

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（投与量：0、80、400 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1%カルボキシメチルセルロース水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

全群死亡例はなかった。一般状態、詳細な状態観察、機能検査、脳重量、肉眼的病理検査及び神経病理組織学的検査において検体投与に起因すると考えられる症状は認められなかった。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で投与後 1 週間に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、一般毒性に関する無毒性量は雄で 400 mg/kg 体重、雌で本試験の最高用量 2,000mg/kg 体重と考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 23）

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、ウサギの眼粘膜に対してごく軽度の刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 24、25）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、軽度の皮膚感作性を有すると考えられた。（参照 26）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、300、600、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300ppm	600 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.1	37.7	64.0	196
	雌	20.5	42.0	68.6	207

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は 1,000 ppm（雄 64.0 mg/kg 体重/日、雌 68.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 27）

（本剤の肝臓及び甲状腺への影響については、[14. (1) 及び(2)] 参照）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量³増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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、25、50 及び 150 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 23 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 28）

表 23 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
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・血清カルシウム、Alb 及び A/G 比減少 ・腹水貯留[§] ・骨髓膠様化[§] ・RBC、Hb、Ht[§]及び MCHC 減少 ・MCV 増加 ・網状赤血球数[§]、網状赤血球比増加[§] ・PLT 増加 ・ALP 増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht[§]及び MCHC 減少 ・MCV 増加 ・ALP 増加[§]
50 mg/kg 体重/日以上	・体重減少又は体重増加抑制 [§]	・小葉中心性肝細胞肥大
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが毒性所見と考えられた。

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,200 及

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,200 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	36.8	87.6	224
	雌	41.7	100	248

3,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制が認められた。一般症状、機能観察総合検査 (FOB)、自発運動量、脳重量、神経機能及び神経病理組織学的検査では検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制が認められたので無毒性量は雌雄ともに 1,200 ppm (雄 87.6 mg/kg 体重/日、雌 100 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 29)

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮投与 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

全投与群で毒性学的意義のある毒性変化はみられなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄ともに本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 30)

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 (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、5、25 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重減少、体重増加抑制及び ALP の増加が認められた。同群の雌では PLT の増加が認められた。病理組織学的検査においては、100 mg/kg 体重/日投与群の雄雌に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 33)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (主群 : 一群雌雄各 50 匹、衛星群 : 一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、300、1,200 及び 2,400 ppm : 平均検体摂取量は表 25 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 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,200 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	雄	4.25	12.7	51.9	107
	雌	5.29	15.6	63.6	130

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められず、また検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。雄 300 ppm 投与群において認められた小葉中心性肝細胞肥大の僅かな発生増加は、肝重量増加を伴っていない点、他のラットの試験では大きな雌雄差がない点等から、毒性とは判断しなかった。本試験において、雄は 1,200 ppm 以上の投与群に肝重量増加等が、雌は 1,200 ppm 以上の投与群に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 300 ppm (雄 12.7 mg/kg 体重/日、雌 15.6 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 31)

(本剤の肝臓及び甲状腺への影響については、[14. (1)及び(2)]参照)

表 26 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TP、ALP 増加 ・Cre 減少 ・肝脂肪変性^{§§}、空胞化細胞巢 ・甲状腺び慢性ろ胞細胞過形成^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量減少、肝脂肪変性 ・Glob 増加 ・Cre 減少 ・甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大^{§§} ・小葉中心性肝細胞肥大
1,200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・Alb、GGT[§]増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TP、Alb、T.Chol 増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 1,200 ppm では有意差はないが毒性所見と考えられた。

^{§§} : 有意差はないが毒性所見と考えられた。

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 52 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（雄：原体 0、100、1,500 及び 3,000 ppm、雌：原体 0、100、2,000 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 27. 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,500 ppm	2,000 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.1	176	—	349	—
	雌	13.9	—	283	—	552

—：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められず、また、検体投与に関連して発生頻度が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、3,000 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大等が認められ、雌では 2,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 1,500 ppm (176 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (13.9 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 32)

