

# 農薬評価書

# フルオピラム

2012年10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
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
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 吸収.....	8
(2) 分布.....	9
(3) 代謝物同定・定量.....	11
(4) 排泄.....	13
(5) 定量的全身オートラジオグラフィー（ラット）.....	14
(6) 臓器及び組織における代謝（ラット）.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) ぶどう.....	16
(2) ばれいしょ.....	17
(3) いんげんまめ.....	18
(4) 赤ピーマン.....	19
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	22
(2) 好氣的土壌運命試験②.....	22
(3) 好氣的土壌中運命試験③.....	23
(4) 嫌氣的土壌中運命試験.....	24
(5) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験.....	24
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）.....	25

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)	25
5. 土壌残留試験	26
6. 作物等残留試験	26
(1) 作物残留試験	26
(2) 推定摂取量	27
7. 一般薬理試験	27
8. 急性毒性試験	28
(1) 急性毒性試験	28
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験	30
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	30
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	32
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	33
(5) 28日間亜急性毒性試験 (代謝物 M40、ラット)	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	34
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	36
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	37
(2) 発生毒性試験 (ラット)	38
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	39
13. 遺伝毒性試験	39
14. その他の試験	41
(1) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性に関する試験	41
(2) マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験	42
(3) 28日間亜急性免疫毒性試験	47
III. 食品健康影響評価	48
・別紙1: 代謝物/分解物略称	52
・別紙2: 検査値等略称	54
・別紙3: 国内作物残留試験成績 (フルオピラム)	55
・別紙4: 国内作物残留試験 (代謝物)	57
・別紙5: 海外作物残留試験	60
・参照	73

### <審議の経緯>

- 2011年 3月 11日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び  
基準値設定依頼（新規：なし、もも、ネクタリン等）
- 2011年 6月 8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0608第5号）
- 2011年 6月 10日 関係書類の接受（参照1～63）
- 2011年 6月 16日 第386回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 2月 27日 第13回農薬専門調査会評価第二部会
- 2012年 3月 9日 追加資料受理（参照67）
- 2012年 3月 19日 第14回農薬専門調査会評価第二部会
- 2012年 4月 20日 追加資料受理（参照68）
- 2012年 6月 1日 第83回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 7月 24日 第84回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 8月 20日 第443回食品安全委員会（報告）
- 2012年 8月 21日 から9月19日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 9月 26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
- 2012年 10月 1日 第448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>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

\*：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>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清

浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
白井健二  
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

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

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

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲  
泉 啓介  
上路雅子  
小野 敦  
川口博明  
桑形麻樹子  
腰岡政二  
三枝順三

佐々木有  
代田眞理子  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
永田 清  
長野嘉介  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久  
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  
森田 健  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

<第83回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第84回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

## 要 約

ピリジリエチルアミド系殺菌剤である「フルオピラム」(CAS No.658066-35-4)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ぶどう、ばれいしょ等)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、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、フルオピラム投与による影響は、主に眼(ラット:角膜混濁、網膜退色等)、肝臓(重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等)、腎臓(重量増加、慢性腎症等)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。

発がん性試験において、雌のラットで肝細胞腺腫、雄のマウスで甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットの発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で内臓変異及び骨格変異が認められ、ウサギの発生毒性試験において発育抑制が認められたが、催奇形性は認められなかった。

神経毒性、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

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1.20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フルオピラム

英名：fluopyram (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：N-[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル]- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ- $\sigma$ -トルアミド

英名：N-[2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]ethyl]- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- $\sigma$ -toluamide

#### CAS (No. 658066-35-4)

和名：N-[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]エチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

英名：N-[2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]ethyl]-2-(trifluoromethyl)benzamide

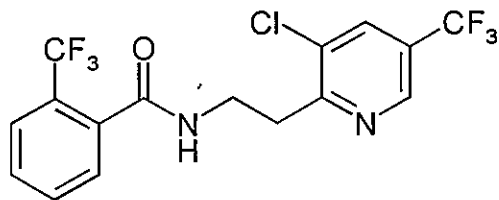
### 4. 分子式

$C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$

### 5. 分子量

397

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フルオピラムは、バイエルクロップサイエンス株式会社により開発されているピリジリエチルアミド系の殺菌剤であり、糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコ

ハク酸脱水素酵素（複合体Ⅱ）阻害により殺菌効果を示すと考えられている。中国及びパナマにおいて登録されている。

今回、バイエルクロップサイエンス株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（新規：なし、もも、ネクタリン等）及びインポートトレランス設定（らっかせい、ばれいしょ等）の要請がなされている。



## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、フルオピラムのフェニル基を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの (以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム」という。) 及びピリジン環の2位と6位を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はフルオピラムに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雄各4~6匹、雌各4匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム若しくは [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラムを 5 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「低用量」という。) 又は 250 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を14日間の反復経口投与後に、[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラムを低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム投与群では、投与168時間後 (試験終了時) の血漿中濃度は低用量群では最高濃度の5~8%、高用量群では雄及び雌で最高濃度の約11%及び32%であった。

AUC は投与量に比例して増加し、低用量群及び高用量群とも雌で僅かに高かった。

[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム投与群では、試験終了時の血漿中濃度は最高濃度の1%未満まで減少し、AUC は雌で僅かに高かった。(参照2、3)

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム					[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム	
	5 (単回経口投与)		250 (単回経口投与)		5* (反復経口投与)	5 (単回経口投与)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	15.0	11.2	34.5	41.9	0.8	0.7	3.3
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	1.54	2.16	60.9	62.2	1.54	1.79	1.43
$T_{1/2 \text{ abs}}$ (hr)	0.1	0.4	0.5	0.5	0.5	0.3	0.4
$T_{1/2 \text{ elim1}}$ (hr)	3.9	16.2	4.8	4.8	4.6	11.2	9.8
$T_{1/2 \text{ elim2}}$ (hr)	30.9	53.0	23.6	29.0	36.8	55.9	72.9
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/mL}$ )	107	148	5,680	7,060	80	22	37

\*: 非標識体による14日間の1日1回の経口投与後、標識フルオピラムを低用量で単回経口投与した。

$T_{1/2 \text{ abs}}$ : 吸収の半減期、 $T_{1/2 \text{ elim}}$ : 消失の半減期 (最終半減期)

## ② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)]における尿及び胆汁中排泄率並びに体内分布率より、 $[phe-^{14}C]$ フルオピラム投与群及び $[pyr-^{14}C]$ フルオピラム投与群の吸収率は93.6%及び97.7%であった。(参照2、3)

