

府 食 第 360 号  
令和 3 年 6 月 22 日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋  
( 公 印 省 略 )

### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 11 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ナリモルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

### 記

フェナリモルの許容一日摂取量を 0.006 mg/kg 体重/日、一般の集団に対する急性参照用量を 0.03 mg/kg 体重、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を 0.017 mg/kg 体重と設定する。

別添 1

# 農薬評価書

# フェナリモル

2021年6月  
食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	16
(3) ウサギ①.....	16
(4) ウサギ②.....	17
(5) サル.....	17
(6) ヤギ.....	18
(7) ブタ.....	18
(8) ニワトリ.....	19
2. 植物体内運命試験.....	20
(1) きゅうり.....	20
(2) りんご.....	21
(3) おうとう.....	23
(4) ぶどう.....	24
3. 土壌中運命試験.....	25
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	25
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	26
(3) 好氣的及び好氣的湛水土壌中運命試験.....	26
(4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	27
(5) 土壌表面光分解試験.....	27
(6) 薄膜光分解試験.....	28

(7) 土壤吸着試験	28
(8) 土壤吸脱着試験	29
(9) 土壤カラムリーチング試験①	29
(10) 土壤カラムリーチング試験②	29
(11) 土壤カラムリーチング試験③	29
4. 水中運命試験	30
(1) 加水分解試験	30
(2) 水中光分解試験	30
5. 土壤残留試験	31
6. 作物等残留試験	31
(1) 作物残留試験	31
(2) 後作物残留試験	32
(3) 畜産物残留試験	32
7. 一般薬理試験	33
8. 急性毒性試験	35
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	38
10. 亜急性毒性試験	38
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	38
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	39
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③<参考資料>	40
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	40
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	41
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	42
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	42
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	42
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	43
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	43
(4) 2年間発がん性試験(ラット)①	44
(5) 2年間発がん性試験(ラット)②	45
(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	46
12. 生殖発生毒性試験	47
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	47
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	49
(3) 3世代繁殖試験(ラット)	52
(4) 1世代繁殖試験(マウス)<参考資料>	53
(5) 3世代繁殖試験(マウス)	54
(6) 発生毒性試験(ラット)①	54
(7) 発生毒性試験(ラット)②	55

(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ① .....	56
(9) 発生毒性試験 (ウサギ) ② .....	56
13. 遺伝毒性試験 .....	57
14. その他の試験 .....	58
(1) 肝発がん性検討試験 (ラット) .....	58
(2) 繁殖能に対する影響の機序検討試験 .....	59
(3) 胎生期投与による腎臓発達及び成熟に及ぼす影響検討試験 (ラット) .....	82
(4) 細胞形質転換試験 .....	84
 III. 食品健康影響評価 .....	 85
・ 別紙1 : 代謝物/分解物略称 .....	100
・ 別紙2 : 検査値等略称 .....	101
・ 別紙3 : 作物残留試験成績 .....	102
・ 参照 .....	108

## ＜審議の経緯＞

- 1987年 10月 21日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2011年 6月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0608 第 11 号）  
2011年 6月 10日 関係書類の接受（参照 2～8）  
2011年 6月 16日 第 386 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2020年 10月 7日 追加資料受理（参照 9）  
2020年 11月 16日 第 5 回農薬第三専門調査会  
2020年 12月 21日 第 6 回農薬第三専門調査会  
2021年 1月 18日 第 7 回農薬第三専門調査会  
2021年 2月 24日 追加資料受理（参照 14）  
2021年 3月 12日 第 8 回農薬第三専門調査会  
2021年 4月 27日 第 814 回食品安全委員会（報告）  
2021年 4月 28日 から 5月 27 日まで 国民からの意見・情報の募集  
2021年 6月 14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  
2021年 6月 22日 第 821 回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

## ＜食品安全委員会委員名簿＞

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

\*：2011年 1月 13 日から

- | (2018年 6月 30 日まで) | (2018年 7月 1 日から) |
|-------------------|------------------|
| 佐藤 洋（委員長）         | 佐藤 洋（委員長）        |
| 山添 康（委員長代理）       | 山本茂貴（委員長代理）      |
| 吉田 緑              | 川西 徹             |
| 山本茂貴              | 吉田 緑             |
| 石井克枝              | 香西みどり            |
| 堀口逸子              | 堀口逸子             |
| 村田容常              | 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>**

(2020年4月1日から)

松本清司 (座長)	栗形麻樹子	山本雅子
平林容子 (座長代理)	古武弥一郎	若栗 忍
小澤正吾	中島美紀	渡邊栄喜
久野壽也	山手丈至	

**<第5回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>**

八田稔久 (金沢医科大学医学部教授)  
増村健一 (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 変異遺伝部第三室長)  
義澤克彦 (武庫川女子大学食物栄養科学部食創造科学科教授)

**<第6回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>**

八田稔久 (金沢医科大学医学部教授)  
増村健一 (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 変異遺伝部第三室長)  
義澤克彦 (武庫川女子大学食物栄養科学部食創造科学科教授)

**<第7回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>**

八田稔久 (金沢医科大学医学部教授)  
増村健一 (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 変異遺伝部第三室長)  
義澤克彦 (武庫川女子大学食物栄養科学部食創造科学科教授)

**<第8回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>**

八田稔久 (金沢医科大学医学部教授)  
増村健一 (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 変異遺伝部第三室長)  
義澤克彦 (武庫川女子大学食物栄養科学部食創造科学科教授)

## 要 約

ピリミジン系殺菌剤である「フェナリモル」(CAS No. 60168-88-9)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ウサギ等)、植物体内運命(きゅうり、りんご等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、発がん性(ラット)、2世代及び3世代繁殖(ラット)、3世代繁殖(マウス)、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、フェナリモル投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大、脂肪変性等)に認められた。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2世代及び3世代繁殖試験において、親動物で交尾率及び繁殖率低下、妊娠期間延長、分娩障害(難産)等が、児動物で生存産児数減少、生存率低下等が認められた。また、マウスを用いた繁殖試験においても同様の毒性所見が認められたが、マウスに比べてラットにおける感受性が高いと考えられた。繁殖能に対する影響の機序検討試験の結果、交尾率及び繁殖率低下については、雄の性行動の発現抑制に起因し、脳に対する作用のほか、周産期の脳の性分化に関与する中枢神経系において、本剤のアロマターゼ活性阻害作用によりアンドロゲン(テストステロン)からエストロゲン(エストラジオール)への転換が阻害されたことによる、脳の性分化への影響が関係している可能性が考えられた。また、妊娠期間延長及び分娩障害(難産)については、フェナリモル投与によるアロマターゼ活性阻害作用により母動物体内でのエストロゲン分泌が抑制された結果、正常分娩直前に血漿中プロゲステロン濃度が減少せず、黄体機能が維持されたことに起因する可能性が考えられた。ウサギ及びモルモットでは、繁殖能に対する影響は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をフェナリモル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた3世代繁殖試験の無毒性量0.6 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.006 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

フェナリモルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験①の0.8 mg/kg 体重/日であった。また、ラットを用いた3世代繁殖試験において無毒性量として1.7 mg/kg 体重/日が得られている。これは用量設定の差によるものであり、無毒性量は1.7 mg/kg 体重/日と考えられた。これらの試験において最小毒性量で認められた影響は、周産期における雄の脳の性分化に関与する中枢神経系への影響によるものと考えられたことから、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、ラットを用いた3世代繁殖試験における無毒性量を根拠として、安全係数100で除し



た 0.017 mg/kg 体重と設定した。

また、雄の性行動の発現抑制に対する影響は周産期以外の時期のばく露においても認められており、単回投与により生じる可能性を否定できないと考えられた。雄の性行動の発現抑制に起因する可能性のある影響として、ラットを用いた 2 世代繁殖試験 ②において、P 世代の親動物における交尾率及び繁殖率低下に対する無毒性量 3.0 mg/kg 体重/日が得られていることから、一般の集団に対しては、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 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：フェナリモル

英名：fenarimol (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2,4'-ジクロロ- $\alpha$ -(ピリミジン-5-イル)ベンズヒドリル=アルコール

英名：2,4'-dichloro- $\alpha$ -(pyrimidin-5-yl)benzhydryl alcohol

#### CAS (No.60168-88-9)

和名： $\alpha$ -(2-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)-5-ピリミジンメタノール

英名： $\alpha$ -(2-chlorophenyl)- $\alpha$ -(4-chlorophenyl)-5-pyrimidinemethanol

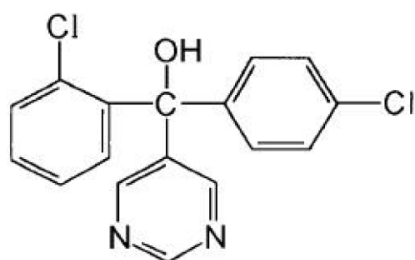
### 4. 分子式

$C_{17}H_{12}Cl_2N_2O$

### 5. 分子量

331.2

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フェナリモルは、イーライリリー社（米国）によって開発されたピリミジン系の殺菌剤であり、エルゴステロール生合成阻害のほか、菌糸体内でトリグリセリン及びリン脂質への脂肪酸の取込みを阻害する等、病原菌の生体代謝を複数の作用でかく乱することにより、殺菌効果を示すと考えられている。

国内では1987年に初回農薬登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1～4] は、表 1 に示す標識体を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフェナリモルの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

表 1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[car- <sup>14</sup> C]フェナリモル	フェナリモルのカルビノール炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[σ-chl- <sup>14</sup> C]フェナリモル	フェナリモルの σ-クロロフェニル環の炭素を <sup>14</sup> C で均一に標識したもの
[p-chl- <sup>14</sup> C]フェナリモル	フェナリモルの p-クロロフェニル環の炭素を <sup>14</sup> C で均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-フェナリモル	[car- <sup>14</sup> C]フェナリモル、[σ-chl- <sup>14</sup> C]フェナリモル及び[p-chl- <sup>14</sup> C]フェナリモルの放射能が等量となるよう混合したもの
[pyr- <sup>14</sup> C]フェナリモル	フェナリモルのピリミジン環の炭素を <sup>14</sup> C で標識 <sup>a</sup> したもの

<sup>a</sup>: 参照した資料に記載されていなかったことから、標識部位について詳細不明。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に、<sup>14</sup>C-フェナリモルを 1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 13 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血漿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 2 に示されている。

いずれの投与群においても、血漿中放射能濃度は投与 2 時間以内に C<sub>max</sub> に達した。T<sub>1/2</sub> は、低用量投与群では 13.1～16.8 時間、高用量投与群では 11.9～13.3 時間であった。

C<sub>max</sub> 及び AUC について、低用量投与群では雄に比べて雌で高値であったが、高用量投与群では顕著な性差は認められなかった。また、高用量投与群の雄の C<sub>max</sub> 及び雌雄の AUC は、低用量投与群に比べて用量比以上の増加が認められた。

（参照 2、5、9）

表 2 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重		13 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	1.8	0.8	1.6	7.6 <sup>a</sup>
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.083	0.211	3.62	2.79
T <sub>1/2</sub> (hr)	16.8	13.1	13.3	11.9
AUC <sub>0-24</sub> (hr・μg/mL)	1.29	2.29	61.8	82.3

<sup>a</sup>: 腸肝循環による二峰目の値であり、一峰目の T<sub>max</sub> はおよそ投与 1 時間後であった。

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [ 1. (1)④c. ] における胆汁中放射能から、単回経口投与後 24 時間の吸収率は、低用量投与群では少なくとも 72.4%、高用量投与群では少なくとも 56.8%と算出された。

## ② 分布

### a. 単回経口投与①

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、<sup>14</sup>C-フェナリモルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 1 又は 24 時間後に臓器及び組織を採取して、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 3 に示されている。

残留放射能濃度は、肝臓、消化管、腎周囲脂肪、膵臓、副腎等で比較的高く認められた。消化管を除くほとんどの臓器及び組織で、残留放射能濃度は投与 1 時間後採取試料に比べて投与 24 時間後採取試料で減少した。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度について、低用量投与群では顕著な性差は認められなかったが、高用量投与群では雄に比べて雌で高かった。(参照 2、5、9)

表3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与 1 時間後	投与 24 時間後
1 mg/kg 体重	雄	回腸(5.47)、空腸(5.42)、肝臓(3.25)、十二指腸(2.57)、膵臓(1.59)、腎周囲脂肪(1.23)、副腎(1.20)、脳(1.18)、肺(0.992)、腎臓(0.836)、心臓(0.826)、甲状腺(0.610)、精巣(0.516)、脳下垂体(0.454)、骨格筋(0.411)、脾臓(0.379)、胸腺(0.377)、大腸(0.377)、前立腺(0.295)、血漿(0.227)	空腸(13.7)、回腸(11.9)、十二指腸(3.14)、大腸(2.73)、肝臓(0.657)、膵臓(0.256)、甲状腺(0.212)、副腎(0.156)、眼球(0.154)、腎臓(0.128)、肺(0.111)、血漿(0.103)、腎周囲脂肪(0.090)、心臓(0.075)、骨格筋(0.068)、全血(0.067)、精巣(0.042)、大腿骨(0.037)、前立腺(0.032)、脾臓(0.031)、胸腺(0.028)、脳(0.022)、脳下垂体(0.021)
	雌	空腸(6.59)、回腸(6.46)、肝臓(3.17)、腎周囲脂肪(2.77)、副腎(2.35)、膵臓(2.10)、十二指腸(2.08)、甲状腺(1.54)、肺(1.44)、卵巣(1.03)、腎臓(0.858)、心臓(0.752)、大腸(0.691)、脳下垂体(0.551)、子宮(0.496)、脳(0.494)、脾臓(0.470)、胸腺(0.464)、骨格筋(0.361)、大腿骨(0.223)、血漿(0.197)	空腸(15.0)、十二指腸(9.46)、回腸(7.32)、大腸(1.28)、子宮(0.631)、肝臓(0.601)、腎周囲脂肪(0.329)、膵臓(0.304)、副腎(0.250)、腎臓(0.247)、肺(0.214)、卵巣(0.197)、甲状腺(0.140)、骨格筋(0.095)、心臓(0.091)、脳下垂体(0.080)、血漿(0.077)
13 mg/kg 体重	雄	腎周囲脂肪(32.9)、肝臓(29.8)、空腸(28.1)、十二指腸(21.0)、副腎(20.1)、回腸(19.4)、膵臓(15.8)、甲状腺(12.5)、腎臓(9.43)、精巣(7.47)、心臓(7.34)、肺(7.22)、大腸(6.38)、脳(5.89)、脾臓(5.13)、胸腺(4.61)、脳下垂体(4.60)、骨格筋(4.49)、前立腺(4.17)、大腿骨(2.89)、血漿(2.60)	回腸(72.9)、大腸(44.6)、空腸(35.0)、十二指腸(18.0)、肝臓(14.1)、甲状腺(3.98)、副腎(3.79)、眼球(3.03)、腎臓(2.74)、膵臓(2.38)、腎周囲脂肪(2.36)、肺(1.84)、脳下垂体(1.55)、血漿(1.51)、心臓(1.17)、精巣(1.12)、全血(0.950)、脾臓(0.642)、前立腺(0.638)
	雌	腎周囲脂肪(57.8)、空腸(33.4)、肝臓(29.4)、膵臓(28.9)、副腎(28.8)、回腸(24.7)、十二指腸(18.7)、卵巣(16.6)、肺(11.5)、甲状腺(11.2)、心臓(10.4)、大腸(10.1)、腎臓(9.63)、脳下垂体(8.92)、脳(7.49)、胸腺(6.74)、脾臓(6.37)、子宮(5.25)、骨格筋(5.16)、大腿骨(3.94)、眼球(2.74)、血漿(2.32)	回腸(140)、十二指腸(96.5)、空腸(65.4)、大腸(18.9)、肝臓(13.8)、腎周囲脂肪(10.7)、副腎(7.05)、肺(6.10)、卵巣(5.51)、腎臓(4.97)、心臓(4.10)、膵臓(3.46)、眼球(2.46)、子宮(2.09)、甲状腺(2.08)、血漿(1.67)、胸腺(1.40)、骨格筋(1.30)、脳下垂体(1.21)

注) 十二指腸、空腸、回腸及び大腸について、内容物を含まない。

## b. 単回経口投与②

尿及び糞中排泄試験 [1.(1)④a.] で得られた投与 168 時間後の臓器及び組織を試料として、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 4 に示されている。

臓器及び組織中における残留放射能は 1.1%TAR~2.9%TAR であった。残留放射能濃度は、大部分の臓器及び組織で血漿中濃度 (0.001~0.01 µg/g) に比べて高く、雄では肝臓、胸腺、膵臓、心臓等で、雌では卵巣、甲状腺、副腎、脳下垂体等で、それぞれ比較的高く認められた。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度について、低用量投与群では顕著な性差は認められなかったが、高用量投与群では雄に比べて雌で高かった。（参照 2、5、9）

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量	性別	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.040)、胸腺(0.027)、心臓(0.022)、脾臓(0.020)、眼球(0.020)、全血(0.016)、肺(0.015)、前立腺(0.012)、十二指腸(0.011)、腎臓(0.009)、大腸(0.009)、精巣(0.009)、大腿骨(0.008)、骨格筋(0.007)、脾臓(0.007)、回腸(0.007)、空腸(0.006)、その他(0.004 以下)、血漿(0.001)
	雌	甲状腺(0.169)、卵巣(0.123)、心臓(0.036)、肺(0.032)、脾臓(0.027)、胸腺(0.026)、肝臓(0.015)、脳下垂体(0.015)、全血(0.014)、十二指腸(0.014)、腎臓(0.012)、回腸(0.010)、空腸(0.010)、血漿(0.01)、大腿骨(0.007)、骨格筋(0.007)、大腸(0.007)、脾臓(0.007)、腎周囲脂肪(0.005)、子宮(0.005)、その他(0.004 以下)
13 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.661)、胸腺(0.635)、脾臓(0.382)、心臓(0.150)、眼球(0.144)、全血(0.125)、腎臓(0.107)、肺(0.107)、空腸(0.061)、脳下垂体(0.058)、骨格筋(0.056)、前立腺(0.056)、回腸(0.053)、十二指腸(0.048)、大腸(0.041)、脾臓(0.039)、精巣(0.022)、その他(0.021 以下)、血漿(0.002)
	雌	卵巣(3.12)、副腎(2.14)、脳下垂体(1.96)、甲状腺(1.48)、腎周囲脂肪(0.943)、子宮(0.894)、眼球(0.546) <sup>a</sup> 、心臓(0.398)、肝臓(0.298)、肺(0.269)、胸腺(0.215)、腎臓(0.190)、大腸(0.170)、全血(0.116)、その他(0.110 以下)、血漿(0.001)

注) 十二指腸、空腸、回腸及び大腸について、内容物を含むかどうか参照した資料に記載がなかった。

<sup>a</sup> : 3 例の平均値

### c. 反復経口投与

尿及び糞中排泄試験 [1.(1)④b.] で得られた最終投与 168 時間後の臓器及び組織を試料として、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 5 に示されている。

いずれの臓器及び組織中においても残留放射能濃度は僅かであり、単回経口投与 168 時間後の結果 [1.(1)②b.] と顕著な差は認められなかったことから、反復経口投与による蓄積性は認められないと考えられた。（参照 2、5、9）

表5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	最終投与 168 時間後
1 mg/kg 体重/日	雄	肝臓(0.026)、脳下垂体(0.02)、眼球(0.011)、全血(0.01)、カーカス <sup>1</sup> (0.007)、腎臓(0.006)、肺(0.005)、副腎(0.004)、血漿(0.001)、その他(0.001 以下)
	雌	副腎(0.015)、全血(0.01)、肺(0.008)、カーカス(0.007)、肝臓(0.006)、腎臓(0.005)、脂肪(0.005)、心臓(0.002)、回腸(0.002)、血漿(0.001)、その他(0.001 以下)

注) 回腸について、内容物を含まない。

### ③ 代謝

体内分布試験 (単回経口投与①) [1.(1)②a.] における投与 1 時間後の全血、肝臓及び腎臓、尿及び糞中排泄試験 (単回経口投与) [1.(1)④a.] における投与後 72 時間の尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 [1.(1)④c.] における投与後 24 時間の胆汁を試料として、代謝物の同定・定量試験が実施された。

全血、肝臓、腎臓、糞及び胆汁における代謝物は表 6 に示されている。

全血、肝臓及び腎臓中における主要成分として、未変化のフェナリモルが認められたほか、全血及び腎臓中では代謝物 I、肝臓中では代謝物 K が、それぞれ認められた。

糞において、投与放射能は、ジクロロメタン画分に 40.6%TAR~54.8%TAR、酢酸エチル画分に 3.3%TAR~5.8%TAR、水画分に 3.3%TAR~6.3%TAR、抽出残渣に 16.1%TAR~19.9%TAR 認められた。糞中における未変化のフェナリモルは 3%TAR 以下であり、主要代謝物として J、F、K 等が認められた。

胆汁中における未変化のフェナリモルは 0.2%TRR 以下であり、主要代謝物として K 等が認められた。(参照 2、3、5、9)

<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。)

表6 全血、肝臓、腎臓、糞及び胆汁における代謝物

投与量	性別	試料 <sup>a</sup>	フェナリモル	代謝物 <sup>b</sup>
1 mg/kg 体重	雄	全血	19.3	I(41.3)
		肝臓	67	K(6)
		腎臓	48	I(19)
		糞 <sup>c</sup>	<1	K(9)、F(6) <sup>d</sup> 、J(4)、C(1)、B(<1)
		胆汁 <sup>e</sup>	0.0	K(17.2)、B(1.4)、J(0.5)、C(0.4)
	雌	全血	49.5	I(21.8)
		肝臓	82	K(5)
		腎臓	66	I(11)
		糞 <sup>c</sup>	1	F(7) <sup>d</sup> 、K(6)、J(3)、B(<1)、C(<1)
		胆汁 <sup>e</sup>	0.1	K(20.3)、B(1.0)、J(0.4)、C(0.1)
13 mg/kg 体重	雄	全血	40.4	I(36.7)
		肝臓	77	K(6)
		腎臓	64	I(15)
		糞 <sup>c</sup>	2	J(8)、F(6) <sup>d</sup> 、C(2)、K(2)、B(1)
		胆汁 <sup>e</sup>	0.1	K(33.1)、C(0.9)、B(0.4)、J(0.1)
	雌	全血	72.5	I(10.9)
		肝臓	90	K(2)
		腎臓	84	I(5)
		糞 <sup>c</sup>	3	J(5)、F(3) <sup>d</sup> 、K(2)、B(1)、C(1)
		胆汁 <sup>e</sup>	0.2	K(26.1)、B(1.7)、C(0.5)

注) 尿試料について、代謝物の同定・定量は行われなかった。

a: 試料採取時間は、糞は投与後 72 時間、胆汁は投与後 24 時間、全血、肝臓及び腎臓は投与 1 時間後。

b: 糞; %TAR、胆汁、全血、肝臓及び腎臓; %TRR

c: ジクロロメタン画分を用いた分析結果

d: 3 種類の異性体の含量

e: β-グルクロニダーゼ阻害剤添加試料において抽出画分(酢酸エチル画分)及び各代謝物中放射能の比率の低減が認められたことから、胆汁中代謝物の多くはグルクロン酸抱合体として存在していると考えられた。

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄(単回経口投与)

Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)に、<sup>14</sup>C-フェナリモルを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても投与放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間で尿中に 6.5%TAR~12.1%TAR、糞中に 58.2%TAR~80.7%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。(参照 2、5、9)



表 7 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	試料採取時間 (hr)	1 mg/kg 体重		13 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-24	5.8	6.9	5.5	8.4
	0-48	6.7	8.5	6.5	12.1
	0-168	6.8	9.1	6.8	13.2
糞	0-24	52.6	34.9	54.6	22.9
	0-48	75.1	68.0	80.7	58.2
	0-168	81.4	76.7	85.9	65.5
合計		88.2	85.8	92.7	78.7

注) 予備試験 (雌雄各 3 匹) において、1 mg/kg 体重の用量での単回経口投与後 48 時間に、呼気中への  $^{14}\text{CO}_2$  排泄は認められなかったことから、本試験において呼気中排泄量は測定されていない。

### b. 尿及び糞中排泄 (反復経口投与)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後に  $^{14}\text{C}$ -フェナリモルを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

最終投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間で尿中に 6.28%TAR~8.69%TAR、糞中に 71.7%TAR~73.6%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。

本試験並びに尿及び糞中排泄試験 (単回経口投与) [1.(1)④a.] における結果から、反復経口投与群における排泄パターンは単回経口投与群と同様であった。(参照 2、5、9)

表 8 最終投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法		反復経口	
投与量		1 mg/kg 体重/日	
試料	試料採取時間(hr)	雄	雌
尿	0-24	5.55	6.64
	0-48	6.28	8.69
	0-168	6.46	9.20
糞	0-24	53.2	42.3
	0-48	73.6	71.7
	0-168	76.2	78.0
合計		82.7	87.2

### c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、 $^{14}\text{C}$ -フェナリモルを低用量又は高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 24 時間の胆汁中排泄率は、低用量投与群では雄で 72.5%TAR、雌で 72.4%TAR、高用量投与群では雄で 77.5%TAR、雌で 56.8%TAR であった。

本試験結果並びに尿及び糞中排泄試験（単回経口投与） [ 1. (1)④a. ] における糞中排泄率から、胆汁排泄された投与放射能の一部は腸肝循環し、主に糞中に排泄されると考えられた。（参照 2、5、9）

## (2) ラット②

Wistar ラット（単回経口投与群：一群雄 5 匹、反復経口投与群：雄 4 匹）に、[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルを 7 又は 82 mg/kg 体重で単回経口投与若しくは 15 mg/kg 体重/日で 4 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験並びに糞中代謝物の同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかで、単回経口投与後 3 日及び反復経口投与開始後 5 日で尿及び糞中に 90%TAR 以上排泄され、主に糞中に排泄された。

反復経口投与 2～5 日に採取された糞中において、未変化のフェナリモルは 2%TAR 認められ、主要代謝物として F [8%TRR (3 種類の異性体の含量) ]、J (5%TRR) 及び G (3%TRR) が認められた。そのほかに、代謝物 B、C、D、E、H、I 及び M (4 種類の異性体を含む) が認められた。（参照 2、9）

[ 1. (1)③及び 1. (2) ] から、ラットにおけるフェナリモルの主要代謝経路は、①ピリミジン環の酸化による代謝物 I の生成並びにそれに続く代謝物 J 及び K の生成、②クロロフェニル環の酸化による代謝物 F の生成であると考えられた。

表 9 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口 <sup>a</sup>			反復経口 <sup>b</sup>	
	試料採取時間(hr)	7 mg/kg 体重	82 mg/kg 体重	試料採取時間(hr)	15 mg/kg 体重/日
尿	0-12	3.7	0.8	0-24	1.3
	0-24	7.2	1.9	0-120	5.4
	0-168	8.2	5.6	0-168	5.6
糞	0-24	65.5	12.3	0-24	15.3
	0-48	93.3	80.9	0-120	86.2
	0-168	96.0	98.1	0-168	87.1
合計	0-168	104	104	0-168	92.7

<sup>a</sup> : 投与後 7 日

<sup>b</sup> : 投与開始後 7 日

## (3) ウサギ①

Dutch ウサギ（単回経口投与群：雌 3 匹、反復経口投与群：雌 1 匹）に、[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルを 5.8 mg/kg 体重で単回経口投与又は <sup>14</sup>C-フェナリモルを 100 mg/kg 体重/日で 5 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験並びに尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

