

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壤土（高知）を用いて、フルオピコリド及び M1 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。

推定半減期は表 10 に示されており、フルオピコリドとしては 45～190 日、フルオピコリドと M1 の合量として 46 日～1 年超であった。（参照 20）

表 10 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度 ¹⁾	土壌	フルオピコリド	フルオピコリド+ M1
容器内試験	0.4 mg/kg	火山灰・軽埴土	190 日	>1 年
		沖積・埴壤土	140 日	>1 年
圃場試験	384 g ai/ha	火山灰・軽埴土	45 日	46 日
		沖積・埴壤土	82 日	98 日

¹⁾：容器内試験で原体、圃場試験で 48%フロアブル剤を使用

6. 作物残留試験

ばれいしょ及びぶどうを用いて、フルオピコリド、M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はアセトニトリル/水混液で抽出した試料を精製後、HPLC または LC/MS を用いて定量するものであった。

結果は表 11 に示されている。（参照 21）。

表 11 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)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) 塊茎 2003 年	2	13.8 ～ 16.5	3	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ぶどう (果実) 2003 年 (海外)	18	125 ～ 138	3	7	1.10	0.493	0.048	<0.01*	0.046	<0.01*
				12-14	0.99	0.579	0.054	<0.01*	0.031	<0.01*
				20-22	1.10	0.395	0.047	<0.01*	0.025	<0.01*
				28-29	0.60	0.309	0.041	<0.01*	0.038	<0.01*
ぶどう (果実) 2003 年 (海外)	16	133 ～ 147	3	3	1.30	0.562	0.02	<0.01*	0.03	<0.01*
				7	0.73	0.458	0.03	<0.01*	0.04	0.017
				14	0.94	0.394	0.02	<0.01*	0.04	0.022
				20-22	0.97	0.467	0.037	<0.01*	0.06	0.015

注) ・散布には 5.5%フロアブル剤を使用した。（海外の作物残留試験成績は、「フルオピコリド 4.44% を含む顆粒水和剤」または「9.45%乳剤」を使用した）

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、その値を 0 として計算し、*印を付した。

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

上記の作物残留試験結果より、国内で栽培される農作物であるばれいしょにおけるフルオピコリドの残留値が定量限界未満だったため、推定摂取量は算定しなかった。

7. 後作物残留試験

きゅうり、だいこんを用いて、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。分析法はアセトニトリル/水混合液で抽出した試料を精製後、LC/MS/MS を用いて定量するものであった。

結果は表 12 に示されている。フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 の残留値は全て定量限界未満であった (参照 22)。

表12 後作物残留試験成績

前作			作物名 実施年	試験 圃場 数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
作物名 実施年	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) 塊茎 2003年	20.6	3	きゅうり (果実) 2003年	1	92	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ばれいしょ (露地) 塊茎 2003年	20.6	3	だいこん (露地) 根部 2003年	1	132	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ばれいしょ (露地) 塊茎 2003年	20.6	3	だいこん (露地) 葉部 2003年	1	132	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

注) ・散布には5.5%フロアブル剤 (プロパモカルブ塩酸塩55.5%を含む) を使用した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

8. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 23)

表 13 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	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 (Irwin 法)	ラット	雄 5	0、200、600、 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
	自発運動	マウス	雄 5	0、200、600、 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし

	痙攣誘発 (電撃痙攣)作用	マウス	雄 5	0、200、600、 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
	体温	ラット	雄 5	0、200、600、 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	ウサギ	雄 4	0、200、600、 2000 (経口)	2000	—	2000 mg/kg 体重群で 投与 180 分後に心拍 数減少、その他の項目 に影響は認められず
腎機能	尿量・ 尿中電 解質・ 尿浸透圧	ラット	雄 5	0、200、600、 2000 (経口)	200	600	600 mg/kg 以上で尿 量減少、浸透圧上昇
自律神経系	瞳孔径	ラット	雄 5	0、200、600、 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラット)

フルオピコリドの 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。

各試験の結果は表 14 に示されている。(参照 24~26)

