

農薬評価書

フロニカミド

(第2版)

2008年7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	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. ラットにおける動物体内運命試験	8
(1) 血中濃度推移	8
(2) 排泄・分布（単回投与）	8
(3) 排泄・分布（反復経口）	9
(4) 胆汁中排泄	9
(5) 代謝物同定・定量	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) 小麦	11
(2) ばれいしょ	11
(3) もも	12
3. 土壌中運命試験	13
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	13
(2) 好氣的土壌中運命試験	14
(3) 土壌吸脱着試験	14
4. 水中運命試験	14
(1) 加水分解試験	14
(2) 水中光分解試験	15
(3) 水中光分解試験（蒸留水、河川水）	15
5. 土壌残留試験	15
6. 作物残留試験	15
7. 一般薬理試験	16

8. 急性毒性試験	18
(1) 急性毒性試験	18
(2) 急性毒性試験 (代謝物)	18
(3) 急性神経毒性試験 (ラット)	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	19
10. 亜急性毒性試験	19
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	19
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	20
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	21
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	21
(5) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット: 代謝物 C)	22
(6) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット: 代謝物 E)	22
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	22
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	23
(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)	24
(4) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) -追加試験-	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)	26
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	27
13. 遺伝毒性試験	27
14. その他の毒性試験	28
(1) 3 日間混餌投与によるマウス肺での細胞分裂解析	28
(2) 3 日間混餌投与による肺における細胞分裂のマウスとラット間の種差比較試験	28
(3) 28 日間混餌投与及びその回復試験におけるマウス肺への作用とその回復性	29
(4) フロニカミド及びその代謝物 C、D、E を用いた短期間混餌投与試験におけるマウス肺での BrdU による細胞分裂解析	29
(5) フロニカミド及びイソニアジドのマウス 3 系統の 3 日間混餌投与による肺の細胞分裂解析比較試験	29
(6) ラットを用いた繁殖毒性試験におけるメカニズム試験	30
III. 食品健康影響評価	31
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	35
・別紙 2: 検査値等略称	36
・別紙 3: 作物残留試験成績	37
・別紙 4: 推定摂取量	41
・参照	42

<審議の経緯>

第1版関係

- 2004年 10月 20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：りんご、きゅうり、ばれいしょ及び茶等）
- 2004年 10月 29日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1029001号）
- 2004年 11月 2日 関係書類の接受（参照1～59、63）
- 2004年 11月 4日 第68回食品安全委員会（要請事項説明）（参照64）
- 2004年 12月 15日 第21回農薬専門調査会（参照65）
- 2005年 6月 6日 追加資料受理（参照66）
- 2005年 7月 20日 第33回農薬専門調査会（参照67）
- 2005年 9月 20日 追加資料受理（参照68）
- 2005年 11月 16日 第38回農薬専門調査会（参照69）
- 2005年 12月 15日 第124回食品安全委員会（報告）
- 2005年 12月 15日より 2006年 1月 11日 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 1月 18日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2006年 1月 19日 第127回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照70）
- 2006年 10月 6日 残留農薬基準告示（参照71）
- 2006年 10月 6日 初回農薬登録

第2版関係

- 2008年 1月 30日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：すいか、ぶどう等）
- 2008年 2月 12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0212002号）、関係書類の接受（参照72～78）
- 2008年 2月 14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）（参照79）
- 2008年 6月 2日 追加資料受理（参照80）
- 2008年 6月 24日 第40回農薬専門調査会幹事会（参照81）
- 2008年 7月 2日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 7月 3日 第245回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2006年12月21日から)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

要 約

ピリジンカルボキシアミド系殺虫剤である「フロニカミド」(CAS No. 158062-67-0)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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(小麦、ばれいしょ及びもも)、土壌中運命、水中運命、作物残留、土壌残留、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(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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フロニカミド投与による影響は主に肝臓、腎臓及び血液(骨髄)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、マウスで肺腺腫及び肺癌が認められたが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、マウスにおける肺腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の7.32 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0.073 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

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：フロニカミド

英名：flonicamid (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-シアノメチル-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド

英名：N-cyanomethyl-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

CAS(No. 158062-67-0)

和名：N-(シアノメチル)-4-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボキサミド

英名：N-(cyanomethyl)-4-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarboxamide

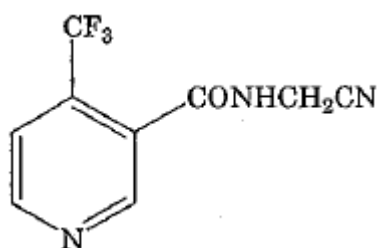
4. 分子式

$C_9H_6F_3N_3O$

5. 分子量

229.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

フロニカミドは、1994年に石原産業（株）により開発されたピリジンカルボキサミド系殺虫剤であり、アブラムシ類、コナジラミ類等の吸汁害虫に対し、吸汁行動を阻害する。

諸外国では米国（非食用作物）、英国（食用作物）で登録されている。

フロニカミドは国内においては2006年10月6日に初めて登録された。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（すいか、ぶどう等）及びインポートトレランス申請（ホップ）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、フロニカミドのピリジル環3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-フロニカミド）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ロニカミドに換算した。

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. ラットにおける動物体内運命試験

(1) 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各5匹）に¹⁴C-フロニカミドを低用量（2 mg/kg 体重）または高用量（400 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。血漿中放射能の最高濃度到達時間（ T_{max} ）は、低用量群では20～40分、高用量群の雌では20分～1時間であった。高用量群の雄では、投与後30分以内に最高濃度（ C_{max} ）に近い値に達したが、実際の最高濃度が認められた時間は2～4時間であった。（参照2）

表1 血漿中放射能濃度推移

投与量	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間) [※]	0.4	0.4	0.9	0.5
C_{max} (µg/mL)	2.07	2.11	250	368
$T_{1/2}$ (時間)	5.20	4.48	11.6	6.79

※ T_{max} は薬物動態ソフトウェア“Win Nonlin[®]”を用いて算出した。

(2) 排泄・分布（単回投与）

SDラット（一群雌雄各3～5）に¹⁴C-フロニカミドを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

投与後24時間の尿中（ケージ洗浄液を含む）及び糞中排泄率は、いずれの用量群、雌雄とも総投与放射能（TAR）の74%以上であった。投与168時間後の組織中残存率は2.1%TAR未満とわずかであった。主要排泄経路は両投与群とも尿中であり、投与後168時間の尿中排泄率は低用量群で90～93%TAR、高用量群で87～94%TARであった。

単回投与時の主要組織における残留放射能濃度は、表2に示されている。

全血中の消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は高用量群の雄で10.4時間、その他は6.1～7.6時間であった。各組織中の $T_{1/2}$ も全血中と同程度であり、蓄積性は認められなかった。

