

## 農薬評価書

# フルアクリピリム

2008年10月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 血中濃度推移	7
(2) 排泄(単回経口)	7
(3) 胆汁中排泄	8
(4) 体内分布	8
(5) 代謝物同定・定量	9
2. 植物体内運命試験	9
(1) みかん	9
(2) りんご	11
3. 土壌中運命試験	12
(1) 土壌中運命試験(好氣的条件)①	12
(2) 土壌中運命試験(好氣的条件)②	12
(3) 土壌吸着試験	13
4. 水中運命試験	13
(1) 加水分解試験(緩衝液)	13
(2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水)	13
5. 土壌残留試験	13
6. 作物残留試験	14
7. 一般薬理試験	14
8. 急性毒性試験	15
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	16
10. 亜急性毒性試験	16
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	16

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) .....	17
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	17
(4) 代謝物 B を用いた 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) .....	17
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	18
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) .....	18
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	18
(3) 80 週間発がん性試験 (マウス) .....	19
1 2. 生殖発生毒性試験 .....	20
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) .....	20
(2) 発生毒性試験 (ラット) .....	21
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	21
1 3. 遺伝毒性試験 .....	22
1 4. その他の試験 .....	24
(1) マウスを用いた発がん性試験の盲腸リポフスチン沈着と アポトーシスの関連についての検討 .....	24
(2) ラットを用いた中期肝発がん性試験及び肝細胞増殖活性の検討 .....	24
(3) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 .....	25
(4) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 .....	25
(5) マウスを用いた胃酸分泌試験 .....	26
(6) マウスの小腸及び肝臓に対する細胞増殖活性及びアポトーシスへの影響 .....	26
(7) [pyr- <sup>14</sup> C]フルアクリピリムのラット及びマウスにおける消化管内代謝物の比較 ...	26
(8) CHL 細胞を用いた細胞毒性試験 .....	26
(9) 肝ミクロゾームを用いたスーパーオキシドの発生について .....	27
(10) 脂質過酸化に及ぼすフルアクリピリムの影響 .....	27
(11) マウスの盲腸粘膜上皮細胞の増殖及びアポトーシスに及ぼす影響 .....	28
(12) まとめ .....	28
III. 食品健康影響評価 .....	29
・別紙 1: 代謝物/分解物等略称 .....	32
・別紙 2: 検査値等略称 .....	34
・別紙 3: 作物残留試験成績 .....	35
・参照 .....	36

### <審議の経緯>

- 2001年 12月 20日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2007年 3月 5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 0305022 号）  
2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照 2、3）  
2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 4）  
2007年 7月 9日 第 6 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 5）  
2008年 8月 19日 第 42 回農薬専門調査会幹事会（参照 6）  
2008年 9月 4日 第 253 回食品安全委員会（報告）  
2008年 9月 4日 より 10月 3日 国民からの御意見・情報の募集  
2008年 10月 14日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告  
2008年 10月 16日 第 258 回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

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 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>

（2007年 3月 31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(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 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  
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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵

根本信雄  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

## 要 約

殺虫剤（殺ダニ剤）である「フルアクリピリム」(CAS No.178813-81-5) について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（みかん、りんご）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット、マウス）、亜急性毒性（ラット、マウス、イヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フルアクリピリム投与による毒性影響は、主に肝臓に認められ、マウスのみ小腸及び盲腸に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスに肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雄ラットに皮膚組織球肉腫、雄マウスに十二指腸腺腫及び腺癌の増加が認められたが、フルアクリピリムに遺伝毒性は認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、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2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.059 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

殺虫剤（殺ダニ剤）

### 2. 有効成分の一般名

和名：フルアクリピリム

英名：fluacrypyrim (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：メチル＝(*E*)-2- $\{\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- $\sigma$ トリル}-3-メトキシアクリラート

英名：methyl (*E*)-2- $\{\alpha$ -[2-isopropoxy-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yloxy]- $\sigma$ tolyl}-3-methoxyacrylate

#### CAS (No.178813-81-5)

和名：ベンゼンアセティックアシッド,  $\alpha$ -(メトキシメチレン)-2-[[[2-(1-メチルエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)-4-ピリミジニル]オキシ]メチル]-メチルエステル

