

## フルオピコリドに係る食品健康影響評価に関する審議結果について（案）

平成 17 年 12 月 13 日付け厚生労働省発食安第 1213001 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたフルオピコリドに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

### 記

フルオピコリドの一日摂取許容量を 0.079 mg/kg 体重/日と設定する。

**(案)**

**農薬評価書**

**フルオピコリド**

**2007年8月**

**食品安全委員会農薬専門調査会**

# 目 次

|                              |        |
|------------------------------|--------|
| ・ 目次 .....                   | - 1 -  |
| ・ 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 -  |
| II . 試験結果概要 .....            | - 7 -  |
| 1 . 動物体内運命試験 .....           | - 7 -  |
| (1) 薬物動態 .....               | - 7 -  |
| (2) 排泄 .....                 | - 8 -  |
| (3) 胆汁排泄 .....               | - 8 -  |
| (4) 体内分布 .....               | - 9 -  |
| (5) 代謝物同定・定量 .....           | - 10 - |
| 2 . 植物体内運命試験 .....           | - 12 - |
| (1) ばれいしょ .....              | - 12 - |
| (2) ぶどう .....                | - 13 - |
| (3) レタス .....                | - 14 - |
| 3 . 土壌中運命試験 .....            | - 14 - |
| (1) 好氣的土壌中運命試験 .....         | - 14 - |
| (2) 嫌氣的土壌中運命試験 .....         | - 15 - |
| (3) 土壌吸着試験 .....             | - 15 - |
| 4 . 水中運命試験 .....             | - 16 - |
| (1) 加水分解試験（滅菌緩衝液） .....      | - 16 - |
| (2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）① .....    | - 16 - |
| (3) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）② .....    | - 16 - |
| (4) 水中光分解試験（滅菌自然水） .....     | - 16 - |
| 5 . 土壌残留試験 .....             | - 17 - |
| 6 . 作物残留試験 .....             | - 17 - |
| 7 . 後作物残留試験 .....            | - 18 - |
| 8 . 一般薬理試験 .....             | - 18 - |

|                                                         |        |
|---------------------------------------------------------|--------|
| 9. 急性毒性試験 .....                                         | - 19 - |
| (1) 急性毒性試験 (ラット) .....                                  | - 19 - |
| (2) 急性神経毒性試験 (ラット) .....                                | - 20 - |
| 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....                          | - 20 - |
| 11. 亜急性毒性試験 .....                                       | - 20 - |
| (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) .....                            | - 20 - |
| (2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....                             | - 21 - |
| (3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) .....                          | - 22 - |
| 12. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....                                | - 22 - |
| (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) .....                               | - 22 - |
| (2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) .....                       | - 23 - |
| (3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) .....                            | - 25 - |
| 13. 生殖発生毒性試験 .....                                      | - 26 - |
| (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) .....                                | - 26 - |
| (2) 発生毒性試験 (ラット) .....                                  | - 27 - |
| (3) 発生毒性試験 (ウサギ) .....                                  | - 28 - |
| 14. 遺伝毒性試験 .....                                        | - 28 - |
| 15. その他の試験 .....                                        | - 29 - |
| (1) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス) .....                             | - 29 - |
| (2) フェノバルビタール及びクロフィブリン酸投与による<br>肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス) ..... | - 30 - |
| (3) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット) .....                             | - 30 - |
| III. 総合評価 .....                                         | - 32 - |
| ・別紙 1：代謝物/分解物略称 .....                                   | - 36 - |
| ・別紙 2：検査値等略称 .....                                      | - 38 - |
| ・参照 .....                                               | - 39 - |

<審議の経緯>

2005 年 3 月 3 日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定  
依頼(新規：ばれいしょ)  
2005 年 12 月 13 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価につい  
て要請 (厚生労働省発食安第 1213001 号)、同接受 (参照 1～49)  
2005 年 12 月 15 日 食品安全委員会第 124 回会合 (要請事項説明) (参照 50)  
2006 年 1 月 11 日 農薬専門調査会第 40 回会合 (参照 51)  
2007 年 5 月 18 日 追加資料受理 (参照 52～54)  
2007 年 6 月 6 日 農薬専門調査会総合評価第一部会第 12 回会合 (参照 55)  
2007 年 6 月 28 日 追加資料受理 (参照 56)  
2007 年 7 月 4 日 農薬専門調査会幹事会第 22 回会合 (参照 57)  
2007 年 8 月 2 日 食品安全委員会第 201 回会合 (報告)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 6 月 30 日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
寺尾允男 (委員長代理)  
小泉直子  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

(2006 年 12 月 20 日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

(2006 年 12 月 21 日から)

見上 彪 (委員長)  
小泉直子 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\* 2007 年 2 月 1 日から

\*\* 2007 年 4 月 1 日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
石井康雄  
江馬 眞  
太田敏博

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
吉田 緑

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子

白井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾

小林裕子  
三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人

津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎

布柴達男  
根岸友恵  
林 真  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司

柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

(2007 年 4 月 1 日から)

鈴木勝士 (座長)  
林 真 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 真  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
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  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

西川秋佳\*\*  
布柴達男  
根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\* 2007 年 4 月 11 日から

\*\* 2007 年 4 月 25 日から

\*\*\* 2007 年 6 月 30 日まで

\*\*\*\* 2007 年 7 月 1 日から

## 要 約

ジクロロベンズアミド骨格を有する殺菌剤である「フルオピコリド」(IUPAC: 2,6-ジクロロ-*N*-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド)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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (ばれいしょ、ぶどう及びレタス)、土壤中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、後作物残留、急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、発がん性 (マウス及びラット)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フルオピコリド投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び骨に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスで肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、本剤に遺伝毒性は認められず、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 7.4 mg/kg 体重/日であったが、ラットにおける無毒性量はより長期の 2 年間慢性毒性/発がん性試験の 8.4 mg/kg 体重/日と考えられた。従って、これらのことを考慮すると、無毒性量の最小値はマウスを用いた 18 カ月間発がん性試験の 7.9 mg/kg 体重/日であり、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.079 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：フルオピコリド

英名：fluopicolide

### 3．化学名

IUPAC

和名：2,6-ジクロロ-*N*-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]  
ベンズアミド

英名：2,6-dichloro-*N*-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridylmethyl]  
benzamide

CAS(No. 239110-15-7)

和名：2,6-ジクロロ-*N*-[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]メチル]  
ベンズアミド

英名：2,6-dichloro-*N*-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]methyl]  
benzamide

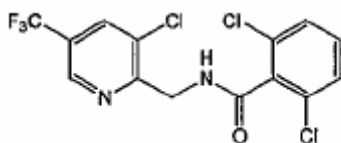
### 4．分子式

C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O

### 5．分子量

383.6

### 6．構造式



### 7．開発の経緯

フルオピコリドは、1998年にドイツのアグレボ社（現 バイエルクロップサイエンス社）により開発された殺菌剤である。本剤の殺菌作用の解明には至っていないが、脱共役作用、rRNA 合成阻害、呼吸阻害以外の作用機作を有する可能性が示唆されている。

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：ばれいしょ）及びインポートトレランス申請（ぶどう）がなされ、参照 1～48、52～54、56 の資料が提出されている。



## II. 試験結果概要

各種運命試験（II. 1~4）は、フルオピコリドのフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（phe- $^{14}\text{C}$ -フルオピコリド）及びピリジン環の 2 及び 6 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（pyr- $^{14}\text{C}$ -フルオピコリド）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コリドに換算した。代謝物／分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### （1）薬物動態

Fischer ラットに phe- $^{14}\text{C}$ -フルオピコリド及び pyr- $^{14}\text{C}$ -フルオピコリドを低用量（10 mg/kg 体重）及び高用量（100 mg/kg 体重）で単回経口投与する薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能推移は表 1 及び血液中放射能推移は表 2 に示されている。血漿中及び血液中の最高濃度到達時間（ $T_{\max}$ ）は、雌雄または標識位置の違いによらず、低用量群では 8 時間以内、高用量群では 8～20 時間であった。血漿中及び血液中の最高濃度（ $C_{\max}$ ）は雌雄で同程度であったが、雄のほうがわずかに高い傾向が認められた。血漿中半減期（ $T_{1/2}$ ）は、phe- $^{14}\text{C}$ -フルオピコリド及び pyr- $^{14}\text{C}$ -フルオピコリドでそれぞれ 10～20 時間及び 9～14 時間と、いずれの標識体も減衰は速やかであり、用量差、性差は認められなかった。血液中の  $T_{1/2}$  は血漿中と比較して長く、phe- $^{14}\text{C}$ -フルオピコリド及び pyr- $^{14}\text{C}$ -フルオピコリドで、それぞれ 57～125 時間及び 79～140 時間であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能推移

| 投与量               | 10 mg/kg 体重 |      |      |      | 100 mg/kg 体重 |                   |      |      |
|-------------------|-------------|------|------|------|--------------|-------------------|------|------|
| 標識体*              | A           |      | B    |      | A            |                   | B    |      |
| 性別                | 雄           | 雌    | 雄    | 雌    | 雄            | 雌                 | 雄    | 雌    |
| $T_{\max}$ (hr)   | 8           | 6.5  | 7    | 6.5  | 12           | 20                | 8    | 8    |
| $C_{\max}$ (mg/L) | 2.20        | 1.61 | 2.14 | 1.59 | 9.63         | 7.03 <sup>*</sup> | 9.18 | 6.67 |
| $T_{1/2}$ (hr)    | 18.9        | 19.7 | 14.4 | 12.7 | 13.7         | 9.52              | 13.5 | 9.39 |

\*) A：phe- $^{14}\text{C}$ -フルオピコリド、B：pyr- $^{14}\text{C}$ -フルオピコリド

※) 3 動物の平均。無印は 4 動物の平均。

表 2 血液中放射能推移

| 投与量               | 10 mg/kg 体重 |      |      |      | 100 mg/kg 体重 |                   |      |      |
|-------------------|-------------|------|------|------|--------------|-------------------|------|------|
| 標識体*              | A           |      | B    |      | A            |                   | B    |      |
| 性別                | 雄           | 雌    | 雄    | 雌    | 雄            | 雌                 | 雄    | 雌    |
| $T_{\max}$ (hr)   | 7.5         | 5.5  | 7    | 6    | 12           | 20                | 8    | 8    |
| $C_{\max}$ (mg/L) | 1.50        | 1.19 | 1.49 | 1.18 | 7.05         | 6.22 <sup>*</sup> | 6.34 | 5.10 |
| $T_{1/2}$ (hr)    | 56.6        | 121  | 80.3 | 140  | 94.4         | 125               | 79.2 | 124  |

\*) A：phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド、B：pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリド

