

農薬専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたフェンピラザミンに係る食品健康影響評価（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 7 号）については、平成 23 年 5 月 17 日に開催された第 7 回農薬専門調査会評価第四部会、平成 24 年 3 月 26 日に開催された第 16 回農薬専門調査会評価第四部会、及び平成 24 年 4 月 18 日に開催された第 82 回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. フェンピラザミン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

平成 24 年 4 月 26 日（木）開催の食品安全委員会（第 429 回会合）終了後、平成 24 年 5 月 25 日（金）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・情報等を取りまとめ、農薬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、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

フェンピラザミン

2012年4月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
 I. 評価対象農薬の概要.....	 6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 吸収.....	7
(2) 分布.....	8
(3) 代謝.....	10
(4) 排泄.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) ぶどう.....	13
(2) レタス.....	14
(3) なたね.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	16
(2) 土壌表面光分解試験.....	17
(3) 土壌吸脱着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	19
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物等残留試験.....	20
(1) 作物残留試験.....	20
(2) 後作物残留試験.....	20
7. 一般薬理試験.....	21

8. 急性毒性試験	21
(1) 急性毒性試験	21
(2) 急性神経毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	22
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	23
(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	24
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	24
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	25
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	26
(2) 発生毒性試験 (ラット)	28
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	28
13. 遺伝毒性試験	29
14. その他の試験	30
(1) 肝細胞増殖性、薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験	30
(2) CYP2B1、UGT1A 及び UGT2B1 の mRNA 発現誘導における核内受容体 CAR の役割 に関する評価 (<i>in vitro</i>)	30
III. 食品健康影響評価	32
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物一覧	35
・ 別紙 2 : 検査値等略称	36
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	37
・ 別紙 4 : 推定摂取量	39
・ 参照	40

<審議の経緯>

2010 年 8 月 26 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：トマト、なす、きゅうり等）

2010 年 9 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（厚生労働省発食安 0909 第 7 号）、関係書類の接受（参照 1～42）

2010 年 9 月 16 日 第 348 回食品安全委員会（要請事項説明）

2011 年 5 月 17 日 第 7 回農薬専門調査会評価第四部会

2012 年 3 月 13 日 追加資料受理（参照 43～46）

2012 年 3 月 26 日 第 16 回農薬専門調査会評価第四部会

2012 年 4 月 18 日 第 82 回農薬専門調査会幹事会

2012 年 4 月 26 日 第 429 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2011 年 1 月 6 日まで）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

（2011 年 1 月 7 日から）

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2011 年 1 月 13 日から

<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
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長野嘉介*¹
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*：2011年3月1日まで

**：2011年3月1日から

***：2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人（座長）
西川秋佳（座長代理）
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介
上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清
長野嘉介
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
福井義浩
藤本成明

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一
松本清司
森田 健
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

<第82回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

¹ 第7回、第16回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

要 約

ピラゾリノン系抗菌剤「フェンピラザミン」(CAS No. 473798-59-3) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ぶどう、レタス等)、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フェンピラザミン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大)及び甲状腺(ろ胞細胞肥大等)に認められた。繁殖性について、親動物で体重増加抑制のみられた用量で平均着床痕数の減少及び着床後損失数の増加が認められた。ラットの発生毒性試験においては、母動物に毒性がみられた用量で内臓変異(過剰肝葉及び腎盂拡張)及び骨格変異(頬骨弓融合等)が観察されたが、ウサギでは胎児に検体投与の影響は認められなかった。神経毒性、発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

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12.7 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0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フェンピラザミン

英名：fenpyrazamine (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*S*-アリル=5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-イソプロピル-3-オキシ-4-(σ -トリル)ピラゾール-1-カルボチオアート

英名：*S*-allyl 5-amino-2,3-dihydro-2-isopropyl-3-oxo-4-(σ -tolyl)pyrazole-1-carbothioate

CAS (No. 473798-59-3)

和名：*S*-2-プロペン-1-イル=5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-(1-メチルエチル)-4-(2-メチルフェニル)-3-オキシ-1*H*ピラゾール-1-カルボチオエアート

英名：*S*-2-propen-1-yl 5-amino-2,3-dihydro-2-(1-methylethyl)-4-(2-methylphenyl)-3-oxo-1*H*pyrazole-1-carbothioate

4. 分子式

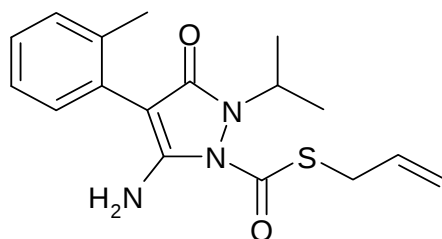
C₁₇H₂₁N₃O₂S

5. 分子量

331.43

1

6. 構造式



7. 開発の経緯

フェンピラザミンは、住友化学株式会社により開発されたピラゾリノン系殺菌剤であり、作用機構はエルゴステロール生合成経路を阻害することにより、病原菌の胞子発芽管の伸長と菌糸生育に対する阻害作用を示す。農薬取締法に基づく登録申請（新規：トマト、なす、きゅうり等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、フェンピラザミンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フェンピラザミン」という。）及びピラゾリル基の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フェンピラザミン」という。）を用いて実施された。ただし、動物体内運命試験においては、両標識体の代謝に有意な差が認められなかったことから、[pyr- ^{14}C]標識体のみを使用した。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はフェンピラザミンに換算した。代謝物/分解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. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar Hannover (GALAS)ラット（一群雌雄各 8 匹）に、[pyr- ^{14}C]フェンピラザミンを 3.06 mg/kg 体重（以下[1. (1)①]において「低用量」という。）又は 300 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血液及び血漿中放射能濃度は類似しており、血液／血漿中の ^{14}C 比は両用量群ともに 1 に近かった。血液及び血漿の $C_{\max}$ は低用量群で投与 1 時間後、高用量群では 6 時間後に認められ、 $T_{1/2}$ は低用量群に比べ高用量群でおよそ 6 倍遅延した。高用量群の AUC は低用量群の 150~170 倍であり、高用量群で排泄過程が一部飽和していることが示唆された。各パラメータに有意な性差は認められなかった。（参照 2）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		3.06		300	
性別		雄	雌	雄	雌
血液	$T_{\max}$ (hr)	1	1	6	6
	$C_{\max}$ (µg/g)	1.5	2.0	68.4	52.1
	$T_{1/2}$ (hr)分布相	2.66	2.43	15.1	14.0
	$T_{1/2}$ (hr)消失相	107	56.8	79.2	100
	$AUC_{(\text{total})}$ (µg · hr/g)	13.4	13.1	2,250	1,990
血漿	$T_{\max}$ (hr)	1	1	6	6
	$C_{\max}$ (µg/g)	1.5	1.7	65.2	45.0
	$T_{1/2}$ (hr)分布相	2.76	2.55	16.6	14.6
	$T_{1/2}$ (hr)消失相	75.3	55.7	73.4	100
	$AUC_{(\text{total})}$ (µg · hr/g)	14.5	12.6	2,330	1,900

② 吸収率

代謝及び排泄試験[1. (3) 及び(4)]において、尿中排泄率が 80%以上であり、糞中においては代謝物がほとんどであった。糞中におけるフェンピラザミンの排泄率は投与量の 0.2～4.3%であったことから、吸収率は、100%からフェンピラザミンの糞中排泄率を減じて、少なくとも 90%であることが示唆された。（参照 3）

（２）分布

① 単回投与

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを 3 mg/kg 体重（以下[1. (2) ～(4)]において「低用量」という。）又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における放射能濃度は表 2 に示されている。

吸収は速やかであり、低用量群における全血、血漿及び血球の放射能は、投与 1 時間後に最高値に達し、その後減少して、投与 12 時間後には最高値の 11～16% となった。消化管、腎臓及び肝臓を含むほとんどの組織も、投与 1 時間後に最高値を示したのち、経時的に速やかに減少した。高用量群では、ほとんどの組織は投与 6 時間後に最高値を示し、特に消化管、腎臓及び肝臓中濃度は他の組織より高かったが、72 時間後には減少した。

尿及び糞中排泄試験[1. (4)]において得られた投与 168 時間後の組織中残留放射能は、低用量群の肝臓及び胃で 0.04～0.05%TAR、他の組織は 0.01%TAR 以下であり、高用量群においても肝臓及び胃で 0.03～0.04%TAR であったことを除き少量であった。両投与群ともに、組織分布において性差は認められなかった。（参照 3、4）

