

(案)

農薬評価書

フラメトピル

(第2版)

2018年12月

食品安全委員会農薬専門調査会

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	4
○ 要 約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット	10
(2) マウス	13
2. 植物体内運命試験	14
(1) 水稻①	14
(2) 水稻②	14
(3) てんさい	15
(4) 小麦	16
3. 土壌中運命試験	17
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	17
(2) 好氣的土壌中運命試験	18
(3) 嫌氣的土壌中運命試験	18
(4) 土壌表面光分解試験	19
(5) 土壌微生物による分解試験	19
(6) 土壌吸着試験	20
(7) 移動度測定試験	20
(8) カラムリーチング試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験	21
(2) 水中光分解試験	21
5. 土壌残留試験	21
6. 作物等残留試験	22
(1) 作物残留試験	22

(2) 後作物残留試験	22
(3) 乳汁移行試験	23
(4) 魚介類における最大推定残留値	23
(5) 推定摂取量	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	28
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	30
(3) 78週間発がん性試験(マウス)	31
12. 生殖発生毒性試験	32
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	32
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	33
(3) 発生毒性試験(ラット)	34
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	35
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験	37
(1) マウスの肝薬物代謝酵素系に対する影響	37
(2) フラメトピル原体の小核誘発機構検討試験	38
III. 食品健康影響評価	39
・別紙1: 代謝物/分解物略称	45
・別紙2: 検査値等略称	46
・別紙3: 作物残留試験成績	48
・別紙4: 推定摂取量	54
・参照	55

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 1996年 10月 29日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2008年 12月 24日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
2009年 1月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0120007号）、関係書類の接受（参照2～4）
2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年 6月 24日 第31回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：てんさい）
2010年 12月 2日 追加資料受理（参照5）
2011年 4月 14日 追加資料受理（参照6、7）
2011年 8月 22日 第10回農薬専門調査会評価第二部会
2011年 9月 13日 第76回農薬専門調査会幹事会
2011年 9月 29日 第401回食品安全委員会（報告）
2011年 9月 29日 から10月28日まで 国民からの意見・情報の募集
2011年 11月 11日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2011年 11月 17日 第407回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照8）
2013年 2月 1日 残留農薬基準告示（参照9）

－第2版関係－

- 2018年 4月 25日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ばれいしょ及びねぎ）
2018年 8月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0808第13号）、関係書類の接受（参照10～12）
2018年 8月 21日 第708回食品安全委員会（要請事項説明）
2018年 11月 5日 第77回農薬専門調査会評価第二部会
2018年 12月 12日 第166回農薬専門調査会幹事会
2018年 12月 25日 第725回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	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

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)

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

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
長尾哲二
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
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦*
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年4月10日から

** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏

佐々木有
代田眞理子
高木篤也

平塚 明
福井義浩
藤本成明

赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2018年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子	本間正充
納屋聖人 (座長代理)	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	篠原厚子	福井義浩
平塚 明 (座長代理)	清家伸康	藤本成明
堀本政夫 (座長代理)	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司 (座長)	桑形麻樹子	山手丈至
平林容子 (座長代理)	中島美紀	山本雅子
義澤克彦 (座長代理)	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野 敦 (座長)	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏 (座長代理)	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学

腰岡政二

・評価第四部会

本間正充（座長）

長野嘉介（座長代理）

與語靖洋（座長代理）

乾 秀之

加藤美紀

川口博明

代田真理子

高橋祐次

玉井郁巳

中島裕司

西川秋佳

根岸友恵

*：2018年6月30日まで

<第166回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

上路雅子

三枝順三

林 真

要 約

カルボキシアミド系殺菌剤「フラメトピル」(CAS No. 123572-88-3)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(ばれいしょ及びねぎ)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(水稻、てんさい等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フラメトピル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)に認められた。発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、200 mg/kg 体重/日投与群で内臓変異の発生頻度増加が認められたが、奇形の増加は認められず、また、ウサギにおいては奇形及び変異の増加は認められなかった。これらのことから、フラメトピルに催奇形性はないと考えられた。

各種毒性試験の結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフラメトピル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.7 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0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フラメトピルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)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：フラメトピル

英名：furametpyr (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(R,S)-5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド

英名：(R,S)-5-chloro-N-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide

CAS (No.123572-88-3)

和名：5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチル-4-イソベンゾフラン-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：5-chloro-N-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-4-isobenzofuranyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamide

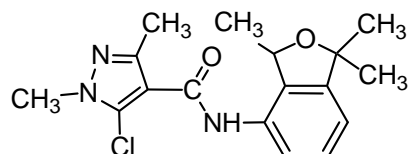
4. 分子式

C₁₇H₂₀N₃O₂Cl

5. 分子量

333.82

6. 構造式



7. 開発の経緯

フラメトピルは、住友化学（株）により開発されたカルボキサミド系殺菌剤であり、イネ紋枯病を始めとする担子菌類に高い活性を示す。その作用

機構は、呼吸系のコハク酸脱水素酵素の阻害と考えられる。

日本では 1996 年に初回農薬登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ばれいしょ及びねぎ）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、フラメトピルのフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの([phe-¹⁴C]フラメトピル)、ピラゾール環の3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの([pyr-¹⁴C]フラメトピル)、代謝/分解物C及びJのピラゾール環の3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの([pyr-¹⁴C]C及び[pyr-¹⁴C]J)並びにCのフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの([phe-¹⁴C]C)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比放射能(質量放射能)からフラメトピルの濃度(mg/kg又はµg/g)に換算した値として示した。

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) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット(一群雌雄各3匹)に、[phe-¹⁴C]フラメトピルを1 mg/kg体重(以下[1.(1)]において「低用量」という。)又は雄に300 mg/kg体重若しくは雌に200 mg/kg体重(以下[1.(1)]において「高用量」という。)で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能の薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

フラメトピルは速やかに吸収され、血中放射能は雌雄とも低用量群で0.5時間後、高用量群で24時間後にC_{max}に達した。その後速やかに減少し、T_{1/2}は雌雄とも低用量群で5時間、高用量群で6時間であった。投与後0~168時間のAUCは低用量群の雄で2.7 hr・µg/g、雌で4.7 hr・µg/gと算出され、雌の方が高かった。(参照7)

表1 血中放射能の薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	200 mg/kg 体重
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	0.5	0.5	24	24
C _{max} (µg/g)	0.38	0.46	38	44
T _{1/2} (hr) ^a	5	5	6	6
AUC _{0-168hr} (hr・µg/g)	2.7	4.7	1,400	1,400

^a: 低用量: 0.5~24 hr、高用量: 24~48 hr

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b]から得られた胆汁及び尿中排泄率の合計から、吸収率は少なくとも93.7%であると算出された。(参照7)

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-¹⁴C]フラメトピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

低用量群では、消化管及びその内容物以外の組織中残留放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示し、最も高かったのは肝臓（3.80～4.23 µg/g）、次いで腎臓（1.20～1.21 µg/g）であった。その後全ての臓器・組織で速やかに減少し、投与 24 時間後には 0.17 µg/g 以下となった。

高用量群では、消化管及びその内容物以外の組織中残留放射能濃度は投与 8～24 時間後に最高値を示し、最も高かったのは投与 24 時間後の肝臓（207～559 µg/g）、次いで腎臓（91～106 µg/g）であった。その後全ての臓器・組織で速やかに減少し、投与 72 時間後には 21 µg/g 以下となった。（参照 7）

③ 代謝

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]フラメトピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 7 日の糞及び尿について代謝物同定・定量試験が実施された。また、胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] で得られた胆汁、体内分布試験 [1. (1)②] で得られた血液、肝臓及び腎臓についても、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 3 日の糞及び尿中で、それぞれ 12 及び 16 種類の代謝物が同定された。糞中においては、いずれの代謝物も 5%TAR 未満であったが、低用量群では D（1.52%TAR～4.33%TAR）及び F（3.53%TAR～4.22%TAR）、高用量群では H（3.40%TAR～3.87%TAR）及び I（2.05%TAR～3.65%TAR）が比較的多く検出された。未変化のフラメトピルは、いずれの投与群においても 0.5%TAR 未満であった。

尿中においては、未変化のフラメトピルは検出されず、低用量群では代謝物 D（2.25%TAR～5.58%TAR）、H（3.31%TAR～7.79%TAR）及び E（2.06%TAR～7.57%TAR）、高用量群では H（7.63%TAR～8.17%TAR）が比較的多く検出された。そのほかの代謝物は、いずれも 5%TAR 未満であった。

胆汁中の主要代謝物は各種グルクロン酸抱合体であり、合計で 34.8%TAR～37.2%TAR であった。そのほかに同定された代謝物は 0.29%TAR～1.96%TAR であった。

血液、肝臓及び腎臓における主要代謝物は B、F 及び I であった。これらの代謝物は投与 0.5 又は 4 時間後に最高濃度を示し、投与 24 時間後には 0.006 µg/g 以下に減少した。それぞれの代謝物の最高濃度は、B で 2.2 µg/g（投与 0.5 時間後、雌の肝臓中）、F で 0.56 µg/g（投与 4 時間後、雌の肝臓中）及び I で 0.32 µg/g（投与 0.5 時間後、雄の肝臓中）であった。

フラメトピルのラット体内における主要代謝経路は、①ピラゾール環 1 位の N-脱メチル化による代謝物 B の生成、②代謝物 B の 1,3-ジヒドロイソ

ベンゾフラン環 1 位メチル基の酸化による代謝物 F 及び D の生成、③代謝物 F のピラゾール環 3 位メチル基の酸化による代謝物 E の生成、④代謝物 B の 1,3-ジヒドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化による代謝物 I の生成及び代謝物 F の 1,3-ジヒドロイソベンゾフラン環 7 位の水酸化による代謝物 H の生成、⑤それに続くアルコール又はフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合であると考えられた。また、[phe-¹⁴C]フラメトピル投与群と [pyr-¹⁴C]フラメトピル投与群の糞尿中代謝物がほぼ同じであったことから、アミド結合の開裂は生じにくいと考えられた。(参照 7)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

