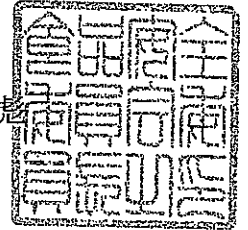


府 食 第 450 号
平成 20 年 4 月 24 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 殿



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 6 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0625005 号及び平成 19 年 11 月 27 日付け厚生労働省発食安第 1127003 号をもって貴省から当委員会に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、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フェンアミドンの一日摂取許容量を 0.028 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フェンアミドン

(第2版)

2008年4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	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 血中濃度推移	8
(2) 排泄	8
(3) 胆汁中排泄	9
(4) 体内分布	9
(5) 代謝物同定・定量	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) ぶどう	11
(2) トマト	12
(3) レタス	12
(4) ばれいしょ	13
3. 土壌中運命試験	13
(1) 好氣的土壌中運命試験	13
(2) 土壌脱着試験	14
(3) 分解物Dにおける土壌脱着試験	14
(4) フェンアミドン及びその分解物の土壌中消失試験	14
(5) 土壌表面光分解試験	15
4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験	15
(2) 水中光分解試験(緩衝液)①	15
(3) 水中光分解試験(緩衝液)②	16

(4) 水中光分解試験（自然水）	16
5. 代謝分解物のキラリティーの検討	16
6. 土壌残留試験	16
7. 作物残留試験	17
8. 一般薬理試験	18
9. 急性毒性試験	19
(1) 急性毒性試験	19
(2) 急性神経毒性試験（ラット）	20
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
11. 亜急性毒性試験	21
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①	21
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②	21
(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	22
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	22
(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	22
(6) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	23
(7) 代謝物Dによる90日間亜急性毒性試験（ラット）	23
(8) 代謝物Gによる90日間亜急性毒性試験（ラット）	23
12. 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) 80週間発がん性試験（マウス）	25
13. 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）	26
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	27
14. 遺伝毒性試験	27
15. その他の試験	29
(1) 肝薬物代謝酵素誘導能及び細胞周期への影響評価	29
III. 食品健康影響評価	30
・別紙1：代謝物/分解物略称	34
・別紙2：検査値等略称	35
・別紙3：作物残留試験成績（国内）	36
・別紙4：作物残留試験成績（海外）	37
・参照	42

<審議の経緯>

第1版

- 2004年 1月 16日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：ぶどう、はくさい等）
- 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（厚生労働省発食安第0203001号）、関係書類の接受（参照1~19、23~56）
- 2004年 2月 12日 第32回食品安全委員会（要請事項説明）（参照57）
- 2004年 3月 10日 第8回農薬専門調査会（参照58）
- 2004年 10月 1日 追加資料受理（参照59）
- 2004年 10月 13日 第18回農薬専門調査会（参照60）
- 2004年 10月 28日 第67回食品安全委員会（報告）（参照61）
- 2004年 10月 28日より 11月 24日 国民からの御意見・情報の募集
- 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
- 2004年 12月 16日 第74回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照62）
- 2005年 9月 16日 残留農薬基準告示（参照63）
- 2005年 10月 17日 新規農薬登録

第2版

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照64）
- 2007年 6月 25日 厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0625005号）
（参照65）
- 2007年 6月 26日 関係書類の接受
- 2007年 6月 28日 第196回食品安全委員会（要請事項説明）（参照66）
- 2007年 10月 29日 第8回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照67）
- 2007年 11月 16日 インポートトレランス申請（ばれいしょ、キャベツ等）
- 2007年 11月 27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追加要請（厚生労働省発食安第1127003号）、関係書類の接受（参照68）
- 2007年 11月 29日 第217回食品安全委員会（要請事項説明）（参照69）
- 2008年 3月 31日 第38回農薬専門調査会幹事会（参照70）
- 2008年 4月 23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
- 2008年 4月 24日 第235回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一
		* : 2007年2月1日から
		** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)		
鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑
		* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根岸友恵
-----------	------	------

林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

イミダゾリノン系殺菌剤である「フェンアミドン」(CAS:161326-34-7)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、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ぶどう、トマト、レタス及びばれいしょ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フェンアミドン投与による影響は、主に甲状腺及び肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる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ン-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)-4Himidazol-4-one

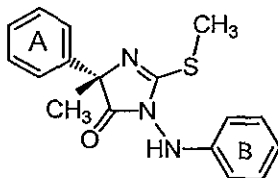
4. 分子式

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（現：バイエルクロップサイエンス株式会社）により開発されたイミダゾリノン系殺菌剤である。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 III 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、バイエルクロップサイエンス株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（新規：ぶどう、はくさい等）がなされ、2005年10月に新規農薬登録された。