※) 3 動物の平均。無印は 4 動物の平均。

## (2) 排泄

SD ラットに phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを低用量（10 mg/kg 体重）及び高用量（100 mg/kg 体重）または pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを低用量（10 mg/kg 体重）で単回経口投与する排泄試験が実施された。投与後 168 時間の尿、糞及びケージ洗液を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。主排泄経路は、標識位置にかかわらず、両用量群とも糞中であった。投与後 168 時間の尿及び糞中への排泄率は、低用量で、それぞれ総投与放射能（TAR）の 11.3～26.6%及び 68.8～82.6%、高用量でそれぞれ 6.4～8.3%TAR 及び 87.5～88.3%TAR であった。(参照 3、4)

**表 3 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（投与量に対する割合、%TAR）**

| 投与量 |   | 10 mg/kg 体重 |      |      |      | 100 mg/kg 体重 |      |      |      |
|-----|---|-------------|------|------|------|--------------|------|------|------|
| 性別  |   | 雄           |      | 雌    |      | 雄            |      | 雌    |      |
| 試料  |   | 尿※          | 糞    | 尿※   | 糞    | 尿※           | 糞    | 尿※   | 糞    |
| 標識体 | A | 11.3        | 82.6 | 15.1 | 82.1 | 6.41         | 87.5 | 8.34 | 88.3 |
|     | B | 20.9        | 72.4 | 26.6 | 68.8 | —            | —    | —    | —    |

\*) A：phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド、B：pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリド

※) ケージ洗液を含む。 —) 採取せず。

## (3) 胆汁排泄

SD ラットに phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを低用量（10 mg/kg 体重）及び高用量（100 mg/kg 体重）または pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを低用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。投与後 48 時間の胆汁、尿、糞、ケージ洗液を採取し放射能濃度を測定した。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 48 時間後までの排泄率は、phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド低用量は胆汁（約 70% TAR）、糞（約 20%TAR）、尿（7%以下 TAR）で、高用量は糞（約 60%TAR）、胆汁（約 30%TAR）、尿（6%TAR 以下）であった。pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリド低用量では胆汁（約 50%TAR）、糞（約 40%TAR）、尿（約 11%TAR）であった。これらの結果から排泄試験で糞中に認められた放射能の大半は胆汁を経由して排泄されることが示唆された。(参照 3、4)

**表 4 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)**

| 標識体* | 投与量<br>(mg/kg 体重) | 性別 | 胆汁   | 尿※   | 糞    |
|------|-------------------|----|------|------|------|
| A    | 10                | 雄  | 70.0 | 5.32 | 21.5 |
|      |                   | 雌  | 73.9 | 7.62 | 19.3 |
|      | 100               | 雄  | 31.3 | 1.60 | 59.3 |
|      |                   | 雌  | 31.9 | 7.82 | 55.7 |
| B    | 10                | 雄  | 51.7 | 6.53 | 40.3 |
|      |                   | 雌  | 51.7 | 11.9 | 39.2 |

\*) 標識体 A：phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド、B：pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリド

※) ケージ洗液を含む。

#### (4) 体内分布

SD ラットに phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド及び pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを低用量（10 mg/kg 体重）及び高用量（100 mg/kg 体重）で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。投与後それぞれの化合物の C<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>/2、C<sub>max</sub>/4 及び C<sub>max</sub>/10 に対応する時期に解剖して臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

被験物質投与後、放射能は速やかに広範な組織に分布し、時間の経過に伴って濃度は低下した。組織中濃度は、標識位置、用量および性別にかかわらず、腸+内容物、肝臓、腎臓及び副腎において高かった。それ以外の大部分の臓器及び組織の放射能濃度は、いずれの試験群においても血漿中放射能濃度と同レベルもしくはそれ以下であった。

低用量の単回及び高用量の単回投与における組織分布は表 5 に示されており、いずれの投与群においても臓器及び組織中放射能は低かった。(参照 5、6)

**表 5 主要組織の残留放射濃度 (μg/g)**

| 投与量         | 標識体 <sup>1)</sup> | 性別 | T <sub>max</sub> 付近 <sup>2)</sup>                                                                                    | 最終試料採取時間 <sup>3)</sup>                                                                      |
|-------------|-------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 mg/kg 体重 | A                 | 雄  | 腸+内容物(53.7)、肝臓(5.93)、副腎(5.17)、腎臓(4.21)、脂肪(3.73)、血漿(3.47)、血液(2.26)                                                    | 腸+内容物(0.72)、肝臓(0.99)、腎臓(0.80)、副腎(0.55)、ハート・腺(0.40)、脂肪(0.058)、血漿(0.09)、血液(0.18)、その他(0.14 未満) |
|             |                   | 雌  | 腸+内容物(69.3)、脂肪(10.9)、胃+内容物(6.70)、副腎(5.37)、肝臓(4.88)、腎臓(4.72)、甲状腺(3.3)、子宮(2.77)、卵巣(2.47)、血漿(2.33)、皮膚+被毛(1.87)、血液(1.66) | 腸+内容物(2.93)、肝臓(0.50)、腎臓(0.39)、副腎(0.20)、脂肪(0.04)、血漿(0.02)、血液(0.21)、その他(0.19 未満)              |

|              |   |   |                                                                                                                                |                                                                                                     |
|--------------|---|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | B | 雄 | 腸+内容物(41.5)、胃+内容物(5.94)、肝臓(4.60)、腎臓(2.81)、副腎(5.40)、脂肪(5.84)、ハート腺(1.21)、脾臓(2.32)、血漿(1.63)、甲状腺(1.43)、肺(1.29)、血液(1.09)            | 腸+内容物(1.13)、肝臓(0.72)、腎臓(0.33)、副腎(0.22)、血液(0.21)、血漿(0.11)、その他(0.15未満)                                |
|              |   | 雌 | 腸+内容物(58.6)、肝臓(4.38)、腎臓(4.18)、副腎(5.82)、脂肪(12.1)、ハート腺(1.37)、脾臓(2.88)、皮膚+被毛(1.54)、血漿(1.35)、甲状腺(1.23)、肺(1.18)、心臓(1.04)、血液(0.95)   | 肝臓(0.20)、腎臓(0.16)、皮膚+被毛(0.20)、血漿(0.01)、血液(0.31)、その他(0.10未満)                                         |
| 100 mg/kg 体重 | A | 雄 | 腸+内容物(594)、脂肪(22.0)、肝臓(17.7)、副腎(14.3)、胃+内容物(14.0)、腎臓(13.3)、皮膚+被毛(9.06)、血漿(9.68)、ハート腺(7.17)、脾臓(6.71)、血液(6.45)、甲状腺(5.90)、肺(5.38) | 肝臓(3.48)、腸+内容物(3.02)、胃+内容物(0.59)、心臓(0.81)、肺(0.63)、腎臓(2.77)、血液(0.82)、ハート腺(1.15)、副腎(1.37)、その他(0.80未満) |
|              |   | 雌 | 腸+内容物(843)、胃+内容物(95.0)、肝臓(18.2)、腎臓(17.6)、副腎(18.1)、脂肪(59.4)、ハート腺(11.1)、脾臓(10.4)、皮膚+被毛(10.2)、血漿(6.80)、甲状腺(6.61)、血液(5.14)         | 肝臓(2.06)、腎臓(1.77)、血液(1.10)、ハート腺(0.87)、副腎(0.89)、その他(0.80未満)                                          |

1) : 標識体 A は phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを、B は pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを示す。

2) : phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド投与群は 8 時間後、pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリド投与群雄は 7 時間後、同群雌は 6 時間後。

3) : phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド投与群雄は 72 時間後、同群雌は 120 時間後、pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリド投与群雄は 48 時間後、同群雌は 120 時間後。

## (5) 代謝物同定・定量

SD ラットに phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを低用量 (10 mg/kg 体重) 及び高用量 (100 mg/kg 体重) で、pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを低用量 (10 mg/kg 体重) で単回経口投与し、尿及び糞試料中の代謝物の同定・定量試験が実施された。

糞及び尿中代謝物は表 6 に示されている。

phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを低用量で投与した場合、親化合物の他に 4 種類の代謝物 (M3、M6a、M7a、M8a) が同定され、27 種類の代謝物の構造が推定された。最も多く認められた成分は親化合物で、糞のみに検出された (約 40% TAR)。代謝物では M10 が最も多く糞に 8~10% TAR と尿に少量認められた。次いで、M6a が多く、糞のみに 4~5% TAR 認められた。その他に、M3、M7a、M30 が比較的多く、糞に 1.7~2.9% TAR、尿に少量認められた。また、M23 が尿にのみ 0.4~2.3% TAR 認められた。

phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを高用量で投与した場合、親化合物の他に 4 種類の代謝物 (M3、M6a、M7a、M8a) が同定され、21 種類の代謝物の構造が推定された。最も多

く認められた成分は親化合物で、糞のみに検出された (約 80% TAR)。その他に、M6a、M10 が比較的多く、糞に 1.2~2.3% TAR、尿に少量認められた。また、M23 が尿にのみ 0.2~1.5% TAR 認められた。

pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを低用量で投与した場合、親化合物の他に 2 種類の代謝物 (M2 及び M3) が同定され、24 種類の代謝物の構造が推定された。最も多く認められた成分は親化合物で、糞のみに検出された (8~14% TAR または約 11% TAR)。その他に、M6、M7、M10、M43 が比較的多く、糞に 3.5~6.7% TAR 認められた。M6 と M7 は尿にも約 1% TAR 認められた。また、M2 が尿に 1.2~6.5% TAR 認められた。主な代謝経路は、①フェニル環の塩素原子のグルタチオン抱合を経由したシステイン抱合体及び *S*-メチル体への代謝、*S*-メチル体のスルホキシド体、スルホン体への酸化、それに続くスルホン酸への酸化、②ピリジルメチルベンズアミドの加水分解と酸化 (*N*-脱アルキル体(M1)及アミド結合の加水分解体(M2))、③フェニル環の水酸化であった。この他に、フェニル環の 3 位のグルタチオン抱合を経由したシステイン抱合体及び *S*-メチル体への代謝 (低用量投与の場合)、フェニル環の 3 位のグルタチオン抱合及びシステイン抱合を経由したメルカプツール酸抱合体への代謝 (高用量投与の場合) も認められた。これらの経路で生成した水酸化体はさらに硫酸抱合またはグルクロン酸抱合された。また、システイン抱合体はメルカプツール酸抱合体へ代謝された。(参照 7~9)

