

厚生労働省発食安0213第4号

平成24年2月13日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

フラメトピル

平成24年3月6日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年2月13日付け厚生労働省発食安0213第4号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくフラメトピルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# フラメトピル

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼及び魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：フラメトピル [ Furametpyr (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

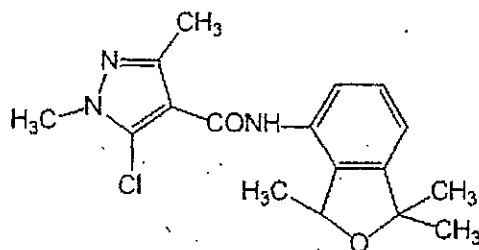
カルボキシアミド系殺菌剤である。イネ紋枯病をはじめとする担子菌類に高い活性を示す。作用機構としては呼吸系のコハク酸脱水素酵素の阻害と考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-5-chloro-*N*-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide (IUPAC)

5-chloro-*N*-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-4-isobenzofuranyl)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



|      |  |
|------|--|
| 分子式  | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl |
| 分子量  | 333.82   |
| 水溶解度 | 225 mg/L (25°C)  |
| 分配係数 | log <sub>10</sub> Pow = 2.36 (25°C)                              |

(メーカー提出資料より)

## 2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

**希釈倍数**、**使用時期**、**使用回数**、**使用方法**となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

### (1) 1.5%フラメトピル粒剤

| 作物名 | 適用病害虫名                               | 使用量           | 使用時期         | 本剤の使用回数 | 使用方法 | フラメトピルを含む農薬の総使用回数        |
|-----|--------------------------------------|---------------|--------------|---------|------|--------------------------|
| 稲   | 紋枯病<br>疑似紋枯症<br>(褐色菌核病菌)<br>(赤色菌核病菌) | 3~4<br>kg/10a | 収穫30日前<br>まで | 2回以内    | 散布   | 2回以内<br>(育苗箱散布は<br>1回以内) |

### (2) 4.0%フラメトピル粒剤

| 作物名        | 適用病害虫名 | 使用量                                   | 使用時期         | 本剤の使用回数 | 使用方法               | フラメトピルを含む農薬の総使用回数        |
|------------|--------|---------------------------------------|--------------|---------|--------------------|--------------------------|
| 稲<br>(箱育苗) | 紋枯病    | 育苗箱(30×60×<br>3cm、使用土壌約<br>5L)1箱当り50g | 移植3日前<br>~当日 | 1回      | 育苗箱の上から<br>均一に散布する | 2回以内<br>(育苗箱散布は<br>1回以内) |

### (3) 4.5%フラメトピル粒剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 使用量     | 使用時期     | 本剤の使用回数 | 使用方法 | フラメトピルを含む農薬の総使用回数 |
|-----|--------|---------|----------|---------|------|-------------------|
| 稲   | 紋枯病    | 1kg/10a | 収穫30日前まで | 2回以内    | 散布   | 2回以内(育苗箱散布は1回以内)  |

### (4) 0.5%フラメトピル粉剤D.L

| 作物名 | 適用病害虫名 | 使用量           | 使用時期         | 本剤の使用回数 | 使用方法 | フラメトピルを含む農薬の総使用回数 |
|-----|--------|---------------|--------------|---------|------|-------------------|
| 稲   | 紋枯病    | 3~4<br>kg/10a | 収穫30日前<br>まで | 2回以内    | 散布   | 2回以内(育苗箱散布は1回以内)  |

(5) 50%フラメトピル顆粒水和剤

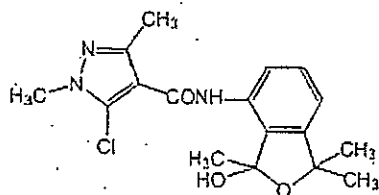
| 作物名  | 適用病害虫名     | 希釈倍数  | 使用時期        | 本剤の使用回数 | 使用方法   | 75%ピルを含む農薬の総使用回数                      |
|------|------------|-------|-------------|---------|--|---------------------------------------|
| てんさい | 根腐病        | 800倍  | 定植前         | 1回      | ペーパーポット<br>1冊当り1L (3L/m <sup>2</sup> )<br>灌注 | 4回以内<br>(定植前の灌注は<br>1回以内、散布は<br>3回以内) |
|      | 根腐病<br>葉腐病 | 4000倍 | 収穫7日<br>前まで | 3回以内    | 散布   | 3回以内                                  |

3. 作物残留試験

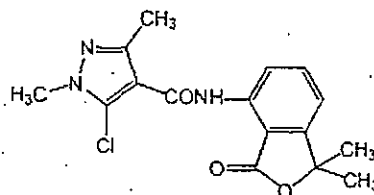
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・フラメトピル
- ・5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド (フラメトピルヒドロキシ体) (以下、代謝物Cという。)
- ・5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1-ジメチル-3-オキシイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド (以下、代謝物Jという。)



代謝物C



代謝物J

② 分析法の概要

水稻

試料からメタノール又は含水メタノールで抽出し、C18 カラムで精製又はジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラム又はシリカゲルカラム及びフロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

代謝物Cについては換算係数 0.95 を用いて、代謝物Jについては換算係数 1.00 を用いて、フラメトピルに換算した値で示す。

|      |        |                  |
|------|--------|------------------|
| 定量限界 | フラメトピル | : 0.01 ppm       |
|      | 代謝物C   | : 0.01 ppm       |
|      | 代謝物J   | : 0.01 ~0.05 ppm |

## てんさい

試料からアセトン又はメタノールで抽出し、ケイソウ土カラムで精製又はジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラム又は多孔性ケイソウ土カラム及びシリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) 又はガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。

代謝物 C については換算係数 0.95 を用いて、代謝物 J については換算係数 1.00 を用いて、フラメトピルに換算した値で示す。

|      |        |                  |
|------|--------|------------------|
| 定量限界 | フラメトピル | : 0.005~0.01 ppm |
|      | 代謝物 C  | : 0.005~0.01 ppm |
|      | 代謝物 J  | : 0.01 ~0.05 ppm |

### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

## 4. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度<sup>注1)</sup>及び生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Factor) から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

### (1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場合においても使用されることから、水田 PECTier 2<sup>注2)</sup> 及び非水田 PECTier 1<sup>注3)</sup> を算出したところ、水田 PECTier 2 は 1.5 ppb、非水田 PECTier 1 は 0.0020 ppb となったことから、水田 PECTier 2 の 1.5 ppb を採用した。

### (2) 生物濃縮係数

本剤はオクタノール/水分配係数 ( $\log_{10}Pow$ ) が 2.36 であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCF については実測値が得られていない。このため、 $\log_{10}Pow$  から、相関式 ( $\log_{10}BCF=0.80 \times \log_{10}Pow-0.52$ ) を用いて 23 と算出された。

### (3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、フラメトピルの水産動植物被害予測濃度: 1.5 ppb、BCF: 23 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 1.5 \text{ ppb} \times (23 \times 5) = 172.5 \text{ ppb} \approx 0.17 \text{ ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

(参考) : 平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

## 5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフラメトピルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.7 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

|         |               |
|---------|---------------|
| (動物種)   | ラット           |
| (投与方法)  | 混餌投与          |
| (試験の種類) | 慢性毒性/発がん性併合試験 |
| (期間)    | 2年間           |

安全係数：100

ADI : 0.007 mg/kg 体重/day

*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、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。

(食品安全委員会評価書より抜粋)

## 6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

フラメトピルとする。

作物残留試験において、代謝物C及び代謝物Jの分析が行われているが、いずれもフラメトピルと比較して十分に低い残留量であることから、残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてフラメトピル（親化合物のみ）を設定している。

## (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

小麦、大豆等の農作物に設定している0.1ppmの基準値については、暫定基準を設定する際、本来は一律基準であるが、0.01ppmまでの分析が困難であると考えられたため、当時の分析法の定量限界等を考慮して設定されたものである。そのことから、「定量限界を参照として設定した暫定基準の取扱いについて」(平成22年10月22日農薬・動物用医薬品部会資料)に従って、当該暫定基準を削除し、一律基準(0.01ppm)で規制することとした。

## (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までフラメトピルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大1日摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

|            | TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup> |
|------------|----------------------------|
| 国民平均       | 30.1                       |
| 幼小児(1~6歳)  | 52.6                       |
| 妊婦         | 23.0                       |
| 高齢者(65歳以上) | 30.1                       |

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。



## フラメトピル作物残留試験一覧表

| 農作物          | 試験<br>圃場数 | 試験条件     |                                      |      |                        | 最大残留量(ppm) <sup>注1)</sup>   |
|--------------|-----------|----------|--------------------------------------|------|------------------------|---|
|              |           | 剤型       | 使用量・使用方法                             | 回数   | 経過日数                   |   |
| 水稲<br>(玄米)   | 2         | 1.5%粒剤   | 4kg/10a散布                            | 1,2回 | 30,45日                 | 圃場A:0.03<br>圃場B:0.10  |
| 水稲<br>(玄米)   | 2         | 0.5%粉剤   | 4kg/10a散布                            | 2回   | 21,30,45日<br>21,30,46日 | 圃場A:0.12<br>圃場B:0.05  |
| 水稲<br>(玄米)   | 2         | 15%水和剤   | 1500倍<br>150L/10a                    | 2回   | 21,30,45日<br>20,28,48日 | 圃場A:0.46(2回,30日)(#) <sup>注2)</sup><br>圃場B:0.49(2回,20日)(#)                               |
| てんさい<br>(根部) | 2         | 50%顆粒水和剤 | 3000倍<br>150~200L/10a                | 3回   | 7,14,21日               | 圃場A:0.02(3回,7日)(#)<br>圃場B:<0.01(3回,7日)(#)   |
| てんさい<br>(根部) | 4         | 50%顆粒水和剤 | 3000倍<br>100~200L/10a                | 3回   | 7,14,21日               | 圃場A:0.01(3回,7日)(#)<br>圃場B:<0.01(3回,7日)(#)<br>圃場C:<0.01(3回,7日)(#)<br>圃場D:<0.01(3回,7日)(#) |
| てんさい<br>(根部) | 2         | 50%顆粒水和剤 | 800倍,1L/圃(1回)+<br>4000倍,200L/10a(3回) | 1+3回 | 7,14,21日               | 圃場A:0.041<br>圃場B:0.014  |

