

府 食 第 483 号
令和 6 年 7 月 31 日

内閣総理大臣
岸田 文雄 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 5 年 3 月 22 日付け 4 消安第 6820 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェンメディファム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のとおりです。

記

フェンメディファムの許容一日摂取量を 0.046 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別 添

農薬評価書

フェンメディファム (第2版)

令和6年（2024年）7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..... | 5 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 5 |
| ○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿..... | 7 |
| ○ 要約..... | 8 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 9 |
| 1. 用途..... | 9 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 9 |
| 3. 化学名..... | 9 |
| 4. 分子式..... | 9 |
| 5. 分子量..... | 9 |
| 6. 構造式..... | 9 |
| 7. 物理的・化学的性状..... | 9 |
| 8. 開発の経緯..... | 10 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 11 |
| 1. 土壌中動態試験..... | 11 |
| (1) 好氣的土壌及び好氣的/嫌氣的土壌中動態試験..... | 11 |
| (2) 好氣的土壌中動態試験①..... | 11 |
| (3) 好氣的土壌中動態試験②..... | 12 |
| (4) 土壌吸着試験①..... | 12 |
| (5) 土壌吸着試験②..... | 12 |
| (6) 土壌吸着試験③..... | 12 |
| (7) 土壌吸着試験④..... | 13 |
| (8) 土壌吸脱着試験..... | 13 |
| (9) 土壌吸脱着試験（分解物 M1）..... | 13 |
| 2. 水中動態試験..... | 13 |
| (1) 加水分解試験①..... | 13 |
| (2) 加水分解試験②..... | 14 |
| (3) 加水分解試験（分解物 M1）..... | 14 |
| (4) 水中光分解試験①..... | 14 |
| (5) 水中光分解試験②..... | 15 |
| (6) 水中光分解試験③..... | 15 |
| 3. 土壌残留試験..... | 16 |
| 4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験..... | 16 |

| | |
|-----------------------------|----|
| (1) 植物代謝試験 | 16 |
| (2) 作物残留試験 | 19 |
| (3) 家畜代謝試験 | 19 |
| 5. 動物体内動態試験 | 22 |
| (1) ラット① | 22 |
| (2) ラット② | 24 |
| (3) ラット③ | 29 |
| 6. 急性毒性試験等 | 30 |
| (1) 急性毒性試験（経口投与） | 30 |
| (2) 一般薬理試験 | 30 |
| 7. 亜急性毒性試験 | 32 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）① | 32 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）② | 33 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験（ラット）③ | 34 |
| (4) 90日間亜急性毒性試験（ラット）④<参考資料> | 35 |
| (5) 8週間亜急性毒性試験（マウス） | 36 |
| (6) 60日間亜急性毒性試験（イヌ） | 37 |
| (7) 90日間亜急性毒性試験（イヌ） | 38 |
| (8) 18週間亜急性毒性試験（イヌ）<参考資料> | 39 |
| 8. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 39 |
| (1) 1年間慢性毒性試験（ラット）① | 39 |
| (2) 1年間慢性毒性試験（ラット）② | 40 |
| (3) 2年間発がん性試験（ラット）① | 41 |
| (4) 2年間発がん性試験（ラット）② | 42 |
| (5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） | 43 |
| (6) 78週間発がん性試験（マウス） | 45 |
| (7) 2年間発がん性試験（マウス） | 45 |
| (8) 2年間慢性毒性試験（イヌ） | 46 |
| 9. 生殖発生毒性試験 | 46 |
| (1) 2世代繁殖試験（ラット）① | 46 |
| (2) 2世代繁殖試験（ラット）② | 47 |
| (3) 3世代繁殖試験（ラット） | 48 |
| (4) 発生毒性試験（ラット）① | 48 |
| (5) 発生毒性試験（ラット）② | 49 |
| (6) 発生毒性試験（ウサギ）① | 49 |
| (7) 発生毒性試験（ウサギ）② | 49 |
| (8) 発生毒性試験（ウサギ）③ | 49 |
| 10. 遺伝毒性試験 | 50 |

| | |
|------------------------------|----|
| 1 1. 経皮投与、吸入ばく露等試験 | 52 |
| (1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露） | 52 |
| (2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 52 |
| 1 2. その他の試験 | 53 |
| (1) 公表文献における研究結果 | 53 |
| 1 3. ヒトにおける知見 | 53 |
| (1) 疫学研究 | 53 |
| | |
| III. 安全性に係る試験の概要（代謝物及び原体混在物） | 55 |
| 1. 急性毒性試験（経口投与、代謝物 M1） | 55 |
| 2. 遺伝毒性試験（代謝物 M1） | 55 |
| 3. その他の試験 | 55 |
| (1) 構造活性相関（QSAR）による毒性評価 | 55 |
| | |
| IV. 食品健康影響評価 | 56 |
| | |
| ・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 | 69 |
| ・別紙 2：検査値等略称 | 70 |
| ・別紙 3-1：作物残留試験成績① | 72 |
| ・別紙 3-2：作物残留試験成績② | 73 |
| ・参照 | 74 |

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 1998年 12月 22日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2013年 8月 19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0819第16号）
- 2013年 8月 20日 関係書類の接受（参照2、4～8）
- 2013年 8月 26日 第486回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 2月 3日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請（新規：てんさい）に係る連絡及び基準設定依頼
- 2014年 3月 20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0320第5号）
- 2014年 3月 25日 関係書類の接受（参照3）
- 2014年 3月 31日 第509回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 8月 7日 第36回農薬専門調査会評価第二部会
- 2014年 9月 8日 第37回農薬専門調査会評価第二部会
- 2014年 12月 11日 第40回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 1月 21日 第118回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会（報告）
- 2015年 2月 4日 から3月5日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 3月 13日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 3月 24日 第554回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照9）
- 2016年 6月 7日 残留農薬基準告示（参照10）

－第2版関係－

- 2020年 4月 1日 再評価農薬に係る農林水産省告示（参照11）
- 2023年 3月 22日 農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請（4消安第6820号）、関係書類の接受（参照12～111等）
- 2023年 3月 28日 第894回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2024年 1月 15日 追加資料受理（参照116）
- 2024年 1月 18日 追加資料受理（参照117）
- 2024年 1月 26日 追加資料受理（参照118）
- 2024年 2月 1日 第24回農薬第三専門調査会
- 2024年 3月 8日 第25回農薬第三専門調査会
- 2024年 5月 14日 第939回食品安全委員会（報告）
- 2024年 5月 15日 から6月13日まで 国民からの意見・情報の募集

2024年 7月 22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
2024年 7月 30日 第949回食品安全委員会（報告）
（7月31日付け内閣総理大臣及び農林水産大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

| (2015年6月30日まで) | (2024年6月30日まで) |
|----------------|------------------|
| 熊谷 進（委員長） | 山本茂貴（委員長） |
| 佐藤 洋（委員長代理） | 浅野 哲（委員長代理 第一順位） |
| 山添 康（委員長代理） | 川西 徹（委員長代理 第二順位） |
| 三森国敏（委員長代理） | 脇 昌子（委員長代理 第三順位） |
| 石井克枝 | 香西みどり |
| 上安平冽子 | 松永和紀 |
| 村田容常 | 吉田 充 |

(2024年7月1日から)

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
祖父江友孝（委員長代理 第二順位）
頭金正博（委員長代理 第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

- ・幹事会

| | | |
|--------------|------|--------|
| 納屋聖人（座長） | 上路雅子 | 松本清司 |
| 西川秋佳*（座長代理） | 永田 清 | 山手丈至** |
| 三枝順三（座長代理**） | 長野嘉介 | 吉田 緑 |
| 赤池昭紀 | 本間正充 | |
- ・評価第一部会

| | | |
|------------|------|------|
| 上路雅子（座長） | 津田修治 | 山崎浩史 |
| 赤池昭紀（座長代理） | 福井義浩 | 義澤克彦 |
| 相磯成敏 | 堀本政夫 | 若栗 忍 |
- ・評価第二部会

| | | |
|------------|-------|------|
| 吉田 緑（座長） | 栗形麻樹子 | 藤本成明 |
| 松本清司（座長代理） | 腰岡政二 | 細川正清 |

| | | |
|-----------------------|-------|---------------------------------------|
| 泉 啓介 | 根岸友恵 | 本間正充 |
| ・評価第三部会 | | |
| 三枝順三 (座長) | 小野 敦 | 永田 清 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 佐々木有 | 八田稔久 |
| 浅野 哲 | 田村廣人 | 増村健一 |
| ・評価第四部会 | | |
| 西川秋佳* (座長) | 川口博明 | 根本信雄 |
| 長野嘉介 (座長代理*; 座長**) | 代田眞理子 | 森田 健 |
| 山手丈至 (座長代理**) | 玉井郁巳 | 與語靖洋 |
| 井上 薫** | | * : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から |

(2016年3月31日まで)

| | | |
|-------------|-------|-------|
| ・幹事会 | | |
| 西川秋佳 (座長) | 小澤正吾 | 林 真 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 三枝順三 | 本間正充 |
| 赤池昭紀 | 代田眞理子 | 松本清司 |
| 浅野 哲 | 永田 清 | 與語靖洋 |
| 上路雅子 | 長野嘉介 | 吉田 緑* |
| ・評価第一部会 | | |
| 上路雅子 (座長) | 清家伸康 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀 (座長代理) | 林 真 | 堀本政夫 |
| 相磯成敏 | 平塚 明 | 山崎浩史 |
| 浅野 哲 | 福井義浩 | 若栗 忍 |
| 篠原厚子 | | |
| ・評価第二部会 | | |
| 吉田 緑 (座長) * | 腰岡政二 | 細川正清 |
| 松本清司 (座長代理) | 佐藤 洋 | 本間正充 |
| 小澤正吾 | 杉原数美 | 山本雅子 |
| 川口博明 | 根岸友恵 | 吉田 充 |
| 栗形麻樹子 | | |
| ・評価第三部会 | | |
| 三枝順三 (座長) | 高木篤也 | 中山真義 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 田村廣人 | 八田稔久 |
| 太田敏博 | 中島美紀 | 増村健一 |
| 小野 敦 | 永田 清 | 義澤克彦 |
| ・評価第四部会 | | |
| 西川秋佳 (座長) | 佐々木有 | 本多一郎 |
| 長野嘉介 (座長代理) | 代田眞理子 | 森田 健 |
| 井上 薫** | 玉井郁巳 | 山手丈至 |
| 加藤美紀 | 中塚敏夫 | 與語靖洋 |

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

(2024年3月31日まで)

| | | |
|-------------|-------|------------------|
| 平林容子 (座長) | 小嶋五百合 | 安彦行人 |
| 義澤克彦 (座長代理) | 古武弥一郎 | 山手丈至 |
| 小澤正吾 | 杉山圭一* | 渡邊栄喜 |
| 久野壽也 | 八田稔久 | 渡辺雅彦 |
| 栗形麻樹子 | | * : 2023年9月30日まで |

(2024年4月1日から)

| | | |
|-------------|-------|------|
| 平林容子 (座長) | 小嶋五百合 | 八田稔久 |
| 山手丈至 (座長代理) | 佐能正剛 | 渡邊栄喜 |
| 久野壽也 | 中島美紀 | 渡辺雅彦 |

<第24回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

井上真奈美 (国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策研究所予防研究部長)
杉山圭一 (国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部部長)
祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学教授)
中島美紀 (金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所教授)

<第25回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

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

要 約

カーバメート系の除草剤である「フェンメディファム」(CAS No. 13684-63-4)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、遺伝毒性試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(てんさい及びいちご)、作物残留、家畜代謝(ウシ及びニワトリ)、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(ラット及びマウス)、2及び3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、フェンメディファム投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(溶血性貧血、MetHb血症等)、肝臓(色素沈着等)、腎臓(色素沈着等)及び脾臓(色素沈着、髄外造血等)に認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。ヒトにおける知見について、フェンメディファムの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をフェンメディファム(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の4.60 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0.046 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、フェンメディファムの反復投与により溶血性貧血が認められたが、単回経口投与等により貧血等の毒性影響が生じる可能性は考えにくく、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：フェンメディファム

英名：phenmedipham (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-[(メトキシホルミル)アミノ]フェニル=(3-メチルフェニル)
カルバマート

英名：3-[(methoxyformyl)amino]phenyl (3-methylphenyl)
carbamate

CAS (No. 13684-63-4)

和名：3-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル=*N*-(3-メチルフェニル)
カルバマート

英名：3-[(methoxycarbonyl)amino]phenyl *N*-(3-methylphenyl)
carbamate

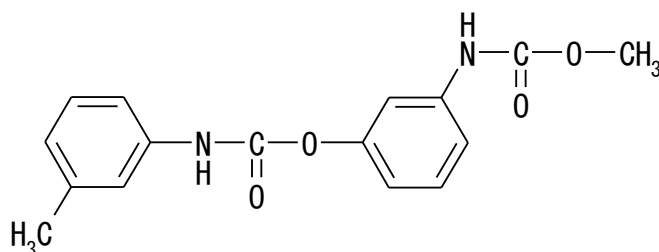
4. 分子式

$C_{16}H_{16}N_2O_4$

5. 分子量

300.34

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点 : 148°C

沸点 : 測定不能 (240°Cで分解)

| | |
|---------------|--------------------------------------|
| 密度 | : 1.31 g/cm ³ (20°C) |
| 蒸気圧 | : 7×10 ⁻¹⁰ Pa (25°C) |
| 外観（色調及び形状）、臭気 | : 無色、結晶性粉末、無臭 |
| 水溶解度 | : 1.1 mg/L (pH 4、20°C) |
| オクタノール/水分配係数 | : log P _{ow} = 2.7 (pH 4.0) |
| 解離定数 | : 解離せず (pH 2～6) |

8. 開発の経緯

フェンメディファムはカーバメート系の除草剤であり、植物体内に吸収され、蒸散流によって移行し、同化作用及びヒル反応を阻害することで枯死させると考えられている。1964年にドイツで開発されて以来、現在までに日本、ヨーロッパ各国、米国、カナダ、オーストラリア等で登録されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験 [II. 1、2、4 及び 5] は、フェンメディファムのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フェンメディファム」という。）及びメチルフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[met- ^{14}C]フェンメディファム」という。）並びに分解物 M1 のフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -M1」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフェンメディファムの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 土壌中動態試験

(1) 好氣的土壌及び好氣的/嫌氣的土壌中動態試験

[phe- ^{14}C]フェンメディファムを用いて、好氣的土壌及び好氣的/嫌氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 2、3、13、14、15）

表 1 好氣的土壌及び好氣的/嫌氣的土壌中動態試験の概要及び結果

| 試験条件 | 土壌 | 認められた分解物 | 推定半減期 | |
|--|---------------|----------|-----------------------------------|--------|
| 2.2 mg/kg 乾土、土壌水分量：最大容水量の 45%、 $22\pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所、好氣的条件下で最長 60 日間インキュベート | 壤質砂土 (ドイツ) | 非滅菌 | M1、M2、 M10、 $^{14}\text{CO}_2$ | 12.5 日 |
| 2.2 mg/kg 乾土、土壌水分量：最大容水量の 45%、 $22\pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所、好氣的条件下で 20 日間インキュベート後、湛水し嫌氣的条件下で最長 97 日間インキュベート | | 非滅菌 | M1、M2、 M10、 $^{14}\text{CO}_2$ | 11.8 日 |
| | | 滅菌 | M1、M2、 $^{14}\text{CO}_2$ | 53.8 日 |

(2) 好氣的土壌中動態試験①

[met- ^{14}C]フェンメディファムを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 14、16）

表 2 好氣的土壌中動態試験①の概要及び結果

| 試験条件 | 土壌 | 認められた分解物 | 推定半減期 |
|--|-------------|--------------------------------|--------|
| 2.67 mg/kg 乾土、土壌水分量：pF 2、 $20.5\pm 0.3^\circ\text{C}$ 、暗所、最長 120 日間インキュベート | 砂壤土(ドイツ) | M11、M20、 $^{14}\text{CO}_2$ | 4.0 日 |
| | シルト質壤土(ドイツ) | | 43.8 日 |
| | 壤土(ドイツ) | | 41.1 日 |
| | 壤質砂土(ドイツ) | | 20.0 日 |

(3) 好氣的土壤中動態試験②

[phe-¹⁴C]フェンメディファムを用いて、好氣的土壤中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 14、17)

表 3 好氣的土壤中動態試験②の概要及び結果

| 試験条件 | 土壌 | 認められた分解物 | 推定半減期 |
|--|------------|--|-------|
| 2.07 mg/kg 乾土、土壌水分量：最大容水量の 40%～50%、20±2℃、暗所、最長 120 日間インキュベート | 砂土 (ドイツ) | M1、未同定極性分解物、 ¹⁴ CO ₂ | 43 日 |
| | 壤質砂土 (ドイツ) | M1、未同定極性分解物、 ¹⁴ CO ₂ | 42 日 |
| | 砂壤土 (ドイツ) | M1、未同定極性分解物、 ¹⁴ CO ₂ | 26 日 |

(4) 土壌吸着試験①

[met-¹⁴C]フェンメディファムを用いて、土壌吸着試験が実施された。試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 2、13、18)

表 4 土壌吸着試験①の概要及び結果

| 供試土壌 | Freundlich の吸着係数 K ^{ads} | 有機炭素含有率により補正した吸着係数 K ^{ads} _{oc} |
|--|-----------------------------------|---|
| シルト質埴土(ドイツ)、砂壤土(ドイツ)、壤土①(ドイツ)、壤土②(ドイツ) | 22.2～47.6 | 918～1,620 |

(5) 土壌吸着試験②

[met-¹⁴C]フェンメディファムを用いて、土壌吸着試験が実施された。試験の概要及び結果については表 5 に示されている。(参照 3、14、19)

表 5 土壌吸着試験②の概要及び結果

| 供試土壌 | Freundlich の吸着係数 K ^{ads} | K ^{ads} _{oc} |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 砂土(ドイツ)、砂壤土(スイス)、埴土(スイス) | 4.48～18.3 | 657～1,070 |

(6) 土壌吸着試験③

フェンメディファムを用いて、土壌吸着試験が実施された。試験の概要及び結果については表 6 に示されている(参照 13、20)

表 6 土壌吸着試験③の概要及び結果

| 供試土壌 | Freundlich の吸着係数 K ^{ads} | 有機炭素含有率により補正した吸着係数 K ^{ads} _{oc} |
|---------|-----------------------------------|---|
| 砂壤土(青森) | 36.0 | 1,260 |

(7) 土壤吸着試験④

フェンメディファムを用いて、土壤吸着試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 7 に示されている (参照 14、21)

