

験系全体で、分解物として[phe-¹⁴C]フルオピコリド処理区では M1 が 2.1% TAR、[pyr-¹⁴C]フルオピコリド処理区では M2 が 8.9% TAR 生成した。

フルオピコリドの嫌氣的土壤中での分解経路として、水酸化による M4 の生成後、M1 及び M2 へと開裂する経路及び親化合物から直接、M1 及び M2 に開裂する経路が推定された。M1 及び M2 は嫌氣的土壤中では安定であり、ほとんど分解しないと考えられた。(参照 15)

(3) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [砂壤土 (岡山)、砂土 (宮崎)、埴土 (茨城) 及び壤土 (埼玉)] を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.3~14.5 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 237~749 であった。(参照 16)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液)

[phe-¹⁴C]フルオピコリドを pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 1.07~1.13 mg/L となるように加えた後、25°C、30 日間、暗条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

フルオピコリドは水中において安定で、いずれの pH でも、試験終了時に親化合物は 92.8% TAR 以上残存した。推定半減期は、pH 5 で 365 日、pH 7 で 330 日、pH 9 で 365 日と算出された。

分解物は、pH 7 において試験終了時に M1 が最大 4.0% TAR 存在し、その他に未同定分解物が少量(1.8% TAR)検出された。(参照 17)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液) ①

[phe-¹⁴C]フルオピコリドを、pH 7 のリン酸滅菌緩衝液に 0.65 mg/L となるように添加した後、25±1 °C で 31 日間、キセノンランプ光 (光強度: 491 W/m²、測定波長: 300~800 nm) を 12 時間の明暗周期で照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時、親化合物は 75.6% TAR 存在し、分解物 M1 が最大 4.1% TAR、他の未同定分解物が最大 14.1% TAR (複数の成分の合計、単一成分としては 3.5% TAR 以下) 検出された。また、¹⁴CO₂ が最大 3.8% TAR、揮発性有機物質が 0.1% TAR 検出された。暗所対照区では親化合物の分解は認められなかった。

フルオピコリドの推定分解半減期は、32.1 日(12 時間の明暗周期で 64.2 日)と算出され、北緯 35° (東京)、4~6 月の太陽光下に換算すると 231 日と算出された。

フルオピコリドは M1 を経て、最終的には CO₂ まで分解されると考えられた。(参照 18)

(3) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）②

[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを pH 7 のリン酸滅菌緩衝液に 0.66 mg/L になるように添加した後、25°C±1 °C で 10 日間、キセノンランプ光（光強度：643 W/m²、測定波長：300～800 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時まで、成分として検出されたのは親化合物のみ（100～102% TAR）であり、フルオピコリドは本試験条件下で安定であると考えられた。（参照 19）

(4) 水中光分解試験（滅菌自然水）

[phe-¹⁴C]フルオピコリドを自然水（河川水、英国、滅菌、pH8.3）に 0.69 mg/L となるように添加した後、25±2°C で 16 日間キセノンランプ光（光強度：316 W/m²、測定波長：290～800 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

未同定の揮発性物質が照射開始 13.5 日後に最大 0.25% TAR 認められた以外は、親化合物のみ（93.5～99.0% TAR）が検出された。フルオピコリドは本試験条件下で安定であると考えられた。（参照 20）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、フルオピコリド及び分解物 M1 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。結果は表 26 に示されている。（参照 21）

表 26 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）	
			フルオピコリド	フルオピコリド+M1
容器内試験	0.4 mg/kg	火山灰土・軽埴土	190	>1 年
		沖積土・埴壤土	140	>1 年
圃場試験	384 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	45	46
		沖積土・埴壤土	82	98

¹⁾：容器内試験で原体、圃場試験で 48%フロアブル剤を使用

6. 作物等残留試験

野菜を用いて、フルオピコリドを分析対象化合物とした作物残留試験（国内）が実施された。今回適用拡大申請された作物（はくさい、たまねぎ、ミニトマト及びきゅうり）を含む国内での適用作物についての結果は別紙 3 に示されている。また、参考として、ばれいしょを用いて代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、結果は別紙 3 に示されている。

野菜及び果実を用いて、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験（海外）が実施された。今回インポートトレランス申請された

作物（さといも、かんしょ、やまいも、こんにゃくいも、その他のいも類、だいこん類の葉、だいこん類の根、かぶ類の葉、かぶ類の根、西洋わさび、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、カリフラワー、ブロッコリー、その他のあぶらな科野菜、ごぼう、サルシフィー、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス、その他のきく科野菜、たまねぎ、ねぎ、にんにく、わけぎ、その他のゆり科野菜、パースニップ、パセリ、セルリー、みつば、その他のせり科野菜、トマト、ピーマン、なす、その他のなす科野菜、きゅうり、かぼちゃ、しろり、すいか、メロン類果実、まくわうり、その他のうり科野菜、ほうれんそう、しょうが、その他の野菜、その他のスパイス及びその他のハーブ）を含むインポートトレランス申請に係る試験結果については、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ルオピコリドの最高値は、最終散布7日後に収穫されたはくさいの0.81 mg/kgであった。参考試験における、代謝物M1及びM2は、いずれの時期も検出限界未満であった。