## (2) 分布

Wistar ラット (一群雄各 4~6 匹、雌各 4 匹) に $[phe-^{14}C]$ フルオピラム又は $[pyr-^{14}C]$ フルオピラムを低用量又は高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、 $[phe-^{14}C]$ フルオピラムを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与放射能は体内に広く分布し、投与 168 時間後における残留放射能濃度は $[phe-^{14}C]$ フルオピラム投与群では、肝臓及び腎臓で最も高く、 $[pyr-^{14}C]$ フルオピラム投与群では、肝臓で最も高く次いで赤血球及び腎臓であった。(参照2、3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 ( mg/kg 体重)	性別	168 時間後
[phe- <sup>14</sup> C]フルオピラム	5	雄	腎臓(0.726)、肝臓(0.725)、心臓(0.188)、赤血球(0.169)、脾臓(0.163)、カーカス <sup>1</sup> (0.153)、精巣(0.138)、肺(0.135)、骨格筋(0.130)、脳(0.110)、血漿(0.098)
		雌	肝臓(1.22)、腎臓(1.08)、副腎(0.919)、卵巣(0.667)、心臓(0.328)、カーカス(0.298)、甲状腺(0.297)、脾臓(0.277)、骨格筋(0.258)、赤血球(0.242)、肺(0.238)、脳(0.217)、胃腸管(0.200)、血漿(0.189)
	250	雄	肝臓(15.8)、腎臓(15.7)、副腎(10.2)、赤血球(10.2)、甲状腺(7.34)、脾臓(7.20)、肺(6.97)、心臓(6.73)、精巣(6.31)、血漿(6.31)
		雌	肝臓(20.6)、腎臓(15.5)、副腎(13.4)、卵巣(11.2)、赤血球(10.1)、甲状腺(9.86)、脾臓(9.42)、血漿(9.29)
	5*	雄	肝臓(0.580)、腎臓(0.532)、副腎(0.337)、赤血球(0.155)、脾臓(0.140)、甲状腺(0.124)、肺(0.104)、精巣(0.103)、心臓(0.098)、胃腸管(0.095)、カーカス(0.085)、脳(0.083)、血漿(0.082)
5**	雄	カーカス(0.527)、血漿(0.476)、赤血球(0.406)、皮膚(0.308)	
[pyr- <sup>14</sup> C]フルオピラム	5	雄	肝臓(0.115)、赤血球(0.100)、腎臓(0.048)、肺(0.022)、甲状腺(0.022)、副腎(0.019)、心臓(0.016)、カーカス(0.011)、皮膚(0.010)、腎周囲脂肪(0.010)、骨格筋(0.009)、大腿骨(0.008)、精巣(0.008)、血漿(0.008)
		雌	肝臓(0.113)、赤血球(0.077)、腎臓(0.049)、腎周囲脂肪(0.031)、副腎(0.021)、脾臓(0.021)、甲状腺(0.021)、肺(0.019)、卵巣(0.017)、子宮(0.013)、心臓(0.012)、胃腸管(0.012)、カーカス(0.010)、皮膚(0.009)、骨格筋(0.007)、血漿(0.007)
	5**	雄	カーカス(0.037)、赤血球(0.029)、血漿(0.026)、皮膚(0.015)

注) 胆汁排泄試験群においては、投与 48 時間後の値を示す。

\* : 反復投与試験群、\*\* : 胆汁中排泄試験群

<sup>1</sup> 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

### (3) 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1: (4)]における尿、胆汁及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、胆汁及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

親化合物は尿中及び胆汁中に認められず、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群の糞中に 0.41~16.7% TAR、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群の糞中に 1.41~1.85% TAR 認められた。

胆汁中には主要代謝物としていずれの標識体においても M04、M08 及び M17 が認められた。

尿中には主要代謝物として[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では M21 及び M30 が、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では M36 及び M37 が認められた。

糞中には主要代謝物として[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では M07、M16 及び M21 が、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では M07、M11 及び M16 が認められた。

いずれの標識体投与においても定性的には雌雄差は認められなかったが、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では M07 及び M11 の割合は雄が高く、M16 及び M21 の割合は雌が高かった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、M07、M11 及び M36 の割合は雄が高く、M16 及び M37 の割合は雌が高かった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では M16 は高用量群が低用量群より高く、M21 は高用量群及び低用量群が低用量反復投与試験群より高かった。

ラットにおけるフルオピラムの主要代謝経路は、①親化合物のエチレン結合及び/又はフェニル環の水酸化による 7-ヒドロキシ体 (M07)、8-ヒドロキシ体 (M16)、フェノール体(M05: 想定中間代謝物)、7-OH フェノール体 (M11) 等への代謝、②エノール代謝物 (想定中間代謝物) を経由し、グルクロン酸との抱合化による M04 への代謝、③M07 及び M16 のベンズアミド体 (M21) への代謝、その後の水酸化又は酸化によるヒドロキシ-ベンズアミド体 (M24) 及び安息香酸体 (M30) への代謝、④M07 の PCA 体 (M40) への代謝、M16 のピリジル-ヒドロキシルエチル体 (M31: 想定中間代謝物) を経由するピリジル-エチルジオール体 (M35)、PAA 体 (M37) 及び PCA 体 (M40) への代謝、⑤グルクロン酸との抱合化、硫酸との抱合化、⑥フェニル環部分のグルタチオンとの抱合化を経由するベンズアミド-N-アセチルスチン体 (M27)、BA-メチルスルホキシド体 (M28) 及び BA-メチル-スルホン体 (M29) への代謝であると考えられた。(参照 2、3)

表 3 尿、胆汁及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フルオ ピラム	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C]フ ルオピラム	5	雄	尿	—	M21(10.1) 、 M30(4.03) 、 M12(4.02) 、 M25(3.00) 、 M13(2.76) 、 M29(2.65) 、 M26(2.07) 、 M23(1.96) 、 M27(1.65) 、 M08(1.29)
			糞	0.80	M11(10.8) 、 M07(10.3) 、 M21(6.12) 、 M16(6.01)、 M29(1.52)
		雌	尿	—	M21(13.8) 、 M30(5.88) 、 M25(5.28) 、 M12(3.33) 、 M26(2.42) 、 M29(2.17) 、 M27(1.99) 、 M17(1.90) 、 M08(1.54) 、 M23(1.49)
			糞	1.16	M07(7.46) 、 M21(7.73) 、 M16(7.67) 、 M11(3.34)
	250	雄	尿	—	M21(12.3) 、 M30(5.96) 、 M23(3.72) 、 M08(2.60) 、 M04(1.91) 、 M26(1.75) 、 M29(1.32)、 M27(1.28)
			糞	10.5	M07(15.8) 、 M21(11.6) 、 M16(10.4) 、 M11(1.69)、 M14(1.08)
		雌	尿	—	M21(12.5) 、 M30(4.49) 、 M17(4.21) 、 M23(2.78) 、 M08(2.65) 、 M12(1.33) 、 M27(1.03)
			糞	16.7	M21(12.0)、 M16(11.3)、 M07(8.07)
	5*	雄	尿	—	M21(12.5) 、 M30(4.34) 、 M12(3.20) 、 M26(2.20) 、 M29(1.85) 、 M23(1.74) 、 M27(1.52) 、 M25(1.38) 、 M13(1.27) 、 M04(1.23)
			糞	0.41	M07(14.3) 、 M11(7.84) 、 M16(4.06) 、 M21(11.5) 、 M29(1.46) 、 M08(1.21) 、 M30(1.09)
5**	雄	尿	—	M04(1.79)、 M08(1.30)、 M21(1.07)	
		胆汁	—	M08(21.5) 、 M17(20.1) 、 M04(18.8) 、 M12(2.76) 、 M21(2.42) 、 M06(1.45) 、 M19(1.42)	
[pyr- <sup>14</sup> C]フ ルオピラム	5	雄	尿	—	M36(14.1) 、 M37(11.9) 、 M39(5.25) 、 M32(3.27) 、 M12(2.30) 、 M04(2.12) 、 M40(1.79)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フルオ ピラム	代謝物
		雌	糞	1.41	M07(15.7) 、 M11(9.20) 、 M16(5.68) 、 M35(1.14)、M40(3.20)
			尿	—	M37(37.8) 、 M36(3.88) 、 M12(3.85) 、 M32(2.93) 、 M08(1.57) 、 M39(1.56) 、 M17(1.50)
		糞	1.85	M07(7.51)、M16(8.13)、M11(3.62)	
	5**	雄	尿	—	M37(4.63) 、 M39(1.34) 、 M04(1.15) 、 M36(1.14)
			胆汁	—	M08(27.0) 、 M17(16.6) 、 M04(15.6) 、 M12(5.13) 、 M36(2.99) 、 M11(1.23) 、 M19(1.12)、M06(1.09)

