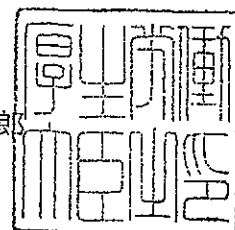


厚生労働省発食安第0214001号
平成 1 8 年 2 月 1 4 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



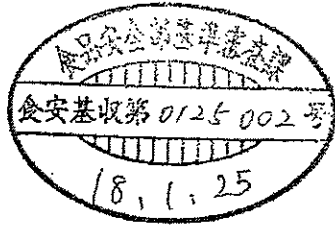
諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

農産物等に係る次に掲げる農薬の残留基準の設定について

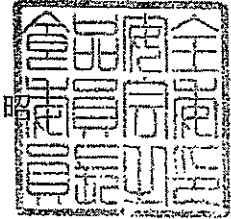
フロニカミド



府食第 41 号
平成 18 年 1 月 19 日

厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 16 年 10 月 29 日付け厚生労働省発食安第 1029001 号をもって貴省から当委員会に対して求められたフロニカミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フロニカミドの一日摂取許容量を 0.073 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フロニカミド

2006年1月

食品安全委員会

目次

・ 目次	1
・ 検討の経緯	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	4
I. 評価対象農薬の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
II. 試験結果概要	6
1. ラットにおける動物体内運命試験	6
(1) 薬物動態	6
(2) 排泄・分布(単回経口)	6
(3) 排泄・分布(反復経口)	7
(4) 胆汁排泄	7
(5) 代謝物同定・定量	8
2. 植物体内運命試験	8
(1) 小麦	8
(2) ばれいしょ	9
(3) もも	10
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的土壌	11
(2) 土壌吸脱着試験	11
4. 水中運命試験	11
(1) 加水分解試験	11
(2) 水中光分解試験	12
(3) 水中光分解試験(蒸留水、河川水)	12
5. 作物残留試験	12
6. 土壌残留試験	13
7. 一般薬理試験	14
8. 急性毒性試験	15
(1) 急性毒性試験	15
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	15

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感受性	15
10. 亜急性毒性試験	15
(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	15
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	16
(3) 代謝物 C の 90日間亜急性毒性試験(ラット)	17
(4) 代謝物 E の 90日間亜急性毒性試験(ラット)	17
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	18
(6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	18
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	18
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	18
(2) 104週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	19
(3) 78週間発がん性試験(マウス)	20
(4) 78週間発がん性試験-追加試験-(マウス)	21
12. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験	21
(2) 発生毒性試験(ラット)	22
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	22
13. 遺伝毒性試験	23
14. その他の毒性試験	24
(1) 3日間混餌投与によるマウス肺での細胞分裂解析	24
(2) 3日間混餌投与による肺における細胞分裂のマウスとラット間の種差比較試験	24
(3) 28日間混餌投与及びその回復試験におけるマウス肺への作用とその回復性	24
(4) フロニカミド及びその代謝物 C、D、E を用いた短期間混餌投与試験におけるマウス肺での BrdU による細胞分裂解析	24
(5) フロニカミド及びイソニアジドのマウス 3 系統の 3 日間混餌投与による肺の細胞分裂解析比較試験	25
(6) ラットを用いた繁殖毒性試験におけるメカニズム試験	25
Ⅲ. 総合評価	26
・ 別紙 1:代謝物/分解物略称	30
・ 別紙 2:検査値等の略称	31
・ 別紙 3:作物残留試験成績	32
・ 参照	34

<検討の経緯及び予定>

- 2004年 5月 27日 農薬登録申請
2004年 10月 29日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1029001 号）（参照 1～60）
2005年 11月 2日 同接受
2004年 11月 4日 食品安全委員会第 68 回会合（要請事項説明）（参照 61）
2004年 12月 15日 農薬専門調査会第 21 回会合（参照 62）
2005年 6月 6日 追加資料提出（参照 63）
2005年 7月 20日 農薬専門調査会第 33 回会合（参照 64）
2005年 9月 20日 追加資料提出（参照 65）
2005年 11月 16日 農薬専門調査会第 38 回会合（参照 66）
2005年 12月 15日 食品安全委員会第 124 回会合（報告）
2005年 12月 15日より 2006年 1月 11日 国民からの意見聴取
2006年 1月 18日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員>

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬 眞
太田敏博
小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

*：2005年 10月～

要 約

ピリジンカルボキシアミド系の殺虫剤である「フロニカミド」(IUPAC: *N*-シアノメチル-4-(トリフルオロメチル) ニコチンアミド)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物代謝(ラット)、植物代謝(小麦、ばれいしょ、もも)、土壌中運命、水中加水分解、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(マウス、ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(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、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、催奇形性、神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、マウスで肺腺腫及び肺癌が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられる。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の 7.32mg/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 0.073mg/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

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：フロニカミド

英名：flonicamid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-シアノメチル-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド

英名：N-cyanomethyl-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

CAS(No. 158062-67-0)

和名：N-(シアノメチル)-4-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボキサミド

英名：N-(cyanomethyl)-4-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarboxamide

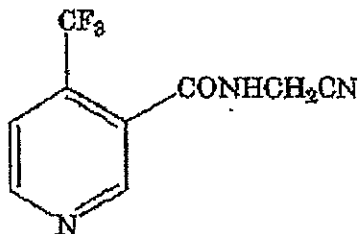
4. 分子式

$C_9H_6F_3N_3O$

5. 分子量

229.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

フロニカミドは、1994年に石原産業(株)により発見されたピリジンカルボキサミド系の殺虫剤であり、アブラムシ類、コナジラミ類等の吸汁害虫に対し、吸汁行動を阻害する。

諸外国では米国(非食用作物)、英国(食用作物)で登録されている。

また、2004年5月に石原産業(株)(以下「申請者」という。)より農薬取締法に基づく登録申請がなされ、参照1~59の資料が提出されている。(参照1)

II. 試験結果概要

フロニカミドのピリジル環 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -フロニカミド) を用いて各種試験が実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はフロニカミドに換算した。

代謝物/分解物及び検査値等の略称は、別紙 1 及び 2 に示した。

1. ラットにおける動物体内運命試験

(1) 薬物動態

^{14}C -フロニカミドを低用量及び高用量で単回経口投与 (2mg/kg 体重、400mg/kg 体重) し、フロニカミドの SD ラットを用いた薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示すとおりであった。T_{max} は、低用量では投与後 20～40 分、高用量の雌では投与後 20 分～1 時間であった。高用量の雄では、投与後 30 分以内に C_{max} に近い値に達したが、実際の最高濃度が認められた時間は投与後 2～4 時間であった。(参照 2)

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量	低用量 (2mg/kg 体重)		高用量 (400mg/kg 体重)	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr) [※]	0.4	0.4	0.9	0.5
C _{max} (µg /mL) [※]	2.07	2.11	250	368
T _{1/2} (hr) [※]	5.20	4.48	11.6	6.79

※T_{max}: 血漿中放射能最高濃度到達時間、C_{max}: 血漿中放射能最高濃度、T_{1/2}: 半減期
T_{max} は薬物動態ソフトウェア"Win Nonlin[®]"を用いて算出した。

(2) 排泄・分布 (単回投与)

^{14}C -フロニカミドを低用量及び高用量で単回経口投与 (2mg/kg 体重、400mg/kg 体重) し、フロニカミドの SD ラットを用いた排泄・分布試験が実施された。

24 時間後の尿 (ケージ洗浄液を含む) 及び糞中排泄率は、両投与群で投与放射能(TAR) の 74%以上、168 時間後の組織中残存率は 2.1% TAR 未満とわずかであった。主要排泄経路は両投与群とも尿中であり、168 時間後の尿中排泄率は低用量投与群で 90～93% TAR、高用量で 87～94% TAR であった。

単回投与における組織分布は、表 2 に示すとおりであった。

全血中の半減期は高用量の雄で 10.4 時間、その他は 6.1～7.6 時間と短く、各組織中の半減期も全血中の半減期と同程度であり、蓄積性は認められなかった。(参照 3)

表 2 主要組織の残留放射能濃度

投与条件	T _{max} 時付近 [※]	168 時間後概要
単回経口 低用量	雄 消化管(7.46), 副腎(5.07), 甲状腺(4.02), 肝臓(2.55), 腎臓(2.35), 脾臓(2.08), 心臓(2.01)	全ての組織で 0.06 未満

	雌	副腎(6.52), 消化管(4.54), 甲状腺(4.26), 卵巣(3.77), 腎臓(2.67), 肝臓(2.50), 脾臓(2.44), 子宮(2.36)	全ての組織で 0.05 未満
単回経口 高用量	雄	消化管(1720), 副腎(672), 甲状腺(652), 肝臓(442), 腎臓(311), 脾臓(302), 膵臓(300)	全ての組織で 7.0 未満
	雌	消化管(2280), 甲状腺(782), 副腎(689), 腎臓(359), 脾臓(344), 肝臓(325)	全ての組織で 4.60 未満

※低用量：投与 0.5 時間後(雌雄)、高用量：3 時間後(雄)、1 時間後(雌)

注) 残留放射能濃度はフロニカミド換算濃度 ($\mu\text{g/g}$)

(3) 排泄・分布 (反復経口)

^{14}C -フロニカミドを反復経口投与 (14 日間非標識体を 2mg/kg 体重の用量で単回経口投与した後、15 日目に ^{14}C -フロニカミドを 2mg/kg 体重の用量で単回経口投与) し、フロニカミドの SD ラットを用いた排泄・分布試験が実施された。

24 時間後の尿 (ケージ洗浄液を含む) 及び糞中排泄率は、両投与群で投与放射能(TAR)の 87%以上、168 時間後の組織中残存率は 2.0%TAR 以下とわずかであった。両投与群ともに主要排泄経路は尿中であり、168 時間後の尿中排泄率は 88%TAR であった。

反復経口投与における組織分布は、表 3 に示すとおりであった。

全血中の半減期は 4.6~6.5 時間と短く、各組織中の半減期も全血中の半減期と同程度で蓄積性はなく、単回投与の場合との差は認められなかった。(参照 4)

表 3 主要組織の残留放射能濃度

投与条件		Tmax 時付近*	168 時間後
反復経口 2.0mg/kg 体重	雄	肺(2.69), 甲状腺(2.69), 腎臓(2.55), 副腎(2.54), 肝臓(2.39), 脾臓(2.11), 胸腺(2.00)	全ての組織で 0.05 未満
	雌	甲状腺(3.49), 卵巣(2.71), 腎臓(2.54), 肝臓(2.51), 副腎(2.41), 脾臓(2.32), 胸腺(2.23), 子宮(2.22), 肺(2.19), 心臓(2.12)	全ての組織で 0.05 未満

※雌雄：投与 0.5 時間後

注) 残留放射能濃度はフロニカミド換算濃度 ($\mu\text{g/g}$)

(4) 胆汁排泄

^{14}C -フロニカミドを単回経口投与 (低用量： 2mg/kg 体重、高用量： 400mg/kg 体重) し、フロニカミドの SD ラット (胆管処理) を用いた胆汁排泄試験が実施された。

投与 48 時間後の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示すとおりであった。(参照 5)

