

農薬評価書

フラメトピル

2011年11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
○食品安全委員会農業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) マウス	10
2. 植物体内運命試験	12
(1) 水稻①	12
(2) 水稻②	12
(3) てんさい	13
(4) 小麦	14
3. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	15
(2) 好氣的土壌中運命試験	16
(3) 嫌氣的土壌中運命試験	16
(4) 土壌表面光分解試験	17
(5) 土壌微生物による分解試験	17
(6) 土壌吸着試験	18
(7) 移動度測定試験	18
(8) カラムリーチング試験	18
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験	19
(2) 水中光分解試験	19
5. 土壌残留試験	19
6. 作物等残留試験	20

(1) 作物残留試験	20
(2) 乳汁移行試験	20
(3) 後作物残留試験	20
(4) 魚介類における最大推定残留値	21
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	26
(3) 78週間発がん性試験(マウス)	27
12. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	27
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	28
(3) 発生毒性試験(ラット)	29
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	30
13. 遺伝毒性試験	30
14. その他の試験	32
(1) マウスの肝薬物代謝酵素系に対する影響	32
(2) フラメトピル原体の小核誘発機構検討試験	32
III. 食品健康影響評価	34
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	39
・別紙2: 検査値等略称	40
・別紙3: 作物残留試験成績	42
・参照	46

<審議の経緯>

- 1996年 10月 29日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2008年 12月 24日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
2009年 1月 20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（厚生労働省発食安第 0120007 号）、関係書類の接受（参照 2~4）
2009年 1月 22日 第 270 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年 6月 24日 第 31 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：てんさい）
2010年 12月 2日 追加資料受理（参照 5）
2011年 4月 14日 追加資料受理（参照 6、7）
2011年 8月 22日 第 10 回農薬専門調査会評価第二部会
2011年 9月 13日 第 76 回農薬専門調査会幹事会
2011年 9月 29日 第 401 回食品安全委員会（報告）
2011年 9月 29日 から 10月 28 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年 11月 11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
2011年 11月 17日 第 407 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>

(2009年 6月 30日まで)	(2011年 1月 6日まで)	(2011年 1月 7日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

* : 2009年 7月 9日から

* : 2011年 1月 13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年 3月 31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三**	根本信雄
林 真 (座長代理)	佐々木有	平塚 明
相磯成敏	代田真理子	藤本成明
赤池昭紀	高木篤也	細川正清

石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠

堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦*
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年4月10日から

** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

カルボキシアミド系殺菌剤「フラメトピル」(CAS No. 123572-88-3)について、農薬抄録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(ラット及びマウス)、植物体内運命(水稻、てんさい及び小麦)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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、フラメトピル投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大等)に認められた。発がん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。

ラットを用いた発生毒性試験において、200 mg/kg 体重/日投与群で内臓変異の発生頻度増加が認められたが、奇形の増加は認められず、また、ウサギにおいては奇形及び変異の増加は認められなかった。これらのことから、フラメトピルに催奇形性はないと考えられた。

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0.7 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.007 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：フラメトピル

英名：furametpyr (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(R,S)-5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド

英名：(R,S)-5-chloro-N-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide

CAS (No.123572-88-3)

和名：5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチル-4-イソベンゾフランイル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：5-chloro-N-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-4-isobenzofuranyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamide

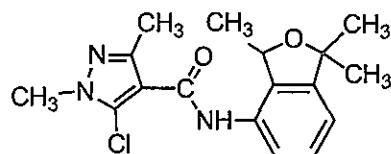
4. 分子式

$C_{17}H_{20}N_3O_2Cl$

5. 分子量

333.82

6. 構造式



7. 開発の経緯

フラメトピルは、住友化学（株）により開発されたカルボキサミド系殺菌剤であり、イネ紋枯病をはじめとする担子菌類に高い活性を示す。その作用機構は呼吸系のコハク酸脱水素酵素の阻害と考えられる。

日本では1996年に初回農薬登録されている。

今回、魚介類の残留基準値の設定及び農薬取締法に基づく適用拡大申請（てんさい）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2008年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験[II.1~4]は、フラメトピルのフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[phe-¹⁴C]フラメトピル）、ピラゾール環の3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pyr-¹⁴C]フラメトピル）、代謝/分解物C及びJのピラゾール環の3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pyr-¹⁴C]C及び[pyr-¹⁴C]J）及びCのフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[phe-¹⁴C]C）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フラメトピルに換算した。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

SDラット（一群雌雄各3匹）に、[phe-¹⁴C]フラメトピルを1 mg/kg体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）又は雄に300 mg/kg体重若しくは雌に200 mg/kg体重（以下[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能の薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

フラメトピルは速やかに吸収され、血中放射能は雌雄とも低用量群で0.5時間後、高用量群で24時間後にC_{max}に達した。その後速やかに減少し、T_{1/2}は雌雄とも低用量群で5時間、高用量群で6時間であった。投与後0~168時間のAUCは低用量群で雄2.7 hr・µg/g、雌4.7 hr・µg/gと算出され、雌の方が高かった。（参照7）

