1

資料２

（案）

農薬・動物用医薬品評価書

フェンバレレート

２０１３年５月

食品安全委員会農薬専門調査会

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

2

3

目　次

頁
〇審議の経緯 6
〇食品安全委員会委員名簿 6
〇食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 6
〇食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 7
〇要　約 8

Ⅰ．評価対象農薬・動物用医薬品の概要 9
１．用途 9
２．有効成分の一般名 9
３．化学名 9
４．分子式 9
５．分子量 9
６．構造式 9
７．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 11
１．動物体内運命試験 12
（１）ラット① 12
①　吸収 12
a.　血中濃度推移 12
b.　吸収率 13
②　分布 13
a.　組織中濃度 13
b.　全身オートラジオグラフィー 15
③　代謝 15
④　尿及び糞中排泄 16
（２）ラット② 17
（３）ラット③ 17
（４）マウス① 18
（５）マウス② 19
（６）マウス③ 19
（７）イヌ　＜参考資料＞ 19
２．畜産動物体内運命試験　黄色囲みは動薬関連として追記した試験です。 20
（１）牛 20
（~~8~~２）乳牛① 21
（~~9~~３）乳牛② 21

（~~１０~~４）~~ニワトリ~~鶏 21
~~２~~３．植物体内運命試験 22
（１）キャベツ 22
（２）インゲンマメ 25
（３）りんご 26
（４）だいず 26
（５）レタス 27
（６）トマト 27
（７）春小麦 28
~~３~~４．土壌中運命試験 28
（１）好気的土壌中運命試験① 28
（２）好気的土壌中運命試験② 30
（３）好気的/嫌気的土壌中運命試験 30
（４）土壌表面光分解試験① 31
（５）土壌表面光分解試験② 32
（６）土壌吸着試験 32
（７）土壌カラムリーチング試験 32
~~４~~５．水中運命試験 33
（１）加水分解試験 33
（２）水中光分解試験 34
（３）自然水中分解試験 35
~~５~~６．土壌残留試験 36
（１）フェンバレレート 36
（２）エスフェンバレレート 36
~~６~~７．作物~~等~~残留試験 37
（１）~~作物残留試験~~フェンバレレート 37
~~①フェンバレレート~~ 37
（２）エスフェンバレレート 37
~~②エスフェンバレレート~~ 37
８．畜産物残留試験　黄色囲みは動薬関連として追記した試験です。 37
（~~２~~１）~~畜産物残留試験牛~~（混餌投与） 37
①　乳牛-1 37
②　乳牛-2 38
（２）牛（単回経皮投与） 38
①　~~乳~~牛-~~1~~（組織中残留）　＜参考資料＞ 38
②　乳牛-12（乳汁中残留） 38
③　乳牛-~~2~~3（乳汁中残留）　＜参考資料＞ 39
④　乳牛-34（乳汁中残留） 39

（３）牛（反復経皮投与） 40
① 乳牛-1（組織中残留） 40
② 乳牛-2（組織中残留） ＜参考資料＞ 40
③ 乳牛-3（組織中残留） 41
~~④~~③ 乳牛-~~4~~3（組織及び乳汁中残留） ＜参考資料＞ 41
~~⑤~~④ 乳牛-~~5~~4（組織及び乳汁中残留） 41
~~⑥~~⑤ 乳牛-~~6~~5（乳汁中残留） 42
~~⑦~~⑥ 乳牛-~~7~~6（乳汁中残留） ＜参考資料＞ 42
~~⑧~~⑦ 乳牛-~~8~~7（乳汁中残留） 42
（４）羊（混餌投与）＜参考資料＞ 43
~~③ヒツジ　＜参考資料＞~~ 43
（５）羊（経皮投与） ＜参考資料＞ 43
（６）鶏（混餌投与）＜参考資料＞ 43
~~④ニワトリ　＜参考資料＞~~ 43
（７）鶏（経皮投与） ＜参考資料＞ 44
（８）豚、肉用鶏及び~~採~~産卵鶏（混餌投与） 44
~~⑤豚、ブロイラー及び採卵鶏~~ 44
~~７~~９．一般薬理試験 44
~~８~~１０．急性毒性試験 46
（１）急性毒性試験 46
① フェンバレレート 46
② エスフェンバレレート 47
③ 代謝物 48
（２）急性神経毒性試験（ラット） 49
① フェンバレレート 49
② エスフェンバレレート 50
~~９~~１１．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 50
（１）フェンバレレート 50
（２）エスフェンバレレート 50
~~１０~~１２．亜急性毒性試験 51
（１）フェンバレレート 51
① 90 日間亜急性毒性試験（マウス） 51
② 90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 52
③ 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 52
④ 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット及びマウス） 53
（２）エスフェンバレレート 53
① 90 日間亜急性毒性試験（ラット①） 53
② 90 日間亜急性毒性試験（ラット②） 53

③　90 日間亜急性毒性試験（マウス）..... 54
④　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット①）..... 55
⑤　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット②）..... 55
~~１１~~１３．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 56
（１）フェンバレレート 56
①　1 年間慢性毒性試験（イヌ）..... 56
②　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）..... 56
③　2 年間発がん性試験（ラット①）..... 57
④　2 年間発がん性試験（ラット②）..... 57
⑤　20 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）..... 59
⑥　18 か月間発がん性試験（マウス）..... 60
⑦　2 年間発がん性試験（マウス）..... 61
（２）エスフェンバレレート 62
①　1 年間慢性毒性試験（イヌ）..... 62
②　18 か月間発がん性試験（マウス）..... 62
~~１２~~１４．生殖発生毒性試験..... 63
（１）フェンバレレート 63
①　3 世代繁殖試験（ラット）..... 63
②　発生毒性試験（マウス）..... 63
③　発生毒性試験（ウサギ）..... 63
（２）エスフェンバレレート 64
①　2 世代繁殖試験（ラット）..... 64
②　発生毒性試験（ラット）..... 64
③　発生毒性試験（ウサギ）..... 64
~~１３~~１５．遺伝毒性試験..... 64
（１）フェンバレレート 64
（２）エスフェンバレレート 66
（３）代謝物 66
~~１４~~１６．その他の試験..... 67
（１）ウサギを用いた皮膚錯感覚症誘発能の評価 67
（２）肉芽腫の発現機作検討 67
①　フェンバレレート異性体の動物体内における動態 67
②　フェンバレレート異性体の肉芽腫形成に対する影響 68
③　フェンバレレート 4 光学異性体の加水分解性 69
（３）ラット精巣腫瘍の発現機作検討 70
（４）3 種のヒトステロイドホルモンレセプターに対する影響（*in vitro*）..... 70
（５）アンドロゲンレセプター及びエストロゲンレセプターを介した in vivo 評価試験
..... 71

Ⅲ. 食品健康影響評価 73

・別紙 1：代謝物/分解物略称 82
・別紙 2：検査値等略称 84
・別紙 3：作物残留試験成績（国内） 85
・別紙 4：作物残留試験成績（海外） 93
・参照 96

1　**＜審議の経緯＞**

1983 年	3 月	29 日	初回農薬登録
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2012 年	7 月	12 日	農林水産省から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（24 消安第 1741 号） 関係書類の接受（参照 2～5）
2012 年	7 月	18 日	厚生労働大臣から食品中の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 0718 第 20 号） 関係書類の接受（参照 6～9）
2012 年	7 月	23 日	第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年	11 月	16 日	関係書類の接受（参照 11、16、17）
2012 年	12 月	5 日	第 20 回農薬専門調査会評価第二部会
2013 年	2 月	20 日	第 21 回農薬専門調査会評価第二部会
2013 年	3 月	19 日	第 22 回農薬専門調査会評価第二部会
2013 年	4 月	9 日	第 92 回農薬専門調査会幹事会
2013 年	5 月	17 日	第 152 回動物用医薬品専門調査会

2

3　**＜食品安全委員会委員名簿＞**

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

4

5　**＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞**

（2012 年 4 月 1 日から）

・幹事会

納屋聖人（座長）	三枝順三	松本清司
西川秋佳（座長代理）	永田　清	吉田　緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	森田　健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

＜第 20 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿＞

小澤正吾	長尾哲二

＜第 21 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿＞

小澤正吾	長尾哲二

＜第 22 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿＞

小澤正吾	長尾哲二

＜第 92 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 7 月 1 日から）

山手丈至　（座長*）	天間恭介	松尾三郎
小川久美子（座長代理*）	頭金正博	山口成夫
石川さと子	能美健彦	山崎浩史
石川　整	福所秋雄	吉田敏則**
寺本昭二	舞田正志	渡邊敏明

*: 2012 年 8 月 22 日から
**: 2012 年 10 月 1 日から

要　約

合成ピレスロイド系の殺虫剤「フェンバレレート」（CAS No. 51630-58-1）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。また、フェンバレレートを構成する 4 種の光学異性体の一つである 2*S*, α*S*-異性体を有効成分とする農薬「エスフェンバレレート」について、JMPR 及び欧州が行った評価を合わせて整理した。

フェンバレレートの評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、イヌ等）、畜産動物体内運命（牛及び鶏）、植物体内運命（キャベツ、インゲンマメ等）、作物残留、畜産物残留（牛、羊等）、亜急性毒性（ラット、マウス等）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性（ラット及びマウス）、3 世代繁殖（ラット）、発生毒性（マウス及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フェンバレレート投与による影響は、主に体重（増加抑制）、神経系（振戦、刺激反応性の亢進等）、肝臓、脾臓、リンパ節及び副腎（いずれも多発性肉芽腫等）に認められた。肉芽腫性病変の発生については[2*R*, α*S*]異性体の関与が考えられた。また、エスフェンバレレートの影響として、神経系（振戦、異常歩行等）、体重（増加抑制）等に、フェンバレレートと同様の毒性が認められた。フェンバレレート、エスフェンバレレートのいずれも、発がん性、繁殖能への影響、催奇形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フェンバレレートの最小値は、ラットを用いた 3 世代繁殖試験の 1.7 mg/kg 体重/日であった。一方、エスフェンバレレートについて、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 2 mg/kg 体重/日であった。フェンバレレートはエスフェンバレレートよりも最小の無毒性量が低く、フェンバレレートの一日摂取許容量（ADI）をもってエスフェンバレレートを含めた ADI とすることが適当であると判断し、フェンバレレートのラットを用いた 3 世代繁殖試験の 1.7 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

【専門委員コメント】「エスフェンバレレート」について
この評価書で扱っている「エスフェンバレレート」は、化学的純物質の esfenvalerate ではなく、SS 異性体が主である混合物を指していると理解できます。しかし、esfenvalerate という名称は、SS 異性体単独の別名としても使われておりますので、どこかで整理する必要があると考えます。
【事務局より】
毒性試験で、明らかに SS 異性体単独を指すものについては、記載を修正しました。

Ⅰ．評価対象農薬・動物用医薬品の概要

１．用途

殺虫剤

２．有効成分の一般名

和名：フェンバレレート
英名：fenvalerate (ISO 名)

３．化学名

IUPAC

和名：(*RS*)- α-シアノ-3-フェノキシベンジル(*RS*)-2-(4-クロロフェニル)-3-メチルブチラート
英名：(*RS*)-α-cyano-3-phenoxybenzyl (*RS*)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutyrate

CAS（No. 51630-58-1）

和名：シアノ(3-フェノキシフェニル) メチル 4-クロロ-α-(1-メチルエチル) ベンゼンアセタート
英名：cyano(3-phenoxyphenyl)methyl 4-chloro-α-(1-methylethyl) benzeneacetate

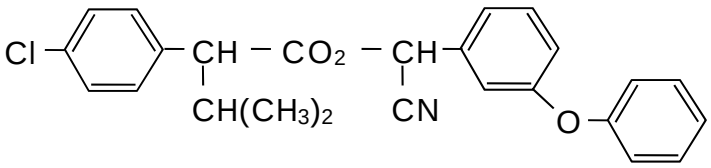
４．分子式

$C_{25}H_{22}ClNO_3$

５．分子量

419.91

６．構造式



７．開発の経緯

フェンバレレートは、住友化学株式会社により開発された合成ピレスロイド系の殺虫剤であり、昆虫の中枢及び末梢神経系に作用し、反復興奮及び伝導抑制などによって異常興奮と痙攣を起こし作用するものと考えられている。国内では 1983 年に初回農薬登録されており、諸外国においても数十カ国で登録されている。

動物用医薬品としては、国内では承認はないが、海外では乳牛を含む牛におけ

る外部寄生虫の駆除を目的とした外皮用殺虫剤が用いられている。（参照 8、9）
[参照 8: EMEA (1)-1 (参考資料 p141)][参照 9: 豪州資料/AnimalResidue Data Sheet- (参考資料 p214)]

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準及び飼料中の暫定基準が設定されている。また今回、飼料中残留基準値設定の要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

フェンバレレートの農薬抄録（2011 年）、JMPR 資料（2002 年）、欧州資料（2002 年）、豪州資料（2009 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。また、フェンバレレートを構成する 4 種の光学異性体の 1 つである 2*S*, α*S* 異性体を有効成分とするエスフェンバレレートについて、JMPR 及び欧州が行った評価を合わせて整理した。（参照 3～5、7～18）

なお、フェンバレレート及びエスフェンバレレートの典型的な光学異性体の比率は、以下のとおりである。（参照 11）

	[2*S*, α*S*]	[2*R*, α*S*]	[2*S*, α*R*]	[2*R*, α*R*]
フェンバレレート	23%	27%	27%	23%
エスフェンバレレート	84%	8%	7%	1%

【専門委員コメント】「光学異性体」について
典型的 ／一般的などの文言があった方が、”typical isomer composition”をよりわかりやすく表現できると思います。また、ここで言うエスフェンバレレートは、参照 11 の資料では technical esfenvalerate となっており、化学的純品としての esfenvalerate（CAS RN 66230-04-4）と区別する必要があると思います。
【事務局より】
毒性試験で、明らかに SS 異性体単独を指すものについては、記載を修正しました。

各種運命試験［Ⅱ．1～4］に用いたフェンバレレート、2*S* 異性体[1]、エスフェンバレレート及び代謝物の放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフェンバレレートに換算した値（mg/kg 又はμg/g）を示した。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。

【専門委員コメント】標識位置について
参照 11（p301）にあるように構造式を載せた方がわかりやすいのではないですか。

略称	標識位置
[car-^{14}C]フェンバレレート [car-^{14}C]2*S*-異性体	フェンバレレート又は 2*S*-異性体の酸側カルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの
[alp-^{14}C]フェンバレレート [alp-^{14}C]2*S*-異性体	フェンバレレート又は 2*S*-異性体のアルコール側α位の炭素を ^{14}C で標識したもの
[cya-^{14}C]フェンバレレート [cya-^{14}C]2*S*-異性体	フェンバレレート又は 2*S*-異性体のシアノ基の炭素を ^{14}C で標識したもの

[1] フェンバレレート[2*RS*, α*RS*]の光学異性体のうち[2*S*, α*RS*]を示す。以下同じ。

[chl-^{14}C]フェンバレレート [chl-^{14}C]エスフェンバレレート	フェンバレレート又はエスフェンバレレートのクロロフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの
[phe-^{14}C]フェンバレレート [phe-^{14}C]エスフェンバレレート	フェンバレレート又はエスフェンバレレートのフェノキシフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの
[chl-^{14}C]2*S*異性体	2*S*異性体のクロロフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの
[car-^{14}C]O	代謝物 O のカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの
K^{14}CN KS^{14}CN	それぞれ炭素を ^{14}C で標識したもの

1．動物体内運命試験

（1）ラット①

SD ラット（雄：例数不明）を用いた動物体内運命試験が実施された。試験群は表 1 に示されている。

表 1　動物体内運命試験(ラット)における試験群

試験群	標識体	投与経路・回数	用量（mg/kg 体重/日）	試験項目
Ⅰ	[car-^{14}C]フェンバレレート	単回経口投与	7.3～8.4	組織中濃度、排泄、代謝
Ⅱ	[alp-^{14}C]フェンバレレート			
Ⅲ	[cya-^{14}C]フェンバレレート			
Ⅳ	[car-^{14}C] 2*S*異性体	単回又は 5 日間反復経口投与	7.3～8.4（単回） 1.7（反復）	組織中濃度、排泄、代謝、血中濃度（Ⅵ）、全身オートラジオグラフィー（Ⅵ）
Ⅴ	[alp-^{14}C] 2*S*異性体			
Ⅵ	[cya-^{14}C] 2*S*異性体			
Ⅶ	[car-^{14}C]O	単回経口投与	20 μmol/kg 体重（ﾌｪﾝﾊﾞﾚﾚｰﾄ 8.4 mg/kg 体重に相当）	組織中濃度（Ⅷ、Ⅸ）、排泄、代謝（Ⅶ）、全身オートラジオグラフィー（Ⅷ、Ⅸ）
Ⅷ	K^{14}CN			
Ⅸ	KS^{14}CN			

① 吸収

a. 血中濃度推移

試験群Ⅵにおいて、血液中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

血液中フェンバレレート濃度は投与 1 時間後に C_{max} に達したのち、速やかに減少して 16 時間後に約 0.01 μg/g を示し、以降漸減した。一方、血液中 SCN^- 濃度は、投与 6 時間後に C_{max} となり、その後比較的緩やかに減少した。なお、別途測定した肝臓中のフェンバレレート及び SCN^- 濃度も血液中濃度とほぼ同様に推移した。（参照 7）

表 2　薬物動態学的パラメータ

	フェンバレレート	SCN^-
T_{max} (hr)	1	6
C_{max} (μg/g)	0.30	7.1
$T_{1/2}$ (hr)	49[1)]	4, 82[2)]
$AUC_{0\text{-}144hr}$ (μg・hr/g)	2.5	445

注）[cya-^{14}C] 2*S*-異性体を 8.4 mg/kg の用量で単回経口投与
1)：投与後 6～144 時間の結果から算出、2)：投与後 1～16 時間及び 16～144 時間の結果から算出

b.　吸収率

尿及び糞中排泄試験［1. (1). ④］における[car-^{14}C]フェンバレレート及び[alp-^{14}C]フェンバレレートを経口投与後 2 日の尿中排泄率から、吸収率は少なくとも 49.7～61.3%と推定された。（参照 7）

②　分布

a.　組織中濃度

試験群Ⅰ～Ⅸにおいて組織中濃度が検討された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

フェンバレレート又は 2*S*-異性体の[car-^{14}C]若しくは[alp-^{14}C]標識体をそれぞれ単回経口投与 6 日後又は 14 日後の組織中放射能は、脂肪で比較的高かった。一方、フェンバレレート又は 2*S*-異性体の[cya-^{14}C]標識体、また K^{14}CN 及び KS^{14}CN を投与した場合には、被毛及び皮膚で最も高く、次いで血液中に高い濃度で認められた。2*S*-異性体の[car-^{14}C]、[alp-^{14}C]又は[cya-^{14}C]標識体を反復投与後の組織中放射能濃度推移は、単回投与の場合と類似していた。（参照 7）

表 3　主要臓器及び組織中の残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与方法	投与 6 日後	投与 14 日後
[car-^{14}C]フェンバレレート	単回経口	脂肪(1.10)、副腎(0.28)、皮膚(0.17)、腸(0.11)、被毛(0.10)、膵臓(0.07)、血液(0.05)、肝臓(0.04)、肺(0.04)、坐骨神経(0.04)、脾臓(0.04)、胃(0.04)	

標識体	投与方法	投与 6 日後	投与 14 日後
[alp-^{14}C]フェンバレレート		脂肪(1.42)、副腎(0.22)、坐骨神経(0.20)、盲腸(0.12)、被毛(0.11)、皮膚(0.06)、肝臓(0.05)、胃(0.05)、腸(0.04)、腎臓(0.04)、肺(0.03)、心臓(0.01)、筋肉(0.01)、脾臓(0.01)、血液(0.01)	
[cya-^{14}C]フェンバレレート		血液(1.36)、脂肪(1.23)、肝臓(0.26)、腎臓(0.24)、胃(0.24)、肺(0.21)、坐骨神経(0.17)、脾臓(0.17)、精巣(0.16)、副腎(0.15)	血液(0.63)、脂肪(0.49)、脾臓(0.21)、胃(0.15)、肺(0.14)、心臓(0.13)、腎臓(0.12)、坐骨神経(0.12)、腸(0.10)、肝臓(0.10)、筋肉(0.10)
[car-^{14}C]O		副腎(0.13)、その他(<0.12)	
K^{14}CN		被毛(40.5)、皮膚(4.54)、血液(1.68)、腎臓(0.58)、肺(0.52)、胃(0.39)、精巣(0.39)、肝臓(0.32)、脾臓(0.26)、副腎(0.19)、心臓(0.19)	
KS^{14}CN		被毛(119)、皮膚(9.43)、血液(1.43)、胃(0.56)、腎臓(0.52)、肺(0.43)、脾臓(0.43)、肝臓(0.35)、精巣(0.26)、心臓(0.22)	
[car-^{14}C]2*S*-異性体		脂肪(1.80)、副腎(0.31)、坐骨神経(0.23)、皮膚(0.22)、腸(0.19)、盲腸(0.14)、腎臓(0.10)、肝臓(0.10)、肺(0.10)、血液(0.09)	脂肪(0.55)、副腎(0.08)、坐骨神経(0.08)、血液（<0.06）
	反復経口	脂肪(1.12)、副腎(0.07)、血液(<0.06)	
[alp-^{14}C]2*S*-異性体	単回経口	脂肪(2.00)、被毛(0.13)、皮膚(0.11)、腸(0.08)、副腎(0.05)、肝臓(0.05)、血液(0.04)、坐骨神経(0.04)、腎臓(0.03)、精巣(0.03)	脂肪(0.53)、血液(0.04)、肝臓(0.03)、坐骨神経(0.03)、副腎(0.02)、腎臓(0.02)、膵臓(0.01)
	反復経口	脂肪(1.15)、坐骨神経(0.09)、腸(0.05)、肝臓(0.05)、胃(0.03)、副腎(0.02)、腎臓(0.02)、肺(0.02)、膵臓(0.02)、脾臓(0.01)、血液(<0.01)	

標識体	投与方法	投与 6 日後	投与 14 日後
[cya-^{14}C] 2*S*-異性体	単回経口	被毛(35.9)、皮膚(3.26)、脂肪(1.41)、血液(1.22)、腎臓(0.41)、肺(0.29)、精巣(0.23)、脾臓(0.22)、副腎(0.21)、盲腸(0.18)、	脂肪(0.76)、血液(0.42)、肺(0.10)、肝臓(0.09)、脾臓(0.09)、坐骨神経(0.08)、心臓(0.07)、膵臓(0.07)、副腎(0.06)、盲腸(0.06)、腸(0.06)、腎臓(0.06)
	反復経口	脂肪(0.93)、血液(0.90)、腎臓(0.25)、肺(0.22)、脾臓(0.21)、副腎(0.17)、肝臓(0.17)、胃(0.13)、心臓(0.12)、腸(0.12)、坐骨神経(0.12)	

b.　全身オートラジオグラフィー

試験群Ⅵ、Ⅷ及びⅨにおける単回経口投与により、全身オートラジオグラフィーによる体内分布が検討された。[cya-^{14}C]2*S*-異性体投与 6 時間後及び 24 時間後に脳及び脊髄を除くほとんど全ての組織に放射能の分布が認められたが、投与 144 時間後には被毛、皮膚及び胃内容物に放射能が検出されたのみで、他の組織にはほとんど認められなかった。K^{14}CN 及び KS^{14}CN を投与した場合においても、同様な放射能分布が認められた。また、[cya-^{14}C]2*S*-異性体を単回経口投与 144 時間後の胃内容物を分析した結果、放射能のほぼ全てが SCN^-由来であり、40.6 μg/g の濃度であった。（参照 7）

③　代謝

尿及び糞中排泄試験［1. (1)④］で得られた単回経口投与後の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 2 日間における尿及び糞中代謝物は表 4 に示されている。

フェンバレレートのいずれの標識体においても、糞中の主要成分は未変化のフェンバレレートであった。糞中にはエステル結合を有する代謝物として Ba 及び Bb が認められた一方、尿中には加水分解を受けた代謝物が認められた。尿中の主要代謝物として、[car-^{14}C]標識体における酸側からの代謝物 O、[alp-^{14}C]標識体におけるアルコール側からの代謝物 K-硫酸抱合体が認められた。[cya-^{14}C]標識体では、SCN^-が尿及び糞中に認められた。2*S*-異性体の各標識体を投与した場合も類似した代謝物組成が認められた。なお、[cya-^{14}C]標識体投与後の脂肪中で 85～90%TRR が未変化体のフェンバレレートであり、血液中で 86%TRR が SCN^-であった。（参照 7）