表4 投与48時間後の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

	低用量投与群	高用量投与群
胆汁	3.7~4.1	4.4~4.6
尿*	86~87	80~83
糞	3.5~5.1	3.8

*ケージ洗浄液を含む

(5) 代謝物同定・定量

¹⁴C-フロニカミドのSDラットを用いた単回投与(低用量:2mg/kg体重、高用量:400mg/kg体重)(1(2))、反復投与(低用量:2mg/kg体重)(1(3))、胆汁排泄(低用量:2mg/kg体重、高用量:400mg/kg体重)(1(4))の各試験において、尿、糞、胆汁及び肝臓中におけるフロニカミドの代謝物同定・定量試験が実施された。なお、肝臓中における代謝物の同定及び定量は、胆汁試験においては実施されなかった。試験結果は表5に示すとおりであった。

また、別途実施した代謝物Eの単回投与(0.5~100mg/kg体重)による試験では、代謝物Fを糞中より0.2~0.5%TAR検出した。

ラットにおける主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解を経由し、代謝物Dを生成する経路と考えられた。(参照6、65)

表5 尿、糞、胆汁及び肝臓中における代謝物

投与条件及び排泄箇所		フロニカミド(%TAR)	代謝物(%TAR)
単回経口	尿(48hr後)	46~72	D(18~27)、I、G、B、J、E、E抱合体及びI抱合体(4.0未満)
反復経口	肝臓(0.5~6.0hr後)	0.7~2.4	D、C及びB(1.2未満)
単回経口	糞(24hr後)	0.5~1.2	D、I抱合体、E抱合体、G、B、I、J、E(1.1未満)
胆汁排泄	尿(48hr後)	60~70	D(16~20)、E抱合体、B、I、I抱合体及びJ(1.8未満)
	糞(24hr後)	0.3~2.0	I抱合体+E抱合体、D及びE(1.9未満)
	胆汁(16hr後)	2.5~3.3	B及びD(1.2未満)

注)「E抱合体」については高極性物質を分取し、分析操作中に代謝物Eを生成したものを抱合体と推定したものである。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

¹⁴C-フロニカミドを小麦の播種後76日目に100g ai/ha(通常処理区)及び500g ai/ha(5倍処理区)で散布し、検体として散布後21日後に玄麦、初殻及び麦わらを採取し、フロニカミドの小麦(品種:Kulm)における代謝試験が実施された。

残留放射能は籾殻から最も多く検出された。玄麦中の残留放射能は籾殻の 14~16%であり、籾殻から可食部への浸透移行は少なかった。

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 6 に示すとおり。

小麦における主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。小麦における代謝経路は、側鎖のニトリル基の加水分解による B (TFNG-AM) の生成、それに引き続く酸アミドの分解によるカルボン酸 G (TFNG) の生成、さらにアミド結合の開裂による E (TFNA) の生成、あるいは酢酸残基が脱離した D (TFNA-AM) の生成を経て E を生成する。さらに、C 及び D はピリジンの N の酸化により H 及び D を生成する。(参照 7)

表 6 各試料中の総残留放射能 (TRR) 及び代謝物

処理区	試料	TRR (mg/kg)	フロニカミド (%TRR)	代謝物 (%TRR)
通常処理区	玄麦	0.28	29.9	C(39.4), E(8.1), D(6.2), I(2.7), B (抱合体を含む) と H の合計(3.1)
	籾殻	3.60	40.7	C(16.6), E(5.7), D(2.5), B (抱合体を含む) と H の合計(5.4)
	麦わら	2.03	50.2	C(19.6), E(2.0), D(1.8), B (抱合体を含む) と H の合計(4.5)
5倍処理区	玄麦	1.47	23.9	C(44.1), D(9.5), I(6.1), E(3.7), B (抱合体を含む) と H の合計(5.7)
	籾殻	18.9	46.9	C(18.9), D(3.8), E(3.0), B (抱合体を含む) と H の合計(4.1)
	麦わら	9.28	44.2	C(21.3), E(3.8), D(2.4), B (抱合体を含む) と H の合計(5.6)

(2) ばれいしよ

¹⁴C-フロニカミドを収穫 28 日前及び 14 日前の計 2 回、各々 100 g ai/ha (通常処理) 及び 500g ai/ha (過剰処理) でばれいしよに散布し、収穫時に検体として塊茎及び茎葉を採取し、フロニカミドのばれいしよ (品種: Kennebec) における代謝試験が実施された。

塊茎及び茎葉中の総残留放射能は、通常処理区で 0.1mg/kg 及び 1.5mg/kg であり、茎葉から塊茎への放射能の移行は少なかった。塊茎表面に付着している放射能量は少なく、0.5%TRR 以下であった。塊茎中の放射能の 90%以上が抽出された。

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 7 に示すとおり。

ばれいしよにおける主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。(参照 8)

表 7 各試料中の総残留放射能 (TRR) 及び代謝物

処理区	試料	表面洗浄の有無	TRR (mg/kg)	フロニカミド (%TRR)	代謝物 (%TRR)
通常処理区	塊茎	有	0.145	11.7	C(35.9), E(31.8), E 抱合体(5.2), PM-3a(3.9), D(1.2), B(1.0)
		無	0.106	5.6	C(39.3), E(34.4), E 抱合体(6.0), D(1.0), B(1.0)
	茎葉	無	1.53	9.8	C(36.4), E(17.3), E 抱合体(5.2), D(4.8), B(4.0), PM-1b(3.6), PM-1a(3.2)
5倍処理区	塊茎	有	0.533	7.7	E(40.1), C(33.7), E 抱合体(4.9), D(1.1), B(1.1)
		無	0.200	19.3	E(33.7), C(25.1), E 抱合体(4.8), PM-3a(1.8), D(1.4), B(1.2)
	茎葉	無	7.68	24.5	C(27.8), E(11.9), D(7.9), E 抱合体(3.9), B(2.8), PM-1b(2.7), PM-1a(2.4)

注)PM-1a、PM-1b、PM-3a、は、未同定物質を示す。

(3) もも

¹⁴C-フロニカミドを収穫 35 日前及び 21 日前の計 2 回、各々 100 g ai/ha (通常処理) 及び 500g ai/ha (過剰処理) でももの木の上から均等に散布し、収穫時に検体として果実及び葉を採取し、フロニカミドのもも (品種: Elberta) における代謝試験が実施された。

通常処理区および 5 倍処理区の成熟期の果実では、果実全体から検出された放射能はフロニカミド換算で 0.1 mg/kg 及び 0.322mg/kg であった。

通常処理区の果実全体の残留放射能(0.1mg/kg)の主たる化学形態は、フロニカミド及び E (TFNA)でそれぞれ 30.1%及び 49.3%を占めた。5 倍処理区ではそれぞれ 60.7%及び 17.5%を占めた。葉部から 6.2mg/kg 及び 24.2mg/kg の残留放射能を検出した。残留放射能の主たる化学形態は通常処理区及び 5 倍処理区で、フロニカミド、E(TFNA)、C(TFNG)で、それぞれ 33~65%、5~16%、8~19%が検出された。

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 8 に示すとおり。

ももにおける主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。(参照 9)

表 8 各試料中の総残留放射能 (TRR) 及び代謝物

処理区	試料	TRR (mg/kg)	試料内分布	(%TRR)	フロニカミド (%TRR)	代謝物 (%TRR)
通常処	果実	0.100	果汁	73.2	20.3	E(39.9), C(5.0), B, D(各々 1.5 未満)
			絞り粕	21.1	7.1	E(9.0), C, B, D(各々 1.0 未満)

理 区			表面 洗浄液	5.6	2.7	E, C, B, D (各々0.5 未満)
	葉	6.25	—	—	32.9	C(19.3), E(15.8), B, D(各々5.0 未満)
5 倍 処 理 区	果 実	0.322	果汁	63.7	40.2	E(12.9), C(3.0), B, D(各々2.0 未満)
			絞り粕	21.0	11.8	E(4.2), C, B, D (各々1.0 未満)
			表面 洗浄液	15.3	8.6	E, C, B, D(各々1.0 未満)
	葉	24.2	—	—	64.9	C(8.5), E(5.3), D(2.0), B(1.6)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌

好氣的土壌(壤質砂土(米))に¹⁴Cフロニカミドを乾土あたり0.1mg/kgとなるように添加し、20±1°Cの暗条件下で30日間インキュベートし、フロニカミドの好氣的土壌運命試験が実施された。

抽出放射能は処理直後で101%TARであったが、30日後には13.7%TARに減衰し、抽出残渣は処理直後で0.7%TARであったが、30日後には35.2%TARと増加した。30日後までの累積CO₂は47%TARであった。半減期は1.0日、DT₉₀は3.4日であった。

主要分解物はE及びFであり、Eは3日後に36.4%TRR、Fは7日後に20.2%TRRに達し、その後減衰し14日後には2.0%TAR未満となった。その他の分解物としてB、D及びCが認められたが、30日後には全て2.0%TAR未満であった。

土壌中における主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解によるE(TFNA)の生成と、それに続くピリジン環6位の水酸化の結果としてF(TFNA-OH)の生成であり、中間体としてC(TFNG)、B(TFNG-AM)、D(TFNA-AM)が生成した。これらを経て最終的にCO₂まで無機化されると考えられた。(参照10)

(2) 土壌吸脱着試験

6種類の国内及び国外土壌(壤質砂土(独)、シルト質埴壤土(仏)、埴土(スイス)、砂壤土(スイス)、埴壤土(英)、壤土(日))を用いてフロニカミドの土壌吸脱着試験が実施された。

$K_{ads}=0.083\sim0.558$ 、 $K_{adsOC}=5\sim12$ であり、Freundlichの吸着等温式を用いた場合は、 $K_{Fads}=0.072\sim0.603$ 、 $K_{FadsOC}=5\sim11$ 、脱着等温式を用いた場合は $K_{Fdes}=0.138\sim1.401$ 、 $K_{FdesOC}=8\sim21$ であった。(参照11)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-フロニカミドをpH4、5、7及び9の各緩衝液に1mg/Lとなるように加えた後、

25±1℃(pH5、7及び9)、50±1℃(pH4、5、7及び9)及び40±1℃(pH9)の暗条件下でインキュベートし、フロニカミドの加水分解試験が実施された。

フロニカミドはpH5及び7、25℃及びpH4及び5、50℃の条件下で加水分解は認められず、pH7及び9、50℃における半減期はそれぞれ578日、9.0日であった。また、pH9の40℃及び25℃ではそれぞれ17.1日及び204日であった。主要分解物としてB及びCが認められ、pH9、50℃では120日後にはフロニカミドは認められず、B及びCが、それぞれ11%及び85%生成した。(参照12)

(2) 水中光分解試験

¹⁴C-フロニカミドを滅菌緩衝液(pH7)に1mg/Lとなるように加えた後、23±2℃で15日間キセノン照射(290nm未満除去)(10.6W/m²、測定波長290~348nm)し、フロニカミドの水中光分解試験が実施された。

半減期は照射区において267日、春期における東京(北緯35°)の太陽光換算で1330日であり、光分解に対して安定であった。(参照13)

(3) 水中光分解試験(蒸留水、河川水)

