

Maximization 法)が実施された。その結果、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では軽度の皮膚感作性が認められた。(参照 7)

## 10. 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 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、3,000、6,000 及び 12,000 ppm) 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 13 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量<sup>1</sup>増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 6.0 mg/kg 体重/日、雌: 6.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

表 13 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
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿 pH 減少</li> <li>BUN 増加</li> <li>腎比重量増加</li> <li>び慢性肝細胞肥大、肝単細胞壊死、巣状壊死、細胞質内空胞減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿 pH 減少</li> <li>BUN 増加</li> <li>網赤血球増加、Hb 及び Ht 減少</li> <li>LAP 増加</li> <li>び慢性肝細胞肥大、肝単細胞壊死、水腫性変性</li> </ul>
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alb 及び GGT 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TP、β-Glob 及び GGT 増加、ChE 減少</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>網赤血球増加</li> <li>TP、α2-Glob、β-Glob、PL 及び T.Chol 増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>α2-Glob、PL 及び T.Chol 増加、A/G 比減少</li> <li>肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>肝細胞肥大</li> </ul>
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 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 雄; 0、100、1,000、2,000 及び 4,000 ppm、雌; 0、100、2,000、4,000 及び 8,000 ppm) 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 14 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加及び肝細胞肥大等、2,000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量の増加及び肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 12.3 mg/kg 体重/

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

日、雌：15.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

表 14 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
8,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Alb 及び A/G 比減少、ALT 増加</li> <li>・ 肝間質褐色色素沈着</li> </ul>
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝細胞内空胞形成、限局性肝細胞壊死、肝間質褐色色素沈着、肝単細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG 及び LAP 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 限局性肝細胞壊死</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大*</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大*</li> </ul>	
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：雄の 1,000 ppm 投与群では小葉中心性、2,000 ppm 以上投与群では小葉中心性及び中間帯に、雌の 2,000 ppm 以上投与群で小葉中心性及び中間帯、8,000 ppm 投与群ではび漫性に認められた。

### (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、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞肥大（び漫性）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ BSP 停滞率増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大*（び漫性）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少、食餌効率減少</li> <li>・ T.Chol 及び PL 減少、ALP 増加</li> <li>・ BSP 停滞率増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大*（び漫性）</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：電子顕微鏡による観察で滑面小胞体の増生が認められた。

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.5、1.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施され

た。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞巣状壊死等、雌で肝細胞肥大及び巣状壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7)

表 16 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・ PLT 増加、APTT 延長</li><li>・ ALT 及び GGT 増加</li><li>・ BSP 停滞率増加</li><li>・ 肝絶対及び比重量増加</li><li>・ 肝細胞肥大*、肝線維化、肝細胞水腫様変性</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ PLT 増加、APTT 延長</li><li>・ GGT 及び ALP 増加</li><li>・ BSP 停滞率増加</li><li>・ 肝絶対及び比重量増加</li></ul>
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 体重増加抑制</li><li>・ ALP 増加</li><li>・ 肝細胞巣状壊死、肝風船様細胞</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 肝細胞肥大*、肝細胞巣状壊死、肝線維化、肝細胞水腫様変性、肝風船様細胞</li></ul>
1.5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\* : 電子顕微鏡による観察で、滑面小胞体の増生及び拡張が認められた。

## (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 64 匹 (主群 : 50 匹、衛星群 : 14 匹)] を用いた混餌 (原体 : 雄 ; 0、20、2,000 及び 4,000 ppm、雌 ; 0、20、1,000 及び 2,000 ppm) 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

最高用量群の雌雄各 3 例の肝臓について実施された電子顕微鏡による観察では、雌雄とも 3 例中 2 例に滑面小胞体の増生が認められた。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄 : 0.7 mg/kg 体重/日、雌 : 0.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 7)

