資料 2－2

農薬専門調査会における審議結果について

１．審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたフルオピラムに係る食品健康影響評価（平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 5 号）については、平成 24 年 2 月 27 日に開催された第 13 回農薬専門調査会評価第二部会、平成 24 年 3 月 19 日に開催された第 14 回農薬専門調査会評価第二部会、平成 24 年 6 月 1 日に開催された第 83 回農薬専門調査会幹事会及び平成 24 年 7 月 24 日に開催された第 84 回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

２．フルオピラムに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

１）募集期間

平成 24 年 8 月 20 日（月）開催の食品安全委員会（第 443 回会合）の翌日の平成 24 年 8 月 21 日（火）から平成 24 年 9 月 19 日（水）までの 30 日間。

２）受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

（案）

農薬評価書

フルオピラム

２０１２年８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 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 8
１．動物体内運命試験 8
（１）吸収 8
（２）分布 9
（３）代謝物同定・定量 11
（４）排泄 13
（５）定量的全身オートラジオグラフィー（ラット） 14
（６）臓器及び組織における代謝（ラット） 15
２．植物体内運命試験 16
（１）ぶどう 16
（２）ばれいしょ 17
（３）いんげんまめ 18
（４）赤ピーマン 19
３．土壌中運命試験 22
（１）好気的土壌中運命試験① 22
（２）好気的土壌運命試験② 22
（３）好気的土壌中運命試験③ 23
（４）嫌気的土壌中運命試験 24
（５）土壌吸着試験 24
４．水中運命試験 24
（１）加水分解試験 24
（２）水中光分解試験（滅菌緩衝液） 25

（３）水中光分解試験（滅菌自然水） 25
５．土壌残留試験..... 26
６．作物等残留試験..... 26
（１）作物残留試験 26
（２）推定摂取量 27
７．一般薬理試験..... 27
８．急性毒性試験..... 28
（１）急性毒性試験 28
（２）急性神経毒性試験（ラット） 29
９．眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験..... 30
１０．亜急性毒性試験..... 30
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 30
（２）90 日間亜急性毒性試験(イヌ)..... 31
（３）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 32
（４）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 33
（５）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 M40、ラット） 33
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 34
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 34
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 34
（３）18 か月間発がん性試験（マウス） 36
１２．生殖発生毒性試験..... 37
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 37
（２）発生毒性試験（ラット） 38
（３）発生毒性試験（ウサギ） 39
１３．遺伝毒性試験..... 39
１４．その他の試験..... 41
（１）ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性に関する試験..... 41
（２）マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験 42
（３）28 日間亜急性免疫毒性試験..... 47

Ⅲ. 食品健康影響評価 48

・別紙１：代謝物/分解物略称 52
・別紙２：検査値等略称..... 54
・別紙３：国内作物残留試験成績（フルオピラム） 55
・別紙４：国内作物残留試験（代謝物） 57
・別紙５：海外作物残留試験..... 60
・参照..... 73

＜審議の経緯＞

2011 年	3 月	11 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（新規：なし、もも、ネクタリン等）
2011 年	6 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（厚生労働省発食安 0608 第 5 号）
2011 年	6 月	10 日	関係書類の接受（参照 1～63）
2011 年	6 月	16 日	第 386 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年	2 月	27 日	第 13 回農薬専門調査会評価第二部会
2012 年	3 月	9 日	追加資料受理（参照 67）
2012 年	3 月	19 日	第 14 回農薬専門調査会評価第二部会
2012 年	4 月	20 日	追加資料受理（参照 68）
2012 年	6 月	1 日	第 83 回農薬専門調査会幹事会
2012 年	7 月	24 日	第 84 回農薬専門調査会幹事会
2012 年	8 月	20 日	第 443 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 6 月 30 日まで）	（2012 年 7 月 1 日から）
小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田容常

*：2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清

浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

（2012 年 4 月 1 日から）

納屋聖人（座長）	佐々木有	細川正清
西川秋佳（座長代理）	代田眞理子	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	本間正充
赤池昭紀	田村廣人	増村健一
浅野　哲	津田修治	松本清司
泉　啓介	永田　清	森田　健
上路雅子	長野嘉介	山崎浩史
小野　敦	根岸友惠	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋
桑形麻樹子	八田稔久	義澤克彦
腰岡政二	福井義浩	吉田　緑
三枝順三	藤本成明	若栗　忍

＜第 83 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

＜第 84 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

要　約

ピリジルエチルアミド系殺菌剤である「フルオピラム」（CAS No.658066-35-4）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（ぶどう、ばれいしょ等）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、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、フルオピラム投与による影響は、主に眼（ラット：角膜混濁、網膜退色等）、肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（重量増加、慢性腎症等）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。

発がん性試験において、雌のラットで肝細胞腺腫、雄のマウスで甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットの発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で内臓変異及び骨格変異が認められ、ウサギの発生毒性試験において発育抑制が認められたが、催奇形性は認められなかった

神経毒性、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

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 1.20 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 0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：フルオピラム

英名：fluopyram（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：*N*-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル}-α,α,α-トリフルオロ-*o*-トルアミド

英名：*N*-{2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]ethyl}-α,α,α-trifluoro-*o*-toluamide

CAS（No. 658066-35-4）

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

英名：*N*-[2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]ethyl]-2-(trifluoromethyl)benzamide

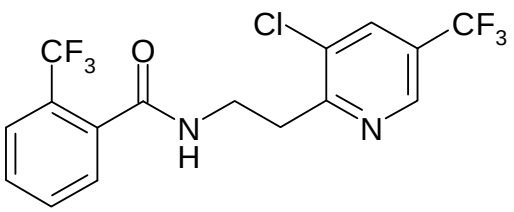
４．分子式

$C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$

５．分子量

397

６．構造式



７．開発の経緯

フルオピラムは、バイエルクロップサイエンス株式会社により開発されているピリジルエチルアミド系の殺菌剤であり、糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコ

ハク酸脱水素酵素（複合体Ⅱ）阻害により殺菌効果を示すと考えられている。中国及びパナマにおいて登録されている。

今回、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：なし、もも、ネクタリン等）及びインポートトレランス設定（らっかせい、ばれいしょ等）の要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、フルオピラムのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]フルオピラム」という。）及びピリジン環の 2 位と 6 位を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]フルオピラム」という。）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ラムに換算した。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）吸収

①　血中濃度推移

Wistar ラット（一群雄各 4～6 匹、雌各 4 匹）に[phe-^{14}C]フルオピラム若しくは[pyr-^{14}C]フルオピラムを 5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 250 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-^{14}C]フルオピラムを低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

[phe-^{14}C]フルオピラム投与群では、投与 168 時間後（試験終了時）の血漿中濃度は低用量群では最高濃度の 5～8%、高用量群では雄及び雌で最高濃度の約 11%及び 32%であった。

AUC は投与量に比例して増加し、低用量群及び高用量群とも雌で僅かに高かった。

[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群では、試験終了時の血漿中濃度は最高濃度の 1%未満まで減少し、AUC は雌で僅かに高かった。（参照 2、3）

表 1　血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe-^{14}C]フルオピラム					[pyr-^{14}C]フルオピラム	
投与量 (mg/kg 体重)	5 (単回経口投与)		250 (単回経口投与)		5* (反復経口投与)	5 (単回経口投与)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
T_{max}(hr)	15.0	11.2	34.5	41.9	0.8	0.7	3.3
C_{max}(μg/g)	1.54	2.16	60.9	62.2	1.54	1.79	1.43
$T_{1/2\ abs}$(hr)	0.1	0.4	0.5	0.5	0.5	0.3	0.4
$T_{1/2\ elim1}$(hr)	3.9	16.2	4.8	4.8	4.6	11.2	9.8
$T_{1/2\ elim2}$(hr)	30.9	53.0	23.6	29.0	36.8	55.9	72.9
$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/mL)	107	148	5,680	7,060	80	22	37

*:非標識体による 14 日間の 1 日 1 回の経口投与後、標識フルオピラムを低用量で単回経口投与した。
$T_{1/2abs}$：吸収の半減期、$T_{1/2elim}$：消失の半減期（最終半減期）

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)]における尿及び胆汁中排泄率並びに体内分布率より[phe-^{14}C]フルオピラム投与群及び[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群の吸収率は93.6%及び97.7%であった。（参照2、3）

（２）分布

Wistar ラット（一群雄各 4～6 匹、雌各 4 匹）に[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムを低用量又は高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-^{14}C]フルオピラ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。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与放射能は体内に広く分布し、投与 168 時間後における残留放射能濃度は[phe-^{14}C]フルオピラム投与群では、肝臓及び腎臓で最も高く、[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群では、肝臓で最も高く次いで赤血球及び腎臓であった。（参照 2、3）

表 2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量 （ mg/kg 体重）	性別	168 時間後
[phe-^{14}C]フルオピラム	5	雄	腎臓(0.726)、肝臓(0.725)、心臓(0.188)、赤血球(0.169)、脾臓(0.163)、カーカス[1](0.153)、精巣(0.138)、肺(0.135)、骨格筋(0.130)、脳(0.110)、血漿(0.098)
		雌	肝臓(1.22)、腎臓(1.08)、副腎(0.919)、卵巣(0.667)、心臓(0.328)、カーカス(0.298)、甲状腺(0.297)、脾臓(0.277)、骨格筋(0.258)、赤血球(0.242)、肺(0.238)、脳(0.217)、胃腸管(0.200)、血漿(0.189)
	250	雄	肝臓(15.8)、腎臓(15.7)、副腎(10.2)、赤血球(10.2)、甲状腺(7.34)、脾臓(7.20)、肺(6.97)、心臓(6.73)、精巣(6.31)、血漿(6.31)
		雌	肝臓(20.6)、腎臓(15.5)、副腎(13.4)、卵巣(11.2)、赤血球(10.1)、甲状腺(9.86)、脾臓(9.42)、血漿(9.29)
	5*	雄	肝臓(0.580)、腎臓(0.532)、副腎(0.337)、赤血球(0.155)、脾臓(0.140)、甲状腺(0.124)、肺(0.104)、精巣(0.103)、心臓(0.098)、胃腸管(0.095)、カーカス(0.085)、脳(0.083)、血漿(0.082)
	5**	雄	カーカス(0.527)、血漿(0.476)、赤血球(0.406)、皮膚(0.308)
[pyr-^{14}C]フルオピラム	5	雄	肝臓(0.115)、赤血球(0.100)、腎臓(0.048)、肺(0.022)、甲状腺(0.022)、副腎(0.019)、心臓(0.016)、カーカス(0.011)、皮膚(0.010)、腎周囲脂肪(0.010)、骨格筋(0.009)、大腿骨(0.008)、精巣(0.008)、血漿(0.008)
		雌	肝臓(0.113)、赤血球(0.077)、腎臓(0.049)、腎周囲脂肪(0.031)、副腎(0.021)、脾臓(0.021)、甲状腺(0.021)、肺(0.019)、卵巣(0.017)、子宮(0.013)、心臓(0.012)、胃腸管(0.012)、カーカス(0.010)、皮膚(0.009)、骨格筋(0.007)、血漿(0.007)
	5**	雄	カーカス(0.037)、赤血球(0.029)、血漿(0.026)、皮膚(0.015)

注）胆汁排泄試験群においては、投与 48 時間後の値を示す。
*：反復投与試験群、**：胆汁中排泄試験群

[1] 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

（３）代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (4)]における尿、胆汁及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、胆汁及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

親化合物は尿中及び胆汁中に認められず、 [phe-^{14}C]フルオピラム投与群の糞中に 0.41～16.7%TAR、[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群の糞中に 1.41～1.85%TAR 認められた。

胆汁中には主要代謝物としていずれの標識体においても M04、M08 及び M17 が認められた。

尿中には主要代謝物として[phe-^{14}C]フルオピラム投与群では M21 及び M30 が、[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群では M36 及び M37 が認められた。

糞中には主要代謝物として[phe-^{14}C]フルオピラム投与群では M07、M16 及び M21 が、[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群では M07、M11 及び M16 が認められた。

いずれの標識体投与においても定性的には雌雄差は認められなかったが、[phe-^{14}C]フルオピラム投与群では M07 及び M11 の割合は雄が高く、M16 及び M21 の割合は雌が高かった。[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群では、M07、M11 及び M36 の割合は雄が高く、M16 及び M37 の割合は雌が高かった。

[phe-^{14}C]フルオピラム投与群では M16 は高用量群が低用量群より高く、M21 は高用量群及び低用量群が低用量反復投与試験群より高かった。

ラットにおけるフルオピラムの主要代謝経路は、①親化合物のエチレン結合及び／又はフェニル環の水酸化による 7-ヒドロキシ体（M07）、8-ヒドロキシ体(M16)、フェノール体(M05：想定中間代謝物)、7-OH フェノール体（M11）等への代謝、②エノール代謝物（想定中間代謝物）を経由し、グルクロン酸との抱合化による M04 への代謝、③M07 及び M16 のベンズアミド体（M21）への代謝、その後の水酸化又は酸化によるヒドロキシ-ベンズアミド体（M24）及び安息香酸体（M30）への代謝、④M07 の PCA 体（M40）への代謝、M16 のピリジル-ヒドロキシルエチル体（M31：想定中間代謝物）を経由するピリジル-エチルジオール体（M35）、PAA 体（M37）及び PCA 体（M40）への代謝、⑤グルクロン酸との抱合化、硫酸との抱合化、⑥フェニル環部分のグルタチオンとの抱合化を経由するベンズアミド-N-アセチルシステイン体（M27）、BA-メチルスルホキシド体（M28）及び BA-メチル-スルホン体（M29）への代謝であると考えられた。（参照 2、3）