表 2 主要臓器及び組織における放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終測定時点 ²⁾
3	雄	胃内容物(41.7)、胃(25.7)、小腸内容物(8.45)、小腸(6.10)、腎臓(3.27)、肝臓(3.17)、前立腺(1.27)、骨髄(1.26)、血漿(1.25)	大腸内容物(12.3)、盲腸内容物(7.76)、胃内容物(3.38)、盲腸(2.09)、小腸内容物(1.83)、大腸(0.92)、胃(0.689)、肝臓(0.546)、腎臓(0.482)、小腸(0.411)、肺(0.206)、前立腺(0.198)、血漿(0.177)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終測定時点 ²⁾
	雌	胃内容物(46.3)、胃(25.4)、小腸(7.21)、小腸内容物(5.92)、肝臓(3.64)、腎臓(2.88)、子宮(2.61)、下垂体(2.26)、副腎(1.68)、血球(1.66)、盲腸(1.48)、大腸(1.45)、全血(1.44)、脾臓(1.41)、リンパ節(1.39)、骨髓(1.33)、肺(1.33)、盲腸内容物(1.32)、血漿(1.31)	大腸内容物(6.30)、盲腸内容物(5.33)、盲腸(2.31)、小腸内容物(1.60)、胃内容物(1.02)、大腸(0.78)、肝臓(0.67)、小腸(0.47)、胃(0.32)、腎臓(0.27)、下垂体(0.19)、全血(0.18)、血球(0.18)、血漿(0.16)
300	雄	胃内容物(4,310)、胃(2,280)、大腸内容物(1,600)、盲腸内容物(1,270)、盲腸(761)、小腸内容物(526)、小腸(264)、下垂体(234)、脂肪(184)、大腸(174)、骨髓(173)、リンパ節(162)、副腎(151)、肝臓(140)、腎臓(118)、前立腺(105)、被毛及び皮膚(102)、脾臓(100)、唾液腺(93.5)、血球(90.2)、全血(85.6)、心臓(74.9)、肺(74.9)、血漿(71.1)	胃(23.4)、胃内容物(16.8)、全血(6.0)、血漿(6.0)、血球(5.5)、肝臓(5.2)、坐骨神経(5.1)、甲状腺(4.4)、被毛及び皮膚(4.3)、大腸内容物(4.0)
	雌	胃内容物(8,850)、盲腸内容物(3,350)、胃(1,930)、大腸内容物(815)、盲腸(596)、小腸内容物(445)、脂肪(168)、骨髓(155)、小腸(154)、大腸(144)、肝臓(115)、副腎(111)、脾臓(106)、卵巣(105)、下垂体(88.2)、腎臓(86.9)、リンパ節(86.7)、被毛及び皮膚(79.4)、唾液腺(67.7)、血球(62.9)、子宮(61.3)、心臓(59.2)、全血(58.6)、肺(57.3)、血漿(55.2)	胃内容物(21.2)、胃(10.2)、肝臓(4.3)、全血(3.2)、血球(3.0)、被毛及び皮膚(2.9)、大腸内容物(2.8)、血漿(2.6)

¹⁾ 3 mg/kg 投与群では投与 1 時間後、300 mg/kg 体重投与群では投与 6 時間後

²⁾ 3 mg/kg 投与群では投与 12 時間後、300 mg/kg 体重投与群では投与 72 時間後

② 反復投与

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを低用量で 1～14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における放射能濃度は表 3 に示されている。

ほとんどの組織において放射能は 6～14 日間投与で最高値を示し、最終投与 5 及び 10 日後には経時的に減少した。消化管及びその内容物、肝臓、腎臓並びに肺において比較的高濃度の放射能が認められたが、脂肪中の放射能濃度は低かつ

た。被毛及び皮膚の放射能は高濃度であったが、ケージ内の尿及び糞が付着したものと考えられた。ほとんどの組織において、蓄積比（最終投与 1 日後の組織中濃度を初回投与 1 日後の濃度で除した値）は 3 倍以下であり、フェンピラザミン及びその代謝物の蓄積性は低いと考えられた。（参照 5）

表 3 主要臓器及び組織における放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与日数	試料採取日	雄	雌
6 日	最終投与 1 日後	胃内容物(2.59)、胃(1.90)、大腸内容物(1.21)、盲腸内容物(1.01)、肝臓(0.675)、小腸内容物(0.413)、被毛及び皮膚(0.409)、盲腸(0.372)、血漿(0.319)	胃内容物(2.11)、胃(1.23)、肝臓(0.594)、大腸内容物(0.542)、盲腸内容物(0.464)、小腸内容物(0.277)、血漿(0.260)
14 日	最終投与 1 日後	胃内容物(3.43)、大腸内容物(2.49)、盲腸内容物(1.45)、胃(1.18)、被毛及び皮膚(1.09)、肝臓(0.970)、小腸内容物(0.516)、盲腸(0.469)、カーカス ² (0.387)、全血液(0.369)、血球(0.337)、大腸(0.325)、血漿(0.321)	胃内容物(3.15)、大腸内容物(1.82)、盲腸内容物(1.26)、被毛及び皮膚(1.07)、胃(0.945)、肝臓(0.728)、小腸内容物(0.451)、盲腸(0.334)、血球(0.272)、全血液(0.246)、腎臓(0.243)、血漿(0.236)
	最終投与 5 日後	胃内容物(1.03)、胃(0.520)、大腸内容物(0.468)、盲腸内容物(0.431)、被毛及び皮膚(0.363)、肝臓(0.324)、小腸内容物(0.279)、カーカス(0.267)、小腸(0.169)、大腸(0.168)、坐骨神経(0.159)、盲腸(0.156)、血球(0.145)、全血液(0.143)、腎臓(0.127)、血漿(0.121)	胃内容物(0.737)、大腸内容物(0.472)、盲腸内容物(0.405)、胃(0.390)、被毛及び皮膚(0.287)、肝臓(0.275)、小腸内容物(0.206)、甲状腺(0.166)、カーカス(0.160)、肺(0.127)、血球(0.121)、小腸(0.120)、盲腸(0.118)、全血液(0.116)、腎臓(0.113)、血漿(0.107)
	最終投与 10 日後	胃内容物(0.399)、被毛及び皮膚(0.291)、胃(0.266)、カーカス(0.260)、肝臓(0.148)、甲状腺(0.097)、血球(0.092)、全血液(0.090)、小腸(0.080)、坐骨神経(0.072)、腎臓(0.070)、肺(0.066)、小腸内容物(0.062)、血漿(0.061)	被毛及び皮膚(0.287)、胃内容物(0.239)、胃(0.130)、肝臓(0.130)、カーカス(0.103)、甲状腺(0.065)、肺(0.061)、小腸(0.060)、全血液(0.049)、血球(0.048)、子宮(0.045)、盲腸(0.041)、腎臓(0.040)、大腸(0.037)、坐骨神経(0.036)、小腸内容物(0.032)、卵巣(0.030)、唾液腺(0.030)、血漿(0.027)

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)]で得られた尿及び糞並びに体内分布試験[1. (2)]で得られた血漿、肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 4、血漿、肝臓及び腎臓中代謝物は表 5 に示されている。

² 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）。

尿及び糞中の主要代謝物として、B が両投与量群の雌雄で認められ、雄より雌で多く排泄された。雄では B のグルクロン酸抱合体も認められた。E も主要代謝物であり、硫酸抱合及びグルクロン酸抱合体が認められた。また、D は低用量群の雄で多く認められた。血漿、肝臓及び腎臓中においても主要代謝物は B であった。D も雄の血漿、肝臓及び腎臓中で主要代謝物として認められたが雌では少量であった。低用量群と高用量群で代謝パターンはほぼ同様であり、フェンピラザミン及び代謝物は各組織から速やかに減少した。主要代謝反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離、メチル基の水酸化、ピラゾール環の水酸化、イソプロピル基の脱離及び硫酸又はグルクロン酸による抱合化であると考えられた。(参照 3、4)

