

農薬評価書

フェンピラザミン

2012年6月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	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.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 吸収.....	7
(2) 分布.....	8
(3) 代謝.....	10
(4) 排泄.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) ぶどう.....	13
(2) レタス.....	14
(3) なたね.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	16
(2) 土壌表面光分解試験.....	17
(3) 土壌吸脱着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	19
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物等残留試験.....	20
(1) 作物残留試験.....	20
(2) 後作物残留試験.....	20
7. 一般薬理試験.....	21

8. 急性毒性試験.....	21
(1) 急性毒性試験.....	21
(2) 急性神経毒性試験.....	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
10. 亜急性毒性試験.....	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	23
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	23
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	24
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	24
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	24
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	25
12. 生殖発生毒性試験.....	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	26
(2) 発生毒性試験(ラット).....	28
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	28
13. 遺伝毒性試験.....	29
14. その他の試験.....	30
(1) 肝細胞増殖性、薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験.....	30
(2) CYP2B1、UGT1A及びUGT2B1のmRNA発現誘導における核内受容体CARの役割 に関する評価(<i>in vitro</i>).....	30
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	32
・別紙1: 代謝物/分解物一覧.....	36
・別紙2: 検査値等略称.....	37
・別紙3: 作物残留試験成績.....	38
・別紙4: 推定摂取量.....	40
・参照.....	41

<審議の経緯>

- 2010年 8月 26日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：トマト、なす、きゅうり等）
- 2010年 9月 9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 0909 第7号）、関係書類の接受（参照 1～42）
- 2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 5月 17日 第7回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 3月 13日 追加資料受理（参照 43～46）
- 2012年 3月 26日 第16回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 4月 18日 第82回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 4月 26日 第429回食品安全委員会（報告）
- 2012年 4月 26日 から5月25日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 6月 1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
- 2012年 6月 7日 第434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>

(2011年1月6日まで)

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2011年1月7日から)

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）
林 真（座長代理）
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介

佐々木有
代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**

上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長尾哲二
永田 清
長野嘉介*1
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介
上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清
長野嘉介
根岸友惠
根本信雄
八田稔久
福井義浩
藤本成明

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一
松本清司
森田 健
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

<第 82 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

1 第7回、第16回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

要 約

ピラゾリノン系抗菌剤「フェンピラザミン」(CAS No. 473798-59-3)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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ぶどう、レタス等)、作物残留、急性毒性(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)、発がん性(ラット及びマウス)、2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、フェンピラザミン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大)及び甲状腺(濾胞細胞肥大等)に認められた。繁殖性について、親動物で体重増加抑制のみられた用量で平均着床痕数の減少及び着床後損失数の増加が認められた。ラットの発生毒性試験においては、母動物に毒性がみられた用量で内臓変異(過剰肝葉及び腎盂拡張)及び骨格変異(頬骨弓融合等)が観察されたが、ウサギでは胎児に検体投与の影響は認められなかった。神経毒性、発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

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12.7 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0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フェンピラザミン

英名：fenpyrazamine (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：S-アリル=5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-イソプロピル-3-オキシ-4-(σ トリル)ピラゾール-1-カルボチオアート

英名：S-allyl 5-amino-2,3-dihydro-2-isopropyl-3-oxo-4-(σ tolyl)pyrazole-1-carbothioate

CAS (No. 473798-59-3)

和名：S-2-プロペン-1-イル=5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-(1-メチルエチル)-4-(2-メチルフェニル)-3-オキシ-1Hピラゾール-1-カルボチオエアート

英名：S-2-propen-1-yl 5-amino-2,3-dihydro-2-(1-methylethyl)-4-(2-methylphenyl)-3-oxo-1H-pyrazole-1-carbothioate