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

| 食品名  | 基準値<br>ppm | 基準値<br>現行<br>ppm  | 登録<br>有無 | 参考基準値           |                  | 作物残留試験成績等<br>ppm |
|--|------------|---|----------|-----------------|------------------|------------------|
|  |            |   |          | 国際<br>基準<br>ppm | 外国<br>基準値<br>ppm |                  |
| 米(玄米をいう。)  | 0.5        | 1   | ○        |                 |                  | 0.12(\$), 0.05   |
| 小麦<br>大麦<br>ライ麦<br>とうもろこし<br>そば<br>その他の穀類  |            | 0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1  |          |                 |                  |                  |
| 大豆<br>小豆類<br>えんどう<br>そら豆<br>らっかせい<br>その他の豆類  |            | 0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1  |          |                 |                  |                  |
| ばれいしょ<br>さといも類(やつがしらを含む。)<br>かんしょ<br>やまいも(長いもをいう。)<br>こんにやくいも<br>その他のいも類   |            | 0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1  |          |                 |                  |                  |
| てんさい<br>さとうきび  | 0.2        | 0.1<br>0.1  | ○・甲      |                 |                  | 0.041, 0.014     |
| だいこん類(ラディッシュを含む。)の根<br>だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉<br>かぶ類の根<br>かぶ類の葉<br>西洋わさび<br>クレソン<br>はくさい<br>キャベツ<br>芽キャベツ<br>ケール<br>こまつな<br>きょうな<br>チンゲンサイ<br>カリフラワー<br>ブロッコリー<br>その他のあぶらな科野菜 |            | 0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1 |          |                 |                  |                  |
| ごぼう<br>サルシフィー<br>アーティチョーク<br>チコリ<br>エンダイブ<br>しゅんぎく<br>レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)<br>その他のさく科野菜  |            | 0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1  |          |                 |                  |                  |
| たまねぎ<br>ねぎ(リーキを含む。)<br>にんにく<br>にら<br>アスパラガス<br>わけぎ<br>その他のゆり科野菜  |            | 0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1   |          |                 |                  |                  |
| にんじん<br>パースニップ<br>パセリ<br>セロリ<br>みつば<br>その他のせり科野菜   |            | 0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1  |          |                 |                  |                  |
| トマト<br>ピーマン<br>なす<br>その他のなす科野菜   |            | 0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1  |          |                 |                  |                  |
| きゅうり(ガーキンを含む。)<br>かぼちゃ(スカッシュを含む。)<br>しろうり<br>すいか<br>メロン類果実<br>まくわうり<br>その他のうり科野菜   |            | 0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1<br>0.1   |          |                 |                  |                  |

| 食品名                | 基準値<br>素<br>ppm | 基準値<br>現<br>行<br>ppm | 登録<br>有<br>無 | 参考基準値           |                  | 作物残留試験成績等<br>ppm |
|--------------------|-----------------|----------------------|--------------|-----------------|------------------|------------------|
|                    |                 |                      |              | 国際<br>基準<br>ppm | 外国<br>基準値<br>ppm |                  |
| ほうれんそう             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| たけのこ               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| オクラ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| しょうが               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 未成熟えんどう            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 未成熟いんげん            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| えだまめ               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| マッシュルーム            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| しいたけ               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のきのこ類           |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他の野菜             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| みかん                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| なつみかんの果実全体         |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| レモン                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| オレンジ(ネーブルオレンジを含む。) |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| グレープフルーツ           |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ライム                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のかんきつ類果実        |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| りんご                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 日本なし               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 西洋なし               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| マルメロ               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| びわ                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| もも                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ネクタリン              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| あんず(アプrikottを含む。)  |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| すもも(プルーンを含む。)      |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| うめ                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| おうとう(チェリーを含む。)     |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| いちご                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ラズベリー              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ブラックベリー            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ブルーベリー             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| クランベリー             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ハuckleベリー          |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のベリー類果実         |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ぶどう                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| かき                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| バナナ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| キウイ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| パパイア               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| アボカド               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| パイナップル             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| グアバ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| マンゴー               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| パッションフルーツ          |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| なつめやし              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他の果実             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ひまわりの種子            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ごまの種子              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| べにばなの種子            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 綿実                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| なたね                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のオイルシード         |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ぎんなん               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| くり                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ペカン                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| アーモンド              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| くるみ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のナッツ類           |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 茶                  |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| コーヒー豆              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| カカオ豆               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ホップ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のスパイス           |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のハーブ            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 魚介類                | 0.2             |                      | 申            |                 |                  | 推:0.17           |

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
 (注)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。  
 本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。  
 「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示して「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

フラメトピル推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

| 食品名       | 基準値案<br>(ppm) | 国民平均<br>TMDI | 幼小児<br>(1~6歳)<br>TMDI | 妊婦<br>TMDI | 高齢者<br>(65歳以上)<br>TMDI |
|-----------|---------------|--------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 米(玄米をいう。) | 0.5           | 92.6         | 48.9                  | 69.9       | 94.4                   |
| てんさい      | 0.2           | 0.9          | 0.7                   | 0.7        | 0.8                    |
| 魚介類       | 0.2           | 18.8         | 8.6                   | 18.8       | 18.8                   |
| 計         |               | 112.3        | 58.2                  | 89.4       | 114.0                  |
| ADI比 (%)  |               | 30.1         | 52.6                  | 23.0       | 30.1                   |

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。  
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成 8年10月29日 初回農薬登録  
平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成20年12月24日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼(魚介類)  
平成21年 1月20日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成22年11月24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼(適用拡大:てんさい)  
平成23年11月17日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成24年 2月13日 薬事・食品衛生審議会への諮問  
平成24年 2月21日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員  
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長  
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授  
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授  
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長  
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員  
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長  
廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授  
松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長  
宮井 俊一 社団法人日本植物防疫協会技術顧問  
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長  
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授  
吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授  
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○:部会長)

答申(案)

フラマトピル

| 食品名       | 残留基準値 |
|-----------|-------|
|           | ppm   |
| 米(玄米をいう。) | 0.5   |
| てんさい      | 0.2   |
| 魚介類       | 0.2   |

※今回基準値を設定するフラマトピルとは、フラマトピルのみをいう。



府 食 第 912 号

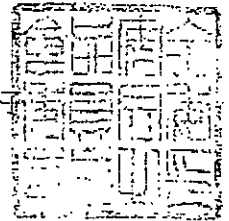
平成 23 年 11 月 17 日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 21 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安第 0120007 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフラメトピルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フラメトピルの一日摂取許容量を 0.007 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フラメトピル

2011年11月

食品安全委員会



## 目次

|                             | 頁  |
|-----------------------------|----|
| ○審議の経緯 .....                | 3  |
| ○食品安全委員会委員名簿 .....          | 3  |
| ○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 ..... | 3  |
| ○要約 .....                   | 5  |
| <br>                        |    |
| I. 評価対象農薬の概要 .....          | 6  |
| 1. 用途 .....                 | 6  |
| 2. 有効成分の一般名 .....           | 6  |
| 3. 化学名 .....                | 6  |
| 4. 分子式 .....                | 6  |
| 5. 分子量 .....                | 6  |
| 6. 構造式 .....                | 6  |
| 7. 開発の経緯 .....              | 6  |
| <br>                        |    |
| II. 安全性に係る試験の概要 .....       | 8  |
| 1. 動物体内運命試験 .....           | 8  |
| (1) ラット .....               | 8  |
| (2) マウス .....               | 10 |
| 2. 植物体内運命試験 .....           | 12 |
| (1) 水稻① .....               | 12 |
| (2) 水稻② .....               | 12 |
| (3) てんさい .....              | 13 |
| (4) 小麦 .....                | 14 |
| 3. 土壌中運命試験 .....            | 15 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験 .....      | 15 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験 .....        | 16 |
| (3) 嫌氣的土壌中運命試験 .....        | 16 |
| (4) 土壌表面光分解試験 .....         | 17 |
| (5) 土壌微生物による分解試験 .....      | 17 |
| (6) 土壌吸着試験 .....            | 18 |
| (7) 移動度測定試験 .....           | 18 |
| (8) カラムリーチング試験 .....        | 18 |
| 4. 水中運命試験 .....             | 19 |
| (1) 加水分解試験 .....            | 19 |
| (2) 水中光分解試験 .....           | 19 |
| 5. 土壌残留試験 .....             | 19 |
| 6. 作物等残留試験 .....            | 20 |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| (1) 作物残留試験                | 20 |
| (2) 乳汁移行試験                | 20 |
| (3) 後作物残留試験               | 20 |
| (4) 魚介類における最大推定残留値        | 21 |
| 7. 一般薬理試験                 | 21 |
| 8. 急性毒性試験                 | 23 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験   | 23 |
| 10. 亜急性毒性試験               | 24 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)      | 24 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)      | 24 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)       | 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) | 26 |
| (3) 78週間発がん性試験(マウス)       | 27 |
| 12. 生殖発生毒性試験              | 27 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット)①         | 27 |
| (2) 2世代繁殖試験(ラット)②         | 28 |
| (3) 発生毒性試験(ラット)           | 29 |
| (4) 発生毒性試験(ウサギ)           | 30 |
| 13. 遺伝毒性試験                | 30 |
| 14. その他の試験                | 32 |
| (1) マウスの肝薬物代謝酵素系に対する影響    | 32 |
| (2) フラメトピル原体の小核誘発機構検討試験   | 32 |
| III. 食品健康影響評価             | 34 |
| ・別紙1: 代謝物/分解物等略称          | 39 |
| ・別紙2: 検査値等略称              | 40 |
| ・別紙3: 作物残留試験成績            | 42 |
| ・参照                       | 46 |

