

分科会 審議品目（農薬関係）

- ・ フェンピラザミン（新規）・・・・・・・・・・・・・・・・ 1-1 ～ 1- 56
- ・ フルオピラム（新規+インポートトレランス申請）・・ 2-1. ～ 2- 97

各剤について

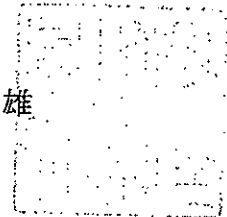
- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

厚生労働省発食安1023第4号
平成24年10月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 三井 辨雄



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

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

フェンピラザミン

平成24年11月15日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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24年10月23日付け厚生労働省発食安1023第4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ェンピラザミンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）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。

フェンピラザミン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フェンピラザミン [Fenpyrazamine (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

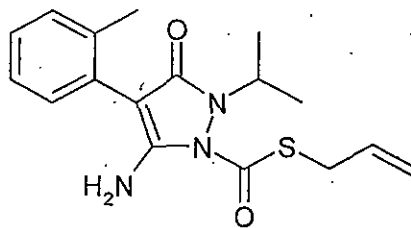
ピラゾリノン系の殺菌剤である。エルゴステロール生合成経路を阻害することにより、病原菌の胞子発芽管の伸長と菌糸生育に対する阻害作用を示すものと考えられている。

(3) 化学名：

S-allyl 5-amino-2,3-dihydro-2-isopropyl-3-oxo-4-(*o*-tolyl)pyrazole-1-carbothioate (IUPAC)

S-2-propen-1-yl 5-amino-2,3-dihydro-2-(1-methylethyl)-4-(2-methylphenyl)-3-oxo-1*H*-pyrazole-1-carbothioate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂ S
分子量	331.43
水溶解度	20.4 mg/L (20±0.5°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 3.52 (25±1°C、pH 7.2)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

50%フェンピラザミン水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェンピラザミンを含む農薬の総使用回数
かんきつ ぶどう	灰色かび病	2000 倍	200~700 L /10a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内
いちご			100~300 L /10a		4 回以内		4 回以内
きゅうり トマト ミニトマト なす	灰色かび病 菌核病						

3. 作物残留試験

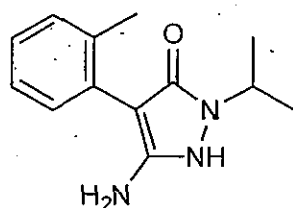
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・フェンピラザミン

・DC 体 : 5-amino-1,2-dihydro-2-isopropyl-4-(*o*-tolyl)pyrazol-3-one

(以下、代謝物 B という)



代謝物 B

② 分析法の概要

試料にアスコルビン酸ナトリウム溶液を加え均質化した後、アセトン・水(4:1)混液で抽出する。*n*-ヘキサンに転溶し、シリカゲルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) 又はガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。

または、同様に抽出し、ジビニルベンゼン-*n*-ビニルピロリドン共重合体 (HLB) カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 フェンピラザミン : 0.01~0.05 ppm

代謝物 B : 0.008~0.03 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 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、食品安全委員会にて意見を求めたフェンピラザミン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：12.7 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった)

(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) 2年間

安全係数：100

ADI：0.12 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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、EUにおいてぶどう、トマト、うり科野菜等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フェンピラザミンとする。

作物残留試験において、フェンピラザミン及び代謝物Bの分析が行われているが、代謝物Bの残留量はフェンピラザミンと比較して低いことから、規制対象としては代謝物Bは含めないこととした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてフェンピラザミン(親化合物のみ)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フェンピラザミン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1日摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3

参照。

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	3.4
幼小児 (1~6 歳)	8.0
妊婦	2.6
高齢者 (65 歳以上)	2.7

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

フェンピラザミン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【フェンピラザミン/代謝物B ^{注2)} 】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
トマト (果実)	2	50%水和剤	2000倍 散布 250L, 300L/10a	4回	1, 7, 21日	圃場A : 0.64/0.112 圃場B : 0.68/0.060*(*4回, 21日)
ミニトマト (果実)	2	50%水和剤	2000倍 散布 250~300L/10a	4回	1, 7, 21日	圃場A : 2.05/0.235 圃場B : 1.42/0.347*(*4回, 21日)
なす (果実)	2	50%水和剤	2000倍 散布 250L, 300L/10a	4回	1, 7, 14日	圃場A : 0.51/0.031 圃場B : 0.75/0.143
きゅうり (果実)	2	50%水和剤	2000倍 散布 200L, 240L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A : 0.18/0.031 圃場B : 0.28/0.027
みかん (果肉)	2	50%水和剤	2000倍 散布 500L, 700L/10a	3回	1, 7, 21日	圃場A : 0.02/<0.008 圃場B : 0.02/<0.008
みかん (果皮)	2	50%水和剤	2000倍 散布 500L, 700L/10a	3回	1, 7, 21日	圃場A : 5.62/1.13*(*3回, 7日) 圃場B : 6.52/1.33*(*3回, 7日)
なつみかん (果実全体)	2	50%水和剤	2000倍 散布 500L, 580L/10a	3回	1, 7, 21日	圃場A : 1.53/0.164*(*3回, 7日) 圃場B : 0.20/0.016
かぼす (果実全体)	1	50%水和剤	2000倍 散布 500L/10a	3回	1, 7, 21日	圃場A : 2.56/0.043*(*3回, 21日)
すだち (果実全体)	1	50%水和剤	2000倍 散布 700L/10a	3回	1, 7, 21日	圃場A : 1.38/0.423
いちご (果実)	2	50%水和剤	2000倍 散布 200L/10a	4回	1, 7, 18日 1, 7, 14日	圃場A : 1.02/0.392 圃場B : 3.04/1.26*(*4回, 7日)
ぶどう (果実)	2	50%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	3回	1, 7, 21日	圃場A : 2.30/0.247*(*3回, 21日) 圃場B : 4.76/0.212*(*3回, 7日)

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）を複数の圃場で実施し、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係る意見具申」）

表中、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が、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) 代謝物Bについては、換算係数1.43を用いてフェンピラザミンに換算した値で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
トマト	5		申			2.05,1.42(ミートマト)
なす	2		申			0.51,0.75
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7		申			0.18,0.28
みかん	0.1		申			0.02,0.02
なつみかんの果実全体	5		申			1.53(\$),0.20 (なつみかんの果実全体 参照)
レモン	5		申			(なつみかんの果実全体 参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	5		申			(なつみかんの果実全体 参照)
グレープフルーツ	5		申			(なつみかんの果実全体 参照)
ライム	5		申			(なつみかんの果実全体 参照)
その他のかんきつ類果実	5		申			2.56(かぼす)□B8(すだち)
いちご	10		申			1.02,3.04(\$)
ぶどう	10		申			2.30,4.76
その他のスパイス	15		申			6.52,5.62(みかんの果皮)

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(別紙3)

フェンピラザミン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
トマト	5	121.5 ₁	84.5 ₁	122.5 ₁	94.5
なす	2	8.0 ₁	1.8 ₁	6.6 ₁	11.4
きゅうり (ガーキンを含む)	0.7	11.4 ₁	5.7 ₁	7.1 ₁	11.6
みかん	0.1	4.2 ₁	3.5 ₁	4.6 ₁	4.3
なつみかんの果実全体	5	0.5 ₁	0.5 ₁	0.5 ₁	0.5
レモン	5	1.5 ₁	1.0 ₁	1.5 ₁	1.5
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	5	2.0 ₁	3.0 ₁	4.0 ₁	1.0
グレープフルーツ	5	6.0 ₁	2.0 ₁	10.5 ₁	4.0
ライム	5	0.5 ₁	0.5 ₁	0.5 ₁	0.5
その他のかんきつ類果実	5	2.0 ₁	0.5 ₁	0.5 ₁	3.0
いちじく	10	3.0 ₁	4.0 ₁	1.0 ₁	1.0
ぶどう	10	58.0 ₁	44.0 ₁	16.0 ₁	38.0
その他のスパイス	15	1.5 ₁	1.5 ₁	1.5 ₁	1.5
計		220.1 ₁	152.6 ₁	176.8 ₁	172.8
ADI比 (%)		3.4 ₁	8.0 ₁	2.6 ₁	2.7

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成22年 8月26日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(新規:トマト、なす、きゅうり等)
- 平成22年 9月 9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員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24年 6月 7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24年10月23日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成24年10月30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]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
- 廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 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准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

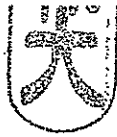
答申(案)

フェニルピラザミン

食品名	残留基準値
	ppm
トマト	5
なす	2
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7
みかん	0.1
なつみかんの果実全体	5
レモン	5
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	5
グレープフルーツ	5
ライム	5
その他のかんきつ類果実 ^{注1)}	5
いちご	10
ぶどう	10
その他のスパイス ^{注2)}	15

注1)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

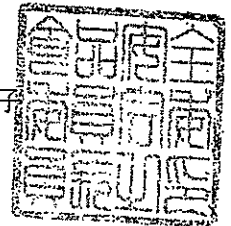
注2)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府食第566号
平成24年6月7日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年9月9日付け厚生労働省発食安0909第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェンピラザミン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

フェンピラザミンの一日摂取許容量を0.12 mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

フェンピラザミン

2012年6月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 吸収.....	7
(2) 分布.....	8
(3) 代謝.....	10
(4) 排泄.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) ぶどう.....	13
(2) レタス.....	14
(3) なたね.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	16
(2) 土壌表面光分解試験.....	17
(3) 土壌吸脱着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	19
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物等残留試験.....	20
(1) 作物残留試験.....	20
(2) 後作物残留試験.....	20
7. 一般薬理試験.....	21

8. 急性毒性試験	21
(1) 急性毒性試験	21
(2) 急性神経毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	23
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	23
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	24
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	24
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	25
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	26
(2) 発生毒性試験(ラット)	28
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	28
13. 遺伝毒性試験	29
14. その他の試験	30
(1) 肝細胞増殖性、薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験	30
(2) CYP2B1、UGT1A及びUGT2B1のmRNA発現誘導における核内受容体CARの役割に関する評価(<i>in vitro</i>)	30
III. 食品健康影響評価	32
▪ 別紙1: 代謝物/分解物一覧	36
▪ 別紙2: 検査値等略称	37
▪ 別紙3: 作物残留試験成績	38
▪ 別紙4: 推定摂取量	40
▪ 参照	41

<審議の経緯>

- 2010年 8月 26日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：トマト、なす、きゅうり等）
- 2010年 9月 9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 0909 第7号）、関係書類の接受（参照1～42）
- 2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 5月 17日 第7回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 3月 13日 追加資料受理（参照43～46）
- 2012年 3月 26日 第16回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 4月 18日 第82回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 4月 26日 第429回食品安全委員会（報告）
- 2012年 4月 26日 から5月25日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 6月 1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
- 2012年 6月 7日 第434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>

（2011年1月6日まで）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

（2011年1月7日から）

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：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>

（2012年3月31日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**

上路雅子
白井健二
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

長尾哲二
永田 清
長野嘉介*1
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介
上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清
長野嘉介
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
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
森田 健
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

<第82回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

¹ 第7回、第16回農業専門調査会評価第四部会に参考人として出席

要 約

ピラゾリノン系抗菌剤「フェンピラザミン」(CAS No. 473798-59-3) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ぶどう、レタス等)、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、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、フェンピラザミン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大)及び甲状腺(ろ胞細胞肥大等)に認められた。繁殖性について、親動物で体重増加抑制のみられた用量で平均着床痕数の減少及び着床後損失数の増加が認められた。ラットの発生毒性試験においては、母動物に毒性がみられた用量で内臓変異(過剰肝葉及び腎盂拡張)及び骨格変異(頬骨弓融合等)が観察されたが、ウサギでは胎児に検体投与の影響は認められなかった。神経毒性、発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

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12.7 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.12 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：フェンピラザミン

英名：fenpyrazamine (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：Sアリル=5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-イソプロピル-3-オキシ-4-(σ トリル)ピラゾール-1-カルボチオアート

英名：S-allyl 5-amino-2,3-dihydro-2-isopropyl-3-oxo-4-(σ -tolyl)pyrazole-1-carbothioate

CAS (No. 473798-59-3)

和名：S-2-プロペン-1-イル=5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-(1-メチルエチル)-4-(2-メチルフェニル)-3-オキシ-1Hピラゾール-1-カルボチオエアート

英名：S-2-propen-1-yl 5-amino-2,3-dihydro-2-(1-methylethyl)-4-(2-methylphenyl)-3-oxo-1H-pyrazole-1-carbothioate

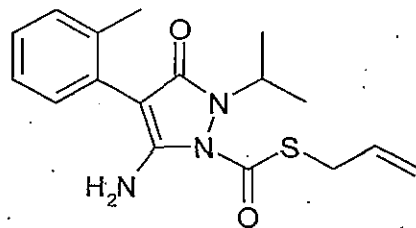
4. 分子式

$C_{17}H_{21}N_3O_2S$

5. 分子量

331.43

6. 構造式



7. 開発の経緯

フェンピラザミンは、住友化学株式会社により開発されたピラゾリノン系殺菌剤であり、作用機構はエルゴステロール生合成経路を阻害することにより、病原菌の孢子発芽管の伸長と菌糸生育に対する阻害作用を示す。農薬取締法に基づく登録申請（新規：トマト、なす、きゅうり等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II. 1~4〕は、フェンピラザミンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フェンピラザミン」という。）及びピラゾリル基の5位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フェンピラザミン」という。）を用いて実施された。ただし、動物体内運命試験においては、両標識体の代謝に有意な差が認められなかったことから、[pyr- ^{14}C]標識体のみを使用した。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はフェンピラザミンに換算した。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) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar Hannover (GALAS)ラット（一群雌雄各8匹）に、[pyr- ^{14}C]フェンピラザミンを3.06 mg/kg 体重（以下〔1. (1) ①〕において「低用量」という。）又は300 mg/kg 体重（以下〔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。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血液及び血漿中放射能濃度は類似しており、血液/血漿中の ^{14}C 比は両用量群ともに1に近かった。血液及び血漿の C_{\max} は低用量群で投与1時間後、高用量群では6時間後に認められ、 $T_{1/2}$ は低用量群に比べ高用量群でおよそ6倍遅延した。高用量群のAUCは低用量群の150~170倍であり、高用量群で排泄過程が一部飽和していることが示唆された。各パラメータに有意な性差は認められなかった。（参照2）

表1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		3.06		300	
性別		雄	雌	雄	雌
血液	T_{\max} (hr)	1	1	6	6
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	1.5	2.0	68.4	52.1
	$T_{1/2}$ (hr)分布相	2.66	2.43	15.1	14.0
	$T_{1/2}$ (hr)消失相	107	56.8	79.2	100
	$\text{AUC}_{(\text{total})}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)	13.4	13.1	2,250	1,990
血漿	T_{\max} (hr)	1	1	6	6
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	1.5	1.7	65.2	45.0
	$T_{1/2}$ (hr)分布相	2.76	2.55	16.6	14.6
	$T_{1/2}$ (hr)消失相	75.3	55.7	73.4	100
	$\text{AUC}_{(\text{total})}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)	14.5	12.6	2,330	1,900

② 吸収率

代謝及び排泄試験[1. (3)及び(4)]において、尿中排泄率が80%以上であり、糞中においては代謝物がほとんどであった。糞中におけるフェンピラザミンの排泄率は投与量の0.2~4.3%であったことから、吸収率は、100%からフェンピラザミンの糞中排泄率を減じて、少なくとも90%であることが示唆された。(参照3)

(2) 分布

① 単回投与

Wistar ラット (一群雌雄各3匹) に、[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを3 mg/kg 体重 (以下[1. (2)~(4)]において「低用量」という。) 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。

主要臓器及び組織における放射能濃度は表2に示されている。

吸収は速やかであり、低用量群における全血、血漿及び血球の放射能は、投与1時間後に最高値に達し、その後減少して、投与12時間後には最高値の11~16%となった。消化管、腎臓及び肝臓を含むほとんどの組織も、投与1時間後に最高値を示したのち、経時的に速やかに減少した。高用量群では、ほとんどの組織は投与6時間後に最高値を示し、特に消化管、腎臓及び肝臓中濃度は他の組織より高かったが、72時間後には減少した。

尿及び糞中排泄試験[1. (4)]において得られた投与168時間後の組織中残留放射能は、低用量群の肝臓及び胃で0.04~0.05% TAR、他の組織は0.01% TAR 以下であり、高用量群においても肝臓及び胃で0.03~0.04% TAR であったことを除き少量であった。両投与群ともに、組織分布において性差は認められなかった。(参照3、4)

表2. 主要臓器及び組織における放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終測定時点 ²⁾
3	雄	胃内容物(41.7)、胃(25.7)、小腸内容物(8.45)、小腸(6.10)、腎臓(3.27)、肝臓(3.17)、前立腺(1.27)、骨髄(1.26)、血漿(1.25)	大腸内容物(12.3)、盲腸内容物(7.76)、胃内容物(3.38)、盲腸(2.09)、小腸内容物(1.83)、大腸(0.92)、胃(0.689)、肝臓(0.546)、腎臓(0.482)、小腸(0.411)、肺(0.206)、前立腺(0.198)、血漿(0.177)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終測定時点 ²⁾
	雌	胃内容物(46.3)、胃(25.4)、小腸(7.21)、小腸内容物(5.92)、肝臓(3.64)、腎臓(2.88)、子宮(2.61)、下垂体(2.26)、副腎(1.68)、血球(1.66)、盲腸(1.48)、大腸(1.45)、全血(1.44)、膵臓(1.41)、リンパ節(1.39)、骨髓(1.33)、肺(1.33)、盲腸内容物(1.32)、血漿(1.31)	大腸内容物(6.30)、盲腸内容物(5.33)、盲腸(2.31)、小腸内容物(1.60)、胃内容物(1.02)、大腸(0.78)、肝臓(0.67)、小腸(0.47)、胃(0.32)、腎臓(0.27)、下垂体(0.19)、全血(0.18)、血球(0.18)、血漿(0.16)
300	雄	胃内容物(4,310)、胃(2,280)、大腸内容物(1,600)、盲腸内容物(1,270)、盲腸(761)、小腸内容物(526)、小腸(264)、下垂体(234)、脂肪(184)、大腸(174)、骨髓(173)、リンパ節(162)、副腎(151)、肝臓(140)、腎臓(118)、前立腺(105)、被毛及び皮膚(102)、膵臓(100)、唾液腺(93.5)、血球(90.2)、全血(85.6)、心臓(74.9)、肺(74.9)、血漿(71.1)	胃(23.4)、胃内容物(16.8)、全血(6.0)、血漿(6.0)、血球(5.5)、肝臓(5.2)、坐骨神経(5.1)、甲状腺(4.4)、被毛及び皮膚(4.3)、大腸内容物(4.0)
	雌	胃内容物(8,850)、盲腸内容物(3,350)、胃(1,930)、大腸内容物(815)、盲腸(596)、小腸内容物(445)、脂肪(168)、骨髓(155)、小腸(154)、大腸(144)、肝臓(115)、副腎(111)、膵臓(106)、卵巣(105)、下垂体(88.2)、腎臓(86.9)、リンパ節(86.7)、被毛及び皮膚(79.4)、唾液腺(67.7)、血球(62.9)、子宮(61.3)、心臓(59.2)、全血(58.6)、肺(57.3)、血漿(55.2)	胃内容物(21.2)、胃(10.2)、肝臓(4.3)、全血(3.2)、血球(3.0)、被毛及び皮膚(2.9)、大腸内容物(2.8)、血漿(2.6)

¹⁾ 3 mg/kg 投与群では投与 1 時間後、300 mg/kg 体重投与群では投与 6 時間後

²⁾ 3 mg/kg 投与群では投与 12 時間後、300 mg/kg 体重投与群では投与 72 時間後

② 反復投与

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを低用量で 1~14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における放射能濃度は表 3 に示されている。

ほとんどの組織において放射能は 6~14 日間投与で最高値を示し、最終投与 5 及び 10 日後には経時的に減少した。消化管及びその内容物、肝臓、腎臓並びに肺において比較的高濃度の放射能が認められたが、脂肪中の放射能濃度は低かつ

た。被毛及び皮膚の放射能は高濃度であったが、ケージ内の尿及び糞が付着したものと考えられた。ほとんどの組織において、蓄積比（最終投与 1 日後の組織中濃度を初回投与 1 日後の濃度で除した値）は 3 倍以下であり、フェンピラザミン及びその代謝物の蓄積性は低いと考えられた。（参照 5）

表 3 主要臓器及び組織における放射能濃度 (µg/g)

投与日数	試料採取日	雄	雌
6 日	最終投与 1 日後	胃内容物(2.59)、胃(1.90)、大腸内容物(1.21)、盲腸内容物(1.01)、肝臓(0.675)、小腸内容物(0.413)、被毛及び皮膚(0.409)、盲腸(0.372)、血漿(0.319)	胃内容物(2.11)、胃(1.23)、肝臓(0.594)、大腸内容物(0.542)、盲腸内容物(0.464)、小腸内容物(0.277)、血漿(0.260)
	最終投与 1 日後	胃内容物(3.43)、大腸内容物(2.49)、盲腸内容物(1.45)、胃(1.18)、被毛及び皮膚(1.09)、肝臓(0.970)、小腸内容物(0.516)、盲腸(0.469)、カーカス ² (0.387)、全血液(0.369)、血球(0.337)、大腸(0.325)、血漿(0.321)	胃内容物(3.15)、大腸内容物(1.82)、盲腸内容物(1.26)、被毛及び皮膚(1.07)、胃(0.945)、肝臓(0.728)、小腸内容物(0.451)、盲腸(0.334)、血球(0.272)、全血液(0.246)、腎臓(0.243)、血漿(0.236)
14 日	最終投与 5 日後	胃内容物(1.03)、胃(0.520)、大腸内容物(0.468)、盲腸内容物(0.431)、被毛及び皮膚(0.363)、肝臓(0.324)、小腸内容物(0.279)、カーカス(0.267)、小腸(0.169)、大腸(0.168)、坐骨神経(0.159)、盲腸(0.156)、血球(0.145)、全血液(0.143)、腎臓(0.127)、血漿(0.121)	胃内容物(0.737)、大腸内容物(0.472)、盲腸内容物(0.405)、胃(0.390)、被毛及び皮膚(0.287)、肝臓(0.275)、小腸内容物(0.206)、甲状腺(0.166)、カーカス(0.160)、肺(0.127)、血球(0.121)、小腸(0.120)、盲腸(0.118)、全血液(0.116)、腎臓(0.113)、血漿(0.107)
	最終投与 10 日後	胃内容物(0.399)、被毛及び皮膚(0.291)、胃(0.266)、カーカス(0.260)、肝臓(0.148)、甲状腺(0.097)、血球(0.092)、全血液(0.090)、小腸(0.080)、坐骨神経(0.072)、腎臓(0.070)、肺(0.066)、小腸内容物(0.062)、血漿(0.061)	被毛及び皮膚(0.287)、胃内容物(0.239)、胃(0.130)、肝臓(0.130)、カーカス(0.103)、甲状腺(0.065)、肺(0.061)、小腸(0.060)、全血液(0.049)、血球(0.048)、子宮(0.045)、盲腸(0.041)、腎臓(0.040)、大腸(0.037)、坐骨神経(0.036)、小腸内容物(0.032)、卵巣(0.030)、唾液腺(0.030)、血漿(0.027)

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)]で得られた尿及び糞並びに体内分布試験[1. (2)]で得られた血漿、肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 4、血漿、肝臓及び腎臓中代謝物は表 5 に示されている。

² 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

尿及び糞中の主要代謝物として、B が両投与量群の雌雄で認められ、雄より雌で多く排泄された。雄では B のグルクロン酸抱合体も認められた。E も主要代謝物であり、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が認められた。また、D は低用量群の雄で多く認められた。血漿、肝臓及び腎臓中においても主要代謝物は B であった。D も雄の血漿、肝臓及び腎臓中で主要代謝物として認められたが雌では少量であった。低用量群と高用量群で代謝パターンはほぼ同様であり、フェンピラザミン及び代謝物は各組織から速やかに減少した。主要代謝反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離、メチル基の水酸化、ピラゾール環の水酸化、イソプロピル基の脱離及び硫酸又はグルクロン酸による抱合化であると考えられた。(参照 3、4)

表 4 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェンピ ラザミン	代謝物
3	雄	尿 ¹⁾	0.1	E 硫酸抱合体(30.7)、D(17.9)、B(6.2)、E(4.3)、B グルクロン酸抱合体(2.2)、E グルクロン酸抱合体 (1.9)、
		糞 ³⁾	0.1	E(1.7)、B(1.0)、E グルクロン酸抱合体(0.9)、D(0.5)、 E 硫酸抱合体(0.3)、C(0.2)、B グルクロン酸抱合体 (0.1)、未抽出物(2.8)
	雌	尿 ¹⁾	0.1	B(34.4)、E 硫酸抱合体(19.1)、E(9.8)、E グルクロ ン酸抱合体(2.7)、D(1.5)、
		糞 ³⁾	0.1	B(1.6)、E(1.3)、C(0.2)、E グルクロン酸抱合体(0.1)、 D(0.1)、未抽出物(1.6)
300	雄	尿 ²⁾	<0.1	B(37.5)、E 硫酸抱合体(12.4)、B グルクロン酸抱合 体(5.3)、D(4.7)、E(4.0)、E グルクロン酸抱合体 (2.5)、C(0.7)、
		糞 ³⁾	4.3	E(1.7)、B(1.6)、E グルクロン酸抱合体(0.2)、E 硫 酸抱合体(<0.1)、C(<0.1)、未抽出物(1.8)
	雌	尿 ²⁾	<0.1	B(44.3)、E グルクロン酸抱合体(13.4)、E(6.8)、E 硫酸抱合体(3.1)、D(2.3)、C(0.6)、
		糞 ³⁾	3.9	E(1.3)、B(0.6)、E グルクロン酸抱合体(0.2)、E 硫 酸抱合体(0.2)、未抽出物(1.2)

1) 投与後 24 時間の尿

2) 投与後 48 時間の尿

3) 投与後 48 時間の糞

表 5 血漿、肝臓及び腎臓中代謝物 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェンピ ラザミン	代謝物
3	雄	血漿 ¹⁾	2.3	B(36.5)、未同定代謝物(RT31分)(21.3)、D(16.7)、 C(<1)、E(*)

