

（案）

農薬評価書

フェナザキン

2016年8月26日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1	目次	頁
2		
3	○ 審議の経緯	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿	3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
6	○ 要約	6
7		
8	I. 評価対象農薬の概要	7
9	1. 用途	7
10	2. 有効成分の一般名	7
11	3. 化学名	7
12	4. 分子式	7
13	5. 分子量	7
14	6. 構造式	7
15	7. 開発の経緯	7
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要	8
18	1. 動物体内運命試験	8
19	(1) ラット	8
20	(2) ラット、マウス及びハムスター	11
21	2. 植物体内運命試験	12
22	(1) ぶどう	12
23	(2) りんご①	14
24	(3) りんご②	14
25	(4) オレンジ	16
26	(5) とうもろこし	17
27	3. 土壌中運命試験	18
28	(1) 好氣的土壌中運命試験①	18
29	(2) 好氣的土壌中運命試験②	18
30	(3) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験	19
31	(4) 土壌表面光分解試験	19
32	4. 水中運命試験	20
33	(1) 加水分解試験①	20
34	(2) 加水分解試験②	20
35	(3) 水中光分解試験	20
36	5. 土壌残留試験	20
37	6. 作物残留試験	21
38	(1) 作物残留試験	21

1	7. 一般薬理試験	21
2	8. 急性毒性試験	21
3	(1) 急性毒性試験	21
4	(2) 急性神経毒性試験(ラット)	21
5	9. 皮膚感作性試験	22
6	10. 亜急性毒性試験	22
7	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	22
8	(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	23
9	(3) 90日間亜急性毒性試験(ハムスター)	23
10	(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	24
11	(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	25
12	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
13	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
14	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	25
15	(3) 18か月間発がん性試験(ハムスター)	26
16	12. 生殖発生毒性試験	27
17	(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	27
18	(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	27
19	(3) 発生毒性試験(ラット)	28
20	(4) 発生毒性試験(ウサギ)	28
21	13. 遺伝毒性試験	29
22	14. その他の試験	30
23	(1) 28日間免疫毒性試験(ラット)	30
24		
25	Ⅲ. 食品健康影響評価	31
26		
27	・別紙1: 代謝物/分解物略称	36
28	・別紙2: 検査値等略称	37
29	・別紙3: 作物残留試験成績(海外)	38
30	・参照	42
31		
32		

1 <審議の経緯>

- 2014年 10月 6日 インポートトレランス設定の要請(茶、アーモンド等)
- 2015年 11月 16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1116第2号)
- 2015年 11月 17日 関係書類の接受(参照1~37)
- 2015年 11月 24日 第585回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2016年 2月 3日 第52回農薬専門調査会評価第一部会
- 2016年 5月 24日 追加資料受理(参照38~41)
- 2016年 8月 1日 第56回農薬専門調査会評価第一部会
- 2016年 8月 26日 第139回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2015年7月1日から)

- 佐藤 洋(委員長)
- 山添 康(委員長代理)
- 熊谷 進
- 吉田 緑
- 石井克枝
- 堀口逸子
- 村田容常

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(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 根岸友恵 吉田 充

桑形麻樹子

・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	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
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

1

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳(座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人(座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲(座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明(座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫(座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三(座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦(座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人(座長代理)	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳(座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介(座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋(座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

2

3 <第56回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀	藤本成明
------	------

4

1 <第139回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀

永田清

松本清司

上路雅子

2

3

4

要 約

キナゾリン系殺菌剤である「フェナザキン」(CAS No.120928-09-8)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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス及びハムスター)、植物体内運命(ぶどう、りんご等)、作物残留、**亜急性毒性(ラット、ハムスター及びイヌ)**、**慢性毒性(イヌ)**、**慢性毒性/発がん性併合(ラット)**、**発がん性(ハムスター)**、**2世代繁殖(ラット)**、**発生毒性(ラット及びウサギ)**、**免疫毒性(ラット)**、**遺伝毒性等**の試験成績である。

各種毒性試験の結果から、フェナザキン投与による影響は、体重(増加抑制)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェナザキン及び代謝物 M12 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 0.46 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 0.0046 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フェナザキン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、ラットを用いた発生毒性試験の 10 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 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

【西川専門委員より】(網掛け部)

マウスの毒性試験を実施していない理由を記載する必要はありませんか？

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤・殺ダニ剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：フェナザキン

7 英名：fenazaquin (ISO名)

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：4-*tert*-ブチルフェネチルキナゾリン-4-イルエーテル

12 英名：4-*tert*-butylphenethyl quinazolin-4-yl ether

13

14 **CAS (No. 120928-09-8)**

15 和名：4-[2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]エトキシ]キナゾリン

16 英名：4-[2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]ethoxy]quinazoline

17

18 **4. 分子式**

19 $C_{20}H_{22}N_2O$

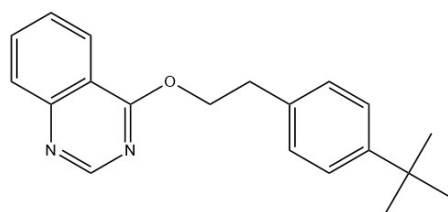
20

21 **5. 分子量**

22 306.4

23

24 **6. 構造式**



25

26

27 **7. 開発の経緯**

28 フェナザキンは、ダウエランコ社(現ダウアグロサイエンス社)によって開発さ
29 れたキナゾリン系の殺虫・殺ダニ剤であり、ミトコンドリア呼吸鎖電子伝達系
30 Complex Iの阻害により、殺虫効果を示すと考えられている。

31 国内での農薬登録はなされていない。今回、インポートトレランス設定(茶、ア
32 ーモンド等)の要請がなされている。

33

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、フェナザキンのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C] フェナザキン」という。）及びキナゾリン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[qui- ^{14}C] フェナザキン」という。）を用いて実施された。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）からフェナザキンの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

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) ラット

Fischer ラット（一群雌雄各 3~6 匹）に [phe- ^{14}C] フェナザキン及び [qui- ^{14}C] フェナザキンを等量に調製調整し、1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 30 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与、又は非標識フェナザキンを低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に [phe- ^{14}C] フェナザキン及び [qui- ^{14}C] フェナザキンを等量に調製し、低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）して、動物体内運命試験が実施された。試験群は表 1 に示されている。中島専門
委員修文

表 1 動物体内運命試験における試験群

試験群	投与方法	投与量	性別及び匹数	試験項目
I	単回経口	1 mg/kg 体重	雌雄各 3 匹	代謝及び排泄
II	単回経口	1 mg/kg 体重	雌雄各 5 匹	分布、代謝及び排泄
III	単回経口	30 mg/kg 体重	雌雄各 6 匹	分布、代謝*及び排泄
IV	反復経口	1 mg/kg 体重/日	雌雄各 5 匹	分布、代謝及び排泄

* : 5 匹を使用

① 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④] における尿中放射能から、経口投与後 168 時間の吸収率は低用量投与群で少なくとも 18.3%、高用量投与群で少なくとも 16.4%と算出された。

② 分布

試験群 II、III 及び IV により分布が検討された。

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 2 に示されている。

いずれの投与群においても脂肪及び卵巣の放射能濃度が比較的高かった。残留放射能の分布に投与量及び投与方法の違いによる顕著な差は認められなかった。

(参照 1、2)

1
2

表2 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(μg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与168時間後
単回経口 (試験群Ⅱ)	1	雄	脂肪(0.054)、肝臓(0.004)、骨(0.004)、血液(0.004)
		雌	脂肪(0.131)、卵巣(0.023)、子宮(0.008)、骨(0.007)、肺(0.005)、 カーカス ¹ (0.005)、血液(0.004)
単回経口 (試験群Ⅲ)	30	雄	脂肪(2.18)、骨(0.178)、脾臓(0.138)、肝臓(0.122)、血液(0.115)
		雌	脂肪(2.67)、卵巣(0.582)、骨(0.191)、脾臓(0.171)、カーカス (0.101)、肝臓(0.098)、子宮(0.098)、肺(0.091)、血液(0.073)
反復経口 (試験群Ⅳ)	1	雄	脂肪(0.079)、骨(0.006)、肺(0.006)、カーカス(0.005)、血液 (0.005)、血漿(0.005)
		雌	脂肪(0.091)、卵巣(0.015)、骨(0.005)、カーカス(0.004)、肺 (0.004)、脾臓(0.003)、肝臓(0.003)、血液(0.003)、血漿(0.003)

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

③ 代謝(尿及び糞)

試験群Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及びⅣにおいて得られた尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表3に示されている。

尿中では、いずれの投与群においても、未変化のフェナザキンは認められず、主な代謝物としてM2が認められた。

糞中では未変化のフェナザキンのほか、主な代謝物として、M1、M3、M4及びM11が認められた。(参照1、2)

