

農薬評価書

フルキサピロキサド

2013年4月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) 畜産動物(ヤギ).....	13
(3) 畜産動物(ニワトリ).....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) トマト.....	16
(2) だいず.....	16
(3) 小麦①.....	17
(4) 小麦②.....	19
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	20
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	21
(3) 好氣的土壌中運命試験③.....	21
(4) 嫌氣的土壌中運命試験.....	22
(5) 土壌吸着試験.....	22
4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験(緩衝液).....	22
(2) 水中光分解試験(緩衝液).....	23
(3) 水中光分解試験(自然水).....	23
5. 土壌残留試験.....	23
6. 作物等残留試験.....	23

(1) 作物残留試験	23
(2) 畜産物残留試験	24
7. 一般薬理試験	25
8. 急性毒性試験	25
(1) 急性毒性試験	25
(2) 急性神経毒性試験	26
9. 皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	28
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	29
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	30
(5) 代謝物001の90日間亜急性毒性試験(ラット)	31
(6) 代謝物002の90日間亜急性毒性試験(ラット)	31
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	31
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	32
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	35
12. 生殖発生毒性試験	36
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	36
(2) 発生毒性試験(ラット)	38
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	39
(4) 代謝物001の発生毒性試験(ウサギ)	39
(5) 代謝物002の発生毒性試験(ウサギ)	40
(6) 代謝物048の発生毒性試験(ウサギ)	40
13. 遺伝毒性試験	40
14. その他の試験	44
(1) 肝酵素誘導試験(ラット)	44
(2) 甲状腺機能試験(ラット)	45
(3) 肝細胞増殖反応試験(ラット)	46
III. 食品健康影響評価	49
・別紙1: 代謝物/分解物略称	53
・別紙2: 検査値等略称	56
・別紙3: 作物残留試験成績(海外)	58
・別紙4: 畜産物残留試験(海外)	134
・参照	142

<審議の経緯>

- 2012年 7月 10日 インポートトレランス設定の要請
2012年 8月 21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 0821 第3号）、関係書類の接受（参照 1～62）
- 2012年 8月 27日 第444回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 11月 9日 第19回農薬専門調査会評価第二部会
2012年 12月 5日 第20回農薬専門調査会評価第二部会
2013年 1月 25日 第90回農薬専門調査会幹事会
2013年 2月 18日 第463回食品安全委員会（報告）
2013年 2月 19日 から3月20日まで 国民からの御意見・情報の募集
2013年 3月 25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
2013年 4月 1日 第469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7月1日から）

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2012年4月1日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田 緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清

泉 啓介	根岸友恵	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)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第 19 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾	長尾哲二
------	------

<第 20 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾	長尾哲二
------	------

<第 90 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

要 約

カルボキシアミド系の殺菌剤「フルキサピロキサド」(CAS No. 907204-31-3) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、トマト等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルキサピロキサド投与による影響は主に肝臓(小葉中心性肝細胞肥大、脂肪化:マウス、肝細胞色素沈着)、甲状腺(ろ胞細胞肥大/過形成:ラット)、骨(骨化過剰:ラット)及び歯(白変:ラット及びマウス)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような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/発がん性併合試験では、肝臓において、雌雄で肝臓腫瘍が増加し、甲状腺において、雄で腺腫及び癌の合計が増加したが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズム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90日間亜急性毒性試験の雄、90日間亜急性神経毒性試験の雌及び2世代繁殖試験の親動物の雌雄では無毒性量が設定できなかったが、これらに比し、より低用量かつ長期間行われたラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験では無毒性量2.1 mg/kg 体重/日が得られており、2.1 mg/kg 体重/日がラットの無毒性量として妥当と考えられた。

以上より、食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量2.1 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0.021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルキサピロキサド

英名：Fluxapyroxad

3. 化学名

IUPAC

和名：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N(3',4',5'-トリフルオロビフェニル
-2-イル)ピラゾール-4-カルボキサミド

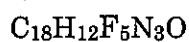
英名：3-(difluoromethyl)-1-methyl-N(3',4',5'-trifluorobiphenyl
-2-yl)pyrazole-4-carboxamide

CAS (No. 907204-31-3)

和名：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N(3',4',5'-トリフルオロ
[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：3-(difluoromethyl)-1-methyl-N(3',4',5'-trifluoro
[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxamide

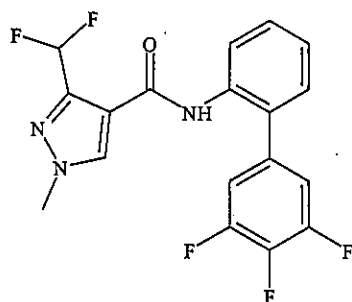
4. 分子式



5. 分子量

381.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルキサピロキサドは、BASF 社によって開発されたカルボキシアミド系の殺

菌剤で、ミトコンドリア内呼吸鎖複合体Ⅱに作用し殺菌効果を示すと考えられている。

日本では農薬として登録されておらず、米国及び欧州では農薬として登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（大豆、小麦等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

インポートトレランス設定要請に係る資料、米国資料（2012年）及びEU資料（2012年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照1～62）

各種運命試験 [II. 1～4] はフルキサピロキサドのピラゾール環 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C] フルキサピロキサド」という。）、アニリンのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C] フルキサピロキサド」という。）、トリフルオロフェニル基のフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[tri- ^{14}C] フルキサピロキサド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルキサピロキサドに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

①吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe- ^{14}C] フルキサピロキサドを 5、50 又は 500 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

AUC は 500 mg/kg 体重では雌の方が雄よりも高値を示した。（参照 1、2）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	1.85	1.57	13.4	11.8	65.3	66.1
T_{\max} (hr)	1	1	8	8	24	24
$T_{1/2\text{ter}}$ (hr)	34.3	30.1	37.2	36.0	53.2	38.5
AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	45.4	35.7	435	532	4,220	5,670

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] の尿、胆汁及び組織中の放射能から推定した吸収率は、少なくとも 72%であった。（参照 1、2）

②分布

Wistar ラット（一群雌雄各 3 又は 4 匹）に [phe- ^{14}C] フルキサピロキサドを 7.5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 150 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、又は低用量のフルキサピロキサドを 14 日間反復経口投与後、15 日目に [phe- ^{14}C]

フルキサピロキサドを高用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「14 日間反復投与」という。）し、体内分布試験が実施された。

