

令和 6 年 3 月 11 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

農薬第三専門調査会

座 長 平林 容子

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 5 年 8 月 30 日付け厚生労働省発生食 0830 第 7 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェンプロピジンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

## 農薬評価書

# フェンプロピジン

令和6年（2024年）3月  
食品安全委員会農薬第三専門調査会

## 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第三専門調査会専門委員名簿.....  | 3     |
| ○ 要 約.....                     | 4     |
| <br>I. 評価対象農薬の概要.....          | <br>5 |
| 1. 用途.....                     | 5     |
| 2. 有効成分の一般名.....               | 5     |
| 3. 化学名.....                    | 5     |
| 4. 分子式.....                    | 5     |
| 5. 分子量.....                    | 5     |
| 6. 構造式.....                    | 5     |
| 7. 物理的・化学的性状.....              | 5     |
| 8. 開発の経緯.....                  | 6     |
| <br>II. 安全性に係る試験の概要.....       | <br>7 |
| 1. 土壌中動態試験.....                | 7     |
| 2. 水中動態試験.....                 | 7     |
| 3. 土壌残留試験.....                 | 7     |
| 4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....     | 7     |
| (1) 植物代謝試験.....                | 7     |
| (2) 作物残留試験.....                | 13    |
| (3) 家畜代謝試験.....                | 13    |
| 5. 動物体内動態試験.....               | 17    |
| (1) ラット.....                   | 17    |
| 6. 急性毒性試験等.....                | 23    |
| (1) 急性毒性試験（経口投与）.....          | 23    |
| 7. 亜急性毒性試験.....                | 24    |
| (1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）.....      | 24    |
| (2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①.....     | 25    |
| (3) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②.....     | 26    |
| (4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）.....      | 27    |
| (5) 26週間亜急性毒性試験（イヌ）.....       | 28    |
| 8. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....         | 29    |
| (1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....         | 29    |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）..... | 30    |

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| (3) 80 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) ..... | 31 |
| 9. 神経毒性試験 .....                    | 32 |
| (1) 発達神経毒性試験 (ラット) .....           | 32 |
| 10. 生殖発生毒性試験 .....                 | 33 |
| (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ① .....         | 33 |
| (2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ② .....         | 34 |
| (3) 発生毒性試験 (ラット) ① .....           | 35 |
| (4) 発生毒性試験 (ラット) ②<参考資料> .....     | 35 |
| (5) 発生毒性試験 (ウサギ) .....             | 36 |
| 11. 遺伝毒性試験 .....                   | 36 |
| 12. 経皮投与、吸入ばく露等試験 .....            | 38 |
| (1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露) .....     | 38 |
| (2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....     | 38 |
| III. 食品健康影響評価 .....                | 39 |
| ・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称 .....           | 46 |
| ・ 別紙 2 : 検査値等略称 .....              | 47 |
| ・ 別紙 3 : 作物残留試験成績 .....            | 48 |
| ・ 参照 .....                         | 51 |

### ＜審議の経緯＞

2022 年 12 月 26 日 インポートトレランス設定の要請（バナナ）  
2023 年 8 月 30 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 0830 第 7 号）  
2023 年 8 月 31 日 関係書類の接受（参照 1～43）  
2023 年 9 月 5 日 第 911 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2023 年 10 月 4 日 追加資料受理（参照 47、48）  
2023 年 10 月 23 日 第 22 回農薬第三専門調査会  
2023 年 11 月 13 日 第 23 回農薬第三専門調査会  
2024 年 1 月 16 日 第 925 回食品安全委員会（報告）  
2024 年 1 月 17 日 から 2 月 15 日まで 国民からの意見・情報の募集  
2024 年 3 月 11 日 農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

### ＜食品安全委員会委員名簿＞

（2021 年 7 月 1 日から）

山本茂貴（委員長）  
浅野 哲（委員長代理 第一順位）  
川西 徹（委員長代理 第二順位）  
脇 昌子（委員長代理 第三順位）  
香西みどり  
松永和紀  
吉田 充

### ＜食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿＞

（2022 年 4 月 1 日から）

|            |       |      |
|------------|-------|------|
| 平林容子（座長）   | 小嶋五百合 | 安彦行人 |
| 義澤克彦（座長代理） | 古武弥一郎 | 山手丈至 |
| 小澤正吾       | 杉山圭一* | 渡邊栄喜 |
| 久野壽也       | 八田稔久  | 渡辺雅彦 |
| 栗形麻樹子      |       |      |

\*：2023 年 9 月 30 日まで

### ＜第 22 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿＞

杉山圭一（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部部長）  
中島美紀（金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所教授）

### ＜第 23 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿＞

杉山圭一（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部部長）  
中島美紀（金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所教授）

## 要 約

ピペリジン系殺菌剤「フェンプロピジン」(CAS No. 67306-00-7)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、植物代謝(小麦、てんさい等)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、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、フェンプロピジン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、胃(角化亢進等:ラット及びマウス)、食道(角化亢進等:ラット及びマウス)及び膀胱(上皮過形成等:ラット及びイヌ)に認められた。発がん性、発達神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響の認められる用量で胎児異常発現率増加(総動脈幹遺残、重度の胸骨分節配列異常等)が認められた。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をフェンプロピジン(親化合物のみ)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90日間亜急性毒性試験①の1.14 mg/kg 体重/日であったが、より長期の2年間慢性毒性/発がん性併合試験における1.68 mg/kg 体重/日が、ラットにおける無毒性量としてより適切であると判断し、これを根拠として、安全係数100で除した0.016 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

フェンプロピジ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、ウサギを用いた発生毒性試験の10 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は胎児異常発現率増加であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量(ARfD)は、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量である359 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した3.5 mg/kg 体重をARfD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：フェンプロピジン

英名：fenpropidin (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：1-[(*RS*)-3-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン

英名：1-[(*RS*)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-methylpropyl]piperidine

CAS (No. 67306-00-7)

和名：1-[3-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-メチルプロピル]ピペリジン

英名：1-[3-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-2-methylpropyl]piperidine

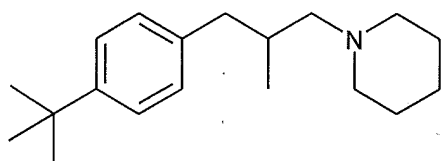
### 4. 分子式

C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N

### 5. 分子量

273.46

### 6. 構造式



### 7. 物理的・化学的性状

|               |                                                                                              |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 融点            | : -64.6±0.3°C                                                                                |
| 沸点            | : 70.2°C (1.1 Pa)                                                                            |
| 密度            | : 0.913 g/cm <sup>3</sup> (20°C)                                                             |
| 蒸気圧           | : 1.7×10 <sup>-2</sup> Pa (25°C)                                                             |
| 外観（色調及び形状）、臭気 | : 淡黄色液体、弱い芳香臭                                                                                |
| 水溶解度          | : 130 g/L (pH 6.0、25°C)<br>0.530 g/L (pH 7.0、25°C)<br>6.2×10 <sup>-3</sup> g/L (pH 9.0、25°C) |
| オクタノール/水分配係数  | : log P <sub>ow</sub> =0.83 (pH 4.2)                                                         |

解離定数                       $\log P_{ow}=2.9$  (pH 7.0)  
                                      $\log P_{ow}=4.5$  (pH 9.0)  
                                     :  $pK_a=10.1$

## 8. 開発の経緯

フェンプロピジン、チバガイギー社によって開発されたピペリジン系殺菌剤であり、細胞膜のステロール生合成阻害作用を示すと考えられている。

国内では農薬登録されていない。海外では欧州で登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（バナナ）がなされている。



## II. 安全性に係る試験の概要

各種代謝及び動態試験〔II. 4 及び 5〕に用いた放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。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）からフェンプロピジンの濃度（mg/kg 又は µg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

| 略称                                 | フェンプロピジンの標識位置                                |
|------------------------------------|----------------------------------------------|
| [pip-2,6- <sup>14</sup> C]フェンプロピジン | ピペリジン環の 2 及び 6 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの |
| [pro- <sup>14</sup> C]フェンプロピジン     | 2-メチルプロピル基の 3 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの  |
| [phe- <sup>14</sup> C]フェンプロピジン     | フェニル環の炭素を <sup>14</sup> C で均一に標識したもの         |
| [pip-2- <sup>14</sup> C]フェンプロピジン   | ピペリジン環の 2 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの      |

### 1. 土壌中動態試験

参照した資料に記載がなかった。

### 2. 水中動態試験

参照した資料に記載がなかった。

### 3. 土壌残留試験

参照した資料に記載がなかった。

### 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 小麦-1

人工気象温室内で栽培した小麦（品種：Besso）に、[pip-2,6-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン又は[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジンを 500 g ai/ha の用量で、播種 50 日後（5 葉期）に 1 回目、その 20 日後に 2 回目の散布処理を行い、2 回目処理 1 日後に未成熟茎葉を、71 日後（[pip-2,6-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン処理区）又は 59 日後（[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン処理区）（登熟期）に麦わら（茎葉部）、もみ殻及び玄麦を採取して、植物代謝試験が実施された。

小麦試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 1 に示されている。

[pip-2,6-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン処理における総残留放射能濃度は未成熟茎葉で 8.86 mg/kg、登熟期の麦わらで 19.1 mg/kg、もみ殻で 10.9 mg/kg、玄麦で 0.202 mg/kg であった。また、[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン処理における総残留放射能濃度は未成熟茎葉で 6.74 mg/kg、登熟期の麦わらで 14.5 mg/kg、もみ殻で 9.64 mg/kg、玄麦で 0.185 mg/kg であった。

試料抽出液中における主要成分はいずれも未変化のフェンプロピジン (37.5%TRR～79.2%TRR) であった。代謝物として MF-1 及び MF-3 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 2、3、4)

表 1 小麦試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

| 標識体                                    | 試料    | 総残留放射能 (mg/kg) | 抽出画分            | フェンプロピジン        | 代謝物            |                | 抽出残渣            |
|----------------------------------------|-------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
|                                        |       |                |                 |                 | MF-1           | MF-3           |                 |
| [pip-2,6- <sup>14</sup> C]<br>フェンプロピジン | 未成熟茎葉 | 8.86           | 90.8<br>(8.04)  | 79.2<br>(7.02)  | ND             | 2.0<br>(0.177) | 4.6<br>(0.407)  |
|                                        | 麦わら   | 19.1           | 83.6<br>(16.0)  | 54.0<br>(10.3)  | 0.5<br>(0.096) | 6.9<br>(1.32)  | 13.2<br>(2.52)  |
|                                        | もみ殻   | 10.9           | 83.6<br>(9.11)  | 65.1<br>(7.10)  | 0.2<br>(0.022) | 6.4<br>(0.698) | 15.6<br>(1.70)  |
|                                        | 玄麦    | 0.202          | 51.2<br>(0.103) | 37.5<br>(0.076) | ND             | 2.0<br>(0.004) | 50.6<br>(0.102) |
| [pro- <sup>14</sup> C]<br>フェンプロピジン     | 未成熟茎葉 | 6.74           | 88.2<br>(5.95)  | 73.7<br>(4.97)  | 0.2<br>(0.013) | 1.8<br>(0.121) | 2.8<br>(0.189)  |
|                                        | 麦わら   | 14.5           | 85.6<br>(12.4)  | 52.2<br>(7.58)  | 0.9<br>(0.131) | 6.8<br>(0.987) | 10.4<br>(1.51)  |
|                                        | もみ殻   | 9.64           | 82.8<br>(7.98)  | 58.8<br>(5.67)  | 0.7<br>(0.067) | 7.2<br>(0.694) | 12.6<br>(1.22)  |
|                                        | 玄麦    | 0.185          | 75.3<br>(0.139) | 55.7<br>(0.103) | ND             | 2.4<br>(0.004) | 31.1<br>(0.058) |

( ) : mg/kg、ND : 検出されず

注) 両標識体処理区の未成熟茎葉、麦わら及びもみ殻では複数、[pip-2,6-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン処理区の玄麦では 1 種類の未同定代謝物が認められたが、含まれる各成分はいずれも 10%TRR 未満であった。

## ② 小麦-2

野外で栽培した播種 65 日後 (BBCH33～37) の小麦 (品種 : Taifun) に、[phe-<sup>14</sup>C]フェンプロピジンを 1,045 g ai/ha 又は[pip-2-<sup>14</sup>C]フェンプロピジンを 1,060 g ai/ha の用量で 1 回散布処理し、処理 31 日後に未成熟茎葉を、処理 75 日後 (登熟期) に麦わら (茎葉部)、もみ殻及び玄麦を採取して、植物代謝試験が実施された。

小麦試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 2 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン処理における総残留放射能濃度は、未成熟茎葉で 3.40 mg/kg、登熟期の麦わらで 7.11 mg/kg、玄麦で 0.026 mg/kg であった。また、[pip-2-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン処理における総残留放射能濃度は、未成熟茎葉で 6.76 mg/kg、登熟期の麦わらで 8.52 mg/kg、玄麦で 0.224 mg/kg であった。

未成熟茎葉では未変化のフェンプロピジンが 19.5%TRR～26.3%TRR 認めら

れたほか、代謝物 MF-19 が 10%TRR を超えて認められた。そのほかの代謝物として MF-1、MF-3、MF-18 及び MF-26 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

麦わらでは、未変化のフェンプロピジンが 4.8%TRR～4.9%TRR 認められたほか、未成熟茎葉と同様の代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

玄麦では、未変化のフェンプロピジンは認められず、複数の未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、5）

表 2 小麦試料中の残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

| 標識体                                  | 試料               | 総残留放射能<br>(mg/kg) | 抽出画分            | フェンプロピジン        | 代謝物            |                |                |                 |                | 抽出残渣            |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                                      |                  |                   |                 |                 | MF-1           | MF-3           | MF-18          | MF-19           | MF-26          |                 |
| [phe- <sup>14</sup> C]<br>フェンプロピジン   | 未成熟茎葉            | 3.40              | 86.7<br>(2.95)  | 19.5<br>(0.664) | 6.4<br>(0.218) | 4.3<br>(0.145) | 2.4<br>(0.081) | 22.0<br>(0.747) | 7.1<br>(0.242) | 13.3<br>(0.454) |
|                                      | 麦わら <sup>a</sup> | 7.11              | 58.8<br>(4.18)  | 4.9<br>(0.346)  | 9.2<br>(0.652) | 7.6<br>(0.539) | 2.0<br>(0.140) | 3.6<br>(0.251)  | 3.1<br>(0.216) | 41.2<br>(2.93)  |
|                                      | 玄麦 <sup>b</sup>  | 0.026             | 30.5<br>(0.008) | —               | —              | —              | —              | —               | —              | 69.5<br>(0.018) |
| [pip-2- <sup>14</sup> C]<br>フェンプロピジン | 未成熟茎葉            | 6.76              | 81.9<br>(5.54)  | 26.3<br>(1.78)  | 4.0<br>(0.268) | 4.5<br>(0.304) | 1.8<br>(0.116) | 9.7<br>(0.657)  | 6.7<br>(0.455) | 18.1<br>(1.23)  |
|                                      | 麦わら <sup>a</sup> | 8.52              | 56.3<br>(4.79)  | 4.8<br>(0.401)  | 5.7<br>(0.484) | 6.9<br>(0.581) | 1.9<br>(0.158) | 2.3<br>(0.195)  | 3.4<br>(0.284) | 43.7<br>(3.73)  |
|                                      | 玄麦               | 0.224             | 39.7<br>(0.089) | ND              | ND             | ND             | ND             | ND              | ND             | 60.3<br>(0.135) |