【永田専門参考人より】

未同定の代謝産物が多すぎる印象を受けます。

【事務局より】

抄録では、同定は5%以上の代謝物及び5%未満の代謝物のうち解析に十分な量を単離することができた代謝物について試みたとされておりました。

表3に記載されている未同定代謝物はいずれも生成量が5%に満たず、同定に必要な量を単離することができなかったものと考えられます。

13
14

表3 尿及び糞中の代謝物(%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェナザ キン	代謝物
単回経口	1	雄	尿	ND	M2(5.8)、未同定 NA-1(3.2)、未同定 NN-2 複合体(2.8)、 未同定 NN-3 複合体(1.7)、未同定 NN-1(0.1)
			糞	1.0	M1(17.3)、M4(10.5)、M3(6.9)、M11(2.2)

¹ 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。)

	30	雌	尿	ND	M2(4.7)、未同定 NN-2 複合体(2.7)、未同定 NA-1(2.7)、未同定 NN-3 複合体(2.2)、未同定 NN-1(0.4)	
			糞	1.8	M1(13.7)、M4(9.3)、M3(5.3)、M11(0.7)	
		雄	尿	ND	M2(5.7)、未同定 NA-1(3.3)、未同定 NN-2 複合体(1.4)、未同定 NN-3 複合体(1.4)、未同定 NN-1(0.1)	
			糞	8.3	M1(16.4)、M4(6.1)、M3(4.3)、M11(1.4)	
	雌	尿	ND	M2(4.2)、未同定 NA-1(2.2)、未同定 NN-3 複合体(1.3)、未同定 NN-2 複合体(1.2)、未同定 NN-1(0.3)		
		糞	15.0	M1(11.9)、M4(4.8)、M3(3.5)、M11(0.4)		
	反復経口	1	雄	尿	ND	M2(4.8)、未同定 NN-2 複合体(2.0)、未同定 NA-1(1.9)、未同定 NN-3 複合体(1.5)、未同定 NN-1(0.1)
				糞	1.9	M1(19.9)、M4(9.8)、M3(8.4)、M11(1.5)
雌		尿	ND	M2(4.9)、未同定 NN-2 複合体(2.2)、未同定 NN-3 複合体(1.3)、未同定 NA-1(1.2)、未同定 NN-1(0.5)		
		糞	3.6	M1(14.2)、M4(10.4)、M3(3.8)、M11(0.5)		

ND：検出せず

注)未同定 NA-1:中性アグリコン画分において TLC 分析により 1つのバンドで確認された代謝物。

未同定 NN-2 複合体：尿の中性非抱合画分中の NN-2 及び NN-2A の合計。

未同定 NN-3 複合体：尿の中性非抱合画分中の NN-3 及び NN-3A の合計。

未同定 NN-1：尿の中性非抱合画分で最も極性が低いもの。

動物体内における主要代謝経路は、エーテル結合の開裂又はアルキル側鎖の酸化であると考えられた。

④ 排泄

試験群 I、II、III及びIVにより排泄が検討された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄パターンに性別及び投与量の違いによる顕著な差は認められなかった。

(参照 1、2)

表 4 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取時間 (時間)		
			0~24	0~48	0~168
1 (単回経口)	雄	尿	15.9	19.6	20.9
		糞	49.0	72.1	85.8
	雌	尿	16.8	18.3	19.4
		糞	67.5	77.2	81.2
1 (反復経口)	雄	尿	16.4	17.9	18.8
		糞	63.5	80.6	88.9
	雌	尿	15.2	17.0	18.3
		糞	63.9	76.7	82.7
30 (単回経口)	雄	尿	10.0	17.9	19.6
		糞	18.6	58.0	71.9

	雌	尿	9.20	14.5	16.4
		糞	29.5	62.0	73.0

(2) ラット、マウス及びハムスター

① 血中濃度推移

¹⁴C-フェナザキン(標識位置不明)を、Fischer ラット(一群雌雄3匹)に1、10若しくは30 mg/kg 体重、ICR マウス(一群雌雄3匹)に30、300若しくは750 mg/kg 体重又はシリアンゴールデンハムスター(一群雌雄3匹)に5、25若しくは125 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメーターは表5に示されている。

いずれの種でも設定されている25又は30 mg/kg 体重において、吸収はラットに比べマウス及びハムスターで比較的速やかであった。 $T_{1/2}$ はラットで20.5～23.8時間、マウスで2.8～2.9時間、ハムスターで50.7～65.6時間であり、ラット及びハムスターに比べマウスで速やかに消失した。マウスの750 mg/kg 体重投与群の雌では、血漿中放射能濃度の第二のピークが48時間後に認められた。(参照39)

【永田専門参考人より】

慣例からすると、(1)ラットのところに掲載するのが理想的ですが？

【事務局より】

本試験はラット、マウス及びハムスターにおける薬物動態を比較することを目的として実施されたことから、(1)ラットとは別項目で記載されております。

表5 血漿中薬物動態学的パラメーター

ラット						
投与量(mg/kg 体重)	1		10		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (µg/g)	0.202	0.255	2.52	3.99	4.82	8.47
T_{max} (hr)	8	8	8	8	24	8
$T_{1/2}$ (hr)	29.0	34.7	21.2	23.3	23.8	20.5
$AUC_{0\infty}$ (hr·µg/g)	7.35	6.26	78.7	78.5	227	249
マウス						
投与量(mg/kg 体重)	30		300		750*	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (µg/g)	8.0	6.4	39.0	17.3	34.5	28.5/64.7
T_{max} (hr)	0.5	1	4	1	4	2/48
$T_{1/2}$ (hr)	2.9	2.8	27.5	9.1	136	—
$AUC_{0\infty}$ (hr·µg/g)	42.5	34.9	380	302	1,170	1,960
ハムスター						

投与量(mg/kg 体重)	5		25		125	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/g)	0.66	0.79	2.39	2.82	7.30	10.5
T _{max} (hr)	2	1	2	2	4	8
T _{1/2} (hr)	75.1	88.9	90.4	56.3	50.7	65.6
AUC _{0∞} (hr・µg/g)	6.59	8.00	37.0	43.5	248	293

*：雌において放射能濃度のピークが2つ認められたため、C_{max}及びT_{max}は2つの数値を示した。
 -：参照した資料において算出されず。

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

ぶどう(品種：カベルネ・ソーヴィニヨン)に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]フェナザキン若しくは[qui-¹⁴C]フェナザキンを、10.5 mg ai/区の用量で花期終了2～3週間後(以下[2.(1)]において「初期」という。)若しくは15 mg ai/区(慣行濃度)の用量で花期終了9～10週間後(以下[2.(1)]において「後期」という。)に花房処理、又は9 mg ai/区の用量で初期に枝茎葉散布処理し、初期処理及び枝茎葉処理では処理0、49及び76日後、後期処理では処理28日後にそれぞれ果実を、枝茎葉処理では果実のほか枝茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、[phe-¹⁴C]フェナザキン又は[qui-¹⁴C]フェナザキンを、150 mg ai/区の用量(以下[2.(1)]において「10倍処理区」という。)で花期終了9～10週間後(後期)に花房処理し、処理28日後に果実を採取して、代謝物の同定が行われた。

初期及び後期処理後の放射能分布は表6、初期処理49及び76日後の残留放射能及び代謝物は表7に示されている。

HPLC分析において、初期処理49及び76日後の果実中における主要成分は未変化のフェナザキンであり、25.3～39.1%TRR認められた。10%TRRを超える代謝物としてM3が最大12.9%TRR認められた。また、初期処理76日後の表面洗浄液と抽出画分の合計において代謝物M7が7.7%TRR、M9が4.1%TRR認められ、抽出物の水相画分のβ-グルコシダーゼ加水分解及び抽出残渣のアルカリ加水分解後にそれぞれ26.2%TRR及び12.3%TRRとなった。TLCによる分析では代謝物M1及びM10が認められたが、いずれも10%TRR未満であった。後期処理28日後の果実中においても、主要成分は未変化のフェナザキンであった。代謝物としてM3、M6、M7、M8及びM10が認められたが、いずれも10%TRR未満であった。10倍処理区でも同様の結果であった。

枝茎葉処理において、茎葉からは放射能(10 mg/kg)が検出されたが、果実からはほとんど検出されなかった。(参照1、2、38)

表6 初期及び後期処理後の放射能分布(%TRR)