表 6 糞及び尿における代謝物 (%TAR)

| 投与量          | 標識体 <sup>1)</sup> | 性別 | 部位 | フルオピコリド | 代謝物                                                                                      |
|--------------|-------------------|----|----|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 mg/kg 体重  | A                 | 雄  | 糞  | 39.6    | M10(10.5)、M6a(5.41)、M7a(2.47)、M30(2.92)、M3(2.77)                                         |
|              |                   |    | 尿  | —       | M40(0.60)、M10(0.02)、M25(0.37)、M23(0.36)、M36(0.32)、M7a(0.03)、M30(0.03)、M3(0.46)           |
|              |                   | 雌  | 糞  | 40.9    | M10(8.17)、M6a(3.62)、M7a(1.94)、M30(1.73)、M3(2.37)                                         |
|              |                   |    | 尿  | —       | M23(2.31)、M32(1.53)、M16(1.02)、M25(0.59)、M30(0.52)、M3(0.38)、M36(0.26)、M10(0.08)、M7a(0.04) |
|              | B                 | 雄  | 糞  | 8.36    | M10(5.76)、M6(6.74)、M7(6.51)、M43(6.74)                                                    |
|              |                   |    | 尿  | —       | M2(6.52)、M22(3.59)、M3(1.34)、M14(1.00)、M7(0.79)、M36(0.47)、M27(0.45)                       |
|              |                   | 雌  | 糞  | 13.7    | M10(9.46)、M6(5.27)、M7(6.58)、M43(3.48)                                                    |
|              |                   |    | 尿  | —       | M3(1.69)、M36(1.33)、M14(1.24)、M2(1.20)、M6(0.95)、M22(0.57)、M7(1.02)                        |
| 100 mg/kg 体重 | A                 | 雄  | 糞  | 80.0    | M10(2.16)、M6a(1.55)                                                                      |
|              |                   |    | 尿  | —       | M6a(0.02)、M23(0.23)                                                                      |
|              |                   | 雌  | 糞  | 81.6    | M10(2.33)、M6a(1.22)                                                                      |

|  |  |  |   |   |                               |
|--|--|--|---|---|-------------------------------|
|  |  |  | 尿 | — | M10(0.02)、M6a(0.10)、M23(1.53) |
|--|--|--|---|---|-------------------------------|

<sup>1)</sup>：標識体 A は phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを、B は pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを示す。

—：検出されず。雌の糞のみ投与後 48 時間後採取。他は投与後 72 時間採取。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ばれいしょ

phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド及び pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを用いて、ばれいしょ（品種：Red Pontiac）における植物体内運命試験が実施された。本試験で用いた試験設計概要は表 7 に示されている。

表 7 ばれいしょにおける植物体内運命試験の試験設計概要

| 試験区分           | ①                            | ②      | ③                            | ④      |
|----------------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| 標識体            | phe- <sup>14</sup> C-フルオピコリド |        | pyr- <sup>14</sup> C-フルオピコリド |        |
| 処理濃度(g ai/ha)* | 200×2                        | 2000×2 | 200×2                        | 2000×2 |
| 処理方法           | 茎葉散布                         |        |                              |        |

\*処理濃度 200g ai/ha が通常散布区である。

ばれいしょをステンレス製の作物用タンクを用いてほ場で栽培し、植え付け 38 日又は 40 日後に 1 回目の処理を行い、1 回目処理の 49 日後に 2 回目の処理を行った。1 回目処理直後及び処理 40 日後（①及び②）又は 41 日後（③及び④）に茎葉を、69 日後（収穫期）に茎葉及び塊茎を採取し検体とした。

各採取時期における総残留放射能（TRR）は両標識体で同程度であった。茎葉部表面に付着した放射能は散布直後にはそのほとんどが表面洗浄液中に回収された。茎葉表面の放射能は徐々に植物体内に浸透して、通常散布区では約 40%TRR が茎葉部内に浸透した。さらに、一部が塊茎に移行した。高濃度処理区では植物体内への浸透移行の割合は通常処理区よりもやや緩やかであった。各時期の TRR の濃度と分布は次のとおりであった。

処理区分①、②、③及び④の TRR は 1 回目の散布当日の茎葉部でそれぞれ 47.2、418、54.3 及び 472 mg/kg、処理 40/41 日後の茎葉でそれぞれ 10.2、38.9、7.62 及び 121 mg/kg、処理 69 日後には茎葉でそれぞれ 12.3、202、9.63 及び 222 mg/kg、塊茎で 0.081、0.502、0.053 及び 0.771 mg/kg であった。

1 回目の散布直後、40/41 日後及び収穫期の茎葉部の TRR は、ほとんど全てが親化合物であった（それぞれ、97.0~98.3、88.8~94.6 及び 89.8~91.0%TRR）。処理 69 日後の主な残留成分は、茎葉では親化合物で、処理 69 日後には処理区分①で 91.0%TRR、③で 89.8%TRR であり、その他に M1、M2、M3 はいずれも 2%TRR 以下であった。塊茎では親化合物が処理区分①、②、③及び④でそれぞれ 51.1、65.5、70.2 及び 57.0%TRR、M1 が処理区分①、②でそれぞれ 25.4 及び 22.2%TRR、M2 が処理区分③、④で 12.0 及び 26.1%TRR、M3 が処理区分①、③で 2.4 及び 1.7%TRR 検出され、処理区分②及び④では不検出であった。

フルオピコリドのばれいしょにおける代謝経路は、フェニル環の水酸化による M3 への代謝、ピリジルメチルベンズアミドの加水分解と酸化による M1 及び M2 の生成と推定された。（参照 10）

## （２）ぶどう

phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド及び pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを用いて、ぶどう（品種：Sunbelt 及び Niagara）における植物体内運命試験が実施された。本試験で用いた試験設計概要は表 8 に示されている。

表 8 ぶどうにおける植物体内運命試験の試験設計概要

| 試験区分          | ①                            | ②         | ③                            | ④         |
|---------------|------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|
| 標識体           | phe- <sup>14</sup> C-フルオピコリド |           | pyr- <sup>14</sup> C-フルオピコリド |           |
| 処理濃度(g ai/ha) | 400                          | 4000      | 400                          | 4000      |
|               | 1 回目：167                     | 1 回目：1670 | 1 回目：167                     | 1 回目：1670 |
|               | 2 回目：117                     | 2 回目：1170 | 2 回目：117                     | 2 回目：1170 |
|               | 3 回目：117                     | 3 回目：1170 | 3 回目：117                     | 3 回目：1170 |
| 処理方法          | 茎葉散布                         |           |                              |           |

ぶどうを温室で鉢植え栽培し、1 回目処理 26 日後（③及び④）又は 28 日後（①及び②）に 2 回目の処理を、処理 89 日後（③及び④）又は 91 日後（①及び②）に 3 回目の処理を行った。1 回目処理直後及び 2 回目処理直後に茎葉を、収穫期（処理 110 日後（③及び④）、112 日後（①及び②））に茎葉及び果実を採取し検体とした。

各採取時期における TRR は両標識体で同程度であった。成熟期の茎葉では 1 回散布から 2 回散布までの間に残留濃度はわずかに減少した。処理区分①、②、③及び④における TRR は 1 回散布直後の茎葉部で、phe-<sup>14</sup>C-及び pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリド散布区ではそれぞれ 32.3、339、32.6 及び 382 mg/kg、それぞれ処理 26/28 日後に 23.6、269、19.2 及び 270 mg/kg、処理 110/112 日後に 15.5、154、23.9 及び 181 mg/kg、果実で 1.27、9.96、1.04 及び 10.9 mg/kg であった。1 回目散布直後および 26/28 日後の茎葉部の放射能の大半が表面洗浄液中に分布した（それぞれ 96.9~99.1%TRR および 72.5~93.3%TRR）。収穫期では phe-<sup>14</sup>C-及び pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリド散布区の茎葉部の表面洗浄中から 49.5~70.1%TRR 及び 51.0~74.8%TRR が検出された。

収穫期の果実では、phe-<sup>14</sup>C-及び pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリド散布区の TRR のうち 62.5~78.9%TRR 及び 46.1~73.4%TRR が表面洗浄液中に回収された。放射性成分の植物体への浸透移行性は緩やかであった。

茎葉及び果実におけるフルオピコリドの代謝は緩やかであり、果実における主な残留成分は親化合物で、処理区分①、②、③及び④でそれぞれ 91.2、95.2、87.4 及び 93.3%TRR であり、M1 が処理区分①、②でそれぞれ 2.0 及び 1.3%TRR、M2 が処理区分③、④で 2.3 及び 0.7%TRR、M3 が処理区分①、②で 0.2 及び 0.1%TRR 検出され、処理区分③及び④では不検出であった。

フルオピコリドのぶどうにおける代謝経路は、フェニル環の水酸化による M3 への

代謝、ピリジルメチルベンズアミドの加水分解と酸化による M1 及び M2 の生成と推定された。（参照 11）

### （３）レタス

phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド及び pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを用いて、レタス（品種：Black seeded simpson）における植物体内運命試験が実施された。本試験で用いた試験設計概要は表 9 に示されている。

表 9 レタスにおける植物体内運命試験の試験設計概要

| 試験区分 | ①                            | ②                            | ③                            |
|------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 標識体  | phe- <sup>14</sup> C-フルオピコリド | pyr- <sup>14</sup> C-フルオピコリド | phe- <sup>14</sup> C-フルオピコリド |
| 処理方法 | 茎葉処理                         |                              | 土壌処理                         |
| 処理量  | 200 g ai/ha × 2              | 200 g ai/ha × 2              | 200 g ai/ha                  |

レタスをステンレス製の作物用タンクで栽培し、処理区①及び②は播種 41 日後に 1 回目の処理を行い、1 回目の処理 21 日後に 2 回目の処理を行った。1 回目処理直後、2 回目処理直前及び収穫期（処理 35 日後）に茎葉を採取し検体とした。処理区③は播種 41 日後に処理を行い、処理 21 日及び 35 日後に茎葉を採取し検体とした。

各採取時期におけるフルオピコリドの総残留量は両標識体で同程度であった。フルオピコリドの植物体内への浸透性は緩やかであった。各採取時期の TRR は次のとおりであった。処理区分①及び②の茎葉における TRR は、処理直後でそれぞれ 10.8 mg/kg 及び 13.4 mg/kg であった。処理区分①、②及び③の茎葉における TRR は、それぞれ処理 21 日後に 1.33、1.30 及び 0.076 mg/kg、処理 35 日後に 13.4、14.5 及び 0.175 mg/kg であり、土壌から茎葉への移行は少なかった。phe-<sup>14</sup>C-及び pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドの 1 回散布直後の茎葉部の表面洗浄により 95.4~96.6%TRR が、未成熟（21 日後）試料の表面洗浄により 61.0~66.6%TRR が除去された。成熟試料（35 日）では表面洗浄により 84.0~84.6%TRR が除去された。フルオピコリドの作物体への浸透移行性及び代謝は緩やかであった。抽出残渣中の分布は散布区の成熟期試料で 1%TRR 以下、土壌処理区試料で約 4%TRR と少なかった。