表 7 土壤吸着試験④の概要及び結果

| 供試土壤 | Freundlich の吸着係数 K^{ads} | 有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc} |
|---------|----------------------------|-----------------------------------|
| 砂壤土(青森) | 28.8 | 1,010 |

(8) 土壤吸脱着試験

[phe-¹⁴C]フェンメディファムを用いて、土壤吸脱着試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 8 に示されている。(参照 14、22)

表 8 土壤吸脱着試験の概要及び結果

| 供試土壤 | Freundlich の吸着係数 K^{ads} | 有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc} | Freundlich の脱着係数 K^{des} | 有機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{des}_{oc} |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| 砂土(ドイツ)、埴壤土(英国)、シルト質壤土(英国)、砂壤土(英国) | 7.63~42.1 | 477~1,410 | 21.6~60.1 | 1,350~4,260 |

(9) 土壤吸脱着試験 (分解物 M1)

分解物 M1 を用いて、土壤吸脱着試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 9 に示されている。(参照 14、23)

表 9 土壤吸脱着試験 (分解物 M1) の概要及び結果

| 供試土壤 | Freundlich の吸着係数 K^{ads} | 有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc} | Freundlich の脱着係数 K^{des} | 有機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{des}_{oc} |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| 埴土(ドイツ)、壤質砂土(ドイツ)、砂壤土(ドイツ) | 0.579~0.697 | 31~73 | 1.11~1.22 | 59~129 |

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験①

[phe-¹⁴C]フェンメディファムを用いて、加水分解試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 10 に示されている。(参照 2、3、13、14、24)

表 10 加水分解試験①の概要及び結果

| 試験条件 | 緩衝液 | 認められた分解物 | 推定半減期 |
|--|-------------------|----------|-------|
| 3 mg/L、25±1℃、 暗所、最長 720 時 間インキュベート | pH 4(滅菌クエン酸緩衝液) | M1 | 259 日 |
| | pH 5(滅菌クエン酸緩衝液) | M1 | 47 日 |
| | pH 7(滅菌イミダゾール緩衝液) | M1 | 12 時間 |
| | pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液) | M1 | 7 分 |

(2) 加水分解試験②

[phe-¹⁴C]フェンメディファム又は[met-¹⁴C]フェンメディファムを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 11 に示されている。(参照 14、25)

表 11 加水分解試験②の概要及び結果

| 標識体 | 試験条件 | | | | 緩衝液 | 認められた分解物 | 推定半減期 |
|---|-------------|-------|-----|-------|--------------|----------|-------|
| | 濃度 | 温度 | 光条件 | 期間 | | | |
| [phe- ¹⁴ C] フェンメ ディファム | 0.9 mg/L | 24±2℃ | 暗 | 30 日 | pH 4(酢酸緩衝液) | M1 | 144 日 |
| | | 25±1℃ | | 48 時間 | pH 5(酢酸緩衝液) | | 19 日 |
| | | | | 30 分 | pH 7(リン酸緩衝液) | | 3 時間 |
| | | | | | pH 9(ホウ酸緩衝液) | | 2 分 |
| [met- ¹⁴ C] フェンメ ディファム | 0.9 mg/L | 24±2℃ | 暗 | 30 日 | pH 4(酢酸緩衝液) | M11 | 140 日 |
| | | 25±1℃ | | 48 時間 | pH 5(酢酸緩衝液) | | 18 日 |
| | | | | 30 分 | pH 7(リン酸緩衝液) | | 3 時間 |
| | | | | | pH 9(ホウ酸緩衝液) | | 2 分 |

(3) 加水分解試験 (分解物 M1)

¹⁴C-M1 を用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 12 に示されている。(参照 3、14、26)

表 12 加水分解試験 (分解物 M1) の概要及び結果

| 試験条件 | 緩衝液 | 認められた分解物 | 推定半減期 |
|--|-------------------|----------|-------|
| 5 mg/L、50±1℃、 暗所、最長 120 時 間インキュベート | pH 4(滅菌クエン酸緩衝液) | 検出されず | — |
| | pH 5(滅菌クエン酸緩衝液) | | |
| | pH 7(滅菌イミダゾール緩衝液) | | |
| | pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液) | | |

—：分解は認められず、推定半減期は算出されなかった。

(4) 水中光分解試験①

[phe-¹⁴C]フェンメディファム又は[met-¹⁴C]フェンメディファムを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 13 に示されている。(参照 3、14、27)

表 13 水中光分解試験①の概要及び結果

| 試験条件 | 供試水 | 認められた分解物 | | 推定半減期 ^a |
|---|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| | | [phe- ¹⁴ C] フェンメディファム | [met- ¹⁴ C] フェンメディファム | |
| 2 mg/L、25±2℃、キセノンランプ(光強度：23.3 W/m ²)、10日間照射 | 滅菌フタル酸緩衝液(pH 4) | / | | 199 日 (594 日) |
| | 滅菌リン酸緩衝液(pH 7) | M1 | M11、未同定分解物 I | 0.5 日 (1.38 日) |
| | 滅菌自然水(英国、pH 7.3) | M1 | M11、未同定分解物 II | 0.08 日 (0.224 日) |

/：該当なし

・暗所対照区では、主要分解物として[phe-¹⁴C]フェンメディファム処理区で分解物 M1 が、[met-¹⁴C]フェンメディファム処理区で分解物 M11 が認められた。

^a：括弧内は、東京(北緯 35 度)の春季自然太陽光換算値

未同定分解物 I：M11 への中間体。C₁₂H₁₁O₅N₁ の分子式を有することが LC-MS にて確認されたが、化学構造の同定には至らなかった。

未同定分解物 II：LC-MS にて 1-(3-methylphenyl)-urea と推定。

(5) 水中光分解試験②

フェンメディファムを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 14 に示されている。(参照 2、13、28)

表 14 水中光分解試験②の概要及び結果

| 試験条件 | 供試水 | 推定半減期 |
|--|---------------|-------|
| 3.99 mg/L、22.9±1.5℃、キセノンランプ(光強度：63.6 W/m ²)、最長 17.7 日間照射 | 滅菌酢酸緩衝液(pH 4) | — |

—：分解はほとんど認められず、推定半減期は算出されなかった。

(6) 水中光分解試験③

[phe-¹⁴C]フェンメディファムを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 15 に示されている。(参照 2、13、29)

表 15 水中光分解試験③の概要及び結果

| 試験条件 | 供試水 | 認められた分解物 | 推定半減期 ^a |
|---|------------------|----------|--|
| 1.14 mg/L、25±2℃、キセノンランプ(光強度：410 W/m ²)、最長 5.06 日間照射 | 滅菌自然水(英国、pH 8.1) | M1 | フェンメディファム： 0.23 日(1.36 日) 分解物 M1： 1.05 日(6.2 日) |

^a：括弧内は、東京(北緯 35 度)の春季自然太陽光換算値

3. 土壌残留試験

フェンメディファム及び分解物 M1 を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 16 に示されている。(参照 2、3、13、14、30、31)

表 16 土壌残留試験の概要及び結果

| 試験 | 濃度 ^a | 土壌 | 推定半減期 | |
|-------|----------------------|---------------|-----------|------------------|
| | | | フェンメディファム | フェンメディファム+分解物 M1 |
| 容器内試験 | 1.0 mg/kg | 火山灰土・砂壤土(北海道) | 21.0 日 | 22.8 日 |
| | | 洪積土・壤土(福岡) | 19.0 日 | 19.5 日 |
| ほ場試験 | 870 g ai/ha 3 回処理 | 火山灰土・埴壤土(北海道) | 17.9 日 | 23.3 日 |
| | | 火山灰土・砂壤土(北海道) | 27.3 日 | 34.0 日 |
| | 960 g ai/ha 3 回処理 | 沖積土・軽埴土(北海道) | 5.0 日 | 5.3 日 |
| | | 洪積土・埴壤土(福島) | 19.0 日 | 17.0 日 |

^a : 容器内試験では純品、ほ場試験ではフロアブル剤を使用

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① てんさい-1

4 葉期のてんさい(品種: Kristallina) に、製剤に調製した[phe-¹⁴C]フェンメディファムを 1,040 g ai/ha 又は[met-¹⁴C]フェンメディファムを 1,070 g ai/ha の用量で 1 回散布処理し、処理 19 日後に生育期試料として茎葉部を、処理 137 日後に収穫期試料として茎葉部及び根部を採取して、植物代謝試験が実施された。

てんさい-1 茎葉部及び根部における放射能分布は表 17 に、代謝物は表 18 に示されている。

未変化のフェンメディファムは、処理 19 日後の茎葉部で 76.2%TRR ~ 83.5%TRR (16.6 ~ 23.0 mg/kg)、処理 137 日後の茎葉部で 23.7%TRR ~ 41.6%TRR (0.029 ~ 0.051 mg/kg)、[met-¹⁴C]フェンメディファム処理区の根部で 4.6%TRR (0.003 mg/kg) 認められた。代謝物として、茎葉部において M18 が最大で 6.8%TRR、M19 が最大で 9.5%TRR 認められた。処理 137 日後の根部では、M18 が最大で 2.0%TRR 認められた。

未同定代謝物として極性放射能が処理 137 日後の茎葉部で 10.2%TRR ~ 14.3%TRR、根部で 25.7%TRR ~ 32.1%TRR 認められた。この画分はアセチル化後の挙動が糖の場合と類似していたことから、生体成分への取り込みの可能性が示唆された。

フェンメディファムのてんさいにおける主要な代謝経路は、フェンメディファムの水酸化物のヘキソース及びマロン酸との抱合体(代謝物 M18)の生成、フェンメディファムの水酸化物のヘキソース及び硫酸との抱合体(代謝物 M19)の生

成及びフェンメディファムが CO₂ にまで分解され、大部分が糖等の生体物質に同化されるものと考えられた。(参照 2、13、14、32、33)

表 17 てんさい-1 茎葉部及び根部における放射能分布

| 採取部位 | | 茎葉部 | | | | 根部 | |
|---|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
| 処理後期間(日) | | 19 | | 137 | | 137 | |
| 残留放射能 | | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg |
| [phe- ¹⁴ C] フェンメ ディ ファム | 抽出液 | 97.3 | 19.3 | 63.7 | 0.077 | 27.0 | 0.028 |
| | 過酷抽出# | — | — | 9.0 | 0.011 | 7.9 | 0.008 |
| | 抽出計 | 97.3 | 19.3 | 72.7 | 0.088 | 34.9 | 0.037 |
| | 抽出残渣 | 2.7 | 0.534 | 27.3 | 0.033 | 65.1 | 0.068 |
| | 合計 | 100 | 19.8 | 100 | 0.121 | 100 | 0.105 |
| [met- ¹⁴ C] フェンメ ディ ファム | 抽出液 | 93.9 | 28.3 | 63.9 | 0.078 | 38.7 | 0.029 |
| | 過酷抽出# | — | — | 11.3 | 0.014 | 13.0 | 0.010 |
| | 抽出計 | 93.9 | 28.3 | 75.2 | 0.092 | 51.7 | 0.039 |
| | 抽出残渣 | 6.1 | 1.83 | 24.8 | 0.030 | 48.3 | 0.036 |
| | 合計 | 100 | 30.2 | 100 | 0.122 | 100 | 0.075 |

: マイクロウェーブ抽出

— : 分析せず

表 18 てんさい-1 茎葉部及び根部における代謝物

| 採取部位 | | 茎葉部 | | | | 根部 | |
|---|-----------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| 処理後期間(日) | | 19 | | 137 | | 137 | |
| 残留放射能 | | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg |
| [phe- ¹⁴ C] フェンメ ディ ファム | フェンメディファム | 83.5 | 16.6 | 23.7 | 0.029 | ND | ND |
| | 代謝物 M18 | 3.9 | 0.772 | 5.1 | 0.006 | ND | ND |
| | 代謝物 M19 | 7.4 | 1.46 | ND | ND | ND | ND |
| | 極性放射能 | ND | ND | 14.3 | 0.017 | 25.7 | 0.027 |
| | 未同定 | 2.5 ^a | 0.485 ^a | 19.2 ^b | 0.023 ^b | 1.2 ^d | 0.001 ^d |
| [met- ¹⁴ C] フェンメ ディ ファム | フェンメディファム | 76.2 | 23.0 | 41.6 | 0.051 | 4.6 | 0.003 |
| | 代謝物 M18 | 6.8 | 2.06 | ND | ND | 2.0 | 0.002 |
| | 代謝物 M19 | 9.2 | 2.78 | 9.5 | 0.012 | ND | ND |
| | 極性放射能 | ND | ND | 10.2 | 0.012 | 32.1 | 0.024 |
| | 未同定 | 1.4 ^c | 0.404 ^c | 2.6 ^d | 0.003 ^d | ND | ND |

ND : 検出されず

a : 8 種の未同定代謝物の合算値

b : 5 種の未同定代謝物の合算値

c : 3 種の未同定代謝物の合算値

d : 1 種の未同定代謝物

② てんさい-2 <参考資料¹>

4 葉期のてんさい（品種：不明）の葉部表面に、[phe-¹⁴C]フェンメディファム又は[met-¹⁴C]フェンメディファムをマイクロピペットを用いて約 2.5 µg ai/植物体の用量で処理し、経時的に葉部及び根部を採取して植物代謝試験が実施された。また、[phe-¹⁴C]フェンメディファムを 8 週齢のてんさいの胚軸に 1 mg 注入し、処理 8 週間及び 10 週間後に植物体試料を採取して代謝物の同定及び定量が行われた。

てんさい-2 葉部及び根部における放射能分布は表 19 に示されている。

葉部表面のメタノール洗浄液の放射能は経時的に減少し、処理 60 日後で 2.0%TAR となった。有機相では処理 4 日後で最大（49.6%TAR）となり、その後減少した。水相中の放射能は経時的に増加し、処理 60 日後には 70.5%TAR となった。根部の放射能は試験期間を通して検出限界未満であった。

葉部の有機相及び水相において、フェンメディファムのほか、代謝物として M1 及びその抱合体（M14 及び M15）が認められた。（参照 2、3、13、14、34）

表 19 てんさい-2 葉部及び根部における放射能分布（%TAR）

| 処理後 日数 | 葉部 | | | | | | 根部 | 植物体 合計 |
|-----------|-----------|-------|------|-------------------|------|------|----|-----------|
| | 表面 洗浄液 | 主要抽出物 | | ソック スレー 抽出物 | 未抽出 | 合計 | | |
| | | 有機相 | 水相 | | | | | |
| 1 | 57.2 | 29.2 | 8.4 | — | 3.7 | 98.5 | ND | 98.5 |
| 4 | 23.8 | 49.6 | 25.5 | — | 6.7 | 106 | ND | 106 |
| 7 | 13.4 | 33.2 | 54.1 | — | 2.2 | 103 | ND | 103 |
| 15 | 6.6 | 24.0 | 60.3 | 2.5 | 3.2 | 96.7 | ND | 96.7 |
| 30 | 4.1 | 15.5 | 60.2 | 2.2 | 5.7 | 87.7 | ND | 87.7 |
| 60 | 2.0 | 0.3 | 70.5 | 17.5 | 10.6 | 101 | — | 101 |

—：分析せず ND：検出されず

③ いちご

プラスチック容器栽培のいちご（品種：Elsanta Supa Viga）の花序出現前に製剤に調製した[phe-¹⁴C]フェンメディファムを 941 g ai/ha（年間最大処理量相当）の用量で散布処理し、処理 49 日後に果実及び葉を採取して、植物代謝試験が実施された。なお、葉試料は代謝物同定の補助のみに用いた。

いちご果実における放射能分布は表 20 に、代謝物は表 21 に示されている。

処理 49 日後のいちご果実における総残留放射能は 0.081 mg/kg であり、そのうち 85.2 %TRR がアセトニトリル/水で抽出され、フェンメディファムが 51.1 %TRR、代謝物として M1 が 1.9 %TRR、M3 が 10.6 %TRR 認められた。

¹ 代謝物の同定に関する情報が十分に得られていないため参考資料とした。

フェンメディファムのいちごにおける主要な代謝経路は、分子中央のカーバメート結合の加水分解による代謝物 M1 及びそれに続く代謝物 M3 の生成であると考えられた。(参照 2、13、35)

表 20 いちご果実における放射能分布

| 画分 | %TRR | mg/kg |
|-----------------|------|-------|
| 総抽出量(アセトニトリル/水) | 85.2 | 0.069 |
| ジクロロメタン相 | 59.6 | 0.048 |
| 水相 | 25.6 | 0.021 |
| 未抽出残渣 | 14.8 | 0.012 |
| 合計 | 100 | 0.081 |

表 21 いちご果実における代謝物

| 代謝物 | ジクロロメタン相 | | 水相 | | 合計 | |
|-----------|----------|--------|------|--------|------|--------|
| | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg |
| フェンメディファム | 51.1 | 0.0413 | ND | ND | 51.1 | 0.0413 |
| M1 | 1.9 | 0.0015 | ND | ND | 1.9 | 0.0015 |
| M3 | ND | ND | 10.6 | 0.0086 | 10.6 | 0.0086 |
| 未同定代謝物 1 | 4.8 | 0.0039 | ND | ND | 4.8 | 0.0039 |
| 未同定代謝物 2 | ND | ND | 10.6 | 0.0085 | 10.6 | 0.0085 |
| 未同定代謝物 3 | ND | ND | 3.2 | 0.0026 | 3.2 | 0.0026 |
| その他 | 1.8 | 0.0014 | 1.2 | 0.0010 | 3.0 | 0.0024 |
| 計 | 59.6 | 0.048 | 25.6 | 0.021 | 85.2 | 0.069 |

ND：検出されず

(2) 作物残留試験

国内において、てんさいを用いてフェンメディファム及び代謝物 M1 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 3-1 及び 3-2 に示されている。

フェンメディファム及び代謝物 M1 は登録された使用方法においてはいずれも定量限界未満であった。(参照 2、3、13、14、36～41)

(3) 家畜代謝試験

① ウシ

泌乳牛(ホルスタイン種：一群雌 1 頭)に[phe-¹⁴C]フェンメディファム又は[met-¹⁴C]フェンメディファムをそれぞれ 0.100 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回、3 日間、午前及び午後の搾乳の直前にカプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。(参照 2、13、42)

a. 分布

投与 16 時間後に採取した組織及び体液中の残留放射能濃度は表 22 に、乳汁中放射能濃度は表 23 に示されている。

可食組織において、放射能濃度は腎臓、次いで肝臓で高かった。乳汁中の残留放射能は僅かで、3 回目投与後に[phe-¹⁴C]フェンメディファム投与群で約 0.020 µg/mL、[met-¹⁴C]フェンメディファム投与群で約 0.008 µg/mL に達した。

