

フロニカミドに係る食品健康影響評価に関する審議結果について（案）

平成 16 年 10 月 29 日付け厚生労働省発食安第 1029001 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会委員長に意見を求められたフロニカミドに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

記

フロニカミドの一日摂取許容量を 0.073 mg/kg 体重/日と設定する。

(案)

農薬評価書

フロニカミド

2005年12月15日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

| | |
|------------------------|----|
| ・ 目次 | 1 |
| ・ 検討の経緯 | 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 | 4 |
| ・ 評価対象農薬の概要 | 5 |
| 1. 用途 | 5 |
| 2. 有効成分の一般名 | 5 |
| 3. 化学名 | 5 |
| 4. 分子式 | 5 |
| 5. 分子量 | 5 |
| 6. 構造式 | 5 |
| 7. 開発の経緯 | 5 |
| ・ 試験結果概要 | 6 |
| 1. ラットにおける動物体内運命試験 | 6 |
| (1) 薬物動態 | 6 |
| (2) 排泄・分布(単回経口) | 6 |
| (3) 排泄・分布(反復経口) | 7 |
| (4) 胆汁排泄 | 7 |
| (5) 代謝物同定・定量 | 8 |
| 2. 植物体内運命試験 | 8 |
| (1) 小麦 | 8 |
| (2) ばれいしょ | 9 |
| (3) もも | 10 |
| 3. 土壌中運命試験 | 11 |
| (1) 好氣的土壌 | 11 |
| (2) 土壌吸脱着試験 | 11 |
| 4. 水中運命試験 | 11 |
| (1) 加水分解試験 | 11 |
| (2) 水中光分解試験 | 12 |
| (3) 水中光分解試験(蒸留水、河川水) | 12 |
| 5. 作物残留試験 | 12 |
| 6. 土壌残留試験 | 13 |
| 7. 一般薬理試験 | 14 |
| 8. 急性毒性試験 | 15 |
| (1) 急性毒性試験 | 15 |
| (2) 急性神経毒性試験(ラット) | 15 |

| | | |
|-----|--|----|
| 9. | 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性 | 15 |
| 10. | 亜急性毒性試験 | 15 |
| | (1) 90日間亜急性毒性試験(マウス) | 15 |
| | (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット) | 16 |
| | (3) 代謝物 C の90日間亜急性毒性試験(ラット) | 17 |
| | (4) 代謝物 E の90日間亜急性毒性試験(ラット) | 17 |
| | (5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 18 |
| | (6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) | 18 |
| 11. | 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) 104週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 19 |
| | (3) 78週間発がん性試験(マウス) | 20 |
| | (4) 78週間発がん性試験 -追加試験-(マウス) | 21 |
| 12. | 生殖発生毒性試験 | 21 |
| | (1) 2世代繁殖試験 | 21 |
| | (2) 発生毒性試験(ラット) | 22 |
| | (3) 発生毒性試験(ウサギ) | 22 |
| 13. | 遺伝毒性試験 | 23 |
| 14. | その他の毒性試験 | 24 |
| | (1) 3日間混餌投与によるマウス肺での細胞分裂解析 | 24 |
| | (2) 3日間混餌投与による肺における細胞分裂のマウスとラット間の種差比較試験 | 24 |
| | (3) 28日間混餌投与及びその回復試験におけるマウス肺への作用とその回復性 | 24 |
| | (4) フロニカミド及びその代謝物 C、E、B を用いた短期間混餌投与試験におけるマウス肺での BrdU による細胞分裂解析 | 24 |
| | (5) フロニカミド及びイソニアジドのマウス 3 系統の 3 日間混餌投与による肺の細胞分裂解析比較試験 | 25 |
| | (6) ラットを用いた繁殖毒性試験におけるメカニズム試験 | 25 |
| | 総合評価 | 26 |
| ・ | 別紙 1:代謝物/分解物略称 | 30 |
| ・ | 別紙 2:検査値等の略称 | 31 |
| ・ | 別紙 3:作物残留試験成績 | 32 |
| ・ | 参照 | 34 |

< 検討の経緯及び予定 >

- 2004年 5月27日 農薬登録申請
2004年 10月29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1029001号）（参照1～60）
2005年 11月 2日 同接受
2004年 11月 4日 食品安全委員会第68回会合（要請事項説明）（参照61）
2004年 12月15日 農薬専門調査会第21回会合（参照62）
2005年 6月 6日 追加資料提出（参照63）
2005年 7月20日 農薬専門調査会第33回会合（参照64）
2005年 9月20日 追加資料提出（参照65）
2005年 11月16日 農薬専門調査会第38回会合（参照66）
2005年 12月15日 食品安全委員会第124回会合（報告）

< 食品安全委員会委員 >

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員 >

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬 眞
太田敏博
小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月～

要 約

ピリジンカルボキシアミド系の殺虫剤である「フロニカミド」(IUPAC : *N*-シアノメチル-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物代謝(ラット)、植物代謝(小麦、ばれいしょ、もも)、土壌中運命、水中加水分解、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(マウス、ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(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、催奇形性、神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、マウスで肺腺腫及び肺癌が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、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る。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の 7.32mg/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 0.073mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

・評価対象農薬の概要

1．用途

殺虫剤

2．有効成分の一般名

和名：フロニカミド

英名：flonicamid (ISO 名)

3．化学名

IUPAC

和名：N-シアノメチル-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド

英名：N-cyanomethyl-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

CAS(No. 158062-67-0)

和名：N-(シアノメチル)-4-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボキサミド

英名：N-(cyanomethyl)-4-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarboxamide

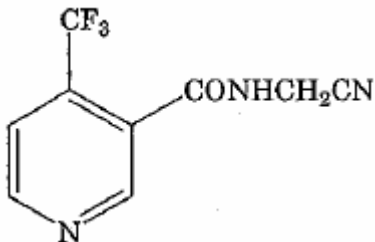
4．分子式

$C_9H_6F_3N_3O$

5．分子量

229.2

6．構造式



7．開発の経緯

フロニカミドは、1994年に石原産業(株)により発見されたピリジンカルボキシアミド系の殺虫剤であり、アブラムシ類、コナジラミ類等の吸汁害虫に対し、吸汁行動を阻害する。

諸外国では米国(非食用作物)、英国(食用作物)で登録されている。

また、2004年5月に石原産業(株)(以下「申請者」という。)より農薬取締法に基づく登録申請がなされ、参照1～59の資料が提出されている。(参照1)

・試験結果概要

フロニカミドのピリジル環 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -フロニカミド) を用いて各種試験が実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はフロニカミドに換算した。

代謝物/分解物及び検査値等の略称は、別紙 1 及び 2 に示した。

1. ラットにおける動物体内運命試験

(1) 薬物動態

^{14}C -フロニカミドを低用量及び高用量で単回経口投与(2mg/kg 体重、400mg/kg 体重)し、フロニカミドの SD ラットを用いた薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示すとおりであった。 T_{\max} は、低用量では投与後 20 ~ 40 分、高用量の雌では投与後 20 分 ~ 1 時間であった。高用量の雄では、投与後 30 分以内に C_{\max} に近い値に達したが、実際の最高濃度が認められた時間は投与後 2 ~ 4 時間であった。(参照 2)

表 1 血漿中放射能濃度推移

| 投与量 | 低用量 (2mg/kg 体重) | | 高用量 (400mg/kg 体重) | |
|--|-----------------|------|-------------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T_{\max} (hr) | 0.4 | 0.4 | 0.9 | 0.5 |
| C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 2.07 | 2.11 | 250 | 368 |
| $T_{1/2}$ (hr) | 5.20 | 4.48 | 11.6 | 6.79 |

T_{\max} : 血漿中放射能最高濃度到達時間、 C_{\max} : 血漿中放射能最高濃度、 $T_{1/2}$: 半減期
 T_{\max} は薬物動態ソフトウェア"Win Nonlin[®]"を用いて算出した。

(2) 排泄・分布 (単回投与)

^{14}C -フロニカミドを低用量及び高用量で単回経口投与(2mg/kg 体重、400mg/kg 体重)し、フロニカミドの SD ラットを用いた排泄・分布試験が実施された。

24 時間後の尿(ケージ洗浄液を含む)及び糞中排泄率は、両投与群で投与放射能(TAR)の 74%以上、168 時間後の組織中残存率は 2.1% TAR 未満とわずかであった。主要排泄経路は両投与群とも尿中であり、168 時間後の尿中排泄率は低用量投与群で 90 ~ 93% TAR、高用量で 87 ~ 94% TAR であった。

単回投与における組織分布は、表 2 に示すとおりであった。

全血中の半減期は高用量の雄で 10.4 時間、その他は 6.1 ~ 7.6 時間と短く、各組織中の半減期も全血中の半減期と同程度であり、蓄積性は認められなかった。(参照 3)

表 2 主要組織の残留放射能濃度

| 投与条件 | | T_{\max} 時付近 | 168 時間後概要 |
|-------------|---|--|----------------|
| 単回経口 低用量 | 雄 | 消化管(7.46), 副腎(5.07), 甲状腺(4.02), 肝臓(2.55), 腎臓(2.35), 脾臓(2.08), 心臓(2.01) | 全ての組織で 0.06 未満 |

| | | | |
|-------------|---|--|----------------|
| | 雌 | 副腎(6.52), 消化管(4.54), 甲状腺(4.26), 卵巣(3.77), 腎臓(2.67), 肝臓(2.50), 脾臓(2.44), 子宮(2.36) | 全ての組織で 0.05 未満 |
| 単回経口 高用量 | 雄 | 消化管(1720), 副腎(672), 甲状腺(652), 肝臓(442), 腎臓(311), 脾臓(302), 膵臓(300) | 全ての組織で 7.0 未満 |
| | 雌 | 消化管(2280), 甲状腺(782), 副腎(689), 腎臓(359), 脾臓(344), 肝臓(325) | 全ての組織で 4.60 未満 |