処理 35 日後の主な残留成分は親化合物で、処理区分①、②及び③でそれぞれ 95.9、96.4 及び 71.7%TRR であり、M1 が処理区分①、③でそれぞれ 0.9 及び 19.8%TRR、M2 が処理区分②で 0.6%TRR、M3 が処理区分③で 2.8%TRR 検出され、処理区分①及び②では不検出であった。

フルオピコリドのレタスにおける代謝経路は、フェニル環の水酸化による M3 への代謝、ピリジルメチルベンズアミドの加水分解と酸化による M1 及び M2 の生成と推定された。（参照 12）

## 3. 土壌中運命試験

### （１）好氣的土壌中運命試験

phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド又は pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを、砂質埴壌土（Minnesota、



米国) 及び壤質砂土 (North Carolina、米国) 50 g に 0.41 µg/g (本剤の年間最大使用量 400 g ai/ha に相当) の処理量で添加し、25 °C の暗条件下で 369 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。

推定半減期は、砂質埴壤土で phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドが 282 日、pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドが 270 日、壤質砂土で phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドが 323 日、pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドが 336 日であった。処理 369 日後に二酸化炭素として消失したのは 0.2% TAR 以下であった。

処理 369 日後、phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドからは、親化合物、M1、M4 がそれぞれ 40.4 ~ 49.3% TAR、19.3 ~ 40.2% TAR、1.6 ~ 3.1% TAR 検出された。pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドからは、親化合物が 45.3 ~ 53.5% TAR、未同定分解物 C が砂質埴壤土でのみ 5.2% TAR 検出された他は M2、M4、未同定分解物 B、未同定分解物 D が検出されたが、いずれも 3.3% TAR 以下であった。

フルオピコリドの好氣的土壤中での分解経路として、水酸化による M4 の生成後、M1、M2 へと開裂する経路及び親化合物から直接、M1 及び M2 に開裂する経路が推定され、その後、最終的に二酸化炭素まで分解されると考えられた。(参照 13)

## (2) 嫌氣的土壤中運命試験

phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド又は pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを、水深 1 cm となるように湛水した砂壤土 (Abington、英国) 50 g に 0.41 µg/g (本剤の年間最大使用量 400 g ai/ha に相当) の処理量で水相に添加し、20°C の暗条件下で 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。

推定半減期は、phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドが 471 日、pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドが 377 日であった。揮発性物質は殆ど検出されず、二酸化炭素がわずかに (最大 0.1% TAR) 認められた。

処理当日の放射能分布は水相に 70.9 ~ 76.2% TAR が存在し、処理 16 日後には 18.3 ~ 21.1% TAR、120 日後には 11.0 ~ 14.3% TAR と減少した。土壌相には処理当日の 20% TAR 強から 16 日後以降は概ね 70 ~ 80% TAR の放射能が分布した。

水相及び土壌相中の残留放射能の化学形態はほとんどが親化合物であり、実験系全体で分解物として phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリド処理区では M1 が 2.1% TAR、pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリド処理区では M2 が 8.9% TAR 生成した。

フルオピコリドの嫌氣的土壤中での分解経路として、水酸化による M4 の生成後、M1、M2 へと開裂する経路及び親化合物から直接、M1 及び M2 に開裂する経路が推定された。M1 及び M2 は嫌氣的土壌中では安定であり、ほとんど分解しないと考えられた。(参照 14)

## (3) 土壌吸着試験

フルオピコリドの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌 (水田土壌 (岡山)、畑地土壌 (宮崎、茨城、埼玉)) を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 2.3 ~ 14.5、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 237 ~ 749 であった。(参照 15)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験（滅菌緩衝液）

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

フルオピコリドは水中において安定で、推定半減期は、pH 5 で 365 日、pH 7 で 330 日、pH 9 で 365 日であった。

分解物は、pH 7 において 30 日後に M1 が最大 4.0% TAR であり、その他に未同定分解物が少量(1.8% TAR)検出された。(参照 16)

### (2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）①

phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを pH 7 のリン酸緩衝液に 0.65 mg/L となるように加えた後、25±1 °C で赤外光及び 290 nm 未満の波長をカットするフィルター付のキセノンランプ（光強度：491 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300-800 nm）を 31 日間にわたり 12 時間の明暗周期で照射し、水中光分解試験が実施された。

31 日後、親化合物は 75.6% TAR 残存し、M1 が最大 4.1% TAR、他の未同定分解物が最大 14.1% TAR（複数の成分の合計、単一成分としては 3.5% TAR 以下）検出された。また、二酸化炭素が最大 3.8% TAR、揮発性有機物質が 0.1% TAR 検出された。

フルオピコリドの水中光分解半減期は実験条件下で 32.1 日(12 時間の明暗周期で 64.2 日)、春季の東京（北緯 35 °）に換算すると 231 日であった。

フルオピコリドは M1 を経て、最終的には二酸化炭素まで分解されと考えられた。(参照 17)

### (3) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）②

pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを pH 7 のリン酸緩衝液に 0.661 mg/L になるように加えた後、25℃±1 °C で、290 nm 未満の波長をカットするフィルター付のキセノンランプ（光強度：643 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300-800 nm）を 10 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

親化合物が唯一の成分として検出され、フルオピコリドは本試験条件下で安定であった。(参照 18)

### (4) 水中光分解試験（滅菌自然水）

phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドを pH 8.3 の滅菌自然水（河川水、英国）に 0.69 mg/L となるように加えた後、25±2℃で 290 nm 未満の波長をカットするフィルター付のキセノンランプ（316 W/m<sup>2</sup>、測定波長：290-800 nm）を 16 日間にわたり照射し、水中光分解試験が実施された。

未同定の揮発性物質が 13.5 日後に最大 0.25% TAR 認められた以外は、親化合物のみが検出された。フルオピコリドは本試験条件下で安定であった。(参照 19)

## 5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壌土（高知）を用いて、フルオピコリド及び M1 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。

推定半減期は表 10 に示されており、フルオピコリドとしては 45～190 日、フルオピコリドと M1 の含量として 46 日～1 年超であった。（参照 20）

表 10 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験    | 濃度 <sup>1)</sup> | 土壌      | フルオピコリド | フルオピコリド＋<br>M1 |
|-------|------------------|---------|---------|----------------|
| 容器内試験 | 0.4 mg/kg        | 火山灰・軽埴土 | 190 日   | >1 年           |
|       |                  | 沖積・埴壌土  | 140 日   | >1 年           |
| 圃場試験  | 384 g ai/ha      | 火山灰・軽埴土 | 45 日    | 46 日           |
|       |                  | 沖積・埴壌土  | 82 日    | 98 日           |

<sup>1)</sup>：容器内試験で原体、圃場試験で 48%フロアブル剤を使用

## 6. 作物残留試験

ばれいしょ及びぶどうを用いて、フルオピコリド、M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はアセトニトリル/水混液で抽出した試料を精製後、HPLC または LC/MS を用いて定量するものであった。

結果は表 11 に示されている。（参照 21）。

表11 作物残留試験成績

| 作物名<br>実施年                    | 試験<br>圃場数 | 使用量<br>(g ai/ha)  | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |       |        |        |        |        |
|-------------------------------|-----------|-------------------|---------------|------------|-------------|-------|--------|--------|--------|--------|
|                               |           |                   |               |            | フルオピコリド     |       | 代謝物 M1 |        | 代謝物 M2 |        |
|                               |           |                   |               |            | 最高値         | 平均値   | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    |
| ばれいしょ<br>(露地)<br>塊茎<br>2003 年 | 2         | 13.8<br>～<br>16.5 | 3<br>3<br>3   | 7          | <0.01       | <0.01 | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
|                               |           |                   |               | 14         | <0.01       | <0.01 | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
|                               |           |                   |               | 21         | <0.01       | <0.01 | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
| ぶどう<br>(果実)<br>2003 年<br>(海外) | 18        | 125<br>～<br>138   | 3             | 7          | 1.10        | 0.493 | 0.048  | <0.01* | 0.046  | <0.01* |
|                               |           |                   |               | 12-14      | 0.99        | 0.579 | 0.054  | <0.01* | 0.031  | <0.01* |
|                               |           |                   |               | 20-22      | 1.10        | 0.395 | 0.047  | <0.01* | 0.025  | <0.01* |
|                               |           |                   |               | 28-29      | 0.60        | 0.309 | 0.041  | <0.01* | 0.038  | <0.01* |
| ぶどう<br>(果実)<br>2003 年<br>(海外) | 16        | 133<br>～<br>147   | 3             | 3          | 1.30        | 0.562 | 0.02   | <0.01* | 0.03   | <0.01* |
|                               |           |                   |               | 7          | 0.73        | 0.458 | 0.03   | <0.01* | 0.04   | 0.017  |
|                               |           |                   |               | 14         | 0.94        | 0.394 | 0.02   | <0.01* | 0.04   | 0.022  |
|                               |           |                   |               | 20-22      | 0.97        | 0.467 | 0.037  | <0.01* | 0.06   | 0.015  |

注）・散布には5.5%フロアブル剤を使用した。（海外の作物残留試験成績は、「フルオピコリド4.44%を含む顆粒水和剤」または「9.45%乳剤」を使用した）

・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、その値を0として計算し、\*印を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

上記の作物残留試験結果より、国内で栽培される農作物であるばれいしょにおけるフルオピコリドの残留値が定量限界未満だったため、推定摂取量は算定しなかった。

## 7. 後作物残留試験

きゅうり、だいこんを用いて、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。分析法はアセトニトリル/水混合液で抽出した試料を精製後、LC/MS/MS を用いて定量するものであった。

結果は表 12 に示されている。フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 の残留値は全て定量限界未満であった (参照 22)。

表12 後作物残留試験成績

| 前作                            |                  |           | 作物名<br>実施年                   | 試験<br>圃場<br>数 | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |       |        |       |        |       |
|-------------------------------|------------------|-----------|------------------------------|---------------|------------|-------------|-------|--------|-------|--------|-------|
|                               |                  |           |                              |               |            | フルオピコリド     |       | 代謝物 M1 |       | 代謝物 M2 |       |
| 作物名<br>実施年                    | 使用量<br>(g ai/ha) | 回数<br>(回) |                              |               |            | 最高値         | 平均値   | 最高値    | 平均値   | 最高値    | 平均値   |
| ばれいしょ<br>(露地)<br>塊茎<br>2003 年 | 20.6             | 3         | きゅうり<br>(果実)<br>2003 年       | 1             | 92         | <0.01       | <0.01 | <0.02  | <0.02 | <0.02  | <0.02 |
| ばれいしょ<br>(露地)<br>塊茎<br>2003 年 | 20.6             | 3         | だいこん<br>(露地)<br>根部<br>2003 年 | 1             | 132        | <0.01       | <0.01 | <0.02  | <0.02 | <0.02  | <0.02 |
| ばれいしょ<br>(露地)<br>塊茎<br>2003 年 | 20.6             | 3         | だいこん<br>(露地)<br>葉部<br>2003 年 | 1             | 132        | <0.01       | <0.01 | <0.02  | <0.02 | <0.02  | <0.02 |