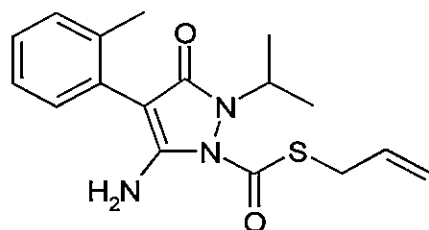
4. 分子式

$C_{17}H_{21}N_3O_2S$

5. 分子量

331.43

6. 構造式



7. 開発の経緯

フェンピラザミンは、住友化学株式会社により開発されたピラゾリノン系殺菌剤であり、作用機構はエルゴステロール生合成経路を阻害することにより、病原菌の胞子発芽管の伸長と菌糸生育に対する阻害作用を示す。農薬取締法に基づく登録申請（新規：トマト、なす、きゅうり等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、フェンピラザミンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フェンピラザミン」という。）及びピラゾリル基の5位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フェンピラザミン」という。）を用いて実施された。ただし、動物体内運命試験においては、両標識体の代謝に有意な差が認められなかったことから、[pyr- ^{14}C]標識体のみを使用した。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はフェンピラザミンに換算した。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) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar Hannover (GALAS)ラット（一群雌雄各8匹）に、[pyr- ^{14}C]フェンピラザミンを 3.06 mg/kg 体重（以下[1. (1)①]において「低用量」という。）又は 300 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血液及び血漿中放射能濃度は類似しており、血液/血漿中の ^{14}C 比は両用量群ともに1に近かった。血液及び血漿の C_{max} は低用量群で投与1時間後、高用量群では6時間後に認められ、 $T_{1/2}$ は低用量群に比べ高用量群でおよそ6倍遅延した。高用量群のAUCは低用量群の150~170倍であり、高用量群で排泄過程が一部飽和していることが示唆された。各パラメータに有意な性差は認められなかった。（参照2）

表1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		3.06		300	
性別		雄	雌	雄	雌
血液	T_{max} (hr)	1	1	6	6
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	1.5	2.0	68.4	52.1
	$T_{1/2}$ (hr)分布相	2.66	2.43	15.1	14.0
	$T_{1/2}$ (hr)消失相	107	56.8	79.2	100
	AUC _(total) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)	13.4	13.1	2,250	1,990
血漿	T_{max} (hr)	1	1	6	6
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	1.5	1.7	65.2	45.0
	$T_{1/2}$ (hr)分布相	2.76	2.55	16.6	14.6
	$T_{1/2}$ (hr)消失相	75.3	55.7	73.4	100
	AUC _(total) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)	14.5	12.6	2,330	1,900

② 吸収率

代謝及び排泄試験[1. (3)及び(4)]において、尿中排泄率が80%以上であり、糞中においては代謝物がほとんどであった。糞中におけるフェンピラザミンの排泄率は投与量の0.2~4.3%であったことから、吸収率は、100%からフェンピラザミンの糞中排泄率を減じて、少なくとも90%であることが示唆された。(参照3)

(2) 分布

① 単回投与

Wistar ラット (一群雌雄各3匹) に、[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを3 mg/kg 体重 (以下[1. (2)~(4)]において「低用量」という。) 又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における放射能濃度は表2に示されている。

吸収は速やかであり、低用量群における全血、血漿及び血球の放射能は、投与1時間後に最高値に達し、その後減少して、投与12時間後には最高値の11~16%となった。消化管、腎臓及び肝臓を含むほとんどの組織も、投与1時間後に最高値を示したのち、経時的に速やかに減少した。高用量群では、ほとんどの組織は投与6時間後に最高値を示し、特に消化管、腎臓及び肝臓中濃度は他の組織より高かったが、72時間後には減少した。

尿及び糞中排泄試験[1. (4)]において得られた投与168時間後の組織中残留放射能は、低用量群の肝臓及び胃で0.04~0.05% TAR、他の組織は0.01% TAR以下であり、高用量群においても肝臓及び胃で0.03~0.04% TARであったことを除き少量であった。両投与群ともに、組織分布において性差は認められなかった。(参照3、4)

表2 主要臓器及び組織における放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終測定時点 ²⁾
3	雄	胃内容物(41.7)、胃(25.7)、小腸内容物(8.45)、小腸(6.10)、腎臓(3.27)、肝臓(3.17)、前立腺(1.27)、骨髄(1.26)、血漿(1.25)	大腸内容物(12.3)、盲腸内容物(7.76)、胃内容物(3.38)、盲腸(2.09)、小腸内容物(1.83)、大腸(0.92)、胃(0.689)、肝臓(0.546)、腎臓(0.482)、小腸(0.411)、肺(0.206)、前立腺(0.198)、血漿(0.177)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終測定時点 ²⁾
	雌	胃内容物(46.3)、胃(25.4)、小腸(7.21)、小腸内容物(5.92)、肝臓(3.64)、腎臓(2.88)、子宮(2.61)、下垂体(2.26)、副腎(1.68)、血球(1.66)、盲腸(1.48)、大腸(1.45)、全血(1.44)、脾臓(1.41)、リンパ節(1.39)、骨髓(1.33)、肺(1.33)、盲腸内容物(1.32)、血漿(1.31)	大腸内容物(6.30)、盲腸内容物(5.33)、盲腸(2.31)、小腸内容物(1.60)、胃内容物(1.02)、大腸(0.78)、肝臓(0.67)、小腸(0.47)、胃(0.32)、腎臓(0.27)、下垂体(0.19)、全血(0.18)、血球(0.18)、血漿(0.16)
300	雄	胃内容物(4,310)、胃(2,280)、大腸内容物(1,600)、盲腸内容物(1,270)、盲腸(761)、小腸内容物(526)、小腸(264)、下垂体(234)、脂肪(184)、大腸(174)、骨髓(173)、リンパ節(162)、副腎(151)、肝臓(140)、腎臓(118)、前立腺(105)、被毛及び皮膚(102)、脾臓(100)、唾液腺(93.5)、血球(90.2)、全血(85.6)、心臓(74.9)、肺(74.9)、血漿(71.1)	胃(23.4)、胃内容物(16.8)、全血(6.0)、血漿(6.0)、血球(5.5)、肝臓(5.2)、坐骨神経(5.1)、甲状腺(4.4)、被毛及び皮膚(4.3)、大腸内容物(4.0)
	雌	胃内容物(8,850)、盲腸内容物(3,350)、胃(1,930)、大腸内容物(815)、盲腸(596)、小腸内容物(445)、脂肪(168)、骨髓(155)、小腸(154)、大腸(144)、肝臓(115)、副腎(111)、脾臓(106)、卵巣(105)、下垂体(88.2)、腎臓(86.9)、リンパ節(86.7)、被毛及び皮膚(79.4)、唾液腺(67.7)、血球(62.9)、子宮(61.3)、心臓(59.2)、全血(58.6)、肺(57.3)、血漿(55.2)	胃内容物(21.2)、胃(10.2)、肝臓(4.3)、全血(3.2)、血球(3.0)、被毛及び皮膚(2.9)、大腸内容物(2.8)、血漿(2.6)