単回投与群の主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

消化管以外では、胃、副腎、肝臓及び甲状腺で高い放射能分布が認められた。また、投与 48、72 又は 80 時間後では、約 90%TAR 以上が排泄された。

投与 168 時間後の組織中の残留放射能の合計は 0.25~0.68%TAR と僅かであった。（参照 1、2）

表 2 単回投与群の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	C _{max} 付近 ^a	48、72 又は 80 時間後 ^b
7.5 mg/kg 体重	雄	胃内容物(119)、腸内容物(34.5)、胃(34.2)、副腎(13.6)、肝臓(11.9)、甲状腺(9.91)、腸(9.51)、膵臓(5.91)、腎臓(4.98)、脂肪組織(4.80)、心臓(4.40)、肺(3.98)、脳(2.96)、骨髄(2.61)、皮膚(2.41)、脾臓(2.39)、血漿(2.28)	腸内容物(7.52)、腸(1.02)、肝臓(0.57)、甲状腺(0.37)、腎臓(0.17)、副腎(0.17)、血漿(0.12)
	雌	胃内容物(264)、腸内容物(42.3)、胃(33.3)、副腎(21.0)、肝臓(13.7)、腸(12.2)、甲状腺(10.7)、膵臓(9.30)、脂肪組織(6.82)、卵巣(6.61)、肺(6.13)、腎臓(5.80)、心臓(5.10)、脳(4.45)、皮膚(4.09)、残部体組織(3.79)、骨髄(3.23)、脾臓(3.10)、筋肉(2.51)、血漿(2.15)	腸内容物(13.3)、腸(2.04)、脂肪組織(0.90)、肝臓(0.85)、副腎(0.52)、甲状腺(0.48)、卵巣(0.44)、腎臓(0.30)、胃(0.29)、膵臓(0.28)、骨髄(0.23)、血漿(0.22)
150 mg/kg 体重	雄	腸内容物(843)、胃内容物(798)、胃(143)、腸(84.4)、肝臓(38.1)、脂肪組織(33.4)、副腎(18.4)、甲状腺(17.0)、血漿(14.5)	腸内容物(26.8)、肝臓(7.94)、腎臓(2.88)、甲状腺(1.98)、腸(1.52)、血漿(1.06)
	雌	胃内容物(7,730)、腸内容物(1,060)、胃(369)、腸(188)、肝臓(72.3)、脂肪組織(70.8)、副腎(53.1)、甲状腺(52.7)、膵臓(38.6)、卵巣(36.8)、腎臓(24.6)、心臓(23.5)、血漿(23.4)	腸内容物(169)、胃内容物(42.3)、腸(16.8)、肝臓(11.5)、血漿(3.93)

a: 低用量群は投与 1 時間後、高用量群では投与 16 時間後

b: 低用量群は投与 48 時間後、高用量群の雄は 72 時間後、雌は 80 時間後

③代謝

排泄試験 [1. (1)④] で得られた尿、糞及び胆汁、並びに Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe-¹⁴C] フルキサピロキサド又は [pyr-¹⁴C] フルキサピロキサドを低用量又は高用量で単回経口投与して得られた尿、糞、肝臓、腎臓、血漿及び脂肪を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群の尿及び糞中の代謝物は表3に示されている。

尿中には未変化のフルキサピロキサドは認められず、抱合体を含む多数の代謝物が認められた。糞中には未変化のフルキサピロキサド及び7種の代謝物が検出され、尿及び糞で認められた主要な代謝物に性別、投与量及び投与回数による差は認められなかったが、代謝物の組成には投与量と雌雄間で量的変動が認められた。胆汁中には未変化のフルキサピロキサドは認められず、ほとんどがグルクロン酸又はグルタチオン由来の抱合体であった。

[pyr-¹⁴C] フルキサピロキサド投与群において、低用量では1時間後、高用量では16時間後の肝臓、腎臓、血漿及び脂肪中に認められた未変化体のフルキサピロキサドは、低用量群の雌雄の肝臓で3.03~3.66%TAR、高用量群及び低用量群の雌の脂肪で1.55~2.72%TAR認められたほかはいずれも0.5%TAR以下と僅かであった。組織中に認められた代謝物はいずれも1%TAR未満と僅かであり、尿、糞及び胆汁中に認められた代謝物と同様であった。

フルキサピロキサドのラット体内における主な代謝経路は、①ビフェニル環の水酸化、②ビフェニル環のフッ素原子の消失、③ピラゾール環のN-脱メチル化、④水酸基のグルクロン酸、グルタチオン誘導体又は硫酸との抱合、であると考えられた。(参照1、3)

表3 各投与群の尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識化合物	群	投与量	性別	試料	投与後時間	フルキサピロキサド	代謝物
[phe- ¹⁴ C]	単回	7.5 mg/kg 体重	雄	尿	120	n.d.	F014(3.09)、F004(1.61)、F015(1.41)、F005/F024(1.12)、F009/F028(1.03)、F020(0.13)、F023(0.03)
			雌			n.d.	F014(8.60)、F009(3.70)、F004(0.63)、F061(0.63)、F015(0.45)、F020(0.20)、F011(0.14)、F016(0.07)
		7.5 mg/kg 体重	雄	糞	144	2.51	F009(22.2)、F006(13.3)、F016(11.8)、F005(9.44)、F010(4.83)、F024(2.90)、F008(0.61)
			雌			3.32	F009(53.0)、F005(8.70)、F006(3.42)、F016(3.31)、F024(3.13)、F010(2.34)、F008(1.69)
					雄	胆汁	72

