



府食第 1101 号
平成 20 年 10 月 16 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 虎



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305022 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたフルアクリピリムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フルアクリピリムの一日摂取許容量を 0.059 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フルアクリピリム

2008年10月

食品安全委員会

目 次

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

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

<審議の経緯>

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

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

*：2007年 4月 1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2007年 3月 31日まで）

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

(2007年4月1日から)

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根本信雄
林 真 (座長代理)	代田眞理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田 清	山手丈至
大谷 浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	

要 約

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

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

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

発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスに肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雄ラットに皮膚組織球肉腫、雄マウスに十二指腸腺腫及び腺癌の増加が認められたが、フルアクリピリムに遺伝毒性は認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 5.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.059 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：フルアクリピリム

英名：fluacrypyrim（ISO名）

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No.178813-81-5)

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

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

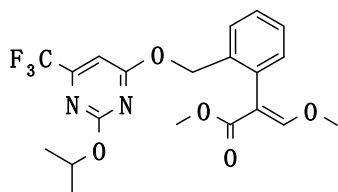
4. 分子式

C₂₀H₂₁F₃N₂O₅

5. 分子量

426.39

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

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

II. 安全性に係る試験の概要

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

各種運命試験（II. 1~4）は、フルアクリピリムのピリミジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（[pyr- ^{14}C]フルアクリピリム）及びフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]フルアクリピリム）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合、フルアクリピリムに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 血中濃度推移

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

各投与群における血中放射能濃度推移は表1に示されている。

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

表1 血中放射能濃度推移

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

(2) 排泄（単回経口）

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

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

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

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

(3) 胆汁中排泄

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

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

(4) 体内分布

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

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

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

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

(5) 代謝物同定・定量

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

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

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

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

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

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

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

排泄及び代謝様式に、標識位置の違いの差及び性差はないと考えられた。

脂肪組織中からは親化合物のみが同定され、投与 6 時間後で 0.19~0.32 µg/g（43.0~56.0%TAR）、投与 24 時間後で 3.14 µg/g（51.3%TAR：雌）であった。（参照 2）

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

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

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

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

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

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

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

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

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

表 2 [phe-¹⁴C]フルアクリピリム 1 回散布後の各代謝物等残留量

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

n.d. : 検出されず。

表 3 [phe-¹⁴C]フルアクリピリム 2 回散布後の各代謝物等残留量

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

n.d. : 検出されず。

表 4 [pyr-¹⁴C]フルアクリピリム 1 回散布後の各代謝物残留量

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

(2) りんご

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

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

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

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

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

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

3. 土壤中運命試験

(1) 土壤中運命試験(好氣的条件) ①

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

¹⁴CO₂以外の揮発性物質の生成はみられなかった。処理 274 日後の ¹⁴CO₂ 発生量は総処理放射能(TAR)の 22.5%で、抽出された放射能は処理直後の 94.8%TAR から処理 274 日後に 51.4%TAR に減少した。

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

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

(2) 土壤中運命試験(好氣的条件) ②

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

¹⁴CO₂以外の揮発性物質の生成はみられなかった。処理 180 日後の ¹⁴CO₂ 発生量は[pyr-¹⁴C]フルアクリピリムで 11.8%TAR、[phe-¹⁴C]フルアクリピリムで 12.1%TAR であった。抽出された放射能は両標識体において、処理直後の 96.9~98.5%TAR から処理 180 日後に 51.0~53.7%TAR に減少した。土壌結合残渣は経時的に増加し、処理 180 日後に 26.1~29.1%TAR に達した。

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

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

(3) 土壌吸着試験

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

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（緩衝液）

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

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

(2) 水中光分解試験（蒸留水及び自然水）

[pyr-¹⁴C]フルアクリピリムを蒸留水（滅菌精製水）及び河川水（神奈川県、pH 7.86）に添加し、キセノンランプ光（光強度：600 W/m²、測定波長：290~800 nm）を 25±1°C で 30 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

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

5. 土壌残留試験

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

表 5 土壌残留試験成績(推定半減期)

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

*) 圃場試験では 30%SC を使用。

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

6. 作物残留試験

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

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

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 2）

表 6 一般薬理試験概要

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

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

8. 急性毒性試験

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

表 7 急性毒性試験結果概要

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

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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

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

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

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 8 90 日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

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

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

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

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄において肝絶対及び比重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄 : 500 mg/kg 体重/日、雌 : 640 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