投与放射能の排泄は速やかで、単回経口投与後 3 日で尿及び糞中に 90%TAR 以上排泄された。単回経口投与後 5 日で、尿中に 70.4%TAR、糞中に 27.3%TAR 排出され、主に尿中に排泄された。

反復経口投与開始 2～8 日後に採取された尿中において、未変化のフェナリモルは 1%TAR 未満であり、主要代謝物として F [16%TRR (3 種類の異性体の含量)] 及び M [6%TRR (4 種類の異性体の含量)] が認められた。そのほかに、代謝物 B、C、D、E、H 及び J が認められた。(参照 2、9)

#### (4) ウサギ②

NZW ウサギ (一群雌雄合計 3 匹) に、乳剤に調製した[car-<sup>14</sup>C]フェナリモル (0.27 又は 60.3 mg/匹) 又は水和剤に調製した[car-<sup>14</sup>C]フェナリモル (0.27 mg/匹) を単回経皮投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与放射能は投与後 7 日で尿及び糞中に 4.0%TAR～13.1%TAR 排泄され、主に尿中に排泄された。(参照 2、9)

#### (5) サル

アカゲザル (一群雌雄各 2 匹) に、<sup>14</sup>C-フェナリモルを 2.0 mg/kg 体重で単回経皮投与し、経皮投与 3 週後に同一動物に 2.0 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 10 に、単回経皮又は静脈内投与後 7 日における尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。(参照 2、5、9)

表 10 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経皮	単回静脈内
投与量		2.0 mg/kg 体重	
T <sub>max</sub> (hr)		24～96	0.5
C <sub>max</sub> (ng/mL)		2.4～2.9	1,310
T <sub>1/2</sub> (hr)	α相	—	3.32
	β相		62.8
AUC(hr・ng/mL)		243	15,600

—: 算出されず

表 11 単回経皮又は静脈内投与後 7 日における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経皮		単回静脈内	
	2.0 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
尿	1.87	1.26	57.9	54.5
糞	0.45	0.38	16.0	22.7
合計	2.32	1.64	73.9	77.2

## (6) ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明、雌 1 頭）に、[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルを 10 mg/kg 飼料/日の用量で 1 日 2 回、5 日間カプセル経口投与し、最終投与 16 時間後にと殺して、臓器及び組織中の代謝物の同定・定量試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能は表 12 に、各試料における代謝物は表 13 に示されている。

投与放射能は試験終了時に 82%TAR（糞中に 53%TAR、尿中に 28%TAR、ケージ洗浄液中に 0.7%TAR）排出され、乳汁中への移行は 0.1%TAR 未満であった。血漿及び全血中放射能濃度は初回投与 97 時間後に最大となり、血漿で 0.034 µg/mL、全血で 0.03 µg/mL であった。乳汁中放射能濃度は、初回投与 80 時間後に最大 0.08 µg/mL となった。

尿中に未変化のフェナリモルは認められず、各試料中の主要代謝物として X+Y が認められた。（参照 3）

表 12 主要臓器及び組織における残留放射能

試料	残留放射能濃度 (µg/g)	%TAR
肝臓	0.42	0.7
腎臓	0.14	0.04
筋肉	0.01	0.1
腎周囲脂肪	0.03	—
大網脂肪	0.03	—
皮下脂肪	0.03	—
胆汁	2.97	0.1
胃腸管(内容物を除く)	0.18	0.82
カーカス	0.02	2.0

—：参照した資料に記載がなかった。

表 13 各試料における代謝物 (%TRR<sup>a</sup>)

試料	抽出率 <sup>b</sup> (%)	抽出画分					未同定
		フェナリ モル	フェナリ モル+L	L+R+S	R+S	X+Y	
尿	100	—	—	—	—	87	0
糞	61	9	—	9	—	36	3
胆汁	85	3	—	—	—	93	1
肝臓	69	—	21	—	—	34	40
腎臓	94	—	11	—	4	38	43

—：参照した資料に記載がなかった

a：各試料の抽出画分中の%TRR

b：各試料からの抽出率

## (7) ブタ

ブタ（品種間交雑種、一群 1 頭、性別不明）に、[car-<sup>14</sup>C]フェナリモル、[p-chl-<sup>14</sup>C]

フェナリモル又は[ $\sigma$ -chl- $^{14}$ C]フェナリモルを 1 mg/kg 飼料/日の用量で 1 日 2 回、5 日間混餌投与し、最終投与 6~7 時間後にと殺して、臓器及び組織中の代謝物の同定・定量試験が実施された。

各試料における放射能分布は表 14 に示されている。

肝臓及び脂肪中の主要成分として未変化のフェナリモルが認められた。(参照 3)

表 14 各試料における放射能分布 (%TRR)

試料	総残留放射能濃度 ( $\mu$ g/g)	画分	[car- $^{14}$ C] フェナリモル	[ $\sigma$ -chl- $^{14}$ C] フェナリモル	[ $p$ -chl- $^{14}$ C] フェナリモル
肝臓	0.19~0.24	ジクロロメタン画分	65	57	68
		フェナリモル <sup>a</sup>	41~43		
		水相	13	18	12
		抽出残渣	23	35	20
脂肪	0.04~0.06	アセトニトリル画分	88	85	90
		フェナリモル <sup>a</sup>	90		
		ヘキサン画分	12	14	10
腎臓	0.05~0.06				
筋肉	0.01				

/: 分析されず

a: 各標識体投与群における残留値については、参照した資料に記載がなかった。

## (8) ニワトリ

産卵鶏 (Hubbard 及び White Mountain の交配種、雌 8 羽) に、[car- $^{14}$ C]フェナリモルを 0.7 又は 7 mg/kg 飼料/日の用量で 5 日間混餌投与し、最終投与後 1 時間以内にと殺して、臓器及び組織中残留放射能が確認された (試験 1)。また、産卵鶏 (レグホン種、雌 6 羽) に、[car- $^{14}$ C]フェナリモルを 0.6 mg/kg 飼料/日の用量で 7 日間混餌投与した後、休薬期間として標識体を含まない飼料を 23 日間給餌して、卵中残留放射能の消長が検討された (試験 2)。

各試料における残留放射能濃度 (試験 1) は表 15 に示されている。

試験 2 において、卵中の残留放射能濃度は、投与 7 日に最大 0.003  $\mu$ g/g となり、休薬 3 日では 0.001  $\mu$ g/g、休薬 10 日ではバックグラウンド相当に減少した。

(参照 3)

表 15 各試料における残留放射能濃度 (試験 1) ( $\mu$ g/g)

試料	0.7 mg/kg 飼料/日	7 mg/kg 飼料/日
肝臓	0.01~0.013	0.113~0.12
腎臓	0.005~0.006	0.06~0.07
脂肪	0.001~0.002	0.02~0.05
筋肉	0.001	0.003~0.005
皮膚	0.001~0.002	0.02

## 2. 植物体内運命試験

### (1) きゅうり

#### a. 茎葉散布及び水耕栽培

きゅうり（品種：Green Prolific、収穫期、露地栽培）の茎葉に、乳剤に調製した[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルを 24.7 g ai/ha の用量で 1 回散布処理し、又はきゅうり（品種：Pot Luck、収穫期、施設栽培）を[car-<sup>14</sup>C]フェナリモル及び[σ-chl-<sup>14</sup>C]フェナリモルが約 0.76 mg/kg の用量で混合された水耕液中で栽培して、植物体内運命試験が実施された。試料として、茎葉散布処理区では処理 4 日後に果実が、水耕栽培処理区では処理 1 及び 5 日後に果実、茎葉及び根部が、それぞれ採取された。

きゅうり試料における総残留放射能及び放射能分布は表 16 に示されている。

茎葉散布処理区において、果実中放射能の主要成分は未変化のフェナリモル（79%TRR）であった。そのほかに同定された代謝物は認められなかった。

水耕栽培処理区において、水耕液中の未変化のフェナリモルは、処理 1 日後には 100%TRR（0.563 mg/kg）、処理 5 日後には 97.9%TRR（0.340 mg/kg）であった。水耕栽培 5 日後の果実並びに水耕栽培 1 及び 5 日後の茎葉及び根部における残留放射能の主要成分は、いずれも未変化のフェナリモル（70.1%TRR～91.4%TRR）であった。そのほかに同定された代謝物は認められなかった。（参照 2、3、9）

表 16 きゅうり試料における総残留放射能及び放射能分布（mg/kg）

処理区		試料	試料採取時期	総残留放射能	抽出画分		抽出残渣
						フェナリモル	
[car- <sup>14</sup> C]フェナリモル	茎葉散布処理	果実	散布 4 日後	0.025～ 0.042 (100)	— (92～94)	— (79)	— (6～8)
[car- <sup>14</sup> C]フェナリモル 及び [σ-chl- <sup>14</sup> C]フェナリモル	水耕栽培 処理	果実	処理 1 日後	0.0842 (—)	/	/	/
			処理 5 日後	0.239 (100)	0.167 (70.1)	0.167 (70.1)	0.0716 (30.0)
		茎葉	処理 1 日後	3.68 (100)	3.51 (95.4)	3.31 (89.8)	0.169 (4.6)
			処理 5 日後	8.32 (100)	7.43 (89.3)	6.62 (79.6)	0.890 (10.7)
		根部	処理 1 日後	7.56 (100)	6.91 (91.4)	6.91 (91.4)	0.650 (8.6)
			処理 5 日後	10.4 (100)	8.69 (83.4)	8.69 (83.4)	1.73 (16.6)

下段()：%TRR

—：参照した資料に記載がなかった。

/：総残留放射能濃度が低かったことから、分析されず

## b. 土壌処理

砂壤土（米国）に、[car-<sup>14</sup>C]フェナリモル及び[σchl-<sup>14</sup>C]フェナリモル混合液を約 1 kg ai/ha の用量で混和処理し、処理 120 日後にきゅうり（品種：Pot Luck）を播種し、処理 144 日後（未成熟果実収穫期）に茎葉及び根部を、処理 176 日後（最終収穫期）に果実、茎葉及び根部をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された<sup>2</sup>。

きゅうり試料における総残留放射能及び放射能分布は表 17 に示されている。

土壌中放射能濃度は、処理 120 日後には 0.298 mg/kg、処理 144 日後には 0.234 mg/kg、処理 176 日後には 0.161 mg/kg 認められ、経時的に減少した。土壌抽出画分における主要成分は未変化のフェナリモルであり、処理 176 日後には 60.7%TRR (0.0980 mg/kg) であった。

果実、茎葉及び根部における主要成分は、いずれも未変化のフェナリモル (37.8%TRR～67.9%TRR) であった。そのほかに同定された代謝物は認められなかった。（参照 2、9）

表 17 きゅうり試料における総残留放射能及び放射能分布 (mg/kg)

処理区	試料	試料採取 時期	総残留 放射能	抽出画分		抽出 残渣
				フェナリ モル		
[car- <sup>14</sup> C]フェナリモル 及び [σchl- <sup>14</sup> C]フェナリモル	果実	処理 176 日後	0.0372 (100)	0.0293 (78.8)	0.0229 <sup>a</sup> (61.5 <sup>a</sup> )	0.0 (0.0)
		茎葉	処理 144 日後	0.268 (100)	0.182 (67.9)	0.182 (67.9)
	処理 176 日後		0.597 (100)	0.417 (69.8)	0.323 <sup>a</sup> (54.1 <sup>a</sup> )	0.0979 (16.4)
	根部	処理 144 日後	1.60 (100)	0.873 (54.5)	0.873 (54.5)	0.730 (45.6)
		処理 176 日後	2.80 (100)	2.06 (73.7)	1.06 <sup>a</sup> (37.8 <sup>a</sup> )	0.208 (7.4)

下段(): %TRR

<sup>a</sup>: 有機溶媒抽出画分及び抽出残渣を塩基加水分解後に得られた有機溶媒抽出画分で認められたフェナリモルの合計値

## (2) りんご

りんご（品種：Starkirimson）の果実に、乳剤に調製した[car-<sup>14</sup>C]フェナリモル又は <sup>14</sup>C-フェナリモルを約 1 mg/個の用量で 1 回散布処理し、処理 14 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、りんご（品種：Jonathan、80%開花期）の樹木 2 本に、乳剤に調製した非標識フェナリモルを 80 mg/樹の用量で 1 回散布処理し、処理 1 週後（80%落花期）以降、同用量の[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルを 1～2 週間間隔で計 10 回散布処理し、最終処理 6 時間、29、49 及び

<sup>2</sup> 本試験は、同一ほ場におけるフェナリモルの連用を想定して実施された。

52 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

りんご果実における総残留放射能及び代謝物は表 18 に示されている。

果実散布処理区において、果実中放射能の大部分は果皮 (4.0~4.8 mg/kg) に認められ、処理放射能の果肉への移行は僅か (0.058~0.061 mg/kg) であった。

いずれの処理区においても、果皮中放射能の主要成分は未変化のフェナリモル (23%TRR~65%TRR) であった。そのほかに、代謝物 B、C 及び O+P が認められたが、いずれも 1%TRR 以下であった。

果皮中で認められた代謝物は、薄膜光分解試験 [3.(6)] で認められた分解物と同様であったことから、果実表面での光分解により生じた可能性が考えられた。(参照 2、3、9)



表 18 りんご果実における総残留放射能及び代謝物 (mg/kg)

処理区	試料	試料採取時期 <sup>a</sup>	総残留放射能	抽出画分 <sup>b</sup>						抽出残渣	
				フェナリモル	B	C	O+P	その他			
[car- <sup>14</sup> C]フェナリモル	果実散布	果皮	散布 14日後	4.0 (100)	3.4 (84)	2.6 (65)	— (—)	— (—)	— (—)	0.8 (19 <sup>c</sup> )	0.4 (9)
		果肉		0.058 (100)							
	樹木散布	果実全体	散布 6時間後	0.207	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)
		果皮		0.983	— (67.9)	0.52 (53)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (21.4)
		果肉		0.023	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)
		果実全体	散布 29日後	0.108	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)
		果皮		0.477	— (47.6)	0.18 (24)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (38.6)
		果肉		0.019	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)
		果実全体	散布 49日後	0.074	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)
		果皮		0.351	— (44.8)	0.14 (23)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (39.5)
		果肉		0.017	— (32.5)	0.003 (18)	— (—)	— (—)	— (—)	0.06 (—)	— (9.9)
			果皮	散布 52日後	0.24 (100)	0.18 (77.3)	0.10 (41)	<0.01 (≤1)	<0.01 (≤1)	<0.01 (1)	— (—)
	<sup>14</sup> C-フェナリモル	果実散布	果皮	散布 14日後	4.8 (100)	4.1 (86)	3.1 (64)	— (—)	— (—)	— (—)	1.1 (22 <sup>c</sup> )
果肉			0.061 (100)								

下段(): %TRR

/: 分析されず、—: 参照した資料に記載がなかった。

a: 樹木散布処理区においては、最終散布後の採取時期。

b: 果実散布処理区ではジクロロメタン画分、樹木散布処理区ではジクロロメタン及びn-ブタノール画分

c: 2%TRR以下の複数成分から成る。

### (3) おうとう

おうとう (品種: Montmorency、花弁脱落期) の樹木に、乳剤に調製した <sup>14</sup>C-フェナリモルを 101 g ai/ha の用量で 4 若しくは 5 回又は 252 g ai/ha の用量で 3 回、それぞれ 10 日間隔で散布処理して、植物体内運命試験が実施された。試料として、101 g ai/ha 処理区では 4 回散布 8 日後並びに 5 回散布 4 及び 30 時間後に、252 g ai/ha 処理区では 3 回散布 8 日後に、それぞれ果実が採取された。

おうとう果実における総残留放射能及び放射能分布は表 19 に示されている。

いずれの処理区においても、果実中放射能の主要成分は未変化のフェナリモル

(50.3%TRR～71.7%TRR) であった。そのほかに同定された代謝物は認められなかった。(参照 2、9)

表 19 おうとう果実における総残留放射能及び放射能分布 (mg/kg)

処理区		試料採取 時期	総残留 放射能	抽出画分		抽出 残渣
					フェナリモル	
14C-フェナリモル	樹木処理 4 回 (101 g ai/ha)	最終処理 8 日後	0.27 (100)	— (79.7)	0.14 (50.3)	— (9.14)
	樹木処理 5 回 (101 g ai/ha)	最終処理 4 時間後	0.66 (100)	— (92.9)	0.47 (71.7)	— (3.45)
		最終処理 30 時間後	0.54 (100)	— (87.6)	0.36 (66.2)	— (6.91)
	樹木処理 3 回 (252 g ai/ha)	最終処理 8 日後	0.46 (100)	— (85.3)	0.28 (61.7)	— (7.09)

下段(): %TRR

—: 参照した資料に記載がなかった。

#### (4) ぶどう

ぶどう (品種: Ribier) の茎葉に、乳剤に調製した 14C-フェナリモルを 27～52 g ai/ha の用量で 4 回 (2 週間間隔、計 166 g ai/ha) 散布処理し、最終処理当日並びに 15、30、45 及び 60 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、乳剤に調製した 14C-フェナリモルを 520 g ai/ha の用量で 1 回散布処理し、処理 60 日後に果実を採取して、代謝物の特徴付けが行われた。

ぶどう果実における総残留放射能及び代謝物は表 20 に記載されている。

166 g ai/ha 処理区において、果実中の主要成分として未変化のフェナリモル (15.6%TRR～46.0%TRR) が認められたほか、代謝物複合体が 10%TRR を超えて認められた。未変化のフェナリモルの放射能濃度は経時的に減少し、代謝物複合体の放射能濃度は経時的に増加した。

520 g ai/ha 処理区から得られた試料を用いた代謝物の特徴付けの結果、代謝物複合体には代謝物 X 及び Y が含まれることが確認された。(参照 2、3、9)

表 20 ぶどう果実における総残留放射能及び代謝物 (mg/kg)

処理区	処理後 日数 (日)	総残留 放射能	抽出画分 <sup>a</sup>			B	R	抽出 残渣	
			フェナリ モル	代謝物 複合体 <sup>b</sup>					
<sup>14</sup> C-フェナ リモル	166 g ai/ha <sup>c</sup>	0	0.662 (100)	0.447 (67.5)	0.305 (46.0)	0.084 (12.7)	/	0.048 (7.2)	
		15	0.460 (100)	0.293 (63.6)	0.124 (26.9)	0.122 (26.5)	/	0.044 (9.5)	
		30	0.329 (100)	0.203 (61.6)	0.063 (19.3)	0.096 (29.1)	/	0.047 (14.3)	
		45	0.325 (100)	0.194 (59.8)	0.058 (17.8)	0.091 (27.9)	/	0.047 (14.4)	
		60	0.187 (100)	0.105 (56.4)	0.029 (15.6)	0.050 (26.5)	/	0.027 (14.3)	
	520 g ai/ha <sup>d</sup>	60 (試験 1)	— (100)	— (74)	— (20)	/	— (8)	— (22)	— (4)
		60 (試験 2)	— (100)	— (74.4)	— (23.4)	/	— (8.0)	— (20.8)	— (5.7)

下段(): %TRR

/: 同定されず。—: 参照した資料に記載がなかった。

a: メタノール抽出後のジクロロメタン画分

b: 520 g ai/ha 処理区から得られた試料を用いた代謝物の特徴付けの結果、代謝物複合体には代謝物 X 及び Y が含まれることが確認された。

c: メタノールによる抽出結果

d: アルカリ性メタノールによる抽出結果。なお、代謝物 B 及び R は、代謝物 X 及び Y がそれぞれアルカリ条件下で加水分解されたものと考えられた。

植物体内運命試験における主要成分は未変化のフェナリモルであった。りんごでは、ピリミジン環の脱離による代謝物 C の生成及びそれに続くカルビノール炭素の酸化による代謝物 B の生成が認められ、果実表面での光分解により生じた可能性が考えられた。また、ぶどうにおけるフェナリモルの主要代謝経路は、ピリミジン環の還元による代謝物 X の生成及びそれに続く加水分解による代謝物 Y の生成であると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

砂質埴壤土、砂壤土及び埴壤土 (いずれも英国) 並びに壤質砂土 (ドイツ) の水分含量を最大容水量の 40% に調整し、[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルを 0.05 mg/kg 乾土 (50 g ai/ha 相当) 又は 0.25 mg/kg 乾土 (250 g ai/ha 相当) の用量で添加し、20±2°C の暗条件下で 180 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表 21 に示されている。

土壌抽出画分中の放射能は試験終了時に 74.3% TAR ~ 92.7% TAR となり、主要成分として未変化のフェナリモルが試験終了時に最大 90.1% TAR 認められた。

そのほかに同定された分解物は認められなかった。 $^{14}\text{CO}_2$  が試験終了時に最大 4.86%TAR 認められた。

本試験に用いられた好氣的土壤におけるフェナリモルの推定半減期は、0.05 mg/kg 乾土処理区では 421~1,210 日、0.25 mg/kg 乾土処理区では 970~1,970 日と、それぞれ算出された。（参照 2、4、9）

表 21 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

土性	処理後 日数 (日)	0.05 mg/kg 乾土				0.25 mg/kg 乾土			
		抽出画分		$^{14}\text{CO}_2$	抽出 残渣	抽出画分		$^{14}\text{CO}_2$	抽出 残渣
		フェナ リモル				フェナ リモル			
砂質 埴壤土	0	100	95.8	/	ND	96.7	91.7	/	ND
	27	96.9	92.5	0.41	2.93	97.2	94.4	0.19	1.99
	99	94.5	89.6	0.90	3.58	93.2	87.8	0.73	3.51
	180	74.3	71.8	0.90	11.3	85.2	82.6	1.57	9.31
砂壤土	0	95.9	94.9	/	ND	97.6	95.4	/	6.90
	27	94.8	91.2	ND	3.49	96.9	94.1	0.26	1.17
	99	85.9	81.1	3.08	9.88	91.6	86.3	1.27	4.42
	180	75.3	72.0	4.86	17.2	86.7	84.7	2.31	6.96
埴壤土	0	102	99.4	/	ND	96.6	95.4	/	1.31
	27	96.2	89.3	ND	3.14	96.3	93.8	0.35	1.43
	99	93.9	89.6	0.39	4.24	93.7	89.6	1.06	2.86
	180	78.9	77.6	0.39	11.7	89.4	86.4	1.70	5.89
壤質砂土	0	101	99.9	/	ND	98.4	96.7	/	1.88
	27	97.6	92.2	0.40	1.54	96.2	93.5	0.38	0.83
	99	93.5	88.6	1.11	2.93	94.1	91.3	0.86	2.13
	180	92.7	89.9	1.11	5.64	92.1	90.1	0.86	3.32

/ : 分析されず、ND : 検出されず

## (2) 好氣的土壤中運命試験②

砂壤土（米国）の水分含量をほ場容水量の 75% に調整し、[car- $^{14}\text{C}$ ]フェナリモルを 5 mg/kg 土壤（9.75 kg ai/ha 相当）の用量で添加し、24°C の暗条件下で 1 年間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

試験終了時に  $^{14}\text{CO}_2$  は 0.6%TAR 生成し、抽出残渣中の放射能は 9.4%TAR であった。試験終了時に未変化のフェナリモルが 79%TAR 認められたほか、分解物 AA が処理 6 か月後に最大 4.1%TAR 認められた。

本試験に用いられた好氣的土壤におけるフェナリモルの推定半減期は、840 日と算出された。（参照 4、9）

## (3) 好氣的及び好氣的湛水土壤中運命試験

砂壤土、微砂質壤土及び埴壤土（いずれも米国）の水分含量をほ場容水量の 75% に調整し、[car- $^{14}\text{C}$ ]フェナリモルを 5 mg/kg 乾土（9.75 kg ai/ha 相当）の用

量で添加し、20～25℃の暗条件下で52週間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。また、好氣的条件下で4週間インキュベートした各土壤の一部を採取して湛水状態とし、20～25℃の暗条件下で8週間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布は表22に示されている。

好氣的条件下において、試験終了時の土壤抽出画分(94.1%TRR～96.1%TRR)における主要成分として、未変化のフェナリモルが最大83.4%TRR認められた。そのほかに同定された分解物は認められなかった。

好氣的湛水条件に移行した後、土壤及び水層中総放射能の減少は認められず、土壤中放射能の水層への移行は3%TRR～4%TRRと僅かであった。また、好氣的湛水条件下8週後の主要成分は未変化のフェナリモル(94%TRR～96%TRR)であり、そのほかに同定された分解物は認められなかった。(参照2、4、9)

表22 好氣的土壤における放射能分布(%TRR)

土壤	処理後時間 (週)	抽出画分		抽出残渣
			フェナリ モル	
砂壤土	0日	99.9	96.3	0.1
	4	98.8	93.2	1.2
	26	97.7	86.0	2.3
	52	96.1	83.4	3.9
微砂質壤土	0日	99.7	96.1	0.3
	4	98.8	94.0	1.2
	26	96.2	84.2	3.8
	52	94.1	80.9	5.9
埴壤土	0日	99.1	95.7	0.1
	4	99.0	95.4	1.0
	26	97.2	84.6	2.8
	52	95.5	77.5	4.5

#### (4) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

埴壤土(米国)に[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルを1 mg/kg (1.95 kg ai/ha 相当)の用量で混和処理し、湛水状態で窒素を通気し1年間インキュベートして、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

試験終了時に、土壤中放射能は98%TRRとなり、土壤及び水層中に未変化のフェナリモルが91%TRR認められた。(参照4、9)

#### (5) 土壤表面光分解試験

微砂質壤土(米国)の土壤表面に、[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルを1.2 kg ai/haの用量で散布処理し、処理1年後に深さ約2 cmまでの土壤を採取して、自然条件下における土壤表面光分解試験が実施された。

試験終了時の土壤中放射能濃度は 2.9 mg/kg であった<sup>3</sup>。土壤抽出画分中に 85%TAR 認められ、主要成分として未変化のフェナリモルが 61.3%TRR 認められた。そのほかに、分解物 B、C、F、O+P 及び T が認められたが、いずれも 1%TRR 以下であった。

土壤表面におけるフェナリモルの主要光分解経路は、①ピリミジン環の脱離による分解物 C の生成及びそれに続くカルビノール炭素の酸化による分解物 B の生成、②クロロフェニル環の水酸化による分解物 F の生成等であると考えられた。(参照 2、9)

## (6) 薄膜光分解試験

[car-<sup>14</sup>C]フェナリモル、[σ-chl-<sup>14</sup>C]フェナリモル及び[p-chl-<sup>14</sup>C]フェナリモルをそれぞれ単独で、又は <sup>14</sup>C-フェナリモルをガラス皿に塗布及び風乾し薄層を形成させた後、2 か月間、計 100 時間太陽光を照射して、光分解試験が実施された(試験 1)。また、[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルをステンレス皿に塗布及び風乾し薄層を形成させた後、18 又は 200 時間太陽光を照射して、光分解試験が実施された(試験 2)。

試験 1 において、試験終了時のメタノール洗浄液中に 72%TAR～85%TAR 認められ、主要成分として未変化のフェナリモルが 33%TAR～38%TAR 認められた。そのほかに、主要分解物として L が 3.1%TAR～5.7%TAR 認められた<sup>4</sup>。

試験 2 において、試験終了時のメタノール洗浄液中放射能は、18 時間照射区では 97%TAR、200 時間照射区では 37%TAR であった。未変化のフェナリモルは、18 時間照射区では 63%TAR、200 時間照射区では 5%TAR 未満、それぞれ認められた。主要分解物として、F (4 種の異性体の含量) が 18 時間照射区では 7%TAR 認められたが、200 時間照射区では 2%TAR 未満であった。そのほかに、いずれの照射区においても、分解物 B、C、L、N、O、P、R、S 及び T が認められた。

