dL)			T_4 (μg/dL)			TSH (ng/mL)		
		投与前	7 日目	28 日目	投与前	7 日目	28 日目	投与前	7 日目	28 日目
0 ppm	雄	89.2	76.6	46.7	5.48	5.80	4.99	1.53	2.22	2.89
	雌	96.3	76.3	76.5	4.65	4.08	3.72	1.16	0.83	0.93
0.1 ppm	雄	87.6	70.8	43.8	6.02	5.62	4.91	1.17	2.51	3.13
	雌	91.0	79.5	82.7	4.97	4.44	4.00	0.7	0.98	0.79
1.0 ppm	雄	88.6	66.1	43.2	5.63	5.62	4.61	2.31	2.87	3.54
	雌	89.6	82.3	86.3	4.99	4.27	3.88	0.94	0.77	0.67
5.0 ppm	雄	81.6	65.5↓	47.9	5.56	5.14⇓	4.63	1.85	3.05	4.84
	雌	91.3	79.5	86.0	5.10	4.28	3.69	0.68	1.02	1.00
30 ppm	雄	87.1	65.3↓	51.1	5.77	4.41⇓	3.54⇓	1.24	3.34↑	6.27⇑
	雌	82.8	66.7	91.3↑	4.84	3.32⇓	3.69	1.05	1.13	1.72⇑

↓↑：$p<0.05$、⇓⇑：$p<0.01$（William's Test により、投与前値を共分散分析の共変量として解析した。）

（５）肝細胞内核内受容体 PXR 及び CAR 活性化検討試験

Wistar ラット（マイクロアレイスクリーニング：一群雌 7 又は 8 匹、定量 PCR 法：一群雌 10 又は 14 匹）にフィプロニルを 14 日間強制経口投与（0 及び 3 mg/kg 体重/日、溶媒：0.01%Tween80 添加 0.5%MC 水溶液）して、マイクロアレイスクリーニング及び定量 PCR 法を用いた肝臓における遺伝子発現解析が実施された。

ラットの肝臓において *CAR* 及び *PXR* 関連遺伝子である、P450（CYP2B1、CYP2B2 及び CYP3A1）、カルボキシルエステラーゼ（CES2 及び CES6）、第 II 相酵素（UGT1A1[19]、SULT1B1[20]及び GSTA2[21]）及び膜トランスポーター（ABCC2、ABCC3、ABCG5、ABCG8、SLCO1A1 及び SLCO1A4）の発現増加が認められた。

野生型又は *Car* 若しくは *Pxr* 欠損 C57BL/6J マウス（一群雄 5 又は 8 匹）にフィプロニルを 14 日間強制経口投与（0、3 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：3%アラビアゴム水溶液）し、Cyp3a11、Cyp2b10、Ces2a、Gsta2、Abcc3 及び Slco1a1 について定量 PCR 法を用いた肝臓における遺伝子発現解析を実施した結果、野生型 C57BL/6J マウスで認められた遺伝子発現の増加が、*Car* 又は *Pxr* 欠損 C57BL/6J マウスでは Gsta2 を除く遺伝子で認められなかった。（参照 207）

＜甲状腺ろ胞細胞腫瘍について＞

甲状腺機能への影響に関する検討試験［Ⅱ.13.（１）～（４）］並びに肝細胞内核内受容体 PXR 及び CAR 活性化検討試験［Ⅱ.13.（５）］から、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）［Ⅱ．８.（３）］で認められた甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生機序として、本剤の投与により CAR/ PXR が活性化され UDPGT 及び SULT 活性が増加した結果、甲状腺ホルモンが代謝促進され、そのフィードバック機構によって TSH が上昇し、TSH の持続刺激によりろ胞上皮細胞の肥大及び過形成を促し、甲状腺ろ胞上皮由来の腫瘍が増加したと考えられた。また、げっ歯類はこの機序による甲状腺腫瘍の促進に感受性の高い種であることが知られている（参照 205）。

以上から、フィプロニル投与によって認められた甲状腺ろ胞細胞腫瘍は、閾値の存在するメカニズムによるものであり、その発生メカニズムからヒトへの外挿性又はヒトでの感受性は低いと考えられた。

（６）母動物、胎児、児動物の甲状腺機能試験（ラット）

本剤の母動物、胎児及び児動物の甲状腺機能への影響を把握するため、SD ラット（一群雌 45 匹）にフィプロニルを妊娠 6 日～哺育 21 日に混餌投与（原体：0、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重：平均検体摂取量は表 90 参照）し、甲状腺機能試験が実施された。陽性対照として PTU が同様に混餌投与（3 ppm：平均検体摂取量は表 90 参照）された。

[19] UDP-グルクロン酸転移酵素（UDPGT）の一種。
[20] 硫酸転移酵素（SULT）の一種。
[21] グルタチオン S-転移酵素（GST）の一種。

表 90　母動物、胎児、児動物の甲状腺機能への影響（ラット）の平均検体摂取量

投与群		フィプロニル				PTU
		0.1 mg/kg 体重/日	0.3 mg/kg 体重/日	1.0 mg/kg 体重/日	3.0 mg/kg 体重/日	3 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期	0.11	0.32	1.07	3.25	0.23
	哺育期	0.10	0.32	1.03	3.07	0.50

血清中の T_3、T_4 及び TSH の濃度は表 91 に示されている。

3.0 mg/kg 体重/日投与群の妊娠 20 日の母動物で T_4 減少及び TSH 増加が、哺育 4 日の児動物の雌雄で T_3 及び T_4 減少が、哺育 21 日の母動物及び児動物で甲状腺ろ胞上皮肥大及びコロイド面積減少が認められ、甲状腺に対する毒性影響と考えられた。1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で T_4 減少が認められたが、胎児及び児動物の甲状腺に病理組織学的変化及び重量の増加が認められなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。（参照 23、148）

表 91　血清中の T_3、T_4 及び TSH の濃度

検査項目	試料			対照群	フィプロニル 0.1 mg/kg 体重/日	フィプロニル 0.3 mg/kg 体重/日	フィプロニル 1.0 mg/kg 体重/日	フィプロニル 3.0 mg/kg 体重/日	PTU 3 ppm
T_3 (ng/mL)	胎児	妊娠 20 日		0.0159	0.0145	0.0141	0.0159	0.0128	0.0101**
	児動物	哺育 4 日	雄	0.173	0.204	0.188	0.163	0.117**	0.213
			雌	0.186	0.208	0.187	0.176	0.133*	0.202
		哺育 21 日	雄	0.793	0.844	0.810	0.939*	0.961*	1.05**
			雌	0.829	0.858	0.771	0.860	0.926	1.14**
	母動物	妊娠 20 日		0.493	0.469	0.530	0.452	0.443	0.488
		哺育 21 日		0.491	0.472	0.443	0.513	0.684**	0.434
T_4 (ng/mL)	胎児	妊娠 20 日		5.06	4.23	4.66	4.12*	3.57**	1.34**
	児動物	哺育 4 日	雄	20.7	24.3	22.8	19.0	14.7**	10.8**
			雌	21.6	23.8	23.6	19.5	15.9**	10.5**
		哺育 21 日	雄	49.8	53.4	51.9	54.9	52.7	36.7**
			雌	48.1	55.7	52.7	51.0	53.6	38.4**
	母動物	妊娠 20 日		19.4	17.2	21.4	17.6	14.0**	8.34**
		哺育 21 日		51.1	47.0	41.5**	36.6**	49.8	21.7**
TSH (ng/mL)	胎児	妊娠 20 日		3.53	3.51	3.64	3.54	3.29	9.98**
	児動物	哺育 4 日	雄	1.52	1.60	1.26	1.72	1.82	5.91**
			雌	1.38	1.40	1.25	1.47	1.62	5.53**
		哺育 21 日	雄	1.93	2.12	2.09	2.47	2.68	5.15**
			雌	1.66	1.87	1.89	2.03	2.19	4.97**
	母動物	妊娠 20 日		3.38	3.88	3.84	4.04	4.87*	7.09**
		哺育 21 日		3.76	4.42	3.19	4.61	4.93	8.77**

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（t 検定）

また、予備試験において、SD ラット（一群雌 8 匹）にフィプロニルを妊娠 6 日～哺育 21 日に混餌投与（原体：0 及び 2.5 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 92 参照）し、フィプロニル及び代謝物 B の母乳への移行について検討された。

表 92　母動物、胎児、児動物の甲状腺機能試験（ラット、予備試験）の平均検体摂取量

投与群		2.5 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期	2.51
	哺育期	2.42

フィプロニル投与群において、哺育 13 日の母乳中に、フィプロニルは 0.593

μg/mL、代謝物 B は 12.0 μg/mL 検出された。（参照 149）

（７）神経化学的影響

フィプロニルが、ラット脳内のセロトニン及びその代謝物である 5-hydroxy-3-indole 酢酸の濃度に及ぼす影響について検討された。

5 又は 10 mg/kg 体重/日のフィプロニルを 6 日間投与（投与方法不明）することにより、視床下部、海馬及び線条体におけるセロトニン及び代謝物の濃度は、対照群に比して 26%～45%低下した。（参照 7、16）

（８）回復性検討試験（イヌ）

ビーグル犬（投与群：雌 4 匹、対照群：雌 1 匹）に、カプセル経口投与（原体：0 及び 20 mg/kg 体重/日）し、神経毒性症状が発現した翌日から投与を中止して、その後 28 日間変化を観察する回復性検討試験が実施された。

投与初日から投与動物には顕著な食欲不振が認められ、投与開始 3 日までに全投与動物で体重減少が認められ、投与 1 週の検査で 4 例中 3 例に削痩が認められた。投与開始 5、7 又は 13 日後に、異常歩行、振戦、四肢又は体幹の強直、痙攣、点頭、顔面攣縮等が認められ、翌日から投与が中止された。食欲は投与中止後 3～8 日で回復し、投与中止後 17 日までに元の体重に回復した。神経症状は投与中止後 19～27 日の検査では消失していた。

神経機能検査では、瞬き反射、踏み直り反応（視覚性及び触覚性）、瞳孔対光反射、共感性対光反射、姿勢性突伸反応、緊張性頚反応及び後肢飛び直り反応の抑制、姿勢の異常、歩行異常、過剰屈腱、嘔吐、角膜反応、点頭等が認められた。反応のタイプ、頻度及び時期はさまざまであり、投与中止後の回復は緩やかであった。

障害回避検査で投与中止後 4～9 日に一時的な視覚障害が疑われる例があり、聴覚検査では、試験期間中明確な影響は認められなかったが、対照動物より一般的に反応が遅かった。

死亡は認められなかった。

観察期間終了時の病理学的検査では、病理学的及び組織学的変化は認められなかった。（参照 2、17、23、150）

（９）解毒試験（ラット、マウス及びウサギ）

① 予防的/治療的投与

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）、CF1 マウス（一群雌雄各 24 匹）及び NZW ウサギ（一群雌雄各 3 又は 4 匹）に、解毒剤としてクロナゼパム、フェノバルビタール又はクロナゼパム及びフェノバルビタール混合物の 1 日当たり総用量の半量を経口投与し、投与 1 時間後にフィプロニルを単回経口投与し、フィプロニル投与 5 時間後に、解毒剤の残りの半量を経口投与後、ラット及びマウスについ

ては翌日以降 5 日間、ウサギについては翌日以降 10 日間、1 日 2 回 6 時間間隔で解毒剤を半量ずつ経口投与（フィプロニル及び解毒剤の投与量は表 93 参照）して、予防的/治療的な解毒試験が実施された。

表 93　フィプロニル及び解毒剤の投与量

動物種		ラット	マウス	ウサギ
フィプロニル(mg/kg 体重)[a]		50	100、200	80
解毒剤 (mg/kg 体重/日)	クロナゼパム[b]	0.8、1.6	0.4、0.8	0.8
	フェノバルビタール[b]	2.5、5、10、 20、40、80	40、80	10、20、80

溶媒として、a：0.2%Tween80 溶液又はコーン油、b：注射用水が用いられた。

クロナゼパムについて、ラットでは 1.6 mg/kg 体重/日投与で、マウスではフィプロニル 100 mg/kg 体重投与群への 0.8 mg/kg 体重/日投与で、死亡率の低下が認められた。ウサギでは死亡率の低下は認められなかった。

フェノバルビタールについて、ラットでは 10 mg/kg 体重/日以上投与で、マウスではフィプロニル 100 及び 200 mg/kg 体重投与群への 80 mg/kg 体重/日投与で、ウサギでは 10 mg/kg 体重/日以上投与で死亡率の低下が認められた。

クロナゼパム及びフェノバルビタール混合物の投与では、マウス及びラットのいずれにおいても死亡率の低下が認められた。（参照 23、151）

②　治療的投与

CF1 マウス（一群雌雄各 18 匹）にフィプロニルを単回経口投与（100 及び 200 mg/kg 体重）し、投与 1 及び 7 時間後に解毒剤としてクロナゼパム（0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日）又はフェノバルビタール（20、40 及び 80 mg/kg 体重/日）を 1 日当たりの投与総用量の半量ずつ経口投与し、翌日以降 5 日間、1 日 2 回 6 時間間隔で半量ずつ経口投与して、治療的な解毒試験が実施された。

クロナゼパム投与の影響について、フィプロニル 100 及び 200 mg/kg 体重投与群において、有意な治療的効果は認められなかった。

フェノバルビタール投与の影響について、フィプロニル 100 mg/kg 体重投与群においてはフェノバルビタール 40 mg/kg 体重/日以上投与で、死亡率の低下及び治療的効果が認められた。フィプロニル 200 mg/kg 体重投与群においては、フェノバルビタール 80 mg/kg 体重/日以上投与で、死亡率の低下及び痙攣に対する治療的効果が認められた。（参照 23、151）

（１０）$GABA_A$ 受容体に対する作用（*in vitro*）（代謝物 B）

ラットの α1β2γ2L $GABA_A$ 受容体を発現させたヒト胎児腎細胞（HEK293 細胞）を用いて、フィプロニル及び代謝物 B の $GABA_A$ 受容体に対する作用がパッチクランプ法で検討された。

フィプロニル処理により、全細胞電流の減衰速度の増加が認められた。巨視的には、クロライドチャネルが活性化している全体の時間を短縮させたが、単一チャネル分子の動態には影響しなかった。代謝物 B の α1β2γ2L $GABA_A$ 受容体に対する阻害作用はフィプロニルと同様の作用機序であったが、阻害作用はフィプロニルよりも低かった。（参照 206）

（１１）公表文献における研究結果

フィプロニルについて、データベース（Agricola、Biosis 等）を用いて、2007 年 1 月 1 日～2022 年 9 月 1 日を検索対象期間とした公表文献検索が実施され、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当するとして収集された公表文献 143 報のうち 50 報が選択され、リスク管理機関から提出された[22]。また、海外評価機関が作成した評価書中に引用されている公表文献のうち、ヒトに対する毒性の分野に該当する公表文献 51 報（公表文献検索による収集との重複を含む。）がリスク管理機関から提出された。（参照 193、195）

公表文献に関する情報募集及び専門委員等からの情報提供により、公表文献 8 報が追加された。（参照 194、197 等）

評価目的との適合性等の観点から検討[23]した結果、疫学以外については、食品健康影響評価に公表文献７報［Ⅱ．７．（５）、８．（３）、９．（３）並びに 13．（５）及び(10)］を使用した。疫学については 8 報［Ⅱ．14．（１）及び（２）］を使用した。

１４．ヒトにおける知見

（１）疫学研究

提出された疫学研究に該当する文献について、フィプロニルへのばく露と健康影響との関連について検討した。

健康関連の事象（疾病等）との関連が検討された主な文献は、甲状腺機能等 2 報、精液の質 1 報及び出生時体重等 1 報であった。

① 甲状腺機能等との関連

フランスにおいて、2008 年にフィプロニルを含有する動物用医薬品製造工場のフィプロニルにばく露された 159 人の労働者（女性 79 人、男性 80 人）の血清におけるフィプロニル及び代謝物 B 濃度と、甲状腺ホルモン（TSH、総 T_4 及び遊離 T_4）濃度との関連が横断研究により検討された。18 人に 1 つ以上の甲状腺ホルモン濃度の異常が認められ、そのうち 6 人（3.8%）が潜在性甲状腺機能低下症（TSH 高値、遊離 T_4 正常）であった。

