

農薬評価書

フェンメディファム

2015年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	7
 I. 評価対象農薬の概要.....	 8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット①.....	10
(2) ラット②.....	12
(3) ラット③.....	16
(4) 泌乳牛.....	17
(5) 産卵鶏.....	19
2. 植物体内運命試験.....	20
(1) てんさい①.....	20
(2) てんさい②<参考資料>.....	22
(3) いちご.....	23
3. 土壌中運命試験.....	24
(1) 好氣的土壌及び好氣的/ 嫌氣的土壌中運命試験.....	24
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	25
(3) 土壌吸着試験①.....	26
(4) 土壌吸着試験②.....	27
4. 水中運命試験.....	27
(1) 加水分解試験①.....	27
(2) 加水分解試験②.....	28
(3) 加水分解試験 (分解物 M1).....	28
(4) 水中光分解試験①.....	29
(5) 水中光分解試験②.....	30

(6) 水中光分解試験③	30
5. 土壌残留試験	30
6. 作物残留試験	31
7. 一般薬理試験	31
8. 急性毒性試験	33
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	35
10. 亜急性毒性試験	35
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	35
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	36
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③	37
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ④	38
(5) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	39
(6) 120 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	40
(7) 24 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	40
(8) 8 週間亜急性毒性試験 (マウス)	40
(9) 60 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	41
(10) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	42
(11) 18 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	43
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	43
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット) ①	43
(2) 1 年間慢性毒性試験 (ラット) ②	44
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット) ①	45
(4) 2 年間発がん性試験 (ラット) ②	46
(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	47
(6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	48
(7) 78 週間発がん性試験 (マウス)	49
(8) 2 年間発がん性試験 (マウス)	49
(9) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	50
12. 生殖発生毒性試験	50
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①	50
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②	51
(3) 3 世代繁殖試験 (ラット)	51
(4) 発生毒性試験 (ラット) ①	52
(5) 発生毒性試験 (ラット) ②	52
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	53
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	53
(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	53
13. 遺伝毒性試験	53

Ⅲ. 食品健康影響評価.....	56
▪ 別紙 1：代謝物/分解物略称	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＞

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）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平洸子
村田容常

＜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）	桑形麻樹子	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

（2014年4月1日から）

・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	本間正充
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	根岸友恵

小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	山手丈至
井上 薫	玉井郁巳	森田 健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

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、農薬抄録及び各種資料(米国、EU、カナダ及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ウシ及びニワトリ)、植物体内運命(てんさい及びいちご)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

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、上皮過形成等)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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェンメディファム(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①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/日を一日摂取許容量(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-メトキシカルボニルアミノフェニル=3-メチルカルバニラート

英名：3-methoxycarbonylamino phenyl 3-methylcarbanilate

和名：メチル=3-(3-メチルカルバニロイルオキシ)カルバニラート

英名：methyl 3-(3-methylcarbaniloxy)carbanilate

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

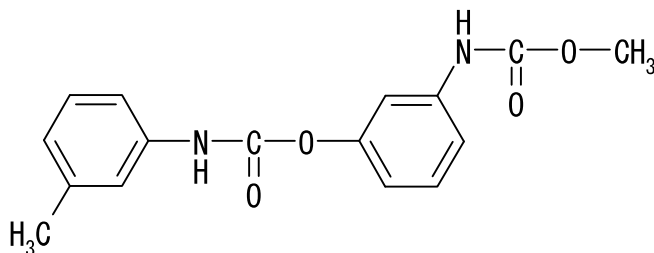
4. 分子式

$C_{16}H_{16}N_2O_4$

5. 分子量

300.34

6. 構造式



7. 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。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：てんさい）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II.1～4〕は、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。）又は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。）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に換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

（1）ラット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、動物体内運命試験が実施された。（参照 2）

①吸収

尿、糞及び呼気中排泄試験〔1. (1)④〕における尿、ケージ洗浄液、 CO_2 及びカーカス¹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 1 に示されている。

[phe- ^{14}C]標識体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- ^{14}C]標識体投与群では、血漿、血液、甲状腺等に残留放射能濃度が認められたが、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 1 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（ $\mu\text{g/g}$ ）

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

¹ 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

③代謝

尿中の代謝物は表 2 に示されている。

[phe-¹⁴C]標識体投与群では、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]標識体投与群では、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 M5、M6 及び M4 が検出された。

糞中では、[phe-¹⁴C]標識体投与群及び [met-¹⁴C]標識体投与群において、それぞれ M1 及び 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。

表 2 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℃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。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 M2 及び M3 が生成する。一方の M11 は、芳香環の水酸化による M4 の生成、アミノ基のアセチル化による M5 の生成、さらにメチル基の酸化による M6 の生成に続き、M4、M5 は M7 に、M6 は M8 に代謝され主に尿中へ排泄される。また、一部はさらに 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 3 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]標識体投与群と比較して、[met-¹⁴C]標識体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 3 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	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	74.0	73.6	59.8	56.8
糞	12.3	12.8	28.7	30.2
ケージ洗液液	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 [1. (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 [1. (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し（以下 [1. (2)] において「反復投与」という。）、動物体内運命試験が実施された。（参照 2、3）

①吸収

尿及び糞中排泄試験 [1. (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 4 に示されている。

[phe-¹⁴C]標識体投与では、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]標識体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]標識体投与群の残留放射能濃度は、[phe-¹⁴C]標識体投与群に比べ高かった。

表 4 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] フェンメテ 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)
		[phe- ¹⁴ C] フェンメテ 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)
	1,000 mg/kg 体重 (96 時間後)	[met- ¹⁴ C] フェンメテ 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)、子宮(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)
		[phe- ¹⁴ C] フェンメテ 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)
反復投与	20 mg/kg 体重 /日 (30 時間後)	[phe- ¹⁴ C] フェンメテ 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)、子宮(1.34)、腎臓(1.27)、心臓(1.19)、皮膚(1.14)、副腎(0.879)
		[met- ¹⁴ C] フェンメテ ィ ファム		

③代謝

尿中の代謝物は表 5 に、糞中の代謝物は表 6 に示されている。

[phe-¹⁴C]標識体投与後の尿中には、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 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 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]標識体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 30～40%TAR であると考えられた。

[met-¹⁴C]標識体投与後の尿中には、代謝物 M8、M9、M5、M7 及び M6 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、2M 塩酸を用いた加水