低用量：投与 0.5 時間後(雌雄)、高用量：3 時間後(雄)、1 時間後(雌)

注) 残留放射能濃度はフロニカミド換算濃度(μg/g)

(3) 排泄・分布(反復経口)

¹⁴C-フロニカミドを反復経口投与(14 日間非標識体を 2mg/kg 体重の用量で単回経口投与した後、15 日目に ¹⁴C-フロニカミドを 2mg/kg 体重の用量で単回経口投与)し、フロニカミドの SD ラットを用いた排泄・分布試験が実施された。

24 時間後の尿(ケージ洗浄液を含む)及び糞中排泄率は、両投与群で投与放射能(TAR)の 87%以上、168 時間後の組織中残存率は 2.0%TAR 以下とわずかであった。両投与群ともに主要排泄経路は尿中であり、168 時間後の尿中排泄率は 88%TAR であった。

反復経口投与における組織分布は、表 3 に示すとおりであった。

全血中の半減期は 4.6 ~ 6.5 時間と短く、各組織中の半減期も全血中の半減期と同程度で蓄積性はなく、単回投与の場合との差は認められなかった。(参照 4)

表 3 主要組織の残留放射能濃度

| 投与条件 | | Tmax 時付近 | 168 時間後 |
|---------------------|---|--|----------------|
| 反復経口 2.0mg/kg 体重 | 雄 | 肺(2.69), 甲状腺(2.69), 腎臓(2.55), 副腎(2.54), 肝臓(2.39), 脾臓(2.11), 胸腺(2.00) | 全ての組織で 0.05 未満 |
| | 雌 | 甲状腺(3.49), 卵巣(2.71), 腎臓(2.54), 肝臓(2.51), 副腎(2.41), 脾臓(2.32), 胸腺(2.23), 子宮(2.22), 肺(2.19), 心臓(2.12) | 全ての組織で 0.05 未満 |

雌雄：投与 0.5 時間後

注) 残留放射能濃度はフロニカミド換算濃度(μg/g)

(4) 胆汁排泄

¹⁴C-フロニカミドを単回経口投与(低用量：2mg/kg 体重、高用量：400mg/kg 体重)し、フロニカミドの SD ラット(胆管処理)を用いた胆汁排泄試験が実施された。

投与 48 時間後の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示すとおりであった。(参照 5)

表 4 投与 48 時間後の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

| | 低用量投与群 | 高用量投与群 |
|----|-----------|-----------|
| 胆汁 | 3.7 ~ 4.1 | 4.4 ~ 4.6 |
| 尿 | 86 ~ 87 | 80 ~ 83 |
| 糞 | 3.5 ~ 5.1 | 3.8 |

ケージ洗浄液を含む

(5) 代謝物同定・定量

¹⁴C-フロニカミドの SD ラットを用いた単回投与（低用量：2mg/kg 体重、高用量：400mg/kg 体重）（1（2））、反復投与（低用量：2mg/kg 体重）（1（3））、胆汁排泄（低用量：2mg/kg 体重、高用量：400mg/kg 体重）（1（4））の各試験において、尿、糞、胆汁及び肝臓中におけるフロニカミドの代謝物同定・定量試験が実施された。なお、肝臓中における代謝物の同定及び定量は、胆汁試験においては実施されなかった。試験結果は表 5 に示すとおりであった。

また、別途実施した代謝物 E の単回投与（0.5 ~ 100mg/kg 体重）による試験では、代謝物 F を糞中より 0.2 ~ 0.5%TAR 検出した。

ラットにおける主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解を経由し、代謝物 D を生成する経路と考えられた。（参照 6、65）

表 5 尿、糞、胆汁及び肝臓中における代謝物

| 投与条件及び排泄箇所 | | フロニカミド (%TAR) | 代謝物 (%TAR) |
|--------------|------------------|---------------|--|
| 単回経口 反復経口 | 尿 (48hr 後) | 46 ~ 72 | D(18~27)、I、G、B、J、E、E 抱合体及び I 抱合体(4.0 未満) |
| | 肝臓 (0.5~6.0hr 後) | 0.7 ~ 2.4 | D、C 及び B(1.2 未満) |
| 単回経口 | 糞 (24hr 後) | 0.5 ~ 1.2 | D、I 抱合体 E 抱合体 G、B、I、J、E(1.1 未満) |
| 胆汁排泄 | 尿 (48hr 後) | 60 ~ 70 | D(16~20)、E 抱合体、B、I、I 抱合体及び J(1.8 未満) |
| | 糞 (24hr 後) | 0.3 ~ 2.0 | I 抱合体 + E 抱合体、D 及び E(1.9 未満) |
| | 胆汁 (16hr 後) | 2.5 ~ 3.3 | B 及び D(1.2 未満) |

注)「E 抱合体」については高極性物質を分取し、分析操作中に代謝物 E を生成したものを抱合体と推定したものである。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

¹⁴C-フロニカミドを小麦の播種後 76 日目に 100g ai/ha(通常処理区)及び 500g ai/ha(5 倍処理区)で散布し、検体として散布後 21 日後に玄麦、籾殻及び麦わらを採取し、フロニカミドの小麦（品種：Kulm）における代謝試験が実施された。

残留放射能は籾殻から最も多く検出された。玄麦中の残留放射能は籾殻の 14~16%であり、籾殻から可食部への浸透移行は少なかった。

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 6 に示すとおり。

小麦における主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。小麦における代謝経路は、側鎖のニトリル基の加水分解による(B)M11(TFNG-AM)の生成、それに引き続く酸アミドの分解によるカルボン酸(G)M16(TFNG)の生成、さらにアミド結合の開裂による(E)M24(TFNA)の生成、あるいは酢酸残基が脱離した(D)M13(TFNA-AM)の生成を経て(E)を生成する。さらに、(C)及び(D)はピリジンのNの酸化により(H)及び(D)を生成する。(参照7)

表 6 各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物

| 処理区 | 試料 | TRR (mg/kg) | フロニカミド (%TRR) | 代謝物 (%TRR) |
|-------|-----|-------------|---------------|--|
| 通常処理区 | 玄麦 | 0.28 | 29.9 | C(39.4), E(8.1), D(6.2), I(2.7), B(抱合体を含む)とHの合計(3.1) |
| | 籾殻 | 3.60 | 40.7 | C(16.6), E(5.7), D(2.5), B(抱合体を含む)とHの合計(5.4) |
| | 麦わら | 2.03 | 50.2 | C(19.6), E(2.0), D(1.8), B(抱合体を含む)とHの合計(4.5) |
| 5倍処理区 | 玄麦 | 1.47 | 23.9 | C(44.1), D(9.5), I(6.1), E(3.7), B(抱合体を含む)とHの合計(5.7) |
| | 籾殻 | 18.9 | 46.9 | C(18.9), D(3.8), E(3.0), B(抱合体を含む)とHの合計(4.1) |
| | 麦わら | 9.28 | 44.2 | C(21.3), E(3.8), D(2.4), B(抱合体を含む)とHの合計(5.6) |

(2) ばれいしょ

¹⁴C-フロニカミドを収穫 28 日前及び 14 日前の計 2 回、各々 100 g ai/ha (通常処理) 及び 500g ai/ha (過剰処理) でばれいしょに散布し、収穫時に検体として塊茎及び茎葉を採取し、フロニカミドのばれいしょ (品種: Kennebec) における代謝試験が実施された。

塊茎及び茎葉中の総残留放射能は、通常処理区で 0.1mg/kg 及び 1.5mg/kg であり、茎葉から塊茎への放射能の移行は少なかった。塊茎表面に付着している放射能は少なく、0.5%TRR 以下であった。塊茎中の放射能の 90%以上が抽出された。

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 7 に示すとおり。

ばれいしょにおける主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。(参照8)

表 7 各試料中の総残留放射能 (TRR) 及び代謝物

| 処理区 | 試料 | 表面洗浄の有無 | TRR (mg/kg) | フロニカミド (%TRR) | 代謝物 (%TRR) |
|-------|----|---------|-------------|---------------|--|
| 通常処理区 | 塊茎 | 有 | 0.145 | 11.7 | C(35.9), E(31.8), E 抱合体(5.2), PM-3a(3.9), D(1.2), B(1.0) |
| | | 無 | 0.106 | 5.6 | C(39.3), E(34.4), E 抱合体(6.0), D(1.0), B(1.0) |
| | 茎葉 | 無 | 1.53 | 9.8 | C(36.4), E(17.3), E 抱合体(5.2), D(4.8), B(4.0), PM-1b(3.6), PM-1a(3.2) |
| 5倍処理区 | 塊茎 | 有 | 0.533 | 7.7 | E(40.1), C(33.7), E 抱合体(4.9), D(1.1), B(1.1) |
| | | 無 | 0.200 | 19.3 | E(33.7), C(25.1), E 抱合体(4.8), PM-3a(1.8), D(1.4), B(1.2) |
| | 茎葉 | 無 | 7.68 | 24.5 | C(27.8), E(11.9), D(7.9), E 抱合体(3.9), B(2.8), PM-1b(2.7), PM-1a(2.4) |

PM-1a、PM-1b、PM-3aは、未同定物質を示す。

(3) もも

¹⁴C-フロニカミドを収穫 35 日前及び 21 日前の計 2 回、各々 100 g ai/ha (通常処理) 及び 500g ai/ha (過剰処理) でももの木の上から均等に散布し、収穫時に検体として果実及び葉を採取し、フロニカミドのもも (品種: Elberta) における代謝試験が実施された。