英名：benzeneacetic acid,  $\alpha$ -(methoxymethylene)-2-[[[2-(1-methylethoxy)-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]oxy]methyl]-methyl ester

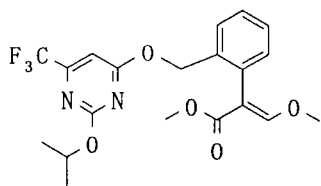
### 4. 分子式

$C_{20}H_{21}F_3N_2O_5$

### 5. 分子量

426.39

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フルアクリピリムは、独国 BASF 社により開発された新規殺虫剤（殺ダニ剤）であり、その後、日本曹達（株）に継承された。本剤は各種ハダニに対して殺ダニ活性を示す。作用機構はミトコンドリアにおける電子伝達系酵素複合体Ⅲの阻害による呼吸阻害作用と推察される。

2001年12月に日本において農薬登録を取得している。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験（II. 1~4）は、フルアクリピリムのピリミジン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリム）及びフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリム）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、フルアクリピリムに換算した。代謝物/分解物等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) 血中濃度推移

SD ラット（一群雄 5 匹、雌 4 匹）に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリムを低用量（5 mg/kg 体重）または高用量（500 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

赤血球中の放射能濃度は、低用量群で雌雄ともいずれの時点においても血漿中濃度と比べ 1/7~1/2 と低かった。赤血球中での  $T_{1/2}$  は雄で 25 時間、雌で 21 時間であり、投与 72 時間後に放射能濃度は検出限界未満となった。高用量群では赤血球中の放射能濃度は検出限界レベル前後で推移したため、吸収及び消失速度等のパラメーターを算出することはできなかった。（参照 2）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	8	6	12	24
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.73	1.02	6.65	9.81
$T_{1/2}$ (時間)	13.0	14.3	10.5	18.2

#### (2) 排泄（単回経口）

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリムまたは [phe- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリムを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリム投与群の雌雄では、用量にかかわらず投与後 96 時間以内で総投与放射能（TAR）の 91.7~104% が回収された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 48 時間に低用量群では 55.0~66.8% TAR、高用量群では 91.5~94.8% TAR が排泄された。尿中への排泄は投与後 96 時間に低用量群で 20.7~28.8% TAR、高用量群で 3.9~4.8% TAR と糞中排泄に比べて少なかった。用量及び性別による顕著な差は認められなかった。

[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリム投与群の雌雄において、投与後 96 時間の回収率は 91.4~97.4% TAR であった。主要排泄経路は糞中であり、投与後 48 時間に低用量群では 62.1~74.0% TAR、高用量群では 88.3~90.2% TAR が排泄された。尿中



への排泄は投与後 96 時間に低用量群で 15.6~24.1%TAR、高用量群では 2.4% TAR が排泄された。投与後 96 時間に各組織内に残っている放射能は 1%TAR 以下であった。用量及び性差による顕著な差は認められなかったが、高用量群では尿への排泄が低下し、糞中への排泄が増加した。標識位置の違いによる排泄パターン及び主排泄経路に顕著な差は認められなかった。(参照 2)

### (3) 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した SD ラット (一群各雄 3 匹、雌 3~4 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量または高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間以内に、低用量群では約 60~67%TAR、高用量群では約 5~7% TAR が胆汁中に排泄された。2 用量ともに、経口投与ラットの尿中排泄率と比較して胆管カニューレ装着ラットの方が尿中排泄率が少なく、糞中排泄率が多いことより、本剤が腸肝循環を受ける可能性が示された。推定消化管吸収率 (胆汁・尿中排泄率と体内残存率 (消化管を除く) の合計値) は、低用量群の雄で 76% TAR、雌で 79%TAR、高用量群の雄で 8%TAR、雌で 7%TAR であり、雌雄間では同等であったが、高用量投与群では低用量投与群より極めて低かった。(参照 2)

