

農薬評価書  
フロニカミド

(第 3 版)

2010年9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	5
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) 吸収	9
(2) 分布	9
(3) 代謝	11
(4) 排泄	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) 小麦	12
(2) ばれいしょ	13
(3) もも	14
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	14
(2) 好氣的土壌中運命試験	15
(3) 土壌吸脱着試験	15
4. 水中運命試験	16
(1) 加水分解試験	16
(2) 水中光分解試験 (緩衝液)	16
(3) 水中光分解試験 (蒸留水及び河川水)	16
5. 土壌残留試験	16
6. 作物等残留試験	17
(1) 作物残留試験	17
(2) 畜産物残留試験	18

(3) 推定摂取量	18
7. 一般薬理試験	19
8. 急性毒性試験	20
(1) 急性毒性試験	20
(2) 急性毒性試験(代謝物)	20
(3) 急性神経毒性試験(ラット)	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	22
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	23
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	24
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験	24
(6) 代謝物Cを用いた90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(7) 代謝物Eを用いた90日間亜急性毒性試験(ラット)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	25
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)①	26
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)②<追加試験>	27
12. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	28
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	29
13. 遺伝毒性試験	29
14. その他の試験	31
(1) マウスの肺所見に関する考察	31
(2) ラットを用いた繁殖毒性試験におけるメカニズム試験	32
III. 食品健康影響評価	34
・別紙1: 代謝物/分解物略称	38
・別紙2: 検査値等略称	39
・別紙3: 作物残留試験成績(国内)	40
・別紙4: 作物残留試験(海外)	44
・別紙5: 畜産物残留試験成績	48
・別紙6: 推定摂取量	49
・参照	50

## ＜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、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）
- 2004年 12月 15日 第21回農薬専門調査会
- 2005年 6月 6日 追加資料受理（参照64）
- 2005年 7月 20日 第33回農薬専門調査会
- 2005年 9月 20日 追加資料受理（参照65）
- 2005年 11月 16日 第38回農薬専門調査会
- 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へ通知）（参照66）
- 2006年 10月 6日 残留農薬基準告示（参照67）
- 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農薬登録申請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68～74）
- 2008年 2月 14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 6月 2日 追加資料受理（参照75）
- 2008年 6月 24日 第40回農薬専門調査会幹事会
- 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へ通知）（参照76）
- 2009年 7月 2日 残留農薬基準告示（参照77）

### －第3版関係－

- 2009年 10月 16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（適用拡大：非結球レタス及びみつば）

- 2009年 10月 20日 インポートトレランス設定の要請（にんじん、キャベツ、肉類等）
- 2009年 10月 27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 1027 第5号）、関係書類の接受（参照 78～84）
- 2009年 10月 29日 第307回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 5月 19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（適用拡大：いんげんまめ、だいこん、ブロッコリー、アスパラガス及びえだまめ）
- 2010年 6月 2日 厚生労働省より関係書類の接受（参照 85、86）
- 2010年 7月 14日 第64回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 9月 6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
- 2010年 9月 9日 第347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>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\*：2007年2月1日から

\*\*：2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

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

\*：2009年7月9日から

＜食品安全委員会農業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)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 真	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	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)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 真	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根岸友恵
林 真 (座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 真	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎***	
小林裕子	西川秋佳**	

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

三枝順三

布柴達男

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

三枝順三\*\*\*

佐々木有

代田真理子

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

本間正充

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

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

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

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

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

## 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。

評価に用いた試験成績は、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)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、フロニカミド投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大等)、腎臓(尿管好塩基性変化、空胞化等)及び血液(貧血)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、遺伝毒性試験ではすべ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

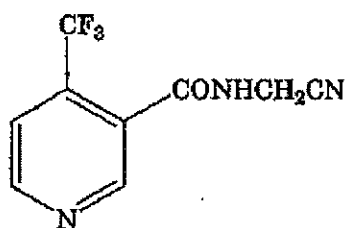
### 4. 分子式

$C_9H_6F_3N_3O$

### 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ことによって殺虫効果を示す。諸外国では米国(非食用作物)、英国(食用作物)等で登録されている。

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農薬登録申請(適用拡大:非結球レタス及びみつば等)及びインポートトレランス設定の要請(にんじん、キャベツ、肉類等)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、フロニカミドのピリジル環 3 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「 $^{14}\text{C}$ -フロニカミド」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. 動物体内運命試験

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -フロニカミドを 2 mg/kg 体重 (以下、[1.] において「低用量」という。) 又は 400 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。