代謝物同定・定量試験 [1. (1)③] で採取した投与後 7 日の尿及び糞について、排泄試験が実施された。

投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

雌雄ともに投与放射能の大部分が投与後 3 日で排泄され、投与後 7 日で 97.4%TAR ~ 100%TAR が尿及び糞中に排泄された。呼気中排泄率は 0.01%TAR 以下であった。(参照 7)

表 2 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重				300 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
	雄		雌		雄		雌	
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 7 日	52.5	47.6	53.8	45.5	44.1	53.3	52.0	46.0

b. 胆汁中排泄

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[phe-¹⁴C]フラメトピルを低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 1 及び 2 日の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 3 に示されている。

胆汁中へは投与 2 日後までに雄で 54.2%TAR、雌で 52.5%TAR が排泄され、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された。(参照 7)

表 3 投与後 1 及び 2 日の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	雄			雌		
	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
投与後 1 日	34.0	0.3	45.0	39.2	0.9	51.6
投与後 1~2 日	6.3	0.9	9.2	2.0	0.7	0.9
合計	40.2	1.2	54.2	41.2	1.5	52.5

(2) マウス

① 分布

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]フラメトピルを 1 mg/kg 体重（以下 [1. (2)] において「低用量」という。）又は 450 mg/kg 体重（以下 [1. (2)] において「高用量」という。）で単回経口投与し、投与 7 日後に採取された臓器・組織について体内分布試験が実施された。

低用量群で、投与 7 日後に比較的残留放射能濃度が高かったのは肝臓、腎臓及び皮膚であったが、いずれも 0.005 µg/g 以下であった。そのほかの臓器・組織においては定量限界未満であった。

高用量群においても、投与 7 日後に比較的残留放射能濃度が高かったのは肝臓、腎臓及び皮膚であったが、いずれも 3.4 µg/g 以下であった。そのほかの臓器・組織においては定量限界未満又は 0.6 µg/g 以下であった。

いずれの投与群においても、組織蓄積性及び性差は認められなかった。（参照 7）

② 代謝

体内分布試験 [1. (2)①] に用いたマウスから採取した投与後 3 日の糞及び尿について代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 3 日の糞及び尿中で 25 種類の代謝物が検出され、そのうち 11 種類が同定された。未変化のフラメトピルは糞及び尿中のいずれからも検出されなかった。

糞中においては、低用量群で代謝物 D (4.71%TAR～11.6%TAR) 等が検出されたが、そのほかの代謝物は、いずれの投与群でも 6%TAR 以下であった。

尿中においても、代謝物 D、F 等が検出されたが、いずれの代謝物も 5%TAR 以下であった。グルクロン酸抱合体 (I、G、F 及び未同定代謝物のグルクロン酸抱合体) は、低用量群では雄で合計 2.68%TAR に対して雌で 11.1%TAR であり、雌が雄より約 4 倍高かった。高用量群では性差は認められなかった (雄：15.0%TAR、雌：14.3%TAR)。また、雌雄ともに低用量群より高用量群においてグルクロン酸抱合体が多く検出され、その傾向は雄でより顕著であった。

マウス体内における主要代謝経路はラットと同様であると考えられた。（参照 7）

③ 排泄（尿及び糞中排泄）

体内分布試験 [1. (2)①] に用いたマウスから採取した投与後 7 日の尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

雌雄ともに投与放射能の大部分が投与後 3 日で排泄され、投与後 7 日で 96.9%TAR～104%TAR が尿及び糞中に排泄された。低用量群における尿中

排泄率は雌が雄の約 2 倍の高値を示した。また、高用量群においては、低用量群と比較して尿中排泄率が増加し、その傾向は雄で顕著であった。(参照 7)

表 4 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重				450 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 7 日	19.2	78.9	35.4	61.5	44.9	58.8	47.2	50.1

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻①

水稻 (品種名: 日本晴) に、[phe-¹⁴C]フラメトピル又は[pyr-¹⁴C]フラメトピルを、それぞれ 100 g ai/ha の用量で 1 ポット当たり 5 枚の本葉表面に塗布し、植物体内運命試験が実施された。処理後水稻は温室内で栽培され、処理 1 及び 2 週後の葉が試料として採取された。

葉面処理後の水稻の葉における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

処理葉中における残留放射能は、81.0%TAR 以上が抽出相に認められた。未変化のフラメトピルは、処理 1 週後に 51.7%TAR~59.0%TAR であったが、処理 2 週後には 25.4%TAR~30.0%TAR に減少した。主要代謝物は C 及び J であり、処理 2 週後にはそれぞれ 11.8%TAR~20.1%TAR 及び 19.9%TAR~23.8%TAR 検出された。

代謝物の 87%~90%が両標識体に共通した代謝物であり、アミド結合の開裂した代謝物が検出されなかったことから、水稻においてフラメトピルのアミド結合の開裂を伴う代謝は起こらないと考えられた。(参照 7)

表 5 葉面処理後の水稻の葉における残留放射能濃度

化合物	[phe- ¹⁴ C]フラメトピル				[pyr- ¹⁴ C]フラメトピル			
	処理 1 週後		処理 2 週後		処理 1 週後		処理 2 週後	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
フラメトピル	27.2	51.7	13.5	30.0	34.6	59.0	16.9	25.4
B	0.64	1.2	1.3	2.9	0.95	1.6	1.4	2.1
C	5.88	11.2	9.04	20.1	7.47	12.7	7.81	11.8
J	4.82	9.2	8.95	19.9	8.43	14.4	15.8	23.8

(2) 水稻②

水稻 (品種名: コシヒカリ) の出穂初期 (播種後約 3.5 か月) に、ワグネルポット内の田面水に[phe-¹⁴C]フラメトピルを 600 g ai/ha の用量で田面水処理し、又は登熟期初期 (播種後約 4 か月) の止葉表面若しくは穂に[phe-¹⁴C]フラメトピルを 1 葉若しくは 1 穂当たり 100 g ai/ha の用量で塗布 (葉表面処理又は穂処理) し、植物体内運命試験が実施された。処理後

水稻は温室内で栽培され、田面水処理 38 日後に根、茎葉、もみ殻及び玄米が、葉表面又は穂処理 31 日後に葉（処理葉及び非処理葉：葉表面処理）、もみ殻及び玄米が試料として採取された。

各試料中における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

田面水処理において、4.2%**TAR** が植物体内に取り込まれ、そのうち 3.0%**TAR** (1.63 mg/kg) が茎葉に、0.1%**TAR** 未満 (0.03 mg/kg) が玄米に残存していた。茎葉には未変化のフラメトピル (56.9%**TRR**、0.94 mg/kg) のほかに、代謝物 C (20.5%**TRR**、0.34 mg/kg)、J (6.1%**TRR**、0.1 mg/kg) 及び B (2.5%**TRR**、0.04 mg/kg) が検出された。玄米には未変化のフラメトピル (63.8%**TRR**、0.02 mg/kg) のほかに代謝物 C、J 及び B が検出されたが、いずれも 0.01 mg/kg 未満であった。

葉表面処理において、46.3%**TAR** (160 mg/kg) が処理葉中に残存しており、非処理葉及び玄米に移行した放射能はいずれも 0.1%**TAR** 未満であった。処理葉には未変化のフラメトピル (22.3%**TRR**、35.1 mg/kg) のほかに代謝物 C (23.6%**TRR**、37.0 mg/kg) 及び J (28.1%**TRR**、44.1 mg/kg) が検出された。代謝物 B 及び K も検出されたが、いずれも 5%**TRR** 未満であった。

穂処理において、64.5%**TAR** (54.0 mg/kg) がもみ殻に、6.9%**TAR** (1.55 mg/kg) が玄米に残存していた。玄米には未変化のフラメトピル (63.3%**TRR**、0.98 mg/kg) のほかに、代謝物 C (19.7%**TRR**、0.31 mg/kg) が検出された。代謝物 J 及び B も検出されたが、いずれも 5%**TRR** 未満であった。（参照 7）

表 6 各試料中における残留放射能濃度 [mg/kg (%**TAR**)]

試料	茎葉	処理葉	非処理葉	玄米	もみ殻	根	土壌
田面水処理	1.63 (3.0)	/	/	0.03 (<0.1)	0.89 (0.4)	0.36 (0.8)	0.81 (81.5)
葉表面処理	/	160 (46.3)	0.01 (<0.1)	0.02 (<0.1)	0.33 (0.4)	/	/
穂処理	/	/	/	1.55 (6.9)	54.0 (64.5)	/	/

/: 該当なし

(3) てんさい

ほ場栽培されたてんさい（品種名：Beta 4430R）に、[phe-¹⁴C]フラメトピル又は[pyr-¹⁴C]フラメトピルを、それぞれ 333 g ai/ha の用量で 3 回（収穫の 28、21 及び 14 日前）茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料として、最終散布 14 日後に収穫された根及び葉を使用した。

茎葉散布後のてんさいの根及び葉における残留放射能濃度及び主要代謝物は表 7 に示されている。

てんさいの根における総残留放射能濃度は低かった（0.042～0.073

mg/kg)ことから、茎葉散布したフラメトピルは主として葉の表面に留まり、根への移行は僅かであると考えられた。

根中からは、未変化のフラメトピルが 9.2%TRR～13.0%TRR、代謝物として C が 0.8%TRR～6.3%TRR、J が 1.1%TRR～5.5%TRR 検出された。最も多く検出されたのは極性代謝物であり (62.7%TRR～77.3%TRR)、これは糖などの水溶性の天然成分への ¹⁴C の再取り込みによると考えられた。