( ) : mg/kg、— : データなし、ND : 検出されず

注) いずれの試料からも複数の未同定代謝物が認められたが、含まれる各成分はいずれも 10%TRR 未満であった。

<sup>a</sup> : もみ殻を含む

<sup>b</sup> : 玄麦抽出液中の残留放射能が少ないため、代謝物の分析が行われなかった。

### ③ てんさい

野外で栽培したてんさい（品種：Kawetina）に、[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジンを 375 g ai/ha の用量で、播種 69 日後（BBCH31）に 1 回目、その 30 日後に 2 回目の散布処理を行い、1 回目処理直後並びに 2 回目処理直後、60 日後及び 92 日後に根部及び茎葉部を採取して、植物代謝試験が実施された。

てんさい試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 3 に示されている。

総残留放射能濃度は茎葉部で 1.74～11.7 mg/kg、根部で 0.016～0.236 mg/kg であり、大部分が茎葉に分布した。

茎葉部における主要成分は未変化のフェンプロピジン（48.5%TRR～85.8%TRR）であった。根部の主要成分も1回目処理直後及び2回目処理直後は未変化のフェンプロピジン（66.2%TRR～73.0%TRR）であったが、2回目処理60日以降の主要成分は水溶性物質であり、多くの放射能が糖に取り込まれたと考えられた。

代謝物として茎葉部及び根部でMF-1、MF-2、MF-3、MF-4及びMF-9が、茎葉部でMF-8及びMF-15が認められたが、いずれも10%TRR未満であった。（参照2、6）

表3 てんさい試料中の残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

| 試料  | PHI<br>(日)       | 総残留<br>放射能<br>(mg/<br>kg) | 抽出<br>画分        | フェンブ<br>ロピジン    | 代謝物                 |                     |                     |                     |                |                |                              | 抽出<br>残渣        |
|-----|------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|----------------|------------------------------|-----------------|
|     |                  |                           |                 |                 | MF-1                | MF-2                | MF-3                | MF-4                | MF-8           | MF-9           | 極性<br>成分                     |                 |
|     |                  |                           |                 |                 |                     |                     |                     |                     |                |                |                              |                 |
| 茎葉部 | −30 <sup>a</sup> | 11.7                      | 97.9<br>(11.5)  | 85.8<br>(10.1)  | ND                  | 0.7<br>(0.082)      | 1.0<br>(0.117)      | ND                  | ND             | ND             | 1.9<br>(0.223)               | 2.1<br>(0.246)  |
|     | 0 <sup>b</sup>   | 9.73                      | 95.4<br>(9.28)  | 78.4<br>(7.63)  | 1.7<br>(0.165)      | 0.6<br>(0.058)      | 1.2<br>(0.117)      | ND                  | ND             | ND             | 4.1<br>(0.399)               | 4.6<br>(0.448)  |
|     | 60               | 3.93                      | 89.9<br>(3.53)  | 50.7<br>(1.99)  | 5.7<br>(0.224)      | ND                  | 1.4<br>(0.055)      | ND                  | 0.5<br>(0.020) | ND             | 22.0<br>(0.865)              | 10.1<br>(0.397) |
|     | 92               | 1.74                      | 90.5<br>(1.58)  | 48.5<br>(0.845) | 2.9<br>(0.051)      | 0.7<br>(0.012)      | 2.8<br>(0.049)      | 0.2<br>(0.003)      | 0.8<br>(0.014) | 0.3<br>(0.005) | 18.6 <sup>c</sup><br>(0.324) | 13.5<br>(0.235) |
| 根部  | −30 <sup>a</sup> | 0.236                     | 84.7<br>(0.200) | 73.0<br>(0.172) | ND                  | ND                  | 0.6<br>(0.001)      | ND                  | ND             | 0.4<br>(0.001) | 1.5<br>(0.004)               | 9.6<br>(0.023)  |
|     | 0 <sup>b</sup>   | 0.061                     | 90.4<br>(0.055) | 66.2<br>(0.040) | 1.4<br>(0.001)      | 0.3<br>( $<0.001$ ) | 1.1<br>(0.001)      | ND                  | ND             | ND             | 13.5<br>(0.008)              | 9.6<br>(0.006)  |
|     | 60               | 0.016                     | 79.4<br>(0.013) | 7.5<br>(0.001)  | 0.6<br>( $<0.001$ ) | 4.7<br>(0.001)      | 1.0<br>( $<0.001$ ) | 0.1<br>( $<0.001$ ) | ND             | ND             | 58.9<br>(0.009)              | 20.6<br>(0.003) |
|     | 92               | 0.022                     | 57.6<br>(0.013) | 2.3<br>(0.0005) | 0.7<br>(0.0002)     | ND                  | ND                  | ND                  | ND             | ND             | 50.8 <sup>d</sup><br>(0.011) | 39.9<br>(0.009) |

( ) : mg/kg、ND : 検出されず

注) いずれの試料からも複数の未同定代謝物が認められたが、含まれる各成分はいずれも10%TRR未満であった。

a : 1回目処理直後

b : 2回目処理直後

c : 代謝物MF-15及び複数の未同定代謝物が含まれると考えられたが、代謝物MF-15は10%TRR未満であった。

d : フェンプロピジン及びその代謝物由来の放射性炭素が取り込まれた糖が含まれると考えられた。

#### ④ ぶどう

野外で栽培したぶどう（品種：Chasselas）に、[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジンを300 g ai/haの用量で、開花期（BBCH61）に1回目、1回目処理16日後に2回

目、2 回目処理 14 日後に 3 回目の散布処理を行い、処理直後に葉部を、3 回目処理 53 日後に葉部及び未成熟果実を、3 回目処理 81 日後に葉部及び成熟果実を採取して、植物代謝試験が実施された。

ぶどう試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 4 に示されている。

総残留放射能は、葉部で 26.5～72.8 mg/kg、未成熟果実で 0.738 mg/kg、成熟果実で 0.355 mg/kg であった。

葉部及び果実における主要成分は未変化のフェンプロピジンであった。代謝物として MF-1、MF-2、MF-3、MF-5、MF-8 及び MF-9 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、7）

表 4 ぶどう試料中の残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

| 試料        |                       | PHI<br>(日) | 総残留<br>放射能<br>(mg/kg) | 抽出<br>画分        | フェン<br>プロピ<br>ジン | 代謝物            |                |                |                                     |                |                | 抽出<br>残渣       |
|-----------|-----------------------|------------|-----------------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|           |                       |            |                       |                 |                  | MF-1           | MF-2           | MF-3           | MF-5                                | MF-8           | MF-9           |                |
|           |                       |            |                       |                 |                  |                |                |                |                                     |                |                |                |
| 葉部        | -30 <sup>a</sup>      | 26.5       | 90.7<br>(24.0)        | 48.2<br>(12.7)  | ND               | 0.7<br>(0.185) | 5.6<br>(1.48)  | ND             | ND                                  | ND             | 9.3<br>(2.46)  |                |
|           | -14 <sup>b</sup>      | 30.4       | 91.8<br>(27.9)        | 66.3<br>(20.2)  | ND               | 0.9<br>(0.274) | 2.3<br>(0.700) | ND             | ND                                  | ND             | 8.2<br>(2.50)  |                |
|           | 0 <sup>c</sup>        | 72.8       | 94.2<br>(68.6)        | 66.5<br>(48.4)  | ND               | 0.8<br>(0.583) | 3.3<br>(2.40)  | ND             | ND                                  | ND             | 5.8<br>(4.23)  |                |
|           | 53                    | 27.5       | 88.5<br>(24.3)        | 55.6<br>(15.3)  | 4.5<br>(1.24)    | 0.4<br>(0.110) | 1.3<br>(0.357) | ND             | 0.4<br>(0.110)                      | 0.3<br>(0.082) | 11.5<br>(3.16) |                |
|           | 81                    | 36.1       | 92.6<br>(33.4)        | 50.2<br>(18.1)  | 3.5<br>(1.26)    | 0.6<br>(0.217) | 1.4<br>(0.506) | ND             | 0.4<br>(0.144)                      | 0.3<br>(0.108) | 7.4<br>(2.67)  |                |
| 未成熟<br>果実 |                       | 53         | 0.738                 | 93.3<br>(0.689) | 64.8<br>(0.478)  | 0.9<br>(0.007) | 0.7<br>(0.005) | 3.2<br>(0.024) | ND                                  | ND             | 0.3<br>(0.002) | 6.7<br>(0.049) |
| 成熟<br>果実  | 果汁                    | 81         | 0.098                 | —               | 48.4<br>(0.047)  | 3.3<br>(0.003) | 1.9<br>(0.002) | 3.0<br>(0.003) | 0.5<br>( <small>&lt;0.001</small> ) | ND             | ND             | —              |
|           | 搾り<br>かす              |            | 1.58                  | 95.4<br>(1.51)  | 67.0<br>(1.06)   | 1.5<br>(0.024) | 1.5<br>(0.024) | 3.6<br>(0.057) | 0.3<br>(0.005)                      | ND             | ND             | 4.9<br>(0.077) |
|           | 果実<br>全体 <sup>d</sup> |            | 0.355                 | —               | 62.8<br>(0.223)  | 1.9<br>(0.007) | 1.6<br>(0.006) | 3.5<br>(0.012) | 0.3<br>(0.001)                      | ND             | ND             | —              |

( ) : mg/kg、ND : 検出されず、— : データなし

注) いずれの試料からも複数の未同定代謝物が認められたが、含まれる各成分はいずれも 10%TRR 未満であった。

a : 1 回目処理直後

b : 2 回目処理直後

c : 3 回目（最終）処理直後

d : 果汁及び搾りかすの分析値及び試料重量に基づく計算値

## ⑤ パナナ

温室内で栽培したバナナ（品種不明）に[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジンを 600 g ai/ha の用量で、開花期直前、果実生育期及び果実収穫期にそれぞれ 1 回、計 3

回散布処理し、2 回目処理直前に葉部及び未成熟果実を、3 回目処理直前に葉部を、3 回目処理 1 日後に葉部及び成熟果実を採取して、植物代謝試験が実施された。

バナナ試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 5 に示されている。

総残留放射能濃度は葉部で 43.0～208 mg/kg、果皮で 3.39～3.63 mg/kg、果肉で 1.49～5.10 mg/kg であった。

葉部、果皮及び果肉における主要成分は未変化のフェンプロピジン (27.0%TRR～83.9%TRR) であった。代謝物として MF-1 及び MF-3 が認められ、MF-3 は成熟果実の果皮及び果実全体で 10%TRR を超えて認められた。(参照 2、8)

表 5 バナナ試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

| 試料        |                       | PHI<br>(日)       | 総残留<br>放射能<br>(mg/kg) | 抽出液            | フェン<br>プロ<br>ピジン | 代謝物            |                 |                             | 抽出<br>残渣        |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
|           |                       |                  |                       |                |                  | MF-1           | MF-3            | 未同定 <sup>a</sup>            |                 |
| 葉部        |                       | -55 <sup>b</sup> | 159                   | 93.8<br>(149)  | 27.0<br>(42.9)   | NC             | 5.8<br>(9.22)   | 16.5 <sup>e</sup><br>(26.2) | 2.7<br>(4.29)   |
|           |                       | 0 <sup>c</sup>   | 43.0                  | 95.6<br>(41.1) | 45.8<br>(19.7)   | 6.9<br>(2.97)  | 7.6<br>(3.27)   | 3.6<br>(1.55)               | 11.4<br>(4.90)  |
|           |                       | 1                | 208                   | —              | —                | —              | —               | —                           | —               |
| 未成熟<br>果実 | 果皮                    | -55 <sup>b</sup> | 3.63                  | 88.4<br>(3.2)  | 65.9<br>(2.39)   | ND             | 6.6<br>(0.240)  | 3.1<br>(0.113)              | 6.2<br>(0.225)  |
|           | 果肉                    |                  | 1.49                  | 96.4<br>(1.4)  | 83.9<br>(1.25)   | ND             | 1.4<br>(0.021)  | 2.3<br>(0.034)              | 1.9<br>(0.028)  |
| 成熟<br>果実  | 果皮                    | 1                | 3.39                  | 92.5<br>(3.1)  | 44.2<br>(1.50)   | 2.1<br>(0.071) | 16.1<br>(0.545) | 9.9<br>(0.335)              | 14.8<br>(0.501) |
|           | 果肉                    |                  | 5.10                  | 94.5<br>(4.8)  | 76.5<br>(3.90)   | ND             | 3.3<br>(0.168)  | 1.5<br>(0.077)              | 4.9<br>(0.250)  |
|           | 果実<br>全体 <sup>d</sup> |                  | 3.63                  | —              | 50.6<br>(1.84)   | 1.7<br>(0.061) | 13.6<br>(0.492) | 8.2<br>(0.299)              | —               |

( ) : mg/kg、NC : 部分的特徴付けのみ (約 4.5%TRR)、ND : 検出されず、— : データなし

a : 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

b : 2 回目処理直前

c : 3 回目 (最終) 処理直前

d : 果皮及び果肉の分析値及び試料重量に基づく計算値

e : 2 回目処理直前の葉部では、10%TRR を超える未同定代謝物が 2 種類検出され、それぞれ 16.5%TRR (26.2 mg/kg) 及び 10.9%TRR (17.3 mg/kg) であった。

フェンプロピジンの植物体内における主要代謝経路は、①ピペリジン環窒素の酸化による代謝物 MF-3 の生成及び②*tert*-ブチル基の水酸化による代謝物 MF-1 の生成とその後の酸化による代謝物 MF-2 の生成と考えられた。また、代謝物

MF-1 からは糖抱合による代謝物 MF-19 の生成（小麦）及びピペリジン環の水酸基への置換による代謝物 MF-15 の生成（てんさい）が、代謝物 MF-2 からはピペリジン環の水酸化及び糖抱合による代謝物 MF-26 の生成（小麦）及び水酸化による代謝物 MF-18 の生成（小麦）が考えられた。そのほかに、③てんさい及びぶどうでは2-メチルプロピル部位のメチル基の水酸化による代謝物MF-8の生成とその後の酸化による代謝物 MF-9 の生成、④てんさいではピペリジン環 3 位の水酸化による代謝物 MF-4 の生成、⑤ぶどうではピペリジン環 4 位の水酸化による代謝物 MF-5 の生成も考えられた。

## （２）作物残留試験

海外において、バナナを用いて、フェンプロピジン进行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。

フェンプロピジンの最大残留値は、最終散布当日に収穫されたバナナ（果実）の 7.0 mg/kg であった。（参照 2、9）

## （３）家畜代謝試験

### ① ヤギ

泌乳ヤギ（アルパイン種、雌 1 頭）に[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジンを 150 mg/頭/日（121 mg/kg 飼料相当）の用量で、1 日 1 回、4 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約 6 時間後に採取された。

乳汁中の残留放射能濃度は表 6 に、各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 7 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、尿中に 49.3%<sup>TAR</sup>、糞中に 14.3%<sup>TAR</sup> 排泄された。乳汁中には 0.09%<sup>TAR</sup> 移行した。

乳汁中の残留放射能濃度は、投与開始 48～55 時間後に最大値（0.279 µg/g）を示した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で高く、筋肉及び脂肪で低かった。

乳汁、臓器及び組織中の主要成分は代謝物 MF-2（8.4%<sup>TRR</sup>～38.4%<sup>TRR</sup>）、MF-6（6.5%<sup>TRR</sup>～30.0%<sup>TRR</sup>）、MF-21（2.7%<sup>TRR</sup>～33.4%<sup>TRR</sup>）、MF-24（4.2%<sup>TRR</sup>～13.0%<sup>TRR</sup>）及び MF-25（0%<sup>TRR</sup>～12.7%<sup>TRR</sup>）であった。そのほかに、未変化のフェンプロピジン並びに代謝物 MF-1、MF-7、MF-14 及び MF-23 が認められたが、いずれも 10%<sup>TRR</sup> 未満であった。（参照 2、10）

