

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フェントエート					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
かぶ (根部) 1987年度	1	750 ^{EC}	2	30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1			30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1			30	/	/	<0.005	<0.005		
	1			30	/	/	<0.005	<0.005		
かぶ (根部) 1987年度	1					30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1					30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1					30	/	/	<0.005	<0.005
	1					30	/	/	<0.005	<0.005
はくさい (莖葉) 1987年度	1	750 ^{EC}	2	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1		3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1		2	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1		3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1		2	21	/	/	<0.005	<0.005		
	1		3	21	/	/	<0.005	<0.005		
	1		2	21	/	/	<0.005	<0.005		
	1		3	21	/	/	<0.005	<0.005		
キャベツ (可食部) 1971, 1972年度	1	1,000 ^{EC}	2	14	/	/	<0.001	<0.001		
	1			14	/	/	<0.001	<0.001		
キャベツ (葉球) 1983年度	1	500 ^{EC}	1	14	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001		
	1	地上散布		14	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001		
	1	500 ^{EC}	1	14	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001		
	1	空中散布		14	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001		
キャベツ (葉球) 1987年度	1	750 ^{EC}	2	14	/	/	<0.005	<0.005		
	1			14	/	/	<0.005	<0.005		
キャベツ (葉球) 2003年度	1	1,500 ^{EC}	2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1	21		<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
	1	1,000 ^{EC}	2	14	0.007	0.006	0.008	0.008		
	1			21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
キャベツ (可食部) 1972年度	1	1,200 ^{MG}	2	14	<0.002	<0.002	/	/		
	1			14	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005		
	1			14	/	/	<0.005	<0.005		
カリフラワー (花蕾・茎) 1990年度	1	1,000 ^{EC}	2	14	/	/	<0.005	<0.005		
	1	21		/	/	<0.005	<0.005			
	1	30		/	/	<0.005	<0.005			
	1	750 ^{EC}	2	14	/	/	<0.005	<0.005		
	1			21	/	/	<0.005	<0.005		
	1			30	/	/	<0.005	<0.005		

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					フェントエート				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
ブロッコリー (花蕾) 2006年度	1	1,500 ^{EC}	2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				35	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1			14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				35	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
ブロッコリー (花蕾・葉) 1990年度	1	1,000 ^{EC}	2	30	/	/	<0.005	<0.005	
ブロッコリー (花蕾・葉) 1992年度	1			31	/	/	0.011	0.010	
ブロッコリー (花蕾) 2004, 2005	1	750~ 1,000 ^{EC}	2	42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	1,000 ^{EC}		42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
ごぼう (根部) 1989年度	1	750 ^{EC}	2	7	/	/	0.005	0.005	
	1			3	14	/	/	<0.005	<0.005
	1			2	7	/	/	<0.005	<0.005
	1			3	14	/	/	<0.005	<0.005
ごぼう (根部) 2005年度	1	1,250 ^{EC}	3	7	/	/	<0.005	<0.005	
	1	1,500 ^{EC}		3	7	/	/	<0.005	<0.005
レタス (可食部) 1973年度	1	1,000 ^{EC}	2	21	/	/	0.022	0.020	
レタス (莖葉) 1987年度	1	750 ^{EC}	2	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1			21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1			21	/	/	<0.005	<0.005	
	1			21	/	/	<0.005	<0.005	
レタス (莖葉) 2005年度	1	1,500 ^{EC}	2	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	28		<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1	1,000 ^{EC}	2	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
たまねぎ (可食部) 1972年度	1	750 ^{EC}	2	14	/	/	<0.01	<0.01	
	1			4	/	/	<0.01	<0.01	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (口)	残留値 (mg/kg)			
					フェントエート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ (鱗茎) 2003年度	1	1,000 ^{EC}	2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,500 ^{EC}	2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ねぎ (茎葉) 2005年度	1	1,000 ^{EC}	1	21	0.012	0.012	0.005	0.005
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,500 ^{EC}	1	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
アスパラガス (若茎) 2005年度	1	1,500 ^{EC}	2	3	/	/	<0.005	<0.005
				7	/	/	<0.005	<0.005
	1		3	3	/	/	<0.005	<0.005
				7	/	/	<0.005	<0.005
わけぎ (茎葉) 1985年度	1	1,000 ^{EC}	2	2	14	0.012	0.012	/
				3	14	0.019	0.017	/
				4	14	0.018	0.017	/
わけぎ (果実) 1986年度	1		2	2	14	0.013	0.012	/
				3	14	0.008	0.008	/
				4	14	0.008	0.008	/
食用ゆり (鱗茎) 2004年度	1	1,000 ^{EC}	3	7	/	/	<0.005	<0.005
				14	/	/	<0.005	<0.005
	1	750 ^{EC}	3	7	/	/	<0.005	<0.005
				14	/	/	<0.005	<0.005
にんじん (根部) 2006年度	1	500~ 750 ^{EC}	1	90	0.009	0.009	0.020	0.020
かぼちゃ (果実) 1989年度	1	750 ^{EC}	3	3	/	/	0.019	0.019
				7	/	/	0.008	0.007
	1		3	3	/	/	<0.005	<0.005
				7	/	/	<0.005	<0.005
かぼちゃ (果実) 2005年度	1	1,500 ^{EC}	3	3	0.005	0.005	0.008	0.008
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,100 ^{EC}	3	3	0.006	0.006	0.011	0.010
				7	0.007	0.007	0.008	0.008
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (口)	残留値 (mg/kg)				
					フェントエート				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
しろりり (果実) 1989年度	1	750 ^{EC}	2	7	/	/	<0.005	<0.005	
				3	3	/	0.008	0.008	
				7	/	/	<0.005	<0.005	
	1		2	7	/	/	<0.005	<0.005	
				3	3	/	<0.005	<0.005	
				7	/	/	<0.005	<0.005	
すいか (果実) 1989年度	1	750 ^{EC}	2	7	/	/	<0.005	<0.005	
				3	3	/	<0.005	<0.005	
				7	/	/	<0.005	<0.005	
	1		2	7	/	/	<0.005	<0.005	
				3	3	/	<0.005	<0.005	
				7	/	/	<0.005	<0.005	
すいか (果実) 2007年度	1	1,500 ^{EC}	3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
すいか (果実) 2006年度	1	1,000 ^{EC}	3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
プリンスメロン (可食部) 1976年度	1	1,500 ^{EC}	4	3	0.003	0.003	0.004	0.004	
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
メロン (果実) 2007年度	1	1,250 ^{EC}	4	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	1,500 ^{EC}	4	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
まくわうり (果実) 2005年度	1	1,500 ^{EC}	4	3	/	/	0.019	0.018	
				7	/	/	<0.005	<0.005	
	1		1,100 ^{EC}	4	3	/	/	<0.005	<0.005
					7	/	/	<0.005	<0.005
ほうれんそう (茎葉) 2007年度	1	750 ^{EC}	1	21	0.024	0.024	0.016	0.016	
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	150~ 400 ^{EC}	1	21	0.024	0.024	0.016	0.016	
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
さやえんどう (さや) 2006年度	1	1,500 ^{EC}	1	28	/	/	<0.005	<0.005	
				28	/	/	<0.005	<0.005	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フェン ト エート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
さやいんげん (さや) 2004年度	1	1,000 ^{EC}	1	7 14	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	0.007 <0.005	0.007 <0.005
	1	750 ^{EC}	1	7 14	0.009 <0.005	0.009 <0.005	0.007 <0.005	0.006 <0.005
えだまめ (さやを含む) 1987年度	1	750 ^{EC}	2	14	/	/	0.088	0.087
	1		14	/	/	0.023	0.023	
未成熟そらまめ (豆) 2006年度	1	1,500 ^{EC}	2	7 14	/	/	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
	1	1,430 ^{EC}	2	7 14	/	/	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
温州みかん (果肉) 2007年度	1	3,500 ^{EC}	2	14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				21	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	2,750 ^{EC}	2	28	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				42	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
温州みかん (果皮) 2007年度	1	3,500 ^{EC}	2	14	3.79	3.70	3.73	3.72
				21	3.60	3.58	3.70	3.66
	1	2,750 ^{EC}	2	28	4.65	4.47	3.43	3.36
				42	4.10	3.95	3.28	3.25
温州みかん (未成熟果実) 1979年度	1	2,500 ^{EC}	1	62	<0.002	<0.002	0.007	0.006
				70	<0.002	<0.002	0.005	0.004
	1	2,860 ^{EC}	1	163	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				166	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
温州みかん (果肉) 1979年度	1	2,500 ^{EC}	1	163	0.037	0.034	0.073	0.066
	1	2,860 ^{EC}	1	166	<0.005	<0.005	0.003	0.002
なつみかん (果実全体) 2005年度	1	7,000 ^{EC}	2	14	0.559	0.558	0.796	0.778
				21	0.683	0.674	0.855	0.854
	1	3,000 ^{EC}	2	28	0.668	0.654	0.658	0.648
				14	0.151	0.145	0.240	0.230
1	21	0.217	0.211	0.212	0.212			
1	28	0.170	0.168	0.199	0.190			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フェン ト エート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すだち (果実全体) 2005年度	1	1,500 ^{EC}	2	14	/	/	1.52	1.50
				21	/	/	2.04	2.02
				28	/	/	1.82	1.72
かぼす (果実全体) 2005年度	1	3,200 ^{EC}	2	14	/	/	0.811	0.793
				21	/	/	0.966	0.947
				28	/	/	0.437	0.437
りんご (果実) 2006年度	1	2,400 ^{WP}	1	56	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	2,000 ^{WP}	1	56	0.005	0.005	<0.005	<0.005
日本なし (果実) 2004年度	1	2,500 ^{WP}	2	56	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			55	0.014	0.014	0.025	0.025
西洋なし (果実) 2004年度	1	2,500 ^{WP}	2	56	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			56	0.014	0.014	0.019	0.019
もも (果肉) 1972年度	1	125 ^{EC/樹}	2	69	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				73	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
もも (果皮) 1972年度	1	125 ^{EC/樹}	2	69	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
				73	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
おうとう (果実) 2008年度	1	2,000 ^{EC}	2	69	<0.01	<0.01	/	/
				76	<0.01	<0.01	/	/
				83	<0.01	<0.01	/	/
ぶどう 1972年度	1	6,250 ^{EC}	2	1	120	<0.004	<0.004	<0.004
	1			135	<0.004	<0.004	<0.004	
	2			135	<0.004	<0.004	<0.004	
ぶどう (果実) 1983年度	1	2,500 ^{EC}	2	132	<0.005	<0.005	/	/
	1	2,000 ^{EC}	2	122	<0.005	<0.005	/	/
ぶどう (果実) 1983年度	1	2,500 ^{EC}	2	132	/	/	<0.002	<0.002
	1	2,000 ^{EC}	2	122	/	/	<0.002	<0.002
かき (果実) 1980年度	1	1,600 ^{WP} (空中散布)	2	31	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003
				41	<0.002	<0.002	-	-
				53	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003
	1	1,600 ^{WP} (通常散布)	2	31	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003
				41	<0.002	<0.002	-	-
				53	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PIII (日)	残留値 (mg/kg)			
					フェントエート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かき (果実) 1992年度	1	2,500 ^{WP}	4	30	0.013	0.013	0.019	0.016
				45	<0.005	<0.005	0.007	0.007
				44	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
くり (果実) 1973年度	1	2,000 ^{EC}	2	6	0.015	0.012	/	/
				12	0.002	0.002	/	/
			4	6	0.012	0.010	/	/
				12	0.010	0.009	/	/
			3	44	<0.002	<0.002	/	/
				47	<0.002	<0.002	/	/
くり (果実) 2005年度	1	3,500 ^{EC}	4	14	<0.005	<0.005	/	/
				21	<0.005	<0.005	/	/
		2,500 ^{EC}	4	14	<0.005	<0.005	/	/
				21	<0.005	<0.005	/	/
くり (果肉) 1989年度	1	2,000 ^{EC}	2	41	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	41	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
くり (種実) 1988年度	1	2,000 ^{EC}	2	24	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1,750 ^{EC}	2	24	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
くり (果肉) 1990年度	1	2,000 ^{EC} (地上散布)	2	39	/	/	<0.005	<0.005
		2,000 ^{EC} (空中散布)	2	39	/	/	<0.005	<0.005
		2,000 ^{EC} (空中散布①)	2	41	/	/	<0.005	<0.005
		2,000 ^{EC} (空中散布②)	2	41	/	/	<0.005	<0.005
茶 (葉) 1973年度	1	1,000 ^{EC}	2	20	/	/	0.012	0.009
		1,500 ^{EC}	2	20	/	/	0.042	0.039
茶 (浸出液) 1973年度	1	1,000 ^{EC}	2	20	/	/	<0.04	<0.04
		1,500 ^{EC}	2	20	/	/	<0.04	<0.04
茶 (荒茶) 1997年度	1	2,000 ^{EC}	2	205	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	206	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

注) ai : 有効成分量、PIII : 最終使用から収穫までの日数、- : データなし。
 EC : 乳剤、D : 粉剤、DL : DL粉剤、WP : 水和剤、MG : 微粒剤
 ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 諮問書 (平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号)
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について : 第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1~6
- 3 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 4 農薬抄録 PAP (殺虫剤) (平成 21 年 3 月 27 日改訂) : 日産化学工業株式会社、一部公表
- 5 JMPR : "Phenthoate", Pesticide residues in food-1984 evaluations, nos 711 on INCHEM (1984)
- 6 食品健康影響評価について (平成 21 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安第 0608006 号)
- 7 食品健康影響評価に係る追加資料 (要望事項に対する回答資料) [フェントエート (PAP)] : 日産化学工業株式会社、2010 年、未公表
- 8 農薬抄録 PAP (殺虫剤) (平成 22 年 9 月 9 日改訂) : 日産化学工業株式会社、一部公表

ペンディメタリン (案)

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ペンディメタリン [Pendimethalin (ISO)]

(2) 用途：除草剤

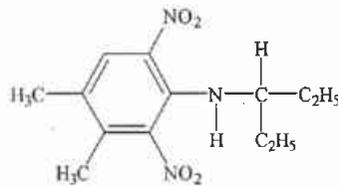
ジトロアニリン系除草剤である。雑草の発芽又は発生時に幼根又は幼芽部に作用し、生長点の細胞分裂及び細胞伸長を阻害することにより、生長を抑制し枯死させると考えられている。

(3) 化学名：

N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidine (IUPAC)

N-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethyl-2,6-dinitrobenzenamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 C₁₃H₁₉N₃O₄
 分子量 281.3
 水溶解度 0.23 mg/L (20℃)
 分配係数 log₁₀Pow = 5.18 (25℃)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

【作物名】となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

① 30.0%ペンディメタリン乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ペンディメタリンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
はくさい	一年生雑草	定植前 (雑草発生前)	壤土～ 埴土	200～300 mL/10a	70～150 L/10a	1回	全面土壌 散布	北海道	1回
キャベツ レタス 非結球レタス				200～400 mL/10a					
にんじん									
たまねぎ (直播栽培)		は種後～本葉2葉期 (雑草発生前)	300～500 mL/10a	70～100 L/10a					
たまねぎ (移植栽培)		定植後 (雑草発生前) ただし収穫60日前まで							
葉たまねぎ		定植前 (雑草発生前)	全土壌	200～300 mL/10a	100L/10a			畦間土壌 散布	
ねぎ		定植後 (雑草発生前) ただし定植10日後まで							
にら		収穫30日前まで (雑草発生前)							
さといも		植付後萌芽前 (雑草発生前)	全土壌	200～400 mL/10a	70～100 L/10a			全面土壌 散布	
ばれいしょ				200～300 mL/10a	100L/10a				
やまのいも	200～400 mL/10a								
にんにく	植付前 (マルチ前)	壤土～ 埴土	300～500 mL/10a	70～150 L/10a	全面土壌 散布				
	植付後 (雑草発生前) ただし収穫60日前まで		70～100 L/10a						
葉にんにく (マルチ栽培)	植付前 (マルチ前)	全土壌	400～500 mL/10a	70～150 L/10a					
葉にんにく (マルチ栽培を除く)	植付前								
アスパラガス	萌芽前 (雑草発生前)	全土壌	200～400 mL/10a	70～100 L/10a					
こんにゃく	植付後又は培土後 (雑草発生前) ただし植付30日後まで				200～300 mL/10a	北海道、 九州を 除く全域			

① 30.0%ペンディメタリン乳剤 (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ペンディメタリンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
らっかせい	年生雑草	は種後出芽前 (雑草発生前)	全土壌	200~300 mL/10a	70~150 L/10a	1回	全面土壌 散布	関東以西	1回
とうもろこし				200~400 mL/10a				全域	
陸稲								北海道を除く全域	
麦類 (小麦を除く)		は種後(雑草発生前) ~小麦2葉期 (イネ科雑草1葉期 まで)	砂壌土 ~埴土	全面土壌 散布	雑草茎葉 散布又は 全面土壌 散布	2回以内	全面土壌 散布	2回以内	
小麦									
りんご なし		雑草発生前 ただし収穫20日前まで	全土壌	全面土壌 散布	2回以内	2回以内	2回以内	2回以内	
ぶどう		新葉萌芽前まで (春期雑草発生前)							
食用ざく		定植前 (雑草発生前)	200~400 mL/10a	70~150 L/10a	1回	1回	1回	1回	
ソルガム		ソルガム3葉期 (雑草発生前 ~発生始期)	300mL/10a	70~100 L/10a					
カリフラワー		は種後出芽前 (雑草発生前)	300~400 mL/10a	70~150 L/10a	全面土壌 散布	1回	全面土壌 散布	1回	
かぼちや	定植前 (雑草発生前)	200~400 mL/10a	畦間土壌 散布						
そば	定植後 (雑草発生前) ただし収穫60日前まで	200~400 mL/10a	全土壌	畦間土壌 散布	1回	畦間土壌 散布	1回		
	生育期(雑草発生前) ただし収穫21日前まで	200~300 mL/10a	100 L/10a	1回	畦間土壌 散布	1回	1回		

② 30.0%ペンディメタリン乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ペンディメタリンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
はくさい	年生雑草	定植前 (雑草発生前)	壤土~ 埴土	200~300 mL/10a	70~150 L/10a	1回	全面土壌 散布	全域	1回
キャベツ レタス 非結球レタス				200~400 mL/10a					
にんじん									
うど		は種後出芽前 (雑草発生前)	400 mL/10a	100 L/10a	畦間土壌 散布	2回以内	2回以内	2回以内	
		定植後萌芽前 (根株養成圃) (雑草発生前)							
たまねぎ (直播栽培)		生育期 (根株養成圃) (雑草発生前)	200~400 mL/10a	70~100 L/10a	全面土壌 散布	1回	1回	1回	
たまねぎ (移植栽培)		は種後~本葉2葉期 (雑草発生前)	300~500 mL/10a	70~100 L/10a					
葉たまねぎ		定植前 (雑草発生前)	200~300 mL/10a	100 L/10a	畦間土壌 散布	1回	1回	1回	
ねぎ		定植後 (雑草発生前)							
にら		定植後 (雑草発生前)	200~400 mL/10a	70~100 L/10a	全面土壌 散布	1回	1回	1回	
かんしょ	ただし収穫60日前まで								
さといも	ただし定植10日後まで	200~300 mL/10a	100 L/10a	畦間土壌 散布	1回	1回	1回		
ばれいしょ	収穫30日前まで (雑草発生前)								
やまのいも	挿苗10日後まで (雑草発生前)	200~400 mL/10a	70~100 L/10a	畦間土壌 散布	1回	1回	1回		
にんにく	植付前 (マルチ前)	300~500 mL/10a	70~100 L/10a	全面土壌 散布	1回	1回	1回		
葉にんにく (マルチ栽培)	植付後 (雑草発生前) ただし収穫60日前まで								
葉にんにく (マルチ栽培 を除く)	植付前 (マルチ前)	400~500 mL/10a	70~150 L/10a	全面土壌 散布	1回	1回	1回		
	植付後 (雑草発生前) ただし収穫60日前まで	300~400 mL/10a	100 L/10a	全面土壌 散布	1回	1回	1回		

② 30.0%ペンディメタリン乳剤 (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ペンディメタリンを含む農薬の総使用回数					
				薬量	希釈水量									
こんにやく	年生 雑草	種後又は培土後 (雑草発生前) ただし植付30日後まで	全土壌	200~300 mL/10a	70~100 L/10a	1回	全面土壌 散布	北海道、 九州を 除く全域	1回					
らっかせい		200~400 mL/10a			70~150 L/10a			関東以西						
とうもろこし				70~150 L/10a				全域						
陸稲		北海道を 除く全域												
麦類 (小麦を除く)		は種後出芽前 (雑草発生前)	砂壌土 ~埴土	300~500 mL/10a	70~150 L/10a		雑草茎葉 散布又は 全面土壌 散布	1回		全面土壌 散布	1回			
小麦					70~100 L/10a									
食用ぎく		定植前 (雑草発生前)	全土壌	200~400 mL/10a	70~150 L/10a		全面土壌 散布	1回		全面土壌 散布	1回			
ソルガム		ソルガム3葉期 (雑草発生前 ~発生始期)	砂壌土 ~埴土	300 mL/10a	70~100 L/10a		雑草茎葉 散布又は 全面土壌 散布					1回	全面土壌 散布	1回
		は種後出芽前 (雑草発生前)		300~400 mL/10a										
カリフラワー		定植前 (雑草発生前)	全土壌	200~400 mL/10a	70~150 L/10a		全面土壌 散布					1回	全面土壌 散布	1回
アスバラガス	萌芽前 (雑草発生前)													
らっきょう	植付後萌芽前 (雑草発生前)	300~500 mL/10a												

③ 2.0%ペンディメタリン粉粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ペンディメタリンを含む農薬の総使用回数		
麦類	年生 雑草	は種後出芽前(雑草発生前)	砂壌土 ~埴土	5~6 kg/10a	1回	全面土壌 散布	全域	1回		
陸稲				4~6 kg/10a						
にんじん				4~5 kg/10a						
ソルガム				4~6 kg/10a						
とうもろこし				5~6kg/10a						
らっかせい				5 kg/10a					関東以西	
さといも		植付前(雑草発生前)	全土壌	1回			全面土壌 散布		全域	
ばれいしょ (マルチ栽培 を除く)		植付後萌芽前(雑草発生前)	砂壌土 ~埴土						4~6 kg/10a	全域 (北海道 を除く)
ばれいしょ (マルチ栽培)		植付後マルチ前、 ただし、萌芽前まで(雑草発 生前)								
キャベツ		定植前又は定植後~定植翌日 (雑草発生前)								
はくさい レタス	定植前(雑草発生前)	全土壌	1回		全面土壌 散布	1回				
アスバラガス	萌芽前(雑草発生前)	4~6 kg/10a								
にんにく	植付前(マルチ前)									
たまねぎ (春播栽培)	植付後(雑草発生前) ただし、収穫60日前まで	砂壌土 ~埴土						5~6kg/10a		
たまねぎ (秋播マルチ 栽培)	定植後(雑草発生前) ただし、収穫60日前まで									
たまねぎ (秋播栽培)	定植前(マルチ前)	全土壌						1回	全面土壌 散布	1回
ねぎ	定植後又は生育期(雑草発生前) ただし、収穫60日前まで	砂壌土 ~埴土		4~6 kg/10a						
こんにやく	定植後(雑草発生前) ただし、定植10日後まで									
こんにやく	植付後又は培土後(雑草発生前) ただし、植付30日後まで	全土壌		5~6 kg/10a			全域 (北海道、 九州を 除く)			
パセリ	は種後出芽前 (雑草発生前)									
しょうが	植付後萌芽前(雑草発生前)		4~6 kg/10a		全域					

