

審査報告書

フルオピラム

平成26年6月23日

農林水産省消費・安全局農産安全管理課

独立行政法人農林水産消費安全技術センター

本審査報告書は、新規有効成分フルオピラムを含む製剤の登録に際して、申請者の提出した申請書、添付書類及び試験成績に基づいて実施した審査の結果をとりまとめたものです。

本審査報告書の一部には、フルオピラムの食品健康影響評価（食品安全委員会）、残留農薬基準の設定（厚生労働省）並びに水産動植物被害防止及び水質汚濁に係る登録保留基準の設定（環境省）における評価結果の一部を引用するとともに、それぞれの評価結果の詳細を参照できるようリンク先を記載しています。これらの評価結果を引用する場合は、各機関の評価結果から直接引用するようにお願いします。

なお、本審査報告書では、「放射性炭素（ ^{14}C ）で標識したフルオピラム及び当該物質の代謝・分解により生じた ^{14}C を含む物質」について「放射性物質」と表記していますが、他機関の評価結果の引用に際して、別の表現で記述されている場合は、用語の統一を図るため、意味に変更を生じないことを確認した上で、「放射性物質」に置き換えて転記しています。

食品健康影響評価（食品安全委員会）

（URL：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>）

残留農薬基準の設定（厚生労働省）

（URL：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/dl/s0420-4-t09.pdf>）

水産動植物被害防止に係る農薬登録保留基準の設定（環境省）

（URL：http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun/rv/h59_fluopyram.pdf）

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定（環境省）

（URL：http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/rv/h54_fluopyram.pdf）

Most of the summaries and evaluations contained in this report are based on unpublished proprietary data submitted for registration to the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Japan. A registration authority outside of Japan should not grant a registration on the basis of an evaluation unless it has first received authorization for such use from the owner of the data submitted to the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Japan or has received the data on which the summaries are based, either from the owner of the data or from a second party that has obtained permission from the owner of the data for this purpose.

目次

	頁
I. 申請に対する登録の決定	1
1. 登録決定に関する背景	1
1.1 申請	1
1.2 提出された試験成績及び資料の要件の確認	1
1.3 基準値等の設定	1
1.3.1 ADI の設定	1
1.3.2 食品中の残留農薬基準の設定	1
1.3.3 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準の設定	3
1.3.4 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定	3
1.3.5 農薬登録保留要件（農薬取締法第 3 条第 1 項）との関係	4
2. 登録の決定	4
II. 審査報告	7
1. 審査報告書の対象農薬及び作成目的	7
1.1 審査報告書作成の目的	7
1.2 有効成分	7
1.2.1 申請者	7
1.2.2 登録名	7
1.2.3 一般名	7
1.2.4 化学名	7
1.2.5 コード番号	7
1.2.6 分子式、構造式、分子量	7
1.3 製剤	7
1.3.1 申請者	7
1.3.2 名称及びコード番号	8
1.3.3 製造者	8

1.3.4	剤型.....	8
1.3.5	用途.....	8
1.3.6	組成.....	8
1.4	農薬の使用方法.....	8
1.4.1	使用分野.....	8
1.4.2	適用病害への効果.....	8
1.4.3	申請された内容の要約.....	9
1.4.4	諸外国における登録に関する情報.....	9
2.	審査結果.....	10
2.1	農薬の基本情報.....	10
2.1.1	農薬の基本情報.....	10
2.1.2	物理的・化学的性状.....	10
2.1.2.1	有効成分の物理的・化学的性状.....	10
2.1.2.2	製剤の物理的・化学的性状.....	11
2.1.2.3	製剤の経時安定性.....	11
2.1.3	使用方法の詳細.....	11
2.1.4	分類及びラベル表示.....	12
2.2	分析法.....	13
2.2.1	原体.....	13
2.2.2	製剤.....	13
2.2.3	作物.....	13
2.2.3.1	分析法.....	13
2.2.3.2	保存安定性.....	17
2.2.4	土壌.....	18
2.2.4.1	分析法.....	18
2.2.4.2	保存安定性.....	19
2.3	ヒト及び動物の健康への影響.....	20
2.3.1	ヒト及び動物の健康への影響.....	20
2.3.1.1	動物代謝.....	20

2.3.1.2	急性毒性	26
2.3.1.3	短期毒性	28
2.3.1.4	遺伝毒性	31
2.3.1.5	長期毒性及び発がん性	32
2.3.1.6	生殖毒性	35
2.3.1.7	生体機能への影響	37
2.3.1.8	その他の試験	38
2.3.1.9	代謝物の毒性	44
2.3.1.10	製剤の毒性	45
2.3.2	ADI	46
2.3.3	水質汚濁に係る農薬登録保留基準	47
2.3.3.1	農薬登録保留基準値	47
2.3.3.2	水質汚濁予測濃度と農薬登録保留基準値の比較	48
2.3.4	使用時安全性	48
2.4	残留	50
2.4.1	残留農薬基準値の対象となる化合物	50
2.4.1.1	植物代謝	50
2.4.1.2	規制対象化合物	59
2.4.2	消費者の安全に関わる残留	59
2.4.2.1	作物	59
2.4.2.2	家畜	64
2.4.2.3	魚介類	65
2.4.2.4	後作物	65
2.4.2.5	暴露評価	65
2.4.3	残留農薬基準値	66
2.5	環境動態	69
2.5.1	環境中動態の評価対象となる化合物	69
2.5.1.1	土壌中	69
2.5.1.2	水中	69

2.5.2	土壌中における動態	69
2.5.2.1	土壌中動態	69
2.5.2.1.1	好氣的土壌	69
2.5.2.1.2	嫌氣的土壌	81
2.5.2.2	土壌残留	83
2.5.2.3	土壌吸着	84
2.5.3	水中動態	85
2.5.3.1	加水分解	85
2.5.3.2	水中光分解	85
2.5.3.3	水産動植物被害予測濃度	88
2.5.3.4	水質汚濁予測濃度	88
2.6	非標的生物に対する影響	90
2.6.1	鳥類への影響	90
2.6.2	水生生物に対する影響	90
2.6.2.1	原体の水産動植物への影響	90
2.6.2.2	水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準	92
2.6.2.2.1	農薬登録保留基準値	92
2.6.2.2.2	水産動植物被害予測濃度と農薬登録保留基準値の比較	92
2.6.2.3	製剤の水産動植物への影響	92
2.6.2.4	生物濃縮性	93
2.6.3	節足動物への影響	95
2.6.3.1	ミツバチ	95
2.6.3.2	蚕	96
2.6.3.3	天敵昆虫等	96
2.7	薬効及び薬害	97
2.7.1	薬効	97
2.7.2	対象作物への薬害	97
2.7.3	周辺農作物への薬害	98
2.7.4	後作物への薬害	100

別添 1	用語及び略語	101
別添 2	代謝物等一覧	105
別添 3	審査資料一覧	116

I. 申請に対する登録の決定

1. 登録決定に関する背景

1.1 申請

農林水産大臣は、農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づき、平成 22 年 8 月 25 日、新規有効成分フルオピラムを含む製剤（フルオピラム 41.7 %水和剤（オルフィンフロアブル））の登録申請を受けた。

1.2 提出された試験成績及び資料の要件の確認

フルオピラム 41.7 %水和剤（オルフィンフロアブル）の申請に際して、提出された試験成績及び資料については、以下の通知に基づき要求項目及びガイドラインを満たしていた。

- ・農薬の登録申請に係る試験成績について
（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）
- ・「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について
（平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知）
- ・農薬の登録申請書等に添付する資料等について
（平成 14 年 1 月 10 日付け 13 生産第 3987 号農林水産省生産局長通知）
- ・「農薬の登録申請書等に添付する資料等について」の運用について
（平成 14 年 1 月 10 日付け 13 生産第 3988 号農林水産省生産局生産資材課長通知）

1.3 基準値等の設定

1.3.1 ADI の設定

食品安全委員会は、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）に基づき、農薬取締法に基づく登録申請に伴う残留農薬基準設定及びフルオピラムの国外における使用に伴う食品中の残留農薬基準（インポートトレランス）設定に係る食品健康影響評価の結果として、以下のとおりフルオピラムの ADI（一日摂取許容量）を設定し、平成 24 年 10 月 1 日付けで厚生労働大臣に通知した。

ADI 0.012 mg/kg 体重/日

（参照）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 号食品安全委員会委員長通知）

（URL：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>）

1.3.2 食品中の残留農薬基準の設定

厚生労働大臣は、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）に基づき、フルオピラムの食品中の残留農薬基準を以下のとおり設定し、平成 25 年 7 月 2 日付けで告示した（平成 25 年 7 月 2 日厚生労働省告示第 233 号）。

フルオピラム - I. 申請に対する登録の決定

基準値設定対象：農産物にあつてはフルオピラムのみ、畜産物にあつてはフルオピラム及び2-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（代謝物 M21）をフルオピラムに換算したものの和

食品中の残留基準

食品名	残留基準値 (ppm)
小豆類 ¹⁾	0.09
そら豆 ¹⁾	0.09
らっかせい ¹⁾	0.02
その他の豆類 ¹⁾	0.09
ばれいしょ ¹⁾	0.02
てんさい ¹⁾	0.04
きゅうり (ガーキンを含む。) ²⁾	0.5
りんご ¹⁾	0.3
日本なし ³⁾	3
西洋なし ³⁾	3
もも ³⁾	0.5
ネクタリン ³⁾	5
すもも (プルーンを含む。) ³⁾	1
おうとう (チェリーを含む。) ³⁾	5
いちご ¹⁾	2
ぶどう ³⁾	10
バナナ ¹⁾	1
くり ¹⁾	0.05
ペカン ¹⁾	0.05
アーモンド ¹⁾	0.05
くるみ ¹⁾	0.05
その他のナッツ類 ¹⁾	0.05
牛の筋肉 ²⁾	0.1
豚の筋肉 ²⁾	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉 ²⁾	0.1
牛の脂肪 ²⁾	0.1
豚の脂肪 ²⁾	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪 ²⁾	0.1
牛の肝臓 ²⁾	0.7
豚の肝臓 ²⁾	0.7

フルオピラム - I. 申請に対する登録の決定

その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓 ²⁾	0.7
牛の腎臓 ²⁾	0.7
豚の腎臓 ²⁾	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓 ²⁾	0.7
牛の食用部分 ²⁾	0.7
豚の食用部分 ²⁾	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ²⁾	0.7
乳 ²⁾	0.07
干しぶどう ²⁾	20

1): インポートトレランス申請により基準値設定がなされたもの

2): Codex 残留農薬基準が設定されていることから基準値設定がなされたもの

3): 農薬の登録申請により基準値設定がなされたもの

(参照) 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について（平成 25 年 7 月 2 日付け食安発 0702 第 1 号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知）

(URL : <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu2/dl/130702-1.pdf>)

1.3.3 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準の設定

環境大臣は、農薬取締法に基づき、フルオピラムの水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準を以下のとおり設定し、平成 24 年 7 月 6 日に告示した（平成 24 年 7 月 6 日環境省告示第 113 号）。

登録保留基準値 650 µg/L

(参照) 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準について

(URL : <http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html>)

1.3.4 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定

環境大臣は、農薬取締法に基づき、フルオピラムの水質汚濁に係る農薬登録保留基準を以下の通り設定し、平成 25 年 6 月 13 日に告示した（平成 25 年 6 月 13 日環境省告示第 61 号）。

登録保留基準値 0.031 mg/L

(参照) 水質汚濁に係る農薬登録保留基準について

(URL : http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/kijun.html)

1.3.5 農薬登録保留要件（農薬取締法第3条第1項）との関係

フルオピラム 41.7 %水和剤（オルフィンフロアブル）について、以下のとおり農薬取締法第3条第1項各号に該当する事例は、認められなかった。

- (1) 申請書の記載事項に虚偽の事実はなかった（第3条第1項第1号）。
- (2) 申請書に記載された使用方法及び使用上の注意事項に従い上記農薬を使用する場合、対象作物、周辺作物及び後作物に薬害を生じるおそれはないと判断した（第3条第1項第2号）。
- (3) 申請書に記載された使用方法及び使用時安全に係る注意事項に従い上記農薬を使用する場合、使用者に危険を及ぼすおそれはないと判断した（第3条第1項第3号）。
- (4) 申請書に記載された使用方法及び使用上の注意事項に従い上記農薬を使用する場合、農薬の作物残留の程度及び食品からの摂取量からみて、消費者の健康に影響を及ぼすおそれはないと判断した（第3条第1項第4号）。
- (5) 申請書に記載された使用方法に従い上記農薬を使用する場合、農薬の土壌残留の程度からみて、後作物への残留が生じて消費者の健康に影響を及ぼすおそれはないと判断した（第3条第1項第5号）。
- (6) 申請書に記載された使用方法、使用上の注意事項及び水産動植物に係る注意事項に従い上記農薬を使用する場合、農薬の公共用水域の水中における予測濃度からみて、水産動植物への被害が著しいものとなるおそれはないと判断した（第3条第1項第6号）。
- (7) 申請書に記載された使用方法及び使用上の注意事項に従い上記農薬を使用する場合、農薬の公共用水域の水中における予測濃度及び魚介類中の推定残留濃度からみて、消費者の健康に影響を及ぼすおそれはないと判断した（第3条第1項第7号）。
- (8) 上記農薬の名称は、主成分及び効果について誤解を生じるおそれはないと判断した（第3条第1項第8号）。
- (9) 申請書に記載された使用方法に従い上記農薬を使用する場合、薬効は認められると判断した（第3条第1項第9号）。
- (10) 上記農薬には、公定規格は定められていない（第3条第1項第10号）。

2. 登録の決定

農林水産大臣は、農薬取締法に基づき、フルオピラム 41.7 %水和剤（オルフィンフロアブル）を平成25年7月2日に以下のとおり登録した。

フルオピラム 41.7 %水和剤（オルフィンフロアブル）

登録番号

第 23299 号

フルオピラム - I. 申請に対する登録の決定

農薬の種類及び名称

種類 フルオピラム水和剤
 名称 オルフィンフロアブル

物理的・化学的性状

類白色水和性粘稠懸濁液体

有効成分の種類及び含有量

N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ヒドロキシリジル]エチル}- α,α,α -トリフルオロ-*o*-トルアミド 41.7 %

その他の成分の種類及び含有量

水、界面活性剤等 58.3 %

適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオピラムを含む農薬の総使用回数
なし	黒星病 黒斑病	4000 倍	200～ 700 L/10 a	収穫前日まで	3 回以内	散布	3 回以内
もも	黒星病						
ネクタリン							
すもも	灰星病						
おうとう							
ぶどう	灰色かび病						

使用上の注意事項

- 1) 使用に際しては容器をよく振ること。
- 2) 使用液量は、対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせて調節すること。
- 3) 調製した薬液は、調製した当日に使い切ること。
- 4) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- 5) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

人畜に有毒な農薬については、その旨及び解毒方法

- 1) 誤飲などのないよう注意すること。
- 2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

フルオピラム - I. 申請に対する登録の決定

水産動植物に有毒な農薬については、その旨
この登録に係る使用方法では該当がない。

引火し、爆発し、又は皮膚を害する等の危険のある農薬については、その旨
通常の使用方法ではその該当がない。

貯蔵上の注意事項

直射日光をさけ、食品と区別して、なるべく低温で乾燥した場所に密栓して保管すること。

販売する場合にあっては、その販売に係る容器又は包装の種類及び材質並びに内容量
100 mL、250 mL、500 mL、1 L 各ポリエチレン瓶入り

II. 審査報告

1. 審査報告書の対象農薬及び作成目的

1.1 審査報告書作成の目的

本審査報告書は、新規有効成分フルオピラムを含む製剤の登録に当たって実施した審査結果をとりまとめた。

1.2 有効成分

1.2.1 申請者

バイエルクロップサイエンス株式会社

1.2.2 登録名

フルオピラム

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

1.2.3 一般名

fluopyram (ISO 名)

1.2.4 化学名

IUPAC名 :

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

CAS名 :

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

(CAS No. 658066-35-4)

1.2.5 コード番号

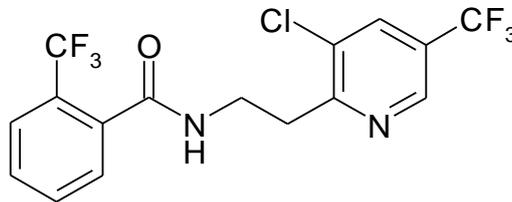
AE C656948、BCF-061

1.2.6 分子式、構造式、分子量

分子式

$C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$

構造式



分子量

396.72

1.3 製剤

1.3.1 申請者

バイエルクロップサイエンス株式会社

フルオピラムⅡ. 審査報告 ー1. 審査報告の対象農薬及び作成目的

1.3.2 名称及びコード番号

名称	コード番号
オルフィンフロアブル	該当なし

1.3.3 製造者

バイエルクロップサイエンス株式会社

(製造場)

バイエルクロップサイエンス社 ドルマーゲン工場

バイエル S.A.S グランジュルージュ工場

バイエルクロップサイエンス株式会社 防府工場

1.3.4 剤型

水和剤

1.3.5 用途

殺菌剤

1.3.6 組成

オルフィンフロアブル

フルオピラム	41.7 %
--------	--------

水、界面活性剤等	58.3 %
----------	--------

1.4 農薬の使用方法

1.4.1 使用分野

農業用

1.4.2 適用病害への効果

フルオピラムは、ピリジルエチルアミド構造を有する殺菌剤であり、その作用点は、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）であると考えられている。その結果、病原菌の生活環における主たる生育段階、すなわち、孢子発芽、発芽管伸長、菌糸成長、孢子形成などを強く阻害し、各種病原菌の生育の重要な段階に対して防除効果を発揮する。

1.4.3 申請された内容の要約

オルフィンフロアブル (フルオピラム 41.7 %水和剤)

適用作物	適用病害
なし	黒星病、黒斑病
もも	黒星病
ネクタリン	黒星病
すもも	灰星病
おうとう	灰星病
ぶどう	灰色かび病

1.4.4 諸外国における登録に関する情報

米国、欧州連合 (EU)、グアテマラ共和国、中国及びパナマにおいて登録されている。

また、2010年にはFAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) による評価がなされ、Codex 残留農薬基準が設定されている。

2. 審査結果

2.1 農薬の基本情報

2.1.1 農薬の基本情報

有効成分及び製剤の識別に必要な項目のすべてについて妥当な情報が提供された。

2.1.2 物理的・化学的性状

2.1.2.1 有効成分の物理的・化学的性状

表 2.1-1：有効成分の物理的・化学的性状試験の結果概要

試験項目	試験方法	試験結果		
色調・形状・臭気	官能法	白色・粉末・ほぼ無臭 (室温)		
密度	OECD 109 空気比較比重計法	1.53 g/cm ³ (20 °C)		
融点	OECD 102 DSC 法	117.5 °C		
沸点	OECD 103 DSC 法	318~321 °Cで分解しながら沸騰		
蒸気圧	OECD 104 蒸気圧天秤法	1.2×10 ⁻⁶ Pa (20 °C) 3.1×10 ⁻⁶ Pa (25 °C) 2.9×10 ⁻⁴ Pa (50 °C)		
熱安定性	OECD 113 DSC 法	300~395 °Cで分解		
溶解度	水	OECD 105 フラスコ法	16 mg/L (20 °C、蒸留水)	
	有機溶媒	ヘプタン	OECD 105 フラスコ法	0.66 g/L (20 °C)
		トルエン		62.2 g/L (20 °C)
		ジクロロメタン		>250 g/L (20 °C)
		メタノール		>250 g/L (20 °C)
		アセトン		>250 g/L (20 °C)
		酢酸エチル		>250 g/L (20 °C)
		ジメチルスルホキシド		>250 g/L (20 °C)
解離定数	試験省略 (pH 2~12 の範囲において解離は認められない)			
分配係数 (n-オクタノール/水)	OECD 107 フラスコ振とう法	log P _{ow} = 3.3 (24 °C)		
加水分解性	OECD 111 12 農産第 8147 号	安定 (50 °C、5 日間、pH 4、7 及び 9)		
水中光分解性 (pH 7)	12 農産第 8147 号	半減期 21~25 日 (25 °C、516-521 W/m ² 、290~800 nm)		

2.1.2.2 製剤の物理的・化学的性状

フルオピラム 41.7 %水和剤

本製剤の代表的ロットを用いた試験結果を表 2.1-2 に示す。

表 2.1-2：フルオピラム 41.7 %水和剤の物理的・化学的性状試験の結果概要

試験項目	試験方法	試験結果
外観	13 生産第 3987 号局長通知 官能検査による方法	類白色粘稠懸濁液体
原液安定性	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	室温、72 時間放置後、沈殿・分離は認められない。 -5 °C、72 時間放置後、外観・性状に変化はない。
希釈液安定性	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	2 時間放置後、沈殿・分離は認められない。
比重	振動式密度計法 (JIS K0061)	1.19 (25 °C)
粘度	B 型粘度計 (ローターNo.2、30 rpm)	435 mPa・s (20 °C)
懸垂率	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	98.6 % 15 分後懸濁液中に油状物、沈殿などは認められない。
pH (1 %懸濁液)	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	6.7

2.1.2.3 製剤の経時安定性

フルオピラム 41.7 %水和剤

40 °Cにおける 4 か月間の経時安定性試験の結果、有効成分含有量、物理的・化学的性状及び容器の状態の変化は、認められなかった。40 °Cにおける 1 か月間は、室温における 1 か年と同等としており、本剤は室温において 4 年間は安定であると判断する。

2.1.3 使用方法の詳細

フルオピラム 41.7 %水和剤

表 2.1-3：フルオピラム 41.7 %水和剤の「適用病害虫の範囲及び使用方法」

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオピラムを含む 農薬の総使用回数
なし	黒星病 黒斑病	4000 倍	200～ 700 L/10 a	収穫前日まで	3 回以内	散布	3 回以内
もも	黒星病						
ネクタリン							
すもも	灰星病						
おうとう							
ぶどう	灰色かび病						

2.1.4 分類及びラベル表示

フルオピラム

毒劇物：急性毒性試験の結果（2.3.1.2 参照）から、毒物及び劇物取締法（昭和 25 年法律第 303 号）による医薬用外毒物及び劇物に該当しない。

フルオピラム 41.7 %水和剤（オルフィンフロアブル）

毒劇物：急性毒性試験の結果（2.3.1.10 参照）から、毒物及び劇物取締法による医薬用外毒物及び劇物に該当しない。

危険物：消防法（昭和 23 年法律第 186 号）により危険物として規制されている品目の含有量が少なく、危険物の除外規定を満たすことから、同法に規定する危険物に該当しない。

2.2 分析法

2.2.1 原体

原体中のフルオピラムは、逆相カラムを用いて高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（UV 検出器）により分析する。定量には、内部標準法を用いる。

2.2.2 製剤

製剤中のフルオピラムは、逆相カラムを用いて HPLC（UV 検出器）により分析する。定量には、内部標準法を用いる。フルオピラム 41.7 %水和剤について、本分析法の性能は以下のとおりであった。

表 2.2-1：フルオピラム 41.7 %水和剤の分析法の性能

選択性	妨害ピークは認められない。
直線性 (R^2)	1.0000
精確性 (平均回収率 (n=5))	99.7 %
繰り返し精度 (RSDr (n=5))	0.2 %

2.2.3 作物

2.2.3.1 分析法

フルオピラムの分析法

分析法①

分析試料をアセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) 混合液で抽出し、 C_{18} ミニカラムにより精製後、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析 (LC-MS-MS) を用いて定量する。

分析法②

分析試料をアセトニトリルで抽出し、ヘキサン転溶、アセトニトリル分配後、PSA ミニカラムにより精製し、液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) を用いて定量する。

表 2.2-2：作物中のフルオピラムの残留分析法①のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
フルオピラム	0.01	日本なし (果実)	0.01	6	104	5.2
			1	6	94	3.8
	0.01	もも (果肉)	0.01	6	96	9.9
			0.4	6	94	5.0
	0.05	もも (果皮)	0.05	6	107	2.8
			10	6	91	4.5

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
フルオピラム	0.01	ネクタリン (果実)	0.01	6	92	4.6
			1	3	102	2.3
			4	3	101	2.0
	0.01	ぶどう (果実)	0.01	6	98	5.8
			1	3	98	2.1
			5	3	93	2.7

表 2.2-3：作物中のフルオピラムの残留分析法②のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
フルオピラム	0.01	日本なし (果実)	0.01	6	101	4.1
			0.4	6	92	0.4
			2.0	6	91	5.5
	0.01	もも (果肉)	0.01	6	97	1.4
			0.4	6	97	2.8
	0.05	もも (果皮)	0.05	6	97	6.8
			2.5	6	87	3.6
			10	6	99	3.6
	0.01	すもも (果実)	0.01	6	95	3.7
			0.4	6	93	3.1
			1.0	3	95	0.6
	0.01	おうとう (果実)	0.01	6	92	4.0
			0.4	6	90	2.3
			4.0	6	93	2.6
	0.01	ぶどう (果実)	0.01	6	105	2.8
			0.4	6	94	2.2
			1.0	6	96	2.8
			1.0	3	96	3.6
			5.0	3	97	2.6

代謝物 M21 の分析法

分析法③

分析試料をアセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) 混合液で抽出し、C₁₈ ミニカラムにより精製後、LC-MS-MS を用いて定量する。

分析法④

分析試料をアセトニトリルで抽出、ヘキサン洗浄により水層を分取し、水層を酢酸エ

チル/ヘキサシ(5/5 (v/v)) に転溶後、PH ミニカラムにより精製し、LC-MS 又は LC-MS-MS (日本なし) を用いて定量する。

表 2.2-4 : 作物中の代謝物 M21 の残留分析法③のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 M21	0.004	日本なし (果実)	0.004	6	97	13.1
			0.16	3	102	5.6
	0.004	もも (果肉)	0.004	6	104	6.8
			0.16	6	100	4.5
	0.02	もも (果皮)	0.02	6	99	7.9
	0.004	ネクタリン (果実)	0.004	6	99	13.8
			1	3	104	1.7
	0.004	ぶどう (果実)	0.004	6	94	9.0

表 2.2-5 : 作物中の代謝物 M21 の残留分析法④のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 M21	0.004	日本なし (果実)	0.004	6	78	7.1
			0.2	6	80	8.1
	0.004	もも (果肉)	0.004	6	76	6.5
			0.2	6	80	3.7
	0.02	もも (果皮)	0.02	6	105	7.2
			1.0	6	100	2.2
	0.01	すもも (果実)	0.01	6	80	1.9
			0.4	6	85	3.2
	0.01	おうとう (果実)	0.01	6	92	4.3
			0.4	6	88	2.4
	0.004	ぶどう (果実)	0.004	6	80	7.5
			0.2	6	79	4.4

代謝物 M37 の分析法

分析法⑤

分析試料をメタノール抽出、アルカリ条件下で濃縮し、多孔性ケイソウ土カラムを用いメタノール/酢酸エチル (1/9 (v/v)) に転溶後、NH₂ ミニカラムにより精製し、LC-MS を用いて定量する。