各投与群に認められた毒性所見は表 9 に示されている。

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

表 9 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

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

(4) 代謝物 B を用いた 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

各投与群に認められた毒性所見は表 10 に示されている。

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

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

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

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

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

各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。

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

表 11 1 年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・OCT 及び ALP 増加 ・T.Chol、PL、Alb 及びα 1 Glob 分画減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢 ・体重増加抑制 ・OCT 及び ALP 増加
100 mg/kg 体重/日 以上	・軟便、下痢、嘔吐	・軟便、嘔吐
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 70 匹：53 週投与群雌雄各 20 匹、105 週投与群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、125、1,000、8,000 (雄) /4,000 (雌) ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

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

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

たことから、投与の影響による可能性は否定できないと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で変異肝細胞巢（好塩基性）等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 125 ppm（雄：5.9 mg/kg 体重/日、雌：7.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 12 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
8,000(雄)/4,000(雌) ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・GGT 増加 ・肝細胞肥大 ・腎尿細管色素沈着* 	<ul style="list-style-type: none"> ・全身蒼白 ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・肝絶対及び比重量増加、肝脳比重量増加 ・肝腫瘍 ・変異肝細胞巢(好塩基性)、変異肝細胞巢(好酸性/明細胞性) 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・変異肝細胞巢(好塩基性)**
125 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：色素はリポフスチンと考えられる。

**：1,000 ppm 投与群で有意差が認められたのは投与 53 週時剖検時のみ。

表 13 雄ラットで発生増加した腫瘍性・前腫瘍性病変の発生頻度

投与群		0 ppm	125 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
検査動物数		50	50	50	50
肝臓	変異肝細胞巢(好塩基性)	20	24	44↑	38↑
	変異肝細胞巢(好酸性/明細胞性)	23	32	41↑	35↑
	肝細胞腺腫	0	0	1	6↑
	肝細胞癌	1	0	5	7↑
血液	組織球肉腫	0	1	1	5↑

Fisher の直接確率法 ↑：p<0.05 ↑↑：p<0.01

(3) 80 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、150、1,000 及び 7,000 ppm）投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 14、十二指腸/空腸及び肝臓に認められた過形成及び腫瘍性病変の発生頻度は表 15 に示されている。

剖検所見で認められた盲腸粘膜における暗領域は、病理組織学的検査では盲腸粘膜の褐色色素沈着と同一のものと判断された。この褐色色素について、特殊染色を実施した結果、リポフスチンである可能性が高いと判断された。

表 15 の腫瘍が増加した結果、腫瘍総数が 7,000 ppm 投与群の雌雄で有意に増加し、雌においては、良性腫瘍数、良性腫瘍の担腫瘍動物数及び担腫瘍動物数が有意に増加した。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で盲腸の色素沈着、十二指腸/空腸粘膜の過形成及び異形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄: 20 mg/kg 体重/日、雌: 30 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 14 80 週間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 十二指腸肥厚、肝退色領域、肝腫瘤	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 十二指腸肥厚、肝隆起領域
1,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 盲腸暗領域 ・ 盲腸色素沈着 ・ 十二指腸/空腸粘膜過形成/異形成	・ 盲腸暗領域 ・ 盲腸色素沈着、十二指腸/空腸粘膜過形成/異形成
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 15 十二指腸/空腸及び肝臓に認められた過形成及び腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	150	1,000	7,000	0	150	1,000	7,000
投与群 (ppm)	0	150	1,000	7,000	0	150	1,000	7,000
検査動物数	50	50	49	49	50	50	50	50
十二指腸/空腸								
粘膜過形成/異形成	4	2	9	13↑	2	7	9↑	16↑
腺腫	0	0	0	3	0	0	0	0
腺癌	0	0	0	5↑	0	0	0	0
肝臓								
肝細胞腺腫	4	9	10	15↑	0	1	1	5↑
肝細胞癌	1	4	3	5	0	0	0	2

Fisher の直接確率法 ↑ : p<0.05 ↑↑ : p<0.01

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、125、1,000 及び 8,000 (雄) /4,000 (雌) ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 16 に示されている。

児動物において、1,000 ppm 以上の投与群で発育遅延 (膈開口の遅延等) が認められ、親動物への影響による新生児の体重増加抑制に伴う二次的変化であると考えられた。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量増加等、児動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は、親動物及び児動物の雌雄で 125 ppm (P 雄: 8.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 9.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 9.9 mg/kg

体重/日、F₁雌：11.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

表 16 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
親への影響	4,000/8,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加		
	1,000 ppm 以上	・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加	1,000 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加
	125 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児への影響	4,000/8,000 ppm	・脳絶対重量減少	・眼瞼開裂遅延 ・脳絶対重量減少	・体重増加抑制(育成期間) ・脾及び胸腺絶対重量減少	・体重増加抑制(育成期間) ・膈開口遅延 ・脾及び胸腺絶対重量減少
	1,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 ・脾及び胸腺絶対重量減少	・体重増加抑制 ・膈開口遅延 ・脾及び胸腺絶対重量減少	1,000 ppm 以下毒性所見なし	
	125 ppm	毒性所見なし			