		肝臓 ¹⁾	1.3	B(33.1)、D(19.9)、E(10.7)、未同定代謝物(RT42-44分)(10.1)、C(2.5)
		腎臓 ¹⁾	6.1	D(30.0)、B(25.7)、未同定代謝物(RT42-44分)(25.7)、C(2.4)、E(*)
	雌	血漿 ¹⁾	0.4	B(82.6)、E(11.7)、C(<1)、未同定代謝物(RT31分)(<1)、D(**)
		肝臓 ¹⁾	2.5	B(71.2)、E(9.6)、未同定代謝物(RT42-44分)(8.5)、C(0.3)、D(<0.04)
		腎臓 ¹⁾	1.0	B(64.6)、E(15.6)、未同定代謝物(RT42-44分)(6.9)、C(0.7)、D(**)
	300	雄	血漿 ²⁾	3.5
肝臓 ²⁾			10.6	B(69.0)、未同定代謝物(RT42-44分)(6.5)、D(3.3)、E(1.0)、C(0.6)
腎臓 ²⁾			8.6	B(66.3)、未同定代謝物(RT42-44分)(6.2)、D(5.1)、C(<1)、E(*)
雌		血漿 ²⁾	4	B(88.3)、E(2.9)、C(2.3)、D(**)
		肝臓 ²⁾	9.7	B(71.9)、未同定代謝物(RT42-44分)(10.3)、C(<1)、D(<1)、E(<1)
		腎臓 ²⁾	4.0	B(64.8)、E(5.6)、未同定代謝物(RT42-44分)(3.2)、C(2.0)、D(**)

¹⁾ 投与1時間後の試料 ²⁾ 投与6時間後の試料

* Dに含まれる ** Eに含まれる

(4) 排泄

Wistar Hannover GALAS ラット (一群雌雄各4匹) に、[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後168時間の尿及び糞中排泄率は表6に示されている。

投与した放射能の回収率は高く、全投与群において90%以上であった。放射能の排泄は速やかであり、低用量群では投与後24時間以内に90%TAR以上が排泄され、高用量群では投与後48時間以内に90%TAR以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、全投与群において投与量の80%以上を占めた。(参照3)

表6 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	3mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	83.9	87.2	80.4	82.5
糞	10.6	8.01	12.3	9.66
呼気*	0.01	0.00	0.00	0.00
カーカス	0.84	0.76	1.09	0.45
総回収率	95.3	96.0	93.9	92.6

*: 投与後72時間の二酸化炭素捕集液

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

温室内で栽培したぶどう（品種：Phoenix）に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを1回につき約0.75 kg ai/haの処理量で、果実の成熟段階に14日の間隔で2回、ぶどう果実及び葉の上部から散布した。最終処理14日後に約半分のぶどう果実及び代表的な部分の葉を、最終処理21日後に残りのぶどう果実及び葉を別々に収穫し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表7に、フェンピラザミン及び代謝物の濃度は表8に示されている。

果実中の総残留放射能は葉よりも低値であった。いずれの試料においても、88.9%TRR以上がアセトニトリル洗浄液中に存在し、洗浄後の試料ではさらに3.2%TRR以上が溶媒により抽出された。

ぶどう果実及び葉における代謝物分布は、標識位置及び収穫時期で差は認められなかった。洗浄液中及び溶媒抽出性放射能の主要成分はフェンピラザミンであり、81.0%以上を占めた。代謝物ではBが1.0～8.0%TRR認められ、そのほかCが僅かに検出された。（参照6）

表7 各試料中の残留放射能分布

収穫時期	標識体	試料	洗浄液		溶媒抽出物		抽出残渣		総残留放射能*
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
最終散布 14日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果実	20.3	93.7	1.15	5.3	0.206	1.0	21.6
		葉	234	95.3	7.89	3.2	3.58	1.5	246
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果実	14.7	93.6	0.790	5.0	0.218	1.4	15.7
		葉	97.2	93.9	4.13	4.0	2.24	2.2	104
最終散布 21日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果実	41.6	93.8	2.23	5.0	0.502	1.1	44.3
		葉	298	92.7	18.3	5.7	5.09	1.6	321
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果実	25.1	95.8	0.886	3.4	0.214	0.8	26.2
		葉	205	88.9	20.8	9.0	4.64	2.0	230

*：洗浄液、溶媒抽出物及び抽出残渣中放射能の合計

表8 各試料中のフェンピラザミン、代謝物B及びCの濃度

収穫 時期	標識体	試 料	フェンピラザミン*		B*		C*	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
最 終 散 布 14 日 後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果 実	20.5	94.9	0.219	1.0	0.140	0.6
		葉	224	91.3	11.9	4.8	0.615	0.3
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザ	果 実	13.8	88.2	0.773	4.9	0.051	0.3

	ミン	葉	95.5	92.2	2.79	2.7	0.258	0.3
最終 散布 21日 後	[phe- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果 実	41.5	93.7	1.11	2.5	0.184	0.4
		葉	260	81.0	25.7	8.0	0.528	0.2
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピラザ ミン	果 実	23.8	90.7	1.17	4.4	0.063	0.2
		葉	196	85.1	16.0	7.0	0.790	0.3

*：洗浄液及び溶媒抽出物中の放射能の合計

(2) レタス

播種約2か月後の温室栽培レタス（品種：Saladin）の上部から、[phe-¹⁴C]又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを約0.85 kg ai/haで第1回目の散布を行い、その後14日間隔で2回（計3回）散布した。最終散布14日後に成熟レタスを収穫し、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能分布は表9に、試料中のフェンピラザミン及び代謝物の濃度は表10に示されている。

いずれの標識体においても、83.8%TRR以上の放射能が表面洗浄液中から回収された。

代謝物分布は標識位置で差がなく、表面洗浄液中及び抽出液中の主要成分はフェンピラザミンであり、80.6%TRR以上を占めた。代謝物ではBが8.7～10.9%TRR認められ、そのほかCが僅かに検出された。（参照7）

表9 試料中の残留放射能分布

標識体	洗浄液		溶媒抽出物		抽出残渣		総残留放射能*
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	10.2	83.8	1.68	13.8	0.286	2.4	12.1
[pyr- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	10.0	88.1	1.16	10.3	0.182	1.6	11.3

*：洗浄液、溶媒抽出物及び抽出残渣中放射能の合計

表10 試料中のフェンピラザミン、代謝物B及びCの濃度

標識体	フェンピラザミン*		B*		C*	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] フェン ピラザミン	9.96	82.1	1.05	8.7	0.036	0.3
[pyr- ¹⁴ C] フェン ピラザミン	9.14	80.6	1.24	10.9	0.024	0.2

*：洗浄液及び溶媒抽出物中放射能の合計

(3) なたね

温室栽培のなたね（品種：Coban Spring）に、[phe-¹⁴C] 又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを約 2 か月間隔で計 2 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。1 回目の処理時期は BBCH スケールで 50（花芽が葉に隠れた状態で存在）、2 回目は BBCH スケールで 69（開花終了）に実施された。1 回当たりの処理量は、約 600 g ai/ha とされた。未成熟期の収穫は、1 回目処理 46 日後に地上部全体（青刈り）を、成熟期の収穫は、2 回目処理 45 日後に採取され、植物体内運命試験が実施された。採取後、穂莢部と茎部に分け、穂莢部は表面を洗浄後、莢と種子に分けて、莢は茎部と合わせて分析された。

各試料中の残留放射能分布は表 11 に、各試料中のフェンピラザミン及び代謝物の濃度は表 12 に示されている。

未成熟期の青刈り試料においては 73.9%TRR 以上、成熟期の茎試料では 87.6%TRR 以上がともに表面洗浄液中から回収された。種子試料中の残留放射能は僅かであったが、抽出残渣には 31.2～38.3%TRR が残存し、蛋白質、澱粉及びリグニンに取り込まれたと考えられた。

青刈り試料及び茎試料中の主要成分としてフェンピラザミンが 49.5～67.2%TRR 検出され、代謝物として B（7.8～10.8%TRR）及び少量の C が認められた。種子試料の抽出液中には、親化合物（16.2～21.8%TRR）、B（1.9～3.7%TRR）及び少量の C が検出された。（参照 8）

表 11 各試料中の残留放射能分布

収穫時期	標識体	試料	洗浄液		溶媒抽出物		抽出残渣		総残留放射能*
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
未成熟期 散布 46 日後	[phe- ¹⁴ C]フェンピラザミン	青刈り	1.47	73.9	0.39	19.7	0.129	6.5	1.99
	[pyr- ¹⁴ C]フェンピラザミン	青刈り	1.03	78.7	0.21	15.9	0.070	5.3	1.31
成熟期 散布 45 日後	[phe- ¹⁴ C]フェンピラザミン	穂莢部 +茎部	2.26	90.7	0.173	6.8	0.060	2.4	2.50
		種子	—	—	0.016	68.9	0.007	31.2	0.023
	[pyr- ¹⁴ C]フェンピラザミン	穂莢部 +茎部	2.52	87.6	0.266	9.3	0.087	3.0	2.87
		種子	—	—	0.028	61.7	0.018	38.3	0.046

—：採取なし

*：洗浄液、溶媒抽出物及び抽出残渣中放射能の合計

表 12 各試料中のフェンピラザミン、代謝物 B 及び C の濃度

収穫時期	標識体	試料	フェンピラザミン*		B*		C*	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
未成熟期 散布 46 日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	青刈り	1.22	61.1	0.185	9.3	ND	ND
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	青刈り	0.877	67.2	0.102	7.8	0.006	0.5
成熟期 散布 45 日後	[phe- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	穂莢部 + 茎部	1.48	59.5	0.270	10.8	0.046	1.8
		種子	0.005	21.8	0.001	3.7	0.001	4.0
	[pyr- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	穂莢部 + 茎部	1.42	49.5	0.267	9.3	0.123	4.3
		種子	0.007	16.2	0.001	1.9	0.001	1.6

* : 洗浄液及び溶媒抽出物中放射能の合計

ND : 検出されず

以上 2. (1)~(3) より、植物における主要代謝反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離による B の生成とそれに続くピラゾール環の水酸化反応による C の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

シルト質壤土 (米国) を 25±1°C の暗条件下で 13 日間プレインキュベーション後、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は [pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを乾土当たり約 0.840 mg/kg (圃場施用量に相当) となるように添加し、25±1°C、暗条件下で 370 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 13 に示されている。

フェンピラザミンは緩やかに減衰し、処理 370 日後で 12.9~16.5% TAR が残存した。また、分解物として C が、処理 370 日後に 0.1~2.5% TAR 認められた。

揮発性物質としては ¹⁴CO₂ が認められ、処理 370 日後に 8.2~15.7% TAR に達した。抽出残渣中の放射能は、処理 370 日後に 52.2~58.2% TAR となり、主としてフミン酸画分 (16.7~25.4% TAR) 及びフルボ酸画分 (16.0%~20.8% TAR) に存在した。

フェンピラザミンの好氣的土壌における推定半減期 (非線形回帰) は、62~

63 日であった。

フェンピラザミンの好氣的土壤における分解反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離とそれに続くピラゾリル基 4 位の水酸化による C の生成であり、その後、多数の微量成分に分解し、速やかに土壤に結合するか、又は最終的に CO₂ にまで無機化されると考えられた。(参照 9)

表 13 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後 日数	抽出放射能	フェンピ ラザミン	C
[phe- ¹⁴ C]	62	54.2	46.9	0.4
フェンピラザミン	370	31.4	16.5	0.1
[pyr- ¹⁴ C]	62	55.5	45.8	5.2
フェンピラザミン	370	32.9	12.9	2.5

(2) 土壤表面光分解試験

埴壤土 (英国) の土壤薄層に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを乾土当たり 8.4 mg/kg となるように添加し、20±3°C で 30 日間、キセノンランプ光 (光強度: 25.55~26.32 W/m²、波長範囲: 300~400 nm) を照射して土壤表面光分解試験が実施された。

光照射区における放射能分布及び分解物は表 14 に、フェンピラザミンの推定半減期は表 15 に示されている。

フェンピラザミンは、30 日後には 71.0~72.1%TAR に減少した。光照射区における主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、処理 30 日後に [phe-¹⁴C] 標識体処理区では 2.9%TAR、[pyr-¹⁴C] 標識体処理区では 7.5%TAR が認められた。また、両標識体においてごく微量の B 及び C が検出された。

土壤残渣は経時的に増加し、30 日後には 11.5~12.9%TAR に達した。30 日後のアルカリ分画結果から、放射能はフルボ酸、フミン酸及びフミン画分にほぼ均一に分布していることが示された。なお、光照射区と別途設定した暗対照区で放射能分布及び分解経路はほぼ同様であった。

フェンピラザミンの土壤表面における光分解反応は、主にプロペニルスルファニルカルボニル基の脱離により B が生成し、B はさらにピラゾリル基の 4 位の水酸化により C に分解された。その他の経路として、フェンピラザミンからの直接的な C の生成及び微量の未同定代謝物の生成が考えられ、すべての分解物は最終的に土壤残渣となるか、又は CO₂ まで無機化されると考えられた。(参照 13)

表 14 光照射区における放射能分布及び分解物 (%TAR)

照射日数		14	30
[phe- ¹⁴ C] フェンピラ ザミン	土壌抽出放射能	84.5	80.7
	フェンピラザミン	79.0	72.1
	B	0.2	0.2
	C	0.6	0.7
	土壌残渣	11.2	12.9
	CO ₂	1.3	2.9
[pyr- ¹⁴ C] フェンピラ ザミン	土壌抽出放射能	79.3	75.1
	フェンピラザミン	77.2	71.0
	B	0.2	0.2
	C	0.7	1.2
	土壌残渣	10.0	11.5
	CO ₂	4.9	7.5

表 15 フェンピラザミンの推定半減期 (日)

標識体	光照射区	暗対照区
[phe- ¹⁴ C]フェンピラザミン	80	60
[pyr- ¹⁴ C]フェンピラザミン	74	50

(3) 土壌吸脱着試験

4種類の英国土壌 [軽埴土、埴壤土 (2種類)、壤質砂土] 及び1種類の国内土壌 [シルト質壤土 (埼玉)] に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミンを添加して土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 4.27~9.36、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 112~731、脱着係数 K_{des} は 5.07~10.82、補正脱着係数 K_{desoc} は 133~954 であった。(参照 14)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (グエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は [pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを約 1 mg/L となるように添加して加水分解試験が実施された。

1回目の試験では pH 4 及び pH 7 の緩衝液を 50℃ の暗条件下で 5 日間インキュベートした結果、pH 4 においてフェンピラザミンは加水分解に安定であったが、pH 7 では処理 5 日後に 10% 以上分解されたため、2回目の試験が、pH 7 の緩衝液では 50、60 及び 70 °C、pH 9 の緩衝液では 25、40 及び 50 °C で最長 50 日間インキュベートして実施された。

pH 7 におけるフェンピラザミン残留量は、50 °C で処理 50 日後に処理放射能

の31.1~32.9%TAR、60℃で30日後に10.7~11.1%TAR、70℃で5日後に25.0~25.6%TARであった。pH 9においては、25℃で17日後に32.1~34.7%TAR、40℃で72時間後に13.4~14.4%TAR、50℃で30時間後に8.2~9.5%TARであった。

主要分解物はBであり、最大でpH 9、50℃において処理30時間後に88.9%TAR生成した。また、Bが水酸化されたCが認められた。両標識体の違いによる分解速度の差は認められず、また分解物の生成にpHの違いによる差は認められなかった。

主要分解反応はアルカリ加水分解によるプロペニルスルファニルカルボニル基の脱離であり、それにより生成したBは加水分解に対して比較的安定であるが、一部は水酸化されると考えられた。(参照10)

(2) 水中光分解試験

滅菌緩衝液(pH 7.0)及び滅菌自然水[天然湖水(英国)、pH 6.9~7.2]に、[phe-¹⁴C]フェンピラザミン又は[pyr-¹⁴C]フェンピラザミンを1.0 mg/Lで添加し、滅菌緩衝液は25±1℃で30日間キセノンランプ光(光強度:25.4 W/m²、波長範囲:300~400 nm)を照射し、滅菌自然水の場合は25±2℃で15日間キセノンランプ光(光強度:15.8 W/m²、波長範囲:300~400 nm)を照射して水中光分解試験が実施された。

各試験水中における分解物は表16に示されている。

主要分解物はB及びGであった。主要分解反応は、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離によるBの生成であり、一方でチオカルボキシ基の脱離によるFが微量認められた。さらに、両化合物のピラゾール環の光による開裂によりGが主要分解物として生成するものと考えられた。(参照11、12)

表16 各試験水中における分解物(%TAR)

試験水		滅菌緩衝液			滅菌自然水		
		0	7	30	0	4	15
[phe- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	フェンピ ラザミン	95.6	4.4	1.6	97.5	62.7	10.0
	B	ND	61.7	7.4	0.3	7.1	7.3
	G	ND	4.0	15.7	ND	5.8	19.7
	F	ND	4.8	6.3	ND	2.7	5.6
[pyr- ¹⁴ C] フェンピ ラザミン	フェンピ ラザミン	96.8	7.1	1.1	97.8	64.5	11.3
	B	ND	63.8	9.5	ND	11.7	5.4
	G	ND	2.6	17.7	ND	6.9	19.1
	F	ND	4.2	4.2	ND	1.7	4.8

ND: 検出されず

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土（茨城）及び沖積・砂壤土（山梨）を用いて、フェンピラザミンを分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 15）

表 17 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌		フェンピラザミン
				推定半減期（日）
容器内試験	2 mg/kg	畑地条件	火山灰・壤土	11
			沖積・砂壤土	12
圃場試験	1,880 g ai/ha	畑地土壌	火山灰・壤土	30
			沖積・砂壤土	31

* 容器内試験では標準品、圃場試験では 50%水和剤が使用された。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜及び果実を用いて、フェンピラザミン及び代謝物 B 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。

フェンピラザミンの最大残留値は最終散布 1 日後収穫した温州みかん（果皮）で認められた 6.58 mg/kg、代謝物 B の最大残留値は最終散布 7 日後に収穫した温州みかん（果皮）で認められた 1.35 mg/kg であった。（参照 16）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、フェンピラザミンを暴露評価対象化合物とした際に食品から摂取される推定摂取量が表 18 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録申請に基づく使用方法から、フェンピラザミンが最大の残留を示す使用条件で、すべての作物に使用され、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 18 食品中より摂取されるフェンピラザミンの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3 kg)	小児 (1~6歳) (体重: 15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者 (65歳以上) (体重: 54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	88.6	61.6	65.4	69.3

(2) 後作物残留試験

フェンピラザミン 50%水和剤を 750 g ai/ha で 4 回（7 日間隔）処理したトマト施設栽培圃場において、後作物としてかぶ及びピーマンを用いた後作物残留試験

験が実施された。その結果、全後作物の分析部位においてフェンピラザミン及び代謝物 B は定量限界 (0.01 ppm 及び 0.008 ppm) 未満であった。(参照 17)

7. 一般薬理試験

フェンピラザミンのラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 18)

表 19 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
血圧 及び 心拍数	収縮期血圧 心拍数 (無麻酔)	SD ラット	雄 6	経口	200	—	2,000	作用 なし
					600			
					2,000			
呼吸	1 分間の呼吸数 1 回換気量 1 分間の換気量 (無麻酔)	SD ラット	雄 6~8	経口	200	—	2,000	作用 なし
					600			
					2,000			

溶媒は CMC-Na 水溶液が用いられた。
— : 最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フェンピラザミン及び代謝物 B のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 19~22)

表 20 急性毒性試験概要 (原体及び代謝物)

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	
原体	経口	Wistar (GALAS) ラット 雌 3 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
原体	経皮	Wistar (GALAS) ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体	吸入	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
			>4.84	>4.84	
代謝物 B	経口	Wistar Hannover ラット 雌 5 匹	/		>500 症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（投与量：0、80、400 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1%カルボキシメチルセルロース水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

全群死亡例はなかった。一般状態、詳細な状態観察、機能検査、脳重量、肉眼的病理検査及び神経病理組織学的検査において検体投与に起因すると考えられる症状は認められなかった。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で投与後 1 週間に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、一般毒性に関する無毒性量は雄で 400 mg/kg 体重、雌で本試験の最高用量 2,000mg/kg 体重と考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 23）

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試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対してごく軽度の刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 24、25）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、軽度の皮膚感作性を有すると考えられた。（参照 26）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、300、600、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300ppm	600 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.1	37.7	64.0	196
	雌	20.5	42.0	68.6	207

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は 1,000 ppm（雄 64.0 mg/kg 体重/日、雌 68.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 27）

（本剤の肝臓及び甲状腺への影響については、[14. (1) 及び(2)] 参照）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量³増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以下	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）を用いたカプセル経口（原体：0、25、50 及び 150 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 28）

表 23 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 血清カルシウム、Alb 及び A/G 比減少 ・ 腹水貯留[§] ・ 骨髄膠様化[§] ・ RBC、Hb、Ht[§]及び MCHC 減少 ・ MCV 増加 ・ 網状赤血球数[§]、網状赤血球比増加[§] ・ PLT 増加 ・ ALP 増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht[§]及び MCHC 減少 ・ MCV 増加 ・ ALP 増加[§]
50 mg/kg 体重/日以上	・ 体重減少又は体重増加抑制 [§]	・ 小葉中心性肝細胞肥大
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが毒性所見と考えられた。

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,200 及

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 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 24 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,200 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	36.8	87.6	224
	雌	41.7	100	248

3,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制が認められた。一般症状、機能観察総合検査 (FOB)、自発運動量、脳重量、神経機能及び神経病理組織学的検査では検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制が認められたので無毒性量は雌雄ともに 1,200 ppm (雄 87.6 mg/kg 体重/日、雌 100 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 29)

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮投与 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

全投与群で毒性学的意義のある毒性変化はみられなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄ともに本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 30)

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 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、5、25 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重減少、体重増加抑制及び ALP の増加が認められた。同群の雌では PLT の増加が認められた。病理組織学的検査においては、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 33)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、300、1,200 及び 2,400 ppm：平均検体摂取量は表 25 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。

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,200 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	雄	4.25	12.7	51.9	107
	雌	5.29	15.6	63.6	130

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められず、ま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認められなかった。雄 300 ppm 投与群において認められた小葉中心性肝細胞肥大の僅かな発生増加は、肝重量増加を伴っていない点、他のラットの試験では大きな雌雄差がない点等から、毒性とは判断しなかった。本試験において、雄は 1,200 ppm 以上の投与群に肝重量増加等が、雌は 1,200 ppm 以上の投与群に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 300 ppm (雄 12.7 mg/kg 体重/日、雌 15.6 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 31)

(本剤の肝臓及び甲状腺への影響については、[14. (1) 及び(2)] 参照)

表 26 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ TP、ALP 増加 ・ Cre 減少 ・ 肝脂肪変性^{§§}、空胞化細胞巢 ・ 甲状腺び慢性ろ胞細胞過形成^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量減少、肝脂肪変性 ・ Glob 増加 ・ Cre 減少 ・ 甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大^{§§} ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1,200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ Alb、GGT[§]増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ TP、Alb、T.Chol 増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 1,200 ppm では有意差はないが毒性所見と考えられた。

^{§§} : 有意差はないが毒性所見と考えられた。

(3) 18か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 52 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（雄：原体 0、100、1,500 及び 3,000 ppm、雌：原体 0、100、2,000 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 27 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,500 ppm	2,000 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.1	176	—	349	—
	雌	13.9	—	283	—	552

—：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められず、また、検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大等が認められ、雌では 2,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 1,500 ppm (176 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (13.9 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 32)

表 28 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 減少 ・心、腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・MCV、MCH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大[§] 	
2,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加
1,500 ppm	1,500 ppm 以下毒性所見なし	
100 ppm	毒性所見なし	

§：有意差はないが毒性所見と考えられた。

／：試験を実施せず

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（0、400、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群			400 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	27.4	68.6	213
		雌	32.0	79.9	237
	F ₁ 世代	雄	31.6	80.5	256
		雌	34.5	85.2	266

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、400 ppm 投与群親動物の雄で肝絶対及び比重量増加が、1,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雄で 400 ppm 未満 (P 雄 : 27.4 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄 : 31.6 mg/kg 体重/日未満)、雌で 400 ppm (P 雌 : 32.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 34.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。

繁殖能に対しては、3,000 ppm 投与群で着床痕数減少及び胚の着床後損失数増加が認められたことから、無毒性量は 1,000 ppm (P : 雄 68.6 mg/kg 体重/日、雌 79.9 mg/kg 体重/日、F₁ : 雄 80.5 mg/kg 体重/日、雌 85.2 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 34)

表 30 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺大型化 ・甲状腺ろ胞細胞過形成[§] ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・肝絶対重量増加 ・甲状腺大型化 ・甲状腺ろ胞細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・肝絶対重量増加 ・胆管内褐色外来色素及び胆管周囲炎 ・甲状腺ろ胞細胞過形成 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・肝比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・胆管内褐色外来色素及び胆管周囲炎[§] ・甲状腺ろ胞細胞過形成、肥大 ・平均着床痕数減少、着床後損失数(腹)増加
	1,000 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺(右)絶対重量増加 ・甲状腺大型化 ・小葉中心性肝細胞肥大
	400 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	400 ppm 毒性所見なし	400 ppm 毒性所見なし	400 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・包皮分離日齢遅延 (雄) ・陰開口日齢遅延 (雌) ・甲状腺大型化^{§§§} ・脾臓絶対及び比重量減少 (雄、雌) 		<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 (雄[§]、雌) ・胆管内褐色外来色素 (雄、雌) ・平均生存児数減少及び出生率低下^{§§} ・脾臓比重量減少 (雄、雌) 	
	1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 (雄、雌) 		<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 (雄^{§§}、雌) ・脾臓絶対重量減少 (雄、雌) 	
	400 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

§ : 有意差はないが毒性所見と考えられた。§§ : 1,000 ppm で有意差はないが毒性所見と考えられた。
 §§§ : 雌雄合わせて評価。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体: 0、30、125 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して、発生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 31 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、摂餌量減少、体重増加抑制及び胎盤重量の有意な増加が認められた。また、125 mg/kg 体重/日投与群の母動物においても平均体重増加量が有意に低値であった。

500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で発育遅延を示す体重の有意な低値が認められ、内臓検査においては胎児に過剰肝葉及び腎盂拡張の発現頻度の有意な増加が認められた。骨格検査では 500 mg/kg 体重/日投与群で頬骨弓癒合、胸骨分節の位置異常又は異常骨化部、前頭骨不完全骨化及び胸骨肋軟骨非対称配列の増加が認められた。

本試験において、125 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において体重増加抑制等が認められ、500 mg/kg 体重/日投与群の児動物で頬骨弓癒合等が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、児動物で 125 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 35)

表 31 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児動物
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 胎盤重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重 ・ 過剰肝葉、腎盂拡張の増加 ・ 頬骨弓癒合、胸骨分節の位置異常又は異常骨化部、前頭骨不完全骨化、胸骨肋軟骨非対称配列
125 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 	125 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、30、50 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

50 mg/kg 体重/日及び 90 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少及びこれに起因すると考えられる流産がそれぞれ、1 例及び 7 例に認められた。また、これらの群においては体重減少も認められた。胎児には検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群で流産及び体重減少等が認めら

れ、児動物には影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で、30 mg/kg 体重/日で、児動物で本試験の最高用量 90 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 36)

1.3. 遺伝毒性試験

フェンピラザミン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 32 に示されているとおり、すべて陰性であった。フェンピラザミンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 37~40)

