資料５－２

平 成 27 年 9 月 2 日

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋　殿

農薬専門調査会
　座　長　　西川　秋佳

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第 8 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルオピラムに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書

フルオピラム

（第２版）

２０１５年９月

食品安全委員会農薬専門調査会

目　次

頁

○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　要　約 8

Ⅰ．評価対象農薬の概要 9
　１．用途 9
　２．有効成分の一般名 9
　３．化学名 9
　４．分子式 9
　５．分子量 9
　６．構造式 9
　７．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 11
　１．動物体内運命試験 11
　　（１）ラット 11
　　（２）ヤギ 17
　　（３）ニワトリ 20
　２．植物体内運命試験 22
　　（１）ぶどう 22
　　（２）ばれいしょ 23
　　（３）いんげんまめ 24
　　（４）赤ピーマン 26
　３．土壌中運命試験 29
　　（１）好気的土壌中運命試験① 29
　　（２）好気的土壌運命試験② 29
　　（３）好気的土壌中運命試験③ 30
　　（４）好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験 31
　　（５）土壌吸着試験 31
　４．水中運命試験 31
　　（１）加水分解試験 31
　　（２）水中光分解試験（滅菌緩衝液） 32
　　（３）水中光分解試験（滅菌自然水） 32
　５．土壌残留試験 33
　６．作物等残留試験 33

（１）作物残留試験 33
（２）畜産物残留試験 34
（３）後作物残留試験 35
（４）推定摂取量 35
７．一般薬理試験 36
８．急性毒性試験 37
（１）急性毒性試験 37
（２）急性神経毒性試験（ラット） 37
９．眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験 38
１０．亜急性毒性試験 39
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 39
（２）90 日間亜急性毒性試験(イヌ) 40
（３）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 41
（４）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 42
（５）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 M40、ラット） 42
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 42
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 42
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 43
（３）18 か月間発がん性試験（マウス） 45
１２．生殖発生毒性試験 46
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 46
（２）発生毒性試験（ラット） 47
（３）発生毒性試験（ウサギ） 48
１３．遺伝毒性試験 48
１４．その他の試験 50
（１）ラットを用いた肝腫瘍の発現機序試験 50
（２）マウスを用いた甲状腺腫瘍発現機序試験 56
（３）28 日間免疫毒性試験 66

Ⅲ. 食品健康影響評価 67

・別紙 1：代謝物/分解物略称 75
・別紙 2：検査値等略称 77
・別紙 3：国内作物残留試験成績（フルオピラム） 79
・別紙 4：国内作物残留試験（代謝物） 84
・別紙 5：海外作物残留試験 93
・別紙 6：畜産物残留試験成績 111
・別紙 7：推定摂取量 115

・参照 116

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

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 64）
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 65）
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）
2012 年　8 月　21 日　から 9 月 19 日まで　国民からの意見・情報の募集
2012 年　9 月　26 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
2012 年　10 月　1 日　第 448 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 66）
2013 年　7 月　2 日　残留農薬基準告示（参照 67）

－第 2 版関係－

2014 年　11 月　28 日　農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、はくさい等）
2014 年　12 月　1 日　インポートトレランス設定の要請（らっかせい）
2015 年　1 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 0108 第 8 号）
2015 年　1 月　13 日　関係書類の接受（参照 68～90）
2015 年　1 月　20 日　第 545 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　4 月　15 日　第 43 回農薬専門調査会評価第二部会
2015 年　5 月　18 日　第 44 回農薬専門調査会評価第二部会
2015 年　7 月　8 日　第 125 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　7 月　28 日　第 571 回食品安全委員会（報告）
2015 年　7 月　29 日　から 8 月 27 日まで　国民からの意見・情報の募集

2015 年　 9 月　 2 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

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 7 月 1 日から）
小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）	熊谷　進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田　緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子	堀口逸子
村田容常	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

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司

西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田　緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		

*：2013 年 9 月 30 日まで

**：2013 年 10 月 1 日から

（2014 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田　緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清

松本清司（座長代理）　佐藤　洋　本間正充
小澤正吾　杉原数美　山本雅子
川口博明　根岸友惠　吉田　充
桑形麻樹子

・評価第三部会
三枝順三（座長）　高木篤也　中山真義
納屋聖人（座長代理）　田村廣人　八田稔久
太田敏博　中島美紀　増村健一
小野　敦　永田　清　義澤克彦

・評価第四部会
西川秋佳（座長）　佐々木有　本多一郎
長野嘉介（座長代理）　代田眞理子　森田　健
井上　薫　玉井郁巳　山手丈至
加藤美紀　中塚敏夫　與語靖洋

*2015 年 6 月 30 日まで

＜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、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

なお、今回、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）、作物残留試験（だいず、キャベツ等）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）、後作物残留試験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、ヤギ及びニワトリ）、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。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。

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の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。

各種試験結果から、農産物及び畜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。

また、フルオピラム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、ラットを用いた発生毒性試験の 30 mg/kg 体重/日であったが、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量が 50 mg/kg 体重であったこと、マウスを用いた一般薬理試験においても一般状態に対する最大無作用量が 51.2 mg/kg 体重であったことから、各試験における用量設定の差並びに認められた毒性影響及びその程度を総合的に勘案し、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量 50 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 0.5 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

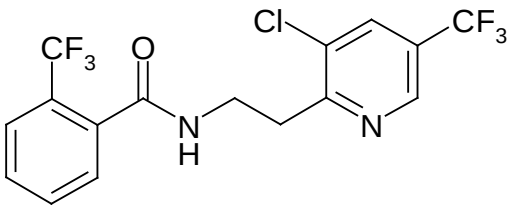
４．分子式

$C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$

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た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。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：だいず、はくさい等）及びインポートトレランス設定（らっかせい）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の炭素を ^{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 位の炭素を ^{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比放射能（質量放射能）からフルオピラムの濃度（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

Wistar ラット（一群雄 4～6 匹、雌 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 1、2、3、68）

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

$T_{1/2abs}$：吸収の半減期、$T_{1/2elim}$：消失の半減期（最終半減期）

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (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それぞれ少なくとも 93.6%及び 97.7%であった。（参照 1、2、3、68）

② 分布

Wistar ラット（一群雄 4～6 匹、雌 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高かった。（参照 1、2、3、68）

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

[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。）。

			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

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (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。

未変化のフルオピラム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代謝物 M07 及び M11 の割合は雄が高く、代謝物 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、代謝物 M07、M11 及び M36 の割合は雄が高く、代謝物 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代謝物 M16 は高用量群が低用量群より高く、代謝物 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フルオピラム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 1、2、3、68）

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	ND	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	ND	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	ND	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	ND	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	ND	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	ND	M04(1.79)、M08(1.30)、M21(1.07)
			胆汁	ND	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	ND	M36(14.1)、M37(11.9)、M39(5.25)、M32(3.27)、M12(2.30)、M04(2.12)、M40(1.79)
			糞	1.41	M07(15.7)、M11(9.20)、M16(5.68)、M35(1.14)、M40(3.20)
		雌	尿	ND	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	ND	M37(4.63)、M39(1.34)、M04(1.15)、M36(1.14)
			胆汁	ND	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。
ND：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。

投与放射能は[phe-^{14}C]フルオピラム投与群において主に胆汁に排泄され、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 168 時間後（試験終了時）までに投与放射能はほぼ排泄された。

投与放射能は[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群においては、主に胆汁に排泄され、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 168 時間後（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 1、2、3、68）

表 4　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（%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			

－：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。

投与後 168 時間の糞、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 で、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投与 48 時間後に、雄及び雌のその他の臓器及び組織では投与 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投与 4 時間後に、雄及び雌のその他の臓器及び組織では投与 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。投与 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 1、4、5、68）

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。

投与された放射能の濃度は、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、ほぼ全ての臓器において、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、雄で代謝物 M07（0.201～1.05%TAR）、代謝物 M40（0.002～0.028%TAR）及び未変化のフルオピラム（0.058～0.815%TAR）であり、雌では未変化のフルオピラム（0.281～3.39%TAR）及び代謝物 M07（0.069～0.460%TAR）であった。

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

腎臓中の主要成分は、雄で代謝物 M37（0.129%TAR）及び M07（0.116%TAR）であり、雌では未変化のフルオピラム（0.314%TAR）及び代謝物 M37（0.159%TAR）であった。

試験を行った臓器において、未変化のフルオピラムの割合が雌の全ての試料において雄より高値を示した。

また、［Ⅱ．1.(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 *Z*-オレフィン体（M03）及び *E*-オレフィン体（M02）が、それぞれ 0.01%TAR 以下で認められ、これらの代謝物は、M07 及び M16 の脱水により生成されると考えられた。（参照 1、6、68）

（２）ヤギ

Bunte Deutsche Edelziege 系泌乳ヤギ（1 頭/標識体）に[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムを 1.91 mg/kg 体重/日（46.3 mg/kg 飼料）又は 2.0 mg/kg 体重/日（44.6 mg/kg 飼料）の用量で 5 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血漿中濃度推移

[phe-^{14}C]フルオピラム投与群において、血漿中濃度は最終投与 24 時間後に最大値 0.720 μg/g となった。

[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群では、2 回目投与 8 時間後に最大値の 0.227 μg/g に達した。（参照 68、69、70）

b. 吸収率

排泄試験［1.(2)④］で得られた最終投与 24 時間後の尿、乳汁及び組織中残留量から、ヤギに経口投与されたフルオピラムの吸収率は少なくとも 53.2%であると考えられた。（参照 68、69、70）

② 分布

最終投与 24 時間後にと殺し、筋肉（腿及び腰）、脂肪（網内及び腎周囲）、肝臓及び腎臓を採取し、体内分布試験が実施された。主要臓器、組織及び乳汁中

における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

残留放射能濃度は肝臓で最も高かった。（参照 68、69、70）

表 5　主要臓器・組織及び乳汁中における残留放射能濃度

標識体	組織	組織及び乳汁中残留放射能濃度（μg/g）
[phe-^{14}C]フルオピラム	肝臓	8.38
	腎臓	2.30
	筋肉（腿）	0.739
	筋肉（腰）	0.711
	脂肪（腎周囲）	0.407
	脂肪（網内）	0.395
	乳汁	0.259*
[pyr-^{14}C]フルオピラム	肝臓	1.43
	腎臓	0.403
	筋肉（腿）	0.042
	筋肉（腰）	0.043
	脂肪（腎周囲）	0.365
	脂肪（網内）	0.376
	乳汁	0.032*

・筋肉量及び脂肪量はそれぞれ体重の 30%及び 12%として算出。

*：各採取日の乳汁中の放射能量及び乳汁量から求めた加重平均値。

③　代謝

分布試験［1.(2)②］で得られた肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳汁並びに排泄試験［1.(2)④］で得られた最終投与 24 時間の尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

組織、乳汁、尿及び糞中代謝物は表 6 に示されている。

未変化のフルオピラムは、筋肉で 27.3%TRR、脂肪で 46.4%TRR 及び肝臓で 7.7%TRR 認められた。

可食部で 10%TRR を超える代謝物として、それぞれ最高濃度で M21 が 97.6%TRR、M08 異性体 1 が 35.1%TRR、M17 異性体 2 が 17.7%TRR、M03 が 33.7%TRR、M07 が 21.6%TRR 認められた。

フルオピラムの主要代謝経路はフェニル環の水酸化とそれに続くグルクロン酸抱合、エチレン結合の水酸化とそれに続く水酸基の脱水、分子開裂及びグルクロン酸抱合であると考えられた。（参照 68、69、70）

表 6　組織、乳汁、尿及び糞中代謝物（%TRR）

標識体	試料	フルオピラム	代謝物
[phe-^{14}C]フルオピラム	肝臓	0.6	M21(82.8)、M08 異性体 1(4.3)、M17 異性体 2(2.1)、M26(1.6)、M07(0.9)、M06(0.8)、M02(0.3)、M03(0.2)
	腎臓	0.4	M21(77.1)、M08 異性体 1(7.3)、M17 異性体 2(3.6)、M26(2.5)、M08 異性体 2(2.1)、M06(1.2)、M19(0.7)、M07(0.6)
	筋肉	ND	M21(97.6)、M26(0.7)、M07(0.3)、M08 異性体 1(0.3)
	脂肪	18.2	M21(49.1)、M03(13.1)、M02(8.6)、M07(7.7)
	乳汁（午前）	0.7	M21(89.2)、M26(4.3)、M07(0.8)、M03(0.7)、M08 異性体 1(0.4)、M08 異性体 2(0.2)
	乳汁（午後）	1.7	M21(88.4)、M26(4.3)、M07(1.3)、M08 異性体 1(0.3)、M08 異性体 2(0.3)
	糞	13.2	M07(10.3)、M16(3.63)、M21(3.44)
	尿	0.10	M08 異性体 1(17.2)、M17 異性体 2(15.8)、M08 異性体 2(6.92)、M26(3.78)、M06(3.68)、M19(1.28)、M21(1.08)、M07(0.30)、M16(0.07)
[pyr-^{14}C]フルオピラム	肝臓	7.7	M08 異性体 1(24.2)、M17 異性体 2(9.5)、M07(6.1)、M03(5.7)、M02(4.1)、M08 異性体 2(2.1)、M06(2.0)、M19(1.0)
	腎臓	ND	M08 異性体 1(35.1)、M17 異性体 2(17.7)、M08 異性体 2(16.3)、M37(8.6)、M32(4.3)、M06(3.2)、M19(1.7)、M07(1.0)
	筋肉	27.3	M03(21.6)、M07(21.6)、M08 異性体 1(6.6)、M08 異性体 2(5.1)、M17 異性体 2(2.5)、M02(1.9)
	脂肪	46.4	M03(33.7)、M07(12.8)、M02(2.2)
	乳汁（午後）	42.5	M07(16.2)、M03(12.9)、M08 異性体 2(3.1)、M02(2.0)、M08 異性体 1(1.7)、M17 異性体 2(1.1)
	尿*	ND	M17 異性体 2(30.4)、M08 異性体 1(29.9)、M08 異性体 2(23.5)、M37(6.2)、M06(5.3)、M32(2.9)、M19(1.3)