表 28 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 減少 ・心、腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・MCV、MCH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大[§] 	
2,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加
1,500 ppm	1,500 ppm 以下毒性所見なし	
100 ppm	毒性所見なし	

[§]：有意差はないが毒性所見と考えられた。

／：試験を実施せず

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（0、400、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群			400 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	27.4	68.6	213
		雌	32.0	79.9	237
	F ₁ 世代	雄	31.6	80.5	256
		雌	34.5	85.2	266

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、400 ppm 投与群親動物の雄で肝絶対及び比重量増加が、1,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雄で 400 ppm 未満 (P 雄 : 27.4 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄 : 31.6 mg/kg 体重/日未満)、雌で 400 ppm (P 雌 : 32.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 34.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。

繁殖能に対しては、3,000 ppm 投与群で着床痕数減少及び胚の着床後損失数増加が認められたことから、無毒性量は 1,000 ppm (P : 雄 68.6 mg/kg 体重/日、雌 79.9 mg/kg 体重/日、F₁ : 雄 80.5 mg/kg 体重/日、雌 85.2 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 34)

表 30 2 世代繁殖試験 (ラット) 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	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 甲状腺絶対及び比重量増加 甲状腺大型化 甲状腺ろ胞細胞過形成[§] 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量低下 肝絶対重量増加 甲状腺大型化 甲状腺ろ胞細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量低下 肝絶対重量増加 胆管内褐色外来色素及び胆管周囲炎 甲状腺ろ胞細胞過形成 甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量低下 肝比重量増加 甲状腺絶対及び比重量増加 胆管内褐色外来色素及び胆管周囲炎[§] 甲状腺ろ胞細胞過形成、肥大 平均着床痕数減少、着床後損失数(腹)増加
	1,000 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 甲状腺絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺(右)絶対重量増加 甲状腺大型化 小葉中心性肝細胞肥大
	400 ppm 以上	肝絶対及び比重量増加	400 ppm 毒性所見なし	400 ppm 毒性所見なし	400 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 包皮分離日齢遅延 (雄) 膻開口日齢遅延 (雌) 甲状腺大型化^{§§§} 脾臓絶対及び比重量減少 (雄、雌) 		<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 (雄[§]、雌) 胆管内褐色外来色素 (雄、雌) 平均生存児数減少及び出生率低下^{§§} 脾臓比重量減少 (雄、雌) 	
	1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 低体重 (雄、雌) 		<ul style="list-style-type: none"> 低体重 (雄^{§§}、雌) 脾臓絶対重量減少 (雄、雌) 	
	400 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

§ : 有意差はないが毒性所見と考えられた。§§ : 1,000 ppm で有意差はないが毒性所見と考えられた。
§§§ : 雌雄合わせて評価。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体 : 0、30、125 及び 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、摂餌量減少、体重増加抑制及び胎盤重量の有意な増加が認められた。また、125 mg/kg 体重/日投与群の母動物においても平均体重増加量が有意に低値であった。

500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で発育遅延を示す体重の有意な低値が認められ、内臓検査においては胎児に過剰肝葉及び腎盂拡張の発現頻度の有意な増加が認められた。骨格検査では 500 mg/kg 体重/日投与群で頬骨弓癒合、胸骨分節の位置異常又は異常骨化部、前頭骨不完全骨化及び胸骨肋軟骨非対称配列の増加が認められた。

本試験において、125 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において体重増加抑制等が認められ、500 mg/kg 体重/日投与群の児動物で頬骨弓癒合等が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、児動物で 125 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 35)

表 31 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児動物
500 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少 ・胎盤重量増加	・低体重 ・過剰肝葉、腎盂拡張の増加 ・頬骨弓癒合、胸骨分節の位置異常又は異常骨化部、前頭骨不完全骨化、胸骨肋軟骨非対称配列
125 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制	125 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体 : 0、30、50 及び 90 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。

50 mg/kg 体重/日及び 90 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少及びこれに起因すると考えられる流産がそれぞれ、1 例及び 7 例に認められた。また、これらの群においては体重減少も認められた。胎児には検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群で流産及び体重減少等が認めら