表 4　投与後 2 日間における尿及び糞中代謝物（%TAR）

標識体	試料	フェンバレレート	代謝物
[car-^{14}C]フェンバレレート	尿	0.3	O(23.1)、P(5.6)、O-グルクロン酸抱合体(4.7)、V(4.2)、Q(2.9)、S-抱合体(2.6)、R(1.8)、U(0.4)、S(0.2)、T(0.1)
	糞	27.0	Bb(3.1)、O(1.5)、Ba(0.3)、O-グルクロン酸抱合体(0.3)、Q(0.3)、S(0.1)、S-抱合体(0.1)、P(0.1)
[alp-^{14}C]フェンバレレート	尿	0.1	K-硫酸抱合体(40.5)、E(6.6)、J-硫酸抱合体(2.3)、K(2.1)、E-グリシン抱合体(1.4)、E-グルクロン酸抱合体(0.6)、J(0.4)、D(0.1)
	糞	20.7	Bb(3.6)、K(1.4)、Ba(0.9)、K-硫酸抱合体(0.8)、E(0.7)、J-硫酸抱合体(0.3)
[cya-^{14}C]フェンバレレート	尿	0.3	SCN^-(9.8)
	糞	16.0	Bb(2.7)、SCN^-(1.1)、Ba(0.2)
[car-^{14}C]O	尿	－	O(58.8)、V(3.6)、S(3.2)、P(2.5)、Q(2.0)、S-抱合体(1.0)、U(0.6)、O-グルクロン酸抱合体(0.5)、R(0.5)、T(0.5)
	糞	－	O(2.5)、O-グルクロン酸抱合体(1.0)、S-抱合体(0.8)、S(0.6)、P(0.3)、R(0.3)、Q(0.2)、U(0.2)
[car-^{14}C]2*S*-異性体	尿	0.1	O(15.7)、S(6.4)、V(3.1)、P(3.0)、Q(2.3)、S-抱合体(1.6)、T(1.4)、R(1.3)、O-グルクロン酸抱合体(1.0)、U(0.7)
	糞	8.3	Bb(11.9)、S(2.1)、O(1.9)、S-抱合体(0.8)、Q(0.5)、T(0.4)、Ba(0.3)、P(0.3)、O-グルクロン酸抱合体(0.2)、R(0.2)
[alp-^{14}C]2*S*-異性体	尿	0.1	K-硫酸抱合体(38.5)、E(8.6)、J-硫酸抱合体(3.7)、K(2.3)、E-グルクロン酸抱合体(2.0)、E-グリシン抱合体(0.7)、J(0.4)
	糞	9.1	Bb(5.6)、K(2.9)、K-硫酸抱合体(1.5)、E(1.0)、J-硫酸抱合体(0.5)、Ba(0.3)、E-グルクロン酸抱合体(0.3)、D(0.1)、
[cya-^{14}C]2*S*-異性体	尿	0.9	SCN^-(7.6)
	糞	11.7	Bb(7.5)、SCN^-(1.5)、Ba(0.3)

－：検出されず

フェンバレレートの雄ラットにおける主要代謝反応は、エステル結合の開裂、酸側メチル基及びベンジル位の水酸化、フェノキシ基の 4'又は 2'位の酸化、及び抱合体化であり、また、CN 基から SCN^-及び CO_2 の生成が考えられた。

④　尿及び糞中排泄

試験群Ⅰ～Ⅶにおいて、単回経口投与後の糞尿及び呼気中への排泄試験が実施された。

投与後 2 日の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

フェンバレレート又は 2*S*-異性体の[car-^{14}C]若しくは[alp-^{14}C]標識体投与後の放射能は、投与 6 日後までに糞尿中にほぼ完全に排泄された。呼気中への $^{14}CO_2$ の排泄は認められなかった。一方、[cya-^{14}C]標識体投与後の排泄はフェンバレレート、2*S*-異性体ともやや遅く、呼気中にも $^{14}CO_2$ が少量認められた。K^{14}CN 及び KS^{14}CN を投与した場合、[cya-^{14}C]標識体と類似した排泄パターンが認められた。なお、2*S*-異性体を 5 日間反復投与後の排泄パターンは単回投与の場合とほぼ同様であった。（参照 7）

表 5　投与後 2 日の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[car-^{14}C]フェンバレレート	[alp-^{14}C]フェンバレレート	[cya-^{14}C]フェンバレレート	[car-^{14}C]O	[car-^{14}C]2*S*-異性体	[alp-^{14}C]2*S*-異性体	[cya-^{14}C]2*S*-異性体
尿	49.7	61.3	12.6	79.9	46.7	62.8	9.6
糞	39.8	35.6	36.8	17.8	35.3	31.7	34.1

（2）ラット②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[chl-^{14}C]若しくは[phe-^{14}C]フェンバレレートを 2.5 若しくは 10 mg/kg 体重、[chl-^{14}C]若しくは[phe-^{14}C]エスフェンバレレートを 2.5 mg/kg 体重、又は[chl-^{14}C]若しくは[phe-^{14}C]エスフェンバレレートとエスフェンバレレート以外の 3 種の異性体（非標識体）との混合物（投与量不明）をそれぞれ経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

排泄に用量及び性別による差は認められなかった。投与後 1 日で約 63～86%TAR、7 日で約 95～101%TAR が糞尿中に排泄され、このうち 20～39%TAR が尿中に排泄された。投与 7 日後の組織中残留放射能濃度は全般的に低く、最大残留値は脂肪で認められた（2.5 mg/kg 体重投与群で 180～310 ng/g、10 mg/kg 体重投与群で 1.3 μg/g）。フェンバレレート 10 mg/kg 体重投与群の組織中残留量はエスフェンバレレート 2.5 mg/kg 体重投与群の約 4 倍高かった。

排泄物中代謝物に性差は認められなかった。糞中には 44～60%TAR が未変化体として排泄され、2.9～6.5%TAR が Ba、Bb として排泄された。そのほか、E、K、O 及び R 等が認められた。尿中の主な代謝物としては、K-硫酸抱合体（16～24%TAR）、O-グルクロン酸抱合体、P、Q、R-グルクロン酸抱合体等が認められ、そのほか E、E-グリシン抱合体及びグルクロン酸抱合体、K、K-グルクロン酸抱合体等が認められた。（参照 10、11）

（3）ラット③

SD ラット（一群 3 匹）の妊娠 13 日に[chl-^{14}C]フェンバレレート 10 mg/kg 体重/日、若しくは[chl-^{14}C]エスフェンバレレート 2.5 mg/kg 体重/日を単回経口

投与、又は妊娠 13 日からフェンバレレート若しくはエスフェンバレレート非標識体を 3 日間反復経口投与後、それぞれの標識体を 2 日間反復経口投与し、胎盤通過試験が実施された。

胎児、羊水、胎盤、母体血液及び卵巣中の放射能は、最終投与 12 時間後までに最高濃度に達し、その後急速に低下した。[chl-^{14}C]フェンバレレートの残留濃度は、[chl-^{14}C]エスフェンバレレート投与に比べ約 4 倍高かったが、単回経口投与 24 時間後の母体血液、胎盤、羊水及び卵巣では 18～31 倍高かった。また、反復投与 24 及び 48 時間後の卵巣ではほぼ同程度であった。

[chl-^{14}C]フェンバレレート及び[chl-^{14}C]エスフェンバレレートとも、母体血液及び卵巣に高い残留濃度が認められ、胎児及び羊水中では低かった。[chl-^{14}C]エスフェンバレレート投与後の胎児中濃度は、最終投与 6 時間後で最も高く 150 ng/g であったが、試験期間中に胎児で検出された放射能は 0.07%TAR 未満であったことから、母体血液から胎児への移行は少なく、エスフェンバレレートは胎児組織又は羊水に蓄積しないことが示唆された。

母体血液、胎盤及び胎児中の主な代謝物として、O、P、Q のほか、未変化のフェンバレレート及びエスフェンバレレートが認められた。[chl-^{14}C]フェンバレレート由来の O-コレステロールエステルが母体血液及び胎盤に微量認められたが、胎児中では検出されなかった。反復経口投与において、P はフェンバレレート投与群よりもエスフェンバレレート投与群で、O はエスフェンバレレート投与群よりもフェンバレレート投与群で多く認められた。（参照 10）

（4）マウス①

ddY マウス（一群雌雄各 6 匹）に[chl-^{14}C]フェンバレレート［25 若しくは 100 ppm（推定検体摂取量 110～120 μg 若しくは 420～480 μg/マウス/日）］又は[chl-^{14}C]エスフェンバレレート［25 ppm（推定検体摂取量：120 μg/マウス/日）］を混餌投与して動物体内運命試験が実施された。投与終了後、最長 28 日間無添加飼料を投与する群が設けられた。

組織中残留放射能濃度は脂肪で最も高く（エスフェンバレレート当量：24～28 日間混餌投与後で 7 μg/g）、副腎、リンパ節及び皮膚でその約 1/7、肝臓で約 1/10、血液は約 1/25 の濃度であった。放射能濃度は 24～28 日間の混餌投与で定常状態に達し、無添加飼料への切り替えにより低下した。[chl-^{14}C]エスフェンバレレート投与群の副腎、脾臓及び卵巣中の放射能濃度は、同用量の[chl-^{14}C]フェンバレレート投与群に比べて低かった。その他の組織中の放射能濃度はほぼ同様であった。性差は認められなかった。

[chl-^{14}C]フェンバレレート投与群及び[chl-^{14}C]エスフェンバレレート投与群ともに肝臓及び腎臓中代謝物として O 及び P が検出された。また、O-コレステロールエステルが[chl-^{14}C]フェンバレレート投与群では検出されたが、[chl-^{14}C]エスフェンバレレート投与群では認められなかった。この代謝物は無添加飼料 28

日間給餌後においても認められ、組織中残留放射能の大部分を占めた。（参照 10、11）

（５）マウス②

ddY マウス（一群雌雄各 5 匹）に[chl-^{14}C]若しくは[phe-^{14}C]フェンバレレートを 2.5 若しくは 10 mg/kg 体重、[chl-^{14}C]若しくは[phe-^{14}C]エスフェンバレレートを 2.5 mg/kg 体重、又は[chl-^{14}C]若しくは[phe-^{14}C]エスフェンバレレートとエスフェンバレレート以外の 3 種の異性体（非標識体）との混合物（投与量不明）をそれぞれ経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

雌雄とも投与後 1 日で糞尿中に 86～94%TAR、7 日で 94～102%TAR が排泄された。尿及び糞中への排泄割合はほぼ同等であった。投与 7 日後の組織中残留放射能濃度の最大値は脂肪で認められた（2.5 mg/kg 体重投与群で 120～480 ng/g、10 mg/kg 体重投与群で 1.2～1.6 μg/g）。（参照 10）

（６）マウス③

ddY マウス（一群雌雄各 5 匹）に[chl-^{14}C]フェンバレレート 10 mg/kg 体重/日又は[chl-^{14}C]エスフェンバレレート 2.5 mg/kg 体重/日を 10 日間反復経口投与し、最終投与後 7 日間排泄物を採取して動物体内運命試験が実施された。

最終投与後 1 日で 90%TAR が排泄され、投与後 7 日には 91～98%TAR が尿及び糞中にほぼ等量ずつ排泄された。フェンバレレート及びエスフェンバレレートの反復投与後の排泄パターンはほぼ同様であり、用量又は性別による差は認められなかった。（参照 10）

（７）イヌ　＜参考資料[2]＞

イヌ（系統、匹数及び性別不明）に[chl-^{14}C]フェンバレレート又は[phe-^{14}C]フェンバレレートをそれぞれカプセル経口（1.7 mg/kg 体重）投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間における糞尿中の代謝物は表 6 に示されている。

投与後 3 日間に、尿及び糞中に[chl-^{14}C]フェンバレレートではそれぞれ 32%TAR 及び 56%TAR、[phe-^{14}C]フェンバレレートではそれぞれ 37%TAR 及び 42%TAR が排泄された。総放射能の回収率は、[phe-^{14}C]フェンバレレートより[chl-^{14}C]フェンバレレートでより高かった。血中放射能濃度は両標識体とも投与 2 時間後に C_{max}（約 1 μg/mL）に達し、$T_{1/2}$ は[chl-^{14}C]フェンバレレートと[phe-^{14}C]フェンバレレートでそれぞれ 1 日及び 0.7 日であった。血中放射能濃度は 2~~3~~相以上のパターンで減衰し、投与 80 時間後の濃度はそれぞれ 0.05 未満～0.1 μg/mL であった。投与 48 時間後のフェンバレレート濃度は検出限界

[2] 供試動物の系統、匹数、性別不明のため、参考資料とした。

（0.01 μg/mL）未満であった。（参照 10）

表 6　投与後 24 時間における尿糞中の代謝物（%TAR）

標識体	試料	フェンバレレート	代謝物
[chl-^{14}C] フェンバレレート	尿	0.2	O-グルクロン酸抱合体(27)、Z(3.4)、X(2.9)、O(2.2)
	糞	8.8	O(3.2)、Y(1.9)、Bb(1.8)
[phe-^{14}C] フェンバレレート	尿	－	E-グリシン抱合体(8.4)、K-硫酸抱合体(5.8)、K-グルクロン酸抱合体(3.8)、E(3.1)、K(2.4)、
	糞	3.7	K(3.5)、W(3.3)、Bb(2.3)、E(1.4)、C(1.3)、K-硫酸抱合体(1.1)、E-グルクロン酸抱合体(0.4)

－：検出されず

【専門委員コメント】
この「$T_{1/2}$」を、もし、「消失半減期」という言葉に置き換えることができれば、他の 4 カ所のとの整合性をとることができます。しかし、できなければこのままで OK です。

２．畜産動物体内運命試験　**黄色囲みは動薬関連として追記した試験です。**

（１）牛

子牛（系統：不明、雄 5 頭）にフェンバレレートを単回局所（皮膚）（1 mg/kg 体重）投与し、畜産動物体内運命試験が実施された。

投与 7 日後の血漿中濃度は、定量限界（2.5 ng/g）未満であった。~~牛に対するフェンバレレート 1 mg/kg 体重のポアオン投与による皮膚透過性は極めて低いと考えられた。~~（参照 8）[参照 8：EMEA (1)-16(参考資料 p145)]

【専門委員コメント】
「投与７日後の血漿中濃度は」との記載は、「投与後 7 日間集められた血漿での fenvalerate の濃度は」が適切ではないでしょうか？投与 7 日後の時点での血漿濃度ではない様に思います。

【事務局より】
EMEA では上記のように皮膚透過性が極めて低いと評価されておりますが、8. 畜産物残留試験の経皮投与試験（評価書案 p38～）では、単回投与（0.5 g/頭：[Ⅱ.8. (2) ①及び③]）で肝臓（8.97 ng/g）及び筋肉（8.06 ng/g）、乳汁中（最大 900 ng/g）に残留がみられております。また、反復投与でも、腎周囲脂肪や乳汁中に残留がみられております。
上記の波線部分の記載の妥当性について、ご確認をお願いいたします。
【専門委員コメント】
① L11 波線部削除。事実のみを書いた 1 段落にまとめる。
② 表 2 の結果より、体内に吸収されたフェンバレレートは大半が SCN-に代謝されます。従って、未変化体が検出されないからといって、フェンバレレートの皮膚からの吸収が低いとはいえないと思います。

（~~8~~2）乳牛①

乳牛（ガンジー種、投与群：雌 5 頭、対照群：雌 3 頭、体重 410～640 kg）に[chl-^{14}C]フェンバレレート又は[phe-^{14}C]フェンバレレートを 21 日間混餌（原体：78 mg/kg）投与し、畜産動物体内運命試験が実施された。なお、各群中 3 頭は最終投与 12 時間後にと殺、2 頭は投与終了後 10～20 日間無添加飼料を給餌された。

投与約 3 日後までに乳汁中フェンバレレートは急速に平衡状態に達し、最大値は投与 17 日後の 0.53 μg/g であった。投与 21 日後の放射能濃度は、乳脂肪で 5.2 μg/g、皮下脂肪で 1.08～2.23 μg/g、腸間膜脂肪で 1.69～3.36 μg/g、筋肉で 0.25 μg/g で、ほとんどが未変化のフェンバレレートとして検出された。肝臓及び腎臓中の放射能濃度はそれぞれ 2 及び 1.4 μg/g であり、主な代謝物として腎臓で O 及び E が、肝臓で O、O-抱合体及び E-抱合体が認められた。（参照 9、11）[参照 11：JMPR(esfenvalerate:2002)(参考資料 p302)]

（~~9~~3）乳牛②

乳牛（ホルスタイン種、雌 2 頭）にフェンバレレートを 4 日間混餌（原体：5 及び 15 mg/kg）投与した後、無添加飼料を 6 日間給餌して、畜産動物体内運命試験が実施された。

~~乳汁中の残留量は 5 及び 15 mg/kg 混餌投与群でそれぞれ投与量の 0.44 及び 0.64%であった。また、糞中へ投与量の約 25%が排泄された。~~

5 及び 15 mg/kg 混餌投与群における乳汁中総排泄率は投与量のそれぞれ 0.44 及び 0.64%であった。一方で、約 25%が糞中に排泄された。（参照 12）[参照 12: IPCS（参考資料 p401)]

【専門委員コメント】修正案でよいと思います。

（~~10~~4）~~ニワトリ~~鶏

産卵鶏（白色レグホン種、1 群雌 10 羽、体重 1.5～2.0 kg）に[chl-^{14}C]フェンバレレート又は[phe-^{14}C]フェンバレレートを 5 日間カプセル（飼料中濃度 158 mg/kg 相当）投与し、最終投与 18 時間後にと殺し、臓器・組織を採取して畜産動物体内運命試験が実施された。卵は毎日採取された。

各組織及び卵中の残留放射能濃度は表 7 に示されている。

脂肪及び卵黄中の主な成分はフェンバレレートであり、[chl-^{14}C]及び[phe-^{14}C]標識体投与群において、それぞれ脂肪で 81%TRR 及び 85%TRR、卵黄中で 52%TRR 及び 70%TRR 認められた。

代謝物 O が[chl-^{14}C]標識体投与群の卵黄中に 8%TRR 認められた。肝臓中には[chl-^{14}C]標識体投与群で O 及びその抱合体が 38%TRR 認められ、[phe-^{14}C]標識体投与群で E 及びその抱合体が 12%TRR、K が 3%TRR 認められた。肝臓

中の 50%TRR は組織中の結合性残留物であった。（参照 9、11）[参照 11：JMPR(esfenvalerate:2002)(参考資料 p304)]

表 7　各組織及び卵中の残留放射能濃度（μg/g）

試料	[chl-^{14}C]標識体	[phe-^{14}C]標識体
肝臓	2.4	0.96
脂肪	0.5	0.5
卵黄（投与 5 日後）	1.3	0.97
卵白	<0.2	<0.2
腿肉	<0.2	<0.2
胸肉	<0.2	<0.2

~~2~~ 3. 植物体内運命試験

（1）キャベツ

キャベツ（品種：四季穫）を播種 4 週後の第 5 葉及び第 6 葉上面に、[car-^{14}C]、[alp-^{14}C]又は[cya-^{14}C]標識のフェンバレレート、[chl-^{14}C]、[alp-^{14}C]又は[cya-^{14}C]標識の 2*S*-異性体及び[chl-^{14}C]又は[phe-^{14}C]標識のエスフェンバレレートをマイクロシリンジを用いて 20 μg/葉（約 40 cm^2）の用量で直接塗布した（50 g ai/ha 相当）。処理直後、3、6、12、24、36 及び 48 日後にキャベツを採取し、処理葉、処理葉以外の茎葉部及び根部に分け、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ試料における残留放射能分布は表 8 に、処理葉中の代謝物は表 9 及び表 10 に示されている。

フェンバレレート、2*S*-異性体及びエスフェンバレレートの各標識体を処理したキャベツにおける残留放射能はいずれも経時的に減少し、処理 48 日後には、それぞれ 39.1～49.1%TAR、28.8～36.3%TAR 及び 29.4～31.0%TAR となった。放射能の大部分は処理葉に存在し、処理葉から他の植物部位への移行は、フェンバレレート、2*S*-異性体及びエスフェンバレレート処理区でそれぞれ 3.3%TAR 以下、4.1%TAR 以下及び 0.7%TAR 以下と僅かであった。3 種の被験物質とも、処理 48 日後での親化合物の残留量は 0.21～0.64 mg/kg であり、消失半減期は 10～14 日とほぼ同じ速度で減少した。

処理葉における残留放射能の大部分はいずれの場合も未変化の親化合物であった。フェンバレレートの標識体処理では、主な代謝物として O（抱合体含む）が最大で 12.4%TRR 認められた。ほかに、エステルを有する代謝物として Bh、Bi、Ba、Bb 及び Bk、また脱炭酸により生成する Bc が、エステル結合が開裂した代謝物として E、C、M、N が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。2*S*-異性体及びエスフェンバレレートでは、フェンバレレートの標識体処理で認められた代謝物のほかに K 及び L などが認められたが、いずれも微量で

あった。（参照 7）

表 8　キャベツ試料における残留放射能分布（%TAR）

標識体	フェンバレレート					
	[car-^{14}C]標識体		[alp-^{14}C]標識体		[cya-^{14}C]標識体	
処理後日数	24 日	48 日	24 日	48 日	24 日	48 日
処理葉	68.0	40.7	72.7	46.2	72.5	36.1
抽出液	66.8	39.6	66.0	40.5	69.9	33.5
残渣	2.2	1.1	6.7	5.7	2.6	2.5
処理葉以外の茎葉部	1.4	3.0	0.6	1.0	0.9	2.6
根部	0.1	0.3	<0.1	1.9	0.2	0.4
合計	69.5	41.9	73.3	49.1	73.6	39.1
標識体	2*S*-異性体					
	[chl-^{14}C]標識体		[alp-^{14}C]標識体		[cya-^{14}C]標識体	
処理後日数	24 日	48 日	24 日	48 日	24 日	48 日
処理葉	51.8	30.8	51.9	35.8	47.4	24.7
抽出液	50.9	29.6	46.2	28.4	43.2	16.7
残渣	0.9	1.2	5.7	7.4	4.2	8.0
処理葉以外の茎葉部	1.2	0.8	0.9	0.5	1.7	4.1
根部	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
合計	53.0	31.6	52.8	36.3	49.1	28.8
標識体	エスフェンバレレート					
	[chl-^{14}C]標識体		[phe-^{14}C]標識体			
処理後日数	24 日	48 日	24 日	48 日		
処理葉	75.6	30.5	75.4	28.7		
抽出液	74.7	29.2	75.0	28.2		
残渣	0.9	1.3	0.4	0.5		
処理葉以外の茎葉部	0.3	0.5	0.2	0.7		
根部	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
合計	75.9	31.0	75.6	29.4		

表 9　処理葉中の代謝物（%TRR）

標識体		処理後日数	親化合物	代謝物
フェンバレレート	[car-^{14}C]標識体	24	77.3	O-抱合体(10.2)、Bh(1.6)、Bi-抱合体(1.0)、Bk(0.6)、O(0.1)、Bm-抱合体(0.1)、Bi(<0.1)、Ba(<0.1)、Bb(<0.1)

		48	68.0	O-抱合体(11.7)、Bh(3.1)、Bi-抱合体(1.7)、O(0.7)、Bm-抱合体(0.2)、Bi(<0.2)、Ba(<0.2)、Bb(<0.2)、Bk(<0.2)、
	[alp-^{14}C]標識体	24	76.7	E-抱合体(4.4)、Bc(4.0)、Bh(1.1)、Bi(0.4)、Bb(0.3)、N(0.3)、E(0.1)、M(0.1)、Bm-抱合体(0.1)、K-抱合体(0.1)、C-抱合体(0.1)、L-抱合体(0.1)、Ba(<0.1)、Bk(<0.1)、C(<0.1)、Bi-抱合体(<0.1)
		48	60.9	E-抱合体(6.3)、Bc(4.3)、Bh(3.3)、Bi(1.2)、Bb(0.2)、E(0.2)、C(0.2)、M(0.2)、N(0.1)、Bm-抱合体(0.2)、C-抱合体(0.2)、Ba(<0.2)、Bk(<0.2)、Bi-抱合体(<0.2)、K-抱合体(<0.2)、L-抱合体(<0.2)、
	[cya-^{14}C]標識体	24	80.4	Bc(5.4)、Bh(2.3)、Bi(0.7)、Bk(0.4)、M(0.4)、Bm-抱合体(0.4)、Ba(0.3)、N(0.3)、Bi-抱合体(0.1)、Bb(<0.1)
		48	68.8	Bc(4.1)、Bh(3.1)、Bi(1.8)、Bm-抱合体(0.8)、N(0.5)、Bi-抱合体(0.3)、Ba(<0.3)、Bb(<0.3)、Bk(<0.3)、M(<0.3)

