

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フェントラザミド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、経口投与されたフェントラザミドは速やかに吸収、排泄された。T_{1/2}は9.67～40.6時間であった。主要排泄経路は尿中であつたが、高用量群では糞への排泄が高くなつた。投与1時間後には、血液含量が多い臓器には全身よりも高い濃度が観察されたが、中枢神経系では非常に低い濃度であつた。投与48時間後の体内残存はわずかであつた。尿中に親化合物は検出されず、主要代謝物はII、X、XI、XII及びXIVであつた。糞中では親化合物が主成分であり、主要代謝物はII、X、XI及びXIIであつた。主要代謝経路は、テトラゾリノン環側鎖のカルボニル基が水酸化物イオンにより求核攻撃を受け、テトラゾリノン環の窒素とカルボニルのC-N結合が開裂した後、II及びXIが生成し、さらに代謝、抱合等を受けると考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験の結果、青刈り、稲わら及び玄米のすべての試料において親化合物は検出されず、主要代謝物はVI及びXIIであつた。また、植物固有の代謝物は、IV、V、VI、VII及びXXIVであつた。主要代謝経路は、加水分解によるII及びXIの生成、IIの抱合化、XIのシクロヘキサン環の水酸化によるXIIの生成であると考えられた。

水稻を用いて、フェントラザミド及び代謝物IIを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。いずれの化合物も定量限界未満であつた。また、魚介類におけるフェントラザミドの最大推定残留値は、0.027 mg/kgであつた。

各種毒性試験結果から、フェントラザミド投与による影響は主に赤血球及び脳ChE活性阻害、NTE活性阻害、肝臓及び膀胱に認められた。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つた。

本剤投与によりChE及びNTE活性阻害が認められたが、症状観察において神経症状はみられず、遅発性神経毒性を示唆する所見も認められなかつた。これは、明らかなChE活性阻害がみられた用量においても、脳ChEの残存活性が50%以上保たれていたことから、結果として中毒症状があらわれなかつたものと考えられた。さらに、ラットでは、高用量の長期間投与により髄鞘変性の発生頻度及び程度の増加がみられたが、この発生機序は、加齢の因子に加えて、検体の神経細胞に対する細胞エネルギー供給の減少により、運動神経細胞の老化が促進されたものと考えられた。また、本剤は既知のNTE活性阻害剤（特に有機リン剤）と構造的に異なっており、本剤によるNTE活性阻害は、フッ化カリウム処理によって全く賦活化されなかつた。

ラットで尿路（膀胱及び尿道）上皮腫瘍及び甲状腺ろ胞細胞腫瘍が低頻度ながら発生した。甲状腺については、肝臓における酵素誘導及び抱合化の増加に伴い、甲状腺ホルモンの代謝的分解が増加したことによる二次的作用によるものと考えられた。尿路については、代謝物の一部（シクロヘキシルアミン類）の膀胱上皮への

持続的な刺激あるいは細胞毒性による壊死及び再生に加え、細胞増殖活性の亢進を伴う本剤のプロモーション作用が関与したものと推察された。したがって、本剤に遺伝毒性は認められないことも考慮し、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断された。

また、マウス及びイヌで胆嚢上皮の過形成が認められた。発生機序は、肝臓における CYP7A の誘導により胆汁中の非抱合胆汁酸が増加し、胆嚢上皮が刺激されたことによるものと推察され、かつ、マウスを用いた発がん性試験で胆嚢上皮に腫瘍が認められていないことから、この過形成が腫瘍発現につながることはないものと推察された。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をフェントラザミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 42 に示されている。