表 3　尿、胆汁及び糞中の主要代謝物（%TAR）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フルオピラム	代謝物
[phe-^{14}C]フルオピラム	5	雄	尿	－	M21(10.1)、M30(4.03)、M12(4.02)、M25(3.00)、M13(2.76)、M29(2.65)、M26(2.07)、M23(1.96)、M27(1.65)、M08(1.29)
			糞	0.80	M11(10.8)、M07(10.3)、M21(6.12)、M16(6.01)、M29(1.52)
		雌	尿	－	M21(13.8)、M30(5.88)、M25(5.28)、M12(3.33)、M26(2.42)、M29(2.17)、M27(1.99)、M17(1.90)、M08(1.54)、M23(1.49)
			糞	1.16	M07(7.46)、M21(7.73)、M16(7.67)、M11(3.34)
	250	雄	尿	－	M21(12.3)、M30(5.96)、M23(3.72)、M08(2.60)、M04(1.91)、M26(1.75)、M29(1.32)、M27(1.28)
			糞	10.5	M07(15.8)、M21(11.6)、M16(10.4)、M11(1.69)、M14(1.08)
		雌	尿	－	M21(12.5)、M30(4.49)、M17(4.21)、M23(2.78)、M08(2.65)、M12(1.33)、M27(1.03)
			糞	16.7	M21(12.0)、M16(11.3)、M07(8.07)
	5*	雄	尿	－	M21(12.5)、M30(4.34)、M12(3.20)、M26(2.20)、M29(1.85)、M23(1.74)、M27(1.52)、M25(1.38)、M13(1.27)、M04(1.23)
			糞	0.41	M07(14.3)、M11(7.84)、M16(4.06)、M21(11.5)、M29(1.46)、M08(1.21)、M30(1.09)
	5**	雄	尿	－	M04(1.79)、M08(1.30)、M21(1.07)
			胆汁	－	M08(21.5)、M17(20.1)、M04(18.8)、M12(2.76)、M21(2.42)、M06(1.45)、M19(1.42)
[pyr-^{14}C]フルオピラム	5	雄	尿	－	M36(14.1)、M37(11.9)、M39(5.25)、M32(3.27)、M12(2.30)、M04(2.12)、M40(1.79)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フルオピラム	代謝物
			糞	1.41	M07(15.7) 、 M11(9.20) 、 M16(5.68) 、M35(1.14)、M40(3.20)
		雌	尿	－	M37(37.8) 、 M36(3.88) 、 M12(3.85) 、M32(2.93) 、 M08(1.57) 、 M39(1.56) 、M17(1.50)
			糞	1.85	M07(7.51)、M16(8.13)、M11(3.62)
	5**	雄	尿	－	M37(4.63) 、 M39(1.34) 、 M04(1.15) 、M36(1.14)
			胆汁	－	M08(27.0) 、 M17(16.6) 、 M04(15.6) 、M12(5.13) 、 M36(2.99) 、 M11(1.23) 、M19(1.12)、M06(1.09)

注：M04、M08、M17 及び M26 は 2 異性体、M25 及び M36 は 3 異性体の合計値を示した。
－：検出されず、*：反復投与試験群、**：胆汁排泄試験群

（４）排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4～6 匹）に[phe-^{14}C]フルオピラム若しくは[pyr-^{14}C]フルオピラムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-^{14}C]フルオピラムを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率並びに投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

[phe-^{14}C]フルオピラム投与群における主要排泄経路は胆汁中で、投与後 48 時間で 78.5%TAR 排泄された。低用量単回経口投与群の雌を除き、いずれの投与群においても糞中排泄が尿中排泄よりも高かった。低用量単回経口投与群の雌では投与後 168 時間（試験終了時）の尿及び糞中排泄の割合はほぼ同様であった。投与後 168 時間（試験終了時）までに投与放射能はほぼ排泄された。

[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群における主要排泄経路は胆汁中で、投与後 48 時間で 86.8%TAR 排泄された。雄では糞中排泄率が尿中排泄より高く、雌では尿中排泄が高かった。投与後 168 時間（試験終了時）までに投与放射能はほぼ完全に排出された。（参照 2、3）

表 4　投与後 48 時間の胆汁中並びに投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	投与量	単回経口投与					反復経口投与*
		5 mg/kg 体重（胆汁排泄）	5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重
[phe-^{14}C]フルオピラム	性別	雄	雄	雌	雄	雌	雄
	尿	7.29	38.3	45.3	35.7	35.5	35.1
	胆汁	78.5	－	－	－	－	－
	糞	3.70	53.1	46.6	63.6	57.1	55.5
	胃腸管を除く体内	7.72	3.32	5.50	2.54	3.39	2.20
[pyr-^{14}C]フルオピラム	性別	雄	雄	雌	雄	雌	雄
	尿	10.4	45.4	60.4			
	胆汁	86.8	－	－			
	糞	2.30	53.0	39.5			
	胃腸管を除く体内	0.454	0.342	0.306			

*:非標識体による 14 日間の 1 日 1 回の経口投与後、標識フルオピラムを低用量で単回経口投与した。
－：採取せず
／：実施せず

（5）定量的全身オートラジオグラフィー（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 8 匹）に[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムを 3 mg/kg 体重（溶媒 : 0.5%トラガカント水溶液）で単回経口投与し、尿、糞及び呼気を採取するとともに、経時的にと殺し、全身性オートラジオグラフィーによる臓器及び組織中の放射能濃度が測定された。

投与 168 時間後の糞、尿及び呼気中への排泄は、[phe-^{14}C]フルオピラム投与群では、雌雄とも約 94%TAR 排泄され、雌雄いずれにおいても、糞中排泄が尿中排泄より多かった。 [pyr-^{14}C]フルオピラム投与群では、雄で約 99%TAR、雌で約 95%TAR が排泄され、雄では 168 時間後にと殺された 1 例を除き糞中排泄が尿中排泄より多く、雌では尿中排泄が糞中排泄より多かった。投与 48 時間後までの呼気への排泄は[phe-^{14}C]フルオピラム投与群では、0.1%TAR 未満、[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群では、1.1%TAR 未満であった。

[phe-^{14}C]フルオピラム投与群では、雌の鼻粘膜及び陰核腺で 48 時間後に、雄及び雌のその他の臓器及び組織では 24 時間後までに最高濃度に達した。T_{max} 時の組織/血液濃度比は、雄においては、肝臓(4.63)で最も高く、次いで鼻粘膜(3.50)であった。雌においては、陰核腺(80.2)で最も高く、次いで鼻粘膜(5.02)であった。168 時間後の組織/血液濃度比は、雄においては鼻粘膜(24.3)で最も高く、次いで腎臓(6.27)であった。雌においては、陰核腺(219)で最も高く、次いで鼻粘膜(31.6)であった。

[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群では、雌の腎臓及び腎周囲脂肪で 4 時間後に、雄

及び雌のその他の臓器及び組織では 1 時間後に最高濃度に達した。T_{max} 時の組織/血液濃度比は、雄においては、肝臓(6.61)で最も高く、次いで腎周囲脂肪(4.44)であった。雌においては、褐色脂肪(7.30)で最も高く、次いで腎周囲脂肪(6.03)であった。168 時間後の組織/血液濃度比は、雄においては肝臓(1.52)で最も高く、次いで鼻粘膜(0.94)であった。雌においては、鼻粘膜(4.53)で最も高く、次いで肝臓（1.71）であった。

いずれの標識体においても体内に広く分布し、胃腸管においても高い放射能濃度が認められ、[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムが完全に吸収されていないか、腸肝循環の可能性が考えられた。（参照 4、5）

（６）臓器及び組織における代謝（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄 4 匹）に[pyr-^{14}C]フルオピラムを 5 mg/kg 体重（溶媒：0.5%トラガント水溶液）で単回経口投与し、尿、糞、血液、肝臓、腎臓、腎周囲脂肪、胃腸管、皮膚及びカーカスを投与 1、4 及び 24 時間後に採取し、放射能分布が測定され、尿、血漿、肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪について代謝物が分析された。

投与 24 時間後までに尿中に雄で 28.7%TAR、雌で 43.1%TAR 排泄され、雌の方が尿中排泄の割合が高かった。

投与された放射能濃度は、雌の腎周囲脂肪では 4 時間後、雄及び雌のその他の臓器及び組織では 1 時間後に最も高い分布となり、雌雄とも腎周囲脂肪（雄：最高 7.26 μg/g、雌：最高 13.2 μg/g）で最も高く、次いで肝臓（雄：最高 7.22 μg/g、雌：最高 8.67 μg/g）であった。投与 24 時間後までに投与 1 時間後の 73～93%が消失し、ほぼすべての臓器において、雌の放射能濃度が雄より高い傾向を示した。

血漿、肝臓及び腎周囲脂肪組織中の主要成分は、雄で M07(0.201～1.05%TAR)及び親化合物(0.058～0.815%TAR)であり、雌では親化合物(0.281～3.39%TAR)及び M07(0.069～0.460%TAR)であった。

尿中の主要成分は、雄で M37(7.89%TAR)及び M36(6.94%TAR)であり、雌で M37(29.3%TAR)及び M32(1.90%TAR)であった。

腎臓中の主要成分は、雄で M37(0.129%TAR)及び M07(0.116%TAR)であり、雌では親化合物(0.314%TAR)及び M37(0.159%TAR)であった。

試験を行った臓器において、親化合物の割合が雌のすべての試料において雄より高値を示した。

また、Ⅱ．1.(4)の排泄試験では認められなかった代謝物として、雌雄の肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪中に 0.01%TAR 以下の M02 及び M03 が認められ、M07 及び M16 の脱水により Z-オレフィン体（M03）及び E-オレフィン体（M02）が生成されると考えられた。（参照 6）

２．植物体内運命試験

（１）ぶどう

容器栽培ぶどう（品種：Mueller Thurgau）に[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムを 100 g ai/ha の用量で 1 回目（7 枚以上の葉が展開した時）、200 g ai/ha の用量で 2 回目（1 回目処理 42 日後）及び 3 回目（2 回目処理 49 日後）の 3 回散布し、2 回目の散布直後の葉、3 回目の散布 18 日後の果実及び 3 回目散布 19 日後の果実採取後の葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 5 に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-^{14}C]フルオピラム処理区では 3 回散布 18 日後の果実で 1.86 mg/kg、2 回散布直後の葉で 28.6 mg/kg、3 回散布 19 日後の葉で 48.1 mg/kg であり、[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区では 3 回散布 18 日後の果実で 1.70 mg/kg、2 回散布直後の葉で 64.2 mg/kg、3 回散布 19 日後の葉で 42.7 mg/kg であった。

[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区では、いずれの試料においても主要成分は親化合物であり、検出された代謝物はいずれも 1%TRR 以下であった。

果実については、[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区においては、表面洗浄液には親化合物のみが検出され、抽出物中には[phe-^{14}C]フルオピラム処理区で親化合物、M07 及び M21 が認められ、[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区では、親化合物、M07 及び M40 が認められた。

葉については、2 回散布直後においては、[phe-^{14}C]フルオピラム処理区では親化合物のみ検出され、その他 3 回散布果実収穫後を含めた全処理区で M07、M09、M16 又は M40 が認められた。（参照 7、8）

表 5　各試料中の残留放射能分布及び代謝物（ぶどう）

標識体	採取時期	2 回目処理直後		3 回目処理 18 日後		3 回目処理 19 日後	
	試料	葉		果実		葉	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe-^{14}C]フルオピラム	親化合物	28.0	98.2	1.82	97.6	44.1	91.8
	M07	－	－	<0.01	0.3	0.35	0.7
	M09	－	－	－	－	0.35	0.7
	M16	－	－	－	－	0.28	0.6
	M21	－	－	0.01	0.7	－	－
	抽出残渣	0.52	1.8	0.03	1.4	2.96	6.1
[pyr-^{14}C]フルオピラム	親化合物	61.4	95.7	1.63	95.8	39.0	91.3
	M07	0.20	0.3	<0.01	0.3	0.43	1.0
	M09	0.12	0.2	－	－	0.34	0.8
	M16	0.13	0.2	－	－	0.34	0.8
	M40	0.21	0.3	0.02	0.9	0.33	0.8
	抽出残渣	1.75	2.7	0.04	2.1	2.23	5.2

－：検出されず

（2）ばれいしょ

容器栽培ばれいしょ（品種：Cilena）に[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムを 167 g ai/ha の用量で 3 回散布し、植え付け 35 日後（主茎の第 6 葉展開時）に 1 回目の散布をし、1 回目散布の 16 日後に 2 回目、2 回目散布の 11 日後に 3 回目の散布をし、3 回処理 51 日後の成熟期の塊茎及び土壌表面より上にある葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 6 に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-^{14}C]フルオピラム処理区では、塊茎の洗浄液中に 0.0001 mg/kg、表面洗浄後の塊茎で 0.008 mg/kg、葉で 47.6 mg/kg であり、[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区では塊茎の洗浄液中に 0.0002 mg/kg、洗浄後の塊茎で 0.012 mg/kg、葉で 21.7 mg/kg であった。 [phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において、塊茎の表面洗浄液中の残留放射能量は表面付着土壌に由来すると考えられた。

[phe-^{14}C]フルオピラム処理区においては、塊茎及び葉における主要成分は親化合物であった。[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区においては、塊茎における主要成分は M40(49.8%TRR)及び親化合物、葉における主要成分は親化合物であった。そのほかの代謝物として[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において、微量の M07 及び M21 が認められた。（参照 9、10）

表 6　各試料中の残留放射能分布及び代謝物（ばれいしょ）

標識体	採取時期	3 回目処理 51 日後			
	試料	塊茎		葉	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe-^{14}C]フルオピラム	親化合物	0.006	68.8	46.7	98.0
	M07	<0.001	1.2	0.36	0.8
	M21	0.001	7.1	0.23	0.5
	抽出残渣	<0.001	3.3	0.29	0.6
[pyr-^{14}C]フルオピラム	親化合物	0.003	23.2	21.3	98.1
	M07	<0.001	1.1	0.12	0.6
	M40	0.006	49.8	0.11	0.5
	抽出残渣	0.001	4.7	0.10	0.4