④ 5.0%ペンディメタリン乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ペンディメタリンを含む農薬の総使用回数				
だいたず えだまめ	一年生雑草	は種直後 (雑草発生前)	全土壌 (砂土を除く)	500~800 mL/10a	1回	全面土壌 散布	全域	1回				
小麦				400~600 mL/10a			北海道					
				500~700 mL/10a			北海道を除く全域					
大麦				500~800 mL/10a			全域					
とうもろこし				600~800 mL/10a								
ばれいしよ		500~700 mL/10a										
にんじん		植付後~萌芽前 (雑草発生前)		は種直後 (雑草発生前)			500~700 mL/10a		1回	全面土壌 散布	全域	1回
らっかせい												

(2) 海外における使用方法

①37.4%ペンディメタリン乳剤 (米国)

作物名	使用時期・方法	散布量	最大使用回数	最大使用量	収穫前日数	
アーティチョーク	移植前1~2日 土壌表面散布	9.7pints/A (4.0 lb ai/A)	1回	9.7pints/A (4.0 lb ai/A)	200日	
アスパラガス	収穫14日前まで 土壌表面散布				14日	
アブラナ科野菜	直播き2~4葉期苗 移植の1~3日前	2.4pints/A (1.0 lb ai/A)		2.4pints/A (1.0 lb ai/A)	ブロッコリ 60日前まで キャベツ 70日前まで	
ぶどう	ぶどう垣根の下部 の土壌表面散布 収穫90日前まで	14.5pints/A (6.0 lb ai/A)		14.5pints/A (6.0 lb ai/A)	収穫90日 前まで	
アルファルファ (種子)	生育段階6インチ から散布可能 土壌表面散布	1.2 pts/A (0.5 lb ai/A)		2回	2.4 pts/A (1.0 lb ai/A)	
ソルガム	生育段階4インチ から散布可能、最 終使用時期は最後 の増土まで	1.8 pts/A (0.75 lb ai/A) (米国南部州、土性粗 い場合)		1回	3.6 pts/A (1.5 lb ai/A) (土性が細かく 良好の場合)	収穫21日前ま で
		2.4 pts/A (1.0 lb ai/A) (米国南部州で土性が 中程度の場合)				
		3.6 pts/A (1.5 lb ai/A) (米国南部州で土性が 細く良好の場合)				
		2.4 pts/A (1.0 lb ai/A) (米国北部州で土性が 粗い場合)				
		3.6 pts/A (1.5 lb ai/A) (米国北部州、土性が 中程度か細く良好)				

②38.7%ペンディメタリン水和剤（米国）

作物名	使用時期・方法	使用量	最大 使用回数	最大使用量	収穫前日数
アーティチョーク	移植前1～2日 土壌表面散布	8.2pints/A (4.0 lb ai/A)	1回	8.2pints/A (4.0 lb ai/A)	200日
アスパラガス	収穫14日前まで 土壌表面散布				14日
アブラナ科野菜	直播き1～3日前又は本葉2～4葉期苗移植の1～3日前	2.1pints/A (1.0 lb ai/A)		2.1pints/A (1.0 lb ai/A)	ブロッコリ 60日前まで キャベツ 70日前まで
ぶどう	ぶどう垣根の下部の土壌表面散布 収穫90日前まで	12.3pints/A (6.0 lb ai/A)		12.3pints/A (6.0 lb ai/A)	収穫90日 前まで

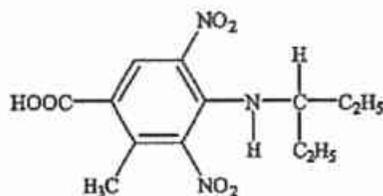
ai:active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・ペンディメタリン
- ・4-([1-エチルプロピル]アミノ)-2-メチル-3,5-ジニトロ安息香酸
(以下、代謝物Eという)



代謝物E

②分析法の概要

- ・ペンディメタリン及び代謝物E

試料から塩酸性下アセトンで抽出し、酢酸エチルに転溶する。アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂した後、シリカゲルカラムで精製し、ペンディメタリンと代謝物Eの画分に分画する。代謝物Eはジアゾメタンでメチル化し、シリカゲルカラムで精製する。それぞれガスクロマトグラフ（NPD）で定量する。

または、試料から塩酸性下アセトンで抽出し、*n*-ヘキサン・エーテル（7：3）混液に転溶し、アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂する。ペンディメタリンを水酸化

カリウム塩基性下 *n*-ヘキサンに転溶した後、塩酸性として代謝物Eを *n*-ヘキサンに転溶し、代謝物Eはジアゾメタンでメチル化する。それぞれシリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ（ECD）で定量する。

・ペンディメタリン

アセトン又はアセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶又は塩析する。グラファイトカーボンカラム、フロリジルカラム又はグラファイトカーボン・NH₂積層カラムで精製し、ガスクロマトグラフ（NPD 又は ECD）あるいは液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS 又は LC-MS/MS）で定量する。

定量限界：ペンディメタリン 0.001 ～ 0.05ppm
代謝物E 0.002 ～ 0.01ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験結果の概要については別紙1-1、海外で実施された作物残留試験結果の概要については別紙1-2を参照。

4. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度^{注1)}及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が非水田においてのみ使用されることから、ペンディメタリンの非水田PECtie_{r1}^{注2)}を算出したところ、0.016ppbとなった。

(2) 生物濃縮係数

¹⁴C-標識ペンディメタリンを用い、35日間の取込期間を設定したブルーギルサンフィッシュの魚類濃縮性試験が実施された（濃度2.2～4.2μg/L）。ペンディメタリンの分析の結果からBCF_{ss}^{注3)} = 3458と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、ペンディメタリンの水産動植物被害予測濃度：0.016ppb、BCF：3458とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.016\text{ppb} \times (3458 \times 5) = 276.64\text{ppb} \approx 0.28\text{ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

注3) BCFss: 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF。

(参考) : 平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたペンディメタリンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：12.5 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 慢性毒性試験
(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.12mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腫瘍の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、ペンディメタリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてにんじん、アスパラガス等に、カナダにおいてりんご、あんず等に、EU においてにんじん、西洋わさび等に、オーストラリアにおいて大麦、かんきつ等に、ニュージーランドにおいてにんじん、レタス等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

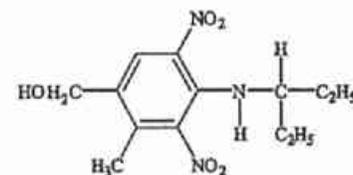
(1) 残留の規制対象

ペンディメタリンとする。

国内の一部の作物残留試験において代謝物 E、米国において代謝物 P^{註)} の分析が行われているが、いずれも定量限界未満であることから、規制対象に含めないこととする。

注) : 米国においては規制対象をペンディメタリン及び代謝物 P (4-[[1-エチルプ

ロピル]アミノ}-2-メチル-3,5-ジニトロベンジルアルコール) としている。



[代謝物 P]

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてペンディメタリン（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までペンディメタリン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、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量 (TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{註)}
国民平均	2.5
幼小児 (1~6歳)	4.7
妊婦	2.1
高齢者 (65歳以上)	2.4

注) TMDI 試算は、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。

ペンディメタリン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【ペンディメタリン/代謝物E】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
はくさい (莖葉)	2	30%乳剤	400ml, 100L/10a	1回	A:61日 B:66日	圃場A:<0.01(※) 圃場B:<0.01(※)
キャベツ (莖葉)	2	30%乳剤	600mL, 100L/10a	1回	A:99日 B:73日	圃場A:<0.005(※) 圃場B:<0.005(※)
キャベツ (莖葉)	2	2%粉粒剤	6kg/10a	1回	A:55日 B:65日	圃場A:<0.01(※) 圃場B:<0.01(※)
レタス (莖葉)	2	30%乳剤	4:400, 5:600, 6:800mL, 100L/10a	1回	A:65日 B:37日	圃場A:<0.005(†), <0.005(※)(※, †) 圃場B:<0.005(†), <0.005(※)(※, †)
にんじん (根莖)	2	30%乳剤	4:400, 5:800mL, 150L/10a	1回	A:118日 B:83日	圃場A:<0.01(†), 0.018(※)(†) 圃場B:<0.01(†), <0.01(※)(†)
にんじん (根莖)	2	30%乳剤	400mL, 70L/10a	1回	A:77日 B:68日	圃場A:0.04 圃場B:<0.01
にんじん (根莖)	1	30%乳剤	400mL, 70L/10a	1回	A:31日	圃場A:0.012
たまねぎ (鱗茎)	2	30%乳剤	4:400, 5:800mL, 100L/10a	1回	A:102日 B:124日	圃場A:<0.01(†), <0.01(※)(†) 圃場B:<0.01(†), <0.01(※)(†)
たまねぎ (鱗茎)	2	30%乳剤	500mL, 100L/10a	1回	A:60日 B:70日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
たまねぎ (鱗茎)	2	2%粉粒剤	6kg/10a	1回	A:50日 B:50日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
ねぎ(根深ねぎ) (莖葉)	1	30%乳剤	500mL, 100L/10a	1回	A:145日	圃場A:<0.01(※)
ねぎ(葉ねぎ) (莖葉)	1				B:50日	圃場B:<0.01(※)
葉たまねぎ (葉・鱗茎)	2	30%乳剤	4:400, 5:500mL, 70L/10a	1回	A:165日 B:126日	圃場A:<0.005(†, †) 圃場B:<0.005(†, †)
にら (葉部)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:183日 B:139日	圃場A:<0.01(†) 圃場B:<0.01(†)
にら (葉部)	2	30%乳剤	300mL, 100L/10a	1回	A:30日 B:30日	圃場A:<0.01*, 0.01** 圃場B:<0.01*, <0.01**
さといも (塊茎)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:233日 B:197日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
さといも (塊茎)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:29, 45, 60日 B:31, 47, 61日	圃場A:0.02(1回, 45日) 圃場B:<0.01(1回, 31日)
ばれいしょ (塊茎)	2	30%乳剤	400ml, 100L/10a	1回	A:91日 B:131日	圃場A:0.001(※) 圃場B:<0.005(※)
こんにやく (球茎)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:134日 B:176日	圃場A:<0.005(※) 圃場B:<0.005(※)
やまのいも (塊根)	2	30%乳剤	500mL, 100L/10a	1回	A:147日 B:163日	圃場A:<0.01(※) 圃場B:<0.01(※)
にんにく (鱗茎)	2	30%乳剤	500mL, 100L/10a	1回	A:91日 B:67日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
薬にんにく (葉・鱗茎)	2	30%乳剤	500mL, 70L/10a	1回	A:132日 B:111日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
薬にんにく (葉・鱗茎)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:60, 75日 B:60, 75日	圃場A:<0.01(1回, 60日) 圃場B:<0.01(1回, 60日)
らっかせい (乾燥子実)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:151日 B:130日	圃場A:<0.01(※) 圃場B:<0.01(※)
大豆 (子実)	2	30%乳剤	500mL, 100L/10a	1回	A:216日 B:189日	圃場A:<0.005/<0.005 圃場B:<0.005/<0.005

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【ペンディメタリン/代謝物E】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし (乾燥子実)	2	30%乳剤	400ml, 100L/10a	1回	A:119日 B:90日	圃場A:<0.005/<0.01 圃場B:<0.005/<0.01
とうもろこし (未成熟)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:89日 B:80日	圃場A:<0.005/<0.01 圃場B:<0.005/<0.01
とうもろこし (未成熟)	2	2%粉粒剤	400mL, 100L/10a	1回	A:72日 B:56日	圃場A:<0.01(※) 圃場B:<0.01(※)
陸稻 (玄米)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:125日 B:142日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
陸稻 (玄米)	2	2%粉粒剤	4kg/10a	1回	A:115日 B:92日	圃場A:<0.005(†)/<0.01(†) 圃場B:<0.005(†)/<0.01(†)
りんご (果実)	2	30%乳剤	500mL, 100L/10a	2回	A:20日 B:20日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
ぶどう (果実)	2	30%乳剤	500mL, 100L/10a	2回	A:20日 B:20日	圃場A:<0.005 圃場B:0.015
なし (果実)	2	30%乳剤	500mL, 100L/10a	2回	A:24日 B:20日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
えだまめ (さや)	2	30%乳剤	200mL, 100L/10a	1回	A:76日 B:90日	圃場A:<0.005(†) 圃場B:<0.005(†)
だいず (乾燥子実)	2	30%乳剤	200mL, 100L/10a	1回	A:123日 B:135日	圃場A:<0.005(†) 圃場B:<0.005(†)
小豆 (種子)	2	30%乳剤	4:400, 5:800mL, 100L/10a	1回	A:118日 B:120日	圃場A:<0.008(†)(†, †) 圃場B:<0.008(†)(†, †)
小麦 (子実)	2	30%乳剤	500mL, 100L/10a	1回	A:277日 B:163日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
食用さく (花)	2	30%乳剤	400mL, 70L/10a	1回	A:119日 B:137日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
カリフラワー (花蕾)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:75日 B:109日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
アスパラガス (茎)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:8日 B:31日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
かぼちゃ (果実)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:59, 66, 73日 B:69, 76, 83日	圃場A:<0.01(1回, 59日) 圃場B:0.02(1回, 76日)
らっきょう (鱗茎)	2	30%乳剤	500mL, 100L/10a	1回	A:278日 B:345日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
うど (軟化莖葉)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	2回	A:65日 B:57日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
かんしょ (塊根)	2	30%乳剤	400mL, 100L/10a	1回	A:94日 B:100日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
パセリ (莖葉)	2	2%粉粒剤	5kg/10a	1回	A:62, 69, 76日 B:64, 71, 78日	圃場A:0.03(1回, 62日) 圃場B:0.02(1回, 64日)
そば (穀類種子)	2	30%乳剤	300mL, 100L/10a	1回	A:21, 30, 45日 B:19, 29, 44日	圃場A:<0.01 圃場B:0.02(1回, 19日)
しょうが (塊茎)	2	2%粉粒剤	6kg/10a	1回	A:140日 B:130日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01

* 1回目収穫3日後の散布

** 2回目収穫3日後の散布

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における農薬残留の精密化に係る意見書」)
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合のみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について()内に記載した。
注2) (4)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。
注3) 今回新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

ペンディメタリン海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	使用方法			最大残留量 (ppm) (注1) 【ペンディメタリン/代謝物P】
	使用量	使用回数	経過日数	
ソルガム(種子)	ペンディメタリン42.3%乳剤 0.75 lb ai/A	1	143日	<0.05 / <0.05 (#) (注2)
ソルガム(種子)	ペンディメタリン42.3%乳剤 2.0 lb ai/A	1	137日	<0.05 / <0.05 (#)
ソルガム(種子)	ペンディメタリン42.3%乳剤 0.75 lb ai/A	1	95日	<0.05 / <0.05 (#)
ソルガム(種子)	ペンディメタリン42.3%乳剤 1.25 lb ai/A	1	76日	<0.05 / <0.05 (#)
アスパラガス	3.85-4.38 lb ai/A	-	14日	<0.050 ~ 0.062 / <0.050 (n=12)
アスパラガス	3.85-4.38 lb ai/A	-	7日	0.144~0.185 / <0.050 (n=2)
アスパラガス	3.85-4.38 lb ai/A	-	21日	<0.050 / <0.050 (n=2)
アーティチョーク	4.18-6.73 lb ai/A	-	200-206日	<0.050 / <0.050 (n=6)
ブロッコリー	0.99-1.03 lb ai/A	-	58-99日	<0.050 / <0.050 (n=12)
あぶらな科野菜	0.99-1.03 lb ai/A	-	70-108日	<0.050 / <0.050 (n=7)
あぶらな科野菜	0.99-1.03 lb ai/A	-	70-108日	<0.050 / <0.050 (n=7)
アルファルファ (種子)	ペンディメタリン42.3%乳剤 4.0+2.0 lb ai/A	2	124日	<0.05 / <0.05 (#)
アルファルファ (種子)	ペンディメタリン42.3%乳剤 4.0, 6.0 lb ai/A	1	163日	<0.05 / <0.05 (#)
アルファルファ (種子)	ペンディメタリン42.3%乳剤 4.0, 6.0 lb ai/A	1	189日	<0.05 / <0.05 (#)
アルファルファ (種子)	ペンディメタリン42.3%乳剤 4.0+2.0 lb ai/A	2	85日	<0.05 / <0.05 (#)
アルファルファ (種子)	ペンディメタリン37.4%乳剤 4.0 lb ai/A	1	97, 92日	<0.05 / <0.05 (#) (n=2)
ぶどう	5.74-11.95 lb ai/A	-	87-100日	<0.050 / <0.050 (n=18)

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

注2) (#): これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内でない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.2	0.2	○			
小麦	0.2	0.2	○			
大麦	0.2	0.2	○			
ライ麦	0.2	0.2	○			
とうもろこし	0.2	0.2	○			
そば	0.1	0.1	○			
その他の穀類	0.1	0.1	○		0.1	アメリカ <0.01, 0.02 【<0.05(#)(n=4) (ソルガム種子X米混)】
大豆	0.2	0.2	○			
小豆類	0.05	0.05	○			
えんどう	0.1	0.1	○			
そら豆	0.1	0.1	○			
らっかせい	0.2	0.2	○			
その他の豆類	0.1	0.1	○			
ばれいしょ	0.2	0.2	○			
さといも類(やつがしらを含む。)	0.2	0.2	○			
かんしょ	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
やまいも(長いものをいう。)	0.2	0.2	○			
こんにやくいも	0.2	0.2	○			
その他のいも類	0.05	0.05	○			
てんさい	0.05	0.05	○			
さとうきび	0.1	0.1	○			
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.05	0.05	○			
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.05	0.05	○			
かぶ類の葉	0.05	0.05	○			
かぶ類の葉	0.05	0.05	○			
西洋わさび	0.05	0.05	○			
クレソン	0.05	0.05	○			
はくさい	0.2	0.2	○			
キャベツ	0.2	0.2	○			
芽キャベツ	0.2	0.2	○			
ケール	0.05	0.05	○			
こまつな	0.05	0.05	○			
きょうな	0.05	0.05	○			
チンゲンサイ	0.05	0.05	○			
カリフラワー	0.05	0.05	○			
ブロッコリー	0.05	0.05	○			
その他のあぶらな科野菜	0.05	0.05	○			
アーティチョーク	0.05	0.05	○			
チコリ	0.05	0.05	○			
エンダイブ	0.05	0.05	○			
しゅんぎく	0.05	0.05	○			
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.2	0.2	○			
その他のきく科野菜	0.05	0.05	○			
たまねぎ	0.2	0.2	○			
ねぎ(リーキを含む。)	0.2	0.2	○			
にんにく	0.2	0.2	○			
にら	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
アスパラガス	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
わけぎ	0.05	0.05	○			
その他のゆり科野菜	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01(らっきょう)
にんじん	0.2	0.2	○			
パセリ	0.2	0.2	○			0.02, 0.03(#)
その他のせり科野菜	0.2	0.2	○			
トマト	0.05	0.05	○			
なす	0.05	0.05	○			
その他のなす科野菜	0.05	0.05	○			
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.1	0.1	○			<0.01, 0.02

食品名	基準値	基準値	登録有無	国際	外国	作物残留試験成績等
	ppm	ppm		基準	基準	
	ppm	ppm		ppm	ppm	
しょうが	0.05		申			<0.01, <0.01
未成熟えんどう	0.05	0.05				
未成熟いんげん	0.05	0.05				
えだまめ	0.2	0.2				
その他の野菜	0.1	0.1				
みかん	0.05	0.05				
なつみかんの果実全体	0.05	0.05				
レモン	0.05	0.05				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.05	0.05				
グレープフルーツ	0.05	0.05				
ライム	0.05	0.05				
その他のかんきつ類果実	0.05	0.05				
りんご	0.1	0.1	○			
日本なし	0.1	0.1	○			
西洋なし	0.1	0.1	○			
マルメロ	0.05	0.05				
びわ	0.05	0.05				
もも	0.05	0.05				
ネクタリン	0.05	0.05				
あんず(アブコットを含む。)	0.05	0.05				
もも(プルーンを含む。)	0.05	0.05				
め	0.05	0.05				
おうとう(チェリーを含む。)	0.05	0.05				
いちご	0.05	0.05				
ズベリー	0.05	0.05				
ブラックベリー	0.05	0.05				
ブルーベリー	0.05	0.05				
ラズベリー	0.05	0.05				
ハuckleベリー	0.05	0.05				
その他のベリー類果実	0.05	0.05				
ぶどう	0.1	0.1	○			<0.005, 0.015(\$)
かき	0.05	0.05				
バナナ	0.05	0.05				
キウイ	0.05	0.05				
パパイヤ	0.05	0.05				
アボカド	0.05	0.05				
パイナップル	0.05	0.05				
グアバ	0.05	0.05				
マンゴー	0.05	0.05				
パッションフルーツ	0.05	0.05				
なつめやし	0.05	0.05				
ひまわりの種子	0.1	0.1				
ごまの種子	0.05	0.05				
べにばなの種子	0.05	0.05				
綿実	0.1	0.1				
なたね	0.05	0.05				
その他のオイルシード	0.05	0.05				
ぎんなん	0.05	0.05				
くり	0.05	0.05				
ペカン	0.05	0.05				
アーモンド	0.05	0.05				
くるみ	0.05	0.05				
その他のナッツ類	0.05	0.05				
魚介類	0.3	0.3				推:0.28
ミネラルウォーター類	0.02	0.02				

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
 (※)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値設定の根拠とした。
 「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。
 注) : WHO飲料水水質ガイドラインのGuideline Valueに基づき設定 (Guideline Value: WHOにおいて各国の規制当局と給水サービス提供者による飲料水水質の維持・向上を目的に設定されるWHO飲料水水質ガイドラインにおいて、飲料水水質を評価するための基礎となる数値であり、生涯にわたって摂取した場合、採取者の健康に重大なリスクを起さない濃度を示す。