散布処理	標識	処理後	表面洗浄液	果実
------	----	-----	-------	----

	化合物	日数	10%メタノール	ジクロロメタン	100%メタノール	抽出液	結合残渣
初期処理	[phe- ¹⁴ C]	0	0.7	21.4	55.4	17.5	5.0
		49	13.4	25.6	21.3	34.3	5.4
		76	6.6	14.0	13.1	44.6	21.7
	[qui- ¹⁴ C]	0	0.9	25.2	54.8	15.9	3.2
		49	7.9	18.1	17.5	37.7	18.8
		76	5.4	11.0	12.9	39.1	31.6
後期処理	[phe- ¹⁴ C]	28	2.7	56.8	11.9	28.7*	
	[qui- ¹⁴ C]	28	5.6	38.2	17.5	38.8*	

* : 抽出液及び結合残渣の合計

1
2
3

表7 初期処理後の残留放射能及び代謝物 (%TRR) (HPLC分析)

標識体	処理後日数	分布	フェナザキン	M3	M6	M7	M8	M9
[phe- ¹⁴ C] フェナザキン	49日	表面洗浄液						
		ジクロロメタン	22.0	3.6	ND	ND	ND	ND
		100%メタノール	9.5	2.7	ND	ND	ND	ND
		抽出画分	7.6	6.6	ND	ND	ND	ND
		合計	39.1	12.9				
	76日	表面洗浄液						
		ジクロロメタン	12.7	1.3	ND	ND	ND	ND
		100%メタノール	5.9	2.8	0.8	ND	ND	1.6
		抽出画分	8.1	4.9	1.9	ND	ND	2.5
		(小計)	26.7	9.0	2.7			4.1
		加水分解						
		抽出画分水相	ND	ND	ND	ND	ND	8.2
		抽出残渣	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		合計	26.7	9.0	2.7			12.3
[qui- ¹⁴ C] フェナザキン	49日	表面洗浄液						
		ジクロロメタン	14.2	0.9	ND	ND	ND	ND
		100%メタノール	7.5	1.1	ND	3.1	ND	ND
		抽出画分	5.0	1.1	ND	1.0	1.6	ND
		合計	26.7	3.1		4.1	1.6	
	76日	表面洗浄液						
		ジクロロメタン	9.5	0.9	ND	0.6	ND	ND
		100%メタノール	6.0	2.0	ND	4.8	ND	ND
		抽出画分	9.8	3.1	ND	2.3	ND	ND
		(小計)	25.3	6.0		7.7		
加水分解								
	抽出画分水相	ND	ND	ND	4.1	ND	ND	

	抽出残渣	ND	ND	ND	14.4	ND	ND
	合計	25.3	6.0		26.2		

1 ND：検出せず

2 /：該当なし

4 (2) りんご①

5 りんご(品種:MUIIA)に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]フェナザキン又は[qui-¹⁴C]
6 フェナザキンを、慣行濃度の4倍となる450 g ai/ha (320 mg/樹)の用量で、果
7 実が2~3 cmの時期(以下[2. (2)]において「初期」という。)若しくは果実が
8 6~7 cmの時期(以下[2. (2)]において「後期」という。)に茎葉散布処理し、
9 初期処理では処理0、4、7、14、29、57及び92日後、後期処理では処理0、7、
10 14、28及び42日後にそれぞれ果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

11 各試料中の総残留放射能は表8に示されている。

12 果肉中に未変化のフェナザキンは認められず、複数の未同定代謝物が認められ
13 たが、いずれも3%TRR以下であった。

14 果皮中における主要成分は未変化のフェナザキンで、ほかに代謝物M8及び
15 M10が認められたが、いずれも5%TRR以下であった。

16 また、[phe-¹⁴C]フェナザキン処理区の一部の果実を散布直後に被覆し遮光して、
17 光分解について検討された結果、果実中のフェナザキンは、遮光しない場合には
18 散布14日後に40.6%TRRに減少したのに対し、遮光下では86.5%TRRであり、
19 フェナザキンの代謝への光分解の関与が示唆された。(参照1、3)

21 表8 各試料中の総残留放射能(mg/kg)

試料	初期処理		後期処理	
	[phe- ¹⁴ C] フェナザキン	[qui- ¹⁴ C] フェナザキン	[phe- ¹⁴ C] フェナザキン	[qui- ¹⁴ C] フェナザキン
果皮	0.653	0.802	1.92	2.47
果肉	0.026	0.029	0.050	0.063
全果実	0.136	0.161	0.367	0.489

23 (3) りんご②

24 りんご(品種:ゴールドンデリシャス)に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]フェナザ
25 キン若しくは[qui-¹⁴C]フェナザキンを、33 mg ai/L(慣行濃度の0.333倍)若し
26 くは133 mg ai/L(慣行濃度の1.33倍)の用量で、果実が2.5 cmの時期(以下
27 [2. (3)]において「初期」という。)又は初期処理5週間後(以下[2. (3)]におい
28 て「後期」という。)に果実に散布処理し、初期処理では処理0、7、14、28及
29 び105日後、後期処理では処理0及び70日後にそれぞれ果実を採取して、植物
30 体内運命試験が実施された。

31 りんご試料における残留放射能及び代謝物は表9に示されている。

1 果実中の主要成分は未変化のフェナザキンであり、10%TRR を超える代謝物
 2 として M12 が認められた。また、[phe-¹⁴C]フェナザキンを低用量で後期処理し
 3 た後 14 日間遮光し光分解について検討された結果、果実中のフェナザキンは
 4 103%TRR であり、フェナザキンの代謝への光の関与が示唆された。また、遮光
 5 条件下では代謝物 M12 は認められなかったことから、代謝物 M12 は光分解生成
 6 物であることが示唆された。(参照 1、40、41)

表9 りんご果実中の残留放射能及び代謝物

標識体	処理時期	処理濃度 (mg ai/L)	処理後 日数 (日)	総残留 放射能 (mg/kg)	抽出性放射能(%TRR)		抽出残渣 (%TRR)
					フェナ ザキン	代謝物	
[phe- ¹⁴ C] フェナ ザキン	初期	33	0	0.367	99.2	ND	1.4
			7	0.144	57.8	M12(31.6)、 M3/M10(1.3)	9.1
			14	0.078	40.7	M12(30.6)	16.1
			28	0.030	28.5	M12(19.8)	28.0
			105	0.005	20.8	M12 (16.1)	53.3
		133	0	1.16	99.3	M3/M10(0.5)	0.4
			7	0.505	61.0	M12(22.6)、 M3/M10(0.9)、未同 定成分(0.9)	6.8
			14	0.437	59.1	M12(32.1)、 M3/M10(1.1)、未同 定成分(0.6)	9.1
			28	0.145	49.7	M12(28.4)、 M3/M10(3.4)、未同 定成分(1.2)	17.4
			105	0.048	16.7	M12(17.9)、未同定 成分(4.1)、 M3/M10(1.9)	35.0
	後期	33	0	0.223	104	ND	1.6
			70	0.032	26.3	M12(18.4)	40.8
		133	0	0.918	97.6	M3/M10(0.6)	0.4
			70	0.121	23.2	M12(32.5)、 M6(4.7)、未同定成 分(3.1)、 M3/M10(1.2)	25.3
		33 (暗所 対照区)	14	0.140	103	M3/M10(0.6)	3.0
[qui- ¹⁴ C]	初期	33	0	0.369	98.0	M7(0.4)	1.8

フェナザキン			7	0.155	72.1	M12(9.6)、M8(0.6)、M7(0.5)、未同定成分(0.1)	16.0
			14	0.133	57.4	M12(17.6)、M8(2.6)	31.0
			28	0.043	42.0	M12(10.7)、M8(1.6)	40.6
			105	0.011	9.7	M12(8.0)	70.1
		133	0	1.03	99.9	ND	0.6
			7	0.608	75.7	M12(10.1)、M7(1.9)、M8(0.4)	12.1
			14	0.426	58.9	M12(19.2)、M8(1.1)、M7(0.9)	18.2
			28	0.199	36.3	M12(17.7)、M7(4.3)、M8(3.2)、未同定成分(1.7)、M3(0.4)	29.5
			105	0.045	12.2	M12(12.5)、M8(5.2)、M4(0.8)	63.9
		後期	33	0	0.167	98.0	M8(0.1)
	70			0.042	32.6	M12(6.7)	51.5
	133		0	0.814	98.1	M8(0.3)	0.3
			70	0.172	33.4	M12(13.7)、M8(6.5)、未同定成分(3.3)、M7(1.0)	40.5

1 ND：検出せず

2 3 (4) オレンジ

4 オレンジ(品種：バレンシアオレンジ)に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]フェナザ
5 キン又は[qui-¹⁴C]フェナザキンを収穫191日前及び63日前に慣行濃度の4倍と
6 なる1.2 g ai/樹の用量で樹木に散布処理し、1回目散布0、28、112及び191日
7 後、2回目散布0、19及び63日後にそれぞれ果実を採取し、植物体内運命試験
8 が実施された。