### <審議の経緯>

- 1996年 10月 29日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2008年 12月 24日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）  
2009年 1月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0120007 号）、関係書類の接受（参照 2~4）  
2009年 1月 22日 第 270 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2009年 6月 24日 第 31 回農薬専門調査会総合評価第二部会  
2010年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：てんさい）  
2010年 12月 2日 追加資料受理（参照 5）  
2011年 4月 14日 追加資料受理（参照 6、7）  
2011年 8月 22日 第 10 回農薬専門調査会評価第二部会  
2011年 9月 13日 第 76 回農薬専門調査会幹事会  
2011年 9月 29日 第 401 回食品安全委員会（報告）  
2011年 9月 29日 から 10月 28 日まで 国民からの御意見・情報の募集  
2011年 11月 11日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2011年 11月 17日 第 407 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>

| (2009年 6月 30 日まで) | (2011年 1月 6 日まで) | (2011年 1月 7 日から) |
|-------------------|------------------|------------------|
| 見上 彪 (委員長)        | 小泉直子 (委員長)       | 小泉直子 (委員長)       |
| 小泉直子 (委員長代理)      | 見上 彪 (委員長代理*)    | 熊谷 進 (委員長代理*)    |
| 長尾 拓              | 長尾 拓             | 長尾 拓             |
| 野村一正              | 野村一正             | 野村一正             |
| 畑江敬子              | 畑江敬子             | 畑江敬子             |
| 廣瀬雅雄              | 廣瀬雅雄             | 廣瀬雅雄             |
| 本間清一              | 村田容常             | 村田容常             |

\* : 2009年 7月 9 日から

\* : 2011年 1月 13 日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年 3月 31 日まで)

|            |        |      |
|------------|--------|------|
| 鈴木勝士 (座長)  | 三枝順三** | 根本信雄 |
| 林 真 (座長代理) | 佐々木有   | 平塚 明 |
| 相磯成敏       | 代田真理子  | 藤本成明 |
| 赤池昭紀       | 高木篤也   | 細川正清 |

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

玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵

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  
義澤克彦\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 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  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

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  
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  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\*: 2011年6月23日から

## 要 約

カルボキシアミド系殺菌剤「フラメトピル」(CAS No. 123572-88-3)について、農薬抄録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(ラット及びマウス)、植物体内運命(水稻、てんさい及び小麦)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

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。

## 1. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フラメトピル

英名：furametpyr (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：(R,S)-5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン  
ン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド

英名：(R,S)-5-chloro-N-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran  
-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide

CAS (No.123572-88-3)

和名：5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチル-4-  
イソベンゾフラニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-  
カルボキサミド

英名：5-chloro-N-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-4-  
isobenzofuranyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-  
carboxamide

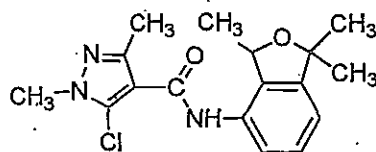
### 4. 分子式

$C_{17}H_{20}N_3O_2Cl$

### 5. 分子量

333.82

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フラメトピルは、住友化学（株）により開発されたカルボキシアミド系殺菌剤であり、イネ紋枯病をはじめとする担子菌類に高い活性を示す。その作用機構は呼吸系のコハク酸脱水素酵素の阻害と考えられる。

日本では1996年に初回農薬登録されている。

今回、魚介類の残留基準値の設定及び農薬取締法に基づく適用拡大申請（てんさい）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2008年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験[II.1~4]は、フラメトピルのフェニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル）、ピラゾール環の3位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピル）、代謝/分解物C及びJのピラゾール環の3位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（[pyr-<sup>14</sup>C]C及び[pyr-<sup>14</sup>C]J）及びCのフェニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（[phe-<sup>14</sup>C]C）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ラメトピルに換算した。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) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各3匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを1 mg/kg体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）又は雄に300 mg/kg体重若しくは雌に200 mg/kg体重（以下[1.(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。

血中放射能の薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

フラメトピルは速やかに吸収され、血中放射能は雌雄とも低用量群で0.5時間後、高用量群で24時間後にC<sub>max</sub>に達した。その後速やかに減少し、T<sub>1/2</sub>は雌雄とも低用量群で5時間、高用量群で6時間であった。投与後0~168時間のAUCは低用量群で雄2.7 hr・µg/g、雌4.7 hr・µg/gと算出され、雌の方が高かった。（参照7）

表1 血中放射能の薬物動態学的パラメータ

| 投与量                              | 1 mg/kg 体重 |      | 300 mg/kg<br>体重 | 200 mg/kg<br>体重 |
|----------------------------------|------------|------|-----------------|-----------------|
|                                  | 雄          | 雌    | 雄               | 雌               |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 0.5        | 0.5  | 24              | 24              |
| C <sub>max</sub> (µg/g)          | 0.38       | 0.46 | 38              | 44              |
| T <sub>1/2</sub> (hr)            | 5          | 5    | 6               | 6               |
| AUC <sub>0-168hr</sub> (hr・µg/g) | 2.7        | 4.7  | 1,400           | 1,400           |

\*：低用量：0.5~24hr、高用量：24~48hr

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b]より得られた糞中排泄率（1.2~1.5% TAR）及び消化管内容物残存率（0% TAR）が未吸収分と考えられ、吸収率は98%以



上であると考えられた。(参照 7)

## ② 分布

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル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。

低用量群では、消化管及びその内容物以外の組織中残留放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示し、最も高かったのは肝臓 (3.80~4.23 µg/g)、次いで腎臓 (1.20~1.21 µg/g) であった。その後すべての臓器・組織で速やかに減少し、投与 24 時間後には 0.17 µg/g 以下となった。

高用量群では、消化管及びその内容物以外の組織中残留放射能濃度は投与 8~24 時間後に最高値を示し、最も高かったのは投与 24 時間後の肝臓 (207~559 µg/g)、次いで腎臓 (91~106 µg/g) であった。その後すべての臓器・組織で速やかに減少し、投与 72 時間後には 21 µg/g 以下となった。(参照 7)

## ③ 代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 7 日の糞及び尿について代謝物同定・定量試験が実施された。また、胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] で得られた胆汁、体内分布試験 [1. (1)②] で得られた尿、肝臓及び腎臓についても、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 3 日の糞及び尿中で、糞中代謝物 12 種類及び尿中代謝物 16 種類が同定された。糞中においてはいずれの代謝物も 5% TAR 未満であったが、低用量群では D (1.52~4.33% TAR) 及び F (3.53~4.22% TAR)、高用量群では H (3.40~3.87% TAR) 及び I (2.05~3.65% TAR) が比較的多く検出された。親化合物はいずれの投与群においても 0.5% TAR 未満であった。

尿中においては、親化合物は検出されず、低用量群で D (2.25~5.58% TAR)、H (3.31~7.79% TAR) 及び E (2.06~7.57% TAR)、高用量群で H (7.63~8.17% TAR) が比較的多く検出されたが、その他の代謝物はいずれも 5% TAR 未満であった。

胆汁中の主要代謝物は各種グルクロン酸抱合体であり、合計で 34.8~37.2% TAR であった。その他の同定された代謝物は 0.29~1.96% TAR であった。

血液、肝臓及び腎臓における主要代謝物は B、F 及び I であった。これらの代謝物は投与 0.5 又は 4 時間後に最高濃度を示し、投与 24 時間後には 0.006 µg/g 以下に減少した。それぞれの代謝物の最高値は、B で 2.2 µg/g (投与 0.5 時間後、雌の肝臓中)、F で 0.56 µg/g (投与 4 時間後、雌の肝臓中) 及び I で 0.32 µg/g (投与 0.5 時間後、雄の肝臓中) であった。

フラメトピルのラット体内における主要代謝反応は、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 位の水酸化及び 1,3-ジハイドロベンゾフラン環 7 位の水酸化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。また、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル投与群と[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピル投与群の糞尿中代謝物がほぼ同じであったことから、アミド結合の開裂は生じにくいと考えられた。

(参照 7)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

代謝物同定・定量試験 [1. (1)③] で採取した投与後 7 日の尿及び糞について、排泄試験が実施された。

投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

雌雄いずれにおいても投与放射能の大部分が投与後 3 日で排泄され、投与後 7 日で 97.4~100%TAR が尿及び糞中に排泄された。呼気中排泄率は 0.01%TAR 以下であった。(参照 7)

表 2 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量     | 1 mg/kg 体重 |      |      |      | 300 mg/kg 体重 |      | 200 mg/kg 体重 |      |
|---------|------------|------|------|------|--------------|------|--------------|------|
|         | 雄          |      | 雌    |      | 雄            |      | 雌            |      |
| 性別      | 糞          |      | 尿    |      | 糞            |      | 尿            |      |
| 試料      | 糞          | 尿    | 糞    | 尿    | 糞            | 尿    | 糞            | 尿    |
| 投与後 7 日 | 47.6       | 52.5 | 45.5 | 53.8 | 53.3         | 44.1 | 46.0         | 52.0 |

##### b. 胆汁中排泄

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを低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 1 及び 2 日の糞、尿及び胆汁中排泄率は表 3 に示されている。

胆汁中へは投与 2 日後までに雄で 54.2%TAR、雌で 52.5%TAR が排泄され、優位な排泄経路であることが示唆された。(参照 7)

