



府食第489号
平成30年7月24日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成29年11月22日付け厚生労働省発生食1122第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルピリミンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フルピリミンの一日摂取許容量を0.011 mg/kg 体重/日、急性参照用量を0.08 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

フルピリミン

2018年7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..... | 6 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 7 |
| 1. 用途..... | 7 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 7 |
| 3. 化学名..... | 7 |
| 4. 分子式..... | 7 |
| 5. 分子量..... | 7 |
| 6. 構造式..... | 7 |
| 7. 開発の経緯..... | 7 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 9 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 9 |
| (1) ラット..... | 9 |
| (2) ヤギ..... | 17 |
| (3) ニワトリ..... | 19 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 22 |
| (1) 水稻..... | 22 |
| (2) キャベツ..... | 23 |
| (3) トマト..... | 24 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 25 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験..... | 25 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験..... | 26 |
| (3) 嫌氣的土壌中運命試験（分解物 A）..... | 27 |
| (4) 土壌吸脱着試験..... | 28 |
| 4. 水中運命試験..... | 28 |
| (1) 加水分解試験..... | 28 |
| (2) 水中光分解試験..... | 30 |
| 5. 土壌残留試験..... | 31 |
| 6. 作物等残留試験..... | 31 |
| (1) 作物残留試験..... | 31 |
| (2) 畜産物残留試験..... | 32 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| (3) 魚介類における最大推定残留値 | 32 |
| (4) 推定摂取量 | 33 |
| 7. 一般薬理試験 | 33 |
| 8. 急性毒性試験 | 34 |
| (1) 急性毒性試験 | 34 |
| (2) 急性神経毒性試験 | 36 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 36 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 36 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) | 36 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(マウス) | 38 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 39 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 40 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(ラット) | 40 |
| (2) 1年間慢性毒性試験(イヌ) | 41 |
| (3) 2年間発がん性試験(ラット) | 42 |
| (4) 18か月間発がん性試験(マウス) | 44 |
| 12. 生殖発生毒性試験 | 45 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット) | 45 |
| (2) 発生毒性試験(ラット) | 47 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ) | 47 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 48 |
| 14. その他の試験 | 49 |
| (1) 脂肪蓄積に関する回復性検討試験(ラット) | 49 |
| (2) 肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験(ラット) | 50 |
| III. 食品健康影響評価 | 52 |
| ・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称 | 57 |
| ・別紙2: 検査値等略称 | 58 |
| ・別紙3: 作物残留試験成績 | 60 |
| ・別紙4: 畜産物残留試験成績 | 63 |
| ・別紙5: 推定摂取量 | 64 |
| ・参照 | 65 |

＜審議の経緯＞

- 2017年 9月 20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：水稻）及び魚介類への基準値設定依頼
- 2017年 11月 22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（厚生労働省発生食 1122 第7号）、関係書類の接受（参照1～52）
- 2017年 11月 28日 第675回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2018年 3月 5日 第73回農薬専門調査会評価第一部会
- 2018年 4月 18日 第159回農薬専門調査会幹事会
- 2018年 5月 8日 第695回食品安全委員会（報告）
- 2018年 5月 9日から6月7日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2018年 7月 12日 第161回農薬専門調査会幹事会
- 2018年 7月 18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
- 2018年 7月 24日 第706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＞

- | (2018年6月30日まで) | (2018年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 佐藤 洋（委員長） | 佐藤 洋（委員長） |
| 山添 康（委員長代理） | 山本茂貴（委員長代理） |
| 吉田 緑 | 川西 徹 |
| 山本茂貴 | 吉田 緑 |
| 石井克枝 | 香西みどり |
| 堀口逸子 | 堀口逸子 |
| 村田容常 | 吉田 充 |

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2018年3月31日まで)

・幹事会

- | | | |
|------------|-------|-------|
| 西川秋佳（座長） | 三枝順三 | 長野嘉介 |
| 納屋聖人（座長代理） | 代田眞理子 | 林 真 |
| 浅野 哲 | 清家伸康 | 本間正充* |
| 小野 敦 | 中島美紀 | 與語靖洋 |