表1 血中放射能の薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	200 mg/kg 体重
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	0.5	0.5	24	24
C _{max} (µg/g)	0.38	0.46	38	44
T _{1/2} (hr)	5	5	6	6
AUC _{0-168hr} (hr・µg/g)	2.7	4.7	1,400	1,400

*：低用量：0.5~24hr、高用量：24~48hr

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b]より得られた糞中排泄率（1.2~1.5% TAR）及び消化管内容物残存率（0%TAR）が未吸収分と考えられ、吸収率は98%以

上であると考えられた。(参照 7)

② 分布

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[phe-¹⁴C]フラメトピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

低用量群では、消化管及びその内容物以外の組織中残留放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示し、最も高かったのは肝臓 (3.80~4.23 µg/g)、次いで腎臓 (1.20~1.21 µg/g) であった。その後すべての臓器・組織で速やかに減少し、投与 24 時間後には 0.17 µg/g 以下となった。

高用量群では、消化管及びその内容物以外の組織中残留放射能濃度は投与 8~24 時間後に最高値を示し、最も高かったのは投与 24 時間後の肝臓 (207~559 µg/g)、次いで腎臓 (91~106 µg/g) であった。その後すべての臓器・組織で速やかに減少し、投与 72 時間後には 21 µg/g 以下となった。(参照 7)

③ 代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]フラメトピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 7 日の糞及び尿について代謝物同定・定量試験が実施された。また、胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] で得られた胆汁、体内分布試験 [1. (1)②] で得られた尿、肝臓及び腎臓についても、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 3 日の糞及び尿中で、糞中代謝物 12 種類及び尿中代謝物 16 種類が同定された。糞中においてはいずれの代謝物も 5% TAR 未満であったが、低用量群では D (1.52~4.33% TAR) 及び F (3.53~4.22% TAR)、高用量群では H (3.40~3.87% TAR) 及び I (2.05~3.65% TAR) が比較的多く検出された。親化合物はいずれの投与群においても 0.5% TAR 未満であった。

尿中においては、親化合物は検出されず、低用量群で D (2.25~5.58% TAR)、H (3.31~7.79% TAR) 及び E (2.06~7.57% TAR)、高用量群で H (7.63~8.17% TAR) が比較的多く検出されたが、その他の代謝物はいずれも 5% TAR 未満であった。

胆汁中の主要代謝物は各種グルクロン酸抱合体であり、合計で 34.8~37.2% TAR であった。その他の同定された代謝物は 0.29~1.96% TAR であった。

血液、肝臓及び腎臓における主要代謝物は B、F 及び I であった。これらの代謝物は投与 0.5 又は 4 時間後に最高濃度を示し、投与 24 時間後には 0.006 µg/g 以下に減少した。それぞれの代謝物の最高値は、B で 2.2 µg/g (投与 0.5 時間後、雌の肝臓中)、F で 0.56 µg/g (投与 4 時間後、雌の肝臓中) 及び I で 0.32 µg/g (投与 0.5 時間後、雄の肝臓中) であった。

フラメトピルのラット体内における主要代謝反応は、*N*-脱メチル化、ピラゾール環 3 位メチル基の酸化、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 1 位

メチル基の酸化、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化及び 1,3-ジヒドロベンゾフラン環 7 位の水酸化で生じたアルコール又はフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合であると考えられた。また、[phe-¹⁴C]フラメトピル投与群と[pyr-¹⁴C]フラメトピル投与群の糞尿中代謝物がほぼ同じであったことから、アミド結合の開裂は生じにくいと考えられた。

(参照 7)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

代謝物同定・定量試験 [1. (1)③] で採取した投与後 7 日の尿及び糞について、排泄試験が実施された。

投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

雌雄いずれにおいても投与放射能の大部分が投与後 3 日で排泄され、投与後 7 日で 97.4~100%TAR が尿及び糞中に排泄された。呼気中排泄率は 0.01%TAR 以下であった。(参照 7)

表 2 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重				300 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
	雄		雌		雄		雌	
性別	糞		尿		糞		尿	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
投与後 7 日	47.6	52.5	45.5	53.8	53.3	44.1	46.0	52.0

b. 胆汁中排泄

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[phe-¹⁴C]フラメトピルを低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 1 及び 2 日の糞、尿及び胆汁中排泄率は表 3 に示されている。

胆汁中へは投与 2 日後までに雄で 54.2%TAR、雌で 52.5%TAR が排泄され、優位な排泄経路であることが示唆された。(参照 7)

表 3 投与後 1 及び 2 日の糞、尿及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	雄			雌		
	糞	尿	胆汁	糞	尿	胆汁
投与後 1 日	0.3	34.0	45.0	0.9	39.2	51.6
投与後 1~2 日	0.9	6.3	9.2	0.7	2.0	0.9
合計	1.2	40.2	54.2	1.5	41.2	52.5