ベンディメタリン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米をいう。)	0.2	37.0	19.5	27.9	37.8
小麦	0.2	23.4	15.5	24.7	15.7
大麦	0.2	1.2	0.0	0.1	0.7
ライ麦	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.2	0.5	0.9	0.5	0.2
そば	0.1	0.4	0.1	0.1	0.5
その他の穀類	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
大豆	0.2	11.2	6.7	9.1	11.8
小豆類	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
まんだら	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
さや豆	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1
その他の豆類	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.2	7.3	4.3	8.0	5.4
さといも類(やつがしらを含む。)	0.2	2.3	1.1	1.6	3.5
かんしょ	0.05	0.8	0.9	0.7	0.8
さまいも(長いもをいう。)	0.2	0.5	0.1	0.3	0.9
こんにやくいも	0.2	2.8	1.1	2.2	2.7
その他のいも類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.05	0.2	0.2	0.2	0.2
さとうきび	0.1	1.3	1.1	1.0	1.2
いんげん類(ラディッシュを含む。)	0.05	2.3	0.9	1.4	2.9
かぶ類の根	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
かぶ類の葉	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
西洋わさび	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
クレソン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	0.2	5.9	2.1	4.4	5.3
キャベツ	0.2	4.6	2.0	4.6	4.0
芽キャベツ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ケール	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
こまつな	0.05	0.2	0.1	0.1	0.3
きょうな	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
チンゲンサイ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
カリフラワー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
その他のあぶらな科野菜	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
アーティチョーク	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
チコリ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
エンダイブ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
しゅんぎく	0.05	0.1	0.0	0.1	0.2
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	0.2	1.2	0.5	1.3	0.8
その他のきく科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
たまねぎ	0.2	6.1	3.7	6.6	4.5
ねぎ(リーキを含む。)	0.2	2.3	0.9	1.6	2.7
にんにく	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
にら	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
アスパラガス	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
わけぎ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
にんじん	0.2	4.9	3.3	5.0	4.5
パセリ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のせり科野菜	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
トマト	0.05	1.2	0.8	1.2	0.9
なす	0.05	0.2	0.0	0.2	0.3
その他のなす科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.1	0.9	0.6	0.7	1.2

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
しょうが	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟えんどう	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟いんげん	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
えだまめ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	0.1	1.3	1.0	1.0	1.2
みかん	0.05	2.1	1.8	2.3	2.1
なつみかんの果実全体	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
レモン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
グレープフルーツ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.0
ライム	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
りんご	0.1	3.5	3.5	3.0	3.6
日本なし	0.1	0.5	0.4	0.5	0.5
西洋なし	0.1	0.01	0.01	0.01	0.01
マルメロ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
もも	0.05	0.0	0.0	0.2	0.0
ネクタリン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず(アブリコットを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも(プルーンを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
うめ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
おうとう(チェリーを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
いちご	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ラズベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ブラックベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ブルーベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
クランベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
バックルベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のベリー類果実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.1	0.6	0.4	0.2	0.4
かき	0.05	1.6	0.4	1.1	2.5
バナナ	0.05	0.6	0.6	0.4	0.9
キウイ	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
パパイヤ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル	0.05	0.0	0.1	0.0	0.0
グアバ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
マンゴー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
マッシュフルーツ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
なつめやし	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ひまわりの種子	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
ごまの種子	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
べにばなの種子	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
雑実	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.05	0.4	0.3	0.4	0.3
その他のオイルシード	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ぎんなん	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
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
魚介類	0.3	28.2	12.8	28.2	28.2
平均		159.5	90.0	142.5	153.1
ADI比(%)		2.5	1.7	2.1	2.4

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI：理論最大1日摂取量(Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 昭和58年 3月29日 初回農薬登録
- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
- 平成20年 3月25日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
- 平成20年 6月 2日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成22年 2月 9日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係わる連絡及び基準設定依頼(適用拡大：かぼちゃ、パセリ)
- 平成22年10月 7日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成23年12月27日 残留農薬基準告示
- 平成23年11月 1日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係わる連絡及び基準設定依頼(適用拡大：そば、しょうが)
- 平成24年 1月19日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成24年 8月 6日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成24年11月20日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成24年11月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
 ○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
 廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
 山田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授
 (○：部会長)

答申(案)

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.2
小麦	0.2
大麦	0.2
ライ麦	0.2
とうもろこし	0.2
そば	0.1
その他の穀類 ⁽¹⁾	0.1
大豆	0.2
小豆類 ⁽²⁾	0.05
えんどう	0.1
そら豆	0.1
らっかせい	0.2
その他の豆類 ⁽³⁾	0.1
ばれいしょ	0.2
さといも類(やつがしらを含む。)	0.2
かんしょ	0.05
やまいも(長いもをいう。)	0.2
こんにやくいも	0.2
その他のいも類 ⁽⁴⁾	0.05
てんさい	0.05
さとうきび	0.1
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.05
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.05
かぶ類の根	0.05
かぶ類の葉	0.05
西洋わさび	0.05
クレンソウ	0.05
はくさい	0.2
キャベツ	0.2
芽キャベツ	0.2
ケール	0.05
こまつな	0.05
きょうな	0.05
チンゲンサイ	0.05
カリフラワー	0.05
ブロッコリー	0.05
その他のあぶらな科野菜 ⁽⁵⁾	0.05
アーティチョーク	0.05
チコリ	0.05
エンダイブ	0.05
しゅんぎく	0.05
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.2
その他のきく科野菜 ⁽⁶⁾	0.05
たまねぎ	0.2
ねぎ(リーキを含む。)	0.2
にんにく	0.2
にら	0.05
アスパラガス	0.05
わけぎ	0.05
その他のゆり科野菜 ⁽⁷⁾	0.05
にんじん	0.2
パセリ	0.2
その他のせり科野菜 ⁽⁸⁾	0.2
トマト	0.05
なす	0.05
その他のなす科野菜 ⁽⁹⁾	0.05
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.1
しょうが	0.05
未成熟えんどう	0.05
未成熟いんげん	0.05
えだまめ	0.2

注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

注2)いんげん、ささげ、サルタン豆、サルタドリア豆、バター豆、ペゴア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注4)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにやくいも以外のものをいう。

注5)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレンソウ、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注6)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルンブイー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注7)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注8)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注9)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

ベンゾイタリン

食品名	残留基準値
	ppm
その他の野菜 ⁽¹⁰⁾	0.1
みかん	0.05
なつみかんの果実全体	0.05
いちじく	0.05
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.05
グレープフルーツ	0.05
ライム	0.05
その他のかんきつ類果実 ⁽¹¹⁾	0.05
りんご	0.1
日本なし	0.1
西洋なし	0.1
マルメロ	0.05
びわ	0.05
もも	0.05
ネクタリン	0.05
あんず(アブコットを含む。)	0.05
すもも(ブルーンを含む。)	0.05
うめ	0.05
おうとう(チェリーを含む。)	0.05
いちご	0.05
ラズベリー	0.05
ブラックベリー	0.05
ブルーベリー	0.05
クランベリー	0.05
ハックルベリー	0.05
その他のベリー類果実 ⁽¹²⁾	0.05
ぶどう	0.1
かき	0.05
バナナ	0.05
キウイ	0.05
パパイヤ	0.05
アボカド	0.05
パイナップル	0.05
グアバ	0.05
マンゴ	0.05
パッションフルーツ	0.05
なつめやし	0.05
ひまわりの種子	0.1
ごまの種子	0.05
べにばなの種子	0.05
綿実	0.1
なたね	0.05
その他のオイルシード ⁽¹³⁾	0.05
ぎんなん	0.05
くり	0.05
ペカン	0.05
アーモンド	0.05
くるみ	0.05
その他のナッツ類 ⁽¹⁴⁾	0.05
魚介類	0.3
ミネラルウォーター類	0.02

注10)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注11)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注12)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

注13)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。

注14)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

農薬評価書

ペンディメタリン
(第2版)2012年8月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	6
○ 要約	9
I. 評価対象農薬の概要	10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 動物体内運命試験	12
(1) ラット (経口投与)	12
(2) ラット (経皮投与) <参考資料>	16
(3) ヤギ①	17
(4) ヤギ②	17
(5) ヤギ③	18
(6) ヤギ④	18
(7) ニワトリ	18
2. 植物体内運命試験	18
(1) とうもろこし①	18
(2) とうもろこし②	19
(3) 水稲	19
(4) ばれいしょ	20
(5) なたね	21
(6) たまねぎ	21
(7) らっかせい①	21
(8) らっかせい②	22
(9) 後作物における代謝試験 (わた及びだいず)	23
3. 土壌中運命試験	23
(1) 好氣的土壌中運命試験①	23
(2) 好氣的土壌中運命試験②	24

(3) 土壤中運命試験 (好氣的及び嫌氣的土壤)	24
(4) 土壤中運命試験 (滅菌及び非滅菌土壤)	24
(5) 好氣的土壤中運命試験	25
(6) 土壤吸着試験	25
4. 水中運命試験	25
(1) 加水分解試験	25
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)	25
(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)	26
5. 土壤残留試験	27
(1) 土壤残留試験	27
6. 作物等残留試験	28
(1) 作物残留試験	28
(2) 後作物等残留試験	29
(3) ヤギ	29
(4) 乳牛	29
(5) ブタ、ブロイラー、ニワトリ	29
(6) 乳汁移行試験	30
(7) 魚介類における最大推定残留値	30
7. 一般薬理試験	30
8. 急性毒性試験	31
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	33
10. 亜急性毒性試験	33
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	33
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	34
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	34
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	35
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	35
(1) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)	35
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ① <参考資料>	36
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	37
(4) 18か月間発がん性試験 (マウス)	38
12. 生殖発生毒性試験	39
(1) 3世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	39
(2) 2世代繁殖試験 (ラット)	39
(3) 発生毒性試験 (ラット)	40
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	40
13. 遺伝毒性試験	41

14. その他の試験	42
(1) ラットを用いた2年間混餌投与による甲状腺への影響試験	42
(2) ラットを用いた92日間甲状腺機能試験	44
(3) ラットを用いた28日間甲状腺機能試験	44
(4) ラットを用いた14日間胆汁中排泄及び肝T ₄ 代謝影響試験	45

III. 食品健康影響評価	46
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	51
・別紙2: 検査値等略称	52
・別紙3: 作物残留試験	53
・参照	58

＜審議の経緯＞

－清涼飲料水関連－

- 1983年 3月 29日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0701015号)
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受(参照1)
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2003年 10月 8日 追加資料受理(参照2)
(ベンディメタリンを含む要請対象93農薬を特定)
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

－魚介類の残留基準値設定及びポジティブリスト制度関連－

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照3)
- 2008年 3月 25日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
- 2008年 6月 2日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請(厚生労働省発食安第0602006号)
- 2008年 6月 3日 関係書類の接受(参照4～8)
- 2008年 6月 5日 第241回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2008年 12月 17日 第21回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2010年 2月 9日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:かぼちゃ、パセリ)
- 2010年 2月 16日 厚生労働省から追加資料受理(参照9)
- 2010年 3月 3日 第31回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2010年 6月 28日 第63回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 7月 8日 第339回食品安全委員会(報告)
- 2010年 7月 8日 から8月6日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 9月 1日 第66回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 10月 4日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 10月 7日 第350回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照10)

－第2版－

- 2011年 1月 14日 農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(22消安第7912号)
- 2011年 1月 17日 関係書類の接受(参照11～14)
- 2011年 1月 20日 第363回食品安全委員会(要請事項説明)

- 2011年 11月 1日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:そば、しょうが)
- 2012年 1月 19日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請(厚生労働省発食安0119第6号)
- 2012年 1月 23日 関係書類の接受(参照15～17)
- 2012年 1月 26日 第416回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2012年 7月 24日 第84回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 8月 2日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 8月 6日 第442回食品安全委員会(報告)
(同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣へ通知)

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭(委員長)	寺田雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉直子(委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一
		*:2007年2月1日から
		**:2007年4月1日から
(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)	熊谷 進(委員長)
見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)	佐藤 洋(委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康(委員長代理)
野村一正	野村一正	三森国敏(委員長代理)
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常
*:2009年7月9日から	*:2011年1月13日から	

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

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

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

(2008年3月31日まで)

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

小林裕子

成瀬一郎***

若栗 忍

*: 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋住	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三****	根本信雄	

*: 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋住	山手丈至

川合是彰
川口博明
桑形麻樹***
小林裕子
三枝順三

布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

奥語靖洋
義澤克彦
吉田 縁
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人(座長)
西川秋佳(座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介
上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清
長野嘉介
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
福井義浩
藤本成明

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一
松本清司
森田 健
山崎浩史
山手丈至
奥語靖洋
義澤克彦
吉田 縁
若栗 忍

<第84回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

ジニトロアニリン系除草剤であるペンディメタリン(CAS No. 40487-42-1)について、農薬抄録及び各種資料(米国及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、家畜代謝試験(ヤギ及びニワトリ)、家畜残留試験(ヤギ、ブタ等)、作物残留試験(そば及びしょうが)等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(とうもろこし、水稻等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、イヌ及びウサギ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ペンディメタリン投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞過形成等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞上皮腫瘍の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた2年間慢性毒性試験の12.5 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.12 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ペンディメタリン

英名：pendimethalin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*N*-(1-エチルプロピル)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリジン

英名：*N*-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylylidine

CAS (No. 40487-42-1)

和名：*N*-(1-エチルプロピル)-3,4-ジメチル-2,6-ジニトロベンゼナミン

英名：*N*-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethyl-2,6-dinitrobenzenamine

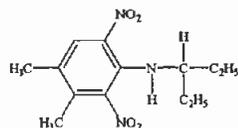
4. 分子式

$C_{13}H_{19}N_3O_4$

5. 分子量

281.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ペンディメタリンは、アメリカン・サイアナミッド社（現 BASF アグロ社）が開発したジニトロアニリン系除草剤であり、はくさい、ばれいしょ、とうもろこし、陸稲等の一年生雑草に防除効果を示す。作用機構は、雑草の発芽又は発生時に、幼根又は幼芽部に作用し、生長点の細胞分裂及び細胞伸長を阻害することにより、生長を抑制し枯死させる。海外においては、北米、南米、ヨーロッパ、アフリカ等で登録されている。

我が国では1983年3月に食用作物に対し初回農薬登録が取得された。今回、

飼料中残留基準値設定の要請及び農薬取締法に基づく適用拡大申請（そば、しょうが）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録並びに米国及び豪州が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 4~9、12~14、16、17)

各種運命試験[II. 1~4]は、表 1 に示す標識体を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合、ペンディメタリンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

表 1 標識体の略号及び標識位置

略称	標識位置
① ¹⁴ C-ペンディメタリン	ペンディメタリン(標識位置不明)を ¹⁴ Cで標識したもの
② [3me- ¹⁴ C]ペンディメタリン	ペンディメタリンの3位のメチル基の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの
③ [4me- ¹⁴ C]ペンディメタリン	ペンディメタリンの4位のメチル基の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの
④ [met- ¹⁴ C]ペンディメタリン	3位及び4位のメチル基の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの
⑤ [phe- ¹⁴ C]ペンディメタリン	フェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
⑥ [2pe- ¹⁴ C]ペンディメタリン	ペンチル基の2位の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの
⑦ [3pe- ¹⁴ C]ペンディメタリン	ペンチル基の3位の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの
⑧ ¹³ C-ペンディメタリン	ペンディメタリンの4位のメチル基の炭素を ¹³ Cで標識したもの
⑨ [3me- ¹³ C]ペンディメタリン	ペンディメタリンの3位のメチル基の炭素を ¹³ Cで標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット(経口投与)

① 吸収

a. 血中濃度推移

CrI:WI(Han)ラット(一群雌各12匹)に非標識のペンディメタリンを7.3 mg/kg 体重(以下[1.]において「低用量」という。)又は37 mg/kg 体重(以下[1.]において「高用量」という。)で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中濃度推移は表 2 に示されている。いずれの投与群においても親化合物は検出されなかったため、主要代謝物 E 及び K の血中濃度推移が測定された。

親化合物が検出されなかった理由は、ペンディメタリンは肝臓での初回通過効果を受け、速やかに代謝されたためと考えられた。(参照 4)

表 2 血中濃度推移

投与方法	単回経口			
	代謝物 E		代謝物 K	
測定対象化合物				
ペンディメタリン投与量(mg/kg 体重)	7.3	37	7.3	37
T _{max} (hr)	8	8	8	8
C _{max} (µg/g)	61.2	393.6	27.2	135.3
T _{1/2} (hr)	2.6	2.6	3.1	2.7
AUC ₀₋₈ (hr·µg/mL)	0.779	4.87	0.351	1.74

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]における尿、胆汁及びケージ洗浄液中の放射能の合計より、少なくとも57%と算出された。

② 分布

単回経口投与による尿及び糞中排泄試験[1.(1)④a.]で得られた各組織を用いて、体内分布試験が実施された。

投与6、24及び96時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

ラットに吸収された放射能は体全体に分布し、肝臓、腎臓及び脂肪では筋肉より多く、血液中放射能はそれらの中間であった。(参照 4~6)

表 3 投与6、24及び96時間後の主要組織における残留放射能濃度(µg/g)

投与量	性別	6時間	24時間	96時間
7.3 mg/kg/体重	雄	腎(5.9)、肝(4.4)、脂肪(1.1)、筋肉(0.4)、血液(0.2)	脂肪(0.8)、肝(0.4)、腎(0.3)、血液(0.2)、筋肉(0.1)	-
37 mg/kg/体重	雄	肝(29.8)、腎(16.9)、脂肪(12.2)、血液(5.4)、筋肉(1.3)	脂肪(4.9)、肝(1.6)、腎(1.3)、血液(0.4)、筋肉(0.2)	脂肪(0.9)、肝(0.3)、腎(0.3)、血液(0.1)、筋肉(0.05)

-: 測定せず

③ 代謝

a. 代謝物同定・定量-1

単回経口投与による尿及び糞中排泄試験[1.(1)④a.]で得られた尿及び各組織を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

各組織における代謝物の割合は、表 4 に示されている。なお、数値は、各組織中残留放射能を 100%とした場合の割合で示されている。

尿中では K、筋肉及び血液では E、脂肪では親化合物の割合が最も高かった。肝臓及び腎臓では、カルボン酸誘導体を含有すると推測される 10 種類以上の未同定代謝物の割合が非常に高かった。

ペンディメタリンはラット体内において主に 4-メチル基の酸化及び N 置換ジニトロアニリン化合物のアルキル側鎖の酸化を通して代謝されると考えられた。(参照 4~6)

表 4 各組織における代謝物の割合 (%)

代謝物	尿	抽出液中割合(%)				
		筋肉	血液	脂肪	腎臓	肝臓
ペンディメタリン	0.4	28.5	2.8	80.9	8.8	0.3
E	2.0	32.2	41.0	5.3	5.4	0.6
F	0.3	—	—	0.8	—	—
J	14.4	1.2	2.2	—	1.1	—
K	30.0	23.5	25.2	—	6.0	5.0
N	1.0	—	—	—	—	—
O	1.0	—	—	—	—	—
P	0.3	4.3	2.7	4.2	1.1	0.4
未同定展開物質	50.6	6.1	22.2	—	29.8	65.8
未同定非展開物質	—	4.2	3.9	—	47.8	27.9
合計	100	100	100	91.2	100	100

—: 検出せず

b. 代謝物同定・定量-2

SD ラット (雄、匹数不明) に、[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを 35.6mg/kg 体重又は [2pe-¹⁴C]ペンディメタリンを 30mg/kg 体重で単回経口投与し、肝臓、腎臓及び尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。体内分布試験 [1. (1) ②] より、投与 6 時間後に肝臓及び腎臓の残留放射能が最大値を示したことから、本試験でも投与 6 時間後に組織が採取された。

尿、肝臓及び腎臓中の代謝物は表 5 に示されている。

いずれの標識体においても、検出された代謝物はほぼ同様であった。

各試料中の残留放射能は、尿中で 3% TAR、肝臓で 30% TAR、腎臓で 17% TAR であった。(参照 4)

表 5 尿、肝臓及び腎臓中の代謝物 (%TRR)

試料	ペンディメタリン	代謝物*
尿	0.1	K(16.5)、J(10.1)、F(5.1)、O(2.2)、Q(1.4)、M(1.3)、E(1.0)、N(1.0)、I(0.9)、P(0.1)、未同定(29.4)
肝臓	1.2	M(18.1)、R(16.9)、K(14.9)、E(8.9)、P(1.7)、L(1.3)、J(1.1)、未同定(9.1)
腎臓	8.8	M(15.4)、R(7.1)、K(6.0)、E(5.4)、J(1.1)、P(1.1)、Q(0.5)、未同定(47.8)

注) *: 値は TLC 分析での各スポットの割合として示した。

c. 代謝物同定・定量-3

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b.] で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中排泄の代謝物の大半がグルクロン酸抱合体であったが、尿中主要代謝物にはグルクロン酸抱合体は認められなかった。糞中には、親化合物 (糞中総残留放射の 52.2%) 及び 2 種類の代謝物 (33.9%) が検出された。この糞中代謝物は腸内細菌によるものと考えられた。

ペンディメタリンの主要代謝経路として、水酸化、酸化、還元及びアセチル化の後に閉環し、水酸化及び酸化した代謝物はさらにグルクロン酸抱合を受け胆汁中に排泄されると考えられた。(参照 4)

代謝物同定・定量-1 [1. (1) ③a.] 及び代謝物同定・定量-2 [1. (1) ③b.] において認められ、代謝物同定・定量-3 [1. (1) ③c.] では検出されなかった尿中代謝物 1 種 (未同定) は、腸肝循環により生じたものと推定された。ただし、腸肝循環する量は少ないと考えられた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

SD ラット (一群雄各 5 匹) に [met-¹⁴C]ペンディメタリンを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 48 時間の各投与群における尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

主要排泄経路は糞中であつた。(参照 4~6)

表 6 投与後 24 及び 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	7.3 mg/kg 体重		37 mg/kg 体重	
	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	21.8	78.0	19.7	70.6
投与後 48 時間	—	—	20.6	74.3

—:測定せず

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雌 4 匹) に [phe-¹⁴C]ペンディメタリン、¹³C-ペンディメタリン及び非標識のペンディメタリンの混合物を高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を用いて、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。(参照 4)

表 7 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	37 mg/kg 体重		
	胆汁	尿	糞
投与後 48 時間	50.0	7.2	39.4

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

(2) ラット (経皮投与) <参考資料>

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]ペンディメタリンを 5 mg/kg 体重又は 50 mg/kg 体重で、背中部分の総体表面積の約 10% に塗布し、血中濃度推移及び排泄について検討された。

血中放射能濃度は表 8 に、塗布開始後 24 時間の各投与群における尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

皮膚の塗布部位における残留放射能は、皮膚表面の洗浄液中及び洗浄後の皮膚残渣中の合計で、投与後 0.5 時間において、低用量で 36 及び 53% TAR、高用量で 86 及び 4% TAR であった。

皮膚から吸収された放射能は、5 及び 50 mg/kg 体重投与群の間に大きな差はなく、5 mg/kg 体重がほぼ飽和量であると推定された。(参照 4)

表 8 血中放射能濃度

塗布開始後時間 (時間)	放射能濃度 (µg/g)	
	5 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重
0.5	0.020	ND
1	ND	ND
2	ND	ND
4	ND	ND
10	ND	ND
24	0.061	ND

注) ND:検出限界未満

表 9 塗布開始後 24 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	3.0	4.5	0.95	1.4

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

(3) ヤギ①

泌乳ヤギ (匹数不明) に ¹⁴C-ペンディメタリンを 0.675、2.025 又は 6.75 mg/kg 体重で 10 日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中最大排泄率は投与 6 日後、糞中最大排泄率は投与 5 日後であった。