表 2.2-6：作物中の代謝物 M37 の残留分析法⑤のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 M37	0.005	日本なし (果実)	0.005	6	88	2.6
			0.2	6	82	2.6
	0.005	もも (果肉)	0.005	6	77	4.4
			0.2	6	82	8.3
	0.025	もも (果皮)	0.025	6	88	14.1
			1.0	6	79	2.0
	0.01	すもも	0.01	6	97	9.1
			0.4	6	91	9.0
	0.01	おうとう	0.01	6	82	13.0
			0.4	6	80	6.0
	0.005	ぶどう (果実)	0.005	6	110	6.5
			0.2	6	87	5.6

代謝物 M40 の分析法

分析法⑥

分析試料をアセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) 混合液で抽出し、グラファイトカーボンミニカラムにより精製後、LC-MS-MS を用いて定量する。

分析法⑦

分析試料をアセトニトリルで抽出し、ヘキサン洗浄による水層の分取、水層を酢酸エチル/ヘキサン (5/5 (v/v)) に転溶後、SCX ミニカラム及び NH₂ ミニカラムにより精製し、LC-MS を用いて定量する。

表 2.2-7：作物中の代謝物 M40 の残留分析法⑥のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 M40	0.005	日本なし	0.005	6	92	7.8
	0.005	もも (果肉)	0.005	6	92	4.9
	0.025	もも (果皮)	0.025	6	100	9.9
	0.005	ネクタリン	0.005	6	91	8.0
	0.005	ぶどう	0.005	6	95	3.9

表 2.2-8：作物中の代謝物 M40 の残留分析法⑦のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 M40	0.005	日本なし	0.005	6	77	5.0
			0.2	6	87	8.8
	0.005	もも (果肉)	0.005	6	77	6.8
			0.2	6	77	4.4
	0.025	もも (果皮)	0.025	6	76	3.2
			1.0	6	75	3.0
	0.01	すもも	0.01	6	74	5.0
			0.4	6	88	1.4
	0.01	おうとう	0.01	6	78	5.1
			0.4	6	92	2.9
	0.005	ぶどう	0.005	6	82	6.8
			0.2	6	86	1.6

2.2.3.2 保存安定性

日本なし、もも、ネクタリン、すもも、おうとう及びぶどうを用いて実施した-20 °Cにおけるフルオピラム、代謝物 M21、代謝物 M37 及び代謝物 M40 の保存安定性試験の報告書を受領した。

試験には、磨砕試料を用いた。分析法は 2.2.3.1 に示した分析法を用いた。

結果概要を表 2.2-9 に示す。残存率は、添加回収率による補正を行っていないものを示した。いずれの試料についても、フルオピラム、代謝物 M21、代謝物 M37 及び代謝物 M40 は安定 ($\geq 70\%$) であった。

作物残留試験における各試料の保存期間には、保存安定性試験における保存期間を超えるものはなかった。

表 2.2-9：作物試料中におけるフルオピラムの保存安定性試験の結果概要

試料名	分析対象	添加量 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 (%)	作物残留試験における最長保存期間 (日)
日本なし	フルオピラム	1	403	90	—	320
	代謝物 M21	1	403	95	—	398
	代謝物 M37	1	169	76	—	169
	代謝物 M40	1	403	100	—	320

フルオピラム - II. 審査報告 - 2. 審査結果

試料名	分析対象	添加量 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 (%)	作物残留試験における最長保存期間 (日)
もも (果肉)	フルオピラム	1	293	94	—	280
	代謝物 M21	1	293	90	—	280
	代謝物 M37	1	106	75	—	106
	代謝物 M40	1	293	102	—	280
もも (果皮)	フルオピラム	2	317	95	—	302
	代謝物 M21	2	317	104	—	302
	代謝物 M37	2	128	78	—	128
	代謝物 M40	2	317	110	—	302
ネクタリン	フルオピラム	1	232	96	—	226
	代謝物 M21	1	232	96	—	226
	代謝物 M40	1	232	98	—	226
すもも	フルオピラム	1	179	88	—	179
	代謝物 M21	1	179	83	—	179
	代謝物 M37	1	248	77	—	248
	代謝物 M40	1	252	94	—	249
おうとう	フルオピラム	1	192	86	—	192
	代謝物 M21	1	197	79	—	192
	代謝物 M37	1	263	70	—	263
	代謝物 M40	1	245	95	—	245
ぶどう	フルオピラム	1	293	98	—	279
	代謝物 M21	1	293	100	—	279
	代謝物 M37	1	61	73	—	61
	代謝物 M40	1	293	99	—	279

2.2.4 土壌

2.2.4.1 分析法

フルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M40 の分析法

分析試料をアセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) で超音波抽出し、LC-MS-MS を用いて定量する。

表 2.2-10 : 土壌分析法のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
フルオピラム	0.01	軽埴土	0.01	3	94	6.5
			0.2	3	81	8.9
			5.0	3	94	2.7

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
フルオピラム	0.01	壤質砂土	0.01	3	97	9.4
			0.2	3	93	7.5
			5.0	3	97	2.1
代謝物 M21	0.004	軽埴土	0.004	3	93	9.2
			0.1	3	81	8.6
			1.0	3	95	2.2
		壤質砂土	0.004	3	93	13.9
			0.1	3	95	9.8
			1.0	3	96	4.2
代謝物 M40	0.005	軽埴土	0.005	3	78	2.0
			0.1	3	74	5.5
			1.0	3	86	1.2
		壤質砂土	0.005	3	87	3.0
			0.1	3	85	2.4
			1.0	3	95	3.2

2.2.4.2 保存安定性

軽埴土及び壤質砂土を用いて実施した-20 °Cにおけるフルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M40 の保存安定性試験の報告書を受領した。

分析法は、2.2.4.1 に示した分析法を用いた。

試験結果の概要を表 2.2-11 に示す。残存率は添加回収率による補正は行っていないものを示した。いずれの試料についても、フルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M40 は安定 (>70 %) であった。土壌残留試験における各試料の保存期間には、保存安定試験における保存期間を超えるものはなかった。

表 2.2-11：保存安定性試験の結果概要

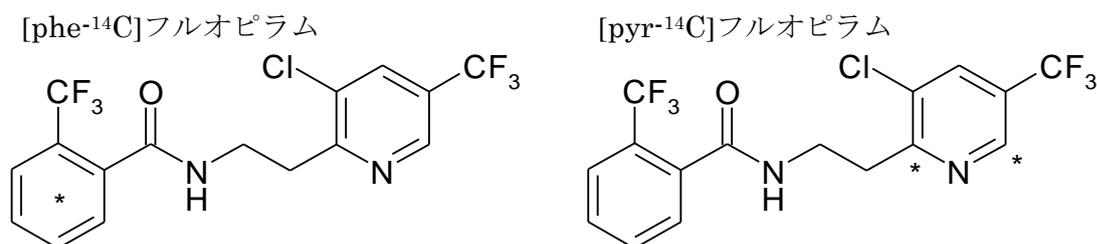
分析対象	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 (%)	土壌残留試験に おける最長保存 期間(日)
フルオピラム	軽埴土	5.0	126	98	—	124
	壤質砂土	5.0	126	98	—	103
代謝物 M21	軽埴土	1.0	126	96	—	124
	壤質砂土	1.0	126	100	—	103
代謝物 M40	軽埴土	1.0	126	87	—	123
	壤質砂土	1.0	126	98	—	102

2.3 ヒト及び動物の健康への影響

2.3.1 ヒト及び動物の健康への影響

2.3.1.1 動物代謝

フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したフルオピラム ([phe- ^{14}C]フルオピラム) 及びピリジン環の 2 位と 6 位の炭素を ^{14}C で標識したフルオピラム ([pyr- ^{14}C]フルオピラム) を用いて実施した動物代謝試験の報告書を受領した。放射性物質濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はフルオピラム換算で表示した。



* : ^{14}C 標識の位置

食品安全委員会による評価

(URL : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>) を以下 (1) から (6) に転記する。

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雄各 4~6 匹、雌各 4 匹) に [phe- ^{14}C]フルオピラム若しくは [pyr- ^{14}C]フルオピラムを 5 mg/kg 体重 (以下 [2.3.1.1] において「低用量」という。) 又は 250 mg/kg 体重 (以下 [2.3.1.1] 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 2.3-1 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。

各パラメータに有意な性差は認められなかった。

表 2.3-1：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		
	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-∞} (hr・μg/mL)	107	148	5,680	7,060	80	22	37

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

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

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [2.3.1.1 (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-¹⁴C]フルオピラム投与群及び[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群の吸収率は 93.6 %及び 97.7 %であった。

(2) 分布

Wistar ラット（一群雄各 4~6 匹、雌各 4 匹）に[phe-¹⁴C]フルオピラム又は[pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]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性物質濃度は表 2.3-2 に示されている。

投与放射性物質は体内に広く分布し、投与 168 時間後における残留放射性物質濃度は [phe-¹⁴C]フルオピラム投与群では、肝臓及び腎臓で最も高く、[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群では、肝臓で最も高く次いで赤血球及び腎臓であった。

表 2.3-2：主要臓器及び組織における放射性物質濃度 (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*(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)

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	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 ^{a)}	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 ^{b)}	雄	カーカス(0.527)、血漿(0.476)、赤血球(0.406)、皮膚(0.308)
[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム	5	雄	肝臓(0.115)、赤血球(0.100)、腎臓(0.048)、肺(0.022)、甲状腺(0.022)、副腎(0.019)、心臓(0.016)、カーカス(0.011)、皮膚(0.010)、腎周囲脂肪(0.010)、骨格筋(0.009)、大腿骨(0.008)、精巣(0.008)、血漿(0.008)
		雌	肝臓(0.113)、赤血球(0.077)、腎臓(0.049)、腎周囲脂肪(0.031)、副腎(0.021)、脾臓(0.021)、甲状腺(0.021)、肺(0.019)、卵巣(0.017)、子宮(0.013)、心臓(0.012)、胃腸管(0.012)、カーカス(0.010)、皮膚(0.009)、骨格筋(0.007)、血漿(0.007)
	5 ^{b)}	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。

a): 反復投与試験群、b): 胆汁中排泄試験群

* 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

(3) 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験 [2.3.1.1 (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 2.3-3 に示されている。

親化合物は尿中及び胆汁中に認められず、[phe-¹⁴C]フルオピラム投与群の糞中に 0.41～16.7 %TAR、[pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]フルオピラム投与群では M21 及び M30 が、[pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]フルオピラム投与群では M07、M16 及び M21 が、[pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]フルオピラム投与群では M07 及び M11 の割合は雄が高く、M16 及び M21 の割合は雌が高かった。[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群では、M07、M11 及び M36 の割合は雄が高く、M16 及び M37 の割合は雌が高かった。

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

表 2.3-3 : 尿、胆汁及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フルオ ピラム	代謝物
[phe- ¹⁴ C] フルオピラム	5	雄	尿	—	M21(10.1)、M30(4.03)、M12(4.02)、M25(3.00)、 M13(2.76)、M29(2.65)、M26(2.07)、M23(1.96)、 M27(1.65)、M08(1.29)
			糞	0.80	M11(10.8)、M07(10.3)、M21(6.12)、M16(6.01)、 M29(1.52)
		雌	尿	—	M21(13.8)、M30(5.88)、M25(5.28)、M12(3.33)、 M26(2.42)、M29(2.17)、M27(1.99)、M17(1.90)、 M08(1.54)、M23(1.49)
			糞	1.16	M07(7.46)、M21(7.73)、M16(7.67)、M11(3.34)
	250	雄	尿	—	M21(12.3)、M30(5.96)、M23(3.72)、M08(2.60)、 M04(1.91)、M26(1.75)、M29(1.32)、M27(1.28)
			糞	10.5	M07(15.8)、M21(11.6)、M16(10.4)、M11(1.69)、 M14(1.08)
		雌	尿	—	M21(12.5)、M30(4.49)、M17(4.21)、M23(2.78)、 M08(2.65)、M12(1.33)、M27(1.03)
			糞	16.7	M21(12.0)、M16(11.3)、M07(8.07)
	5 ^{a)}	雄	尿	—	M21(12.5)、M30(4.34)、M12(3.20)、M26(2.20)、 M29(1.85)、M23(1.74)、M27(1.52)、M25(1.38)、 M13(1.27)、M04(1.23)
			糞	0.41	M07(14.3)、M11(7.84)、M16(4.06)、M21(11.5)、 M29(1.46)、M08(1.21)、M30(1.09)
	5 ^{b)}	雄	尿	—	M04(1.79)、M08(1.30)、M21(1.07)
			胆汁	—	M08(21.5)、M17(20.1)、M04(18.8)、M12(2.76)、 M21(2.42)、M06(1.45)、M19(1.42)
[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム	5	雄	尿	—	M36(14.1)、M37(11.9)、M39(5.25)、M32(3.27)、 M12(2.30)、M04(2.12)、M40(1.79)
			糞	1.41	M07(15.7)、M11(9.20)、M16(5.68)、M35(1.14)、 M40(3.20)
		雌	尿	—	M37(37.8)、M36(3.88)、M12(3.85)、M32(2.93)、 M08(1.57)、M39(1.56)、M17(1.50)
			糞	1.85	M07(7.51)、M16(8.13)、M11(3.62)
	5 ^{b)}	雄	尿	—	M37(4.63)、M39(1.34)、M04(1.15)、M36(1.14)
			胆汁	—	M08(27.0)、M17(16.6)、M04(15.6)、M12(5.13)、 M36(2.99)、M11(1.23)、M19(1.12)、M06(1.09)

注：M04、M08、M17 及び M26 は 2 異性体、M25 及び M36 は 3 異性体の合計値を示した。

—：検出されず、^{a)}：反復投与試験群、^{b)}：胆汁排泄試験群

ラットにおけるフルオピラムの主要代謝経路は、①親化合物のエチレン結合及び／又はフェニル環の水酸化による 7-ヒドロキシ体 (M07)、8-ヒドロキシ体 (M16)、フェノール体 (M05：想定中間代謝物)、7-OH フェノール体 (M11) 等への代謝、②エノール代謝物 (想定中間代謝物) を経由し、グルクロン酸との抱合化による M04 への代謝、③M07 及び M16

のベンズアミド体 (M21) への代謝、その後の水酸化又は酸化によるヒドロキシ-ベンズアミド体 (M24) 及び安息香酸体 (M30) への代謝、④M07 の PCA 体 (M40) への代謝、M16 のピリジル-ヒドロキシエチル体 (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-アセチルスチン体 (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。

(4) 排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 4~6 匹) に [phe-¹⁴C]フルオピラム若しくは [pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]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 2.3-4 に示されている。

表 2.3-4 : 投与後 48 時間の胆汁中並びに投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

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

—: 採取せず

/: 実施せず

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

でに投与放射性物質はほぼ排泄された。

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

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

投与 168 時間後の糞、尿及び呼気中への排泄は、[phe-¹⁴C]フルオピラム投与群では、雌雄とも約 94 %TAR 排泄され、雌雄いずれにおいても、糞中排泄が尿中排泄より多かった。[pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]フルオピラム投与群では、0.1 %TAR 未満、[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群では、1.1 %TAR 未満であった。

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

[pyr-¹⁴C]フルオピラム投与群では、雌の腎臓及び腎周囲脂肪で 4 時間後に、雄及び雌のその他の臓器及び組織では 1 時間後に最高濃度に達した。T_{max} 時の組織/血液濃度比は、雄においては、肝臓（6.61）で最も高く、次いで腎周囲脂肪（4.44）であった。雌においては、褐色脂肪（7.30）で最も高く、次いで腎周囲脂肪（6.03）であった。168 時間後の組織/血液濃度比は、雄においては肝臓（1.52）で最も高く、次いで鼻粘膜（0.94）であった。雌においては、鼻粘膜（4.53）で最も高く、次いで肝臓（1.71）であった。

いずれの標識体においても体内に広く分布し、胃腸管においても高い放射性物質濃度が認められ、[phe-¹⁴C]フルオピラム又は[pyr-¹⁴C]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。

(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-¹⁴C]フルオピラムを 5 mg/kg 体重（溶媒：0.5 %トラガカント水溶液）で単回経口投与し、尿、糞、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、放射性物質分布が測定され、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。

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

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

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

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

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

また、2.3.1.1 (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 0.01 %TAR 以下の M02 及び M03 が認められ、M07 及び M16 の脱水により Z-オレフィン体 (M03) 及び E-オレフィン体 (M02) が生成されると考えられた。

2.3.1.2 急性毒性

フルオピラム原体を用いて実施した急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験、急性神経毒性試験、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価

(URL : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>) を以下 (1) から (3) に転記する。

(1) 急性毒性試験 (ラット)

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 2.3-5 に示されている。

表 2.3-5 : 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* (毒性等級法)	Wistar ラット 雌各 3 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		雌雄：緩徐呼吸、努力呼吸、立毛、毛づくろい欠如、運動量減少、腰高歩行、跛行及び体温低下 雌：筋緊張及び垂直握力低下、正向反射異常 死亡例なし
		>5,110	>5,110	

* : 溶媒は 2 % Cremophor EL 水溶液

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

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

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

急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見は表 2.3-6 に示されている。

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

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

表 2.3-6 : 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	<ul style="list-style-type: none"> 尿の着色 (投与 0~5 日) オープンフィールド排泄回数増加 	<ul style="list-style-type: none"> ケージ取り出し時発声動物数減少 (投与 0 日目)
500 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> 自発及び移動運動量減少 (投与 0 日目) 	<ul style="list-style-type: none"> 結腸温低下 (投与 0 日目)
125 mg/kg 体重	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 自発及び移動運動量減少 (投与 0 日目)

(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、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。

2.3.1.3 短期毒性

フルオピラム原体を用いて実施した 90 日間反復経口投与毒性試験、90 日間反復経口投与神経毒性試験及び 28 日間反復経皮投与毒性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価

(URL : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>) を以下 (1) から (4) に転記する。

(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 2.3-7 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 2.3-7 : 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量 (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 2.3-8 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的意義は低いと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 12.5 mg/kg 体重/日、雌 : 14.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 2.3-8 : 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
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・PT 延長 ・Hb 減少 ・Glu 減少 ・GGT、TP 及び Glob 増加 ・TSH 増加 (投与 3 週及び 13 週) ・T₃ 増加 (投与 13 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Hb、MCV 及び MCH 減少 ・網状赤血球数及び PLT 増加 ・ALP、A/G 比及びクロール減少 ・GGT、TG、TP、Glob、カルシウム及びリン増加 ・THS、T₃ 及び T₄ 増加 (投与 3 週のみ)
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・T₄ 増加 ・肝絶対及び比重量*増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・び慢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

* 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

(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 2.3-9 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 2.3-9 : 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与量 (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 2.3-10 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。

表 2.3-10 : 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	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・摂餌量低下 ・Alb 減少 ・GGT、TP 及び TG 増加 ・肝細胞質内好酸性小滴 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・ALP 及び GGT 増加 ・胸腺絶対及び比重量減少
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 及び TG 増加 ・Alb、A/G 比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Alb、TP 減少 ・肝絶対・比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・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 2.3-11 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 2.3-11 : 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量 (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 2.3-12 に示されている。

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

表 2.3-12 : 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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・Glu 減少 ・T.Chol、TP 及び TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-13 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。

表 2.3-13：28 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 延長 ・ 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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

2.3.1.4 遺伝毒性

フルオピラム原体を用いて実施した復帰突然変異試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験及び小核試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価

(URL : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>) を以下 (1) に転記する。

(1) 遺伝毒性試験

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

結果は表 2.3-14 に示されている。いずれの試験においても陰性であったことから、フルオピラムに遺伝毒性はないものと考えられた。

表 2.3-14：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>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (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/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 16~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (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/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 5~1,581 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞株	①60~180 µg/mL (4 時間処理; +/-S9) ②180 µg/mL (4 時間処理; +/-S9) ③60~180 µg/mL (18 時間処理; -S9)	陰性
	<i>Hprt</i> 遺伝子座突然変異試験		①4~256 µg/mL (+/-S9) ②4~256 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	250~1,000 mg/kg (腹腔内 2 回投与) (最終投与 24 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2.3.1.5 長期毒性及び発がん性

フルオピラム原体を用いて実施した 1 年間反復経口投与毒性試験、2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験及び発がん性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価

(URL : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>) を以下 (1) から (3) に転記する。

(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 2.3-15 を参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 2.3-15 : 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-16 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。

表 2.3-16 : 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大* ・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 2.3-17 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 2.3-17 : 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

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

/ : 該当せず

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-18 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 2.3-19 に示されている。

表 2.3-18 : 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・脱毛 ・体重増加抑制 ・網膜血管萎縮及び眼底網膜色彩異常 (退色) ・Hb、Ht、MCV、MCH の減少 ・PLT 増加 ・Glu 減少 ・T.Chol 及び TG 増加・尿色異常 (主に赤色、橙色、暗橙色) ・肝絶対及び比重量増加 ・網膜過剰反射 ・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大、肝細胞明細胞性変異細胞巣、肝細胞好酸性変異細胞巣、肝細胞空胞化、有糸分裂像増加、多核肝細胞、肝細胞単細胞壊死、肝細胞褐色色素沈着、クー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髓外造血亢進 ・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髓質尿細管拡張 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・水晶体核混濁 ・尿中細胞円柱 ・角膜混濁、角膜浮腫及び網膜血管萎縮傾向 ・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大 ・小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化 ・肝細胞好酸性変異細胞巣 ・腎近位尿細管内硝子滴、尿細管細胞肥大及び髓質尿細管拡張 ・精巣動脈炎/動脈周囲炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺コロイド変化
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

* : 統計的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

表 2.3-19 : 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 ^{b)}
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) b)}

a) : 1 動物に癌及び腺腫の両方が認められた。

b) : P<0.05、(Logistic Regression tests)

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

1,500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。

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

(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (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 2.3-20 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 2.3-20 : 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与量 (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 2.3-21 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 2.3-22 に示されている。

750 ppm 投与群雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄 : 4.2 mg/kg 体重/日、雌 : 5.3 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 2.3-21 : 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 心臓及び副腎絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞好酸性変異細胞巣 ・ 腎皮質好塩基性尿細管、糸球体うっ血/出血及び硝子円柱 ・ 甲状腺ろ胞細胞過形成
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 2.3-22 : 腫瘍性病変の発生頻度

投与群 (ppm)	雄				50			
	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)

2.3.1.6 生殖毒性

フルオピラム原体を用いて実施した繁殖毒性試験及び催奇形性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価

(URL : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>) を以下 (1) から (3) に転記する。

(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 2.3-23 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-24 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、F₁ 雄 : 13.9 mg/kg 体重/日、F₁ 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。

表 2.3-23 : 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

表 2.3-24 : 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 肺泡マクロファージ出現増加
	200 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	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制* 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 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 2.3-25 に示されている。

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

表 2.3-25 : 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

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

* : 補正体重増加量 = 妊娠 0~21 日の増体重 - 妊娠子宮重量

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、10、25 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5 % メチルセルロース 400 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、75 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。また、75 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低値が認められた。

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

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、体重増加抑制等が認められ、胎児において体重の低値が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

2.3.1.7 生体機能への影響

フルオピラム原体を用いて実施した生体機能への影響に関する試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価

(URL : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>) を以下 (1) に転記する。

(1) 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 2.3-26 に示されている。

表 2.3-26：一般薬理試験

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

2.3.1.8 その他の試験

フルオピラム原体を用いて実施した肝臓への影響試験、甲状腺腫瘍発現メカニズム試験及び28日間亜急性免疫毒性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価

(URL：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>) を以下 (1) から (3) に転記する。

(1) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性に関する試験

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

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

ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性の結果概要は表 2.3-27 に示さ

れている。

表 2.3-27：ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性の結果概要

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

—：該当せず

#：対照群に対する割合 (%)

*：p<0.05、**：p<0.01 (T test)

^S：p<0.05、^{SS}：p<0.01 (Fisher's exact test)

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

フェノバルビタールによる肝薬物代謝酵素の誘導は、主に遺伝子受容体の constitutive androstane receptor (CAR) を介し発現する。フルオピラムの肝肥大のメカニズムの一部に CAR を介した事象が含まれる可能性が示唆された。ヒトの肝臓においても CAR の発現が

認められているが、ヒトの肝臓における CYP 誘導は CAR よりプレグナン X 受容体 (PXR) を介して発現すると報告されており、フェノバルビタールを長年投薬されたヒトにおいて肝臓に発がん性が認められていないことから、げっ歯類における CAR を介した肝臓の変化は、ヒトに外挿されないと考えられている。

(2) マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験

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

① 甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害 (*in vitro*) 試験

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

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

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

② マウスを用いた肝薬物酵素誘導、肝肥大及びホルモン測定に関する試験

甲状腺腫瘍の発生機序を検索する目的で実施された。

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

本試験結果概要は表 2.3-28 に示されている。

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

表 2.3-28 : マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験結果概要

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

— : 該当せず

: 対照群に対する割合 (%)

* : p<0.05、** : p<0.01 (T test)

§ : p<0.05、§§ : p<0.01 (Fisher's exact test)

③ ¹²⁵I-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 T₄ 濃度を測定し、フルオピラムが T₄ の体内から消失に与える影響を評価するために実施された。

C57BL/6J マウス（一群雄各 5 匹、追加試験：一群雄 1~4 匹）に 2,000 ppm のフルオピラムを 3 日間混餌投与若しくは 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 3 日間強制経口投与、又は C57BL/6J マウス（一群雄各 8 匹）に 2,000 ppm のフルオピラムを 4 日間混餌投与若しくは 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 4 日間強制経口投与し、¹²⁵I-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。

¹²⁵I-チロキシンの濃度に対する影響は表 2.3-29 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 T₄ 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 T₄ 濃度が低下した。

表 2.3-29 : ¹²⁵I-チロキシンの血中濃度に対するフルオピラムの影響（対照群比：%）

検体		フルオピラム	フェノバルビタール
投与方法		混餌	強制経口投与
投与期間		3 日間	
用量		2,000 ppm	80 mg/kg 体重/日
全血中放射能活性	1 時間 20 分 ^{b)}	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 ^{a)}	54 ^{a)}
	1 時間 30 分	38 ^{a)}	63 ^{a)}
	4 時間	44 ^{a)}	68 ^{a)}
	24 時間	66 ^{a)}	68 ^{a)}

a) : p<0.01 (T test)、b) : ¹²⁵I-チロキシン静注後の経過時間

④ 肝臓における遺伝子転写物の定量的 PCR 解析

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

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

影響が検討された。

マウス肝臓における遺伝子転写物の定量結果は表 2.3-30 に示されている。

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

表 2.3-30：マウス肝臓における遺伝子転写物の定量結果（対照群比：%）

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

a) : p<0.05、 b) : p<0.01 (T test)

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

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

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

(3) 28日間亜急性免疫毒性試験

Wistar ラット（一群雌各 10 匹）を用いて混餌（0、200、600 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 2.3-31 参照）投与による 28 日間亜急性免疫毒性試験が実施された。シクロフオスファミドを陽性対照として用いた。

表 2.3-31：28 日間亜急性免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

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

2.3.1.9 代謝物の毒性

フルオピラムの代謝物である代謝物 M40 を用いて実施した急性経口毒性試験、28 日間亜急性毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価

(URL : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>) を以下 (1) から (3) に転記する。

(1) 急性経口毒性試験

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 2.3-32 に示されている。

表 2.3-32：急性毒性試験概要（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) 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 2.3-33 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 2.3-33 : 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

すべての試験項目において毒性所見は認められなかったため、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。

