



参考資料 3

府食第 212 号
平成 28 年 4 月 5 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 10 月 9 日付け厚生労働省発生食 1009 第 8 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフィプロニルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

フィプロニルの一日摂取許容量を 0.00019 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.02 mg/kg 体重と設定する。

別 添 1

農薬・動物用医薬品評価書

フィプロニル

(第2版)

2016年4月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 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
○ 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.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット①.....	11
(2) ラット②.....	12
(3) ラット③.....	15
(4) ラット④.....	17
(5) マウス①.....	18
(6) マウス②.....	18
(7) ラット、マウス及びウサギ①.....	18
(8) ラット、マウス及びウサギ②.....	20
(9) ラット、マウス及びウサギ③.....	22
(10) ラット及びウサギ (<i>in vitro</i>).....	23
(11) イヌ①.....	23
(12) イヌ②.....	24
(13) イヌ③.....	25
(14) イヌ④.....	26
(15) 山羊.....	27
(16) 産卵鶏.....	28
(17) ラット(代謝/分解物F).....	30
(18) 山羊(代謝/分解物F).....	33
(19) 産卵鶏(代謝/分解物F).....	34

(20) ラット (代謝/分解物 F、経皮)	35
2. 植物体内運命試験	36
(1) 水稻	36
(2) とうもろこし①	37
(3) とうもろこし②	38
(4) てんさい	38
(5) キャベツ	39
(6) ひまわり	40
3. 土壌中運命試験	40
(1) 好氣的土壌中運命試験	40
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	41
(3) 好氣的湛水土壌中運命試験	41
(4) 土壌吸脱着試験	41
(5) 土壌吸着試験	42
4. 水中運命試験	42
(1) 加水分解試験	42
(2) 水中光分解試験① (緩衝液)	43
(3) 水中光分解試験② (自然水)	43
5. 土壌残留試験	43
6. 作物等残留試験	44
(1) 作物残留試験	44
(2) 畜産物残留試験 (乳牛) ①	44
(3) 畜産物残留試験 (乳牛) ②	45
(4) 畜産物残留試験 (牛)	45
(5) 畜産物残留試験 (産卵鶏)	46
(6) 畜産物残留試験 (泌乳牛、代謝/分解物 F)	47
(7) 畜産物残留試験 (産卵鶏、代謝/分解物 F)	47
7. 一般薬理試験	47
8. 急性毒性試験	49
(1) 急性毒性試験	49
(2) 急性神経毒性試験 (ラット) ①	51
(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ②	52
(4) 急性神経毒性試験 (ラット、代謝/分解物 F)	52
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	53
10. 亜急性毒性試験	53
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	53
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	54
(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	55

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	56
(5) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 C)	56
(6) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝物 C) <参考資料>.....	57
(7) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 E)	57
(8) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝/分解物 F)	58
(9) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス、代謝/分解物 F)	59
(10) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝/分解物 F)	60
(11) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 G)	60
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	61
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①.....	61
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②.....	62
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	63
(4) 78 週間発がん性試験 (マウス)	65
(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、代謝/分解物 F)	65
1 2. 生殖発生毒性試験.....	66
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	66
(2) 発生毒性試験 (ラット)	68
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	68
(4) 発達神経毒性試験 (ラット)	69
(5) 発生毒性試験 (ラット、代謝/分解物 F)	70
1 3. 遺伝毒性試験.....	70
1 4. その他の試験.....	73
(1) 甲状腺ホルモンの血中クリアランスへの影響	73
(2) 甲状腺ホルモンの胆汁排泄への影響	73
(3) 甲状腺機能への直接的作用	74
(4) 4 週間連続投与による甲状腺ホルモン濃度への影響.....	74
(5) 神経化学的影響	75
(6) 回復性検討試験 (イヌ)	75
III. 食品健康影響評価.....	77
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	93
・別紙 2: 検査値等略称	94
・別紙 3: 作物残留試験成績	95
・別紙 4: 畜産物残留試験成績	107
・参照.....	110

<審議の経緯>

— 第1版関係 —

- 1996年 4月 25日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
- 2011年 2月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安0208第12号)
- 2011年 2月 10日 農林水産大臣から飼料中の残留基準値設定に係る食品健康影響評価について追加要請(22消安第8542号)
- 2011年 2月 14日 関係書類の接受(参照2~10)
- 2011年 2月 17日 第367回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2012年 1月 23日 第14回農薬専門調査会評価第四部会
- 2013年 7月 25日 第95回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 9月 4日 第156回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 11月 25日 第495回食品安全委員会(報告)
- 2013年 11月 26日から12月25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 1月 16日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 1月 20日 第500回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知)
(参照11、12)

— 第2版関係 —

- 2015年 10月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発生食1009第8号)
- 2015年 10月 13日 関係書類の接受(参照13~18)
- 2015年 10月 20日 第581回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2015年 11月 26日 第48回農薬専門調査会評価第二部会
- 2016年 1月 14日 第131回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 1月 26日 第592回食品安全委員会(報告)
- 2016年 1月 27日から2月25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 3月 24日 第134回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 3月 30日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 4月 5日 第601回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
小泉直子(委員長)	熊谷 進(委員長)	佐藤 洋(委員長)
熊谷 進(委員長代理*)	佐藤 洋(委員長代理)	山添 康(委員長代理)
長尾 拓	山添 康(委員長代理)	熊谷 進
野村一正	三森国敏(委員長代理)	吉田 緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介* ¹	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人(座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳*(座長代理)	永田 清	山手丈至**

¹ 第14回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	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	根岸友恵	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)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充

小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	山手丈至
井上 薫**	玉井郁巳	森田 健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015年6月30日まで
		** : 2015年9月30日まで

<第95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>

(2013年9月30日まで)

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

(2013年10月1日から)

山手丈至 (座長*)	川治聡子	松尾三郎
小川久美子 (座長代理*)	須永藤子	宮田昌明
青木博史	辻 尚利	山崎浩史
青山博昭	寺岡宏樹	吉田和生
石川さと子	能美健彦	吉田敏則
石川 整	舞田正志	渡邊敏明
		*: 2013年10月22日から

要 約

フェニルピラゾール系殺虫剤である「フィプロニル」(CAS No. 120068-37-3)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス、ウサギ、イヌ、山羊及び鶏)、植物体内運命(水稻、キャベツ等)、作物等残留、急性神経毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、イヌ等)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フィプロニル投与による影響は、主に中枢神経系(痙攣等)、肝臓(重量増加等)及び甲状腺(重量増加等:ラット)に認められた。

催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍発生の有意な増加が認められた。この変化は、本剤がT₄胆汁中排泄クリアランスを促進し、血中T₄濃度が低下し、下垂体のTSH分泌が促進されて甲状腺ろ胞細胞を刺激するためと考えられた。したがって、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた繁殖試験において、出生率低下等が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフィプロニル(親化合物のみ)、畜産物中の暴露評価対象物質をフィプロニル及び代謝/分解物Fと設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.019 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.00019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フィプロニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の2.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

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：フィプロニル

英名：fipronil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α , α , α -トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルフィニルピラゾール-3-カルボニトリル

英名：(±)-5-amino-1-(2,6-dichloro- α , α , α -trifluoro-*p*-tolyl)-4-trifluoromethylsulfinylpyrazole-3-carbonitrile

CAS (No. 120068-37-3)

和名：5-アミノ-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[(1*R*,*S*)-(トリフルオロメチル)スルフィニル]-1*H*ピラゾール-3-カルボニトリル

英名：5-amino-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[(1*R*,*S*)-(trifluoromethyl)sulfinyl]-1*H*pyrazole-3-carbonitrile

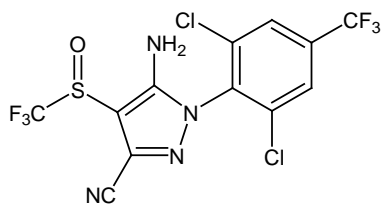
4. 分子式

$C_{12}H_4Cl_2F_6N_4OS$

5. 分子量

437.14

6. 構造式



7. 開発の経緯

フィプロニルは、ローヌ・プーラン社（現 BASF 社及びバイエルクロップサイエンス社）により開発されたフェニルピラゾール系の殺虫剤である。本剤は、昆虫において抑制性神経伝達物質とされる GABA による塩素イオンチャネルコントロールを阻害し、神経興奮抑制を阻害することにより殺虫作用を発現すると考えられている。

我が国では 1996 年 4 月に初回農薬登録された。国内では畜産動物を対象とした動物用医薬品の承認はない。海外では、詳細は確認されていないが、南米の一部の国では家畜を対象とした動物用医薬品が承認されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準、飼料中の暫定基準が設定されている。海外では欧州、南北米、アジア、アフリカ等で登録されている。今回、残留農薬基準（ばれいしょ、さとうきび等）の変更に関する評価要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、フィプロニル及び代謝/分解物 F のフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -フィプロニル」及び「 ^{14}C -代謝/分解物 F」という。）を用いて実施された。残留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）からフィプロニルの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に ^{14}C -フィプロニルを 4 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 40 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 2、17）

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中放射能濃度は、低用量投与群では投与 5~6 時間後、高用量投与群では投与 34~38 時間後に最高値に達した後、投与 336 時間後にはそれぞれ C_{max} の約 20%及び約 4%となった。両投与群において消失半減期が比較的長かったのは、脂肪等からの放射能の消失遅延のためと考えられた。

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口			
	4 mg/kg 体重		40 mg/kg 体重	
投与量				
性別	雄	雌	雄	雌
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.519	0.394	6.68	7.58
T_{max} (hr)	4.8	6.2	33.6	38.4
$1/2T_{\text{max}}$ (hr)	96	94	77	78
$T_{1/2}$ ^a (hr)	183	245	135	171

^a: TOPFIT プログラムで推定

② 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} 時 ^a	投与168時間後
4 mg/kg 体重	雄	脂肪(30.9)、副腎(11.3)、肝臓(6.84)、 膵臓(6.68)、皮膚及び被毛(5.09)、甲 状腺(5.08)、腎臓(3.47)、肺(3.22)、筋 肉(2.98)、心臓(2.45)、カーカ ス ² (2.24)、脳(2.08)、精巣(1.74)、脾 臓(1.45)、骨+骨髄(0.84)、血漿(0.79)	脂肪(15.8)、副腎(5.24)、膵臓(4.45)、 皮膚及び被毛(3.30)、肝臓(2.36)、甲 状腺(2.16)、腎臓(1.48)、肺(1.47)、カ ーカス(1.34)、精巣(0.96)、心臓 (0.88)、脳(0.78)、筋肉(0.76)、脾臓 (0.69)、骨+骨髄(0.36)、血漿(0.27)
	雌	脂肪(30.8)、副腎(9.65)、肝臓 (7.73)、卵巣(5.55)、皮膚及び被毛 (5.44)、膵臓(5.27)、甲状腺(4.13)、 子宮(3.87)、腎臓(3.39)、肺(3.10)、 心臓(2.73)、カーカス(2.66)、脳 (2.31)、筋肉(2.12)、脾臓(1.55)、骨 +骨髄(0.81)、血漿(0.68)	脂肪(22.5)、卵巣(4.57)、副腎 (3.91)、皮膚及び被毛(3.85)、肝臓 (2.89)、甲状腺(2.86)、膵臓(2.60)、 子宮(2.48)、カーカス(1.61)、腎臓 (1.59)、肺(1.54)、筋肉(1.27)、心臓 (1.25)、脳(0.98)、脾臓(0.78)、骨+ 骨髄(0.41)、血漿(0.30)
40 mg/kg 体重	雄	脂肪(229)、副腎(53.9)、膵臓 (37.7)、肝臓(35.7)、甲状腺(29.4)、 皮膚及び被毛(29.3)、カーカス (17.4)、腎臓(17.2)、肺(17.0)、心臓 (12.2)、筋肉(10.0)、脳(9.68)、精巣 (9.30)、脾臓(8.25)、血漿(5.71)	脂肪(32.1)、副腎(15.8)、甲状腺 (10.5)、皮膚及び被毛(6.36)、膵臓 (6.15)、肝臓(5.76)、肺(3.36)、腎臓 (3.31)、カーカス(2.70)、心臓(2.37)、 脳(1.59)、筋肉(1.50)、精巣(1.47)、脾 臓(1.28)、骨+骨髄(0.96)、血漿(0.76)
	雌	脂肪(201)、副腎(47.1)、卵巣 (44.0)、膵臓(32.4)、肝臓(32.1)、子 宮(30.5)、皮膚及び被毛(29.4)、肺 (16.3)、腎臓(16.0)、甲状腺(15.7)、 カーカス(14.1)、心臓(11.9)、脳 (9.68)、筋肉(8.83)、脾臓(7.67)、血 漿(6.23)	脂肪(38.5)、副腎(13.5)、甲状腺 (12.9)、卵巣(9.85)、子宮(7.15)、肝 臓(6.33)、皮膚及び被毛(6.15)、膵 臓(5.59)、腎臓(3.71)、肺(3.38)、カ ーカス(2.99)、心臓(2.84)、脳 (1.97)、筋肉(1.95)、脾臓(1.63)、骨 +骨髄(1.36)、血漿(1.06)

a: 低用量投与群の雄で投与4.8時間後、雌で投与6.2時間後、高用量投与群の雄で投与33.6時間後、雌で投与38.4時間後

(2) ラット②

SDラット(一群雌雄各5匹)に¹⁴C-フィプロニルを4 mg/kg 体重(以下[1. (2)]
において「低用量」という。)若しくは150 mg/kg 体重(以下[1. (2)]におい
て「高用量」という。)で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与(非標識
体を14日間投与後、15日目に標識体を単回経口投与)(以下[1. (2)]において
「反復投与」という。)して、動物体内運命試験が実施された。(参照2、17)

① 吸収

a. 血中濃度推移

単回経口投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表3に示されてい
る。

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

血漿中放射能濃度は、低用量投与群では投与 4～6 時間後、高用量投与群では投与 48～72 時間後に最高値に達した後、低用量投与群では投与 168 時間後に C_{max} の約 40%、高用量投与群では投与 168 時間後に C_{max} の約 10%となった。

表 3 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口			
	4 mg/kg 体重		150 mg/kg 体重	
投与量				
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	4~6		48~72	
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.68	0.60	19.6	19.7
$T_{1/2}$ (hr)	149	200	54.4	51.2
AUC_{∞} (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	110	134	1,720	1,970

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④] における投与後 168 時間の尿中排泄率及び投与 168 時間後の組織中残留放射能（消化管及び消化管内容物を除く。）の合計から、単回経口投与されたフィプロニルの吸収率は、低用量投与群で少なくとも 46.9%、高用量投与群で少なくとも 26.4%と算出された。

② 分布

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

ほとんどの組織で血中より残留放射能濃度が高く、特に腹部脂肪中で極めて高かったほか、副腎、脾臓、皮膚、肝臓、腎臓、甲状腺、肺等に多く認められた。

表 4 投与 168 時間後^aの主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与方法	投与量	性別	残留放射能濃度 (µg/g)
単回経口	4 mg/kg 体重	雄	脂肪(腹部)(14.7)、副腎(4.25)、膵臓(3.64)、皮膚(2.54)、肝臓(2.53)、甲状腺(2.27)、カーカス(1.72)、腎臓(1.30)、肺(1.25)、心臓(0.99)、精巣(0.85)、筋肉(0.83)、脳(0.82)、骨髄(0.72)、脾臓(0.63)、骨(0.24)、血液(0.18)
		雌	脂肪(腹部)(18.8)、膵臓(5.97)、卵巣(5.06)、副腎(4.67)、皮膚(3.67)、甲状腺(3.48)、肝臓(2.72)、子宮(2.30)、カーカス(1.93)、腎臓(1.52)、肺(1.42)、心臓(1.19)、脳(0.99)、筋肉(0.98)、骨髄(0.86)、脾臓(0.77)、骨(0.27)、血液(0.21)
	150 mg/kg 体重	雄	脂肪(腹部)(29.4)、膵臓(8.89)、皮膚(7.85)、副腎(7.61)、肝臓(6.46)、腎臓(4.09)、カーカス(3.82)、肺(3.26)、骨髄(2.37)、心臓(2.29)、筋肉(1.80)、脳(1.60)、脾臓(1.60)、精巣(1.58)、甲状腺(1.45)、血液(1.33)
		雌	脂肪(腹部)(54.5)、皮膚(17.5)、卵巣(15.6)、膵臓(15.0)、副腎(14.6)、肝臓(11.2)、子宮(10.5)、甲状腺(7.71)、骨髄(6.85)、腎臓(6.57)、カーカス(6.25)、肺(5.88)、心臓(4.53)、脾臓(3.71)、脳(3.42)、筋肉(3.20)、血液(2.20)
反復経口	4 mg/kg 体重/日	雄	脂肪(腹部)(5.76)、膵臓(2.14)、副腎(1.54)、皮膚(1.30)、肝臓(1.10)、甲状腺(0.88)、カーカス(0.77)、肺(0.60)、腎臓(0.50)、筋肉(0.39)、心臓(0.36)、脾臓(0.33)、脳(0.29)、骨髄(0.28)、精巣(0.23)、骨(0.10)、血液(0.08)
		雌	脂肪(腹部)(5.76)、膵臓(1.98)、卵巣(1.66)、甲状腺(1.52)、副腎(1.40)、子宮(1.11)、皮膚(1.09)、肝臓(0.97)、カーカス(0.68)、腎臓(0.50)、肺(0.50)、心臓(0.41)、骨髄(0.34)、筋肉(0.31)、脳(0.30)、脾臓(0.28)、血液(0.10)

^a: 反復投与群では標識体投与 168 時間後

③ 代謝

各投与群から採取した尿、糞、脂肪、肝臓、腎臓、筋肉及び子宮を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 5 に示されている。

尿中には極性の高い 1 種類の画分のみが認められ、酵素による脱抱合処理により、フィプロニル、代謝物 D 及び E が同定された。これらの化合物は、主としてグルクロン酸抱合体として存在しているものと考えられた。

糞中では、フィプロニル及び代謝物 B が主要成分であった。少量の代謝物として C 及び E が同定された。

尿及び糞中の代謝物のパターンに、投与方法及び投与量による差並びに顕著な性差は認められなかった。

体内分布試験 [1. (2)②] で残留が多く認められた脂肪、肝臓、腎臓、筋肉及び子宮における投与 7 日後の臓器中代謝物分析の結果、同定された代謝物は B のみであった。

表5 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

試料	投与方法	投与量	性別	試料採取時間 ^a	フィプロニル	代謝物
尿	単回経口	4 mg/kg 体重	雄	投与 48 時間後~72 時間後	0.1	E(0.4)、D(t)
			雌	投与後 24 時間	<0.1	—
		150 mg/kg 体重	雄	投与後 96 時間	2.9	E(1.0)、D(t)
			雌	投与後 120 時間	2.0	E(1.9)、D(t)
	反復経口	4 mg/kg 体重/日	雄	投与後 72 時間	0.7	—
			雌	投与後 96 時間	1.1	E(0.5)、D(t)
糞	単回経口	4 mg/kg 体重	雄	投与後 120 時間	13.1	B(11.7)、C(1.6)
			雌	投与後 120 時間	10.5	B(9.1)、C(1.2)
		150 mg/kg 体重	雄	投与後 120 時間	10.6	B(3.8)、C(1.3)、E(0.8)
			雌	投与後 120 時間	18.6	B(4.4)、C(2.5)
	反復経口	4 mg/kg 体重/日	雄	投与後 120 時間	8.3	B(7.2)、C(3.0)、E(0.1)
			雌	投与後 120 時間	6.4	B(7.8)、C(1.0)

—：同定可能な代謝物は検出されなかった。

^a：反復投与群では標識体投与後の時間

t：酵素による脱抱合処理後、GC-MS 分析で存在が確認された。

④ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄されたが、排泄比率は投与群により異なった。

表6 投与後 168 時間^aの尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口	
	4 mg/kg 体重		150 mg/kg 体重		4 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	5.63	5.62	29.3	22.0	16.2	13.8
糞	45.6	46.0	66.9	75.1	56.1	61.4
ケージ洗液	0.88	1.20	3.80	2.99	1.62	2.87
ケージ残屑	0.02	ND	0.68	1.02	0.03	0.22
組織 ^b	41.7	41.3	2.58	4.39	20.7	17.2
合計	93.8	94.1	103	106	94.7	95.5

ND：検出されず

^a：反復投与群では標識体投与後 168 時間

^b：消化管及び消化管内容物を除く。

(3) ラット③

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、¹⁴C-フィプロニル

ルを 4 mg/kg 体重（以下 [1. (3)] において「低用量」という。）又は 40 mg/kg 体重（以下 [1. (3)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 2、17）

① 吸収

排泄試験 [1. (3)④] における投与後 72 時間の尿及び胆汁中排泄率並びに投与 72 時間後の組織中残留放射能（消化管内容物を除く。）の合計から、フィプロニルの吸収率は、低用量投与群で少なくとも 86.5%、高用量投与群で少なくとも 56.4%と算出された。

② 分布

投与 72 時間後の臓器及び組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。組織中の残留濃度は高く、組織及び消化管内容物からの回収率は低用量投与群で 80.2～83.4%TAR、高用量投与群で 55.8～66.3%TAR であった。測定した全ての組織において血液より残留放射能濃度が高かった。

表 7 投与 72 時間後の臓器及び組織^aにおける残留放射能濃度

投与量	性別	組織合計 ^b (%TAR)	残留放射能濃度 (µg/g)
4 mg/kg 体重	雄	80.2	腸管(4.97)、皮膚・被毛(4.88)、胃(3.98)、カーカス(3.51)、血漿(0.54)、血液(0.37)
	雌	83.4	皮膚・被毛(6.47)、腸管(5.65)、胃(3.48)、カーカス(3.39)、血漿(0.54)、血液(0.35)
40 mg/kg 体重	雄	55.8	胃(81.9)、腸管(19.5)、カーカス(17.6)、皮膚・被毛(15.9)、血漿(9.86)、血液(5.82)
	雌	66.3	胃(102)、皮膚・被毛(27.7)、腸管(23.5)、カーカス(18.6)、血漿(7.27)、血液(4.25)

a：腸管及び腸管内容物、胃及び胃内容物、心臓内血液、皮膚、被毛並びにカーカスの残留放射能が測定された。

b：消化管内容物を含む。

③ 代謝

各投与群における胆汁中の代謝物は表 8 に示されている。

表 8 胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与量	性別	フィプロニル	同定された代謝物
4 mg/kg 体重	雄	0.25	H(1.37)、B(0.47)、D(0.24)
	雌	0.26	H(0.69)、D(0.33)、B(0.21)
40 mg/kg 体重	雄	0.09	H(0.77)、D(0.09)、B(0.05)
	雌	0.15	H(0.57)、B(0.15)、D(0.10)