表 42 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：29.8 雌：35.5	雄：137 雌：174	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害等
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：77.0 雌：92.9	雄：229 雌：274	雌雄：体重低下等 (神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：10.3 雌：14.6	雄：52.7 雌：75.4	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害等 (雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雌で 膀胱移行上皮乳頭腫及び癌が増加)
	2 世代 繁殖試験	親動物 P 雄：1.4 P 雌：1.8 F ₁ 雄：1.6 F ₁ 雌：2.2 児動物 P 雄：21.4 P 雌：28.1 F ₁ 雄：25.0 F ₁ 雌：32.1	親動物 P 雄：21.4 P 雌：28.1 F ₁ 雄：25.0 F ₁ 雌：32.1 児動物 P 雄：139 P 雌：204 F ₁ 雄：202 F ₁ 雌：259	親動物 雌雄：肝細胞質変化等 児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	母動物及び胎児： 1,000	母動物及び胎児 —	毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	雄：42.4 雌：55.2	雄：266 雌：332	雌雄：胆嚢上皮過形成等
	2 年間 発がん性試験	雄：28.0 雌：41.9	雄：131 雌：201	雌雄：胆嚢の好酸性不定形物質等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：2.5 胎 児：640	母動物：10 胎 児：—	母動物：赤血球 ChE 活性阻害 胎 児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：2.98 雌：2.95	雄：12.3 雌：12.4	雌雄：肝細胞肥大等
	1 年間慢性 毒性試験	雄：1.12 雌：0.52	雄：5.35 雌：1.14	雌雄：ALP 増加等
ニワトリ	28 日間 亜急性遅発性 神経毒性試験	200	750/500	体重減少等 (遅発性神経毒性は認められない)

—：最小毒性量は設定できなかった。

備考には最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.52 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.0052 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.0052 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.52 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
II	CPT	1-(2-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1 <i>H</i> -テトラゾール-5-オン
III	YRC4694	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(2-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1 <i>H</i> -テトラゾール-1-イル)カルボキサミド
IV	CPT-Me	1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1 <i>H</i> -テトラゾール-5-オン
V	CPT-ALA	2-アミノ-3-[4-(2-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1 <i>H</i> -テトラゾール-1-イル]プロピオン酸
VI	CPT-AA	[4-(2-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1 <i>H</i> -テトラゾール-1-イル]酢酸
VII	CPT-LA	3-[4-(2-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1 <i>H</i> -テトラゾール-1-イル]-2-ヒドロキシプロピオン酸
VIII	ECW10212	<i>N</i> -[4-(2-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1 <i>H</i> -テトラゾール-1-イル]カルボニル- <i>N</i> -エチルアミノシクロヘキシルグルクロニド
IX	OH-CPT	3-クロロ-4-(4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1 <i>H</i> -テトラゾール-1-イル)フェノール
X	CPT-グルクロニド	4-(2-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1 <i>H</i> -テトラゾール-1-イルグルクロニド
XI	CEA	<i>N</i> -エチルシクロヘキシルアミン
XII	OH-CEA	エチルアミノシクロヘキサノール
XIII	ECW10439A	<i>N</i> -シクロヘキシルグリシン
XIV	CA	シクロヘキシルアミン
XV	OH-CEA-CO-グルタミン酸	<i>N</i> -[<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル]グルタミン酸
XVI	CEA-CO-OH-グルタミン酸	3-(<i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N</i> -エチルカルバモイルオキシ)グルタミン酸
XVII		<i>N</i> -(<i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N</i> -エチルカルバモイル)-3-ヒドロキシグルタミン酸
XVIII	CEA-CO-タウリン酸	<i>N</i> -(<i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N</i> -エチルカルバモイル)タウリン酸
XIX	CEA-CO-グルタミン酸	<i>N</i> -(<i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N</i> -エチルカルバモイル)グルタミン酸
XX	ECW10438	シクロヘキシルウレア
XXI	ECW10435	1-シクロヘキシルピウレト
XXII	CA-CO-S-cys- <i>N</i> -ac	<i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -シクロヘキシルカルバモイルシステイン
XXIII		1-シクロヘキシル-1-エチルウレア
XXIV	ウレア-ジヒドロキシ-CEA	1-エチル-1-(ジヒドロキシシクロヘキシル)ウレア
XXV		1-シクロヘキシル-1-エチルピウレト
XXVI		<i>N</i> -(<i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N</i> -エチルカルバモイル)シアナミド