---

22 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和 3 年 9 月 22 日　農林水産省　農業資材審議会農薬分科会決定）」に基づく。

23 「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和 3 年 3 月 18 日　農薬第一専門調査会決定）」に基づく検討。

フィプロニル濃度と甲状腺ホルモン濃度との関連は認められなかった。また、代謝物 B 濃度と TSH 濃度との間に負の有意な相関が認められた（Spearman's ρ=-0.18、p=0.03）が、総 T_4 及び遊離 T_4 濃度との関連は認められず、甲状腺機能異常との関連は認められなかった。

本研究は、横断研究であること、相関分析のみの結果であること、労働者のフィプロニルばく露が血清におけるフィプロニル及び代謝物 B の濃度によってのみ評価されていること、調査時点に血液サンプル及び健康診断結果を入手できた労働者のみを対象としていること等の限界があると考えられた。（参照 208）

韓国において、2013 年 3 月～2015 年 7 月に出産前に募集された、母親と新生児 59 組（うち父親あり 51 組）の計 169 人を対象に、分娩来院時に採取された父母の血液及び新生児臍帯血の血清中フィプロニル及び代謝物 B 濃度と、新生児臍帯血の血清中甲状腺ホルモン（TSH、総 T_3、遊離 T_3、総 T_4 及び遊離 T_4 濃度）及びアプガースコア[24]との関連が横断研究により検討された。

母親の年齢、妊娠前 BMI、妊娠期間中の体重増加量、出産回数、受動喫煙状況及び学歴、父親の年齢、BMI、喫煙状況及び学歴並びに世帯年収について調整が行われたところ、新生児の代謝物 B 濃度と両親の代謝物 B 濃度との間に正の相関が認められた（母親、回帰係数 : 0.306、95%CI : 0.131～0.480、父親、回帰係数 : 0.183、95%CI : 0.069～0.298）。

母親の年齢、妊娠前 BMI、出産回数、受動喫煙状況及び学歴、父親の学歴、世帯年収、新生児の性別、在胎期間、出生体重、出生身長、頭囲及びポンデラル指数（［体重/（身長の 3 乗）］×100）、出生時の児の異常並びにアプガースコア 1 分値及び 5 分値について調整が行われたところ、新生児の代謝物 B 濃度と新生児の総 T_3 及び遊離 T_3 濃度との間に負の関連が認められた（総 T_3、回帰係数 : -0.105、95%CI : -0.190～-0.020、遊離 T_3、回帰係数 : -0.021、95%CI : -0.040～-0.002）。また、多変量回帰分析の結果、新生児の代謝物 B 濃度と 5 分後アプガースコアとの間に負の関連が認められた（回帰係数 : -0.477、95%CI : -0.902～-0.051）[25]。フィプロニルは父親の 1 例を除き検出されず、解析は実施されなかった。

本研究には、サンプルサイズが大きくないこと、食事データが不足していること、横断研究であること、フィプロニルは親油性であるため血清脂質濃度を考慮すべきだが、当該情報が欠如していること等の限界があると考えられた。（参照 209）

[24] 新生児の状態を評価する基準であり、皮膚色、心拍数、刺激への反応、筋緊張、呼吸の状態の合計点によって判定される。

[25] 論文中では、アプガースコアをアウトカムとした解析を行っているにもかかわらず、共変量にアプガースコアが記載されている。アウトカムの変数を共変量に用いることは考えられないため、アプガースコアは共変量から除かれていると判断した。

② 精液の質との関連

中国において、2018 年 11 月～2019 年 1 月に精液が採取された 20 歳以上の 200 人を対象に、精漿中のフィプロニル並びに代謝物 B、C、E 及び F 濃度と精液の質との関連が横断研究により検討された。

精漿中の代謝物 B、F 並びにフィプロニル並びに代謝物 B、C、E 及び F の合計の濃度と精液の質（精子の運動率、不動率等）との関連は認められなかった。単一成分としてのフィプロニル並びに代謝物 C 及び E は精漿中での検出率が低く、解析が実施されなかった。

本研究には、サンプルサイズが大きくないこと、横断研究であること等の限界があると考えられた。（参照 210）

③ 出生時体重等との関連

フランスにおいて、2011 年に出産した 311 人の女性が退院するまでの間に採取された毛髪中の農薬及びその代謝物の濃度と新生児の出生体重、身長及び頭囲との関連が横断研究により検討された。

出産回数、妊娠前の体重、喫煙及び飲酒並びにエラスティックネット回帰モデリングによって選択されたばく露変数（農薬及びその代謝物の相互調整のため）、頭囲については魚の摂取も加えて調整が行われたところ、フィプロニルについて、男児の出生体重との間に正の関連が認められた（濃度の対数の標準偏差の 2 倍増加当たりの調整済み回帰係数：169 g、95%CI：24～314 g）。

代謝物 B について、ばく露レベルを三分位に分類して下位三分位を非ばく露群とした場合、中位三分位では全体（男児+女児）の出生体重との間に正の関連が認められた（調整済み回帰係数：150 g、95%CI：44～255 g）が、上位三分位では関連は認められなかった（調整済み回帰係数：28 g、95%CI：-84～141 g）。また、性別では、代謝物 B について、下位三分位を非ばく露群とした場合、中位三分位で男児の出生体重との間に正の関連が認められた（調整済み回帰係数:216 g、95%CI：74～357 g）。フィプロニル及び代謝物 B と身長及び頭囲との関連は検討がなかった。

本研究には、出産から退院までの間に採取された毛髪中の濃度からばく露が推定されており、ばく露時期を明確にできないこと等の限界があると考えられた。（参照 211）

これらの疫学研究のうち、一部の研究では、フィプロニル及び代謝物 B ばく露と事象（疾病等）との間に統計学的に有意な正又は負の関連が認められたが、比較した関連の数に比べてサンプルサイズが大きくないこと、ばく露量の推定において用いられている情報が限定的であること、同一の事象（疾病等）についての研究が複数存在せず結果の一致性を確認できないこと等の理由から、いずれの事

象（疾病等）についても、フィプロニル及び代謝物 B ばく露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断した。

（２）その他の情報（中毒事例）

ヒトにおける中毒事例（経口摂取）で認められた影響等について、表 94 に示されている。（参照 212～215）

表 94　ヒトにおける中毒事例（経口摂取）で認められた影響等

患者情報	摂取量[a]	認められた影響等
30 歳女性 (インド) (参照 212)	5%製剤 250 mL (12.5 g ai)[b]	摂取後 2 度嘔吐。入院時、洞性徐脈(心拍数 56 回/分、規則的)及び急性胃炎の症状(心窩部圧痛、吐き気、嘔吐、めまい)がみられたが、心拍数は徐々に増加。胃炎は対症療法により 2 日後に症状が消失。5 日後に退院。
32 歳男性 (インド) (参照 213)	5%製剤 150 mL (7.5 g ai)[b]	摂取後、意識障害、発作、黄疸を呈し、10 日間治療を受けたが、症状及び肝機能検査値異常の継続のため、摂取 2 週間後に転院。入院中、3 度全身性強直間代発作を呈し、抗てんかん薬(フェニトイン、レベチラセタム、クロバザム)及び非定型抗精神病薬(クエチアピン)を投与。意識障害及び肝機能検査値は徐々に改善し、3 週間で回復。
31 歳男性 (スリランカ) (参照 214)	4.95%製剤 100 mL (4.95 g ai)[b]	摂取 1 時間後に入院。眠気、発汗、嘔吐、全身性強直間代発作を呈したため、メトクロプラミド、ジアゼパム等を投与。摂取 170 分後の血漿中フィプロニル濃度は 1,600 μg/L。摂取 12 時間以内で無症状、4 日後に退院。
23 歳男性 (スリランカ) (参照 214)	4.95%製剤 100 mL (4.95 g ai)[b]	摂取 3 時間後に入院。意識無し、全身性強直間代性痙攣。その後、肺炎を発症し、意識回復せず 17 日後に死亡。
77 歳女性 (香港) (参照 215)	0.01%製剤 1.4 g (0.14 mg ai)	フィプロニル含有のアリ用ベイト剤を誤って摂取。摂取 30 分後に軽度の感覚障害を自覚し、摂取 1 時間後に自然消失。摂取 9 時間後に救急受診し、異常所見なし。

[a]：括弧内はフィプロニルとしての摂取量
[b]：製剤としての摂取量に製剤中フィプロニル濃度を乗じた算出値

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝/分解物/原体混在物）

１．動物体内動態試験

（１）ラット（代謝/分解物 F）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹、組織代謝は雄 3 匹）に、^{14}C-代謝/分解物 F を 1 mg/kg 体重（以下［Ⅲ．１．(１)］において「低用量」という。）若しくは 10 mg/kg 体重（以下［Ⅲ．１．(１)］において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回経口投与）して、動物体内動態試験が実施された。（参照 2、17、23、152）

① 吸収

ａ．血中濃度推移

全血中薬物動態学的パラメータは表 95 に示されている。

C_{max} は低用量投与群で高用量投与群の値より低かったが、用量相関関係はないことから、消失過程において飽和している可能性が示唆された。

表 95　全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口			
投与量	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	45.9	60.7	72.5	70.5
C_{max} (μg/g)	0.14	0.15	2.03	2.31
$T_{1/2}$ (hr)	156	210	170	221
$AUC_{0\text{-}648}$ (hr・μg/g)	33.2	49.5	503	540

ｂ．吸収率

尿及び糞中排泄試験［Ⅲ．１．(１)④］における最終投与後 168 時間の尿中排泄率並びに最終投与 168 時間後の組織（胃及び腸管組織並びにこれらの内容物を除く。）及びカーカス中残留放射能の合計から、吸収率は少なくとも 25.6%と算出された。

② 分布

最終投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 96 に示されている。

残留放射能濃度は脂肪で比較的高く、次いで子宮、卵巣、副腎、肝臓等で高かった。雌で雄より高い濃度を示した皮膚＋被毛及び性腺組織（卵巣及び子宮）以外では、残留放射能濃度に雌雄差はなかった。

表 96 最終投与 168 時間後[a]の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与方法	投与量	性別	残留放射能濃度 (μg/g)
単回経口	1 mg/kg 体重	雄	脂肪(1.54)、皮膚＋被毛(0.34)、副腎(0.30)、肝臓(0.28)、膵臓(0.22)、甲状腺(0.20)、腎臓(0.15)、カーカス(0.15)、肺(0.14)、血漿(0.12)
		雌	脂肪(2.73)、皮膚＋被毛(0.60)、副腎(0.51)、卵巣(0.49)、膵臓(0.42)、肝臓(0.31)、甲状腺(0.28)、子宮(0.25)、腎臓(0.24)、カーカス(0.23)、肺(0.21)、筋肉(0.15)、心臓(0.14)、脳(0.11)、血漿(0.11)
	10 mg/kg 体重	雄	脂肪(18.3)、肝臓(7.02)、副腎(6.43)、肺(4.07)、膵臓(3.72)、腎臓(3.37)、血漿(2.79)
		雌	脂肪(50.8)、子宮(10.4)、卵巣(9.74)、副腎(7.40)、肝臓(6.66)、皮膚＋被毛(5.06)、膵臓(4.90)、肺(4.70)、腎臓(3.83)、甲状腺(3.20)、心臓(2.91)、血漿(2.54)
反復経口	1 mg/kg 体重/日	雄	脂肪(1.97)、副腎(0.58)、肝臓(0.57)、肺(0.33)、血漿(0.33)
		雌	脂肪(3.15)、副腎(0.85)、肝臓(0.67)、卵巣(0.65)、膵臓(0.61)、肺(0.53)、皮膚＋被毛(0.43)、子宮(0.42)、腎臓(0.41)、甲状腺(0.38)、心臓(0.34)、血漿(0.29)

[a]：反復投与群では標識体投与 168 時間後

③ 代謝

最終投与後 168 時間の尿、糞並びに組織（肝臓、脂肪、皮膚及びカーカス）中の代謝物分析が行われた。

組織中には未変化の代謝/分解物 F のみが約 22%TAR 認められた。

尿及び糞中の主要代謝/分解物は表 97 に示されている。

尿及び糞中から最大 17 の代謝/分解物画分が得られたが、同定されたのは、尿及び糞に共通の代謝/分解物として未変化の代謝/分解物 F、F のシステイン抱合体、F の 4-シアノ-5-(*N*-)システイン抱合体及び N、尿のみで認められる代謝/分解物として F の硫酸抱合体、F のグルクロン酸抱合体及び J、糞のみで認められる代謝/分解物として F の 4-シアノ-5-(*N*-)システイングリシン抱合体であった。代謝物 F の 4-シアノ-5-(*N*-)システイン抱合体が糞中において、代謝物 N が尿及び糞中において、5%TAR を超えて認められた。

代謝/分解物 F はそのまま糞中に、又は各種抱合体として尿及び糞中に排泄されると考えられた。

表 97　尿及び糞中の主要代謝/分解物（%TAR）

試料	投与量 (投与方法)	性別	F	代謝/分解物						
				F^{cc}	F^{cg}	F^{cs}	F^{g}	F^{s}	J	N
尿	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	0.06	0.05	ND	0.05	ND	0.24	0.35	2.22
		雌	0.09	0.34	ND	0.57	0.03	0.13	0.09	1.33
	10 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	0.05	0.08	ND	0.04	0.17	0.60	0.62	5.49
		雌	0.06	0.69	ND	1.83	0.29	0.90	0.47	4.23
	1 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	0.02	ND	ND	ND	ND	2.35	0.76	4.61
		雌	0.01	0.66	ND	1.64	0.03	2.29	0.41	3.04
糞	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	44.1	2.20	1.42	7.12	ND	ND	ND	3.45
		雌	38.5	1.52	0.73	3.22	ND	ND	ND	1.72
	10 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	43.9	3.32	3.81	14.2	ND	ND	ND	5.12
		雌	39.6	2.77	3.07	7.06	ND	ND	ND	2.85
	1 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	28.5	3.08	3.38	12.2	ND	ND	ND	5.19
		雌	35.4	2.45	2.41	7.54	ND	ND	ND	2.53

F：F 単体
F^{cc}：F のシステイン抱合体
F^{cg}：F の 4-シアノ-5-(*N*-)システイングリシン抱合体
F^{cs}：F の 4-シアノ-5-(*N*-)システイン抱合体
F^{g}：F のグルクロン酸抱合体
F^{s}：F の硫酸抱合体
ND：検出されず

④ 排泄

最終投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 98 に示されている。

排泄は速やかであり、投与放射能は主に糞中に排泄された。

表 98　最終投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口				反復経口	
投与量	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	6.06	4.43	8.80	10.7	10.3	10.8
糞	60.1	46.4	69.6	56.0	61.1	53.3
ケージ洗液	0.95	0.82	2.26	3.20	2.37	2.28
組織 [a] 及びカーカス	23.8	36.3	16.8	26.1	18.3	27.0
合計	90.9	88.0	97.5	96.0	92.1	93.4

[a]：胃及び腸管組織並びにこれらの内容物を除く。

（２）ラット（代謝/分解物 F、経皮投与）

SD ラット（雄、匹数不明）の剃毛した表皮に ^{14}C-代謝/分解物 F を 0.8%、8.1%及び 80.3%（w/v）（溶媒：1%CMC）の用量で 24 時間間隔で塗布して、代謝/分解物 F の経皮吸収に関する試験が実施された。

0.8%及び 8.1%塗布群では、代謝/分解物 F は 24 時間後にそれぞれ 2.64%TAR 及び 0.35%TAR が全身に吸収され、塗布部位に保持されている放射能を含めるとそれぞれ 9.3%及び 1.7%が吸収された。80%塗布群では投与 4 時間後に全身吸収と塗布部位保持の総放射能量は最大量である 0.7%TAR に達した。（参照 7、16）

２．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与、代謝/分解物及び原体混在物）

代謝/分解物 B、C、D、E、F、G、H 及び I 並びに原体混在物①のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 99 に示されている。（参照 2、17、23、153～162）