表 3 投与後 1 及び 2 日の糞、尿及び胆汁中排泄率 (%TAR)

| 試料        | 雄   |      |      | 雌   |      |      |
|-----------|-----|------|------|-----|------|------|
|           | 糞   | 尿    | 胆汁   | 糞   | 尿    | 胆汁   |
| 投与後 1 日   | 0.3 | 34.0 | 45.0 | 0.9 | 39.2 | 51.6 |
| 投与後 1~2 日 | 0.9 | 6.3  | 9.2  | 0.7 | 2.0  | 0.9  |
| 合計        | 1.2 | 40.2 | 54.2 | 1.5 | 41.2 | 52.5 |

## (2) マウス

### ① 分布

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを 1 mg/kg 体重 (以下 [1. (2)] において「低用量」という。) 又は 450 mg/kg 体重 (以

下、[1. (2)]において「高用量」という。)で単回経口投与し、投与7日後に採取された臓器・組織について体内分布試験が実施された。

低用量群で、投与7日後に比較的残留放射能濃度が高かったのは、肝臓、腎臓及び皮膚であったが、いずれも0.005 µg/g以下であった。その他の臓器・組織においては定量限界未満であった。

高用量群においても、投与7日後に比較的残留放射能濃度が高かったのは肝臓、腎臓及び皮膚であったが、いずれも3.4 µg/g以下であった。その他の臓器・組織においては定量限界未満又は0.6 µg/g以下であった。

いずれの投与群においても組織蓄積性及び性差は認められなかった。(参照7)

## ② 代謝物同定・定量

体内分布試験 [1. (2)①] に用いたマウスより投与後3日の糞及び尿について代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後3日の糞及び尿中で代謝物25種類が検出され、そのうち11種類の代謝物が同定された。親化合物は糞及び尿中のいずれからも検出されなかった。

糞中においては、低用量群においてD (4.71~11.6% TAR) 等が検出されたが、その他の代謝物はいずれの投与群でも6% TAR以下であった。

尿中においても、D、F等が検出されたが、いずれの代謝物も5% TAR以下であった。グルクロン酸抱合体 (I、G、F及び未同定代謝物のグルクロン酸抱合体)は、低用量群では雄で合計2.68% TARに対して雌で11.1% TARであり、雌の方が雄より約4倍高かった。高用量群では性差は認められなかった (雄: 15.0% TAR、雌: 14.3% TAR)。また、雌雄ともに低用量群より高用量群においてグルクロン酸抱合体が多く検出され、その傾向は雄でより顕著であった。

マウス体内における主要代謝経路はラットと同様であると考えられた。(参照6)

## ③ 排泄 (尿及び糞中排泄)

体内分布試験 [1. (2)①] に用いたマウスより採取した投与後7日の尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

投与後7日の尿及び糞中排泄率は表4に示されている。雌雄いずれにおいても投与放射能の大部分が投与後3日で排泄され、投与後7日で96.9~104% TARが尿及び糞中に排泄された。低用量群における尿中排泄率は雌が雄の約2倍の高値を示した。また、高用量群においては、低用量群と比較して尿中排泄率が増加し、その傾向は雄で顕著であった。(参照6)

表 4 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量     | 1 mg/kg 体重 |      |      |      | 450 mg/kg 体重 |      |      |      |
|---------|------------|------|------|------|--------------|------|------|------|
|         | 雄          |      | 雌    |      | 雄            |      | 雌    |      |
| 試料      | 糞          | 尿    | 糞    | 尿    | 糞            | 尿    | 糞    | 尿    |
| 投与後 7 日 | 78.9       | 19.2 | 61.5 | 35.4 | 58.8         | 44.9 | 50.1 | 47.2 |

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稲①

水稲（品種名：日本晴）に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、それぞれ 100 g ai/ha の用量で 1 ポット当たり 5 枚の本葉表面に塗布し、植物体内運命試験が実施された。処理後水稲は温室内で栽培され、処理 1 及び 2 週後の葉が試料として採取された。

葉面処理後の水稲の葉における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

処理葉中における残留放射能は 81.0%以上が抽出層に認められた。親化合物は、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピル処理 1 週後に 51.7~59.0%TAR であったが、処理 2 週後には 25.4~30.0%TAR に減少した。主要代謝物は C 及び J であり、処理 2 週後にはそれぞれ 11.8~20.1 及び 19.9~23.8%TAR 検出された。

代謝物の 87~90%が両標識体に共通した代謝物であり、アミド結合の開裂した代謝物が検出されなかったことから、水稲においてフラメトピルのアミド結合の開裂を伴う代謝は起こらないと考えられた。（参照 6）

表 5 葉面処理後の水稲の葉における残留放射能濃度

| 化合物    | [phe- <sup>14</sup> C]フラメトピル |      |         |      | [pyr- <sup>14</sup> C]フラメトピル |      |         |      |
|--------|------------------------------|------|---------|------|------------------------------|------|---------|------|
|        | 処理 1 週後                      |      | 処理 2 週後 |      | 処理 1 週後                      |      | 処理 2 週後 |      |
|        | mg/kg                        | %TAR | mg/kg   | %TAR | mg/kg                        | %TAR | mg/kg   | %TAR |
| フラメトピル | 27.2                         | 51.7 | 13.5    | 30.0 | 34.6                         | 59.0 | 16.9    | 25.4 |
| B      | 0.64                         | 1.2  | 1.3     | 2.9  | 0.95                         | 1.6  | 1.4     | 2.1  |
| C      | 5.88                         | 11.2 | 9.04    | 20.1 | 7.47                         | 12.7 | 7.81    | 11.8 |
| J      | 4.82                         | 9.2  | 8.95    | 19.9 | 8.43                         | 14.4 | 15.8    | 23.8 |

### (2) 水稲②

水稲（品種名：コシヒカリ）の出穂初期（播種後約 3.5 か月）に、ワグネルポット内の田面水に [phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを 600 g ai/ha の用量で田面水処理し、若しくは登熟期初期（播種後約 4 か月）の止葉表面又は穂に [phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを 1 葉又は 1 穂当たり 100 g ai/ha の用量で塗布（葉表面処理又は穂処理）し、植物体内運命試験が実施された。処理後水稲は温室内で栽培され、田面水処理 38 日後に根、茎葉、もみ殻及び玄米が、葉表面又は穂処理 31 日後に葉（処理葉及び非処理葉：葉表面処理）、もみ殻及び玄米が試料として採取された。

各試料中における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

田面水処理において、4.2%TAR が植物体内に取り込まれ、そのうち3.0%TAR (1.63 mg/kg) が茎葉に、0.1%TAR 未満 (0.03 mg/kg) が玄米に残存していた。茎葉には親化合物 (56.9% TRR、0.94 mg/kg) の他に、代謝物 C (20.5%TRR、0.34 mg/kg)、J (6.1%TRR、0.1 mg/kg) 及び B (2.5%TRR、0.04 mg/kg) が検出された。玄米には親化合物 (63.8%TRR、0.02 mg/kg) の他に C、J 及び B が検出されたが、いずれも 0.01 mg/kg 未満であった。

葉表面処理において、46.3%TAR が処理葉中に残存しており、非処理葉及び玄米に移行した放射能はいずれも 0.1%TAR 未満であった。処理葉には親化合物 (22.3%TRR、35.1 mg/kg) の他に C (23.6%TRR、37.0 mg/kg) 及び J (28.1%TRR、44.1 mg/kg) が検出された。B 及び K も検出されたがいずれも 5%TRR 未満であった。

穂処理において、64.5%TAR (54.0 mg/kg) がもみ殻に、6.9%TAR (1.55 mg/kg) が玄米に残存していた。玄米には親化合物 (63.3%TRR、0.98 mg/kg) の他に、C (19.7%TRR、0.31 mg/kg) が検出された。J 及び B も検出されたがいずれも 5%TRR 未満であった。(参照 7)

表 6 各試料中の残留放射能濃度 [mg/kg(%TAR)]

| 試料    | 茎葉            | 処理葉           | 非処理葉           | 玄米             | もみ殻            | 根             | 土壌             |
|-------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
| 田面水処理 | 1.63<br>(3.0) | /             | /              | 0.03<br>(<0.1) | 0.89<br>(0.4)  | 0.36<br>(0.8) | 0.81<br>(81.5) |
| 葉表面処理 | /             | 160<br>(46.3) | 0.01<br>(<0.1) | 0.02<br>(<0.1) | 0.33<br>(0.4)  | /             | /              |
| 穂処理   | /             | /             | /              | 1.55<br>(6.9)  | 54.0<br>(64.5) | /             | /              |

### (3) てんさい

圃場栽培されたてんさい (品種名: Beta 4430R) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、それぞれ 333 g ai/ha の用量で 3 回 (収穫の 28、21 及び 14 日前) 茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料として、最終散布 14 日後に収穫された葉及び根を使用した。

茎葉散布後のてんさいの根及び葉における残留放射能濃度及び主要代謝物は表 7 に示されている。

てんさいの根における総残留放射能濃度は低かった (0.042~0.073 mg/kg) ことから、茎葉散布した <sup>14</sup>C 標識フラメトピルは主として葉の表面に留まり根への移行は僅かであると考えられた。

根中からは親化合物が 9.2~13.0%TRR、代謝物として C が 0.8~6.3%TRR、J が 1.1~5.5%TRR 検出された。最も多く検出されたのは極性代謝物であり (62.3~77.3%TRR)、これは糖などの水溶性の天然成分への <sup>14</sup>C の再取り込みによると考えられた。

葉中からは親化合物が 10.5~25.2%TRR、主要代謝物として C (8.9~10.9%TRR)、J(29.3~33.5%TRR) 及び極性代謝物 (6.9~17.8%TRR) が検出された。その他に B、K が微量認められた。(参照 7)