¹⁾ 3 mg/kg 投与群では投与 1 時間後、300 mg/kg 体重投与群では投与 6 時間後

²⁾ 3 mg/kg 投与群では投与 12 時間後、300 mg/kg 体重投与群では投与 72 時間後

② 反復投与

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを低用量で 1~14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における放射能濃度は表 3 に示されている。

ほとんどの組織において放射能は 6~14 日間投与で最高値を示し、最終投与 5 及び 10 日後には経時的に減少した。消化管及びその内容物、肝臓、腎臓並びに肺において比較的高濃度の放射能が認められたが、脂肪中の放射能濃度は低かつ

た。被毛及び皮膚の放射能は高濃度であったが、ケージ内の尿及び糞が付着したものと考えられた。ほとんどの組織において、蓄積比（最終投与 1 日後の組織中濃度を初回投与 1 日後の濃度で除した値）は 3 倍以下であり、フェンピラザミン及びその代謝物の蓄積性は低いと考えられた。（参照 5）

表 3 主要臓器及び組織における放射能濃度 (µg/g)

投与日数	試料採取日	雄	雌
6 日	最終投与 1 日後	胃内容物(2.59)、胃(1.90)、大腸内容物(1.21)、盲腸内容物(1.01)、肝臓(0.675)、小腸内容物(0.413)、被毛及び皮膚(0.409)、盲腸(0.372)、血漿(0.319)	胃内容物(2.11)、胃(1.23)、肝臓(0.594)、大腸内容物(0.542)、盲腸内容物(0.464)、小腸内容物(0.277)、血漿(0.260)
14 日	最終投与 1 日後	胃内容物(3.43)、大腸内容物(2.49)、盲腸内容物(1.45)、胃(1.18)、被毛及び皮膚(1.09)、肝臓(0.970)、小腸内容物(0.516)、盲腸(0.469)、カーカス ² (0.387)、全血液(0.369)、血球(0.337)、大腸(0.325)、血漿(0.321)	胃内容物(3.15)、大腸内容物(1.82)、盲腸内容物(1.26)、被毛及び皮膚(1.07)、胃(0.945)、肝臓(0.728)、小腸内容物(0.451)、盲腸(0.334)、血球(0.272)、全血液(0.246)、腎臓(0.243)、血漿(0.236)
	最終投与 5 日後	胃内容物(1.03)、胃(0.520)、大腸内容物(0.468)、盲腸内容物(0.431)、被毛及び皮膚(0.363)、肝臓(0.324)、小腸内容物(0.279)、カーカス(0.267)、小腸(0.169)、大腸(0.168)、坐骨神経(0.159)、盲腸(0.156)、血球(0.145)、全血液(0.143)、腎臓(0.127)、血漿(0.121)	胃内容物(0.737)、大腸内容物(0.472)、盲腸内容物(0.405)、胃(0.390)、被毛及び皮膚(0.287)、肝臓(0.275)、小腸内容物(0.206)、甲状腺(0.166)、カーカス(0.160)、肺(0.127)、血球(0.121)、小腸(0.120)、盲腸(0.118)、全血液(0.116)、腎臓(0.113)、血漿(0.107)
	最終投与 10 日後	胃内容物(0.399)、被毛及び皮膚(0.291)、胃(0.266)、カーカス(0.260)、肝臓(0.148)、甲状腺(0.097)、血球(0.092)、全血液(0.090)、小腸(0.080)、坐骨神経(0.072)、腎臓(0.070)、肺(0.066)、小腸内容物(0.062)、血漿(0.061)	被毛及び皮膚(0.287)、胃内容物(0.239)、胃(0.130)、肝臓(0.130)、カーカス(0.103)、甲状腺(0.065)、肺(0.061)、小腸(0.060)、全血液(0.049)、血球(0.048)、子宮(0.045)、盲腸(0.041)、腎臓(0.040)、大腸(0.037)、坐骨神経(0.036)、小腸内容物(0.032)、卵巣(0.030)、唾液腺(0.030)、血漿(0.027)