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  $T_{\max}$  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  $C_{\max}$  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	2 mg/kg 体重		400 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間) <sup>※</sup>	0.4	0.4	0.9	0.5
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	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<sup>®</sup>” を用いて算出された。

##### ② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] で得られた投与後 48 時間の胆汁、尿及びケージ洗浄液並びに投与 48 時間後のカーカス<sup>1</sup>中放射能の合計から、吸収率は低用量で 92.5~93.0%、高用量で 85.5~89.8% と算出された。(参照 5)

#### (2) 分布

##### ① 単回投与

SD ラット (一群雌雄各 3~5) に  $^{14}\text{C}$ -フロニカミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

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  $T_{1/2}$  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。

<sup>1</sup> 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)。

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 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与条件		$T_{\text{max}}$ 付近*	168 時間後
2 mg/kg 体重	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)、骨髄(1.92)、全血(1.89)	すべての組織で 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)、 子宮(2.36)、心臓(2.13)、肺(2.07)、骨髄(2.06)、 脾臓(2.04)、全血(1.98)	すべての組織で 0.05 未満
400 mg/kg 体重	雄	消化管(1,720)、副腎(672)、甲状腺(652)、 肝臓(442)、腎臓(311)、脾臓(302)、膵臓(300)、 心臓(259)、全血(256)	すべての組織で 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)、子宮(290)、 卵巣(285)、心臓(281)、全血(280)	すべての組織で 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)

## ② 反復投与

SD ラット(一群雌雄各 3~5 匹)に、非標識フロニカミドを低用量で一日 1 回 14 日間連続経口投与した後、15 日目に  $^{14}\text{C}$ -フロニカミドを低用量で単回経口投与(以下、[1.]において「反復投与」という。)し、体内分布試験が実施された。

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 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与条件		$T_{\text{max}}$ 付近*	168 時間後
2 mg/kg 体重 反復投与	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)、心臓(1.99)、全血(1.83)	すべての組織で 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)、全血(1.95)	すべての組織で 0.05 未満

※雌雄ともに投与 0.5 時間後

### (3) 代謝

尿及び糞中排泄試験（単回投与及び反復投与） [1. (4) ①] 並びに胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] 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 4 に示されている。

また、別途実施された代謝物 E の単回投与（0.5 又は 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、64）

表 4 尿、糞、胆汁及び肝臓中における代謝物 (%TAR)

試験群 <sup>1)</sup>	試料 <sup>2)</sup>	フロニカミド	代謝物 <sup>3)</sup>
単回投与 反復投与	尿	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	0.7～2.4	D、C 及び B(1.2 未満)
単回投与	糞	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	60～70	D(16～20)、E 抱合体、B、I、I 抱合体 及び J(1.8 未満)
	糞	0.3～2.0	I 抱合体+E 抱合体、D 及び E(1.9 未満)
	胆汁	2.5～3.3	B 及び D(1.2 未満)

1)：投与量は、反復投与では 2 mg/kg 体重、他の試験群では 2 及び 400 mg/kg 体重。

2)：尿は投与後 48 時間、糞は投与後 24 時間、胆汁は投与後 16 時間、肝臓は投与 0.5～6 時間後の試料。

3)：「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。

### (4) 排泄

#### ① 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 3～5）に <sup>14</sup>C-フロニカミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は、投与量、投与方法及び性別に係わらず 74% TAR 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。主要排泄経路はいずれの投与群でも尿中であり、投与後 168 時間の尿中排泄率は 87.2～93.6% TAR であった。（参照 3、4）

表 5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重								400 mg/kg 体重			
投与方法	単回				反復				単回			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	82.5	4.5	86.9	4.0	84.0	4.4	83.1	3.9	69.7	4.3	83.2	5.1
投与後 168 時間	89.5	6.4	92.8	5.0	87.6	6.5	88.4	7.2	87.2	5.3	93.6	3.9

注) 尿の値はケージ洗浄液を含む

## ② 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 <sup>14</sup>C-フロニカミドを低用量又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 6 に示されている。(参照 5)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重		400 mg/kg 体重	
性別	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

注) 尿の値はケージ洗浄液を含む

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 小麦

水和剤に調製した <sup>14</sup>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)又は 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、もみ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及び代謝物は表 7 に示されている。