			雌		n.d.	F014/F122(22.0)、F009/F125(13.2)、F004(10.8)、F005/F024(4.23)、F015/F123(3.91)、F117(1.59)、F042(1.26)、F113(1.25)、F118(0.85)、F115/F116(0.33)、F006(0.16)、F120/F121(0.14)、F124(0.06)、F032(0.03)	
[phe- ¹⁴ C]	单回	150 mg/kg 体重	雄	尿	96	n.d.	F005/F024(0.76)、F009/F028(0.51)、F014(0.40)、F015(0.40)、F004(0.30)、F016(0.10)、F023(0.01)
			雌			n.d.	F009(3.34)、F014(2.26)、F061(1.22)、F004(0.39)、F015(0.17)、F011(0.08)、F020(0.05)、F016(0.02)
			雄	粪	96	43.8	F009(7.63)、F006(6.69)、F016(5.43)、F005(3.53)、F024(2.62)、F010(2.49)
			雌			33.6	F009(18.2)、F024(4.90)、F005(4.50)、F006(4.45)、F016(2.91)、F010(2.26)、F008(0.55)
[phe- ¹⁴ C]	单回	150 mg/kg 体重	雄	胆汁	60	n.d.	F004(21.2)、F014/F122(9.64)、F015/F123(6.66)、F009/F125(4.18)、F117(3.80)、F005/F024(3.36)、F118(3.01)、F113(2.20)、F120/F121(1.98)、F115/F116(0.75)、F042(0.32)、F006(0.18)、F032(0.11)
			雌		72	n.d.	F004(19.5)、F014/F122(10.9)、F015/F123(10.1)、F113(8.63)、F009/F125(7.25)、F005/F024(4.58)、F117(4.32)、F118(1.10)、F120/F121(0.95)、F115/F116(0.71)、F006(0.31)、F124(0.31)、F042(0.26)、F032(0.25)
[phe- ¹⁴ C]	单回	150 mg/kg 体重	雄	尿	168	n.d.	F014(0.94)、F015(0.82)、F004(0.58)、F009/F028(0.55)、F005/F024(0.39)、F016(0.25)、F020(0.09)、F011(0.04)、F023(0.01)
			雌			n.d.	F014(2.86)、F009(1.35)、F015(0.62)、F004(0.25)、F061(0.23)、F011(0.06)、F020(0.06)
			雄	粪		30.2	F009(11.4)、F006(7.13)、F016(6.89)、F005(5.49)、F010(3.14)、F024(2.22)、F008(0.78)
			雌			23.4	F009(19.2)、F006(5.47)、F024(5.01)、F005(4.94)、F010(2.41)、F016(1.98)、F008(0.90)
[pyr- ¹⁴ C]			雄	尿	168	n.d.	F014(1.20)、F004(0.72)、F015(0.71)、F009/F028(0.56)、F001(0.20)、F005/F024(0.16)、F002(0.07)、F011(0.07)、F020(0.06)、

						F026/F027(0.06)、F023(0.04)、 F016(0.03)、F025(0.01)	
			雌		n.d.	F014(4.82)、F015(0.97)、F009(0.84)、 F004(0.82)、F061(0.23)、F001(0.12)、 F011(0.05)、F016(0.05)、F002(0.04)、 F020(0.04)	
			雄	糞	96	18.6	F009(14.1)、F006(9.16)、F016(8.72)、 F005(6.08)、F010(3.91)、F024(2.58)、 F008(1.09)
			雌		168	26.3	F009(22.5)、F005(6.82)、F006(5.88)、 F024(4.54)、F010(2.43)、F016(2.24)、 F008(1.12)
[phe- ¹⁴ C]	反復	150 mg/ kg 体重	雄	尿	120	n.d.	F015(2.14)、F014(0.99)、 F005/F024(0.82)、F004(0.58)、 F009/F028(0.42)、F020(0.27)、 F011(0.18)、F016(0.04)
			雌			n.d.	F009(3.47)、F061(1.95)、F014(0.56)、 F004(0.53)、F015(0.48)、F016(0.36)、 F011(0.08)、F020(0.05)
			雄	糞		30.5	F016(9.46)、F009(8.95)、F006(7.76)、 F024(3.40)、F010(3.23)、F005(2.72)、 F008(0.34)
			雌			30.7	F009(10.6)、F024(7.30)、F006(6.20)、 F005(5.22)、F016(4.17)、F010(1.86)、 F008(0.34)

n.d. : 検出されず

[phe-¹⁴C] : [phe-¹⁴C]フルキサピロキサド [pyr-¹⁴C] : [pyr-¹⁴C]フルキサピロキサド

④排泄

a 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]フルキサピロキサドを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は高用量で反復経口投与し、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間（単回投与群）及び投与後 168 時間（反復投与群）の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

単回投与群では投与後 72 時間で 87.3～108%TAR、反復投与群では投与後 168 時間で 93.2%TAR 以上が尿及び糞中へ排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。

単回投与群の雄 2 匹について、投与 48 時間後の呼気中の放射能濃度が測定されたが、呼気中への排泄率はいずれも 2%TAR 未満と僅かであつた。（参照 1、2）

表4 投与後72時間（単回投与群）及び投与後168時間（反復投与群）の尿及び糞中排泄率（%TAR）

群	単回				反復	
	7.5 mg/kg 体重		150 mg/kg 体重		150 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	9.72	16.0	3.22	8.31	6.82	9.39
糞	87.5	91.9	84.1	81.6	86.4	84.4
排泄合計	97.2	108	87.3	89.9	93.2	93.8
組織残留 ^a	0.69	0.67	0.26	0.30	0.45	0.41
合計	98.8	110	88.4	91.0	94.3	95.2

^a: 投与168時間後の脳、心臓、脂肪組織、肝臓、肺、筋肉、胃/内容物、腸/内容物、脾臓、腎臓、膵臓、甲状腺、副腎、精巣、卵巣、子宮、皮膚、骨、骨髓、血球、血漿及びカーカス¹

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-¹⁴C]フルキサピロキサドを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後72時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表5に示されている。

放射能は投与後72時間で70.8~82.3%TARが尿、糞及び胆汁中へ排泄され、胆汁を介した糞中が主要排泄経路であると考えられた。

胆汁中への排泄は、雄で投与後48時間に58.2~53.6%TAR、雌で49.4~56.6%TARであった。（参照1、2）

表5 投与後72時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

投与量	7.5 mg/kg 体重		150 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	11.5	20.6	3.08	2.94
糞	3.29	5.01	18.8	16.2
胆汁	56.0	55.8	58.9 ^a	63.2
排泄合計	70.8	81.4	80.8	82.3
胃腸管合計 ^b	8.62	6.39	13.4	5.54
カーカス	3.88	2.99	2.21	0.95
合計	83.3	90.8	96.4	88.8

^a: 高用量群の雄では投与後60時間の胆汁が測定された。

^b: 胃内容物、胃、腸内容物及び腸の合計

(2) 畜産動物（ヤギ）

泌乳期ヤギ（Deutsche Bunte Edelziege系、一群雌2頭）に[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド又は[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサドを8日間反復強制経口（原体：[phe-¹⁴C]フルキサピロキサドで0.42 mg/kg体重、[pyr-¹⁴C]フルキサピロ

¹ 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）。

キサドで 0.41 mg/kg 体重) 投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 8 日の乳汁及び最終投与 23 時間後の組織における総残留放射能濃度並びに代謝物は表 6 に示されている。

乳汁中の残留放射能濃度は、投与 8 日後まで 0.008~0.042 µg/g の範囲で推移した。肝臓では抽出残渣に 68.4~74.4%TRR の放射能が検出されたが、加水分解後に代謝産物の分析を行ったところ、表 6 に示す試料で同定された代謝物は認められなかった。