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)]で得られた尿及び糞並びに体内分布試験[1. (2)]で得られた血漿、肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 4、血漿、肝臓及び腎臓中代謝物は表 5 に示されている。

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）。

尿及び糞中の主要代謝物として、B が両投与量群の雌雄で認められ、雄より雌で多く排泄された。雄では B のグルクロン酸抱合体も認められた。E も主要代謝物であり、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が認められた。また、D は低用量群の雄で多く認められた。血漿、肝臓及び腎臓中においても主要代謝物は B であった。D も雄の血漿、肝臓及び腎臓中で主要代謝物として認められたが雌では少量であった。低用量群と高用量群で代謝パターンはほぼ同様であり、フェンピラザミン及び代謝物は各組織から速やかに減少した。主要代謝反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離、メチル基の水酸化、ピラゾール環の水酸化、イソプロピル基の脱離及び硫酸又はグルクロン酸による抱合化であると考えられた。(参照 3、4)

表 4 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェンピラザミン	代謝物
3	雄	尿 ¹⁾	0.1	E 硫酸抱合体(30.7)、D(17.9)、B(6.2)、E(4.3)、B グルクロン酸抱合体(2.2)、E グルクロン酸抱合体(1.9)、
		糞 ³⁾	0.1	E(1.7)、B(1.0)、E グルクロン酸抱合体(0.9)、D(0.5)、E 硫酸抱合体(0.3)、C(0.2)、B グルクロン酸抱合体(0.1)、未抽出物(2.8)
	雌	尿 ¹⁾	0.1	B(34.4)、E 硫酸抱合体(19.1)、E(9.8)、E グルクロン酸抱合体(2.7)、D(1.5)、
		糞 ³⁾	0.1	B(1.6)、E(1.3)、C(0.2)、E グルクロン酸抱合体(0.1)、D(0.1)、未抽出物(1.6)
300	雄	尿 ²⁾	<0.1	B(37.5)、E 硫酸抱合体(12.4)、B グルクロン酸抱合体(5.3)、D(4.7)、E(4.0)、E グルクロン酸抱合体(2.5)、C(0.7)、
		糞 ³⁾	4.3	E(1.7)、B(1.6)、E グルクロン酸抱合体(0.2)、E 硫酸抱合体(<0.1)、C(<0.1)、未抽出物(1.8)
	雌	尿 ²⁾	<0.1	B(44.3)、E グルクロン酸抱合体(13.4)、E(6.8)、E 硫酸抱合体(3.1)、D(2.3)、C(0.6)、
		糞 ³⁾	3.9	E(1.3)、B(0.6)、E グルクロン酸抱合体(0.2)、E 硫酸抱合体(0.2)、未抽出物(1.2)

1) 投与後 24 時間の尿

2) 投与後 48 時間の尿

3) 投与後 48 時間の糞

表 5 血漿、肝臓及び腎臓中代謝物 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェンピラザミン	代謝物
3	雄	血漿 ¹⁾	2.3	B(36.5)、未同定代謝物(RT31 分)(21.3)、D(16.7)、C(<1)、E(*)

		肝臓 ¹⁾	1.3	B(33.1)、D(19.9)、E(10.7)、未同定代謝物(RT42-44分)(10.1)、C(2.5)
		腎臓 ¹⁾	6.1	D(30.0)、B(25.7)、未同定代謝物(RT42-44分)(25.7)、C(2.4)、E(*)
		血漿 ¹⁾	0.4	B(82.6)、E(11.7)、C(<1)、未同定代謝物(RT31分)(<1)、D(**)
	雌	肝臓 ¹⁾	2.5	B(71.2)、E(9.6)、未同定代謝物(RT42-44分)(8.5)、C(0.3)、D(<0.04)
		腎臓 ¹⁾	1.0	B(64.6)、E(15.6)、未同定代謝物(RT42-44分)(6.9)、C(0.7)、D(**)
		血漿 ²⁾	3.5	B(86.0)、D(4.3)、C(<1)、E(*)
300	雄	肝臓 ²⁾	10.6	B(69.0)、未同定代謝物(RT42-44分)(6.5)、D(3.3)、E(1.0)、C(0.6)
		腎臓 ²⁾	8.6	B(66.3)、未同定代謝物(RT42-44分)(6.2)、D(5.1)、C(<1)、E(*)
		血漿 ²⁾	4	B(88.3)、E(2.9)、C(2.3)、D(**)
	雌	肝臓 ²⁾	9.7	B(71.9)、未同定代謝物(RT42-44分)(10.3)、C(<1)、D(<1)、E(<1)
		腎臓 ²⁾	4.0	B(64.8)、E(5.6)、未同定代謝物(RT42-44分)(3.2)、C(2.0)、D(**)