（3）いんげんまめ

容器栽培いんげんまめ(品種:Dublette)に[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムを 250 g ai/ha の用量では種 35 日後に 1 回目の散布を行い、その 28 日後に 2 回目の散布をし、2 回目処理 4 日後に莢(未成熟豆)及び葉を採取し、2 回目処理 29 日後に莢を採取し豆（成熟豆）と莢に分離した。また、乾燥している莢の豆と莢を分離し、豆は 11 日間乾燥し（乾燥豆）、さらに残りの植物体を土壌面より上で切り取り、成熟豆又は乾燥豆を採取した後の莢を合わせ(茎葉)試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 7 に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-^{14}C]フルオピラム処理区では2回散布4日後の未成熟豆（莢）で 1.40 mg/kg、葉で 36.7 mg/kg、2 回散布 29 日後の成熟豆（莢無し）で 0.07 mg/kg、乾燥豆（莢無し）で 0.12 mg/kg 及び茎葉で 16.6 mg/kg であった。 [pyr-^{14}C]フルオピラム処理区では、2 回散布 4 日後の未成熟豆（莢）で 3.88 mg/kg、葉で 38.5 mg/kg、2 回散布 29 日後の成熟豆（莢無し）で 0.17 mg/kg、乾燥豆（莢無し）で 0.31 mg/kg 及び茎葉で 19.0 mg/kg であった。

未成熟豆において、[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区の主要成分は親化合物であり、親化合物以外の代謝物は認められなかった。

成熟豆において、[phe-^{14}C]フルオピラム処理区の主要成分は M21(51.6%TRR)及び親化合物であった。[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区の主要成分は M40(31.0%TRR)及び M37(29.5%TRR)であった。そのほか、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

乾燥豆において、[phe-^{14}C]フルオピラム処理区の主要成分は M21(64.0%TRR)、親化合物及び M18(10.4%TRR)であった。[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区の主要成分は M40(32.5%TRR)及び M37(22.6%TRR)であった。そのほか、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

葉及び茎葉において、[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区の主要成分は親化合物であり、86.1～93.8%TRR 検出された。その他、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 11、12）

表 7　各試料中の残留放射能分布及び代謝物（いんげんまめ）

標識体	採取時期	2 回処理 4 日後				2 回処理 29 日後					
	試料	未成熟豆(莢)		葉		成熟豆(莢無し)		乾燥豆(莢無し)		茎葉(莢を含む)	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe-^{14}C]フルオピラム	親化合物	1.31	93.9	34.4	93.8	0.008	11.4	0.015	12.6	14.9	90.2
	M07	－		0.26	0.7	0.003	4.0	0.003	2.5	0.12	0.7
	M09			0.15	0.4	0.001	1.7	－	－	0.07	0.4
	M10			0.82	2.2	0.002	2.2	－	－	0.68	4.1
	M16			0.11	0.3	0.004	6.0	0.003	2.1	0.09	0.6
	M18			－	－	0.005	6.7	0.013	10.4	－	－
	M21			0.17	0.5	0.036	51.6	0.077	64.0	0.10	0.6
	抽出残渣	0.09	6.1	0.69	1.9	0.003	5.0	0.003	2.7	0.54	3.3
[pyr-^{14}C]フルオピラム	親化合物	3.86	99.3	35.5	92.3	0.008	4.8	0.018	5.7	16.6	87.1
	M07	－		0.60	1.6	0.007	4.0	0.012	4.0	0.20	1.1
	M09			0.25	0.6	0.002	1.4	0.004	1.3	0.14	0.7
	M10			1.22	3.2	#	#	#	#	0.90	4.7
	M16			0.21	0.5	0.005	2.7	0.005	1.6	0.17	0.9
	M18			－	－	0.008	4.5	0.017	5.6	0.03	0.2
	M33			0.06	0.2	0.003	1.9	0.010	3.1	－	－
	M37			－	－	0.051	29.5	0.070	22.6	0.04	0.2
	M40			0.19	0.5	0.054	31.0	0.100	32.5	0.11	0.6
	抽出残渣	0.03	0.7	0.39	1.0	0.003	2.3	0.008	2.6	0.83	4.3

－：検出されず
#：複数代謝物画分の HPLC 領域に含まれる。

（4）赤ピーマン

温室での固形培地（ストーンウール）及び培養液栽培赤ピーマン（品種：Feher）に[phe-^{14}C]フルオピラム若しくは[pyr-^{14}C]フルオピラムを 5 mg ai/植物体（以下［2. (4)］において「通常処理区」という。）又は 20 mg ai/植物体（以下［2. (4)］において「過剰処理区」という。）の用量で、は種 26 日後に 1 回灌注し、過剰処理区における灌注処理 33 日後（開花初期）の茎葉を採取し、通常及び過剰処

理区における灌注処理 55、78 及び 96 日後に成熟果実を採取・混合し、通常処理区における灌注処理 97 日後の果実収穫後の残りの植物体を採取（果実収穫後茎葉）し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-^{14}C]フルオピラム処理区における通常処理区の果実で 0.038 mg/kg、果実収穫後茎葉で 3.54 mg/kg 及び処理 33 日後の茎葉で 6.24 mg/kg であり、[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区における通常処理区の果実で 0.060 mg/kg、果実収穫後茎葉で 2.34 mg/kg、過剰処理区の果実で 0.149 mg/kg 及び処理 33 日後の茎葉で 18.2 mg/kg で、いずれの標識体においても灌注処理による果実への移行量は茎葉より少なかった。

果実については、通常処理区の[phe-^{14}C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物及び M21(16.1%TRR)であった。そのほかに M07、M09 が認められた。 [pyr-^{14}C]フルオピラム処理区における主要成分は M40(43.5%TRR)、M38(38.0%TRR)及び親化合物であった。

過剰処理区の[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物、M38(32.2%TRR)及び M40(19.5%TRR)であり、そのほかの代謝物として M37 が 9.8%TRR 認められた。

茎葉については、通常処理区の果実収穫後の[phe-^{14}C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物及び M21(10.1%TRR)であった。[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物であり、代謝物として、両処理区において M09 が約 9%TRR 検出されたが、そのほかの代謝物は微量であった。

過剰処理区の処理 33 日後の[phe-^{14}C]フルオピラム処理区及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区における主要成分は親化合物であり、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 13、14）

表 8　各試料中の残留放射能分布及び代謝物（赤ピーマン）

		通常処理区				過剰処理区			
標識体	採取時期	処理 55-96 日後		処理 97 日後		処理 33 日後		処理 55-96 日後	
	試料	果実		果実収穫後茎葉		茎葉		果実	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe-^{14}C]フルオピラム	親化合物	0.019	48.9	2.27	64.0	5.40	86.6		
	M07	0.003	9.0	0.239	6.8	0.234	3.8		
	M09	0.001	3.9	0.314	8.9	0.171	2.7		
	M10	－	－	0.024	0.7	－	－		
	M16	－	－	0.018	0.5	0.034	0.6		
	M21	0.006	16.1	0.358	10.1	0.235	3.8		
	抽出残渣	0.001	3.8	0.130	3.7	0.096	1.5		
[pyr-^{14}C]フルオピラム	親化合物	0.010	16.2	1.64	70.1	16.1	88.1	0.049	32.8
	M01	－	－	0.069	2.9	0.10	0.5	－	－
	M07	－	－	0.120	5.1	0.63	3.5	0.006	3.7
	M09	－	－	0.215	9.2	0.34	1.9	－	－
	M16	－	－	#	#	0.13	0.7	－	－
	M34	－	－	0.164	7.0	0.27	1.5	－	－
	M37	－	－	－	－	－	－	0.015	9.8
	M38	0.023	38.0	－	－	－	－	0.048	32.2
	M40	0.026	43.5	－	－	0.08	0.4	0.029	19.5
	抽出残渣	0.001	2.2	0.110	4.7	0.40	2.2	0.003	1.9

注：M38 は 2 異性体の合計値を示した。
－：検出されず　/：該当せず
#：代謝物同定用 HPLC 法において検出された（1%TRR 未満）

フルオピラムの植物体内運命試験における代謝経路は、①親化合物の水酸化による M07 及び M16 への代謝、②M07 及び M16 の M21 又は M40 への代謝、M16 の M31（想定中間代謝物）を経由する M37 への代謝、③親化合物のピリジル環の窒素原子の酸化による M01 への代謝、④M07 のグルコースとの抱合化とその後のマロン酸との抱合化、⑤M07 又は M16 のヘキソースとの抱合化とその後のグルクロン酸との抱合、⑥M31（想定中間代謝物）のグルコースとの抱合化、⑦M31（想定中間代謝物）のヘキソースとの抱合化と考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験①

HH 土壌（シルト質壌土、ドイツ）、LX 土壌（砂壌土、ドイツ）、WW 土壌（壌土、ドイツ）、LA 土壌（壌土、ドイツ）に[phe-^{14}C]フルオピラムを 0.67 mg/kg 乾土となるように混和し、好気的条件下で、約 20℃の暗条件下で最長 121 日間インキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。

フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期は表 9 に示されている。

いずれの土壌においても、土壌抽出放射能は試験終了時に最も低く 65.1～81.3%TAR であった。一方、非抽出放射能は時間経過とともに増加し、試験終了時に 10.1～13.8%TAR であった。

いずれの土壌においても主要成分は親化合物で、試験終了時において、HH 土壌 67.6%TAR、LX 土壌 66.7%TAR、WW 土壌 76.1%TAR 及び LA 土壌 57.3%TAR であった。分解物として、いずれの土壌においても M07 及び M21 が認められたが、それぞれ最高値で 4.2%TAR 及び 1.1%TAR であった。

また、いずれの土壌においても $^{14}CO_2$ が比較的多く生成し、試験終了時に 13.4～16.2%TAR 検出され、揮発性有機物の生成量は 0.1%TAR 以下であった。

好気的条件下における[phe-^{14}C]フルオピラムの代謝経路は水酸化による M07 への代謝、次いで M21 へ代謝され、$^{14}CO_2$ の生成が認められることから、フェニル基が開裂して二酸化炭素に分解すると推定された。（参照 15）

表 9　フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期

土壌	推定半減期（日）	
	フルオピラム	M07
HH 土壌（シルト質壌土）	221	13.2
LX 土壌（砂壌土）	231	17.3
WW 土壌（壌土）	339	14.1
LA 土壌（壌土）	165	17.7

（２）好気的土壌運命試験②

HF 土壌（シルト質壌土、ドイツ）、AX 土壌（砂壌土、ドイツ）、WU 土壌（砂壌土、ドイツ）、DD 土壌（埴壌土、ドイツ）に [pyr-^{14}C]フルオピラムを 0.67 mg/kg 乾土となるように混和し、好気的条件下で、約 20℃の暗条件下で最長 128 日間インキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。

フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期は表 10 に示されている。

いずれの土壌においても、土壌抽出放射能は試験終了時に最も低く 59.9～86.6%TAR であった。一方、非抽出放射能は時間経過とともに増加し、試験終了時に 8.6～15.1%TAR であった。

いずれの土壌においても主要成分は親化合物で試験終了時において、HF 土壌

64.1%TAR、AX 土壌 81.0%TAR、WU 土壌 68.4%TAR 及び DD 土壌 56.5%TAR であった。分解物として、いずれの土壌においても M07 が認められ、DD 土壌で 3.3%TAR 以下検出された。また、M40 が DD 土壌に 0.7%TAR 以下、M41 が HF 及び AX 土壌に 1.0%TAR 以下認められた。

$^{14}CO_2$ が試験終了時に AX 土壌で 4.7%TAR、その他の土壌で 18.3～24.0%TAR 認められ、揮発性有機物の生成量は 1.0%TAR 未満であった。

好気的条件下における[pyr-^{14}C]フルオピラムの代謝経路は水酸化による M07 への代謝、次いで M40 及び M41 へ代謝され、$^{14}CO_2$ の生成が認められることから、ピリジン環が開裂して二酸化炭素に分解されると推定された。（参照 16）

表 10　フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期

土壌	推定半減期（日）	
	フルオピラム	M07
HF 土壌（シルト質壌土）	210	5.9
AX 土壌（砂壌土）	464	10.8
WU 土壌（壌土）	250	8.5
DD 土壌（壌土）	162	19.3

（３）好気的土壌中運命試験③

Springfield 土壌（シルト質埴壌土、米国）又は Porterville 土壌（砂壌土、米国）に[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムを 0.11 mg/kg 乾土となるように混和し、好気的条件下で、約 25℃の暗条件下で最長 365 日間インキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。

$^{14}CO_2$ が比較的多く生成し、[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において Springfield 土壌で最高 24.4%TAR 及び 27.2%TAR、Porterville 土壌で最高 9.4%TAR 及び 14.0%TAR であり、揮発性有機物の生成量はいずれの処理区においても 0.1%TAR 以下であった。

土壌抽出放射能は経時的に減少し[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において Springfield 土壌で 60.1%TAR 及び 60.5%TAR、Porterville 土壌で 80.2%TAR 及び 68.5%TAR まで減少した。一方、未抽出放射能は経時的に増加し、Springfield 土壌で最高 14.9%TAR 及び 14.7%TAR、Porterville 土壌で最高 9.4%TAR 及び 10.6%TAR 認められた。

抽出放射能の大部分は親化合物で、[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において、Springfield 土壌で 59.9%TAR 及び 60.3%TAR、Porterville 土壌で 71.2%TAR 及び 61.3%TAR であった。

フルオピラムは二酸化炭素に分解し、また結合残留として土壌に取り込まれると推定された。フルオピラムの推定半減期は Springfield 土壌で 484 日、Porterville 土壌で 922 日と算出された。（参照 17）

（４）嫌気的土壌中運命試験

Hoefchen 土壌（シルト質壌土、米国）に[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムを 0.166 mg/kg 乾土となるように混和し、土壌水分を最大容水量の約 50%とし、好気的条件下で、約 20℃の暗条件下で 28 日間プレインキュベートした後、脱イオン水で湛水（水深：2 cm）し、窒素を通して嫌気状態とし約 20℃、暗条件下で最長 120 日間インキュベートし、嫌気的土壌中運命試験が実施された。

嫌気的条件終了時の $^{14}CO_2$ の生成量（好気的条件からの累積）は[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において 1.1 及び 0.8%TAR であった。

水相に[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において、湛水後 0 日で 6.5%TAR 及び 6.6%TAR が分布し、試験終了時には 3.8%TAR 及び 3.7%TAR に減少した。土壌抽出放射能は[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において湛水後 0～30 日で 83.7～86.0%TAR 及び 84.1～87.1%TAR で、試験終了時に 72.4%TAR 及び 74.4%TAR に減少した。未抽出放射能は湛水後 92 及び 120 日で、両標識体で 4.2～4.9%TAR であった。