海外で栽培されている農産物におけるフルオピコリドの最高値は、最終散布1又は2日後に収穫されたほうれんそうの17 mg/kgであった。また、M1の最高値は、最終散布3又は5日後に収穫されたほうれんそうの0.40 mg/kg、M2の最高値は、最終散布5又は7日後に収穫されたほうれんそうの0.24 mg/kgであった。（参照22、58、68）

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、フルオピコリドを暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表27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、フルオピコリドが最大の残留を示す使用条件で今回申請された作物を含むすべての適用作物に使用され、かつ、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27 食品中より摂取されるフルオピコリドの推定摂取量

食品名	残留値 (mg/kg)	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)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
はくさい	0.42	29.4	12.3	10.3	4.33	21.9	9.20	31.7	13.3
たまねぎ	0.01	30.3	0.30	18.5	0.19	33.1	0.33	22.6	0.23
トマト	0.31	24.3	7.53	16.9	5.24	24.5	7.60	18.9	5.86
きゅうり	0.18	16.3	2.93	8.2	1.48	10.1	1.82	16.6	2.99
合計			23.1		11.2		19.0		22.4

- ・残留値は、申請されている使用時期、回数による各試験区の平均残留量の最大値を用いた。
- ・ばれいしょのデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「トマト」にはミニトマトの値を用いた。
- ・「ff」：平成10～12年の国民栄養調査（参照87～89）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類のffは国民平均のffを用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたフルオピコリドの推定摂取量（μg/人/日）

7. 後作物残留試験

きゅうり、だいこんを用いて、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 の残留値はすべて定量限界未満であった。(参照 23)

表 28 後作物残留試験成績

前作			作物名 実施年	試験 圃場 数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
作物名 実施年	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) 塊茎 2003 年	206	3	きゅうり (果実) 2003 年	1	92	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			だいこん (露地) 根部 2003 年	1	132	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			だいこん (露地) 葉部 2003 年	1	132	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

注)・散布にはフロアブル剤を使用した。

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

8. 一般薬理試験

フルオピコリドのラット、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 29 に示されている。(参照 24)

表 29 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)	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 (Irwin 法)	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響 なし
	自発運動	ICR マウス	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響 なし
	痙攣誘発(電 撃痙攣)作用	ICR マウス	雄 5	0、200、600、 2000	2,000	—	投与による影響 なし
	体温	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響 なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	NZW ウサギ	雄 4	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響 なし
腎機能	尿量・ 尿中電 解質・ 尿浸透圧	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	200	600	600 mg/kg 体重以 上で尿量減少傾 向、浸透圧上昇傾 向
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響な し

注) 検体はすべて 1%MC 水溶液に懸濁し、経口投与で用いられた。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルオピコリド原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 30 に示されている。(参照 25～27)

表 30 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		被毛湿り、円背位、立毛、呼吸 数増加、雑音呼吸、鼻又は眼周 囲の赤褐色着色 死亡例なし
		>5.16	>5.16	

代謝物 M1 及び M2 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 31 に示されている。(参照 28、29、74)

表 31 急性毒性試験概要（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	
M1	SD ラット 雌雄各 3 匹	2,000	500	運動性低下、協調運動失調性歩行、 眼瞼狭小、体重減少、腹臥位、側臥 位、反射性及び反応性低下、痙攣、 喘ぎ呼吸、頻呼吸、色素涙、流涙、 眼瞼閉鎖、眼瞼狭小、立毛 雌雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,470	2,330	腹臥位、四肢の脱力、光反射消失（角 膜反射はあり）、縮瞳及び頻呼吸 雄：全投与群で死亡例 雌：2,150 mg/kg 体重以上で死亡例
M2	SD ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	立毛 死亡例なし

(2) 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、10、100 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1%MC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 6 時間後に体温低下が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 30)

10. 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。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。(参照 31、32)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、

結果は陰性であった。(参照 33)

1.1. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹 + 回復群として対照群及び 20,000 ppm 投与群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、1,400 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、回復群には、90 日間の検体投与期間終了後、基礎飼料を 4 週間 (回復期間) 給餌した。

表 32 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,400 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.4	109	1,670
	雌	8.4	119	1,670

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

回復期終了後では、これらの病変は認められない、又は程度及び発生数の軽減等回復傾向が認められたが、貧血関連項目などにまだ影響が認められた。

本試験において、1,400 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量³増加、小葉中心性肝細胞肥大等が、雌で脾絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 7.4 mg/kg 体重/日、雌 : 8.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