表 7 根及び葉における残留放射能濃度及び主要代謝物

| 試料           | 画分及び主要化合物    | [phe- <sup>14</sup> C]フラメトピル |      | [pyr- <sup>14</sup> C]フラメトピル |      |
|--------------|--------------|------------------------------|------|------------------------------|------|
|              |              | mg/kg                        | %TRR | mg/kg                        | %TRR |
| 根            | 洗浄液          | 0.003                        | 4.4  | 0.005                        | 11.3 |
|              | 抽出液          | 0.062                        | 84.6 | 0.032                        | 77.2 |
|              | 合計 (洗浄液+抽出液) | 0.065                        | 89.0 | 0.037                        | 88.5 |
|              | 親化合物         | 0.007                        | 9.2  | 0.005                        | 13.0 |
|              | C            | 0.001                        | 0.8  | 0.003                        | 6.3  |
|              | K            | <0.001                       | 0.1  | <0.001                       | 0.3  |
|              | J            | 0.001                        | 1.1  | 0.002                        | 5.5  |
|              | 極性代謝物        | 0.06                         | 77.3 | 0.03                         | 62.7 |
|              | 抽出残渣         | 0.008                        | 11.0 | 0.005                        | 11.5 |
|              | 葉            | 洗浄液                          | 4.99 | 63.0                         | 5.72 |
| 抽出液          |              | 2.41                         | 30.4 | 3.73                         | 36.9 |
| 合計 (洗浄液+抽出液) |              | 7.40                         | 93.4 | 9.45                         | 93.4 |
| 親化合物         |              | 2.00                         | 25.2 | 1.06                         | 10.5 |
| C            |              | 0.71                         | 8.9  | 1.11                         | 10.9 |
| B            |              | 0.17                         | 2.1  | 0.17                         | 1.7  |
| K            |              | 0.16                         | 2.0  | 0.26                         | 2.5  |
| J            |              | 2.32                         | 29.3 | 3.39                         | 33.5 |
| 極性代謝物        |              | 0.55                         | 6.9  | 1.80                         | 17.8 |
| 抽出残渣         |              | 0.523                        | 6.6  | 0.669                        | 6.6  |

#### (4) 小麦

圃場栽培された小麦 (品種名: Clark) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は [pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、それぞれ 200 g ai/ha の用量で播種 64 日後及びその 14 日後に 2 回茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料として、最終散布 32 日後に未成熟小麦、7 か月後に成熟小麦が収穫され、成熟小麦はさらに穂 (穀粒及びもみ殻) とわら (茎を含む) に分けて使用された。

小麦における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

小麦の穀粒から検出された残留放射能は低かった (0.016~0.019 mg/kg : 表面洗浄液、抽出液及び抽出残渣中における放射能濃度の合計) ことから、小麦に散布した <sup>14</sup>C 標識フラメトピルは、主としてわら及びもみ殻に留まり、穀粒への移行は僅かであると考えられた。

未成熟小麦における主要成分は親化合物 (74.7~75.4%TRR、10.8~14.8 mg/kg) であった。その他に C、J、B 及び K が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

成熟小麦の穀粒における主要成分は親化合物 (35.9~37.8%TRR、

0.006~0.007 mg/kg) であり、その他に B が 9.1~9.5%TRR (0.001~0.002 mg/kg) 及び C が 5.8~10.2%TRR (0.001~0.002 mg/kg) 認められた。もみ殻における主要成分は親化合物 (32.2~34.2%TRR、0.21~0.23 mg/kg) であり、その他に C (19.0~21.3 %TRR、0.12~0.14 mg/kg) 及び未同定代謝物 1 (12.3~13.5%TRR、0.08~0.09 mg/kg) が検出された。また、J、B 及び K も検出されたが、いずれも 3.4%TRR 以下であった。

わらにおける主要成分は親化合物 (20.8~25.0%TRR、0.15~0.17 mg/kg) であり、その他に C (10.1~16.4%TRR、0.07~0.12 mg/kg) が検出された。また、J、B 及び K が検出されたが、いずれも 7.7%TRR 以下であった。(参照 7)

表 8 小麦における残留放射能濃度

| 試料    | [phe- <sup>14</sup> C]フラメトピル |                 |                 | [pyr- <sup>14</sup> C]フラメトピル |                 |                 |
|-------|------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|-----------------|-----------------|
|       | 表面洗浄液                        | 抽出液             | 抽出残渣            | 表面洗浄液                        | 抽出液             | 抽出残渣            |
|       | mg/kg<br>(%TRR)              | mg/kg<br>(%TRR) | mg/kg<br>(%TRR) | mg/kg<br>(%TRR)              | mg/kg<br>(%TRR) | mg/kg<br>(%TRR) |
| 未成熟小麦 | 11.6<br>(79.9)               | 2.53<br>(17.5)  | 0.38<br>(2.6)   | 15.7<br>(80.3)               | 3.44<br>(17.6)  | 0.42<br>(2.1)   |
| 成熟小麦  |                              |                 |                 |                              |                 |                 |
| 穀粒    | ND<br>(NA)                   | 0.013<br>(82.7) | 0.003<br>(17.3) | ND<br>(NA)                   | 0.015<br>(80.7) | 0.004<br>(19.3) |
| もみ殻   | ND<br>(NA)                   | 0.57<br>(85.9)  | 0.09<br>(14.1)  | ND<br>(NA)                   | 0.53<br>(83.7)  | 0.10<br>(16.3)  |
| わら    | 0.004<br>(0.6)               | 0.51<br>(73.3)  | 0.18<br>(26.1)  | 0.004<br>(0.6)               | 0.49<br>(69.4)  | 0.21<br>(30.1)  |

ND: 検出されず NA: 該当せず

水稻、てんさい及び小麦におけるフラメトピルの主要代謝経路は、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化により C を生成し、次いで酸化的脱メチル化により J を生成する過程及びピラゾール環 1 位の脱メチル化により B 及び K を生成する過程であり、また、てんさいではこれらの代謝物がさらに代謝を受け植物天然成分に取り込まれると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、水深 3 cm (熊本土壌) 又は 4 cm (徳島土壌) となるように蒸留水を加えた 2 種類の埴壤土に、0.582~0.583 mg/kg 乾土となるよう添加し、25±2℃、暗所で 1 年間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

フラメトピルの好氣的条件における推定半減期は、熊本土壌で 120~121 か月、徳島土壌で 52~53 か月であった。主要成分は親化合物であり、処理

直後には 98.7~104% TAR、試験終了時には 86.8~92.2% TAR 検出された。分解物として、いずれの標識体の場合も C が処理 4 か月後から検出され、処理 12 か月後には 4.6~10.6% TAR に達した。その他に B 及び J が認められたがいずれも 3.3% TAR 以下であった。(参照 7)

## (2) 好氣的土壤中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、埴壤土(茨城)に 1,680~1,700 又は 1,640~1,690 mg/kg 乾土となるように添加し、25±2℃、暗所で 1 年間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

フラメトピルの好氣的条件における推定半減期は、120 日であった。親化合物は、処理直後に 94.4~97.9% TAR 検出され、処理 121 又は 177 日後までは最も多く検出されたが、経時的に減少し試験終了時には 11.9~12.7% TAR となった。分解物としていずれの標識体の場合も C 及び J が検出され、処理 1 年後にはそれぞれ 36.4~42.1 及び 16.0~16.8% TAR に達した。その他に B が認められたが、9.2% TAR 以下であった。

好氣的土壤及び好氣的湛水土壤中におけるフラメトピルの分解は、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化により C を生成し、次いで酸化的脱メチル化により J を生成する過程及びピラゾール環 1 位の脱メチル化により B を生成する過程であると考えられた。(参照 7)

## (3) 嫌氣的土壤中運命試験

### ① フラメトピル

[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、砂壤土(栃木)に 0.46 mg/kg 乾土(450 g ai/ha 相当)となるように添加し、25±2℃、暗所で 180 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

フラメトピルの嫌氣的条件における推定半減期は、水層において 7.3~7.4 日、水系及び土壌系全体で 19~27 年であった。

水系及び土壌系全体において、親化合物が処理直後に 97.8~98.5% TAR、試験終了時に 91.3~93.5% TAR 検出された。分解物として C 及び J が最大 2.5% TAR 検出されたが、10% TAR 以上の分解物は認められなかった。(参照 7)

### ② 分解物 C

[pyr-<sup>14</sup>C]C を、砂壤土(栃木)に 0.460 mg/kg 乾土(460 g ai/ha 相当)となるように添加し、25±2℃、暗所で 180 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

C の嫌氣的条件における推定半減期は、6.5 日(水系)及び 4.7 年(水系及び土壌系全体)であった。

水系及び土壌系全体において、処理直後に C が 98.3% TAR、試験終了時



に 86.3% TAR 検出された。分解物として J が最大 3.45% TAR、極性物質が最大 1.57% TAR 検出されたが、その他の分解物は検出されなかった。(参照 7)

### ③ 分解物 J

[pyr-<sup>14</sup>C]J を、砂壤土 (栃木) に 0.467 mg/kg 乾土 (467 g ai/ha 相当) となるように添加し、25±2℃、暗所で 180 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

J の嫌氣的条件における推定半減期は、4.7 日 (水系) 及び 3.2 年 (水系及び土壌系全体) であった。

水系及び土壌系全体において、処理直後に J が 102% TAR、試験終了時に 86.3% TAR 検出された。分解物として極性物質が最大 5.6% TAR 検出されたが、その他の分解物は検出されなかった。(参照 7)

### (4) 土壌表面光分解試験

[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、軽埴土(福井)に 0.600 mg/kg 乾土 (600 g ai/ha 相当) となるように添加し、土壌表層の温度 30℃となるように 30 日間キセノンランプ (光高度: 14.5 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300~400 nm) を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。