（参照3）

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件		T _{max} 時付近*	168 時間後
低用量	雄	消化管(7.46)、副腎(5.07)、甲状腺(4.02)、 肝臓(2.55)、腎臓(2.35)、脾臓(2.08)、 心臓(2.01)	全ての組織で 0.06 未満
	雌	副腎(6.52)、消化管(4.54)、甲状腺(4.26)、 卵巣(3.77)、腎臓(2.67)、肝臓(2.50)、 脾臓(2.44)、子宮(2.36)	全ての組織で 0.05 未満
高用量	雄	消化管(1720)、副腎(672)、甲状腺(652)、 肝臓(442)、腎臓(311)、脾臓(302)、膵臓(300)	全ての組織で 7.0 未満
	雌	消化管(2,280)、甲状腺(782)、副腎(689)、 腎臓(359)、脾臓(344)、肝臓(325)	全ての組織で 4.60 未満

※低用量群：投与 0.5 時間後(雌雄)、高用量群：投与 3 時間後 (雄) 及び 1 時間後 (雌)

(3) 排泄・分布 (反復経口)

SD ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に ¹⁴C-フロニカミドを反復経口投与 (非標識体を低用量で一日 1 回 14 日間連続経口投与した後、15 日目に ¹⁴C-フロニカミドを同じ用量で単回経口投与) し、排泄・分布試験が実施された。

投与後 24 時間の尿中 (ケージ洗浄液を含む) 及び糞中排泄率は、雌雄とも 87% TAR 以上であった。投与 168 時間後の組織中残存率は 2.0%TAR 以下とわずかであった。雌雄とも主要排泄経路は尿中であり、投与後 168 時間の尿中排泄率は 88%TAR であった。

反復経口投与時の主要組織における残留放射能濃度は、表 3 に示されている。

全血中の T_{1/2} は 4.6~6.5 時間であった。各組織中の T_{1/2} も全血中と同程度で蓄積性はなく、単回投与の場合との差は認められなかった。(参照 4)

表 3 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件		T _{max} 時付近*	168 時間後
低用量	雄	肺(2.69)、甲状腺(2.69)、腎臓(2.55)、 副腎(2.54)、肝臓(2.39)、脾臓(2.11)、胸腺(2.00)	全ての組織で 0.05 未満
	雌	甲状腺(3.49)、卵巣(2.71)、腎臓(2.54)、 肝臓(2.51)、副腎(2.41)、脾臓(2.32)、胸腺(2.23)、 子宮(2.22)、肺(2.19)、心臓(2.12)	全ての組織で 0.05 未満

※雌雄：投与 0.5 時間後

(4) 胆汁中排泄

胆管及び十二指腸にカニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に ¹⁴C-フロニカミドを低用量または高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施され

た。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。（参照 5）

表 4 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	4.1	3.7	4.6	4.4
尿*	85.7	86.9	83.0	79.5
糞	3.5	5.1	3.8	3.8

※：ケージ洗浄液を含む

(5) 代謝物同定・定量

排泄・分布試験（単回投与及び反復投与）[1. (2) (3)]、胆汁中排泄試験[1. (4)]で得られた SD ラットの尿、糞、胆汁及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び肝臓中における代謝物は表 5 に示されている。

また、別途実施した代謝物 E の単回投与（0.5～100 mg/kg 体重）による試験では、糞中に代謝物 F が 0.2～0.5%TAR 存在した。

フロニカミドのラットにおける主要代謝経路は、シアノ基及びカルバモイル基の加水分解を経由し、代謝物 D を生成する経路と考えられた。（参照 6、65）

表 5 尿、糞、胆汁及び肝臓中における代謝物 (%TAR)

試験群	試料	親化合物	代謝物
単回経口 反復経口	尿 (48 時間後)	46～72	D (18～27)、I、G、B、J、E、E 抱合体及び I 抱合体(4.0 未満)
	肝臓 (0.5～6.0 時間後)	0.7～2.4	D、C 及び B(1.2 未満)
単回経口	糞 (24 時間後)	0.5～1.2	D、I 抱合体 E 抱合体 G、B、I、J、E(1.1 未満)
胆汁中 排泄	尿 (48 時間後)	60～70	D(16～20)、E 抱合体、B、I、I 抱合体及び J(1.8 未満)
	糞 (24 時間後)	0.3～2.0	I 抱合体+E 抱合体、D 及び E(1.9 未満)
	胆汁 (16 時間後)	2.5～3.3	B 及び D(1.2 未満)

注) 「E 抱合体」については高極性物質を分取し、分析操作中に代謝物 E を生成したものを抱合体と推定したものである。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

水和剤に調製した ^{14}C -フロニカミドを、播種 76 日後の小麦（品種：Kulm）に 100 g ai/ha(通常処理区)または 500 g ai/ha（5 倍処理区）の用量で 1 回散布し、散布 21 日後に玄麦、籾殻及び麦わらを採取して試料とし、小麦における植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 6 に示されている。

放射能は籾殻から最も多く検出された。玄麦中の放射能濃度は籾殻の 7.8%であり、籾殻から可食部への浸透移行は少なかった。

小麦における主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。フロニカミドの側鎖のニトリル基の加水分解による B (TFNG-AM) の生成、それに続く酸アミドの分解によるカルボン酸 C (TFNG) の生成、さらにアミド結合の開裂による E (TFNA) の生成、あるいは酢酸残基が脱離した D (TFNA-AM) の生成を経て E を生成する経路と考えられた。さらに、C 及び D からピリジンの窒素の酸化により、H 及び I が生成される経路も考えられた。（参照 7）

表 6 各試料中の総残留放射能及び代謝物

	試料	残留放射能 (mg/kg)	親化合物 (%TRR)	代謝物 (%TRR)
通常処理区	玄麦	0.28	29.9	C(39.4)、E(8.1)、D(6.2)、I(2.7)、 B(抱合体を含む)及び H の合計(3.1)
	籾殻	3.60	40.7	C(16.6)、E(5.7)、D(2.5)、 B(抱合体を含む)及び H の合計(5.4)
	麦わら	2.03	50.2	C(19.6)、E(2.0)、D(1.8)、 B(抱合体を含む)及び H の合計(4.5)
5 倍処理区	玄麦	1.47	23.9	C(44.1)、D(9.5)、I(6.1)、E(3.7)、 B(抱合体を含む)及び H の合計(5.7)
	籾殻	18.9	46.9	C(18.9)、D(3.8)、E(3.0)、 B(抱合体を含む)及び H の合計(4.1)
	麦わら	9.28	44.2	C(21.3)、E(3.8)、D(2.4)、 B(抱合体を含む)及び H の合計(5.6)

(2) ばれいしょ

顆粒水和剤に調製した ^{14}C -フロニカミドを、ばれいしょ（品種：Kennebec）の収穫 28 日前及び 14 日前の計 2 回、それぞれ 100 g ai/ha (通常処理区)または 500 g ai/ha（5 倍処理区）の用量で散布し、収穫時に採取した塊茎及び茎葉を試料として、ばれ

いしょにおける植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。塊茎及び茎葉中の残留放射能は、通常処理区で 0.106~0.145 mg/kg 及び 1.53 mg/kg であり、茎葉から塊茎への放射能の移行は少なかった。塊茎表面に付着している放射エネルギーは少なく、0.5%TRR 以下であった。塊茎中の放射能の 90%以上が抽出された。