³ : 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

表 33 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ Hb、Ht、MCH、MCHC 減少、APTT 延長 ・ TP、Glob 増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 副腎皮質球状帯肥厚 ・ 大腿骨骨端過骨化 ・ 骨髄細胞数減少 ・ 腎顆粒円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ Hb、Ht、MCH、MCHC 減少 ・ TP、Glob、Cre、T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質球状帯肥厚 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 骨髄細胞数減少
1,400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Cre、T.Chol 増加 ・ 尿沈渣中上皮細胞増加 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎尿細管上皮細胞硝子滴 ・ 腎尿細管上皮細胞単細胞壊死 ・ 腎尿細管好塩基性変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glob 減少、A/G 比増加 ・ 尿量増加、尿比重減少 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 大腿骨骨端過骨化
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、70 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 70 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 35）

表 34 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ 肝絶対及び比重量増加	・ 肝絶対及び比重量増加
70 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,400 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 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 35 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	1,400 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.0	107	781
	雌	18.0	125	866

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

詳細な状態の観察及び機能検査を実施したところ、投与の影響は認められなかった。また、自発運動量、脳重量及び大脳半球の長さや幅にも投与の影響は認められなかった。神経病理学的検査においても、検査した神経組織に投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、1,400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：15.0 mg/kg 体重/日、雌：18.0 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 36）

表 36 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 腎間質性腎炎 腎髄質顆粒状円柱 腎皮質尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大
1,400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 腎皮質尿細管硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝絶対及び比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）代謝物 M1 の 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（M1：0、50、180、600 及び 2,300 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 37 代謝物 M1 の 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	180 ppm	600 ppm	2,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	4	14	49	172

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

2,300 ppm 投与群の雌でも統計学的有意差はないが、TP 増加が認められており、検体投与の影響と考えられた。また、2,300 ppm 投与群の雌雄で血液凝固時間短縮がみられたが、用量・反応に相関性がないことから、毒性所見としなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で筋緊張低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 180 ppm (14 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 75、85)

表 38 代謝物 M1 の 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
2,300 ppm	・摂餌量減少、体重増加抑制 ・TP 及び Chol 増加	・Chol 増加
600 ppm 以上	・筋緊張低下	・脱毛 (投与期間後期) ・摂餌量減少、体重増加抑制 ・筋緊張低下
180 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考データ>

イヌ (匹数等詳細不明) を用いた混餌 (M1 : 0、100、300 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 39 参照) 投与による代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 39 代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	7.5	22.5	150

2,000 ppm 投与群の雌雄で消瘦、光沢のない被毛、脱毛等の臨床徴候、雌で肝重量増加及び ALP 増加が認められた。肝重量増加は 300 ppm 投与群でも観察されたが、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験の無毒性量は 300 ppm (22.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。米国では、本試験で用いたほとんどの動物に回虫の寄生が確認されたことから、評価対象とされていない。食品安全委員会は、米国の判断に加え、動物数等も不明であることから、参考データとした。(参照 85、86)

(6) 代謝物 M2 の 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (M2 : 0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は記載なし) 投与による代謝物 M2 の 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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm (雄 : 1,574 mg/kg 体重/日、雌 : 581 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 76)

1 2. 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 5 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、70、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

血液学的検査において、有意差の認められた項目が散見されたが、いずれも一過性であり用量相関性もないことから投与の影響ではないと考えられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 匹、300 mg/kg 体重/日投与群雌雄各 1 匹に肝腫大、300 mg/kg 体重/日投与群雄 1 匹に腎腫大が認められたが、これらの肉眼的変化を裏付ける病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、雌で T.Chol 増加が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

表 40 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制	・T.Chol 増加
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 90 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、750 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 41 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。本試験においては、慢性毒性試験群 (一群雌雄各 20 匹、投与期間 1 年間)、発がん性試験群 (一群雌雄各 60 匹、投与期間 2 年間) 及び回復群 (一群雌雄各 10 匹、1 年間投与後 13 週間の回復期間) の 3 群を設定した。

表 41 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

投与量		50 ppm	200 ppm	750 ppm	2,500 ppm
慢性毒性試験群 (1 年間)	雄	2.5	9.8	37.0	126
	雌	3.3	12.9	48.7	164
発がん性試験群 (2 年間)	雄	2.1	8.4	31.5	109
	雌	2.8	10.8	41.0	142

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

50 ppm 投与群雌の 78 週目に好塩基球減少、APTT 増加、回復期間終了後に

Lym 減少が認められたが、いずれも単発的な変化であり、投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査では、雄において、52 週目以降各投与群で対照群と比べ、Glu の有意な増加が認められた。しかし、明確な用量相関性及び経時的な増加は認められず、また、脾臓、肝臓、腎臓及び副腎等の臓器に Glu の上昇と関連すると思われる病理組織学的変化も認められなかった。以上のことを総合的に考察すると、この Glu の増加は、検体投与の影響である可能性は否定できないものの、毒性学的に重要とは考えられなかった。

2,500 ppm 投与群雌雄及び 750 ppm 投与群雄で 52 週目に肝臓及び腎臓の絶対又は比重量の増加が認められたが、これらの変化は回復期間終了後の回復群には認められず回復性が示された。

慢性毒性試験群の 750 ppm 以上投与群の雄で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大、腎臓に尿細管好塩基性細胞の増加が認められたが、回復群では投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