乳汁中の残留放射能濃度は、6.75 mg/kg 体重投与群で 0.01 mg/kg であった。肝臓中の残留放射能濃度は、0.675、2.025 及び 6.75 mg/kg 体重投与群で、それぞれ 0.03、0.04 及び 0.25 mg/kg、腎臓中では、0.01、0.04 及び 0.09 mg/kg であった。

投与後 10 日の尿中排泄率は 11.4% TAR、糞中排泄率は 59.4% TAR で、その他、腸管に 4.8% TAR、ルーメンに 13.2% TAR の未吸収の残留放射能が認められた。(参照 5)

(4) ヤギ②

泌乳ヤギ (品種:不明、2 頭) に [phe-¹⁴C]ペンディメタリンを 0.12 又は 0.33 mg/kg 体重 (2.1 又は 6.3 ppm 飼料相当量) で 7 H 間カプセル投与し、最終投与 20 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

血液中の残留放射能濃度は、0.12 又は 0.33 mg/kg 体重投与群ともに 0.05 mg/kg 未満、乳汁中の残留放射能濃度は 0.12 又は 0.33 mg/kg 体重投与群ともに 0.01 mg/kg 未満であった。

臓器及び組織中の最大残留放射能濃度は 0.33 mg/kg 体重投与群での肝臓中で 0.19 mg/kg であった。

0.12 及び 0.33 mg/kg 体重投与群における尿及び糞中排泄率の合計は 72.7%TAR 及び 68.8%TAR であった。(参照 12)

(5) ヤギ③

泌乳ヤギ(品種:不明、2頭)に[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを 18.3 mg/頭/日(6.5 ppm 飼料相当)で7日間カプセル投与し、最終投与20時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

肝臓中の残留放射能濃度は 0.077 mg/kg であり、多数の微量成分が認められ、7%TRR を超える成分は検出されなかった。(参照 12)

(6) ヤギ④

泌乳ヤギ(品種:不明、1頭)に[3me-¹³C]ペンディメタリンと[phe-¹⁴C]ペンディメタリンの混合物を 34.5 mg/頭/日(15.4 ppm 飼料相当)で5日間カプセル投与し、最終投与22時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

残留は主に肝臓及び腎臓に認められた。肝臓中の残留放射能濃度は 0.317 mg/kg であり、代謝物 U が 0.0429 mg/kg (13.5%TRR) 認められたが、親化合物を含めほかに 10%TRR を超えるものは認められなかった。

腎臓中の残留放射能濃度は 0.0421 mg/kg であり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 12)

(7) ニワトリ

産卵鶏(品種:白色レグホン、1群5羽)に[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを 0.06 mg/羽/日又は 1.2 mg/羽/日(0.5 又は 10 ppm 飼料相当)で7日間カプセル投与し、最終投与21時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は 1.2 mg 投与群7日間投与後の卵で 0.035 mg/kg、血液で 0.141 mg/kg、肝臓で 0.205 mg/kg、皮下脂肪を含む皮膚で 0.035 mg/kg であり、卵で親化合物が僅かに認められたほかに、同定された代謝物はなかった。

排泄物中の残留放射能は 85%TAR 以上であった。(参照 12)

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし①

温室栽培のとうもろこし(品種名:Golden Cross Bantam)に、アセトンに溶解した[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを 1,690 g ai/ha 又は[3pe-¹⁴C]ペンディメタリンを 1,790 g ai/ha の用量で、播種直後に土壌表面処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理1か月後には植物体全体、2か月及び81日後(収穫期)には地上部を茎葉と穂に分け採取した。

処理81日後における残留放射能濃度は、茎葉部で 0.03 mg/kg、穀粒及び穂軸では 0.01 mg/kg 未満であった。茎葉部の主要成分は、親化合物及び代謝物 P であった。(参照 4)

(2) とうもろこし②

とうもろこし(品種名:Jubilee)に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを、2,240 g ai/ha の用量で、発芽前又は播種14日後に土壌表面処理し、植物体内運命試験が実施された。

試料採取時期及び採取部位は、表 10 に示されている。

表 10 試料採取時期及び採取部位

試料	処理時期	試料採取時期	採取部位
とうもろこし	播種前	処理 30 及び 60 日後	茎葉部
		処理 91 日後(収穫期)	茎葉部、包葉、穂軸及び穀粒
	播種 14 日後	処理 14、30 及び 60 日後	茎葉部
		処理 81 日後(収穫期)	茎葉部、包葉、穂軸及び穀粒
土壌	播種前	処理前、処理直後及び処理 91 日後	処理直後は約 30 cm(12 インチ)、その他は約 46 cm
	播種 14 日後	処理前、処理直後及び処理 81 日後	(18 インチ)の深さで採取

植物体に取り込まれた放射能は少なく、発芽前処理では処理 30 及び 60 日後に茎葉部で、0.42 及び 0.18 mg/kg、91 日後には茎葉部と包葉及び穂軸と穀粒で、0.26 及び 0.02 mg/kg であり、発芽後処理では処理 30 及び 60 日後に茎葉部で、0.32 及び 0.21 mg/kg、91 日後には茎葉部と包葉及び穂軸と穀粒で、0.22 及び 0.018 mg/kg であった。

茎葉部で同定された代謝物は、親化合物(発芽前処理:0.002 mg/kg、発芽後処理:0.03 mg/kg)のみであり、穂軸と穀粒では抽出放射能が 0.01 mg/kg であったため、代謝物の同定は行われなかった。土壌における残留放射能の分布は、各処理区で同様であり、大部分が表層約 15 cm(6 インチ)までに分布していた。(参照 4)

(3) 水稲

水稲[IR-22(インディカ種)]に、顆粒剤に調製した[4me-¹⁴C]ペンディメタリン又は[3pe-¹⁴C]ペンディメタリンを、3,360 g ai/ha の用量で播種 5

H後に処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 4、8 及び 20 週後（収穫期）に、水面から約 5 cm（2 インチ）上で稲を切断し、20 週後試料は、茎葉部、穀粒及びもみ殻に分け採取した。また、田面水を処理 8 及び 12 週後に、土壌を処理 7 か月後（処理 4 か月後に落水）に表層から採取した。

水稻の残留放射能濃度は表 11 に示されている。

茎葉部の可溶性放射能濃度は両標識体共に 0.14mg/kg であり、主要成分は、親化合物及び代謝物 E で、可溶性放射能のそれぞれ 30%であった。

田面水の残留放射能濃度は、両標識体試料において処理 8 週後に約 0.10 mg/kg、12 週後に約 0.01 mg/kg であった。田面水の主代謝物は E であり、その他、微量の親化合物及び 2 種の未同定代謝物が検出された。

土壌の主要成分は、親化合物であり、その他、E 及び数種の未同定分解物が検出された。（参照 4）

表 11 水稻の残留放射能濃度 (mg/kg)

	処理後日数		
	4 週	8 週	20 週
	[4me- ¹⁴ C]ペンディメタリン		
地上部全体	0.17	0.21	—
茎葉部	—	—	0.36
穀粒	—	—	0.04
もみ殻	—	—	0.02
	[3pe- ¹⁴ C]ペンディメタリン		
地上部全体	0.21	0.25	—
茎葉部	—	—	0.39
穀粒	—	—	0.04
もみ殻	—	—	0.03

注) 穀粒及びもみ殻は抽出処理を行わず、そのまま燃焼した。
—: 分析未実施

(4) ばれいしょ

ばれいしょ（品種名：White Rose）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ペンディメタリン、¹³C-ペンディメタリン及び非標識のペンディメタリンの混合物を、植え付け 30 日後に 1,680 g ai/ha の用量で茎葉及び土壌に全面散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理当日に地上部植物体を、処理 109 日後（収穫期）に塊茎を採取した。また、土壌を、処理前日、処理当日及び処理 109 日後に、45.7 cm の土壌

柱として採取した。

処理当日の地上部植物体及び収穫期の塊茎の残留放射能濃度は、それぞれ 60.0 及び 0.062 mg/kg であった。塊茎中の主要成分は親化合物 (0.002 mg/kg、2.8%TRR) で、その他 12 種類の未同定代謝物が検出されたが、いずれも 0.007 mg/kg 以下であった。

土壌の残留放射能は、散布当日の深度 0~7.6 cm で最も高く 0.66 mg/kg、収穫期では深度 0~7.6 cm で 0.12 mg/kg であった。（参照 4）

(5) なたね

なたね（品種名：Legend）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ペンディメタリン、¹³C-ペンディメタリン及び非標識のペンディメタリンの混合物を、播種前日に 1,750 g ai/ha の用量で土壌混和処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 111 日後（成熟期）に、各植物体の最も低い位置のさやより上を刈取り、14 日間風乾後、種子を採取し、植物体内運命試験が実施された。

また、土壌を、処理前日、処理当日及び処理 112 日後に、45.7 cm の土壌柱として採取した。

成熟期の種子中の残留放射能濃度は 0.01 mg/kg であった。

土壌の残留放射能は、地表から 7.6 cm までに検出され、散布当日及び処理 112 日後に、それぞれ 0.72 及び 1.04 mg/kg であった。（参照 4）

(6) たまねぎ

たまねぎ（品種名：Granex 33 Hybrid）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを、発芽（ループ期）2~3 日後に 3,050 g ai/ha の用量及び成長期の第 2 本葉期（初回処理 21 日後）に 3,110 g ai/ha の用量で、2 回茎葉及び土壌に全面散布し、植物体内運命試験が実施された。

初回処理 77 日後（成熟期）に鱗茎を採取した。

また、土壌を、初回処理前日及び当日並びに 2 回目処理前及び当日に、30.5 cm の土壌柱として採取した。

成熟期の鱗茎中の残留放射能濃度は 0.03 mg/kg であった。鱗茎中の主要成分は親化合物 (0.002 mg/kg、7.7%TRR) で、その他 10%TRR を超えるものはなかった。

土壌の残留放射能は、初回処理当日、2 回目処理前及び 2 回目処理当日で、それぞれ 3.5、2.1 及び 4.4 mg/kg であった。（参照 4）

(7) らっかせい①

乳剤に調製した[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを、841 g ai/ha を土壌処理後、らっかせい（品種名：NC-2 North Carolina）を深度 3.8~5.1 cm に播種し、

温室内で栽培し、植物体内運命試験が実施された。

播種 4、8 及び 14 週（収穫期）に、植物体を採取し、14 週後試料は茎葉部と莢実に分け試料とした。

らっかせいの残留放射能濃度は表 12 に示されている。

茎葉及び莢実の主要成分は、親化合物 [茎葉 (0.02 mg/kg、18.5%TRR)、莢実 (0.09 mg/kg、5.7%TRR)]、P [茎葉 (0.01 mg/kg、6.8%TRR)、莢実 (0.06 mg/kg、3.4%TRR)] あった。その他 10%TRR を超える未同定代謝物が 3 種、8.9%TRR のものが 1 種類あった。（参照 4）

表 12 らっかせいの残留放射能濃度 (mg/kg)

	播種後日数		
	4 週	8 週	14 週
地上部全体*	0.13	0.10	—
茎葉部**	—	—	0.21
さや**	—	—	1.65
子実**	—	—	0.16

注) * : 生重量を用いて算出
 ** : 乾燥重量を用いて算出

(8) らっかせい②

本試験は、らっかせい①[2.(7)]で検出された莢中の 4 種の未同定代謝物の同定（試験・a）、排水条件の違いが莢実中代謝物のプロファイルへ及ぼす影響（試験・b）及び発芽後処理における代謝物の同定・定量（試験・c）を行うため、らっかせい（品種名：Florunner）を用いて試験が実施された。

試験設計は表 13 に示されている。

表 13 らっかせいを用いた植物運命試験の試験設計

試験	標識体	処理量	処理方法	処理時期	試料採取時期	試料
試験 a	[met- ¹⁴ C] ベンディメタリン	840 g ai/ha	土壌処理後混和 (圃場栽培)	播種前	テキサス: 播種 4 か月後 ノースカロライ: 播種 6 か月後	成熟らっかせいを乾燥後、子実と莢に分け分析
試験 b	[4me- ¹⁴ C] ベンディメタリン		ポット (排水穴有り又は無し) に詰めた土壌表面 5 cm に混和 (温室栽培)	播種前	播種 4 か月半後	
試験 c	[met- ¹⁴ C] ベンディメタリン		植物体周辺の土壌にピペットで滴下 (温室栽培)	播種 3 か月後	播種 6 か月後 (処理 3 か月後)	

試験・a : テキサス及びノースカロライナの落花生莢中の残留放射能は 5.2 及び 0.43 mg/kg であった。らっかせい①では 1.65 mg/kg が検出された。らっかせい①で検出された 4 種類の未同定代謝物は、本試験においても定性的に検出された。残留濃度の高かったテキサス試料を分析した結果、親化合物、E、F、G、H、J、K、P 及び T が検出され、主要成分は親化合物、H、K 及び P であった。

試験・b: 排水穴の有無による残留濃度相違がわずかに観察され、1.21 mg/kg 及び 2.48 mg/kg の残留放射能が観察された。排水穴無し試料の代謝物プロファイルは、らっかせい① (温室栽培) とほとんど同じであった。

試験・c : 収穫期に近い未成熟莢が形成された時期に、ベンディメタリンを処理すると莢中の残留放射能は増加し、7.2~8.4 mg/kg が検出された。発芽後処理における代謝物として、E、J、K 及び T が検出された。（参照 4）

一般に、収穫期における親化合物の残留量又は割合は低く、水溶性及び未同定化合物並びに非抽出残渣が多いが、主要代謝経路は、ベンゼン環のメチル基及び N-エチルプロピル基の酸化によるアルコール及び酸の生成とそれに続く抱合体の生成と考えられる。

(9) 後作物における代謝試験 (わた及びだいず)

[4me-¹⁴C]ベンディメタリンを、砂壌土を入れたステンレス製円筒に 9,169 g ai/ha 相当を混合し、4 か月保存後、わた (smooth leaf 系) 又はだいず (品種名: aldelphia) を播種し、植物体内運命試験が実施された。

わたにおける残留放射能は、播種 32 日後に最大値 0.145 mg/kg に達し、62 日後には 0.061 mg/kg まで減少した。収穫期の種子に含まれる放射能は 0.016 mg/kg であった。

だいずにおける放射能は、播種 16 日後に最大値 0.337 mg/kg を示し、62 日後には 0.087 mg/kg に減少した。収穫期の種子に含まれる放射能は 0.060 mg/kg であった。

いずれも種子における残留放射能は極めて低く、代謝物分析を行うことはできなかった。（参照 4）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

[phe-¹⁴C]ベンディメタリンを、砂壌土 (米国) に 2 mg/kg で添加し、25°C の暗条件下で 360 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

ベンディメタリン及び分解物の残留放射能は表 14 に示されている。

本試験条件下でベンディメタリンは安定であり、推定半減期は 1,322 日と

算出された。(参照 4、5)

表 14 ペンディメタリン及び分解物の残留放射能 (%TAR)

	処理 0 日後	処理 365 日後
ペンディメタリン	98.7(1.8)	83.1 (1.5)
分解物 A	0.0(0.0)	2.2(0.04)
分解物 P	0.6(0.01)	0.0(0.0)
揮発性物質	0.0(0.0)	4.3*(0.08)

注) () : 残留放射能(mg/kg)

* : うち $^{14}\text{CO}_2$ が 3.2% TAR

(2) 好氣的土壤中運命試験②

[phe- ^{14}C]ペンディメタリン及び ^{13}C -ペンディメタリンの 1:1 混合物を、砂壤土(米国、ノースカロライナ)、壤土(米国、ルイジアナ)又は埴壤土(米国、ミシシッピ)に 2,400 g ai/ha で土壤に添加し、20℃の暗条件下で 120 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

各土壤におけるペンディメタリンの推定半減期は表 15 に示されている。

親化合物は全土壤において時間の経過とともに減少し、120 日後には砂壤土、壤土及び埴壤土で、それぞれ 59.3% TAR(1.76 mg/kg)、74.7% TAR(2.22 mg/kg)及び 74.1% TAR(2.20 mg/kg)であった。このほか、容器及び配管の壁面から 3~7%の親化合物が検出された。120 日間の試験期間中の $^{14}\text{CO}_2$ の累積発生率は両土壤共に 2% TAR 前後であった。(参照 4)

表 15 ペンディメタリン推定半減期(日)

	砂壤土	壤土	埴壤土
推定半減期	174	331	328

(3) 土壤中運命試験(好氣的及び嫌氣的土壤)

[phe- ^{14}C]ペンディメタリンを、砂壤土(採取地不明)に乾土あたり 2 mg/kg で土壤に添加し、25℃の暗条件下で、試験開始後 30 日間を好氣的条件で、その後 60 日間を嫌氣的条件でインキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

試験終了時において抽出性残留放射能のほとんど(98% TAR)が親化合物であったため、推定半減期は計算しなかった。分解物として A、E 及び P が同定されたが、いずれも 1.5% TAR 以下であった。(参照 4)

(4) 土壤中運命試験(滅菌及び非滅菌土壤)

[4me- ^{14}C]ペンディメタリンを、滅菌又は非滅菌のシルト質壤土(米国、

pH7)に乾土あたり 0.07 mg/kg で添加し、暗条件下で 30 日間インキュベートし、土壤中運命試験が実施された。

滅菌及び非滅菌土壤において親化合物以外の分解物は検出されなかったことから、土壤微生物は、ペンディメタリンの分解に重要な役割を果たしていないと考えられた。(参照 4)

(5) 好氣的土壤中運命試験

直径 15cm、長さ 30cm のステンレススチール製の管を土壤に埋め込み、土壤の表層に[4me- ^{14}C]ペンディメタリンを 0.012 g ai/ha 処理し、480 日間放射能の動態を観察した。

処理放射能は、180 及び 480 日後に 84% TAR 及び 72% TAR が回収された。180 及び 480 日後の表層の 7.5cm に 70% TAR 及び 52% TAR の残留放射能が認められた。このうち親化合物はそれぞれ 65% 及び 39% TAR を占めた。代謝分解物として A、E、F 及び P が検出されたが、いずれも 2% TAR 以内であった。(参照 4)

(6) 土壤吸着試験

4 種類の土壤 [砂質埴壤土(愛知)、軽埴土(高知)、砂土(宮崎)、埴壤土(北海道)]を用いて土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 61~285、有機炭素含量率により補正した吸着係数 K_{oc} は 4,067~25,395 であった。(参照 4)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (クエン酸緩衝液)及び pH 9 (ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に非標識のペンディメタリンを 50~100 mg/L とするように添加し、50℃の暗条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

その結果、ペンディメタリンはいずれの緩衝液中においてもほとんど分解せず、安定であった(93.8~94.9% TAR)。(参照 4)

(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液)

[phe- ^{14}C]ペンディメタリンを pH 7 (リン酸緩衝液)に 0.1 mg/L の用量で添加し、22℃で 15 日間キセノンランプ光(光強度: 30 W/m²、測定波長: 290 nm 以下をフィルターでカット)を連続照射する水中光分解試験が実施された。

分解物の残留放射能は表 16 に示されている。

ペンディメタリンの推定半減期は 5 日であり、北緯 35 度(東京)で正午

の春季太陽光では 19.3 日と算出された。(参照 4)

表 16 親化合物親化合物及び分解物の残留放射能 (上段: %TAR、下段: mg/L)

処理後 日数	0 日後	1 日後	3 日後	7 日後	9 日後	11 日後	15 日後
ペンディ メタリン	100	96.7	90.7	42.6	34.6	9.9	7.8
	0.1	0.1	0.09	0.04	0.03	0.01	0.01
A	ND	ND	ND	5.6	7.1	8.2	8.3
				0.01	0.01	0.01	0.01
D	ND	ND	ND	1.2	ND	2.5	ND
				0.00	0.00	0.00	0.00
C	ND	ND	ND	0.3	1.0	ND	ND
				0.00	0.00	0.00	0.00
J	ND	ND	ND	ND	ND	0.8	ND
						0.00	0.00
S	ND	ND	ND	ND	ND	1.3	ND
						0.00	0.00
¹⁴ CO ₂	NA	1.7	6.3	19.1	24.4	25.6	25.5
		0.00	0.01	0.02	0.02	0.03	0.03

注) ND: 検出限界未満, NA: 未分析

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを滅菌自然水 (ドイツの池水, pH 8) に 0.1 mg/L の用量で添加し, 22°C で 15 日間キセノンランプ光 (光強度: 30 W/m², 測定波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

分解物の残留放射能は表 17 に示されている。

ペンディメタリン及び分解物 A の推定半減期は 3.4 及び 6.6 日であり, 北緯 35 度 (東京) で正午の春季太陽光では, ペンディメタリンで 13.1 日と算出された。

ペンディメタリンは主として A に分解された後, さらに極性の高い化合物に分解され, CO₂ に無機化されると想定された。その他, 若干ではあるが, 4-メチル基及び 1-エチルプロピル基の酸化による J の生成, ニトロ基又は 1-エチルプロピルアミノ基の脱離による D 又は C の生成等が想定された。(参照 4)

表 17 親化合物及び分解物の残留放射能 (上段: %TAR、下段: mg/L)

処理後 日数	0 日後	1 日後	3 日後	7 日後	9 日後	11 日後	15 日後
ペンディ メタリン	100	112.9	67.6	28.1	5.6	5.5	7.3
	0.1	0.11	0.00	0.03	0.01	0.01	0.01
A	ND	ND	5.9	11.6	8.0	7.1	4.8
			0.01	0.01	0.01	0.01	0.00
D	ND	ND	ND	ND	1.1	ND	1.1
					0.00	0.00	0.00
B	ND	ND	ND	0.6	1.3	0.7	ND
				0.00	0.00	0.00	0.00
J	ND	ND	ND	ND	ND	5.4	ND
						0.00	0.00
S	ND	ND	ND	1.7	0.6	ND	ND
				0.00	0.00	0.00	0.00
¹⁴ CO ₂	NA	0.6	6.7	11.3	12.7	25.6	25.1
		0.00	0.01	0.01	0.01	0.03	0.03

注) ND: 検出限界未満, NA: 未分析

5. 土壌残留試験

(1) 土壌残留試験

各種土壌 (採取場所は表 18 参照) を用い, ペンディメタリン, 分解物 A 及び E を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場試験) が実施された。

推定半減期は表 18 に示されている。(参照 4)

表 18 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	採取場所	推定半減期 (日)				
				ペンディメタリン	ペンディメタリン + 分解物 E	ペンディメタリン + 分解物 A		
容器内試験	畑地条件	0.61 mg/kg	火山灰土・埴壤土	三重	119			
		0.56 mg/kg	洪積土・埴壤土	大阪	90			
		1 mg/kg	沖積土・壤土	香川	—	140		
			火山灰洪積土・壤土	山梨	—	240		
		1.2 mg/kg	火山灰土・軽埴土	茨城	56.6			
	4 mg/kg	沖積土・埴壤土	高知	97.5				
		火山灰土・軽埴土	茨城	—		約 60		
	水田条件	1 mg/kg	沖積土・壤土	大阪	3	**		
			火山灰土・壤土	千葉	3	**		
	圃場試験	畑地条件	2,400 g ai/ha ^{EC}	火山灰土・埴壤土	三重	17		
洪積土・埴壤土				北海道	9			
1,800 g ai/ha ^{EC}			火山灰土・砂埴土	北海道	—	50		
			火山灰洪積土・壤土	山梨	—	110		
1,200 g ai/ha ^D			火山灰土・軽埴土	茨城	29.3			
		沖積土・埴壤土	高知	13.5				
4,000 g ai/ha ^{G1} (2回処理)		火山灰土・軽埴土	茨城	—		約 20		
		沖積土・埴壤土	高知	—		約 20		
水田条件		1,200 g ai/ha ^{G3}	沖積土・壤土	大阪	3	**		
			火山灰土・壤土	千葉	7	**		