ND：検出されず
*：初回投与後 24 時間の尿について代謝物が分析された。
・[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群の「乳汁（午前）」は残留量が僅かであったため、代謝物の分析は実施されなかった。

④　排泄

尿及び糞を初回投与 24、48、72、96 及び 120 時間後（と殺直前）に採取し、乳汁を初回投与 8、24、32、48、56、72、80、96、104 及び 120 時間後（と殺直前）に採取した。

尿及び糞中累積排泄率並びに乳汁中放射能濃度は表 7 に示されている。

と殺時までに尿、糞及び乳汁中に認められた放射能は 81.0～88.9%TAR であ

り、主に尿中に排泄された。（参照 68、69、70）

表 7　尿及び糞中累積排泄率並びに乳汁中放射能濃度（%TAR）

標識体	初回投与後時間	尿 1)	糞	乳汁	組織中残留量
[phe-^{14}C]フルオピラム	8			0.045	
	24	5.52	2.36	0.091	
	32			0.170	
	48	17.3	13.4	0.223	
	56			0.257	
	72	26.4	21.1	0.290	
	80			0.317	
	96	39.9	27.1	0.384	
	104			0.420	
	120	52.6	35.7	0.454	4.58
[pyr-^{14}C]フルオピラム	8			0.051	
	24	9.08	3.37	0.017	
	32			0.063	
	48	20.2	9.04	0.020	
	56			0.050	
	72	30.4	16.3	0.018	
	80			0.048	
	96	39.8	22.3	0.021	
	104			0.055	
	120	52.3	28.6	0.026	0.85

1)：洗浄液を含む。
/：測定せず。

（3）ニワトリ

①　分布

白色レグホン種産卵鶏（一群雌 6 羽）に[phe-^{14}C]フルオピラム又は[pyr-^{14}C]フルオピラムを 2.03 mg/kg 体重/日（26.4 mg/kg 飼料）又は 2.02 mg/kg 体重/日（26.4 mg/kg 飼料）の用量で 14 日間反復投与し、最終投与 24 時間後にと殺し、主要臓器及び組織を採取して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 8 に示されている。

残留放射能濃度は、[phe-^{14}C]フルオピラム投与群では肝臓で、[pyr-^{14}C]フルオピラム投与群では卵巣及び卵管内卵で最も高かった。（参照 68、71、72）

表 8　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	組織	組織中放射能濃度
[phe-^{14}C]フルオピラム	筋肉（腿）	3.30
	筋肉（胸）	3.28
	脂肪	1.70
	肝臓	9.54
	腎臓	5.76
	卵巣及び卵管内卵	5.77
	皮膚	2.53
[pyr-^{14}C]フルオピラム	筋肉（腿）	0.061
	筋肉（胸）	0.035
	脂肪	0.498
	肝臓	0.538
	腎臓	0.242
	卵巣及び卵管内卵	0.831
	皮膚	0.152

② 代謝

分布及び排泄試験［1.(3)①及び 1.(3)③］で得られた肝臓、筋肉、脂肪、卵及び排泄物を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

組織、卵及び排泄物中代謝物は表 9 に示されている。

可食部で 10%TRR を超える代謝物として、それぞれ最高濃度で M21 が 98.6%TRR、M03 が 70.5%TRR、M02 が 12.4、M07 が 3.9%TRR 認められた。

ニワトリにおけるフルオピラムの主要代謝経路はエチレン結合の水酸化とそれに続く水酸基の脱水、開裂及びアミドの加水分解であると考えられた。（参照 68、71、72）

表 9　組織、卵及び排泄物中代謝物（%TRR）

標識体	試料	採取時期	フルオピラム		代謝物	
			通常抽出	酵素抽出	通常抽出	酵素抽出
[phe-^{14}C]フルオピラム	肝臓	最終投与24時間後	ND		M21(92.3)、M02(0.3)、M30(0.3)、M03(0.2)	
	筋肉		ND		M21(98.6)、M03(0.5)	
	脂肪		2.5		M21(68.6)、M03(25.9)、M02(2.3)	
	卵	投与1～6日	1.4		M21(95.8)、M03(0.5)	
		投与7～14日	0.7		M21(96.3)、M03(1.2)	
	排泄物	投与1～14日	ND		M21(54.6)、M30(4.9)、M07(2.2)	
[pyr-^{14}C]フルオピラム	肝臓	最終投与24時間後	ND	ND	M02(11.8)、M03(1.9)、M37(1.3)、M07(0.8)	M02(13.9)、M03(3.1)、M07(2.9)
	筋肉		1.0		M03(33.0)、M02(3.9)	
	脂肪		12.2		M03(70.5)、M02(12.4)	
	卵	投与1～6日	14.7	17.9	M37(6.4)、M03(4.1)、M07(3.9)、M02(1.0)	M07(5.8)、M03(4.1)
		投与7～14日	6.0	9.5	M03(15.4)、M37(3.7)、M02(1.0)、M07(0.9)	M03(19.3)、M02(1.8)、M07(1.6)
	排泄物	投与1～14日	0.8		M07(1.8)	

ND：検出されず　／：測定せず

③　排泄

最終投与 24 時間後まで、卵及び排泄物を採取した。

最終投与 24 時間後までに排泄物中に排泄された放射能は 82.7～94.7%TAR であり、卵中に 0.36～4.34%TAR 認められた。と殺時の組織へ残留量は 0.48～7.83%TAR であった。（参照 68、71、72）

２．植物体内運命試験

（１）ぶどう

容器栽培のぶどう（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。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 10 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未変化のフルオピラムであり、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、表面洗浄液には未変化のフルオピラムのみが検出され、抽出物中には[phe-^{14}C]フルオピラム処理区で未変化のフルオピラム並びに代謝物 M07 及び M21 が認められ、[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区では、未変化のフルオピラム並びに代謝物 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未変化のフルオピラムのみ検出され、そのほか 3 回散布果実収穫後を含めた全処理区で代謝物 M07、M09、M16 又は M40 が認められた。（参照 1、7、8、68）

表 10　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	フルオピラム	28.0	98.2	1.82	97.6	44.1	91.8
	M07	ND	ND	<0.01	0.3	0.35	0.7
	M09	ND	ND	ND	ND	0.35	0.7
	M16	ND	ND	ND	ND	0.28	0.6
	M21	ND	ND	0.01	0.7	ND	ND
	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	フルオピラム	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	ND	ND	0.34	0.8
	M16	0.13	0.2	ND	ND	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

ND：検出されず

（2）ばれいしょ

容器栽培のばれいしょ（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。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 11 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未変化のフルオピラムであった。[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代謝物 M40(49.8%TRR)及び未変化のフルオピラム、葉における主要成分は未変化のフルオピラムであった。その他の代謝物として[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 1、9、10、68）

表 11　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	フルオピラム	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	フルオピラム	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

容器栽培のいんげんまめ（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 日後にさや（未成熟豆）及び葉を採取し、2 回目処理 29 日後にさやを採取し豆（成熟豆）とさやに分離した。また、乾燥しているさやの豆とさやを分離し、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

のさやを合わせ（茎葉）試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 12 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（さや）で 1.40 mg/kg、葉で 36.7 mg/kg、2 回散布 29 日後の成熟豆（さやなし）で 0.07 mg/kg、乾燥豆（さやなし）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（さや）で 3.88 mg/kg、葉で 38.5 mg/kg、2 回散布 29 日後の成熟豆（さや無し）で 0.17 mg/kg、乾燥豆（さやなし）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未変化のフルオピラムであり、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代謝物 M21(51.6%TRR)及び未変化のフルオピラムであった。[pyr-^{14}C]フルオピラム処理区の主要成分は代謝物 M40(31.0%TRR)及び M37(29.5%TRR)であった。ほかに、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代謝物 M21(64.0%TRR)、未変化のフルオピラム及び代謝物 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代謝物 M40(32.5%TRR)及び M37(22.6%TRR)であった。ほかに、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未変化のフルオピラムであり、86.1～93.8%TRR 検出された。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。（参照 1、11、12、68）

表 12　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（さや）		葉		成熟豆（さやなし）		乾燥豆（さやなし）		茎葉（さやを含む）	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe-^{14}C]フルオピラム	フルオピラム	1.31	93.9	34.4	93.8	0.008	11.4	0.015	12.6	14.9	90.2
	M07	ND		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	ND	ND	0.07	0.4
	M10			0.82	2.2	0.002	2.2	ND	ND	0.68	4.1
	M16			0.11	0.3	0.004	6.0	0.003	2.1	0.09	0.6
	M18			ND	ND	0.005	6.7	0.013	10.4	ND	ND
	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	フルオピラム	3.86	99.3	35.5	92.3	0.008	4.8	0.018	5.7	16.6	87.1
	M07	ND		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			ND	ND	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	ND	ND
	M37			ND	ND	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

ND：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）又は培養液栽培の赤ピーマン（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。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 13 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未変化のフルオピラム及び代謝物 M21(16.1%TRR)であった。そのほか代謝物 M07 及び 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代謝物 M40(43.5%TRR)、 M38(38.0%TRR)及び未変化のフルオピラムであった。

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未変化のフルオピラム並びに代謝物 M38(32.2%TRR)及び M40(19.5%TRR)であり、その他の代謝物として 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未変化のフルオピラム及び代謝物 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未変化のフルオピラムであり、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、その他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未変化のフルオピラムであり、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 1、13、14、68）

表 13　各試料中の残留放射能分布及び代謝物（赤ピーマン）

標識体		通常処理区				過剰処理区			
	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	フルオピラム	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	ND	ND	0.024	0.7	ND	ND		
	M16	ND	ND	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	フルオピラム	0.010	16.2	1.64	70.1	16.1	88.1	0.049	32.8
	M01	ND	ND	0.069	2.9	0.10	0.5	ND	ND
	M07	ND	ND	0.120	5.1	0.63	3.5	0.006	3.7
	M09	ND	ND	0.215	9.2	0.34	1.9	ND	ND
	M16	ND	ND	#	#	0.13	0.7	ND	ND
	M34	ND	ND	0.164	7.0	0.27	1.5	ND	ND
	M37	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.015	9.8
	M38	0.023	38.0	ND	ND	ND	ND	0.048	32.2
	M40	0.026	43.5	ND	ND	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。
ND：検出されず　/：測定されず
#：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フルオピラムの水酸化による M07 及び M16 への代謝、②代謝物 M07 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フルオピラムのピリジル環の窒素原子の酸化による M01 への代謝、④代謝物 M07 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、⑤代謝物 M07 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、⑥代謝物 M31（想定中間代謝物）のグルコースとの抱合化並びに⑦代謝物 M31（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、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 14 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未変化のフルオピラムで、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、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]フルオピラムの分解経路は水酸化による M07 への分解、次いで M21 へ分解され、$^{14}CO_2$ 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 1、15、68）

表 14　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、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 15 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未変化のフルオピラムで試験終了時にお

いて、HF 土壌で 64.1%TAR、AX 土壌で 81.0%TAR、WU 土壌で 68.4%TAR 及び DD 土壌で 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、分解物 M40 が DD 土壌で 0.7%TAR 以下、分解物 M41 が HF 及び AX 土壌で 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]フルオピラムの分解経路は水酸化による M07 への分解、次いで M40 及び M41 へ分解され、$^{14}CO_2$ 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 1、16、68）

表 15　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

シルト質埴壌土又は砂壌土（いずれも米国）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、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シルト質壌土で最高 24.4%TAR 及び 27.2%TAR、砂壌土で最高 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シルト質壌土で 60.1%TAR 及び 60.5%TAR、砂壌土で 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、シルト質壌土で最高 14.9%TAR 及び 14.7%TAR、砂壌土で最高 9.4%TAR 及び 10.6%TAR 認められた。

抽出放射能の大部分は未変化のフルオピラムで、[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、シルト質壌土で 59.9%TAR 及び 60.3%TAR、砂壌土で 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シルト質壌土で 484 日、砂壌土で 922 日と算出された。（参照 1、17、68）

（４）好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験

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、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､好気的/嫌気的湛水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。

[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 日で水層に 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。

試験終了時に未変化のフルオピラムが[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 1、18、68）

（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 1、19、20、68）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（トリス塩酸緩衝液）又は pH 9（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、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 においても未変化のフルオピラムは 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 1、21、68)

（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、25℃で 13 日間、キセノン光［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 16 に示されている。

試験終了時に未変化のフルオピラムは[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 が最大で 12.8 及び 12.4%TAR 認められた。そのほか、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 1、22、68）

表 16　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、25℃で 8 日間、キセノン光（光強度：851 W/m^2、波長範囲：290～800 nm）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 17 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。試験終了時に未変化のフルオピラムは[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大で 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。