表 99　急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝/分解物/原体混在物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B (参照 153)	SD ラット [b] 雌雄 各 5～10 匹	184	257	立毛、うずくまり姿勢、よろめき歩行、嗜眠、四肢の蒼白、下痢、呼吸数低下、運動失調、流涎過多及び間代性痙攣 死亡例：体重減少 雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例
C[a] (参照 154)	SD ラット [c] 雌雄各 5 匹	464	732	立毛、被毛の汚染、鼻周囲の汚染、胃粘膜の変色、出血及びガス充満並びに腸管腔内出血痕 雄：299 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：506 mg/kg 体重以上で死亡例
C (参照 155)	SD ラット [b] 雌雄各 5 匹	69	100	過剰な飛び上がり、自発運動亢進、振戦、強直性痙攣、取扱時のうずくまり、円背位、鎮静及び自発運動低下等 生存例：肝腫大 雄：65 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：90 mg/kg 体重以上で死亡例
D[a] (参照 156)	SD ラット [d] 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
E (参照 157)	SD ラット [b] 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雄：肝肥大 死亡例なし

被験物質	動物種 性別・匹数	LD50 (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
F (参照 158)	SD ラット[b] 雌雄各 5 匹	18	15	投与量：3、10、20、30 mg/kg 体重 30 mg/kg 体重で肝小葉変性を伴う肝肥大又は肝変色 20 mg/kg 体重以上で間代性/強直性痙攣及び流涎過多 10 mg/kg 体重以上で自発運動低下、呼吸困難、緩徐呼吸 3 mg/kg 体重以上で音に対する過剰反応 雌雄：20 mg/kg 体重以上で死亡例
G (参照 159)	SD ラット[b] 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
H (参照 160)	SD ラット[b] 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
I (参照 161)	SD ラット[b] 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物① (参照 162)	SD ラット[e] 雌雄各 5 匹	565	1,680	2,000 mg/kg 体重で自発運動低下 1,000 mg/kg 体重以上で円背位、自発運動亢進、流延、体温低下、蒼白、痙攣 650 mg/kg 体重以上で被毛の汚れ 250 mg/kg 体重以上で立毛 雄：250 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：650 mg/kg 体重以上で死亡例

[a]：純度不明
溶媒として、[b]：コーン油、[c]：蒸留水、[d]：ゴマ油、[e]：0.5%MC 溶液が用いられた。

３．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 C）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（代謝物 C：0、10、25、50 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 100 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 100　90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 C）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	25 ppm	50 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.69	1.77	3.54	21.5
	雌	0.81	2.15	4.14	24.6

各投与群で認められた毒性所見は表 101 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌で甲状腺の絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 25 ppm（1.77

mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（4.14 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17、23、163）

表 101　90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 C）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	・体重増加抑制(投与 1～13 週) ・WBC 及び Lym 減少 ・血中カルシウム増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮肥大 ・甲状腺ろ胞上皮過形成	・MCV 及び MCH 減少 ・Glu 増加 ・PT 短縮 ・血中カルシウム及び無機リン増加 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮肥大
50 ppm 以上	・甲状腺絶対及び比重量増加	50 ppm 以下 毒性所見なし
25 ppm 以下	毒性所見なし	

（２）４週間亜急性毒性試験（イヌ、代謝物 C）＜参考資料[26]＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口投与（代謝物 C：0、1、5 及び 15 mg/kg 体重/日）による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 102 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加が認められた。（参照 2、17、23、164）

表 102　４週間亜急性毒性試験（イヌ、代謝物 C）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15 mg/kg 体重/日		・体重増加抑制§及び摂餌量減少§ ・血中無機リン増加
5 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加§§	・ALP 増加§
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。
§§：5 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

（３）４週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 E）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（代謝物 E：0、50、500、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 103 参照）による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 103　４週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 E）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.80	38.2	385	1,090
	雌	4.44	44.0	387	1,060

[26] 雌雄各 2 匹の試験であることから参考資料とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 104 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で甲状腺の絶対及び比重量増加が、500 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm 未満（3.80 mg/kg 体重/日未満）、雌で 50 ppm（4.44 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17、23、165）

表 104　４週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 E）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000 ppm	・摂餌量減少(投与 1～4 週) ・MCH 減少 ・下垂体、腎、胸腺及び精巣上体絶対及び比重量減少 ・小葉中心性又はび漫性肝細胞肥大§ ・副腎髄外造血§	・血中カリウム増加 ・副腎、卵巣及び子宮絶対及び比重量減少 ・小葉中心性又はび漫性肝細胞肥大§ ・副腎髄外造血§ ・副腎束状帯空胞化§
5,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1 週) ・Ht 減少 ・TG 増加 ・前立腺絶対及び比重量減少	・体重増加抑制(投与 1 週)及び摂餌量減少 ・MCH 減少 ・Ure 及び TG 増加 ・下垂体絶対及び比重量減少
500 ppm 以上	・Hb 減少 ・T.Chol、Cre 及び TP 増加 ・血中無機リン減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎束状帯空胞化§	・PT 短縮 ・T.Chol 及び TP 増加 ・肝絶対及び比重量増加
50 ppm 以上	・甲状腺絶対及び比重量増加	50 ppm 毒性所見なし

§：統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

（４）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝/分解物 F）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（代謝/分解物 F : 0、0.5、3、10 及び 30 ppm：平均検体摂取量は表 105 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 105　90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝/分解物 F）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	3 ppm	10 ppm	30 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.029	0.177	0.594	1.77
	雌	0.035	0.210	0.709	2.10

各投与群で認められた毒性所見は表 106 に示されている。

30 ppm 投与群の雄で T_3 及び T_4 の低下が認められたが、いずれも毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で接触興奮性の亢進等が認められ

たことから、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.177 mg/kg 体重/日、雌：0.210 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17、23、166）

表 106　90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝/分解物 F）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 ppm	・切迫と殺(1 例、投与 45 日) ・攻撃性亢進§(投与 34 週) ・取扱時屈曲位亢進§(投与 20 週)	・死亡(3 例、投与 11 日以降) ・自発運動亢進§(投与 10 週以降) ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Bil、T.Chol 及び TG 減少
10 ppm 以上	・接触興奮性亢進§ (投与 14 週以降) ・体重増加抑制 [a] 及び摂餌量減少 [b]	・接触興奮性亢進§ (投与 14 週以降)
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。
[a]：30 ppm 投与群では投与 1 週以降、10 ppm 投与群では投与 8 週以降。
[b]：30 ppm 投与群では投与 1 週以降、10 ppm 投与群では投与 7 週以降。

（５）90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝/分解物 F）

OF1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（代謝/分解物 F：0、0.5、2 及び 10 ppm：平均検体摂取量は表 107 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 107　90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝/分解物 F）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	2 ppm	10 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.08	0.32	1.74
	雌	0.11	0.43	2.15

各投与群で認められた毒性所見は表 108 に示されている。

本試験において、10 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で死亡が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 ppm（雄：0.32 mg/kg 体重/日、雌：0.43 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17、23、167）

表 108　90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝/分解物 F）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10 ppm	・死亡(9 例、投与 20 日以降)又は切迫と殺(1 例) [小葉中心性肝細胞肥大§]	・死亡(1 例、投与 5 日)
2 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ]内は死亡又は切迫と殺例で認められた所見
§：統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

（６）90 日間亜急性毒性試験（イヌ、代謝/分解物 F）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（代謝/分解物 F：0、3.5、9.5

及び 35 ppm：平均検体摂取量は表 109 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 109　90 日間亜急性毒性試験（イヌ、代謝/分解物 F）の平均検体摂取量

投与群		3.5 ppm	9.5 ppm	35 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.10	0.27	0.95
	雌	0.10	0.29	1.05

各投与群で認められた毒性所見は表 110 に示されている。

35 ppm 投与群の雌 1 例で、投与 28 日に流涎増加、疲弊、振戦等が認められたため、この動物は切迫と殺された。

本試験において、35 ppm 投与群の雌で流涎増加、振戦等が認められ、雄ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 35 ppm（0.95 mg/kg 体重/日）、雌で 9.5 ppm（0.29 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17、23、168）

表 110　90 日間亜急性毒性試験（イヌ、代謝/分解物 F）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
35 ppm	35 ppm 以下 毒性所見なし	・切迫と殺(1 例、投与 28 日) ・過剰咆哮及び攻撃性(投与 84 日) ・流涎増加、興奮性及び振戦(投与 86 日)
9.5 ppm 以下		毒性所見なし

（７）４週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（代謝物 G：0、50、500、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 111 参照）による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 111　４週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.5	45.7	459	916
	雌	4.7	50.4	487	950

各投与群で認められた毒性所見は表 112 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌で T_4 の有意な低下が認められた。また、10,000 ppm 投与群の雄で T_4 低下及び TSH 増加が認められたが、いずれも有意差は認められず、これらの所見の毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたこ

とから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄 : 45.7 mg/kg 体重/日、雌 : 50.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17、23、169）

表 112　４週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮肥大§ ・肝類洞リンパ球集簇§	・T.Chol 増加 ・肝類洞リンパ球集簇§ ・肝細胞微細空胞形成§
5,000 ppm 以上	・PT 延長 ・ALP 増加	・ALP 増加 ・TG 増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

４．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、代謝/分解物 F）

SD ラット（発がん性群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（代謝/分解物 F : 0、0.5、2 及び 10/6[27] ppm : 平均検体摂取量は表 113 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 113　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、代謝/分解物 F）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	2 ppm	10/6 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.025	0.098	0.497
	雌	0.032	0.127	0.546

各投与群で認められた毒性所見は表 114 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2 ppm 以上投与群の雄で攻撃性及び接触興奮性亢進が、雌で痙攣が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.5 ppm（雄：0.025 mg/kg 体重/日、雌 : 0.032 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、17、23、170）

[27] 10 ppm 投与群の雌では、試験開始 26 週間の死亡率が雄より高かったため、投与 27 週以降投与量が 6 ppm に引き下げられた。

表 114　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、代謝/分解物 F）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10/6 ppm		・Bil 及び TG 減少 ・Glu 増加(26 週) ・血中無機リン増加 ・攻撃性及び接触興奮性亢進§(投与 105 日以降)
2 ppm 以上	・攻撃性亢進§(投与 217 日以降) ・接触興奮性亢進§(投与 209 日以降)[a]	・痙攣(投与 160 日以降)[b]
0.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。
[a]：10 ppm 投与群では投与 153 日以降
[b]：10/6 ppm 投与群では投与 91 日以降

５．神経毒性試験

（１）急性神経毒性試験（ラット、代謝/分解物 F）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いて、単回強制経口投与（代謝/分解物 F：0、0.5、2 及び 12 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 115 に示されている。

死亡例はなかった。

本試験において、12 mg/kg 体重投与群の雌雄で後肢着地開脚幅の縮小等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2、17、23、171）

表 115　急性神経毒性試験（ラット、代謝/分解物 F）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12 mg/kg 体重	・後肢着地開脚幅縮小(投与 6 時間後) ・直腸温低下(投与 6 時間後) ・自発運動量減少(投与 6 時間後) ・立ち直り反射鈍化(投与 14 日後) ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 0～1 週)	・後肢着地開脚幅縮小(投与 6 時間後) ・直腸温低下(投与 6 時間後) ・自発運動量減少(投与 6 時間後) ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 0～1 週)
2 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

６．生殖発生毒性試験

（１）発生毒性試験（ラット、代謝/分解物 F）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（代謝/分解物 F：0、0.2、1.0 及び 2.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 溶液）して、発生毒性試験

が実施された。

2.5 mg/kg 体重/日投与群で第 5 及び第 6 肋骨分節未骨化がみられる胎児数が有意に増加した（44.1%）が、背景データ（平均値 42.1%、範囲 26.0%～62.2%）の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（1.0 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 9～12 日、2.5 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～9 日以降）が、2.5 mg/kg 体重/日投与群で痂皮形成を伴う脱毛及び摂餌量減少（妊娠 9～12 日以降）がみられ、胎児では、2.5 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物で 0.2 mg/kg 体重/日、胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、17、23、172）

７．遺伝毒性試験

代謝/分解物 B、C、E（動物、植物及び土壌由来）、F（植物及び土壌由来）、G（植物由来）及び H（動物由来）並びに原体混在物①について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験又はラット若しくはマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 116 に示されている。

代謝物 E のヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下の細胞毒性のある濃度で陽性が認められた。しかし、*in vivo* での小核試験が陰性であったことから、代謝物 E に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。代謝/分解物 F について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において陰性の試験結果が得られていることから、代謝/分解物 F に遺伝毒性はないものと考えられた。ほかの代謝物については、試験結果は全て陰性であった。（参照 2、17、23、173～188）

表 116　遺伝毒性試験概要（代謝/分解物/原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
B	*in vitro*	復帰突然変異試験 (参照 173)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	0.32～200 µg/プレート(-S9) 0.8～500 µg/プレート(+S9)	陰性
		染色体異常試験 (参照 174)	ヒト末梢血リンパ球細胞	75～300 µg/mL(+/-S9)	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
C	in vitro	復帰突然変異試験[a] (参照 175)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1.6～1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		復帰突然変異試験 (参照 176)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1538 株)	10～250 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験 (参照 177)	ヒト末梢血リンパ球細胞	25～100 µg/mL(+/-S9)	陰性
E	in vitro	復帰突然変異試験 (参照 178)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	50～1,000 µg/プレート(-S9) 50～2,500 µg/プレート(+S9)	陰性
		染色体異常試験 (参照 179)	ヒト末梢血リンパ球細胞	31.3～125 µg/mL(-S9) (20 時間処理) 200～400 µg/mL(-S9) (3 時間処理) 156～800 µg/mL(+S9) (3 時間処理)	-S9 で陰性 +S9 で陽性
	in vivo	小核試験 (参照 180)	SD ラット(骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (24 時間後採取、2,000 mg/kg 体重では 48 時間後も採取)	陰性
F	in vitro	復帰突然変異試験 (参照 181)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	10～250 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験 (参照 182)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH_4)	5～125 µg/mL(-S9) 15～625 µg/mL(+S9)	陰性
		染色体異常試験 (参照 183)	ヒト末梢血リンパ球細胞	5～30 µg/mL(-S9) (18 時間処理) 10 µg/mL(-S9) (32 時間処理) 5～60 µg/mL(+S9) (3 時間処理)	陰性
	in vivo	小核試験 (参照 184)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	2、4、8、16 mg/kg 体重 (単回経口投与) (24、48、72 時間後採取)	陰性
G	in vitro	復帰突然変異試験 (参照 185)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	250～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験 (参照 186)	ヒト末梢血リンパ球細胞	625～2,500 µg/mL(-S9) (20 時間処理) 1,250～5,000 µg/mL（+/-S9) (3 時間処理)	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
H	*in vitro*	復帰突然変異試験 (参照 187)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	250～5,000 µg/プレート(-S9) 100～5,000 µg/プレート(+S9)	陰性
原体混在物①	*in vitro*	復帰突然変異試験 (参照 188)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA*(pKM101)株)	プレート法 5.4～915 µg/プレート(+/-S9) プレインキュベーション法 71～300 µg/プレート(WP2 *uvrA*(pKM101)株：+S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
[a]：被検物質の純度不明

８．経皮投与、吸入ばく露等試験

（１）急性毒性試験（経皮投与）

代謝/分解物 B、C 及び F のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与）が実施された。

結果は表 117 に示されている。（参照 2、17、23、189～191）

表 117　急性毒性試験結果概要（経皮投与、代謝/分解物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B (参照 189)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
C[a] (参照 190)	SD ラット 雌雄各 5 匹	500～4,000		鼻周囲の汚染、立毛、血涙及び痙攣 4,000 mg/kg 体重で死亡例
F (参照 191)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	紅涙、立毛、頻呼吸、自発運動欠如、鎮静行動、振戦等 死亡例：肝出血及び初期線維化を伴う限局性壊死及び炎症細胞浸潤 雌：2,000 mg/kg 体重で死亡例

[a]：純度不明

９．その他の試験

（１）定量的構造活性相関（QSAR）による毒性評価

代謝物 B について、Derek Nexus 6.0.1[28]による変異原性の QSAR 予測が実施された。その結果、食品健康影響評価の観点において、特段の懸念を示す可能性は低いと考えられた。（参照 23、192）