注) * : 容器内試験では標準品、圃場試験では EC: 30%乳剤、D: 2%粉剤、G1: 1%粒剤、G3: 3%粒剤を使用

** : 分解物 E はすべて検出限界(0.01)未満

斜線: 分析未実施

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

ペンディメタリン及び代謝物 E (一部の作物で測定) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

可食部におけるペンディメタリンの最高値は、最終散布 299 日後に収穫したみしまさいこの 0.48 mg/kg であった。また、E はいずれも検出限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。(参照 4、16、17)

(2) 後作物等残留試験

ペンディメタリンを分析対象化合物とした、キャベツ、だいこん及びはくさいによる後作物残留試験が実施された。残留値はすべて定量限界未満であった。(参照 4)

(3) ヤギ

泌乳ヤギ (品種: 不明、4 頭) に [4me-¹⁴C]ペンディメタリンを 0.5、1.5 又は 20 ppm で 10 日間経口投与し、ペンディメタリンを分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

乳汁中の最大残留放射能濃度は、20 ppm 投与群での 0.01 mg/kg であった。組織及び臓器中の残留放射能濃度は、肝臓中で 0.03~0.25 mg/kg、腎臓で 0.01~0.09 mg/kg、心臓で <0.01~0.01 mg/kg、大網脂肪で <0.01~0.03 mg/kg であった。脳、脚筋、大腰筋及び背部脂肪ではすべて検出限界未満であった。(参照 12)

(4) 乳牛

乳牛 (品種: ホルスタイン、18 頭) に ¹⁴C-ペンディメタリンを 10.4、28.8、及び 99.1 mg/kg/日 (10、30 及び 100 ppm 飼料相当) で 29 日間経口投与し、ペンディメタリン、P 及び U を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

乳汁、組織及び臓器中の残留放射能濃度は、すべて定量限界未満であった。(参照 12)

(5) ブタ、ブロイラー、ニワトリ

ブタ (品種: LW・D、1 群 3 頭)、ブロイラー (品種: チャンキー、1 群 12 羽) 及び産卵鶏 (品種: ハイラインローラ、1 群 10 羽) を用い、ペンディメタリンを分析対象とした家畜残留試験が実施された。結果は表 19 に示されている。

ブロイラー及び産卵鶏では、いずれの投与群においてもペンディメタリンは検出されなかった (検出限界: 0.01 mg/kg)。

ブタにおいて、肝臓では、いずれの投与群においてもペンディメタリンは検出されず (検出限界: 0.01 mg/kg)、筋肉では、10 ppm 投与群で 0.01 mg/kg、脂肪では 2 及び 10 ppm 投与群でそれぞれ 0.01 及び 0.13 mg/kg 認められた。(参照 14)

表 19 臓器、組織及び卵黄へのペンディメタリンの移行量 (mg/kg)

投与量 (ppm)	ブタ			ブロイラー			産卵鶏
	肝臓	筋肉	脂肪	肝臓	筋肉	脂肪	卵黄
0.1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
0.5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
2	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
10	<0.01	0.01	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

(6) 乳汁移行試験

乳牛（品種：ホルスタイン、3頭）に、ペンディメタリンを2ppmの濃度で4週間混餌投与して乳汁移行試験が実施された。

投与開始時から投与28日まで、いずれの採取時点においても乳汁試料のペンディメタリンは検出限界（0.005mg/kg）未満であった。（参照13）

(7) 魚介類における最大推定残留値

ペンディメタリンの公共用水域における水産動植物被害予測濃度（水産PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ペンディメタリンの水産PECは0.032 µg/L、BCFは3,458（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は0.55 mg/kgであった。（参照5）

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表20に示されている。（参照4）

表 20 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg体重) (投与方法)*	最大 無作用量 (mg/kg体重)	最小 作用量 (mg/kg体重)	結果概要	
中 枢 神 経 系	運動協調性 (Rota-rod 法)	ICR マウス	雄11	0、300、1,000、 3,000 (経口)	1,000	3,000	3,000 mg/kgで回転棒 からの落下が有意に 増加
	筋弛緩作用 (斜板法)	ICR マウス	雄12	0、300、1,000、 3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	ヘキソバル ビタール麻 酔	ICR マウス	雄12	0、300、1,000、 3,000 (経口)	300	1,000	1,000、3,000 mg/kg 体重で睡眠時間延長
骨 格 筋	坐骨神経 - 腓腹筋 標本	Wistar ラット	雄3	3,000 (腹腔内)	—	3,000	3,000 mg/kg体重で筋 収縮抑制

注) *: 溶媒として コーン油を用いた。
— : 最小作用量又は最大無作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

ペンディメタリン原体及び代謝物を用いた急性毒性試験が実施された。原体の結果は表21、代謝物の結果は表22に示されている。（参照4）

表 21 急性毒性試験結果概要 (原体)

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,670	5,000	流涎、行動不活発、尿の変色、 虚脱、尿量増加 死亡例あり
	経口 ²⁾	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下 死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>12,000	>12,000	自発運動低下 死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	血涙 (1 例)、尿の変色及び 被毛の黄色着染 (全投与群) 死亡例なし
		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
	腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>3,750	>3,750	自発運動低下、運動低下、脱 力腹臥姿勢 死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>6,250	>6,250	自発運動低下、運動低下、脱 力腹臥姿勢 死亡例なし
	皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>6,000	>6,000	軽度体重抑制 死亡例なし
		SD マウス 雌雄各 10 匹	>6,000	>6,000	症状及び死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸困難、流涙、あえぎ呼 吸、湿潤ラ音 死亡例あり
			>6.73	>6.73	
			アルビノラット 雌雄各 5 匹	>320	>320

注) 溶媒として 1): コーン油、2): 0.5%CMC を用いた。

表 22 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 A	経口 ¹⁾	CF 系アルビノ マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 E 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)	/	1,440	詳細不明
代謝物 J 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)	/	>5,000	詳細不明
代謝物 K 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)	/	1,650	詳細不明
代謝物 O 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)	/	2,330	詳細不明
代謝物 P 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)	/	2,140	詳細不明

注) 溶媒として 1): コーン油を用いた。

*: 試験の詳細が不明なため、参考データとした。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対しては、軽度から中等度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(参照 4、5)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、2,500 及び 12,500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、12,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm (雄: 227 mg/kg 体重/日、雌: 252 mg/kg 体重/H) であると考えられた。(参照 4)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下、飲水量減少 ・ T.Chol 増加	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下、飲水量減少 ・ T.Chol 増加
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②

SDラット(一群雌雄各30匹)を用いた混餌(原体:0、100、500及び5,000ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表24に示されている。

100ppm投与群雌の1例が試験開始13日目に死亡した。本動物の病理組織学的に急性の腎盂腎炎膿瘍(acute pyelonephritis abscess)が認められたため、感染症によるもので検体に関連したものではないと判断した。

本試験において、5,000ppm投与群の雌雄で肝絶対及び比重量¹増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも500ppm(雄:39.2mg/kg体重/日、雌:41.3mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照4、5)

表24 90日間亜急性毒性試験(ラット)②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・摂餌量低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・Hb、Ht減少 ・甲状腺の暗赤色化 ・び慢性肝細胞肥大及び細胞質同心円層状封入物(myelin figures)増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・摂餌量低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺の暗赤色化 ・び慢性肝細胞肥大
500ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた強制経口又は混餌²(原体:0、62.5、250、及び1,000mg/kg体重/日)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表25に示されている。

投与開始3週時に、1,000mg/kg体重/日投与群の雌1例が、投与時の誤操作によって死亡したため、別の動物で置き換えられた。

本試験において、1,000mg/kg体重/日投与群の雌で体重増加抑制及び250mg/kg体重/日投与群の雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で62.5mg/kg体重/日及び雌で250mg/kg体重/日であると考えられた。(参照4~6)

表25 90日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000mg/kg体重/日		・体重増加抑制
250mg/kg体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 	250mg/kg体重/日以下毒性所見なし
62.5mg/kg体重/日	毒性所見なし	

(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

Wistarラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、600、1,800、及び5,400ppm)投与による90日間亜急性神経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26に示されている。

本試験において、5,400ppm投与群の雄で体重増加抑制等及び1,800ppm投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で1,800ppm(雄:127mg/kg体重/日)、雌で600ppm(雌:50.1mg/kg体重/日)であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照4)

表26 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
5,400ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・GGT、Chol、TP、Alb増加 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・GGT、Chol増加 ・肝絶対及び比重量増加
1,800ppm以上	1,800ppm以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht減少
600ppm		毒性所見なし

(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)

NZWウサギ(一群3~4匹)を用いた経皮(原体:250、500及び1,000mg/kg体重)投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

死亡率、摂餌量、飲水量、血液学的検査、尿検査、肉眼及び病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000mg/kg体重であると考えられた。(参照4、6)

1.1 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いたカプセル経口(原体:0、12.5、50、200mg/kg体重/日)投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

² 62.5mg/kg体重/日投与群には、検体を飼料に混入し随時摂食させ、250及び1,000mg/kg体重/日投与群は、50%水懸濁液を週5日、強制経口投与した。対照群には基礎飼料のみを与えた。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝慢性炎症、胆汁うっ滞増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4~6)

表 27 2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
200 mg/kg 体重/日	・胆管過形成	
50 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 ・肝慢性炎症及び胆汁うっ滞増加	・肝慢性炎症、胆汁うっ滞及び胆管過形成、肝細胞壊死
12.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)① <参考資料>

Long-Evans ラット(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(原体:100、500、2,500/5,000 ppm³)投与による 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、本試験は試験開始 6 か月後から、原体純度の変更されたため参考データとし、評価には用いないこととした。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

2,500/5,000 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺癌が増加したが、本腫瘍は Long-Evans ラットにおいて加齢に伴い自然発生する腫瘍であること、また、対照群の死亡率が、2,500/5,000 ppm 投与群に比べ高く、死亡率で補正(Kaplan-Meier)した統計学的解析(Breslow's Chisquare)において、有意差は認められなかったことから、検体投与に関連するものではないと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で門脈周囲肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm 未満(雄:4.3 mg/kg 体重/日未満、雌:5.4 mg/kg 体重/日未満)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、6)

³ 試験開始 6 週間後に高用量群に死亡例がなく、体重増加抑制傾向も顕著でないことから用量を 2,500 ppm から 5,000 ppm に上げた。

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500/5,000 ppm	・体重増加抑制 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝結節性過形成	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝結節性過形成
500 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・同心性層状細胞形質体 ・甲状腺ろ胞上皮細胞の分泌顆粒増加	・同心性層状細胞形質体 ・甲状腺ろ胞上皮細胞の分泌顆粒増加
100 ppm 以上	・門脈周囲肝細胞肥大、肝細胞のすりガラス細胞質変性及び脂肪変性	・門脈周囲肝細胞肥大、肝細胞のすりガラス細胞質変性及び脂肪変性

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②

SD ラット(一群雌雄各 65 匹、うち各 10 匹を 25 か月時に中間と殺)を用いた混餌(原体:100、500、5,000 ppm)投与による 2年間慢性毒性/発がん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 29、発生頻度が増加した腫瘍性病変は表 30 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌雄において甲状腺腺腫の有意な増加が認められた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺絶対及び比重量並びに脳比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm(雄:19 mg/kg 体重/日、雌:24 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 4、5)

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・T.Chol、GGT 増加 ・肝比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量並びに脳比重量増加 ・甲状腺慢性暗色化 ・脂肪細胞の黄色化及び暗色化 ・甲状腺ろ胞細胞内色素沈着及びコロイド変色	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・T.Chol、GGT 増加 ・肝比及び脳比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量並びに脳比重量増加 ・甲状腺慢性暗色化 ・脂肪細胞の黄色化及び暗色化 ・甲状腺ろ胞細胞内色素沈着及びコロイド変色
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 30 ラット甲状腺腫瘍及び増殖性病変発生頻度

性別	雄				傾向 分析	雌				傾向 分析
	0	100	500	5,000		0	100	500	5,000	
ろ胞細胞過形成										
12 か月	0/10	0/10	0/10	1/10		0/10	0/10	0/10	0/10	
最終	4/19	4/21	4/22	6/15		2/23	1/28	3/24	6/31	
死亡・切迫	3/36	3/34	0/33	4/40		0/32	0/27	0/31	2/24	
総計	7/65	7/65	4/65	11/65		2/65	1/65	3/65	8/65	*
ろ胞細胞腺腫										
12 か月	0/10	0/10	1/10	2/10		0/10	0/10	0/10	1/10	
最終	3/19	2/21	0/22	1/15		1/23	1/28	1/24	4/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	2/33	5/40		0/32	0/27	0/34	2/24	
総計	3/65	2/65	3/65	8/65	*	1/65	1/65	1/65	7/65	*
ろ胞細胞癌										
12 か月	0/10	0/10	0/10	0/10		0/10	0/10	0/10	0/10	
最終	0/19	0/21	0/22	0/15		0/23	0/28	0/24	0/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	0/33	1/40		0/32	0/27	0/31	0/24	
総計	0/65	0/65	0/65	1/65		0/65	0/65	0/65	0/65	
ろ胞細胞腺腫＋癌										
12 か月	0/10	0/10	1/10	2/10		0/10	0/10	0/10	1/10	
最終	3/19	2/21	0/22	1/15		1/23	1/28	1/24	4/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	2/33	6/40		0/32	0/27	0/31	2/24	
総計	3/65	2/65	3/65	9/65	*	1/65	1/65	1/65	7/65	*

○/○：所見を有する動物数/検査動物数。

統計検定：Cochran-Amitage and Fisher (↑↓：p<0.05, 対対照, *：p<0.05, 傾向)

Logistic Prevalence (↑↓：p<0.05, 対対照, #：p<0.05, 傾向)

記号のついていない数値は発現率に有意差なし。空欄は有意傾向なし。

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 65 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、500 及び 5,000 ppm) 投与による 18 か月間発がん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 31 に示されている。

検体投与による腫瘍性の発生増加は認められなかった。

5,000 mg/kg 体重投与群の雄において、複数の臓器にアミロイドーシス増加が認められたが、これはマウスに通常みられる加齢性病変であり、検体投与に関連したものではないと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝 (胆嚢を含む) 絶対及び比重量、脳比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：69.4 mg/kg 体重/日、雌：87.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、5)

表 31 18 か月発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝 (胆嚢を含む) 絶対及び比重量、脳比重量増加 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡率増加 体重増加抑制 肝 (胆嚢を含む) 絶対及び比重量、脳比重量増加 甲状腺/上皮小体絶対、比及び脳比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>

SD ラット (一群雌 10 匹、雄 20 匹) を用いた混餌 (原体：0、500 及び 5,000 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験は 1 世代あたり 1 交配を行う計画であったが、5,000 ppm 投与群において、児動物の生後生存率及び体重に強い影響が認められたので、追加交配が行われた。さらに 5,000 ppm 投与群では、P 世代の F_{1b} 及び F_{1c}、F₁ 世代の F_{2b} 並びに F₂ 世代の F_{3a} 及び F_{3b} の哺育期間中には基礎飼料のみを与え、検体投与を中断し、肉眼的病理検査は、F₃ 離乳児動物についてのみ実施されたため、参考データとした。

5,000 ppm 投与群において、親動物では体重増加抑制傾向、児動物では体重増加抑制が認められた。

児動物において認められた 5,000 ppm 投与群の精巣小型化 (3/113 例)、軽度の腎盂拡張及び膀胱結石並びに 500 ppm 群で中等度の右腎盂拡張 (1/113 例) は、この系統のラットに自然発生的に認められるものと考えられた。

したがって、無毒性量は親動物及び児動物で 500 ppm であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4～6)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 25 匹、ただし F₁：一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体：0、500、2,500 及び 5,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

親動物においては、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、児動物においては、2,500 ppm 以上投与群で体重低下が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 500 ppm (P 雄：25 mg/kg 体重/日、P 雌：35 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：25 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：35 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 500 ppm (P 雄：25 mg/kg 体重/日、P 雌：35 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：25 mg/kg

体重/日、F₁雌：35 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 4、6）

表 32 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				
5,000 ppm				
2,500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
500 ppm	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				
5,000 ppm	・新生同腹児数減少		・新生同腹児数減少	
2,500 ppm 以上	・体重低下		・体重低下	
500 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 32~34 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、125、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児において投与の影響は認められなかった。

ただし、用量設定試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡及び妊娠率の低下、500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び吸収胚の増加が認められたことから、500 mg/kg 体重/日は最大耐量であると考えられた。

本試験において、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4~6）

(4) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、60 mg/kg 体重/日において摂餌量及び飲水量低下並びに体重増加抑制が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、5）

13. 遺伝毒性試験

ペンディメタリン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター Don 細胞を用いた染色体異常試験、CHO を用いた前進突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、ラットを用いた優性致死試験及びラットを用いた DNA/DNA・DNA/蛋白クロスリンク試験が実施された。

試験結果は表 33 に示されている。復帰突然変異試験において一部の試験で認められた陽性反応には再現性が認められず、使用した代謝活性化系に依存しているものもあると考えられたことから、総合的に陰性と判断した。また、他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験ではすべて陰性であったことから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。（参照 4、5）

表 33 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17, M-45 株)	20~2,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	10~5,000 µg/プレート (-S9) 10~1,000 µg/プレート (+S9)	陽性*
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i>)		
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	50~750 µg/プレート (± S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	50~5,000 µg/プレート (± S9)	陽性**
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	50~5,000 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卵巣由来細胞(CHO)	5 時間処理： 12.5~100 µg/mL (+/-S9) 8 時間処理： 5~25 µg/mL (-S9) 19 時間処理 5~25 µg/mL (-S9)	陰性	

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	5時間処理: 10~100 µg/mL (+S9) 8時間処理: 7.5~75 µg/mL (-S9) 19時間処理: 7.5~75 µg/mL (-S9)	陰性	
	チャイニーズハムスターDon細胞	24時間処理: 0.1~30 µg/mL (-S9)	陰性	
	前進 (Hprt遺伝子) 突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	1~20 µg/mL (-S9) 10~100 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	15~1,500 µg/ml	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各5匹)	313, 625, 1,250 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	染色体異常試験	Wistar ラット骨髄細胞 (一群雄5匹)	単回: 300, 1,000 mg/kg 体重 反復(5回): 300, 1,000 mg/kg 体重	陰性
	優性致死試験	アルビノラット (一群雄15匹)	500, 2,500 ppm (60日間混餌投与)	陰性
	DNA/DNA・DNA/蛋白クロソリンク試験	Fischer ラット (一群雄3匹)	1,250, 2,500, 5,000 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系非存在下及び存在下

*: TA98, TA100, TA1537 及び TA1538 に-S9 で陽性

** : TA98 及び TA1538 に+S9 で陽性

14. その他の試験

(1) ラットを用いた2年間混餌投与による甲状腺への影響試験

SD ラット (一群雄 125 匹) に 2 年間混餌 (原体: 0, 1,250, 2,500, 3,750 及び 5,000 ppm) 投与し、甲状腺への影響が検討された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に、甲状腺ホルモン測定結果は表 35 に、甲状腺腫瘍発生頻度は表 36 に示されている。

5,000 ppm 群において甲状腺ろ胞細胞腺腫が対照群に比して有意な増加を示した。ろ胞細胞癌はいずれも有意な増加ではなかったが、腺腫及び癌の合計では対照群と比して有意な増加を示した。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群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 1,250 ppm (43 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5)

表 34 2年間混餌投与による甲状腺への影響試験で認められた毒性所見

投与群	雄
5,000 ppm	・ TSH 増加 ・ GGT 増加
3,750 ppm 以上	・ T.Chol 増加 ・ 門脈周囲性肝細胞空胞化 ・ 肝好酸性細胞質内封入体
2,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大、肝好塩基性細胞変化 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞色素沈着 ・ 甲状腺ろ胞細胞過形成 ・ C 細胞過形成(5,000 ppm は所見なし)
1,250 ppm	毒性所見なし

表 35 甲状腺ホルモン濃度測定結果

用量群(ppm)	対照	1,250	2,500	3,750	5,000
検査時期(週)	T ₃ (ng/dL)				
1	78.5	93.3 ↑	83.5	92.6	93.8
14	77.7	91.0	86.8	103.4 ↑	93.7
27	85.8	93.6	89.3	109.3 ↑	102.2 ↑
40	67.1	79.3	73.4	91.8	81.9 ↑
53	98.9	94.5	97.6	104.5	104.1
検査時期(週)	rT ₃ (ng/dL)				
1	108.2	76.2 ↓	77.4 ↓	82.4 ↓	59.7 ↓
14	80.7	51.2 ↓	61.3	59.8 ↓	42.5 ↓
27	70.8	70.2	58.3	85.3 ↑	64.1
40	88.4	45.9 ↓	53.1 ↓	63.2 ↓	43.8 ↓
53	77.8	84.3	66.5	64.2	87.7
検査時期(週)	T ₄ (µg/dL)				
1	6.2	6.5	5.9	6.0	5.4
14	6.4	6.1	6.2	6.9	5.9
27	5.7	5.6	5.6	6.8 ↑	5.8
40	4.2	3.9	3.3 ↓	4.7	3.6
53	4.6	3.8	3.7 ↓	4.0	3.7 ↓

統計検定: Dunnett's test (↑ ↓ : p<0.05)

表 36 2年間混餌投与による甲状腺への影響試験で認められた
甲状腺腫瘍発生頻度

用量群(ppm)	発現率 (腫瘍/検査例数)				
	0	1,250	2,500	3,750	5,000
途中死亡・切迫と殺+最終と殺					
ろ胞細胞腺腫(B)	3/45	5/41	6/44	5/45	11/44 ↑
ろ胞細胞癌(M)	1/45	1/41	4/44	3/45	2/44
ろ胞細胞腺腫+ろ胞細胞癌	4/45	6/41	10/44	8/45	13/44 ↑
中間と殺					
27週 ろ胞細胞腺腫	1/15	0/15	0/15	0/15	0/15
40週 ろ胞細胞腺腫	0/15	0/15	1/15	1/15	2/15
53週 ろ胞細胞腺腫	0/15	2/15	0/15	0/15	2/15
全動物					
ろ胞細胞腺腫(B)	4/90	7/86	7/89	6/90	15/89 ↑
ろ胞細胞癌(M)	1/90	1/86	4/89	3/90	2/89
ろ胞細胞腺腫+ろ胞細胞癌	5/90	8/86	11/89	9/90	17/89 ↑

統計検定: Fisher 検定 (↑: p<0.05)

(2) ラットを用いた 92 日間甲状腺機能試験

SD ラット (一群雄 80 匹) に 92 日間混餌 (原体: 0、100 及び 5,000 ppm) 投与する甲状腺機能試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