9 放射能は主に果皮に認められ、85.7～99.1%TRRであった。

10 1回目処理191日後における、果実中の総残留放射能は0.270～0.365 mg/kg
11 であった。主要成分は未変化のフェナザキンで、平均0.157 mg/kg (39.1～
12 52.2%TRR)認められ、代謝物としてM13が平均0.023 mg/kg (5.0～8.0%TRR)
13 認められた。

14 2回目処理63日後において、果実中の総残留放射能は0.484～0.676 mg/kgで
15 あった。主要成分として未変化のフェナザキンが55.4～65.5%TRR認められ、

代謝物として M13 が 0.8～0.9%TRR 認められた。
 また、2 回目処理後に一部の果実を被覆し遮光して光分解について検討された。
 2 回目処理 63 日後の果実において、遮光しない場合には、フェナザキンが 55.4
 ～65.5%TRR 認められたのに対して遮光下では 80.9～83.7%TRR 認められた。
 代謝物 M13 の生成量に光条件の違いによる差は認められなかった。（参照 1、5）

7 (5) とうもろこし

8 乳熟期のとうもろこし（品種：Hybrid 66P32）に、フロアブル剤に調製した
 9 [phe-¹⁴C]フェナザキン又は[qui-¹⁴C]フェナザキンを 505 g ai/ha の用量で散布処
 10 理し、処理 20 日後に茎葉及び雌穂穂を採取し、植物体内運命試験が実施された。

11 與語専門委員コメントに基づき事務局修文

12 試料中の総残留放射能は表 10、穀粒及び茎葉の総残留放射能及び代謝物は表
 13 11 に示されている。

14 穀粒の総残留放射能は 0.003～0.013 mg/kg であった。

15 穀粒における代謝物の分析は、[qui-¹⁴C]フェナザキン処理区のみで行われ、未
 16 変化のフェナザキンは 23.1%TRR 認められた。代謝物として、フェナザキンの
 17 二量体である M12 のほか複数の代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満
 18 であった。

19 茎葉では、未変化のフェナザキンが 29.8～48.8%TRR 認められた。代謝物と
 20 して、M12 が 19.8～54.3%TRR 認められたほかに、M1、M8、M10、M13 等複
 21 数の代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。茎葉において、
 22 光により代謝物 M12 が生成されると考えられた。（参照 1、6）

24 表 10 試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料	[phe- ¹⁴ C]フェナザキン	[qui- ¹⁴ C]フェナザキン
穀粒	0.003	0.013
穂軸	0.010	0.012
雌穂（穀粒＋穂軸）	0.005	0.013
茎葉	6.43	6.54

26 表 11 穀粒及び茎葉の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]フェナザキン		[qui- ¹⁴ C]フェナザキン			
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR		
試料	穀粒					
	抽出性画分	/	/	0.006	46.2	
				フェナザキン	0.003	23.1
				M12	0.001	7.7
未同定代謝物 ^a				0.002	15.4	

抽出残渣			0.007	53.8
試料	茎葉			
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
抽出性画分	6.51	97.9	5.58	92.3
フェナザキン	1.98	29.8	2.95	48.8
M1	ND		0.033	0.5
M8			0.419	6.9
M10	0.119	1.8		
M12	3.61	54.3	1.20	19.8
M13	0.03	0.5	0.073	1.2
未同定代謝物 ^b	0.765	11.5	0.904	14.9
抽出残渣	0.141	2.1	0.471	7.8

ND：検出せず

/：該当なし

^a：8成分を含み、いずれも 0.001 mg/kg 未満。

^b：[phe-¹⁴C]標識体では 18 成分を含み、いずれも 1.1%TRR 以下。

[qui-¹⁴C]標識体では 21 成分を含み、いずれも 1.0%TRR 以下。

植物におけるフェナザキンの主要代謝経路は、エーテル結合の開裂、アルキル側鎖の酸化及びキナゾリン 2,4 位の水酸化、キナゾリンの酸化に続いてキナゾリン環の開裂も生じると考えられた。また、光化学反応により代謝物 M12 が生成すると考えられた。

【與語専門委員より】

P17/L10：ここでの「穂」は「雌穂」でしょうか？表 10 からそのように判断できます。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

砂壤土（米国）に[phe-¹⁴C]フェナザキン及び[qui-¹⁴C]フェナザキンの混合液を 0.443 mg/kg 乾土となるように処理し、22～23℃で最長 365 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。

¹⁴CO₂の生成は、処理後 112 日で 12.5%TAR、365 日で 27.2%TAR であった。放射能中の成分として数種の分解物が認められたが、10%TAR を超えるものはなかった。

処理 0～56 日の結果から算出されたフェナザキンの推定半減期は 58 日、処理 84～365 日の結果から算出されたフェナザキンの推定半減期は 163 日であった。（参照 1、36）

(2) 好氣的土壤中運命試験②

4 種の土壤 [2 種の壤質砂土（ドイツ）、シルト質壤土（ドイツ）、砂質埴壤土（イギリス）] に[phe-¹⁴C]フェナザキンを 0.27 mg/kg 乾土となるように処理

1 し、20℃、暗条件下で最長 178 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験
2 が実施された。

3 推定半減期は表 12 に示されている。

4 全ての土壤で揮発性有機物は 0.1% TAR 未満であった。壤質砂土①、壤質砂土
5 ②、砂質埴壤土及びシルト質壤土において、¹⁴CO₂はそれぞれ 37.7、30.2、37.3
6 及び 33.3% TAR 認められ、非抽出性放射能はそれぞれ 19.3、13.9、26.8 及び
7 22.8% TAR であった。分解物 M1、M5 等多数の分解物が同定されたが、10% TAR
8 を超えるものはなかった。

9 滅菌条件下では分解は遅く、フェナザキンは 54.7～77.2% TAR 残留した。フ
10 ェナザキンの分解は主に微生物によると考えられた。（参照 1、36）

13 表 12 推定半減期（日）

土壤	壤質砂土①	壤質砂土②	砂質埴壤土	シルト質壤土
推定半減期	67	115	76	96

14
15 **（3）好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験**

16 砂壤土（採取地不明）に[phe-¹⁴C]フェナザキン及び[qui-¹⁴C]フェナザキンの混
17 合物を処理し、好氣的条件下、20℃、暗条件下で 30 日間インキュベートした後、
18 湛水し、窒素通気により嫌氣的条件として、22℃で最長 60 日間インキュベート
19 し、好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

20 非抽出性放射能は 16.8～24.8% TAR であり、¹⁴CO₂は 2.4% TAR 認められた。
21 嫌氣的期間中及び好氣的期間中に生成した微量の分解物に変化はなかった。フェ
22 ナザキンは嫌氣的条件下の 60 日間で 68.9% TAR から 52.7% TAR に減少した。
23 フェナザキンの推定半減期は 155 日と算出された。（参照 1、36）

24
25 **（4）土壤表面光分解試験**

26 フラスコ中の壤質砂土に[qui-¹⁴C]フェナザキン又は[phe-¹⁴C]フェナザキンを
27 40 μg の用量で添加し、25℃、北緯 39.8 度の 7 月の自然光下で、最長 30 日間イ
28 ンキュベートして、土壤表面光分解試験が実施された。

29 試料中の総残留放射能及び分解物は表 13 に示されている。

30 フェナザキンの推定半減期は 14.3 日と算出された。（参照 1、36）

31
32 表 13 試料中の総残留放射能及び分解物（%TAR）

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]フェナザキン	[qui- ¹⁴ C]フェナザキン
フェナザキン	34.7	42.2
非抽出性放射能	7.4	7.6
¹⁴ CO ₂	4.0	1.3

M8	0	36.6
M10	17.9	0
M①	7.3	0
M②	6.0	0
未同定物質	3.6	0

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 5、7及び9の各滅菌緩衝液に[qui-¹⁴C]フェナザキンを0.1 mg/Lとなるように添加し、25℃暗条件下で30日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

分解物としてM8及びM10が認められた。フェナザキンの推定半減期はpH 5、7及び9の各滅菌緩衝液でそれぞれ9.6、130及び219日と算出された。(参照1、36)

(2) 加水分解試験②

pH 5、7及び9の各滅菌緩衝液にフェナザキンを0.1 mg/Lとなるように添加し、22、25、50及び70℃の暗条件下で30日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

フェナザキンの推定半減期は表14に示されている。(参照1、36)

表14 推定半減期(日)

温度	pH 5	pH 7	pH 9
22℃	8.0	442	584
25℃	6.4	354	366
50℃	1.0	24.6	24.8
70℃	0.3	6.7	2.4