④ 排泄

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 9 に示されている。

表 9 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	4 mg/kg 体重		40 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	0.85	1.62	4.66	2.58
糞	13.7	9.74	21.4	26.9
胆汁	7.60	6.76	24.9	11.6
ケージ洗液	0.09	0.37	1.22	1.27
組織 (うち消化管内容物)	80.2 (2.2)	83.4 (3.2)	55.8 (20.5)	66.3 (24.1)
総回収率	102	102	108	109

(4) ラット④

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雄 2~3 匹) に、¹⁴C-フィプロニルを 3.26 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。(参照 2、17)

① 吸収

排泄試験 [1. (4)③] における投与後 72 時間の尿及び胆汁中排泄率並びに投与 72 時間後の組織中残留放射能 (消化管及び消化管内容物を除く。) の合計から、フィプロニルの吸収率は少なくとも 67.3%と算出された。

② 分布

投与 72 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 10 に示されている。

組織中の残留放射能濃度は血中濃度より高く、脂肪における濃度が最も高かった。

表 10 投与 72 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

組織合計 ^a (%TAR)	残留放射能濃度 (µg/g)
52.0	脂肪(18.0)、副腎(11.2)、肝臓(5.99)、甲状腺(5.97)、膵臓(5.90)、腎臓(2.85)、脳(2.32)、カーカス(2.04)、心臓(1.88)、筋肉(1.51)、皮膚(1.42)、血液(0.42)

^a: 胃腸管及び内容物を除く。

③ 排泄

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 11 に示されている。

表 11 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

尿	2.61
糞	16.0
胆汁	12.7
ケージ洗液	0.33
組織 ^a	52.0
合計	83.6

^a：消化管及び消化管内容物を除く。

(5) マウス①

ICR マウス (雄 6 匹) に 100 ppm (約 15 mg/kg 体重/日) のフィプロニルを 14 日間混餌投与し、投与期間中に検体投与の影響により死亡した 1 例及び投与期間終了後と殺されたマウス 5 例から脳及び血液試料を採取して、動物体内運命試験が実施された。

投与期間終了後と殺されたマウスの脳及び血液には、フィプロニルは認められず、代謝物 B のみが 12.4 µg/g 検出された。投与期間中に死亡したマウスの脳には、フィプロニル (19.9 µg/g) 及び代謝物 B (18.9 µg/g) が認められた。(参照 7)

(6) マウス②

ICR マウス (一群雄 10 匹) に 75 又は 150 ppm (それぞれ約 11 又は 22 mg/kg 体重/日) のフィプロニルを 28 日間又は死亡率が 50%になるまで混餌投与し、死亡したマウスと投与期間終了まで生存したマウスの血液及び脳を採取し、フィプロニル、代謝物 B 及び C の定量が行われた。

フィプロニルはいずれの試料にも認められず、代謝物 B のみが検出された。死亡例からの採血は困難で、比較に用いることのできた分析結果が少なかったものの、死亡例の血中の代謝物 B の濃度は生存例より高かった。死亡例の脳試料中の代謝物 B の濃度は、生存例と同程度 (75 ppm 投与群で 11.2 及び 9.62 µg/g、150 ppm 投与群で 17.0 及び 15.6 µg/g) であった。(参照 7)

(7) ラット、マウス及びウサギ①

SD ラット (一群雌 30~40 匹)、ICR マウス (一群雌 12~40 匹) 及び NZW ウサギ (一群雌 30~40 匹) にフィプロニルを 0.4 mg/kg 体重/日 (以下 [1. (7)] において「低用量」という。) 又は 4.0 mg/kg 体重/日 (ラット及びマウス) 若しくは 1.2 mg/kg 体重/日 (ウサギ) (以下 [1. (7)] において「高用量」という。)

で14日間反復経口投与し、その後7日間の回復期間を設けて、動物体内運命試験が実施された。代謝物は、B、C及びE（肝臓のみ）が分析された。

各投与群の主要臓器及び組織における残留濃度分布は表12に示されている。

未変化のフィプロニルは、投与初期には各組織で認められたが、脂肪組織以外では経時的に減少した。全ての動物種において、各組織中に代謝物Bが認められ、その他の代謝物は僅か（代謝物Eは全動物で検出限界以下）であった。

代謝物Bの組織中濃度は、低用量投与群ではいずれの動物のいずれの組織においても投与期間の進行に伴い上昇した。一方、高用量投与群では種差が認められ、ウサギでは血液、脂肪及び脳で最終投与1日後、肝臓及び甲状腺で最終投与4日後に最高濃度に達したが、ラットでは最高濃度に達するまでの時間が短く、血液では投与開始5日後に定常状態に達し、投与終了までこの濃度が維持された。脂肪及び甲状腺では投与開始5日後に、脳及び肝臓では投与開始10日後に最高濃度に達し、以降投与期間中漸減した。マウスでは脂肪中の濃度が投与開始10日後に最高に達し、以降漸減、甲状腺では投与開始10日後に定常状態に達し、最終投与1日後まで維持された。それ以外は最終投与1日後に最高濃度に達した。（参照2、17）

表12 主要臓器及び組織における残留濃度分布（ $\mu\text{g/g}$ ）

動物種	投与量 (mg/kg 体重/日)	組織	投与開始6時間後			最終投与1日後		
			フィプロ ロニル	代謝物		フィプロ ロニル	代謝物	
				B	C		B	C
ラット	0.4	血液	0.025	0.031	—	—	0.18	—
		脂肪	1.2	1.4	—	0.41	15.6	0.1
		脳	0.079	0.25	—	—	0.67	—
		肝臓	0.31	0.37	—	—	1.6	—
		甲状腺	0.48	0.74	—	—	3.1	—
	4	血液	0.17	0.2	—	—	0.85	—
		脂肪	6.6	9.8	—	0.36	73.7	—
		脳	0.63	1	—	—	2.2	—
		肝臓	0.86	1.4	—	—	9.8	—
		甲状腺	2	2.9	—	—	21.7	—
マウス	0.4	血液	—	0.037	—	—	0.2	—
		脂肪	—	2.7	—	2.4	9.3	0.13
		脳	—	—	—	—	0.65	—
		肝臓	—	0.54	—	—	3.5	—
		甲状腺	—	0.4	0.1	—	3.3	—
	4	血液	0.021	0.31	—	—	1.2	—
		脂肪	0.94	14.1	—	0.44	55.5	—
		脳	0.066	0.82	0.056	—	4.4	—
		肝臓	0.43	2.9	—	—	19.6	—

		甲状腺	0.5	4.9	—	—	13	—
ウサギ	0.4	血液	—	0.016	—	—	0.13	—
		脂肪	0.53	1	0.25	0.24	14.5	—
		脳	—	0.2	—	—	0.6	—
		肝臓	0.15	0.95	—	0.05	6.9	—
		甲状腺	0.1	0.44	—	—	4.2	—
	1.2	血液	—	0.033	—	—	0.39	—
		脂肪	0.51	2.4	0.1	1.7	54.4	—
		脳	0.074	0.32	—	0.05	2.4	—
		肝臓	0.21	1.6	—	0.38	16.7	—
		甲状腺	0.29	1.4	0.1	0.22	13.6	—

—：検出限界以下（各組織中の各分析対象化合物の検出限界は以下のとおり）

	血液	脂肪	脳	肝臓	甲状腺
フィプロニル	<0.01	<0.1	<0.05	<0.05	<0.1
代謝物 B	<0.01	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
代謝物 C	<0.01	<0.1	<0.05	<0.05	<0.1

高用量投与群の投与開始後 22 日間の濃度推移から推定した代謝物 B の消失半減期は表 13 に示されている。

表 13 代謝物 B の消失半減期(日)

動物種\試料	血液	脂肪	脳	肝臓	甲状腺
ラット	5	7	9	5	5
マウス	5	6	4	約 4	5
ウサギ	11	10	7	3	—

—：明らかな動態データが得られず、推定できなかった。

(8) ラット、マウス及びウサギ②

SD ラット（一群雌 5 匹）、ICR マウス（一群雌 10 匹）及び NZW ウサギ（一群雌 2 匹）を 16 時間絶食させた後、¹⁴C-フィプロニルを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 2、17）

① 吸収

a. 血中濃度推移

全血中薬物動態学的パラメータは表 14 に示されている。
いずれの動物でも消失半減期は長かった。

表 14 全血中薬物動態学的パラメータ

動物種	ラット	マウス	ウサギ
T _{max} (hr)	9	4	12
C _{max} (μg/g)	0.64	0.58	0.31
T _{1/2} (日)	3	3	14

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (8)④] における投与後 168 時間の尿中排泄率及び投与 168 時間後の組織中残留放射能の合計から、フィプロニルの吸収率はラットで少なくとも 24.7%、マウスで少なくとも 9.69%、ウサギで少なくとも 12.2%と算出された。

② 分布

投与 168 時間後に動物をと殺し、肝臓、腎臓、脳、甲状腺、筋肉及び脂肪を採取して体内分布が検討された。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 15 に示されている。

ほとんどの臓器及び組織において、ウサギで最も放射能濃度が高く、次いでラット、マウスの順であった。マウスの組織中の濃度は、ラットとほぼ同じか低かった。3 動物とも脂肪の残留放射能濃度が最も高く、ほかに甲状腺、肝臓及び腎臓の濃度が比較的高かった。

表 15 投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

動物種	組織合計 (%TAR)	残留放射能濃度 (μg/g)
ラット	4.80	脂肪(10.9)、甲状腺(1.97)、肝臓(1.78)、腎臓(1.33)、筋肉(0.93)、脳(0.66)、血漿(0.23)
マウス	4.26	脂肪(4.95)、肝臓(1.46)、甲状腺(1.41)、筋肉(1.01)、腎臓(0.70)、脳(0.35)、血漿(0.23)
ウサギ	6.69	脂肪(21.6)、甲状腺(12.8)、肝臓(7.10)、腎臓(3.92)、筋肉(1.33)、脳(1.04)、血漿(0.26)

③ 代謝

HPLC 法による尿及び糞中の主要代謝物は表 16 に示されている。

尿中には 3 動物に共通の画分として M1、M2、M3 が認められたが、同定できなかった。糞中の主要代謝物はラット及びマウスでは B、ウサギでは C であった。

表 16 尿及び糞中の主要代謝物 (%TRR)

動物種	試料	試料採取時間	フィプロニル	主要代謝物
ラット	尿	投与後 24 時間	ND	M3(32.3)、M2(29.0)、M1(15.0)
		投与後 168 時間	ND	M2(56.4)、M1(17.3)、M3(11.0)
	糞	投与後 24 時間	66.6	B(19.0)
		投与 24 時間後~48 時間後	5.3	B(47.2)
マウス	尿	投与後 24 時間	ND	—
		投与後 168 時間	ND	M2(61.9)、M3(24.0)
	糞	投与後 24 時間	60.7	B(22.3)
		投与 24 時間後~48 時間後	10.1	B(42.2)
ウサギ	尿	投与後 24 時間	ND	M1(38.8)、M2(22.9)、M3(12.7)
		投与後 168 時間	ND	M2(33.3)、M3(32.7)、M1(22.2)
	糞	投与後 24 時間	45.8	C(38.2)
		投与 24 時間後~48 時間後	17.0	B(28.8)、C(23.4)

ND：検出されず

—：結果が得られなかった。

④ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 17 に示されている。

呼気中への排泄は認められなかった。

表 17 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	ラット	マウス	ウサギ
尿	19.9	5.43	5.53
糞	36.8	23.6	12.0
ケージ洗液	0.52	3.12	0.08
ケージ残屑	—	7.22	0.57
組織合計 ^a	4.80	4.26	6.69

—：試料採取せず

^a：血液、脳、脂肪、腎臓、肝臓、甲状腺及び筋肉の回収放射能の合計

(9) ラット、マウス及びウサギ③

ラット、マウス及びウサギに ¹⁴C-フィプロニルを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、全身オートラジオグラフィにより放射能分布が検討された。

吸収は速やかで、その後組織に広く分布した。放射能濃度は、褐色脂肪、脂肪及びハーダー腺で高かった。排泄は遅く、組織残留放射能濃度は投与 72 時間後でも僅かに低下したのみであった。(参照 7、16)

(10) ラット及びウサギ (*in vitro*)

SD 雄ラット及び NZW 雄ウサギから肝細胞を採取し、細胞培養液に ^{14}C -フィプロニルを $4.4 \mu\text{g/mL}$ で添加して 24 時間培養し、代謝の種差が検討された。

代謝物生成率は表 18 に示されている。

ラット及びウサギの肝細胞では同じ代謝物が生成され、B が主要代謝物であった。代謝物 G は、培養が散乱光下で行われたため、光分解により生じたと考えられた。

フィプロニルの代謝経路に種差はなかったが、代謝速度はラットがウサギよりやや速かった。(参照 2、17)

表 18 代謝物生成率 (%TRR)

動物種	培養時間	フィプロニル	代謝物
ラット	3 時間	65.1	B(34.9)
	24 時間	ND	B(59.5)、G(11.0)
ウサギ	3 時間	84.3	B(15.7)
	24 時間	26.2	B(39.4)、G(9.35)

ND：検出されず

(11) イヌ①

ビーグル犬 (雄 3 匹) に ^{14}C -フィプロニルを 2 mg/kg 体重で単回強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。(参照 2、17)

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 19 に示されている。

表 19 血漿中薬物動態学的パラメータ

T_{\max} (hr)	6.7
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.613
$T_{1/2}$ (日)	5
AUC_{0-168} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$)	60.9

② 代謝

血漿、尿及び糞中代謝物は表 20 に示されている。

血漿及び糞中の主要代謝物は B 及び複数の未同定極性代謝物であった。尿中には極性代謝物のみが認められた。

表 20 血漿、尿及び糞中代謝物 (%TRR)

試料	試料採取時間	フィプロニル	代謝物
血漿	投与 1 時間後	62	B(24)
	投与 10 時間後	29	B(44)
	投与 168 時間後	ND	B(100)
尿	投与後 8 時間	ND	a
糞	投与 24 時間後~48 時間後	21	B(36)、C(4)
	投与 96 時間後~120 時間後	2	B(72)

ND：検出されず

a：未同定の極性代謝物のみが認められた。

③ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 21 に示されている。

投与後 168 時間での総排泄率は 50.7%TAR で、投与放射能は主に糞中に排泄された。

表 21 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

尿	2.41
糞	48.1
ケージ洗液	0.21
合計	50.7

(12) イヌ②

ビーグル犬 (雄 3 匹) に ^{14}C -フィプロニルを 20 mg/kg 体重で単回カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。(参照 2、17)

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 22 に示されている。

表 22 血漿中薬物動態学的パラメータ

T_{\max} (hr)	24
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.5
$T_{1/2}$ (hr)	124
AUC_{0-168} (hr \cdot $\mu\text{g}/\text{mL}$)	261

② 分布

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 23 に示されている。

胆汁から高濃度の放射能が検出された。残留放射能濃度は各部位の脂肪で最も

高く、次いで皮膚、肝臓であった。また、ほとんどの臓器および組織で血漿より高かった。

表 23 投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与量	残留放射能濃度 (µg/g)
20 mg/kg 体重	胆汁(46.3)、腎臓周囲脂肪(21.2)、皮下脂肪(13.8)、腹側部皮膚(6.7)、咽頭部皮膚(5.5)、腰背部皮膚(4.9)、肝臓(4.5)、甲状腺(2.8)、腎臓(右)(2.0)、腎臓(左)(2.0)、腸間膜リンパ節(1.5)、脳(1.2)、消化管(1.0)、血漿(1.0)

③ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 24 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。糞中への排泄は多くが投与後 48 時間までに認められたが、その後もと殺時まで毎日投与量の数%が排泄された。

表 24 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

尿	1.4
糞	79.0
ケージ洗液	0.09
合計	80.5

(13) イヌ③

ビーグル犬(雄3匹)に¹⁴C-フィプロニルを1 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。(参照 2、17)

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 25 に示されている。

表 25 血漿中薬物動態学的パラメータ

C _{max} (µg/mL)	1.08
T _{1/2} (hr)	119
AUC ₀₋₇₂ (hr・µg/mL)	16.6
AUC ₀₋₁₆₈ (hr・µg/mL)	29.2

② 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 26 に示されている。

投与後 168 時間での総排泄率は 48.9%TAR で、尿中の排泄は 2.5%TAR であった。放射能は胆汁経路で糞中へ徐々に排泄されることが示唆された。

表 26 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

尿	2.5
糞	46.3
ケージ洗液	0.055
合計	48.9

(14) イヌ④

胆管カニューレを挿入したビーグル犬(雄 1 匹)に、¹⁴C-フィプロニルを 1 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、投与 72 時間後まで胆汁、血液、尿及び糞を経時的に採取して、動物体内運命試験が実施された。胆汁採取時に量を測定し、無投与の動物から採取した同量の胆汁が投与された。(参照 2、17)

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 27 に示されている。

胆管カニューレを挿入しないイヌを用いた試験 [1. (13)] との AUC₀₋₇₂ の比は 1.30 であり、腸肝循環する ¹⁴C-フィプロニルは少ないと考えられた。

表 27 血漿中薬物動態学的パラメータ

T _{1/2} (hr)	133
AUC ₀₋₇₂ (hr・μg/mL)	21.5

② 代謝

採取した胆汁中に排泄された代謝物の大部分は 2 種の極性代謝物で、未変化のフィプロニル及び代謝物 B の抱合体であると考えられた。

③ 排泄

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 28 に示されている。

投与後 72 時間で胆汁に回収された放射能は 15.2%TAR であったことから、フィプロニルは主に胆汁中に排泄されると考えられた。

表 28 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

尿	3.05
糞	8.77
胆汁	15.2
ケージ洗液	0.03
合計	27.1

(15) 山羊

British Saanen 種泌乳山羊（一群雌 1 頭）に、¹⁴C-フィプロニルを 0.1、4 又は 20 mg/日（設定用量 0.05、2 又は 10 mg/kg 飼料に相当）の用量で 7 日間カプセル経口投与し、尿、糞、乳汁及び血液を経時的に採取し、最終投与 23.5 時間後にと殺して骨格筋、大網脂肪、腎臓周囲脂肪、肝臓及び腎臓を採取して、動物体内運命試験が行われた。20 mg/日投与群においては、2 日目及び 3 日目は設定用量の半量が投与された。（参照 2、17）

① 吸収

排泄及び乳汁への移行試験 [1. (15)④] における尿及び乳汁中排泄率並びに組織中の残留率から算定した吸収率は、0.1、4 及び 20 mg/日投与群でそれぞれ少なくとも 19.2、32.5 及び 15.4%であった。

② 分布

最終投与 23.5 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 29 に示されている。

残留放射能濃度は脂肪組織で高く、肝臓がこれに次ぎ、腎臓及び筋肉への残留は少なかった。フィプロニルは脂溶性であり、脂肪組織が蓄積部位となって排泄が緩慢になることが示唆された。

表 29 主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与量 (mg/日)	残留放射能濃度 (µg/g)
0.1	腎臓周囲脂肪(0.009)、大網脂肪(0.008)、肝臓(0.004)、骨格筋(0.003)
4	大網脂肪(1.32)、腎臓周囲脂肪(1.30)、肝臓(0.396)、腎臓(0.099)、骨格筋(0.072)
20	腎臓周囲脂肪(1.95)、大網脂肪(1.92)、肝臓(0.862)、腎臓(0.151)、骨格筋(0.079)

③ 代謝

最終投与後 23.5 時間の尿、糞、乳汁、主要臓器及び組織中の主要代謝物は表 30 に示されている。

未変化のフィプロニルのほかに、主要代謝物として B、C 及び E が認められた。

表 30 尿、糞、乳汁、主要臓器及び組織中の主要代謝物 (%TRR)

試料	投与量 (mg/日)	フィプロニル	同定された主要代謝物
尿	4	—	—
	20	4.16	B(22.6)
糞	4	21.2	C(34.2)、B(25.1)
	20	24.6	B(44.2)、C(15.0)
乳汁	4	26.5	B(62.3)
	20	59.8	B(22.5)、C(11.7)
筋肉	4	22.2	B(60.8)
	20	60.8	B(20.5)
腎臓	4	6.67	B(59.7)、E(17.2)
	20	3.21	B(75.1)
肝臓	4	5.36	B(64.6)、E(18.0)
	20	1.54	B(52.9)、E(11.3)
大網脂肪	4	36.8	B(52.1)
	20	73.2	B(16.9)
腎臓周囲脂肪	4	31.6	B(56.0)
	20	72.7	B(18.0)

—：同定可能な代謝物は検出されなかった。

④ 排泄及び乳汁への移行

投与開始から最終投与 23.5 時間後までの尿及び糞中排泄率並びに乳汁移行率は表 31 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。

表 31 尿及び糞中排泄率並びに乳汁移行率 (%TAR)

投与量	0.1 mg/日	4 mg/日	20 mg/日
尿	ND	2.45	6.58
糞	64.2	17.8	61.3
ケージ洗液	ND	0.04	0.14
ケージ残屑	ND	ND	0.54
乳汁	0.86	4.64	1.33
組織	18.3	25.4	7.44
合計	83.3	50.3	77.3

ND：検出されず

(16) 産卵鶏

Hisex 系産卵鶏（一群 5 羽）に、¹⁴C-フィプロニルを 0.0075、0.3 又は 1.5 mg/

日（設定用量 0.05、2 又は 10 mg/kg 飼料に相当）の用量で 28 日間カプセル経口投与し、排泄物及び卵を投与期間中経時的に採取し、最終投与 23.5 時間後にと殺して骨格筋、脂肪、肝臓及び皮膚を採取して、動物体内運命試験が行われた。（参照 2、17）

① 分布

最終投与 23.5 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 32 に示されている。

表 32 最終投与 23.5 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与量 (mg/日)	残留放射能濃度 (µg/g)
0.0075	脂肪(0.286)、皮膚(0.101)、肝臓(0.030)、骨格筋(0.005)
0.3	脂肪(11.9)、皮膚(3.87)、肝臓(1.19)、骨格筋(0.165)
1.5	脂肪(56.4)、皮膚(17.0)、肝臓(4.89)、骨格筋(0.731)

② 代謝

最終投与後 23.5 時間の排泄物、卵、主要臓器及び組織中の主要代謝物は表 33 に示されている。

全ての用量において、試料中の主要代謝物は B であった。

表 33 排泄物、卵、主要臓器及び組織中の主要代謝物 (%TRR)

試料	投与量 (mg/日)	フィプロニル	主要代謝物
排泄物	0.0075	8.72	B(41.3)
	0.3	26.6	B(53.1)
	1.5	51.3	B(33.9)
卵黄	0.0075	1.93	B(97.9)
	0.3	2.70	B(95.3)
	1.5	2.62	B(96.4)
卵白	0.0075	—	—
	0.3	3.84	B(95.2)
	1.5	—	B(94.6)
皮膚	0.0075	—	B(94.5)
	0.3	—	B(85.7)
	1.5	1.64	B(98.3)
脂肪	0.0075	2.49	B(96.9)
	0.3	1.70	B(97.0)
	1.5	1.91	B(97.1)