自然水中における分解物 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 1、23、68）

表 17　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

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

結果は表 18 に示されている。（参照 1、24、68）

表 18　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*
ほ場試験	畑地	1,250 g ai/ha（3 回）	火山灰土・軽埴土	144	144
		1,250 g ai/ha（3 回）	風積土・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フルオピラム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、果実、野菜等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。可食部におけるフルオピラムの最大残留値は、散布 14 日後に収穫されたレタスの 6.39 mg/kg であった。

また、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 の可食部における最大残留値は、代謝物 M21 では散布 35 日後に採取されたあずき（乾燥子実）の 0.084 mg/kg、代謝物 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 及び代謝物 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、らっかせい等を用いてフルオピラム並びに代謝物 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値は、最終散布 0 日後に収穫されたおうとう（果実）の 1.23 mg/kg、代謝物 M21、M40 及び M37 の最大残留値は、代謝物 M21 ではらっかせい（乾燥子実）の 0.150 mg/kg、代謝物 M40 では最終散布 5 及び 7 日後のいちご（果実）の 0.02 mg/kg、代謝物 M37 は定量限界未満であった。（参照 1、25、68、73～76）

（２）畜産物残留試験

①　ウシ

泌乳牛（品種：不明、一群雌 1～3 頭）にフルオピラムをカプセル経口［0、1（0.1 倍量）、10（1 倍量）、30（3 倍量）及び 100（10 倍量）mg/kg 飼料］投与して、フルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M02+M03 を分析対象とした畜産物残留試験が実施された。また、100（10 倍量）mg/kg 飼料投与群については、無処理の飼料投与による回復群が設けられた。試験結果は別紙 6 に示されている。

乳汁において、フルオピラム、代謝物 M21 及び M02+M03 の最大残留値は 1 倍量までの投与で、それぞれ 0.01 μg/g、0.25 μg/g 及び定量限界（フルオピラム及び代謝物 M21 は 0.01 μg/kg、代謝物 M02+M03 は 0.02 μg/g）未満であった。組織における最大残留値は 1 倍量までの投与で、フルオピラムは、主に肝臓に 0.71 μg/g、腸間膜脂肪に 0.04 μg/g、皮下脂肪に 0.04 μg/g、腎周囲脂肪に 0.04 μg/g、腎臓に定量限界（0.01 μg/g）未満及び筋肉に定量限界（0.01 μg/kg）未満であった。

代謝物 M21 は、主に肝臓に 1.2 μg/g 認められ、腸間膜脂肪では 0.16 μg/g、皮下脂肪に 0.18 μg/g、腎周囲脂肪で 0.18 μg/g 認められた。腎臓及び筋肉に、0.28 μg/g 及び 0.29 μg/g であった。

代謝物 M02+M03 は、主に脂肪に認められ、腎周囲脂肪に 0.09 μg/g、腸間膜脂肪に 0.07 μg/g、皮下脂肪に 0.06 μg/g 認められた。肝臓、腎臓及び筋肉にそれぞれ 0.04 μg/g、定量限界（0.01 μg/g）未満及び定量限界（0.02 μg/g）未満が認められた。回復群において、最終投与 21 日後のフルオピラム、代謝物 M21 及び M02+M03 の残留値は、それぞれ最大で検出限界（0.003 μg/g）未満、0.42 μg/g 及び 0.28 μg/g であった。（参照 68、77）

②　ニワトリ

産卵鶏（品種：不明、一群 9～12 羽）にフルオピラムを 28 日間混餌［0、0.05（0.1 倍量）、0.50（1 倍量）、1.5（3 倍量）及び 5.0（10 倍量） mg/kg 飼料］投与して、フルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M02+M03 を分析対象とした

畜産物残留試験が実施された。また、5.0（10 倍量）mg/kg 飼料投与群については、無処理の飼料投与による回復群が設けられた。試験結果は別紙 6 に示されている。

卵中において、フルオピラム及び代謝物 M02+M03 の最大残留値は 1 倍量までの投与で、フルオピラムは検出限界（0.003 μg/g）未満、代謝物 M21 は 0.08 μg/g 及び代謝物 M02+M03 は定量限界（0.02 μg/g）未満であった。

組織における最大残留値は 1 倍量までの投与で、フルオピラムは常に検出限界（0.003 μg/g）未満であった。

代謝物 M21 は肝臓に 0.16 μg/g、皮膚[2]に 0.04 μg/g、筋肉に定量限界 0.03 μg/g 認められた。

代謝物 M02+M03 は、皮膚に定量限界（0.02 μg/g）未満認められ、肝臓では検出限界（0.004 μg/g）未満、筋肉において、検出限界（0.004 μg/g）未満であった。回復群において、最終投与 21 日後のフルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M02+M03 の残留値は、それぞれ最大で検出限界（0.003 μg/g）未満、0.03 μg/g 及び定量限界（0.02 μg/g）未満であった。（参照 68、77）

（３）後作物残留試験

前作のだいず栽培中に、フルオピラムフロアブル剤を 313 g ai/ha の用量で 3 回散布処理し、だいず収穫後のほ場に植えつけたはくさい及びだいこん（根部及び葉部）を最終薬剤処理 117 日後に収穫して、フルオピラム及び代謝物 M21 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

いずれの試料においても、フルオピラム及び代謝物 M21 は定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 68、79）

（４）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 19 に示されている（別紙 7 参照）。

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。

[2] 皮膚は腹部付近の脂肪を含む。

表 19　食品中から摂取されるフルオピラムの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.5kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5kg)	妊婦 (体重：58.5kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1kg)
摂取量 (μg/人/日)	255	163	282	280

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 20 に示されている。（参照 1、26、68）

表 20　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 21 に示されている。（参照 1、27、28、29、68）

表 21　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 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：筋緊張及び握力低下（懸垂）、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 22 に示されている。（参照 1、30、68）

表 22　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。

急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見は表 23-1、追加試験で認められた所見は表 23-2 に示されている。

500 mg/kg 体重以上投与群で観察された変化は、一般状態の悪化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。

追加試験の 100 mg/kg 体重投与群では、自発運動量が、有意差は認められないものの投与直後に対照群より約 40%、投与前より約 20%減少した。この自発運動量減少については、上述の急性神経毒性試験と同様、神経毒性試験を示す所見ではないと考えられたが、急性神経毒性試験の 125 mg/kg 体重/日投与群の雌で観察された同項目の変化を再現している変化と考えられることから、この減少を検体投与による影響と判断した。

本試験において、500 mg/kg 体重以上投与群の雄で自発運動量及び移動運動量の減少、100 mg/kg 体重投与群の雌で自発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 50 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 1、31、68）

表 23-1　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)
500 mg/kg 体重以上	・自発及び移動運動量減少(投与 0 日)	・結腸温低下(投与 0 日)
125 mg/kg 体重以上	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)

表 23-2　追加の急性神経毒性試験（雌ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重		・自発運動量減少§ （投与 0 日）
50 mg/kg 体重以下		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。
・雄は実施せず。

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 1、32～34、68）

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 24 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 24　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 25 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 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 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 1、35、68）

表 25　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（投与 1 週以降） ・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（投与 1 週以降） ・摂餌量低下（投与 29～90 日） ・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[3]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 26 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 ppm に減量した。

表 26　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 27 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 1、36、68）

[3] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 27　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（投与 1 週以降） ・摂餌量低下（投与 2 週間） ・Alb 減少 ・GGT、TP 及び TG 増加 ・肝細胞質内好酸性小滴	・体重減少（投与 1 週以降） ・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（投与 1～5 週） ・摂餌量低下（投与 4 週以降） ・Alb 及び 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 28 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 28　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 29 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で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 1、37、68）

表 29　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（投与 0～21 日以降） ・摂餌量低下（投与 7～21 日以降） ・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 30 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 1、38、68）

表 30　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 31 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31　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	雄	1.50	15.0	149	1,574
(mg/kg 体重/日)	雌	1.63	15.9	162	1,581

いずれの試験項目においても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 1、39、68）

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 32 を参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32　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	雄	3.0	13.2	67.6
(mg/kg 体重/日)	雌	3.8	14.4	66.1

各投与群で認められた毒性所見は表 33 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 1、40、68）

表 33　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 34 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 34　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	雄	1.20	6.0	29	
(mg/kg 体重/日)	雌	1.68	8.6		89

／：投与されず

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 36 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 以上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 1、41、68）

表 35　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（非腫瘍性病変）

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 及び 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、明細胞性変異肝細胞巣、好酸性変異肝細胞巣、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 ・好酸性変異肝細胞巣 ・腎近位尿細管内硝子滴、尿細管細胞	・甲状腺コロイド変化

	肥大及び髄質尿細管拡張 ・精巣動脈炎/動脈周囲炎	
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。
／：投与されず

表 36　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 37 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 37　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 38 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 39 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 以上投与群の雌雄で小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大等が認められたので、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 1、42、68）

表 38　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 ・好酸性変異肝細胞巣 ・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 39　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 40 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 40　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 41 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 1、43、68）

表 41　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 42 に示されている。

本試験において 150 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、450 mg/kg 体重/日投与群の胎児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、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児では 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 1、44、68）

表 42　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（妊娠 0～21 日）	・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/又は二分裂軟骨
150 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（妊娠 6～8 日） ・摂餌量低下（妊娠 6～8 日） ・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（妊娠 6～29 日）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 1、45、68）

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（V79）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 43 に示されているとおり全て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 1、46～50、68）

表 43　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細胞（V79）	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
	遺伝子突然変異試験（*Hprt* 遺伝子座）		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

+/-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（V79）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 44 に示されおり、全て陰性であった。（参照 51～53）

表 44　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 *uvrA*/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
	遺伝子突然変異試験（*Hprt* 遺伝子座）	チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）	①16～5,000 μg/mL（+/-S9） ②16～4,000 μg/mL（+/-S9）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）ラットを用いた肝腫瘍の発現機序試験

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験［11.(2)］において、雌で肝腫瘍の発生頻度の増加が認められた。本剤には遺伝毒性は認められないことから、肝腫瘍の発現機序は非遺伝毒性によるものと考えられた。ラットを用いた亜急性毒性試験の用量設定試験において投与により肝臓のシトクロム P450 含量の増加、BROD、PROD の誘導が認められたことから、肝腫瘍の発生に CAR/PXR が関与している可能性が示唆されたため、発現機序試験として CAR/PXR 活性化、肝細胞増殖、変異肝細胞巣に対するフルオピラム投与の影響が検討された。

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

Wistar ラット（一群雌 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として肝薬物代謝酵素誘導、肝細胞肥大、肝細胞増殖活性等について検討された。

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 45 に示されている。

フルオピラムはフェノバルビタールと同様に BROD や PROD の顕著な誘導を示すことにより、核内受容体 CAR を介した肝薬物代謝酵素誘導、肝細胞肥大及び肝細胞増殖を起こすことが示唆された。（参照 1、54、55、68）

表 45　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			NA	影響なし	NA	体重 増加抑制
摂餌量			NA	影響なし	NA	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	NA	140**、#	NA	119**、#
		比重量	NA	143**、#	NA	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 **
P450 比含量(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 **

NA：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　ラットを用いた肝遺伝子発現、肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖活性に関する試験（3、7 又は 28 日間及び回復期間）

Wistar ラット（一群雌 15 匹）にフルオピラムを 3、7 又は 28 日間混餌（0、30、75、150、600 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 46 参照）投与又はフェノバルビタールを 80 mg/kg 体重/日の用量で 3、7 又は 28 日間強制経口投与し、ラットの肝遺伝子発現、肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖活性試験が実施された。また、1,500 ppm 投与群においては、無処理の飼料投与による 1 か月間の回復期間が設けられた。

表 46　肝遺伝子発現、肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖活性に関する試験（ラット）の平均検体摂取量

用量（ppm）	投与期間（日）	30	75	150	600	1,500
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	3	2.4	6.2	12.0	46.1	118
	7	2.3	5.6	11.6	44.1	119
	28	2.2	5.6	11.3	44.5	111

ラットを用いた肝遺伝子発現、肝薬物代謝酵素活性及び肝細胞増殖活性の結果概要は表 47 に示されている。

フルオピラムの混餌投与により肝臓への影響が認められた。3 及び 7 日間投与において、75 ppm 以上で *CYP3A3* の発現が増加し、150 ppm 以上で細胞増殖の増加並びに *CYP1A1* 及び *CYP2B1* の発現の増加が認められた。600 ppm 以上投与群で肝重量の増加、肝細胞肥大、酵素活性（PROD 等）活性の増加及び遺伝子（*GSTA2* 等）の発現の増加が認められた。1,500 ppm 投与群では肝臓の腫大、有糸分裂像の増加、P450 比含量及び EROD 活性の増加が認められた。

28 日間投与群において、28 日間投与により、30 ppm 投与群以上で *CYP3A3* の発現増加、75 ppm 以上投与群で肝臓腫大及び細胞増殖増加が認められ、150 ppm 以上投与群で肝臓重量増加及び EROD 等の増加、*CYP1A1* 等の発現が認められた。600 ppm 以上投与群で肝細胞肥大、PROD 等の増加、*GSTA2* 等の発現増加がみられ、1,500 ppm において P450 比含量の増加が認められた。