(3) 水中光分解試験

蒸留水(pH 7.6)に[phe-¹⁴C]フェナザキン又は[qui-¹⁴C]フェナザキンを0.1 mg/Lの濃度となるように添加し、25℃、北緯39.8度の自然光下で30日間インキュベートして水中光分解試験が実施された。

フェナザキンの推定半減期は15日と算出された。(参照1、36)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、茶、アーモンド及びおうとうを用いて、フェナザキン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。

フェナザキンの最大残留値は、散布7日後に収穫した茶(荒茶)の4.97 mg/kgであった。(参照1、7~9)

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フェナザキン(原体)のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表15に示されている。(参照1、10~12)

表15 急性毒性試験概要(原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各5匹	134	138	投与量: 雄 0、100、180、300 mg/kg 体重 雌 0、50、100、250 mg/kg 体重 100 mg/kg 体重以上(雄)、50 mg/kg 体重以上(雌): 自発運動抑制、円背位、挙尾、軟便、下痢、被毛の汚れ、会陰部の汚れ、立毛、運動失調、低姿勢、後肢麻痺(投与1時間後以降) 雄: 180 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 100 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	NZW ウサギ 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	投与量: 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各10匹	LC ₅₀ (mg/L)		投与量: 0.06、0.8、4.6 mg/L 雌雄: 自発運動抑制、昏睡、瀕死、呼吸困難、ラッセル音、鼻汁、毛づくろい行動の低下、運動失調、腹部膨満 雄: 4.6 mg/L 以上で死亡例 雌: 0.8 mg/L 以上で死亡例
		1.9	1.9	

(2) 急性神経毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各10匹)を用いた単回強制経口[原体: 0、20、60(雌)又は65(雄)及び120(雌)又は130(雄) mg/kg 体重]投与による急性神経毒

1 性試験が実施された。
 2 各投与群で認められた毒性所見は表16に示されている。
 3 神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。
 4 本試験において、65 mg/kg 体重以上投与群の雄、60 mg/kg 体重以上投与群の
 5 雌で体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄と
 6 も20 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかつ
 7 た。(参照1、13)

9 表16 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
130 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> 軽度の脱水 自発運動量及び自発運動時間の減少 低体温 	
120 mg/kg 体重		<ul style="list-style-type: none"> 軽度の脱水 低体温
65 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少 	
60 mg/kg 体重以上		<ul style="list-style-type: none"> 体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少
20 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

10

11 9. 皮膚感作性試験

12 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Buehler 変法)が実施され、皮膚
 13 感作性は陰性であった。(参照1、14)

14

15 10. 亜急性毒性試験

16 (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①

17 Fischer ラット(一群雌雄各15匹)を用いた強制経口(原体:0、1、3、10
 18 及び30 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。また、
 19 0及び30 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与終了後1か月の回復群(一群雌雄
 20 10匹)が設けられた。

21 各投与群で認められた毒性所見は表17に示されている。

22 30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、肝臓のO-DEM活性増加が認められたが、
 23 回復期間終了時には回復傾向が認められた。

24 また、検体投与による毒性影響にも回復傾向が認められた。

25 本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量²
 26 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも3 mg/kg 体重/日であると考えら
 27 れた。(参照1、16)

² 体重比重量のことを比重量という(以下同じ。)

1
2

表17 90日間亜急性毒性試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与1週以降)	・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与1週以降)
10 mg/kg 体重/日 以上	・Chol減少 ・副腎絶対及び比重量増加	・肝及び副腎絶対及び比重量増加
3 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

3
4

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②

5 Fischerラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、15、45、150及
6 び450 ppm:平均検体摂取量は表18参照)投与による90日間亜急性毒性試験
7 が実施された。

8
9

表18 90日間亜急性毒性試験(ラット)②の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	45 ppm	150 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	3.0	9.6	28.7
	雌	1.2	3.5	11.5	33.0

10
11

各投与群で認められた毒性所見は表19に示されている。

12 雄の150 ppm以上投与群で肝臓のO-DEM及びBZND活性増加、450 ppm投
13 与群でEROD活性増加、雌の150 ppm以上投与群で肝臓のO-DEM、BZND及
14 びEROD活性増加が認められた。

15 本試験において、450 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認
16 められたので、無毒性量は雌雄で150 ppm(雄:9.6 mg/kg 体重/日、雌:11.5 mg/kg
17 体重/日)であると考えられた。(参照1、17)

18
19

表19 90日間亜急性毒性試験(ラット)②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投 与1週以降) ・ALT、AST、LDH及びBUN増加 ・Chol減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投 与1週以降) ・肝絶対及び比重量増加
150 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

20
21

(3) 90日間亜急性毒性試験(ハムスター)

22 シリアンゴールデンハムスター(一群雌雄各15匹)を用いた強制経口[原体:
23 0、5、25、50(雌)又は75(雄)及び100(雌)又は150(雄) mg/kg 体重/日]
24 投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

25 各投与群で認められた毒性所見は表20に示されている。

1 75 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の
2 O-DEM 活性増加が認められた。

3 本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等が、25
4 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で Chol 減少が認められたので、無毒性量は雄で
5 25 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、15）

7 表 20 90 日間亜急性毒性試験（ハムスター）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 mg/kg 体重/日	・ BUN 増加	
100 mg/kg 体重/日		・ 脾絶対及び比重量減少
75 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制（投与 28 日以降） ^a ・ Hb 減少 ・ 精巣絶対重量減少 ・ 前立腺絶対及び比重量減少 ・ 精巣萎縮、精子形成低下 ・ Glu、Chol、TP 及び Glob 減少 ・ A/G 比増加	
50 mg/kg 体重/日以上		・ 体重増加抑制（投与 28 日以降） ^b ・ Hb 減少 ・ Cre、TG、TP 及び Glob 減少 ・ A/G 比増加
25 mg/kg 体重/日以上	25 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・ Chol 減少
5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

8 ^a : 150 mg/kg 体重/日投与群では投与 21 日以降に認められた。

9 ^b : 100 mg/kg 体重/日投与群では投与 21 日以降に認められた。

10

11 (4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

12 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5 及び 15 mg/kg
13 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

14 各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

15 本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減
16 少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられ
17 た。（参照 1、18）

18

19 表 21 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
15 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ^a （投与 8 日以降） ・ Chol 減少 ・ カリウム増加	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ^a （投与 8 日以降） ・ Chol 減少 ・ カリウム増加
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

20 ^a : 統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と判断した。

1
2 **(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)**

3 NZW ウサギ(一群雌雄各5匹)を用いた経皮(原体:0、100、315及び1,000
4 mg/kg体重/日、6時間/日)投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。
5 また、0及び1,000 mg/kg体重/日投与群では、検体投与終了後2週間の回復群(一
6 群雌雄5匹)が設けられた。

7 本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった
8 ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考え
9 られた。(参照1、19)

10
11 **1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

12 **(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)**

13 ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0、1、5及び12 mg/kg
14 体重/日)³投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

15 各投与群で認められた毒性所見は表22に示されている。

16 本試験において、12 mg/kg体重/日投与群の雌雄で体重減少/体重増加抑制及び
17 摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも5 mg/kg体重/日であると考
18 えられた。(参照1、20)

19
20 **表22 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
12 mg/kg 体重/日	・体重減少(投与8日以降)/体重増加抑制(投与15日以降)及び摂餌量減少(投与8日以降) ^a	・体重減少(投与8日以降)/体重増加抑制(投与29日以降)及び摂餌量減少(投与8日以降) ^a
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

21 ^a: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

22
23 **(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)**

24 Fischer ラット(主群:一群雌雄各60匹)を用いた混餌[原体:0、10、100、
25 200及び400(雄)又は450 ppm(雌):平均検体摂取量は表23参照]投与に
26 による2年間慢性毒性/発がん性併合試験⁴が実施された。

27
28 **表23 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		10 ppm	100 ppm	200 ppm	400 ppm	450 ppm
平均検体摂取量	雄	0.46	4.5	9.2	18.3	

³ 12 mg/kg 体重/日投与群について試験開始時は15 mg/kg 体重/日を投与したが、飼料の嗜好性低下に起因する体重減少が認められたため、試験95日目に10 mg/kg 体重/日に変更され、時間加重平均値は12 mg/kg 体重/日であった。

⁴ 6、12及び18か月時の血液学的検査及び血液生化学的検査は各群20匹の非絶食動物の眼窩静脈叢から採取し、尿検査は各群10匹の尿を採取して実施された。

(mg/kg 体重/日)	雌	0.57	5.7	11.5		25.9
--------------	---	------	-----	------	--	------

1
2 各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。
3 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。
4 本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で変異肝細胞巣、雌で体重増加抑制
5 及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 0.46 mg/kg
6 体重/日、雌: 0.57 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められな
7 かった。(参照 1、21)