表 6 乳汁中の残留放射能濃度

| 採取時間<br>(初回投与後) | 残留放射能 |       |       |
|-----------------|-------|-------|-------|
|                 | %TAR  | μg/g  | 平均    |
| 0～7 時間          | 0.00  | 0.100 | 0.110 |
| 7～24 時間         | 0.01  | 0.114 |       |
| 24～31 時間        | 0.01  | 0.233 | 0.187 |
| 31～48 時間        | 0.02  | 0.171 |       |
| 48～55 時間        | 0.01  | 0.279 | 0.183 |
| 55～72 時間        | 0.02  | 0.148 |       |
| 72～78 時間        | 0.01  | 0.240 |       |

/: 該当なし

表 7 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

| 試料 | 総残留<br>放射能 <sup>a</sup><br>(μg/g) | 抽出<br>画分 <sup>b</sup> | フェンプロ<br>ピジン <sup>b</sup> | 代謝物                                                                                             | 抽出<br>残渣 <sup>b</sup> |
|----|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|    |                                   |                       |                           |                                                                                                 |                       |
| 筋肉 | 0.146                             | 97.5<br>(0.160)       | ND                        | MF-2(38.4)、MF-6(30.0)、MF-24(10.7)、<br>MF-7(3.7)、MF-14(3.7)、MF-21(2.7)                           | 2.6<br>(0.004)        |
| 肝臓 | 6.83                              | 91.4<br>(6.99)        | 1.1<br>(0.084)            | MF-21(13.3)、MF-25(12.7)、<br>MF-24(12.6)、MF-2(8.4)、MF-14(8.3)、<br>MF-6(6.5)、MF-7(1.8)、MF-23(0.7) | 8.6<br>(0.656)        |
| 腎臓 | 3.90                              | 95.8<br>(4.19)        | ND                        | MF-6(16.3)、MF-24(13.0)、MF-2(12.6)、<br>MF-14(9.8)、MF-21(6.4)、MF-25(5.2)、<br>MF-7(3.1)            | 4.2<br>(0.182)        |
| 脂肪 | 0.042                             | 98.3<br>(0.043)       | 6.6<br>(0.003)            | MF-6(15.3)、MF-2(15.2)、MF-24(12.3)、<br>MF-21(3.3)、MF-7(1.6)、MF-1(1.2)、<br>MF-23(1.1)、MF-14(0.8)  | 1.7<br>(0.001)        |
| 乳汁 | 0.213                             | 84.8<br>(0.166)       | ND                        | MF-21(33.4)、MF-2(23.5)、MF-6(21.3)、<br>MF-24(4.2)、MF-7(1.2)                                      | 15.2<br>(0.030)       |

ND：検出されず

注) いずれの試料からも複数の未同定代謝物が認められたが、含まれる各成分はいずれも 10%TRR 未満であった。

a：燃焼法による測定値

b：()内は μg/g

## ② ニワトリ

産卵鶏（レグホン種、一群雌 5 羽）に[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジンを 0.77 mg/kg 体重/日（10.3 mg/kg 飼料相当）又は[pip-2,6-<sup>14</sup>C]フェンプロピジンを 0.89 mg/kg 体重/日（11.6 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、4 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 6 時間後に採取された。

卵中の残留放射能濃度は表 8 に、各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 9 及び表 10 に示されている。



投与放射能は排泄物中に 87.9%TAR～91.8%TAR が排泄された。全卵中の残留放射能濃度は徐々に増加し、最大値は、[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン投与群では投与開始 72～78 時間後に 0.054 µg/g、[pip-2,6-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン投与群では投与開始 48～72 時間後に 0.055 µg/g を示した。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、筋肉及び脂肪では低かった。

各臓器、組織及び卵中の主要成分は代謝物 MF-2 であり、35.5%TRR～91.7%TRR 認められた。ほかに、未変化のフェンプロピジン並びに代謝物 MF-1、MF-6、MF-11、MF-13 及び MF-14 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。なお、[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン投与群の肝臓では 1 種類の未同定代謝物が 22.9%TRR (0.117 µg/g) を示した。(参照 2、11、12)

表 8 卵中の残留放射能濃度 (µg/g)

| 採取時間<br>(初回投与後) | [pro- <sup>14</sup> C]フェンプロピジン |                  |                  | [pip-2,6- <sup>14</sup> C]フェンプロピジン |                  |                  |
|-----------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------------------------|------------------|------------------|
|                 | 卵黄                             | 卵白               | 全卵 <sup>a</sup>  | 卵黄                                 | 卵白               | 全卵 <sup>a</sup>  |
| 0～24 時間         | 0.013<br>(0.003)               | 0.022<br>(0.012) | 0.019<br>(0.016) | 0.005<br>(0.002)                   | 0.029<br>(0.020) | 0.022<br>(0.021) |
| 24～48 時間        | 0.025<br>(0.008)               | 0.042<br>(0.031) | 0.037<br>(0.039) | 0.016<br>(0.004)                   | 0.034<br>(0.015) | 0.028<br>(0.019) |
| 48～72 時間        | 0.037<br>(0.011)               | 0.045<br>(0.032) | 0.042<br>(0.042) | 0.040<br>(0.011)                   | 0.061<br>(0.042) | 0.055<br>(0.053) |
| 72～78 時間        | 0.048<br>(0.006)               | 0.057<br>(0.016) | 0.054<br>(0.022) | 0.054<br>(0.012)                   | 0.052<br>(0.030) | 0.052<br>(0.042) |

( ) : %TAR

<sup>a</sup> : 卵黄及び卵白の測定値に基づく計算値

表 9 [pro-<sup>14</sup>C] フェンプロピジン投与群の各試料中の  
残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

| 試料           | 総残留放射能<br>(μg/g)   | 抽出<br>画分        | フェンプロ<br>ピジン    | 代謝物             |                  |                 |       |                 |                  | 抽出<br>残渣        |
|--------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-------|-----------------|------------------|-----------------|
|              |                    |                 |                 | MF-1            | MF-2             | MF-11           | MF-14 | MF-13           | 未同定 <sup>a</sup> |                 |
| 筋肉           | 0.073 <sup>b</sup> | 109<br>(0.079)  | 1.6<br>(0.0012) | 0.8<br>(0.0006) | 91.7<br>(0.0669) | 0.9<br>(0.0007) | ND    | ND              | 3.7<br>(0.0027)  | 3.7<br>(0.003)  |
| 肝臓           | 0.518 <sup>b</sup> | 91.7<br>(0.475) | 7.2<br>(0.0369) | 2.7<br>(0.0138) | 35.5<br>(0.182)  | 3.9<br>(0.0200) |       | 2.5<br>(0.0128) | 22.9<br>(0.117)  | 8.0<br>(0.041)  |
| 腎臓           | 0.622 <sup>b</sup> | —               | —               | —               | —                | —               |       | —               | —                | —               |
| 脂肪<br>(腹膜)   | 0.030 <sup>b</sup> | 113<br>(0.034)  | 8.2<br>(0.0033) | 1.1<br>(0.0004) | 47.3<br>(0.0189) | 2.2<br>(0.0009) |       | ND              | 2.9<br>(0.0012)  | 1.4<br>(0.000)  |
| 皮膚<br>(脂肪付き) | 0.047 <sup>b</sup> | 90.9<br>(0.043) |                 |                 |                  |                 |       |                 |                  | 4.0<br>(0.002)  |
| 血液           | 0.104 <sup>b</sup> | —               | —               | —               | —                | —               |       | —               | —                | —               |
| 卵黄           | 0.029 <sup>c</sup> | 80.0<br>(0.023) | 3.2<br>(0.0009) | 2.0<br>(0.0006) | 59.7<br>(0.0173) | ND              | ND    | 0.8<br>(0.0001) | 1.9<br>(0.0004)  | 18.8<br>(0.005) |
| 卵白           | 0.038 <sup>c</sup> | 94.7<br>(0.038) | 0.3<br>(0.0001) | 0.9<br>(0.0004) | 83.1<br>(0.0332) | 0.6<br>(0.0002) |       | 0.7<br>(0.0003) | 4.0<br>(0.0016)  | 1.5<br>(0.001)  |

( ) : μg/g、ND : 検出されず、— : データなし

a : 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

b : 燃焼法による測定値

c : 抽出画分及び抽出残渣の放射能の合計

表 10 [pip-2, 6-<sup>14</sup>C] フェンプロピジン投与群の各試料中の  
残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

| 試料           | 総残留放射能<br>(μg/g)   | 抽出<br>画分        | フェンプロ<br>ピジン     | 代謝物             |                  |                 |                 | 抽出<br>残渣        |
|--------------|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|              |                    |                 |                  | MF-1            | MF-2             | MF-6            | MF-11           |                 |
| 筋肉           | 0.071 <sup>a</sup> | 104<br>(0.074)  | 4.6<br>(0.0033)  | 0.7<br>(0.0005) | 85.5<br>(0.0607) | ND              | 0.9<br>(0.0006) | 3.4<br>(0.002)  |
| 肝臓           | 0.455 <sup>a</sup> | 81.3<br>(0.370) | 9.8<br>(0.0446)  | 2.8<br>(0.0127) | 46.5<br>(0.212)  | 3.1<br>(0.0141) |                 | 13.5<br>(0.061) |
| 腎臓           | 0.606 <sup>a</sup> | —               | —                | —               | —                | —               |                 | —               |
| 脂肪<br>(腹膜)   | 0.036 <sup>a</sup> | 98.0<br>(0.035) | 15.6<br>(0.0066) | 1.3<br>(0.0005) | 52.9<br>(0.0222) | 1.4<br>(0.0006) | 0.7<br>(0.0003) | 3.7<br>(0.001)  |
| 皮膚<br>(脂肪付き) | 0.044 <sup>a</sup> | 104<br>(0.046)  |                  |                 |                  |                 |                 | 6.5<br>(0.003)  |
| 血液           | 0.114 <sup>a</sup> | —               | —                | —               | —                | —               |                 | —               |
| 卵黄           | 0.027 <sup>b</sup> | 76.0<br>(0.024) | 0.8<br>(0.0002)  | 3.0<br>(0.0009) | 57.2<br>(0.0177) | ND              | ND              | 11.7<br>(0.004) |
| 卵白           | 0.053 <sup>b</sup> | 102<br>(0.050)  | 0.9<br>(0.0004)  | 0.7<br>(0.0003) | 86.6<br>(0.0424) | ND              | 0.5<br>(0.0002) | 6.1<br>(0.003)  |

( ) : μg/g、ND : 検出されず、— : データなし

注) いずれの試料からも複数の未同定代謝物が認められたが、含まれる各成分はいずれも 10%TRR 未満であった。

a : 燃焼法による測定値

b : 抽出画分及び抽出残渣の放射能の合計

フェンプロピジンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）における主要代謝経路は、①*tert*-ブチル基の水酸化による MF-1 の生成とその後のカルボン酸への酸化による MF-2 の生成及び②MF-2 の *tert*-ブチル基の更なる水酸化による MF-6 の生成と考えられた。また、ヤギではこれらの代謝物の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の生成も考えられた。

## 5. 動物体内動態試験

### (1) ラット

#### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジンを 0.5 mg/kg 体重（以下〔5.(1)〕において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下〔5.(1)〕において「高用量」という。）で単回経口投与して、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は表 11 に示されている。

[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジンは経口投与後速やかに吸収され、血漿中放射能濃度は低用量投与群では投与 0.5 時間後に、高用量投与群では投与 1～2 時間後に C<sub>max</sub> に達した。C<sub>max</sub> は低用量投与群が 0.23～0.28 µg/g であるのに対して、高用量投与群では 3.18～8.09 µg/g であり、用量比を大きく下回った。AUC は雄では用量比に近い増加がみられたが、雌では用量比を下回った。いずれのパラメータも低用量投与群では性差はほとんど認められなかったが、高用量投与群では性差が認められた。（参照 2、13）

表 11 血漿中薬物動態学的パラメータ

| 標識体                     | [pro- <sup>14</sup> C]フェンプロピジン |       |              |      |
|-------------------------|--------------------------------|-------|--------------|------|
|                         | 0.5 mg/kg 体重                   |       | 100 mg/kg 体重 |      |
| 投与量                     | 雄                              | 雌     | 雄            | 雌    |
| T <sub>max</sub> (hr)   | 0.5                            | 0.5   | 1            | 2    |
| C <sub>max</sub> (µg/g) | 0.23                           | 0.28  | 8.09         | 3.18 |
| T <sub>1/2</sub> (hr)   | 0.833                          | 0.833 | 12.5         | 11.2 |
| AUC (hr・µg/g)           | 0.61                           | 0.66  | 105          | 54   |

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔5.(1)④b.〕で得られた胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス<sup>1</sup>中の残留放射能の合計から、低用量単回投与後 48 時間の吸収率は、少なく

<sup>1</sup> 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。）。

とも 92.8%と算出された。

## ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹又は一群雄 12 匹）に、[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン<sup>®</sup>を低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識のフェンプロピジン<sup>®</sup>を低用量で 14 日間反復経口投与後に[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン<sup>®</sup>を低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 12 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、T<sub>max</sub> 付近では主に肝臓及び腎臓で高く、次いで脾臓又は肺が続いた。投与 168 時間後では残留放射能濃度は顕著に減少したが、高用量投与群では脂肪及び肝臓で比較的高かった。また、高用量投与群及び反復経口投与群では、雄に比べて雌の残留放射能濃度が高い傾向にあった。（参照 2、13）

表 12 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与量<br>(投与方法)                      | 性別 | T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>                                                | 投与 6 時間又は<br>48 時間後 <sup>b</sup>                                                                                               | 投与 168 時間後                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0.5<br>mg/kg<br>体重<br>(単回<br>経口)   | 雄  | 肝臓(0.569)、腎臓<br>(0.316)、血漿<br>(0.142)、脾臓<br>(0.140)、肺(0.138)、<br>全血(0.0925)     | 肝臓(0.447)、腎臓<br>(0.144)、脾臓(0.135)、肺<br>(0.0638)、精巣(0.0357)、<br>心臓(0.0317)、血漿<br>(0.0340)、カーカス<br>(0.0328)、全血(0.0274)           | 脾臓(0.0094)、肺(0.0084)、精巣<br>(0.0077)、脳(0.0071)、肝臓<br>(0.0067)、脂肪(0.0051)、腎臓<br>(0.0046)、カーカス(0.0037)、心<br>臓(0.0027)、骨(0.0026)、筋肉<br>(0.0025)、全血(<0.0008)、血漿<br>(<0.0006)                 |
|                                    | 雌  |                                                                                 |                                                                                                                                | 肝臓(0.0147)、子宮(0.0117)、脾<br>臓(0.0111)、卵巣(0.0098)、肺<br>(0.0084)、脂肪(0.0081)、脳<br>(0.0070)、腎臓(0.0067)、カーカ<br>ス(0.0038)、骨(0.0023)、心臓<br>(0.0021)、筋肉(0.0011)、全血<br>(<0.0008)、血漿(<0.0006)      |
| 100<br>mg/kg<br>体重<br>(単回<br>経口)   | 雄  | 肝臓(42.4)、腎臓<br>(24.5)、肺(12.1)、脾<br>臓(11.4)、血漿<br>(9.88)、カーカス<br>(8.00)、全血(7.61) | 肝臓(8.28)、腎臓(1.67)、<br>脂肪(2.06)、カーカス<br>(0.701)、肺(0.561)、脾臓<br>(0.409)、精巣(0.408)、心<br>臓(0.266)、骨(0.241)、血<br>漿(0.232)、全血(0.195) | 脂肪(1.06)、肝臓(0.985)、カーカ<br>ス(0.264)、腎臓(0.242)、肺<br>(0.137)、脾臓(0.098)、精巣<br>(0.096)、骨(0.074)、心臓(0.071)、<br>筋肉(0.070)、脳(0.030)、全血<br>(0.025)、血漿(0.015)                                     |
|                                    | 雌  |                                                                                 |                                                                                                                                | 脂肪(2.65)、肝臓(2.60)、卵巣<br>(0.888)、カーカス(0.692)、子宮<br>(0.555)、腎臓(0.386)、肺(0.353)、<br>骨(0.265)、脾臓(0.252)、心臓<br>(0.157)、筋肉(0.081)、脳(0.051)、<br>全血(0.046)、血漿(0.034)                            |
| 0.5<br>mg/kg<br>体重/日<br>(反復<br>経口) | 雄  |                                                                                 |                                                                                                                                | 肝臓(0.0053)、脾臓(0.0052)、脂<br>肪(0.0048)、肺(0.0043)、脳<br>(0.0035)、精巣(0.0034)、腎臓<br>(0.0029)、カーカス(0.0029)、骨<br>(0.0022)、筋肉(0.0013)、心臓<br>(<0.0012)、全血(<0.0012)、血漿<br>(<0.0005)                |
|                                    | 雌  |                                                                                 |                                                                                                                                | 肝臓(0.0127)、子宮(0.0080)、<br>カーカス(0.0075)、卵巣<br>(0.0074)、脾臓(0.0070)、脂肪<br>(0.0069)、肺(0.0054)、腎臓<br>(0.0051)、脳(0.0040)、骨<br>(0.0030)、心臓(0.0015)、全血<br>(<0.0017)、筋肉(<0.0011)、血漿<br>(<0.0005) |