検体投与に関連して、発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等、雌で生殖器周囲の黄色着色が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：8.4 mg/kg 体重/日、雌：10.8 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 42 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	試験群	雄	雌
2,500 ppm	両群	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Ht、Hb、MCHC、MCH、MCV減少 ・TP、Cre、T.Chol増加、A/G比減少 ・肝絶対重量増加 ・腎尿細管硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Ht、Hb、MCHC、RBC、Lym減少 ・TP増加、A/G比減少 ・肝及び腎比重量増加
	慢性毒性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・腎髄質顆粒円柱 ・腎尿細管硝子滴円柱 	
	発がん性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓腫大、甲状腺腫大 ・変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・肝嚢胞変性 ・腎尿細管円柱 ・腎尿細管拡張 ・腎嚢胞 ・前立腺細胞萎縮 ・甲状腺嚢胞性濾胞細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・膵腺房脂肪組織置換
750 ppm以上	両群	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖器周囲の黄色着色
	慢性毒性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・腎尿細管好塩基性細胞 	
	発がん性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対重量増加 ・変異肝細胞巣（明細胞） 	
200 ppm以下	両群	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18カ月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6 マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、50、400 及び 3,200 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。なお、投与 52 週目に一群雌雄各 10 匹を中間と殺した。

表 43 18カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	400 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.9	64.5	551
	雌	11.5	91.9	772

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 44、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 45 に示されている。

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

腫瘍性病変については、3,200 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。肝薬物代謝酵素誘導試験の結果から、肝細胞腺腫の増加は、本剤投与による肝薬物代謝酵素の誘導及び一過性の増殖活性によるものと考えられ

た。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加並びに肝細胞肥大が認められたため、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄：7.9 mg/kg 体重/日、雌：11.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

表 44 18 カ月発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,200 ppm	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 変異肝細胞巣 (好酸性細胞)	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ ALP 増加 ・ 変異肝細胞巣 (好酸性細胞)
400 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加* ・ 肝細胞肥大*	・ 肝絶対及び比重量増加* ・ 肝細胞肥大*
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：中間と殺時 (投与 52 週間終了後) 及び投与終了時 (投与 78 週間終了後) の両検査時で増加した。

表 45 マウス 18 カ月間発がん性試験における肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	50	400	3,200	0	50	400	3,200
検査動物数		50	50	50	50	49	50	50	50
肝臓	肝細胞腺腫	5	0	5	11***	1	2	0	16**
	肝細胞癌	3	1	0	2	0	0	2	0

：P<0.0005、*：P<0.0401 (Peto 検定)

(4) 代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験 (ラット) <参考データ>

SD ラット (一群雌雄各 35 匹) を用いた混餌 (M1：0、60、100、180 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照) 投与による代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験が実施された。

表 46 代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	100 ppm	180 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	3.5	5.7	17.6
	雌	2.7	4.1	8.6	21.3

500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制並びに Ht 及び Hb 低下が認められ、さらに統計学的有意差はないが、RBC 低下が認められた。同群雌では、体重増加抑制の他、統計学的有意差はないが、Hb 低下及び肝臓の病理組織学的変化 (肝細胞空胞化、脂肪沈着及び変性) が認められた。500 ppm 投与群の雌では、肝癌が 4/20 例で認められたが、統計学的有意差のある増加ではなかった。

肝臓の病理組織学的変化について、再薄切された病理標本を元に再評価が実施された。再評価で確認された肝臓の病理組織学的所見（非腫瘍性病変及び腫瘍性病変）は表 47 及び 48 に示されている。

試験報告書によると、500 ppm 投与群の雄及び 180 ppm 以上投与群の雌で肝臓の好酸性細胞巣（focal 又は area）、500 ppm 投与群の雌で好塩基性細胞巣の発生頻度が増加し、また、500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫が 5/35 例に認められ、JMPR 及び米国はわずかなから統計学的に有意と評価している（ $p=0.049$ ）。しかしながら、これらの評価は各群の全例について実施されておらず（表 47 及び 48 参照）、各群の検索組織数にばらつきがみられ、再評価の結果の妥当性について確認できなかった。食品安全委員会は、本試験の結果は肝臓所見の発現頻度を正確に反映したと判断できないことから、本試験は参考データとした。

（参照 77、78）

表 47 代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた肝臓の病理組織学的所見（非腫瘍性病変）

性別	雄					雌				
	0	60	100	180	500	0	60	100	180	500
投与群 (ppm)										
検索組織数	26	28	32	25	34	25	28	28	32	35
好酸性細胞巣(focal)	6	12	17**	11	21**	5	4	7	16*	23**
好酸性細胞巣(area)	1	3	0	2	4	2	2	1	5	18**
好塩基性細胞巣	7	11	5	6	9	9	10	6	14	23*

Fisher's Exact test * $p<0.05$; ** $p<0.01$

表 48 代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた肝臓の病理組織学的所見（腫瘍性病変）

性別	雄					雌				
	0	60	100	180	500	0	60	100	180	500
投与群 (ppm)										
検索組織数	26	28	32	25	34	24	28	27	32	35
肝細胞腺腫	1	0	1	0	1	0	1	0	0	5
肝細胞癌	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0