ばれいしょにおけるフロニカミドの主要代謝経路は、シアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。(参照 8)

表 7 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	試料	表面洗浄の有無	残留放射能 (mg/kg)	親化合物 (%TRR)	代謝物 (%TRR)
通常処理区	塊茎	有	0.145	11.7	C(35.9)、E(31.8)、E 抱合体(5.2)、PM-3a(3.9)、D(1.2)、B(1.0)
		無	0.106	5.6	C(39.3)、E(34.4)、E 抱合体(6.0)、D(1.0)、B(1.0)
	茎葉	無	1.53	9.8	C(36.4)、E(17.3)、E 抱合体(5.2)、D(4.8)、B(4.0)、PM-1b(3.6)、PM-1a(3.2)
5 倍処理区	塊茎	有	0.533	7.7	E(40.1)、C(33.7)、E 抱合体(4.9)、D(1.1)、B(1.1)
		無	0.200	19.3	E(33.7)、C(25.1)、E 抱合体(4.8)、PM-3a(1.8)、D(1.4)、B(1.2)
	茎葉	無	7.68	24.5	C(27.8)、E(11.9)、D(7.9)、E 抱合体(3.9)、B(2.8)、PM-1b(2.7)、PM-1a(2.4)

注)PM-1a、PM-1b、PM-3a は、未同定物質を示す。

(3) もも

顆粒水和剤に調製した ¹⁴C-フロニカミドを、もも (品種: Elberta) の収穫 35 日前及び 21 日前の計 2 回、それぞれ 100 g ai/ha (通常処理区) または 500 g ai/ha (5 倍処理区) で、ももの木の上から均等に散布し、収穫時に採取した果実及び葉を試料として、ももにおける植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能及び代謝物は表 8 に示されている。

通常処理区および 5 倍処理区の成熟期の果実では、果実全体から検出された放射能はそれぞれ 0.100 mg/kg 及び 0.322 mg/kg であった。

通常処理区の果実全体の残留放射能の主成分は、親化合物及び代謝物 E (TFNA) で、それぞれ 30.1%TRR 及び 49.3%TRR を占めた。5 倍処理区ではそれぞれ 60.7%TRR 及び 17.5%TRR を占めた。葉部では通常処理区及び 5 倍処理区でそれぞれ 6.25 mg/kg 及び 24.2 mg/kg の放射能が存在した。放射能の主な成分は両処理

区ともフロニカミド、E 及び C で、それぞれ 33~65%TRR、5~16%TRR、8~19%TRR 存在した。

ももにおける主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。(参照 9)

表 8 各試料中の残留放射能及び代謝物

処理区	試料	残留放射能 (mg/kg)	試料内分布	残留放射能 (%TRR)	親化合物 (%TRR)	代謝物 (%TRR)
通常処理区	果実	0.100	果汁	73.2	20.3	E(39.9)、C(5.0)、B、D(各々1.5 未満)
			絞りかす	21.1	7.1	E(9.0)、C、B、D(各々1.0 未満)
			表面洗浄液	5.6	2.7	E、C、B、D(各々0.5 未満)
葉	6.25	—	—	32.9	C(19.3)、E(15.8)、B、D(各々5.0 未満)	
5倍処理区	果実	0.322	果汁	63.7	40.2	E(12.9)、C(3.0)、B、D(各々2.0 未満)
			絞りかす	21.0	11.8	E(4.2)、C、B、D(各々1.0 未満)
			表面洗浄液	15.3	8.6	E、C、B、D(各々1.0 未満)
葉	24.2	—	—	64.9	C(8.5)、E(5.3)、D(2.0)、B(1.6)	

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-フロニカミドを湛水深 1.5 cm とした埴壤土（埼玉）に乾土あたり 0.3 mg/kg の処理量で水面添加し、25±1°Cの暗条件下で 120 日間インキュベートし、フロニカミドの好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、処理 0 日には総処理放射能 (TAR) の 96.1%であったが、試験終了時 (120 日後) には 14.4%TAR に減少した。

土壌から抽出された放射能は、処理直後には 4.5%TAR であったが、試験終了時には 34.4%TAR であった。結合性放射能は処理直後の 0.2%TAR から、試験終了時の 31.1%TAR と増加した。揮発性物質として、CO₂ が試験終了時に 22.7%TAR 発生した。

水相中の親化合物は、処理直後から経時的に減少し、試験終了時には 1.4%TAR であった。土壌中の親化合物は、試験開始 4 日後に最大値 41.7%TAR に達した後減少し、試験終了時には 8.4%TAR となった。

水相中及び土壌中で、分解物 E が最大値で 8.7~9.8%TAR、F が最大値で 6.1~7.2%TAR 存在した。また分解物 B、C 及び D が検出されたが、いずれも 3%TAR 未満であった。

フロニカミドの湛水土壌中の推定半減期は、36.3 日と算出された。(参照 73)

(2) 好氣的土壤中運命試験

¹⁴C-フロニカミドを壤質砂土(採取地: 米国)に乾土あたり 0.1mg/kg となるように添加し、20±1°Cの暗条件下で 30 日間インキュベートし、フロニカミドの好氣的土壤中運命試験が実施された。

抽出放射能は処理直後で 101%TAR であったが、30 日後には 13.7%TAR に減少した。一方、抽出残渣は処理直後で 0.7%TAR であったが、30 日後には 35.2%TAR と増加した。試験開始後 30 日の累積 CO₂ は 47%TAR であった。

フロニカミドの好氣的土壤における推定半減期は 1.0 日と算出された。

主要分解物は E 及び F であり、E は試験開始 3 日後に最大値 36.4%TAR、F は 7 日後に最大値 20.2%TAR に達し、その後減少し試験開始 14 日後には 2.0%TAR 未満となった。その他の分解物として B、D 及び C が認められたが、30 日後には全て 2.0%TAR 未満であった。

土壤中における主要分解経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解による E の生成と、それに続くピリジン環 6 位の水酸化による F(TFNA-OH)の生成であり、中間体として C、B、D が生成した。これらを経て最終的に CO₂ まで無機化されると考えられた。(参照 10)

(3) 土壤吸脱着試験

¹⁴C-フロニカミドを用いて、5 種類の海外土壤[壤質砂土(ドイツ)、シルト質埴壤土(フランス)、埴土(スイス)、砂壤土(スイス)及び埴壤土(イギリス)]及び 1 種類の国内土壤[埴土(栃木)]における土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.106~0.603、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 5~11、脱着係数 K_{des} は 0.138~1.401、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des_{oc}}$ は 8~21 であった。(参照 11)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-フロニカミドを pH 4 及び 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (tris 緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に 1 mg/L となるように加えた後、25±1°C(pH 5、7 及び 9)、50±1°C (pH 4、5、7 及び 9) 及び 40±1°C (pH 9) の暗条件下でインキュベートし、フロニカミドの加水分解試験が実施された。