試験終了時に親化合物が[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において、86.1%TAR 及び 88.8%TAR 残存した。

フルオピラムは嫌気的土壌中での分解は僅かであると考えられた。（参照 18）

（５）土壌吸着試験

5 種類の海外非火山灰土壌［砂壌土（ドイツ）、シルト質土壌（ドイツ）、壌土（ドイツ）、壌質砂土（米国）及び埴壌土（米国）］又は国内火山灰土壌［砂壌土(茨城)］に[phe-^{14}C]フルオピラムを添加して土壌吸着性試験が実施された。

非火山灰土壌においては、Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 2.94～6.83 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 233～399 であった。

火山灰土壌においては、K^{ads} は 14.5 であり、K_{oc} は 336 であった。

（参照 19、20）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4.0（酢酸緩衝液）、pH 7.0（トリス塩酸緩衝液）又は pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、[phe-^{14}C]フルオピラムを 1 mg/L となるよう添加し、無菌条件、暗条件下に、50℃で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの pH においても親化合物は 94%TAR 以上残存し、pH 7 及び 9 において 1～2 種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 1.59%TAR 以下であった。試験条件下においてフルオピラムは安定であると考えられた。（参照 21）

（２）水中光分解試験（滅菌緩衝液）

滅菌リン酸緩衝液（pH 7）に [phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムを 1 mg/L となるよう添加し、無菌条件下に、25℃で 13 日間、キセノンランプ光［光強度：516 W/m^2([phe-^{14}C]フルオピラム処理区)、521 W/m^2([pyr-^{14}C]フルオピラム処理区)、波長範囲：290～800 nm］を照射して水中光分解試験が実施された。

フルオピラムの推定半減期は表 11 に示されている。

試験終了時に親化合物は[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において 63.9%TAR 及び 71.5%TAR、分解物として M43 が最高 12.8 及び 12.4%TAR 認められた。そのほかに、8～10 種類の未同定分解物が認められたが、単一化合物として 4.0%TAR 以下であった。暗対照区では分解は認められなかった。（参照 22）

表 11　フルオピラムの推定半減期（滅菌緩衝液）

標識体	照射区	
	キセノン光（日）	太陽光換算*（日）
[phe-^{14}C]フルオピラム	21.0	110
[pyr-^{14}C]フルオピラム	25.0	132

*：北緯 35°（東京）の春（4～6 月）の自然太陽光下での推定値

（３）水中光分解試験（滅菌自然水）

滅菌自然水［河川水（ドイツ）、pH 8.1］に[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムを 1 mg/L で添加し、無菌条件下に、25℃で 8 日間、キセノンランプ光（光強度：851W/m^2、波長範囲：290～800nm）を照射し水中光分解試験が実施された。

フルオピラムの推定半減期は表 12 に示されている。

光照射区の[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において $^{14}CO_2$ が 0.6 及び 0.1%TAR 認められた。試験終了時に親化合物は[phe-^{14}C]フルオピラム及び[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区において 84.4%TAR 及び 83.6%TAR 残存し、分解物として M43 が両標識体処理区で最高 1.2%TAR 認められた。そのほかに、10～12 種類の未同定分解物が認められたが、単一化合物として 5.5%TAR 以下であった。暗対照区において揮発性物質は検出されず、[phe-^{14}C]フルオピラム処理区において 1 種類の 0.9%TAR 以下の未同定分解物が認められた。

フルオピラムは自然水において、M43、多数の分解物及び二酸化炭素に分解すると考えられた。

自然水中における M43 は緩衝液中（[4. (2)]）に比べて少なかったことから、自然水中では M43 がより速やかに分解する可能性及び M43 を中間生成物としな

い分解物の割合が増加する可能性が考えられた。（参照 23）

表 12　フルオピラムの推定半減期（滅菌自然水）

標識体	照射区			暗対照区
	キセノン光（日）	太陽光換算（日）（東京）[a]	太陽光換算（日）（東京、春季）[b]	
[phe-^{14}C]フルオピラム [pyr-^{14}C]フルオピラム	21.2	179	183	387

a：東京の 4 月の全天日射量及び全波長の放射照度に対する 300～800 nm の放射照度の比率に基づく推定値
b：北緯 35°(東京)の春(4～6 月)の自然太陽光下での推定値

５．土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び風積・壌質砂土（宮崎）を用いてフルオピラム、M21 及び M40 を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 24）

表 13　土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）	
				フルオピラム	フルオピラム＋分解物*
圃場試験	畑地	1,250 g ai/ha（3 回）	火山灰・軽埴土	144	144
		1,250 g ai/ha（3 回）	風積・壌質砂土	74	75

41.7%フロアブル剤を使用。
*：M21 及び M40 はフルオピラムが 2 つに開裂して生成する分解物であるため、それぞれの分解物の親化合物換算値のうち高い方をフルオピラムと合算して算出した。

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

国内において、日本なし、もも、ネクタリン、すもも、おうとう及びぶどうを用いてフルオピラムを分析対象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。フルオピラムの最大残留量は、散布 1 日後に収穫されたぶどう（デラウェア）の 3.55 mg/kg であった。

また、日本なし、もも、ネクタリン、すもも、おうとう及びぶどうを用いて、フルオピラムの代謝物 M21、M40 及び M37 を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。代謝物 M21、M40 及び M37 の最大残

留量は、M21 では散布 28 日後に採取されたもも果肉の 0.031 mg/kg、M40 では散布 28 日後に採取されたネクタリン果実の 0.008 mg/kg 及び M37 では散布 42 日後に採取された日本なし果実の 0.016 mg/kg であった。

海外において、豆類、りんご等を用いてフルオピラム及び代謝物（M21、M40 及び M37）を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 5 に示されている。フルオピラムの最大残留量は、最終散布 0 日後に収穫されたおうとうの 1.23 mg/kg、代謝物 M21、M40 及び M37 の最大残留量は、M21 では最終散布 1、5 及び 7 日後のいちごの 0.02 mg/kg、M40 では最終散布 5 及び 7 日後のいちごの 0.02 mg/kg、M37 は定量限界未満であった。（参照 25、67）

（２）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値における最大推定残留値を用いてフルオピラムを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 14 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、フルオピラムが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたすべ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 14　食品中より摂取されるフルオピラムの推定摂取量

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児(1～6 歳) (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2kg)	
		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)
日本なし	1.05	5.1	5.36	4.4	4.62	5.3	5.57	5.1	5.36
もも	0.2	0.5	0.10	0.7	0.14	4	0.80	0.1	0.02
ネクタリン	2.42	0.1	0.24	0.1	0.24	0.1	0.24	0.1	0.24
スモモ	0.4	0.2	0.08	0.1	0.04	1.4	0.56	0.2	0.08
おうとう	2.1	0.1	0.21	0.1	0.21	0.1	0.21	0.1	0.21
ぶどう	3.19	5.8	18.5	4.4	14.0	1.6	5.10	3.8	12.1
合計			24.5		19.3		12.5		18.0

・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 64～66）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値から求めたフルオピラムの推定摂取量（μg/人/日）
・ぶどうはデラウェアの果実のデータを用いた。

７．一般薬理試験

フルオピラムのラット、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 15 に示されている。（参照 26）

表 15　一般薬理試験

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	ICR マウス	雄 4 雌 4	0、51.2、128、320、800、2,000 (経口)	雄：320 雌：51.2	雄：800 雌：128	雄：800 mg/kg 体重以上で正向反射低下、握力の低下 雌：128 mg/kg 体重以上で正向反射低下
	抗痙攣	ICR マウス	雄 6 雌 6	雄：0、128、320、800、2,000 雌：0、51.2、128、320、800、2,000 (経口)	320	800	雄：2,000 mg/kg 体重で強直性伸展痙攣発現低下。800 mg/kg 体重で同症状の低下傾向 雌： 800 mg/kg 体重以上で強直性伸展痙攣発現低下
呼吸・循環器系	呼吸数、血圧、心拍数、総頸動脈血流量、心電図	NZW ウサギ	雌 3	0、1,000、2,000 (十二指腸)	≧2,000	－	影響なし
腎泌尿器系	尿、電解質排泄	SD ラット	雌 6	0、51.2、128、320、800、2,000 (経口)	51.2	128	128～800 mg/kg 体重で尿量増加、320 mg/kg 体重で K^+排泄量高値

溶媒：2%　Cremophor EL 溶液を用いた。
－：最小作用量は設定されず

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

フルオピラム原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 27、28、29）

表 16　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 1) (毒性等級法)	Wistar ラット 雌各 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/m^3）		雌雄： 緩徐呼吸、努力呼吸、立毛、毛づくろい欠如、運動量減少、腰高歩行、跛行及び体温低下 雌：筋緊張及び垂直握力低下、正向反射異常 死亡例なし
		>5,110	>5,110	

1)：溶媒は 2% Cremophor EL 水溶液

代謝物 M40 を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 30）

表 17　急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
M40	SD ラット 雌雄各 3 匹	>2,000 <4,000	>2,000 <4,000	雌雄：500 mg/kg 体重で立毛 雄：2,000 mg/kg 体重で立毛 死亡例なし

溶媒：1%メチルセルロース

（２）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口［（初回試験：原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、追加試験（雌のみ）：原体 0、25、50 及び 100 mg/kg 体重、溶媒：2% Cremophor EL 水溶液）］投与による急性神経毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重投与群以上で観察された変化は、一般状態が低下時に観察された所見であることから投与による影響ではあるものの、神経毒性を示唆する所見とは考えられなかった。また同様の投与量で実施された亜急性神経毒性試験において神経毒性が認められなかったことから、雌の 125 mg/kg 体重投与群で観察された所見についても神経毒性を示す所見ではないと判断した。

急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

追加試験においては、最高用量の 100 mg/kg 体重においても検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量及び移動運動量の減少、125 mg/kg 体重投与群の雌で自発運動量及び移動運動量の減少が認められたので、無毒性量は雄で 125 mg/kg 体重、雌で 100 mg/kg 体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 31）

表 18　急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・尿の着色(投与 0～5 日) ・オープンフィールド排泄回数増加	・ケージ取り出し時発声動物数減少(投与 0 日目)
500 mg/kg 体重以上	・自発及び移動運動量減少(投与 0 日目)	・結腸温低下(投与 0 日目)
125 mg/kg 体重	毒性所見なし	・自発及び移動運動量減少(投与 0 日目)

９．眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験

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、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/J 系マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され、フルオピラムは非感作性物質であると考えられた。（参照 32～34）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、1,000 及び 3,200 ppm：検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び 3,200 ppm 投与群では 28 日間の回復試験（一群雌雄各 10 匹、90 日間の検体飼料摂取後に 28 日間の対照飼料摂取）が実施された。

表 19　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		50	200	1,000	3,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.06	12.5	60.5	204
	雌	3.63	14.6	70.1	230

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

回復群（3,200 ppm）においては、フルオピラム投与群雌雄の体重増加抑制、Hb 及び尿中細胞円柱の発現は完全には回復しなかったが、甲状腺ホルモンの変動に回復性が認められた。

雄の腎臓には 200 ppm 以上の投与群で近位尿細管内硝子滴の増加、1,000 ppm

以上の投与群で重量増加並びに好塩基性尿細管、髄質内顆粒状円柱及び硝子円柱の増加が認められた。近位尿細管硝子滴は免疫組織化学的染色によりα_{2u}-グロブリンであることが確認されたことから、これらの腎臓の変化はα_{2u}-グロブリンの増加及びその関連変化と考えられた。α_{2u}-グロブリンはヒトでは産生されないため、α_{2u}-グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラットに特有の病変であると考えられており、これらの腎臓の変化はヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 投与群雌雄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 200 ppm（雄：12.5 mg/kg 体重/日、雌：14.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 35）

表 20　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
3,200 ppm	・体重増加抑制 ・PT 延長 ・Hb 減少 ・Glu 減少 ・GGT、TP 及び Glob 増加 ・TSH 増加（投与 3 週及び 13 週） ・T_3 増加（投与 13 週）	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Hb、MCV 及び MCH 減少 ・網状赤血球数 及び PLT 増加 ・ALP、A/G 比及びクロール減少 ・GGT、TG、TP、Glob、カルシウム及びリン増加 ・TSH、T_3 及び T_4 増加（投与 3 週のみ）
1,000 ppm 以上	・Ht 減少 ・T.Bil 及びクロール減少 ・T.Chol、カルシウム及びリン増加 ・尿中細胞円柱増加 ・T_4 増加 ・肝絶対及び比重量[2]増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・び漫性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・T.Bil 減少 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、門脈周辺性から中間帯肝細胞大型空胞過形成 ・び漫性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
200 ppm 以下	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）を用いた混餌（原体：0、800、5,000 及び 20,000/10,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。20,000/10,000 ppm 投与群においては、投与 14 日間は 20,000 ppm で投与し、嗜好性が悪かったので、15 日以降投与終了時まで 10,000

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

ppm に減量した。

表 21　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		800	5,000	20,000/10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.5	171	332
	雌	32.9	184	337

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

20,000/10,000 及び 5,000 ppm 投与群雌雄の胸腺退縮の程度が対照群に比べ僅かに上昇したが、摂餌量及び体重の減少に関連したストレスによる検体投与の間接的影響と考えられた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：28.5 mg/kg 体重/日、雌：32.9 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 36）

表 22　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
20,000/10,000 ppm	・体重減少 ・摂餌量低下 ・Alb 減少 ・GGT、TP 及び TG 増加 ・肝細胞質内好酸性小滴	・体重減少 ・ALP 及び GGT 増加 ・胸腺絶対及び比重量減少
5,000 ppm 以上	・ALP 及び TG 増加 ・Alb、A/G 比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び漫性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Alb、TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び漫性肝細胞肥大 ・肝細胞質内好酸性小滴
800 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌(原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 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 23　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		100	500	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.69	33.2	164
	雌	8.05	41.2	197

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、2,500 ppm において肝絶対及び比重量増加等が認められたので、一般毒性の無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33.2 mg/kg 体重/日、雌：41.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 37）