・評価第一部会

- | | | |
|----------|-------|------|
| 浅野 哲（座長） | 桑形麻樹子 | 平林容子 |
|----------|-------|------|

| | | |
|-------------|-------|-------|
| 平塚 明 (座長代理) | 佐藤 洋 | 本多一郎 |
| 堀本政夫 (座長代理) | 清家伸康 | 森田 健 |
| 相磯成敏 | 豊田武士 | 山本雅子 |
| 小澤正吾 | 林 真 | 若栗 忍 |
| ・評価第二部会 | | |
| 三枝順三 (座長) | 高木篤也 | 八田稔久 |
| 小野 敦 (座長代理) | 中島美紀 | 福井義浩 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 中島裕司 | 本間正充* |
| 腰岡政二 | 中山真義 | 美谷島克宏 |
| 杉原数美 | 根岸友恵 | 義澤克彦 |
| ・評価第三部会 | | |
| 西川秋佳 (座長) | 加藤美紀 | 高橋祐次 |
| 長野嘉介 (座長代理) | 川口博明 | 塚原伸治 |
| 與語靖洋 (座長代理) | 久野壽也 | 中塚敏夫 |
| 石井雄二 | 篠原厚子 | 増村健一 |
| 太田敏博 | 代田眞理子 | 吉田 充 |

* : 2017年9月30日まで

(2018年4月1日から)

| | | |
|-------------|-------|-------|
| ・幹事会 | | |
| 西川秋佳 (座長) | 代田眞理子 | 本間正充 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 清家伸康 | 松本清司 |
| 赤池昭紀 | 中島美紀 | 森田 健 |
| 浅野 哲 | 永田 清 | 與語靖洋 |
| 小野 敦 | 長野嘉介 | |
| ・評価第一部会 | | |
| 浅野 哲 (座長) | 篠原厚子 | 福井義浩 |
| 平塚 明 (座長代理) | 清家伸康 | 藤本成明 |
| 堀本政夫 (座長代理) | 豊田武士 | 森田 健 |
| 赤池昭紀 | 中塚敏夫 | 吉田 充* |
| 石井雄二 | | |
| ・評価第二部会 | | |
| 松本清司 (座長) | 桑形麻樹子 | 山手丈至 |
| 平林容子 (座長代理) | 中島美紀 | 山本雅子 |
| 義澤克彦 (座長代理) | 本多一郎 | 若栗 忍 |
| 小澤正吾 | 増村健一 | 渡邊栄喜 |
| 久野壽也 | | |

・評価第三部会

| | | |
|--------------|------|------|
| 小野 敦 (座長) | 佐藤 洋 | 中山真義 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 杉原数美 | 八田稔久 |
| 美谷島克宏 (座長代理) | 高木篤也 | 藤井咲子 |
| 太田敏博 | 永田 清 | 安井 学 |
| 腰岡政二 | | |

・評価第四部会

| | | |
|-------------|-------|------|
| 本間正充 (座長) | 加藤美紀 | 玉井郁巳 |
| 長野嘉介 (座長代理) | 川口博明 | 中島裕司 |
| 與語靖洋 (座長代理) | 代田眞理子 | 西川秋佳 |
| 乾 秀之 | 高橋祐次 | 根岸友恵 |

* : 2018年6月30日まで

<第73回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

| | |
|------|------|
| 赤池昭紀 | 藤本成明 |
|------|------|

<第159回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

| | | |
|------|------|-----|
| 上路雅子 | 三枝順三 | 林 真 |
|------|------|-----|

<第161回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

| | | |
|------|------|-----|
| 上路雅子 | 三枝順三 | 林 真 |
|------|------|-----|

要 約

殺虫剤「フルピリミン」(CAS No.1689566-03-7)について、各種資料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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(水稻、キャベツ等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(マウス及びラット)、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、フルピリミン投与による影響は、主に肝臓(小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞壊死等)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等:ラット)に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計、並びにマウスの雄で肝細胞腺腫及び癌の合計、雌で肝細胞腺腫の発生頻度の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。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、産児数の減少等が認められた。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフルピリミン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発がん性試験の 1.12 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 0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フルピリミンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 8 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 0.08 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)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：フルピリミン