(2) マウス

① 分布

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]フラメトピルを 1 mg/kg 体重 (以下 [1. (2)] において「低用量」という。) 又は 450 mg/kg 体重 (以

下、[1. (2)]において「高用量」という。)で単回経口投与し、投与7日後に採取された臓器・組織について体内分布試験が実施された。

低用量群で、投与7日後に比較的残留放射能濃度が高かったのは、肝臓、腎臓及び皮膚であったが、いずれも0.005 µg/g以下であった。その他の臓器・組織においては定量限界未満であった。

高用量群においても、投与7日後に比較的残留放射能濃度が高かったのは肝臓、腎臓及び皮膚であったが、いずれも3.4 µg/g以下であった。その他の臓器・組織においては定量限界未満又は0.6 µg/g以下であった。

いずれの投与群においても組織蓄積性及び性差は認められなかった。(参照7)

② 代謝物同定・定量

体内分布試験[1. (2)①]に用いたマウスより投与後3日の糞及び尿について代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後3日の糞及び尿中で代謝物25種類が検出され、そのうち11種類の代謝物が同定された。親化合物は糞及び尿中のいずれからも検出されなかった。

糞中においては、低用量群においてD(4.71~11.6% TAR)等が検出されたが、その他の代謝物はいずれの投与群でも6% TAR以下であった。

尿中においても、D、F等が検出されたが、いずれの代謝物も5% TAR以下であった。グルクロン酸抱合体(I、G、F及び未同定代謝物のグルクロン酸抱合体)は、低用量群では雄で合計2.68% TARに対して雌で11.1% TARであり、雌の方が雄より約4倍高かった。高用量群では性差は認められなかった(雄:15.0% TAR、雌:14.3% TAR)。また、雌雄ともに低用量群より高用量群においてグルクロン酸抱合体が多く検出され、その傾向は雄でより顕著であった。

マウス体内における主要代謝経路はラットと同様であると考えられた。(参照6)

③ 排泄(尿及び糞中排泄)

体内分布試験[1. (2)①]に用いたマウスより採取した投与後7日の尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

投与後7日の尿及び糞中排泄率は表4に示されている。雌雄いずれにおいても投与放射能の大部分が投与後3日で排泄され、投与後7日で96.9~104% TARが尿及び糞中に排泄された。低用量群における尿中排泄率は雌が雄の約2倍の高値を示した。また、高用量群においては、低用量群と比較して尿中排泄率が増加し、その傾向は雄で顕著であった。(参照6)

表 4 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重				450 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
投与後 7 日	78.9	19.2	61.5	35.4	58.8	44.9	50.1	47.2

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲①

水稲（品種名：日本晴）に、[phe-¹⁴C]フラメトピル又は[pyr-¹⁴C]フラメトピルを、それぞれ 100 g ai/ha の用量で 1 ポット当たり 5 枚の本葉表面に塗布し、植物体内運命試験が実施された。処理後水稲は温室内で栽培され、処理 1 及び 2 週後の葉が試料として採取された。

葉面処理後の水稲の葉における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

処理葉中における残留放射能は 81.0%以上が抽出層に認められた。親化合物は、[phe-¹⁴C]フラメトピル又は[pyr-¹⁴C]フラメトピル処理 1 週後に 51.7~59.0%TAR であったが、処理 2 週間には 25.4~30.0%TAR に減少した。主要代謝物は C 及び J であり、処理 2 週間にはそれぞれ 11.8~20.1 及び 19.9~23.8%TAR 検出された。

代謝物の 87~90%が両標識体に共通した代謝物であり、アミド結合の開裂した代謝物が検出されなかったことから、水稲においてフラメトピルのアミド結合の開裂を伴う代謝は起こらないと考えられた。（参照 6）

表 5 葉面処理後の水稲の葉における残留放射能濃度

化合物	[phe- ¹⁴ C]フラメトピル				[pyr- ¹⁴ C]フラメトピル			
	処理 1 週後		処理 2 週後		処理 1 週後		処理 2 週後	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
フラメトピル	27.2	51.7	13.5	30.0	34.6	59.0	16.9	25.4
B	0.64	1.2	1.3	2.9	0.95	1.6	1.4	2.1
C	5.88	11.2	9.04	20.1	7.47	12.7	7.81	11.8
J	4.82	9.2	8.95	19.9	8.43	14.4	15.8	23.8

(2) 水稲②

水稲（品種名：コシヒカリ）の出穂初期（播種後約 3.5 か月）に、ワグネルポット内の田面水に[phe-¹⁴C]フラメトピルを 600 g ai/ha の用量で田面水処理し、若しくは登熟期初期（播種後約 4 か月）の止葉表面又は穂に[phe-¹⁴C]フラメトピルを 1 葉又は 1 穂当たり 100 g ai/ha の用量で塗布（葉表面処理又は穂処理）し、植物体内運命試験が実施された。処理後水稲は温室内で栽培され、田面水処理 38 日後に根、茎葉、もみ殻及び玄米が、葉表面又は穂処理 31 日後に葉（処理葉及び非処理葉：葉表面処理）、もみ殻及び玄米が試料として採取された。