(3) 遺伝毒性試験

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

試験結果は表 2.3-34 に示されており、すべて陰性であった。

表 2.3-34 : 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
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 (CM89) 株)	① 5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	① 739~2,256 µg/mL (3 時間処理 ; -S9) ② 379~2,256 µg/mL (3 時間処理 ; +S9) ③ 321~723 µg/mL (20 時間処理 ; -S9) ④ 1,001~2,256 µg/mL (3 時間処理 ; +S9)	陰性
	<i>Hprt</i> 遺伝子座突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞株	① 16~5,000 µg/mL (+/-S9) ② 16~4,000 µg/mL (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2.3.1.10 製剤の毒性

フルオピラム 41.7 % 水和剤を用いて実施した急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.3-35 に示す。

表 2.3-35 : フルオピラム 41.7 %水和剤の急性毒性試験の結果概要

試験	動物種	結果概要
急性経口	Wistar ラット	LD ₅₀ 雌: >2,000 mg/kg 体重 投与 2 時間~6 時間後に運動量の低下が認められた
急性経皮	SD ラット	LD ₅₀ 雄: >2,000 mg/kg 体重 雌: >2,000 mg/kg 体重 中毒症状なし
皮膚刺激性	NZ ホワイト種ウサギ	刺激性なし
眼刺激性	NZ ホワイト種ウサギ	弱い刺激性あり 結膜の発赤及び浮腫が認められたが、24 時間以内に症状は消失
皮膚感受性 (Buehler 法)	Hartley 系モルモット	感受性なし

2.3.2 ADI

食品安全委員会による評価結果

(URL : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>) を以下に転記する。(本項末まで)

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 2.3-36 に示されている。

表 2.3-36 : 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 50, 200, 1,000, 3,200 ppm 雄: 0, 3.06, 12.5, 60.5, 204 雌: 0, 3.63, 14.6, 70.1, 230	雄: 12.5 雌: 14.6	雄: 60.5 雌: 70.1	雌雄: 肝絶対及び比重量増加、 肝細胞肥大等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 100, 500, 2,500 ppm 雄: 0, 6.69, 33.2, 164 雌: 0, 8.05, 41.2, 197	雄: 33.2 雌: 41.2	雄: 164 雌: 197	雌雄: 肝絶対及び比重量低下、 T.Chol 増加等 (亜急性神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 30, 150, 750/375 (雄)、 1,500 (雌) ppm 雄: 0, 1.20, 6.0, 29 雌: 0, 1.68, 8.6, 89	雄: 1.20 雌: 1.68	雄: 6.0 雌: 8.6	雄: 小葉中心性から汎小葉性 肝細胞肥大等 雌: 甲状腺コロイド変化 (雌で肝細胞腺腫及び細胞癌 の発生頻度増加)
	2 世代 繁殖試験	0, 40, 220, 1,200 ppm P 雄: 0, 2.7, 15.1, 83.1 P 雌: 0, 3.2, 17.6, 96.3 F ₁ 雄: 0, 2.6, 13.9, 82.4 F ₁ 雌: 0, 3.1, 16.8, 95.6	P 雄: 15.1 P 雌: 17.6 F ₁ 雄: 13.9 F ₁ 雌: 16.8	P 雄: 83.1 P 雌: 96.3 F ₁ 雄: 82.4 F ₁ 雌: 95.6	親動物: 肝絶対及び比重量増 加、肝細胞肥大等 児動物: 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	0, 30, 150, 450	母動物: 30 胎児: 150	母動物: 150 胎児: 450	母動物: 体重増加抑制、小葉 中心性肝細胞肥大等 胎児: 体重低値、内臓・骨格 変異の増加 (催奇形性は認められない)

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
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：肝絶対及び比重量増加、 肝細胞肥大 (雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の 発生頻度増加)
		雄：0、4.2、20.9、105 雌：0、5.3、26.8、129			
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、25、75	母動物：25 胎児：25	母動物：75 及び胎児：75	母動物：体重増加抑制 胎児：体重低値 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、800、5,000、20,000/10,000 ppm	雄：28.5 雌：32.9	雄：171 雌：184	雌雄：肝絶対及び比重量増加、 び慢性肝細胞肥大等
		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。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.012 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

2.3.3 水質汚濁に係る農薬登録保留基準

2.3.3.1 農薬登録保留基準値

中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会による評価結果

(URL : http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/rv/h54_fluopyram.pdf) を以下に転記する。(本項末まで)

表 2.3-37 水質汚濁に係る登録保留基準値

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	0.031 mg/L
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾	
$0.012 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ (L/人/日)} \div 2 \text{ (L/人/日)} = 0.03198 \dots \text{ (mg/L)}$	
ADI	平均体重 10%配分 飲料水摂取量

¹⁾ 登録保留基準値は有効数字 2 桁 (ADI の有効数字) とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

2.3.3.2 水質汚濁予測濃度と農薬登録保留基準値の比較

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき算定した水質汚濁予測濃度（水濁 PEC_{tier1} ）は、 3.7×10^{-5} mg/L（2.5.3.4 参照）であり、農薬登録保留基準値 0.031 mg/L を下回っている。

2.3.4 使用時安全性

フルオピラム 41.7 %水和剤を用いた急性経口毒性試験（ラット）における半数致死量（ LD_{50} ）は $>2,000$ mg/kg であることから、急性経口毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

フルオピラム 41.7 %水和剤を用いた急性経皮毒性試験（ラット）における半数致死濃度（ LD_{50} ）は $>2,000$ mg/kg であり、供試動物に中毒症状が認められなかったことから、急性経皮毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

フルオピラム原体を用いた急性吸入毒性試験（ラット）における LC_{50} は >5.110 mg/L であったが、供試動物に中毒症状が認められた。推定無毒性量は農薬散布時の推定吸入量よりも十分大きいため、急性吸入毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

フルオピラム 41.7 %水和剤を用いた眼刺激性試験（ウサギ）の結果は弱い刺激性ありであったが、24 時間以内に症状が消失したことから、眼刺激性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

フルオピラム 41.7 %水和剤を用いた皮膚刺激性試験（ウサギ）の結果は刺激性なしであり、皮膚刺激性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

フルオピラム原体を用いた皮膚感作性試験（マウス）の結果は陰性であった。

フルオピラム 41.7 %水和剤を用いた皮膚感作性試験（モルモット）の結果は陰性であり、皮膚感作性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

以上の結果から、使用時安全に係る注意事項（農薬登録申請書第 9 項 人畜に有毒な農薬については、その旨及び解毒方法）は、次のとおりと判断した。

フルオピラム 41.7 %水和剤

通常の使用方法ではその該当がない。

なお、これらの内容は、平成 24 年 11 月 29 日に開催された農薬使用時安全性検討会においても了承された。（URL: http://www.acis.famic.go.jp/shinsei/gijigaiyou/shiyouji24_2.pdf）

また、申請者より、次の注意事項を記載したいとの求めがあり、農薬の安全な取扱いについてより一層の注意喚起を求める内容であることから、農薬のラベルに記載することは問題ないと判断した。

- 1) 誤飲などのないよう注意すること。
- 2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。

2.4 残留

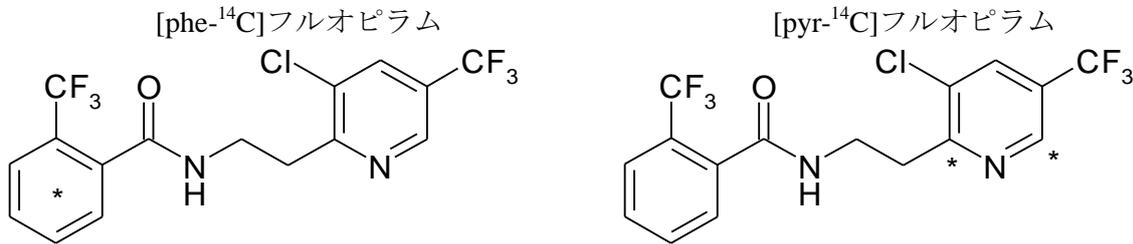
2.4.1 残留農薬基準値の対象となる化合物

2.4.1.1 植物代謝

本項には、残留の観点から実施した植物代謝の審査を記載した。

フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したフルオピラム（以下「[phe- ^{14}C]フルオピラム」という。）及びピリジン環の2位と6位を ^{14}C で標識したフルオピラム（以下「[pyr- ^{14}C]フルオピラム」という。）を用いて実施したぶどう、ばれいしょ、いんげんまめ及びピーマンにおける植物代謝試験の報告書を受領した。

放射性物質濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はフルオピラム換算で表示した。



* : ^{14}C 標識の位置

ぶどう

ぶどう（品種：Mueller Thurgau）における植物代謝試験は、雨よけ栽培により、自然光及び自然温度条件で実施した。[phe- ^{14}C]フルオピラム又は[pyr- ^{14}C]フルオピラムをフロアブルに調製し、展葉期（BBCH17～19）に 100 g ai/ha、着果期（BBCH71）及び成熟始期（BBCH81）に 200 g ai/ha で合計 3 回散布した。2 回目処理の散布液が乾いた直後に茎葉、最終処理 18 日後の成熟期（BBCH89）に果実、19 日後に葉を採取した。

果実は、アセトニトリルで表面洗浄し、洗浄後の果実は均質化後、アセトニトリル/水（8/2（v/v））混合液で 3 回抽出した。抽出画分は、糖分含量が高く 2 層に分離したため、アセトニトリル画分と水面分に分けて採取した。表面洗浄液及び各抽出画分は、液体シンチレーションカウンター（LSC）により放射能を測定し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び薄層クロマトグラフィー（TLC）により放射性物質を同定・定量し、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC-MS-MS）及び液体クロマトグラフィー核磁気共鳴分析（LC-NMR）により確認した。抽出残渣は、サンプルオキシダイザーで燃焼後 LSC により放射能を測定した。

2 回目処理直後の茎葉及び最終処理 19 日後の葉は、液体窒素条件下で均質化し、アセトニトリル/水（8/2（v/v））混合液で 3 回抽出し、LSC により放射能を測定した。抽出画分中の放射性物質は、HPLC 及び TLC により同定・定量し、LC-MS-MS 及び LC-NMR により確認した。抽出残渣は、サンプルオキシダイザーで燃焼後 LSC により放射能を測定した。

果実及び茎葉における放射性物質濃度の分布を表 2.4-1 に示す。

果実における総残留放射性物質濃度 (TRR) は、1.7~1.9 mg/kg であった。放射性物質は、表面洗浄液中に 77~80 %TRR が存在し、洗浄後の試料からアセトニトリル/水により 19~21 %TRR が抽出され、合わせて 98~99 %TRR が回収された。

葉又は茎葉における TRR は、29~64 mg/kg であり、その 94~98 %TRR がアセトニトリル/水抽出により回収された。

表 2.4-1 : ぶどうの果実及び茎葉における放射性物質濃度の分布

[phe- ¹⁴ C]フルオピラム						
	2回目処理直後		最終処理18日後		最終処理19日後	
	茎葉		果実		葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄液	n.a	n.a	1.49	80.0	n.a	n.a
アセトニトリル/水抽出画分*	28.0	98.2	0.34	18.6	45.1	93.9
抽出残渣	0.52	1.8	0.03	1.4	2.96	6.1
TRR	28.6	100.0	1.86	100.0	48.1	100.0
[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム						
	2回目処理直後		最終処理18日後		最終処理19日後	
	茎葉		果実		葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄液	n.a	n.a	1.31	76.9	n.a	n.a
アセトニトリル/水抽出画分*	62.4	97.3	0.35**	21.0**	40.4	94.7
抽出残渣	1.75	2.7	0.04	2.1	2.23	5.2
TRR	64.2	100.0	1.70	100.0	42.7	99.9

n.a : 実施せず

* : 果実については、分取したアセトニトリル画分と水画分の合計値

** : アセトニトリル画分と水画分とを分取する過程で損失した放射性物質を含む

ぶどうにおけるフルオピラム及び代謝物の定量結果を表面洗浄液中及び抽出画分中の合計として表 2.4-2 に示す。果実及び茎葉における主要な残留成分はフルオピラムであり、91~98 %TRR 検出された。その他、果実において代謝物 M07、代謝物 M21 及び代謝物 M40 が、茎葉において代謝物 M07、代謝物 M09、代謝物 M16 及び代謝物 M40 が検出されたが、いずれも 1 %TRR 以下であった。

表 2.4-2 : ぶどうの果実及び茎葉におけるフルオピラム及び代謝物の定量結果

[phe- ¹⁴ C]フルオピラム						
	2回目処理直後		最終処理18日後		最終処理19日後	
	茎葉		果実*		葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
フルオピラム	28.0	98.2	1.82	97.6	44.1	91.8
代謝物M07	n.d	n.d	<0.01	0.3	0.35	0.7
代謝物M09	n.d	n.d	n.d	n.d	0.35	0.7
代謝物M16	n.d	n.d	n.d	n.d	0.28	0.6
代謝物M21	n.d	n.d	0.01	0.7	n.d	n.d
未同定代謝物	n.d	n.d	<0.01	0.1	n.d	n.d
[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム						
	2回目処理直後		最終処理18日後		最終処理19日後	
	茎葉		果実*		葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
フルオピラム	61.4	95.7	1.63	95.8	39.0	91.3
代謝物M07	0.20	0.3	<0.01	0.3	0.43	1.0
代謝物M09	0.12	0.2	n.d	n.d	0.34	0.8
代謝物M16	0.13	0.2	n.d	n.d	0.34	0.8
代謝物M40	0.21	0.3	0.02	0.9	0.33	0.8
未同定代謝物	0.39	0.6	<0.01	0.1	n.d	n.d

n.d : 検出限界未満

* : 表面洗浄液及び抽出画分中の合計値

ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Cilena）における植物代謝試験は、雨よけ栽培により、自然光及び自然温度条件で実施した。[phe-¹⁴C]フルオピラム又は[pyr-¹⁴C]フルオピラムをフロアブルに調製し、展葉期（BBCH16）、着らい期（BBCH55）及び結実期（BBCH71）に 167 g ai/ha で合計3回散布した。最終処理 51 日後の枯ちよう期（BBCH97）に塊茎及び葉を採取した。

塊茎は水で表面洗浄後、洗浄液は LSC により放射能を測定した。洗浄後の塊茎及び葉は液体窒素条件下で均質化し、アセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) 混合液で3回抽出し、濃縮後、HPLC により放射性物質を同定・定量し、LC-MS-MS 及び LC-NMR により確認した。抽出残渣は燃焼後 LSC により放射能を測定した。

塊茎の表面洗浄液における放射性物質濃度は 0.0001~0.0002 mg/kg であった。

塊茎及び葉における放射性物質濃度の分布を表 2.4-3 に示す。塊茎における TRR は 0.008~0.012 mg/kg であり、抽出により 95~97 %が回収された。葉における TRR は、21.7~47.6 mg/kg であり、抽出により 99 %以上が回収された。

表 2.4-3 : ばれいしょの塊茎及び葉における放射性物質濃度の分布

[phe- ¹⁴ C]フルオピラム				
	最終処理51日後			
	塊茎		葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/水抽出画分	0.008	96.7	47.4	99.4
抽出残渣	<0.001	3.3	0.29	0.6
TRR	0.008	100.0	47.6	100.0
[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム				
	最終処理51日後			
	塊茎		葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/水抽出画分	0.012	95.3	21.6	99.6
抽出残渣	0.001	4.7	0.10	0.4
TRR	0.012	100.0	21.7	100.0

ばれいしょにおけるフルオピラム及び代謝物の定量結果を表 2.4-4 に示す。

[phe-¹⁴C]フルオピラム処理の塊茎における主要な残留成分はフルオピラムであり、69 %TRR 検出された。他に代謝物 M21 が 7.1 %TRR、代謝物 M07 が 1.2 %TRR 検出された。

[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理の塊茎における主要な残留成分はフルオピラム及び代謝物 M40 であり、それぞれ 23 %TRR 及び 50 %TRR 検出された。他に代謝物 M07 が 1.1 %TRR 検出された。

葉における主要な残留成分は、フルオピラムであり、98 %TRR 検出された。他に代謝物 M07、代謝物 M21 及び代謝物 M40 が検出されたが、いずれも 1 %TRR 未満であった。

表 2.4-4 : ばれいしょの塊茎及び葉におけるフルオピラム及び代謝物の定量結果

[phe- ¹⁴ C]フルオピラム				
	最終処理51日後			
	塊茎		葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
フルオピラム	0.006	68.8	46.7	98.0
代謝物M07	<0.001	1.2	0.36	0.8
代謝物M21	0.001	7.1	0.23	0.5
未同定代謝物1	n.d	n.d	0.07	0.1
未同定代謝物2	<0.001	3.1	n.d	n.d

[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム				
	最終処理51日後			
	塊茎		葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
フルオピラム	0.003	23.2	21.3	98.1
代謝物M07	<0.001	1.1	0.12	0.6
代謝物M40	0.006	49.8	0.11	0.5

注)：定量結果は、抽出画分の濃縮液を分析したもの

n.d：検出されず

いんげんまめ

いんげんまめ（品種：Dublette）における植物代謝試験は、雨よけ栽培により、自然光及び自然温度条件で実施した。[phe-¹⁴C]フルオピラム又は[pyr-¹⁴C]フルオピラムをフロアブルに調製し、花芽形成期（BBCH51）及び着莢期（BBCH75）に 250 g ai/ha で散布した。最終処理 4 日後に未成熟豆（莢全体）及び茎葉を、最終処理 29 日後に成熟した莢、乾燥した莢及び茎葉を採取した。成熟した莢は成熟豆と莢に分け、莢は茎葉と合わせた。乾燥した莢は乾燥豆と莢に分け、莢は茎葉と合わせた。乾燥豆は、11 日間室温で乾燥させた。

未成熟豆、成熟豆及び茎葉は液体窒素条件下で均質化した。乾燥豆は一晩水に浸漬した後均質化した。均質化試料は、アセトニトリル/水（8/2（v/v））混合液で 3 回抽出後、放射能を LSC により測定、HPLC 及び TLC により同定・定量し、LC-MS-MS 及び LC-NMR により確認した。抽出残渣は燃焼後 LSC により放射能を測定した。

表 2.4-5：いんげんまめにおける放射性物質濃度の分布

[phe- ¹⁴ C]フルオピラム										
	最終処理4日後				最終処理29日後					
	未成熟豆		茎葉		成熟豆		乾燥豆		茎葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/ 水抽出画分	1.31	93.9	36.0	98.1	0.067	94.9	0.117	97.3	16.0	96.7
抽出残渣	0.09	6.1	0.69	1.9	0.003	5.0	0.003	2.7	0.54	3.3
TRR	1.40	100.0	36.7	100.0	0.070	100.0	0.121	100.0	16.5	100.0
[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム										
	最終処理4日後				最終処理29日後					
	未成熟豆		茎葉		成熟豆		乾燥豆		茎葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/ 水抽出画分	3.86	99.3	38.1	99.1	0.170	97.6	0.300	97.4	18.2	95.7
抽出残渣	0.03	0.7	0.39	1.0	0.003	2.3	0.008	2.6	0.83	4.3
TRR	3.88	100.0	38.5	100.0	0.170	100.0	0.310	100.0	19.0	100.0

表 2.4-6 : いんげんまめの豆及び茎葉におけるフルオピラム及び代謝物の定量結果

[phe- ¹⁴ C]フルオピラム										
	最終処理4日後				最終処理29日後					
	未成熟豆		茎葉		成熟豆		乾燥豆		茎葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
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
代謝物M07	n.d	n.d	0.26	0.7	0.003	4.0	0.003	2.5	0.12	0.7
代謝物M09	n.d	n.d	0.15	0.4	0.001	1.7	n.d	n.d	0.07	0.4
代謝物M10	n.d	n.d	0.82	2.2	0.002	2.2	n.d	n.d	0.68	4.1
代謝物M16	n.d	n.d	0.11	0.3	0.004	6.0	0.003	2.1	0.09	0.6
代謝物M18	n.d	n.d	n.d	n.d	0.005	6.7	0.013	10.4	n.d	n.d
代謝物M21	n.d	n.d	0.17	0.5	0.036	51.6	0.077	64.0	0.10	0.6
未同定代謝物の合計	n.d	n.d	0.07 ¹⁾	0.2 ¹⁾	0.008 ²⁾	11.3 ²⁾	0.007 ³⁾	5.7 ³⁾	n.d	n.d
[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム										
	最終処理4日後				最終処理29日後					
	未成熟豆		茎葉		成熟豆		乾燥豆		茎葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
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
代謝物M07	n.d	n.d	0.60	1.6	0.007	4.0	0.012	4.0	0.20	1.1
代謝物M09	n.d	n.d	0.25	0.6	0.002	1.4	0.004	1.3	0.14	0.7
代謝物M10	n.d	n.d	1.22	3.2	n.d	n.d	n.d	n.d	0.90	4.7
代謝物M16	n.d	n.d	0.21	0.5	0.005	2.7	0.005	1.6	0.17	0.9
代謝物M18	n.d	n.d	n.d	n.d	0.008	4.5	0.017	5.6	0.03	0.2
代謝物M33	n.d	n.d	0.06	0.2	0.003	1.9	0.010	3.1	n.d	n.d
代謝物M37	n.d	n.d	n.d	n.d	0.051	29.5	0.070	22.6	0.04	0.2
代謝物M40	n.d	n.d	0.19	0.5	0.054	31.0	0.100	32.5	0.11	0.6
未同定代謝物の合計	n.d	n.d	0.08 ⁴⁾	0.2 ⁴⁾	0.031 ⁵⁾	17.9 ⁵⁾	0.065 ⁶⁾	21.0 ⁶⁾	0.06 ⁷⁾	0.3 ⁷⁾

n.d : 検出されず、- : 該当せず

1) : 2種類の代謝物の合計。単一のピークは0.1% TRR以下

2) : 3種類の代謝物の合計。単一ピークは8.3% TRR以下

3) : 2種類の代謝物の合計。単一ピークは3.2% TRR以下

4) : 1種類の代謝物

5) : 2種類の代謝物及び約10種類の未同定ピークで構成される画分の合計。2種類の代謝物の単一ピークは3.9% TRR以下

6) : 4種類の代謝物及び約10種類の未同定ピークで構成される画分の合計。4種類の代謝物の単一ピークは3.4% TRR以下

7) : 1種類の代謝物

いんげんまめの各試料における放射性物質濃度の分布を表 2.4-5 に示す。

未成熟豆、成熟豆及び乾燥豆における TRR は、それぞれ 1.4~3.9 mg/kg、0.07~0.17 mg/kg、0.12~0.31 mg/kg であり、抽出により 94~99 %TRR が回収された。茎葉における TRR は、

17~39 mg/kg であり、抽出により 96~99 %TRR が回収された。

いんげんまめにおけるフルオピラム及び代謝物の定量結果を表 2.4-6 に示す。

未成熟豆における主要な残留成分は、フルオピラムであり、94~99 %TRR 検出された。

[phe-¹⁴C]フルオピラム処理の成熟豆及び乾燥豆では、主要な残留成分として代謝物 M21 が 52~64 %TRR、フルオピラムが 11~13 %TRR が検出された。次いで代謝物 M18 が 6.7~10 %TRR 検出された。他に代謝物 M07、代謝物 M09、代謝物 M10 及び代謝物 M16 が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理の成熟豆及び乾燥豆では、主要な残留成分として代謝物 M37 が 23~30 %TRR、代謝物 M40 が 31~33 %TRR 検出された。次いでフルオピラムが 4.8~5.7 %TRR 検出された。他に、代謝物 M07、代謝物 M09、代謝物 M10、代謝物 M16、代謝物 M18 及び代謝物 M33 が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

茎葉における主要な残留成分は、フルオピラムであり、87~94 %TRR 検出された。他に代謝物 M07、代謝物 M09、代謝物 M10、代謝物 M16、代謝物 M18、代謝物 M21、代謝物 M33、代謝物 M37 及び代謝物 M40 が検出されたが、いずれも 5 %TRR 未満であった。

ピーマン

ピーマン (品種 : Feher) における植物代謝試験は、温室内で固形培地 (ストーンウール) を用いた溶液栽培により 1 容器当たり 3 株を栽培して実施した。[phe-¹⁴C]フルオピラム又は [pyr-¹⁴C]フルオピラムをフロアブルに調製し、展葉期 (BBCH15~17) に 5 mg ai/株 (5 mg 処理区) 及び 20 mg ai/株 (20 mg 処理区) で培地に 1 回灌注処理した。5 mg 処理区では、散布 55、78 及び 96 日後 (成熟期 : BBCH89) に果実を、散布 97 日後に地上部を採取した。20 mg 処理区では、散布 33 日後 (開花初期 : BBCH61) に地上部を、散布 55、78 及び 96 日後に果実 ([pyr-¹⁴C]フルオピラム処理のみ) を採取した。果実は、3 収穫日のものを合わせ、1 試料とした。

各試料は、液体窒素条件下で均質化後、アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 混合液で 3 回抽出した。抽出液は、LSC により放射能を測定し、HPLC 又は TLC により同定・定量し、LC-MS-MS、液体クロマトグラフィーフーリエ変換質量分析 (LC-FT-MS) 並びに液体クロマトグラフィー核磁気共鳴及び質量分析 (LC-NMR-MS) で確認した。また 20 mg 処理区の果実で同定された抱合体は、アルカリ加水分解 (2N NaOH、40 °C、1 時間) 及び酸加水分解 (2N HCl、100 °C、1 時間) により分解物を確認して同定を確認した。抽出残渣は、燃焼後 LSC により放射能を測定した。

果実及び葉における放射性物質濃度の分布を表 2.4-7 に示す。

果実における TRR は、5 mg 処理区で 0.04~0.06 mg/kg、20 mg 処理区で 0.15 mg/kg であり、抽出により 96~98 %TRR が回収された。

地上部における TRR は、5 mg 処理区で散布 97 日後では 2.3~3.5 mg/kg、20 mg 処理区で散布 33 日後では 6.2~18 mg/kg であり、その 95~99 %TRR がアセトニトリル/水抽出により回収された。

表 2.4-7 : ピーマンの果実及び葉における放射性物質濃度の分布

[phe- ¹⁴ C]フルオピラム								
	散布33日後		散布55～96日後				散布97日後	
	地上部 (20 mg処理区)		果実 (5 mg処理区)				地上部 (5 mg処理区)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg		%TRR		mg/kg	%TRR
アセトニトリル/ 水抽出画分	6.141	98.5	0.037		96.2		3.410	96.3
抽出残渣	0.096	1.5	0.001		3.8		0.130	3.7
TRR	6.237	100.0	0.038		100.0		3.540	100.0
[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム								
	散布33日後		散布55～96日後				散布97日後	
	地上部 (20 mg処理区)		果実 (5 mg処理区)		果実 (20 mg処理区)		地上部 (5 mg処理区)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/ 水抽出画分	17.8	97.8	0.059	97.8	0.146	98.1	2.233	95.3
抽出残渣	0.40	2.2	0.001	2.2	0.003	1.9	0.110	4.7
TRR	18.2	100.0	0.060	100.0	0.149	100.0	2.344	100.0

[phe-¹⁴C]フルオピラム処理のピーマンにおけるフルオピラム及び代謝物の定量結果を表 2.4-8 に示す。

果実における主要な残留成分は、フルオピラム及び代謝物 M21 であり、それぞれ 49 %TRR 及び 16 %TRR 検出された。他に代謝物 M07 が 9.0%TRR、代謝物 M09 が 3.9 %TRR 検出された。