[28] 予測モデル：Derek KB 2018 1.1（変異原性）

Ⅳ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「フィプロニル」の食品健康影響評価を実施した。第3版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、作物残留試験（水稲及びかんしょ）及び畜産物残留試験（ウシ）の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、フィプロニルの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した。

^{14}Cで標識したフィプロニルの植物代謝試験の結果、各試料中の主要残留成分として未変化のフィプロニルが認められたほか、代謝/分解物B、C、E、Eの抱合体、F、G、H及びIが10%TRR以上検出された。

フィプロニル並びに代謝/分解物B、C、E及びFを分析対象化合物として作物残留試験が実施された。フィプロニル並びに代謝/分解物B、C、E及びFの最大残留値は、いずれも稲わらで認められ、それぞれ0.04（フィプロニル）、0.03（代謝物B）、0.19（代謝物C）、0.01（代謝物E）及び0.01（代謝/分解物F）mg/kgであった。また、可食部におけるフィプロニルの最大残留値は、かんしょ（塊根）及びさとうきび（茎）の0.002 mg/kgであった。可食部において、代謝/分解物B、C、E及びFはいずれも定量限界未満であった。

^{14}Cで標識したフィプロニルの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた家畜代謝試験の結果、10%TRRを超えて検出された主要代謝物はB及びEであった。

フィプロニル並びに代謝物B及びCを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、畜産動物（ウシ及びニワトリ）にフィプロニルを経口投与した際の主要残留物は代謝物Bであり、脂肪に多く残留した。未変化のフィプロニル及び代謝物Cはほとんど検出されなかった。フィプロニルをウシに噴霧後、経口投与した際の最高濃度の残留は脂肪中にみられた。

^{14}Cで標識したフィプロニルのラットを用いた動物体内動態試験の結果、経口投与後の尿、胆汁及び組織中残留放射能の合計から、フィプロニルの吸収率は少なくとも56.4%と算出された。フィプロニルは高い体内残留性を示し、特に組織中放射能濃度は脂肪で非常に高く、次いで副腎、肝臓及び甲状腺で比較的高かった。排泄は遅く、投与後72時間で糞中への未吸収での直接排泄が9.74%TAR～26.9%TAR、胆汁への排泄が6.76%TAR～24.9%TARであり、尿中への排泄は5%TAR未満であった。主に胆汁を介して糞中に排泄された。フィプロニルはラット体内で速やかに酸化されて主に代謝物Bに変換され、尿中にはフィプロニル並びに代謝物D及びEのグルクロン酸抱合体、胆汁中には主に未変化のフィプロニル並びに代謝物B、D及びH、糞中には未変化のフィプロニル、代謝物B並びに少量の代謝物C及びEが認められた。

各種毒性試験結果から、フィプロニル投与による影響は、主に中枢神経系（痙攣等）、肝臓（重量増加等）及び甲状腺（重量増加等：ラット）に認められた。催奇

形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。また、その発生メカニズムからヒトへの外挿性又はヒトでの感受性は低いと考えられた。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、後肢着地開脚幅の縮小等が認められたが、90日間亜急性神経毒性試験においては、神経毒性は認められなかった。ラットを用いた発達神経毒性試験において、児動物に遊泳発達遅延及び聴覚驚愕反応低下が認められたが、神経病理組織学的検査では異常は認められなかった。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、出生率低下等が認められた。

ヒトにおける知見について、フィプロニルの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかった。

植物代謝試験及び畜産動物を用いた家畜代謝試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝/分解物としてB、C、E、Eの抱合体、F、G、H及びIが認められた。代謝物B、C、E及びHはラットにおいても検出された。代謝/分解物F、G及びIはラットにおいては検出されなかったが、代謝物G及びIの急性経口毒性はフィプロニルより弱いものであった。また、代謝物Gについて実施された遺伝毒性試験において陰性の結果が得られている。代謝/分解物 F は作物残留試験において可食部では定量限界未満であったが、稲わらで0.01 mg/kg検出された。代謝/分解物Fは、各種毒性試験の結果からフィプロニルとほぼ同程度の毒性の強さであると考えられた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

以上のことから、農産物中のばく露評価対象物質をフィプロニル（親化合物のみ）、畜産物中のばく露評価対象物質をフィプロニル及び代謝/分解物Fと設定した。

フィプロニルの各試験における無毒性量等は表 118 に、代謝/分解物の各試験における無毒性量等は表119に、フィプロニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表120に、代謝/分解物Fの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表121にそれぞれ示されている。

食品安全委員会農薬第五専門調査会は、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.019 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.00019 mg/kg体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、フィプロニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の2.0 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.00019 mg/kg体重/日
（ADI設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験

（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.019 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.02 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	90 日間
（投与方法）	カプセル経口
（無毒性量）	2.0 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

＜参考＞
JMPR（1997、2021 年）
フィプロニル並びに代謝/分解物 B、C、E 及び F

ADI	0.0002 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.019 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.03 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（ARfD 設定根拠資料②）	一般薬理試験（ペンチレンテトラゾール痙攣に及ぼす影響）
（動物種）	マウス

（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	3.0 mg/kg 体重
（安全係数）	100

EPA（2006）

cRfD	0.0002 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.019 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

aRfD	0.025 mg/kg 体重
（aRfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	2.5 mg/kg 体重
（安全係数）	100

APVMA（2024 年）

フィプロニル並びに代謝/分解物 B、C、E 及び F

ADI	0.0002 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.02 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.03 mg/kg 体重

（ARfD 設定根拠資料①）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（ARfD 設定根拠資料②）	一般薬理試験（ペンチレンテトラゾール痙攣に及ぼす影響）
（動物種）	マウス
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無影響量）	2.5 mg/kg 体重
（安全係数）	100

EFSA（2006 年）

ADI	0.0002 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.019 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.009 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発達神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6 日～哺育 10 日
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

（参照 3、6～8、13～16、199、203、216～218）

表 118　フィプロニルの各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1]					
			JMPR	EPA	APVMA[2]	EFSA	食品安全委員会農薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
ラット	28 日間亜急性毒性試験	0、25、50、100、200、400 ppm 雄：0、3.4、6.9、12.6、24.5、45.3 雌：0、3.5、6.7、12.9、24.9、54.9	6.7 雌雄：体重増加抑制	－ 雌雄：甲状腺ろ胞細胞肥大等	－ 肝重量増加等		－ 雌雄：甲状腺ろ胞上皮肥大等	
	90 日間亜急性毒性試験	0、1、5、30、300 ppm 雄：0、0.07、0.33、1.93、19.9 雌:0、0.07、0.37、2.28、24.0	0.33 甲状腺への影響	雄：0.33 雌：0.37 血清タンパクの変化等	0.3 肝重量増加等	0.3	雄：1.93 雌：0.37 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：0.33 雌：0.37 雌雄：TP 増加等
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、0.5、1.5、30、300 ppm 雄：0、0.019、0.059、1.27、12.7 雌：0、0.025、0.078、1.61、16.8	0.019 雄：痙攣等 雌：興奮等 (雄で甲状腺ろ胞細胞癌、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫増加)	雄：0.019 雌：0.025 臨床症状等 (甲状腺に発がん性が認められる)	0.02 神経毒性症状等 (雌雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍増加)	0.019 痙攣等	雄：0.019 雌：0.025 雌雄：Ht 減少等 (雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、雄で甲状腺ろ胞細胞癌増加)	雄：0.019 雌：0.025 雄：痙攣等 雌：興奮等 (雌雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍増加)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1]					
			JMPR	EPA	APVMA[2]	EFSA	食品安全委員会農薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
	90 日間 亜急性神経毒性試験	0、0.5、5.0、150 ppm 雄：0、0.0297、0.301、8.89 雌：0、0.0354、0.351、10.8	0.3 雌雄:体重減少等	0.30 機能観察総合検査所見	0.3 神経行動学的異常	一般毒性：0.3 神経毒性：8.9 一般毒性:体重増加抑制等	雄：0.301 雌：0.351 雌雄:体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認められなかった)	雄：0.301 雌：0.351 雌雄:摂餌量減少等
	発達神経毒性試験	0、0.5、10、200 ppm 0、0.05、0.91、15.2 ＜APVMA＞ 0、0.05、0.9-0.92、8.7-18.5	母動物：0.91 発達毒性：0.91 発達神経毒性：0.91 母動物：体重減少等 発達毒性：児動物低体重等 発達神経毒性:遊泳発達遅延等	母動物：0.9 発達毒性：0.9 神経毒性：0.9 母動物：体重減少等 発達毒性：児動物低体重等 神経毒性:聴覚驚愕反応減少等	母動物：0.9 児動物：0.05 母動物：体重減少等 児動物:低体重等	母動物及び発達神経毒性：0.91 一般毒性：0.05 母動物：体重減少等 発達神経毒性：神経行動学的所見等 一般毒性:哺育児の低体重	母動物：0.91 児動物：0.05 母動物：体重減少等 児動物：低体重等 (神経病理組織学的検査では異常が認められない)	一般毒性：0.05 発達神経毒性：15.2 一般毒性：母動物及び児動物の体重増加抑制等 (発達神経毒性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]					
			JMPR	EPA	APVMA[2)]	EFSA	食品安全委員会農薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
	2 世代繁殖試験	0、3、30、300 ppm P 雄：0、0.25、2.54、24.7 P 雌：0、0.28、2.77、27.5 F_1 雄：0、0.24、2.54、27.3 F_1 雌：0、0.26、2.71、29.3	親動物：2.54 児動物：2.54 繁殖能：2.54 親動物：痙攣等 児動物：痙攣等 繁殖能：交尾率低下等	親動物：0.25 児動物：26 繁殖能：26 親動物：甲状腺重量増加等低下等 児動物：毒性所見なし 繁殖能：着床後生存率	親動物：0.25 児動物：2.5 繁殖能：2.5 親動物：甲状腺重量増加等 児動物：神経学的臨床症状等 繁殖能：胎児数減少等	母動物：0.25 児動物：2.5 繁殖能：2.5 母動物：肝病変等 児動物：痙攣等 繁殖能：離乳前の発育遅延	親動物 P 雄：0.25 P 雌：0.28 F_1 雄：0.24 F_1 雌：0.26 児動物 P 雄：2.54 P 雌：2.77 F_1 雄：2.54 F_1 雌：2.71 繁殖能 P 雄：2.54 P 雌：2.77 F_1 雄：2.54 F_1 雌：2.71 親動物：甲状腺絶対及び比重量増加等 児動物：低体重等 繁殖能：出生率低下	親動物 P 雄：0.25 P 雌：0.28 F_1 雄：0.24 F_1 雌：0.26 児動物 F_1 雄：2.54 F_1 雌：2.77 F_2 雄：2.54 F_2 雌：2.71 繁殖能 P 雄：2.54 P 雌：2.77 F_1 雄：2.54 F_1 雌：2.71 親動物：肝重量増加等 児動物：腹当たり出生児数低下等 繁殖能：交尾率低下等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]					
			JMPR	EPA	APVMA[2)]	EFSA	食品安全委員会農薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
	発生 毒性試験	0、1、4、20	母動物：4 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：4 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児:毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：4 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：4 胎児：20 (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：20 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1、3、10、25 ppm 雄：0、0.13、0.38、1.3、3.2 雌:0、0.17、0.57、1.7、4.5	－ 雄：小葉辺縁性肝細胞空胞化	雄：1.3 雌：1.7 体重増加亢進				
	78 週間 発がん性 試験	0、0.1、0.5、10、30 ppm 雄：0、0.011、0.055、1.18、3.43 雌：0、0.012、0.063、1.23、3.62	0.055 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：0.055 雌：0.063 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	0.05 肝重量増加等 (発がん性は認められない)	0.05 体重増加抑制等	雄：0.055 雌：0.063 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：0.055 雌：0.063 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1]					
			JMPR	EPA	APVMA[2]	EFSA	食品安全委員会農薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
ウサギ	発生 毒性試験	0、0.1、0.2、0.5、1.0	母動物：0.2 胎児：1.0 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：1 母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：0.2 児動物：1 母動物：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし	母動物：0.2 発生毒性：1.0 (催奇形性は認められない)	母動物：0.1 胎児：1.0 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：0.1 胎児：1.0 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	28 又は 42 日間 亜急性 毒性試験	0、1、10、20	1 Ht、Hb 等増加		1 神経学的症状			
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、2.0、10.0	0.5 雌：体重増加抑制等	雄：2 雌：0.5 雌雄：臨床症状等	0.5 体重増加抑制等		雄：2.0 雌：0.5 雄：体重減少等 雌：体重増加抑制等	雄：2.0 雌：0.5 雌雄：食欲不振等
	1 年間 慢性 毒性試験①	0、0.2、2.0、5.0	0.2 雌雄：痙攣等	雌雄：0.2 雌雄：体重増加抑制等	0.2 神経学的臨床症状等		雌雄：0.2 雌雄：四肢の伸展強直等	雌雄：0.2 雌雄：各種筋肉の痙攣等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1]					
			JMPR	EPA	APVMA[2]	EFSA	食品安全委員会農薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
	1 年間 慢性 毒性試験②	0、0.075、0.3、1.0、3.0/2.0（投与 33 日以降 2.0） 雄：0、0.074、0.299、0.998、2.84/2.00 雌：0、0.295、0.996、2.82/2.00	0.3 雌：全身攣縮等	雄：1 雌：0.3 神経毒性学的臨床症状	0.3 神経学的臨床症状等	0.3 神経学的臨床症状等	雄：0.998 雌：0.295 雌雄：筋攣縮等	0.3 筋痙攣等
ADI（cRfD）			NOAEL：0.019 SF：100 ADI：0.0002	NOAEL：0.019 UF：100 cRfD：0.0002	NOEL：0.02 SF：100 ADI：0.0002	NOAEL：0.019 SF：100 ADI：0.0002	NOAEL：0.019 SF：100 ADI：0.00019	NOAEL：0.02 SF：100 ADI：0.0002
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

ADI：許容一日摂取量　cRfD：慢性参照用量　SF：安全係数　UF：不確実係数　NOAEL：無毒性量　NOEL：無影響量
－：無毒性量は設定できない　/：記載なし
[1]：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。
[2]：APVMA では全て無影響量が示されている。

表 119　代謝/分解物の各試験における無毒性量等

代謝/分解物	動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]					
				JMPR	EPA	APVMA[2]	EFSA	食品安全委員会農薬第五専門調査会	参考資料（農薬ドシエ）
C	ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、10、25、50、300 ppm 雄：0、0.69、1.77、3.54、21.5 雌：0、0.81、2.15、4.14、24.6	3.54 体重増加抑制等		0.7 雄：甲状腺ろ胞上皮過形成 雌：肝重量増加	0.7 肝重量増加等	雄：1.77 雌：4.14 雌雄：甲状腺絶対及び比重量増加等	雄：0.69 雌：0.81 雄：甲状腺ろ胞上皮肥大 雌：肝比重量増加
	イヌ	4 週間亜急性毒性試験	0、1、5、15	5 雌：体重増加抑制		5 雄：ALP 活性亢進 雌：体重増加抑制等	1 ALP 活性亢進等		1 ALP 活性亢進等
D	ラット	4 週間亜急性毒性試験	0、50、200、1000		50 円背位	200 血液学的変化			
E	ラット	4 週間亜急性毒性試験	0、50、500、5,000、15,000 ppm 雄：0、3.80、38.2、385、1,090 雌：0、4.44、44.0、387、1,060	3.80 副腎皮質束状帯空胞化	雄：3.80 雌：4.44 Hb 減少等	－ 雄：副腎重量増加等	3.8	雄：－ 雌：4.44 雄：甲状腺絶対及び比重量増加 雌：肝絶対及び比重量増加等	雄：3.80 雌：4.44 雌雄：Hb 低下等