表 14 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	全例：立毛 雄：円背位 雌：円背位、歩行異常 (投与後 3 日目に回復)
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		全例：被毛湿り、円背位、立毛、 呼吸数増加 数例：雑音呼吸、鼻または眼周 囲の赤褐色着色 (暴露後 14 日目に回復)
		>5.16	>5.16	

代謝物 M1 及び M2 の SD ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 15 に示されている。(参照 27、28)

表 15 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

化合物	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
M1	経口	SD ラット	雄：2000 雌：500	・ 300 mg/kg 体重群雌雄に運動性低下、協調運動失調性歩行、眼瞼狭小 ・ 2000 mg/kg 体重群雌雄に体重減少、腹臥位、側臥位、運動性低下、反射性低下、反応性低下、痙攣、協調運動失調性歩行、喘ぎ呼吸、頻呼吸、色素涙、流涙/流涙増加、眼瞼閉鎖、眼瞼狭小、立毛
M2	経口	SD ラット	雄：>2000 雌：>2000	・ 500 mg/kg 体重群雌雄及び 2000 mg/kg 体重群雄で立毛

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、10、100 及び 2000 mg/kg 体重、1%MC 水溶液に懸濁) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、2000 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 6 時間後に体温低下が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 29)

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。(参照 30、31)

Hartley モルモット (雌) を用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 32)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹+回復群として対照群及び高用量群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1400 及び 20000 ppm: 平均検体摂取量は表 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 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1400 ppm	20000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.4	109	1670
	雌	8.4	119	1670

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

回復期終了後では、これらの病変は認められないか、または程度及び発生数は軽減し、回復傾向がみられたが貧血関連項目などにまだ影響が認められた。

本試験において、1400 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量¹増加、小葉中心性肝細胞肥大等、雌で脾絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：7.4 mg/kg 体重/日、雌：8.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

表 17 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
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少、APTT 延長 ・ TP 及び Glob 増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 副腎皮質球状帯肥厚、大腿骨骨梁過骨化、骨髓細胞数減少、腎顆粒円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少 ・ TP、Glob、Cre 及び T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質球状帯肥厚、小葉中心性肝細胞肥大、骨髓細胞数減少
1400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Cre 及び T.Chol 増加 ・ 尿沈渣中上皮細胞増加 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、腎尿管上皮細胞硝子滴、腎尿管上皮細胞単細胞壊死、腎尿管好塩基性変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glob 減少、A/G 比増加 ・ 尿量増加、尿比重減少 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 大腿骨骨梁過骨化
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、70 及び 1000 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 70 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 34）

表 18 イヌ 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
1000 mg/kg 体重/日	・ 肝絶対及び比重量増加	・ 肝絶対及び比重量増加
70 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

¹：体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

(3) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、200、1400及び10000 ppm：平均検体摂取量は表19参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表19 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		200 ppm	1400 ppm	10000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.0	107	781
	雌	18.0	126	866

各投与群で認められた毒性所見は表20に示されている。

10000 ppm 投与群の雌雄で体重が有意に減少し、1400 ppm 投与群の雌雄でも投与後8及び13週に有意に減少した。詳細な状態の観察及び機能検査を実施したところ、投与の影響は認められなかった。また、自発運動量、脳重量及び大脳半球の長さとも投与の影響は認められなかった。神経病理学的検査においても、検査した神経組織に投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、1400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも200 ppm（雄：15.0 mg/kg 体重/日、雌：18.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照35）

表20 ラット90日間亜急性神経毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 腎間質性腎炎 ・ 腎髄質顆粒状円柱 ・ 腎皮質尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎皮質尿細管硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 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）を用いた強制経口（原体：0、70、300及び1000 mg/kg 体重/日、1%MC水溶液に懸濁）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表21に示されている。

血液学的検査において、有意差の見られた項目が散見されたが、いずれも一過性であり用量相関性もないことから投与の影響ではないと考えられた。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雄3匹、300 mg/kg 体重/日投与群雌雄各1匹に肝腫大、

300 mg/kg 体重/日投与群雄 1 匹に腎腫大が認められたが、これらの肉眼的変化を裏付ける病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制及び肝比重量増加、雌で T.Chol 増加が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 36）