（5）代謝物 M1 の 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（M1：0、60、100、180 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）投与による代謝物 M1 の 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 49 代謝物 M1 の 2 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群	60 ppm	100 ppm	180 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.5	2.5	4.5	12.5

500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。雄では統計学的有意差を伴わなかったが、米国はいずれも検体投与の影響であると評価している。食品安全委員会はこの見解を支持する。

本試験の無毒性量は 180 ppm (4.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 85、86)

1.3. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（P 世代：一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 50 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.2	25.5	103
		雌	6.4	32.9	127
	F ₁ 世代	雄	5.7	28.3	117
		雌	6.8	34.6	142

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

発情周期、交尾率、受胎率、妊娠率、妊娠期間、出産率、精子検査等の親動物の繁殖能に関する指標及び着床数、出生児数、出生後の児数及び生存率、性比、性成熟等の児動物に関する指標に投与の影響は認められなかった。

500 ppm 投与群 P 及び F₁ 雄にみられた小葉中心性肝細胞肥大は、肝重量に変動がみられないことから、投与による毒性影響ではなく適応性反応と考えられた。また、500 ppm 投与群の雌の甲状腺絶対及び比重量増加 (P)、肝臓比重量増加 (F₁) は変化の程度がいずれも軽度であり、より高用量を用いた毒性試験で、甲状腺は 20,000 ppm (ラットの 90 日間亜急性毒性試験 [11. (1)]) 及び肝臓は 750 ppm (ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [12. (2)]) においても重量増加はみられていないこと、形態学的変化も認められていないことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、肝及び腎に病理組織学的変化等が、児動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄で低体重、脾臓及び胸腺絶対重量減少等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物

の雌雄とも 500 ppm (P: 雄 25.5 mg/kg 体重/日、雌 32.9 mg/kg 体重/日、F₁: 雄 28.3 mg/kg 体重/日、雌 34.6 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 40)

表 51 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	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化 ・尿細管硝子滴変性 ・尿細管硝子滴円柱 ・腎髄質顆粒円柱 ・腎間質細胞浸潤 ・腎皮質癒痕 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化 ・尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化 ・尿細管硝子滴変性 ・髓質顆粒円柱 ・尿細管硝子滴円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化 ・尿細管拡張
	500 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	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少
	500 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

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 7~20 日に強制経口 (原体: 0、5、60 及び 700 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、700 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、700 mg/kg 体重/日投与群で低体重、頭腎長及び胎盤重量減少がみられた。また、骨格検査では 700 mg/kg 体重/日投与群で椎骨における異常の頻度が有意に上昇し、肋骨及び胸骨の異常及び化骨遅延の頻度が背景データに比べ高かった。胎児の外表及び内臓所見には投与に影響はみられなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。

700 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨格異常の発生頻度が増加したことから、母体毒性量の 700 mg/kg 体重/日において催奇形性が発現すると考えられた。(参照 41)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Himalayan ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、5、20 及び 60 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、60 mg/kg 体重/日投与群で 23 例の母動物のうち 3 例が死亡し、15 例で早産が観察された。また同群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。剖検例で胃膨満、膀胱及び子宮の赤色液体貯留並びに肝黄褐色化が認められた。

胎児では、60 mg/kg 体重/日投与群で体重及び頭臀長の減少がみられたが、外表、内臓及び骨格所見には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、母動物及び胎児とも 20 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)

(4) 代謝物 M1 の 3 世代繁殖試験 (ラット)

Long-Evans ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた M1 の混餌 (M1 : 0、60、100 及び 180 ppm : 平均検体摂取量は表 52 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 52 代謝物 M1 の 3 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群	60 ppm	100 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	4.5	7.5	13.5

親動物では、毒性所見は認められなかった。児動物では、生存率低下、体重増加抑制、腎及び肝重量増加等が散見されたが、これらの所見は用量相関性がない又は世代間で共通の所見でない等の理由から、米国は毒性所見でないと評価している。食品安全委員会はこの見解を支持する。

本試験において、親動物及び児動物ともに毒性所見が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 180 ppm (13.5 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 85、86)

(5) 代謝物 M1 の発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に M1 を強制経口 (M1 : 0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%トラガカントガム) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、90 mg/kg 体重/日投与群において、3 例で後期 (妊娠 19~22 日) の流産、2 例で瀕死状態が認められたため、この 5 例は切迫と殺された。流産は、対照群及び 10 mg/kg 体重/日投与群でも各 1 例に認められ、瀕死状態は、対照群で 1 例、30 mg/kg 体重/日投与群で 2 例に認められた。90 mg/kg 体重/日投与群

では他に、消瘦、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。体重増加抑制及び摂餌量減少については、投与期間終了後（妊娠 20～28 日）に回復がみられ、対照群を上回った。