フロニカミドは pH 5 及び 7、25°C 及び pH 4 及び 5、50°C の条件下で加水分解は認められず、pH 7 及び 9 で、50°C における推定半減期はそれぞれ 578 日及び 9.0 日と算出された。また、pH 9 の 40°C 及び 25°C では、推定半減期はそれぞれ 17.1 日及び 204 日と算出された。主要分解物として B 及び C が認められ、pH 9、50°C では 120 日後にはフロニカミドは認められず、B 及び C が、それぞれ 11% 及び 85%TRR 生成した。(参照 12)

(2) 水中光分解試験

¹⁴C-フロニカミドを滅菌緩衝液 (pH 7) に 1 mg/L の濃度で添加し、キセノン光 (光強度 : 10.6 W/m²、測定波長 : 290~348 nm) を 23±2°C で 15 日間照射し、フロニカミドの水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、光照射区において 267 日と算出され、太陽光下 (北緯 35 度、春) 換算で 1,330 日であり、光分解に対して安定であると考えられた。(参照 13)

(3) 水中光分解試験 (蒸留水、河川水)

¹⁴C-フロニカミドを滅菌蒸留水 (pH 6.24) 及び河川水 (茨城県内利根川より採取、pH 7.73、滅菌) に、5 mg/L の濃度で添加し、キセノン光 [光強度 : 35.7 W/m² (測定波長 : 300~400 nm)、285 W/m² (測定波長 : 300~800 nm)] を 25°C で 30 日間照射し、フロニカミドの蒸留水及び河川水における水中光分解試験が実施された。

推定半減期は蒸留水で 495 日、河川水で 198 日と算出され、太陽光下 (北緯 35 度、春) 換算ではそれぞれ 2,270 日及び 909 日と算出され、光分解に対して安定であると考えられた。(参照 14)

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土 (茨城)、沖積・埴壤土 (徳島)、火山灰・軽埴土 (茨城) 及び沖積・壤土 (高知) を用いて、フロニカミド及びフロニカミドと分解物 (B、C、D、E 及び F) を分析対象とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

推定半減期は表 9 に示されている。(参照 15、74)

表 9 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験		濃度*	土壌	フロニカミド	フロニカミド +分解物
容器内 試験	水田	0.3 mg/kg	火山灰・壤土	59 日	77 日
			沖積・埴壤土	58 日	65 日
	畑地		火山灰・軽埴土	1.2 日	2.0 日
			沖積・壤土	0.8 日	1.3 日
圃場試 験	水田	300 ^G g ai/ha	火山灰・壤土	6.1 日	6.4 日
			沖積・埴壤土	1.5 日	1.8 日
	畑地	300 ^{WG} g ai/ha	火山灰・軽埴土	3.5 日	5.9 日
			沖積・壤土	2.7 日	2.8 日

*容器内試験で純品、圃場試験で G : 粒剤、WG : 顆粒水和剤を使用

6. 作物残留試験

果樹、野菜、茶等を用いて、フロニカミド、代謝物 C 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が国内で実施された。分析法はメタノール抽出した試料を精製後、

GC/MS 法及び LC/MS/MS 法で定量するものであった。また、ホップを用いて、フロニカミド、代謝物 C、D 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が米国で実施された。

結果は別紙 3 に示されており、国内で栽培された農産物における、フロニカミド、代謝物 C 及び E の合計値の最高は 100 g ai/ha で散布し、7 日後に収穫した茶（荒茶）の 20.4 mg/kg であった。代謝物 C または E は、ばれいしょ、キャベツ、ねぎ、ナス、きゅうり、すいか、メロン、れんこん、なし、すもも及びウメを用いた試験でフロニカミドを上回る場合があった。（参照 16～18、75～77、80）

上記の国内の作物残留試験結果を用いて、フロニカミド、代謝物 C 及び E を暴露評価対象物質として農産物から摂取される推定摂取量が表 10 に示されている。（別紙 4 参照）

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からフロニカミド、代謝物 C 及び E の合計が最大の残留を示す使用条件で、今回申請のあった作物（なす、れんこん、メロン、ミニトマト、ぶどう、すいか、ねぎ、キャベツ、はくさい、すもも及びネクタリン）を含む全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 10 食品中より摂取されるフロニカミド、代謝物 C 及び E 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)	133	68.9	130	156

7. 一般薬理試験

マウス、ラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 19）

表 11 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	ICR マウス	雄 3	0, 128, 320, 800, 2,000	128	320	800 mg/kg 体重群以上の雌雄では全例死亡、320 mg/kg 体重群の雌で 2/3 例死亡、320 mg/kg 体重群以上では認知力、運動性、中枢神経興奮、姿勢運動失調及び反射に興奮性症状及び抑制症状。
		雌 3				
	SD ラット	雄 5	0, 320, 800, 2,000, 5,000	2,000	5,000	5,000 mg/kg 体重群の雄で 2/5 例死亡、自発運動能低下、腹臥位、流涎、横臥、あえぎ呼吸、呼吸数減少、口周囲の

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
						血による汚れ、よろめき歩調。
睡眠時間延長 ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 8	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800	51.2	128	800 mg/kg 体重群で死亡、 128 mg/kg 体重群以上で用量 に依存した睡眠時間の延長、 320 mg/kg 体重群では対照の 約3.5 倍に延長。
呼吸循環器系 血圧・心拍数	SD ラット	雄 5	0, 800, 2,000, 5,000	800	2,000	5,000 mg/kg 体重群で 4/5 例死亡、2,000 mg/kg 体重群 以上で血圧低下、5,000 mg/kg 体重群で心拍数減少。
自律神経系 体温、瞳孔径	SD ラット	雄 5	0, 320, 800, 2,000, 5,000	800	2,000	5,000 mg/kg 体重群で 2/5 例死亡、2,000 mg/kg 体重群以上で体温低下及 び縮瞳。
消化器系 小腸炭末輸送	ICR マウス	雄 8	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800	320	800	800 mg/kg 体重群で死 亡、320 mg/kg 体重群以 下では投与による影響な し。
骨格筋 握力	SD ラット	雄 5	0, 320, 800, 2,000, 5,000	5,000	—	5,000 mg/kg 体重群で 2/5 死亡。投与による影響な し。
腎臓 腎機能	SD ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000, 5,000	320	800	5,000 mg/kg 体重群で pH 減少及びケトン体増加、 2,000 mg/kg 体重群以上 で Glu 増加、800 mg/kg 体重群以上でクロール減 少、800 または 2,000 mg/kg 体重群で尿量、ナ トリウム、カリウムの排 泄量減少、浸透圧とタン パク質増加。320 mg/kg 体重群以下では影響な し。潜血は全群で影響な し。

- ・検体はフロニカミド原体を Tween80(1%)に懸濁したものを、ラットについては単回経口投与し、マウスについては腹腔内投与した。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フロニカミド（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 20～22）

表 12 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	884	1,770	体重減少、運動活性低下、努力呼吸、全身衰弱、痙攣、体温低下、音に対する過敏、運動失調、呼吸困難、振戦、肛門周囲の汚染及び糞の減少 剖検例で胃腸暗赤—黒色斑点、肺の慢性暗赤色化、肛門周囲赤色分泌物等 1,250 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	鼻及び眼周辺着色、肛門付近汚染 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		過呼吸、鼻及び口周囲の褐色着色
		>4.9	>4.9	