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ほか、ばれいしょ、キャベツ等へのインポートトレランス申請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）は、フェンアミドンの A-フェニル環部分を ^{14}C で標識したもの（[aph- ^{14}C]フェンアミドン）、B-フェニル環部分を ^{14}C で標識したもの（[bph- ^{14}C]フェンアミドン）を用いて実施された。[3 (3)]の土壤脱着試験では、分解物 D のフェニル環を ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]分解物 D）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フェンアミドンに換算した。代謝物/分解物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) 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[aph- ^{14}C]フェンアミドンまたは[bph- ^{14}C]フェンアミドンを低用量（3 mg/kg 体重）で単回経口投与、[aph- ^{14}C]フェンアミドンを高用量（300 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

投与後の全血中濃度が最高に達したのは、それぞれ[aph- ^{14}C]フェンアミドンでは 3.71~4.29 時間後で 0.29~0.31 $\mu\text{g/g}$ （低用量群）、14.6~25.7 時間後で 12.2~17.7 $\mu\text{g/g}$ （高用量群）、[bph- ^{14}C]フェンアミドンでは 2.63~3.02 時間後で 0.31~0.34 $\mu\text{g/g}$ であった。全血中濃度半減期は[aph- ^{14}C]フェンアミドンでは 61.5~72.8 時間（低用量群）、72.0~83.5 時間（高用量群）、[bph- ^{14}C]フェンアミドンでは 109~130 時間であった。最高濃度到達時間（ T_{max} ）及び最高濃度（ C_{max} ）に性差は認められなかった。しかしながら、[aph- ^{14}C]フェンアミドンの高用量群においては、薬物動態パラメーターに性差がみられ、特に AUC において著しい性差が認められた。（参照 2、3）

表 1 血中放射能濃度推移

標識体	[aph- ^{14}C]フェンアミドン				[bph- ^{14}C]フェンアミドン	
	低用量		高用量		低用量	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)	14.6	25.7	4.29	3.71	3.02	2.63
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	12.2	17.7	0.29	0.31	0.34	0.31
$T_{1/2}$ (時間)	72.0	83.5	61.5	72.8	109	130
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{時間/g}$)	776	1,680	12.8	16.6	15.4	17.6

(2) 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[aph- ^{14}C]フェンアミドンまたは[bph- ^{14}C]フェンアミドンを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。なお、[aph- ^{14}C]フェンアミドンのみ高用量で反復経口投与群（非標識体を低用量で 14 日間投与

後、[aph-¹⁴C]フェンアミドンを低用量で単回経口投与) についても実施された。

[aph-¹⁴C]フェンアミドンの低用量単回投与後 168 時間に、尿中には総投与放射能 (TAR) の 12.8% (雄) 及び 39.9%TAR (雌) が、また、糞中には 80.7% TAR (雄) 及び 52.1%TAR (雌) が排泄され、高用量単回投与では尿中に 10.6%TAR (雄) 及び 13.0%TAR (雌) が、糞中に 83.7%TAR (雄) 及び 91.0%TAR (雌) が排泄された。また低用量反復投与では尿中に 11.4%TAR (雄) 及び 31.3%TAR (雌) が、糞中に 84.7%TAR (雄) 及び 60.5%TAR (雌) が排泄された。[bph-¹⁴C]フェンアミドン低用量単回投与後 168 時間では、尿中に 26.6%TAR (雄) 及び 40.5%TAR (雌)、糞中に 64.3%TAR (雄) 及び 49.6%TAR (雌) が、反復投与では尿中に 40.6%TAR (雄) 及び 46.5%TAR (雌)、糞中に 52.0%TAR (雄) 及び 44.7%TAR (雌) が排泄された。なお、[bph-¹⁴C]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 (40.6% TAR) が単回投与の場合 (26.6%TAR) と比較して増加したが、雌では変化しなかった。(参照 2、3)

(3) 胆汁中排泄

胆管カニューレション処理した SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aph-¹⁴C]フェンアミドンまたは [bph-¹⁴C]フェンアミドンを低用量で単回経口投与し、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞を経時的に採取し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間までの胆汁中排泄は [aph-¹⁴C]フェンアミドンで 72.6~79.7% TAR、[bph-¹⁴C]フェンアミドンで 71.3~83.4%TAR であり、糞から検出された放射能の大部分は胆汁中排泄によるものと考えられた。(参照 2、3)

