

慢性毒性試験及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 8.4 mg/kg 体重/日、マウスで 7.9 mg/kg 体重/日、イヌで 300 mg/kg 体重/日であった。マウスを用いた発がん性試験において、3200 ppm（雄：551 mg/kg 体重/日、雌：772 mg/kg 体重/日）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。

繁殖毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物及び児動物とも 25.5 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児とも 60 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児とも 20 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた発生毒性試験において母体毒性量の 700 mg/kg 体重/日で催奇形性が発現すると考えられた。

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及び NMRI マウスを用いた小核試験が実施された。いずれの試験結果も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。

各種毒性試験結果から、フルオピコリド投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び骨に認められた。

マウスの発がん性試験において、3200 ppm 投与群で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したため、マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、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、本剤投与によりフェノバルビタール投与時と同様に CYP、BROD、EROD 及び PROD の誘導を誘発することが示された。その他に、ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、フルオピコリドはラットにおいてもフェノバルビタールと同様の肝薬物代謝酵素（CYP、BROD、EROD、PROD 及び UDPGT）誘導を誘発することが示された。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。本試験結果及び遺伝毒性試験結果から、肝細胞腺腫の発生機序は、遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、本剤の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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルオピコリド（親化合物のみ）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 33 に示されている。

表 33 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 ²
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：7.4 雌：8.4	雄：109 雌：119	雄：肝及び腎比重量増加、小葉 中心性肝細胞肥大等 雌：脾絶対及び比重量減少等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	雄：15.0 雌：18.0	雄：107 雌：126	雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	雄：8.4 雌：10.8	雄：31.5 雌：41.0	雄：肝及び腎比重量増加、小葉 中心性肝細胞肥大等 雌：生殖器周囲の黄色着色 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖 毒性試験	親動物及び児動物 P雄：25.5 P雌：32.9 F ₁ 雄：28.3 F ₁ 雌：34.6	親動物及び児動物 P雄：103 P雌：127 F ₁ 雄：117 F ₁ 雌：142	親動物雌雄：体重増加抑制、肝 及び腎に病理組織学的変化等 児動物雌雄：低体重、脾及び胸 腺絶対重量減少等 (繁殖能に対する影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	母動物：60 胎児：60	母動物：700 胎児：700	母動物：体重増加抑制 児動物：低体重、頭腎長減少、 骨格異常増加等
マウス	18カ月間 発がん性 試験	雄：7.9 雌：11.5	雄：64.5 雌：91.9	雌雄：肝絶対及び比重量増加、 肝細胞肥大
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：70 雌：70	雄：1000 雌：1000	雌雄：肝絶対及び比重量増加
	1年間 慢性毒性 試験	雄：300 雌：300	雄：1000 雌：1000	雄：体重増加抑制、肝比重量増 加 雌：T.Chol 増加
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：20 胎児：20	母動物：60 胎児：60	母動物：死亡、早産等 胎児：体重及び頭腎長減少 (催奇形性は認められない)

² : 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の7.4 mg/kg 体重/日であったが、ラットにおける無毒性量はより長期の2年間慢性毒性/発がん性試験の8.4 mg/kg 体重/日と考えられた。従って、これらのことを考慮すると、無毒性量の最小値はマウスを用いた18カ月間発がん性試験の7.9 mg/kg 体重/日であり、これを根拠として、安全係数100で除した0.079 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.079 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	マウス
（期間）	18 カ月間
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	7.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
P	2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]-ベンズアミド
M1	2,6-ジクロロ-ベンズアミド
M2	3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸
M3	2,6-ジクロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-ベンズアミド
M4	2,6-ジクロロ-N-[(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル)-ベンズアミド
M5	2,6-ジクロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ベンズアミド
M6	M6a 6-クロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド
	M6b 6-クロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド
M7	M7a 6-クロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メタンスルフィニル-ベンズアミド
	M7b 6-クロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メタンスルフィニル-ベンズアミド
M8	M8a 6-クロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メタンスルホニル-ベンズアミド
	M8b 6-クロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メタンスルホニル-ベンズアミド
M9	N-アセチル 2,6-ジクロロ-ベンズアミド
M10	脱クロロ S-メチル体
M11	2-クロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-6-メタンスルフィニル-ベンズアミド
M12	6-クロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキシ-メタンスルフィニル-ベンズアミド
M13	脱クロロモノヒドロキシ体・スルホン酸体
M14	2,6-ジクロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキシ-ベンズアミド
M15	3,5-ジクロロ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ヒドロキシ-メチル}-ベンゼン-1,2-ジオール
M16	2,6-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,5-ジエンカルボン酸(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミド
M17	2,6-ジクロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-メチルスルファニル-ベンズアミド