投与後 8 日の尿及び糞中への排泄率は、79.8~83.3%TAR であり、約 60%TAR が糞中へ排泄された。

尿、糞及び胆汁中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 7 に示されている。

フルキサピロキサドの主な代謝経路はラットと同様で、ピラゾール環の脱メチル化及びビフェニル環の水酸化であり、その後、脱メチル化、酸化抱合化を受けると考えられた。標識化合物による代謝物の差はほとんど認められなかった。(参照 1、4、5)

表 6 投与後 8 日の乳汁及び最終投与 23 時間後の組織における総残留放射能濃度並びに代謝物

標識化合物	試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	フルキサピロキサド (%TRR)	代謝物 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[phe- ¹⁴ C]	肝臓	0.348	3.2	F008(16.7)、F005(6.4)、F009(2.3)、F004(1.9)、F010/F040(0.7)	76.6
	腎臓	0.036	7.0	F008(25.6)、F004(13.1)、F038/F039/F111(9.0)、F034/F036(5.2)、F005/F024(5.2)、F015(5.2)、F014(3.5)、F010/F040(3.1)、F046/F047(3.1)、F009(2.0)	16.5
	筋肉	0.007	12.0	F008(54.7)	22.9
	脂肪	0.021	43.6	F008(25.9)、F005/F024(3.4)	不明
	乳汁	0.011	13.0	F008(23.9)、F010/F040(12.3)、F009(5.5)	2.8
[pyr- ¹⁴ C]	肝臓	0.555	3.7	F008(12.8)、F005(8.3)、F004(2.6)、F009(2.5)	68.4
	腎臓	0.078	5.4	F008(22.5)、F005/F024(19.2)、F004(12.3)、F038/F039/F111(5.1)、F034/F036(4.9)、F046/F047(4.4)、F015(4.1)、F010/F040(4.0)、F009(3.6)、F014(3.0)	8.5
	筋肉	0.009	n.d.	F008(82.9)	11.5
	脂肪	0.025	34.1	F008(25.8)、F005/F024(13.7)、F004(6.1)、F010/F040(3.7)	10.1
	乳汁	0.017	19.8	F008(25.4)、F010/F040(15.0)、F009(5.7)	4.9

n.d. : 検出されず

[phe-¹⁴C] : [phe-¹⁴C]フルキサピロキサド

[pyr-¹⁴C] : [pyr-¹⁴C]フルキサピロキサド

表 7 尿、糞及び胆汁中の総残留放射能濃度及び代謝物

標識化合物	試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	フルキサピロキサド (%TRR)	代謝物 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[phe- ¹⁴ C]	尿 ^a	1.86	n.d.	F008/F006(35.8)、F005/F024(32.6)、F046/F047(9.3)、F009(8.8)、F041/F042/F043/F044(2.6)、F010/F040(2.6)、F038/F039/F111(2.5)、F034/F036(1.3)	
	糞 ^a	1.92	4.0	F005/F024(35.1)、F009(20.2)、F008/F006(9.5)、F010(2.7)、F033(1.9)	18.6
	胆汁 ^b	7.33	n.d.	F004(55.3)、F014(25.1)、F015(10.2)、F112(0.8)	
[pyr- ¹⁴ C]	尿 ^a	4.28	n.d.	F005/F024(34.4)、F008/F006(13.7)、F046/F047(10.3)、F009(8.4)、F034/F036(6.2)、F010/F040(3.0)、F038/F039/F111(2.8)、F004(1.3)	
	糞 ^a	1.76	2.0	F005/F024(50.5)、F009(18.0)、F008/F006(7.8)、F010(3.8)、F033(1.4)	16.8
	胆汁 ^b	6.56			

注) 尿及び胆汁試料は抽出せずに分析された。

n.d. : 検出されず / : なし a : 投与後 8 日の試料 b : 最終投与 23 時間後に採取
 [phe-¹⁴C] : [phe-¹⁴C]フルキサピロキサド [pyr-¹⁴C] : [pyr-¹⁴C]フルキサピロキサド

(3) 畜産動物 (ニワトリ)

産卵期ニワトリ (褐色レグホン、一群雌 12 羽) に [phe-¹⁴C] フルキサピロキサドを 12 日間反復強制経口 (原体 : 0.76 mg/kg 体重) 投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 23 時間後の組織中総残留放射能は、肝臓で 0.238 µg/g (0.06%TAR)、胃腸管内容物及び胃腸管組織で 0.795 µg/g (0.22%TAR) 及び 0.152 µg/g (0.09%TAR) と高い残留が認められた。血液、腿肉、胸肉及び脂肪中の残留放射能は、0.010~0.060 µg/g (0.02%TAR 以下) であった。卵は投与 12 日後まで 0.004~0.079 µg/g の範囲で推移し、投与 12 日後が最大であった。

組織及び卵中の残留放射能濃度及び代謝物は表 8 に示されている。

投与後 12 日後の排泄物中に 86.1%TAR が回収され、放射能の成分には未変化のフルキサピロキサド及び組織中に認められた代謝物と同様な代謝物が検出された。(参照 1、6、7)

表 8 組織及び卵中の総残留放射能濃度及び代謝物

試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	フルキサピロキサド		代謝物 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
		(µg/g)	(%TRR)		
肝臓	0.210	0.002	1.0	F024(7.3)、F009/F038(5.6)、F063(5.0)、F005(4.4)、F008/F016(4.3)、F047(1.7)	4.7 ^a
腿肉	0.010	0.0011	17.6	F008/F016(25.7)、F005(4.3)	27.5
脂肪	0.059	0.023	63.3	F008(25.3)、F005(1.7)	0.3
卵	0.077	0.009	13.5	F008 (49.9)、F005(7.6)、F009/F038(5.7)、F004(4.8)	9.0

注) 組織は最終投与 23 時間後に採取、卵は投与後 7~12 日後に採取され均質化された。

^a: 抽出残渣をプロナーゼ処理した最終残渣

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

トマト (品種: Cedel) をポットに移植し、生育期に乳剤に調製した[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド又は[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサドを約 100 g ai/ha の用量で植え付け 55、62 及び 69 日後の計 3 回葉面処理し、最終処理 3 日後の茎葉及び成熟果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 3 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物は表 9 に示されている。茎葉及び果実中で 10%TRR を超えて認められた代謝物は存在しなかった。(参照 1、8)