表 24　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・Glu 減少 ・T.Chol 及び TP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・Glu 減少 ・T.Chol、TP 及び TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮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 25 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 38）

表 25　28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・PT 延長 ・肝細胞肥大	・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（5）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 M40、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26　28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		20	200	2,000	20,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.50	15.0	149	1,574
	雌	1.63	15.9	162	1,581

すべての試験項目において毒性所見は認められなかったので、本試験における

無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 20,000 ppm（雄：1,570 mg/kg 体重/日、雌：1,580 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39）

１１．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）を用いた混餌（原体：0、100、400 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 を参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		100	400	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.0	13.2	67.6
	雌	3.8	14.4	66.1

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：13.2 mg/kg 体重/日、雌：14.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40）

表 28　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
2,000 ppm	・ALP 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大§ ・び漫性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大§	・ALP 増加
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌［雄（原体）：0、30、150、750/375 ppm、雌（原体）：0、30、150 及び 1,500 ppm）：平均検体摂取量は表 29 参照］投与による 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験が実施された。雄の 750/375 ppm 投与群は 750 ppm で開始されたが、死亡率が高かったため投与 85 週より 375 ppm で投与された。

表 29　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（ppm）		30	150	750/375	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.20	6.0	29	
	雌	1.68	8.6		89

／：該当せず

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 31 に示されている。

雄の 30 ppm 投与群で増加した軽微な小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大型空胞については、用量相関のある変化として認められたが、同群において、24 か月での計画殺及び途中死亡例ともに同所見は認められないことから毒性影響ではない可能性が高いと考えられた。12 か月計画殺において、その他のタイプの肝細胞空胞化所見についても、投与による増加は認められていない。さらに高用量で実施した 90 日間亜急性毒性試験でも同様の形態学的変化は認められなかった。

1,500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本試験において、150 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大等が、雌で甲状腺コロイド変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：1.20 mg/kg 体重/日、雌：1.68 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 41）

表 30　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

投与群	雄	雌
1,500 ppm		・脱毛 ・体重増加抑制 ・網膜血管萎縮及び眼底網膜色彩異常（退色） ・Hb、Ht、MCV、MCH の減少 ・PLT 増加 ・Glu 減少 ・T.Chol 及び TG 増加・尿色異常(主に赤色、橙色、暗橙色) ・肝絶対及び比重量増加 ・網膜過剰反射 ・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大、肝細胞明細胞性変異細胞巣、肝細胞好酸性変異細胞巣、肝細胞空胞化、有糸分裂像増加、多核肝細胞、肝細胞単細胞壊死、肝細胞褐色色素沈着、クッパー細胞内褐色色素沈着、小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化及び髄外造血亢進 ・慢性腎症、尿細管内黄褐色/褐色色素沈着、皮質尿細管拡張及び髄質尿細管拡張 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・眼両側網膜萎縮及び水晶体変性
750/375 ppm	・生存率低下 ・眼底網膜色彩異常（退色） ・PLT 増加・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加・慢性腎症、尿細管細胞過形成、皮質尿細管拡張	

	及び腎のう胞 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びコロイド変化 ・再生性前胃過形成§、前胃びらん§、粘膜下浮腫	
150 ppm 以上	・水晶体核混濁 ・尿中細胞円柱 ・角膜混濁、角膜浮腫及び網膜血管萎縮傾向 ・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大 ・小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化 ・肝細胞好酸性変異細胞巣 ・腎近位尿細管内硝子滴、尿細管細胞肥大及び髄質尿細管拡張 ・精巣動脈炎/動脈周囲炎	・甲状腺コロイド変化
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

表 31　腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	30	150	750/375	0	30	150	1,500
検査動物数	60	60	60	58	60	60	60	59
肝細胞腺腫	2	1	2	1	2	2	0	9*
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	2	3
肝細胞癌＋腺腫	2	1	2	1	2	2	2	11*[a]

a：1 動物に癌及び腺腫の両方が認められた。
*：P<0.05、（Logistic Regression tests）

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6J マウス（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 32　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		30	150	750
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	20.9	105
	雌	5.3	26.8	129

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 34 に示されている。

750 ppm 投与群雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：

5.3 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 42）

表 33　18 か月発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
750 ppm	・体重増加抑制 ・Hb、Ht、MCV 及び PLT 増加 ・腎絶対及び比重量減少 ・肝細胞内胆汁うっ滞、間質/各種炎症性細胞浸潤、好酸性封入体、多核肝細胞及び肝細胞空胞化 ・腎皮質好塩基性尿細管減少	・腎絶対及び比重量減少 ・心臓及び副腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞好酸性変異細胞巣 ・腎皮質好塩基性尿細管、糸球体うっ血/出血及び硝子円柱 ・甲状腺ろ胞細胞過形成
150 ppm 以上	・MCH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大及び肝細胞単細胞変性/壊死 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 34　腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
検査動物数	50	50	50	50	48	50	50	50
甲状腺ろ胞細胞腺腫	1	1	3	7*	3	1	3	1

*：P<0.05（Logistic Regression tests）

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、40、220 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。ただし、哺育期間中は摂餌量の顕著な増加に伴う検体摂取量の増加を防ぐため、いずれの投与群とも混餌濃度を 50%に減らし（それぞれ原体：0、20、110 及び 600 ppm）実施された。

表 35　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）			40	220	1,200
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	2.7	15.1	83.1
		雌	3.2	17.6	96.3
	F_1 世代	雄	2.6	13.9	82.4
		雌	3.1	16.8	95.6

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、1,200 ppm 投与群の親動物で雌雄とも肝絶対重量及び比重量

増加等がみられ、1,200 ppm 投与群の児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 220 ppm（P 雄：15.1 mg/kg 体重/日、P 雌：17.6 mg/kg 体重/日、F_1 雄：13.9 mg/kg 体重/日、F_1 雌：16.8 mg/kg 体重/日）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 43）

表 36　2 世代繁殖試験（ラット）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	1,200 ppm	・TP 及び Alb 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・腎リンパ球浸潤及びタンパク滴腎症 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・Hb 及び Ht 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・BUN 及び TP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量低下 ・腎絶対及び比重量増加 ・腎リンパ球浸潤及びタンパク滴腎症 ・肝細胞肥大	・WBC 増加 ・Hb 減少 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾臓絶対及び比重量低下 ・肝細胞肥大 ・肺胞マクロファージ出現増加
	220 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,200 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制§	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・脾臓絶対及び比重量減少
	220 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 23 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、30、150 及び 450 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%メチルセルロース 400 水溶液）投与して、発生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 37 に示されている。

母動物において 150 mg/kg 体重/日以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、胎児において 450 mg/kg 体重/日投与群で体重低値並びに内臓及び骨格変異の増加が認められたので、本試験における無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、児動物では 150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 44）

表 37　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日	・補正体重増加量#抑制	・体重低値 ・蛇行性尿管及び/又は尿管拡張 ・胸椎体ダンベル状及び/又は二分裂/正常軟骨
150 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対及び比重量増加	150 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg kg 体重/日	毒性所見なし	

#：補正体重増加量=妊娠 0～21 日の増体重―妊娠子宮重量

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 23 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、10、25 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%メチルセルロース 400 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、75 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。また、75 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低値が認められた。

75 mg/kg 体重/日投与群で別々の腹に属する 2 匹の胎児で胆のう欠損が認められたが、発生率が低いこと及び他試験でも同様の発生率で観察されていることから検体投与の影響であるとは考えられなかった。

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、体重増加抑制等が認められ、胎児において体重の低値が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 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 45）

１３．遺伝毒性試験

フルオピラム原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞株（V79 細胞）を用いた染色体異常試験及び *Hprt* 遺伝子座突然変異試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。いずれの試験においても陰性であったことから、フルオピラムに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 46～50）

表 38　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 株）	①プレートインコーポレーション法 16～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②プレインキュベーション法 16～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S.typhimurium（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 株）	①プレートインコーポレーション法 16～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②プレインキュベーション法 5～1,581 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞株	①60～180 μg/mL（4 時間処理；+/-S9） ②180 μg/mL（4 時間処理；+/-S9） ③60～180 μg/mL（18 時間処理;-S9）	陰性
	Hprt 遺伝子座突然変異試験		①4～256 μg/mL（+/-S9） ②4～256 μg/mL（+/-S9）	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	250～1,000 mg/kg（腹腔内 2 回投与）（最終投与 24 時間後に採取）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M40 の細菌を用いた復帰突然変異試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びチャイニーズハムスター肺由来細胞株（V79 細胞）を用いた *Hprt* 遺伝子座突然変異試験が実施された。

試験結果は表 39 に示されおり、すべて陰性であった。（参照 51～53）

表 39　遺伝毒性試験概要（代謝物 M40）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2 *uvr*A/pKM101（CM891）株）	①5～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②50～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	①739～2,256 μg/mL（3 時間処理；-S9） ②379～2,256 μg/mL（3 時間処理；+S9） ③321～723 μg/mL（20 時間処理；-S9） ④1,001～2,256 μg/mL（3 時間処理；+S9）	陰性
	Hprt 遺伝子座突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞株	①16～5,000 μg/mL（+/-S9） ②16～4,000 μg/mL（+/-S9）	陰性

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）ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性に関する試験

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、雌ラットに肝腫瘍の発生頻度の増加が認められたので、フルオピラムがフェノバルビタール様のシトクロム P-450 誘導剤である可能性を検討する目的で実施された。

Wistar ラット（一群雌各 15 匹）にフルオピラムを 7 日間混餌［3,000 ppm（平均検体摂取量：193 mg/kg 体重/日）］投与又はフェノバルビタールを 80 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間強制経口投与し、ラットの肝腫瘍発現メカニズム試験が実施された。

ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性の結果概要は表 40 に示されている。

フルオピラムが誘導する肝薬物代謝酵素活性のうち BROD や PROD の顕著な誘導が認められる。本剤は、一般に CYP1A の寄与が大きいと考えられる EROD も誘導し、誘導倍率はフェノバルビタールのそれよりも高い。これらを総合すると、フルオピラムの肝薬物代謝酵素誘導、肝細胞肥大及び肝細胞増殖能には、フェノバルビタールと類似した点があると考えられた。

フェノバルビタールによる肝薬物代謝酵素の誘導は、主に遺伝子受容体の constitutive androstane receptor（CAR）を介し発現する。フルオピラムの肝肥大のメカニズムの一部に CAR を介した事象が含まれる可能性が示唆された。ヒトの肝臓においても CAR の発現が認められているが、ヒトの肝臓における CYP 誘導は CAR よりプレグナン X 受容体（PXR）を介して発現すると報告されており、フェノバルビタールを長年投薬されたヒトにおいて肝臓に発がん性が認めら

れていないことから、げっ歯類における CAR を介した肝臓の変化は、ヒトに外挿されないと考えられている。（参照 54、55）

表 40　ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性の結果概要

検体			フルオピラム		フェノバルビタール	
投与方法			混餌		強制経口投与	
投与期間			7 日間			
用量			0 ppm	3,000 ppm（193 mg/kg 体重/日）	0 mg/kg 体重/日	80 mg/kg 体重/日
体重			－	影響なし	－	体重増加抑制
摂餌量			－	影響なし	－	影響なし
肉眼的検査	肝臓	腫大	0/15	13/15$$	0/15	3/14
		暗調化	1/15	13/15$$	0/15	5/14$
臓器重量	肝臓	実重量	－	140**、#	－	119**、#
		比重量	－	143**、#	－	122**、#
病理組織学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/15	15/15$$	0/15	14/14$$
		肝細胞空胞化	11/15	1/15$	7/15	3/14
BrdU 標識指数		小葉中心域	44.5	180**	21.7	55.2 **
		門脈周囲域	28.6	113 **	16.7	33.2 **
		全体	36.5	146 **	19.2	44.2 **
総 P-450(nmol/mg 蛋白)			0.91	1.23 **	0.95	1.49**
EROD(pmol/min/mg 蛋白)			48.0	103 **	38.3	47.6*
PROD(pmol/min/mg 蛋白)			6.65	28.6**	4.89	26.4 **
BROD(pmol/min/mg 蛋白)			6.39	74.5 **	4.91	94.4**
UDPGT(nmol/min/mg 蛋白)			6.42	30.7**	6.99	13.5 **

－：該当せず
#：対照群に対する割合（%）
*：p<0.05、**：p<0.01（T test）
$：p<0.05、$$：p<0.01（Fisher's exact test）

（2）マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験

マウスを用いた発がん性試験において、750 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が増加したが、フルオピラムに変異原性は認められないため腺腫の増加は非遺伝学的作用の可能性が高いと考えられたため、フルオピラムの甲状腺に対する直接的な影響というより肝薬物代謝酵素誘導を介したメカニズムであることを検証する

目的で実施された。

① 甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害（*in vitro*）試験

甲状腺ペルオキシダーゼは、甲状腺ホルモンの生合成においてヨウ素の有機化や縮合で重要な役割を果たしており、フルオピラムの甲状腺ペルオキシダーゼに対する直接作用が検討された。

豚甲状腺由来の可溶化ミクロゾームを調製し、グアヤコール（濃度：3～300 μM）及びヨウ化カリウム（濃度：3～300 μM）を基質とし、甲状腺ペルオキシダーゼ活性が測定された。

フルオピラムは、いずれの濃度のグアヤコール及びヨウ化カリウムの酸化反応にも影響せず、フルオピラムは甲状腺ペルオキシダーゼのレベルで甲状腺ホルモン合成に影響しないことが示された。（参照 56）

② マウスを用いた肝薬物酵素誘導、肝肥大及びホルモン測定に関する試験

甲状腺腫瘍の発生機序を検索する目的で実施された。

C57BL/6J マウス（一群雄各 15 匹）にフルオピラムを 3 日若しくは 14 日間混餌［2,000 ppm（平均検体摂取量：308 mg/kg 体重/日（3 日間）、314 mg/kg 体重/日（14 日間））］投与又は 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 3 日若しくは 14 日間強制経口投与し、肝臓及び甲状腺の変化、血漿中の甲状腺ホルモンレベル、肝臓のシトクロム P-450 アイソザイム及び UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性が測定された。