分解により極性放射能の比率が減少し、代謝物 M11、M6 及び M7 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]標識体投与群及び[met-¹⁴C]標識体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]標識体投与群では代謝物 M1、M2 及び M3 が、[met-¹⁴C]標識体投与群では代謝物 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 5 尿中の代謝物 (%TAR)

投与回数	投与量 (mg/kg 体重)	標識体	性別	試料 処理	代謝物
単 回 投 与	20	[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	[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)
反 復 投 与	20	[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)
			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] フェンメテ ^イ 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 6 糞中の代謝物 (%TAR)

投与回数	投与量 (mg/kg 体重)	標識体	性別	フェンメテ ^イ ファム	代謝物
単回投与	20	[phe- ¹⁴ C] フェンメテ ^イ ファム	雄	31.9	M1(0.6)、M3+M2(ND~1.1) [#]
			雌	36.8	M1(0.3)、M3+M2(ND~1.1) [#]
	1,000	[phe- ¹⁴ C] フェンメテ ^イ ファム	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] フェンメテ ^イ ファム	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	[phe- ¹⁴ C] フェンメテ ^イ ファム	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] フェンメテ ^イ ファム	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 7 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 7 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与回数	単回投与						反復投与			
投与量	20 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重				20 mg/kg 体重/日			
標識体	[phe- ¹⁴ C] フェンメディファム		[phe- ¹⁴ C] フェンメディファム		[met- ¹⁴ C] フェンメディファム		[phe- ¹⁴ C] フェンメディファム		[met- ¹⁴ C] フェンメディファム	
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]標識体の低用量単回投与及び反復投与群は投与後 30 時間、ほかの投与群は投与後 96 時間。

糞採取時間: [phe-¹⁴C]標識体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投与後 48 時間、ほかの投与群は投与後 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 体重及び 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 8 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]標識体投与群の C_{max} 及び AUC は[phe-¹⁴C]標識体に比べ高い値が認められた。また、特に[met-¹⁴C]標識体投与群において、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 体重投与群では、投与量及び AUC が比例しないことから、吸収に非線形性が認められた。（参照 3）

表 8 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

(4) 泌乳牛

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、動物体内運命試験が実施された。（参照 2）

①分布

最終投与 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 9 に、乳汁中放射能濃度は表 10 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]標識体及び[met-¹⁴C]標識体でそれぞれ約 0.020 μg/mL 及び約 0.008 μg/mL に達した。

表 9 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]フェンメテ [®] イファム	[met- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム
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 10 乳汁中放射能濃度 (μg/mL)

経過時間 (時間)	[phe- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム	[met- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム
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

②代謝

各種試料における代謝物は表 11 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 並びに胆汁では M1、M2、M3 及び M8 がそれぞれ認められた。

表 11 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]フェンメテ [®] イファム	83.6	M1(38.7)、M3(22.5)、M2(2.6)
	[met- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム	89.3	M7(47.4)、M6(17.5)、M8(9.1)、M5(7.5)、M4(3.7)
肝臓	[phe- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム	81.1	M2(36.5)、M1(33.6)、M3(2.2)
	[met- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム	85.1	M4(28.0)、M6(23.8)、M5(14.6)、M7(7.7)、M8(0.6)
腎臓	[phe- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム	86.7	M1(45.2)、M2(16.3)、M3(14.8)
	[met- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム	87.1	M4(23.5)、M7(22.0)、M8(19.5)、M5(9.1)、M6(7.3)
尿	[phe- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム	97.6	M1(87.7)、M2(9.3)
	[met- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム	100	M7(40.9)
胆汁	[phe- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム	84.5	M3(34.6)、M2(25.2)、M1(22.6)
	[met- ¹⁴ C]フェンメテ [®] イファム	100	M8(12.7)、M6(8.5)、M5(5.5)

③排泄

尿中の放射能濃度は表 12 に示されている。

投与期間中の尿中の放射能濃度は 3～4 $\mu\text{g/mL}$ であった。

表 12 尿中の放射能濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

採取時期	[phe- ^{14}C]標識体	[met- ^{14}C]標識体
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

(5) 産卵鶏

産卵鶏 (Ross Brown 種：雌 6 羽) に、[phe- ^{14}C]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、動物体内運命試験が実施された。(参照 2)

①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 13 に、卵における残留放射能濃度は表 14 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 $\mu\text{g/g}$) 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 日後に一定値 (0.017 $\mu\text{g/g}$) 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 0.037 $\mu\text{g/g}$ の定常状態に達した。

表 13 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 14 卵における残留放射能濃度 (μg/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

②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。

③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。

2. 植物体内運命試験

(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又は [met-¹⁴C] フェンメディファムをそれぞれ 1,040 g ai/ha 又は 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、植物体内運命試験が実施された。

てんさい①茎葉部及び根部における放射能分布は表 15 に、代謝物は表 16 に示されている。

各試料中では未変化のフェンメディファムが最も多く認められ、処理 19 日後の茎葉部で 76.2~83.5% TRR (16.6~23.0 mg/kg)、処理 137 日後の茎葉部で 23.7~41.6% TRR (0.029~0.051 mg/kg)、根部で 4.6% TRR (0.003 mg/kg) であった。代謝物として、茎葉部において M18 及び M19 がそれぞれ最大で 6.8% TRR 及び 9.5% TRR 認められた。処理 137 日後の根部では、M18 が 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 10.2～14.3%TRR 及び根部で 25.7～32.1%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で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 (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 (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)

表 15 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 16 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
	M18	3.9	0.772	5.1	0.006	ND	ND
	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
	M18	6.8	2.06	ND	ND	2.0	0.002
	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²>

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体内運命試験が実施された。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 17 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）

² 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。

表 17 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、植物体内運命試験が実施された。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 18 に、代謝物は表 19 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。

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 M3 の生成であると考えられた。（参照 2）

表 18 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 19 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
M3	ND	ND	10.6	0.0086	10.6	0.0086
M1	1.9	0.0015	ND	ND	1.9	0.0015
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