表 22 組織及び体液中の残留放射能濃度 (µg/g 又は µg/mL)

| 試料 | [phe- ¹⁴ C] フェンメディファム | [met- ¹⁴ C] フェンメディファム |
|-----|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 肝臓 | 0.015 | 0.112 |
| 腎臓 | 0.149 | 0.139 |
| 心臓 | 0.004 | 0.013 |
| 肺 | 0.006 | 0.023 |
| 筋肉 | 0.002 | 0.006 |
| 腎脂肪 | 0.005 | 0.003 |
| 胆汁 | 0.184 | 0.276 |
| 血液 | 0.012 | 0.048 |
| 血漿 | 0.008 | 0.052 |

表 23 乳汁中放射能濃度 (µg/mL)

| 経過時間 (時間) | [phe- ¹⁴ C] フェンメディファム | [met- ¹⁴ C] フェンメディファム |
|--------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 8.5 | 0.004 | 0.002 |
| 24 | 0.017 | 0.004 |
| 32.5 | 0.018 | 0.006 |
| 48 | 0.018 | 0.007 |
| 56.5 | 0.022 | 0.008 |
| 72 | 0.020 | 0.007 |

b. 代謝

各種試料における代謝物は表 24 に示されている。

10%TRR を超える代謝物として、乳汁では M1、M3、M6 及び M7、肝臓では M1、M2、M4、M5 及び M6、腎臓では M1、M2、M3、M4、M7 及び M8、尿では M1 及び M7、胆汁では M1、M2、M3 及び M8 がそれぞれ認められた。

表 24 各種試料における代謝物

| 試料 | 標識体 | 抽出放射能 (%TRR) | 代謝物 (抽出放射能に対する%) |
|----|---------------------------------|--------------|--|
| 乳汁 | [phe- ¹⁴ C]フェンメディファム | 83.6 | M1(38.7)、M3(22.5)、M2(2.6) |
| | [met- ¹⁴ C]フェンメディファム | 89.3 | M7(47.4)、M6(17.5)、M8(9.1)、M5(7.5)、M4(3.7) |
| 肝臓 | [phe- ¹⁴ C]フェンメディファム | 81.1 | M2(36.5)、M1(33.6)、M3(2.2) |
| | [met- ¹⁴ C]フェンメディファム | 85.1 | M4(28.0)、M6(23.8)、M5(14.6)、M7(7.7)、M8(0.6) |
| 腎臓 | [phe- ¹⁴ C]フェンメディファム | 86.7 | M1(45.2)、M2(16.3)、M3(14.8) |
| | [met- ¹⁴ C]フェンメディファム | 87.1 | M4(23.5)、M7(22.0)、M8(19.5)、M5(9.1)、M6(7.3) |
| 尿 | [phe- ¹⁴ C]フェンメディファム | 97.6 | M1(87.7)、M2(9.3) |
| | [met- ¹⁴ C]フェンメディファム | 100 | M7(40.9) |
| 胆汁 | [phe- ¹⁴ C]フェンメディファム | 84.5 | M3(34.6)、M2(25.2)、M1(22.6) |
| | [met- ¹⁴ C]フェンメディファム | 100 | M8(12.7)、M6(8.3)、M5(5.5) |

c. 排泄

尿中の放射能濃度は表 25 に示されている。

投与期間中の尿中の放射能濃度は 3~4 µg/mL であった。

表 25 尿中の放射能濃度 (µg/mL)

| 採取時期 | [phe- ¹⁴ C]フェンメディファム | [met- ¹⁴ C]フェンメディファム |
|--------|---------------------------------|---------------------------------|
| 2日目 午後 | 4.10 | — |
| 3日目 午前 | 3.35 | — |
| 3日目 午後 | 3.71 | 3.63 |
| 4日目 午前 | 2.18 | — |

— : 該当データなし

② ニワトリ

産卵鶏 (Ross Brown 種 : 雌 6羽) に、[phe-¹⁴C]フェンメディファムを 1.5 mg/羽/日 (8.05±2.62 mg/kg 飼料) で 1日1回 14日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。(参照 2、13、43)

a. 分布

最終投与 20 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 26 に、卵における残留放射能濃度は表 27 に示されている。

組織における残留放射能濃度は、肝臓で高かった (0.016 µg/g) ほかは定量限界程度又はそれ以下の濃度であった。

全卵への放射能の移行は緩やかであり、投与 7 日後に定常状態 (0.017 µg/g) に達した。卵白の放射能濃度は試験期間を通して痕跡程度又はバックグラウンド

値に近かった。放射能は徐々に卵黄へ取り込まれ、投与 6 日後には定常状態 (0.037 $\mu\text{g/g}$) に達した。

表 26 最終投与 20 時間後の主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

| 組織 | 骨格筋 (脚) | 骨格筋 (胸) | 皮膚 | 腹膜脂肪 | 肝臓 |
|-------|------------|------------|-------|-------|-------|
| 放射能濃度 | 0.004 | 0.003 | 0.011 | 0.007 | 0.016 |

表 27 卵における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

| 経過時間 | 1 日後 | 2 日後 | 3 日後 | 4 日後 | 5 日後 | 6 日後 | 7 日後 |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 全卵 | 0.005 | 0.007 | 0.010 | 0.013 | 0.015 | 0.015 | 0.017 |
| 卵黄 | 0.001 | 0.008 | 0.016 | 0.023 | 0.031 | 0.037 | 0.040 |
| 卵白 | 0.006 | 0.006 | 0.007 | 0.008 | 0.008 | 0.005 | 0.007 |
| 経過時間 | 8 日後 | 9 日後 | 10 日後 | 11 日後 | 12 日後 | 13 日後 | 14 日後 |
| 全卵 | 0.017 | 0.014 | 0.016 | 0.018 | 0.016 | 0.017 | 0.018 |
| 卵黄 | 0.041 | 0.031 | 0.036 | 0.040 | 0.039 | 0.039 | 0.043 |
| 卵白 | 0.006 | 0.006 | 0.006 | 0.008 | 0.006 | 0.007 | 0.007 |

b. 代謝

肝臓及び卵黄中放射能の特性について TLC による検討が実施された。

肝臓においては 2 種の放射性成分が認められ、1 種は少量成分で TLC 原点にとどまり、ほかの 1 種は主要成分であったが、フェンメディファム並びに代謝物 M1、M2 及び M3 とは極性が異なりクロマトグラフ上で合致せず、同定はできなかった。また、未変化のフェンメディファムに比べ極性が高かった。

卵黄における主要成分は極性が高く TLC 原点にとどまり、そのほか未変化のフェンメディファムに比べ極性の高い成分が 1 又は 2 種認められた。

c. 排泄

最終投与後 20 時間以内に 94.2% TAR が排泄された。放射能の排泄は速やかであり、各回投与放射能の大部分は 24 時間以内に回収された。

5. 動物体内動態試験

(1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe- ^{14}C] フェンメディファム又は [met- ^{14}C] フェンメディファムを 20 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。(参照 2、13、44)

① 吸収

尿、糞及び呼気中排泄試験 [5.(1)④] における尿、ケージ洗浄液、CO₂ 及びカーカス²中の放射能の合計から、吸収率は少なくとも 63.9% であると考えられた。

② 体内分布

投与 96 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 28 に示されている。

[phe-¹⁴C]フェンメディファム投与群の残留量は低く、カーカスを除く臓器及び組織では検出限界未満であった。[met-¹⁴C]フェンメディファム投与群では、血漿、血液、甲状腺等に残留放射能が認められたが、全体的に低い濃度であった。雌雄間で著しい差異は認められなかった。

表 28 投与 96 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 標識体 | 雄 | 雌 |
|---------------------------------|---|--|
| [phe- ¹⁴ C]フェンメディファム | カーカス(0.07)、他の組織(ND) | カーカス(0.17)、他の組織(ND) |
| [met- ¹⁴ C]フェンメディファム | 血漿(2.92)、血液(2.88)、甲状腺(1.07)、肺(1.06)、腎臓(0.89)、副腎(0.75)、心臓(0.75)、カーカス(0.73)、下垂体(0.65)、骨(0.58) | 血漿(3.36)、血液(2.64)、甲状腺(1.48)、腎臓(1.25)、肺(1.24)、卵巣(1.15)、心臓(0.87)、カーカス(0.84)、下垂体(0.73)、副腎(0.64) |

ND：検出されず

③ 代謝

尿中の代謝物は表 29 に示されている。

[phe-¹⁴C]フェンメディファム投与群では、酵素処理後の尿試料の主要代謝物として M1 が認められ、ほかに代謝物 M2 及び M3 が微量検出された。[met-¹⁴C]フェンメディファム投与群では、代謝物 M7、M8 及び M9 が主要代謝物として認められ、そのほか代謝物 M4、M5 及び M6 が検出された。

糞中では、[phe-¹⁴C]フェンメディファム投与群において代謝物 M1 が、[met-¹⁴C]フェンメディファム投与群において代謝物 M5 が酵素処理後の主要代謝物として認められたが、放射エネルギーが少なく定量には至らなかった。

² 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 29 尿中の代謝物 (%TRR)

| 標識体 | 性別 | 代謝物 |
|---|----|--|
| [phe- ¹⁴ C] フェンメ ディファム | 雄 | M1(96.7)、M2(2.6)、M3(1.6) |
| | 雌 | M1(95.2)、M2(3.2)、M3(1.6) |
| [met- ¹⁴ C] フェンメ ディファム | 雄 | M7(38.9)、M8(25.2)、M9(11.7)、M5(6.6)、M6(3.7)、M4(2.0) |
| | 雌 | M7(36.5)、M8(26.3)、M9(8.7)、M5(7.4)、M6(5.1)、M4(1.4) |

注) 酵素処理 (*Helix pomatia* 由来の酵素液にて 37°C で一夜インキュベーション) 後の尿試料を分析した。

ラットにおけるフェンメディファムの推定代謝経路は、分子中央のカーバメート結合の加水分解による代謝物 M1 及び M11 の生成である。代謝物 M1 は比較的安定で、抱合体となって尿及び糞の両経路から速やかに排泄されるが、少量はさらに代謝されて代謝物 M2 及び M3 が生成する。一方の代謝物 M11 は、芳香環の水酸化による代謝物 M4 の生成、アミノ基のアセチル化による代謝物 M5 の生成、さらにメチル基の酸化による代謝物 M6 の生成に続き、代謝物 M4 及び M5 は代謝物 M7 に、代謝物 M6 は代謝物 M8 に代謝され主に尿中へ排泄される。また、一部はさらに代謝物 M9 へと代謝されて排泄されるものと考えられた。

④ 尿、糞及び呼気中排泄

投与後 96 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 30 に示されている。

いずれの標識体投与群とも、放射能は主に尿中に排泄された。[phe-¹⁴C]フェンメディファム投与群と比較して、[met-¹⁴C]フェンメディファム投与群の尿中排泄はやや少なく、糞中排泄及びカーカスへの残留量はより多かった。排泄経路及び排泄量に性差は認められなかった。

表 30 投与後 96 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

| 標識体 | [phe- ¹⁴ C]フェンメディファム | | [met- ¹⁴ C]フェンメディファム | |
|------------------------------|---------------------------------|------|---------------------------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 74.0 | 73.6 | 59.8 | 56.8 |
| 糞 | 12.3 | 12.8 | 28.7 | 30.2 |
| ケージ洗浄液 | 4.14 | 4.19 | 2.71 | 2.94 |
| CO ₂ ^a | ND | ND | 0.02 | 0.04 |
| カーカス | 0.37 | 0.81 | 3.59 | 4.07 |
| 合計 | 90.9 | 91.4 | 94.8 | 94.1 |

ND : 検出されず

^a : 投与後 24 時間に採取

(2) ラット②

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]フェンメディファムを 20 mg/kg 体

重（以下 [5.(2)] において「低用量」という。）の用量で単回経口投与、[phe-¹⁴C]フェンメディファム若しくは[met-¹⁴C]フェンメディファムを 1,000 mg/kg 体重（以下 [5.(2)] において「高用量」という。）の用量で単回経口投与又は非標識体のフェンメディファムを低用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後に [phe-¹⁴C]フェンメディファム若しくは[met-¹⁴C]フェンメディファムを低用量で単回経口投与（以下 [5.(2)] において「反復投与」という。）して、動物体内動態試験が実施された。（参照 2、3、13、14、45）

① 吸収

尿及び糞中排泄試験 [5.(2)④] における各標識体投与後の尿、組織及びケージ洗浄液中の放射能の合計から、フェンメディファムの吸収率は少なくとも低用量で 49.1%、高用量で 8.9%であると考えられた。

② 体内分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 31 に示されている。

[phe-¹⁴C]フェンメディファム投与では、低用量単回及び反復投与後の残留放射能は、胃腸管、腎臓、肝臓、カーカス等に比較的高い濃度が認められ、高用量単回経口投与後においても同様の分布パターンが認められた。一方、[met-¹⁴C]フェンメディファムを低用量反復経口投与及び高用量単回経口投与後の残留放射能濃度は、血漿及び全血中濃度がほかの組織に比べて高く、そのほか肺、甲状腺、下垂体等に比較的高い濃度が認められた。[met-¹⁴C]フェンメディファム投与群の残留放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フェンメディファム投与群に比べ高かった。

表 31 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与回数 | 投与量 (測定時間) | 標識体 | 雄 | 雌 |
|------|-------------------------------|---|--|---|
| 単回投与 | 20 mg/kg 体重 (30 時間後) | [phe- ¹⁴ C] フェンメディ ファム | 胃腸管(4.58)、下垂体(<0.369)、甲状腺(<0.223)、肺(0.199)、腎臓(0.126)、肝臓(0.100)、カーカス(0.094)、副腎(0.065)、皮膚(0.045)、血漿(0.030) | 胃腸管(5.21)、下垂体(<0.378)、甲状腺(<0.224)、カーカス(0.156)、腎臓(0.140)、肝臓(0.127)、皮膚(0.119)、肺(0.108)、副腎(0.070)、血漿(0.032) |
| | 1,000 mg/kg 体重 (96 時間後) | [phe- ¹⁴ C] フェンメディ ファム | 下垂体(<5.07)、甲状腺(<3.24)、肝臓(1.62)、腎臓(1.26)、肺(1.21)、カーカス(0.730)、副腎(0.675)、胃腸管(0.666)、全血(0.555)、皮膚(0.483)、血漿(0.382) | 甲状腺(<3.44)、下垂体(<3.19)、肝臓(1.42)、腎臓(1.02)、カーカス(0.780)、肺(0.760)、胃腸管(0.715)、皮膚(0.668)、副腎(0.582)、全血(0.355)、血漿(0.286) |
| | | [met- ¹⁴ C] フェンメディ ファム | 血漿(23.6)、全血(16.3)、肺(10.1)、皮膚(9.65)、甲状腺(8.51)、下垂体(8.01)、心臓(7.26)、腎臓(6.33)、副腎(5.78)、カーカス(5.02) | 血漿(41.0)、全血(32.5)、肺(15.8)、甲状腺(14.0)、卵巣(13.6)、皮膚(12.6)、腎臓(11.5)、下垂体(11.5)、心臓(9.56)、副腎(8.63)、カーカス(6.72) |

| 投与回数 | 投与量 (測定時間) | 標識体 | 雄 | 雌 |
|------|------------------------------|---|--|---|
| 反復投与 | 20 mg/kg 体重/日 (30 時間後) | [phe- ¹⁴ C] フェンメディ ファム | 胃腸管(2.00)、下垂体(<0.619)、甲状腺(<0.448)、カーカス(0.131)、肺(0.098)、腎臓(0.089)、肝臓(0.076)、副腎(<0.074)、皮膚(0.062)、骨(0.039)、血漿(0.022) | 胃腸管(8.53)、骨(0.964)、甲状腺(<0.515)、下垂体(<0.425)、腎臓(0.234)、カーカス(0.184)、肝臓(0.179)、肺(0.116)、副腎(0.095)、皮膚(0.067)、血漿(0.056) |
| | | [met- ¹⁴ C] フェンメディ ファム | 血漿(2.80)、全血(2.00)、肺(1.14)、甲状腺(1.07)、下垂体(0.979)、皮膚(0.979)、心臓(0.792)、腎臓(0.655)、副腎(0.574)、カーカス(0.479) | 血漿(4.35)、全血(3.23)、甲状腺(1.86)、肺(1.74)、下垂体(1.55)、卵巣(1.34)、腎臓(1.27)、心臓(1.19)、皮膚(1.14)、副腎(0.879) |

③ 代謝

尿中の代謝物は表 32 に、糞中の代謝物は表 33 に示されている。

[phe-¹⁴C]フェンメディファム投与後の尿中には、代謝物として M2 又は M3 を含む 2 種の極性画分及び M1 が検出された。β-グルクロニダーゼ処理により、代謝物 M2 又は M3 を含む 2 種の極性画分の比率は減少し、代謝物 M1 が増加した。サルファターゼ処理においても同様に代謝物 M1 の増加が認められた。2 種の酵素処理による代謝物 M1 の増加の割合から、低用量の単回及び反復経口投与群における代謝物 M1 の抱合体の約 40%が硫酸抱合体、残り 60%がグルクロン酸抱合体であり、高用量投与群では、抱合体の大部分が硫酸抱合体として存在すると考えられた。以上のことから、[phe-¹⁴C]フェンメディファム投与後の主要な尿中代謝物は M1 のグルクロン酸抱合体 (M16) 及び硫酸抱合体 (M17) であり、合計で約 30%TAR~40%TAR であると考えられた。

[met-¹⁴C]フェンメディファム投与後の尿中には、代謝物 M5、M6、M7、M8 及び M9 が認められたが、いずれも 10%TAR 未満であった。β-グルクロニダーゼ/サルファターゼ処理による代謝物組成の変化は認められなかったが、塩酸 (2 mol/L) を用いた加水分解により極性放射能の比率が減少し、代謝物 M6、M7 及び M11 が増加したことから、β-グルクロニダーゼ/サルファターゼでは分解しない抱合体であった可能性が考えられた。

糞中においては、[phe-¹⁴C]フェンメディファム投与群及び[met-¹⁴C]フェンメディファム投与群とも未変化のフェンメディファムが主要成分として認められ、ほかに、[phe-¹⁴C]フェンメディファム投与群では代謝物 M1、M2 及び M3 が、[met-¹⁴C]フェンメディファム投与群では代謝物 M7、M8、M9 及び M11 がそれぞれ僅かに検出された。糞中の放射能の多くは、吸収されなかったフェンメディファムであると考えられた。

