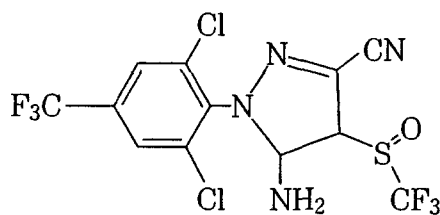


フィプロニル

1. 品目名：フィプロニル (fipronil)

2. 用途：殺虫剤（フェニルピラゾール系）

3. 構造式



分子式：C₁₂H₄Cl₂F₆N₄OS

分子量：437.2

水溶解度：2 mg/L

分配係数：LogPow = 4.0

蒸気圧：370 nPa (20℃)

(Pesticide Manual 第10版より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SDラットを用いた経口（4 mg/kg）投与による試験において、血液中濃度のT_{max}は4～6時間、C_{max}は0.4～0.7 μg eq./g、T_{1/2}は149～245時間と考えられる。尿中排泄率、胆汁中排泄率及び投与72時間後の体内残留率の和から求めた吸収率は投与量の89～92%と推定される。投与4.8（雄）あるいは6.2（雌）時間後

における組織内濃度は脂肪 (30.8～30.9 $\mu\text{g eq./g}$), 肝 (6.8～7.7 $\mu\text{g eq./g}$) 等で血漿 (0.7～0.8 $\mu\text{g eq./g}$) 中に比べ高濃度である。投与168時間後において、脳における分布は0.8～1.0 $\mu\text{g eq./g}$, 腎における分布は1.5～1.6 $\mu\text{g eq./g}$, 甲状腺における分布は2.2～2.9 $\mu\text{g eq./g}$ である。また、組織内残留率は、単回投与168時間後において投与量の46%であるが、14日間連続投与終了168時間後においては20～24%に減少している。糞中の主要排泄物は未変化体 (投与量の11～13%) 及びスルホニル化された代謝物 (投与量の9～12%) である。また、脂肪、腎、肝、筋肉中の残留物はほとんどがスルホニル化された代謝物である。投与後168時間までに投与量の6%が尿中に、46%が糞中に排泄される。なお、投与後72時間までに7～8%が胆汁中に排泄される。

光分解物である脱スルフェニル体のSDラットを用いた経口 (1 mg/kg) 投与による試験において、血液中濃度の T_{max} は46～61時間、 C_{max} は0.14～0.15 $\mu\text{g eq./g}$, $T_{1/2}$ は156～210時間と考えられる。投与168時間後における組織内濃度は脂肪 (1.5～2.7 $\mu\text{g eq./g}$), 副腎 (0.3～0.5 $\mu\text{g eq./g}$) 等で血液 (0.1 $\mu\text{g eq./g}$) 中に比べ高濃度である。代謝反応は広範で、組織における残留性は高いと考えられる。投与後168時間までに投与量の4.4～6.1%が尿中に、46.4～60.1%が糞中に排泄される。糞中排泄量から胆汁排泄が推定される。

(2) 植物

イネを用いた試験において、散布処理72日後の残留放射能は、玄米に処理量の0.02%である。また、茎葉散布処理42日後の残留放射能は、玄米に処理量の0.06%である。玄米における主要残留物は未変化体及びシアノ基がカルボキシアミドに変換された代謝物である。

キャベツを用いた試験において、葉面散布処理21日後の残留放射能は、結球部に処理量の14.7%である。処理21日後の結球部の総残留放射能に対する割合は、フィプロニルが65.5%、スルホン酸体が13.8%、脱スルフェニル体が5.2%、カルボアミド体が10.3%である。キャベツにおける主要代謝経路は光分解によるスルホン酸体及び脱スルフェニル体並びに加水分解によるカルボアミド体の生成である。

ヒマワリを用いた試験において、土壌散布処理後収穫期の残留放射能は、種子に処理量の0.12%である。種子における代謝物はいずれも0.01 $\mu\text{g eq./g}$ 以下である。