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌及び好氣的/嫌氣的土壌中運命試験

壤質砂土（ドイツ）の土壌水分を最大容水量の 45% となるように調節し、[phe-¹⁴C]フェンメディファムを 0.22 mg/kg 乾土（最大ほ場施用量 1.65 kg/ha に相当）で処理し、22±2℃、暗所条件下でインキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。好氣的/嫌氣的土壌区は、処理後に好氣的土壌区と同様にインキュベーションを行った後、処理 20 日目に窒素で脱気した脱イオン水を湛水して嫌氣的条件とした。また、好氣的/嫌氣的土壌区では滅菌土壌区が設定された。

好氣的土壌、好氣的/嫌氣的土壌及び滅菌土壌における放射能分布は表 20 に、各種土壌における分解物は表 21 に示されている。

CO₂ の発生は好氣的土壌で最も高く、薬剤処理 60 日後で 14.4% TAR であった。滅菌土壌での生成量は僅かであった。

好氣的土壌において、フェンメディファムは速やかに分解した。主要分解物として M1 が認められ、処理 20 日後で最大 10.1% TAR であり、60 日後には 1.5% TAR となった。ほかに分解物 M10 及び M2 が認められた。

好氣的/嫌氣的土壌においても、フェンメディファムは速やかに分解し、主要分解物として M1 が認められたが、M1 の分解速度は好氣的土壌と比較して緩やかであった。滅菌土壌におけるフェンメディファムの分解は非滅菌土壌と比較して緩やかであり、分解物として M1 及び M2 が認められた。好氣的土壌及び好氣的/嫌氣的土壌において結合残渣が経時的に増加し、それぞれ試験終了時点で 69.7% TAR 及び 86.3% TAR であった。結合残渣中放射能は主にフミン酸画分に存在した。滅菌土壌の結合残渣は非滅菌土壌（好氣的土壌及び好氣的/嫌氣的土壌）と比較して低値であった（最大 10.3% TAR）。

フェンメディファムの推定半減期は、好氣的土壌、好氣的/嫌氣的土壌及び滅菌土壌でそれぞれ 12.5 日、11.8 日及び 53.8 日であった。（参照 2、3）

表 20 好氣的土壤、好氣的/嫌氣的土壤及び滅菌土壤における放射能分布 (%TAR)

土壤	実験条件	薬剤 処理後 日数	湛水後 日数	水層	土壤層				回収率 (合計)
					アセトニ トリ ル抽出 液	ソックスレー 抽出液	CO ₂ (累積 値)	結合 残渣	
好氣的 土壤 ^a	好気条件 (非湛水)	0			82.9	18.7	—	0.6	102
		20			34.5	13.9	3.3	46.6	98.2
		32			19.1	8.8	4.5	63.4	95.7
		60			6.4	6.3	14.4	69.7	96.8
好氣的/ 嫌氣的 土壤 ^a	好気条件 (非湛水)	0	- 20		82.9	18.7	—	0.6	102
		20	0		34.5	13.9	3.3	46.6	98.2
	嫌気条件 (湛水)	35	15	1.1	19.5	9.9	2.8	60.9	94.1
		81	61	1.5	9.2	7.7	4.2	80.3	102
		117	97	0.6	5.6	7.4	3.2	86.3	103
滅菌 土壤 ^b	滅菌条件 (湛水)	20	0		86.1	15.6		1.6	103
		50	30	11.0	71.5	13.1	0.0	6.2	102
		81	61	13.5	56.3	13.9	0.1	10.3	94.1
		117	97	14.8	65.4	14.4	0.0	8.6	103

^a : n=2 の平均値 ^b : n=1 / : 該当なし

表 21 各種土壤における分解物 (%TAR)

土壤	実験条件	薬剤 処理後 日数	湛水後 日数	フェンメディ フォーム	分解物			抽出放射性 成分(合計)
					M1	M2	M10	
好氣的 土壤 ^a	好気条件 (非湛水)	0		97.6	2.9	ND	ND	102
		20		32.7	10.1	0.5	3.7	48.4
		32		20.2	3.7	ND	2.7	27.9
		60		9.0	1.5	ND	1.6	12.7
好氣的/ 嫌氣的 土壤 ^a	好気条件 (非湛水)	0	- 20	97.6	2.9	ND	ND	102
		20	0	32.7	10.1	0.5	3.7	48.4
	嫌気条件 (湛水)	35	15	16.9	7.1	0.6	3.4	30.4
		81	61	6.7	6.3	0.9	2.1	17.8
		117	97	5.8	3.0	0.8	1.8	13.6
好氣的/ 嫌氣的 土壤 ^b	滅菌条件 (湛水)	20	0	81.9	18.7	ND	ND	102
		50	30	44.6	46.6	ND	ND	95.6
		81	61	26.8	53.8	0.0	ND	83.7
		117	97	35.7	54.5	0.8	ND	94.6

^a : n=2 の平均値 ^b : n=1 ND : 検出されず / : 該当なし

(2) 好氣的土壤中運命試験

2 種の壤質砂土 (ドイツ) の土壤水分を最大容水量の約 86%及び 58%となるよ

うに調整し、[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 5 mg/kg 乾土で処理し、最長 224 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

壤質砂土①及び②における放射能分布は表 22 に示されている。

いずれの土壤及び標識体においても経時的な CO₂ の発生が認められたが、発生量は壤質砂土①でより多かった。抽出放射能の割合は、壤質砂土①に比べて壤質砂土②で高く、土壤により放射能分布は大きく異なった。両土壤中の分解物として M1 が認められたが、ほかの分解物は極めて低濃度であり同定は困難であった。フェンメディファムの推定半減期は、壤質砂土①で 22.1～24.7 日、壤質砂土②で 114～140 日であった。（参照 3）

表 22 壤質砂土①及び②における放射能分布（%TAR）

薬剤処理後日数			7	56	112	224
壤質砂土 ①	[phe- ¹⁴ C] フェンメディファム	フェンメディファム	70.5	13.4	6.0	2.8
		M1	12.5	6.3	3.2	0.4
		その他の分解物	3.1	3.3	4.8	0.4
		CO ₂	1.0	12.5	20.2	25.5
		抽出残渣	9.0	47.3	52.1	45.1
		合計	96.1	82.8	83.5	74.2
	[met- ¹⁴ C] フェンメディファム	フェンメディファム	65.9	15.0	6.3	2.8
		その他の分解物	1.2	5.4	4.3	0.4
		CO ₂	2.9	22.7	28.7	34.9
		抽出残渣	10.5	36.5	34.0	28.1
		合計	80.5	79.6	73.3	66.2
壤質砂土 ②	[phe- ¹⁴ C] フェンメディファム	フェンメディファム	95.8	65.3	53.1	20.7
		M1	3.0	6.9	4.4	1.4
		その他の分解物	0.6	3.3	2.6	1.6
		CO ₂	0.2	2.7	6.5	12.1
		抽出残渣	2.0	19.8	33.2	46.6
		合計	102	98.0	99.8	82.4
	[met- ¹⁴ C] フェンメディファム	フェンメディファム	84.2	57.0	57.1	／
		その他の分解物	1.6	4.7	2.2	／
		CO ₂	0.2	1.6	4.9	8.1
		抽出残渣	2.3	19.5	25.5	40.9
		合計	88.1	82.8	89.7	／