1,500 ppm 投与群の回復期間後においては、細胞増殖増加、EROD、PROD、BROD 及び UDPGT-B の増加、*CYP1A1*、*CYP2B1*、*CYP3A3* 及び *GSTM4* の発現増加が認められたが、その程度は投与直後より軽減していた。その他の所見では対照群と同程度の回復性が認められた。

フェノバルビタール投与群においても肝臓重量の増加、肝細胞肥大、有糸分裂像の増加、細胞増殖の増加、PROD 等の増加及び *CYP2B1* 等の遺伝子の発現増加が認められた。（参照 68、80、81）

表 47　ラットを用いた肝遺伝子発現、肝薬物代謝酵素活性及び肝細胞増殖活性の結果概要

投与期間（日）	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
	投与量	0	30（ppm）	75（ppm）	150（ppm）	600（ppm）	1,500（ppm）	80（mg/kg 体重/日）
3	体重	NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし

	摂餌量			NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
	肉眼的検査	肝臓	腫大	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15
	臓器重量	肝臓	実重量	NA	102	102	105	107*	117**	109##
			比重量	NA	100	102	104	105*	117**	109##
	病理学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	6/15$$	3/15
			有糸分裂像増加	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15$	3/15
	Ki67 標識指数		小葉中心域	14.6	11.8 (81)	13.4 (92)	25.1* (172)	57.3** (394)	99.5** (683)	46.3## (318)
			門脈周囲域	11.1	10.7 (96)	15.4 (139)	22.6** (204)	36.6** (331)	67.4** (609)	17.5## (158)
	mRNA	*CYP1A1*		1.35	1.12 (83)	1.51 (112)	2.30 (170)	9.87** (731)	84.6** (6,270)	1.65 (122)
		CYP2B1		1.27	0.81 (64)	1.44 (113)	4.20** (331)	63.0** (4,960)	310** (24,40)	963## (75,800)
		CYP3A3		0.93	1.01 (109)	1.38* (148)	2.41** (259)	7.64** (822)	20.0** (2,120)	10.1## (1,090)
		CYP4A1		1.46	1.37 (94)	1.51 (103)	1.30 (89)	1.43 (98)	1.14 (78)	0.52## (36)
		GSTA2		0.51	0.58 (114)	0.52 (102)	0.83 (163)	1.02** (200)	2.35** (461)	2.22## (435)
		GSTM4		0.83	1.05 (127)	1.24 (149)	1.01 (122)	2.15** (259)	3.86** (465)	3.62# (436)
		UDPGTR2		1.77	1.68 (95)	2.00 (113)	3.0 (169)	4.27** (241)	6.66** (376)	7.83## (442)
7	体重			NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	増加抑制
	摂餌量			NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
	肉眼的検査	肝臓	腫大	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15	0/15
	臓器重量	肝臓	実重量	NA	95	96	96	102	116**	108
			比重量	NA	95	97	98	103	118**	111##
	病理学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	14/15$$	9/15$$
			有糸分裂像増加	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15
	Ki67 標識指数		小葉中心域	8.3	11.2 (134)	12.0 (143)	20.4** (245)	27.8** (334)	32.2** (386)	58.6## (703)
			門脈周囲域	10.5	15.3 (146)	10.3 (99)	18.4** (175)	27.0** (258)	34.9** (333)	16.2 (155)

	酵素	P450 比含量 (nmol/mg 蛋白)		0.98	0.91 (93)	0.98 (100)	1.09 (111)	1.00 (102)	1.31* (134)	1.62# (165)
		EROD (pmol/min/mg 蛋白)		47.6	50.1 (105)	44.5 (94)	48.6 (102)	53.2 (112)	77.5** (162)	53.3 (112)
		PROD (pmol/min/mg 蛋白)		2.69	3.60 (134)	3.93 (146)	3.78 (141)	5.81* (216)	12.3** (456)	28.5## (1,060)
		BROD (pmol/min/mg 蛋白)		8.88	9.65 (109)	10.4 (117)	12.8 (144)	21.5** (242)	52.3** (589)	246# (2,770)
		UDPGT-N (nmol/min/mg 蛋白)		6.82	7.17 (105)	7.48 (110)	8.67 (127)	10.4** (152)	20.5** (301)	12.7## (186)
		UDPGT-B (nmol/min/mg 蛋白)		0.79	0.83 (105)	1.02 (128)	1.14 (144)	1.52** (191)	2.10** (265)	1.08 (137)
	mRNA	*CYP1A1*		2.26	3.07 (136)	4.00 (177)	10.3** (456)	144** (6,360)	504** (22,300)	1.83 (81)
		CYP2B1		0.95	2.43 (256)	2.93 (308)	13.6** (1,440)	310** (32,700)	1,360** (143,000)	2,780## (292,000)
		CYP3A3		0.99	1.46 (147)	1.93** (195)	3.59** (363)	12.3** (1.240)	28.3** (2,860)	16.3## (1,640)
		CYP4A1		0.73	0.70 (96)	0.62 (85)	0.64 (88)	0.64 (88)	0.46** (63)	0.40## (55)
		GSTA2		2.08	1.37 (66)	1.97 (95)	2.74 (132)	3.60** (173)	7.03** (338)	4.80## (231)
		GSTM4		2.02	2.42 (120)	1.81 (90)	2.78 (138)	4.20* (208)	11.3** (559)	18.3## (906)
		UDPGTR2		2.53	3.58 (142)	3.91** (155)	3.46 (137)	7.33** (290)	12.0** (475)	13.1## (518)
28	体重			NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
	摂餌量			NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	減少	増加
	肉眼的検査	肝臓	腫大	0/15	0/15	3/15	5/15$	4/15$	14/15$$	10/15$$
	臓器重量	肝臓	実重量	NA	99	106	108	110*	129**	122##
			比重量	NA	102	105	107**	113**	133**	123##
	病理学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/15	0/15	0/15	0/15	6/15$$	14/15$$	12/15$$
			有糸分裂像増加	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15

Ki67 標識指数	小葉中心域	4.93	4.23 (86)	7.23* (147)	10.2** (206)	10.1** (206)	15.5** (315)	21.5## (435)
	門脈周囲域	8.37	7.62 (91)	8.51 (102)	12.5* (149)	12.1 (145)	22.8** (272)	10.3 (123)
酵素	P450 比含量 (nmol/mg 蛋白)	0.88	0.83 (94)	0.85 (97)	1.09 (124)	0.92 (105)	1.25 (142)	1.33## (151)
	EROD (pmol/min/mg 蛋白)	33.6	38.0 (113)	36.2 (108)	45.2** (134)	44.0* (131)	66.1** (196)	36.2 (107)
	PROD (pmol/min/mg 蛋白)	4.07	3.75 (92)	5.18 (127)	6.22 (153)	7.61* (187)	19.4** (476)	34.3# (844)
	BROD (pmol/min/mg 蛋白)	1.61	2.00 (124)	2.32 (144)	4.65 (289)	14.7** (912)	62.9** (3,910)	141## (8,710)
	UDPGT-N (nmol/min/mg 蛋白)	6.53	5.38 (82)	6.19 (95)	7.07 (108)	11.9** (183)	21.0** (321)	11.8## (181)
	UDPGT-B (nmol/min/mg 蛋白)	0.57	0.62 (109)	0.69 (121)	0.90** (157)	1.22** (214)	1.58** (276)	0.79# (138)
mRNA	*CYP1A1*	1.06	1.87 (176)	2.43 (229)	8.60** (811)	107** (1,100)	376** (35,500)	0.80 (75)
	CYP2B1	1.26	3.38 (268)	2.09 (166)	13.7** (1,090)	268** (21,200)	1,950** (154,000)	2,930## (233,000)
	CYP3A3	1.66	3.01** (181)	6.19** (373)	8.72** (525)	28.4** (1,710)	83.7** (5,040)	54.2## (3,270)
	CYP4A1	0.78	0.65 (83)	0.69 (88)	0.77 (99)	0.63 (81)	0.55 (70)	0.41## (53)
	GSTA2	3.62	3.76 (104)	3.43 (95)	3.28 (91)	5.54 (153)	10.9 (300)	6.33 (175)
	GSTM4	0.56	0.60 (107)	0.92 (164)	1.32** (236)	3.42** (611)	7.78** (1,390)	13.9## (2,470)
	UDPGTR2	0.90	1.08 (120)	1.04 (116)	1.48** (164)	2.29** (254)	3.64** (404)	3.92## (436)

NA：該当なし
*：p<0.05、**：p<0.01（Dunnett's test 又は Dunn's Rank Sum test）
#：p<0.05、##：p<0.01（T test 又は Mann-Whitney test）
$：p<0.05、$$：p<0.01（Fisher's exact test）
（）内は対照群に対する比（%）

③ ラット又はヒト肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖試験（*in vitro*）

Wistar ラット（雌 2 匹）又はヒト女性に由来する初代培養肝細胞にフルオピラムを 0、1、3、10、30、100 及び 300 μM、フェノバルビタールを 10、100 及び 1,000 μM 並びに EGF を 25 ng/mL の用量で処理後 96 時間培養し、肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖試験が実施された。

ラット及びヒト由来肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖試験結果概要は表 48 に示されている。

ラット肝細胞において、フルオピラム処理によりフェノバルビタール処理同様に、細胞増殖を増加させ、PROD、BROD 及び BQ 活性を増加させた。

ヒト由来肝細胞において、フルオピラム処理により PROD、BROD 及び BQ 活性を増加させた。

ヒト由来肝細胞及びラット肝細胞はフルオピラム処理により、CAR 及び PXR の活性化を介して、CYP2B 及び CYP3A を誘導するものと考えられた。

また、ヒト由来肝細胞において、複製 DNA 合成の増加が認められず、フェノバルビタール処理においても同様であった。（参照 68、82、83）

表 48　ラット及びヒト肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖試験結果概要（%）

細胞種	試験項目	フルオピラム (μM)						フェノバルビタール (μM)			EGF (ng/mL)
		1	3	10	30	100	300	10	100	1,000	25
ラット	ATP	89	104	106	119*	111	31$	81	91	109	－
	BrdU	281$	304$	345$	388$	261$	NA	224$	295$	270$	420$
	PROD	185*	177	273$	278**	188*	184**	214*	463**	449**	－
	BROD	269*	308$	417$	421*	374$	98	221$	585$	551$	－
	BQ	269$	458$	831$	1,560$	1,800$	147	171**	266$	1,200$	－
ヒト	ATP	109*	113*	112	126$	92	29$	110*	103	111	－
	BrdU	110	92	104	89	66**	NA	88	64**	87	1,460$
	PROD	156*	179$	151	136	186**	5$	231$	170**	312$	－
	BROD	90	84	110	137*	193*	200*	141*	121	404$	－
	BQ	159	168*	182**	134	56*	13**	120	237$	523$	－

*：p<0.05、**：p<0.01、$：p<0.001（T test）
－：試験せず、NA：細胞毒性のため分析できず

（2）マウスを用いた甲状腺腫瘍発現機序試験

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、フルオピラムに遺伝毒性は認められないことから、この腺腫の増加は非遺伝毒性機序によると考えられた。フルオピラムの毒性プロファイル

から、甲状腺腺腫の増加は直接的な影響ではなく肝薬物代謝酵素誘導を介した機序である可能性が示唆されたため、以下の機序試験が実施された。

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。

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投与の影響は認められなかったことから、フルオピラムは甲状腺ペルオキシダーゼの直接阻害による甲状腺ホルモン合成に影響しないことが示された。（参照 1、56、68）

② マウスを用いた肝薬物酵素誘導、肝肥大及び甲状腺関連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 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 P450 アイソザイム及び UDP-GT 活性が測定された。

本試験結果概要は表 49 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の影響が認められた。（参照 1、57、58、68）

表 49　マウスを用いた甲状腺腫瘍発現機序試験結果概要

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				NA	影響なし	NA	体重増加抑制
摂餌量				NA	低下	NA	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	NA	159**、#	NA	105#
			14 日間	NA	159**、#	NA	122**、#
		比重量	3 日間	NA	161**、#	NA	111**、#
			14 日間	NA	161**、#	NA	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$$
		単細胞壊死	3 日間	0/5	1/5	0/5	0/5
			14 日間	0/5	4/5$	0/5	0/5
		有糸分裂像増加	3 日間	0/5	5/5$$	0/5	3/5
			14 日間	1/5	0/5	0/5	0/5
P450 比含量(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

NA：該当なし
#：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 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 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-チロキシンの血中濃度に対する影響は表 50 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 1、59、60、68）

表 50　^{125}I-チロキシンの血中濃度に対する影響（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代謝に関わる酵素類の mRNA 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 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代謝に関わる酵素類の定量的 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 51 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UDPGTmRNAが有意に増加した。(参照1、61、68)

表 51　マウス肝臓における mRNA 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**
P450		*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）

⑤　マウスを用いた甲状腺ホルモン測定試験

C57BL/6J マウス（一群雄 15 匹、T_4 及び TSH の経時的測定群は一群雄 60 匹）にフルオピラム又はフェノバルビタールを 0、100 及び 300 mg/kg 体重/日の用量で、3 日間強制経口投与し、甲状腺ホルモン測定試験が実施されフルオピラム投与による血中及び胆汁中の T_4 及び TSH への影響及び血漿中での経時的変化並びに下垂体の *Tsh b* 発現誘導について検討された。