(4) 体内分布

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aph-¹⁴C]フェンアミドンまたは [bph-¹⁴C]フェンアミドンを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。なお、[aph-¹⁴C]フェンアミドンのみ反復経口投与群についても実施された。

投与 168 時間後の主な組織の残留放射能は表 2 に示されており、[aph-¹⁴C]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、[bph-¹⁴C]フェンアミドンではいずれの組織でも 0.11 µg/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、[aph-¹⁴C]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 µg/g、雌で投与 4、32、96、168 時間後に 0.35、2.10、1.42、1.60 µg/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 µg/g、雌で投与 24、94、168、292 時間後に 53.8、52.7、36.9、16.8 µg/g と推移し、投与 24~56 時間後に最高濃度に達し、以降、次第に減衰することが明らかになった。

[aph-¹⁴C]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、A-フ

フェニル環部分を有し、かつ B-フェニル環部分を有さない代謝物 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た。(参照 2、3)

表 2 主な組織の残留放射能 (μg/g)

投与群		性別	投与 168 時間後				
			甲状腺	全血	肝臓	腎臓	その他
[aph- ¹⁴ C] フェンアミドン	低用量 単回	雄	2.30	0.03	0.04	0.02	皮膚及び被毛(0.03)
		雌	2.23	0.05	0.04	0.01	皮膚及び被毛(0.02)
	高用量 単回	雄	26.5	2.68	1.68	0.71	皮膚及び被毛(0.91)
		雌	28.2	5.01	1.50	0.81	皮膚及び被毛(1.12)
	低用量 反復	雄	4.73	0.06	0.06	0.03	皮膚及び被毛(0.03)
		雌	2.22	0.04	0.05	0.01	皮膚及び被毛(0.02)
[bph- ¹⁴ C] フェンアミドン	低用量 単回	雄	n.d.	0.07	0.06	0.03	脾臓(0.02)
		雌	0.010	0.09	0.06	0.02	脾臓(0.03)
	低用量 反復	雄	0.07	0.11	0.10	0.08	脾臓(0.05)
		雌	0.06	0.10	0.07	0.03	脾臓(0.06)

n. d. : 不検出

(5) 代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aph-¹⁴C] フェンアミドンまたは [bph-¹⁴C] フェンアミドンを低用量で単回経口投与、[aph-¹⁴C] フェンアミドンを高用量で単回経口投与、胆管カニュレーション処理した SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aph-¹⁴C] フェンアミドンまたは [bph-¹⁴C] フェンアミドンを低用量で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

[aph-¹⁴C] フェンアミドンまたは [bph-¹⁴C] フェンアミドンの各投与群の尿中、糞中及び胆汁中から検出された代謝物の分布は表 3 に示されている。

胆管カニュレーション処理したラットに低用量単回経口投与し、尿、糞を投与後 120 時間まで採取したところ、尿から 10.4~40.4% TAR、糞から 44.9~84.7% TAR が回収された。また、胆汁を投与後 48 時間まで採取したところ、71.3~80.9% TAR が回収された。

フェンアミドンは投与後速やかに代謝され、主要代謝経路としては酸化/還元/加水分解に続き、抱合反応を受け、B、C、D 及び F 等の各種代謝物が生成すると考えられた。なお、B への代謝の中間体としてニトロ化体が推定された。(参照 2、3)

表3 排泄物中の代謝物の分布 (%TAR)

		[aph- ¹⁴ C]		[bph- ¹⁴ C]
		フェンアミドン		フェンアミドン
		低用量単回	高用量単回	低用量単回
尿中 (0~120時間)	フェンアミドン	n.d.	0.13~0.25	n.d.
	B	0.24~1.9	n.d.	1.2~1.3
	C	0.05~0.25	0.09~0.10	
	D	0.53~2.9	0.27~0.84	
	F	0.64~4.8	0.52~3.1	2.6~7.3
	各種抱合体	2.6~14.4	3.8~5.0	0.10~13.9
	尿中放射性画分合計	12.3~39.4	10.4~13.0	26.5~40.4
糞中 (0~120時間)	フェンアミドン	n.d.	49.9~67.8	n.d.
	B	4.7~8.0	5.6~7.5	7.9~8.1
	C	8.4~10.5	0.84~2.0	
	F	7.7~12.9	6.2~6.9	15.7~17.4
	各種抱合体	12.2~29.6	0.40~7.7	11.2~16.6
	糞中放射性画分合計	49.3~72.9	72.2~84.7	44.9~59.1
胆汁中 (0~48時間)	フェンアミドン	n.d.		n.d.
	B	n.d.~0.18		n.d.~0.39
	C	2.1~15.3		
	E	n.d.		0.20~0.93
	F	0.24~0.47		0.01~0.38
	C 硫酸抱合体	2.0~3.1		
	B、F グルクロン酸抱合体混合物	45.7~54.6		62.0~67.7
	胆汁中放射性画分合計	72.6~78.5		71.3~80.9