／：測定不能

（３）土壤吸着試験①

４種類の土壤（シルト質壤土、砂壤土及び２種の壤土（ドイツ））における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 22.2～47.6 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{\text{ads}}_{\text{OC}}$ は 918～1,620 であった。（参照 2）

（４） 土壌吸着試験②

3 種類の土壌〔砂土、砂壤土及び埴土（スイス）〕における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 4.48～18.3 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{\text{ads}}_{\text{OC}}$ は 657～1,070 であった。（参照 3）

4. 水中運命試験

（１） 加水分解試験①

pH 4 及び 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（イミダゾール緩衝液）又は pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ フェンメディファムを 3 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加した後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4、5、7 及び 9 緩衝液における加水分解物の経時的推移は表 23、24 及び 25 に示されている。

各 pH 緩衝液において、経時的に未変化のフェンメディファムが減少する一方、分解物 M1 の増加が認められた。揮発性物質は認められなかった。フェンメディファムの M1 への加水分解は pH 依存性が認められ、酸性における加水分解は緩慢であり、塩基性においては速やかであった。フェンメディファムの推定半減期は、pH 4、5、7 及び 9 においてそれぞれ 259 日、47 日、12 時間及び 7 分であった。（参照 2、3）

表 23 pH 4 及び 5 緩衝液における加水分解物の経時的推移（%TAR）

経過時間 （日）	pH 4 緩衝液		pH 5 緩衝液	
	フェンメディファム	M1	フェンメディファム	M1
処理直後	100	0.0	100	0.0
2	100	0.0	96.3	3.8
4	99.0	1.0	92.1	7.9
7	98.2	1.8	87.0	13.1
14	97.0	3.1	79.7	20.9
28	92.5	7.6	65.8	34.2
30	93.3	6.8	62.5	37.5

表 24 pH 7 緩衝液における加水分解物の経時的推移 (%TAR)

経過時間 (時間)	pH 7 緩衝液	
	フェンメディファム	M1
処理直後	93.0	7.1
2	85.4	14.7
4	72.5	27.6
8	56.2	43.8
16	39.5	60.6
48	7.5	92.5
72	1.3	98.8

表 25 pH 9 緩衝液における加水分解物の経時的推移 (%TAR)

経過時間 (分)	pH 9 緩衝液	
	フェンメディファム	M1
処理直後	100	0.0
1	87.1	12.9
4	58.1	41.9
8	34.3	65.8
12	19.6	80.4
24	9.6	90.5
30	5.2	94.8

(2) 加水分解試験②

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、フェンメディファムを約 3 µg/mL となるように添加した後、25℃、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中でも分解物 M1 及び M11 が認められた。フェンメディファムの推定半減期は、pH 5、7 及び 9 緩衝液中でそれぞれ 1,190 時間、14.5 時間及び 0.16 時間であった。(参照 3)

(3) 加水分解試験 (分解物 M1)

pH 4 及び 5 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (イミダゾール緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、フェニル環の炭素を ¹⁴C で均一に標識した分解物 M1 を約 5 µg/mL となるように添加した後、50℃、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

その結果、pH 4、5、7 及び 9 の各緩衝液中において、分解物 M1 は 120 時間まで安定であり、その他の分解物は検出されなかった。(参照 3)

(4) 水中光分解試験①

pH 4 (フタル酸緩衝液) 及び pH 7 (リン酸緩衝液) の滅菌緩衝液又は pH 7.3 の滅菌自然水 (英国) 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約 0.2 µg/mL となるように添加し、キセノンランプ光 (強度: 23.3 W/m²、波長範囲: 290 nm 以下の波長の光をフィルターでカット) を 25±2°C の条件下で最長 10 日間照射して水中光分解試験が実施された。

各試験系における分解物の経時的推移は表 26 に示されている。

pH 4 緩衝液では、光照射区及び暗所対照区のいずれにおいてもフェンメディファムの消失速度は緩やかであり、処理 10 日後にフェンメディファムが 90%TAR 以上認められた。分解物として M1 及び M11 が僅かに認められた。

pH 7 緩衝液及び自然水では、光照射区及び暗所対照区のいずれにおいても消失速度は速やかであり、pH 7 緩衝液では処理 6 日後以降、自然水では光照射区で 12 時間後以降、暗所対照区で 2 日後以降未変化のフェンメディファムは検出されなかった。分解物として M1、M11 及び 1-(3-methylphenyl)-urea (推定) が認められた。

pH 4 緩衝液、pH 7 緩衝液及び自然水中におけるフェンメディファムの推定半減期はそれぞれ 199 日、0.5 日及び 0.08 日、東京春期太陽光に換算した推定半減期はそれぞれ 594 日、1.38 日及び 0.224 日であった。(参照 3)

表 26 各試験区における分解物の経時的推移 (%TAR)

試験系	化合物	[phe- ¹⁴ C]標識体		[met- ¹⁴ C]標識体	
		光照射	暗所対照	光照射	暗所対照
pH 4 緩衝液	フェンメディファム (0 日)	95.4	95.4	95.8	95.8
	フェンメディファム (10 日)	91.8	94.3	93.6	95.8
	M1	ND	1.0 (10 日)	—	—
	M11	—	—	ND	0.7 (10 日)
pH 7 緩衝液	フェンメディファム (0 日)	92.4	92.4	90.5	90.5
	フェンメディファム (4 日)	0.3	1.0	0.8	0.8
	M1	96.4 (4 日)	99.6 (6 日)	—	—
	M11	—	—	77.0 (2 日)	93.3 (8 日)
	未知分解物 I	ND	ND	10.6 (1 日)	9.6 (1 日)
自然水 (pH 7.3)	フェンメディファム (0 日)	88.5	88.5	88.7	88.7
	フェンメディファム (1 日)	ND	3.7	ND	2.5
	M1	99.3 (1 日)	99.8 (10 日)	—	—
	M11	—	—	86.0 (0.5 日)	95.4 (10 日)
	未知分解物 II	ND	ND	23.6 (8 日)	ND