英名：flupyrimin

3. 化学名

IUPAC

和名：N[(E)-1-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)ピリジン-2(1H)-イリデン]-2,2,2-トリフルオロアセタミド

英名：N[(E)-1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)pyridin-2(1H)-ylidene]-2,2,2-trifluoroacetamide

CAS (No. 1689566-03-7)

和名：[N(E)]-N-[1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2(1H)-ピリジニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセタミド

英名：[N(E)]-N-[1-[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl]-2(1H)-pyridinylidene]-2,2,2-trifluoroacetamide

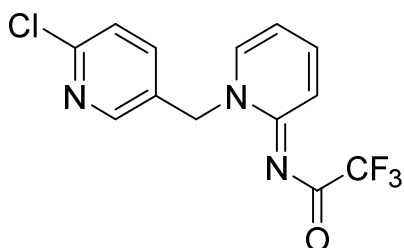
4. 分子式

$C_{13}H_9ClF_3N_3O$

5. 分子量

315.68

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルピリミンは、Meiji Seika ファルマ株式会社により開発された殺虫剤で、ニ

コチン性アセチルコリン受容体に作用することにより殺虫効果を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：水稻）及び魚介類への基準値設定の要請がなされている。海外での登録はなされていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、フルピリミンの 2-トリフルオロアセトアミドピリジン環の 2 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pta- ^{14}C]フルピリミン」という。）、6-クロロピリジン環の 2 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[cpd- ^{14}C]フルピリミン」という。）、代謝物 A のアミノピリジン環の 2 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pa- ^{14}C]A」という。）並びに 6-クロロピリジン環の 2 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[cp- ^{14}C]A」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比放射能（質量放射能）からフルピリミンの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在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) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に [pta- ^{14}C]フルピリミン又は [cpd- ^{14}C]フルピリミンを 2 mg/kg 体重（以下 [1. (1)]において「低用量」という。）又は 50 mg/kg 体重（以下 [1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

薬物動態学的パラメータは、標識体及び性別による差は認められなかった。低用量群においては投与 0.5~1 時間で、高用量群においては投与 2~4 時間で C_{\max} に達し、 $T_{1/2}$ は、低用量群においては 3.95~89.8 時間、高用量群においては 3.29~34.6 時間であった。高用量群の C_{\max} は低用量群の 12.8~17.3 倍、AUC は 29.7~40.1 倍であり、投与量に比例しなかった。（参照 2、3）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

| 標識体 | 試料 | 投与量 | 2 mg/kg 体重 | | 50 mg/kg 体重 | |
|--------------------------------------|----|------------------------------|------------|------|-------------|------|
| | | 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| [pta- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 全血 | T _{max} (hr) | 1 | 1 | 4 | 4 |
| | | T _{1/2} (hr) | 11.6 | 89.8 | 14.0 | 34.6 |
| | | C _{max} (µg/g) | 1.03 | 1.23 | 17.1 | 16.0 |
| | | AUC _{0-∞} (hr・µg/g) | 5.41 | 11.4 | 208 | 261 |
| | 血漿 | T _{max} (hr) | 1 | 1 | 2 | 4 |
| | | T _{1/2} (hr) | 3.95 | 29.9 | 3.87 | 14.1 |
| | | C _{max} (µg/g) | 1.22 | 1.49 | 21.1 | 19.1 |
| | | AUC _{0-∞} (hr・µg/g) | 6.41 | 11.4 | 223 | 332 |
| [cpd- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 全血 | T _{max} (hr) | 1 | 0.5 | 4 | 4 |
| | | T _{1/2} (hr) | 32.9 | 23.3 | 12.7 | 33.3 |
| | | C _{max} (µg/g) | 1.02 | 1.48 | 15.1 | 20.4 |
| | | AUC _{0-∞} (hr・µg/g) | 6.27 | 5.92 | 179 | 235 |
| | 血漿 | T _{max} (hr) | 1 | 0.5 | 4 | 4 |
| | | T _{1/2} (hr) | 4.41 | 4.78 | 3.29 | 3.30 |
| | | C _{max} (µg/g) | 1.50 | 2.04 | 20.3 | 28.9 |
| | | AUC _{0-∞} (hr・µg/g) | 7.01 | 7.47 | 222 | 294 |