各試料中における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

田面水処理において、4.2% TAR が植物体内に取り込まれ、そのうち 3.0% TAR (1.63 mg/kg) が茎葉に、0.1% TAR 未満 (0.03 mg/kg) が玄米に残存していた。茎葉には親化合物 (56.9% TRR、0.94 mg/kg) の他に、代謝物 C (20.5% TRR、0.34 mg/kg)、J (6.1% TRR、0.1 mg/kg) 及び B (2.5% TRR、0.04 mg/kg) が検出された。玄米には親化合物 (63.8% TRR、0.02 mg/kg) の他に C、J 及び B が検出されたが、いずれも 0.01 mg/kg 未満であった。

葉表面処理において、46.3% TAR が処理葉中に残存しており、非処理葉及び玄米に移行した放射能はいずれも 0.1% TAR 未満であった。処理葉には親化合物 (22.3% TRR、35.1 mg/kg) の他に C (23.6% TRR、37.0 mg/kg) 及び J (28.1% TRR、44.1 mg/kg) が検出された。B 及び K も検出されたがいずれも 5% TRR 未満であった。

穂処理において、64.5% TAR (54.0 mg/kg) がもみ殻に、6.9% TAR (1.55 mg/kg) が玄米に残存していた。玄米には親化合物 (63.3% TRR、0.98 mg/kg) の他に、C (19.7% TRR、0.31 mg/kg) が検出された。J 及び B も検出されたがいずれも 5% TRR 未満であった。(参照 7)

表 6 各試料中の残留放射能濃度 [mg/kg(%TAR)]

試料	茎葉	処理葉	非処理葉	玄米	もみ殻	根	土壌
田面水処理	1.63 (3.0)	/	/	0.03 (<0.1)	0.89 (0.4)	0.36 (0.8)	0.81 (81.5)
葉表面処理	/	160 (46.3)	0.01 (<0.1)	0.02 (<0.1)	0.33 (0.4)	/	/
穂処理	/	/	/	1.55 (6.9)	54.0 (64.5)	/	/

(3) てんさい

圃場栽培されたてんさい (品種名: Beta 4430R) に、[phe-¹⁴C]フラメトピル 又は [pyr-¹⁴C]フラメトピルを、それぞれ 333 g ai/ha の用量で 3 回 (収穫の 28、21 及び 14 日前) 茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料として、最終散布 14 日後に収穫された葉及び根を使用した。

茎葉散布後のてんさいの根及び葉における残留放射能濃度及び主要代謝物は表 7 に示されている。

てんさいの根における総残留放射能濃度は低かった (0.042~0.073 mg/kg) ことから、茎葉散布した ¹⁴C 標識フラメトピルは主として葉の表面に留まり根への移行は僅かであると考えられた。

根中からは親化合物が 9.2~13.0% TRR、代謝物として C が 0.8~6.3% TRR、J が 1.1~5.5% TRR 検出された。最も多く検出されたのは極性代謝物であり (62.3~77.3% TRR)、これは糖などの水溶性の天然成分への ¹⁴C の再取り込みによると考えられた。

葉中からは親化合物が 10.5~25.2%TRR、主要代謝物として C (8.9~10.9%TRR)、J (29.3~33.5%TRR) 及び極性代謝物 (6.9~17.8%TRR) が検出された。その他に B、K が微量認められた。(参照 7)

表 7 根及び葉における残留放射能濃度及び主要代謝物

試料	画分及び主要化合物	[phe- ¹⁴ C]フラメトピル		[pyr- ¹⁴ C]フラメトピル	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
根	洗浄液	0.003	4.4	0.005	11.3
	抽出液	0.062	84.6	0.032	77.2
	合計 (洗浄液+抽出液)	0.065	89.0	0.037	88.5
	親化合物	0.007	9.2	0.005	13.0
	C	0.001	0.8	0.003	6.3
	K	<0.001	0.1	<0.001	0.3
	J	0.001	1.1	0.002	5.5
	極性代謝物	0.06	77.3	0.03	62.7
	抽出残渣	0.008	11.0	0.005	11.5
	葉	洗浄液	4.99	63.0	5.72
抽出液		2.41	30.4	3.73	36.9
合計 (洗浄液+抽出液)		7.40	93.4	9.45	93.4
親化合物		2.00	25.2	1.06	10.5
C		0.71	8.9	1.11	10.9
B		0.17	2.1	0.17	1.7
K		0.16	2.0	0.26	2.5
J		2.32	29.3	3.39	33.5
極性代謝物		0.55	6.9	1.80	17.8
抽出残渣		0.523	6.6	0.669	6.6