れ、児動物には影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で、30 mg/kg 体重/日で、児動物で本試験の最高用量 90 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 36)

13. 遺伝毒性試験

フェンピラザミン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 32 に示されているとおり、すべて陰性であった。フェンピラザミンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 37~40)

表 32 遺伝毒性試験概要 (原体)

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>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①156~5,000 µg/7° レト (+/-S9) ②156~5,000 µg/7° レト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU)	①105~135 µg/mL (-S9) 80~160 µg/mL (+S9) ②22.5~90 µg/mL (-S9) 40~160 µg/mL (+S9) ③80~160 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター細胞 (V79)	①10~50 µg/mL (-S9) 12.5~100 µg/mL (+S9) ②25~85 µg/mL (-S9) 20~100 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	①500~2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与) (投与 24 時間後に採取) ②2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与) (投与 48 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 33 に示されているとおり陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 41)

表 33 遺伝毒性試験概要 (代謝物 B)

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,	①156~5,000 µg/mL(+/-S9) ②156~5,000 µg/mL(+/-S9)	陰性

		TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
--	--	--	--	--

14. その他の試験

(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

ラット 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] において小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞細胞肥大が認められたことから、そのメカニズムを検討するため、Wistar ラット（一群雄 10 匹）に 3、7 及び 14 日間混餌（原体：0、2,400 ppm：平均検体摂取量は表 34 を参照）投与して肝細胞増殖性、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が実施された。

表 34 平均検体摂取量

群	3 日間投与群	7 日間投与群	14 日間投与群
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	217	223	217

いずれの投与群においても、肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、及びび慢性の甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が有意に増加した。

肝細胞増殖性を BrdU 標識率から評価した結果、3 日間投与群で増加傾向が認められ、7 日間投与群及び 14 日間投与群では対照群に比べ低値が認められた。また、PROD を指標とした CYP2B 活性及び T₄ を基質とした UDPGT 活性は、いずれの投与群においても、有意な高値が認められた。

血清中の甲状腺関連ホルモンについては、3 及び 7 日間投与群において T₃ 及び T₄ の有意な減少又は減少傾向が認められるとともに、すべての投与群で TSH の増加傾向が認められた。

以上の結果から、フェンピラザミンは肝臓の CYP2B や UDPGT を誘導するとともに、投与初期に肝細胞増殖の増加をもたらすこと、また、血中の T₃ 及び T₄ の低下並びに TSH の増加が示された。これらの影響は、CAR のモジュレーターとして知られているフェノバルビタールと類似するものであった。（参照 43）

(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 (*in vitro*)

フェンピラザミンによる CYP2B 及び UDPGT 活性の増加に対する CAR の関与について、ラットの初代培養肝細胞における RNA 干渉法を用いた *in vitro* の評価が実施された。

正常肝細胞及び CAR ノックダウン肝細胞にフェンピラザミンを 50 µM 処理した結果、正常肝細胞では CAR、CYP2B1、UDPGT 1A 及び UDPGT 2B1 の mRNA

発現量は対照群の 4 倍、3.6 倍、1.3 倍及び 30 倍に増加した。一方、CAR ノックダウン肝細胞では、フェンピラザミン処理により CYP2B1、UDPGT 1A 及び UDPGT 2B1 の mRNA 発現量はいずれも有意に低下した。

以上の結果から、ラットの初代培養肝細胞におけるフェンピラザミン処理によって生じる CYP2B1、UDPGT 1A 及び UDPGT 2B1 の mRNA 発現誘導は、CAR を介していることが示唆された。このことは、本剤のラット肝臓及び甲状腺での毒性発現が CAR モジュレーターとして知られているフェノバルビタールの作用様式に類似することを示すものと考えられた。(参照 43)

Ⅲ. 食品健康影響評価

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

^{14}C で標識したフェンピラザミンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフェンピラザミンの吸収率は少なくとも 90%TRR であり、投与後 168 時間までにほとんどの放射能が排泄された。主要排泄経路は尿中であった。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では消化管、肝臓及び腎臓で高かったが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。尿糞中の主要代謝物は、B 及びそのグルクロン酸抱合体、D、E 及びその硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体であった。