・ AUC_{0-∞} : 無限時間における値

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]における尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス¹中放射能から推定された投与後 48 時間の吸収率は、低用量群では少なくとも 99.4%、高用量群では少なくとも 95.8%であると算出された。(参照 2、4)

② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pta-¹⁴C]フルピリミン又は[cpd-¹⁴C]フルピリミンを低用量又は高用量で単回経口投与して、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。

組織中残留放射能の分布に標識体及び性別による差は認められず、組織中残留放射能濃度は、低用量群及び高用量群において肝臓及び腎臓に高く認められたが、いずれの投与群においても投与 72 時間後には全ての組織中残留放射能濃度が顕著に低下した。(参照 2、3)

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。）。

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 | T _{max} 付近* | 24 時間後 | 72 時間後 |
|--------------------------------------|-------------------|----|--|--|---|
| [pta- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 2 | 雄 | 膀胱(5.75)、肝臓(4.59)、腎臓(3.73)、副腎(2.39)、膵臓(2.12)、甲状腺(2.02)、前立腺(1.99)、腸間膜リンパ節(1.93)、脂肪(1.86)、肺(1.72)、血漿(1.55) | 腎臓(0.289)、肝臓(0.167)、膀胱(0.032)、カーカス(0.032)、副腎(0.030)、甲状腺(0.029)、肺(0.024)、前立腺(0.019)、皮膚(0.019)、脾臓(0.017)、全血(0.015)、血漿(0.015) | 肝臓(0.095)、腎臓(0.064)、甲状腺(0.026)、副腎(0.015)、赤血球(0.012)、肺(0.009)、全血(0.009)、カーカス(0.009)、脾臓(0.008)、膀胱(0.007)、皮膚(0.007)、血漿(0.006) |
| | | 雌 | 肝臓(4.23)、腎臓(3.70)、膀胱(2.66)、副腎(2.46)、脂肪(1.80)、腸間膜リンパ節(1.75)、甲状腺(1.69)、膵臓(1.65)、卵巣(1.64)、血漿(1.62) | 腎臓(0.577)、肝臓(0.432)、副腎(0.074)、肺(0.067)、甲状腺(0.066)、子宮(0.055)、全血(0.053)、脾臓(0.049)、膀胱(0.045)、血漿(0.045) | 肝臓(0.226)、腎臓(0.136)、甲状腺(0.047)、副腎(0.046)、肺(0.029)、脾臓(0.028)、血漿(0.028) |
| | 50 | 雄 | 腎臓(57.3)、肝臓(55.9)、膀胱(44.2)、副腎(38.1)、肺(31.7)、腸間膜リンパ節(30.7)、前立腺(29.9)、脂肪(29.5)、甲状腺(27.8)、膵臓(25.3)、精巣上体(22.3)、心臓(20.8)、血漿(19.7) | 肝臓(14.8)、腎臓(10.9)、膀胱(4.43)、副腎(2.03)、前立腺(1.93)、甲状腺(1.66)、カーカス(1.66)、肺(1.45)、血漿(1.34) | 肝臓(3.63)、腎臓(1.81)、甲状腺(0.425)、副腎(0.409)、赤血球(0.332)、肺(0.323)、カーカス(0.321)、全血(0.264)、皮膚(0.202)、膀胱(0.194)、脾臓(0.164)、血漿(0.153) |
| | | 雌 | 膀胱(58.2)、肝臓(53.0)、腎臓(44.4)、腸間膜リンパ節(39.1)、副腎(30.3)、膵臓(25.9)、卵巣(25.0)、脂肪(22.9)、甲状腺(20.8)、肺(20.3)、血漿(18.9) | 腎臓(16.0)、肝臓(8.79)、副腎(2.77)、膵臓(2.22)、肺(2.20)、血漿(2.07) | 肝臓(4.91)、腎臓(2.80)、副腎(1.00)、甲状腺(0.702)、肺(0.694)、血漿(0.601) |
| [cpd- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 2 | 雄 | 腎臓(6.0)、肝臓(5.89)、骨髄(5.11)、甲状腺(4.76)、副腎(3.82)、脳下垂体(3.44)、膀胱(3.03)、脂肪(2.35)、膵臓(2.27)、肺(2.21)、腸間膜リンパ節(2.11)、血漿(1.92) | 腎臓(0.140)、肝臓(0.111)、膀胱(0.048)、カーカス(0.029)、血漿(0.022) | 腎臓(0.079)、肝臓(0.048)、皮膚(0.010)、カーカス(0.010)、副腎(0.009)、肺(0.007)、赤血球(0.006)、全血(0.006)、胸腺(0.005)、甲状腺(0.005)、膀胱(0.004)、腸間膜リンパ節(0.004)、前立腺(0.003)、膵臓 |

