

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 ・ 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 (1 年間)	雄	2.5	9.8	37.0	126
	雌	3.3	12.9	48.7	164
発がん性試験群 (2 年間)	雄	2.1	8.4	31.5	109
	雌	2.8	10.8	41.0	142

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

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

表 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				
	0	50	400	3200	0	50	400	3200	
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、F₁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 ₁ 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 F₁ 雄にみられた小葉中心性肝細胞肥大は、肝重量に変動がみられないことから、投与による毒性影響ではなく適応性反応と考えられた。また、500 ppm 投与群 P 雌の甲状腺絶対及び比重量増加、F₁ 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、F₁：雄28.3 mg/kg 体重/日、雌34.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照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 ₁ 世代	
		雄	雌	雄	雌
親への影響	2000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、低体重 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎白色化 ・副腎球状帯び慢性細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化、尿細管硝子滴変性、髓質顆粒円柱、間質細胞浸潤、皮質癒痕、尿細管硝子滴円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、低体重 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化、尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、低体重 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎尿細管好塩基性化、尿細管硝子滴変性、髓質顆粒円柱、尿細管硝子滴円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、低体重 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化、尿細管拡張
	500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児への影響	2000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少
	500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット(一群雌 23 匹)の妊娠 7~20 日に強制経口(原体:0、5、60 及び 700 mg/kg 体重/日、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、頭腎長及び胎盤重量減少がみられた。また、骨格検査では 700 mg/kg 体重/日投与群で椎骨における異常の頻度が有意に上昇し、肋骨及び胸骨の異常及び化骨遅延の頻度が背景データに比べ高かった。胎児の外表面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、頭腎長減少、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) 14. 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
in vitro	復帰突然変異試験 (参照 42)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	1.6~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 43)	ヒトリンパ球	1.22~156 µg/mL (-S9) 39.1~625 µg/mL (+S9)	陰性
in vivo	不定期 DNA 合成 試験 (参照 44)	SD ラット肝細胞	600、2000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験 (参照 45)	NMRI マウス	0、200、600、2000 mg/kg 体重 (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 (参照 46)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102 株	16~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M2	復帰突然変異試験 (参照 47)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA/pKM101 株	5~5000 µg/プレート (+/-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、本剤投与によりフェノバルピタールと類似の薬物代謝酵素を誘導することが示された。(参照 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"> ・ 体重減少、体重増加量減少 ・ 肝絶対・比重量及び脳比重量増加 ・ 肝臓暗色化 (9 例)、肝臓腫大 (1 例) ・ 小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加 ・ 小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少 ・ 肝臓有糸分裂増加(5 例)、アポトーシス(5 例) ・ BrdU 陽性細胞増加 (小葉中心及び周辺) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少、体重増加量減少 ・ 肝絶対・比重量及び脳比重量増加 ・ 肝臓暗色化 (11 例)、肝臓腫大 (3 例) ・ 小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加 ・ 小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少 ・ 肝臓有糸分裂増加(2 例)、アポトーシス(1 例) ・ CYP、BROD、EROD、PROD 増加 ・ ラウリン酸水酸化酵素減少

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

(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類似の肝薬物代謝酵素を誘導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った。フルオピコリドは投与後速やかに広範な組織に分布し、組織中濃度は腸+内容物、肝臓、腎臓及び副腎で比較的高かったが、時間の経過に伴って低下した。主要代謝経路は①フェニル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 C-N 結合の酸化的開裂 (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った。主な残留成分は親化合物であった。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 C-N 結合の酸化的開裂による M1 及び M2 の生成と推定された。

土壌中運命試験において、推定半減期は好氣的土壌中で 270~336 日、嫌氣的土壌中で 377~471 日であった。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。好氣的土壌中では最終的に二酸化炭素まで分解されると考えられた。

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 日であった。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 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -フルオピコリドで 231 日 (春期の東京での換算値) であった。滅菌緩衝液での $\text{pyr-}^{14}\text{C}$ -フルオピコリド及び滅菌自然水での $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -フルオピコリドは試験条件下で安定であった。

火山灰・軽埴土及び沖積・埴壤土を用いて、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 年超であった。

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った。

ラットの急性経口 LD_{50} は雌雄で 5000 mg/kg 体重超、経皮 LD_{50} は雌雄で 5000 mg/kg 体重超、吸入 LC_{50} は雌雄で 5.16 mg/L 超であった。

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 体重であった。

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/日であった。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類似の肝薬物代謝酵素 (CYP、BROD、EROD、PROD 及び UDPGT) を誘導することが示された。肝細胞腺腫の増加は、本剤投与による肝薬物代謝酵素の誘導及び一過性の増殖活性によるものと考えられた。本試験結果及び遺伝毒性試験結果から、肝細胞腺腫の発生機序は、遺伝毒性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 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ²
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：7.4 雌：8.4	雄：109 雌：119	雄：肝及び腎比重量増加、小葉 中心性肝細胞肥大等 雌：脾絶対及び比重量減少等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	雄：15.0 雌：18.0	雄：107 雌：126	雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	雄：8.4 雌：10.8	雄：31.5 雌：41.0	雄：肝及び腎比重量増加、小葉 中心性肝細胞肥大等 雌：生殖器周囲の黄色着色 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖 毒性試験	親動物及び児動物 P雄：25.5 P雌：32.9 F ₁ 雄：28.3 F ₁ 雌：34.6	親動物及び児動物 P雄：103 P雌：127 F ₁ 雄：117 F ₁ 雌：142	親動物雌雄：体重増加抑制、肝 及び腎に病理組織学的変化等 児動物雌雄：低体重、脾及び胸 腺絶対重量減少等 (繁殖能に対する影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	母動物：60 胎児：60	母動物：700 胎児：700	母動物：体重増加抑制 児動物：低体重、頭腎長減少、 骨格異常増加等
マウス	18カ月間 発がん性 試験	雄：7.9 雌：11.5	雄：64.5 雌：91.9	雌雄：肝絶対及び比重量増加、 肝細胞肥大
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：70 雌：70	雄：1000 雌：1000	雌雄：肝絶対及び比重量増加
	1年間 慢性毒性 試験	雄：300 雌：300	雄：1000 雌：1000	雄：体重増加抑制、肝比重量増 加 雌：T.Chol 増加
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：20 胎児：20	母動物：60 胎児：60	母動物：死亡、早産等 胎児：体重及び頭腎長減少 (催奇形性は認められない)

²：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-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
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-N-(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-N[(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-N(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-N(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-N(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-N(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-N(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-N(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-N(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	N-アセチル 2,6-ジクロロ-ベンズアミド
M10	脱クロロ S-メチル体
M11	2-クロロ-N(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-N(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-N(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-N(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-N(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 S-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romo-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 _{max}	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 _{1/2}	半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	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) : Safepharma 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-siryoul-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-siryoul-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)
 - 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/sougoul_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)