表 21 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加	・ T.Chol 増加
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 90 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、750 及び 2500 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が実施された。本試験においては、慢性毒性試験群（一群雌雄各 20 匹、投与期間 1 年間）、発がん性試験群（一群雌雄各 60 匹、投与期間 2 年間）及び回復群（一群雌雄各 10 匹、1 年間投与後 13 週間の回復期間）の 3 群を設定した。

表 22 ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与量		50 ppm	200 ppm	750 ppm	2500 ppm
慢性毒性試験群 (1 年間)	雄	2.5	9.8	37.0	126
	雌	3.3	12.9	48.7	164
発がん性試験群 (2 年間)	雄	2.1	8.4	31.5	109
	雌	2.8	10.8	41.0	142

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

50 ppm 投与群雌の 78 週目に好塩基球減少、APTT 増加、回復期間終了後に Lym 減少が認められたが、いずれも単発的な変化であり、投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査では、雄において、52 週目以降各投与群で対照群と比べ、Glu の有意な増加が認められた。しかし、明確な用量相関性及び経時的な増加は認められず、また、脾臓、肝臓、腎臓及び副腎等の臓器に Glu の上昇と関連すると思われる病理組織学的変化も認められなかった。以上のことを総合的に考察すると、この Glu の増加は、検体投与の影響である可能性は否定できないものの、毒性学的に重要とは考えられなかった。

2500 ppm 投与群雌雄及び 750 ppm 投与群雄で 52 週目に肝臓及び腎臓の絶対または比重量の増加が認められたが、これらの変化は回復期間終了後の回復群には認めら

れず回復性が示された。

慢性毒性試験群の 750 ppm 以上投与群の雄で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大、腎臓に尿管好塩基性細胞の増加が認められたが、回復群では投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

検体投与に関連して、発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等、雌で生殖器周囲の黄色着色が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：8.4 mg/kg 体重/日、雌：10.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 37）

表 23 ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	試験群	雄	雌
2500 ppm	両群	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Ht、Hb、MCHC、MCH、MCV 減少 ・ TP 増加、A/G 比減少、Cre 増加、T.Chol 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 腎尿管硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Ht、Hb、MCHC、RBC、Lym 減少 ・ TP 増加、A/G 比減少 ・ 肝及び腎比重量増加
	慢性毒性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎髄質顆粒円柱、腎尿管硝子滴円柱 	
	発がん性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚腫瘍増加 ・ 腎臓腫大、甲状腺腫大 ・ 肝好酸性変異細胞巣 ・ 肝嚢胞変性 ・ 腎尿管円柱、腎尿管拡張、腎嚢胞 ・ 前立腺細胞萎縮 ・ 甲状腺嚢胞性濾胞細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝好酸性変異細胞巣 ・ 膵腺房脂肪組織置換
750 ppm 以上	両群	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生殖器周囲の黄色着色
	慢性毒性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎尿管好塩基性細胞 	
	発がん性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎絶対重量増加 ・ 肝明細胞巣 	
200 ppm 以下	両群	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

C57BL/6 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、400 及び 3200 ppm: 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。なお、投与 52 週目に一群雌雄各 10 匹を中間と殺した。

表 24 マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	400 ppm	3200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.9	64.5	551
	雌	11.5	91.9	772

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 25、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 26 に示されている。

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

腫瘍性病変については、3200 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。15. その他の試験 (肝薬物代謝酵素誘導試験) の結果から、肝細胞腺腫の増加は、本剤投与による肝薬物代謝酵素の誘導及び一過性の増殖活性によるものと考えられた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加、肝細胞肥大が認められたため、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 7.9 mg/kg 体重/日、雌: 11.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 38)

表 25 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝好酸性変異細胞巢増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・ALP 増加 ・肝好酸性変異細胞巢増加
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加* ・肝細胞肥大* 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加* ・肝細胞肥大*
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 中間と殺時 (投与 52 週間終了後) 及び投与終了時 (投与 78 週間終了後) の両検査時で増加した。