| | | | | | |
|--|----|---|--|---|---|
| | | | | (0.002)、眼球(0.002)、 精巣上体(0.002)、心臓 (0.002)、脂肪 (0.001)、精巣(0.001)、 脳(0.001)、骨格筋 (0.001)、骨(0.001)、 血漿(0.001) | |
| | | 雌 | 肝臓(4.66)、腎臓 (4.63)、骨髄(3.63)、 甲状腺(3.41)、副腎 (2.70)、脳下垂体 (2.22)、脾臓(2.13)、 卵巣(1.84)、血漿 (1.71) | 肝臓(0.156)、腎臓 (0.075)、副腎(0.029)、 カーカス(0.027)、血 漿(0.023) | 肝臓(0.073)、腎臓 (0.035)、副腎(0.010)、 カーカス(0.008)、肺 (0.006)、赤血球 (0.006)、皮膚(0.006)、 全血(0.005)、膀胱 (0.004)、卵巣(0.004)、 甲状腺(0.004)、胸腺 (0.003)、子宮(0.003)、 眼球(0.002)、心臓 (0.002)、腸間膜リン パ節(0.002)、血漿 (0.002) |
| | 50 | 雄 | 膀胱(106)、肝臓 (65.0)、腎臓(60.8)、 副腎(39.7)、前立腺 (33.9)、脂肪(31.5)、 腸間膜リンパ節 (28.6)、脳下垂体 (28.2)、脾臓(26.2)、 肺(25.2)、甲状腺 (23.4)、血漿(23.1) | 肝臓(9.21)、腎臓 (6.62)、膀胱(6.45)、 脳下垂体(3.00)、副腎 (2.93)、腸間膜リンパ 節(2.92)、肺(2.15)、 前立腺(2.01)、甲状腺 (1.99)、脾臓(1.98)、 カーカス(1.96)、血漿 (1.93) | 肝臓(2.66)、腎臓 (1.51)、皮膚(0.760)、 カーカス(0.552)、膀 胱(0.466)、副腎 (0.261)、赤血球 (0.187)、肺(0.165)、 全血(0.147)、甲状腺 (0.130)、眼球(0.085)、 前立腺(0.063)、胸腺 (0.062)、腸間膜リン パ節(0.057)、骨格筋 (0.042)、心臓(0.041)、 脾臓(0.036)、精巣上 体(0.036)、血漿 (0.036) |
| | | 雌 | 腎臓(53.4)、肝臓 (52.5)、膀胱(37.2)、 副腎(35.4)、脂肪 (30.0)、腸間膜リンパ 節(27.4)、肺(26.6)、 血漿(25.8) | 肝臓(3.61)、腎臓 (1.89)、膀胱(1.87)、 腸間膜リンパ節 (1.51)、カーカス (1.20)、副腎(1.13)、 血漿(0.737) | 肝臓(2.22)、腎臓 (0.528)、副腎(0.424)、 カーカス(0.274)、肺 (0.197)、皮膚(0.197)、 赤血球(0.163)、全血 (0.135)、膀胱(0.122)、 甲状腺(0.108)、血漿 (0.072) |

