

府食第 1257 号

平成 16 年 12 月 15 日

厚生労働大臣

尾辻 秀久 殿

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 16 年 2 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0203001 号をもって貴省より当委員会に対し意見を求められたフェンアミドン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通知します。

なお、農薬専門調査会において各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書を添付します。

記

フェンアミドンの一〇日摂取許容量を 0.028 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フェンアミドン

2004年12月15日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・ 目次	1
・ 検討の経緯	3
・ 食品安全委員会委員名簿	3
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
・ 要約	4
・ 評価対象農薬の概要	
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
・ 試験結果概要	
1. 動物体内運命試験	
(1) ラットにおける体内運命試験	6
2. 植物体内運命試験	
(1) ぶどうにおける植物体内運命試験	8
(2) トマトにおける植物体内運命試験	8
(3) レタスにおける植物体内運命試験	9
(4) ばれいしょにおける植物体内運命試験	9
3. 土壌中運命試験	
(1) 好氣的土壌運命試験	9
(2) 土壌脱着試験	10
(3) 分解物 D における土壌脱着試験	10
(4) フェンアミドン及びその分解物の土壌中消失試験	10
(5) 土壌表面光分解試験	10
4. 水中運命試験	
(1) 加水分解試験	11
(2) 水中光分解試験 (緩衝液 :Cp- ¹⁴ C- フェンアミドン)	11
(3) 水中光分解試験 (緩衝液 :Np- ¹⁴ C- フェンアミドン)	11
(4) 水中光分解試験 (自然水)	11
5. 代謝分解物のキラリティーの検討	12
6. 作物残留試験	12
7. 土壌残留試験	14
8. 急性毒性試験	
(1) 急性毒性試験 (経口/経皮/吸入 :マウス ラット)	14
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	15

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	15
10. 亜急性毒性試験	
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	15
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	15
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	15
(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	16
(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	16
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	
(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)	16
(2) 慢性毒性(12 ヶ月)/発がん性(24 ヶ月)併合試験 (ラット)	16
(3) 80 週間発がん性試験 (マウス)	17
12. 生殖発生毒性試験	
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	17
(2) 発生毒性試験 (ラット)	18
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	18
13. 遺伝毒性試験	18
14. 一般薬理試験	19
15. その他の毒性試験	21
・ 総合評価	22
・ 別紙 1 :代謝物/分解物略称	25
・ 別紙 2 :検査値等略称	26
・ 参照	27

< 検討の経緯 >

2002 年 11 月 13 日 農薬登録申請
2004 年 2 月 3 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価に
ついて要請
2004 年 2 月 12 日 食品安全委員会第 32 回会合（要請事項説明）
2004 年 3 月 10 日 農薬専門調査会第 8 回会合
2004 年 10 月 1 日 追加資料提出
2004 年 10 月 13 日 農薬専門調査会第 18 回会合
2004 年 10 月 28 日 食品安全委員会第 67 回会合（報告）
2004 年 10 月 28 日より 11 月 24 日 国民からの意見聴取
2004 年 12 月 15 日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

< 食品安全委員会委員名簿 >

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬 眞
太田敏博
小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

要 約

イミダゾリノン系の殺菌剤である「フェンアミドン」(IUPAC : (S)-1-アニリノ-4-メチル-2-メチルチオ-4-フェニルイミダゾリン-5-オン) 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。

評価に供した試験成績は、動物代謝(ラット)、植物代謝(ぶどう、トマト、レタス、ばれいしょ)、土壌中運命、加水分解、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(マウス、ラット)、亜急性毒性(マウス、ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性、神経毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の 2.83 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 0.028 mg/kg 体重/日をフェンアミドンの一摂取許容量(ADI)とした。

・評価対象農薬の概要

1．用途

殺菌剤

2．有効成分の一般名

和名：フェンアミドン

英名：fenamidone (ISO 名)

3．化学名

IUPAC

和名：(S)-1-アニリノ-4-メチル-2-メチルチオ-4-フェニルイミダゾリノ-5-オン

英名：(S)-1-anilino-4-methyl-2-methylthio-4-phenylimidazolin-5-one

CAS (No.161326-34-7)

和名：(5S)-3,5-ジヒドロ-5-メチル-2-(メチルチオ)-5-フェニル-3-(フェニルアミノ)-4H-イミダゾール-4-オン

英名：(5S)-3,5-dihydro-5-methyl-2-(methylthio)-5-phenyl-3-(phenylamino)-4H-imidazol-4-one

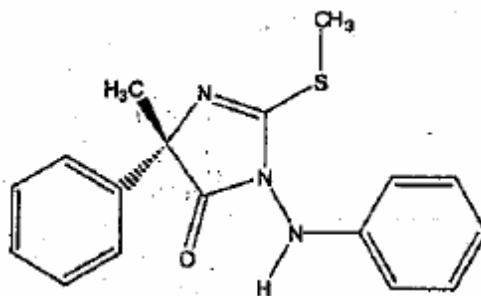
4．分子式

C₁₇H₁₇N₃OS

5．分子量

311.4

6．構造式



7．開発の経緯

フェンアミドンは 1992 年にフランスのローヌ・プーラン アグロ社により発見されたイミダゾリノン系の殺菌剤である。フェンアミドンは化学構造中に 1 個の不斉炭素を有するが、本品は S 体である。フェンアミドンは病原菌のミトコンドリア内複合体での電子伝達系を阻害するといわれている。諸外国では米国、フランス、ニュージーランド、中国等でレタス、トマト、ぶどう、ばれいしょ等に登録されている。