本試験結果概要は表 41 に示されている。

フルオピラムは肝臓における薬物代謝酵素（シトクロム P-450 酵素）を誘導し、T_4 の低下及び TSH を上昇させた。フェノバルビタール投与群においても同様な影響が認められた。(参照 57、58)

表 41　マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験結果概要

検体				フルオピラム		フェノバルビタール	
投与方法				混餌		強制経口投与	
投与期間				3 又は 14 日間			
用量				0 ppm	2,000 ppm(308～314 mg/kg 体重/日)	0 mg/kg 体重/日	80 mg/kg 体重/日
体重				－	影響なし	－	体重増加抑制
摂餌量				－	低下	－	低下
T_3（nmol/L）			3 日間	1.62	1.64	1.72	1.54*
			14 日間	1.45	1.52	1.62	1.57
T_4（nmol/L）			3 日間	43.7	30.7**	37	27**
			14 日間	38.1	27.7**	32	26*
TSH（ng/L）			3 日間	3.81	4.48**	4.4	4.4
			14 日間	3.81	4.09*	4.5	4.9*
肉眼的検査	肝臓	腫大	3 日間	0/15	15/15**	0/15	1/15
			14 日間	0/15	13/15**	1/15	12/15**
		暗調化	3 日間	0/15	1/15	0/15	6/15**
			14 日間	1/15	14/15**	0/15	4/15*
臓器重量	肝臓	実重量	3 日間	－	159**、#	－	105#
			14 日間	－	159**、#	－	122**、#
		比重量	3 日間	－	161**、#	－	111**、#
			14 日間	－	161**、#	－	123**、#
病理組織学的検査	肝臓	肝細胞肥大	3 日間	0/5	5/5$$	0/5	4/5$
			14 日間	0/5	5/5$$	0/5	5/5$$
		単細胞壊死	3 日間	0/5	1/5	0/5	0/5
			14 日間	0/5	4/5$	0/5	0/5
		有糸分裂像の増加	3 日間	0/5	5/5$$	0/5	3/5
			14 日間	1/5	0/5	0/5	0/5
総 P-450(nmol/mg 蛋白)			3 日間	1.08	2.33**	0.94	2.31**
			14 日間	1.26	2.15*	0.98	1.33*
EROD(pmol/min/mg 蛋白)			3 日間	90.3	303**	48.1	191**
			14 日間	99.1	262**	35.3	168**
PROD(pmol/min/mg 蛋白)			3 日間	4.93	143**	6.01	89.0**
			14 日間	4.19	94.8**	4.98	72.0**
BROD(pmol/min/mg 蛋白)			3 日間	13.0	1,150**	17.3	872**
			14 日間	12.8	1,180**	18.8	554**
UDPGT(nmol/min/mg 蛋白)			3 日間	16.0	15.4	16.2	17.2
			14 日間	17.1	14.3**	15.2	13.0

－：該当せず
#：対照群に対する割合（%）
*：p<0.05、**：p<0.01（T test）
$：p<0.05、$$：p<0.01（Fisher's exact test）

③ ^{125}I-チロキシンの血中濃度に対する影響

フルオピラム投与マウスにおける T_4 濃度を測定し、フルオピラムが T_4 の体内から消失に与える影響を評価するために実施された。

C57BL/6J マウス（一群雄各 5 匹、追加試験：一群雄 1～4 匹）に 2,000 ppm のフルオピラムを 3 日間混餌投与若しくは 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 3 日間強制経口投与、又は C57BL/6J マウス（一群雄各 8 匹）に 2,000 ppm のフルオピラムを 4 日間混餌投与若しくは 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 4 日間強制経口投与し、^{125}I-チロキシン静注後の全血中放射活性を測定し、濃度の増減が評価された。

^{125}I-チロキシンの濃度に対する影響は表 42 に示されている。

3 日間投与群においては、いずれの検査時期においても対照群より低値を示し、4 日間投与群では、フルオピラムは有意にマウス血中 T_4 濃度を低下させることが明らかとなった。フェノバルビタール投与群においても同様に血中からの T_4 濃度が低下した。（参照 59、60）

表 42　^{125}I-チロキシンの血中濃度に対するフルオピラムの影響（対照群比：%）

検体		フルオピラム	フェノバルビタール
投与方法		混餌	強制経口投与
投与期間		3 日間	
用量		2,000 ppm	80 mg/kg 体重/日
全血中放射能活性	1 時間 20 分**	42	51
	2 時間	43	54
	4 時間	51	58
	6 時間	53	69
	24 時間	73	86
投与方法		混餌	強制経口投与
投与期間		4 日間	
用量		2,000 ppm	80 mg/kg 体重/日
全血中放射能活性	40 分	31*	54*
	1 時間 30 分	38*	63*
	4 時間	44*	68*
	24 時間	66*	68*

*：$p<0.01$（T test）、**：^{125}I-チロキシン静注後の経過時間

④ 肝臓における遺伝子転写物の定量的 PCR 解析

肝臓における甲状腺ホルモン無活性化に関わる遺伝子転写物を測定し、フルオピラムの影響が検討された。

C57BL/6J マウス（一群雄各 10 匹）に 2,000 ppm のフルオピラムを 3 日間混餌投与し、又は 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 3 日間強制経口投与し、肝臓における甲状腺ホルモン無活性化に関わる遺伝子転写物の定量的 PCR 解析を行い、検体投与の影響が検討された。

マウス肝臓における遺伝子転写物の定量結果は表 43 に示されている。

フルオピラム及びフェノバルビタール投与により、いずれにおいても肝臓においてスルホトランスフェラーゼ及び UDPGT 遺伝子転写物が有意に増加した。（参照 61）

表 43　マウス肝臓における遺伝子転写物の定量結果（対照群比：%）

検体			フルオピラム	フェノバルビタール
投与方法			混餌	強制経口投与
投与期間			3 日間	
用量			2,000 ppm	80 mg/kg 体重/日
臓器重量	肝臓	実重量	161**	117**
		比重量	160**	119**
シトクロム P-450		Cyp1a	372**	93
		Cyp2b	330*	143
		Cyp3a	2,880**	513**
スルホトランスフェラーゼ		Sult1a	192**	162*
		Sult2a	563**	122
		Sult1d1	421**	196**
UDPGT		Ugt1a	373**	219**
		Ugt2b1	273**	190**
		Ugt2b5	331**	182**

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（T test）

以上の甲状腺腫瘍形成に関する各種のメカニズム試験により、本剤は甲状腺に対し直接的作用を有することは考え難い。本剤が陽性対照として設けたフェノバルビタール投与群と同様の結果、すなわち肝臓の第一相薬物代謝酵素誘導、甲状腺ホルモンの低下及び甲状腺刺激ホルモン増加を示したことから、本剤が肝臓の変化を介して甲状腺ホルモン低下とそのネガティブフィードバック作用による TSH 増加による甲状腺ろ胞上皮への持続刺激が、甲状腺ろ胞上皮腫瘍を増加させる可能性が高いと考えられた。この作用は、ラットやマウスではサイロキシグロブリンが欠如するために人と比較し感受性が高いことが知られている[3]。

[3] 文献　Capen, C.C. Hepatic Microzomal Enzyme Induction. Toxic Responses of the Endocrine System. Pp. 833-837.Casarett and Doull's Toxicology 7th edition, 2007 (Ed. C.D. Klaassen). MaGraw Hill NY.

しかしながら、肝臓の薬物代謝酵素誘導を介した甲状腺ろ胞細胞腺腫の発がん機序として重要な肝薬物代謝酵素 UDPGT の増加が明らかでないことから、本剤による甲状腺腫瘍の発生機序には不明な点も残されている。

（３）28 日間亜急性免疫毒性試験

Wistar ラット（一群雌各 10 匹）を用いて混餌（0、200、600 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 28 日間亜急性免疫毒性試験が実施された。シクロフォスファミドを陽性対照として用いた。

表 44　28 日間亜急性免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		200	600	1,800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	17.2	53.6	156

1,800 ppm 投与群に体重増加抑制傾向が認められ、同群で投与 29 日の摂餌量が有意に 12%低下した。

羊赤血球に対する特異的 IgM の濃度を測定したが、フルオピラム投与群に IgM 濃度の意義ある変化は認められなかった。脾臓及び胸腺重量に有意差は認められなかった。

本試験において免疫毒性は認められず、無毒性量は 600 ppm（53.6 mg/kg 体重/日）であった。（参照 62）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオピラム」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したフルオピラムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、フルオピラムは低用量群では投与後 0.7～15.0 時間、高用量群で 34.5～41.9 時間で T_{max} に達し、$T_{1/2}$ は低用量投与群で 3.9～16.2 時間、高用量投与群で 4.8 時間であった。経口投与されたフルオピラムの吸収率は 93.6～97.7%であり、投与後 168 時間までにほとんどの放射能が排泄された。主要排泄経路は胆汁中であった。臓器及び組織中残留放射能濃度は、投与 168 時間後で肝臓、腎臓及び赤血球で高かった。親化合物は尿中及び胆汁中には認められず、糞中に 0.41～16.7%TAR 認められた。主要代謝物は尿中に M21(10.1～13.8%TRR)、M30(4.03～5.96%TRR)、M37(4.63～37.8%TRR) 及び M36(3.88～14.1%TRR)が、糞中には M07(7.46～15.8%TRR)、M16(4.06～11.3%TRR)及び M21(6.12～12.0%TRR)が認められた。

^{14}C で標識したフルオピラムの植物体内運命試験の結果、主要成分として親化合物(4.8～97.6%TRR)、M18(4.5～10.4%TRR)、M21(0.7～64.0%TRR)、M37(22.6～29.5%TRR)、M38(38%TRR)及び M40(0.9～49.8%TRR)が検出された。

野菜及び果物等を用いた作物残留試験の結果、フルオピラムの最大残留量は国内におけるぶどう（デラウェア果実）の 3.55 mg/kg、海外におけるおうとうの 1.23 mg/kg であった。国内における代謝物の最大残留量は M21 がもも（果肉）の 0.031 mg/kg、M40 がネクタリン（果実）の 0.008 mg/kg、M37 が日本なし（果実）の 0.016 mg/kg であった。海外における代謝物の最大残留量は、M21 でいちごの 0.02 mg/kg、M40 はいちごの 0.02 mg/kg、M37 は定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フルオピラム投与による影響は、主に眼（ラット：角膜混濁、網膜退色等）、肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（重量増加、慢性腎症等）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。発がん性試験において、雌のラットで肝細胞腺腫、雄のマウスで甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットの発生毒性試験において、胎児に蛇行性尿管及び/又は尿管拡張及び胸椎体ダンベル状及び/又は二分裂/正常軟骨の増加が認められたが、これらは胎児の発育抑制に起因した所見と考えられた。ウサギの発生毒性試験においても胎児発育抑制が認められた。催奇形性はないと判断した。

雄ラット腎臓にのみ観察された近位尿細管硝子滴沈着は、免疫組織化学的染色によりα_{2u}-グロブリンであることが確認されたことから、これらの腎臓の変化はα_{2u}-グロブリンの増加及びその関連変化と考えられた。α_{2u}-グロブリンはヒトでは産生されないため、α_{2u}-グロブリン腎症は雄ラットに特有の病変であると考えられており、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

神経毒性、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

M21、M37 及び M40 は作物残留試験において検出されているが、M21 及び M37

は動物体内運命試験で主要代謝物であり、また、M40 は、急性経口毒性試験及び遺伝毒性試験の結果からも毒性の懸念が低いと考えられる。これらの結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルオピラム（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 45 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.20 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 0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.012 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
（無毒性量）	1.20 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

表 45　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、50、200、1,000、3,200 ppm 雄：0、3.06、12.5、60.5、204 雌：0、3.63、14.6、70.1、230	雄：12.5 雌：14.6	雄：60.5 雌：70.1	雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大等
	90 日間亜急性神経毒性	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、6.69、33.2、164 雌：0、8.05、41.2、197	雄：33.2 雌：41.2	雄：164 雌：197	雌雄：肝絶対及び比重量低下、T.Chol 増加等 （亜急性神経毒性は認められない）
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、30、150、750/375（雄）、1,500（雌） ppm 雄：0、1.20、6.0、29 雌：0、1.68、8.6、89	雄：1.20 雌：1.68	雄：6.0 雌：8.6	雄：小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大等 雌：甲状腺コロイド変化 （雌で肝細胞腺腫及び細胞癌の発生頻度増加）
	2 世代繁殖試験	0、40、220、1,200 ppm P 雄：0、2.7、15.1、83.1 P 雌：0、3.2、17.6、96.3 F_1 雄：0、2.6、13.9、82.4 F_1 雌：0、3.1、16.8、95.6	P 雄：15.1 P 雌：17.6 F_1 雄：13.9 F_1 雌：16.8	P 雄：83.1 P 雌：96.3 F_1 雄：82.4 F_1 雌：95.6	親動物：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大等 児動物：体重増加抑制等 （繁殖能に対する影響は認められない）

	発生毒性試験	0、30、150、450	母動物：30 胎児：150	母動物：150 胎児：450	母動物：体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等 胎児：体重低値、内臓・骨格変異の増加 （催奇形性は認められない）
マウス	18 か月間発がん性試験	0、30、150、750 ppm 雄：0、4.2、20.9、105 雌：0、5.3、26.8、129	雄：4.2 雌：5.3	雄：20.9 雌：26.8	雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大 （雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加）
ウサギ	発生毒性試験	0、10、25、75	母動物：25 胎児：25	母動物：75 及び胎児：75	母動物：体重増加抑制 胎児：体重低値 （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、800、5,000、20,000/10,000 ppm 雄：28.5、171、332 雌：32.9、184、337	雄：28.5 雌：32.9	雄：171 雌：184	雌雄：肝絶対及び比重量増加、び漫性肝細胞肥大等
	1 年間慢性毒性試験	0、100、400、2,000 ppm 雄：0、3.0、13.2、67.6 雌：0、3.8、14.4、66.1	雄：13.2 雌：14.4	雄：67.6 雌：66.1	雌雄：ALP 増加等