n.d. : 不検出

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

[aph-¹⁴C]フェンアミドンを含むフェンアミドンの溶液を累計散布量が 1,600 g ai/ha となるように、①開花期に 505 g ai/ha、②開花期の終期に 485 g ai/ha、③果房の垂れ下がり期に 504 g ai/ha、④成熟期の初期に 156 g ai/ha の用量でそれぞれぶどう (品種: Pinot Noir) に散布後、最終散布直前 (未成熟期) と最終散布 24 日後 (成熟期) に果房を採取して、ぶどうにおける植物体内運命試験が実施された。

未成熟期のぶどう果房中の総残留放射能濃度は 1.74 mg/kg であった。メタノール洗浄液中に総残留放射能 (TRR) の 45.2%、果柄に 15.7%TRR、果皮に 15.8%

TRR、果肉に 17.0%TRR、種子に 6.3%TRR が分布していた。主要放射性成分は、親化合物 (57.7%TRR)、動物体内運命試験では認められなかったメチルチオ基が酸化的に脱離して生成した G (16.9%TRR)、これらの水酸化体 (3.4~3.9%TRR) であった。親化合物は果実表面に 45.2%TRR、果実内に 6.6%TRR が分布した。代謝物 G は果実表面からは検出されず、果実内に 15.7%TRR が検出された。その他の代謝物も主として果実内から検出された。また、成熟期のぶどう果房中から放射性成分が 1.19 mg/kg 検出され、メタノール洗浄液中に 34.0%TRR、果柄に 18.6%TRR、果皮に 21.0%TRR、果肉に 22.3%TRR、種子に 4.1%TRR が分布していた。主要放射性成分は、親化合物 (55.6%TRR)、G (17.1%TRR)、これらの水酸化体 (3.4~4.2%TRR) であった。このうち、親化合物は果実表面に 34%TRR、果実内に 13.6%TRR が分布した。G は果実表面からは検出されず、果実内から 15.6%TRR が検出された。その他の代謝物も主として果実内から検出された。(参照 4)

(2) トマト

[aph-¹⁴C]フェンアミドンまたは[bph-¹⁴C]フェンアミドンを含むフェンアミドンの溶液を累計散布量が 1,500 g ai/ha となるように、約 500 g ai/ha の用量で 3 回トマト (品種: Gardeners Delight) に散布後、2 回目散布直前、3 回目散布直前、最終散布 7 日後 (最終収穫時) に果実を採取して、トマトにおける植物体内運命試験が実施された。

[aph-¹⁴C]フェンアミドン散布区における最終収穫時の果実からは放射性成分が 0.18 mg/kg 検出され、アセトニトリル洗浄液に 30.6%TRR、抽出液に 56.5%TRR、残渣中に 12.9%TRR が分布した。主要放射性成分は、親化合物 (65.8%TRR)、G (9.4%TRR)、イミダゾリン環が開裂したもの (I: 2.3%TRR) であった。また、[bph-¹⁴C]フェンアミドン散布区の果実からは 0.21 mg/kg 検出され、アセトニトリル洗浄液に 41.1%TRR、抽出液に 50.7%TRR、残渣中に 8.2%TRR が分布した。主要放射性成分は、親化合物 (75.6%TRR)、G (9.3%TRR) 及び I (2.1%TRR) であった。なお、G は 2 回散布直後では 13.5%TRR が検出されている。(参照 5)

(3) レタス

[aph-¹⁴C]フェンアミドンまたは[bph-¹⁴C]フェンアミドンを含むフェンアミドン溶液を累積散布量が 1,600 g ai/ha となるように、20.1 mg ai/容器の用量で 4 回レタス (品種: アイスバーグレタス) に散布後、2 回目散布前 (中間収穫第 1 回) にレタス (茎葉) 全体、4 回目散布前 (中間収穫第 2 回) 及び最終散布 7 日後に外葉及び結球を採取して、レタスにおける植物体内運命試験が実施された。

中間収穫第 1 回ではレタス全体の放射性成分は 1.95~2.44 mg/kg、中間収穫第 2 回では結球から 0.12~0.16 mg/kg、外葉から 5.60~7.05 mg/kg、レタス全体か