1

2 **表 10　処理葉中の代謝物（%TAR）**

標識体		処理後日数	親化合物	代謝物
2*S*-異性体	[chl-^{14}C]標識体	24	37.5	O-抱合体(8.5)、O(1.1)、Bh(0.8)、Bc(0.6)、Bi(0.1)
		48	17.3	O-抱合体(5.4)、O(1.9)、Bh(1.0)、Bc(0.1)
	[alp-^{14}C]標識体	24	31.5	E-抱合体(4.5)、K-抱合体(2.2)、C-抱合体(1.0)、Bc(0.9)、Bh(0.7)、L(0.7)、Bi(0.3)、C(0.2)、E(0.1)
		48	17.1	E-抱合体(4.0)、K-抱合体(1.9)、Bh(1.4)、Bc(0.5)、L(0.5)、K(0.3)、Bi(0.1)
	[cya-^{14}C]標識体	24	39.3	Bh(0.9)、Bc(0.6)、Bi-抱合体(0.5)、Bi(0.2)
		48	14.2	Bh(0.5)、Bi-抱合体(0.3)、Bc(0.1)
エスフェンバレレート	[chl-^{14}C]標識体	24	65.0 [1.8]	O-抱合体(3.9)、Bc(1.2)、Bh(0.6)、Bi(0.1)、Bb(0.1)、Bk(0.1)
		48	23.5 [0.9]	O-抱合体(2.9)、Bc(0.9)、Bh(0.4)、Ba(0.1)
	[phe-^{14}C]標識体	24	66.5 [2.0]	E-抱合体(2.1)、Bc(1.4)、Bh(0.7)、E(0.4)、L-抱合体(0.3)、Bi(0.2)、Bb(0.1)、N(0.1)、C-抱合体(0.1)

		48	24.4 [1.0]	E-抱合体(1.1)、Bc(0.8)、Bh(0.3)、L-抱合体(0.1)

注）エスフェンバレレートの親化合物における括弧内の数値は、[2*S*, α*R*]フェンバレレートの割合を示す。

（2）インゲンマメ

播種 2 週間後のインゲンマメ（品種：不明）幼苗の第 1 葉（対生の 2 枚）上面に、[cya-^{14}C]フェンバレレート、[car-^{14}C]2*S*-異性体若しくは[alp-^{14}C]2*S*-異性体をマイクロシリンジを用いて 10 μg/葉（約 20 cm^2）の用量で直接塗布（50 g ai/ha 相当）して処理後経時的にインゲンマメ各部位の試料を採取し、又は軽埴土（東京）及び砂壌土（大阪）に[alp-^{14}C]2*S*-異性体又は[cya-^{14}C]2*S*-異性体を 1.0 mg/kg 乾土となるように添加し混和した後、25℃の暗所で 14 日間インキュベート後、播種 2 週間後のインゲンマメ幼苗を移植して栽培し、移植後 30 日に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

[cya-^{14}C]フェンバレレート、[car-^{14}C]2*S*-異性体又は[alp-^{14}C]2*S*-異性体の処理葉における残留放射能は経時的に減少し、処理 60 日後でそれぞれ 67%TAR、85%TAR 及び 86%TAR であり、非処理部位から検出された放射能は 2～6%TAR であった。また、可食部のさや及び豆から検出された放射能は、葉面処理 60 日後でそれぞれ 0.001～0.024 mg/kg 及び 0.002～0.009 mg/kg と僅かであり、放射能は処理部位から他の部位へほとんど移行しなかった。

土壌処理区では、軽埴土で根部と地上部からそれぞれ 0.140～0.200 mg/kg、0.014～0.023 mg/kg、砂壌土でそれぞれ 0.340～0.360 mg/kg、0.014～0.017 mg/kg の放射能が認められた。可食部のさや及び豆から検出された放射能は 0.003～0.008 mg/kg と微量であった。

処理葉中の代謝物は表 11 に示されている。

処理葉における残留放射能の大部分は、フェンバレレート及び 2*S*-異性体とも未変化の親化合物であり、処理 60 日後で 51.5～63.8%TRR、消失半減期は約 14 日であり、標識体間で顕著な差は認められなかった。エステル結合を有する代謝物として Bh、Bi、脱炭酸により生成する Bc、エステル結合の開裂を受けた代謝物として O（抱合体を含む）及び E（抱合体を含む）、F、I、C、J 及び K の各糖抱合体が認められたが、10%TRR を超えるものはなかった。（参照 7）

表 11　処理葉中の代謝物（%TRR）

標識体	処理後日数	親化合物	代謝物
[cya-^{14}C]フェンバレレート	30	71.3	F-抱合体(3.6)、Bc(1.7)、I-抱合体(0.8)、Bh(0.4)、Bi(0.4)
	60	63.8	F-抱合体(4.2)、Bc(1.6)、I-抱合体(0.8)、Bh(0.5)、Bi(0.3)

[car-^{14}C] 2*S*-異性体	30	63.7	O-抱合体(9.2)、Bh(0.5)、Bi(0.5)、O(<0.1)
	60	56.4	O-抱合体(5.4)、Bh(0.4)、O(0.2)、Bi(0.1)
[alp-^{14}C] 2*S*-異性体	30	57.8	F-抱合体(6.1)、K-抱合体(5.0)、C-抱合体(4.1)、J-抱合体(2.8)、Bc(1.8)、E-抱合体(1.7)、I-抱合体(1.0)、E(0.6)、Bh(0.3)、Bi(0.3)
	60	51.5	F-抱合体(5.6)、K-抱合体(3.6)、Bc(2.2)、C-抱合体(2.2)、J-抱合体(2.2)、E-抱合体(1.4)、I-抱合体(0.8)、Bi(0.6)、E(0.6)、Bh(0.4)

注）メタノール抽出における分析結果（抽出残渣中代謝物を除く）

（3）りんご

りんご（品種：James Grieve、樹齢：12～14 年）の葉の上面又は果実の果皮表面に、[chl-^{14}C]フェンバレレート又は[phe-^{14}C]フェンバレレートをマイクロシリンジを用いて葉部は約 80 g ai/ha、果実は約 50 g ai/ha の用量で塗布し、葉部処理については 3 回目の処理 26 日後、果実処理については 2 回目の処理 22 日後に各試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

[chl-^{14}C]又は[phe-^{14}C]フェンバレレート処理後のりんごの葉部表面及び葉部内の残留放射能はそれぞれ 86.0～86.9%TRR 及び 13.1～14.0%TRR、果実の果皮及び果肉中の残留放射能はそれぞれ 98.1～98.5%TRR（0.42～0.47 mg/kg）及び 1.5～1.9%TRR（<0.01 mg/kg）であった。

葉及び果皮における主要残留物は未変化のフェンバレレートであり、葉（表面及び葉部内の合算値）で 75.0～83.7%TRR、果皮で 86.7～92.6%TRR であった。葉における主要代謝物画分は極性代謝物の混合物であり、加水分解処理により代謝物 C、D、E 及び O が認められた。その他、微量代謝物として Bb、Bh、Bj 及び E が検出された。果実では、果皮に Bj が僅かに認められた以外に代謝物は検出されなかった。（参照 7）

（4）だいず

開花 1～2 週間後のだいず（品種：Chippewa）の葉に[chl-^{14}C]フェンバレレート若しくは[phe-^{14}C]フェンバレレートを圃場栽培下約 280 g ai/ha の用量で 1 回塗布し、塗布 34 日後に各種試料を採取し、又は葉に[chl-^{14}C]フェンバレレート若しくは[phe-^{14}C]フェンバレレートを等量混合した処理液を約 205 μg/葉の割合で塗布、若しくは開花 2～3 週間後の 9～10 個の生育中の莢に、各処理液を約 280 g ai/ha の用量で塗布し、葉部処理では 1 回塗布 34 日後、莢処理では処理 35 日後に各種試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

処理葉での放射能分布は成熟葉と未成熟葉による違いはなく、残留放射能の大部分が葉部表面に存在し（未成熟葉：78.8～80.3%TRR、成熟葉：76.9～

78.8%TRR）、抽出液及び抽出残渣からはそれぞれ 16.9～19.8%TRR 及び 1.5～6.2%TRR が検出された。

処理葉及び処理莢の表面洗浄液における代謝物は表 12 に示されている。

葉部処理した放射能の 99.5%TRR 以上は処理葉で認められ、種子への移行は僅か（0.07～0.16%TRR）であった。また、莢処理した放射能の大部分（94.1～97.1%TRR）は莢表面に残存し、種子への移行は僅か（0.06～0.14%TRR）であった。

葉及び莢の表面に残留した放射能の大部分は、いずれも未変化のフェンバレレートであり、主要代謝物として Bc（6.6～9.2%TRR）が葉で認められた。そのほか、数種の微量代謝物（Bd、Be、Bf、Bg 及び Bk）が葉又は莢で検出されたが、いずれも 2.4%TRR 以下であった。（参照 7）

表 12　処理葉及び処理莢の表面洗浄液における代謝物（%TRR）

試料	標識体	フェンバレレート	代謝物
葉	[chl-^{14}C]フェンバレレート	62.6	Bc(9.2)、Bd(2.4)、Bk(0.8)、Bg(0.6)、Bf(0.2)、Be(0.2)
	[phe-^{14}C]フェンバレレート	65.4	Bc(6.6)、Bk(1.2)、Bd(1.0)、Bg(0.4)、Bf(0.1)、Be(0.1)
莢	[chl-^{14}C]フェンバレレート	92.3	Bd(1.2)、Bk(0.6)、Bc(0.2)、Bg(0.2)、Be(<0.1)
	[phe-^{14}C]フェンバレレート	90.2	Bk(0.8)、Bd(0.7)、Bc(0.2)、Bg(0.2)、Be(trace*)

*：極微量

（５）レタス

レタス（品種：不明）に[chl-^{14}C]フェンバレレート又は[phe-^{14}C]フェンバレレート（10.8 mg/容器）を 14 日間隔で 2 回処理し、第 2 回処理 12 日後に収穫して植物体内運命試験が実施された。

[chl-^{14}C]フェンバレレート及び[phe-^{14}C]フェンバレレートの処理群から未変化体のフェンバレレートがそれぞれ 81%TAR（0.94 mg/kg）及び 72%TAR（0.80 mg/kg）認められ、代謝物として O が 0.03 mg/kg 認められた。極性物質あるいは非抽出性放射能の酵素加水分解により、少量の C、D、E 及び O が検出された。（参照 11）

（６）トマト

トマト（品種：不明）の葉及び未成熟果実に[chl-^{14}C]フェンバレレート又は[phe-^{14}C]フェンバレレートを 250 μg 処理し、葉を処理 32～48 日後に、果実を処理 20 日後に採取して植物体内運命試験が実施された。

トマト葉の洗浄液中代謝物は表 13 に示されている。

葉の残留放射能の大部分は表面洗浄液中に存在し（96～97%TAR）、フェンバレレートが主要な残留成分であった。

果実の残留放射能の大部分は表面洗浄液中に存在し（82～88%TAR）、その約 94%TRR がフェンバレレートであり、5～6%TRR が光による脱カルボキシ分解物 Bc であった。（参照 11）

表 13　トマト葉の洗浄液中代謝物（%TRR）

標識体	フェンバレレート	代謝物
[chl-^{14}C]フェンバレレート	84	Bc(5.2)、Bd(2.2)、Bg(1.5)、Bk(1.0)、Bh(0.8)、Be(0.6)
[phe-^{14}C]フェンバレレート	79	Bc(6.7)、Bg(6.5)、Bd(1.5)、Bh(1.5)、Bk(0.5)、Be(0.2)

（7）春小麦

出芽後約 30 日の鉢植え春小麦（品種：不明）に、[chl-^{14}C]フェンバレレート又は[phe-^{14}C]フェンバレレートを約 1,100 g ai/ha の用量で茎葉部全体に噴霧し、処理後経時的に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

処理 10 週後の茎葉部には、35%TAR～44%TAR が残留した。各採取時点において、放射能の大部分は表面洗浄液中に認められ、そのほとんどがフェンバレレートであった。ほかに、微量の Bc が検出された。子実中の残留放射能量は定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 11）

植物体内におけるフェンバレレート、2*S*-異性体及びエスフェンバレレートの主要代謝経路はほぼ同様であり、脱炭酸、CN 基の加水分解及び酸化、フェノキシ基の水酸化、エステル結合の開裂並びにそれに続く抱合化であると考えられた。

~~3~~4．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験①

畑地土壌（砂壌土・栃木）を最大容水量の 50%に水分調整し 25±1℃で 33 日間プレインキュベーションした後、[chl-^{14}C]フェンバレレート又は[phe-^{14}C]フェンバレレートを 0.7 mg/kg 乾土となるように処理し、25±1℃の暗所にて 181 日間、好気的条件下でインキュベートし、0、3、7、14、30、62、121 及び 181 日後に土壌を採取して、好気的土壌中運命試験が実施された。

土壌における分解物は表 14 に示されている。

フェンバレレートは土壌中において速やかに分解を受け、[chl-^{14}C]及び[phe-

[14]C]フェンバレレート処理土壌での半減期は、それぞれ 9.5 日及び 9.9 日であった。フェンバレレートの分解に伴い、10%TAR 以上生成した分解物は $^{14}CO_2$ のみであった。その他の分解物の最大値として、[chl-[14]C]標識体処理では O が 6.1%TAR（処理 3 日後）、Bk が 4.3%TAR（処理 62 日後）、Bb が 5.8%TAR（処理 14 日後）、[phe-[14]C]標識体処理では E が 8.0%TAR（処理 3 日後）、Bk が 3.9%TAR（処理 62 日後）、Bb が 5.4%TAR（処理 7 日後）認められたが、いずれも処理 181 日後には 3.0%TAR 以下まで減少した。

フェンバレレートの好気的土壌中での主要分解経路は、エステル結合の開裂による E 及び O の生成であり、そのほかにジフェニルエーテル結合の開裂による Bk の生成及びフェノキシ基 4 位の水酸化による Bb の生成も認められ、これらは全て最終的に CO_2 にまで無機化されると考えられた。（参照 7）

表 14　土壌における分解物（%TAR）

標識体	分解物	処理後日数					
		0	3	7	14	62	181
[chl-[14]C]フェンバレレート	抽出物	99.1	90.9	73.7	48.2	17.4	10.2
	フェンバレレート	96.6	80.1	58.3	30.5	7.3	4.3
	O	-	6.1	5.1	3.9	0.9	0.4
	Bk	-	0.6	1.9	3.3	4.3	3.0
	Bb	-	2.7	5.1	5.8	1.6	0.9
	その他	2.4	1.4	3.2	4.6	3.2	1.6
	土壌残渣	0.2	5.0	12.1	18.8	25.0	20.1
	$^{14}CO_2$	NA	3.1	14.0	33.3	57.7	67.6
[phe-[14]C]フェンバレレート	抽出物	100	95.8	75.8	53.3	18.2	10.1
	フェンバレレート	95.4	79.9	56.3	33.4	7.7	3.8
	E	4.2	8.0	7.5	6.7	2.9	1.2
	Bk	-	1.1	2.4	3.2	3.9	3.0
	Bb	-	2.9	5.4	5.1	1.7	1.0
	その他	0.2	3.8	4.1	4.7	1.9	1.1

	土壌残渣	0.6	4.7	13.0	18.5	26.8	23.5
	$^{14}CO_2$	NA	2.8	13.0	29.9	54.0	65.4

NA：測定されず　-：検出されず

（２）好気的土壌中運命試験②

シルト質壌土（米国）に[phe-^{14}C]フェンバレレート及び[phe-^{14}C]エスフェンバレレートをそれぞれ 20 mg/kg 及び 5 mg/kg 乾土となるように処理し、暗所下 25℃で 90 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

好気的条件下におけるフェンバレレート異性体及びエスフェンバレレートの経時的濃度は表 15 に示されている。

フェンバレレートの[2*S*, α*R*]及び[2*R*, α*R*]異性体は他の 2 種の異性体に比べ残留濃度が比較的高値で推移し、経時的にその比率は高くなった。[phe-^{14}C]エスフェンバレレート処理では残留放射能における[2*S*, α*S*]異性体であるエスフェンバレレートの比率は 96～98%TRR と一定であり、異性化は起きていないことが示唆された。（参照 11）

表 15　好気的条件下におけるフェンバレレート異性体及びエスフェンバレレートの経時的濃度（mg/kg）

経過日数	[phe-^{14}C]フェンバレレート					[phe-^{14}C]エスフェンバレレート
	合計	[2*S*, α*R*]	[2*R*, α*S*]	[2*S*, α*S*]	[2*R*, α*R*]	[2*S*, α*S*]
0	20	5.4	5.6	5.0	4.8	4.9
14	20	5.2	5.2	4.8	4.8	4.2
30	17	4.9	4.2	4.0	4.3	3.8
60	15	4.4	3.3	3.3	4.1	2.5
90	12	3.6	2.5	2.6	3.3	2.2
半減期（日）	117	156	76	95	176	74

（３）好気的/嫌気的土壌中運命試験

3 種類の土壌［砂壌土、壌土及びシルト質埴壌土（米国）］に[chl-^{14}C]フェンバレレートを 5 mg/kg 乾土となるように処理し、好気的条件下 23℃で 12 か月間インキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。また、処理土壌を好気的に 30 日間インキュベートした後、湛水により嫌気的条件とし、嫌気的土壌中運命試験が実施された。

各処理土壌における分解物は表 16 に示されている。

フェンバレレートの半減期は 90 日以上であり、好気的条件下及び嫌気的条件下における動態はほぼ同様であった。（参照 11）

表 16　各処理土壌における分解物（%TAR）

化合物	好気的条件						嫌気的条件	
	直後	15 日後	1 か月後	3 か月後	6 か月後	12 か月後	30 日後	60 日後
砂壌土								
ﾌｪﾝﾊﾞﾚﾚｰﾄ	99	87	71	50	27	17	63	57
CO_2	-	2.1	5.5	20	32	51	6.1	4.5
Bb	-	0.35	3.4	1.9	3.3	1.1	4.4	1.0
O	-	0.32	2.2	1.3	0.43	2.6	4.2	3.0
Bh	-	–	1.4	1.1	0.29	1.8	1.1	0.75
壌土								
ﾌｪﾝﾊﾞﾚﾚｰﾄ	98	92	80	78	62	32	80	68
CO_2	-	0.41	1.2	4.1	4.2	5.0	0.55	1.7
Bb	-	0.43	3.2	1.3	1.0	-	1.6	1.1
O	-	0.25	2.3	1.2	1.0	3.1	2.8	2.5
Bh	-	0.37	1.7	1.1	1.9	32	1.3	1.1
シルト質埴壌土								
ﾌｪﾝﾊﾞﾚﾚｰﾄ	97	74	72	55	33	12	65	57
CO_2	-	0.53	1.6	7.7	9.4	14.3	3.8	3.8
Bb	-	2.5	2.1	1.1	1.4	0.16	1.7	1.4
O	-	1.3	2.5	1.5	1.2	1.7	3.8	3.6
Bh	-	0.37	0.56	1.1	0.98	10	0.55	0.32

-：検出されず

（4）土壌表面光分解試験①

軽埴土（東京）、砂壌土（大阪）及び砂質埴壌土（滋賀）を用いて土壌薄層プレートを作成し、[alp-^{14}C]フェンバレレート又は[cya-^{14}C]フェンバレレートのエーテル溶液を 0.55～0.59 μg/cm^2 となるように均一に塗布し、自然太陽光（光強度：6.14 W/m^2、300～400 nm）下で 20 日間照射して、光分解試験が実施された。なお、暗所対照区が設けられた。

[alp-^{14}C]フェンバレレート処理土壌において、光照射により未変化のフェンバレレートは速やかに減少し、処理 10 日後の残存量は軽埴土、砂壌土及び砂質埴壌土でそれぞれ 12.3%TAR、48.0%TAR 及び 36.6%TAR であった。

主要分解物は Bh であり、処理 10 日後の生成量は、軽埴土、砂壌土及び砂質埴壌土でそれぞれ 25.7%TAR、7.9%TAR 及び 22.4%TAR であった。暗所においても Bh が認められたが、生成量は太陽光照射下より少なく、光照射により Bh の生成が促進されたものと考えられた。その他の分解物として、Bc、Bl、Bi、C 及び E が検出されたが、生成量はいずれも 4%TAR 以下であった。

フェンバレレートの半減期は軽埴土、砂壌土及び砂質埴壌土でそれぞれ 1.8 日、10.0 日及び 6.2 日であった。（参照 7）

（５）土壌表面光分解試験②

埴壌土（北海道）及び砂質埴壌土（千葉）を用いて土壌薄層プレートを作成し、[chl-^{14}C]フェンバレレート又は[chl-^{14}C]エスフェンバレレートのアセトン溶液を 0.3～0.4 ng/cm^2 となるように均一に塗布し、自然太陽光（光強度：5.70 W/m^2、300～400 nm）下で 30 日間照射して、光分解試験が実施された。なお、暗所対照区が設けられた。

光照射により未変化のフェンバレレート及びエスフェンバレレートは速やかに減少し、各土壌における処理 30 日後の残存量は、[chl-^{14}C]フェンバレレート処理でそれぞれ 2.1%TAR 及び 3.3%TAR、[chl-^{14}C]エスフェンバレレート処理でそれぞれ 1.8%TAR 及び 3.8%TAR であった。土壌表面光分解におけるフェンバレレート及びエスフェンバレレートの半減期は、それぞれ 1.4～2.4 日及び 1.1～2.5 日であった。

フェンバレレート及びエスフェンバレレートの主要分解物は Bh であり、この反応は光照射により促進された。光照射で処理 10 日後、Bh 生成量は最大値（フェンバレレート：19.2～48.4%TAR、エスフェンバレレート：20.1～41.4%TAR）に達した後、徐々に減少した。一方、暗所では処理 10 日後に[chl-^{14}C]フェンバレレート処理で 6.3～30.6%TAR、[chl-^{14}C]エスフェンバレレート処理で 10.8～33.3%TAR 生成し、さらに経時的に増加した。ほかに、分解物として、Bc、Bi 及び O が検出されたが、生成量はいずれも 4.5%以下であった。エスフェンバレレート及び Bh の異性化は、ほとんど起こらないと考えられた。

フェンバレレート及びエスフェンバレレートの土壌表面における主要分解経路は、CN 基の $CONH_2$ 基への水和反応であり、その他 $CONH_2$ 基の COOH 基への加水分解、エステル結合の開裂及び脱炭酸であると考えられた。（参照 7）

（６）土壌吸着試験

シルト質埴壌土（茨城）、砂質埴壌土（愛知）、軽埴土（高知）及び砂土（宮崎）にフェンバレレートを添加して土壌吸着試験が実施された。

吸着平衡試験における水層中フェンバレレート濃度はいずれも検出限界（0.0007 μg/mL）以下であり、以降の高次試験の実施は不可能であった。（参照 7）

（７）土壌カラムリーチング試験

[cya-^{14}C]フェンバレレート又は[car-^{14}C]2*S*-異性体を 4 種類の土壌［軽埴土（東京）、砂質埴壌土（滋賀）、砂壌土（大阪）及び砂土（兵庫）］各 30 g に 1.0 mg/kg 乾土となるように処理した直後並びに好気的条件下で 30 日間インキュベートした後、予め各土壌を用いて作成した土壌カラム上に添加し、それぞ