表 26 マウス 18 カ月間発がん性試験における肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別	雄				雌				
	0	50	400	3200	0	50	400	3200	
投与群 (ppm)									
検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50	
肝臓	肝細胞腺腫	5	0	5	11***	1	2	0	16**
	肝細胞癌	3	1	0	2	0	0	2	0

** : $P < 0.0005$ 、*** : $P < 0.0401$ (Peto 検定)

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（P 世代一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群		100 ppm	500 ppm	2000 ppm
P 世代	雄	5.2	25.5	103
	雌	6.4	32.9	127
F ₁ 世代	雄	5.7	28.3	117
	雌	6.8	34.6	142

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 28 に示されている。

発情周期、交尾率、受胎率、妊娠率、妊娠期間、出産率、精子検査等の親動物の繁殖能に関する指標及び着床数、出生児数、出生後の児数及び生存率、性比、性成熟等の児動物に関する指標に投与の影響は認められなかった。

500 ppm 投与群 P 及び F₁ 雄にみられた小葉中心性肝細胞肥大は、肝重量に変動がみられないことから、投与による毒性影響ではなく適応性反応と考えられた。また、500 ppm 投与群 P 雌の甲状腺絶対及び比重量増加、F₁ 雌の肝臓比重量増加は変化の程度がいずれも軽度であり、より高用量を用いた毒性試験で、甲状腺は 20000 ppm（ラットの 90 日間亜急性毒性試験、11.(1)）及び肝臓は 750 ppm（ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、12.(2)）においても重量増加はみられていないこと、形態学的変化も認められていないことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 2000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、肝及び腎に病理組織学的変化等が、児動物では 2000 ppm 投与群の雌雄で低体重、脾臓及び胸腺絶対重量減少等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 500 ppm（P：雄 25.5 mg/kg 体重/日、雌 32.9 mg/kg 体重/日、F₁：雄 28.3 mg/kg 体重/日、雌 34.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 39）

表 28 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	P 世代		F ₁ 世代	
		雄	雌	雄	雌
親への影響	2000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、低体重 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎白色化 ・副腎球状帯び慢性細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化、尿細管硝子滴変性、髓質顆粒円柱、間質細胞浸潤、皮質癒痕、尿細管硝子滴円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、低体重 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化、尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、低体重 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎尿細管好塩基性化、尿細管硝子滴変性、髓質顆粒円柱、尿細管硝子滴円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、低体重 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化、尿細管拡張
	500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児への影響	2000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少
	500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 7~20 日に強制経口 (原体: 0、5、60 及び 700 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 700 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では 700 mg/kg 体重/日投与群で低体重、頭腎長及び胎盤重量減少がみられた。また、骨格検査では 700 mg/kg 体重/日投与群で椎骨における異常の頻度が有意に上昇し、肋骨及び胸骨の異常及び化骨遅延の頻度が背景データに比べ高かった。胎児の外表面及び内臓所見には投与に影響はみられなかった。

本試験において、700 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で低体重、頭腎長減少、骨格異常の発生頻度の増加等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 60 mg/kg 体重/日投与群であると考えられた。

700 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨格異常の発生頻度が増加したことから、母体毒性量の 700 mg/kg 体重/日において催奇形性が発現すると考えられた。(参照 40)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Himalayan ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

60 mg/kg 体重/日投与群では、23 例の母動物のうち 3 例が死亡し、15 例で早産が観察され、体重増加抑制、摂餌量減少がみられた。

胎児については、60 mg/kg 体重/日投与群で体重及び頭臀長の減少がみられたが、外表、内臓及び骨格所見には投与による影響は認められなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡及び早産等、胎児で体重及び頭臀長の減少が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 41)

1.4. 遺伝毒性試験

フルオピコリドの各種の標準的な遺伝毒性試験が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及び NMRI マウスを用いた小核試験の結果は全て陰性であったことから、フルオピコリドに遺伝毒性はないものと考えられた (表 29)。(参照 42~45)

表 29 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 42)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <u>uvrA</u> 株	1.6~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 43)	ヒトリンパ球	1.22~156 µg/mL (-S9) 39.1~625 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	不定期 DNA 合成 試験 (参照 44)	SD ラット肝細胞	600、2000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験 (参照 45)	NMRI マウス	0、200、600、2000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M1 及び M2 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった (表 30)。(参照 46、47)