肝臓	0.0075	—	B(98.1)
	0.3	1.04	B(97.9)
	1.5	1.36	B(98.5)
骨格筋	0.0075	—	—
	0.3	—	B(99.8)
	1.5	—	B(99.9)

—：データなし

③ 排泄及び卵への移行

投与開始から最終投与後 23.5 時間の排泄物及び卵中放射能は表 34 に示されている。

投与放射能の回収率は最大で 57.5%TAR であり、その多くは排泄物及び卵黄に存在し、卵白には少なかった。

表 34 排泄物及び卵中放射能 (%TAR)

投与量	0.0075 mg/日	0.3 mg/日	1.5 mg/日
排泄物	28.4	36.3	41.7
卵白	1.99	1.68	1.44
卵黄	16.1	15.1	13.3
ケージ洗液	ND	0.06	0.07
ケージ残屑	0.04	0.57	0.43
組織	5.40	0.82	0.65
合計	51.9	54.5	57.5

ND：検出されず

(17) ラット (代謝/分解物 F)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹、組織代謝は雄 3 匹) に、¹⁴C-代謝/分解物 F を 1 mg/kg 体重 (以下 [1. (17)] において「低用量」という。) 若しくは 10 mg/kg 体重 (以下 [1. (17)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回経口投与) して、動物体内運命試験が実施された。(参照 2、17)

① 吸収

a. 血中濃度推移

全血中薬物動態学的パラメータは表 35 に示されている。

C_{max} は低用量投与群で高用量投与群の値より低かったが、用量相関関係はないことから、消失過程において飽和している可能性が示唆された。

表 35 全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口			
	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	45.9	60.7	72.5	70.5
C _{max} (μg/g)	0.14	0.15	2.03	2.31
T _{1/2} (hr)	156	210	170	221
AUC ₀₋₆₄₈ (hr・μg/g)	33.2	49.5	503	540

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (17)④] における投与後 168 時間の尿中排泄率並びに投与 168 時間後の組織（胃及び腸管内容物を除く。）及びカーカス中残留放射能の合計から、吸収率は少なくとも 25.6%と算出された。

② 分布

最終投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 36 に示されている。

残留放射能濃度は脂肪で比較的高く、次いで子宮、卵巣、副腎、肝臓等で高かった。雌で雄より高い濃度を示した皮膚＋被毛及び性腺組織（卵巣及び子宮）以外では、残留放射能濃度に雌雄差はなかった。

表 36 投与 168 時間後^aの主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与方法	投与量	性別	残留放射能濃度 (μg/g)
単回経口	1 mg/kg 体重	雄	脂肪(1.54)、皮膚＋被毛(0.34)、副腎(0.30)、肝臓(0.28)、 膵臓(0.22)、甲状腺(0.20)、腎臓(0.15)、カーカス(0.15)、 肺(0.14)、血漿(0.12)
		雌	脂肪(2.73)、皮膚＋被毛(0.60)、副腎(0.51)、卵巣(0.49)、 膵臓(0.42)、肝臓(0.31)、甲状腺(0.28)、子宮(0.25)、腎 臓(0.24)、カーカス(0.23)、肺(0.21)、筋肉(0.15)、心臓 (0.14)、脳(0.11)、血漿(0.11)
	10 mg/kg 体重	雄	脂肪(18.3)、肝臓(7.02)、副腎(6.43)、肺(4.07)、膵臓 (3.72)、腎臓(3.37)、血漿(2.79)
		雌	脂肪(50.8)、子宮(10.4)、卵巣(9.74)、副腎(7.40)、肝臓 (6.66)、皮膚＋被毛(5.06)、膵臓(4.90)、肺(4.70)、腎臓 (3.83)、甲状腺(3.20)、心臓(2.91)、血漿(2.54)
反復経口	1 mg/kg 体重/日	雄	脂肪(1.97)、副腎(0.58)、肝臓(0.57)、肺(0.33)、血漿(0.33)
		雌	脂肪(3.15)、副腎(0.85)、肝臓(0.67)、卵巣(0.65)、膵臓 (0.61)、肺(0.53)、皮膚＋被毛(0.43)、子宮(0.42)、腎臓 (0.41)、甲状腺(0.38)、心臓(0.34)、血漿(0.29)

^a : 反復投与群では標識体投与 168 時間後

③ 代謝

投与後 168 時間の尿、糞並びに組織（肝臓、脂肪、皮膚及びカーカス）中の代謝物分析が行われた。

組織中には未変化の代謝/分解物 F のみが約 22%TAR 認められた。

尿及び糞中の主要代謝/分解物は表 37 に示されている。

尿及び糞中から最大 17 の代謝/分解物画分が得られたが、同定されたのは、尿及び糞に共通の代謝/分解物として F、F のシステイン抱合体及び L、尿のみで認められる代謝/分解物として J、F の硫酸抱合体及び F のグルクロン酸抱合体、糞のみで認められる代謝/分解物として F の 4-シアノ-5-(N-)システイングリシン抱合体であった。同定された代謝/分解物は糞中の F 単体以外いずれも 10%TAR 未満であった。

代謝/分解物 F はそのまま糞中に、又は各種抱合体として尿及び糞中に排泄されると考えられた。

表 37 尿及び糞中の主要代謝/分解物 (%TAR)

試料	投与量 (投与方法)	性別	F	代謝/分解物					
				F ^{cc}	F ^{cg}	F ^g	F ^s	J	L
尿	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	0.06	0.05	—	—	0.24	0.35	2.22
		雌	0.09	0.34	—	0.03	0.13	0.09	1.33
	10 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	0.05	0.08	—	0.17	0.60	0.62	5.49
		雌	0.06	0.69	—	0.29	0.90	0.47	4.23
	1 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	0.02	—	—	—	2.35	0.76	4.61
		雌	0.01	0.66	—	0.03	2.29	0.41	3.04
糞	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	44.1	2.20	1.42	—	—	—	3.45
		雌	38.5	1.52	0.73	—	—	—	1.72
	10 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	43.9	3.32	3.81	—	—	—	5.12
		雌	39.6	2.77	3.07	—	—	—	2.85
	1 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	28.5	3.08	3.38	—	—	—	5.19
		雌	35.4	2.45	2.41	—	—	—	2.53

F : F 単体

F^{cc} : F のシステイン抱合体

F^{cg} : F の 4-シアノ-5-(N-)システイングリシン抱合体

F^g : F のグルクロン酸抱合体

F^s : F の硫酸抱合体

— : 検出されず

④ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 38 に示されている。

排泄は速やかであり、投与放射能は主に糞中に排泄された。

表 38 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口	
	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	6.06	4.43	8.80	10.7	10.3	10.8
糞	60.1	46.4	69.6	56.0	61.1	53.3
ケージ洗液	0.95	0.82	2.26	3.20	2.37	2.28
組織 ^a 及びカーカス	23.8	36.3	16.8	26.1	18.3	27.0
合計	90.9	88.0	97.5	96.0	92.1	93.4

^a: 胃及び腸管内容物を除く。

(18) 山羊 (代謝/分解物 F)

泌乳期山羊 3 頭に、¹⁴C-代謝/分解物 F を 0.05、2 又は 10 mg/kg 飼料で 7 日間カプセル経口投与し、最終投与 23 時間後にと殺して動物体内運命試験が行われた。(参照 5)

① 分布

最終投与 23 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 39 に示されている。

全ての投与群において、脂肪及び肝臓で残留が高く、骨格筋で低かった。脂肪への高い残留は、本剤の脂肪との親和性を示していると考えられた。

表 39 主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与量 (mg/kg 飼料)	残留放射能濃度 (µg/g)
0.05	大網脂肪(0.078)、腎臓周囲脂肪(0.066)、肝臓(0.037)、腎臓(0.0075)、骨格筋(0.0035)
2	肝臓(0.76)、大網脂肪(0.57)、腎臓周囲脂肪(0.53)、腎臓(0.13)、骨格筋(0.0068)
10	肝臓(2.8)、大網脂肪(2.7)、腎臓周囲脂肪(2.2)、腎臓(0.47)、骨格筋(0.18)

② 代謝

糞、腎臓周囲脂肪、大網脂肪及び乳汁中では、未変化の代謝/分解物 F のみが認められた。肝臓、筋肉、腎臓においても、未変化の F が主要成分であった。肝臓では、代謝物 J 及び M のアミノ基が外れて開環した誘導体、開環した代謝物である N の存在が示唆された。また、極性物質の未同定代謝物が認められ (<10%TRR)、ピラゾール環を保持した誘導体の可能性が考えられた。筋肉では、未変化の F 以外に少量の未同定代謝物 (0.95%TRR、<0.02 µg/g) が検出された。腎臓では、F 以外の全ての化合物は少量 (0.82-5.07%TRR、0.004-0.024

μg/g)であった。尿中では、少量のFのほか、Fのアミノ硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体、N-システイン抱合体及びN-オキシドが同定された。

代謝/分解物Fは全ての投与群で乳汁及び組織中残留放射能の主要成分であった。

③ 排泄及び乳汁への移行

代謝/分解物Fの尿及び糞中排泄率並びに乳汁移行率は表40に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。乳汁中の放射能は投与開始約104時間後に定常状態に達し、0.05、2及び10 mg/kg 飼料投与群でそれぞれ0.008、0.056及び0.36 μg/gであった。

表40 尿及び糞中排泄率並びに乳汁移行率 (%TAR)

投与量	0.05 mg/kg 飼料	2 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料
尿	7.1	4.7	3.2
糞	19.5	26	50
ケージ洗液	0.79	0.14	0.19
乳汁	5.3	0.96	2.6

(19) 産卵鶏 (代謝/分解物F)

産卵鶏(一群5羽、対照群3羽)に、¹⁴C-代謝/分解物Fを0、0.05、2又は10 mg/kg 飼料で14日間カプセル経口投与し、最終投与23時間後にと殺して動物体内運命試験が行われた。(参照5)

① 分布

最終投与23時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表41に示されている。

筋肉以外の試料の残留放射能濃度は全ての投与群で血漿中より高かった。卵黄、大網脂肪、皮膚及び脂肪への高い残留は、代謝/分解物Fの脂肪親和性を示していると考えられた。

表41 主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与量 (mg/kg 飼料)	残留放射能濃度 (μg/g)
0.05	卵管内の卵(0.058)、大網脂肪(0.058)、肝臓(0.038)、皮膚及び脂肪(0.034)、後肢の筋肉(0.004)、胸部の筋肉(0.002)
2	大網脂肪(1.61)、卵管内の卵(1.55)、肝臓(1.02)、皮膚及び脂肪(0.93)、後肢の筋肉(0.13)、胸部の筋肉(0.056)
10	大網脂肪(8.8)、卵管内の卵(8.7)、皮膚及び脂肪(5.8)、肝臓(4.1)、後肢の筋肉(0.6)、胸部の筋肉(0.25)

② 代謝

皮膚及び脂肪、大網脂肪及び卵白中では、未変化の代謝/分解物 F のみが認められた。排泄物、肝臓、筋肉及び卵黄においても、未変化の代謝/分解物 F が主要成分であった。排泄物中における代謝物として、F のアミノ硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体、L、F の mono-dechloro 及び mono-hydroxy 誘導体、M のアミノ基が外れて開環した代謝物並びに F のピラゾール *N*-オキシドが同定された。肝臓では、代謝物 J 及び M のアミノ基が外れて開環した誘導体が認められた。他の未同定代謝物は最大でも 10%TRR 未満で、ピラゾール環を有する誘導体又は抱合体であると考えられた。筋肉では、未変化の代謝/分解物 F 以外に 3 種の少量の未同定成分 (<0.02 µg/g、1.8~3.9%TRR) が検出された。卵黄の少量の成分は、代謝物 N 及び未変化の代謝/分解物 F より極性が強いピラゾール環を保持した誘導体又は抱合体と同定された。

③ 排泄及び卵への移行

投与開始から最終投与 23 時間後までの排泄物及び卵中放射能は表 42 に示されている。

投与 23 時間後までに 53~71%TAR が排泄された。

試験中、全ての用量で卵白と卵黄の残留放射能は同様の分布を示し、試験期間の終了までに、残留は定常状態に達していることが示された。各投与群における最大残留値は、卵白中では 0.005、0.18 及び 0.85 µg/g、卵黄中では 0.052、1.55 及び 7.5 µg/g であった。

表 42 排泄物及び卵中放射能 (%TAR)

投与量	0.05 mg/kg 飼料	2 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料
排泄物	53	69	71
ケージ洗液	1.6	1.4	1.2
卵白	1.9	1.3	1.3
卵黄	4.8	2.9	3.6
組織	4.0	4.2	6.3

(20) ラット (代謝/分解物 F、経皮)

SD ラット (雄、匹数不明) の剃毛した表皮に、1%CMC に 0.8、8.1 及び 80.3% 濃度 (w/v) に調製した ¹⁴C-代謝/分解物 F を 24 時間間隔で塗布して、代謝/分解物 F の経皮吸収に関する試験が実施された。

0.8 及び 8.1%塗布群では、代謝/分解物 F は 24 時間後にそれぞれ 2.64 及び 0.35%TAR が全身に吸収され、塗布部位に保持されている放射能を含めるとそれぞれ 9.3 及び 1.7%が吸収された。80%塗布群では投与 4 時間後に塗布部位の放

射能濃度の最大量である 0.7%**TAR** に達した。(参照 7、16)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻(品種名: Supanburi 60)の発芽後約 21 日の苗(3~4 葉期、草丈 36~49 cm)を 20 cm×20 cm の間隔で模擬水田に移植し、粒剤に調製した ¹⁴C-フィプロニルを移植 20 日後に土壌表面に均一に処理(以下 [2. (1)] において粒剤処理区という。)又は乳剤に調製した ¹⁴C-フィプロニルを移植 20 及び 50 日後の 2 回茎葉散布(以下 [2. (1)] において乳剤処理区という。)して、植物体内運命試験が実施された。1 回当たりの処理量は粒剤及び乳剤とも 50 g ai/ha であったが、乳剤の 1 回目処理量は目標の約 34%であった。移植 51 日後(2 回目処理 1 日後)に青刈り試料が、92 日後に収穫時試料が採取された。

水稻試料における残留放射能分布は表 43 に示されている。

収穫時試料では、粒剤処理区及び乳剤処理区ともに残留放射能は枝梗で最も高く、次いでわら、もみ殻及び根部であった。玄米中の濃度は最も低かったものの、白米にも少量の残留が認められた。

いずれの処理区においても、収穫時の玄米及び白米中の主要成分は、未変化のフィプロニル(最大 51.6%**TRR** 及び 38.0%**TRR**)並びに代謝物 E(最大 12.1%**TRR** 及び 22.8%**TRR**)であった。稲体のその他の部位においては、乳剤処理区では未変化のフィプロニル(最大 80.0%**TRR**)、粒剤処理区では代謝物 C(最大 51.0 %**TRR**)及び代謝/分解物 F(最大 74.3%**TRR**)が最も多く検出された。このほか玄米及び白米で代謝物 G、稲体のその他の部位で代謝物 B が検出された。

玄米中の残留放射能の大半は、代謝の過程で玄米成分と結合した未変化のフィプロニル又はその代謝物であると考えられた。(参照 2、5、17)

表 43 水稻試料における残留放射能分布

処理区	試料 (試料採取時期)		総残留 放射能 (mg/kg)	同定化合物 (%TRR)	
				フィプロ ロニル	主要代謝/分解物
乳剤処理区 (茎葉散布 処理)	青刈り試料 (2回目処理 1日後)	根部	0.120	80.0	F(13.2)、C(12.4)
		茎葉部	0.755	35.9	C(16.9)
	収穫時試料 (2回目処理 42日後)	根部	0.101	24.9	F(19.1)、B(14.3)、C(13.0)
		わら	0.180	55.7	F(26.0)、B(16.0)、C(12.7)
		枝梗	2.10	22.8	F(26.9)、C(11.4)
		もみ殻	0.495	22.7	F(10.7)
		玄米	0.0241	51.6	a
		糠	0.155	41.6	F(11.6)
白米	0.0134	38.0	E(13.8)		
粒剤処理区 (土壌表面 処理)	青刈り試料 (処理 31 日後)	根部	0.070	14.8	C(18.5)、F(11.7)
		茎葉部	0.053	15.3	F(17.9)
	収穫時試料 (処理 72 日後)	根部	0.066	6.30	C(24.5)、F(15.7)、B(14.2)
		わら	0.099	12.1	F(23.5)、B(17.3)、C(14.8)
		枝梗	0.326	8.25	F(74.3)、C(36.8)
		もみ殻	0.073	20.5	C(51.0)、F(23.1)
		玄米	0.00516	25.4	E(12.1)
		糠	0.022	17.2	F(26.6)、C(12.0)
白米	0.00415	17.6	E(22.8)		

a : 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。

(2) とうもろこし①

とうもろこし(品種: Jubilee)の播種時に、粒剤に調製した¹⁴C-フィプロロニルを420又は4,210 g ai/ha(それぞれ想定使用量の2.5又は25倍量)の用量で土壌処理後覆土して、植物体内運命試験が実施された。草丈が1 mになった時点で青刈り試料が、穀粒成熟時点で穀粒及び成熟茎葉が採取された。

とうもろこし試料における残留放射能分布は表 44 に示されている。

残留放射能は成熟茎葉で高く(3.74~4.32 mg/kg)、穀粒への残留は少量(0.21~0.26 mg/kg)であった。(参照 2、17)

表 44 とうもろこし試料における残留放射能分布

処理量 (g ai/ha)	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出性放射能 (mg/kg)	非抽出性放射能 (mg/kg)
420	青刈り	0.23	0.19	0.04
	成熟茎葉	3.74	3.31	0.43
	穀粒	0.21	0.20	0.01
4,210	青刈り	0.18	0.15	0.03
	成熟茎葉	4.32	3.72	0.60
	穀粒	0.26	0.26	0.02

(3) とうもろこし②

とうもろこし（品種：Jubilee）の播種時に、¹⁴C-フィプロニルを 146 g ai/ha の用量で播種溝に滴下処理後覆土して、植物体内運命試験が実施された。播種 35 日後に青刈り試料が、穀粒成熟時点で穀粒及び成熟茎葉試料が採取された。

とうもろこし試料における残留放射能分布は表 45 に示されている。

各試料中には未変化のフィプロニルのほか、10%TRR を超える代謝物として B、E、E の抱合体及び H が認められた。（参照 2、17）

表 45 とうもろこし試料における残留放射能分布

処理区 (処理量)	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	結合残留 放射能 (%TRR)	同定化合物 (%TRR)	
				フィプ ロニル	主要代謝物
播種溝に 滴下処理 (146 g ai/ha)	青刈り	0.11	0.8	39.1	E(29.9)、B(11.6)、H(10.3)
	成熟茎葉	0.51	3.4	12.1	E(38.4)、B(16.2)
	穀粒	0.013	0.0	—	E(60.4)
土壌処理 (420 g ai/ha) (再分析) ^a	青刈り	0.21	20.6	39.9	E(12.7)
	成熟茎葉	3.7	5.2	12.1	B(27.6)、E(25.3)
	穀粒	0.16	20.7	—	E の抱合体(87.5)

—：検出されず

^a：植物体内運命試験とうもろこし① [2. (2)] の試験の試料について、改良分析法で再分析された。

(4) てんさい

てんさい（品種：Gala）の播種時に、粒剤に調製した ¹⁴C-フィプロニルを 200 又は 2,000 g ai/ha（それぞれ通常使用量又は 10 倍量）の用量で土壌処理し、播種 6 か月後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさい試料における残留放射能分布は表 46 に示されている。

残留放射能はいずれの処理量でも主として葉部に存在した。また、未変化のフ

イプロニルは根部でのみ確認され、根部の主要代謝物は B であり、ほかに代謝物 C 及び E が認められた。葉部の主要代謝物は B 及び I であり、ほかに代謝物 C、D 及び E が認められた。(参照 2、17)

表 46 てんさい試料における残留放射能分布

処理量 (g ai/ha)	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	非抽出性 放射能 (mg/kg)	同定化合物(%TRR)	
				フィプロ ニル	主要代謝物
200	根部	0.055	0.009	16.4	B(60.0)
	葉部	0.612	0.074	—	B(30.1)、I(19.0)
2,000	根部	0.349	0.059		
	葉部	2.03	0.463		

／：測定せず

—：検出されず

(5) キャベツ

キャベツ (品種: HISPI) の結球開始時及び結球開始 14 日後に、¹⁴C-フィプロニルを 200 g ai/ha の用量 (最大実使用量の 2 倍量) で葉面処理し、1 回目処理直後、1 回処理 14、17、21、24、28 及び 35 日後にそれぞれ試料を採取して、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 47 に示されている。

収穫期の主要残留成分は未変化のフィプロニルで、ほかに 10%TRR を超える代謝/分解物として E、F 及び G が認められた。これらの代謝/分解物は主に外葉に存在し、残留量を濃度で換算すると、結球部の約 5~10 倍であった。外葉ではそのほかに代謝物 B が少量認められたが、結球部からは検出されなかった。(参照 2、17)

表 47 キャベツ試料における残留放射能分布

1 回目 処理後 日数	採取 部位	回収 放射能 (mg/kg)	非抽出性 放射能 (mg/kg)	同定化合物 (%TRR)	
				フィプロ ニル	主要代謝/分解物
0	植物 全体	2.00	0.00	100	—
14		0.77	0.06	67.9	F(18.0)
28		1.03	0.10	55.3	F(19.4)、G(14.6)
35	外葉	2.28	0.13	47.4	G(17.5)、F(15.4)、E(12.7)
	結球部	0.58	0.03	65.5	G(13.8)、E(10.3)
	全体	1.28	0.07	51.6	G(16.4)、F(13.3)、E(12.5)

注) 1 回目処理 14 日後の採材は、2 回目処理直前

—：検出されず

(6) ひまわり

ひまわり（品種：Granosol）の播種時に、顆粒剤に調製した¹⁴C-フィプロニルを200 g ai/haの用量で植穴処理後覆土し、処理1か月後及び収穫時（処理約4.5か月後）に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ひまわり試料における残留放射能分布は表48に示されている。

処理1か月後の茎葉の吸収量は1.5%TRR以下であった。収穫時には植物全体で4.8%TRRが取り込まれ、その大部分は葉に分布し、種子では少なかった。

茎葉中の主要成分は未変化のフィプロニルで、主要代謝物はBであった。そのほか、葉では代謝物C及びEが認められた。種子では、代謝物のパターンがほかの部位と異なると考えられ、多種の代謝物が検出されたが、いずれも微量で0.01 mg/kgを超えるものはなかった。種子内では、未変化のフィプロニル及び代謝物Bは検出されなかった。（参照2、17）