(4) 小麦

圃場栽培された小麦 (品種名: Clark) に、[phe-¹⁴C]フラメトピル又は [pyr-¹⁴C]フラメトピルを、それぞれ 200 g ai/ha の用量で播種 64 日後及びその 14 日後に 2 回茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料として、最終散布 32 日後に未成熟小麦、7 か月後に成熟小麦が収穫され、成熟小麦はさらに穂 (穀粒及びもみ殻) とわら (茎を含む) に分けて使用された。

小麦における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

小麦の穀粒から検出された残留放射能は低かった (0.016~0.019 mg/kg : 表面洗浄液、抽出液及び抽出残渣中における放射能濃度の合計) ことから、小麦に散布した ¹⁴C 標識フラメトピルは、主としてわら及びもみ殻に留まり、穀粒への移行は僅かであると考えられた。

未成熟小麦における主要成分は親化合物 (74.7~75.4%TRR、10.8~14.8 mg/kg) であった。その他に C、J、B 及び K が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

成熟小麦の穀粒における主要成分は親化合物 (35.9~37.8%TRR、

0.006~0.007 mg/kg) であり、その他に B が 9.1~9.5%TRR (0.001~0.002 mg/kg) 及び C が 5.8~10.2%TRR (0.001~0.002 mg/kg) 認められた。もみ殻における主要成分は親化合物 (32.2~34.2%TRR、0.21~0.23 mg/kg) であり、その他に C (19.0~21.3 %TRR、0.12~0.14 mg/kg) 及び未同定代謝物 1 (12.3~13.5%TRR、0.08~0.09 mg/kg) が検出された。また、J、B 及び K も検出されたが、いずれも 3.4%TRR 以下であった。

わらにおける主要成分は親化合物 (20.8~25.0%TRR、0.15~0.17 mg/kg) であり、その他に C (10.1~16.4%TRR、0.07~0.12 mg/kg) が検出された。また、J、B 及び K が検出されたが、いずれも 7.7%TRR 以下であった。(参照 7)

表 8 小麦における残留放射能濃度

試料	[phe- ¹⁴ C]フラメトピル			[pyr- ¹⁴ C]フラメトピル		
	表面洗浄液	抽出液	抽出残渣	表面洗浄液	抽出液	抽出残渣
	mg/kg (%TRR)	mg/kg (%TRR)	mg/kg (%TRR)	mg/kg (%TRR)	mg/kg (%TRR)	mg/kg (%TRR)
未成熟小麦	11.6 (79.9)	2.53 (17.5)	0.38 (2.6)	15.7 (80.3)	3.44 (17.6)	0.42 (2.1)
成熟小麦						
穀粒	ND (NA)	0.013 (82.7)	0.003 (17.3)	ND (NA)	0.015 (80.7)	0.004 (19.3)
もみ殻	ND (NA)	0.57 (85.9)	0.09 (14.1)	ND (NA)	0.53 (83.7)	0.10 (16.3)
わら	0.004 (0.6)	0.51 (73.3)	0.18 (26.1)	0.004 (0.6)	0.49 (69.4)	0.21 (30.1)

ND : 検出されず NA : 該当せず

水稻、てんさい及び小麦におけるフラメトピルの主要代謝経路は、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化により C を生成し、次いで酸化脱メチル化により J を生成する過程及びピラゾール環 1 位の脱メチル化により B 及び K を生成する過程であり、また、てんさいではこれらの代謝物がさらに代謝を受け植物天然成分に取り込まれると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フラメトピル又は[pyr-¹⁴C]フラメトピルを、水深 3 cm (熊本土壌) 又は 4 cm (徳島土壌) となるように蒸留水を加えた 2 種類の埴壤土に、0.582~0.583 mg/kg 乾土となるよう添加し、25±2°C、暗所で 1 年間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

フラメトピルの好氣的条件における推定半減期は、熊本土壌で 120~121 か月、徳島土壌で 52~53 か月であった。主要成分は親化合物であり、処理

直後には 98.7~104% TAR、試験終了時には 86.8~92.2% TAR 検出された。分解物として、いずれの標識体の場合も C が処理 4 か月後から検出され、処理 12 か月後には 4.6~10.6% TAR に達した。その他に B 及び J が認められたがいずれも 3.3% TAR 以下であった。(参照 7)

(2) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]フラメトピル又は[pyr-¹⁴C]フラメトピルを、埴壤土(茨城)に 1,680~1,700 又は 1,640~1,690 mg/kg 乾土となるように添加し、25±2℃、暗所で 1 年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。

フラメトピルの好氣的条件における推定半減期は、120 日であった。親化合物は、処理直後に 94.4~97.9% TAR 検出され、処理 121 又は 177 日後までは最も多く検出されたが、経時的に減少し試験終了時には 11.9~12.7% TAR となった。分解物としていずれの標識体の場合も C 及び J が検出され、処理 1 年後にはそれぞれ 36.4~42.1 及び 16.0~16.8% TAR に達した。その他に B が認められたが、9.2% TAR 以下であった。