通常処理区および 5 倍処理区の成熟期の果実では、果実全体から検出された放射能はフロニカミド換算で 0.1 mg/kg 及び 0.322mg/kg であった。

通常処理区の果実全体の残留放射能(0.1mg/kg)の主たる化学形態は、フロニカミド及び E (TFNA) でそれぞれ 30.1% 及び 49.3% を占めた。5 倍処理区ではそれぞれ 60.7% 及び 17.5% を占めた。葉部から 6.2mg/kg 及び 24.2mg/kg の残留放射能を検出した。残留放射のの主たる化学形態は通常処理区及び 5 倍処理区で、フロニカミド、E(TFNA)、C(TFNG) で、それぞれ 33~65%、5~16%、8~19% が検出された。

各試料中の総残留放射能 (TRR) 及び代謝物は表 8 に示すとおり。

ももにおける主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。(参照 9)

表 8 各試料中の総残留放射能 (TRR) 及び代謝物

| 処理区 | 試料 | TRR (mg/kg) | 試料内分布 | (%TRR) | フロニカミド (%TRR) | 代謝物 (%TRR) |
|-----|----|-------------|-------|--------|---------------|----------------------------------|
| 通常処 | 果実 | 0.100 | 果汁 | 73.2 | 20.3 | E(39.9), C(5.0), B, D(各々 1.5 未満) |
| | | | 絞り粕 | 21.1 | 7.1 | E(9.0), C, B, D(各々 1.0 未満) |

| | | | | | | |
|-----------------------|--------|-------|-----------|------|------|----------------------------------|
| 理 区 | | | 表面 洗浄液 | 5.6 | 2.7 | E, C, B, D (各々0.5 未満) |
| | 葉 | 6.25 | - | - | 32.9 | C(19.3), E(15.8), B, D(各々5.0 未満) |
| 5 倍 処 理 区 | 果 実 | 0.322 | 果汁 | 63.7 | 40.2 | E(12.9), C(3.0), B, D(各々2.0 未満) |
| | | | 絞り粕 | 21.0 | 11.8 | E(4.2), C, B, D (各々1.0 未満) |
| | | | 表面 洗浄液 | 15.3 | 8.6 | E, C, B, D(各々1.0 未満) |
| | 葉 | 24.2 | - | - | 64.9 | C(8.5), E(5.3), D(2.0), B(1.6) |

3 . 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤

好氣的土壤(壤質砂土(米))に ^{14}C フロニカミドを乾土あたり 0.1mg/kg となるように添加し、 20 ± 1 の暗条件下で 30 日間インキュベートし、フロニカミドの好氣的土壤運命試験が実施された。

抽出放射能は処理直後で 101%TAR であったが、30 日後には 13.7%TAR に減衰し、抽出残渣は処理直後で 0.7%TAR であったが、30 日後には 35.2%TAR と増加した。30 日後までの累積 CO_2 は 47%TAR であった。半減期は 1.0 日、 DT_{90} は 3.4 日であった。

主要分解物は E 及び F であり、E は 3 日後に 36.4%TRR、F は 7 日後に 20.2%TRR に達し、その後減衰し 14 日後には 2.0%TAR 未満となった。その他の分解物として B、D 及び C が認められたが、30 日後には全て 2.0%TAR 未満であった。

土壤中における主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解による E(TFNA)の生成と、それに続くピリジン環 6 位の水酸化の結果として F(TFNA)の生成であり、中間体として C(TFNG)、B(TFNG-AM)、D(TFNA)が生成した。これらを経て最終的に CO_2 まで無機化されると考えられた。(参照 10)

(2) 土壤吸脱着試験

6 種類の国内及び国外土壤(壤質砂土(独)、シルト質埴壤土(仏)、埴土(スイス)、砂壤土(スイス)、埴壤土(英)、壤土(日))を用いてフロニカミドの土壤吸脱着試験が実施された。

$K_{\text{ads}}=0.083 \sim 0.558$ 、 $K_{\text{adsOC}}=5 \sim 12$ であり、Freundlich の吸着等温式を用いた場合は、 $K_{\text{Fads}}=0.072 \sim 0.603$ 、 $K_{\text{FadsOC}}=5 \sim 11$ 、 $K_{\text{FdesOC}}=8 \sim 21$ であった。(参照 11)

4 . 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -フロニカミドを pH4、5、7 及び 9 の各緩衝液に 1mg/L となるように加えた後、 25 ± 1 (pH5、7 及び 9)、 50 ± 1 (pH4、5、7 及び 9) 及び 40 ± 1 (pH9) の暗条

件下でインキュベートし、フロニカミドの加水分解試験が実施された。

フロニカミドは pH5 及び 7、25 及び pH4 及び 5、50 の条件下で加水分解は認められず、pH7 及び 9、50 における半減期はそれぞれ 578 日、9.0 日であった。また、pH9 の 40 及び 25 ではそれぞれ 17.1 日及び 204 日であった。主要分解物として B 及び C が認められ、pH9、50 では 120 日後にはフロニカミドは認められず、B 及び C が、それぞれ 11%及び 85%生成した。(参照 12)

(2) 水中光分解試験

¹⁴C-フロニカミドを滅菌緩衝液 (pH7) に 1mg/L となるように加えた後、23±2 で 15 日間キセノン照射(290nm 未満除去) (10.6W/m²、測定波長 290~348nm) し、フロニカミドの水中光分解試験が実施された。

半減期は照射区において 267 日、春期における東京(北緯 35°)の太陽光換算で 1330 日であり、光分解に対して安定であった。(参照 13)

(3) 水中光分解試験(蒸留水、河川水)

¹⁴C-フロニカミドを滅菌蒸留水及び河川水(利根川より採取)に 5mg/L となるように加えた後、25 で 30 日間キセノン照射(290nm 未満除去) (300~400nm 35.7W/m²、300~800nm 285W/m²) し、フロニカミドの蒸留水及び河川水における水中光分解試験が実施された。

半減期は蒸留水で 495 日、河川水で 198 日、春期における東京(北緯 35°)の太陽光換算でそれぞれ 2270 日及び 909 日であり、光分解に対して安定であった。(参照 14)

5. 作物残留試験

果樹、野菜、茶等を用いて、フロニカミド、代謝物 C 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はメタノール抽出した試料を精製後、GC/MS 法及び LC/MS/MS 法で定量するものである。

その結果は別紙 3 のとおりであり、フロニカミドの代謝物 C 及び E の合計値の最高は 100g ai/ha で 7 日目に収穫した茶(荒茶)の 20.4mg/kg であったが、14 日目、21 日目には、それぞれ 8.36 mg/kg、3.13 mg/kg と減衰した。代謝物 C 又は E は、ばれいしょ、ナス、きゅうり、メロン及びウメを用いた試験でフロニカミドを上回る場合があった。(参照 15~17)

上記の作物残留試験結果を用いて、フロニカミド代謝物 C 及び E を暴露評価対象物質として農産物から摂取される推定摂取量を表 9 に示した。

なお、本推定摂取量の算定は、予想される使用方法からフロニカミド、代謝物 C 及び E が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表9 食品中より摂取されるフロニカミド、代謝物C及びEの代謝物の推定摂取量 (単位: µg/人/日)

| 作物名 | 残留値 (mg/kg) | 国民平均 | | 小児 (1~6歳) | | 妊婦 | | 高齢者 (65歳以上) | |
|-------|----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | | 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) |
| ばれいしょ | 0.09 | 36.6 | 3.29 | 21.3 | 1.92 | 39.8 | 3.58 | 27 | 2.43 |
| ナス | 0.91 | 4 | 3.64 | 0.9 | 0.82 | 3.3 | 3.00 | 5.7 | 5.19 |
| きゅうり | 0.39 | 16.3 | 6.36 | 8.2 | 3.20 | 10.1 | 3.94 | 16.6 | 6.47 |
| メロン類 | 0.58 | 0.4 | 0.23 | 0.3 | 0.17 | 0.1 | 0.06 | 0.3 | 0.17 |
| りんご | 0.15 | 35.3 | 5.30 | 36.2 | 5.43 | 30 | 4.50 | 35.6 | 5.34 |
| 日本なし | 0.12 | 5.1 | 0.61 | 4.4 | 0.53 | 5.3 | 0.64 | 5.1 | 0.61 |
| もも | 0.55 | 0.5 | 0.28 | 0.7 | 0.39 | 4 | 2.20 | 0.1 | 0.06 |
| ウメ | 0.69 | 1.1 | 0.76 | 0.3 | 0.21 | 1.4 | 0.97 | 1.1 | 0.76 |
| イチゴ | 0.31 | 0.3 | 0.09 | 0.4 | 0.12 | 0.1 | 0.03 | 0.3 | 0.09 |
| 茶 | 20.4 | 3 | 61.2 | 1.4 | 28.6 | 3.5 | 71.4 | 4.3 | 87.7 |
| 合計 | | | 81.8 | | 41.4 | | 90.3 | | 109 |

注)・残留値は、予想される使用時期・使用回数のうちフロニカミド、代謝物C及びEの合計の最大になる試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙3)。

- ・「ff」：平成10年~12年の国民栄養調査(参照67~69)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたフロニカミド、代謝物C及びEの合計の推定摂取量(µg/人/日)

6. 土壌残留試験

火山灰軽埴土及び沖積灰褐色壤土を用いて、フロニカミド及びフロニカミドと分解物(B、C、D、E及びF)を分析対象とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。

推定半減期は表10のとおりであり、フロニカミドとして0.8~3.5日、フロニカミドと分解物としては、1.3~5.9日であった。(参照18)