血漿及び胆汁中の T_4 及び TSH 濃度は表 52、*Tsh b* の発現は表 53 に示されている。

フルオピラムを 100 又は 300 mg/kg 体重/日で 3 日間強制経口投与し、最終投与後 2 時間から 48 時間まで血漿中 T_4 は減少したが、血漿 TSH に変化は認めら

れなかった。また、下垂体 *Tsh b* の発現増加が認められた。

フェノバルビタール投与群でも同様の変化が認められた。（参照 68、84）

表 52　血漿及び胆汁中の T_4 及び TSH 濃度

試料	最終投与後時間	T_4(nmol/L)				TSH(ng/mL)			
		対照群	フルオピラム (mg/kg 体重/日)		PB (mg/kg 体重/日)	対照群	フルオピラム (mg/kg 体重/日)		PB (mg/kg 体重/日)
		0	100	300	80	0	100	300	80
血漿	2	31.5	22.8**	24.0*		2.7	2.6	2.7	
	8	38.2	28.8**	22.4**		2.8	3.0	3.1	
	14	25.5	20.9**	18.6**		3.1	3.1	3.1	
	24	34.2	25.4**	22.6**	21.3$^{\$\$}$	3.45	3.37	3.53	3.55
	48	34.5	25.4**	24.1**		3.1	3.2	3.2	
胆汁	24	79.2	79.0	83.9	64.5$^{\$\$}$				

*：p<0.05、**：p<0.01（Dunnett's test）、$^{\$\$}$：p<0.01（T test）
／：該当なし

表 53　*Tsh b* の発現

mRNA	対照群	フルオピラム (mg/kg 体重/日)		フェノバルビタール (mg/kg 体重/日)
		100	300	80
Tsh b	0.94	1.14	1.40**	1.38$^{\$\$}$

**：p<0.01（Dunnett's test）、$^{\$\$}$：p<0.01（T test）

⑥　マウスを用いた下垂体遺伝子発現、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験

C57BL/6J マウス（一群雄 15 匹）を用いて混餌（原体：0、30、75、150、600 及び 750 ppm、平均検体摂取量は表 54 参照）又は 28 日間の下垂体遺伝子発現、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験が実施され、血中 T_4 及び TSH 濃度、肝薬物代謝酵素活性及び下垂体 *Tsh b* 発現量を測定し、用量相関性について検討された。フェノバルビタールを 80 mg/kg 体重/日で強制経口投与して、また、対照群、フルオピラム 750 ppm 投与群及びフェノバルビタール群について回復群（一群 15 匹）が設けられ、基礎飼料のみが 28 日間与えられた。

表 54　マウスを用いた下垂体遺伝子発現、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験の平均検体摂取量

用量（ppm）	30	75	150	600	750
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	5	13	25	102	128

マウスを用いた下垂体遺伝子発現、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験の結果概要は表 55 に示されている。

フルオピラムの投与により、30 ppm 以上で PROD 及び BQ 活性の増加、75 ppm 以上投与群で血漿中 T_4 濃度の減少及び肝重量増加、150 ppm 以上投与群で UDPGT 活性の増加傾向、600 ppm 以上投与群で下垂体 *Tsh b* の発現増加が認められた。回復期間終了時には、いずれの変化も対照群と同レベルに回復した。

フルオピラム投与により、マウスにフェノバルビタール類似の変化を誘導し、これらの変化には回復性が認められた。（参照 68、85、86）

表 55　マウスを用いた下垂体遺伝子発現、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験の結果概要

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
投与量		0	30（ppm）	75（ppm）	150（ppm）	600（ppm）	750（ppm）	80（mg/kg 体重/日）
体重		NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	増加抑制
摂餌量		NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
T_4		26.1	18.9**（72）	17.9**（69）	19.5**（75）	16.5**（63）	16.3**（62）	20.1$^{\$\$}$（77）
TSH		1.4	2.1（150）	1.6（114）	1.2（86）	1.6（114）	1.6（114）	1.6（114）
肝臓重量	実重量	NA	105	107	111**	127**	136**	110$^{\$\$}$
	比重量	NA	104	106*	109**	127**	133**	116$^{\$\$}$
酵素	PROD（pmol/min/mg 蛋白）	4.65	67.2#（1,450）	157#（3,380）	171#（3,680）	202#（4,430）	219#（4,720）	152#（3,270）
	BQ（nmol/min/mg 蛋白）	7.59	10.7*（141）	16.7**（220）	22.0#（290）	39.2#（517）	47.2#（623）	23.0#（303）
	UDPGT-チロキシン（pmol/min/mg 蛋白）	0.770	0.768（100）	0.854（111）	1.17（152）	1.41**（183）	1.03（133）	1.02（132）
	UDPGT-B（nmol/min/mg 蛋白）	1.99	2.22（112）	2.39（121）	2.62（132）	2.76*（139）	2.95**（148）	2.82（142）
mRNA	*Tsh b*	1.16	1.23（106）	1.30（113）	1.30（112）	1.66*（143）	1.78**（154）	1.76$^{\$\$}$（153）

*：p<0.05、**：p<0.01、#：p<0.001（Dunnett's test）
$^{\$\$}$：p<0.01（T test）
NA：該当なし
（）内は対照群に対する比（%）

⑦　マウスを用いた甲状腺ろ胞細胞増殖試験

C57BL/6J マウス（一群雄 15 匹）を用いて、混餌（試験①：0、750 ppm、試験②：0、30、75、150、600、750 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 56 参照）又はフェノバルビタールを 80 mg/kg 体重/日の用量で 28 日間強制経口投与し、投与による 28 日間甲状腺ろ胞細胞増殖試験が実施された。（参照 68、87、88）

表 56　マウスを用いた甲状腺ろ胞細胞増殖試験の平均検体摂取量

用量（ppm）	試験	30	75	150	600	750	1,500
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	①	/	/	/	/	127	/
	②	5	13	25	99	124	247

/：投与されず

フルオピラム及びフェノバルビタール投与群で肝臓の腫大及び暗調化が認められた。

試験①において、フルオピラム投与群で、BrdU 標識指数の増加（対照群の 1.69 倍）、試験②においても、フルオピラム 600 ppm 以上投与群で、対照群の 1.21～2.3 倍の増加が認められたことから、検体投与による甲状腺ろ胞細胞の増殖活性亢進が示された。フェノバルビタール投与群では BrdU 標識指数の増加は認められなかった。

細胞増殖活性亢進には、回復性が認められた。

⑧ PXR KO/CAR KO マウスを用いた甲状腺腫瘍増加メカニズム試験

C57BL/6J マウス（一群雄 15 匹）または PXR KO/CAR KO マウス（一群雄 15 匹）を用いて、混餌投与（0、750 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 57 参照）投与による 28 日間甲状腺腫瘍増加メカニズム試験が実施された。

表 57　28 日間甲状腺腫瘍増加メカニズム試験の平均検体摂取量

系統	C57BL/6J		PXR KO/CAR KO	
用量（ppm）	750	1,500	750	1,500
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	125	256	130	247

マウスを用いた甲状腺細胞増殖活性、肝薬物代謝酵素活性及び下垂体 *Tsh b* 発現の結果概要は表 58 に示されている。

PXR KO/CAR KO マウスにおいて、750 ppm 以上投与群で肝臓重量増加及び PROD 活性の増加が認められたが、C57BL/6J マウスと比較すると増加の程度は軽度であった。

また、750 ppm 投与群で BQ 活性の減少、1,500 ppm 投与群で UDPGT-チロシン活性の減少が認められた。PXR KO/CAR KO マウスでは、肝細胞肥大、肝細胞の増殖、甲状腺ろ胞細胞の増殖及び下垂体の *Tsh b* の発現量の増加は認められなかった。これらの結果から、本試験で認められたフルオピラムのマウスの肝細胞肥大、肝細胞増殖、甲状腺ろ胞細胞の増殖及び下垂体の *Tsh b* に対する影響は、CAR 及び PXR を介した直接又は二次的影響であると考えられた。（参照

68、88）

表 58　マウスを用いた甲状腺細胞増殖活性、肝薬物代謝酵素活性及び下垂体 *Tsh b* 発現の結果概要

系統			C57BL/6J			PXR KO/CAR KO		
投与期間			28 日間					
用量			0	750 ppm	1500 ppm	0	750 ppm	1,500 ppm
体重			NA	影響なし	影響なし	NA	影響なし	影響なし
摂餌量			NA	影響なし	影響なし	NA	影響なし	影響なし
飲水量			NA	影響なし	影響なし	NA	影響なし	影響なし
肉眼的検査	肝臓	腫大	0/15	7/15#	14/15#	0/15	0/15	0/15
臓器重量	肝臓	実重量	NA	141**	166**	NA	108**	111**
		比重量	NA	139**	162**	NA	107**	109**
病理組織学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/15	15/15#	15/15#	0/15	0/15	0/15
		肝細胞壊死（巣状）	0/15	5/15#	10/15#	0/15	0/15	2/15
		有糸分裂像増加	0/15	0/15	3/15	0/15	0/15	0/15
		炎症性細胞浸潤	6/15	9/15	11/15	4/15	6/15	7/15
甲状腺		BrdU 標識指数	14.3	26.1*** （183）	36.1*** （256）	10.1	9.91 （99）	8.27 （82）
酵素		P450 比含量 (nmol/mg 蛋白)	0.34	1.24*** （363）	1.25*** （367）	0.24	0.27 （112）	0.27 （111）
		PROD (pmol/min/mg 蛋白)	2.01	140*** （6,990）	302*** （15,070）	2.27	3.20*** （141）	3.24** （143）
		BQ (nmol/min/mg 蛋白)	2.77	15.2*** （549）	21.9*** （793）	3.51	2.40*** （69）	2.09*** （59）
		UDPGT-チロキシン (pmol/min/mg 蛋白)	0.58	1.06*** （184）	1.09*** （190）	0.57	0.66 （116）	0.43* （75）
		UDPGT-B (nmol/min/mg 蛋白)	0.73	1.30*** （177）	1.43*** （196）	0.70	0.66 （95）	0.61 （87）
mRNA		下垂体 *Tsh b*	1.23	1.92** （156）	2.05** （167）	1.25	1.14 （91）	1.04* （83）

*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001（Dunnett's test）
#：p<0.01（Fisher's exact test）
NA：該当なし
（）内は対照群に対する比（%）

＜まとめ＞

① 肝腫瘍について

肝腫瘍形成に関する各種のメカニズム試験により、フルオピラムはフェノバルビタールと同様に、CAR 及び PXR を活性化すると考えられた。

② 甲状腺腫瘍について

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。本剤は、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。このことから、本剤が肝臓の UGT/SULT の酵素誘導により甲状腺ホルモンを低下させ、そのネガティブフィードバック作用により TSH を増加させ、その結果、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ヒトと比較し感受性が高いことが知られている。

（3）28 日間免疫毒性試験

Wistar ラット（一群雌 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 59 参照）投与による 28 日間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 59　28 日間免疫毒性試験（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 1、62、68）

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。

なお、今回、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）、作物残留試験（だいず、キャベツ等）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）、後作物残留試験の成績等が新たに提出された。

^{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、$T_{1/2}$ は低用量群で 3.9～16.2 時間、高用量群で 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少なくとも 93.6%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。主に胆汁中に排泄された。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。未変化のフルオピラム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%TAR)、M30(4.03～5.96%TAR)、M37(4.63～37.8%TAR) 及び M36(3.88～14.1%TAR)が、糞中には M07(7.46～15.8%TAR)、M16(4.06～11.3%TAR)及び M21(6.12～12.0%TAR)が認められた。

畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として M02 が 12.4%TRR （ニワトリ、脂肪）、M03 が 70.5%TRR（ニワトリ、脂肪）、M07 が 21.6%TRR（ヤギ、筋肉）、M21 が 98.6%TRR（ニワトリ　筋肉）、M08 異性体 1 が 35.1%TRR（ヤギ、腎臓）、M08 異性体 2 が 16.3%TRR（ヤギ、腎臓）及び M17 異性体 2 が 17.7%TRR（ヤギ、腎臓）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、主要成分として未変化のフルオピラムが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として、M18 が 10.4%TRR(いんげんまめ)、M21 が 64.0%TRR(いんげんまめ)、M37 が 29.5%TRR（いんげんまめ）、M38 が 38%TRR（赤ピーマン）及び M40 が 49.8%TRR（ばれいしょ）が検出された。

果物、野菜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値は国内におけるレタス（茎葉）の 6.39 mg/kg、海外におけるおうとう（果実）の 1.23 mg/kg であった。国内における代謝物の最大残留値は代謝物 M21 があずき（乾燥子実）の 0.084 mg/kg、代謝物 M40 がネクタリン（果実）の 0.008 mg/kg、代謝物 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値は、M21 でらっかせい（乾燥子実）の 0.150 mg/kg、代謝物 M40 はいちご（果実）の 0.02 mg/kg、代謝物 M37 は定量限界未満であった。

フルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M02－M03 を分析対象化合物とした畜産物残留試験の 1 倍量の結果、ウシにおいて、フルオピラムは肝臓に最大 0.71 μg/g、代謝物 M21 は肝臓に最大 1.2 μg/g 及び代謝物 M02+M03 は脂肪に最大 0.09μg/g 認められ、乳汁には代謝物 M21 が最大 0.25 μg/g 認められた。ニワトリにおいては、フルオピラムは検出限界未満であり、卵中に代謝物 M21 が最大 0.08 μg/g、肝臓に

代謝物 M21 が最大 0.16 μg/g 認められた。

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の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。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。