8
9 表 24 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
10 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
450 ppm		・ TG 減少
400 ppm		
200 ppm 以上	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・ Chol 減少	・ Chol 減少
100 ppm 以上	・ 変異肝細胞巣 ^a	・ 体重増加抑制(投与3週以降) ^b 及び摂餌量減少(投与1週以降)
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

11 ^a: 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

12 ^b: 200 ppm 以上投与群では投与1週以降に認められた。

13
14 (3) 18か月間発がん性試験(ハムスター)

15 ゴールデンハムスター(対照群: 一群雌雄各100匹、検体投与群: 一群雌雄各
16 80匹)を用いた強制経口(原体: 0、2、15及び30(雄)又は35(雌)mg/kg
17 体重/日)投与による18か月間発がん性試験が実施された。

18 各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

19 35 mg/kg 体重/日投与群の雌で副腎皮質腺腫の有意な増加が認められたが、そ
20 の発生頻度(10%)はほぼ背景データ(2.9~9.4%)の範囲内であったため、毒
21 性学的意義は低いと考えられた。

22 本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認め
23 られたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん
24 性は認められなかった。(参照 1、22)

25
26 表 25 18か月間発がん性試験(ハムスター)で認められた毒性所見
27 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
35 mg/kg 体重/日		・ Glu 増加 ・ 甲状腺及び脾絶対及び比重量減少
30 mg/kg 体重/日		

15 mg/kg 体重/日 以上	・ 体重増加抑制（投与 48 日以降） ・ 脾絶対及び比重量減少	・ 体重増加抑制（投与 89 日以降）
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1

【長野専門委員より】
ハムスターを選択した理由があれば、教えてください。

【事務局より】
抄録には、ハムスター、マウス及びラットを用いた薬物動態試験の結果、 T_{max} はハムスター及びマウスがラットに比べ短く、 $T_{1/2}$ はハムスターが最も長く、ハムスターの体内暴露レベルが最も高いことが示唆され、また、ハムスター、マウス及びラットを用いた混餌投与予備試験の結果、主要な毒性影響である体重増加抑制の程度はハムスター及びラットがマウスよりも大きかったことから、マウスよりも感受性の高いハムスターを用いたとの記載があります。

2

3

1 2. 生殖発生毒性試験

4

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）①

5

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた強制経口（原体：0、1、5 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アカシア水溶液）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

6

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

7

8 本試験において、親動物では 25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涎等が認められ、
9 児動物ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったので、
10 無毒性量は親動物で 5 mg/kg 体重/日、児動物で本試験の最高用量 25 mg/kg 体重
11 /日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 1、23）

12

13

表 26 2 世代繁殖試験（ラット）①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	25 mg/kg 体重/日	・ 流涎（投与 2 週以降） ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週）	・ 流涎（投与 2 週以降）	・ 流涎 ・ 体重増加抑制	・ 流涎 ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少
	5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

14

15

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②

16

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた強制経口（原体：0 及び 40 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アカシア水溶液）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

17

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

18

1 本試験において、親動物では 40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、体重増加抑制
 2 及び摂餌量減少等が認められ、児動物において体重増加抑制が認められたので、
 3 無毒性量は親動物及び児動物とも 40 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。繁
 4 殖能に対する影響は認められなかった。（参照 1、24）

6 表 27 2 世代繁殖試験（ラット）②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	40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎（投与 9 日以降） ・色素涙（投与 6 日以降） ・腹部毛の尿着色（投与 71 日以降） ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1～8 日以降） 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎（投与 8 日以降） ・自発運動低下（哺育期以降） ・体重増加抑制（投与 15～22 日以降）及び摂餌量減少（投与 1～8 日以降） 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・自発運動低下 ・色素涙 ・不規則呼吸 ・体重増加抑制及び摂餌量減少
	児動物	40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	

7
 8 ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1) 及び 12. (2)] の総合評価として、無
 9 毒性量は親動物で 5 mg/kg 体重/日、児動物で 25 mg/kg 体重/日と考えられた。
 10 繁殖能に対する影響は認められなかった。

11
 12 **(3) 発生毒性試験（ラット）**

13 SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～17 日に強制経口（原体：0、3、10 及び
 14 40 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アカシア水溶液）投与して、発生毒性試験が実施
 15 された。

16 本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～9
 17 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）が認められ、胎児ではいずれの投
 18 与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は母動物
 19 で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 40 mg/kg 体重/日であると考えら
 20 れた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、25）

21
 22 **(4) 発生毒性試験（ウサギ）**

23 NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、3、13 及
 24 び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アカシア水溶液）投与して、発生毒性試験が実
 25 施された。

1 本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物において流産（1 例）、摂
 2 餌量減少（妊娠 6～12 日）及び早期吸収胚増加が認められ、胎児ではいずれの投
 3 与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物
 4 で 13 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 60 mg/kg 体重/日であると考えら
 5 れた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、20）

7 1 3. 遺伝毒性試験

8 フェナザキン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を
 9 用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用
 10 いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた姉妹
 11 染色分体交換試験及び小核試験が実施された。

12 結果は表 28 に示されている。マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験
 13 において、代謝活性化系存在下で突然変異頻度の軽度の増加が細胞毒性を伴って認
 14 められたが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常
 15 試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験を含むその他の試験が全て陰性であったの
 16 でフェナザキン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
 17 照 1、27～32）

18 表 28 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> (WP2uvrA 株)	188～3,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+}) 0.05～10 µg/mL (-S9) 0.5～12 µg/mL (+S9)	陽性 ^{a)}
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) 0.1～1 µg/mL (-S9) 40～60 µg/mL (+S9) (4 時間処理)	陰性
<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹) 180 及び 600 mg/kg 体重 (単回経口投与後 2 及び 14 時間で標本作製)	陰性
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	ICR マウス (一群雄 3 匹) 500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与後 21 時間で標本作製)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 5 匹) 雄: 400、800 及び 1,600 mg/kg 体重 (2 回経口投与後 24 時間で標本作製) 雌: 400、800 及び 1,200 mg/kg 体重 (2 回経口投与後 24 時間で標本作製)	陰性

1 +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下
2 a) : 代謝活性化系存在下 (+S9) で弱い陽性

3

4 14. その他の試験

5 (1) 28 日間免疫毒性試験（ラット）

6 SD ラット（一群雌 8 匹、陽性対照群雌 8 匹）にフェナザキンを強制反復経口
7 (0、15、30 及び 37.5/45 mg/kg 体重/日⁵、5 日/週) 投与し、投与 25 日にヒツ
8 ジ赤血球を静脈内投与して 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として
9 シクロホスファミドが用いられた。

10 PFC アッセイ法によりヒツジ赤血球に対する液性抗体反応を測定した結果、
11 いずれの投与群においても影響は認められなかった。

12 本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群で低活動、30 mg/kg 体重/日以上投
13 与群で運動失調及び死亡が認められたので、無毒性量は 15 mg/kg 体重/日である
14 と考えられた。本試験条件下において、フェナザキンに免疫毒性は認められなか
15 った。（参照 1、33）

16

⁵ 37.5/45 mg/kg 体重/日投与群について、45 mg/kg 体重/日投与群において投与 2 日及び 3 日後に死亡が認められたことから、投与 8 日より用量が 37.5 mg/kg 体重/日に変更された。

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「フェナザキン」の食品健康影響評価を実施した。

3 14Cで標識したフェナザキンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投
4 与後168時間の吸収率は低用量投与群で少なくとも18.3%、高用量投与群で少なく
5 とも16.4%と算出された。投与後168時間で、16.4~20.9%TARが尿中、71.9~
6 88.9%TARが糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。主な代謝物として、尿中で
7 M2、糞中でM1、M3、M4及びM11が認められた。

8 14Cで標識したフェナザキンを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える
9 代謝物として、ぶどうでM3、りんごの果実及びとうもろこしの茎葉でフェナザ
10 キンの二量体であるM12が認められた。

11 フェナザキンを分析対象とした作物残留試験の結果、海外におけるフェナザキン
12 の最大残留値は、茶(荒茶)の4.97 mg/kgであった。

13 各種毒性試験の結果から、フェナザキン投与による影響は、主に体重(増加抑制)
14 に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び生体にお
15 いて問題となる遺伝毒性は認められなかった。

16 植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてM3及びM12が認め
17 られた。代謝物M12はラットで認められず、毒性に関する情報が不明なことから、
18 農産物中の暴露評価対象物質をフェナザキン及び代謝物M12と設定した。

19 各試験における無毒性量等は表29に、単回経口投与等により生ずる可能性のある
20 毒性影響等は表30にそれぞれ示されている。

21 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は、
22 ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.46 mg/kg体重/日であったこと
23 から、これを根拠として、安全係数100で除した0.0046 mg/kg体重/日を一日摂
24 取許容量(ADI)と設定した。