表10 土壌残留試験成績(推定半減期)

| 試験 | 濃度 | 土壌 | フロニカミド | フロニカミド 及び分解物 |
|-------|------------|---------|--------|-----------------|
| 容器内試験 | 0.3mg/kg | 火山灰軽埴土 | 1.2日 | 2.0日 |
| | | 沖積灰褐色壤土 | 0.8日 | 1.3日 |
| 圃場試験 | 300g ai/ha | 火山灰軽埴土 | 3.5日 | 5.9日 |
| | | 沖積灰褐色壤土 | 2.7日 | 2.8日 |

容器内試験で純品、圃場試験で顆粒水和剤を使用

7. 一般薬理試験

マウス、ラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 11 に示すとおり。

(参照 19)

表 11 一般薬理試験

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数 匹/群 | 投与量 mg/kg 体重 | 無作用量 mg/kg 体重 | 作用量 mg/kg 体重 | 結果の概要 | |
|--------|-----------------------|------------|-----------------|---|-----------------|-------|--|
| 中枢神経系 | 一般状態 | マウス | 雄 3 雌 3 | 0, 128, 320, 800, 2000 | 128 | 320 | 800mg/kg 体重群以上の雌雄では全例死亡、320mg/kg 体重群の雌で 2/3 例死亡、320mg/kg 体重群以上では認知力、運動性、中枢神経興奮、姿勢運動失調、反射、興奮性症状及び抑制症状。 |
| | | ラット | 雄 5 | 0, 320, 800, 2000, 5000 | 2000 | 5000 | 5000mg/kg 体重群の雄で 2/5 例死亡、自発運動能低下、腹這い、流涎、横臥、あえぎ呼吸、呼吸数の減少、口周囲の血による汚れ、よろめき歩調。 |
| | 睡眠時間延長 ヘキサレブیتال睡眠 | マウス | 雄 8 | 0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800 | 51.2 | 128 | 800mg/kg 体重群では死亡、128mg/kg 体重群以上で用量に依存した睡眠時間の延長、320mg/kg 体重群では対照の約 3.5 倍。 |
| 呼吸循環器系 | 血圧・心拍数 | ラット | 雄 5 | 0, 800, 2000, 5000 | 800 | 2000 | 5000mg/kg 体重群で 4/5 例死亡、2000mg/kg 体重群以上で血圧低下、500mg/kg 体重群で心拍数減少。 |
| 自律神経系 | 体温、瞳孔径 | ラット | 雄 5 | 0, 320, 800, 2000, 5000 | 800 | 2000 | 5000mg/kg 体重群で 2/5 例死亡、2000mg/kg 体重群以上で体温低下及び縮瞳。 |
| 消化器系 | 小腸炭末輸送 | マウス | 雄 8 | 0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800 | 320 | 800 | 800mg/kg 体重群で死亡、320mg /kg 体重群以下では投与による影響なし。 |
| 骨格筋 | 握力 | ラット | 雄 5 | 0, 320, 800, 2000, 5000 | 5000 | - | 5000mg/kg 体重群で 2/5 死亡。投与による影響なし。 |
| 腎臓 | 腎機能 | ラット | 雄 5 | 0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 | 320 | 800 | 5000mg/kg 体重群で pH 減少及びケトン体増加、2000mg/kg 体重群以上でグルコース増加、800mg/kg 体重群以上で Cl 減少、800 又は 2000 mg/kg 体重群で尿量、Na、K の排泄量減少、浸透圧と蛋白質増加。320mg/kg 体重群以下では影響なし。潜血は全群で影響なし。 |

・検体はフロニカミド原体をポリソルベート 80(1%)に懸濁したものをラットについて単回経口投与し、マウスについては腹腔内投与した。

8 . 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フロニカミドの SD ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

急性経口 LD₅₀ は雄で 884mg/kg 体重、雌で 1770mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ は雌雄で 5000mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ は雌雄で 4.90mg/L 超であった。(参照 20 ~ 22)

代謝物 C、E、B 及び F について Wist ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

急性経口 LD₅₀ は実施された代謝物全てにおいて、雌雄で 2000mg/kg 体重超であった。(参照 23 ~ 26)

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制単回経口 (原体 : 0、100、300、600 (雄のみ)、1000mg/kg 体重) 投与による 14 日間の急性神経毒性試験が実施された。

1000mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 30 ~ 60 分後の観察で着地時後肢開脚距離の増加、雄で投与 30 ~ 60 分後の観察で歩行移動距離の減少が認められた。

なお、1000mg/kg 体重投与群の雄一匹が投与翌日に死後発見された。

本試験における無毒性量は、雄で 600mg/kg 体重、雌で 300mg/kg 体重であると考えられた。(参照 27)

9 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、フロニカミド原体は皮膚に対する刺激性は認められず、眼に軽度の刺激性が認められた (参照 28 ~ 29)

ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施されており、フロニカミド原体に皮膚感作性は認められなかった。(参照 30)

10 . 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、1000、7000 ppm : 表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群 | | 100ppm | 1000ppm | 7000ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 15.3 | 154 | 1070 |
| | 雌 | 20.1 | 192 | 1250 |

各投与群で認められた主な所見は表 13 に示すとおり。

本試験において 1000ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、7000ppm 投与群の雌で肝及び脾比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 100ppm (15.3mg/kg 体重/日)、雌で 1000ppm (192mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参

表 13 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|--|
| 7000ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・自発運動の減少 ・MCV、MCH 及び網赤血球数増加 ・赤血球数、Hb、Ht 及び血小板数減少 ・血清中クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム及びカルシウム増加 ・血清中カリウム減少 ・肝及び脾比重量¹増加 ・胸骨髄の低形成及び色素沈着亢進 ・脾の髄外性造血亢進及び色素沈着亢進 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・自発運動の減少 ・MCV、MCH 及び網赤血球数増加 ・赤血球数、Hb 及び Ht 減少 ・血清中グルコース増加 ・肝及び脾比重量増加 ・胸骨髄の低形成及び色素沈着亢進 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾の髄外性造血亢進及び色素沈着亢進 |
| 1000ppm 以上 | ・小葉中心性肝細胞肥大 | 1000ppm 以下毒性所見なし |
| 100ppm | 毒性所見なし | |

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50(雄のみ)、200、1000、2000(雄のみ)、5000(雌のみ)ppm : 表 14 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群 | | 50ppm | 200ppm | 1000ppm | 2000ppm | 5000ppm |
|-------------------------|---|-------|--------|---------|---------|---------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.08 | 12.1 | 60.0 | 119 | - |
| | 雌 | - | 14.5 | 72.3 | - | 340 |

各投与群で認められた主な所見は表 15 に示すとおり。

200ppm 投与群の雄で腎近位尿細管硝子滴沈着が認められたが、この硝子滴は 2u グロブリンの沈着であると確認されており、これは雄ラットに特異的な所見であるため、ヒトにおけるリスク評価には外挿されないものと考えた。

本試験において 1000ppm 投与群雄で腎尿細管好塩基性変化及び顆粒状尿円柱等が、5000ppm 投与群雌で腎近位尿細管細胞空胞化等が認められたため、無毒性量は雄で 200ppm (12.11mg/kg 体重/日)、雌で 1000ppm (72.3mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

¹ 体重比重量を比重量という。(以下同じ)

表 15 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|--|---|
| 5000ppm | | <ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・MCHC 増加 ・Ht 減少 ・血漿中 TG 減少 ・肝及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎近位尿細管細胞空胞化 |
| 2000ppm | | <ul style="list-style-type: none"> ・眼周囲赤色物付着 ・血漿中 TG 減少 ・腎退色 ・小葉中心性肝細胞肥大 |
| 1000ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量増加 ・腎尿細管好塩基性変化及び顆粒状尿円柱 | 1000ppm 以下毒性所見なし |
| 200ppm 以下 | 毒性所見なし | |

：腎近位尿細管硝子滴沈着が 200ppm 以上の雄で認められているが、 2μ グロブリンの沈着が確認されており種特異的变化であることから、無毒性量の根拠とはしなかった。

(3) 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 C : 雄 : 0、50、2000、雌 : 0、200、5000ppm : 表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 代謝物 C のラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群 | | 50ppm | 200ppm | 2000ppm | 5000ppm |
|-------------------------|---|-------|--------|---------|---------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.56 | - | 135 | - |
| | 雌 | - | 16.5 | - | 411 |

全ての投与群において、代謝物 C 投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雄で 2000ppm (135mg/kg 体重/日)、雌で 5000ppm (411mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

(4) 代謝物 E の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 E : 雄 : 0、50、2000、雌 : 0、200、5000ppm : 表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 代謝物 E のラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群 | | 50ppm | 200ppm | 2000ppm | 5000ppm |
|-----------------------|---|-------|--------|---------|---------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.42 | - | 136 | - |
| | 雌 | - | 15.9 | - | 409 |

全ての投与群において、代謝物 E 投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雄で 2000ppm (136mg/kg 体重/日)、雌で 5000ppm (409mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた強制経口(原体:0、3、8、20、50(雌のみ) 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。

50mg/kg 体重/日投与群の雌で嘔吐、虚脱、疲弊及び痙攣(1 例は投与 4 週目に切迫屠殺し、投与 9 週目に虚脱、疲弊症状が認められた別の 1 例については投与中止とした)、体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数減少、網状赤血球数増加が、また各一例ずつではあるが腎尿細管空胞化及び回盲弁部の出血が認められた。臍浮腫、胸腺退縮は瀕死期に切迫殺した一例に認められた。

本試験において 50mg/kg 体重/日投与群の雌で網状赤血球数増加等が認められたため、無毒性量は雌雄で 20mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 35)

(6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、200、1000、10000 ppm: 表 18 参照)投与によるの亜急性毒性試験が実施された。

表 18 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群 | | 200ppm | 1000ppm | 10000ppm |
|-----------------------|---|--------|---------|----------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 13 | 67 | 625 |
| | 雌 | 16 | 81 | 722 |