フェナリモルの主要光分解経路は、①ピリミジン環の脱離による分解物 C の生成及びそれに続くカルビノール炭素の酸化による分解物 B の生成を経た分解物 L の生成、②クロロフェニル環の水酸化による分解物 F の生成であると考えられた。(参照 2、4、9)

## (7) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [埴壤土 (福島)、シルト質埴壤土 (茨城)、軽埴土 (和歌山) 及び砂質埴壤土 (岡山)] を用いて、フェナリモルの土壤吸着試験が実施された。

<sup>3</sup> 別途実施された試験では、処理 1 年後の土壤中に 65%TAR 認められた。

<sup>4</sup> 照射 1 時間～84 日後に経時的に採取された試料のうち、分解物 L は照射 1 時間採取試料で認められた。

Freundlich の吸着係数  $K_F^{\text{ads}}$  は 8.54~28.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_F^{\text{ads}}_{\text{oc}}$  は 695~1,600 であった。（参照 2、9）

#### (8) 土壤吸脱着試験

砂土、砂壤土、壤土及び埴質壤土（いずれも米国）に[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルを添加して、土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における Freundlich の吸着係数  $K_F^{\text{ads}}$  は 1.5~11.9、有機炭素含有率により補正された吸着係数  $K_F^{\text{ads}}_{\text{oc}}$  は 500~992、脱着係数  $K_F^{\text{des}}$  は 1.4~28.7 であった。（参照 4、6）

#### (9) 土壤カラムリーチング試験①

砂土、砂壤土、壤土及び埴質壤土（いずれも米国）をカラムに 30 cm 充填し、[pyr-<sup>14</sup>C]フェナリモルを 1 kg/ha の用量で添加し、2~4 日間にわたり、計 2L の蒸留水を滴下して、土壤カラムリーチング試験が実施された。

処理放射能は土壤層及び溶出液中に 67%TAR~83%TAR 認められた。溶出液中放射能は最大 0.4%TRR、カラム上層部（10 cm 層）の残存放射能は 91%TRR~100%TRR であった。（参照 4、6）

#### (10) 土壤カラムリーチング試験②

砂壤土（米国）の水分含量をほ場容水量の 75%に調整し、[car-<sup>14</sup>C]フェナリモル、[o-chl-<sup>14</sup>C]フェナリモル又は[p-chl-<sup>14</sup>C]フェナリモルを添加（用量不明）し、23~24℃、暗条件下で 30 日間インキュベートした土壤を用いて、土壤カラムリーチング試験が実施された。

砂土、砂壤土、壤土及び埴質壤土（いずれも米国）をカラムに 25 cm 充填し、その上部にインキュベート後の各標識体を添加した上記土壤を 5 cm 積層し、40 mL の蒸留水が滴下された。

各標識体を添加した土壤中放射能は、インキュベート終了後には 93%TAR、蒸留水滴下後には 79.7%TAR~93.7%TAR であった。溶出液中放射能は 0.24%TAR~0.32%TAR 認められ、処理放射能の大部分は土壤カラム上層部（12 cm 層）に認められた。（参照 4、6）

#### (11) 土壤カラムリーチング試験③

砂土及び壤土（オランダ）に[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルを 0.4 又は 1.6 kg/ha の用量で添加し、カラムに 25 cm 充填し、25 mmol/L 硫酸カルシウム水溶液が 3 日間にわたり滴下され、土壤カラムリーチング試験が実施された。

各処理区における総放射能回収率は 88%~100%であった。

0.4 kg/ha 用量処理区において、砂土では、溶出液中に 1.7%TAR、土壤カラム上層部（5 cm 層）に 80%TAR~92%TAR 認められた。壤土では、溶出液中に

5.5%TAR、土壌カラム上層部（5 cm 層）に 89%TAR 認められた。

1.6 kg/ha 用量処理区では、溶出液中に 4.5%TAR～9%TAR 認められ、主要成分として分解物 L が 34%TRR～50%TRR 認められた。（参照 4）

#### 4. 水中運命試験

##### （1）加水分解試験

pH 3、6 又は 9 の各滅菌緩衝液（クエン酸、リン酸二ナトリウム及び水酸化ナトリウムを組み合わせて調製）に、フェナリモルを 1 又は 10 mg/L の用量で添加し、25、37 又は 52℃の暗条件下で 28 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。また、100℃で 40 時間還流する処理区が設けられた。

加水分解試験区において、いずれの処理区においてもフェナリモルは安定であり、推定半減期は 1 年以上と考えられた。

還流処理区において、試験終了時に、未変化のフェナリモルが、pH 3 緩衝液では 69.6%～73.3%、pH 6 緩衝液では 95.4%～109%、pH 9 緩衝液では 86.9%～87.5%、それぞれ認められた。（参照 2、9）

##### （2）水中光分解試験

滅菌リン酸緩衝液（pH 6.95）及び滅菌自然水〔湖水（米国）、pH 7.68〕に、[car-<sup>14</sup>C]フェナリモルを 3 mg/L の用量で添加し、25±1℃で、最長 168 時間キセノン光（光強度：448 W/m<sup>2</sup>、波長：290 nm 未満をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

滅菌緩衝液及び滅菌自然水における分解物は表 23 に示されている。

フェナリモルは光照射により速やかに分解され、光照射区における主要分解物として、U が照射 4 時間後に最大 29.0%TAR、V 及び W が照射 96 時間後にそれぞれ最大 19.3%TAR 及び 15.0%TAR 認められた。

暗所対照区では、試験終了時に未変化のフェナリモルは 96.4%TAR～99.8%TAR 認められ、いずれの供試水においてもフェナリモルの分解は認められなかった。

フェナリモルの推定半減期は、滅菌緩衝液中では 17.9 時間、滅菌自然水中では 6.8 時間（東京春の太陽光換算で、それぞれ 3.38 日及び 1.28 日）と算出された。また、分解物 U の推定半減期は、滅菌緩衝液中では 42.0 時間、滅菌自然水中では 14.7 時間（東京春の太陽光換算で、それぞれ 7.93 日及び 2.78 日）と算出された。

水中におけるフェナリモルの主要光分解経路は、①ピリミジン環のフェニル環への転位及びカルビノール炭素の酸化による分解物 U の生成、②ピリミジン環の消失及び脱塩素化並びに酸化による分解物 V 及び W の生成であると考えられた。（参照 2、9）



表 23 滅菌緩衝液及び滅菌自然水における分解物 (%TAR)

試験区	供試水	照射後時間 (hr)	フェナリモル	U	V	W	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	揮発性有機化合物
光照射区	滅菌緩衝液	1	78.5	11.4	0.3	0.0	0.0	0.8
		4	46.3	29.0	1.1	0.0	0.0	0.0
		16	15.7	26.3	5.0	1.4	0.0	0.0
		96	2.6	1.4	19.3	15.0	11.9	1.2
		168	0.0	3.3	18.3	11.4	10.4	1.4
	滅菌自然水	1	79.3	10.2	0.2	0.0	0.0	0.0
		4	62.2	21.2	0.7	0.2	0.0	0.0
		6	32.0	28.3	2.4	1.4	0.0	0.1
		24	7.7	11.2	16.4	9.7	0.6	0.4
		96	0.0	0.4	18.6	14.7	0.7	1.2

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（千葉及び茨城）、火山灰土・軽埴土（茨城）、洪積土・壤土（三重）及び砂壤土（福岡）を用いて、フェナリモルを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 2、9）

表 24 土壌残留試験成績

試験	処理濃度	土壌	推定半減期(日)
			フェナリモル
ほ場試験 (畑地)	1,540 g ai/ha <sup>a, d</sup>	火山灰土・壤土(千葉)	499
	800 g ai/ha <sup>a, d</sup>	火山灰土・壤土(茨城)	345
	6,000 g ai/ha <sup>b, e</sup>	火山灰土・軽埴土	344
	960 g ai/ha <sup>a, d</sup>	洪積土・壤土	406
	6,000 g ai/ha <sup>b, e</sup>	砂壤土	87
容器内試験 (畑地状態)	2 mg/kg <sup>c</sup>	火山灰土・壤土(茨城)	120~150
		洪積土・壤土	110

a : 12%水和剤が用いられた、b : 50%水和剤が用いられた、c : 標準品が用いられた

d : 8回施用の合計値、e : 6回施用の合計値

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

国内において、野菜、果実等を用いてフェナリモルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

フェナリモルの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したいちご（果実）の 0.505 mg/kg であった。（参照 2、9）

## (2) 後作物残留試験

フェナリモル水和剤が 36 g ai/ha の用量で 4 回散布されたほ場（露地、前作物：かぼちゃ）で栽培された、はくさい（最終散布 101 日後に収穫）及びにんじん（最終散布 108 日後に収穫）を用いて、フェナリモルを分析対象とした後作物残留試験が実施された。

はくさい（茎葉）及びにんじん（根部）において、フェナリモルはいずれも定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 2、9）

## (3) 畜産物残留試験

ウシ及びブタ（品種及び性別不明、各 12 頭）に、フェナリモルを 0.1、0.3 又は 1.0 mg/kg 飼料相当の用量で 28 日間混餌投与して、フェナリモルを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は表 25 に示されている。（参照 3）

表 25 畜産物残留試験成績

供試動物	投与群 (mg/kg 飼料相当)	残留値(μg/g)				
		肝臓	腎臓	腰部筋肉	大腿部筋肉	脂肪
ウシ	0.1	0.005-0.006	0.01	0.01	0.01	0.01
	0.3	0.005-0.03	0.01	0.01	0.01	0.01
	1.0	0.04-0.05	0.006-0.007	0.01	0.01	0.01
ブタ	0.1	0.003-0.007	0.01	0.01	0.01	0.003-0.004
	0.3	0.007-0.01	0.01	0.01	0.01	0.007-0.01
	1.0	0.01-0.03	0.005-0.01	0.01	0.01	0.01-0.03

## 7. 一般薬理試験

フェナリモルのラット、マウス、ウサギ等を用いた一般薬理試験が実施された。  
結果は表 26 に示されている。(参照 2、9)

表 26 一般薬理試験結果概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経系	一般状態 観察	SD ラット	雄10	0、5、50、500 (経口)	5	50	500 mg/kg 体重：軽度の耳 介血管拡張(投与 0.5~2 時 間後)、下腹部の尿汚染(投与 1~24 時間後)、ふらつき歩 行(投与 2~7 時間後)、腹 臥位(投与 3~5 時間後)及び 体重増加抑制(投与後 24 時 間) 50 mg/kg 体重以上：動作緩 慢(500 mg/kg 体重:投与 1.5 ~7 時間後、50 mg/kg 体 重：投与 3 時間後) <sup>a</sup>
		ddY マウス	雄10	0、5、50、500 (経口)	50	500	500 mg/kg 体重：腹臥歩行 (投与 1~2 時間後)、腹臥位 (投与 1~7 時間後)、ふらつ き歩行(投与 3~5 時間後) 及び下痢(投与 5 時間後)
	自発運動量	ddY マウス	雄10	0、50、500 (経口)	50	500	500 mg/kg 体重で自発運動 量減少傾向
	筋弛緩作用 (懸垂試験)	ddY マウス	雄10	0、50、500 (経口)	500	—	影響なし
	運動協調性 (回転棒試 験)	ddY マウス	雄10	0、50、500 (経口)	50	500	500 mg/kg 体重で運動協調 性欠如傾向
	睡眠時間 (ヘキソバル ピタール誘 発睡眠)	ddY マウス	雄10	0、5、50、500 (経口)	5	50	50 mg/kg 体重以上で睡眠時 間延長
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	ddY マウス	雄10	0、50、500 (経口)	50	500	500 mg/kg 体重で軽度の鎮 痛作用(writhing 回数減少)
	抗痙攣作用 (電撃痙攣)	ddY マウス	雄10	0、50、500 (経口)	50	500	500 mg/kg 体重で強直性伸 展痙攣抑制
	抗痙攣作用 (ペンテトラ ゾール誘発 痙攣)	ddY マウス	雄10	0、50、500 (経口)	50	500	500 mg/kg 体重で強直性伸 展痙攣抑制、間代性痙攣抑 制傾向及び死亡動物数減少

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
	体温 (直腸温)	日本白色種 ウサギ	雄5	0、50、500 (経口)	50	500	500 mg/kg 体重で体温低下 (投与 24 時間後)。また、4 例で四肢の麻痺に伴う腹臥 位及び横臥位(投与 24 時間 後)。うち 1 例がその後死亡 (肺及び胃粘膜充血並びに胃 粘膜層の薄化)
呼吸・ 循環器系	呼吸数、血 圧、心拍数、 心電図	雑種ネコ	雄 3~4	0、500 (経口)	500	—	影響なし
	血圧相互 作用	雑種ネコ	雄 3~4	0、500 (経口)	500	—	Adr 又は Ach による血圧反 応に影響なし
	耳介血管 灌流量	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> g/耳 ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/耳	—	影響なし
	摘出心房に 対する作用	Hartley モルモット	雄 3	0、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	心拍数：10 <sup>-5</sup> g/mL で陰性変 時傾向 収縮力：影響なし
自律神 経系	瞳孔径	日本白色種 ウサギ	雄5	0、50、500 (経口)	500	—	影響なし
	摘出回腸 (自動運動 作用)	日本白色種 ウサギ	雄3	0、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL で回腸自動収縮 抑制
	摘出回腸 (アゴニスト 作用)	Hartley モルモット	雄 5	0、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL で Ach、His 及び BaCl <sub>2</sub> による回腸収縮の抑 制傾向
	摘出輸精管	SD ラット	雄5	0、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL で NA による輸精 管収縮の抑制傾向
消化器系	小腸炭末輸 送能	ddY マウス	雄10	0、5、50、500 (経口)	500	—	影響なし
	胃及び十二 指腸粘膜 刺激	SD ラット	雄6	0、5、50、500 (経口)	500	—	影響なし
	胃液分泌	SD ラット	雄 6~7	0、5、50、500 (経口)	50	500	500 mg/kg 体重で胃液量減 少、pH 上昇及び総酸度低下 傾向
	摘出胃条片 収縮	SD ラット	雄5	0、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL で 5-HT による胃 条片収縮の抑制傾向
骨格	坐骨神経腓 腹筋収縮	SD ラット	雄5	0、500 (経口)	500	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
筋系	横隔膜神経 筋収縮	Wistar ラット	雄5	0、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	影響なし
血液	血液凝固 作用	SD ラット	雄 5~6	0、5、50、500 (経口)	—	5	5 mg/kg 体重以上で PT 延長 及び APTT 延長傾向 <sup>b</sup>
	溶血作用	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	影響なし

注) 溶媒として、*in vivo* 試験では 0.5%CMC-Na 水溶液が、*in vitro* 試験では DMSO が、それぞれ用いられた。

— : 最大無作用量又は最小作用量を設定できなかった。

a : 50 mg/kg 体重投与群では 1/10 例での変化であったことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

b : PT 延長及び APTT 延長傾向とも用量相関性を伴わない軽度な変化であったことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

## 8. 急性毒性試験

フェナリモル (原体) のラット、マウス、ウサギ及びイヌを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 27 に示されている。(参照 2、5、6、9、11)

表 27 急性毒性試験結果概要

投与 経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット <sup>a</sup> 雌雄各 10 匹	863	814	投与量 : 0、694、833、1,000、1,200、1,440 及び 1,730 mg/kg 体重  694 mg/kg 体重以上 : 自発運動低下、流涙、歩行失調、後肢麻痺、立毛、鼻出血、眼瞼下垂、下痢、嘔吐、排尿回数増加、痙攣、鎮静、荒息及びあえぎ(投与 30 分~5 日後)、体重減少(投与 0~3 日)/増加抑制(投与後 4 日)、胸腺うっ血、肺及び消化管出血、精巣萎縮、胸腺絶対及び比重量減少傾向並びに肝比重量増加傾向  雌雄 : 694 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	Wistar ラット <sup>b</sup> 雌雄各 10 匹	2,580	2,520	<p>投与量：1,400、2,000、2,750、3,650 及び 5,000 mg/kg 体重</p> <p>1,400 mg/kg 体重以上： 自発運動低下、四肢脱力、正向反射消失、呼吸困難、多尿、下痢、眼瞼下垂、流涎、削瘦、毛づくろい減少、腹臥位、呼吸困難及び体温低下(投与 1 時間後以降)並びに体重増加抑制</p> <p>雌雄：1,400 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	ラット (系統、性別及び匹数不明)	>599		詳細不明
	ICR マウス <sup>a</sup> 雌雄各 10 匹	7,490	6,550	<p>投与量： 雄；0、3,146、3,932、4,915、6,144、7,680、9,600、12,000 及び 15,000 mg/kg 体重 雌；0、2,517、3,146、3,932、4,915、6,144、7,680、9,600、12,000 及び 15,000 mg/kg 体重</p> <p>9,600 mg/kg 体重以上： 雄；てんかん様症状(腹臥位のまま背弯姿勢、四肢痙攣又は硬直等) 6,144 mg/kg 体重以上： 雌；てんかん様症状(腹臥位のまま背弯姿勢、四肢痙攣又は硬直等)及び体重増加抑制(投与 0~2 日) 3,146 mg/kg 体重以上(雄)、2,517 mg/kg 体重以上(雌)： 自発運動低下、眼瞼下垂、歩行失調、腹臥位、体温低下、呼吸数減少、衰弱、刺激に対する無反応、体重増加抑制(投与 0~2 日)並びに肝絶対及び比重増加(雄)</p> <p>雄：3,932 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：3,146 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
ICR マウス <sup>b</sup> 雌雄各 10 匹	4,510	>4,000	<p>投与量：1,100、1,600、2,500、3,000 及び 4,000 mg/kg 体重</p> <p>4,000 mg/kg 体重： 呼吸困難(雄) 1,100 mg/kg 体重以上： 自発運動低下、四肢脱力、正向反射消失、多尿、下痢、軟便、眼瞼下垂及び削瘦(投与 1 時間後以降)並びに体重増加抑制</p> <p>雌雄：1,100 mg/kg 体重以上で死亡例</p>	

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	ビーグル犬 <sup>c</sup> 雌雄各 2 匹	>200	>200	投与量：200 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
腹腔内	SD ラット <sup>d</sup> 雌雄各 10 匹	691	452	自発運動低下、流涙、歩行失調、後肢麻痺、排尿回数増加、体重増加抑制、胸腺うっ血、精巣萎縮 胸腺及び脾臓絶対及び比重量減少傾向並びに肝比重量増加傾向  雄：560 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：399 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット <sup>b</sup> 雌 10 匹	/	533	自発運動低下、後肢脱力、正向反射消失、呼吸困難、多尿、下痢、眼瞼下垂、流涎、削瘦及び体温低下並びに体重増加抑制  460 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス <sup>d</sup> 雌雄各 10 匹	754	958	自発運動低下、眼瞼下垂、歩行失調、腹臥位、体温低下、呼吸数低下、衰弱、痙攣及び尾部末端壊死並びに体重増加抑制  雄：492 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：614 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット <sup>d</sup> 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、軽度の歩行失調、脱毛、体重増加抑制、胸腺絶対及び比重量減少傾向、肝絶対及び比重量増加傾向並びに肝肥大  雌雄：死亡例なし
	ICR マウス <sup>d</sup> 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	肝絶対及び比重量増加傾向  雌雄：死亡例なし
経皮	SD ラット <sup>e, f</sup> 雌雄各 6 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	白色ウサギ 雌雄 (品種及び匹数不明)	>2,000	>2,000	症状なし  1 例死亡
吸入	Fischer ラット <sup>g</sup> 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>2.04	>2.04	

注) 溶媒として、a: 0.5%CMC-Na 水溶液、b: 5%アラビアゴム水溶液、d: 0.5%CMC-Na 生理食塩水、  
e: 蒸留水が、それぞれ用いられた。

/: 該当なし

c: ゼラチンカプセル投与

f: 24 時間閉塞塗付

g: 1 時間ばく露 (ダスト)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

白色ウサギ（品種不明）及びNZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼刺激性試験では、軽微な角膜損傷、軽度な虹彩炎症及び軽度又は中等度な結膜炎（発赤、浮腫及び分泌物）が認められたが、いずれも投与 72 時間後には認められなかった。この結果から、ウサギの眼に対して軽度の刺激性があると考えられた。皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、5、6、9、11）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、200、800 及び 3,200 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 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		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.8	14.8	62.1	251
	雌	4.4	16.5	76.4	286

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が、200 ppm 以上投与群の雌で T.Chol 減少が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm 未満（3.8 mg/kg 体重/日未満）、雌で 50 ppm（4.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、9）



表 29 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
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WBC 減少</li> <li>・BUN 増加</li> <li>・肺泡沫細胞増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・副腎束状帯細胞肥大<sup>§1、a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(投与 0～3 日)</li> <li>・Hb、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・BUN 及び血清中カリウム増加</li> <li>・下垂体及び子宮絶対及び比重量減少</li> <li>・肺泡沫細胞増加</li> <li>・副腎束状帯細胞肥大<sup>a</sup></li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量<sup>5</sup>増加</li> <li>・肝細胞脂肪変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>d</sup></li> <li>・Seg 減少</li> <li>・Lym 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§2</sup></li> <li>・肝細胞脂肪変性</li> <li>・腎尿細管上皮好塩基性化及び硝子円柱</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少<sup>b</sup></li> <li>・T.Chol 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 減少</li> </ul>
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 6 日以降)<sup>c</sup></li> </ul>	50 ppm 毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：800 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：小脂肪滴の増加を伴う。

b：200 ppm 投与群では投与 20 日以降、800 ppm 投与群では投与 31～52 日、3,200 ppm 投与群では投与 0～3 日。

c：200 及び 800 ppm 投与群では投与 13 日以降、3,200 ppm 投与群では投与 3 日以降。

d：800 ppm 投与群では投与 3 及び 6 日、3,200 ppm 投与群では投与 3 日以降。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、140、200、275、365 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に、一群雌雄各 5 匹を用いて肝薬物代謝酵素（PNOD）活性が測定された。

表 30 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		140 ppm	200 ppm	275 ppm	365 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.1	14.8	20.6	27.1	37.3
	雌	10.8	15.4	21.1	30.0	40.3

275 ppm 以上投与群の雌雄で肝 PNOD 活性増加が認められた。

500 ppm 投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量の増加、雌で肝臓の絶対重量の増加、275 ppm 以上投与群の雌で肝臓の比重量の増加が認められたが、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。

<sup>5</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm (雄: 37.3 mg/kg 体重/日、雌: 40.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、5、9)

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③<参考資料<sup>6</sup>>

Wistar ラット (投与群: 一群雌雄各 20 匹、対照群: 雌雄各 25 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0、50、200 及び 800 ppm、検体摂取量: 0、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日相当) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に、一群雌雄各 5 匹を用いて肝薬物代謝酵素 (PNOD) 活性が測定された。また、投与期間終了後、一群雌雄各 5 匹について、2 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 31 に示されている。

200 ppm 以上投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌で肝 PNOD 活性増加が認められた。

800 ppm 投与群の雄で肝臓の比重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められ、JMPR は毒性影響と評価<sup>7</sup>しているが、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、食品安全委員会農薬は適応性変化と判断した。(参照 2、5、9)

表 31 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	・ 体重増加抑制	・ 肝比重量増加 <sup>a</sup> ・ 肝細胞脂肪変性
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a: 回復期間終了後にも認められた。

### (4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)<sup>8</sup>

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0、365、620、1,100、2,000 及び 3,300 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に、一群雌雄各 5 匹を用いて肝薬物代謝酵素 (PNOD) 活性が測定された。

<sup>6</sup> 眼科学的検査が実施されておらず、血液生化学的検査は BUN、Glu 及び ALT のみ評価対象とされていることから、参考資料とした。

<sup>7</sup> フェナリモルの JMPR における評価は、肝肥大の解釈に関するガイダンス作成以前の 1995 年に実施された (Guidance on the interpretation of hepatocellular hypertrophy, Pesticide residues in food 2006, Report of the joint meeting of the FAO panel of experts on pesticide residues in food and the environment and the WHO core assessment group on pesticide residues)。

<sup>8</sup> 尿検査及び眼科学的検査は実施されていないが、供試動物数や他の検査項目がガイドラインを充足していると考えられたことから、評価資料とした。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量<sup>a</sup>

投与群		365 ppm	620 ppm	1,100 ppm	2,000 ppm	3,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37.4	72.9	116	171	351
	雌	46.4	87.8	124	200	392

<sup>a</sup>：本試験では各投与群における摂餌量は測定されていない。別途実施された、マウスを用いた 91 日間混餌（原体：600 ppm）投与による摂餌量測定試験の結果に基づき、本試験の平均検体摂取量が算出された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

2,000 ppm 以上投与群の雄及び 1,100 ppm 以上投与群の雌で肝 PNOD 活性増加が認められた。

620 及び 1,100 ppm 投与群の雄並びに 1,100 ppm 投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたが、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、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量の増加、肝門脈周囲性脂肪滴等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,100 ppm（雄：116 mg/kg 体重/日、雌：124 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、5、9）

表 33 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
3,300 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> <li>腎尿細管上皮脂肪滴</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>肝門脈周囲性脂肪滴</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>肝門脈周囲性脂肪滴</li> </ul>
1,100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

#### （5）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、1.25、5 及び 20 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に、全動物を用いて肝薬物代謝酵素（PNOD）活性の測定及び骨髄検査が実施された。

肝 PNOD 活性及び骨髄検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、5、9、11）

## (6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮投与 (原体 : 0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、5、9、11)

### 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (投与群 : 一群雌雄各 20 匹、対照群 : 雌雄各 30 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、50、130 及び 350 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照) による 1 年間慢性毒性試験<sup>9</sup>が実施された。なお、本試験で用いられた動物は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験② [12. (2)] の P 世代親動物も兼ねており、投与 3~9 か月を繁殖期間として 3 回の交配が行われた後、更に 3 か月間投与が継続された。

表 34 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	130 ppm	350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.1	8.0	21.2
	雌	3.6	9.0	24.5

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 35 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、350 ppm 投与群の雄で膵腺房萎縮等、雌で肝胆管増生等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 130 ppm (雄 : 8.0 mg/kg 体重/日、雌 : 9.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、5、9)

表 35 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
350 ppm	・ RBC 増加 ・ WBC 減少 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 膵腺房萎縮	・ 肝及び腎比重量増加 ・ 肝胆管増生 ・ 慢性腎症
130 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>9</sup> 本試験は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験 [11. (3)] の中間と殺群として実施されたが、ラットを用いた 2 世代繁殖試験② [12. (2)] の親動物を兼ねていることから、本評価書では試験結果を個別に記載した。

## (2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (主群：一群雌雄各 4 匹、回復群：一群雌雄各 2 匹) を用いたカプセル経口投与 (原体：0、1.25、12.5 及び 125 mg/kg 体重/日) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。回復群については、投与期間終了後に 3 か月間の回復期間が設定された。本試験において、試験終了時に、主群及び回復群とも全動物を用いて骨髄検査及び肝薬物代謝酵素 (PNOD) 活性の測定が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

骨髄検査において、検体投与による影響は認められなかった。

125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝 PNOD 活性増加が認められた。

本試験において、125 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 増加、肝臓の絶対及び比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、5、6、9、11)

表 36 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
125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 及び ALT 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝絶対<sup>a</sup>及び比重量増加</li> <li>・ 肝胆汁うっ滞(1 例)</li> </ul>
12.5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：回復期間終了後にも認められた。