表 32 遺伝毒性試験概要 (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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①156~5,000 µg/7 ^h V-ト (+/-S9) ②156~5,000 µg/7 ^h V-ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU)	①105~135 µg/mL (-S9) 80~160 µg/mL (+S9) ②22.5~90 µg/mL (-S9) 40~160 µg/mL (+S9) ③80~160 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (V79)	①10~50 µg/mL (-S9) 12.5~100 µg/mL (+S9) ②25~85 µg/mL (-S9) 20~100 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	①500~2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与) (投与 24 時間後に採取) ②2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与) (投与 48 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9.: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 33 に示されているとおり陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 41)

表 33 遺伝毒性試験概要 (代謝物 B)

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	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, ①156~5,000 µg/mL(+/-S9) ②156~5,000 µg/mL(+/-S9)	陰性

		TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
--	--	---	--	--

14. その他の試験

(1) 肝細胞増殖性、薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験

ラット 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] において小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞細胞肥大が認められたことから、そのメカニズムを検討するため、Wistar ラット (一群雄 10 匹) に 3、7 及び 14 日間混餌 (原体: 0、2,400 ppm: 平均検体摂取量は表 34 を参照) 投与して肝細胞増殖性、薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験が実施された。

表 34 平均検体摂取量

群	3 日間投与群	7 日間投与群	14 日間投与群
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	217	223	217

いずれの投与群においても、肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、及びび慢性の甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が有意に増加した。

肝細胞増殖性を BrdU 標識率から評価した結果、3 日間投与群で増加傾向が認められ、7 日間投与群及び 14 日間投与群では対照群に比べ低値が認められた。また、PROD を指標とした CYP2B 活性及び T₄ を基質とした UDPGT 活性は、いずれの投与群においても、有意な高値が認められた。

血清中の甲状腺関連ホルモンについては、3 及び 7 日間投与群において T₃ 及び T₄ の有意な減少又は減少傾向が認められるとともに、すべての投与群で TSH の増加傾向が認められた。

以上の結果から、フェンピラザミンは肝臓の CYP2B や UDPGT を誘導するとともに、投与初期に肝細胞増殖の増加をもたらすこと、また、血中の T₃ 及び T₄ の低下並びに TSH の増加が示された。これらの影響は、CAR のモジュレーターとして知られているフェノバルビタールと類似するものであった。(参照 43)

(2) CYP2B1、UGT1A 及び UGT2B1 の mRNA 発現誘導における核内受容体 CAR の役割に関する評価 (*in vitro*)

フェンピラザミンによる CYP2B 及び UDPGT 活性の増加に対する CAR の関与について、ラットの初代培養肝細胞における RNA 干渉法を用いた *in vitro* での評価が実施された。

正常肝細胞及び CAR ノックダウン肝細胞にフェンピラザミンを 50 µM 処理した結果、正常肝細胞では CAR、CYP2B1、UDPGT 1A 及び UDPGT 2B1 の mRNA

発現量は対照群の 4 倍、3.6 倍、1.3 倍及び 30 倍に増加した。一方、CAR ノックダウン肝細胞では、フェンピラザミン処理により CYP2B1、UDPGT 1A 及び UDPGT 2B1 の mRNA 発現量はいずれも有意に低下した。

以上の結果から、ラットの初代培養肝細胞におけるフェンピラザミン処理によって生じる CYP2B1、UDPGT 1A 及び UDPGT 2B1 の mRNA 発現誘導は、CAR を介していることが示唆された。このことは、本剤のラット肝臓及び甲状腺での毒性発現が CAR モジュレーターとして知られているフェノバルビタールの作用様式に類似することを示すものと考えられた。(参照 43)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フェンピラザミン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したフェンピラザミンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフェンピラザミンの吸収率は少なくとも90% TARであり、投与後168時間までにほとんどの放射能が排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では消化管、肝臓及び腎臓で高かつたが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかつた。尿糞中の主要代謝物は、B及びそのグルクロン酸抱合体、D、E及びその硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体であつた。

¹⁴Cで標識したフェンピラザミンを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分はフェンピラザミン(16.2~94.9% TRR)及び代謝物B(1.0~10.9% TRR)であり、ほかに10% TRRを超える代謝物は認められなかつた。野菜、果物等を用いた作物残留試験の結果、フェンピラザミンの最高値は最終散布1日後に6.58 mg/kgが、代謝物Bの最高値は最終散布7日後に1.35 mg/kgがいずれも温州みかん(果皮)で認められた。

フェンピラザミン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大)及び甲状腺(ろ胞細胞肥大等)に認められた。2世代繁殖試験において、親動物で体重増加抑制のみられた用量で、平均着床痕数の減少及び着床後損失数の増加が認められた。ラットの発生毒性試験においては、母動物に毒性がみられた用量で内臓変異(過剰肝葉及び腎盂拡張)及び骨格変異(頬骨弓融合等)が観察されたが、ウサギでは胎児に検体投与の影響は認められなかつた。神経毒性、発がん性及び遺伝毒性は認められなかつた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェンピラザミン(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量等は表35に示されている。

ラットを用いた2世代繁殖試験の親動物の雄で無毒性量が設定できなかつたが、最小毒性量で認められた毒性所見は肝重量増加であり、同様の所見はより低い用量で長期間検討されたラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験においても認められ、無毒性量が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の12.7 mg/kg 体重/日であつたことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.12 mg/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)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	12.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 35 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、600、 1,200、3,000 ppm	雄：64.0 雌：68.6	雄：196 雌：207	雌雄：体重増加抑制、 相対肝臓重量増加等
		雄：0、19.1、 37.7、64.0、196 雌：0、20.5、42.0、 68.6、207			
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、1,200、 3,000 ppm	雄：87.6 雌：100	雄：224 雌：248	雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められ ない)
		雄：0、36.8、87.6、 224 雌：0、41.7、100、 248			
	2年間 慢性毒性 / 発がん性 併合試験	0、100、300、 1,200、2,400 ppm	雄：12.7 雌：15.6	雄：51.9 雌：63.6	雄：肝重量増加等 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められ ない)
雄：0、4.25、12.7、 51.9、107 雌：0、5.29、15.6、 63.6、130					
2世代 繁殖試験	0、400、1,000、 3,000 ppm	親動物 P雄：- P雌：32.0 F ₁ 雄：- F ₁ 雌：34.5	親動物 P雄：27.4 P雌：79.9 F ₁ 雄：31.6 F ₁ 雌：85.2	親動物：肝重量増加、 小葉中心性肝細胞肥 大等 児動物：低体重	
	P雄：0、27.4、 68.6、 213 P雌：0、32.0、 79.9、 237 F ₁ 雄：0、31.6、 80.5、256 F ₁ 雌：0、34.5、 85.2、266	児動物 P雄：27.4 P雌：32.0 F ₁ 雄：31.6 F ₁ 雌：34.5	児動物 P雄：68.6 P雌：79.9 F ₁ 雄：80.5 F ₁ 雌：85.2		
発生毒性 試験	0、30、125、500	母動物：30 胎児：125	母動物：125 胎児：500	母動物：体重増加抑制 等 胎児：過剰肝葉及び頰 骨弓癒合等	
マウス	18か月 間 発がん性 試験	雄：0、100、 1,500、3,000 ppm 雌：0、100、 2,000、4,000 ppm	雄：176 雌：13.9	雄：349 雌：283	雄：肝重量増加、肝細 胞肥大等 雌：肝重量増加 (発がん性は認められ ない)
		雄：0、11.1、176、 349 雌：0、13.9、283、 552			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、50、90	母動物：30 胎児：90	母動物：50	母動物：流産、摂餌量 及び体重減少等 (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、25、50、150	雌雄：25	雌雄：50	雄：体重減少/体重増加 抑制 雌：小葉中心性肝細胞 肥大
	1年間 慢性毒性 試験	0、5、25、100	雌雄：25	雌雄：100	雄：体重減少及び小葉 中心性肝細胞肥大等 雌：小葉中心性肝細胞 肥大等

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

-：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物一覧>

記号	略称	化学名
B	S-2188-DC	5-amino-1,2-dihydro-2-isopropyl-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
C	S-2188-OH	5-amino-2,4-dihydro-4-hydroxy-2-isopropyl-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
D	S-2188-CH ₂ OH-DC	5-amino-1,2-dihydro-4-(2-hydroxymethylphenyl)-2-isopropyl-pyrazol-3-one
E	MPPZ	5-amino-1,2-dihydro-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
F	S-2188-DTC	1-allyl-5-amino-1,2-dihydro-2-isopropyl-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazol-3-one
G	MCNI	cyano- <i>N</i> -isopropyl- <i>o</i> -tolylacetamide

<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
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
CAR	常在性アンドロスタン受容体 (constitutive androstane receptor)
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
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
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
PLT	血小板数
PROD	7-ペントキシレゾルフィン-O-デアキラーゼ
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
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
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 栽培形態 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (gai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フェンピラザミン		B		フェンピラザミン		B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
トマト [施設] (果実) 平成18年度	1	750	4	1	0.67	0.64	0.112	0.112	0.40	0.38	0.113	0.110
				7	0.22	0.22	0.110	0.109	0.27	0.25	0.090	0.086
				21	0.06	0.06	0.010	0.010	0.03	0.03	0.032	0.031
	1	625	4	1	0.71	0.68	0.026	0.026	0.45	0.44	0.020	0.019
				7	0.46	0.45	0.026	0.026	0.36	0.36	0.034	0.029
				21	0.29	0.28	0.061	0.060	0.31	0.30	0.043	0.043
ミニトマト [施設] (果実) 平成18年度	1	625 ~750	4	1	2.14	2.05	0.239	0.235	1.43	1.40	0.140	0.137
				7	1.19	1.18	0.153	0.152	0.98	0.98	0.153	0.150
				21	0.47	0.46	0.153	0.152	0.39	0.38	0.149	0.143
	1	750	4	1	1.21	1.20	0.170	0.167	1.44	1.42	0.057	0.056
				7	0.69	0.68	0.182	0.180	1.02	1.02	0.243	0.237
				21	0.94	0.94	0.232	0.229	0.87	0.84	0.353	0.347
なす [施設] (果実) 平成18年度	1	625	4	1	0.51	0.51	0.033	0.031	0.48	0.46	0.023	0.023
				7	0.12	0.12	0.027	0.027	0.10	0.09	0.023	0.023
				14	0.02	0.02	0.011	0.011	0.01	0.01	<0.008	<0.008
	1	750	4	1	0.76	0.75	0.146	0.143	0.64	0.64	0.099	0.092
				7	0.31	0.31	0.086	0.084	0.34	0.34	0.098	0.085
				14	0.08	0.08	0.049	0.049	0.08	0.08	0.023	0.023
きゅうり [施設] (果実) 平成18年度	1	500	4	1	0.18	0.18	0.033	0.031	0.19	0.18	0.026	0.026
				3	0.12	0.12	0.027	0.026	0.19	0.16	0.025	0.023
				7	0.05	0.05	0.014	0.014	0.04	0.04	0.009	0.009
	1	600	4	1	0.29	0.28	0.026	0.026	0.22	0.22	0.027	0.027
				3	0.06	0.06	0.017	0.017	0.10	0.09	0.017	0.017
				7	0.03	0.03	0.008	0.008	0.02	0.02	0.008	0.008
温州みかん [施設] (果肉) 平成20年度	1	1,750	3	1	0.01	0.01	<0.008	<0.008	0.02	0.02	<0.008	<0.008
				7	0.02	0.02	<0.008	<0.008	0.01	0.01	<0.008	<0.008
				21	0.01	0.01	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008
	1	1,250	3	1	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008	0.02	0.02	<0.008	<0.008
				7	0.01	0.01	<0.008	<0.008	0.01	0.01	<0.008	<0.008
				21	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.008	<0.008

作物名 栽培形態 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フェンピラザミン		B		フェンピラザミン		B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん [施設] (果皮) 平成 20 年度	1	1,750	3	1	5.49	5.26	1.06	1.03	5.64	5.62	1.08	1.01
				7	4.69	4.62	1.06	1.06	4.79	4.72	1.24	1.13
				21	3.47	3.44	0.72	0.72	2.88	2.88	0.891	0.871
	1	1,250	3	1	6.58	6.52	0.86	0.86	5.88	5.80	0.859	0.851
				7	3.72	3.68	0.87	0.87	4.36	4.35	1.35	1.33
				21	2.27	2.26	0.67	0.66	2.54	2.50	0.907	0.901
夏みかん [露地] (果実全体) 平成 20 年度	1	1,250	3	1	1.54	1.53	0.103	0.102	0.97	0.95	0.092	0.087
				7	0.77	0.76	0.142	0.140	0.61	0.60	0.164	0.164
				21	0.70	0.70	0.130	0.129	0.57	0.57	0.130	0.126
	1	1,450	3	1	0.20	0.20	0.016	0.016	0.20	0.20	0.016	0.016
				7	0.06	0.06	0.011	0.011	0.07	0.07	0.014	0.014
				21	0.03	0.03	0.010	0.009	0.03	0.03	0.009	0.009
かぼす [施設] (果実全体) 平成 20 年度	1	1,250	3	1	2.64	2.56	0.027	0.027	/	/	/	/
				7	2.39	2.38	0.029	0.029	/	/	/	/
				21	1.54	1.54	0.043	0.043	/	/	/	/
すだち [施設] (果実全体) 平成 20 年度	1	1,750	3	1	1.42	1.38	0.425	0.423	/	/	/	/
				7	0.96	0.96	0.386	0.382	/	/	/	/
				21	0.59	0.57	0.149	0.149	/	/	/	/
いちご [施設] (果実) 平成 18 年度	1	500	4	1	1.02	1.02	0.303	0.300	0.94	0.92	0.399	0.392
				7	0.43	0.42	0.239	0.237	0.35	0.34	0.291	0.286
				18	0.14	0.14	0.074	0.072	0.11	0.10	0.082	0.080
	1	500	4	1	3.05	3.04	0.804	0.792	2.59	2.56	0.613	0.607
				7	2.06	2.04	1.27	1.26	1.72	1.70	0.963	0.951
				14	0.68	0.68	0.353	0.353	0.93	0.90	0.532	0.518
ぶどう [施設] (果実) 平成 20 年度	1	750	3	1	1.93	1.91	0.127	0.122	2.41	2.30	0.166	0.157
				7	1.64	1.62	0.166	0.163	1.98	1.98	0.210	0.209
				21	1.28	1.24	0.200	0.197	1.73	1.72	0.253	0.247
	1	750	3	1	4.79	4.76	0.120	0.120	3.52	3.46	0.130	0.130
				7	3.51	3.44	0.212	0.212	3.42	3.34	0.212	0.212
				21	3.01	2.95	0.160	0.160	3.20	3.16	0.170	0.164

注) ・ / : 分析は実施されず
 ・ 散布には水和剤が用いられた。

<別紙 4 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児 (1～6歳) (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量(μg) 人/日	ff (g/人/日)	摂取量(μg) 人/日	ff (g/人/日)	摂取量(μg) 人/日	ff (g/人/日)	摂取量(μg) 人/日
トマト	2.05	24.3	49.82	16.9	34.7	24.5	50.2	18.9	38.8
なす	0.75	4.0	3.00	0.9	0.68	3.3	2.48	5.7	4.28
きゅうり (含ガーキン)	0.28	16.3	4.56	8.2	2.30	10.1	2.83	16.6	4.65
みかん	0.02	41.6	0.83	35.4	0.71	45.8	0.92	42.6	0.85
なつみかん	1.53	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15
その他のかんきつ	2.56	0.4	1.02	0.1	0.26	0.1	0.26	0.6	1.54
いちご	3.04	0.3	0.91	0.4	1.22	0.1	0.30	0.1	0.30
ぶどう	4.76	5.8	27.6	4.4	20.9	1.6	7.62	3.8	18.1
みかんの皮	6.52	0.1	0.65	0.1	0.65	0.1	0.65	0.1	0.65
合計			88.6		61.6		65.4		69.3

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区の平均残留値の最大値を用いた(参照別紙3)。

- ・ff：平成10～12年の国民栄養調査(参照47～49)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ェンピラザミンの推定摂取量(μg/人/日)。
- ・トマトの残留値はミニトマトの値を用いた。
- ・その他のかんきつはかぼすの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録 フェンピラザミン (殺菌剤) (2010年改訂) : 住友化学株式会社、一部公表
- 2 $[^{14}\text{C}]$ フェンピラザミンの高用量および低用量単回経口投与後のラットにおける薬物動態 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 3 フェンピラザミンの高用量及び低用量単回経口投与後のラットにおける代謝および排泄 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 4 フェンピラザミンの高用量および低用量単回経口投与後のラットにおける組織分布 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 5 フェンピラザミンの反復経口投与後のラットにおける代謝、排泄および組織分布 (GLP 対応) : PTRL West, Inc. (米国)、2007年、未公表
- 6 フェンピラザミンのブドウにおける植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2006年、未公表
- 7 フェンピラザミンのレタスにおける植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 8 フェンピラザミンのなたねにおける植物代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 9 フェンピラザミンの好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Valent Technical Center (米国)、2008年、未公表
- 10 フェンピラザミンの加水分解運命試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 11 フェンピラザミンの滅菌緩衝液中光分解試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 12 フェンピラザミンの滅菌自然水中光分解試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 13 フェンピラザミンの土壌表面光分解試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2007年、未公表
- 14 フェンピラザミンの土壌吸着/脱着試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (米国)、2006年、未公表
- 15 土壌残留性試験成績 : 住友化学株式会社、2008年、未公表
- 16 作物残留性試験成績 : 住友化学株式会社、2006~2008年、未公表
- 17 後作物残留性試験成績 : 住友化学株式会社、2008年、未公表
- 18 フェンピラザミン原体の生体機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、2009年、未公表
- 19 フェンピラザミン原体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
- 20 フェンピラザミン原体のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
- 21 フェンピラザミン原体のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式

- 会社、2007年、未公表
- 22 代謝物 S-2188-DC のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2008年、未公表
 - 23 フェンピラザミン原体のラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2008年、未公表
 - 24 フェンピラザミン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
 - 25 フェンピラザミン原体のウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
 - 26 フェンピラザミン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
 - 27 フェンピラザミン原体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 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2006年、未公表
 - 28 フェンピラザミン原体のイヌを用いたカプセル投与による 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社イナリサーチ、2008年、未公表
 - 29 フェンピラザミン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2008年、未公表
 - 30 フェンピラザミン原体のラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、2008年、未公表
 - 31 フェンピラザミン原体のラットを用いた飼料混入投与による 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 - 32 フェンピラザミン原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 - 33 フェンピラザミン原体のイヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社イナリサーチ、2009年、未公表
 - 34 フェンピラザミン原体のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 - 35 フェンピラザミン原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 - 36 フェンピラザミン原体のウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2008年、未公表
 - 37 フェンピラザミン原体の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2006年、未公表
 - 38 フェンピラザミン原体のチャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2006年、未公表
 - 39 フェンピラザミン原体のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2007年、未公表
 - 40 フェンピラザミン原体のチャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いる遺伝子突然変異

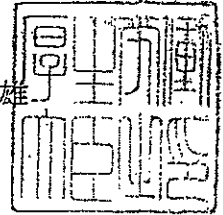
- 試験 (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (スイス)、2007年、未公表
- 41 代謝物 S-2188-DC の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2008年、未公表
 - 42 食品健康影響評価について (平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 7 号)
 - 43 食品影響評価に係る追加資料の提出 (要望事項に対する回答資料 [フェンピラザミン]) : 住友化学株式会社、2011年、未公表
 - 44 農薬抄録 フェンピラザミン (殺菌剤) (2011年改訂) : 住友化学株式会社、一部公表
 - 45 Study for Mode of Action Analysis for Rat Liver and Thyroid Tumors by S-2188: Evaluation for time course alteration mainly focusing on hepatocellular proliferation, liver enzyme induction and thyroid hormone. : 住友化学株式会社、2010年、未公表
 - 46 *In vitro* evaluation for role of nuclear receptor CAR in 2-2188-induced mRNA expression of CYP2B1, UGT1A, and UGT2B1. : 住友化学株式会社、2010年、未公表
 - 47 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
 - 48 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
 - 49 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



厚生労働省発食安1120第6号
平成24年11月20日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 三井 辨雄



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

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

フルオピラム

平成24年12月20日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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24年11月20日付け厚生労働省発食安1120第6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ルオピラムに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）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。

フルオピラム

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フルオピラム [Fluopyram (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

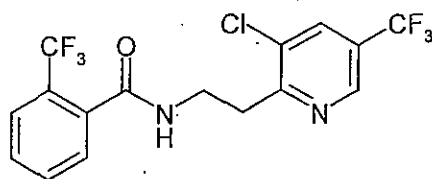
ピリジルエチルアミド系の殺菌剤である。糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素(複合体II)阻害により殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

N-{2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]ethyl}- α, α, α -trifluoro-*o*-toluamide (IUPAC)

N-[2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]ethyl]-2-(trifluoromethyl)benzamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$

分子量 396.72

水溶解度 16mg/L (20°C、pH 6.7)

分配係数 $\log_{10} Pow = 3.3$ (24°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、らっかせい、ばれいしょ等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内における使用方法

41.7%フルオピラムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオピラムを含む農薬の総使用回数
なし	黒星病 黒斑病	4000 倍	200～ 700L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
もも	黒星病						
ネクタリン							
すもも	灰星病						
おうとう							
ぶどう	灰色かび病						

(2) 海外における使用方法

①41.5%フルオピラムフロアブル(米国)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	作期当たりの総使用量
りんご	Powdery mildew (<i>Podosphaera leucotricha</i>)	2.4-6.84 fl oz/acre (87-249g ai/ha)	収穫7日前 まで	2回以内	合計13.7 fl oz/acre (合計498g ai/ha)
	Scab, leaf (<i>Venturia</i> spp.)	4.0-6.84 fl oz/acre (146-249g ai/ha)			
	Scab, fruit (<i>Venturia</i> spp.)	5.6-6.84 fl oz/acre (204-249g ai/ha)			
	Sooty blotch (<i>Gloeodes pomigena</i>) Fly speck (<i>Schizothyrium pomi</i>)	6.84fl oz/acre (249g ai/ha)			

ai: active ingredient (有効成分)

①41.5%フルオピラムフロアブル(米国) (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	作期当たりの総使用量
おうとう	Brown rot blossom blight Fruit rot (<i>Monilinia</i> spp.) Shot hole (<i>Wilsonomyces carpophilus</i>) Powdery mildew Rusty spot (<i>Podosphaera</i> spp.) (<i>Sphaerotheca pannosa</i>) Scab (<i>Cladosporium carpophilum</i>) Cherry leaf spot (<i>Blumeriella jaapii</i>) Jacket rot Green fruit rot (<i>Botrytis cinerea</i>)	2.82 fl oz/acre (103g ai/ha)	収穫当日 まで	2回以内	合計 5.64 fl oz/acre (合計 205g ai /ha)
乾燥豆類	Powdery mildew (<i>Erysiphe pisi</i>) Alternaria leaf spot (<i>Alternaria alternata</i>) Alternaria blight (<i>Alternaria</i> spp.) White mold (<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>) Gray mold (<i>Botrytis cinerea</i>)	4.11 fl oz/acre (150g ai/ha)	収穫 14 日 前まで		合計 8.22 fl oz/acre (合計 299g ai /ha)
らっかせい	Early leaf spot (<i>Cercospora arachidicola</i>) Late leaf spot (<i>Cercosporidium personatum</i>)	5.6-6.84 fl oz/acre (204-249g ai/ha)	収穫 7 日 前まで		合計 13.7 fl oz/acre (合計 498g ai /ha)
ぼれいしよ	Early blight (<i>Alternaria solani</i>) White mold (<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>) Botrytis leaf spot (<i>Botrytis cinerea</i>) Silver scurf (<i>Helminthosporium solani</i>)	地上又は灌漑処理 : 4.0-5.47 fl oz/acre (146-199g ai/ha) 空中処理 : 2.82 fl oz/acre (103g ai/ha) 地上又は灌漑処理 : 5.47 fl oz/acre (199g ai/ha) 空中処理 : 2.82 fl oz/acre (103g ai/ha)	収穫 7 日 前まで		地上又は 灌漑処理 : 合計 10.95 fl oz/acre (合計 398g ai /ha) 空中処理 : 合計 8.46 fl oz/acre (合計 308g ai /ha)

①41.5%フルオピラムフロアブル(米国) (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	作期当たりの総使用量
いちご	Powdery mildew (<i>Sphaerotheca macularis</i>)	6.84fl oz/acre (249g ai/ha)	点滴灌漑処理: 収穫当日まで 施設処理:収穫前 日まで	2回以内	合計 13.7 fl oz/acre (合計 498g ai /ha)
てんさい	Cercospora leaf spot (<i>Cercospora beticola</i>) Powdery mildew (<i>Erysiphe polygoni</i>)	3.42fl oz/acre (124g ai/ha)	収穫 7 日まで		合計 6.84 fl oz/acre (合計 249g ai /ha)
ナッツ類	Brown rot blossom blight (<i>Monilinia laxa</i>) (<i>Monilinia fructicola</i>) Shot hole (<i>Wilsonomyces carpophilus</i>) Scab (Almond) (<i>Cladosporium spp.</i>)	3.2-6.84 fl oz/acre (116-249g ai/ha)	収穫 14 日前まで		合計 13.7fl oz/acre (合計 498g ai /ha)
	Botryosphaeria panicle and shoot blight (Pistachio) (<i>Botryosphaeria dothidea</i>) Septoria leaf spot (Pistachio) (<i>Septoria pistaciarum</i>) Alternaria late blight. (Pistachio). Alternaria (Almond) (<i>Alternaria alternata</i>) Blossom and shoot blight (Pistachio) (<i>Botrytis cinerea</i>) Powdery mildew (<i>Sphaerotheca pannosa</i>) (<i>Podosphaera tridactyla</i>) (<i>Microsphaera spp.</i>) Jacket rot (<i>Botrytis cinerea</i>) Eastern filbert blight (Filbert) (<i>Anisogramma anomala</i>) Scab (Pecan) (<i>Cladosporium carpophilum</i>)	6.84fl oz/acre (249g ai/ha)			
ワイン用 ぶどう	Powdery mildew (<i>Uncinula necator</i>)	2.4-6.84 fl oz/acre (87-249g ai/ha)	収穫 7 日前まで	合計 13.7 fl oz/ acre (合計 498g ai /ha)	
	Botrytis bunch rot / Gray mold (<i>Botrytis cinerea</i>)	6.84fl oz/acre (249g ai/ha)			
	Black rot (<i>Guignardia bidwellii</i>)				

②500g ai/L フルオピラムフロアブル(グアテマラ共和国)