¹⁴C-フロニカミドを滅菌蒸留水及び河川水(利根川より採取)に5mg/Lとなるように加えた後、25℃で30日間キセノン照射(290nm未満除去)(300~400nm 35.7W/m²、300~800nm 285W/m²)し、フロニカミドの蒸留水及び河川水における水中光分解試験が実施された。

半減期は蒸留水で495日、河川水で198日、春期における東京(北緯35°)の太陽光換算でそれぞれ2270日及び909日であり、光分解に対して安定であった。(参照14)

5. 作物残留試験

果樹、野菜、茶等を用いて、フロニカミド、代謝物C及びEを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はメタノール抽出した試料を精製後、GC/MS法及びLC/MS/MS法で定量するものであった。

その結果は別紙3のとおりであり、フロニカミド、代謝物C及びEの合計値の最高は100g ai/haで7日目に収穫した茶(荒茶)の20.4mg/kgであったが、14日目、21日目には、それぞれ8.36 mg/kg、3.13 mg/kgと減衰した。代謝物C又はEは、ばれいしょ、ナス、きゅうり、メロン及びウメを用いた試験でフロニカミドを上回る場合があった。(参照15~17)

上記の作物残留試験結果を用いて、フロニカミド、代謝物C及びEを暴露評価対象物質として農産物から摂取される推定摂取量を表9に示した。

なお、本推定摂取量の算定は、予想される使用方法からフロニカミド、代謝物C及びEが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表9 食品中より摂取されるフロニカミド、代謝物C及びEの代謝物の推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1~6歳)		妊婦		高齢者 (65歳以上)	
		ff (g/人/日)	摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	ff (g/人/日)	摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	ff (g/人/日)	摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	ff (g/人/日)	摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)
ばいしょ	0.09	36.6	3.29	21.3	1.92	39.8	3.58	27	2.43
ナス	0.91	4	3.64	0.9	0.82	3.3	3.00	5.7	5.19
きゅうり	0.39	16.3	6.36	8.2	3.20	10.1	3.94	16.6	6.47
メロン類	0.58	0.4	0.23	0.3	0.17	0.1	0.06	0.3	0.17
りんご	0.15	35.3	5.30	36.2	5.43	30	4.50	35.6	5.34
日本なし	0.12	5.1	0.61	4.4	0.53	5.3	0.64	5.1	0.61
もも	0.55	0.5	0.28	0.7	0.39	4	2.20	0.1	0.06
ウメ	0.69	1.1	0.76	0.3	0.21	1.4	0.97	1.1	0.76
イチゴ	0.31	0.3	0.09	0.4	0.12	0.1	0.03	0.3	0.09
茶	20.4	3	61.2	1.4	28.6	3.5	71.4	4.3	87.7
合計			81.8		41.4		90.3		109

注) ・残留値は、予想される使用時期・使用回数のうちフロニカミド、代謝物C及びEの合計の最大になる試験区の平均残留値を用いた (参照 別紙3)。

・「ff」:平成10年~12年の国民栄養調査 (参照67~69)の結果に基づく農産物摂取量 (g/人/日)

・「摂取量」:残留値及び農産物摂取量から求めたフロニカミド、代謝物C及びEの合計の推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

6. 土壌残留試験

火山灰軽埴土及び沖積灰褐色土を用いて、フロニカミド及びフロニカミドと分解物 (B、C、D、E及びF) を分析対象とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

推定半減期は表10のとおりであり、フロニカミドとして0.8~3.5日、フロニカミドと分解物としては、1.3~5.9日であった。(参照18)

表10 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	フロニカミド	フロニカミド 及び分解物
容器内試験	0.3mg/kg	火山灰軽埴土	1.2日	2.0日
		沖積灰褐色土	0.8日	1.3日
圃場試験	300g ai/ha	火山灰軽埴土	3.5日	5.9日
		沖積灰褐色土	2.7日	2.8日

*容器内試験で純品、圃場試験で顆粒水和剤を使用

7. 一般薬理試験

マウス、ラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 11 に示すとおり。

(参照 19)

表 11 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	マウス	雄 3 雌 3	0, 128, 320, 800, 2000	128	320	800mg/kg 体重群以上の雌雄では全例死亡、320mg/kg 体重群の雌で2/3 例死亡、320mg/kg 体重群以上では認知力、運動性、中枢神経興奮、姿勢運動失調、反射、興奮性症状及び抑制症状。
		ラット	雄 5	0, 320, 800, 2000, 5000	2000	5000	5000mg/kg 体重群の雄で 2/5 例死亡、自発運動能低下、腹這い、流涎、横臥、あえぎ呼吸、呼吸数の減少、口周囲の血による汚れ、よろめき歩調。
	睡眠時間延長 ヘキサレタール睡眠	マウス	雄 8	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800	51.2	128	800mg/kg 体重群では死亡、128mg/kg 体重群以上で用量に依存した睡眠時間の延長、320mg/kg 体重群では対照の約 3.5 倍。
呼吸循環器系	血圧・心拍数	ラット	雄 5	0, 800, 2000, 5000	800	2000	5000mg/kg 体重群で 4/5 例死亡、2000mg/kg 体重群以上で血圧低下、500mg/kg 体重群で心拍数減少。
自律神経系	体温、瞳孔径	ラット	雄 5	0, 320, 800, 2000, 5000	800	2000	5000mg/kg 体重群で 2/5 例死亡、2000mg/kg 体重群以上で体温低下及び縮瞳。
消化器系	小腸炭末輸送	マウス	雄 8	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800	320	800	800mg/kg 体重群で死亡、320mg/kg 体重群以下では投与による影響なし。
骨格筋	握力	ラット	雄 5	0, 320, 800, 2000, 5000	5000	—	5000mg/kg 体重群で 2/5 死亡。投与による影響なし。
腎臓	腎機能	ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	320	800	5000mg/kg 体重群で pH 減少及びケトン体増加、2000mg/kg 体重群以上でグルコース増加、800mg/kg 体重群以上で Cl 減少、800 又は 2000 mg/kg 体重群で尿量、Na、K の排泄量減少、浸透圧と蛋白質増加。320mg/kg 体重群以下では影響なし。潜血は全群で影響なし。

・検体はフロニカミド原体をポリソルベート 80(1%)に懸濁したものをラットについて単回経口投与し、マウスについては腹腔内投与した。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フロニカミドのSDラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

急性経口LD₅₀は雄で884mg/kg体重、雌で1770mg/kg体重、経皮LD₅₀は雌雄で5000mg/kg体重超、吸入LC₅₀は雌雄で4.90mg/L超であった。(参照20~22)

代謝物C、E、D及びFについてWistラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

急性経口LD₅₀は実施された代謝物全てにおいて、雌雄で2000mg/kg体重超であった。(参照23~26)

(2) 急性神経毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた強制単回経口(原体:0、100、300、600(雄のみ)、1000mg/kg体重)投与による14日間の急性神経毒性試験が実施された。

1000mg/kg体重投与群の雌雄で投与30~60分後の観察で着地時後肢開脚距離の増加、雄で投与30~60分後の観察で歩行移動距離の減少が認められた。

なお、1000mg/kg体重投与群の雄一匹が投与翌日に死後発見された。

本試験における無毒性量は、雄で600mg/kg体重、雌で300mg/kg体重であると考えられた。(参照27)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、フロニカミド原体は皮膚に対する刺激性は認められず、眼に軽度の刺激性が認められた。(参照28~29)

ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization法)が実施されており、フロニカミド原体に皮膚感作性は認められなかった。(参照30)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICRマウス(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、100、1000、7000ppm:表12参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表12 マウス90日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100ppm	1000ppm	7000ppm
検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	15.3	154	1070
	雌	20.1	192	1250

各投与群で認められた主な所見は表13に示すとおり。

本試験において1000ppm以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、7000ppm投与群の雌で肝及び脾比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で100ppm

(15.3mg/kg 体重/日)、雌で1000ppm (192mg/kg 体重/日) であると考えられた。
(参照 31)

表 13 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7000ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・自発運動の減少 ・MCV、MCH 及び網赤血球数増加 ・赤血球数、Hb、Ht 及び血小板数減少 ・血清中クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム及びカルシウム増加 ・血清中カリウム減少 ・肝及び脾比重量¹増加 ・胸骨髄の低形成及び色素沈着亢進 ・脾の髄外性造血亢進及び色素沈着亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・自発運動の減少 ・MCV、MCH 及び網赤血球数増加 ・赤血球数、Hb 及び Ht 減少 ・血清中グルコース増加 ・肝及び脾比重量増加 ・胸骨髄の低形成及び色素沈着亢進 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾の髄外性造血亢進及び色素沈着亢進
1000ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大	1000ppm 以下毒性所見なし
100ppm	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50(雄のみ)、200、1000、2000(雄のみ)、5000(雌のみ)ppm: 表 14 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		50ppm	200ppm	1000ppm	2000ppm	5000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.08	12.1	60.0	119	—
	雌	—	14.5	72.3	—	340

各投与群で認められた主な所見は表 15 に示すとおり。

200ppm 投与群の雄で腎近位尿細管硝子滴沈着が認められたが、この硝子滴は $\alpha 2u$ グロブリンの沈着であると確認されており、これは雄ラットに特異的な所見であるため、ヒトにおけるリスク評価には外挿されないものと考えた。

本試験において 1000ppm 投与群雄で腎尿細管好塩基性変化及び顆粒状尿円柱等が、5000ppm 投与群雌で腎近位尿細管細胞空胞化等が認められたため、無毒性量は雄で 200ppm (12.1mg/kg 体重/日)、雌で 1000ppm (72.3mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

¹ 体重比重量を比重量という。(以下同じ)

表 15 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5000ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・MCHC 増加 ・Ht 減少 ・血漿中 TG 減少 ・肝及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎近位尿細管細胞空胞化
2000ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・眼周囲赤色物付着 ・血漿中 TG 減少 ・腎退色 ・小葉中心性肝細胞肥大
1000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量増加 ・腎尿細管好塩基性変化及び顆粒状尿円柱 	1000ppm 以下毒性所見なし
200ppm 以下	毒性所見なし*	

※：腎近位尿細管硝子滴沈着が 200ppm 以上の雄で認められているが、 $\alpha 2u$ グロブリンの沈着が確認されており種特異的変化であることから、無毒性量の根拠とはしなかった。

(3) 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 C : 雄 : 0、50、2000、雌 : 0、200、5000ppm : 表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 代謝物 C のラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		50ppm	200ppm	2000ppm	5000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.56	—	135	—
	雌	—	16.5	—	411

全ての投与群において、代謝物 C 投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雄で 2000ppm (135mg/kg 体重/日)、雌で 5000ppm (411mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

(4) 代謝物 E の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 E : 雄 : 0、50、2000、雌 : 0、200、5000ppm : 表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 代謝物 E のラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		50ppm	200ppm	2000ppm	5000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.42	—	136	—
	雌	—	15.9	—	409

全ての投与群において、代謝物 E 投与による影響は認められなかった。
本試験における無毒性量は雄で 2000ppm (136mg/kg 体重/日)、雌で 5000ppm (409mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、3、8、20、50(雌のみ) 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。