注：M04、M08、M17及びM26は2異性体、M25及びM36は3異性体の合計値を示した。  
 —：検出されず、\*：反復投与試験群、\*\*：胆汁排泄試験群

#### (4) 排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4～6 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム若しくは [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラムを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率並びに投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群における主要排泄経路は胆汁中で、投与後 48 時間で 78.5%TAR 排泄された。低用量単回経口投与群の雌を除き、いずれの投与群においても糞中排泄が尿中排泄よりも高かった。低用量単回経口投与群の雌では投与後 168 時間（試験終了時）の尿及び糞中排泄の割合はほぼ同様であった。投与後 168 時間（試験終了時）までに投与放射能はほぼ排泄された。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群における主要排泄経路は胆汁中で、投与後 48 時間で 86.8%TAR 排泄された。雄では糞中排泄率が尿中排泄より高く、雌では尿中排泄が高かった。投与後 168 時間（試験終了時）までに投与放射能はほぼ完全に排出された。（参照 2、3）

表 4 投与後 48 時間の胆汁中並びに投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	投与量	単回経口投与					反復経口投与*
		5 mg/kg 体重 (胆汁排泄)	5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重
[phe- <sup>14</sup> C] フルオピ ラム	性別	雄	雄	雌	雄	雌	雄
	尿	7.29	38.3	45.3	35.7	35.5	35.1
	胆汁	78.5	—	—	—	—	—
	糞	3.70	53.1	46.6	63.6	57.1	55.5
	胃腸管を 除く体内	7.72	3.32	5.50	2.54	3.39	2.20
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオピ ラム	性別	雄	雄	雌	雄	雌	雄
	尿	10.4	45.4	60.4	/	/	/
	胆汁	86.8	—	—			
	糞	2.30	53.0	39.5			
	胃腸管を 除く体内	0.454	0.342	0.306			

\*: 非標識体による 14 日間の 1 日 1 回の経口投与後、標識フルオピラムを低用量で単回経口投与した。

—: 採取せず

/: 実施せず

#### (5) 定量的全身オートラジオグラフィー (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 8 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 3 mg/kg 体重 (溶媒: 0.5% トラガカント水溶液) で単回経口投与し、尿、糞及び呼気を採取するとともに、経時的にと殺し、全身性オートラジオグラフィーによる臓器及び組織中の放射能濃度が測定された。

投与 168 時間後の糞、尿及び呼気中への排泄は、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、雌雄とも約 94%TAR 排泄され、雌雄いずれにおいても、糞中排泄が尿中排泄より多かった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、雄で約 99%TAR、雌で約 95%TAR が排泄され、雄では 168 時間後にと殺された 1 例を除き糞中排泄が尿中排泄より多く、雌では尿中排泄が糞中排泄より多かった。投与 48 時間後までの呼気への排泄は [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、0.1%TAR 未満、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、1.1%TAR 未満であった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、雌の鼻粘膜及び陰核腺で 48 時間後に、雄及び雌のその他の臓器及び組織では 24 時間後までに最高濃度に達した。T<sub>max</sub> 時の組織/血液濃度比は、雄においては、肝臓(4.63)で最も高く、次いで鼻粘膜(3.50)であった。雌においては、陰核腺(80.2)で最も高く、次いで鼻粘膜(5.02)であった。168 時間後の組織/血液濃度比は、雄においては鼻粘膜(24.3)で最も高く、次いで腎臓(6.27)であった。雌においては、陰核腺(219)で最も高く、次いで鼻粘膜(31.6)であった。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、雌の腎臓及び腎周囲脂肪で 4 時間後に、雄

及び雌のその他の臓器及び組織では1時間後に最高濃度に達した。 $T_{max}$ 時の組織/血液濃度比は、雄においては、肝臓(6.61)で最も高く、次いで腎周囲脂肪(4.44)であった。雌においては、褐色脂肪(7.30)で最も高く、次いで腎周囲脂肪(6.03)であった。168時間後の組織/血液濃度比は、雄においては肝臓(1.52)で最も高く、次いで鼻粘膜(0.94)であった。雌においては、鼻粘膜(4.53)で最も高く、次いで肝臓(1.71)であった。

いずれの標識体においても体内に広く分布し、胃腸管においても高い放射能濃度が認められ、[phe- $^{14}C$ ]フルオピラム又は[pyr- $^{14}C$ ]フルオピラムが完全に吸収されていないか、腸肝循環の可能性が考えられた。(参照4、5)

#### (6) 臓器及び組織における代謝 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄4匹) に[pyr- $^{14}C$ ]フルオピラムを5 mg/kg 体重 (溶媒: 0.5%トラガント水溶液) で単回経口投与し、尿、糞、血液、肝臓、腎臓、腎周囲脂肪、胃腸管、皮膚及びカーカスを投与1、4及び24時間後に採取し、放射能分布が測定され、尿、血漿、肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪について代謝物が分析された。

投与24時間後までに尿中に雄で28.7% TAR、雌で43.1% TAR 排泄され、雌の方が尿中排泄の割合が高かった。

投与された放射能濃度は、雌の腎周囲脂肪では4時間後、雄及び雌のその他の臓器及び組織では1時間後に最も高い分布となり、雌雄とも腎周囲脂肪 (雄: 最高7.26  $\mu\text{g/g}$ 、雌: 最高13.2  $\mu\text{g/g}$ ) で最も高く、次いで肝臓 (雄: 最高7.22  $\mu\text{g/g}$ 、雌: 最高8.67  $\mu\text{g/g}$ ) であった。投与24時間後までに投与1時間後の73~93%が消失し、ほぼすべての臓器において、雌の放射能濃度が雄より高い傾向を示した。

血漿、肝臓及び腎周囲脂肪組織中の主要成分は、雄でM07(0.201~1.05% TAR)及び親化合物(0.058~0.815% TAR)であり、雌では親化合物(0.281~3.39% TAR)及びM07(0.069~0.460% TAR)であった。

尿中の主要成分は、雄でM37(7.89% TAR)及びM36(6.94% TAR)であり、雌でM37(29.3% TAR)及びM32(1.90% TAR)であった。

腎臓中の主要成分は、雄でM37(0.129% TAR)及びM07(0.116% TAR)であり、雌では親化合物(0.314% TAR)及びM37(0.159% TAR)であった。

試験を行った臓器において、親化合物の割合が雌のすべての試料において雄より高値を示した。

また、II. 1. (4)の排泄試験では認められなかった代謝物として、雌雄の肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪中に0.01% TAR以下のM02及びM03が認められ、M07及びM16の脱水によりZ-オレフィン体(M03)及びE-オレフィン体(M02)が生成されると考えられた。(参照6)



## 2. 植物体内運命試験

### (1) ぶどう

容器栽培ぶどう（品種：Mueller Thurgau）に[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 100 g ai/ha の用量で 1 回目（7 枚以上の葉が展開した時）、200 g ai/ha の用量で 2 回目（1 回目処理 42 日後）及び 3 回目（2 回目処理 49 日後）の 3 回散布し、2 回目の散布直後の葉、3 回目の散布 18 日後の果実及び 3 回目散布 19 日後の果実採取後の葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 5 に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では 3 回散布 18 日後の果実で 1.86 mg/kg、2 回散布直後の葉で 28.6 mg/kg、3 回散布 19 日後の葉で 48.1 mg/kg であり、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では 3 回散布 18 日後の果実で 1.70 mg/kg、2 回散布直後の葉で 64.2 mg/kg、3 回散布 19 日後の葉で 42.7 mg/kg であった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では、いずれの試料においても主要成分は親化合物であり、検出された代謝物はいずれも 1%TRR 以下であった。