¹⁾ 投与1時間後の試料 ²⁾ 投与6時間後の試料
 * Dに含まれる ** Eに含まれる

(4) 排泄

Wistar Hannover GALAS ラット（一群雌雄各4匹）に、[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後168時間の尿及び糞中排泄率は表6に示されている。

投与した放射能の回収率は高く、全投与群において90%以上であった。放射能の排泄は速やかであり、低用量群では投与後24時間以内に90%TAR以上が排泄され、高用量群では投与後48時間以内に90%TAR以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、全投与群において投与量の80%以上を占めた。（参照3）

表6 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	3mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	83.9	87.2	80.4	82.5
糞	10.6	8.01	12.3	9.66
呼気*	0.01	0.00	0.00	0.00
カーカス	0.84	0.76	1.09	0.45
総回収率	95.3	96.0	93.9	92.6

*: 投与後72時間の二酸化炭素捕集液

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

温室内で栽培したぶどう（品種：Phoenix）に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを1回につき約0.75 kg ai/haの処理量で、果実の成熟段階に14日の間隔で2回、ぶどう果実及び葉の上部から散布した。最終処理14日後に約半分のぶどう果実及び代表的な部分の葉を、最終処理21日後に残りのぶどう果実及び葉を別々に収穫し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表7に、フェンピラザミン及び代謝物の濃度は表8に示されている。

果実中の総残留放射能は葉よりも低値であった。いずれの試料においても、88.9%TRR以上がアセトニトリル洗浄液中に存在し、洗浄後の試料ではさらに3.2%TRR以上が溶媒により抽出された。

ぶどう果実及び葉における代謝物分布は、標識位置及び収穫時期で差は認められなかった。洗浄液中及び溶媒抽出性放射能の主要成分はフェンピラザミンであり、81.0%以上を占めた。代謝物ではBが1.0～8.0%TRR認められ、そのほかCが僅かに検出された。（参照6）

表7 各試料中の残留放射能分布

収穫時期	標識体	試料	洗浄液		溶媒抽出物		抽出残渣		総残留放射能*
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
最終散布 14日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果実	20.3	93.7	1.15	5.3	0.206	1.0	21.6
		葉	234	95.3	7.89	3.2	3.58	1.5	246
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果実	14.7	93.6	0.790	5.0	0.218	1.4	15.7
		葉	97.2	93.9	4.13	4.0	2.24	2.2	104
最終散布 21日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果実	41.6	93.8	2.23	5.0	0.502	1.1	44.3
		葉	298	92.7	18.3	5.7	5.09	1.6	321
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果実	25.1	95.8	0.886	3.4	0.214	0.8	26.2
		葉	205	88.9	20.8	9.0	4.64	2.0	230

*：洗浄液、溶媒抽出物及び抽出残渣中放射能の合計

表8 各試料中のフェンピラザミン、代謝物B及びCの濃度

収穫 時期	標識体	試 料	フェンピラザミン*		B*		C*	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
最 終 散 布 14 日 後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果 実	20.5	94.9	0.219	1.0	0.140	0.6
		葉	224	91.3	11.9	4.8	0.615	0.3
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果 実	13.8	88.2	0.773	4.9	0.051	0.3

	ミン	葉	95.5	92.2	2.79	2.7	0.258	0.3
最終 散布 21日 後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果実	41.5	93.7	1.11	2.5	0.184	0.4
		葉	260	81.0	25.7	8.0	0.528	0.2
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果実	23.8	90.7	1.17	4.4	0.063	0.2
		葉	196	85.1	16.0	7.0	0.790	0.3

*：洗浄液及び溶媒抽出物中の放射能の合計

(2) レタス

播種約2か月後の温室栽培レタス（品種：Saladin）の上部から、[phe-¹⁴C]又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを約0.85 kg ai/haで第1回目の散布を行い、その後14日間隔で2回（計3回）散布した。最終散布14日後に成熟レタスを収穫し、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能分布は表9に、試料中のフェンピラザミン及び代謝物の濃度は表10に示されている。

いずれの標識体においても、83.8%TRR以上の放射能が表面洗浄液中から回収された。

代謝物分布は標識位置で差がなく、表面洗浄液中及び抽出液中の主要成分はフェンピラザミンであり、80.6%TRR以上を占めた。代謝物ではBが8.7～10.9%TRR認められ、そのほかCが僅かに検出された。（参照7）