葉中からは未変化のフラメトピルが 10.5%TRR～25.2%TRR、主要代謝物として C (8.9%TRR～10.9%TRR)、J (29.3%TRR～33.5%TRR) 及び極性代謝物 (6.9%TRR～17.8%TRR) が検出された。ほかに代謝物 B、K が微量認められた。(参照 7)

表 7 根及び葉における残留放射能濃度及び主要代謝物

試料	画分及び主要化合物	[phe- ¹⁴ C]フラメトピル		[pyr- ¹⁴ C]フラメトピル	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
根	洗浄液	0.003	4.4	0.005	11.3
	抽出液	0.062	84.6	0.032	77.2
	合計(洗浄液+抽出液)	0.065	89.0	0.037	88.5
	フラメトピル	0.007	9.2	0.005	13.0
	C	0.001	0.8	0.003	6.3
	K	<0.001	0.1	<0.001	0.3
	J	0.001	1.1	0.002	5.5
	極性代謝物	0.06	77.3	0.03	62.7
	抽出残渣	0.008	11.0	0.005	11.5
葉	洗浄液	4.99	63.0	5.72	56.5
	抽出液	2.41	30.4	3.73	36.9
	合計(洗浄液+抽出液)	7.40	93.4	9.45	93.4
	フラメトピル	2.00	25.2	1.06	10.5
	C	0.71	8.9	1.11	10.9
	B	0.17	2.1	0.17	1.7
	K	0.16	2.0	0.26	2.5
	J	2.32	29.3	3.39	33.5
	極性代謝物	0.55	6.9	1.80	17.8
抽出残渣	0.523	6.6	0.669	6.6	

(4) 小麦

ほ場栽培された小麦 (品種名: Clark) に、[phe-¹⁴C]フラメトピル又は [pyr-¹⁴C]フラメトピルを、それぞれ 200 g ai/ha の用量で播種 64 及び 78 日後に 2 回茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。最終散布 32 日後に未成熟小麦、7 か月後に成熟小麦が収穫され、成熟小麦は穀粒、もみ殻及びわら (茎を含む。) に分けて試料とされた。

小麦における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

小麦の穀粒から検出された残留放射能は低かった (0.016～0.019 mg/kg: 表面洗浄液、抽出液及び抽出残渣中における放射能濃度の合計) こ

とから、小麦に散布したフラメトピルは、主としてわら及びもみ殻に留まり、穀粒への移行は僅かであると考えられた。

未成熟小麦における主要成分は未変化のフラメトピル（74.7%TRR～75.4%TRR、10.8～14.8 mg/kg）であった。ほかに代謝物 C、J、B 及び K が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

成熟小麦の穀粒における主要成分は未変化のフラメトピル（35.9%TRR～37.8%TRR、0.006～0.007 mg/kg）であり、ほかに代謝物 B が 9.1%TRR～9.5%TRR（0.001～0.002 mg/kg）及び C が 5.8%TRR～10.2%TRR（0.001～0.002 mg/kg）認められた。もみ殻における主要成分は未変化のフラメトピル（32.2%TRR～34.2%TRR、0.21～0.23 mg/kg）であり、ほかに代謝物 C（19.0%TRR～21.3%TRR、0.12～0.14 mg/kg）及び未同定代謝物 1（12.3%TRR～13.5%TRR、0.08～0.09 mg/kg）が検出された。また、代謝物 J、B 及び K も検出されたが、いずれも 3.4%TRR 以下であった。

わらにおける主要成分は未変化のフラメトピル（20.8%TRR～25.0%TRR、0.15～0.17 mg/kg）であり、ほかに代謝物 C（10.1%TRR～16.4%TRR、0.07～0.12 mg/kg）が検出された。また、代謝物 J、B 及び K が検出されたが、いずれも 7.7%TRR 以下であった。（参照 7）

表 8 小麦における残留放射能濃度 [mg/kg (%TRR)]

試料	[phe- ¹⁴ C]フラメトピル			[pyr- ¹⁴ C]フラメトピル		
	表面洗浄液	抽出液	抽出残渣	表面洗浄液	抽出液	抽出残渣
未成熟小麦	11.6 (79.9)	2.53 (17.5)	0.38 (2.6)	15.7 (80.3)	3.44 (17.6)	0.42 (2.1)
成熟小麦						
穀粒	ND (NA)	0.013 (82.7)	0.003 (17.3)	ND (NA)	0.015 (80.7)	0.004 (19.3)
もみ殻	ND (NA)	0.57 (85.9)	0.09 (14.1)	ND (NA)	0.53 (83.7)	0.10 (16.3)
わら	0.004 (0.6)	0.51 (73.3)	0.18 (26.1)	0.004 (0.6)	0.49 (69.4)	0.21 (30.1)

ND：検出されず NA：該当せず

水稻、てんさい及び小麦におけるフラメトピルの主要代謝経路は、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化による代謝物 C の生成、次いで酸化脱メチル化による代謝物 J の生成及びピラゾール環 1 位の N 脱メチル化による代謝物 B 及び K の生成であり、また、てんさいではこれらの代謝物が更に代謝を受け植物天然成分に取り込まれると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

水深 3 cm（熊本土壌）又は 4 cm（徳島土壌）となるように蒸留水を加えた 2 種類の埴壤土に、[phe-¹⁴C]フラメトピル又は[pyr-¹⁴C]フラメトピルを

0.582~0.583 mg/kg 乾土となるように添加し、25±2℃、暗所で1年間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

フラメトピルの好氣的湛水条件における推定半減期は、熊本土壌で120~121か月、徳島土壌で52~53か月であった。主要成分は未変化のフラメトピルであり、処理直後には98.7%TAR~104%TAR、試験終了時には86.8%TAR~92.2%TAR 検出された。分解物として、いずれの標識体でもCが処理4か月後から検出され、処理12か月後には4.6%TAR~10.6%TARに達した。ほかに分解物B及びJが認められたが、いずれも3.3%TAR以下であった。(参照7)

(2) 好氣的土壌中運命試験

埴壤土(茨城)に、[phe-¹⁴C]フラメトピル又は[pyr-¹⁴C]フラメトピルを1,680~1,700又は1,640~1,690 mg/kg 乾土となるように添加し、25±2℃、暗所で1年間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

フラメトピルの好氣的条件における推定半減期は120日であった。未変化のフラメトピルは、処理直後に94.4%TAR~97.9%TAR 検出され、処理121又は177日後までは最も多く検出されたが、経時的に減少し、試験終了時には11.9%TAR~12.7%TARとなった。分解物としていずれの標識体でもC及びJが検出され、処理1年後にはそれぞれ36.4%TAR~42.1%TAR及び16.0%TAR~16.8%TARに達した。ほかに分解物Bが認められたが、9.2%TAR以下であった。(参照7)

好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中におけるフラメトピルの分解経路は、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン環3位の水酸化による分解物Cの生成、次いで酸化的脱メチル化による分解物Jの生成及びピラゾール環1位の脱メチル化による分解物Bの生成であると考えられた。

(3) 嫌氣的土壌中運命試験

① フラメトピル

嫌氣的条件下、約25±2℃の暗所で約6週間プレインキュベートした砂壤土(栃木)に、[phe-¹⁴C]フラメトピル又は[pyr-¹⁴C]フラメトピルを0.45 mg/kg 乾土(450 g ai/ha 相当)となるように添加し、25±2℃、暗所で180日間インキュベートする嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

フラメトピルの嫌氣的条件における推定半減期は、水層において7.3~7.4日、水層及び土壌層全体で19~27年であった。

水層及び土壌層全体において、未変化のフラメトピルが処理直後に97.8%TAR~98.5%TAR、試験終了時に91.3%TAR~93.5%TAR 検出された。分解物としてC及びJが最大2.5%TAR 検出されたが、10%TAR以上の分解物は認められなかった。(参照7)

② 分解物 C

嫌氣的条件下、約 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ の暗所で約 6 週間プレインキュベートした砂壤土（栃木）に、 $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]\text{C}$ を 0.460 mg/kg 乾土（ 460 g ai/ha 相当）となるように添加し、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、暗所で 180 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

C の嫌氣的条件における推定半減期は、6.5 日（水層）及び 4.7 年（水層及び土壌層全体）であった。

水層及び土壌層全体において、C が処理直後に 98.3%TAR、試験終了時に 86.3%TAR 検出された。分解物として J が最大 3.45%TAR、極性物質が最大 1.57%TAR 検出されたが、ほかの分解物は検出されなかった。（参照 7）

③ 分解物 J

嫌氣的条件下、約 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ の暗所で約 6 週間プレインキュベートした砂壤土（栃木）に、 $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]\text{J}$ を 0.467 mg/kg 乾土（ 467 g ai/ha 相当）となるように添加し、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、暗所で 180 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

J の嫌氣的条件における推定半減期は、4.7 日（水層）及び 3.2 年（水層及び土壌層全体）であった。

水層及び土壌層全体において、J が処理直後に 102%TAR、試験終了時に 86.3%TAR 検出された。分解物として極性物質が最大 5.6%TAR 検出されたが、ほかに分解物は検出されなかった。（参照 7）

（4）土壌表面光分解試験

軽埴土（福井）に、 $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ フラメトピルを 0.600 mg/kg 乾土（ 600 g ai/ha 相当）となるように添加し、土壌表面の温度が 30°C となるように 30 日間キセノンランプ（光強度： 14.5 W/m^2 、波長： 290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。

光照射区において、未変化のフラメトピルは徐々に分解し、照射 30 日後に 65.4%TAR まで減少した。主要分解物として、C 及び J が徐々に増加し、照射 30 日後にはそれぞれ 15.6%TAR 及び 6.9%TAR となった。