光照射区において、親化合物は徐々に分解し、照射 30 日後に 65.4% TAR まで減少した。主要分解物として、C 及び J が徐々に増加し、照射 30 日後にはそれぞれ 15.6 及び 6.9% TAR となった。

暗対照区においても親化合物は徐々に分解し、照射 30 日後に 85.6% TAR まで減少し、主要分解物 C 及び J はそれぞれ 8.1 及び 1.5% TAR となった。

親化合物の推定半減期は光照射区で 47.2 日 (東京春の太陽光に換算して 87.4 日)、暗対照区で 138 日であった。(参照 7)

### (5) 土壌微生物による分解試験

#### ① フラメトピル

[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを培養液 (ポテトデキストロース培地) 3 mL に 10 mg/L となるように添加した後、3 種類の土壌 [軽埴土 (熊本、福井-1 及び福井-2)] から調製した希釈土壌懸濁液を 0.1 mL 添加し、30℃で 4 週間振盪培養して、微生物による分解試験が実施された。

いずれの土壌培養液においても親化合物は分解し、培養 4 週間後には熊本、福井-1 及び福井-2 土壌において、それぞれ 7、33 及び 89% TAR まで減少した。したがって、フラメトピルは土壌微生物により分解されると考えられた。(参照 7)

#### ② 分解物 C

[pyr-<sup>14</sup>C]C を培養液 (ポテトデキストロース培地) 3 mL に 10 mg/L と

なるように添加した後、3種類の土壌〔軽埴土（熊本、福井-1及び福井-2）〕から調製した希釈土壌懸濁液を0.1 mL添加し、30°Cで4週間振盪培養して、微生物による分解試験が実施された。

いずれの土壌培養液においても親化合物は分解し、培養4週間後には熊本、福井-1及び福井-2土壌において、それぞれ87、86及び27% TARまで減少した。したがって、分解物Cは土壌微生物により分解されると考えられた。（参照7）

## （6）土壌吸着試験

4種類の土壌〔沖積埴土（茨城）、沖積鉍質埴土（高知）、褐色火山灰土壌（茨城）及び沖積鉍質埴土（高知）〕を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 $K_{ads}$ は1.76~4.69、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{oc}$ は96.4~180であった。（参照7）

## （7）移動度測定試験

### ① フラメトピル

4種類の水田土壌〔埴土（栃木、徳島、福井及び熊本）〕を用いて、土壌薄層プレート（20 cm×20 cm、層厚0.5 mm）の下端から2.5 cmの位置に[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを添加し、蒸留水で展開する移動度測定試験が実施された。

フラメトピルの移動率（ $R_f$ 値）は0.30~0.37であり、移動度は栃木及び福井土壌でクラス2（Low）、徳島及び熊本土壌でクラス3（Intermediate）と分類された。（参照7）

### ② 分解物C

4種類の水田土壌〔埴土（栃木、徳島、福井及び熊本）〕を用いて、土壌薄層プレート（20 cm×20 cm、層厚0.5 mm）の下端から2.5 cmの位置に[phe-<sup>14</sup>C]Cを添加し、蒸留水で展開する移動度測定試験が実施された。

フラメトピルの $R_f$ 値は0.21~0.33であり、移動度はすべての土壌においてクラス2（Low）と分類された。（参照7）

## （8）カラムリーチング試験

4種類の水田土壌〔埴土（栃木、徳島、福井及び熊本）〕を用いて、カラム長50 mm相当分の土壌に[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを0.600 mg/kg 乾土（600 g ai/ha相当）の割合で添加し、カラム（内径：25 mm、高さ：300 mm）上部に積層して、カラムリーチング試験が実施された。

試験終了時、残留放射能の大部分は、栃木及び熊本土壌では処理部分から5 cm（92.9% TAR以上）、徳島土壌では15 cm（97.3% TAR以上）及び福井土壌では10 cm（103% TAR以上）の土壌層に認められた。各土壌とも

に、土壌画分の主要成分は親化合物であった。(参照 7)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを 1.0 mg/L の濃度で pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に添加し 25 ±1°C、暗所条件下で 31 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

フラメトピルは本試験条件下においてほとんど分解が認められず、加水分解に対し安定であった。(参照 7)

##### (2) 水中光分解試験

[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、滅菌蒸留水又は滅菌自然水 (pH 7.6、河川水、兵庫) に 1 mg/L の濃度で添加した後、30°C で 7 日間キセノンアークランプ (光強度: 30.1 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300~400 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

照射 7 日後にフラメトピルは、蒸留水及び自然水で 78.2~93.5% TAR に減衰し、分解物として C が 1.1~4.8% TAR 検出された。その他に未同定の極性物質が認められたが、いずれも 3% TAR 未満であった。

[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルの推定半減期は滅菌蒸留水で 74.7 日、滅菌自然水で 19.6 日、東京における春の太陽光下に換算した推定半減期は 289 及び 75.9 日であった。

水中におけるフラメトピルの光分解経路は 1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環の 3 位の水酸化により C を生成し、さらに極性物質にまで分解されることが考えられた。(参照 7)

#### 5. 土壌残留試験

沖積埴壤土 (徳島)、火山灰埴壤土 (熊本①、栃木②)、沖積埴土 (福井)、沖積砂埴土 (徳島)、未固結堆積岩軽埴土 (高知)、火山灰シルト質埴土 (熊本) 及び風積砂土 (宮崎) を用いて、フラメトピル、分解物 C 及び J 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。推定半減期は表 9 に示されている。(参照 6)

表 9 土壤残留試験成績

| 試験        | 条件 | 濃度*             | 土壌        | 推定半減期 (日) |                    |
|-----------|----|-----------------|-----------|-----------|--------------------|
|           |    |                 |           | フラメトピル    | フラメトピル<br>+分解物 C、J |
| 容器内<br>試験 | 水田 | 0.6 mg/kg       | 沖積埴壤土     | ≥368      | ≥368               |
|           |    |                 | 火山灰埴壤土①   | ≥368      | ≥368               |
|           | 畑地 | 0.5 mg/kg       | 未固結堆積岩軽埴土 | 142       | ≥370               |
|           |    |                 | 火山灰シルト質壤土 | 136       | ≥370               |
| 圃場<br>試験  | 水田 | 600 g<br>ai/ha  | 火山灰埴壤土②   | 76        | 83                 |
|           |    |                 | 沖積埴土      | 34        | 37                 |
|           |    |                 | 沖積砂壤土     | 138       | 138                |
|           |    |                 | 火山灰埴壤土①   | 13        | 10                 |
|           | 畑地 | 0.15 g<br>ai/ha | 火山灰シルト質壤土 | 30        | 92                 |
|           |    |                 | 風積砂土      | 7         | 15                 |

\*: 容器内試験では純品、圃場試験では水田条件で粒剤 (1.5%)、畑地条件で水和剤 (15%) を使用。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻及びてんさいを用いて、フラメトピル及び代謝物 C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。フラメトピル及び代謝物 C の最高値は、可食部では処理 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。(参照 7)

### (2) 乳汁移行試験

ホルスタイン種乳牛 (2 頭) にフラメトピル並びに代謝物 C 及び J を 7 日間カプセル経口 (親化合物: 4.82~4.98 mg/kg 体重/日、代謝物 C: 2.82~3.00 mg/kg 体重/日、J: 0.88~1.00 mg/kg 体重/日相当量を含むよう充填) 投与し、乳汁移行試験が実施された。乳汁試料は、投与期間中 3 回 (1、3 及び 5 日後)、投与終了後に 3 回 (1、3 及び 5 日後) 採取された。

搾乳した試料中フラメトピル並びに代謝物 C 及び J は、いずれも定量限界未満 (0.01 mg/L 未満) であった。フラメトピルは、乳汁へ移行し、蓄積することはないと考えられた。(参照 7)

### (3) 後作物残留試験

水田圃場において、湛水処理した水田後作物としてだいこん、はくさい、小麦、ばれいしょ及びきゅうりを、又は、畑地圃場において根深ネギに株元処理した後、後作物としてだいこん、はくさい及びキャベツを用いて、

フラメトピル及び代謝物 C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果、試験に用いたすべての後作物において、フラメトピル及び代謝物 C は、定量限界未満 (0.01 mg/kg 未満) であった。(参照 7)

#### (4) 魚介類における最大推定残留値

フラメトピルの公共用水域における水産動植物被害予測濃度(水産 PEC)及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

フラメトピルの水産 PEC は 1.5 µg/L、BCF は 23 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.173 mg/kg であった。(参照 4)