100 ppm 群では試験初期の T₃ 及び試験後期に T₄ の低下が認められたが、組織学的変化が認められなかった。本試験において、5,000 ppm 投与群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は 100 ppm (5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5)

表 37 92 日間混餌投与による甲状腺機能試験で認められた毒性所見

投与群	雄
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下、摂餌量低下 ・TSH 増加、T₃ 及び T₄ 低下 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし

(3) ラットを用いた 28 日間甲状腺機能試験

SD ラット (一群雄 90~110 匹) に 28 日間混餌⁴ (原体: 0、500 及び 5,000 ppm) 投与する甲状腺機能試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

500 ppm 投与群では、5,000 ppm 投与群より影響は弱く、T₄ の低下及び

⁴ 28 日間の投与終了後、28 日間の休業期間を設けた。

形態学的変化がわずかにみられた程度で、その他はほとんど対照群と同等であった。

本試験において、500 ppm 投与群で甲状腺ろ胞上皮細胞の高さ増加等が認められたので、無毒性量は 500 ppm 未満 (31 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 4、5)

表 38 28 日間混餌投与による甲状腺機能試験で認められた毒性所見

投与群	雄
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下、摂餌量低下 ・TSH 増加 (有意差なし) ・rT₃ 及び rT₄ 低下 ・f-T₃ 及び f-T₄ 増加 ・総 f-T₄ 増加、総 f-T₃ 増加 (有意差なし) ・甲状腺絶対及び比重量増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T₄ 低下 ・甲状腺ろ胞細胞の高さ増加 ・コロイド領域の減少

(4) ラットを用いた 14 日間胆汁中排泄及び肝 T₄ 代謝影響試験

SD ラット (一群雄 10 匹) に 14 日間混餌 (原体: 0、100 及び 5,000 ppm) 投与し、又は胆管カニューレを挿入したラットに ¹²⁵I-T₄ を投与する肝チロシン代謝への影響試験が実施された。

カニューレ挿入後 4 時間の胆汁総排泄量は、5,000 ppm 投与群で有意に増加した。

また、5,000 ppm 投与群では、胆汁中の ¹²⁵I-T₄ 排泄量及び T₄-グルクロン酸抱合体増加 (約 1.6 倍) 並びに肝重量あたりの ¹²⁵I-T₄ 増加 (約 1.1 倍) が認められた。

以上の結果から、ペンディメタリンの投与により、T₄ のグルクロン抱合の促進及び排泄の増加により T₄ 及び T₃ が低下し、フィードバックによる TSH 増加のメカニズムが説明された。このメカニズムより甲状腺のろ胞細胞過形成、さらには腺腫になると考えられた。(参照 4、5)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ペンディメタリン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、家畜残留試験（ヤギ、ブタ等）、作物残留試験（そば及びしょうが）等が新たに提出された。

ラットを用いた動物体内運命試験において、ペンディメタリンは、体内に吸収された後、肝臓、腎臓及び脂肪等に分布し、その後、糞中を介して速やかに排泄された。吸収率は少なくとも57%と算出された。尿中では、親化合物のほか、代謝物 E、F、J、K、N、O 及び P が認められ、主要代謝物は K であった。糞中では親化合物が認められた。

ヤギ及びニワトリを用いた家畜代謝試験において、ヤギで代謝物 U が 13.5%TRR (0.0429 mg/kg) 認められ、ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

植物体内運命試験が実施された結果、残留放射能の可食部への移行はわずかであった。

野菜、果樹、麦類、とうもろこし、水稲及びそばを用い、ペンディメタリン（麦類、とうもろこし及び水稲においては、ペンディメタリン及び代謝物 E）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、ペンディメタリンの可食部における最大残留値は、散布 299 日後に収穫したみしまさいこの 0.48 mg/kg であり、E は、いずれも検出限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。

ヤギ、ブタ等を用い、ペンディメタリン、代謝物 P 及び U を分析対象化合物とした、家畜残留試験が実施され、ペンディメタリンの最大値はヤギの肝臓で認められた 0.25 mg/kg であった。代謝物 P 及び U は定量限界未満であった。

また、魚介類における最大推定残留値は 0.55 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ペンディメタリン投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞過形成等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腫瘍の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

一部の植物体内運命試験において検出された代謝物 E は、作物残留試験において検出限界未満であったこと及び一部の家畜代謝試験において検出された代謝物 U は、家畜残留試験において定量限界未満であったことから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をペンディメタリン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 39 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 12.5 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除

した 0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.12 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	12.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 39 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0, 500, 2,500, 12,500 ppm			雄: 227 雌: 252	雄: 227.03 雌: 252.05
		雄: 0, 44.4, 227, 1,140 雌: 0, 48.8, 252, 1,160			雌雄: 体重増加 抑制等	雌雄: 体重増加 抑制等
	90日間 亜急性 毒性試験②	0, 100, 500, 5,000 ppm	雌雄: 50 (500 ppm)		雄: 39.2 雌: 41.3	雄: 39.2 雌: 41.3
		雄: 0, 7.6, 39.2, 382 雌: 0, 8.2, 41.3, 396	雌雄: 体重増加 抑制等		雌雄: 肝絶対及 び比重量増加	雌雄: 肝絶対及 び比重量増加
90日間 亜急性 神経毒 性試験	0, 600, 1,800, 5,400 ppm			雄: 127 雌: 50.1	雄: 126.5 雌: 50.1	
	雄: 0, 42.0, 127, 387 雌: 0, 50.1, 152, 423			雌雄: 体重増加 抑制等 (神経毒性は認め られない)	雌雄: 体重増加 抑制等 (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②	0, 100, 500, 5,000 ppm	雌雄: 250 (500ppm)		雄: 19 雌: 24	雄: 19 雌: 24	
		雄: 0, 3.8, 19, 195 雌: 0, 4.7, 24, 260	雌雄: 甲状腺腫 瘍増加	雌雄: 甲状腺絶 対及び比重量増 加等 (発がん性は認め られない)	雌雄: 甲状腺絶 対及び比重量増 加等 (肝及び甲状腺腫 瘍増加)	
2世代 繁殖試験	0, 500, 2,500, 5,000 ppm	親動物 無影響量設定 できず 繁殖能 雄: 172 雌: 216		親動物 P雄: 25 F ₁ 雄: 25 P雌: 35 F ₁ 雌: 35	親動物 P雄: 25 F ₁ 雄: 25 P雌: 35 F ₁ 雌: 35	
		体重量増加抑制		児動物 F ₁ 雄: 25 F ₂ 雄: 25 F ₁ 雌: 35 F ₂ 雌: 35	児動物 F ₁ 雄: 25 F ₂ 雄: 25 F ₁ 雌: 35 F ₂ 雌: 35	
	雄: (P)0, 25, 125, 250 (F ₁)0, 25, 125, 250 雌: (P)25, 175, 350 (F ₁)25, 175, 350		親動物 雌雄: 体重増加 抑制 児動物: 低体重 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物 雌雄: 体重増加 抑制 児動物: 低体重 (繁殖能に対す る影響は認めら 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) ¹⁾			
			米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	ラットを 用いた 14日間胆 汁排泄 及び肝T ₄ 代謝試験	0, 100, 5,000 ppm	雄: 10 mg/kg (100ppm)			
			甲状腺に対する 影響			
発生 毒性試験		0, 125, 250, 500	母動物: 500 胎児: 500	母動物: 250 胎児: 250	母動物: 500 胎児: 500	母動物: 500 胎児: 500
			母動物、児動物 検体投与に よる影響なし (催奇形性は認め られない)	500 mg/kg で 1 例に骨格変異	母動物、胎児検 体投与による 影響なし (催奇形性は認め られない)	母動物、児動物 検体投与に よる影響なし (催奇形性は認め られない)
マウス	18 か月 間発がん 性試験	0, 100, 500, 5,000 ppm 雄: 0, 13.6, 69.4, 691 雌: 0, 17.0, 87.0, 906	雄: 62.3 雌: 78.3		雄: 69.4 雌: 87.0	雄: 69.4 雌: 87.0
			雌雄: 肝胆囊絶 対及び比重量 増加等		雌雄: 肝胆囊絶 対及び比重量 増加等 (発がん性は認め られない)	雌雄: 肝胆囊絶 対及び比重量 増加等 (発がん性は認め られない)
発生 毒性試験	18 か月 間発がん 性試験	0, 100, 500, 2,500/5,000 ppm		雄: 69.85 雌: 75.80		
			雌雄: 副腎及び甲 状腺比重量増加 等			
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 62.5, 250, 1,000	雄: 62.5 雌: 250	雌雄: 1,000 mg/kg (LOEL)	雄: 62.5 雌: 250	雄: 62.5 雌: 250
			雌雄: 体重増加 抑制等	雌雄: 体重増加抑 制等	雌雄: 体重増加 抑制等	雌雄: 体重増加 抑制等
発生 毒性試験	2年間 慢性毒 性試験	0, 12.5, 50, 200	雌雄: 200	雌雄: 12.5	雄: 12.5 雌: 12.5	雌雄: 12.5
			毒性所見なし	雌雄: 肝慢性炎 症、胆汁うっ滞 増加等	雌雄: 肝慢性炎 症、胆汁うっ滞 増加等	雌雄: 肝慢性炎 症、胆汁うっ滞 増加等
ウサギ	発生 毒性 試験	0, 15, 30, 60	母動物: 30 胎児: 60		母動物: 30 胎児: 60	母動物: 30 胎児: 60
			親動物 体重増加抑 制等		親動物 体重増加抑制 等	親動物 体重増加抑 制等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
			児動物 検体投与の 影響なし (催奇形性は認められない)		胎児 検体投与の影響なし (催奇形性は認められない)	児動物 検体投与の影響なし (催奇形性は認められない)
ADI(cRfD)			NOAEL : 10 UF : 100 cRfD : 0.1	NOAEL : 12 SF : 100 ADI : 0.1	NOAEL : 12.5 SF : 100 ADI : 0.12	NOAEL : 12.5 SF : 100 ADI : 0.12
ADI(cRfD)設定根拠資料			甲状腺影響試験	イヌ 2年間慢性毒性試験	イヌ 2年間慢性毒性試験	イヌ 2年間慢性毒性試験

NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 ADI : 一日摂取許容量 UF : 不確実係数
cRfD : 慢性参照用量

1) : 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
- : 無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

記号	名称	化学名
A	CL84846	2,6-dinitro-3,4-dimethylaniline
B	CL87891	1,2-dimethyl-4-nitrobenzene
C	CL87893	1,2-dimethyl-3,5-dinitrobenzene
D	CL94066	N-(1-ethylpropyl)-3,4-xylylidine
E	CL99900	4-[(1-ethylpropyl)amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzoic acid
F	CL113066	N-(1-ethyl-2-hydroxypropyl)-2,6-dinitro-3,4-dimethylaniline
G	CL113067	4-[(1-ethyl-2-hydroxypropyl)amino]-2-methyl-3,6-dinitrobenzyl alcohol
H	CL113068	4-[(1-ethyl-3-hydroxypropyl)amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzyl alcohol
I	CL113070	3- α -4-hydroxy-2,6-dinitro-3,4-xylidinovaleric acid
J	CL113071	4-[[1-(carboxymethyl)propyl]amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzoic acid
K	CL113072	4-[[1-ethyl-2-hydroxypropyl]amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzoic acid
L	CL113529	1-(1-ethylpropyl)-2,6-dimethyl-7-nitro-5-benzimidazolemethanol
M	CL113530	1-(1-ethyl-2-hydroxypropyl)-2,6-dimethyl-7-nitro-5-benzimidazolecarboxylic acid
N	CL202078	4-amino-3,5-dinitro-2-methylbenzoic acid
O	CL202345	4-[[1-ethyl-3-hydroxypropyl]amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzoic acid
P	CL202347	4-[[1-ethylpropyl]amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzyl alcohol
Q	CL206923	5-acetamido-4-[(1-ethylpropyl)amino]-3-nitro- σ -toluic acid
R	CL206925	1-(1-ethylpropyl)-2,6-dimethyl-7-nitro-5-benzimidazolecarboxylic acid
S	CL217132	N-(1-ethylpropyl)-5-methyl-2,4-dinitroaniline
T	CL217146	3-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methyl-2,4-dinitrobenzyl alcohol
U	代謝物 6	1-(1-ethylpropyl)-5,6-dimethyl-7-nitro-1H-benzimidazole

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
BCF	生物濃縮係数
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
f-T ₃	遊離トリヨードサイロニン
f-T ₄	遊離サイロキシン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PEC	環境中予測濃度
RBC	赤血球数
rT ₃	リバーストリヨードサイロニン
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン

<別紙3：作物残留試験>

残留試験結果

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (mg ai/ha)	使用 回数	PHI (H)	残留値(mg/kg)			
				ベンディメタリン			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (茎葉部) S61年度	1,200 ^{EC}	1	61	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	66	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
キャベツ (茎葉部) S50年度	1,800 ^{EC}	1	99	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	73	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (茎葉部) S63年度	1,200 ^{MO}	1	55	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	65	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
レタス (茎葉部) S49年度	1,200 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	1,800 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	2,400 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	1,200 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	1,800 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
にんじん (根部) S49年度	1,200 ^{EC}	1	118	<0.01	<0.01	0.008	0.008
	2,400 ^{EC}	1	118	<0.01	<0.01	0.020	0.018
	1,200 ^{EC}	1	118	<0.01	<0.01	0.008	0.008
	2,400 ^{EC}	1	118	<0.01	<0.01	0.020	0.018
にんじん* (根部) H2年度	1,200 ^{EC}	1	77	0.010	0.010	0.04	0.04
		1	68	0.006	0.006	<0.01	<0.01
にんじん** (根部) H5年度	1,200 ^{EC}	1	31	/	/	0.013	0.012
たまねぎ (塊茎) S49年度	1,200 ^{EC}	1	102	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	2,400 ^{EC}	1	102	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1,200 ^{EC}	1	124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	2,400 ^{EC}	1	124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (塊茎) H4年度	1,200 ^{MG}	1	50	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	50	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (塊茎) H5年度	1,500 ^{EC}	1	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ねぎ (茎葉部) S61年度	1,500 ^{EC}	1	145	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	50	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
たまねぎ (葉・塊茎) H15年度	1,200 ^{EC}	1	165	<0.005	<0.005	/	/
	1,500 ^{EC}	1	165	<0.005	<0.005	/	/
	1,200 ^{EC}	1	126	<0.005	<0.005	/	/
	1,500 ^{EC}	1	126	<0.005	<0.005	/	/

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (mg a/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				ペンディメタリン			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
にら (茎葉部) H15年度	1,200 ^{EC}	1	183	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	139	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
さといも (球茎) S63年度	1,200 ^{EC}	1	233	/	/	<0.01	<0.01
		1	197	/	/	<0.01	<0.01
さといも (塊茎) H16年度	1,200 ^{EC}	1	29	0.01	0.01	<0.01	<0.01
		1	45	0.02	0.02	<0.01	<0.01
		1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	47	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
さといも (露地) (葉柄) H16年度	1,200 ^{EC}	1	29	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	47	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
はひしよ (塊茎) S54年度	1,200 ^{EC}	1	91	0.001	0.001	<0.005	<0.005
		1	131	0.001	<0.001	<0.005	<0.005
かぼちゃ (露地) (果実) H20年度	1,200 ^{EC}	1	66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			73	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	69	0.01	0.01	0.01	0.01
			76	<0.01	<0.01	0.02	0.02
こんこやく (塊茎) S54年度	1,200 ^{EC}	1	134	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
		1	176	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
やまのいも (塊根) H11年度	1,500 ^{EC}	1	147	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	163	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
にんにく (鱗茎) S63年度	1,500 ^{EC}	1	91	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	67	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
薬こんにく (葉・鱗茎) H16年度	1,500 ^{EC}	1	132	<0.005	<0.005	/	/
		0	111	<0.005	<0.005	/	/
らんかせい (乾燥子実) S61年度	1,200 ^{EC}	1	151	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	130	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
陸稲 (玄米) H4年度	1,200 ^{EC}	1	125	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	142	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
陸稲 (稲わら) H4年度	1,200 ^{EC}	1	125	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	142	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (mg a/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				ペンディメタリン			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
陸稲 (稲わら) H4年度	1,200 ^{EC}	1	125	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	142	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
りんご (果実) H3年度	1,500 ^{EC}	2	20	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		2	20	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ぶどう (果実) H3年度	1,500 ^{EC}	2	20	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		2	20	0.014	0.014	0.017	0.015
なし (果実) H4年度	1,500 ^{EC}	2	24	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		2	20	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいず (えだまめ) H3年度	600 ^{EC}	1	76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいず (乾燥子実) H3年度	1,200 ^{EC}	1	123	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	135	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
小豆 S49年度	1,200 ^{EC}	1	118	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	2,400 ^{EC}	1	118	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	1,200 ^{EC}	1	120	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	2,400 ^{EC}	1	120	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
小麦 (子実) H1年度	1,500 ^{EC}	1	277	<0.004	<0.004	<0.01	<0.01
		1	163	<0.004	<0.004	<0.01	<0.01
ソルガム (青刈り茎葉部) S60年度	1,200 ^{EC}	1	53	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	58	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ソルガム (青刈り茎葉部) S60年度	1,200 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	81	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
みしまさこ (乾燥根部) H1年度 [1年子]	1,000 ^U	1	368	0.08	0.08	/	/
		2	299	0.16	0.16	/	/
		1	368	0.02	0.02	/	/
		2	299	0.04	0.04	/	/
みしまさこ (乾燥根部) H1年度 [2年子]	1,000 ^U	2	368	0.30	0.30	/	/
		4	299	0.48	0.47	/	/
		2	369	0.18	0.18	/	/
		4	300	0.41	0.40	/	/

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (mg ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				ベンディメタリン			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
みしまぶこ (乾燥根) H13年度	900MG	1	296	<0.02	<0.02		
	1,500MG	1	296	<0.02	<0.02		
	900MG	1	291	<0.02	<0.02		
	1,500MG	1	291	0.03	0.03		
	900MG	1	360	<0.02	<0.02		
食用ぎく (花全体) H16年度	1,200 EC	1	119	<0.02	<0.02		
		1	137	<0.02	<0.02		
パセリ (施設) (葉茎) H19年度	1,000 ⁰	1	62	0.03	0.03		
			69	0.02	0.02		
			76	0.02	0.02		
		1	64	0.02	0.02		
			71	0.02	0.02		
			78	0.01	0.01		
カリフラワー (花蕾) H15年度	1,200 EC	1	75	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005
		1	109	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005
アスパラガス (茎) H16年度	1,200 EC	1	8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
そば (脱殻種子) H22年度	900 EC	1	21	<0.01	<0.01		
		1	30	<0.01	<0.01		
		1	45	<0.01	<0.01		
		1	19	0.02	0.02		
		1	29	<0.01	<0.01		
		1	44	<0.01	<0.01		
しょうが (塊茎) H21年度	1,200 ^D	1	140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

* : 間引き後処理、** : 7葉期処理 (いずれも現行の登録内容にはない)

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (日)	PHI	残留値(mg/kg)							
				ベンディメタリン		代謝物 E		ベンディメタリン		代謝物 E	
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
				公的分析機関				社内分析機関			
大麦 (子実) S53年度	1,500 EC	1	216	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001		
		1	189	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001		
大麦 (青刈) S53年度	1,500 EC	1	154	0.009	0.007	<0.005	<0.005	0.020	0.020		
		1	155	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
とうもろこし (乾燥子 実) S53年度	1,200 EC	1	119	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001		
		1	90	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001		
とうもろこし (子実) S53年度	1,200 EC	1	89	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001		
		1	80	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001		
とうもろこし (茶葉) H8年度	1,200 EC	1	98	<0.001	<0.001			<0.005	<0.005		
		1	93	<0.001	<0.001			<0.005	<0.005		
水稻 (玄米) S51年度	1,200 ^G	1	115	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
		1	92	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
水稻 (縮わら) S51年度	1,200 ^G	1	115	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		
		1	92	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録ペンディメタリン（除草剤）（平成 19 年 12 月 4 日改訂）：BASF アグロ株式会社、一部公表
- 5 US EPA : Reregistration Eligibility Decision(RED) (1997)
- 6 Australia APVMA : AUSTRALIAN RESIDUES MONOGRAPH FOR PENDIMETHALIN
- 7 ペンディメタリンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 8 食品健康影響評価について（平成 20 年 6 月 2 日付け厚生労働省発食安第 0602006 号）
- 9 ペンディメタリンの追加資料要求事項に対する回答書：BASF ジャパン(株)、2010 年、未公表
- 10 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 10 月 7 日付け府食第 783 号）
- 11 食品健康影響評価について（平成 23 年 1 月 14 日付け 22 消安第 7912 号）
- 12 ペンディメタリンの安全性評価資料（家畜代謝試験、家畜残留試験）：BASF ジャパン(株)、2011 年、未公表
- 13 飼料中有害物質の牛乳への移行調査報告書：社団法人 日本科学飼料協会、2005 年、未公表
- 14 飼料安全性・環境改善対策事業（安全性対策事業）報告書：社団法人 日本科学飼料協会、2002 年、未公表
- 15 食品健康影響評価について（平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 6 号）
- 16 農薬抄録ペンディメタリン（除草剤）（平成 22 年 1 月 20 日改訂）：BASF ジャパン(株)、一部公表予定
- 17 ペンディメタリンの作物残留試験成績（しょうが、そば）：BASF ジャパン(株)、2009、2010 年、未公表

フルオピラム(案)

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フルオピラム [Fluopyram (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

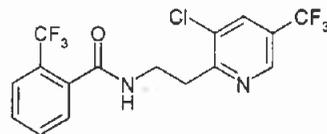
ピリジルエチルアミド系の殺菌剤である。糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素(複合体II)阻害により殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

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

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

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$

分子量 396.72

水溶解度 16mg/L (20°C, pH 6.7)

分配係数 $\log_{10}P_{ow}=3.3$ (24°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、らっかせい、ばれいしょ等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内における使用方法

41.7%フルオピラムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	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~ 700L/10a	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) 海外における使用方法

①41.5%フルオピラムフロアブル(米国)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	作期当たりの総使用量
りんご	Powdery mildew (<i>Podosphaera leucotricha</i>)	2.4-6.84 fl oz/acre (87-249g ai/ha)	収穫7日前 まで	2回以内	合計13.7 fl oz/acre (合計498g ai/ha)
	Scab, leaf (<i>Venturia</i> spp.)	4.0-6.84 fl oz/acre (146-249g ai/ha)			
	Scab, fruit (<i>Venturia</i> spp.)	5.6-6.84 fl oz/acre (204-249g ai/ha)			
	Sooty blotch (<i>Gloeodes pomigena</i>)	6.84fl oz/acre (249g ai/ha)			
	Fly speck (<i>Schizothyrium pomi</i>)				

ai:active ingredient (有効成分)