れ 24±2℃に保ちカラムに約 300 mL の水を滴下した。溶出後、カラムから土壌を抜き取り分画して、土壌溶脱試験が実施された。

[cya-^{14}C]フェンバレレート処理直後に溶出した場合、82.6～96.2%TAR が処理土壌に残存した。軽埴土、砂質埴壌土及び砂壌土では、放射能は下層へほとんど移行せず 0～5 cm 画分で最大 0.3%TAR、その他の画分で最大 0.1%TAR 未満であった。砂土では下層に僅かに放射能が認められ 0～5 cm 画分で最大 2.7%TAR、その他の画分で最大 1.6%TAR であった。溶出液中の放射能は軽埴土及び砂質埴壌土では認められず、砂壌土及び砂土で 0.5～0.6%TAR 認められた。

30 日間インキュベート後に溶出した場合においても、放射能は下層にほとんど移行せず、0～5 cm 画分で最大 1.7%TAR、その他の画分で最大 1.1%TAR であった。溶出液中の放射能量は 0.4～1.2%TAR であり、[car-^{14}C]2*S*-異性体を処理した溶出液中には分解物 O が認められた。（参照 7）

~~4~~5．水中運命試験

（1）加水分解試験

[chl-^{14}C]フェンバレレート又は[chl-^{14}C]エスフェンバレレートを pH 5（酢酸）、pH 7（リン酸）及び pH 9（ホウ酸）の各滅菌緩衝液に約 50 μg/L となるように調製し、暗条件下 25±1℃で最長 28 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 17 に示されている。

フェンバレレート及びエスフェンバレレートは pH 5 において比較的安定であり、それぞれの半減期は 217 日及び 129 日であったが、pH 9 では速やかに分解し、半減期はそれぞれ 67.2 日及び 64.6 日と算出された。主な加水分解反応は、エステル結合の開裂による O の生成であり、これは pH 9 において顕著であった。ほかに僅かではあるが、シアノ基の $CONH_2$ 基への水和反応による Bh の生成が認められた。[chl-^{14}C]エスフェンバレレート処理で、pH 7 及び pH 9 でα位の異性化による[2*S*, α*R*]異性体が検出されたが、2 位における異性化は認められなかった。Bc は、抽出及び分析操作中に光化学反応により生じたものと考えられた。（参照 7）

表 17　各緩衝液中における分解物（%TAR）

pH	標識体	化合物	経過日数（日）			
			0	4	14	28
5	[chl-^{14}C]フェンバレレート	フェンバレレート	86.4	82.3	89.3	92.9
		Bc	1.1	1.2	1.2	2.2
		Bh	-	-	-	-

		O	-	-	-	-
	[chl-^{14}C]エスフェンバレレート	エスフェンバレレート	103	97.4	93.9	86.1
		[2*S*, α*R*]異性体	0.8	0.9	2.6	1.2
		Bc	1.2	1.9	1.1	2.0
		Bh	0.2	0.4	<0.1	<0.1
		O	-	-	-	-
7	[chl-^{14}C]フェンバレレート	フェンバレレート	82.8	85.0	101	79.2
		Bc	1.2	1.8	1.3	2.0
		Bh	-	-	<0.1	<0.1
		O	-	-	0.8	2.6
	[chl-^{14}C]エスフェンバレレート	エスフェンバレレート	85.7	77.7	68.0	53.2
		[2*S*, α*R*]異性体	2.2	11.6	27.1	37.7
		Bc	1.7	1.3	1.9	2.3
		Bh	-	<0.1	<0.1	<0.1
		O	1.0	<0.1	1.5	4.0
9	[chl-^{14}C]フェンバレレート	フェンバレレート	95.9	90.1	90.2	72.3
		Bc	1.3	2.0	2.1	2.6
		Bh	-	-	0.5	<0.1
		O	-	2.1	7.6	14.9
	[chl-^{14}C]エスフェンバレレート	エスフェンバレレート	70.6	45.9	41.1	27.0
		[2*S*, α*R*]異性体	19.6	52.9	46.4	41.6
		Bc	2.2	1.8	3.6	2.5
		Bh	<0.1	0.3	0.2	<0.1
		O	1.0	2.2	7.1	14.9

-：検出されず

（２）水中光分解試験

[cya-^{14}C]フェンバレレート、[alp-^{14}C]フェンバレレート又は[car-^{14}C]2*S*-異性体をろ過滅菌した各試験水（蒸留水、2%アセトン水、河川水 pH 7.8 及び海水 pH 8.0）に 50 μg/L となるように添加し、自然太陽光（[cya-^{14}C]標識体：夏季、光強度 6.14 W/m^2、300～400 nm、[alp-^{14}C]及び[car-^{14}C]標識体：冬季、光強度 2.03 W/m^2、300～400 nm）を照射し、経時的に試料を採取して光分解試験が実施された。

フェンバレレートは蒸留水、2%アセトン水、河川水及び海水において、太陽光下でほぼ同じ速度で分解し、その推定半減期は、[cya-^{14}C]標識体（夏季太陽光照射）で 3.5～4.0 日、[alp-^{14}C]及び[car-^{14}C]標識体（冬季太陽光照射）で

13.7～16.0 日であった。蒸留水中でのフェンバレレート残留量は、[cya-^{14}C] フェンバレレート処理 4 週間後で 0.4%TAR、[alp-^{14}C]フェンバレレート及び[car-^{14}C]2*S*-異性体処理 6 週間後で 16.8%TAR 及び 11.6%TAR であり、主要分解物は Bc、O 及び E であった。Bc は[alp-^{14}C]標識体処理で 6 週間後に 19.6%TAR まで経時的に増加した一方、[cya-^{14}C]標識体処理では 1 週間後の 19.0%TAR から 4 週間後に 7.2%TAR に減少した。O 及び E は経時的に増加し、[alp-^{14}C]標識体及び[car-^{14}C]標識体処理 6 週間後にそれぞれ 57.7%TAR 及び 42.6%TAR に達した。また、試験期間中、揮発性成分として[cya-^{14}C]標識体から CO_2 及び HCN が、[alp-^{14}C]標識体及び[car-^{14}C]標識体からは CO_2 が認められた。その他の分解物として、Bh、Bi、M、G、H、D 及び C が検出されたが、生成量はいずれも 3.7%以下であった。蒸留水中で検出された分解物は他の試験水中でもほぼ同じ割合で生成した。

フェンバレレートの水中における主要分解経路は、脱炭酸及びエステル結合の開裂であり、エステル結合の開裂により O 及び 3-phenoxymandelonitrile が生成し、3-phenoxymandelonitrile は不安定なため HCN と D に分解され、さらに HCN は光照射下で速やかに CO_2 まで分解される。一方、D は一部還元されて C となるが、大部分は酸化されて E が生成するものと考えられた。（参照 7）

（３）自然水中分解試験

[cya-^{14}C]フェンバレレート、[chl-^{14}C]フェンバレレート又は[phe-^{14}C]フェンバレレートを非滅菌及び滅菌自然水［河川水（兵庫）、海水（兵庫）］に 50 μg/L となるように添加し、25±2℃の暗条件下でインキュベートして経時的に試料を採取し、水中分解試験が実施された。

フェンバレレートの処理 6 週間後の残留量は、河川水中で 23.0～30.4%TAR、海水中で 24.2～32.8%TAR であったが、滅菌した河川水及び海水中ではそれぞれ 63.8～69.1%TAR 及び 60.9～66.4%TAR であり、フェンバレレートの分解が自然水中の微生物によって促進されることが示唆された。フェンバレレートの河川水及び海水中での消失半減期はそれぞれ 3 週間及び 3.2 週間であり、滅菌処理した試験水での半減期（いずれも 6 週間以上）と比較して消失速度は速かった。

主要分解物は O 及び E であり、経時的に増加した O は処理 6 週間後には河川水及び海水でそれぞれ 38.2%TAR 及び 37.1%TAR に達した。E は処理 2 週間後にそれぞれ 15.6%TAR 及び 22.5%TAR に達した後、6 週間後にはそれぞれ 3.6%TAR 及び 6.7%TAR にまで減少したことから、E がさらに微生物等により分解されることが示唆された。なお、滅菌条件下では E はほとんど生成せず、D が経時的に増加した。そのほか、8 種類の分解物（Ba、Bb、Bh、Bi、Bk、Bl、Bm、L）が検出されたが、Bi が最大で 6.1%TAR、Bk が最大で 6.5%TAR

検出された以外、生成量はいずれも 3.1%TAR 以下と微量であった。

試験期間中に生成した揮発性物質は経時的に増加し、主要成分は CO_2 であり、処理 6 週間後までに最大 31.4%TAR 認められた。一方、滅菌した自然水中で検出された CO_2 は僅かであった。

フェンバレレートの自然水中における主要分解経路は、エステル結合が開裂して O 及び D を生成した後、さらに D は微生物等による分解によって E へ酸化されることが考えられた。その他、同定された分解物から、ジフェニルエーテル結合の開裂、CN 基の $CONH_2$ 及び COOH 基への変換、フェノキシ基の 2'位及び 4'位の水酸化により分解され、最終的に CO_2 にまで無機化されると考えられた。（参照 7）

~~5~~6．土壌残留試験

（1）フェンバレレート

火山灰土・軽埴土（茨城）及び火山灰洪積土・埴壌土（茨城）、沖積土・砂質埴壌土（滋賀）並びに沖積土・壌土（滋賀）を用いて、フェンバレレート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。

推定半減期は表 18 に示されている。（参照 7）

表 18　土壌残留試験成績

試験	ﾌｪﾝﾊﾞﾚﾚｰﾄ濃度 1)	土壌	推定半減期（日）
容器内試験（畑地土壌）	1.1 mg/kg	火山灰土・軽埴土	約 15
	1.0 mg/kg	沖積土・砂質埴壌土	約 90
圃場試験（畑地土壌）	300～400 g ai/ha	火山灰洪積土・埴壌土	約 60
	300 g ai/ha	沖積土・壌土	約 100

1) 容器内試験では[cya-^{14}C]フェンバレレートのアセトン溶液、圃場試験では乳剤（20%）を使用した。

（2）エスフェンバレレート

砂質シルト質壌土及び埴土（いずれも英国）を用いて、エスフェンバレレートを分析対象とした土壌残留試験が実施された。

推定半減期は表 19 に示されている。（参照 11）

表 19　土壌残留試験成績

試験	ｴｽﾌｪﾝﾊﾞﾚﾚｰﾄ濃度	土壌	推定半減期（日）
圃場試験	100 g ai/ha	砂質シルト質壌土	64～86
		埴土	71～127

~~6~~ 7．作物等残留試験

（1）作物残留試験フェンバレレート

~~①フェンバレレート~~

国内において、野菜、果実等を用いて、フェンバレレート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。

フェンバレレートの最大残留値は、処理 90 日後に収穫したなつみかん（果皮）の 1.91 mg/kg であった。（参照 7）

（2）エスフェンバレレート

~~②エスフェンバレレート~~

海外において、野菜、小麦等を用いて、エスフェンバレレート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 4 に示されている。

エスフェンバレレートの最大残留値（[2*S*, α*S*]、[2*S*, α*R*]、[2*R*, α*S*]及び[2*R*, α*R*]異性体の総和として測定）は、処理 28 日後に収穫した小麦（麦わら）の 0.91 mg/kg、可食部における最大残留値は処理 1 日後に収穫したトマトの 0.28 mg/kg であった。（参照 11）

8．畜産物残留試験　**黄色囲みは動薬関連として追記した試験です。**

【事務局より】
農薬専門調査会で審議された混餌投与による畜産物残留試験につきましては、系統及び性別又は例数が不明な試験については参考資料の取扱いとすることで了承されております。
動物用医薬品専門調査会では、これまで系統や性別、例数が不明なものでも評価可能とされた試験については、参考資料の取扱いとはしていない状況です。今般、動薬関連として追加した経皮投与試験のいくつかは系統や性別、例数が不明なもの（該当試験は緑囲みでお示しいたします）となっておりますので、これらの試験の取扱いについて、農薬専門調査会と同様の取扱いとする方がよろしいかご検討をお願いいたします。

【専門委員コメント】
① 緑囲みの試験結果は基本的に同様の試験結果がありますので、農薬専門調査会と同様に参考資料との扱いでよいと思います。羊(経皮投与)と鶏（経皮投与）については、別の試験結果がありませんが、本剤は乳牛をふくむ牛に用いられるものであることから、羊と鶏の試験結果がなくても問題は無いと思います。
② 緑部分は残す。

（~~2~~ 1）畜産物残留試験牛（混餌投与）

①　乳牛-1

乳牛（ホルスタイン種、雌 3 頭）にフェンバレレートを 14 日間混餌（原体：5 mg/kg）投与した後、無添加飼料を 7 日間給餌し、経時的に乳汁を採取して畜産物残留試験が実施された。

乳汁への移行は表 20 に示されている。

乳汁中のフェンバレレートは、混餌投与後 1 日では 3 頭中 1 頭に、3～14 日には 3 頭全てに検出された。その後、無添加飼料に切り換えても給餌 1 日では 2 頭に検出されたが、いずれも検出限界付近の微量（0.01～0.02 μg/mL）であ

った。（参照 4）

表 20　乳汁への移行（μg/mL）

投与後経過日数	混餌投与						無添加飼料投与		
	前日	1	3	5	7	14	1	3	7
フェンバレレート濃度	<0.01	<0.01 ~0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.01 ~0.02	<0.01	<0.01

② 乳牛-2

乳牛（系統：不明、雌 3 頭）に ^{14}C 標識フェンバレレートを 21 日間混餌（原体：0.11～0.15 mg/kg、検体摂取量：2 mg/~~牛~~頭/日）投与し、畜産物残留試験が実施された。

投与期間中を通じ、約 60%TAR が排泄された。血漿中濃度は 16～24 μg/mL の範囲であった。最終投与 24 時間後において、可食部組織中の放射能濃度は 0.01 μg/g 以下であり、乳汁中の濃度は 0.001～0.002 μg/g であった。（参照 8、9）

（２）牛（単回経皮投与）

① ~~乳~~牛~~-1~~（組織中残留）　＜参考資料[3]＞

~~乳~~牛（系統、性別及び頭数：不明）にフェンバレレート（0.5 g/頭）を単回経皮投与し、畜産物残留試験が実施された。

~~投与 90 及び 120 日後の組織中残留は検出可能であった（検出限界：1 ng/g）。~~

投与 90 日後の肝臓（8.97 ng/g）及び筋肉（8.06 ng/g）を除き、他の組織中濃度は 5 ng/g 未満であった（検出限界：1 ng/g）。（参照 8）[参照 8: EMEA (1)-18 (参考資料 p146)]

【事務局より】
① 検出限界及び残留濃度は他の試験（農薬審議済み）と単位を統一して記載しております。
② EMEA (1)-18 の 4 パラグラフ目の試験を記載しております。明確に「乳牛」を用いた旨の記載はありませんでしたが、前後の文章の関係から乳牛の試験として記載しております。
本試験の取扱いについてご確認ご検討をお願いいたします。

【専門委員コメント】上記の②について
① 2 番目の試験家畜が Holstein となっています。これだけで乳牛と判断してよいのでしょうか？
② 了承

② 乳牛-~~1~~2（乳汁中残留）

泌乳牛（系統：不明、一群：雌 3 頭）にフェンバレレート（0.1 及び 0.2%溶液）を背部正中線に単回噴霧（200 mL/頭）投与した後、投与 1、3、7 及び 10

[3] 系統、性別及び頭数不明のため参考資料とした。

日後の乳汁中及び乳脂肪中のフェンバレレート濃度を測定し、畜産物残留試験が実施された。

残留は乳脂肪でのみみられた（表 21）。スキムミルク[4]中濃度は、0.002 μg/g 未満であった。（参照 5）[参照 5: JMPR-1979（参考資料 p117-118)]

表 21　乳脂肪[a]中残留（μg/g）

投与群（溶液(%)）	投与後日数（日）							
	0（午前[b]）	0（午後）	1（午前）	1（午後）	3（午前）	3（午後）	7（午前）	10（午前）
0.1	<0.005	0.02	0.027	0.031	0.042	0.029	0.026	0.022
0.2	-	0.019	0.024	0.050	0.080	0.063	0.036	0.031

a：水分を含まない乳脂肪　　b：投与前　　n=3

【事務局より】
原文(JMPR-1979)の Table7(参考資料 p118)では溶液濃度がそれぞれ 1%及び 2%となっておりますが、文章中(参考資料 p117)ではそれぞれ 0.1%及び 0.2%となっております。前後の文章より溶液%は 0.1%及び 0.2%と思われます。本試験の取扱いについて、ご確認ご検討をお願いいたします。

【専門委員コメント】
①確認しました。0.1%と 0.2%だと思います。
②0.1, 0.2 を採用

③　乳牛-~~23~~（乳汁中残留）　＜参考資料＞

泌乳牛（ノルマン種、雌 12 頭）にフェンバレレートを単回噴霧（0.5 g/頭）投与し、畜産物残留試験が実施された。

乳汁中濃度は、投与後初回の搾乳では 345 ng/g（200～550 ng/g）であった。投与後 5 回目の搾乳では 653 ng/g（250～900 ng/g）に増加し、12 及び 16 回目の搾乳ではそれぞれ 42 ng/g（20～60 ng/g）及び 15 ng/g（検出限界(10 ng/g)未満～40 ng/g）に低下した。本試験が GLP に従い実施されていないこと及び測定方法が適切に検証されていないことから、EMEA では、この試験の信頼性保証は低いと報告している。（参照 8）[参照 8: EMEA (1)-19（参考資料 p147)]

【事務局より】
EMEA (1)-19（参考資料 p147)では本試験の信頼性が低いをしております。本試験の取扱いについて、参考資料の扱いとするか若しくは削除とするのがよろしいか等、ご検討をお願いいたします。

【専門委員コメント】
①測定法についての検証が適切に行われていないことから、参考データもしくは削除でよいと思います。
②このまま残す。

④　乳牛-~~34~~（乳汁中残留）

乳牛（系統：不明、雌 2 頭）にフェンバレレートを単回塗布（2 g/頭、2.90

[4] 全乳から乳脂肪分を除いたもの

及び 3.67 mg/kg 体重）投与し、畜産物残留試験が実施された。

乳汁中濃度は、投与 3 日後以降に最高（1.0 μg/g）となり、投与 7、14 及び 24 日後では、それぞれ 0.23、0.06 及び 0.01 μg/g に低下した。（参照 8）[参照 8: EMEA (1)-19（参考資料 p147)]

【事務局より】
EMEA (1)-19(参考資料 p146)の冒頭に、「Several studies on the depletion of fenvalerate in milk after topical applications were provided.」とあることから、上記試験の測定対象は乳汁中と思われます。動物種については、EMEA (1)-1(参考資料 p141)にフェンバレレートが乳牛に使用される旨の記載があること、及び前後の文章より乳牛と思われました。本試験の取扱いについて、ご確認ご検討をお願いいたします。

【専門委員コメント】
① 乳牛を対象にした試験でよいと思います。
② このまま残す。

（３）牛（反復経皮投与）

①　乳牛-1（組織中残留）

乳牛（ヘレフォード種、投与群：雌 24 頭、対照群：雌 3 頭）にフェンバレレート（0.1 及び 0.2%溶液）を噴霧（200 mL/頭）投与し、畜産物残留試験が実施された。1 回投与群は、投与 1、3 及び 7 日後の組織中濃度を測定した。2 回投与群は初回投与 7 日後に再投与し、最終投与 7 日後の組織中濃度を測定した~~（定量限界 0.01 μg/g）~~。

脂肪中濃度は表 22 に示されている。肝臓、腎臓及び筋肉中では、いずれの時点においても定量限界（0.01 μg/g）未満であった。（参照 5）[参照 5: JMPR-1979 (参考資料 p116-118)]

表 22　脂肪中残留（μg/g）

分析対象	投与群（溶液(%)）	最終投与後日数（日）			
		1 回投与			2 回投与
		1	3	7	7
大網脂肪	0.1	<0.02～0.05	0.02～0.04	0.04～0.05	0.05～0.10
	0.2	0.04～0.08	<0.02～0.04	0.05～0.07	0.06～0.17
皮下脂肪	0.1	0.03～0.06	0.02～0.05	0.03～0.10	0.06～0.0~~7~~8
	0.2	0.04～0.08	<0.02～0.03	0.05～0.08	0.07～0.08

n=2 又は 3

【事務局より】
残留濃度は他の試験（農薬審議済み）と単位（1 g 当たり）を統一して記載しております。

②　乳牛-2（組織中残留）　＜参考資料[5]＞

泌乳牛（系統及び頭数：不明）にフェンバレレートを週 1 回間隔で計 3 回噴

[5] 系統及び頭数不明のため参考資料とした。

霧（推定投与量：50 mg/ft²/回、計 2 g/頭/回相当）投与し、畜産物残留試験が実施された。

腎周囲脂肪中濃度は、最終投与 7、28 及び 56 日後においてそれぞれ 420、110 及び 120 ng/g であった。他の可食組織（肝臓、腎臓及び筋肉）中濃度は、検出限界（10 ng/g）以下であった。（参照 8）[参照 8: EMEA (1)-18（参考資料 p146)]

③　乳牛-3（組織中残留）

~~別の試験では、~~乳牛（ホルスタイン種、雌 3 頭）にフェンバレレート（キシレン溶液）を週 1 回間隔で計 3 回噴霧（推定投与量：50 mg/ft²/回、計 2 g/頭/回相当）投与された。

腎周囲脂肪中の濃度は、最終投与 1、3 及び 7 日後においてそれぞれ 60、120 及び 120 ng/g であった。他の可食組織（肝臓、腎臓及び筋肉）中濃度は、検出限界（10 ng/g）以下であった。（参照 8）[参照 8: EMEA (1)-18（参考資料 p146)]

【事務局より】
残留濃度は他の試験（農薬審議済み）と単位（1 g 当たり）を統一して記載しております。

④③　乳牛-~~4~~3（組織及び乳汁中残留）　＜参考資料[6]＞

乳牛（系統及び頭数：不明）にフェンバレレートを噴霧（0.2、0.4 及び 2.0 g/頭）投与し、畜産物残留試験が実施された。

筋肉中濃度は 0.01 μg/g 以下であった。皮下脂肪中の最高濃度（0.22 μg/g）は、2.0 g/頭投与群の 3 回投与 7 日後にみられた。

乳汁中の最高濃度は、0.02 μg/g であった。乳脂肪中では投与数日後に最高濃度に達した。（参照 5、12）[参照 5: JECFA-1979（参考資料 p116)][参照 12: IPCS（参考資料 p386)]

【事務局より】
残留濃度は他の試験（農薬審議済み）と単位（1 g 当たり）を統一して記載しております。

⑤④　乳牛-5~~3~~4（組織及び乳汁中残留）

泌乳牛（系統：不明、雌 3 頭）にフェンバレレート（推定含有量 540 mg/m²/回）を週 1 回間隔で計 3 回噴霧投与し、畜産物残留試験が実施された。

脳、筋肉、肝臓及び腎臓中では~~検出可能な~~残留は~~みられなかった~~検出できなかった。脂肪中では最大 0.2 μg/g までの残留がみられた。

投与期間中及び最終投与 1 週間後まで採取された全乳中濃度は、0.01 μg/g 未満であった。（参照 5）[参照 5: JMPR-1979（参考資料 p116)]

[6] 系統及び頭数不明のため参考資料とした。

上記試験と同様の方法で、泌乳牛（系統：不明、雌 10 頭）を用いた追加の畜産物残留試験が実施された。

脂肪中濃度は、最終投与数日後で最高（0.4 μg/g）に達し、その後一次速度論的に消失した。~~代謝を受け~~半減期は 10.5 日であっ~~消失し~~た。他の組織中では検出可能な残留はみられなかった。

乳脂肪中濃度は、最終投与 3 日後に最高（0.2 μg/g）に達した。乳脂肪中の残留の消失は、一次速度論的であり、~~代謝を受け~~半減期は 4.5 日であっ~~消失し~~た。（参照 5）［参照 5：JMPR-1979（参考資料 p116）］

【事務局より】
残留濃度は他の試験（農薬審議済み）と単位（1 g 当たり）を統一して記載しております。

⑥⑤　乳牛-6~~5~~（乳汁中残留）

泌乳牛（系統：不明、雌 2 頭）にフェンバレレートを 3 又は 4 日間隔で計 6 回局所（皮膚）（0.1 g/頭/回）投与し、畜産物残留試験が実施された。

全乳中濃度は、最終投与 3 日後において 0.20 未満～1.140 ng/g であった。5 回投与 4 日後においては、0.20 ng/g 以下に低下した。（参照 8）［参照 8：EMEA (1)-19（参考資料 p146）］