略称	化学名
M18	6-クロロ-N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-2,3-ジメチルスルファニル-ベンズアミド
M19	脱クロロモノヒドロキシ体
M20	[M1]-脱クロロモノヒドロキシ体-メルカプツール酸抱合体
M21	ピリジニルメチル体-グルクロン酸抱合体
M22	ピリジニルメチル体-メルカプツール酸抱合体
M23	[M6]-硫酸抱合体
M24	[M6]-グルクロン酸抱合体
M25	[M7]-硫酸抱合体
M26	[M7]-グルクロン酸抱合体
M27	[M8]-硫酸抱合体
M28	脱クロロモノヒドロキシ体-グルタチオン抱合体
M29	脱クロロ体-システイニルグリシン抱合体
M30	脱クロロモノヒドロキシ体-システイン抱合体
M31	脱クロロモノヒドロキシ体-システイン抱合体/グルクロン酸抱合体
M32	脱クロロモノヒドロキシ体-メルカプツール酸抱合体
M33	[M32]-スルホン体
M34	脱クロロモノヒドロキシ体-システイン抱合体/硫酸抱合体
M35	[P]-モノヒドロキシ体-硫酸抱合体
M36	[P]-ジヒドロキシ体-硫酸抱合体
M37	トリヒドロキシ体-グルクロン酸抱合体
M38	トリヒドロキシ体-ジグルクロン酸抱合体
M39	テトラヒドロキシ体-アセチル抱合体
M40	ベンジル OH 体-硫酸抱合体
M41	[P]-システイン抱合体
M42	[P]-メルカプツール酸抱合体
M43	脱クロロモノヒドロキシ体-硫酸抱合体
M44	脱クロロジオール体-システイン抱合体
M45	脱クロロジオール体-メルカプツール酸抱合体
M46	脱クロロ S-メチルジオール体-グルクロン酸抱合体
M47	脱クロロジオール体-グルクロン酸抱合体
M48	脱クロロ OH ジオール体-グルクロン酸抱合体

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン／グロブリン比
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンゾキシレゼルフイン脱ベンジル化酵素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
EROD	エトキシレゼルフイン脱エチル化酵素
Glu	グルコース (血糖)
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LC/MS	高速液体クロマトグラフ質量分析計
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフタンデム質量分析計
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゼルフイン脱ペンチル酵素
RBC	赤血球数
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDPGT	UDP-グルクロン酸抱合酵素