放射能はもみ殻から最も多く検出された。玄麦中の放射能濃度はもみ殻の 7.8%であり、もみ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。すなわち、フロニカミドの側鎖のシアノ基の加水分解による B の生成、それに続く酸アミドの分解によるカルボン酸 C の生成、さらにアミド結合の開裂による E の生成又は酢酸残基が脱離した D 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 7 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理量 (g ai/ha)	試料	総残留放射能 (mg/kg)	フロニカミド (%TRR)	代謝物 (%TRR)
100	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)
	もみ殻	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)
500	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)
	もみ殻	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 <sup>14</sup>C-フロニカミドを、ばれいしょ (品種: Kennebec) の収穫 28 及び 14 日前の計 2 回、それぞれ 100 g ai/ha (通常処理区) 又は 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 8 に示されている。

塊茎及び茎葉中の残留放射能は、通常処理区でそれぞれ 0.106~0.145 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 8 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理量 (g ai/ha)	試料	表面洗浄 の有無	総残留放射能 (mg/kg)	フロニカミド (%TRR)	代謝物 (%TRR)
100	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)
500	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  $^{14}\text{C}$ -フロニカミドを、もも（品種：Elberta）の収穫 35 及び 21 日前の計 2 回、それぞれ 100 g ai/ha（通常処理区）又は 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。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 9 に示されている。

通常処理区及び 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 及び 0.322 mg/kg であった。

通常処理区の果実全体における残留放射能の主成分は、親化合物及び代謝物 E であり、それぞれ 30.1 及び 49.3%TRR を占めた。5 倍処理区ではそれぞれ 60.7 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 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 であり、それぞれ 33~65、5~16 及び 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 9 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理量 (g ai/ha)	試料	総残留放射能 (mg/kg)	試料内分布	残留放射能 (%TRR)	フロニカミド (%TRR)	代謝物 (%TRR)
100	果実	0.100	果汁	73.2	20.3	E(39.9)、C(5.0)、B、D(各々1.5未満)
			絞りがす	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)
500	果実	0.322	果汁	63.7	40.2	E(12.9)、C(3.0)、B、D(各々2.0未満)
			絞りがす	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

$^{14}\text{C}$ -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後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  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、処理直後には 96.1%TRR であったが、試験終了時（処理

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、 $^{14}\text{CO}_2$ 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) 好氣的土壌中運命試験

$^{14}\text{C}$ -フロニカミドを壤質砂土(米国)に乾土あたり0.1mg/kgとなるように添加後、 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 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壌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、処理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、処理30日後には35.2%TARと増加した。30日間の累積 $^{14}\text{CO}_2$ は47%TARであった。

フロニカミドの好氣的土壌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は処理3日後に最大値36.4%TAR、Fは処理7日後に最大値20.2%TARに達し、いずれもその後減少して、処理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、処理30日後にはすべて2.0%TAR未満であった。

土壌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の生成であり、中間体としてC、B及びDが生成した。これらを経て最終的に $\text{CO}_2$ まで無機化されると考えられた。(参照10)

## (3) 土壌吸脱着試験

$^{14}\text{C}$ -フロニカミドを用いて、5種類の海外土壌[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種類の国内土壌[壤土(栃木)]における土壌吸脱着試験が実施された。

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



#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

<sup>14</sup>C-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℃、50±1℃及び 40±1℃の暗条件下でインキュベートし、加水分解試験が実施された。

推定半減期は表 10 に示されている。主要分解物として B 及び C が認められ、pH 9 (50℃) では、処理 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)

表 10 加水分解試験結果概要 (推定半減期)

緩衝液	pH 4	pH 5	pH 7	pH 9
25℃	/	—	—	204 日
40℃	/	/	/	17.1 日
50℃	—	—	578 日	9.0 日

/ : 試験実施せず — : 加水分解されず

##### (2) 水中光分解試験 (緩衝液)

<sup>14</sup>C-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、23±2℃ で 15 日間キセノン光 (光強度 : 10.6 W/m<sup>2</sup>、波長 : 290~348 nm) を照射し、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、光照射区で 267 日、東京 (北緯 35 度)、春の太陽光下換算では 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 (蒸留水及び河川水)

<sup>14</sup>C-フロニカミドを滅菌蒸留水 (pH 6.24) 及び滅菌河川水 (採取地 : 茨城県内利根川、pH 7.73) に、5 mg/L の濃度で添加し、25℃で 30 日間キセノン光 [光強度 : 35.7 W/m<sup>2</sup> (波長 : 300~400 nm) 又は 285 W/m<sup>2</sup> (波長 : 300~800 nm) ] を照射し、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、東京 (北緯 35 度)、春の太陽光下換算ではそれぞれ 2,270 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

火山灰土・壤土 (茨城)、沖積土・埴壤土 (徳島)、火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・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。