50mg/kg 体重/日投与群の雌で嘔吐、虚脱、疲弊及び痙攣 (1 例は投与 4 週目に切迫屠殺し、投与 9 週目に虚脱、疲弊症状が認められた別の 1 例については投与中止とした)、体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数減少、網状赤血球数増加が、また各一例ずつではあるが腎尿細管空胞化及び回盲弁部の出血が認められた。膝浮腫、胸腺退縮は瀕死期に切迫殺した一例に認められた。

本試験において 50mg/kg 体重/日投与群の雌で網状赤血球数増加等が認められたため、無毒性量は雌雄で 20mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 35)

(6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1000、10000 ppm: 表 18 参照) 投与による亜急性毒性試験が実施された。

表 18 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		200ppm	1000ppm	10000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	67	625
	雌	16	81	722

10000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。神経毒性は認められない。

本試験において 10000ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄で 1000ppm (雄: 67mg/kg 体重/日、雌: 81mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 36)

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 6 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、3、8、20mg/kg 体重) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

20mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 及び網状赤血球数増加、雄で MCV 増加、腎比重量増加、雌で体重増加抑制、心及び甲状腺比重量増加が認められた。

本試験において 20mg/kg 体重/日投与群の雌雄で網状赤血球数増加が認められたこと等から、無毒性量は雌雄で 8mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

(2) 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 52 匹、衛星群 I : 14 匹 (52 週後に 10 匹を中間屠殺)、衛星群 II : 10 匹 (26 週後に中間屠殺)) を用いた混餌 (原体 : 雄 : 0、50、100、200、1000、雌 : 0、200、1000、5000ppm : 表 19 参照) 投与による 104 週間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 19 ラット 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		50ppm	100ppm	200ppm	1000ppm	5000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.84	3.68	7.32	36.5	—
	雌	—	—	8.92	44.1	219

各投与群で認められた主な所見は表 20 に示すとおり。

本試験において 1000ppm 投与群雄又は 5000ppm 投与群雌で慢性腎症が認められたこと等から、無毒性量は雄で 200ppm(7.32mg/kg 体重/日)、雌で 1000ppm (44.1mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認められない。(参照 38)

表 20 ラット 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5000ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Ht、Hb、MCHC 及び赤血球数減少 ・ 血漿中 γ-GTP 及び総コレステロール増加 ・ 血漿中 TG 減少 ・ 尿比重減少 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 副腎比重量減少 ・ 肝暗調化及び小葉像明瞭 ・ 下腿横紋筋線維萎縮 ・ 前胃びらん・潰瘍 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞) ・ 慢性腎症、近位尿細管空胞化及び近位尿細管褐色色素 (リボフスチン) 沈着 ・ 白内障、網膜萎縮

1000ppm [※]	<ul style="list-style-type: none"> ・尿比重減少、尿量増加 ・前胃びらん・潰瘍 ・腎尿細管好塩基性変化、顆粒状尿円柱及び慢性腎症 	1000ppm 以下毒性所見なし
200ppm 以下	毒性所見なし	

※：腎近位尿細管硝子滴沈着が 1000ppm 以上の雄で認められているが、 α 2u グロブリンの沈着が確認されており種特異的变化であることから、毒性所見から除外した。

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹、衛星群 I : 一群雌雄各 10 匹 (52 週時に中間屠殺)、衛星群 II : 一群雌雄各 10 匹 (26 週時に中間屠殺)) を用いた混餌 (原体 : 0、250、750、2250 ppm : 表 21 参照) 投与による 78 週間の発がん性試験が実施された。

表 21 マウス 78 週間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		250ppm	750ppm	2250ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29	88	261
	雌	38	112	334

各投与群で認められた主な所見は表 22 及び 23 に示すとおり。

本試験において肺腫瘍の増加が認められた。雌雄ともに無毒性量は設定されなかった。(参照 39)

表 22 マウス 78 週間発がん性試験で認められた毒性所見 (腫瘍性病変以外)

投与群	雄	雌
2250ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量減少 ・脾色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾色素沈着 ・胸骨髄細胞低形成及び色素沈着
750ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肺結節増加 ・肺胞・細気管支上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺血管周囲単核細胞浸潤 ・胸骨髄細胞低形成
250ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肺終末細気管支上皮細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾髄外性造血亢進 ・胸骨髄色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺終末細気管支上皮細胞肥大

表 23 マウス発がん性試験で認められた肺腫瘍

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	250	750	2250	0	250	750	2250
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
肺	腺腫	7	25**	25**	33**	9	20*	30**	24**
	腺癌	4	6	12*	12*	0	3	3	7**

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05, ** : p<0.01

(4) 78 週間発がん性試験 -追加試験- (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、25、80、250 ppm : 表 24 参照) 投与による 78 週間の発がん性試験が実施された。

表 24 マウス 78 週間発がん性試験 (追試) の平均検体摂取量

投与群		10ppm	25ppm	80ppm	250ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.20	3.14	10.0	30.3
	雌	1.42	3.66	11.8	36.3

250ppm 投与群の雌雄で肺終末細気管支上皮細胞過形成/肥大が、雄では肺腫瘍及び肺腫瘍 (肺腺腫及び肺癌) が認められた。肺腫瘍の頻度については表 25 に示す。

本試験において 250ppm 投与群の雌雄で肺終末細気管支上皮細胞過形成/肥大が、また 250ppm 投与群の雄では肺腺腫及び肺癌が認められたこと等から、無毒性量は雌雄で 80ppm (雄 : 10.0mg/kg 体重/日、雌 : 11.8mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

表 25 マウス発がん性試験で認められた肺腫瘍

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	10	25	80	250	0	10	25	80	250
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肺	細気管支・ 肺腺腫	8	11	12	11	21**	10	8	11	14	13
	細気管支・ 肺癌	3	6	3	4	9	1	4	2	3	3
	腺腫+癌*	11	16	15	14	27**	10	12	12	16	16

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05, ** : p<0.01

※ : 腺腫と癌を併せ持つ個体は重複カウントしていないため、合計値は必ずしも一致しない。

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、300、1800ppm : 表 26 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26 2 世代繁殖試験における検体摂取量

投与群		50ppm	300ppm	1800ppm	
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	親 P 雄	児 F ₁ 雄	3.07	18.3	109
	親 P 雌	児 F ₁ 雌	4.67	28.2	164
	親 F ₁ 雄	児 F ₂ 雄	3.39	20.7	125
	親 F ₁ 雌	児 F ₂ 雌	4.95	30.5	177

親動物では 1800ppm 投与群の雌雄で肝 (F₁) 及び腎(P 雄及び F₁ 雌雄)比重量増加、雄で精囊 (F₁) 及び甲状腺 (P) 比重量増加、腎退色 (P、F₁)、尿管好塩基性化及び顆粒状尿管 (P、F₁)、雌で副腎及び卵巣比重量減少 (P)、近位尿管空胞化 (P、F₁)、膈開口遅延(F₁)が認められた。300ppm 以上投与群の雄で腎近位尿管硝子滴沈着が認められているが、 α 2u グロブリンの沈着が確認されており種特異的变化であることから、無毒性量の根拠とはしなかった。

児動物では 1800ppm 投与群の雌で子宮比重量減少(F₁)が認められた。

本試験において 1800ppm 投与群の親動物雌雄で肝及び腎比重量増加が、児動物雌で子宮比重量減少が認められたこと等から、無毒性量は親動物の雌雄で 300ppm(P 雄: 18.3mg/kg 体重/日、P 雌: 28.2mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 20.7mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 30.5mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 1800ppm(F₁ 雄: 109mg/kg 体重/日、F₂ 雄: 125mg/kg 体重/日)、雌で 300ppm(F₁ 雌: 28.2mg/kg 体重/日、F₂ 雌: 30.5mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 41)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、20、100、500 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、500mg/kg 体重/日投与群で肝比重量増加、小葉中心性肝細胞腫大、腎尿管空胞化が認められた。

胎児では 500mg/kg 体重/日投与群で頸肋骨の発現頻度の上昇が認められた。

本試験において 500mg/kg 体重/日投与群の母動物で小葉中心性肝細胞腫大が、胎児で頸肋骨の発現頻度の上昇が認められたこと等から、無毒性量は母動物及び胎児で 100mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められない。(参照 42)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、2.5、7.5、25mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、25mg/kg 体重/日で体重増加抑制が認められた。

胎児では投与の影響は認められなかった。

本試験において 25mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は、母動物で 7.5mg/kg 体重/日、胎児で 25mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められない。(参照 43)

13. 遺伝毒性試験

フロニカミドの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成(UDS)試験、マウスを用いた小核試験、マウス結腸、肝及び肺におけるコメットアッセイが実施された。試験結果は全て陰性であった。

従って、フロニカミドに遺伝毒性はないものと考えられた。(表 27) (参照 44~49)

表 27 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 44)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	61.7~5000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{V}$ (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (参照 45)	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ⁺ -3.7.2.C	28.3~2290 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 46)	チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞(CHL)	573~2290 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i> <i>/in vitro</i>	UDS 試験 (参照 47)	SD ラット (肝細胞) (一群雄 6 匹)	0, 600, 2000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 48)	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	雄: 0, 250, 500, 1000 雌: 0, 125, 250, 500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回)強制経口投与	陰性
	コメットアッセイ (結腸、肝臓、肺) (参照 49)	ddY マウス (一群雄 4 匹)	0, 375, 750, 1500 mg/kg 体重 強制単回経口投与	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 C、D、E 及び F の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は全て陰性であった。(表 28) (参照 50~53)

表 28 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

試験		被験物質	対象	処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	代謝物 C	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535,	5~5000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{V}$ (+/-S9)	陰性

	(参照 50~53)	代謝物 D	TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	33~5000 μ g/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性
		代謝物 E		33~5000 μ g/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性
		代謝物 F		33~5000 μ g/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の毒性試験

(1) 3日間混餌投与によるマウス肺での細胞分裂解析

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用い 3 日間混餌 (原体 : 0、80、250、750、2250ppm、0、12.3、40.9、130、340 mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU 免疫染色によるマウス肺での細胞分裂解析が実施された。

750ppm 以上投与群で肺細胞気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められた。80ppm 投与群にはこの作用は認められず、80~250ppm の間にマイトジェーン活性の閾値が存在すると考えられた。(参照 54)

(2) 3日間混餌投与による肺における細胞分裂のマウスとラット間の種差比較試験

ICR マウス及び Wistar ラット (ともに一群雌 5 匹) を用い 3 日又は 7 日間混餌 (原体 : マウス : 0、2250ppm、ラット : 0、5000ppm、マウス : 0、374~386、ラット : 0、392~403mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU 免疫染色による肺の細胞分裂解析によりマウスとラット間の種差比較試験が実施された。

マウスでは 3 日及び 7 日間の投与後に 2250ppm 投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められたが、ラットでは両投与期間ともに増加は認められなかった。(参照 55)

(3) 28日間混餌投与及びその回復試験におけるマウス肺への作用とその回復性

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用い 28 日間混餌 (原体 : 0、2250ppm、0、303 mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、光学顕微鏡によるクララ細胞の形態変化や数の変化の観察、BrdU 免疫染色によるマウス肺での細胞分裂解析及び 28 日投与群とその回復群のマウスの肺について電子顕微鏡学的検査が実施された。