代謝/分解物	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1] JMPR	 EPA	 APVMA[2]	 EFSA	 食品安全委員会農薬第五専門調査会	 参考資料 (農薬ドシエ)
F	ラット	14 日間 亜急性 毒性試験	0、0.3、1、3、10	0.3 雌：肝蒼白化	雄：1 雌：0.3 体重増加抑制等	1 体重増加抑制等			
		28 日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、3、30、100 ppm 雄：0、0.04、0.23、2.20、3.74 雌：0、0.04、0.24、2.32、3.80	0.23 雌雄：立毛等	雄：0.23 雌：0.24 立毛、体重増加抑制等	0.23 体重増加抑制等	0.23 体重減少等		
		90 日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、3、10、30 ppm 雄：0、0.029、0.177、0.594、1.77 雌：0、0.035、0.210、0.709、2.10	0.029 雄：攻撃性亢進	雄：0.177 雌：0.210 臨床症状及び体重減少	0.18 臨床症状及び体重減少	0.177 臨床症状等	雄：0.177 雌：0.210 接触興奮性亢進等	雄：0.177 雌：0.210 接触興奮性亢進等
		2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.5、2、10/6 ppm 雄：0、0.025、0.098、0.497 雌：0、0.032、0.127、0.546	0.025 痙攣等	雄：0.098 雌：－ 雄：攻撃性及び接触興奮性亢進等 雌：痙攣	0.03 雌：死亡率上昇等 (発がん性は認められない)	0.03 雄：攻撃性亢進 雌：痙攣 (発がん性は認められない)	雄：0.025 雌：0.032 雄:攻撃性及び接触興奮性亢進等 雌：痙攣 (発がん性は認められない)	雄：0.025 雌：0.032 雄：攻撃性亢進等 雌：痙攣等 (発がん性は認められない)

代謝/分解物	動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1] JMPR	EPA	APVMA[2]	EFSA	食品安全委員会農薬第五専門調査会	参考資料(農薬ドシエ)
F	ラット	発生毒性試験	0、0.2、1.0、2.5	母動物：0.2 発生毒性：1.0 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重		母動物：1 胎児発生毒性：1 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：0.2 発生毒性：1.0	母動物：0.2 胎児：1.0 母動物:体重増加抑制 児動物：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：0.2 胎児：1.0 母動物：脱毛の発生頻度増加等 児動物：体重減少 (催奇形性は認められない)
		発生毒性試験	0、0.5、1、2.5		母動物：1 発生毒性：1 母動物：体重増加抑制 胎児：骨化不全発生率増加				
	マウス	28 日間亜急性毒性試験	0、0.5、3、30、60 ppm 雄:0、0.08、0.49、5.02、7.05 雌:0、0.10、0.61、5.65、12.1	0.49 (3 ppm) 雌雄：死亡等		0.5 惹起された臨床症状等			

代謝/ 分解物	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]					
				JMPR	EPA	APVMA[2]	EFSA	食品安全委員会 農薬第五専門調査会	参考資料 (農薬ドシエ)
		90 日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、2.0、10.0 ppm 雄：0、0.08、0.32、1.74 雌：0、0.11、0.43、2.15	0.32 死亡等	雄：0.08 雌：2.15 雄：攻撃性等 雌：毒性所見なし	0.08 攻撃性等	0.32 死亡等	雄：0.32 雌：0.43 雄:小葉中心性肝細胞肥大等 雌：死亡	雄：0.32 雌：0.43 雄:全例死亡/切迫と殺 雌：過度の飛び上がり等
F	イヌ	28 日間 亜急性 毒性試験	0、27、80、270 ppm 雄：0、1、1.9、2.3 雌：0、1、1.7、2.3 （試験第 1 週）	1 雄：持続性痙攣		－ 持続性痙攣	－		
		90 日間 亜急性 毒性試験	0、3.5、9.5、35 ppm 雄：0、0.10、0.27、0.95 雌：0、0.10、0.29、1.05	0.29 雌：流涎増加等	雄：0.95 雌：0.29 雄：毒性所見なし 雌：臨床症状	0.27 雌：臨床症状	0.27	雄：0.95 雌：0.29 雄:毒性所見なし 雌：流涎増加等	雄：0.95 雌：0.29 雄：毒性所見なし 雌：過度の犬吠等
G	ラット	4 週間 亜急性 毒性試験	0、50、500、5,000、10,000 ppm 雄：0、4.5、45.7、459、916 雌：0、4.7、50.4、487、950	45.7 PT 増加		45 肝重量増加等	45.7	雄：45.7 雌：50.4 雌雄：ALP 増加等	雄：45.7 雌：50.4 雌雄:ALP 活性亢進等

－：無毒性量は設定できなかった。
[1]：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。
[2]：APVMA では全て無影響量が示されている。

表 120　フィプロニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント[1)] (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験	50、80、126、200	雌雄：－ 雌雄：立毛、下痢、円背位、異常歩行(投与後 5 時間以内)
	一般薬理試験 (自律神経系)	雄：0、3、10、30	雄：10 雄：瞳孔散大
	急性神経 毒性試験①	0、0.5、5、50	雌雄：0.5 雌雄：後肢着地開脚幅縮小(投与 7 時間後)
	急性神経 毒性試験②	0、2.5、7.5、25	雌雄：2.5 雄：後肢着地開脚幅縮小(投与 7 時間後) 雌：体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週)
	急性神経毒性試験①及び②の 総合評価		雌雄：2.5
	発生毒性 試験	0、1、4、20	母動物：4 母動物：体重増加抑制(妊娠 6～8 日以降)
マウス	急性毒性試験	26、36、51、71、 100	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、横転、間代性痙攣等 (投与後 1 時間以内)
	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、10、30、 100、300	雄：10 雄：間代性痙攣、挙尾反応、振戦、瞳孔散大 (投与 6～8 時間後)
	一般薬理試験 (ペンチレンテト ラゾール痙攣に 及ぼす影響)	雄：0、3、10、30	雄：10 雄：強直性伸展及び死亡
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、2.0、10.0	雌雄：2.0 雌雄：食欲不振(投与 1 日以降)
ARfD			NOAEL：2.0[a] SF：100 ARfD：0.02
ARfD 設定根拠資料			イヌ 90 日間亜急性毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量　－：無毒性量は設定できず
[1)]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
[a]：急性神経毒性の検討（マウス）［Ⅱ．9．(３)］において、検体投与による影響が 5 mg/kg 体重で認められ、0.5 mg/kg 体重では認められなかった。急性神経毒性試験（ラット）①及び②［Ⅱ．

９.（１)及び(２)］の総合評価として NOAEL が得られており、急性神経毒性の検討（マウス）の NOAEL は 2.5 mg/kg 体重近傍であると考えられることから、90 日間亜急性毒性試験（イヌ）［Ⅱ. ７.（３)］の NOAEL2.0 mg/kg 体重/日を ARfD の設定根拠とした。

表 121　代謝/分解物 F の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント[1)] (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性 試験	3、10、20、30	雌雄：－ 雌雄：音に対する過剰反応
	急性神経 毒性試験	0、0.5、2、12	雌雄：2 雌雄：自発運動量減少、後肢着地開脚幅縮小等(投与 6 時間後)

－：無毒性量は設定できず
[1)]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

記号	略称	化学名
B	M&B 46136 (fipronil-sulfone)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルホニルピラゾール-3-カルボニトリル
C	M&B 45950 (fipronil-thioether)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルフィドピラゾール-3-カルボニトリル
D	M&B 45897 (RPA097920)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-3-シアノピラゾール
E	RPA 200766	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルフィニルピラゾール-3-カルボキサミド
F	M&B 46513 (fipronil-desulfinyl)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルピラゾール-3-カルボニトリル
G	RPA 104615	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-3-シアノピラゾール-4-スルホン酸
H	RPA 200761	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルフィニルピラゾール-3-カルボン酸
I	RPA 105320	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルホニルピラゾール-3-カルボキサミド
J	RPA 105048	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルピラゾール-3-カルボキサミド
K	M&B 46126	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルフィドピラゾール-3-カルボキサミド
L (推定)	F の N-酸化体	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルピラゾール-3-カルボニトリルの N-酸化体
M (推定)	F の 5-(N)-システイン抱合体	(±)-2-シアノ-1-(2,6-ジクロロ α, α, α-トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルピラゾール-5-(2-アミノ-3-スルファニルプロピオン酸)
N	M&B 46400	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α, α, α-トリフルオロ *p*-トルイル)-4-カルボキシピラゾール-3-カルボニトリル
原体混在物①	－	－

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量（active ingredient）
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
CAR	constitutively active receptor / constitutive androstane receptor
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
EEG	脳電図
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
GABA	γ-アミノ酪酸
GC-MS	ガスクロマトグラフ質量分析
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
P450	シトクロム P450
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PTU	プロピルチオウラシル
PXR	プレグナン X 受容体
QSAR	定量的構造活性相関
RBC	赤血球数
SULT	スルホトランスフェラーゼ
$T_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン

T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
Ure	尿素
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai /ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (露地) (玄米) H5 年	2	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	132	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	141	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	2		社内分析機関											
			1	132	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	141	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
水稲 (露地) (稲わら) H5 年	2	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	132	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.09	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	141	0.04	0.03	0.03	0.03	0.19	0.16	0.01	0.01	0.01	0.01
	2		社内分析機関											
			1	132	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	141	0.02	0.02	0.01	0.01	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (露地) (玄米) H6 年	2	0.5g^{G}/箱	社内分析機関											
			1	118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	140	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
水稲 (露地) (稲わら) H6 年	2		社内分析機関											
			1	118	0.01	0.01	0.02	0.02	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (露地) (玄米) H6 年	1	0.5g^{G}/箱	社内分析機関											
			1	130	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (露地) (稲わら) H6 年	1	0.5g^{G}/箱	社内分析機関											
			1	130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
飼料用稲 (露地) (植物体全体、根を除く) H16 年	2	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	122	<0.02	<0.02								
			社内分析機関											
			1	122	<0.02	<0.02								
		0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	98	<0.02	<0.02								
			社内分析機関											
			1	98	<0.02	<0.02								
水稲 (露地) (玄米) H29 年	3	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	125	<0.0005	<0.0005							<0.0005	<0.0005
			1	99	<0.0005	<0.0005							<0.0005	<0.0005
			1	107	<0.0005	<0.0005							<0.0005	<0.0005
水稲 (露地) (籾米) H29 年	3	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	125	<0.0005	<0.0005							<0.0005	<0.0005
			1	99	0.0008	0.0008							<0.0005	<0.0005
			1	107	<0.0005	<0.0005							<0.0005	<0.0005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (露地) (稲わら) H29 年	3	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	125	0.0109	0.0108							0.0012	0.0012
			1	99	0.0074	0.0073							0.0022	0.0022
			1	107	0.0070	0.0068							0.0010	0.0010
水稲 (露地) (玄米) H30 年	1	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	129	<0.0005	<0.0005								
水稲 (露地) (籾米) H30 年	1	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	129	<0.0005	<0.0005								
水稲 (露地) (稲わら) H30 年	1	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	129	0.0060	0.0058								
水稲 (露地) (籾米) H30 年	2	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	121	<0.0005	<0.0005								
			1	123	<0.0005	<0.0005								
飼料用稲 (露地) (植物体全体、根を除く) R3 年	3	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	110	0.0017	0.0016	0.0027	0.0026	0.0086	0.0086			<0.0005	<0.0005
			1	120	0.0011	0.0010	0.0013	0.0012	0.0058	0.0056			<0.0005	<0.0005
			1	107	0.0018	0.0018	0.0025	0.0024	0.0120	0.0118			<0.0005	<0.0005
			1	100	0.0019	0.0018	0.0017	0.0017	0.0107	0.0104			<0.0005	<0.0005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai /ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (露地) (玄米) R3 年	6	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	117	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
			1	126	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
			1	114	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
			1	124	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
			1	108	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
			1	118	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
水稲 (露地) (籾米) R3 年	6	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	117	0.0005	0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
			1	126	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
			1	114	0.0005	0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
			1	124	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
			1	108	0.0008	0.0008	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
			1	118	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005			<0.0005	<0.0005
水稲 (露地) (稲わら) R3 年	6	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	117	0.0070	0.0069	0.0083	0.0079	0.0468	0.0460			0.0009	0.0009
			1	126	0.0068	0.0068	0.0113	0.0102	0.0460	0.0440			0.0025	0.0024
			1	114	0.0083	0.0082	0.0128	0.0123	0.0641	0.0637			0.0010	0.0010
			1	124	0.0065	0.0064	0.0110	0.0106	0.0615	0.0608			0.0023	0.0022
			1	108	0.0104	0.0104	0.0111	0.0110	0.0659	0.0653			0.0018	0.0018
			1	118	0.0099	0.0098	0.0233	0.0216	0.0738	0.0713			0.0031	0.0030

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (露地) (玄米) H21 年	2	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	118	<0.005	<0.005								
			1	122	<0.005	<0.005								
水稲 (露地) (乾燥籾米) H21 年	2	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	118	<0.005	<0.005								
			1	122	<0.005	<0.005								
水稲 (露地) (稲わら) H21 年	2	0.5g^{G}/箱	公的分析機関											
			1	118	0.0013	0.0013								
			1	122	0.0012	0.0012								
かんしょ (露地) (塊根) H22 年	2	300^{G}	公的分析機関											
			1	142	<0.002	<0.002								
			1	96	<0.002	<0.002								
			社内分析機関											
			1	142	0.002	0.002								
			1	96	<0.002	<0.002								
かんしょ (露地) (塊根) R2 年	3	300^{G}	公的分析機関											
			1	125	<0.002	<0.002								
			1	81	<0.002	<0.002								
			1	125	<0.002	<0.002								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai /ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
さとうきび (露地) (茎) H16 年	1	450G	公的分析機関											
			1	309	<0.002	<0.002								
			社内分析機関											
			1	309	<0.002	<0.002								
さとうきび (露地) (茎) H17 年	2	450G	公的分析機関											
			1	307	<0.002	<0.002								
			1	343	<0.002	<0.002								
			社内分析機関											
			1	307	0.002	0.002								
			1	343	<0.002	<0.002								
さとうきび (露地) (茎) H17 年	2	300G	公的分析機関											
			1	310	<0.002	<0.002								
			1	307	<0.002	<0.002								
			社内分析機関											
			1	310	<0.002	<0.002								
			1	307	0.002	0.002								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
さとうきび (露地) (茎) H19 年	2	200G	公的分析機関											
			1	313	<0.002	<0.002								
			1	181	<0.002	<0.002								
			社内分析機関											
			1	313	<0.002	<0.002								
			1	181	<0.002	<0.002								
	2	300G	公的分析機関											
			1	313	<0.002	<0.002								
			1	181	<0.002	<0.002								
			社内分析機関											
			1	313	<0.002	<0.002								
			1	181	<0.002	<0.002								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai /ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) (葉球) H17 年	2	0.3 g[G] /トレイ ×1 ＋ 66 g[SC] ×2	公的分析機関											
			3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01								
			社内分析機関											
			3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01								
		0.3 g[G] /トレイ ×1 ＋ 45~55 g[SC] ×2	公的分析機関											
			3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01								
			社内分析機関											
			3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai /ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) (葉球) H20 年	2	0.3 g^G /トレイ ×1 ＋ 66 g^SC ×2	公的分析機関											
			3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01								
			3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01								
			社内分析機関											
			3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01								
			3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01								
ブロッコリー (露地) (花蕾) H18 年	2	0.3 g^G /トレイ ×1 ＋ 66^SC ×2	公的分析機関											
			3	28	<0.01	<0.01								
			3	28	<0.01	<0.01								
			社内分析機関											
			3	28	<0.01	<0.01								
			3	28	<0.01	<0.01								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai /ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ブロッコリー (露地) (花蕾) H22 年	2	0.3 g[G] /トレイ ＋ 51~60 [SC] ＋ 57 [SC]	公的分析機関											
			3	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01								
			3	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01								
			社内分析機関											
			3	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01								
			3	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01								

注）G : 粒剤、SC : フロアブル剤、／ : 実施されず
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙４：畜産物残留試験成績＞