注) ・散布には5.5%フロアブル剤(プロパモカルブ塩酸塩55.5%を含む)を使用した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

## 8. 一般薬理試験

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 13 に示されている。(参照 23)

表 13 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) | 無作用量<br>(mg/kg 体重) | 作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要     |
|-----------------------|-------------------|-----|------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| 中<br>枢<br>神<br>経<br>系 | 一般状態<br>(Irwin 法) | ラット | 雄 5        | 0、200、600、<br>2000<br>(経口)  | 2000               | —                 | 投与による影響なし |
|                       | 自発運動              | マウス | 雄 5        | 0、200、600、<br>2000<br>(経口)  | 2000               | —                 | 投与による影響なし |

|         |                            |     |     |                            |      |     |                                                            |
|---------|----------------------------|-----|-----|----------------------------|------|-----|------------------------------------------------------------|
|         | 痙攣誘発<br>(電撃痙攣)作用           | マウス | 雄 5 | 0、200、600、<br>2000<br>(経口) | 2000 | —   | 投与による影響なし                                                  |
|         | 体温                         | ラット | 雄 5 | 0、200、600、<br>2000<br>(経口) | 2000 | —   | 投与による影響なし                                                  |
| 呼吸・循環器系 | 呼吸数・<br>血圧・<br>心拍数・<br>心電図 | ウサギ | 雄 4 | 0、200、600、<br>2000<br>(経口) | 2000 | —   | 2000 mg/kg 体重群で<br>投与 180 分後に心拍<br>数減少、その他の項目<br>に影響は認められず |
| 腎機能     | 尿量・<br>尿中電<br>解質・<br>尿浸透圧  | ラット | 雄 5 | 0、200、600、<br>2000<br>(経口) | 200  | 600 | 600 mg/kg 以上で尿<br>量減少、浸透圧上昇                                |
| 自律神経系   | 瞳孔径                        | ラット | 雄 5 | 0、200、600、<br>2000<br>(経口) | 2000 | —   | 投与による影響なし                                                  |

## 9. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験（ラット）

フルオピコリドの SD ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 14 に示されている。（参照 24～26）

表 14 急性毒性試験結果概要（原体）

| 投与<br>経路 | 動物種<br>性別・匹数      | 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 | >5000                       | >5000 | 全例：立毛<br>雄：円背位<br>雌：円背位、歩行異常<br>(投与後 3 日目に回復)                           |
| 経皮       | SD ラット<br>雌雄各 5 匹 | >5000                       | >5000 | 症状なし                                                                    |
| 吸入       | SD ラット<br>雌雄各 5 匹 | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |       | 全例：被毛湿り、円背位、立毛、<br>呼吸数増加<br>数例：雑音呼吸、鼻または眼周<br>囲の赤褐色着色<br>(暴露後 14 日目に回復) |
|          |                   | >5.16                       | >5.16 |                                                                         |

代謝物 M1 及び M2 の SD ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 15 に示されている。（参照 27、28）

**表 15 急性毒性試験結果概要（代謝物）**

| 化合物 | 投与経路 | 動物種    | LD <sub>50</sub><br>(mg/kg 体重) | 観察された症状                                                                                                                                                                                            |
|-----|------|--------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M1  | 経口   | SD ラット | 雄：2000<br>雌：500                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 300 mg/kg 体重群雌雄に運動性低下、協調運動失調性歩行、眼瞼狭小</li> <li>・ 2000 mg/kg 体重群雌雄に体重減少、腹臥位、側臥位、運動性低下、反射性低下、反応性低下、痙攣、協調運動失調性歩行、喘ぎ呼吸、頻呼吸、色素涙、流涙／流涙増加、眼瞼閉鎖、眼瞼狭小、立毛</li> </ul> |
| M2  | 経口   | SD ラット | 雄：>2000<br>雌：>2000             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 500 mg/kg 体重群雌雄及び 2000 mg/kg 体重群雄で立毛</li> </ul>                                                                                                           |

## （２）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、100 及び 2000 mg/kg 体重、1%MC 水溶液に懸濁）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、2000 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 6 時間後に体温低下が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 29）

## 10．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。（参照 30、31）

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 32）

## 11．亜急性毒性試験

### （１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹＋回復群として対照群及び高用量群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1400 及び 20000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

**表 16 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量**

| 投与群                     |   | 100 ppm | 1400 ppm | 20000 ppm |
|-------------------------|---|---------|----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 7.4     | 109      | 1670      |
|                         | 雌 | 8.4     | 119      | 1670      |

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

回復期終了後では、これらの病変は認められないか、または程度及び発生数は軽減し、回復傾向がみられたが貧血関連項目などにまだ影響が認められた。

本試験において、1400 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量<sup>1</sup>増加、小葉中心性肝細胞肥大等、雌で脾絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：7.4 mg/kg 体重/日、雌：8.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

**表 17 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見**

| 投与群         | 雄                                                                                                                                                                                                              | 雌                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少、APTT 延長</li> <li>・ TP 及び Glob 増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量減少</li> <li>・ 副腎皮質球状帯肥厚、大腿骨骨梁過骨化、骨髓細胞数減少、腎顆粒円柱</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・ TP、Glob、Cre 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 副腎皮質球状帯肥厚、小葉中心性肝細胞肥大、骨髓細胞数減少</li> </ul> |
| 1400 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Cre 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 尿沈渣中上皮細胞増加</li> <li>・ 肝及び腎比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、腎尿細管上皮細胞硝子滴、腎尿細管上皮細胞単細胞壊死、腎尿細管好塩基性変性</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glob 減少、A/G 比増加</li> <li>・ 尿量増加、尿比重減少</li> <li>・ 脾絶対及び比重量減少</li> <li>・ 大腿骨骨梁過骨化</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（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、70 及び 1000 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）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 18 に示されている。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 70 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 34）

**表 18 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見**

| 投与群             | 雄            | 雌            |
|-----------------|--------------|--------------|
| 1000 mg/kg 体重/日 | ・ 肝絶対及び比重量増加 | ・ 肝絶対及び比重量増加 |
| 70 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし       | 毒性所見なし       |

<sup>1</sup>：体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

### (3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1400 及び 10000 ppm：平均検体摂取量は表 19 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 19 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 200 ppm | 1400 ppm | 10000 ppm |
|-------------------------|---|---------|----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 15.0    | 107      | 781       |
|                         | 雌 | 18.0    | 126      | 866       |

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

10000 ppm 投与群の雌雄で体重が有意に減少し、1400 ppm 投与群の雌雄でも投与後 8 及び 13 週に有意に減少した。詳細な状態の観察及び機能検査を実施したところ、投与の影響は認められなかった。また、自発運動量、脳重量及び大脳半球の長さも幅にも投与の影響は認められなかった。神経病理学的検査においても、検査した神経組織に投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、1400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：15.0 mg/kg 体重/日、雌：18.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 35）

表 20 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群         | 雄                                                                                                                           | 雌                                                                                |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 10000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 腎間質性腎炎</li> <li>・ 腎髄質顆粒状円柱</li> <li>・ 腎皮質尿細管拡張</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>                   |
| 1400 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少</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> <li>・ 腎皮質尿細管硝子滴変性</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul> |
| 200 ppm     | 毒性所見なし                                                                                                                      | 毒性所見なし                                                                           |

## 12. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（原体：0、70、300 及び 1000 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）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 21 に示されている。

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

1000 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 匹、300 mg/kg 体重/日投与群雌雄各 1 匹に肝腫大、



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

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制及び肝比重量増加、雌で T.Chol 増加が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 36）

**表 21 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見**

| 投与群              | 雄                    | 雌           |
|------------------|----------------------|-------------|
| 1000 mg/kg 体重/日  | ・ 体重増加抑制<br>・ 肝比重量増加 | ・ T.Chol 増加 |
| 300 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし               | 毒性所見なし      |

## **（２）２年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）**

SD ラット（一群雌雄各 90 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、750 及び 2500 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が実施された。本試験においては、慢性毒性試験群（一群雌雄各 20 匹、投与期間 1 年間）、発がん性試験群（一群雌雄各 60 匹、投与期間 2 年間）及び回復群（一群雌雄各 10 匹、1 年間投与後 13 週間の回復期間）の 3 群を設定した。

**表 22 ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）**

| 投与量               |   | 50 ppm | 200 ppm | 750 ppm | 2500 ppm |
|-------------------|---|--------|---------|---------|----------|
| 慢性毒性試験群<br>(1 年間) | 雄 | 2.5    | 9.8     | 37.0    | 126      |
|                   | 雌 | 3.3    | 12.9    | 48.7    | 164      |
| 発がん性試験群<br>(2 年間) | 雄 | 2.1    | 8.4     | 31.5    | 109      |
|                   | 雌 | 2.8    | 10.8    | 41.0    | 142      |

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

50 ppm 投与群雌の 78 週目に好塩基球減少、APTT 増加、回復期間終了後に Lym 減少が認められたが、いずれも単発的な変化であり、投与の影響とは考えられなかった。

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

2500 ppm 投与群雌雄及び 750 ppm 投与群雄で 52 週目に肝臓及び腎臓の絶対または比重量の増加が認められたが、これらの変化は回復期間終了後の回復群には認めら

れず回復性が示された。

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

検体投与に関連して、発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等、雌で生殖器周囲の黄色着色が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：8.4 mg/kg 体重/日、雌：10.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 37）

**表 23 ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で認められた毒性所見**

| 投与群        | 試験群     | 雄                                                                                                                                                                                               | 雌                                                                                                                                                          |
|------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2500 ppm   | 両群      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Ht、Hb、MCHC、MCH、MCV 減少</li> <li>・ TP 増加、A/G 比減少、Cre 増加、T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 腎尿細管硝子滴変性</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Ht、Hb、MCHC、RBC、Lym 減少</li> <li>・ TP 増加、A/G 比減少</li> <li>・ 肝及び腎比重量増加</li> </ul> |
|            | 慢性毒性試験群 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎髄質顆粒円柱、腎尿細管硝子滴円柱</li> </ul>                                                                                                                           |                                                                                                                                                            |
|            | 発がん性試験群 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 皮膚腫瘍増加</li> <li>・ 腎臓腫大、甲状腺腫大</li> <li>・ 肝好酸性変異細胞巣</li> <li>・ 肝嚢胞変性</li> <li>・ 腎尿細管円柱、腎尿細管拡張、腎嚢胞</li> <li>・ 前立腺細胞萎縮</li> <li>・ 甲状腺嚢胞性濾胞細胞過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝好酸性変異細胞巣</li> <li>・ 膵腺房脂肪組織置換</li> </ul>                                                                         |
| 750 ppm 以上 | 両群      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び腎比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生殖器周囲の黄色着色</li> </ul>                                                                                             |
|            | 慢性毒性試験群 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎尿細管好塩基性細胞</li> </ul>                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |
|            | 発がん性試験群 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎絶対重量増加</li> <li>・ 肝明細胞巣</li> </ul>                                                                                                                    |                                                                                                                                                            |
| 200 ppm 以下 | 両群      | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                          | 毒性所見なし                                                                                                                                                     |