### (4) 体内分布

SD ラット (一群雌雄各 6 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量または高用量、[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム低用量投与群の投与 6 時間後 ( $T_{max}$ ) では、消化管 (内容物を含む) 及びカーカスを除くと肝臓 (3.86~5.06  $\mu\text{g/g}$ 、3.2~4.0%TAR) での放射能濃度が最も高く、血漿、腎臓、血液がこれに次いで高かった。高用量投与群の投与 24 時間後 ( $T_{max}$ ) においても、肝臓 (19.9~24.8  $\mu\text{g/g}$ 、0.2%TAR) での放射能が最も高く、次いで下垂体、脂肪、甲状腺、血漿、腎臓で高かった。 $C_{max}$  時点での臓器内の放射能濃度に雌雄間の顕著な差は認められなかった。いずれの用量群とも、その後経時的に減少し、投与 96 時間後には各臓器・組織中の放射能は全て 0.1%TAR 未満となり、放射能の蓄積は認められなかった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム低用量の投与 6 時間後 ( $T_{max}$ ) では、消化管 (内容物を含む) 及びカーカスを除くと肝臓 (4.05~4.55  $\mu\text{g/g}$ 、3.0~3.9%TAR) での放射能濃度が最も高く、腎臓、血漿、脂肪がこれに次いで高かった。投与 96 時間後では肝臓で 0.2~0.3%TAR が残存し、その他の臓器・組織中の放射能は全て 0.1%TAR 未満となった。[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム低用量投与において、雌雄に係わりなく顕著な蓄積性を示す臓器・組織は認められなかった。

各臓器・組織ともに [phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムの方が [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムに比べてやや高い濃度を示し、[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムに固有の組織親和性の高い代謝物が存在する可能性が示唆された。(参照 2)

## (5) 代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムまたは [phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量または及び高用量で単回経口投与し、投与後 96 時間までに採取した尿及び糞[1.(2)], ならびに胆管カニューレを装着した SD ラット (一群各雄 3 匹、雌 3~4 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量または高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間まで採取した胆汁[1.(3)]を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。また、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量投与した雌雄及び高用量投与した雌の脂肪組織中代謝物[1.(4)]についても同定・定量した。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム投与群の尿中からは、D (低・高用量で <0.2% TAR) 及び F (検出されず) のグルクロン酸抱合体 M (低用量では 10~11% TAR、高用量では 2% TAR) が主要代謝物として検出された。

糞中からは、親化合物 (低用量では 6~10% TAR、高用量では 82~88% TAR) の他は、K (低用量では 14~15% TAR、高用量では 2~3% TAR)、G (低用量では 6~9% TAR、高用量では 1~3% TAR)、H (低用量では 2~5% TAR、高用量では 1% TAR) が主要代謝物として検出され、その他の代謝物は 5% TAR 以下であった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム投与群の尿中からは、HPLC 上で多くのピークが検出されたが、参照物質と一致する代謝物は認められなかった。

糞中からは、親化合物の他は、K (低用量では 14~18% TAR、高用量では 1~2% TAR) 及び G (低用量では 4~10% TAR、高用量では 1.0~1.3% TAR) が主要代謝物として検出され、その他は 4% TAR 以下であった。

胆汁中からは、遊離の代謝物として K (低用量では 8~10% TAR、高用量では 0.6~0.9% TAR) が、抱合体として、N (低用量では 9~15% TAR、高用量では 0.8~1.5% TAR)、R (低用量では 7~12% TAR、高用量では 1.0~1.1% TAR) 及び Q (低用量では 7~9% TAR、高用量では 0.5~0.7% TAR) が主要代謝物として検出された。

主要代謝経路は、フェニル環の水酸化 (G)、メトキシアクリラートの 2 重結合の還元と水酸化 (H、L)、メチルエステルの加水分解 (E)、アクリラート基の 2 重結合の酸化的開裂 (J、D)、メトキシアクリラート基の脱メチル (K)、ピリミジン環のイソプロポキシ基の酸化 (I)、エーテル結合の開裂 (F) 及び *O*-グルクロン酸抱合化 (M、N、O、P、Q、R) であった。

排泄及び代謝様式に、標識位置の違いの差及び性差はないと考えられた。

脂肪組織中からは親化合物のみが同定され、投与 6 時間後で 0.19~0.32 µg/g (43.0~56.0% TAR)、投与 24 時間後で 3.14 µg/g (51.3% TAR : 雌) であった。

(参照 2)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) みかん

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムまたは [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムの 500 g ai/ha 相当量を、温室内で生育させた鉢植えのみかん (品種 : 青島) の木に 1 回または 2 回散布 (1 回散布 21 日後) し、84 日後まで葉及び果実を定期的に採取して植物