表 32 尿中の代謝物 (%TAR)

| 投与回数 | 投与量 | 標識体 | 性別 | 試料処理 | 代謝物 |
|----------------------------------|----------------|----------------------------------|---|--------|---|
| 単回投与 | 20 mg/kg 体重 | [phe- ¹⁴ C] フェンメディファム | 雄 | 原尿 | M3+極性物質を含む画分(22.7)、M2+極性物質を含む画分(10.0)、M1(3.8) |
| | | | | β-G 処理 | M1(33.0)、M2+極性物質を含む画分(4.9)、M3+極性物質を含む画分(4.3) |
| | | | | Sul 処理 | M1(13.9) |
| | | | 雌 | 原尿 | M3+極性物質を含む画分(20.9)、M2+極性物質を含む画分(18.1)、M1(2.3) |
| | | | | β-G 処理 | M1(38.1)、M3+極性物質を含む画分(4.8)、M2+極性物質を含む画分(3.8) |
| | | | | Sul 処理 | M1(11.2) |
| | 1,000 mg/kg 体重 | [phe- ¹⁴ C] フェンメディファム | 雄 | 原尿 | M3+極性物質を含む画分(1.5)、M1(0.4) |
| | | | | β-G 処理 | M3+極性物質を含む画分(2.1)、M1(2.0)、M2+極性物質を含む画分(0.2) |
| | | | | Sul 処理 | M1(2.2) |
| | | | 雌 | 原尿 | M3+極性物質を含む画分(1.9)、M1(0.4) |
| | | | | β-G 処理 | M1(2.1)、M3+極性物質を含む画分(1.1)、M2+極性物質を含む画分(0.2) |
| | | | | Sul 処理 | M1(2.1) |
| [met- ¹⁴ C] フェンメディファム | 雄 | 原尿 | M8(2.0)、M9(1.3)、M6(0.9)、M5(0.6)、M7(0.5) | | |
| | | β-G 処理 | M8(2.2)、M9(0.9)、M7(0.7)、M6(0.6)、M5(0.6) | | |
| | 雌 | 原尿 | M9(1.0)、M8(0.9)、M6(0.8)、M5(0.4)、M7(0.3) | | |
| | | β-G 処理 | M8(1.3)、M7(0.7)、M9(0.6)、M6(0.6)、M5(0.6) | | |
| 反復投与 | 20 mg/kg 体重/日 | [phe- ¹⁴ C] フェンメディファム | 雄 | 原尿 | M3+極性物質を含む画分(26.9)、M2+極性物質を含む画分(5.5)、M1(2.8) |
| | | | | β-G 処理 | M1(27.6)、M3+極性物質を含む画分(8.5)、M2+極性物質を含む画分(4.2) |
| | | | | Sul 処理 | M1(14.0) |
| | | | 雌 | 原尿 | M3+極性物質を含む画分(31.5)、M2+極性物質を含む画分(7.4)、M1(2.5) |
| | | | | β-G 処理 | M1(30.4)、M3+極性物質を含む画分(7.1)、M2+極性物質を含む画分(3.7) |
| | | | | Sul 処理 | M1(10.8) |
| | | [met- ¹⁴ C] フェンメディファム | 雄 | 原尿 | M8(6.0)、M9(4.6)、M5(1.7)、M6(1.5)、M7(1.0) |
| | | | | β-G 処理 | M8(7.8)、M9(4.3)、M6(2.2)、M5(2.2)、M7(2.1) |
| | | | 雌 | 原尿 | M8(8.3)、M9(6.1)、M5(2.4)、M6(1.5)、M7(0.3) |
| | | | | β-G 処理 | M8(8.5)、M9(4.3)、M6(2.7)、M7(2.4)、M5(1.9) |

注) β-G 処理：β-グルクロニダーゼ処理、Sul 処理：サルファターゼ処理。

表 33 糞中の代謝物 (%TAR)

| 投与回数 | 投与量 | 標識体 | 性別 | フェンメディ ファミ | 代謝物 |
|------|----------------------|---|----|---------------|--|
| 単回投与 | 20 mg/kg 体重 | [phe- ¹⁴ C] フェンメディ ファミ | 雄 | 31.9 | M1(0.6)、M3+M2(ND~1.1)# |
| | | | 雌 | 36.8 | M1(0.3)、M3+M2(ND~1.1)# |
| | 1,000 mg/kg 体重 | [phe- ¹⁴ C] フェンメディ ファミ | 雄 | 73.7 | M1(0.7)、M3+M2(ND~0.6)# |
| | | | 雌 | 80.2 | M1(1.9)、M3+M2(ND~0.6)# |
| | | [met- ¹⁴ C] フェンメディ ファミ | 雄 | 77.2 | M8+M9(0.9)、M7(0.4)、M11(0.2) |
| | | | 雌 | 82.5 | M8+M9(1.6)、M7(0.8)、M11(0.3) |
| 反復投与 | 20 mg/kg 体重/日 | [phe- ¹⁴ C] フェンメディ ファミ | 雄 | 34.7 | M1(0.7)、M3+M2(ND~0.4 ^a)# |
| | | | 雌 | 33.2 | M1(0.8)、M3+M2(ND~0.4 ^a)# |
| | | [met- ¹⁴ C] フェンメディ ファミ | 雄 | 18.3 | M8+M9(4.2 ^c)、M7(1.0 ^b) |
| | | | 雌 | 19.5 | M8+M9(3.8)、M7(0.8) |

: 両性での最小値~最大値を示す。ND : 検出されず。

a : 分離していない雌 1 例を除く値。b : 1 例の値。c : 2 例の平均値。

④ 尿及び糞中排泄

尿及び糞中排泄率は表 34 に示されている。

低用量投与群では単回経口投与及び反復経口投与群とも、放射能は糞中に比べ尿中に僅かに多く排泄され、標識体による排泄パターンの顕著な相違はみられなかった。高用量投与群では、いずれの標識体においても放射能は主に糞中に排泄された。

表 34 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与回数 | 単回投与 | | | | | | 反復投与 | | | |
|--------|---|------|---|------|---|------|---|------|---|------|
| | 20 mg/kg 体重 | | 1,000 mg/kg 体重 | | | | 20 mg/kg 体重/日 | | | |
| 投与量 | [phe- ¹⁴ C] フェンメディ ファミ | | [phe- ¹⁴ C] フェンメディ ファミ | | [met- ¹⁴ C] フェンメディ ファミ | | [phe- ¹⁴ C] フェンメディ ファミ | | [met- ¹⁴ C] フェンメディ ファミ | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 48.0 | 54.9 | 13.1 | 10.2 | 11.5 | 8.2 | 47.5 | 49.1 | 45.7 | 47.0 |
| 糞 | 39.8 | 42.4 | 81.7 | 85.6 | 88.2 | 91.8 | 40.8 | 40.1 | 44.4 | 41.2 |
| 組織 | 2.1 | 2.4 | 0.1 | 0.1 | 0.5 | 0.6 | 1.3 | 3.4 | 2.5 | 3.4 |
| ケージ洗浄液 | 2.2 | 1.6 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.1 | 2.8 | 2.1 | 0.9 | 1.2 |
| 合計 | 92.1 | 101 | 95.3 | 96.2 | 101 | 101 | 92.5 | 94.7 | 93.5 | 92.8 |

注) 尿、組織及びケージ洗浄液採取時間 : [phe-¹⁴C]フェンメディファミの低用量単回投与及び反復投与群は最終投与後 30 時間、ほかの投与群は最終投与後 96 時間。

糞採取時間 : [phe-¹⁴C]フェンメディファミの低用量単回投与群は投与後 30 時間、低用量反復投与群は最終投与後 48 時間、ほかの投与群は最終投与後 96 時間。

(3) ラット③

SD ラット（一群雌雄各 4 匹又は雌 4 匹）に[met-¹⁴C]フェンメディファム又は [phe-¹⁴C]フェンメディファムを 20 mg/kg 体重又は 1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、血中放射能濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 35 に示されている。

いずれの標識体投与群においても、血中濃度時間推移は血液及び血漿で類似していたが、[met-¹⁴C]フェンメディファム投与群の C_{max} 及び AUC は [phe-¹⁴C]フェンメディファム投与群に比べ高い値が認められた。また、特に[met-¹⁴C]フェンメディファム投与群において、AUC は雌の方が高く、T_{1/2} は雌の方が延長していることから、雌の消失が雄よりも遅いという結果が得られた。20 mg/kg 体重投与群及び 1,000 mg/kg 体重投与群間で比較すると、1,000 mg/kg 体重投与群の AUC の値が投与量比より低値になっていることから、20 mg/kg 体重投与群に比べて 1,000 mg/kg 体重投与群ではより高い割合でフェンメディファムが糞中に排泄され、吸収率が低いものと考えられた。（参照 3、14、46）

表 35 薬物動態学的パラメータ

| [met- ¹⁴ C]フェンメディファム | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------|------|------|------|----------------|-------|-------|--------|
| 投与量 | 20 mg/kg 体重 | | | | 1,000 mg/kg 体重 | | | |
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 |
| C _{max} (µg/g) | 4.10 | 5.87 | 6.85 | 8.17 | 164 | 227 | 143 | 183 |
| T _{max} (hr) | 8 | 8 | 12 | 12 | 24 | 24 | 24 | 24 |
| AUC ₍₀₋₁₂₎ (µg · hr /g) | 33.2 | 48.9 | 69.3 | 82.6 | 1,070 | 1,150 | 1,080 | 1,160 |
| AUC _(0-∞) (µg · hr /g) | 170 | 248 | 407 | 509 | — | — | 9,670 | 11,000 |
| T _{1/2} (hr) | 26.3 | 26.2 | 46.4 | 36.4 | — | — | 38.6 | 30.8 |
| [phe- ¹⁴ C]フェンメディファム | | | | | | | | |
| 投与量 | 20 mg/kg 体重 | | | | 1,000 mg/kg 体重 | | | |
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 |
| C _{max} (µg/g) | 0.845 | 1.53 | 1.16 | 2.00 | 21.2 | 36.2 | 26.3 | 39.5 |
| T _{max} (hr) | 8 | 8 | 1 | 2 | 8 | 8 | 1 | 2 |
| AUC ₍₀₋₁₂₎ (µg · hr /g) | 7.78 | 14.2 | 11.2 | 19.0 | 211 | 357 | 208 | 352 |
| AUC _(0-∞) (µg · hr /g) | — | — | — | — | — | — | — | 482 |
| T _{1/2} (hr) | — | — | — | — | — | — | — | 4.37 |

—：算出不能

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）

フェンメディファム（原体）のラット、マウス及びイヌを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 36 に示されている。（参照 2、3、13、14、47～51）

表 36 急性毒性試験概要（経口投与、原体）

| 動物種 性別・匹数 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|--|-----------------------------|--------|--|
| | 雄 | 雌 | |
| SD ラット 雌雄各 5 匹 ^{a)} (参照 47) | >5,000 | >5,000 | 投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし |
| SD ラット 雌 3 匹 ^{b)} (参照 48) | / | >2,000 | 投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし |
| Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^{c)} (参照 49) | >8,000 | >8,000 | 投与量：8,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし |
| NMRI マウス 雌雄各 5 匹 ^{c)} (参照 50) | >8,000 | >8,000 | 投与量：8,000 mg/kg 体重 投与直後、雌雄で活動性低下(apathy) 死亡例なし |
| ビーグル犬 雌各 1 匹又は 3 匹 ^{d)} (参照 51) | — | >4,000 | 投与量：2,000、4,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし |

投与に使用した溶媒：^{a)}ラッカセイ油、^{b)}コーン油、^{c)}5%アラビアゴム水溶液、^{d)}水

(2) 一般薬理試験

フェンメディファムのラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ及びヒト血液を用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。（参照 2、3、13、14、52～56）

表 37 一般薬理試験

| 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 | 一般行動 (Irwin 法) | ICR マウス | 雄 5 匹 | 0、50、150、500 (経口) ^{a)} | 150 | 500 | 500 mg/kg 体重で活動 性低下、呼 吸促迫 |
| | | SD ラット | 雄 6 匹 | 0、2,000 (経口) ^{b)} | 2,000 | — | 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 |
|--------|---|-----------------------------|--|--|--------------------------|--|--|
| 呼吸循環器系 | 呼吸、血 圧、心拍、 心電図、血 流量 | ネコ (麻酔下) | 3 匹 (性別 不明) | 0、50、150、500 漸増投与 (十二指腸) ^{a)} | 500 | — | 影響なし |
| | 分時拍出量、 一回換気量、 呼吸数 | SD ラット | 雄 8 匹 | 0、2,000 (経口) ^{b)} | 2,000 | — | 影響なし |
| | 動脈血圧、 心拍数、心 電図第Ⅱ誘 導、PR、 QRS、QT、 QTcR | ビーグル犬 | 雄 4 匹 | 0、1,000 (経口：カプセル投 与) | 1,000 | — | 影響なし |
| 消化器系 | 炭末輸送能 | ICR マウス | 雄 10 匹 | 0、50、150、500 (経口) ^{a)} | 150 | 500 | 500 mg/kg 体 重で炭末輸送 率低下 |
| 自律神経系 | 摘出回腸 | Dunkin- Hartley モルモット | 3 匹 (性別 不明) | 1、10、100 μg/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)} | <1 μg/mL | 1 μg/mL | アセチルコリ ン、ヒスタミ ン及び塩化バ リウム収縮に 対し 10 g/mL 以上で抑制 5-HT 収縮に 対しては 1 μg/mL 以上で 抑制 |
| | 摘出空腸 | NZW ウサギ | 3 匹 (性別 不明) | 1、10 μg/mL (神経刺激及びノル アドレナリン刺激 反応) | 10 μg/mL | — | 神経刺激、ノ ルアドレナリ ン刺激反応に 対し 10 g/mL まで影響なし |
| | | | | 1、10、100 μg/mL (自動運動) (<i>in vitro</i>) ^{d)} | 10 μg/mL | 100 μg/mL | 100 μg/mL で 自動運動を抑 制 |
| 摘出横隔膜 | Wistar ラット | 3 匹 (性別 不明) | 1、10、100 μg/mL (<i>in vitro</i>) ^{e)} | 10 μg/mL | 100 μg/mL | 神経刺激によ る横隔膜収縮 に対し 100 μg/mL で抑制 | |

| 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 |
|-------|---------------------------------------|---------------|------------------|--|--------------------------|-------------------------|-------|
| 血液 | 溶血作用 | ヒト 血液 | 3名 (性別 不明) | 0.0005、0.001、 0.002、0.006 mg/mL (<i>in vitro</i>) ^{e)} | 0.006 mg/mL | — | 影響なし |
| | 血液凝固 | Wistar ラット | 雄 10匹 | 0、50、150、500 (経口) ^{a)} | 500 | — | 影響なし |
| 腎機能 | 尿量、電解質 (Na、K、Cl) 濃度、排泄 量、尿比重 | SD ラット | 雄 8匹 | 0、2,000 (経口) ^{b)} | 2,000 | — | 影響なし |

注) 溶媒: ^{a)}0.5%CMC 水溶液、^{b)}1%MC 水溶液、^{c)}タイロード液、^{d)}クレプス液、^{e)}生理食塩水。

<血液学的パラメータに関する評価について>

本剤の血液学的パラメータについては、年代の古い試験が含まれていることから、食品安全委員会は、統計学的有意差のほか、採血部位、変化の程度及び無処置対照群の検査値、値のばらつき、背景データ、さらに組織変化等の関連する所見の有無を考慮して評価を行った。

7. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、1,000、3,000、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 38 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 | | 1,000 ppm | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 20,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|------------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 60.6 | 189 | 636 | 1,240 |
| | 雌 | 71.0 | 214 | 658 | 1,310 |

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：60.6 mg/kg 体重/日未満、雌：71.0 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、13、14、57）

表 39 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 |
|---------------|--|---|
| 20,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MCH 増加 ・ 無機リン増加 ・ 脾髄外造血亢進 |
| 10,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ Neu 増加 ・ 前立腺絶対及び比重量³減少 ・ 副腎束状帯空胞変性 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ MCV、Neu 及び PLT 増加 ・ T.Chol 及び ALT 増加 ・ 尿量増加 ・ 下垂体絶対及び比重量減少 |
| 3,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 3～11 週及び投与期間累積)^a ・ WBC、Lym 及び PLT 増加 ・ T.Chol 増加 ・ Alb 減少 ・ Glob 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肝色素沈着(主にクッパー細胞) ・ 脾褐色色素沈着及び髄外造血亢進 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与期間累積)^a ・ WBC 及び Lym 増加 ・ MetHb 増加 ・ Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾褐色色素沈着[§] |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 多染性赤血球増加及び赤血球大小不同 ・ Ret 及びハインツ小体増加 ・ MetHb 増加 ・ A/G 比減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 多染性赤血球増加及び赤血球大小不同 ・ Ret 及びハインツ小体増加 ・ Alb 及び A/G 比減少 ・ 肝色素沈着(主にクッパー細胞) |

§ : 10,000 ppm 投与群で統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

a : 10,000 ppm 以上投与群では投与 1 週以降及び投与期間累積。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、400、800 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 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 | | 400 ppm | 800 ppm | 1,200 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 30.3 | 59.7 | 92.3 |
| | 雌 | 33.1 | 72.3 | 122 |

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で脾絶対及び比重量増加等が、雌で RBC、Hb 及び Ht 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 400 ppm

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

未満（雄：30.3 mg/kg 体重/日未満、雌：33.1 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、3、13、14、58）

表 41 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|--|
| 1,200 ppm | | <ul style="list-style-type: none"> ・ BUN 増加 ・ 腎近位尿細管へモジデリン沈着^c |
| 800 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 | |
| 400 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び Ht 減少 ・ 脾絶対及び比重量増加^a ・ 腎近位尿細管へモジデリン沈着^c | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 肝クッパー細胞色素沈着^b ・ 脾白脾髄へモジデリン沈着^c |

^a : 800 ppm 投与群では比重量のみ増加した。

^b : 1,200 ppm 投与群で統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

^c : ヘモジデリンについては鉄染色で確認。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

SD ラット [主群：一群雌雄各 10 匹、4 週間回復群：一群雌雄各 10 匹（対照群及び高用量群のみ）] を用いた混餌投与（原体：0、150、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において赤血球 ChE 活性が測定された。

表 42 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

| 投与群 | | 150 ppm | 500 ppm | 1,500 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 13.0 | 42.7 | 131 |
| | 雌 | 15.7 | 51.3 | 149 |