### (3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

C57BL/6 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、400 及び 3200 ppm: 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。なお、投与 52 週目に一群雌雄各 10 匹を中間と殺した。

表 24 マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 50 ppm | 400 ppm | 3200 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 7.9    | 64.5    | 551      |
|                         | 雌 | 11.5   | 91.9    | 772      |

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 25、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 26 に示されている。

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

腫瘍性病変については、3200 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。15.その他の試験 (肝薬物代謝酵素誘導試験) の結果から、肝細胞腺腫の増加は、本剤投与による肝薬物代謝酵素の誘導及び一過性の増殖活性によるものと考えられた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加、肝細胞肥大が認められたため、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 7.9 mg/kg 体重/日、雌: 11.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 38)

表 25 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

| 投与群        | 雄                                                                                                  | 雌                                                                                                                    |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3200 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 肝好酸性変異細胞巣増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝好酸性変異細胞巣増加</li> </ul> |
| 400 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加*</li> <li>・ 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> <li>・ 肝細胞肥大*</li> </ul>                                    |
| 50 ppm     | 毒性所見なし                                                                                             | 毒性所見なし                                                                                                               |

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

表 26 マウス 18 カ月間発がん性試験における肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

| 性別       |       | 雄  |    |     |       | 雌  |    |     |      |
|----------|-------|----|----|-----|-------|----|----|-----|------|
| 投与群(ppm) |       | 0  | 50 | 400 | 3200  | 0  | 50 | 400 | 3200 |
| 検査動物数    |       | 50 | 50 | 50  | 50    | 49 | 50 | 50  | 50   |
| 肝臓       | 肝細胞腺腫 | 5  | 0  | 5   | 11*** | 1  | 2  | 0   | 16** |
|          | 肝細胞癌  | 3  | 1  | 0   | 2     | 0  | 0  | 2   | 0    |

\*\* :  $P < 0.0005$ 、\*\*\* :  $P < 0.0401$  (Peto 検定)

### 13. 生殖発生毒性試験

#### (1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（P 世代一群雌雄各 28 匹、F<sub>1</sub> 世代一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

| 投与群               |   | 100 ppm | 500 ppm | 2000 ppm |
|-------------------|---|---------|---------|----------|
| P 世代              | 雄 | 5.2     | 25.5    | 103      |
|                   | 雌 | 6.4     | 32.9    | 127      |
| F <sub>1</sub> 世代 | 雄 | 5.7     | 28.3    | 117      |
|                   | 雌 | 6.8     | 34.6    | 142      |

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 28 に示されている。

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

500 ppm 投与群 P 及び F<sub>1</sub> 雄にみられた小葉中心性肝細胞肥大は、肝重量に変動がみられないことから、投与による毒性影響ではなく適応性反応と考えられた。また、500 ppm 投与群 P 雌の甲状腺絶対及び比重量増加、F<sub>1</sub> 雌の肝臓比重量増加は変化の程度がいずれも軽度であり、より高用量を用いた毒性試験で、甲状腺は 20000 ppm（ラットの 90 日間亜急性毒性試験、11.(1)）及び肝臓は 750 ppm（ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、12.(2)）においても重量増加はみられていないこと、形態学的変化も認められていないことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 2000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、肝及び腎に病理組織学的変化等が、児動物では 2000 ppm 投与群の雌雄で低体重、脾臓及び胸腺絶対重量減少等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 500 ppm（P：雄 25.5 mg/kg 体重/日、雌 32.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>：雄 28.3 mg/kg 体重/日、雌 34.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 39）

表 28 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

|       | 投与群        | P 世代                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                        | F <sub>1</sub> 世代                                                                                                                               |                                                                                                                                                   |
|-------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |            | 雄                                                                                                                                                                                                  | 雌                                                                                                                                                                      | 雄                                                                                                                                               | 雌                                                                                                                                                 |
| 親への影響 | 2000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、低体重</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎白色化</li> <li>・副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> <li>・腎尿細管好塩基性化、尿細管硝子滴変性、髓質顆粒円柱、間質細胞浸潤、皮質瘢痕、尿細管硝子滴円柱</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、低体重</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・腎尿細管好塩基性化、尿細管拡張</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、低体重</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎尿細管好塩基性化、尿細管硝子滴変性、髓質顆粒円柱、尿細管硝子滴円柱</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、低体重</li> <li>・摂餌量減少</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> <li>・腎尿細管好塩基性化、尿細管拡張</li> </ul> |
|       | 500 ppm 以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                             | 毒性所見なし                                                                                                                                                                 | 毒性所見なし                                                                                                                                          | 毒性所見なし                                                                                                                                            |
| 児への影響 | 2000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・脾絶対重量減少</li> <li>・胸腺絶対重量減少</li> </ul>                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・脾絶対及び比重量減少</li> <li>・胸腺絶対重量減少</li> </ul>                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・脾絶対重量減少</li> <li>・胸腺絶対重量減少</li> </ul>                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・脾絶対及び比重量減少</li> <li>・胸腺絶対重量減少</li> </ul>                                                    |
|       | 500 ppm 以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                             | 毒性所見なし                                                                                                                                                                 | 毒性所見なし                                                                                                                                          | 毒性所見なし                                                                                                                                            |

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 7～20 日に強制経口 (原体: 0、5、60 及び 700 mg/kg 体重/日、1% MC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 700 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

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

本試験において、700 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で低体重、頭臀長減少、骨格異常の発生頻度の増加等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 60 mg/kg 体重/日投与群であると考えられた。

700 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨格異常の発生頻度が増加したことから、母体毒性量の 700 mg/kg 体重/日において催奇形性が発現すると考えられた。(参照 40)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Himalayan ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6～28 日に強制経口 (原体：0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

60 mg/kg 体重/日投与群では、23 例の母動物のうち 3 例が死亡し、15 例で早産が観察され、体重増加抑制、摂餌量減少がみられた。

胎児については、60 mg/kg 体重/日投与群で体重及び頭臀長の減少がみられたが、外表、内臓及び骨格所見には投与による影響は認められなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡及び早産等、胎児で体重及び頭臀長の減少が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 41)

### 1 4. 遺伝毒性試験

フルオピコリドの各種の標準的な遺伝毒性試験が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及び NMRI マウスを用いた小核試験の結果は全て陰性であったことから、フルオピコリドに遺伝毒性はないものと考えられた (表 29)。(参照 42～45)

表 29 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

| 試験              |                             | 対象                                                                                          | 処理濃度・投与量                                            | 結果 |
|-----------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験<br>(参照 42)         | <i>S. typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株<br><i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株 | 1.6～5000 µg/プレート<br>(+/- S9)                        | 陰性 |
|                 | 染色体異常試験<br>(参照 43)          | ヒトリンパ球                                                                                      | 1.22～156 µg/mL<br>(- S9)<br>39.1～625 µg/mL<br>(+S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i>  | 不定期 DNA 合成<br>試験<br>(参照 44) | SD ラット肝細胞                                                                                   | 600、2000 mg/kg 体重<br>(単回強制経口投与)                     | 陰性 |
|                 | 小核試験<br>(参照 45)             | NMRI マウス                                                                                    | 0、200、600、2000<br>mg/kg 体重<br>(2 回強制経口投与)           | 陰性 |

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M1 及び M2 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった (表 30)。(参照 46、47)

表 30 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

| 被験物質   | 試験                  | 対象                                                                                                    | 投与量                        | 結果 |
|--------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----|
| 代謝物 M1 | 復帰突然変異試験<br>(参照 46) | <i>S. typhimurium</i><br>TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537、TA102 株                                         | 16~5000 µg/プレート<br>(+/-S9) | 陰性 |
| 代謝物 M2 | 復帰突然変異試験<br>(参照 47) | <i>S. typhimurium</i><br>TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537 株<br><i>E. coli</i><br>WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株 | 5~5000 µg/プレート<br>(+/-S9)  | 陰性 |

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

## 15. その他の試験

### (1) 肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）

C37BL/6 マウス（一群雌 35 匹）を用い 7 日間（投与開始後 8 日目に中間と殺）及び 28 日間（投与後 29 日目に最終と殺）混餌（0 及び 3200 ppm：平均検体摂取量は 575 mg/kg 体重/日）投与し、さらにと殺前 7 日間 BrdU（0.8 g/L）飲水投与して、肝臓の細胞増殖を評価するとともに肝薬物代謝酵素活性を測定する試験が実施された。

各群で認められた主な所見は表 31 に示されている。

本試験の結果、肝細胞増殖が誘発されたが、一過性であり、28 日間投与後に増殖は認められなかった。また、本剤投与により薬物代謝の酵素誘導を誘発することが示された。（参照 48）

表 31 マウス肝薬物代謝酵素誘導試験で認められた所見

| 投与量      | 中間と殺群                                                                                                                                                                                                                                                    | 最終と殺群                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3200 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少、体重増加量減少</li> <li>・肝絶対・比重量及び脳比重量増加</li> <li>・肝臓暗色化（9 例）、肝臓腫大（1 例）</li> <li>・小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加</li> <li>・小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少</li> <li>・肝臓有糸分裂増加（5 例）、アポトーシス（5 例）</li> <li>・BrdU 陽性細胞増加（小葉中心及び周辺）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少、体重増加量減少</li> <li>・肝絶対・比重量及び脳比重量増加</li> <li>・肝臓暗色化（11 例）、肝臓腫大（3 例）</li> <li>・小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加</li> <li>・小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少</li> <li>・肝臓有糸分裂増加（2 例）、アポトーシス（1 例）</li> <li>・CYP、BROD、EROD、PROD 増加</li> <li>・ラウリン酸水酸化酵素減少</li> </ul> |

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

C37BL/6 マウス（一群雌雄 20 匹）を用いフェノバルビタール（80 mg/kg 体重/日）及びクロフィブリン酸（300 mg/kg 体重/日）を 7 日間（投与後 8 日目に中間と殺）及び 28 日間（投与後 29 日目に最終と殺）強制経口投与し、さらにと殺前 7 日間に BrdU（0.8 g/L）を飲水投与して、肝臓の細胞増殖を評価するとともに肝臓混合型酸化酵素活性を測定する試験が実施された。