好氣的土壤及び好氣的湛水土壤中におけるフラメトピルの分解は、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化により C を生成し、次いで酸化的脱メチル化により J を生成する過程及びピラゾール環 1 位の脱メチル化により B を生成する過程であると考えられた。(参照 7)

(3) 嫌氣的土壤中運命試験

① フラメトピル

[phe-¹⁴C]フラメトピル又は[pyr-¹⁴C]フラメトピルを、砂壤土(栃木)に 0.46 mg/kg 乾土(450 g ai/ha 相当)となるように添加し、25±2℃、暗所で 180 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

フラメトピルの嫌氣的条件における推定半減期は、水層において 7.3~7.4 日、水系及び土壌系全体で 19~27 年であった。

水系及び土壌系全体において、親化合物が処理直後に 97.8~98.5% TAR、試験終了時に 91.3~93.5% TAR 検出された。分解物として C 及び J が最大 2.5% TAR 検出されたが、10% TAR 以上の分解物は認められなかった。(参照 7)

② 分解物 C

[pyr-¹⁴C]C を、砂壤土(栃木)に 0.460 mg/kg 乾土(460 g ai/ha 相当)となるように添加し、25±2℃、暗所で 180 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

C の嫌氣的条件における推定半減期は、6.5 日(水系)及び 4.7 年(水系及び土壌系全体)であった。

水系及び土壌系全体において、処理直後に C が 98.3% TAR、試験終了時

に 86.3%TAR 検出された。分解物として J が最大 3.45% TAR、極性物質が最大 1.57%TAR 検出されたが、その他の分解物は検出されなかった。（参照 7）

③ 分解物 J

[pyr-¹⁴C]J を、砂壤土（栃木）に 0.467 mg/kg 乾土（467 g ai/ha 相当）となるように添加し、25±2℃、暗所で 180 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

J の嫌氣的条件における推定半減期は、4.7 日（水系）及び 3.2 年（水系及び土壌系全体）であった。

水系及び土壌系全体において、処理直後に J が 102%TAR、試験終了時に 86.3%TAR 検出された。分解物として極性物質が最大 5.6%TAR 検出されたが、その他の分解物は検出されなかった。（参照 7）

（4）土壌表面光分解試験

[pyr-¹⁴C]フラメトピルを、軽埴土（福井）に 0.600 mg/kg 乾土（600 g ai/ha 相当）となるように添加し、土壌表層の温度 30℃となるように 30 日間キセノンランプ（光高度：14.5 W/m²、測定波長：300~400 nm）を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。

光照射区において、親化合物は徐々に分解し、照射 30 日後に 65.4%TAR まで減少した。主要分解物として、C 及び J が徐々に増加し、照射 30 日後にはそれぞれ 15.6 及び 6.9%TAR となった。

暗対照区においても親化合物は徐々に分解し、照射 30 日後に 85.6%TAR まで減少し、主要分解物 C 及び J はそれぞれ 8.1 及び 1.5%TAR となった。

親化合物の推定半減期は光照射区で 47.2 日（東京春の太陽光に換算して 87.4 日）、暗対照区で 138 日であった。（参照 7）

（5）土壌微生物による分解試験

① フラメトピル

[pyr-¹⁴C]フラメトピルを培養液（ポテトデキストロース培地）3 mL に 10 mg/L となるように添加した後、3 種類の土壌〔軽埴土（熊本、福井-1 及び福井-2）〕から調製した希釈土壌懸濁液を 0.1 mL 添加し、30℃で 4 週間振盪培養して、微生物による分解試験が実施された。

いずれの土壌培養液においても親化合物は分解し、培養 4 週間後には熊本、福井-1 及び福井-2 土壌において、それぞれ 7、33 及び 89%TAR まで減少した。したがって、フラメトピルは土壌微生物により分解されると考えられた。（参照 7）

② 分解物 C

[pyr-¹⁴C]C を培養液（ポテトデキストロース培地）3 mL に 10 mg/L と

なるように添加した後、3種類の土壌〔軽埴土（熊本、福井-1及び福井-2）〕から調製した希釈土壌懸濁液を0.1 mL添加し、30℃で4週間振盪培養して、微生物による分解試験が実施された。

いずれの土壌培養液においても親化合物は分解し、培養4週間後には熊本、福井-1及び福井-2土壌において、それぞれ87、86及び27% TARまで減少した。したがって、分解物Cは土壌微生物により分解されることが考えられた。（参照7）

（6）土壌吸着試験

4種類の土壌〔沖積埴壤土（茨城）、沖積鉍質壤土（高知）、褐色火山灰土壌（茨城）及び沖積鉍質壤土（高知）〕を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 K_{ads} は1.76~4.69、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は96.4~180であった。（参照7）

（7）移動度測定試験

① フラメトピル

4種類の水田土壌〔埴壤土（栃木、徳島、福井及び熊本）〕を用いて、土壌薄層プレート（20 cm×20 cm、層厚0.5 mm）の下端から2.5 cmの位置に[phe-¹⁴C]フラメトピルを添加し、蒸留水で展開する移動度測定試験が実施された。