地上部における主要な残留成分は、フルオピラムであり、64～87 %TRR 検出された。他に代謝物 M21 が 3.8～10 %、代謝物 M09 が 2.7～8.9 %、代謝物 M07 が 3.8～6.8 %TRR、代謝物 M10 が 0.7 %TRR、代謝物 M16 が 0.5～0.6 %TRR 検出された。

[pyr-¹⁴C]フルオピラム処理のピーマンにおけるフルオピラム及び代謝物の定量結果を表 2.4-9 に示す。

果実における主要な残留成分は、フルオピラム、代謝物 M40 及び代謝物 M38（異性体 2 種）であり、それぞれ 16～33 %TRR、20～44 %TRR 及び 32～38 %TRR 検出された。20 mg 処理区では、他に代謝物 M37 が 10 %TRR、代謝物 M07 が 4 %TRR 検出された。

地上部における主要な残留成分は、フルオピラムであり、70～88 %TRR 検出され、他に代謝物 M01、代謝物 M07、代謝物 M09、代謝物 M16、代謝物 M34 及び代謝物 M40 が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

表 2.4-8 : [phe-¹⁴C]フルオピラム処理のピーマンにおけるフルオピラム及び代謝物の定量結果

	散布33日後		散布55~96日後		散布97日後	
	地上部 (20 mg処理区)		果実 (5 mg処理区)		地上部 (5 mg処理区)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
フルオピラム	5.400	86.6	0.019	48.9	2.266	64.0
代謝物M07	0.234	3.8	0.003	9.0	0.239	6.8
代謝物M09	0.171	2.7	0.001	3.9	0.314	8.9
代謝物M10	n.d	n.d	n.d	n.d	0.024	0.7
代謝物M16	0.034	0.6	n.d	n.d	0.018	0.5
代謝物M21	0.235	3.8	0.006	16.1	0.358	10.1
未同定代謝物の合計	0.066 ¹⁾	1.1 ¹⁾	0.007 ²⁾	18.4 ²⁾	0.191 ³⁾	5.4 ³⁾

n.d : 検出されず

1) : 3種類の代謝物の合計。単一のピークは0.7%TRR以下

2) : 1種類の代謝物。

3) : 6種類の代謝物の合計。単一ピークは1.1%TRR以下

表 2.4-9 : [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理のピーマンにおけるフルオピラム及び代謝物の定量結果

	散布33日後		散布55~96日後				散布97日後	
	地上部 (20 mg処理区)		果実 (5 mg処理区)		果実 (20 mg処理区)		地上部 (5 mg処理区)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
フルオピラム	16.07	88.1	0.010	16.2	0.049	32.8	1.643	70.1
代謝物M01	0.10	0.5	n.d	n.d	n.d	n.d	0.069	2.9
代謝物M07	0.63	3.5	n.d	n.d	0.006	3.7	0.120	5.1
代謝物M09	0.34	1.9	n.d	n.d	n.d	n.d	0.215	9.2
代謝物M16	0.13	0.7	n.d	n.d	n.d	n.d	(0.017 [#])	(0.7 [#])
代謝物M34	0.27	1.5	n.d	n.d	n.d	n.d	0.164	7.0
代謝物M37	n.d	n.d	n.d	n.d	0.015	9.8	n.d	n.d
代謝物M38 ¹⁾	n.d	n.d	0.023	38.0	0.048	32.2	n.d	n.d
代謝物M40	0.08	0.4	0.026	43.5	0.029	19.5	n.d	n.d
未同定代謝物の合計	0.21 ²⁾	1.1 ²⁾	n.d	n.d	n.d	n.d	0.023 ³⁾	1.0 ³⁾

n.d : 検出されず

: 定量に用いた HPLC 法では検出されなかったが、代謝物の同定に用いた HPLC 法では検出された。

1) : 異性体 2種の合計

2) : 3種類の代謝物の合計。単一のピークは0.4%TRR以下

3) : 1種類の代謝物

植物代謝のまとめ

ぶどう、ばれいしょ、いんげんまめ及びピーマンを用いた植物代謝試験の結果、全作物の可食部に共通する主要な残留成分は、フルオピラムであり、ぶどうの果実及びいんげんの未成熟豆（莢）では、90%TRR以上であり、ばれいしょの塊茎、いんげんの成熟豆、いんげんの乾燥豆及びピーマンの果実では、11~69%TRRであった。その他の主要な残留成

分として、ばれいしょの塊茎において代謝物 M40 が、いんげんの成熟豆及び乾燥豆において代謝物 M21、代謝物 M37 及び代謝物 M40 が、ピーマン果実において代謝物 M40 が検出されたが、これらの残留濃度は 0.1 mg/kg 以下であった。

植物に処理されたフルオピラムの代謝経路は、エチレン結合の水酸化による代謝物 M07 又は代謝物 M16 の生成、分子開裂による代謝物 M21、代謝物 M37 及び代謝物 M40 の生成、これら代謝物とヘキソース等との抱合体の生成と考えられる。

2.4.1.2 規制対象化合物

リスク評価の対象化合物

食品安全委員会による評価

(URL : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110613076>) においては、農産物中の暴露評価対象物質をフルオピラムと設定している。

作物残留の規制対象化合物

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において了承された規制対象化合物を下記に転記する。(本項末まで)

(参考：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会報告

(URL : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/dl/s0420-4-t09.pdf>))

残留の規制対象

農産物ではフルオピラム、畜産物ではフルオピラム及び代謝物 M21 とする。

代謝物 M21 は畜産物に係る国際基準で規制対象とされ、畜産物に係る基準は国際基準を準用することから代謝物 M21 を規制対象に含めることとした。

2.4.2 消費者の安全に関わる残留

2.4.2.1 作物

登録された使用方法 (GAP) の一覧を表 2.4-10 に示す。

表 2.4-10 : フルオピラムの GAP 一覧

作物名	剤型	使用方法	希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用液量** (L/10 a)	使用回数 (回)	使用時期 (PHI) (日)
なし	41.7 %フロアブル	散布	4,000	0.0104	200-700	3	1
もも	41.7 %フロアブル	散布	4,000	0.0104	200-700	3	1
ネクタリン	41.7 %フロアブル	散布	4,000	0.0104	200-700	3	1
すもも	41.7 %フロアブル	散布	4,000	0.0104	200-700	3	1
おうとう	41.7 %フロアブル	散布	4,000	0.0104	200-700	3	1
ぶどう	41.7 %フロアブル	散布	4,000	0.0104	200-700	3	1

* : 有効成分濃度

** : 散布においては作物から滴る程度、満遍なく散布することと指導しており、農薬のラベルに記載されている使用液量は農薬の使用時の目安として示しているものである。

フルオピラム - II. 審査報告 -2. 審査結果

なし、もも、ネクタリン、すもも、おうとう及びぶどうについて、フルオピラム、代謝物 M21、代謝物 M37 及び代謝物 M40 を分析対象として実施した作物残留試験の報告書を受領した。

これらの結果を表 2.4-11 から 2.4-16 に示す。

残留濃度は、同一試料を 2 回分析した値の平均値を示した。同一ほ場から 2 点の試料を採取し、2 か所の分析機関で分析したのものについては、各分析機関の分析値をそれぞれ示した。代謝物の残留濃度は、フルオピラム等量に換算して示した。GAP に従った使用によるフルオピラムのそれぞれの試験における最大残留濃度には、下線を付した。

日本なし

日本なしの果実を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-11 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（フルオピラム等量として、<0.01 mg/kg）未満であった。

GAP（41.7 %フロアブル、4,000 倍、3 回、収穫 1 日前まで）に適合する試験は、2 試験であった。

表 2.4-11：日本なしの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg)**			
		剤型	使用 方法	希積 倍数 (倍)	散布 濃度* (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10a)	使用 回数 (回)			フルオピラム	代謝物 M21	代謝物 M37	代謝物 M40
作物残留濃度が 最大となる GAP		41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104		3		1				
日本なし (幸水) (露地)	石川 H21 年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果実	1	<u>0.92</u>	<0.01	<0.01	<0.01
									7	0.76	<0.01	<0.01	<0.01
									14	0.60	<0.01	<0.01	<0.01
									28	0.50	<0.01	<0.01	<0.01
									42	0.52	<0.01	<0.01	<0.01
										0.44	<0.01	<0.01	<0.01
日本なし (長十郎) (露地)	三重 H21 年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果実	1	0.95	<0.01	<0.01	<0.01
									7	<u>1.0</u>	<0.01	<0.01	<0.01
									14	0.88	0.01	<0.01	<0.01
									28	0.58	<0.01	0.01	<0.01
									42	0.58	0.03	0.01	<0.01
										0.63	0.01	<0.01	<0.01
	0.47	0.03	0.01	<0.01									
	0.34	0.01	<0.01	<0.01									
	0.30	0.05	0.02	<0.01									
	0.21	0.02	<0.01	<0.01									

*：有効成分濃度 **：フルオピラム等量換算

日本なしの果実におけるフルオピラムの残留濃度は、0.92、1.0 mg/kg であった。

日本なしの果実におけるフルオピラムの最大残留濃度を 3 mg/kg と推定した。

もも

ももの果肉及び果皮を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-12 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（フルオピラム等量として、果肉：<0.01 mg/kg、果皮：<0.05 mg/kg）未満であった。

表 2.4-12：ももの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg) **			
		剤型	使用 方法	希積 倍数 (倍)	散布 濃度* (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10a)	使用 回数 (回)			フルオピラム	代謝物 M21	代謝物 M37	代謝物 M40
作物残留濃度が 最大となる GAP		41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104		3		1				
もも (あかつき) (露地)	新潟 H21 年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果肉	1	0.08	0.02	<0.01	<0.01
										0.06	<0.01	<0.01	<0.01
									7	0.04	0.02	<0.01	<0.01
										0.07	0.01	<0.01	<0.01
									14	0.04	0.02	<0.01	<0.01
									0.04	0.01	<0.01	<0.01	
									0.08	0.06	<0.01	0.01	
									0.07	0.03	<0.01	<0.01	
								42	0.04	0.05	<0.01	0.01	
									0.07	0.03		0.01	
果皮	1	7.8	<0.05	<0.05	<0.05								
		5.0	<0.05	<0.05	<0.05								
	7	3.6	0.06	<0.05	<0.05								
		2.4	<0.05	<0.05	<0.05								
	14	2.0	0.05	<0.05	<0.05								
		1.8	<0.05	<0.05	<0.05								
	28	2.7	0.09	<0.05	0.05								
	1.3	0.05		0.05									
42	1.8	0.08	<0.05	0.06									
	0.94	0.05		0.05									
もも (白鳳) (露地)	和歌山 H21 年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果肉	1	0.18	0.01	<0.01	<0.01
										0.20	<0.01	<0.01	<0.01
									7	0.17	0.03	<0.01	<0.01
										0.18	0.01	<0.01	<0.01
									14	0.16	0.03	<0.01	<0.01
									0.15	0.02	<0.01	<0.01	
									28	0.18	0.05	<0.01	<0.01
									0.16	0.03	<0.01	<0.01	
								42	0.07	0.02	<0.01	<0.01	
									0.03	<0.01		<0.01	
果皮	1	6.8	<0.05	<0.05	<0.05								
		5.6	<0.05	<0.05	<0.05								
	7	7.5	<0.05	<0.05	<0.05								
		6.1	<0.05	<0.05	<0.05								
	14	4.0	0.06	<0.05	<0.05								
		2.4	0.07	<0.05	0.07								
	28	3.5	0.08	<0.05	<0.05								
	4.7	0.05		0.05									
42	0.76	<0.05	<0.05	<0.05									
	0.30	<0.05		<0.05									

*：有効成分濃度 **：フルオピラム等量換算

作物残留濃度が最大となる GAP（41.7 %フロアブル、4,000 倍、3 回、収穫 1 日前まで）に適合する試験は、2 試験であった。

ももの果肉におけるフルオピラムの残留濃度は、0.08、0.20 mg/kg であった。
ももの果肉におけるフルオピラムの最大残留濃度を 0.5 mg/kg と推定した。

ネクタリン

ネクタリンの果実を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-13 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（フルオピラム等量として：<0.01 mg/kg）未満であった。代謝物 M37 は測定しなかった。

GAP（41.7 %フロアブル、4,000 倍、3 回、収穫 1 日前まで）に適合する試験は、2 試験であった。

表 2.4-13：ネクタリンの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg)**			
		剤型	使用 方法	希積 倍数 (倍)	散布 濃度* (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10a)	使用 回数 (回)			フルオピラム	代謝物 M21	代謝物 M37	代謝物 M40
作物残留濃度が 最大となる GAP		41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104		3		1				
ネクタリン (ブリタ)# (露地)	青森 H21 年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果実	1	0.50	0.01	/	<0.01
									7	0.38	0.02		<0.01
									14	0.42	0.02		<0.01
									28	0.22	0.02		<0.01
42	0.04	<0.01	<0.01										
ネクタリン (秀峰) (露地)	長野 H21 年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果実	1	2.4	0.02	/	<0.01
									7	1.7	0.02		<0.01
									14	1.4	0.04		0.01
									28	0.23	0.02		0.01
42	0.18	0.01	0.01										

#：28 及び 42 日試料の品種は不明（中生種）

*：有効成分濃度 **：フルオピラム等量換算

ネクタリンの果実におけるフルオピラムの残留濃度は、0.50、2.4 mg/kg であった。
ネクタリンの果実におけるフルオピラムの最大残留濃度を 5 mg/kg と推定した。

すもも

すももの果実を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-14 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（フルオピラム等量として、フルオピラム：<0.01 mg/kg、代謝物 M21：<0.03 mg/kg、代謝物 M37：<0.02 mg/kg、代謝物 M40：<0.02 mg/kg）未満であった。

GAP（41.7 %フロアブル、4,000 倍、3 回、収穫 1 日前まで）に適合する試験は、2 試験であった。

表 2.4-14 : すももの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg) **			
		剤型	使用 方法	希積 倍数 (倍)	散布 濃度* (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10a)	使用 回数 (回)			フルオピラム	代謝物 M21	代謝物 M37	代謝物 M40
作物残留濃度が 最大となる GAP		41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104		3		1				
すもも (大石早生) (露地)	山梨 H19年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果実	1	0.23	<0.03	<0.02	<0.02
									7	0.17	<0.03	<0.02	<0.02
									14	0.18	<0.03	<0.02	<0.02
									28	0.08	<0.03	<0.02	<0.02
すもも (大石早生) (露地)	長野 H19年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果実	1	0.40	<0.03	<0.02	<0.02
									7	0.16	<0.03	<0.02	<0.02
									14	0.38	<0.03	<0.02	<0.02
									28	0.14	<0.03	<0.02	<0.02

* : 有効成分濃度 ** : フルオピラム等量換算

すももの果実におけるフルオピラムの残留濃度は、0.23、0.40 mg/kg であった。

すももの果実におけるフルオピラムの最大残留濃度を 1 mg/kg と推定した。

おうとう

おうとうの果実を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-15 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（フルオピラム等量として、フルオピラム : <0.01 mg/kg、代謝物 M21 : <0.03 mg/kg、代謝物 M37 : <0.02 mg/kg、代謝物 M40 : <0.02 mg/kg）未満であった。

GAP (41.7 %フロアブル、4,000 倍、3 回、収穫 1 日前まで) に適合する試験は、2 試験であった。

表 2.4-15 : おうとうの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg) **			
		剤型	使用 方法	希積 倍数 (倍)	散布 濃度* (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10a)	使用 回数 (回)			フルオピラム	代謝物 M21	代謝物 M37	代謝物 M40
作物残留濃度が 最大となる GAP		41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104		3		1				
おうとう (佐藤錦) (施設)	秋田 H19年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果実	1	1.1	<0.03	<0.02	<0.02
									7	0.80	<0.03	<0.02	<0.02
									14	1.0	<0.03	<0.02	<0.02
									28	0.20	<0.03	<0.02	<0.02
おうとう (正光錦) (施設)	長野 H19年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果実	1	1.6	<0.03	<0.02	<0.02
									7	2.1	<0.03	<0.02	<0.02
									14	0.66	<0.03	<0.02	<0.02
									28	0.10	<0.03	<0.02	<0.02

* : 有効成分濃度 ** : フルオピラム等量換算

おうとうの果実におけるフルオピラムの残留濃度は、1.1、2.1 mg/kg であった。

おうとうの果実におけるフルオピラムの最大残留濃度を 5 mg/kg と推定した。

ぶどう

ぶどうの果実を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-16 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（フルオピラム等量として、<0.01 mg/kg）未満であった。

GAP（41.7 %フロアブル、4,000 倍、3 回、収穫 1 日前まで）に適合する試験は、2 試験であった。

表 2.4-16：ぶどうの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg)**			
		剤型	使用 方法	希積 倍数 (倍)	散布 濃度* (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10a)	使用 回数 (回)			フルオピラム	代謝物 M21	代謝物 M37	代謝物 M40
作物残留濃度が 最大となる GAP		41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104		3		1				
ぶどう (巨峰) (施設)	石川 H21 年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果実	1	0.40	<0.01	<0.01	<0.01
									7	0.38	<0.01	<0.01	<0.01
										0.70	<0.01	<0.01	<0.01
										0.22	<0.01	<0.01	<0.01
									14	0.56	<0.01	<0.01	<0.01
									28	0.57	<0.01	<0.01	<0.01
42	0.24	<0.01	<0.01	<0.01									
									0.25	<0.01	<0.01	<0.01	
									0.32	0.01	<0.01	<0.01	
									0.17	<0.01	<0.01	<0.01	
ぶどう (テラウエア) (施設)	三重 H21 年	41.7 % フロアブル	散布	4,000	0.0104	500	3	果実	1	3.6	<0.01	<0.01	<0.01
									7	3.1	<0.01	<0.01	<0.01
										3.3	<0.01	<0.01	<0.01
										3.2	<0.01	<0.01	<0.01
									14	1.6	<0.01	<0.01	<0.01
									28	1.8	<0.01	<0.01	<0.01
42	2.1	<0.01	<0.01	<0.01									
									1.8	<0.01	<0.01	<0.01	
									1.5	0.01	<0.01	<0.01	
									1.3	<0.01	<0.01	<0.01	

*：有効成分濃度 **：フルオピラム等量換算

ぶどうの果実におけるフルオピラムの残留濃度は、0.70、3.6 mg/kg であった。

ぶどうの果実におけるフルオピラムの最大残留濃度を 10 mg/kg と推定した。

2.4.2.2 家畜

フルオピラムは、国内における家畜の飼料の用に供される作物に使用しないため、飼料に起因する家畜残留の評価は不要であると判断した。

なお、フルオピラムは、畜産物について Codex 残留農薬基準値が設定されていることから、畜産物の残留基準値が設定されている。

(参考：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会報告

(URL : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/dl/s0420-4-t09.pdf>)

2.4.2.3 魚介類

フルオピラムの魚介類中の残留濃度について、水産動植物被害予測濃度第1段階（水産 PEC_{tier1} ）及び生物濃縮係数（BCF）を用いて推定した。

フルオピラムを含有する製剤について、水田以外のみの使用が申請されているため、水田以外における水産 PEC_{tier1} を算定した結果、 $0.012 \mu\text{g/L}$ であった（2.5.3.3 参照）。

フルオピラムの生物濃縮性試験の結果、BCFは、18 であった（2.6.2.4 参照）。

下記の計算式を用いてフルオピラムの魚介類中の推定残留濃度を算定した結果、 $1.1 \times 10^{-3} \text{mg/kg}$ であった（一律基準を超えない）。

$$\begin{aligned} \text{推定残留濃度} &= \text{水産 } PEC_{tier1} \times (\text{BCF} \times \text{補正值}) \\ &= 1.2 \times 10^{-2} \mu\text{g/L} \times (18 \times 5) \\ &= 1.1 \times 10^{-3} \text{mg/kg} \end{aligned}$$

2.4.2.4 後作物

ほ場土壌残留試験（2.5.2.2 参照）におけるフルオピラムの50%消失期（ DT_{50} ）は、軽埴土で135日及び壤質砂土で70日であり、100日を超えているが、申請された作物は果樹のみであり永年作物であることから、試験実施は不要と判断した。

2.4.2.5 暴露評価

理論最大1日摂取量（TMDI）

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会における暴露評価を表2.4-17に示す。各食品について基準値案の上限までフルオピラムが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算されるフルオピラムの国民平均、幼小児（1～6歳）、妊婦及び高齢者（65歳以上）におけるTMDIのADIに対する比（ $TMDI/ADI$ ）はそれぞれ24.8%、65.2%、17.3%及び22.0%であり、今回申請された使用方法に従えば、消費者の健康に影響がないことを確認した。

表 2.4-17：フルオピラムの推定摂取量（TMDI）（単位： $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ ）

（URL：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/dl/s0420-4-t09.pdf>）

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小豆類	0.09	0.1	0.0	0.0	0.2
そら豆	0.09	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.09	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.02	0.7	0.4	0.8	0.5
てんさい	0.04	0.2	0.1	0.1	0.2

フルオピラム - II. 審査報告 - 2. 審査結果

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
きゅうり (ガーキンを含む)	0.5	8.2	4.1	5.1	8.3
りんご	0.3	10.6	10.9	9.0	10.7
日本なし	3	15.3	13.2	15.9	15.3
西洋なし	3	0.30	0.30	0.30	0.30
もも	0.5	0.3	0.4	2.0	0.1
ネクタリン	5	0.5	0.5	0.5	0.5
すもも (プルーンを含む)	1	0.2	0.1	1.4	0.2
おうとう (チェリーを含む)	5	0.5	0.5	0.5	0.5
いちご	2	0.6	0.8	0.2	0.2
ぶどう	10	58.0	44.0	16.0	38.0
バナナ	1	12.6	11.3	8.7	17.7
くり	0.05	0.0	0.1	0.0	0.0
ペカン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.7	40.3	23.0	42.4	40.3
陸棲哺乳類の乳類	0.07	10.0	13.8	12.8	10.0
計		158.4	123.6	115.7	143.0
ADI 比 (%)		24.8	65.2	17.3	22.0

TMDI 試算による推定摂取量は、各食品の基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

2.4.3 残留農薬基準値

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において了承された基準値案を表 2.4-18 に示す。

表 2.4-18 : フルオピラムの残留農薬基準値案

(URL : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/dl/s0420-4-t09.pdf>)

食品名	残留基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無 ¹⁾
小豆類	0.09	—	IT
そら豆	0.09	—	IT
らっかせい	0.02	—	IT
その他の豆類	0.09	—	IT
ばれいしょ	0.02	—	IT

フルオピラム - II. 審査報告 - 2. 審査結果

食品名	残留基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無 ¹⁾
てんさい	0.04	—	IT
きゅうり (ガーキンを含む)	0.5	—	
りんご	0.3	—	IT
日本なし	3	—	申
西洋なし	3	—	申
もも	0.5	—	申
ネクタリン	5	—	申
すもも (プルーンを含む)	1	—	申
おうとう (チェリーを含む)	5	—	申
いちご	2	—	IT
ぶどう	10	—	申
バナナ	1	—	IT
くり	0.05	—	IT
ペカン	0.05	—	IT
アーモンド	0.05	—	IT
くるみ	0.05	—	IT
その他のナッツ類	0.05	—	IT
牛の筋肉	0.1	—	
豚の筋肉	0.1	—	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	—	
牛の脂肪	0.1	—	
豚の脂肪	0.1	—	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	—	
牛の肝臓	0.1	—	
豚の肝臓	0.7	—	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.7	—	
牛の腎臓	0.7	—	
豚の腎臓	0.7	—	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.7	—	
牛の食用部分	0.7	—	
豚の食用部分	0.7	—	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.7	—	

フルオピラム - II. 審査報告 -2. 審査結果

食品名	残留基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無 ¹⁾
乳	0.07	—	
干しぶどう ²⁾	20	—	

¹⁾: 申：農薬の登録申請の基準値設定依頼がなされたもの

IT：インポートトレランス申請の基準値設定依頼が今回なされたもの

空欄：Codex 残留農薬基準が設定されていることから、基準値設定がなされたもの

²⁾: Codex 残留農薬基準が設定されていることから、干しぶどうについても基準値が設定された。基準値は、今回の登録申請に伴い提出された国内におけるぶどうの作物残留試験の最高残留濃度 3.6 mg/kg (2.4.2.1 参照) に Codex が用いた加工係数 2.9 を掛けた数値を元に設定されている

2.5 環境動態

2.5.1 環境中動態の評価対象となる化合物

2.5.1.1 土壌中

フルオピラムの好氣的土壌中動態試験及び嫌氣的土壌中動態試験において、主要分解物は、認められなかった。

畑地ほ場の表層土における評価対象化合物は、フルオピラムとすることが妥当であると判断した。

2.5.1.2 水中

フルオピラムの加水分解動態試験において、主要分解物は、認められなかった。

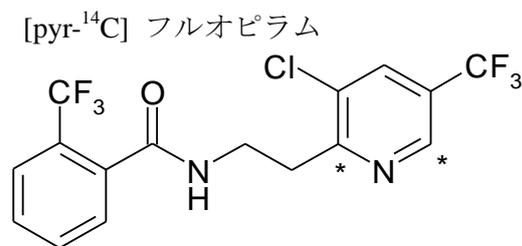
フルオピラムの水中光分解動態試験における主要分解物は、代謝物 M43 であった。

水産動植物被害予測濃度及び水質汚濁予測濃度は、フルオピラムの分解を考慮しない第 1 段階で算定して審査を実施したため、上記主要分解物について評価の対象とするかどうかの検討は、実施しなかった。

2.5.2 土壌中における動態

2.5.2.1 土壌中動態

フェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したフルオピラム ([phe- ^{14}C] フルオピラム) 又はピリジン環第 2 位及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したフルオピラム ([pyr- ^{14}C] フルオピラム) を用いて実施した好氣的土壌中動態試験及び嫌氣的土壌中動態試験の報告書を受領した。



* : ^{14}C 標識部位

2.5.2.1.1 好氣的土壌

(1) ドイツ土壌 ([phe- ^{14}C] フルオピラム)

ドイツ 4 土壌 (土壌① : シルト質壤土、pH 6.6 (CaCl₂)、有機炭素含有量 (OC) 2.1 %、土壌② : 砂壤土、pH 6.6 (CaCl₂)、OC 1.5 %、土壌③ : 壤土、pH 5.5 (CaCl₂)、OC 2.0 %、土壌④ : 壤土、pH 6.6 (CaCl₂)、OC 1.3 %) に [phe- ^{14}C] フルオピラムを乾土あたり 0.67 mg/kg (施用量として 670 g ai/ha に相当) を添加し、好気条件下、19.8±1.2 °C、暗所でインキュベートした。揮発性物質の捕集には、ソーダ石灰及びポリウレタンフォームを用いた。土壌試料及び揮発性物質の採取は、処理後 0、1、2、7、14、30、62 及び 121 日に行った。

土壌試料は、0.01 M 塩化カルシウム (CaCl₂) 水溶液で振とう (20 °C) 抽出した後、アセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) 混合液、アセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) 混合液及びアセトニトリルで振とう抽出 (常温) し、さらにアセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) 混合液で超音波抽出 (70 °C) を行った。抽出画分は、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。抽出画分中の分解物は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 及び薄層クロマトグラフィー (TLC) で同定・定量を行い、液体クロマトグラフィー核磁気共鳴分析 (LC-NMR) で確認した。抽出残渣は、サンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC で放射能を測定した。揮発性物質は、トラップから抽出後、LSC で放射能を測定した。