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1.0%MC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では 1,000 mg/kg 体重投与群で肝絶対及び比重量増加、肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大が認められた。

胎児では胎児体重、生存率、性別及び外形、内臓及び骨格異常に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重、胎児で 1,000 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 2）

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6~28 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：1.0%MC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量及び摂餌量が対照群に比べ有意に減少した。同群においては胎児吸収の増加を反映して、妊娠子宮重量が有意に減少した。また、胎児致死率の増加がみられ、その結果として、胚吸収を

1 例でも有する母動物数、1 腹あたりの平均吸収数、一腹あたりの胎児の死亡または吸収胎の割合が有意に増加した。100 mg/kg 体重/日投与群においても、摂餌量が有意に減少した。

胎児では 250 mg/kg 体重/日投与群で平均生存胎児数が減少した。

本試験の無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

1 3. 遺伝毒性試験

フルアクリピリム (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びコメットアッセイが実施された。試験結果は表 17 に示すとおり、全て陰性であった。(参照 2)

表 17 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	141~4,500 µg/disk (-S9) 70.3~2,250 µg/disk (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	200~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)	1~160 µg/mL(-S9) 40~160 µg/mL(+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	コメットアッセイ	ICR マウス (小腸 [十二指腸及び空腸]、粘膜上皮細胞)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	コメットアッセイ	ICR マウス (肺、肝、盲腸)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物及び原体混在物の、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線維芽細胞を用いたコメットアッセイ及びげっ歯類を用いた小核試験が実施された。試験結果は表 18 に示すとおり、一部の原体混在物 (①及び⑤) では、一部の菌株において復帰突然変異が陽性を示したが、限界用量まで試験されたほ乳類の培養細胞を用いたコメットアッセイ及びげっ歯類を用いた小核試験では陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。その他の代謝物及び原体混在物における試験結果は全て陰性であった。(参照 2)

表 18 遺伝毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

検体	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~1,250 µg/plate (-S9) 10~5,000 µg/plate (+S9)	陰性
代謝物 D	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 E	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1~1,250 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 F	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
原体混在物 ①	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78.1~5,000 µg/plate (-S9) 39.1~5,000 µg/plate (+S9)	陽性 ¹⁾
		コメットアッセイ	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU)	15~300 µg/mL (-S9) 25~100 µg/mL (+S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞	150、300、600、1,200 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性
原体混在物 ②	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (-S9) 39.1~1,250 µg/plate (+S9)	陰性
原体混在物 ③	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (-S9) 39.1~5,000 µg/plate (+S9)	陰性
原体混在物 ④	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1~1,250 µg/plate (+/-S9)	陰性
原体混在物 ⑤	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1~5,000 µg/plate (+/-S9)	陽性 ²⁾
		コメットアッセイ	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU)	10~120 µg/mL (-S9) 30~120 µg/mL (+S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞	100、200、400 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

原体混在物 ⑥	<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (-S9) 39.1~1,250 µg/plate (+S9)	陰性
原体混在物 ⑦	<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1~1,250 µg/plate (+/-S9)	陰性
原体混在物 ⑧	<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1~1,250 µg/plate (+/-S9)	陰性
原体混在物 ⑨	<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1~1,250 µg/plate (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) : TA1537 株でのみ陽性 (代謝活性化系存在下及び非存在下)

2) : TA98 株の代謝活性化系非存在下及び TA1537 株の代謝活性化系存在下で陽性

1 4. その他の試験

(1) マウスを用いた発がん性試験の盲腸リポフスチン沈着とアポトーシスの関連についての検討

フルアクリピリムのマウスを用いた 80 週間発がん性試験[11. (3)]で見られた盲腸における色素沈着の機序を検討した。

同試験の投与 80 週時に計画と殺した動物のうち、各群 10 匹 (1,000 ppm 群は 9 匹) を選び、これらの動物の盲腸の ABC 法による免疫染色標本にて抗一本鎖 DNA (ssDNA) 抗体陽性細胞を、また、HE 染色標本を用いて分裂細胞核数を計数した。

その結果、いずれの投与群においても、抗 ssDNA 抗体陽性細胞及び細胞分裂指数に有意な差は認められなかった。したがって、盲腸粘膜上皮にアポトーシスの増加は認められず、同試験で観察された盲腸のリポフスチン沈着は本剤のアポトーシス促進を介した変化ではないと考えられた。(参照 2)