①41. 5%フルオピラムフロアブル(米国) (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	作期当たりの総使用量
おうとう	Brown rot blossom blight Fruit rot (<i>Monilinia</i> spp.) Shot hole (<i>Wilsonomyces carpophilus</i>) Powdery mildew Rusty spot (<i>Podosphaera</i> spp.) (<i>Sphaerotheca pannosa</i>) Scab (<i>Cladosporium carpophilum</i>) Cherry leaf spot (<i>Blumeriella jaapii</i>) Jacket rot Green fruit rot (<i>Botrytis cinerea</i>)	2.82fl oz/acre (103g ai/ha)	収穫当日 まで		合計 5.64 fl oz/acre (合計 205g ai /ha)
	乾燥豆類				Powdery mildew (<i>Erysiphe pisi</i>) Alternaria leaf spot (<i>Alternaria alternata</i>) Alternaria blight (<i>Alternaria</i> spp.) White mold (<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>) Gray mold (<i>Botrytis cinerea</i>)
らっかせい	Early leaf spot (<i>Cercospora arachidicola</i>) Late leaf spot (<i>Cercosporidium personatum</i>)	5.6-6.84 fl oz/acre (204-249g ai/ha)	収穫 7 日 前まで		合計 13.7 fl oz/acre (合計 498g ai /ha)
ばれいしょ	Early blight (<i>Alternaria solani</i>) White mold (<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>) Botrytis leaf spot (<i>Botrytis cinerea</i>) Silver scurf (<i>Helminthosporium solani</i>)	地上又は灌漑処理： 4.0-5.47 fl oz/acre (146-199g ai/ha) 空中処理：2.82 fl oz/acre (103g ai/ha)	収穫 7 日 前まで		地上又は 灌漑処理： 合計 10.95 fl oz/acre (合計 398g ai /ha)
		地上又は灌漑処理： 5.47fl oz/acre (199g ai/ha) 空中処理：2.82 fl oz/acre (103g ai/ha)			空中処理： 合計 8.46 fl oz/acre (合計 308g ai /ha)

①41. 5%フルオピラムフロアブル(米国) (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	作期当たりの総使用量
いちご	Powdery mildew (<i>Sphaerotheca macularis</i>)	6.84fl oz/acre (249g ai/ha)	点滴灌漑処理： 収穫当日まで 施設処理：収穫前 日まで		合計 13.7 fl oz/acre (合計 498g ai /ha)
てんさい	Cercospora leaf spot (<i>Cercospora beticola</i>) Powdery mildew (<i>Erysiphe polygoni</i>)	3.42fl oz/acre (124g ai/ha)	収穫 7 日まで		合計 6.84 fl oz/acre (合計 249g ai /ha)
ナッツ類	Brown rot blossom blight (<i>Monilinia laxa</i>) (<i>Monilinia fructicola</i>) Shot hole (<i>Wilsonomyces carpophilus</i>) Scab (Almond) (<i>Cladosporium</i> spp.)	3.2-6.84 fl oz/acre (116-249g ai/ha)	収穫 14 日前まで	2 回以内	合計 13.7fl oz/acre (合計 498g ai /ha)
	Botryosphaeria panicle and shoot blight (Pistachio) (<i>Botryosphaeria dothidea</i>) Septoria leaf spot (Pistachio) (<i>Septoria pistaciarum</i>) Alternaria late blight (Pistachio) Alternaria (Almond) (<i>Alternaria alternata</i>) Blossom and shoot blight (Pistachio) (<i>Botrytis cinerea</i>) Powdery mildew (<i>Sphaerotheca pannosa</i>) (<i>Podosphaera tridactyla</i>) (<i>Microsphaera</i> spp.) Jacket rot (<i>Botrytis cinerea</i>) Eastern filbert blight (Filbert) (<i>Anisogramma anomala</i>) Scab (Pecan) (<i>Cladosporium carpophilum</i>)				6.84fl oz/acre (249g ai/ha)
ワイン用 ぶどう	Powdery mildew (<i>Uncinula necator</i>)	2.4-6.84 fl oz/acre (87-249g ai/ha)	収穫 7 日前まで		合計 13.7 fl oz/acre (合計 498g ai /ha)
	Botrytis bunch rot / Gray mold (<i>Botrytis cinerea</i>) Black rot (<i>Guignardia bidwellii</i>)	6.84fl oz/acre (249g ai/ha)			

②500g ai/L フルオピラムフロアブル(グアテマラ共和国)

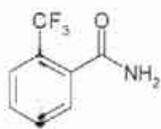
作物名	適用病害虫名	使用量	使用方法	使用時期	使用回数
バナナ	Black sigatoka (<i>Mycosphaerella fijiensis</i>)	150-200mL/ha (75-100g ai/ha)	散布	収穫当日 まで	5回以内

3. 作物残留試験

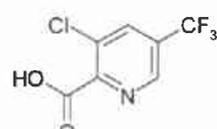
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

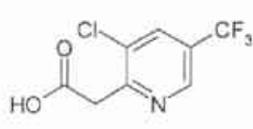
- ・フルオピラム
- ・2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (以下、代謝物 M21 という)
- ・3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
(以下、代謝物 M40 という)
- ・[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]酢酸
(以下、代謝物 M37 という)



代謝物 M21



代謝物 M40



代謝物 M37

②分析法の概要

フルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M40 は、試料からアセトニトリル・水混液で抽出する。フルオピラムを n-ヘキサンに転溶し、ヘキサン/アセトニトリル分配及び PSA カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。代謝物 M21 及び M40 を水層から酢酸エチル・ヘキサン混液に転溶する。代謝物 M21 は、フェニルシリル化シリカゲル (PH) カラムで精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。代謝物 M40 は、ベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲル (SCX) カラム及び NH₂ カラムで精製し、LC-MS で定量する。また、代謝物 M37 は、試料からアルカリ性下メタノールで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及び NH₂ カラムで精製した後、LC-MS で定量する。

または、試料からアセトニトリル・水混液で抽出する。C₁₈ カラム又はグラファイトカーボンカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS)

で定量する。

定量限界 フルオピラム : 0.01~0.05ppm

代謝物 M21 : 0.004~0.02ppm

代謝物 M40 : 0.005~0.025ppm

代謝物 M37 : 0.005~0.025ppm

(2) 作物残留試験結果

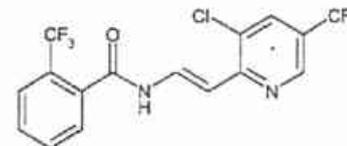
国内で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-2 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

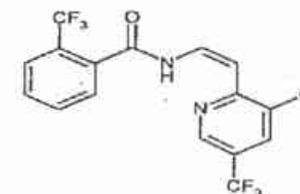
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・フルオピラム
- ・代謝物 M21
- ・N-{(E)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチニル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (以下、代謝物 M02 という)
- ・N-{(Z)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチニル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (以下、代謝物 M03 という)



代謝物 M02



代謝物 M03

②分析法の概要

試料からアセトニトリル・水混液で抽出し、C₁₈カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 フルオピラム : 0.01ppm

代謝物 M21 : 0.01ppm

代謝物 M02+代謝物 M03 : 0.02ppm

(2) 動物飼養試験 (家畜残留試験)

乳牛における残留試験

乳牛に対して、フルオピラムが飼料中濃度として1.5、14.4、44及び133ppm相当を含むゼラチンカプセルを29日間にわたり投与させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるフルオピラム、代謝物M21及び代謝物M02+代謝物M03含量を測定した。

表1. 乳牛の組織中の最大残留 (ppm)

		1.5ppm 投与群	14.4ppm 投与群	44ppm 投与群	133ppm 投与群
筋肉	フルオピラム	nd	<0.01	0.04	0.03
	代謝物 M21	0.02	0.44	0.79	1.5
	代謝物 M02+代謝物 M03	nd	<0.02	0.03	0.04
脂肪	フルオピラム	<0.01	0.07	0.33	0.71
	代謝物 M21	0.01	0.33	0.45	1.1
	代謝物 M02+代謝物 M03	<0.02	0.12	0.32	0.94
肝臓	フルオピラム	0.26	0.98	2.8	4.0
	代謝物 M21	0.1	1.9	3.2	7.0
	代謝物 M02+代謝物 M03	<0.02	0.06	0.13	0.58
腎臓	フルオピラム	nd	<0.01	0.05	0.08
	代謝物 M21	0.03	0.38	0.88	1.6
	代謝物 M02+代謝物 M03	nd	<0.02	0.04	0.15
乳 (平均)	フルオピラム	nd	0.01	0.05	0.12
	代謝物 M21	0.02	0.24	0.57	1.3
	代謝物 M02+代謝物 M03	nd	<0.02	0.03	0.12

上記の結果に関連して、JMPR では乳牛及び肉牛における MTDB^(注) はいずれも 2.48ppm と評価している。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露される最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

(3) 推定残留量

乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最大値) を算出した。結果についてはフルオピラムと代謝物 M21 の合計値で表した。表2を参照。

表2. 畜産物中の推定残留量; 乳牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
牛	0.053	0.049	0.551	0.057	0.037

5. ADIの評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルオピラムに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量: 1.20 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数: 100

ADI: 0.012 mg/kg 体重/day

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

6. 諸外国における状況

2010年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI が設定されている。国際基準はきゅうり、ぶどう等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご、バナナ等に、EU においてアーモンド、おうとう等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

畜産物にあつてはフルオピラムのみとし、畜産物にあつては、フルオピラム及び代謝物 M21 とする。

畜産物に係る国際基準は、フルオピラム及び代謝物 M21 を規制対象としている。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 も規制対象に含めることとし

フルオピラム国内作物残留試験一覧表

農作物	試験 回数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	[74t/5L/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37]
日本なし (果実)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 300L/10a	3回	1, 7, 14, 28, 42日	圃場A: 0.92/0.006*/<0.005/0.007** (3回, 28日) 圃場B: 1.05/0.024*/<0.005/0.016** (3回, 42日)
もも (果肉)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 400L/10a	3回	1, 7, 14, 28, 42日	圃場A: 0.08/0.030*/<0.007**/<0.005 (3回, 28日) (3回, 42日) 圃場B: 0.20/0.022*/<0.005/<0.005** (3回, 28日)
ネクタリン (果実)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 400L/10a	3回	1, 7, 14, 28, 42日	圃場A: 0.50/0.012*/<0.005/- (3回, 14日) 圃場B: 2.42/0.016*/<0.008**/- (3回, 14日) (3回, 28日)
すもも (果実)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 400L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A: 0.23/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B: 0.40/<0.01/<0.01/<0.01
おうとう (果実)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 400L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A: 1.14/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B: 2.10*/<0.01/<0.01/<0.01** (3回, 7日)
ぶどう (果実)	2	41.7%フロアブル	4000倍散布 300L/10a	3回	1, 7, 14, 28, 42日	圃場A: 0.70*/<0.005**/<0.005/<0.005 (3回, 7日) (3回, 42日) 圃場B: 3.55/0.004*/<0.005/<0.005** (3回, 42日)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最長とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見書」）
 表中：最大使用条件下の作物残留試験条件は、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最長の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

た。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてフルオピラム（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

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、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) 注)
国民平均	24.8
幼小児（1～6歳）	65.2
妊婦	17.3
高齢者（65歳以上）	22.0

注) TMDI 試算は、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。

フルオピラム海外作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^(a)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【740c 74/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37】
乾燥豆類 (乾燥子実)	9	500g ai/L フロアブル剤	244~257g ai/ha 91~183L/ha 散布 (計494~507g ai/ha)	2回	14日	圃場A:0.014(※)
					13日	圃場B:0.027(※)
					14日	圃場C:0.011(※)
					14日	圃場D:0.01(※)
					13日	圃場E:0.068(※)
					14日	圃場F:0.01(※)
					0日	圃場G:0.052(※)
					14日	圃場H:0.01(※)
					14, 17, 22日	圃場I:0.017(※) (2回, 22日)
					7日	圃場A:0.01
らっかせい (乾燥子実)	12	500g ai/L フロアブル剤	242~256g ai/ha 92~184L/ha 散布 (計491~510g ai/ha)	2回	6日	圃場B:0.01
					7日	圃場C:0.01
					7日	圃場D:0.02
					7日	圃場E:0.01
					7日	圃場F:0.01
					6, 9, 13日	圃場L:0.01
はれいしよ (塊莖)	16	500g ai/L フロアブル剤	236~263g ai/ha 93~180L/ha 散布 (計489~509g ai/ha)	2回	7日	圃場A~B:0.01(※)
					7日	圃場C:0.016(※)
					7日	圃場D:0.01(※)
					6日	圃場E:0.01(※)
					7日	圃場F:0.01(※)
					7日	圃場G:0.01(※)
					7日	圃場H:0.0068(※)
					7日	圃場I:0.01(※)
					6日	圃場J~K:0.01(※)
					7日	圃場L~N:0.01(※)
7, 14, 21日	圃場O:0.013(2回, 21日) (※)					
7, 14, 21日	圃場P:0.01(※)					
てんさい (根)	12	500g ai/L フロアブル剤	242~258g ai/ha 89~201L/ha 散布 (計492~511g ai/ha)	2回	7日	圃場A:0.02(※)
					7日	圃場B:0.04(※)
					7日	圃場C:0.03(※)
					6日	圃場F:0.04(※)
					7日	圃場G:0.02(※)
					7日	圃場H:0.03(※)
					7日	圃場I~J:0.02(※)
					7日	圃場K:0.04(※)
					5, 13, 19, 27日	圃場L:0.02(※)
					りんご (果実)	17
7日	圃場B:0.0682					
7日	圃場C:0.1958					
7日	圃場D:0.0603					
7日	圃場E:0.1619					
7日	圃場F:0.0657					
7日	圃場G:0.1670					
7日	圃場H:0.0548					
7, 10, 14日	圃場I:0.1055					
7日	圃場J:0.0951					
7日	圃場K:0.1671					
7日	圃場L:0.0740					
7日	圃場M:0.1432					
7日	圃場N:0.0644					
7日	圃場O:0.1271					
7, 10, 14日	圃場P:0.0697(2回, 10日)					
7, 10, 14日	圃場Q:0.2002					

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^(a)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【740c 74/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37】
りんご (果実)	12	500g ai/L フロアブル剤	248~258g ai/ha 1941~2860L/ha 散布 (計495~513g ai/ha)	2回	7日	圃場A:0.1683
					7日	圃場B:0.0849
					7日	圃場C:0.1003
					7日	圃場D:0.0627
					7日	圃場E:0.0758
					7日	圃場F:0.1197
					7日	圃場G:0.2552
					7日	圃場H:0.0714
					7日	圃場I:0.0867
					7日	圃場J:0.0856
7日	圃場K:0.0806					
7日	圃場L:0.0713					
2	500g ai/L フロアブル剤	129~130g ai/ha 480~570L/ha 散布 (計535~536g ai/ha)	2回	7, 10, 14日	圃場A:0.0668	
				7, 10, 14日	圃場B:0.1006	
おうとう (果実)	6	500g ai/L フロアブル剤	260~259g ai/ha 419~624L/ha 散布 (計501~516g ai/ha)	2回	0日	圃場A:0.554(※)
					0日	圃場B:0.558(※)
					0日	圃場C:0.539(※)
					0日	圃場D:0.0662(※)
					0日	圃場E:0.211(※)
					0, 3, 7, 10, 14日	圃場F:0.514(※)
6	500g ai/L フロアブル剤	245~261g ai/ha 1905~2829L/ha 散布 (計498~512g ai/ha)	2回	0日	圃場A:1.174(※)	
				0日	圃場B:0.630(※)	
				0日	圃場C:0.510(※)	
				0日	圃場D:0.155(※)	
				0日	圃場E:0.350(※)	
				0日	圃場F:0.279(※)	
いちご (果実)	10	500g ai/L フロアブル剤	248~262g ai/ha 点滴灌漑処理 (計495~526g ai/ha)	2回	0, 6日	圃場A:0.01
					0, 7日	圃場B:0.10(2回, 7日)
					0, 7日	圃場C:0.06(2回, 7日)
					0, 7日	圃場D:0.02(2回, 7日)
					0, 7日	圃場E:0.01(2回, 7日)
					0, 7日	圃場F:0.01
					0, 7日	圃場G:0.23(2回, 7日)
					0, 7日	圃場H:0.03(2回, 7日)
					0, 7日	圃場I:0.02
					0, 3, 7, 10, 14日	圃場J:0.03(2回, 10日)
いちご (施設)	8	500g ai/L フロアブル剤	250g ai/ha 300~1000L/ha 散布 (計500g ai/ha)	2回	1, 3, 5, 7日	圃場A:0.25/0.01/0.01/0.01
					1, 3, 5, 7日	圃場B:0.79/0.02/0.02/0.01(2回, 5日)
					1, 3, 5, 7日	圃場C:0.28/0.01/0.01/0.01(2回, 3日)
					1, 3, 5, 7日	圃場D:0.12/0.01/0.01/0.01(2回, 3日)
					1, 3, 5, 7日	圃場E:0.26/0.01/0.01/0.01(2回, 3日)
					1, 3, 5, 8日	圃場F:0.16/0.01/0.01/0.01(2回, 8日)
					1, 4, 6, 8日	圃場G:0.33/0.01/0.01/0.01
					1, 3, 5, 7日	圃場H:0.71/0.01/0.01/0.01
ぶどう (果実)	16	500g ai/L フロアブル剤	243~258g ai/ha 438~627L/ha 散布 (計492~513g ai/ha)	2回	7日	圃場A:0.486
					7日	圃場B:0.148
					7日	圃場C:0.320
					7日	圃場D:0.186
					7日	圃場E:0.372
					7日	圃場F:0.099
					7日	圃場G:0.267
					7日	圃場H:0.630
					7日	圃場I:0.209
					7日	圃場J:0.146
7日	圃場K:0.474					
7日	圃場L:0.426					
7日	圃場M:0.518					
6日	圃場N:0.948					
7日	圃場O:0.575					
7, 10, 14日	圃場P:0.747(2回, 10日)					

農作物	試験回数	試験条件			最大残留量 (ppm) (注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【70%以上/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37】
バナナ (果実) (無袋)	14	500g ai/L フロアブル剤	90~112g ai/ha 21.2~62.9L/ha 散布 (計587~624g ai/ha)	6回	0日	圃場A:0.02/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場B:0.21/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場C:0.25/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場D:0.34/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場E:0.18/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場F:0.51/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場G:0.22/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場H:0.05/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場I:0.04/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場J:0.06/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場K:0.05/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場L:0.17/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0.3.5.7日	圃場M:0.04/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0.2.5.6日	圃場N:0.18/<0.01/<0.01/<0.01(※6回,5日)(※)
バナナ (果実) (有袋)	14	500g ai/L フロアブル剤	90~112g ai/ha 21.2~62.9L/ha 散布 (計587~624g ai/ha)	6回	0日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場B:0.04/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場C:0.02/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場D:0.02/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場F:0.02/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場H:0.01/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場I:0.01/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場J:0.01/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場K:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場L:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場M:0.03/<0.01/<0.01/<0.01(※)
					0日	圃場N:0.02/<0.01/<0.01/<0.01(※)
アーモンド (可食部)	5	500g ai/L フロアブル剤	245~252g ai/ha 458~561L/ha 散布 (計490~503g ai/ha)	2回	14日	圃場A:<0.01
					14日	圃場B:<0.01
					14日	圃場C:<0.01
					14日	圃場D:<0.01
					14.21.28日	圃場E:0.018
	5	500g ai/L フロアブル剤	244~250g ai/ha 1956~2799L/ha 散布 (計492~518g ai/ha)	2回	14日	圃場A:<0.01
					14日	圃場B:<0.01
					14日	圃場C:<0.01
					14日	圃場D:<0.01
					14日	圃場E:0.015
ペカン (可食部)	5	500g ai/L フロアブル剤	249~250g ai/ha 385~647L/ha 散布 (計502~513g ai/ha)	2回	14日	圃場A:<0.01
					14日	圃場B:<0.01
					13日	圃場C:<0.01
					12日	圃場D:0.018
					14.21.28日	圃場E:<0.01
	5	500g ai/L フロアブル剤	246~256g ai/ha 1914~2879L/ha 散布 (計499~510g ai/ha)	2回	14日	圃場A:<0.01
					14日	圃場B:<0.01
					13日	圃場C:<0.01
					12日	圃場D:0.031
					14日	圃場E:<0.01

注1) 最大残留量:当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最長とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考)平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における最悪評価の精密化に関する意見書」
 表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最長の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について()内に記載した。

注2) (※)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

農薬名 フルオピラム

(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小豆類	0.09		IT	0.09	アメリカ	【<0.01(n)=0.068(n)=9) (米国乾燥豆類)】
そら豆	0.09		IT	0.09	アメリカ	【<0.01(n)=0.068(n)=9) (米国乾燥豆類)】
らっかせい	0.02		IT	0.02	アメリカ	【<0.01~0.02(n=12) (米国)】
その他の豆類	0.09		IT	0.09	アメリカ	【<0.01(n)=0.068(n)=9) (米国乾燥豆類)】
ばれいしょ	0.02		IT	0.02	アメリカ	【<0.0008(n)=0.016(n)=16) (米国)】
てんさい	0.04		IT	0.04	アメリカ	【0.02(n)=0.04(n)=12)(米国)】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5			0.5		
りんご	0.3		IT	0.30	アメリカ	【0.0548~0.2552(n=31) (米国)】
日本なし	5		申			0.92,1.05(§)
西洋なし	3		申			0.5,2.42(§)
もも	0.5		申			0.08,0.20
ネクタリン	5		申			0.5,2.42(§)
すもも(ブルーンを含む。)	1		申			0.23,0.40
おうとう(チェリーを含む。)	5		申・IT			1.14,2.10
いちご	2		IT	1.5	アメリカ	【<0.01~0.79(n=18)(米国)】
ぶどう	10		申・IT			0.70,3.55(§)
バナナ	1		IT	1.0	アメリカ	【<0.01~0.51(n)=28)(中朝米)】
くり	0.05		IT	0.05	アメリカ	【米国のペカン及びアーモンド参照】
ペカン	0.05		IT	0.05	アメリカ	【<0.01~0.03(n=10)(米国)】
アーモンド	0.05		IT	0.05	アメリカ	【<0.01~0.018(n=10)(米国)】
くるみ	0.05		IT	0.05	アメリカ	【米国のペカン及びアーモンド参照】
その他のナッツ類	0.05		IT	0.05	アメリカ	【米国のペカン及びアーモンド参照】
牛の筋肉	0.1			0.1		【推:0.053】
豚の筋肉	0.1			0.1		【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1			0.1		【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.1			0.1		【推:0.049】
豚の脂肪	0.1			0.1		【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1			0.1		【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.7			0.7		【推:0.551】
豚の肝臓	0.7			0.7		【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.7			0.7		【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.7			0.7		【推:0.057】
豚の腎臓	0.7			0.7		【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.7			0.7		【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.7			0.7		【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	0.7			0.7		【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.7			0.7		【牛の肝臓参照】
乳	0.07			0.07		【推:0.037】
干しぶどう*	20			5		

*「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
 (※)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
 (§)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値設定の根拠とした。
 【作物残留試験】欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。
 *干しぶどうの基準値は、ブドウの作物残留試験データにCodexが用いた加工係数2.9を掛けた数値を元に設定した。

(別紙3)

フルオピラム推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

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
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	10.3	23.0	42.4	40.3
陸棲哺乳類の乳類	0.07	0.0	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