表9 試料中の残留放射能分布

標識体	洗浄液		溶媒抽出物		抽出残渣		総残留放射能*
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
[phe- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	10.2	83.8	1.68	13.8	0.286	2.4	12.1
[pyr- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	10.0	88.1	1.16	10.3	0.182	1.6	11.3

*：洗浄液、溶媒抽出物及び抽出残渣中放射能の合計

表10 試料中のフェンピラザミン、代謝物B及びCの濃度

標識体	フェンピラザミン*		B*		C*	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C]フェン ピラザミン	9.96	82.1	1.05	8.7	0.036	0.3
[pyr- ¹⁴ C]フェン ピラザミン	9.14	80.6	1.24	10.9	0.024	0.2

*：洗浄液及び溶媒抽出物中放射能の合計

(3) なたね

温室栽培のなたね（品種：Coban Spring）に、[phe-¹⁴C] 又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを約 2 か月間隔で計 2 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。1 回目の処理時期は BBCH スケールで 50（花芽が葉に隠れた状態で存在）、2 回目は BBCH スケールで 69（開花終了）に実施された。1 回当たりの処理量は、約 600 g ai/ha とされた。未成熟期の収穫は、1 回目処理 46 日後に地上部全体（青刈り）を、成熟期の収穫は、2 回目処理 45 日後に採取され、植物体内運命試験が実施された。採取後、穂莢部と茎部に分け、穂莢部は表面を洗浄後、莢と種子に分けて、莢は茎部と合わせて分析された。

各試料中の残留放射能分布は表 11 に、各試料中のフェンピラザミン及び代謝物の濃度は表 12 に示されている。

未成熟期の青刈り試料においては 73.9%TRR 以上、成熟期の茎試料では 87.6%TRR 以上がともに表面洗浄液中から回収された。種子試料中の残留放射能は僅かであったが、抽出残渣には 31.2～38.3%TRR が残存し、蛋白質、澱粉及びリグニンに取り込まれたと考えられた。

青刈り試料及び茎試料中の主要成分としてフェンピラザミンが 49.5～67.2%TRR 検出され、代謝物として B（7.8～10.8%TRR）及び少量の C が認められた。種子試料の抽出液中には、親化合物（16.2～21.8%TRR）、B（1.9～3.7%TRR）及び少量の C が検出された。（参照 8）

表 11 各試料中の残留放射能分布

収穫時期	標識体	試料	洗浄液		溶媒抽出物		抽出残渣		総残留放射能*
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
未成熟期 散布 46 日後	[phe- ¹⁴ C]フェンピラザミン	青刈り	1.47	73.9	0.39	19.7	0.129	6.5	1.99
	[pyr- ¹⁴ C]フェンピラザミン	青刈り	1.03	78.7	0.21	15.9	0.070	5.3	1.31
成熟期 散布 45 日後	[phe- ¹⁴ C]フェンピラザミン	穂莢部 +茎部	2.26	90.7	0.173	6.8	0.060	2.4	2.50
		種子	—	—	0.016	68.9	0.007	31.2	0.023
	[pyr- ¹⁴ C]フェンピラザミン	穂莢部 +茎部	2.52	87.6	0.266	9.3	0.087	3.0	2.87
		種子	—	—	0.028	61.7	0.018	38.3	0.046

—：採取なし

*：洗浄液、溶媒抽出物及び抽出残渣中放射能の合計

表 12 各試料中のフェンピラザミン、代謝物 B 及び C の濃度

収穫時期	標識体	試料	フェンピラザミン*		B*		C*	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
未成熟期 散布 46 日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	青刈り	1.22	61.1	0.185	9.3	ND	ND
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	青刈り	0.877	67.2	0.102	7.8	0.006	0.5
成熟期 散布 45 日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	穂莢部 +茎部	1.48	59.5	0.270	10.8	0.046	1.8
		種子	0.005	21.8	0.001	3.7	0.001	4.0
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	穂莢部 +茎部	1.42	49.5	0.267	9.3	0.123	4.3
		種子	0.007	16.2	0.001	1.9	0.001	1.6

*：洗浄液及び溶媒抽出物中放射能の合計

ND：検出されず

以上 2. (1)～(3)より、植物における主要代謝反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離による B の生成とそれに続くピラゾール環の水酸化反応による C の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

シルト質壤土（米国）を 25±1°Cの暗条件下で 13 日間プレインキュベーション後、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを乾土当たり約 0.840 mg/kg（圃場施用量に相当）となるように添加し、25±1°C、暗条件下で 370 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 13 に示されている。