暗対照区においても未変化のフラメトピルは徐々に分解し、照射 30 日後に 85.6%TAR まで減少し、主要分解物 C 及び J はそれぞれ 8.1%TAR 及び 1.5%TAR となった。

親化合物の推定半減期は光照射区で 47.2 日（東京春の太陽光に換算して 87.4 日）、暗対照区で 138 日であった。（参照 7）

（5）土壌微生物による分解試験

① フラメトピル

培養液（ポテトデキストロース培地）3 mL に、 $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ フラメトピルを

10 mg/L となるように添加した後、3 種類の土壌 [軽埴土 (熊本、福井-1 及び福井-2)] から調製した希釈土壌懸濁液を 0.1 mL 添加し、30°C で 4 週間振盪培養して、微生物による分解試験が実施された。

いずれの土壌培養液においても、未変化のフラメトピルは分解し、培養 4 週間後には熊本、福井-1 及び福井-2 土壌において、それぞれ 7% TAR、33% TAR 及び 89% TAR まで減少した。したがって、フラメトピルは土壌微生物により分解されると考えられた。(参照 7)

② 分解物 C

培養液 (ポテトデキストロース培地) 3 mL に、[pyr-¹⁴C]C を 10 mg/L となるように添加した後、3 種類の土壌 [軽埴土 (熊本、福井-1 及び福井-2)] から調製した希釈土壌懸濁液を 0.1 mL 添加し、30°C で 4 週間振盪培養して、微生物による分解試験が実施された。

いずれの土壌培養液においても未変化の C は分解し、培養 4 週間後には熊本、福井-1 及び福井-2 土壌において、それぞれ 87% TAR、86% TAR 及び 27% TAR まで減少した。したがって、分解物 C は土壌微生物により分解されると考えられた。(参照 7)

(6) 土壌吸着試験

4 種類の土壌 [水田土壌 : 軽埴土 (茨城及び高知)、畑地土壌 : 軽埴土 (茨城) 及びシルト質埴壤土 (高知)] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.76~4.69、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 96.4~180 であった。(参照 7)

(7) 移動度測定試験

① フラメトピル

4 種類の水田土壌 [埴壤土 (栃木、徳島及び熊本)、軽埴土 (福井)] を用いて、土壌薄層プレート (20 cm×20 cm、層厚 0.5 mm) の下端から 2.5 cm の位置に [phe-¹⁴C]フラメトピルを添加し、蒸留水で展開する移動度測定試験が実施された。

フラメトピルの移動率 (R_f 値) は 0.30~0.37 であり、移動度は栃木及び福井土壌でクラス 2 (Low)、徳島及び熊本土壌でクラス 3 (Intermediate) と分類された。(参照 7)

② 分解物 C

4 種類の水田土壌 [埴壤土 (栃木、徳島及び熊本)、軽埴土 (福井)] を用いて、土壌薄層プレート (20 cm×20 cm、層厚 0.5 mm) の下端から 2.5 cm の位置に [phe-¹⁴C]C を添加し、蒸留水で展開する移動度測定試験が実施された。

C の R_f 値は 0.21~0.33 であり、移動度は全ての土壌においてクラス 2

(Low) と分類された。(参照 7)

(8) カラムリーチング試験

4 種類の水田土壌 [埴壤土 (栃木、徳島及び熊本)、軽埴土 (福井)] を用いて、カラム長 50 mm 相当分の土壌に [phe-¹⁴C]フラメトピルを 0.600 mg/kg 乾土 (600 g ai/ha 相当) となるように添加し、カラム (内径: 25 mm、高さ: 300 mm) 上部に積層して、カラムリーチング試験が実施された。

試験終了時、残留放射能の大部分は、栃木及び熊本土壌では処理部分から 5 cm (92.9% TAR 以上)、徳島土壌では 15 cm (97.3% TAR 以上) 及び福井土壌では 10 cm (103% TAR 以上) の土壌層に認められた。各土壌ともに、土壌画分の主要成分は未変化のフラメトピルであった。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]フラメトピルを 1.0 mg/L の濃度で添加し、25 ± 1°C、暗所条件下で 31 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

フラメトピルは本試験条件下においてほとんど分解が認められず、加水分解に対し安定であった。(参照 7)

(2) 水中光分解試験

滅菌蒸留水又は滅菌自然水 (pH 7.6、河川水、兵庫) に、[pyr-¹⁴C]フラメトピルを 1 mg/L の濃度で添加した後、30°C で 7 日間キセノンアークランプ (光強度: 30.1 W/m²、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

照射 7 日後にフラメトピルは、蒸留水及び自然水で 78.2% TAR ~ 93.5% TAR に減衰し、分解物として C が 1.1% TAR ~ 4.8% TAR 検出された。ほかに未同定の極性物質が認められたが、いずれも 3% TAR 未満であった。

[pyr-¹⁴C]フラメトピルの推定半減期は滅菌蒸留水で 74.7 日、滅菌自然水で 19.6 日、東京における春の太陽光下に換算した推定半減期はそれぞれ 289 及び 75.9 日であった。

水中におけるフラメトピルの光分解経路は、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン環の 3 位の水酸化により分解物 C を生成し、更に極性物質にまで分解されると考えられた。(参照 7)

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土 (徳島)、火山灰土・埴壤土 (熊本①、栃木②)、沖積土・埴土 (福井)、沖積土・砂壤土 (徳島)、未固結堆積岩・軽埴土 (高知)、火山灰土・シルト質壤土 (熊本) 及び風積土・砂土 (宮崎) を用いて、フラ

メトピル並びに分解物 C 及び J を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

推定半減期は表 9 に示されている。（参照 7）

表 9 土壌残留試験成績

試験	条件	濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)	
				フラメトピル	フラメトピル +分解物 C、J
容器内 試験	水田	0.6 mg/kg	沖積土・埴壤土	≥ 368	≥ 368
			火山灰土・埴壤土①	≥ 368	≥ 368
	畑地	0.5 mg/kg	未固結堆積岩・軽埴土	142	≥ 370
			火山灰土・シルト質壤土	136	≥ 370
ほ場 試験	水田	600 g ai/ha	火山灰土・埴壤土②	76	83
			沖積土・埴土	34	37
			沖積土・砂壤土	138	138
			火山灰土・埴壤土①	13	10
	畑地	0.15 g ai/ha	火山灰土・シルト質壤土	30	92
			風積土・砂土	7	15

^a: 容器内試験では純品、ほ場試験では水田条件で粒剤（1.5%）、畑地条件で水和剤（15%）を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、野菜等を用いて、フラメトピル並びに代謝物 C 及び J（水稻及びてんさいのみ）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。

フラメトピルの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したねぎの 4.65 mg/kg、代謝物 C の最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫したねぎの 0.82 mg/kg であった。代謝物 J の最大残留値は、最終散布 30 日後に収穫した稲わらの 0.18 mg/kg であり、可食部では定量限界未満（0.01 mg/kg 未満）であった。（参照 7、11、12）

(2) 後作物残留試験

水田ほ場において、湛水処理した水田後作物としてだいこん、はくさい、小麦、ばれいしょ及びきゅうりを、畑地ほ場において、根深ネギに株元処理した後、後作物としてだいこん、はくさい及びキャベツを、それぞれ用いて、フラメトピル並びに代謝物 C 及び J を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

その結果、試験に用いた全ての後作物において、フラメトピル並びに代謝物 C 及び J は、定量限界未満（0.01 mg/kg 未満）であった。（参照 7）

(3) 乳汁移行試験

ホルスタイン種乳牛（2頭）にフラメトピル並びに代謝物 C 及び J を 7 日間カプセル経口（フラメトピル：4.82～4.98 mg/kg 体重/日、代謝物 C：2.82～3.00 mg/kg 体重/日、J：0.88～1.00 mg/kg 体重/日相当）投与し、乳汁移行試験が実施された。乳汁試料は、投与期間中 3 回（1、3 及び 5 日後）、投与終了後に 3 回（1、3 及び 5 日後）採取された。

搾乳した試料中フラメトピル並びに代謝物 C 及び J は、いずれも定量限界未満（0.01 mg/L 未満）であった。フラメトピル並びに代謝物 C 及び J は乳汁へ移行し、蓄積することはないと考えられた。（参照 7）

(4) 魚介類における最大推定残留値

フラメトピルの公共用水域における水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

フラメトピルの水産 PEC は 1.5 µg/L、BCF は 23（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.173 mg/kg であった。（参照 4）

(5) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、フラメトピルを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 10 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法から、フラメトピルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 10 食品中から摂取されるフラメトピルの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	75.4	32.9	51.5	86.5

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。（参照 7）

表 11 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)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雌雄 各 3	0、30、100、 300、1,000 (経口)	100	300	1,000 mg/kg 体重 雌雄：触覚反応・四肢筋緊張度低下(投与 1~4 時間後以降) 雄：チアノーゼ(投与 24 時間後) 雌：円背位、位置視覚・握力・腹筋緊張度の低下(投与 15 分~4 時間後以降) 300 mg/kg 体重以上 雌雄：自発運動低下、警戒性・耳介反射の低下、鎮静、失調性歩行、呼吸数減少、受動性、四肢姿勢の異常(投与 15 分~4 時間後以降) 雄：位置視覚・握力・腹筋緊張度の低下(投与 30 分~2 時間後以降)、尿失禁(投与 24 時間後) 雌：痛覚の低下(投与 2 時間後) 雄：1,000 mg/kg 体重で 2 匹死亡
	自発運動量	ICR マウス	雄 3	0、30、100、 300 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上：自発運動量減少(投与 40~70 分後)
	睡眠時間	ICR マウス	雄 10	0、10、30、 100 (経口)	10	30	30 mg/kg 体重以上：ペントバルビタールナトリウムによる睡眠の延長
	抗痙攣作用	ICR マウス	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重：2 匹に間代性痙攣なし、死亡例なし
	鎮痛作用	ICR マウス	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上：苦悶反応の抑制
	体温	NZW ウサギ	雄 3	0、200、 600、2,000 (経口)	200	600	600 mg/kg 体重以上：体温低下(投与 1 時間後)
	脳波	NZW ウサギ	雄 3	0、0.3、1、 3、10 (静脈内)	1	3	一過性の高振幅の徐波