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。

畜産動物を用いた動物体内運命試験及び植物体内運命試験において 10%TRR を超える代謝物として M02、M03、M07、M08、M17、M18、M21、M37、M38 及び M40 が認められた。このうち、代謝物 M18 及び M38 はラットにおいて認められなかったが、代謝物 M18 はフルオピラムの抱合体であること、代謝物 M38 は代謝物 M37 の抱合体であり、代謝物 M37 はラットにおいて認められていることから、農産物及び畜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 60 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 61 にそれぞれ示されている。

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。

また、フルオピラム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、ラットを用いた発生毒性試験の 30 mg/kg 体重/日であったが、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量が 50 mg/kg 体重であったこと、マウスを用いた一般薬理試験においても一般状態に対する最大無作用量が 51.2 mg/kg 体重であったことから、各試験における用量設定の差並びに認められた毒性影響及びその程度を総合的に勘案し、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量 50 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）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

ARfD　0.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　急性神経毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　単回
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　50 mg/kg 体重
（安全係数）　100

参考
＜カナダ（2014 年）＞

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）　1.2 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　急性神経毒性試験
（動物種）　ラット
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　50 mg/kg 体重
（安全係数）　100

＜JMPR（2010 年）＞

ADI　0.01 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）　1.2 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	50 mg/kg 体重
（安全係数）	100

＜EFSA（2013 年）＞

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）	1.2 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	50 mg/kg 体重
（安全係数）	100

＜EPA（2011 年）＞

cRfD	0.012 mg/kg 体重/日
（cRfD 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）	1.2 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	50 mg/kg 体重

（不確実係数）　　100

（参照 92～96）

表 60　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：肝細胞肥大等 雌：甲状腺コロイド変化 （雌で肝細胞腺腫発生頻度増加）
	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：小葉中心性肝細胞肥大等 胎児：体重低値並びに内臓及び骨格変異の増加 （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：4.2 雌：5.3	雄：20.9 雌：26.8	雌雄：小葉中心性から汎小葉

		雄：0、4.2、20.9、105 雌：0、5.3、26.8、129			性肝細胞肥大等 （雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫発生頻度増加）
ウサギ	発生毒性試験	0、10、25、75	母動物：25 胎児：25	母動物：75 胎児：75	母動物：体重増加抑制等 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 雌：32.9	雄：171 雌：184	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
		雄：28.5、171、332 雌：32.9、184、337			
	1 年間慢性毒性試験	0、100、400、2,000 ppm	雄：13.2 雌：14.4	雄：67.6 雌：66.1	雌雄：ALP 増加等
		雄：0、3.0、13.2、67.6 雌：0、3.8、14.4、66.1			

備考：最小毒性量で認められた所見を記載する。

表 61　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 体重又は mg/kg 体重/日）	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 体重又は mg/kg 体重/日）
ラット	急性神経毒性試験	初回試験：0、125、500、2,000 追加試験（雌のみ）：0、25、50、100	雄：125 雌：50 雌雄：自発運動量の減少
	90 日間亜急性毒性試験	雄：0、3.06、12.5、60.5、204 雌：0、3.63、14.6、70.1、230	雄：60.5 雌：70.1 雌雄：体重増加抑制
	発生毒性試験	母動物：0、30、150、450	母動物：30 母動物：体重増加抑制及び摂餌量低下
マウス	一般薬理試験	雌雄：0、51.2、128、320、800、2,000	雄：320 雌：51.2 雌雄：正向反射低下
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄:0、28.5、171、332 雌：0、32.9、184、337	雄：171 雌：184 雌雄：体重減少
ARfD			NOAEL：50 SF：100 ARfD：0.5
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
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	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 p 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	－
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	－
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*-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	－

記号	略称	化学名
	-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
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
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	benzoxyresorufin-*O*-dealkylase
BQ	benzyloxyquinoline-*O*-debenzylase
BUN	血液尿素窒素
CAR	constitutive active receptor
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）
Gsta 2	glutahione S-transferase 2
Gstm 4	glutahione S-transferase Mu 4
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
P450	シトクロム P450
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
PXR	pregnane X receptor
PXR KO/ CAR KO マウス	PXR 及び CAR ノックアウトマウス
$T_{1/2}$	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
UDPGT-N	UDPGT-4-ニトロフェノール
UDPGT-B	UDPGT-ビリルビン
UDPGTR2	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ 2
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	試験ほ場数	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
だいず (露地) [乾燥子実] 2007 年度	1	417 SC	3	7[a]	0.09	0.08	0.07	0.07
			3	14[a]	0.03	0.03	0.03	0.03
			3	21[a]	0.08	0.08	0.06	0.06
			3	35	0.24	0.24	0.19*	0.18
	1	417 SC	3	7[a]	0.24	0.24	0.18	0.18
			3	14[a]	0.52	0.51	0.42	0.42
			3	21[a]	0.88	0.84	0.66	0.65
			3	35	0.77	0.74	0.60	0.60
だいず (露地) [乾燥子実] 2008 年度	1	417 SC	3	7[a]	0.14	0.14	0.11	0.11
			3	21[a]	0.02	0.02	0.02	0.02
			3	35	0.21	0.20	0.20	0.20
			3	49	0.33	0.33	0.29	0.28
			3	63	0.36	0.35	0.29	0.29
	1	417 SC	3	7[a]	0.03	0.03	0.02	0.02
			3	21[a]	0.25	0.24	0.18	0.18
			3	35	1.09	1.09	0.87	0.86
			3	49	0.91	0.88	0.64	0.64
			3	63	0.24	0.24	0.19	0.19
あずき (露地) [乾燥子実] 2007 年度	1	417 SC	3	7[a]	0.07	0.07	0.08	0.08
			3	14[a]	0.20	0.20	0.19	0.19
			3	21[a]	0.43	0.42	0.43	0.42
			3	35	0.35	0.34	0.33	0.33
	1	417 SC	3	7[a]	0.03	0.03	0.03	0.03
			3	14[a]	0.06	0.06	0.05	0.04
			3	21[a]	0.16	0.16	0.15	0.15
			3	35	0.12	0.12	0.11	0.11
はくさい (露地) [茎葉] 2010 年	1	594 SC	3	3[a]			2.56	2.52
			3	7[a]			1.93	1.86
			3	14			0.32	0.31
		588 SC	3	21			0.30	0.30
	1	482 SC	3	3[a]			3.50	3.41
			3	7[a]			3.74	3.64
			3	14			2.24	2.18
		480 SC	3	21			1.87	1.84

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	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
キャベツ (露地) [葉球] 2012 年度	1	417 SC	3	1[a]			0.94	0.93
			3	3[a]			0.22	0.22
			3	7			0.20	0.20
			3	14			0.15	0.15
			3	21			0.06	0.06
	1	573 SC	3	1[a]			2.23	2.20
			3	3[a]			1.48	1.44
			3	7			1.38	1.38
		575 SC	3	14			0.23	0.22
			3	21			0.24	0.24
レタス (施設) [茎葉] 2011 年度	1	442 SC	3	1[a]			12.0	12.0
			3	7[a]			4.79	4.73
			3	14			6.39	6.34
			3	21			2.40	2.40
	1	596 SC	3	1[a]			3.09	3.04
			3	7[a]			3.55	3.50
			3	14			0.50	0.49
			3	21			0.09	0.09
リーフ レタス (施設) [茎葉] 2011 年度	1	417 SC	3	1[a]			7.05	6.96
			3	7[a]			3.23	3.20
			3	14			0.17	0.17
			3	21			0.07	0.06
	1	313 SC	3	1[a]			21.5	21.2
			3	7[a]			14.7	14.1
			3	14			4.92	4.73
			3	21			1.12	1.10
たまねぎ (露地) [鱗茎] 2010 年	1	417 SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	411 SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	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
りんご (露地・無袋) [果実] 2008 年度、 2009 年度	1	417 SC	3	1	0.60	0.58	0.68	0.66
			3	7	0.39	0.38	0.33	0.32
			3	14	0.47	0.47	0.42	0.40
			3	28	0.30	0.29	0.22	0.22
			3	42	0.21	0.21	0.20	0.20
	1	521 SC	3	1	0.77	0.76	0.87	0.86
			3	7	0.42	0.42	0.37	0.37
			3	14	0.33	0.32	0.26	0.26
			3	28	0.12	0.12	0.12	0.12
			3	42	0.12	0.12	0.08	0.08
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

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	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
うめ (露地・無袋) [果実] 2008 年度	1	417 SC	3	1	1.57	1.52	1.58	1.58
			3	7	0.95	0.94	1.01	1.00
			3	14	0.57	1.56	0.65	0.64
			3	28	0.53	1.52	0.48	0.47
			3	42	0.1	0.16	0.15	0.15
	1	438 SC	3	1	1.27	1.26	1.97	1.90
			3	7	0.87	0.84	1.02	0.98
			3	14	0.54	0.53	0.71	0.70
			3	28	0.32	0.32	0.33	0.33
			3	42	0.12	0.12	0.14	0.14
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		
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
いちご (施設) [果実] 2011 年度	1	417 SC	3	1			2.93	2.86
			3	3			2.23	2.21
			3	7			2.01	2.00
			3	14			1.12	1.10
			3	28			0.41	0.40

作物名 （栽培形態） [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	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
いちご (施設) [果実] 2011 年度	1	373 SC	3	1			1.99	1.89
			3	3			1.74	1.68
			3	7			0.95	0.94
			3	14			0.65	0.64
			3	28			0.20	0.20
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

・農薬の作物名、使用量、使用回数及び使用時期（PHI）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、作物名、使用量、回数又は PHI に[a]を付した。

・全データが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界を平均し、<を付した。

＜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	試験ほ場数	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
だいず (露地) [乾燥子実] 2007 年度	1	417SC	3	7[a]	<0.008	<0.008			<0.01	<0.01				
			3	14[a]	<0.008	<0.008			<0.01	<0.01				
			3	21[a]	<0.008	<0.008			<0.01	<0.01				
			3	35	0.010	0.010			<0.01	<0.01				
	1	417SC	3	7[a]	0.024	0.022			0.01	0.01				
			3	14[a]	0.035	0.034			0.02	0.02				
			3	21[a]	0.044	0.042			0.03	0.03				
			3	35	0.032	0.032			0.02	0.02				
だいず (露地) [乾燥子実] 2008 年度	1	417SC	3	7[a]	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	21[a]	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	35	0.013	0.012			0.006	0.006				
			3	49	0.012	0.012			0.006	0.006				
			3	63	0.016	0.016			0.007	0.007				
	1	417SC	3	7[a]	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	21[a]	0.020	0.019			0.008	0.008				
			3	35	0.070	0.067			0.042	0.041				
			3	49	0.034	0.032			0.016	0.016				
			3	63	0.014	0.014			0.007	0.006				

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	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
あずき (露地) [乾燥子実] 2007 年度	1	417SC	3	7a	<0.008	<0.008			<0.01	<0.01				
			3	14a	0.020	0.020			0.01	0.01				
			3	21a	0.072	0.070			0.04	0.04				
			3	35	0.084	0.083			0.05	0.05				
	1	417SC	3	7a	<0.008	<0.008			<0.01	<0.01				
			3	14a	0.011	0.010			<0.01	<0.01				
			3	21a	0.030	0.030			0.01	0.01				
			3	35	0.034	0.034			0.02	0.02				
はくさい (露地) [茎葉]	1	594SC	3	3a					<0.004	<0.004				
			3	7a					<0.004	<0.004				
			3	14					<0.004	<0.004				
		588SC	3	21					<0.004	<0.004				
	1	482SC	3	3a					<0.004	<0.004				
			3	7a					<0.004	<0.004				
			3	14					<0.004	<0.004				
		480SC	3	21					<0.004	<0.004				
キャベツ (露地) [葉球] 2012 年度	1	417SC	3	1a					<0.004	<0.004				
			3	3a					<0.004	<0.004				
			3	7					<0.004	<0.004				
			3	14					0.004	0.004				
			3	21					<0.004	<0.004				

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	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
キャベツ (露地) [葉球] 2012 年度	1	573SC	3	1[a]					<0.004	<0.004				
			3	3[a]					<0.004	<0.004				
			3	7					<0.004	<0.004				
		575SC	3	14					<0.004	<0.004				
			3	21					<0.004	<0.004				
レタス (施設) [茎葉] 2011 年度	1	442SC	3	1[a]					<0.004	<0.004				
			3	7[a]					<0.004	<0.004				
			3	14					0.005	0.005				
			3	21					<0.004	<0.004				
	1	596SC	3	1[a]					<0.004	<0.004				
			3	7[a]					<0.004	<0.004				
			3	14					0.004	0.004				
			3	21					<0.004	<0.004				
リーフ レタス (施設) [茎葉] 2011 年度	1	417SC	3	1[a]					<0.004	<0.004				
			3	7[a]					0.007	0.007				
			3	14					<0.004	<0.004				
			3	21					<0.004	<0.004				
	1	313SC	3	1[a]					0.006	0.006				
			3	7[a]					0.006	0.006				
			3	14					0.005	0.005				
			3	21					0.004	0.004				