フェンピラザミンは緩やかに減衰し、処理 370 日後で 12.9～16.5% TAR が残存した。また、分解物として C が、処理 370 日後に 0.1～2.5% TAR 認められた。

揮発性物質としては ¹⁴CO₂ が認められ、処理 370 日後に 8.2～15.7% TAR に達した。抽出残渣中の放射能は、処理 370 日後に 52.2～58.2% TAR となり、主としてフミン酸画分（16.7～25.4% TAR）及びフルボ酸画分（16.0%～20.8% TAR）に存在した。

フェンピラザミンの好氣的土壌における推定半減期（非線形回帰）は、62～

63 日であった。

フェンピラザミンの好氣的土壤における分解反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離とそれに続くピラゾリル基 4 位の水酸化による C の生成であり、その後、多数の微量成分に分解し、速やかに土壤に結合するか、又は最終的に CO₂ にまで無機化されると考えられた。(参照 9)

表 13 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後 日数	抽出放射能	フェンピ ラザミン	C
[phe- ¹⁴ C] フェンピラザミン	62	54.2	46.9	0.4
	370	31.4	16.5	0.1
[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザミン	62	55.5	45.8	5.2
	370	32.9	12.9	2.5

(2) 土壤表面光分解試験

埴壤土 (英国) の土壤薄層に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを乾土当たり 8.4 mg/kg となるように添加し、20±3°C で 30 日間、キセノンランプ光 (光強度: 25.55~26.32 W/m²、波長範囲: 300~400 nm) を照射して土壤表面光分解試験が実施された。

光照射区における放射能分布及び分解物は表 14 に、フェンピラザミンの推定半減期は表 15 に示されている。

フェンピラザミンは、30 日後には 71.0~72.1%TAR に減少した。光照射区における主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、処理 30 日後に [phe-¹⁴C] 標識体処理区では 2.9%TAR、[pyr-¹⁴C] 標識体処理区では 7.5%TAR が認められた。また、両標識体においてごく微量の B 及び C が検出された。

土壤残渣は経時的に増加し、30 日後には 11.5~12.9%TAR に達した。30 日後のアルカリ分画結果から、放射能はフルボ酸、フミン酸及びフミン画分にほぼ均一に分布していることが示された。なお、光照射区と別途設定した暗対照区で放射能分布及び分解経路はほぼ同様であった。

フェンピラザミンの土壤表面における光分解反応は、主にプロペニルスルファニルカルボニル基の脱離により B が生成し、B はさらにピラゾリル基の 4 位の水酸化により C に分解された。その他の経路として、フェンピラザミンからの直接的な C の生成及び微量の未同定代謝物の生成が考えられ、すべての分解物は最終的に土壤残渣となるか、又は CO₂ まで無機化されると考えられた。(参照 13)

表 14 光照射区における放射能分布及び分解物 (%TAR)

照射日数		14	30
[phe- ¹⁴ C] フェンピラ ザミン	土壤抽出放射能	84.5	80.7
	フェンピラザミン	79.0	72.1
	B	0.2	0.2
	C	0.6	0.7
	土壤残渣	11.2	12.9
	CO ₂	1.3	2.9
[pyr- ¹⁴ C] フェンピラ ザミン	土壤抽出放射能	79.3	75.1
	フェンピラザミン	77.2	71.0
	B	0.2	0.2
	C	0.7	1.2
	土壤残渣	10.0	11.5
	CO ₂	4.9	7.5

表 15 フェンピラザミンの推定半減期 (日)

標識体	光照射区	暗対照区
[phe- ¹⁴ C]フェンピラザミン	80	60
[pyr- ¹⁴ C]フェンピラザミン	74	50

(3) 土壤吸脱着試験

4種類の英国土壤 [軽埴土、埴壤土 (2種類)、壤質砂土] 及び1種類の国内土壤 [シルト質壤土 (埼玉)] に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミンを添加して土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 4.27~9.36、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 112~731、脱着係数 K_{des} は 5.07~10.82、補正脱着係数 K_{desoc} は 133~954 であった。(参照 14)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は [pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを約 1 mg/L となるように添加して加水分解試験が実施された。

1回目の試験では pH 4 及び pH 7 の緩衝液を 50℃の暗条件下で 5日間インキュベートした結果、pH4 においてフェンピラザミンは加水分解に安定であったが、pH7 では処理 5日後に 10%以上分解されたため、2回目の試験が、pH 7 の緩衝液では 50、60 及び 70 °C、pH 9 の緩衝液では 25、40 及び 50 °C で最長 50日間インキュベートして実施された。

pH 7 におけるフェンピラザミン残留量は、50 °C で処理 50 日後に処理放射能

の 31.1~32.9%TAR、60 °Cで 30 日後に 10.7~11.1%TAR、70 °Cで 5 日後に 25.0~25.6%TAR であった。pH 9 においては、25 °Cで 17 日後に 32.1~34.7%TAR、40 °Cで 72 時間後に 13.4~14.4%TAR、50 °Cで 30 時間後に 8.2~9.5%TAR であった。