表 2.5-1 : 土壌中の放射性物質濃度の分布 (%TAR)

土壌① (シルト質壤土)							
経過日数	土壌			抽出残渣	揮発性物質		合計
	抽出画分		¹⁴ CO ₂		有機物質		
	常温抽出*	超音波抽出(70°C)					
0	101.5	98.8	0.9	1.8	NA	NA	101.5
1	101.4	98.6	0.9	1.9	0.1	<0.1	101.4
2	99.6	96.4	1.2	2.0	0.1	<0.1	99.8
7	101.2	96.9	1.4	2.9	0.5	<0.1	101.8
14	98.9	93.9	1.7	3.3	1.3	<0.1	100.2
30	95.6	88.8	2.1	4.7	3.0	<0.1	98.5
62	90.7	79.3	2.9	8.5	7.8	<0.1	98.5
121	84.5	69.7	3.5	11.3	14.5	<0.1	99.1
土壌② (砂壤土)							
経過日数	土壌			抽出残渣	揮発性物質		合計
	抽出画分		¹⁴ CO ₂		有機物質		
	常温抽出*	超音波抽出(70°C)					
0	97.7	95.1	0.6	2.0	NA	NA	97.7
1	98.4	96.0	0.7	1.7	<0.1	<0.1	98.4
2	98.3	95.3	0.9	2.1	0.1	<0.1	98.3
7	100.8	96.7	1.2	2.9	0.5	<0.1	101.3
14	99.2	94.9	1.4	2.9	1.1	<0.1	100.3
30	97.2	91.1	1.9	4.2	2.8	0.1	100.1
62	90.5	80.0	2.4	8.1	7.7	<0.1	98.1
121	83.9	69.9	3.2	10.8	13.9	<0.1	97.9

土壌③ (壤土)							
経過日数	土壌			抽出残渣	揮発性物質		合計
		抽出画分			¹⁴ CO ₂	有機物質	
		常温抽出*	超音波抽出(70℃)				
0	101.8	98.7	0.8	2.3	NA	NA	101.8
1	105.8	103.4	0.7	1.7	0.1	<0.1	105.9
2	102.5	99.2	1.1	2.2	0.1	<0.1	102.6
7	103.6	99.2	1.4	3.0	0.4	<0.1	104.0
14	101.0	96.3	1.6	3.1	0.7	0.1	101.9
30	99.3	93.1	2.3	3.9	1.8	<0.1	101.2
62	101.6	91.3	3.2	7.1	4.0	<0.1	105.8
121	91.4	77.3	4.0	10.1	13.4	<0.1	104.9
土壌④ (壤土)							
経過日数	土壌			抽出残渣	揮発性物質		合計
		抽出画分			¹⁴ CO ₂	有機物質	
		常温抽出*	超音波抽出(70℃)				
0	99.2	97.5	0.4	1.3	NA	NA	99.1
1	100.2	98.3	0.4	1.5	<0.1	<0.1	100.2
2	99.6	97.1	0.8	1.7	0.1	0.1	99.8
7	99.7	95.7	1.1	2.9	0.5	<0.1	100.2
14	98.5	94.2	1.2	3.1	1.5	<0.1	100.0
30	94.8	87.9	1.8	5.1	3.8	<0.1	98.6
62	91.3	78.9	2.5	9.9	9.8	0.1	101.2
121	78.9	61.7	3.4	13.8	16.2	0.1	95.1

NA : 測定せず

* : 0.01 M CaCl₂ 水溶液及び 3 種の混合液による溶媒抽出の合算値

土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-1 に示す。いずれの土壌においても、土壌中の放射性物質は、経時的に減少し、試験終了時に総処理放射性物質 (TAR) の 79~91 % となった。揮発性物質として ¹⁴CO₂ が経時的に増加し、試験終了時に 13~16 % TAR となった。常温抽出画分中の放射性物質は、経時的に減少し、試験終了時に 62~77 % TAR となった。超音波抽出 (70 °C) 画分中の放射性物質は、経時的に増加し、試験終了時に 3.2~4.0 % TAR となった。抽出残渣中の放射性物質は、経時的に増加し、試験終了時には 10~14 % TAR となった。

土壌抽出画分中の分解物の定量結果を表 2.5-2 に示す。フルオピラムは、経時的に減少し、試験終了時には 57~76 % TAR となった。代謝物 M07 及び代謝物 M21 が検出されたが、その生成量は、それぞれ 4.2 % TAR 及び 1.1 % TAR 以下であった。

表 2.5-2 : 土壌抽出画分中の分解物の定量結果 (%TAR)

土壌① (シルト質壤土)				
経過日数	フルオピラム	代謝物 M07	代謝物 M21	その他
0	97.8	0.1	0.4	1.4
1	96.9	0.5	0.3	1.8
2	95.5	0.6	0.3	1.3
7	95.3	1.0	0.2	1.8
14	91.0	2.0	0.4	2.2
30	87.6	2.5	0.5	0.2
62	77.5	3.0	0.6	1.1
121	67.6	2.7	0.6	2.4
土壌② (砂壤土)				
経過日数	フルオピラム	代謝物 M07	代謝物 M21	その他
0	93.5	0.2	0.4	1.6
1	94.5	0.3	0.4	1.5
2	94.1	0.3	0.3	1.5
7	94.8	1.3	ND	1.8
14	92.2	1.9	0.5	1.7
30	89.0	3.2	0.5	0.3
62	76.8	3.7	0.7	1.2
121	66.7	3.7	0.8	1.9
土壌③ (壤土)				
経過日数	フルオピラム	代謝物 M07	代謝物 M21	その他
0	97.7	ND	0.1	1.7
1	102.4	0.3	0.1	1.2
2	97.9	0.6	0.1	1.7
7	97.1	1.5	ND	2.1
14	93.6	2.0	0.3	2.0
30	91.6	3.3	0.2	0.4
62	90.3	3.5	0.1	0.7
121	76.1	3.3	0.3	1.6

土壌④ (壤土)				
経過日数	フルオピラム	代謝物 M07	代謝物 M21	その他
0	96.5	ND	0.4	1.0
1	96.6	0.4	0.4	1.3
2	95.6	0.5	0.5	1.3
7	92.8	1.7	0.6	1.6
14	89.5	2.6	0.9	2.4
30	85.2	3.2	1.1	0.2
62	75.5	4.2	1.1	0.7
121	57.3	4.0	1.1	2.7

ND : 検出限界未満

フルオピラムの好氣的土壌中における 50 % 消失期 (DT_{50}) を表 2.5-3 に示す。SFO モデル (Simple First Order Kinetics Model) を用いて算出したフルオピラムの DT_{50} は、164~339 日であった。

表 2.5-3 : フルオピラムの好氣的土壌中における DT_{50}

土壌① (シルト質壤土)	土壌② (砂壤土)	土壌③ (壤土)	土壌④ (壤土)
221 日	231 日	339 日	164 日

(2) ドイツ土壌 ([pyr- ^{14}C] フルオピラム)

ドイツ 4 土壌 (土壌① : シルト質壤土、pH 6.7 ($CaCl_2$)、OC 2.4 %、土壌② : 砂壤土、pH 6.2 ($CaCl_2$)、OC 2.2 %、土壌③ : 砂壤土、pH 5.2 ($CaCl_2$)、OC 1.8 %、土壌④ : 埴壤土、pH 7.3 ($CaCl_2$)、OC 5.1 %) に [pyr- ^{14}C] フルオピラムを乾土あたり 0.67 mg/kg (施用量として 670 g ai/ha に相当) を添加し、好気条件下、 19.8 ± 1.4 °C、暗所でインキュベートした。揮発性物質の捕集には、ソーダ石灰及びポリウレタンフォームを用いた。土壌試料及び揮発性物質の採取は、処理後 0、1、3、7、15、30、58 及び 128 日に行った。

土壌試料は、0.01 M $CaCl_2$ 水溶液で振とう (20 °C) 抽出した後、アセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) 混合液、アセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) 混合液及びアセトニトリルで振とう抽出 (常温) し、さらにアセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) 混合液で超音波抽出 (70 °C) を行った。抽出画分は、LSC で放射能を測定した。抽出画分中の分解物は、HPLC、TLC、液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) 及び液体クロマトグラフィータンデム型質量分析 (LC-MS-MS) で分解物の同定・定量した。抽出残渣は、燃焼後 LSC で放射能を測定した。揮発性物質は、トラップから抽出後 LSC で放射能を測定した。

表 2.5-4 : 土壌中の放射性物質濃度の分布 (%TAR)

土壌① (シルト質壤土)						
経過日数	土壌				¹⁴ CO ₂	合計
	抽出画分			抽出残渣		
	常温抽出*	超音波抽出(70°C)				
0	100.0	96.3	1.8	1.9	NA	100.0
1	99.0	95.0	1.7	2.3	<0.1	99.0
3	100.1	95.7	1.9	2.5	<0.1	100.1
7	98.8	94.3	1.4	3.1	0.2	99.0
15	99.9	94.1	2.0	3.8	0.7	100.6
30	96.7	89.2	2.0	5.5	2.3	99.1
58	92.2	81.0	2.7	8.5	6.8	98.9
128	81.6	65.6	2.8	13.2	18.3	99.9
土壌② (砂壤土)						
経過日数	土壌				¹⁴ CO ₂	合計
	抽出画分			抽出残渣		
	常温抽出*	超音波抽出(70°C)				
0	100.0	96.7	1.5	1.8	NA	100.0
1	99.1	95.4	1.5	2.2	<0.1	99.2
3	100.1	96.2	1.9	2.0	<0.1	100.1
7	99.2	95.1	1.4	2.7	<0.1	99.2
15	100.1	95.0	2.0	3.1	0.2	100.3
30	98.5	91.8	2.1	4.6	0.7	99.2
58	97.6	88.4	3.1	6.1	1.9	99.5
128	95.2	82.8	3.8	8.6	4.7	99.9
土壌③ (砂壤土)						
経過日数	土壌				¹⁴ CO ₂	合計
	抽出画分			抽出残渣		
	常温抽出*	超音波抽出(70°C)				
0	100.0	96.5	1.4	2.1	NA	100.0
1	99.5	95.7	1.5	2.3	<0.1	99.6
3	100.2	96.1	1.8	2.3	0.1	100.2
7	99.9	95.4	1.6	2.9	0.3	100.1
15	99.4	93.2	2.2	4.0	1.1	100.6
30	97.4	89.2	2.3	5.9	3.2	100.6
58	91.8	80.5	3.3	8.0	7.8	99.6
128	82.9	67.7	3.5	11.7	19.5	102.4

土壌④ (埴壤土)						
経過日数	土壌				¹⁴ CO ₂	合計
	抽出画分			抽出残渣		
	常温抽出*	超音波抽出(70°C)				
0	100.0	93.8	2.8	3.4	NA	100.0
1	100.5	94.1	2.5	3.9	<0.1	100.5
3	99.2	93.1	2.6	3.5	<0.1	99.3
7	99.0	90.9	3.0	5.1	0.2	99.2
15	98.9	89.6	3.2	6.1	1.1	100.0
30	96.2	84.8	2.7	8.7	4.1	100.3
58	88.3	73.8	3.1	11.4	10.9	99.2
128	75.0	56.2	3.7	15.1	24.0	98.9

NA : 測定せず ND : 検出限界未満

* : 0.01 M CaCl₂水溶液及び3種の混合液による溶媒抽出の合算値

土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-4 に示す。いずれの土壌においても土壌中の放射性物質は、経時的に減少し、試験終了時に 75~95 %TAR となった。揮発性物質として ¹⁴CO₂ のみが経時的に増加し、試験終了時に 4.7~24 %TAR となった。

常温抽出画分中の放射性物質は、経時的に減少し、試験終了時に 56~83 %TAR となった。超音波抽出 (70°C) 画分中の放射性物質は、経時的に増加し、試験終了時に 2.8~3.8 %TAR となった。抽出残渣中の放射性物質は、経時的に増加し、試験終了時には 8.6~15 %TAR となった。

土壌抽出画分中の分解物の定量結果を表 2.5-5 に示す。フルオピラムは、経時的に減少し、試験終了時に 56~81 %TAR となった。代謝物 M07、代謝物 M40 及び代謝物 M41 が検出されたが、その生成量は、それぞれ 3.3 %TAR、0.7 %TAR 及び 1.0 %TAR 以下であった。

表 2.5-5 : 土壌抽出画分中の分解物の定量結果 (%TAR)

土壌① (シルト質壤土)					
経過日数	フルオピラム	代謝物 M07	代謝物 M40	代謝物 M41	その他
0	97.4	ND	ND	ND	0.7
1	96.3	ND	ND	ND	0.4
3	96.2	0.9	ND	ND	0.5
7	93.7	1.5	ND	ND	0.6
15	93.9	1.7	ND	ND	0.5
30	87.0	2.3	ND	0.6	1.3
58	78.8	2.3	ND	0.9	1.7
128	64.1	1.7	ND	1.0	1.6

フルオピラム - II. 審査報告 - 2. 審査結果

土壌② (砂壤土)					
経過日数	フルオピラム	代謝物 M07	代謝物 M40	代謝物 M41	その他
0	97.5	ND	ND	ND	0.6
1	96.4	ND	ND	ND	0.5
3	97.6	ND	ND	ND	0.5
7	95.4	0.5	ND	ND	0.5
15	94.8	1.8	ND	ND	0.4
30	90.0	2.1	ND	0.5	1.2
58	87.2	1.7	ND	0.6	2.0
128	81.0	2.0	ND	0.8	2.7
土壌③ (砂壤土)					
経過日数	フルオピラム	代謝物 M07	代謝物 M40	代謝物 M41	その他
0	97.3	ND	ND	ND	0.6
1	95.6	1.0	ND	ND	0.7
3	95.6	1.7	ND	ND	0.6
7	93.9	2.6	ND	ND	0.5
15	92.1	2.8	ND	ND	0.5
30	88.2	2.8	ND	ND	0.5
58	80.1	2.6	ND	ND	1.0
128	68.4	2.2	ND	ND	0.6
土壌④ (埴壤土)					
経過日数	フルオピラム	代謝物 M07	代謝物 M40	代謝物 M41	その他
0	96.1	ND	ND	ND	0.5
1	95.3	0.7	ND	ND	0.6
3	93.3	1.9	ND	ND	0.6
7	89.4	2.8	0.4	ND	1.3
15	87.7	3.0	0.6	ND	1.5
30	81.1	3.3	0.7	ND	2.4
58	71.2	2.6	0.4	ND	2.6
128	56.5	1.1	ND	ND	2.3

ND：検出限界未満

フルオピラムの好氣的土壌中における DT_{50} を表 2.5-6 に示す。SFO モデルを用いて算出した DT_{50} は、162～431 日であった。

表 2.5-6：フルオピラムの好氣的土壌中における DT_{50}

土壌① (シルト質壤土)	土壌② (砂壤土)	土壌③ (砂壤土)	土壌④ (埴壤土)
205 日	431 日	250 日	162 日

(3) 米国土壌

米国 2 土壌 (土壌①: シルト質埴壌土、pH 6.5 (CaCl₂)、OC 1.7 %、土壌②: 砂壌土、pH 7.9 (CaCl₂)、OC 0.5 %) に[phe-¹⁴C]フルオピラム又は[pyr-¹⁴C]フルオピラムを乾土あたり 0.11 mg/kg (施用量として 110 g ai/ha に相当) を添加し、好気条件下、25±1 °C、暗所でインキュベートした。揮発性物質の捕集には、エチレングリコール、2 M 水酸化カリウム及び 1 M 硫酸を用いた。土壌試料及び揮発性物質の採取は、土壌①については処理後 0、3、7、14、30、60、91、133、157、183、273 及び 365 日に行った。土壌②については処理後 0、3、7、14、30、59、90、120、150、182、272 及び 365 日に行った。

土壌試料は、アセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) 混合液で振とう抽出 (常温) した。14 日以降の土壌①及び 59 日以降の土壌②については、さらにアセトニトリル/水 (9/1 (v/v)) 混合液で高速溶媒抽出 (ASE) (80 °C) を行った。各抽出画分は、LSC で放射能を測定した。抽出画分中の分解物は、HPLC 及び LC-MS で同定・定量した。抽出残渣は、燃焼後 LSC で放射能を測定した。揮発性物質は、トラップから抽出後 LSC で放射能を測定した。

表 2.5-7: 土壌中の放射性物質濃度の分布 (%TAR)

土壌① (シルト質埴壌土) [phe- ¹⁴ C] フルオピラム							
経過日数	土壌			抽出残渣	揮発性物質		合計
	抽出画分		¹⁴ CO ₂		有機物質		
	常温抽出*	ASE(80°C)					
0	100.0	97.4	NA	2.6	NA	NA	100.0
3	102.8	94.6	NA	8.2	0.5	ND	103.3
7	100.0	90.8	NA	9.2	0.8	ND	100.9
14	90.5	79.2	7.7	3.6	2.2	ND	92.7
30	95.8	79.1	9.4	7.3	5.1	ND	100.9
60	94.3	74.9	10.4	9.1	8.5	ND	102.8
91	88.9	68.5	9.9	10.5	12.2	ND	101.0
133	84.4	62.5	10.9	11.0	14.3	ND	98.8
157	84.7	59.8	11.8	13.2	16.3	ND	101.0
183	82.6	58.0	11.6	13.0	17.0	ND	99.7
273	75.0	46.4	13.7	14.9	24.4	ND	99.4
365	74.9	47.9	12.9	14.1	21.6	ND	96.5

フルオピラム - II. 審査報告 -2. 審査結果

土壌①(シルト質埴壤土) [pyr- ¹⁴ C] フルオピラム							
経過日数	土壌			抽出残渣	揮発性物質		合計
	抽出画分		¹⁴ CO ₂		有機物質		
	常温抽出*	ASE(80°C)					
0	100.0	98.0	NA	2.0	NA	NA	100.0
3	100.1	93.1	NA	7.0	0.8	ND	101.0
7	100.8	90.4	NA	10.4	0.8	ND	101.6
14	95.6	83.5	7.1	5.0	1.7	ND	97.4
30	102.5	87.0	8.2	7.3	4.5	ND	107.0
60	97.0	77.1	10.5	9.4	7.8	ND	104.8
91	93.3	71.4	11.7	10.2	12.1	ND	105.4
133	88.3	64.7	12.0	11.6	14.3	ND	102.6
157	86.9	60.6	12.6	13.7	18.3	ND	105.2
183	82.0	54.5	13.7	13.8	19.0	ND	101.0
273	76.9	48.8	14.5	13.6	23.9	ND	100.8
365	75.2	46.4	14.1	14.7	27.2	0.1	102.4
土壌②(砂壤土) [phe- ¹⁴ C] フルオピラム							
経過日数	土壌			抽出残渣	揮発性物質		合計
	抽出画分		¹⁴ CO ₂		有機物質		
	常温抽出*	ASE(80°C)					
0	100.0	99.3	NA	0.7	NA	NA	100.0
3	101.1	99.0	NA	2.1	0.3	ND	101.4
7	101.6	98.9	NA	2.7	0.6	ND	102.1
14	99.1	94.6	NA	4.5	0.6	ND	99.8
30	94.6	88.0	NA	6.6	0.9	ND	95.5
59	100.1	92.7	2.8	4.5	2.9	ND	103.0
90	98.0	89.2	2.7	6.1	3.5	ND	101.5
120	93.6	83.2	3.3	7.0	4.1	ND	97.7
150	91.7	82.1	3.1	6.5	5.1	0.1	97.0
182	91.4	79.3	3.8	8.3	6.7	ND	98.1
272	91.5	76.4	5.7	9.4	6.8	ND	98.3
365	89.2	71.2	9.0	9.0	9.4	0.1	98.7

土壌② (砂壤土) [pyr- ¹⁴ C] フルオピラム							
経過日数	土壌			揮発性物質		合計	
	抽出画分		抽出残渣	¹⁴ CO ₂	有機物質		
	常温抽出*	ASE(80℃)					
0	100.0	99.3	NA	0.7	NA	NA	99.9
3	98.8	97.4	NA	1.4	0.2	ND	99.0
7	94.0	90.9	NA	3.1	0.4	ND	94.4
14	91.7	87.6	NA	4.1	0.6	ND	92.3
30	93.4	88.7	NA	4.7	1.2	ND	94.6
59	90.9	83.3	2.9	4.7	2.5	ND	93.3
90	93.6	86.5	2.3	4.8	3.6	ND	97.1
120	88.9	78.9	3.7	6.2	4.9	ND	93.8
150	89.4	79.9	3.4	6.1	5.4	0.1	94.9
182	89.2	78.3	4.1	6.8	6.5	ND	95.7
272	79.1	62.3	6.2	10.6	14.0	ND	93.1
365	78.7	61.3	9.1	8.3	12.4	ND	91.1

NA : 測定せず ND : 検出限界未満 * : 2種の混合液による溶媒抽出の合算値

土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-7 に示す。いずれの土壌においても土壌中の放射性物質は、経時的に減少し、試験終了時に 75~89 %TAR となった。揮発性物質として ¹⁴CO₂ が経時的に増加し、試験終了時に 9.4~27 %TAR となった。

常温抽出画分中の放射性物質は、経時的に減少し、試験終了時に 46~71 %TAR となった。ASE (80 °C) 画分中の放射性物質は、経時的に増加し、試験終了時に 9.0~14 %TAR となった。抽出残渣中の放射性物質は、経時的に増加し、試験終了時には 8.3~15 %TAR であった。

土壌抽出画分中の分解物の定量結果を表 2.5-8 に示す。なお、ASE (80 °C) 画分については、土壌①の 133 日以降の試料のみ放射性物質の同定・定量が行われ、画分中の放射性物質の 96 %以上がフルオピラムであった。その他の時点の試料では、同定・定量が行われていなかったが、上記結果から、画分中の放射性物質の主要残留成分は、フルオピラムであると考えられた。このため、表 2.5-8 に示すフルオピラム濃度には、常温抽出画分中のフルオピラム濃度に ASE (80 °C) 画分中の総放射性物質濃度を合算した値として示した。

フルオピラムは、経時的に減少し、試験終了時には 60~71 %TAR となった。その他 3 種類の未同定代謝物が検出されたが、個々の生成量は 1.3 %TAR 以下であった。

フルオピラムの好氣的土壌中における DT₅₀ を表 2.5-9 に示す。SFO モデルを用いて算出した DT₅₀ は、494~922 日であった。

表 2.5-8 : 土壌抽出画分中の分解物の定量結果 (%TAR)

土壌① (シルト質埴壤土)					
[phe- ¹⁴ C] フルオピラム			[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム		
経過日数	フルオピラム	未同定代謝物	経過日数	フルオピラム	未同定代謝物
0	96.3	1.1	0	97.4	0.5
3	93.8	0.8	3	92.3	0.8
7	90.1	0.7	7	89.6	0.7
14	85.9*	1.0	14	89.2*	1.4
30	87.6*	1.0	30	93.6*	1.6
60	84.8*	0.5	60	87.6*	ND
91	78.1*	0.2	91	82.2*	0.8
133	73.0*	0.4	133	76.7*	ND
157	71.5*	ND	157	73.2*	ND
183	69.6*	ND	183	68.2*	ND
273	59.9*	0.2	273	63.2*	0.1
365	60.7*	0.1	365	60.3*	0.1
土壌② (砂壤土)					
[phe- ¹⁴ C] フルオピラム			[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム		
経過日数	フルオピラム	未同定代謝物	経過日数	フルオピラム	未同定代謝物
0	98.9	0.4	0	98.5	0.8
3	98.2	0.8	3	96.5	0.8
7	98.6	0.3	7	89.2	1.7
14	94.2	0.4	14	87.4	0.3
30	88.0	ND	30	88.7	ND
59	95.5*	ND	59	86.2*	ND
90	91.9*	ND	90	88.8*	ND
120	86.5*	ND	120	82.6*	ND
150	85.2*	ND	150	83.3*	ND
182	83.1*	ND	182	82.4*	ND
272	81.5*	0.6	272	67.6*	0.9
365	80.2*	ND	365	70.4*	ND

ND : 検出限界未満

* : ASE (80 °C) による抽出画分を含む

表 2.5-9 : フルオピラムの好氣的土壌中における DT₅₀

土壌① (シルト質埴壤土)		土壌② (砂壤土)	
[phe- ¹⁴ C] フルオピラム	[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム	[phe- ¹⁴ C] フルオピラム	[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム
494 日	498 日	922 日	793 日

(4) 好氣的土壤中動態のまとめ

好氣的土壤中においてフルオピラムは、緩やかに分解され、水酸化による代謝物 M07 の生成、分子開裂による代謝物 M21 及び代謝物 M40 の生成、代謝物 M40 のスルホキシド化による代謝物 M41 の生成等を経て、最終的に $^{14}\text{CO}_2$ まで無機化されると考えられる。

2.5.2.1.2 嫌氣的土壤

シルト質壤土（ドイツ、pH 6.1 (CaCl₂)、OC 2.5 %) に [phe- ^{14}C] フルオピラム又は [pyr- ^{14}C] フルオピラムを乾土あたり 0.17 mg/kg 又は 0.18 mg/kg を添加し、好気条件下、20±1 °C、暗所で 28 日間インキュベートした後、湛水状態として嫌気条件下でインキュベートした。揮発性物質の捕集には、好気条件下ではソーダ石灰及び鉍物油でコーティングしたガラスウールを、嫌気条件下では 2 M 水酸化カリウム、エチレングリコール及び 1 M 硫酸を用いた。揮発性物質、水試料及び土壌試料を湛水-28、-13、0、3、7、15、30、58、92 及び 120 日に採取した。

土壌試料は、アセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) 混合液で抽出を行った。湛水後 92 及び 120 日の土壌試料については、さらにアセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) 混合液で ASE (100 °C) を行った。水試料及び土壌抽出画分は、LSC で放射能を測定し、HPLC 及び LC-MS で分解物を同定・定量した。抽出残渣は、燃焼後 LSC で放射能を測定した。揮発性物質は、トラップから抽出後 LSC で放射能を測定した。

表 2.5-10 : 水中及び土壌中の放射性物質濃度の分布 (%TAR)

[phe- ^{14}C] フルオピラム							
経過日数 (湛水後)	水	土壌				$^{14}\text{CO}_2$	合計
		抽出画分		抽出残渣			
		常温抽出	ASE (100°C)				
-28	—	100.0	96.0	NA	4.0	ND	100.0
-13	—	96.7	93.3	NA	3.4	ND	96.7
0	6.5	90.2	83.7	NA	6.5	0.9	97.6
3	5.5	89.8	84.2	NA	5.6	0.9	96.2
7	5.3	89.5	83.9	NA	5.6	0.9	95.7
15	3.7	92.7	86.0	NA	6.7	1.0	97.5
30	4.0	91.4	84.0	NA	7.4	1.0	96.4
58	4.2	93.6	81.4	NA	12.2	1.0	98.8
92	3.8	88.4	74.4	9.2	4.7	1.1	93.2
120	3.8	89.3	72.4	12.7	4.2	1.1	94.2