(2) ラットを用いた中期肝発がん性試験及び肝細胞増殖活性の検討

Fischer ラット (一群雄 10~15 匹) に DEN (200 mg/kg 体重) の腹腔内投与後、2 週間の回復期間後からフルアクリピリム (0、125、8,000 ppm) または PB (500 ppm) を 6 週間混餌投与、その間 DEN 投与 3 週後に肝部分切除を実施し、中期肝発がん性試験を実施した。陰性対照群として、DEN の投与をせずに、フルアクリピリムを 8,000 ppm で投与する群を設けた。

DEN 処置及び DEN 無処置後 8,000 ppm 投与群において、体重増加抑制が認められた。DEN 処置後フルアクリピリム投与群 (0、125、8,000 ppm) 及び PB 投与群において、肝臓の白色点が各群それぞれ 2~4 匹に認められた。DEN 処置後 8,000 ppm 投与群及び PB 投与群及び DEN 無処置後 8,000 ppm 投与群において、肝絶対及び比重量が増加した。DEN 処置後 8,000 ppm 投与群及び PB 投

与群において、GST-P 陽性細胞巢の単位面積当たりの数及び面積とも有意に増加した。DEN 無処置群では GST-P 陽性細胞巢は認められなかった。また、DEN 処置後 8,000 ppm 投与群において、有意差はないものの BrdU 標識率の増加傾向が認められた。

以上より、フルアクリピリム混餌投与による中期肝発がん試験において、本剤が 8,000 ppm (648 mg/kg 体重/日) でラットの肝臓に対して発がんプロモーション作用を有することが判明した。また、無作用量は 125 ppm (8.58 mg/kg 体重/日) であった。(参照 2)

(3) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

SD ラット (一群雄 7 匹) に 2 週間混餌 (0、125、1,000、8,000 ppm) 投与し、各種の肝薬物代謝酵素を測定した。同時に甲状腺ホルモン (T_3 及び T_4) 及び TSH も測定した。陽性対照群として PB (500 ppm) を同様に混餌投与する群を設けた。

8,000 ppm 投与群において、肝比重量が増加したが、甲状腺重量に影響は認められなかった、PB 投与群において、肝及び甲状腺の絶対及び比重量が増加した。

8,000 ppm 投与群において、P-450、APND 及び UDP-GT (基質: *p*-ニトロフェノール) 活性の有意な増加が認められ、EROD 及び STase 活性に変化は認められなかった。PB 投与群では P-450、APND 及び UDP-GT 活性が有意に増加した。

8,000 ppm 投与群において、有意でないものの T_4 の減少傾向が認められた。PB 投与群では TSH の有意な増加が認められた。

甲状腺の病理組織学的検査において、PB 投与群でのみ、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大が 6 匹に認められた。

以上の結果から、本剤を 2 週間混餌投与した時、8,000 ppm で肝薬物代謝酵素を誘導した。したがって、無作用量は 1,000 ppm (61.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、フルアクリピリム 8,000 ppm 2 週間投与では、甲状腺に対し明らかな影響は認められなかった。(参照 2)

(4) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

ICR マウス (一群雄 5 匹) に 2 週間混餌 (0、150、1,000、7,000 ppm) 投与し、各種の肝薬物代謝酵素を測定した。陽性対照群として PB (500 ppm) を同様に混餌投与する群を設けた。

7,000 ppm 投与群及び PB 投与群において、肝絶対及び比重量が有意に増加した。

7,000 ppm 投与群において、UDP-GT (基質: *p*-ニトロフェノール) 及び APND が有意に増加した。また、P-450 が有意差はないものの増加傾向を示した。PB 投与群では P-450、UDP-GT、APND 及び EROD が有意に増加した。

以上より、フルアクリピリムを 2 週間雄マウスに投与した時、7,000 ppm 以上で肝薬物代謝酵素を誘導し、その時の無作用量は 1,000 ppm (124 mg/kg 体重/

日) と考えられた。(参照 2)

(5) マウスを用いた胃酸分泌試験

ICR マウス (一群雄 5 匹) に、被験物質をイオン交換水で懸濁し、20 mg/kg 体重 (pH 5.46) 及び 1,000 mg/kg 体重 (pH 3.30) の投与量で単回強制経口投与し、胃内 pH 及び胃内容物量を測定した。なお、1,000 mg/kg 体重投与群については pH 調整を行なった群 (pH 6.25) も設けた。対照群 (pH 6.22) にはイオン交換水を同様に投与した。

pH 調製後の 1,000 mg/kg 体重投与群において、胃内 pH の若干の低下と胃内容物の増加傾向が認められたが、いずれも有意差はなかった。

以上より、フルアクリピリムを雄マウスに単回強制経口投与した時、有意ではないが、若干の胃酸分泌亢進傾向が認められた。(参照 2)