表 4 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェンピ ラザミン	代謝物
3	雄	尿 ¹⁾	0.1	E 硫酸抱合体(30.7)、D(17.9)、B(6.2)、E(4.3)、B グルクロン酸抱合体(2.2)、E グルクロン酸抱合体 (1.9)、
		糞 ³⁾	0.1	E(1.7)、B(1.0)、E グルクロン酸抱合体(0.9)、D(0.5)、 E 硫酸抱合体(0.3)、C(0.2)、B グルクロン酸抱合体 (0.1)、未抽出物(2.8)
	雌	尿 ¹⁾	0.1	B(34.4)、E 硫酸抱合体(19.1)、E(9.8)、E グルクロ ン酸抱合体(2.7)、D(1.5)、
		糞 ³⁾	0.1	B(1.6)、E(1.3)、C(0.2)、E グルクロン酸抱合体(0.1)、 D(0.1)、未抽出物(1.6)
300	雄	尿 ²⁾	<0.1	B(37.5)、E 硫酸抱合体(12.4)、B グルクロン酸抱合 体(5.3)、D(4.7)、E(4.0)、E グルクロン酸抱合体 (2.5)、C(0.7)、
		糞 ³⁾	4.3	E(1.7)、B(1.6)、E グルクロン酸抱合体(0.2)、E 硫 酸抱合体(<0.1)、C(<0.1)、未抽出物(1.8)
	雌	尿 ²⁾	<0.1	B(44.3)、E グルクロン酸抱合体(13.4)、E(6.8)、E 硫酸抱合体(3.1)、D(2.3)、C(0.6)、
		糞 ³⁾	3.9	E(1.3)、B(0.6)、E グルクロン酸抱合体(0.2)、E 硫 酸抱合体(0.2)、未抽出物(1.2)

¹⁾ 投与後 24 時間の尿

²⁾ 投与後 48 時間の尿

³⁾ 投与後 48 時間の糞

表 5 血漿、肝臓及び腎臓中代謝物 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェンピ ラザミン	代謝物
3	雄	血漿 ¹⁾	2.3	B(36.5)、未同定代謝物(RT31 分)(21.3)、D(16.7)、 C(<1)、E(*)

		肝臓 ¹⁾	1.3	B(33.1)、D(19.9)、E(10.7)、未同定代謝物(RT42-44分)(10.1)、C(2.5)
		腎臓 ¹⁾	6.1	D(30.0)、B(25.7)、未同定代謝物(RT42-44分)(25.7)、C(2.4)、E(*)
	雌	血漿 ¹⁾	0.4	B(82.6)、E(11.7)、C(<1)、未同定代謝物(RT31分)(<1)、D(**)
		肝臓 ¹⁾	2.5	B(71.2)、E(9.6)、未同定代謝物(RT42-44分)(8.5)、C(0.3)、D(<0.04)
		腎臓 ¹⁾	1.0	B(64.6)、E(15.6)、未同定代謝物(RT42-44分)(6.9)、C(0.7)、D(**)
300	雄	血漿 ²⁾	3.5	B(86.0)、D(4.3)、C(<1)、E(*)
		肝臓 ²⁾	10.6	B(69.0)、未同定代謝物(RT42-44分)(6.5)、D(3.3)、E(1.0)、C(0.6)
		腎臓 ²⁾	8.6	B(66.3)、未同定代謝物(RT42-44分)(6.2)、D(5.1)、C(<1)、E(*)
	雌	血漿 ²⁾	4	B(88.3)、E(2.9)、C(2.3)、D(**)
		肝臓 ²⁾	9.7	B(71.9)、未同定代謝物(RT42-44分)(10.3)、C(<1)、D(<1)、E(<1)
		腎臓 ²⁾	4.0	B(64.8)、E(5.6)、未同定代謝物(RT42-44分)(3.2)、C(2.0)、D(**)

¹⁾ 投与 1 時間後の試料 ²⁾ 投与 6 時間後の試料

* D に含まれる ** E に含まれる

(4) 排泄

Wistar Hannover GALAS ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与した放射能の回収率は高く、全投与群において 90%以上であった。放射能の排泄は速やかであり、低用量群では投与後 24 時間以内に 90%TAR 以上が排泄され、高用量群では投与後 48 時間以内に 90%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、全投与群において投与量の 80%以上を占めた。（参照 3）

表 6 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	3mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	83.9	87.2	80.4	82.5
糞	10.6	8.01	12.3	9.66
呼気*	0.01	0.00	0.00	0.00
カーカス	0.84	0.76	1.09	0.45
総回収率	95.3	96.0	93.9	92.6

*：投与後 72 時間の二酸化炭素捕集液

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

温室内で栽培したぶどう（品種：Phoenix）に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを1回につき約0.75 kg ai/haの処理量で、果実の成熟段階に14日の間隔で2回、ぶどう果実及び葉の上部から散布した。最終処理14日後に約半分のぶどう果実及び代表的な部分の葉を、最終処理21日後に残りのぶどう果実及び葉を別々に収穫し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能分布は表7に、フェンピラザミン及び代謝物残留量は表8に示されている。

果実中の総残留放射能は葉よりも低値であった。いずれの試料においても、88.9%TRR以上がアセトニトリル洗浄液中に存在し、洗浄後の試料ではさらに3.2%TRR以上が溶媒により抽出された。

ぶどう果実及び葉における代謝物分布は、標識位置及び収穫時期で差は認められなかった。洗浄液中及び溶媒抽出性放射能の主要成分はフェンピラザミンであり、81.0%以上を占めた。代謝物ではBが1.0～8.0%TRR認められ、そのほかCが僅かに検出された。（参照6）

表7 各試料中の残留放射能分布

収穫時期	標識体	試料	洗浄液		溶媒抽出物		抽出残渣		総残留放射能*
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
最終散布 14 日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザミン	果実	20.3	93.7	1.15	5.3	0.206	1.0	21.6
		葉	234	95.3	7.89	3.2	3.58	1.5	246
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザミン	果実	14.7	93.6	0.790	5.0	0.218	1.4	15.7
		葉	97.2	93.9	4.13	4.0	2.24	2.2	104
最終散布 21 日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザミン	果実	41.6	93.8	2.23	5.0	0.502	1.1	44.3
		葉	298	92.7	18.3	5.7	5.09	1.6	321
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザミン	果実	25.1	95.8	0.886	3.4	0.214	0.8	26.2
		葉	205	88.9	20.8	9.0	4.64	2.0	230

*：洗浄液、溶媒抽出物及び抽出残渣中放射能の合計

表8 各試料中のフェンピラザミン、代謝物B及びCの濃度

収穫 時期	標識体	試料	フェンピラザミン*		B*		C*	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
最終 散布 14 日 後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザミン	果実	20.5	94.9	0.219	1.0	0.140	0.6
		葉	224	91.3	11.9	4.8	0.615	0.3
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザ	果実	13.8	88.2	0.773	4.9	0.051	0.3

	ミン	葉	95.5	92.2	2.79	2.7	0.258	0.3
最終散布 21日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザミン	果実	41.5	93.7	1.11	2.5	0.184	0.4
		葉	260	81.0	25.7	8.0	0.528	0.2
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザミン	果実	23.8	90.7	1.17	4.4	0.063	0.2
		葉	196	85.1	16.0	7.0	0.790	0.3

*：洗浄液及び溶媒抽出物中の放射能の合計

(2) レタス

播種約2か月後の温室栽培レタス（品種：Saladin）の上部から、[phe-¹⁴C]又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを約0.85 kg ai/haで第1回目の散布を行い、その後14日間隔で2回（計3回）散布した。最終散布14日後に成熟レタスを収穫し、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能分布は表9に、試料中のフェンピラザミン及び代謝物の濃度は表10に示されている。

いずれの標識体においても、83.8%TRR以上の放射能が表面洗浄液中から回収された。

代謝物分布は標識位置で差がなく、表面洗浄液中及び抽出液中の主要成分はフェンピラザミンであり、80.6%TRR以上を占めた。代謝物ではBが8.7～10.9%TRR認められ、そのほかCが僅かに検出された。（参照7）

表9 試料中の残留放射能分布

標識体	洗浄液		溶媒抽出物		抽出残渣		総残留放射能*
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
[phe- ¹⁴ C] フェンピラザミン	10.2	83.8	1.68	13.8	0.286	2.4	12.1
[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザミン	10.0	88.1	1.16	10.3	0.182	1.6	11.3

*：洗浄液、溶媒抽出物及び抽出残渣中放射能の合計

表10 試料中のフェンピラザミン、代謝物B及びCの濃度

標識体	フェンピラザミン*		B*		C*	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] フェンピラザミン	9.96	82.1	1.05	8.7	0.036	0.3
[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザミン	9.14	80.6	1.24	10.9	0.024	0.2