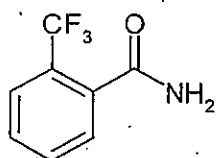
作物名	適用病害虫名	使用量	使用方法	使用時期	使用回数
バナナ	Black sigatoka (<i>Mycosphaerella fijiensis</i>)	150-200mL/ha (75-100g ai/ha)	散布	収穫当日 まで	5回以内

3. 作物残留試験

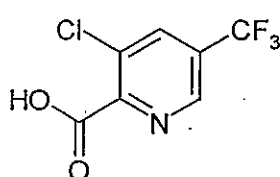
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

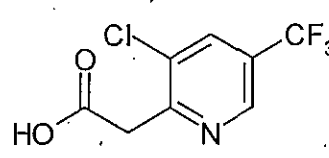
- ・フルオピラム
- ・2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (以下、代謝物 M21 という)
- ・3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
(以下、代謝物 M40 という)
- ・[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]酢酸
(以下、代謝物 M37 という)



代謝物 M21



代謝物 M40



代謝物 M37

②分析法の概要

フルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M40 は、試料からアセトニトリル・水混液で抽出する。フルオピラムを n-ヘキサンに転溶し、ヘキサン/アセトニトリル分配及び PSA カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。代謝物 M21 及び M40 を水層から酸性下で酢酸エチル・ヘキサン混液に転溶する。代謝物 M21 は、フェニルシリル化シリカゲル (PH) カラムで精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。代謝物 M40 は、ベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲル (SCX) カラム及び NH₂ カラムで精製し、LC-MS で定量する。

代謝物 M37 は、試料からアルカリ性下メタノールで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及び NH₂ カラムで精製した後、LC-MS で定量する。

または、フルオピラム、代謝物 M21、代謝物 M37 及び代謝物 M40 について、試料からアセトニトリル・水混液で抽出し、C₁₈ カラム又はグラファイトカーボンカラムで精製

した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 フルオピラム : 0.01~0.05ppm

代謝物 M21 : 0.004~0.02ppm

代謝物 M40 : 0.005~0.025ppm

代謝物 M37 : 0.005~0.025ppm

(2) 作物残留試験結果

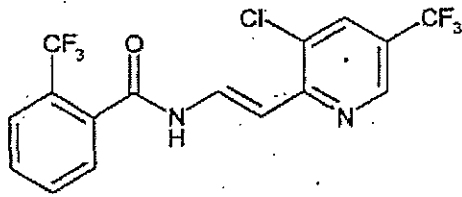
国内で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-2 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

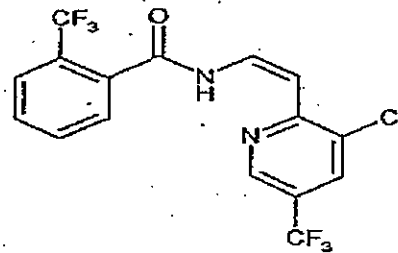
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・フルオピラム
- ・代謝物M21
- ・*N*-{(*E*)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エテニル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (以下、代謝物 M02 という)
- ・*N*-{(*Z*)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エテニル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (以下、代謝物M03という)



代謝物M02



代謝物M03

②分析法の概要

試料からアセトニトリル・水混液で抽出し、 C_{18} カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 フルオピラム : 0.01ppm

代謝物 M21 : 0.01ppm

代謝物 M02+代謝物 M03 : 0.02ppm

(2) 動物飼養試験 (家畜残留試験)

乳牛における残留試験

乳牛に対して、フルオピラムが飼料中濃度として1.5、14.4、44及び133ppm相当を含有するゼラチンカプセルを29日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるフルオピラム、代謝物M21及び代謝物M02+代謝物M03含量を測定した。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留 (ppm)

		1.5ppm 投与群	14.4ppm 投与群	44ppm 投与群	133ppm 投与群
筋肉	フルオピラム	nd	<0.01	0.04	0.03
	代謝物 M21	0.02	0.44	0.79	1.5
	代謝物 M02+代謝物 M03	nd	<0.02	0.03	0.04
脂肪	フルオピラム	<0.01	0.07	0.33	0.71
	代謝物 M21	0.01	0.33	0.45	1.1
	代謝物 M02+代謝物 M03	<0.02	0.12	0.32	0.94
肝臓	フルオピラム	0.26	0.98	2.8	4.0
	代謝物 M21	0.1	1.9	3.2	7.0
	代謝物 M02+代謝物 M03	<0.02	0.06	0.13	0.58
腎臓	フルオピラム	nd	<0.01	0.05	0.08
	代謝物 M21	0.03	0.38	0.88	1.6
	代謝物 M02+代謝物 M03	nd	<0.02	0.04	0.15
乳 (平均)	フルオピラム	nd	0.01	0.05	0.12
	代謝物 M21	0.02	0.24	0.57	1.3
	代謝物 M02+代謝物 M03	nd	<0.02	0.03	0.12

上記の結果に関連して、JMPR では乳牛及び肉牛における MTDB^{注)} はいずれも 2.48ppm と評価している。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden : MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考 : Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

(3) 推定残留量

乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最大値) を算出した。結果についてはフルオピラムと代謝物 M21 の合計値で表した。表 2 を参照。

表 2. 畜産物中の推定残留量；乳牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
牛	0.053	0.049	0.551	0.057	0.037

5. 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、食品安全委員会あて意見を求めたフルオピラム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：1.20 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性試験/発がん性併合試験

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI：0.012 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雌のラットで肝細胞腺腫、雄のマウスで甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

6. 諸外国における状況

2010年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はきゅうり、ぶどう等に設定されている。

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、米国においてりんご、バナナ等に、EUにおいてアーモンド、おうとう等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

（1）残留の規制対象

農産物にあつてはフルオピラムのみとし、畜産物にあつてはフルオピラム及び代謝物 M21 とする。

畜産物に係る国際基準は、フルオピラム及び代謝物 M21 を規制対象としている。畜産物に係る基準は国際基準を準用することから代謝物 M21 も規制対象に含めることとし

た。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてフルオピラム（親化合物のみ）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フルオピラム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1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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	24.8
幼小児（1～6歳）	65.2
妊婦	17.3
高齢者（65歳以上）	22.0

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

フルオピラム国内作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【フルオピラム/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
日本なし (果実)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 500L/10a	3回	1, 7, 14, 28, 42日	圃場A:0.92/0.006*/<0.005/0.007**(*3回, 28日) (**3回, 42日) 圃場B:1.05/0.024*/<0.005/0.016*(3回, 42日)
もも (果肉)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 400L/10a	3回	1, 7, 14, 28, 42日	圃場A:0.08/0.030*/<0.007**/<0.005 (*3回, 28日)(**3回, 42日) 圃場B:0.20/0.022*/<0.005/<0.005(*3回, 28日)
ネクタリン (果実)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 400L/10a	3回	1, 7, 14, 28, 42日	圃場A:0.50/0.012*/<0.005/-(*3回, 14日) 圃場B:2.42/0.016*/<0.008**/-(*3回, 14日)(**3回, 28日)
すもも (果実)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 400L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A:0.23/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:0.40/<0.01/<0.01/<0.01
おうとう (果実)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 400L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A:1.14/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:2.10*/<0.01/<0.01/<0.01(*3回, 7日)
ぶどう (果実)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 300L/10a	3回	1, 7, 14, 28, 42日	圃場A:0.70*/<0.005**/<0.005/<0.005(*3回, 7日) (**3回, 42日) 圃場B:3.55/0.004*/<0.005/<0.005(*3回, 42日)

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）を複数の圃場で実施し、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係る意見具申」）

表中、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が、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

フルオピラム海外作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【7-McP 7A/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37】
乾燥豆類 (乾燥子実)	9	500g ai/L フロアブル剤	244~257g ai/ha 91~183L/ha 散布 (計494~507g ai/ha)	2回	14日	圃場A:0.014(#) ^{注2)}
					13日	圃場B:0.027(#)
					14日	圃場C:0.011(#)
					14日	圃場D:<0.01(#)
					13日	圃場E:0.068(#)
					14日	圃場F:<0.01(#)
					0日	圃場G:0.052(#)
					14日	圃場H:<0.01(#)
					14, 17, 22日	圃場I:0.017(#)(2回, 22日)
らっかせい (乾燥子実)	12	500g ai/L フロアブル剤	242~256g ai/ha 92~184L/ha 散布 (計491~510g ai/ha)	2回	7日	圃場A:<0.01
					6日	圃場B:<0.01
					7日	圃場C~G:<0.01
					7日	圃場H:0.02
					7日	圃場I:0.01
					7日	圃場J~K:<0.01
					6, 9, 13日	圃場L:<0.01
ばれいしょ (塊茎)	16	500g ai/L フロアブル剤	236~263g ai/ha 93~180L/ha 散布 (計489~509g ai/ha)	2回	7日	圃場A~B:<0.01(#)
					7日	圃場C:0.016(#)
					7日	圃場D:<0.01(#)
					6日	圃場E:<0.01(#)
					7日	圃場F:<0.01(#)
					6日	圃場G:<0.01(#)
					7日	圃場H:<0.0008(#)
					7日	圃場I:<0.01(#)
					6日	圃場J~K:<0.01(#)
					7日	圃場L~N:<0.01(#)
					7, 14, 21日	圃場O:0.013(2回, 21日)(#)
7, 14, 21日	圃場P:<0.01(#)					
てんさい (根)	12	500g ai/L フロアブル剤	242~258g ai/ha 80~201L/ha 散布 (計492~511g ai/ha)	2回	7日	圃場A:0.02(#)
					7日	圃場B:0.04(#)
					7日	圃場C~E:0.03(#)
					6日	圃場F:0.04(#)
					5日	圃場G:0.02(#)
					7日	圃場H:0.03(#)
					7日	圃場I~J:0.02(#)
					7日	圃場K:0.04(#)
					6, 13, 19, 27日	圃場L:0.02(#)
りんご (果実)	17	500g ai/L フロアブル剤	240~259g ai/ha 368~671L/ha 散布 (計491~517g ai/ha)	2回	7日	圃場A:0.2415
					7日	圃場B:0.0682
					7日	圃場C:0.1958
					7日	圃場D:0.0603
					7日	圃場E:0.1619
					7日	圃場F:0.0687
					7日	圃場G:0.1670
					7日	圃場H:0.0548
					7, 10, 14日	圃場I:0.1065
					7日	圃場J:0.0961
					7日	圃場K:0.1671
					7日	圃場L:0.0740
					7日	圃場M:0.1432
					7日	圃場N:0.0644
					7日	圃場O:0.1271
7, 10, 14日	圃場P:0.0697(2回, 10日)					
7, 10, 14日	圃場Q:0.2002					

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^(注)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【7/ホレ7A/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37】
りんご (果実)	12	500g ai/L フロアブル剤	248~258g ai/ha 1941~2860L/ha 散布 (計495~511g ai/ha)	2回	7日	圃場A:0.1683
					7日	圃場B:0.0849
					7日	圃場C:0.1003
					7日	圃場D:0.0627
					7日	圃場E:0.0758
					7日	圃場F:0.1197
					7日	圃場G:0.2552
					7日	圃場H:0.0714
					7日	圃場I:0.0867
					7日	圃場J:0.0856
					7日	圃場K:0.0806
					7日	圃場L:0.0713
	2	500g ai/L フロアブル剤	129~139g ai/ha 480~570L/ha 散布 (計535~536g ai/ha)	2回	Z, 10, 14日	圃場A:0.0668
	Z, 10, 14日	圃場B:0.1006				
おうとう (果実)	6	500g ai/L フロアブル剤	250~259g ai/ha 419~624L/ha 散布 (計501~516g ai/ha)	2回	0日	圃場A:0.554(＃)
					0日	圃場B:0.568(＃)
					0日	圃場C:0.639(＃)
					0日	圃場D:0.0662(＃)
					0日	圃場E:0.211(＃)
					0, 3, 7, 10, 14日	圃場F:0.514(＃)
	6	500g ai/L フロアブル剤	245~261g ai/ha 1905~2889L/ha 散布 (計498~512g ai/ha)	2回	0日	圃場A:1.174(＃)
					0日	圃場B:0.630(＃)
					0日	圃場C:0.510(＃)
					0日	圃場D:0.155(＃)
					0日	圃場E:0.350(＃)
					0日	圃場F:0.279(＃)
いちご (果実)	10	500g ai/L フロアブル剤	248~262g ai/ha 点滴灌漑処理 (計495~525g ai/ha)	2回	0, 6日	圃場A:<0.01
					0, 7日	圃場B:0.10(2回, 7日)
					0, 7日	圃場C:0.06(2回, 7日)
					0, 7日	圃場D:0.02(2回, 7日)
					0, 7日	圃場E:0.01(2回, 7日)
					0, 7日	圃場F:<0.01
					0, 7日	圃場G:0.23(2回, 7日)
					0, 7日	圃場H:0.03(2回, 7日)
					0, 7日	圃場I:0.02
					0, 3, 7, 10, 14日	圃場J:0.03(2回, 10日)
いちご (施設)	8	500g ai/L フロアブル剤	250g ai/ha 300~1000L/ha 散布 (計500g ai/ha)	2回	1, 3, 5, 7日	圃場A:0.25/<0.01/<0.01/<0.01
					1, 3, 5, 7日	圃場B:0.79/0.02/0.02/<0.01(*2回, 5日)
					1, 3, 5, 7日	圃場C:0.28/<0.01/<0.01/<0.01(*2回, 3日)
					1, 3, 5, 7日	圃場D:0.12/<0.01/<0.01/<0.01(*2回, 3日)
					1, 3, 5, 7日	圃場E:0.20/<0.01/<0.01/<0.01(*2回, 3日)
					1, 3, 5, 8日	圃場F:0.18/<0.01/<0.01/<0.01(*2回, 8日)
					1, 4, 6, 8日	圃場G:0.33/<0.01/<0.01/<0.01
					1, 3, 5, 7日	圃場H:0.71/<0.01/<0.01/<0.01
ぶどう (果実)	16	500g ai/L フロアブル剤	243~258g ai/ha 438~627L/ha 散布 (計492~513g ai/ha)	2回	7日	圃場A:0.486
					7日	圃場B:0.148
					7日	圃場C:0.320
					7日	圃場D:0.186
					7日	圃場E:0.372
					7日	圃場F:0.099
					7日	圃場G:0.267
					7日	圃場H:0.630
					7日	圃場I:0.209
					7日	圃場J:0.146
					7日	圃場K:0.474
					7日	圃場L:0.426
					7日	圃場M:0.518
					6日	圃場N:0.948
7日	圃場O:0.575					
Z, 10, 14日	圃場P:0.747(2回, 10日)					

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)}	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【70%ピラ/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37】
バナナ (果実) (無袋)	14	500g ai/L フロアブル剤	90~112g ai/ha 21.2~62.9L/ha 散布 (計587~624g ai/ha)	6回	0日	圃場A:0.02/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場B:0.21/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場C:0.25/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場D:0.34/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場E:0.18/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場F:0.51/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場G:0.22/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場H:0.05/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場I:0.04/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場J:0.06/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場K:0.05/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場L:0.17/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0, 3, 5, 7日	圃場M:0.04/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0, 2, 5, 6日	圃場N:0.18*/<0.01/<0.01/<0.01(*6回, 5日) (#)
バナナ (果実) (有袋)	14	500g ai/L フロアブル剤	90~112g ai/ha 21.2~62.9L/ha 散布 (計587~624g ai/ha)	6回	0日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場B:0.04/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場C:0.02/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場D:0.02/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場F:0.02/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場H:0.01/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場I:0.01/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場J:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場K:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場L:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場M:0.03/<0.01/<0.01/<0.01(#)
					0日	圃場N:0.02/<0.01/<0.01/<0.01(#)
アーモンド (可食部)	5	500g ai/L フロアブル剤	245~252g ai/ha 468~561L/ha 散布 (計490~503g ai/ha)	2回	14日	圃場A:<0.01
					14日	圃場B:<0.01
					14日	圃場C:<0.01
					14日	圃場D:<0.01
					14, 21, 28日	圃場E:0.018
	5	500g ai/L フロアブル剤	244~259g ai/ha 1956~2799L/ha 散布 (計492~518g ai/ha)	2回	14日	圃場A:<0.01
					14日	圃場B:<0.01
					14日	圃場C:<0.01
					14日	圃場D:<0.01
					14日	圃場E:0.015
ペカン (可食部)	5	500g ai/L フロアブル剤	249~260g ai/ha 385~647L/ha 散布 (計502~513g ai/ha)	2回	14日	圃場A:<0.01
					14日	圃場B:<0.01
					13日	圃場C:<0.01
					12日	圃場D:0.018
					14, 21, 28日	圃場E:<0.01
	5	500g ai/L フロアブル剤	246~256g ai/ha 1914~2879L/ha 散布 (計499~510g ai/ha)	2回	14日	圃場A:<0.01
					14日	圃場B:<0.01
					13日	圃場C:<0.01
					12日	圃場D:0.031
					14日	圃場E:<0.01

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）を複数の圃場で実施し、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」）

表中、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が、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小豆類	0.09		IT		0.09 アメリカ	【<0.01(#)-0.068(#)(n=9) (米国乾燥豆類)】
そら豆	0.09		IT		0.09 アメリカ	【<0.01(#)-0.068(#)(n=9) (米国乾燥豆類)】
らっかせい	0.02		IT		0.02 アメリカ	【<0.01-0.02(n=12) (米国)】
その他の豆類	0.09		IT		0.09 アメリカ	【<0.01(#)-0.068(#)(n=9) (米国乾燥豆類)】
ばれいしよ	0.02		IT		0.02 アメリカ	【<0.0008(#)-0.016(#)(n=16) (米国)】
てんさい	0.04		IT		0.04 アメリカ	【0.02(#)-0.04(#)(n=12)(米国)】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5			0.5		
りんご	0.3		IT		0.30 アメリカ	【0.0548-0.2552(n=31) (米国)】
日本なし	3		申			0.92,1.05(\$)
西洋なし	3		申			(日本なし参照)
もも	0.5		申			0.08,0.20
ネクタリン	5		申			0.5,2.42(\$)
すもも(ブルーンを含む。)	1		申			0.23,0.40
おうとう(チェリーを含む。)	5		申・IT			1.14,2.10
いちご	2		IT		1.5 アメリカ	【<0.01-0.79(n=18)(米国)】
ぶどう	10		申・IT	2		0.70,3.55(\$)
バナナ	1		IT		1.0 アメリカ	【<0.01-0.51(#)(n=28)(中南米)】
くり	0.05		IT		0.05 アメリカ	【米国のペカン及びアーモンド参照】
ペカン	0.05		IT		0.05 アメリカ	【<0.01-0.031(n=10)(米国)】
アーモンド	0.05		IT		0.05 アメリカ	【<0.01-0.018(n=10)(米国)】
くるみ	0.05		IT		0.05 アメリカ	【米国のペカン及びアーモンド参照】
その他のナッツ類	0.05		IT		0.05 アメリカ	【米国のペカン及びアーモンド参照】
牛の筋肉	0.1			0.1		【推:0.053】
豚の筋肉	0.1			0.1		【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1			0.1		【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.1			0.1		【推:0.049】
豚の脂肪	0.1			0.1		【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1			0.1		【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.7			0.7		【推:0.551】
豚の肝臓	0.7			0.7		【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.7			0.7		【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.7			0.7		【推:0.057】
豚の腎臓	0.7			0.7		【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.7			0.7		【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.7			0.7		【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	0.7			0.7		【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.7			0.7		【牛の肝臓参照】
乳	0.07			0.07		【推:0.037】
干しぶどう*	20			5		

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)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。

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

*干しぶどうの基準値は、ブドウの作物残留試験データにCodexが用いた加工係数2.9を掛けた数値を元に設定した。

(別紙3)

フルオピラム推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小豆類	0.09	0.1	0.0	0.0	0.2
そら豆	0.09	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.09	0.0	0.0	0.0	0.0
ほれいしよ	0.02	0.7	0.4	0.8	0.5
てんさい	0.04	0.2	0.1	0.1	0.2
きゅうり (カーキンを含む。)	0.5	8.2	4.1	5.1	8.3
りんご	0.3	10.6	10.9	9.0	10.7
日本なし	3	15.3	13.2	15.9	15.3
西洋なし	3	0.30	0.30	0.30	0.30
もも	0.5	0.3	0.4	2.0	0.1
ネクタリン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
すもも (プルーンを含む。)	1	0.2	0.1	1.4	0.2
おうとう (チェリーを含む。)	5	0.5	0.5	0.5	0.5
いちご	2	0.6	0.8	0.2	0.2
ぶどう	10	58.0	44.0	16.0	38.0
バナナ	1	12.6	11.3	8.7	17.7
くり	0.05	0.0	0.1	0.0	0.0
ペカン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アモンド	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.7	40.3	23.0	42.4	40.3
陸棲哺乳類の乳類	0.07	10.0	13.8	12.8	10.0
計		158.4	123.6	115.7	143.0
ADI比 (%)		24.8	65.2	17.3	22.0

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成23年 3月11日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：なし、もも、ネクタリン等）
- 平成23年 6月 8日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員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24年 2月29日 インポートトレランス設定の要請（らっかせい、ばれいしょ、りんご等）
- 平成24年10月 1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24年11月20日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成24年11月27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]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鯛渕 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

答申(案)

フルオピラム

食品名	残留基準値 ppm
小豆類 ^{注1)}	0.09
そら豆	0.09
らっかせい	0.02
その他の豆類 ^{注2)}	0.09
ばれいしょ	0.02
てんさい	0.04
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5
りんご	0.3
日本なし	3
西洋なし	3
もも	0.5
ネクタリン	5
すもも(プルーンを含む。)	1
おうとう(チェリーを含む。)	5
いちご	2
ぶどう	10
バナナ	1
くり	0.05
ペカン	0.05
アーモンド	0.05
くるみ	0.05
その他のナッツ類 ^{注3)}	0.05
牛の筋肉	0.1
豚の筋肉	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注4)} の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.7
豚の肝臓	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.7
牛の腎臓	0.7
豚の腎臓	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.7
牛の食用部分 ^{注5)}	0.7
豚の食用部分	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.7
乳	0.07
干しぶどう	20

※今回基準値を設定するフルオピラムとは、農産物にあつてはフルオピラムのみをいい、畜産物にあつては、フルオピラム及び代謝物M21【2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド】をフルオピラムに換算したものの和をいう。

注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタビア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注2)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注3)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注4)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

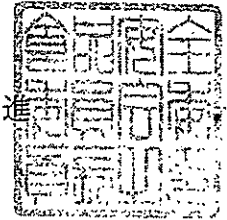
注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第 865 号
平成 24 年 10 月 1 日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 5 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルオピラム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

フルオピラムの一日摂取許容量を 0.012 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フルオピラム

2012年10月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 吸収.....	8
(2) 分布.....	9
(3) 代謝物同定・定量.....	11
(4) 排泄.....	13
(5) 定量的全身オートラジオグラフィー (ラット).....	14
(6) 臓器及び組織における代謝 (ラット).....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) ぶどう.....	16
(2) ばれいしょ.....	17
(3) いんげんまめ.....	18
(4) 赤ピーマン.....	19
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	22
(2) 好氣的土壌運命試験②.....	22
(3) 好氣的土壌中運命試験③.....	23
(4) 嫌氣的土壌中運命試験.....	24
(5) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験.....	24
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液).....	25

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)	25
5. 土壌残留試験	26
6. 作物等残留試験	26
(1) 作物残留試験	26
(2) 推定摂取量	27
7. 一般薬理試験	27
8. 急性毒性試験	28
(1) 急性毒性試験	28
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験	30
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	30
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	32
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	33
(5) 28日間亜急性毒性試験 (代謝物 M40、ラット)	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	34
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	36
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	37
(2) 発生毒性試験 (ラット)	38
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	39
13. 遺伝毒性試験	39
14. その他の試験	41
(1) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性に関する試験	41
(2) マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験	42
(3) 28日間亜急性免疫毒性試験	47
Ⅲ. 食品健康影響評価	48
・別紙1: 代謝物/分解物略称	52
・別紙2: 検査値等略称	54
・別紙3: 国内作物残留試験成績 (フルオピラム)	55
・別紙4: 国内作物残留試験 (代謝物)	57
・別紙5: 海外作物残留試験	60
・参照	73

<審議の経緯>

- 2011年 3月 11日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（新規：なし、もも、ネクタリン等）
- 2011年 6月 8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 0608 第5号）
- 2011年 6月 10日 関係書類の接受（参照 1～63）
- 2011年 6月 16日 第386回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 2月 27日 第13回農薬専門調査会評価第二部会
- 2012年 3月 9日 追加資料受理（参照 67）
- 2012年 3月 19日 第14回農薬専門調査会評価第二部会
- 2012年 4月 20日 追加資料受理（参照 68）
- 2012年 6月 1日 第83回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 7月 24日 第84回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 8月 20日 第443回食品安全委員会（報告）
- 2012年 8月 21日 から9月19日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 9月 26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
- 2012年 10月 1日 第448回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

*：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>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清

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

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
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

西川秋佳 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲

泉 啓介

上路雅子

小野 敦

川口博明

桑形麻樹子

腰岡政二

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

永田 清

長野嘉介

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

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

森田 健

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

<第83回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

<第84回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

ピリジルエチルアミド系殺菌剤である「フルオピラム」(CAS No.658066-35-4)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ぶどう、ばれいしょ等)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルオピラム投与による影響は、主に眼(ラット:角膜混濁、網膜退色等)、肝臓(重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等)、腎臓(重量増加、慢性腎症等)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。

発がん性試験において、雌のラットで肝細胞腺腫、雄のマウスで甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットの発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で内臓変異及び骨格変異が認められ、ウサギの発生毒性試験において発育抑制が認められたが、催奇形性は認められなかった。

神経毒性、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

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1.20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルオピラム

英名：fluopyram (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル]- α,α,α -トリフルオロ- σ -トルアミド

英名：N-[2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]ethyl]- α,α,α -trifluoro- σ -toluamide

CAS (No. 658066-35-4)

和名：N-[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]エチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

英名：N-[2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]ethyl]-2-(trifluoromethyl)benzamide

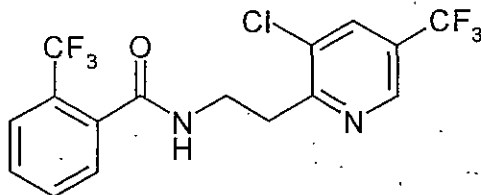
4. 分子式

$C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$

5. 分子量

397

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルオピラムは、バイエルクロップサイエンス株式会社により開発されているピリジルエチルアミド系の殺菌剤であり、糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコ

ハク酸脱水素酵素（複合体Ⅱ）阻害により殺菌効果を示すと考えられている。中国及びパナマにおいて登録されている。

今回、バイエルクロップサイエンス株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（新規：なし、もも、ネクタリン等）及びインポートトレランス設定（らっかせい、ばれいしょ等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、フルオピラムのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの (以下「[phe- ^{14}C]フルオピラム」という。) 及びピリジン環の 2 位と 6 位を ^{14}C で標識したもの (以下「[pyr- ^{14}C]フルオピラム」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はフルオピラムに換算した。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) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雄各 4~6 匹、雌各 4 匹) に [phe- ^{14}C]フルオピラム若しくは [pyr- ^{14}C]フルオピラムを 5 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「低用量」という。) 又は 250 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe- ^{14}C]フルオピラムを低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