表 17 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

投与量	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TP、Alb 及び PL 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 腎盂石灰沈着、腎乳頭部石灰沈着</li> </ul>	
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量及び食餌効率減少</li> <li>・ T.Chol 及び GGT 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 肺泡沫細胞浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿量減少</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肺泡沫細胞浸潤</li> </ul>
1,000 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量及び食餌効率減少</li> <li>・ PL 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 腎盂石灰沈着</li> </ul>
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 78週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 69 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,500 及び 3,000 ppm）投与による 78 週間発がん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 18 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大、雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：10.6 mg/kg 体重/日、雌：12.3 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 7）

（変異肝細胞巢の増加に関しては [14. (1)] を参照）

表 18 78 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、変異肝細胞巢</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 3,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

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、親動物では 100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等 (F<sub>1</sub>) が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は 100 ppm 未満 (P 雄 : 6.82 mg/kg 体重/日未満、P 雌 : 7.96 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雄 : 8.34 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雌 : 9.64 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。児動物では 100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は 100 ppm 未満 (P 雄 : 6.82 mg/kg 体重/日未満、P 雌 : 7.96 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雄 : 8.34 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雌 : 9.64 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。1,000 ppm 以上投与群で着床数の減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 100 ppm (P 雄 : 6.82 mg/kg 体重/日、P 雌 : 7.96 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 8.34 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 9.64 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

表 19 2 世代繁殖試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>下垂体対脳重量比減少</li> <li>肝絶対重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>下垂体比重量減少</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、胆管増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>下垂体比重量及び対脳重量比減少</li> <li>肝絶対重量及び対脳重量比増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、胆管増生</li> <li>着床数減少</li> </ul>
	1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>下垂体絶対重量及び比重量減少</li> <li>肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>下垂体絶対重量及び対脳重量比減少</li> <li>肝比重量増加</li> <li>着床数減少</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>下垂体絶対重量減少</li> <li>肝比重量増加</li> </ul>
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>下垂体絶対、比重量及び対脳重量比減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> </ul>
児動物	3,000 ppm			産児数減少	
	1,000 ppm 以上			体重増加抑制	
	100 ppm	体重増加抑制		毒性所見なし	

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

2 世代繁殖試験① [12. (1)] において親動物、児動物とも無毒性量が設定

できなかったため、SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 100 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、親動物の雄では毒性所見が認められず、100 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（P）及び摂餌量減少（P 及び F<sub>1</sub>）が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雄で本試験の最高用量 100 ppm（P 雄：6.82 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：8.49 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（P 雌：2.44 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：3.00 mg/kg 体重/日）であると考えられた。児動物では毒性所見が認められなかったため、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 100 ppm（P 雄：6.82 mg/kg 体重/日、P 雌：8.03 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：8.49 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：10.1 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 7）

表 20 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	100 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	100 ppm 以下 毒性所見なし	・摂餌量減少
	30 ppm 以下		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	100 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

2 世代繁殖試験（ラット） [12. (1) 及び (2)] の結果から、2 世代繁殖試験 [12. (1)] の 100 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌雄で体重増加抑制がみられ、2 世代繁殖試験 [12. (2)] の 100 ppm 投与群の P 雌で体重増加抑制がみられたことから、親動物の無毒性量を 30 ppm（P 雄：2.05 mg/kg 体重/日、P 雌：2.44 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：2.52 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：3.00 mg/kg 体重/日）とした。

児動物については、2 世代繁殖試験 [12. (1)] の 100 ppm 投与群でみられた体重増加抑制は対照群の高値に関連した偶発的なものと考えられることから、無毒性量は 100 ppm（P 雄：6.82 mg/kg 体重/日、P 雌：8.03 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：8.49 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：10.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する無毒性量は 100 ppm（P 雄：6.82 mg/kg 体重/日、P 雌：8.03 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：8.49 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：10.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

### (3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 21~22 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、20、

60 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物においては、60 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児においては、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に低体重（有意差は雄のみに認められた）及びそれに起因すると考えられる骨化遅延傾向（有意差なし）が認められた。同群においては、内臓変異である胸腺頸部残留及び過剰冠状動脈口の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、200 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重及び内臓変異の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