<sup>a</sup> : 低用量では投与 0.5 時間後、高用量では投与 1 時間後

<sup>b</sup> : 低用量では投与 6 時間後、高用量では投与 48 時間後

/ : 試料採取せず

### ③ 代謝

体内分布試験〔5.(1)②〕及び排泄試験〔5.(1)④〕で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 13 に示されている。

いずれの試料においても未変化のフェンプロピジンは検出されなかった。

主要成分は尿では代謝物 MF-2、糞では代謝物 MF-2 及び MF-21、胆汁では代謝物 MF-21 であった。（参照 2、14、15）

表 13 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

| 投与方法          | 投与量                  | 性別 | 試料 | 採取時間 (hr) | フェンプロピジン | 代謝物                                                                                                |
|---------------|----------------------|----|----|-----------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 単回<br>静脈<br>内 | 0.5<br>mg/kg<br>体重   | 雄  | 尿  | 0～24      | ND       | MF-2/MF-1/未同定物質(69.1)、MF-6(2.4)、MF-13/MF-14/MF-11(0.7)、MF-21(0.5)                                  |
|               |                      |    | 糞  | 0～48      | ND       | MF-2/MF-1(1.7)、MF-13(0.4)、MF-21(0.2)、MF-6(0.2)、MF-17(0.2)                                          |
|               |                      | 雌  | 尿  | 0～24      | ND       | MF-2/MF-1/未同定物質(64.2)、MF-6(1.6)、MF-13/MF-14/MF-11(0.6)、MF-21(0.6)                                  |
|               |                      |    | 糞  | 0～48      | ND       | MF-21(5.7)、MF-2/MF-1(0.5)、MF-13(0.3)、MF-6(0.1)、MF-17(0.1)                                          |
| 単回<br>経口      | 0.5<br>mg/kg<br>体重   | 雄  | 尿  | 0～24      | ND       | MF-2/MF-1/未同定物質(76.2)、MF-6(2.5)、MF-13/MF-14/MF-11(0.8)                                             |
|               |                      |    | 糞  | 0～48      | ND       | MF-2/MF-1(1.3)、MF-21(0.5)、MF-13(0.4)、MF-6(0.2)、MF-17(0.2)                                          |
|               |                      | 雌  | 尿  | 0～24      | ND       | MF-2/MF-1/未同定物質(69.2)、MF-6(1.5)、MF-21(0.8)、MF-13/MF-14/MF-11(0.6)、MF-12(0.4)                       |
|               |                      |    | 糞  | 0～48      | ND       | MF-21(9.0)、MF-2/MF-1(0.6)、MF-6/MF-13(0.4)                                                          |
| 反復<br>経口      | 0.5<br>mg/kg<br>体重/日 | 雄  | 尿  | 0～24      | ND       | MF-2/MF-1/未同定物質(63.5)、MF-6(2.2)、MF-13/MF-14/MF-11(0.7)、MF-12(0.4)                                  |
|               |                      |    | 糞  | 0～48      | ND       | MF-2/MF-1(0.7)、MF-13(0.4)、MF-21(0.2)、MF-6(0.2)、MF-17(0.2)                                          |
|               |                      | 雌  | 尿  | 0～24      | ND       | MF-2/MF-1/未同定物質(59.7)、MF-6(1.4)、MF-21(0.7)、MF-13/MF-14/MF-11(0.5)                                  |
|               |                      |    | 糞  | 0～48      | ND       | MF-21(7.4)、MF-2/MF-1(0.7)、MF-13(0.4)、MF-6(0.2)                                                     |
| 単回<br>経口      | 100<br>mg/kg<br>体重   | 雄  | 尿  | 0～24      | ND       | MF-2/MF-1/未同定物質(78.6)、MF-6(2.2)、MF-13/MF-14/MF-11(1.5)、MF-21(0.4)、MF-12(0.3)                       |
|               |                      |    | 糞  | 0～48      | ND       | MF-2/MF-1(1.0)、MF-21(0.9)、MF-17(0.6)、MF-13(0.5)、MF-6(0.4)、                                         |
|               |                      | 雌  | 尿  | 0～24      | ND       | MF-2/MF-1/未同定物質(45.7)、MF-21(1.5)、MF-12(0.9)、MF-6(0.8)、MF-13/MF-14/MF-11(0.8)、MF-10(0.4)、MF-17(0.4) |
|               |                      |    | 糞  | 0～48      | ND       | MF-21(26.6)、MF-2/MF-1(0.5)、MF-17(0.5)                                                              |
| 単回<br>経口<br>a | 0.5<br>mg/kg<br>体重   | 雌  | 尿  | 0～24      | ND       | MF-2/MF-1/未同定物質(66.3)、MF-6(2.0)、MF-21(1.8)、MF-13/MF-14/MF-11(0.9)                                  |
|               |                      |    | 糞  | 0～48      | ND       | MF-2/MF-1/未同定物質(1.8)                                                                               |
|               |                      |    | 胆汁 | 0～18      | ND       | MF-21(6.2)、MF-13/MF-6(0.3)、MF-17(0.1)                                                              |

ND：検出されず

・MF-2/MF-1/未同定物質の存在比は約 100 : 0.4 : 0.8

・MF-13/MF-14/MF-11 の存在比は約 1 : 0.2 : 0.1

a：胆汁中排泄試験 [ 5. (1) ④b. ] で得られた試料

#### ④ 排泄

##### a. 尿、糞及び呼気中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン<sup>1</sup>を低用量で単回静脈内投与して得られた尿、糞及び呼気並びに体内分布試験〔5.（1）②〕で得られた尿、糞及び呼気を試料として排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 14 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能は主に尿中に排泄された。投与後 168 時間で 57.2%TAR～93.3%TAR が尿中へ排泄され、糞中への排泄は 6.48%TAR～39.5%TAR、呼気中への排泄は 0.03%TAR 以下であった。雌の高用量単回経口投与群では、低用量単回経口投与群に比べて尿中排泄率が低く、糞中排泄率が高かった。（参照 2、13）

表 14 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

| 投与方法      | 用量<br>(mg/kg<br>体重) | 性別 | 尿    | 糞    | ケージ<br>洗浄液 | 呼気   | 組織   | カーカ<br>ス | 総回収<br>率 <sup>a</sup> |
|-----------|---------------------|----|------|------|------------|------|------|----------|-----------------------|
| 単回<br>静脈内 | 0.5                 | 雄  | 86.2 | 7.34 | 0.71       | 0.03 | NA   | NA       | 94.3                  |
|           |                     | 雌  | 80.2 | 13.5 | 0.48       | 0.01 | NA   | NA       | 94.2                  |
| 単回<br>経口  | 0.5                 | 雄  | 90.5 | 8.09 | 0.52       | 0.01 | 0.17 | 0.87     | 99.1                  |
|           |                     | 雌  | 81.0 | 17.9 | 0.46       | 0.00 | 0.20 | 0.72     | 99.4                  |
| 反復<br>経口  | 0.5                 | 雄  | 77.9 | 6.48 | 0.34       | NA   | 0.12 | 0.72     | 84.7                  |
|           |                     | 雌  | 72.1 | 15.8 | 0.33       | NA   | 0.19 | 1.52     | 88.2                  |
| 単回<br>経口  | 100                 | 雄  | 93.3 | 11.0 | 0.45       | 0.00 | 0.09 | 0.32     | 105                   |
|           |                     | 雌  | 57.2 | 39.5 | 0.50       | 0.00 | 0.19 | 0.70     | 97.3                  |

<sup>a</sup>：組織及びカーカスを除く、NA：該当なし

##### b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌 4 匹）に、[pro-<sup>14</sup>C]フェンプロピジン<sup>1</sup>を低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間で胆汁中に 12.0%TAR、尿中（ケージ洗浄液を含む）に 78.9%TAR、糞中に 2.83%TAR が排泄された。カーカスに残存した放射能は 1.87%TAR であった。（参照 2、13）

フェンプロピジンのラットにおける主要代謝経路は、①*tert*-ブチル基の水酸化による MF-1 の生成とその後のカルボン酸への酸化による MF-2 の生成又は硫酸抱合による MF-21 の生成、②MF-2 の *tert*-ブチル基の更なる水酸化による MF-6 の生成並びに③MF-2 のピペリジン環の開環及びペンチル基 5 位のカルボン酸への酸化による MF-11 の生成とそれに続く *N*-脱ペンチル化による MF-14 の生成と考えられた。（参照 2、14、15）



## 6. 急性毒性試験等

### (1) 急性毒性試験（経口投与）

フェンプロピジン（原体）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 15 に示されている。（参照 2、16、17）

表 15 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

| 動物種<br>性別・匹数                     | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |       | 観察された症状                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------|-----------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | 雄                           | 雌     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| アルビノラット <sup>a</sup><br>雌雄各 10 匹 | 2,170                       | 1,450 | <p>投与量：</p> <p>雄：1,872、2,136、2,401、3,205、4,273、5,341 mg/kg 体重</p> <p>雌：539、1,068、1,333、1,470、1,607、1,872、2,136、3,205 mg/kg 体重</p> <p>2,401 mg/kg 体重</p> <p>雄：肺の炎症細胞集簇像、肝臓壊死、腎炎、腎臓の限局性炎症細胞浸潤</p> <p>1,872 mg/kg 体重</p> <p>雄：肺炎</p> <p>1,872 mg/kg 体重以上</p> <p>雄：体重増加抑制(投与 1 週)、鼻汁、流涙、嗜眠、筋弛緩、運動失調、立毛等</p> <p>1,607 mg/kg 体重</p> <p>雌：体重増加抑制(投与 1 週)、肝臓壊死、腎臓の限局性炎症細胞浸潤</p> <p>1,470 mg/kg 体重</p> <p>雌：体重増加抑制(投与 1 週)</p> <p>1,068 mg/kg 体重</p> <p>雌：脾臓のリンパ球数の減少</p> <p>539 mg/kg 体重以上</p> <p>雌：鼻汁、流涙、嗜眠、筋弛緩、運動失調、立毛等</p> <p>雄：全投与群で死亡例</p> <p>雌：1,333 mg/kg 体重以上で死亡例</p> |

| 動物種<br>性別・匹数                    | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |       | 観察された症状                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------|-----------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | 雄                           | 雌     |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| SD ラット <sup>b</sup><br>雌雄各 10 匹 | 2,010                       | 2,010 | 投与量：<br>雌雄：0、913、1,461、2,283、3,652 mg/kg 体重<br><br>3,652 mg/kg 体重<br>雄：呼吸数減少、振戦、運動失調、自発運動量低下、衰弱、肝細胞の空胞化<br>雌雄：前胃及び腺胃の傷害<br>2,283 mg/kg 体重以上<br>雌：呼吸数減少、振戦、運動失調、自発運動量低下、衰弱<br>1,461 mg/kg 体重以上<br>雌雄：下痢<br>913 mg/kg 体重以上<br>雄雌：立毛、円背位、嗜眠及び体重増加抑制(投与 1 週)<br><br>雌雄：2,283 mg/kg 体重以上で死亡例 |

a：系統不明、溶媒として 4%アラビアゴム水溶液が用いられた。

b：媒体不使用（原液のまま投与）

## 7. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD (Tif: RAIf) ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、200、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 50 ppm | 200 ppm | 1,000 ppm | 2,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 5.40   | 20.1    | 105       | 200       |
|                         | 雌 | 5.62   | 19.9    | 103       | 212       |

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で食道上皮角化亢進が、雌で MCV 減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：5.40 mg/kg 体重/日、雌：5.62 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、18）

表 17 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                                                                                                                                                                                                  |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 週以降)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 2 週以降)</li> <li>・ MCH 減少</li> <li>・ AST 増加</li> <li>・ A/G 比増加</li> <li>・ Glob 減少</li> <li>・ 前胃上皮角化亢進及び棘細胞増生</li> <li>・ 食道棘細胞増生</li> <li>・ 膀胱上皮過形成</li> <li>・ 膀胱炎症細胞浸潤</li> <li>・ 肺胞泡沫細胞増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 週以降)</li> <li>・ RBC 増加</li> <li>・ MCH 減少</li> <li>・ Glu、尿素、AST 及び ALT 増加</li> <li>・ Glob 減少</li> <li>・ 前胃上皮角化亢進</li> <li>・ 膀胱上皮過形成</li> </ul> |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 増加</li> <li>・ 尿素及び ALT 増加</li> <li>・ MCV 減少</li> </ul>                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ A/G 比増加</li> <li>・ 食道上皮角化亢進</li> <li>・ 肺胞泡沫細胞増加</li> </ul>                                                                                                |
| 200 ppm 以上   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 食道上皮角化亢進</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 減少</li> </ul>                                                                                                                                         |
| 50 ppm       | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                             | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                             |

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD (Tif: RAIf) ラット [一群雌雄各 15 匹 (対照群及び 1,500 ppm 投与群は一群雌雄各 25 匹)] を用いた混餌投与 (原体: 0、20、150 及び 1,500 ppm: 平均検体摂取量は表 18 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び 1,500 ppm 投与群の雌雄各 10 匹には、90 日間の検体投与終了後、4 週間の回復期間が設けられた。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 20 ppm | 150 ppm | 1,500 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.14   | 9.84    | 89.9      |
|                         | 雌 | 1.24   | 10.1    | 97.3      |

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雄で食道及び前胃の上皮角化亢進が、雌で食道の上皮角化亢進が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄: 1.14 mg/kg 体重/日、雌: 1.24 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、19)