(3) その他

上記を含め、別添1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD₅₀は、マウスで49～57 mg/kg, ラットで92～103 mg/kgと考えられる。

光分解物である脱スルフェニル体の急性経口LD₅₀は、ラットで15 mg/kgと考えられる。

(2) 反復投与／発がん性試験

ICRマウスを用いた混餌 (0.1, 0.5, 10, 30, 60 ppm) 投与による78週間の反復投与／発がん性併合試験において、60 ppm投与群 (投与10週目に全動物をと殺) で死亡、痙攣が、30 ppm投与群で肝細胞過形成、肝の慢性退行性変化等が、10 ppm以上投与群で体重増加抑制、肝比重量の増加、肝の小葉周辺の微細空胞形成が認められる。本試験における無毒性量は0.5 ppm (0.055 mg/kg) と考えられる。発がん性は認められない。

SDラットを用いた混餌 (0.5, 1.5, 30, 300 ppm) 投与による89あるいは91週間の反復投与／発がん性併合試験において、300 ppm投与群でβ-グロブリン濃度の増加等が、30 ppm以上の投与群で体重増加抑制、Hb濃度の低下、血中コレステロールの増加、α-グロブリン濃度の増加、甲状腺刺激ホルモン濃度の増加、肝比重量の増加、甲状腺比重量の増加等が、1.5 ppm以上の投与群で死亡、痙攣、MCVの低下、血中チロキシン濃度の低下、慢性腎症等が認められる。本試験における無毒性量は0.5 ppm (0.02 mg/kg) と考えられる。300 ppm投与群で甲状腺ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞がんの増加が認められるが、甲状腺刺激ホルモンの増加が認められること、変異原性試験成績の結果が陰性であること等から、非遺伝毒性メカニズムによるものであると考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口 (0.2, 2.0, 5.0 mg/kg) 投与による52週間の反復投与試験において、5.0 mg/kg投与群で視覚障害、体重増加抑制、催吐反射等が、2.0 mg/kg以上投与群で痙攣、緊張等が認められる。本試験における無毒性量は0.2 mg/kg/dayと考えられる。

なお、SDラットを用いた混餌 (0.5, 5.0, 150.0 ppm) 投与による90日間の神経毒性試験において、神経系の機能及び形態に対する影響は認められない。

光分解物である脱スルフェニル体のOF1マウスを用いた混餌 (0.5, 2, 10 ppm) 投与による90日間の反復投与試験において、10 ppm投与群で死亡、小葉中心性肝細胞肥大が認められる。本試験における無毒性量は2 ppm (0.32 mg/kg/day) と考えられる。

光分解物である脱スルフェニル体のSDラットを用いた混餌 (0.5, 3, 10,

30 ppm) 投与による90日間の反復投与試験において、30 ppm投与群で摂餌量低下、10 ppm以上投与群で体重増加抑制、3 ppm以上投与群で攻撃性増加、振せん等が認められる。本試験における無毒性量は0.5 ppm (0.03 mg/kg/day) と考えられる。

光分解物である脱スルフェニル体のビーグル犬を用いた混餌 (3.5, 9.5, 35 ppm) 投与による90日間の反復投与試験において、35 ppm投与群で流涎、振せん、呼吸困難、攻撃性増加等が、認められる。本試験における無毒性量は9.5 ppm (0.27 mg/kg/day) と考えられる。

光分解物である脱スルフェニル体のSDラットを用いた混餌 (0.5, 2, 10 ppm [雄], 0.5, 2, 10→6 ppm [雌]) 投与による104週間の反復投与/発がん性併合試験において、10 ppm投与群で摂餌量低下、2 ppm以上投与群で痙攣が認められる。本試験における無毒性量は0.5 ppm (0.025 mg/kg/day) と考えられる。

光分解物である脱スルフェニル体のCDBRラットを用いた強制経口 (0.5, 2, 12 mg/kg) 投与による14日間の急性神経毒性試験において、12 mg/kg投与群で摂餌量低下、体重増加抑制、正向反射の遅延、運動活性の低下等が認められる。本試験の無毒性量は2 mg/kg/dayと考えられる。