#### (4) 発生毒性試験（ウサギ）

JW-NIBS ウサギ（一群雌 14~15 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物においては、100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児においては、100 mg/kg 体重/日投与群において内臓奇形である後大静脈の左奇静脈内還流の発生頻度が有意に高かった。この異常は後大静脈の右奇静脈還流と発生機序が同じ異常型ととらえることができ、これらの発現例数を合計すると、対照群との間に有意差は認められず、検体投与の影響ではないと考えられた。その他の投与群においても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では検体投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 7）

### 1.3. 遺伝毒性試験

フラメトピル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、ラットを用いた UDS 試験、マウスを用いた小核試験①~②が実施された。

結果は表 21 に示されているとおり、*in vitro* 染色体異常試験において、染色体異常誘発性が認められた。また、マウスを用いた *in vivo* 小核試験①において 600 mg/kg 体重投与群の雄で大きな小核（赤血球の直径の 1/4 以上）の出現頻度が増加した。しかし、混餌投与試験（小核試験②）においては、小核は誘発されなかったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないも

のと考えられた。(参照 7)

表 21 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	200~6,400 µg/7 <sup>*</sup> イク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)  <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/7 <sup>*</sup> レト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	50~800 µg/mL (+S9、 6h 処理) <sup>1,4)</sup> 400~800 µg/mL (+/-S9、6h 処理) <sup>4)</sup> 37.5~800 µg/mL (-S9、 24h 処理) <sup>2,4)</sup> 25~400 µg/mL (-S9、 48h 処理) <sup>3,4)</sup> 18.8~75 µg/mL (-S9、 48h 処理)	陽性*
<i>in vivo</i> <i>/in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (雄、肝細胞) (一群雄 3 匹)	①450 mg/kg 体重 (単回経口投与、3、12、24h 処理) ②113、225、450 mg/kg 体重 (単回経口投与、3h 処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験①	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	150、300、600 mg/kg 体重 (単回経口投与、24、48、72h 処理)	雄：陽性** 雌：陰性
	小核試験②	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 6 匹)	100、1,500、 3,000 ppm <sup>**</sup> (2、4、13 週間混餌投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

\*：構造的異常及び倍数体の誘発が代謝活性化系存在下及び代謝活性化非存在下 6 時間処理で認められた。

\*\*：600 mg/kg 体重投与群の 48 及び 72 時間処理において小核が増加した。

1)：150 µg/mL 以下標本作製せず。200、300 µg/mL 標本観察せず。

2)：100~400 µg/mL 標本観察せず。600、800 µg/mL 標本作製せず。

3)：150 µg/mL 以上細胞毒性のため観察せず。200、300 µg/mL 標本観察せず。400 µg/mL 標本作製せず。

4)：300 又は 400 µg/mL 以上で培地に検体の析出が認められた。

※：100、1,500 及び 3,000 ppm はそれぞれ 15、225 及び 450 mg/kg 体重/日に相当する。(マウスの係数=0.150 として換算。Lehman A.J., 1954 年)

代謝物 C 及び J の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 22 に示されており、試験結果はすべて陰性であった。



表 22 遺伝毒性試験概要（代謝物）

代謝物	試験		対象	処理濃度	結果
C	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
J			<i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)		陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) マウスの肝薬物代謝酵素系に対する影響

マウスを用いた 78 週間発がん性試験 [11. (3)] において、3,000 ppm 投与群の雌において変異肝細胞巢の増加が認められたので、肝臓の薬物代謝酵素系に対する影響を明らかにするために、ICR マウス（一群雌雄各 18 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,500 及び 3,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。陽性対照として、PB を 500 ppm の濃度で混餌投与する群が設定された。

