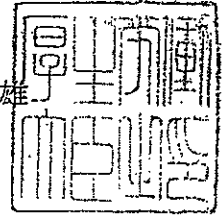




厚生労働省発食安1120第6号
平成24年11月20日

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

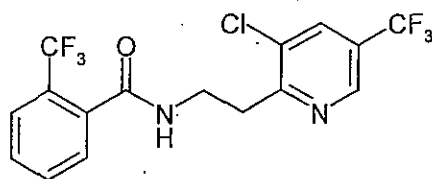
ピリジルエチルアミド系の殺菌剤である。糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素(複合体II)阻害により殺菌効果を示すと考えられている。

(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)

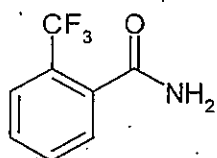
作物名	適用病害虫名	使用量	使用方法	使用時期	使用回数
バナナ	Black sigatoka (<i>Mycosphaerella fijiensis</i>)	150-200mL/ha (75-100g ai/ha)	散布	収穫当日 まで	5回以内

3. 作物残留試験

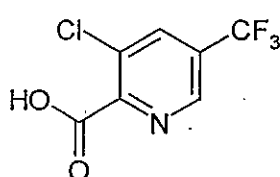
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

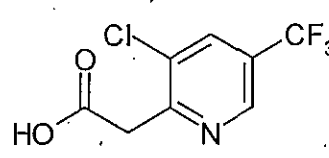
- ・フルオピラム
- ・2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (以下、代謝物 M21 という)
- ・3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
(以下、代謝物 M40 という)
- ・[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]酢酸
(以下、代謝物 M37 という)



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

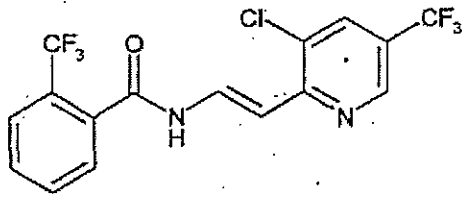
国内で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-2 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

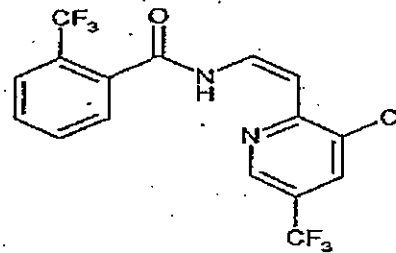
(1) 分析の概要

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、C₁₈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使い、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 |

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。

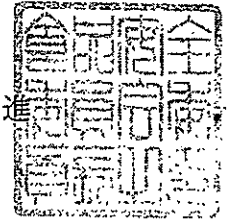
注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



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

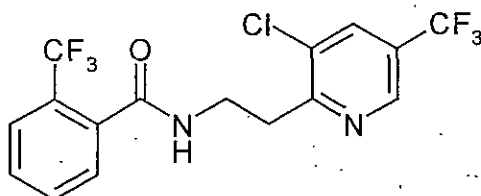
4. 分子式

$C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$

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リ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
$AUC_{0-\infty}$ (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