【事務局より】
残留濃度は他の試験（農薬審議済み）と単位（1 g 当たり）を統一して記載しております。

⑦⑥　乳牛-7~~6~~（乳汁中残留）　＜参考資料[7]＞

泌乳牛（系統及び頭数：不明）にフェンバレレート（キシレン製剤）を週 1 回間隔で計 3 回噴霧（推定投与量：50 mg/ft²/回、計 2 g/頭/回相当）投与し、畜産物残留試験が実施された。

乳脂肪中では、最終投与 3 日後に最高濃度（230 ng/g）に達した。全乳中の最高濃度は 40 ng/g であった。（参照 8）［参照 8：EMEA (1)-19（参考資料 p146）］

【事務局より】
残留濃度は他の試験（農薬審議済み）と単位（1 g 当たり）を統一して記載しております。

⑧⑦　乳牛-8~~7~~（乳汁中残留）

乳牛（ホルスタイン種、雌 2 頭）にフェンバレレートを 14 日間隔で計 3 回噴霧（0.5 g/頭/回）投与し、残留試験が実施された。

全乳中濃度は最終投与 6 時間後に最大（1.02～2.43 ng/g）となり、最終~~終~~投与 21 日後以降には、0.2 ng/g 未満に低下した。（参照 8）［参照 8：EMEA (1)-19

[7] 系統及び頭数不明のため参考資料とした。

(参考資料 p146)]

【事務局より】
残留濃度は他の試験（農薬審議済み）と単位（1 g 当たり）を統一して記載しております。

（４）羊（混餌投与）＜参考資料[8]＞

~~③ヒツジ　＜参考資料＞~~

3 か月齢の~~ヒツジ~~羊（系統及び性別：不明、2 頭）にフェンバレレートを 10 日間混餌（原体：45 mg/kg）投与し、畜産物残留試験が実施された。

腎臓、肝臓、脚筋肉及び脂肪のうち、脂肪中の残留が最大で、3.6～4.4 μg/g であった。飼料中及び添加回収試験の脂肪において、回収されたフェンバレレートの異性体比率は 1.08［(2*R* α*S*, 2*S* α*R*)/(2*S* α*S*, 2*R* α*R*)］であったが、脂肪中の比率は 0.76～0.78 であり、(2*R* α*S*, 2*S* α*R*)異性体の方がより速く代謝されたことが示唆された。（参照 12）

（５）羊（経皮投与）　＜参考資料[9]＞

羊（系統、性別及び頭数：不明）にフェンバレレート（250 mg 及び 500 mg/頭、投与推奨量の 1 及び 2 倍量）をポアオン投与した後、投与 1、3、7、14 及び 28 日後の組織中のフェンバレレート濃度を測定し、畜産物残留試験が実施された。

筋肉、腎臓及び肝臓中濃度は、いずれも 0.03 μg/g 未満であった。大網脂肪及び腎周囲脂肪の最高濃度は、250 mg/頭投与群では 0.10 及び 0.12 μg/g で、500 mg/頭投与群では 0.29 及び 0.34 μg/g であった。（参照 9）[参照 9: 豪州資料 58th Meeting, 1983-4.7 Sheep (参考資料 p193)]

（６）鶏（混餌投与）＜参考資料[10]＞

~~④ニワトリ　＜参考資料＞~~

~~採~~産卵鶏（系統及び例数：不明）にフェンバレレートを単回強制経口~~投与~~（原体：10 mg/kg 体重）投与し、畜産物残留試験が実施された。

血中濃度は投与 24 時間後の 4.7 μg/mL から 7 日後には 0.05 μg/mL に低下した。脳を除く各組織中濃度は最高値で 1.0 μg/g 以下であり、その後急速に低下した。脳中濃度は投与後 7 日間で 4.0 μg/g に上昇し、15 日間持続した。卵黄及び卵白中の最高濃度は 4～5 日後にそれぞれ 0.3 μg/g 及び 0.24 μg/g に達したが、6 日後までには投与前の濃度に低下した。（参照 12）

[8] 系統及び性別不明のため参考資料とした。
[9] 系統、性別及び頭数不明のため参考資料とした。
[10] 系統及び例数不明のため参考資料とした。

（７）鶏（経皮投与）　＜参考資料[11]＞

産卵鶏（系統及び例数：不明）にフェンバレレート（0.5%溶液）を 2 回噴霧（投与量及び投与間隔：不明）投与し、畜産物残留試験が実施された。

卵中濃度は、1 回投与では投与 6 日後に最大（0.04 μg/g）に達し、2 回投与では投与 8 日後に最大（0.14 μg/g）に達した。卵中の消失半減期は、約 22 日であった。主な蓄積組織は、皮膚及び脂肪であった。（参照 5）[参照 5: JMPR-1979（参考資料 p121）]

（８）豚、肉用鶏及び採産卵鶏（混餌投与）

~~⑤豚、ブロイラー及び採卵鶏~~

去勢子豚（LWD：各群雄 3 頭）、~~ブロイラー~~肉用鶏（アーバーエーカー：各群雌 6 羽）又は採産卵鶏（デカルブ：一群雌 6 羽）にフェンバレレートを 4～8 週間混餌（原体：0.5～10 mg/kg）投与して畜産物残留試験が実施された。

可食部位への移行は表 ~~21~~23 に示されている。

豚及び~~ブロイラー~~肉用鶏の肝臓並びに~~ブロイラー~~肉用鶏の筋肉では、10 mg/kg 投与群においてもフェンバレレートは検出されなかった（検出限界：0.01 mg/kg）。一方、豚及び~~ブロイラー~~肉用鶏の脂肪では 0.5 mg/kg 以上、豚の筋肉では 2.0 mg/kg 以上、卵黄では 5.0 mg/kg 以上の添加で、それぞれ投与量に相関した残留が認められた。（参照 3）[参照 3: 食肉等への残留状況調査（参考資料 p8）]

表 ~~21~~23　可食部位への移行（μg/g）

投与量	豚			~~ブロイラー~~肉用鶏			産卵鶏
(mg/kg)	肝臓	筋肉	脂肪	肝臓	筋肉	脂肪	卵黄
無添加	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
0.5	<0.01	<0.01	0.08	<0.01	<0.01	0.01	<0.01
2.0	<0.01	<0.01~0.01	0.34	<0.01	<0.01	0.03	<0.01
5.0	<0.01	0.03	0.73	<0.01	<0.01	0.05	<0.01~0.02
10.0	<0.01	0.03	1.8	<0.01	<0.01	0.18	0.02

~~7~~９．一般薬理試験

フェンバレレートのラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 ~~22~~24 に示されている。（参照 7）

[11] 系統及び例数不明のため参考資料とした。

1

表 ~~22~~24　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)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状	ddY マウス	雄 5	0、20、50、100、200 (経口) [a]	20	50	間代性痙攣、発声、流涙、流涎及び運動量の増加、振戦、筋攣縮、歩行失調、苦悶症状、洗顔様行動 200 mg/kg 体重：全例死亡 100 mg/kg 体重：2/5 例死亡
	睡眠に対する作用	ddY マウス	雄 10	0、10、20、50、100 (経口) [a]	50	100	100 mg/kg で有意な抑制作用
	脳波	日本白色種ウサギ	雌 2	0、0.05、0.1、0.5、1、5 (静脈内) [b]	1	5	高振幅の徐波、発作性の高振幅の棘波
	体温	日本白色種ウサギ	雌 16	0、10、20、50、100、200、400、800、1,600 (皮下) [a]	1,600	-	作用なし
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数 (麻酔下)	雑種イヌ	雄 4 雌 4	0、0.05、0.5、5、15 (静脈内) [b]	5	15	一過性の血圧降下作用
	心電図	日本白色種ウサギ	雌 5	0、0.05、0.1、0.5、1、5、10 (静脈内) [b]	10	-	作用なし
	摘出心房	Hartley モルモット	雄 5	0、10^{-7}～10^{-4} (g/mL) (*in vitro*) [b]	10^{-4} (g/mL)	-	作用なし
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	0、10^{-7}～10^{-4} (g/mL) (*in vitro*) [b]	10^{-4} (g/mL)	-	作用なし
	摘出回腸	日本白色種ウサギ	雌 4	10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} (g/mL) (*in vitro*) [b]	10^{-4} (g/mL)	-	作用なし
	摘出輸精管	Hartley モルモット	雄 2	0、10^{-7}～10^{-4} (g/mL) (*in vitro*) [b]	10^{-4} (g/mL)	-	作用なし

試験の種類		動物種	動物数／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	瞬膜（麻酔下）	雑種ネコ	雄 1 雌 3	0、0.05、30、60 (静脈内) b	30	60	上頚神経節後線維の電気刺激による瞬膜収縮の増強
末梢神経系	神経筋接合部	Wistar ラット	雄 17	0、10^{-7}～10^{-3} (g/mL) (*in vitro*) b	10^{-3} (g/mL)	-	作用なし
	眼に対する局所麻酔作用	日本白色種ウサギ	雌 4	0、1、50 (%) (点眼) b	50 (%)	-	作用なし
血液	血液凝固	日本白色種ウサギ	雌 3	0、0.1、0.5 (%) (*in vitro*) c	0.5 (%)	―	作用なし
	溶血	日本白色種ウサギ	雌 3	0、0.05、0.1、0.5 (%) (*in vitro*) b	-	0.05 (%)	極軽度の溶血作用

注）溶媒として、a はコーン油、b は Glycerol formal、C は DMSO が用いられた。
－：最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

~~8~~１０．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

①　フェンバレレート

フェンバレレート（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表~~2325~~に示されている。（参照 7）

表 ~~2325~~　急性毒性試験概要（フェンバレレート）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	363	374	筋痙攣、振戦、間代性痙攣、四肢又は全身性の運動失調、呼吸深大、呼吸困難、尿失禁、流涙、流涎 雌雄：220 mg/kg 体重以上で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	270	230	筋痙攣、振戦、間代性痙攣、四肢又は全身性の運動失調、呼吸深大、呼吸困難、尿失禁 雄：150 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：100 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	筋痙攣、振戦、間代性痙攣、四肢又は全身性の運動失調、呼吸深大、呼吸困難、尿失禁、流涙、流涎 雌雄：死亡例なし

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	筋痙攣、振戦、間代性痙攣、四肢又は全身性の運動失調、呼吸深大、呼吸困難、尿失禁 雌雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	筋痙攣、振戦、間代性痙攣、四肢又は全身性の運動失調、呼吸深大、呼吸困難、尿失禁、流涙、流涎 雌雄：死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	筋痙攣、振戦、間代性痙攣、四肢又は全身性の運動失調、呼吸深大、呼吸困難、尿失禁 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	約 4,000	>4,000	筋痙攣、振戦、間代性痙攣、四肢又は全身性の運動失調、呼吸深大、呼吸困難、尿失禁、流涙、流涎 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	920	1,080	筋痙攣、振戦、間代性痙攣、四肢又は全身性の運動失調、呼吸深大、呼吸困難、尿失禁 雄：650 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		眼又は鼻の周囲の汚れ、自発運動減少、過敏、側臥、爪先歩行、失調性歩行、尿失禁、振戦、異常呼吸音、舞踏病様運動、流涎、腹臥、間代性痙攣、脱毛、痂皮、びらん、体重増加抑制 雄：2.81 mg/L 以上で死亡例 雌：1.31 mg/L 以上で死亡例
		>4.66	2.81～4.66	

注）経口、皮下、腹腔内、吸入投与における溶媒はコーンオイルを用いた。

② エスフェンバレレート

エスフェンバレレート（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 ~~24~~26 に示されている。（参照 10、16）

表 2426　急性毒性試験概要（エスフェンバレレート）

投与経路	動物種（溶媒）	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口 [1985、1986 年]	SD ラット 雌雄各 10 匹 (ｺｰﾝｵｲﾙ)	90	90	筋痙攣、振戦、自発運動減少、運動失調、四肢麻痺、不規則呼吸、呼吸困難、流涎、過剰興奮、舞踏病様症候群(choreoathetotic syndrome)、胃出血
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 (0.5%ﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ)	320	250	筋痙攣、振戦、自発運動抑制、運動失調、四肢麻痺、不規則呼吸、流涎、胃出血、胃潰瘍
経皮 [1985 年]	SD ラット 雌雄各 10 匹 (ｺｰﾝｵｲﾙ)	>5,000	>5,000	筋痙攣、自発運動減少、運動失調、不規則呼吸、尿失禁 雌雄：死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹 （溶媒なし）	>2,000	>2,000	活動性低下、運動失調、振戦、縮瞳、排便・排尿減少、下痢、衰弱、後肢失調、糞小型化 2,000 mg/kg 体重で 1 例死亡（性別不明）
吸入 [1985 年]	SD ラット 雌雄各 10 匹 (ｺｰﾝｵｲﾙ)	LC_{50}（mg/L）		過呼吸、呼吸困難、鼻汁、尿失禁、流涙、流涎、振戦、運動失調、音過敏症 0.4 mg/L 以上で死亡例（性別不明）
		0.480	0.570	

③　代謝物

代謝物 O の光学異性体である(+)O 及び(−)O のマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 2527 に示されている。（参照 7）

表 2527　急性毒性試験概要（代謝物）

代謝物	投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
(+)O	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	648	704	筋攣縮、振戦、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、呼吸深大・困難、立毛、胃底腺粘膜の出血様変化 雌雄：440 mg/kg 体重以上で死亡例
	経皮	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

代謝物	投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
(−)O	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	721	666	筋攣縮、振戦、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、呼吸深大・困難、体温降下、立毛 死亡例：胃底腺粘膜の出血様変化 雄：440 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：300 mg/kg 体重以上で死亡例
	経皮	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

（2）急性神経毒性試験（ラット）

① フェンバレレート

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、5、30 及び 180 mg/kg 体重）投与による急性神経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 ~~26~~28 に示されている。

本試験において、180 mg/kg 体重投与群の雌雄で試験 1 日目に異常歩行及び正向反射低下等の臨床症状並びに遠位及び近位脛骨神経の脱髄等が認められ、30 mg/kg 体重投与群の雄で着地開脚幅の減少及び自発運動量の増加が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重、雌で 30 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 7）

表 ~~26~~28　急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
180 mg/kg 体重	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・臨床症状#（異常歩行、正向反射低下、下痢、背骨上方屈曲、振戦、流涎：投与 1 日目、開脚反射低下：投与 1、5、8 日） ・前肢握力減少（投与 1 日目） ・遠位§及び近位脛骨神経の脱髄 ・近位坐骨神経の脱髄 ・自発運動量増加（投与 8 日目）	・体重増加抑制、摂餌量減少§ ・臨床症状#（異常歩行、正向反射低下、下痢、背骨上方屈曲、振戦、流涎、尿汚れ：投与 1 日目、開脚反射低下：投与 1、5、8 日） ・着地開脚幅減少（投与 1 日目） ・前肢握力低下（投与 1 日目） ・遠位§及び近位§脛骨神経の脱髄 ・近位坐骨神経の脱髄
30 mg/kg 体重以上	・着地開脚幅減少（投与 1 日目） ・自発運動量増加（投与 1 日目）	30 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重	毒性所見なし	

§ 統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。
# 有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

②　エスフェンバレレート

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口［原体（異性体合計 98.6%、~~エスフェンバレレート~~[2*S*, α*S*]異性体純度不明）：0、1.75、1.9、20 及び 80 mg/kg 体重］投与による急性神経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 ~~27~~29 に示されている。

検体投与の影響と考えられる神経病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、1.9 mg/kg 体重以上投与群の雌及び 20 mg/kg 体重以上投与群の雄で流涎、振戦、異常歩行及び下痢等が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 1.9 mg/kg 体重、雌で 1.75 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 10、16）

表 ~~27~~29　急性神経毒性試験（~~マウス~~ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 mg/kg 体重	・自発運動量減少：投与 1 日目 ・臨床症状（異常歩行、下痢、被毛の汚れ：投与 2 日目）	・自発運動量減少：投与 1 日目 ・臨床症状（異常歩行、下痢、被毛の汚れ：投与 2 日目）
20 mg/kg 体重以上	・臨床症状（被毛の汚れ、流涎、正向反射低下、振戦、毛づくろい、異常歩行、下痢、足の震え：投与 1 日目）	
1.9 mg/kg 体重以上	1.9 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	・臨床症状（前肢握力低下、後肢開脚幅減少、流涎、振戦、毛づくろい、異常歩行、下痢、足の震え、非協調性の過敏反応、尾ばさみに対する反応亢進：投与 1 日目）
1.75 mg/kg 体重		毒性所見なし

注）全ての臨床症状は投与 4 日目までに消失した。

~~9~~１１．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

（１）フェンバレレート

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験並びにヒトの腕及び顔面における皮膚刺激性試験が実施され、ウサギの眼粘膜及び皮膚並びにヒト皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Landsteiner-Draize 法及び Maximization 法）が実施され、Landsteiner-Draize 法では陰性であったが、Maximization 法による皮膚感作性は陽性であった。（参照 7）

（２）エスフェンバレレート

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼粘膜及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Magnusson-

Kligman Maximization 法）が実施され、Buehler 法では陰性であったが、Magnusson-Kligman Maximization 法による皮膚感作性は陽性であった。（参照 10、16）

~~１０~~１２. 亜急性毒性試験

（1）フェンバレレート

① 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ddY マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 ~~28~~30 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 ~~28~~30　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	15.4	59.1	197	645
	雌	18.5	51.9	205	645

各投与群で認められた毒性所見は表 ~~29~~31 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で BUN の増加が認められ、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で音あるいは接触に対する刺激反応性の亢進及び肝多発性小限局性壊死等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（15.4 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（51.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

表 ~~29~~31　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・体重増加抑制 ・Chol 減少 ・ALT 増加§ ・脾絶対及び比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・腎尿細管上皮細胞剥離及び肥大 ・リンパ節細網内皮増殖及び肉芽腫性リンパ腺炎§	・体重増加抑制 ・Hb 減少 ・WBC 及び Neu 増加 ・BUN、ALT、AST 及び LDH 増加 ・Chol 減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・腎尿細管上皮細胞剥離及び肥大 ・リンパ節細網内皮増殖及び肉芽腫性リンパ腺炎§
1,000 ppm 以上	・刺激反応性亢進# ・Hb 減少 ・Alb 減少 ・LAP 増加 ・肝多発性限局性壊死	・刺激反応性亢進# ・LAP 増加 ・肝多発性限局性壊死

300 ppm 以上	・BUN 増加	300 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

§ 統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。
# 投与開始後 1 か月間にわたり認められたが、その後は消失した。

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）を用いた混餌（原体：0、0.05、0.25、1.25 及び 12.5 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。

本試験において、検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

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 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 ~~30~~32 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 ~~30~~32　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		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	6.9	27.5	106
	雌	7.7	30.3	120

各投与群で認められた毒性所見は表 ~~31~~33 に示されている。

いずれの投与群でも神経病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：27.5 mg/kg 体重/日、雌：30.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、1,600 ppm 以上投与群の雄及び 400 ppm 以上投与群の雌で前後肢握力の低下等が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 400 ppm（27.5 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（7.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

表 ~~3133~~　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1600 ppm	・体重増加抑制# ・摂餌量減少# ・自発運動量減少（投与 1 週目のみ） ・正向/開脚反射低下 ・前後肢握力低下	・体重増加抑制# ・摂餌量減少# ・自発運動量減少（投与 1 週目のみ） ・正向反射低下
400 ppm 以上	400 ppm 以下 毒性所見なし	・前後肢握力低下 ・開脚反射低下
100 ppm		毒性所見なし

有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

④　28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット及びマウス）

SD ラット及び ICR マウス（いずれも一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入（原体設定濃度：0、2、7 及び 20 μg/L、ミスト、1 日 3 時間の全身暴露）投与による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、ラット及びマウスとも、最高濃度 20 μg/L 群で一過性の興奮症状が認められたほかに、いずれの検査項目においても検体暴露に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は、ラット及びマウスの雌雄で 7 μg/L であると考えられた。（参照 7）

（2）エスフェンバレレート

①　90 日間亜急性毒性試験（ラット①）

SD ラット（一群 30 匹）を用いた混餌［原体（純度不明）：0、50、150、300 及び 500 ppm］投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

500 ppm 投与群の雌において投与後 11 週までの間に死亡例が認められた。同投与群では、神経症状が投与第 1 週から試験終了時まで継続して認められ、重篤な数例では振戦、痙攣、音過敏症、不安定歩行が認められた。また、同投与群では体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、300 ppm 投与群の雄においても体重増加抑制が認められた。

病理組織学的検査において、500 ppm 投与群で耳下腺の実質細胞肥大（中等度の発生率）及び下垂体の実質細胞肥大（低い発生率）が認められた。耳下腺の実質細胞肥大は 300 ppm 投与群においても数例で認められた。

本試験において、300 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、同群投与群の雌で耳下腺及び下垂体の実質細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（7.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10）

②　90 日間亜急性毒性試験（ラット②）

SD ラット（一群 25 匹）を用いた混餌［原体（純度不明）：0、75、100、

125 及び 300 ppm］投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

300 ppm 投与群の雌雄において、活動亢進、不安定歩行及び体重増加抑制が認められた。同投与群の腎臓において、雄で比重量増加、雌で絶対及び比重量増加が認められた。

本試験において、300 ppm 投与群において体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 125 ppm（6.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10、16）

③ 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌［エスフェンバレレート原体（異性体合計 94.5%、~~エスフェンバレレート~~[2*S*, α*S*]異性体 87.2%）：0、50、150 及び 500 ppm、又はフェンバレレート原体（異性体合計 95.5%、[2*S*,α*S*]：[2*S*,α*R*]：[2*R*,α*S*]：[2*R*,α*R*]= 24：25：26：24）：2,000 ppm］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 ~~32~~34 に示されている。

神経系（脳、脊髄及び坐骨神経）において検体投与の影響と思われる病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、エスフェンバレレート 500 ppm 投与群とフェンバレレート 2,000 ppm 投与群ではほぼ同様の毒性所見を示した。異なる点として、エスフェンバレレート群では肝臓、脾臓及びリンパ節に肉芽腫性変化は認められなかった。またエスフェンバレレート 500 ppm 投与群では LAP が減少した。エスフェンバレレート 150 ppm 投与群の雄で Glu 及び TG 等の減少が認められたことから、エスフェンバレレートの無毒性量は 50 ppm（10 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10、16）

表 ~~32~~34　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

エスフェンバレレート		フェンバレレート	
500 ppm	・体重増加抑制 ・摂水量減少 ・臨床症状（流涎、過敏、筋肉攣縮、振戦、痙攣、円背、不安定歩行、脱毛、皮膚傷害） ・尿 pH 低下 ・尿蛋白、ケトン、Bil、ウロビリノーゲン及び比重増加 ・RBC、Hb、Ht 及び MCV 減少 ・TP、Glu、PL、Chol、TG 及び LAP 減少 ・BUN、ALT、AST 及び LDH 増加 ・唾液腺重量増加	2,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂水量減少 ・臨床症状（流涎、過敏、筋肉攣縮、振戦、痙攣、円背、不安定歩行、脱毛、皮膚傷害） ・尿 pH 低下 ・尿蛋白、ケトン、Bil、ウロビリノーゲン及び比重増加 ・RBC、Hb、Ht 及び MCV 減少 ・TP、Glu、PL、Chol 及び TG 減少 ・BUN、ALT、AST、LDH 及び LAP 増加 ・唾液腺重量増加

	・肝臓及び腎臓の脂肪沈着減少 ・腺胃部潰瘍（雄）		・肝臓及び腎臓の脂肪沈着減少 ・肝臓、脾臓及びリンパ節の小肉芽腫及び巨細胞浸潤
150 ppm 以上	・Glu 及び TG 減少（雄）		
50 ppm	毒性所見なし		

1
2 **④　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット①）**
3 SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌［原体（異性体合計 97.3%、~~エ~~
4 ~~スフェンバレレート~~[2*S*, α*S*]異性体 86.0%）：0、40、120 及び 360 ppm：平均
5 検体摂取量は表 ~~33~~35 参照］投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施され
6 た。
7
8 **表 ~~33~~35　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット①）の平均検体摂取量**

投与群		40 ppm	120 ppm	360 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3	8.9	29
	雌	3.7	11	35