(2) 急性毒性試験（代謝物）

フロニカミドの代謝物の急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表 13 に示されている。（参照 23～26）

表 13 急性毒性試験結果概要

検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 C	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 D	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 E	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 F	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

(3) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、100、300、600(雄

のみ)、1,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 30～60 分後の観察で着地時後肢開脚幅の増加、雄で投与 30～60 分後の観察で歩行移動距離の減少が認められたが、これらの所見は全身毒性に由来するもので、神経毒性を示すものではないと考えられた。

神経病理学的検査では検体投与の影響は認められなかった。

なお、1,000 mg/kg 体重投与群の雄一匹が投与翌日に死亡した状態で発見された。

本試験における無毒性量は、雄で 600 mg/kg 体重、雌で 300 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 27)

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。皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に軽度の刺激性が認められた。(参照 28～29)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。(参照 30)

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、雄：0、50、200、1,000 及び 2,000 ppm、雌：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.08	12.1	60.0	119	—
	雌	—	14.5	72.3	—	340

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

200 ppm 投与群の雄で腎近位尿細管硝子滴沈着が認められたが、この硝子滴は α 2u グロブリンの沈着であると確認されており、これは雄ラットに特異的な所見であるため、ヒトにおけるリスク評価には外挿されないものと考えた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雄で腎尿細管好塩基性変化等が、5,000 ppm 投与群雌で腎近位尿細管細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (12.1 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (72.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

表 15 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
5,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・MCHC 増加、Ht 減少 ・TG 減少 ・肝及び腎比重量¹増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎近位尿細管細胞空胞化
2,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・眼周囲赤色物付着 ・TG 減少 ・腎退色 ・小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量増加 ・腎尿細管好塩基性変化及び顆粒状尿円柱 	1,000 ppm 以下毒性所見なし
200 ppm 以下	毒性所見なし*	

※：腎近位尿細管硝子滴沈着が 200 ppm 以上の雄で認められているが、α₂u グロブリンの沈着が確認されており種特異的变化であることから、無毒性量の根拠とはしなかった。

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.3	154	1,070
	雌	20.1	192	1,250

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 7,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (15.3 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (192 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

¹体重比重量を比重量という。(以下同じ)

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 自発運動量低下 ・ MCV、MCH 及び網赤血球数増加、RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少 ・ Cre、T.Bil、ナトリウム及びカルシウム増加、カリウム減少 ・ 肝及び脾比重量増加 ・ 胸骨髄の低形成及び色素沈着亢進 ・ 脾髄外造血亢進及び色素沈着亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 自発運動量低下 ・ MCV、MCH 及び網状赤血球数増加、RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ Glu 増加 ・ 肝及び脾比重量増加 ・ 胸骨髄の低形成及び色素沈着亢進 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 脾髄外造血亢進及び色素沈着亢進
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	1,000 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

（3）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、3、8、20 及び 50(雌のみ) 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。

50 mg/kg 体重/日投与群の雌で嘔吐、虚脱、疲弊及び痙攣（1 例は投与 4 週目に切迫と殺し、投与 9 週目に虚脱、疲弊症状が認められた別の 1 例については投与中止とした）、体重増加抑制、摂餌量減少、RBC 減少、網状赤血球数増加が、また各一例ずつではあるが腎尿細管空胞化及び回盲弁部の出血が認められた。腓浮腫、胸腺退縮は瀕死期に切迫と殺した一例に認められた。

本試験において、雄では最高用量群（20 mg/kg 体重/日）で検体投与の影響が認められず、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で網状赤血球数増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 33）

（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 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 18 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		200 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	67	625
	雌	16	81	722

10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。機能観察

総合評価（FOB）、神経病理学的検査で検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で1,000 ppm（雄：67 mg/kg 体重/日、雌：81 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 34）

（5）90 日間亜急性毒性試験（ラット：代謝物 C）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 C：雄：0、50 及び 2,000 ppm、雌：0、200 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット：代謝物 C）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.56	—	135	—
	雌	—	16.5	—	411

全ての投与群において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雄で 2,000 ppm (135 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (411 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 35）

（6）90 日間亜急性毒性試験（ラット：代謝物 E）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 E：雄：0、50 及び 2,000 ppm、雌：0、200 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット：代謝物 E）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.42	—	136	—
	雌	—	15.9	—	409

全ての投与群において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雄で 2,000 ppm (136 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (409 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 36）

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 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、3、8 及び 20 mg/kg 体重）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 及び網状赤血球数増加が、雄で MCV 増

加、腎比重量増加が、雌で体重増加抑制、心及び甲状腺比重量増加が認められた。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で網状赤血球数増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット(本試験群：一群雌雄各 52 匹、衛星群 I：14 匹(52 週後に 10 匹を中間と殺)、衛星群 II：10 匹(26 週後に中間と殺))を用いた混餌(原体：雄：0、50、100、200 及び 1,000 ppm、雌：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 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 21 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		50 ppm	100 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.84	3.68	7.32	36.5	—
	雌	—	—	8.92	44.1	219

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 1,000 ppm 投与群雄及び 5,000 ppm 投与群雌で慢性腎症等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm(7.32 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm(44.1 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 38)

表 22 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
5,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ RBC、Ht、Hb、MCHC 減少 ・ GGT、T.Chol 増加、TG 減少 ・ 尿比重減少 ・ 肝及び腎比重量増加、副腎比重量減少 ・ 肝暗調化及び小葉像明瞭 ・ 下腿横紋筋線維萎縮 ・ 前胃びらん・潰瘍 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、変異肝細胞巢(好酸性細胞) ・ 慢性腎症、近位尿細管空胞化及び近位尿細管褐色色素(リポフスチン)沈着 ・ 白内障、網膜萎縮
1,000 ppm*	・ 尿比重減少、尿量増加	1,000 ppm 以下毒性所見なし

	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃びらん・潰瘍 ・腎尿細管好塩基性変化、顆粒状尿円柱及び慢性腎症 	
200 ppm 以下	毒性所見なし	

※：腎近位尿細管硝子滴沈着が 1,000 ppm 以上の雄で認められているが、 α_2u グロブリンの沈着が確認されており種特異的变化であることから、毒性所見から除外した。

(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹、衛星群 I : 一群雌雄各 10 匹 (52 週時に中間と殺)、衛星群 II : 一群雌雄各 10 匹 (26 週時に中間と殺)) を用いた混餌 (原体 : 0、250、750 及び 2,250 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 23 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	750 ppm	2,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29	88	261
	雌	38	112	334

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 24 に、肺腫瘍の発生頻度は表 25 に示されている。

本試験において 250 ppm 以上投与群雌雄で肺腫瘍の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm 未満であると考えられた。(参照 39)