フラメトピルの移動率（Rf値）は0.30~0.37であり、移動度は栃木及び福井土壌でクラス2（Low）、徳島及び熊本土壌でクラス3（Intermediate）と分類された。（参照7）

② 分解物C

4種類の水田土壌〔埴壤土（栃木、徳島、福井及び熊本）〕を用いて、土壌薄層プレート（20 cm×20 cm、層厚0.5 mm）の下端から2.5 cmの位置に[phe-¹⁴C]Cを添加し、蒸留水で展開する移動度測定試験が実施された。

フラメトピルのRf値は0.21~0.33であり、移動度はすべての土壌においてクラス2（Low）と分類された。（参照7）

（8）カラムリーチング試験

4種類の水田土壌〔埴壤土（栃木、徳島、福井及び熊本）〕を用いて、カラム長50 mm相当分の土壌に[phe-¹⁴C]フラメトピルを0.600 mg/kg 乾土（600 g ai/ha相当）の割合で添加し、カラム（内径：25 mm、高さ：300 mm）上部に積層して、カラムリーチング試験が実施された。

試験終了時、残留放射能の大部分は、栃木及び熊本土壌では処理部分から5 cm（92.9% TAR以上）、徳島土壌では15 cm（97.3% TAR以上）及び福井土壌では10 cm（103% TAR以上）の土壌層に認められた。各土壌とも

に、土壌画分の主要成分は親化合物であった。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]フラメトピルを 1.0 mg/L の濃度で pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に添加し 25 ± 1°C、暗所条件下で 31 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

フラメトピルは本試験条件下においてほとんど分解が認められず、加水分解に対し安定であった。(参照 7)

(2) 水中光分解試験

[pyr-¹⁴C]フラメトピルを、滅菌蒸留水又は滅菌自然水 (pH 7.6、河川水、兵庫) に 1 mg/L の濃度で添加した後、30°C で 7 日間キセノンアークランプ (光強度: 30.1 W/m²、測定波長: 300~400 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

照射 7 日後にフラメトピルは、蒸留水及び自然水で 78.2~93.5% TAR に減衰し、分解物として C が 1.1~4.8% TAR 検出された。その他に未同定の極性物質が認められたが、いずれも 3% TAR 未満であった。

[pyr-¹⁴C]フラメトピルの推定半減期は滅菌蒸留水で 74.7 日、滅菌自然水で 19.6 日、東京における春の太陽光下に換算した推定半減期は 289 及び 75.9 日であった。

水中におけるフラメトピルの光分解経路は 1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環の 3 位の水酸化により C を生成し、さらに極性物質にまで分解されると考えられた。(参照 7)

5. 土壌残留試験

沖積埴壤土 (徳島)、火山灰埴壤土 (熊本①、栃木②)、沖積埴土 (福井)、沖積砂壤土 (徳島)、未固結堆積岩軽埴土 (高知)、火山灰シルト質壤土 (熊本) 及び風積砂土 (宮崎) を用いて、フラメトピル、分解物 C 及び J 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。推定半減期は表 9 に示されている。(参照 6)

表 9 土壌残留試験成績

試験	条件	濃度*	土壌	推定半減期 (日)	
				フラメトピル	フラメトピル +分解物 C、J
容器内 試験	水田	0.6 mg/kg	沖積埴壤土	≥368	≥368
			火山灰埴壤土①	≥368	≥368
	畑地	0.5 mg/kg	未固結堆積岩軽埴土	142	≥370
			火山灰シルト質壤土	136	≥370
圃場 試験	水田	600 g ai/ha	火山灰埴壤土②	76	83
			沖積埴土	34	37
			沖積砂壤土	138	138
			火山灰埴壤土①	13	10
	畑地	0.15 g ai/ha	火山灰シルト質壤土	30	92
			風積砂土	7	15

*: 容器内試験では純品、圃場試験では水田条件で粒剤 (1.5%)、畑地条件で水和剤 (15%) を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻及びてんさいを用いて、フラメトピル及び代謝物 C を分析対象化合物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。フラメトピル及び代謝物 C の最高値は、可食部では処理 30 日後に収穫した玄米でそれぞれ 0.13 及び 0.03 mg/kg であった。(参照 7)

(2) 乳汁移行試験

ホルスタイン種乳牛 (2 頭) にフラメトピル並びに代謝物 C 及び J を 7 日間カプセル経口 (親化合物: 4.82~4.98 mg/kg 体重/日、代謝物 C: 2.82~3.00 mg/kg 体重/日、J: 0.88~1.00 mg/kg 体重/日相当量を含むよう充填) 投与し、乳汁移行試験が実施された。乳汁試料は、投与期間中 3 回 (1、3 及び 5 日後)、投与終了後に 3 回 (1、3 及び 5 日後) 採取された。

搾乳した試料中フラメトピル並びに代謝物 C 及び J は、いずれも定量限界未満 (0.01 mg/L 未満) であった。フラメトピルは、乳汁へ移行し、蓄積することはないと考えられた。(参照 7)