表 19 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1,500 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 週以降)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ 飲水量減少(投与 2 週以降)</li> <li>・ Glu、TP、Glob 及び TG 減少</li> <li>・ A/G 比増加</li> <li>・ 食道上皮棘細胞増生</li> <li>・ 食道拡張</li> <li>・ 前胃びらん、潰瘍及び炎症細胞浸潤</li> <li>・ 前胃上皮棘細胞増生</li> <li>・ 膀胱上皮過形成及び炎症細胞浸潤</li> <li>・ 肺胞泡沫細胞増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 両側性眼球混濁(投与 56 日以降)</li> <li>並びに脊髄、脳神経根、脊髄神経根及び近位末梢神経の脱髄</li> <li>・ 両側性後肢麻痺(投与 76 日以降)</li> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 週以降)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 1、2、6 週)</li> <li>・ WBC 及び Lym 増加</li> <li>・ TP 及び Glob 減少</li> <li>・ 食道上皮棘細胞増生</li> <li>・ 食道拡張</li> <li>・ 前胃潰瘍及び炎症細胞浸潤</li> <li>・ 前胃上皮角化亢進及び棘細胞増生</li> <li>・ 膀胱上皮過形成及び炎症細胞浸潤</li> <li>・ 肺胞泡沫細胞増加</li> <li>・ 肺炎症細胞浸潤</li> </ul> |
| 150 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 食道上皮角化亢進</li> <li>・ 前胃上皮角化亢進</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 食道上皮角化亢進</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 20 ppm     | ・ 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

アルビノラット（系統不明、一群雌雄各 16 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、60 及び 120 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 20 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、120 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 6 匹には、90 日間の検体投与終了後、2 週間の回復期間が設けられた。

表 20 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                     |   | 20 mg/kg 体重/日 | 60 mg/kg 体重/日 | 120 mg/kg 体重/日 |
|-------------------------|---|---------------|---------------|----------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 20.0          | 60.1          | 119            |
|                         | 雌 | 20.0          | 60.4          | 121            |

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。なお、本試験では、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験① [7.(2)] において検体投与の影響が認められた食道及び膀胱の病理組織学的検査は実施されなかった。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、被毛状態の悪化等が、60 mg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制及び Chol 減少が認められたことから、無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重/日未満（20.0 mg/kg 体重/日未満）、雌で 20 mg/kg 体重/日（20.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、20）

表 21 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                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 120 mg/kg 体重/日  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・円背位(投与 7 週以降)、皮膚等のひび割れ(投与 2 週以降)、尾の壊死(投与 6 週以降)及び眼瞼狭窄(投与 7 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ALT、AST 及び GLDH 増加</li> <li>・肺の限局性間質性炎症性細胞浸潤及び限局性肺泡マクロファージ増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・被毛状態の悪化(投与 2 週以降)、円背位(投与 5 週以降)、皮膚等のひび割れ(投与 3 週以降)、尾の壊死(投与 6 週以降)及び眼瞼狭窄(投与 3 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・ALT 及び AST 増加</li> <li>・限局性肺泡マクロファージ増加</li> </ul> |
| 60 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Chol 減少</li> </ul>                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 1 週以降）</li> <li>・Chol 減少</li> </ul>                                                                                                                         |
| 20 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・被毛状態の悪化(投与 6 週以降)<sup>b</sup></li> <li>・攻撃性(投与 6 週以降)<sup>c</sup></li> </ul>                                                         | 20 mg/kg 体重/日<br>毒性所見なし                                                                                                                                                                                       |

<sup>a</sup> : 60 mg/kg 体重/日以上投与群は投与 1 週以降

<sup>b</sup> : 120 mg/kg 体重/日投与群は投与 2 週以降

<sup>c</sup> : 120 mg/kg 体重/日投与群は投与 3 週以降

#### （４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

アルビノマウス（系統不明、一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、625、1,250、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 625 ppm <sup>a</sup> | 1,250 ppm | 2,500 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 58                   | 155       | 359       | 547       |
|                         | 雌 | 87                   | 179       | 361       | 566       |

<sup>a</sup> : 5,000 ppm 投与群において、投与 7 週までに雌雄全例が死亡したことから、投与約 7 週間後に 625 ppm 投与群が追加され、その後 13 週間投与された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。なお、本試験では、マウスを用いた 80 週間慢性毒性/発がん性併合試験〔8.（3）〕において検体投与の影響が認められた食道の病理組織学的検査は実施されなかった。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雄で易刺激性又は興奮性の増加が、625 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 625 ppm（58 mg/kg 体重/日）、雌で 625 ppm 未満（87 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、21）

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄                                                                                                                                                                                                                  | 雌                                                                                                                                           |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,000 ppm    | ・死亡(全例、投与 7 週まで)<br>[被毛粗剛(投与 1 週以降)、自発運動低下(投与 1 週以降)]                                                                                                                                                              | ・死亡(全例、投与後 4 週まで)<br>[被毛粗剛(投与 1 週以降)、自発運動低下(投与 1 週以降)]                                                                                      |
| 2,500 ppm 以上 | ・リングテイル様傷害(投与 3 週以降)、耳の炎症(投与 4 週以降) <sup>a</sup> 、四肢、鼻皮膚の剥離(投与 5 週以降) <sup>b</sup><br>・体重増加抑制(投与 4 週以降) <sup>c</sup><br>・AST 及び Chol 増加 <sup>d</sup><br>・肝細胞 PAS 染色陽性顆粒増加 <sup>e</sup><br>・肝細胞質内好酸性集簇 <sup>e</sup> | ・死亡率増加<br>・摂餌量減少(投与 3 及び 4 週)<br>・四肢、鼻皮膚の剥離(投与 2 週以降)<br>・AST 増加 <sup>d</sup><br>・肝細胞 PAS 染色陽性顆粒増加 <sup>e</sup><br>・肝細胞質内好酸性集簇 <sup>e</sup> |
| 1,250 ppm 以上 | ・易刺激性又は興奮性の増加(投与 6 週以降) <sup>f</sup>                                                                                                                                                                               | ・リングテイル様傷害(投与 3 週) <sup>g</sup> 、耳の炎症(投与 13 週) <sup>h</sup>                                                                                 |
| 625 ppm 以上   | 625 ppm<br>毒性所見なし                                                                                                                                                                                                  | ・体重増加抑制(投与 3 週以降) <sup>i</sup>                                                                                                              |

[ ] : 死亡動物で認められた所見

a : 5,000 ppm 投与群では投与 6 週以降

b : 5,000 ppm 投与群では投与 3 週以降

c : 5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降

d : 5,000 ppm 投与群では全例が死亡したことから測定されなかった。

e : 5,000 ppm 投与群では著しい自己融解のため、ほとんどの動物で病理組織学的検査が実施できなかった。

f : 2,500 ppm 以上投与群では投与 3 週以降

g : 2,500 ppm 投与群では投与 2 週以降、5,000 ppm 投与群では投与 3 週以降

h : 2,500 ppm 投与群では投与 3 週以降、5,000 ppm 投与群では投与 4 週

i : 1,250 ppm 以上投与群では投与 1 週以降

## (5) 26 週間亜急性毒性試験（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、2、5 及び 12 mg/kg 体重/日）による 26 週間亜急性毒性試験が実施された。投与期間終了後、各群雌雄各 2 匹において 4 週間の回復期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

12 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が投与 116 日に死亡したが、死因は不明であった。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、22）

表 24 26 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群                | 雄                                                                                                  | 雌                                                                                                    |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 mg/kg 体重/日      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡(1 例)<br/>[中等度の肝臓及び消化管の炎症]</li> <li>・ ALP 増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 流延</li> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・ ALP 増加</li> </ul> |
| 5 mg/kg 体重/日<br>以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐(投与 1～2 時間後)</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐(投与 1～2 時間後)</li> </ul>                                   |
| 2 mg/kg 体重/日       | 毒性所見なし                                                                                             | 毒性所見なし                                                                                               |

[ ] : 死亡動物で認められた所見

## 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）

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、2、5 及び 20 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 25 に示されている。

5 mg/kg 体重/日投与群の雄において、肝臓の絶対及び比重量増加並びに肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で白内障、表皮肥厚等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、23）

表 25 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20 mg/kg 体重/日  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 切迫と殺(1 例、投与 38 週)<br/>[自発運動低下、異常歩行、全身麻痺、摂餌量減少、体重減少、胸髄の節性脱髄]</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ Alb、A/G 比、Chol<sup>§</sup>及びカルシウム減少</li> <li>・ Glob<sup>§</sup>及び ALP 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 頸髄、胸髄及び腰髄の脱髄</li> <li>・ 白内障</li> <li>・ 表皮肥厚</li> <li>・ 肉球及び外耳表皮角化亢進</li> <li>・ 鼠径部及び腋窩皮膚慢性炎症</li> <li>・ 肺コレステロール肉芽腫</li> <li>・ 膀胱細胞質封入体</li> <li>・ 膀胱上皮過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐(投与 1～6 週)</li> <li>・ 体重増加抑制(投与 2～15 週)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 1～4 週)</li> <li>・ Alb<sup>§</sup>、A/G 比、Chol<sup>§</sup>及びリン脂質<sup>§</sup>減少</li> <li>・ Glob 及び ALP 増加</li> <li>・ 白内障</li> <li>・ 表皮肥厚</li> <li>・ 肉球及び外耳表皮角化亢進</li> <li>・ 鼠径部及び腋窩皮膚慢性炎症</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 肝細胞色素沈着</li> <li>・ クッパー細胞色素沈着</li> <li>・ 肺コレステロール肉芽腫</li> <li>・ 尿細管色素沈着</li> <li>・ 膀胱細胞質封入体</li> </ul> |
| 5 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

[ ] : 切迫と殺動物で認められた所見

§ : 統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット〔慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹、発がん性群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 20 匹（高用量群）又は 10 匹（その他の群）〕を用いた混餌投与（原体：0、5/2、25/10、125/50、及び 625/250 ppm、平均検体摂取量は表 26 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 26 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 <sup>a</sup>        |   | 5/2 ppm  | 25/10 ppm | 125/50 ppm | 625/250 ppm |
|-------------------------|---|----------|-----------|------------|-------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 1～7 週    | 0.36      | 1.79       | 9.07        |
|                         |   | 8～104 週  | 0.07      | 0.34       |             |
|                         |   | 12～104 週 |           |            |             |
|                         | 雌 | 1～7 週    | 0.43      | 2.14       | 10.9        |
|                         |   | 8～104 週  | 0.09      | 0.45       |             |
|                         |   | 12～104 週 |           |            |             |

<sup>a</sup>：5、25、125 及び 625 ppm の用量で 7 週間投与したところ、625 ppm 投与群で著しい皮膚傷害、125 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたことから、5 及び 25 ppm 投与群は投与 8 週から、125 及び 625 ppm 投与群は 4 週間の休薬後投与 12 週から用量を下げ、2、10、50 及び 250 ppm の用量で 104 週まで投与された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

発がん性群の 625/250 ppm 投与群の雄で、睪臓の島細胞腺腫の増加が認められた（13/50：26%）が、同系統のラットにおける試験実施施設における背景データ（0%～54%）の範囲内であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、625/250 ppm 投与群の雌雄でカリウム増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.68 mg/kg 体重/日、雌：2.27 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、24）



表 27 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 625/250 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・口の周囲、前肢及び後肢の乾燥及び薄片状皮膚、前肢皮膚の傷害(投与 2～10 週)<sup>a</sup></li> <li>・毛づくろいの欠如(投与 2～10 週)</li> <li>・尾の乾燥、薄片状皮膚、痂皮及び変色(投与 4 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・尾の欠損及び短尾(投与 6 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・自発運動量低下(投与 5～8 週)</li> <li>・体重増加抑制(投与 0～7 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1～7 週)</li> <li>・カリウム増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・口の周囲、前肢及び後肢の乾燥及び薄片状皮膚、前肢皮膚の傷害(投与 2～10 週)<sup>a</sup></li> <li>・毛づくろいの欠如(投与 2～10 週)</li> <li>・尾の乾燥、薄片状皮膚、痂皮及び変色(投与 4 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・尾の欠損及び短尾(投与 5 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・自発運動量低下(投与 5～8 週)</li> <li>・体重増加抑制(投与 0～7 及び 11～80 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1～7 週)</li> <li>・カリウム増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪変性</li> </ul> |
| 125/50 ppm 以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

<sup>a</sup>：検体への接触による直接的な刺激が要因と考えられた。

### （3）80 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

ICR マウス（慢性毒性群：一群雌雄各 12 匹、発がん性群：一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、100、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）による 80 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 28 80 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 30 ppm | 100 ppm | 300 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 4.12   | 13.5    | 41.9    | 144       |
|                         | 雌 | 5.47   | 17.7    | 51.7    | 166       |

各投与群で認められた毒性所見は表 29 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、100 ppm 以上投与群の雌雄で食道の角化亢進が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.12 mg/kg 体重/日、雌：5.47 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、25）

表 29 80 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

| 投与群        | 雄                                                                                                                                                  | 雌                                                                                                                                                                                             |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・尾、四肢及び耳の乾燥及び薄片状皮膚(投与 4 週以降)</li> <li>・尾の欠損(投与 4 週以降)</li> <li>・体重増加抑制(投与 6 週以降)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 26 週以降)</li> <li>・尾、四肢及び耳の乾燥及び薄片状皮膚(投与 4 週以降)</li> <li>・尾の欠損(投与 4 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 2 週以降)</li> <li>・下顎リンパ節過形成<sup>a</sup></li> </ul> |
| 300 ppm 以上 | ・胃角化亢進                                                                                                                                             | ・胃角化亢進                                                                                                                                                                                        |
| 100 ppm 以上 | ・食道角化亢進                                                                                                                                            | ・食道角化亢進                                                                                                                                                                                       |
| 30 ppm     | 毒性所見なし                                                                                                                                             | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                        |

<sup>a</sup>：皮膚炎により誘発された二次的変化であると考えられた。

## 9. 神経毒性試験

### （1）発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育 21 日に混餌投与（原体：0、40、100 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）して、発達神経毒性試験が実施された。

表 30 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |      | 40 ppm | 100 ppm | 400 ppm |
|-------------------------|------|--------|---------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 妊娠期間 | 3      | 7       | 27      |
|                         | 哺育期間 | 7      | 17      | 67      |

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

400 ppm 投与群の児動物の雌で生後 72 日に脳絶対重量の減少が認められたが、軽度（3.1%）であること及び病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の母動物及び 400 ppm 投与群の児動物で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は母動物で 40 ppm（3 mg/kg 体重/日）、児動物で 100 ppm（7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 2、26）

表 31 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                      |
|---------------|-----------------------------|--------------------------|
| 400 ppm       | ・口周囲及び前肢の痂皮及び脱毛<br>(妊娠後期以降) | ・体重増加抑制(雌雄：生後 11<br>日以降) |
| 100 ppm<br>以上 | ・体重増加抑制(哺育期間中)              | 100 ppm 以下<br>毒性所見なし     |
| 40 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）①

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、25、100、500 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   |   | 25 ppm | 100 ppm | 500 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|--------|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄 | 2      | 8       | 42      | 80        |
|                         |                   | 雌 | 2      | 8       | 45      | 88        |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄 | 3      | 10      | 58      | 126       |
|                         |                   | 雌 | 3      | 11      | 56      | 114       |

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

F<sub>1</sub> 世代の雌雄で性成熟の遅延、F<sub>1</sub> 世代の雄離乳児で胸腺皮質の萎縮、F<sub>1</sub> 世代の雄離乳児及び F<sub>2</sub> 世代の雌雄離乳児で胸腺の食細胞増加が認められたが、体重増加抑制に起因した二次的な影響であると考えられた。

本試験において、親動物及び児動物の 500 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、親動物及び児動物の雌雄とも 100 ppm（P 雄：8 mg/kg 体重/日、P 雌：8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：10 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：11 mg/kg 体重/日）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 2、27）