9
10 360 ppm 投与群において神経系に病理組織学的変化は認められなかった。
11 本試験において、360 ppm 投与群の雄で皮膚傷害、同投与群の雌及び 120
12 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒
13 性量は雄で 40 ppm（3 mg/kg 体重/日）、雌で 120 ppm（11 mg/kg 体重/日）
14 であると考えられた。
15 また、360 ppm 投与群の雌雄で有意な前肢握力の減少が認められ、120 ppm
16 以上投与群の雌で有意な自発運動量減少が認められたので、亜急性神経毒性に
17 対する無毒性量は雄で 120 ppm（8.9 mg/kg 体重/日）、雌で 40 ppm（3.7
18 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10、16）
19
20 **⑤　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット②）**
21 SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌［原体（異性体合計 98.6%、~~エ~~
22 ~~スフェンバレレート~~[2*S*, α*S*]異性体純度不明）：0、50、100 及び 300 ppm：平
23 均検体摂取量は表 ~~34~~36 参照］投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施さ
24 れた。
25
26 **表 ~~34~~36　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット②）の平均検体摂取量**

投与群		50 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.2	6.4	20
	雌	3.7	7.3	23

27

300 ppm 投与群の雄 2 匹が、皮膚の傷による状態悪化のため切迫と殺された。同投与群において神経系に病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少及び皮膚のただれが認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.4 mg/kg 体重/日、雌：7.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、300 ppm 投与群の雌雄で異常歩行及び四肢の握力低下、同投与群の雄で自発運動増加及び開脚幅減少が認められ、100 ppm 投与群の雄においては前肢握力低下が認められたことから、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 50 ppm（3.2 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（7.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10）

~~11~~13. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）フェンバレレート

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、4、20 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 ~~35~~37 に示されている。

本試験において、肝臓の小肉芽腫及び腸間膜リンパ節の組織球浸潤等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

表 ~~35~~37　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	・嘔吐/便性状の異常（1 例） ・振戦（1 例）# ・ALT 増加（1 例）## ・小肉芽腫（肝臓）§ ・組織球浸潤（腸間膜リンパ節）§	・嘔吐/便性状の異常（3 例） ・小肉芽腫（肝臓）§ ・組織球浸潤（腸間膜リンパ節）§
20 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

投与 13 週に観察された。
投与 39 週に認められた。
§ 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

② 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 93～183 匹：第 13、26、52 及び 78 週に各群 10～20 匹を中間計画と殺）を用いた混餌（原体：0、1、5、25、250 及び 500 ppm：平均検体摂取量(1～250 ppm)は表 ~~36~~38 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 ~~36~~38　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		1 ppm	5 ppm	25 ppm	250 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.04	0.22	1.03	10.4
	雌	0.06	0.25	1.45	13.9

0 及び 500 ppm 投与群の雌雄 22 匹には 6 か月間投与して試験が実施され、その結果、500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたが、そのほか、雌雄のいずれの検査項目においても検体投与による影響は認められなかった。

検体投与により発生頻度の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、検体投与によると考えられる影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：10.4 mg/kg 体重/日、雌：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 7）

③　2 年間発がん性試験（ラット①）

SD ラット（投与群：雄 51 匹、雌 49 匹、対照群：雌雄各 50 匹）を用いた混餌［原体：0 及び 1,000 ppm（平均検体摂取量：雄 44.1 mg/kg 体重/日、雌 56.6 mg/kg 体重/日）］投与による 2 年間発がん性試験が実施された。本試験は、2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）［~~11~~13. (1)②］の高用量群追加試験として実施された。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄で異なる部位に皮下の紡錘形細胞肉腫が 5 例認められた（対照群は 0 例）。

本腫瘍については再評価も実施されたが、確定診断には至らなかった。本系統の雄ラットでは 0～6%の自然発生が認められること、対照群での発生がなかったこと、発生部位は異なること、組織型に一貫性がなかったことから、本試験で認められた紡錘形細胞肉腫は検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、同投与群雄で一過性の下肢脱力が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：44.1 mg/kg 体重/日未満、雌：56.6 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 7）

以上、SD ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）及び 2 年間発がん性試験（ラット①）［評価書 ~~11~~13. (1)②及び③］の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：10.4 mg/kg 体重/日、雌：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。

④　2 年間発がん性試験（ラット②）

Wistar ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 ~~37~~39 参照）投与による 2 年間発がん性

試験が実施された（投与期間：雄 104 週間、雌 119 週間）。

表 ~~37~~39　2 年間発がん性試験（ラット②）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	2.2	6.7	22.0	65.1
	雌	2.5	7.3	25.2	80.4

各投与群で認められた毒性所見は表 ~~38~~40 に、精巣間細胞過形成及び間細胞腫（良性）の発生頻度は表 ~~39~~41 に示されている。

腫瘍性病変として、精巣間細胞腫が用量相関性はないものの 500 ppm 投与群以上で有意に増加し、前癌病変である精巣間細胞過形成の発生頻度は有意に減少した。本試験で使用されたラットの系統（Slc:Wistar）は、Fischer 344 系と自然発生病変の発生状況が極めて類似し、精巣間細胞腫の発生も Fischer 344 系と同様、19 か月以降加齢に伴い急速に増加することが報告されている[12]。本試験における本腫瘍の有意な増加の原因として、対照群における発生頻度が低かったこと、最終死亡率には有意差が認められなかったが、84 週齢において 500 ppm 投与群以上の死亡率がそれぞれ 31 及び 43%と、対照群（65%）と比較し低値であったことが考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で顎下リンパ節等の巨細胞浸潤及び腸間膜リンパ節の細網内皮細胞の増殖等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：6.7 mg/kg 体重/日、雌：7.3 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 7）

（ラット精巣腫瘍の発生機序については[~~14~~16. (3)～(5)]を参照）

表 ~~38~~40　2 年間発がん性試験（ラット②）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・脾及び肝巨細胞浸潤 ・肝肉芽腫 ・Neu 増加	・体重増加抑制 ・脾及び肝巨細胞浸潤 ・肝肉芽腫
500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・顎下リンパ節、腸間膜リンパ節及び副腎巨細胞浸潤 ・腸間膜リンパ節細網内皮細胞の増殖	・顎下リンパ節、腸間膜リンパ節及び副腎巨細胞浸潤 ・腸間膜リンパ節細網内皮細胞の増殖
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[12] K. Tayama *et al.*, Exp. Anim. (1986), 35(1), 65-76.

表 ~~39~~41　精巣間細胞過形成及び間細胞腫（良性）の発生頻度

投与群（ppm）	0	50	150	500	1,500
間細胞過形成	19/74	12/76	7/78**	10/75*	3/77**
間細胞腫（良性）	21/74	36/76*	27/78	56/75**	53/77**

Fisher の直接確率検定（片側）　*：p<0.05 **：p<0.01

⑤　20 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

ddY マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100 及び 300 ppm）投与による 20 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。また、1 年中間と殺群（一群雌雄各 10 匹）が併せて設けられた（平均検体摂取量は表 ~~40~~42 参照）。

表 ~~40~~42　20 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm
1 年間 平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	1.12	3.94	14.7	40.4
	雌	1.39	4.50	13.2	41.8
20 か月間 平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	1.21	3.41	12.1	36.3
	雌	1.41	4.27	13.2	39.8

20 か月間慢性毒性/発がん性併合試験の各投与群で認められた毒性所見は表 ~~41~~43 に示されている。

検体投与により発生頻度の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、100 ppm 以上投与群の雌雄で顎下及び腸間膜リンパ節巨細胞浸潤等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：3.41 mg/kg 体重/日、雌：4.27 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 7）

表 ~~41~~43　20 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	・脾及び肝巨細胞浸潤 ・腸間膜リンパ節細網細胞増殖 ・肝肉芽腫	・ALT 増加 ・脾及び肝巨細胞浸潤 ・腸間膜リンパ節細網細胞増殖
100 ppm 以上	・顎下リンパ節褐色色素を含む大型組織球及び巨細胞浸潤 ・腸間膜リンパ節巨細胞浸潤 ・肝褐色色素を含む大型組織球	・顎下リンパ節褐色色素を含む大型組織球及び巨細胞浸潤 ・腸間膜リンパ節巨細胞浸潤及び褐色色素を含む大型組織球 ・肝肉芽腫
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

⑥　18 か月間発がん性試験（マウス）

ddY マウス（一群雌雄各 25～37 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 ~~42~~44 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。1 群当たりの匹数が現行の試験ガイドラインと比べ不足しているが、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、発がん性の評価は可能と判断した。なお、3,000 ppm 投与群については、持続的に顕著な体重増加抑制が認められており、最大耐量を超えていると考えられることから、発がん性の評価には用いないこととした。

表 ~~42~~44　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	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	11.4	32.7	129	525
	雌	12.4	38.1	136	591

各投与群で認められた毒性所見は表 ~~43~~45 に示されている。

検体投与により発生頻度の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、100 ppm 以上投与群の雌雄で腸間膜リンパ節の巨細胞形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm 未満（雄：11.4 mg/kg 体重/日未満、雌：12.4 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 7）

表 ~~43~~45　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
3,000 ppm	・体重増加抑制 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・TP 増加 ・Chol 減少 ・肝、副腎絶対及び比重量増加	・Hb 及び RBC 減少 ・WBC 増加 ・Alb 減少 ・Chol 減少 ・ALT 及び LDH 増加 ・心臓、脾、肝、腎、卵巣絶対及び比重量増加 ・皮膚角質増殖
1,000 ppm 以上	・死亡率増加 ・ALT、AST 及び LAP 増加 ・腸間膜リンパ節細網内皮増殖	・死亡率増加 ・脱毛 ・体重増加抑制[§] ・TP、AST 及び LAP 増加
300 ppm 以上	・LDH 増加 ・肝巨細胞肉芽腫	・腸間膜リンパ節の細網内皮増殖
100 ppm 以上	・腸間膜リンパ節巨細胞形成	・腸間膜リンパ節巨細胞形成 ・肝巨細胞肉芽腫

[§] 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

⑦　2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F$_1$マウス（一群雌雄各 49～51 匹：対照群は 1 群雌雄各 50 匹の 2 群構成）を用いた混餌（原体：0、10、50、250 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 ~~44~~46 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 ~~44~~46　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	250 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.70	8.06	42.0	266
	雌	2.20	11.2	54.8	345

各投与群で認められた毒性所見は表 ~~45~~47 に示されている。

検体投与により発生頻度の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、50 ppm 以上投与群の雌雄で腸間膜リンパ節肉芽腫性炎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：1.70 mg/kg 体重/日、雌：2.20 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 7）

表 ~~45~~47　2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,250 ppm	・体重増加抑制 ・AST 増加 ・Alb 減少 ・肝多発性肉芽腫、細網内皮細胞過形成及び胆管過形成 ・脾色素沈着肉芽腫	・体重増加抑制 ・AST 増加[§] ・Alb 減少[§] ・腸間膜リンパ節濾胞萎縮及び多発性好中球浸潤並びに肉芽腫 ・肝実質萎縮、斑状の実質巨大細胞化、細網内皮細胞肥大/過形成及び被膜下瘢痕 ・脾濾胞萎縮
250 ppm 以上	・腸間膜リンパ節多核巨細胞	・肝多発性肉芽腫 ・脾鉱質封入体肉芽腫及び色素沈着肉芽腫
50 ppm 以上	・腸間膜リンパ節多発性肉芽腫並びにマクロファージ肥大及び融合 ・脾ヘモジデリン以外の色素沈着	・腸間膜リンパ節多発性肉芽腫
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

これら複数のマウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験［~~11~~13.（1）⑤］及び発がん性試験［~~11~~13.（1）⑥及び⑦］の結果を総合的に勘案し、50 ppm 以上投与群でリンパ節等に肉芽腫等が増加したことから、無毒性量は 30 ppm（3.41

mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（2）エスフェンバレレート

①　1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄 6 匹）を用いた混餌［原体（異性体合計の純度不明、~~エスフェンバレレート~~[2*S*, α*S*]異性体 83.8%）：0、25、50、100 及び 200 ppm］投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 200 ppm（5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10、16）

②　18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄 80 匹）を用いた混餌［原体（異性体合計 98.8%、~~エスフェンバレレート~~[2*S*, α*S*]異性体 84.8%）：0、35 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 ~~46~~48 参照］投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 ~~46~~48　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		35 ppm	150 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.3	18
	雌	5.7	25

150 ppm 投与群において観察された主な影響は自傷であり、飼料中の検体と皮膚との接触による刺激と関連するものと考えられた。同投与群では、自傷による衰弱のため切迫と殺したことにより生存率は低下した。また、同群の生存動物では体重増加抑制が認められた。

皮膚のびらん又は潰瘍発生により表皮過形成及び炎症の増加が認められ、同様の所見は耳介及び眼の角膜にも認められた。150 ppm 投与群ではリンパ節及び骨髄の過形成を伴った脾臓の髄外造血が認められたが、自傷に伴う炎症の二次的なものと考えられた。JMPR では、発がん性の評価は 150 ppm 投与群では低い生存率のため困難であったが、35 ppm 投与群の発がん性はないと結論づけており、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会はこの判断を支持した。

本試験において、150 ppm 投与群で体重増加抑制~~及び~~、皮膚傷害等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 35 ppm（雄：4.3 mg/kg 体重/日、雌：5.7 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 10、16）

~~1 2~~1４. 生殖発生毒性試験

（1）フェンバレレート

① 3 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄 10～11 匹、雌 18～22 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、25 及び 250 ppm）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、P、F_1 及び F_2 世代親動物の雌並びに F_2 世代親動物の雄で 250 ppm 投与群において有意な体重増加抑制が認められ、児動物に対してはいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は親動物で雌雄とも 25 ppm［1.7 mg/kg 体重/日（計算値[13]）］、児動物で雌雄とも本試験の最高用量 250 ppm［16.7 mg/kg 体重/日（計算値）］であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 7）

② 発生毒性試験（マウス）

ICR マウス［一群雌 32～33 匹（帝王切開群：一群 20～21 匹、自然分娩群：一群 12 匹）］の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）投与して発生毒性試験が実施された。なお、自然分娩群においては、児動物が 11 週齢に達したとき交配させ繁殖能の検査が行われた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の母動物で過敏、振戦、呼吸不規則、呼吸困難及び流涎が投与 30～60 分後に発現した。一方、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 50 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。なお、繁殖能の検査においても検体投与の影響は認められなかった。（参照 7）

③ 発生毒性試験（ウサギ）

Dutch 種ウサギ（一群雌 16～22 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、12.5、25 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 50 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 7）

[13] JMPR ガイダンス（参照 13）に基づき、申請者が算出した検体摂取量。以下同じ。

（２）エスフェンバレレート

①　２世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌［原体（異性体合計 97.3%、~~エスフェンバレレート~~[2*S*, α*S*]異性体 86.0%）：0、20、40 及び 100 ppm］投与による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験では、検体による皮膚の知覚異常から惹起される皮膚傷害を回避するため、ペレット飼料が用いられた。

本試験において、100 ppm 投与群の親動物の雌雄及び児動物とも体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも 40 ppm（2.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 10、16）

②　発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 15 匹）の妊娠 7～16 日に強制経口［原体（異性体合計 98.8%、~~エスフェンバレレート~~[2*S*, α*S*]異性体 84.8%）：0、1、2、3、4、5 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：綿実油］投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 4 mg/kg 体重/日以上投与群で異常歩行、後肢痙攣、下痢及び振戦が、5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 20 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 10、16）

③　発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 14 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口［原体（異性体合計 98.8%、~~エスフェンバレレート~~[2*S*, α*S*]異性体 84.8%）：0、2、3、4、4.5、5 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：綿実油］投与して、発生毒性試験が実施された。

20 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例が死亡し、1 例で流産がみられた。

本試験において、母動物では 3 mg/kg 体重/日以上投与群で、頭及び足のふるえを伴う過度の毛づくろいが、20 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 2 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 20 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 10、16）

~~１３~~１５．遺伝毒性試験

（１）フェンバレレート

フェンバレレート（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経由試験、チャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 染色体異常試験及びマウスを用いた小

核試験及び優性致死誘発性試験が実施された。

結果は表 ~~47~~49 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フェンバレレートに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 7）

表 ~~47~~49　遺伝毒性試験概要（フェンバレレート）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	10～10,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ (-S9)	陰性
	DNA 修復試験	*B. subtilis* (H17、M45 株)	20～2,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1538 株)	1～1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98 、TA100 、TA1535 、TA1537、TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2*hcr*-株)	10～3,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA97 、 TA98 、TA100 、TA1535 株)	10～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.5～1,000 μg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）	50～200 μg/mL (-S9)（24 時間処理） 78.3～313 μg/mL (+/-S9)（6 時間処理）	陰性
宿主経由	復帰突然変異試験	ICR マウス（一群雄 3 匹） *S. typhimurium* (G46 株)	60、125 mg/kg 体重（単回強制経口投与）	陰性
	復帰突然変異試験	ICR マウス（一群雄 6 匹） *S. typhimurium* (G46 株)	2、5 mg/kg 体重（2 回強制経口投与）	陰性
in vivo	染色体異常試験	チャイニーズハムスター(骨髄細胞)（一群雌雄各 6 匹）	12.5、25 mg/kg 体重（2 回強制経口投与）	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5～6 匹）	20、38、75 mg/kg 体重（単回強制経口投与）	陰性
	優性致死誘発性試験	CD1 マウス（交配雄動物：対照群 32 匹、投与群 10～11 匹、交配雌動物：対照群 96 匹、投与群 30～33 匹）	25、50、100 mg/kg 体重（単回強制経口投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

（2）エスフェンバレレート

エスフェンバレレート［原体（異性体合計 95.5%、~~エスフェンバレレート~~[2*S*, α*S*]異性体 91.5%）］の細菌を用いた復帰突然変異試験、HeLa 細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 ~~48~~50 に示されているとおり、全て陰性であったことから、エスフェンバレレートに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 10、16）

表 ~~48~~50　遺伝毒性試験概要（エスフェンバレレート）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 [1985 年]	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP2*uvrA* 株)	5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	UDS 試験 [1986 年]	HeLa 細胞	420 μg/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 [1985 年]	チャイニーズハムスター V79 細胞 *Hprt* 遺伝子	420 μg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 [1985 年]	チャイニーズハムスター CHO 細胞	210 μg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験 [1985 年]	ICR 雄性マウス（骨髄細胞）	150 mg/kg 体重（腹腔内投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

（3）代謝物

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物である O 並びに植物由来の代謝物である Bh 及び Bi の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 ~~49~~51 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 7）

表 ~~49~~51　遺伝毒性試験概要（代謝物）

代謝物	試験	対象	処理濃度	結果
O	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2*uvrA* 株）	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
Bh	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
Bi	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	TA98 株：39.1～1,250 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9) TA100 株：4.88～156 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (-S9)、19.5～625 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+S9) TA1535 株：9.77～313 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ(-S9)、39.1～1,250 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+S9) TA1537 株：4.88～156 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9) WP2*uvrA* 株：156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

~~14~~16．その他の試験

（1）ウサギを用いた皮膚錯感覚症誘発能の評価

NZW ウサギ（一群雄 4～8 匹）の除毛した背部皮膚（適用部位：直径 2.54 cm の円）に、エスフェンバレレート（1×10^{-6}～10 mg）又はフェンバレレート（1×10^{-5}～50 mg）を含むアセトン溶液 50 μL を適用し、適用部位をなめる又はかむ行動の頻度を皮膚錯感覚症の強さの指標として観察した。

その結果、エスフェンバレレートの 1×10^{-4} mg/動物以上及びフェンバレレートの 1×10^{-3} mg/動物以上の用量において、なめる又はかむ行動の頻度は溶媒対照群に比べて有意に高かった。また、1×10^{-4} mg～1 mg/動物の用量において、エスフェンバレレートはフェンバレレートに比べなめる又はかむ行動の惹起作用が強く、その比は 4.6 であった。（参照 7）

（2）肉芽腫の発現機作検討

①　フェンバレレート異性体の動物体内における動態

ddY マウス（一群雄 4 匹）及び SD ラット（一群雄 2 匹）に[chl-^{14}C]フェンバレレートの 4 種の光学異性体（[2*S*, α*S*]、[2*S*, α*R*]、[2*R*, α*S*]及び[2*R*, α*R*]）をそれぞれ 2.5 mg/kg 体重の用量で強制単回経口投与、又は ddY マウス（一群

雄 7～10 匹）に 3 種の光学異性体（[2*S*, α*S*]、[2*R*, α*S*]及び[2*R*, α*R*]）の[chl-^{14}C]標識体をそれぞれ 500 ppm の濃度で混餌投与して、組織中放射能及び代謝物濃度が測定された。

各異性体をラット及びマウスに経口投与 6 日後の主要臓器及び組織中残留放射能濃度は表 ~~5052~~ に示されている。

ラット及びマウスの組織中に残存する放射能は、[2*R*, α*S*]体が他の異性体に比べて全般的に高い傾向を示し、特に副腎、肝臓及び腸間膜リンパ節で高い値が認められた。各標識体をマウスに 2 週間混餌投与した場合においても、[2*R*, α*S*]体投与で他の異性体と比較して高い残留放射能が認められ、組織中には脂溶性代謝物が検出された。この脂溶性代謝物を単離して構造推定を行った結果、代謝物 O とコレステロールとのエステル縮合体（O-コレステロールエステル）が同定された。O-コレステロールエステルは、ラットでは副腎、腸間膜リンパ節及び卵巣で、マウスでは副腎、肝臓及び腸間膜リンパ節で比較的高い濃度で存在した。（参照 7）

表 ~~5052~~　各異性体をラット及びマウスに経口投与 6 日後の主要臓器及び組織中残留放射能濃度

動物	標識異性体	残留放射能濃度（ng/g）
ラット	[2*S*, α*S*]	脂肪(511)、腸間膜リンパ節(45)、肝臓(22)、副腎(12)、腎臓(9)、脾臓(3)、肺(3)、心臓(2)、精巣(<1)
	[2*S*, α*R*]	脂肪(326)、腸間膜リンパ節(68)、肝臓(20)、副腎(14)、腎臓(6)、肺(3)、脾臓(2)、心臓(2)、精巣(<1)
	[2*R*, α*S*]	副腎(371)、腸間膜リンパ節(318)、脂肪(304)、肝臓(72)、脾臓(62)、心臓(40)、腎臓(25)、肺(25)、精巣(4)
	[2*R*, α*R*]	脂肪(756)、腸間膜リンパ節(94)、副腎(23)、肝臓(19)、腎臓(7)、肺(5)、脾臓(4)、心臓(4)、精巣(<1)
マウス	[2*S*, α*S*]	脂肪(431)、腸間膜リンパ節(59)、副腎(38)、肝臓(13)、血液(7)、腎臓(3)、心臓(<3)、肺(<3)、脾臓(<3)、精巣(<3)
	[2*S*, α*R*]	脂肪(496)、副腎(66)、腸間膜リンパ節(47)、肝臓(21)、血液(13)、腎臓(7)、心臓(<3)、肺(<3)、脾臓(<3)、精巣(<3)
	[2*R*, α*S*]	副腎(597)、肝臓(369)、腸間膜リンパ節(205)、脂肪(117)、脾臓(92)、心臓(62)、肺(45)、腎臓(43)、精巣(26)、血液(19)
	[2*R*, α*R*]	脂肪(314)、副腎(53)、腸間膜リンパ節(33)、肝臓(22)、腎臓(4)、血液(3)、心臓(<3)、肺(<3)、脾臓(<3)、精巣(<3)

② フェンバレレート異性体の肉芽腫形成に対する影響

ddY マウス（一群雄 30～50 匹）に[2*S*, α*S*]体（500、1,000 ppm）、[2*S*, α*S*]及び[2*S*, α*R*]体の 1：1 混合物（500、1,000、2,000 ppm）、[2*R*, α*S*]体（125、1,000 ppm）、[2*R*, α*R*]体（125、1,000 ppm）及びフェンバレレート（500

ppm）をそれぞれ最大 12 か月間混餌投与した。また、ddY マウス（一群雄 25 匹）に[2*R*]-O-コレステロールエステルを 10 及び 30 mg/kg 体重の用量で静脈内投与後最長 26 週まで経時的にと殺して、それぞれ各種臓器の病理組織学的検査等が実施された。