表48 ひまわり試料における残留放射能分布

処理後 月数	採取部位	総残留 放射能 (mg/kg)	抽出性 放射能 (mg/kg)	非抽出性 放射能 (mg/kg)	同定化合物 (%TRR)	
					フィプロ ニル	主要代謝物
1	植物全体	0.19	0.17	0.021	/	
4.5	葉	1.31	1.08	0.23	30.0	B(14.0)
	茎	0.10	0.083	0.017	4.3	a
	頭状花	0.023	0.021	0.0020	/	
	種子	0.031	0.0292	0.0018	/	

/：データなし

a：10%TRRを超える代謝物は検出されなかった。

フィプロニルの植物における主な代謝経路として、①酸化的及び還元的機序による代謝物B及びCの生成、②フィプロニル及び代謝物Bのアミド体への変換による代謝物E及びIの生成並びに代謝物Eの加水分解による代謝物Hの生成、③光分解による代謝/分解物F及びGの生成が考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土（英国）及び砂土（ドイツ）に¹⁴C-フィプロニルを200 g ai/haとなるように混和処理し、25℃の暗所で12か月間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

フィプロニルの好氣的土壤における推定半減期は砂壤土で128日、砂土で308日であった。主要分解物はE及びBで、それぞれ最大35.7及び22.4%TRR認められた。ほかに微量分解物としてC、D及びFが同定された。（参照2、17）

(2) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

湛水深 12 cm とした砂壤土（英国）に、52 日間加湿窒素を通風して嫌気条件でインキュベートした後、 ^{14}C -フィプロニルを 1,000 g ai/ha となるように水層に滴下処理し、365 日間嫌気条件でインキュベートして、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

処理放射能は表面水から徐々に土壤に移行し、処理 365 日後では 17.0% TAR が水層から、68.6% TAR が土壤から回収された。未変化のフィプロニルは徐々に分解し、処理 365 日後には水層で 1.10% TAR、土壤で 7.65% TAR にまで減衰した。

フィプロニルの嫌氣的湛水土壤中における推定半減期は 116 日であった。主要分解物は還元体である C 及びアミド体である E でそれぞれ最大で 39.6 及び 18.0% TAR 認められた。そのほか微量分解物として B、D 及び F が認められた。

（参照 2、17）

(3) 好氣的湛水土壤中運命試験

湛水深約 1 cm とした滅菌又は非滅菌の埴壤土（茨城）を 36 日間嫌気条件でプレインキュベートした後に、 ^{14}C -フィプロニルを 0.1 mg/kg 乾土（100 g ai/ha 相当量）となるように滴下処理し、水層及び土壤表層を攪拌し、25 °C の暗所で 181 日間好氣的にインキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

非滅菌土壤中では、フィプロニルは水層から土壤に速やかに移行した後分解され、系全体から検出された放射エネルギーは処理 0 日後の 96.3% TAR から 181 日後に 1.4% TAR に減少した。滅菌土壤では未変化のフィプロニルの減衰がほとんどみられなかったことから、フィプロニルの分解は微生物によると考えられた。

フィプロニルは、スルホキシド分子の還元によってスルフィド体（分解物 C）に容易に分解され、さらに、アミド体（分解物 K）を生成すると考えられた。フィプロニルの酸化によるスルホン体（分解物 B）及びニトリル基が変換されたアミド体（分解物 E）の生成はごく僅かであった。生成した全ての分解物は、湛水土壤中ですらに分解が進行又は結合残留物に組み込まれると考えられた。

フィプロニルの好氣的湛水土壤中での推定半減期は 87 日と算出された。（参照 2、17）

(4) 土壤吸脱着試験

5 種類の海外土壤 [埴質砂土（ドイツ）、砂壤土（英国）、壤土（英国）、砂質埴壤土①（フランス）、砂質埴壤土②（フランス）] を用いて、フィプロニルの土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤におけるフィプロニルの土壤吸着パラメータは表 49 に、土壤脱着パラメータは表 50 に示されている。（参照 2、17）

表 49 土壤吸着試験における土壤吸着パラメータ

供試土壤	K^{ads}	K^{ads}_{OC}
壤質砂土（ドイツ）	89.6	2,670
砂壤土（英国）	26.2	7,820
壤土（英国）	149	3,490
砂質埴壤土①（フランス）	58.1	4,990
砂質埴壤土②（フランス）	67.2	4,210

K^{ads} : Freundlich の吸着係数、 K^{ads}_{OC} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

表 50 土壤脱着試験における土壤脱着パラメータ

供試土壤	K^{des}	K^{des}_{OC}
壤質砂土（ドイツ）	118	3,530
砂壤土（英国）	93.7	28,000
壤土（英国）	144	3,380
砂質埴壤土①（フランス）	83.7	7,190
砂質埴壤土②（フランス）	87.1	5,460

K^{des} : Freundlich の脱着係数、 K^{des}_{OC} : 有機炭素含有率により補正した脱着係数

(5) 土壤吸着試験

4種類の国内土壤〔細粒強グライ土・軽埴土（宮城）、沖積固結強グライ土・軽埴土（新潟）、洪積埴壤土・軽埴土（茨城）、灰色低地土・砂壤土（宮崎）〕を用いて、フィプロニルの土壤吸着試験が実施された。

土壤吸着パラメータは表 51 に示されている。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 9.55～40.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{ads}_{OC} は 548～1,720 であった。（参照 2、17）

表 51 土壤吸着試験における土壤吸着パラメータ

供試土壤	K^{ads}	K^{ads}_{OC}
細粒強グライ土・軽埴土	40.2	1,260
沖積固結強グライ土・軽埴土	28.3	1,720
洪積埴壤土・軽埴土	15.5	548
灰色低地土・砂壤土	9.55	612

K^{ads} : Freundlich の吸着係数

K^{ads}_{OC} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（イミダゾール緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の3種類の緩衝液に、 ^{14}C -フィプロニルを 0.9 mg/L の濃度で添加し、24.7～25.4℃の恒温暗条件下で、30日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

処理 30 日後におけるフィプロニルの残存量は pH 5 及び pH 7 で約 98% TAR 以上であり、安定であった。pH 7 では微量の分解物 E が認められた。pH 9 ではフィプロニルの残存量は約 48% TAR であり、推定半減期は約 28 日と算出された。主要分解物は E で経時的に増加した。

フィプロニルは、主としてニトリル基がアミド体へ変換されて分解物 E を生成すると考えられた。(参照 2、17)

(2) 水中光分解試験①(緩衝液)

滅菌した pH 5 のクエン酸緩衝液に、¹⁴C-フィプロニルを 0.9 mg/L の濃度で添加し、24.4~25.3°C で 6 時間、キセノン光(光強度: 464 W/m²、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット)を照射して水中光分解試験が実施された。

フィプロニルは照射後速やかに分解されて、分解物 F 及び G を生成した。これらの分解物は経時的に増加した。暗所対照区では分解しなかった。試験終了時には、有機相に未変化のフィプロニルが 33.5% TAR 及び分解物 F が 42.7% TAR、水相に分解物 G が 8.2% TAR 認められた。フィプロニルの推定半減期は、キセノン光下で 3.63 時間であり、東京春季太陽光換算では 17.7 時間と算出された。(参照 2、17)

(3) 水中光分解試験②(自然水)

ろ過滅菌した自然水(英国、pH 8.0)に、¹⁴C-フィプロニルを 0.95 mg/L の濃度で添加し、25±2°C で 30 時間キセノン光(光強度: 33.1 W/m²、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット)を照射して水中光分解試験が実施された。

照射試料中ではフィプロニルは速やかに分解し、処理 30 時間後に、フィプロニルが 2.42% TAR、主要分解物として F が 56.0% TAR 及び G が 12.1% TAR、ほかに微量の分解物 B 及び D が認められた。フィプロニルの推定半減期は 0.21 日であり、東京春季自然太陽光換算では 0.89 日と算出された。非照射試料中では、フィプロニルはほとんど分解せず、試験終了時、微量の分解物 B、C、D 及び E が認められた。(参照 2、17)

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土(茨城)、沖積鈹質土・砂質壤土(高知)を用いて、フィプロニルを分析対象化合物とした土壌残留試験(ほ場及び容器内)が実施された。

推定半減期は表 52 に示されている。(参照 2、17)

表 52 土壤残留試験成績（推定半減期）

試験	条件	濃度 ^a	土壤	推定半減期（日）
ほ場 試験	水田	100 g ai/ha	火山灰土・壤土	41
			沖積鈹質土・砂質壤土	21
	畑地	1,200 g ai/ha	火山灰土・壤土	34
			沖積鈹質土・砂質壤土	41
容器内 試験	水田 状態	0.2 mg/kg 乾 土	火山灰土・壤土	7.1
			沖積鈹質土・砂質壤土	3.2
	畑地 状態	2 mg/kg 乾土	火山灰土・壤土	36
			沖積鈹質土・砂質壤土	60

^a：水田ほ場では 1%粒剤、畑地ほ場では 2%粒剤、容器内試験では純品を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、野菜等を用い、フィプロニル並びに代謝/分解物 B、C、E 及び F 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。

フィプロニル並びに代謝/分解物 B、C、E 及び F の最大残留値は、いずれも最終散布 141 日後の稲わらで認められ、それぞれ 0.04 (フィプロニル)、0.03 (代謝物 B)、0.19 (代謝物 C)、0.01 (代謝物 E) 及び 0.01 (代謝/分解物 F) mg/kg であった。可食部におけるフィプロニルの最大残留値は、最終散布 21 日後のはくさい(茎葉)で認められ、0.02 mg/kg であった。可食部における代謝物については、代謝物 B が最終散布 21 日後のはくさい(茎葉)において 0.001 mg/kg 検出されたが、代謝/分解物 C、E 及び F は定量限界未満であった。(参照 2、17) (抄録 21~32 頁)

(2) 畜産物残留試験(乳牛) ①

ホルスタイン種泌乳牛(投与群：一群 3 頭、対照群：2 頭)に、フィプロニルを 0、0.04、0.13 又は 0.43 mg/kg 飼料の用量で 35 日間カプセル経口投与し、フィプロニル、代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。結果は別紙 4-①に示されている。

投与開始 34 日後の乳汁試料中では、ほとんどが代謝物 B として存在し、未変化のフィプロニル及び代謝物 C は定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。

最も残留が多い組織は脂肪であった。全ての組織において残留は投与量に応じて増加した。主な代謝物は B であり、0.43 mg/kg 飼料投与群の脂肪でフィプロニルが 0.033 µg/g 検出された以外は、フィプロニル及び代謝物 C とも定量限界未満であった。(参照 2、17)

(3) 畜産物残留試験(乳牛)②

ホルスタイン種泌乳牛(投与群:一群3頭³、対照群:1頭)に、フィプロニルを0又は1.05 mg/kg 飼料の用量で20日間カプセル経口投与して、フィプロニル、代謝物B及びCを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。結果は別紙4-②に示されている。

投与14日後～最終投与19日後の乳汁試料中ではほとんどが代謝物Bとして存在し、最大で0.044 µg/g認められた。フィプロニル及び代謝物Cは定量限界(0.003 µg/g)未満であった。代謝物Bの消失半減期は5.2日であった。

乳脂肪試料中では、フィプロニル及び代謝物Bがそれぞれ0.035及び0.51 µg/g認められ、代謝物Cも微量に認められた。代謝物Bの濃縮係数は13.4であった。(参照2、17)

(4) 畜産物残留試験(牛)

フィプロニル噴霧投与(2.5 g ai/ha、総適用量はフィプロニルとして0.75 mg/頭、平均皮膚領域を3 m²として算出)後の牛32頭(投与群:一群3頭、対照群:2頭)に、フィプロニルを散布(2.5 g ai/ha及び5 g ai/ha)した乾草における推定残留量を最大14日間カプセル経口投与し、畜産物残留試験が実施された(各投与日におけるカプセル中のフィプロニル量は表53参照)。各組織(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)中のフィプロニル及び代謝物が測定され、総残留濃度が求められた。結果は表54に示されている。

全ての投与群において、最高濃度の残留は脂肪中でみられた。(参照5、7)

表53 カプセル中のフィプロニル量(mg)

投与日	散布量(g ai/ha)		投与日	散布量(g ai/ha)		投与日	散布量(g ai/ha)	
	5	2.5		5	2.5		5	2.5
1	5.0	2.5	6	1.4	0.7	11	0.5	0.3
2	3.9	1.9	7	1.1	0.6	12	0.4	0.2
3	2.7	1.4	8	0.8	0.4	13	0.4	0.2
4	1.5	0.8	9	0.7	0.4	14	0.3	0.1
5	1.5	0.7	10	0.6	0.3			

³ 投与群では、投与期間中は3頭であったが、1頭は投与終了後乳房炎のため試験から除外され、投与後期間中は2頭から試料を得た。

表 54 組織中の総残留濃度 (μg/g)

投与群 (g ai/ha)	組織	投与開始後日数 (日)						
		5	10	14	20	27	34	41
		5日間 ^a 休薬0日	10日間 ^a 休薬0日	14日間 ^a 休薬0日	14日間 ^a 休薬6日	14日間 ^a 休薬13日	14日間 ^a 休薬20日	14日間 ^a 休薬27日
5	肝臓	0.006～ 0.021	0.002～ 0.006	0.004～ 0.013	0.007～ 0.008	0.006～ 0.023	0.002～ 0.006	0.003～ 0.004
	腎臓	0.005～ 0.010	0.003～ 0.005	0.002～ 0.006	0.003～ 0.008	0.004～ 0.008	0.001～ 0.003	0.002～ 0.003
	筋肉 (横隔膜)	0.009～ 0.016	0.007～ 0.009	0.003～ 0.004	0.005～ 0.008	0.001～ 0.004	0.002～ 0.004	0.002
	筋肉 (腰部及び Round)	0.002～ 0.003	0.001～ 0.004	0.001～ 0.003	0～0.003	0～0.003	0.001～ 0.004	0.001～ 0.002
	脂肪 (腎臓周囲)	0.108～ 0.132	0.103～ 0.140	0.086～ 0.174	0.078～ 0.085	0.049～ 0.095	0.033～ 0.062	0.024～ 0.083
	脂肪 (腹部)	0.083～ 0.131	0.101～ 0.122	0.085～ 0.164	0.075～ 0.086	0.036～ 0.094	0.021～ 0.059	0.029～ 0.066
	脂肪 (皮下)	0.087～ 0.133	0.061～ 0.112	0.062～ 0.176	0.077～ 0.085	0.051～ 0.104	0.035～ 0.073	0.033～ 0.075
2.5	肝臓	/	0.004～ 0.005	0.003～ 0.004	/	0.002～ 0.007	/	/
	腎臓	/	0.002～ 0.003	0.003	/	0.002～ 0.003	/	/
	筋肉 (横隔 膜、腰部及 び Round)	/	0.002～ 0.006	0.003～ 0.005	/	0.002～ 0.003	/	/
	脂肪 (腎臓周囲)	/	0.066～ 0.103	0.040～ 0.103	/	0.027～ 0.039	/	/
	脂肪 (腹部)	/	0.061～ 0.096	0.049～ 0.087	/	0.028～ 0.037	/	/
	脂肪 (皮下)	/	0.061～ 0.102	0.062～ 0.079	/	0.027～ 0.033	/	/

a : 投与期間、/ : 測定せず

(5) 畜産物残留試験 (産卵鶏)

白色レグホン種産卵鶏 (一群 10 羽) にフィプロニルを 0、0.010、0.031 又は 0.103 mg/kg 飼料の用量で 42 日間カプセル経口投与して、フィプロニル、代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。結果は別紙 4-③に示されている。

投与開始 41 日後の卵中ではほとんどが代謝物 B として存在し、未変化のフィプロニルは 0.103 mg/kg 飼料投与群でごく微量 (0.01 µg/g 未満) 検出され、代謝物 C は検出されなかった。

最も残留が多い組織は脂肪であった。主な残留物は代謝物 B であり、フィプロニル及び代謝物 C とも定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 2、17)

(6) 畜産物残留試験 (泌乳牛、代謝/分解物 F)

泌乳牛 (一群 3 頭) に代謝/分解物 F を 0.025、0.075、0.3 又は 1 mg/kg 飼料の用量で 35 日間経口投与して、畜産物残留試験が実施された。

0.025 mg/kg 飼料投与群の検体摂取量は、0.0029 mg/kg 体重/日であった。0.025 mg/kg 飼料投与群における代謝/分解物 F の乳汁及び組織中の残留値は表 55 に示されている。

本試験において、投与 15～20 日で濃度が平衡に達した際の乳汁中の濃度は、高用量投与群以外は投与量に相当した。代謝/分解物 F は脱脂乳より乳脂肪に多く残留し、乳脂肪濃縮係数は約 16 であった。(参照 4)

表 55 代謝/分解物 F の乳汁及び組織中の残留値 (µg/g)

試料	最高値	平均値
乳汁	—	0.0033
筋肉	0.0033	<0.0022
肝臓	0.0418	0.0396
腎臓	0.0066	0.0055
脂肪	0.0473	0.044

注) 濃度はフィプロニル量換算により示されている。

—: データなし

(7) 畜産物残留試験 (産卵鶏、代謝/分解物 F)

代謝/分解物 F を用いた体内運命試験が実施されており、50～70%TAR が排泄され、可食組織及び卵中の残留放射能は 6%TAR 以下 (卵白: 1～2%TAR、卵黄: 3～5%TAR、組織: 4～6%TAR) であった ([1. (19)] 参照)。

代謝/分解物 F の残留は、鶏の飼料となりうる農産物のうち、稲の穀粒のみに認められた。茎葉散布又は湛水表面処理された 29 例の稲における残留量は、0.001 mg/kg 未満 (27 例)、0.002 及び 0.005 mg/kg であった。(参照 4)

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 56 に示されている。(参照 2、17)

表 56 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	一般状態	ICR マウス	雄 3	0、10、30、 100、300 (経口) ^a	10	30	30 mg/kg 体重以上 で間代性痙攣、挙尾 反応、振戦及び瞳孔 散大(投与 6~8 時間 後) 100 mg/kg 体重以上 で運動性低下、運動 協調性低下及び眼瞼 裂狭小 100 mg/kg 体重以 上で死亡例	
	体温	Wistar ラット	雄 6	0、3、10、 30 (経口) ^a	30	—	影響なし	
	筋弛緩作用	ICR マウス	雄 8	0、3、10、 30 (経口) ^a	30	—	影響なし	
	抗痙攣作用	最大電撃 痙攣	ICR マウス	雄 10	0、3、10、 30 (経口) ^a	30	—	影響なし
		抗ベンゾレン テラゾール 作用	ICR マウス	雄 10	0、3、10、 30 (経口) ^a	10	30	抗ベンゾレンテラゾール作用なし 30 mg/kg 体重で死亡例
	自然脳波	NZW ウサギ	雌 5	0、4 (経口) ^b	—	4	皮質 EEG の総電気 活性とスペクトル成 分の変化が出現	
				0、4、8 (経口) ^b 4 日間反復	—	4	皮質 EEG の脳波全 体の振幅低下傾向、 大きな徐波と鋭波出 現 激越行動、過呼吸、 呼吸窮迫症、異常低 姿勢、皮膚温上昇、 耳介血流量増加、振 戦、運動失調及び痙 攣 4 mg/kg 体重以上で 死亡例	
循環器系	血圧、 心拍数、 心電図	NZW ウサギ	雌 8	0、4 (経口) ^c	4	—	影響なし	

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
血液系	溶血作用	Wistar ラット	雄 6	0、3、10、 30 (経口) ^a	30	—	影響なし
自律 神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6	0、3、10、 30 (経口) ^a	10	30	30 mg/kg 体重で瞳孔散大(投与 6 時間後)
平滑筋	炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	0、3、10、 30 (経口) ^a	10	30	30 mg/kg 体重で炭末輸送能の抑制(抑制率 30.5%)

注) 溶媒として、^aは 0.5%トラガント溶液、^bは 0.5%Tween80 添加 MC 溶液、^cは 0.5%Tween80 添加 CMC 溶液を用いた。

—：最大無作用量又は最小作用量が設定されない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フィプロニル原体のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 57 に示されている。(参照 2、17)

表 57 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	92	103	投与量：50、80、126 及び 200 mg/kg 体重 50 mg/kg 体重以上で立毛、下痢、円背位及び異常歩行(投与後 5 時間以内) 80 mg/kg 体重以上で嗜眠、呼吸数低下、四肢蒼白化及び眼瞼下垂等 雌雄：80 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	49	57	投与量：26、36、51、71 及び 100 mg/kg 体重 26 mg/kg 体重以上で自発運動低下、横転、間代性痙攣、挙尾、自発運動の亢進及び被毛の汚れ(投与後 1 時間以内) 死亡例：肺赤色斑 雌雄：36 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	445	354	痙攣、振戦、下痢、削瘦、自発運動亢進及び遅発性痙攣 死亡例：胸腔体液貯留、変色肺(表面構造粗造)及び尿中血液混入 雌雄：250 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)		被毛の汚れ、立毛、円背位、接触時発声、流涎、 低体温、振戦、痙攣、運動失調及び脱毛等 死亡例：肺重量増加 雌雄：0.259 mg/L 以上投与群で死亡例
		0.682		
	SD ラット 雌雄各 5 匹	0.36	0.42	粗毛、鼻及び口周囲の湿潤及び赤色痂皮、眼周囲 の赤色痂皮、泌尿生殖器湿潤、自発運動低下、協 調運動失調等並びに一過性の体重増加抑制又は体 重減少 死亡例：胃の赤色、黒色巣、潰瘍、肥厚白色表面 雄：0.33 mg/L 以上投与群で死亡例、0.52 mg/L 以上で全例死亡 雌：0.52 mg/L 以上で全例死亡

代謝/分解物のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 58 に示されている。(参照 2、17)

表 58 急性毒性試験結果概要 (代謝/分解物)

投与経路	被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	B	SD ラット 雌雄 各 5~10 匹	184	257	立毛、うずくまり姿勢、よろめき歩行、 嗜眠、四肢の蒼白、下痢、呼吸数低下、 運動失調、流涎過多及び間代性痙攣 死亡例：体重減少 雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例
	C ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	464	732	立毛、被毛の汚染、鼻周囲の汚染、胃粘 膜の変色、出血及びガス充満並びに腸管 腔内出血痕 雄：299 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：506 mg/kg 体重以上で死亡例
	C	SD ラット 雌雄各 5 匹	69	100	過剰な飛び上がり、自発運動亢進、振 戦、強直性痙攣、取扱時のうずくまり、 円背位、鎮静及び自発運動低下等 生存例：肝腫大 雄：65 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：90 mg/kg 体重以上で死亡例
	D	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	E	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雄：肝肥大 死亡例なし
	F	SD ラット 雌雄各 5 匹	18	15	投与量：3、10、20、30 mg/kg 体重 3 mg/kg 体重以上で音に対する過剰反応 10 mg/kg 体重以上で自発運動量減少、呼 吸困難、緩徐呼吸 20 mg/kg 体重以上で間代性/強直性痙攣 及び流涎過多 30 mg/kg 体重以上で肝小葉変性を伴う肝