^{14}C で標識したフェンピラザミンを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分はフェンピラザミン (16.2~94.9%TRR) 及び代謝物 B (1.0~10.9%TRR) であり、ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。野菜、果物等を用いた作物残留試験の結果、フェンピラザミンの最高値は最終散布 1 日後に 6.58 mg/kg が、代謝物 B の最高値は最終散布 7 日後に 1.35 mg/kg がいずれも温州みかん (果皮) で認められた。

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 (ろ胞細胞肥大等) に認められた。2 世代繁殖試験において、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェンピラザミン (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 35 に示されている。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験の親動物の雄で無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量で認められた毒性所見は肝重量増加であり、同様の所見はより低い用量で長期間検討されたラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においても認められ、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がラットを用いた 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。

ADI	0.12 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット

(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	12.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 35 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、600、 1,200、3,000 ppm	雄：64.0 雌：68.6	雄：196 雌：207	雌雄：体重増加抑制、 相対肝臓重量増加等
		雄：0、19.1、 37.7、64.0、196 雌：0、20.5、42.0、 68.6、207			
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、1,200、 3,000 ppm	雄：87.6 雌：100	雄：224 雌：248	雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められ ない)
		雄：0、36.8、87.6、 224 雌：0、41.7、100、 248			
2年間 慢性毒性 / 発がん性 併合試験	0、100、300、 1,200、2,400 ppm	雄：12.7 雌：15.6	雄：51.9 雌：63.6	雄：肝重量増加等 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められ ない)	
	雄：0、4.25、12.7、 51.9、107 雌：0、5.29、15.6、 63.6、130				
2世代 繁殖試験	0、400、1,000、 3,000 ppm	親動物 P雄：- P雌：32.0 F ₁ 雄：- F ₁ 雌：34.5	親動物 P雄：27.4 P雌：79.9 F ₁ 雄：31.6 F ₁ 雌：85.2	親動物：肝重量増加、 小葉中心性肝細胞肥 大等 児動物：低体重	
		児動物 P雄：27.4 P雌：32.0 F ₁ 雄：31.6 F ₁ 雌：34.5	児動物 P雄：68.6 P雌：79.9 F ₁ 雄：80.5 F ₁ 雌：85.2		
	雄：0、27.4、 68.6、 213 P雌：0、32.0、 79.9、 237 F ₁ 雄：0、31.6、 80.5、256 F ₁ 雌：0、34.5、 85.2、266				
発生毒性 試験	0、30、125、500	母動物：30 胎児：125	母動物：125 胎児：500	母動物：体重増加抑制 等 胎児：過剰肝葉及び類 骨弓癒合等	
マウス	18か月 間 発がん性 試験	雄：0、100、 1,500、3,000 ppm 雌：0、100、 2,000、4,000 ppm	雄：176 雌：13.9	雄：349 雌：283	雄：肝重量増加、肝細 胞肥大等 雌：肝重量増加 (発がん性は認められ ない)
		雄：0、11.1、176、 349 雌：0、13.9、283、 552			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、50、90	母動物：30 胎児：90	母動物：50	母動物：流産、摂餌量 及び体重減少等 (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、25、50、150	雌雄：25	雌雄：50	雄：体重減少/体重増加 抑制 雌：小葉中心性肝細胞 肥大
	1年間 慢性毒性 試験	0、5、25、100	雌雄：25	雌雄：100	雄：体重減少及び小葉 中心性肝細胞肥大等 雌：小葉中心性肝細胞 肥大等

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

-：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物一覧>

記号	略称	化学名
B	S-2188-DC	5-amino-1,2-dihydro-2-isopropyl-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
C	S-2188-OH	5-amino-2,4-dihydro-4-hydroxy-2-isopropyl-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
D	S-2188-CH ₂ OH-DC	5-amino-1,2-dihydro-4-(2-hydroxymethylphenyl)-2-isopropyl-pyrazol-3-one
E	MPPZ	5-amino-1,2-dihydro-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
F	S-2188-DTC	1-allyl-5-amino-1,2-dihydro-2-isopropyl-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
G	MCNI	cyano- <i>N</i> -isopropyl- <i>o</i> -tolylacetamide