(6) マウスの小腸及び肝臓に対する細胞増殖活性及びアポトーシスへの影響

ICR マウス (一群雄 30 匹) に、被験物質を 12 週間混餌 (0、150、1,000、7,000 ppm) 投与し、投与 2、4 及び 12 週後に小腸 (十二指腸) 及び肝臓における細胞増殖活性 (BrdU 陽性細胞数及び細胞分裂指数) 及びアポトーシス (抗 ssDNA 陽性細胞数) に対する影響を検討した。

7,000 ppm 投与群では、全ての検査時期で小腸及び肝臓における BrdU 陽性細胞が有意に増加した。また、7,000 及び 1,000 ppm 投与群において分裂細胞核数が有意に増加した。

また、アポトーシスに関しては、7,000 ppm 投与群で小腸の抗 ssDNA 陽性細胞数の減少傾向 (有意差なし) が認められた。

したがって、フルアクリピリムは、マウスの小腸粘膜上皮細胞並びに肝細胞に対し、高用量投与 (7,000 ppm 混餌投与) により細胞増殖活性を示すものと考えられた。また、無作用量は 1,000 ppm (139 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(7) [pyr-¹⁴C]フルアクリピリムのラット及びマウスにおける消化管内代謝物の比較

SD ラット (一群雄 3 匹) 及び ICR マウス (一群雄 4 匹) に、[pyr-¹⁴C]フルアクリピリムを単回強制経口投与し、投与 24 時間後にと殺し、胃、小腸及び大腸内の代謝物を分析し、比較検討した。

マウス、ラット共に各消化管中の代謝物は、親化合物のフルアクリピリムのみが検出された。以上のことから、ラット、マウスの消化管中の代謝物に大きな差はないと考えられた。(参照 2)

(8) CHL 細胞を用いた細胞毒性試験

フルアクリピリム処理により CHL 細胞に生じた細胞毒性が、本剤由来の活性酸素による影響か否かの検討のため、哺乳類培養細胞を用いて細胞毒性試験を行った。

常法により細胞を用意し、処理前に培地交換を行った。フルアクリピリム添加 (3 µg/mL) 群と活性酸素除去剤存在下におけるフルアクリピリム添加群との比較を行った。活性酸素除去剤として SOD (最終濃度 3,000 U/mL) を、H₂O₂ 除去剤としてカタラーゼ (最終濃度 6,650 U/mL) を処理した群を各 6 例用意した。この他に、フルアクリピリムの溶媒である DMSO のみを添加した群、スカベンジャー (SOD 及びカタラーゼ) のみを添加した群を設けた。

溶媒対照群である DMSO 添加群で 100% の細胞増殖率が得られたのに対し、フルアクリピリム処理群では平均して 40% の細胞増殖率まで抑制された。フルアクリピリムとスカベンジャーとして SOD とカタラーゼを処理した場合には、44.5% まで抑制された。SOD とカタラーゼのみを処理した場合には 115% の細胞増殖率が得られた。

フルアクリピリム処理時にスカベンジャーを添加した条件では無添加と比べ、有意に細胞増殖率が増加した。しかし、対照として設けたスカベンジャーのみを添加した群においても無添加群と比較して有意に細胞増殖率が増加した。これらの条件で認められた細胞増殖は、スカベンジャーによって細胞由来の活性酸素が除去されたことにより、細胞に対するダメージが減ったために増殖率が増したものと考えられた。フルアクリピリム非存在下においても増殖率が上がったことから、これらの増殖はフルアクリピリム由来の活性酸素を除去したために生じたのではないと考えられた。

これらの結果より、本条件下においてフルアクリピリム処理時に見られた細胞毒性は、フルアクリピリム由来の活性酸素に起因するものではないと結論された。(参照 2)

(9) 肝ミクロゾームを用いたスーパーオキシドの発生について

部分的にスクシニル化した、チロクローム C と、肝ミクロゾーム (0.4 mg 蛋白/mL、無処置の ICR 雄マウス (8 週齢) から調製)、フルアクリピリム (最終濃度 1 mM) またはパラコート (0.002~1 mM) を反応させて、スーパーオキシドの生成を測定した。その後 SOD (300 ユニット/mL) を加えスーパーオキシドの生成が止まることを確認した。