					肥大又は肝変色 雌雄：20 mg/kg 体重以上で死亡例
	G	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	H	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	I	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	B	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	C ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	500~4,000		鼻周囲の汚染、立毛、血涙及び痙攣 4,000 mg/kg 体重で死亡例
	F	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	紅涙、立毛、頻呼吸、自発運動欠如、鎮静 行動、振戦等 死亡例：肝出血及び初期線維化を伴う限局 性壊死及び炎症細胞浸潤 雌：2,000 mg/kg 体重で死亡例

^a：純度不明

(2) 急性神経毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、0.5、5 及び 50 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 59 に示されている。

50 mg/kg 体重投与群において、雄 5 例、雌 1 例が死亡した。

本試験において、5 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で後肢着地開脚幅縮小が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 2、17)

表 59 急性神経毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 5 例 (投与 2~6 日後) ・間代性痙攣 (投与 1~2 日後) ・強直性痙攣 (投与 2 日後) ・削瘦 (投与 5 日後) ・脱水 (投与 2~5 日後) ・被毛粗造 (投与 1~5 日後) ・尿汚染 (投与 2~5 日後) ・四肢低温 (投与 2 日後) ・四肢蒼白 (投与 5 日後) ・体重増加抑制 (投与 7 日以降) ・間代性痙攣 (走行発作) (投与 7 時間後) ・振戦 (投与 7 時間後) ・覚醒状態の低下 (投与 7 時間後) ・筋緊張低下 (投与 7 時間後) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 1 例 (投与 2 日後) ・間代性痙攣 (投与 2 日後) ・脱水 (投与 2 日後) ・尿汚染 (投与 2 日後) ・振戦 (投与 7 時間後) ・覚醒状態の低下 (投与 7 時間後) ・筋緊張低下 (投与 7 時間後) ・直腸温低下 (投与 7 時間後) ・自発運動量減少 (投与 8 時間後)

	<ul style="list-style-type: none"> ・直腸温低下（投与 7 時間） ・眼瞼下垂又は半閉鎖（投与 7 時間後） ・頭の上下動（投与 7 時間後） ・瞳孔径縮小（投与 7 時間後） ・自発運動量減少（投与 8 時間後） 	
5 mg/kg 体重以上	・後肢着地開脚幅縮小（投与 7 時間後）	・後肢着地開脚幅縮小（投与 7 時間後）
0.5 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、2.5、7.5 及び 25 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 60 に示されている。

死亡例はなかった。

本試験において、7.5 mg/kg 体重以上投与群の雄で後肢着地開脚幅の縮小が、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2、17）

表 60 急性神経毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週） ・異常行動（投与 7 時間後） ・異常姿勢（投与 7 時間後） ・体温低下（投与 7 時間後） ・自発運動量減少（投与 7 時間後） ・前肢握力増加（投与 7 時間後） 	<ul style="list-style-type: none"> ・異常行動（投与 7 時間後） ・異常姿勢（投与 7 時間後） ・体温低下（投与 7 時間後） ・後肢着地開脚幅縮小（投与 7 時間後） ・自発運動量減少（投与 7 時間後）
7.5 mg/kg 体重以上	・後肢着地開脚幅縮小（投与 7 時間後）	・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週）
2.5 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

ラットを用いた急性神経毒性試験①及び② [8. (2) 及び(3)] の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重であると考えられた。

(4) 急性神経毒性試験（ラット、代謝/分解物 F）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いて、単回強制経口（代謝/分解物 F：0、0.5、2 及び 12 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 61 に示されている。

死亡例はなかった。

本試験において、12 mg/kg 体重投与群の雌雄で後肢着地開脚幅の縮小等が認

められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 2、17)

表 61 急性神経毒性試験（ラット、代謝/分解物 F）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢着地開脚幅の縮小（投与 6 時間後） ・直腸温低下（投与 6 時間後） ・自発運動量減少（投与 6 時間後） ・立ち直り反射鈍化（投与 14 日後） ・体重増加量及び摂餌量減少（投与 0~1 週） 	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢着地開脚幅の縮小（投与 6 時間後） ・直腸温低下（投与 6 時間後） ・自発運動量減少（投与 6 時間後） ・体重増加量及び摂餌量減少（投与 0~1 週）
2 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚及び眼刺激性試験が実施され、皮膚刺激性及び眼粘膜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(Buehler 法及び Maximization 法)が実施され、Maximization 法で軽度の皮膚感作性が認められたが、Buehler 法では陰性であった。(参照 2、17)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 62 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 62 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1	5	30	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.07	0.33	1.93	19.9
	雌	0.07	0.37	2.28	24.0

各投与群で認められた毒性所見は表 63 に示されている。

本試験において、300 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量⁴増加等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (1.93 mg/kg 体重/日)、雌で 5 ppm (0.37 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、17)

⁴ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 63 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ A/G 比減少 ・ TP 及び Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮肥大[§] ・ 甲状腺ろ胞細胞過形成[§] ・ 汎小葉性肝細胞脂肪性空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少 ・ PLT 増加 ・ A/G 比減少 ・ TP 及び Glob 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮肥大
30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ PT 短縮 ・ 肝絶対及び比重量増加
5 ppm 以下		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。

（2）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.5、2.0、10.0 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 64 に示されている。

10.0 mg/kg 体重/日投与群の投与 1～2 週において、食欲不振、体重減少及び削瘦が雄 1 例、雌 3 例に認められ、さらに雄では軽度脱水及び体温低下、雌では痙攣、行動鎮静、過剰流涎、後肢伸展、見当識障害、運動失調、視野障害、心拍不規則等が認められたため、これらの動物について、雄は投与 10 日、雌は投与 8～12 日に切迫と殺された。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重減少等、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 2.0 mg/kg 体重/日、雌で 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、17）

表 64 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・食欲不振 (投与 1 日以降) ・振戦、活動低下及び削瘦 (投与 1 週以降) ・円背位及び痙攣 (投与 2 週) ・點頭 (投与 3 週以降) ・体重減少[§] (投与 1 週以降) ・摂餌量減少[§] (投与 1 週以降) ・散発性全身筋攣縮 (投与 3 週) ・顔面攣縮、瞬き反射過剰及び催吐反射過剰 (投与 6 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (3 例) ・食欲不振 (投与 1 日以降) ・削瘦及び活動低下 (投与 1 週以降) ・痙攣及び振戦 (投与 2 週以降) ・點頭 (投与 6 週) ・体重減少[§] (投与 1 週) ・触覚性踏み直り反応低下 (投与 12 週)
2.0 mg/kg 体重/日 以上	2.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§] (投与 2 週) ・摂餌量減少[§] (投与 1 週以降)
0.5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

注) 表中の臨床所見及び神経機能検査結果について、統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

§: 統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.5、5.0 及び 150 ppm: 平均検体摂取量は表 65 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 65 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 (ppm)		0.5	5.0	150
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0297	0.301	8.89
	雌	0.0354	0.351	10.8

各投与群で認められた毒性所見は表 66 に示されている。

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5.0 ppm (雄: 0.301 mg/kg 体重/日、雌: 0.351 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、17)

表 66 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
150 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 (投与 1 週) ・体重増加抑制 (投与 1 及び 2 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 (投与 1 週) ・体重増加抑制 (投与 1 週)
5.0 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 6 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、0.5、1.0、5.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日、6 時間/日、週 5 日連続) 投与による 21 日間亜急性経皮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 67 に示されている。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で自発運動亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、17)

表 67 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動亢進 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動亢進
5.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 C)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 C : 0、10、25、50 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 68 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 68 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 C) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	25	50	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.69	1.77	3.54	21.5
	雌	0.81	2.15	4.14	24.6

各投与群で認められた毒性所見は表 69 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌で甲状腺絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 25 ppm (1.77 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (4.14 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、17)

表 69 90日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物C)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1~13週) ・WBC及びLym減少 ・血中カルシウム増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮肥大 ・甲状腺ろ胞細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV及びMCH減少 ・Glu増加 ・PT短縮 ・血中カルシウム及び無機リン増加 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮肥大
50 ppm以上	・甲状腺絶対及び比重量増加	50 ppm以下
25 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 4週間亜急性毒性試験(イヌ、代謝物C) <参考資料⁵>

ビーグル犬(一群雌雄各2匹)を用いたカプセル経口(代謝物C:0、1、5及び15 mg/kg 体重/日)投与による4週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70に示されている。(参照2、17)

表 70 4週間亜急性毒性試験(イヌ、代謝物C)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§]及び摂餌量減少[§] ・血中無機リン増加
5 mg/kg 体重/日以上	・ALP増加 ^{§§}	・ALP増加 [§]
1 mg/kg 体重/日	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。

^{§§}: 5 mg/kg 体重/日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) 4週間亜急性毒性試験(ラット、代謝物E)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(代謝物E:0、50、500、5,000及び15,000 ppm:平均検体摂取量は表71参照)投与による4週間亜急性毒性試験が実施された。

表 71 4週間亜急性毒性試験(ラット、代謝物E)の平均検体摂取量

投与群(ppm)		50	500	5,000	15,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.80	38.2	385	1,090
	雌	4.44	44.0	387	1,060

各投与群で認められた毒性所見は表72に示されている。

本試験において、50 ppm以上投与群の雄で甲状腺絶対及び比重量増加が、500

⁵ 雌雄各2匹の試験であることから参考資料とした。

ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm 未満 (3.80 mg/kg 体重/日未満)、雌で 50 ppm (4.44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、17)

表 72 4 週間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 E) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 (投与 1~4 週) ・ MCH 減少 ・ 下垂体、腎、胸腺並びに精巣上体絶対及び比重量減少 ・ 小葉中心性又はび慢性肝細胞肥大[§] ・ 副腎髓外造血[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血中カリウム増加 ・ 副腎、卵巣並びに子宮絶対及び比重量減少 ・ 小葉中心性又はび慢性肝細胞肥大[§] ・ 副腎髓外造血[§] ・ 副腎束状帯空胞化[§]
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 1 週) ・ Ht 減少 ・ TG 増加 ・ 前立腺絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 1 週) 及び摂餌量減少 ・ MCH 減少 ・ Ure 及び TG 増加 ・ 下垂体絶対及び比重量減少
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少 ・ Chol、Cre 及び TP 増加 ・ 血中無機リン減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 副腎束状帯空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 短縮 ・ Chol 及び TP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 	50 ppm 毒性所見なし

§ : 統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

(8) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝/分解物 F)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝/分解物 F : 0、0.5、3、10 及び 30 ppm : 平均検体摂取量は表 73 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 73 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝/分解物 F) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		0.5	3	10	30
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.029	0.177	0.594	1.77
	雌	0.035	0.210	0.709	2.10

各投与群で認められた毒性所見は表 74 に示されている。

30 ppm 投与群の雄で T₃ 及び T₄ の低下が認められたが、いずれも毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で接触興奮性の亢進等が認められ

たので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm (雄 : 0.177 mg/kg 体重/日、雌 : 0.210 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、17)

表 74 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝/分解物 F) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例、投与 45 日) ・攻撃性亢進[§] (投与 34 週) ・取扱時屈曲位亢進[§] (投与 20 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (3 例、投与 11 日以降) ・自発運動亢進[§] (投与 10 週以降) ・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・Bil、Chol 及び TG 減少
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・接触興奮性亢進[§] (投与 14 週以降) ・体重増加抑制 (10 ppm : 投与 8 週以降、30 ppm : 投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (10 ppm : 投与 7 週以降、30 ppm : 投与 1 週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・接触興奮性亢進[§] (投与 14 週以降)
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

(9) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス、代謝/分解物 F)

OF1 マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝/分解物 F : 0、0.5、2.0 及び 10.0 ppm : 平均検体摂取量は表 75 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 75 90 日間亜急性毒性試験 (マウス、代謝/分解物 F) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		0.5	2.0	10.0
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.08	0.32	1.74
	雌	0.11	0.43	2.15

各投与群で認められた毒性所見は表 76 に示されている。

本試験において、10.0 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.0 ppm (雄 : 0.32 mg/kg 体重/日、雌 : 0.43 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、17)

表 76 90日間亜急性毒性試験（マウス、代謝/分解物 F）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10.0 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（9例、投与20日以降） ・切迫と殺（1例） ・胸腺小型化[§] ・小葉中心性肝細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1例、投与5日） ・ALP増加
2.0 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

⁺：途中死亡例での所見

（10）90日間亜急性毒性試験（イヌ、代謝/分解物 F）

ビーグル犬（一群雌雄各5匹）を用いた混餌（代謝/分解物 F：0、3.5、9.5及び35 ppm：平均検体摂取量は表 77 参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表 77 90日間亜急性毒性試験（イヌ、代謝/分解物 F）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		3.5	9.5	35
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.10	0.27	0.95
	雌	0.10	0.29	1.05

各投与群で認められた毒性所見は表 78 に示されている。

35 ppm 投与群の雌1例で、投与28日に流涎増加、疲弊、振戦等が認められたため、この動物は切迫と殺された。

本試験において、35 ppm 投与群の雌で流涎増加、振戦等が認められたが、雄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ことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 35 ppm (0.95 mg/kg 体重/日)、雌で 9.5 ppm (0.29 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、17）

表 78 90日間亜急性毒性試験（イヌ、代謝/分解物 F）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
35 ppm	35 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（1例、投与28日） ・過剰咆哮及び攻撃性（投与84日） ・流涎増加、興奮性及び振戦（投与86日）
9.5 ppm 以下		毒性所見なし

（11）4週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）

SD ラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（代謝物 G：0、50、500、5,000及び10,000 ppm：平均検体摂取量は表 79 参照）投与による4週間亜急性毒性

試験が実施された。

表 79 4週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	500	5,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.5	45.7	459	916
	雌	4.7	50.4	487	950

各投与群で認められた毒性所見は表 80 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌で T₄ の有意な低下が認められた。また、10,000 ppm 投与群の雄で T₄ 低下と TSH 増加が認められたが、いずれも有意差は認められず、これらの所見の毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：45.7 mg/kg 体重/日、雌：50.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17）

表 80 4週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 甲状腺ろ胞上皮肥大[§] 肝類洞リンパ球集簇[§] 	<ul style="list-style-type: none"> Chol 増加 肝類洞リンパ球集簇[§] 肝細胞微細空胞形成[§]
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> PT 延長 ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 TG 増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.2、2.0 及び 5.0 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 81 に示されている。

投与 1 週には、いずれの投与群でも異常は認められなかった。

投与 2 週以降、神経障害を示唆する異常が発現し、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で体重減少と食欲不振を含む著明な健康状態不良が、5.0 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例で健康状態不良及び視覚障害が認められたため、これらの動物は切迫と殺された。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で四肢の伸展強直等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、17）

表 81 1年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 知覚過敏 ・ 顔面筋攣縮 ・ 後肢後方伸展/開脚 ・ 円背位 ・ 足すべり検査反応低下 ・ WBC、Neu 及び Lym 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 興奮 ・ 後肢後方伸展/開脚 ・ 円背位 ・ 催吐反射過剰 ・ 足すべり検査反応低下 ・ 跳び上がり反射過剰
2.0 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切迫と殺^a ・ 痙攣 ・ 四肢の伸展強直 ・ 過敏性行動 ・ 異常歩行/異常姿勢 ・ 筋の攣縮/振戦 ・ 緊張/過敏 ・ 後肢硬直性歩行 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 四肢の伸展強直 ・ 異常歩行/異常姿勢 ・ 筋の攣縮/振戦 ・ 緊張/過敏 ・ Ht、Hb 及び RBC 増加
0.2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 血液学的検査結果を除く表中の所見について、統計学的検定は行われていないが、毒性影響と判断した。

^a: 2.0 mg/kg 体重/日投与群で1例(投与11週)、5.0 mg/kg 体重/日投与群で2例(投与31及び34週)

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各5匹）を用いた混餌（原体：0、0.075、0.3、1.0及び3.0/2.0⁶ 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82に示されている。

本試験において、3.0/2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で筋攣縮等が認められたので、無毒性量は雄で1.0 mg/kg 体重/日、雌で0.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2、17）

⁶ 3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌1例で、投与10日以降に振戦、活動低下、痙攣、虚脱、消瘦、緩徐呼吸、瞳孔収縮、聴覚性踏み直し反射欠如、威嚇行動低下、驚愕反射及び異常歩行が認められたため、この動物は投与32日に切迫と殺され、投与33日以降、最高用量が2.0 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

表 82 1年間慢性毒性試験(イヌ)②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3.0/2.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦(投与3週以降) ・點頭(投与5週以降) ・痙攣(投与6週以降) ・筋攣縮(投与6週以降) ・四肢の伸展強直(投与20週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(1例、投与32日) ・振戦(投与2週以降) ・痙攣(投与2週以降)
1.0 mg/kg 体重/日 以上	1.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・筋攣縮(投与13週) ・四肢の伸展強直(投与20週以降)
0.3 mg/kg 体重/日 以下		毒性所見なし

注) 表中の所見について、統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SDラット(発がん性群:一群雌雄各50匹、慢性毒性群:一群雌雄各15匹、回復群:一群雌雄各15匹)を用いた混餌(原体:0、0.5、1.5、30及び300ppm:平均検体摂取量は表83参照)投与による、2年間慢性毒性/発がん性併合試験⁷が実施された。また、投与終了後13週間の回復群が設けられた。

表 83 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(ppm)		0.5	1.5	30	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.019	0.059	1.27	12.7
	雌	0.025	0.078	1.61	16.8

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表84に、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度は表85に示されている。

腫瘍性病変として、300ppm投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雌では甲状腺ろ胞細胞腺腫の有意な増加が認められた。

0.5ppm以上投与群の雌雄でT₄低下が、30ppm以上投与群の雄及び300ppm投与群の雌でTSH増加がそれぞれ認められたが、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。

本試験において、1.5ppm以上投与群の雌雄でHt減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも0.5ppm(雄:0.019mg/kg体重/日、雌:0.025mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照2、17)

(甲状腺機能への影響に関する検討試験は[14.(1)~(4)]参照。)

⁷ 発がん性試験は当初2年間の予定であったが、雄89週間、雌91週間に生存率が25%になったため、試験が打ち切られた。

表 84 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 活動亢進[§](投与1週) 消瘦[§](投与14週以降) 摂餌量減少[§](投与1及び2週) 食餌効率低下[§](投与1週) MCV及びMCH減少 Chol及びβ-Glob増加 副腎、肝及び脾絶対及び比重量増加 顔面皮膚汚染 非特異的皮膚汚染 大動脈鉍質沈着 上皮小体過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少[§](投与1週) 食餌効率低下[§](投与1週) MCH減少 PLT増加 BUN、β-Glob及びCre増加 尿タンパク増加 尿pH低下 肝、甲状腺及び子宮絶対及び比重量増加
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 興奮[§](投与21週以降^a) 発声[§](投与26週以降) 体重増加抑制(投与1週以降) Hb減少 PLT増加 TP、α₂-Glob、血中カルシウム及び血中無機リン増加 尿量及び尿タンパク増加 尿比重及び尿pH低下 腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 進行性腎症増加及び程度の悪化 	<ul style="list-style-type: none"> 痙攣[§](投与1週以降) 流涎[§](投与20週以降) 持続性痙攣後の死亡[§] 活動亢進[§](投与1週以降) 体重増加抑制(投与1週以降) Hb減少 PT短縮 Chol、TP、α₂-Glob、血中カルシウム及び血中無機リン増加 進行性腎症増加及び程度の悪化 甲状腺ろ胞嚢胞及び生育異常
1.5 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 痙攣[§](投与23週以降^a) 持続性痙攣後の死亡[§] RBC及びHt減少 γ-Glob減少 	<ul style="list-style-type: none"> 興奮[§](投与4週以降) 発声[§](投与8週以降) Ht及びMCV減少 α₁-Glob増加 A/G比減少
0.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 統計学的検定は行われていないが毒性影響と判断した。

a: 300 ppm 投与群では投与1週においても発現が認められた。

表 85 甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	0.5	1.5	30	300	0	0.5	1.5	30	300
投与量 (ppm)	0	0.5	1.5	30	300	0	0.5	1.5	30	300
検査動物数	49	48	50	50	50	50	50	50	50	50
ろ胞細胞腺腫(良性)	0	1	5*	3	12***	0	0	0	0	8**
ろ胞細胞癌(悪性)	0	0	0	0	5*	0	1	0	1	2
ろ胞細胞腫瘍総数	0	1	5*	3	17***	0	1	0	1	10***

*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001 (Fisherの直接確率検定)

(4) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群：一群雌雄各 52 匹、中間と殺群：一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体：0、0.1、0.5、10、30 ppm⁸：平均検体摂取量は表 86 参照) 投与による、78 週間発がん性試験が実施された。

表 86 78 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		0.1	0.5	10	30
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.011	0.055	1.18	3.43
	雌	0.012	0.063	1.23	3.62

各投与群で認められた毒性所見は表 87 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、10 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 ppm (雄：0.055 mg/kg 体重/日、雌：0.063 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 2、17)

表 87 78 週間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少[§] (投与 1 週以降) ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞過形成 ・ 肝慢性変性変化* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞微小空胞化 ・ 肝絶対及び比重量増加
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 0~13 週の変動率減少) ・ 小葉中心性肝細胞微小空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 0~13 週の変動率減少) ・ 摂餌量減少[§] (投与 1 週以降)
0.5 ppm 以下	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。

*：散発性の細胞壊死及びアポトーシス、倍数性増加、小葉中心性の肝細胞肥大及び変性、慢性炎症並びに胆汁うっ滞

(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、代謝/分解物 F)

SD ラット (発がん性群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝/分解物 F：0、0.5、2 及び 10/6⁹ ppm：平均検体摂取量は表 88 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。

⁸ 試験開始時は、最高用量として 60 ppm 投与群が設けられたが、投与開始後 9 週間に雄 14 匹と雌 7 匹が死亡した。死亡動物については、雄 1 匹が瘰癧を発現した以外は特異的な所見はなく死因は特定できなかったが、検体に起因する死亡と判断され、この群の全生存動物は投与 10 週にと殺され、試験が中止された。

⁹ 10 ppm 投与群の雌では、試験開始 26 週間の死亡率が雄より高かったため、投与 27 週以降投与量が 6 ppm に引き下げられた。

表 88 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、代謝/分解物 F）の
平均検体摂取量

投与群 (ppm)		0.5	2	10/6
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.025	0.098	0.497
	雌	0.032	0.127	0.546