フルオピラム - II. 審査報告 - 2. 審査結果

[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム							
経過日数 (湛水後)	水	土壌				¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分		抽出残渣			
		常温抽出	ASE (100°C)				
-28	—	100.0	95.8	NA	4.2	ND	100.0
-13	—	96.2	91.1	NA	5.1	ND	96.3
0	6.6	90.8	84.4	NA	6.4	0.7	98.0
3	6.2	89.4	84.1	NA	5.3	0.7	96.3
7	6.4	93.1	87.1	NA	6.0	0.7	100.2
15	5.4	91.2	84.1	NA	7.1	0.7	97.2
30	5.2	93.1	85.0	NA	8.1	0.7	99.0
58	4.0	89.5	76.6	NA	12.9	0.7	94.3
92	3.8	91.2	75.1	11.3	4.8	0.8	95.7
120	3.7	93.3	74.4	14.0	4.9	0.8	97.8

— : 該当せず NA : 分析せず ND : 検出限界未満

水中及び土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-10 に示す。水中の放射性物質は、湛水直後の 6.5~6.6 %TAR から緩やかに減少し、試験終了時に 3.7~3.8 %TAR となった。土壌中の放射性物質は、湛水後は一定であり、試験期間を通じて 88~93 %TAR であった。揮発性物質として ¹⁴CO₂ が生成したが、0.8~1.1 %TAR と少量であり、湛水後の増加はわずかであった。常温抽出画分の放射性物質は、経時的に減少し、試験終了時に 72~74 %TAR となった。土壌抽出残渣は、経時的に増加し、湛水 58 日後に 12~13 %TAR となった。湛水後 92 日以降の抽出残渣は、ASE (100 °C) により試験終了時に最大で 13~14 %TAR が追加抽出された。

表 2.5-11 : 水中及び土壌抽出画分中の分解物の定量結果 (%TAR)

[phe- ¹⁴ C] フルオピラム						
経過日数 (湛水後)	フルオピラム			未同定代謝物		
	水	土壌抽出画分		水	土壌抽出画分	
-28	96.0	—	96.0	ND	—	ND
-13	92.0	—	92.0	1.3	—	1.3
0	88.8	6.5	82.3	1.4	ND	1.4
3	88.1	5.4	82.7	1.6	0.1	1.4
7	87.6	5.3	82.3	1.6	ND	1.6
15	87.8	3.5	84.3	1.9	0.2	1.7
30	86.1	3.5	82.6	1.9	0.5	1.4
58	83.1	3.5	79.6	2.5	0.8	1.8
92	85.0	2.7	82.3*	2.5	1.1	1.4*
120	86.1	3.1	83.0*	2.9	0.7	2.1*

[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム						
経過日数 (湛水後)	フルオピラム			未同定代謝物		
		水	土壌抽出画分		水	土壌抽出画分
-28	95.8	—	95.8	ND	—	ND
-13	90.0	—	90.0	1.1	—	1.1
0	89.6	6.6	83.0	1.4	ND	1.4
3	89.0	6.2	82.8	1.3	ND	1.3
7	91.9	6.4	85.5	1.6	ND	1.6
15	87.2	5.4	81.9	2.2	ND	2.2
30	87.7	4.0	83.7	2.4	1.2	1.3
58	77.5	3.0	74.5	3.2	1.0	2.2
92	87.7	3.0	84.6*	2.5	0.7	1.7*
120	88.8	3.1	85.8*	3.3	0.7	2.6*

— : 該当せず NA : 分析せず ND : 検出限界未満

* : ASE (100 °C) による抽出画分を含む

水中及び土壌抽出画分中の分解物の定量結果を表 2.5-11 に示す。フルオピラムは、湛水後ほとんど減少が認められず、78~89 %TAR であった。その他未同定代謝物が検出されたが、生成量は 3.3 % TAR 以下であった。

フルオピラムは、嫌氣的土壌中において安定であると考えられたことから、DT₅₀ は算出しなかった。

2.5.2.2 土壌残留

フルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M40 を分析対象として実施したほ場土壌残留試験の報告書を受領した。

ほ場土壌残留試験は、軽埴土（茨城、pH 6.15 (KCl)、OC 4.1 %) 及び壤質砂土（宮崎、pH 4.6 (KCl)、OC 0.96 %) の畑地ほ場（レタス栽培ほ場）に、フルオピラム 41.7 %水和剤 3,750 g ai/ha (1,000 倍希釈、300 L/10 a×3 回) を散布した。試料採取は、軽埴土では処理後 0、7、14、30、60、92、120、180、270 及び 360 日、壤質砂土では処理後 0、7、14、29、57、90、120、181、267 及び 358 日に実施した。

試験結果概要を表 2.5-12 に示す。フルオピラムは、処理後 0 日に軽埴土で 4.7 mg/kg、壤質砂土で 3.7 mg/kg の最大値を示し、その後、経時的に減少した。代謝物 M21 及び代謝物 M40 は、それぞれ最大で 0.03 mg/kg 及び 0.02 mg/kg 生成したが、30~60 日後には定量限界未満に減少した。

ほ場土壌中におけるフルオピラムの DT₅₀ は、SFO モデルを用いて算定したところ、軽埴土で 135 日及び壤質砂土で 70 日であった。

表 2.5-12 : フルオピラム 41.7 %水和剤を用いたほ場土壌残留試験結果

試験場所 土壌	経過日数	残留濃度 (mg/kg)*		
		フルオピラム	代謝物 M21	代謝物 M40
茨城県 軽埴土	0	4.66	0.02	0.02
	7	3.97	0.01	0.01
	14	4.22	0.01	0.01
	30	3.30	<0.01	<0.01
	60	3.06	<0.01	<0.01
	92	2.63	<0.01	<0.01
	120	2.17	<0.01	<0.01
	180	2.12	<0.01	<0.01
	270	0.86	<0.01	<0.01
	360	0.87	<0.01	<0.01
宮崎県 壤質砂土	0	3.66	0.02	0.01
	7	3.24	0.03	0.01
	14	3.40	0.02	<0.01
	29	2.38	0.01	<0.01
	57	1.80	<0.01	<0.01
	90	1.38	<0.01	<0.01
	120	1.00	<0.01	<0.01
	181	1.12	<0.01	<0.01
	267	0.22	<0.01	<0.01
	358	0.12	<0.01	<0.01

*: フルオピラム等量換算

2.5.2.3 土壌吸着

フェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したフルオピラム ([phe- ^{14}C] フルオピラム) を用いて実施した土壌吸着試験の報告書を受領した。

(1) ドイツ及び米国土壌

ドイツ 3 土壌及び米国 2 土壌による土壌吸着試験を実施した。試験土壌の特性を表 2.5-13 に、 20 ± 1 °C、暗条件で実施された土壌吸着試験の試験結果を表 2.5-14 に示す。

表 2.5-13 : 試験土壌の特性

採取地	ドイツ①	ドイツ②	ドイツ③	米国①	米国②
土性	砂壤土	シルト質壤土	壤土	壤質砂土	埴壤土
pH (CaCl ₂)	6.0	6.1	5.4	5.0	5.4
有機炭素含有量 (OC%)	1.3	2.6	2.1	1.1	1.1

表 2.5-14 : 試験土壌における Freundlich の吸着平衡定数

試験土壌	ドイツ①	ドイツ②	ドイツ③	米国①	米国②
吸着指数 (1/n)	0.7645	0.8376	0.8492	0.8463	0.8367
K_{F}^{ads}	3.0	6.8	4.8	2.9	4.4
決定係数 (r^2)	0.9908	0.9996	0.9998	0.9995	0.9998
K_{Foc}^{ads}	233	261	234	267	400

(2) 茨城土壌

茨城土壌 (火山灰・砂壤土、pH 5.6 (CaCl₂)、OC 4.3 %) による土壌吸着試験を実施した。25±2 °C、暗条件で実施された土壌吸着試験の試験結果を表 2.5-15 に示す。

表 2.5-15 : 試験土壌における Freundlich の吸着平衡定数

吸着指数 (1/n)	K_{F}^{ads}	決定係数 (r^2)	K_{Foc}^{ads}
0.8281	14	0.9990	336

2.5.3 水中動態

フェニル環の炭素を ¹⁴C で均一に標識したフルオピラム ([phe-¹⁴C] フルオピラム) 又はピリジン環第 2 位及び 6 位の炭素を ¹⁴C で標識したフルオピラム ([pyr-¹⁴C] フルオピラム) を用いて実施した加水分解動態試験及び水中光分解動態試験の報告書を受領した。

2.5.3.1 加水分解

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の滅菌緩衝液を用いて [phe-¹⁴C] フルオピラムの試験溶液 (約 1 mg/L) を調製し、50 °C、5 日間、暗条件下でインキュベーションした。

いずれの pH においても、緩衝液中のフルオピラムは、試験期間を通して 95~105 %TAR であり、加水分解は認められなかった。

2.5.3.2 水中光分解

(1) 緩衝液

緩衝液 (リン酸緩衝液、pH 7) を用いて [phe-¹⁴C]フルオピラム又は [pyr-¹⁴C]フルオピラムの試験溶液 (約 1 mg/L、アセトニトリル 1 %以下) を調製し、25±2 °C で UV フィルター (<290 nm カット) 付きキセノンランプ ([phe-¹⁴C]フルオピラム試験溶液: 516 W/m², [pyr-¹⁴C]フルオピラム試験溶液: 521 W/m²、波長範囲 290~800 nm) を 13 日間連続照射した。揮発性物質の捕集は実施せず、容器を密閉した。試料採取は、処理後 0、6、30、72、144、215 及び 312 時間を実施した。試料は、LSC で放射能を測定し、HPLC 及び LC-MS で分解物を同定し、HPLC で定量を行った。

緩衝液中の分解物の定量結果を表 2.5-16 に示す。照射区においてフルオピラムは、経時的に減少し、試験終了時には、64~72 %TAR となった。主要分解物として代謝物 M43 が検出され、最大で 13 %TAR であった。暗所区においては、分解が認められなかった。

表 2.5-16：光照射後の滅菌緩衝液中の分解物の定量結果 (%TAR)

経過時間	照射区				暗所区	
	フルオピラム	代謝物 M43	その他*	合計	フルオピラム	合計
0	99.5	ND	ND	99.5	NA	NA
6	99.6	ND	ND	99.6	NA	NA
30	94.3	1.6	ND	96.0	NA	NA
72	92.7	3.8	2.3	98.8	NA	NA
144	83.2	7.9	7.9	99.0	NA	NA
215	74.8	10.3	11.8	96.9	NA	NA
312	63.9	12.8	19.2	95.9	96.7	96.7
経過時間	照射区				暗所区	
	フルオピラム	代謝物 M43	その他**	合計	フルオピラム	合計
0	100.1	ND	ND	100.1	NA	NA
6	98.6	ND	ND	98.6	NA	NA
30	97.2	1.3	ND	98.4	NA	NA
72	94.1	3.5	0.4	98.0	NA	NA
144	88.0	5.7	3.1	96.8	NA	NA
215	73.8	9.9	14.1	97.8	NA	NA
312	71.5	12.4	17.6	101.5	NA	NA

NA：分析せず ND：検出限界未満

*：8成分の合計値（単成分としては4.0 %TAR 以下）

**：10成分の合計値（単成分としては3.2 %TAR 以下）

緩衝液中におけるフルオピラムの光照射による DT_{50} を表 2.5-17 に示す。SFO モデルにより算出した DT_{50} は、21~25 日（東京春換算 112~134 日）であった。

緩衝液中のフルオピラムは、光照射による転移反応により主に代謝物 M43 に変換され、その他多くの分解物に変換されると考えられる。

表 2.5-17：緩衝液中におけるフルオピラムの光照射による DT_{50}

[phe- ¹⁴ C] フルオピラム	[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム
21 日 (112 日)	25 日 (134 日)

()：東京春換算での DT_{50}

(2) 自然水

自然水（ドイツの河川水、pH 8.1）を用いて [phe-¹⁴C] フルオピラム又は [pyr-¹⁴C] フルオピ

ラムの試験溶液（約 1 mg/L、アセトニトリル 0.1 % 以下）を調製し、 25 ± 1 °C で UV フィルター（<290 nm カット）付きキセノンランプ（851 W/m²、波長範囲 300~800 nm）を 8 日間連続照射した。試料採取は、処理後 0、1、2、3、6、7 及び 8 日に実施した。揮発性物質の捕集には、ソーダ石灰及びポリウレタンフォームを用いた。試料は、LSC で放射能を測定し、HPLC 及び TLC で分解物を同定し、HPLC で定量を行った。

自然水中の分解物の定量結果を表 2.5-18 に示す。照射区においてフルオピラムは、経時的に減少し、試験終了時に 84 %TAR となった。分解物として代謝物 M43 及びその他 14 成分が検出されたが、個々の生成量は、5.5 %TAR 以下であった。暗所区では、フルオピラムの分解は認められなかった。

表 2.5-18 : 光照射後の滅菌自然水中の分解物の定量結果 (%TAR)

[phe- ¹⁴ C] フルオピラム									
経過 日数	照射区					暗所区			
	試験溶液			¹⁴ CO ₂	合計	試験溶液		¹⁴ CO ₂	合計
	フルオピラム	代謝物 M43	その他*			フルオピラム	その他		
0	106.2	ND	0.5	NA	106.7	106.2	0.5	NA	106.7
1	106.6	ND	1.1	NA	107.7	106.4	0.9	NA	107.3
2	101.6	ND	4.7	NA	106.3	107.6	0.9	NA	108.5
3	98.6	ND	7.1	NA	105.7	101.2	0.8	NA	102.0
6	86.4	1.0	17.7	NA	105.1	108.0	0.9	NA	108.9
7	84.7	1.2	20.2	NA	106.0	102.4	0.8	NA	103.2
8	84.4	1.1	20.3	0.6	106.5	104.1	0.9	ND	105.0
[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム									
経過 日数	照射区					暗所区			
	試験溶液			¹⁴ CO ₂	合計	試験溶液		¹⁴ CO ₂	合計
	フルオピラム	代謝物 M43	その他**			フルオピラム	その他		
0	105.4	ND	ND	NA	105.4	105.4	ND	NA	105.4
1	103.8	ND	1.4	NA	105.2	107.1	ND	NA	107.1
2	97.6	ND	7.1	NA	104.7	105.7	ND	NA	105.7
3	92.5	0.8	10.8	NA	104.0	104.5	ND	NA	104.5
6	84.4	1.0	17.3	NA	102.6	104.3	ND	NA	104.3
7	84.4	1.2	19.0	NA	104.7	105.3	ND	NA	105.3
8	83.6	0.9	19.4	0.1	104.0	105.6	ND	ND	105.6

NA : 分析せず ND : 検出限界未満

* : 11 成分の合計値 (単成分としては 5.5 %TAR 以下)

** : 13 成分の合計値 (単成分としては 4.5 %TAR 以下)

自然水におけるフルオピラムの光照射による DT₅₀ を表 2.5-19 に示す。SFO モデルにより算

出した DT₅₀ は、21～22 日（東京春換算 178～188 日）であった。

自然水中のフルオピラムは、光照射により代謝物 M43 の他多くの分解物に変換されると考えられる。

表 2.5-19：フルオピラムの自然水中の光分解における DT₅₀

[phe- ¹⁴ C] フルオピラム	[pyr- ¹⁴ C] フルオピラム
21 日 (178 日)	25 日 (188 日)

()：東京春換算での DT₅₀

2.5.3.3 水産動植物被害予測濃度

水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準値（2.6.2.2 参照）と比較するため、フルオピラム 41.7 %水和剤の水産動植物被害予測濃度第 1 段階（水産 PEC_{tier1}）を算定¹⁾した。水田以外使用について申請されている使用方法に基づき、表 2.5-20 に示すパラメータを用いてフルオピラムの水産 PEC_{tier1} を算定した結果、0.012 μg/L であった。

¹⁾：水産動植物被害予測濃度の算定に用いる計算シートは、環境省がホームページにおいて提供している。
(URL：<http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html>)

表 2.5-20：41.7 %水和剤の水産 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメータ

剤型	41.7 %水和剤
適用作物	果樹
単回の農薬散布量	希釈倍数 4,000 倍、700 L/10 a
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
単回の有効成分投下量	730 g/ha
地表流出率	0.02%
ドリフト	あり（ドリフト率 3.4 %）
施用方法による農薬流出補正係数	1

2.5.3.4 水質汚濁予測濃度

水質汚濁に係る農薬登録保留基準値（2.3.3 参照）と比較するため、水質汚濁予測濃度第 1 段階（水濁 PEC_{tier1}）を算定¹⁾した。

¹⁾ 水質汚濁予測濃度の算定に用いる計算シートは、環境省がホームページにおいて提供している。
(URL：http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/kijun/sheet.xls)

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき、表 2.5-21 に示すパラメータを用いて水濁 PEC_{tier1} を算定した結果、 3.7×10^{-5} mg/L となった。

表 2.5-21 : フルオピラムの水濁 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメータ

剤型	41.7 %水和剤
適用作物	果樹
単回の農薬散布量	希釈倍数 4,000 倍、700 L/10 a
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
総使用回数	3 回
単回の有効成分投下量	730 g/ha
地表流出率	0.02 %
ドリフト	あり(ドリフト率 5.8 %)
施用方法による農薬流出補正係数	1

2.6 非標的生物に対する影響

2.6.1 鳥類への影響

フルオピラム原体を用いて実施した鳥類への影響試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-1 に示す。鳥類への毒性は低く、フルオピラムの鳥類への影響はないと判断した。

鳥類混餌投与試験については、鳥類経口投与試験における LD₅₀ 値が 300 mg/kg より大きい
ため、試験実施は不要であると判断した。

表 2.6-1 : フルオピラムの鳥類への影響試験の結果概要

生物種	1 群当りの 供試数	投与方法	投与量(mg/kg 体重)	LD ₅₀ 及び NOEL (mg/kg 体重)	観察された症状
コリン ウズラ	雄 5、雌 5	強制経口	0、500、1,000、2,000	LD ₅₀ : >2,000 NOEL : <500	下痢、軟便、無関心、眼瞼下垂、羽毛の けば立ち、赤色便、警戒心の減少

2.6.2 水生生物に対する影響

2.6.2.1 原体の水産動植物への影響

フルオピラム原体を用いて実施した魚類急性毒性試験、ミジンコ類急性遊泳阻害試験及び藻類生長阻害試験の報告書を受領した。

中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会による評価

(URL : http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun/rv/h59_fluopyram.pdf) を以下に転記する。

魚類

魚類急性毒性試験 (コイ)

コイを用いた魚類急性毒性試験が実施され、96hLC₅₀ >6,500 µg/L であった。

表 2.6-2 : コイ急性毒性試験結果

被験物質	原体					
供試生物	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) 10 尾/群					
暴露方法	止水式					
暴露期間	96h					
設定濃度 (µg/L)	0	12,500	25,000	50,000	100,000	200,000
実測濃度 (µg/L) (時間加重平均)	0	6,500	11,200	15,500	23,000	31,500
死亡数/供試生物数 (96h 後 ; 尾)	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	8/10
助剤	なし					
LC ₅₀ (µg/L)	>6,500 (実測濃度に基づく)					
備考	・設定濃度 25,000 µg/L 以上の試験区の試験液中では、被験物質が完全に分散していたとは考えられないことから、設定濃度が水溶解度以下である 6,500 µg/L までの値を使って毒性評価を行った。					

甲殻類

ミジンコ類急性遊泳阻害試験（オオミジンコ）

オオミジンコを用いたミジンコ類急性遊泳阻害試験が実施され、48 hEC₅₀ >20,000 µg/Lであった。

表 2.6-3 : オオミジンコ急性遊泳阻害試験結果

被験物質	原体					
供試生物	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) 30 頭/群					
暴露方法	止水式					
暴露期間	48h					
設定濃度 (µg/L)	0	3,050	4,880	7,810	12,500	20,000
実測濃度 (µg/L) (暴露開始時～暴露終了時)	0	2,910～ 2,980	4,530～ 4,720	6,740～ 7,280	10,400～ 11,500	16,000～ 18,000
遊泳阻害数/供試生物数 (48h 後; 頭)	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30
助剤	DMF 0.1 mL/L					
EC ₅₀ (µg/L)	>20,000 (設定濃度に基づく)					

藻類

藻類生長阻害試験

Pseudokirchneriella subcapitata を用いた藻類生長阻害試験が実施され、72hErC₅₀ = 6,020 µg/L であった。

表 2.6-4 : 藻類生長阻害試験結果

被験物質	原体						
供試生物	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> 初期生物量 1.0 × 10 ⁴ cell/mL						
暴露方法	振とう培養						
暴露期間	96h						
設定濃度 (µg/L)	0	102	256	640	1,600	4,000	10,000
実測濃度 (µg/L) (0-96h 時間加重平均)	0	93	240	580	1,460	3,780	9,530
72 h 後生物量 (×10 ⁴ cells/mL)	116	96.1	110	93.5	110	67.3	1.75
0-72 h 生長阻害率(%)		4.4	1.2	4.9	1.3	11.5	88.6
助剤	DMF 0.1 mL/L						
ErC ₅₀ (µg/L)	6,020 (0-72 h) (実測濃度に基づく)						
NOECr (µg/L)	1,460 (0-72 h) (実測濃度に基づく)						

2.6.2.2 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準

2.6.2.2.1 農薬登録保留基準値

中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会による評価結果

(URL : http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun/rv/h59_fluopyram.pdf) を以下に転記する。
(本項末まで)

登録保留基準値

各生物種の LC₅₀、EC₅₀ は以下のとおりであった。

魚類 (コイ急性毒性)	96 hLC ₅₀ >	6,500 µg/L
甲殻類 (オオミジンコ急性遊泳阻害)	48 hEC ₅₀ >	20,000 µg/L
藻類 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> 生長阻害)	72 hErC ₅₀ =	6,020 µg/L

これらから、

魚類急性影響濃度	AECf = LC ₅₀ /10 >	650 µg/L
甲殻類急性影響濃度	AECd = EC ₅₀ /10 >	2,000 µg/L
藻類急性影響濃度	AECa = EC ₅₀ =	6,020 µg/L

よって、これらのうち最小の AECf より、登録保留基準値 = 650 (µg/L) とする。

2.6.2.2.2 水産動植物被害予測濃度と農薬登録保留基準値の比較

水田以外の使用について申請されている使用方法に基づき算定した水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC_{tier1}) の最大値は、0.012 µg/L (2.5.3.3 参照) であり、農薬登録保留基準値 650 µg/L を下回っている。

2.6.2.3 製剤の水産動植物への影響

フルオピラム 41.7 % 水和剤を用いて実施した魚類急性毒性試験、ミジンコ類急性遊泳阻害試験及び藻類生長阻害試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-5 に示す。

表 2.6-5 : フルオピラム製剤の水産動植物への影響試験の結果概要

被験物質	試験名	供試生物	暴露方法	水温 (°C)	暴露期間 (h)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ (mg/L)
41.7 % 水和剤	魚類急性毒性	コイ	止水	21.5~22.9	96	>200 (LC ₅₀)
	ミジンコ類急性遊泳阻害	オオミジンコ	止水	20.1~20.4	48	>100 (EC ₅₀)
	藻類生長阻害	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	振とう培養法	21.3~22.0	72	14.6 (ErC ₅₀)

フルオピラム 41.7 %水和剤

農薬使用ほ場の近隣にある河川等に流入した場合の水産動植物への影響を防止する観点から、ほ場からの流出水中の製剤濃度 3.5 mg/L (最大使用量 175 ml/10 a (なし等)、水量 50,000 L (面積 10 a、水深 5 cm 相当)) と製剤の水産動植物の LC₅₀ 又は EC₅₀ との比 (LC₅₀ 又は EC₅₀ / 製剤濃度) を算定した。その結果、魚類において 0.1 を甲殻類及び藻類において 0.01 を超えていたことから、水産動植物に対する注意事項は不要である。また、LC₅₀ 又は EC₅₀ が 1.0 mg/L を超えていたことから、容器等の洗浄及び処理に関する注意事項は不要であると判断した。

2.6.2.4 生物濃縮性

ピリジン環の 2 位と 6 位の炭素を ¹⁴C で標識したフルオピラム ([pyr-¹⁴C]フルオピラム) を用いて実施した生物濃縮性試験の報告書を受領した。

ブルーギル (*Lepomis macrochirus*) を用いて流水式装置により、高濃度処理区 (60 µg/L)、低濃度処理区 (6.0 µg/L) を設定し、28 日間の取込期間、その後 14 日間の排泄期間を設けた。水及び魚体の採取は、取込開始 0 (水のみ)、1、3、7、10、14、21 及び 28 日後、排泄開始後 1、3、7、10 及び 14 日に行った。水は、C₁₈ カラムにより精製し、魚体は、食用部と非食用部に分離し、それぞれアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) で抽出した後、C₁₈ カラムにより精製し、液体シンチレーションカウンターで ¹⁴C を測定した。抽出残渣については、燃焼後、同様に測定した。取込 0 及び 28 日、排泄 14 日に魚体中の脂質含量を測定した。

また、代謝物分析のための処理区 (60 µg/L) を設定し、14 日間の取込期間を設けた。試験開始 7 及び 14 日に水及び魚体の採取を行い、上記の方法と同様に抽出及び精製を行った。水中及び魚体中の放射性物質は、放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィーで定量し、高速液体クロマトグラフィー及び LC-MS-MS で同定した。

高濃度処理区及び低濃度処理区における取込期間中の総放射性物質濃度 (TRR) を表 2.6-6 に、排泄期間中の TRR を表 2.6-7 に示す。

表 2.6-6 : 取込期間中における水中及び魚体中の総放射性物質濃度 (TRR)

取込期間		0 日	1 日	3 日	7 日	10 日	14 日	21 日	28 日	
高濃度 処理区 (60 µg/L)	試験水中濃度 (µg/L)	64.1	54.9	61.4	56.7	62.1	57.7	64.7	57.8	
	魚体中 濃度 (mg/kg)	食用部	NA	1.08	0.87	1.76	1.35	1.69	1.94	2.49
		非食用部	NA	4.00	6.21	7.25	6.60	7.15	6.35	8.79
		全体*	NA	2.12	2.77	3.77	3.25	3.80	3.52	4.75
低濃度 処理区 (6.0 µg/L)	試験水中濃度 (µg/L)	6.26	5.39	6.13	5.68	5.96	5.83	6.62	5.97	
	魚体中 濃度 (mg/kg)	食用部	NA	0.114	0.100	0.126	0.167	0.230	0.206	0.292
		非食用部	NA	0.34	0.62	0.83	1.01	0.90	0.82	1.01
		全体*	NA	0.20	0.29	0.39	0.49	0.47	0.42	0.58

NA : not analysis

* : 食用部及び非食用部より算出した。

表 2.6-7：排泄期間における水中及び魚体中の総放射性物質濃度 (TRR)

排泄期間		1 日	3 日	7 日	10 日	14 日	
高濃度 処理区 (60 µg/L)	試験水中濃度 (µg/L)	0.6	0.1	ND	ND	ND	
	魚体中 濃度 (mg/kg)	食用部	1.04	1.10	0.84	0.94	0.71
		非食用部	3.26	2.50	1.91	2.05	1.31
		全体	1.90	1.62	1.27	1.37	0.97
低濃度 処理区 (6.0 µg/L)	試験水中濃度 (µg/L)	0.05	0.02	ND	ND	ND	
	魚体中 濃度(mg/kg)	食用部	0.154	0.144	0.165	0.120	0.120
		非食用部	0.39	0.37	0.28	0.24	0.19
		全体	0.25	0.23	0.21	0.16	0.15