① ウシ－１－乳汁及び組織中の残留値（μg/g）

試料	試料採取日	0.04 mg/kg 飼料 (飼料中予測濃度)				0.13 mg/kg 飼料 (3 倍量)				0.43 mg/kg 飼料 (10 倍量)			
		フィプロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計	フィプロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計	フィプロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計
乳汁	投与 0 日	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0
	投与 1 日	ND	ND	ND	0	ND	<0.01	ND	0.010	<0.01	<0.01	ND	0.020
	投与 3 日	ND	<0.01	ND	0.010	<0.003	<0.01	ND	0.013	<0.01	<0.01	ND	0.020
	投与 7 日	ND	0.007	ND	0.007	ND	<0.01	ND	0.010	<0.01	0.017	0.003	0.030
	投与 12 日	ND	<0.01	ND	0.010	ND	0.011	ND	0.011	<0.01	0.023	ND	0.033
	投与 15 日	ND	<0.01	ND	0.010	ND	0.012	ND	0.012	<0.01	0.026	ND	0.036
	投与 20 日	ND	<0.01	ND	0.010	ND	0.011	ND	0.011	<0.01	0.027	ND	0.037
	投与 25 日	ND	<0.01	ND	0.010	ND	0.012	ND	0.012	<0.01	0.032	ND	0.042
	投与 29 日	ND	<0.01	ND	0.010	ND	0.011	ND	0.011	<0.01	0.033	ND	0.043
	投与 34 日	ND	<0.01	ND	0.010	ND	0.014	ND	0.014	<0.01	0.037	ND	0.047
肝臓	投与 35 日	ND	0.012	ND	0.012	ND	0.049	ND	0.049	ND	0.133	ND	0.133
腎臓	投与 35 日	ND	<0.01	ND	0.010	0.007	0.011	ND	0.017	<0.01	0.030	ND	0.040
筋肉[a]	投与 35 日	ND	<0.01	ND	0.010	0.003	0.010	ND	0.013	<0.01	0.036	ND	0.046
脂肪[b]	投与 35 日	<0.01	0.049	ND	0.059	<0.01	0.167	<0.01	0.186	0.033	0.468	<0.01	0.511

注）定量限界値未満を含むデータがある場合は、定量限界値が検出されたものとして合算した。

ND：検出されず、[a]：大腿及びロース部、[b]：腎周囲及び大網

② ウシー２ー全乳及び乳脂肪中の残留値（μg/g）

試料	試料採取日	動物数	フィプロニル	代謝物 B	代謝物 C
全乳	投与 14 日	3	<0.003 <0.003 <0.003	0.023 0.032 0.031	<0.003 <0.003 <0.003
	投与 16 日	3	<0.003 <0.003 <0.003	0.037 0.040 0.031	<0.003 <0.003 <0.003
	投与 18 日	3	<0.003 <0.003 <0.003	0.027 0.032 0.031	<0.003 <0.003 <0.003
	投与 20 日 (最終投与日)	3	<0.003 <0.003 <0.003	0.030 0.042 0.038	<0.003 <0.003 <0.003
	最終投与 1 日後	2	<0.003 <0.003	0.044 0.039	<0.003 <0.003
	最終投与 2 日後	2	<0.003 <0.003	0.031 0.032	<0.003 <0.003
	最終投与 4 日後	2	<0.003 <0.003	0.028 0.027	<0.003 <0.003
	最終投与 7 日後	2	<0.003 <0.003	0.021 0.020	<0.003 <0.003
	最終投与 19 日後	2	<0.003 <0.003	<0.003 0.0058	<0.003 <0.003
乳脂肪	投与 20 日 (最終投与日)	3	0.037 0.038 0.030	0.56 0.51 0.46	0.0067 0.0047 0.0059
		平均	0.035	0.51	0.0058

注）定量限界値未満を含むデータがある場合は、定量限界値が検出されたものとして平均値を算出した。
投与量：1.05 mg/kg 飼料（飼料中予測濃度の 2.5 倍量）

③　ウシー４ー乳汁及び組織中の残留値（µg/g）
0.004 mg/kg 飼料相当投与群

試料	試料採取日	フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
乳汁	投与 1 日	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 3 日	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 6 日	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 10 日	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 15 日	<0.0005	<0.0005	0.0006	0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 20 日	<0.0005	<0.0005	0.0006	0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 25 日	<0.0005	<0.0005	0.0006	0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 30 日	<0.0005	<0.0005	0.0007	0.0006	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 35 日	<0.0005	<0.0005	0.0008	0.0006	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 40 日	<0.0005	<0.0005	0.0008	0.0006	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 50 日	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
乳脂肪	投与 45 日	0.0009	0.0007	0.0079	0.0074	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
脱脂乳		<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
肝臓	最終投与 23 時間後	<0.0005	<0.0005	0.0019	0.0017	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
腎臓		<0.0005	<0.0005	0.0008	0.0006	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
筋肉		<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
脂肪 腸間膜		0.0008	0.0006	0.0079	0.0064	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
脂肪 腎周囲		0.0006	0.0006	0.0078	0.0067	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
脂肪 皮下		0.0006	0.0005	0.0070	0.0055	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005

0.04 mg/kg 飼料相当投与群

試料	試料 採取日	フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
乳汁	投与 1 日	<0.0005	<0.0005	0.0007	0.0006	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 3 日	<0.0005	<0.0005	0.0020	0.0014	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 6 日	<0.0005	<0.0005	0.0024	0.0022	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 10 日	<0.0005	<0.0005	0.0036	0.0025	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 15 日	<0.0005	<0.0005	0.0051	0.0030	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 20 日	<0.0005	<0.0005	0.0060	0.0037	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 25 日	<0.0005	<0.0005	0.0054	0.0037	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 30 日	<0.0005	<0.0005	0.0064	0.0046	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 35 日	0.0012	0.0008	0.0059	0.0043	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 40 日	0.0007	0.0006	0.0056	0.0046	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	投与 50 日	<0.0005	<0.0005	0.0051	0.0038	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	休薬 5 日	<0.0005	<0.0005	0.0063	0.0044	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	休薬 10 日	<0.0005	<0.0005	0.0022	0.0021	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
	休薬 16 日 [a]	—	<0.0005	—	0.0015	—	<0.0005	—	<0.0005	—	<0.0005
	休薬 20 日 [a]	—	<0.0005	—	0.0010	—	<0.0005	—	<0.0005	—	<0.0005
乳脂肪	投与 45 日	0.0069	0.0056	0.070	0.057	0.0024	0.0021	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
脱脂乳		<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
肝臓	最終投与 23 時間後	<0.0005	<0.0005	0.017	0.014	<0.0005	<0.0005	0.0010	0.0009	<0.0005	<0.0005
	休薬 5 日 [a]	—	<0.0005	—	0.016	—	<0.0005	—	<0.0005	—	<0.0005
	休薬 10 日 [a]	—	<0.0005	—	0.006	—	<0.0005	—	<0.0005	—	<0.0005
	休薬 20 日 [a]	—	<0.0005	—	0.003	—	<0.0005	—	<0.0005	—	<0.0005
腎臓	最終投与	<0.0005	<0.0005	0.0046	0.0041	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005

試料		試料採取日	フィプロニル 最高値	フィプロニル 平均値	代謝物 B 最高値	代謝物 B 平均値	代謝物 C 最高値	代謝物 C 平均値	代謝物 E 最高値	代謝物 E 平均値	代謝/分解物 F 最高値	代謝/分解物 F 平均値
		23 時間後										
		休薬 5 日 [a]	―	<0.0005	―	0.0042	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005
		休薬 10 日 [a]	―	<0.0005	―	0.0024	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005
		休薬 20 日 [a]	―	<0.0005	―	0.0012	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005
筋肉		最終投与 23 時間後	<0.0005	<0.0005	0.0046	0.0037	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
		休薬 5 日 [a]	―	<0.0005	―	0.0027	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005
		休薬 10 日 [a]	―	<0.0005	―	0.0017	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005
		休薬 20 日 [a]	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005
脂肪	腸間膜	最終投与 23 時間後	0.0070	0.0054	0.073	0.058	0.0034	0.0025	<0.0005	<0.0005	0.0008	0.0006
		休薬 5 日 [a]	―	<0.0005	―	0.013	―	0.0017	―	<0.0005	―	0.0005
		休薬 10 日 [a]	―	0.0020	―	0.060	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005
		休薬 20 日 [a]	―	<0.0005	―	0.019	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005
	腎周囲	最終投与 23 時間後	0.0067	0.0053	0.068	0.059	0.0030	0.0023	<0.0005	<0.0005	0.0008	0.0006
		休薬 5 日 [a]	―	0.0017	―	0.069	―	0.0015	―	<0.0005	―	0.0006
		休薬 10 日 [a]	―	<0.0005	―	0.026	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005
		休薬 20 日 [a]	―	<0.0005	―	0.018	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005
	皮下	最終投与 23 時間後	0.0057	0.0045	0.060	0.047	0.0027	0.0019	<0.0005	<0.0005	0.0006	0.0005
		休薬 5 日 [a]	―	0.0015	―	0.045	―	0.0013	―	<0.0005	―	<0.0005
		休薬 10 日 [a]	―	<0.0005	―	0.021	―	0.0007	―	<0.0005	―	<0.0005
		休薬 20 日 [a]	―	<0.0005	―	0.012	―	<0.0005	―	<0.0005	―	<0.0005

－：該当なし
[a]：1頭の値

④　産卵鶏－卵及び組織中の残留値（μg/g）

試料	試料 採取日	0.010 mg/kg 乾燥飼料相当 (飼料中予測濃度)				0.031 mg/kg 乾燥飼料相当 (3 倍量)				0.103 mg/kg 乾燥飼料相当 (10 倍量)			
		フィプロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計	フィプロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計	フィプロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計
卵	投与 0 日	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0
	投与 1 日	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0
	投与 3 日	ND	0.003	ND	0.003	ND	ND	ND	0	ND	<0.010	ND	0.010
	投与 7 日	ND	<0.010	ND	0.010	ND	<0.010	ND	0.010	<0.010	0.028	ND	0.038
	投与 12 日	ND	<0.010	ND	0.010	ND	0.012	ND	0.012	<0.010	0.043	ND	0.053
	投与 15 日	ND	<0.010	ND	0.010	ND	0.019	ND	0.019	<0.010	0.046	ND	0.056
	投与 20 日	ND	<0.010	ND	0.010	ND	0.018	ND	0.018	<0.010	0.091	ND	0.101
	投与 25 日	ND	0.011	ND	0.011	ND	0.022	ND	0.022	<0.010	0.102	ND	0.112
	投与 29 日	ND	0.010	ND	0.010	ND	0.029	ND	0.029	<0.010	0.092	ND	0.102
	投与 34 日	ND	0.011	ND	0.011	ND	0.024	ND	0.024	<0.010	0.092	ND	0.102
	投与 41 日	ND	0.010	ND	0.010	ND	0.024	ND	0.024	<0.010	0.096	ND	0.106
肝臓	投与 42 日	ND	<0.010	ND	0.010	0.003	0.020	ND	0.023	<0.010	0.069	ND	0.079
筋肉[a]	投与 42 日	ND	<0.010	ND	0.010	ND	<0.010	ND	0.010	ND	0.012	ND	0.012
皮膚/脂肪	投与 42 日	ND	0.013	ND	0.013	0.007	0.054	0.004	0.065	<0.010	0.191	ND	0.201

注）定量限界値未満を含むデータがある場合は、定量限界値が検出されたものとして合算した。
ND：検出されず、[a]：大腿及び胸肉

⑤　ウシ（代謝/分解物 F）－代謝/分解物 F の乳汁及び組織中の残留値（μg/g）

試料	試料採取日	0.025 mg/kg 飼料		0.075 mg/kg 飼料		0.30 mg/kg 飼料		1.0 mg/kg 飼料	
		最高値	平均値[a]	最高値	平均値[a]	最高値	平均値[a]	最高値	平均値[b]
乳汁	投与 1 日	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.003	0.003	0.008	0.006
	投与 3 日	<0.002	<0.002	0.004	0.003	0.011	0.010	0.034	0.024
	投与 7 日	0.003	<0.002	0.006	0.005	0.022	0.020	0.061	0.041
	投与 12 日	0.003	<0.002	0.007	0.007	0.028	0.024	0.058	0.041
	投与 15 日	0.004	0.003	0.008	0.007	0.028	0.026	0.073	0.044
	投与 20 日	0.003	0.003	0.008	0.007	0.032	0.028	0.084	0.065
	投与 25 日	0.004	0.003	0.008	0.007	0.032	0.027	0.071	0.056
	投与 29 日	0.004	0.003	0.009	0.008	0.026	0.023	0.074	0.058
	投与 35 日	0.005	0.004	0.010	0.009	0.031	0.028	0.072	0.061
	休薬 2 日	／	／	／	／	／	／	／	0.050[c]
	休薬 7 日	／	／	／	／	／	／	／	0.027[c]
乳脂肪	投与 35 日	／	／	／	／	／	／	1.13	0.973
肝臓	投与 35 日	0.038	0.036	0.098	0.087	0.28	0.267	0.61	0.563
	休薬 7 日	／	／	／	／	／	／	／	0.25[c]
腎臓	投与 35 日	0.006	0.005	0.013	0.012	0.044	0.038	0.12	0.102
	休薬 7 日	／	／	／	／	／	／	／	0.052[c]
筋肉	投与 35 日	0.003	<0.002	0.005	0.004	0.019	0.015	0.037	0.033
	休薬 7 日	／	／	／	／	／	／	／	0.018[c]
脂肪	投与 35 日	0.043	0.004	0.12	0.102	0.41	0.363	1.07	0.973
	休薬 7 日	／	／	／	／	／	／	／	0.48[c]

／：実施されず

[a]：3 頭の平均値、[b]：4 頭の平均値、[c]：1 頭の値。

＜参照＞
1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2 農薬抄録フィプロニル（殺虫剤）（平成 22 年 9 月 10 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、一部公表
3 JMPR①：“Fipronil”, Pesticide Residues in food-1997. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Evironment and the WHO Core Assessment Group. p.109-120.
4 JMPR③：“Fipronil”, Pesticide residues in food-2001. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. p.70-98.
5 JMPR④：“Fipronil”, Pesticide residues in food-2001 Evaluations. Part I. Residues. p.191-365.
6 EPA①：Human Health Risk Assessment for Fipronil (2006, amended 2007)
7 APVMA : Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for: FIPRONIL (2007)、未公表
8 EFSA①：Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fipronil. EFSA Scientific Report (2006) 65, p.1-110.
9 食品健康影響評価について（平成 23 年 2 月 8 日付け厚生労働省発食安 0208 第 12 号）
10 食品健康影響評価について（平成 23 年 2 月 10 日付け 22 消安第 8542 号）
11 食品健康影響評価の通知について（平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 77 号）
12 食品健康影響評価の通知について（平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 80 号）
13 JMPR②：“Fipronil”, Pesticide residues in food-2000. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. p.91-95.
14 EPA②：Fipronil. Human Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. (2011)
15 EFSA②：Reasoned opinion on the review of the existing maximaum residue levels (MRLs) for fipronil according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. EFSA Journal 2012; 10(4):2688.
16 APVMA②：FIPRONIL volume 1 Preliminary review findings report (2011)
17 農薬抄録フィプロニル（殺虫剤）（平成 27 年 4 月 24 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、一部公表
18 食品健康影響評価について（平成 27 年 10 月 9 日付け厚生労働省発生食 1009 第 8 号）
19 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 28 年 4 月 5 日付け府食第 212 号）
20 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 30 年 2 月 28 日付け平成 30 年厚生労働省告示第 38 号）
21 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件（令和元年 9 月 9 日付け農林水産省告示第 804 号）
22 食品健康影響評価について（令和 6 年 2 月 7 日付け 5 消安第 5994 号）