体内運命試験が実施された。[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回及び 2 回散布後における果実及び葉中の各代謝物等残留量を表 2 及び 3 に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回散布後の各代謝物等残留量を表 4 に示した。

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回及び 2 回散布後の葉及び果実表面に付着した放射能は、時間の経過と共に組織内にわずかに浸透した。表面洗浄により除去された放射能は葉で総残留放射能 (TRR) の 85~99.5%、果実で 65~97%TRR であった。表面洗浄後の果実内の残留放射能は果肉に浸透し、果皮に 6~34%TRR が、果肉には 0.1~1.4%TRR が分布した。

移行性を検討するために、中位葉に [phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを 1 回塗布し、処理 14、28 日後に上位葉、中位葉 (処理部) 及び下位葉を採取し、放射能を測定した。上位葉及び下位葉での放射能は 0.1%TRR 以下であり、フルアクリピリムは移行しなかった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回及び 2 回処理区における処理 84 日後 (果実成熟期) の果実及び葉中の主要残留物は未変化体のフルアクリピリムであった。微量代謝物として E 及び D が存在した。その他未知代謝物で 10%TRR を超えるものはなかった。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム散布区における洗浄液中の放射能は葉で 80%TRR 以上、果実で 78%TRR 以上であった。葉及び果実表面に付着した放射能は、時間の経過と共に組織内にわずかに浸透し、表面洗浄後の果実内の残留放射能は果皮に 0.7~22%TRR が、果肉には 0.01%TRR 未満~0.8%TRR が分布した。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム散布区における処理 84 日後の果実及び葉中の主要残留物は未変化体のフルアクリピリムであった。主要代謝物として B が、微量代謝物として D が、未知代謝物は 4 種類存在した。

以上、みかんに散布したフルアクリピリムの大部分は表面に留まり、果実及び葉内部への浸透移行性は少なく、フルアクリピリムが主要成分として残留した。主要代謝経路は、フルアクリピリムのアクリル酸メチルエステル部分の加水分解により E を生成し、その後アクリレート基の 2 重結合の酸化的開裂と酸化により D を生成すると推定された。(参照 2)

表 2 [phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回散布後の各代謝物等残留量

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]フルアクリピリム							
	果実				葉			
	0 日		84 日		0 日		84 日	
処理後日数	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg
フルアクリピリム	95.4	0.387	75.7	0.140	99.5	17.2	88.4	7.20
E		n.d.	2.1	0.004		n.d.	0.99	0.080
D	1.4	0.006	3.4	0.006		n.d.	2.0	0.165

n.d. : 検出されず。

表3 [phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 2 回散布後の各代謝物等残留量

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]フルアクリピリム							
部位	果実				葉			
投与後日数	0 日		63 日		0 日		63 日	
	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg
フルアクリピリム	98.0	0.689	81.5	0.282	98.9	26.8	94.2	19.55
E		n.d.		n.d.	0.11	0.031	0.21	0.043
D		n.d.	2.5	0.009	0.03	0.007	1.7	0.347

n.d. : 検出されず。

表4 [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回散布後の各代謝物残留量

標識体	[pyr- <sup>14</sup> C]フルアクリピリム							
部位	果実				葉			
投与後日数	0 日		84 日		0 日		84 日	
	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg
フルアクリピリム	98.3	0.6991	80.1	0.1113	98.1	15.3949	80.3	4.9749
B	0.10	0.0009	5.1	0.0070	0.17	0.0270	4.9	0.3075
D	0.01	0.0001	0.50	0.0007	0.01	0.0016	1.2	0.0735

## (2) りんご

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを 750 g ai/ha 相当量を、鉢植えのりんご（品種：フジ（晩生種））の木に散布し、その後ファイトトロンで生育させ、処理 84 日後まで定期的に葉及び果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

果実の総残留放射能濃度は散布直後の 0.54 mg/kg から 84 日後の 0.06 mg/kg へ、葉では 22.3 mg/kg から 9.3 mg/kg へ減少した。試験期間中の洗浄液中の放射能は、時間の経過と共に果実では散布直後の 99%TRR から 84 日後の 48%TRR、葉では散布直後の 99%TRR から 84 日後の 68%TRR へと減少した。果実中の放射能は散布直後の 1%TRR 未満から 84 日後の 52%TRR に増加した。葉では、同様に散布直後の 1%TRR から 84 日後の 32%TRR へ増加した。