10000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。神経毒性は認められない。

本試験において 10000ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄で 1000ppm(雄:67mg/kg 体重/日、雌:81mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 36)

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 6 匹)を用いた強制経口(原体:0、3、8、20mg/kg 体重)投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

20mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 及び網状赤血球数増加、雄で MCV 増加、腎比重量増加、雌で体重増加抑制、心及び甲状腺比重量増加が認められた。

本試験において 20mg/kg 体重/日投与群の雌雄で網状赤血球数増加が認められたこと等から、無毒性量は雌雄で 8mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

(2) 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 52 匹、衛生群 : 14 匹 (52 週後に 10 匹を中間屠殺)、衛生群 : 10 匹 (26 週後に中間屠殺)) を用いた混餌 (原体: 雄: 0、50、100、200、1000、雌: 0、200、1000、5000ppm : 表 19 参照) 投与による 104 週間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 19 ラット 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

| 投与群 | | 50ppm | 100ppm | 200ppm | 1000ppm | 5000ppm |
|-----------------------|---|-------|--------|--------|---------|---------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.84 | 3.68 | 7.32 | 36.5 | - |
| | 雌 | - | - | 8.92 | 44.1 | 219 |

各投与群で認められた主な所見は表 20 に示すとおり。

本試験において 1000ppm 投与群雄又は 5000ppm 投与群雌で慢性腎症が認められたこと等から、無毒性量は雄で 200ppm(7.32mg/kg 体重/日)、雌で 1000ppm (44.1mg/kg 体重/日)であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 38)

表 20 ラット 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---------|---|--|
| 5000ppm | | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Ht、Hb、MCHC 及び赤血球数減少 ・ 血漿中 γ-GTP 及び総コレステロール増加 ・ 血漿中 TG 減少 ・ 尿比重減少 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 副腎比重量減少 ・ 肝暗調化及び小葉像明瞭 ・ 下腿横紋筋線維萎縮 ・ 前胃びらん・潰瘍 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞) ・ 慢性腎症、近位尿細管空胞化及び近位尿細管褐色色素 (リポフスチン) 沈着 ・ 白内障、網膜萎縮 |

| | | |
|-----------|--|------------------|
| 1000ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・尿比重減少、尿量増加 ・前胃びらん・潰瘍 ・腎尿細管好塩基性変化、顆粒状尿円柱及び慢性腎症 | 1000ppm 以下毒性所見なし |
| 200ppm 以下 | 毒性所見なし | |

：腎近位尿細管硝子滴沈着が 1000ppm 以上の雄で認められているが、2u グロブリンの沈着が確認されており種特異的变化であることから、毒性所見から除外した。

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹、衛星群 : 一群雌雄各 10 匹 (52 週時に中間屠殺)、衛星群 : 一群雌雄各 10 匹 (26 週時に中間屠殺)) を用いた混餌 (原体 : 0、250、750、2250 ppm : 表 21 参照) 投与による 78 週間の発がん性試験が実施された。

表 21 マウス 78 週間発がん性試験の平均検体摂取量

| 投与群 | | 250ppm | 750ppm | 2250ppm |
|-----------------------|---|--------|--------|---------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 29 | 88 | 261 |
| | 雌 | 38 | 112 | 334 |

各投与群で認められた主な所見は表 22 及び 23 に示すとおり。

本試験において肺腫瘍の増加が認められた。雌雄ともに無毒性量は設定されなかった。(参照 39)

表 22 マウス 78 週間発がん性試験で認められた毒性所見 (腫瘍性病変以外)

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|--|---|
| 2250ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量減少 ・脾色素沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾色素沈着 ・胸骨髄細胞低形成及び色素沈着 |
| 750ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・肺結節増加 ・肺胞・細気管支上皮過形成 | <ul style="list-style-type: none"> ・肺血管周囲単核細胞浸潤 ・胸骨髄細胞低形成 |
| 250ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・肺終末細気管支上皮細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾髄外性造血亢進 ・胸骨髄色素沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・肺終末細気管支上皮細胞肥大 |

表 23 マウス発がん性試験で認められた肺腫瘍

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|----|----|------|------|------|----|-----|------|------|
| 投与群 (ppm) | | 0 | 250 | 750 | 2250 | 0 | 250 | 750 | 2250 |
| 検査動物数 | | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 肺 | 腺腫 | 7 | 25** | 25** | 33** | 9 | 20* | 30** | 24** |
| | 腺癌 | 4 | 6 | 12* | 12* | 0 | 3 | 3 | 7** |

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05、** : p<0.01

(4) 78 週間発がん性試験 -追加試験- (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、25、80、250 ppm : 表 24 参照) 投与による 78 週間の発がん性試験が実施された。

表 24 マウス 78 週間発がん性試験 (追試) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 10ppm | 25ppm | 80ppm | 250ppm |
|-----------------------|---|-------|-------|-------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.2 | 3.14 | 10.0 | 30.3 |
| | 雌 | 1.42 | 3.66 | 11.8 | 36.3 |

250ppm 投与群の雌雄で肺終末細気管支上皮細胞過形成/肥大、肺腫瘍 (肺腺腫及び肺癌) が、雄で肺腫瘍が認められた。肺腫瘍の頻度については表 25 に示す。

本試験において 250ppm 投与群の雌雄で肺腺腫及び肺癌が認められたこと等から、無毒性量は雌雄で 80ppm (雄 : 10.0mg/kg 体重/日、雌 : 11.8mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

表 25 マウス発がん性試験で認められた肺腫瘍

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|---------------|----|----|----|----|------|----|----|----|----|-----|
| 投与群 (ppm) | | 0 | 10 | 25 | 80 | 250 | 0 | 10 | 25 | 80 | 250 |
| 検査動物数 | | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 肺 | 細気管支・ 肺胞腺腫 | 8 | 11 | 12 | 11 | 21** | 10 | 8 | 11 | 14 | 13 |
| | 細気管支・ 肺胞癌 | 3 | 6 | 13 | 4 | 9 | 1 | 4 | 2 | 3 | 3 |
| | 腺腫 + 癌 | 11 | 16 | 15 | 14 | 27** | 10 | 12 | 12 | 16 | 16 |

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05、** : p<0.01

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、300、1800ppm : 表 26 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26 2 世代繁殖試験における検体摂取量

| 投与群 | | 50ppm | 300ppm | 1800ppm | |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------|---------|-----|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 親 P 雄 | 児 F ₁ 雄 | 3.07 | 18.3 | 109 |
| | 親 P 雌 | 児 F ₁ 雌 | 4.67 | 28.2 | 164 |
| | 親 F ₁ 雄 | 児 F ₂ 雄 | 3.39 | 20.7 | 125 |
| | 親 F ₁ 雌 | 児 F ₂ 雌 | 4.95 | 30.5 | 177 |

親動物では 1800ppm 投与群の雌雄で肝 (F₁) 及び腎(P 雄及び F₁ 雌雄)比重量増加、雄で精囊 (F₁) 及び甲状腺 (P) 比重量増加、腎退色 (P、F₁)、尿細管好塩基性化及び顆粒状尿円柱 (P、F₁)、雌で副腎及び卵巣比重量減少 (P)、近位尿細管空胞化 (P、F₁)、腔開口遅延(F₁)が認められた。300ppm 以上投与群の雄で腎近位尿細管硝子滴沈着が認められているが、2u グロブリンの沈着が確認されており種特異的变化であることから、無毒性量の根拠とはしなかった。

児動物では 1800ppm 投与群の雌で子宮比重量減少(F₁)が認められた。

本試験において 1800ppm 投与群の親動物雌雄で肝及び腎比重量増加が、児動物雌で子宮比重量減少が認められたこと等から、無毒性量は親動物の雌雄で 300ppm(P 雄 : 18.3mg/kg 体重/日、P 雌 : 28.2mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 20.7mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 30.5mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 1800ppm(F₁ 雄 : 109mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 125mg/kg 体重/日)、雌で 300ppm(F₁ 雌 : 28.2mg/kg 体重/日、F₂ 雌 : 30.5mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 41)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6 ~ 19 日に強制経口 (原体 : 0、20、100、500 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、500mg/kg 体重/日投与群で肝比重量増加、小葉中心性肝細胞腫大、腎尿細管空胞化が認められた。

胎児では 500mg/kg 体重/日投与群で頸肋骨の発現頻度の上昇が認められた。

本試験において 500mg/kg 体重/日投与群の母動物で小葉中心性肝細胞腫大が、胎児で頸肋骨の発現頻度の上昇が認められたこと等から、無毒性量は母動物及び胎児で 100mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 42)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6 ~ 27 日に強制経口 (原体 : 0、2.5、7.5、25mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、25mg/kg 体重/日で体重増加抑制が認められた。

胎児では投与の影響は認められなかった。

本試験において 25mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は、母動物で 7.5mg/kg 体重/日、胎児で 25mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 43)

13. 遺伝毒性試験

フロニカミドの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウスを用いた小核試験、マウス結腸、肝及び肺におけるコメットアッセイが実施された。試験結果は全て陰性であった。

従って、フロニカミドに遺伝毒性はないものと考えられた。(表 27) (参照 44 ~ 49)

表 27 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

| 試験 | | 対象 | 投与量・処理濃度 | 結果 |
|------------------------------------|----------------------------------|---|--|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 (参照 43) | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株 | 61.7 ~ 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 (参照 45) | マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ⁺ -3.7.2.C | 28.3 ~ 2290 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 (参照 44) | チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞 (CHL) | 573 ~ 2290 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> <i>/in vitro</i> | UDS 試験 (参照 47) | SD ラット (肝細胞) (一群雄 6 匹) | 0, 600, 2000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 (参照 46) | ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) | 雄: 0, 250, 500, 1000 雌: 0, 125, 250, 500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回) 強制経口投与 | 陰性 |
| | コメットアッセイ (結腸、肝臓、肺) (参照 48) | ddY マウス (一群雄 4 匹) | 0, 375, 750, 1500 mg/kg 体重 強制単回経口投与 | 陰性 |