結果は表 11 に示されている。（参照 15、70）

表 11 土壌残留試験成績

試験		濃度*	土壌	推定半減期（日）	
				フロニカミド	フロニカミド +分解物
容器内 試験	湛水 状態	0.3 mg/kg	火山灰土・壤土	59	77
			沖積土・埴壤土	58	65
	畑水分 状態		火山灰土・軽埴土	1.2	2.0
			沖積土・壤土	0.8	1.3
圃場 試験	水田	300 <sup>G</sup> g ai/ha	火山灰土・壤土	6.1	6.4
			沖積土・埴壤土	1.5	1.8
	畑地	300 <sup>WG</sup> g ai/ha	火山灰土・軽埴土	3.5	5.9
			沖積土・壤土	2.7	2.8

※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. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

果実、野菜、茶等を用いて、フロニカミド、代謝物 C、D（海外のみ）及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

今回、適用拡大申請されている作物（非結球レタス、みつば、いんげんまめ、だいこん、ブロッコリー、アスパラガス及びえだまめ）を含む国内での適用作物については別紙 3、インポートトレランス設定の要請に伴い新たに提出された作物（ばれいしょ、だいこん、キャベツ、ブロッコリー、からしな、にんじん、トマト、ピーマン、とうがらし及びきゅうり）については別紙 4 に示されている。

国内で栽培されている農産物におけるフロニカミドの最高値は、最終散布 7 日後に収穫された茶（荒茶）の 22.7 mg/kg であった。また、代謝物 C の最高値は最終散布 7 日後に収穫された茶（荒茶）の 3.05 mg/kg、代謝物 E の最高値は最終散布 35 日後に収穫されたいんげんまめの 1.43 mg/kg、フロニカミド、代謝物 C 及び E の合計の最高値は最終散布 7 日後に収穫された茶（荒茶）の 20.4 mg/kg であった。代謝物 C 又は E は、ばれいしょ、だいこん、キャベツ、ねぎ、アスパラガス、なす、きゅうり、すいか、メロン、いんげんまめ、えだまめ、れんこん、なし、すもも及びうめを用いた試験でフロニカミドを上回る場合があった。

海外で栽培されている農産物において、登録された使用方法で実施された試験におけるフロニカミド、代謝物 C、D 及び E の最高値は、いずれも最終散布当日に収穫されたからしなで認められ、それぞれ 8.52、1.38、0.077 及び 0.411 mg/kg

であった。(参照 16~18、71~73、75、80、81、86)

## (2) 畜産物残留試験

ウシ及びニワトリを用い、フロニカミド及び代謝物 C の 1:1 混合物を 28 日間混餌投与し、フロニカミド、代謝物 C、D、E 及び J を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。結果は別紙 5 に示されている。

フロニカミドの畜産物における最高値は、ニワトリに 25.8 ppm (2.79 mg/羽) で 28 日間混餌投与した試験の、投与開始 17 日後における卵の 0.0748 µg/g であった。卵以外のすべての試料 (ウシの試料を含む) において、フロニカミドは定量限界未満であった。他に、代謝物 D がウシの乳汁、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪並びにニワトリの卵、筋肉、肝臓及び脂肪で 0.0115~1.12 µg/g、E がウシの腎臓で 0.0380~0.142 µg/g、J がウシの乳汁、肝臓及び腎臓並びにニワトリの筋肉で 0.0101~0.0369 µg/g 認められた。C はウシの腎臓の 1 試料で 0.01 µg/g 認められた以外、他の試料では定量限界未満であった。(参照 81)

## (3) 推定摂取量

別紙 3 の国内における作物残留試験の分析値を用いて、フロニカミド、代謝物 C 及び E を暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 12 に示されている。詳細は別紙 6 に示されている。

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 (非結球レタス及びみつば) を含む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 12 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)	207	105	202	216

## 7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 19)

表 13 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	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	
睡眠時間 延長 ヘキサバルビタール 睡眠	ICR マウス	雄 8	0、20.5、51.2、 128、320、 800	51.2	128	800 mg/kg 体重群で死亡例、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	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	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	ICR マウス	雄 8	0、20.5、51.2、 128、320、 800	320	800	800 mg/kg 体重群で死亡例、320 mg/kg 体重群以下では投与による影響なし。
骨格筋	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。

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
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 14 に示されている。（参照 20～22）

表 14 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (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 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 <sub>50</sub> (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を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 23～26、79）