*：洗浄液及び溶媒抽出物中放射能の合計

(3) なたね

温室栽培のなたね（品種：Coban Spring）に、[phe-¹⁴C] 又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを約 2 か月間隔で計 2 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。1 回目の処理時期は BBCH スケールで 50(花芽が葉に隠れた状態で存在)、2 回目は BBCH スケールで 69（開花終了）に実施された。1 回当たりの処理量は、約 600 g ai/ha とされた。未成熟期の収穫は、1 回目処理 46 日後に地上部全体（青刈り）を、成熟期の収穫は、2 回目処理 45 日後に採取され、植物体内運命試験が実施された。採取後、穂莢部と茎部に分け、穂莢部は表面を洗浄後、莢と種子に分けて、莢は茎部と合わせて分析された。

各試料中の残留放射能分布は表 11 に、各試料中のフェンピラザミン及び代謝物の濃度は表 12 に示されている。

未成熟期の青刈り試料においては 73.9%TRR 以上、成熟期の茎試料では 87.6%TRR 以上がともに表面洗浄液中から回収された。種子試料中の残留放射能は僅かであったが、抽出残渣には 31.2～38.3%TRR が残存し、蛋白質、澱粉及びリグニンに取り込まれたと考えられた。

青刈り試料及び茎試料中の主要成分としてフェンピラザミンが 49.5～67.2%TRR 検出され、代謝物として B（7.8～10.8%TRR）及び少量の C が認められた。種子試料の抽出液中には、親化合物（16.2～21.8%TRR）、B（1.9～3.7%TRR）及び少量の C が検出された。（参照 8）

表 11 各試料中の残留放射能分布

収穫時期	標識体	試料	洗浄液		溶媒抽出物		抽出残渣		総残留放射能 *
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
未成熟期 散布 46 日後	[phe- ¹⁴ C]フェンピラザミン	青刈り	1.47	73.9	0.39	19.7	0.129	6.5	1.99
	[pyr- ¹⁴ C]フェンピラザミン	青刈り	1.03	78.7	0.21	15.9	0.070	5.3	1.31
成熟期 散布 45 日後	[phe- ¹⁴ C]フェンピラザミン	穂莢部 + 茎部	2.26	90.7	0.173	6.8	0.060	2.4	2.50
		種子	—	—	0.016	68.9	0.007	31.2	0.023
	[pyr- ¹⁴ C]フェンピラザミン	穂莢部 + 茎部	2.52	87.6	0.266	9.3	0.087	3.0	2.87
		種子	—	—	0.028	61.7	0.018	38.3	0.046

—：採取なし

*：洗浄液、溶媒抽出物及び抽出残渣中放射能の合計

表 12 各試料中のフェンピラザミン、代謝物 B 及び C の濃度

収穫時期	標識体	試料	フェンピラザミン*		B*		C*	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
未成熟期 散布 46 日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	青刈り	1.22	61.1	0.185	9.3	ND	ND
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	青刈り	0.877	67.2	0.102	7.8	0.006	0.5
成熟期 散布 45 日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	穂莢部 + 茎部	1.48	59.5	0.270	10.8	0.046	1.8
		種子	0.005	21.8	0.001	3.7	0.001	4.0
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	穂莢部 + 茎部	1.42	49.5	0.267	9.3	0.123	4.3
		種子	0.007	16.2	0.001	1.9	0.001	1.6

*：洗浄液及び溶媒抽出物中放射能の合計

ND：検出されず

以上 2. (1)～(3) より、植物における主要代謝反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離による B の生成とそれに続くピラゾール環の水酸化反応による C の生成であると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

シルト質壤土（米国）を $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下で 13 日間プレインキュベーション後、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを乾土当たり約 0.840 mg/kg（圃場施用量に相当）となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、暗条件下で 370 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 13 に示されている。

フェンピラザミンは緩やかに減衰し、処理 370 日後で 12.9～16.5%TAR が残存した。また、分解物として C が、処理 370 日後に 0.1～2.5%TAR 認められた。

揮発性物質としては ¹⁴CO₂ が認められ、処理 370 日後に 8.2～15.7%TAR に達した。抽出残渣中の放射能は、処理 370 日後に 52.2～58.2%TAR となり、主としてフミン酸画分（16.7～25.4%TAR）及びフルボ酸画分（16.0%～20.8%TAR）に存在した。

フェンピラザミンの好氣的土壤における推定半減期（非線形回帰）は、62～

63 日であった。

フェンピラザミンの好氣的土壌における分解反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離とそれに続くピラゾリル基 4 位の水酸化による C の生成であり、その後、多数の微量成分に分解し、速やかに土壌に結合するか、又は最終的に CO₂ にまで無機化されると考えられた。（参照 9）

表 13 好氣的土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後 日数	抽出放射能	フェンピ ラザミン	C
[phe- ¹⁴ C] フェンピラザミン	62	54.2	46.9	0.4
	370	31.4	16.5	0.1
[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザミン	62	55.5	45.8	5.2
	370	32.9	12.9	2.5

（２）土壌表面光分解試験

埴壤土（英国）の土壌薄層に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを乾土当たり 8.4 mg/kg となるように添加し、20±3℃で 30 日間、キセノンランプ光（光強度：25.55～26.32 W/m²、波長範囲：300～400 nm）を照射して土壌表面光分解試験が実施された。

光照射区における放射能分布及び分解物は表 14 に、フェンピラザミンの推定半減期は表 15 に示されている。

フェンピラザミンは、30 日後には 71.0～72.1%TAR に減少した。光照射区における主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、処理 30 日後に[phe-¹⁴C]標識体処理区では 2.9%TAR、[pyr-¹⁴C]標識体処理区では 7.5%TAR が認められた。また、両標識体においてごく微量の B 及び C が検出された。

土壌残渣は経時的に増加し、30 日後には 11.5～12.9%TAR に達した。30 日後のアルカリ分画結果から、放射能はフルボ酸、フミン酸及びフミン画分にほぼ均一に分布していることが示された。なお、光照射区と別途設定した暗対照区で放射能分布及び分解経路はほぼ同様であった。

フェンピラザミンの土壌表面における光分解反応は、主にプロペニルスルファニルカルボニル基の脱離により B が生成し、B はさらにピラゾリル基の 4 位の水酸化により C に分解された。その他の経路として、フェンピラザミンからの直接的な C の生成及び微量の未同定代謝物の生成が考えられ、すべての分解物は最終的に土壌残渣となるか、又は CO₂ まで無機化されると考えられた。（参照 13）

表 14 光照射区における放射能分布及び分解物 (%TAR)

照射日数		14	30
[phe- ¹⁴ C] フェンピラザミン	土壌抽出放射能	84.5	80.7
	フェンピラザミン	79.0	72.1
	B	0.2	0.2
	C	0.6	0.7
	土壌残渣	11.2	12.9
	CO ₂	1.3	2.9
[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザミン	土壌抽出放射能	79.3	75.1
	フェンピラザミン	77.2	71.0
	B	0.2	0.2
	C	0.7	1.2
	土壌残渣	10.0	11.5
	CO ₂	4.9	7.5

表 15 フェンピラザミンの推定半減期 (日)

標識体	光照射区	暗対照区
[phe- ¹⁴ C]フェンピラザミン	80	60
[pyr- ¹⁴ C]フェンピラザミン	74	50

(3) 土壌吸脱着試験

4 種類の英国土壌 [軽埴土、埴壤土 (2 種類)、壤質砂土] 及び 1 種類の国内土壌 [シルト質壤土 (埼玉)] に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミンを添加して土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 4.27~9.36、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 112~731、脱着係数 K_{des} は 5.07~10.82、補正脱着係数 K_{desoc} は 133~954 であった。(参照 14)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを約 1 mg/L となるように添加して加水分解試験が実施された。

1 回目の試験では pH 4 及び pH 7 の緩衝液を 50℃の暗条件下で 5 日間インキュベートした結果、pH4 においてフェンピラザミンは加水分解に安定であったが、pH7 では処理 5 日後に 10%以上分解されたため、2 回目の試験が、pH 7 の緩衝液では 50、60 及び 70 °C、pH 9 の緩衝液では 25、40 及び 50 °C で最長 50 日間インキュベートして実施された。

pH 7 におけるフェンピラザミン残留量は、50 °Cで処理 50 日後に処理放射能

の 31.1～32.9%TAR、60 °Cで 30 日後に 10.7～11.1%TAR、70 °Cで 5 日後に 25.0～25.6%TAR であった。pH 9 においては、25 °Cで 17 日後に 32.1～34.7%TAR、40 °Cで 72 時間後に 13.4～14.4%TAR、50 °Cで 30 時間後に 8.2～9.5%TAR であった。