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

赤血球 ChE 活性の測定において、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。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で腎近位尿細管へモジデリン沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：13.0 mg/kg 体重/日、雌：15.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、13、14、59）

表 43 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 |
|------------|---|--|
| 1,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> • RBC 及び Hb 減少 • WBC 増加 • Cre 及び T.Bil 増加 • 脾絶対及び比重量増加 • 下垂体絶対及び比重量減少 | <ul style="list-style-type: none"> • RBC、Hb 及び Ht 減少 • WBC 増加 • BUN 増加 • 肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着^a |
| 500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> • Ht 減少 • Alb 減少 • 腎近位尿細管ヘモジデリン沈着^a • 肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着^a | <ul style="list-style-type: none"> • 腎近位尿細管ヘモジデリン沈着^{§、a} |
| 150 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§ : 500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

a : ヘモジデリンについては鉄染色で確認

90 日間亜急性毒性試験（ラット）①～③ [7. (1)～(3)] の結果、本剤投与により最も感受性の高い毒性指標であると考えられる血液への影響は 400～500 ppm（概ね 30～40 mg/kg 体重/日）以上で認められたことから、食品安全委員会はラット 90 日間亜急性毒性試験における総合評価として、無毒性量は 150 ppm（13.0 mg/kg 体重/日）であると判断した。

(4) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）④<参考資料⁴>

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

表 44 90 日間亜急性毒性試験（ラット）④の平均検体摂取量

| 投与群 | | 50 ppm | 500 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.52 | 35.4 | 366 |
| | 雌 | 3.75 | 37.4 | 378 |

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

赤血球及び脳 ChE 活性の測定において、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。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少等が認められた。（参照 2、3、13、14、60）

⁴ 血液生化学的検査、病理組織学的検査等の検査項目が不足していること、より実施年が新しい試験により評価可能と考えられたことから、参考資料とした。

表 45 90 日間亜急性毒性試験（ラット）④で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|--|
| 5,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・ PLT 増加 ・ WBC 増加 ・ T.Chol、TP 及び T.Bil 増加 ・ 尿 Bil 陽性頻度増加 ・ 肝、副腎並びに精巣絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 脾褐色色素沈着 ・ 骨髓造血亢進 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ MCHC 及び Ret 増加 ・ Glu、ALT、TP 及び T.Bil 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾褐色色素沈着 ・ 骨髓造血亢進 |
| 500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCH 及び MCHC 増加 ・ Ret 増加 ・ 無機リン増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCH 増加 ・ T.Chol 増加 ・ A/G 比減少 ・ 尿量減少及び色調変化(黄褐色～赤褐色) ・ 脾絶対及び比重量増加 |
| 50 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(5) 8 週間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、1,000、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）による 8 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験では尿検査は実施されていない。

表 46 8 週間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 1,000 ppm | 5,000 ppm | 15,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 125 | 623 | 1,930 |
| | 雌 | 144 | 699 | 2,070 |

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 以上投与群の雌で RBC、Hb 及び Ht 減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm 未満（125 mg/kg 体重/日未満）、雌で 1,000 ppm（144 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、14、61）

表 47 8 週間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|---|
| 15,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 増加 ・ 肝髄外造血 ・ 脾胚中心の大型化 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MCV、WBC、Neu、Lym 及び PLT 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝髄外造血 ・ 脾胚中心の大型化 |
| 5,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝クッパー細胞褐色色素沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MetHb 増加 ・ 肝クッパー細胞褐色色素沈着 |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 | 1,000 ppm 毒性所見なし |

(6) 60 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、300、3,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）による 60 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 48 60 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 300 ppm | 3,000 ppm | 30,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 11.3 | 118 | 1,200 |
| | 雌 | 11.8 | 123 | 1,090 |

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：11.3 mg/kg 体重/日、雌：11.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、13、62）

表 49 60 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|--|
| 30,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(3 例、投与 42～59 日)[食欲不振、活動性低下、歯茎蒼白及び四肢皮膚温低下(投与 39 日以降)] ・体重増加抑制(投与 36 日以降) ・RBC、Hb、Ht、MCHC 及び骨髄 M/E 比減少 ・MCV、MCH、ハインツ小体、WBC、Neu、PLT 及び骨髄正赤芽球増加 ・Alb 減少 ・T.Chol 増加 ・肝^{§1}、副腎及び甲状腺絶対並びに比重量増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着^a ・肝髄外造血^{§1} ・限局性肝細胞壊死^{§1} ・腎皮質尿細管リポフスチン沈着^b ・脾髄外造血^{§1} ・甲状腺ろ胞上皮び慢性過形成 ・骨髄細胞增多 ・副腎球状帯び慢性過形成^{§1} | <ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(1 例、投与 59 日)[食欲不振、活動性低下、歯茎蒼白及び四肢皮膚温低下(投与 59 日)] ・RBC、Hb、Ht、MCHC 及び骨髄 M/E 比減少 ・MCV、MCH、Ret、ハインツ小体^{§1} 及び PLT 増加 ・Alb 減少 ・T.Chol 増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着^a ・肝限局性細胞壊死^{§1} ・腎皮質尿細管リポフスチン沈着^{§1、b} ・脾髄外造血^{§1} ・骨髄細胞增多 |
| 3,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・Ret 及び MetHb 増加 ・Glob 増加 ・A/G 比減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・MetHb 及び骨髄正赤芽球増加 ・TP 及び Glob 増加 ・A/G 比減少 ・肝^{§2}、甲状腺^{§2} 及び脾^{§1} 絶対並びに比重量増加、副腎^{§1} 絶対重量増加 ・副腎球状帯び慢性過形成 ・甲状腺ろ胞上皮び慢性過形成^{§2} |
| 300 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

[] : 切迫と殺動物で認められた所見

§1 : 統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

§2 : 3,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

a : 鉄染色でヘモジデリンを確認。 b : シュモール染色でリポフスチンを確認。

(7) 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、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において赤血球 ChE 活性が測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

赤血球 ChE 活性の測定において、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。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満であると

考えられた。(参照 3、14、63)

表 50 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---------------------|--|--|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 口腔内の蒼白 ・ Hb、RBC 及び MCHC 減少 ・ MCV 増加 ・ Glob 増加 ・ BUN 減少 ・ 脾絶対及び比重量増加[§] ・ 肝細胞肥大 ・ 肝及び甲状腺/上皮小体補正重量⁵増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 口腔内及び耳介の蒼白 ・ 体温低下 ・ Hb、RBC 及び Lym 比率減少 ・ MCV、HDW、Neu 及び Neu 比率増加 ・ A/G 比減少 ・ 脾絶対及び比重量増加[§] ・ 肝細胞肥大 |
| 300 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Ret、Ret 比率及び HDW 増加 ・ 尿 Bil 検出 ・ 脾髄外造血 ・ 腎尿細管上皮細胞色素沈着 ・ 大腿骨/胸骨骨髓脂肪減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ Ret 及び Ret 比率増加 ・ TP 及び Glob 増加 ・ BUN 減少 ・ 尿 Bil 検出 ・ 腎尿細管上皮細胞色素沈着 ・ 肝補正重量増加 ・ 大腿骨/胸骨骨髓脂肪減少 |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 脾髄外造血 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 |

注) 一般状態及び病理組織学的検査結果について統計学的有意差検定は実施されていない。

§ : 統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

(8) 18 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料⁶>

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いたカプセル経口投与 [原体 : 250 mg/kg 体重/日 (9 週まで)、500 mg/kg 体重/日 (13 週まで) 及び 1,000 mg/kg 体重/日 (18 週まで) の漸増法] による 18 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験において赤血球 ChE 活性が測定された。

赤血球 ChE 活性の測定において、投与 3 及び 13 週時にのみ低値がみられたが、経時的な関連性はなく、毒性影響とは考えられなかった。

雌雄で Hb 減少、低色素性赤血球、赤血球大小不同及び肝臓の黄褐色色素沈着が認められたほか、雌で脾髄外造血が認められた。(参照 2、13、64)

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、60、250 及び 1,000

⁵ 群平均臓器重量を総平均剖検時体重に対して調整したものを補正重量という (以下同じ。)

⁶ 試験実施が古く投与方法が一般的でない上に内容が限定的で詳細不明のため、参考資料とした。

ppm : 平均検体摂取量は表 51 参照) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 51 1 年間慢性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

| 投与群 | | 60 ppm | 250 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.5 | 14.6 | 58.7 |
| | 雌 | 4.6 | 18.7 | 78.1 |

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝へモジデリン沈着等が認められたことから、無毒性量は雄で 60 ppm (3.5 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (18.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、13、65)

表 52 1 年間慢性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---------------|---|---|
| 1,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少 ・ WBC 及び Lym 増加 ・ 脾絶対及び補正重量増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着増加^a ・ 腎近位尿細管色素沈着^a | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 52 週)[§] ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ WBC 及び Lym 増加 ・ Alb 減少 ・ 肝クッパー細胞色素沈着増加^a ・ 腎近位尿細管へモジデリン沈着^a ・ 肝へモジデリン沈着^a |
| 250 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ 肝及び腎へモジデリン沈着^a | 250 ppm 以下 毒性所見なし |
| 60 ppm | 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判断した。

^a : 鉄染色結果よりへモジデリンと考えられた。

(2) 1 年間慢性毒性試験 (ラット) ②

1 年間慢性毒性試験 (ラット) ① [8.(1)] とほぼ同時期に同じ施設で SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、60、250 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 53 参照) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において赤血球 ChE 活性が測定された。

表 53 1 年間慢性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

| 投与群 | | 60 ppm | 250 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 4.2 | 17.3 | 70.0 |
| | 雌 | 5.1 | 20.3 | 83.5 |

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

赤血球 ChE 活性の測定において、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。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雄で腎皮質尿細管ヘモジデリン沈着等が、同投与群の雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：5.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、13、66)

表 54 1 年間慢性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|---|
| 1,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCHC 増加 ・ 脾絶対及び補正重量増加傾向 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 脾髄外造血亢進[§] | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ PLT 増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 脾色素沈着亢進[§] |
| 250 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 尿量減少 ・ 腎皮質尿細管ヘモジデリン沈着^a | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 52 週) |
| 60 ppm | 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判断した。

^a : 鉄染色結果よりヘモジデリンと考えられた。

(3) 2 年間発がん性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、60、250 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 55 参照) による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 55 2 年間発がん性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

| 投与群 | | 60 ppm | 250 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.1 | 12.5 | 50.1 |
| | 雌 | 4.1 | 16.8 | 67.5 |

各投与群で認められた毒性所見は表 56 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、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓及び腎臓の色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄：12.5 mg/kg 体重/日、雌：16.8 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、3、13、14、67)

表 56 2年間発がん性試験（ラット）①で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|---|
| 1,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> 多染性赤血球及び球状赤血球[§]を伴う大小不同症 肝マクロファージ及びクッパー細胞色素沈着 腎尿細管及びマクロファージ色素沈着 下垂体前葉限局性過形成 | <ul style="list-style-type: none"> 多染性赤血球及び球状赤血球[§]を伴う大小不同症 肝マクロファージ及びクッパー細胞色素沈着 腎尿路上皮過形成 腎尿細管色素沈着 子宮間質硬化 |
| 250 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

[§]：統計学的有意差検定は実施されていないが投与の影響と判断した。

(4) 2年間発がん性試験（ラット）②

2年間発がん性試験（ラット）① [8.(3)] の試験とほぼ同時期に同じ施設でSDラット（一群雌雄各50匹）を用いた混餌投与（原体：0、60、250及び1,000 ppm：平均検体摂取量は表57参照）による2年間発がん性試験が実施された。本試験において赤血球ChE活性が測定された。

表 57 2年間発がん性試験（ラット）②の平均検体摂取量

| 投与群 | | 60 ppm | 250 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.3 | 13.6 | 54.8 |
| | 雌 | 4.3 | 17.9 | 73.1 |

各投与群で認められた毒性所見は表58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。

赤血球ChE活性の測定において、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。

本試験において、1,000 ppm投与群の雌雄で肝クッパー細胞及び門脈周囲褐色色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも250 ppm（雄：13.6 mg/kg 体重/日、雌：17.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照2、3、13、14、68）

表 58 2年間発がん性試験（ラット）②で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---------------|---|--|
| 1,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・肝クッパー細胞及び門脈周囲褐色色素沈着 ・腎盂上皮過形成 ・前立腺炎 ・膀胱炎 ・骨髓造血亢進[§] ・腎尿細管褐色色素沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与3週以降) ・RBC、Hb[§]及びHt[§]減少 ・肝クッパー細胞及び門脈周囲褐色色素沈着 ・腎盂上皮過形成 ・子宮内膜硬化 ・骨髓造血亢進[§] |
| 250 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投与の影響と判断した。

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット [一群雌雄各 70 匹 (1 年間慢性毒性群：雌雄各 20 匹、2 年間発がん性群：雌雄各 50 匹)] を用いた混餌投与 (原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 59 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 59 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 100 ppm | 500 ppm | 2,500 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 4.60 | 23.6 | 118 |
| | 雌 | 6.42 | 33.1 | 171 |

各投与群で認められた毒性所見は表 60 に示されている。

2,500 ppm 投与群の雄で下垂体前葉腺腫の統計学的有意な増加が認められた。本試験における対照群の発生率 (7/50、14%) は試験実施施設における同腫瘍の発生率 (9 試験：平均 27%、範囲 12%~37%) の平均より低く、下限値に近かった。一方、2,500 ppm 群での発生率 (38%) は上限値と近似していた。また前腫瘍性病変として関連する限局性過形成の増加はみられていない。したがって、本腺腫の統計学的有意な増加は検体投与に起因したものではなく、対照群の頻度が低かったことによるものと考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄：4.60 mg/kg 体重/日、雌：6.42 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、3、13、14、69)

表 60-1 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 |
|---------------|---|---|
| 2,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ WBC 及び PLT 増加 ・ Ret[§]、赤血球大小不同[§] 及び多染性赤血球[§] 増加 ・ Cre 及びカリウム増加 ・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肝クッパー細胞及びマクロファージ色素沈着 ・ 脾褐色色素沈着及び髓外造血亢進 ・ 腎盂上皮鉍質沈着、尿細管色素沈着及び腎盂上皮過形成 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 0～16、0～52 週累積) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ WBC 及び PLT 増加 ・ Ret 増加[§] ・ T.Bil 及び Cre 増加 ・ Alb 及び A/G 比減少 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肝クッパー細胞及びマクロファージ色素沈着 ・ 脾褐色色素沈着及び髓外造血亢進 ・ 腎盂上皮鉍質沈着及び過形成 |
| 500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加 ・ 脾うっ血 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加 ・ 赤血球大小不同[§] 及び多染性赤血球増加[§] ・ 脾うっ血 |
| 100 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§：統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

表 60-2 1年間慢性毒性試験群（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---------------|---|---|
| 2,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ WBC 及び PLT 増加 ・ Ret[§]、赤血球大小不同[§] 及び多染性赤血球増加[§] ・ Cre 及びカリウム増加 ・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 脾褐色色素沈着及び髓外造血亢進 ・ 腎盂上皮過形成 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 0～16、0～52、0～104 週累積) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ PLT 増加 ・ Ret 増加[§] ・ T.Bil 及び Cre 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肝クッパー細胞及びマクロファージ色素沈着 ・ 脾褐色色素沈着及び髓外造血亢進 |
| 500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加 ・ 脾うっ血 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加 ・ 赤血球大小不同[§] 及び多染性赤血球増加[§] ・ 脾うっ血 |
| 100 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§：統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

1年間慢性毒性試験（ラット）①及び②、2年間発がん性試験（ラット）①及び②並びに2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[8.(1)～(5)]の結果から、本剤投与により最も感受性の高い毒性指標は血液への影響であると考えられた。食品安全委員会はこれらの試験を総合的に判断し、ラットへの長期投与

の総合評価として、無毒性量は 100 ppm (4.60 mg/kg 体重/日) であると判断した。いずれの試験においても本剤投与による発がん性は認められなかった。

(6) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、500、2,000 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 61 参照) による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 61 78 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 500 ppm | 2,000 ppm | 7,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 75 | 302 | 1,070 |
| | 雌 | 97 | 396 | 1,390 |

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、7,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制 (投与 10 週以降) 並びに脾臓、副腎及び卵巣のアミロイド沈着が認められ、雄ではいずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 7,000 ppm (1,070 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (396 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、3、13、14、70)

(7) 2 年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、10、100 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 62 参照) による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 62 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 10 ppm | 100 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.1 | 11.0 | 110 |
| | 雌 | 1.2 | 12.0 | 117 |

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、いずれの投与群においても検体投与の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 1,000 ppm (雄 : 110 mg/kg 体重/日、雌 : 117 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、3、13、14、71)

(8) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 8 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0、40、200 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 63 参照) による 2 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

表 63 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 40 ppm | 200 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.2 | 5.7 | 27 |
| | 雌 | 1.0 | 6.0 | 25 |

赤血球 ChE 活性の測定において、1,000 ppm 投与群の雌で投与 26 及び 78 週時に対照群と比較して約 19%の低値が認められたが、投与開始前も約 18%低値であったこと、ほかの測定時点における変化は対照群と比較して 10%未満であったこと及びいずれの投与群においても統計学的有意差はなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の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 1,000 ppm (雄: 27 mg/kg 体重/日、雌: 25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、13、14、72)

9. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0、60、250 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 64 参照) による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 64 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 60 ppm | 250 ppm | 1,000 ppm | |
|-------------------------|-------------------|--------|---------|-----------|------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 3.8 | 18.1 | 72.2 |
| | | 雌 | 4.6 | 21.1 | 83.1 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 4.7 | 19.4 | 78.7 |
| | | 雌 | 5.4 | 22.3 | 90.1 |

親動物では 1,000 ppm 投与群の P (投与 1 週以降) 及び F₁ 世代の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、雄ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。児動物では 1,000 ppm 投与群の雌雄で離乳時における低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物の雄で本試験の最高用量 1,000 ppm (P 雄: 72.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 78.7 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (P 雌: 21.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 22.3 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 250 ppm (P

雄：18.1 mg/kg 体重/日、P 雌：21.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：19.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：22.3 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、13、73)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、25、75 及び 225 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 65 参照) による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 65 2 世代繁殖試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

| 投与群 | | 25 mg/kg 体重/日 | 75 mg/kg 体重/日 | 225 mg/kg 体重/日 | |
|-------------------------|-------------------|---------------|---------------|----------------|-----|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 24.8 | 73.1 | 212 |
| | | 雌 | 25.1 | 77.5 | 243 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 26.3 | 81.4 | 249 |
| | | 雌 | 28.1 | 87.6 | 268 |