表 24 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
2,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量減少 ・脾色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾色素沈着 ・胸骨髄細胞低形成及び色素沈着
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肺結節増加 ・肺胞・細気管支上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺血管周囲単核細胞浸潤 ・胸骨髄細胞低形成
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肺終末細気管支上皮細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾髄外性造血亢進 ・胸骨髄色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺終末細気管支上皮細胞肥大

表 25 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）における肺腫瘍の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	250	750	2,250	0	250	750	2,250
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
肺	腺腫	7	25**	25**	33**	9	20*	30**	24**
	腺癌	4	6	12*	12*	0	3	3	7**

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05、** : p<0.01

(4) 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）-追加試験-

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、25、80 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 26 18 ヶ月発がん性試験（追加試験：マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	25 ppm	80 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.20	3.14	10.0	30.3
	雌	1.42	3.66	11.8	36.3

250 ppm 投与群の雌雄で肺終末細気管支上皮細胞過形成/肥大が、雄では肺腫瘍及び肺腫瘍（肺腺腫及び肺癌）が認められた。肺腫瘍の頻度については表 27 に示されている。

本試験において、250 ppm 投与群の雌雄で肺終末細気管支上皮細胞過形成/肥大が、また 250 ppm 投与群の雄では肺腺腫及び肺癌が認められたので、無毒性量は雌雄とも 80 ppm(雄：10.0 mg/kg 体重/日、雌：11.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 40)

表 27 18 ヶ月発がん性試験（追試：マウス）で認められた肺腫瘍の発生頻度

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	10	25	80	250	0	10	25	80	250
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肺	細気管支・肺腺腫	8	11	12	11	21**	10	8	11	14	13
	細気管支・肺癌	3	6	3	4	9	1	4	2	3	3
	腺腫+癌*	11	16	15	14	27**	10	12	12	16	16

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05、** : p<0.01

※：腺腫と癌を併せ持つ個体は重複カウントしていないため、合計値は必ずしも一致しない。

1 2. 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（原体：0、50、300 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	1,800 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.07	18.3	109
		雌	4.67	28.2	164
	F ₁ 世代	雄	3.39	20.7	125
		雌	4.95	30.5	177

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、表 29 に示されている。

本試験において 1,800ppm 投与群の親動物雌雄で肝及び腎比重量増加等が、児動物雌で子宮比重量減少が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 300 ppm(P 雄：18.3 mg/kg 体重/日、P 雌：28.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：20.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：30.5 mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 1,800 ppm(F₁ 雄：109 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：125 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm(F₁ 雌：28.2 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：30.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

(参照 41)

表 29 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	1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 腎比重量増加 甲状腺比重量増加 腎退色 尿細管好塩基性化 顆粒状尿管柱 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎及び卵巢比重量減少 近位尿細管空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び腎比重量増加 精囊比重量増加 腎退色 尿細管好塩基性化 顆粒状尿管柱 	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び腎比重量増加 近位尿細管空胞化 膈開口遅延
	300 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	1,800 ppm	1,800 ppm 以下毒性所見なし	1,800 ppm 以下毒性所見なし	1,800 ppm 以下毒性所見なし	・子宮比重量減少
	300 ppm 以下	見なし	見なし	見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、20、100

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。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で肝比重量増加、小葉中心性肝細胞腫大、腎尿細管空胞化が認められた。

胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群で頸肋骨の発現頻度の上昇が認められた。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児で 100 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 42)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体：0、2.5、7.5 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、25 mg/kg 体重/日で体重増加抑制が認められた。

胎児では検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 7.5mg/kg 体重/日、胎児で 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 43)

1 3. 遺伝毒性試験

フロニカミドの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成(UDS)試験、マウスを用いた小核試験、マウス結腸、肝及び肺におけるコメットアッセイが実施された。試験結果は全て陰性であった。

従って、フロニカミドに遺伝毒性はないものと考えられた(表 30)。(参照 44~49)

表 30 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	投与量・処理濃度	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 <u>uvrA</u> 株)	61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ^{+/+} -3.7.2.C	28.3~2,290 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞(CHL)	573~2,290 µg/mL (+/-S9)	陰性

<i>in vivo</i> <i>/in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 6 匹)	0、600、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	雄 : 0、250、500、1,000 雌 : 0、125、250、500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口 投与)	陰性
	コメットアッセイ (結腸、肝臓、肺) (参照 49)	ddY マウス (一群雄 4 匹)	0、375、750、1,500 mg/kg 体重 単回強制経口投与	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 C、D、E 及び F の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は全て陰性であった(表 31)。(参照 50~53)

表 31 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

試験		被験物質	対象	処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	代謝物 C	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> WP2uvrA 株)	5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		代謝物 D		33~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		代謝物 E		33~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		代謝物 F		33~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. その他の毒性試験

(1) 3 日間混餌投与によるマウス肺での細胞分裂解析

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用い 3 日間混餌 (原体 : 0、80、250、750 及び 2,250 ppm、0、12.3、40.9、130 及び 340 mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU 免疫染色によるマウス肺での細胞分裂解析が実施された。

750 ppm 以上投与群で肺細胞気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められた。80 ppm 投与群にはこの作用は認められず、80~250 ppm の間にミトジェン活性の閾値が存在すると考えられた。(参照 54)

(2) 3 日間混餌投与による肺における細胞分裂のマウスとラット間の種差比較試験

ICR マウス及び Wistar ラット (ともに一群雌 5 匹) を用い 3 日または 7 日間混

餌（原体：マウス：0及び2,250 ppm、ラット：0及び5,000 ppm、マウス：0及び374～386 mg/kg 体重/日、ラット：0、392～403 mg/kg 体重/日に相当）投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU 免疫染色による肺の細胞分裂解析によりマウスとラット間の種差比較試験が実施された。

マウスでは3日及び7日間の投与後に2,250 ppm 投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められたが、ラットでは両投与期間ともに増加は認められなかった。（参照 55）

（3）28日間混餌投与及びその回復試験におけるマウス肺への作用とその回復性

ICR マウス（一群雄5匹）を用い28日間混餌（原体：0及び2,250 ppm、0及び303 mg/kg 体重/日に相当）投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、光学顕微鏡によるクララ細胞の形態変化や数の変化の観察、BrdU 免疫染色によるマウス肺での細胞分裂解析及び28日投与群とその回復群のマウスの肺について電子顕微鏡学的検査が実施された。

28日間混餌投与した2,250 ppm 投与群では肺細胞気管支上皮細胞の細胞分裂亢進、クララ細胞の突出、肥大、細胞質の分泌顆粒増加及び肥大が認められたが、回復群（1週間後、2週間後及び4週間後）ではBrdU 陽性細胞の増加は認められず、クララ細胞は投与1週間後には正常形態に回復した。（参照 56）

（4）フロニカミド及びその代謝物C、D、Eを用いた短期間混餌投与試験におけるマウス肺でのBrdUによる細胞分裂解析

ICR マウス（一群雄5匹）を用い3日または7日間混餌（フロニカミド、代謝物C、D及びE各々：0及び2,250 ppm、フロニカミド：0及び330～389、代謝物C：0及び318～402、D：0及び332～385、E：0及び336～364 mg/kg 体重/日に相当）投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、フロニカミド及びその代謝物C、D、EのBrdU 免疫染色によるマウス肺の細胞分裂解析が実施された。