注) 分解物 (M1、M11 及び未知分解物) は、それぞれ最大の時点における数値を示す。

(): 経過日数を示す。

ND: 検出されず —: 適用なし

未知分解物 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。

未知分解物 II: LC-MS にて 1-(3-methylphenyl)-urea と推定。

(5) 水中光分解試験②

pH 4 の滅菌酢酸緩衝液にフェンメディファムを $3.99 \mu\text{g/mL}$ となるように添加した後、キセノンランプ光（光強度： 63.6 W/m^2 、波長範囲： 290 nm 未満をフィルターでカット）を $22.9 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 下で最長 425 時間照射して水中光分解試験が実施された。

425 時間（17.7 日間）後において、未変化のフェンメディファムは光照射試料で 99.2% TAR、暗対照試料で 97.5% TAR が残存していた。

フェンメディファムは pH 4 緩衝液中、17.7 日間（東京の春期太陽光の 145 日間に相当）安定であった。（参照 2）

(6) 水中光分解試験③

pH 8.1 の滅菌自然水（英国）に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ フェンメディファムを $1.14 \mu\text{g/mL}$ となるように添加した後、キセノンランプ光（光強度： 410 W/m^2 、波長範囲： $290 \sim 800 \text{ nm}$ ）を $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で最長 5.06 日間照射して水中光分解試験が実施された。

光照射区において、フェンメディファムは急速に分解し、照射後 1 日以内に消失した。フェンメディファムの消失に伴い、分解物 M1 が増加し、照射 1 日後に最高値 87.4% TAR となった後減少し、5 日後に 3.60% TAR となった。HPLC 分析において高極性の 5 種のピークが認められた。このうち 2 つのピークは照射 5 日後に 10% TAR 以上検出されたが、いずれも複数の極性分解物で構成されていた。照射 3 日以降の試料について別途検討を行った結果、極性分解物は複数のピークに分離し、M1 以外に 10% TAR 以上生成した分解物は認められなかった。一方、暗対照区においてフェンメディファムは速やかに M1 に分解されたが、M1 からの分解は認められなかった。暗対照区におけるフェンメディファム及び M1 の消失/生成パターン及び供試自然水の pH から、未知ピーク及び分解物はいずれもフェンメディファムの加水分解物 M1 が光分解されて生成したものと考えられた。光照射の有無にかかわらず、揮発性物質は各試験区とも 1% TAR 以下であった。

光照射区におけるフェンメディファム及び M1 の推定半減期はそれぞれ 0.23 日及び 1.05 日、東京春期太陽光に換算した推定半減期はそれぞれ 1.36 日及び 6.2 日であった。（参照 2）

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壌土（北海道）、火山灰土・砂壌土（北海道）及び洪積土・壤土（福岡）を用いて、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。結果は表 27 に示されている。（参照 2）

沖積土・軽埴土（北海道）及び洪積土・埴壌土（福島）を用いて、フェンメディファム、分解物 M1 及び M11 を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。（参照 3）

表 27 土壌残留試験成績

試験	処理量	土壌	推定半減期（日）	
			フェンメディファム	フェンメディファム + M1 ^{a)}
ほ場試験	フロアブル 870 g ai/ha 3 回処理	火山灰土・埴壌土	17.9	23.3
		火山灰土・砂壌土	27.3	34.0
容器内試験	純品 1.0 mg/kg	火山灰土・砂壌土	21.0	22.8
		洪積土・壤土	19.0	19.5

a) : フェンメディファムへの換算係数 1.81

表 28 土壌残留試験成績

試験	処理量	土壌	推定半減期（日）
			フェンメディファム + M1 ^{a)} + M11 ^{b)}
ほ場試験	フロアブル 960 g ai/ha 3 回処理	沖積土・軽埴土	約 5
		洪積土・埴壌土	約 16

a) : フェンメディファムへの換算係数 1.80

b) : フェンメディファムへの換算係数 1.99

6. 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又は代謝物 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の最大残留値は散布 61 日後のてんさい（茎葉部）の 0.007 mg/kg であり、てんさい（根部）においては 0.002 mg/kg であった。てんさい（根部）におけるフェンメディファム及び代謝物 M1 の合計は定量限界（0.02 mg/kg）未満であった。（参照 2、3）

7. 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 29 に示されている。（参照 2、3）

表 29 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 速迫
		SD ラット	雄 6 匹	0、2,000 (経口) ^{e)}	2,000	—	影響なし
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) ^{e)}	2,000	—	影響なし
	動脈血圧、 心拍数、 ECG 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>) ^{b)}	<1	1	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 μg/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) 1、10、100 μg/mL (自動運動) (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10 10	— 100	神経刺激、ノル アドレナリン刺激 反応に対し 10 μg/mL ま で影響なし 100 μg/mL で自動運動 を抑制

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
	摘出横隔膜	Wistar ラット	3 匹 (性別 不明)	1、10、100 μg/mL (<i>in vitro</i>) ^{b)}	10	100	神経刺激による横隔膜収縮に対し100 μg/mLで抑制
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>) ^{d)}	0.006	—	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) ^{e)}	2,000	—	影響なし

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

8. 急性毒性試験

フェンメディファム（原体）のラット、マウス、ウサギ及びイヌを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 30 に示されている。（参照 2、3）

表 30 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 a)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口 b)	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	単回投与		症状及び死亡例なし
		>12,800	>12,800	
		5 日間反復投与		
		>4,000×5 日間	>4,000×5 日間	
経口 c)	Wistar ラット 雄各 4 匹	>2,000		症状及び死亡例なし
経口 d)	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>8,000	>8,000	症状及び死亡例なし
経口 b)	ddY マウス 雌雄各 10 匹	単回投与		症状及び死亡例なし
		>12,800	>12,800	
		5 日間反復投与		
		>4,000×5	>4,000×5	

