

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 (ISO 名)

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

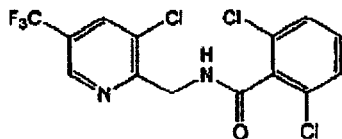
4. 分子式

C₁₄H₈Cl₃F₃N₂O

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}C で標識したもの（phe- ^{14}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}C で標識したもの（pyr- ^{14}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}C -フルオピコリド及び pyr- ^{14}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}C -フルオピコリド及び pyr- ^{14}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}C -フルオピコリド及び pyr- ^{14}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			
	A		B		A		B	
標識体*								
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*	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}C -フルオピコリド、B : pyr- ^{14}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			
	A		B		A		B	
標識体*								
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*	6.34	5.10
$T_{1/2}$ (hr)	56.6	121	80.3	140	94.4	125	79.2	124

*) A : phe-¹⁴C-フルオピコリド、B : pyr-¹⁴C-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-¹⁴C-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-¹⁴C-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つた。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 であつた。(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			
		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-¹⁴C-フルオピコリド、B : pyr-¹⁴C-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-¹⁴C-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-¹⁴C-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-¹⁴C-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) であつた。pyr-¹⁴C-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) であつた。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 (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-¹⁴C-フルオピコリド、B : pyr-¹⁴C-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-¹⁴C-フルオピコリド及び pyr-¹⁴C-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_{max}、C_{max}/2、C_{max}/4 及び C_{max}/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 ¹⁾	性別	T _{max} 付近 ²⁾	最終試料採取時間 ³⁾
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)、甲状腺(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)、膵臓(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)、膵臓(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(59.4)、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)、膵臓(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(84.3)、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)、膵臓(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-¹⁴C-フルオピコリドを、B は pyr-¹⁴C-フルオピコリドを示す。

2) : phe-¹⁴C-フルオピコリド投与群は 8 時間後、pyr-¹⁴C-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-¹⁴C-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-¹⁴C-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-¹⁴C-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-¹⁴C-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-¹⁴C-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-¹⁴C-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-¹⁴C-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C-N結合の酸化的開裂（アミド体(M1)及びアルキル酸化体(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 ¹⁾	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)
--	--	---	---	-------------------------------

1) : 標識体 A は phe-¹⁴C-フルオピコリドを、B は pyr-¹⁴C-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-¹⁴C-フルオピコリド及び pyr-¹⁴C-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- ¹⁴ C-フルオピコリド		pyr- ¹⁴ 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 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。(参照 10)

(2) ぶどう

phe-¹⁴C・フルオピコリド及び pyr-¹⁴C・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- ¹⁴ C・フルオピコリド		pyr- ¹⁴ 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-¹⁴C・及び pyr-¹⁴C・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-¹⁴C・及び pyr-¹⁴C・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-¹⁴C・及び pyr-¹⁴C・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 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。(参照 11)

(3) レタス

phe-¹⁴C-フルオピコリド及び pyr-¹⁴C-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- ¹⁴ C-フルオピコリド	pyr- ¹⁴ C-フルオピコリド	phe- ¹⁴ 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-¹⁴C-及び pyr-¹⁴C-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 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。(参照 12)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

phe-¹⁴C-フルオピコリド又は pyr-¹⁴C-フルオピコリドを、砂質植壤土(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-¹⁴C・フルオピコリドが 282 日、pyr-¹⁴C・フルオピコリドが 270 日、壤質砂土で phe-¹⁴C・フルオピコリドが 323 日、pyr-¹⁴C・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-¹⁴C・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-¹⁴C・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-¹⁴C・フルオピコリド又は pyr-¹⁴C・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-¹⁴C・フルオピコリドが 471 日、pyr-¹⁴C・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-¹⁴C・フルオピコリド処理区では M1 が 2.1% TAR、pyr-¹⁴C・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 Koc 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-¹⁴C・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-¹⁴C・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℃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/m²、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ると考えられた。(参照 17)

(3) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）②

pyr-¹⁴C・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℃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/m²、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-¹⁴C・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/m²、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・埴壤土（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 ¹⁾	土壌	フルオピコリド	フルオピコリド+ M1
容器内試験	0.4 mg/kg	火山灰・軽埴土	190 日	>1 年
		沖積・埴壤土	140 日	>1 年
圃場試験	384 g ai/ha	火山灰・軽埴土	45 日	46 日
		沖積・埴壤土	82 日	98 日

¹⁾：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 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (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 (露地) 塊茎 2003 年	2	13.8 ～ 16.5	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 (果実) 2003 年 (海外)	18	125 ～ 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 (果実) 2003 年 (海外)	16	133 ～ 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 実施年	試験 圃場 数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
作物名 実施年	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				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 (露地) 塊茎 2003年	20.6	3	きゅうり (果実) 2003年	1	92	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ばれいしょ (露地) 塊茎 2003年	20.6	3	だいこん (露地) 根部 2003年	1	132	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ばれいしょ (露地) 塊茎 2003年	20.6	3	だいこん (露地) 葉部 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 (プロバモカルブ塩酸塩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 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 枢 神 経 系	一般状態 (Irwin 法)	ラット	雄 5	0、200、600、 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
	自発運動	マウス	雄 5	0、200、600、 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし

	痙攣誘発 (電撃痙攣)作用	マウス	雄 5	0、200、600、 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
	体温	ラット	雄 5	0、200、600、 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	ウサギ	雄 4	0、200、600、 2000 (経口)	2000	—	2000 mg/kg 体重群で 投与 180 分後に心拍 数減少、その他の項目 に影響は認められず
腎機能	尿量・ 尿中電 解質・ 尿浸透圧	ラット	雄 5	0、200、600、 2000 (経口)	200	600	600 mg/kg 以上で尿 量減少、浸透圧上昇
自律神経系	瞳孔径	ラット	雄 5	0、200、600、 2000 (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 経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	全例：立毛 雄：円背位 雌：円背位、歩行異常 (投与後 3 日目に回復)
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		全例：被毛湿り、円背位、立毛、 呼吸数増加 数例：雑音呼吸、鼻または眼周 囲の赤褐色着色 (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 ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
M1	経口	SD ラット	雄：2000 雌：500	・ 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 ・ 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
M2	経口	SD ラット	雄：>2000 雌：>2000	・ 500 mg/kg 体重群雌雄及び 2000 mg/kg 体重群雄で立毛

(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 (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¹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"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少、APTT 延長 ・ TP 及び Glob 増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少 ・ TP、Glob、Cre 及び T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 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
1400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Cre 及び T.Chol 増加 ・ 尿沈渣中上皮細胞増加 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glob 減少、A/G 比増加 ・ 尿量増加、尿比重減少 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 大腿骨骨梁過骨化
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

¹ : 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 (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"> ・ 体重増加抑制 ・ 腎間質性腎炎 ・ 腎髄質顆粒状円柱 ・ 腎皮質尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎皮質尿細管硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1.2. 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、