試験の種類		動物種	動物数 匹/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
自律 神経 系	摘出回腸	NZW ウサギ	雄 1	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-6} g/mL	5×10^{-5} g/mL	自発性収縮の振幅を抑制
	摘出回腸	Hartley モルモ ット	雄 1	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-6} g/mL	5×10^{-5} g/mL	His、5-HT 収縮を抑制 (直接作用、ACh 及びバリ ウムによる収縮に影響な し)
呼吸・ 循環 器系	呼吸、血 圧、心拍 数、心電 図、血流量	ビーグ ル犬	雄 3	0、0.3、1、 3、10 (静脈内)	1	3	10 mg/kg 体重：呼吸数増 加 3 mg/kg 体重以上：血圧低 下、心拍数増加、血流量増 加
	摘出心房	Hartley モルモ ット	雄 1	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-6} g/mL	5×10^{-5} g/mL	心房の振幅減少及び拍動 数減少
消化 器系	腸管 輸送能 (炭末 輸送能)	ICR マウス	雄 9~10	0、30、100、 300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重：抑制
体性 神経 系	摘出横隔 膜神経筋	SD ラット	雄 1	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-6} g/mL	5×10^{-5} g/mL	間接(神経)刺激による収 縮を抑制
	局所麻酔 作用	NZW ウサギ	雄 3	0、1、10(%) (点眼)	10	—	投与による影響なし
腎 機能	尿量、電解 質(ナトリウ ム、カリウ ム、クロール)	SD ラット	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	30	100	300 mg/kg 体重：尿量減 少、ナトリウム増加 100 mg/kg 体重以上：ク ロール減少
血 液	血液凝固、 溶血性	SD ラット	雄 5	300 (経口)	300	—	投与による影響なし

—：最小作用量は設定できなかった。

検体は経口投与試験では 0.5%MC に懸濁、静脈内投与及び点眼試験ではグリセロールフォルマルに溶解して用いた。

8. 急性毒性試験

フラメトピル原体のラット及びマウスを用いた経口及び経皮並びにラットを用いた吸入投与による急性毒性試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。(参照 7)

表 12 急性毒性試験概要(原体)

投与経路	動物種	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	640	590	雌雄：0、10、30、300、410、550、740、1,000 mg/kg 体重 550 及び 740 mg/kg 体重：雌で着色尿 300 及び 550 mg/kg 体重：雌で尿失禁 300 mg/kg 体重以上：雌雄で低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛、流涙(投与 30 分～4 時間後以降)、自発運動低下(投与 1～2 時間後以降 1～4 日後まで) 雌雄：550 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	660	730	雌雄：0、100、500、680、910、1,230、1,660、2,240 mg/kg 体重 500 mg/kg 体重以上：雌雄で自発運動低下、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則(投与 30 分～4 時間後以降)、立毛、流涙、尿失禁、尾端の黒色化及び脱落(投与 1 日後以降) 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		呼吸不規則、呼吸緩徐、自発運動低下、失調性歩行、尿失禁、流涎、流涙、低体温、眼脂、顔面の汚れ 死亡例なし
		>5.44	>5.44	

^a：4 時間暴露 (ダスト)

代謝物 C 及び J のマウスを用いた経口投与による急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。(参照 7)

表 13 急性毒性試験概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
C	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>1,200	>1,200	自発運動低下 死亡例なし
J	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>1,200	>1,200	自発運動低下 死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、フラメトピルは眼に対して軽度の刺激性を示したが、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（Buehler 法及び Maximization 法）が実施された。その結果、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では軽度の皮膚感作性が認められた。（参照 7）

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 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、3,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.0	184	368	758
	雌	6.7	195	392	769

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量¹増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.0 mg/kg 体重/日、雌：6.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 15 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
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 尿 pH 減少 BUN 増加 腎比重量増加 び慢性肝細胞肥大、肝単細胞壊死、巣状壊死、細胞質内空胞減少 	<ul style="list-style-type: none"> 尿 pH 減少 BUN 増加 網赤血球増加、Hb 及び Ht 減少 LAP 増加 び慢性肝細胞肥大、肝単細胞壊死、水腫性変性
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Alb 及び GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> TP、β-Glob 及び GGT 増加、ChE 減少
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 7 日以降) 摂餌量減少(投与 8 日以降) 網赤血球増加 TP、α2-Glob、β-Glob、PL 及び T.Chol 増加 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 7 日以降) 摂餌量減少(投与 8 日以降) α2-Glob、PL 及び T.Chol 増加、A/G 比減少 肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大
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（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、100、1,000、2,000 及び 4,000 ppm、雌；0、100、2,000、4,000 及び 8,000 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 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.3	123	243	489	/
	雌	15.2	/	311	604	1,290

/: 該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加及び肝細胞肥大等が、2,000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加及び肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：12.3 mg/kg 体重/日、雌：15.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> Alb 及び A/G 比減少、ALT 増加 肝間質褐色色素沈着
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞内空胞形成、限局性肝細胞壊死、肝間質褐色色素沈着、肝単細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> TG 及び LAP 増加 肝絶対重量増加 限局性肝細胞壊死
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb 及び Ht 減少 肝比重量増加 肝細胞肥大^a
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> TG 増加 肝絶対重量増加 肝細胞肥大^a 	
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：雄の 1,000 ppm 投与群では小葉中心性に、2,000 ppm 以上投与群では小葉中心性及び中間帯に、雌の 2,000 ppm 以上投与群では小葉中心性及び中間帯に、8,000 ppm 投与群ではび慢性に認められた。

(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、0.5、5 及び 50 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、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 BSP 停滞率増加 肝絶対及び比重量増加 び慢性肝細胞肥大^a 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制[§]（投与 1 週以降） 摂餌量減少[§]（投与 1 週以降） T.Chol 及び PL 減少、ALP 増加 BSP 停滞率増加 肝比重量増加 び慢性肝細胞肥大^a
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断した。

^a：電子顕微鏡による観察で滑面小胞体の増生が認められた。

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、0.5、1.5、5 及び 50 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞巣状壊死等、雌で肝細胞肥大及び巣状壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

表 19 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加、APTT 延長 • ALT 及び GGT 増加 • BSP 停滞率増加 • 肝絶対及び比重量増加 • 肝細胞肥大^a、肝線維化、肝細胞水腫様変性 	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加、APTT 延長 • GGT 及び ALP 増加 • BSP 停滞率増加 • 肝絶対及び比重量増加
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制[§]（投与 13 週以降） • ALP 増加 • 肝細胞巣状壊死、肝風船様細胞 	<ul style="list-style-type: none"> • 肝細胞肥大^a、肝細胞巣状壊死、肝線維化、肝細胞水腫様変性、肝風船様細胞
1.5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

^a：電子顕微鏡による観察で、滑面小胞体の増生及び拡張が認められた。

（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 64 匹（主群：50 匹、衛星群：14 匹）] を用いた混餌（原体：雄；0、20、2,000 及び 4,000 ppm、雌；0、20、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 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。

表 20 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	/	73.0	149
	雌	0.9	45.9	93.5	/

/：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

最高用量群の雌雄各 3 例の肝臓について実施された電子顕微鏡による観察では、雌雄とも 3 例中 2 例に滑面小胞体の増生が認められた。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.7 mg/kg 体重/日、雌：0.9 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 7）

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP、Alb 及び PL 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 腎盂石灰沈着、腎乳頭部石灰沈着 	
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 9 日以降) ・ 摂餌量減少(投与 8 日以降) ・ T.Chol 及び GGT 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肺泡沫細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿量減少 ・ GGT 増加 ・ 肺泡沫細胞浸潤
1,000 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 48 日以降)^a ・ 摂餌量減少(投与 36 日以降)^b ・ PL 及び T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎盂石灰沈着
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 2,000 ppm 投与群では、投与 9 日以降に認められた。

^b : 2,000 ppm 投与群では、投与 8 日以降に認められた。

(3) 78 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 69 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 22 78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	159	309
	雌	12.3	185	355

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大、雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：10.6 mg/kg 体重/日、雌：12.3 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 7）

（変異肝細胞巢の増加に関しては [14. (1)] を参照。）

表 23 78 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・ 肝比重量増加	・ 小葉中心性肝細胞肥大、 変異肝細胞巢
1,500 ppm 以上	・ 肝絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 肝絶対及び比重量増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.82	69.3	207
		雌	7.96	77.5	225
	F ₁ 世代	雄	8.34	85.9	271
		雌	9.64	96.1	286

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

100 ppm 以上投与群の児動物（F₁）で体重増加抑制が認められたが、100 ppm 投与群については対照群の高値に関連した偶発的なものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、親動物では 100 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 1,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 100 ppm 未満（P 雄：6.82 mg/kg 体重/日未満、P 雌：7.96 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄：8.34 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌：9.64 mg/kg 体重/日未満）、児動物で 100 ppm（P 雄：6.82 mg/kg 体重/日、P 雌：7.96 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：8.34 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：9.64 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、1,000 ppm 以上投与群で着床数の減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 100 ppm（P 雄：6.82 mg/kg 体重/日、P 雌：7.96 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：8.34 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：9.64 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