表 33 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 <sub>1</sub>                                  |                                                              | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub> |                               |
|-----|------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
|     |            | 雄                                                     | 雌                                                            | 雄                                  | 雌                             |
| 親動物 | 1,000 ppm  |                                                       |                                                              |                                    | ・着床痕数及び産児数減少                  |
|     | 500 ppm 以上 | ・体重増加抑制(投与 1 週以降)<br>・摂餌量減少(投与 3 及び 5 週) <sup>a</sup> | ・体重増加抑制(投与 1 週以降)<br>・摂餌量減少(投与 1 週) <sup>b</sup><br>・副腎皮質脂肪化 | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少                  | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少<br>・副腎皮質脂肪化 |
|     | 100 ppm 以下 | 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 | 1,000 ppm  | ・包皮分離遅延<br>・胸腺皮質の萎縮                                   |                                                              | ・胸腺食細胞増加                           | ・胸腺食細胞増加                      |
|     | 500 ppm 以上 | ・体重増加抑制<br>・胸腺食細胞増加                                   | ・体重増加抑制<br>・膣開口遅延                                            | ・体重増加抑制                            | ・体重増加抑制                       |
|     | 100 ppm 以下 | 毒性所見なし                                                | 毒性所見なし                                                       | 毒性所見なし                             | 毒性所見なし                        |

<sup>a</sup> : 1,000 ppm 投与群では投与 1、3、5 及び 7 週

<sup>b</sup> : 1,000 ppm 投与群では投与 1 及び 5 週

## (2) 2 世代繁殖試験（ラット）②<sup>2</sup>

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、6.25、25 及び 100 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。各世代とも 2 回交配し、それぞれ F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>、F<sub>2a</sub> 及び F<sub>2b</sub> の児動物を得た。

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   |   | 6.25 ppm | 25 ppm | 100 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|----------|--------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄 | 0.40     | 1.61   | 6.43    |
|                         |                   | 雌 | 0.48     | 1.91   | 7.79    |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄 | 0.50     | 2.03   | 8.02    |
|                         |                   | 雌 | 0.56     | 2.35   | 9.31    |

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は、親動物及び児動物の雌雄とも本試験の最高用量 100 ppm（P 雄：6.43 mg/kg 体重/日、P 雌：7.79 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：8.02 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：9.31 mg/kg 体重/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 2、28）

<sup>2</sup> 黄体数、F<sub>1</sub> 世代の雌の原始卵胞数、着床痕数及び性成熟の測定並びに精子検査が行われていないが、2 世代繁殖試験（ラット）① [10. (1)] で補完可能であること等から、評価資料とした。

### (3) 発生毒性試験（ラット）①

Tif: RAIf ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、10、60 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

内臓検査において 90 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に水腎症、尿管及び膀胱形成不全並びに鎖肛が認められたが、1 例のみの発現であったことから、偶発的なものと考えられた。また、骨格検査において、胸骨分節非対称等の異常所見（第 2 胸骨分節二分：0.7%、第 5 胸骨分節非対称：4.1%、後頭骨不規則骨化：2.0%、泉門拡張：0.7%）が散見されたが、いずれも発生率は概ね試験実施施設における背景データの範囲（第 2 胸骨分節二分：0%～0.6%、平均 0.0%、第 5 胸骨分節非対称：0%～2.2%、平均 0.7%、後頭骨不規則骨化：0%～0.9%、平均 0.1%、泉門拡張：0%～0.6%、平均 0.0%）内であることから、偶発的なものと考えられた。

本試験において、母動物、胎児ともに毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 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 2、29）

### (4) 発生毒性試験（ラット）②<参考資料<sup>3</sup>>

アルビノラット（系統不明、一群雌 40 匹）の妊娠 7～16 日に混餌投与（脂肪球に結合させた 10%フェンプロピジン：0、200、500 及び 1,250 mg/kg 体重/日）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 35 に示されている。

母動物において、1,250 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が投与期間中に死亡したが、死因は不明であった。

本試験において、母動物では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児及び児動物では 1,250 mg/kg 体重/日投与群で神経弓の変異（裂、分割、不完全骨化、半神経弓）の発生率増加が認められた。（参照 2、30）

表 35 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

| 投与群              | 母動物                                | 胎児・児動物                              |
|------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1,250 mg/kg 体重/日 |                                    | ・神経弓裂、神経弓分割、<br>神経弓不完全骨化、半神経弓の発生率増加 |
| 500 mg/kg 体重/日以上 | ・体重増加抑制(妊娠 7 日以降)<br>・摂餌量減少(投与期間中) | 500 mg/kg 体重/日以下<br>毒性所見なし          |
| 200 mg/kg 体重/日   | 毒性所見なし                             |                                     |

<sup>3</sup> 本試験は混餌飼料中のフェンプロピジンの均一性及び安定性が不明であること等から、参考資料とした。

## (5) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口投与（原体：0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）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 36 に示されている。

20 mg/kg 体重/日投与群で総動脈幹遺残及び重度の胸骨分節配列異常の発生頻度の増加が認められた。それぞれの発生頻度は対照群に比べて統計学的有意差は認められなかったものの、胎児異常発現率増加（総動脈幹遺残、重度の胸骨分節配列異常のほか、椎骨、肋骨の異常も含む。）については統計学的有意差が認められたことから、食品安全委員会農薬第三専門調査会は、検体投与の影響である可能性を否定できないと判断した。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の母動物で排便減少、体重増加抑制等が、胎児で胎児異常発現率増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、31）

表 36 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                                                            |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 20 mg/kg 体重/日   | ・ 流産(1 例、妊娠 24 日)<br>・ 排便減少(妊娠 16 日以降)<br>・ 体重増加抑制(妊娠 7～21 日以降)<br>・ 摂餌量減少(妊娠 13 日以降) | ・ 胎児異常発現率増加(総動脈幹遺残、重度の胸骨分節配列異常 <sup>a</sup> のほか、椎骨、肋骨の異常も含む。) |
| 10 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし                                                                                | 毒性所見なし                                                        |

<sup>a</sup>：原報（試験報告書）では胸骨分節配列異常を程度によって異常と変異に分類しており、重度の胸骨分節配列異常は異常と分類されている。

## 1 1. 遺伝毒性試験

フェンプロピジン（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細胞及びマウスリンパ腫由来細胞を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を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 37 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フェンプロピジンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、32～39）

表 37 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 | 復帰突然変異試験①                       | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)                                             | ①5～5,000 µg/プレート(+/-S9)<br>(プレート法)<br>②0.5～5,000 µg/プレート(-S9)<br>(TA1535、プレート法)<br>③8.192～2,000 µg/プレート(+/-S9)<br>(プレインキュベーション法)                                                                                                                                  | 陰性              |
|          | 復帰突然変異試験②                       | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株) | ①31.25～500 µg/プレート(+/-S9)<br>(プレート法)<br>②125～2,000 µg/プレート(+/-S9)<br>(プレート法)                                                                                                                                                                                      | 陰性              |
|          | 遺伝子突然変異試験<br>( <i>Hprt</i> 遺伝子) | チャイニーズハムスター肺由来細胞<br>(V79)                                                                                       | ①10～80 µg/mL (-S9)<br>②5～60 µg/mL(+S9)                                                                                                                                                                                                                            | 陰性              |
|          | 遺伝子突然変異試験<br>( <i>Hprt</i> 遺伝子) | マウスリンパ腫由来細胞<br>(L5178Y <i>TK</i> +/-)                                                                           | ①20～80 µg/mL (-S9) (3 時間処理)<br>②20～90 µg/mL (+S9) (3 時間処理)<br>③20～85 µg/mL (-S9) (3 時間処理)<br>④20～80 µg/mL (+S9) (3 時間処理)                                                                                                                                          | 陰性 <sup>a</sup> |
|          | 染色体異常試験                         | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞<br>(CHO-K1)                                                                                   | ①3.91～15.63 µg/mL(-S9)<br>(18 時間連続処理)<br>②15.63～62.5 µg/mL(+S9)<br>(3 時間処理、15 時間回復)<br>③7.81～31.25 µg/mL(-S9)<br>(18 時間連続処理)<br>④15.63～62.5 µg/mL(+S9)<br>(3 時間処理、15 時間回復)<br>⑤7.81～31.25 µg/mL(-S9)<br>(42 時間連続処理)<br>⑥15.63～62.5 µg/mL(+S9)<br>(3 時間処理、39 時間回復) | 陰性              |
|          | UDS 試験                          | ラット初代培養肝細胞                                                                                                      | ①0.49～15.63 µg/mL<br>②0.48～15.5 µg/mL                                                                                                                                                                                                                             | 陰性              |
|          | 小核試験                            | ヒト末梢血リンパ球                                                                                                       | ①40～90 µg/mL(-S9、3 時間処理、<br>21 時間回復)<br>②5～20 µg/mL(+S9、3 時間処理、<br>21 時間回復)<br>③5～35 µg/mL(-S9、24 時間連続処<br>理)                                                                                                                                                     | 陰性 <sup>b</sup> |
| in vivo  | 小核試験                            | Tif:MAGf マウス<br>(骨髓細胞)<br>(一群雌雄各 5 匹)                                                                           | 385、770、1,540 mg/kg 体重 <sup>c</sup><br>(単回経口投与)<br>(投与 16 時間、24 時間及び 48 時間<br>後に骨髓採取) <sup>d</sup>                                                                                                                                                                | 陰性              |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>a</sup> : 処理②の 40、80 及び 90 µg/mL において、突然変異誘発頻度に統計学的に有意な増加が認められ

たが、僅かな増加であること、用量相関性が認められないこと、背景データの範囲内であること、比較した対照群の値が低かったこと、処理①、③及び④の試験では有意差が認められなかったことから、変異原性を示すものではないと考えられた。

- b: 24 時間連続処理 (-S9) の 10 及び 35 µg/mL 処理群において、小核を有する二核細胞の出現頻度の統計学的に有意な増加が認められたが、両者共に背景データの範囲内であったことから、生物学的に意義のある変化ではないと考えられた。
- c: 770 mg/kg 体重投与群は雄 4/17 例及び雌 2/17 例死亡（予備動物を含む）。1,540 mg/kg 体重投与群は雌雄全例死亡したため骨髓採取は行われなかった。
- d: 770 mg/kg 体重投与群の雄の 24 時間群及び 48 時間群は、生存動物（各 4 匹）より骨髓採取した。

## 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）

フェンプロピジン（原体）のラット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 38 に示されている。（参照 2、40、41）

表 38 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

| 投与経路            | 動物種<br>性別・匹数             | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状                                                                                    |
|-----------------|--------------------------|-----------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                          | 雄                           | 雌      |                                                                                            |
| 経皮 <sup>a</sup> | Tif RAI f ラット<br>雌雄各 5 匹 | >4,000                      | >4,000 | 立毛、円背位、皮膚の発赤、浮腫及び壊死、体重減少<br><br>死亡例なし                                                      |
| 吸入 <sup>b</sup> | SD ラット<br>雌雄各 8 匹        | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |        | 無気力、腹臥位、体温低下、運動失調、苦悶、皮膚の潰瘍及びびらん、体重増加抑制、脱毛、肺(うっ血、浮腫及び気管炎)及び皮膚への刺激性<br><br>0.679 mg/L 以上で死亡例 |
|                 |                          | 1.22                        | 1.22   |                                                                                            |

<sup>a</sup>: 24 時間の半閉塞貼付

<sup>b</sup>: 4 時間鼻部ばく露（エアロゾル）

### (2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚刺激性が認められ、眼では角膜混濁、虹彩炎並びに結膜の発赤及び浮腫が、皮膚では紅斑、痂皮及び浮腫が認められた。

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法及び Buehler 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は陽性であった。（参照 2、42、43、47、48）



### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フェンプロピジン」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したフェンプロピジンを用いた植物代謝試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のフェンプロピジンであった。10%TRR を超える代謝物として MF-3 がバナナ（果皮及び果実全体）で、MF-19 が小麦（未成熟茎葉）で認められた。

フェンプロピジンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フェンプロピジンの最大残留値は、バナナ（果実）の 7.0 mg/kg であった。

$^{14}\text{C}$  で標識したフェンプロピジンを用いた家畜代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、ヤギでは MF-2、MF-6、MF-21、MF-24 及び MF-25 が、ニワトリでは MF-2 が認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識したフェンプロピジンのラットを用いた動物体内動態試験の結果、投与後 48 時間の吸収率は少なくとも 92.8% であった。投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 168 時間で尿中に 57.2% TAR ~ 93.3% TAR、糞中に 6.48% TAR ~ 39.5% TAR が排泄された。未変化のフェンプロピジンは尿、糞及び胆汁中には認められず、主要代謝物として、尿では MF-2、糞では MF-2 及び MF-21、胆汁では MF-21 が認められた。

各種毒性試験結果から、フェンプロピジン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、胃（角化亢進等：ラット及びマウス）、食道（角化亢進等：ラット及びマウス）及び膀胱（上皮過形成等：ラット及びイヌ）に認められた。発がん性、発達神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響の認められる用量で胎児異常発現率増加（総動脈幹遺残、重度の胸骨分節配列異常等）が認められた。

植物代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、MF-3 及び MF-19 が認められた。代謝物 MF-3 及び MF-19 はラットで認められていないが、MF-3 はフェンプロピジンの酸化により生じる高極性の物質であると考えられ、MF-19 はラットでも認められた MF-1 の抱合体であることから、農産物中のばく露評価対象物質をフェンプロピジン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 39 に、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 40 に示されている。

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 90 日間亜急性毒性試験①の 1.14 mg/kg 体重/日であったが、食品安全委員会農薬第三専門調査会は、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 1.68 mg/kg 体重/日が、ラットにおける無毒性量としてより適切であると判断し、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.016 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

フェンプロピジ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、ウサギを用いた発生毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であ

り、認められた所見は胎児異常発現率増加であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験の無毒性量である 359 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 3.5 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

|              |                  |
|--------------|------------------|
| ADI          | 0.016 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）       | 1.68 mg/kg 体重/日  |
| （安全係数）       | 100              |

|               |                |
|---------------|----------------|
| ARfD          | 3.5 mg/kg 体重   |
| ※一般の集団        |                |
| （ARfD 設定根拠資料） | 亜急性毒性試験        |
| （動物種）         | マウス            |
| （期間）          | 90 日間          |
| （投与方法）        | 混餌             |
| （無毒性量）        | 359 mg/kg 体重/日 |
| （安全係数）        | 100            |

|                     |               |
|---------------------|---------------|
| ARfD                | 0.1 mg/kg 体重  |
| ※妊婦又は妊娠している可能性のある女性 |               |
| （ARfD 設定根拠資料）       | 発生毒性試験        |
| （動物種）               | ウサギ           |
| （期間）                | 妊娠 7～28 日     |
| （投与方法）              | 強制経口          |
| （無毒性量）              | 10 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 >

##### < EFSA（2007 年） >

|              |                 |
|--------------|-----------------|
| ADI          | 0.02 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) | 2.27 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100             |

|               |               |
|---------------|---------------|
| ARfD          | 0.02 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料) | 慢性毒性試験        |
| (動物種)         | イヌ            |
| (期間)          | 28 日間～1 年間    |
| (投与方法)        | カプセル経口        |
| (無毒性量)        | 2 mg/kg 体重/日  |
| (安全係数)        | 100           |

< EPA (2013 年) >

|               |                  |
|---------------|------------------|
| cRfD          | 0.023 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)        | 2.3 mg/kg 体重/日   |
| (不確実係数)       | 100              |

|             |         |
|-------------|---------|
| aRfD        | 設定の必要なし |
| ※下記を除く一般の集団 |         |

|               |               |
|---------------|---------------|
| aRfD          | 0.1 mg/kg 体重  |
| ※13～49 歳の女性   |               |
| (aRfD 設定根拠資料) | 発生毒性試験        |
| (動物種)         | ウサギ           |
| (期間)          | 妊娠 7 日～28 日   |
| (投与方法)        | 強制経口          |
| (無毒性量)        | 10 mg/kg 体重/日 |
| (不確実係数)       | 100           |

|               |               |
|---------------|---------------|
| aRfD          | 0.07 mg/kg 体重 |
| ※幼児及び児童       |               |
| (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 21 日 |
| (投与方法)  | 強制経口           |
| (無毒性量)  | 7 mg/kg 体重/日   |
| (不確実係数) | 100            |