[phe- ^{14}C]フルオピラム投与群では、投与 168 時間後 (試験終了時) の血漿中濃度は低用量群では最高濃度の 5~8%、高用量群では雄及び雌で最高濃度の約 11%及び 32%であった。

AUC は投与量に比例して増加し、低用量群及び高用量群とも雌で僅かに高かった。

[pyr- ^{14}C]フルオピラム投与群では、試験終了時の血漿中濃度は最高濃度の 1%未満まで減少し、AUC は雌で僅かに高かった。(参照 2、3)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[phe- ^{14}C]フルオピラム					[pyr- ^{14}C]フルオピラム	
	5 (単回経口投与)		250 (単回経口投与)		5* (反復経口投与)	5 (単回経口投与)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
T_{\max} (hr)	15.0	11.2	34.5	41.9	0.8	0.7	3.3
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	1.54	2.16	60.9	62.2	1.54	1.79	1.43
$T_{1/2\text{ abs}}$ (hr)	0.1	0.4	0.5	0.5	0.5	0.3	0.4
$T_{1/2\text{ elim1}}$ (hr)	3.9	16.2	4.8	4.8	4.6	11.2	9.8
$T_{1/2\text{ elim2}}$ (hr)	30.9	53.0	23.6	29.0	36.8	55.9	72.9
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/mL}$)	107	148	5,680	7,060	80	22	37

*: 非標識体による 14 日間の 1 日 1 回の経口投与後、標識フルオピラムを低用量で単回経口投与した。

$T_{1/2\text{ abs}}$: 吸収の半減期、 $T_{1/2\text{ elim}}$: 消失の半減期 (最終半減期)

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)]における尿及び胆汁中排泄率並びに体内分布率より [phe-¹⁴C]フルオピラム投与群及び[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群の吸収率は 93.6%及び 97.7%であった。(参照 2、3)

(2) 分布

Wistar ラット (一群雄各 4~6 匹、雌各 4 匹) に [phe-¹⁴C]フルオピラム又は [pyr-¹⁴C]フルオピラムを低用量又は高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-¹⁴C]フルオピラムを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与放射能は体内に広く分布し、投与 168 時間後における残留放射能濃度は [phe-¹⁴C]フルオピラム投与群では、肝臓及び腎臓で最も高く、[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群では、肝臓で最も高く次いで赤血球及び腎臓であった。(参照 2、3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	168 時間後
[phe- ¹⁴ C]フルオピラム	5	雄	腎臓(0.726)、肝臓(0.725)、心臓(0.188)、赤血球(0.169)、脾臓(0.163)、カーカス ¹ (0.153)、精巣(0.138)、肺(0.135)、骨格筋(0.130)、脳(0.110)、血漿(0.098)
		雌	肝臓(1.22)、腎臓(1.08)、副腎(0.919)、卵巣(0.667)、心臓(0.328)、カーカス(0.298)、甲状腺(0.297)、脾臓(0.277)、骨格筋(0.258)、赤血球(0.242)、肺(0.238)、脳(0.217)、胃腸管(0.200)、血漿(0.189)
	250	雄	肝臓(15.8)、腎臓(15.7)、副腎(10.2)、赤血球(10.2)、甲状腺(7.34)、脾臓(7.20)、肺(6.97)、心臓(6.73)、精巣(6.31)、血漿(6.31)
		雌	肝臓(20.6)、腎臓(15.5)、副腎(13.4)、卵巣(11.2)、赤血球(10.1)、甲状腺(9.86)、脾臓(9.42)、血漿(9.29)
	5*	雄	肝臓(0.580)、腎臓(0.532)、副腎(0.337)、赤血球(0.155)、脾臓(0.140)、甲状腺(0.124)、肺(0.104)、精巣(0.103)、心臓(0.098)、胃腸管(0.095)、カーカス(0.085)、脳(0.083)、血漿(0.082)
	5**	雄	カーカス(0.527)、血漿(0.476)、赤血球(0.406)、皮膚(0.308)
[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム	5	雄	肝臓(0.115)、赤血球(0.100)、腎臓(0.048)、肺(0.022)、甲状腺(0.022)、副腎(0.019)、心臓(0.016)、カーカス(0.011)、皮膚(0.010)、腎周囲脂肪(0.010)、骨格筋(0.009)、大腿骨(0.008)、精巣(0.008)、血漿(0.008)
		雌	肝臓(0.113)、赤血球(0.077)、腎臓(0.049)、腎周囲脂肪(0.031)、副腎(0.021)、脾臓(0.021)、甲状腺(0.021)、肺(0.019)、卵巣(0.017)、子宮(0.013)、心臓(0.012)、胃腸管(0.012)、カーカス(0.010)、皮膚(0.009)、骨格筋(0.007)、血漿(0.007)
	5**	雄	カーカス(0.037)、赤血球(0.029)、血漿(0.026)、皮膚(0.015)

注) 胆汁排泄試験群においては、投与 48 時間後の値を示す。

* : 反復投与試験群、** : 胆汁中排泄試験群

¹ 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

(3) 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (4)]における尿、胆汁及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、胆汁及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

親化合物は尿中及び胆汁中に認められず、[phe-¹⁴C]フルオピラム投与群の糞中に 0.41~16.7%TAR、[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群の糞中に 1.41~1.85%TAR 認められた。

胆汁中には主要代謝物としていずれの標識体においても M04、M08 及び M17 が認められた。

尿中には主要代謝物として[phe-¹⁴C]フルオピラム投与群では M21 及び M30 が、[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群では M36 及び M37 が認められた。

糞中には主要代謝物として[phe-¹⁴C]フルオピラム投与群では M07、M16 及び M21 が、[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群では M07、M11 及び M16 が認められた。

いずれの標識体投与においても定性的には雌雄差は認められなかったが、[phe-¹⁴C]フルオピラム投与群では M07 及び M11 の割合は雄が高く、M16 及び M21 の割合は雌が高かった。[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群では、M07、M11 及び M36 の割合は雄が高く、M16 及び M37 の割合は雌が高かった。

[phe-¹⁴C]フルオピラム投与群では M16 は高用量群が低用量群より高く、M21 は高用量群及び低用量群が低用量反復投与試験群より高かった。

ラットにおけるフルオピラムの主要代謝経路は、①親化合物のエチレン結合及び/又はフェニル環の水酸化による 7-ヒドロキシ体 (M07)、8-ヒドロキシ体 (M16)、フェノール体(M05: 想定中間代謝物)、7-OH フェノール体 (M11) 等への代謝、②エノール代謝物 (想定中間代謝物) を経由し、グルクロン酸との抱合化による M04 への代謝、③M07 及び M16 のベンズアミド体 (M21) への代謝、その後の水酸化又は酸化によるヒドロキシ-ベンズアミド体 (M24) 及び安息香酸体 (M30) への代謝、④M07 の PCA 体 (M40) への代謝、M16 のピリジル-ヒドロキシルエチル体 (M31: 想定中間代謝物) を経由するピリジル-エチルジオール体 (M35)、PAA 体 (M37) 及び PCA 体 (M40) への代謝、⑤グルクロン酸との抱合化、硫酸との抱合化、⑥フェニル環部分のグルタチオンとの抱合化を経由するベンズアミド-N-アセチルシステイン体 (M27)、BA-メチルスルホキシド体 (M28) 及び BA-メチル-スルホン体 (M29) への代謝であると考えられた。(参照 2、3)

表3 尿、胆汁及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フルオ ピラム	代謝物
[phe- ¹⁴ C]フ ルオピラム	5	雄	尿	—	M21(10.1) 、 M30(4.03) 、 M12(4.02) 、 M25(3.00) 、 M13(2.76) 、 M29(2.65) 、 M26(2.07) 、 M23(1.96) 、 M27(1.65) 、 M08(1.29)
			糞	0.80	M11(10.8) 、 M07(10.3) 、 M21(6.12) 、 M16(6.01)、 M29(1.52)
		雌	尿	—	M21(13.8) 、 M30(5.88) 、 M25(5.28) 、 M12(3.33) 、 M26(2.42) 、 M29(2.17) 、 M27(1.99) 、 M17(1.90) 、 M08(1.54) 、 M23(1.49)
			糞	1.16	M07(7.46) 、 M21(7.73) 、 M16(7.67) 、 M11(3.34)
	250	雄	尿	—	M21(12.3) 、 M30(5.96) 、 M23(3.72) 、 M08(2.60) 、 M04(1.91) 、 M26(1.75) 、 M29(1.32)、 M27(1.28)
			糞	10.5	M07(15.8) 、 M21(11.6) 、 M16(10.4) 、 M11(1.69)、 M14(1.08)
		雌	尿	—	M21(12.5) 、 M30(4.49) 、 M17(4.21) 、 M23(2.78) 、 M08(2.65) 、 M12(1.33) 、 M27(1.03)
			糞	16.7	M21(12.0)、 M16(11.3)、 M07(8.07)
	5*	雄	尿	—	M21(12.5) 、 M30(4.34) 、 M12(3.20) 、 M26(2.20) 、 M29(1.85) 、 M23(1.74) 、 M27(1.52) 、 M25(1.38) 、 M13(1.27) 、 M04(1.23)
			糞	0.41	M07(14.3) 、 M11(7.84) 、 M16(4.06) 、 M21(11.5) 、 M29(1.46) 、 M08(1.21) 、 M30(1.09)
5**	雄	尿	—	M04(1.79)、 M08(1.30)、 M21(1.07)	
		胆汁	—	M08(21.5) 、 M17(20.1) 、 M04(18.8) 、 M12(2.76) 、 M21(2.42) 、 M06(1.45) 、 M19(1.42)	
[pyr- ¹⁴ C]フ ルオピラム	5	雄	尿	—	M36(14.1) 、 M37(11.9) 、 M39(5.25) 、 M32(3.27) 、 M12(2.30) 、 M04(2.12) 、 M40(1.79)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フルオ ピラム	代謝物
			糞	1.41	M07(15.7)、M11(9.20)、M16(5.68)、 M35(1.14)、M40(3.20)
			尿	—	M37(37.8)、M36(3.88)、M12(3.85)、 M32(2.93)、M08(1.57)、M39(1.56)、 M17(1.50)
		糞	1.85	M07(7.51)、M16(8.13)、M11(3.62)	
	5**	雄	尿	—	M37(4.63)、M39(1.34)、M04(1.15)、 M36(1.14)
			胆汁	—	M08(27.0)、M17(16.6)、M04(15.6)、 M12(5.13)、M36(2.99)、M11(1.23)、 M19(1.12)、M06(1.09)

注：M04、M08、M17及びM26は2異性体、M25及びM36は3異性体の合計値を示した。
 —：検出されず、*：反復投与試験群、**：胆汁排泄試験群

(4) 排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4～6 匹）に [phe-¹⁴C]フルオピラム若しくは [pyr-¹⁴C]フルオピラムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-¹⁴C]フルオピラムを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率並びに投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

[phe-¹⁴C]フルオピラム投与群における主要排泄経路は胆汁中で、投与後 48 時間で 78.5% TAR 排泄された。低用量単回経口投与群の雌を除き、いずれの投与群においても糞中排泄が尿中排泄よりも高かった。低用量単回経口投与群の雌では投与後 168 時間（試験終了時）の尿及び糞中排泄の割合はほぼ同様であった。投与後 168 時間（試験終了時）までに投与放射能はほぼ排泄された。

[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群における主要排泄経路は胆汁中で、投与後 48 時間で 86.8% TAR 排泄された。雄では糞中排泄率が尿中排泄より高く、雌では尿中排泄が高かった。投与後 168 時間（試験終了時）までに投与放射能はほぼ完全に排出された。（参照 2、3）

表 4 投与後 48 時間の胆汁中並びに投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	投与量	単回経口投与					反復経口投与*
		5 mg/kg 体重 (胆汁排泄)	5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重
[phe- ¹⁴ C] フルオピ ラム	性別	雄	雄	雌	雄	雌	雄
	尿	7.29	38.3	45.3	35.7	35.5	35.1
	胆汁	78.5	—	—	—	—	—
	糞	3.70	53.1	46.6	63.6	57.1	55.5
	胃腸管を 除く体内	7.72	3.32	5.50	2.54	3.39	2.20
[pyr- ¹⁴ C] フルオピ ラム	性別	雄	雄	雌	雄	雌	雄
	尿	10.4	45.4	60.4	/	/	/
	胆汁	86.8 ^l	—	—			
	糞	2.30	53.0	39.5			
	胃腸管を 除く体内	0.454	0.342	0.306			

*: 非標識体による 14 日間の 1 日 1 回の経口投与後、標識フルオピラムを低用量で単回経口投与した。

—: 採取せず

/: 実施せず

(5) 定量的全身オートラジオグラフィー (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 8 匹) に [phe-¹⁴C]フルオピラム又は [pyr-¹⁴C]フルオピラムを 3 mg/kg 体重 (溶媒: 0.5% トラガカント水溶液) で単回経口投与し、尿、糞及び呼気を採取するとともに、経時的にと殺し、全身性オートラジオグラフィーによる臓器及び組織中の放射能濃度が測定された。

投与 168 時間後の糞、尿及び呼気中への排泄は、[phe-¹⁴C]フルオピラム投与群では、雌雄とも約 94%TAR 排泄され、雌雄いずれにおいても、糞中排泄が尿中排泄より多かった。[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群では、雄で約 99%TAR、雌で約 95%TAR が排泄され、雄では 168 時間後にと殺された 1 例を除き糞中排泄が尿中排泄より多く、雌では尿中排泄が糞中排泄より多かった。投与 48 時間後までの呼気への排泄は [phe-¹⁴C]フルオピラム投与群では、0.1%TAR 未満、[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群では、1.1%TAR 未満であった。

[phe-¹⁴C]フルオピラム投与群では、雌の鼻粘膜及び陰核腺で 48 時間後に、雄及び雌のその他の臓器及び組織では 24 時間後までに最高濃度に達した。T_{max} 時の組織/血液濃度比は、雄においては、肝臓(4.63)で最も高く、次いで鼻粘膜(3.50)であった。雌においては、陰核腺(80.2)で最も高く、次いで鼻粘膜(5.02)であった。168 時間後の組織/血液濃度比は、雄においては鼻粘膜(24.3)で最も高く、次いで腎臓(6.27)であった。雌においては、陰核腺(219)で最も高く、次いで鼻粘膜(31.6)であった。

[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群では、雌の腎臓及び腎周囲脂肪で 4 時間後に、雄

及び雌のその他の臓器及び組織では1時間後に最高濃度に達した。 T_{max} 時の組織/血液濃度比は、雄においては、肝臓(6.61)で最も高く、次いで腎周囲脂肪(4.44)であった。雌においては、褐色脂肪(7.30)で最も高く、次いで腎周囲脂肪(6.03)であった。168時間後の組織/血液濃度比は、雄においては肝臓(1.52)で最も高く、次いで鼻粘膜(0.94)であった。雌においては、鼻粘膜(4.53)で最も高く、次いで肝臓(1.71)であった。

いずれの標識体においても体内に広く分布し、胃腸管においても高い放射能濃度が認められ、 $[phe-^{14}C]$ フルオピラム又は $[pyr-^{14}C]$ フルオピラムが完全に吸収されていないか、腸肝循環の可能性が考えられた。(参照4、5)

(6) 臓器及び組織における代謝(ラット)

Wistarラット(一群雌雄4匹)に $[pyr-^{14}C]$ フルオピラムを5 mg/kg体重(溶媒:0.5%トラガント水溶液)で単回経口投与し、尿、糞、血液、肝臓、腎臓、腎周囲脂肪、胃腸管、皮膚及びカーカスを投与1、4及び24時間後に採取し、放射能分布が測定され、尿、血漿、肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪について代謝物が分析された。

投与24時間後までに尿中に雄で28.7%TAR、雌で43.1%TAR排泄され、雌の方が尿中排泄の割合が高かった。

投与された放射能濃度は、雌の腎周囲脂肪では4時間後、雄及び雌のその他の臓器及び組織では1時間後に最も高い分布となり、雌雄とも腎周囲脂肪(雄:最高7.26 $\mu\text{g/g}$ 、雌:最高13.2 $\mu\text{g/g}$)で最も高く、次いで肝臓(雄:最高7.22 $\mu\text{g/g}$ 、雌:最高8.67 $\mu\text{g/g}$)であった。投与24時間後までに投与1時間後の73~93%が消失し、ほぼすべての臓器において、雌の放射能濃度が雄より高い傾向を示した。

血漿、肝臓及び腎周囲脂肪組織中の主要成分は、雄でM07(0.201~1.05%TAR)及び親化合物(0.058~0.815%TAR)であり、雌では親化合物(0.281~3.39%TAR)及びM07(0.069~0.460%TAR)であった。

尿中の主要成分は、雄でM37(7.89%TAR)及びM36(6.94%TAR)であり、雌でM37(29.3%TAR)及びM32(1.90%TAR)であった。

腎臓中の主要成分は、雄でM37(0.129%TAR)及びM07(0.116%TAR)であり、雌では親化合物(0.314%TAR)及びM37(0.159%TAR)であった。

試験を行った臓器において、親化合物の割合が雌のすべての試料において雄より高値を示した。

また、II. 1. (4)の排泄試験では認められなかった代謝物として、雌雄の肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪中に0.01%TAR以下のM02及びM03が認められ、M07及びM16の脱水によりZ-オレフィン体(M03)及びE-オレフィン体(M02)が生成されると考えられた。(参照6)

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

容器栽培ぶどう（品種：Mueller Thurgau）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]フルオピラム又は[$\text{pyr-}^{14}\text{C}$]フルオピラムを 100 g ai/ha の用量で 1 回目（7 枚以上の葉が展開した時）、200 g ai/ha の用量で 2 回目（1 回目処理 42 日後）及び 3 回目（2 回目処理 49 日後）の 3 回散布し、2 回目の散布直後の葉、3 回目の散布 18 日後の果実及び 3 回目散布 19 日後の果実採取後の葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 5 に示されている。

総残留放射能濃度は[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]フルオピラム処理区では 3 回散布 18 日後の果実で 1.86 mg/kg、2 回散布直後の葉で 28.6 mg/kg、3 回散布 19 日後の葉で 48.1 mg/kg であり、[$\text{pyr-}^{14}\text{C}$]フルオピラム処理区では 3 回散布 18 日後の果実で 1.70 mg/kg、2 回散布直後の葉で 64.2 mg/kg、3 回散布 19 日後の葉で 42.7 mg/kg であった。

[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]フルオピラム又は[$\text{pyr-}^{14}\text{C}$]フルオピラム処理区では、いずれの試料においても主要成分は親化合物であり、検出された代謝物はいずれも 1%TRR 以下であった。

果実については、[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]フルオピラム又は[$\text{pyr-}^{14}\text{C}$]フルオピラム処理区においては、表面洗浄液には親化合物のみが検出され、抽出物中には[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]フルオピラム処理区で親化合物、M07 及び M21 が認められ、[$\text{pyr-}^{14}\text{C}$]フルオピラム処理区では、親化合物、M07 及び M40 が認められた。

葉については、2 回散布直後においては、[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]フルオピラム処理区では親化合物のみ検出され、その他 3 回散布果実収穫後を含めた全処理区で M07、M09、M16 又は M40 が認められた。（参照 7、8）

表5 各試料中の残留放射能分布及び代謝物（ぶどう）

標識体	採取時期 試料	2回目処理直後		3回目処理18日後		3回目処理19日後	
		葉		果実		葉	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C]フル オピラム	親化合物	28.0	98.2	1.82	97.6	44.1	91.8
	M07	—	—	<0.01	0.3	0.35	0.7
	M09	—	—	—	—	0.35	0.7
	M16	—	—	—	—	0.28	0.6
	M21	—	—	0.01	0.7	—	—
	抽出残渣	0.52	1.8	0.03	1.4	2.96	6.1
[pyr- ¹⁴ C]フル オピラム	親化合物	61.4	95.7	1.63	95.8	39.0	91.3
	M07	0.20	0.3	<0.01	0.3	0.43	1.0
	M09	0.12	0.2	—	—	0.34	0.8
	M16	0.13	0.2	—	—	0.34	0.8
	M40	0.21	0.3	0.02	0.9	0.33	0.8
	抽出残渣	1.75	2.7	0.04	2.1	2.23	5.2

—：検出されず

(2) ばれいしょ

容器栽培ばれいしょ（品種：Cilena）に[phe-¹⁴C]フルオピラム又は[pyr-¹⁴C]フルオピラムを167 g ai/haの用量で3回散布し、植え付け35日後（主茎の第6葉展開時）に1回目の散布をし、1回目散布の16日後に2回目、2回目散布の11日後に3回目の散布をし、3回処理51日後の成熟期の塊茎及び土壌表面より上にある葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表6に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-¹⁴C]フルオピラム処理区では、塊茎の洗浄液中に0.0001 mg/kg、表面洗浄後の塊茎で0.008 mg/kg、葉で47.6 mg/kgであり、[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区では塊茎の洗浄液中に0.0002 mg/kg、洗浄後の塊茎で0.012 mg/kg、葉で21.7 mg/kgであった。[phe-¹⁴C]フルオピラム及び[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において、塊茎の表面洗浄液中の残留放射能量は表面付着土壌に由来すると考えられた。

[phe-¹⁴C]フルオピラム処理区においては、塊茎及び葉における主要成分は親化合物であった。[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区においては、塊茎における主要成分はM40(49.8%TRR)及び親化合物、葉における主要成分は親化合物であった。そのほかの代謝物として[phe-¹⁴C]フルオピラム及び[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において、微量のM07及びM21が認められた。（参照9、10）

表6 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (ばれいしょ)

標識体	採取時期	3回目処理 51日後			
		塊茎		葉	
	試料	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C]フルオピラム	親化合物	0.006	68.8	46.7	98.0
	M07	<0.001	1.2	0.36	0.8
	M21	0.001	7.1	0.23	0.5
	抽出残渣	<0.001	3.3	0.29	0.6
[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム	親化合物	0.003	23.2	21.3	98.1
	M07	<0.001	1.1	0.12	0.6
	M40	0.006	49.8	0.11	0.5
	抽出残渣	0.001	4.7	0.10	0.4

(3) いんげんまめ

容器栽培いんげんまめ(品種:Dublette)に[phe-¹⁴C]フルオピラム又は[pyr-¹⁴C]フルオピラムを250 g ai/haの用量では種35日後に1回目の散布を行い、その28日後に2回目の散布をし、2回目処理4日後に莢(未成熟豆)及び葉を採取し、2回目処理29日後に莢を採取し豆(成熟豆)と莢に分離した。また、乾燥している莢の豆と莢を分離し、豆は11日間乾燥し(乾燥豆)、さらに残りの植物体を土壌面より上で切り取り、成熟豆又は乾燥豆を採取した後の莢を合わせ(茎葉)試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表7に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-¹⁴C]フルオピラム処理区では2回散布4日後の未成熟豆(莢)で1.40 mg/kg、葉で36.7 mg/kg、2回散布29日後の成熟豆(莢無し)で0.07 mg/kg、乾燥豆(莢無し)で0.12 mg/kg及び茎葉で16.6 mg/kgであった。[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区では、2回散布4日後の未成熟豆(莢)で3.88 mg/kg、葉で38.5 mg/kg、2回散布29日後の成熟豆(莢無し)で0.17 mg/kg、乾燥豆(莢無し)で0.31 mg/kg及び茎葉で19.0 mg/kgであった。

未成熟豆において、[phe-¹⁴C]フルオピラム及び[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区の主要成分は親化合物であり、親化合物以外の代謝物は認められなかった。

成熟豆において、[phe-¹⁴C]フルオピラム処理区の主要成分はM21(51.6%TRR)及び親化合物であった。[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区の主要成分はM40(31.0%TRR)及びM37(29.5%TRR)であった。そのほか、両処理区において10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

乾燥豆において、[phe-¹⁴C]フルオピラム処理区の主要成分はM21(64.0%TRR)、親化合物及びM18(10.4%TRR)であった。[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区の主要成分はM40(32.5%TRR)及びM37(22.6%TRR)であった。そのほか、両処理区において10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

葉及び茎葉において、[phe-¹⁴C]フルオピラム及び[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区の主要成分は親化合物であり、86.1～93.8%TRR 検出された。その他、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 11、12)

表 7 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (いんげんまめ)

標識体	採取時期	2 回処理 4 日後				2 回処理 29 日後					
		未成熟豆(莢)		葉		成熟豆(莢無し)		乾燥豆(莢無し)		茎葉(莢を含む)	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] フルオピラム	親化合物	1.31	93.9	34.4	93.8	0.008	11.4	0.015	12.6	14.9	90.2
	M07	-		0.26	0.7	0.003	4.0	0.003	2.5	0.12	0.7
	M09	-		0.15	0.4	0.001	1.7	-	-	0.07	0.4
	M10	-		0.82	2.2	0.002	2.2	-	-	0.68	4.1
	M16	-		0.11	0.3	0.004	6.0	0.003	2.1	0.09	0.6
	M18	-		-	-	0.005	6.7	0.013	10.4	-	-
	M21	-		0.17	0.5	0.036	51.6	0.077	64.0	0.10	0.6
	抽出残渣	0.09	6.1	0.69	1.9	0.003	5.0	0.003	2.7	0.54	3.3
[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム	親化合物	3.86	99.3	35.5	92.3	0.008	4.8	0.018	5.7	16.6	87.1
	M07	-		0.60	1.6	0.007	4.0	0.012	4.0	0.20	1.1
	M09	-		0.25	0.6	0.002	1.4	0.004	1.3	0.14	0.7
	M10	-		1.22	3.2	#	#	#	#	0.90	4.7
	M16	-		0.21	0.5	0.005	2.7	0.005	1.6	0.17	0.9
	M18	-		-	-	0.008	4.5	0.017	5.6	0.03	0.2
	M33	-		0.06	0.2	0.003	1.9	0.010	3.1	-	-
	M37	-		-	-	0.051	29.5	0.070	22.6	0.04	0.2
	M40	-		0.19	0.5	0.054	31.0	0.100	32.5	0.11	0.6
	抽出残渣	0.03	0.7	0.39	1.0	0.003	2.3	0.008	2.6	0.83	4.3

- : 検出されず

: 複数代謝物画分の HPLC 領域に含まれる。

(4) 赤ピーマン

温室での固形培地(ストーンウール)及び培養液栽培赤ピーマン(品種:Feher)に[phe-¹⁴C]フルオピラム若しくは[pyr-¹⁴C]フルオピラムを 5 mg ai/植物体(以下 [2. (4)] において「通常処理区」という。)又は 20 mg ai/植物体(以下 [2. (4)] において「過剰処理区」という。)の用量で、は種 26 日後に 1 回灌注し、過剰処理区における灌注処理 33 日後(開花初期)の茎葉を採取し、通常及び過剰処