28 日間混餌投与した 2250ppm 投与群では肺細胞気管支上皮細胞の細胞分裂亢進、クララ細胞の突出、肥大、細胞質の分泌顆粒増加及び肥大が認められたが、回復群 (1 週間後、2 週間後及び 4 週間後) では BrdU 陽性細胞の増加は認められず、クララ細胞は投与 1 週間後には正常形態に回復した。(参照 56)

(4) フロニカミド及びその代謝物 C、D、E を用いた短期間混餌投与試験におけるマウス肺での BrdU による細胞分裂解析

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用い 3 日又は 7 日間混餌 (フロニカミド、代謝物 C、D

及びE各々：0、2250ppm、フロニカミド：0、330～389、代謝物C：0、318～402、D：0、332～385、E：0、336～364mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、フロニカミド及びその代謝物C、D、EのBrdU免疫染色によるマウス肺の細胞分裂解析が実施された。

フロニカミドでは3日及び7日間の投与後に2250ppm投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められたが、代謝物では両投与期間ともに増加は認められなかった。(参照57)

(5) フロニカミド及びイソニアジドのマウス3系統の3日間混餌投与による肺の細胞分裂解析比較試験

ICRマウス(一群雄5匹)、B6C3F1マウス(一群雄5匹)及びC57マウス(一群雄5匹)を用いフロニカミド又はイソニアジドを3日混餌(フロニカミド、イソニアジド各々：0、2250ppm、フロニカミド：0、299～306、イソニアジド：0、290～325mg/kg 体重/日に相当)投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU免疫染色によるマウス肺の細胞分裂解析を行い、フロニカミド及びイソニアジドに対するマウス3系統間の比較試験が実施された。

フロニカミドではICRマウスの2250ppm投与群でのみ肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められたが、イソニアジドでは3系統全てのマウスの2250ppm投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められ、その増加レベルはICR>B6C3F1>C57マウスであった。(参照58)

(6) ラットを用いた繁殖毒性試験におけるメカニズム試験

ラットを用いた繁殖試験(11.1)のF₁世代で正常分娩したペアの雌雄各親8匹から採取した血清を用いて、血清中の性腺刺激ホルモン及び性ホルモン濃度(雄：FSH、LH、テストステロン、雌：FSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン)に対するフロニカミド投与の影響について確認が行われるとともに、フロニカミドのエストロゲン受容体(α及びβ)に対するエストロゲン様活性の影響を確認するためレセプターバインディングアッセイが実施された。

ホルモン測定については、1800ppm群の雌でFSH増加、エストラジオールの減少傾向が、300ppm投与群以上の雌でLH増加が認められた。

レセプターバインディングアッセイの結果、フロニカミドはエストロゲン受容体α及びβとエストラジオールとほぼ同等に結合親和力を持つ蛍光リガンドの結合を生物学的に意味のあるレベルで阻害しなかった。

フロニカミド投与により、詳細なメカニズムは明らかではないがエストラジオール生成及び血中濃度が減少するが、エストロゲン受容体へ直接関与するものではなく、その影響とFSH及びLHが増加するといった正のフィードバック機構には用量相関があると考えられた。(参照59)

Ⅲ. 総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「フロニカミド」の評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、主な排泄経路は尿中であった。尿中からはフロニカミドが多く認められ、主要代謝物としてDが、その他の代謝物としてI、G、B、J、E、E 抱合体及びI 抱合体が認められた。糞中からはわずかではあるがフロニカミド及び代謝物としてD、G、B、I、E、E 抱合体及びI 抱合体等が認められた。胆汁中からはわずかではあるが、フロニカミド及び代謝物としてD及びCが認められた。主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。

小麦、ばれいしょ及びももを用いた植物体内運命試験が実施されており、玄麦、ばれいしょ塊茎及びもも果実中の残留放射エネルギーはわずかであり、その内容としてフロニカミド、主要代謝物としてC及びEが認められた。

土壌中運命試験が実施されており、フロニカミドの土壌中半減期は好氣的条件下で1.0日であり、主要分解物としてCO₂が認められた。その他、代謝物としてE及びFが認められたが、投与30日後には減衰した。

水中加水分解及び水中光分解試験が実施されており、加水分解試験でのフロニカミドの半減期はpH7及び9、50°Cでそれぞれ578日、9.0日、pH9、40及び25°Cでそれぞれ17.1日、204日であり、主要分解物としてB及びCが認められ、pH5及び7、25°C及びpH4及び5、50°Cでは安定であった。水中光分解試験でのフロニカミドの半減期は滅菌緩衝液、滅菌蒸留水及び河川水でそれぞれ春期における東京(北緯35°)の太陽光換算で1330日、2270日及び909日であり、光分解に対して安定であった。

果樹、野菜、茶等を用いて、フロニカミド、代謝物C及びEを分析対象とした作物残留試験が実施されており、フロニカミドの最高値は100g ai/haで7日目に収穫した茶(荒茶)の22.7mg/kgであったが、14日目、21日目には、それぞれ7.77 mg/kg、2.67 mg/kgと減衰した。代謝物C及びEについても最高値は100g ai/haで7日目に収穫した茶(荒茶)であり、それぞれ2.23mg/kg、0.42mg/kgであったが、21日目には、1.17 mg/kg、0.14 mg/kgに減衰した。

火山灰軽埴土及び沖積灰褐色系壤土を用いて、フロニカミド及び分解物(B、C、D、E及びF)を分析対象とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施されており、半減期はフロニカミドとして0.8~3.5日であり、フロニカミド及び分解物としては、1.3~5.9日であった。

フロニカミドの急性経口LD₅₀はラットの雄で884mg/kg体重、雌で1770mg/kg体重、経皮LD₅₀はラットの雌雄で5000mg/kg体重超、吸入LC₅₀はラットの雌雄で4.90mg/L超であった。

代謝物C、E、D及びFの急性経口LD₅₀はそれぞれラットの雌雄で2000mg/kg体重超であった。

急性神経毒性試験で得られた無毒性量はラットで600 mg/kg体重であった。急性神経毒性は認められなかった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで15.3mg/kg体重/日、ラットで12.1mg/kg体重/日、イヌで20mg/kg体重/日であった。

亜急性神経毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで67mg/kg体重/日であった。神経

毒性は認められない。

マウスの発がん性試験で ICR マウスで高率に認められる自然発症性の肺胞終末細気管支上皮腫瘍が認められたことから、肺腫瘍についてのメカニズム試験が実施された。

フロニカミドがマウスの肺腫瘍を誘発した明らかな機序を解明することはできなかったが、フロニカミドがマウスの細気管支上皮細胞、特にクララ細胞の細胞分裂を亢進させることが確認された。また、ラット、他の 2 系統のマウス及び代謝物 C、E 及び D を投与した ICR マウスでは肺細胞の細胞分裂亢進が認められなかったこと、全ての遺伝毒性試験の結果が陰性であること等を総合的に勘案すると、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、イヌで 8mg/kg 体重/日、ラットで 7.32mg/kg 体重/日、マウスで 10mg/kg 体重/日であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親動物で卵巣比重量減少及び性成熟遅延、児動物の雌で子宮比重量減少が認められ、これは血中エストラジオール濃度の減少に関連した変化であるが、エストロゲン受容体へ直接関与するものではなく、繁殖能力に悪影響を与えるほどのものではないと考えられた。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 18.3mg/kg 体重/日であると考えられた。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児で 100mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 7.5mg/kg 体重/日、胎児で 25mg/kg 体重/日であると考えられた。いずれも催奇形性は認められない。

フロニカミドの細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* 肝 UDS 試験、マウスを用いた小核試験、マウス結腸、肝及び肺におけるコメットアッセイが実施されており、全ての試験において陰性の結果が得られた。従って、フロニカミドに遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物 C、D、E 及び F の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は陰性であった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフロニカミド、代謝物 C 及び E と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 29 のとおりである。

表 29 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：15.3 雌：192	雄：154 雌：1250	雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：肝及び脾比重量増加等
	78週間 発がん性 試験	雄：10.0 雌：11.8	雄：30.3 雌：36.3	雄：肺腺腫及び肺癌等 雌：肺終末細気管支上皮細胞過形成/肥大
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：12.1 雌：72.3	雄：60.0 雌：340	雄：腎尿細管好塩基性変化等 雌：腎近位尿管細胞空胞化等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	雄：67 雌：81	雄：625 雌：722	雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)
	104週間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：7.32 雌：44.1	雄：36.5 雌：219	雄雌：慢性腎症等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	親動物： P雄：18.3 P雌：28.2 F ₁ 雄：20.7 F ₁ 雌：30.5 児動物： F ₁ 雄：109 F ₁ 雌：28.2 F ₂ 雄：125 F ₂ 雌：30.5	親動物 P雄：109 P雌：164 F ₁ 雄：125 F ₁ 雌：177 児動物 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：164 F ₂ 雄：— F ₂ 雌：177	親動物雌雄：肝及び腎比重量増加 児動物雌：子宮比重量減少等
	発生毒性 試験	母動物及び胎児： 100	母動物及び胎児： 500	母動物：小葉中心性肝細胞腫大等 胎児：頸肋骨の発現頻度の上昇 (催奇形性は認められない)
	ウサギ	発生毒性 試験	母動物：7.5 胎児：25	母動物：25 胎児：—
イヌ	90日間 亜急性毒 性試験	雌雄：20	雄：— 雌：50	雌：網状赤血球数増加等
	1年間 慢性毒性 試験	雌雄：8	雌雄：20	雌雄：網状赤血球数増加等

¹⁾最小毒性量で認められた毒性所見の概要等

食品安全委員会は、以上の評価から以下のとおり一日許容摂取量 (ADI) を設定した。

ADI	0.073mg/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)	104 週間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	7.32mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	名称 (略称)	化学名
B	TFNG-AM	<i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycinamide
C	TFNG	<i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycine
D	TFNA-AM	4-trifluoromethylnicotinamide
E	TFNA	4-trifluoromethylnicotinic acid
F	TFNA-OH	6-hydroxy-4-trifluoromethylnicotinic acid
G	IKI-220 <i>N</i> Oxide	<i>N</i> -cyanomethyl-4-trifluoromethylnicotinamide 1-oxide
H	TFNG <i>N</i> Oxide	<i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycine 1-oxide
I	TFNA-AM <i>N</i> Oxide	4-trifluoromethylnicotinamide 1-oxide
J	OH-TFNA-AM	6-hydroxy-4-trifluoromethylnicotinamide

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
FSH	卵胞刺激ホルモン
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
LH	黄体刺激ホルモン
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
TG	トリグリセリド