主要分解物は B であり、最大で pH 9、50 °Cにおいて処理 30 時間後に 88.9%TAR 生成した。また、B が水酸化された C が認められた。両標識体の違いによる分解速度の差は認められず、また分解物の生成に pH の違いによる差は認められなかった。

主要分解反応はアルカリ加水分解によるプロペニルスルファニルカルボニル基の脱離であり、それにより生成した B は加水分解に対して比較的安定であるが、一部は水酸化されると考えられた。（参照 10）

（２）水中光分解試験

滅菌緩衝液（pH 7.0）及び滅菌自然水〔天然湖水（英国）、pH 6.9～7.2〕に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを 1.0 mg/L で添加し、滅菌緩衝液は 25±1°Cで 30 日間キセノンランプ光（光強度：25.4 W/m²、波長範囲：300～400 nm）を照射し、滅菌自然水の場合は 25±2 °Cで 15 日間キセノンランプ光（光強度：15.8 W/m²、波長範囲：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

各試験水中における分解物は表 16 に示されている。

主要分解物は B 及び G であった。主要分解反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離による B の生成であり、一方でチオカルボキシ基の脱離による F が微量認められた。さらに、両化合物のピラゾール環の光による開裂により G が主要分解物として生成するものと考えられた。（参照 11、12）

表 16 各試験水中における分解物（%TAR）

試験水		滅菌緩衝液			滅菌自然水		
処理後日数		0	7	30	0	4	15
[phe- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	フェンピ ラザミン	95.6	4.4	1.6	97.5	62.7	10.0
	B	ND	61.7	7.4	0.3	7.1	7.3
	G	ND	4.0	15.7	ND	5.8	19.7
	F	ND	4.8	6.3	ND	2.7	5.6
[pyr- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	フェンピ ラザミン	96.8	7.1	1.1	97.8	64.5	11.3
	B	ND	63.8	9.5	ND	11.7	5.4
	G	ND	2.6	17.7	ND	6.9	19.1
	F	ND	4.2	4.2	ND	1.7	4.8

ND：検出されず

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土（茨城）及び沖積・砂壤土（山梨）を用いて、フェンピラザミンを分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 15）

表 17 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌		フェンピラザミン
				推定半減期（日）
容器内試験	2 mg/kg	畑地条件	火山灰・壤土	11
			沖積・砂壤土	12
圃場試験	1,880 g ai/ha	畑地土壌	火山灰・壤土	30
			沖積・砂壤土	31

* 容器内試験では標準品、圃場試験では 50%水和剤が使用された。

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

野菜及び果実を用いて、フェンピラザミン及び代謝物 B 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。

フェンピラザミンの最大残留値は最終散布 1 日後収穫した温州みかん（果皮）で認められた 6.58mg/kg、代謝物 B の最大残留値は最終散布 7 日後に収穫した温州みかん（果皮）で認められた 1.35 mg/kg であった。（参照 16）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、フェンピラザミンを暴露評価対象化合物とした際に食品から摂取される推定摂取量が表 18 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録申請に基づく使用方法から、フェンピラザミンが最大の残留を示す使用条件で、すべての作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 18 食品中より摂取されるフェンピラザミンの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児（1～6 歳） (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者（65 歳以上） (体重：54.2 kg)
摂取量 (μg/人/日)	88.6	61.6	65.4	69.3

（2）後作物残留試験

フェンピラザミン 50%水和剤を 750 g ai/ha で 4 回（7 日間隔）処理したトマト施設栽培圃場において、後作物としてかぶ及びピーマンを用いた後作物残留試

験が実施された。その結果、全後作物の分析部位においてフェンピラザミン及び代謝物 B は定量限界（0.01 ppm 及び 0.008 ppm）未満であった。（参照 17）

7. 一般薬理試験

フェンピラザミンのラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 19 に示されている。（参照 18）

表 19 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	最小作用 量 (mg/kg 体重)	最大無作 用量 (mg/kg 体 重)	結果の 概要
血圧 及び 心拍 数	収縮期血圧 心拍数 (無麻酔)	SD ラット	雄 6	経口	200 600 2,000	—	2,000	作用 なし
呼吸	1 分間の呼吸数 1 回換気量 1 分間の換気量 (無麻酔)	SD ラット	雄 6～8	経口	200 600 2,000	—	2,000	作用 なし

溶媒は CMC-Na 水溶液が用いられた。

—：最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フェンピラザミン及び代謝物 B のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 19～22）

表 20 急性毒性試験概要（原体及び代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	Wistar (GALAS) ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
原体	経皮	Wistar (GALAS) ラット 雌雄各 5 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
原体	吸入	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
			>4.84	>4.84	
代謝物 B	経口	Wistar Hannover ラット	/	>500	症状及び死亡例なし

		雌 5 匹			
--	--	-------	--	--	--

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（投与量：0、80、400 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1%カルボキシメチルセルロース水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

全群死亡例はなかった。一般状態、詳細な状態観察、機能検査、脳重量、肉眼的病理検査及び神経病理組織学的検査において検体投与に起因すると考えられる症状は認められなかった。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で投与後 1 週間に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、一般毒性に関する無毒性量は雄で 400 mg/kg 体重、雌で本試験の最高用量 2,000mg/kg 体重と考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 23）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対してごく軽度の刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 24、25）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、軽度の皮膚感作性を有すると考えられた。（参照 26）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、300、600、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300ppm	600 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.1	37.7	64.0	196
	雌	20.5	42.0	68.6	207

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は 1,000 ppm（雄 64.0 mg/kg 体重/日、雌 68.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 27）

（本剤の肝臓及び甲状腺への影響については、[14. (1) 及び (2)] 参照）

表 22 90 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
3,000 ppm	・体重増加抑制 ・肝比重量³増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）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（原体：0、25、50 及び 150 mg/kg 体重/日）投与による 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 23 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 28）

表 23 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
150 mg/kg 体重/日	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・血清カルシウム、Alb 及び A/G 比減少 ・腹水貯留[§] ・骨髓膠様化[§] ・RBC、Hb、Ht[§]及び MCHC 減少 ・MCV 増加 ・網状赤血球数[§]、網状赤血球比増加[§] ・PLT 増加 ・ALP 増加[§]	・RBC、Hb、Ht[§]及び MCHC 減少 ・MCV 増加 ・ALP 増加[§]
50 mg/kg 体重/日以上	・体重減少又は体重増加抑制 [§]	・小葉中心性肝細胞肥大
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが毒性所見と考えられた。

（３）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,200 及

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 24 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		500 ppm	1,200 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	36.8	87.6	224
	雌	41.7	100	248

3,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制が認められた。一般症状、機能観察総合検査（FOB）、自発運動量、脳重量、神経機能及び神経病理組織学的検査では検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制が認められたので無毒性量は雌雄ともに 1,200 ppm（雄 87.6 mg/kg 体重/日、雌 100 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 29）

（４）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

全投与群で毒性学的意義のある毒性変化はみられなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄ともに本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 30）

1 1. 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）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、25 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重減少、体重増加抑制及び ALP の増加が認められた。同群の雌では PLT の増加が認められた。病理組織学的検査においては、100 mg/kg 体重/日投与群の雄雌に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 33）

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,200 及び 2,400 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 25 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		100 ppm	300 ppm	1,200 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	雄	4.25	12.7	51.9	107
	雌	5.29	15.6	63.6	130

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められず、また検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。雄 300 ppm 投与群において認められた小葉中心性肝細胞肥大の僅かな発生増加は、肝重量増加を伴っていない点、他のラットの試験では大きな雌雄差がない点等から、毒性とは判断しなかった。本試験において、雄は 1,200 ppm 以上の投与群に肝重量増加等が、雌は 1,200 ppm 以上の投与群に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 300 ppm（雄 12.7 mg/kg 体重/日、雌 15.6 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 31）

（本剤の肝臓及び甲状腺への影響については、[14. (1) 及び (2)] 参照）

表 26 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

投与群	雄	雌
2,400 ppm	・ 体重増加抑制 ・ TP、ALP 増加 ・ Cre 減少 ・ 肝脂肪変性[§]、空胞化細胞巢 ・ 甲状腺び慢性ろ胞細胞過形成^{§§}	・ 肝絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量減少、肝脂肪変性 ・ Glob 増加 ・ Cre 減少 ・ 甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大^{§§} ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1,200 ppm 以上	・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ Alb、GGT[§]増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 体重増加抑制 ・ TP、Alb、T.Chol 増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：1,200 ppm では有意差はないが毒性所見と考えられた。