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成23年 3月11日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼 (新規: なし、もも、ネクタリン等)
- 平成23年 6月 8日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成24年 2月29日 インポートトレランス設定の要請 (らっかせい、ばれいしょ、りんご等)
- 平成24年10月 1日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成24年11月20日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成24年11月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
- 廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

答申(案)

フルオピラム

食品名	残留基準値
	ppm
小豆類 ^{注1)}	0.09
そら豆	0.09
らっかせい	0.02
その他の豆類 ^{注2)}	0.09
ばれいしょ	0.02
てんさい	0.04
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5
りんご	0.3
日本なし	3
西洋なし	3
もも	0.5
ネクタリン	5
すもも(プルーンを含む。)	1
おうとう(チェリーを含む。)	5
いちご	2
ぶどう	10
バナナ	1
くり	0.05
ペカン	0.05
アーモンド	0.05
くるみ	0.05
その他のナッツ類 ^{注3)}	0.05
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 ^{注4)} 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	0.7
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 ^{注5)}	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
乳	0.07
干しぶどう	20

※今回基準値を設定するフルオピラムとは、農産物にあつてはフルオピラムのみをいい、畜産物にあつては、フルオピラム及び代謝物M21[2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド]をフルオピラムに換算したものの和をいう。

注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタビア豆、バター豆、ペギア豆、ホホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注2)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注3)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注4)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

農薬評価書

フルオピラム

2012年10月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 吸収.....	8
(2) 分布.....	9
(3) 代謝物同定・定量.....	11
(4) 排泄.....	13
(5) 定量的全身オートラジオグラフィー（ラット）.....	14
(6) 臓器及び組織における代謝（ラット）.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) ぶどう.....	16
(2) ばれいしょ.....	17
(3) いんげんまめ.....	18
(4) 赤ピーマン.....	19
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	22
(2) 好氣的土壌運命試験②.....	22
(3) 好氣的土壌中運命試験③.....	23
(4) 嫌氣的土壌中運命試験.....	24
(5) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験.....	24
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）.....	25

(3) 水中光分解試験(滅菌自然水)	25
5. 土壌残留試験	26
6. 作物等残留試験	26
(1) 作物残留試験	26
(2) 推定摂取量	27
7. 一般薬理試験	27
8. 急性毒性試験	28
(1) 急性毒性試験	28
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験	30
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	30
(2) 90日間亜急性毒性試験(イス)	31
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	32
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	33
(5) 28日間亜急性毒性試験(代謝物M40、ラット)	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1年間慢性毒性試験(イス)	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	34
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	36
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	37
(2) 発生毒性試験(ラット)	38
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	39
13. 遺伝毒性試験	39
14. その他の試験	41
(1) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性に関する試験	41
(2) マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験	42
(3) 28日間亜急性免疫毒性試験	47
III. 食品健康影響評価	48
・別紙1: 代謝物/分解物略称	52
・別紙2: 検査値等略称	54
・別紙3: 国内作物残留試験成績(フルオピラム)	55
・別紙4: 国内作物残留試験(代謝物)	57
・別紙5: 海外作物残留試験	60
・参照	73

<審議の経緯>

2011年	3月	11日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(新規:なし、もも、ネクタリン等)
2011年	6月	8日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安0608第5号)
2011年	6月	10日	関係書類の接受(参照1~63)
2011年	6月	16日	第386回食品安全委員会(要請事項説明)
2012年	2月	27日	第13回農薬専門調査会評価第二部会
2012年	3月	9日	追加資料受理(参照67)
2012年	3月	19日	第14回農薬専門調査会評価第二部会
2012年	4月	20日	追加資料受理(参照68)
2012年	6月	1日	第83回農薬専門調査会幹事会
2012年	7月	24日	第84回農薬専門調査会幹事会
2012年	8月	20日	第443回食品安全委員会(報告)
2012年	8月	21日	から9月19日まで 国民からの御意見・情報の募集
2012年	9月	26日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年	10月	1日	第448回食品安全委員会(報告)
			(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子(委員長)	熊谷 進(委員長)
熊谷 進(委員長代理*)	佐藤 洋(委員長代理)
長尾 拓	山添 康(委員長代理)
野村一正	三森國敏(委員長代理)
畑江敦子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

*: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清

浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
白井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹了***
小林裕子
三枝順三

田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋住
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
奥語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
西川秋住 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介
上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二
三枝順三

佐々木有
代田真理子
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清
長野嘉介
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
福井義浩
藤本成明

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一
松本清司
森田 健
山崎浩史
山手丈至
奥語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

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

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ぶどう、ばれいしょ等)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルオピラム投与による影響は、主に眼(ラット:角膜混濁、網膜退色等)、肝臓(重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等)、腎臓(重量増加、慢性腎症等)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。

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

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

神経毒性、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

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

<第83回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第84回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルオピラム

英名：fluopyram (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

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

英名：N-[2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]ethyl]- α,α,α -trifluoro- σ -toluamide

CAS (No. 658066-95-4)

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

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

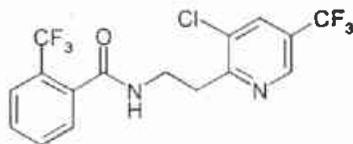
4. 分子式

$C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$

5. 分子量

397

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

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

今回、バイエルクロップサイエンス株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（新規：なし、もも、ネクタリン等）及びインポートトレランス設定（らっかせい、ばれいしょ等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II.1~4〕は、フルオピラムのフェニル基を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]フルオピラム」という。）及びピリジン環の2位と6位を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]フルオピラム」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はフルオピラムに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

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

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

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

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルオピラム					[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム	
	5 (mg/kg 体重) (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 obs} (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_{1/2 obs} : 吸収の半減期、T_{1/2 elim} : 消失の半減期（最終半減期）

② 吸収率

胆汁中排泄試験〔1.(4)〕における尿及び胆汁中排泄率並びに体内分布率より、[phe-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。（参照2、3）

(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能濃度は表2に示されている。

投与放射能は体内に広く分布し、投与168時間後における残留放射能濃度は[phe-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。（参照2、3）

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

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

注) 胆汁排泄試験群においては、投与 48 時間後の値を示す。

*: 反復投与試験群、**: 胆汁中排泄試験群

¹ 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

(3) 代謝物同定・定量

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

尿、胆汁及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

親化合物は尿中及び胆汁中に認められず、[phe-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。

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

表3 尿、胆汁及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

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

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

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

(4) 排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4~6 匹）に [phe-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 4 に示されている。

[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）までに投与放射能はほぼ排泄された。

[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）までに投与放射能はほぼ完全に排出された。（参照 2、3）

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

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

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

(5) 定量的全身オートラジオグラフィ (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、糞及び呼吸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による臓器及び組織中の放射能濃度が測定された。

投与168時間後の糞、尿及び呼吸中への排泄は、[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時間後までの呼吸への排泄は[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能濃度が認められ、[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。(参照4、5)

(6) 臓器及び組織における代謝 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄4匹) に[pyr-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、放射能分布が測定され、尿、血漿、肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪について代謝物が分析された。

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

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

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

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

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

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

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

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

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

各試料中の放射能分布及び代謝物は表5に示されている。

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

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

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

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

表5 各試料中の残留放射能分布及び代謝物（ぶどう）

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

—：検出されず

(2) ばれいしょ

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

各試料中の放射能分布及び代謝物は表6に示されている。

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

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

表6 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (ばれいしよ)

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

(3) いんげんまめ

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

各試料中の放射能分布及び代謝物は表7に示されている。

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

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

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

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

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

表7 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (いんげんまめ)

標識体	採取時期	2回処理4日後				2回処理29日後					
		未成熟豆(莢)		葉		成熟豆(莢無し)		乾燥豆(莢無し)		茎葉(莢を含む)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
[phe- ¹⁴ C]フルオピラム	親化合物	1.31	93.9	34.4	93.8	0.008	11.4	0.015	12.6	14.9	90.2
	M07			0.26	0.7	0.003	4.0	0.003	2.5	0.12	0.7
	M09			0.15	0.4	0.001	1.7	-	-	0.07	0.4
	M10			0.82	2.2	0.002	2.2	-	-	0.68	4.1
	M16			0.11	0.3	0.004	6.0	0.003	2.1	0.09	0.6
	M18			-	-	0.005	6.7	0.013	10.4	-	-
	M21			0.17	0.5	0.036	51.6	0.077	64.0	0.10	0.6
	抽出残渣	0.09	6.1	0.69	1.9	0.003	5.0	0.003	2.7	0.54	3.3
[pyr- ¹⁴ C]フルオピラム	親化合物	3.86	99.3	35.5	92.3	0.008	4.8	0.018	5.7	16.6	87.1
	M07			0.60	1.6	0.007	4.0	0.012	4.0	0.20	1.1
	M09			0.25	0.6	0.002	1.4	0.004	1.3	0.14	0.7
	M10			1.22	3.2	#	#	#	#	0.90	4.7
	M16			0.21	0.5	0.005	2.7	0.005	1.6	0.17	0.9
	M18			-	-	0.008	4.5	0.017	5.6	0.03	0.2
	M33			0.06	0.2	0.003	1.9	0.010	3.1	-	-
	M37			-	-	0.051	29.5	0.070	22.6	0.04	0.2
	M40			0.19	0.5	0.064	31.0	0.100	32.5	0.11	0.6
抽出残渣	0.03	0.7	0.39	1.0	0.003	2.3	0.008	2.6	0.83	4.3	

- : 検出されず

: 複数代謝物画分のHPLC領域に含まれる。

(4) 赤ピーマン

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

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

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

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

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

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

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

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

表 8 各試料中の残留放射能分布及び代謝物（赤ピーマン）

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

注：M38は2異性体の合計値を示した。

—：検出されず /：該当せず

#：代謝物同定用 HPLC 法において検出された（1%TRR 未満）

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

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

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

フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期は表 9 に示されている。

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

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

また、いずれの土壌においても ¹⁴CO₂ が比較的多く生成し、試験終了時に 13.4~16.2% TAR 検出され、揮発性有機物の生成量は 0.1% TAR 以下であった。

好氣的条件下における [phe-¹⁴C]フルオピラムの代謝経路は水酸化による M07 への代謝、次いで M21 へ代謝され、¹⁴CO₂ の生成が認められることから、フェニル基が開裂して二酸化炭素に分解すると推定された。(参照 15)

表 9 フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期

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

(2) 好氣的土壌運命試験②

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

フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期は表 10 に示されている。

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

いずれの土壌においても主要成分は親化合物で試験終了時において、HF 土壌

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

¹⁴CO₂ が試験終了時に AX 土壌で 4.7% TAR、その他の土壌で 18.3~24.0% TAR 認められ、揮発性有機物の生成量は 1.0% TAR 未満であった。

好氣的条件下における [pyr-¹⁴C]フルオピラムの代謝経路は水酸化による M07 への代謝、次いで M40 及び M41 へ代謝され、¹⁴CO₂ の生成が認められることから、ピリジン環が開裂して二酸化炭素に分解されると推定された。(参照 16)

表 10 フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期

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

(3) 好氣的土壌中運命試験③

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

¹⁴CO₂ が比較的多く生成し、[phe-¹⁴C]フルオピラム及び [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において Springfield 土壌で最高 24.4% TAR 及び 27.2% TAR、Porterville 土壌で最高 9.4% TAR 及び 14.0% TAR であり、揮発性有機物の生成量はいずれの処理区においても 0.1% TAR 以下であった。

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

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

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

(4) 嫌氣的土壤中運命試験

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

嫌氣的条件終了時の ¹⁴CO₂の生成量 (好氣的条件からの累積) は [phe-¹⁴C]フルオピラム及び [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において 1.1及び0.8% TARであった。

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

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

フルオピラムは嫌氣的土壤中での分解は僅かであると考えられた。(参照 18)

(5) 土壤吸着試験

5 種類の海外非火山灰土壤 [砂壤土 (ドイツ)、シルト質土壤 (ドイツ)、壤土 (ドイツ)、壤質砂土 (米国) 及び埴壤土 (米国)] 又は国内火山灰土壤 [砂壤土 (茨城)] に [phe-¹⁴C]フルオピラムを添加して土壤吸着性試験が実施された。

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

火山灰土壤においては、 K_{ads} は 14.5 であり、 K_{oc} は 336 であった。

(参照 19、20)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

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

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

滅菌リン酸緩衝液 (pH 7) に [phe-¹⁴C]フルオピラム又は [pyr-¹⁴C]フルオピラムを 1 mg/L となるよう添加し、無菌条件下に、25℃で 13 日間、キセノンランプ光 [光強度: 516 W/m²([phe-¹⁴C]フルオピラム処理区)、521 W/m²([pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区)、波長範囲: 290~800 nm] を照射して水中光分解試験が実施された。

フルオピラムの推定半減期は表 11 に示されている。

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

表 11 フルオピラムの推定半減期 (滅菌緩衝液)

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

*: 北緯 35° (東京) の春 (4~6 月) の自然太陽光下での推定値

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

滅菌自然水 [河川水 (ドイツ)、pH 8.1] に [phe-¹⁴C]フルオピラム又は [pyr-¹⁴C]フルオピラムを 1 mg/L で添加し、無菌条件下に、25℃で 8 日間、キセノンランプ光 (光強度: 851 W/m²、波長範囲: 290~800 nm) を照射し水中光分解試験が実施された。

フルオピラムの推定半減期は表 12 に示されている。

照射区に [phe-¹⁴C]フルオピラム及び [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において ¹⁴CO₂ が 0.6 及び 0.1% TAR 認められた。試験終了時に親化合物は [phe-¹⁴C]フルオピラム及び [pyr-¹⁴C]フルオピラム処理区において 84.4% TAR 及び 83.6% TAR 残存し、分解物として M43 が両標識体処理区で最高 1.2% TAR 認められた。そのほかに、10~12 種類の未同定分解物が認められたが、単一化合物として 5.5% TAR 以下であった。暗対照区において揮発性物質は検出されず、[phe-¹⁴C]フルオピラム処理区において 1 種類の 0.9% TAR 以下の未同定分解物が認められた。

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

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

い分解物の割合が増加する可能性が考えられた。(参照 23)

表 12 フルオピラムの推定半減期 (滅菌自然水)

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

a: 東京の4月の全日射量及び全波長の放射照度に対する300~800nmの放射照度の比率に基づく推定値

b: 北緯35°(東京)の春(4~6月)の自然太陽光下での推定値

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土(茨城)及び風積・壤質砂土(宮崎)を用いてフルオピラム、M21及びM40を分析対象化合物とした土壌残留試験(圃場)が実施された。結果は表13に示されている。(参照24)

表 13 土壌残留試験成績

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

41.7%フロアブル剤を使用。

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

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、日本なし、もも、ネクタリン、すもも、おうとう及びぶどうを用いてフルオピラムを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。フルオピラムの最大残留量は、散布1日後に収穫されたぶどう(デラウェア)の3.55 mg/kgであった。

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

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

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

(2) 推定摂取量

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

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、フルオピラムが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたすべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 14 食品中より摂取されるフルオピラムの推定摂取量

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

・「ff」: 平成10~12年の国民栄養調査(参照64~66)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)

・「摂取量」: 残留値から求めたフルオピラムの推定摂取量(µg/人/日)

・ぶどうはデラウェアの果実のデータを用いた。

7. 一般薬理試験

フルオピラムのラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表15に示されている。(参照26)

表 15 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 4 雌 4	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	雄: 320 雌: 51.2	雄: 800 雌: 128	雄: 800 mg/kg 体重以上で正向反射低下、握力の低下 雌: 128 mg/kg 体重以上で正向反射低下
	抗痙攣	ICR マウス	雄 6 雌 6	雄: 0, 128, 320, 800, 2,000 雌: 0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	320	800	雄: 2,000 mg/kg 体重で強直性伸展痙攣発現低下。 800 mg/kg 体重で同症状の低下傾向 雌: 800 mg/kg 体重以上で強直性伸展痙攣発現低下 影響なし
	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	-
腎泌尿器系	尿、電解 質排泄	SD ラット	雌 6	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	51.2	128	128~800 mg/kg 体重で尿量増加、 320 mg/kg 体重で K ⁺ 排泄量高値

溶媒: 2% Cremophor EL 溶液を用いた。

-: 最小作用量は設定されず

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

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

(参照 27、28、29)

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ¹⁾ (毒性等級法)	Wistar ラット 雌各 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³) >5,110		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

1): 溶媒は 2% Cremophor EL 水溶液

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

表 17 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

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

溶媒: 1% メチルセルロース

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

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

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

急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

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

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

表 18 急性神経毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	<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)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

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

表 19 90 日間亜急性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

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

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

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

本試験において、1,000 ppm 投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 12.5 mg/kg 体重/日、雌: 14.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

表 20 90 日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<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 TSH、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

(2) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体:0、800、5,000 及び 20,000/10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。20,000/10,000 ppm 投与群においては、投与 14 日間は 20,000 ppm で投与し、嗜好性が悪かったので、15 日以降投与終了時まで 10,000

² 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

ppm に減量した。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

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

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

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000/10,000 ppm	<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 肝絶対及び比重量増加 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 23 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

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

表 24 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<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 IIb、IIc、MCV 及び MCH 減少 Glu 減少 T.Chol、TP 及び TG 増加 肝絶対及び比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

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

表 25 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<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

(5) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M40、ラット)

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

表 26 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

すべての試験項目において毒性所見は認められなかったため、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。(参照 39)

1.1 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0, 100, 400及び2,000 ppm:平均検体摂取量は表27を参照)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表27 1年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表28に示されている。

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

表28 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<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29参照]投与による2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験が実施された。雄の750/375 ppm 投与群は750 ppm で開始されたが、死亡率が高かったため投与85週より375 ppm で投与された。

表29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

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

/:該当せず

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

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

1,500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。

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

表30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm		<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集、肝細胞好酸性変異細胞集、肝細胞空胞化、有糸分裂像増加、多核肝細胞、肝細胞単細胞壊死、肝細胞褐色色素沈着、クッパー細胞内褐色色素沈着、小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化及び髓外造血亢進 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	・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巢 ・腎近位尿管内硝子滴、尿管細胞肥大及び髓質尿管拡張 ・精巣動脈炎/動脈周囲炎	・甲状腺コロイド変化
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

表 31 腫瘍性病変の発生頻度

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

a：1動物に癌及び腺腫の両方が認められた。

*：P<0.05、(Logistic Regression tests)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

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

表 32 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

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

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

750 ppm 投与群雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加した。

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

5.3 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 42)

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

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

表 34 腫瘍性病変の発生頻度

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

*：P<0.05 (Logistic Regression tests)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

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

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

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

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

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,200 ppm	<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 肺胞マクロファージ出現増加
	220 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,200 ppm	<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 37 に示されている。

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

表 37 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 補正体重増加量[#]抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量低下 小葉中心性肝細胞肥大 肝絶対及び比重量増加 	150 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

#: 補正体重増加量=妊娠 0~21 日の増体重-妊娠子宮重量

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

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

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

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、体重増加抑制等が認められ、胎児において体重の低値が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 45)

13. 遺伝毒性試験

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

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

表 38 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験	<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	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞株	①4~256 µg/mL (+/-S9) ②4~256 µg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	250~1,000 mg/kg (腹腔内 2 回投与) (最終投与 24 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

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

試験結果は表 39 に示されており、すべて陰性であった。(参照 51~53)

表 39 遺伝毒性試験概要 (代謝物 M40)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 (CM891) 株)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	①739~2,256 µg/mL (3 時間処理; S9) ②379~2,256 µg/mL (3 時間処理; +S9) ③321~723 µg/mL (20 時間処理; S9) ④1,001~2,256 µg/mL (3 時間処理; +S9)	陰性
	<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	①16~5,000 µg/mL (+/-S9) ②16~4,000 µg/mL (+/-S9)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性に関する試験

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

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

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

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

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

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

表 40 ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性の結果概要

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

— : 該当せず

: 対照群に対する割合 (%)

* : p<0.05, ** : p<0.01 (T test)

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

(2) マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験

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

目的で実施された。

① 甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害 (in vitro) 試験

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

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

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

② マウスを用いた肝薬物酵素誘導、肝肥大及びホルモン測定に関する試験

甲状腺腫瘍の発生機序を検索する目的で実施された。

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

本試験結果概要は表 41 に示されている。

フルオピラムは肝臓における薬物代謝酵素 (シトクロム P-450 酵素) を誘導し、T₄ の低下及び TSH を上昇させた。フェノバルビタール投与群においても同様な影響が認められた。(参照 57、58)

表 41 マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験結果概要

検体		フルオピラム		フェノバルビタール				
投与方法		混餌		強制経口投与				
投与期間		3 又は 14 日間						
用量		0 ppm	2,000 ppm (308~314 mg/kg 体重/日)	0 mg/kg 体重/日	80 mg/kg 体重/日			
体重		—	影響なし	—	体重増加抑制			
摂餌量		—	低下	—	低下			
T ₃ (nmol/L)	3 日間	1.62	1.64	1.72	1.54*			
	14 日間	1.45	1.52	1.62	1.57			
T ₄ (nmol/L)	3 日間	43.7	30.7**	37	27**			
	14 日間	38.1	27.7**	32	26*			
TSH (ng/L)	3 日間	3.81	4.48**	4.4	4.4			
	14 日間	3.81	4.09*	4.5	4.9*			
肉眼的検査	肝臓	腫大	3 日間	0/15	15/15**	0/15	1/15	
			14 日間	0/15	13/15**	1/15	12/15**	
	暗調化	3 日間	0/15	1/15	0/15	6/15**		
		14 日間	1/15	14/15**	0/15	4/15*		
臓器重量	肝臓	実重量	3 日間	—	159**.*	—	105#	
			14 日間	—	159**.*	—	122**.*	
	比重量	3 日間	—	161**.*	—	111**.*		
		14 日間	—	161**.*	—	123**.*		
病理組織学的検査	肝臓	肝細胞肥大	3 日間	0/5	5/5**	0/5	4/5*	
		単細胞壊死	3 日間	0/5	1/5	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 42 に示されている。

3 日間投与群においては、いずれの検査時期においても対照群より低値を示し、4 日間投与群では、フルオピラムは有意にマウス血中 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。(参照 59、60)

表 42 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**	42	51
	2 時間	43	54
	4 時間	51	58
	6 時間	53	69
	24 時間	73	86
投与方法		混餌	強制経口投与
投与期間		4 日間	
用量		2,000 ppm	80 mg/kg 体重/日
全血中放射能活性	40 分	31*	54*
	1 時間 30 分	38*	63*
	4 時間	44*	68*
	24 時間	66*	68*

* : p<0.01 (T test), ** : 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 43 に示されている。

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

表 43 マウス肝臓における遺伝子転写物の定量結果（対照群比：%）

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

*: p<0.05, **: p<0.01 (T test)

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

³ 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.

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

(3) 28 日間亜急性免疫毒性試験

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

表 44 28 日間亜急性免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

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

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオピラム」の食品健康影響評価を実施した。

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

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

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

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

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

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

神経毒性、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

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

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

各試験における無毒性量等は表45に示されている。

食品安全委員会は、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/口を一日摂取許容量(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