		日間	日間	
経口 ^{d)}	NMRI マウス 雌雄各 5 匹	>8,000	>8,000	投与直後、雌雄で活動性低下 (apathy) 死亡例なし
経口 ^{e)}	ビーグル犬 雌各 1 匹又は 3 頭	—	>4,000	症状及び死亡例なし
腹腔内 ^{b)}	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>12,500	>12,500	症状及び死亡例なし
腹腔内 ^{f)}	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与直後より活動性低下、次いで全身衰弱 剖検所見：死亡動物で腹腔内の検体残存、小腸の重積及び腸間膜血管の充血 生存動物で、腹腔内の検体残存、腹水増化及び腹腔器官の一部癒着を伴った限局性線維素性腹膜炎等 雌雄: 5,000 mg/kg 体重で死亡例 雄: 10,000 mg/kg 体重で死亡例 [#] 雌: 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例 [#]
腹腔内 ^{b)}	ddY マウス 雌雄各 10 匹	約 10,000	約 10,000	
経皮 ^{b)}	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	非擦過皮膚		非擦過皮膚ラット及び擦過皮膚ラットとも、症状及び死亡例なし
		>2,500	>2,500	
		擦過皮膚		
		>2,500	>2,500	
経皮 ^{e)}	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮 ^{b)}	日本白色種 ウサギ 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし 非擦過皮膚及び擦過皮膚（同一個体の背部）とも、塗布皮膚面の異常なし
皮下 ^{g)}	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
皮下 ^{g)}	ddN マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^{h)}	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		吸入暴露終了 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) ラッカセイ油、b) 10%アラビアゴム水溶液、c) Glycerol formal、d) 5%アラビアゴム水溶液、e) 水、f) 0.5%CMC 水溶液、g) 20%アラビアゴム水溶液、h) 検体エアロゾル（濃度 7.0 mg/L）により 4 時間鼻部暴露。

[#]：報告書に死亡理由の記載なし

代謝物 M1 のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 31 に示さ

れている。（参照 2）

表 31 急性毒性試験概要（代謝物 M1）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、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。投与 1 時間後洗眼した試験では刺激性変化は認められなかった。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）

<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。

10. 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（原体：0、1,000、3,000、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 32 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 33 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

認められたので、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）

表 33 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	・ MCV 及び MCH 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ MCH 増加 ・ 無機リン増加 ・ 脾髄外造血亢進[#]
10,000 ppm 以上	・ 摂餌量減少 ・ 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	・ 摂餌量減少 ・ 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	・ 体重増加抑制 ・ 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	・ 体重増加抑制 ・ 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	・ 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	・ 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。

（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（原体：0、400、800 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 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 35 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

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

RBC、Hb 及び Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm 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）

表 35 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		・ BUN 増加 ・ 腎近位尿細管ヘモジデリン沈着^{c)}
800 ppm 以上	・ RBC 減少 ・ 肝クッパー細胞色素沈着	
400 ppm 以上	・ Hb 及び Ht 減少 ・ 脾絶対及び比重量増加^{a)} ・ 腎近位尿細管ヘモジデリン沈着^{c)}	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 肝クッパー細胞色素沈着^{b)} ・ 脾白脾髄ヘモジデリン沈着^{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（原体：0、150、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 36 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 37 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で腎近位尿細管ヘモジデリン沈着等が認められたので、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）

表 37 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	・ 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	・ 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[#]
500 ppm 以上	・ Ht 減少 ・ Alb 減少 ・ 腎近位尿細管ヘモジデリン沈着[#] ・ 肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着[#]	・ 腎近位尿細管ヘモジデリン沈着^{§#}
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。

#：ヘモジデリンについては鉄染色で確認

（４）90 日間亜急性毒性試験（ラット）④

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 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）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 39 に示されている。

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ので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：3.52 mg/kg 体重/日、雌：3.75 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

表 39 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	・ 体重増加抑制 ・ 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	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 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	・ 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	・ 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

90 日間亜急性毒性試験（ラット）①～④ [10. (1)～(4)] 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。

（5）4 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁴＞

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口〔原体：2,500 mg/kg 体重/日及び 5,000 mg/kg 体重/日をそれぞれ 1 日 2 時間間隔で 5 分割（5×500 mg/kg 体重及び 5×1,000 mg/kg 体重）〕投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

2,500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、RBC 減少及び Ret 増加が、5,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb 減少が認められた。（参照 2）

⁴ 1 日当たりの用量を 5 分割で投与しており、血液生化学的検査及び病理組織学的検査が実施されていないため、参考資料とした。

(6) 120 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁵＞

Wistar ラット [一群雌雄各 20 匹 (2、4、8 及び 16 週に一群雌雄各 5 匹をと殺)] を用いた混餌 (原体 : 0、125、250 及び 500 mg/kg 体重/日となるように飼料に混入) 投与による 120 日間亜急性毒性試験が実施された。

125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、体重増加抑制、RBC 減少及び脾赤脾髄充血並びに色素沈着及び髄外造血亢進が認められた。(参照 2)

(7) 24 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁶＞

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、50、250 及び 1,250 ppm、平均検体摂取量 : 0、1、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 24 週間亜急性毒性試験が実施された。

1,250 ppm 投与群の雌で RBC 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。(参照 2)

(8) 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 (原体 : 0、1,000、5,000 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 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 40 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 41 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ので、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)

⁵ 投与 2、4、8 及び 16 週に雌雄各 5 匹ずつと殺して各種検査が実施されており、一般的なプロトコールで行われた試験でなく、血液生化学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

⁶ 検査項目が不十分なことから、参考資料とした。

表 41 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	・ MCV 増加 ・ 肝髄外造血 ・ 脾胚中心の大型化	・ 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	・ MetHb 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝クッパー細胞褐色色素沈着	・ 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	・ RBC、Hb 及び Ht 減少	1,000 ppm 毒性所見なし

（9）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（原体：0、300、3,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 60 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 42 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 43 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ので、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）