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					フロニカミド		代謝物C		代謝物E		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2000年 2003年	4 4 2	75-120	2	7	0.01	0.01*	0.04	0.02*	0.05	0.03*	0.06*
				14	<0.01	<0.01	0.08	0.03*	0.08	0.03*	0.07*
				30	<0.01	<0.01	0.06	0.04*	0.06	0.04*	0.09*
ナス (果実) 2001年	2	150	2	1	0.22	0.17	0.11	0.09	0.03	0.03	0.29
				3	0.17	0.14	0.13	0.13	0.05	0.04	0.31
				7	0.09	0.05	0.29	0.19	0.09	0.08	0.32
ナス (果実) 2003年	2	100	3	1	0.29	0.23	0.48	0.38	0.26	0.17	0.78
				3	0.23	0.16	0.67	0.47	0.17	0.15	0.73
				7	0.07	0.06	0.92	0.67	0.21	0.18	0.91
				14	0.01	0.01*	0.80	0.68	0.34	0.20	0.89*
				21	<0.01	0.01*	0.69	0.59	0.23	0.16	0.76*
				28	<0.01	<0.01	0.50	0.41	0.14	0.10	0.52*
35	<0.01	<0.01	0.34	0.25	0.10	0.06	0.32*				
42	<0.01	<0.01	0.24	0.18	0.08	0.04	0.23*				
きゅうり (果実) 2000年 2003年	4 4 4 2 2 2 2	100-150	3	1	0.18	0.13	0.22	0.11	0.18	0.09	0.33
				3	0.16	0.12	0.24	0.12	0.18	0.11	0.35
				7	0.08	0.06	0.23	0.15	0.23	0.18	0.39
				14	0.02	0.02*	0.11	0.09	0.20	0.17	0.28*
				21	0.01	0.01*	0.09	0.07	0.13	0.12	0.02*
				28	0.01	0.01*	0.08	0.06	0.12	0.08	0.15*
35	<0.01	<0.01	0.06	0.04	0.03	0.06	0.11*				
42	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.06	0.04	0.09*				
メロン (果実) 2001年	2	150	2	1	0.04	0.02*	0.03	0.02	0.15	0.09	0.13*
				3	0.03	0.02*	0.04	0.03	0.17	0.09	0.14*
				7	0.02	0.02*	0.05	0.04	0.21	0.14	0.20*
メロン (果実) 2003年	2 2 2 2 1	125-150	2	1	0.03	0.02	<0.01	0.01*	0.04	0.04	0.07*
				7	0.04	0.02	0.03	0.02	0.10	0.09	0.13
				14	0.05	0.03	0.08	0.06	0.26	0.19	0.28
				28	0.07	0.05	0.15	0.10	0.57	0.43	0.58
				42	0.02	0.02	0.17	0.12	0.42	0.38	0.52
50	<0.01	<0.01	0.11	0.08	0.33	0.31	0.40*				
りんご (果実) 2001年 2003年	4 2 4 2	250-313	2	14	0.36	0.11	0.02	0.01*	0.05	0.03	0.15*
				21	0.07	0.06	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.11*
				28	0.28	0.10	0.03	0.01*	0.05	0.04	0.15*
				42	0.13	0.09	0.02	0.02	0.04	0.04	0.15
なし (果実) 2000年	2	250-350	3	14	0.06	0.06	0.02	0.02*	0.06	0.04*	0.12*
				21	0.06	0.04	0.02	0.01*	0.07	0.04*	0.09*
				28	0.07	0.05	0.03	0.01	0.11	0.05	0.11
なし (果実) 2003年	2	175	2	14	0.05	0.03*	<0.01	<0.01	0.05	0.04*	0.03*
				28	0.05	0.03	0.01	0.01*	0.08	0.05	0.09*
				42	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.04	0.06*
				56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.08	0.04	0.06*
もも (果肉) 2000年	2	350	3	14	0.63	0.39	0.15	0.10	0.06	0.06	0.55
				21	0.29	0.24	0.12	0.09	0.08	0.07	0.40
				28	0.31	0.23	0.13	0.10	0.07	0.06	0.39
もも (果皮) 2000年	2	350	3	14	1.42	0.98	0.33	0.20	0.20	0.14	1.32
				21	0.68	0.56	0.24	0.19	0.33	0.22	0.97
				28	0.66	0.48	0.30	0.21	0.27	0.18	0.87
もも (果肉) 2003年	2	250	2	12-14	0.20	0.17	0.02	0.02	0.03	0.02*	0.21*
				27-28	0.15	0.11	0.04	0.03	0.05	0.03*	0.17*
				20-42	0.10	0.10	0.03	0.03	0.03	0.03*	0.16*
もも (果皮) 2003年	2	250	2	14	0.65	0.58	0.07	0.06	0.06	0.04*	0.68*
				27-28 20-42	0.35 0.25	0.27 0.21	0.08 0.08	0.06 0.08	0.14 0.09	0.07* 0.06	0.40* 0.35

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					フロニカミド		代謝物C		代謝物E		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
ウメ (果実) 2001年 2003年	4	125-250	2	7	0.44	0.31	0.07	0.03	0.34	0.14	0.48
	4			14	0.27	0.19	0.07	0.04	0.35	0.20	0.43
	2			21	0.36	0.25	0.10	0.08	0.47	0.36	0.69
	2			28	0.20	0.09	0.09	0.05	0.27	0.19	0.33
	2			42	0.09	0.08	0.07	0.04	0.12	0.09	0.21
イチゴ (果実) 2001年	2	100-125	2	1	0.37	0.23	0.02	0.02	0.05	0.05	0.30
				3	0.46	0.22	0.03	0.02	0.09	0.07	0.31
				7	0.25	0.15	0.04	0.04	0.12	0.08	0.27
茶 (荒茶) 2001年	2	100	1	7	22.7	17.9	3.06	2.23	0.42	0.30	20.4
				14	7.77	6.08	2.37	2.05	0.28	0.23	8.36
				21	2.67	1.82	1.54	1.17	0.20	0.14	3.13
茶 (湯浸出) 2001年	2	100	1	7	18.2	16.3	2.85	2.16	0.30	0.24	18.7
				14	6.98	6.56	2.30	2.15	0.23	0.22	8.93
				21	2.18	1.84	1.35	1.14	0.17	0.13	3.11

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数

- ・試験にはすべて顆粒水和剤を用いた。
- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 農薬抄録フロニカミド (殺虫剤) (平成 17 年 5 月 9 日改訂) : 石原産業株式会社、2005 年、公表予定(HP : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 2 [¹⁴C] フロニカミドを経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける薬物動態 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2001 年、未公表
- 3 [¹⁴C] フロニカミドを単回経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける放射能の排泄及び体内分布に関する研究 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 4 フロニカミドを反復経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける排泄及び分布試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 5 [¹⁴C] フロニカミドを経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける標識放射能の胆汁中排泄試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 6 ラットにおける [¹⁴C] フロニカミドの代謝 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 7 [¹⁴C] フロニカミドの小麦における植物代謝 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 8 ¹⁴C-フロニカミドのばれいしょにおける植物代謝 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 9 ¹⁴C-IKI-220 のももにおける植物代謝 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 10 [¹⁴C] フロニカミドの好氣的土壤代謝試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 11 土壤吸着性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表
- 12 フロニカミドの加水分解試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 13 フロニカミドの水中光分解運命試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 14 フロニカミドの蒸留水および自然水中における光分解速度 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 15 フロニカミドの作物残留試験成績 : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 16 フロニカミドの作物残留試験成績 : 石原産業 (株) 中央研究所、2004 年、未公表
- 17 フロニカミドの作物残留試験成績 : 日本食品分析センター、2003 年、未公表
- 18 フロニカミドの土壤残留試験成績 : 石原産業 (株) 中央研究所、2000 年、未公表
- 19 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 20 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2001 年、未公表
- 21 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 22 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Scienced Ltd. (英)、2000 年、未公表
- 23 TFNG のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表
- 24 TFNA のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表

- 25 TFNA-AM のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表
- 26 TFNA-OH のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表
- 27 ラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, Inc. (米)、2001 年、未公表
- 28 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 29 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 30 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 31 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2001 年、未公表
- 32 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 33 TFNG のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 34 TFNA のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 : 石原産業株式会社、2004 年、未公表
- 35 イヌを用いたカプセル経口投与における 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, Inc. (米)、2001 年、未公表
- 36 ラットにおける混餌投与による 90 日間反復投与神経毒性試験 : WIL Research Laboratories, Inc. (米)、2003 年、未公表
- 37 イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC.、2003 年、未公表
- 38 ラットにおける 2 年間反復経口投与毒性/発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 39 マウスにおける発がん性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC.、2003 年、未公表
- 40 マウスにおける発がん性試験 (GLP 対応) : 新日本科学、2004 年、未公表
- 41 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 42 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 43 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 44 細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 45 マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 46 チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 47 ラットを用いる *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences. (英)、2003 年、未公表
- 48 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 49 マウス結腸、肝および肺におけるコメットアッセイ : 八戸工業高等専門学校物質工学科、2002 年、未公表
- 50 TFMG の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences. (英)、2002 年、未公表

- 51 TFNA の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH. (独)、2002 年、未公表
- 52 TFNA-AM の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH. (独)、2002 年、未公表
- 53 TFNA-OH の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH. (独)、2002 年、未公表
- 54 3 日間混餌投与によるマウス肺での細胞分裂解析 : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 55 3 日間混餌投与による肺における細胞分裂解析のマウスとラット間の比較試験 : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 56 28 日間混餌投与及びその回復試験におけるマウス肺への作用とその回復性について : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 57 フロニカミドおよびその代謝物 TFNG、TFNA、TFNA-AM を用いた短期間混餌投与試験におけるマウス肺での BrdU による細胞分裂解析
- 58 フロニカミドおよびイソニアジドの 3 日間混餌投与による肺における細胞分裂解析にマウス 3 系統間の比較試験
- 59 ラットを用いた繁殖毒性試験におけるメカニズム試験 (GLP 対応) : (財) 残留農業研究所、2002 年、未公表
- 60 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 68 回会合資料 1-1 (HP : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai68/dai68kai-siryoul-1.pdf>)
- 61 「フロニカミド」及び「クロルピリホス」の食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 1 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 68 回会合資料 1-2 (HP : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai68/dai68kai-siryoul-2.pdf>)
- 62 第 21 回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai21/index.html>)
- 63 フロニカミド 追加資料要求事項に対する回答資料 : 石原産業株式会社、2005 年、未公表
- 64 第 33 回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai33/index.html>)
- 65 フロニカミド 追加資料要求事項に対する回答資料 : 石原産業株式会社、2005 年、未公表
- 66 第 38 回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai38/index.html>)
- 67 国民栄養の現状—平成 10 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 68 国民栄養の現状—平成 11 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 69 国民栄養の現状—平成 12 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2002 年

平成18年5月22日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 井上 達

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成18年2月14日厚生労働省発食安第0214001号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくフロニカミドに係る食品規格（農産物等に係る農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

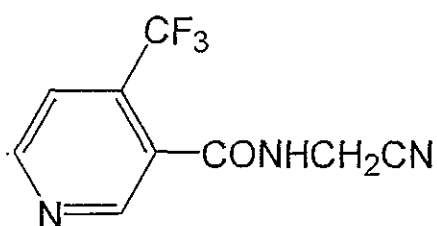
フロニカミド

1. 品目名：フロニカミド (flonicamid)