ら 4.64~5.87 mg/kg、最終収穫では結球から 0.21~0.30 mg/kg、外葉から 11.6~12.4 mg/kg、レタス全体から 9.02~9.34 mg/kg であった。

最終収穫時のレタス全体における主要放射性成分は、親化合物 (91.3~91.8% TRR) 及び G (0.6~0.7% TRR) であり、その他はフェンアミドンの水酸化物、抱合体、C 及び D が認められた。その他、[aph-¹⁴C]フェンアミドン処理区の洗浄液から K (フェンアミドンのニトロ化体) が極微量検出された。(参照 6)

(4) ばれいしよ

[aph-¹⁴C]フェンアミドンまたは[bph-¹⁴C]フェンアミドンを含むフェンアミドン溶液を累計散布量が 1,500 g ai/ha となるように 3 回ばれいしよ (品種: Desiree) に散布後、2 回目散布前及び 3 回目散布前では茎部及び皮付き塊茎部を、最終散布 14 日後では茎部、皮剥き塊茎部及び塊茎の皮を採取して、ばれいしよにおける植物体内運命試験が実施された。

最終収穫時の茎部の放射性成分は 5.90~6.58 mg/kg、皮付き塊茎部から 0.04~0.09 mg/kg であり、茎部から塊茎部への移行は少ないと考えられた。

最終収穫時の茎部における主要放射性成分は親化合物 (51.4~68.9% TRR) が検出された。その他、C 及び G (約 1~2% TRR)、各種極性物質 (7.73~22.4% TRR) が検出された。

最終収穫時の皮付き塊茎部における主要放射性成分は各種極性物質であり、30.8~39.5% TRR 検出された。その他、親化合物 (2.3~5.8% TRR)、C 及び D (約 6% TRR) が検出された。この他、[aph-¹⁴C]フェンアミドン処理区の極性物質の加水分解物から D が検出され、塊茎中の 11.5% TRR (0.01 mg/kg) は、D の糖抱合体であった。D の遊離体と抱合体の合計は 17.8% TRR (0.02 mg/kg) であった。抽出残渣は[aph-¹⁴C]フェンアミドンでは 26.8% TRR、[bph-¹⁴C]フェンアミドンでは 53.9% TRR であり、標識体によって生成量が違ったが、[bph-¹⁴C]フェンアミドンの N-N 結合が開裂する過程でアニリン類縁体が生成され、これが植物体構成成分と結合したことにより抽出残渣の生成量が異なったものと考えられた。(参照 7)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[aph-¹⁴C]フェンアミドンまたは[bph-¹⁴C]フェンアミドンを含むフェンアミドン溶液を 1,600 mg ai/ha の用量で英国埴壤土に処理後、20°C で 365 日間インキュベーションして好氣的土壌中運命試験が実施された。

フェンアミドンは処理 64 日後に総処理放射能 (TAR) の 4.3~5.0% まで減少し、365 日後では 1.6~2.1% TAR であった。主要分解物として、[aph-¹⁴C]フェンアミドン処理土壌では、アニリン環が脱離した C が 14 日後に 15.0% TAR に達した後に 365 日後では 1.2% TAR に、D が 365 日後に 23.2% TAR、[bph-¹⁴C]フ

フェンアミドンではアニリン環の4位及び2位にニトロ基が置換したK及びLが365日後に1.9~3.9% TARであった。揮発性放射能は経時的に増加し、365日後では8.4~8.5% TARであり、大部分はCO₂であった。

推定半減期は、フェンアミドンが7.1~9.6日、Cが55日、Kが120~135日、Lが124~129日であった。

フェンアミドンの主要分解経路は、フェンアミドンのアニリン環の脱離によるCの生成、Cの*S*-メチル基の酸化的脱離によるDの生成、アニリン環4位のニトロ化によるKまたは2位のニトロ化によるLの生成であると考えられた。(参照8)

(2) 土壌脱着試験

4種類の国内土壌(軽埴土:宮城、埴壤土:鹿児島、シルト質埴壤土:茨城、砂土:宮崎)を用いた土壌脱着試験が実施された。

有機炭素含有量の高い土壌(軽埴土)では、土壌脱着係数 K^{des} は24.0、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{des}_{OC} は808、その他の土壌で K^{des} は2.73~6.27、 K^{des}_{OC} は279~294であった。フェンアミドンは土壌に吸着されて移動性は比較的少ないと考えられた。(参照9)