1,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、肝の暗調化及び大型化が認められ、病理組織学的検査において肝細胞肥大及び電子顕微鏡検査において肝細胞の滑面小胞体増生が認められた。肝臓のホモジネート液の蛋白量の測定では S0.6 蛋白（600×g 上清）は、1,500 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌（2 週時のみ）、S105 蛋白（105,000×g 上清）は 1,500 ppm 以上投与群の雄、3,000 ppm 投与群（2 週時）及び 100 ppm 投与群（13 週時）の雌で増加した。ミクロソーム蛋白（105,000×g 沈渣）は 3,000 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で増加した。1,500 ppm 以上投与群の雌雄で P450 含量が増加し、BROD 活性、クマリン-7-水酸化活性及び EROD 活性が増加した。特に、BROD 活性の増加が著しかった。

PB 投与群においても、肝絶対及び比重量増加、肝の暗調化及び大型化、肝細胞肥大、滑面小胞体増生、蛋白量増加、P450 増加、BROD 活性、クマリン-7-水酸化活性及び EROD 活性の増加が認められた。

以上の結果から、フラメトピルの肝薬物代謝酵素誘導作用が明らかとなった。（参照 7）

##### (2) フラメトピル原体の小核誘発機構検討試験

① マウスにフラメトピル 600 mg/kg を単回経口投与し、24、36、48、60 及び 72 時間後にと殺し、大腿骨骨髓細胞の小核試験、染色体異常試験を行った。フラメトピルは小核を誘発したが、染色体異常は誘発しなかった。

② マウスにフラメトピル 600 mg/kg を単回経口投与し、48 時間後にと殺し、

大腿骨骨髓細胞の小核試験を行った。同時に抗セントロメア抗体（CREST 抗体）を用いたセントロメア含有小核の観察を行った。フラメトピルは小核を誘発し、セントロメア含有小核の割合は増加したが、同時に、セントロメアを含まない小核も誘発した。

陽性対照物質である紡錘糸形成阻害剤ビンクリスチンによる小核及びセントロメア含有小核の誘発率との類似性からフラメトピル原体による小核誘発は DNA に直接傷害を与える遺伝毒性でないことを支持するデータと考えられる。（参照 7）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フラメトピル」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識されたフラメトピルのラットを用いた動物体内運命試験において、尿中及び胆汁排泄率より求めた吸収率は 98%以上であった。投与後 3 日で大部分の放射能が尿及び糞中に排泄され、胆汁中排泄試験の結果、投与後 2 日までに雌雄とも 50%TAR 以上が排泄され、胆汁が優位な排泄経路であることが示唆された。投与後の臓器及び組織中残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、経時的に減少した。主要代謝反応は、N-脱メチル化、ピラゾール環 3 位メチル基の酸化、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 1 位メチル基の酸化、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化、1,3-ジハイドロベンゾフラン環 7 位の水酸化、以上で生じたアルコール又はフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合であると考えられた。

植物体内運命試験において、フラメトピルは処理部位からの移動が少なく、可食部での残留は微量であった。可食部の残留放射能中の主要成分はフラメトピルであり、他に主要代謝物として B、C 及び J が認められた。代謝物 C が玄米中に 19.7%TRR、小麦の穀粒中に 10.2%TRR 認められた以外に可食部中に 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。フラメトピル及び代謝物 C を分析対象化合物とした水稻及びてんさいにおける作物残留試験が実施された。フラメトピル及び代謝物 C の最高値は、処理 30 日後に収穫した玄米でそれぞれ 0.13 及び 0.03 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.173 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フラメトピル投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。発がん性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、200 mg/kg 体重/日投与群で内臓変異の発生頻度増加が認められたが、奇形の増加は認められず、また、ウサギにおいては奇形及び変異の増加は認められなかった。これらのことから、フラメトピルに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフラメトピル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 23 に示されている。

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/発がん性併合試験における 0.7 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 0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.007 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合
(動物種)	ラット