2. 用途：殺虫剤

ピリジンカルボキシアミド系殺虫剤である。アブラムシ類、コナジラミ類等の吸汁害虫の吸汁行動を阻害することにより、殺虫効果をもたらすものと考えられる。

3. 化学名：N-シアノメチル-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド



4. 構造式及び物性

分子式	C ₉ H ₆ F ₃ N ₃ O
分子量	229.2
水溶解度	5.2 g/L (20℃)
分配係数	logPow = 0.3 (29.8℃)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) 10%顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フロニカミドを含む農薬の総使用回数
りんご	アブラムシ類	2000倍	200～ 700ℓ/10a	収穫14 日前まで	2回以内	散布	2回以内
なし							
もも							

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フロニカミドを含む農薬の総使用回数
うめ	アブラムシ類	2000倍	200～700ℓ/10a	収穫7日前まで	2回以内	散布	2回以内
いちご		2000～4000倍	150～300ℓ/10a	収穫前日まで	3回以内		3回以内
きゅうり	ホソコナジラミ						
なす	アブラムシ類	2000～4000倍					
	ホソコナジラミ	2000倍					
メロン	アブラムシ類	2000～4000倍	100～300ℓ/10a	収穫7日前まで	2回以内		2回以内
ばれいしょ							
茶	チャノキアザミヤ チャノミドリヒメコバエ	1000倍	200～400ℓ/10a	摘採7日前まで	1回	1回	

(2) 50%顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フロニカミドを含む農薬の総使用回数
きく	アブラムシ類	5000倍	100～300ℓ/10a	—	6回以内	散布	6回以内

6. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ フロニカミド
- ・ *N*- (4-トリフルオロメチルニコチノイル) グリシン (代謝物 TFNG)
- ・ 4-トリフルオロメチルニコチン酸 (代謝物 TFNA)

② 分析法の概要

i) GC/MS 法

いずれの化合物も、試料をメタノールにより振とう抽出し、濾過した後分取、濃縮する。多孔性けい藻土カラムを用いて精製した後、ジアジメタンを用いてメチルエステル化反応させる。さらにフロリジルミニカ

ラムで精製した後、GC/MSにより絶対検量線法を用いて定量。

ii) LC/MS/MS法

いずれの化合物も、試料をメタノールにより振とう抽出し、濾過した後定容する。ポリマー系ミニカラムを用いて精製した後、LC/MS/MSにより絶対検量線法を用いて定量。

定量限界 0.01~0.05ppm。

(2) 作物残留試験結果

①ばれいしょ

ばれいしょ（塊茎）を用いた作物残留試験（4例）において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を2回散布（150, 200, 240 L/10a）したところ、散布後7~30日の最大残留量は<0.04（7~14日までのみ）、0.05（7~14日までのみ）、<0.04, 0.14 ppmであった。

②なす

なす（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を2回散布（300 L/10a）したところ、散布後1~7日の最大残留量は0.41, 0.28 ppmであった。

なす（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を3回散布（200, 161.7-199.6 L/10a）したところ、散布後1~42日の最大残留量は0.96; 1.17 ppmであった。

③きゅうり

きゅうり（果実）を用いた作物残留試験（4例）において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を3回散布（300, 200-250 L/10a）したところ、散布後1~42日の最大残留量は0.35（1~7日までのみ）、0.53（1~7日までのみ）、0.39, 0.43 ppmであった。

④メロン

メロン（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を3回散布（300 L/10a）した。この試験は適用範囲内で行われていないが、試験を行った範囲内の最も大きな残留量は、散布後1~7日において0.11, 0.27 ppmであった。

メロン（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を2回散布（250, 250-300 L/10a）したところ、散布後1~42日の最大残留量は0.75ppm、散布後1~50日の最大残留量は0.53 ppmであった。

⑤りんご

りんご（果実）を用いた作物残留試験（4例）において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を2回散布（300, 500, 625 L/10a）したところ、散布後14~42日の最大残留量は0.16（14~28日までのみ）、0.11（14~28日までのみ）、0.40, 0.12 ppmであった。

⑥なし

なし（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%顆粒水和剤の2,000

倍希釈液を3回散布(500, 700 L/10a)した。この試験は適用範囲内で行われていないが、試験を行った範囲内での最も大きな残留量は、散布後14～28日において0.10, 0.17 ppmであった。

なし(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を2回散布(350 L/10a)したところ、散布後14～56日の最大残留量は0.11ppm, 0.10 ppmであった。

⑦もも(果肉)

もも(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を3回散布(700 L/10a)した。この試験は適用範囲内で行われていないが、試験を行った範囲内での最も大きな残留量は、散布後14～28日において0.46, 0.78 ppmであった。

もも(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を2回散布(500 L/10a)したところ、散布後14～42日の最大残留量は0.20ppm, 散布後27～40日の最大残留量は0.21 ppmであった。

⑧もも(果皮)

もも(果皮)を用いた作物残留試験(2例)において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を3回散布(700 L/10a)した。この試験は適用範囲内で行われていないが、試験を行った範囲内での最も大きな残留量は、散布後14～28日において1.40, 1.82 ppmであった。

もも(果皮)を用いた作物残留試験(2例)において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を2回散布(500 L/10a)したところ、散布後14～42日の最大残留量は0.65ppm, 散布後27～40日の最大残留量は0.47 ppmであった。

⑨うめ

うめ(果実)を用いた作物残留試験(4例)において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を2回散布(250, 500 L/10a)したところ、散布後7～42日の最大残留量は0.83(7～21日までのみ), 0.76(7～21日までのみ), 0.33, 0.54 ppmであった。

⑩いちご

いちご(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を2回散布(200, 250 L/10a)したところ、散布後1～7日の最大残留量は0.23ppm, 0.53 ppmであった。

⑪茶

茶(荒茶)を用いた作物残留試験(2例)において、10%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を1回散布(200 L/10a)したところ、散布後7～21日の最大残留量は25.5ppm, 18.7 ppmであった。

茶(湯浸出液)を用いた作物残留試験(2例)において、10%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を1回散布(200 L/10a)したところ、散布後7～21日の最大残留量は21.1ppm, 16.3 ppmであった。

なお、これらの試験結果の概要については、別紙1を参照。

注 1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

7. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成16年2月3日付厚生労働省発食安第0203002号により食品安全委員会あて意見を求めたフロニカミドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：7.32 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 104週間

安全係数：100

ADI：0.073 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における使用状況

コーデックス、米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において、ばれいしょ、りんご、ほうれんそう、乳等に基準値が設定されているが、その他の国、地域については、残留基準は設定されていない。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物においては、フロニカミド、代謝物 *N*-(4-トリフルオロメチルニコチニル)グリシン（代謝物 TFNG）及び4-トリフルオロメチルニコチン酸（代謝物 TFNA）の総和。

畜産物においては、フロニカミド、4-トリフルオロメチルニコチン酸（代謝物 TFNA）及び4-トリフルオロメチルニコチンアミド（代謝物 TFNA-AM）の総和。

米国における作物残留試験において4-トリフルオロメチルニコチンアミド（代謝物 TFNA-AM）の分析が行われており、農産物に係る米国の基準値は、TFNA-AMを含めて設定されている。しかしながら、TFNA-AMの残留が認められている農作物がプラム、レタス及びほうれんそうのみであり、このうちレタス及びほうれんそうでは、フロニカミド、TFNG、TFNA及びTFNA-AMの総和の中に占めるTFNA-AMの割合は微少であった（3%未満）。一方プラムでは、6例中4例でTFNA-AMが検出され、総和中に占める割合はそ

れぞれ 13%、17%、20%及び 28%となっているが、農薬を使用していない対照検体でも TFNA-AM が検出されていること（4 例中 3 例）、小麦、ばれいしょ及びももにおいて実施されている植物代謝試験では、TFNA-AM の%TRR（総残留放射能に占める割合）として 10%を超えていないこと等を考慮し、TFNA-AM については規制対象物質としては含めないこととする。また、同理由により、米国の基準をそのまま参考として基準値を設定しても、米国の基準値と比較して過大ではないと考えられる。

なお、食品安全委員会によって作成された農薬評価書においては、暴露評価対象物質として親化合物、TFNG 及び TFNA の 3 物質を設定している。

（2）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案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フロニカミド、代謝物 TFNG 及び代謝物 TFNA 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（理論最大摂取量(TMDI)）の ADI に対する比は、以下のとおりである。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI(%) ^{注)}
国民平均	12.7
幼小児（1～6歳）	24.4
妊婦	11.6
高齢者（65歳以上）	14.6

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

(試算の具体例) 国民平均の摂取量を用いた試算

食品名	基準値案 (ppm)	当該食品の 摂取量 (g/人/日)	残留試験成績 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	フロニカミド 推定摂取量 (μ g/人/日)
	(A)	(B)		(C)	(A×B)
ばれいしょ	0.3	36.6	—	—	11.0
クレソン	4	0.1	—	—	0.40
その他のあぶらな科野菜	4	2.1	—	—	8.40
：	：	：	：	：	：
：	：	：	：	：	：
牛・豚・羊・馬・山羊の筋肉、 脂肪及びその他の内臓	0.08 *1	57.5	—	—	4.6
乳	0.02	142.7	—	—	2.85
：	：	：	：	：	：
計					494.6
ADI比(%)					12.7

*1 「牛・豚・羊・馬・山羊の筋肉及び脂肪」と「牛・豚・羊・馬・山羊のその他の内臓」の摂取量の合計である。

フロニカミド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場	試験条件			最大残留量 (ppm) [フロニカミド/TFNG/TFNA]	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
ばれいしょ* (塊茎)	4	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 150,200,240L/10a	2回	7,14日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.02 圃場B:<0.01/0.02/0.02
					7,14,30日	圃場C:<0.01/<0.01/<0.02 圃場D:<0.01/0.06/0.07(2回,14日)
なす* (果実)	2	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 300L/10a	2回	1,3,7日	圃場A:0.05/0.28/0.08(2回,7日) 圃場B:0.16/0.08/0.04(2回,3日)
なす* (果実)	2	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 200,161.7-199.6L/10a	3回	1,3,7,14,21,28,35,42日	圃場A:0.01/0.61/0.34(3回,14日) 圃場B:0.07/0.92/0.18(3回,7日)
きゅうり* (果実)	4	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 300,200-250L/10a	3回	1,3,7日	圃場A:0.06/0.17/0.12(3回,7日) 圃場B:0.15/0.20/0.18
					1,3,7,14,21,28,35,42日	圃場C:0.06/0.12/0.21(3回,7日) 圃場D:0.06/0.10/0.27(3回,7日)
メロン (果実)	2	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 300L/10a	3回	1,3,7日	圃場A:<0.01/0.02/0.08(3回,7日)(#) 圃場B:0.02/0.05/0.20(3回,7日)(#)
メロン* (果実)	2	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 250-300,250L/10a	2回	1,7,14,28,42,50日 (50日は圃場Bのみ)	圃場A:0.06/0.13/0.56(2回,28日) 圃場B:0.05/0.08/0.40(2回,28日)
りんご* (果実)	4	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 500,300L,625L/10a	2回	14,21,28日	圃場A:0.12/0.01/0.03(2回,28日) 圃場B:0.05/<0.01/0.05
					14,28,42日	圃場C:0.36/0.02/0.02 圃場D:0.08/0.01/0.03(2回,28日)
なし (果実)	2	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 500,700L/10a	3回	14,21,28日	圃場A:0.07/0.01/0.02(3回,28日)(#) 圃場B:0.05/0.02/0.10(3回,28日)(#)
なし (果実)	2	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 350L/10a	2回	14,28,42,56日	圃場A:0.05/0.01/0.05(2回,28日) 圃場B:0.04/<0.01/0.05
もも (果実)	2	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 700L/10a	3回	14,21,28日	圃場A:0.30/0.10/0.06(3回,28日)(#) 圃場B:0.62/0.10/0.06(3回,14日)(#)
もも (果実)	2	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 500L/10a	2回	14,28,42日 12,27,40日	圃場A:0.16/0.02/<0.02 圃場B:0.15/0.04/0.02