理区における灌注処理 55、78 及び 96 日後に成熟果実を採取・混合し、通常処理区における灌注処理 97 日後の果実収穫後の残りの植物体を採取（果実収穫後茎葉）し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

総残留放射能濃度は [phe-¹⁴C]フルオピラム処理区における通常処理区の果実で 0.038 mg/kg、果実収穫後茎葉で 3.54 mg/kg 及び処理 33 日後の茎葉で 6.24 mg/kg であり、[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区における通常処理区の果実で 0.060 mg/kg、果実収穫後茎葉で 2.34 mg/kg、過剰処理区の果実で 0.149 mg/kg 及び処理 33 日後の茎葉で 18.2 mg/kg で、いずれの標識体においても灌注処理による果実への移行量は茎葉より少なかった。

果実については、通常処理区の [phe-¹⁴C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物及び M21(16.1%TRR)であった。そのほかに M07、M09 が認められた。 [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区における主要成分は M40(43.5%TRR)、M38(38.0%TRR)及び親化合物であった。

過剰処理区の [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物、M38(32.2%TRR)及び M40(19.5%TRR)であり、そのほかの代謝物として M37 が 9.8%TRR 認められた。

茎葉については、通常処理区の果実収穫後の [phe-¹⁴C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物及び M21(10.1%TRR)であった。 [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物であり、代謝物として、両処理区において M09 が約 9%TRR 検出されたが、そのほかの代謝物は微量であった。

過剰処理区の処理 33 日後の [phe-¹⁴C]フルオピラム処理区及び [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物であり、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 13、14）

表 8 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (赤ピーマン)

標識体	採取時期	通常処理区				過剰処理区			
		処理 55-96 日後		処理 97 日後		処理 33 日後		処理 55-96 日後	
		果実		果実収穫後茎葉		茎葉		果実	
試料	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
[phe- ¹⁴ C] フルオピラム	親化合物	0.019	48.9	2.27	64.0	5.40	86.6	/	/
	M07	0.003	9.0	0.239	6.8	0.234	3.8		
	M09	0.001	3.9	0.314	8.9	0.171	2.7		
	M10	—	—	0.024	0.7	—	—		
	M16	—	—	0.018	0.5	0.034	0.6		
	M21	0.006	16.1	0.358	10.1	0.235	3.8		
	抽出残渣	0.001	3.8	0.130	3.7	0.096	1.5		
[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム	親化合物	0.010	16.2	1.64	70.1	16.1	88.1	0.049	32.8
	M01	—	—	0.069	2.9	0.10	0.5	—	—
	M07	—	—	0.120	5.1	0.63	3.5	0.006	3.7
	M09	—	—	0.215	9.2	0.34	1.9	—	—
	M16	—	—	#	#	0.13	0.7	—	—
	M34	—	—	0.164	7.0	0.27	1.5	—	—
	M37	—	—	—	—	—	—	0.015	9.8
	M38	0.023	38.0	—	—	—	—	0.048	32.2
	M40	0.026	43.5	—	—	0.08	0.4	0.029	19.5
抽出残渣	0.001	2.2	0.110	4.7	0.40	2.2	0.003	1.9	

注：M38 は 2 異性体の合計値を示した。

—：検出されず /：該当せず

#：代謝物同定用 HPLC 法において検出された (1%TRR 未満)

フルオピラムの植物体内運命試験における代謝経路は、①親化合物の水酸化による M07 及び M16 への代謝、②M07 及び M16 の M21 又は M40 への代謝、M16 の M31 (想定中間代謝物) を経由する M37 への代謝、③親化合物のピリジル環の窒素原子の酸化による M01 への代謝、④M07 のグルコースとの抱合化とその後のマロン酸との抱合化、⑤M07 又は M16 のヘキソースとの抱合化とその後のグルクロン酸との抱合、⑥M31 (想定中間代謝物) のグルコースとの抱合化、⑦M31 (想定中間代謝物) のヘキソースとの抱合化と考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

HH 土壌 (シルト質壤土、ドイツ)、LX 土壌 (砂壤土、ドイツ)、WW 土壌 (壤土、ドイツ)、LA 土壌 (壤土、ドイツ) に [phe-¹⁴C]フルオピラムを 0.67 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下で、約 20°C の暗条件下で最長 121 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期は表 9 に示されている。

いずれの土壌においても、土壌抽出放射能は試験終了時に最も低く 65.1～81.3% TAR であった。一方、非抽出放射能は時間経過とともに増加し、試験終了時に 10.1～13.8% TAR であった。

いずれの土壌においても主要成分は親化合物で、試験終了時において、HH 土壌 67.6% TAR、LX 土壌 66.7% TAR、WW 土壌 76.1% TAR 及び LA 土壌 57.3% TAR であった。分解物として、いずれの土壌においても M07 及び M21 が認められたが、それぞれ最高値で 4.2% TAR 及び 1.1% TAR であった。

また、いずれの土壌においても ¹⁴CO₂ が比較的多く生成し、試験終了時に 13.4～16.2% TAR 検出され、揮発性有機物の生成量は 0.1% TAR 以下であった。

好氣的条件下における [phe-¹⁴C]フルオピラムの代謝経路は水酸化による M07 への代謝、次いで M21 へ代謝され、¹⁴CO₂ の生成が認められることから、フェニル基が開裂して二酸化炭素に分解すると推定された。(参照 15)

表 9 フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期

土壌	推定半減期 (日)	
	フルオピラム	M07
HH 土壌 (シルト質壤土)	221	13.2
LX 土壌 (砂壤土)	231	17.3
WW 土壌 (壤土)	339	14.1
LA 土壌 (壤土)	165	17.7

(2) 好氣的土壌運命試験②

HF 土壌 (シルト質壤土、ドイツ)、AX 土壌 (砂壤土、ドイツ)、WU 土壌 (砂壤土、ドイツ)、DD 土壌 (埴壤土、ドイツ) に [pyr-¹⁴C]フルオピラムを 0.67 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下で、約 20°C の暗条件下で最長 128 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期は表 10 に示されている。

いずれの土壌においても、土壌抽出放射能は試験終了時に最も低く 59.9～86.6% TAR であった。一方、非抽出放射能は時間経過とともに増加し、試験終了時に 8.6～15.1% TAR であった。

いずれの土壌においても主要成分は親化合物で試験終了時において、HF 土壌

64.1%TAR、AX 土壤 81.0%TAR、WU 土壤 68.4%TAR 及び DD 土壤 56.5%TAR であった。分解物として、いずれの土壤においても M07 が認められ、DD 土壤で 3.3%TAR 以下検出された。また、M40 が DD 土壤に 0.7%TAR 以下、M41 が HF 及び AX 土壤に 1.0%TAR 以下認められた。

$^{14}\text{CO}_2$ が試験終了時に AX 土壤で 4.7%TAR、その他の土壤で 18.3~24.0%TAR 認められ、揮発性有機物の生成量は 1.0%TAR 未満であった。

好氣的条件下における [pyr- ^{14}C]フルオピラムの代謝経路は水酸化による M07 への代謝、次いで M40 及び M41 へ代謝され、 $^{14}\text{CO}_2$ の生成が認められることから、ピリジン環が開裂して二酸化炭素に分解されると推定された。(参照 16)

表 10 フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期

土壤	推定半減期 (日)	
	フルオピラム	M07
HF 土壤 (シルト質壤土)	210	5.9
AX 土壤 (砂壤土)	464	10.8
WU 土壤 (壤土)	250	8.5
DD 土壤 (壤土)	162	19.3

(3) 好氣的土壤中運命試験③

Springfield 土壤 (シルト質埴壤土、米国) 又は Porterville 土壤 (砂壤土、米国) に [phe- ^{14}C]フルオピラム又は [pyr- ^{14}C]フルオピラムを 0.11 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下で、約 25°C の暗条件下で最長 365 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

$^{14}\text{CO}_2$ が比較的多く生成し、[phe- ^{14}C]フルオピラム及び [pyr- ^{14}C]フルオピラム処理区において Springfield 土壤で最高 24.4%TAR 及び 27.2%TAR、Porterville 土壤で最高 9.4%TAR 及び 14.0%TAR であり、揮発性有機物の生成量はいずれの処理区においても 0.1%TAR 以下であった。

土壤抽出放射能は経時的に減少し [phe- ^{14}C]フルオピラム及び [pyr- ^{14}C]フルオピラム処理区において Springfield 土壤で 60.1%TAR 及び 60.5%TAR、Porterville 土壤で 80.2%TAR 及び 68.5%TAR まで減少した。一方、未抽出放射能は経時的に増加し、Springfield 土壤で最高 14.9%TAR 及び 14.7%TAR、Porterville 土壤で最高 9.4%TAR 及び 10.6%TAR 認められた。

抽出放射能の大部分は親化合物で、[phe- ^{14}C]フルオピラム及び [pyr- ^{14}C]フルオピラム処理区において、Springfield 土壤で 59.9%TAR 及び 60.3%TAR、Porterville 土壤で 71.2%TAR 及び 61.3%TAR であった。

フルオピラムは二酸化炭素に分解し、また結合残留として土壤に取り込まれると推定された。フルオピラムの推定半減期は Springfield 土壤で 484 日、Porterville 土壤で 922 日と算出された。(参照 17)

(4) 嫌氣的土壤中運命試験

Hoefchen 土壤 (シルト質壤土、米国) に [phe-¹⁴C]フルオピラム又は [pyr-¹⁴C]フルオピラムを 0.166 mg/kg 乾土となるように混和し、土壤水分を最大容水量の約 50%とし、好氣的条件下で、約 20°Cの暗条件下で 28 日間ブレインキュベートした後、脱イオン水で湛水 (水深: 2 cm) し、窒素を通して嫌氣状態とし約 20°C、暗条件下で最長 120 日間インキュベートし、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

嫌氣的条件終了時の ¹⁴CO₂の生成量 (好氣的条件からの累積) は [phe-¹⁴C]フルオピラム及び [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において 1.1 及び 0.8% TAR であった。

水相に [phe-¹⁴C]フルオピラム及び [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において、湛水後 0 日で 6.5% TAR 及び 6.6% TAR が分布し、試験終了時には 3.8% TAR 及び 3.7% TAR に減少した。土壤抽出放射能は [phe-¹⁴C]フルオピラム及び [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において湛水後 0~30 日で 83.7~86.0% TAR 及び 84.1~87.1% TAR で、試験終了時に 72.4% TAR 及び 74.4% TAR に減少した。未抽出放射能は湛水後 92 及び 120 日で、両標識体で 4.2~4.9% TAR であった。

試験終了時に親化合物が [phe-¹⁴C]フルオピラム及び [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において、86.1% TAR 及び 88.8% TAR 残存した。

フルオピラムは嫌氣的土壤中での分解は僅かであると考えられた。(参照 18)

(5) 土壤吸着試験

5 種類の海外非火山灰土壤 [砂壤土 (ドイツ)、シルト質土壤 (ドイツ)、壤土 (ドイツ)、壤質砂土 (米国) 及び埴壤土 (米国)] 又は国内火山灰土壤 [砂壤土 (茨城)] に [phe-¹⁴C]フルオピラムを添加して土壤吸着性試験が実施された。

非火山灰土壤においては、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.94~6.83 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 233~399 であった。

火山灰土壤においては、 K_{ads} は 14.5 であり、 K_{oc} は 336 であった。

(参照 19、20)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (トリス塩酸緩衝液) 又は pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[phe-¹⁴C]フルオピラムを 1 mg/L となるよう添加し、無菌条件、暗条件下に、50°Cで 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの pH においても親化合物は 94% TAR 以上残存し、pH 7 及び 9 において 1~2 種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 1.59% TAR 以下であった。試験条件下においてフルオピラムは安定であると考えられた。(参照 21)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

滅菌リン酸緩衝液 (pH 7) に [phe-¹⁴C]フルオピラム又は[pyr-¹⁴C]フルオピラムを 1 mg/L となるよう添加し、無菌条件下に、25°Cで 13 日間、キセノンランプ光 [光強度: 516 W/m²([phe-¹⁴C]フルオピラム処理区)、521 W/m²([pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区)、波長範囲: 290~800 nm] を照射して水中光分解試験が実施された。

フルオピラムの推定半減期は表 11 に示されている。

試験終了時に親化合物は[phe-¹⁴C]フルオピラム及び[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において 63.9%TAR 及び 71.5%TAR、分解物として M43 が最高 12.8 及び 12.4%TAR 認められた。そのほかに、8~10 種類の未同定分解物が認められたが、単一化合物として 4.0%TAR 以下であった。暗対照区では分解は認められなかった。(参照 22)

表 11 フルオピラムの推定半減期 (滅菌緩衝液)

標識体	照射区	
	キセノン光 (日)	太陽光換算* (日)
[phe- ¹⁴ C]フルオピラム	21.0	110
[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム	25.0	132

*: 北緯 35° (東京) の春 (4~6 月) の自然太陽光下での推定値

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

滅菌自然水 [河川水 (ドイツ)、pH 8.1] に [phe-¹⁴C]フルオピラム又は[pyr-¹⁴C]フルオピラムを 1 mg/L で添加し、無菌条件下に、25°Cで 8 日間、キセノンランプ光 (光強度: 851 W/m²、波長範囲: 290~800nm) を照射し水中光分解試験が実施された。

フルオピラムの推定半減期は表 12 に示されている。

光照射区の [phe-¹⁴C]フルオピラム及び[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において ¹⁴CO₂ が 0.6 及び 0.1%TAR 認められた。試験終了時に親化合物は [phe-¹⁴C]フルオピラム及び[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において 84.4%TAR 及び 83.6%TAR 残存し、分解物として M43 が両標識体処理区で最高 1.2%TAR 認められた。そのほかに、10~12 種類の未同定分解物が認められたが、単一化合物として 5.5%TAR 以下であった。暗対照区において揮発性物質は検出されず、[phe-¹⁴C]フルオピラム処理区において 1 種類の 0.9%TAR 以下の未同定分解物が認められた。

フルオピラムは自然水において、M43、多数の分解物及び二酸化炭素に分解すると考えられた。

自然水中における M43 は緩衝液中 ([4. (2)]) に比べて少なかったことから、自然水中では M43 がより速やかに分解する可能性及び M43 を中間生成物としな

い分解物の割合が増加する可能性が考えられた。(参照 23)

表 12 フルオピラムの推定半減期 (滅菌自然水)

標識体	照射区			暗対照区
	キセノン光 (日)	太陽光換算 (日) (東京) ^a	太陽光換算 (日) (東京、春季) ^b	
[phe- ¹⁴ C]フルオピラム [pyr- ¹⁴ C]フルオピラム	21.2	179	183	387

a: 東京の4月の全天日射量及び全波長の放射照度に対する300~800 nmの放射照度の比率に基づく推定値

b: 北緯35°(東京)の春(4~6月)の自然太陽光下での推定値

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土(茨城)及び風積・壤質砂土(宮崎)を用いてフルオピラム、M21及びM40を分析対象化合物とした土壌残留試験(圃場)が実施された。

結果は表13に示されている。(参照24)

表 13 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期 (日)		
			フルオピラム	フルオピラム +分解物*	
圃場試験	畑地	1,250 g ai/ha (3回)	火山灰・軽埴土	144	144
		1,250 g ai/ha (3回)	風積・壤質砂土	74	75

41.7%フロアブル剤を使用。

*: M21及びM40はフルオピラムが2つに開裂して生成する分解物であるため、それぞれの分解物の親化合物換算値のうち高い方をフルオピラムと合算して算出した。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、日本なし、もも、ネクタリン、すもも、おうとう及びぶどうを用いてフルオピラムを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。フルオピラムの最大残留量は、散布1日後に収穫されたぶどう(デラウェア)の3.55 mg/kgであった。

また、日本なし、もも、ネクタリン、すもも、おうとう及びぶどうを用いて、フルオピラムの代謝物M21、M40及びM37を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙4に示されている。代謝物M21、M40及びM37の最大残

留量は、M21 では散布 28 日後に採取されたもも果肉の 0.031 mg/kg、M40 では散布 28 日後に採取されたネクタリン果実の 0.008 mg/kg 及び M37 では散布 42 日後に採取された日本なし果実の 0.016 mg/kg であった。

海外において、豆類、りんご等を用いてフルオピラム及び代謝物 (M21、M40 及び M37) を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 5 に示されている。フルオピラムの最大残留量は、最終散布 0 日後に収穫されたおうとうの 1.23 mg/kg、代謝物 M21、M40 及び M37 の最大残留量は、M21 では最終散布 1、5 及び 7 日後のいちごの 0.02 mg/kg、M40 では最終散布 5 及び 7 日後のいちごの 0.02 mg/kg、M37 は定量限界未満であった。(参照 25、67)

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値における最大推定残留値を用いてフルオピラムを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 14 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、フルオピラムが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたすべ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 14 食品中より摂取されるフルオピラムの推定摂取量

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児(1～6歳) (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
日本なし	1.05	5.1	5.36	4.4	4.62	5.3	5.57	5.1	5.36
もも	0.2	0.5	0.10	0.7	0.14	4	0.80	0.1	0.02
ネクタリン	2.42	0.1	0.24	0.1	0.24	0.1	0.24	0.1	0.24
スモモ	0.4	0.2	0.08	0.1	0.04	1.4	0.56	0.2	0.08
おうとう	2.1	0.1	0.21	0.1	0.21	0.1	0.21	0.1	0.21
ぶどう	3.19	5.8	18.5	4.4	14.0	1.6	5.10	3.8	12.1
合計			24.5		19.3		12.5		18.0

- ・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査 (参照 64～66) の結果に基づく食品摂取量 (g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値から求めたフルオピラムの推定摂取量 (µg/人/日)
- ・ぶどうはデラウェアの果実のデータを用いた。

7. 一般薬理試験

フルオピラムのラット、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 15 に示されている。(参照 26)

表 15 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス 雄 4 雌 4	0、51.2、 128、320、 800、2,000 (経口)	雄：320 雌：51.2	雄：800 雌：128	雄：800 mg/kg 体 重以上で正向反射 低下、握力の低下 雌：128 mg/kg 体 重以上で正向反射 低下
	抗痙攣	ICR マウス 雄 6 雌 6	雄：0、128、 320、800、 2,000 雌：0、51.2、 128、320、 800、2,000 (経口)	320	800	雄：2,000 mg/kg 体重で強直性伸展 痙攣発現低下。 800 mg/kg 体重で 同症状の低下傾向 雌：800 mg/kg 体重以上で強直性 伸展痙攣発現低下
呼吸・循環器系	呼吸数、 血圧、心 拍数、総 頸動脈血 流量、心 電図	NZW ウサギ 雌 3	0、1,000、 2,000 (十二指腸)	≥2,000	—	影響なし
腎泌尿器系	尿、電解 質排泄	SD ラット 雌 6	0、51.2、 128、320、 800、2,000 (経口)	51.2	128	128～800 mg/kg 体重で尿量増加、 320 mg/kg 体重で K ⁺ 排泄量高値

溶媒：2% Cremophor EL 溶液を用いた。

—：最小作用量は設定されず

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルオピラム原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。
(参照 27、28、29)

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ¹⁾ (毒性等級法)	Wistar ラット 雌各 3 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		雌雄：緩徐呼吸、努力呼吸、立毛、毛 づくろい欠如、運動量減少、腰高歩行、 跛行及び体温低下 雌：筋緊張及び垂直握力低下、正向反 射異常 死亡例なし
		>5,110	>5,110	

1)：溶媒は 2% Cremophor EL 水溶液

代謝物 M40 を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されて
いる。(参照 30)

表 17 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
M40	SD ラット 雌雄各 3 匹	>2,000 <4,000	>2,000 <4,000	雌雄：500 mg/kg 体重で立毛 雄：2,000 mg/kg 体重で立毛 死亡例なし

溶媒：1%メチルセルロース

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 [(初回試験：原体：0、
125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、追加試験 (雌のみ)：原体 0、25、50 及び 100
mg/kg 体重、溶媒：2% Cremophor EL 水溶液)] 投与による急性神経毒性試験
が実施された。

500 mg/kg 体重投与群以上で観察された変化は、一般状態が低下時に観察され
た所見であることから投与による影響ではあるものの、神経毒性を示唆する所見
とは考えられなかった。また同様の投与量で実施された亜急性神経毒性試験にお
いて神経毒性が認められなかったことから、雌の 125 mg/kg 体重投与群で観察さ
れた所見についても神経毒性を示す所見ではないと判断した。

急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

追加試験においては、最高用量の 100 mg/kg 体重においても検体投与による影
響は認められなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量及び移動運動量の減少、125 mg/kg 体重投与群の雌で自発運動量及び移動運動量の減少が認められたので、無毒性量は雄で 125 mg/kg 体重、雌で 100 mg/kg 体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 31)

表 18 急性神経毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・尿の着色(投与 0~5 日) ・オープンフィールド排泄回数増加	・ケージ取り出し時発声動物数減少(投与 0 日目)
500 mg/kg 体重以上	・自発及び移動運動量減少(投与 0 日目)	・結腸温低下(投与 0 日目)
125 mg/kg 体重	毒性所見なし	・自発及び移動運動量減少(投与 0 日目)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験

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、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/J 系マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され、フルオピラムは非感作性物質であると考えられた。(参照 32~34)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体: 0、50、200、1,000 及び 3,200 ppm: 検体摂取量は表 19 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び 3,200 ppm 投与群では 28 日間の回復試験(一群雌雄各 10 匹、90 日間の検体飼料摂取後に 28 日間の対照飼料摂取)が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	200	1,000	3,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.06	12.5	60.5	204
	雌	3.63	14.6	70.1	230

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

回復群(3,200 ppm)においては、フルオピラム投与群雌雄の体重増加抑制、Hb 及び尿中細胞円柱の発現は完全には回復しなかったが、甲状腺ホルモンの変動に回復性が認められた。

雄の腎臓には 200 ppm 以上の投与群で近位尿細管内硝子滴の増加、1,000 ppm

以上の投与群で重量増加並びに好塩基性尿細管、髄質内顆粒状円柱及び硝子円柱の増加が認められた。近位尿細管硝子滴は免疫組織化学的染色により α_{2u} -グロブリンであることが確認されたことから、これらの腎臓の変化は α_{2u} -グロブリンの増加及びその関連変化と考えられた。 α_{2u} -グロブリンはヒトでは産生されないため、 α_{2u} -グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラットに特有の病変であると考えられており、これらの腎臓の変化はヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 12.5 mg/kg 体重/日、雌: 14.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ PT 延長 ・ Hb 減少 ・ Glu 減少 ・ GGT、TP 及び Glob 増加 ・ TSH 増加 (投与 3 週及び 13 週) ・ T₃ 増加 (投与 13 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ Hb、MCV 及び MCH 減少 ・ 網状赤血球数及び PLT 増加 ・ ALP、A/G 比及びクロール減少 ・ GGT、TG、TP、Glob、カルシウム及びリン増加 ・ TSH、T₃ 及び T₄ 増加 (投与 3 週のみ)
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ T.Bil 及びクロール減少 ・ T.Chol、カルシウム及びリン増加 ・ 尿中細胞円柱増加 ・ T₄ 増加 ・ 肝絶対及び比重量²増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Bil 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、門脈周辺性から中間帯肝細胞大型空胞過形成 ・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
200 ppm 以下	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) を用いた混餌 (原体: 0、800、5,000 及び 20,000/10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。20,000/10,000 ppm 投与群においては、投与 14 日間は 20,000 ppm で投与し、嗜好性が悪かったので、15 日以降投与終了時まで 10,000

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

ppm に減量した。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		800	5,000	20,000/10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.5	171	332
	雌	32.9	184	337

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

20,000/10,000 及び 5,000 ppm 投与群雌雄の胸腺退縮の程度が対照群に比べ僅かに上昇したが、摂餌量及び体重の減少に関連したストレスによる検体投与の間接的影響と考えられた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：28.5 mg/kg 体重/日、雌：32.9 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 36）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000/10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・摂餌量低下 ・Alb 減少 ・GGT、TP 及び TG 増加 ・肝細胞質内好酸性小滴 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・ALP 及び GGT 増加 ・胸腺絶対及び比重量減少
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 及び TG 増加 ・Alb、A/G 比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Alb、TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・肝細胞質内好酸性小滴
800 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌(原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 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 23 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.69	33.2	164
	雌	8.05	41.2	197

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、2,500 ppm において肝絶対及び比重量増加等が認められたので、一般毒性の無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 33.2 mg/kg 体重/日、雌: 41.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 37)

表 24 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glu 減少 ・ T.Chol 及び TP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ Glu 減少 ・ T.Chol、TP 及び TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮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 25 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 38)

表 25 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 延長 ・ 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M40、ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		20	200	2,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.50	15.0	149	1,574
	雌	1.63	15.9	162	1,581

すべての試験項目において毒性所見は認められなかったため、本試験における

無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 20,000 ppm (雄：1,570 mg/kg 体重/日、雌：1,580 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

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 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、400 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 を参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	400	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.0	13.2	67.6
	雌	3.8	14.4	66.1

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄：13.2 mg/kg 体重/日、雌：14.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

表 28 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大[§] ・び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 [雄 (原体)：0、30、150、750/375 ppm、雌 (原体)：0、30、150 及び 1,500 ppm]：平均検体摂取量は表 29 参照] 投与による 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験が実施された。雄の 750/375 ppm 投与群は 750 ppm で開始されたが、死亡率が高かったため投与 85 週より 375 ppm で投与された。

表 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	150	750/375	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.20	6.0	29	
	雌	1.68	8.6		89

／：該当せず

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 31 に示されている。

雄の 30 ppm 投与群で増加した軽微な小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大型空胞については、用量相関のある変化として認められたが、同群において、24 か月での計画殺及び途中死亡例ともに同所見は認められないことから毒性影響ではない可能性が高いと考えられた。12 か月計画殺において、その他のタイプの肝細胞空胞化所見についても、投与による増加は認められていない。さらに高用量で実施した 90 日間亜急性毒性試験でも同様の形態学的変化は認められなかった。

1,500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本試験において、150 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大等が、雌で甲状腺コロイド変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 1.20 mg/kg 体重/日、雌: 1.68 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41)

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・脱毛 ・体重増加抑制 ・網膜血管萎縮及び眼底網膜色彩異常(退色) ・Hb、Ht、MCV、MCHの減少 ・PLT増加 ・Glu減少 ・T.Chol及びTG増加・尿色異常(主に赤色、橙色、暗橙色) ・肝絶対及び比重量増加 ・網膜過剰反射 ・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大、肝細胞明細胞性変異細胞巣、肝細胞好酸性変異細胞巣、肝細胞空胞化、有糸分裂像増加、多核肝細胞、肝細胞単細胞壊死、肝細胞褐色色素沈着、クッパー細胞内褐色色素沈着、小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化及び髓外造血亢進 ・慢性腎症、尿細管内黄褐色/褐色色素沈着、皮質尿細管拡張及び髓質尿細管拡張 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・眼両側網膜萎縮及び水晶体変性
750/375 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・眼底網膜色彩異常(退色) ・PLT増加・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加・慢性腎症、尿細管細胞過形成、皮質尿細管拡張 	