ND：検出されず

脂質含有量は、取込 1 日に 6.5 %、28 日に 7.6 % 及び排泄 14 日に 9.9 % であり、平均では 7.0 % であった。

代謝物の分析の結果、水中ではフルオピラムが TRR の 97 % 以上を占め、代謝物 M07 が約 1~2 % 検出された。魚体中では、代謝物 M07 及び代謝物 M16 並びにこれらのグルクロン酸抱合体（代謝物 M08（異性体 2 種）及び代謝物 M17）が認められた。取込 14 日の魚体中の分析結果を表 2.6-8 に示す。

表 2.6-8：魚体中（取込 14 日）の代謝物の分析結果 (%TRR)

	食用部	非食用部
抽出物	97.5	96.6
フルオピラム	24.7	21.9
代謝物M07	17.5	6.8
代謝物M08*	3.9	20.0
代謝物M16	1.5	1.0
代謝物M17	n.d.	1.8
代謝物M37	n.d.	0.6
特徴付けされた未同定代謝物 (LC-MS-MSによる)	4.6	15.0
特徴付けされなかった未同定代謝物	45.4	29.5
未抽出物	2.5	3.4

n.d.：検出限界以下もしくは定量限界以下

*：異性体 2 種の合計

水中及び魚体中の TRR を用いて、非線形パラメータ推定法より、総放射性物質の取込速度定数 (Ku) 及び排泄速度定数 (Kd) を算出し、生物濃縮係数 (BCFk) を求めた。これらの結果を表 2.6-9 に示す。

表 2.6-9：総放射性物質の取込速度定数、排泄速度定数及び生物濃縮係数

	取込速度定数(Ku)	排出速度定数(Kd)	生物濃縮係数 (BCFk)
高濃度処理区 (60 µg/L)	25.6	0.39	65.7
低濃度処理区 (6.0 µg/L)	17.8	0.20	87.9

魚体中の TRR は、取込 14 日以降概ね定常状態となったことから、取込 14~28 日を定常状態として、取込期間中の水中の TRR (0~28 日の平均) 及び取込 14~28 日の魚体中の TRR (平均) より、総放射性物質の生物濃縮係数 BCF_{ss} を求めた。これらの結果を表 2.6-10 に示す。

表 2.6-10：定常状態における総放射性物質の生物濃縮係数

	水中濃度(µg/L) (取込0~28日平均)	魚体中濃度(mg/kg) (取込14~28日平均)	生物濃縮係数 (BCF _{ss})
高濃度処理区 (60 µg/L)	59.9	4.75	67.2
低濃度処理区 (6.0 µg/L)	5.98	0.58	82.8

取込 14 日の魚体において、TRR の 24.7 % (食用部)、21.9 % (非食用部) がフルオピラムであったことから、フルオピラムの生物濃縮係数 BCF_{ss} を以下の式により算出した結果、高濃度処理区で 15、低濃度処理区で 18 となった。

$$BCF_{ss \text{ フルオピラム}} = \text{魚体中フルオピラム濃度(14~28日平均)} / \text{水中フルオピラム濃度(0~28日平均)}$$

$$\text{魚体中フルオピラム濃度} = (\text{食用部 TRR} \times 24.7\% \times \text{食用部重量} + \text{非食用部 TRR} \times 21.9\% \times \text{非食用部重量}) / (\text{食用部重量} + \text{非食用部重量})$$

$$\text{水中フルオピラム濃度} = \text{水中 TRR} \times 97\%$$

2.6.3 節足動物への影響

2.6.3.1 ミツバチ

フルオピラム原体を用いて実施した急性毒性 (経口及び接触) 試験の報告書を受領した。LD₅₀ (半数致死量) は、100 µg/頭より大きく、影響は認められなかった。

表 2.6-11：フルオピラムのミツバチへの影響試験の結果概要

試験名	供試生物	供試虫数	供試薬剤	投与量	累積死亡率(%)			LD ₅₀
					4 hr 後	24 hr 後	48 hr 後	
急性毒性 (経口)	セイヨウミツバチ 成虫	1区10頭 5反復	原体	102.3 µg/頭	0	0	0	>102.3 µg/頭 (24, 48 hr 後)
				0 µg/頭	0	0	0	
急性毒性 (接触)	セイヨウミツバチ 成虫	1区10頭 5反復	原体	100.0 µg/頭	0	2	2	>100.0 µg/頭 (24, 48 hr 後)
				0 µg/頭	0	0	0	

2.6.3.2 蚕

フルオピラム原体を用いて実施した急性経口毒性試験の報告書を受領した。

急性経口毒性試験の結果、フルオピラムの投与により死亡率の増加が認められ、蚕に対して強い毒性があると考えられた。以上の結果から、蚕への影響を回避するための注意事項が必要であると判断した。

表 2.6-12：フルオピラムの蚕への影響試験の結果概要

試験名	供試生物	供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果
急性経口毒性	蚕 錦秋×鐘和 4 齢起蚕	1 区 20 頭 3 反復	原体	0.16 mg ai/人工飼料 1g に調製した飼料を 4 齢期間中給餌	25 日後死亡率 96.7 % (5.0 %) 摂餌量の減少、成育の遅れ、脱皮不全及び 5 齢化後の死亡が認められた。

() : 無処理区 (被験物質を含まない人工飼料を給餌した区) の値

2.6.3.3 天敵昆虫等

捕食性ダニ (雌成虫)、捕食性ダニ (第一若虫) 及び寄生蜂 (成虫) について、フルオピラム 41.7 % 水和剤を用いて実施した急性毒性試験の報告書を受領した。

試験の結果、影響は認められなかった。

表 2.6-13：フルオピラムの天敵昆虫等への影響試験の結果概要

試験名	供試生物	供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果
急性毒性 (接触)	捕食性ダニ <i>Hypoaspis aculeifer</i> (トゲダニの 1 種) 妊娠した雌成虫	1 区 10 頭 4 反復	41.5 % 水和剤	100、178、312、562、1,000 mg/kg (28、50、87、158、282 g ai/ha*) の用量で乾燥人工土壌に混和し、供試生物を放飼	14 日後 LC ₅₀ : >1,000 mg/kg (282 g ai/ha) いずれの試験群においても繁殖への影響はなかった。
急性毒性 (接触)	捕食性ダニ <i>Typhlodromus pyri</i> (カブリダニの 1 種) 第一若虫 (孵化 24 時間以内)	1 区 20 頭 5 反復		125、250、500、1,000、2,000 mL/ha (63、126、252、504、1,008 g ai/ha) の用量でガラス板上に散布し、風乾後、供試生物を放飼	7 日後 LR ₅₀ : >2,000 mL/ha (1,008 g ai/ha) いずれの試験群においても産卵数への影響はなかった。
急性毒性 (接触)	寄生蜂 <i>Aphidius rhopalosiphii</i> (アブラハチの 1 種) 成虫 (孵化 48 時間以内)	死亡試験 1 区 10 頭 (雌 7 頭、雄 3 頭) 3 反復 寄生試験 1 区雌 1 頭 15 反復		死亡試験 125、250、500、1,000、2,000 mL/ha (63、126、252、504、1,008 g ai/ha) の用量でガラス板上に散布し、風乾後、供試生物を放飼 寄生試験 死亡試験の各試験群の雌 15 頭を選択し、アブラムシを接種した小麦苗を含む容器に 24 時間放飼し、11 日後にマミー数を計測	死亡試験 48hr 後 LR ₅₀ : >2,000 mL/ha (1,008 g ai/ha) 寄生試験 マミー数に影響なし。

LC₅₀ : 半数致死濃度、NOEC : 無影響濃度、LOEC : 最小影響濃度、LR₅₀ : 半数致死散布量

*) 耕作深度 10cm と想定して換算

2.7 薬効及び薬害

2.7.1 薬効

なし、もも、ネクタリン、すもも、おうとう及びぶどうについて、フルオピラム 41.7 %水和剤を用いて実施した薬効・薬害試験の報告書を受領した。

試験設計概要を表 2.7-1 に示す。全ての作物の各試験区において、試験対象とした各病害に対して無処理区と比べて効果が認められた。

表 2.7-1 フルオピラム 41.7 %水和剤の薬効・薬害試験設計概要

作物名	対象病害	希釈倍数	使用濃度* (kg ai/hL)	使用方法	試験数
なし	黒星病	4,000 倍	0.0104	散布	7
	黒斑病				7
もも ネクタリン	黒星病				6
すもも	灰星病				2
おうとう					2
ぶどう					灰色かび病

*: 有効成分濃度

2.7.2 対象作物への薬害

フルオピラム 41.7 %水和剤について、表 2.7.1 に示した薬効・薬害試験において薬害は認められなかった。おうとうで果実表面に薬液付着による汚れがみられたが、実用上問題がないと判断した。

なし、もも、ネクタリン、すもも、おうとう及びぶどうについて、フルオピラム 41.7 %水和剤を用いて実施した限界薬量薬害試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.7-2 に示す。試験の結果、薬害は見られなかった。

以上から、申請作物に対する薬害について問題がないことを確認した。

表 2.7-2 フルオピラム 41.7 %水和剤の限界薬量薬害試験結果概要

試験場所 実施年度	供試作物	処理時期	希釈倍数	使用濃度* (kg ai/hL)	使用 方法	結果
茨城 H19	日本なし	落花期	2,000 倍 4,000 倍	0.0208 0.0104	散布	処理 1 日、5 日、11 日及び 14 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H20	日本なし	幼果期 (果径: 約 2.5 cm)				処理 3 日、7 日、10 日及び 14 日後に茎葉及び果実について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H21	西洋なし	幼果期				処理 3 日、7 日及び 14 日後に茎葉及び果実について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。

試験場所 実施年度	供試作物	処理時期	希釈倍数	使用濃度* (kg ai/hL)	使用 方法	結果
高知 H21	西洋なし	新梢伸長期	2,000 倍 4,000 倍	0.0208 0.0104	散布	処理 3 日、7 日及び 14 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H19	もも	果実肥大期				処理 2 日、7 日、10 日及び 15 日後に葉及び果実について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
高知 H20	もも	新梢伸長期				処理 3 日、8 日及び 15 日後に葉及び枝について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H19	ネクタリン	幼果期 (果径： 約 2 cm)				処理 1 日、5 日、7 日及び 14 日後に茎葉及び果実について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H20	ネクタリン	幼果期 (果径： 約 2 cm)				処理 1 日、5 日、7 日及び 14 日後に茎葉及び果実について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H19	すもも	幼果期 (果径： 約 3 cm)				処理 1 日、5 日、7 日及び 14 日後に茎葉及び果実について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
高知 H19	すもも	新梢伸長期				処理 1 日、3 日、7 日及び 14 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H19	おうとう	新梢伸長期				処理 1 日、5 日、7 日及び 14 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
高知 H19	おうとう	新梢伸長期				処理 1 日、3 日、7 日及び 14 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
高知 H19	ぶどう	新梢伸長期 果実肥大期				処理 1 日、5 日、7 日及び 14 日後に茎葉及び果実について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
高知 H20	ぶどう	生育期				処理 3 日、8 日及び 14 日後に葉及び枝について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。

*：有効成分濃度

2.7.3 周辺農作物への薬害

(1) 漂流飛散による薬害

稲、小麦、大麦、あずき、だいず、なす、トマト、キャベツ、はくさい、きゅうり、すいか、レタス、たまねぎ、にんじん及びいちごについて、フルオピラム 41.7 %水和剤を用いて実施した漂流飛散による薬害試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.7-3 に示す。試験の結果、だいずの 2,000 倍区で葉の縁に軽微なクロロシス症状が、きゅうりの 4,000 倍区で一時的に軽微な葉縁壊死が認められたが、いずれも薬害の進行は認められず、実用上問題がないと判断した。

以上から、漂流飛散による薬害について問題がないことを確認した。

表 2.7-3 フルオピラム 41.7 %水和剤の漂流飛散による薬害試験結果概要

試験場所 実施年度	供試作物	処理時期	希釈倍数	使用濃度* (kg ai/hL)	使用方法	結果
茨城 H21	稲	1.5 葉期	2,000 倍 4,000 倍	0.0208 0.0104	散布	処理 1 日、4 日、7 日及び 14 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H21	小麦	1.5 葉期	2,000 倍 4,000 倍	0.0208 0.0104	散布	処理 2 日、4 日、7 日、10 日及び 17 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H21	大麦	1.0 葉期	2,000 倍 4,000 倍	0.0208 0.0104	散布	処理 2 日、4 日、7 日、10 日及び 17 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H19	あずき	開花期	1,000 倍 2,000 倍	0.0417 0.0208	散布	処理 1 日、6 日、10 日及び 14 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H19	だいず	開花初期	2,000 倍	0.0208	散布	処理 4 日、6 日、12 日及び 14 日後に茎葉について調査。処理 6 日、12 日及び 14 日後の試験区で新展開葉の縁に軽微なクロロシス症状が認められた。下位葉及び処理後の展開葉には薬害は見られず、薬害の程度は進行しなかった。
茨城 H19	なす	収穫初期	500 倍 1,000 倍 2,000 倍 4,000 倍	0.0834 0.0417 0.0208 0.0104	散布	処理 3 日、7 日、10 日及び 14 日後に茎葉及び果実について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。500 倍及び 1,000 倍区では、軽微な茎葉の汚れや果実の汚れが認められた。2,000 倍及び 4,000 倍区では、茎葉の汚れや果実の汚れは認められなかった。
茨城 H19	トマト	8 葉期	1,000 倍 2,000 倍 4,000 倍	0.0417 0.0208 0.0104	散布	処理 3 日、7 日、11 日及び 15 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H19	キャベツ	結球初期 結球期	1,000 倍 2,000 倍	0.0417 0.0208	散布	処理 1 日、3 日、7 日、10 日及び 14 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
高知 H20	はくさい	結球開始期	1,000 倍 2,000 倍	0.0417 0.0208	散布	処理 1 日、3 日、8 日及び 14 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。

試験場所 実施年度	供試作物	処理時期	希釈倍数	使用濃度* (kg ai/hL)	使用方法	結果
茨城 H19	きゅうり	13 葉期	2,000 倍 4,000 倍	0.0208 0.0104	散布	処理 1 日、5 日、12 日及び 19 日後に茎葉について調査。2,000 倍区で処理 5 日及び 12 日後並びに 4,000 倍区で処理 5 日後に軽微な葉縁壊死が認められた。薬害症状の進展はなく、果実に対する薬害は観察されなかった。
茨城 H19	すいか	果実肥大期 (果実直径： 約 10 cm)	2,000 倍 4,000 倍 8,000 倍	0.0208 0.0104 0.00521	散布	処理 1 日、3 日、8 日及び 14 日後に茎葉及び果実について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H19	レタス	結球初期	1,000 倍 2,000 倍	0.0417 0.0208	散布	処理 3 日、7 日、10 日及び 14 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H19	たまねぎ	茎葉伸長期	1,000 倍 2,000 倍	0.0417 0.0208	散布	処理 3 日、7 日、10 日及び 14 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H19	にんじん	3.5 葉期	1,000 倍 2,000 倍 4,000 倍	0.0417 0.0208 0.0104	散布	処理 3 日、7 日、11 日及び 15 日後に茎葉について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。
茨城 H19	いちご	収穫期	1,000 倍 2,000 倍	0.0417 0.0208	散布	処理 2 日、7 日及び 14 日後に茎葉及び果実について調査。いずれの試験区も薬害は見られなかった。

*：有効成分濃度

(2) 水田水の流出による薬害

申請された作物は水田で栽培される作物ではなく、水田水の流出による周辺作物への薬害が生ずるおそれがないものと考えられたため、試験実施は不要と判断した。

(3) 揮散による薬害

本有効成分の用途は殺菌剤であり、除草効果は見られないことから、揮散による周辺作物への薬害が生ずるおそれがないものと考えられたため、試験実施は不要と判断した。

2.7.4 後作物への薬害

本有効成分の用途は殺菌剤であり、除草効果は見られないこと、ほ場土壌残留試験 (2.5.2.2 参照) におけるフルオピラムの 50 % 消失期 (DT₅₀) は、軽埴土で 135 日及び壤質砂土で 70 日であり、100 日を超えているが、申請された作物は果樹のみであり永年作物であることから、試験実施は不要と判断した。

別添1 用語及び略語

ADI	acceptable daily intake	一日摂取許容量
ai	active ingredient	有効成分量
A/G比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
Alb	albumin	アルブミン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスア ミナーゼ (GTP)]
ASE	Accelerated Solvent Extraction	高速溶媒抽出
AUC	area under the curve	薬物濃度曲線下面積
BCF	bioconcentration factor	生物濃縮係数
BrdU	bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
BROD	benzoxresorufin-O-dealkylase	ベンゾキシレゾルフィン-O-デアアルキラー ゼ
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CAR	constitutive androstane receptor	常在性アンドロスタン受容体
CAS	Chemical Abstracts Service	ケミカルアブストラクトサービス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
DSC	differential scanning calorimetry	示差走査熱量分析
DT ₅₀	time required for 50 % dissipation	50 %消失期
EC ₅₀	median effect concentration	半数影響濃度
ErC ₅₀	median effect concentration deriving from growth rate	速度法による半数生長阻害濃度
EROD	ethoxyresorufin-O-dealkylase	エトキシレゾルフィン-O-デアアルキラー ゼ
F ₁	first filial generation	交雑第1代
GAP	good agricultural practice	使用方法

GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	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	globulin	グロブリン
Glu	glucose	グルコース (血糖)
Hb	haemoglobin	ヘモグロビン (血色素量)
hL	hectoliter	ヘクトリットル (100 L)
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
Ht	haematocrit	ヘマトクリット値
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正応用化学連合
JIS	Japanese Industrial Standards	日本工業規格
K_{F}^{ads}	Freundlich adsorption coefficient	吸着係数
K_{Foc}^{ads}	organic carbon normalized Freundlich adsorption coefficient	有機炭素吸着係数
LC ₅₀	median lethal concentration	半数致死濃度
LC-FT-MS	liquid chromatography with fourier transform mass spectrometry	液体クロマトグラフィーフーリエ変換型質量分析
LC-MS	liquid chromatography with mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS-MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LC-NMR	liquid chromatography with nuclear magnetic resonance	液体クロマトグラフィー核磁気共鳴分析
LC-NMR-MS	liquid chromatography with nuclear magnetic resonance-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー核磁気共鳴及び質量分析
LD ₅₀	median lethal dose	半数致死量

フルオピラム ー別添1 用語及び略号

LOEC	lowest observed effect concentration	最小影響濃度
LOQ	limit of quantitation	定量限界
LR ₅₀	median lethal rate	半数致死散布量
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MCH	mean corpuscular haemoglobin	平均赤血球血色素量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
NA	not analysis	分析せず
ND	not detected	検出限界未満
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NOEC	no observed effect concentration	無影響濃度
NOECr	no observed effect concentration deriving from growth rate	速度法による無影響濃度
NOEL	no observed effect level	無影響量
OC	organic carbon content	有機炭素含有量
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
P	parental generation	親世代
PEC	predicted environmental concentration	環境中予測濃度
pH	pH-value	pH値
PHI	pre-harvest interval	収穫前使用禁止期間
pKa	acid dissociation constant	酸解離定数
PLT	platelet count	血小板数
P _{ow}	partition coefficient between n-octanol and water	n-オクタノール／水分配係数
ppm	parts per million	百万分の1 (10 ⁻⁶)
PROD	pentoxiresorufin-O-dealkylase	ペントキシレゾルフィン-O-デアアルキラーゼ
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
RSD	relative standard deviation	相対標準偏差
T _{1/2}	half-life	消失半減期

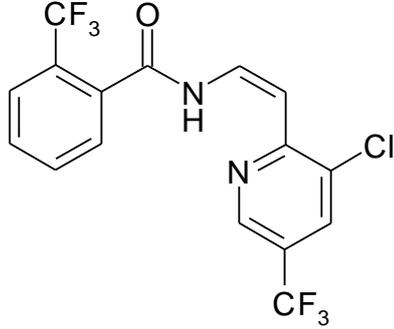
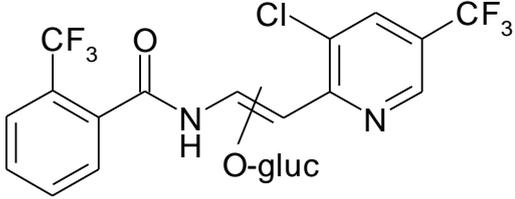
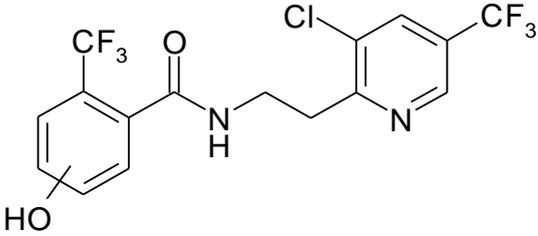
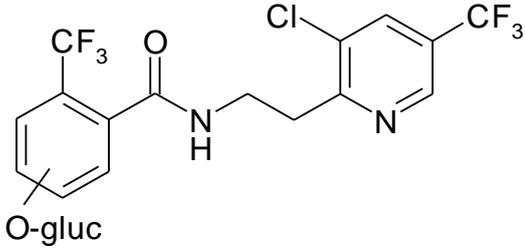
フルオピラム ー別添1 用語及び略号

T ₃	triiodothyronine	トリヨードサイロニン
T ₄	thyroxine	サイロキシシン
TAR	total applied radioactivity	総投与（処理）放射性物質
T.Bil	total bilirubin	総ビリルビン
T.Chol	total cholesterol	総コレステロール
TG	triglyceride	トリグリセリド
TLC	thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	time at maximum concentration	最高濃度到達時間
TMDI	theoretical maximum daily intake	理論最大一日摂取量
TP	total protein	総蛋白質
TRR	total radioactive residue	総残留放射性物質濃度
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
UV	ultraviolet	紫外線
WBC	white blood cell	白血球数

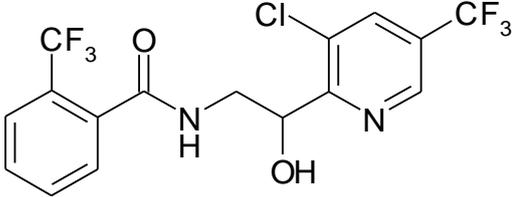
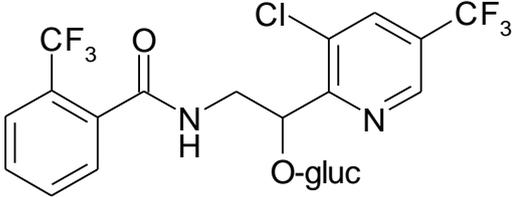
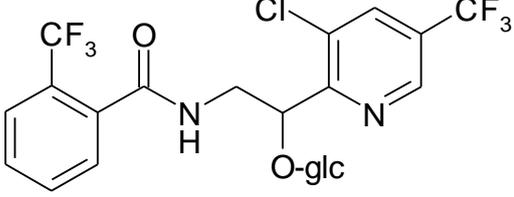
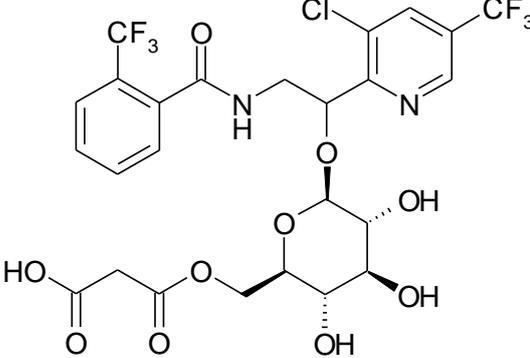
別添2 代謝物等一覧

	名称 略称	化学名	構造式
	フルオピラム AE C656948 BCF-061	<i>N</i> -{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2- ピリジン-2-イル]エチル}- α,α,α -トリフルオロ- <i>o</i> -トルアミド	
M 01	N-オキシド体	<i>N</i> -{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	
M 02	E-オレフィン体 BCS-AA10627	<i>N</i> -{(E)-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}-2- (トリフルオロメチル)ベンズアミド	

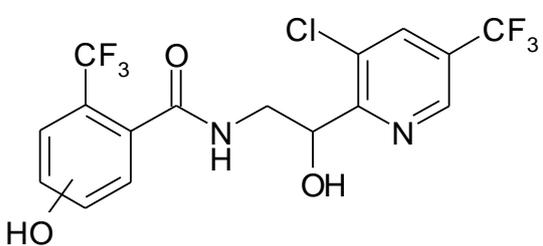
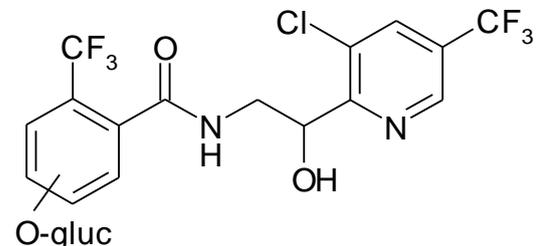
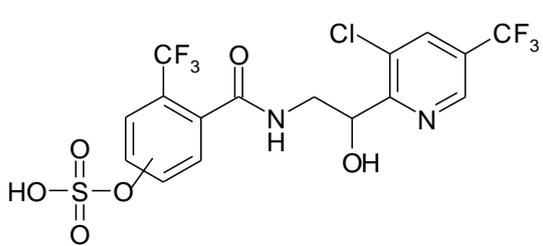
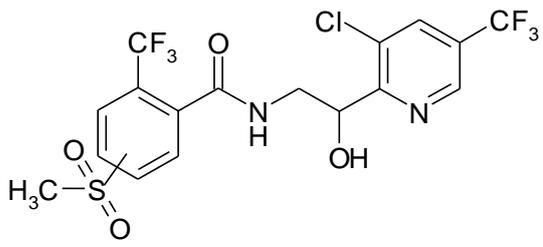
フルオピラム ー別添2 代謝物等一覧

	名称 略称	化学名	構造式
M 03	Z-オレフィン体 BCS-AA10650	<i>N</i> -{(Z)-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}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	
M 04	エノール-GA体		 gluc : グルクロン酸
M 05	フェノール体		
M 06	フェノール-GA体		 gluc : グルクロン酸

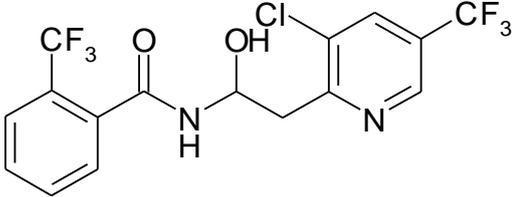
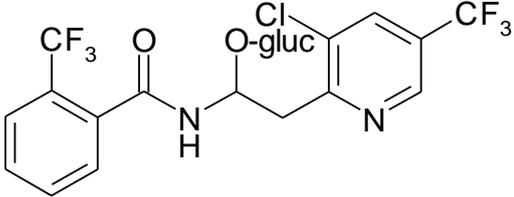
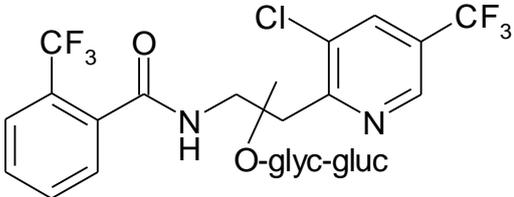
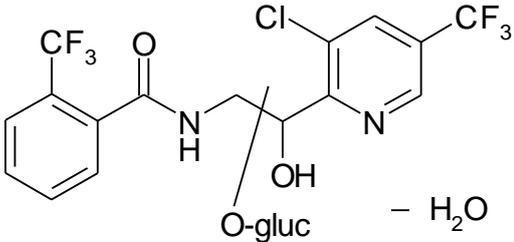
フルオピラム ー別添2 代謝物等一覧