表 25 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・摂餌量減少（投与 1～6 週） ・下垂体対脳重量比減少 ・肝絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大、胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体比重量及び対脳重量比減少 ・肝絶対重量及び対脳重量比増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、胆管増生 ・着床数減少
	1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体絶対重量及び比重量減少 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 2 週以降）^a ・摂餌量減少（投与 1 週以降） ・下垂体絶対重量及び対脳重量比減少 ・肝比重量増加 ・着床数減少 		<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体絶対重量減少 ・肝比重量増加
	100 ppm 以上	100 ppm 毒性所見なし	100 ppm 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・下垂体絶対、比重量及び対脳重量比減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少
児動物	3,000 ppm			産児数減少	
	1,000 ppm 以上	体重増加抑制		体重増加抑制	
	100 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

^a : 3,000 ppm 投与群では、投与 1 週以降に認められた。

（2）2 世代繁殖試験（ラット）②

2 世代繁殖試験① [12. (1)] において親動物で無毒性量が設定できなかったため、SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.684	2.05	6.82
		雌	0.794	2.44	8.03
	F ₁ 世代	雄	0.860	2.52	8.49
		雌	0.971	3.00	10.1

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、親動物の雌では 100 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められ、親動物の雄及び児動物ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は親動物の雌で 30 ppm (P 雌: 2.44 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 3.00 mg/kg 体重/日)、親動物の雄及び児動物で本試験の最高用量 100 ppm (P 雄: 6.82 mg/kg 体重/日、P 雌: 8.03 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 8.49 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 10.1 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 7)

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

	投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	100 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制 (妊娠 0~14 日) ・ 摂餌量減少(妊 娠 0~20 日)	100 ppm 以下 毒性所見なし	・ 摂餌量減少
	30 ppm 以下		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	100 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

2 世代繁殖試験（ラット） [12. (1) 及び (2)] の結果から、2 世代繁殖試験 [12. (1)] の 100 ppm 投与群 F₁ 雌雄で体重増加抑制が認められ、2 世代繁殖試験 [12. (2)] の 100 ppm 投与群の P 雌で体重増加抑制が認められたことから、親動物の無毒性量を 30 ppm (P 雄: 2.05 mg/kg 体重/日、P 雌: 2.44 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 2.52 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 3.00 mg/kg 体重/日) とした。児動物の無毒性量は 100 ppm (P 雄: 6.82 mg/kg 体重/日、P 雌: 8.03 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 8.49 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 10.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する無毒性量は 100 ppm (P 雄: 6.82 mg/kg 体重/日、P 雌: 8.03 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 8.49 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 10.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

(3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 21~22 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体: 0、

20、60 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物においては、60 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 6～9 日以降）及び摂餌量減少（200 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 6～9 日以降、60 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 9～12 日）が認められた。

胎児においては、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で低体重（有意差は雄のみに認められた。）及び、それに起因すると考えられる骨化遅延（有意差なし）が認められた。同群においては、内臓変異である胸腺頸部残留及び過剰冠状動脈口の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、母動物では 60 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児では 200 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び内臓変異の増加が、それぞれ認められたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

JW-NIBS ウサギ（一群雌 14～15 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物においては、100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 7～10 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 7～10 日以降）が認められた。

胎児においては、100 mg/kg 体重/日投与群において内臓奇形である後大静脈の左奇静脈内還流の発生頻度が有意に高かった。この異常は後大静脈の右奇静脈還流と発生機序が同じ異常型と捉えることができ、これらの発現例数を合計すると、対照群との間に有意差は認められず、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群においても、検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 100 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 7）

1 3. 遺伝毒性試験

フラメトピル(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験、ラットを用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 28 に示されているとおり、*in vitro* 染色体異常試験において、染色体異常誘発性が認められた。また、マウスを用いた *in vivo* 小核試験①において 600 mg/kg 体重投与群の雄で大きな小核（赤血球の直径の 1/4 以上）の出現頻度が増加した。しかし、混餌投与試験（小核試験②）においては、小核は誘発されなかったことから、フラメトピルに生体にとって問題となる遺

伝毒性はないものと考えられた。(参照 7)

表 28 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	200~6,400 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <u>uvrA</u> 株)	156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	50~800 µg/mL (+S9、6 時間処理) ^{1,4)} 400~800 µg/mL (+/-S9、6 時間処理) ⁴⁾ 37.5~800 µg/mL (-S9、24 時間処理) ^{2,4)} 25~400 µg/mL (-S9、48 時間処理) ^{3,4)} 18.8~75 µg/mL (-S9、48 時間処理)	陽性 (構造異常及び倍数体の誘発 ^{a)})
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	①450 mg/kg 体重 (単回経口投与、3、12、24 時間処理) ②113、225、450 mg/kg 体重 (単回経口投与、3 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験①	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	150、300、600 mg/kg 体重 ⁵⁾ (単回経口投与、24、48、72 時間後に採取)	雄：陽性 ^{b)} 雌：陰性
	小核試験②	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 6 匹)	100、1,500、3,000 ppm [*] (2、4、13 週間混餌投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 代謝活性化系存在下及び代謝活性化非存在下 6 時間処理で認められた。

b : 600 mg/kg 体重投与群の 48 及び 72 時間処理において小核が増加した。

1) : 150 µg/mL 以下標本作製せず。200、300 µg/mL 標本観察せず。

2) : 100~400 µg/mL 標本観察せず。600、800 µg/mL 標本作製せず。

3) : 150 µg/mL 以上細胞毒性のため観察せず。200、300 µg/mL 標本観察せず。400 µg/mL 標本作製せず。

4) : 300 又は 400 µg/mL 以上で培地に検体の析出が認められた。

5) : 300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動低下及び失調性歩行、雄で軟便並びに雌で腹臥及び呼吸不規則が認められた。600 mg/kg 体重の雌雄で死亡例が認められた。

* : 100、1,500 及び 3,000 ppm はそれぞれ 15、225 及び 450 mg/kg 体重/日に相当する。

[文献 (Lehman A.J., 1954 年) に基づく換算係数から求めた検体摂取量]

代謝物 C 及び J の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 29 に示されているとおり、全て陰性であった。

表 29 遺伝毒性試験概要（代謝物）

代謝物	試験		対象	処理濃度	結果
C	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
J					<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) マウスの肝薬物代謝酵素系に対する影響

マウスを用いた 78 週間発がん性試験 [11. (3)] において、3,000 ppm 投与群の雌において変異肝細胞巢の増加が認められたので、肝臓の薬物代謝酵素系に対する影響を明らかにするために、ICR マウス（一群雌雄各 18 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。陽性対照として、PB を 500 ppm の濃度で混餌投与する群が設定された。

表 30 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.4	183	371
	雌	15.0	240	466

1,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められ、病理組織学的検査において肝細胞肥大が、電子顕微鏡検査において肝細胞の滑面小胞体増生が、それぞれ認められた。肝臓のホモジネート液の蛋白量の測定では S0.6 蛋白 (600×g 上清) は 1,500 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌 (2 週時のみ) で、S105 蛋白 (105,000×g 上清) は 1,500 ppm 以上投与群の雄、3,000 ppm 投与群 (2 週時) 及び 100 ppm 投与群 (13 週時) の雌で増加した。ミクロソーム蛋白 (105,000×g 沈渣) は 3,000 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で増加した。1,500 ppm 以上投与群の雌雄で P450 含量が増加し、BROD 活性、クマリン-7-水酸化活性及び EROD 活性が増加した。特に、BROD 活性の増加が著しかった。

PB 投与群においても、肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大、滑面小胞体増生、蛋白量増加、P450 増加、BROD 活性、クマリン-7-水酸化活性及び EROD 活性の増加が認められた。

以上の結果から、フラメトピルの肝薬物代謝酵素誘導作用が明らかとなった。（参照 7）

(2) フラメトピル原体の小核誘発機構検討試験

- ①マウスにフラメトピル 600 mg/kg 体重を単回経口投与し、24、36、48、60 及び 72 時間後にと殺し、大腿骨骨髓細胞の小核試験、染色体異常試験を行った。フラメトピルは小核を誘発したが、染色体異常は誘発しなかった。

- ②マウスにフラメトピル 600 mg/kg 体重を単回経口投与し、48 時間後にと殺し、大腿骨骨髓細胞の小核試験を行った。同時に抗セントロメア抗体 (CREST 抗体) を用いたセントロメア含有小核の観察を行った。フラメトピルは小核を誘発し、セントロメア含有小核の割合は増加したが、同時に、セントロメアを含まない小核も誘発した。

陽性対照物質である紡錘糸形成阻害剤ビンクリスチンによる小核及びセントロメア含有小核の誘発率との類似性から、フラメトピル原体による小核誘発は DNA に直接傷害を与える遺伝毒性でないことを支持するデータと考えられる。(参照 7)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フラメトピル」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ばれいしょ及びねぎ）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したフラメトピルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は少なくとも 93.7%であった。投与後 3 日で大部分の放射能が尿及び糞中に排泄され、胆汁中排泄試験の結果、投与後 2 日までに雌雄とも 50%TAR 以上が排泄され、主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された。投与後の臓器及び組織中残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、経時的に減少した。糞中において、未変化のフラメトピルは 0.5%TAR 未満であり、主要代謝物は D、F、H 及び I であった。尿中において、未変化のフラメトピルは検出されず、主要代謝物は D、E 及び H であった。

^{14}C で標識したフラメトピルの植物体内運命試験の結果、フラメトピルは処理部位からの移動が少なく、可食部での残留は微量であった。残留放射能中の主要成分は未変化のフラメトピルであり、ほかに主要代謝物として C 及び J が 10%TRR を超えて認められた。