23 フィプロニル（殺虫剤）試験成績の概要及び考察（2024 年）：BASF ジャパン株式会社、一部公表
24 Metabolism study of ^{14}C-BAS 350 I (^{14}C-Fipronil) in Japanese paddy soil (GLP 対応）：BASF Aktienfesellschaft（ドイツ）、2006 年、未公表
25 (^{14}C)-M & B 46.030: AEROBIC SOIL METABOLISM（GLP 対応）：Hazleton Europe（イギリス）、1993 年、未公表
26 (^{14}C)-M & B 46.030: ANAEROBIC AQUATIC METABOLISM（GLP 対応）：Hazleton Europe（イギリス）、1993 年、未公表
27 M&B 46030-^{14}C: ADSORPTION/DESORPTION ON FIVE SOILS（GLP 対応）：Rhône-Poulenc Agriculture Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
28 RPA-030（フィプロニル）の土壌吸着係数試験（GLP 対応）：株式会社化学分析コンサルタント、1994 年、未公表
29 フィプロニルの土壌吸着係数試験（GLP 対応）：株式会社化学分析コンサルタント、2022 年、未公表
30 ^{14}C-MB 46030: HYDROLYSIS at 25°C（GLP 対応）：RHONE-POULENC SECTEUR AGRO（フランス）、1992 年、未公表
31 ^{14}C-MB 46030: AQUEOUS PHOTOLYSIS（GLP 対応）：RHONE-POULENC SECTEUR AGRO（フランス）、1992 年、未公表
32 [^{14}C]-Fipronil: Aqueous Photolysis in Natural Water（GLP 対応）：Battelle Agrifood Ltd.（イギリス）、1992 年、未公表
33 Aqueous Photolysis of Fipronil – Correlation of the Irradiation Time and DT50 to Tokyo, Japan (35°N Latitude) Spring Sunlight（GLP 対応）：BASF SE（ドイツ）、2010 年、未公表
34 農薬の土壌試験成績報告書［水田状態の圃場試験］：財団法人残留農薬研究所、1994 年、未公表
35 農薬の土壌試験成績報告書［畑地状態の圃場試験］：財団法人残留農薬研究所、1994 年、未公表
36 農薬の土壌試験成績報告書［水田状態の容器内］：財団法人残留農薬研究所、1995 年、未公表
37 農薬の土壌試験成績報告書［水田状態の容器内］：財団法人残留農薬研究所、1994 年、未公表
38 農薬の土壌試験成績報告書［畑地状態の容器内試験］：財団法人残留農薬研究所、1994 年、未公表
39 INSECTICIDES: ^{14}C-M&B 46030: Metabolism and Residue Study in Rice（GLP 対応）：Rhône-Poulenc Agriculture Ltd.（イギリス）、1994 年、未公表
40 METABOLIC FATE AND DISTRIBUTION OF ^{14}C-FIPRONIL (M&B 46030 OR RPA 95988) IN CORN (171-4 Nature of the Residue – Plants)（GLP 対応）：Rhône-Poulenc Ag Company（アメリカ）、1993 年、未公表
41 METABOLIC FATE AND DISTRIBUTION OF ^{14}C-FIPRONIL (M&B 46030 OR RPA 95988) IN CORN (171-4 Nature of the Residue - Plants)（GLP 対応）：Rhône-Poulenc Ag Company（アメリカ）、1995 年、未公表
42 FIPRONIL-^{14}C: Metabolism in Sugarbeet (Final Report) (GLP 対応）：Rhône-

Poulenc Agriculture Ltd.（イギリス）、1993 年、未公表
43 M&B 46030-^{14}C: Cabbage Metabolism and Residue Study（GLP 対応）: Rhône-Poulenc Agriculture Ltd.（イギリス）、1995 年、未公表
44 INSECTICIDES: Fipronil: Metabolism in Sunflowers（GLP 対応）: Rhône-Poulenc Agriculture Ltd.（イギリス）、1993 年、未公表
45 作物残留分析結果報告（水稲）（日植防牛久、滋賀）: 財団法人残留農薬研究所、1994 年、未公表
46 作物残留分析結果報告（水稲）（日植防牛久、滋賀）：日産化学工業（株）生物科学研究所、1994 年、未公表
47 作物残留分析結果報告（水稲）（三重、福井）：日産化学工業（株）生物科学研究所、1995 年、未公表
48 作物残留分析結果報告（水稲）（大分）：塩野義製薬（株）、1995 年、未公表
49 作物残留分析結果報告（ホールクロップサイレージ用稲）: 財団法人残留農薬研究所、2005 年、未公表
50 作物残留分析結果報告（ホールクロップサイレージ用稲）：（株）化学分析コンサルタント、2005 年、未公表
51 作物残留分析結果報告（キャベツ）：財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
52 作物残留分析結果報告（キャベツ）：（株）日曹分析センター、2006 年、未公表
53 作物残留分析結果報告（キャベツ）：財団法人残留農薬研究所、2008 年、未公表
54 作物残留分析結果報告（キャベツ）：（株）日曹分析センター、2008 年、未公表
55 作物残留分析結果報告（ブロッコリー）：財団法人残留農薬研究所、2007 年、未公表
56 作物残留分析結果報告（ブロッコリー）：BASF アグロ（株）、2007 年、未公表
57 作物残留分析結果報告（ブロッコリー）：財団法人残留農薬研究所、2011 年、未公表
58 作物残留分析結果報告（ブロッコリー）：（株）日曹分析センター、2011 年、未公表
59 作物残留分析結果報告（さとうきび）：財団法人残留農薬研究所、2005 年、未公表
60 作物残留分析結果報告（さとうきび）：BASF アグロ（株）田原研究所、2005 年、未公表
61 作物残留分析結果報告（さとうきび）：財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
62 作物残留分析結果報告（さとうきび）：BASF アグロ（株）、2006 年、未公表
63 作物残留分析結果報告（さとうきび）：財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
64 作物残留分析結果報告（さとうきび）：BASF アグロ（株）田原研究所、2006 年、未公表

65 作物残留分析結果報告（さとうきび）：財団法人残留農薬研究所、2008 年、未公表
66 作物残留分析結果報告（さとうきび）：（株）日曹分析センター、2008 年、未公表
67 作物残留分析結果報告（かんしょ）：財団法人残留農薬研究所、2011 年、未公表
68 作物残留分析結果報告（かんしょ）：（株）日曹分析センター、2011 年、未公表
69 フィプロニル（プリンス）粒剤　水稲　作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
70 プリンス粒剤　水稲　作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
71 プリンス粒剤　水稲　作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
72 プリンス粒剤　水稲　作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
73 フィプロニル（プリンス）粒剤　水稲（稲わら）　作物残留試験：一般社団法人日本植物防疫協会、2010 年、未公表
74 フィプロニル（プリンス）粒剤　水稲（玄米）　作物残留試験：一般社団法人日本植物防疫協会、2010 年、未公表
75 フィプロニル（プリンス）粒剤　水稲（乾燥籾米）　作物残留試験：一般社団法人日本植物防疫協会、2010 年、未公表
76 プリンスベイト　かんしょ　作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
77 (^{14}C)-M&B 46030: ABSORPTION, DISTRIBUTION METABOLISM and EXCRETION FOLLOWING REPEAT ORAL ADMINISTRATION to THE DAIRY GOAT（GLP 対応）：Hazleton Europe（イギリス）、1994 年、未公表
78 (^{14}C)-M&B 46030: ABSORPTION, DISTRIBUTION METABOLISM and EXCRETION FOLLOWING MULTIPLE ORAL ADMINISTRATRION to THE LAYING HEN（GLP 対応）：Hazleton Europe（イギリス）、1994 年、未公表
79 The Distribution and Metabolism of [^{14}C]-M&B 46513 in the Lactating Goat（GLP 対応）：Inveresk Research（イギリス）、1996 年、未公表
80 The Distribution and Metabolism of [^{14}C]-M&B 46513 in the Laying Hen（GLP 対応）：Inveresk Research（イギリス）、1996 年、未公表
81 Fipronil: Magnitude of Residues in Meat and Milk of Lactating Dairy Cows（GLP 対応）：Rhône-Poulenc Ag Company（アメリカ）、1994 年、未公表
82 Fipronil: Residue Decline in of Dairy Cow Milk and Residue Ratio in Milk Fat Versus Milk（GLP 対応）：Horizon Laboratories, Inc.（アメリカ）、1999 年、未公表
83 Determination of Fipronil and 4 Metabolites (MB46136, MB46513, MB045950 and RPA200766) in Milk and Tissues of Dairy Cows following Multiple Oral Administration of Fipronil（GLP 対応）：SGS INSTITUT

FRESENIUS GmbH（ドイツ）、2017 年、未公表
84 Fipronil: Magnitude of Residues in Meat and Eggs of Laying Hens（GLP 対応）：Rhône-Poulenc Ag Company（アメリカ）、1994 年、未公表
85 MB 46513: MAGNITUDE of RESIDUES in MILK and TISSUES of LACTATING DAIRY COWS（GLP 対応）：Horizon Laboratories, Inc.（アメリカ）、1997 年、未公表
86 [^{14}C]-M+B 46030: BIOACCUMULATION TEST in BLUEGILL SUNFISH（GLP 対応）：Inveresk Research International（イギリス）、1992 年、未公表
87 [^{14}C]M&B 46030: Investigation into the Nature and Possible Structures of Metabolites in Fish used in a Bioaccumulation Study at Inveresk Research International（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agriculture Ltd.（イギリス）、1993 年、未公表
88 農薬の水域環境中予測濃度算定結果：BASF ジャパン（株）、2022 年、未公表
89 FIPRONIL: Tissue Kinetic Study in the Rat（GLP 対応）：Hazleton UK（イギリス）、1994 年、未公表
90 (^{14}C)-M&B 46030: ABSORPTION DISTRIBUTION, METABOLISM and EXCRETION in THE RAT（GLP 対応）：RHONE-POULENC SECTEUR AGRO（フランス）、1992 年、未公表
91 FIPRONIL: BILE EXCRETION STUDY in THE RAT（GLP 対応）：RHONE-POULENC SECTEUR AGRO（フランス）、1995 年、未公表
92 [^{14}C]-FIPRONIL: Biliary Reabsorption Study in the Rat（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd,（イギリス）、1999 年、未公表
93 M&B 46030: TOXICOKINETIC STUDY by ORAL (GAVAGE) ADMINISTRATION to FEMALE CD RATS for 14 DAYS FOLLOWED by 7 DAY REVERSIBILITY PERIOD（GLP 対応）: Life Science Research Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
94 M&B 46030: TOXICOKINETIC STUDY by ORAL (GAVAGE) ADMINISTRATION to FEMALE CD-1 MICE for 14 DAYS FOLLOWED by 7 DAY REVERSIBILITY PERIOD（GLP 対応）：Life Science Research Ltd,（イギリス）、1991 年、未公表
95 M&B 46030: TOXICOLINETIC STUDY by ORAL (GAVAGE ADMINISTRATION to FEMALE NEW ZEALAND WHITE RABBITS for 14 DAYS FOLLOWED by A 7 DAY REVERSIBILITY PHASE（GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
96 M&B 46.030: Comparative Toxicokinetic Study in Rabbits, Rats and Mice: Analysis of Tissues（GLP 対応）：Rhône-Poulenc Agroculture Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
97 M&B 46030 Comparative Metabolism in Three Mammalian Species: Rabbit, Rat and Mouse (Final Report)（GLP 対応）：Rhône-Poulenc Agroculture Ltd.（イギリス）、1999 年、未公表
98 COMPARATIVE STUDY of THE HEPATIC METABOLISM of ^{14}C M&B 46030 in RAT and RABBIT HEPATOCYTES : BIOPREDIC（フランス）、1993 年、未公表

99 FIPRONIL: Analysis of Metabolites/Degradates from Hepatocyte Incubations : RHONE-POULENC SECTEUR AGRO（フランス）、1992 年、未公表
100 Disposition of ^{14}C-RM1601 in Beagle dog following oral administration of a liquid formulation（GLP 対応）：Rhône Mérieux（フランス）、1994 年、未公表
101 Disposition of ^{14}C-RM1601 in the dog following oral administration in gelatin capsule (dose 20 mg.kg^{-1})（GLP 対応）：INRA（フランス）、1992 年、未公表
102 Disposition of ^{14}C-RM1601 in the dog following intravenous administration (dose 1 mg.kg^{-1})（GLP 対応）：INRA（フランス）、1992 年、未公表
103 BILIARY ELIMINATION of RADIOACTIVITY FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION of ^{14}C-RM1601 (DOSE 1 MG.KG^{-1}) to THE DOG（GLP 対応）：INRA（フランス）、1993 年、未公表
104 ACUTE ORAL TOXICITY to RATS of M&B 46030（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（イギリス）、1988 年、未公表
105 FIPRONIL のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1994 年、未公表
106 フィプロニルの生体機能に及ぼす影響に関する試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1994 年、未公表
107 M&B 46030: ASSESSMENT of THE EFFECTS on THE ELECTROENCEPHALOGRAM of CONSCIOUS RABBITS FOLLOWING SINGLE DOSE ORAL ADMINISTRATION : Huntingdon Research Centre Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
108 M&B 46030: ASSESSMENT of THE EFFECTS on THE ELECTROENCEPHALOGRAM of CONSCIOUS RABBITS FOLLOWING DAILY ORAL ADMINISTRATION AT 4 AND 8 MG/KG/DAY : Huntingdon Research Centre Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
109 EFFECTS OF M&B 46030 on BLOOD PRESSURE, HEART RATE and ECG in CONSCIOUS RABBITS : CENTRE DE RECHERCHES BIOLOGIQUES（フランス）、1990 年、未公表
110 M&B 46030: TOXICITY STUDY by DIETARY ADMINISTRATION to CD RATS for 13 WEEKS（GLP 対応）：Life Science Research Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
111 M&B46030: TOXICITY TO RATS BY DIETARY ADMINISTRATION for 4 WEEKS（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（イギリス）、1990 年、未公表
112 M&B 46030: TOXICITY STUDY by ORAL (CAPSULE) ADMINISTRATION to BEAGLE DOGS for 13 WEEKS（GLP 対応）：Life Science Research Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
113 M&B46030: PRELIMINARY TOXICITY STUDY by ORAL (CAPSULE) ADMINISTRATION to BEAGLE DOGS for FOUR WEEKS GLP 対応）：Life Science Research Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
114 M&B 46030: TOXICITY STUDY by ORAL (CAPSULE) ADMINISTRATION to BEAGLE DOGS for 52 WEEKS（GLP 対応）：Life Science Research Ltd.

（イギリス）、1992 年、未公表
115 M&B 46030: Toxicity study by dietary administration to beagle dogs for 52 weeks（GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd.（イギリス）、1993 年、未公表
116 M&B 46030: Combined oncogenicity and toxicity study by dietary administration to CD rats for 104 weeks including a 13 week reversibility period on completion of 52 weeks of treatment（GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd.（イギリス）、1993 年、未公表
117 M&B 46030: Oncogenicity study by dietary administration to CD-1 mice for 78 weeks（GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd.（イギリス）、1993 年、未公表
118 M&B 46030: PRELIMINARY TOXICITYSTUDY by DIETARY ADMINISTRATION to CD-1 MICE for SIX WEEKS (AMENDMENT TO FINAL REPORT)（GLP 対応）: Life Science Research Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
119 M&B 46030 Single Exposure Peroral (Gavage) Neurotoxicity Study Sprague Dawley Rats（GLP 対応）：Bushy Run Research Center（イギリス）、1993 年、未公表
120 FIPRONIL NEUROTOXICITY to RATS by ACUTE ORAL ADMINISTRATION (Including a time to peak effect study)（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（イギリス）、1997 年、未公表
121 M&B 46030: Ninety- Day Dietary Neurotoxicity Study in Sprague Dawley Rats（GLP 対応）：Bushy Run Research Center（イギリス）、1993 年、未公表
122 A DEVELOPMENTAL NEUROTOXICITY STUDY of FIPRONIL in THE RAT VIA DIETARY ADMINISTRATION（GLP 対応）：Pharmaco-LSR（アメリカ）、1995 年、未公表
123 M&B 46030: REPRODUCTIVE PERFORMANCE STUDY in RATS TREATED CONTINUOUSLY THROUGH TWO SUCCESSIVE GENERATIONS（GLP 対応）: Life Science Research Ltd.（イギリス）、1992 年、未公表
124 THE EFFECT of M&B 46030 on PREGNANCY of THE RAT（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
125 M&B 46030: TERATOLOGY STUDY in THE RABBIT（GLP 対応）：Life Science Research Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
126 MB46030 の細菌を用いた DNA 修復試験（Rec-assay）（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2011 年、未公表
127 STUDY to DETERMINE THE ABILITY of M&B 46030 to INDUCE MUTATION in FOUR HISTIDINE-REQUIRING STRAINS of *SALMONELLA TYPHIMURIUM*（GLP 対応）: Microtest Research Ltd.（イギリス）、1988 年、未公表
128 FIPRONIL: REVERSE MUTATION ASSAY “AMES TEST” USING SALMONELLA TYPHIMURIUM and *ESCHERICHIA COLI*（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Ltd.（イギリス）、1995 年、未公表
129 M&B 46030: Investigation Of Mutagenic Activity At The HGPRT Locus in A Chinese Hamster V79 Cell Mutation System（GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd.（イギリス）、1990 年、未公表