<APVMA (2023 年) >

|              |                  |
|--------------|------------------|
| ADI          | 0.023 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)       | 2.3 mg/kg 体重/日   |
| (安全係数)       | 100              |

|               |                |
|---------------|----------------|
| ARfD          | 0.07 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 21 日 |
| (投与方法)        | 強制経口           |
| (無毒性量)        | 7 mg/kg 体重/日   |
| (安全係数)        | 100            |

(参照 2、44～46)

表 39 各試験における無毒性量等

| 動物種 | 試験                            | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                         | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                                 | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                                          | 備考 1)                                                      |
|-----|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| ラット | 28 日間亜急性<br>毒性試験              | 0、50、200、1,000、<br>2,000 ppm<br>雄：0、5.40、20.1、<br>105、200<br>雌：0、5.62、19.9、<br>103、212                                      | 雄：5.40<br>雌：5.62                                                     | 雄：20.1<br>雌：19.9                                                               | 雄：食道上皮角化<br>亢進<br>雌：MCV 減少                                 |
|     | 90 日間亜急性<br>毒性試験①             | 0、20、150、1,500 ppm<br>雄：0、1.14、9.84、<br>89.9<br>雌：0、1.24、10.1、<br>97.3                                                      | 雄：1.14<br>雌：1.24                                                     | 雄：9.84<br>雌：10.1                                                               | 雄：食道及び前胃<br>上皮角化亢進<br>雌：食道上皮角化<br>亢進                       |
|     | 90 日間亜急性<br>毒性試験②             | 0、20、60、120<br>雄：0、20.0、60.1、<br>119<br>雌：0、20.0、60.4、<br>121                                                               | 雄：—<br>雌：20.0                                                        | 雄：20.0<br>雌：60.4                                                               | 雄：体重増加抑制、<br>被毛状態の悪化等<br>雌：体重増加抑制<br>及び Chol 減少            |
|     | 2 年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験 | 0、5/2、25/10、125/50、<br>625/250 ppm<br>雄：0、0.07、0.34、<br>1.68、8.53<br>雌：0、0.09、0.45、<br>2.27、11.8                            | 雄：1.68<br>雌：2.27                                                     | 雄：8.53<br>雌：11.8                                                               | 雌雄：カリウム増<br>加等<br><br>(発がん性は認め<br>られない)                    |
|     | 発達神経<br>毒性試験                  | 0、40、100、400 ppm<br>0、3、7、27                                                                                                | 母動物：3<br>児動物：7                                                       | 母動物：7<br>児動物：27                                                                | 母動物及び児動<br>物：体重増加抑制<br><br>(発達神経毒性は<br>認められない)             |
|     | 2 世代<br>繁殖試験①                 | 0、25、100、500、1,000<br>ppm<br>P 雄：0、2、8、42、<br>80<br>P 雌：0、2、8、45、<br>88<br>F1 雄：0、3、10、58、<br>126<br>F1 雌：0、3、11、56、<br>114 | 親動物及び児動<br>物<br>P 雌雄：8<br>F <sub>1</sub> 雄：10<br>F <sub>1</sub> 雌：11 | 親動物及び児動<br>物<br>P 雄：42<br>P 雌：45<br>F <sub>1</sub> 雄：58<br>F <sub>1</sub> 雌：56 | 親動物及び児動<br>物：<br>体重増加抑制等<br><br>(繁殖能に対する<br>影響は認められな<br>い) |

| 動物種        | 試験                     | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                         | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                                               | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                     | 備考 <sup>1)</sup>                              |
|------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|            | 2 世代<br>繁殖試験②          | 0、6.25、25、100 ppm<br>P 雄：0、0.40、1.61、6.43<br>P 雌：0、0.48、1.91、7.79<br>F <sub>1</sub> 雄：0、0.50、2.03、8.02<br>F <sub>1</sub> 雌：0、0.56、2.35、9.31 | 親動物及び児動物<br>P 雄：6.43<br>P 雌：7.79<br>F <sub>1</sub> 雄：8.02<br>F <sub>1</sub> 雌：9.31 | 親動物及び児動物<br>P 雌雄：－<br>F <sub>1</sub> 雌雄：－ | 親動物及び児動物：<br>毒性所見なし<br><br>(繁殖能に対する影響は認められない) |
|            | 発生毒性試験<br>①            | 0、10、60、90                                                                                                                                  | 母動物及び胎児：90                                                                         | 母動物及び胎児：－                                 | 母動物及び胎児：<br>毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない)       |
| マウス        | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験   | 0、625、1,250、2,500、5,000 ppm<br>雄：0、58、155、359、547<br>雌：0、87、179、361、566                                                                     | 雄：58<br>雌：－                                                                        | 雄：155<br>雌：87                             | 雄：易刺激性又は興奮性の増加<br>雌：体重増加抑制                    |
|            | 80 週間<br>慢性毒性/発がん性併合試験 | 0、30、100、300、1,000 ppm<br>雄：0、4.12、13.5、41.9、144<br>雌：0、5.47、17.7、51.7、166                                                                  | 雄：4.12<br>雌：5.47                                                                   | 雄：13.5<br>雌：17.7                          | 雌雄：食道角化亢進<br><br>(発がん性は認められない)                |
| ウサギ        | 発生毒性試験                 | 0、5、10、20                                                                                                                                   | 母動物及び胎児：10                                                                         | 母動物及び胎児：20                                | 母動物：排便減少、体重増加抑制等<br>胎児：胎児異常発現率増加              |
| イヌ         | 26 週間亜急性<br>毒性試験       | 0、2、5、12                                                                                                                                    | 雌雄：2                                                                               | 雌雄：5                                      | 雌雄：嘔吐                                         |
|            | 1 年間慢性<br>毒性試験         | 0、2、5、20                                                                                                                                    | 雌雄：5                                                                               | 雌雄：20                                     | 雌雄：白内障、表皮肥厚等                                  |
| ADI        |                        |                                                                                                                                             | NOAEL：1.68<br>SF：100<br>ADI：0.016                                                  |                                           |                                               |
| 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                                                              |                                           |                                               |

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

表 40-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等  
(一般の集団)

| 動物種         | 試験               | 投与量<br>(mg/kg 体重又は<br>mg/kg 体重/日)                                                                    | 無毒性量及び急性参照用量設定に<br>関連するエンドポイント <sup>1)</sup><br>(mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) |
|-------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| ラット         | 急性毒性試験           | 雄：1,872、2,136、2,401、<br>3,205、4,273、5,341<br>雌：539、1,068、1,333、<br>1,470、1,607、1,872、<br>2,136、3,205 | 雌雄：－<br>雄：死亡、運動失調、立毛等<br>雌：運動失調、立毛等                                     |
|             | 急性毒性試験           | 雌雄：913、1,461、2,283、<br>3,652                                                                         | 雌雄：－<br>雌雄：立毛、円背位等                                                      |
| マウス         | 90 日間亜急性<br>毒性試験 | 雄：58、155、359、547<br>雌：87、179、361、566                                                                 | 雄：359<br>雌：361<br>雌雄：自発運動低下                                             |
|             | 小核試験             | 雌雄：385、770、1,540                                                                                     | 雌雄：385<br>雌雄：死亡                                                         |
| ARfD        |                  |                                                                                                      | NOAEL：359<br>SF：100<br>ARfD：3.5                                         |
| ARfD 設定根拠資料 |                  |                                                                                                      | マウス 90 日間亜急性毒性試験                                                        |

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

－：無毒性量は設定されなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 40-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等  
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

| 動物種         | 試験     | 投与量<br>(mg/kg 体重/日) | 無毒性量及び急性参照用量設定に<br>関連するエンドポイント <sup>1)</sup><br>(mg/kg 体重/日) |
|-------------|--------|---------------------|--------------------------------------------------------------|
| ウサギ         | 発生毒性試験 | 0、5、10、20           | 胎児：10<br>胎児：胎児異常発現率増加                                        |
| ARfD        |        |                     | NOAEL：10<br>SF：100<br>ARfD：0.1                               |
| ARfD 設定根拠資料 |        |                     | ウサギ発生毒性試験                                                    |

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

<sup>1)</sup>：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/分解物略称>

| 記号    | 化学名                                                                                                                 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MF-1  | 2-methyl-2-[4-(2-methyl-3-piperidin-1-ylpropyl)phenyl]propan-1-ol                                                   |
| MF-2  | 2-methyl-2-[4-(2-methyl-3-piperidin-1-ylpropyl)phenyl]propionic acid                                                |
| MF-3  | 1-[3-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-methylpropyl]piperidine 1-oxide                                                |
| MF-4  | 1-[3-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-methylpropyl]piperidin-3-ol                                                    |
| MF-5  | 1-[3-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-methylpropyl]piperidin-4-ol                                                    |
| MF-6  | 3-hydroxy-2-methyl-2-[4-(2-methyl-3-piperidin-1-ylpropyl)phenyl]propionic acid                                      |
| MF-7  | 2-hydroxy-2-[4-(2-methyl-3-(piperidin-1-yl)propyl)phenyl]propanoic acid                                             |
| MF-8  | 3-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-(piperidin-1-yl)methylpropan-1-ol                                                 |
| MF-9  | 3-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-(piperidin-1-yl)methylpropionic acid                                              |
| MF-10 | 5-[(3-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-methylpropyl)amino]pentanoic acid                                             |
| MF-11 | 5-[(3-(4-(1-carboxy-1-methylethyl)phenyl)-2-methylpropyl)amino]pentanoic acid                                       |
| MF-12 | 3-[(3-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-methylpropyl)amino]propionic acid                                             |
| MF-13 | 2-[4-(3-amino-2-methylpropyl)phenyl]-2-methylpropan-1-ol                                                            |
| MF-14 | 2-[4-(3-amino-2-methylpropyl)phenyl]-2-methylpropionic acid                                                         |
| MF-15 | 2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]-2-methylpropan-1-ol                                                          |
| MF-16 | 3-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)propionaldehyde                                                                      |
| MF-17 | 4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)benzoic acid                                                                         |
| MF-18 | 構造決定されていないため命名不可                                                                                                    |
| MF-19 | 1-[3-(4-(2-(β-D-glucopyranosyloxy)-1,1-dimethylethyl)phenyl)-2-methylpropyl]piperidine<br>(MF-1 の糖抱合体)              |
| MF-21 | sulfuric acid mono-[2-methyl-2-(4-(2-methyl-3-piperidin-1-ylpropyl)phenyl)propyl] ester<br>(MF-1 の硫酸抱合体)            |
| MF-22 | 1-[3-(4-(2-(β-D-glucopyranosyloxycarbonyl)-1-methylethyl)phenyl)-2-methylpropyl]piperidine                          |
| MF-23 | 1-[3-(4-(2-(β-D-glucopyranuronosyloxycarbonyl)-1-methylethyl)phenyl)-2-methylpropyl]piperidine<br>(MF-2 のグルクロン酸抱合体) |
| MF-24 | sulfuric acid mono-[2-carboxy-2-(4-(2-methyl-3-piperidin-1-ylpropyl)phenyl)propyl] ester<br>(MF-6 の硫酸抱合体)           |
| MF-25 | sulfuric acid mono-[2-methyl-(4-(3-Amino-2-methylpropyl)phenyl)propyl] ester<br>(MF-13 の硫酸抱合体)                      |
| MF-26 | 1-[3-(4-(2-(β-D-glucopyranosyloxycarbonyl)-1-methylethyl)phenyl)-2-methylpropyl]-2,3-dihydroxypiperidine            |



<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)                                                      |
| Alb              | アルブミン                                                                          |
| ALP              | アルカリフォスファターゼ                                                                   |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ                                                               |
| 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                                                            |
| AUC              | 薬物濃度曲線下面積                                                                      |
| BBCH             | Biologische Bundesanstalt, Bundessortenamt and CHemical industry<br>植物成長の段階を表す |
| C <sub>max</sub> | 最高血中濃度                                                                         |
| CMC              | カルボキシメチルセルロース                                                                  |
| Chol             | コレステロール                                                                        |
| cRfD             | 慢性参照用量                                                                         |
| EFSA             | 欧州食品安全機関                                                                       |
| EPA              | 米国環境保護庁                                                                        |
| GLDH             | グルタミン酸デヒドロゲナーゼ                                                                 |
| Glob             | グロブリン                                                                          |
| Glu              | グルコース (血糖)                                                                     |
| Hprt             | ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ                                                   |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度                                                                         |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                                                                          |
| Lym              | リンパ球数                                                                          |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数                                                                  |
| PLT              | 血小板数                                                                           |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期                                                                          |
| TAR              | 総投与 (処理) 放射能                                                                   |
| TG               | トリグリセリド                                                                        |
| TK               | チミジンキナーゼ                                                                       |
| T <sub>max</sub> | 最高血中濃度到達時間                                                                     |
| TP               | 総蛋白質                                                                           |
| TRR              | 総残留放射能                                                                         |
| UDS              | 不定期 DNA 合成                                                                     |
| WBC              | 白血球数                                                                           |

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 : バナナ

| 実施場所<br>(国)<br>実施年 | 品種<br>(栽培形態)                   | 試験<br>ほ場<br>数 | 使用量<br>(g ai/ha)                            | 回数<br>(回) | 分析<br>部位   |                 | PHI<br>(日) | 残留値<br>(mg/kg)    |
|--------------------|--------------------------------|---------------|---------------------------------------------|-----------|------------|-----------------|------------|-------------------|
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | フェンプロ<br>ピジン      |
| コロンビア<br>2006 年    | Cavendish,<br>Valery<br>(露地)   | 1             | 441 <sup>EC</sup><br>～<br>488 <sup>EC</sup> | 12        | 果実<br>(有袋) |                 | 0          | 0.30              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.31              |
|                    |                                |               |                                             |           | 果実<br>(無袋) |                 | 0          | 5.0               |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 7.0               |
| コロンビア<br>2006 年    | Cavendish,<br>Williams<br>(露地) | 1             | 434 <sup>EC</sup><br>～<br>472 <sup>EC</sup> | 12        | 果実<br>(有袋) |                 | 0          | 0.17              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 1.0               |
|                    |                                |               |                                             |           | 果実<br>(無袋) |                 | 0          | 5.2               |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 4.3               |
| エクアドル<br>2006 年    | Cavendish<br>露地                | 1             | 457 <sup>EC</sup><br>～<br>437 <sup>EC</sup> | 12        | 果実<br>(有袋) |                 | 0          | 0.01              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | <0.01             |
|                    |                                |               |                                             |           | 果実<br>(無袋) |                 | 0          | 0.65              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.29              |
| エクアドル<br>2006 年    | Cavendish<br>露地                | 1             | 446 <sup>EC</sup><br>～<br>457 <sup>EC</sup> | 12        | 果実<br>(有袋) |                 | 0          | <0.01             |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.01              |
|                    |                                |               |                                             |           | 果実<br>(無袋) |                 | 0          | 2.4               |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 1.1               |
| エクアドル<br>2006 年    | Cavendish<br>露地                | 1             | 437 <sup>EC</sup><br>～<br>455 <sup>EC</sup> | 12        | 果実<br>(有袋) |                 | 0          | 0.40              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.42              |
|                    |                                |               |                                             |           | 果実<br>(無袋) |                 | 0          | 2.4               |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.80              |
| グアテマラ<br>2006 年    | Williams<br>露地                 | 1             | 445 <sup>EC</sup><br>～<br>459 <sup>EC</sup> | 12        | 果実<br>(有袋) |                 | 0          | 0.04              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.17 <sup>b</sup> |
|                    |                                |               |                                             |           | 果実<br>(無袋) |                 | 0          | 0.03 <sup>b</sup> |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.14              |
|                    |                                |               |                                             |           | 有袋         | 果皮              | 0          | 0.10              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.09              |
|                    |                                |               |                                             |           |            | 果肉              | 0          | 0.02              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.02              |
|                    |                                |               |                                             |           |            | 果実 <sup>a</sup> | 0          | 0.05              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.04              |
|                    |                                |               |                                             |           | 無袋         | 果皮              | 0          | 0.54              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.13              |
|                    |                                |               |                                             |           |            | 果肉              | 0          | 0.10              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.02              |
|                    |                                |               |                                             |           |            | 果実 <sup>a</sup> | 0          | 0.28              |
|                    |                                |               |                                             |           |            |                 |            | 0.06              |