フロニカミド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場	試験条件			最大残留量 (ppm) [フロニカミド/TFNG/TFNA]
		剤型	使用量・使用方法	回数	
もも (果皮)	2	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 700L/10a	3回	14,21,28日 圃場A:1.06/0.16/0.18(3回,14日)(#) 圃場B:1.40/0.25/0.17(3回,14日)(#)
もも (果皮)	2	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 500L/10a	2回	<u>14,28,42日</u> 圃場A:0.56/0.06/<0.03 <u>12,27,40日</u> 圃場B:0.34/0.07/0.06
うめ* (果実)	4	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 500,250L/10a	2回	<u>7,14,21日</u> 圃場A:0.44/0.06/0.33 圃場B:0.34/0.08/0.34(2回,21日) <u>7,14,28,42日</u> 圃場C:0.26/0.01/0.06 圃場D:0.20/0.08/0.26(2回,28日)
いちご* (果実)	2	10%顆粒水和剤	2,000倍散布 200,250L/10a	2回	<u>1,3,7日</u> 圃場A:0.16/0.02/0.05 圃場B:0.45/0.02/0.06(2回,3日)
茶 (荒茶)	2	10%顆粒水和剤	1,000倍散布 200L/10a	1回	<u>7,14,21日</u> 圃場A:22.2/2.95/0.34 圃場B:16.7/1.82/0.20
茶 (湯浸出)	2	10%顆粒水和剤	1,000倍散布 200L/10a	1回	<u>7,14,21日</u> 圃場A:18.2/2.65/0.28 圃場B:14.4/1.66/0.19

#これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

※印で示した作物については、申請の範囲内で最高の値を示した括弧内に示す条件において得られた値を採用した。
最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「フロニカミド」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

農薬名 フロニカミド

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 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	
ばれいしょ	0.3		登録申請中			0.20 : アメリカ	<0.04,0.05,<0.04,0.14
クレンソ	4					4.0 : アメリカ	
その他のあぶらな科野菜	4					4.0 : アメリカ	
チコリ	4					4.0 : アメリカ	
エンダイブ	4					4.0 : アメリカ	
しゅんぎく	4					4.0 : アメリカ	
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む)	4					4.0 : アメリカ	
その他のきく科野菜	4					4.0 : アメリカ	
パセリ	4					4.0 : アメリカ	
セロリ	4					4.0 : アメリカ	
その他のせり科野菜	4					4.0 : アメリカ	
トマト	0.4					0.40 : アメリカ	
ピーマン	0.4					0.40 : アメリカ	
なす	3		登録申請中			0.40 : アメリカ	0.41,0.28/0.96,1.17
その他のなす科野菜	0.4					0.40 : アメリカ	
きゅうり(ガーキンを含む)	1		登録申請中			0.40 : アメリカ	0.35,0.53,0.39,0.43
かぼちゃ(スカッシュを含む)	0.4					0.40 : アメリカ	
しろうり	0.4					0.40 : アメリカ	
すいか	0.4					0.40 : アメリカ	
メロン類果実	2		登録申請中			0.40 : アメリカ	0.11(#),0.27(#)/0.78,0.53
まくわうり	0.4					0.40 : アメリカ	
その他のうり科野菜	0.4					0.40 : アメリカ	
ほうれん草	9					9.0 : アメリカ	
その他の野菜	4					4.0 : アメリカ	
りんご	1		登録申請中			0.20 : アメリカ	0.16,0.11,0.40(\$),0.12
日本なし	0.5		登録申請中			0.20 : アメリカ	0.10(#),0.17(#)/0.11,0.10
西洋なし	0.5		登録申請中			0.20 : アメリカ	
マルメロ	0.2					0.20 : アメリカ	
びわ	0.2					0.20 : アメリカ	
もも	0.7		登録申請中			0.60 : アメリカ	0.46(#),0.78(#)/0.20,0.21
ネクタリン	0.6					0.60 : アメリカ	
あんず(アプレコットを含む)	0.6					0.60 : アメリカ	
すもも(ブルーベリーを含む)	0.6					0.60 : アメリカ	
うめ	2		登録申請中				0.83,0.76,0.33,0.54
おうとう(チェリーを含む)	0.6					0.60 : アメリカ	
いちご	2		登録申請中				0.23,0.53(\$)
その他の果実	0.4					0.40 : アメリカ	
綿実	0.5					0.50 : アメリカ	
茶	40		登録申請中				25.5(\$),18.7(茶葉)/21.1,16.3(湯抽出)
牛の筋肉	0.05					0.05 : アメリカ	
羊の筋肉	0.05					0.05 : アメリカ	
馬の筋肉	0.05					0.05 : アメリカ	
山羊の筋肉	0.05					0.05 : アメリカ	
牛の脂肪	0.02					0.02 : アメリカ	
羊の脂肪	0.02					0.02 : アメリカ	
馬の脂肪	0.02					0.02 : アメリカ	
山羊の脂肪	0.02					0.02 : アメリカ	
牛の肝臓	0.08					0.08 : アメリカ	
羊の肝臓	0.08					0.08 : アメリカ	
馬の肝臓	0.08					0.08 : アメリカ	
山羊の肝臓	0.08					0.08 : アメリカ	
牛の腎臓	0.08					0.08 : アメリカ	
羊の腎臓	0.08					0.08 : アメリカ	
馬の腎臓	0.08					0.08 : アメリカ	
山羊の腎臓	0.08					0.08 : アメリカ	
牛の食用部分	0.08					0.08 : アメリカ	
羊の食用部分	0.08					0.08 : アメリカ	
馬の食用部分	0.08					0.08 : アメリカ	
山羊の食用部分	0.08					0.08 : アメリカ	
乳	0.02					0.02 : アメリカ	
鶏の筋肉	0.02					0.02 : アメリカ	
その他の家きんの筋肉	0.02					0.02 : アメリカ	
鶏の脂肪	0.02					0.02 : アメリカ	

農薬名 フロニカミド

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 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	
その他の家さんの脂肪	0.02					0.02; アメリカ	
鶏の肝臓	0.02					0.02; アメリカ	
その他の家さんの肝臓	0.02					0.02; アメリカ	
鶏の腎臓	0.02					0.02; アメリカ	
その他の家さんの腎臓	0.02					0.02; アメリカ	
鶏の食用部分	0.02					0.02; アメリカ	
その他の家さんの食用部分	0.02					0.02; アメリカ	
鶏の卵	0.03					0.03; アメリカ	
その他の家さんの卵	0.03					0.03; アメリカ	
トマトピューレー	0.5					0.50; アメリカ	
トマトペースト	2					2.0; アメリカ	

(#)で示した作物残留試験成績は、適用範囲内で行われていない。

(\$)で示したりんご、いちご及び茶は、作物残留試験成績のばらつきを考慮し、試験が行われた範囲内で最も大きな残留値を考慮した。

答申 (案)

フロニカミド

食品名	残留基準値	
		ppm
ばれいしょ	○	0.3
クレソン	○	4
その他のあぶらな科野菜(注1)	○	4
チコリ	○	4
エンダイブ	○	4
しゅんぎく	○	4
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	○	4
その他のさく科野菜(注2)	○	4
パセリ	○	4
セロリ	○	4
その他のせり科野菜(注3)	○	4
トマト	○	0.4
ピーマン	○	0.4
なす	○	3
その他のなす科野菜(注4)	○	0.4
きゅうり(ガーキンを含む。)	○	1
かぼちや(スカッシュを含む。)	○	0.4
しろうり	○	0.4
すいか	○	0.4
メロン類果実	○	2
まくわり	○	0.4
その他のうり科野菜(注5)	○	0.4
ほうれんそう	○	9
その他の野菜(注6)	○	4
りんご	○	1
日本なし	○	0.5
西洋なし	○	0.5
マルメロ	○	0.2
びわ	○	0.2
もも	○	0.7
ネクタリン	○	0.6
あんず(アピロットを含む。)	○	0.6
すもも(プルーンを含む。)	○	0.6
うめ	○	2
おうとう(チェリーを含む。)	○	0.6
いちご	○	2
その他の果実(注7)	○	0.4
綿実	○	0.5
茶	○	40

フロニカミド(つづき)

食品名	残留基準値	
		ppm
牛の筋肉	※	0.05
羊の筋肉	※	0.05
馬の筋肉	※	0.05
山羊の筋肉	※	0.05
牛の脂肪	※	0.02
羊の脂肪	※	0.02
馬の脂肪	※	0.02
山羊の脂肪	※	0.02
牛の肝臓	※	0.08
羊の肝臓	※	0.08
馬の肝臓	※	0.08
山羊の肝臓	※	0.08
牛の腎臓	※	0.08
羊の腎臓	※	0.08
馬の腎臓	※	0.08
山羊の腎臓	※	0.08
牛の食用部分	※	0.08
羊の食用部分	※	0.08
馬の食用部分	※	0.08
山羊の食用部分	※	0.08
乳	※	0.02
鶏の筋肉	※	0.02
その他の家きん(注8)の筋肉	※	0.02
鶏の脂肪	※	0.02
その他の家きんの脂肪	※	0.02
鶏の肝臓	※	0.02
その他の家きんの肝臓	※	0.02
鶏の腎臓	※	0.02
その他の家きんの腎臓	※	0.02
鶏の食用部分	※	0.02
その他の家きんの食用部分	※	0.02
鶏の卵	※	0.03
その他の家きんの卵	※	0.03
トマトピューレー	○	0.5
トマトペースト	○	2

○印: フロニカミド、N-(4-トリフルオロメチルニコチニル)グリシン及び4-トリフルオロメチルニコチン酸の和として。

※印: フロニカミド、4-トリフルオロメチルニコチン酸及び4-トリフルオロメチルニコチンアミドの和として。

備考

- 1 「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。
- 2 「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
- 3 「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
- 4 「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。
- 5 「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちや、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
- 6 「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
- 7 「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
- 8 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

(参考)

これまでの経緯

- 平成16年 5月27日 農薬登録申請
- 平成16年10月29日 厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成16年11月 2日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成16年12月15日 第21回食品安全委員会農薬専門調査会
- 平成17年 7月20日 第33回食品安全委員会農薬専門調査会
- 平成17年11月16日 第38回食品安全委員会農薬専門調査会
- 平成17年12月15日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
- 平成18年 1月19日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成18年 2月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
- 平成18年 2月17日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 井上 達 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
- 井上 松久 北里大学医学部微生物学教室教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部長
- 岡田 齋夫 社団法人日本植物防疫協会研究所長
- 小沢 理恵子 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所化学部長
- 下田 実 東京農工大学農学部獣医学科助教授
- 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
- 中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○：部会長)