表 30 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	投与量	結果
代謝物 M1	復帰突然変異試験 (参照 46)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102 株	16~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M2	復帰突然変異試験 (参照 47)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA ϕ KM101 株	5~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

15. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

C37BL/6 マウス (一群雌 35 匹) を用い 7 日間 (投与開始後 8 日目に中間と殺) 及び 28 日間 (投与後 29 日目に最終と殺) 混餌 (0 及び 3200 ppm : 平均検体摂取量は 575 mg/kg 体重/日) 投与し、さらにと殺前 7 日間 BrdU (0.8 g/L) 飲水投与して、肝臓の細胞増殖を評価するとともに肝薬物代謝酵素活性を測定する試験が実施された。

各群で認められた主な所見は表 31 に示されている。

本試験の結果、肝細胞増殖が誘発されたが、一過性であり、28 日間投与後に増殖は認められなかった。また、本剤投与により薬物代謝の酵素誘導を誘発することが示された。(参照 48)

表 31 マウス肝薬物代謝酵素誘導試験で認められた所見

投与量	中間と殺群	最終と殺群
3200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少、体重増加量減少 ・ 肝絶対・比重量及び脳比重量増加 ・ 肝臓暗色化 (9 例)、肝臓腫大 (1 例) ・ 小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加 ・ 小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少 ・ 肝臓有糸分裂増加(5 例)、アポトーシス(5 例) ・ BrdU 陽性細胞増加 (小葉中心及び周辺) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少、体重増加量減少 ・ 肝絶対・比重量及び脳比重量増加 ・ 肝臓暗色化 (11 例)、肝臓腫大 (3 例) ・ 小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加 ・ 小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少 ・ 肝臓有糸分裂増加(2 例)、アポトーシス(1 例) ・ CYP、BROD、EROD、PROD 増加 ・ ラウリン酸水酸化酵素減少

(2) フェノバルビタール及びクロフィブリン酸投与による肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）

C37BL/6 マウス（一群雌雄 20 匹）を用いフェノバルビタール（80 mg/kg 体重/日）及びクロフィブリン酸（300 mg/kg 体重/日）を 7 日間（投与後 8 日目に中間と殺）及び 28 日間（投与後 29 日目に最終と殺）強制経口投与し、さらにと殺前 7 日間に BrdU (0.8 g/L) を飲水投与して、肝臓の細胞増殖を評価するとともに肝臓混合型酸化酵素活性を測定する試験が実施された。

認められた所見は表 32 に示されている。

本試験において、フェノバルビタール（80 mg/kg 体重/日）投与では投与後 7 日目に顕著な肝細胞増殖を誘発したが、投与後 28 日目では雄では有意差は見られたが軽度であり、雌では対照群と同等の値であった。また、フェノバルビタールは肝細胞肥大、CYP、BROD 及び PROD 活性を誘発する強力な誘発剤であった。クロフィブリン酸（300 mg/kg 体重/日）投与では投与後 7 日目に顕著な肝細胞増殖を誘発したが、投与後 28 日目では対照群と同等の値まで回復した。また、クロフィブリン酸は肝細胞肥大、ラウリン酸水酸化酵素活性を誘発する強力な誘発剤であった。（参照 53）

表 32 フェノバルビタール及びクロフィブリン酸投与により認められた所見

投与群	雄	雌
フェノバルビタール	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加（中間と殺群及び最終と殺群では小葉中心性及び総合領域） ・CYP、BROD、EROD、PROD 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対・比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加（中間と殺群） ・CYP、BROD、PROD 増加
クロフィブリン酸	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加（中間と殺群） ・ラウリン酸水酸化酵素増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加（中間と殺群及び最終と殺群では少葉周辺領域） ・ラウリン酸水酸化酵素増加

(3) 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用い 7 日間混餌（0 及び 2500 ppm：平均検体摂取量は雄；211 mg/kg 体重/日、雌；209 mg/kg 体重/日）投与し肝臓薬代謝酵素活性を測定する試験が実施された。また、フェノバルビタール 80 mg/kg 体重を 7 日間強制経口投与する群及び溶媒対照群（一群雌雄各 10 匹）も設定した。