果実については、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区においては、表面洗浄液には親化合物のみが検出され、抽出物中には[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区で親化合物、M07 及び M21 が認められ、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では、親化合物、M07 及び M40 が認められた。

葉については、2 回散布直後においては、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では親化合物のみ検出され、その他 3 回散布果実収穫後を含めた全処理区で M07、M09、M16 又は M40 が認められた。（参照 7、8）

表5 各試料中の残留放射能分布及び代謝物（ぶどう）

標識体	採取時期 試料	2回目処理直後		3回目処理18日後		3回目処理19日後	
		葉		果実		葉	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- <sup>14</sup> C]フル オピラム	親化合物	28.0	98.2	1.82	97.6	44.1	91.8
	M07	—	—	<0.01	0.3	0.35	0.7
	M09	—	—	—	—	0.35	0.7
	M16	—	—	—	—	0.28	0.6
	M21	—	—	0.01	0.7	—	—
	抽出残渣	0.52	1.8	0.03	1.4	2.96	6.1
[pyr- <sup>14</sup> C]フル オピラム	親化合物	61.4	95.7	1.63	95.8	39.0	91.3
	M07	0.20	0.3	<0.01	0.3	0.43	1.0
	M09	0.12	0.2	—	—	0.34	0.8
	M16	0.13	0.2	—	—	0.34	0.8
	M40	0.21	0.3	0.02	0.9	0.33	0.8
	抽出残渣	1.75	2.7	0.04	2.1	2.23	5.2

—：検出されず

## (2) ばれいしよ

容器栽培ばれいしよ（品種：Cilena）に[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを167 g ai/haの用量で3回散布し、植え付け35日後（主茎の第6葉展開時）に1回目の散布をし、1回目散布の16日後に2回目、2回目散布の11日後に3回目の散布をし、3回処理51日後の成熟期の塊茎及び土壌表面より上にある葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表6に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では、塊茎の洗浄液中に0.0001 mg/kg、表面洗浄後の塊茎で0.008 mg/kg、葉で47.6 mg/kgであり、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では塊茎の洗浄液中に0.0002 mg/kg、洗浄後の塊茎で0.012 mg/kg、葉で21.7 mg/kgであった。[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において、塊茎の表面洗浄液中の残留放射能量は表面付着土壌に由来すると考えられた。

[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区においては、塊茎及び葉における主要成分は親化合物であった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区においては、塊茎における主要成分はM40(49.8%TRR)及び親化合物、葉における主要成分は親化合物であった。そのほかの代謝物として[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において、微量のM07及びM21が認められた。（参照9、10）

表 6 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (ばれいしょ)

標識体	採取時期	3 回目処理 51 日後			
	試料	塊茎		葉	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- <sup>14</sup> C]フルオピラム	親化合物	0.006	68.8	46.7	98.0
	M07	<0.001	1.2	0.36	0.8
	M21	0.001	7.1	0.23	0.5
	抽出残渣	<0.001	3.3	0.29	0.6
[pyr- <sup>14</sup> C]フルオピラム	親化合物	0.003	23.2	21.3	98.1
	M07	<0.001	1.1	0.12	0.6
	M40	0.006	49.8	0.11	0.5
	抽出残渣	0.001	4.7	0.10	0.4

### (3) いんげんまめ

容器栽培いんげんまめ(品種:Dublette)に[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 250 g ai/ha の用量では種 35 日後に 1 回目の散布を行い、その 28 日後に 2 回目の散布をし、2 回目処理 4 日後に莢(未成熟豆)及び葉を採取し、2 回目処理 29 日後に莢を採取し豆(成熟豆)と莢に分離した。また、乾燥している莢の豆と莢を分離し、豆は 11 日間乾燥し(乾燥豆)、さらに残りの植物体を土壌面より上で切り取り、成熟豆又は乾燥豆を採取した後の莢を合わせ(茎葉)試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 7 に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では 2 回散布 4 日後の未成熟豆(莢)で 1.40 mg/kg、葉で 36.7 mg/kg、2 回散布 29 日後の成熟豆(莢無し)で 0.07 mg/kg、乾燥豆(莢無し)で 0.12 mg/kg 及び茎葉で 16.6 mg/kg であった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では、2 回散布 4 日後の未成熟豆(莢)で 3.88 mg/kg、葉で 38.5 mg/kg、2 回散布 29 日後の成熟豆(莢無し)で 0.17 mg/kg、乾燥豆(莢無し)で 0.31 mg/kg 及び茎葉で 19.0 mg/kg であった。

未成熟豆において、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は親化合物であり、親化合物以外の代謝物は認められなかった。

成熟豆において、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は M21(51.6%TRR)及び親化合物であった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は M40(31.0%TRR)及び M37(29.5%TRR)であった。そのほか、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

乾燥豆において、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は M21(64.0%TRR)、親化合物及び M18(10.4%TRR)であった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は M40(32.5%TRR)及び M37(22.6%TRR)であった。そのほか、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

葉及び茎葉において、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は親化合物であり、86.1～93.8%TRR 検出された。その他、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 11、12）

表 7 各試料中の残留放射能分布及び代謝物（いんげんまめ）

標識体	採取時期	2 回処理 4 日後				2 回処理 29 日後					
		未成熟豆(莢)		葉		成熟豆(莢無し)		乾燥豆(莢無し)		茎葉(莢を含む)	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- <sup>14</sup> C] フルオピラム	親化合物	1.31	93.9	34.4	93.8	0.008	11.4	0.015	12.6	14.9	90.2
	M07	-		0.26	0.7	0.003	4.0	0.003	2.5	0.12	0.7
	M09	-		0.15	0.4	0.001	1.7	-	-	0.07	0.4
	M10	-		0.82	2.2	0.002	2.2	-	-	0.68	4.1
	M16	-		0.11	0.3	0.004	6.0	0.003	2.1	0.09	0.6
	M18	-		-	-	0.005	6.7	0.013	10.4	-	-
	M21	-		0.17	0.5	0.036	51.6	0.077	64.0	0.10	0.6
	抽出残渣	0.09	6.1	0.69	1.9	0.003	5.0	0.003	2.7	0.54	3.3
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオピラム	親化合物	3.86	99.3	35.5	92.3	0.008	4.8	0.018	5.7	16.6	87.1
	M07	-		0.60	1.6	0.007	4.0	0.012	4.0	0.20	1.1
	M09	-		0.25	0.6	0.002	1.4	0.004	1.3	0.14	0.7
	M10	-		1.22	3.2	#	#	#	#	0.90	4.7
	M16	-		0.21	0.5	0.005	2.7	0.005	1.6	0.17	0.9
	M18	-		-	-	0.008	4.5	0.017	5.6	0.03	0.2
	M33	-		0.06	0.2	0.003	1.9	0.010	3.1	-	-
	M37	-		-	-	0.051	29.5	0.070	22.6	0.04	0.2
	M40	-		0.19	0.5	0.054	31.0	0.100	32.5	0.11	0.6
	抽出残渣	0.03	0.7	0.39	1.0	0.003	2.3	0.008	2.6	0.83	4.3

- : 検出されず

# : 複数代謝物画分の HPLC 領域に含まれる。

#### (4) 赤ピーマン

温室での固形培地（ストーンウール）及び培養液栽培赤ピーマン（品種：Feher）に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム若しくは [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 5 mg ai/植物体（以下 [2. (4)] において「通常処理区」という。）又は 20 mg ai/植物体（以下 [2. (4)] において「過剰処理区」という。）の用量で、は種 26 日後に 1 回灌注し、過剰処理区における灌注処理 33 日後（開花初期）の茎葉を採取し、通常及び過剰処