(期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 23 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、3,000、 6,000、12,000 ppm	雄：6.0 雌：6.7	雄：6.0 雌：6.7
		雄：0、6.0、184、 368、758 雌：0、6.7、195、 392、769	雌雄：体重増加抑制、摂 餌量減少、肝絶対及び比 重量増加等	雌雄：体重増加抑制、摂 餌量減少、肝絶対及び比 重量増加等
	2年間 慢性毒性 /発がん 性併合試 験	雄：0、20、2,000、 4,000 ppm 雌：0、20、1,000、 2,000 ppm 雄：0、0.7、73.0、 149 雌：0、0.9、45.9、 93.5	雄：0.7 雌：0.9 雌雄：体重増加抑制、肝 比重量増加、小葉中心性 肝細胞肥大等  (発がん性は認められな い)	雄：0.7 雌：0.9 雌雄：体重増加抑制、肝 比重量増加、小葉中心性 肝細胞肥大等  (発がん性は認められな い)
2世代 繁殖 試験①	0、100、1,000、 3,000 ppm	親動物及び児動物 P雄：－ P雌：－ F <sub>1</sub> 雄：－ F <sub>1</sub> 雌：－	親動物及び児動物 P雄：－ P雌：－ F <sub>1</sub> 雄：－ F <sub>1</sub> 雌：－	
	P雄：0、6.82、 69.3、207 P雌：0、7.96、 77.5、225 F <sub>1</sub> 雄：0、8.34、 85.9、271 F <sub>1</sub> 雌：0、9.64、 96.1、286	繁殖能 P雄：6.82 P雌：7.96 F <sub>1</sub> 雄：8.34 F <sub>1</sub> 雌：9.64  親動物 雌雄：体重増加抑制、摂 餌量減少等  児動物 雌雄：体重増加抑制  繁殖能：着床数減少	親動物 雌雄：体重増加抑制、摂 餌量減少等  児動物 雌雄：低体重  (雌で着床数減少等)	
2世代	0、10、30、100 ppm	親動物	親動物	

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	繁殖 試験②	P雄：0、0.684、 2.05、6.82 P雌：0、0.794、 2.44、8.03 F <sub>1</sub> 雄：0、0.860、 2.52、8.49 F <sub>1</sub> 雌：0、0.971、 3.00、10.1	P雄：6.82 P雌：2.44 F <sub>1</sub> 雄：8.49 F <sub>1</sub> 雌：3.00 児動物 P雄：6.82 P雌：8.03 F <sub>1</sub> 雄：8.49 F <sub>1</sub> 雌：10.1 親動物 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及び摂 餌量減少 児動物 雌雄：毒性所見なし  (繁殖能に対する影響は 認められない)	P雄：6.82 P雌：2.44 F <sub>1</sub> 雄：8.49 F <sub>1</sub> 雌：3.00 児動物 P雄：6.82 P雌：8.03 F <sub>1</sub> 雄：8.49 F <sub>1</sub> 雌：10.1 親動物 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及び 摂餌量減少 児動物 雌雄：毒性所見なし  (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性 試験	0、20、60、200	母動物：20 胎児：60  母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：低体重等  (催奇形性は認められな い)	母動物：20 胎児：20  母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：内臓変異増加  (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：0、100、1,000、 2,000、4,000 ppm 雌：0、100、2,000、 4,000、8,000 ppm 雄：0、123、123、 243、489 雌：0、15.2、311、 604、1,290	雄：12.3 雌：15.2  雄：肝絶対重量増加、肝 細胞肥大等 雌：肝比重量増加、肝細 胞肥大等	雄：12.3 雌：15.2  雄：肝絶対重量増加、肝 細胞肥大等 雌：肝比重量増加、肝細 胞肥大等
	78週間 発がん性	0、100、1,500、3,000 ppm	雄：10.6 雌：12.3	雄：10.6 雌：12.3