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
ATP	アデノシン三リン酸
BBN	<i>N</i> -ブチル- <i>N</i> -(4-ヒドロキシブチル) ニトロソアミン
BCF	生物濃縮係数
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DMSO	ジメチルスルホキシド
ECOD	エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
EC ₅₀	50%効果濃度
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EH	エポキシドヒドロラーゼ
FOB	機能観察総合検査
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (= γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-GTP))
GSH	グルタチオン
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
IC ₅₀	50%阻害濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LDH	乳酸脱水素酵素
LD ₅₀	半数致死量
LGL	ラージ・グラニューラー・リンフォサイティック (大顆粒リンパ球)
Lym	リンパ球数

MC	メチルセルロース
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
NTE	神経障害標的エステラーゼ
OPIDN	有機リン剤誘発遅発性神経障害
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	動植物被害予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル
TP	総蛋白質
TPO	甲状腺ペルオキシダーゼ
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
UDPGT	ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (kg ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)																			
					公的分析機関					社内分析機関														
					フェントラザミド		II		合計	フェントラザミド		II		合計										
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値											
水稲 (玄米) 1996年度	10 A	1	1	108	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015										
			1	100	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015										
水稲 (稲わら) 1996年度		1	108	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06											
		1	100	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06											
水稲 (玄米) 1998年度	10 A	1	1	92	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/										
			1	97																				
		1	1	94																				
			1	99																				
水稲 (稲わら) 1998年度		1	1	92											<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06
			1	97											<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06
		1	1	94											<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06
			1	99											<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.06
水稲 (玄米) 1998年度	4 B	1	1	97	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015										
		1	1	99	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015										

A：フェントラザミド3%、イマズスルフロン0.9%、ダイムロン10%含有粒剤

B：フェントラザミド7.5%、イマズスルフロン3.0%含有ジャンボ剤

・処理方法は、いずれも水面散布とした。

(参考) その他の代謝物の分析結果

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (kg ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					VI		IV		VII		XI	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1996年度	10 A	1	1	108	<0.01	<0.01	/					
			1	100	0.02	0.02						
水稲 (玄米) 1996年度	10 A	1	1	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	100	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) 1998年度	10 A	1	1	92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) 1998年度	4 B	1	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		1	1	99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稲 (稲わら) 1996年度	10 A	1	1	108	0.10	0.10	/					
			1	100	0.31	0.30						
水稲 (稲わら) 1996年度	10 A	1	1	97	0.06	0.05	<0.04	<0.04	0.05	0.05	<0.04	<0.04
			1	99	0.29	0.28	<0.04	<0.04	0.14	0.14	<0.04	<0.04
水稲 (稲わら) 1998年度	10 A	1	1	92	0.09	0.08	<0.04	<0.04	0.13	0.13	<0.04	<0.04
			1	97	0.08	0.08	<0.04	<0.04	0.09	0.09	<0.04	<0.04
		1	1	94	0.13	0.13	<0.04	<0.04	0.06	0.06	<0.04	<0.04
			1	99	0.11	0.10	<0.04	<0.04	0.07	0.06	<0.04	<0.04