フルオピコリド投与群においては、雄では肝臓の絶対及び比重量、雌では肝臓の比重量が増加した。肝薬物代謝酵素活性測定において、雌雄で CYP 活性が増加し、雄では有意差がみられた。PROD、EROD、BROD 及び UDPGT 活性は雌雄で有意に増加し、ラウリン酸水酸化酵素は減少した（雄で有意差あり）。

フェノバルビタール投与群においては、雌雄で肝臓の絶対及び比重量が有意に増加した。CYP、PROD、EROD、BROD 及び UDPGT 活性は雌雄で有意に増加し（雌の EROD 活性のみ有意差なし）、ラウリン酸水酸化酵素活性は減少した。

以上のように、フルオピコリドはフェノバルビタールと同様の肝薬物代謝酵素誘導を誘発することが示された。（参照 54）

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオピコリド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、血漿中濃度は、低用量群では8時間以内に、高用量群では8~20時間に最高濃度に達した。主要排泄経路は、低用量群では胆汁を経由した糞中、高用量群では糞中であった。フルオピコリドは投与後速やかに広範な組織に分布し、組織中濃度は腸+内容物、肝臓、腎臓及び副腎で比較的高かったが、時間の経過に伴って低下した。主要代謝経路は①フェニル環の塩素原子のグルタチオン抱合を経由したシステイン抱合体及び*S*-メチル体への代謝 (M30、M10 及び M6)、*S*-メチル体のスルホキシド体 (M7)、スルホン体 (M8) 及びスルホン酸 (M13) への酸化、②ピリジルメチルベンズアミドの加水分解と酸化 (M1 及び M2)、③フェニル環の水酸化 (M3、M5 及び M14 等) と推定された。

ばれいしょ、ぶどう及びレタスを用いた植物体内運命試験において、フルオピコリドは果実及び葉表面上で緩やかに代謝され、植物体内への移行はわずかであった。主な残留成分は親化合物であった。作物により代謝経路に違いはなく、主要代謝経路はフェニル環の水酸化による M3 への代謝、ピリジルメチルベンズアミドの加水分解と酸化による M1 及び M2 の生成と推定された。

土壌中運命試験において、推定半減期は好氣的土壌中で 270~336 日、嫌氣的土壌中で 377~471 日であった。主要分解経路は水酸化による M4 の生成後、M1 及び M2 へと開裂する経路と親化合物から直接、M1 及び M2 に開裂する経路が推定された。好氣的土壌中では最終的に二酸化炭素まで分解されると考えられた。

加水分解試験において、25°Cでの推定半減期は、pH 7 で 330 日、pH 5 及び pH 9 で 365 日であった。水中光分解試験において、pH 7 の滅菌緩衝液での半減期は phe-¹⁴C-フルオピコリドで 231 日 (春期の東京での換算値) であった。滅菌緩衝液での pyr-¹⁴C-フルオピコリド及び滅菌自然水での phe-¹⁴C-フルオピコリドは試験条件下で安定であった。

火山灰・軽埴土及び沖積・埴壤土を用いて、フルオピコリド及び M1 を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。推定半減期はフルオピコリドとして 45~190 日、フルオピコリドと M1 の含量として 46 日~1 年超であった。

ばれいしょ及びぶどうを用いて、フルオピコリド、M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内で栽培される農作物であるばれいしょにおける残留値はいずれも定量限界未満であった。

ラットの急性経口 LD₅₀ は雌雄で 5000 mg/kg 体重超、経皮 LD₅₀ は雌雄で 5000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ は雌雄で 5.16 mg/L 超であった。

ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた無毒性量は、100 mg/kg 体重であった。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では皮膚刺激性は認められなかったが、軽微な眼刺激性が認められた。モルモットを用いた皮膚感作性試験では皮膚感作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、ラットで 7.4 mg/kg 体重/日、イヌで 70 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた亜急性神経毒性試験では、神経毒性は認められなかった。