胎児では、90 mg/kg 体重/日投与群で頭頂間骨の分離及び肺中葉無形成が認められた。

頭頂間骨の分離は、0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日でそれぞれ 1/14、1/15、2/14 及び 3/11 腹に観察された。本試験の胎児における発生頻度は、対照群に比べて統計学的有意差はなかったが、対照群の胎児における本所見の発生頻度（0.8%）は、背景データ（0.3%）を上回っていた。腹の発生頻度の背景データは提供されていない。肺中葉無形成は、0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日でそれぞれ 0/14、0/15、1/14 及び 3/11 腹に観察された。胎児の発生頻度は、90 mg/kg 体重/日投与群では 3.2%であり、背景データ（1.2%）を上回っていた。30 mg/kg 体重/日投与群では 0.9%であった。

本試験において、母動物では 90 mg/kg 体重/日で、流産増加等、同群の胎児では後期流産、頭頂間骨の分離及び肺中葉無形成の発生頻度が増加したので、無毒性量は、母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 85、86）

1.4. 遺伝毒性試験

フルオピコリド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

表 53 に示されているとおり、細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性の結果が得られた試験があったが、検体が析出する高濃度での結果であり、また同じ菌株を用いた他の復帰突然変異試験はすべて陰性の結果が得られたことから、再現性のない結果であった。また、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験では陰性であり、問題となる遺伝子突然変異誘発性はないものと考えた。チャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた染色体異常試験でも陽性の結果が得られたが、同じ指標を *in vivo* で検出する小核試験ではすべて陰性の結果が得られたことから、フルオピコリド（原体）に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えた。（参照 43～46、60～67）

表 53 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6~5,000 µg/7° v-t (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° v-t (+/-S9)	陽性 1)	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①1.6~5,000 µg/7° v-t (+/-S9) ②31.3~1,000 µg/7° v-t (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①1.6~5,000 µg/7° v-t (+/-S9) ②31.3~1,000 µg/7° v-t (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①1.6~5,000 µg/7° v-t (+/-S9) ②31.3~1,000 µg/7° v-t (+/-S9)	陰性	
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 (HGPRT 遺伝子座)	①1.2~3,820 µg/mL (+/-S9) ②0.4~120 µg/mL (+/-S9) ③0.313~60 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常 試験	ヒトリンパ球 チャイニーズハムスター V79 細胞	1.22~156 µg/mL (-S9) 39.1~625 µg/mL (+S9) ①25.0~100 µg/mL (+/-S9) ②1.6~400 µg/mL (-S9)	陰性 陽性
in vivo	UDS 試験	SD ラット肝細胞	600, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄雌雄各 5 匹)	200, 600, 2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与 24 時間処理)	陰性
		ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与、24 時間処理)	陰性
		NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	150, 300, 600 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与 24 時間処理)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1)代謝活性化存在下、結晶析出を生じる濃度で陽性

代謝物 M1 及び M2 の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた前進突然変異試験、M1 のラット肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験並びに M2 のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。

試験結果は、表 54 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 47、

表 54 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16～5,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -ト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	625～5,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -ト (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験 (HPRT)	チャイニーズハムスター V79 細胞	125～5,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	3～1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
	小核試験	マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	250 mg/kg 体重/日 (単回経口投与) (投与 24、48 及び 72 時間後採取)	陰性
M2	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	<1 回目> 5～5,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -ト (+/-S9) <2 回目> 50～5,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ ν -ト	陰性
	前進突然変異試験 (HPRT)	チャイニーズハムスター V79 細胞	16～5,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	<1 回目> 739～2,260 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9、3 時間) 379～2,260 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9、3 時間) <2 回目> 321～723 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9、20 時間) 1,000～2,260 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9、3 時間)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

15. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験 [12. (3)] において雌雄で認められた肝細胞腺腫の発生機序を検討するために、肝臓の細胞増殖を評価し、肝薬物代謝酵素活性を測定する試験が実施された。

C37BL/6 マウス (一群雌 35 匹) に、7 日間 (投与開始後 8 日目に中間と殺) 又は 28 日間 (投与後 29 日目に最終と殺)、フルオピコリドが混餌 (原体 : 0 及び 3,200 ppm、投与群の平均検体摂取量は 575 mg/kg 体重/日) 投与され、更にと殺

前 7 日間 BrdU (0.8 g/L) が飲水投与された。

各群で認められた主な所見は表 55 に示されている。

本試験の結果、肝細胞増殖が誘発されたが、一過性であり、28 日間投与後に増殖は認められなかった。また、本剤投与によりフェノバルビタールと類似の薬物代謝酵素を誘導することが示された。(参照 49)

表 55 マウス肝薬物代謝酵素誘導試験で認められた所見

投与量	中間と殺群	最終と殺群
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少、体重増加量減少 ・ 肝絶対・比重量及び脳比重量増加 ・ 肝臓暗色化 (9 例)、肝臓腫大 (1 例) ・ 小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加 ・ 小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少 ・ 肝臓有糸分裂増加(5 例)、アポトーシス(5 例) ・ BrdU 陽性細胞増加 (小葉中心及び周辺) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少、体重増加量減少 ・ 肝絶対・比重量及び脳比重量増加 ・ 肝臓暗色化 (11 例)、肝臓腫大 (3 例) ・ 小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加 ・ 小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少 ・ 肝臓有糸分裂増加(2 例)、アポトーシス(1 例) ・ CYP、BROD、EROD、PROD 増加 ・ ラウリン酸水酸化酵素減少