^{§§}：有意差はないが毒性所見と考えられた。

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 52 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（雄：原体 0、100、1,500 及び 3,000 ppm、雌：原体 0、100、2,000 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 27 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,500 ppm	2,000 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.1	176	—	349	—
	雌	13.9	—	283	—	552

—：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められず、また、検体投与に関連して発生頻度が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、3,000 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大等が認められ、雌では 2,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 1,500 ppm (176 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (13.9 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 32）

表 28 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm		・ RBC、Hb、Ht 減少 ・ 心、腎絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大
3,000 ppm	・ RBC 減少 ・ MCV、MCH 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大[§]	
2,000 ppm		・ 肝絶対及び比重量増加
1,500 ppm	1,500 ppm 以下毒性所見なし	
100 ppm		毒性所見なし

[§]：有意差はないが毒性所見と考えられた。

／：試験を実施せず

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（0、400、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群			400 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	27.4	68.6	213
		雌	32.0	79.9	237
	F ₁ 世代	雄	31.6	80.5	256
		雌	34.5	85.2	266

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、400 ppm 投与群親動物の雄で肝絶対及び比重量増加が、1,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雄で 400 ppm 未満（P 雄：27.4 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄：31.6 mg/kg 体重/日未満）、雌で 400 ppm（P 雌：32.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：34.5 mg/kg 体重/日）と考えられた。

繁殖能に対しては、3,000 ppm 投与群で着床痕数減少及び胚の着床後損失数増加が認められたことから、無毒性量は 1,000 ppm（P：雄 68.6 mg/kg 体重/日、雌 79.9 mg/kg 体重/日、F₁：雄 80.5 mg/kg 体重/日、雌 85.2 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 34）

表 30 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	3,000 ppm	・体重増加抑制 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺大型化 ・甲状腺ろ胞細胞過形成[§] ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・肝絶対重量増加 ・甲状腺大型化 ・甲状腺ろ胞細胞過形成	・摂餌量低下 ・肝絶対重量増加 ・胆管内褐色外来色素及び胆管周囲炎 ・甲状腺ろ胞細胞過形成 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・摂餌量低下 ・肝比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・胆管内褐色外来色素及び胆管周囲炎[§] ・甲状腺ろ胞細胞過形成、肥大 ・平均着床痕数減少、着床後損失数（腹）増加
	1,000 ppm 以上		・肝比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・甲状腺(右)絶対重量増加 ・甲状腺大型化 ・小葉中心性肝細胞肥大
	400 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	400 ppm 毒性所見なし	400 ppm 毒性所見なし	400 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	・包皮分離日齢遅延（雄） ・膣開口日齢遅延（雌） ・甲状腺大型化^{§§§} ・脾臓絶対及び比重量減少（雄、雌）		・小葉中心性肝細胞肥大（雄[§]、雌） ・胆管内褐色外来色素（雄、雌） ・平均生存児数減少及び出生率低下^{§§} ・脾臓比重量減少（雄、雌）	
	1,000 ppm 以上	・低体重（雄、雌）		・低体重（雄^{§§}、雌） ・脾臓絶対重量減少（雄、雌）	
	400 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

[§]：有意差はないが毒性所見と考えられた。^{§§}：1,000 ppm で有意差はないが毒性所見と考えられた。

^{§§§}：雌雄合わせて評価。

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、30、125 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、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 31 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、摂餌量減少、体重増加抑制及び胎盤重量の有意な増加が認められた。また、125 mg/kg 体重/日投与群の母動物においても平均体重増加量が有意に低値であった。

500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で発育遅延を示す体重の有意な低値が認められ、内臓検査においては胎児に過剰肝葉及び腎盂拡張の発現頻度の有意な増加が認められた。骨格検査では 500 mg/kg 体重/日投与群で頬骨弓癒合、胸骨分節の位置異常又は異常骨化部、前頭骨不完全骨化及び胸骨肋軟骨非対称配列の増加が認められた。

本試験において、125 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において体重増加抑制等が認められ、500 mg/kg 体重/日投与群の児動物で頬骨弓癒合等が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、児動物で 125 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 35）

表 31 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	胎児動物
500 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少 ・ 胎盤重量増加	・ 低体重 ・ 過剰肝葉、腎盂拡張の増加 ・ 頬骨弓癒合、胸骨分節の位置異常又は異常骨化部、前頭骨不完全骨化、胸骨肋軟骨非対称配列
125 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制	125 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、30、50 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

50 mg/kg 体重/日及び 90 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少及びこれに起因すると考えられる流産がそれぞれ、1 例及び 7 例に認められた。また、これらの群においては体重減少も認められた。胎児には検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群で流産及び体重減少等が認めら

れ、児動物には影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で、30 mg/kg 体重/日で、児動物で本試験の最高用量 90 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 36）

1 3. 遺伝毒性試験

フェンピラザミン原体の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培養細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター細胞（V79）を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 32 に示されているとおり、すべて陰性であった。フェンピラザミンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 37～40）

表 32 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①156～5,000 µg/7° レート (+/-S9) ②156～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL/IU）	①105～135 µg/mL (-S9) 80～160 µg/mL (+S9) ②22.5～90 µg/mL (-S9) 40～160 µg/mL (+S9) ③80～160 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター細胞（V79）	①10～50 µg/mL (-S9) 12.5～100 µg/mL (+S9) ②25～85 µg/mL (-S9) 20～100 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 5 匹）	①500～2,000 mg/kg 体重 （強制経口投与） （投与 24 時間後に採取） ②2,000 mg/kg 体重 （強制経口投与） （投与 48 時間後に採取）	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 33 に示されているとおり陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 41）

表 33 遺伝毒性試験概要（代謝物 B）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、	①156～5,000 µg/mL(+/-S9) ②156～5,000 µg/mL(+/-S9)	陰性

		TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
--	--	---	--	--

1 4. その他の試験

(1) 肝細胞増殖性、薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験

ラット 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] において小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺ろ細胞肥大が認められたことから、そのメカニズムを検討するため、Wistar ラット（一群雄 10 匹）に 3、7 及び 14 日間混餌（原体：0、2,400 ppm：平均検体摂取量は表 34 を参照）投与して肝細胞増殖性、薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験が実施された。

表 34 平均検体摂取量

群	3 日間投与群	7 日間投与群	14 日間投与群
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	217	223	217

いずれの投与群においても、肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、及びび慢性の甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が有意に増加した。

肝細胞増殖性を BrdU 標識率から評価した結果、3 日間投与群で増加傾向が認められ、7 日間投与群及び 14 日間投与群では対照群に比べ低値が認められた。また、PROD を指標とした CYP2B 活性及び T₄ を基質とした UDPGT 活性は、いずれの投与群においても、有意な高値が認められた。

血清中の甲状腺関連ホルモンについては、3 及び 7 日間投与群において T₃ 及び T₄ の有意な減少又は減少傾向が認められるとともに、すべての投与群で TSH の増加傾向が認められた。

以上の結果から、フェンピラザミンは肝臓の CYP2B や UDPGT を誘導するとともに、投与初期に肝細胞増殖の増加をもたらすこと、また、血中の T₃ 及び T₄ の低下並びに TSH の増加が示された。これらの影響は、CAR のモジュレーターとして知られているフェノバルビタールと類似するものであった。（参照 43）

(2) CYP2B1、UGT1A 及び UGT2B1 の mRNA 発現誘導における核内受容体 CAR の役割に関する評価 (*in vitro*)

フェンピラザミンによる CYP2B 及び UDPGT 活性の増加に対する CAR の関与について、ラットの初代培養肝細胞における RNA 干渉法を用いた *in vitro* での評価が実施された。

正常肝細胞及び CAR ノックダウン肝細胞にフェンピラザミンを 50 μ M 処理した結果、正常肝細胞では CAR、CYP2B1、UDPGT 1A 及び UDPGT 2B1 の mRNA

発現量は対照群の 4 倍、3.6 倍、1.3 倍及び 30 倍に増加した。一方、CAR ノックダウン肝細胞では、フェンピラザミン処理により CYP2B1、UDPGT 1A 及び UDPGT 2B1 の mRNA 発現量はいずれも有意に低下した。