表 9 最終処理 3 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	フルキサピロキサド (%TRR)	代謝物 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[phe- ¹⁴ C]	茎葉	6.70	90.1	F008(2.7)、F075/F076(1.4)、F048(0.8)	1.7
	果実	0.166	94.4	F008(1.4)	1.7
[pyr- ¹⁴ C]	茎葉	4.46	92.0	F008(2.8)、F075/F076(0.1)	1.4
	果実	0.112	98.5	n.d.	0.8

n.d.: 検出されず

[phe-¹⁴C]: [phe-¹⁴C]フルキサピロキサド

[pyr-¹⁴C]: [pyr-¹⁴C]フルキサピロキサド

(2) だいず

だいず (品種: Pioneer 9091) をポットに移植し、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド又は[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサドを約 600 g ai/ha の用量で播種 143、150 及び 164 日後の計 3 回葉面処理し、1 回目処理直後、2 回目処理 14 日後、最終処理 22、29 及び 34 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

種皮及び子実の抽出残渣の可溶化処理によって、種皮からは未変化のフルキサピロキサドが 0.2~1.5%TRR 検出された。だいた子実における主要代謝物として [phe-¹⁴C] フルキサピロキサド処理区で F048 が 19.9%TRR (0.023 mg/kg)、[pyr-¹⁴C] フルキサピロキサド処理区で F002 が 33.4%TRR (0.087 mg/kg) 認められた。(参照 1、9)

表 10 各試料中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	試料	採取日 (処理後 日数)	総残留 放射能 濃度 (mg/kg)	フルキサ ピロ キサド (%TRR)	代謝物 (%TRR)	抽出 残渣 (%TRR)
[phe- ¹⁴ C]	青刈り 茎葉	1 回目処理 直後	6.41	97.7	F006/F008(0.6)	1.0
	青刈り 茎葉	2 回目処理 14 日後	5.09	93.8	F006/F008(1.2)、F048(0.6)	2.9
	落葉	3 回目処理 22-34 日後	61.2	88.6	F048(1.6)、F006/F008(0.9)	4.1
	わら	3 回目処理 34 日後	1.01	92.5	F048(0.8)、F006/F008(0.8)	4.9
	種皮		2.74	62.6	F006/F008(4.2)、F048(2.6)	19.0
	子実		0.115	21.2	F048(19.9)、 F006/F008(4.0)	22.3
[pyr- ¹⁴ C]	青刈り 茎葉	1 回目処理 直後	4.37	97.6	F006/F008(1.5)	0.8
	青刈り 茎葉	2 回目処理 14 日後	4.67	91.7	F006/F008(2.4)、F048(1.2)	3.1
	落葉	3 回目処理 22-34 日後	54.3	86.4	F048(2.2)、F006/F008(1.1)	4.8
	わら	3 回目処理 34 日後	0.837	89.5	F006/F008(1.2)	6.7
	種皮		2.24	53.8	F006/F008(5.5)、 F048(3.2)、F002(2.0)	21.4
	子実		0.260	7.4	F002(33.4)、F048(8.8)、 F006/F008(1.0)	7.7

[phe-¹⁴C] : [phe-¹⁴C]フルキサピロキサド

[pyr-¹⁴C] : [pyr-¹⁴C]フルキサピロキサド

(3) 小麦①

春小麦 (品種: Thasos) をポットに播種し、[phe-¹⁴C] フルキサピロキサド若しくは [pyr-¹⁴C] フルキサピロキサドを 125 g ai/ha の用量で播種 42 及び 91 日後の計 2 回茎葉に噴霧処理し、1 回目処理 36 日後、2 回目処理 4 日後及び 2 回目処理 34 又は 35 日後に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

各試料中に 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。もみ殻及び子実の抽出残渣の可溶化処理によって、もみ殻の抽出残渣からは未変化のフルキサピロキサドが 1.9~4.3%TRR 検出された。(参照 1、10)

表 11 各試料中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	試料	採取日 (処理後 日数)	総残留放射能濃度 (mg/kg)	フルキサピ ロキサド (%TRR)	代謝物 (%TRR)	抽出 残渣 (%TRR)
[phe- ¹⁴ C]	青刈り 茎葉	1 回目 処理 36 日後	0.885	91.3	F008/F043/F041/F006(4.2)、 F048/F057(0.5)、F074(0.3)、 F042/F024/F005(0.3)、 F058(0.3)、F059/F060(0.2)	2.9
	乾燥 茎葉	2 回目 処理 4 日後	10.2	89.4	F008/F043/F041/F006(2.4)、 F048/F057(0.5)、 F042/F024/F005(0.3)、 F134/F133(0.3)、F074(0.2)、 F058(0.2)、F059/F060(0.1)	2.3
	わら	2 回目 処理 35 日後	19.3	83.8	F008/F043/F041/F006(2.8)、 F042/F024/F005(0.7)、 F048/F057(0.6)、F074(0.3)、 F058(0.3)、F059/F060(0.3)、 F134/F133(0.3)、 F131/F041/F0130/F058(0.2)	5.4
	もみ殻		6.73	80.1	F008/F043/F041/F006(6.2)、 F048/F057(0.6)、 F042/F024/F005(0.6)、 F074(0.4)、F134/F133(0.4)、 F058(0.3)、F059/F060(0.1)、 F082(0.1)	7.3
	子実		0.045	63.0	F008/F043/F041/F006(6.5)、 F131/F041/F0130/F058(0.3)	24.5
[pyr- ¹⁴ C]	青刈り 茎葉	1 回目 処理 36 日後	1.06	87.3	F008/F043/F041/F006(5.8)、 F058(1.2)、F048/F057(1.1)、 F036/F132(0.6)、F074(0.6)、 F007/F002(0.5)	4.0
	乾燥 茎葉	2 回目 処理 4 日後	10.3	86.6	F008/F043/F041/F006(3.3)、 F048/F057(0.6)、 F042/F024/F005(0.6)、 F058(0.4)、F007/F002(0.3)、 F074(0.3)、F134/F133(0.2)、 F036/F132(0.1)、F082(0.1)、 F059/F060(0.1)	2.5
	わら	2 回目 処理 34 日後	17.4	85.6	F008/F043/F041/F006(3.7)、 F042/F024/F005(0.7)、 F007/F002(0.5)、 F048/F057(0.5)、F058(0.4)、 F134/F133(0.4)、F074(0.3)、 F059/F060(0.2)、F082(0.2)、 F001(0.1)	5.2

	もみ殻	7.40	76.2	F008/F043/F041/F006(5.8)、 F042/F024/F005(0.7)、 F134/F133(0.6)、 F007/F002(0.5)、 F048/F057(0.5)、F001(0.3)、 F074(0.2)、F082(0.2)、 F058(0.1)	12.3
	子実	0.057	60.2	F008/F043/F041/F006(6.5)、 F131/F041/F0130/F058(0.6)、 F007/F002(0.5)	15.4