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	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
たまねぎ (露地) [鱗茎] 2010 年	1	417SC	3	1	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	3	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	7	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	14	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
	1	411SC	3	1	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	3	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	7	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	14	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
りんご (露地・無袋) [果実] 2008 年度、 2009 年度	1	417SC	3	1[a]	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	7	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	14	0.008	0.008			<0.004	<0.004				
			3	28	0.007	0.006			<0.004	<0.004				
			3	42	0.007	0.007			0.004	0.004				
	1	521SC	3	1[a]	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	7	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	14	0.005	0.005			<0.004	<0.004				
			3	28	0.007	0.006			0.005	0.005				
			3	42	0.005	0.005			0.004	0.004				

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	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	試験ほ場数	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
うめ (露地・無袋) [果実] 2008 年度	1	417SC	3	1	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	7	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	14	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	28	0.005	0.004			<0.004	<0.004				
			3	42	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
	1	438SC	3	1	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	7	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	14	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	28	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				
			3	42	<0.004	<0.004			<0.004	<0.004				

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	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
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						
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

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	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
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
いちご (施設) [果実] 2011 年度	1	417SC	3	1					<0.004	<0.004				
			3	3					<0.004	<0.004				
			3	7					<0.004	<0.004				
			3	14					0.004	0.004				
			3	28					0.007	0.007				
	1	373SC	3	1					0.005	0.005				
			3	3					0.006	0.006				
			3	7					0.005	0.004				
			3	14					0.006	0.006				
			3	28					0.006	0.006				
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

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	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
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

・農薬の作物名、使用量、使用回数及び使用時期（PHI）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、作物名、使用量、回数又は PHI に[a]を付した。

・全データが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界を平均し、<を付した。

＜別紙 5：海外作物残留試験＞

＜米国＞

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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	0.018 0.011	0.015			
				17	<0.01 0.011	<0.01			
				22	0.024 0.010	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			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
らっかせい (乾燥子実) 2006 年度	1	244 SC 252 SC	2	7	0.012 0.010	0.01			
	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	<0.010 <0.010	<0.01			
				9	<0.010 <0.010	<0.01			
				13	<0.010 <0.010	<0.01			
らっかせい (乾燥子実) 2008 年度	1	491SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	500SC	2	6	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	510SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	497SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	497SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	504SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	503SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	508SC	2	7	0.017 0.018	<0.020			
	1	496SC	2	7	0.012 0.010	0.010			
	1	503SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	496SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
らっかせい (乾燥子実) 2008 年度	1	502[SC]	2	2	<0.010 <0.010	<0.010			
				6	<0.010 <0.010	<0.010			
				9	<0.010 <0.010	<0.010			
				13	<0.010 <0.010	<0.010			
らっかせい (乾燥子実) 2013 年度 (TRTIF)	1	510[SC]	2	3	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
				7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
				14	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
				21	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
				28	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	510[SC]	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.016 0.014		
	1	500[SC]	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	500[SC]	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	500[SC]	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	510[SC]	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.059 0.032		
	1	500[SC]	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	490[SC]	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	490[SC]	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	500[SC]	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.011 0.014		
	1	500[SC]	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
らっかせい (乾燥子実) 2013 年度 (TRTIF)	1	510SC	2	7	0.013 0.013	0.013	0.063 0.060		
らっかせい (乾燥子実) 2013 年度 (TRTSF)	1	510SC	2	3	<0.010 <0.010	<0.010	0.025 0.062		
				7	<0.010 <0.010	<0.010	0.025 0.060		
				14	<0.010 <0.010	<0.010	0.028 0.036		
				21	<0.010 <0.010	<0.010	0.024 0.042		
				28	<0.010 <0.010	<0.010	0.040 0.019		
らっかせい (乾燥子実) 2013 年度 (TRTSF)	1	500SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.042 0.042		
	1	490SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.043 0.021		
	1	500SC	2	7	0.014 <0.010	0.012	0.057 0.036		
	1	500SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.029 0.035		
	1	510SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.022 0.024		
	1	500SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.017 0.012		
	1	510SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.062 0.042		
	1	490SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.027 0.039		
	1	530SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.012 0.012		
	1	500SC	2	7	0.028 0.042	0.035	0.121 0.134		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
らっかせい (乾燥子実) 2013 年度 (TRTSI)	1	510SC	2	ECH	<0.010 <0.010	<0.010	0.025 0.054		
				+7	<0.010 <0.010	<0.010	0.033 0.058		
				+14	<0.010 <0.010	<0.010	0.018 0.026		
				+21	<0.010 <0.010	<0.010	0.027 0.032		
	1	500SC	2	ECH	<0.010 <0.010	<0.010	0.028 0.057		
	1	490SC	2	ECH	<0.010 <0.010	<0.010	0.058 0.022		
	1	580SC	2	ECH	<0.010 <0.010	<0.010	0.034 0.025		
	1	500SC	2	ECH	<0.010 <0.010	<0.010	0.031 0.031		
	1	510SC	2	ECH	<0.010 <0.010	<0.010	0.016 0.018		
	1	500SC	2	ECH	<0.010 <0.010	<0.010	0.027 0.025		
らっかせい (乾燥子実) 2013 年度 (TRTSI)	1	500SC	2	ECH	<0.010 <0.010	<0.010	0.062 0.049		
	1	490SC	2	ECH	<0.010 <0.010	<0.010	0.021 0.030		
	1	490SC	2	ECH	<0.010 <0.010	<0.010	0.055 0.048		
	1	530SC	2	ECH	<0.010 <0.010	<0.010	0.025 <0.010		
	1	510SC	2	ECH	0.017 0.045	0.031	0.073 0.150		
らっかせい (乾燥子実) 2013 年度 (TRTBF)	1	510SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	500SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	510SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.011 0.010		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
らっかせい (乾燥子実) 2013 年度 (TRTFF)	1	500SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	500SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	490SC	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
らっかせい (乾燥子実) 2013 年度 (TRTIC)	1	500SC	2	16	<0.010 <0.010	<0.010	0.016 0.017		
				23	<0.010 <0.010	<0.010	0.015 0.013		
				30	<0.010 <0.010	<0.010	0.017 0.014		
				37	<0.010 <0.010	<0.010	0.014 0.012		
				44	<0.010 <0.010	<0.010	0.013 0.010		
	1	470SC	2	16	<0.010 <0.010	<0.010	0.016 0.017		
				23	<0.010 <0.010	<0.010	0.015 0.021		
				30	<0.010 <0.010	<0.010	0.012 0.014		
				37	<0.010 <0.010	<0.010	0.014 0.019		
				44	<0.010 <0.010	<0.010	0.018 0.018		
らっかせい (乾燥子実) 2013 年度 (TRTIC)	1	500SC	2	16	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
				23	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
				30	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
				37	<0.010	<0.010	<0.010		
				44	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
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			
ばれいしょ (塊茎) 2006 年度	1	246 SC 248 SC	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
				14	<0.01 <0.01	<0.01			
				21	0.012 0.013	0.013			
ばれいしょ (塊茎) 2006 年度	1	250 SC 250 SC	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
				14	<0.01 <0.01	<0.01			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
				21	<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			
てんさい (根) 2006 年度	1	249 SC 250 SC	2	6	0.013 0.019	0.02			
				13	0.015 0.020	0.02			
				19	0.010 0.010	0.01			
				27	0.010 0.009	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			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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	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	0.078 0.135	0.107			
				10	0.066 0.085	0.075			
				14	0.067 0.097	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			
	1	258 SC 259 SC	2	7	0.048 0.081	0.064			
りんご (果実) 2006 年度	1	251 SC 252 SC	2	7	0.137 0.118	0.127			
	1	251 SC 240 SC	2	7	0.040 0.051	0.045			
				10	0.098 0.041	0.070			
				14	0.043 0.034	0.038			
りんご (果実) 2006 年度	1	250 SC 250 SC	2	7	0.190 0.210	0.200			
				10	0.185 0.159	0.172			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
				14	0.122 0.106	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 254 SC	2	7	0.069 0.093	0.081			
	1	251 SC 251 SC	2	7	0.086 0.057	0.071			
りんご (果実) 2006 年度	1	129～139 SC	4	7	0.061 0.072	0.067			
				10	0.069 0.064	0.066			
				14	0.076 0.052	0.064			
りんご (果実) 2006 年度	1	133～134 SC	4	7	0.107 0.095	0.101			
				10	0.091 0.088	0.090			
				14	0.066 0.087	0.076			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
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	0.547 0.480	0.514			
				3	0.397 0.432	0.415			
				7	0.426 0.356	0.391			
				10	0.269 0.295	0.282			
				14	0.273 0.294	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			
	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			

＜米国、仏国、イタリア、スペイン、ベルギー、オランダ、英国、独国＞

いちご (果実) 2007 年度	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑処理	2	0	<0.01 <0.01	<0.01			
				6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 SC 250 SC	2	0	0.047 0.054	0.050			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
		点滴灌漑 処理		7	0.118 0.090	0.10			
	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0	0.031 0.029	0.03			
				7	0.057 0.055	0.06			
	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0	<0.01 <0.01	<0.01			
				7	0.025 0.020	0.02			
	1	248 SC 248 SC 点滴灌漑 処理	2	0	<0.01 <0.01	<0.01			
				7	0.015 0.013	0.01			
	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0	<0.01 <0.01	<0.01			
				7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0	0.079 0.112	0.10			
				7	0.219 0.244	0.23			
	1	262 SC 262 SC 点滴灌漑 処理	2	0	<0.01 0.013	<0.01			
				7	0.032 0.023	0.03			
	1	251 SC 251 SC 点滴灌漑 処理	2	0	0.039 <0.01	0.02			
				7	<0.01 <0.01	<0.01			
いちご (果実) 2007 年度	1	250 SC 250 SC 点滴灌漑 処理	2	0	<0.01 <0.01	<0.01			
				3	0.013 0.015	0.01			
				7	0.018 0.020	0.02			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
				10	0.025 0.033	0.03			
				14	0.034 0.026	0.03			
いちご (果実) 2006 年度	1	250 SC 施設処理	2	1	0.25		<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.22		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.25		<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.24		<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 SC 施設処理	2	1	0.79		0.02	<0.01	<0.01
				3	0.49		0.01	0.01	<0.01
				5	0.39		0.02	0.02	<0.01
				7	0.37		0.02	0.02	<0.01
	1	250 SC 施設処理	2	1	0.28		<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.28		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.19		<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.18		<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 SC 施設処理	2	1	0.10		<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.12		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.12		<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.11		<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 SC 施設処理	2	1	0.15		<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.20		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.20		<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.18		<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 SC 施設処理	2	1	0.13		<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.13		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.13		<0.01	<0.01	<0.01
				8	0.18		<0.01	<0.01	<0.01
	1	25 SC 施設処理	2	1	0.33		<0.01	<0.01	<0.01
				4	0.20		<0.01	<0.01	<0.01
				6	0.14		<0.01	<0.01	<0.01
				8	0.13		<0.01	<0.01	<0.01
いちご (果実) 2006 年度	1	250 SC 施設処理	2	1	0.71		<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.55		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.63		<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.49		<0.01	<0.01	<0.01

＜米国、カナダ＞

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
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			
ぶどう (果実) 2006~2007 年度	1	249 SC 250 SC	2	7	0.566 0.670	0.618			
				10	0.631 0.862	0.747			
				14	0.542 0.802	0.672			

＜コスタリカ、エクアドル、グアテマラ、ホンジュラス、コロンビア、メキシコ＞

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
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
バナナ (果実全体、無袋) 2007 年度	1	92.7-106 SC	6*	0	0.044 0.027	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.034 0.026	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.029 0.028	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.010 <0.010	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	93-102 SC	6*	0	0.134 0.198	0.17	<0.01	<0.01	<0.01
				2	0.150 0.184	0.17	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
				5	0.211 0.144	0.18	<0.01	<0.01	<0.01
				6	0.134 0.123	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
バナナ (果実全体、有袋) 2007 年度	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 (果肉、無袋) 2007 年度	1	99-102 SC	6*	0	0.490 0.506 0.505	0.500	<0.007	<0.001	<0.002
	1	90-105 SC	6*	0	0.024 0.024 0.024	0.024	<0.007	<0.001	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
バナナ (果肉、無袋) 2007 年度	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

＜米国＞

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	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		
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	0.019 0.019	0.018			
				21	0.016 0.012	0.014			
				28	0.014 0.013	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	試験ほ場数	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			
ペカン (可食部) 2006 年度	1	253 SC 260 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
				21	<0.01 <0.01	<0.01			
				28	<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）

・TRTIF：植付け時にフルオピラム 400SC で畝処理したのちに、フルオピラム 500SC を収穫 7 日前に茎葉処理された。

・TRTSF：種子処理（フルオピラム：1.1 mg/種子）したのちに植付けし、収穫 7 日前にフルオピラム 500SC で茎葉処理された。

・TRTSI：種子処理（フルオピラム：1.1 mg/種子）したのち、植付け時にフルオピラム 400SC で畝処理された。

・TRTFF：茎葉に 12～14 日の間隔をあけて 2 回処理された。（3 ほ場のみ）

・TRTIC：植付け時にフルオピラム 400SC で畝処理したのちに、フルオピラム 500SC をオーバーヘッドスプリンクラーによる化学溶液灌漑により茎葉処理された。目標 PHI は 30 日であった。