## (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット [主群<sup>10</sup>：投与群；一群雌雄各 80 匹、対照群；雌雄各 120 匹、中間 (18 か月) と殺群：投与群；一群雌雄各 20 匹、対照群；雌雄各 30 匹] を用いた混餌投与 (原体：0、50、130 及び 350 ppm、平均検体摂取量は表 37 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。本試験において、試験終了時に、全生存動物を用いて血清中プロラクチン (主群及び中間と殺群) 及び LH 濃度 (主群のみ) が測定された。

表 37 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		50 ppm	130 ppm	350 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	中間(18 か月) と殺群	雄	2.3	6.0	16.0
		雌	3.6	8.4	22.9
	主群	雄	2.09	5.45	14.9
		雌	2.91	8.05	22.5

350 ppm 投与群の雄で血清中プロラクチン増加傾向 (主群)、雌で血清中 LH 増加及びプロラクチン減少傾向 (主群及び中間と殺群) が認められた。

<sup>10</sup> 同一条件により同時期に平行実施された 2 試験 (1 試験につき、投与群：一群雌雄各 40 匹、対照群：雌雄各 60 匹) の合計により評価された。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 38 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、50 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂肪変性が、130 ppm 以上投与群の雌で卵巣の絶対及び比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm 未満（2.09 mg/kg 体重/日未満）、雌で 50 ppm（2.91 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、5、9、11）

表 38-1 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
350 ppm	・ WBC 減少	・ 体重増加抑制(投与 3 週以降) ・ 肝脂肪変性 <sup>§</sup> ・ 肝細胞過形成結節
130 ppm 以上	・ 体重増加抑制 <sup>a</sup> 及び摂餌量減少 <sup>b</sup>	・ WBC 減少 ・ 卵巣絶対及び比重量並びに対脳重量比増加
50 ppm 以上	・ 肝細胞脂肪変性	50 ppm 毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、程度の増強が認められたことから、検体投与の影響と考えられた。

a：130 ppm 投与群では投与 2～13 週、350 ppm 投与群では投与 1 週以降。

b：130 ppm 投与群では投与 3 週以降、350 ppm 投与群では投与 1 週以降。

表 38-2 18 か月と殺群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
350 ppm	・ WBC 減少	・ 肝比重量増加 ・ 卵巣絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性 <sup>§2</sup>
130 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与期間累積) <sup>§1</sup>	130 ppm 以下
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計学的有意差はないが、程度の増強が認められたことから、検体投与の影響と考えられた。

#### （4）2 年間発がん性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、12.5、25 及び 50 ppm、平均検体摂取量は表 39 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。本試験は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] において雄で無毒性量が設定できなかったことから、より低用量における肝臓への毒性影響の有無を確認することを目的として実施され、病理組織学的検査は肝臓のみが用いられた。

表 39 2年間発がん性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		12.5 ppm	25 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.61	1.20	2.47
	雌	0.74	1.46	2.96

慢性呼吸器感染症の発生に伴い投与 16～17 か月に死亡率が増加し、各投与群における投与期間終了時の死亡率は 68%～90%であった。

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、50 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 2～29 週）及び摂餌量減少（投与 26～41 週）並びに肝細胞脂肪変性が認められ、雌ではいずれの投与群において毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 25 ppm（1.20 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 50 ppm（2.96 mg/kg 体重/日）であると考えられた。なお、いずれの投与群においても投与期間終了時の死亡率が高かったことから、食品安全委員会農薬は、本試験の結果から、発がん性の評価はできないと判断した。（参照 2、5、9）

#### （5）2年間発がん性試験（ラット）②

ラットを用いた 2 年間発がん性試験① [11. (4)] において、試験期間中の慢性呼吸器感染症の発生に伴い、いずれの投与群においても死亡率増加が認められたことから再試験が実施された。

Wistar ラット（一群雌雄各 49～51 匹）を用いた混餌投与（原体：0、12.5、25 及び 50 ppm、平均検体摂取量は表 40 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。本試験において、試験終了時に、一群雌雄各 5 匹を用いて肝薬物代謝酵素（PNOD）活性が測定された。本試験における病理組織学的検査は、肝臓以外の主要臓器及び組織についても実施された。

表 40 2年間発がん性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		12.5 ppm	25 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.5	1.0	2.0
	雌	0.6	1.2	2.3

肝 PNOD 活性に検体投与による影響は認められなかった。また、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、50 ppm 投与群の雄で肝細胞脂肪変性<sup>11</sup>が認められ、雌では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、無毒性量は雄

<sup>11</sup> ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] 及び 2 年間発がん性試験① [11. (4)] において 50 ppm 投与群の雄で肝細胞脂肪変性が認められており、本試験においても 50 ppm 投与群の雄で統計学的有意差はないが発生頻度の増加傾向が認められたことから、食品安全委員会は毒性影響と判断した。

で 25 ppm (1.0 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 50 ppm (2.3 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、5、9、11)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験並びに 2 年間発がん性試験①及び② [11. (3)~(5)] の総合評価として、50 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少並びに肝細胞脂肪変性が、130 ppm 以上投与群の雌で卵巣の絶対及び比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は、雄で 1.20 mg/kg 体重/日、雌で 2.96 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。

#### (6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス [主群<sup>12</sup>: 投与群; 一群雌雄各 80 匹、対照群; 雌雄各 120 匹、中間 (1 年間) と殺群: 投与群; 一群雌雄各 20 匹、対照群; 雌雄各 30 匹] を用いた混餌投与 (原体: 0、50、170 及び 600 ppm、平均検体摂取量は表 41 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 41 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) の平均検体摂取量<sup>a</sup>

投与群			50 ppm	170 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	中間(1年間) と殺群	雄	4.23	12.5	57.2
		雌	5.29	17.4	64.5
	主群	雄	5.68	19.7	69.4
		雌	6.50	21.7	77.7

<sup>a</sup>: 本試験では各投与群における摂餌量は測定されていない。別途実施された、マウスを用いた 91 日間混餌 (原体: 600 ppm) 投与による摂餌量測定試験の結果に基づき、本試験の平均検体摂取量が算出された。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 42 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、600 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞脂肪変性等が、雌で肝臓の絶対及び比重量の増加並びに肝細胞脂肪変性が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 170 ppm (雄: 19.7 mg/kg 体重/日、雌: 21.7 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、5、9、11)

<sup>12</sup> 同一条件により同時期に並行実施された 2 試験 (1 試験につき、投与群: 一群雌雄各 40 匹、対照群: 雌雄各 60 匹) の合計により評価された。



表 42-1 2年間慢性毒性/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
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与期間累積)</li> <li>・ ALT 増加<sup>a</sup></li> <li>・ 肝及び脾絶対及び比重量増加<sup>a</sup></li> <li>・ 肝細胞脂肪変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加<sup>a</sup></li> <li>・ 肝細胞脂肪変性<sup>§, a</sup></li> </ul>
170 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：1年間と殺群でのみ認められた。

表 42-2 1年間と殺群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ 肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞脂肪変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> <li>・ 子宮絶対及び比<sup>§</sup>重量減少</li> <li>・ 肝細胞脂肪変性<sup>§</sup></li> </ul>
170 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット）①

Wistar ラット（5週齢、一群雌雄各24匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、50及び250 ppm、平均検体摂取量は表43参照）による2世代繁殖試験が実施された。P及びF<sub>1</sub>世代とも、10週間の投与期間後に交配が行われた。

表 43 2世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	250 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.7	3.6	18.2
		雌	0.8	4.2	20.4
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.8	4.3	21.9
		雌	0.9	4.8	22.9

各投与群で認められた毒性所見は表44に示されている。

いずれの投与群においても、P及びF<sub>1</sub>世代とも雌の性周期<sup>13</sup>に検体投与による影響は認められなかったが、250 ppm投与群のF<sub>1</sub>世代ではいずれの親動物にも交尾が認められず、同投与群のF<sub>2</sub>児動物が得られなかった。

本試験において、親動物では、50 ppm以上投与群のP世代の雄で体重増加抑制等、雌で子宮着床痕部膠原線維増生等が、50 ppm投与群のF<sub>1</sub>世代の雄で受胎率低下、同投与群の雌で子宮着床痕部膠原線維増生等が認められた。また、児動物では、250 ppm投与群のF<sub>1</sub>世代で産児数減少、生存率低下等が認められたこ

<sup>13</sup> 試験期間中、性周期は膺スミア観察により1週間以上確認された。

とから、無毒性量は親動物で 10 ppm (P 雄 : 0.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 0.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 0.9 mg/kg 体重/日)、児動物で 50 ppm (P 雄 : 3.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 4.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 4.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 4.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また、50 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 親動物の雄で授胎率低下が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 10 ppm (P 雄 : 0.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 0.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 0.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、9)

(繁殖能に対する影響に関しては [14.(2)] を参照。)

表 44 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	250 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(哺育 0 日)及び摂餌量減少(妊娠 14~20 日)</li> <li>・妊娠期間延長</li> <li>・分娩異常(8 例：臍出血、貧血、立毛、分娩時間延長及び哺育不能)による死亡(3 例)</li> <li>・出産率低下</li> <li>・卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>・子宮着床痕部へモジデリン沈着<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・交尾なし</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・交尾なし</li> <li>・心及び肝絶対及び比重量減少</li> </ul>
	50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>a</sup></li> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・子宮着床痕部膠原線維増生<sup>b</sup></li> <li>・子宮内膜へモジデリン沈着<sup>b</sup></li> </ul>	(50 ppm 投与群 <sup>c</sup> ) ・授胎率低下 <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・卵巣絶対及び比重量増加</li> </ul> (50 ppm 投与群 <sup>c</sup> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>・子宮着床痕部膠原線維増生及びへモジデリン沈着<sup>b</sup></li> </ul>
	10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・産児数減少<sup>e</sup></li> <li>・生存率低下(哺育 21 日)</li> <li>・体重増加抑制(雌)</li> </ul>		/	
	50 ppm 以下	毒性所見なし			

/ : F<sub>1</sub> 親動物で交尾が認められなかったことから、児動物が得られなかった。

a : 50 ppm 投与群では投与 2 及び 3 週、250 ppm 投与群では投与 1 週以降。

b : 肉眼的病理検査では大型の着床痕として認められた。分娩後の子宮の回復が十分でないことを示す所見と考えられた。

c : 250 ppm 投与群では親動物で交尾が認められなかったことから、授胎率低下及び子宮の病理組織学的所見は、50 ppm 投与群における結果。

d : 50 ppm 投与群の雌の授胎率低下が認められたが、同投与群における交尾率及び雌の性周期に検体投与による影響が認められず、検体投与による雄への影響に起因していると考えられたことから、雄の授胎率低下を毒性所見として記載した。

e : 生存産児率低下（統計学的有意差は認められない）を伴って認められた。

## (2) 2 世代繁殖試験（ラット）②

Wistar ラット（4~5 週齢、投与群：一群雌雄各 20 匹、対照群：雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、130 及び 350 ppm、平均検体摂取量は表 45 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験は、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11. (1)] との併合試験として実施され、当該試験における投与 3~9 か月に P 世代の繁殖期間として 3 回の

交配が行われた後、同世代は更に3か月間投与が継続された。

また、F<sub>1</sub>世代においては、第1回繁殖終了後（F<sub>2a</sub>児動物離乳後）に対照飼料を63日間投与し、1回目の交配と同じ組合せにより2回目の交配が行われた。更に、3回目の交配においては、F<sub>1</sub>雄動物と無処置未経産の雌又はF<sub>1</sub>雌動物と無処置の雄（生殖能確認済）を用いた交叉交配が実施された。P世代では55日間、F<sub>1</sub>世代では58日間の投与期間後に、それぞれ1回目の交配が行われた。

表 45 2世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	130 ppm	350 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.0	8.1	21.6
		雌	3.7	8.9	24.9
	F <sub>1</sub> 世代	雄	2.9	7.3	19.9
		雌	3.2	9.2	22.7

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

130 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 世代において1回目交配時に交尾率及び繁殖率低下が認められ、350 ppm 投与群では F<sub>2</sub> 児動物を得ることができなかったことから、休薬期間の設定により繁殖能の回復性が検討されたが、2回目交配においても交尾率及び繁殖率低下が認められた。更に、3回目交配においても、F<sub>1</sub> 雄動物と無処置雌による交叉交配では130 ppm 以上投与群で、F<sub>1</sub> 雌動物と無処置雄による交叉交配では50 ppm 以上投与群で、それぞれ繁殖率低下が認められた。

本試験において、親動物では130 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 世代の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同投与群の P 世代の雌で交尾率及び繁殖率低下等が、50 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 世代の雌で繁殖率低下等が認められ、児動物では350 ppm 投与で生存産児数減少等が認められたことから、一般毒性及び繁殖能に対する無毒性量は、親動物で50 ppm 未満（P 雄：3.0 mg/kg 体重/日未満、P 雌：3.7 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雄 2.9 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雌：3.2 mg/kg 体重/日未満）、児動物で130 ppm（P 雄：8.1 mg/kg 体重/日、P 雌：8.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：7.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：9.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、5、9、10）

（繁殖能に対する影響に関しては [14. (2)]、水腎症に関しては [14. (3)] を参照。）

表 46-1 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見（P 世代）

投与群		親：P、児：F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub> 、F <sub>1c</sub>	
		雄	雌
親動物	350 ppm	350 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠期間延長<sup>§1, a</sup></li> <li>・出産率低下<sup>§1</sup></li> </ul>
	130 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・難産による死亡<sup>b</sup></li> <li>・交尾率<sup>§2, c</sup>及び繁殖率低下<sup>d</sup></li> </ul>
	50 ppm	毒性所見なし	
児動物	350 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存産児数減少<sup>e</sup></li> <li>・生存率低下(哺育 7 及び 21 日)<sup>§2, f</sup></li> <li>・水腎症(片側性/両側性)<sup>§2, g</sup></li> </ul>	
	130 ppm 以下	毒性所見なし	

§1：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：投与群平均値（22.6～22.8 日）は対照群平均値の上限（22.5 日）を上回り、23 日以上妊娠期間を示す動物数の増加傾向を伴って認められた。3 回の繁殖時とも認められ、交配回数の違いによる顕著な差は認められなかった。

b：130 及び 350 ppm 投与群で各 1 例認められた。

c：3 回目交配時に認められた。

d：130 ppm 投与群では 3 回目交配時に、350 ppm 投与群では 2 及び 3 回目交配時に、それぞれ統計学的有意差が認められた。130 ppm 投与群の 1 及び 2 回目交配時、350 ppm 投与群の 1 回目交配時には統計学的有意差は認められなかったが、繁殖率の低下傾向が認められ、検体投与の影響と考えられた。繁殖率低下の程度は、膣栓確認動物数に比例し、交配回数が増す度に増加した。

e：死亡産児数増加を伴って認められた。F<sub>1a</sub> 及び F<sub>1c</sub> 児動物で統計学的有意差が認められた。F<sub>1b</sub> 児動物では統計学的有意差はないが、減少傾向が認められた。

f：F<sub>1b</sub> 児動物で認められた。

g：F<sub>1c</sub> 児動物で認められた。なお、肉眼的病理検査は F<sub>1a</sub> 及び F<sub>1c</sub> 児動物でのみ実施された。

表 46-2 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見（F<sub>1</sub> 世代）

投与群	親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub>		親：F <sub>1</sub> (交叉交配)、児：F <sub>2c</sub>	
	雄	雌	F <sub>1</sub> 雄×無処置雌	F <sub>1</sub> 雌×無処置雄
親動物	350 ppm			・妊娠期間延長 <sup>§2, e</sup>
	130 ppm 以上	・体重増加抑制及び摂餌量減少 <sup>§1</sup>	・交尾率低下 <sup>§2, a</sup> ・繁殖率低下 <sup>f</sup>	・交尾率低下 <sup>§2, g</sup>
	50 ppm 以上	50 ppm 毒性所見なし	50 ppm 毒性所見なし	・繁殖率低下 <sup>§3, g</sup>
児動物	350 ppm	・生存産児数減少 <sup>d</sup>		350 ppm 以下 毒性所見なし
	130 ppm 以下	毒性所見なし		

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§3：50 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：1 及び 2 回目交配時ともに認められた。

b：50 ppm 投与群で 2 回目交配時に 1 例に認められた。130 ppm 以上投与群では認められていないが、同用量以上投与群では交尾率低下により妊娠母動物数が顕著に少なかったことに起因して難産が認められなかった可能性があること、また、フェナリモルのアロマトーゼ活性阻害作用による可能性を否定できないと考えられたことから、毒性所見とした。

c：350 ppm 投与群での 1 回目交配時には繁殖率が 0% となり、F<sub>2a</sub> 児動物が得られなかった。繁殖率低下の程度は、いずれの交配時においても P 世代に比べて大きかった。

d：F<sub>2b</sub> 児動物について、統計学的有意差はないが、減少傾向が認められた。

e：投与群平均値（23.2 日）は対照群平均値の上限（22.5 日）を上回った。

f：用量相関性を伴う顕著な低下が認められ、350 ppm 投与群では、F<sub>1</sub> 雌と無処置雄を用いた交叉交配群に比べて低下の程度は大きかった。

g：350 ppm 投与群における交尾率低下の程度は、F<sub>1</sub> 雄動物と無処置雌を用いた交叉交配群に比べて軽度であった。対照群の交尾率（78%）及び繁殖率（70%）が低値であり、交配時に雌が 10 か月齢を超えていたことが影響した可能性も考えられた。

### （3）3 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（約 5 週齢、投与群：一群雌雄各 20 匹、対照群：雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、12.5、25 及び 50 ppm、平均検体摂取量は表 47 参照）による 3 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 8 週間、F<sub>1</sub> 世代では 10 週間、F<sub>2</sub> 世代では 9 週間の投与期間後に、それぞれ 1 回目の交配が行われた。

表 47 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		12.5 ppm	25 ppm	50 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.6	1.2	2.6
		雌	0.8	1.7	3.2
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.6	1.2	2.5
		雌	0.9	1.7	3.5
	F <sub>2</sub> 世代	雄	0.7	1.3	2.7
		雌	1.0	1.8	3.8

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、親動物では 50 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代の雄で体重増加抑制が、同投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の雌で繁殖率低下等が認められ、児動物では 25 ppm

以上投与群の F<sub>2</sub> 世代で生存産児数減少が認められたことから、一般毒性及び繁殖能に対する無毒性量は、親動物で 25 ppm (P 雄 : 1.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 1.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 1.7 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄 : 1.3 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌 : 1.8 mg/kg 体重/日)、児動物で 12.5 ppm (P 雄 : 0.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 0.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 0.9 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄 : 0.7 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌 : 1.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、5、9、10)

(繁殖能に対する影響に関しては [14. (2)] を参照。)

表 48 3 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub>		親 : F <sub>2</sub> 、児 : F <sub>3</sub>	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	50 ppm	50 ppm 以下 毒性所見なし	50 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	・分娩中の出血 (1 例) ・交尾率低下 <sup>§、a</sup> ・繁殖率低下 <sup>a</sup>	50 ppm 以下 毒性所見なし	・難産による死亡 (1 例、妊娠 23 日) <sup>b</sup> ・繁殖率低下 毒性所見なし
	25 ppm 以下			毒性所見なし	毒性所見なし		
児動物	50 ppm	50 ppm 以下 毒性所見なし		・生存産児数減少 <sup>c</sup>		50 ppm 以下 毒性所見なし	
	25 ppm 以上						
	12.5 ppm						

注) F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 雌動物で認められた繁殖率低下について、低下の程度は F<sub>2</sub> 世代に比べて F<sub>1</sub> 世代で大きかった。

§ : 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a : F<sub>1</sub> 親動物においては、初回交配時に繁殖率低下が認められたことから 2 回目の交配が行われた。交尾率及び繁殖率低下について、2 回目交配時においても認められ、低下の程度は 1 回目交配時と同程度であった。

b : 剖検の結果、恥骨結合の分離不明瞭が認められた。

c : F<sub>2b</sub> 児動物において認められた。

#### (4) 1 世代繁殖試験 (マウス) <参考資料<sup>14</sup>>

ICR マウス (成熟動物、一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 試験① ; 50、170 及び 600 ppm、試験② ; 0、170、350 及び 600 ppm<sup>15</sup>) による 1 世代繁殖試験が実施された。投与は、試験①では交配 1 週間前から哺育 21 日まで、試験②では交配 2 週間前から哺育 14 日まで、それぞれ行われた。

親動物では、600 ppm 投与群で難産に伴う切迫と殺 (1 例) 及び妊娠期間延長が、170 ppm 以上投与群で繁殖率低下が認められた。

児動物では、600 ppm 投与群で生存率低下が、350 ppm 以上投与群で死亡産

<sup>14</sup> マウスを用いた 3 世代繁殖試験 [12. (5)] の用量設定試験として、一群雌雄各 10 匹で実施された試験であることから参考資料とした。

<sup>15</sup> 平均検体摂取量は算出されていない。

児数増加を伴う生存産児数減少が認められた。(参照 5)

### (5) 3世代繁殖試験(マウス)

ICR マウス(約 4 週齢、投与群: 一群雌雄各 20 匹、対照群: 雌雄各 30 匹)を用いた混餌投与(原体: 0、35、70 及び 140 ppm、平均検体摂取量は表 49 参照)による 3 世代繁殖試験が実施された。P、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代とも、約 9 週間の投与期間後に交配が行われた。

表 49 3 世代繁殖試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		35 ppm	70 ppm	140 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.2	6.4	17.3
		雌	3.8	7.4	15.8
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.2	6.4	13.6
		雌	3.8	8.2	15.8
	F <sub>2</sub> 世代	雄	3.2	6.8	13.6
		雌	4.0	8.4	15.8

本試験において、いずれの投与群においても親動物及び児動物に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とも本試験の最高用量 140 ppm (P 雄: 17.3 mg/kg 体重/日、P 雌: 15.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 13.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 15.8 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄: 13.6 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌: 15.8 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、5、9)

### (6) 発生毒性試験(ラット) ①

Wistar ラット(一群雌 24 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口投与(原体: 0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC-Na 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 50 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で胎盤重量増加及び胎盤うっ血が認められ、20 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で生存胎児数減少、吸収胚及び胎児死亡率増加等が認められたことから、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日未満、胎児で 5 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、9)



表 50 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下腹部被毛汚れ(妊娠 11 日以降)及び腹部脱毛(妊娠 8 日以降)</li> <li>・体重減少(妊娠 6～9 日)/増加抑制(妊娠 10 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 6～9 日以降)</li> <li>・胎盤脱落膜構成細胞の壊死<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重(雌)</li> <li>・頸肋骨</li> </ul>
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・膣出血<sup>b</sup></li> <li>・胎盤腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存胎児数減少</li> <li>・吸収胚及び胎児死亡率増加<sup>d</sup></li> <li>・頸椎椎弓(間節突起-横突起)骨化遅延</li> <li>・腰肋骨</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胎盤重量増加<sup>c</sup></li> <li>・胎盤うっ血<sup>a, c</sup></li> </ul>	5 mg/kg 体重/日 毒性所見なし

- a : 胎盤重量増加が認められた動物の一部を用いて病理組織学的検査が実施された。うっ血の程度は、5 mg/kg 体重/日投与群では軽度、20 mg/kg 体重/日以上投与群では中等度～高度であった。
- b : 20 mg/kg 体重/日投与群では 1 例（妊娠 19 日）、80 mg/kg 体重/日投与群では 5 例（妊娠 15～20 日）に認められた。
- c : 5 mg/kg 体重/日投与群で胎児への影響は認められていないが、ラットを用いた 2 世代繁殖試験① [12. (1)] において 50 ppm 以上投与群の雌で大型の着床痕（子宮着床痕部膠原線維増生、内膜へモジデリン沈着等）が認められており、関連する所見と考えられたことから、食品安全委員会は毒性影響と判断した。
- d : 着床後比較的遅い時期に起こる浸軟胎児又は胎盤遺残の増加を伴って認められており、反復投与による影響と考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

### (7) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、5、13 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）して、発生毒性試験が実施された<sup>16</sup>。

本試験において、母動物ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、胎児では 35 mg/kg 体重/日投与群で水腎症<sup>17</sup>が認められたことから、無毒性量は、母動物で本試験の最高用量 35 mg/kg 体重/日、胎児で 13 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に影響が認められない用量で胎児に水腎症が認められたが、胎生期投与による腎臓発達及び成熟に及ぼす影響検討試験 [14. (3)] の結果、認められた水腎症の程度は軽度であり、生後 7 日以降に水腎症の発現頻度増加が認められなかったこと、生後 63 日の尿検査において検体投与による影響は認められなかったことから、可逆性を有する変化であると考えられた<sup>18</sup>。催奇形性は認められなかった。（参照 2、5、9、11）

（水腎症に関しては [14. (3)] を参照。）

<sup>16</sup> 本試験において、胎盤重量は測定されていない。

<sup>17</sup> 片側性及び両側性水腎症胎児の合計について、腹当たりの発現頻度増加が認められた。

<sup>18</sup> 可逆性を有する変化と考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

## (8) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

Dutch ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口投与 (原体 : 0、3、10 及び 35 mg/kg 体重/日<sup>19</sup>、溶媒 : 5%アラビアゴム水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児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 35 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、5、9)

## (9) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

ウサギを用いた発生毒性試験① [12. (8)] において、いずれの投与群においても毒性影響が認められなかったことから、より高用量における毒性影響の有無を確認することを目的として、追加試験が実施された。

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口投与 (原体 : 0、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日<sup>20</sup>、溶媒 : 10%アラビアゴム水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少 (妊娠 6~12 日)<sup>21</sup>/増加抑制 (妊娠期間累積) 及び摂餌量減少 (妊娠 6~18 日) が認められた。また、4 例で流産 (妊娠 19~24 日) が認められ、流産が認められた母動物では投与群平均に比べて体重減少及び摂餌量減少の程度が顕著であった。同投与群の胎児で、生存胎児数減少傾向及び過剰肋骨増加傾向<sup>22</sup>が認められた。

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少/増加抑制及び摂餌量減少等が認められ、同投与群の胎児で生存胎児数減少傾向及び過剰肋骨増加傾向が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 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、5、9、11)

---

<sup>19</sup> 用量設定試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数の僅かな増加及び矮小児が認められ、35 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が認められたことから、本試験の最高用量は 35 mg/kg 体重/日と設定された。

<sup>20</sup> NZW ウサギを用いた用量設定試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では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、本試験の最高用量は 150 mg/kg 体重/日と設定された。

<sup>21</sup> 本試験では妊娠 6 日の後は妊娠 13 日に体重測定が実施されており、妊娠 6~12 日の体重減少の程度は僅かと考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

<sup>22</sup> 過剰肋骨の発現頻度 (84%) は、試験実施施設における背景データ (平均 : 55%、範囲 : 40%~62%) に比べて高かった。

### 1 3. 遺伝毒性試験

フェナリモル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラットを用いた小核試験及び優勢致死試験、マウスを用いた小核試験並びにチャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

試験結果は表 51 に示されている。

マウスを用いた小核試験において弱陽性の結果が得られているが、より高用量まで実施されたラットを用いた小核試験を含め、他の試験は全て陰性であったことから、フェナリモルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、5、6、9、12）

表 51 遺伝毒性試験結果概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45株)	2,000～100,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S almonella. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	62.5～1,000 µg/プレート(+S9) 125～2,000 µg/プレート(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (B/r WP2 株)	100～10,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 ＜参考資料 <sup>23</sup> ＞	<i>S. typhimurium</i> (C3076、D3052、G46、 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2、WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.01～100 µg/ディスク(+/-S9)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	1～50 µg/mL(+S9) 1～45 µg/mL(-S9) <sup>a</sup> (4 時間処理)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	3～50 µg/mL(+S9) 3～100 µg/mL(-S9) (いずれも 4 時間処理)	陰性