### 7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 7)

表 10 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種   | 動物数<br>匹/群 | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路) | 最大無作用量<br>(mg/kg 体重)           | 最小作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要 |  |
|-------|-------|------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------|-------|--|
| 中枢神経系 | 一般状態  | ICR<br>マウス | 雌雄<br>各 3                   | 0、30、100、<br>300、1,000<br>(経口) | 100                 | 300   | 300 mg/kg 体重以上投与群で自発運動減少、警戒性・位置視覚・痛覚反応・握力・腹筋緊張度・耳介反射の低下、鎮静、失調性歩行、呼吸数減少、受動性、四肢姿勢の異常、尿失禁。1,000 mg/kg 体重投与群で円背位、触覚反応・四肢筋緊張度低下、チアノーゼ、雄 2 匹死亡 |
|       | 自発運動量 | ICR<br>マウス | 雄 3                         | 0、30、100、<br>300<br>(経口)       | 30                  | 100   | 自発運動量減少  |
|       | 睡眠時間  | ICR<br>マウス | 雄 10                        | 0、10、30、<br>100<br>(経口)        | 10                  | 30    | ペントバルビタールナトリウムによる睡眠の延長   |
|       | 抗痙攣作用 | ICR<br>マウス | 雄 10                        | 0、30、100、<br>300<br>(経口)       | 100                 | 300   | 2 匹に間代性痙攣なし、死亡例なし  |
|       | 鎮痛作用  | ICR<br>マウス | 雄 10                        | 0、30、100、<br>300<br>(経口)       | 30                  | 100   | 苦悶反応の抑制  |

| 試験の種類       |                                     | 動物種                  | 動物数<br>匹/群 | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路)                          | 最大無作用量<br>(mg/kg 体重)       | 最小作用量<br>(mg/kg 体重)        | 結果の概要   |
|-------------|-------------------------------------|----------------------|------------|--|----------------------------|----------------------------|---|
|             | 体温                                  | NZW<br>ウサギ           | 雄 3        | 0、200、600、<br>2,000<br>(経口)                          | 200                        | 600                        | 体温低下  |
|             | 脳液                                  | NZW<br>ウサギ           | 雄 3        | 0、0.3、1、3、<br>10<br>(静脈内)                            | 1                          | 3                          | 一過性の高振幅の<br>徐波  |
| 自律<br>神経系   | 摘出回腸                                | NZW<br>ウサギ           | 雄 1        | $10^{-8}$ ~ $10^{-5}$<br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | $5 \times 10^{-6}$<br>g/mL | $5 \times 10^{-5}$<br>g/mL | 自発性収縮の振幅<br>を抑制   |
|             | 摘出回腸                                | Hartley<br>モルモ<br>ット | 雄 1        | $10^{-8}$ ~ $10^{-5}$<br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | $5 \times 10^{-6}$<br>g/mL | $5 \times 10^{-5}$<br>g/mL | His、5-HT 収縮を<br>抑制<br>(直接作用、ACh 及び<br>バリウムによる収縮<br>に影響なし)                 |
| 呼吸・<br>循環器系 | 呼吸、血圧、<br>心拍数、<br>心電図、<br>血流量       | ビーグ<br>ル犬            | 雄 3        | 0、0.3、1、3、<br>10<br>(静脈内)                            | 1                          | 3                          | 3 mg/kg 体重以上<br>投与群で血圧低<br>下、心拍数増加、<br>血流量増加。<br>10 mg/kg 体重投与<br>群で呼吸数増加 |
|             | 摘出心房                                | Hartley<br>モルモ<br>ット | 雄 1        | $10^{-8}$ ~ $10^{-5}$<br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | $5 \times 10^{-6}$<br>g/mL | $5 \times 10^{-5}$<br>g/mL | 心房の振幅減少及<br>び拍動数減少  |
| 消化器系        | 腸管輸送能<br>(炭末輸送能)                    | ICR<br>マウス           | 雄 9~10     | 0、30、100、<br>300<br>(経口)                             | 100                        | 300                        | 抑制  |
| 体性<br>神経系   | 摘出横隔膜<br>神経筋                        | SD<br>ラット            | 雄 1        | $10^{-8}$ ~ $10^{-5}$<br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | $5 \times 10^{-6}$<br>g/mL | $5 \times 10^{-5}$<br>g/mL | 間接(神経)刺激に<br>よる収縮を抑制  |
|             | 局所麻酔<br>作用                          | NZW<br>ウサギ           | 雄 3        | 0、1、10 (%)<br>(点眼)                                   | 10                         | —                          | 投与による影響な<br>し   |
| 腎機能         | 尿量、電解質<br>(ナトリウム、<br>カリウム、クロ<br>ール) | SD<br>ラット            | 雄 10       | 0、30、100、<br>300<br>(経口)                             | 30                         | 100                        | 300 mg/kg 投与群<br>で尿量減少、ナト<br>リウム増加。<br>100 mg/kg 投与群<br>でクロール減少           |
| 血液          | 血液凝固、<br>溶血性                        | SD<br>ラット            | 雄 5        | 300<br>(経口)  | 300                        | —                          | 投与による影響な<br>し   |

—：最小作用量は設定できなかった。

検体は経口投与試験では0.5%MCに懸濁、静脈内投与及び点眼試験ではグリセロールフォルマルに溶解して用いた。

## 8. 急性毒性試験

フラメトピル原体のラット及びマウスを用いた経口及び経皮、並びにラットを用いた吸入投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 7)

表 11 急性毒性試験概要(原体)

| 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<br>雌雄各 5 匹  | 640                                   | 590    | 自発運動減少、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛、流涙、尿失禁及び着色尿<br>550 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例あり          |
| 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹 | 660                                   | 730    | 自発運動減少、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛、流涙、尿失禁、尾端の黒色化及び尾端の脱落<br>500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例あり |
| 経皮   | SD ラット<br>雌雄各 5 匹  | >2,000                                | >2,000 | 症状及び死亡例なし  |
| 吸入   | SD ラット<br>雌雄各 5 匹  | LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) |        | 呼吸不規則、呼吸緩徐、自発運動減少、失調性歩行、尿失禁、流涎、流涙、低体温、眼脂、顔面の汚れ<br>死亡例なし                            |
|      |                    | >5.44                                 | >5.44  |  |

代謝物 C 及び J のマウスを用いた経口投与による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 7)

表 12 急性毒性試験概要(代謝物)

| 被験物質  | 投与経路 | 動物種                | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状         |
|-------|------|--------------------|-----------------------------|--------|-----------------|
|       |      |                    | 雄                           | 雌      |                 |
| 代謝物 C | 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹 | >1,200                      | >1,200 | 自発運動減少<br>死亡例なし |
| 代謝物 J | 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹 | >1,200                      | >1,200 | 自発運動減少<br>死亡例なし |

## 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及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、フラメトピルは眼に対して軽度の刺激性を示したが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び

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 投与群ではび慢性に認められた。

### (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（び慢性）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*（び慢性）</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*（び慢性）</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、肝細胞巢状壊死等、雌で肝細胞肥大及び巢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>・ 肝細胞巢状壊死、肝風船様細胞</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>・ 肝細胞肥大*、肝細胞巢状壊死、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<br>毒性所見なし | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少 | 100 ppm 以下<br>毒性所見なし               | ・摂餌量減少 |
|     | 30 ppm<br>以下  |                      | 毒性所見なし            |                                    | 毒性所見なし |
| 児動物 | 100 ppm<br>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/日以上での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><br>(H-17、M-45 株)  | 200~6,400 µg/7 <sup>+</sup> イスク  | 陰性               |
|                                   | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537、TA1538 株)<br><br><i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i><br>株) | 156~5,000 µg/7 <sup>+</sup> レート<br>(+/-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、<br>6h 処理) <sup>1,4)</sup><br>400~800 µg/mL<br>(+/-S9、6h 処理) <sup>4)</sup><br>37.5~800 µg/mL (-S9、<br>24h 処理) <sup>2,4)</sup><br>25~400 µg/mL (-S9、<br>48h 処理) <sup>3,4)</sup><br>18.8~75 µg/mL (-S9、<br>48h 処理) | 陽性*              |
| <i>in vivo</i><br><i>in vitro</i> | UDS 試験   | SD ラット (雄、肝細胞)<br>(一群雄 3 匹)  | ① 450 mg/kg 体重 (単回経口投与、3、12、24h 処理)<br>② 113、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)<br>(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**<br>雌: 陰性 |
|                                   | 小核試験②    | ICR マウス (骨髓細胞)<br>(一群雌雄各 6 匹)  | 100、1,500、<br>3,000 ppm*<br>(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><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株) | 156~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レト<br>(+/-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。

$^{14}\text{C}$  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<br>(mg/kg 体重/日)   | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>  |   |
|------------------|--|---|---|---|
|                  |  |   | 食品安全委員会   | 参考資料<br>(農薬抄録)  |
| ラット              | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験  | 0、100、3,000、<br>6,000、12,000<br>ppm   | 雄：6.0<br>雌：6.7  | 雄：6.0<br>雌：6.7  |
|                  |  | 雄：0、6.0、184、<br>368、758<br>雌：0、6.7、195、<br>392、769  | 雌雄：体重増加抑制、摂<br>餌量減少、肝絶対及び比<br>重量増加等   | 雌雄：体重増加抑制、摂<br>餌量減少、肝絶対及び比<br>重量増加等   |
|                  | 2年間<br>慢性毒性<br>/発がん<br>性併合試<br>験   | 雄：0、20、2,000、<br>4,000 ppm<br>雌：0、20、1,000、<br>2,000 ppm<br>雄：0、0.7、73.0、<br>149<br>雌：0、0.9、45.9、<br>93.5   | 雄：0.7<br>雌：0.9<br>雌雄：体重増加抑制、肝<br>比重量増加、小葉中心性<br>肝細胞肥大等<br><br>(発がん性は認められな<br>い) | 雄：0.7<br>雌：0.9<br>雌雄：体重増加抑制、肝<br>比重量増加、小葉中心性<br>肝細胞肥大等<br><br>(発がん性は認められな<br>い) |
| 2世代<br>繁殖<br>試験① | 0、100、1,000、<br>3,000 ppm  | 親動物及び児動物<br>P雄：－<br>P雌：－<br>F <sub>1</sub> 雄：－<br>F <sub>1</sub> 雌：－  | 親動物及び児動物<br>P雄：－<br>P雌：－<br>F <sub>1</sub> 雄：－<br>F <sub>1</sub> 雌：－            |   |
|                  | P雄：0、6.82、<br>69.3、207<br>P雌：0、7.96、<br>77.5、225<br>F <sub>1</sub> 雄：0、8.34、<br>85.9、271<br>F <sub>1</sub> 雌：0、9.64、<br>96.1、286 | 繁殖能<br>P雄：6.82<br>P雌：7.96<br>F <sub>1</sub> 雄：8.34<br>F <sub>1</sub> 雌：9.64<br><br>親動物<br>雌雄：体重増加抑制、摂<br>餌量減少等<br><br>児動物<br>雌雄：体重増加抑制<br><br>繁殖能：着床数減少 | 親動物<br>雌雄：体重増加抑制、摂<br>餌量減少等<br><br>児動物<br>雌雄：低体重<br><br>(雌で着床数減少等)              |   |
| 2世代              | 0、10、30、100ppm   | 親動物   | 親動物   |   |