備考：最小毒性量で認められた所見を記載する。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
M01	*N*-オキシド体	*N*-{2-[3-クロロ-1-オキシド-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M02	*E*-オレフィン体 BCS-AA10627	*N*-{(*E*)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エテニル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M03	Z-オレフィン体 BCS-AA10650	*N*-{(*Z*)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エテニル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M04	エノール-GA 体	－
M05	フェノール体	－
M06	フェノール-GA 体	－
M07	7-ヒドロキシ体 BCS-AA10065	*N*-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシエチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M08	7-OH-GA 体	l-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチルβ-*D*-グルコピラノシドウロン酸
M09	7-OH-glc 体	*N*-[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-(β-*D*-グルコピラノシルオキシ)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M10	7-OH-glc-MA 体	l-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル 6-*O*-(カルボキシアセチル)-β-*D*-グルコピラノシド
M11	7-OH-フェノール体	－
M12	7-OH-フェノール-GA 体	－
M13	7-OH-フェノール-SA 体	－
M14	7-OH-メチル-スルホン体	－
M15	7-OH-ヒドロキシ-フェノール-SA 体	－
M16	8-ヒドロキシ体	*N*-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2-(トリフルオロメチル) ベンズアミド
M17	8-OH-GA 体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-{[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチルβ-*D*-グルコピラノシドウロン酸
M18	ヒドロキシ-glyc -gluc 体	－
M19	di-OH-GA 体	－
M20	メトキシ-di-OH -GA 体	－
M21	ベンズアミド体 AE F148815	2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M22	ベンゾイル-N-アセチルセリン体	*N*-アセチル-*O*-[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]セリン
M23	ベンズアミド-N,O-GA 体	1-*O*-{[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}-β-*D*-

記号	略称	化学名
		グルコピラヌロン酸
M24	ヒドロキシ-ベンズアミド体	－
M25	ベンズアミド-OH -GA 体	－
M26	ベンズアミド-SA 体	－
M27	ベンズアミド-N-アセチルシステイン体	－
M28	BA-メチル-スルホキシド体	－
M29	BA-メチル-スルホン体	－
M30	安息香酸体	2-(トリフルオロメチル)安息香酸
M31	ピリジル-ヒドロキシエチル体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エタノール
M32	ピリジル-ヒドロキシエチル-GA 体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル β-*D*-グルコピラノシドウロン酸
M33	ピリジル-ヒドロキシエチル-glyc 体	－
M34	ピリジル-ヒドロキシエチル-di-glc 体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル 6-*O*-β-*D*-グルコピラノシル-β-*D*-グルコピラノシド
M35	ピリジル-エチル-ジオール体	1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エタン-1,2-ジオール
M36	ピリジル-エチル-ジオール-GA 体	－
M37	PAA 体 BCS-AA10139	[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]酢酸
M38	PAA-glyc 体	－
M39	ヒドロキシ-PAA 体	[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル](ヒドロキシ)酢酸
M40	PCA 体 AE C657188	3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
M41	PCA-メチル-スルホキシド体 AE1344122	3-(メチルスルフィニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
M42	ピリジル-メチル-*N*-アセチルシステイン体	*N*-アセチル-*S*-{[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}システイン
M43	ラクタム体	2,9-ビス(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-e][2]ベンゾアゾシン-8(5*H*)-オン

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
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）］
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BROD	benzoxyresorufin-O-dealkylase
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
EROD	ethoxyresorufin-O-dealkylase
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ペプチダーゼ（γ-GTP）］
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	pentoxyresorufin-O-dealkulase
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
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
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

＜別紙３：国内作物残留試験成績（フルオピラム）＞

作物名 （栽培形態） [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (露地・無袋) [果実] 2008 年度	1	521SC	3	1	0.97	0.92	0.77	0.76
			3	7	0.62	0.60	0.51	0.50
			3	14	0.53	0.52	0.44	0.44
			3	28	0.36	0.36	0.27	0.27
			3	42	0.21	0.21	0.18	0.18
	1		3	1	0.99	0.95	1.07	1.05
			3	7	0.90	0.88	0.59	0.58
			3	14	0.58	0.58	0.63	0.63
			3	28	0.47	0.47	0.34	0.34
			3	42	0.31	0.30	0.21	0.21
もも (露地・無袋) [果肉] 2008 年度	1	417 SC	3	1	0.08	0.08	0.07	0.06
			3	7	0.05	0.04	0.07	0.07
			3	14	0.04	0.04	0.04	0.04
			3	28	0.08	0.08	0.07	0.07
			3	42	0.05	0.04	0.07	0.07
	1		3	1	0.18	0.18	0.21	0.20
			3	7	0.17	0.17	0.18	0.18
			3	14	0.16	0.16	0.15	0.15
			3	28	0.19	0.18	0.17	0.16
			3	42	0.07	0.07	0.03	0.03
もも (露地・無袋) [果皮] 2008 年度	1	417 SC	3	1	8.08	7.80	4.99	4.97
			3	7	3.64	3.64	2.43	2.42
			3	14	2.00	1.98	1.86	1.80
			3	28	2.70	2.66	1.32	1.30
			3	42	1.81	1.80	0.95	0.94
	1		3	1	6.89	6.80	5.63	5.56
			3	7	7.50	7.50	6.15	6.14
			3	14	4.05	3.98	2.37	2.35
			3	28	3.69	3.52	4.83	4.72
			3	42	0.77	0.76	0.30	0.30
ネクタリン (露地・無袋) [果実] 2008 年度	1	417 SC	3	1	0.51	0.50		
			3	7	0.38	0.38		
			3	14	0.42	0.42		
			3	28	0.23	0.22		
			3	42	0.04	0.04		
	1		3	1	2.45	2.42		
			3	7	1.73	1.70		
			3	14	1.37	1.35		
			3	28	0.23	0.23		
			3	42	0.18	0.18		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すもも (露地・無袋) [果実] 2007 年度	1	417 SC	3	1			0.23	0.23
			3	7			0.17	0.17
			3	14			0.19	0.18
			3	28			0.08	0.08
	1		3	1			0.41	0.40
			3	7			0.17	0.16
			3	14			0.38	0.38
			3	28			0.14	0.14
おうとう (施設・無袋) [果実] 2007 年度	1	417 SC	3	1			1.16	1.14
			3	7			0.81	0.80
			3	14			1.03	1.02
			3	28			0.21	0.20
	1		3	1			1.69	1.64
			3	7			2.17	2.10
			3	14			0.69	0.66
			3	28			0.10	0.10
ぶどう (巨峰) (施設・無袋) [果実] 2008 年度	1	313 SC	3	1	0.40	0.40	0.39	0.38
			3	7	0.72	0.70	0.22	0.22
			3	14	0.56	0.56	0.57	0.57
			3	28	0.24	0.24	0.25	0.25
			3	42	0.32	0.32	0.17	0.17
ぶどう (デラウェア) (施設・無袋) [果実] 2009 年度	1		3	1	3.55	3.55	3.17	3.06
			3	7	3.40	3.29	3.20	3.19
			3	14	1.65	1.64	1.81	1.76
			3	28	2.07	2.06	1.78	1.78
			3	42	1.58	1.54	1.39	1.34

SC：フロアブル剤　/：実施せず

＜別紙４：国内作物残留試験（代謝物）＞

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関				社内分析機関					
					M21		M40		M21		M40		M37	
					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
日本なし (露地・無袋) [果実] 2008 年度	1	521 SC	3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	42	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	0.007	0.007
	1		3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.013	0.012	<0.005	<0.005	0.004	0.004	<0.005	<0.005	0.006	0.006
			3	28	0.015	0.015	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.006	0.006
			3	42	0.025	0.024	<0.005	<0.005	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.016	0.016
もも (露地・無袋) [果肉] 2008 年度	1	417 SC	3	1	0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.012	0.012	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.011	0.011	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.031	0.030	0.006	0.006	0.013	0.013	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	42	0.026	0.025	0.007	0.007	0.015	0.014	0.007	0.007	<0.005	<0.005
	1		3	1	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.014	0.014	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.016	0.016	<0.005	<0.005	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.023	0.022	<0.005	<0.005	0.012	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	42	0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関				社内分析機関					
					M21		M40		M21		M40		M37	
					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
もも (露地・無袋) [果皮] 2008 年度	1	417 SC	3	1	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	7	0.03	0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	14	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	28	0.05	0.04	0.026	0.026	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	42	0.04	0.04	0.033	0.032	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	1		3	1	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	7	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	14	0.03	0.03	<0.025	<0.025	0.04	0.04	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	28	0.04	0.04	<0.025	<0.025	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	42	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
ネクタリン (露地・無袋) [果実] 2008 年度	1	417 SC	3	1	0.005	0.005	<0.005	<0.005						
			3	7	0.008	0.008	<0.005	<0.005						
			3	14	0.012	0.012	<0.005	<0.005						
			3	28	0.008	0.007	<0.005	<0.005						
			3	42	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005						
	1		3	1	0.009	0.009	<0.005	<0.005						
			3	7	0.011	0.011	<0.005	<0.005						
			3	14	0.017	0.016	0.006	0.006						
			3	28	0.008	0.008	0.008	0.008						
			3	42	0.007	0.006	0.006	0.006						

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関				社内分析機関					
					M21		M40		M21		M40		M37	
					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
すもも (露地・無袋) [果実] 2007 年度	1	417 SC	3	1					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			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	28					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	1					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			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	28					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
おうとう (施設・無袋) [果実] 2007 年度	1	417 SC	3	1					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			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	28					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	1					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			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	28					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (巨峰) (施設・無袋) [果実] 2008 年度	1	313 SC	3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	42	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ぶどう (デラウェア) [果実] 2009 年度	1	313 SC	3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	42	0.004	0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