	及び腎のう胞 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びコロイド変化 ・再生性前胃過形成 [§] 、前胃びらん [§] 、粘膜下浮腫	
150 ppm 以上	・水晶体核混濁 ・尿中細胞円柱 ・角膜混濁、角膜浮腫及び網膜血管萎縮傾向 ・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大 ・小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化 ・肝細胞好酸性変異細胞巣 ・腎近位尿細管内硝子滴、尿細管細胞肥大及び髓質尿細管拡張 ・精巣動脈炎/動脈周囲炎	・甲状腺コロイド変化
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

表 31 腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	30	150	750/375	0	30	150	1,500
検査動物数	60	60	60	58	60	60	60	59
肝細胞腺腫	2	1	2	1	2	2	0	9*
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	2	3
肝細胞癌+腺腫	2	1	2	1	2	2	2	11 ^a

a : 1 動物に癌及び腺腫の両方が認められた。

* : P<0.05、(Logistic Regression tests)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

C57BL/6J マウス (発がん性試験群 : 一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群 : 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、150 及び 750 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 32 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	150	750
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	20.9	105
	雌	5.3	26.8	129

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 34 に示されている。

750 ppm 投与群雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄 : 4.2 mg/kg 体重/日、雌 :

5.3 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 42)

表 33 18 か月発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb、Ht、MCV 及び PLT 増加 ・腎絶対及び比重量減少 ・肝細胞内胆汁うっ滞、間質/各種炎症性細胞浸潤、好酸性封入体、多核肝細胞及び肝細胞空胞化 ・腎皮質好塩基性尿管減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量減少 ・心臓及び副腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞好酸性変異細胞巣 ・腎皮質好塩基性尿管、糸球体うっ血/出血及び硝子円柱 ・甲状腺ろ胞細胞過形成
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大及び肝細胞単細胞変性/壊死 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 34 腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
検査動物数	50	50	50	50	48	50	50	50
甲状腺ろ胞細胞腺腫	1	1	3	7*	3	1	3	1

*: P<0.05 (Logistic Regression tests)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、220 及び 1,200 ppm: 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。ただし、哺育期間中は摂餌量の顕著な増加に伴う検体摂取量の増加を防ぐため、いずれの投与群とも混餌濃度を 50% に減らし (それぞれ原体: 0、20、110 及び 600 ppm) 実施された。

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		40	220	1,200	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.7	15.1	83.1
		雌	3.2	17.6	96.3
	F ₁ 世代	雄	2.6	13.9	82.4
		雌	3.1	16.8	95.6

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、1,200 ppm 投与群の親動物で雌雄とも肝絶対重量及び比重量

増加等がみられ、1,200 ppm 投与群の児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 220 ppm (P 雄: 15.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 13.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 16.8 mg/kg 体重/日) 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 43)

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> TP 及び Alb 増加 肝絶対及び比重量増加 甲状腺絶対及び比重量増加 腎絶対及び比重量増加 腎リンパ球浸潤及びタンパク滴腎症 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 Hb 及び Ht 減少 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> BUN 及び TP 増加 肝絶対及び比重量増加 胸腺絶対及び比重量低下 腎絶対及び比重量増加 腎リンパ球浸潤及びタンパク滴腎症 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> WBC 増加 Hb 減少 T.Chol. 増加 肝絶対及び比重量増加 脾臓絶対及び比重量低下 肝細胞肥大 肺泡マクロファージ出現増加
	220 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
児動物	1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 胸腺絶対及び比重量減少 脾臓絶対及び比重量減少
	220 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

§: 統計的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体: 0、30、150 及び 450 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%メチルセルロース 400 水溶液) 投与して、発生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 37 に示されている。

母動物において 150 mg/kg 体重/日以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、胎児において 450 mg/kg 体重/日投与群で体重低値並びに内臓及び骨格変異の増加が認められたので、本試験における無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、児動物では 150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 44)

表 37 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日	・ 補正体重増加量*抑制	・ 体重低値 ・ 蛇行性尿管及び/又は尿管拡張 ・ 胸椎体ダンベル状及び/又は二分裂/正常軟骨
150 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝絶対及び比重量増加	150 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし。
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

: 補正体重増加量=妊娠 0~21 日の増体重-妊娠子宮重量

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 23 匹）の妊娠 6~28 日に強制経口（原体：0、10、25 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%メチルセルロース 400 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、75 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。また、75 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低値が認められた。

75 mg/kg 体重/日投与群で別々の腹に属する 2 匹の胎児で胆のう欠損が認められたが、発生率が低いこと及び他試験でも同様の発生率で観察されていることから検体投与の影響であるとは考えられなかった。

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、体重増加抑制等が認められ、胎児において体重の低値が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 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 45）

13. 遺伝毒性試験

フルオピラム原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞株 (V79 細胞) を用いた染色体異常試験及び *Hprt* 遺伝子座突然変異試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。いずれの試験においても陰性であったことから、フルオピラムに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 46~50）

表 38 遺伝毒性試験概要 (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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA102 株)	①プレートインコーポレーション法 16~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 16~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA102 株)	①プレートインコーポレーション法 16~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 5~1,581 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 由来 V79 細胞株	①60~180 µg/mL (4 時間処理 ; +/-S9) ②180 µg/mL (4 時間処理 ; +/-S9) ③60~180 µg/mL (18 時間処理;-S9)	陰性
	<i>Hprt</i> 遺伝子座突然変異試験		①4~256 µg/mL (+/-S9) ②4~256 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	250~1,000 mg/kg(腹腔内 2 回投与) (最終投与 24 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M40 の細菌を用いた復帰突然変異試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びチャイニーズハムスター肺由来細胞株 (V79 細胞) を用いた *Hprt* 遺伝子座突然変異試験が実施された。

試験結果は表 39 に示されており、すべて陰性であった。(参照 51~53)

表 39 遺伝毒性試験概要 (代謝物 M40)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> (CM891)株)	①5~5,000 µg/7 ⁺ V-T (+/-S9) ②50~5,000 µg/7 ⁺ V-T (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球	①739~2,256 µg/mL (3 時間処理; -S9) ②379~2,256 µg/mL (3 時間処理; +S9) ③321~723 µg/mL (20 時間処理; -S9) ④1,001~2,256 µg/mL (3 時間処理; +S9)	陰性
	<i>Hprt</i> 遺伝子座突然変異試験 チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞株	①16~5,000 µg/mL (+/-S9) ②16~4,000 µg/mL (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性に関する試験

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、雌ラットに肝腫瘍の発生頻度の増加が認められたので、フルオピラムがフェノバルビタール様のシトクロム P-450 誘導剤である可能性を検討する目的で実施された。

Wistar ラット (一群雌各 15 匹) にフルオピラムを 7 日間混餌 [3,000 ppm (平均検体摂取量 : 193 mg/kg 体重/日)] 投与又はフェノバルビタールを 80 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間強制経口投与し、ラットの肝腫瘍発現メカニズム試験が実施された。

ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性の結果概要は表 40 に示されている。

フルオピラムが誘導する肝薬物代謝酵素活性のうち BROD や PROD の顕著な誘導が認められる。本剤は、一般に CYP1A の寄与が大きいと考えられる EROD も誘導し、誘導倍率はフェノバルビタールのそれよりも高い。これらを総合すると、フルオピラムの肝薬物代謝酵素誘導、肝細胞肥大及び肝細胞増殖能には、フェノバルビタールと類似した点があると考えられた。

フェノバルビタールによる肝薬物代謝酵素の誘導は、主に遺伝子受容体の constitutive androstane receptor (CAR) を介し発現する。フルオピラムの肝肥大のメカニズムの一部に CAR を介した事象が含まれる可能性が示唆された。ヒトの肝臓においても CAR の発現が認められているが、ヒトの肝臓における CYP 誘導は CAR よりプレグナン X 受容体 (PXR) を介して発現すると報告されており、フェノバルビタールを長年投薬されたヒトにおいて肝臓に発がん性が認めら

れていないことから、げっ歯類における CAR を介した肝臓の変化は、ヒトに外挿されないと考えられている。(参照 54、55)

表 40 ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性の結果概要

検体		フルオピラム		フェノバルビタール		
投与方法		混餌		強制経口投与		
投与期間		7 日間				
用量		0 ppm	3,000 ppm (193 mg/kg 体重/日)	0 mg/kg 体重/日	80 mg/kg 体重/日	
体重		—	影響なし	—	体重 増加抑制	
摂餌量		—	影響なし	—	影響なし	
肉眼的 検査	肝臓	腫大	0/15	13/15 ^{\$\$}	0/15	3/14
		暗調化	1/15	13/15 ^{\$\$}	0/15	5/14 ^{\$}
臓器重量	肝臓	実重量	—	140 ^{**、#}	—	119 ^{**、#}
		比重量	—	143 ^{**、#}	—	122 ^{**、#}
病理組織 学的検査	肝臓	肝細胞 肥大	0/15	15/15 ^{\$\$}	0/15	14/14 ^{\$\$}
		肝細胞 空胞化	11/15	1/15 ^{\$}	7/15	3/14
BrdU 標識指数	小葉 中心域		44.5	180 ^{**}	21.7	55.2 ^{**}
	門脈 周囲域		28.6	113 ^{**}	16.7	33.2 ^{**}
	全体		36.5	146 ^{**}	19.2	44.2 ^{**}
総 P-450(nmol/mg 蛋白)		0.91	1.23 ^{**}	0.95	1.49 ^{**}	
EROD(pmol/min/mg 蛋白)		48.0	103 ^{**}	38.3	47.6 [*]	
PROD(pmol/min/mg 蛋白)		6.65	28.6 ^{**}	4.89	26.4 ^{**}	
BROD(pmol/min/mg 蛋白)		6.39	74.5 ^{**}	4.91	94.4 ^{**}	
UDPGT(nmol/min/mg 蛋白)		6.42	30.7 ^{**}	6.99	13.5 ^{**}	

— : 該当せず

: 対照群に対する割合 (%)

* : p<0.05、** : p<0.01 (T test)

\$: p<0.05、\$\$: p<0.01 (Fisher's exact test)

(2) マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験

マウスを用いた発がん性試験において、750 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が増加したが、フルオピラムに変異原性は認められないため腺腫の増加は非遺伝学的作用の可能性が高いと考えられたため、フルオピラムの甲状腺に対する直接的な影響というより肝薬物代謝酵素誘導を介したメカニズムであることを検証する

目的で実施された。

① 甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害 (*in vitro*) 試験

甲状腺ペルオキシダーゼは、甲状腺ホルモンの生合成においてヨウ素の有機化や縮合で重要な役割を果たしており、フルオピラムの甲状腺ペルオキシダーゼに対する直接作用が検討された。

豚甲状腺由来の可溶化ミクロゾームを調製し、グアヤコール（濃度：3～300 μM ）及びヨウ化カリウム（濃度：3～300 μM ）を基質とし、甲状腺ペルオキシダーゼ活性が測定された。

フルオピラムは、いずれの濃度のグアヤコール及びヨウ化カリウムの酸化反応にも影響せず、フルオピラムは甲状腺ペルオキシダーゼのレベルで甲状腺ホルモン合成に影響しないことが示された。（参照 56）

② マウスを用いた肝薬物酵素誘導、肝肥大及びホルモン測定に関する試験

甲状腺腫瘍の発生機序を検索する目的で実施された。

C57BL/6J マウス（一群雄各 15 匹）にフルオピラムを 3 日若しくは 14 日間混餌 [2,000 ppm（平均検体摂取量：308 mg/kg 体重/日（3 日間）、314 mg/kg 体重/日（14 日間））] 投与又は 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 3 日若しくは 14 日間強制経口投与し、肝臓及び甲状腺の変化、血漿中の甲状腺ホルモンレベル、肝臓のシトクロム P-450 アイソザイム及び UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性が測定された。

本試験結果概要は表 41 に示されている。

フルオピラムは肝臓における薬物代謝酵素（シトクロム P-450 酵素）を誘導し、 T_4 の低下及び TSH を上昇させた。フェノバルビタール投与群においても同様な影響が認められた。（参照 57、58）

表 41 マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験結果概要

検体		フルオピラム		フェノバルビタール			
投与方法		混餌		強制経口投与			
投与期間		3 又は 14 日間					
用量		0 ppm	2,000 ppm(308~314 mg/kg 体重/日)	0 mg/kg 体重 /日	80 mg/kg 体重 /日		
体重		—	影響なし	—	体重増加抑制		
摂餌量		—	低下	—	低下		
T ₃ (nmol/L)	3 日間	1.62	1.64	1.72	1.54*		
	14 日間	1.45	1.52	1.62	1.57		
T ₄ (nmol/L)	3 日間	43.7	30.7**	37	27**		
	14 日間	38.1	27.7**	32	26*		
TSH (ng/L)	3 日間	3.81	4.48**	4.4	4.4		
	14 日間	3.81	4.09*	4.5	4.9*		
肉眼的検査	肝臓	腫大	3 日間	0/15	15/15**	0/15	1/15
			14 日間	0/15	13/15**	1/15	12/15**
	暗調化	3 日間	0/15	1/15	0/15	6/15**	
		14 日間	1/15	14/15**	0/15	4/15*	
臓器重量	肝臓	実重量	3 日間	—	159**、#	—	105#
			14 日間	—	159**、#	—	122**、#
	比重量	3 日間	—	161**、#	—	111**、#	
		14 日間	—	161**、#	—	123**、#	
病理組織学的検査	肝臓	肝細胞肥大	3 日間	0/5	5/5\$\$	0/5	4/5\$
			14 日間	0/5	5/5\$\$	0/5	5/5\$\$
		単細胞壊死	3 日間	0/5	1/5	0/5	0/5
			14 日間	0/5	4/5\$	0/5	0/5
		有糸分裂像の増加	3 日間	0/5	5/5\$\$	0/5	3/5
			14 日間	1/5	0/5	0/5	0/5
総 P-450(nmol/mg 蛋白)		3 日間	1.08	2.33**	0.94	2.31**	
		14 日間	1.26	2.15*	0.98	1.33*	
EROD(pmol/min/mg 蛋白)		3 日間	90.3	303**	48.1	191**	
		14 日間	99.1	262**	35.3	168**	
PROD(pmol/min/mg 蛋白)		3 日間	4.93	143**	6.01	89.0**	
		14 日間	4.19	94.8**	4.98	72.0**	
BROD(pmol/min/mg 蛋白)		3 日間	13.0	1,150**	17.3	872**	
		14 日間	12.8	1,180**	18.8	554**	
UDPGT(nmol/min/mg 蛋白)		3 日間	16.0	15.4	16.2	17.2	
		14 日間	17.1	14.3**	15.2	13.0	

— : 該当せず

: 対照群に対する割合 (%)

* : p<0.05、** : p<0.01 (T test)

\$: p<0.05、\$\$: p<0.01 (Fisher's exact test)

③ ¹²⁵I-チロキシンの血中濃度に対する影響

フルオピラム投与マウスにおける T₄濃度を測定し、フルオピラムが T₄の体内から消失に与える影響を評価するために実施された。

C57BL/6J マウス (一群雄各 5 匹、追加試験：一群雄 1~4 匹) に 2,000 ppm のフルオピラムを 3 日間混餌投与若しくは 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 3 日間強制経口投与、又は C57BL/6J マウス (一群雄各 8 匹) に 2,000 ppm のフルオピラムを 4 日間混餌投与若しくは 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 4 日間強制経口投与し、¹²⁵I-チロキシン静注後の全血中放射活性を測定し、濃度の増減が評価された。

¹²⁵I-チロキシンの濃度に対する影響は表 42 に示されている。

3 日間投与群においては、いずれの検査時期においても対照群より低値を示し、4 日間投与群では、フルオピラムは有意にマウス血中 T₄濃度を低下させることが明らかとなった。フェノバルビタール投与群においても同様に血中からの T₄濃度が低下した。(参照 59、60)

表 42 ¹²⁵I-チロキシンの血中濃度に対するフルオピラムの影響 (対照群比：%)

検体		フルオピラム	フェノバルビタール
投与方法		混餌	強制経口投与
投与期間		3 日間	
用量		2,000 ppm	80 mg/kg 体重/日
全血中放射能活性	1 時間 20 分**	42	51
	2 時間	43	54
	4 時間	51	58
	6 時間	53	69
	24 時間	73	86
投与方法		混餌	強制経口投与
投与期間		4 日間	
用量		2,000 ppm	80 mg/kg 体重/日
全血中放射能活性	40 分	31*	54*
	1 時間 30 分	38*	63*
	4 時間	44*	68*
	24 時間	66*	68*

* : p<0.01 (T test) 、 ** : ¹²⁵I-チロキシン静注後の経過時間

④ 肝臓における遺伝子転写物の定量的 PCR 解析

肝臓における甲状腺ホルモン無活性化に関わる遺伝子転写物を測定し、フルオピラムの影響が検討された。

C57BL/6J マウス (一群雄各 10 匹) に 2,000 ppm のフルオピラムを 3 日間混餌投与し、又は 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 3 日間強制経口投与し、肝臓における甲状腺ホルモン無活性化に関わる遺伝子転写物の定量的 PCR 解析を行い、検体投与の影響が検討された。

マウス肝臓における遺伝子転写物の定量結果は表 43 に示されている。

フルオピラム及びフェノバルビタール投与により、いずれにおいても肝臓においてスルホトランスフェラーゼ及び UDPGT 遺伝子転写物が有意に増加した。(参照 61)

表 43 マウス肝臓における遺伝子転写物の定量結果 (対照群比 : %)

検体		フルオピラム	フェノバルビタール
投与方法		混餌	強制経口投与
投与期間		3 日間	
用量		2,000 ppm	80 mg/kg 体重/日
臓器重量	肝臓	実重量	161**
		比重量	117**
シトクロム P-450		Cyp1a	160**
		Cyp2b	119**
		Cyp3a	93
スルホトランスフェラーゼ		Sult1a	372**
		Sult2a	330*
		Sult1d1	2,880**
UDPGT		Ugt1a	513**
		Ugt2b1	192**
		Ugt2b5	122

* : p<0.05, ** : p<0.01 (T test)

以上の甲状腺腫瘍形成に関する各種のメカニズム試験により、本剤は甲状腺に対し直接的作用を有することは考え難い。本剤が陽性対照として設けたフェノバルビタール投与群と同様の結果、すなわち肝臓の第一相薬物代謝酵素誘導、甲状腺ホルモンの低下及び甲状腺刺激ホルモン増加を示したことから、本剤が肝臓の変化を介して甲状腺ホルモン低下とそのネガティブフィードバック作用による TSH 増加による甲状腺る胞上皮への持続刺激が、甲状腺る胞上皮腫瘍を増加させる可能性が高いと考えられた。この作用は、ラットやマウスではサイロキシグロブリンが欠如するため人と比較し感受性が高いことが知られている³。

³ 文献 Capen, C.C. Hepatic Microsomal Enzyme Induction. Toxic Responses of the Endocrine System. Pp. 833-837. Casarett and Doull's Toxicology 7th edition, 2007 (Ed. C.D. Klaassen). McGraw Hill NY.

しかしながら、肝臓の薬物代謝酵素誘導を介した甲状腺ろ胞細胞腺腫の発がん機序として重要な肝薬物代謝酵素 UDPGT の増加が明らかでないことから、本剤による甲状腺腫瘍の発生机序には不明な点も残されている。

(3) 28 日間亜急性免疫毒性試験

Wistar ラット (一群雌各 10 匹) を用いて混餌 (0、200、600 及び 1,800 ppm : 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与による 28 日間亜急性免疫毒性試験が実施された。シクロフォスファミドを陽性対照として用いた。

表 44 28 日間亜急性免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	600	1,800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	17.2	53.6	156

1,800 ppm 投与群に体重増加抑制傾向が認められ、同群で投与 29 日の摂餌量が有意に 12%低下した。

羊赤血球に対する特異的 IgM の濃度を測定したが、フルオピラム投与群に IgM 濃度の意義ある変化は認められなかった。脾臓及び胸腺重量に有意差は認められなかった。

本試験において免疫毒性は認められず、無毒性量は 600 ppm (53.6 mg/kg 体重/日) であった。(参照 62)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオピラム」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したフルオピラムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、フルオピラムは低用量群では投与後 0.7~15.0 時間、高用量群で 34.5~41.9 時間で T_{\max} に達し、 $T_{1/2}$ は低用量投与群で 3.9~16.2 時間、高用量投与群で 4.8 時間であった。経口投与されたフルオピラムの吸収率は 93.6~97.7% であり、投与後 168 時間までにほとんどの放射能が排泄された。主要排泄経路は胆汁中であった。臓器及び組織中残留放射能濃度は、投与 168 時間後で肝臓、腎臓及び赤血球で高かった。親化合物は尿中及び胆汁中には認められず、糞中に 0.41~16.7% TAR 認められた。主要代謝物は尿中に M21(10.1~13.8% TAR)、M30(4.03~5.96% TAR)、M37(4.63~37.8% TAR) 及び M36(3.88~14.1% TAR) が、糞中には M07(7.46~15.8% TAR)、M16(4.06~11.3% TAR) 及び M21(6.12~12.0% TAR) が認められた。

^{14}C で標識したフルオピラムの植物体内運命試験の結果、主要成分として親化合物(4.8~97.6% TRR)、M18(4.5~10.4% TRR)、M21(0.7~64.0% TRR)、M37(22.6~29.5% TRR)、M38(38% TRR) 及び M40(0.9~49.8% TRR) が検出された。

野菜及び果物等を用いた作物残留試験の結果、フルオピラムの最大残留量は国内におけるぶどう(デラウェア果実)の 3.55 mg/kg、海外におけるおうとうの 1.23 mg/kg であった。国内における代謝物の最大残留量は M21 がもも(果肉)の 0.031 mg/kg、M40 がネクタリン(果実)の 0.008 mg/kg、M37 が日本なし(果実)の 0.016 mg/kg であった。海外における代謝物の最大残留量は、M21 でいちごの 0.02 mg/kg、M40 はいちごの 0.02 mg/kg、M37 は定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フルオピラム投与による影響は、主に眼(ラット:角膜混濁、網膜退色等)、肝臓(重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等)、腎臓(重量増加、慢性腎症等)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。発がん性試験において、雌のラットで肝細胞腺腫、雄のマウスで甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットの発生毒性試験において、胎児に蛇行性尿管及び/又は尿管拡張及び胸椎体ダンベル状及び/又は二分裂/正常軟骨の増加が認められたが、これらは胎児の発育抑制に起因した所見と考えられた。ウサギの発生毒性試験においても胎児発育抑制が認められた。催奇形性はないと判断した。

雄ラット腎臓にのみ観察された近位尿細管硝子滴沈着は、免疫組織化学的染色により α_{2u} -グロブリンであることが確認されたことから、これらの腎臓の変化は α_{2u} -グロブリンの増加及びその関連変化と考えられた。 α_{2u} -グロブリンはヒトでは産生されないため、 α_{2u} -グロブリン腎症は雄ラットに特有の病変であると考えられており、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

神経毒性、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

M21、M37 及び M40 は作物残留試験において検出されているが、M21 及び M37

は動物体内運命試験で主要代謝物であり、また、M40 は、急性経口毒性試験及び遺伝毒性試験の結果からも毒性の懸念が低いと考えられる。これらの結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルオピラム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 45 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.012 mg/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)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 45 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、50、200、 1,000、3,200 ppm	雄：12.5 雌：14.6	雄：60.5 雌：70.1	雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大等
		雄：0、3.06、 12.5、60.5、204 雌：0、3.63、 14.6、70.1、230			
	90 日間亜急性神経毒性	0、100、500、 2,500 ppm	雄：33.2 雌：41.2	雄：164 雌：197	雌雄：肝絶対及び比重量低下、T.Chol 増加等 (亜急性神経毒性は認められない)
		雄：0、6.69、 33.2、164 雌：0、8.05、 41.2、197			
2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、30、150、 750/375 (雄)、 1,500 (雌) ppm	雄：1.20 雌：1.68	雄：6.0 雌：8.6	雄：小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大等 雌：甲状腺コロイド変化 (雌で肝細胞腺腫及び細胞癌の発生頻度増加)	
		雄：0、1.20、6.0、 29 雌：0、1.68、8.6、 89			
2 世代繁殖試験	0、40、220、 1,200 ppm	P 雄：15.1 P 雌：17.6 F ₁ 雄：13.9 F ₁ 雌：16.8	P 雄：83.1 P 雌：96.3 F ₁ 雄：82.4 F ₁ 雌：95.6	親動物：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大等 児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	
		P 雄：0、2.7、 15.1、83.1 P 雌：0、3.2、 17.6、96.3 F ₁ 雄：0、2.6、 13.9、82.4 F ₁ 雌：0、3.1、 16.8、95.6			

	発生毒性試験	0、30、150、450	母動物：30 胎児：150	母動物：150 胎児：450	母動物：体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等 胎児：体重低値、内臓・骨格変異の増加 (催奇形性は認められない)
マウス	18か月間発がん性試験	0、30、150、750 ppm 雄：0、4.2、20.9、105 雌：0、5.3、26.8、129	雄：4.2 雌：5.3	雄：20.9 雌：26.8	雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大 (雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、25、75	母動物：25 胎児：25	母動物：75 及び胎児：75	母動物：体重増加抑制 胎児：体重低値 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、800、5,000、20,000/10,000 ppm 雄：28.5、171、332 雌：32.9、184、337	雄：28.5 雌：32.9	雄：171 雌：184	雌雄：肝絶対及び比重量増加、び慢性肝細胞肥大等
	1年間慢性毒性試験	0、100、400、2,000 ppm 雄：0、3.0、13.2、67.6 雌：0、3.8、14.4、66.1	雄：13.2 雌：14.4	雄：67.6 雌：66.1	雌雄：ALP 増加等

備考：最小毒性量で認められた所見を記載する。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M01	N-オキシド体	N-[2-[3-クロロ-1-オキシド-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M02	E-オレフィン体 BCS-AA10627	N-[(E)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エテニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M03	Z-オレフィン体 BCS-AA10650	N-[(Z)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エテニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M04	エノール-GA 体	—
M05	フェノール体	—
M06	フェノール-GA 体	—
M07	7-ヒドロキシ体 BCS-AA10065	N-[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシエチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M08	7-OH-GA 体	1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-[[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]エチルβ-D-グルコピラノシドウロン酸
M09	7-OH-glc 体	N-[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-(β-D-グルコピラノシルオキシ)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M10	7-OH-glc-MA 体	1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-[[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]エチル 6-O-(カルボキシアセチル)-β-D-グルコピラノシド
M11	7-OH-フェノール体	—
M12	7-OH-フェノール-GA 体	—
M13	7-OH-フェノール-SA 体	—
M14	7-OH-メチル-スルホン体	—
M15	7-OH-ヒドロキシ-フェノール-SA 体	—
M16	8-ヒドロキシ体	N-[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-ヒドロキシエチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M17	8-OH-GA 体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-[[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]エチルβ-D-グルコピラノシドウロン酸
M18	ヒドロキシ-glyc-gluc 体	—
M19	di-OH-GA 体	—
M20	メトキシ-di-OH-GA 体	—
M21	ベンズアミド体 AE F148815	2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M22	ベンゾイル-N-アセチルセリン体	N-アセチル-O-[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]セリン
M23	ベンズアミド-N,O-GA 体	1-O-[[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-β-D-