我が国では 2002 年 11 月にバイエルクロップサイエンス株式会社（以下「申請者」という）より農薬取締法に基づく登録申請がなされ、参照 1～19、23～55 の資料が提出されている。（参照 1）

・試験結果概要

1．動物体内運命試験

フェンアミドンの C-フェニル環部分を ^{14}C で標識したもの (Cp- ^{14}C -フェンアミドン) N-フェニル環部分を ^{14}C で標識したもの (Np- ^{14}C -フェンアミドン) を用いて各種試験が行われた。(他の運命試験も同様) 放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合フェンアミドンに換算した。

(1) ラットにおける体内運命試験

Cp- ^{14}C -フェンアミドン又は Np- ^{14}C -フェンアミドンを 3 mg/kg 体重 (低用量) の用量で単回又は 14 日間反復経口投与した群、及び、Cp- ^{14}C -フェンアミドンを 300 mg/kg 体重 (高用量) の用量で単回経口投与した群について、フェンアミドンの体内運命試験が行われた。

Cp- ^{14}C -フェンアミドンの低用量単回投与 168 時間後、尿中には投与量の 12.8% (雄) 39.9% (雌) が、また、糞中には 80.7% (雄) 52.1% (雌) が排泄され、高用量単回投与では尿中に 10.6% (雄) 13.0% (雌) が、糞中に 83.7% (雄) 91.0% (雌) が排泄された。また低用量反復投与では尿中に投与量の 11.4% (雄) 31.3% (雌) が、糞中に 84.7% (雄) 60.5% (雌) が排泄された。Np- ^{14}C -フェンアミドン低用量単回投与 168 時間後では、尿中に投与量の 26.6% (雄) 40.5% (雌) 糞中に 64.3% (雄) 49.6% (雌) が、反復投与では尿中に 40.6% (雄) 46.5% (雌) 糞中に 52.0% (雄) 44.7% (雌) が排泄された。なお、Np- ^{14}C -フェンアミドンを投与した雄では反復投与における尿中排泄率 (40.6%) が単回投与の場合 (26.6%) と比較して増加したが、雌では変化しなかった。

また、低用量単回投与における胆汁排泄率は Cp- ^{14}C -フェンアミドンで 72.6 ~ 79.7%、Np- ^{14}C -フェンアミドンで 71.3 ~ 83.4% であり、糞から検出された放射能の大部分は胆汁排泄によるものと考えられる。

投与後の全血中濃度が最高に達したのは、それぞれ Cp- ^{14}C -フェンアミドンでは 3.7 ~ 4.3 時間後に 0.29 ~ 0.31 $\mu\text{g/g}$ (低用量) 14.6 ~ 25.7 時間後に 12.2 ~ 17.7 $\mu\text{g/g}$ (高用量) Np- ^{14}C -フェンアミドンでは 2.6 ~ 3.0 時間後に 0.31 ~ 0.34 $\mu\text{g/g}$ であった。全血中濃度半減期は Cp- ^{14}C -フェンアミドンでは 61.5 ~ 72.8 時間 (低用量) 72.0 ~ 83.5 時間 (高用量) Np- ^{14}C -フェンアミドンでは 109.2 ~ 129.6 時間であった。

投与 168 時間後の主な組織の残留放射能は表 1 のとおりであり、Cp- ^{14}C -フェンアミドンでは特に甲状腺で高い組織内濃度が認められ、Np- ^{14}C -フェンアミドンではいずれの組織でも 0.11 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。

各組織内濃度の経時変化を調べるために、各投与群の全血 T_{max} 時、その半分、1/4、1/10 の時点で組織内放射能濃度を測定したところ、Cp- ^{14}C -フェンアミドンが特に甲状腺で高い放射能濃度を示し、低用量単回投与の雄で投与 4、25.5、72、144 時間後に 0.62、4.73、3.37、2.10 $\mu\text{g/g}$ 、雌で投与 4、32、96、168 時間後に 0.35、2.10、1.42、1.60 $\mu\text{g/g}$ と推移し、高用量単回投与の雄で投与 8、56、104、200 時間後に 57.0、133、64.1、36.3 $\mu\text{g/g}$ 、雌で投与 24、94、168、292 時間後に 53.8、52.7、36.9、16.8 $\mu\text{g/g}$ と推移し、投与 24 ~ 56 時間後に最高濃度に達し、以降、しだいに減衰することが明らかになった。

Cp- ^{14}C -フェンアミドンのみが高い甲状腺組織濃度を示したことから、C-フェニル環部分を有し、かつ N-フェニル環部分を有さない代謝物、例えば代謝物 C、D が甲状腺に特異的に分布したと考えられるが、反復投与による甲状腺組織内濃度が、単回経口投与によるものと同程度であることから、著しい蓄積性はないと考えられる。