その結果、フルアクリピリムによるスーパーオキシドの生成は認めらなかった。パラコートは 0.02 mM 以上でスーパーオキシドの生成を亢進し、その生成は SOD で抑制された。(参照 2)

(10) 脂質過酸化に及ぼすフルアクリピリムの影響

ICR マウス (一群各雄 6 匹) にフルアクリピリムを 7 日間強制経口投与 (実験 A : 0、1,000 mg/kg 体重/日、実験 B : 0、30、1,000 mg/kg 体重/日) し、投与 8 日後に臓器を採取 (実験 A : 肺、肝、十二指腸、盲腸、実験 B : 盲腸) し、その臓器のホモジネート中の MDA を測定した。また、Cytochrome C 還元法でフルアクリピリムのスーパーオキシド産生能を *in vitro* で検討した。

その結果、1,000 mg/kg 体重/日の投与量で 7 日間強制経口投与しても、マウス

の肺、肝臓、十二指腸および盲腸に MDA の増加は認められなかった。また、*in vitro* でもスーパーオキシド産生能はみられなかった。したがって、フルアクリピリムには脂質を過酸化する能力はないか、または極めて乏しいと考えられた。(参照 2)

(11) マウスの盲腸粘膜上皮細胞の増殖及びアポトーシスに及ぼす影響

ICR マウス (一群雄 20 匹) に、被験物質を 4 週間混餌 (0、7,000 ppm) 投与し、投与 2 及び 4 週後に盲腸における細胞増殖活性 (BrdU 陽性細胞数及び細胞分裂指数) 及びアポトーシス (抗 ssDNA 陽性細胞数) に対する影響を検討した。

その結果、いずれの検査時期においても、投与群において抗 ssDNA 陽性細胞数、分裂細胞核数及び細胞分裂指数に変化は認められなかった。したがって、マウス発がん性試験でみられた盲腸のリポフスチン沈着はアポトーシスの亢進によるものとは異なる機序で形成されたことを示すものであった。また、本剤は盲腸粘膜上皮細胞の細胞増殖にも影響しないと考えられた。(参照 2)

(12) まとめ

① ラット及びマウスにおける肝発がん機序

肝臓における催腫瘍性の機序を解明するために、上記に示したとおり種々の試験が実施された。フルアクリピリム投与による発がん性は、遺伝毒性試験の結果が陰性であったことから、イニシエーション作用によるものではなく、プロモーション作用によるものと判断された。プロモーション作用を確認するため、肝中期発がん試験、肝薬物代謝酵素誘導試験、活性酸素による脂質過酸化増加の検討等の試験を実施した。その結果、高用量投与により肝臓の酵素誘導及び肝細胞の増殖活性が認められた。過酸化脂質およびアポトーシス誘導については投与による変化はなかったため、本剤による肝腫瘍発生の機序にこれらの関与は少ないものと判断された。したがって、フルアクリピリムの持続的な大量投与により、肝臓において薬物代謝酵素の誘導及び弱いながらも肝細胞の障害による細胞増殖をもたらし、その結果肝細胞腺腫・癌が発生したと考えられた。

② マウスにおける小腸発がん機序

小腸における催腫瘍性の機序を解明するために、上記に示したとおり種々の試験が実施された。フルアクリピリム投与による発がんは、遺伝毒性試験の結果が陰性であったことから、イニシエーション作用によるものではないと判断された。プロモーション作用を検討するため、アポトーシス・細胞増殖活性検討試験等が実施された。その結果、高用量投与においてアポトーシス抑制傾向及び小腸粘膜上皮細胞の増殖亢進が認められ、その結果腺腫・腺癌が発生したと考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルアクリピリム」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、経口投与されたフルアクリピリムは速やかに吸収、排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。主要代謝物は糞中では親化合物、K、L、H、G、尿中ではD及びOであつた。主要代謝経路として、フェニル環の水酸化(G)、メトキシアクリラートの2重結合の還元と水酸化(H、L)、メチルエステルの加水分解(E)、アクリラート基の2重結合の酸化的開裂(J、D)、メトキシアクリラート基の脱メチル(K)、ピリミジン環のイソプロポキシ基の酸化(I)、エーテル結合の開裂(F)及びO-グルクロン酸抱合化(M、N、O、P、Q、R)であつた。

みかん及びりんごにおける植物体内運命試験の結果、散布したフルアクリピリムの大部分は表面に留まり、果実及び葉内部への移行は少なかった。主要成分は親化合物であつた。

フルアクリピリム及び代謝物Bを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルアクリピリムの最高値は散布7日後の温州みかん(果皮)における3.00 mg/kg、代謝物Bの最高値は散布42日後の温州みかん(果皮)における0.06 mg/kgであつた。