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	試験	雄：0、10.6、159、 309 雌：0、12.3、185、 355	雄：肝絶対重量増加及び 小葉中心性肝細胞肥大 雌：肝絶対及び比重量増 加  (発がん性は認められな い)	雄：肝絶対重量増加及び 小葉中心性肝細胞肥 大 雌：肝絶対及び比重量増 加  (発がん性は認められな い)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、30、100	母動物：30 胎児：100  母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められな い)	母動物：30 胎児：100  母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 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	0、0.5、5、50	雌雄：5  雌雄：肝細胞肥大(び慢 性)等	雄：0.5 雌：0.5  雄：肝小葉像明瞭化 雌：肝細胞肥大
	1年間 慢性毒性 試験	0、0.5、1.5、5、 50	雄：1.5 雌：1.5  雄：体重増加抑制、肝細 胞巣状壊死等 雌：肝細胞肥大及び巣状 壊死等	雄：1.5 雌：1.5  雄：体重増加抑制、肝細 胞巣状壊死等 雌：肝細胞肥大及び巣状 壊死等
ADI			NOAEL：0.7 SF：100 ADI：0.007	NOAEL：0.7 SF：100 ADI：0.007
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発 がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発 がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

1)：無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

記号	名称	化学名
B	DE-ME-658	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide
C	658-HK	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-3-hydroxy-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide
D	DE-ME-658-COOH	4-(5-chloro-3-methyl-4-pyrazolecarbonylamino)-1,3-dihydro-1,3-dimethyl-1-isobenzofuranoic acid
E	3-CH <sub>2</sub> OH-DE-ME-658-CH <sub>2</sub> OH	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1-hydroxymethyl-1,3-dimethylisobenzofuran-4-yl)-3-hydroxymethylpyrazole-4-carboxamide
F	DE-ME-658-CH <sub>2</sub> OH	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1-hydroxymethyl-1,3-dimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide
G	658-OH	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-7-hydroxy-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide
H	DE-ME-658-HK-CH <sub>2</sub> OH	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-3-hydroxy-1-hydroxymethyl-1,3-dimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide
I	DE-ME-658-OH	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-7-hydroxy-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide
J	658-AL	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1,1-dimethyl-3-oxoisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide
K	DE-ME-658-AL	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1,1-dimethyl-3-oxobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide



<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン- <i>O</i> -デベンジラーゼ
BSP	ブルモサルファレイン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
EROD	エトキシレゾルフィン- <i>O</i> -デエチラーゼ
Glob	グロブリン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
5-HT	セロトニン
LAP	ロイシンアミノペプチダーゼ
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
P450	チロクローム P450
PB	フェノバルビタール
PEC	環境中予測濃度
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能

略称	名称
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	使用 回数	PHI	分析結果(ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					フラメトピル		代謝物 C		合計	フラメトピル		代謝物 C		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
水稲 [露地] (玄米) 1993 年度	40 <sup>G</sup>	1	1	30	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*
			1	45	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	30	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04*
			2	45	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04*
		1	1	30	0.07	0.07	0.02	0.02	0.09	0.09	0.09	0.02	0.02	0.11
			1	45	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03
			2	30	0.07	0.07	0.02	0.02	0.09	0.10	0.10	0.02	0.02	0.12
			2	45	0.04	0.04	0.01	0.01	0.05	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.05
水稲 [露地] (稲わら) 1993 年度	40 <sup>G</sup>	1	1	30	0.12	0.12	0.05	0.05	0.17	0.11	0.11	<0.05	<0.05	0.16*
			1	45	0.08	0.08	0.05	0.05	0.13	0.08	0.08	<0.05	<0.05	0.13*
			2	30	0.25	0.24	0.10	0.10	0.34	0.22	0.22	0.06	0.06	0.28
			2	45	0.11	0.10	0.05	0.05	0.15	0.19	0.18	<0.05	<0.05	0.23*
		1	1	30	0.88	0.87	0.36	0.34	1.21	0.63	0.63	0.30	0.29	0.92
			1	45	0.22	0.21	0.10	0.10	0.31	0.18	0.16	0.10	0.10	0.26
			2	30	1.17	1.14	0.54	0.53	1.67	1.17	1.12	0.66	0.65	1.77
			2	45	0.57	0.56	0.25	0.25	0.81	0.42	0.39	0.17	0.16	0.55