表 43 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	・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 及び骨髓 M/E 比減少 ・MCV、MCH、ハインツ小体、WBC、Neu、PLT 及び骨髓正赤芽球増加 ・Alb 減少 ・T.Chol 増加 ・肝、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# ・肝髄外造血[§] ・限局性肝細胞壊死[§] ・腎皮質尿細管リポフスチン沈着## ・脾髄外造血[§] ・甲状腺ろ胞上皮び慢性過形成 ・骨髓細胞增多 ・副腎球状帯び慢性過形成	・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 及び骨髓 M/E 比減少 ・MCV、MCH、Ret、ハインツ小体[§] 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# ・肝限局性細胞壊死[§] ・腎皮質尿細管リポフスチン沈着[§] ## ・脾髄外造血[§] ・骨髓細胞增多
3,000 ppm 以上	・Ret 及び MetHb 増加 ・Glob 増加 ・A/G 比減少	・MetHb 及び骨髓正赤芽球増加 ・TP 及び Glob 増加 ・A/G 比減少 ・肝、甲状腺及び脾絶対並びに比重量増加、副腎絶対重量増加[§] ・副腎球状帯び慢性過形成 ・甲状腺ろ胞上皮び慢性過形成
300 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。

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

（10）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞肥大等が認められたので、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）

表 44 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	・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⁷増加	・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	・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	・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	・肝クッパー細胞色素沈着 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・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。

(1 1) 18 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料⁸＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口〔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〕投与による 18 週間亜急性毒性試験が実施された。

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）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、60、250 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

⁷ 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。）。

⁸ 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。

表 45 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 46 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ので、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)

表 46 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	・ RBC 及び Hb 減少 ・ WBC 及び Lym 増加 ・ 脾臓絶対及び補正重量増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着増加[#] ・ 腎近位尿細管色素沈着[#]	・ 体重増加抑制[§] ・ 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[#] ・ 腎近位尿細管へモジデリン沈着[#] ・ 肝へモジデリン沈着[#]
250 ppm 以上	・ Ht 減少 ・ 肝及び腎へモジデリン沈着[#]	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。

[#] : 鉄染色結果よりへモジデリンと考えられる。

(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 [11. (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（原体：0、60、250 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 47 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 48 に示されている。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雄で腎皮質/尿細管へ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ので、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)

表 48 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	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCHC 増加 ・ 脾絶対重量増加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[§]	・ 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	・ 尿量減少 ・ 腎皮質/尿細管ヘモジデリン沈着[#]	・ 体重増加抑制
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。

[#]：鉄染色結果よりヘモジデリンと考えられる。

1 年間慢性毒性試験（ラット）①及び② [11. (1) 及び (2)] はほぼ同時期に同じ施設で実施されたことから、これらの試験は併せて評価することが可能と考えられ、食品安全委員会は、最小毒性量は 250 ppm、無毒性量は 60 ppm であると判断した。

(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（原体：0、60、250 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 49 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 50 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ので、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）

表 50 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	・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	・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 [11. (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（原体：0、60、250 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 51 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 52 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ので、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）

表 52 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	・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	・体重増加抑制 ・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）①

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（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 53 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 53 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①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 54 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。また前癌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ので、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）

表 54-1 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・ 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 ・ 脾髄外造血亢進、褐色色素沈着及びうっ血 ・ 腎腎盂上皮鉍質沈着、尿細管色素沈着及び腎盂上皮過形成	・ 体重増加抑制 ・ 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髄外造血亢進 ・ 腎盂上皮鉍質沈着及び過形成
500 ppm 以上	・ MetHb 増加	・ MetHb 増加 ・ 赤血球大小不同[§]及び多染性赤血球

		増加 [§] ・脾臓うっ血
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 54-2 1 年間慢性毒性試験群（ラット）①で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ WBC 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 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 腎盂上皮過形成	・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 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髄外造血亢進
500 ppm 以上	・ MetHb 増加 ・ 脾うっ血	・ 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。

（6）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

SD ラット [一群雌雄各 60 匹（うち雌雄各 10 匹は投与 1 年後に中間と殺）]
を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 55 参照）
投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 55 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②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)	雄	0.94	4.9	25
	雌	1.2	6.2	31

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
ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm（雄：25 mg/kg 体重/
日、雌：31 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）

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）①及び② [11. (1)～(6)] 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。

(7) 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（原体：0、500、2,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 56 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ため、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）

(8) 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（原体：0、10、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 57 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 57 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ため、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）

(9) 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（原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 58 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

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。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）

12. 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（原体：0、60、250 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 59 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 59 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 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）

(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（原体：0、25、75 及び 225 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 60 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 60 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 61 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ので、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）

表 61 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	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制	・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（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 62 参照）投与による 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 62 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 ⁹

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ので、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）

（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（原体：0、150、450 及び 1,350 mg/kg 体重/日、溶媒：4%CMC 水溶液）投与して、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ので、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）

（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（原体：0、625、1,250 及び 2,500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

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ので、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）

⁹ 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）

(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（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）投与して、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ため、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）

(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（原体：0、50、225 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：不明）投与して、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ため、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）

(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（原体：0、5、71 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

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）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ため、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）

1 3. 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 63 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）

表 63 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	<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①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101株)	<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②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株)	15～1,500 µg/プレート(+S9) 15～500 µg/プレート (-S9)	陰性
復帰突然 変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株)	1～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然 変異試験④	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	<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
遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	75～200 µg/mL (-S9) 50～150 µg/mL (+S9)	陰性
UDS 試験	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①	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②	ヒトリンパ球細胞	① 31.3 ～ 250 µg/mL (-S9) (18 時間処理) / 25 ～ 160 µg/mL (+S9) (3 時間処理) ② 62.5 ～ 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③	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

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	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①	NMRI マウス (骨髓細胞) (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②	NMRI マウス (骨髓細胞) (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

+/-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見られる陽性結果が観察された。

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 64 に示されているとおり陰性であった。(参照 2)

表 64 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)	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

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フェンメディファム」の食品健康影響評価を実施した。

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運命試験の結果、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 30~40%TAR)、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。

¹⁴C で標識したフェンメディファムの泌乳牛及び産卵鶏を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳牛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、産卵鶏において、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植物体内運命試験の結果、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又は代謝物 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 の合計は可食部 (根部) において定量限界 (0.02mg/kg) 未満であった。

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、上皮過形成等) 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。

植物体内運命試験において、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、農産物中の暴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 65 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 [11. (1) ~ (6)] の総合評価の結果である 2 年間慢性/発がん性併合毒性試験①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/日を一日摂取許容量 (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①
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	4.6 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

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

表 65 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 (農薬抄録)
			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
	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 (MHb 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
	90 日間	0、50、500、 5,000 ppm					雄：3.52	雄：3.52