各投与群で認められた毒性所見は表 89 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、2 ppm 以上投与群の雄で攻撃性及び接触興奮性亢進、雌で痙攣が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 ppm（雄：0.025 mg/kg 体重/日、雌：0.032 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 2、17）

表 89 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、代謝/分解物 F）で
認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10/6 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ Bil 及び TG 減少 ・ Glu 増加（26 週） ・ 血中無機リン増加 ・ 攻撃性及び接触興奮性亢進[§] （投与 105 日以降）
2 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 攻撃性亢進[§]（投与 217 日以降） ・ 接触興奮性亢進[§]（投与 209 日以降^a） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 痙攣（投与 160 日以降^b）
0.5 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。

^a：10 ppm 投与群では投与 153 日以降

^b：10/6 ppm 投与群では投与 91 日以降

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 90 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 90 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		3	30	300	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.25	2.54	24.7
		雌	0.28	2.77	27.5
	F ₁ 世代	雄	0.24	2.54	27.3
		雌	0.26	2.71	29.3

各投与群で認められた毒性所見は表 91 に示されている。

本試験において、親動物では 30 ppm 以上投与群の P 雄及び F₁ 雌雄で甲状腺絶対及び比重量増加等が、児動物では 300 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 3 ppm (P 雄: 0.25 mg/kg 体重/日、P 雌: 0.28 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 0.24 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 0.26 mg/kg 体重/日)、児動物で 30 ppm (P 雄: 2.54 mg/kg 体重/日、P 雌: 2.77 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 2.54 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 2.71 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、300 ppm 投与群の F₁ 世代で出生率低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 30 ppm (P 雄: 2.54 mg/kg 体重/日、P 雌: 2.77 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 2.54 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 2.71 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、17)

表 91 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
	雄	雌	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (2 例) ・摂餌量減少 (投与 1 週) ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (5 例) ・痙攣^s (投与 1 週以降) ・体重増加抑制 (投与 1 週) ・摂餌量減少 (投与 1 週) ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・卵巢絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞脂肪性空胞化 ・甲状腺ろ胞上皮過形成 ・下垂体絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・甲状腺ろ胞上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (2 例) ・痙攣^s ・小葉中心性肝細胞脂肪性空胞化 ・出生率低下 ・卵巢絶対重量減少
親動物				

	30 ppm 以上	・体重増加抑制 (投与1週) ・甲状腺絶対及び 比重量増加	・肝絶対及び比 重量増加	・肝絶対及び比 重量増加 ・甲状腺絶対及び 比重量増加	・下垂体絶対及び 比重量減少 ・肝絶対及び比 重量増加 ・甲状腺絶対及 び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮 過形成
	3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児 動 物	300 ppm	・痙攣 [§] (生後14~20日) ・低体重(出生時から生後25日の離乳 まで) ・産児数減少 ・出生時生存数減少 ・生後4日生存率低下 ・切歯萌出遅延		・痙攣 [§] (生後15~18日) ・低体重(出生時から生後25日の離乳 まで) ・出生時生存数減少 ・生後4日生存率低下	
	30 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

§：有意差の有無は不明であるが毒性影響と判断した。

(2) 発生毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌25匹)の妊娠6~15日に強制経口(原体:0、1、4及び20 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%MC溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表92に示されている。

本試験において、4 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められたが、胎児では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は、母動物で1 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2、17)

表92 発生毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
20 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少(妊娠6~7日以降) ・飲水量増加	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
4 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ^a (妊娠6~10日以降)	
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

^a: 20 mg/kg 体重/日投与群では妊娠6~8日以降

(3) 発生毒性試験(ウサギ)

NZWウサギ(一群雌22匹)の妊娠6~19日に強制経口(原体:0、0.1、0.2、0.5及び1.0 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%Tween80含有0.5%MC溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 93 に示されている。

本試験において、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められたが、胎児では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は親動物で 0.1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1.0 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 2、17)

表 93 発生毒性試験(ウサギ)で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1.0 mg/kg 体重/日		1.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
0.5 mg/kg 体重/日以上	・ 摂餌量減少	
0.2 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制	
0.1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(4) 発達神経毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌 30 匹)の妊娠 6 日～哺育 10 日(51 日間)に混餌(原体: 0、0.5、10 及び 200 ppm: 平均検体摂取量は表 94 参照)投与して、発達神経毒性試験が実施された。

表 94 発達神経毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	0.5	10	200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.05	0.91	15.2

各投与群で認められた毒性所見は表 95 に示されている。

本試験において、200 ppm 投与群の母動物で体重減少等が、10 ppm 以上投与群の児動物で低体重等が認められたため、無毒性量は母動物で 10 ppm (0.91 mg/kg 体重/日)、児動物で 0.5 ppm (0.05 mg/kg 体重/日)であるとと考えられた。

200 ppm 投与群の児動物で、生育初期の検査において遊泳発達遅延(生後 6～12 日)及び聴覚驚愕反応低下(生後 22 日)が認められたが、聴覚驚愕反応(生後 60 日)及び神経病理組織学的検査では異常は認められなかった。

200 ppm 投与群の母動物で妊娠 6～10 日に体重減少が認められたが、本試験が混餌投与であり、フィプロニルの血中への吸収が穏やかであることに加え、妊娠 7～9 日の体重が測定されていないこと及び摂餌量が減少していることから、単回投与により生ずる可能性のある毒性影響ではないものと考えられた。(参照 2、17)

表 95 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
200 ppm	・ 体重減少（妊娠 6~10 日）、体重増加抑制（妊娠 10 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6~10 日）	・ 4 日生存率低下 ・ 耳介展開遅延 ・ 切歯萌出遅延 ・ 膾開口遅延 ・ 聴覚驚愕反応低下 ・ 遊泳発達遅延
10 ppm 以上	10 ppm 以下 毒性所見なし	・ 低体重 ・ 包皮分離遅延
0.5 ppm		毒性所見なし

（5）発生毒性試験（ラット、代謝/分解物 F）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（代謝/分解物 F：0、0.2、1.0 及び 2.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

2.5 mg/kg 体重/日投与群で第 5 及び第 6 肋骨分節未骨化がみられる胎児数が有意に増加した（44.1%）が、背景データ（平均値 42.1%、範囲 26.0~62.2%）の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（1.0 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 9~12 日、2.5 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6~9 日以降）、2.5 mg/kg 体重/日投与群で痂皮形成を伴う脱毛及び摂餌量減少（妊娠 9~12 日以降）がみられ、胎児では、2.5 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 0.2 mg/kg 体重/日、胎児で 1.0 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 2、17）

1 3. 遺伝毒性試験

フィプロニル原体の細菌を用いた DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（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肺由来細胞（CHL）及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験並びにマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。結果は表 96 に示されている。

チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験において、細胞毒性のみられる用量での代謝活性系非存在下及び存在下で陽性であった。しかし、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験は陰性であり、さらに *in vivo* の小核試験が陰性であったことから、フィプロニルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、17）

表 96 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	500~20,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	0.8~500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (V79)	0.8~500 µg/mL (+/-S9)	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)	① 30~60 µg/mL (+/-S9) (6 時間処理)	陽性
			② 7.5~30 µg/mL (-S9) (24 時間処理) ③ 7.5~22.5 µg/mL (-S9) (48 時間処理)	陰性
	ヒト末梢血リンパ球	75~300 µg/mL (+/-S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1、5、25 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	12.5、25、50 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝/分解物 B、C、E (動物、植物及び土壌由来)、F (植物及び土壌由来)、G (植物由来) 及び H (動物由来) について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験又はラット若しくはマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 97 に示されている。

代謝物 E のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下の細胞毒性のある濃度で陽性が認められた。しかし、*in vivo* での小核試験が陰性であったことから、代謝物 E に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。代謝/分解物 F について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において陰性の試験結果が得られていることから、代謝/分解物 F に遺伝毒性はないものと考え

えられた。他の代謝物については、試験結果は全て陰性であった。(参照 2、17)

表 97 遺伝毒性試験概要 (代謝/分解物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	0.32~200 µg/プレート (-S9) 0.8~500 µg/プレート (+S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	75~300 µg/mL (+/-S9)	陰性
Ca	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	1.6~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
			<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1538 株)	10~250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	25~100 µg/mL (+/-S9)	陰性
E	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	50~1,000 µg/プレート (-S9) 50~2,500 µg/プレート (+S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	31.25~125 µg/mL (-S9) (20 時間処理) 200~400µg/mL (-S9) (3 時間処理) 156~800 µg/mL (+S9) (3 時間処理)	+S9 で 陽性
	<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (24 時間後採取、2,000 mg/kg 体重では 48 時間後も採取)	陰性
F	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10~250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞 (CHO-K1-BH ₄)	5~125 µg/mL (-S9) 15~625 µg/mL (+S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	5~30 µg/mL (-S9) (18、32 時間処理) 5~60 µg/mL (+S9) (3 時間処理)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 10 匹)	2、4、8、16 mg/kg 体重 (単回経口投与) (24、48、72 時間後採取)	陰性
G	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	250~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	625~2,500 µg/mL (-S9) (20 時間処理) 1,250~5,000 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理)	陰性
H	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	250~5,000 µg/プレート (-S9) 100~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 純度不明

14. その他の試験

(1) 甲状腺ホルモンの血中クリアランスへの影響

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] において、本剤の投与により甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の増加が認められたことから、本剤の甲状腺機能への間接的な作用を把握するため、SD ラット (一群雄 6 匹) にフィプロニルを 10 mg/kg 体重で 1 日又は 14 日間強制経口投与して、¹²⁵I-チロキシンをを用いてフェノバルビタールの効果と比較し、T₄ の血中クリアランスに及ぼす影響が検討された。

各投与群における T₄ の血中動態パラメータは表 98 に示されている。

本剤は全血中の T₄ の消失を促進するとともに組織分布容量を増加させる作用があり、作用の発現はフェノバルビタールより遅かったが、効果はフェノバルビタール以上であった。(参照 2、17)

表 98 T₄ の血中動態パラメータ

投与内容	溶媒対照		フィプロニル (10 mg/kg 体重)		フェノバルビタール (80 mg/kg 体重)	
	1 日	14 日	1 日	14 日	1 日	14 日
T _{1/2} (hr)	17.2 ±2.5	22.5 ±2.4	15.6 ±3.0	11.8 ±1.5 ↓↓	14.1 ±0.5 ↓↓	15.5 ±2.6 ↓↓
クリアランス (mL/min)	0.0548 ±0.0052	0.0568 ±0.0050	0.0606 ±0.0073	0.148 ±0.0174 ↑↑	0.072 ±0.0053 ↑↑	0.105 ±0.0168 ↑↑
分布容量(mL)	80.5 ±6.55	110 ±2.41	80.4 ±4.10	150 ±14.4 ↑↑	87.8 ±5.91 ↑	138 ±12.8 ↑↑

↑ : p<0.05、↑↑ ↓↓ : p<0.01 (Student t 検定)

(2) 甲状腺ホルモンの胆汁排泄への影響

本剤の単回又は反復投与が T₄ の胆汁排泄に及ぼす影響を把握するため、SD ラット (一群雄 3 匹) にフィプロニルを 1 又は 10 mg/kg 体重で 1 日又は 14 日間強制経口投与した後、¹²⁵I-T₄ を投与し、胆汁、血液及び肝臓を採取し、フェノバ

ルビタールの効果と比較して、胆汁及び肝臓への影響が検討された。

ラットに14日間投与することにより、用量依存的に T_4 の胆汁中排泄クリアランスが促進され、胆汁中の T_4 抱合体量が増加した。 T_4 胆汁中排泄クリアランスの増加で、血中 T_4 濃度が低下することにより、下垂体が刺激され、TSH分泌量が増加し、TSHによる甲状腺ろ胞細胞の刺激により、 T_4 産生量増加、ろ胞細胞の肥大及び過形成等が発現すると考えられた。また、胆汁中の T_4 抱合体の増加は、肝 T_4 抱合酵素が誘導されたことによる変化と考えられた。この作用は、フェノバルビタールと同様であると考えられた。(参照2、17)

(3) 甲状腺機能への直接的作用

本剤の甲状腺への直接的作用に及ぼす影響を把握するため、SDラット(一群雄27匹)にフィプロニルを10 mg/kg体重(強制経口投与)、PTUを200 mg/kg体重(強制経口投与)又はNoxyflexを50 mg/kg体重(腹腔内投与)でそれぞれ14日間投与し、最終投与24時間後に $Na^{125}I$ を腹腔内投与し、さらに6時間後に過塩素酸塩を腹腔内投与して過塩素酸負荷試験を行い、甲状腺でのヨウ素有機化阻害作用への影響が検討された。

Noxyflex投与群においては、甲状腺へのヨウ素の取り込みが増加し、甲状腺ろ胞の刺激がみられたが、過塩素酸負荷試験で甲状腺からヨウ素の放出がみられず、この用量では阻害作用が発現しなかった。PTU投与群においては、ヨウ素の取り込みが減少し、過塩素酸負荷試験で甲状腺から血中への顕著なヨウ素放出が生じた。

フィプロニル投与群では、甲状腺へのヨウ素摂取の増加、甲状腺重量の増加がみられ、連続投与により甲状腺機能が亢進していることが示されたが、過塩素酸負荷試験においては、甲状腺から血中へのヨウ素放出の増加は認められなかった。したがって、フィプロニルは甲状腺へのヨウ素取り込み及びヨウ素有機化反応を阻害しないことが示唆された。(参照2、17)

(4) 4週間連続投与による甲状腺ホルモン濃度への影響

本剤をラットに4週間投与したときの T_3 、 T_4 及びTSHへの影響を検討するため、SDラット(一群雌雄各10匹)にフィプロニルを混餌(原体:0、0.1、1.0、5.0及び30 ppm:平均検体摂取量は表99参照)投与し、 T_3 、 T_4 及びTSH量が測定された。

表 99 4週間連続投与試験の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		0.1	1.0	5.0	30
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.01	0.10	0.49	2.85
	雌	0.01	0.10	0.48	2.86

各投与群で認められた毒性所見は表 100 に、T₃、T₄及び TSH の濃度推移は表 101 に示されている。

本剤の投与により、血中からの T₄ クリアランスが促進され、フィードバック機構により TSH 分泌が増加して、甲状腺ろ胞細胞を刺激するものと考えられた。(参照 2、17)

表 100 4 週間連続投与試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮高さ増加
5.0 ppm 以上	・甲状腺ろ胞上皮高さ増加	・肝門脈周囲脂肪沈着
1.0 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 101 T₃、T₄及び TSH の濃度推移

投与濃度 (ppm)	性別	T ₄ (µg/dL)			T ₃ (ng/dL)			TSH (ng/mL)		
		投与前	7 日目	28 日目	投与前	7 日目	28 日目	投与前	7 日目	28 日目
0	雄	5.48	5.80	4.99	89.2	76.6	46.7	1.53	2.22	2.89
	雌	4.65	4.08	3.72	96.3	76.3	76.5	1.16	0.83	0.93
0.1	雄	6.02	5.62	4.91	87.6	70.8	43.8	1.17	2.51	3.13
	雌	4.97	4.44	4.00	91.0	79.5	82.7	0.7	0.98	0.79
1.0	雄	5.63	5.62	4.61	88.6	66.1	43.2	2.31	2.87	3.54
	雌	4.99	4.27	3.88	89.6	82.3	86.3	0.94	0.77	0.67
5.0	雄	5.56	5.14↓	4.63	81.6	65.5↓	47.9	1.85	3.05	4.84
	雌	5.10	4.28	3.69	91.3	79.5	86.0	0.68	1.02	1.00
30	雄	5.77	4.41↓	3.54↓	87.1	65.3↓	51.1	1.24	3.34↑	6.27↑
	雌	4.84	3.32↓	3.69	82.8	66.7	91.3↑	1.05	1.13	1.72↑

↓↑: p<0.05、↓ ↑: p<0.01 (William's Test により、投与前値を共分散分析の共変量として解析した。)

(5) 神経化学的影響

フィプロニルが、ラット脳内のセロトニン及びその代謝物である 5-hydroxy-3-indole 酢酸の濃度に及ぼす影響について検討された。

5 又は 10 mg/kg 体重/日のフィプロニルを 6 日間投与 (投与方法不明) することにより、視床下部、海馬及び線条体におけるセロトニン及び代謝物の濃度は、対照群に比して 26~45%低下した。(参照 7、16)

(6) 回復性検討試験 (イヌ)

ビーグル犬 (投与群: 雌 4 匹、対照群: 雌 1 匹) に、カプセル経口 (原体: 0 及び 20 mg/kg 体重/日) 投与し、神経毒性症状が発現した翌日から投与を中止し、

その後 28 日間変化を観察する回復性検討試験が実施された。

投与初日から投与動物には顕著な食欲不振が認められ、投与開始 3 日までに全投与動物で体重減少が認められ、投与 1 週の検査で 4 例中 3 例に消瘦が認められた。投与 5 日、7 日又は 13 日後に、異常歩行、振戦、四肢又は体幹の強直、痙攣、點頭、顔面攣縮等が認められ、翌日から投与が中止された。食欲は投与中止後 3～8 日で回復し、投与中止後 17 日までに元の体重に回復した。神経症状は投与中止後 19～27 日の検査では消失していた。

神経機能検査では、瞬き反射、踏み直り反応（視覚性及び触覚性）、瞳孔対光反射、共感性対光反射、姿勢性突伸反応、緊張性頸反応及び後肢飛び直り反応の抑制、姿勢の異常、歩行異常、過剰屈腱、嘔吐、角膜反応、點頭等が認められた。反応のタイプ、頻度及び時期はさまざまであり、投与中止後の回復は緩やかであった。

障害回避検査で投与中止後 4～9 日に一時的な視覚障害が疑われる例があり、聴覚検査では、試験期間中明確な影響は認められなかったが、対照動物より一般的に反応が遅かった。

死亡は認められなかった。

観察期間終了時の病理学的検査では、病理学的及び組織学的変化は認められなかった。（参照 2、17）

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「フィプロニル」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したフィプロニルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の尿、胆汁及び組織中残留放射能の合計から、フィプロニルの吸収率は少なくとも 56.4%と算出された。フィプロニルは高い体内残留性を示し、特に組織中放射能濃度は脂肪で非常に高く、次いで副腎、肝臓及び甲状腺で比較的高かった。排泄は遅く、投与後 72 時間で糞中への直接排泄が 9.74~26.9%**TAR**、胆汁への排泄が 6.76~24.9%**TAR** であり、尿中への排泄は 5%**TAR** 未満であった。主に胆汁を介して糞中に排泄された。フィプロニルはラット体内で速やかに酸化されて主に代謝物 B に変換され、尿中には代謝物 D 及び E のグルクロン酸抱合体、胆汁中には主に未変化のフィプロニルと代謝物 B、D 及び H、糞中には未変化のフィプロニル、代謝物 B 並びに少量の代謝物 C 及び E が認められた。

^{14}C で標識したフィプロニルの畜産動物（山羊及び鶏）を用いた動物体内運命試験の結果、10%**TRR** を超えて検出された代謝物は B、C 及び E であった。

^{14}C で標識したフィプロニルの植物体内運命試験の結果、各試料中の主要残留成分として未変化のフィプロニルが認められたほか、代謝/分解物 B、C、E、E の抱合体、F、G、H 及び I が 10%**TRR** 以上検出された。

フィプロニル並びに代謝/分解物 B、C、E 及び F を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。フィプロニル並びに代謝/分解物 B、C、E 及び F の最大残留値は、いずれも稲わらで認められ、それぞれ 0.04（フィプロニル）、0.03（代謝物 B）、0.19（代謝物 C）、0.01（代謝物 E）及び 0.01（代謝/分解物 F）**mg/kg** であった。また、可食部におけるフィプロニルの最大残留値は、はくさい（茎葉）の 0.02 **mg/kg** であった。可食部における代謝物については、代謝物 B がはくさい（茎葉）において 0.001 **mg/kg** 検出されたが、代謝/分解物 C、E 及び F は定量限界未満であった。

フィプロニル並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、畜産動物（牛及び鶏）にフィプロニルを経口投与した際の主要残留物は代謝物 B であり、脂肪に多く蓄積した。未変化のフィプロニル及び代謝物 C はほとんど検出されなかった。フィプロニルを牛に噴霧後、経口投与した際の最高濃度の残留は脂肪中にみられた。

各種毒性試験結果から、フィプロニル投与による影響は、主に中枢神経系（痙攣等）、肝臓（重量増加等）及び甲状腺（重量増加等：ラット）に認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍発生の有意な増加が認められた。この変化は、本剤が T_4 胆汁中排泄クリアランスを促進し、血中 T_4 濃度が低下し、下垂体の TSH 分泌が促進されて甲状腺ろ胞細胞を刺激するためと考えられた。したがって、腫瘍の発生機序は遺伝毒性に

よるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた繁殖試験において、出生率低下等が認められた。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝/分解物として B、C、E、E の抱合体、F、G、H 及び I が認められた。代謝/分解物 F、G 及び I はラットにおいては検出されなかったが、代謝物 G 及び I の急性経口毒性はフィプロニルより弱いものであった。また、代謝物 G について実施された遺伝毒性試験において陰性の結果が得られている。代謝/分解物 F は作物残留試験において可食部では定量限界未満であったが、稲わらで 0.01 mg/kg 検出された。代謝/分解物 F は、各種毒性試験の結果からフィプロニルとほぼ同程度の毒性の強さであると考えられた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

以上より、農産物中の暴露評価対象物質をフィプロニル（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をフィプロニル及び代謝/分解物 F と設定した。

フィプロニルの各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 103 に、各代謝/分解物の各試験における無毒性量等は表 104 に、フィプロニルの単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 105 に、代謝/分解物 F の単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 106 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である 0.019 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.00019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、フィプロニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 2.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.00019 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.019 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.02 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	亜急性毒性試験

(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	2.0 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。

<参考>

JMPR (1997、2000 年)

フィプロニル及び/又は代謝/分解物 F

ADI	0.0002 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.019 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.003 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

US EPA (2006、2011 年)

cRfD	0.0002 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.019 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

aRfD 0.025 mg/kg 体重
 (aRfD 設定根拠資料) 急性神経毒性試験
 (動物種) ラット
 (期間) 単回
 (投与方法) 強制経口
 (無毒性量) 2.5 mg/kg 体重
 (安全係数) 100

APVMA (2006、2011年)

フィプロニル、代謝/分解物 B、C 及び F

ADI 0.0002 mg/kg 体重/日
 (ADI 設定根拠資料) 慢性毒性/発がん性併合試験
 (動物種) ラット
 (期間) 2年間
 (投与方法) 混餌
 (無毒性量) 0.019 mg/kg 体重/日
 (安全係数) 100

