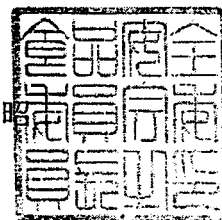


府食第 41 号
平成 18 年 1 月 19 日

厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 16 年 10 月 29 日付け厚生労働省発食安第 1029001 号をもって貴省から当委員会に対して求められたフロニカミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

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

農薬評価書

フロニカミド

2006年1月

食品安全委員会

目次

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

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

<検討の経緯及び予定>

- 2004年 5月 27日 農薬登録申請
2004年 10月 29日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1029001号）（参照1～60）
2005年 11月 2日 同接受
2004年 11月 4日 食品安全委員会第68回会合（要請事項説明）（参照61）
2004年 12月 15日 農薬専門調査会第21回会合（参照62）
2005年 6月 6日 追加資料提出（参照63）
2005年 7月 20日 農薬専門調査会第33回会合（参照64）
2005年 9月 20日 追加資料提出（参照65）
2005年 11月 16日 農薬専門調査会第38回会合（参照66）
2005年 12月 15日 食品安全委員会第124回会合（報告）
2005年 12月 15日より2006年 1月 11日 国民からの意見聴取
2006年 1月 18日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

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

*：2005年10月～

要 約

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

評価に供した試験成績は、動物代謝(ラット)、植物代謝(小麦、ばれいしょ、もも)、土壌中運命、水中加水分解、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(マウス、ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、催奇形性、神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、マウスで肺腺腫及び肺癌が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられる。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の7.32mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.073mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：フロニカミド

英名：flonicamid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-シアノメチル-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド

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

CAS(No. 158062-67-0)

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

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

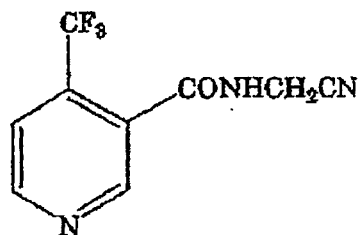
4. 分子式



5. 分子量

229.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

諸外国では米国(非食用作物)、英国(食用作物)で登録されている。

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

II. 試験結果概要

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

代謝物/分解物及び検査値等の略称は、別紙 1 及び 2 に示した。

1. ラットにおける動物体内運命試験

(1) 薬物動態

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

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

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量	低用量 (2mg/kg 体重)		高用量 (400mg/kg 体重)	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)*	0.4	0.4	0.9	0.5
C _{max} (µg /mL) *	2.07	2.11	250	368
T _{1/2} (hr) *	5.20	4.48	11.6	6.79

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

(2) 排泄・分布 (単回投与)

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

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

単回投与における組織分布は、表 2 に示すとおりであった。

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

表 2 主要組織の残留放射能濃度

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

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

※低用量：投与0.5時間後(雌雄)、高用量：3時間後(雄)、1時間後(雌)

注) 残留放射能濃度はフロニカミド換算濃度(μg/g)

(3) 排泄・分布(反復経口)

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

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

反復経口投与における組織分布は、表3に示すとおりであった。

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

表3 主要組織の残留放射能濃度

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

※雌雄：投与0.5時間後

注) 残留放射能濃度はフロニカミド換算濃度(μg/g)

(4) 胆汁排泄

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

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

表4 投与48時間後の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

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

*ケージ洗浄液を含む

(5) 代謝物同定・定量

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

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

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

表5 尿、糞、胆汁及び肝臓中における代謝物

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

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

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

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

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

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 6 に示すとおり。

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

表 6 各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物

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

(2) ばれいしょ

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

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

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 7 に示すとおり。

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

表 7 各試料中の総残留放射能 (TRR) 及び代謝物

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

注)PM-1a、PM-1b、PM-3aは、未同定物質を示す。

(3) もも

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

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

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

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 8 に示すとおり。

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

表 8 各試料中の総残留放射能 (TRR) 及び代謝物

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

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

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌

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

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

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

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

(2) 土壌吸脱着試験

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

$K_{\text{ads}}=0.083\sim 0.558$ 、 $K_{\text{adsOC}}=5\sim 12$ であり、Freundlich の吸着等温式を用いた場合は、 $K_{\text{Fads}}=0.072\sim 0.603$ 、 $K_{\text{FadsOC}}=5\sim 11$ 、脱着等温式を用いた場合は $K_{\text{Fdes}}=0.138\sim 1.401$ 、 $K_{\text{FdesOC}}=8\sim 21$ であった。(参照 11)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -フロニカミドを pH4、5、7 及び 9 の各緩衝液に 1mg/L となるように加えた後、

25±1℃(pH5、7及び9)、50±1℃(pH4、5、7及び9)及び40±1℃(pH9)の暗条件下でインキュベートし、フロニカミドの加水分解試験が実施された。

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

(2) 水中光分解試験

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

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

(3) 水中光分解試験(蒸留水、河川水)

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

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

5. 作物残留試験

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

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

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

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

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

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

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

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

6. 土壌残留試験

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

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

表10 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	フロニカミド	フロニカミド 及び分解物
容器内試験	0.3 mg/kg	火山灰軽植土	1.2日	2.0日
		沖積灰褐色系壤土	0.8日	1.3日
圃場試験	300 $\text{g ai}/\text{ha}$	火山灰軽植土	3.5日	5.9日
		沖積灰褐色系壤土	2.7日	2.8日

*容器内試験で純品、圃場試験で顆粒水和剤を使用

7. 一般薬理試験

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

(参照 19)

表 11 一般薬理試験

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

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

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

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

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

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

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

(2) 急性神経毒性試験(ラット)

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

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

なお、1000mg/kg体重投与群の雄一匹が投与翌日に死後発見された。

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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

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

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

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

表12 マウス90日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた主な所見は表13に示すとおり。

本試験において1000ppm以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、7000ppm投与群の雌で肝及び脾比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で100ppm

(15.3mg/kg 体重/日)、雌で 1000ppm (192mg/kg 体重/日) であると考えられた。
(参照 31)

表 13 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

表 14 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた主な所見は表 15 に示すとおり。

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

本試験において 1000ppm 投与群雄で腎尿細管好塩基性変化及び顆粒状尿円柱等が、5000ppm 投与群雌で腎近位尿細管細胞空胞化等が認められたため、無毒性量は雄で 200ppm (12.1mg/kg 体重/日)、雌で 1000ppm (72.3mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

¹ 体重比重量を比重量という。(以下同じ)

表 15 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

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

※：腎近位尿細管硝子滴沈着が 200ppm 以上の雄で認められているが、 α_2u グロブリンの沈着が確認されており種特異的变化であることから、無毒性量の根拠とはしなかった。

(3) 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

表 16 代謝物 C のラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

全ての投与群において、代謝物 C 投与による影響は認められなかった。

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

(4) 代謝物 E の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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