認められた所見は表 32 に示されている。

本試験において、フェノバルビタール（80 mg/kg 体重/日）投与では投与後 7 日目に顕著な肝細胞増殖を誘発したが、投与後 28 日目では雄では有意差は見られたが軽度であり、雌では対照群と同等の値であった。また、フェノバルビタールは肝細胞肥大、CYP、BROD 及び PROD 活性を誘発する強力な誘発剤であった。クロフィブリン酸（300 mg/kg 体重/日）投与では投与後 7 日目に顕著な肝細胞増殖を誘発したが、投与後 28 日目では対照群と同等の値まで回復した。また、クロフィブリン酸は肝細胞肥大、ラウリン酸水酸化酵素活性を誘発する強力な誘発剤であった。（参照 53）

表 32 フェノバルビタール及びクロフィブリン酸投与により認められた所見

| 投与群       | 雄                                                                                                                                                                                             | 雌                                                                                                                                                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| フェノバルビタール | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ BrdU 陽性細胞増加（中間と殺群及び最終と殺群では小葉中心性及び総合領域）</li> <li>・ CYP、BROD、EROD、PROD 増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ BrdU 陽性細胞増加（中間と殺群）</li> <li>・ CYP、BROD、PROD 増加</li> </ul>             |
| クロフィブリン酸  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ BrdU 陽性細胞増加（中間と殺群）</li> <li>・ ラウリン酸水酸化酵素増加</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/中間帯/び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ BrdU 陽性細胞増加（中間と殺群及び最終と殺群では少葉周辺領域）</li> <li>・ ラウリン酸水酸化酵素増加</li> </ul> |

## (3) 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用い 7 日間混餌（0 及び 2500 ppm：平均検体摂取量は雄；211 mg/kg 体重/日、雌；209 mg/kg 体重/日）投与し肝臓薬代謝酵素活性を測定する試験が実施された。また、フェノバルビタール 80 mg/kg 体重を 7 日間強制経口投与する群及び溶媒対照群（一群雌雄各 10 匹）も設定した。



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

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

以上のように、フルオピコリドはフェノバルビタールと同様の肝薬物代謝酵素誘導を誘発することが示された。(参照 54)

### III. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオピコリド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、血漿中濃度は、低用量群では 8 時間以内に、高用量群では 8～20 時間に最高濃度に達した。主要排泄経路は、低用量群では胆汁を経由した糞中、高用量群では糞中であつた。フルオピコリドは投与後速やかに広範な組織に分布し、組織中濃度は腸＋内容物、肝臓、腎臓及び副腎で比較的高かつたが、時間の経過に伴って低下した。主要代謝経路は①フェニル環の塩素原子のグルタチオン抱合を経由したシステイン抱合体及び *S*-メチル体への代謝 (M30、M10 及び M6)、*S*-メチル体のスルホキシド体 (M7)、スルホン体 (M8) 及びスルホン酸 (M13) への酸化、②ピリジルメチルベンズアミドの加水分解と酸化 (M1 及び M2)、③フェニル環の水酸化 (M3、M5 及び M14 等) と推定された。

ばれいしょ、ぶどう及びレタスを用いた植物体内運命試験において、フルオピコリドは果実及び葉表面上で緩やかに代謝され、植物体内への移行はわずかであつた。主な残留成分は親化合物であつた。作物により代謝経路に違いはなく、主要代謝経路はフェニル環の水酸化による M3 への代謝、ピリジルメチルベンズアミドの加水分解と酸化による M1 及び M2 の生成と推定された。

土壤中運命試験において、推定半減期は好氣的土壤中では 270～336 日、嫌氣的土壤中では 377～471 日であつた。主要分解経路は水酸化による M4 の生成後、M1 及び M2 へと開裂する経路と親化合物から直接、M1 及び M2 に開裂する経路が推定された。好氣的土壤中では最終的に二酸化炭素まで分解されることが考えられた。

加水分解試験において、25℃での推定半減期は、pH 7 で 330 日、pH 5 及び pH 9 で 365 日であつた。水中光分解試験において、pH 7 の滅菌緩衝液での半減期は phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドで 231 日（春期の東京での換算値）であつた。滅菌緩衝液での pyr-<sup>14</sup>C-フルオピコリド及び滅菌自然水での phe-<sup>14</sup>C-フルオピコリドは試験条件下で安定であつた。

火山灰・軽埴土及び沖積・埴壌土を用いて、フルオピコリド及び M1 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期はフルオピコリドとして 45～190 日、フルオピコリドと M1 の含量として 46 日～1 年超であつた。

ばれいしょ及びぶどうを用いて、フルオピコリド、M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内で栽培される農作物であるばれいしょにおける残留値はいずれも定量限界未満であつた。

ラットの急性経口 LD<sub>50</sub> は雌雄で 5000 mg/kg 体重超、経皮 LD<sub>50</sub> は雌雄で 5000 mg/kg 体重超、吸入 LC<sub>50</sub> は雌雄で 5.16 mg/L 超であつた。

ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた無毒性量は、100 mg/kg 体重であつた。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では皮膚刺激性は認められなかったが、軽微な眼刺激性が認められた。モルモットを用いた皮膚感作性試験では皮膚感作性は認められなかった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 7.4 mg/kg 体重/日、イヌで 70 mg/kg 体重/日であつた。ラットを用いた亜急性神経毒性試験では、神経毒性は認められなかった。

慢性毒性試験及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 8.4 mg/kg 体重/日、マウスで 7.9 mg/kg 体重/日、イヌで 300 mg/kg 体重/日であった。マウスを用いた発がん性試験において、3200 ppm（雄：551 mg/kg 体重/日、雌：772 mg/kg 体重/日）投与群の雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。

繁殖毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物及び児動物とも 25.5 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児とも 60 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児とも 20 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた発生毒性試験において母体毒性量の 700 mg/kg 体重/日で催奇形性が発現すると考えられた。

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及び NMRI マウスを用いた小核試験が実施された。いずれの試験結果も陰性であったことから、フルオピコリドに遺伝毒性はないものと考えられた。

各種毒性試験結果から、フルオピコリド投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び骨に認められた。

マウスの発がん性試験において、3200 ppm 投与群で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したため、マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、肝細胞増殖が誘発されたが、一過性であり、28 日間投与後に増殖は認められなかった。また、本剤投与によりフェノバルビタール投与時と同様に CYP、BROD、EROD 及び PROD の誘導を誘発することが示された。その他に、ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、フルオピコリドはラットにおいてもフェノバルビタールと同様の肝薬物代謝酵素（CYP、BROD、EROD、PROD 及び UDPGT）誘導を誘発することが示された。肝細胞腺腫の増加は、本剤投与による肝薬物代謝酵素の誘導及び一過性の増殖活性によるものと考えられた。本試験結果及び遺伝毒性試験結果から、肝細胞腺腫の発生機序は、遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルオピコリド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 33 に示されている。

表 33 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種 | 試験                            | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                                               | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                                          | 備考 <sup>2</sup>                                                                         |
|-----|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| ラット | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験          | 雄：7.4<br>雌：8.4                                                                     | 雄：109<br>雌：119                                                                 | 雄：肝及び腎比重量増加、小葉<br>中心性肝細胞肥大等<br>雌：脾絶対及び比重量減少等                                            |
|     | 90 日間<br>亜急性<br>神経毒性<br>試験    | 雄：15.0<br>雌：18.0                                                                   | 雄：107<br>雌：126                                                                 | 雌雄：肝絶対及び比重量増加等<br>(神経毒性は認められない)                                                         |
|     | 2 年間<br>慢性毒性<br>/発がん性<br>併合試験 | 雄：8.4<br>雌：10.8                                                                    | 雄：31.5<br>雌：41.0                                                               | 雄：肝及び腎比重量増加、小葉<br>中心性肝細胞肥大等<br>雌：生殖器周囲の黄色着色<br>(発がん性は認められない)                            |
|     | 2 世代<br>繁殖<br>毒性試験            | 親動物及び児動物<br>P 雄：25.5<br>P 雌：32.9<br>F <sub>1</sub> 雄：28.3<br>F <sub>1</sub> 雌：34.6 | 親動物及び児動物<br>P 雄：103<br>P 雌：127<br>F <sub>1</sub> 雄：117<br>F <sub>1</sub> 雌：142 | 親動物雌雄：体重増加抑制、肝<br>及び腎に病理組織学的変化等<br>児動物雌雄：低体重、脾及び胸<br>腺絶対重量減少等<br>(繁殖能に対する影響は認めら<br>れない) |
|     | 発生毒性<br>試験                    | 母動物：60<br>胎児：60                                                                    | 母動物：700<br>胎児：700                                                              | 母動物：体重増加抑制<br>児動物：低体重、頭腎長減少、<br>骨格異常増加等                                                 |
| マウス | 18 カ月間<br>発がん性<br>試験          | 雄：7.9<br>雌：11.5                                                                    | 雄：64.5<br>雌：91.9                                                               | 雌雄：肝絶対及び比重量増加、<br>肝細胞肥大                                                                 |
| イヌ  | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験          | 雄：70<br>雌：70                                                                       | 雄：1000<br>雌：1000                                                               | 雌雄：肝絶対及び比重量増加                                                                           |
|     | 1 年間<br>慢性毒性<br>試験            | 雄：300<br>雌：300                                                                     | 雄：1000<br>雌：1000                                                               | 雄：体重増加抑制、肝比重量増<br>加<br>雌：T.Chol 増加                                                      |
| ウサギ | 発生毒性<br>試験                    | 母動物：20<br>胎児：20                                                                    | 母動物：60<br>胎児：60                                                                | 母動物：死亡、早産等<br>胎児：体重及び頭腎長減少<br>(催奇形性は認められない)                                             |

<sup>2</sup> : 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 7.4 mg/kg 体重/日であったが、ラットにおける無毒性量はより長期の 2 年間慢性毒性/発がん性試験の 8.4 mg/kg 体重/日と考えられた。従って、これらのことを考慮すると、無毒性量の最小値はマウスを用いた 18 カ月間発がん性試験の 7.9 mg/kg 体重/日であり、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.079 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

|              |                  |
|--------------|------------------|
| ADI          | 0.079 mg/kg 体重/日 |
| （ADI 設定根拠資料） | 発がん性試験           |
| （動物種）        | マウス              |
| （期間）         | 18 カ月間           |
| （投与方法）       | 混餌投与             |
| （無毒性量）       | 7.9 mg/kg 体重/日   |
| （安全係数）       | 100              |