ARfD 0.02 mg/kg 体重
 (ARfD 設定根拠資料) 急性神経毒性試験
 (動物種) ラット
 (期間) 単回
 (投与方法) 強制経口
 (無影響量) 2.5 mg/kg 体重/日
 (安全係数) 100

EFSA (2006、2012年)

ADI 0.0002 mg/kg 体重/日
 (ADI 設定根拠資料) 慢性毒性/発がん性併合試験
 (動物種) ラット
 (期間) 2年間
 (投与方法) 混餌
 (無毒性量) 0.019 mg/kg 体重/日

(安全係数)	100
ARfD	0.009 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6 日～哺育 10 日
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 3、6、7、8、13、14、15、16)

表 103 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	EU	食品安全委員会	
ラット	28日間 亜急性 毒性試験 (用量設定 試験)	0、25、50、100、 200、400 ppm	—	—	—			
		雄：0、3.4、6.9、 13、24、45 雌：0、3.5、6.7、13、 25、55	雌雄：甲状腺 ろ胞細胞過形 成	雌雄：甲状腺ろ 胞細胞過形成等	肝重量増加等			
	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、5、30、 300 ppm	0.33	0.33	0.3		雄：1.93 雌：0.37	雄：0.33 雌：0.37
		雄：0、0.07、 0.33、1.93、19.9 雌：0、0.07、0.37、 2.28、24.0	肝絶対及び比 重量増加等	血清タンパクの 変化等	肝重量増加等		雌雄：肝絶対及 び比重量増加等	雌雄：TP 増加 等
90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、0.5、5.0、150 ppm	0.3	0.30	0.3	一般毒性：0.3 神経毒性：8.9	雄：0.301 雌：0.351	雄：0.301 雌：0.351	
	雄：0、0.0297、 0.301、8.89 雌：0、0.0354、 0.351、10.8	雌雄：体重減 少等	機能観察総合検 査所見	神経行動学的異 常	一般毒性：体重 増加抑制等	雌雄：体重増加 抑制等	雌雄：摂餌量減 少等	
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.5、1.5、30、 300 ppm	0.019	雄：0.019 雌：0.025	0.02	0.019	雄：0.019 雌：0.025	雄：0.019 雌：0.025	
	雄：0、0.019、 0.059、1.27、12.7 雌：0、0.025、 0.078、1.61、16.8	雄：痙攣等 雌：興奮等 (雄で甲状腺 ろ胞細胞癌、 雌雄で甲状腺 ろ胞細胞腺腫 増加)	臨床症状等 (甲状腺に発が ん性が認められ る)	神経毒性症状等 (雌雄で甲状腺 ろ胞細胞腫瘍増 加)	痙攣等 (雌雄で甲状腺 ろ胞細胞腺腫、 雄で甲状腺ろ胞 細胞癌増加)	雌雄：Ht 減少 等 (雌雄で甲状腺 ろ胞細胞腺腫、 雄で甲状腺ろ胞 細胞癌増加)	雄：痙攣等 雌：興奮等 (雌雄で甲状腺 ろ胞細胞腫瘍増 加)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	EU	食品安全委員会	
	2世代 繁殖試験	0、3、30、300 ppm	親動物：0.25 繁殖能：2.5	親動物：0.25 繁殖能：2.5 児動物：26	親動物：0.25 児動物：2.5 繁殖能：2.5	母動物：0.25 児動物：2.5 繁殖能：2.5	親動物 P雄：0.25 P雌：0.28 F ₁ 雄：0.24 F ₁ 雌：0.26 児動物 P雄：2.54 P雌：2.77 F ₁ 雄：2.54 F ₁ 雌：2.71 繁殖能 P雄：2.54 P雌：2.77 F ₁ 雄：2.54 F ₁ 雌：2.71	親動物 P雄：0.25 P雌：0.28 F ₁ 雄：0.24 F ₁ 雌：0.26 児動物 F ₁ 雄：2.54 F ₁ 雌：2.77 F ₂ 雄：2.54 F ₂ 雌：2.71 繁殖能 P雄：2.54 P雌：2.77 F ₁ 雄：2.54 F ₁ 雌：2.71
		P雄：0、0.25、 2.54、24.7 P雌：0、0.28、 2.77、27.5 F ₁ 雄：0、0.24、 2.54、27.3 F ₁ 雌：0、0.26、 2.71、29.3	親動物：甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 児動物：痙攣等 繁殖能：交尾率低下等	親動物：甲状腺重量増加等 繁殖能：着床後生存率低下等 児動物：毒性所見なし	親動物：甲状腺重量増加等 児動物：神経学的臨床症状等 繁殖能：胎児数減少等	母動物：肝病変等 児動物：痙攣等 繁殖能：離乳前の発育遅延	親動物：甲状腺絶対及び比重量増加等 児動物：低体重等 繁殖能：出生率低下	親動物：肝重量増加等 児動物：腹当たり出生児数低下等 繁殖能：交尾率低下等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性試験	0、1、4、20	母動物：4 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：4.0 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：4 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：4 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発達神経毒性試験	0、0.5、10、200 ppm	母動物：0.9 発達毒性：0.05 発達神経毒性：0.9	母動物：0.9 発達毒性：0.05 神経毒性：0.9	母動物：0.9 児動物：0.05	母動物及び発達神経毒性：0.91 一般毒性：0.05	母動物：0.91 児動物：0.05	一般毒性：0.05 発達神経毒性：15.2
		<豪州> 0、0.05、0.9-0.92、8.7-18.5	母動物：体重減少等 発達毒性：児動物低体重等 発達神経毒性：遊泳発達遅延等	母動物：体重減少等 発達毒性：児動物低体重等 神経毒性：聴覚驚愕反応減少等	母動物：体重減少等 児動物：低体重等	母動物：体重減少等 発達神経毒性：神経行動学的所見等 一般毒性：哺育児の低体重	母動物：体重減少等 児動物：低体重等 (神経病理組織学的検査では異常が認められない)	一般毒性：母動物及び児動物の体重増加抑制等 (発達神経毒性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	EU	食品安全委員会	
マウス	42 日間 亜急性 毒性試験 (予備 試験)	0、15、40、300 ppm 雄：0、2.4、6.5、 20、37 雌：0、2.9、8.2、22、 43	/	/	— 肝重量増加	/	/	/
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1、3、10、25 ppm 雄：0、0.13、 0.38、1.3、3.2 雌：0、0.17、0.57、 1.7、4.5	— 雄：小葉辺縁 性肝細胞空胞 化	1.3 体重増加亢進	/	/	/	/
	78 週間 発がん性 試験	0、0.1、0.5、10、 30 ppm 雄：0、0.011、 0.055、1.18、3.43 雌：0、0.012、 0.063、1.23、3.62	0.055 雌雄：体重増 加抑制等 (発がん性は 認められな い)	0.055 体重増加抑制等 (発がん性は認 められない)	0.05 肝重量増加等 (発がん性は認 められない)	0.05 体重増加抑制等	雄：0.055 雌：0.063 雌雄：体重増加 抑制等 (発がん性は認 められない)	雄：0.055 雌：0.063 雌雄：体重増加 抑制等 (発がん性は認 められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、0.1、0.2、 0.5、1.0	母動物：— 胎児：1 母動物：体重 増加抑制等 胎児：毒性所 見なし (催奇形性は 認められな い)	母動物：— 胎児：1.0 母動物：体重 増加抑制等 胎児：毒性所 見なし (催奇形性は認 められない)	母動物：0.2 児動物：1 母動物：体重 増加抑制等 児動物：毒性 所見なし	母動物：0.2 発生毒性：1.0 (催奇形性は認 められない)	母動物：0.1 胎児：1.0 母動物：体重 増加抑制 胎児：毒性所 見なし (催奇形性は認 められない)	母動物：0.1 胎児：1.0 母動物：体重 増加抑制等 胎児：毒性所 見なし (催奇形性は認 められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	EU	食品安全委員会	
イヌ	4週間 亜急性 毒性試験	0、1、10、20	/	/	1 神経学的症状	/	/	/
	90日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、2.0、10.0	0.5 雌：体重増加抑制等	雄：2.0 雌：0.5 雌雄：臨床症状等	0.5 食欲不振等	/	雄：2.0 雌：0.5 雌雄：体重増加抑制等	雄：2.0 雌：0.5 雌雄：食欲不振等
	1年間 慢性毒性 試験①	0、0.2、2.0、5.0	雌雄：0.2 雌雄：痙攣等	雌雄：0.2 雌雄：体重増加抑制等	0.2 神経学的臨床症状等	/	雌雄：0.2 雌雄：四肢の伸展強直等	雌雄：0.2 雌雄：各種筋肉の痙攣等
	1年間 慢性毒性 試験②	0、0.075、0.3、1.0、3.0/2.0 (投与33日以降2.0)	0.3 雌：全身攣縮等	雄：1.0 雌：0.30 神経毒性学的臨床症状	0.3 神経学的臨床症状等	/	雄：1.0 雌：0.3 雌雄：筋攣縮等	0.3 筋痙攣等
ADI (cRfD)			NOAEL : 0.019 SF : 100 ADI : 0.0002	NOAEL : 0.019 UF : 100 cRfD : 0.0002	NOEL : 0.02 SF : 100 ADI : 0.0002	NOAEL : 0.019 SF : 100 ADI : 0.0002	NOAEL : 0.019 SF : 100 ADI : 0.00019	NOAEL : 0.02 SF : 100 ADI : 0.0002
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数 UF：不確実係数 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量

—：無毒性量は設定できない /：記載なし

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2)：豪州では全て無影響量が示されている。

表 104 代謝/分解物の各試験における無毒性量等

代謝/分解物	動物種	試験	投与量	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
				JMPR	米国	豪州 ²⁾	EU	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
C	ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、25、50、 300 ppm			0.7	0.7	雄：1.77 雌：4.14	雄：0.69 雌：0.81
	雄：0、0.69、1.77、 3.54、21.49 雌：0、0.81、2.15、 4.14、24.6		雄：甲状腺濾胞 細胞過形成 雌：肝重量増加			肝重量増加等	雌雄：甲状腺絶 対及び比重量増 加等	雄：甲状腺ろ 胞上皮肥大 雌：肝比重量 増加	
	イヌ	4週間 亜急性 毒性試験	0、1、5、15			5	1		1
						雄：ALP 活性亢 進 雌：体重増加抑 制等	ALP 活性亢進 等		ALP 活性亢進 等
D	ラット	4週間 亜急性 毒性試験	0、50、200、1000			200			
						血液学的変化			
E	ラット	4週間 亜急性 毒性試験	0、50、500、5,000、 15,000 ppm			—	3.8	雄：— 雌：4.44	雄：3.80 雌：4.44
			雄：0、3.80、38.2、 385、1090 雌：0、4.44、44.0、 387、1060			雄：副腎重量増 加等	雄：甲状腺絶対及 び比重量増加 雌：肝絶対及び比 重量増加等	雌雄：Hb 低下 等	

代謝/ 分解物	動物種	試験	投与量	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
				JMPR	米国	豪州 ²⁾	EU	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
F	ラット	14日間 亜急性 毒性試験	0、0.3、1、3、10	0.3 雌：肝蒼白化	/	1 立毛等	/	/	/
		28日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、3、30、100 ppm 雄：0、0.04、0.23、 2.20、3.74 雌：0、0.04、0.24、 2.32、3.80	0.23 (3 ppm) 雌雄：立毛等	/	0.23 立毛等	0.2 体重減少等	/	/
			90日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、3、10、30 ppm 雄：0、0.029、 0.177、0.594、 1.772 雌：0、0.035、 0.210、0.709、 2.101	0.029 雄：攻撃性亢進	/	0.18 臨床症状及び体 重減少	/	雄：0.177 雌：0.210 接触興奮性亢進 等
		2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.5、2、10/6 ppm 雄：0、0.025、 0.098、0.497 雌：0、0.032、 0.127、0.546	/	/	0.03 雌：死亡率上昇 等 (発がん性は認 められない)	0.03 雄：攻撃性亢進 雌：痙攣 (発がん性は認 められない)	雄：0.025 雌：0.032 雄：攻撃性及び接 触興奮性亢進等 雌：痙攣 (発がん性は認 められない)	雄：0.025 雌：0.032 雄：攻撃性亢進 等 雌：痙攣等 (発がん性は 認められない)

代謝/分解物	動物種	試験	投与量	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
				JMPR	米国	豪州 ²⁾	EU	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)	
F	ラット	発生毒性試験	0、0.2、1.0、2.5			母動物：1 胎児発生毒性：1 母動物：体重増加抑制等 胎児：化骨遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：0.2 発生毒性：1.0	母動物：0.2 胎児：1.0 母動物：体重増加抑制 児動物：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：0.2 胎児：1.0 母動物：脱毛の発生頻度増加等 児動物：体重減少 (催奇形性は認められない)	
		発生毒性試験	0、0.5、1、2.5	母動物及び胎児：1 母動物：体重増加抑制 胎児：骨化不全発生率増加						
	マウス	28日間亜急性毒性試験	0、0.5、3、30、60 ppm	0.49 (3 ppm)		0.5				
			雄：0、0.08、0.49、5.02、7.05 雌：0、0.10、0.61、5.65、12.1	雌雄：斃死等		惹起された臨床症状等				
	90日間亜急性毒性試験	0、0.5、2.0、10.0 ppm	0.08		0.08	0.3				
		雄：0、0.08、0.32、1.74 雌：0、0.11、0.43、2.15	接触興奮性亢進		攻撃性等	死亡等	雄：0.32 雌：0.43 雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：ALP 増加等	雄：全例死亡/切迫と殺 雌：過度の飛び上がり等		

代謝/ 分解物	動物種	試験	投与量	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
				JMPR	米国	豪州 ²⁾	EU	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
F	イヌ	28日間 亜急性 毒性試験	0、27、80、270 ppm	— 雄：持続性痙攣	/	— 持続性痙攣	/	/	/
			雄：0、1、1.9、2.3 雌：0、1、1.7、2.3 (試験第1週)						
F	イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、3.5、9.5、35 ppm	0.29 雌：流涎増加等	/	0.27 雌：臨床症状	0.3	雄：0.95 雌：0.29	雄：0.95 雌：0.29
			雄：0、0.10、0.27、 0.95 雌：0、0.10、0.29、 1.05				雄：毒性所見なし 雌：流涎増加等	雄：毒性所見なし 雌：過度の犬吠等	
G	ラット	4週間 亜急性 毒性試験	0、50、500、5,000、 10,000 ppm	/	/	45 肝重量増加等	45.7	雄：45.7 雌：50.4	雄：45.7 雌：50.4
			雄：0、4.5、45.7、 459、916 雌：0、4.7、50.4、 487、950				雌雄：ALP 増加 等	雌雄：ALP 活性 亢進等	

—：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

²⁾：豪州では全て無影響量が示されている。

表 105 フィプロニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/ 日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	
ラット	一般薬理試験 (自律神経系)	雄：0、10、30、 100、300	雄：10 雄：瞳孔散大	
	急性毒性試験	50、80、126、200	雌雄：－ 雌雄：立毛、下痢、円背位、異常歩行（投与後5時間以内）	
	急性神経毒性試験①	0、0.5、5、50	雌雄：0.5 雌雄：後肢着地開脚幅縮小（投与7時間後）	
	急性神経毒性試験②	0、2.5、7.5、25	雌雄：2.5 雄：後肢着地開脚幅縮小（投与7時間後） 雌：体重増加抑制及び摂餌量減少（投与1週）	
	急性神経毒性試験①及び②の 総合評価			雌雄：2.5
	発生毒性試験	0、1、4、20	母動物：4 母動物：体重増加抑制（妊娠6~8日以降）	
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、10、20、 100、300	雄：10 雄：間代性痙攣、挙尾反応、振戦、瞳孔散大（投与6~8時間後）	
	急性毒性試験	26、36、51、71、 100	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、横転、間代性痙攣等（投与後1時間以内）	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、2.0、10.0	雌雄：2.0 雌雄：食欲不振（投与1日以降）	
ARfD			NOAEL：2.0 SF：100 ARfD：0.02	
ARfD 設定根拠資料			イヌ 90日間亜急性毒性試験	

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 －：無毒性量は設定できず

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 106 代謝/分解物 F の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/ 日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験	3、10、20、30	雌雄：－ 雌雄：音に対する過剰反応
	急性神経 毒性試験	0、0.5、2、12	雌雄：2 雌雄：自発運動量減少、後肢着地開脚幅縮小等（投与 6 時間後）

－：無毒性量は設定できず

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	M&B 46136 (fipronil-sulfone)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α , α , α -トリフルオロ- <i>p</i> -トルイル) -4-トリフルオロメチルスルホニルヒラゾール-3-カルボニトリル
C	M&B 45950 (fipronil-thioether)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α , α , α -トリフルオロ- <i>p</i> -トルイル) -4-トリフルオロメチルスフイトニルヒラゾール-3-カルボニトリル
D	M&B 45897 (RPA097920)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α , α , α -トリフルオロ- <i>p</i> -トルイル) -3-シアニルヒラゾール
E	RPA 200766	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α , α , α -トリフルオロ- <i>p</i> -トルイル) -4-トリフルオロメチルスルフィニルヒラゾール-3-カルボキシミド
F	M&B 46513 (fipronil-desulfinyl)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α , α , α -トリフルオロ- <i>p</i> -トルイル) -4-トリフルオロメチルヒラゾール-3-カルボニトリル
G	RPA 104615	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α , α , α -トリフルオロ- <i>p</i> -トルイル) -3-シアニルヒラゾール-4-スルホン酸
H	RPA 200761	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α , α , α -トリフルオロ- <i>p</i> -トルイル) -4-トリフルオロメチルスルフィニルヒラゾール-3-カルボン酸
I	RPA 105320	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α , α , α -トリフルオロ- <i>p</i> -トルイル) -4-トリフルオロメチルスルホニルヒラゾール-3-カルボキシミド
J	RPA 105048	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α , α , α -トリフルオロ- <i>p</i> -トルイル) -4-トリフルオロメチルヒラゾール-3-カルボキシミド
K	M&B 46126	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α , α , α -トリフルオロ- <i>p</i> -トルイル) -4-トリフルオロメチルスフイトニルヒラゾール-3-カルボキシミド
L	M&B 46400	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ヒラゾール-4- カルボン酸
M	RPA 106889	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ヒラゾール-3,4- ジカルボン酸
N	RPA 108058	5-アミノ-3-カルバモイル-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4- トリフルオロメチルヒラゾール

＜別紙2：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
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
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
EEG	脳電図
GABA	γ-アミノ酪酸
GC-MS	ガスクロマトグラフ質量分析
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PTU	プロピルチオウラシル
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
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
TSH	甲状腺刺激ホルモン
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (露地) (玄米) H5年	2	0.5g ^G /箱	公的分析機関											
			1	132	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1		141	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
	社内分析機関													
	2	1	132	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
		1	141	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
水稲 (露地) (稲わら) H5年	2	0.5g ^G /箱	公的分析機関											
			1	132	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.09	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		141	0.04	0.03	0.03	0.03	0.19	0.16	0.01	0.01	0.01	0.01	
	社内分析機関													
	2	1	132	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		1	141	0.02	0.02	0.01	0.01	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稲 (露地) (玄米) H6年	2	0.5g ^G /箱	社内分析機関											
			1	118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	140	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
水稲 (露地) (稲わら) H6年	2	0.5g ^G /箱	社内分析機関											
			1	118	0.01	0.01	0.02	0.02	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

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)											
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
水稻 (露地) (玄米) H6年	1	0.5g ^G /箱	社内分析機関													
			1	130	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
水稻 (露地) (稲わら) H6年	1	0.5g ^G /箱	社内分析機関													
			1	130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
飼料用稲 (露地)(植 物体全体、 根を除く) H16年	2	0.5g ^G /箱	公的分析機関				/									
			1	122	<0.02	<0.02										
			社内分析機関													
			1	122	<0.02	<0.02										
		0.5g ^G /箱	公的分析機関													
			1	98	<0.02	<0.02										
社内分析機関																
1	98	<0.02	<0.02													
かんしょ (露地) (塊根) H22年	2	300 ^G	公的分析機関				/									
			1	142	<0.002	<0.002										
			1	96	<0.002	<0.002										
			社内分析機関													
			1	142	0.002	0.002										
			1	96	<0.002	<0.002										

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)																						
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F														
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値													
未成熟 とう もろこし (露地) (子実) H15年	2	88 ^{SC}	公的分析機関																								
			2	14											<0.005	<0.005											
				21											<0.005	<0.005											
				28											<0.005	<0.005											
		社内分析機関																									
		2	14													<0.005	<0.005										
			21													<0.005	<0.005										
			28													<0.005	<0.005										
110 ^{SC}	公的分析機関																										
	2	14													<0.005	<0.005											
		21													<0.005	<0.005											
		28													<0.005	<0.005											
社内分析機関																											
2	14													<0.005	<0.005												
	21													<0.005	<0.005												
	28													<0.005	<0.005												
てんさい (露地) (根部) H16年	2	0.88 g ^{SC} /冊 + 33 ^{SC}	公的分析機関																								
			2 [*]	28 [*]											<0.002	<0.002											
			2 [*]	28 [*]											<0.002	<0.002											
			社内分析機関																								
			2 [*]	28 [*]																						<0.002	<0.002
			2 [*]	28 [*]																						<0.002	<0.002
2 [*]	28 [*]	<0.002	<0.002																								

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)										
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
さとう きび (露地) (茎) H16年	1	450 ^G	公的分析機関												
			1	309										<0.002	<0.002
			社内分析機関												
			1	309										<0.002	<0.002
さとう きび (露地) (茎) H17年	2	450 ^G	公的分析機関												
			1	307										<0.002	<0.002
			1	343										<0.002	<0.002
			社内分析機関												
			1	307										<0.002	<0.002
			1	343										<0.002	<0.002
さとう きび (露地) (茎) H17年	2	300 ^G	公的分析機関												
			1	310										<0.002	<0.002
			1	307										<0.002	<0.002
			社内分析機関												
			1	310										<0.002	<0.002
			1	307										0.002	0.002

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)																	
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F									
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値								
さとうきび (露地) (茎) H19年	2	200 ^G	公的分析機関		/																	
			1	313									<0.002	<0.002								
			1	181									<0.002	<0.002								
			社内分析機関																			
			1	313									<0.002	<0.002								
	1	181	<0.002	<0.002																		
	2	300 ^G	公的分析機関										/									
			1	313																	<0.002	<0.002
			1	181																	<0.002	<0.002
			社内分析機関																			
1			313	<0.002	<0.002																	
1	181	<0.002	<0.002																			