記号	略称	化学名
		グルコピラヌロン酸
M24	ヒドロキシ-ベンズアミド体	—
M25	ベンズアミド-OH-GA体	—
M26	ベンズアミド-SA体	—
M27	ベンズアミド-N-アセチルシステイン体	—
M28	BA-メチル-スルホキシド体	—
M29	BA-メチル-スルホン体	—
M30	安息香酸体	2-(トリフルオロメチル)安息香酸
M31	ピリジル-ヒドロキシエチル体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エタノール
M32	ピリジル-ヒドロキシエチル-GA体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル β-D-グルコピラノシドuron酸
M33	ピリジル-ヒドロキシエチル-glyc体	—
M34	ピリジル-ヒドロキシエチル-di-glc体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル 6-O-β-D-グルコピラノシル-β-D-グルコピラノシド
M35	ピリジル-エチル-ジオール体	1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エタン-1,2-ジオール
M36	ピリジル-エチル-ジオール-GA体	—
M37	PAA体 BCS-AA10139	[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]酢酸
M38	PAA-glyc体	—
M39	ヒドロキシ-PAA体	[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)酢酸
M40	PCA体 AEC657188	3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
M41	PCA-メチル-スルホキシド体 AE1344122	3-(メチルスルフィニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
M42	ピリジル-メチル-N-アセチルシステイン体	N-アセチル-S-{{3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}システイン
M43	ラクタム体	2,9-ビス(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-e][2]ベンゾアゾシン-8(5H)-オン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BROD	benzoxoresorufin-O-dealkylase
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
EROD	ethoxyresorufin-O-dealkylase
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
PLT	血小板数
PROD	pentoxiresorufin-O-dealkylase
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙3：国内作物残留試験成績（フルオピラム）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	521SC	3	1	0.97	0.92	0.77	0.76
			3	7	0.62	0.60	0.51	0.50
			3	14	0.53	0.52	0.44	0.44
			3	28	0.36	0.36	0.27	0.27
			3	42	0.21	0.21	0.18	0.18
	1		3	1	0.99	0.95	1.07	1.05
			3	7	0.90	0.88	0.59	0.58
			3	14	0.58	0.58	0.63	0.63
			3	28	0.47	0.47	0.34	0.34
			3	42	0.31	0.30	0.21	0.21
もも (露地・無袋) [果肉] 2008年度	1	417SC	3	1	0.08	0.08	0.07	0.06
			3	7	0.05	0.04	0.07	0.07
			3	14	0.04	0.04	0.04	0.04
			3	28	0.08	0.08	0.07	0.07
			3	42	0.05	0.04	0.07	0.07
	1		3	1	0.18	0.18	0.21	0.20
			3	7	0.17	0.17	0.18	0.18
			3	14	0.16	0.16	0.15	0.15
			3	28	0.19	0.18	0.17	0.16
			3	42	0.07	0.07	0.03	0.03
もも (露地・無袋) [果皮] 2008年度	1	417SC	3	1	8.08	7.80	4.99	4.97
			3	7	3.64	3.64	2.43	2.42
			3	14	2.00	1.98	1.86	1.80
			3	28	2.70	2.66	1.32	1.30
			3	42	1.81	1.80	0.95	0.94
	1		3	1	6.89	6.80	5.63	5.56
			3	7	7.50	7.50	6.15	6.14
			3	14	4.05	3.98	2.37	2.35
			3	28	3.69	3.52	4.83	4.72
			3	42	0.77	0.76	0.30	0.30
ネクタリン (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	417SC	3	1	0.51	0.50	/	
			3	7	0.38	0.38		
			3	14	0.42	0.42		
			3	28	0.23	0.22		
			3	42	0.04	0.04		
	1		3	1	2.45	2.42		
			3	7	1.73	1.70		
			3	14	1.37	1.35		
			3	28	0.23	0.23		
			3	42	0.18	0.18		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すもも (露地・無袋) [果実] 2007年度	1	417 SC	3	1	/	/	0.23	0.23
			3	7			0.17	0.17
			3	14			0.19	0.18
			3	28			0.08	0.08
	1		3	1			0.41	0.40
			3	7			0.17	0.16
			3	14			0.38	0.38
			3	28			0.14	0.14
おうとう (施設・無袋) [果実] 2007年度	1	417 SC	3	1	/	/	1.16	1.14
			3	7			0.81	0.80
			3	14			1.03	1.02
			3	28			0.21	0.20
	1		3	1			1.69	1.64
			3	7			2.17	2.10
			3	14			0.69	0.66
			3	28			0.10	0.10
ぶどう (巨峰) (施設・無袋) [果実] 2008年度	1	313 SC	3	1	0.40	0.40	0.39	0.38
			3	7	0.72	0.70	0.22	0.22
			3	14	0.56	0.56	0.57	0.57
			3	28	0.24	0.24	0.25	0.25
			3	42	0.32	0.32	0.17	0.17
ぶどう (デラウェア) (施設・無袋) [果実] 2009年度	1		3	1	3.55	3.55	3.17	3.06
			3	7	3.40	3.29	3.20	3.19
			3	14	1.65	1.64	1.81	1.76
			3	28	2.07	2.06	1.78	1.78
			3	42	1.58	1.54	1.39	1.34

SC:フロアブル剤 1:実施せず

<別紙4：国内作物残留試験（代謝物）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					M21		M40		M21		M40		M37	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	521 sc	3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	42	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	0.007	0.007
	1		3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.013	0.012	<0.005	<0.005	0.004	0.004	<0.005	<0.005	0.006	0.006
			3	28	0.015	0.015	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.006	0.006
			3	42	0.025	0.024	<0.005	<0.005	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.016	0.016
もも (露地・無袋) [果肉] 2008年度	1	417 sc	3	1	0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.012	0.012	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.011	0.011	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.031	0.030	0.006	0.006	0.013	0.013	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	42	0.026	0.025	0.007	0.007	0.015	0.014	0.007	0.007	<0.005	<0.005
	1		3	1	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.014	0.014	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.016	0.016	<0.005	<0.005	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.023	0.022	<0.005	<0.005	0.012	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	42	0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関				社内分析機関					
					M21		M40		M21		M40		M37	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地・無袋) [果皮] 2008年度	1	417 sc	3	1	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	7	0.03	0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	14	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	28	0.05	0.04	0.026	0.026	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	42	0.04	0.04	0.033	0.032	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	1		3	1	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	7	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	14	0.03	0.03	<0.025	<0.025	0.04	0.04	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	28	0.04	0.04	<0.025	<0.025	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	42	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
ネクタリン (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	417 sc	3	1	0.005	0.005	<0.005	<0.005	/					
			3	7	0.008	0.008	<0.005	<0.005						
			3	14	0.012	0.012	<0.005	<0.005						
			3	28	0.008	0.007	<0.005	<0.005						
			3	42	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005						
	1		3	1	0.009	0.009	<0.005	<0.005						
			3	7	0.011	0.011	<0.005	<0.005						
			3	14	0.017	0.016	0.006	0.006						
			3	28	0.008	0.008	0.008	0.008						
			3	42	0.007	0.006	0.006	0.006						

<別紙5：海外作物残留試験>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
豆類 (乾燥果実) 2006年度	1	250 ^{SC} 253 ^{SC}	2	14	0.012 0.016	0.014			
	1	249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	13	0.031 0.022	0.027			
	1	257 ^{SC} 250 ^{SC}	2	14	0.012 <0.01	0.011			
	1	251 ^{SC} 249 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	249 ^{SC} 249 ^{SC}	2	13	0.059 0.076	0.068			
	1	250 ^{SC} 244 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	251 ^{SC} 250 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 ^{SC} 252 ^{SC}	2	14 17 22	0.018 <0.01 0.011 0.010	0.015 <0.01 0.017			
らっかせい (乾燥子実) 2006年度	1	242 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC}	2	6	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	255 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	249 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	246 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	251 ^{SC} 253 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	250 ^{SC} 253 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	256 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.017 0.018	0.02			
	1	244 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.012 0.010	0.01			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								
					フルオピラム		M21	M40	M37				
					残留値	平均値	残留値						
	1	251 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01							
	1	248 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01							
	1	252 ^{SC} 250 ^{SC}	2	6	<0.010	<0.01							
				9	<0.010								
				13	<0.010								
					<0.010								
	ばれいしょ (塊茎) 2006年度	1	253 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01				<0.01			
		1	253 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01				<0.01			
		1	251 ^{SC} 255 ^{SC}	2	7	0.017 0.016				0.016			
1		247 ^{SC} 245 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01							
1		249 ^{SC} 251 ^{SC}	2	6	<0.01 <0.01	<0.01							
1		244 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01							
1		263 ^{SC} 236 ^{SC}	2	6	<0.01 <0.01	<0.01							
1		254 ^{SC} 247 ^{SC}	2	7	<LOD <LOD	<LOD							
1		244 ^{SC} 245 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01							
1		250 ^{SC} 251 ^{SC}	2	6	<0.01 <0.01	<0.01							
1		249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	6	<0.01 <0.01	<0.01							
1		247 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01							
1		245 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01							
1		259 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01							

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	246 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	<0.01				
				14	<0.01	<0.01			
				21	<0.01	<0.01			
					0.012				
					0.013	0.013			
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	<0.01				
				14	<0.01	<0.01			
				21	<0.01	<0.01			
					<0.01	<0.01			
					<0.01	<0.01			
					<0.01	<0.01			
てんさい (根) 2006年度	1	253 ^{SC} 258 ^{SC}	2	7	0.024	0.02			
					0.024				
	1	253 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.034	0.04			
					0.045				
	1	253 ^{SC} 242 ^{SC}	2	7	0.025	0.03			
					0.026				
	1	254 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.037	0.03			
					0.033				
	1	252 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.034	0.03			
					0.021				
	1	250 ^{SC} 253 ^{SC}	2	6	0.039	0.04			
					0.035				
1	244 ^{SC} 249 ^{SC}	2	5	0.023	0.02				
				0.021					
1	249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.048	0.03				
				0.0178					
1	247 ^{SC} 245 ^{SC}	2	7	0.013	0.02				
				0.030					
1	251 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	0.023	0.02				
				0.015					
1	250 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.041	0.04				
				0.050					

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	6	0.013	0.02			
				13	0.015				
				19	0.020				
				27	0.010				
					0.010				
					0.010				
					0.009				
					0.009				
りんご (果実) 2006年度	1	250 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	0.236 0.247	0.242			
	1	253 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.070 0.067	0.068			
	1	256 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	0.201 0.191	0.196			
	1	248 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	0.067 0.053	0.060			
	1	253 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.113 0.211	0.162			
	1	251 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	0.065 0.073	0.069			
	1	248 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.200 0.134	0.167			
	1	249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.068 0.042	0.055			
	1	256 ^{SC} 259 ^{SC}	2	7 10 14	0.078 0.135 0.066 0.085 0.067 0.097	0.107 0.075 0.082			
	1	244 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.088 0.104	0.096			
	1	253 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.198 0.136	0.167			
	1	253 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.076 0.072	0.074			
	1	257 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.163 0.123	0.143			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	258 ^{SC} 259 ^{SC}	2	7	0.048 0.081	0.064			
	1	251 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.137 0.118	0.127			
	1	251 ^{SC} 240 ^{SC}	2	7 10 14	0.040 0.051 0.098 0.041 0.043 0.034	0.045 0.070 0.038			
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7 10 14	0.190 0.210 0.185 0.159 0.122 0.1057	0.200 0.172 0.114			
	1	251 ^{SC} 253 ^{SC}	2	7	0.163 0.174	0.168			
	1	251 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.084 0.086	0.085			
	1	251 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.088 0.113	0.100			
	1	253 ^{SC} 258 ^{SC}	2	7	0.063 0.062	0.063			
	1	249 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.076 0.076	0.076			
	1	252 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.093 0.147	0.120			
	1	252 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	0.249 0.262	0.255			
	1	250 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.059 0.084	0.071			
	1	251 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.086 0.087	0.087			
	1	248 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.085 0.087	0.086			
	1	254 ^{SC}	2	7	0.069	0.081			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	254 ^{SC}	2	7	0.093	0.071			
		251 ^{SC} 251 ^{SC}			0.086 0.057				
	1	129~139 ^{SC}	4	7 10 14	0.061	0.067			
					0.072				
					0.069				
					0.064				
	1	133~134 ^{SC}	4	7 10 14	0.107	0.101			
					0.095				
0.091									
0.088									
おうとう (果実) 2006年度	1	252 ^{SC} 250 ^{SC}	2	0	0.510 0.597	0.554			
		257 ^{SC} 259 ^{SC}			0.637 0.500				
	1	251 ^{SC} 253 ^{SC}	2	0	0.641 0.638	0.639			
		254 ^{SC} 256 ^{SC}			0.066 0.066				
	1	250 ^{SC} 254 ^{SC}	2	0	0.194 0.228	0.211			
		251 ^{SC} 250 ^{SC}			0.547 0.480 0.397 0.432 0.426 0.356 0.269 0.295 0.273 0.294				0.514 0.415 0.391 0.282 0.283
	1	252 ^{SC} 250 ^{SC}	2	0	1.23 1.12	1.17			
	1	249 ^{SC} 252 ^{SC}	2	0	0.656 0.603	0.630			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	245 ^{SC} 259 ^{SC}	2	0	0.583 0.437	0.510			
	1	261 ^{SC} 251 ^{SC}	2	0	0.162 0.147	0.155			
	1	250 ^{SC} 248 ^{SC}	2	0	0.346 0.355	0.350			
	1	254 ^{SC} 252 ^{SC}	2	0	0.309 0.250	0.279			
いちご (果実) 2007年度	1	250 ^{SC} 250 ^{SC} 点滴灌漑 処理	2	0 6	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC} 点滴灌漑 処理	2	0 7	0.047 0.054 0.118 0.090	0.050 0.10			
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC} 点滴灌漑 処理	2	0 7	0.031 0.029 0.057 0.055	0.03 0.06			
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC} 点滴灌漑 処理	2	0 7	<0.01 <0.01 0.025 0.020	<0.01 0.02			
	1	248 ^{SC} 248 ^{SC} 点滴灌漑 処理	2	0 7	<0.01 <0.01 0.015 0.013	<0.01 0.01			
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC} 点滴灌漑 処理	2	0 7	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC} 点滴灌漑 処理	2	0 7	0.079 0.112 0.219 0.244	0.10 0.23			
	1	262 ^{SC} 262 ^{SC} 点滴灌漑	2	0 7	<0.01 0.013 0.032	<0.01 0.03			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルオピラム		M21	M40	M37	
					残留値	平均値	残留値			
		処理			0.023					
	1	251 ^{SC} 251 ^{SC} 点滴灌溉 処理	2	0 7	0.039 <0.01 <0.01 <0.01	0.02 <0.01				
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC} 点滴灌溉 処理	2	0 3 7 10 14	<0.01 <0.01 0.013 0.015 0.018 0.020 0.025 0.033 0.034 0.026	<0.01 0.01 0.02 0.03 0.03				
いちご (果実) 2006年度	1	250 ^{SC} 施設処理	2	1 3 5 7	0.25 0.22 0.25 0.24		<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	
	1	250 ^{SC} 施設処理	2	1 3 5 7	0.79 0.49 0.39 0.37		0.02 0.01 0.02 0.02	<0.01 0.01 0.02 0.02	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	
	1	250 ^{SC} 施設処理	2	1 3 5 7	0.28 0.28 0.19 0.18		<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	
	1	250 ^{SC} 施設処理	2	1 3 5 7	0.10 0.12 0.12 0.11		<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	
	1	250 ^{SC} 施設処理	2	1 3 5 7	0.15 0.20 0.20 0.18		<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	
	1	250 ^{SC} 施設処理	2	1 3 5 8	0.13 0.13 0.13 0.18		<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	25 ^{SC} 施設処理	2	1	0.33	/	<0.01	<0.01	<0.01
				4	0.20		<0.01	<0.01	<0.01
				6	0.14		<0.01	<0.01	<0.01
				8	0.13		<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 ^{SC} 施設処理	2	1	0.71	/	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.55		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.63		<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.49		<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2006~2007 年度	1	245 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.410 0.561	0.486	/	/	/
	1	258 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	0.136 0.161	0.148	/	/	/
	1	247 ^{SC} 245 ^{SC}	2	7	0.340 0.300	0.320	/	/	/
	1	254 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.238 0.135	0.186	/	/	/
	1	250 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.386 0.357	0.372	/	/	/
	1	256 ^{SC} 258 ^{SC}	2	7	0.101 0.096	0.099	/	/	/
	1	248 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.231 0.303	0.267	/	/	/
	1	250 ^{SC} 243 ^{SC}	2	7	0.639 0.621	0.630	/	/	/
	1	252 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	0.197 0.221	0.209	/	/	/
	1	251 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.142 0.149	0.146	/	/	/
	1	250 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.484 0.463	0.474	/	/	/
	1	248 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	0.524 0.328	0.426	/	/	/
	1	251 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.565 0.471	0.518	/	/	/
	1	251 ^{SC} 251 ^{SC}	2	6	0.946 0.950	0.948	/	/	/
	1	252 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.577 0.572	0.575	/	/	/

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7 10 14	0.566 0.670 0.631 0.862 0.542 0.802	0.618 0.747 0.672	/		
バナナ (果実全体、 無袋) 2007年度	1	98-102 ^{SC}	6*	0	0.019 0.018	0.02 (0.02)**	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-105 ^{SC}	6*	0	0.258 0.154	0.21 (0.20)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	98-107 ^{SC}	6*	0	0.277 0.215	0.25 (0.24)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-102 ^{SC}	6*	0	0.368 0.309	0.34 (0.33)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-112 ^{SC}	6*	0	0.194 0.170	0.18 (0.17)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-101 ^{SC}	6*	0	0.526 0.494	0.51 (0.49)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-102 ^{SC}	6*	0	0.251 0.196	0.22 (0.21)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	90-105 ^{SC}	6*	0	0.058 0.050	0.05 (0.05)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	96-107 ^{SC}	6*	0	0.043 0.043	0.04 (0.04)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-109 ^{SC}	6*	0	0.072 0.052	0.06 (0.06)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	94-100 ^{SC}	6*	0	0.050 0.049	0.05 (0.05)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	98-101 ^{SC}	6*	0	0.074 0.257	0.17 (0.16)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	92.7-106 ^{SC}	6*	0 3 5	0.044 0.027 0.034 0.026 0.029 0.028	0.04 0.03	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
				7	0.010 <0.010	<0.01			
	1	93-102 SC	6*	0	0.134 0.198	0.17			
				2	0.150 0.184	0.17			
				5	0.211 0.144	0.18	<0.01	<0.01	<0.01
				6	0.134 0.123	0.13			
バナナ (果実全体、 有袋) 2007年度	1	98-102 SC	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-105 SC	6*	0	0.037 0.040	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
	1	98-107 SC	6*	0	0.021 0.022	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-102 SC	6*	0	0.028 0.020	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-112 SC	6*	0	0.015 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-101 SC	6*	0	0.017 0.028	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-102 SC	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	90-105 SC	6*	0	0.012 <0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	96-107 SC	6*	0	0.014 0.011	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-109 SC	6*	0	0.016 0.013	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	94-100 SC	6*	0	<0.01 0.011	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	98-101 SC	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	92.7-106 SC	6*	0	0.033 0.028	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
	1	93-102 SC	6*	0	0.021 0.021	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
バナナ	1	99-102 SC	6*	0	0.490	0.500	<0.007	<0.001	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
(果肉、無袋) 2007年度					0.506				
					0.505				
	1	90-105 ^{SC}	6*	0	0.024				
					0.024	0.024	<0.007	<0.001	<0.002
					0.024				
1	92.7-106 ^{SC}	6*	0	0.036					
				0.024	0.029	<0.007	<0.001	<0.002	
				0.028					
1	93-102 ^{SC}	6*	0	0.195					
				0.180	0.186	<0.007	<0.001	<0.002	
				0.182					
アーモンド (可食部) 2006年度	1	251 ^{SC} 252 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01			
					<0.01				
	1	250 ^{SC} 249 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01			
					<0.01				
	1	250 ^{SC} 249 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01			
					<0.01				
	1	245 ^{SC} 245 ^{SC}	2	14	0.019				
				21	0.019	0.018			
				28	0.016				
					0.012	0.014			
				0.014					
				0.013	0.013				
1	259 ^{SC} 259 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01				
				0.011					
1	251 ^{SC} 250 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01				
				<0.01					
1	250 ^{SC} 251 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01				
				<0.01					
1	244 ^{SC} 247 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01				
				<0.01					
1	247 ^{SC} 246 ^{SC}	2	14	0.016					
				0.014	0.015				
ペカン (可食部) 2006年度	1	255 ^{SC} 252 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01			
					<0.01				
1	254 ^{SC} 249 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01				
				0.010					

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	251 ^{SC} 252 ^{SC}	2	13	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	253 ^{SC} 249 ^{SC}	2	12	0.021 0.015	0.018			
	1	253 ^{SC} 260 ^{SC}	2	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01			
	1	256 ^{SC} 254 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	253 ^{SC} 253 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	251 ^{SC} 250 ^{SC}	2	13	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	254 ^{SC} 250 ^{SC}	2	12	0.016 0.045	0.031			
	1	253 ^{SC} 246 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			

/: 該当なし、LOD: 検出限界、SC: フロアブル剤

*: フルオピラムの適用の範囲及び使用方法では5回。

**:()内の数値は、果肉での平均残留量。 果肉での平均残留量=果実全体の分析結果(平均 ppm)×加工係数
(加工係数=0.9649)

<参照>

- 1 農薬抄録 フルオピラム (殺菌剤) (2011年) : パイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表予定
- 2 ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME、フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 3 ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME、ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 4 ラットにおける分布 (定量的オートラジオグラフィ (QWBA、フェニル標識)) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 5 ラットにおける分布 (定量的オートラジオグラフィ (QWBA、ピリジル標識)) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 6 ラットの臓器及び組織における代謝 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 7 ぶどうにおける代謝 (フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2006年、未公表
- 8 ぶどうにおける代謝 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2006年、未公表
- 9 ばれいしょにおける代謝 (フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2007年、未公表
- 10 ばれいしょにおける代謝 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2007年、未公表
- 11 いんげんまめにおける代謝 (フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2006年、未公表
- 12 いんげんまめにおける代謝 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2006年、未公表
- 13 赤ピーマンにおける代謝 (フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 14 赤ピーマンにおける代謝 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 15 好氣的土壤中運命試験 (フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 16 好氣的土壤中運命試験 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 17 好氣的土壤中運命試験 (フェニル標識及びピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 18 嫌氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 19 土壌吸着性試験 (非火山灰土壌) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、

- 2005年、未公表
- 20 土壌吸着性試験（火山灰土壌）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2009年、未公表
 - 21 加水分解運命試験（GLP 対応）：Battelle UK Ltd.（英国）、2006年、未公表
 - 22 光分解運命試験（滅菌緩衝液）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008年、未公表
 - 23 光分解運命試験（滅菌自然水）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2007年、未公表
 - 24 土壌残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2006年、未公表
 - 25 作物残留試験成績：（財）日本食品分析センター/（株）化学分析コンサルタント
 - 26 フルオピラムにおける薬理試験（GLP 対応）：化合物安全性研究所、2009年、未公表
 - 27 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005年、未公表
 - 28 ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005年、未公表
 - 29 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2006年、未公表
 - 30 PCA 体（[M40]、動物/植物/土壌中代謝物）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、2000年、未公表
 - 31 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2007年、未公表
 - 32 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005年、未公表
 - 33 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005年、未公表
 - 34 マウスを用いた局所リンパ節試験（Local Lymph Node Assay:LLNA）（GLP 対応）：Bayer CropScience（独国）、2006年、未公表
 - 35 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）：Bayer CropScience（独国）、2005年、未公表
 - 36 イヌ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）：Bayer CropScience（独国）、2006年、未公表
 - 37 ラットを用いた90日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2008年、未公表
 - 38 ラットを用いた28日間反復経皮毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2007年、未公表
 - 39 PCA 体（[M40]、動物/植物/土壌中代謝物）のラットを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与毒性試験：Bayer CropScience（独国）、2003年、未公表

表

- 40 イヌを用いた試料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2007 年、未公表
- 41 ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008 年、未公表
- 42 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2007 年、未公表
- 43 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2008 年、未公表
- 44 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008 年、未公表
- 45 ウザギを持ちた催奇形性毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2006 年、未公表
- 46 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2006 年、未公表
- 47 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2008 年、未公表
- 48 チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた in vitro 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2005 年、未公表
- 49 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2005 年、未公表
- 50 チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた HPRT 前進突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2006 年、未公表
- 51 PCA 体 ([M40]、動物/植物・土壌中代謝物) の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2000 年、未公表
- 52 PCA 体 ([M40]、動物/植物・土壌中代謝物) の培養ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 53 PCA 体 ([M40]、動物/植物/土壌中代謝物) のチャイニーズハムスター V79 細胞を用いた HPRT 前進突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2003 年、未公表
- 54 ラットを用いた 7 日間混餌投与メカニズム試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008 年、未公表
- 55 フェノバルビタールのラットを用いた 7 日間強制経口投与メカニズム試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008 年、未公表
- 56 甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害に関する in vitro 試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2008 年、未公表
- 57 マウスを用いた 14 日間混餌投与メカニズム試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience

(仏国)、2008年、未公表

- 58 フェノバルビタールのマウスを用いた14日間強制経口投与メカニズム試験(GLP対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 59 マウスを用いた3日間混餌投与メカニズム試験—静注された¹²⁵I-チロキシンのクリアランスに対する影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 60 マウスを用いた4日間混餌投与メカニズム試験—常駐された¹²⁵I-チロキシンのクリアランスに対する影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2009年、未公表
- 61 マウスを用いた3日間混餌投与メカニズム試験—肝臓における遺伝子転写物の定量的PCR解析 : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 62 ラットを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与免疫毒性試験 (GLP 対応)、Bayer CropScience (仏国)、2010年、未公表
- 63 食品健康影響評価について (平成23年6月8日付け厚生労働省発食安0608第5号)
- 64 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
- 65 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
- 66 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
- 67 フルオピラム 海外作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2008年、未公表
- 68 フルオピラムの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について (回答) : バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表