A：フェントラザミド3%、イマズスルフロン0.9%、ダイムロン10%含有粒剤

B：フェントラザミド7.5%、イマズスルフロン3.0%含有ジャンボ剤

・処理方法は、いずれも水面散布とした。

<参照>

- 1 諮問書（食品健康影響評価について）
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-08.pdf>）
- 2 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会会合資料
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>）
- 3 委員会の意見の聴取要請に関する案件（農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する案件）
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunsyo-12.pdf>）
- 4 農薬抄録フェントラザミド（除草剤）：バイエルクロップサイエンス株式会社、2007年、未公表
- 5 フェニル-UL-¹⁴C フェントラザミドを用いたラット体内における代謝試験（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所（ドイツ）、1997年、未公表
- 6 シクロヘキシル-1-¹⁴C フェントラザミドを用いたラット体内における代謝試験（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所（ドイツ）、1997年、未公表
- 7 フェニル-UL-¹⁴C フェントラザミド及びシクロヘキシル-1-¹⁴C フェントラザミドを経口投与した後の動物体内における消長、動態（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所（ドイツ）、1997年、未公表
- 8 フェニル-UL-¹⁴C フェントラザミドの稲における代謝（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所（ドイツ）、1997年、未公表
- 9 シクロヘキシル-1-¹⁴C フェントラザミドの稲における代謝（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所（ドイツ）、1997年、未公表
- 10 フェントラザミドの水田土壌中の分解・代謝（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所（ドイツ）、1997年、未公表
- 11 フェントラザミドの土壌吸着試験：日本バイエルアグロケム株式会社、1997年、未公表
- 12 フェントラザミドの緩衝液中における加水分解（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所（ドイツ）、1997年、未公表
- 13 フェントラザミドの水中光分解（純水及び光分解）（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所（ドイツ）、1997年、未公表
- 14 フェントラザミドの土壌残留試験：日本バイエルアグロケム（株）結城中央研究所、未公表
- 15 フェントラザミドの作物残留試験：日本バイエルアグロケム（株）、未公表
- 16 生体機能に及ぼす影響に関する試験：（財）食品薬品安全センター秦野研究所、1997年、未公表
- 17 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所（ドイツ）、1995年、未公表
- 18 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：日本バイエルアグロケム株式会社 環境安全研究部、1997年、未公表

- 19 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)、1995年、未公表
- 20 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)、1996年、未公表
- 21 動物、植物、土壌代謝物 : CPT [II] のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)、1996年、未公表
- 22 植物、土壌代謝物 : CPT-Me [IV] のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 日本バイエルアグロケム株式会社 環境安全研究部、1997年、未公表
- 23 植物代謝物 : CPT-酢酸 (CPT-AA) [VI] のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 日本バイエルアグロケム株式会社 環境安全研究部、1997年、未公表
- 24 植物代謝物 : CPT-LA [VII] のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 日本バイエルアグロケム株式会社 環境安全研究部、1997年、未公表
- 25 推定植物代謝物 : CEA-Urea [X X III] のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 日本バイエルアグロケム株式会社 環境安全研究部、1998年、未公表
- 26 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : バイエルコーポレーション (アメリカ)、2002年、未公表
- 27 雌鶏を用いた経口投与による急性遅発性神経毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)、1998年、未公表
- 28 ウサギの眼及び皮膚に対する一次刺激性及び腐食性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)、1995年、未公表
- 29 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)、1995年、未公表
- 30 ラットを用いた亜急性経口毒性試験 (13 週間混餌投与及び 4 週間回復試験) (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)、1996年、未公表
- 31 マウスを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)、1996年、未公表
- 32 イヌにおける亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : バイエルコープ 毒性研究所 (アメリカ)、1996年、未公表
- 33 ラットを用いた反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス LP (アメリカ)、2004年、未公表
- 34 雌鶏を用いた経口投与による亜急性遅発性神経毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)、1999年、未公表
- 35 動物、植物、土壌代謝物 : CPT [II] のラットを用いた亜急性経口毒性試験 (4 週強制経口投与試験) (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)、1997年、未公表
- 36 植物代謝物 : CPT-酢酸 (CPT-AA) [VI] のラットを用いた亜急性経口毒性試験 (4 週混餌投与試験) (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)、1997年、未公表
- 37 イヌにおける慢性経口毒性試験 (GLP 対応) : バイエルコープ 毒性研究所 (アメリカ)、1997年、未公表