<sup>23</sup> 傾斜平板法（濃度勾配平板法）により実施された試験であり、テストガイドラインに沿った試験方法でないことから、参考資料とした。

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.0167～3.31 µg/mL <sup>b</sup> (5 時間処理)	陰性	
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 79.8～160 µg/mL(+S9) (1 時間処理、45.3 時間培養) 6.25～25.0 µg/mL(-S9) (25.3 時間処理、2.2 時間培養)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	125、625 及び 1,250 mg/kg 体重 <sup>c</sup> (単回強制経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後に標本作製)	陰性
	小核試験	Swiss マウス(骨髄細胞) (雄 10 匹)	1,000 mg/kg 体重/日 <sup>d</sup> (2 回強制経口投与、最終投与 24、48 及び 72 時間後に標本作製)	弱陽性 <sup>e</sup>
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (雄 10 匹)	250 mg/kg 体重/日 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 24、48 及び 72 時間後に標本作製)	陰性
	優性致死試験	Wistar ラット (雄 10 匹)	350 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 4 日後から連続 8 週間、1 週間ごとに異なる雌と交配)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 50 µg/mL の濃度では、細胞毒性が認められたことから、評価されなかった。

b : 16.6 及び 33.1 µg/mL の濃度では、細胞毒性が認められたことから、評価されなかった。

c : 1,250 mg/kg 体重投与群において、投与 2 日に雄 1 例、雌 2 例が死亡した。また、125 mg/kg 体重以上投与群で不安定歩行、625 mg/kg 体重以上投与群で嗜眠、1,250 mg/kg 体重投与群で眼周囲の粘液性分泌物が認められた (いずれも投与 23 時間後以降)。

d : 1 例の死亡 (投与 72 時間後) が認められた。

e : 投与 24 時間後に作製された標本でのみ、小核を有する多染性赤血球の頻度増加 (投与群 : 0.33 ± 0.06、対照群 : 0.19 ± 0.03) が認められた。JMPR 及び EPA は、本試験結果も踏まえ、フェナリモルに遺伝毒性はないと評価している (参照 5 及び 10)。

## 14. その他の試験

### (1) 肝発がん性検討試験 (ラット)

Fisher ラット (一群雄 12～18 匹) を用い、フェナリモル (原体 : 350 ppm) のほか、発がんイニシエーターとして FAA (200 ppm)、発がんプロモーターとして PB (500 ppm) を、それぞれ投与期間を組合せて混餌投与 (各投与群は表 52 参照) し、フェナリモル投与による肝発がん作用の有無が検討された。本試験において、と殺 2 週間前からデキストラン鉄が 1.25 mg/kg 体重/日の用量で週 3 回皮下投与され、試験終了時に、鉄陰性及び GGT 陽性変異肝細胞巢 (投与 8 及び 20 週) 並びに腫瘍性結節及び肝細胞癌 (投与 20 週) の発生頻度について検討された。

各投与群で認められた影響は表 52 に示されている。

フェナリモルを投与した IV、VI 及び X 群において、肝重量増加が認められたが、

鉄陰性及び GGT 陽性変異肝細胞巣並びに腫瘍性結節はいずれも認められなかった。また、いずれの投与群においても、肝細胞癌は認められなかった。

本試験結果から、フェナリモルは、肝臓に対する発がんイニシエーション作用及びプロモーション作用とも有していないと考えられた。(参照 2、5、9)

表 52 肝発がん性検討試験における投与群及び認められた影響

投与群	動物数(匹)	投与物質及び投与期間		と殺動物数(匹)		認められた影響
		0～8週	8～20週	投与8週	投与20週	
I	18	基礎飼料	基礎飼料	6	12	影響なし
II	12	FAA	FAA	6	6	・肝絶対及び比重量増加(投与 8 及び 20 週) ・鉄陰性及び GGT 陽性変異肝細胞巣(投与 20 週) <sup>a</sup> ・腫瘍性結節 <sup>b</sup>
III	12	FAA	基礎飼料		12	影響なし
IV	18	フェナリモル	フェナリモル	6	12	・体重増加抑制(投与 20 週) ・摂餌量減少(投与 0～4 週) ・肝絶対及び比重量増加(投与 8 週)
V	12	フェナリモル	基礎飼料		12	・摂餌量減少(投与 0～4 週)
VI	12	FAA	フェナリモル		12	・肝比重量増加(投与 20 週)
VII	18	PB	PB	6	12	・肝絶対及び比重量増加(投与 8 及び 20 週)
VIII	12	PB	基礎飼料		12	影響なし
IX	12	FAA	PB		12	・肝絶対及び比重量増加(投与 20 週) ・鉄陰性及び GGT 陽性変異肝細胞巣(投与 20 週) <sup>a</sup> ・腫瘍性結節 <sup>c</sup>
X	12	フェナリモル	PB		12	・摂餌量減少(投与 0～4 週) ・肝比重量増加(投与 20 週)

／：該当なし

a：変異肝細胞巣数及び占有面積率について、統計学的有意差が認められた。

b：腫瘍性結節数、発生率及び占有面積率について、統計学的有意差が認められた。

c：腫瘍性結節数について、統計学的有意差が認められた。

## (2) 繁殖能に対する影響の機序検討試験

ラットを用いた繁殖試験 [12. (1)～(3)] において、交尾率及び繁殖率低下、妊娠期間延長、分娩障害(難産)等が認められた。また、マウスを用いた繁殖試験 [12. (4)及び(5)] においても同様の毒性所見が認められた。繁殖能に対する最小毒性量としてラットでは 25 ppm (1.2～1.8 mg/kg 体重/日) が得られているが、マウスでは無毒性量として 140 ppm (13.6～17.3 mg/kg 体重/日) が得られており、フェナリモル投与による繁殖能に対する影響は、マウスに比べてラットで感受性が高いと考えられた。

これらのことから、フェナリモル投与による繁殖能に対する影響の機序解明を

目的として、ラット等を用いて以下の各試験が実施された。

### ① 動物種差検討試験（ウサギ）

成熟 Dutch ウサギ（一群雌雄各 9～11 匹）にフェナリモルを 28 日間強制経口投与（原体：0 及び 35 mg/kg 体重/日<sup>24</sup>、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）した後、48 時間の交配期間（交叉交配群は表 53 参照）が設けられ、動物種差による繁殖能に対する影響の有無について検討された。投与は、雄では交配期間終了 1 か月後まで、雌では分娩 6 日後まで継続して行われた。本試験において、交配前の精液検査（精液量、精子数、精子生存率及び精子形態、I 及び II 群のみ）並びに交配日の血清中プロラクチン及びテストステロン濃度測定（雄：I 及び II 群のみ、雌：I 及び III 群のみ）が実施された。

表 53 動物種差検討試験（ウサギ）の交叉交配群

交叉交配群	投与量(mg/kg 体重/日)	
	雄	雌
I	0	0
II	35	0
III	0	35

いずれの投与群においても、精液検査、血清中プロラクチン及びテストステロン濃度並びに繁殖能（繁殖率、膣垢中精子確認率、妊娠期間、生存産児数及び児動物生存率）に、検体投与による影響は認められなかった。

このことから、ラット及びマウスで認められたフェナリモル投与による繁殖能に対する影響について、少なくとも 1 世代での繁殖試験においては、感受性に動物種差があると考えられた。（参照 2、5、9）

### ② 性差検討試験（ラット）

Wistar ラット（4～5 か月齢、一群雌雄各 10 匹）にフェナリモルを 28 日間強制経口投与（原体：0 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）した後、試験 29 日から 35 日に 7 日間の交配期間（交叉交配群は表 54 参照）が設けられ、性差による繁殖能に対する影響の有無について検討された。投与は、雄では交配終了時まで、雌では分娩 20 日後まで継続して行われた。

各投与群で認められた影響は表 54 に示されている。

親動物において、II 及び IV 群で交尾率及び繁殖率低下並びに妊娠期間の延長傾向が認められた。妊娠期間の延長傾向は、III 群においても認められた。

児動物では、III 及び IV 群で死産児数増加を伴う生存産児数減少が認められた。

<sup>24</sup> ラットを用いた 2 世代繁殖試験② [12. (2)] において交尾率及び繁殖率低下が認められたことを踏まえ、繁殖能に対する影響の機序検討試験 [14. (2)] における投与量は、当該試験の最高用量である 350 ppm 又は 35 mg/kg 体重/日（350 ppm 相当用量）に設定された。

また、同群で腹ごとの生存産児率の低下又は低下傾向が認められた。（参照 2、5、9）

表 54 性差検討試験（ラット）の交叉交配群及び認められた影響

交叉交配群	投与量 (mg/kg 体重/日)		認められた影響	
	雄	雌	親動物(雌)	児動物
I	0	0	影響なし	影響なし
II	35	0	・交尾率及び繁殖率低下 ・妊娠期間延長傾向	影響なし
III	0	35	・妊娠期間延長傾向	・死産児数増加を伴う生存産児数減少 ・腹ごとの生存産児率低下傾向
IV	35	35	・交尾率及び繁殖率低下 ・妊娠期間延長傾向	・死産児数増加を伴う生存産児数減少 ・腹ごとの生存産児率低下

### ③ 系統差検討試験（ラット）

Wistar 及び SD ラット（いずれも 4～5 か月齢、一群雌雄各 15 匹）にフェナリモルを 28 日間強制経口投与（原体：0 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）した後、試験 29 日から 35 日に 7 日間の交配期間（交叉交配群は表 55 参照）が設けられ、ラット系統差による繁殖能に対する影響の有無が検討された。投与は、雄では交配終了時まで、雌では分娩 20 日後まで継続して行われた。本試験において、試験終了時に I 及び II 群の雌（一群 11～15 匹）を用いて、血清中 LH 及びプロラクチン濃度が測定された。

各投与群で認められた影響は表 55 に示されている。

Wistar 及び SD ラットとも、II 群では親動物で難産等、児動物で生存産児数減少等が認められ、III 群では親動物で交尾率及び繁殖率低下又は低下傾向が認められたことから、フェナリモル投与による繁殖能に対する影響について、ラット系統による顕著な差は認められなかった。（参照 2、5、9）

表 55 系統差検討試験（ラット）の交叉交配群及び認められた影響

交叉交配群	投与量 (mg/kg 体重/日)		認められた影響			
			Wistar ラット		SD ラット	
	雄	雌	親動物(雌)	児動物	親動物(雌)	児動物
I	0	0	・切迫と殺 (難産、1例) <sup>a</sup>	影響なし	影響なし	影響なし
II	0	35	・死亡及び切迫 と殺(難産、2 例) <sup>a</sup> ・体重減少(投与 1週) <sup>b</sup> ・膣からの血液 様分泌物 ・LH 増加傾向 ・プロラクチン 減少傾向	・生存産児数減 少傾向 ・生存率低下(哺 育1日以降)	・切迫と殺 (難産、4例) <sup>a</sup> ・体重減少(投与 1週) <sup>b</sup> ・膣からの血液 様分泌物 ・LH 増加傾向 ・プロラクチン 減少傾向	・死産児数増加を 伴う生存産児 数減少 ・腹ごとの生存産 児率低下 ・生存率低下(哺 育1日以降) <sup>c</sup>
III	35	0	・体重減少(投与 1週) <sup>b</sup> ・交尾率及び繁 殖率低下	影響なし	・体重減少(投与 1週) <sup>b</sup> ・交尾率及び繁 殖率低下傾向	影響なし

a: いずれの雌においても、難産の徴候として生殖器からの出血が認められた。また、剖検の結果、恥骨結合の分離不明瞭及び頸管の不拡張又は拡張不十分が認められた。

b: 各投与群の雄についても認められた。

c: 哺育7日後までに全例が死亡した。

#### ④ 繁殖能に対する影響並びに血清中ホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素活性検討試験（ラット）

成熟 Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）にフェナリモルを 28 日間強制経口投与（原体：0 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）した後、試験 29 日から 42 日に 14 日間の交配期間（交叉交配群は表 56 参照）が設けられ、繁殖能に対する影響の検討並びに血清中ホルモン（LH、プロラクチン及びテストステロン）濃度及び肝薬物代謝酵素（PNOD）活性の測定が実施された。投与は、雄では交配期間終了 1 か月後まで、雌では授乳期間初期まで継続して行われた。本試験において、交配日に、一群雌雄各 10 匹を用いて血清中 LH、プロラクチン及びテストステロン濃度測定が、試験終了時に、全動物を用いて肝薬物代謝酵素（PNOD）活性の測定が、いずれも雄は I 及び II 群のみ、雌は I 及び III 群のみで、それぞれ実施された。

各投与群で認められた影響は表 56 に示されている。

II 及び III 群における交配日の血清中ホルモン（LH、プロラクチン及びテストステロン）濃度並びに III 群における性周期<sup>25</sup>に、検体投与による影響は認められなかった。

<sup>25</sup> 試験期間中、性周期は膣スメア観察により毎日確認された。



II群で認められた繁殖率低下について、交尾率並びに膣栓及び膣内精子確認率低下との相関が認められたことから、フェナリモル投与により雄の性行動の発現が抑制されたことに起因するものと考えられた。(参照 2、5、9、10)

表 56 繁殖能に対する影響並びに血清中ホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素活性  
検討試験(ラット)の交叉交配群及び認められた影響

交叉 交配群	投与量 (mg/kg 体重/日)		認められた影響		
	雄	雌	親動物(雄)	親動物(雌)	児動物
I	0	0	影響なし	影響なし	影響なし
II	35	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>PNOD 活性増加</li> <li>肝及び精巣絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大(軽度)</li> <li>精巣萎縮(片側性、1例)<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>交尾率及び繁殖率低下<sup>b</sup></li> </ul>	影響なし
III	0	35	影響なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>難産による死亡(2例)</li> <li>妊娠期間延長傾向</li> <li>PNOD 活性増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死産児数増加を伴う生存産児数減少</li> <li>腹ごとの生存産児率低下</li> <li>生存率低下傾向(哺育7日)</li> </ul>

a: 精子形態に異常は認められなかった。

b: 膣栓及び膣内精子確認率の低下を伴って認められた。交尾所要日数に検体投与による影響は認められなかった。

[14.(2)②~④]の結果から、ラットの系統に関わらず、フェナリモルの雄への投与により交尾率及び繁殖率低下等が、雌への投与により難産、妊娠期間延長傾向、死産児数増加を伴う生存産児数減少等が認められた。繁殖率の低下は、雄の性行動の発現が抑制されたことに起因する可能性が考えられた。

## ⑤ 精子形成に及ぼす影響検討試験(ラット)

### a. 精巣上体における精子成熟に及ぼす影響検討試験

成熟 SD ラット(投与群:一群雄 6 匹、対照群:雄 8 匹)にフェナリモルを 15 日間強制経口投与又は皮下投与(原体:0 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒:1% アラビアゴム水溶液)した後、雄 1 匹に対して無処置の雌 2 匹を同居させて 15 日間の交配期間が設けられた。投与は交配期間終了後まで継続して行われた。雄は交配期間終了後にと殺され、精巣及び精巣上体重量、血清中ホルモン(LH、FSH、プロラクチン及びテストステロン)濃度及び前立腺におけるプロラクチン

結合量<sup>26</sup>の測定並びに精巣及び精巣上体を用いた病理組織学的検査が実施された。雌は交配期間終了7日後にと殺され、繁殖率が算出された。

経口投与群において、精巣上体重量及び前立腺プロラクチン結合量減少が認められた。皮下投与群において、血清中プロラクチン濃度及び前立腺プロラクチン結合量減少が認められた。

一方、いずれの投与群においても、血清中 LH、FSH 及びテストステロン濃度に検体投与による影響は認められず、精巣及び精巣上体に病理組織学的変化は認められなかった。また、雌の繁殖率に検体投与による影響は認められなかった。

(参照 2、5、9)

## b. 精子形成の全過程に及ぼす影響検討試験

成熟 SD ラット (一群雄 15 匹) にフェナリモルを 30 日間強制経口投与 (原体: 0 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%アラビアゴム水溶液) した後、雄 1 匹に対して無処置の雌 2 匹を同居させて 15 日間の交配期間が設けられた。更に、投与 56 日後から、新しい雌動物を用いて 2 度目の交配期間が設けられた。雄への投与は試験終了時まで継続して行われた。雄は投与 70 日にと殺され、精巣及び精巣上体重量、血清中ホルモン (LH、プロラクチン及びテストステロン) 濃度及び前立腺におけるプロラクチン結合量の測定並びに精巣及び精巣上体を用いた病理組織学的検査が実施された。雌は、各交配期間終了 7 日後にと殺され、繁殖率が算出された。

本試験において、血清中プロラクチン濃度及び前立腺プロラクチン結合量減少並びにテストステロン濃度増加が認められた。

一方、血清中 LH 濃度に検体投与による影響は認められず、精巣及び精巣上体に病理組織学的変化は認められなかった。また、雌の繁殖率について、2 度の交配とも検体投与による影響は認められなかった。(参照 2、5、9)

[14. (2)⑤a. 及び b.] の結果から、精子成熟及び少なくとも一回の精子形成 (約 70 日<sup>27</sup>) に対するフェナリモル投与による影響は認められなかった。一方、[14. (2)②~④] においては、35~42 日間のフェナリモル投与により雄の性行動の発現抑制に起因した繁殖率低下が認められていることから、精子形成と繁殖能に対する影響との関連は明らかとならなかった。

## ⑥ 成熟雄動物の性行動に及ぼす影響検討試験 (ラット)

成熟 Wistar ラット (一群雄 15 匹) にフェナリモルを 11 日間皮下投与 (原体: 0 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) し、投与 1、4、8 及び 11 日に無処

<sup>26</sup> 125I-プロラクチン (ヒツジ由来) を用いて試験が行われた。(精子形成の全過程に及ぼす影響検討試験 [14. (2)⑤b.] についても同じ。)

<sup>27</sup> OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS, No.416(2001年1月22日採択)から引用。

置の雌（LH サージを惹起させる処置として、試験開始 4 週間以上前に卵巣を摘出し、交配 48 時間前にエストロンを 400  $\mu\text{g}/\text{匹}$ 、交配 4 時間前にプロゲステロンを 2.5 mg/匹の用量で、それぞれ皮下投与された。）と交配させ、雄ラットの性行動に及ぼす影響が検討された。

本試験において、雄ラットの性行動（マウント行動並びに交尾及び射精までの時間、射精後の休止時間、マウント行動回数及びマウント行動回数に対する交尾回数比）に、検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、9）

#### ⑦ 雄動物の性行動発現抑制に対する可逆性検討試験（ラット）

25 日齢の Wistar ラット（交配群：一群雄 20 匹、非交配群：一群雄 10 匹）を用いて、フェナリモルを 82 日齢まで 58 日間混餌投与（原体：0 及び 350 ppm）した後、交配群においては 28 日間の回復期間が設けられ、雄ラットの性行動発現抑制に対する可逆性について検討された。交配は、投与 16 日（40 日齢）から回復期間終了時（110 日齢）まで、無処置の雌（LH サージを惹起させる処置として、交配 56 時間前に妊娠馬血清ゴナドトロピンが、交配 4 時間前にヒト絨毛性ゴナドトロピンが、それぞれ 50 IU/匹の用量で皮下投与された。）を用いて毎週 1 回実施された。

各投与群における交尾率は表 57 に示されている。

フェナリモル投与群において、体重増加抑制（投与 21～28 日）及び摂餌量減少（投与 0～7 日）が認められた。

各投与群における最初の交尾について、対照群では 47 日齢（投与 23 日）で認められたのに対して、フェナリモル投与群では 61 日齢（投与 37 日）で認められた。また、フェナリモル投与群の交尾率について、68 日齢（投与 44 日後）では 45%（対照群 95%）、投与終了時の 82 日齢では 70%（対照群 100%）であったが、回復期間中は経時的に交尾率が増加し、回復期間終了時には 100%であった。

非交配群では投与終了時（82 日齢）に精巣上体重量減少が認められたが、交配群（回復期間後、118 日齢）では対照群と同等であった。いずれの投与群においても、精巣、精嚢及び前立腺重量に検体投与による影響は認められなかった。

（参照 2、5、9）

表 57 各投与群における交尾率 (%)

日齢(日)	47	54	61	68	75	82	89	96	103	110
投与期間(日)	23	30	37	44	51	58	—	—	—	—
回復期間(日)	—	—	—	—	—	—	7	14	21	28
0 ppm	5	10	60	95	100	100	100	100	100	100
350 ppm	0	0	30	45	60	70	80	85	95	100

注) ・雌における精子確認率について、フェナリモル投与群では 75 日齢 (投与 51 日) で 45% (対照群 100%) であったが、回復期間終了時には 100% であった。

・性行動確立遅延について、統計学的有意差が認められた。(p<0.01、コルモゴロフ-スミルノフ検定)

— : 該当なし

### ⑧ 成熟前からの長期投与による雄動物の性行動に及ぼす影響検討試験 (ラット)

23 日齢の Wistar ラット (投与群 : 一群雄 23 匹、対照群 : 一群雄 20 匹) を用いて、フェナリモルを 123 日齢まで 101 日間皮下投与 (原体 : 0 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) して、成熟前からの長期投与による雄ラットの性行動に及ぼす影響が検討された。交配は、投与 51 日 (73 日齢) から 100 日 (122 日齢) まで、無処置の雌 (LH サージを惹起させる処置として、試験開始 4 週間以上前に卵巣を摘出し、交配 48 時間前にエストロンが 400 µg/匹、交配 4 時間前にプロゲステロンが 2.5 mg/匹の用量で、それぞれ皮下投与された。) を用いて毎週 1 回実施された。最終投与 1.5~2 時間後にと殺して、血清中 LH 及びプロラクチン濃度並びに副腎、下垂体、前立腺、精囊、精巣、精巣上体及び陰茎重量が測定された。

各投与群における交尾率は表 58 に示されている。

いずれの日齢においても、性行動を示した雄動物の割合は対照群 (95%) に比べてフェナリモル投与群 (8.7%~40.9%) で低かった。

血清中 LH 及びプロラクチン濃度並びに各臓器重量に、検体投与による影響は認められなかった。(参照 2、9)

表 58 各投与群における交尾率 (%)

日齢(日)	73	80	87	94	101	108	115	122
投与期間(日)	51	58	65	72	79	86	93	100
0 mg/kg 体重/日	95	95	95	95	95	95	95	95
35 mg/kg 体重/日	8.7	40.9	27.3	18.2	22.7	31.8	23.8	9.5

[14. (2)⑦及び⑧] の結果から、成熟前からのフェナリモル投与により、雄ラットにおいて性行動確立遅延が認められたが、可逆的な影響であると考えられた。ゴナドトロピン及びアンドロゲン応答末梢組織に対する影響は明らかとならなかった。

## ⑨ 抗アンドロゲン作用検討試験①

### a. 前立腺における細胞質アンドロゲン受容体結合試験 (*in vitro*)

去勢 24 時間後の幼若 SD ラット (雄、匹数不明) から摘出した前立腺のホモジネート上清に、合成アンドロゲンである Methyltrienolone-17 $\alpha$ -methyl-<sup>3</sup>H (以下「<sup>3</sup>H-R1881」という。用量:  $5 \times 10^{-9}$  mol/L) 及びフェナリモル (原体) 又は非標識 R1881 (用量: いずれも  $5 \times 10^{-9} \sim 5 \times 10^{-5}$  mol/L) を添加して、細胞質アンドロゲン受容体結合性が検討された。

いずれのフェナリモル処理区においても、前立腺における細胞質アンドロゲン受容体への <sup>3</sup>H-R1881 の結合は競合阻害されなかった。(参照 2、5、9)

### b. テストステロン取込みに対する影響検討試験 (ラット)

と殺 48 時間前に去勢した幼若 SD ラット (雄、匹数不明) に、フェナリモル (原体: 0 及び 35 mg/kg 体重) 又は酢酸シプロテロン<sup>28</sup> (5 mg/kg 体重) をと殺 20 及び 3 時間前に皮下投与した後、と殺 1 時間前に testosterone-1,2,6,7,16,17-<sup>3</sup>H (以下「<sup>3</sup>H-テストステロン」という。) を皮下投与して、テストステロン取込み量が測定された。

前立腺における <sup>3</sup>H-テストステロン取込み量について、酢酸シプロテロン投与群では減少したが、フェナリモル投与群では増加した。

全血及び脳 (視床下部中央基底部及び視索前野<sup>29</sup>) における <sup>3</sup>H-テストステロン取込み量について、検体投与による影響は認められなかった。(参照 2、5、9)

### c. Hershberger 試験 (ラット)

去勢 4 日後の幼若 SD ラット (一群雄 6~8 匹) に、7 日間、テストステロンプロピオネート (0.25 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) を皮下投与し、同時にフェナリモルを強制経口投与又は皮下投与 (原体: 0、5、15 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) し、最終投与 24 時間後にと殺して、精囊及び前立腺重量が測定された。

いずれの投与群においても、精囊及び前立腺重量に検体投与による影響は認められなかったことから、フェナリモルは抗アンドロゲン作用を有しないと考えられた。(参照 2、5、9)

## ⑩ 抗アンドロゲン作用検討試験② (ラット)

### a. 視床下部視索前野、前立腺等における細胞質アンドロゲン受容体結合試験

去勢した若齢 Wistar ラット (50~60 日齢、一群雄 3 匹) にフェナリモルを 7

<sup>28</sup> 抗アンドロゲン作用を有し、陽性対照群として投与された。

<sup>29</sup> 脳視床下部視索前野は性的二型核 (SDN-POA) を示す。脳の性分化の臨界期における異常な性ステロイドホルモンへのばく露による SDN-POA の機能的及び形態学的な障害の結果、不可逆的な脳の脱雌性化・雌性化が生じる。

日間混餌投与（原体：0 及び 350 ppm）した後、視床下部視索前野、下垂体、大脳皮質前頭部及び頭頂部並びに前立腺を摘出し、各ホモジネート上清に<sup>3</sup>H-R1881（ $5 \times 10^{-9}$  mol/L）のみ又は<sup>3</sup>H-R1881 及び非標識ジヒドロステロン（ $5 \times 10^{-7}$  mol/L）を添加して、細胞質アンドロゲン受容体結合性が検討された。

各組織における細胞質アンドロゲン受容体への<sup>3</sup>H-R1881 結合量について、検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、5、9）

#### **b. 視床下部視索前野、前立腺等における核内アンドロゲン受容体結合試験**

去勢した若齢 Wistar ラット（50～60 日齢、投与群：一群雄 4 匹、対照群：一群 2 匹）にフェナリモルを 7 日間混餌投与（原体：0 及び 350 ppm）し、と殺 1 時間前に、投与群のうち 2 例には<sup>3</sup>H-R1881（4.6 nmol/匹）を、1 例<sup>30</sup>には非標識 R1881（460 nmol/匹）をそれぞれ投与（経路不明）した後、視床下部視索前野、下垂体、大脳皮質前頭部及び頭頂部、前立腺、横隔膜並びに肝臓を摘出し、調製された各ホモジネートを用いて、核内アンドロゲン受容体結合性が検討された。

各組織における核内アンドロゲン受容体への<sup>3</sup>H-R1881 結合量並びに各組織及び血清中の抱合及び非抱合 R1881 濃度について、いずれも検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、5、9）