各投与群で認められた毒性所見は表 66 に示されている。

本試験において、親動物では 225 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 225 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 世代及び 75 mg/kg 体重/日以上投与群の F₂ 世代で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物で 75 mg/kg 体重/日 (P 雄：73.1 mg/kg 体重/日、P 雌：77.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：81.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：87.6 mg/kg 体重/日)、児動物で 25 mg/kg 体重/日 (P 雄：24.8 mg/kg 体重/日、P 雌：25.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：26.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：28.1 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、3、13、14、74)

表 66 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

| 投与群 | | 親：P、児：F ₁ | | 親：F ₁ 、児：F ₂ | |
|-----|--------------------|--|----------------------------|------------------------------------|----------|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 親動物 | 225 mg/kg 体重/日 | ・ 体重増加抑制 (投与 2 週以 降)及び摂餌量 減少(投与 1～ 10 週累積) | ・ 体重増加抑制 (投与 3 週以 降) | ・ 体重増加抑制 | ・ 体重増加抑制 |
| | 75 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 児動物 | 225 mg/kg 体重/日 | ・ 体重増加抑制 | ・ 体重増加抑制 | | |
| | 75 mg/kg 体重/日以上 | 75 mg/kg/日以下 毒性所見なし | 75 mg/kg/日以下 毒性所見なし | ・ 体重増加抑制 | ・ 体重増加抑制 |
| | 25 mg/kg 体重/日 | | | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(3) 3 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 67 参照）による 3 世代繁殖試験が実施された。また、P 及び F_{2b} 世代の各 15 腹を用い F_{1a} 及び F_{3a} 胎児の催奇形性並びに F_{2b} 離乳後 3 か月の生育状況に対する影響が検討された。

表 67 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | | 20 ppm | 100 ppm | 500 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|--------|---------|-------------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 1.3 | 6.4 | 34.1 |
| | | 雌 | 1.7 | 7.6 | 40.9 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 1.5 | 7.1 | 39.1 |
| | | 雌 | 1.8 | 8.4 | 47.2 |
| | F ₂ 世代 | 雄 | 1.4 | 7.0 | 34.5 |
| | | 雌 | 1.8 | 8.9 | 43.1 ⁷ |

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は本試験の最高用量 500 ppm（P 雄：34.1 mg/kg 体重/日、P 雌：40.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：39.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：47.2 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：34.5 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：43.1 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、13、75）

(4) 発生毒性試験（ラット）①

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、150、

⁷ 催奇形性観察の妊娠期間中検体摂取量：母動物 500 ppm（40.7 mg/kg 体重/日）

450 及び 1,350 mg/kg 体重/日、溶媒：4%CMC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,350 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制(妊娠 12 日以降) 及び摂餌量減少(妊娠 6~11 日) が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 450 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,350 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、13、76)

(5) 発生毒性試験(ラット) ②

Wistar ラット(一群雌 22 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口投与(原体：0、625、1,250 及び 2,500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、2,500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制(妊娠 15 日) 及び摂餌量減少(妊娠 6~9 日、12~15 日) が、胎児では 1,250 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重、2,500 mg/kg 体重/日投与群で頸椎骨の不完全骨化が認められたことから、無毒性量は母動物で 1,250 mg/kg 体重/日、胎児で 625 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、3、13、14、77) 頁)

(6) 発生毒性試験(ウサギ) ①

NZW ウサギ(一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口投与(原体：0、5、50 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.9%NaCl、0.085%ステアリン酸ポリオキシエチレン 50 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検体投与の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 500 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、13、78)

(7) 発生毒性試験(ウサギ) ②

NZW ウサギ(一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口投与(原体：0、50、225 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：不明) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少(妊娠 12~19 日) が認められ、同用量投与群の胎児で低体重及び頭蓋骨骨化遅延が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 225 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、13、79)

(8) 発生毒性試験(ウサギ) ③

NZW ウサギ(一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口投与(原体：0、5、71 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液) して、発生毒性試験が実施さ

れた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～14 日累積）及び摂餌量減少（妊娠 10～22 日）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 71 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 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、3、13、14、80）

10. 遺伝毒性試験

フェンメディファム（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来（V79）細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞及びヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験及び小核試験が実施された。

結果は表 68 に示されているとおり、全ての試験で陰性であったことから、フェンメディファムに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3、13、14、81～98）

表 68 遺伝毒性試験概要（フェンメディファム）

| 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|-------------------------|---|--|----|
| DNA 修復試験 (参照 81) | <i>Bacillus subtilis</i> (H17 及び M45 株) | 20～2,000 µg/ディスク | 陰性 |
| 復帰突然 変異試験 (参照 81) | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | プレート法 <i>S. typhimurium</i> : 1～1,000 µg/プレート(+/-S9) <i>E. coli</i> : 1～5,000 µg/プレート(+/-S9) | 陰性 |
| 復帰突然 変異試験 (参照 82) | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び TA1538 株) | プレート法 ①15～1,500 µg/プレート (+/-S9) ②15～500 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| 復帰突然 変異試験 (参照 83) | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び TA1538 株) | プレート法 1～5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| 復帰突然 変異試験 (参照 84) | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株) | プレインキュベーション法 <i>S. typhimurium</i> : 9.77～313 µg/プレート(+/-S9) <i>E. coli</i> : 313～5,000 µg/プレート (-S9) | 陰性 |

| 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|----------------------|--|--|-----------------|
| 復帰突然変異試験 (参照 85) | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535 及び TA1537 株) | プレート法及びプレインキュベーション法 3~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| 復帰突然変異試験 (参照 86) | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535 及び TA1537 株) | ①プレート法 3~5,000 µg/プレート(+/-S9) ②プレインキュベーション法 TA98、TA102 及び A1535 株：10~5,000 µg/プレート (+/-S9) TA100 及び A1537 株：1~ 2,500 µg/プレート(+/-S9) | 陰性 |
| 復帰突然変異試験 (参照 87) | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | プレインキュベーション法 39.1~1,250 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| 遺伝子突然変異試験 (参照 88) | チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子) | 75~200 µg/mL(-S9) 50~150 µg/mL(+S9) | 陰性 |
| 遺伝子突然変異試験 (参照 89) | チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子) | ①0.94~25.5 µg/mL(+/-S9) ②26~56 µg/mL(+/-S9) | 陰性 |
| UDS 試験 (参照 90) | F344 ラット肝初代培養細胞 | 2.5~50 µg/mL | 陰性 |
| 染色体異常試験 (参照 91) | チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 | 37.5~150 µg/mL (+/-S9) (24 時間処理) | 陰性 [§] |
| 染色体異常試験 (参照 92) | ヒトリンパ球細胞 | ①31.3~250 µg/mL (-S9) (18 時間処理) / 25~160 µg/mL (+S9) (3 時間処理) ②62.5~200 µg/mL (-S9) (18 時間処理) / 25~160 µg/mL (+S9)(3 時間処理) | 陰性 [§] |
| 染色体異常試験 (参照 93) | ヒトリンパ球細胞 | 2.5~25 µg/mL (-S9) (48.5 時間処理) / 50~400 µg/mL (+S9) (1 時間処理) | 陰性 |
| 染色体異常試験 (参照 94) | ヒトリンパ球細胞 | 42.8~131 µg/mL (+/-S9) (22 時間処理) | 陰性 [§] |

| | 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|----------------|--------------------|--------------------------------|--|----|
| <i>in vivo</i> | 染色体異常試験 (参照 95) | NMRI マウス (精原細胞) (一群雄 5 匹) | 15,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |
| | 小核試験 (参照 96) | NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) | 15,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |
| | 小核試験 (参照 97) | NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) | 100、300 及び 1,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与：投与間隔 24 時間) | 陰性 |
| | 小核試験 (参照 98) | NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹) | 500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

§：高濃度で細胞毒性の影響とみられる陽性結果が観察された。

1 1. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

フェンメディファム（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 69 に示されている。（参照 2、3、13、14、99、100）

表 69 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

| 投与経路 | 動物種 性別・匹数 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------|---|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経皮 ^{a)} (参照 99) | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 ^{b)} (参照 100) | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 吸入ばく露終了 1 時間後、雌雄 各 1 例で円背位、強直性歩行及 び粗毛。 死亡例なし |
| | | >7.0 | >7.0 | |

投与に使用した溶媒：^{a)} 水、^{b)} 検体エアロゾル（濃度 7.0 mg/L）により 4 時間鼻部ばく露。

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性試験において、検体投与 1 時間後にのみ結膜の軽微な発赤が認められたが、24 時間後には消失した。皮膚刺激性は認められなかった。

Dunkin-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、3、13、14、101～104）

12. その他の試験

(1) 公表文献における研究結果

フェンメディファムについて、表 70 のとおりデータベースを用いた公表文献検索が実施され、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当するとして収集された公表文献 23 報（データベース間での重複含む。）のうち 3 報が選択され、リスク管理機関から提出された⁸。（参照 105、106）

評価目的との適合性等の観点から検討した⁹結果、食品健康影響評価に公表文献 1 報 [Ⅱ.13.(1)] を使用した。

表 70 収集されたヒトに対する毒性の分野に該当する公表文献数

| データベース名 | 検索対象期間 | 公表文献数 |
|-------------------------------------|----------------------------|-------|
| Web of Science (Core Collection) | 2006年11月1日 ～2021年10月31日 | 19報 |
| J-STAGE | 2006年1月1日 ～2021年12月31日 | 0報 |
| Agricola、Biosis 等 | 2006年1月1日 ～2021年9月30日 | 4報 |

13. ヒトにおける知見

(1) 疫学研究

提出された疫学研究に該当する文献について、フェンメディファムへのばく露と健康影響との関連について検討した。

健康関連の事象（疾病等）との関連が検討された文献は、小児白血病及び中枢神経系腫瘍 1 報であった。

① 小児白血病及び中枢神経系腫瘍との関連

デンマークにおいて、1996～2003 年の間に 91,769 人の妊婦から生まれた 96,841 人の出生児が全国出生コホートとして登録されている。この集団において 2014 年までに診断された 15 歳未満の小児白血病患者 61 人及び中枢神経系腫瘍患者 59 人並びにこの集団から 10%の割合でランダムに抽出された者のうち非症例 9,171 人を対象に、8 種の作物のほ場分布データ、農薬の年間売上データ等を用いて、妊娠中の居住地付近における農薬の使用量を推定し、フェンメディファム等の農薬へのばく露と白血病及び中枢神経系腫瘍との関連が前向きコホート研究（ケース・コホート研究手法）により検討された。

フェンメディファムばく露と小児白血病との間に統計学的に有意な関連は認

⁸ 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和 3 年 9 月 22 日 農林水産省 農業資材審議会農薬分科会決定）」に基づく。

⁹ 「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和 3 年 3 月 18 日 農薬第一専門調査会決定）」に基づく検討。

められなかった（ハザード比¹⁰：1.2、95%CI：0.3-4.4）。フェンメディファムばく露と中枢神経系腫瘍との間に関連は認められなかった。

本研究には、家庭での農薬の使用に関する情報が不足していること、風向きの影響を評価していないこと、農薬散布の正確な場所が不明であること、妊婦の在宅時間が不明であること、出生後乳幼児期のばく露を考慮していないこと、検討した関連の数に比べてばく露例数が少ないこと等の限界があると考えられた。

（参照 107）

¹⁰ 妊娠中の居住地付近で農薬が使用された場合（使用量：第三三分位）の、作物なしの場合に対するハザード比（複数の農薬の使用を考慮した調整済み。）。

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物及び原体混在物）

1. 急性毒性試験（経口投与、代謝物 M1）

代謝物 M1 のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。
結果は表 71 に示されている。（参照 2、3、13、14、108）

表 71 急性毒性試験概要（経口投与、代謝物 M1）

| 動物種 性別・匹数 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------------------|-----------------------------|-------|--|
| | 雄 | 雌 | |
| SD ラット 雌雄各 5 匹 | 1,460 | 1,600 | 投与直後より嗜眠及び活動低下 雌雄：1,270 mg/kg 体重以上で死亡例 死亡動物の全例で肺に軽度の炎症 |

注) 投与に使用した溶媒：DMSO

2. 遺伝毒性試験（代謝物 M1）

動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 M1 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 72 に示されているとおり陰性であった。（参照 2、13、14、109）

表 72 遺伝毒性試験概要（代謝物 M1）

| 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|-----------------|----------|---|---------------------------------------|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株) | プレート法 100～2,500 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

3. その他の試験

(1) 構造活性相関（QSAR）による毒性評価

フェンメディファム、代謝物 M1 又は原体混在物①、②、③若しくは④について、Derek Nexus6.1.1¹¹、Sarah Nexus3.1.1¹²又は TOPKAT¹³による急性毒性、神経毒性、遺伝毒性等の予測が実施された。その結果、いずれの代謝物又は原体混在物についても、食品健康影響評価の観点において、フェンメディファムと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられた。（参照 13、14、110、111）

¹¹ 予測モデル：Derek KB 2020 1.0（急性毒性、神経毒性、遺伝毒性等）

¹² 予測モデル：Sarah Model 2020.1（変異原性）

¹³ 予測モデル：Rat Oral LD50（v3.1）（急性毒性）

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フェンメディファム」の食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、遺伝毒性試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

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

14Cで標識したフェンメディファムの植物代謝試験の結果、可食部では未変化のフェンメディファムのほか、10%TRRを超える代謝物としてM3 (10.6%TRR)が認められた。

フェンメディファム及び代謝物M1を分析対象化合物としたてんさいを用いた作物残留試験の結果、フェンメディファム及び代謝物M1は登録された使用方法においてはいずれも定量限界未満であった。

14Cで標識したフェンメディファムのウシ及びニワトリを用いた家畜代謝試験の結果、ウシの可食組織において、残留放射能濃度は腎臓、次いで肝臓で高かった。主要な代謝物として、M1～M8が認められた。また、ニワトリにおいて、卵中の放射能の大部分は卵黄中に認められ、卵白中濃度は僅かであった。

14Cで標識したフェンメディファムのラットを用いた動物体内動態試験の結果、経口投与後の吸収率は少なくとも低用量で49.1%、高用量で8.9%と考えられた。各臓器及び組織中放射能は、血漿及び全血がほかの組織に比べて高く、肺、甲状腺、下垂体等に残留放射能が認められたが、全体的に低い濃度であった。放射能の排泄は低用量では主に尿中に、高用量では主に糞中に排泄された。尿中の主要な代謝物としてM1並びにそのグルクロン酸抱合体(M16)及び硫酸抱合体(M17)が認められ(約30%TAAR～40%TAAR)、ほかにM2～M9が認められた。糞中放射能の多くは未変化のフェンメディファムであった。

各種毒性試験結果から、フェンメディファム投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(溶血性貧血、MetHb血症等)、肝臓(色素沈着等)、腎臓(色素沈着等)及び脾臓(色素沈着、髄外造血等)に認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。ヒトにおける知見について、フェンメディファムの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかった。

植物代謝試験において、代謝物M3が10%TRRを超えて認められたが、M3はラットにおいても認められる代謝物であることから、農産物中のばく露評価対象物質をフェンメディファム(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73に示されている。

8週間亜急性毒性試験(マウス)及び90日間亜急性毒性試験(イヌ)において無毒性量が設定できなかったが、より低用量かつ長期で実施された78週間発がん性

試験（マウス）、2年間発がん性試験（マウス）及び2年間慢性毒性試験（イヌ）において、それぞれ無毒性量が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた長期投与試験〔8.(1)～(5)〕の総合評価の結果である2年間慢性毒性/発がん性併合試験の4.60 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0.046 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、フェンメディファムの反復投与により溶血性貧血が認められたが、単回経口投与等により貧血等の毒性影響が生じる可能性は考えにくく、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.046 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） | 4.60 mg/kg 体重/日 |
| （安全係数） | 100 |

ARfD 設定の必要なし

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

<参考>

<米国（2015年）>

| | |
|---------------|-----------------|
| cRfD | 0.24 mg/kg 体重/日 |
| （cRfD 設定根拠資料） | 慢性毒性/発がん性併合試験 |
| （動物種） | ラット |
| （期間） | 2年間 |
| （投与方法） | 混餌 |
| （無毒性量） | 24 mg/kg 体重/日 |
| （不確実係数） | 100 |

ARfD 設定の必要なし

<EU（2004年）>

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.03 mg/kg 体重/日 |
| （ADI 設定根拠資料） | 発がん性試験 |
| （動物種） | ラット |

| | |
|--------|--------------|
| (期間) | 2年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 3 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

ARfD 設定の必要なし

<カナダ (2009年)>

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.24 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) | 24 mg/kg 体重/日 |
| (不確実係数) | 100 |

ARfD 設定の必要なし

<豪州 (2011年)>

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.03 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 1年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 3.4 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

ARfD 設定の必要なし

(参照 5~8、112~115)