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)																			
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F											
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値										
はくさい (露地) (茎葉) H8~9年	2	0.02 g ^G /株×1 + 44 ^{SC} ×2	公的分析機関																					
			3	21	0.006	0.006	0.001	0.001	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001										
			社内分析機関																					
			3	21	0.017	0.016	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001										
		44 ^{SC}	公的分析機関																					
			2	21	0.005	0.005	0.001	0.001	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001										
			社内分析機関																					
			2	21~22	0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001										
はくさい (露地) (茎葉) H19年	2	0.25 g ^{SC} /セルトレイ ×1 + 75 ^{SC} ×2	公的分析機関																					
			3	21 28	0.02 <0.01	0.02 <0.01	/																	
			3	21 28	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01																		
			社内分析機関																					
			3	21 28	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01																		
			3	21 28	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01																		

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)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) (葉球) H17年	2	0.3 g ^G /トレイ ×1 + 66 g ^{SC} ×2	公的分析機関		3	14	<0.01	<0.01	/					
			21	<0.01		<0.01								
			28	<0.01		<0.01								
			社内分析機関		3	14	<0.01	<0.01						
			21	<0.01		<0.01								
			28	<0.01		<0.01								
		0.3 g ^G /トレイ ×1 + 45~55 g ^{SC} ×2	公的分析機関		3	14	<0.01	<0.01						
			21	<0.01		<0.01								
28	<0.01		<0.01											
社内分析機関			3	14	<0.01	<0.01								
21	<0.01	<0.01												
28	<0.01	<0.01												

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)																
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F								
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値							
キャベツ (露地) (葉球) H20年	2	0.3 g ^G /トレイ ×1 + 66 g ^{SC} ×2	公的分析機関				/														
			3	14	<0.01	<0.01															
				21	<0.01	<0.01															
				28	<0.01	<0.01															
			3	14	<0.01	<0.01															
				21	<0.01	<0.01															
				28	<0.01	<0.01															
			社内分析機関																		
			3	14	<0.01	<0.01															
				21	<0.01	<0.01															
28	<0.01	<0.01																			
キャベツ (露地) (葉球) H9年	2	44 ^{SC}	公的分析機関				/														
			2	14	<0.001	<0.001									<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				21	<0.001	<0.001									<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			2	14	<0.001	<0.001									<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				21	<0.001	<0.001									<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			社内分析機関																		
			2	14	<0.001	<0.001									<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				21	<0.001	<0.001									<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			2	14	<0.001	<0.001									<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				21	<0.001	<0.001									<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

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)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) (葉球) H17年	2	0.22 g ^{SC} /セルトレイ ×1 + 44~66 ^{SC} ×2	公的分析機関		3	14	<0.01	<0.01						
				21		<0.01	<0.01							
				28		<0.01	<0.01							
			社内分析機関		3	14	<0.01	<0.01						
				21		<0.01	<0.01							
				28		<0.01	<0.01							
キャベツ (露地) (葉球) H17年	2	0.22 g ^{SC} /セルトレイ ×1 + 66 ^{SC} ×2	公的分析機関		3	14	<0.01	<0.01						
				21		<0.01	<0.01							
				28		<0.01	<0.01							
			社内分析機関		3	14	<0.01	<0.01						
				21		<0.01	<0.01							
				28		<0.01	<0.01							
チンゲン サイ (施設) (茎葉) H15年	2	44 ^{SC}	公的分析機関		2	28 ^{**}	<0.01	<0.01						
			社内分析機関			2	28 ^{**}	<0.01						
			公的分析機関		2		28 ^{**}	<0.01						
			社内分析機関			2	28 ^{**}	<0.01						
		公的分析機関		2	28 ^{**}		<0.01	<0.01						
		社内分析機関			2	28 ^{**}	<0.01	<0.01						

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)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
カリ フラワー (露地) (花蕾) H14年	2	44 ^{SC}	公的分析機関											
			2	14	<0.005	<0.005								
				21	<0.005	<0.005								
				28	<0.005	<0.005								
			2	14	<0.005	<0.005								
				21	<0.005	<0.005								
				28	<0.005	<0.005								
			社内分析機関											
			2	14	<0.005	<0.005								
				21	<0.005	<0.005								
				28	<0.005	<0.005								
			2	14	<0.005	<0.005								
21	<0.005	<0.005												
28	<0.005	<0.005												
ブロッコリー (露地) (花蕾) H18年	2	0.3 g ^G /トレイ ×1 + 66 ^{SC} ×2	公的分析機関											
			3	28 ^{**}	<0.01	<0.01								
				28 ^{**}	<0.01	<0.01								
			社内分析機関											
			3	28 ^{**}	<0.01	<0.01								
				28 ^{**}	<0.01	<0.01								

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)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ブロッコリー (露地) (花蕾) H22年	2	0.3 g ^G /トレイ + 51~60 SC + 57 SC	公的分析機関											
			3	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01								
			3	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01								
			社内分析機関											
			3	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01								
			3	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01								
ブロッコリー (露地) (花蕾) H14年	1	49 ^{SC}	公的分析機関											
			2	28 ^{**}	<0.005	<0.005								
			社内分析機関											
			2	28 ^{**}	<0.005	<0.005								
ブロッコリー (露地) (花蕾) H15年	1	44 ^{SC}	公的分析機関											
			2	28 ^{**}	<0.01	<0.01								
			社内分析機関											
			2	28 ^{**}	<0.01	<0.01								
なたね (露地) (種子) H16年	2	29 ^{SC}	公的分析機関											
			1	14	<0.002	<0.002								
				21	<0.002	<0.002								
				28	<0.002	<0.002								
			1	14	<0.002	<0.002								
				21	<0.002	<0.002								
28	<0.002	<0.002												

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、G : 粒剤、SC : フロアブル剤

- ・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。
- ・農薬の使用回数及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に※を付した。

<別紙4：畜産物残留試験成績>

① 乳牛①-乳汁及び組織中の残留値 (µg/g)

試料	試料 採取日	0.04 mg/kg 飼料 (飼料中予測濃度)				0.13 mg/kg 飼料 (3 倍量)				0.43 mg/kg 飼料 (10 倍量)			
		フィブ ロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計	フィブ ロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計	フィブ ロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計
乳汁	投与 0 日	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0
	投与 1 日	ND	ND	ND	0	ND	<0.01	ND	0.01	<0.01	<0.01	ND	0.02
	投与 3 日	ND	<0.01	ND	0.01	<0.003	<0.01	ND	0.013	<0.01	<0.01	ND	0.02
	投与 7 日	ND	0.007	ND	0.007	ND	<0.01	ND	0.01	<0.01	0.017	0.003	0.03
	投与 12 日	ND	<0.01	ND	0.01	ND	0.011	ND	0.011	<0.01	0.023	ND	0.033
	投与 15 日	ND	<0.01	ND	0.01	ND	0.012	ND	0.012	<0.01	0.026	ND	0.036
	投与 20 日	ND	<0.01	ND	0.01	ND	0.011	ND	0.011	<0.01	0.027	ND	0.037
	投与 25 日	ND	<0.01	ND	0.01	ND	0.012	ND	0.012	<0.01	0.032	ND	0.042
	投与 29 日	ND	<0.01	ND	0.01	ND	0.011	ND	0.011	<0.01	0.033	ND	0.043
投与 34 日	ND	<0.01	ND	0.01	ND	0.014	ND	0.014	<0.01	0.037	ND	0.047	
肝臓	投与 35 日	ND	0.012	ND	0.012	ND	0.049	ND	0.049	ND	0.133	ND	0.133
腎臓	投与 35 日	ND	<0.01	ND	0.01	0.007	0.011	ND	0.017	<0.01	0.03	ND	0.03
筋肉 ^a	投与 35 日	ND	<0.01	ND	0.01	0.003	0.01	ND	0.013	<0.01	0.036	ND	0.046
脂肪 ^b	投与 35 日	<0.01	0.049	ND	0.059	<0.01	0.167	<0.01	0.186	0.033	0.468	<0.01	0.511

注) 定量限界値未満を含むデータがある場合は、定量限界値が検出されたものとして合算した。

ND：検出されず、^a：大腿及びロース部、^b：腎周囲及び大網

② 乳牛②－全乳及び乳脂肪中の残留値 (µg/g)

試料	試料採取日	動物数	フィプロニル	代謝物 B	代謝物 C
全乳	投与 14 日	3	<0.003	0.023	<0.003
			<0.003	0.032	<0.003
			<0.003	0.031	<0.003
	投与 16 日	3	<0.003	0.037	<0.003
			<0.003	0.040	<0.003
			<0.003	0.031	<0.003
	投与 18 日	3	<0.003	0.027	<0.003
			<0.003	0.032	<0.003
			<0.003	0.031	<0.003
投与 20 日 (最終投与日)	3	<0.003	0.030	<0.003	
		<0.003	0.042	<0.003	
		<0.003	0.038	<0.003	
最終投与 1 日後	2	<0.003	0.044	<0.003	
		<0.003	0.039	<0.003	
		<0.003	0.031	<0.003	
		<0.003	0.032	<0.003	
		<0.003	0.028	<0.003	
最終投与 2 日後	2	<0.003	0.027	<0.003	
		<0.003	0.021	<0.003	
最終投与 4 日後	2	<0.003	0.020	<0.003	
		<0.003	0.020	<0.003	
最終投与 7 日後	2	<0.003	<0.003	<0.003	
		<0.003	0.0058	<0.003	
最終投与 19 日後	2	<0.003	<0.003	<0.003	
		<0.003	<0.003	<0.003	
		<0.003	<0.003	<0.003	
乳脂肪	投与 20 日 (最終投与日)	3	0.037	0.56	0.0067
			0.038	0.51	0.0047
			0.030	0.46	0.0059
		平均	0.035	0.51	0.0058

注) 定量限界値未満を含むデータがある場合は、定量限界値が検出されたものとして平均値を算出した。

投与量 : 1.05 mg/kg 飼料 (飼料中予測濃度の 2.5 倍量)

③ 産卵鶏一卵及び組織中の残留値 (µg/g)

試料	試料採取日	0.010 mg/kg 飼料 (飼料中予測濃度)				0.031 mg/kg 飼料 (3 倍量)				0.103 mg/kg 飼料 (10 倍量)			
		フィプロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計	フィプロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計	フィプロニル	代謝物 B	代謝物 C	合計
卵	投与 0 日	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0
	投与 1 日	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	0
	投与 3 日	ND	0.003	ND	0.003	ND	ND	ND	0	ND	<0.01	ND	0.010
	投与 7 日	ND	<0.01	ND	0.010	ND	<0.010	ND	0.010	<0.01	0.028	ND	0.038
	投与 12 日	ND	<0.01	ND	0.010	ND	0.012	ND	0.012	<0.01	0.043	ND	0.058
	投与 15 日	ND	<0.01	ND	0.010	ND	0.019	ND	0.019	<0.01	0.046	ND	0.056
	投与 20 日	ND	<0.01	ND	0.010	ND	0.018	ND	0.018	<0.01	0.091	ND	0.101
	投与 25 日	ND	0.011	ND	0.011	ND	0.022	ND	0.022	<0.01	0.102	ND	0.112
	投与 29 日	ND	0.010	ND	0.010	ND	0.029	ND	0.029	<0.01	0.092	ND	0.102
	投与 34 日	ND	0.011	ND	0.011	ND	0.024	ND	0.024	<0.01	0.092	ND	0.102
投与 41 日	ND	0.010	ND	0.010	ND	0.024	ND	0.024	<0.01	0.096	ND	0.106	
肝臓	投与 42 日	ND	<0.010	ND	0.010	0.003	0.020	ND	0.023	<0.010	0.069	ND	0.079
筋肉 ^a	投与 42 日	ND	<0.010	ND	0.010	ND	<0.010	ND	0.010	ND	0.012	ND	0.012
皮膚/ 脂肪	投与 42 日	ND	0.013	ND	0.013	0.007	0.054	0.004	0.065	<0.010	0.191	ND	0.201

注) 定量限界値未満を含むデータがある場合は、定量限界値が検出されたものとして合算した。

ND: 検出されず、^a: 大腿及び胸肉

＜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 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録フィプロニル（殺虫剤）（平成 22 年 9 月 10 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、一部公表
- 3 JMPR：“Fipronil”, Pesticide Residues in food-1997. 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. p.109-120.
- 4 JMPR：“Fipronil”, Pesticide residues in food-2001. 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. p.70-98.
- 5 JMPR：“Fipronil”, Pesticide residues in food-2001 Evaluations. Part I. Residues. p.191-365.
- 6 US EPA：Human Health Risk Assessment for Fipronil (2006)
- 7 APVMA：Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for: FIPRONIL (2007)、未公表
- 8 EFSA：Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fipronil. EFSA Scientific Report (2006) 65, p.1-110.
- 9 食品健康影響評価について（平成 23 年 2 月 8 日付け厚生労働省発食安 0208 第 12 号）
- 10 食品健康影響評価について（平成 23 年 2 月 10 日付け 22 消安第 8542 号）
- 11 食品健康影響評価の通知について（平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 77 号）
- 12 食品健康影響評価の通知について（平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 80 号）
- 13 JMPR：“Fipronil”, Pesticide residues in food-2000. 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. p.91-95.
- 14 US EPA：Fipronil. Human Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. (2011)
- 15 EFSA：Reasoned opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for fipronil according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. EFSA Journal 2012; 10(4):2688.
- 16 APVMA：FIPRONIL volume 1 Preliminary review findings report (2011)
- 17 農薬抄録フィプロニル（殺虫剤）（平成 27 年 4 月 24 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、一部公表
- 18 食品健康影響評価について（平成 27 年 10 月 9 日付け厚生労働省発食 1009 第 8 号）

別添2

フィプロニルに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての 意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成28年1月27日～平成28年2月25日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】 文字数制限のため6分割して投稿します。</p> <p>(意見1) 評価書案では、毒性試験等について、BASFジャパン社の農薬抄録が参照されているが、1996年に登録されたのに、いまだ、農薬抄録が公開されていない。抄録公開後、パブコメを実施すべきである。 [理由]1、農薬抄録が公表されていないため、ミツバチ、天敵などの昆虫類、鳥類などに対する試験成績がわからない。 2、食品安全委員会は農薬評価書案を提示する前に、農薬抄録を公表するよう登録申請者を指導すべきである。</p> <p>(意見2) 摂取推定量を示した評価書案を提示し、パブコメを実施すべきである。 [理由]他の農薬では、残留試験結果とともに、食品からの推定摂取量がしめされている。フィプロニルでは、作物残留試験結果は別紙3に、畜産物残留試験は別紙4に掲載されているが、農薬成分や代謝物の摂取推定量が示されていない。</p>	<p>【回答1】</p> <p>(意見1について) 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会で審議された剤のうち、公開で審議された農薬の審議資料（農薬抄録等）は食品安全委員会農薬専門調査会幹事会終了後に食品安全委員会事務局内において閲覧可能となっており、フィプロニルについても閲覧できます。 なお、当該審議資料について、公にすることにより試験成績所有者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害するおそれのある部分については、非公開としております。</p> <p>(意見2について) フィプロニルについては、今後、食品安全委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、厚生労働省において暫定基準値の見直しが行われる予定です。食品安全委員会では、フィプロニルの暴露量について、厚生労働省が暫定基準値の見直しを行う際に、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に</p>

<p>(意見3)</p> <p>ADI 設定に関連するものとして、動物による発がん性給餌試験が実施されているが、放射線被曝と共存した場合、甲状腺がんなどの増大につながることはないか検討されるべきである。</p> <p>[理由]ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、『雌雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍発生の有意な増加が認められたが、この変化は、本剤が T4 胆汁中排泄クリアランスを促進し、血中 T4 濃度が低下し、下垂体の TSH 分泌が促進されて甲状腺ろ胞細胞を刺激するためと考えられた。したがって、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた』となっている。また、ラットの繁殖試験で、着床後生存率低下、出生率低下等が認められている。フィプロニル摂取と放射線被曝との複合作用でヒトがどのような影響を受けるか不明である。</p> <p>(意見4)</p> <p>ARfD を 0.02mg/kg 体重とすることに反対である。もっと低値にすべきである。</p> <p>[理由]設定根拠にされたのは、イヌによる 90 日間亜急性毒性試験の無毒性量 2.0 mg/kg 体重/日であるが、ラットの神経毒性試験では、0.5mg/kg 体重が無毒性量で、これに安全係数 100 とすれば、0.005mg/kg 体重となる。</p> <p>2、E U は、ラットの妊娠 6 日～哺育 10 日の発達神経毒性試験から得た無毒性量を 0.9mg/kg 体重/日、安全係数 100 として、ARfD は 0.009mg/kg 体重と評価している。</p>	<p>基づき確認することとしています。</p> <p>(意見3について)</p> <p>食品安全委員会は、食品中の残留農薬についてリスク評価を行っています。</p> <p>フィプロニルについては、遺伝毒性は認められず、甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難いことから、評価に当たり閾値を設定できると考えました。また、繁殖試験においてはF₁世代で出生率低下等が認められていますが、無毒性量は設定できています。</p> <p>また、これらの毒性試験は、実際の農薬残留によりヒトが摂取する可能性のある濃度よりもはるかに高い濃度で行われたものです。</p> <p>放射線被曝と共存した場合の影響については検討しておりませんが、一日摂取許容量 (ADI) 設定に当たっては、ヒトの個体差も考慮されており、このことにより安全性は確保されているものと考えます。</p> <p>(意見4について)</p> <p>ラットの急性神経毒性試験成績は2試験提出されており、食品安全委員会では急性神経毒性試験(ラット)①[評価書8.(2)]では0.5 mg/kg体重、急性神経毒性試験(ラット)②[評価書8.(3)]では2.5 mg/kg体重をそれぞれ無毒性量と判断しました。その上で、これらの2試験においては同系統の動物が用いられており、無毒性量の差はそれぞれの試験の公比によるものと考えられたことから、食品安全委員会は、当該2試験の無毒性量を総合的に評価し、ラットの急性神経毒性試験における無毒性量を2.5 mg/kg体重と判断しました。</p> <p>また、発達神経毒性試験(ラット)[評価書12.(4)]について、食品安全委員会</p>
---	--

<p>(意見5)</p> <p>フィプロニルは農薬として年間約 27 トン出荷のほか、P R T R法の 2013 年集計では不快害虫用殺虫剤とシロアリ防除合わせて約 2.8 トン、ほかに、身のまわりでは、ペットのノミやマダニ駆除のための動物用医薬品や、衛生害虫であるゴキブリ駆除剤として使用されており、食品以外からの人の摂取も考慮すべきである。</p> <p>[理由]日本では承認されていない動物用医薬品の畜産物への残留についての評価は食品のみにしか、適用されない。ペットやシロアリ対策で使用されるため、接触や大気汚染によるフィプロニルの摂取の影響が懸念される。</p> <p>(意見6)</p> <p>フィプロニル製剤を、水稻の育苗箱に使用した残留試験 7 事例では、玄米中の最大残留値は、代謝物を含め、<0.001 ppmであったが、水田では、アキアカネのヤゴの成長を阻害した。</p> <p>また、EUでは、フィプロニルについても。蜜蜂のみならず、ヒト、水産動植物への毒性が高いことが知られており、蜜蜂に被害が出る可能性があるとして、3種のネオニコチノイド類とともに、使用規制されている。このような生態系への影響が顕著な農薬は、使用すべきでない。</p>	<p>は、単回投与により生ずる可能性のある毒性影響は認められないと判断しました。</p> <p>したがって、単回経口投与による生ずる可能性のある無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の2.0 mg/kg体重/日であったことから、これを安全係数100で除した0.02 mg/kg体重をフィプロニルのARfDと設定しました。</p> <p>(意見5及び意見6について)</p> <p>食品安全委員会ではADI及びARfDに基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。</p> <p>食品以外からの摂取、環境への影響及び使用規制についてはリスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省、農林水産省及び環境省へ伝えます。</p> <p>なお、農薬抄録の公表については、(意見1について)の回答のとおりです。</p>
---	--

[理由] 1、国立環境研究所：「平成 26 年度 農薬の環境影響調査業務報告書」
2015 年 3 月

http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/ecol_risk/H26no-yakueikyo-houkokusyo.pdf

2、農水省：農薬による蜜蜂の危害を防止するための我が国の取組(2015.9月改訂)にあるQ&AのQ6及びQ8の表

3、農薬抄録が公表されておらず、蜜蜂に対する試験成績がわからない。

(意見)なんども申しますが、文字数 500 という制限は少なすぎます。字数制限のないメアド投稿も可能にしてください。

【意見 2】

(1) 残留性の農薬であることを考慮した評価を要望します。

フィプロニルはネオニコチノイド系殺虫剤と同じように浸透性が高く、作物に残留しやすいとされています。残留性試験の数が少ないので、残留試験のデータを増やし、また市販品の残留農薬検査データ等も参照し、浸透性で残留性がある農薬については、そうでない農薬と比較して慎重な評価を行なうよう要望します。

(2) 発癌性及び内分泌攪乱性の再評価を要望します。

評価報告の「食品健康影響評価」には「発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認

文字数についてはシステム上、最大 500 文字となっていますので、それ以上の文字数となる場合には、お手数ですが分割してお送りいただくか、Fax 又は郵送にてお送りいただきますようお願いいたします。

【回答 2】

(1 について)

農薬の食品健康影響評価においては、食品安全委員会は原則としてリスク管理機関から提出された試験成績を用いて評価を行っており、試験の実施手法等については、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)に定められています。

食品安全委員会は、今回設定したADI及びARfDに基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。

なお、いただいた御意見は基準値設定に関連するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省に伝えます。

(2 について)

2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) [評価書11.(3)] においては、腫瘍性病変として、最高用量である300

<p>められなかった」とありますが、ラットの慢性毒性試験で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌が認められ、また一部試験で遺伝毒性が陽性となっています。甲状腺ホルモンのクリアランス亢進を起こすこと、セロトニン低下を起こすことの毒性学的考察が十分でないと考えます。内分泌攪乱性として再評価し、より低い濃度でも毒性を起こしうるものとして予防原則に立った評価を要望します。</p>	<p>ppm投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雌では甲状腺ろ胞細胞腺腫の有意な増加が認められていますが、その他の試験 [評価書14.] より、フィプロニルがT₄の胆汁中排泄を促進し、血中T₄濃度が低下し、下垂体のTSH分泌が促進されて甲状腺ろ胞細胞を刺激すると考えています。また、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用いた<i>in vitro</i>染色体異常試験においては陽性の結果が得られていますが、ヒト末梢血リンパ球を用いた<i>in vitro</i>染色体異常試験及び染色体異常を検出する<i>in vivo</i>小核試験の結果は陰性であり、フィプロニルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えています。</p> <p>これらの結果から、ラットの甲状腺腫瘍の発生機序は、遺伝毒性メカニズムによるものではなく、閾値を設定することが可能であると評価しました。</p> <p>したがって、ADI及びARfDに基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。</p>
--	---

※頂いたものをそのまま掲載しています。