[phe-¹⁴C] : [phe-¹⁴C]フルキサピロキサド

[pyr-¹⁴C] : [pyr-¹⁴C]フルキサピロキサド

(4) 小麦②

春小麦（品種：Thasos）の種子を[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド又は[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサドを 0.75 g ai/kg 種子（135 g ai/ha に相当）で処理し、処理 1 日後にポットに播種し、処理 93、112 及び 161 又は 162 日後に採取された試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド処理区の処理 112 日の乾燥茎葉中に F008 が 10.6%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。各試料中の抽出残渣の可溶化処理によって、最終残渣は 3.2～18.5%TRR となったが、遊離した成分中で同定された化合物は認められなかった。（参照 1、11）

表 12 各試料中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	試料	採取日 (処理後 日数)	総残留放射能濃度 (mg/kg)	フルキサピロキサド (%TRR)	代謝物 (%TRR)	抽出 残渣 (%TRR)
[phe- ¹⁴ C]	青刈り 茎葉	処理 93 日後	0.285	78.8	F008(9.0)、F058(2.6)、 F048/F057(2.0)、 F042/F005(1.5)、F074(1.2)、 F036(0.8)	4.1
	乾燥 茎葉	処理 112 日 後	1.12	70.8	F008(10.6)、F058(3.4)、 F074(2.0)、F048/F057(2.0)、 F036(1.8)、F042/ F005(1.0)	7.6
	わら	処理 162 日 後	1.67	63.1	F008(8.0)、F058(3.2)、 F048/F057(2.3)、F036(1.7)、 F074(1.1)	12.3
	もみ殻		0.307	63.3	F008(9.5)、F042/ F005(0.7)、 F074(0.6)	25.9
	子実		0.019	16.8	F008(4.5)	61.0
[pyr- ¹⁴ C]	青刈り 茎葉	処理 93 日後	0.288	70.3	F008(8.4)、F058(3.3)、 F074(2.2)、F048/F057(2.0)、 F036(1.6)、F059 (1.2)、F042/ F005(0.8)	5.7
	乾燥 茎葉	処理 112 日 後	0.886	58.7	F008(8.1)、F058(3.6)、 F048/F057(3.5)、F036(1.9)、 F059(1.2)、F042/ F005(1.1)	10.1
	わら	処理 161 日 後	1.87	65.1	F008(6.1)、F058(4.2)、 F074(2.4)、F036(2.3)、 F048/F057(1.9)、F059 (1.5)	11.0
	もみ殻		0.261	58.3	F008(9.6)	19.8
	子実		0.032	7.1	F008(2.2)	64.1

[phe-¹⁴C] : [phe-¹⁴C]フルキサピロキサド

[pyr-¹⁴C] : [pyr-¹⁴C] フルキサピロキサド

植物体中におけるフルキサピロキサドの代謝は①ピラゾール環の脱メチル化、②カルボキサミド結合の加水分解により開裂、③ビフェニル分子の水酸化、④ピラゾール環メチル基の水酸化、⑤ピラゾール分枝の *N*-グルコシル化により代謝され、次いで、抱合体を形成すると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

砂壤土（ドイツ）の土壌水分を最大容水量の 40%に調整し、常温暗所下で 3 日間プレインキュベーションした後、[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド又は[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサドを 0.4 mg/kg 乾土（150 g ai/ha に相当）となるように処理し、加湿した CO₂ を通気した暗所下 20℃で 120 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は、[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド処理区で 71.9 日、[pyr-¹⁴C]フル

キサピロキサド処理区で 68.8 日であった。

処理 120 日後に未変化のフルキサピロキサドは、[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド処理区で 35.4% TAR、[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサド処理区で 30.7% TAR 認められた。試験期間中に [phe-¹⁴C]フルキサピロキサド処理区では分解物 F008 が最大で 1.2% TAR、[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサド処理区で分解物 F001、F002 及び F008 がそれぞれ最大で 12.1、38.5 及び 0.3% TAR 認められた。

フルキサピロキサドの吸着率はインキュベーション期間に相関して高くなり、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 6.85~29.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 311~1,330 であった。(参照 1、12)

(2) 好氣的土壤中運命試験②

砂壤土 (ドイツ) を 2 週間常温暗所でプレインキュベーションした後、土壤水分を最大容水量の 40% に調整し、[tri-¹⁴C]フルキサピロキサドを 0.4 mg/kg 乾土 (150 g ai/ha に相当) となるように処理し、加湿した空気を通気した暗所下 20°C で 120 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

推定半減期は、144 日であった。

処理 120 日後の抽出性放射能の主要成分は未変化のフルキサピロキサドであり、54.0% TAR 認められた。(参照 1、13)

(3) 好氣的土壤中運命試験③

シルト質埴壤土 (スペイン)、壤土 (ドイツ) 及びシルト質壤土 (ドイツ) を最大容水量の 40% に調整し 20°C で 4 日間プレインキュベーションした後、[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサドを 0.4 mg/kg 乾土 (150 g ai/ha に相当) となるように処理し、暗所下 20/10°C² で 120 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

推定半減期は表 13 に示されている。

処理 120 日後の抽出性放射能の主要成分は未変化のフルキサピロキサドであり、71.7~90.2% TAR 認められた。分解物 F001 及び F002 が検出されたが、いずれも 2% TAR 未満であった。

フルキサピロキサドの吸着率は、壤土及びシルト質壤土 (ドイツ) でインキュベーション期間に相関して高くなり、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は壤土で 13.2~20.0、シルト質壤土で 21.6~38.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は壤土で 831~1,260、シルト質壤土で 1,290~2,280 であった。シルト質埴壤土 (スペイン) では、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 12.1~16.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 410~555 であった。(参照 1、

² インキュベーション温度は、シルト質埴壤土のみ 20 及び 10°C、シルト質埴壤土及び壤土では 20°C のみ。

14)

表 13 フルキサピロキサドの推定半減期

土性	温度 (°C)	半減期 (日)
シルト質埴壌土	20	357
壤土	20	689
シルト質壤土	20	599
	10	810

(4) 好氣的／嫌氣的土壤中運命試験

砂壤土（ドイツ）の土壤水分を最大容水量の 40%に調整し、[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド又は[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサドを 0.4 mg/kg 乾土（150 g ai/ha に相当）となるように処理し、加湿した CO₂を通気した暗所下 20°Cで 30 日間プレインキュベーションした後、脱イオン水を添加し、窒素で置換し嫌気条件に変換後の暗所下 20°Cで 90 日間インキュベートする好氣的／嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