<参照>

- 1 農薬抄録フルオピコリド：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005年、未公表
- 2 フルオピコリドのフェニル標識体及びピリジル標識体を用いた血漿／血中動態試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Aventis CropScience Sophia Antipolis、2003年、未公表
- 3 フルオピコリドのフェニル標識体を用いた排泄試験及び胆汁排泄試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Aventis CropScience Sophia Antipolis、2001、2002年、未公表
- 4 フルオピコリドのピリジル標識体を用いた排泄試験及び胆汁排泄試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Aventis CropScience Sophia Antipolis、2001、2003年、未公表
- 5 フルオピコリドのフェニル標識体を用いた組織内分布試験、肝臓における代謝試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003年、未公表
- 6 フルオピコリドのピリジル標識体を用いた組織内分布試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003年、未公表
- 7 フルオピコリドのフェニル標識体を用いた代謝試験（低用量単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004年、未公表
- 8 フルオピコリドのフェニル標識体を用いた代謝試験（高用量単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004年、未公表
- 9 フルオピコリドのピリジル標識体を用いた代謝試験（低用量単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004年、未公表
- 10 フルオピコリドのばれいしょにおける代謝試験（GLP 対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004年、未公表
- 11 フルオピコリドのぶどうにおける代謝試験（GLP 対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004年、未公表
- 12 フルオピコリドのレタスにおける代謝試験（GLP 対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004年、未公表
- 13 フルオピコリドの好氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience、2004年、未公表
- 14 フルオピコリドの嫌氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience、2004年、未公表
- 15 フルオピコリドの土壌吸着性試験（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
- 16 フルオピコリドの加水分解運命試験（GLP 対応）：PTRL West Inc、2002年、未公表
- 17 フェニル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP 対応）：PTRL West Inc、2003年、未公表
- 18 ピリジル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP 対応）：Byer CropScience AG、2004年、未公表
- 19 フェニル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（自然水）（GLP 対応）：Battelle AgriFood Ltd、2003年、未公表
- 20 土壌残留試験：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
- 21 作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
- 22 後作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表

- 23 フルオピコリドにおける薬理試験 (GLP 対応) : 安評センター、2004 年、未公表
- 24 フルオピコリドのラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 25 フルオピコリドのラットを用いた急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 26 フルオピコリドのラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Safepharm Lab、2000 年、未公表
- 27 代謝物 M2 (AE C657188) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 28 代謝物 M1 (AE C653711) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2003 年、未公表
- 29 フルオピコリドのラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 30 フルオピコリドのウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 31 フルオピコリドのウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 32 フルオピコリドのモルモットを用いた原体の皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 33 フルオピコリドのラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Cropscience UK Limited、2000 年、未公表
- 34 フルオピコリドのイヌを用いた経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Cropscience UK Limited、2000 年、未公表
- 35 フルオピコリドのラットを用いた混餌投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 36 フルオピコリドのイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Centre International Toxicologie、2001 年、未公表
- 37 フルオピコリドのラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与慢性毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 38 フルオピコリドのマウスを用いた 78 週間混餌投与発がん性試験 (GLP 対応) : Centre International Toxicologie、2001 年、未公表
- 39 フルオピコリドのラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 40 フルオピコリドのラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma、2000 年、未公表
- 41 フルオピコリドのウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma、2001 年、未公表
- 42 フルオピコリドの細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2001 年、未公表
- 43 フルオピコリドのヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) :

- Huntington Life Sciences Ltd.、2001年、未公表
- 44 フルオピコリドのラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験 (GLP 対応) :Huntington Life Sciences Ltd.、2000年、未公表
 - 45 フルオピコリドのマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma、2000年、未公表
 - 46 代謝物 M2(AE C657188)の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2000年、未公表
 - 47 代謝物 M1(AE C653711)の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2000年、未公表
 - 48 雌マウスを用いた細胞増殖及び肝臓混合型酸化酵素誘導に及ぼす影響 (GLP 対応) : Byer CropScience、2004年、未公表
 - 49 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 124 回会合資料 1-1 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai124/dai124kai-siryou1-1.pdf>)
 - 50 「フルオピコリド」の食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づく、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 124 回会合資料 1-2 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai124/dai124kai-siryou1-2.pdf>)
 - 51 食品安全委員会農薬専門調査会第 40 回会合 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n_dai40/index.html)
 - 52 食品健康影響評価に係る追加資料 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2007年、未公表
 - 53 マウスを用いたフェノバルビタール及びクロフィブリン酸の肝薬物代謝酵素誘導試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience、2004年、未公表
 - 54 ラットを用いた 7 日間混餌投与による UDPGT 及び肝薬物代謝酵素誘導に及ぼす影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience、2006年、未公表
 - 55 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会第 12 回会合 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai12/index.html)
 - 56 食品健康影響評価に係る追加資料 作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
 - 57 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 22 回会合 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai22/index.html)