(3) 繁殖試験

SDラットを用いた混餌 (3, 30, 300 ppm) 投与による2世代繁殖試験において、300 ppm投与群のF₀及びF₁親動物で死亡、痙攣、体重増加抑制、肝の小葉中心部の脂肪空胞形成、F₀親動物で甲状腺ろ胞上皮肥大、F₁親動物で交尾率の低下、F₁及びF₂児動物で出生率の低下、生存児数の低下、低体重等が、30 ppm以上の投与群のF₀及びF₁親動物で肝比重量の増加、甲状腺比重量の増加、F₁親動物で甲状腺ろ胞上皮肥大が認められる。本試験における無毒性量は3 ppm (0.243 mg/kg/day) と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SDラットを用いた強制経口 (1, 4, 20 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、20 mg/kg投与群で母動物の摂餌量低下、摂水量増加が、4 mg/kg以上の投与群で母動物の体重増加抑制が認められる。胎児動物においては、検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物では1 mg/kg/day、胎児動物では20 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (0.1, 0.2, 0.5, 1.0 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、0.5 mg/kg以上の投与群で母動物の摂餌量低下、0.2 mg/kg以上の投与群で母動物の体重増加抑制が認められる。胎児動物においては、検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は、

母動物では0.1 mg/kg/day, 胎児動物では1.0 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

光分解物である脱スルフェニル体のSDラットを用いた強制経口 (0.2, 1.0, 2.5 mg/kg) 投与による催奇形性試験において, 2.5 mg/kg投与群の母動物で摂餌量低下, 脱毛が, 胎児動物で低体重, 化骨遅延が認められる。1.0 mg/kg以上の投与群の母動物で体重増加抑制が認められる。本試験における無毒性量は, 母動物0.2 mg/kg/day, 胎児動物1.0 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 遺伝毒性試験

Rec-assay, 細菌を用いた復帰突然変異試験, V79培養細胞を用いた前進突然変異試験, ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験, マウスを用いた小核試験が行われている。結果は全て陰性であり, 遺伝毒性はないものと考えられる。

光分解物である脱スルフェニル体について, 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培養細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験, ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験, マウスを用いた小核試験が行われている。結果は全て陰性であり, 遺伝毒性はないものと考えられる。

(6) その他

上記を含め, 別添1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ, 次のように評価する。

無毒性量	0.02 mg/kg/day*
動物種	ラット
投与量/投与経路	0.5 ppm (0.02 mg/kg/day)/混餌
試験期間	2年間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.0002 mg/kg/day*

※ ADI, 無毒性量については, 光分解物であるスルフェニル体の毒性は本薬と同程度と考えられることから, 単独若しくは組み合わせでとして評価することで問題ないと思われる。

7. 基準値

別添2の基準値のとおりである。

各農産物について基準値の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量の本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される1日当たり摂取する農薬の量（推定一日摂取量）のADIに対する比率は77.5%以下である。

(別添2)

農産物名	基準値 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留 試験成績 ppm
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm	
米（玄米をいう）	0.01	○	0.01		0.04 アメリカ	
とうもろこし	0.02				0.02 アメリカ	
上記以外の穀類	0.01				0.01 オーストラリア	
ばれいしょ	0.01				0.01 オーストラリア	
てんさい	0.01				0.01 フランス	
さとうきび	0.01				0.01 オーストラリア	
はくさい	0.1					0.017, 0.006
キャベツ	0.05				0.05 オーストラリア	
カリフラワー	0.05				0.05 オーストラリア	
ブロッコリー	0.05				0.05 オーストラリア	
上記以外のあぶらな科野菜	0.05				0.05 オーストラリア	
マッシュルーム	0.02				0.02 オーストラリア	
バナナ	0.01				0.05 フランス	
ひまわりの種子	0.01				0.01 フランス	
なたね	0.01				0.01 オーストラリア	