表 15 急性毒性試験結果概要

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 B	SD ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
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 体重投与群の雌雄において、投与 30~60 分後の観察で着地時後肢開脚幅の増加、雄において投与 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 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（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 17 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  $\alpha 2u$  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 以上投与群の雄で腎尿細管好塩基性変化等が、5,000 ppm 投与群の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 17 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"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・MCHC 増加、Ht 減少</li> <li>・TG 減少</li> <li>・肝及び腎比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・腎近位尿細管細胞空胞化</li> </ul>
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼周囲赤色物付着</li> <li>・TG 減少</li> <li>・腎退色</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎比重量増加</li> <li>・腎尿細管好塩基性変化及び顆粒状尿円柱</li> </ul>	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、 $\alpha 2u$  グロブリンの沈着が確認されており種特異的な変化であることから、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 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という。(以下同じ)

表 18 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 19 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等が認められたので、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)

表 19 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"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 自発運動量低下</li> <li>・ MCV、MCH 及び網赤血球数増加、RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少</li> <li>・ Cre、T.Bil、ナトリウム及びカルシウム増加、カリウム減少</li> <li>・ 肝及び脾比重量増加</li> <li>・ 胸骨髄の低形成及び色素沈着亢進</li> <li>・ 脾髄外造血亢進及び色素沈着亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ 自発運動量低下</li> <li>・ MCV、MCH 及び網赤血球数増加、RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ Glu 増加</li> <li>・ 肝及び脾比重量増加</li> <li>・ 胸骨髄の低形成及び色素沈着亢進</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾髄外造血亢進及び色素沈着亢進</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	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。瀕死期に切迫と殺した一例では腓浮腫及び胸腺退縮が認められた。

本試験において、雄では 20 mg/kg 体重/日（最高用量群）で検体投与の影響が認められず、雌では 50 mg/kg 体重/日投与群で網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 20 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 20 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及び摂餌量減少が認められた。FOB 及び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 投与群の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) 28 日間亜急性経皮毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、20、150 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 79）

#### (6) 代謝物 C を用いた 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 C：雄は 0、50 及び 2,000 ppm、雌は 0、200 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 代謝物 C を用いた 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	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

すべ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）

### (7) 代謝物 E を用いた 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 E : 雄は 0、50 及び 2,000 ppm、雌は 0、200 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による代謝物 E の 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 代謝物 E を用いた 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	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.42	—	136	—
	雌	—	15.9	—	409

すべ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 : 雄は 0、50、100、200 及び 1,000 ppm、雌は 0、200、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 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 23 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 24 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の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 24 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"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・RBC、Ht、Hb、MCHC 減少</li> <li>・GGT、T.Chol 増加、TG 減少</li> <li>・尿比重減少</li> <li>・肝及び腎比重量増加、副腎比重量減少</li> <li>・肝暗調化及び小葉像明瞭</li> <li>・下腿横紋筋線維萎縮</li> <li>・前胃びらん、潰瘍</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、変異肝細胞巢(好酸性細胞)</li> <li>・慢性腎症、近位尿細管空胞化及び近位尿細管褐色色素(リボフスチン)沈着</li> <li>・白内障、網膜萎縮</li> </ul>
1,000 ppm <sup>※</sup>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿比重減少、尿量増加</li> <li>・前胃びらん、潰瘍</li> <li>・腎尿細管好塩基性変化、顆粒状尿円柱及び慢性腎症</li> </ul>
200 ppm 以下		毒性所見なし
		1,000 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、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、毒性所見から除外した。

### (3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)①

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 25 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 25 18 カ月間発がん性試験(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 26 に、肺腫瘍の発生頻度は表 27 に示されている。

本試験において 250 ppm 以上投与群の雌雄で肺腫瘍の増加等が認められたので、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)  
(肺毒性に関する考察は [14. (1)] を参照)

表 26 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ①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"> <li>腎比重量減少</li> <li>脾色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>脾色素沈着</li> <li>胸骨髄細胞低形成及び色素沈着</li> </ul>
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺結節増加</li> <li>肺胞及び細気管支上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺血管周囲単核細胞浸潤</li> <li>胸骨髄細胞低形成</li> </ul>
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺終末細気管支上皮細胞肥大</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>脾髄外性造血亢進</li> <li>胸骨髄色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺終末細気管支上皮細胞肥大</li> </ul>

表 27 18 カ月間発がん性試験 (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 カ月間発がん性試験 (マウス) ②<追加試験>

マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験① [11. (3)] において、雌雄ともに無毒性量が得られなかったため、マウスの発がん性試験における無毒性量を求める目的で、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 28 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。なお、一部の検査項目については、[11. (3)] で影響がみられた項目に限定して検査が実施された。

表 28 18 カ月発がん性試験 (マウス、追加試験) 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