その結果、[2*S*, α*S*]体及び[2*S*, α*S*]/[2*S*, α*R*]体混合物では 12 か月間の混餌投与においても肉芽腫は認められなかったが、[2*R*, α*S*]体投与では低用量の 125 ppm においても肉芽腫が認められた。また、膜結合性の結晶様構造物が肝臓及びリンパ節の単核食細胞及び多核巨細胞の細胞質内に共に認められた。

一方、[2*R*]-O-コレステロールエステルを静脈内投与後のマウスの肝臓において、フェンバレレート由来肉芽腫とほぼ同様の肉芽腫病巣が低用量及び高用量投与群とも 1 週目より認められた。[2*R*]-O-コレステロールエステルを静脈内投与後に~~作成~~作製したオートラジオグラフィー及び組織化学的染色により、発現した肉芽腫巣に O-コレステロールエステルが取り込まれていることが確認された。

したがって、フェンバレレートの各試験で観察された肉芽腫等の原因物質は、[2*R*, α*S*]異性体の特異的代謝物である O-コレステロールエステルであることが示唆された。（参照 7）

③　フェンバレレート 4 光学異性体の加水分解性

4 種の光学異性体（[2*S*, α*S*]、[2*S*, α*R*]、[2*R*, α*S*]及び[2*R*, α*R*]）の[chl-^{14}C]標識体を用い、ddY マウス（雄、6～7 週齢）に 2.5 mg/kg 体重で単回経口投与後の尿及び糞中における代謝物の分析及びマウス脳、肝臓、腎臓及び脾臓から調製したミクロゾーム画分及び血漿における *in vitro* 代謝物の分析が実施された。

尿中の主要代謝物としては、いずれの異性体も O、P 及び R とそのラクトン体の Q 及び S、並びに O 及び R のグルクロン酸抱合体が同定された。糞中では未変化体のフェンバレレート及び Bb が主要代謝物であったが、[2*R*, α*S*]体のみに O-コレステロールエステルが検出された。

In vitro で各異性体添加後の O 及び O-コレステロールエステルの生成を検討した結果、腎臓、脾臓及び脳は同様な立体選択性を示し、[2*R*, α*S*]体のみを加水分解した。肝臓では[2*S*, α*S*]及び[2*S*, α*R*]体に比べ[2*R*, α*S*]及び[2*R*, α*R*]体をより多く加水分解した。脳、腎臓、脾臓及び肝臓ミクロゾーム中で[2*R*, α*S*]体からのみ O-コレステロールエステルが生成したが、血漿では認められなかった。（参照 7）

肉芽腫の発現機作検討［~~14~~16.（2）］の試験結果から、フェンバレレートを投与した各試験で認められた肉芽腫は、[2*R*, α*S*]体から立体選択的な加水分解により生成した O-コレステロールエステルが腸間膜リンパ節及び肝臓等に比較的高い濃度で存在したことにより誘発されたことが示唆された。

（3）ラット精巣腫瘍の発現機作検討

2 年間~~慢性毒性~~/発がん性~~併合~~試験（ラット②）~~③~~ [~~11~~13. (~~3~~1)~~④~~] において、精巣間細胞腫の有意な増加が認められたため、その主要な惹起要因と考えられている LH と TES 濃度への影響について検討が行われた。

Slc:Wistar ラット（一群雄 8 匹、衛星群各 8 匹）に上記試験と同一用量のフェンバレレート（0、50、150、500 及び 1,500 ppm）又はエスフェンバレレート（375 ppm）を混餌投与（平均検体摂取量は表 ~~51~~53 参照）して血清中ホルモン濃度測定を含む 26 週間毒性試験が実施された（試験 1）。また、雄収容ケージの横に雌を収容したケージを配架して、雌存在下での影響についても併せて検討した（試験 2）。

表 ~~51~~53　平均検体摂取量

投与群		フェンバレレート				エスフェンバレレート
		50 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	375 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	試験 1	2.5	7.6	25.4	74.6	18.7
	試験 2	2.5			73.7	18.2

注）試験 2 の投与群：試験 1 の低用量及び高用量の 2 用量群

その結果、フェンバレレート 1,500 ppm 投与群及びエスフェンバレレート 375 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量及び摂餌効率の減少が認められたが、臓器重量、病理組織学的検査における検体投与の影響は認められなかった。また、血清中 LH 及び TES 濃度に対する影響も試験 1 及び 2 ともに認められず、6 か月間の検体投与は精巣間細胞腫発現の前段階となる内分泌系の生理的恒常性に影響を及ぼさなかった。（参照 7）

（4）3 種のヒトステロイドホルモンレセプターに対する影響（*in vitro*）

ヒトステロイドホルモンレセプター（エストロゲンレセプターα、アンドロゲンレセプター及びプロゲステロンレセプター）に対するフェンバレレートの影響を評価する目的で、レセプター結合性試験、各受容体とコアクチベーターのリガンド依存的相互作用を指標にする酵母ツーハイブリッド試験及び培養細胞で各受容体依存的な転写活性化を指標にするレポーター遺伝子アッセイ試験が実施された。

その結果、レセプター結合試験において、フェンバレレートはいずれのレセプターに対しても結合性を示さなかった。酵母ツーハイブリッド試験及び培養細胞レポーター遺伝子アッセイ試験においても、フェンバレレートはいずれのレセプターに対してもアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を示さなかった。

したがって、フェンバレレートは上記レセプターに結合せず、ホルモン様活性又はホルモン阻害活性を示さないことが示唆された。（参照 7）

（5）アンドロゲンレセプター及びエストロゲンレセプターを介した in vivo 評価試験

SD ラット（一群雄 6 匹）に精巣摘出術を施し 7 日間馴化させた後、フェンバレレート（0、20、40 及び 80 mg/kg 体重/日）又はエスフェンバレレート（0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日）を 5 日間経口投与し Hershberger アッセイが実施された。陽性対照群として、抗アンドロゲン作用の検討では、1,1-dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)ethylene を 100 mg/kg 体重/日の用量で投与し、アンドロゲン作用の検討では、メチルテストステロンを 100 mg/kg 体重/日の用量で投与した。また、SD ラット（一群雌 6 匹）の卵巣摘出後、14 日間馴化させた後、フェンバレレート又はエスフェンバレレートを上記アッセイと同一用量で 3 日間経口投与して子宮肥大アッセイが実施された。エストロゲン作用の陽性対照群として、エチニルエストラジオールを 0.03 及び 0.1 mg/kg 体重/日又はメトキシクロルを 125 mg/kg 体重/日の用量で投与した。

その結果、Hershberger アッセイにおける抗アンドロゲン作用の陽性対照群では、検査対象とした全ての内分泌器官（肛門挙筋＋球海綿体筋、前立腺（腹葉、背側葉並びに腹葉及び背側葉）及び精嚢（凝固腺含む））の絶対及び比重量の低値が認められたが、フェンバレレート及びエスフェンバレレート投与群の生殖系内分泌器官にはいずれも有意な変化は認められなかった。一方、アンドロゲン作用の陽性対照群では全ての内分泌器官（肛門挙筋＋球海綿体筋、前立腺（腹葉、背側葉並びに腹葉及び背側葉）及び精嚢（凝固腺含む））で絶対及び比重量の高値が認められたが、フェンバレレート及びエスフェンバレレート投与群の内分泌器官にはいずれも有意な変化は認められなかった。子宮肥大アッセイにおけるエストロゲン作用の検討では、陽性対照群で子宮の絶対及び比重量の高値が認められたが、フェンバレレート及びエスフェンバレレート投与群の子宮重量に有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、フェンバレレート及びエスフェンバレレートは、抗アンドロゲン作用、アンドロゲン作用及びエストロゲン作用を示さないことが示唆された。（参照 7）

精巣腫瘍の発現機作検討［~~14~~16.（3）～（5）］の試験結果から、Scl:Wistar ラットの発がん性試験において観察された 500 ppm 投与群以上の精巣間腫瘍の増加については、血中 LH の持続的な増加あるいはアンドロゲン作用によるものではなく、対照群における発現頻度が低かったこと、500 ppm 以上投与群において生存率が高かったことが原因と考えられた。SD 系ラットを用いたフェンバレレートの発がん性試験では同腫瘍の増加は観察されていないことから、本剤は

ラット精巣に対する発がん性はないものと結論した。

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「フェンバレレート」の食品健康影響評価を実施した。また、フェンバレレートを構成する 4 種の光学異性体の一つである 2*S*, α*S*-異性体を有効成分とする農薬「エスフェンバレレート」について、JMPR 及び欧州が行った評価を合わせて整理した。

^{14}C で標識されたフェンバレレート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バレレートの吸収率は少なくとも 49.7～61.3%と推定された。投与後大部分の組織に分布した放射能は、比較的速やかに消失した。ただし、脂肪に比較的高い濃度の残留が認められた。尿中の主要代謝物は O 及び K-硫酸抱合体、糞中の主要成分は未変化のフェンバレレートであった。尿及び糞中への放射能の排泄は速やかであり、投与後 6 日でほとんどの放射能が排泄された。

^{14}C で標識されたエスフェンバレレートのラット及びマウスを用いた動物体内運命試験において、エスフェンバレレートの吸収、組織分布、代謝及び排泄パターンはフェンバレレートとほぼ同様であった。

^{14}C で標識されたフェンバレレートの乳牛及び鶏~~ニワトリ~~を用いた畜産動物~~の~~体内運命試験（経口又は混餌投与）において、乳脂肪、脂肪組織、筋肉及び卵黄等へ移行した放射能の主な成分は未変化のフェンバレレートであった。肝臓及び腎臓中には、代謝物 O、E、K 又はそれらの抱合体が認められた。~~子牛を用いたフェンバレレート 1 mg/kg 体重のポアオン投与による試験において、フェンバレレートは皮膚透過性が極めて低いと考えられた。~~

^{14}C で標識されたフェンバレレートを用いた植物体内運命試験の結果、添加した放射能の大部分は処理部表面に主に未変化のフェンバレレートとして残留し、非処理部又は可食部への移行は僅かであった。10%TRR を超えて検出された代謝物は O（12.4%TRR：抱合体を含む）のみであった。

^{14}C で標識されたエスフェンバレレートを用いた植物体内運命試験において、10%TRR を超える代謝物は認められず、エスフェンバレレートの処理葉から他の部位への移行性、代謝及び消失パターンはいずれもフェンバレレートとほぼ同様であった。

フェンバレレートを分析対象化合物とした野菜、果実等における作物残留試験の結果、最大残留値はなつみかん（果皮）の 1.91 mg/kg であった。

エスフェンバレレートを分析対象化合物とした野菜、小麦等における作物残留試験の結果、最大残留値は小麦（麦わら）の 0.91 mg/kg、可食部における最大残留値はトマトの 0.28 mg/kg であった。

フェンバレレートを分析対象化合物とした乳牛、豚等における混餌投与による畜産物残留試験の結果、乳牛では乳汁において検出限界付近の残留（0.01～0.02 μg/mL）が認められ、可食部組織中では 0.01 μg/g 以下であった。豚及び~~ブロイラー~~肉用鶏の肝臓、~~ブロイラー~~肉用鶏の筋肉では検出限界（0.01 μg/g）以下であったが、豚の筋肉では最大 0.03 μg/g、豚及び~~ブロイラー~~肉用鶏の脂肪ではそれぞれ

最大 1.8 及び 0.18 μg/g 認められた。卵黄では最大 0.02 μg/g 認められた。乳牛、羊及び鶏における経皮投与による畜産物残留試験の結果、乳牛及び羊では主に脂肪での残留が認められ、最大値はそれぞれ ~~420 ng/g~~0.420 μg/g 及び 0.34 μg/g であった。乳牛の乳汁では最大 1.0 μg/g 認められた。鶏では卵中に最大 0.14 μg/g 認められ、主に皮膚及び脂肪に残留がみられた。

各種毒性試験結果から、フェンバレレート投与による影響は、主に体重（増加抑制）、神経系（振戦、刺激反応性の亢進等）、肝臓、脾臓、リンパ節及び副腎（いずれも多発性肉芽腫等）に認められた。肉芽腫性病変の発生については[2*R*, α*S*]異性体の関与が考えられた。

また、エスフェンバレレートの影響として、神経系（振戦、異常歩行等）や体重（増加抑制）等に、フェンバレレートと同様の毒性が認められた。

フェンバレレート、エスフェンバレレートのいずれについても、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った。

フェンバレレートに発がん性は認められなかった。エスフェンバレレートについてはラット慢性毒性/発がん性併合試験が実施されていないが、両者の毒性及び体内動態が類似していること、フェンバレレートには発がん性はなく、エスフェンバレレートについてもマウスで発がん性が認められていないことから、エスフェンバレレートに発がん性はないと判断した。

植物体内運命試験において 10%TRR を超えて検出された代謝物 O は動物体内においても主要代謝物として検出され、また、代謝物 O の急性経口毒性はフェンバレレートに比べて弱く、遺伝毒性も陰性であった。以上より、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフェンバレレート（親化合物のみ：エスフェンバレレートを含む）と設定した。

各試験におけるフェンバレレートの無毒性量等は表 ~~52~~54 に、エスフェンバレレートの無毒性量等は表 ~~53~~55 に示されている。

フェンバレレートのマウスを用いた 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験において、無毒性量が設定できなかったが、これは用量設定が高用量であったためと考えられ、より低い投与量で試験が行われた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が得られていることから、実施された 3 試験を総合的に勘案し、無毒性量は 3.41 mg/kg 体重/日であると判断した。

したがって、フェンバレレートについて、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 3 世代繁殖試験の 1.7 mg/kg 体重/日であった。一方、エスフェンバレレートについて、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 2 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、フェンバレレートはエスフェンバレレートよりも最小の無毒性量が低く、フェンバレレートの一日摂取許容量（ADI）をもってエスフェンバレレートを含めたフェンバレレートの ADI とすることが適当であると判断し、フェンバレレートのラットを用いた

3 世代繁殖試験の 1.7 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.017 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	3 世代繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	3 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.7 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

1

2　　表 ~~52~~54　各試験における無毒性量等（フェンバレレート）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)			
			JMPR	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会・動物用医薬品専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間亜急性神経毒性試験	0 、 100 、 400 、 1,600 ppm 雄 ： 0、6.9、27.5、106 雌 ： 0、7.7、30.3、120			神経毒性 雄：27.5 雌：7.7 雌雄：前後肢握力低下等 一般毒性 雄：27.5 雌：30.3 雌雄：体重増加抑制等	雄：27.5 雌：7.7 雌雄：開脚反射及び前肢/後肢の握力低下
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0 、 1 、 5 、 25 、 250 、 500 ppm 雄 ： 0.04 、 0.22 、 1.03、10.4 雌 ： 0.06 、 0.25 、 1.45、13.9 （ 500 ppm は 6 か月間投与）	雄：10.4 雌：13.9 体重増加抑制 （発がん性は認められない）		雄：10.4 雌：13.9 雌雄：毒性所見なし （発がん性は認められない）	雄：10.4 雌：13.9 雌雄：毒性所見なし （発がん性は認められない）
	2 年間発がん性試験①	0 、 1,000 ppm 雄：0、44.1 雌：0、56.6			雄： - 雌： - 雌雄：体重増加抑制 （発がん性は認められない）	雄： - 雌： - 雌雄：体重増加抑制 （発がん性は認められない）
	2 年間発がん性試験②	0、50、150、500 、 1,500 ppm 雄：0、2.2、6.7、 22.0、	雌雄：7.5 雌雄：リンパ節、肝、脾、副腎の肉芽腫性の変化	雌雄：7.5 雌雄：リンパ節、肝、脾の肉芽腫性の変化	雄：6.7 雌：7.3 雌雄：顎下リンパ節等の巨細胞浸潤等	雄：6.7 雌：7.3 雌雄：顎下リンパ節等の巨細胞浸潤等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)			
			JMPR	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会・ 動物用医薬品専門調査会	参考 (農薬抄録)
		65.1 雌：0、2.5、7.3、25.2、80.4	（発がん性は認められない）	（発がん性は認められない）	（発がん性は認められない）	（発がん性は認められない）
	3 世代繁殖試験	0、1、5、25、250 ppm	親動物 雌雄：1.7 児動物 雌雄：16.7 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物 雌雄：1.25 親動物：体重増加抑制 児動物：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物 雌雄：1.7 児動物 雌雄：16.7 親動物：体重増加抑制 児動物：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物 雌雄：1.7 児動物 雌雄：16.7 親動物：体重増加抑制 児動物：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、100、300、1,000、3,000 ppm 雄：0、15.4、59.1、197、645 雌：0、18.5、51.9、205、645			雄：15.4 雌：51.9 雄：BUN 増加 雌：肝多発性小限局性壊死等	雄：15.4 雌：51.9 雄：尿素窒素増加 雌：体重増加抑制等
	20 か月間慢性/発がん性併合試験	0、10、30、100、300 ppm 雄：1.21、3.41、12.1、36.3 雌：1.41、4.27、13.2、39.8	雄：3.48 雌：4.29 雌雄：リンパ節、肝、脾、副腎の肉芽腫性の変化 （発がん性は認められない）	雄：3.48 雌：4.29 雌雄：リンパ節、肝、脾の肉芽腫性の変化 （発がん性は認められない）	雄：3.41 雌：4.27 雄：リンパ節及び肝臓の巨細胞浸潤等 雌：肝臓の肉芽腫等 （発がん性は認められない）	雄：3.41 雌：4.27 雄：リンパ節及び肝臓の巨細胞浸潤等 雌：肝臓の肉芽腫等 （発がん性は認められない）
	18 か月間発がん性試	0、100、300、1,000、	無毒性量：記載なし		雌雄：- （雌雄：腸間膜	雌雄：- （雌雄：腸間

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)			
			JMPR	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会・ 動物用医薬品専門調査会	参考 (農薬抄録)
	験	3,000 ppm 雄：11.4、32.7、129、525 雌：12.4、38.1、136、591	（発がん性は認められない）		リンパ節の巨細胞形成等） （発がん性は認められない）	膜リンパ節の巨細胞形成等） （発がん性は認められない）
	2 年間発がん性試験	0、10、50、250、1,250 ppm 雄：0、1.70、8.06、42.0、266 雌：0、2.20、11.2、54.8、345	雄：1.7 雌：11.0 雄：腸間膜、内臓/周辺リンパ節、肝、脾の多病巣性肉芽腫 雌：リンパ節、肝、脾の多病巣性肉芽腫 （発がん性は認められない）		雄：1.70 雌：2.20 雌雄：腸間膜リンパ節に肉芽腫性病変 （発がん性は認められない）	雄：1.70 雌：2.20 雌雄：腸間膜リンパ節に肉芽腫性病変 （発がん性は認められない）
	発生毒性試験	0、5、15、50	母動物：15 児動物：50 （催奇形性は認められない）	母動物：5 胎児：50 母動物：神経症状、過敏等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：15 胎児：50 母動物：過敏、振戦、流涎等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：15 胎児：50 母動物：過敏、振戦、流涎等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
ウサギ	発生毒性試験	0、12.5、25、50	母動物：25 胎児：50 （催奇形性は認められない）	母動物：25 胎児：50 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし	母動物：25 胎児：50 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし	母動物：25 胎児：50 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)			
			JMPR	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会・動物用医薬品専門調査会	参考 (農薬抄録)
				（催奇形性は認められない）	（催奇形性は認められない）	（催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、0.05、0.25、1.25、12.5	雌雄：12.5 雌雄：毒性所見なし	雌雄：12.5 雌雄：毒性所見なし	雌雄：12.5 雌雄：毒性所見なし	雌雄：12.5 雌雄：毒性所見なし
	1 年間慢性毒性試験	0、4、20、100			雌雄：20 雌雄：肝臓の小肉芽腫等	雌雄：20 雌雄：肝臓の小肉芽腫等
ADI			NOEL：1.7 SF：100 ADI：0.02	NOEL：1.25 SF：100 ADI：0.0125	NOAEL：1.7 SF：100 ADI：0.017	NOAEL：1.7 SF：100 ADI：0.017
ADI 設定根拠資料			ラット 3 世代繁殖試験	ラット 3 世代繁殖試験	ラット 3 世代繁殖試験	2 年間マウス発がん性試験、ラット 3 世代繁殖試験

注）NOAEL：無毒性量、NOEL：無影響量、SF：安全係数、ADI：一日許容摂取量、／：資料なし、
-：無毒性量は設定できず
1) 無毒性量には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 ~~5355~~　各試験における無毒性量等（エスフェンバレレート）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)		
			JMPR	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会・動物用医薬品専門調査会
ラット	90 日間亜急性毒性試験①	0、50、150、300、500 ppm	7.5（150 ppm） 体重増加抑制等		7.5（150 ppm） 体重増加抑制等
	90 日間亜急性毒性試験②	0、75、100、125、300 ppm	6.2（125 ppm） 雌雄：体重増加抑制、不安定歩行等		6.2（125 ppm） 雌雄：体重増加抑制、不安定歩行等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)		
			JMPR	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会・動物用医薬品専門調査会
	90 日間亜急性神経毒性試験①	0 、 40 、 120 、 360 ppm	神経毒性 雄：8.9 （120 ppm） 雌：3.7 （40 ppm） 雄：前肢握力低下 雌：自発運動量減少 一般毒性 雄：3 （40 ppm） 雌：11 （120 ppm） 雌雄：体重増加抑制		神経毒性 雄：8.9 （120 ppm） 雌：3.7 （40 ppm） 雄：前肢握力低下 雌：自発運動量減少 一般毒性 雄：3 （40 ppm） 雌：11 （120 ppm） 雌雄：体重増加抑制
	90 日間亜急性神経毒性試験②	0、50、100、300 ppm	神経毒性 雄：3.2 （50 ppm） 雌：7.3 （100 ppm） 雄：前肢握力低下 雌：異常歩行、四肢握力低下		神経毒性 雄：3.2 （50 ppm） 雌：7.3 （100 ppm） 雄：前肢握力低下 雌：異常歩行、四肢握力低下
	2 世代繁殖試験	0、20、40、100 ppm	一般毒性 親動物及び児動物：2.4 （40 ppm） 親動物及び児動物：体重及び摂餌量減少 繁殖毒性 親動物及び児動物：4.7 （100 ppm） 親動物及び児動物：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）		一般毒性 親動物及び児動物：2.4 （40 ppm） 親動物及び児動物：体重及び摂餌量減少 繁殖毒性 親動物及び児動物：4.7 （100 ppm） 親動物及び児動物：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性試験	0 、 1 、 2 、 3、4、5、20	母動物：3 児動物：20 母動物：異常歩行、振戦等 児動物：毒性所見なし （催奇形性は認めら		母動物：3 児動物：20 母動物：異常歩行、振戦等 児動物：毒性所見なし （催奇形性は認めら

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)		
			JMPR	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会・動物用医薬品専門調査会
			れない）		れない）
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、50、150、500 ppm	10　(50 ppm) Glu 及び TG 減少		10　(50 ppm) Glu 及び TG 減少
	18 か月間発がん性試験	0、35、150 ppm 雄：0、4.3、18 雌：0、5.7、25	4.3 体重増加抑制、皮膚糜爛等		4.3 体重増加抑制、皮膚糜爛等
ウサギ	発生毒性試験	0、2、3、4、4.5、5、20	母動物：2 胎児：20 母動物：痙攣、四肢麻痺等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：2 母動物：神経毒性 胎児：毒性所見なし	母動物：2 胎児：20 母動物：痙攣、四肢麻痺等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	1 年間慢性毒性試験	0、25、50、100、200 ppm	5　(200 ppm) 毒性所見なし	5 毒性所見なし	5　(200 ppm) 毒性所見なし