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
CAR	常在性アンドロスタン受容体 (constitutive androstane receptor)
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
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ダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
PLT	血小板数
PROD	7-ペントキシレゾルフィン-O-デアアルキラーゼ
RBC	赤血球数
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
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フェンピラザミン		B		フェンピラザミン		B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
トマト [施設] (果実) 平成18年度	1	750	4	1	0.67	0.64	0.112	0.112	0.40	0.38	0.113	0.110
				7	0.22	0.22	0.110	0.109	0.27	0.25	0.090	0.086
				21	0.06	0.06	0.010	0.010	0.03	0.03	0.032	0.031
	1	625	4	1	0.71	0.68	0.026	0.026	0.45	0.44	0.020	0.019
				7	0.46	0.45	0.026	0.026	0.36	0.36	0.034	0.029
				21	0.29	0.28	0.061	0.060	0.31	0.30	0.043	0.043
ミニトマト [施設] (果実) 平成18年度	1	625 ~750	4	1	2.14	2.05	0.239	0.235	1.43	1.40	0.140	0.137
				7	1.19	1.18	0.153	0.152	0.98	0.98	0.153	0.150
				21	0.47	0.46	0.153	0.152	0.39	0.38	0.149	0.143
	1	750	4	1	1.21	1.20	0.170	0.167	1.44	1.42	0.057	0.056
				7	0.69	0.68	0.182	0.180	1.02	1.02	0.243	0.237
				21	0.94	0.94	0.232	0.229	0.87	0.84	0.353	0.347
なす [施設] (果実) 平成18年度	1	625	4	1	0.51	0.51	0.033	0.031	0.48	0.46	0.023	0.023
				7	0.12	0.12	0.027	0.027	0.10	0.09	0.023	0.023
				14	0.02	0.02	0.011	0.011	0.01	0.01	<0.008	<0.008
	1	750	4	1	0.76	0.75	0.146	0.143	0.64	0.64	0.099	0.092
				7	0.31	0.31	0.086	0.084	0.34	0.34	0.098	0.085
				14	0.08	0.08	0.049	0.049	0.08	0.08	0.023	0.023
きゅうり [施設] (果実) 平成18年度	1	500	4	1	0.18	0.18	0.033	0.031	0.19	0.18	0.026	0.026
				3	0.12	0.12	0.027	0.026	0.19	0.16	0.025	0.023
				7	0.05	0.05	0.014	0.014	0.04	0.04	0.009	0.009
きゅうり [施設] (果実) 平成20年度	1	600	4	1	0.29	0.28	0.026	0.026	0.22	0.22	0.027	0.027
				3	0.06	0.06	0.017	0.017	0.10	0.09	0.017	0.017
				7	0.03	0.03	0.008	0.008	0.02	0.02	0.008	0.008
温州みかん [施設] (果肉) 平成20年度	1	1,750	3	1	0.01	0.01	<0.008	<0.008	0.02	0.02	<0.008	<0.008
				7	0.02	0.02	<0.008	<0.008	0.01	0.01	<0.008	<0.008
				21	0.01	0.01	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008
	1	1,250	3	1	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008	0.02	0.02	<0.008	<0.008
				7	0.01	0.01	<0.008	<0.008	0.01	0.01	<0.008	<0.008
				21	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フェンピラザミン		B		フェンピラザミン		B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん 〔施設〕 (果皮) 平成 20 年度	1	1,750	3	1	5.49	5.26	1.06	1.03	5.64	5.62	1.08	1.01
				7	4.69	4.62	1.06	1.06	4.79	4.72	1.24	1.13
				21	3.47	3.44	0.72	0.72	2.88	2.88	0.891	0.871
	1	1,250	3	1	6.58	6.52	0.86	0.86	5.88	5.80	0.859	0.851
				7	3.72	3.68	0.87	0.87	4.36	4.35	1.35	1.33
				21	2.27	2.26	0.67	0.66	2.54	2.50	0.907	0.901
夏みかん 〔露地〕 (果実全体) 平成 20 年度	1	1,250	3	1	1.54	1.53	0.103	0.102	0.97	0.95	0.092	0.087
				7	0.77	0.76	0.142	0.140	0.61	0.60	0.164	0.164
				21	0.70	0.70	0.130	0.129	0.57	0.57	0.130	0.126
	1	1,450	3	1	0.20	0.20	0.016	0.016	0.20	0.20	0.016	0.016
				7	0.06	0.06	0.011	0.011	0.07	0.07	0.014	0.014
				21	0.03	0.03	0.010	0.009	0.03	0.03	0.009	0.009
かぼす 〔施設〕 (果実全体) 平成 20 年度	1	1,250	3	1	2.64	2.56	0.027	0.027	/	/	/	/
				7	2.39	2.38	0.029	0.029	/	/	/	/
				21	1.54	1.54	0.043	0.043	/	/	/	/
すだち 〔施設〕 (果実全体) 平成 20 年度	1	1,750	3	1	1.42	1.38	0.425	0.423	/	/	/	/
				7	0.96	0.96	0.386	0.382	/	/	/	/
				21	0.59	0.57	0.149	0.149	/	/	/	/
いちご 〔施設〕 (果実) 平成 18 年度	1	500	4	1	1.02	1.02	0.303	0.300	0.94	0.92	0.399	0.392
				7	0.43	0.42	0.239	0.237	0.35	0.34	0.291	0.286
				18	0.14	0.14	0.074	0.072	0.11	0.10	0.082	0.080
	1	500	4	1	3.05	3.04	0.804	0.792	2.59	2.56	0.613	0.607
				7	2.06	2.04	1.27	1.26	1.72	1.70	0.963	0.951
				14	0.68	0.68	0.353	0.353	0.93	0.90	0.532	0.518
ぶどう 〔施設〕 (果実) 平成 20 年度	1	750	3	1	1.93	1.91	0.127	0.122	2.41	2.30	0.166	0.157
				7	1.64	1.62	0.166	0.163	1.98	1.98	0.210	0.209
				21	1.28	1.24	0.200	0.197	1.73	1.72	0.253	0.247
	1	750	3	1	4.79	4.76	0.120	0.120	3.52	3.46	0.130	0.130
				7	3.51	3.44	0.212	0.212	3.42	3.34	0.212	0.212
				21	3.01	2.95	0.160	0.160	3.20	3.16	0.170	0.164