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

| 略称  |     | 化学名                                                                           |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------|
| P   |     | 2,6-ジクロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル)-ベンズアミド                    |
| M1  |     | 2,6-ジクロロ-ベンズアミド                                                               |
| M2  |     | 3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸                                                |
| M3  |     | 2,6-ジクロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-ベンズアミド           |
| M4  |     | 2,6-ジクロロ- <i>N</i> -[(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル)-ベンズアミド         |
| M5  |     | 2,6-ジクロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ベンズアミド           |
| M6  | M6a | 6-クロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド  |
|     | M6b | 6-クロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド  |
| M7  | M7a | 6-クロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メタンスルフィニル-ベンズアミド  |
|     | M7b | 6-クロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メタンスルフィニル-ベンズアミド  |
| M8  | M8a | 6-クロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メタンスルホニル-ベンズアミド   |
|     | M8b | 6-クロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メタンスルホニル-ベンズアミド   |
| M9  |     | <i>N</i> -アセチル 2,6-ジクロロ-ベンズアミド                                                |
| M10 |     | 脱クロロ <i>S</i> -メチル体                                                           |
| M11 |     | 2-クロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-6-メタンスルフィニル-ベンズアミド          |
| M12 |     | 6-クロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキシ-メタンスルフィニル-ベンズアミド |
| M13 |     | 脱クロロモノヒドロキシ体-スルホン酸体                                                           |
| M14 |     | 2,6-ジクロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキシ-ベンズアミド        |
| M15 |     | 3,5-ジクロロ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ヒドロキシ-メチル}-ベンゼン-1,2-ジオール    |
| M16 |     | 2,6-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,5-ジエンカルボン酸(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミド   |
| M17 |     | 2,6-ジクロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-メチルスルファニル-ベンズアミド       |

| 略称  | 化学名                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------|
| M18 | 6-クロロ- <i>N</i> -(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-2,3-ジメチルスルファニル-ベンズアミド |
| M19 | 脱クロロモノヒドロキシ体                                                            |
| M20 | [M1]-脱クロロモノヒドロキシ体-メルカプツール酸抱合体                                           |
| M21 | ピリジニルメチル体-グルクロン酸抱合体                                                     |
| M22 | ピリジニルメチル体-メルカプツール酸抱合体                                                   |
| M23 | [M6]-硫酸抱合体                                                              |
| M24 | [M6]-グルクロン酸抱合体                                                          |
| M25 | [M7]-硫酸抱合体                                                              |
| M26 | [M7]-グルクロン酸抱合体                                                          |
| M27 | [M8]-硫酸抱合体                                                              |
| M28 | 脱クロロモノヒドロキシ体-グルタチオン抱合体                                                  |
| M29 | 脱クロロ体-システイニルグリシン抱合体                                                     |
| M30 | 脱クロロモノヒドロキシ体-システイン抱合体                                                   |
| M31 | 脱クロロモノヒドロキシ体-システイン抱合体/グルクロン酸抱合体                                         |
| M32 | 脱クロロモノヒドロキシ体-メルカプツール酸抱合体                                                |
| M33 | [M32]-スルホン体                                                             |
| M34 | 脱クロロモノヒドロキシ体-システイン抱合体/硫酸抱合体                                             |
| M35 | [P]-モノヒドロキシ体-硫酸抱合体                                                      |
| M36 | [P]-ジヒドロキシ体-硫酸抱合体                                                       |
| M37 | トリヒドロキシ体-グルクロン酸抱合体                                                      |
| M38 | トリヒドロキシ体-ジグルクロン酸抱合体                                                     |
| M39 | テトラヒドロキシ体-アセチル抱合体                                                       |
| M40 | ベンジル OH 体-硫酸抱合体                                                         |
| M41 | [P]-システイン抱合体                                                            |
| M42 | [P]-メルカプツール酸抱合体                                                         |
| M43 | 脱クロロモノヒドロキシ体-硫酸抱合体                                                      |
| M44 | 脱クロロジオール体-システイン抱合体                                                      |
| M45 | 脱クロロジオール体-メルカプツール酸抱合体                                                   |
| M46 | 脱クロロ <i>S</i> -メチルジオール体-グルクロン酸抱合体                                       |
| M47 | 脱クロロジオール体-グルクロン酸抱合体                                                     |
| M48 | 脱クロロ OH ジオール体-グルクロン酸抱合体                                                 |

<別紙 2：検査値等略称>

| 略称               | 名称                   |
|------------------|----------------------|
| A/G 比            | アルブミン／グロブリン比         |
| ai               | 有効成分量                |
| ALP              | アルカリホスファターゼ          |
| APTT             | 活性化部分トロンボプラスチン時間     |
| BrdU             | 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン    |
| BROD             | ベンゾキシレゼルフィン脱ベンジル化酵素  |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                 |
| Cre              | クレアチニン               |
| CYP              | チトクローム P450          |
| EROD             | エトキシレゼルフィン脱エチル化酵素    |
| Glu              | グルコース（血糖）            |
| Glob             | グロブリン                |
| Hb               | ヘモグロビン（血色素量）         |
| Ht               | ヘマトクリット値             |
| HPLC             | 高速液体クロマトグラフ          |
| LC/MS            | 高速液体クロマトグラフ質量分析計     |
| LC/MS/MS         | 高速液体クロマトグラフタンデム質量分析計 |
| Lym              | リンパ球数                |
| MC               | メチルセルロース             |
| MCH              | 平均赤血球血色素量            |
| MCHC             | 平均赤血球血色素濃度           |
| MCV              | 平均赤血球容積              |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数        |
| PROD             | ペントキシレゼルフィン脱ペンチル酵素   |
| RBC              | 赤血球数                 |
| T <sub>1/2</sub> | 半減期                  |
| TAR              | 総投与(処理)放射能           |
| T.Chol           | 総コレステロール             |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間             |
| TP               | 総蛋白質                 |
| TRR              | 総残留放射能               |
| UDPGT            | UDP-グルクロン酸抱合酵素       |



<参照>

- 1 農薬抄録フルオピコリド：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005 年、未公表
- 2 フルオピコリドのフェニル標識体及びピリジル標識体を用いた血漿／血中動態試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Aventis CropScience Sophia Antipolis、2003 年、未公表
- 3 フルオピコリドのフェニル標識体を用いた排泄試験及び胆汁排泄試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Aventis CropScience Sophia Antipolis、2001、2002 年、未公表
- 4 フルオピコリドのピリジル標識体を用いた排泄試験及び胆汁排泄試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Aventis CropScience Sophia Antipolis、2001、2003 年、未公表
- 5 フルオピコリドのフェニル標識体を用いた組織内分布試験、肝臓における代謝試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003 年、未公表
- 6 フルオピコリドのピリジル標識体を用いた組織内分布試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003 年、未公表
- 7 フルオピコリドのフェニル標識体を用いた代謝試験（低用量単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004 年、未公表
- 8 フルオピコリドのフェニル標識体を用いた代謝試験（高用量単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004 年、未公表
- 9 フルオピコリドのピリジル標識体を用いた代謝試験（低用量単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004 年、未公表
- 10 フルオピコリドのばれいしょにおける代謝試験（GLP 対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004 年、未公表
- 11 フルオピコリドのぶどうにおける代謝試験（GLP 対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004 年、未公表
- 12 フルオピコリドのレタスにおける代謝試験（GLP 対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004 年、未公表
- 13 フルオピコリドの好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience、2004 年、未公表
- 14 フルオピコリドの嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience、2004 年、未公表
- 15 フルオピコリドの土壌吸着性試験（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003 年、未公表
- 16 フルオピコリドの加水分解運命試験（GLP 対応）：PTRL West Inc、2002 年、未公表
- 17 フェニル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP 対応）：PTRL West Inc、2003 年、未公表
- 18 ピリジル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP 対応）：Byer CropScience AG、2004 年、未公表
- 19 フェニル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（自然水）（GLP 対応）：Battelle AgriFood Ltd、2003 年、未公表
- 20 土壌残留試験：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003 年、未公表
- 21 作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003 年、未公表
- 22 後作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003 年、未公表

- 23 フルオピコリドにおける薬理試験（GLP 対応）：安評センター、2004 年、未公表
- 24 フルオピコリドのラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 25 フルオピコリドのラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 26 フルオピコリドのラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：SafePharm Lab、2000 年、未公表
- 27 代謝物 M2 (AE C657188) のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 28 代謝物 M1 (AE C653711) のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2003 年、未公表
- 29 フルオピコリドのラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 30 フルオピコリドのウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 31 フルオピコリドのウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 32 フルオピコリドのモルモットを用いた原体の皮膚感作性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 33 フルオピコリドのラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Aventis CropScience UK Limited、2000 年、未公表
- 34 フルオピコリドのイヌを用いた経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Aventis CropScience UK Limited、2000 年、未公表
- 35 フルオピコリドのラットを用いた混餌投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 36 フルオピコリドのイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Centre International Toxicologie、2001 年、未公表
- 37 フルオピコリドのラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与慢性毒性／発がん性併合試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 38 フルオピコリドのマウスを用いた 78 週間混餌投与発がん性試験（GLP 対応）：Centre International Toxicologie、2001 年、未公表
- 39 フルオピコリドのラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 40 フルオピコリドのラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Aventis Pharma、2000 年、未公表
- 41 フルオピコリドのウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Aventis Pharma、2001 年、未公表
- 42 フルオピコリドの細菌を用いた復帰変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.、2001 年、未公表
- 43 フルオピコリドのヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：

- Huntington Life Sciences Ltd.、2001 年、未公表
- 44 フルオピコリドのラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 45 フルオピコリドのマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma、2000 年、未公表
- 46 代謝物 M2(AE C657188)の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 47 代謝物 M1(AE C653711)の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
- 48 雌マウスを用いた細胞増殖及び肝臓混合型酸化酵素誘導に及ぼす影響 (GLP 対応) : Byer CropScience、2004 年、未公表
- 49 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 124 回会合資料 1-1 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai124/dai124kai-siryoku1-1.pdf>)
- 50 「フルオピコリド」の食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 124 回会合資料 1-2 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai124/dai124kai-siryoku1-2.pdf>)
- 51 食品安全委員会農薬専門調査会第 40 回会合 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n\\_dai40/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n_dai40/index.html))
- 52 食品健康影響評価に係る追加資料 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2007 年、未公表
- 53 マウスを用いたフェノバルビタール及びクロフィブリン酸の肝薬物代謝酵素誘導試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience、2004 年、未公表
- 54 ラットを用いた 7 日間混餌投与による UDPGT 及び肝薬物代謝酵素誘導に及ぼす影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience、2006 年、未公表
- 55 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会第 12 回会合 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai12/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai12/index.html))
- 56 食品健康影響評価に係る追加資料 作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2003 年、未公表
- 57 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 22 回会合 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai22/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai22/index.html))