(3) 分解物Dにおける土壌脱着試験

フェンアミドンの分解物であるDは、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} が17~36と小さいために土壌中で浸透移行する性質があることが懸念されたことから、[*phe*-¹⁴C]分解物Dを2種類の英国土壌(英国ADAS¹の分類では埴壤土、シルト質埴壤土)及び2種類の米国土壌(米国農務省分類では砂土、砂質シルト質壤土)を用いて実施された。

熟成期間が長くなるにつれて、有機炭素含有率により補正した脱着係数が0日後の21から10日後の73に増加したことから、Dの土壌中での移行性は、散布後の経過時間とともに低下するものと考えられた。(参照10)

(4) フェンアミドン及びその分解物の土壌中消失試験

埴壤土(Bologna(伊)及びChazay(仏))、シルト質壤土(Goch(独))及び砂壤土(Manningtree(英))にフェンアミドンの溶液を1,190~1,380 g ai/ha散布し、フェンアミドン及びC、D、K及びLの消失及び土壌中での移動性が測定された。

いずれの圃場においてもフェンアミドンは表層から10 cmまでに留まり、表層の残留量も1ヵ月後までは検出されたが、2ヵ月後には全ての試験圃場で定量限界未満(<0.005 mg/kg)となった。C、D、K及びLは試験開始から12ヵ

¹ ADAS : Agricultural Development and Advisory Service

月までの間に表面から 10 cm の表層で生成し、検出されたが、10 cm 以下の層からは定量限界未満であった。(参照 11)

(5) 土壤表面光分解試験

[aph-¹⁴C]フェンアミドンを 1,500 g ai/ha 相当の用量で砂壤土 (米国) に散布後、20±1°C で 30 日間、290 nm 以下の波長を除去したキセノンランプ光 (311 W/m²、測定波長 : 300~400 nm) を照射し、土壤表面光分解試験が行われた。

30 日後の主な放射性成分はフェンアミドン、C 及び D であり、光照射区と非照射区で分解物の生成に大きな差はなかった。光照射区及び非照射区のフェンアミドンの推定半減期は 15.8 日及び 9.14 日であった。

土壤表面における光分解は、フェンアミドンの分解挙動にほとんど関与しないと考えられた。(参照 12)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[aph-¹⁴C]フェンアミドンを、pH 4.0 (クエン酸一水和物緩衝液)、pH 5.0 (クエン酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸二水素カリウム緩衝液)、pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 3.89 µg/mL の用量で添加し、24.8~25.0°C の暗所で 31 日間インキュベーションし、加水分解試験が実施された。

pH 5.0 及び pH 7.0 ではほとんど分解されず、pH 4.0 及び pH 9.0 で最も分解された。31 日後の主要放射性成分は、pH 4.0 ではフェンアミドンが 59.7% TAR、G が 38.8% TAR、pH 5.0 ではフェンアミドンが 91.2% TAR、pH 7.0 ではフェンアミドンが 95.3% TAR、pH 9.0 ではフェンアミドンが 47.1% TAR、H が 32.2% TAR、C が 10.1% TAR であった。

フェンアミドンの各緩衝液中における推定半減期は、pH 4.0 では 41.7 日、pH 5.0 では 222 日、pH 7.0 では 411 日、pH 9.0 では 27.6 日であった。(参照 13)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液) ①

[aph-¹⁴C]フェンアミドンを、pH 7.0 (リン酸二水素カリウム緩衝液) の滅菌緩衝液に 3.9 µg/mL の用量で添加し、25±1°C で 48 時間、290 nm 以下の波長を除去したキセノンランプ光 (720 W/m²、測定波長 : 300~800 nm) を照射し、水中光分解試験が実施された。

48 時間後ではフェンアミドンが 27.9% TAR に減少し、主な分解物は C が 35.6% TAR、G が 13.4% TAR であった。

フェンアミドンは水中で速やかに光分解を受け、推定半減期は 25.7 時間であり、夏期におけるフロリダの太陽光換算では 5.0 日であった。なお、北緯 35 度 (4~6 月) の太陽光換算では 7.79 日であった。(参照 14)

(3) 水中光分解試験（緩衝液）②

[bph-¹⁴C]フェンアミドンを、pH 7.0（リン酸二水素カリウム緩衝液）の滅菌緩衝液に 3.9 µg/mL の用量で添加し、25±1°C で 48 時間、290 nm 以下を除去したキセノンランプ光（720 W/m²、測定波長：300~800 nm）を照射し、水中光分解試験が実施された。

48 時間後では、フェンアミドンが 29.3% TAR に減少し、主な分解物はアニリン環の 4 位がオキシ化した N が 9.2% TAR であった他、多数の成分が存在することが確認された。