注) ・/ : 分析は実施されず
・散布には水和剤が用いられた。

<別紙 4 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児 (1～6 歳) (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量(μg/ 人/日)	ff (g/人/日)	摂取量(μg/ 人/日)	ff (g/人/日)	摂取量(μg/ 人/日)	ff (g/人/日)	摂取量(μg/ 人/日)
トマト	2.05	24.3	49.82	16.9	34.7	24.5	50.2	18.9	38.8
なす	0.75	4.0	3.00	0.9	0.68	3.3	2.48	5.7	4.28
きゅうり (含ガ ーキン)	0.28	16.3	4.56	8.2	2.30	10.1	2.83	16.6	4.65
みかん	0.02	41.6	0.83	35.4	0.71	45.8	0.92	42.6	0.85
なつみかん	1.53	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15
その他のかんきつ	2.56	0.4	1.02	0.1	0.26	0.1	0.26	0.6	1.54
いちご	3.04	0.3	0.91	0.4	1.22	0.1	0.30	0.1	0.30
ぶどう	4.76	5.8	27.6	4.4	20.9	1.6	7.62	3.8	18.1
みかんの皮	6.52	0.1	0.65	0.1	0.65	0.1	0.65	0.1	0.65
合 計			88.6		61.6		65.4		69.3