以上の結果から、ラットの初代培養肝細胞におけるフェンピラザミン処理によって生じる CYP2B1、UDPGT 1A 及び UDPGT 2B1 の mRNA 発現誘導は、CAR を介していることが示唆された。このことは、本剤のラット肝臓及び甲状腺での毒性発現が CAR モジューレーターとして知られているフェノバルビタールの作用様式に類似することを示すものと考えられた。（参照 43）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フェンピラザミン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したフェンピラザミンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフェンピラザミンの吸収率は少なくとも 90%TRR であり、投与後 168 時間までにほとんどの放射能が排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 $T_{\max}$ 付近では消化管、肝臓及び腎臓で高かったが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。尿糞中の主要代謝物は、B 及びそのグルクロン酸抱合体、D、E 及びその硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体であつた。

^{14}C で標識したフェンピラザミンを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分はフェンピラザミン（16.2～94.9%TRR）及び代謝物 B（1.0～10.9%TRR）であり、ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。野菜、果物等を用いた作物残留試験の結果、フェンピラザミンの最高値は最終散布 1 日後に 6.58 mg/kg が、代謝物 B の最高値は最終散布 7 日後に 1.35 mg/kg がいずれも温州みかん（果皮）で認められた。

フェンピラザミン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大等）に認められた。2 世代繁殖試験において、親動物で体重増加抑制のみられた用量で、平均着床痕数の減少及び着床後損失数の増加が認められた。ラットの発生毒性試験においては、母動物に毒性がみられた用量で内臓変異（過剰肝葉及び腎盂拡張）及び骨格変異（頬骨弓融合等）が観察されたが、ウサギでは胎児に検体投与の影響は認められなかった。神経毒性、発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェンピラザミン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 35 に示されている。

表 35 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、600、 1,200 、 3,000 ppm	雄：64.0 雌：68.6	雄：196 雌：207	雌雄：体重増加抑制、 相対肝臓重量増加等
		雄：0、19.1、 37.7、64.0、196 雌：0、20.5、42.0、 68.6、207			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、1,200、 3,000 ppm	雄：87.6 雌：100	雄：224 雌：248	雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められ ない)
		雄：0、36.8、87.6、 224 雌：0、41.7、100、 248			
	2 年間 慢性毒性 / 発がん性 併合試験	0、100、300、 1,200 、 2,400 ppm	雄：12.7 雌：15.6	雄：51.9 雌：63.6	雄：肝重量増加等 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められ ない)
		雄：0、4.25、12.7、 51.9、107 雌：0、5.29、15.6、 63.6、130			
	2 世代 繁殖試験	0、400、1,000、 3,000 ppm	親動物 P 雄：- P 雌：32.0 F ₁ 雄：- F ₁ 雌：34.5	親動物 P 雄：27.4 P 雌：79.9 F ₁ 雄：31.6 F ₁ 雌：85.2	親動物：肝重量増加、 小葉中心性肝細胞肥 大等 児動物：低体重
		P 雄：0、27.4、 68.6、 213 P 雌：0、32.0、 79.9、 237 F ₁ 雄：0、31.6、 80.5、256 F ₁ 雌：0、34.5、 85.2、266			
	発生毒性 試験	0、30、125、500	母動物：30 胎 児：125	母動物：125 胎 児：500	母動物：体重増加抑制 等 胎児：過剰肝葉及び頬 骨弓癒合等
マウス	18 か月 間 発がん性 試験	雄：0、100、 1,500 、 3,000 ppm 雌：0、100、 2,000 、 4,000 ppm	雄：176 雌：13.9	雄：349 雌：283	雄：肝重量増加、肝細 胞肥大等 雌：肝重量増加 (発がん性は認められ ない)
		雄：0、11.1、176、 349 雌：0、13.9、283、 552			
ウサギ	発生毒性	0、30、50、90	母動物：30	母動物：50	母動物：流産、摂餌量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	試験		胎 児：90		及び体重減少等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、25、50、150	雌雄：25	雌雄：50	雄：体重減少/体重増加抑制 雌：小葉中心性肝細胞肥大
	1 年間 慢性毒性 試験	0、5、25、100	雌雄：25	雌雄：100	雄：体重減少及び小葉中心性肝細胞肥大等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

-：無毒性量は設定できなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験の親動物の雄で無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量で認められた毒性所見は肝重量増加であり、同様の所見はより低い用量で長期間検討されたラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においても認められ、無毒性量が得られている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 12.7 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 0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.12 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)	12.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1：代謝物/分解物一覧>

記号	略称	化学名
B	S-2188-DC	5-amino-1,2-dihydro-2-isopropyl-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
C	S-2188-OH	5-amino-2,4-dihydro-4-hydroxy-2-isopropyl-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
D	S-2188-CH ₂ OH-DC	5-amino-1,2-dihydro-4-(2-hydroxymethylphenyl)-2-isopropyl-pyrazol-3-one
E	MPPZ	5-amino-1,2-dihydro-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
F	S-2188-DTC	1-allyl-5-amino-1,2-dihydro-2-isopropyl-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
G	MCNI	cyano- <i>N</i> -isopropyl- <i>o</i> -tolylacetamide

<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
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
CAR	常在性アンドロスタン受容体 (constitutive androstane receptor)
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PLT	血小板数
PROD	7-ペントキシレゾルフィン- <i>O</i> -デアルキラーゼ
RBC	赤血球数
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
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	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (gai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フェンピラザミン		B		フェンピラザミン		B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
トマト 〔施設〕 (果実) 平成 18 年度	1	750	4	1	0.67	0.64	0.112	0.112	0.40	0.38	0.113	0.110
				7	0.22	0.22	0.110	0.109	0.27	0.25	0.090	0.086
				21	0.06	0.06	0.010	0.010	0.03	0.03	0.032	0.031
	1	625	4	1	0.71	0.68	0.026	0.026	0.45	0.44	0.020	0.019
				7	0.46	0.45	0.026	0.026	0.36	0.36	0.034	0.029
				21	0.29	0.28	0.061	0.060	0.31	0.30	0.043	0.043
ミニトマト 〔施設〕 (果実) 平成 18 年度	1	625 ～750	4	1	2.14	2.05	0.239	0.235	1.43	1.40	0.140	0.137
				7	1.19	1.18	0.153	0.152	0.98	0.98	0.153	0.150
				21	0.47	0.46	0.153	0.152	0.39	0.38	0.149	0.143
	1	750	4	1	1.21	1.20	0.170	0.167	1.44	1.42	0.057	0.056
				7	0.69	0.68	0.182	0.180	1.02	1.02	0.243	0.237
				21	0.94	0.94	0.232	0.229	0.87	0.84	0.353	0.347
なす 〔施設〕 (果実) 平成 18 年度	1	625	4	1	0.51	0.51	0.033	0.031	0.48	0.46	0.023	0.023
				7	0.12	0.12	0.027	0.027	0.10	0.09	0.023	0.023
				14	0.02	0.02	0.011	0.011	0.01	0.01	<0.008	<0.008
	1	750	4	1	0.76	0.75	0.146	0.143	0.64	0.64	0.099	0.092
				7	0.31	0.31	0.086	0.084	0.34	0.34	0.098	0.085
				14	0.08	0.08	0.049	0.049	0.08	0.08	0.023	0.023
きゅうり 〔施設〕 (果実) 平成 18 年度	1	500	4	1	0.18	0.18	0.033	0.031	0.19	0.18	0.026	0.026
				3	0.12	0.12	0.027	0.026	0.19	0.16	0.025	0.023
				7	0.05	0.05	0.014	0.014	0.04	0.04	0.009	0.009
	1	600	4	1	0.29	0.28	0.026	0.026	0.22	0.22	0.027	0.027
				3	0.06	0.06	0.017	0.017	0.10	0.09	0.017	0.017
				7	0.03	0.03	0.008	0.008	0.02	0.02	0.008	0.008
温州みかん 〔施設〕 (果肉) 平成 20 年度	1	1,750	3	1	0.01	0.01	<0.008	<0.008	0.02	0.02	<0.008	<0.008
				7	0.02	0.02	<0.008	<0.008	0.01	0.01	<0.008	<0.008
				21	0.01	0.01	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008
	1	1,250	3	1	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008	0.02	0.02	<0.008	<0.008
				7	0.01	0.01	<0.008	<0.008	0.01	0.01	<0.008	<0.008
				21	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フェンピラザミン		B		フェンピラザミン		B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん 〔施設〕 (果皮) 平成 20 年度	1	1,750	3	1	5.49	5.26	1.06	1.03	5.64	5.62	1.08	1.01
				7	4.69	4.62	1.06	1.06	4.79	4.72	1.24	1.13
				21	3.47	3.44	0.72	0.72	2.88	2.88	0.891	0.871
	1	1,250	3	1	6.58	6.52	0.86	0.86	5.88	5.80	0.859	0.851
				7	3.72	3.68	0.87	0.87	4.36	4.35	1.35	1.33
				21	2.27	2.26	0.67	0.66	2.54	2.50	0.907	0.901
夏みかん 〔露地〕 (果実全体) 平成 20 年度	1	1,250	3	1	1.54	1.53	0.103	0.102	0.97	0.95	0.092	0.087
				7	0.77	0.76	0.142	0.140	0.61	0.60	0.164	0.164
				21	0.70	0.70	0.130	0.129	0.57	0.57	0.130	0.126
	1	1,450	3	1	0.20	0.20	0.016	0.016	0.20	0.20	0.016	0.016
				7	0.06	0.06	0.011	0.011	0.07	0.07	0.014	0.014
				21	0.03	0.03	0.010	0.009	0.03	0.03	0.009	0.009
かぼす 〔施設〕 (果実全体) 平成 20 年度	1	1,250	3	1	2.64	2.56	0.027	0.027				
				7	2.39	2.38	0.029	0.029				
				21	1.54	1.54	0.043	0.043				
すだち 〔施設〕 (果実全体) 平成 20 年度	1	1,750	3	1	1.42	1.38	0.425	0.423				
				7	0.96	0.96	0.386	0.382				
				21	0.59	0.57	0.149	0.149				
いちご 〔施設〕 (果実) 平成 18 年度	1	500	4	1	1.02	1.02	0.303	0.300	0.94	0.92	0.399	0.392
				7	0.43	0.42	0.239	0.237	0.35	0.34	0.291	0.286
				18	0.14	0.14	0.074	0.072	0.11	0.10	0.082	0.080
	1	500	4	1	3.05	3.04	0.804	0.792	2.59	2.56	0.613	0.607
				7	2.06	2.04	1.27	1.26	1.72	1.70	0.963	0.951
				14	0.68	0.68	0.353	0.353	0.93	0.90	0.532	0.518
ぶどう 〔施設〕 (果実) 平成 20 年度	1	750	3	1	1.93	1.91	0.127	0.122	2.41	2.30	0.166	0.157
				7	1.64	1.62	0.166	0.163	1.98	1.98	0.210	0.209
				21	1.28	1.24	0.200	0.197	1.73	1.72	0.253	0.247
	1	750	3	1	4.79	4.76	0.120	0.120	3.52	3.46	0.130	0.130
				7	3.51	3.44	0.212	0.212	3.42	3.34	0.212	0.212
				21	3.01	2.95	0.160	0.160	3.20	3.16	0.170	0.164