| 動物種 | 試験                  | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)  | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) 1)   |   |
|-----|---------------------|--|---|---|
|     |                     |  | 食品安全委員会   | 参考資料<br>(農薬抄録)  |
|     | 繁殖<br>試験②           | P 雄：0、0.684、<br>2.05、6.82<br>P 雌：0、0.794、<br>2.44、8.03<br>F <sub>1</sub> 雄：0、0.860、<br>2:52、8.49<br>F <sub>1</sub> 雌：0、0.971、<br>3.00、10.1 | P 雄：6.82<br>P 雌：2.44<br>F <sub>1</sub> 雄：8.49<br>F <sub>1</sub> 雌：3.00<br><br>児動物<br>P 雄：6.82<br>P 雌：8.03<br>F <sub>1</sub> 雄：8.49<br>F <sub>1</sub> 雌：10.1<br><br>親動物<br>雄：毒性所見なし<br>雌：体重増加抑制及び摂<br>餌量減少<br><br>児動物<br>雌雄：毒性所見なし<br><br>(繁殖能に対する影響は<br>認められない) | P 雄：6.82<br>P 雌：2.44<br>F <sub>1</sub> 雄：8.49<br>F <sub>1</sub> 雌：3.00<br><br>児動物<br>P 雄：6.82<br>P 雌：8.03<br>F <sub>1</sub> 雄：8.49<br>F <sub>1</sub> 雌：10.1<br><br>親動物<br>雄：毒性所見なし<br>雌：体重増加抑制及び<br>摂餌量減少<br><br>児動物<br>雌雄：毒性所見なし<br><br>(繁殖能に対する影響は<br>認められない) |
|     | 発生毒性<br>試験          | 0、20、60、200  | 母動物：20<br>胎児：60<br><br>母動物：体重増加抑制及<br>び摂餌量減少<br><br>胎児：低体重等<br><br>(催奇形性は認められな<br>い)  | 母動物：20<br>胎児：20<br><br>母動物：体重増加抑制及<br>び摂餌量減少<br><br>胎児：内臓変異増加<br><br>(催奇形性は認められな<br>い)  |
| マウス | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 雄：0、100、1,000、<br>2,000、4,000<br>ppm<br>雌：0、100、2,000、<br>4,000、8,000<br>ppm<br>雄：0、123、123、<br>243、489<br>雌：0、15.2、311、<br>604、1,290      | 雄：12.3<br>雌：15.2<br><br>雄：肝絶対重量増加、肝<br>細胞肥大等<br>雌：肝比重量増加、肝細<br>胞肥大等   | 雄：12.3<br>雌：15.2<br><br>雄：肝絶対重量増加、肝<br>細胞肥大等<br>雌：肝比重量増加、肝細<br>胞肥大等   |
|     | 78週間<br>発がん性        | 0、100、1,500、3,000<br>ppm   | 雄：10.6<br>雌：12.3  | 雄：10.6<br>雌：12.3  |

| 動物種        | 試験                  | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>  |   |
|------------|---------------------|--|---|---|
|            |                     |  | 食品安全委員会   | 参考資料<br>(農薬抄録)  |
|            | 試験                  | 雄: 0, 10.6, 159,<br>309<br>雌: 0, 12.3, 185,<br>355 | 雄: 肝絶対重量増加及び<br>小葉中心性肝細胞肥大<br>雌: 肝絶対及び比重量増<br>加<br><br>(発がん性は認められ<br>ない)                | 雄: 肝絶対重量増加及び<br>小葉中心性肝細胞肥<br>大<br>雌: 肝絶対及び比重量増<br>加<br><br>(発がん性は認められ<br>ない)            |
| ウサギ        | 発生毒性<br>試験          | 0, 10, 30, 100                                     | 母動物: 30<br>胎児: 100<br><br>母動物: 体重増加抑制及<br>び摂餌量減少<br>胎児: 毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められ<br>ない) | 母動物: 30<br>胎児: 100<br><br>母動物: 体重増加抑制及<br>び摂餌量減少<br>胎児: 毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められ<br>ない) |
| イヌ         | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 0, 0.5, 5, 50                                      | 雌雄: 5<br><br>雌雄: 肝細胞肥大(び慢<br>性)等  | 雄: 0.5<br>雌: 0.5<br><br>雄: 肝小葉像明瞭化<br>雌: 肝細胞肥大  |
|            | 1年間<br>慢性毒性<br>試験   | 0, 0.5, 1.5, 5,<br>50                              | 雄: 1.5<br>雌: 1.5<br><br>雄: 体重増加抑制、肝細<br>胞巣状壊死等<br>雌: 肝細胞肥大及び巣状<br>壊死等                   | 雄: 1.5<br>雌: 1.5<br><br>雄: 体重増加抑制、肝細<br>胞巣状壊死等<br>雌: 肝細胞肥大及び巣状<br>壊死等                   |
| ADI        |                     |  | NOAEL: 0.7<br>SF: 100<br>ADI: 0.007   | NOAEL: 0.7<br>SF: 100<br>ADI: 0.007   |
| ADI 設定根拠資料 |                     |  | ラット2年間慢性毒性/発<br>がん性併合試験   | ラット2年間慢性毒性/発<br>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<br>[=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-O-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-O-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<br>[=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<br>[栽培形態]<br>(分析部位)<br>実施年度 | 使用量<br>(g ai/ha) | 試験圃<br>場数 | 使用<br>回数 | PHI | 分析結果(ppm) |      |       |       |       |        |       |       |       |       |       |       |
|---------------------------------|------------------|-----------|----------|-----|-----------|------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                 |                  |           |          |     | 公的分析機関    |      |       |       |       | 社内分析機関 |       |       |       |       |       |       |
|                                 |                  |           |          |     | フラメトビル    |      | 代謝物 C |       | 合計    | フラメトビル |       | 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   |       |       |
| 水稻<br>[露地]<br>(玄米)<br>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  | 0.09  | 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 | <0.01 | <0.01 | 0.03  |
|                                 |                  |           | 2        | 30  | 0.07      | 0.07 | 0.02  | 0.02  | 0.09  | 0.10   | 0.10  | 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 | <0.01 | <0.01 | 0.05  |
| 水稻<br>[露地]<br>(稲わら)<br>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 | <0.05 | 0.13* |       |
|                                 |                  |           | 2        | 30  | 0.25      | 0.24 | 0.10  | 0.10  | 0.34  | 0.22   | 0.22  | 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  | 0.18  | <0.05 | <0.05 | <0.05 | 0.23* |
|                                 |                  | 1         | 1        | 30  | 0.88      | 0.87 | 0.36  | 0.34  | 1.21  | 0.68   | 0.68  | 0.68  | 0.68  | 0.30  | 0.29  | 0.92  |
|                                 |                  |           | 1        | 45  | 0.22      | 0.21 | 0.10  | 0.10  | 0.31  | 0.18   | 0.16  | 0.16  | 0.16  | 0.10  | 0.10  | 0.26  |
|                                 |                  |           | 2        | 30  | 1.17      | 1.14 | 0.54  | 0.53  | 1.67  | 1.17   | 1.12  | 1.12  | 1.12  | 0.66  | 0.65  | 1.77  |
|                                 |                  |           | 2        | 45  | 0.57      | 0.56 | 0.25  | 0.25  | 0.81  | 0.42   | 0.39  | 0.39  | 0.39  | 0.17  | 0.16  | 0.55  |

| 作物名<br>[栽培形態]<br>(分析部位)<br>実施年 | 使用量<br>(g ai/ha)  | 試験圃<br>場数 | 使用<br>回数 | PHI | 分析結果(ppm) |       |       |       |        |        |       |       |       |       |
|--------------------------------|-------------------|-----------|----------|-----|-----------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
|                                |                   |           |          |     | 公的分析機関    |       |       |       |        | 社内分析機関 |       |       |       |       |
|                                |                   |           |          |     | フラメトビル    |       | 代謝物 C |       | 合計     | フラメトビル |       | 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   |
| 水稻<br>[露地]<br>(玄米)<br>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  |
|                                |                   |           |          | 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  |
|                                |                   |           |          | 46  | 0.01      | 0.01  | <0.01 | <0.01 | 0.02*  | <0.01  | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| 水稻<br>[露地]<br>(稲わら)<br>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  |
|                                |                   |           |          | 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* |
|                                |                   |           |          | 46  | 0.05      | 0.05  | <0.05 | <0.05 | 0.10*  | <0.05  | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.10 |
| 水稻<br>[露地]<br>(玄米)<br>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 |
|                                |                   |           |          | 48  | 0.02      | 0.02  | 0.01  | 0.01  | 0.03   | 0.02   | 0.02  | <0.01 | <0.01 | 0.03* |
| 水稻<br>[露地]<br>(稲わら)<br>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* |
|                                |                   |           |          | 48  | 0.14      | 0.14  | 0.12  | 0.11  | 0.25   | 0.15   | 0.15  | 0.13  | 0.13  | 0.28  |

| 作物名<br>[栽培形態]<br>(分析部位)<br>実施年 | 使用量<br>(g ai/ha)                     | 試験圃<br>場数 | 使用<br>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<br>[露地]<br>(根部)<br>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<br>[露地]<br>(根部)<br>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<br>[露地]<br>(根部)<br>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<br>[露地]<br>(根部)<br>2007年度 | 1回目<br>0.625WDG/<br>ペーパーポット<br>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