フラメトピル並びに代謝物 C 及び J を分析対象化合物とした水稻、野菜等における作物残留試験の結果、フラメトピル並びに代謝物 C 及び J の最大残留値はそれぞれねぎの 4.65 及び 0.82 mg/kg 並びに稲わらの 0.18 mg/kg であり、可食部において代謝物 J は定量限界未満 (0.01 mg/kg 未満) であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.173 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フラメトピル投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、200 mg/kg 体重/日投与群で内臓変異の発生頻度増加が認められたが、奇形の増加は認められず、また、ウサギにおいては奇形及び変異の増加は認められなかった。これらのことから、フラメトピルに催奇形性はないと考えられた。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として C 及び J が認められた。これらの代謝物は急性毒性が親化合物よりも弱く (LD_{50} : 1,200 mg/kg 体重超)、復帰突然変異試験が陰性であったことから、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフラメトピル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 31 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 32 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 0.7 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 0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、フラメトピルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性毒性試験及びマウス

を用いた一般薬理試験の 30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.007 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口

(ARfD 設定根拠資料②)	一般薬理試験
(動物種)	マウス
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口

(無毒性量)	30 mg/kg 体重
(安全係数)	100

表 31 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、3,000、 6,000、12,000 ppm	雄：6.0 雌：6.7	雄：6.0 雌：6.7
		雄：0、6.0、184、 368、758 雌：0、6.7、195、 392、769	雌雄：体重増加抑制、摂 餌量減少、肝絶対及び比 重量増加等	雌雄：体重増加抑制、摂 餌量減少、肝絶対及び比 重量増加等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、20、2,000、 4,000 ppm 雌：0、20、1,000、 2,000 ppm	雄：0.7 雌：0.9 雌雄：体重増加抑制、肝 比重量増加、小葉中心性 肝細胞肥大等 (発がん性は認められな い)	雄：0.7 雌：0.9 雌雄：体重増加抑制、肝 比重量増加、小葉中心性 肝細胞肥大等 (発がん性は認められな い)
2世代 繁殖 試験①	0、100、1,000、 3,000 ppm	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	親動物及び児動物 P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	
	P 雄：0、6.82、69.3、 207 P 雌：0、7.96、77.5、 225 F ₁ 雄：0、8.34、 85.9、271 F ₁ 雌：0、9.64、 96.1、286	児動物 P 雄：6.82 P 雌：7.96 F ₁ 雄：8.34 F ₁ 雌：9.64 繁殖能 P 雄：6.82 P 雌：7.96 F ₁ 雄：8.34 F ₁ 雌：9.64 親動物 雌雄：体重増加抑制、摂 餌量減少等 児動物 雌雄：体重増加抑制 繁殖能：着床数減少	親動物 雌雄：体重増加抑制、摂 餌量減少等 児動物 雌雄：低体重 (雌で着床数減少等)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
	2 世代 繁殖 試験②	0、10、30、100 ppm ----- P 雄：0、0.684、 2.05、6.82 P 雌：0、0.794、 2.44、8.03 F ₁ 雄：0、0.860、 2.52、8.49 F ₁ 雌：0、0.971、 3.00、10.1	親動物 P 雄：6.82 P 雌：2.44 F ₁ 雄：8.49 F ₁ 雌：3.00 児動物 P 雄：6.82 P 雌：8.03 F ₁ 雄：8.49 F ₁ 雌：10.1 親動物 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及び摂 餌量減少 児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は 認められない)	親動物 P 雄：6.82 P 雌：2.44 F ₁ 雄：8.49 F ₁ 雌：3.00 児動物 P 雄：6.82 P 雌：8.03 F ₁ 雄：8.49 F ₁ 雌：10.1 親動物 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及び摂 餌量減少 児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性 試験	0、20、60、200	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：低体重等 (催奇形性は認められな い)	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：内臓変異増加 (催奇形性は認められな い)
マ ウ ス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：0、100、1,000、 2,000、4,000 ppm 雌：0、100、2,000、 4,000、8,000 ppm ----- 雄：0、12.3、123、243、 489 雌：0、15.2、311、604、 1,290	雄：12.3 雌：15.2 雄：肝絶対重量増加、肝 細胞肥大等 雌：肝比重量増加、肝細 胞肥大等	雄：12.3 雌：15.2 雄：肝絶対重量増加、肝 細胞肥大等 雌：肝比重量増加、肝細 胞肥大等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
	78 週間 発がん性 試験	0、100、1,500、3,000 ppm	雄：10.6 雌：12.3	雄：10.6 雌：12.3
		雄：0、10.6、159、309 雌：0、12.3、185、355	雄：肝絶対重量増加及び 小葉中心性肝細胞肥大 雌：肝絶対及び比重量増 加 (発がん性は認められ ない)	雄：肝絶対重量増加及び 小葉中心性肝細胞肥大 雌：肝絶対及び比重量増 加 (発がん性は認められ ない)
ウ サ ギ	発生毒性 試験	0、10、30、100	母動物：30 胎児：100 母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：30 胎児：100 母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
イ ヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、5、50	雌：5 雄：5 雌雄：び慢性肝細胞肥大 等	雄：0.5 雌：0.5 雄：肝小葉像明瞭化 雌：肝細胞肥大
	1 年間 慢性毒性 試験	0、0.5、1.5、5、 50	雄：1.5 雌：1.5 雄：体重増加抑制、肝細 胞巣状壊死等 雌：肝細胞肥大及び巣状 壊死等	雄：1.5 雌：1.5 雄：体重増加抑制、肝細 胞巣状壊死等 雌：肝細胞肥大及び巣状 壊死等
ADI			NOAEL：0.7 SF：100 ADI：0.007	NOAEL：0.7 SF：100 ADI：0.007
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

1)：無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 32 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	雌雄：0、10、30、 300、410、550、740、 1,000	雌雄：30 雌雄：自発運動低下等
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雌雄：0、30、100、 300、1,000	雌雄：100 雌雄：自発運動低下等
	一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、30、100、 300	30 自発運動量減少
	急性毒性試験	雌雄：0、100、500、 680、910、1,230、 1,660、2,240	雌雄：100 雌雄：自発運動低下等
ウサギ	一般薬理試験 (体温)	雄：0、200、600、 2,000	200 体温低下
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット急性毒性試験 マウス一般薬理試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称	化学名
B	DE-ME-658	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide
C	658-HK	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-3-hydroxy-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide
D	DE-ME-658-COOH	4-(5-chloro-3-methyl-4-pyrazolecarbonylamino)-1,3-dihydro-1,3-dimethyl-1-isobenzofuranoic acid
E	3-CH ₂ OH-DE-ME-658-CH ₂ OH	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1-hydroxymethyl-1,3-dimethylisobenzofuran-4-yl)-3-hydroxymethylpyrazole-4-carboxamide
F	DE-ME-658-CH ₂ OH	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1-hydroxymethyl-1,3-dimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide
G	658-OH	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-7-hydroxy-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide
H	DE-ME-658-HK-CH ₂ OH	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-3-hydroxy-1-hydroxymethyl-1,3-dimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide
I	DE-ME-658-OH	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-7-hydroxy-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide
J	658-AL	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1,1-dimethyl-3-oxoisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide
K	DE-ME-658-AL	5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1,1-dimethyl-3-oxobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン- <i>O</i> -デベンジラーゼ
BSP	ブルモサルファレイン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
EROD	エトキシレゾルフィン- <i>O</i> -デエチラーゼ
Glob	グロブリン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
5-HT	セロトニン
LAP	ロイシンアミノペプチダーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール
PEC	環境中予測濃度
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール

略称	名称
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	使用 回数	PHI (日)	分析結果(ppm)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					フラメトピル		代謝物 C		代謝物 J		フラメトピル		代謝物 C		代謝物 J	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [露地] (玄米) 1993 年度	600 ^G	1	1	30	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	45	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	30	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	45	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	30	0.07	0.07	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.09	0.09	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			1	45	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	30	0.07	0.07	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.10	0.10	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			2	45	0.04	0.04	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 [露地] (稲わら) 1993 年度	600 ^G	1	1	30	0.12	0.12	0.05	0.05	<0.05	<0.05	0.11	0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			1	45	0.08	0.08	0.05	0.05	<0.05	<0.05	0.08	0.08	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	30	0.25	0.24	0.10	0.10	<0.05	<0.05	0.22	0.22	0.06	0.06	<0.05	<0.05
			2	45	0.11	0.10	0.05	0.05	<0.05	<0.05	0.19	0.18	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		1	1	30	0.88	0.87	0.36	0.34	0.08	0.07	0.63	0.63	0.30	0.29	0.06	0.06
			1	45	0.22	0.21	0.10	0.10	<0.05	<0.05	0.18	0.16	0.10	0.10	<0.05	<0.05
			2	30	1.17	1.14	0.54	0.53	0.14	0.14	1.17	1.12	0.66	0.65	0.18	0.18
			2	45	0.57	0.56	0.25	0.25	0.06	0.06	0.42	0.39	0.17	0.16	<0.05	<0.05
水稲 [露地] (玄米) 1993 年度	200 ^{D、a}	1	2	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	30	0.11	0.11	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.13	0.12	0.03	0.02	<0.01	<0.01
			2	45	0.07	0.07	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.08	0.08	0.02	0.02	<0.01	<0.01
		1	2	21	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	30	0.04	0.04	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			2	46	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	使用 回数	PHI (日)	分析結果(ppm)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					フラメトピル		代謝物 C		代謝物 J		フラメトピル		代謝物 C		代謝物 J	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [露地] (稲わら) 1993 年度	200 ^{D、a}	1	2	21	0.05	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	30	0.44	0.44	0.14	0.13	0.06	0.06	0.18	0.16	0.06	0.06	<0.05	<0.05
			2	45	0.15	0.15	0.05	0.05	<0.05	<0.05	0.21	0.20	0.07	0.06	<0.05	<0.05
		1	2	21	0.08	0.08	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.07	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	30	0.05	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	46	0.05	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稲 [露地] (玄米) 1993 年度	150 ^{WP、a}	1	2	21	0.35	0.34	0.10	0.10	0.01	0.01	0.41	0.40	0.04	0.04	0.01	0.01
			2	30	0.39	0.38	0.12	0.12	0.01	0.01	0.47	0.46	0.06	0.06	0.01	0.01
			2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	2	20	0.47	0.47	0.12	0.12	0.02	0.02	0.50	0.49	0.10	0.10	0.02	0.02
			2	28	0.23	0.22	0.08	0.08	<0.01	<0.01	0.24	0.24	0.06	0.06	<0.01	<0.01
			2	48	0.02	0.02	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 [露地] (稲わら) 1993 年度	150 ^{WP、a}	1	2	21	0.37	0.36	0.18	0.18	0.09	0.09	0.37	0.34	0.13	0.13	0.12	0.12
			2	30	0.38	0.38	0.36	0.36	0.18	0.17	0.24	0.23	0.12	0.11	0.17	0.17
			2	45	0.07	0.07	0.07	0.06	<0.05	<0.05	0.06	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		1	2	20	0.50	0.50	0.26	0.25	0.13	0.13	0.26	0.26	0.15	0.15	0.12	0.11
			2	28	0.37	0.37	0.22	0.21	0.10	0.10	0.17	0.17	0.12	0.11	0.06	0.06
			2	48	0.14	0.14	0.12	0.11	0.05	0.05	0.15	0.15	0.13	0.13	<0.05	<0.05