理区における灌注処理 55、78 及び 96 日後に成熟果実を採取・混合し、通常処理区における灌注処理 97 日後の果実収穫後の残りの植物体を採取（果実収穫後茎葉）し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

総残留放射能濃度は [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における通常処理区の果実で 0.038 mg/kg、果実収穫後茎葉で 3.54 mg/kg 及び処理 33 日後の茎葉で 6.24 mg/kg であり、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における通常処理区の果実で 0.060 mg/kg、果実収穫後茎葉で 2.34 mg/kg、過剰処理区の果実で 0.149 mg/kg 及び処理 33 日後の茎葉で 18.2 mg/kg で、いずれの標識体においても灌注処理による果実への移行量は茎葉より少なかった。

果実については、通常処理区の [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物及び M21(16.1%TRR)であった。そのほかに M07、M09 が認められた。 [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は M40(43.5%TRR)、M38(38.0%TRR)及び親化合物であった。

過剰処理区の [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物、M38(32.2%TRR)及び M40(19.5%TRR)であり、そのほかの代謝物として M37 が 9.8%TRR 認められた。

茎葉については、通常処理区の果実収穫後の [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物及び M21(10.1%TRR)であった。 [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物であり、代謝物として、両処理区において M09 が約 9%TRR 検出されたが、そのほかの代謝物は微量であった。

過剰処理区の処理 33 日後の [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区及び [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物であり、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 13、14）

表 8 各試料中の残留放射能分布及び代謝物（赤ピーマン）

標識体	採取 時期	通常処理区				過剰処理区			
		処理 55-96 日後		処理 97 日後		処理 33 日後		処理 55-96 日後	
		果実		果実収穫後茎 葉		茎葉		果実	
試料	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
[phe- <sup>14</sup> C] フルオ ピラム	親化 合物	0.019	48.9	2.27	64.0	5.40	86.6	/	/
	M07	0.003	9.0	0.239	6.8	0.234	3.8		
	M09	0.001	3.9	0.314	8.9	0.171	2.7		
	M10	—	—	0.024	0.7	—	—		
	M16	—	—	0.018	0.5	0.034	0.6		
	M21	0.006	16.1	0.358	10.1	0.235	3.8		
	抽出 残渣	0.001	3.8	0.130	3.7	0.096	1.5		
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオピ ラム	親化 合物	0.010	16.2	1.64	70.1	16.1	88.1	0.049	32.8
	M01	—	—	0.069	2.9	0.10	0.5	—	—
	M07	—	—	0.120	5.1	0.63	3.5	0.006	3.7
	M09	—	—	0.215	9.2	0.34	1.9	—	—
	M16	—	—	#	#	0.13	0.7	—	—
	M34	—	—	0.164	7.0	0.27	1.5	—	—
	M37	—	—	—	—	—	—	0.015	9.8
	M38	0.023	38.0	—	—	—	—	0.048	32.2
	M40	0.026	43.5	—	—	0.08	0.4	0.029	19.5
抽出 残渣	0.001	2.2	0.110	4.7	0.40	2.2	0.003	1.9	

注：M38 は 2 異性体の合計値を示した。

—：検出されず /：該当せず

#：代謝物同定用 HPLC 法において検出された（1%TRR 未満）

フルオピラムの植物体内運命試験における代謝経路は、①親化合物の水酸化による M07 及び M16 への代謝、②M07 及び M16 の M21 又は M40 への代謝、M16 の M31（想定中間代謝物）を経由する M37 への代謝、③親化合物のピリジル環の窒素原子の酸化による M01 への代謝、④M07 のグルコースとの抱合化とその後のマロン酸との抱合化、⑤M07 又は M16 のヘキソースとの抱合化とその後のグルクロン酸との抱合、⑥M31（想定中間代謝物）のグルコースとの抱合化、⑦M31（想定中間代謝物）のヘキソースとの抱合化と考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

HH 土壌 (シルト質壤土、ドイツ)、LX 土壌 (砂壤土、ドイツ)、WW 土壌 (壤土、ドイツ)、LA 土壌 (壤土、ドイツ) に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 0.67 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下で、約 20°C の暗条件下で最長 121 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期は表 9 に示されている。

いずれの土壌においても、土壌抽出放射能は試験終了時に最も低く 65.1～81.3% TAR であった。一方、非抽出放射能は時間経過とともに増加し、試験終了時に 10.1～13.8% TAR であった。

いずれの土壌においても主要成分は親化合物で、試験終了時において、HH 土壌 67.6% TAR、LX 土壌 66.7% TAR、WW 土壌 76.1% TAR 及び LA 土壌 57.3% TAR であった。分解物として、いずれの土壌においても M07 及び M21 が認められたが、それぞれ最高値で 4.2% TAR 及び 1.1% TAR であった。

また、いずれの土壌においても <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が比較的多く生成し、試験終了時に 13.4～16.2% TAR 検出され、揮発性有機物の生成量は 0.1% TAR 以下であった。

好氣的条件下における [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラムの代謝経路は水酸化による M07 への代謝、次いで M21 へ代謝され、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成が認められることから、フェニル基が開裂して二酸化炭素に分解すると推定された。(参照 15)

表 9 フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期

土壌	推定半減期 (日)	
	フルオピラム	M07
HH 土壌 (シルト質壤土)	221	13.2
LX 土壌 (砂壤土)	231	17.3
WW 土壌 (壤土)	339	14.1
LA 土壌 (壤土)	165	17.7

#### (2) 好氣的土壌運命試験②

HF 土壌 (シルト質壤土、ドイツ)、AX 土壌 (砂壤土、ドイツ)、WU 土壌 (砂壤土、ドイツ)、DD 土壌 (埴壤土、ドイツ) に [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 0.67 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下で、約 20°C の暗条件下で最長 128 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期は表 10 に示されている。

いずれの土壌においても、土壌抽出放射能は試験終了時に最も低く 59.9～86.6% TAR であった。一方、非抽出放射能は時間経過とともに増加し、試験終了時に 8.6～15.1% TAR であった。

いずれの土壌においても主要成分は親化合物で試験終了時において、HF 土壌

64.1%TAR、AX 土壤 81.0%TAR、WU 土壤 68.4%TAR 及び DD 土壤 56.5%TAR であった。分解物として、いずれの土壤においても M07 が認められ、DD 土壤で 3.3%TAR 以下検出された。また、M40 が DD 土壤に 0.7%TAR 以下、M41 が HF 及び AX 土壤に 1.0%TAR 以下認められた。

$^{14}\text{CO}_2$  が試験終了時に AX 土壤で 4.7%TAR、その他の土壤で 18.3~24.0%TAR 認められ、揮発性有機物の生成量は 1.0%TAR 未満であった。

好氣的条件下における [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラムの代謝経路は水酸化による M07 への代謝、次いで M40 及び M41 へ代謝され、 $^{14}\text{CO}_2$  の生成が認められることから、ピリジン環が開裂して二酸化炭素に分解されると推定された。(参照 16)

表 10 フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期

土壤	推定半減期 (日)	
	フルオピラム	M07
HF 土壤 (シルト質壤土)	210	5.9
AX 土壤 (砂壤土)	464	10.8
WU 土壤 (壤土)	250	8.5
DD 土壤 (壤土)	162	19.3

### (3) 好氣的土壤中運命試験③

Springfield 土壤 (シルト質埴壤土、米国) 又は Porterville 土壤 (砂壤土、米国) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム又は [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラムを 0.11 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下で、約 25°C の暗条件下で最長 365 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