フェンアミドンは水中で速やかに光分解を受け、推定半減期は 29.5 時間であり、夏期におけるフロリダの太陽光換算では 5.8 日であった。なお、北緯 35° の 4~6 月における太陽光に換算すると 8.96 日であった。（参照 15）

(4) 水中光分解試験（自然水）

[aph-¹⁴C]フェンアミドンを、pH 8.5 の滅菌自然水に 3.6 µg/mL の用量で添加し、25±2°C で 16 日間、290 nm 以下の波長を除去したキセノンランプ光（350 W/m²、測定波長：290~800 nm）を照射し、水中光分解試験が実施された。

16 日後では、フェンアミドンが 1.7% TAR に減少し、主な分解物として C が 27.3% TAR、アセトフェノンが 11.6% TAR 検出された。

フェンアミドンは水中で速やかに光分解を受け、推定半減期は 3.71 日であり、北緯 35° における 4~6 月の太陽光換算では 18.8 日であった。（参照 16）

5. 代謝分解物のキラリティーの検討

フェンアミドンは *S* 体であることから、動物、植物、土壌及び水中における運命試験において *S* 体から *R* 体へのキラル変換が起こるかどうか確認するため、各試験で得られた代謝物（動物：C、植物：フェンアミドン、C、D 及び G、土壌：フェンアミドン、C、D、K 及び L、水中：フェンアミドン、C 及び G）について検討が行われた。

各代謝物が *R* 体を含むと示されたものは認められなかった。（参照 17）

6. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）、沖積・埴壤土（高知）を用いて、フェンアミドン及び分解物（C 及び D）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 4 に示されている。推定半減期はフェンアミドンとして 1~3 日、フェンアミドンと分解物の含量として 1~4 日であった。（参照 23）

表4 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	土壌	フェンアミドン	フェンアミドン+分解物
容器内試験	火山灰・軽埴土	1日	1日
	沖積・埴壤土	1日	1日
圃場試験	火山灰・軽埴土	3日	4日
	沖積・埴壤土	1日	1日

注) フェンアミドン+分解物：フェンアミドン、分解物C及びDの合計

7. 作物残留試験

はくさい、たまねぎ及びきゅうり等を用いて、フェンアミドン及びG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、国内での適用作物については別紙3に、今回インポートトレランス申請されている作物（ばれいしょ、キャベツ、ブロッコリー、にんじん、ピーマン、とうがらし、まくわうり、いちご、ひまわり種子及び棉）については別紙4に示されている。国内で栽培される農産物における最高値は、250~300 g ai/ha で3回散布し、最終散布14日後に収穫したぶどうの1.41 mg/kgであったが、28日後及び42日後にはそれぞれ0.89 mg/kg及び0.88 mg/kgと減衰した。Gの最高値はぶどうの0.17 mg/kgであったが、他の作物では検出されなかった。

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、フェンアミドン及びGを暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取されるフェンアミドンの推定摂取量が表5に示されている。本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からフェンアミドンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留量の増減が全くないとの仮定の下に行った。（参照18~19）

表5 食品中より摂取されるフェンアミドンの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	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)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
		(g/人/日)	(µg/人/日)	(g/人/日)	(µg/人/日)	(g/人/日)	(µg/人/日)	(g/人/日)	(µg/人/日)
はくさい	0.07	29.4	2.1	10.3	0.7	21.9	1.5	29.9	2.1
きゅうり	0.06	16.3	1.0	8.2	0.5	10.1	0.6	16.6	1.0
ぶどう	1.19	5.8	6.9	4.4	5.2	1.6	1.9	3.8	4.5
合計			10.0		6.4		4.0		7.6

注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち最大のものを用いた（参照表3）。

・「ff」：平成10年~12年の国民栄養調査（参照20~22）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）

・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたフェンアミドン（Gを含む）の推定摂取量（µg/人/日）

・たまねぎ、すいか、メロンは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

8. 一般薬理試験

マウス、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表6に示されている。(参照 54)

表6 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 5 匹 0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重で自発運動の減少、立毛、眼瞼下垂が認められた。いずれの所見も投与後 2 時間には消失した。
	自発運動量	ICR マウス	雄 8 匹 0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重で、投与後 30 分から自発運動量の低値傾向が認められた。なおこの低値傾向について、統計学的な有意差は認められなかった。
	痙攣誘発作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 6 匹 0、200、600、 2,000 陽性対照 (カフェイン) : 300 (経口)	2,000	—	溶媒対照群と各検体投与群との間に、電撃刺激後の痙攣誘発作用に統計学的有意差は認められなかった。陽性対照群では、強直性屈曲痙攣の発現が統計学的に有意な高値を示し、また死亡が認められた。
	体温 (直腸温)	SD ラット	雌 6 匹 0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重で統計学的に有意な直腸温の低値が、投与後 1 時間から 3 時間まで継続して認められた。