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

発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスに肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雄ラットに皮膚組織球肉腫、雄マウスに十二指腸腺腫及び腺癌の増加が認められたが、フルアクリピリムに遺伝毒性は認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルアクリピリム(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19に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.9 mg/kg 体重/日であつたことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.059 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.059 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)	5.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 19 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、80、400、2,000、10,000 ppm 雄：0、5.2、26.6、129、675 雌：0、6.2、30.2、152、740	雄：129 雌：30.2 雌雄：体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	0、125、1,000、 8,000(雄)/4,000(雌) ppm 雄：0、5.9、48.8、401 雌：0、7.8、61.7、249	雄：5.9 雌：7.8 雌雄：変異肝細胞巢(好塩基性)等 (雄：肝細胞腺腫・癌、皮膚組織球肉腫 増加)
	2世代 繁殖試験	0、125、1,000、 8,000(雄)/4,000(雌) ppm P雄：0、8.1、65.4、516 P雌：0、9.9、78.4、298 F ₁ 雄：0、9.9、78.9、666 F ₁ 雌：0、11.1、89.2、362	親動物及び児動物 P雄：8.1 F ₁ 雄：9.9 P雌：9.9 F ₁ 雌：11.1 親動物：体重増加抑制、摂餌量減少、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、100、300、1,000	母動物：300 胎児：1,000 母動物：肝絶対及び比重量増加、肝小葉 周辺性肝細胞肥大 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、3,000、7,000 ppm 雄：0、50、170、500、1,140 雌：0、70、210、640、1,430	雄：500 雌：640 雌雄：肝絶対及び比重量増加
	80週間 発がん性 試験	0、150、1,000、7,000 ppm 雄：0、20、150、1,060 雌：0、30、190、1,320	雄：20 雌：30 雌雄：盲腸色素沈着、十二指腸/空腸粘 膜の過形成及び異形成等 (雌雄：肝細胞腺腫、雄：十二指腸/空腸 腺癌増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、250	母動物：30 胎児：100 母動物：摂餌量減少 胎児：平均生存胎児数減少 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、150、1,000	雄：20 雌：20 雌雄：軟便、下痢、嘔吐
	1年間 慢性毒性 試験	0、10、100、1,000	雄：10 雌：10 雌雄：軟便、下痢、嘔吐等
ADI			NOAEL：5.9 ADI：0.059 SF：100
ADI 設定根拠資料			ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物等略称>

・代謝物/分解物

略称	化学名
B (302-(Z)-PS)	(Z)-2-{ α -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-3-メトキシアクリル酸メチル
C (302-PH)	2-{ α -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-2-ヒドロキシ酢酸メチル
D (302-PB)	α -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トルイル酸
E (302-PS1)	(E)-2-{ α -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-3-メトキシアクリル酸
F (302-P1)	2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジン
G (302-PS7)	(E)-2-{2-[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシメチル]-4-ヒドロキシフェニル}-3-メトキシアクリル酸メチル
H (302-PS12)	2-{ α -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-3-ヒドロキシプロピオン酸メチル
I (302-P4S16)	2-{ α -[2-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-2,3-ジヒドロキシプロピオン酸メチル
J (302-PS21)	2-{ α -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-2-ヒドロキシ酢酸
K (302-P5S16)	2-{ α -[2-(1-カルボキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-2,3-ジヒドロキシプロピオン酸メチル
L (302-PS14)	2-{2-[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシメチル]-4-ヒドロキシフェニル}-3-ヒドロキシプロピオン酸メチル
M (302-P1-GlcUA)	2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル- β -D-グルクロン酸
N (302-PS1A-GlcUA)	(E)- [(Z)-2-{ α -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}] -2-メトキシカルボニルビニル- β -D-グルクロン酸
O (302-PS1-GlcUA)	(E)-2-{ α -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-3-メトキシアクリロイル- β -D-グルクロン酸
P (302-P4S14-GlcUA)	2-{2-[2-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシメチル]-4-ヒドロキシフェニル}-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルのグルクロン酸抱合体 ※グルクロン酸抱合位置未決定のため命名不可
Q (302-PS10-GlcUA)	(E)-2-{2-[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシメチル]-4-ヒドロキシフェニル}-3-ヒドロキシアクリル酸メチルのグルクロン酸抱合体 ※グルクロン酸抱合位置未決定のため命名不可
R (302-P-4-OH-S-GlcUA)	α -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]-4-[(Z)-1-メトキシカルボニル-2-メトキシビニル]- <i>m</i> -トリル- β -D-グルクロン酸