#### **c. 新生児の視床下部視索前野における核内アンドロゲン受容体結合試験**

妊娠 3～4 日の Wistar ラット（雌、匹数不明）にフェナリモルを混餌投与（原体：0 及び 350 ppm、投与期間について詳細不明）し、自然分娩により得られた生後 3～4 日の新生児（雌、8 匹）に<sup>3</sup>H-テストステロンを皮下投与し、投与 2 時間後に視床下部視索前野扁桃体を摘出し、調製されたホモジネートを用いて、核内アンドロゲン受容体への結合性検討及びステロイド濃度測定が実施された。

視床下部視索前野扁桃体における核内アンドロゲン受容体への<sup>3</sup>H-テストステロン結合量及びホモジネート中のステロイド濃度について、検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、5、9）

[14. (2)⑨及び⑩] の結果から、フェナリモルはアンドロゲン受容体へのアンドロゲン結合を阻害せず、抗アンドロゲン作用を有しないと考えられた。

#### **⑩ 生殖器官の発達に及ぼす影響検討試験（ラット）**

CDF ラット胎児（15、16 及び 17 日胎齢、匹数不明）から計 60 個の尿生殖洞を採取し、同系統の雄（一群 1 匹）の腎被膜下に移植（5 個/腎、両側）した後、フェナリモルを 21 日間強制経口投与（原体：0 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒：

<sup>30</sup> 他の 1 例は投与期間中に死亡した。

コーン油) して、移植組織の分化及び機能に対する影響が検討された。陽性対照として、酢酸シプロテロン (10 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油、21 日間強制経口投与) が用いられた。

フェナリモル投与群において、移植された尿生殖洞の分化及び機能に対する影響は認められなかった。一方、酢酸シプロテロン投与群においては、分泌腺の発達及び分泌囊の生育が阻害され、移行上皮又は重層扁平上皮の発現又は退化が認められた。

以上のことから、フェナリモルは雄の生殖器官の発達に対して抗アンドロゲン作用を有しないと考えられた。(参照 2、5、9)

## ⑫ 子宮を用いたエストロゲン及び抗エストロゲン作用検討試験

### a. 子宮重量に及ぼす影響検討試験 (ラット)

Holzman ラット (19~20 日齢、一群雌 6 匹) に、3 日間、フェナリモルを強制経口投与 (原体：試験①；0 及び 35 mg/kg 体重/日、試験②；0、8.75、17.5 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 及びエストラジオールを皮下投与 (試験①：0、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1.0 µg/匹/日、試験②：0.1 µg/匹/日、溶媒：コーン油) し、最終投与翌日にと殺して、子宮重量が測定された。また、溶媒比較試験として、溶媒にプロピレングリコール又はゴマ油を用いた投与群 (フェナリモル：35 mg/kg 体重/日、エストラジオール：0.1 µg/匹/日) が設けられた。

子宮重量について、フェナリモル単独投与群では投与による影響は認められなかったが、エストラジオール単独投与群では用量依存的な増加が認められた。また、フェナリモル及びエストラジオール同時投与群における子宮重量はエストラジオール単独投与群と同程度であり、フェナリモルの用量の違いによる差は認められなかった。また、溶媒の違いによる差も認められなかった。(参照 2、5、9)

### b. 子宮エストロゲン受容体結合試験 (*in vitro*)

Holzman ラット (19~20 日齢、雌) の子宮ホモジネート上清に、フェナリモル (原体) 又は非標識エストラジオール (用量：いずれも 1、10、100 及び 1,000 nmol/L) 及び 2,4,6,7<sup>3</sup>H-エストラジオール (以下「<sup>3</sup>H-エストラジオール」という。用量：10 nmol/L) を添加して、子宮エストロゲン受容体結合性が検討された。

いずれのフェナリモル処理区においても、子宮エストロゲン受容体への <sup>3</sup>H-エストラジオールの結合は競合阻害されなかった。(参照 2、5、9)

[14. (2)⑫a. 及び b.] の結果から、フェナリモルは子宮に対するエストロゲン及び抗エストロゲン作用を有しないと考えられた。

**⑬ 中枢エストロゲン受容体、血中エストロゲン及び $\alpha$ -フェトプロテイン<sup>31</sup>濃度に及ぼす影響検討試験（ラット）**

**a. 視床下部視索前野及び下垂体における核内エストロゲン受容体濃度に及ぼす影響検討試験**

卵巣を摘出した成熟ラット（系統不明、一群雌 6 匹）にフェナリモルを 7 日間混餌投与（原体：0 及び 350 ppm）した後、視床下部視索前野扁桃体及び下垂体を採取して、核内エストロゲン受容体濃度が測定された。また、子宮重量が測定された。

本試験において、視床下部視索前野扁桃体及び下垂体における核内エストロゲン受容体濃度並びに子宮重量に、検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、5、9）

**b. 母動物の血漿中エストロン、エストラジオール及び $\alpha$ -フェトプロテイン濃度に及ぼす影響検討試験**

Wistar ラット（投与群：雌 6 匹、対照群：雌 4 匹）に妊娠 0 日から 21 日までフェナリモルを混餌投与（原体：0 及び 350 ppm）し、妊娠 21 日にと殺して、母動物の血漿中エストロン、エストラジオール及び $\alpha$ -フェトプロテイン濃度が測定された。 $\alpha$ -フェトプロテイン濃度は、<sup>3</sup>H-エストラジオールとの結合量により評価された。

本試験において、血漿中エストロン及びエストラジオール濃度に検体投与による影響は認められなかった。一方、血漿中 $\alpha$ -フェトプロテイン濃度は、対照群に比べて低値であった。（参照 2、5、9）

**c. 胎児の血清中 $\alpha$ -フェトプロテイン濃度に及ぼす影響検討試験**

Wistar ラット（一群雌 3 匹）に妊娠 3 又は 4 日から 21 日までフェナリモルを混餌投与（原体：0 及び 350 ppm）し、妊娠 21 日にと殺して、母動物及び胎児の血清中 $\alpha$ -フェトプロテイン濃度が測定された。 $\alpha$ -フェトプロテイン濃度は、<sup>3</sup>H-エストラジオールとの結合量により評価された。

本試験において、母動物の血清中 $\alpha$ -フェトプロテイン濃度の低値傾向が認められた。一方、胎児の血清中 $\alpha$ -フェトプロテイン濃度に、母動物への検体投与による影響は認められず、性差も認められなかった。（参照 2、5、9）

[14. (2)⑬a. ~c.] の結果から、フェナリモルに抗エストロゲン作用はなく、Wistar ラットでは分娩に伴って生じる妊娠末期のエストロゲン増加を阻害しないと考えられた。また、フェナリモル投与により、母動物の血漿中 $\alpha$ -フェトプロ

<sup>31</sup> 胎児の肝臓で生成されるエストロゲンとの親和性が高い血漿タンパク質であり、 $\alpha$ -フェトプロテインと結合したエストロゲンは細胞膜や血液脳関門を通過できないとされる。



テイン濃度の低値が認められたが、毒性学的意義は明らかとならなかった。胎児の血清中 $\alpha$ -フェトプロテイン濃度に検体投与による影響は認められなかった。

**⑭ 視床下部エストロゲン受容体濃度及びアロマトラーゼ活性に対する影響検討試験（ラット）**

**a. 胎児及び新生児の視床下部視索前野における核内エストロゲン受容体濃度に及ぼす影響検討試験**

Wistar ラット（匹数不明）に妊娠 3 又は 4 日から 21 日までフェナリモルを混餌投与（原体：0 及び 350 ppm）し、一群 3 匹を妊娠 21 日に帝王切開し、残りの母動物は自然分娩させ、得られた胎児及び生後 3～4 日の新生児を用いて、視床下部における核内エストロゲン受容体濃度が測定された。

視床下部視索前野扁桃体における核内エストロゲン受容体濃度は表 59 に示されている。

視床下部視索前野扁桃体における核内エストロゲン受容体濃度について、胎児では雌雄とも対照群に比べて低値であったが、顕著な性差は認められなかった。新生児においては、対照群では雌に比べて雄で 2 倍程度の濃度であったのに対して、フェナリモル投与群では性差は認められず、雄で顕著な低値が認められた。また、雌雄とも対照群の雌に比べて低値であった。（参照 2、5、9）

**表 59 視床下部視索前野扁桃体における核内エストロゲン受容体濃度（胎児及び新生児）**

投与群		雄		雌	
		0 ppm	350 ppm	0 ppm	350 ppm
妊娠 21 日 胎児	試料数 <sup>a</sup>	3	5	4	2
	受容体濃度 (fmol/mgDNA)	6.5	3.5	5.7	3.2
生後 3～4 日 新生児	試料数 <sup>a</sup>	4	4	4	4
	受容体濃度 (fmol/mgDNA)	11.8	5.2	6.7	5.2

注) 統計検定の実施の有無について、参照した資料に記載がなかった。

<sup>a</sup> : 2～4 匹分をプールして 1 試料とされた。

**b. 成熟雄動物の視床下部視索前野における核内エストロゲン受容体及び血清中テストステロン濃度に及ぼす影響検討試験**

精巣を摘出した Wistar ラット（50～60 日齢、一群雄 6 匹）の皮下にテストステロン含有カプセルを包埋した後、フェナリモルを 7 日間混餌投与（原体：0 及び 350 ppm）して、視床下部視索前野における核内エストロゲン受容体濃度及び血清中テストステロン濃度が測定された。また、一群 6 匹の無処置雄動物を用いた投与群も設定された。

視床下部視索前野扁桃体における核内エストロゲン受容体濃度及び血清中テ

ストステロン濃度は表 60 に示されている。

フェナリモル投与群では、精巣摘出の有無にかかわらず、視床下部視索前野扁桃体における核内エストロゲン受容体濃度の減少が認められたが、血清中テストステロン濃度に検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、5、9）

表 60 視床下部視索前野扁桃体における核内エストロゲン受容体濃度及び血清中テストステロン濃度（雄動物）

投与群	0 ppm		350 ppm	
	処置	無処置	処置	無処置
精巣摘出の有無				
試料数 <sup>a</sup>	3	3	2 <sup>b</sup>	3
視床下部視索前野扁桃体 核内エストロゲン受容体濃度 (fmol/mgDNA)	32.6	36.8	14.5	22.5
血清中テストステロン濃度 (ng/mL)	0.55	0.99	0.60	1.47

注) 統計検定の実施の有無について、参照した資料に記載がなかった。

a : 2 匹分をプールして 1 試料とされた。

b : 1 試料について、試験中に紛失した。

### c. 新生児の視床下部視索前野における性ホルモン濃度に及ぼす影響検討試験

Wistar ラット（妊娠約 18 日、匹数不明）にフェナリモルを混餌投与（原体<sup>32</sup> : 0 及び 350 ppm）し、自然分娩により得られた生後 3~4 日の新生児（雌、一群 12 匹）に <sup>3</sup>H-テストステロンを投与し、投与 2 時間後に視床下部視索前野扁桃体採取して、ホモジネート中の <sup>3</sup>H-エストラジオール及び <sup>3</sup>H-エストロン濃度並びに核における <sup>3</sup>H-テストステロン、<sup>3</sup>H-ジヒドロテストステロン及び <sup>3</sup>H-エストラジオール濃度が測定された。

視床下部視索前野扁桃体における性ホルモン濃度は表 61 に示されている。

フェナリモル投与群において、視床下部視索前野扁桃体ホモジネート中の <sup>3</sup>H-エストロン及び <sup>3</sup>H-エストラジオール濃度は、対照群に比べて有意に低値であった。また、核における <sup>3</sup>H-エストラジオールが認められなかったが、<sup>3</sup>H-テストステロン及び <sup>3</sup>H-ジヒドロテストステロン濃度に検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、5、9）

<sup>32</sup> 投与期間について参照した資料に記載されていなかったが、JMPR（参照 5）には哺育 3~4 日（新生児への <sup>3</sup>H-テストステロン投与日）まで投与したと記載されている。

表 61 視床下部視索前野扁桃体における性ホルモン濃度（新生児、雌）

投与群		0 ppm	350 ppm
視床下部視索前野扁桃体の ホモジネート中の <sup>3</sup> H-ホルモン濃度 (fmol/mgprotein)	エストロン	1.56	0.31*
	エストラジオール	0.56	0.05*
視床下部視索前野扁桃体の 核における <sup>3</sup> H-ホルモン濃度 (fmol/mgDNA)	テストステロン	3.78	3.82
	ジヒドロテストステロン	1.59	1.21
	エストラジオール	2.22	0.00

注) 3匹分をプールして1試料とされた。

\* : p<0.05 (検定手法について、参照した資料に記載がなかった。)

[14. (2)⑭a. ~c.] の結果から、母動物へのフェナリモル投与により胎児又は新生児の視床下部視索前野扁桃体における核内エストロゲン受容体濃度の減少が認められたが、体内のテストステロン濃度に起因するものではないと考えられた。また、フェナリモル投与により、新生児の視床下部視索前野扁桃体の核におけるエストラジオールが認められなかったことから、エストロゲン受容体の減少は、アロマターゼ活性阻害によるエストロゲン濃度の低下に起因する可能性が考えられた。

#### ⑮ アロマターゼ活性阻害試験 (*in vitro*)

ラット（系統不明）の卵巣ミクロソームを用いて、フェナリモル（原体）のアロマターゼ活性阻害作用が検討された。基質として <sup>3</sup>H-1,2Δ<sup>4</sup>-アンドロステンジオンが、アロマターゼ活性阻害剤として 4-ヒドロキシアンドロステンジオン（4-OH-A）、1,4,6-アンドロスタトリエン-3,17-ジオン（ATD）、テストラクトン及びアミノグルテチミドが、それぞれ用いられた。

各処理区におけるアロマターゼ活性阻害率は表 62 に示されている。

フェナリモル処理区において、用量依存的にアロマターゼ活性阻害作用が認められた。また、その阻害作用は、テストラクトンに比べて同程度～2倍程度であり、4-OH-A、ATD 及びアミノグルテチミドに比べて弱いと考えられた。（参照 2、5、9、11）

表 62 アロマターゼ活性阻害率 (%)

被験物質		被験物質モル濃度 /基質モル濃度 <sup>b</sup>	アロマターゼ活性 阻害率(%)	
試験①	フェナリモル	5	54.5	
		10	68.7	
		25	83.0	
		50	89.2	
	アロマターゼ 活性阻害剤	4-OH-A	1	71.4
	ATD	1	67.0	
試験②	フェナリモル	3	23	
		6	31	
	アロマターゼ 活性阻害剤	4-OH-A	1	71
		ATD	1	75
		テストラクトン	3	16
			6	22
		アミノグルテチミド	3	67
			6	80
試験③	フェナリモル	10	64.9	
		20	77.3	
		50	82.5	
	フェナリモル類縁化合物 <sup>a</sup>	10	55.2	
		20	73.9	
		50	81.3	
	アロマターゼ 活性阻害剤	4-OH-A	1	73.1
		ATD	1	72.4
		テストラクトン	10	25.4
			20	33.6
			50	42.5
		アミノグルテチミド	3	60.4
6			67.9	

注) 対照群を 100 とした場合の値

a : フェナリモルの構造の一部が置換された化合物

b : 基質は 0.28 μmol/L の用量で用いられた。

### ⑩ 胎盤通過性検討試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 7 匹) に妊娠 0 日から最長 18 日までフェナリモルを混餌投与 (原体 : 0 及び 350 ppm) し、妊娠 14、15、16、17 又は 18 日に炭素を <sup>14</sup>C で標識<sup>33</sup>したフェナリモル (以下「[<sup>14</sup>C]フェナリモル」という。) を強制経口投与 (0.49 mg/匹、溶媒 : 0.17%キサントランガム水溶液) し、標識体投与 2 時間後 (T<sub>max</sub> 付近<sup>34</sup>) に一方の子宮角から、投与 6 時間後に残りの子宮角から、それぞれ胎児を摘出して、フェナリモルの胎盤通過性について検討された。

<sup>33</sup> 標識部位について、参照した資料に記載がなく詳細不明。

<sup>34</sup> 本試験に先立ち、雄ラット (6 匹) に[<sup>14</sup>C]フェナリモルを投与して血漿中濃度推移について検討された。その結果、投与 2 時間後に C<sub>max</sub> となり、投与 24 時間後には C<sub>max</sub> の 30%にまで減少した。

妊娠 14～18 日にかけて、経時的に胎児重量及び胎児タンパク量の増加が認められた。同期間中の母動物の血漿中  $^{14}\text{C}$  濃度及び胎児タンパク当たりの  $^{14}\text{C}$  濃度に顕著な変化は認められなかったが、母動物血漿中及び胎児中の  $^{14}\text{C}$  濃度は、標識体投与 2 時間後に比べて標識体投与 6 時間後で低値であった。

胎児重量当たりの  $^{14}\text{C}$  濃度は、妊娠期間に比例して増加し、妊娠 18 日には母動物血漿中  $^{14}\text{C}$  濃度との比が約 1 となった。（参照 2、5、9）

### ⑩ 乳汁移行検討試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 7～18 匹）を用いて、乳汁移行検討試験（各投与群の構成は表 63 参照）が実施された。

表 63 乳汁移行検討試験（ラット）における投与群

試験群	母動物			児動物 <sup>c</sup>	
	動物数 (匹)	分娩開始後 4 日	分娩 5 日後	動物数 (匹)	生後 5 日
I	18 <sup>a</sup>	350 ppm/ 混餌投与	[unc- $^{14}\text{C}$ ]フェナリモル/ 強制経口投与 <sup>b</sup>	2/腹	投与なし
II	7			6/腹 <sup>d</sup>	
III	7			6/腹 <sup>d</sup>	
IV	7	350 ppm/混餌投与		6/腹 <sup>d</sup>	[unc- $^{14}\text{C}$ ]フェナリモル/ 強制経口投与 <sup>b</sup>
V	7	0 ppm		6/腹 <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> : 2 群 (A 又は B 群) に分け、[unc- $^{14}\text{C}$ ]フェナリモル投与後にオキシトシンを 2 IU/匹の用量で腹腔内投与し、投与 1 時間後以降、各群から交互に投与 48 時間後まで、乳汁及び血液が経時的に採取された。

<sup>b</sup> : 溶媒として 0.15%キサンタンガムが用いられた。投与量は、I～III 群では 0.525 mg/匹、IV 及び V 群では 0.0525 mg/匹。

<sup>c</sup> : 児動物は調整後の動物数を示す。

<sup>d</sup> : 雌雄各 3 匹。II 及び III 群においては母動物に、IV 及び V 群においては児動物に、それぞれ [unc- $^{14}\text{C}$ ]フェナリモルを投与し、投与 1、2、4、8、24 及び 48 時間後に一群 1 匹/腹の児動物を用いて、脳及び視床下部中放射能濃度が測定された。また、II 及び III 群では、投与 1、2、4、8、24 及び 48 時間後に母動物の血漿中放射能濃度が測定された。

試験群 I において、母動物の血漿中放射能濃度は投与 2 時間後に  $C_{\max}$  となり、 $T_{1/2}$  は約 20 時間であった。乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後に  $C_{\max}$  となり、いずれの採取時間においても、血漿中濃度は乳汁中濃度に比べて 2.87～4.91 倍高かった。

試験群 II において、母動物の血漿中放射能濃度は投与 2～4 時間後に  $C_{\max}$  となり、 $T_{1/2}$  は約 20 時間であった。児動物における放射能濃度は、視床下部では投与 1 時間後に  $C_{\max}$  となり、 $T_{1/2}$  は 48 時間以上であった。視床下部を除く脳全体では投与 8 時間後に  $C_{\max}$  となり、 $T_{1/2}$  は 32 時間であった。いずれの試料採取時間においても、脳全体に比べて視床下部中濃度が 2.3～7.0 倍高かった。

試験群 III において、母動物の血漿中放射能濃度は投与 2 時間後に  $C_{\max}$  となり、 $T_{1/2}$  は 16.5 時間であった。児動物における放射能濃度は、視床下部及び視床下部を除く脳全体ともに投与 24 時間後に  $C_{\max}$  となり、試験群 II に比べて  $T_{\max}$  の遅

延が認められたが、各試料中放射能濃度は試験群Ⅱと同程度であった。いずれの試料採取時間においても、脳全体に比べて視床下部中濃度が2.4～6.6倍高かった。

試験群Ⅳ及びⅤにおいて、児動物における放射能濃度は、視床下部では投与2～8時間後、視床下部を除く脳全体では投与4時間後にそれぞれC<sub>max</sub>となり、T<sub>1/2</sub>は9～13時間であった。視床下部及び脳放射能濃度の比は投与24時間後までほぼ一定であったが、投与48時間では脳全体に比べて視床下部中濃度が約2倍高かった。視床下部及び脳放射能の減衰は、試験群Ⅱ及びⅢに比べて比較的速やかであった。

試験群Ⅱ～Ⅴにおいて、児動物中放射能濃度に顕著な性差は認められなかった。

以上のことから、フェナリモルは母動物の乳汁を經由して児動物に移行し、児動物の視床下部中濃度は、脳の他の部位に比べて、速やかに上昇しその減少はより緩やかであると考えられた。(参照2、5、9)

[14.(2)⑯及び⑰]の結果から、ラットの生殖器官形成期は妊娠14～17日であり、妊娠18日は性行動発達(脳の性分化)の臨界期の始まりであることから、フェナリモル投与による雄の性行動に対する影響は周産期のばく露により生ずる可能性が考えられた。

#### ⑱ 成熟雌動物におけるホルモン濃度及び繁殖能に及ぼす影響検討試験(ラット)

成熟SDラット(約3か月齢、一群雌10匹<sup>35</sup>)にフェナリモルを60日間強制経口投与(原体:0及び35mg/kg体重/日、溶媒:1%アラビアゴム水溶液)し、投与30日以降の発情前期に血清中LH及びプロラクチン濃度が、分娩6～12日後の吸乳刺激後<sup>36</sup>に血清中プロラクチン濃度が、それぞれ測定された。また、投与期間終了時に発情前期の雌と無処置の雄を交配させ、繁殖率、着床数及び生存産児数が確認された。

発情前期の血清中プロラクチンの増加傾向が認められたが、統計学的有意差は認められず、生物学的意義は明らかとならなかった。

性周期、血清中LH濃度、吸乳刺激後の血清中プロラクチン濃度、繁殖率、着床数及び生存産児数に、検体投与による影響は認められなかった。(参照2、5、9)

#### ⑲ 分娩時の子宮内プロスタグランジンF<sub>2α</sub><sup>37</sup>及び血清中プロゲステロン濃度に及ぼす影響検討試験(ラット)

供給元の異なる2種のSDラット[SD(CD)及びSD(Cox)ラット、一群雌9～19匹]を用いて、フェナリモルを妊娠12日から強制経口投与(原体:0及

<sup>35</sup> 膣スメアにより4～5日の性周期であることが少なくとも3回確認された後、試験に供試された。

<sup>36</sup> 哺育児を1時間隔離後に母動物に戻し、30分間の授乳確認後に採血された。

<sup>37</sup> 子宮内膜で産生され、子宮筋の収縮作用を有する。

び 35 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) し、対照群では妊娠 19 日又は分娩開始時に、投与群では分娩開始時にそれぞれと殺し、子宮内プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  含量及び子宮からのプロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  放出量、血清中プロゲステロン濃度、生存児及び死亡児数並びに卵巣重量が測定された。妊娠 23 日までに分娩を開始しなかった動物は、妊娠 23 日にと殺され、同様に検査が行われた。

各投与群における子宮内プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  量、血清中プロゲステロン濃度等は表 64 に示されている。

いずれの供給元のラットにおいても、フェナリモル投与群において分娩時の子宮からのプロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  放出量は増加し、検体投与による子宮内プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  含量及び子宮からのプロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  放出量の減少は認められなかった。

SD (CD) ラットを用いた試験では、フェナリモル投与群で分娩前 (妊娠 21 及び 22 日) に陰出血が認められたが、妊娠 23 日までに全ての母動物が分娩した。

SD (Cox) ラットを用いた試験では、妊娠 23 日までに分娩を開始しない母動物が投与群で 58% 認められ、対照群の 26% に比べて多かった。当該動物のうち少なくとも 2 例では、ストレス状態に起因すると考えられる臨床症状 (低温症、運動失調、立毛等) が認められた。また、妊娠 23 日までに分娩を開始しなかった母動物では、難産 (分娩遅延) に起因すると考えられる死亡胎児数の増加傾向が認められた。

分娩開始時の血清中プロゲステロン濃度について、対照群に比べて投与群で高く、特に妊娠 23 日までに分娩を開始しなかった母動物では高値であった。

以上のことから、妊娠ラットへのフェナリモル投与により、分娩時の子宮内プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  含量及び子宮からのプロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  放出量の減少は認められない一方、プロゲステロン濃度は出産を促す低濃度まで十分に低下しないと考えられた。

また、本試験において、いずれの供試ラットでも同腹児数に検体投与による影響は認められず、ラットを用いた発生毒性試験② [12. (7)] においても同腹児数に検体投与による影響が認められなかったことから、ラットを用いた繁殖試験で認められた生存産児数の減少は、分娩遅延に関連している可能性が考えられた。

(参照 2、5、9)

表 64 各投与群における子宮内プロスタグランジン F<sub>2α</sub>量、  
血清中プロゲステロン濃度等

ラット	投与の有無	と殺時期	プロスタグランジン F <sub>2α</sub>		プロゲステロン (ng/ml)	胎児(匹)		
			子宮内含量 (ng/g)	子宮からの 放出量 (ng/g/hr)		生存数	死亡数	合計
SD(CD) ラット	投与群	分娩開始時	886	458*	4.6	9.2	1.6	10.7
	対照群	妊娠 19 日	241*	66.6*	24.8	10.4	0	10.7
		分娩開始時	820	128	<2.0	10.4	0.3	10.4
SD(Cox) ラット	投与群	分娩開始時	790	123*	7.3	9.2	1.0	10.2
		妊娠 23 日	509	55.8	11.2**	7.4	3.0	10.4
	対照群	妊娠 19 日	216*	24.3*	—	12.1	0.8*	12.9
		分娩開始時	619	51.5	5.7	11.1	0	11.1
		妊娠 23 日	—	—	—	4.0*	1.6	5.6*

注) 通常、ラット分娩時には、プロスタグランジン F<sub>2α</sub>の分泌増加及びプロゲステロン濃度の急激な低下が認められる。

\* : p<0.05、\*\* : p<0.001 (Dunnett 検定)

— : 測定されず

#### ㊦ 分娩前の血漿中プロゲステロン濃度に及ぼす影響検討試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 13 匹) に妊娠 0 日からフェナリモルを混餌投与 (原体 : 0 及び 350 ppm) し、妊娠 18~21 日に毎日 2 回採血して、血漿中プロゲステロン濃度が測定された。また、分娩時期、分娩動物数及び分娩状態が観察された。

各投与群における分娩母動物数は表 65、血漿中プロゲステロン濃度は表 66 に示されている。

対照群では全動物が妊娠 22~23 日の午前中に分娩したが、フェナリモル投与群では同時期の分娩は 4 例のみであった。

妊娠 22 日に正常分娩は 2 例認められたが、うち 1 例で剖検時に 1 匹の残存胎児が認められた。そのほかに、妊娠 22 及び 23 日にそれぞれ 1 例の分娩が認められたが、産児数はいずれも 1 匹であり、母動物は分娩後死亡した。妊娠 25 日に 1 例が死亡児 2 匹を分娩し、剖検時に残存胎児が認められた。そのほかの動物は、分娩が認められず、妊娠 23~25 日に死亡した。

血漿中プロゲステロン濃度について、対照群では妊娠 21 日に急速に減少したが、フェナリモル投与群では減少は認められなかった。一方、フェナリモル投与群のうち、妊娠 22~23 日に分娩した動物における妊娠 21 日午後の血漿中プロゲステロン濃度 (8.9~19.7 ng/ml) は、対照群と同程度であった。(参照 2、5、9)