注) ・／：分析は実施されず
・散布には水和剤が用いられた。

<別紙 4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児（1～6 歳） (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2kg)	
		ff (g/人日)	摂取量(μg/ 人日)	ff (g/人日)	摂取量(μg/ 人日)	ff (g/人日)	摂取量(μg/ 人日)	ff (g/人日)	摂取量(μg/ 人日)
トマト	2.05	24.3	49.82	16.9	34.7	24.5	50.2	18.9	38.8
なす	0.75	4.0	3.00	0.9	0.68	3.3	2.48	5.7	4.28
きゅうり (含ガー ーキン)	0.28	16.3	4.56	8.2	2.30	10.1	2.83	16.6	4.65
みかん	0.02	41.6	0.83	35.4	0.71	45.8	0.92	42.6	0.85
なつみかん	1.53	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15
その他のかんきつ	2.56	0.4	1.02	0.1	0.26	0.1	0.26	0.6	1.54
いちご	3.04	0.3	0.91	0.4	1.22	0.1	0.30	0.1	0.30
ぶどう	4.76	5.8	27.6	4.4	20.9	1.6	7.62	3.8	18.1
みかんの皮	6.52	0.1	0.65	0.1	0.65	0.1	0.65	0.1	0.65
合 計			88.6		61.6		65.4		69.3

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区の平均残留値の最大値を用いた（参照別紙 3）。

- ・ ff：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 47～49）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）。
- ・ 摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたフェンピラザミンの推定摂取量（μg/人/日）。
- ・ トマトの残留値はミニトマトの値を用いた。
- ・ その他のかんきつはかぼすの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録 フェンピラザミン(殺菌剤) (2010年改訂) : 住友化学株式会社、一部公表
- 2 $[^{14}\text{C}]$ フェンピラザミンの高用量および低用量単回経口投与後のラットにおける薬物動態 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 3 フェンピラザミンの高用量及び低用量単回経口投与後のラットにおける代謝および排泄 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 4 フェンピラザミンの高用量および低用量単回経口投与後のラットにおける組織分布 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 5 フェンピラザミンの反復経口投与後のラットにおける代謝、排泄および組織分布 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 6 フェンピラザミンのブドウにおける植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2006年、未公表
- 7 フェンピラザミンのレタスにおける植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 8 フェンピラザミンのなたねにおける植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 9 フェンピラザミンの好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Valent Technical Center (米国)、2008年、未公表
- 10 フェンピラザミンの加水分解運命試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 11 フェンピラザミンの滅菌緩衝液中光分解試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 12 フェンピラザミンの滅菌自然水中光分解試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 13 フェンピラザミンの土壌表面光分解試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 14 フェンピラザミンの土壌吸着/脱着試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2006年、未公表
- 15 土壌残留性試験成績 : 住友化学株式会社、2008年、未公表
- 16 作物残留性試験成績 : 住友化学株式会社、2006~2008年、未公表
- 17 後作物残留性試験成績 : 住友化学株式会社、2008年、未公表
- 18 フェンピラザミン原体の生体機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、2009年、未公表
- 19 フェンピラザミン原体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
- 20 フェンピラザミン原体のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
- 21 フェンピラザミン原体のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式

- 会社、2007 年、未公表
- 22 代謝物 S-2188-DC のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2008 年、未公表
- 23 フェンピラザミン原体のラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2008 年、未公表
- 24 フェンピラザミン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2007 年、未公表
- 25 フェンピラザミン原体のウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2007 年、未公表
- 26 フェンピラザミン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：住友化学株式会社、2007 年、未公表
- 27 フェンピラザミン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2006 年、未公表
- 28 フェンピラザミン原体のイヌを用いたカプセル投与による 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：株式会社イナリサーチ、2008 年、未公表
- 29 フェンピラザミン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2008 年、未公表
- 30 フェンピラザミン原体のラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、2008 年、未公表
- 31 フェンピラザミン原体のラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd.（スイス）、2009 年、未公表
- 32 フェンピラザミン原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd.（スイス）、2009 年、未公表
- 33 フェンピラザミン原体のイヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社イナリサーチ、2009 年、未公表
- 34 フェンピラザミン原体のラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）Harlan Laboratories Ltd.（スイス）、2009 年、未公表
- 35 フェンピラザミン原体のラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd.（スイス）、2009 年、未公表
- 36 フェンピラザミン原体のウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2008 年、未公表
- 37 フェンピラザミン原体の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2006 年、未公表
- 38 フェンピラザミン原体のチャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2006 年、未公表
- 39 フェンピラザミン原体のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2007 年、未公表
- 40 フェンピラザミン原体のチャイニーズハムスター細胞（V79）を用いる遺伝子突然変異

- 試験（GLP 対応）：RCC Cytotest Cell Research GmbH（スイス）、2007 年、未公表
- 41 代謝物 S-2188-DC の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2008 年、未公表
 - 42 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 7 号）
 - 43 食品影響評価に係る追加資料の提出（要望事項に対する回答資料〔フェンピラザミン〕）：住友化学株式会社、2011 年、未公表
 - 44 農薬抄録 フェンピラザミン（殺菌剤）（2011 年改訂）：住友化学株式会社、一部公表
 - 45 Study for Mode of Action Analysis for Rat Liver and Thyroid Tumors by S-2188: Evaluation for time course alteration mainly focusing on hepatocellular proliferation, liver enzyme induction and thyroid hormone. : 住友化学株式会社、2010 年、未公表
 - 46 *In vitro* evaluation for role of nuclear receptor CAR in 2-2188-induced mRNA expression of CYP2B1, UGT1A, and UGT2B1. : 住友化学株式会社、2010 年、未公表
 - 47 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
 - 48 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
 - 49 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年