(2) フェノバルビタール及びクロフィブリン酸投与による肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験[12. (3)]において雌雄で認められた肝細胞腺腫の発生機序を検討するために、肝臓の細胞増殖を評価するとともに、肝臓混合型酸化酵素活性を測定する試験が実施された。

C37BL/6 マウス (一群雌雄 20 匹) を用い、フェノバルビタール (80 mg/kg 体重/日) 及びクロフィブリン酸 (300 mg/kg 体重/日) が 7 日間 (投与後 8 日目に中間と殺) 又は 28 日間 (投与後 29 日目に最終と殺) 強制経口投与され、さらにと殺前 7 日間に BrdU (0.8 g/L) を飲水投与された。

認められた所見は表 56 に示されている。

本試験において、フェノバルビタール (80 mg/kg 体重/日) 投与では投与後 7 日目に顕著な肝細胞増殖を誘発したが、投与後 28 日目では雄では有意差は見られたが軽度であり、雌では対照群と同等の値であった。また、フェノバルビタールは肝細胞肥大、CYP、BROD 及び PROD 活性を誘発する強力な誘発剤であった。クロフィブリン酸 (300 mg/kg 体重/日) 投与では投与後 7 日目に顕著な肝細胞増殖を誘発したが、投与後 28 日目では対照群と同等の値まで回復した。また、クロフィブリン酸は肝細胞肥大、ラウリン酸水酸化酵素活性を誘発する強力な誘発剤であった。(参照 52)

表 56 フェノバルビタール及びクロフィブリン酸投与により認められた所見

投与群	雄	雌
フェノバルビタール	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加¹⁾ ・CYP、BROD、EROD、PROD 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対・比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加²⁾ ・CYP、BROD、PROD 増加
クロフィブリン酸	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加²⁾ ・ラウリン酸水酸化酵素増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加 ・ラウリン酸水酸化酵素増加

1) 中間と殺群及び最終と殺群では小葉中心性及び総合領域

2) 中間と殺群

3) 中間と殺群及び最終と殺群では少葉周辺領域

(3) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用い 7 日間混餌 (0 及び 2,500 ppm、投与群の平均検体摂取量は雄 : 211 mg/kg 体重/日、雌 : 209 mg/kg 体重/日) 投与して、肝薬物代謝酵素活性を測定する試験が実施された。また、フェノバルビタール 80 mg/kg 体重を 7 日間強制経口投与する群も設定した。

フルオピコリド投与群においては、雄では肝臓の絶対及び比重量増加、雌では肝臓の比重量増加が認められた。肝薬物代謝酵素活性測定において、雌雄で CYP 活性が増加し、雄では有意差がみられた。PROD、EROD、BROD 及び UDPGT 活性は雌雄で有意に増加し、ラウリン酸水酸化酵素は減少した (雄で有意差あり)。

フェノバルビタール投与群においては、雌雄で肝臓の絶対及び比重量が有意に増加した。CYP、PROD、EROD、BROD 及び UDPGT 活性は雌雄で有意に増加し (雌の EROD 活性のみ有意差なし)、ラウリン酸水酸化酵素活性は減少した。

以上のように、フルオピコリドはフェノバルビタールと類似の肝薬物代謝酵素を誘導することが示された。(参照 53)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオピコリド」の食品健康影響評価を実施した。また、代謝物 M1 については、各種試験成績等に加え JMPR 及び米国が行った評価を用いて食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したフルオピコリドを用いたラットにおける動物体内運命試験において、血漿中濃度は、低用量群では 8 時間以内に、高用量群では 8~20 時間に C_{\max} に達した。主要排泄経路は、低用量群では胆汁を経由した糞中、高用量群では糞中であった。フルオピコリドは投与後速やかに広範な組織に分布し、組織中濃度は腸内容物、肝臓、腎臓及び副腎で比較的高かったが、時間の経過に伴って低下した。主要代謝経路は①フェニル基の塩素原子のグルタチオン抱合を経由したシステイン抱合体及び *S*-メチル体への代謝 (M30、M10 及び M6)、*S*-メチル体のスルホキシド体 (M7)、スルホン体 (M8) 及びスルホン酸 (M13) への酸化、②ピリジルメチルベンズアミドの C-N 結合の酸化的開裂 (M1 及び M2)、③フェニル基の水酸化 (M3、M5、M14 等) と推定された。また、 ^{14}C で標識した代謝物 M1 及び M2 を用いた動物体内運命試験では、主要排泄経路は尿中であり、組織残留は 3% TAR 未満であった。組織中放射能濃度は皮膚及び被毛で高かった。