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	使用 回数	PHI	分析結果(ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					フラメトピル		代謝物 C		合計	フラメトピル		代謝物 C		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
水稲 [露地] (玄米) 1993年度	200 <sup>D</sup>	1	2	30	0.11	0.11	0.03	0.03	0.14	0.13	0.12	0.03	0.02	0.14
			2	45	0.07	0.07	0.02	0.02	0.09	0.08	0.08	0.02	0.02	0.10
		1	2	30	0.04	0.04	0.01	0.01	0.05	0.05	0.05	0.01	0.01	0.06
			2	46	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 [露地] (稲わら) 1993年度	200 <sup>D</sup>	1	2	30	0.44	0.44	0.14	0.13	0.57	0.18	0.16	0.06	0.06	0.22
			2	45	0.15	0.15	0.05	0.05	0.20	0.21	0.20	0.07	0.06	0.26
		1	2	30	0.05	0.05	<0.05	<0.05	0.10*	0.06	0.06	<0.05	<0.05	0.11*
			2	46	0.05	0.05	<0.05	<0.05	0.10*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10
水稲 [露地] (玄米) 1993年度	150 <sup>WP</sup>	1	2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		1	2	48	0.02	0.02	0.01	0.01	0.03	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*
水稲 [露地] (稲わら) 1993年度	150 <sup>WP</sup>	1	2	45	0.07	0.07	0.07	0.06	0.13	0.06	0.06	<0.05	<0.05	0.11*
		1	2	48	0.14	0.14	0.12	0.11	0.25	0.15	0.15	0.13	0.13	0.28

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	使用 回数	PHI	分析結果(ppm)										
					公的分析機関					社内分析機関					
					フラメトピル		代謝物 C		合計	フラメトピル		代謝物 C		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	
てんさい [露地] (根部) 2003 年度	250~333WDG	1	3	7	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*	
			3	14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	
			3	21	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	
		1	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
てんさい [露地] (根部) 2006 年度	250~333WDG	1	3	7	-	-	-	-	-	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	
			3	14	-	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	21	-	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		1	3	7	-	-	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	14	-	-	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	21	-	-	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		1	3	7	-	-	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	14	-	-	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	21	-	-	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
てんさい [露地] (根部) 2006 年度	167~333WDG	1	3	7	-	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	14	-	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	21	-	-	-	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
てんさい [露地] (根部) 2007 年度	1 回目 0.625WDG/ ペーパーポット 2 回目以降	1	4	7	0.014	0.014	<0.005	<0.005	0.02	0.043	0.041	<0.005	<0.005	0.05	
			4	14	0.014	0.014	<0.005	<0.005	0.02	0.026	0.026	<0.005	<0.005	0.03	
			4	21	0.016	0.016	<0.005	<0.005	0.02	0.025	0.024	<0.005	<0.005	0.03	
		1	4	7	0.014	0.014	<0.005	<0.005	0.02	0.009	0.008	<0.005	<0.005	0.01	

	250WDG		4	14	0.009	0.009	<0.005	<0.005	0.01	0.007	0.006	<0.005	<0.005	0.01
			4	21	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、G : 粒剤 (1.5%)、D : 粉剤 (0.5%)、WP : 水和剤 (15%)、WDG : 顆粒水和剤 (50%)

- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 21 年 1 月 20 日付、厚生労働省発食安第 0120007 号）
- 3 農薬抄録フラメトピル（殺菌剤）（平成 20 年 6 月 16 日改訂）：住友化学株式会社、2008 年、未公表
- 4 フラメトピルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 5 フラメトピルの作物残留試験成績（てんさい）：住友化学株式会社、未公表
- 6 フラメトピルの食品健康影響評価に係る追加資料の提出：住友化学株式会社、未公表
- 7 農薬抄録フラメトピル（殺菌剤）（平成 20 年 10 月 31 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表