処理 84 日後（果実成熟期）における果実中の主要残留物は未変化体のフルアクリピリムで 53.3%TRR (0.034 mg/kg) であった。主要代謝物は B で、5.8%TRR (0.004 mg/kg) であった。その他の微量代謝物は 3 種類存在し、3.8%TRR 以下であった。残渣は、その大部分 (13.7%TRR、0.0084 mg/kg) が植物体構成成分に緩やかに結合した可溶性成分であった。

処理 84 日後の葉の主要残留物は未変化体のフルアクリピリムで 75.8%TRR (7.06 mg/kg) であった。主要代謝物は B で、8.7%TRR (0.813 mg/kg) であった。その他の微量代謝物は 3 種類存在し、2.7%TRR 以下であった。

以上、りんごに散布したフルアクリピリムの大部分は表面にとどまり、果実及び葉の内部への浸透移行性は少なく、フルアクリピリムが主要成分として残留した。主要代謝物として、植物体表面で異性化した B が検出されたが、その生成量

は少なかった。主要代謝経路は、フルアクリピリムが異性化により B を生成すると推定された。フルアクリピリムのピリミジン環とベンゼン環の間のエーテル結合が開裂した代謝物は認められなかった。(参照 2)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 土壌中運命試験 (好氣的条件) ①

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを軽埴土 (高知) に乾土あたり 0.50 mg/kg の濃度で添加し、好氣的条件下における土壌中運命試験が実施された。

<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 以外の揮発性物質の生成はみられなかった。処理 274 日後の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 発生量は総処理放射能 (TAR) の 22.5% で、抽出された放射能は処理直後の 94.8% TAR から処理 274 日後に 51.4% TAR に減少した。

フルアクリピリムは経時的に減衰し、処理 274 日後には 15.4% TAR になった。フルアクリピリムの推定半減期は約 40 日と推定された。主要分解物は E であり最大で 33.7% TAR (処理 84 日後) 検出され、274 日後に 27.4% に減少した。他に少量の未知分解物が検出された。

フルアクリピリムは、そのアクリル酸メチルエステル部分の加水分解により E を生成し、さらに種々の分解を経て二酸化炭素まで分解されるものと推察された。(参照 2)

#### (2) 土壌中運命試験 (好氣的条件) ②

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムまたは[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを火山灰埴壤土 (長野) に乾土あたり 0.767~0.752 mg/kg の濃度で添加し、好氣的条件下における土壌中運命試験が実施された。

<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 以外の揮発性物質の生成はみられなかった。処理 180 日後の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 発生量は [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムで 11.8% TAR、[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムで 12.1% TAR であった。抽出された放射能は両標識体において、処理直後の 96.9~98.5% TAR から処理 180 日後に 51.0~53.7% TAR に減少した。土壌結合残渣は経時的に増加し、処理 180 日後に 26.1~29.1% TAR に達した。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムまたは[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを処理した土壌中で、フルアクリピリムは経時的に減衰し、処理 180 日後には、それぞれ 27.0% TAR 及び 30.4% TAR であった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム及び[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムの推定半減期はそれぞれ 108 及び 119 日と算出された。両標識体とも主要分解物は E であり、生成量は処理 180 日後で 18.8 及び 16.4% TAR とほぼ同等であった。なお、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム処理土壌において、2 つの環の間のエーテル結合が開裂した F が最大で 3.11% TAR 検出された。

フルアクリピリムの主要代謝経路は、アクリル酸メチルエステル部分の加水分解により E を生じ、また 2 つの環の間のエーテル結合の開裂により F を生じ、さらに種々の分解を経て二酸化炭素まで分解されるものと推定された。(参照 2)

### (3) 土壌吸着試験

4種類の国内土壌（埴壤土（北海道）、重埴土（茨城）、砂質埴壤土（愛知）、軽埴土（高知））を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着等温式による吸着係数  $K_{ads}$  は 13.3~31.4、有機炭素含量による補正吸着係数  $K_{oc}$  は 603~1,752 であった。（参照 2）