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	使用 回数	PHI (日)	分析結果(ppm)												
					公的分析機関						社内分析機関						
					フラメトピル		代謝物 C		代謝物 J		フラメトピル		代謝物 C		代謝物 J		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	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) 2014 年度	1 g ai/L ^a ・WDG 種いも浸漬 (10 分間)	1	1	120	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	
			1	83	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	—	—
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2014 年度	1 g ai/L ^a ・WDG 種いも浸漬 (10 分間)	1	1	103	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—	—	—	
			1	122	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—	—	—	
			1	75	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—	—	—
			1	91	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—	—	—
てんさい [露地] (根部) 2003 年度	250~333 ^{WDG}	1	3	7	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	21	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい [露地] (根部) 2006 年度	167~333 ^{WDG}	1	3	7	—	—	—	—	—	—	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	14	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	7	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	7	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	使用 回数	PHI (日)	分析結果(ppm)												
					公的分析機関						社内分析機関						
					フラメトピル		代謝物 C		代謝物 J		フラメトピル		代謝物 C		代謝物 J		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
		1	3	7	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	14	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	—	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい [露地] (根部) 2007 年度	1 回目 0.625 ^{WDG} / ペーパー ポット 2 回目以降 250 ^{WDG}	1	4	7	0.014	0.014	<0.005	<0.005	—	—	0.043	0.041	<0.005	<0.005	—	—	
			4	14	0.014	0.014	<0.005	<0.005	—	—	0.026	0.026	<0.005	<0.005	—	—	
			4	21	0.016	0.016	<0.005	<0.005	—	—	0.025	0.024	<0.005	<0.005	—	—	
		1	4	7	0.014	0.014	<0.005	<0.005	—	—	0.009	0.008	<0.005	<0.005	—	—	
			4	14	0.009	0.009	<0.005	<0.005	—	—	0.007	0.006	<0.005	<0.005	—	—	
			4	21	0.006	0.006	<0.005	<0.005	—	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	—	—	
ねぎ (茎葉) [露地] 2013 年度	250 ^{WDG}	1	3	1	—	—	—	—	—	—	0.75	0.74	0.10	0.10	—	—	
			3	3	—	—	—	—	—	—	0.47	0.47	0.08	0.08	—	—	
			3	7	—	—	—	—	—	—	0.08	0.08	0.03	0.03	—	—	
			3	14	—	—	—	—	—	—	0.05	0.05	0.02	0.02	—	—	
			3	21	—	—	—	—	—	—	0.03	0.03	0.01	0.01	—	—	
			3	28	—	—	—	—	—	—	0.02	0.02	<0.01	<0.01	—	—	
	251~ 253 ^{WDG}	1	3	1	—	—	—	—	—	—	0.09	0.09	<0.01	<0.01	—	—	
			3	3	—	—	—	—	—	—	0.03	0.03	<0.01	<0.01	—	—	
			3	7	—	—	—	—	—	—	0.04	0.04	<0.01	<0.01	—	—	
			3	14	—	—	—	—	—	—	0.04	0.04	<0.01	<0.01	—	—	
			3	21	—	—	—	—	—	—	0.02	0.02	<0.01	<0.01	—	—	
			3	28	—	—	—	—	—	—	0.02	0.02	<0.01	<0.01	—	—	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	使用 回数	PHI (日)	分析結果(ppm)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					フラメトピル		代謝物 C		代謝物 J		フラメトピル		代謝物 C		代謝物 J	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
250 ^{WDG}	1	3	1	—	—	—	—	—	—	4.65	4.42	0.57	0.56	—	—	
		3	3	—	—	—	—	—	—	2.44	2.38	0.34	0.32	—	—	
		3	7	—	—	—	—	—	—	2.14	2.11	0.38	0.38	—	—	
		3	14	—	—	—	—	—	—	0.60	0.58	0.45	0.44	—	—	
		3	21	—	—	—	—	—	—	1.56	1.56	0.82	0.81	—	—	
		3	28	—	—	—	—	—	—	0.75	0.75	0.24	0.24	—	—	
	1	3	1	—	—	—	—	—	—	0.14	0.14	<0.01	<0.01	—	—	
		3	3	—	—	—	—	—	—	0.17	0.16	0.02	0.02	—	—	
		3	7	—	—	—	—	—	—	0.10	0.10	0.02	0.02	—	—	
		3	14	—	—	—	—	—	—	0.11	0.10	0.02	0.02	—	—	
		3	21	—	—	—	—	—	—	0.12	0.12	0.02	0.02	—	—	
		3	28	—	—	—	—	—	—	0.23	0.23	0.03	0.03	—	—	
ねぎ [露地] (茎葉) 2014 年度	250 ^{WDG}	1	3	1	—	—	—	—	—	0.09	0.09	<0.01	<0.01	—	—	
			3	3	—	—	—	—	—	0.07	0.06	<0.01	<0.01	—	—	
			3	7	—	—	—	—	—	0.07	0.06	0.01	0.01	—	—	
			3	14	—	—	—	—	—	0.12	0.12	0.02	0.02	—	—	
			3	21	—	—	—	—	—	0.23	0.22	0.04	0.04	—	—	
			3	28	—	—	—	—	—	0.12	0.12	0.03	0.02	—	—	
	1	3	1	—	—	—	—	—	—	0.05	0.05	<0.01	<0.01	—	—	
		3	3	—	—	—	—	—	—	0.05	0.05	<0.01	<0.01	—	—	
		3	7	—	—	—	—	—	—	0.05	0.05	<0.01	<0.01	—	—	
		3	14	—	—	—	—	—	—	0.03	0.03	<0.01	<0.01	—	—	
		3	21	—	—	—	—	—	—	0.04	0.04	<0.01	<0.01	—	—	
		3	28	—	—	—	—	—	—	0.05	0.05	<0.01	<0.01	—	—	

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、G : 粒剤 (1.5%)、D:粉剤 (0.5%)、WP : 水和剤 (15%)、WDG : 顆粒水和剤 (50%)

- 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- 農薬の剤型又は使用量が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、剤型又は使用量に^aを付した。
- 代謝物 C 及び J の残留値は換算係数 (0.95 及び 1.00) を用いてフラメトピルに換算した値。

<別紙 4：推定摂取量>

農水産物 名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
米(玄米を いう)	0.10	164.2	16.4	85.7	8.57	105.3	10.5	180.2	18.0
てんさい	0.041	32.5	1.33	27.7	1.14	41.1	1.69	33.2	1.36
ねぎ(リー キを含む。)	4.42	9.4	41.6	3.7	16.4	6.8	30.1	10.7	47.3
魚介類	0.173	93.1	16.1	39.6	6.85	53.2	9.20	114.8	19.9
合計			75.4		32.9		51.5		86.5

- ・作物残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数による各試験区のフラメトピルの平均残留値の最大値を用いた（参照別紙 3）。
- ・魚介類の残留値には、フラメトピルの最大推定残留値を用いた。
- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 13）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたフラメトピルの推定摂取量（μg/人/日）

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 21 年 1 月 20 日付、厚生労働省発食安第 0120007 号）
- 3 農薬抄録フラメトピル（殺菌剤）（平成 20 年 6 月 16 日改訂）：住友化学株式会社、2008 年、未公表
- 4 フラメトピルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 5 フラメトピルの作物残留試験成績（てんさい）：住友化学株式会社、未公表
- 6 フラメトピルの食品健康影響評価に係る追加資料の提出：住友化学株式会社、未公表
- 7 農薬抄録フラメトピル（殺菌剤）（平成 20 年 10 月 31 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表
- 8 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 11 月 17 日付け府食第 912 号）
- 9 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年 2 月 1 日付け厚生労働省告示第 15 号）
- 10 食品健康影響評価について（平成 30 年 8 月 8 日付け厚生労働省発生食 0808 第 13 号）
- 11 農薬抄録フラメトピル（殺菌剤）（平成 30 年 3 月 20 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表
- 12 フラメトピルの作物残留試験成績（ばれいしょ及びねぎ）（GLP 対応）：住友化学株式会社、未公表
- 13 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）