表 65 各投与群における分娩母動物数（匹）

投与量	0 ppm	350 ppm
検査動物数 <sup>a</sup>	11	12
妊娠 22 日	9	3
妊娠 23 日	2	1
妊娠 24 日	0	0
妊娠 25 日	0	1

a : 各投与群 1 例は全胚吸収、対照群 1 例は非妊娠。

表 66 各投与群における血漿中プロゲステロン濃度（ng/ml）

投与量	妊娠 18 日		妊娠 19 日		妊娠 20 日		妊娠 21 日	
	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後
0 ppm	79.0	75.3	68.8	69.2	62.3	54.4	35.8**	10.2**
350 ppm	64.9	63.3	55.4	58.2	53.4	50.6	51.0	42.9

\*\* : p<0.01 (Duncan 多重範囲検定)

#### ㉑ 分娩前の血漿中エストラジオール濃度に及ぼす影響検討試験（ラット）

SD (Cox) ラット（投与群：一群雌 12 匹、対照群：一群雌 11 匹）に妊娠 0 日から 21 日までフェナリモルを混餌投与（原体：0 及び 350 ppm）し、妊娠 18～21 日に毎日 2 回採血して、血漿中エストラジオール濃度が測定された。

フェナリモル投与群における血漿中エストラジオール濃度は、いずれの採取時点においても対照群に比べて低値であり、特に採取初期（妊娠 18 及び 19 日）に顕著であった。また、全採取試料の平均濃度も、対照群に比べてフェナリモル投与群で有意に低値であった（投与群：66.2 pg/mL、対照群：103 pg/mL、p<0.001、t 検定）。（参照 2、9）

[14. (2)⑱～㉑] の結果から、フェナリモル投与により認められた難産及び分娩遅延について、SD ラットへの妊娠期間の投与により、アロマターゼ活性阻害作用によって母動物体内のエストロゲン分泌が抑制されたことから、正常分娩直前まで黄体機能が維持され、血漿中プロゲステロン濃度が減少していないことに起因する可能性が考えられた。

#### ㉒ プロゲステロン及び抗プロゲステロン作用検討試験（ウサギ）

幼若 Dutch Belted ウサギ（一群雌 3 匹）にエストラジオールを 6 日間皮下投与（0.5 µg/匹/日、溶媒：コーン油）し、その後 5 日間、フェナリモルを強制経口投与（原体：60 mg/匹/日、溶媒不明）又はフェナリモル投与に併せてプロゲステロンを皮下投与（100 µg/匹/日、溶媒：コーン油）し、最終投与 24 時間後に子宮角を摘出して、プロゲステロン及び抗プロゲステロン作用検討試験が実施された。

子宮角を用いた病理組織学的検査の結果、フェナリモルにプロゲステロン作用

及び抗プロゲステロン作用とも認められなかった。(参照 2、5、9)

### ㊸ 繁殖能に対する影響検討試験 (モルモット)

Hartley モルモット (約 5~6 週齢、P 世代: 雄; 一群 15 匹、雌; 一群 30 匹、F<sub>1</sub> 世代: 一群雌雄各 20~21 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0 及び 400 ppm<sup>38</sup>、平均検体摂取量は表 67 参照) による繁殖能に対する影響検討試験が実施された<sup>39</sup>。P 世代では 4 週間、F<sub>1</sub> 世代では 10 週間の投与期間後に、それぞれ交配が行われた。

表 67 繁殖能に対する影響検討試験 (モルモット) の  
平均検体摂取量

投与群		400 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	33.0
		雌	34.7
	F <sub>1</sub> 世代	雄	—
		雌	—

—: 算出されず

親動物では、400 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代の雌雄で体重増加抑制<sup>40</sup>が認められた。性周期<sup>41</sup>のほか、交尾率、繁殖率、受胎率、妊娠期間及び生存児出産母動物数において、検体投与による影響は認められなかった。

児動物では、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。(参照 2、5、9)

#### <繁殖能に対する影響の機序検討試験のまとめ>

ラット及びマウスを用いた繁殖試験 [12. (1)~(5)] において、交尾率及び繁殖率低下、妊娠期間延長、分娩障害 (難産) 等が認められたことから、種々の機序検討試験が実施された。

機序検討試験の結果、ラットではフェナリモルの雄への投与により交尾率及び繁殖率低下等が、雌への投与により難産、妊娠期間延長傾向、死産児数増加を伴う生存産児数減少等が認められた。繁殖率の低下は、雄の性行動の発現が抑制されたことに起因する可能性が考えられた。また、成熟前からの投与により、性行動確立遅延が認められた。

フェナリモルに抗アンドロゲン作用、エストロゲン及び抗エストロゲン作用並

<sup>38</sup> 繁殖能に対する影響の機序検討試験 [14. (2)] における投与量 (35 mg/kg 体重/日) に相当する用量として、本試験の用量は 400 ppm と設定された。

<sup>39</sup> モルモットにおいてアロマターゼは性行動の発達や維持に対する支配的要因ではないとの知見に基づき、本試験が実施された。

<sup>40</sup> P 世代 (雄: 試験期間中の累積、雌: 生育期間中) で統計学的有意差が認められた。

<sup>41</sup> 膣閉塞膜の状態により確認された。

びにプロゲステロン及び抗プロゲステロン作用のいずれも認められず、胎児の血清中 $\alpha$ -フェトプロテイン濃度への影響も認められなかった。一方、胎生期のフェナリモルばく露により、新生児の視床下部視索前野扁桃体における核内エストロゲン受容体濃度は雄で顕著な低値が認められ、核内エストロゲン濃度に性別による差は認められなかった。また、同組織の核においてエストラジオールが認められなかったが、テストステロン及びジヒドロテストステロン濃度に検体投与による影響は認められなかった。更に、成熟雄動物への投与においても、視床下部視索前野扁桃体における核内エストロゲン受容体濃度の低下が認められた。

ラット卵巢ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、フェナリモルにアロマターゼ活性阻害作用が確認された。アロマターゼ活性阻害に関係すると考えられる毒性所見として、子宮重量減少（ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験① [10. (1)]）、卵巢重量増加（ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)]）並びに大型の着床痕（ラットを用いた 2 世代繁殖試験① [12. (1)]）及び胎盤重量増加、胎盤うっ血等（ラットを用いた発生毒性試験① [12. (6)]）が認められている。また、ラットにおいて、雄では前立腺プロラクチン結合量減少やテストステロン増加傾向、雌では LH 増加及びプロラクチン減少傾向が認められていることから、フェナリモルの投与による視床下部-下垂体-性腺軸への影響の可能性が考えられた。

各試験から得られた結果及び文献報告<sup>42, 43, 44</sup>から、フェナリモル投与により認められた繁殖能に対する影響のメカニズムについて、以下のとおり考察した。

#### ①交尾率及び繁殖率低下について

フェナリモル投与による雄の性行動の発現抑制は、若齢又は成熟雄動物を用いた繁殖試験の P 世代の親動物で認められたほか、2 世代繁殖試験では F<sub>1</sub> 世代の親動物で顕著に認められた。前者については、フェナリモルの脳に対する作用が関係している可能性が考えられた。後者については、フェナリモルに胎盤通過性及び乳汁移行性が確認されていることから、周産期のばく露により、脳の性分化に関与する中枢神経系において、フェナリモルのアロマターゼ活性阻害作用によりアンドロゲン（テストステロン）からエストロゲン（エストラジオール）への転換が阻害されたことに伴う、脳の性分化への影響が関係している可能性が考えられた。

#### ②妊娠期間延長及び分娩障害（難産）について

SD ラットへの妊娠期間のフェナリモル投与により、子宮内プロスタグランジン F<sub>2 $\alpha$</sub>  含量及び子宮からのプロスタグランジン F<sub>2 $\alpha$</sub>  放出量の減少は認め

<sup>42</sup> Nancy G. Forger, Geert J. de Vries and S. Marc Breedlove; Physiology of Reproduction (2015), Volume2, Chapter 47 Sexual differentiation of brain and behavior.

<sup>43</sup> 東村博子：性の分化、繁殖生物学改訂版（2020）

<sup>44</sup> 佐久間康夫：脳の性分化、日本生理学会誌（2006）；Vol.68: No.10, 355-367

られず、アロマターゼ活性阻害作用によって母動物体内のエストロゲン分泌が抑制されたことから、正常分娩直前まで黄体機能が維持され、血漿中プロゲステロン濃度が減少していないことに起因する可能性が考えられた。

一方、ラットを用いた 2 世代繁殖試験① [12. (1)] における 50 ppm 投与群の雄で認められた授胎率低下並びに 2 世代繁殖試験② [12. (2)] における F<sub>1</sub> 雌動物を用いた交叉交配群で認められた交尾率及び繁殖率低下について、メカニズムは明らかとならなかった。

以上のことから、フェナリモル投与による繁殖能に対する影響はアロマターゼ活性阻害作用が要因と考えられるが、それらの影響には量-反応関係が認められた。また、マウスに比べてラットで感受性が高いと考えられた。ラットでは脳の性分化の制御にアロマターゼが重要となるが、アロマターゼが性行動の発達や維持に対する支配的要因ではないと考えられるモルモットでは、フェナリモル投与による繁殖能に対する影響は認められなかった。

<繁殖能に対する影響のヒトへの外挿性について>

ラット及びマウス以外の動物における脳の性分化や性行動の発達及び発現に関して、ヒツジにおいてもラット及びマウスと同様にエストロゲンが主な因子であることが示唆されている。一方、モルモットやアカゲザルでは、エストロゲンではなく、アロマターゼが関与しない 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンが重要な役割を担っていると考えられている<sup>43</sup>。

ヒトではエストロゲンが必ずしも決定的な因子でない可能性も示唆されているが<sup>43</sup>、ヒトの脳の性分化等については十分解明されていない点もある<sup>42</sup>。

フェナリモル投与によりラット及びマウスで認められた繁殖能に対する影響に関して、メカニズムが明らかとならなかった毒性所見もあり、現時点でヒトへの外挿性を十分に否定できる科学的知見は得られていないと考えられた。

フェナリモル投与により認められた雄の性行動の発現抑制による交尾率及び繁殖率低下に関して、繁殖能に対する影響の機序検討試験から単回投与による影響の有無を示す結果は得られていないが、単回投与により生じる可能性を否定できないと考えられたことから、食品安全委員会は ARfD のエンドポイントとすることが妥当と判断した。

### (3) 胎生期投与による腎臓発達及び成熟に及ぼす影響検討試験 (ラット)

ラットを用いた 2 世代繁殖試験②及び発生毒性試験② [12. (2) 及び(7)] において、高用量投与群の児動物及び胎児で水腎症が認められたことから、フェナリモル投与による影響の可逆性を検討することを目的として本試験が実施された。

Wistar ラット（一群雌 15～25 匹、各投与群は表 68 参照）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）して、胎生期投与による腎臓発達及び成熟に及ぼす影響検討試験が実施された。母動物は妊娠 20 又は 21 日と殺群及び自然分娩群に分けられ、分娩前にと殺された母動物を用いた着床数、黄体数（妊娠 20 日のみ）、吸収胚数、生存及び死亡胎児数の確認並びに胎児における外表、内臓及び骨格検査、生後 1、7、21、42 及び 63 日の児動物を用いた腎臓の肉眼的及び病理組織学的検査が、それぞれ実施された。

各投与群で認められた影響は表 68 に示されている。

母動物の着床数及び黄体数に、検体投与による影響は認められなかった。

児動物において、肉眼的病理検査の結果、生後 1 日に水腎症の発現頻度増加が認められたが、生後 7 日以降では認められなかった。病理組織学的検査において、腎実質部の障害を伴わない腎盂拡張又は腎乳頭不明瞭が認められたが、重度<sup>45</sup>の水腎症の発現頻度増加は認められなかった。生後 63 日に腎重量増加が認められたが、同群の尿比重及び浸透圧に検体投与による影響は認められなかった。

以上のことから、フェナリモル投与により認められた水腎症は、生後 7 日以降に水腎症の発現頻度増加が認められなかったことから、可逆性を有する変化であると考えられた。（参照 2、5、9、11）

---

<sup>45</sup> 尿細管皮質及び/又は糸球体の欠損による腎皮質薄化を伴う腎乳頭の部分的又は全体的な欠損を指す。

表 68 胎生期投与による腎臓発達及び成熟に及ぼす影響検討試験（ラット）における  
投与群及び認められた影響

母動物又は 児動物 と殺時期	0 mg/kg 体重/日	35 mg/kg 体重/日	認められた影響(35 mg/kg 体重/日)		
	供試母動物数(匹)		母動物	胎児	児動物
妊娠 20 日	25	25	<ul style="list-style-type: none"> <li>・難産<sup>a</sup></li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・妊娠期間延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存胎児率減少</li> <li>・吸収胚(総数及び後期吸収胚)率増加</li> <li>・低体重(雌雄<sup>§1</sup>)</li> <li>・矮小児</li> <li>・水腎症及び水尿管症</li> <li>・頸肋骨及び第 14 肋骨(両側)<sup>b</sup></li> <li>・変異胎児率増加(雄)<sup>b</sup></li> </ul>	/
妊娠 21 日	15	15		<ul style="list-style-type: none"> <li>・水腎症及び水尿管症<sup>§2</sup></li> </ul>	
生後 1 日	15	20		<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体温</li> <li>・生存産児数減少</li> <li>・生存率低下(生後 1 日以降)<sup>c</sup></li> <li>・水腎症<sup>d</sup></li> <li>・腎重量増加(生後 63 日)</li> </ul>	
生後 7 日	15	20			
生後 21 日	15	20			
生後 42 日	15	20			
生後 63 日	15	20			

/ : 該当なし

§1 : 雄について統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2 : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 4 例で膣出血 (妊娠 20~22 日、ケージ内並びに生殖器及び腹部周囲の血痕を伴う。) が、1 例で妊娠 20~23 日に児動物が産道に止まっている状況が、それぞれ確認された

b : 骨格検査は妊娠 20 日と殺群の胎児のみで実施された。

c : 児動物の死亡は、主に生後 1 週間に認められた。

d : 肉眼的病理検査において、生後 1 日及び総計で腎臓の正常所見割合の有意な減少が認められた。また、病理組織学的検査において、総計で腎臓の正常所見割合の有意な減少が認められた。いずれの検査においても、所見の程度は軽度~中等度 (腎実質部の障害を伴わない腎盂拡張又は腎乳頭不明瞭) であった。

#### (4) 細胞形質転換試験

フェナリモル (原体) のマウス胎児線維芽細胞 (C3H/10T1/2) を用いた細胞形質転換試験が実施された。

結果は表 69 に示されているとおりに陰性であった。(参照 2、9、12)

表 69 細胞形質転換試験結果概要

対象	処理濃度・投与量	結果
マウス胎児線維芽細胞 (C3H/10T1/2)	1.32~84.8 µg/mL <sup>a</sup> (24 時間処理)	陰性

a : 42.4 µg/mL 以上の濃度で細胞毒性が認められた。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フェナリモル」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したフェナリモルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後 24 時間の吸収率は少なくとも 56.8%と算出された。残留放射能濃度は肝臓、消化管、腎周囲脂肪、膵臓、副腎等で比較的高く認められた。排泄は速やかであり、投与放射能は投与後 48 時間で尿中に 6.28% $\text{TAR}$ ~12.1% $\text{TAR}$ 、糞中に 58.2% $\text{TAR}$ ~80.7% $\text{TAR}$  が排泄された。投与後 24 時間の胆汁中排泄率は 56.8% $\text{TAR}$ ~77.5% $\text{TAR}$  であった。全血、肝臓及び腎臓中における主要成分として、未変化のフェナリモルが認められたほか、全血及び腎臓中では代謝物 I、肝臓中では代謝物 K が、それぞれ認められた。糞中の主要代謝物として J、F、K 等が、胆汁中における主要代謝物として K 等が、それぞれ認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識したフェナリモルの畜産動物（ヤギ及びブタ）を用いた体内運命試験の結果、可食部における主要成分として、未変化のフェナリモルが認められたほか、ヤギで代謝物 X+Y が 10% $\text{TRR}$  を超えて認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識したフェナリモルの植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のフェナリモルであった。また、ぶどうにおいて、代謝物複合体として代謝物 X+Y が 10% $\text{TRR}$  を超えて認められた。

フェナリモルを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値はいちご（果実）の 0.505 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フェナリモル投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大、脂肪変性等）に認められた。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代及び 3 世代繁殖試験において、親動物で交尾率及び繁殖率低下、妊娠期間延長、分娩障害（難産）等が、児動物で生存産児数減少、生存率低下等が認められた。また、マウスを用いた繁殖試験においても同様の毒性所見が認められたが、マウスに比べてラットにおける感受性が高いと考えられた。繁殖能に対する影響の機序検討試験の結果、交尾率及び繁殖率低下については、雄の性行動の発現抑制に起因し、脳に対する作用のほか、周産期の脳の性分化に関与する中枢神経系において、本剤のアロマターゼ活性阻害作用によりアンドロゲン（テストステロン）からエストロゲン（エストラジオール）への転換が阻害されたことによる、脳の性分化への影響が関係している可能性が考えられた。また、妊娠期間延長及び分娩障害（難産）については、フェナリモル投与によるアロマターゼ活性阻害作用により母動物体内でのエストロゲン分泌が抑制された結果、正常分娩直前に血漿中プロゲステロン濃度が減少せず、黄体機能が維持されたことに起因する可能性が考えられた。ウサギ及びモルモットでは、繁殖能に対する影響は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10% $\text{TRR}$  を超える代謝物として X+Y が認められた。

代謝物 X 及び Y は、ラットでは認められていないが、ぶどうでのみ認められることから、農産物中のばく露評価対象物質をフェナリモル（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 70 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 71 に、それぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 3 世代繁殖試験の無毒性量 0.6 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.006 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

フェナリモルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験①の 0.8 mg/kg 体重/日であった。また、ラットを用いた 3 世代繁殖試験において無毒性量として 1.7 mg/kg 体重/日が得られている。これは用量設定の差によるものであり、無毒性量は 1.7 mg/kg 体重/日と考えられた。これらの試験において最小毒性量で認められた影響は、周産期における雄の脳の性分化に関与する中枢神経系への影響によるものと考えられたことから、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、ラットを用いた 3 世代繁殖試験における無毒性量を根拠として、安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重と設定した。

また、雄の性行動の発現抑制に対する影響は周産期以外の時期のばく露においても認められており、単回投与により生じる可能性を否定できないと考えられた。雄の性行動の発現抑制に起因する可能性のある影響として、ラットを用いた 2 世代繁殖試験②において、P 世代の親動物における交尾率及び繁殖率低下に対する無毒性量 3.0 mg/kg 体重/日が得られていることから、一般の集団に対しては、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.006 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	3 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.6 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.03 mg/kg 体重
※一般の集団	
（ARfD 設定根拠資料）	繁殖試験②
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代



(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.017 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)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	3 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ばく露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

<参考>

<JMPR (1995 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験並びに発がん性試験①及び②の総合評価
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

※JMPR は、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 3 世代繁殖試験における 0.62 mg/kg 体重/日であるが、フェナリモルのアロマターゼ活性阻害作用に起因した繁殖能に対する影響について、ヒトへの外挿性がないと評価し、ADI の設定に用いることは適当でないと判断している。

ARfD	評価されていない
------	----------

<EPA (2010年) >

cRfD	0.006 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	3 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.6 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
aRfD	設定の必要なし

<EC (2007年) >

ADI	0.01 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)	1.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.02 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	3 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 5、6、10、13)

表 70 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EC	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0、50、200、800、3,200 ppm				雄：－ 雌：4.4	雄：3.8 雌：4.4
		雄：0、3.8、14.8、62.1、 251 雌：0、4.4、16.5、76.4、 286				雄：体重増加抑制 雌：T.Chol 減少	雄：体重増加抑制、 T.Chol 減少等 雌：T.Chol 減少、 尿細管上皮抗塩基 性化、硝子円柱等
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、140、200、275、365、 500 ppm	10(200 ppm)			雄：37.3 雌：40.3	雄：14.8 雌：15.4
		雄：0、10.1、14.8、20.6、 27.1、37.3 雌：0、10.8、15.4、21.1、 30.0、40.3	雄：肝 PNOD 活 性増加 雌：肝 PNOD 活 性増加及び肝比重 増加			雌雄：毒性所見な し	雌雄：肝 PNOD 活性増加 雌：肝 PNOD 活 性増加及び肝比重 量増加
90日間 亜急性 毒性試験③	0、50、200、800 ppm	2.5			参考資料とした。		
	0、2.5、10、40	雄：肝 PNOD 活 性増加					
1年間 慢性毒性試験	0、50、130、350 ppm	6.5(130 ppm)			雄：8.0 雌：9.0	雄：8.0 雌：9.0	
		雄：0、3.1、8.0、21.2 雌：0、3.6、9.0、24.5			雄：RBC 増加、 WBC 減少及び脾 腺房萎縮 雌：肝絶対及び比 重量増加等	雄：膵腺房萎縮等 雌：肝胆管増生等	雄：RBC 増加、 WBC 減少及び脾 腺房萎縮 雌：肝比重量増加 及び肝胆管増生

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>							
			JMPR	EC	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)			
ラット	2年間 慢性毒性/発がん性併合試験	0、50、130、350 ppm	—	1.3 肝細胞脂肪変性 (発がん性は認められない)	5.3 雌：プロラクチン及びLH濃度の変化、肝細胞脂肪変性並びにWBC減少	雄：— 雌：2.91	雌雄：— 雌雄：肝細胞脂肪変性及び過形成結節 (発がん性は認められない)			
		雄：0、2.09、5.45、14.9 雌：0、2.91、8.05、22.5	肝臓に対する影響 (肝細胞脂肪変性等)			雄：肝細胞脂肪変性 雌：卵巣絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)				
	2年間 発がん性試験 ①	0、12.5、25、50 ppm	雄：1.2 雌：1.5			/		雄：1.20 雌：2.96	雄：1.20 雌：2.96	
		雄：0、0.61、1.20、2.47 雌：0、0.74、1.46、2.96	雄：体重増加抑制、 摂餌量減少、Glu 増加及び肝細胞脂肪変性 雌：Glu 増加 (発がん性は認められない)					雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少並びに 肝細胞脂肪変性 雌：毒性所見なし (発がん性の評価はできない)	雄：体重増加抑制、 摂餌量減少及び摂餌 効率低下並びに 肝細胞脂肪変性 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	
	2年間 発がん性試験 ②	0、12.5、25、50 ppm	雄：2.0 雌：2.3					雄：1 雌：2.3	雄：1.0 雌：2.3	雄：2.0 雌：2.3
		雄：0、0.5、1.0、2.0 雌：0、0.6、1.2、2.3	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)					雄：肝臓及び精巢の 病理組織学的変化 (発がん性は認められない)	雄：肝細胞脂肪変性 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EC	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	2年間慢性毒性/発がん性併合試験並びに 発がん性試験①及び②の総合評価		1.2			雄：1.20 雌：2.96  (発がん性は認められない)	
	2世代 繁殖毒性試験 ①	0、10、50、250 ppm ----- P雄：0、0.7、3.6、18.2 P雌：0、0.8、4.2、20.4 F <sub>1</sub> 雄：0、0.8、4.3、21.9 F <sub>1</sub> 雌：0、0.9、4.8、22.9				親動物及び繁殖能： P雄：0.7 P雌：0.8 F <sub>1</sub> 雄：0.8 F <sub>1</sub> 雌：0.9 児動物： P雄：3.6 P雌：4.2 F <sub>1</sub> 雄：4.3 F <sub>1</sub> 雌：4.8  親動物： 雄：体重増加抑制等 雌：子宮着床痕部 膠原線維増生等 児動物： 雌雄：産児数減少、 生存率低下等 繁殖能： 授胎率低下	親動物及び繁殖能： P雄：0.7 P雌：0.8 F <sub>1</sub> 雄：0.8 F <sub>1</sub> 雌：0.9 児動物： P雄：3.6 P雌：4.2 F <sub>1</sub> 雄：4.3 F <sub>1</sub> 雌：4.8  親動物： 雄：体重増加抑制 雌：受胎率低下、 大型着床痕、着床 痕部膠原線維増生 児動物： 雌雄：産児数減少、 体重増加抑制及び 生存率低下

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EC	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	2世代 繁殖毒性試験 ②	0、50、130、350 ppm	一般毒性：2.5(50 ppm) 繁殖能：－  一般毒性：体重増加抑制 繁殖能：繁殖率低下	/	親動物：23.5 児動物：設定されず 繁殖能：－  繁殖率低下	親動物及び繁殖能： P雄：－ P雌：－ F <sub>1</sub> 雄：－ F <sub>1</sub> 雌：－ 児動物： P雄：8.1 P雌：8.9 F <sub>1</sub> 雄：7.3 F <sub>1</sub> 雌：9.2  親動物： 雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 雌：繁殖率低下等 児動物：生存産児数減少等	親動物及び繁殖能： P雄：3.0 P雌：3.7 F <sub>1</sub> 雄：2.9 F <sub>1</sub> 雌：3.2 児動物： P雄：8.1 P雌：8.9 F <sub>1</sub> 雄：7.3 F <sub>1</sub> 雌：9.2  親動物： 雌雄：体重増加抑制、摂餌量低下傾向及び繁殖率低下 児動物： 雌雄：生存産児数減少
		P雄：0、3.0、8.1、21.6 P雌：0、3.7、8.9、24.9 F <sub>1</sub> 雄：0、2.9、7.3、19.9 F <sub>1</sub> 雌：0、3.2、9.2、22.7					

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EC	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	3世代 繁殖毒性試験	0、12.5、25、50 ppm	一般毒性：1.25(25 ppm) 繁殖能： 0.625(12.5 ppm)  一般毒性：体重増加抑制 繁殖能：生存産児数減少	2  繁殖率低下及び分娩への影響	親動物： 雄：2.5 雌：3.2 児動物：1.2 繁殖能：0.6	親動物及び繁殖能： P雄：1.2 P雌：1.7 F <sub>1</sub> 雄：1.2 F <sub>1</sub> 雌：1.7 F <sub>2</sub> 雄：1.3 F <sub>2</sub> 雌：1.8 児動物： P雄：0.6 P雌：0.8 F <sub>1</sub> 雄：0.6 F <sub>1</sub> 雌：0.9 F <sub>2</sub> 雄：0.7 F <sub>2</sub> 雌：1.0	親動物及び繁殖能： P雄：1.2 P雌：1.7 F <sub>1</sub> 雄：1.2 F <sub>1</sub> 雌：1.7 F <sub>2</sub> 雄：1.3 F <sub>2</sub> 雌：1.8 児動物 P雄：0.6 P雌：0.8 F <sub>1</sub> 雄：0.6 F <sub>1</sub> 雌：0.9 F <sub>2</sub> 雄：0.7 F <sub>2</sub> 雌：1.0
		P雄：0、0.6、1.2、2.6 P雌：0、0.8、1.7、3.2 F <sub>1</sub> 雄：0、0.6、1.2、2.5 F <sub>1</sub> 雌：0、0.9、1.7、3.5 F <sub>2</sub> 雄：0、0.7、1.3、2.7 F <sub>2</sub> 雌：0、1.0、1.8、3.8			親動物：毒性所見なし 児動物：生存率低下及び水腎症 繁殖能：生存産児数減少	親動物： 雄：体重増加抑制 雌：繁殖率低下等 児動物： 生存産児数減少	親動物： 雄：体重増加抑制 雌：難産及び死亡 並びに繁殖率低下 児動物： 雌雄：生存産児数減少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EC	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	発生毒性試験 ①	0、5、20、80				母動物：－ 胎児：5  母動物：胎盤重量増加及び胎盤うっ血 胎児：生存胎児数減少、吸収胚及び胎児死亡率増加等  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 5  母動物：胎盤重量増加、胎盤うっ滞等 胎児：生存胎児数減少、死亡胎児率増加等  (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験 ②	0、5、13、35	母動物：35 胎児：13  母動物：毒性所見なし 胎児：水腎症	13  母動物：毒性所見なし 胎児：水腎症  (催奇形性は認められない)	母動物：35 胎児：13  母動物：毒性所見なし 胎児：水腎症  (催奇形性は認められない)	母動物：35 胎児：13  母動物：毒性所見なし 胎児：水腎症  (催奇形性は認められない)	母動物：35 胎児：13  母動物：毒性所見なし 胎児：水腎症  (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、365、620、1,100、 2,000、3,300 ppm  雄：0、37.4、72.9、116、 171、351 雌：0、46.4、87.8、124、 200、392	52(365 ppm)  雄：肝絶対及び比 重量増加			雄：116 雌：124  雌雄：肝絶対及び 比重量増加、肝門 脈周囲性脂肪滴等	雄：37.4 雌：87.8  雄：肝絶対及び比 重量増加 雌：PNOD 活性増 加並びに肝絶対及 び比重量増加