SC：フロアブル剤　/：実施せず

＜別紙５：海外作物残留試験＞

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
豆類 (乾燥果実) 2006 年度	1	250 SC 253 SC	2	14	0.012 0.016	0.014			
	1	249 SC 250 SC	2	13	0.031 0.022	0.027			
	1	257 SC 250 SC	2	14	0.012 <0.01	0.011			
	1	251 SC 249 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	249 SC 249 SC	2	13	0.059 0.076	0.068			
	1	250 SC 244 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	251 SC 250 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 SC 252 SC	2	14 17 22	0.018 0.011 <0.01 0.011 0.024 0.010	0.015 <0.01 0.017			
らっかせい (乾燥子実) 2006 年度	1	242 SC 249 SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	250 SC 250 SC	2	6	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	255 SC 254 SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	249 SC 249 SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	246 SC 251 SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	251 SC 253 SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	250 SC 253 SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	256 SC 252 SC	2	7	0.017 0.018	0.02			
	1	244 SC 252 SC	2	7	0.012 0.010	0.01			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	251 SC 252 SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	248 SC 249 SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	252 SC 250 SC	2	6 9 13	<0.010 <0.010 <0.010 <0.010 <0.010 <0.010	<0.01 <0.01 <0.01			
ばれいしょ (塊茎) 2006 年度	1	253 SC 250 SC	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	253 SC 251 SC	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	251 SC 255 SC	2	7	0.017 0.016	0.016			
	1	247 SC 245 SC	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	249 SC 251 SC	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	244 SC 252 SC	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	263 SC 236 SC	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	254 SC 247 SC	2	7	<LOD <LOD	<LOD			
	1	244 SC 245 SC	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 SC 251 SC	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	249 SC 250 SC	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	247 SC 249 SC	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	245 SC 251 SC	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	259 SC 250 SC	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	246 SC 248 SC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 0.012 0.013	<0.01 <0.01 0.013			
	1	250 SC 250 SC	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			
てんさい (根) 2006 年度	1	253 SC 258 SC	2	7	0.024 0.024	0.02			
	1	253 SC 248 SC	2	7	0.034 0.045	0.04			
	1	253 SC 242 SC	2	7	0.025 0.026	0.03			
	1	254 SC 252 SC	2	7	0.037 0.033	0.03			
	1	252 SC 248 SC	2	7	0.034 0.021	0.03			
	1	250 SC 253 SC	2	6	0.039 0.035	0.04			
	1	244 SC 249 SC	2	5	0.023 0.021	0.02			
	1	249 SC 250 SC	2	7	0.048 0.0178	0.03			
	1	247 SC 245 SC	2	7	0.013 0.030	0.02			
	1	251 SC 249 SC	2	7	0.023 0.015	0.02			
	1	250 SC 250 SC	2	7	0.041 0.050	0.04			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	249 SC 250 SC	2	6 13 19 27	0.013 0.019 0.015 0.020 0.010 0.010 0.010 0.009	0.02 0.02 0.01 0.01			
りんご (果実) 2006 年度	1	250 SC 249 SC	2	7	0.236 0.247	0.242			
	1	253 SC 252 SC	2	7	0.070 0.067	0.068			
	1	256 SC 254 SC	2	7	0.201 0.191	0.196			
	1	248 SC 249 SC	2	7	0.067 0.053	0.060			
	1	253 SC 250 SC	2	7	0.113 0.211	0.162			
	1	251 SC 249 SC	2	7	0.065 0.073	0.069			
	1	248 SC 251 SC	2	7	0.200 0.134	0.167			
	1	249 SC 250 SC	2	7	0.068 0.042	0.055			
	1	256 SC 259 SC	2	7 10 14	0.078 0.135 0.066 0.085 0.067 0.097	0.107 0.075 0.082			
	1	244 SC 250 SC	2	7	0.088 0.104	0.096			
	1	253 SC 250 SC	2	7	0.198 0.136	0.167			
	1	253 SC 252 SC	2	7	0.076 0.072	0.074			
	1	257 SC 251 SC	2	7	0.163 0.123	0.143			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	258 SC 259 SC	2	7	0.048 0.081	0.064			
	1	251 SC 252 SC	2	7	0.137 0.118	0.127			
	1	251 SC 240 SC	2	7 10 14	0.040 0.051 0.098 0.041 0.043 0.034	0.045 0.070 0.038			
	1	250 SC 250 SC	2	7 10 14	0.190 0.210 0.185 0.159 0.122 0.1057	0.200 0.172 0.114			
	1	251 SC 253 SC	2	7	0.163 0.174	0.168			
	1	251 SC 248 SC	2	7	0.084 0.086	0.085			
	1	251 SC 252 SC	2	7	0.088 0.113	0.100			
	1	253 SC 258 SC	2	7	0.063 0.062	0.063			
	1	249 SC 248 SC	2	7	0.076 0.076	0.076			
	1	252 SC 250 SC	2	7	0.093 0.147	0.120			
	1	252 SC 254 SC	2	7	0.249 0.262	0.255			
	1	250 SC 251 SC	2	7	0.059 0.084	0.071			
	1	251 SC 250 SC	2	7	0.086 0.087	0.087			
	1	248 SC 248 SC	2	7	0.085 0.087	0.086			
	1	254 SC	2	7	0.069	0.081			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
		254 SC			0.093				
	1	251 SC 251 SC	2	7	0.086 0.057	0.071			
	1	129～139 SC	4	7 10 14	0.061 0.072 0.069 0.064 0.076 0.052	0.067 0.066 0.064			
	1	133～134 SC	4	7 10 14	0.107 0.095 0.091 0.088 0.066 0.087	0.101 0.090 0.076			
おうとう (果実) 2006 年度	1	252 SC 250 SC	2	0	0.510 0.597	0.554			
	1	257 SC 259 SC	2	0	0.637 0.500	0.568			
	1	251 SC 253 SC	2	0	0.641 0.638	0.639			
	1	254 SC 256 SC	2	0	0.066 0.066	0.066			
	1	250 SC 254 SC	2	0	0.194 0.228	0.211			
	1	251 SC 250 SC	2	0 3 7 10 14	0.547 0.480 0.397 0.432 0.426 0.356 0.269 0.295 0.273 0.294	0.514 0.415 0.391 0.282 0.283			
	1	252 SC 250 SC	2	0	1.23 1.12	1.17			
	1	249 SC 252 SC	2	0	0.656 0.603	0.630			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	245 SC 259 SC	2	0	0.583 0.437	0.510			
	1	261 SC 251 SC	2	0	0.162 0.147	0.155			
	1	250 SC 248 SC	2	0	0.346 0.355	0.350			
	1	254 SC 252 SC	2	0	0.309 0.250	0.279			
いちご (果実) 2007 年度	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0 6 	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01			
	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0 7 	0.047 0.054 0.118 0.090	0.050 0.10			
	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0 7 	0.031 0.029 0.057 0.055	0.03 0.06			
	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0 7 	<0.01 <0.01 0.025 0.020	<0.01 0.02			
	1	248 SC 248 SC 点滴灌漑 処理	2	0 7 	<0.01 <0.01 0.015 0.013	<0.01 0.01			
	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0 7 	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01			
	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0 7 	0.079 0.112 0.219 0.244	0.10 0.23			
	1	262 SC 262 SC 点滴灌漑	2	0 7	<0.01 0.013 0.032	<0.01 0.03			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
		処理			0.023				
	1	251 SC 251 SC 点滴灌漑 処理	2	0 7 	0.039 <0.01 <0.01 <0.01	 0.02 <0.01			
	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0 3 7 10 14 	<0.01 <0.01 0.013 0.015 0.018 0.020 0.025 0.033 0.034 0.026	 <0.01 0.01 0.02 0.03 0.03			
いちご (果実) 2006 年度	1	250 SC 施設処理	2	1 3 5 7	0.25 0.22 0.25 0.24		<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	250 SC 施設処理	2	1 3 5 7	0.79 0.49 0.39 0.37		0.02 0.01 0.02 0.02	<0.01 0.01 0.02 0.02	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
	1	250 SC 施設処理	2	1 3 5 7	0.28 0.28 0.19 0.18		<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	250 SC 施設処理	2	1 3 5 7	0.10 0.12 0.12 0.11		<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	250 SC 施設処理	2	1 3 5 7	0.15 0.20 0.20 0.18		<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	250 SC 施設処理	2	1 3 5 8	0.13 0.13 0.13 0.18		<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 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	25 SC 施設処理	2	1 4 6 8	0.33 0.20 0.14 0.13		<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	250 SC 施設処理	2	1 3 5 7	0.71 0.55 0.63 0.49		<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ぶどう (果実) 2006~2007 年度	1	245 SC 248 SC	2	7	0.410 0.561	0.486			
	1	258 SC 254 SC	2	7	0.136 0.161	0.148			
	1	247 SC 245 SC	2	7	0.340 0.300	0.320			
	1	254 SC 251 SC	2	7	0.238 0.135	0.186			
	1	250 SC 251 SC	2	7	0.386 0.357	0.372			
	1	256 SC 258 SC	2	7	0.101 0.096	0.099			
	1	248 SC 252 SC	2	7	0.231 0.303	0.267			
	1	250 SC 243 SC	2	7	0.639 0.621	0.630			
	1	252 SC 254 SC	2	7	0.197 0.221	0.209			
	1	251 SC 252 SC	2	7	0.142 0.149	0.146			
	1	250 SC 252 SC	2	7	0.484 0.463	0.474			
	1	248 SC 254 SC	2	7	0.524 0.328	0.426			
	1	251 SC 251 SC	2	7	0.565 0.471	0.518			
	1	251 SC 251 SC	2	6	0.946 0.950	0.948			
	1	252 SC 252 SC	2	7	0.577 0.572	0.575			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	249 SC 250 SC	2	7 10 14	0.566 0.670 0.631 0.862 0.542 0.802	0.618 0.747 0.672			
バナナ (果実全体、無袋) 2007 年度	1	98-102 SC	6*	0	0.019 0.018	0.02 (0.02)**	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-105 SC	6*	0	0.258 0.154	0.21 (0.20)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	98-107 SC	6*	0	0.277 0.215	0.25 (0.24)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-102 SC	6*	0	0.368 0.309	0.34 (0.33)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-112 SC	6*	0	0.194 0.170	0.18 (0.17)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-101 SC	6*	0	0.526 0.494	0.51 (0.49)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-102 SC	6*	0	0.251 0.196	0.22 (0.21)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	90-105 SC	6*	0	0.058 0.050	0.05 (0.05)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	96-107 SC	6*	0	0.043 0.043	0.04 (0.04)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-109 SC	6*	0	0.072 0.052	0.06 (0.06)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	94-100 SC	6*	0	0.050 0.049	0.05 (0.05)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	98-101 SC	6*	0	0.074 0.257	0.17 (0.16)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	92.7-106 SC	6*	0 3 5	0.044 0.027 0.034 0.026 0.029 0.028	0.04 0.03 0.03	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
				7	0.010 <0.010	<0.01			
	1	93-102 SC	6*	0 2 5 6	0.134 0.198 0.150 0.184 0.211 0.144 0.134 0.123	0.17 0.17 0.18 0.13	<0.01	<0.01	<0.01
バナナ (果実全体、有袋) 2007 年度	1	98-102 SC	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-105 SC	6*	0	0.037 0.040	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
	1	98-107 SC	6*	0	0.021 0.022	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-102 SC	6*	0	0.028 0.020	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-112 SC	6*	0	0.015 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-101 SC	6*	0	0.017 0.028	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-102 SC	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	90-105 SC	6*	0	0.012 <0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	96-107 SC	6*	0	0.014 0.011	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-109 SC	6*	0	0.016 0.013	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	94-100 SC	6*	0	<0.01 0.011	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	98-101 SC	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	92.7-106 SC	6*	0	0.033 0.028	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
	1	93-102 SC	6*	0	0.021 0.021	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
バナナ	1	99-102 SC	6*	0	0.490	0.500	<0.007	<0.001	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
(果肉、無袋) 2007 年度					0.506 0.505				
	1	90-105 SC	6*	0	0.024 0.024 0.024	0.024	<0.007	<0.001	<0.002
	1	92.7-106 SC	6*	0	0.036 0.024 0.028	0.029	<0.007	<0.001	<0.002
	1	93-102 SC	6*	0	0.195 0.180 0.182	0.186	<0.007	<0.001	<0.002
アーモンド （可食部） 2006 年度	1	251 SC 252 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 SC 249 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 SC 249 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 SC 250 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	245 SC 245 SC	2	14 14 21 21 28 28	0.019 0.019 0.016 0.012 0.014 0.013	0.018 0.014 0.013			
	1	259 SC 259 SC	2	14	<0.01 0.011	<0.01			
	1	251 SC 250 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 SC 251 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	244 SC 247 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	247 SC 246 SC	2	14	0.016 0.014	0.015			
ペカン （可食部） 2006 年度	1	255 SC 252 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	254 SC 249 SC	2	14	<0.01 0.010	<0.01			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	251 SC 252 SC	2	13	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	253 SC 249 SC	2	12	0.021 0.015	0.018			
	1	253 SC 260 SC	2	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			
	1	256 SC 254 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	253 SC 253 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	251 SC 250 SC	2	13	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	254 SC 250 SC	2	12	0.016 0.045	0.031			
	1	253 SC 246 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			

／：該当なし、LOD：検出限界、SC:フロアブル剤

*：フルオピラムの適用の範囲及び使用方法では 5 回。

**：( )内の数値は、果肉での平均残留量。 果肉での平均残留量＝果実全体の分析結果(平均 ppm)×加工係数（加工係数=0.9649）

＜参照＞

1　農薬抄録　フルオピラム（殺菌剤）（2011 年）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表予定

2　ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄（ADME、フェニル標識）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表

3　ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄（ADME、ピリジル標識）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表

4　ラットにおける分布（定量的オートラジオグラフィー（QWBA、フェニル標識））（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独国）、2008 年、未公表

5　ラットにおける分布（定量的オートラジオグラフィー（QWBA、ピリジル標識））（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表

6　ラットの臓器及び組織における代謝（ピリジル標識）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表

7　ぶどうにおける代謝(フェニル標識)（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2006 年、未公表

8　ぶどうにおける代謝（ピリジル標識）（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独国）、2006 年、未公表

9　ばれいしょにおける代謝（フェニル標識）（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独国）、2007 年、未公表

10　ばれいしょにおける代謝（ピリジル標識）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2007 年、未公表

11　いんげんまめにおける代謝（フェニル標識）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2006 年、未公表

12　いんげんまめにおける代謝（ピリジル標識）（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独国）、2006 年、未公表

13　赤ピーマンにおける代謝（フェニル標識）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表

14　赤ピーマンにおける代謝（ピリジル標識）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表

15　好気的土壌中運命試験（フェニル標識）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表

16　好気的土壌中運命試験（ピリジル標識）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表

17　好気的土壌中運命試験（フェニル標識及びピリジル標識）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表

18　嫌気的土壌中運命試験（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表

19　土壌吸着性試験（非火山灰土壌）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、

2005 年、未公表
20 土壌吸着性試験（火山灰土壌）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2009 年、未公表
21 加水分解運命試験（GLP 対応）：Battelle UK Ltd.（英国）、2006 年、未公表
22 光分解運命試験（滅菌緩衝液）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表
23 光分解運命試験（滅菌自然水）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2007 年、未公表
24 土壌残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2006 年、未公表
25 作物残留試験成績：（財）日本食品分析センター/（株）化学分析コンサルタント
26 フルオピラムにおける薬理試験（GLP 対応）：化合物安全性研究所、2009 年、未公表
27 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005 年、未公表
28 ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005 年、未公表
29 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2006 年、未公表
30 PCA 体（[M40]、動物/植物/土壌中代謝物）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、2000 年、未公表
31 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropSience LP（米国）、2007 年、未公表
32 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005 年、未公表
33 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005 年、未公表
34 マウスを用いた局所リンパ節試験（Local Lymph Node Assay:LLNA）（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2006 年、未公表
35 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2005 年、未公表
36 イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2006 年、未公表
37 ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropSience LP（米国）、2008 年、未公表
38 ラットを用いた 28 日間反復経皮毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropSience LP（米国）、2007 年、未公表
39 PCA 体（[M40]、動物/植物/土壌中代謝物）のラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与毒性試験：Bayer CropScience（仏国）、2003 年、未公

表

40 イヌを用いた試料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2007 年、未公表

41 ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2008 年、未公表

42 マウスを用いた発がん性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2007 年、未公表

43 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropSience LP（米国）、2008 年、未公表

44 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2008 年、未公表

45 ウサギを持ちた催奇形性毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2006 年、未公表

46 細菌を用いた復帰変異原性試験(GLP 対応)：Bayer HealthCareAG（独国）、2006 年、未公表

47 細菌を用いた復帰変異原性試験(GLP 対)：Bayer HealthCareAG（独国）、2008 年、未公表

48 チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた in vitro 染色体異常試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005 年、未公表

49 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005 年、未公表

50 チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた HPRT 前進突然変異試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2006 年、未公表

51 PCA 体（[M40]、動物/植物・土壌中代謝物）の細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、2000 年、未公表

52 PCA 体（[M40]、動物/植物・土壌中代謝物）の培養ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.（英国）、2003 年、未公表

53 PCA 体（[M40]、動物/植物/土壌中代謝物）のチャイニーズハムスターV79 細胞を用いた HPRT 前進突然変異試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2003 年、未公表

54 ラットを用いた 7 日間混餌投与メカニズム試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2008 年、未公表

55 フェノバルビタールのラットを用いた 7 日間強制経口投与メカニズム試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2008 年、未公表

56 甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害に関する in vitro 試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2008 年、未公表

57 マウスを用いた 14 日間混餌投与メカニズム試験（GLP 対応）：Bayer CropScience

（仏国）、2008 年、未公表
58 フェノバルビタールのマウスを用いた 14 日間強制経口投与メカニズム試験(GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2008 年、未公表
59 マウスを用いた 3 日間混餌投与メカニズム試験－静注された ^{125}I-チロキシンのクリアランスに対する影響（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2008 年、未公表
60 マウスを用いた 4 日間混餌投与メカニズム試験－常駐された ^{125}I-チロキシンのクリアランスに対する影響（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2009 年、未公表
61 マウスを用いた 3 日間混餌投与メカニズム試験－肝臓における遺伝子転写物の定量的 PCR 解析：Bayer CropScience（仏国）、2008 年、未公表
62 ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与免疫毒性試験（GLP 対応）、Bayer CropScience（仏国）、2010 年、未公表
63 食品健康影響評価について（平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 5 号）
64 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
65 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
66 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
67 フルオピラム　海外作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2008 年、未公表
68 フルオピラムの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（回答）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表