表 73 各試験における無毒性量等

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | 参考 (農薬ドシエ) | |
|-----|----------------------|--|--|---|-----|----|---|--|------------------------------------|
| | | | 米国 | EU | カナダ | 豪州 | 食品安全委員会 | | |
| ラット | 90日間 亜急性 毒性試験① | 0、1,000、 3,000、 10,000、 20,000 ppm 雄：0、60.6、 189、636、 1,240 雌：0、71.0、 21.4、658、 1,310 | 雌雄：－ 雌雄：RBC、 Hb 及び Ht 減少等 | | | | | 雌雄：－ 雌雄：RBC、Hb 及び Ht 減少等 | 雌雄：－ 雌雄：RBC、Hb 及び Ht 減少等 |
| | 90日間 亜急性 毒性試験② | 0、400、800、 1,200 ppm 雄：0、30.3、 59.7、92.3 雌：0、33.1、 72.3、122 | | | | | 雌雄：－ 雄：脾絶対及び 比重量増加等 雌：RBC、Hb 及 び Ht 減少等 | 雌雄：－ 雌雄：Hb 及び Ht 減少等 | |
| | 90日間 亜急性 毒性試験③ | 0、150、500、 1,500 ppm 雄：0、13.0、 42.7、131 雌：0、15.7、 51.3、149 | | 13 RBC への影響 (MetHb 血症、 溶血性貧血)等 | | | 雄：13.0 雌：15.7 雌雄：腎近位尿 細管へモジデ リン沈着等 | 雄：13.0 雌：15.7 雌雄：RBC、Hb 及び Ht 減少等 | |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | 参考 (農薬ドシエ) |
|-----|------------------|--|---|----|-----|-----|--|--|
| | | | 米国 | EU | カナダ | 豪州 | 食品安全委員会 | |
| | 総合評価(亜急性毒性試験①～③) | | | | | | 150 ppm : 13.0 mg/kg 体重/日 | |
| | 1年間慢性毒性試験① | 0、60、250、1,000 ppm 雄：0、3.5、14.6、58.7 雌：0、4.6、18.7、78.1 | 雄：14.6 雌：18.7 雌雄：RBC、Hb 及び Ht 減少等 | | | 3.4 | 雄：3.5 雌：18.7 雌雄：肝へモジデリン沈着等 | 雄：3.5 雌：4.6 雌雄：Ht 減少及び肝臓へモジデリン沈着等 |
| | 1年間慢性毒性試験② | 0、60、250、1,000 ppm 雄：0、4.2、17.3、70.0 雌：0、5.1、20.3、83.5 | | | | | 雄：4.2 雌：5.1 雄：腎皮質尿管へモジデリン沈着等 雌：体重増加抑制 | 雄：4.2 雌：5.1 雌雄：RBC、Hb 及び Ht 減少等 |
| | 2年間発がん性試験① | 0、60、250、1,000 ppm 雄：0、3.1、12.5、50.1 雌：0、4.1、16.8、67.5 | | | | | 雄：12.5 雌：16.8 雌雄：肝臓及び腎臓の色素沈着等 (発がん性は認 | 雄：12.5/ 3.1 雌：16.8 雌雄：赤血球形態変化(多染性、大小不同)等 (発がん性は |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | 食品安全委員会 | 参考 (農薬ドシエ) |
|-----|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---|-----|----|--|--|---------------|
| | | | 米国 | EU | カナダ | 豪州 | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | められない) | 認められない) | |
| | 2年間 発がん 性試験 ② | 0、60、250、 1,000 ppm 雄：0、3.3、 13.6、54.8 雌：0、4.3、 17.9、73.1 | / | 3 RBC への影響 (MetHb 血症、 溶血性貧血)等 (発がん性は認 められない) | / | / | 雄：13.6 雌：17.9 雌雄：肝クッパ ー細胞及び門 脈周囲褐色色 素沈着等 (発がん性は認 められない) | 雄：3.3/ 13.6 雌：4.3 雄：低体重傾向 及び腎臓へモ ジデリン沈着 雌：RBC 減少 (発がん性は認 められない) | |
| | 2年間 慢性毒 性/発が ん性併 合試験 | 0、100、500、 2,500 ppm 雄：0、4.60、 23.6、118 雌：0、6.42、 33.1、171 | 雄：24 雌：33 雌雄：溶血性 貧血等 | / | / | / | 雄：4.60 雌：6.42 雌雄：MetHb 増 加等 (発がん性は認 められない) | 雄：4.60 雌：6.42 雌雄：MetHb 増 加、脾臓うっ血 等 (発がん性は認 められない) | |
| | 総合評価 (上記 5 種の慢性毒性及 び発がん性試験) | | / | / | / | / | 100 ppm : 4.60 mg/kg 体 重/日 | | |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | 参考 (農薬ドシエ) |
|-----|----------|--|--------------------------------|----|-----|----|---|---|
| | | | 米国 | EU | カナダ | 豪州 | 食品安全委員会 | |
| | 2世代繁殖試験① | 0、60、250、 1,000 ppm P雄:0、3.8、 18.1、72.2 P雌:0、4.6、 21.1、83.1 F ₁ 雄:0、4.7、 19.4、78.7 F ₁ 雌:0、5.4、 22.3、90.1 | | | | | 親動物 P雄:72.2 P雌:21.1 F ₁ 雄:78.7 F ₁ 雌:22.3 児動物 P雄:18.1 P雌:21.1 F ₁ 雄:19.4 F ₁ 雌:22.3 親動物 雄:毒性所見なし 雌:体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物 雌雄:低体重 (繁殖能に対する影響は認められない) | 親動物及び児動物 P雄:18.1 P雌:21.1 F ₁ 雄:19.4 F ₁ 雌:22.3 親動物 雄:毒性所見なし 雌:体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物 雌雄:低体重 (繁殖能に対する影響は認められない) |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | 参考 (農薬ドシエ) |
|-----|---------------|--|---|-------------------------|-----|----|---|--|
| | | | 米国 | EU | カナダ | 豪州 | 食品安全委員会 | |
| | 2 世代 繁殖試験② | P雄:0、24.8、 73.1、212 P雌:0、25.1、 77.5、243 F ₁ 雄:0、 26.3、81.4、 249 F ₁ 雌:0、 28.1、87.6、 268 | 親動物 P雄:73.1 P雌:77.5 児動物 F ₁ 雄:81.4 F ₁ 雌:87.6 親動物 雌雄:体重減少等 児動物 雌雄:低体重、 体重増加抑制 | 25 児動物 生存児低体重 | | | 親動物 P雄:73.1 P雌:77.5 F ₁ 雄:81.4 F ₁ 雌:87.6 児動物 P雄:24.8 P雌:25.1 F ₁ 雄:26.3 F ₁ 雌:28.1 親動物 雌雄:体重増加 抑制等 児動物 雌雄:体重増加 抑制 (繁殖能に対する 影響は認め られない) | 親動物 P雄:73.1 P雌:77.5 F ₁ 雄:81.4 F ₁ 雌:87.6 児動物 P雄:24.8 P雌:25.1 F ₁ 雄:26.3 F ₁ 雌:28.1 親動物 雌雄:低体重及 び体重増加抑 制傾向等 児動物 雌雄:生存児低 体重 (繁殖能に対す る影響は認め られない) |
| | 3 世代 繁殖試験 | 0、20、100、 500 ppm | | | | | 親動物、児動物 及び胎児 | 親動物、児動物 及び胎児 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | 参考 (農薬ドシエ) |
|-----|-------------|--|---|----|-----|----|--|--|
| | | | 米国 | EU | カナダ | 豪州 | 食品安全委員会 | |
| | 験 | P 雄:0、1.3、 6.4、34.1 P 雌:0、1.7、 7.6、40.9 F ₁ 雄:0、1.5、 7.1、39.1 F ₁ 雌:0、1.8、 8.4、47.2 F ₂ 雄:0、1.4、 7.0、34.5 F ₂ 雌:0、1.8、 8.9、43.1 | | | | | (F _{1a} /F _{3a}) P 雄:34.1 P 雌:40.9 F ₁ 雄:39.1 F ₁ 雌:47.2 F ₂ 雄:34.5 F ₂ 雌:43.1 親動物、児動物 及び胎児 (F _{1a} /F _{3a}) 雌雄:毒性所見 なし (繁殖能に対する 影響は認め られない) | (F _{1a} /F _{3a}) P 雄:34.1 P 雌:40.9 F ₁ 雄:39.1 F ₁ 雌:47.2 F ₂ 雄:34.5 F ₂ 雌:43.1 親動物、児動物 及び胎児 (F _{1a} /F _{3a}) 雌雄:毒性所見 なし (繁殖能に対する 影響及び催 奇形性は認め られない) |
| | 発生毒性試験 ① | 0、150、450、 1,350 | 母動物:450 胎児:>1,350 母動物:体重 増加抑制 胎児:毒性所 見なし | | | | 母動物:450 胎児:1,350 母動物:体重増 加抑制及び摂 餌量減少 胎児:毒性所見 | 母動物:450 胎児:1,350 母動物:低体 重、摂餌量減少 及び体重増加 抑制傾向 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | 参考 (農薬ドシエ) |
|-----|--------------------|--|--------------------------------|----|-----|----|---|---|
| | | | 米国 | EU | カナダ | 豪州 | 食品安全委員会 | |
| | | | | | | | なし (催奇形性は認められない) | 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、625、 1,250、2,500 | | | | | 母動物：1,250 胎児：625 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められない) | 母動物：1,250 胎児：1,250 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められない) |
| マウス | 8週間 亜急性 毒性試験 | 0、1,000、 5,000、 15,000 ppm | 雄：－ 雌：143.6 | | | | 雄：－ 雌：144 | 雄：125 雌：144 |
| | | 雄：0、125、 623、1,930 雌：0、144、 699、2,070 | 雄：RBC減少 雌：溶血性貧血、MetHb増加 | | | | 雌雄：RBC、Hb 及びHt減少等 | 雌雄：RBC、Hb 及びHt減少等 |
| | 78週間 発がん性 | 0、500、 2,000、7,000 ppm | 雄：302 雌：396 | | | | 雄：1,070 雌：396 | 雄：75 雌：396 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | 参考 (農薬ドシエ) |
|-----|-----------|--|--|----|-----|----|---|--|
| | | | 米国 | EU | カナダ | 豪州 | 食品安全委員会 | |
| | 試験 | 雄：0、75、302、1,070 雌：0、97、396、1,390 | 雄：体重増加抑制、摂餌効率低下 雌：脾臓、副腎及び卵巣のアミロイド沈着、体重増加抑制、摂餌効率低下 | | | | 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制並びに脾臓、副腎及び卵巣のアミロイド沈着 (発がん性は認められない) | 雄：肝細胞空胞化(小葉中心性)減少 雌：脾臓、副腎及び卵巣のアミロイド沈着等 (発がん性は認められない) |
| | 2年間発がん性試験 | 0、10、100、1,000 ppm 雄：0、1.1、11.0、110 雌：0、1.2、12.0、117 | 雄：>110 雌：>117 雌雄：毒性所見なし | | | | 雄：110 雌：117 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない) | 雄：110 雌：117 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性試験① | 0、5、50、500 | | | | | 母動物及び胎児：500 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：500 母動物及び胎児：毒性所見なし (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) ¹⁾ | | | | | 参考 (農薬ドシエ) |
|-----|-------------|------------------------|---|-------------|-----|----|---|---|
| | | | 米国 | EU | カナダ | 豪州 | 食品安全委員会 | |
| イヌ | 発生毒性試験② | 0、50、225、1,000 | / | 225 骨化遅延 | / | / | 母動物及び胎児：225 母動物：摂餌量減少 胎児：低体重及び頭蓋骨骨化遅延 (催奇形性は認められない) | 母動物及び胎児：225 母動物：摂餌量減少 胎児：低体重及び頭蓋骨骨化遅延 (催奇形性は認められない) |
| | 発生毒性試験③ | 0、5、71、1,000 | 母動物：71 胎児：>1,000 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし | / | / | / | 母動物：71 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) | 母動物：71 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少傾向 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) |
| | 60日間亜急性毒性試験 | 0、300、3,000、30,000 ppm | 雄：11.3 雌：11.8 | / | / | / | 雄：11.3 雌：11.8 | 雄：11.3 雌：11.8 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | 参考 (農薬ドシエ) | |
|------------|---------------------|--|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| | | | 米国 | EU | カナダ | 豪州 | 食品安全委員会 | | |
| | | 雄：0、11.3、118、1,200 雌：0、11.8、123、1,090 | 雌雄：Ret 及び MetHb 増加等 | | | | | 雌雄：MetHb 増加等 | 雌雄：Ret、MetHb 及び Glob 増加等 |
| | 90日間 亜急性 毒性試験 | 0、100、300、1,000 | / | / | / | / | / | 雌雄：－ 雌雄：甲状腺ろ胞細胞肥大等 | 雌雄：100 雌雄：Ret 増加等 |
| | 2年間 慢性毒性 試験 | 0、40、200、1,000 ppm 雄：0、1.2、5.7、27 雌：0、1.0、6.0、25 | / | / | / | / | / | 雄：27 雌：25 雌雄：毒性所見なし | 雄：27 雌：25 雌雄：毒性所見なし |
| ADI | | | NOAEL：24 UF：100 cRfD：0.24 | NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03 | NOAEL：24 UF：100 ADI：0.24 | NOAEL：3.4 SF：100 ADI：0.03 | NOAEL：4.60 SF：100 ADI：0.046 | NOAEL：4.60 SF：100 ADI：0.046 | |
| ADI 設定根拠資料 | | | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 | ラット2年間発がん性試験② | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 | ラット1年間慢性毒性試験① | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 | |

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

¹⁾ 無毒性量には最小毒性量又は最小影響量で認められた所見の概要を示す。

－：設定できず

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

| 記号 | 名称 (略称) | 化学名 |
|------------|---|--|
| M1 | MHPC | メチル=(3-ヒドロキシフェニル)カルバマート |
| M2 | 3AP | 3-アミノフェノール |
| M3 | 3AAP | 3-アセトアミドフェノール |
| M4 | 4AC | 4-アミノ- σ クレゾール |
| M5 | 3-アセトアミドトルエン | N-(3-メチルフェニル)アセトアミド |
| M6 | 3AB | 3-アミノ安息香酸 |
| M7 | 4AAC | 4-アセトアミド- σ クレゾール |
| M8 | 3AAB | 3-アセトアミド安息香酸 |
| M9 | 4HAAB | 5-アセトアミドサリチル酸 |
| M10 | APMP | 3-アミノフェニル=(3-メチルフェニル)カルバマート |
| M11 | 3-アミノトルエン | m-トルイジン |
| M14 | MHPC の グルコース抱合体 | (O-メチル)-[N-(3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)フェニル)]-カルバマート |
| M15 | MHPC の グルコース・硫酸 抱合体 | 1-[N-(3-メトキシカルボニルアミノフェノキシ)]- β -D-グルコピラノース-2-イル=スルファート |
| M16 | MHPC の グルクロン酸 抱合体 | 3-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル ヘキソピラノシドウロン酸 |
| M17 | MHPC の 硫酸抱合体 | メチル=[3-(スルホオキシ)フェニル]カルバマート |
| M18 | フェンテジアムの 水酸化物のヘキソ ース及びマロン酸と の抱合体 | — |
| M19 | フェンテジアムの 水酸化物のヘキソ ース及び硫酸と の抱合体 | — |
| M20 | — | 3-[(メトキシカルボニル)アミノフェニル](3-ヒドロキシフェニル)カルバマート |
| 原体 混在物① | — | — |
| 原体 混在物② | — | — |
| 原体 混在物③ | — | — |
| 原体 混在物④ | — | — |

<別紙2：検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|--|
| ai | 有効成分量 |
| A/G 比 | アルブミン/グロブリン比 |
| Alb | アルブミン |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)] |
| AUC | 薬物濃度曲線下面積 |
| ChE | コリンエステラーゼ |
| C _{max} | 最高濃度 |
| CMC | カルボキシメチルセルロース |
| Cre | クレアチニン |
| Glob | グロブリン |
| Glu | グルコース (血糖) |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| HDW | ヘモグロビン濃度分布幅 |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| 5-HT | セロトニン |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LC-MS | 液体クロマトグラフ質量分析計 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| 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 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| MetHb | メトヘモグロビン量 |
| M/E 比 | 骨髓球/赤芽球比 |
| Neu | 好中球数 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PLT | 血小板数 |
| Ret | 網状赤血球数 |
| RBC | 赤血球数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T.Bil | 総ビリルビン |
| T.Chol | 総コレステロール |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| TLC | 薄層クロマトグラフ |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |

| 略称 | 名称 |
|-----|------------|
| TP | 総蛋白質 |
| TRR | 総残留放射能 |
| UDS | 不定期 DNA 合成 |
| WBC | 白血球数 |

<別紙3-1：作物残留試験成績①>

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度 | 試験 ほ 場 数 | 使用量 (kg ai/ha) | 回 数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | |
|---------------------------------|-------------------|---------------------|---------------|------------|------------|--------|--------|--------|
| | | | | | フェンメディファム | | | |
| | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| てんさい (露地) (根部) 平成11年度 | 1 | 0.870 ^{SC} | 3 | 60 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | 1 | | | 61 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| てんさい (露地) (根部) 平成14年度 | 1 | 0.942 ^{EC} | 3 | 62 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | 1 | | | 60 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |

SC：フロアブル剤、EC：乳剤

<別紙3-2：作物残留試験成績②>

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度 | 試験 ほ場数 | 使用量 (kg ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | | | |
|----------------------------------|-----------|---------------------|----------------|-----------------|---------------|-------------|-------------|---------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分 析機関 | |
| | | | | | フェンメデイ ファム | | 代謝物M1 | | 総フェン メデイフ アム ²⁾ | 最 高 値 | 平 均 値 |
| | | | | | 最 高 値 | 平 均 値 | 最 高 値 | 平 均 値 ¹⁾ | | | |
| てんさい (露地) (根部) 平成 22 年度 | 1 | 0.960 ^{SC} | 3 | 45 ^a | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | / | / |
| | | | | 60 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | | |
| | | | | 74 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | | |
| | 1 | | | 45 ^a | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | | |
| | | | | 60 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | | |
| | | | | 75 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | | |
| てんさい (露地) (根部) 平成 27 年度 | 1 | 0.960 ^{SC} | 5 ^a | 44 ^a | 0.005 | 0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | 0.02 | / | / |
| | | | | 60 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | | |
| | | | | 75 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | | |
| てんさい (露地) (根部) 平成 28 年度 | 1 | 0.960 ^{SC} | 5 ^a | 60 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | / | / |
| | | | | 75 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | | |
| てんさい (露地) (根部) 平成 29 年度 | 1 | 0.960 ^{SC} | 5 ^a | 45 ^a | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | / | / |
| | | | | 60 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | | |
| | | | | 75 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 (0.009) | <0.02 | | |

SC：フロアブル剤、/：分析せず

・農薬の使用回数又は使用時期（PHI）が登録された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に^aを付した。

1)：()内は平均値を親化合物に換算した値。

2)：親化合物の平均値+代謝物 M1 の平均値を親化合物に換算した値。

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 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 フェンメディファム（除草剤）（平成 24 年 9 月 27 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 3 農薬抄録 フェンメディファム（除草剤）（平成 25 年 10 月 3 日改訂）：ユーピーエルジャパン株式会社、一部公表
- 4 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 16 号）
- 5 US EPA①: Reregistration Eligibility Decision for Phenmedipham (2005)
- 6 EU: Review report for the active substance phenmedipham (2004)
- 7 Canada: Proposed Re-evaluation Decision Phenmedipham (2009)
- 8 豪州①: ADI LIST. Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals (2014)
- 9 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 27 年 3 月 24 日付け府食第 238 号）
- 10 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 28 年 6 月 7 日付け平成 28 年厚生労働省告示第 244 号）
- 11 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件（令和 2 年 4 月 1 日付け農林水産省告示第 704 号）
- 12 食品健康影響評価について（令和 5 年 3 月 22 日付け 4 消安第 6820 号）
- 13 農薬ドシエ フェンメディファム（除草剤）（2022 年）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 14 農薬ドシエ フェンメディファム（除草剤）（2022 年）：ユーピーエルジャパン合同会社、一部公表
- 15 ANAEROBIC AND AEROBIC DEGRADATION OF 3-AMINO-[UL-¹⁴C]-PHENOXY-PHENMEDIPHAM IN GERMAN STANDARD SOIL 2.2 (LOAMY SAND) AT 22°C (GLP 対応) : Schering AG、(ドイツ)、1991 年、未公表
- 16 [Methylphenyl-UL-¹⁴C] Phenmedipham - Route and Rate of Degradation in Four Soils (GLP 対応) : Innovative Environmental Services (IES) Ltd.、2012 年、未公表
- 17 DETERMINATION OF THE DEGRADATION RATE OF PHENMEDIPHAM IN THREE SOILS (GLP 対応) : NOTOX S.B.V.8、1998 年、未公表
- 18 [Methylphenyl-UL-¹⁴C] phenmedipham: Adsorption/desorption in five different soils (GLP 対応) : Rheinland-Pfalz AgroScience GmbH.、2010 年、未公表