25 また、フェナザキン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
26 る無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の10 mg/kg体重/日であ
27 ったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重を急性参
28 照用量(ARfD)と設定した。

29

ADI	0.0046 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)	0.46 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

30

ARfD	0.1 mg/kg 体重
------	--------------

	(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
	(動物種)	ラット
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
1	参考	
2	<EFSA (2013 年) >	
	ADI	0.005 mg/kg 体重/日
	(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
	(動物種)	ラット
	(期間)	2 年間
	(投与方法)	混餌
	(無毒性量)	0.46 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
3		
	ARfD	0.1 mg/kg 体重
	(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
	(動物種)	ラット
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
4		
5	<米国 (2014 年) >	
	cRfD	0.05 mg/kg 体重/日
	(cRfD 設定根拠資料)	亜急性及び慢性毒性試験
	(動物種)	イヌ
	(期間)	90 日間及び 1 年間
	(投与方法)	混餌
	(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
	(不確実係数)	100
6		
	aRfD	0.15 mg/kg 体重
	(aRfD 設定根拠資料)	免疫毒性試験
	(動物種)	ラット
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	15 mg/kg 体重/日
	(不確実係数)	100

(参照 34、35)

7
8

1

表29 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)	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①	0、1、3、10、 30	雄：3 雌：3	雄：10 雌：10	雌雄：副腎絶対 及び比重量増加 等
	90日間 亜急性毒 性試験②	0、15、45、150、 450 ppm	雄：9.6 雌：11.5	雄：28.7 雌：33.0	雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少等
		雄：0、1.0、3.0、 9.6、28.7 雌：0、1.2、3.5、 11.5、33.0			
	2年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、10、100、 200、400 ppm 雌：0、10、100、 200、450 ppm	雄：0.46 雌：0.57	雄：4.5 雌：5.7	雄：変異肝細胞 巢 雌：体重増加抑 制及び摂餌量減 少 (発がん性は認 められない)
		雄：0、0.46、4.5、 9.2、18.3 雌：0、0.57、5.7、 11.5、25.9			
	2世代 繁殖試験 ①	0、1、5、25	親動物 P雄：5 P雌：5 F ₁ 雄：5 F ₁ 雌：5 児動物 P雄：25 P雌：25 F ₁ 雄：25 F ₁ 雌：25	親動物 P雄：25 P雌：25 F ₁ 雄：25 F ₁ 雌：25 児動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	親動物 雌雄：流涎等 児動物：毒性所 見なし (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
2世代 繁殖試験 ②	0、40	親動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ 児動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	親動物 P雄：40 P雌：40 F ₁ 雄：40 F ₁ 雌：40 児動物 P雄：40 P雌：40 F ₁ 雄：40 F ₁ 雌：40	親動物 雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少等 児動物：体重増 加抑制 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	
		2世代繁殖試験①及び②の 総合評価	親動物：5 児動物：25	親動物：25 児動物：40	

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⁾
	発生毒性 試験	0、3、10、40	母動物：10 胎児：40	母動物：40 胎児：-	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
ハムスター	90日間亜急性毒性 試験	雄：0、5、25、75、150 雌：0、5、25、50、100	雄：25 雌：5	雄：75 雌：25	雄：体重増加抑制等 雌：Chol減少
	18か月間発がん性 試験	雄：0、2、15、30 雌：0、2、15、35	雄：2 雌：2	雄：15 雌：15	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、3、13、60	母動物：13 胎児：60	母動物：60 胎児：-	母動物：摂餌量減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性 試験	0、1、5、15	雄：5 雌：5	雄：15 雌：15	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等
	1年間慢性毒性 試験	0、1、5、12	雄：5 雌：5	雄：12 雌：12	雌雄：体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少
ADI			NOAEL：0.46 SF：100 ADI：0.0046		
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		

1 ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

2 -：無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。

3 1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

4

1 表30 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

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	雄：0、100、180、300 雌：0、50、100、250	雌雄：－ 雌雄：自発運動抑制、円背位、挙尾、立毛、 運動失調、低姿勢、後肢麻痺
	急性神経毒性 試験	雄：0、20、65、130 雌：0、20、60、120	雌雄：20 雌雄：体重減少/増加抑制及び摂餌量減少
	発生毒性試験	0、3、10、40	母動物：10 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
ウサギ	発生毒性試験	0、3、13、60	母動物：13 母動物：早期吸収胚増加
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

2 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

3 －：無毒性量が設定できなかった。

4 1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

5

1 <別紙1：代謝物／分解物略称>

略称	化学名
M1	4-(1-carboxy-1-methyl ethyl)phenethyl quinazolin-4-yl ether (PSD 評価書 Metabolite E)
M2	4-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)phenylacetic acid
M3	4-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)phenethyl quinazolin-4-yl ether
M4	4-(1-carboxy-1-methyl ethyl)phenethyl 2-hydroxyquinazolin-4-yl ether
M5	4-{2-[4'-(1,1-dimethylethyl)phenyl]ethoxy}quinazolone-2(1H)-one (PSD 評価書 Metabolite A)
M6	2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]ethyl-2-(formylamino)bezoate
M7	2,4-dihydroquinazoline
M8	4-hydroxyquinazoline (PSD 評価書 Metabolite K)
M9	4-(1-carboxy-1-methylethyl)phenethylalchol
M10	4- <i>tert</i> -butylphenethylalchol (PSD 評価書 Metabolite N)
M11	1-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-hydroxyethyl quinazolin-4-yl ether
M12	フェナザキン二量体
M13	4- <i>tert</i> -butylphenethyl 2-hydroxyquinazolin-4-yl ether
M①	4-(1,1-dimethylethyl)phenylacetic acid (PSD 評価書 Metabolite F)
M②	4-(1,1-dimethylethyl)phenylethene (PSD 評価書 Metabolite M)

2

3

1 <別紙2:検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
BZND	ベンズフェタミン <i>N</i> 脱メチル化酵素
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
EROD	7-エトキシレゾフィン <i>O</i> 脱エチル化酵素
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LD ₅₀	半数致死量
PFC	特異抗体産生細胞
PHI	最終使用から収穫までの日数
O-DEM	<i>p</i> -ニトロ-アニソール <i>O</i> 脱メチル化酵素
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセライド
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

2

3

1 <別紙3：作物残留試験成績(海外)>

作物名 (実施国) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	種類	フェナザキン 残留値 (mg/kg)
茶 (インド) 2008年	1	100 ^{EC}	1	0*	荒茶	21.9
			1	3*		15.8
			1	7		4.97
			1	10		2.86
			1	14		0.44
		100 ^{EC}	1	0*	発酵茶	16.3
			1	3*		7.99
			1	7		1.93
			1	10		1.08
			1	14		0.12
		100 ^{EC}	1	0*	荒茶浸出液	0.92
			1	3*		0.43
			1	7		0.21
			1	10		0.02
			1	14		ND
		100 ^{EC}	1	0*	発酵茶浸出液	0.78
			1	3*		0.32
			1	7		0.04
			1	10		ND
			1	14		ND
茶 (インド) 2008年	1	100 ^{EC}	1	0*	荒茶	17.4
			1	3*		11.1
			1	7		2.76
			1	10		1.89
			1	14		0.30
		100 ^{EC}	1	0*	発酵茶	13.7
			1	3*		8.41
			1	7		1.54
			1	10		1.19
			1	14		0.13
		100 ^{EC}	1	0*	荒茶浸出液	1.11
			1	3*		0.59
			1	7		0.18
			1	10		0.03
			1	14		ND
		100 ^{EC}	1	0*	発酵茶浸出液	0.70
			1	3*		0.28
			1	7		0.03
			1	10		ND
			1	14		ND

作物名 (実施国) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	種類	フェナザキン 残留値 (mg/kg)
茶 (インド) 2008年	1	100 ^{EC}	1	0*	荒茶	19.6
			1	3*		13.1
			1	7		3.29
			1	10		2.05
			1	14		0.23
		100 ^{EC}	1	0*	発酵茶	15.8
			1	3*		7.26
			1	7		1.80
			1	10		0.91
			1	14		0.10
		100 ^{EC}	1	0*	荒茶浸出液	1.00
			1	3*		0.39
			1	7		0.14
			1	10		0.02
			1	14		ND
		100 ^{EC}	1	0*	発酵茶浸出液	0.51
			1	3*		0.36
			1	7		0.03
			1	10		ND
			1	14		ND
茶 (インド) 2008年	1	100 ^{EC}	1	0*	荒茶	24.1
			1	3*		14.6
			1	7		4.65
			1	10		3.03
			1	14		0.37
		100 ^{EC}	1	0*	発酵茶	17.0
			1	3*		8.36
			1	7		2.37
			1	10		1.15
			1	14		0.11
		100 ^{EC}	1	0*	荒茶浸出液	1.25
			1	3*		0.46
			1	7		0.27
			1	10		0.02
			1	14		ND
		100 ^{EC}	1	0*	発酵茶浸出液	0.80
			1	3*		0.40
			1	7		0.05
			1	10		ND
			1	14		ND