フロニカミドでは3日及び7日間の投与後に2,250 ppm 投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められたが、代謝物では両投与期間ともに増加は認められなかった。（参照 57）

（5）フロニカミド及びイソニアジドのマウス3系統の3日間混餌投与による肺の細胞分裂解析比較試験

ICR マウス（一群雄5匹）、B6C3F1 マウス（一群雄5匹）及びC57 マウス（一群雄5匹）を用いフロニカミドまたはイソニアジドを3日混餌（フロニカミド、イソニアジド各々：0、2,250 ppm、フロニカミド：0、299～306、イソニアジド：0、290～325 mg/kg 体重/日に相当）投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU 免疫染色によるマウス肺の細胞分裂解析を行い、フロニカミド及びイソニアジドに対するマウス3系統間の比較試験が実施された。

フロニカミドではICR マウスの2,250 ppm 投与群でのみ肺の終末細気管支上皮

細胞の細胞分裂亢進が認められたが、イソニアジドでは3系統全てのマウスの2,250 ppm 投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められ、その増加レベルは ICR>B6C3F1>C57 マウスであった。(参照 58)

(6) ラットを用いた繁殖毒性試験におけるメカニズム試験

ラットを用いた繁殖試験[11. (1)]のF₁世代で正常分娩したペアの雌雄各親8匹から採取した血清を用いて、血清中の性腺刺激ホルモン及び性ホルモン濃度(雄:FSH、LH、テストステロン、雌:FSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン)に対するフロニカミド投与の影響について確認が行われるとともに、フロニカミドのエストロゲン受容体(α及びβ)に対するエストロゲン様活性の影響を確認するためレセプターバインディングアッセイが実施された。

ホルモン測定については、1,800 ppm 群の雌でFSH増加、エストラジオールの減少傾向が、300 ppm 投与群以上の雌でLH増加が認められた。

レセプターバインディングアッセイの結果、フロニカミドはエストロゲン受容体α及びβとエストラジオールとほぼ同等に結合親和力を持つ蛍光リガンドの結合を生物学的に意味のあるレベルで阻害しなかった。

フロニカミド投与により、詳細なメカニズムは明らかではないがエストラジオール生成及び血中濃度が減少するが、エストロゲン受容体へ直接関与するものではなく、その影響とFSH及びLHが増加するといった正のフィードバック機構には用量相関があると考えられた。(参照 59)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フロニカミド」の評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、主な排泄経路は尿中であつた。尿中からはフロニカミドが多く認められ、主要代謝物として D が、その他の代謝物として I、G、B、J、E、E 抱合体及び I 抱合体が認められた。糞中からはわずかではあるがフロニカミド及び代謝物として D、G、B、I、E、E 抱合体及び I 抱合体等が認められた。胆汁中からはわずかではあるが、フロニカミド及び代謝物として D 及び C が認められた。主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。

小麦、ばれいしょ及びももを用いた植物体内運命試験が実施されており、玄麦、ばれいしょ塊茎及びもも果実中の残留放射エネルギーはわずかであり、その内容としてフロニカミド、主要代謝物として C 及び E が認められた。

土壌中運命試験が実施されており、フロニカミドの土壌中半減期は好氣的条件下で 1.0 日であり、主要分解物として CO₂ が認められた。その他、分解物として E 及び F が認められたが、処理 30 日後には減衰した。

水中加水分解及び水中光分解試験が実施されており、加水分解試験でのフロニカミドの半減期は pH7 及び 9、50°C でそれぞれ 578 日、9.0 日、pH9、40 及び 25°C でそれぞれ 17.1 日、204 日であり、主要分解物として B 及び C が認められた。水中光分解試験でのフロニカミドの半減期は滅菌緩衝液、滅菌蒸留水及び河川水でそれぞれ春期における東京（北緯 35°）の太陽光換算で 1,330 日、2,270 日及び 909 日であり、光分解に対して安定であつた。

果樹、野菜、茶等を用いて、フロニカミド、代謝物 C 及び E を分析対象とした作物残留試験が実施されており、フロニカミドの最高値は散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 22.7 mg/kg であつたが、その後減衰した。代謝物 C 及び E についても最高値は散布 7 日後の茶（荒茶）であり、それぞれ 2.23 mg/kg、0.42 mg/kg であつた。

火山灰・軽埴土及び沖積・壤土を用いて、フロニカミド及び分解物（B、C、D、E 及び F）を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施されており、半減期はフロニカミドとして 0.8～3.5 日であり、フロニカミド及び分解物としては、1.3～5.9 日であつた。

フロニカミドの急性経口 LD₅₀ はラットの雄で 884 mg/kg 体重、雌で 1,770 mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 5,000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で 4.90 mg/L 超であつた。

代謝物 C、E、D 及び F の急性経口 LD₅₀ はそれぞれラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超であつた。

急性神経毒性試験で得られた無毒性量はラットで 600 mg/kg 体重であつた。急性神経毒性は認められなかつた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで 15.3 mg/kg 体重/日、ラットで 12.1 mg/kg 体重/日、イヌで 20 mg/kg 体重/日であつた。

亜急性神経毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 67 mg/kg 体重/日であつた。

神経毒性は認められない。

マウスの発がん性試験で ICR マウスに自然発症性の肺胞終末細気管支上皮腫瘍が増加したことから、肺腫瘍についてのメカニズム試験が実施された。

フロニカミドがマウスの肺腫瘍を誘発した明らかな機序を解明することはできなかったが、フロニカミドがマウスの細気管支上皮細胞、特にクララ細胞の細胞分裂を亢進させることが確認された。また、ラット、他の 2 系統のマウス及び代謝物 C、E 及び D を投与した ICR マウスでは肺細胞の細胞分裂亢進が認められなかったこと、全ての遺伝毒性試験の結果が陰性であること等を総合的に勘案すると、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、イヌで 8 mg/kg 体重/日、ラットで 7.32 mg/kg 体重/日、マウスで 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親動物で卵巣比重量減少及び性成熟遅延、児動物の雌で子宮比重量減少が認められ、これは血中エストラジオール濃度の減少に関連した変化であるが、エストロゲン受容体へ直接関与するものではなく、繁殖能力に悪影響を与えるほどのものではないと考えられた。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 18.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児で 100 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 7.5 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。いずれも催奇形性は認められない。

フロニカミドの細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* 肝 UDS 試験、マウスを用いた小核試験、マウス結腸、肝及び肺におけるコメットアッセイが実施されており、全ての試験において陰性の結果が得られた。従って、フロニカミドに遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物 C、D、E 及び F の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は陰性であった。

各種毒性試験結果から、フロニカミド投与による影響は主に肝臓、腎臓及び血液（骨髄）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフロニカミド、代謝物 C 及び E と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 32 に示されている。