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験（緩衝液）

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを用い、滅菌 0.1M Clark and Lubs 緩衝液（予備試験では pH 4、7 及び 9、本試験は pH 9）における加水分解試験が実施された。

予備試験の結果、pH 4 及び 7 において、50°C、5 日間の分解率は 2% TAR 以下であり、pH 9 では 18% TAR であった。本試験は pH 9 でのみ実施し、25 及び 35°C におけるフルアクリピリムの残存率は 30 日後でそれぞれ 86.4 及び 75.6% TAR であった。分解物として、B（pH 9 のみ）、F 及び E が検出された。25 及び 35°C におけるフルアクリピリムの推定半減期はそれぞれ 574 及び 131 日であった。（参照 2）

### (2) 水中光分解試験（蒸留水及び自然水）

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを蒸留水（滅菌精製水）及び河川水（神奈川県、pH 7.86）に添加し、キセノンランプ光（光強度：600 W/m<sup>2</sup>、測定波長：290~800 nm）を 25±1°C で 30 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

フルアクリピリムの半減期は、蒸留水及び河川水でそれぞれ 25.7 及び 22.4 日と算出された。自然太陽光 [北緯 35 度（東京）、春] 換算による推定半減期は、蒸留水及び河川水でそれぞれ 156 及び 136 日であった。光分解物として、B（最大約 22% TAR）、C（最大約 12% TAR）、F（最大約 16% TAR）が同定された。（参照 2）

## 5. 土壌残留試験

洪積・埴土（石川）及び火山灰・埴壤土（長野）を用い、フルアクリピリム及び分解物 E を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。推定半減期は表 5 に示されている。（参照 2）

表 5 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			フルアクリピリム	フルアクリピリム +分解物
容器内試験	0.75 mg/kg	洪積・埴土	約 32 日	約 59 日
		火山灰・埴壤土	約 49 日	約 84 日
圃場試験	750 g ai/ha	洪積・埴土	約 7 日	約 7 日
		火山灰・埴壤土	約 19 日	約 29 日

\*) 圃場試験では 30%SC を使用。

また、水中光分解試験の主成分である異性体 B についても土壌残留試験を実施した。その結果、容器内試験及び圃場試験においても、B は定量限界未満であった。

## 6. 作物残留試験

果実を用いて、フルアクリピリム及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

フルアクリピリムの最高値は最終散布 7 日後の温州みかん（果皮）における 3.00 mg/kg、代謝物 B の最高値は終散布 42 日後の温州みかん（果皮）における 0.06 mg/kg であった。（参照 2）

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット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 6 に示されている。（参照 2）

表 6 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (腹腔内)	128	320	認知力、運動性、中枢興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、反射、自律神経系の項目に興奮性症状と抑制性症状が混在（用量依存性有）。800 mg/kg 体重以上で死亡。
	一般状態	SD ラット	雄 5	0, 800, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。
	ヘキソバル ピタール 睡眠	ICR マウス	雄 8	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800 (腹腔内)	51.2	128	睡眠時間の延長。
	体温	SD ラット	雄 5	0, 800, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0, 800, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。
	小腸炭末 輸送	ICR マウス	雄 8	0, 8.19, 20.5, 51.2, 128, 320, 800 (腹腔内)	20.5	51.2	輸送能の抑制。

呼吸循環器系	血圧 心拍数	SD ラット	雄 5	0, 2,000、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。
骨格筋	握力	SD ラット	雄 5	0, 800、 2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。
尿	尿量、尿中電 解質排泄量、 浸透圧、pH、 潜血、蛋白質、 ケトン体、 グルコース量	SD ラット	雄 5	0, 2,000、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。