• 原体混在物

略称	化学名
①	(原体混在物)
②	(原体混在物)
③	(原体混在物)
④	(原体混在物)
⑤	(原体混在物)
⑥	(原体混在物)
⑦	(原体混在物)
⑧	(原体混在物)
⑨	(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APND	アミノピリン- <i>N</i> 脱メチル酵素
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
C _{max}	最高濃度
DEN	ジエチルニトロソアミン
DMH	1,2-ジメチルヒドラジン
DMSO	ジメチルスルホキシド
EROD	7-エトキシレゾルフィン- <i>O</i> 脱エチル酵素
GGT	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GST-P	胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ
Glob	グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCV	平均赤血球容積
MDA	マロンジアルデヒド
MMS	メチルメタンスルホネート
OCT	オルニチン・カルバミル・トランスフェラーゼ
P-450	チトクローム P-450
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
STase	スルホトランスフェラーゼ
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードチロシン
T ₄	チロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP-GT	UDP-グルクロン酸転移酵素

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルアクリピリム		代謝物 B		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
りんご (果実) 1998年度	2	750	1	6-7	0.578	0.460	0.017	0.012	0.472
				13-14	0.372	0.246	0.029	0.014	0.260
				21	0.471	0.268	0.019	0.014	0.282
なし (果実) 1998年度	2	600	1	3	0.231	0.125	0.008	0.006*	0.131
				7	0.289	0.144	0.012	0.007*	0.151
				14	0.128	0.068	0.008	0.006*	0.074
なし (果実) 2002年度	1	600	1	1	0.26	0.25	<0.01	<0.01	0.26*
				7	0.22	0.18	<0.01	<0.01	0.19*
				14	0.25	0.17	0.01	0.01*	0.18*
なし (果実) 2001年度	1	600	1	1	0.68	0.52	<0.01	<0.01	0.53*
				7	0.40	0.32	0.01	0.01	0.33
				14	0.27	0.22	0.01	0.01	0.23
温州みかん (果肉) 1998年度	2	500	1	7	0.014	0.011	<0.005	<0.005	0.016*
				14	0.016	0.010	<0.005	<0.005	0.015*
				21	0.017	0.011	<0.005	<0.005	0.016*
温州みかん (果皮) 1998年度	2	500	1	7	3.00	1.78	0.02	0.01	1.79
				14	2.16	1.27	0.02	0.02	1.29
				21	2.23	1.65	0.02	0.01	1.66
温州みかん (果肉) 1999年度	2	500-1,250	1	21	0.008	0.006*	<0.005	<0.005	0.011*
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
				42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
温州みかん (果皮) 1999年度	2	500-1,250	1	21	1.57	0.81	0.02	0.02	0.83
				28	0.87	0.64	0.02	0.02	0.66
				42	1.49	0.88	0.06	0.04	0.92
夏みかん (全果実) 1998年度	2	500	1	7	/	0.12	<0.01	<0.01	0.13*
				14		0.15	<0.01	0.01*	0.16*
				21		0.12	<0.01	0.01*	0.13*
夏みかん (果肉) 1998年度	2	500	1	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
				21	0.007	0.006*	<0.005	<0.005	0.011*
夏みかん (果皮) 1998年度	2	500	1	7	0.70	0.43	<0.01	<0.01	0.44*
				14	0.71	0.55	0.01	0.01*	0.56*
				21	0.52	0.43	0.01	0.01*	0.44*
すだち (果実) 1998年度	1	500	1	7	0.160	0.159	0.006	0.006	0.165
				14	0.147	0.146	0.006	0.006	0.152
				21	0.059	0.059	<0.005	<0.005	0.064*
かぼす (果実) 1998年度	1	400	1	7	0.017	0.017	<0.005	<0.005	0.022*
				14	0.016	0.016	<0.005	<0.005	0.021*
				21	0.009	0.009	<0.005	<0.005	0.014*

- ・処理方法は散布処理とし、30%水和剤（フロアブル）を用いた。栽培形態は露地栽培とした。
- ・複数の試験機関で定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した（例えば A 機関で 0.006 検出され、B 機関で<0.008 の場合、<0.008 とした）。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合の平均値は、定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録フルアクリピリム、平成 19 年 3 月 6 日改訂：日本曹達株式会社
3. 食品健康影響評価について
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fluacrypyrim-190306.pdf>)
4. 第 181 回食品安全委員会
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
5. 第 6 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai6/index.html)
6. 第 42 回食品安全委員会幹事会
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai42/index.html)