	名称 略称	化学名	構造式
M 07	7-ヒドロキシ体 BCS-AA10065	<i>N</i> -[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	
M 08	7-OH-GA体	1-[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-beta-D-グルコピラノシドuron酸	 gluc : グルクロン酸
M 09	7-OH-glc体	<i>N</i> -[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-(beta-D-グルコピラノシロキシ)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	 glc : グルコース
M 10	7-OH-glc- MA体	1-[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)-beta-D-グルコピラノシド	

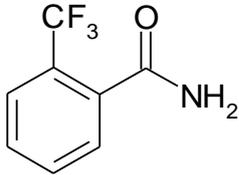
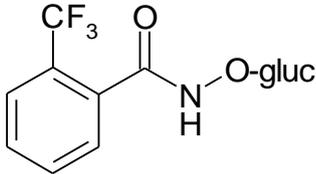
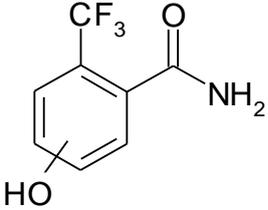
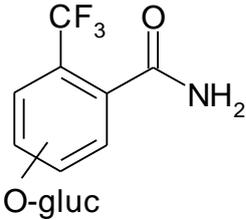
フルオピラム ー別添2 代謝物等一覧

	名称 略称	化学名	構造式
M 11	7-OH-フェノール体		
M 12	7-OH-フェノール- GA体		 <p>gluc : グルクロン酸</p>
M 13	7-OH-フェノール- SA体		
M 14	7-OH-メチル- スルホン体		

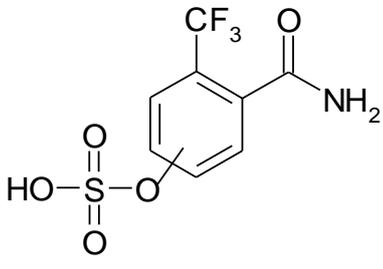
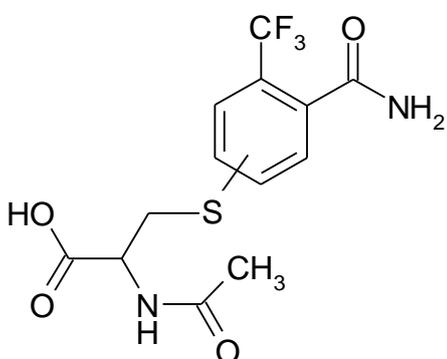
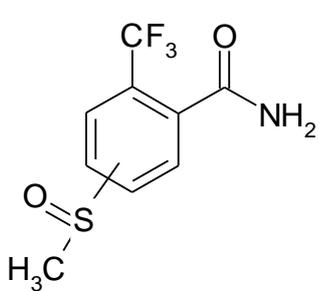
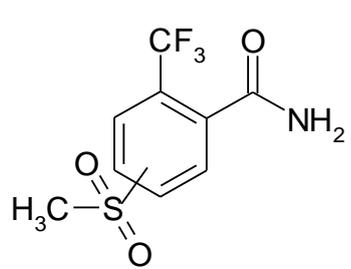
フルオピラム ー別添2 代謝物等一覧

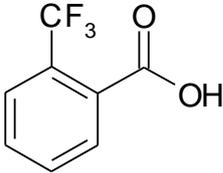
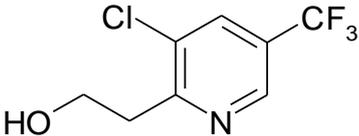
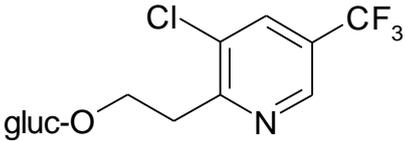
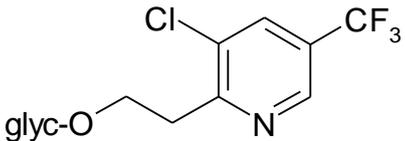
	名称略称	化学名	構造式
M 16	8-ヒト`ロキシ体	<i>N</i> -{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピ`リジン-2-イル]-1-ヒト`ロキシエチル}-2-(トリフルオロメチル)ベン`ソ`アミト`	
M 17	8-OH-GA体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピ`リジン-2-イル]-1-{[2-(トリフルオロメチル)ベン`ソ`イル]アミノ}エチル-beta-D-グルコ`ピ`ラノシト`ウロン酸	 <p>gluc : グルクロン酸</p>
M 18	ヒト`ロキシ-glyc-gluc体		 <p>glyc : ヘキソース gluc : グルクロン酸</p>
M 19	di-OH-GA体		 <p>- H₂O gluc : グルクロン酸</p>

フルオピラム ー別添2 代謝物等一覧

	名称略称	化学名	構造式
M 21	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 [®]	
M 23	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]- beta-D-グルコピラヌロン酸	 <p>gluc : グルクロン酸</p>
M 24	ヒドロキシ- ベンズアミド [®] 体		
M 25	ベンズアミド [®] - OH-GA体		 <p>gluc : グルクロン酸</p>

フルオピラム ー別添2 代謝物等一覧

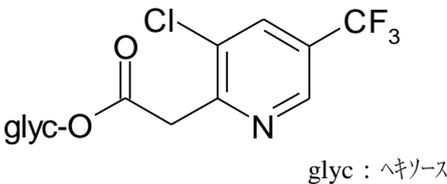
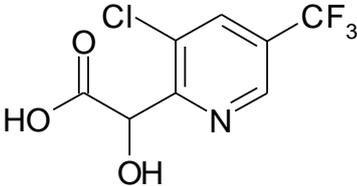
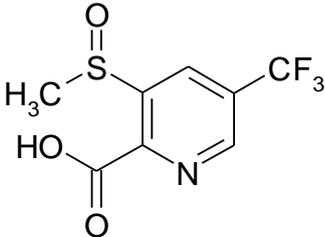
	名称 略称	化学名	構造式
M 26	ベンズアミド- SA体		
M 27	ベンズアミド-N- アセチルシステイン体		
M 28	BA-メチル- スルホキシル体		
M 29	BA-メチル-スルホン体		

	名称略称	化学名	構造式
M 30	安息香酸体	2-(トリフルオロメチル)安息香酸	
M 31	ピロリジン-ヒドロキシエチル体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル]エタノール	
M 32	ピロリジン-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)ピロリジン-2-イル]エチル-beta-D-グルコピラノシドuron酸	 <p>gluc : グルクロン酸</p>
M 33	ピロリジン-ヒドロキシエチル-glyc体		 <p>glyc : ヘキソース</p>

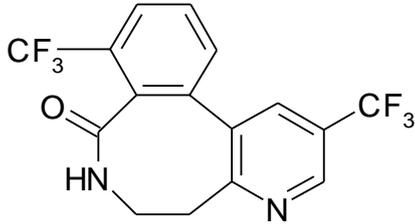
フルオピラム ー別添2 代謝物等一覧

	名称 略称	化学名	構造式
M 34	ピ°リジ°ル- ヒト°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-beta-D-グルコピ°ラノシル- beta-D-グルコピ°ラノシト°	
M 35	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	
M 36	ピ°リジ°ル-エチル- ジ°オール-GA体		
M 37	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	

フルオピラム ー別添2 代謝物等一覧

	名称略称	化学名	構造式
M 38	PAA-glyc体		 <p>glyc : ヘキソース</p>
M 39	ヒトロキシ-PAA体	[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル](ヒトロキシ)酢酸	
M 40	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	
M 41	PCA-メチルスルホキシト体 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	

フルオピラム ー別添2 代謝物等一覧

	名称 略称	化学名	構造式
M 43	ラクタム体	2,9-ビス(トリフルオロメチル)-6,7- ジヒドロピリト [2,3-e][2] ベンゾアザシノ-8(5H)-オン	

別添3 審査資料一覧

1. 基本情報

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典(企業以外の場合) 会社名、報告書番号 GLP 適合状況(必要な場合)、公表の有無	提出者
II.1.3.6	2010	農薬登録申請見本検査書 バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.1.3.6	2010	農薬(製剤)及び原体の成分組成、製造方法等に関する報告書 バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)

2. 物理的・化学的性状

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典(企業以外の場合) 会社名、報告書番号 GLP 適合状況(必要な場合)、公表の有無	提出者
II.2.1.2.1	2007	Physical characteristics Color, Physical State and Odor of Fluopyram (AE C656948) Technical substance and Pure substance Bayer CropScience AG、PA07/025 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.1	2007	Relative density of Fluopyram (AE C656948), pure substance and technical substance Bayer CropScience AG、PA07/024 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.1	2007	Fluopyram,AE C656948, pure substance Product Code: AE C656948 00 1B99 0001 Melting Point A.1. (OECD 102) Boiling Point A.2. (OECD 103) Thermal Stability (OECD 113) Siemens AG、20070359.01 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.1	2005	AE C656948; Substance, pure AE C656948 00 1B99 0001 Vapour pressure A.4. (OECD 104) Siemens AG、20050612.01 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.1	2005	Water Solubility of AE C656948 at pH 4, pH 7, pH 9 and in Distilled Water (Flask Method) Bayer CropScience GmbH、PA05/074 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.1	2006	Solubility in Organic Solvents AE C656948 Pure Substance Bayer CropScience GmbH、PA05/113 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.1	2007	Dissociation constant of fluopyram (AE C656948) in water Bayer CropScience AG、AF07/048 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.1	2006	Partition Coefficients 1-Octanol / Water of AE C656948 (Shake Flask Method) Bayer CropScience GmbH、PA06/065 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.1	2006	[14C]-AE C656948: Aqueous Hydrolysis at pH 4,7 and 9 Bayer CropScience AG、CX/06/015 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.1	2008	[14C]-AE C656948: Aqueous Photolysis in Buffer at pH 7 Bayer CropScience AG、CX/06/016 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.2	2010	農薬の物理的・化学的性状に関する検査結果報告書 バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.3	2010	農薬の経時安定性に関する検査結果報告書 バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.1.2.3	2012	農薬の経時安定性に関する検査結果報告書 バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)

3. 分析法

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典(企業以外の場合) 会社名、報告書番号 GLP 適合状況(必要な場合)、公表の有無	提出者
II.2.2.1	2007	Material Accountability of Fluopyram Manufactured at Dormagen / Germany Bayer CropScience AG、15-920-2364 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.2	2010	農薬登録申請見本検査書 バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.2	2010	農薬の見本の検査結果報告書 バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.3	2009	作物残留分析結果報告書 (日本なし) 財団法人 日本食品分析センター 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.3	2009	作物残留分析結果報告書 (日本なし) 株式会社 化学分析コンサルタント 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.3	2009	作物残留分析結果報告書 (もも) 財団法人 日本食品分析センター 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.3	2009	作物残留分析結果報告書 (もも) 株式会社 化学分析コンサルタント 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.3	2009	作物残留分析結果報告書 (ネクタリン) 財団法人 日本食品分析センター 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.3	2008	作物残留分析結果報告書 (すもも) 株式会社 化学分析コンサルタント 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.3	2008	作物残留分析結果報告書 (おうとう) 株式会社 化学分析コンサルタント 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.3	2009	作物残留分析結果報告書 (ぶどう) 財団法人 日本食品分析センター 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.3	2009	作物残留分析結果報告書 (ぶどう) 株式会社 化学分析コンサルタント 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.2.4	2008	土壌残留分析結果報告書 (畑地状態の圃場試験) バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)

4. 毒性

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.3.1.1	2008	[Phenyl-UL- ¹⁴ C]AE C656948 : Absorption, Distribution, Excretion and Metabolism in the Rat GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.1	2008	[Pyridyl-2,6- ¹⁴ C]AE C656948 : Absorption, Distribution, Excretion and Metabolism in the Rat GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.1	2008	[Phenyl-UL- ¹⁴ C]AE C656948 : Distribution of the total radioactivity in male and female rats determined by quantitative whole body autoradiography (QWBA), determination of the exhaled ¹⁴ CO ₂ and metabolic profiling in excreta GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.1	2008	[Pyridyl-2,6- ¹⁴ C]AE C656948 : Distribution of the total radioactivity in male and female rats determined by quantitative whole body autoradiography (QWBA), determination of the exhaled ¹⁴ CO ₂ GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.1	2008	[Pyridyl-2,6- ¹⁴ C]AE C656948 – Metabolism in organs and tissues of male and female rats (3 timepoints) GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.2	2005	AE C656948 Acute toxicity in the rat after oral administration GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.2	2005	AE C656948 Acute toxicity in the rat after dermal application GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.2	2006	AE C656948 ACUTE INHALATION TOXICITY IN RATS GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.2	2007	An Acute Oral Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade AE C656948 in Wistar Rats GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.2	2005	AE C656948 Acute Eye Irritation on Rabbits GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.2	2005	AE C656948 Acute Skin Irritation/Corrosion on Rabbits GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.2	2006	AE C656948 EVALUATION OF POTENTIAL DERMAL SENSITIZATION IN THE LOCAL LYMPH NODE ASSAY IN THE MOUSE GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.3	2005	AE C656948 90-DAY TOXICITY STUDY IN THE RAT BY DIETARY ADMINISTRATION GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.3	2006	AE C656948 90-DAY TOXICITY STUDY IN THE DOG BY DIETARY ADMINISTRATION GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.3	2007	A Subchronic Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade AE C656948 in Wistar Rats GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）

フルオピラム ー別添3 審査資料一覧

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.3.1.3	2007	A Subacute Dermal Toxicity Study in Rats with Technical Grade AE C656948 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.4	2006	AE C656948 SALMONELLA/MICROSOME TEST PLATE INCORPORATION AND PREINCUBATION METHOD GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.4	2008	AE C656948 (Project : Fluopyram) SALMONELLA/MICROSOME TEST PLATE INCORPORATION AND PREINCUBATION METHOD GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.4	2005	AE C656948 IN VITRO CHROMOSOME ABERRATION TEST WITH CHINESE HAMSTER V79 CELLS GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.4	2005	AE C656948 MICRONUCLEUS-TEST ON THE MALE MOUSE GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.4	2006	AE C656948 V79/HPRT-TEST IN VITRO FOR THE DETECTION OF INDUCED FORWARD MUTATIONS GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.5	2007	AE C656948 Chronic toxicity feeding-dog GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.5	2008	AE C656948 Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity feeding-rat GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.5	2007	AE C656948 Carcinogenicity feeding-mouse GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.6	2008	Technical Grade AE C656948 : A Two Generation Reproductive Toxicity Study in the Wistar Rat GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.6	2008	AE C656948 DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY IN THE RAT BY GAVAGE GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.6	2006	AE C656948 DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY IN THE RABBIT BY GAVAGE GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.7	2009	フルオピラム原体の生体機能への影響に関する試験 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.8	2008	FLUOPYRAM (AE C656948) 7-DAY MECHANISTIC STUDY IN THE FEMALE WISTAR RAT BY DIETARY ADMINISTRATION GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.8	2008	PHENOBARBITAL 7-DAY MECHANISTIC STUDY IN THE FEMALE WISTAR RAT BY GAVAGE GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.8	2008	AE C656948 (Fluopyram) In Vitro Studies on the Potential Interactions with Thyroid Peroxidase-Catalyzed Reactions GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）

フルオピラム ー別添3 審査資料一覧

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.3.1.8	2008	AE C656948 MECHANISTIC 14-DAY TOXICITY STUDY IN THE MOUSE BY DIETARY ADMINISTRATION (HEPATOTOXICITY AND THYROID HORMONE INVESTIGATIONS) GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.8	2008	PHENOBARBITAL MECHANISTIC 14-DAY TOXICITY STUDY IN THE MOUSE BY ORAL GAVAGE (HEPATOTOXICITY AND THYROID HORMONE INVESTIGATIONS) GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.8	2008	AE C656948 MECHANISTIC 3-DAY TOXICITY STUDY IN THE MALE MOUSE (PHARMACOKINETIC INVESTIGATIONS OF THE CLEARANCE OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED 125I-THYROXINE) non-GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.8	2009	AE C656948 DEFINITIVE MECHANISTIC 4-DAY TOXICITY STUDY IN THE MALE MOUSE (PHARMACOKINETIC INVESTIGATIONS OF THE CLEARANCE OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED ¹²⁵ I-THYROXINE) GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.8	2008	AE C656948 MECHANISTIC 3-DAY TOXICITY STUDY IN THE MALE MOUSE (QPCR INVESTIGATIONS OF GENE TRANSCRIPTS IN THE LIVER) non-GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.8	2008	FLUOPYRAM 28-DAY IMMUNOTOXICITY STUDY IN THE FEMALE WISTAR RAT BY DIETARY ADMINISTRATION GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.9	2000	AE C657188 (Plant metabolite of AE C638206 RAT ACUTE ORAL TOXICITY) GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.9	2003	AE C657188 (PCA) PRELIMINARY 28-DAY TOXICITY STUDY IN THE RAT BY DIETARY ADMINISTRATION non-GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.9	2000	BACTERIAL MUTATION ASSAY AE C657188 (PLANT METABOLITE OF AE C638206) GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.9	2003	AE C657188 (metabolite of AE C638206) : Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.9	2003	AE C657188 V79/HPRT-TEST IN VITRO FOR THE DETECTION OF INDUCED FORWARD MUTATIONS GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.10	2010	Fluopyram SC 500 Acute toxicity in the rat after oral administration GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.10	2010	BCF-061 フロアブルのラットを用いた急性経皮投与毒性試験 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.10	2010	BCF-061 フロアブルのウサギを用いた皮膚刺激性試験 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.3.1.10	2010	BCF-061 フロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）

フルオピラム ー別添3 審査資料一覧

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.3.1.10	2010	BCF-061 フロアブルのモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法） GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）

5. 残留性

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典(試験施設以外の場合) 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況(必要な場合)、公表の有無	提出者
II.2.4.1.1	2006	Metabolism of [phenyl-UL- ¹⁴ C]AE C656948 in Grapes after Spray Application Bayer CropScience AG、M1731505-2 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.1.1	2006	Metabolism of [pyridyl-2,6-UL- ¹⁴ C]AE C656948 in Grapes after Spray Application Bayer CropScience AG、M1731504-1 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.1.1	2007	Metabolism of [phenyl-UL- ¹⁴ C]AE C656948 in Potatoes Bayer CropScience AG、M1731466-8 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.1.1	2007	Metabolism of [pyridyl-2,6-UL- ¹⁴ C]AE C656948 Potatoes Bayer CropScience AG、M1731467-9 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.1.1	2006	Metabolism of [phenyl-UL- ¹⁴ C]AE C656948 in Beans after Spray Application Bayer CropScience AG、M1731489-3 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.1.1	2008	Metabolism of [pyridyl-2,6-UL- ¹⁴ C]AE C656948 in Beans after Spray Application Bayer CropScience AG、M1731490-5 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.1.1	2008	Metabolism of [phenyl-UL- ¹⁴ C]AE C656948 in red pepper after drip Application Bayer CropScience AG、M1731535-5 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.1.1	2008	Metabolism of [pyridyl-2,6-UL- ¹⁴ C]AE C656948 in red pepper after drip Application Bayer CropScience AG、M1731534-4 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.2.1	2009	作物残留分析結果報告書 (日本なし) 財団法人 日本食品分析センター 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.2.1	2009	作物残留分析結果報告書 (日本なし) 株式会社 化学分析コンサルタント 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.2.1	2009	作物残留分析結果報告書 (もも) 財団法人 日本食品分析センター 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.2.1	2009	作物残留分析結果報告書 (もも) 株式会社 化学分析コンサルタント 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.2.1	2009	作物残留分析結果報告書 (ネクタリン) 財団法人 日本食品分析センター 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.2.1	2008	作物残留分析結果報告書 (すもも) 株式会社 化学分析コンサルタント 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.2.1	2008	作物残留分析結果報告書 (おうとう) 株式会社 化学分析コンサルタント 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)

フルオピラム ー別添3 審査資料一覧

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典(試験施設以外の場合) 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況(必要な場合)、公表の有無	提出者
II.2.4.2.1	2009	作物残留分析結果報告書 (ぶどう) 財団法人 日本食品分析センター 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
II.2.4.2.1	2009	作物残留分析結果報告書 (ぶどう) 株式会社 化学分析コンサルタント 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)

6. 環境動態

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.5.2.1.1	2008	[Phenyl-UL- ¹⁴ C]AE C656948: Aerobic Soil Metabolism/Degradation and Time-Dependent Sorption in Four Soils Bayer CropScience AG、M1311501-2 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス（株）
II.2.5.2.1.1	2008	[Pyridyl-2,6- ¹⁴ C]AE C656948: Aerobic Soil Metabolism/Degradation and Time-Dependent Sorption in Soils Bayer CropScience AG、M125 1679-1 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス（株）
II.2.5.2.1.1	2008	[Phenyl-UL- ¹⁴ C] and [Pyridyl-2,6- ¹⁴ C] AE C656948: Aerobic Soil Metabolism in Two US Soils Bayer CropScience AG、MEGMP069 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス（株）
II.2.5.2.1.2	2008	[Phenyl-UL- ¹⁴ C] and [Pyridyl-2,6- ¹⁴ C] AE C656948: Anaerobic Soil Metabolism Bayer CropScience AG、MEGMP070 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス（株）
II.2.5.2.2	2008	土壌残留分析結果報告書（畑地状態の圃場試験） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップサイエンス（株）
II.2.5.2.3	2005	AE C656948: Adsorption/Desorption on Five Soils Bayer CropScience AG、M1311423-5 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス（株）
II.2.5.2.3	2009	[Phenyl-UL- ¹⁴ C]AE C656948: Adsorption to One Japanese Soil Bayer CropScience AG、M131 1806-0 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス（株）
II.2.5.3.1	2006	[¹⁴ C]-AE C656948: Aqueous Hydrolysis at pH 4,7 and 9 Bayer CropScience AG、CX/06/015 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス（株）
II.2.5.3.2	2008	[¹⁴ C]-AE C656948: Aqueous Photolysis in Buffer at pH 7 Bayer CropScience AG、CX/06/016 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス（株）
II.2.5.3.2	2007	[Phenyl-UL- ¹⁴ C] AE C656948 and [Pyridyl-2,6- ¹⁴ C] AE C656948: Phototransformation in Natural Water Bayer CropScience AG、M1121681-0 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス（株）
II.2.5.3.3	2010	農薬の水産動植物被害予測濃度算定結果報告書 バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップサイエンス（株）
II.2.5.3.4	2010	農薬の水質汚濁予測濃度算定結果報告書 バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップサイエンス（株）

7. 環境毒性

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.6.1	2005	Acute Oral Toxicity for Bobwhite Quall (<i>Colinus virginianus</i>) with AE C 656948 techn. a.s. GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.2.1	2006	Acute Toxicity of AE C656948 (tech.) to Fish (<i>Cyprinus carpio</i>) under Static Conditions GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.2.1	2006	Acute Toxicity of AE C656948 (tech.) to the Waerflea <i>Daphnia magna</i> in a Static Laboratory Test System Bayer CropScience AG、E320 307-2 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.2.1	2007	Toxicity of AE C656948 Technical to the Green Alga <i>Pseudokirchneriella</i> <i>subcapitata</i> Bayer CropScience、EBGMP048 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.2.3	2010	Acute Toxicity of fluopyram SC 500B to fish (<i>Cyprinus carpio</i>) under static conditions GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.2.3	2010	Acute toxicity of fluopyram SC 500B G to the Waerflea <i>Daphnia magna</i> in a static laboratory test system Bayer CropScience AG、EBGMP261 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.2.3	2010	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> growth inhibition test with fluopyram SC 500B G Bayer CropScience AG、EBGMP262 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.2.4	2008	[pyridyl-2,6-14C] - fluopyram Bioconcentration and Biotransformation in Fish (<i>Lepomis macrochirus</i>) GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.3.1	2005	Effects of AE C656948 (Acute Contact and Oral) on Honey Bees (<i>Apis</i> <i>mellifera</i> L.) in the Laboratory IBACON GmbH 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.3.2	2007	AE C656948 の蚕影響試験 [急性毒性試験] 株式会社エスコ 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.3.3	2007	Fluopyram SC 500:Influence on mortality and reproduction on the soil mite species <i>Hypoaspis aculeifer</i> tested in artificial soil with 5 % peat Bayer Crop Science AG、kra-HR-3/07 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.3.3	2007	Dose-response toxicity (LR50) of AE C656948 SC 500 to the predatory mite <i>Typhlodromus pyri</i> (SCHEUTEN) under laboratory conditions BioChem agrar GmbH、06 10 48 188 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.6.3.3	2007	Dose-response toxicity (LR50) of AE C656948 SC 500 to the parasitic wasp <i>Aphidius rhopalosiphi</i> (DESTEFANI-PEREZ) under laboratory conditions BioChem agrar GmbH、06 10 48 187 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）

8. 薬効・薬害

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.7.1 II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの薬効・薬害試験成績（なし） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.1 II.2.7.2	2008	オルフィンフロアブルの薬効・薬害試験成績（なし） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.1 II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの薬効・薬害試験成績（もも） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.1 II.2.7.2	2008	オルフィンフロアブルの薬効・薬害試験成績（もも） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.1 II.2.7.2	2011	オルフィンフロアブルの薬効・薬害試験成績（もも） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.1 II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの薬効・薬害試験成績（すもも） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.1 II.2.7.2	2008	オルフィンフロアブルの薬効・薬害試験成績（すもも） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.1 II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの薬効・薬害試験成績（おうとう） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.1 II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの薬効・薬害試験成績（ぶどう） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.1 II.2.7.2	2008	オルフィンフロアブルの薬効・薬害試験成績（ぶどう） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（日本なし） バイエルクロップサイエンス（株） 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2008	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（日本なし） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2009	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（西洋なし） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2009	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（西洋なし） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（もも） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）

フルオピラム ー別添3 審査資料一覧

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.7.2	2008	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（もも） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（ネクタリン） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2008	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（ネクタリン） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（すもも） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（すもも） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（おうとう） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（おうとう） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2007	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（ぶどう） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.2	2008	オルフィンフロアブルの倍量薬害試験成績（ぶどう） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2010	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（稲） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2010	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（小麦） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2010	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（大麦） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2007	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（あずき） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2007	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（だいず） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2007	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（なす） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2007	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（トマト） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）

フルオピラム ー別添3 審査資料一覧

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.7.3	2007	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（キャベツ） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2008	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（はくさい） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2007	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（きゅうり） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2007	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（すいか） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2007	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（レタス） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2007	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（たまねぎ） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2007	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（にんじん） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）
II.2.7.3	2007	オルフィンフロアブルの漂流飛散による薬害試験成績（いちご） バイエルクロップサイエンス株式会社 未公表	バイエルクロップ サイエンス（株）