## 8. 急性毒性試験

フルアクリピリム（原体）、代謝物及び原体混在物を用いた急性毒性試験が実施及び報告された。結果は表 7 に示されている。（参照 2）

表 7 急性毒性試験結果概要

検体	投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	下痢、肛門周囲の汚染
	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口	ビーグル犬 雄 2 匹、雌 4 匹	>2,000	>2,000	嘔吐、下痢、軟便、被検物質混入便
	経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	鼻部周囲着色、肛門性器周囲の汚れ
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L) >5.09      >5.09		嗜眠、立毛
代謝物 B	経口	SD ラット 雌雄各 3~5 匹	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) >5,000      >5,000		反応性の低下、肛門周囲の汚染
代謝物 D	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,790	1,590	間代性痙攣、よろめき歩行、脱力、後肢麻痺、昏睡、尿付着、眼周囲の赤色汚染、死亡（雌雄とも 1,250 mg/kg 体重以上）
代謝物 E	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 F	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	1,250~ 2,000	よろめき歩行、脱力、後肢麻痺、昏睡、流涎、死亡（雌雄とも 1,250 mg/kg 体重以上）
原体混在物 ①	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	よろめき歩行、脱力、死亡（雄：500 mg/kg 体重以上、雌：2,000 mg/kg 体重以上）



原体混在物 ②	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 ③	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	637	483	運動失調、下痢、うずくまり、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少、呼吸困難、爪先歩行、死亡(雄:707 mg/kg 体重以上、雌:500 mg/kg 体重以上)
原体混在物 ④	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	うずくまり、立毛
原体混在物 ⑤	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,356	909	運動失調、下痢、脱水症、利尿、四肢の蒼白、削瘦、うずくまり、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少、呼吸困難、眼、口及び鼻部周囲の汚染、振戦、開脚歩行及び爪先歩行、死亡(雄:1,000 mg/kg 体重以上、雌:707 mg/kg 体重以上)
原体混在物 ⑥	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	うずくまり
原体混在物 ⑦	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	うずくまり、嗜眠、運動失調、呼吸数減少、利尿、眼、口及び鼻部周囲の汚染、爪先歩行
原体混在物 ⑧	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 ⑨	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	運動失調、うずくまり、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少、呼吸困難、眼、口及び鼻部周囲の汚染、死亡(雄 1 例のみ)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、眼粘膜に対しわずかな刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

2,000 ppm 以上の投与群の雌で肝臓比重量<sup>1</sup>の増加が観察されたが、肝臓に関連する血液生化学的検査及び病理組織学的検査において変化が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (129 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (30.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 8 90 日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率低下 (投与 1 及び 28 日)</li> <li>・MCV 低下、PLT 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少、食餌効率低下 (投与 1 及び 14 日)</li> </ul>
2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
400 ppm 以下		毒性所見なし

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群雄では投与 2 週間までに体重増加抑制が、また投与第 1 週時に摂餌量の減少が認められたが、これらは、検体に対する忌避作用のためと推察された。7,000 ppm 投与群雌では無機リン及び T.Chol の増加が、雌雄では肝臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

3,000 ppm 投与群の雌雄においては肝比重量の増加が認められたが、血液生化学的検査項目、病理組織学的検査等において関連する変化が認められなかったため、投与の影響ではあるものの毒性変化ではないと考えられた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄において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 3,000 ppm (雄 : 500 mg/kg 体重/日、雌 : 640 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、20、150 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で軟便、下痢及び嘔吐が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 9 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎</li> <li>・ALP 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎</li> </ul>
150 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便、下痢、嘔吐</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便、下痢、嘔吐</li> </ul>
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### (4) 代謝物 B を用いた 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 B : 0、200、2,000 及び 20,000 ppm) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 10 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄：163 mg/kg 体重/日、雌：162 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 10 代謝物 B を用いた 28 日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 日目)</li> <li>・ 甲状腺絶対重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 日目)</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軟便、嘔吐等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 11 1 年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ OCT 及び ALP 増加</li> <li>・ T.Chol、PL、Alb 及びα 1 Glob 分画減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下痢</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ OCT 及び ALP 増加</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日 以上	・ 軟便、下痢、嘔吐	・ 軟便、嘔吐
10 mg/kg 体重/日	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 70 匹：53 週投与群雌雄各 20 匹、105 週投与群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、125、1,000、8,000 (雄) /4,000 (雌) ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 12、雄ラットの肝臓に認められた変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫/癌の発生頻度は表 13 に示されている。

その他の腫瘍性病変として、8,000 ppm 投与群の雄において血液組織球肉腫が有意に増加した [対照群 0/50、8,000 ppm 投与群 5/50 (10%)]. 同投与群における発生頻度は試験実施機関の背景データ [0~5/68 (7.4%)] をわずかに上回っている。