ばれいしょ、ぶどう及びレタスを用いた植物体内運命試験において、フルオピコリドは果実及び葉表面上で緩やかに代謝され、植物体内への移行はわずかであった。主な残留成分は親化合物であったが、ばれいしょの塊茎で代謝物 M1 及び M2 の最高値としてそれぞれ 25.4 及び 26.1% TRR が検出された。作物により代謝経路に違いはなく、主要代謝経路はフェニル基の水酸化による M3 への代謝、ピリジルメチルベンズアミドの C-N 結合の酸化的開裂による M1 及び M2 の生成と推定された。

野菜を用いて、フルオピコリド、M1 及び M2 を分析対象化合物とした国内における作物残留試験が実施された結果、フルオピコリドの最高値は、最終散布 7 日後に収穫されたはくさいの 0.81 mg/kg であった。M1 及び M2 はいずれの時期も定量限界未満であったが、海外での作物残留試験では M1 及び M2 の最高値は、それぞれほうれんそうの 0.40 及び 0.24 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルオピコリド投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大等)、腎臓 (腎尿細管変化等) 及び骨 (大腿骨骨端過骨化等) に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットの発生毒性試験において、母動物に毒性が発現する用量で胎児に骨格異常が発現したが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められなかった。

マウスの発がん性試験において、3,200 ppm 投与群で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したため、マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、肝細胞増殖が誘発されたが、一過性であり、28 日間投与後に増殖は認められなかった。また、本剤投与によりフェノバルビタール投与時と同様に CYP、BROD、EROD 及び PROD の誘導を誘発することが示された。その他に、ラットを用いた肝薬物代

謝酵素誘導試験が実施された。その結果、フルオピコリドはラットにおいてもフェノバルビタールと類似の肝薬物代謝酵素（CYP、BROD、EROD、PROD 及び UDPGT）を誘導することが示された。肝細胞腺腫の増加は、本剤投与による肝薬物代謝酵素の誘導及び一過性の増殖活性によるものと考えられた。本試験結果及び遺伝毒性試験結果から、肝細胞腺腫の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難いことから、本剤の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。

代謝物 M1 についても毒性試験が実施され、M1 投与による影響は主に肝臓（肝細胞空胞化等）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ウサギの発生毒性試験において、母動物に毒性が発現する用量で胎児に頭頂間骨の分離及び肺中葉無形成が発現したが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響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ルオピコリド及び代謝物 M1 と設定した。

各試験におけるフルオピコリドの無毒性量及び最小毒性量は表 57 に、代謝物 M1 の無毒性量及び最小毒性量は表 58 に示されている。

表 57 フルオピコリドの各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,400、20,000 ppm 雄：0、7.4、109、1,670 雌：0、8.4、119、1,670	雄：7.4 雌：8.4	雄：109 雌：119	雄：肝及び腎比重量増加、小 葉中心性肝細胞肥大等 雌：脾絶対及び比重量 減少等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、200、1,400、10,000 ppm 雄：0、15.0、107、781 雌：0、18.0、125、866	雄：15.0 雌：18.0	雄：107 雌：125	雌雄：肝絶対及び比重量増加 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	0、50、200、750、2,500 ppm 雄：0、2.1、8.4、31.5、109 雌：0、2.8、10.8、41.0、142	雄：8.4 雌：10.8	雄：31.5 雌：41.0	雄：肝及び腎比重量増加、小 葉中心性肝細胞肥大等 雌：生殖器周囲の黄色 着色 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、100、500、2,000 ppm P 雄：0、5.2、25.5、103 P 雌：0、6.4、32.9、127 F ₁ 雄：0、5.7、28.3、117 F ₁ 雌：0、6.8、34.6、142	親動物及び 児動物 P 雄：25.5 P 雌：32.9 F ₁ 雄：28.3 F ₁ 雌：34.6	親動物及び 児動物 P 雄：103 P 雌：127 F ₁ 雄：117 F ₁ 雌：142	親動物 雌雄：体重増加抑制、肝及び 腎臓の病理組織学的 変化等 児動物 雌雄：低体重、脾及び胸腺絶 対重量減少等 (繁殖能に対する影響は認 められない)
	発生毒性 試験	0、5、60、700	母動物：60 胎児：60	母動物：700 胎児：700	母動物：体重増加抑制 児動物：低体重、頭腎長減少、 骨格異常増加等
マウス	18 カ月間 発がん性 試験	0、50、400、3,200 ppm 雄：0、7.9、64.5、551 雌：0、11.5、91.9、772	雄：7.9 雌：11.5	雄：64.5 雌：91.9	雌雄：肝絶対及び比重量増 加、肝細胞肥大 (雌雄で肝細胞腺腫増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、20、60	母動物：20 胎児：20	母動物：60 胎児：60	母動物：死亡、早産等 胎児：体重及び頭腎長減少 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、70、1,000	雄：70 雌：70	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：肝絶対及び比重量増加
	1 年間 慢性毒性 試験	0、70、300、1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雄：体重増加抑制及び肝比重 量増加 雌：T.Chol 増加

D：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

—：最小毒性量が設定できなかった。