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				
			米国	EU	カナダ	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
	亜急性 毒性試験④	雄：0、3.52、 35.4、366 雌：0、3.75、 37.4、378					雌：3.75 雌雄：RBC、 Hb 及び Ht 減 少等
	総合評価 (亜急性毒性試験①～④)						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				3.4	雄：3.5 雌：18.7 雌雄：肝へモジ 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/尿細 管へモジデリ ン沈着等 雌：体重増加抑 制
	2 年間 発がん	0、60、250、 1,000 ppm					雄：12.5 雌：16.8 雄：12.5/3.1 雌：16.8

動物種	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)					
	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
試験 性試験 ①	雄：0、3.1、 12.5、50.1 雌：0、4.1、 16.8、67.5					雌雄：肝臓及び 腎臓の色素沈 着等 (発がん性は 認められない)
	2年間 発がん 性試験 ②	雄：0、60、250、 1,000 ppm 雌：0、3.3、 13.6、54.8 雄：0、4.3、 17.9、73.1	3 RBC への影響 (MHb 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)
試験 慢性毒 性/発がん 併合試験 ①	雄：0、100、500、 2,500 ppm 雌：0、4.60、 23.6、118 雄：0、6.42、 33.1、171	雄：23.6 雌：33.1 雌雄：溶血性 貧血等				雄：4.60 雌：6.42 雌雄：MetHb 増加、脾臓うつ 血等 (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)

動物種	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)					
	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全委員会
	試験					参考 (農薬抄録)
動物種	2年間慢性毒性/発がん性併合試験②	0、20、100、500 ppm 雄：0、0.94、4.9、25 雌：0、1.2、6.2、31				雄：25 雌：31 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
	総合評価 (上記6種の慢性毒性及び発がん性試験)					雄：4.9 雌：6.2 雌雄：僅かな体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	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				親動物及び子動物 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

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				
			米国	EU	カナダ	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
							雌：体重増加抑制及び摂餌量減少 雄：低体重 (繁殖能に對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)				
			米国	EU	カナダ	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
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		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 : 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 (繁殖能に對 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 (繁殖能に對 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 (F _{1a} /F _{3a}) P 雄 : 34.1
		P 雄 : 0、1.3、					親動物、児動物 及び胎児 (F _{1a} /F _{3a}) P 雄 : 34.1

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				
			米国	EU	カナダ	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
		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					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) (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：低体 重、摂餌量減少 及び体重増加 抑制傾向 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				
			米国	EU	カナダ	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
							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：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 重急性 毒性試験	0、1,000、 5,000、 15,000 ppm 雄：0、125、 623、1,930 雌：0、144、 699、2,070					雄：125 雌：144 雌雄：RBC、Hb 及び Ht 減少等
	78週間 発がん性 試験	0、500、 2,000、7,000 ppm 雄：0、75、 302、1,070 雌：0、97、 396、1,390					雄：75 雌：396 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

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)					
			米国	EU	カナダ	豪州	食品安全委員会 (発がん性は認められない)	参考 (農薬抄録)
ウサギ								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) 母動物及び胎児：500	(発がん性は認められない) 母動物及び胎児：500
	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	母動物及び胎児：毒性所見なし
発生毒性試験②	0、50、225、1,000	225 骨化遅延					(催奇形性は認められない) 母動物及び胎児：225	(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	母動物：摂餌量減少 胎児：低体重及

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				
			米国	EU	カナダ	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
							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 餌量減少傾向 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は 認められない)
イヌ	60 日間 亜急性 毒性試験	0、300、 3,000、 30,000 ppm 雄：0、11.3、 118、1,200 雌：0、11.8、 123、1,090					雄：11.3 雌：11.8 雌雄：Ret、 MHb 及び Glob 増加等
		0、100、300、 1,000					雌雄：100 雌雄：甲状腺ろ 胞細胞肥大等
	90 日間 亜急性 毒性試験						

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				
			米国	EU	カナダ	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
	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
	ADI		NOAEL：24 UF：100 cRfD：0.24 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験①	NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03 ラット2年間発がん性試験②	NOAEL：24 UF：100 ADI：0.24 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験①	NOEL：3.4 SF：100 ADI：0.03 ラット1年間慢性毒性試験①	NOAEL：4.6 SF：100 ADI：0.046 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験①
ADI 設定根拠資料							

注) NOAEL：無毒性量、NOEL：無影響量、SF：安全係数、UF：不確実係数、ADI：一日許容摂取量、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-アミントルエン	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	フェンメチファムの 水酸化物のヘキ ース及びマロン酸と の抱合体	—
M19	フェンメチファムの 水酸化物のヘキ ース及び硫酸と の抱合体	—

—：未記載

<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
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
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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

略称	名称
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	0.882 ^{EC}	3	62	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
てんさい (露地) (根部) 昭和48年度	1	0.780 ^{EC}	1	61			0.002	0.002
				76			0.001	0.001
				92			<0.001	<0.001
				107			<0.001	<0.001
				122			<0.001	<0.001
				136			<0.001	<0.001
	1			61			0.002	0.002
				76			0.002	0.002
				92			<0.001	<0.001
				107			<0.001	<0.001
				122			<0.001	<0.001
				140			<0.001	<0.001
てんさい (露地) (茎葉部) 昭和48年度	1		1	61			0.006	0.006
				76			0.006	0.005
				92			0.004	0.003
				107			0.002	0.002
				122			<0.001	<0.001
				136			<0.001	<0.001
	1			61			0.007	0.006
				76			0.006	0.004
				92			0.004	0.004
				107			0.002	0.002
				122			<0.001	<0.001
				140			<0.001	<0.001
てんさい (露地) (根部) 昭和50年度	1	1.50 ^{WP*}	1	140	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1		1	146	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
てんさい	1		1	140	<0.001	<0.001	0.002	0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 回数 (回)	使用量 (kg ai/ha)	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	
(露地) (茎葉部) 昭和50年度	1		146	<0.001	<0.001	0.001	0.001	
てんさい (露地) (根部) 平成6年度	1	0.780 EC	1	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

SC：フロアブル剤、EC：乳剤、WP：水和剤、／：分析せず

*：農薬の剤形が登録又は申請された使用方法と異なる場合、該当箇所に*を付した。

<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 回数 (回)	使用量 (kg ai/ha)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
				公的分析機関						社内分 析機関
				フェンメディファム		M1		総フェンメデ ィファム 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	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			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

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+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 EPA: 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：ADI LIST. Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals (2014)