|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   |       |
|------------------|------------------|---|---------------------------------------------|----|------------|-----------------|---|-------|
| グアテマラ<br>2006 年  | Williams<br>露地   | 1 | 441 <sup>EC</sup><br>～<br>461 <sup>EC</sup> | 12 | 果実<br>(有袋) |                 | 0 | 0.01  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.01  |
|                  |                  |   |                                             |    | 果実<br>(無袋) |                 | 0 | 0.19  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.32  |
| ホンジュラス<br>2006 年 | Gran Enano<br>露地 | 1 | 443 <sup>EC</sup><br>～<br>490 <sup>EC</sup> | 12 | 果実<br>(有袋) |                 | 0 | <0.01 |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.02  |
|                  |                  |   |                                             |    | 果実<br>(無袋) |                 | 0 | 0.37  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.82  |
|                  |                  |   |                                             |    | 有袋         | 果皮              | 0 | 0.04  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.07  |
|                  |                  |   |                                             |    |            | 果肉              | 0 | <0.01 |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | <0.01 |
|                  |                  |   |                                             |    |            | 果実 <sup>a</sup> | 0 | 0.02  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.03  |
|                  |                  |   |                                             |    | 無袋         | 果皮              | 0 | 0.75  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 3.3   |
|                  |                  |   |                                             |    |            | 果肉              | 0 | 0.05  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.19  |
|                  |                  |   |                                             |    |            | 果実 <sup>a</sup> | 0 | 0.33  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 1.3   |
| ホンジュラス<br>2006 年 | Gran Enano<br>露地 | 1 | 448 <sup>EC</sup><br>～<br>526 <sup>EC</sup> | 12 | 果実<br>(有袋) |                 | 0 | 0.02  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.01  |
|                  |                  |   |                                             |    | 果実<br>(無袋) |                 | 0 | 0.35  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.07  |
|                  |                  |   |                                             |    | 有袋         | 果皮              | 0 | 0.09  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.08  |
|                  |                  |   |                                             |    |            | 果肉              | 0 | 0.03  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.01  |
|                  |                  |   |                                             |    |            | 果実 <sup>a</sup> | 0 | 0.05  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.04  |
|                  |                  |   |                                             |    | 無袋         | 果皮              | 0 | 1.1   |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.38  |
|                  |                  |   |                                             |    |            | 果肉              | 0 | 0.06  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.03  |
|                  |                  |   |                                             |    |            | 果実 <sup>a</sup> | 0 | 0.44  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.16  |
| コスタリカ<br>2006 年  | Gran Enano<br>露地 | 1 | 450 <sup>EC</sup>                           | 12 | 果実<br>(有袋) |                 | 0 | 0.08  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.04  |
|                  |                  |   |                                             |    | 果実<br>(無袋) |                 | 0 | 0.29  |
|                  |                  |   |                                             |    |            |                 |   | 0.80  |

|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   |                    |
|-----------------|------------------|---|-------------------|----|------------|-----------------|---|--------------------|
| コスタリカ<br>2006 年 | Gran Enano<br>露地 | 1 | 450 <sup>EC</sup> | 12 | 果実<br>(有袋) |                 | 0 | 0.02               |
|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   | 0.10               |
|                 |                  |   |                   |    | 果実<br>(無袋) |                 | 0 | 0.13               |
|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   | 0.70               |
|                 |                  |   |                   |    | 有袋         | 果皮              | 0 | 0.10               |
|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   | 1.6                |
|                 |                  |   |                   |    |            | 果肉              | 0 | <0.01              |
|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   | 0.04               |
|                 |                  |   |                   |    | 無袋         | 果実 <sup>a</sup> | 0 | 0.04               |
|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   | 0.67               |
|                 |                  |   |                   |    |            | 果皮              | 0 | 0.24               |
|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   | 2.2                |
| コスタリカ<br>2006 年 | Gran Enano<br>露地 | 1 | 450 <sup>EC</sup> | 12 | 果実<br>(有袋) |                 | 0 | 0.15               |
|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   | 0.06               |
|                 |                  |   |                   |    | 果実<br>(無袋) |                 | 0 | 0.31               |
|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   | 0.23               |
| コスタリカ<br>2006 年 | Gran Enano<br>露地 | 1 | 450 <sup>EC</sup> | 12 | 果実<br>(有袋) |                 | 0 | <0.01 <sup>b</sup> |
|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   | <0.01 <sup>b</sup> |
|                 |                  |   |                   |    | 果実<br>(無袋) |                 | 0 | 0.04 <sup>b</sup>  |
|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   | 0.04 <sup>b</sup>  |
|                 |                  |   |                   |    | 無処理果実      |                 | 0 | 0.21 <sup>b</sup>  |
|                 |                  |   |                   |    |            |                 |   | 0.24 <sup>b</sup>  |

・ EC : 乳剤

a : 果皮及び果肉の分析結果から算出

b : 試料の取り違えが推測される。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（令和 5 年 8 月 30 日付け厚生労働省発生食 0830 第 7 号）
- 2 試験成績の概要及び考察 フェンプロピジン（令和 4 年 7 月 15 日）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 3 Distribution and Degradation of [2,6-<sup>14</sup>C-Piperidine]CGA 114900 in Spring Wheat (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1994 年、未公表
- 4 Distribution and Degradation of [N-2-methylpropyl-3-<sup>14</sup>C] CGA 114900 in Spring Wheat (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1994 年、未公表
- 5 [<sup>14</sup>C]Fenpropidin: Metabolism in Spring Wheat (GLP 対応) : Covance Laboratories GmbH (ドイツ)、2008 年、未公表
- 6 Distribution and Degradation of CGA 114900 in Field Grown Sugar Beets after Treatment with [N-methylpropyl-3-<sup>14</sup>C] Labelled Material (GLP 対応) : Novartis Crop Protection AG (スイス)、1998 年、未公表
- 7 Distribution and Degradation of CGA 114900 in Grapevine after Treatment with [N-2-methylpropyl-3-<sup>14</sup>C] Labelled Material (GLP 対応) : Novartis Crop Protection AG (スイス)、1998 年、未公表
- 8 Behaviour and Metabolism of [N-2-Methyl-Propyl-3-<sup>14</sup>C]CGA114900 in Greenhouse Grown Banana Tree (GLP 対応) : Novartis Crop Protection AG (スイス)、1998 年、未公表
- 9 Fenpropidin (CGA114900): Magnitude of the Residue Study on Bananas in Latin America to Support Import Tolerance Requirements (GLP 対応) : Agrisearch UK Ltd. (英国)、2007 年、未公表
- 10 Fenpropidin: Metabolism in the Goat (GLP 対応) : Syngenta, Jealott's Hill International Research Centre (英国)、2002 年、未公表
- 11 Metabolism of [3-<sup>14</sup>C-propylpiperidine] CGA 114900 after Multiple Oral Administration to Laying Hens (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited, (スイス)、1997 年、未公表
- 12 Metabolism of [2,6-<sup>14</sup>C-piperidine] CGA 114900 after Multiple Oral Administration to Laying Hens (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited, (スイス)、1997 年、未公表
- 13 Absorption, Distribution, Degradation and Excretion of [3-<sup>14</sup>C]propyl CGA 114900 In the Rat (GLP 対応) : TNO Nutrition and Food Research (オランダ)、1994 年、未公表
- 14 The Metabolite Profiles in Urine, Bile, and Faeces of Rats after Administration of [3-<sup>14</sup>C]Propyl CGA 114900 (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1994 年、未公表

- 15 The Metabolism of [3-<sup>14</sup>C]Propyl CGA 114900 in the Rat (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited, (スイス)、1996 年、未公表
- 16 Acute toxicity of Ro 12-3049/000 p.o. with rats : F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd (スイス)、1981 年、未公表
- 17 Ro 12-3049/000 rein Investigation of the Toxic Effects in Male and Female Rats Following Single Oral Administration : Reprotox (ドイツ)、1981 年、未公表
- 18 CGA114900 tech. (Fenpropidin) 28-Days Range Finding Study in Rats (Administration in Food) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1994 年、未公表
- 19 CGA 114900 tech. (Fenpropidin) 3-Month Oral Toxicity Study in Rats (Administration in Food) (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1995 年、未公表
- 20 Fenpropidin Tolerance Study Following an Oral Administration of the Plant Fungocode Ro 12-3049/000 in Rats During 13 Weeks (GLP 対応) : Hoffmann-LaRoche & Co., Ltd. (スイス)、1981 年、未公表
- 21 Tolerance study with Ro 12- 3049/000 administered orally as feed admixture to mice over 13 weeks (GLP 対応) : Hoffmann-LaRoche & Co., Ltd. (スイス)、1981 年、未公表
- 22 Toxicity Study Following Oral Administration of Ro 12- 3049/000 to Dogs for a Period of 26 Weeks (GLP 対応) : Hoffmann-LaRoche & Co., Ltd. (スイス)、1981 年、未公表
- 23 CGA 114900 tech. (Fenpropidin) 12-Month Chronic Oral Toxicity Study in Beagle Dogs (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1995 年、未公表
- 24 Ro 12-3049/000 Potential Tumorigenic and Toxic Effects in Prolonged Dietary Administration to Rats (GLP 対応) : Huntingdon Reseach Centre Limited (英国)、1989 年、未公表
- 25 Ro 12-3049/000 – 80 Week Oral (Dietary) Combined Carcinogenicity and Toxicity Study in the Mouse (GLP 対応) : Hazleton Laboratories Europe Ltd. (英国)、1983 年、未公表
- 26 Fenpropidin - A dietary developmental neurotoxicity study in Wistar Han rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2011 年、未公表
- 27 CGA 114900 Tech. (Fenpropidin)- Rat Dietary Two-Generation Reproduction Study (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection (スイス)、2003 年、未公表
- 28 Ro 12-3049/000: Effects Upon Reproductive Performance of Rats Treated Continuously Throughout Two Successive Generations (GLP 対応) : Life Science Research (英国)、1987 年、未公表
- 29 CGA114900 Technical (Fenpropidin), CGA 114900 Technical: Rat Oral

- Teratogenicity (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1994 年、未公表
- 30 Embryotoxicity study in rats with oral administration of Ro 12-3049/000 phase II-teratology study : Hoffmann-LaRoche & Co., Ltd. (スイス)、1981 年、未公表
  - 31 Fenpropidin – A Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2011 年、未公表
  - 32 Fenpropidin tech - Bacterial Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd (英国)、2017 年、未公表
  - 33 CGA114900 tech. (Fenpropidin) Salmonella and Escherichia/Liver-Microsome Test (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1993 年、未公表
  - 34 CGA114900 (Fenpropidin) Gene Mutation Assay in Cultured Mammalian Cells with the Fungicide Ro 12-3049/000 (Fenpropidin) (V79/HGPRT Test) (GLP 対応) : F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd. (スイス)、1988 年、未公表
  - 35 Fenpropidin tech - In Vitro L5178Y Gene Mutation Assay at the hprt locus (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (英国)、2017 年、未公表
  - 36 Cytogenetic test on Chinese hamster cells in vitro (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1993 年、未公表
  - 37 Autoradiographic DNA repair test on rat hepatocytes in vitro (GLP 対応) : Ciba-Geigy Limited (スイス)、1993 年、未公表
  - 38 Fenpropidin tech - In Vitro Human Lymphocyte Micronucleus Assay (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd (英国)、2017 年、未公表
  - 39 CGA114900 tech. (Fenpropidin) Micronucleus Test, Mouse (OECD Conform) (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1993 年、未公表
  - 40 CGA 114900 tech: Acute Dermal Toxicity in the Rat (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1993 年、未公表
  - 41 Ro 12-3049/000 ACUTE INHALATION TOXICITY STUDY – LC<sub>50</sub> RATS (4 HOUR EXPOSURE) : Hazleton Laboratories Europe Ltd. (英国)、1981 年、未公表
  - 42 Skin Sensitization Test in the Guinea Pig Maximization Test (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1994 年、未公表
  - 43 Skin Sensitization Test in the Guinea Pig Buehler Test (GLP 対応) : CIBA-GEIGY Limited (スイス)、1994 年、未公表
  - 44 EFSA: Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fenpropidin、EFSA Scientific Report、2007 年
  - 45 EPA: MEMORANDUM, Fenpropidin: Human Health Risk Assessment to

- Support the Proposed Tolerance for Imported Bananas、2013 年
- 46 APVMA: Public Release Summary on the evaluation of the new active constituent fenpropidin in the product SEEKER Duo Fungicide、2023 年
- 47 ACUTE EYE IRRITATION TEST : F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. LTD. (スイス)、1979 年、未公表
- 48 Acute Dermal Irritation/Corrosion in the Rabbit (GLP 対応) : Novartis Crop Protection AG (スイス)、1999 年、未公表



## フェンプロピジンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和6年1月17日～令和6年2月15日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 2通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬第三専門調査会の回答

| 頂いた意見・情報※                                                                                                                                                                                                                                     | 食品安全委員会農薬第三専門調査会の回答                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>【意見 1】</b></p> <p>慢性的な影響を評価するようにお願いします。例えばグリホサート系の農薬は慢性的に発がん作用があることは論文等も出ており海外では常識ですが、日本国内においてはあまり認知されておらず規制が諸外国に比べて緩い状況です。これを反省し本件においては慢性的影響を予め評価するとともに、後から明らかになることがあれば速やかに規制を厳格にしたり、諸外国の規制で最も厳しい基準に合わせるように予め処置要領を定めることを盛り込んでください。</p> | <p><b>【回答 1】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・食品安全委員会では、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針」（令和元年10月1日付け食品安全委員会決定）に基づき、リスク管理機関から提出された適切な資料を用いて、海外の評価結果も参考に、農薬の評価を行っています。</li> <li>・本剤の評価に用いた試験成績には慢性毒性/発がん性併合試験も含まれており、食品安全委員会農薬第三専門調査会は、今回設定した許容一日摂取量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されと考えています。</li> <li>・農薬の使用基準及び残留基準については、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえてリスク管理機関である農林水産省及び厚生労働省が設定いたします。これらの基準に関するご意見については、リスク管理に関係するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。</li> </ul> |
| <p><b>【意見 2】</b></p> <p>今回も農薬成分単体の健康影響を評価したに過ぎず、従来から申し上げている「農薬等の複合影響」の検証はなされていません。今や農薬成分数だけで600を超えている状態で、いつまで「国際的にも複合影響評価についてはその評価方法が確立されていない（から、その確認はしないし確立される</p>                                                                           | <p><b>【回答 2】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。</li> <li>・複数の化合物へのばく露については、現段階では、JMPR（FAO/WHO 合同残留</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>までそのまま)」というスタンスをいつまで続けるのでしょうか？国民の健康リスクを考慮するなら、複合影響のリスクがないと言い切れるまで農薬の使用を差し控えさせるべきではないでしょうか？</p> | <p>農薬専門家会議）や JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・農薬の登録に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省に情報提供いたします。</li> </ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

※頂いたものをそのまま掲載しています。