動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EC	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
マウス	2年間 慢性毒性/発がん性併合試験	0、50、170、600 ppm	24.3(170 ppm)		86	雄：19.7 雌：21.7	雄：19.7 雌：77.7
		雄：0、5.68、19.7、69.4 雌：0、6.50、21.7、77.7	雄：体重増加抑制、 肝比重量増加傾向 及び肝細胞脂肪変性 雌：肝比重量増加 傾向及び肝細胞脂 肪変性  (発がん性は認め られない)		毒性所見なし (発がん性は認め られない)	雄：体重増加抑制、 肝細胞脂肪変性等 雌：肝絶対及び比 重量増加並びに肝 細胞脂肪変性  (発がん性は認め られない)	雄：体重増加抑制 傾向及び肝細胞脂 肪変性 雌：毒性所見なし  (発がん性は認め られない)
マウス	3世代 繁殖毒性試験	0、35、70、140 ppm	20(140 ppm)			親動物及び児動物： P雄：17.3 P雌：15.8 F <sub>1</sub> 雄：13.6 F <sub>1</sub> 雌：15.8 F <sub>2</sub> 雄：13.6 F <sub>2</sub> 雌：15.8	親動物及び児動物： P雄：17.3 P雌：15.8 F <sub>1</sub> 雄：13.6 F <sub>1</sub> 雌：15.8 F <sub>2</sub> 雄：13.6 F <sub>2</sub> 雌：15.8
		P雄：0、3.2、6.4、17.3 P雌：0、3.8、7.4、15.8 F <sub>1</sub> 雄：0、3.2、6.4、13.6 F <sub>1</sub> 雌：0、3.8、8.2、15.8 F <sub>2</sub> 雄：0、3.2、6.8、13.6 F <sub>2</sub> 雌：0、4.0、8.4、15.8	毒性所見なし  (繁殖能に対する 影響なし)			親動物及び児動物： 毒性所見なし  (繁殖能に対する 影響なし)	親動物及び児動物： 毒性所見なし  (繁殖能に対する 影響なし)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EC	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性試験 ①	0、3、10、35	母動物及び胎児： 35  (催奇形性は認められない)			母動物及び胎児： 35  母動物及び胎児： 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 35  母動物及び胎児： 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験 ②	0、15、50、150	母動物及び胎児： 50  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少並びに流産 胎児：生存胎児数減少、早期吸収胚数増加及び過剰肋骨  (催奇形性は認められない)		母動物：50 胎児：150  母動物：流産、体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 50  母動物：体重減少/増加抑制及び摂餌量減少等 胎児：生存胎児数減少傾向及び過剰肋骨増加傾向  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 50  母動物：体重減少/増加抑制及び摂餌量減少等 胎児：過剰肋骨の発生頻度増加  (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EC	EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1.25、5、20	20  雌雄：毒性所見なし	/	20	雌雄：20  雌雄：毒性所見なし	雌雄：20  雌雄：毒性所見なし
	1年間 慢性毒性試験	0、1.25、12.5、125	12.5  ALP 増加、肝 PNOD 活性増加、 肝絶対及び比重量 増加、肝胆汁うっ 滞等	12.5  肝臓に対する影響	12.5  ALP 増加及び肝 重量増加	雌雄：12.5  雌雄：ALP 増加、 肝絶対及び比重量 増加等	雌雄：12.5  雌雄：ALP 増加、 肝 PNOD 活性増 加、肝絶対及び比 重量増加並びに肝 胆汁うっ滞
ADI(cRfD)			NOAEL : 1.2 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 1.3 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 0.6 UF : 100 cRfD : 0.006	NOAEL : 0.6 SF : 100 ADI : 0.006	NOAEL : 0.7 SF : 100 ADI : 0.007
ADI(cRfD)設定根拠資料			ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験並びに発 がん性試験①及 び②の総合評価	ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験	ラット3世代繁殖 試験	ラット3世代繁殖 試験	ラット2世代繁殖 試験

／：参照した資料に記載がなかった。－：無毒性量は設定できなかった。

NOAEL：無毒性量、ADI：許容一日摂取量、cRfD：慢性参照用量、SF：安全係数、UF：不確実係数

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記載した。

表 71-1 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 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
ラット	一般薬理試験 (一般状態観察)	雄：0、5、50、500	50 ふらつき歩行、体重増加抑制等	
	急性毒性試験	雌雄：0、694、833、1,000、 1,200、1,440、1,730	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、歩行失調、後肢 麻痺等	
	急性毒性試験	雌雄：1,400、2,000、2,750、 3,650、5,000	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、四肢脱力、正向 反射消失、呼吸困難等	
	2世代繁殖試験 ②	0、50、130、350 ppm	P 雄：3.0	親動物：交尾率及び繁殖率低下
		P 雄：0、3.0、8.1、21.6 P 雌：0、3.7、8.9、24.9 F <sub>1</sub> 雄：0、2.9、7.3、19.9 F <sub>1</sub> 雌：0、3.2、9.2、22.7		
	発生毒性試験①	0、5、20、80	母動物：20 母動物：体重減少	
繁殖能に対する 影響の機序検討 試験	雌雄：0、35	雄：35 雄の性行動の発現抑制に起因すると 考えられる交尾率及び繁殖率低下		
マウス	一般薬理試験 (一般状態観察)	雄：0、5、50、500	50 腹臥歩行、腹臥位、ふらつき歩行及び 下痢	
	一般薬理試験 (自発運動量及び 運動協調性)	雄：0、50、500	50 自発運動量減少傾向及び運動協調性 欠如傾向	
	急性毒性試験	雄：0、3,146、3,932、4,915、 6,144、7,680、9,600、12,000、 15,000 雌：0、2,517、3,146、3,932、 4,915、6,144、7,680、9,600、 12,000、15,000	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、歩行失調、呼吸 数減少、体温低下等	
	急性毒性試験	雌雄：1,100、1,600、2,500、 3,000、4,000	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、四肢脱力、正向 反射消失等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>
ウサギ	一般薬理試験 (体温)	雄：0、50、500	50 体温低下並びに四肢の麻痺による腹 臥位及び横臥位
ARfD			NOAEL：3.0 SF：100 ARfD：0.03
ARfD 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験②

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

<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 71-2 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 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>
ラット	2 世代繁殖試験 ①	0、10、50、250 ppm	P 雌：0.8 F <sub>1</sub> 親動物(雄)：授胎率低下
		P 雄：0、0.7、3.6、18.2 P 雌：0、0.8、4.2、20.4 F <sub>1</sub> 雄：0、0.8、4.3、21.9 F <sub>1</sub> 雌：0、0.9、4.8、22.9	
	2 世代繁殖試験 ②	0、50、130、350 ppm	P 雌：3.7 F <sub>1</sub> 親動物：交尾率及び繁殖率低下
P 雄：0、3.0、8.1、21.6 P 雌：0、3.7、8.9、24.9 F <sub>1</sub> 雄：0、2.9、7.3、19.9 F <sub>1</sub> 雌：0、3.2、9.2、22.7			
3 世代繁殖試験	3 世代繁殖試験	0、12.5、25、50 ppm	P 及び F <sub>1</sub> 雌：1.7 F <sub>1</sub> 及び F <sub>2</sub> 親動物：交尾率及び繁殖率低下
		P 雄：0、0.6、1.2、2.6 P 雌：0、0.8、1.7、3.2 F <sub>1</sub> 雄：0、0.6、1.2、2.5 F <sub>1</sub> 雌：0、0.9、1.7、3.5 F <sub>2</sub> 雄：0、0.7、1.3、2.7 F <sub>2</sub> 雌：0、1.0、1.8、3.8	
ARfD			NOAEL：1.7 SF：100 ARfD：0.017
ARfD 設定根拠資料			ラット 3 世代繁殖試験

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	略称	化学名
B	DCBP	2,4'-dichlorobenzophenone
C	—	2,4'-dichlorobenzhydryl alcohol
D	—	8-chloro-5-(2-chlorophenyl)-5 <i>H</i> indeno[1,2- <i>d</i> ]pyrimidin-5-ol
E	—	8-chloro-5-(2-chlorophenyl)-5 <i>H</i> indeno[1,2- <i>d</i> ]pyrimidine
F	—	hydroxyl-(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)(pyrimidin-5-yl)methanol
G	—	hydroxyl-methoxy-(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)(pyrimidin-5-yl)methanol
H	—	5-[(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl]pyrimidin-2-ol 又は 5-[(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl]pyrimidin-4-ol
I	—	5-[(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl]pyrimidin 1-oxide
J	—	(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)(1 <i>H</i> pyrazol-4-yl)methanol
K	—	4-[(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)(hydroxyl)methyl]-1 <i>H</i> pyrazol-5(4 <i>H</i> )-one
L	—	2-chlorobenzoic acid
M	—	(2-chloro-hydroxyphenyl)(4-chlorohydroxyphenyl)(pyrimidin-5-yl)methanol
N	—	(2-chlorophenyl)(pyrimidin-5-yl)methanone
O	—	(chloro-pyrimidinylphenyl)(chlorophenyl)methanone
P	—	3-chloro-9-(pyrimidin-5-yl)-9 <i>H</i> fluoren-9-ol
Q	—	(2-chlorophenyl)(pyrimidin-5-yl)methanol
R	DHF	5-[(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl) methyl]pyrimidine
S	—	4-chlorobenzoic acid
T	—	(4-chlorophenyl)(pyrimidin-5-yl) methanone
U	—	[4-chloro-2-(pyrimidin-5-yl)phenyl](2-chlorophenyl)methanone
V	—	6-chloro-1-hydroxy-9 <i>H</i> fluoren-9-one
W	—	3-choro-9 <i>H</i> fluoren-9-ol
X	—	(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)(1,4-dihydropyrimidin-5-yl)methanol
Y	—	5-[(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl) methyl]-3,4-dihydropyrimidin-4-ol
AA	—	$\alpha$ -(2-chlorophenyl)- $\alpha$ -(4-chlorophenyl)-1,2-dihydro-2-oxo-5-pyrimidinemethanol

— : 参照した資料に記載がなかった。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
Adr	アドレナリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=γ-グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
EC	欧州委員会
EPA	米国環境保護庁
FAA	2-フルオレニルアセタミド
FSH	卵胞刺激ホルモン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) ]
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
5-HT	セロトニン
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
NA	ノルアドレナリン
Neu	好中球数
PNOD	<i>p</i> -ニトロアニソール- <i>O</i> -デメチラーゼ
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Seg	分葉核好中球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年 度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					フェナリモル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦* (露地) [玄麦] 1989年度	1	60 <sup>WP</sup>	2	14	0.005	0.005	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		2	14	0.005	0.005	<0.005	<0.005
				21	0.005	0.005	<0.005	<0.005
				30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
トマト* (施設) [果実] 1991年度	1	40 <sup>WP</sup>	3	1	0.038	0.036	0.035	0.035
				3	0.028	0.027	0.033	0.032
				7	0.020	0.020	0.024	0.023
	1		3	1	0.121	0.115	0.114	0.110
				3	0.156	0.155	0.124	0.123
				8	0.101	0.098	0.123	0.122
トマト* (施設) [果実] 1992年度	1	0.4 g/ 200 m <sup>3</sup> くん煙	3	1	0.02	0.02	0.014	0.014
				3	0.02	0.02	0.012	0.012
				7	0.01	0.01	0.008	0.008
	1		3	1	0.01	0.01	0.008	0.008
				3	<0.01	<0.01	0.007	0.006
				7	<0.01	<0.01	0.005	0.005
ピーマン (施設) [果実] 1983年度	1	22.5 <sup>WP</sup>	4	1	0.045	0.044	0.027	0.026
				3	0.032	0.032	0.034	0.028
				7	0.010	0.010	0.016	0.014
	1		4	1	0.046	0.044	0.046	0.035
				3	0.042	0.039	0.038	0.030
				7	0.033	0.030	0.022	0.018
ピーマン (施設) [果実] 1994年度	1	0.4 g/ 200 m <sup>3</sup> くん煙*	3	1	0.025	0.025	0.048	0.048
				3	0.017	0.016	0.040	0.040
				7	0.016	0.016	0.023	0.023
	1		3	1	0.023	0.023	0.036	0.036
				3	0.021	0.020	0.029	0.028
				7	0.009	0.008	0.019	0.018
なす (施設) [果実] 1992年度	1	40 <sup>WP</sup>	3	1	0.020	0.018	0.031	0.030
				3	0.017	0.016	0.021	0.020
				7	0.009	0.008	0.013	0.013
	1		3	1	0.049	0.048	0.056	0.055
				3	0.043	0.042	0.029	0.028
				7	0.021	0.020	0.017	0.016
なす (施設) [果実] 1994年度	1	0.4 g/ 200 m <sup>3</sup> くん煙*	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	1	0.006	0.006	<0.005	<0.005
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005



作物名 (栽培形態) [分析部位] 年 度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					フェナリモル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ししとう (施設) [果実] 2003年度	1	36 <sup>WP</sup>	3	1	0.12	0.12		
				3	0.10	0.10		
				7	0.05	0.05		
	1		3	1	0.21	0.20		
				3	0.16	0.16		
				7	0.03	0.03		
ししとう (施設) [果実] 2005年度	1	30 <sup>WP</sup>	3	1	0.10	0.10		
				3	0.06	0.06		
				7	<0.04	<0.04		
きゅうり (施設) [果実] 1979年度	1	45 <sup>WP</sup>	2	1	0.037	0.034	0.027	0.026
				3	0.018	0.016	0.020	0.018
				7	0.010	0.009	0.011	0.010
			4*	1	0.022	0.022	0.025	0.024
				3	0.007	0.006	0.013	0.013
				7	<0.005	<0.005	0.005	0.005
	1	30 <sup>WP</sup>	2	1	0.012	0.011	0.013	0.012
				3	0.008	0.007	0.009	0.008
				7	0.007	0.006	0.003	0.003
			4*	1	0.011	0.010	0.008	0.008
				3	0.008	0.007	0.006	0.006
				7	0.006	0.006	0.003	0.003
1	22.5 <sup>WP</sup>	2	1	0.021	0.020	0.020	0.019	
			3	0.015	0.014	0.013	0.012	
			7	0.010	0.009	0.012	0.010	
		4*	1	0.028	0.028	0.021	0.020	
			3	0.028	0.026	0.023	0.023	
			7	0.022	0.020	0.020	0.020	
きゅうり (施設) [果実] 1988年度	1	0.4 g/ 200 m <sup>3</sup> くん煙*	3	1	0.019	0.018	0.029	0.028
				3	0.011	0.011	0.023	0.022
	1		3	1	0.019	0.018	0.026	0.026
				3	0.010	0.010	0.020	0.020
かぼちゃ (施設) [果実] 1983年度	1	22.5 <sup>WP</sup>	4	3	0.031	0.030	0.034	0.034
				7	0.021	0.021	0.023	0.022
				14	0.018	0.018	0.020	0.020
かぼちゃ (施設) [果実] 1984年度	1	30 <sup>WP</sup>	4	3	0.055	0.054	0.037	0.035
				7	0.026	0.026	0.025	0.024
				14	0.030	0.030	0.023	0.021

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年 度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					フェナリモル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すいか (施設) [果実] 1983年度	1	22.5 <sup>WP</sup>	4	3	0.003	0.003	<0.005	<0.005
				7	0.007	0.006	<0.005	<0.005
				14	0.003	0.003	<0.005	<0.005
	1		4	3	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
				7	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
				14	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
メロン (施設、無袋) [果実] 1986年度	1	45 <sup>WP</sup>	4	1	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
				3	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
				7	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
メロン (施設、有袋) [果実] 1986年度	1	30 <sup>WP</sup>	4	1	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
				3	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
				7	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
さやえんどう* (施設) [さや] 1989年度	1	22.5 <sup>WP</sup>	3	1	0.087	0.086	0.094	0.094
				3	0.054	0.054	0.082	0.078
			5	1	0.046	0.045	0.056	0.055
				3	0.041	0.040	0.050	0.047
				7	0.014	0.014	0.024	0.024
				7	0.014	0.014	0.024	0.024
さやえんどう* (施設) [さや] 1990年度	1	22.5 <sup>WP</sup>	3	1	0.024	0.024	0.054	0.052
				3	0.022	0.022	0.043	0.042
			5	1	0.036	0.036	0.067	0.066
				3	0.031	0.030	0.048	0.048
				7	0.005	0.005	<0.005	<0.005
				7	0.005	0.005	<0.005	<0.005
りんご (露地、無袋) [果実] 1979年度	1	240 <sup>WP</sup>	3	20*	0.009	0.008	0.009	0.008
				30	0.011	0.010	0.009	0.008
				40	0.011	0.010	0.006	0.006
			6*	20	0.017	0.016	0.017	0.016
				30	0.020	0.020	0.024	0.024
				40	0.013	0.012	0.014	0.012
	1	200 <sup>WP</sup>	4*	20	0.038	0.033	0.089	0.083
				30	0.035	0.032	0.062	0.052
				40	0.025	0.025	0.052	0.050
			6*	20	0.054	0.052	0.092	0.086
				30	0.064	0.062	0.084	0.079
				40	0.040	0.034	0.092	0.088
1	200 <sup>WP</sup>	4*	21	0.041	0.041	0.038	0.034	
			31	0.015	0.014	0.025	0.024	
			41	0.021	0.020	0.032	0.027	
		6*	21	0.074	0.072	0.064	0.060	
			31	0.045	0.039	0.038	0.037	
			41	0.035	0.034	0.039	0.036	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年 度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					フェナリモル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) [果実] 2015年度	1	200 <sup>WP</sup>	3	20*	0.033	0.032		
				30	0.023	0.022		
				40	0.016	0.015		
りんご (露地) [可食部] 2015年度	1	200 <sup>WP</sup>	3	20*	0.023	0.023		
				30	0.017	0.016		
				40	0.010	0.010		
なし (露地、無袋) [果実] 1979年度	1	100 <sup>WP</sup>	4*	20	0.046	0.044	0.044	0.042
				30	0.052	0.048	0.045	0.040
				40	0.042	0.041	0.021	0.021
			8*	20	0.046	0.042	0.036	0.034
				30	0.035	0.034	0.028	0.026
				40	0.030	0.029	0.030	0.028
	1	192 <sup>WP</sup>	4*	20	0.023	0.022	0.017	0.016
				29	0.016	0.015	0.018	0.016
				39	0.011	0.009	0.005	0.004
			8*	20	0.016	0.014	0.016	0.016
				29	0.015	0.014	0.019	0.018
				39	0.009	0.009	0.010	0.010
1	120 <sup>WP</sup>	4*	23	0.091	0.090	0.072	0.069	
			33	0.080	0.074	0.050	0.046	
			44	0.033	0.032	0.020	0.019	
		8*	23	0.097	0.093	0.099	0.096	
			33	0.055	0.052	0.061	0.060	
			44	0.063	0.062	0.063	0.061	
日本なし (露地) [果実] 2015年度	1	200 <sup>WP</sup>	3	20*	0.186	0.180		
				30	0.082	0.080		
				40	0.148	0.141		
日本なし (露地) [可食部] 2015年度	1	200 <sup>WP</sup>	3	20*	0.231	0.224		
				30	0.066	0.064		
				40	0.153	0.151		
もも* (露地、無袋) [果肉] 1989年度	1	160 <sup>WP</sup>	2	1	0.115	0.109	0.049	0.048
				3	0.092	0.090	0.079	0.078
				7	0.063	0.062	0.068	0.068
			3	1	0.075	0.074	0.068	0.067
				3	0.061	0.061	0.070	0.070
				7	0.072	0.070	0.060	0.060
	1	200 <sup>WP</sup>	2	1	<0.005	<0.005	0.007	0.006
					3	0.005	0.005	<0.005
				7	0.008	0.008	0.008	0.008

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年 度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					フェナリモル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも* (露地、無袋) [果皮] 1989年度	1	160 <sup>WP</sup>	3	1	0.008	0.008	0.005	0.005
				3	0.011	0.010	0.007	0.007
				7	0.008	0.008	0.006	0.006
	1	200 <sup>WP</sup>	3	1	3.83	3.66	4.70	4.67
				3	3.34	3.24	4.72	4.68
				7	1.59	1.53	2.31	2.30
				1	3.85	3.70	5.56	5.56
				3	3.91	3.76	5.75	5.72
				7	1.48	1.42	1.79	1.76
1	200 <sup>WP</sup>	3	1	0.21	0.20	0.501	0.493	
			3	0.12	0.12	0.176	0.172	
			7	0.20	0.20	0.467	0.466	
			1	0.33	0.32	0.373	0.372	
			3	0.29	0.28	0.420	0.419	
			7	0.25	0.24	0.279	0.276	
おうとう (施設) [果実] 1991年度	1	200 <sup>WP</sup>	3	3	0.417	0.408	0.300	0.299
				7	0.257	0.256	0.192	0.192
				14	0.118	0.112	0.113	0.112
				21	0.075	0.072	0.074	0.074
	1	160 <sup>WP</sup>	3	3	0.173	0.164	0.206	0.205
				7	0.108	0.102	0.091	0.090
かき (露地、無袋) [果実] 1983年度	1	180 <sup>WP</sup>	4*	21	0.101	0.101	0.103	0.100
				28	0.091	0.090	0.051	0.051
				41	0.052	0.050	0.034	0.033
	1	200 <sup>WP</sup>	4*	20	0.044	0.044	0.030	0.030
				27	0.028	0.027	0.024	0.024
				41	0.029	0.029	0.028	0.028
かき (露地) [果実] 2015年度	1	169 <sup>WP</sup>	3	21	0.04	0.04		
				28	0.03	0.03		
				45	0.03	0.03		
	1	178、170 <sup>WP</sup>	3	21	0.06	0.06		
				28	0.07	0.06		
				45	0.04	0.04		
いちご (施設) [果実] 1984年度	1	45 <sup>WP</sup>	3	1	0.446	0.428	0.426	0.423
				3	0.505	0.476	0.496	0.485
				7	0.481	0.442	0.458	0.456
	1	45 <sup>WP</sup>	3	1	0.334	0.315	0.361	0.358
				3	0.173	0.170	0.202	0.200
				7	0.307	0.292	0.276	0.267

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年 度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					フェナリモル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
いちご (施設) [果実] 1987年度	1	45 <sup>WP</sup>	3	1	0.204	0.200	/	/
	1		3	1	0.127	0.124	/	/
いちご (施設) [果実] 1989年度	1	0.4 g/ 200 m <sup>3</sup> くん煙*	3	1	0.02	0.02	0.023	0.022
				3	0.02	0.02	0.015	0.015
				7	<0.01	<0.01	0.012	0.012
	1		3	3	0.02	0.02	0.021	0.020
				7	<0.01	<0.01	0.016	0.016
					<0.01	<0.01	0.012	0.012

WP：水和剤

/：該当なし

注) 作物、農薬の使用量又は使用時期 (PHI) が、登録された使用方法から逸脱している場合は、作物、使用量又は PHI に\*を付した。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 フェナリモル（殺菌剤）（平成 23 年 3 月 24 日改訂）：日産化学工業株式会社、未公表
3. JMPR①：“Fenarimol”, Pesticide residues in food-1995 Part I-Residues. p.95-187 (1995)
4. JMPR②：“Fenarimol”, Pesticide residues in food-1996 Part I-Residues. p.229-240 (1996)
5. JMPR③：“Fenarimol”, Pesticide residues in food-1995 evaluations. Part II Toxicological and environmental no.893 on INCHEM (1995)
6. EC：“Fenarimol”, Review report for the active substance fenarimol 6847/VI/97-final (2007)
7. EPA①：Fenarimol Summary Document, Registration Review：Initial Docket (2007)
8. 食品健康影響評価について（平成 23 年 6 月 8 日付、厚生労働省発食安 0608 第 11 号）
9. 農薬抄録 フェナリモル（殺菌剤）（平成 30 年 10 月 4 日改訂）：日産化学株式会社、一部公表
10. EPA②：Fenarimol. Human Health Risk Assessment for Proposed New Use of Fenarimol in/on Imported Cucurbit Vegetables, Crop Group 9. (2010)
11. EPA③：Fenarimol. Human Health Risk Assessment for Proposed Food Use of Fenarimol on Hops. (2009)
12. EPA④：Fenarimol. Updated HED Human Health Risk Assessment for Tolerance Reassessment Eligibility Decision (TRED) Document. Chemical No.206600. No MRID#. DP Barcode No.D285162. (2002)
13. EPA⑤：Federal Register; “Fenarimol” Vol. 75, No.180：56892～56897 (2010)
14. 食品健康影響評価に係る提出資料について：日産化学株式会社、未公表

## フェナリモル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3年4月28日～令和3年5月27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の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
<p>農薬取締法によれば、原則、人畜に被害をもたらすおそれがある場合は、農薬登録はでないが、実態上は、『適切な農薬使用のもとであれば、安全係数100で除しているので「被害のおそれはない」』として、ほぼ全部の申請農薬が登録を許されてきている。省令で法の趣旨が損なわれている典型的な事例。</p> <p>承認農薬の成分数だけで1,842種(2021/3/31現在)に上っており、添加物(829種)、畜産物中の抗生物質・ホルモン剤、遺伝子組換え(食品で380種、飼料で100種)、ゲノム編集成分など、全部合わせればどんな数字になるのか想像するだけで食欲が失せる。</p> <p>そのような状況にも関わらず、影響審査の段階では単品の成分で影響を確認するに留まっている。</p> <p>複合効果を検証しろと意見を出しても「世界的機関でその必要性はないと言われているし、複合効果の検証方法は確立されていないので、現在検証方法等について検討している段階」という言い訳のみ。</p> <p>複合影響の検証方法が確立されるまで、新規の承認を停止、残留基準はゼロとするとともに、既存の基準値もすべて安全係数を1,000に設定して基準を厳しくすべき。</p> <p style="text-align: right;">同趣旨他1件</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。</li> <li>・本剤の評価においては、各試験で得られた無毒性量を基に許容一日摂取量 (ADI) を、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を基に急性参照用量 (ARfD) を、それぞれヒトと毒性試験に供した動物との種差及びヒトの個人差を考慮した安全係数100で除して設定しております。食品安全委員会は、今回設定したADI及び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ると考えています。</li> <li>・農薬の登録及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働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。