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B、C、E 及び F の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は陰性であった。(表 28) (参照 50 ~ 53)

表 28 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

| 試験 | | 被験物質 | 対象 | 処理濃度 | 結果 |
|-----------------|--------------------------|-------|---|--|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 (参照 49 ~ 52) | 代謝物 B | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株 | 33 ~ 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9) | 陰性 |
| | | 代謝物 C | | 5 ~ 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9) | 陰性 |

| | | | | |
|--|--|-------|--|----|
| | | 代謝物 E | 33 ~ 5000 μ g/7 $^{\circ}$ レト (+/-S9) | 陰性 |
| | | 代謝物 F | 33 ~ 5000 μ g/7 $^{\circ}$ レト (+/-S9) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の毒性試験

(1) 3日間混餌投与によるマウス肺での細胞分裂解析

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用い 3 日間混餌 (原体 : 0、80、250、750、2250ppm、0、12.3、40.9、130、340 mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU 免疫染色によるマウス肺での細胞分裂解析が実施された。

750ppm 以上投与群で肺細胞気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められた。80ppm 投与群にはこの作用は認められず、80 ~ 250ppm の間にミトジェーン活性の閾値が存在すると考えられた。(参照 54)

(2) 3日間混餌投与による肺における細胞分裂のマウスとラット間の種差比較試験

ICR マウス及び Wistar ラット (ともに一群 5 匹) を用い 3 日又は 7 日間混餌 (原体 : マウス : 0、2250ppm、ラット : 0、5000ppm、マウス : 0、374 ~ 386、ラット : 0、392 ~ 403mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU 免疫染色による肺の細胞分裂解析によりマウスとラット間の種差比較試験が実施された。

マウスでは 3 日及び 7 日間の投与後に 2250ppm 投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められたが、ラットでは両投与期間ともに増加は認められなかった。(参照 55)

(3) 28日間混餌投与及びその回復試験におけるマウス肺への作用とその回復性

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用い 28 日間混餌 (原体 : 0、2250ppm、0、303 mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、光学顕微鏡によるクララ細胞の形態変化や数の変化の観察、BrdU 免疫染色によるマウス肺での細胞分裂解析及び 28 日投与群とその回復群のマウスの肺について電子顕微鏡学的検査が実施された。

28 日間混餌投与した 2250ppm 投与群では肺細胞気管支上皮細胞の細胞分裂亢進、クララ細胞の突出、肥大、細胞質の分泌顆粒増加及び肥大が認められたが、回復群 (1 週間後、2 週間後及び 4 週間後) では BrdU 陽性細胞の増加は認められず、クララ細胞は投与 1 週間後には正常形態に回復した。(参照 56)

(4) フロニカミド及びその代謝物 C、E、B を用いた短期間混餌投与試験におけるマウス肺での BrdU による細胞分裂解析

ICR マウス (一群 5 匹) を用い 3 日又は 7 日間混餌 (フロニカミド、代謝物 C、E 及び B 各々 : 0、2250ppm、フロニカミド : 0、330 ~ 389、代謝物 C : 0、318 ~ 402、E : 0、336 ~ 364、B : 0、332 ~ 385mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本

を作製し、フロニカミド及びその代謝物 C、E、B の BrdU 免疫染色によるマウス肺の細胞分裂解析が実施された。

フロニカミドでは 3 日及び 7 日間の投与後に 2250ppm 投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められたが、代謝物では両投与期間ともに増加は認められなかった。(参照 57)

(5) フロニカミド及びイソニアジドのマウス 3 系統の 3 日間混餌投与による肺の細胞分裂解析比較試験

ICR マウス (一群 5 匹)、B6C3F1 マウス (一群 5 匹) 及び C57 マウス (一群 5 匹) を用いフロニカミド又はイソニアジドを 3 日混餌 (フロニカミド、イソニアジド各々 : 0、2250ppm、フロニカミド : 0、299 ~ 306、イソニアジド : 0、290 ~ 325mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU 免疫染色によるマウス肺の細胞分裂解析を行い、フロニカミド及びイソニアジドに対するマウス 3 系統間の比較試験が実施された。

フロニカミドでは ICR マウスの 2250ppm 投与群でのみ肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められたが、イソニアジドでは 3 系統全てのマウスの 2250ppm 投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められ、その増加レベルは ICR>B6C3F1>C57 マウスであった。(参照 58)

(6) ラットを用いた繁殖毒性試験におけるメカニズム試験

ラットを用いた繁殖試験 (1 1 . 1) の F₁ 世代で正常分娩したペアの雌雄各親 8 匹から採取した血清を用いて、血清中の性腺刺激ホルモン及び性ホルモン濃度 (雄 : FSH、LH、テストステロン、雌 : FSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン) に対するフロニカミド投与の影響について確認が行われるとともに、フロニカミドのエストロゲン受容体 (及び) に対するエストロゲン様活性の影響を確認するためレセプターバインディングアッセイが実施された。

ホルモン測定については、1800ppm 群の雌で FSH 増加、エストラジオールの減少傾向が、300ppm 投与群以上の雌で LH 増加が認められた。

レセプターバインディングアッセイの結果、フロニカミドはエストロゲン受容体 及び とエストラジオールとほぼ同等に結合親和力を持つ蛍光リガンドの結合を生物学的に意味のあるレベルで阻害しなかった。

フロニカミド投与により、詳細なメカニズムは明らかではないがエストラジオール生成及び血中濃度が減少するが、エストロゲン受容体へ直接関与するものではなく、その影響と FSH 及び LH が増加するといった正のフィードバック機構には用量相関があると考えられた。(参照 59)

・総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「フロニカミド」の評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、主な排泄経路は尿中であった。尿中からはフロニカミドが多く認められ、主要代謝物として D が、その他の代謝物として I、G、B、J、E、E 抱合体及び I 抱合体が認められた。糞中からはわずかではあるがフロニカミド及び代謝物として D、G、B、I、E、E 抱合体及び I 抱合体等が認められた。胆汁中からはわずかではあるがフロニカミド及び代謝物として D 及び C が認められた。主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられる。

小麦、ばれいしょ及びももを用いた植物体内運命試験が実施されており、玄麦、ばれいしょ塊茎及びもも果実中の残留放射量はわずかであり、その内容としてフロニカミド、主要代謝物として C 及び E が認められた。

土壌中運命試験が実施されており、フロニカミドの土壌中半減期は好氣的条件下で 1.0 日であり、主要分解物として CO₂ が認められた。その他、代謝物として E 及び F が認められたが、投与 30 日後には減衰した。

水中加水分解及び光分解試験が実施されており、加水分解試験でのフロニカミドの半減期は pH7 及び 9、50 でそれぞれ 578 日、9.0 日、pH9、40 及び 25 でそれぞれ 17.1 日、204 日であり、主要分解物として B 及び C が認められ、pH5 及び 7、25 及び pH4 及び 5、50 では安定であった。水中光分解試験でのフロニカミドの半減期は滅菌緩衝液、滅菌蒸留水及び河川水でそれぞれ春期における東京（北緯 35°）の太陽光換算で 1330 日、2270 日及び 909 日であり、光分解に対して安定であった。

果樹、野菜、茶等を用いて、フロニカミド、代謝物 C 及び E を分析対象とした作物残留試験が実施されており、フロニカミドの最高値は 100g ai/ha で 7 日目に収穫した茶（荒茶）の 22.7mg/kg であったが、14 日目、21 日目には、それぞれ 7.77 mg/kg、2.67 mg/kg と減衰した。代謝物 C 及び E についても最高値は 100g ai/ha で 7 日目に収穫した茶（荒茶）であり、それぞれ 2.23mg/kg、0.42mg/kg であったが、21 日目には、1.17 mg/kg、0.14 mg/kg に減衰した。

火山灰軽埴土及び沖積灰褐色系壤土を用いて、フロニカミド及び分解物（B、C、D、E 及び F）を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施されており、半減期はフロニカミドとして 0.8～3.5 日であり、フロニカミド及び分解物としては、1.3～5.9 日であった。

フロニカミドの急性経口 LD₅₀ はラットの雄で 884mg/kg 体重、雌で 1770mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 5000mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で 4.90mg/L 超であった。

代謝物 C、E、B 及び F の急性経口 LD₅₀ はそれぞれラットの雌雄で 2000mg/kg 体重超であった。

急性神経毒性試験で得られた無毒性量はラットで 600 mg/kg 体重であった。急性神経毒性は認められなかった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで 15.3mg/kg 体重/日、ラットで 12.1mg/kg 体重/日、イヌで 20mg/kg 体重/日であった。

亜急性神経毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 67mg/kg 体重/日であった。神経毒性は認められない。

マウスの発がん性試験で ICR マウスで高率に認められる自然発症性の肺胞終末細気管支上皮腫瘍が認められたことから、肺腫瘍についてのメカニズム試験が実施された。

フロニカミドがマウスの肺腫瘍を誘発した明らかな機序を解明することはできなかったが、フロニカミドがマウスの細気管支上皮細胞、特にクララ細胞の細胞分裂を亢進させることが確認された。また、ラット、他の 2 系統のマウス及び代謝物 C、E 及び B を投与した ICR マウスでは肺細胞の細胞分裂亢進が認められなかったこと、全ての遺伝毒性試験の結果が陰性であること等を総合的に勘案すると、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、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。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、イヌで 8mg/kg 体重/日、ラットで 7.32mg/kg 体重/日、マウスで 10mg/kg 体重/日であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親動物で卵巣比重量減少、児動物の雌で子宮比重量減少及び性成熟遅延が認められ、これは血中エストロジオール濃度の減少に関連した変化であるが、エストロゲン受容体へ直接関与するものではなく、繁殖能力に悪影響を与えるほどのものではないと考えられた。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 18.3mg/kg 体重/日であると考えられた。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児で 100mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 7.5mg/kg 体重/日、胎児で 25mg/kg 体重/日であると考えられた。いずれも催奇形性は認められない。