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区の平均残留値の最大値を用いた (参照別紙 3)。

- ・ff：平成 10～12 年の国民栄養調査 (参照 47～49) の結果に基づく農産物摂取量 (g/人/日)。
- ・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたフェンピラザミンの推定摂取量 (μg/人/日)。
- ・トマトの残留値はミニトマトの値を用いた。
- ・その他のかんきつはかぼすの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録 フェンピラザミン (殺菌剤) (2010年改訂) : 住友化学株式会社、一部公表
- 2 [¹⁴C] フェンピラザミンの高用量および低用量単回経口投与後のラットにおける薬物動態 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 3 フェンピラザミンの高用量及び低用量単回経口投与後のラットにおける代謝および排泄 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 4 フェンピラザミンの高用量および低用量単回経口投与後のラットにおける組織分布 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 5 フェンピラザミンの反復経口投与後のラットにおける代謝、排泄および組織分布 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 6 フェンピラザミンのブドウにおける植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2006年、未公表
- 7 フェンピラザミンのレタスにおける植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 8 フェンピラザミンのなたねにおける植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 9 フェンピラザミンの好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Valent Technical Center (米国)、2008年、未公表
- 10 フェンピラザミンの加水分解運命試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 11 フェンピラザミンの滅菌緩衝液中光分解試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 12 フェンピラザミンの滅菌自然水中光分解試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 13 フェンピラザミンの土壌表面光分解試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 14 フェンピラザミンの土壌吸着/脱着試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2006年、未公表
- 15 土壌残留性試験成績 : 住友化学株式会社、2008年、未公表
- 16 作物残留性試験成績 : 住友化学株式会社、2006~2008年、未公表
- 17 後作物残留性試験成績 : 住友化学株式会社、2008年、未公表
- 18 フェンピラザミン原体の生体機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、2009年、未公表
- 19 フェンピラザミン原体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
- 20 フェンピラザミン原体のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
- 21 フェンピラザミン原体のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式

- 会社、2007年、未公表
- 22 代謝物 S-2188-DC のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2008年、未公表
 - 23 フェンピラザミン原体のラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2008年、未公表
 - 24 フェンピラザミン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
 - 25 フェンピラザミン原体のウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
 - 26 フェンピラザミン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
 - 27 フェンピラザミン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2006年、未公表
 - 28 フェンピラザミン原体のイヌを用いたカプセル投与による 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社イナリサーチ、2008年、未公表
 - 29 フェンピラザミン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2008年、未公表
 - 30 フェンピラザミン原体のラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、2008年、未公表
 - 31 フェンピラザミン原体のラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 - 32 フェンピラザミン原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 - 33 フェンピラザミン原体のイヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社イナリサーチ、2009年、未公表
 - 34 フェンピラザミン原体のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 - 35 フェンピラザミン原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 - 36 フェンピラザミン原体のウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2008年、未公表
 - 37 フェンピラザミン原体の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2006年、未公表
 - 38 フェンピラザミン原体のチャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/1U) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2006年、未公表
 - 39 フェンピラザミン原体のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
 - 40 フェンピラザミン原体のチャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いる遺伝子突然変異

- 試験 (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (スイス)、2007 年、未公表
- 41 代謝物 S-2188-DC の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2008 年、未公表
- 42 食品健康影響評価について (平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 7 号)
- 43 食品影響評価に係る追加資料の提出 (要望事項に対する回答資料 [フェンピラザミン]) : 住友化学株式会社、2011 年、未公表
- 44 農薬抄録 フェンピラザミン (殺菌剤) (2011 年改訂) : 住友化学株式会社、一部公表
- 45 Study for Mode of Action Analysis for Rat Liver and Thyroid Tumors by S-2188: Evaluation for time course alteration mainly focusing on hepatocellular proliferation, liver enzyme induction and thyroid hormone. : 住友化学株式会社、2010 年、未公表
- 46 *In vitro* evaluation for role of nuclear receptor CAR in 2-2188-induced mRNA expression of CYP2B1, UGT1A, and UGT2B1. : 住友化学株式会社、2010 年、未公表
- 47 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 48 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 49 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年