$^{14}\text{CO}_2$  が比較的多く生成し、[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム及び [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム処理区において Springfield 土壤で最高 24.4%TAR 及び 27.2%TAR、Porterville 土壤で最高 9.4%TAR 及び 14.0%TAR であり、揮発性有機物の生成量はいずれの処理区においても 0.1%TAR 以下であった。

土壤抽出放射能は経時的に減少し [phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム及び [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム処理区において Springfield 土壤で 60.1%TAR 及び 60.5%TAR、Porterville 土壤で 80.2%TAR 及び 68.5%TAR まで減少した。一方、未抽出放射能は経時的に増加し、Springfield 土壤で最高 14.9%TAR 及び 14.7%TAR、Porterville 土壤で最高 9.4%TAR 及び 10.6%TAR 認められた。

抽出放射能の大部分は親化合物で、[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム及び [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム処理区において、Springfield 土壤で 59.9%TAR 及び 60.3%TAR、Porterville 土壤で 71.2%TAR 及び 61.3%TAR であった。

フルオピラムは二酸化炭素に分解し、また結合残留として土壤に取り込まれると推定された。フルオピラムの推定半減期は Springfield 土壤で 484 日、Porterville 土壤で 922 日と算出された。(参照 17)



#### (4) 嫌氣的土壤中運命試験

Hoefchen 土壤 (シルト質壤土、米国) に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 0.166 mg/kg 乾土となるように混和し、土壤水分を最大容水量の約 50%とし、好氣的条件下で、約 20°Cの暗条件下で 28 日間プレインキュベートした後、脱イオン水で湛水 (水深: 2 cm) し、窒素を通して嫌氣状態とし約 20°C、暗条件下で最長 120 日間インキュベートし、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

嫌氣的条件終了時の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成量 (好氣的条件からの累積) は [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において 1.1 及び 0.8% TAR であった。

水相に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において、湛水後 0 日で 6.5% TAR 及び 6.6% TAR が分布し、試験終了時には 3.8% TAR 及び 3.7% TAR に減少した。土壤抽出放射能は [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において湛水後 0~30 日で 83.7~86.0% TAR 及び 84.1~87.1% TAR で、試験終了時に 72.4% TAR 及び 74.4% TAR に減少した。未抽出放射能は湛水後 92 及び 120 日で、両標識体で 4.2~4.9% TAR であった。

試験終了時に親化合物が [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において、86.1% TAR 及び 88.8% TAR 残存した。

フルオピラムは嫌氣的土壤中での分解は僅かであると考えられた。(参照 18)

#### (5) 土壤吸着試験

5 種類の海外非火山灰土壤 [砂壤土 (ドイツ)、シルト質土壤 (ドイツ)、壤土 (ドイツ)、壤質砂土 (米国) 及び埴壤土 (米国)] 又は国内火山灰土壤 [砂壤土 (茨城)] に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラムを添加して土壤吸着性試験が実施された。

非火山灰土壤においては、Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 2.94~6.83 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 233~399 であった。

火山灰土壤においては、 $K_{ads}$  は 14.5 であり、 $K_{oc}$  は 336 であった。

(参照 19、20)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (トリス塩酸緩衝液) 又は pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 1 mg/L となるよう添加し、無菌条件、暗条件下に、50°Cで 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの pH においても親化合物は 94% TAR 以上残存し、pH 7 及び 9 において 1~2 種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 1.59% TAR 以下であった。試験条件下においてフルオピラムは安定であると考えられた。(参照 21)

## (2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

滅菌リン酸緩衝液（pH 7）に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 1 mg/L となるよう添加し、無菌条件下に、25°Cで 13 日間、キセノンランプ光 [光強度：516 W/m<sup>2</sup>([phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区)、521 W/m<sup>2</sup>([pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区)、波長範囲：290～800 nm] を照射して水中光分解試験が実施された。

フルオピラムの推定半減期は表 11 に示されている。

試験終了時に親化合物は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において 63.9%TAR 及び 71.5%TAR、分解物として M43 が最高 12.8 及び 12.4%TAR 認められた。そのほかに、8～10 種類の未同定分解物が認められたが、単一化合物として 4.0%TAR 以下であった。暗対照区では分解は認められなかった。（参照 22）

表 11 フルオピラムの推定半減期（滅菌緩衝液）

標識体	照射区	
	キセノン光（日）	太陽光換算*（日）
[phe- <sup>14</sup> C]フルオピラム	21.0	110
[pyr- <sup>14</sup> C]フルオピラム	25.0	132

\*：北緯 35°（東京）の春（4～6 月）の自然太陽光下での推定値

## (3) 水中光分解試験（滅菌自然水）

滅菌自然水 [河川水（ドイツ）、pH 8.1] に[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 1 mg/L で添加し、無菌条件下に、25°Cで 8 日間、キセノンランプ光（光強度：851W/m<sup>2</sup>、波長範囲：290～800nm）を照射し水中光分解試験が実施された。

フルオピラムの推定半減期は表 12 に示されている。

光照射区の[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 0.6 及び 0.1%TAR 認められた。試験終了時に親化合物は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において 84.4%TAR 及び 83.6%TAR 残存し、分解物として M43 が両標識体処理区で最高 1.2%TAR 認められた。そのほかに、10～12 種類の未同定分解物が認められたが、単一化合物として 5.5%TAR 以下であった。暗対照区において揮発性物質は検出されず、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において 1 種類の 0.9%TAR 以下の未同定分解物が認められた。

フルオピラムは自然水において、M43、多数の分解物及び二酸化炭素に分解すると考えられた。

自然水中における M43 は緩衝液中（[4. (2)]）に比べて少なかったことから、自然水中では M43 がより速やかに分解する可能性及び M43 を中間生成物としな

い分解物の割合が増加する可能性が考えられた。(参照 23)

表 12 フルオピラムの推定半減期 (滅菌自然水)

標識体	照射区			暗対照区
	キセノン光 (日)	太陽光換算 (日) (東京) <sup>a</sup>	太陽光換算 (日) (東京、春季) <sup>b</sup>	
[phe- <sup>14</sup> C]フルオピラム [pyr- <sup>14</sup> C]フルオピラム	21.2	179	183	387

a: 東京の 4 月の全天日射量及び全波長の放射照度に対する 300~800 nm の放射照度の比率に基づく推定値

b: 北緯 35°(東京)の春(4~6 月)の自然太陽光下での推定値

## 5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土 (茨城) 及び風積・壤質砂土 (宮崎) を用いてフルオピラム、M21 及び M40 を分析対象化合物とした土壌残留試験 (圃場) が実施された。

結果は表 13 に示されている。(参照 24)

表 13 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期 (日)	
				フルオピラム	フルオピラム +分解物*
圃場試験	畑地	1,250 g ai/ha (3 回)	火山灰・軽埴土	144	144
		1,250 g ai/ha (3 回)	風積・壤質砂土	74	75

41.7%フロアブル剤を使用。

\*: M21 及び M40 はフルオピラムが 2 つに開裂して生成する分解物であるため、それぞれの分解物の親化合物換算値のうち高い方をフルオピラムと合算して算出した。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

国内において、日本なし、もも、ネクタリン、すもも、おうとう及びぶどうを用いてフルオピラムを分析対象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。フルオピラムの最大残留量は、散布 1 日後に収穫されたぶどう (デラウェア) の 3.55 mg/kg であった。

また、日本なし、もも、ネクタリン、すもも、おうとう及びぶどうを用いて、フルオピラムの代謝物 M21、M40 及び M37 を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。代謝物 M21、M40 及び M37 の最大残