循環器系	収縮期血圧・心拍数	SD ラット	雌 6 匹	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	心拍数に関し、2,000 mg/kg 体重の投与後 3 時間の値が、統計学的に有意な低値を示した。収縮期血圧に関し、差は認められなかった。
自律神経系	ACh 惹起収縮 His 惹起収縮 BaCl ₂ 惹起収縮	モルモット 摘出回腸 標本	1 濃度 群: 5 標本	0、 1×10 ⁻⁶ 、 1×10 ⁻⁵ 、 1×10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10 ⁻⁶ g/ml	1×10 ⁻⁵ g/ml	1×10 ⁻⁵ g/ml 以上で、ACh、His、BaCl ₂ による惹起収縮を統計学的に有意に抑制した。なお、検体による摘出回腸標本への直接作用は認められなかった。
消化器	小腸輸送能・活性炭末移行率	ICR マウス	雄 8 匹	0、200、600、 2,000 陽性対照 (アトロピン): 300 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重において、統計学的有意差は認められなかったが、小腸輸送能の高値傾向が認められた。
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8 匹	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
血液	血液凝固 PT、 APTT、 FIB 量	SD ラット	雌 6 匹	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし

全てフェンアミドン原体を投与した。溶媒として、0.5%MC を使用した。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フェンアミドン、C、D 及び G を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 7 及び 8 に示されている。(参照 1、24~28)

表 7 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	2,030	雄で自発運動の低下 死亡例なし 雌で自発運動の減少、円背位、失調 雌の 5,000 mg/kg 体重投与群で 5 例が死亡、2,000 mg/kg 体重投与群で 2 例が死亡

経口	OF1 ICO マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		体重増加抑制、摂餌量減少 死亡例なし
		>2.1	>2.1	

溶媒として、0.5%MC を使用した。

表 8 急性毒性試験結果概要（代謝物）

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
C	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	176	176	自発運動の低下、立毛、 鎮静、呼吸困難、昏睡、 体重増加抑制 150 mg/kg 体重投与群の 雄 3 例、雌 1 例が死亡、 200 mg/kg 体重投与群で は雄 4 例、雌 2 例が死亡
D	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,520	1,520	鎮静、自発運動の低下、 立毛、歩行失調、横臥、 呼吸困難、昏睡、振せん、 低体重 1,000 mg/kg 体重投与群 の雌 1 例が死亡、2,000 mg/kg 体重投与群の雄 5 例、雌 3 例が死亡
G	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

溶媒として、0.5%MC を使用した。

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回経口投与（原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重）による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群雌雄で投与 4 時間後の自発運動量の減少が、雌で排尿増加、直腸温度低下、円背位が、500 mg/kg 体重以上投与群雌で肛門・生殖器部の被毛の汚れ/着色が認められたので、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重、雌で 125 mg/kg 体重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）

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施され、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 30、31）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性は認めら

れなかった。(参照 32)

1 1. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、150、500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 9 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 9 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		50 ppm	150 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.94	8.95	29.7	305
	雌	3.4	10.6	35.4	337

本試験において、5,000 ppm 投与群雌雄で低体重、摂餌量減少、RBC 及び Hb の減少、脳及び肝比重量²増加が、雄で腎比重量、甲状腺絶対及び比重量増加、胸腺絶対及び比重量の減少、肝細胞の門脈周囲性大/小空胞化、脾の白脾髄一胚中心明瞭化が、雌で血漿中 Glu、脾及び副腎比重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄 : 29.7 mg/kg 体重/日、雌 : 35.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34、35)

(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、60、150、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 10 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 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		60 ppm	150 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.05	10.4	68.3	344
	雌	4.81	12.0	83.3	381

1,000 ppm 以上投与群雄及び 5,000 ppm 投与群雌で肝比重量増加及び肝細胞すり硝子状細胞質が認められた。また、5,000 ppm 投与群雌雄で摂餌量減少、T. Chol 減少、肝暗調化、同群雄で低体重、Hb 減少、MCHC 減少、血漿中 Glu 減少、脾比重量、精巣比重量、甲状腺絶対及び比重量増加、雌で血漿中無機リン増加、肝絶対重量増加が認められた。

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。