* : 2 mg/kg 体重投与群では 1 時間、50 mg/kg 体重投与群では 4 時間

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.] で得られた投与後 48 時間の尿及び投与後 72

時間の糞並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた投与後 24 時間の胆汁を試料として、また、Wistar Hannover (GALAS) ラット ([pta-¹⁴C]フルピリミン投与群：雌雄各 3 匹、[cpd-¹⁴C]フルピリミン投与群：雄 3 匹) に[pta-¹⁴C]フルピリミン又は[cpd-¹⁴C]フルピリミンを低用量で単回経口投与し、投与 1 時間後にと殺し、肝臓、腎臓、血漿、骨格筋及び脂肪を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3 に、組織中の主要代謝物は表 4 に示されている。

代謝プロファイルに投与量又は性別による大きな差はなく、尿及び糞中に未変化のフルピリミンのほか、主要代謝物として A、D、F、J、K 及び L が認められた。

胆汁中では未変化のフルピリミンのほか、[cpd-¹⁴C]フルピリミン投与群において主要代謝物として G 及び H が認められたが、[pta-¹⁴C]フルピリミン投与群において代謝物は同定されなかった。

組織中の主要成分として、未変化のフルピリミン並びに代謝物 A 及び F が認められた。未変化のフルピリミン及び代謝物 A は肝臓に、代謝物 F は腎臓に高濃度に認められた。

ラットにおけるフルピリミンの主要代謝経路は、①アミド基の加水分解による代謝物 A の生成、代謝物 A から代謝物 F 及び 2-アミノピリジンへの開裂、代謝物 F のグリシン抱合及び塩素原子のグルタチオンによる置換反応並びにその後のグルタチオン部位の代謝による代謝物 D、E、G 及び H の生成、②2-アミノピリジンの水酸化に続く硫酸抱合及びグルクロン酸抱合による代謝物 J、K 及び L の生成、③フルピリミン及び代謝物 A のイミノピリジン部位の水酸化による代謝物 B 及び C の生成であると考えられた。(参照 2、4)

表 3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

| 標識体 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 試料 | 試料採取時間 (hr) | フルピリ ミン | 代謝物 |
|--------------------------------------|-------------------|----|----|----------------|-----------------|---|
| [pta- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 2 | 雄 | 尿 | 48 | 0.69 | K(36.4)、A(19.6)、J(15.2)、L(4.76)、 B(1.12)、C(0.88) |
| | | | 糞 | 72 | 0.26 | A(3.48)、C(0.17)、B(0.15) |
| | | | 胆汁 | 24 | 0.26 | — |
| | | 雌 | 尿 | 48 | 0.82 | A(32.0)、K(20.4)、J(16.9)、L(11.3)、 C(0.85) |
| | | | 糞 | 72 | 0.22 | A(4.11)、B(0.16) |
| | | | 胆汁 | 24 | 0.29 | — |
| | 50 | 雄 | 尿 | 48 | 0.63 | A(30.9)、K(25.1)、J(10.3)、L(3.84)、 C(1.98)、B(1.72) |
| | | | 糞 | 72 | 0.38 | A(6.60)、C(0.47)、B(0.20) |
| | | 雌 | 尿 | 48 | 1.08 | A(42.0)、K(16.3)、J(14.8)、L(7.99)、 C(1.12) |
| 糞 | | | 72 | 0.25 | A(6.18)、B(0.14) | |
| [cpd- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 2 | 雄 | 尿 | 48 | 0.74 | A(26.3)、D(16.8)、F(9.15)、E(2.83)、 C(1.35)、B(1.18) |
| | | | 糞 | 72 | 0.37 | A(3.16)、E(0.38)、C(0.30)、B(0.29) |
| | | | 胆汁 | 24 | 0.39 | G(6.37)、H(4.14) |
| | | 雌 | 尿 | 48 | 0.92 | A(29.5)、D(19.1)、F(5.99)、E(4.46)、 C(1.20)、B(0.33) |
| | | | 糞 | 72 | 0.23 | A(4.59)、B(0.23)、E(0.19)、C(0.14) |
| | | | 胆汁 | 24 | 0.62 | G(5.04)、H(4.62) |
| | 50 | 雄 | 尿 | 48 | 0.55 | A(37.5)、D(11.2)、F(10.6)、C(2.47)、 B(1.68)、E(1.37) |
| | | | 糞 | 72 | 0.33 | A(4.58)、B(0.35)、C(0.32)、E(0.26) |
| | | | 胆汁 | 24 | 0.57 | H(2.95)、G(1.56) |
| | | 雌 | 尿 | 48 | 0.98 | A(43.0)、D(12.5)、F(11.7)、E(2.86)、 C(1.57)、B(0.50) |
| | | | 糞 | 72 | 0.17 | A(3.98)、B(0.18)、E(0.12) |
| | | | 胆汁 | 24 | 0.46 | G(3.98)、H(2.77) |