・TRTBF：播種前にフルオピラム 400SC で土壌処理し、収穫 7 日前にフルオピラム 500SC で処理された。

・ECH（earliest commercial harvest）：成熟期（BBCH 89）

＜別紙 6：畜産物残留試験成績＞

動物種 動物数/群	投与量 投与方法	試料	試料採取日	平均残留濃度（μg/g）		
				フルオピラム	M21	M02+M03
泌乳牛（品種不明） 雌 1～3	1.0 mg/kg 飼料 (0.1 倍量) 29 日間 強制経口	乳汁	投与 1、2、4、8、10、13、17、21、24、26 及び 29 日	<0.003	<0.01～0.04	<0.004
		腎周囲脂肪	30 日*	<0.01	<0.01	<0.01
		腸間膜脂肪	30 日*	<0.01	<0.01	<0.01
		皮下脂肪	30 日*	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓	30 日*	0.25	0.10	<0.004
		筋肉	30 日*	<0.003	0.02	<0.004
		腎臓	30 日*	<0.003	0.03	<0.004
	10 mg/kg 飼料 (1 倍量) 29 日間 強制経口	乳汁	投与 1、2、4、8、10、13、17、21、24、26 及び 29 日	<0.01～0.01	0.01～0.25	<0.004～<0.02
		腎周囲脂肪	30 日*	0.04	0.18	0.08
		腸間膜脂肪	30 日*	0.04	0.16	0.07
		皮下脂肪	30 日*	0.04	0.18	0.06
		肝臓	30 日*	0.71	1.2	0.04
		筋肉	30 日*	<0.01	0.29	<0.02
		腎臓	30 日*	<0.01	0.28	<0.02
	30 mg/kg 飼料 (3 倍量) 29 日間 強制経口	乳汁	投与 1、2、4、8、10、13、17、21、24、26 及び 29 日	0.02～0.05	0.03～0.65	<0.02～0.03
		腎周囲脂肪	30 日*	0.25	0.27	0.28
		腸間膜脂肪	30 日*	0.25	0.26	0.29
		皮下脂肪	30 日*	0.25	0.37	0.18
		肝臓	30 日*	2.1	2.8	0.12
		筋肉	30 日*	0.02	0.60	0.02
		腎臓	30 日*	0.03	0.72	0.04
	100 mg/kg 飼料 (10 倍量) 29 日間 強制経口	乳汁	投与 1、2、4、8、10、13、17、21、24、26 及び 29 日	0.08～0.16	0.08～1.8	0.02～0.12
		腎周囲脂肪	30 日*	0.49	0.85	0.85
		腸間膜脂肪	30 日*	0.69	0.72	0.90
		皮下脂肪	30 日*	0.57	1.0	0.55

動物種 動物数/群	投与量 投与方法	試料	試料採取日	平均残留濃度（μg/g）		
				フルオピラム	M21	M02+M03
		肝臓	30 日*	4.0	6.9	0.50
		筋肉	30 日*	0.03	1.4	0.04
		腎臓	30 日*	0.07	1.6	0.13
	100 mg/kg 飼料 (10 倍量) (回復群)	乳汁	最終投与 7 日後	<0.003	0.39	0.04
			最終投与 14 日後	<0.003	0.02	0.03
			最終投与 21 日後	<0.003	<0.01	<0.02
		腎周囲脂肪	最終投与 7 日後	<0.003	0.47	0.12
			最終投与 14 日後	<0.003	<0.01	0.21
			最終投与 21 日後	<0.003	<0.01	0.11
		腸間膜脂肪	最終投与 7 日後	<0.003	0.45	0.13
			最終投与 14 日後	<0.003	<0.01	0.26
			最終投与 21 日後	<0.003	<0.001	0.11
		皮下脂肪	最終投与 7 日後	<0.003	0.58	0.04
			最終投与 14 日後	<0.003	<0.01	0.13
			最終投与 21 日後	<0.003	<0.01	0.28
		肝臓	最終投与 7 日後	0.06	2.8	0.08
			最終投与 14 日後	<0.01	0.59	0.08
			最終投与 21 日後	<0.003	0.42	0.04
		筋肉	最終投与 7 日後	<0.003	0.77	<0.02
			最終投与 14 日後	<0.003	0.15	<0.02
			最終投与 21 日後	<0.003	0.19	<0.02

動物種 動物数/群	投与量 投与方法	試料	試料採取日	平均残留濃度（μg/g）		
				フルオピラム	M21	M02+M03
		腎臓	最終投与 7 日後	<0.003	0.86	0.03
			最終投与 14 日後	<0.003	0.07	0.04
			最終投与 21 日後	<0.003	0.05	<0.01
ニワトリ（品種不明）一群雌 9～12 羽	0.05 mg/kg 飼料 (0.1 倍量)	卵	投与 0、1、2、5、7、9、12、14、16,21、23、26 及び 28	<0.003	<0.001～<0.01	<0.004
		皮膚**	28	<0.003	<0.01	<0.004
		肝臓	28	<0.003	0.01	<0.004
		筋肉	28	<0.003	<0.01	<0.004
	0.5 mg/kg 飼料 (1 倍量)	卵	投与 0、1、2、5、7、9、12、14、16、21、23、26 及び 28 日	<0.003	<0.001～0.08	<0.004
		皮膚**	28	<0.003	0.04	<0.02
		肝臓	28	<0.003	0.16	<0.004
		筋肉	28	<0.003	0.03	<0.004
	1.5 mg/kg 飼料 (3 倍量)	卵	投与 0、1、2、5、7、9、12、14、16、21、23、26 及び 28 日	<0.003～<0.01	<0.001～0.22	<0.004～<0.02
		皮膚**	28 日	<0.003	0.10	0.02
		肝臓	28 日	<0.003	0.41	<0.02
		筋肉	28 日	<0.003	0.09	<0.004
	5.0 mg/kg 飼料 (10 倍量)	卵	投与 0、1、2、5、7、9、12、14、16、21、23、26 及び 28 日	<0.003～<0.01	<0.01～0.72	<0.004～0.02
		皮膚**	28 日	<0.003	0.41	0.05
		肝臓	28 日	<0.003	1.4	<0.02
		筋肉	28 日	<0.003	0.29	0.02
	5.0 mg/kg 飼料	卵#	最終投与 8 日後	<0.003	0.30	<0.02

動物種 動物数/群	投与量 投与方法 (回復群)	試料	試料採取日	平均残留濃度（μg/g）		
				フルオピラム	M21	M02+M03
			最終投与 13 日後	<0.003	0.11	<0.02
			最終投与 21 日後	<0.003	0.03	<0.02
		皮膚**	最終投与 8 日後	<0.003	0.12	0.06
			最終投与 13 日後	<0.003	0.05	0.03
			最終投与 21 日後	<0.003	0.02	<0.004
		肝臓	最終投与 8 日後	<0.003	0.49	<0.02
			最終投与 13 日後	<0.003	0.19	<0.02
			最終投与 21 日後	<0.003	0.01	<0.004
		筋肉	最終投与 8 日後	<0.003	0.21	<0.004
			最終投与 13 日後	<0.003	0.08	<0.004
			最終投与 21 日後	<0.003	0.01	<0.004

*：最終投与後 24 時間以内
**：腹部付近の脂肪を含む
#：最終投与 8 日、13 日及び 21 日後のサブ・グループの平均値を示す。
定量限界値；フルオピラム及び M21：0.01 mg/kg、M02+M03：0.02 mg/kg

＜別紙 7：推定摂取量＞

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.5kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1kg)	
		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)
だいず	1.09	39	42.5	20.4	22.2	31.3	34.1	46.1	50.2
あずき	0.34	2.4	0.816	0.8	0.272	0.8	0.272	3.9	1.33
はくさい	2.18	17.7	38.6	5.1	11.1	16.6	36.2	21.6	47.1
キャベツ	1.38	24.1	33.3	11.6	16	19	26.2	23.8	32.8
レタス	6.34	9.6	60.9	4.4	27.9	11.4	72.3	9.2	58.3
りんご	0.86	24.2	20.8	30.9	26.6	18.8	16.2	32.4	27.9
日本なし	1.05	6.4	6.72	3.4	3.57	9.1	9.56	7.8	8.19
もも	0.2	3.4	0.68	3.7	0.74	5.3	1.06	4.4	0.88
ネクタリン	2.42	0.1	0.242	0.1	0.242	0.1	0.242	0.1	0.242
すもも	0.4	1.1	0.44	0.7	0.28	0.6	0.24	1.1	0.44
うめ	1.9	1.4	2.66	0.3	0.57	0.6	1.14	1.8	3.42
おうとう	2.1	0.4	0.84	0.7	1.47	0.1	0.21	0.3	0.63
いちご	2.86	5.4	15.4	7.8	22.3	5.2	14.9	5.9	16.9
ぶどう	3.19	8.7	27.8	8.2	26.2	20.2	64.4	9	28.7
牛・筋肉と脂肪	0.04	15.3	0.61	9.7	0.39	20.9	0.84	9.9	0.40
牛・肝臓	0.71	0.1	0.07	0	0.00	1.4	0.99	0	0.00
乳	0.01	264	2.64	332	3.32	365	3.65	216	2.16
合計			255		163		282		280

・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数のフルオピラムの平均残留値の最大値を、畜産物の残留値は、1 倍量処理におけるフルオピラムの最大値を用いた。（参照：別紙 3 及び 6）
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 91）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）
・レタスについては、レタス及びリーフレタスのうち残留値の高いレタスの値を用いた。
・ぶどうはデラウェアの果実のデータを用いた。
・玉ねぎについては全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。
・ウシ腎臓及びニワトリの全データが定量限界未満であったため推定摂取量の計算に用いなかった。

＜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

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 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
65 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
66 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 10 月 1 日付け府食第 865 号）
67 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 7 月 2 日付け食安発 0702 第 1 号）
68 農薬抄録　フルオピラム（殺菌剤）（2014 年 7 月 2 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
69 Metabolism of [phenyl-UL-^{14}C]AE C656948 in the lactating goat.（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独国）、2008 年、未公表
70 Metabolism of [pyridyl-2,6-^{14}C]AE C656948 in the lactating goat.（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独国）、2008 年、未公表
71 Metabolism of [phenyl-UL-^{14}C]AE C656948 in the laying hen.（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独国）、2008 年、未公表
72 Metabolism of [pyridyl-2,6-^{14}C]AE C656948 in the laying hen.（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独国）、2008 年、未公表
73 フルオピラム（BCF-061）フロアブル　キャベツ作物残留試験：一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
74 フルオピラム　国内作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2014 年、未公表
75 AE C656948 500 SC – Magnitude of the Residue in/on Peanuts : Bayer CropScience（米国）、2008 年、未公表

76 Fluopyram 500 SC and Fluopyram 400 SC – Magnitude of the Residue in/on Peanut ：Bayer Cropscience（米国）、2013 年、未公表
77 Fluopyram : Feeding Study with Daily Cows（GLP 対応）: Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表
78 Fluopyram : Feeding Study Laying Hens（GLP 対応）: Bayer Crop Science AG（独国）、2008 年、未公表
79 フルオピラム　後作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2013 年、未公表
80 Fluopyram : Mechanistic investigation in the female rat by dietary administration for up to 7 days.（GLP 対応）：Bayer Crop Science（仏国）、2011 年、未公表
81 Fluopiram : Mechanistic investigations in the liver of female rats following dietary administration.（GLP 対応）：Bayer Crop Science（仏国）、2012 年、未公表
82 Fluopyram : Enzyme and DNA-synthesis inductiuon in cultured rat hepatocytes, main study. : CXR Biosciences Ltd.（英国）、2013 年、未公表
83 Fluopyram : Enzyme and DNA-synthesis induction in cultured human hepatocytes, main study. : CXRBiosciences Ltd.（英国）、2013 年、未公表
84 Fluopyram : Mechanistic 3-day toxicity study in the mouse by oral gavage (Thyroid hormone investigations) : Bayer Crop Science（仏国）、2011 年、未公表
85 Fluopyram : Mechanistic 28-day toxicity study in the mouse by dietary administration (hepatotoxicity and thyroid hormone investigation)（GLP 対応：Bayer Crop Science（仏国）、2012 年、未公表
86 Fluopyram : Assessment of pentoxyresorufin-O-dependentylation and Bezyloxyquinoline-O-debenzylation in 50 liver microsomal samples.（GLP 対応）：Bayer Crop Science（仏国）、2013 年、未公表
87 Fluopyram : 28-day toxicity study for proliferation assessment in the C57BL/6J male mouse.（GLP 対応）：Bayer Crop Science（仏国）、2012 年、未公表
88 Fluopyram：28-day toxicity study for thyroid cell proliferation in the C57BL/6J male mouse.（GLP 対応）：Bayer Crop Science（仏国）、2013 年、GLP
89 28-day dietary study to determine potential role of the nuclear pregnane x receptor (Pxr) and Constitutive androstane receptor (Car) on the thyroid changes following the administration of fliopyram to male maice (C57BL/6J and Pxr KO/ Car KO)：Bayer Crop Science（仏国）、2013 年、未公表
90 食品健康影響評価について（平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第 8 号）

91 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）
92 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fluopyram,2013
93 JMPR: “Fluopyram” Tox Monograph:. p.383-468.2010
94 JMPR:Pesticide residues in food Evaluations. Part I Residues. p.617-657.2012
95 Canada: Evaluation Report Fluopyram ,2014
96 US EPA: Fluopyram Human Health Risk Assessment DP No.D385636,2011

参　考

フルオピラムに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

１．実施期間　平成２７年７月２９日～平成２７年８月２７日

２．提出方法　インターネット、ファックス、郵送

３．提出状況　フルオピラムに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。