フロニカミドの細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* 肝 UDS 試験、マウスを用いた小核試験、マウス結腸、肝及び肺におけるコメットアッセイが実施されており、全ての試験において陰性の結果が得られた。従って、フロニカミドに遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物 B、C、E 及び F の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は陰性であった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフロニカミド、代謝物 C 及び E と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 29 のとおりである。

表 29 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種 | 試験 | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ¹⁾ |
|-----|--------------------------------|--|--|--|
| マウス | 90日間 亜急性 毒性試験 | 雄：15.3 雌：192 | 雄：154 雌：1250 | 雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：肝及び脾比重量増加等 |
| | 78週間 発がん性 試験 | 雄：10.0 雌：11.8 | 雄：30.3 雌：36.3 | 雌雄：肺腺腫及び肺癌 |
| ラット | 90日間 亜急性 毒性試験 | 雄：12.1 雌：72.3 | 雄：60.0 雌：340 | 雄：腎尿細管好塩基性変化等 雌：腎近位尿細管細胞空胞化等 |
| | 90日間 亜急性 神経毒性 試験 | 雄：67 雌：81 | 雄：625 雌：722 | 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない) |
| | 104週間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 | 雄：7.32 雌：44.1 | 雄：36.5 雌：219 | 雄雌：慢性腎症等 (発がん性は認められない) |
| | 2世代 繁殖試験 | 親動物： P雄：18.3 P雌：28.2 F ₁ 雄：20.7 F ₁ 雌：30.5 児動物： F ₁ 雄：109 F ₁ 雌：28.2 F ₂ 雄：125 F ₂ 雌：30.5 | 親動物 P雄：109 P雌：164 F ₁ 雄：125 F ₁ 雌：177 児動物 F ₁ 雄：- F ₁ 雌：164 F ₂ 雄：- F ₂ 雌：177 | 親動物雌雄：肝及び腎比重量増加 児動物雌：子宮比重量減少等 |
| | 発生毒性 試験 | 母動物及び胎児： 100 | 母動物及び胎児： 500 | 母動物：小葉中心性肝細胞腫大等 胎児：頸肋骨の発現頻度の上昇 (催奇形性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性 試験 | 母動物：7.5 胎児：25 | 母動物：25 胎児：- | 母動物：体重増加抑制 (催奇形性は認められない) |
| イヌ | 90日間 亜急性毒 性試験 | 雌雄：20 | 雄：- 雌：50 | 雌：網状赤血球数増加等 |
| | 1年間 慢性毒 性試験 | 雌雄：8 | 雌雄：20 | 雌雄：網状赤血球数増加等 |

¹⁾最小毒性量で認められた毒性所見の概要等

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日許容摂取量(ADI)を設定した。

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.073mg/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) | 104 週間 |
| (投与方法) | 混餌投与 |
| (無毒性量) | 7.32mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

< 別紙 1 : 代謝物/分解物略称 >

| 略称 | 化学名 |
|----|---|
| B | <i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycinamide |
| C | <i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycine |
| D | 4-trifluoromethylnicotinamide |
| E | 4-trifluoromethylnicotinic acid |
| F | 6-hydroxy-4-trifluoromethylnicotinic acid |
| G | <i>N</i> -cyanomethyl-4-trifluoromethylnicotinamide 1-oxide |
| H | <i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycine 1-oxide |
| I | 4-trifluoromethylnicotinamide 1-oxide |
| J | 6-hydroxy-4-trifluoromethylnicotinamide |

< 別紙 2 : 検査値等略称 >

| 略称 | 名称 |
|------|-------------------|
| BrdU | 5-プロモ-2'-デオキシウリジン |
| FSH | 卵胞刺激ホルモン |
| Hb | ヘモグロビン |
| Ht | ヘマトクリット |
| LH | 黄体刺激ホルモン |
| 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 |
| TG | トリグリセリド |

< 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) | | | | | | |
|---------------------------------|---------------------------------|------------------|-----------|------------|------------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| | | | | | フロニカミド | | 代謝物C | | 代謝物E | | 合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 |
| ばれいしょ (塊茎) 2000年 2003年 | 4 4 2 | 75-120 | 2 | 7 | 0.01 | 0.01* | 0.04 | 0.02* | 0.05 | 0.03* | 0.06* |
| | | | | 14 | <0.01 | <0.01 | 0.08 | 0.03* | 0.08 | 0.03* | 0.07* |
| | | | | 30 | <0.01 | <0.01 | 0.06 | 0.04* | 0.06 | 0.04* | 0.09* |
| ナス (果実) 2001年 | 2 | 150 | 2 | 1 | 0.22 | 0.17 | 0.11 | 0.09 | 0.03 | 0.03 | 0.29 |
| | | | | 3 | 0.17 | 0.14 | 0.18 | 0.13 | 0.05 | 0.04 | 0.31 |
| | | | | 7 | 0.09 | 0.05 | 0.29 | 0.19 | 0.09 | 0.08 | 0.32 |
| ナス (果実) 2003年 | 2 | 100 | 3 | 1 | 0.29 | 0.23 | 0.48 | 0.38 | 0.26 | 0.17 | 0.78 |
| | | | | 3 | 0.23 | 0.16 | 0.67 | 0.47 | 0.17 | 0.15 | 0.78 |
| | | | | 7 | 0.07 | 0.06 | 0.92 | 0.67 | 0.21 | 0.18 | 0.91 |
| | | | | 14 | 0.01 | 0.01* | 0.80 | 0.68 | 0.34 | 0.20 | 0.89* |
| | | | | 21 | <0.01 | 0.01* | 0.69 | 0.59 | 0.23 | 0.16 | 0.76* |
| | | | | 28 | <0.01 | <0.01 | 0.50 | 0.41 | 0.14 | 0.10 | 0.52* |
| | | | | 35 | <0.01 | <0.01 | 0.34 | 0.25 | 0.10 | 0.06 | 0.32* |
| 42 | <0.01 | <0.01 | 0.24 | 0.18 | 0.08 | 0.04 | 0.23* | | | | |
| きゅうり (果実) 2000年 2003年 | 4 4 4 2 2 2 2 | 100-150 | 3 | 1 | 0.18 | 0.13 | 0.22 | 0.11 | 0.18 | 0.09 | 0.33 |
| | | | | 3 | 0.16 | 0.12 | 0.24 | 0.12 | 0.18 | 0.11 | 0.35 |
| | | | | 7 | 0.08 | 0.06 | 0.23 | 0.15 | 0.28 | 0.18 | 0.39 |
| | | | | 14 | 0.02 | 0.02* | 0.11 | 0.09 | 0.20 | 0.17 | 0.28* |
| | | | | 21 | 0.01 | 0.01* | 0.09 | 0.07 | 0.18 | 0.12 | 0.02* |
| | | | | 28 | 0.01 | 0.01* | 0.08 | 0.06 | 0.12 | 0.08 | 0.15* |
| | | | | 35 | <0.01 | <0.01 | 0.06 | 0.04 | 0.08 | 0.06 | 0.11* |
| 42 | <0.01 | <0.01 | 0.04 | 0.04 | 0.06 | 0.04 | 0.09* | | | | |
| メロン (果実) 2001年 | 2 | 150 | 2 | 1 | 0.04 | 0.02* | 0.03 | 0.02 | 0.15 | 0.09 | 0.13* |
| | | | | 3 | 0.03 | 0.02* | 0.04 | 0.03 | 0.17 | 0.09 | 0.14* |
| | | | | 7 | 0.02 | 0.02* | 0.05 | 0.04 | 0.21 | 0.14 | 0.20* |
| メロン (果実) 2003年 | 2 2 2 2 2 1 | 125-150 | 2 | 1 | 0.03 | 0.02 | <0.01 | 0.01* | 0.04 | 0.04 | 0.07* |
| | | | | 7 | 0.04 | 0.02 | 0.03 | 0.02 | 0.10 | 0.09 | 0.13 |
| | | | | 14 | 0.05 | 0.03 | 0.08 | 0.06 | 0.26 | 0.19 | 0.28 |
| | | | | 28 | 0.07 | 0.05 | 0.15 | 0.10 | 0.57 | 0.43 | 0.58 |
| | | | | 42 | 0.02 | 0.02 | 0.17 | 0.12 | 0.42 | 0.38 | 0.52 |
| | | | | 50 | <0.01 | <0.01 | 0.11 | 0.08 | 0.33 | 0.31 | 0.40* |
| りんご (果実) 2001年 2003年 | 4 2 4 2 | 250-313 | 2 | 14 | 0.36 | 0.11 | 0.02 | 0.01* | 0.05 | 0.03 | 0.15* |
| | | | | 21 | 0.07 | 0.06 | <0.01 | <0.01 | 0.04 | 0.04 | 0.11* |
| | | | | 28 | 0.28 | 0.10 | 0.03 | 0.01* | 0.05 | 0.04 | 0.15* |
| | | | | 42 | 0.13 | 0.09 | 0.02 | 0.02 | 0.04 | 0.04 | 0.15 |
| なし (果実) 2000年 | 2 | 250-350 | 3 | 14 | 0.06 | 0.06 | 0.02 | 0.02* | 0.06 | 0.04* | 0.12* |
| | | | | 21 | 0.06 | 0.04 | 0.02 | 0.01* | 0.07 | 0.04* | 0.09* |
| | | | | 28 | 0.07 | 0.05 | 0.03 | 0.01 | 0.11 | 0.05 | 0.11 |
| なし (果実) 2003年 | 2 | 175 | 2 | 14 | 0.05 | 0.03* | <0.01 | <0.01 | 0.05 | 0.04* | 0.08* |
| | | | | 28 | 0.05 | 0.03 | 0.01 | 0.01* | 0.08 | 0.05 | 0.09* |
| | | | | 42 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.05 | 0.04 | 0.06* |
| | | | | 56 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.08 | 0.04 | 0.06* |
| もも (果肉) 2000年 | 2 | 350 | 3 | 14 | 0.63 | 0.39 | 0.15 | 0.10 | 0.06 | 0.06 | 0.55 |
| | | | | 21 | 0.29 | 0.24 | 0.12 | 0.09 | 0.08 | 0.07 | 0.40 |
| | | | | 28 | 0.31 | 0.23 | 0.13 | 0.10 | 0.07 | 0.06 | 0.39 |
| もも (果皮) 2000年 | 2 | 350 | 3 | 14 | 1.42 | 0.98 | 0.33 | 0.20 | 0.20 | 0.14 | 1.32 |
| | | | | 21 | 0.68 | 0.56 | 0.24 | 0.19 | 0.33 | 0.22 | 0.97 |
| | | | | 28 | 0.66 | 0.48 | 0.30 | 0.21 | 0.27 | 0.18 | 0.87 |
| もも (果肉) 2003年 | 2 | 250 | 2 | 12-14 | 0.20 | 0.17 | 0.02 | 0.02 | 0.03 | 0.02* | 0.21* |
| | | | | 27-28 | 0.15 | 0.11 | 0.04 | 0.03 | 0.05 | 0.03* | 0.17* |
| | | | | 20-42 | 0.10 | 0.10 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03* | 0.16* |
| もも (果皮) 2003年 | 2 | 250 | 2 | 14 | 0.65 | 0.58 | 0.07 | 0.06 | 0.06 | 0.04* | 0.68* |
| | | | | 27-28 | 0.35 | 0.27 | 0.08 | 0.06 | 0.14 | 0.07* | 0.40* |
| | | | | 20-42 | 0.25 | 0.21 | 0.08 | 0.08 | 0.09 | 0.06 | 0.35 |