(3) 後作物残留試験

水田圃場において、湛水処理した水田後作物としてだいこん、はくさい、小麦、ばれいしょ及びきゅうりを、又は、畑地圃場において根深ネギに株元処理した後、後作物としてだいこん、はくさい及びキャベツを用いて、

フラメトピル及び代謝物 C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果、試験に用いたすべての後作物において、フラメトピル及び代謝物 C は、定量限界未満 (0.01 mg/kg 未満) であった。(参照 7)

(4) 魚介類における最大推定残留値

フラメトピルの公共用水域における水産動植物被害予測濃度(水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

フラメトピルの水産 PEC は 1.5 µg/L、BCF は 23 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.173 mg/kg であった。(参照 4)

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 7)

表 10 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)	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	ICR マウス	雌雄 各 3	0、30、100、 300、1,000 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重以上投与群で自発運動減少、警戒性・位置視覚・痛覚反応・握力・腹筋緊張度・耳介反射の低下、鎮静、失調性歩行、呼吸数減少、受動性、四肢姿勢の異常、尿失禁。1,000 mg/kg 体重投与群で円背位、触覚反応・四肢筋緊張度低下、チアノーゼ、雄 2 匹死亡
	自発運動量	ICR マウス	雄 3	0、30、100、 300 (経口)	30	100	自発運動量減少
	睡眠時間	ICR マウス	雄 10	0、10、30、 100 (経口)	10	30	ペントバルビタールナトリウムによる睡眠の延長
	抗痙攣作用	ICR マウス	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	100	300	2 匹に間代性痙攣なし、死亡例なし
	鎮痛作用	ICR マウス	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	30	100	苦悶反応の抑制

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	
	体温	NZW ウサギ	雄 3	0、200、600、 2,000 (経口)	200	600	体温低下
	脳波	NZW ウサギ	雄 3	0、0.3、1、3、 10 (静脈内)	1	3	一過性の高振幅の 徐波
自律神経系	摘出回腸	NZW ウサギ	雄 1	10^{-8} ~ 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-6} g/mL	5×10^{-5} g/mL	自発性収縮の振幅 を抑制
	摘出回腸	Hartley モルモ ット	雄 1	10^{-8} ~ 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-6} g/mL	5×10^{-5} g/mL	His、5-HT 収縮を 抑制 (直接作用、ACh 及び バリウムによる収縮 に影響なし)
呼吸・ 循環器系	呼吸、血圧、 心拍数、 心電図、 血流量	ビーグ ル犬	雄 3	0、0.3、1、3、 10 (静脈内)	1	3	3 mg/kg 体重以上 投与群で血圧低 下、心拍数増加、 血流量増加。 10 mg/kg 体重投与 群で呼吸数増加
	摘出心房	Hartley モルモ ット	雄 1	10^{-8} ~ 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-6} g/mL	5×10^{-5} g/mL	心房の振幅減少及 び拍動数減少
消化器系	腸管輸送能 (炭末輸送能)	ICR マウス	雄 9~10	0、30、100、 300 (経口)	100	300	抑制
体性神経系	摘出横隔膜 神経筋	SD ラット	雄 1	10^{-8} ~ 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-6} g/mL	5×10^{-5} g/mL	間接(神経)刺激に よる収縮を抑制
	局所麻酔 作用	NZW ウサギ	雄 3	0、1、10 (%) (点眼)	10	—	投与による影響な し
腎機能	尿量、電解質 (ナトリウム、 カリウム、クロ ール)	SD ラット	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	30	100	300 mg/kg 投与群 で尿量減少、ナト リウム増加。 100 mg/kg 投与群 でクロール減少
血液	血液凝固、 溶血性	SD ラット	雄 5	300 (経口)	300	—	投与による影響な し

—：最小作用量は設定できなかった。

検体は経口投与試験では 0.5%MC に懸濁、静脈内投与及び点眼試験ではグリセロールフォルマルに溶解して用いた。

8. 急性毒性試験

フラメトピル原体のラット及びマウスを用いた経口及び経皮、並びにラットを用いた吸入投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 7)

表 11 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 雌雄各 5 匹	640	590	自発運動減少、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛、流涙、尿失禁及び着色尿 550 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例あり
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	660	730	自発運動減少、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛、流涙、尿失禁、尾端の黒色化及び尾端の脱落 500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例あり
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		呼吸不規則、呼吸緩徐、自発運動減少、失調性歩行、尿失禁、流涎、流涙、低体温、眼脂、顔面の汚れ 死亡例なし
		>5.44	>5.44	

代謝物 C 及び J のマウスを用いた経口投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 7)

表 12 急性毒性試験概要(代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 C	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>1,200	>1,200	自発運動減少 死亡例なし
代謝物 J	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>1,200	>1,200	自発運動減少 死亡例なし

9. 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及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、フラメトピルは眼に対して軽度の刺激性を示したが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び