作物名 (実施国) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	種類	フェナザキン 残留値 (mg/kg)
アーモンド (米国) 2008年	2	500 ^{SC}	2	1*	仁部	0.468
				7		0.0231
			14	(0.0096)		
			21	0.0116		
			(0.0082)			
			(0.0083)			
		500 ^{SC}	2	1*	殻	1.80
				7		1.91
			14	1.01		
			21	1.17		
			1.23			
			1.52			
			1.33			
			1.22			
アーモンド (米国) 2008年	2	490 ^{SC}	2	7	仁部	[0.0022]
				7	殻	(0.0051)
		2	7	1.67		
			7	1.27		
アーモンド (米国) 2008年	2	500 ^{SC}	2	7	仁部	[0.0029]
				7	殻	[0.0012]
		2	7	0.312		
			7	0.461		
アーモンド (米国) 2008年	2	520 ^{SC}	2	7	仁部	(0.0053)
				7	殻	(0.0070)
		2	7	1.28		
			7	1.12		
アーモンド (米国) 2008年	2	530 ^{SC}	2	7	仁部	(0.0033)
				7	殻	(0.0034)
		2	7	0.217		
			7	0.315		
おうとう (米国) 2008年	1	500 ^{SC}	2	3	果実	0.488
						0.487
サワーチェリー (米国) 2008年	1	500 ^{SC}	2	3	果実	0.965
						0.863
サワーチェリー (米国) 2008年	1	500 ^{SC}	2	3	果実	0.277
						0.233

作物名 (実施国) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	種類	フェナザキン 残留値 (mg/kg)
おとう (米国) 2008年	1	500 ^{SC}	2	0*	果実	0.459
						0.679
				3	果実	0.371
						0.577
				7	果実	0.301
						0.300
				14	果実	0.0906
						0.149
おとう (米国) 2008年	1	500 ^{SC}	2	3	果実	0.658
						0.451
サワーチェリー (米国) 2008年	1	500 ^{SC}	2	3	果実	0.712
						0.959

*：申請された使用方法から逸脱した場合に*を付した。

EC：乳剤

SC：フロアブル剤

ND：検出されず

()内の数値は<LOQ、[]内の数値は<LODを示す。

1
2
3
4
5
6
7
8

1 <参照>

- 2 1. 農薬抄録 フェナザキン (平成27年10月6日作成) : ゴーワン、一部公表予定
- 3 2. ラットにおける代謝試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、
- 4 1992年、未公表
- 5 3. ブドウにおける代謝 (GLP 対応) : DowElanco Europe Letcombe Laboratory
- 6 (英国)、1994年、未公表
- 7 4. リンゴにおける代謝 (GLP 対応) : DowElanco Enviromental Chemistry
- 8 Laboratories (英国)、1992年、未公表
- 9 5. オレンジにおける代謝 (GLP 対応) : DowElanco North American Environmental
- 10 Chemistry Laboratory (米国)、1992年、未公表
- 11 6. トウモロコシにおける代謝 (GLP 対応) : PTRL West, Inc、2010年、未公表
- 12 7. Study on the residuees of Fenazaquin in processed green tea and fermented
- 13 tea following the foliar application of Femazaquin 10% w/w EC formulation at
- 14 the recommended dose 1000 ml/ha on tea plant in india (GLP 対応) :
- 15 International Institute of Biotechnology and Toxicology (インド)、2008年、
- 16 未公表
- 17 8. Magunitude and Decline of the Residue of Fenazaquin and Fenazaquin
- 18 Dimer in or on Tree Nuts Aguricultural Following One Application of
- 19 GWN-1708-2008 (GLP 対応) : Ricerca Biosciences, LCC (米国)、2010年、
- 20 未公表
- 21 9. Magunitude and Decline of the Residue of Fenazaquin and Fenazaquin
- 22 Dimer in or on Stone Fruit Agricultural and Processed Commodities
- 23 Following One Applocation of GWN-1708-2008 (GLP 対応) : Ricerca
- 24 Biosciences, LCC (米国)、2010年、未公表
- 25 10. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米
- 26 国)、1992年、未公表
- 27 11. ウサギにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米
- 28 国)、1989年、未公表
- 29 12. ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米
- 30 国)、1990年、未公表
- 31 13. ラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Charles River Laboratories (米
- 32 国)、2012年、未公表
- 33 14. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories
- 34 (米国)、1989年、未公表
- 35 15. ハムスターを用いた 90日間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach
- 36 Laboratories (米国)、1992年、未公表
- 37 16. ラットを用いた 90日間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach
- 38 Laboratories (米国)、1992年、未公表

- 1 17. ラットにおける 90 日間混餌投与試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories
2 (米国)、1992 年、未公表
- 3 18. イヌにおける混餌投与による 90 日間毒性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach
4 Laboratories (米国)、1992 年、未公表
- 5 19. ウサギにおける 21 日間経皮毒性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories
6 (米国)、1992 年、未公表
- 7 20. イヌにおける混餌投与による 1 年間毒性試験 (GLP 対応) : The Toxicology
8 Reseach Laboratory, The Dow Chemical Company (米国)、1993 年、未公表
- 9 21. ラットにおける混餌投与による 2 年間慢性毒性及び発がん性併合試験 (GLP 対
10 応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、1992 年、未公表
- 11 22. ハムスターを用いた 18 か月間経口発がん性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach
12 Laboratories (米国)、1992 年、未公表
- 13 23. ラットにおける 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Argus Reseach Laboratories
14 Inc. (米国)、1991 年、未公表
- 15 24. ラットにおける 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Argus Reseach Laboratories
16 Inc. (米国)、1992 年、未公表
- 17 25. EL-436 原体のラットにおける催奇形性試験:Lilly Reseach Laboratories(米国)、
18 1989 年、未公表
- 19 26. EL-436 原体のウサギにおける催奇形性試験:Lilly Reseach Laboratories(米国)、
20 1990 年、未公表
- 21 27. *S.typhimurium* 及び *E.coli* を用いた変異原性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach
22 Laboratories (米国)、1989 年、未公表
- 23 28. L5178Y TK⁺マウスリンパ腫細胞の遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Lilly
24 Reseach Laboratories (米国)、1989 年、未公表
- 25 29. CHO 培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験:Lilly Reseach Laboratories(米
26 国)、1989 年、未公表
- 27 30. マウス骨髄小核試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、1989
28 年、未公表
- 29 31. マウスにおける *in vivo* 姉妹染色分体交換試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach
30 Laboratories (米国)、1989 年、未公表
- 31 32. ラットにおける *in vivo* DNA 修復試験(GLP 対応):Huntingdon Reseach Centre
32 (英国)、1993 年、未公表
- 33 33. ラットにおける免疫毒性試験 (GLP 対応) : IIT Reseach Institute (英国)、2011
34 年、未公表
- 35 34. US EPA : Fenazaquin : Human Health Risk Assessment for Proposed New
36 Uses on Alomond and Cherries. DP No.391819 (2014)
- 37 35. EFSA : Conclusion on the peer review of the pesiticide risk assessment of the
38 active substance fenazaquin. EFSA J. 11(4): 3166 (2013)

- 1 36. PSD : Disclosure Document on Fenazaquin, Food and Environment Protection
2 Act, Part III (1985)
- 3 37. 食品健康影響評価について（平成27年11月16日付、厚生労働省発生食1116
4 第2号）
- 5 38. フェナザキン食品健康影響評価に係る追加資料要求事項に対する回答書：ゴーワ
6 ン、未公表
- 7 39. PHARMACOKINETICS OF EL-436 (COMPOUND 193136) IN FISCHER 344
8 RATS, CD-1 MICE AND SYRIAN GOLDEN HAMSTERS FOLLOWING
9 SINGLE ORAL ADMINISTRATION : DowElanco Europe (英国)、1994年、
10 未公表
- 11 40. THE METABOLISM OF FENAZAQUIN IN APPLES - LIVE PHASE AND
12 INITIAL CHROMATOGRAPHY (GLP 対応) : Inveresk Research (英国)、
13 1997年、未公表
- 14 41. CHARACTERISATION OF UNKNOWN FENAZAQUIN METABOLITES
15 FROM APPLES (GLP 対応) : Dow AgroSciences Facility (英国)、1998年、
16 未公表
- 17