留量は、M21では散布28日後に採取されたもも果肉の0.031 mg/kg、M40では散布28日後に採取されたネクタリン果実の0.008 mg/kg及びM37では散布42日後に採取された日本なし果実の0.016 mg/kgであった。

海外において、豆類、りんご等を用いてフルオピラム及び代謝物（M21、M40及びM37）を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙5に示されている。フルオピラムの最大残留量は、最終散布0日後に収穫されたおうとうの1.23 mg/kg、代謝物M21、M40及びM37の最大残留量は、M21では最終散布1、5及び7日後のいちごの0.02 mg/kg、M40では最終散布5及び7日後のいちごの0.02 mg/kg、M37は定量限界未満であった。（参照25、67）

## (2) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験の分析値における最大推定残留値を用いてフルオピラムを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表14に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、フルオピラムが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたすべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表14 食品中より摂取されるフルオピラムの推定摂取量

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児(1～6歳) (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
日本なし	1.05	5.1	5.36	4.4	4.62	5.3	5.57	5.1	5.36
もも	0.2	0.5	0.10	0.7	0.14	4	0.80	0.1	0.02
ネクタリン	2.42	0.1	0.24	0.1	0.24	0.1	0.24	0.1	0.24
スモモ	0.4	0.2	0.08	0.1	0.04	1.4	0.56	0.2	0.08
おうとう	2.1	0.1	0.21	0.1	0.21	0.1	0.21	0.1	0.21
ぶどう	3.19	5.8	18.5	4.4	14.0	1.6	5.10	3.8	12.1
合計			24.5		19.3		12.5		18.0

- ・「ff」：平成10～12年の国民栄養調査（参照64～66）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値から求めたフルオピラムの推定摂取量（μg/人/日）
- ・ぶどうはデラウェアの果実のデータを用いた。

## 7. 一般薬理試験

フルオピラムのラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表15に示されている。（参照26）

表 15 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 4 雌 4	0、51.2、 128、320、 800、2,000 (経口)	雄：320 雌：51.2	雄：800 雌：128	雄：800 mg/kg 体 重以上で正向反射 低下、握力の低下 雌：128 mg/kg 体 重以上で正向反射 低下
	抗痙攣	ICR マウス	雄 6 雌 6	雄：0、128、 320、800、 2,000 雌：0、51.2、 128、320、 800、2,000 (経口)	320	800	雄：2,000 mg/kg 体重で強直性伸展 痙攣発現低下。 800 mg/kg 体重で 同症状の低下傾向 雌：800 mg/kg 体重以上で強直性 伸展痙攣発現低下
呼吸・ 循環器系	呼吸数、 血圧、心 拍数、総 頸動脈血 流量、心 電図	NZW ウサギ	雌 3	0、1,000、 2,000 (十二指腸)	≥2,000	—	影響なし
腎泌尿器系	尿、電解 質排泄	SD ラット	雌 6	0、51.2、 128、320、 800、2,000 (経口)	51.2	128	128～800 mg/kg 体重で尿量増加、 320 mg/kg 体重で K <sup>+</sup> 排泄量高値

溶媒：2% Cremophor EL 溶液を用いた。

—：最小作用量は設定されず

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

フルオピラム原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。

(参照 27、28、29)

表 16 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 <sup>1)</sup> (毒性等級法)	Wistar ラット 雌各 3 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )		雌雄：緩徐呼吸、努力呼吸、立毛、毛 づくろい欠如、運動量減少、腰高歩行、 跛行及び体温低下 雌：筋緊張及び垂直握力低下、正向反 射異常 死亡例なし
		>5,110	>5,110	

1)：溶媒は 2% Cremophor EL 水溶液

代謝物 M40 を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されて  
いる。（参照 30）

表 17 急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
M40	SD ラット 雌雄各 3 匹	>2,000 <4,000	>2,000 <4,000	雌雄：500 mg/kg 体重で立毛 雄：2,000 mg/kg 体重で立毛 死亡例なし

溶媒：1%メチルセルロース

## （2）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口〔（初回試験：原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、追加試験（雌のみ）：原体 0、25、50 及び 100 mg/kg 体重、溶媒：2% Cremophor EL 水溶液）〕投与による急性神経毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重投与群以上で観察された変化は、一般状態が低下時に観察された所見であることから投与による影響ではあるものの、神経毒性を示唆する所見とは考えられなかった。また同様の投与量で実施された亜急性神経毒性試験において神経毒性が認められなかったことから、雌の 125 mg/kg 体重投与群で観察された所見についても神経毒性を示す所見ではないと判断した。

急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

追加試験においては、最高用量の 100 mg/kg 体重においても検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量及び移動運動量の減少、125 mg/kg 体重投与群の雌で自発運動量及び移動運動量の減少が認められたので、無毒性量は雄で 125 mg/kg 体重、雌で 100 mg/kg 体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 31）

表 18 急性神経毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿の着色(投与 0~5 日)</li> <li>オープンフィールド排泄回数増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ケージ取り出し時発声動物数減少(投与 0 日目)</li> </ul>
500 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>自発及び移動運動量減少(投与 0 日目)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>結腸温低下(投与 0 日目)</li> </ul>
125 mg/kg 体重	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>自発及び移動運動量減少(投与 0 日目)</li> </ul>

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験

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、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/J 系マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され、フルオピラムは非感作性物質であると考えられた。（参照 32~34）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200、1,000 及び 3,200 ppm : 検体摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び 3,200 ppm 投与群では 28 日間の回復試験 (一群雌雄各 10 匹、90 日間の検体飼料摂取後に 28 日間の対照飼料摂取) が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	200	1,000	3,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.06	12.5	60.5	204
	雌	3.63	14.6	70.1	230

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

回復群 (3,200 ppm) においては、フルオピラム投与群雌雄の体重増加抑制、Hb 及び尿中細胞円柱の発現は完全には回復しなかったが、甲状腺ホルモンの変動に回復性が認められた。

雄の腎臓には 200 ppm 以上の投与群で近位尿細管内硝子滴の増加、1,000 ppm

以上の投与群で重量増加並びに好塩基性尿細管、髄質内顆粒状円柱及び硝子円柱の増加が認められた。近位尿細管硝子滴は免疫組織化学的染色により $\alpha_{2u}$ -グロブリンであることが確認されたことから、これらの腎臓の変化は $\alpha_{2u}$ -グロブリンの増加及びその関連変化と考えられた。 $\alpha_{2u}$ -グロブリンはヒトでは産生されないため、 $\alpha_{2u}$ -グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラットに特有の病変であると考えられており、これらの腎臓の変化はヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 投与群雌雄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 200 ppm (雄：12.5 mg/kg 体重/日、雌：14.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

表 20 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
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・PT 延長</li> <li>・Hb 減少</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・GGT、TP 及び Glob 増加</li> <li>・TSH 増加 (投与 3 週及び 13 週)</li> <li>・T<sub>3</sub> 増加 (投与 13 週)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・Hb、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・網状赤血球数及び PLT 増加</li> <li>・ALP、A/G 比及びクロール減少</li> <li>・GGT、TG、TP、Glob、カルシウム及びリン増加</li> <li>・TSH、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> 増加 (投与 3 週のみ)</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht 減少</li> <li>・T.Bil 及びクロール減少</li> <li>・T.Chol、カルシウム及びリン増加</li> <li>・尿中細胞円柱増加</li> <li>・T<sub>4</sub> 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Bil 減少</li> <li>・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、門脈周辺性から中間帯肝細胞大型空胞過形成</li> <li>・び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、800、5,000 及び 20,000/10,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。20,000/10,000 ppm 投与群においては、投与 14 日間は 20,000 ppm で投与し、嗜好性が悪かったので、15 日以降投与終了時まで 10,000