推定半減期は、[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド処理区で 301 日、[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサド処理区で 224 日であった。

処理 120 日後の抽出性放射能の主要成分は未変化のフルキサピロキサドであり、[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド処理区で 62.2% TAR、[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサド処理区で 57.5% TAR 認められた。[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサド処理区で分解物 F001 及び F002 が最大 19.8 及び 7.2% TAR 認められた。（参照 1、15）

(5) 土壤吸着試験

[phe-¹⁴C]フルキサピロキサドを用いて、8 点で採取した 5 種類の土壤 [砂壤土（米国、スペイン及び北海道）、シルト質埴壌土（スペイン）、壤質砂土（スペイン）、砂土（スペイン）及びシルト質壤土（米国及びドイツ）] における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.47~17.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads,oc}$ は 320~1,100、脱着係数 K_{des} は 4.15~51.9、脱着係数 $K_{des,oc}$ は 486~6,330 で移動性は低いと考えられた。（参照 1、16）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（緩衝液）

[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサドを pH 4、pH 5（以上、クエン酸）、pH 7（リン酸）及び pH 9（ホウ酸）の各滅菌緩衝液に 1 mg/L となるように調製した後、50°Cの暗所下で 5 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

回収率は 99.9~105%TAR であり、未変化のフルキサピロキサドのみ認められ、分解物は検出されなかった。フルキサピロキサドは、pH 4、pH 5、pH 7 及び pH 9 で安定であり、25°Cでの半減期は 1 年以上と考えられた。(参照 1、17)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド又は[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサドを pH7 の滅菌緩衝液 (リン酸) に 1 mg/L となるように添加し、21.1~22.4°Cで最長 15 日間キセノン光 (光強度: 28~30.8 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。

回収率は 94.2~108%TAR であり、未変化のフルキサピロキサドが 93.0~108%TAR 認められ、ほかに同定された分解物はなかった。同様な結果が暗所対照区で得られた。フルキサピロキサドは pH7 の緩衝液中で光の有無に関わらず安定であると考えられた。(参照 1、18)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

[phe-¹⁴C]フルキサピロキサド又は[pyr-¹⁴C]フルキサピロキサドを滅菌した自然水 (池水、ドイツ) に 1 mg/L となるように添加し、21.0~22.6°Cで最長 15 日間キセノン光 (光強度: 28.0~29.9 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。

回収率は 94.2~103%TAR であり、未変化のフルキサピロキサドは 91.4~101%TAR、分解物 F001 及び F007 が最大で 6.99 及び 4.05%TAR 認められた。

暗所対照区では安定に存在した。フルキサピロキサドは pH7 の滅菌自然水中で光の有無に関わらず、安定であった。(参照 1、19)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、大豆等を用いて、フルキサピロキサド、代謝物 F002、F008 及び F048 を分析対象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。フルキサピロキサドの最高値は、最終散布 21 日後に収穫された稲 (穀粒) の 1.96 mg/kg、フルキサピロキサド、代謝物 F002、F008 及び F048 の合計の最高値は最終散布 21 日後に収穫された稲 (穀粒) の 1.97 mg/kg であった。(参照 1)

(2) 畜産物残留試験

①ウシ

泌乳牛 (Holstein Friesian 系、各 3 又は 6 頭) を用いた、カプセル経口 [原体 : 0、3、6、18 及び 60 ppm、代謝物 F002 : 0、0.1、0.3 及び 1.0 ppm (飼料中濃度相当量~10 倍相当量) : 平均検体摂取量は表 14 参照] の濃度で 28 日間投与し、乳汁、脱脂乳、乳脂及び組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪) 中のフルキサピロキサド、代謝物 F008 及び F002 を分析対象とした海外の畜産物残留試験について、別紙 4 に示されている。

表 14 畜産物残留試験 (ウシ) の平均検体摂取量

フルキサピロキサド		代謝物 F002	
投与群 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	投与群 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)
3	0.086		
6	0.171	0.1	0.003
18	0.512	0.3	0.008
60	1.56	1.0	0.025

飼料中濃度相当量を投与した場合、フルキサピロキサド及び F008 の最高値はそれぞれ肝臓で 0.0379 µg/g、腎臓で 0.0105 µg/g、脂肪で 0.0193 µg/g であった。F002 は投与期間を通していずれの臓器及び組織においても定量限界未満 (0.01 µg/g 未満) であった。飼料中濃度 10 倍相当量を投与した場合、休薬 4 日後以降は、フルキサピロキサド、代謝物 F008 及び F002 はいずれにおいても定量限界未満であった。(参照 1、20)

②ニワトリ

産卵期ニワトリ (ISA Warren、一群雌 10 羽) を用いた、カプセル経口 [原体 : 0、0.3、0.6、1.8 及び 6.0 ppm、代謝物 F002 : 0、0.025、0.05、0.15 及び 0.50 (飼料中濃度相当量~10 倍相当量) : 平均検体摂取量は不明] の濃度で 28 日間投与し、卵及び組織 (筋肉、肝臓、皮膚及び脂肪) 中のフルキサピロキサド、代謝物 F008 及び F002 を分析対象とした海外の畜産物残留試験について、別紙 4 に示されている。

飼料中濃度相当量及び飼料中濃度 3 倍相当量を投与した場合、フルキサピロキサド、代謝物 F008 及び F002 は、投与期間を通していずれの臓器及び組織においても 0.01 µg/g 未満であった。飼料中濃度 10 倍相当量を投与した場合、フルキサピロキサド及び F008 が脂肪から検出されたが、休薬 3 日後以降は、0.01 µg/g 未満であった。(参照 1、21)

7. 一般薬理試験

フルキサピロキサドを用い、ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 1、22)

表 15 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 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 6 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	-	影響なし
		SD ラット	雄 5 0、200、 600、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重で軟便・ 下痢
	自発運動量	ICR マウス	雄 6 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	-	影響なし
	電撃誘発性 痙攣	ICR マウス	雄 6 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	-	影響なし
循環器系	呼吸数・血 圧・心拍数	SD ラット (無麻酔)	雄 5 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	-	影響なし
腎機能	尿量・電解 質・浸透圧	SD ラット	雄 5 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	-	影響なし

注) いずれの試験でも検体は 0.5%CMC に懸濁した。

∴ 設定できず

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルキサピロキサド (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 1、23、24、25、61、62)

表 16 急性毒性試験概要 (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 6 匹	/		毒性所見なし 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	毒性所見なし 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		腹式呼吸、立毛、呼吸促迫及びう ずくまり姿勢 死亡例なし
		>5.1	>5.1	