1) 無毒性量には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

1　＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
Ba	2'-OH-Fen	(*RS*)-α-cyano-3-phenoxybenzyl (*RS*)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoate
Bb	4'-OH-Fen	(*RS*)-α-cyano-3-(4'-hydroxyphenoxy)benzyl (*RS*)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoate
Bc	decarboxy-Fen	(*RS*)-2-(3-phenoxybenzyl) (*RS*)-3-(4-chlorophenyl)-4-methylpentanenitrile
Bd	amidebenzyl-Fen	*N*-(1-(4-chlorophenyl)-2-methylpropyl)-3-phenoxybenzeneacetic acid
Be	desisopro-Fen	4-chloro-benzeneacetic acid cyano-(3-phenoxyphenyl)methyl ester
Bf	Descyanomethyleneoxy-Fen	2-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1-(3-phenoxyphenyl)-1-butaone
Bg	descyanomethylene-Fen	3-phenoxybenzoic acid 1-(4-chlorophenyl)-2-methylpropyl ester
Bh	$CONH_2$-Fen	(*RS*)-α-carbamoyl-3-phenoxybenzyl (*RS*)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoate
Bi	COOH-Fen	(*RS*)-α-carboxy-3-phenoxybenzyl (*RS*)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoate
Bj	descyano-Fen	3-phenoxybenzyl(*RS*)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutyrate
Bk	desphenyl-Fen	(*RS*)-α-cyano-3-hydroxylbenzyl (*RS*)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoate
Bl	desphenyl-$CONH_2$-Fen	(*RS*)-α-carbamoyl-3-hydroxybenzyl (*RS*)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoate
Bm	desphenyl-COOH-Fen	(*RS*)-α-carboxy-3-hydroxybenzyl (*RS*)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoate
C	PBalc	3-phenoxybenzyl alcohol
D	PBald	3-phenoxybenzaldehyde
E	PBacid	3-phenoxybenzoic acid
F	CN-PBalc	(*RS*)-α-cyano-3-phenoxybenzyl alcohol
G	$CONH_2$-PPA	3-phenoxybenzyl acetamide
H	PPA	3-phenoxybenzyl acetic acid
I	COOH-PBalc	3-phenoxymandelic acid
J	2'-OH-PBacid	3-(2'-hydroxyphenoxy)benzoic acid
K	4'-OH-PBacid	3-(4'-hydroxyphenoxy)benzoic acid
L	3-OH-Bacid	3-hydroxybenzoic acid
M	PBCN	3-phenoxybenzyl acetonitrile
N	PB-COCN	3-phenoxybenzyl (oxo) acetonitrile
O	CPIA	2-(4-chlorophenyl)isovaleric acid
P	3-OH-CPIA	2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-3-methylbutanoic acid
Q	3-OH-CPIA-lactone	3-(4-chlorophenyl)-4-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one
R	2,3-OH-CPIA	2-(4-chlorophenyl)-2,4-dihydroxy-3-methylbutanoic acid

S	2,3-OH-CPIA-lactone	3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-4-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one
T	Cl-Bacid	(2*Z*)-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-3-methylbut-2-enoic acid
U	Cl-Bacid-lactone	3-(4-chlorophenyl)-4-methylfuran-2(5*H*)-one
V	Cl-Bacid-anhydride	3-(4-chlorophenyl)-4-methylfuran-2,5-dione
W		3-(4'-hydroxyphenoxy)benzyl alcohol
X		2-(3-hydroxy-4-chlorophenyl)isovaleric acid
Y		2-(3-hydroxy-4-chlorophenyl)isovaleric acid lactone
Z		2-(2,3-dihydroxy-4-chlorophenyl)isovaleric acid

1

2

1　＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
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）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C_{max}	最高濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LAP	ロイシンアミノペプチダーゼ
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LH	黄体形成ホルモン
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
TES	テストステロン
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

2

1　＜別紙 3：作物残留試験成績（国内）＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フェンバレレート 公的分析機関 最高値	公的分析機関 平均値	社内分析機関 最高値	社内分析機関 平均値
とうもろこし (未成熟) 露地 種子 昭和 60 年	1	200 EC*	5	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
	1	250 EC*	5	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
とうもろこし (乾燥) 露地 乾燥子実 昭和 60 年	1	200 EC*	5	7 14	0.06 0.05	0.06 0.05	0.055 0.017	0.054 0.016
	1	250 EC*	5	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.011 <0.005	0.010 <0.005
だいず 露地 乾燥子実 昭和 55 年	1	180 EC	3	21 34	0.005 <0.005	0.005 <0.005	0.004 <0.004	0.004 <0.004
	1	200 EC	3	21 35	0.015 0.030	0.015 0.030	0.014 0.067	0.014 0.063
だいず 露地 乾燥子実 平成 6 年	1	200 WP	3	21 30			<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
	1		3	21 31			<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
だいず 露地 乾燥子実 平成 21 年	1	200 WP	3	21 35 56	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
だいず 露地 乾燥子実 平成 22 年	1	200 WP	3	21 35 56	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
ばれいしょ 露地 塊茎 昭和 56 年	1	100 EC	2	30 45	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
	1	75～100 EC	2	31 45	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
ばれいしょ 露地 塊茎 昭和 62 年	1	200 EC	2	30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		2	30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
さといも 露地 塊茎 平成 3 年	1	200 EC	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.005 <0.005 <0.005	0.005 <0.005 <0.005
	1		3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フェンバレレート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
さといも 露地 塊茎 平成 4 年	1	100 WP	5	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		5	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
かんしょ 露地 塊根 昭和 61 年	1	200 EC	5	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
	1		5	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
てんさい 露地 根部 昭和 54 年	1	100 EC	4	21 28	0.02 0.03	0.02 0.03	0.013 0.012	0.012 0.012
	1		4	21 28	0.10 0.02	0.10 0.02	0.045 0.025	0.043 0.024
てんさい 露地 葉部 昭和 54 年	1	100 EC	4	21 28	0.39 0.34	0.38 0.33	0.36 0.27	0.36 0.26
	1		4	21 28	0.15 0.12	0.15 0.12	0.31 0.09	0.30 0.09
てんさい 露地 根部 平成 15 年	1	62.5 EC	4	21 28	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
	1		4	21 28	0.02 0.01	0.02 0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
だいこん 露地 根部 昭和 53 年	1	150 EC	2	35	<0.01	<0.01	0.006	0.006
			3	35	0.02	0.02	0.009	0.008
だいこん 露地 葉部 昭和 53 年	1	150 EC	2	35	0.02	0.02	0.03	0.03
			3	35	0.02	0.02	0.14	0.14
だいこん 露地 根部 昭和 62 年	1	150 EC	3	35			<0.005	<0.005
	1		3	35			0.009	0.009
だいこん 露地 葉部 昭和 62 年	1	150 EC	3	35			0.006	0.006
	1		3	35			0.006	0.006
だいこん 露地 根部 昭和 62 年	1	150 WP	3	35			<0.005	<0.005
	1		3	35			0.009	0.009

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フェンバレレート 公的分析機関 最高値	平均値	社内分析機関 最高値	平均値
だいこん 露地 葉部 昭和 62 年	1	150 WP	3	35			<0.005	<0.005
	1		3	35			0.014	0.013
はくさい 露地 茎葉 昭和 52 年	1	150 EC	3	7 14 20	0.06 0.03 0.03	0.06 0.03 0.02	0.152 0.128 0.091	0.146 0.126 0.088
			5	7 14 20	0.13 0.03 0.03	0.12 0.03 0.03	0.333 0.084 0.061	0.316 0.082 0.058
	1	150～ 200 EC	3	7 14 21	0.12 <0.01 0.02	0.12 <0.01 0.02	0.147 0.165 0.019	0.143 0.164 0.018
			5	7 14 21	0.14 <0.01 <0.01	0.14 <0.01 <0.01	0.016 0.025 0.176	0.015 0.025 0.170
はくさい 露地 茎葉 平成 9 年	1	150 EC	2	1 3	0.02 0.05	0.02 0.05	0.04 0.06	0.04 0.06
			3	1 3	0.03 0.09	0.03 0.08	0.03 0.04	0.02 0.04
			5	1 3	0.02 0.03	0.02 0.03	0.06 0.02	0.06 0.02
	1		2	1 3	0.31 0.58	0.30 0.56	0.44 0.32	0.44 0.32
			3	1 3	0.53 0.59	0.52 0.58	1.04 0.30	1.04 0.30
			5	1 3	1.19 1.05	1.16 1.02	0.81 0.75	0.78 0.74
キャベツ 露地 葉球 平成 9 年	1	150 EC	2	1 3	0.13 0.03	0.12 0.03	0.06 0.26	0.06 0.26
			3	1 3	0.13 0.04	0.12 0.04	0.08 0.08	0.08 0.08
			5	1 3	0.26 0.05	0.26 0.05	0.25 0.01	0.24 0.01
	1	150～ 250 EC	2	1 3	1.06 0.96	1.03 0.94	1.17 0.81	1.14 0.80
			3	1 3	1.36 1.19	1.34 1.16	0.96 0.73	0.96 0.72
			5	1 3	1.26 1.01	1.21 0.97	1.16 0.68	1.11 0.67

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フェンバレレート 公的分析機関 最高値	公的分析機関 平均値	社内分析機関 最高値	社内分析機関 平均値
キャベツ 露地 葉球 昭和 51 年	1	150 EC	3	7 15 22	0.09 <0.05 <0.05	0.08 <0.05 <0.05	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
			5	7 15 22	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		3	7 15 24	0.10 <0.05 <0.05	0.10 <0.05 <0.05	0.142 0.011 <0.005	0.128 0.011 <0.005
			5	7 15 24	0.11 <0.05 <0.05	0.10 <0.05 <0.05	0.173 0.028 <0.005	0.170 0.026 <0.005
ブロッコリー 露地 花蕾 昭和 63 年	1	100～ 150 WP*	3	30 37	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ブロッコリー 露地 花蕾 平成元年	1	150～ 200 WP*	3	30 37	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ブロッコリー 露地 花蕾 平成 21 年	1	150 WP	3	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ブロッコリー 露地 花蕾 平成 22 年	1	143～ 147 WP	3	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
レタス 露地 茎葉 平成 7 年	1	200 WP	2	3 7	0.19 0.05	0.18 0.05	0.24 0.28	0.23 0.24
	1		2	3 7	0.38 0.18	0.36 0.18	0.32 0.37	0.32 0.36
リーフレタス 露地 茎葉 平成 17 年	1	200 WP	2	14 21			0.17 <0.05	0.16 <0.05
	1		2	14 21			<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
たまねぎ 露地 鱗茎 昭和 60 年	1	200 EC	5	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
	1		5	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フェンバレレート 公的分析機関 最高値	平均値	社内分析機関 最高値	平均値
ねぎ 露地 茎葉 平成 2 年	1	75 EC	3	7 14 21	0.292 0.149 0.033	0.290 0.141 0.030	0.247 0.047 0.020	0.236 0.042 0.019
	1		3	7 14 21	0.139 0.084 0.029	0.130 0.080 0.028	0.051 0.033 0.023	0.051 0.032 0.023
	1		3	7 14 21	0.445 0.115 0.036	0.426 0.114 0.035	0.428 0.240 0.137	0.424 0.226 0.137
にんじん 露地 根部 昭和 62 年	1	200 EC	5	7 14	0.02 0.02	0.02 0.02	0.031 0.008	0.030 0.008
	1		5	7 14	0.02 <0.01	0.02 <0.01	0.010 <0.005	0.010 <0.005
トマト 施設 果実 昭和 54 年	1	300 EC	2	1 3 7	1.31 1.10 0.62	1.26 1.08 0.61	1.59 1.03 0.885	1.57 1.01 0.882
			3	1 3 7	1.31 1.30 0.78	1.26 1.29 0.74	1.42 1.59 0.795	1.40 1.57 0.788
	1	200 EC	2	1 3 7	0.06 0.07 0.10	0.06 0.07 0.10	0.066 0.052 0.051	0.066 0.052 0.050
			3	1 3 7	0.18 0.09 0.07	0.17 0.08 0.06	0.088 0.043 0.038	0.087 0.043 0.038
なす 施設 果実 昭和 57 年	1	100～ 200 EC	3	1 3 7	0.248 0.170 0.115	0.242 0.168 0.115	0.164 0.193 0.107	0.161 0.192 0.105
			6	1 3 7	0.206 0.142 0.112	0.202 0.140 0.108	0.155 0.192 0.071	0.154 0.188 0.066
	1	150 EC	3	1 3 7	0.025 0.035 0.010	0.025 0.033 0.010	0.038 0.035 0.010	0.038 0.034 0.010
			6	1 3 7	0.025 0.025 0.009	0.025 0.025 0.008	0.033 0.044 0.008	0.032 0.043 0.008
なす 露地 果実 昭和 62 年	1	125 EC	5	1 3			0.229 0.125	0.228 0.124
なす 露地 果実 昭和 62 年	1	125 EC	5	1 3			0.149 0.126	0.147 0.124

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フェンバレレート 公的分析機関 最高値	平均値	社内分析機関 最高値	平均値
きゅうり 施設 果実 昭和 53 年	1	330～ 600 EC	3	1 3 7	0.20 0.14 0.03	0.19 0.13 0.03	0.176 0.102 0.032	0.175 0.098 0.030
			5	1 3 7	0.27 0.13 0.04	0.27 0.13 0.04	0.220 0.142 0.039	0.216 0.132 0.037
	1	100 EC	3	1 3 7	0.14 0.14 0.10	0.14 0.14 0.10	0.109 0.112 0.111	0.107 0.112 0.108
			5	1 3 7	0.10 0.13 0.05	0.10 0.12 0.05	0.158 0.132 0.112	0.152 0.128 0.110
みかん 露地・無袋 果肉 昭和 53 年	1	10 EC (g ai/3 樹)	3	14* 28*	0.01 <0.01	0.01 <0.01	0.027 <0.005	0.024 <0.005
			6	14* 28*	0.02 0.01	0.02 0.01	0.060 0.009	0.060 0.008
みかん 露地・無袋 果肉 昭和 53 年	1	600 EC	3	13* 27*	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.008 0.014	0.008 0.014
			6	13* 27*	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.014 0.017	0.014 0.017
みかん 露地・無袋 ジュース 昭和 53 年	1	10 EC (g ai/3 樹)	6	14*	0.04	0.04	0.030	0.026
みかん 露地・無袋 ジュース 昭和 53 年	1	600 EC	6	13*	<0.01	<0.01	0.008	0.008
みかん 露地・無袋 果皮 昭和 53 年	1	10 EC (g ai/3 樹)	3	14* 28*	5.8 3.6	5.6 3.5	5.45 2.96	5.44 2.83
			6	14* 28*	10.0 5.5	9.7 5.2	11.6 4.71	11.5 4.46
みかん 露地・無袋 果皮 昭和 53 年	1	600 EC	3	13* 27*	6.1 4.1	6.0 4.0	4.94 5.39	4.90 5.32
			6	13* 27*	11.5 9.6	11.4 9.2	10. 8 7.49	10.7 7.25
なつみかん 露地 果肉 平成 4 年	1	500 EC	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	400 EC	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
なつみかん 露地 果皮 平成 4 年	1	500 EC	2	90	0.39	0.37	0.24	0.22
	1	400 EC	2	90	1.91	1.91	1.03	0.95

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フェンバレレート 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん 露地 果実全体(計算値) 平成 4 年	1	500 EC	2	90		0.15		0.09
	1	400 EC	2	90		0.58		0.28
ゆず 露地 果実 平成 4 年	1	500 EC	2	90	0.17	0.17	0.11	0.10
ゆず 露地 果実 平成 4 年	1	250 EC	2	90	0.11	0.10	0.14	0.14
りんご 露地・無袋 果実 昭和 52 年	1	720 EC*	3	14 21 28 35	0.78 0.53 0.86 1.12	0.77 0.50 0.86 1.10	0.84 0.40 0.68 0.92	0.78 0.36 0.64 0.91
	1	700 EC*	3	14 21 28 35	0.74 1.04 1.20 1.02	0.73 1.03 1.18 1.00	0.52 0.56 0.64 0.77	0.47 0.56 0.60 0.76
りんご 露地・無袋 果実 昭和 55 年	1	500 EC*	2	45 60 75	0.450 0.338 0.344	0.428 0.330 0.333	0.500 0.452 0.460	0.497 0.431 0.414
			4	45 60 75	0.600 0.378 0.500	0.586 0.366 0.495	0.600 0.568 0.588	0.584 0.548 0.578
	1		2	45 60 75	0.328 0.256 0.234	0.324 0.244 0.223	0.184 0.166 0.118	0.177 0.154 0.116
			4	45 60 75	0.605 0.555 0.498	0.578 0.542 0.486	0.414 0.380 0.380	0.404 0.353 0.366
日本なし 露地・無袋 果実 昭和 53 年	1	400 EC*	3	14 28	0.36 0.25	0.36 0.24	0.372 0.232	0.369 0.222
			5	14 28	0.61 0.52	0.61 0.50	0.482 0.360	0.478 0.348
	1	5 EC* (g ai/1 樹)	3	14 28 35	1.20 0.62 0.45	1.16 0.59 0.44	0.875 0.476 0.435	0.875 0.474 0.425
			5	14 28 35	1.12 0.66 0.40	1.12 0.62 0.40	1.10 0.592 0.482	1.10 0.586 0.480
日本なし 露地・無袋 果実 昭和 53 年	1	400 EC*	2	14			1.06	1.04
			4	14			1.32	1.31

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フェンバレレート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも 露地・無袋 果肉 昭和 51 年	1	800 EC*	3	7	0.10	0.10	0.084	0.084
				14	<0.05	<0.05	0.047	0.046
				21	<0.05	<0.05	0.014	0.014
			6	7	0.06	0.06	0.063	0.062
				14	<0.05	<0.05	0.026	0.026
				21	<0.05	<0.05	0.017	0.016
	1	600 EC*	3	7	0.14	0.14	0.062	0.058
				14	<0.05	<0.05	0.015	0.014
				21	<0.05	<0.05	0.027	0.024
			6	7	0.21	0.21	0.046	0.046
				14	0.10	0.10	0.020	0.018
				21	<0.05	<0.05	0.062	0.060
もも 露地・無袋 果皮 昭和 51 年	1	800 EC*	3	7	5.78	5.63	6.53	6.52
				14	3.95	3.80	4.11	4.10
				21	2.23	2.23	4.71	4.66
			6	7	5.33	5.33	4.95	4.71
				14	2.30	2.10	4.57	4.44
				21	2.00	1.94	5.26	5.19
	1	600 EC*	3	7	5.93	5.93	7.08	6.86
				14	6.45	6.34	6.80	6.73
				21	5.10	5.10	6.04	5.87
			6	7	9.88	9.44	8.47	8.00
				14	10.3	9.88	9.65	9.34
				21	5.85	5.85	8.94	8.91
小粒種ぶどう 露地 果実 昭和 55 年	1	300 EC*	2	30	1.22	1.18	1.03	0.996
				45	0.519	0.510	0.656	0.618
			4	30	0.638	0.632	0.716	0.710
				45	0.900	0.888	0.704	0.685
	1	200 EC*	2	30	1.20	1.15	2.29	2.26
				45	1.56	1.54	1.25	1.23
			4	30	1.48	1.45	1.96	1.92
				45	1.08	1.06	1.70	1.65
かき 露地・無袋 果実 昭和 63 年	1	500 WP	3	43			0.234	0.230
	1	250 WP	3	30			0.454	0.442
				45			0.398	0.397
かき 露地・無袋 果実 平成 20 年	1	400 WP	3	42	0.29	0.28	0.24	0.22
				56	0.22	0.22	0.17	0.16
	1		3	42	0.46	0.46	0.42	0.39
				56	0.22	0.22	0.33	0.30
くり 露地 果実 昭和 61 年	1	500 EC*	5	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	400 EC*	5	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

EC：乳剤、WP：水和剤、／：分析せず

注）全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

*：農薬の剤形、使用量及び使用時期（PHI）等が登録又は申請された使用方法から逸脱あるいは不明の場合、該当箇所に*を付した。

1　　＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 （分析部位） 実施年 （実施国）	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	最大残留値（mg/kg）
					エスフェンバレレート#
トマト 1998～1999 年 （イタリア）	8	15	3	3	0.01
		15	3	3	0.01
		15	3	3	0.04
		15	3	3	0.02
		15	3	3	0.02
		15	3	3	0.02
		15	3	3	0.02
		15	3	3	0.03
トマト 1998～1999 年 （スペイン）	8	15	3	3	0.02
		15	3	3	0.02
		15	3	3	0.02
		15	3	3	0.02
		15	3	3	0.02
		15	3	3	0.03
		15	3	3	<0.01
		15	3	3	0.02
トマト 1986 年 （フランス）	2	15	1	7	0.01
		15	1	7	0.02
トマト 1984～1985 年 （米国）	4	50	10	1	0.28
		56	10	1	0.04
		56	10	1	0.12
		56	4	1	0.14
だいず 1983～1984 年 （米国）	3	58	4	28	0.04
		52	4	21	0.02
		52	4	21	<0.01
小麦 （穀粒） 1995～1998 年	6	7.5	2	42	<0.01
		7.5	2	42	<0.01

作物名 （分析部位） 実施年 （実施国）	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	最大残留値（mg/kg）
					エスフェンバレレート#
（フランス）		7.5	2	58	<0.01
		7.5	2	62	<0.01
		15	2	28	<0.01
		15	2	27	<0.01
小麦 （穀粒） 1995～1996 年 （イタリア）	4	18	1	21	0.03
		18	1	28	<0.01
		18	1	28	0.02
		18	1	21	0.02
小麦 （穀粒） 1999 年 （スペイン）	2	15	2	28	<0.01
		15	2	28	<0.01
綿実 1998～1999 年 （ギリシャ）	4	30	3	28	0.01
		30	3	29	0.04
		30	3	28	<0.01
		30	3	28	<0.01
綿実 1998～1999 年 （スペイン）	4	30	3	27	<0.01
		30	3	29	<0.01
		30	3	29	<0.01
		30	3	29	<0.01
綿実 1984 年 （米国）	2	50	10	21	0.01
		50	10	30	<0.01
なたね 1998～1999 年 （フランス）	2	15	2	41	<0.01
		15	2	42	<0.01
なたね 1987～1988 年 （ドイツ）	6	12.5	1	50	<0.01
		12.5	3	44	<0.01
		12.5	3	56	<0.01
		12.5	3	52	<0.01
		12.5	3	43	<0.01

作物名 （分析部位） 実施年 （実施国）	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	最大残留値（mg/kg）
					エスフェンバレレート#
		12.5	3	54	<0.01
なたね 1998～1999 年 （イタリア）	2	15	2	42	<0.01
		15	2	42	<0.01
小麦 （麦わら） 1995～1998 年 （フランス）	6	7.5	2	42	0.52
		7.5	2	42	0.42
		7.5	2	58	0.33
		7.5	2	62	0.32
		15	2	28	0.56
		15	2	27	0.79
小麦 （麦わら） 1995～1996 年 （イタリア）	4	18	1	21	0.24
		18	1	28	0.19
		18	1	28	0.64
		18	1	21	0.76
小麦 （麦わら） 1998～1999 年 （スペイン）	4	15	2	28	0.39
		15	2	28	0.32
		15	2	28	0.91
		15	2	28	0.98

注）全ての試験で製剤は乳剤を使用した。

#：エスフェンバレレートの残留値は、4 種の異性体（2*S*,α*S*/2*S*,α*R*/2*R*,α*S*/2*R*,α*R*）の総和として測定した。

＜参照＞

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 24 年 7 月 12 日付け 24 消安第 1741 号）
3. 平成 5 年度有害物質等残留防止緊急対策事業報告書－抗菌性飼料添加物等の食肉等への残留状況調査（1994）
4. 平成 14 年度飼料の安全性確認調査委託事業報告書－フェンバレレートおよびエトリムホスの乳汁への移行試験（2003）
5. JMPR:“Fenvalerate”, Pesticide residues in food-1979. nos 483 on Inchem (1979)
6. 食品健康影響評価について（平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 9 号）
7. 農薬抄録　フェンバレレート（殺虫剤）（平成 23 年 4 月 25 日改訂）：住友化学株式会社、未公表
8. EMEA: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Inspections “Fenvalerate” Summary (1) (2002)
9. Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for: FENVALERATE (2009)
10. JMPR:“Esfenvalerate”, Pesticide residues in food-2002. nos 996 on Inchem (2002)
11. JMPR:“Esfenvalerate”, Pesticide residues in food-2002. Evaluations, Part 1-Residues, Volume 1 (2002)
12. WHO-IPCS: (WHO-International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 95 (EHC 95, Fenvalerate) on Inchem (1990)
13. WHO/JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)
14. JMPR:“Fenvalerate”, Pesticide residues in food-1981. nos 551 on Inchem (1981)
15. JMPR:“Fenvalerate”, Pesticide residues in food-1984. nos 703 on Inchem (1984)
16. JMPR:“Esfenvalerate”, Pesticide residues in food-2002. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues.
17. EFSA: Review report for the active substance esfenvalerate (2005)
18. JMPR:“Fenvalerate”, Pesticide residues in food-2012. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (2013)