130 FIPRONIL: CHROMOCOME ABERRATION TEST in CHL CELLS *IN VITRO*（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Ltd.（イギリス）、1995 年、未公表
131 STUDY to EVALUATE THE CHROMOSOME DAMAGING POTENTIAL of M&B 46030 BY ITS EFFECTS on CULTURED HUMAN LYMPHOCYTES USING AN *IN VITRO* CYTOGENETICS ASSAY（GLP 対応）：Microtest Research Ltd.（イギリス）、1988 年、未公表
132 M&B 46030: Assessment of Clastogenic Action on Bone Marrow Erythrocytes in the Micronucleus Test GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
133 M&B 46030: Mouse micronucleus test to comply with OECD Guideline 474 (1983) GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd.（イギリス）、1995 年、未公表
134 ACUTE DERMAL TOXICITY to RATS of M&B 46030（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（イギリス）、1988 年、未公表
135 MB46030: Acute Percutaneous Toxicity Study in the Rabbit（GLP 対応）：Bushy Run Research Center, Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc.（アメリカ）、1992 年、未公表
136 M&B 46030: ACUTE INHALATION TOXICITY STUDY in THE RAT（GLP 対応）：Life Science Research Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
137 Fipronil: Acute Nose-Only Dust Inhalation Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：Bushy Run Research Center, Union Carbide Corporation（アメリカ）、1995 年、未公表
138 M&B 46030: DERMAL SENSITISATION STUDY in GUINEA-PIGS（GLP 対応）：Life Science Research Ltd.（イギリス）、1990 年、未公表
139 M&B 46030: Delayed Contact Hypersensitivity Study In Guinea-Pigs（GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd（イギリス）、1993 年、未公表
140 FOPRONIL のモルモットにおける皮膚感作性試験（GLP 対応）：（株）実生研、1996 年、未公表
141 IRRITANT EFFECTS on RABBIT SKIN of M&B 46030（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（イギリス）、1988 年、未公表
142 IRRITANT EFFECTS on RABBIT EYE of M&B 46030（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（イギリス）、1988 年、未公表
143 M&B 46030: Twenty-One Day Repeated Cutaneous Dose Toxicity Study in New Zealand White Rabbits #2（GLP 対応）：Bushy Run Research Center, Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc.（アメリカ）、1993 年、未公表
144 M+B 46030 AN INVESTIGATION into THE POTENTIAL EFFECTS on THYROID FUNCTION in MALE RATS by STUDYING EHYROZINE CREARANCE（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
145 THE EFFECT of SINGLE and REPEATED ORAL DOSES of M&B 46030 (1 MG/KG/DAY and 10 MG/KG/DAY) on THE BILIARY EXCRETION of INTRAVENOUSLY ADMINISTRED 125I-THYROXINE (T_4) FROM BILE DUCT CANNULATED RATS（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.

（イギリス）、1993 年、未公表
146 M&B 46030 AN INVESTIGATION into THE POTENTIAL EFFECTS on THYROID FUNCTION in MALE RATS USING THE ‘PERCHLORATE DISCHARGE TEST’（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
147 M&B 46030 4-WEEK DIETARY STUDY to INVESTIFATE THYROID HORMONE LEVELS in THE RAT（GLP 対応）: Huntingdon Research Centre Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
148 Fipronil - An Oral (Dietary) Comparative Thyroid Assay in Pregnant, Postnatal and Fetal Sprague Dawley Rats（GLP 対応）：Charles River Laboratories, Ashland, LLC（アメリカ）、2019 年、未公表
149 An Oral (Dietary) Dose Range-Finding Comparative Thyroid Study of 6-Propyl-2-Thiouracil (6-PTU) and a Lactational Exposure Assessment of Fipronil in Sprague Dawley Rats（GLP 対応）：Charles River Laboratories, Ashland, LLC（アメリカ）、2018 年、未公表
150 M&B 46030: NEUROTOXICITY STUDY by ORAL (CAPSULE) ADMINISTRATION to FEMALE BEAGLE DOGS for up to 14 DAYS FOLLOWED by A 28 DAY REVERSIBILITY PERIOD（GLP 対応）：Life Science Research Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
151 FIPRONIL (MB 46030) INTERACTION with MAMMALIAN GABA RECEPTOR COMPLEX : Rhône-Poulenc Secteur Agro（フランス）、1993 年、未公表
152 MB 46513: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion in the Rat GLP 対応）：RHÔNE-POULENC AGROCHIMIE（フランス）、1996 年、未公表
153 ACUTE ORAL TOXICITY TO RATS of M&B 46136（GLP 対応）: Huntingdon Research Centre Ltd.（イギリス）、1998 年、未公表
154 M&B 45950: ACUTE ORAL TOXICITY STUDY in THE RAT（GLP 対応）：Toxicol Laboratories Ltd.（イギリス）、1988 年、未公表
155 M&B 45950: ACUTE ORAL LD50 in THE RAT（GLP 対応）: Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1994 年、未公表
156 M&B 45897: ACUTE ORAL TOXICITY STUDY in THE RAT（GLP 対応）：Toxicol Laboratories Ltd.（イギリス）、1998 年、未公表
157 RPA 200766: ACUTE ORAL LD_{50} in RATS（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1998 年、未公表
158 MB 46513: ACUTE ORAL LD_{50} in RATS（GLP 対応）: Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1993 年、未公表
159 RPA 104615: ACUTE ORAL LD50 in RATS（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1993 年、未公表
160 RPA 200761: ORAL LIMIT TEST in THE RAT（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1995 年、未公表
161 RPA 105320: ACUTE ORAL LD50 in THE RAT（GLP 対応）: Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1994 年、未公表
162 原体混在物①: ACUTE ORAL TOXICITY IN THE RAT（GLP 対応）：Rhône-

Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1998 年、未公表
163 M&B 45950: TOXICITY STUDY by DIETARY ADMINISTRATION to CD RATS for 13 WEEKS（GLP 対応）：Life Science Research Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
164 M&B 45950: PRELIMINARY TOXICITY STUDY by ORAL (CAPSULE) ADMINISTRATION to BEAGLE DOGS for FOUR WEEKS（GLP 対応）：Life Science Research Ltd.（イギリス）、1991 年、未公表
165 RPA 200766 28-DAY TOXICITY STUDY in THE RAT by DIETARY ADMINISTRATION（GLP 対応）: Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1996 年、未公表
166 MB 46513: 90-DAY TOXICITY STUDY in THE RAT by DIETARY ADMINISTRATION（GLP 対応）: Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1994 年、未公表
167 MB 46513: 90-DAY TOXICITY STUDY in THE MOUSE by DIETARY ADMINISTRATION（GLP 対応）: Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1996 年、未公表
168 MB 46513: 90-DAY TOXICITY STUDY in THE DOG by DIETARY ADMINISTRATION（GLP 対応）: Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1994 年、未公表
169 RPA 104615: 28-DAY TOXICITY STUDY in THE RAT by DIETARY ADMINISTRATION（GLP 対応）: Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1997 年、未公表
170 CHRONIC TOXICITY and CARCINOGENICITY STUDY of MB 046513 in THE SPRAGUE-DAWLEY RAT by DIETARY ADMINISTRATION（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1998 年、未公表
171 MB 46513: NEUROTOXICITY RATS by ACUTE ORAL ADMINISTRATION (Including a dose range finding study)（GLP 対応）: Huntingdon Life Sciences Ltd.（イギリス）、1996 年、未公表
172 MB 046513: DEVELOPMENTAL TOXICOLOGY STUDY in THE RAT by GAVAGE（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1997 年、未公表
173 STUDY to DETERMINE THE ABILITY of M&B 46136 to INDUCE MUTATION in FOUR HISTIDINE-REQUIRING STRAINS of SALMONELLA TYPHIMURIUM（GLP 対応）：Microtest Research Ltd.（イギリス）、1988 年、未公表
174 STUDY to EVALUATE THE CHROMOSOME DAMAGING POTENTIAL OF M&B 46136 by ITS EFFECTS ON CULTURED HUMAN LYMPHOCYTES USING AN *IN VITRO* CYCOGENETICS ASSAY（GLP 対応）：Microtest Research Ltd.（イギリス）、1988 年、未公表
175 SALMONELLA TYPHIMURIUM BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST M&B 45950（GLP 対応）：Toxicol Laboratories Ltd.（イギリス）、1987 年、未公表
176 MB45950: SALMONELLA TYPHIMURIUM REVERSE MUTATION ASSAY (AMES TEST)（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1994

年、未公表
177 STUDY TO EVALUATE THE CHROMOSOME DAMAGING POTENTIAL OF M&B 45950 BY ITS EFFECTS ON CULTURED HUMAN LYMPHOCYTES USING AN IN VITRO CYTOGENETICS ASSAY（GLP 対応）：Microtest Research Ltd.（イギリス）、1994 年、未公表
178 RPA 200766: *SALMONELLA TYPHIMURIUM* REVERSE MUTATION ASSAY (AMES TEST)（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1993 年、未公表
179 RPA 200766: *IN VITRO* MAMMALIAN CHROMOSOMEABBERRATION TEST IN HUMAN LYMPHOCYTES（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（イギリス）、2002 年、未公表
180 RPA 200766: RAT MICRONUCLEUS TESTGLP（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（イギリス）、2002 年、未公表
181 MB 46513: *SALMONELLA TYPHIMURIUM* REVERSE MUTATION ASSAY (AMES TEST)（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1993 年、未公表
182 MB46513 CHO MAMMALIAN CELL MUTATION ASSAY（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（イギリス）、1996 年、未公表
183 MB46513: METAPHASE CHROMOSOME ANALYSIS OF HUMAN LYMPHOCYTES CULTURED *IN VITRO*（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（イギリス）、1996 年、未公表
184 MB46513: MOUSE MICRONUCLEUS TEST（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（イギリス）、1996 年、未公表
185 RPA 104615: *SALMONELLA TYPHIMURIUM* REVERSE MUTATION ASAY (AMES TEST)（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1993 年、未公表
186 RPA 104615: *IN VITRO* MAMMALIAN CHROMOSOMEABERRATION TEST in HUMAN LYMPHOCYTES（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（イギリス）、2002 年、未公表
187 RPA 200761: *SALMONELLA TYPHIMURIUM* REVERSE MUTATION ASSAY (AMES TEST)（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1995 年、未公表
188 原体混在物①: Bacterial reverse mutation test (Plate incorporation)（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1998 年、未公表
189 ACUTE DERMAL TOXICITY to RATS of M&B 46136（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（イギリス）、1998 年、未公表
190 A M&B 45950: ACUTE DERMAL TOXICITY STUDY in THE RAT（GLP 対応）：Toxicol Laboratories Ltd.（イギリス）、1988 年、未公表
191 MB 46513: ACUTE DERMAL LD50 in THE RAT（GLP 対応）：Rhône-Poulenc-Secteur Agro（フランス）、1993 年、未公表
192 Derek Nexus Report：2019 年、未公表
193 フィプロニルの公表文献に関する報告書及び公表文献の写し（2023 年修正）：BASF ジャパン株式会社、2023 年、公表

194 フィプロニルの事前の情報募集の仕組みにおいて提供のあった情報一覧、2024年、公表
195 フィプロニルの回答書①：BASF ジャパン株式会社、2024 年、未公表
196 フィプロニルの回答書②：BASF ジャパン株式会社、2024 年、未公表
197 フィプロニルの回答書③：BASF ジャパン株式会社、2024 年、未公表
198 フィプロニルの回答書④：BASF ジャパン株式会社、2024 年、未公表
199 APVMA ① : REVIEW OF THE MAMMALIAN TOXICOLOGY AND METABOLISM/TOXICOKINETICS OF FIPRONIL(2007, amended 2009)
200 Mossa AH, Swelam ES, Mohafrash SMM. Sub-chronic exposure to fipronil induced oxidative stress, biochemical and histopathological changes in the liver and kidney of male albino rats. Toxicol Rep. 2015; 19: 775-784.
201 Hard GC, Johnson KJ, Cohen SM. A comparison of rat chronic progressive nephropathy with human renal disease-implications for human risk assessment. Crit Rev Toxicol. 2009; 39(4): 332-346.
202 Hard GC, Banton MI, Bretzlaff RS, Dekant W, Fowles JR, Mallett AK et al. Consideration of rat chronic progressive nephropathy in regulatory evaluations for carcinogenicity. Toxicol Sci. 2013; 132(2): 268-275.
203 JMPR⑤ : "Fipronil", Pesticide residues in food-2021. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. p.29-115.
204 Maeda M, Yokoyama T, Kitauchi S, Hirano T, Mantani Y, Tabuchi et al. Influence of acute exposure to a low dose of systemic insecticide fipronil on locomotor activity and emotional behavior in adult male mice. J Vet Med Sci. 2021; 83(2): 344-348.
205 Bartsch R, Brinkmann B, Jahnke G, Laube B, Lohmann R, Michaelsen S et al. Human relevance of follicular thyroid tumors in rodents caused by non-genotoxic substances. Regul Toxicol Pharmacol. 2018; 98: 199-208.
206 Li P, Akk G. The insecticide fipronil and its metabolite fipronil sulphone inhibit the rat α1β2γ2L $GABA_A$ receptor. Br J Pharmacol. 2008; 155(5): 783-794.
207 Roques BB, Leghait J, Lacroix MZ, Lasserre F, Pineau T, Viguié C et al. The nuclear receptors pregnane X receptor and constitutive androstane receptor contribute to the impact of fipronil on hepatic gene expression linked to thyroid hormone metabolism. Biochem Pharmacol. 2013; 86(7): 997-1039.
208 Herin F, Boutet-Robinet E, Levant A, Dulaurent S, Manika M, Galatry-Bouju F et al. Thyroid function tests in persons with occupational exposure to fipronil. Thyroid. 2011; 21(7): 701-706.
209 Kim YA, Yoon YS, Kim HS, Jeon SJ, Cole E, Lee J et al. Distribution of fipronil in humans, and adverse health outcomes of *in utero* fipronil sulfone exposure in newborns. Int J Hyg Environ Health. 2019; 222(3): 524-532.
210 Xu Z, Wan Y, Xia W, Zhou L, Wang A, Shi L et al. Fipronil and its metabolites in human seminal plasma from Shijiazhuang, north China. Chemosphere. 2022; 289: 133238.
211 Béranger R, Hardy EM, Binter AC, Charles MA, Zaros C, Appenzeller BMR.: Multiple pesticides in mothers hair samples and childrens measurements at birth: Results from the French national birth cohort (ELFE): Int J Hyg

Environ Health. 2020; 223(1): 22-33.
212 Wadekar A, Pratapa S, Patel M, Gaidhane S, Khatib N. Fipronil Poisoning Presenting as Sinus Bradycardia - A Rare Case Report. J. Evolution Med. Dent. Sci. 2021; 10(16): 1166-1168.
213 Gutta S, Prasad JD, Gunasekaran K, Iyadurai R. Hepatotoxicity and neurotoxicity of Fipronil poisoning in human: A case report. J. Family Med. Prim. Care 2019; 8(10): 3437-3439.
214 Mohamed F, Senarathna L, Percy A, Abeyewardene M, Eaglesham G, Cheng R et al. Acute human self-poisoning with the *N*-phenylpyrazole insecticide fipronil-a $GABA_A$-gated chloride channel blocker. J Toxicol Clin Toxicol. 2004; 42(7): 955-963.
215 Fung HT, Chan KK, Ching WM, Kam CW. A case of accidental ingestion of ant bait containing fipronil. J Toxicol Clin Toxicol. 2003; 41(3): 245-248.
216 EPA③：Fipronil: Draft Risk Assessment for Registration Review.(2020)
217 APVMA③：Acceptable daily intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals. Edition 4/2024. (2024)
218 APVMA④：Acute reference doses (ARfD) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals. Edition 4/2024. (2024)
219 フィプロニルの回答書⑤：BASF ジャパン株式会社、2025 年、未公表