表 32 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：12.1 雌：72.3	雄：60.0 雌：340	雄：腎尿細管好塩基性変化等 雌：腎近位尿細管細胞空胞化等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	雄：67 雌：81	雄：625 雌：722	雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)
	2年間慢 性毒性/発 がん性併 合試験	雄：7.32 雌：44.1	雄：36.5 雌：219	雌雄：慢性腎症等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	親動物： P雄：18.3 P雌：28.2 F ₁ 雄：20.7 F ₁ 雌：30.5 児動物： F ₁ 雄：109 F ₁ 雌：28.2 F ₂ 雄：125 F ₂ 雌：30.5	親動物 P雄：109 P雌：164 F ₁ 雄：125 F ₁ 雌：177 児動物 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：164 F ₂ 雄：— F ₂ 雌：177	親動物雌雄：肝及び腎比重量増加 児動物雄：毒性所見なし 児動物雌：子宮比重量減少等 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	母動物及び胎児： 100	母動物及び胎児： 500	母動物：小葉中心性肝細胞腫大等 胎児：頸肋骨の発現頻度の上昇 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：15.3 雌：192	雄：154 雌：1,250	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大
	18ヵ月間 発がん性 試験	雌雄：—	雄：29 雌：38	雌雄：肺腺腫及び腺癌発生増加等
	18ヵ月間 発がん性 試験・追 加試験	雄：10.0 雌：11.8	雄：30.3 雌：36.3	雄：肺腺腫及び肺癌等 雌：肺終末細気管支上皮細胞過形成 /肥大
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：7.5 胎児：25	母動物：25 胎児：—	母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性毒 性試験	雌雄：20	雄：— 雌：50	雄：毒性所見なし 雌：網状赤血球数増加等

1年間 慢性毒性 試験	雌雄：8	雌雄：20	雌雄：網状赤血球数増加等
-------------------	------	-------	--------------

1)最小毒性量で認められた毒性所見の概要等

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の7.32 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.073 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.073 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)	7.32 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	名称 (略称)	化学名
B	TFNG-AM	<i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycinamide
C	TFNG	<i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycine
D	TFNA-AM	4-trifluoromethylnicotinamide
E	TFNA	4-trifluoromethylnicotinic acid
F	TFNA-OH	6-hydroxy-4-trifluoromethylnicotinic acid
G	IKI-220 <i>N</i> Oxide	<i>N</i> -cyanomethyl-4-trifluoromethylnicotinamide 1-oxide
H	TFNG <i>N</i> Oxide	<i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycine 1-oxide
I	TFNA-AM <i>N</i> Oxide	4-trifluoromethylnicotinamide 1-oxide
J	OH-TFNA-AM	6-hydroxy-4-trifluoromethylnicotinamide

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
FOB	機能観察総合評価
FSH	卵胞刺激ホルモン
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ペプチダーゼ (γ-GTP))
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
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体刺激ホルモン
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
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
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

国内の圃場の試験

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					フロニカミド		代謝物C		代謝物E		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2000年度 2003年度	4	75~	2	7	0.01	0.01*	0.04	0.02*	0.05	0.02*	0.05*
	4	120 ^{WG}		14	<0.01	<0.01	0.07	0.02*	0.07	0.03*	0.06*
	2	×2		30	<0.01	<0.01	0.06	0.04*	0.06	0.04*	0.08*
ばれいしょ (塊茎) 2006年度	2	75~ 90 ^{WG} ×2	2	7	0.01	0.01*	0.02	0.02*	0.04	0.03	0.06
	2			14	0.01	0.01*	0.06	0.04	0.05	0.04	0.08
	2			21	0.01	0.01*	0.04	0.03	0.02	0.02	0.06
	2			30	<0.01	<0.01	0.04	0.03	0.02	0.02	0.06
	2	150 ^{WG} ×2	2	7	0.02	0.02*	0.02*	0.02*	0.04	0.03	0.06
	2			14	0.01	0.01*	0.02*	0.02*	0.04	0.03	0.06
	2			21	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.05	0.02	0.08
	2			30	<0.01	<0.01	0.02*	0.02	0.04	0.02	0.05
はくさい (茎葉) 2006年度	2	125~ 150 ^{WG} ×2	2	1	0.67	0.34	0.10	0.06	0.04	0.02*	0.42
	2			3	0.28	0.17	0.08	0.07	0.05	0.03	0.27
	2			7	0.31	0.17	0.32	0.16	0.08	0.06	0.39
	2			14	0.19	0.11	0.30	0.16	0.12	0.08	0.25
キャベツ (葉球) 2006年度	2	150 ^{WG} ×2	2	1	0.27	0.14	0.16	0.08	0.07	0.04*	0.26
	2			3	0.13	0.07	0.17	0.10	0.10	0.05*	0.22
	2			7	0.05	0.02	0.24	0.14	0.16	0.08*	0.24
	2			14	<0.01	<0.01	0.23	0.11	0.22	0.10*	0.22*
ねぎ (茎葉) 2006年度	2	600 ^G + 200 ^{WG} ×3	4 ^a	1	0.96	0.59	0.04	0.02	0.42	0.19	0.80
	2			3	0.78	0.46	0.06	0.04	0.60	0.28	0.78
	2			7	0.39	0.21	0.06	0.04	0.53	0.27	0.52
	2			14	0.07	0.04	0.04	0.03	0.42	0.20	0.28
ミニトマト (果実) 2003年度	2	100~ 150 ^{WG} ×3	3	1	0.32	0.21	0.09	0.06	<0.02	<0.02	0.29
	2			3	0.24	0.20	0.10	0.08	<0.02	<0.02	0.30
	2			7	0.33	0.22	0.18	0.14	0.02	0.02*	0.38
	2			14	0.35	0.22	0.31	0.22	0.02	0.02*	0.46
	2			21	0.27	0.16	0.54	0.36	0.04	0.02*	0.57
	2			28	0.16	0.15	0.72	0.39	0.04	0.03*	0.63
	2			35	0.14	0.11	0.70	0.46	0.05	0.03*	0.61
	2			42	0.09	0.06	0.73	0.46	0.05	0.03*	0.56
なす (果実) 2001年度	2	150 ^{WG} ×2	2	1	0.22	0.17	0.10	0.08	0.02	0.02	0.27
	2			3	0.17	0.14	0.17	0.12	0.05	0.05	0.31
	2			7	0.09	0.05	0.29	0.20	0.08	0.07	0.31
なす (果実) 2003年度	2	100 ^{WG} ×3	3	1	0.29	0.23	0.48	0.38	0.25	0.16	0.77
	2			3	0.23	0.16	0.66	0.46	0.17	0.15	0.77
	2			7	0.07	0.06	0.92	0.66	0.20	0.18	0.90
	2			14	0.01	0.01*	0.79	0.67	0.34	0.20	0.88
	2			21	0.01	0.01*	0.71	0.59	0.23	0.15	0.75
	2			28	<0.01	<0.01	0.50	0.40	0.13	0.09	0.50
	2			35	<0.01	<0.01	0.34	0.24	0.10	0.06	0.32
	2			42	<0.01	<0.01	0.24	0.18	0.07	0.04	0.22