フルキサピロキサドの代謝物 F001、F002 及び F048 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 1、26、27、28、61、62)

表 17 急性毒性試験結果概要 (代謝物 F001、F002 及び F048)

代謝物	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
F001	経口	Wistar ラット 一群雌 6 匹	/		一般状態の抑制、呼吸困難、立毛及び糞減少 死亡例なし
F002		Wistar ラット 一群雌 6 匹	/		一般状態の悪化、呼吸困難及び立毛 死亡例なし
F048		Wistar ラット 一群雌 6 匹	/		一般状態の抑制、呼吸困難、立毛、下痢、脱水症状及び糞減少 死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験

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

投与日の検査において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で着地開脚幅増加、500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動量低下及び同群の雄で立ち上がり回数
の減少が認められた。

投与日の検査において、雄では全ての投与群でオープンフィールド観察の探索活動の低下が認められたが、用量相関性がないことから、毒性学的に意義のない変化であると考えられた。また、2,000 mg/kg 群の雄 1 例で遠位脛骨神経の軸索変性が認められたが、近位脛骨神経を含む末梢神経系及び中枢神経系には異常が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと判断した。

本試験において、500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動量低下が認められたので、急性神経毒性に関する無毒性量は、雌雄で 125 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 1、29、61、62)

9. 皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 1、30、31、32、61、62)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500、2,000 及び 6,000 ppm: 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.1	31.2	126	407
	雌	7.3	35.1	144	424

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

投与終了時に行われた FOB においては、6,000 ppm 投与群の雌で着地開脚幅の減少が認められたが、対照群の値が最も高かったこと、試験実施施設における背景データ内であることから、検体投与による影響とは考えられなかった。また、同群の雌では自発運動量の減少が認められたが、1 セッションのみの変動であることから検体投与による影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査においては、100 ppm 投与群雌で Chol 増加が認められたが、背景データの範囲内であり、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で T₃ 増加、500 ppm 以上投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞肥大/過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm 未満 (6.1 mg/kg 体重/日未満)、雌で 100 ppm (7.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、33、61、62)

(甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は [14. (1)~(3)] を参照)

表 19 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・GGT 及び TG 増加 ・小葉中心性肝細胞凝固壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・GGT、無機リン及び Alb 増加 ・Glu 減少 ・尿細管上皮色素沈着 ・カルシウム増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ure、TP、Alb、Glob、無機リン及び Chol 増加 ・クロール及び Glu 減少 ・甲状腺ろ胞細胞肥大過形成 ・カルシウム増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、TG、T₃ 及び TSH 増加 ・クロール減少
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・T.Bil 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・PT 短縮 ・T.Bil 減少 ・Chol、Glob 及び T₄ 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大過形成
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T₃ 増加 	100 ppm、毒性所見なし

注) 病理組織学的所見は統計検定が実施されていない。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

C57BL マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400、2,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21	77	390	1,140
	雌	32	128	610	1,660

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で TG 及び Chol 減少、2,000 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 100 ppm (21 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (128 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、34、61、62)

表 21 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・副腎絶対及び比重量増加 ・ALT、ALP 及び Ure 増加 ・TP 及び Alb 減少 ・多巣性肝細胞壊死 	
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓のび慢性脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・Chol 減少
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 及び Chol 減少 	400 ppm 以下
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見は統計検定が実施されていない。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,500 及び 10,000/7,500 ppm³：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,500 ppm	7,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	45		295
	雌	10	51	238	

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で Chol 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：9 mg/kg 体重/日、雌：10 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、35、61）

表 23 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP、GGT、無機リン及び TG 増加 ・カルシウム及び T.Bil 減少 ・肝絶対及び比重量増加 	
7,500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 及び GGT 増加 ・カルシウム及び T.Bil 減少 ・肝絶対^a及び比重量増加
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、Alb 及び Chol 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、Alb 及び Chol 減少
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見は統計検定が実施されていない。

a：有意差はないが投与の影響と判断した。

³ 最高用量群は、雄で 10,000 ppm、雌で 7,500 ppm。

(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による亜急性神経毒性試験が実施された。

表 24 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.5	57.7	302
	雌	13.4	67.2	338

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

FOB においては、5,000 ppm 投与群の雌で前肢握力の増加が投与 1 日目に観察されたが、減少ではなく増加であること、ラットの 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] で同様の変化は認められなかったことから、検体投与による影響と考えられなかった。血液生化学的検査において 200 ppm 以上投与群の雌の T.Bil が減少したが、投与群の値は全て試験実施機関の背景データ内であった。この減少は、対照群の値が上限を超えていたことが原因であり、毒性ではないと考えられた。病理組織学的検査において 5,000 ppm 投与群雄で近位坐骨神経軸索変性が 2 例に認められ、同所見は、雌では対照群の 1 例でも認められた。その他の神経において同様の所見は認められなかったことから、5,000 ppm 投与群で観察された同所見は検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、200 ppm 投与群の雌で甲状腺絶対及び比重量増加が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雄で 200 ppm (11.5 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm 未満 (13.4 mg/kg 体重/日未満) 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 1、36、61、62)

(甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は [14. (1)～(3)] を参照)

表 25 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・下顎切歯の白変^a ・Glu 減少 ・TP、Alb、GGT 及び Chol 増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・下顎切歯の白変^a ・体重増加抑制 ・TP、Alb 及び TG 増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・無機リン及び Glob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ure、Cre、Glob 及び Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm 以上	200 ppm、毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対及び比重量増加

注) 肉眼的病理検査所見及び病理組織学的所見はともに統計検定が実施されていない。

^a: 病理組織学的検査を実施していないが、2 世代繁殖試験 [12. (1)] での結果よりエナメル芽細胞及びエナメル層外層中の鉄含有色素の減少であると考えられた。

(5) 代謝物 F001 の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラットを用いた、代謝物 F001 の混餌（雄：0、94.6、286 及び 954 mg/kg 体重/日、雌：0、98.8、295 及び 983 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（詳細不明）。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である雄：954 mg/kg 体重/日、雌：983 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 61）

(6) 代謝物 F002 の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラットを用いた、代謝物 F002 の混餌（雄：0、95.1、285 及び 958 mg/kg 体重/日、雌：0、98.0、300 及び 929 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（詳細不明）。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である雄：958 mg/kg 体重/日、雌：929 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 61）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,500 及び 12,000/9,000 ppm⁴：平均検体摂取量は表 26 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

⁴ 最高用量群は、雄で 12,000 ppm、雌で 9,000 ppm。