- 19 SOIL ADSORPTION / DESORPTION OF ¹⁴C-PHENMEDIPHAM ON THREE DIFFERENT SOILS (GLP 対応) : RCC UMWELTCHEMIE AG、1990 年、未公表
- 20 Soil adsorption study of phenmedipham (GLP 対応) : Nisso Chemical Analysis Service Co., Ltd.、2022 年、未公表
- 21 Soil adsorption study of phenmedipham (GLP 対応) : Nisso Chemical Analysis Service Co., Ltd.、2021 年、未公表
- 22 ADSORPTION / DESORPTION OF PHENMEDIPHAM ON SOIL (GLP 対応) : NOTOX B.V.、2000 年、未公表
- 23 Methyl-(3-hydroxyphenyl)-carbamate: Adsorption/Desorption with Three Soils (GLP 対応) : Innovative Environmental Services (IES) Ltd.、2012 年、未公表
- 24 [¹⁴C]-Phenmedipham: Aqueous Hydrolysis at pH 4, 5, 7 and 9 at 25°C、(GLP 対応) : Battelle Memorial Institute、2003 年、未公表
- 25 [¹⁴C]-Phenmedipham: Hydrolysis in Sterile Buffer at pH 4, 5, 7 and 9 (GLP 対応) : Battelle AgriFood Institute、2004 年、未公表
- 26 [¹⁴C]-Methyl(3-hydroxyphenyl)carbamate: Aqueous Hydrolysis at pH 4, 5, 7, and 9 at 25°C、(GLP 対応) : Battelle Memorial Institute、2003 年、未公表
- 27 [¹⁴C]Phenmedipham: Photodegradation in Sterile, Aqueous Solution (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2010 年、未公表
- 28 THE PHOTOTRANSFORMATION OF PHENMEDIPHAM IN WATER (GLP 対応) : Battelle Memorial Institute、1992 年、未公表
- 29 (¹⁴C)-Phenmedipham: Aqueous photolysis in natural water (GLP 対応) : Battelle AgriFood Ltd.、2004 年、未公表
- 30 土壌残留分析結果報告 (フェンメディファム、畑地状態の圃場試験) : 株式会社化学分析コンサルタント、2000 年、未公表
- 31 土壌残留分析結果報告書 (畑地状態の圃場試験) : 株式会社化学分析コンサルタント、2011 年、未公表
- 32 Metabolism of [methylphenyl-UL-¹⁴C]Phenmedipham in Sugar Beets (GLP 対応) : Bayer CropScience AG、2014 年、未公表
- 33 Metabolism of [phenoxy-UL-¹⁴C]Phenmedipham in Sugar Beets (GLP 対応) : Bayer CropScience AG、2014 年、未公表
- 34 METABOLISM OF PHENMEDIPHAM IN THE SUGAR BEET (BETA VULGARIS L.) : Technische Universität Berlin、1983 年、未公表
- 35 (¹⁴C)-phenmedipham: Metabolism, distribution and expression of residue in strawberries (GLP 対応) : Battelle AgriFood Ltd.、2004 年、未公表
- 36 フェンメディファム (SC 14.5%) の作物残留試験成績 てんさい : 日本食品分

- 析センター、化学分析コンサルタント、1999年、未公表
- 37 フェンメディファム (EC 15.7%) の作物残留試験成績 てんさい：日本食品分析センター、バイエルクロップサイエンス、2003年、未公表
- 38 フェンメディファム (UPH-002) フロアブル てんさい作物残留試験における残留分析 (GLP 対応)：(財) 残留農薬研究所、2011年、未公表
- 39 フェンメディファムのてんさいへの作物残留試験 (GLP 対応)：(公財) 日本植物調節剤研究協会、2016年、未公表
- 40 フェンメディファムのてんさいへの作物残留試験 (GLP 対応)：(公財) 日本植物調節剤研究協会、2017年、未公表
- 41 フェンメディファムのてんさいへの作物残留試験 (GLP 対応)：(公財) 日本植物調節剤研究協会、2018年、未公表
- 42 IDENTIFICATION OF THE METABOLITES OF PHENMEDIPHAM IN THE MILK AND MEAT OF A COW FOLLOWING ORAL DOSING FOR 3 DAYS (GLP 対応)：Schering AG、1989年、未公表
- 43 THE DISPOSITION OF [¹⁴C]-PHENMEDIPHAM FOLLOWING REPEATED ORAL ADMINISTRATION TO LAYING HENS、(GLP 対応)：Inveresk Research Int. Ltd、1999年、未公表
- 44 THE METABOLISM OF PHENMEDIPHAM IN THE RAT (GLP 対応)：Schering Agrochemicals Limited、1989年、未公表
- 45 PHENMEDIPHAM: RAT METABOLISM STUDY (GLP 対応)：Huntingdon Research Centre Ltd.、1994年、未公表
- 46 [¹⁴C]-Phenmedipham: Pharmacokinetics in the Rat (GLP 対応)：Covance Laboratories Ltd、2013年、未公表
- 47 TOP2 technical phenmedipham: Acute oral toxicity (limit test) in the rat (GLP 対応)：Safepharm Lab. Ltd、1989年、未公表
- 48 Phenmedipham Technical: Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応)：BoZo Research Center Inc.、2022年、未公表
- 49 ACUTE ORAL TOXICITY RATS, SINGLE ADMINISTRATION：Schering AG、1965年、未公表
- 50 PHENMEDIPHAM (ZK 15.320): ACUTE ORAL TOXICITY, SINGLE ADMINISTRATION, MICE：Schering AG、1966年、未公表
- 51 PHENMEDIPHAM (ZK 15.320): ACUTE ORAL TOXICITY, DOGS, SINGLE ADMINISTRATION：Schering AG、1966年、未公表
- 52 GENERAL PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF PHENMEDIPHAM TECHNICAL (GLP 対応)：Huntingdon Research Centre Ltd.、1990年、未公表
- 53 Phenmedipham: Modified Irwin study in the Rat (oral administration) (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences、2010年、未公表

- 54 Phenmedipham: Evaluation of Respiratory Parameters in the Conscious Rat Using Whole Body Bias Flow, Plethysmography (Oral Administration) (GLP対応) : Huntingdon Life Sciences、2010年、未公表
- 55 Phenmedipham: Telemetric Evaluation of Cardiovascular Effects in the Conscious Dog (Oral capsule administration) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2011年、未公表
- 56 Phenmedipham: Assessment of Urine and Electrolyte Excretion in Rats (oral administration) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2010年、未公表
- 57 PHENMEDIPHAM 90-DAY TOXICITY STUDY IN THE RAT BY DIETARY ADMINISTRATION (GLP 対応) : Aventis CropScience、2002年、未公表
- 58 Phenmedipham 13 Week Toxicity Study in Rats (Report Amendment 1) (GLP 対応) : Charles River、1986年、未公表
- 59 Phenmedipham 13 Week Toxicity Study with 4 Week Recovery Period in Rats Period in Rats (Report Amendment 2) (GLP 対応) : Charles River、1986年、未公表
- 60 PHENMEDIPHAM: THREE-MONTH SUBCHRONIC ORAL TOXICITY STUDY IN RATS : Biosafety Reserch Center、1981年、未公表
- 61 TECHNICAL PHENMEDIPHAM: 8 WEEK DIETARY STUDY IN THE MOUSE (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd.、1986年、未公表
- 62 Dog 60-day dietary toxicity study Phenmedipham (GLP 対応) : Aventis CropScience UK Ltd.、2000年、未公表
- 63 Phenmedipham: 13 Week Oral (Capsule) Administration Toxicity Study in the Dog (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2011年、未公表
- 64 ZK 15.320: EIGHTEEN-WEEK REPEATED FEEDING STUDY -DOGS, ORAL ADMINISTRATION : Schering AG、1968年、未公表
- 65 Phenmedipham: 52 week dietary toxicology studys in rats. Volume I and II (GLP 対応) : Inveresk Research Int. Ltd.、1987年、未公表
- 66 PHENMEDIPHAM: 52 WEEK DIETARY TOXICITY STUDY IN RATS. VOLUME I AND II (GLP 対応) : Inveresk Research Int. Ltd.、1987年、未公表
- 67 PHENMEDIPHAM: 104 WEEK DIETARY CARCINOGENICITY STUDY IN RATS. VOLUME I AND II (GLP 対応) : Inveresk Research Int. Ltd.、1987年、未公表
- 68 PHENMEDIPHAM 104 WEEK DIETARY CARCINOGENICITY STUDY IN RATS. VOLUME I AND II (GLP 対応) : Inveresk Research Int. Ltd.、

- 1987年、未公表
- 69 PHENMEDIPHAM COMBINED CARCINOGENICITY AND TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO HAN WISTAR RATS FOR 104 WEEKS (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 70 PHENMEDIPHAM 78 WEEK DIETARY CARCINOGENICITY STUDY IN MICE (GLP 対応) : Inveresk Research International、1991年、未公表
- 71 TECHNICAL PHENMEDIPHAM: ONCOGENICITY STUDY IN THE MOUSE BY DIETARY ADMINISTRATION (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd.、1987年、未公表
- 72 PHENMEDIPHAM: 104-WEEK TOXICITY STUDY IN DOGS (GLP 対応) : Hazleton Laboratories America Inc.、1980年、未公表
- 73 PHENMEDIPHAM: TWO GENERATION REPRODUCTION STUDY IN RATS (GLP 対応) : Inveresk Research Int. Ltd.、1987年、未公表
- 74 Two-Generation Reproduction Toxicity Study with Phenmedipham T.O.P. techn. sample in Rats (GLP 対応) : Scantox Biologisk Laboratorium、1986年 (3rd Addendum : 2000年) 、未公表
- 75 Phenmedipham: A three generation reproduction and teratology study on rats : Hazleton Laboratories America inc、1979年、未公表
- 76 EMBRYOTOXICITY STUDY (INCLUDING TERATOGENICITY) WITH PHENMEDIPHAM TECHNICAL IN THE RAT (GLP 対応) : Research and Consulting Company Ltd、1988年、未公表
- 77 PHENMEDIPHAM: TERATOLOGY STUDY IN THE RAT (GLP 対応) : Scantox、1989年、未公表
- 78 ZK 15.320: EMBRYOTOXICITY STUDY IN RABBITS AFTER DAILY ADMINISTRATION BY STOMACH TUBE DURING DAYS 6-18 OF GESTATION : Schering AG.、1978年、未公表
- 79 PHENMEDIPHAM: TERATOGENICITY STUDY IN RABBITS (GLP 対応) : Inveresk Research Int. Ltd.、1986年、未公表
- 80 TECHNICAL PHENMEDIPHAM: RABBIT ORAL DEVELOPMENTAL TOXICITY (TERATOGENICITY) STUDY (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd.、1992年、未公表
- 81 PHENMEDIPHAM: MICROBIAL MUTAGENICITY STUDY : Institute of Environmental Toxicology、1980年、未公表
- 82 AMES METABOLIC ACTIVATION TEST TO ASSESS THE POTENTIAL MUTAGENIC EFFECT OF TOP PHENMEDIPHAM TECHNICAL SAMPLE (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd、1986年、未公表

- 83 MUTAGENICITY TEST ON PHENMEDIPHAM TECHNICAL IN THE AMES SALMONELLA/MICROSOME REVERSE MUTATION ASSAY (GLP 対応) : Hazleton Biotechnologies、1987 年、未公表
- 84 フェンメディファムの細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Biototech Co. Ltd.、2012 年、未公表
- 85 Phenmedipham-a.i.: Salmonella typhimurium reverse mutation assay (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH、2014 年、未公表
- 86 Phenmedipham (AE B038584): Salmonella typhimurium reverse mutation assay (GLP 対応) 、Envigo CRS GmbH、2016 年、未公表
- 87 Phenmedipham technical: A bacterial reverse mutation test (GLP 対応) : BoZo Research Center Inc.、2022 年、未公表
- 88 MUTAGENICITY EVALUATION OF PHENMEDIPHAM TECHNICAL IN THE HGPRT FORWARD MUTATION ASSAY (GLP 対応) : Hazleton Biotechnologies 、1987 年、未公表
- 89 Phenmedipham (AE B038584): Gene mutation assay in chinese hamster V79 cells in vitro (V79/HPRT) (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH、2016 年、未公表
- 90 MUTAGENICITY TEST ON PHENMEDIPHAM TECHNICAL IN THE RAT PRIMARY HEPATOCYTE UNSCHEDULED DNA SYNTHESIS ASSAY (GLP 対応) : Hazleton Laboratories America, Inc.、1987 年、未公表
- 91 STUDY TO EVALUATE THE CHROMOSOME DAMAGING POTENTIAL OF PHENMEDIPHAM (TOP TECHNICAL SAMPLE) BY ITS EFFECTS ON CULTURED CHINESE HAMSTER OVARY (CHO) CELLS USING AN IN VITRO CYTOGENETICS ASSAY (GLP 対応) : Microtest Cancer Research Institute、1986 年、未公表
- 92 PHENMEDIPHAM: METHASE CHROMOSOME ANALYSIS OF HUMAN LYMPHOCYTES CULTURED IN VITRO (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd.、1994 年、未公表
- 93 CLASTOGENIC EVALUATION OF PHENMEDIPHAM TECHNICAL IN AN IN VITRO CYTOGENETIC ASSAY MEASURING CHROMOSOMAL ABERRATION FREQUENCIES IN WHOLE BLOOD HUMAN LYMPHOCYTES (GLP 対応) : Hazleton Biotechnologies、1987 年、未公表
- 94 Phenmedipham (AE B038584): Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes *In vitro* (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH、2016 年、未公表
- 95 EVALUATION OF THE POTENTIAL OF PHENMEDIPHAM TO INDUCE CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN MOUSE SPERMATOGONIAL

- CELLS (GLP 対応) : Scantox、1987 年、未公表
- 96 ASSESSMENT OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF PHENMEDIPHAM T.O.P. TECHN. SAMPLE IN THE MOUSE MICRONUCLEUS TEST (GLP 対応) : SCANTOX Biological Laboratory Ltd、1985 年、未公表
- 97 TESTING FOR MUTAGENIC POTENTIAL OF ZK 15.320 AFTER TWO INTRAGASTRIC ADMINISTRATIONS TO MALE AND FEMALE MICE IN THE MICRONUCLEUS TEST : Schering AG、1978 年、未公表
- 98 Phenmedipham (AE B038584): MICRONUCLEUS ASSAY IN BONE MARROW CELLS OF THE MOUSE (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH、2017 年、未公表
- 99 Phenmedipham Technical: Acute Dermal Toxicity Study in the Rat (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2011 年、未公表
- 100 Phenmedipham (SN38584, ZK 15 320, EP-452, PMP)4-hour acute inhalation toxicity study with phenmedipham technical in the rat (GLP 対応) : RCC, Research and Consulting Company Ltd.、1990 年、未公表
- 101 PRIMARY EYE IRRITATION STUDY WITH PHENMEDIPHAM TECHNICAL (SN 38 584) IN RABBITS (GLP 対応) : RCC, Research and Consulting Company Ltd.、1984 年、未公表
- 102 PRIMARY SKIN IRRITATION STUDY WITH PHENMEDIPHAM TECHNICAL (SN 38 584) IN RABBITS (4-HOUR OCCLUSIVE APPLICATION) (GLP 対応) : RCC, Research and Consulting Company Ltd.、1984 年、未公表
- 103 CONTACT HYPERSENSITIVITY TO PHENMEDIPHAM TECHN. IN ALBINO GUINEA PIGS - MAXIMIZATION TEST (GLP 対応) : RCC, Research and Consulting Company Ltd.、1987 年、未公表
- 104 PHENMEDIPHAM: A MAGNUSSON-KLIGMAN MAXIMISATION TEST IN GUINEA PIGS (GLP 対応) : Inveresk Research Int. Ltd.、1985 年、未公表
- 105 フェンメディファム公表文献報告書 (2022 年) : バイエルクロップサイエンス株式会社、公表
- 106 フェンメディファム公表文献報告書 (2022 年) : ユーピーエルジャパン合同会社、公表
- 107 Deven M. Patel, Steen Gyldenkærne, Rena R. Jones, Sjurdur F. Olsen, Gabriella Tikellis, Charlotta Granström et al.: Residential proximity to agriculture and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors in the Danish national birth cohort. Environ Int. 2020; 143: 105955.
- 108 ACUTE ORAL TOXICITY TO RATS OF "PHE-INTERMEDIATE" = 3-METOXYCARBONYLAMINOPHENOL : Technical Research Centre、1984

- 年、未公表
- 109 AMES METABOLIC ACTIVATION TEST TO ASSESS THE POTENTIAL MUTAGENIC AFFECT OF "PHE-INTERMEDIATE" = 3-METOXYCARBONYLAMINOPHENOL : Technical Research Centre、1984年、未公表
 - 110 Derek Nexus and Sarah Nexus QSAR Evaluation: Phenmedipham Technical & Three Impurities : UPL Limited、2022年、未公表
 - 111 フェンメディファム原体中の添加物・不純物の毒性に関する報告書 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2022年、未公表
 - 112 US EPA② : Pbenmedipham Scoping Document and Draft Human Health Risk Assessment in Support of Registration Review (2015)
 - 113 EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance phenmedipham (2018)
 - 114 豪州② : Acceptable daily intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals (2023)
 - 115 豪州③ : Acute reference doses (ARfD) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals (2023)
 - 116 食品健康影響評価に係る提出資料について : バイエルクロップサイエンス株式会社、2024年、未公表
 - 117 食品健康影響評価に係る提出資料について : ユーピーエルジャパン合同会社、2024年、未公表
 - 118 食品健康影響評価に係る提出資料について : ユーピーエルジャパン合同会社、2024年、未公表