主要分解物は B であり、最大で pH 9、50 °Cにおいて処理 30 時間後に 88.9%TAR 生成した。また、B が水酸化された C が認められた。両標識体の違いによる分解速度の差は認められず、また分解物の生成に pH の違いによる差は認められなかった。

主要分解反応はアルカリ加水分解によるプロペニルスルファニルカルボニル基の脱離であり、それにより生成した B は加水分解に対して比較的安定であるが、一部は水酸化されると考えられた。(参照 10)

(2) 水中光分解試験

滅菌緩衝液 (pH 7.0) 及び滅菌自然水 [天然湖水 (英国)、pH 6.9~7.2] に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを 1.0 mg/L で添加し、滅菌緩衝液は 25±1°Cで 30 日間キセノンランプ光 (光強度: 25.4 W/m²、波長範囲: 300~400 nm) を照射し、滅菌自然水の場合は 25±2 °Cで 15 日間キセノンランプ光 (光強度: 15.8 W/m²、波長範囲: 300~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

各試験水中における分解物は表 16 に示されている。

主要分解物は B 及び G であった。主要分解反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離による B の生成であり、一方でチオカルボキシ基の脱離による F が微量認められた。さらに、両化合物のピラゾール環の光による開裂により G が主要分解物として生成するものと考えられた。(参照 11、12)

表 16 各試験水中における分解物 (%TAR)

試験水		滅菌緩衝液			滅菌自然水		
処理後日数		0	7	30	0	4	15
[phe- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	フェンピ ラザミン	95.6	4.4	1.6	97.5	62.7	10.0
	B	ND	61.7	7.4	0.3	7.1	7.3
	G	ND	4.0	15.7	ND	5.8	19.7
	F	ND	4.8	6.3	ND	2.7	5.6
[pyr- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	フェンピ ラザミン	96.8	7.1	1.1	97.8	64.5	11.3
	B	ND	63.8	9.5	ND	11.7	5.4
	G	ND	2.6	17.7	ND	6.9	19.1
	F	ND	4.2	4.2	ND	1.7	4.8

ND: 検出されず

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土（茨城）及び沖積・砂壤土（山梨）を用いて、フェンピラザミンを分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 15）

表 17 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌		フェンピラザミン
				推定半減期（日）
容器内試験	2 mg/kg	畑地条件	火山灰・壤土	11
			沖積・砂壤土	12
圃場試験	1,880 g ai/ha	畑地土壌	火山灰・壤土	30
			沖積・砂壤土	31

* 容器内試験では標準品、圃場試験では 50%水和剤が使用された。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜及び果実を用いて、フェンピラザミン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

フェンピラザミンの最大残留値は最終散布 1 日後収穫した温州みかん（果皮）で認められた 6.58 mg/kg、代謝物 B の最大残留値は最終散布 7 日後に収穫した温州みかん（果皮）で認められた 1.35 mg/kg であった。（参照 16）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、フェンピラザミンを暴露評価対象化合物とした際に食品から摂取される推定摂取量が表 18 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録申請に基づく使用方法から、フェンピラザミンが最大の残留を示す使用条件で、すべての作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 18 食品中より摂取されるフェンピラザミンの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重: 15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重: 54.2 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	88.6	61.6	65.4	69.3

(2) 後作物残留試験

フェンピラザミン 50%水和剤を 750 g ai/ha で 4 回（7 日間隔）処理したトマト施設栽培圃場において、後作物としてかぶ及びピーマンを用いた後作物残留試

験が実施された。その結果、全後作物の分析部位においてフェンピラザミン及び代謝物 B は定量限界 (0.01 ppm 及び 0.008 ppm) 未満であった。(参照 17)

7. 一般薬理試験

フェンピラザミンのラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 18)

表 19 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 / 群	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
血圧及び心拍数	収縮期血圧 心拍数 (無麻酔)	SD ラット	雄 6	経口	200 600 2,000	—	2,000	作用なし
呼吸	1 分間の呼吸数 1 回換気量 1 分間の換気量 (無麻酔)	SD ラット	雄 6~8	経口	200 600 2,000	—	2,000	作用なし

溶媒は CMC-Na 水溶液が用いられた。

— : 最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フェンピラザミン及び代謝物 B のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 19~22)

表 20 急性毒性試験概要 (原体及び代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	Wistar (GALAS) ラット 雌 3 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
原体	経皮	Wistar (GALAS) ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体	吸入	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
			>4.84	>4.84	
代謝物 B	経口	Wistar Hannover ラット 雌 5 匹	/		>500 症状及び死亡例なし