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。



ppm に減量した。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		800	5,000	20,000/10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.5	171	332
	雌	32.9	184	337

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

20,000/10,000 及び 5,000 ppm 投与群雌雄の胸腺退縮の程度が対照群に比べ僅かに上昇したが、摂餌量及び体重の減少に関連したストレスによる検体投与の間接的影響と考えられた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：28.5 mg/kg 体重/日、雌：32.9 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 36）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000/10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・Alb 減少</li> <li>・GGT、TP 及び TG 増加</li> <li>・肝細胞質内好酸性小滴</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少</li> <li>・ALP 及び GGT 増加</li> <li>・胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 及び TG 増加</li> <li>・Alb、A/G 比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・Alb、TP 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞質内好酸性小滴</li> </ul>
800 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌(原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.69	33.2	164
	雌	8.05	41.2	197

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、2,500 ppm において肝絶対及び比重量増加等が認められたので、一般毒性の無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 33.2 mg/kg 体重/日、雌: 41.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 37)

表 24 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ T.Chol 及び TP 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量低下</li> <li>・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ T.Chol、TP 及び TG 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮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 25 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 38)

表 25 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 延長</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (5) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M40、ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		20	200	2,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.50	15.0	149	1,574
	雌	1.63	15.9	162	1,581

すべての試験項目において毒性所見は認められなかったため、本試験における

無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 20,000 ppm (雄：1,570 mg/kg 体重/日、雌：1,580 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

## 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) を用いた混餌 (原体：0、100、400 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 を参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	400	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.0	13.2	67.6
	雌	3.8	14.4	66.1

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄：13.2 mg/kg 体重/日、雌：14.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

表 28 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> </ul>
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 [雄 (原体)：0、30、150、750/375 ppm、雌 (原体)：0、30、150 及び 1,500 ppm)：平均検体摂取量は表 29 参照] 投与による 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験が実施された。雄の 750/375 ppm 投与群は 750 ppm で開始されたが、死亡率が高かったため投与 85 週より 375 ppm で投与された。

表 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	150	750/375	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.20	6.0	29	/
	雌	1.68	8.6	/	89

/：該当せず

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 31 に示されている。

雄の 30 ppm 投与群で増加した軽微な小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大型空胞については、用量相関のある変化として認められたが、同群において、24 か月での計画殺及び途中死亡例ともに同所見は認められないことから毒性影響ではない可能性が高いと考えられた。12 か月計画殺において、その他のタイプの肝細胞空胞化所見についても、投与による増加は認められていない。さらに高用量で実施した 90 日間亜急性毒性試験でも同様の形態学的変化は認められなかった。

1,500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本試験において、150 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大等が、雌で甲状腺コロイド変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 1.20 mg/kg 体重/日、雌: 1.68 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41)

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・網膜血管萎縮及び眼底網膜色彩異常(退色)</li> <li>・Hb、Ht、MCV、MCH の減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・T.Chol 及び TG 増加・尿色異常(主に赤色、橙色、暗橙色)</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・網膜過剰反射</li> <li>・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大、肝細胞明細胞性変異細胞巣、肝細胞好酸性変異細胞巣、肝細胞空胞化、有糸分裂像増加、多核肝細胞、肝細胞単細胞壊死、肝細胞褐色色素沈着、クッパー細胞内褐色色素沈着、小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化及び髓外造血亢進</li> <li>・慢性腎症、尿細管内黄褐色/褐色色素沈着、皮質尿細管拡張及び髓質尿細管拡張</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・眼両側網膜萎縮及び水晶体変性</li> </ul>
750/375 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・眼底網膜色彩異常(退色)</li> <li>・PLT 増加・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加・慢性腎症、尿細管細胞過形成、皮質尿細管拡張</li> </ul>	

	及び腎のう胞 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びコロイド変化 ・再生性前胃過形成 <sup>§</sup> 、前胃びらん <sup>§</sup> 、粘膜下浮腫	
150 ppm 以上	・水晶体核混濁 ・尿中細胞円柱 ・角膜混濁、角膜浮腫及び網膜血管萎縮傾向 ・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大 ・小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化 ・肝細胞好酸性変異細胞巣 ・腎近位尿細管内硝子滴、尿細管細胞肥大及び髓質尿細管拡張 ・精巣動脈炎/動脈周囲炎	・甲状腺コロイド変化
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

表 31 腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	30	150	750/375	0	30	150	1,500
検査動物数	60	60	60	58	60	60	60	59
肝細胞腺腫	2	1	2	1	2	2	0	9*
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	2	3
肝細胞癌+腺腫	2	1	2	1	2	2	2	11*a

a：1 動物に癌及び腺腫の両方が認められた。

\*：P<0.05、(Logistic Regression tests)

### (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

C57BL/6J マウス (発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、30、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 32 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	150	750
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	20.9	105
	雌	5.3	26.8	129

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 34 に示されている。

750 ppm 投与群雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：

5.3 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 42)

表 33 18 か月発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb、Ht、MCV 及び PLT 増加</li> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・肝細胞内胆汁うっ滞、間質/各種炎症性細胞浸潤、好酸性封入体、多核肝細胞及び肝細胞空胞化</li> <li>・腎皮質好塩基性尿細管減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・心臓及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞好酸性変異細胞巢</li> <li>・腎皮質好塩基性尿細管、糸球体うっ血/出血及び硝子円柱</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞過形成</li> </ul>
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCH 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大及び肝細胞単細胞変性/壊死</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大</li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 34 腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
検査動物数	50	50	50	50	48	50	50	50
甲状腺ろ胞細胞腺腫	1	1	3	7*	3	1	3	1

\* : P<0.05 (Logistic Regression tests)

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、220 及び 1,200 ppm: 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。ただし、哺育期間中は摂餌量の顕著な増加に伴う検体摂取量の増加を防ぐため、いずれの投与群とも混餌濃度を 50% に減らし (それぞれ原体: 0、20、110 及び 600 ppm) 実施された。

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		40	220	1,200	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.7	15.1	83.1
		雌	3.2	17.6	96.3
	F <sub>1</sub> 世代	雄	2.6	13.9	82.4
		雌	3.1	16.8	95.6

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、1,200 ppm 投与群の親動物で雌雄とも肝絶対重量及び比重量

増加等がみられ、1,200 ppm 投与群の児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 220 ppm (P 雄：15.1 mg/kg 体重/日、P 雌：17.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：13.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：16.8 mg/kg 体重/日) 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 43)

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>TP 及び Alb 増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>腎絶対及び比重量増加</li> <li>腎リンパ球浸潤及びタンパク滴腎症</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>Hb 及び Ht 減少</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>BUN 及び TP 増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>胸腺絶対及び比重量低下</li> <li>腎絶対及び比重量増加</li> <li>腎リンパ球浸潤及びタンパク滴腎症</li> <li>肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>WBC 増加</li> <li>Hb 減少</li> <li>T.Chol 増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>脾臓絶対及び比重量低下</li> <li>肝細胞肥大</li> <li>肺胞マクロファージ出現増加</li> </ul>
	220 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>胸腺絶対及び比重量減少</li> <li>脾臓絶対及び比重量減少</li> </ul>
	220 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体：0、30、150 及び 450 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%メチルセルロース 400 水溶液) 投与して、発生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 37 に示されている。

母動物において 150 mg/kg 体重/日以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、胎児において 450 mg/kg 体重/日投与群で体重低値並びに内臓及び骨格変異の増加が認められたので、本試験における無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、児動物では 150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 44)