| 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) | | | | | | |
|------------------------------|---------------|------------------|-----------|------------|------------|------|------|------|------|------|------|
| | | | | | フロニカミド | | 代謝物C | | 代謝物E | | 合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 |
| ウメ (果実) 2001年 2003年 | 4 | 125-250 | 2 | 7 | 0.44 | 0.31 | 0.07 | 0.03 | 0.34 | 0.14 | 0.48 |
| | 4 | | | 14 | 0.27 | 0.19 | 0.07 | 0.04 | 0.35 | 0.20 | 0.43 |
| | 2 | | | 21 | 0.36 | 0.25 | 0.10 | 0.08 | 0.47 | 0.36 | 0.69 |
| | 2 | | | 28 | 0.20 | 0.09 | 0.09 | 0.05 | 0.27 | 0.19 | 0.33 |
| | 2 | | | 42 | 0.09 | 0.08 | 0.07 | 0.04 | 0.12 | 0.09 | 0.21 |
| イチゴ (果実) 2001年 | 2 | 100-125 | 2 | 1 | 0.37 | 0.23 | 0.02 | 0.02 | 0.05 | 0.05 | 0.30 |
| | | | | 3 | 0.46 | 0.22 | 0.03 | 0.02 | 0.09 | 0.07 | 0.31 |
| | | | | 7 | 0.25 | 0.15 | 0.04 | 0.04 | 0.12 | 0.08 | 0.27 |
| 茶 (荒茶) 2001年 | 2 | 100 | 1 | 7 | 22.7 | 17.9 | 3.06 | 2.23 | 0.42 | 0.30 | 20.4 |
| | | | | 14 | 7.77 | 6.08 | 2.37 | 2.05 | 0.28 | 0.23 | 8.36 |
| | | | | 21 | 2.67 | 1.82 | 1.54 | 1.17 | 0.20 | 0.14 | 3.13 |
| 茶 (湯浸出) 2001年 | 2 | 100 | 1 | 7 | 18.2 | 16.3 | 2.85 | 2.16 | 0.30 | 0.24 | 18.7 |
| | | | | 14 | 6.98 | 6.56 | 2.30 | 2.15 | 0.23 | 0.22 | 8.93 |
| | | | | 21 | 2.18 | 1.84 | 1.35 | 1.14 | 0.17 | 0.13 | 3.11 |

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数

- ・試験にはすべて顆粒水和剤を用いた。
- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

< 参照 >

- 1 農薬抄録フロニカミド（殺虫剤）（平成 17 年 5 月 9 日改訂）：石原産業株式会社、2005 年、公表予定(HP：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 2 [¹⁴C] フロニカミドを経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける薬物動態（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2001 年、未公表
- 3 [¹⁴C] フロニカミドを単回経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける放射能の排泄及び体内分布に関する研究（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2002 年、未公表
- 4 フロニカミドを反復経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける排泄及び分布試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2002 年、未公表
- 5 [¹⁴C] フロニカミドを経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける標識放射能の胆汁中排泄試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2002 年、未公表
- 6 ラットにおける [¹⁴C] フロニカミドの代謝（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2002 年、未公表
- 7 [¹⁴C] フロニカミドの小麦における植物代謝（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2002 年、未公表
- 8 ¹⁴C-フロニカミドのばれいしょにおける植物代謝（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2002 年、未公表
- 9 ¹⁴C-IKI-220 のももにおける植物代謝（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2002 年、未公表
- 10 [¹⁴C] フロニカミドの好氣的土壌代謝試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2002 年、未公表
- 11 土壌吸着性試験（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2002 年、未公表
- 12 フロニカミドの加水分解試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2000 年、未公表
- 13 フロニカミドの水中光分解運命試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2000 年、未公表
- 14 フロニカミドの蒸留水および自然水中における光分解速度（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 15 フロニカミドの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 16 フロニカミドの作物残留試験成績：石原産業（株）中央研究所、2004 年、未公表
- 17 フロニカミドの作物残留試験成績：日本食品分析センター、2003 年、未公表
- 18 フロニカミドの土壌残留試験成績：石原産業（株）中央研究所、2000 年、未公表
- 19 生体の機能に及ぼす影響に関する試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 20 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2001 年、未公表
- 21 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC.（米）、2000 年、未公表
- 22 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Scienced Ltd.（英）、2000 年、未公表
- 23 TFNG のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2002 年、未公表
- 24 TFNA のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2002 年、未公表

- 25 TFNA-AM のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表
- 26 TFNA-OH のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表
- 27 ラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, Inc. (米)、2001 年、未公表
- 28 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 29 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 30 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 31 マウス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) : Ricerca, LLC. (米)、2001 年、未公表
- 32 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) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 33 TFNG の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 : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 34 TFNA の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 : 石原産業株式会社、2004 年、未公表
- 35 イヌを用いたカプセル経口投与における 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, Inc. (米)、2001 年、未公表
- 36 ラットにおける混餌投与による 90 日間反復投与神経毒性試験 : WIL Research Laboratories, Inc. (米)、2003 年、未公表
- 37 イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC.、2003 年、未公表
- 38 ラットにおける 2 年間反復経口投与毒性 / 発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 39 マウスにおける発がん性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC.、2003 年、未公表
- 40 マウスにおける発がん性試験 (GLP 対応) : 新日本科学、2004 年、未公表
- 41 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 42 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 43 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 44 細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 45 チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 46 マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 47 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 48 ラットを用いる *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences. (英)、2003 年、未公表
- 49 マウス結腸、肝および肺におけるコメットアッセイ : 八戸工業高等専門学校物質工学科、2002 年、未公表
- 50 TFMG の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences. (英)、2002 年、未公表

- 51 TFNA の細菌を用いる復帰突然変異試験(GLP 対応): RCC Cytotest Cell Research GmbH. (独)、2002 年、未公表
- 52 TFNA-AM の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH. (独)、2002 年、未公表
- 53 TFNA-OH の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH. (独)、2002 年、未公表
- 54 3 日間混餌投与によるマウス肺での細胞分裂解析 : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 55 3 日間混餌投与による肺における細胞分裂解析のマウスとラット間の比較試験 : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 56 28 日間混餌投与及びその回復試験におけるマウス肺への作用とその回復性について : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 57 フロニカミドおよびその代謝物 TFMG、TFNA、TFNA-AM を用いた短期間混餌投与試験におけるマウス肺での BrdU による細胞分裂解析
- 58 フロニカミドおよびイソニアジドの 3 日間混餌投与による肺における細胞分裂解析にマウス 3 系統間の比較試験
- 59 ラットを用いた繁殖毒性試験におけるメカニズム試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 60 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 68 回会合資料 1-1 (HP : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai68/dai68kai-siryou1-1.pdf>)
- 61 「フロニカミド」及び「クロルピリホス」の食品衛生法 (昭和 22 年法律第 2 3 3 号) 第 1 1 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 68 回会合資料 1-2 (HP : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai68/dai68kai-siryou1-2.pdf>)
- 62 第 21 回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai21/index.html>)
- 63 フロニカミド 追加資料要求事項に対する回答資料 : 石原産業株式会社、2005 年、未公表
- 64 第 33 回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai33/index.html>)
- 65 フロニカミド 追加資料要求事項に対する回答資料 : 石原産業株式会社、2005 年、未公表
- 66 第 38 回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai38/index.html>)
- 67 国民栄養の現状 - 平成 10 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 68 国民栄養の現状 - 平成 11 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 69 国民栄養の現状 - 平成 12 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2002 年