—：代謝物は同定されなかった。

表 4 組織中の主要代謝物 (μg/g)

| 標識体 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 試料 | 試料 採取 時間 (hr) | フルピリミン | 代謝物 |
|--------------------------------------|-------------------|----|-----|------------------------|--------|-----------------|
| [pta- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 2 | 雄 | 肝臓 | 1 | 2.41 | A(0.64) |
| | | | 腎臓 | | 1.59 | A(0.31) |
| | | | 血漿 | | 0.77 | A(0.06) |
| | | | 骨格筋 | | 0.71 | A(0.04) |
| | | | 脂肪 | | 1.37 | A(0.03) |
| | | 雌 | 肝臓 | | 2.34 | A(0.69) |
| | | | 腎臓 | | 1.43 | A(0.66) |
| | | | 血漿 | | 0.85 | A(0.07) |
| | | | 骨格筋 | | 0.68 | A(0.07) |
| | | | 脂肪 | | 1.48 | A(0.03) |
| [cpd- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 2 | 雄 | 肝臓 | 1 | 2.60 | A(0.64)、F(0.07) |
| | | | 腎臓 | | 1.69 | F(0.84)、A(0.56) |
| | | | 血漿 | | 0.95 | F(0.15)、A(0.05) |
| | | | 骨格筋 | | 0.72 | A(0.03)、F(0.02) |
| | | | 脂肪 | | 1.45 | A(1.45) |

④排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover (GALAS) ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pta-¹⁴C]フルピリミン又は [cpd-¹⁴C]フルピリミンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においてもフルピリミンの排泄は速やかで、投与後 24 時間に 79%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。[pta-¹⁴C]フルピリミン投与群においては、[cpd-¹⁴C]フルピリミン投与群に比べ尿中への排泄率が高かった。(参照 2、4)

表 5 投与後 24 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 標識体 | 試料採取 時間(hr) | 試料 | 2 mg/kg 体重 | | 50 mg/kg 体重 | |
|--------------------------------------|----------------|------------------|------------|------|-------------|------|
| | | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| [pta- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 24 | 尿 | 87.1 | 88.2 | 78.9 | 85.5 |
| | | 糞 | 5.32 | 4.65 | 7.45 | 4.35 |
| | 72 | 尿 | 88.6 | 89.8 | 82.7 | 88.3 |
| | | 糞 | 10.5 | 8.77 | 15.3 | 10.2 |
| | | ケージ洗液 | 1.20 | 1.66 | 1.00 | 1.28 |
| | | 消化管 ^a | 0.11 | 0.13 | 0.13 | 0.09 |
| | | カーカス | 0.60 | 1.18 | 0.59 | 0.82 |
| [cpd- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 24 | 尿 | 68.7 | 71.6 | 71.6 | 77.7 |
| | | 糞 | 17.3 | 13.4 | 7.36 | 1.75 |
| | 72 | 尿 | 70.2 | 73.4 | 75.5 | 81.9 |
| | | 糞 | 26.9 | 22.8 | 21.6 | 14.9 |
| | | ケージ洗液 | 1.54 | 1.42 | 1.60 | 2.09 |
| | | 消化管 ^a | 0.08 | 0.08 | 0.09 | 0.20 |
| | | カーカス | 0.40 | 0.45 | 0.42 | 0.44 |

^a: 内容物を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover (GALAS) ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pta-¹⁴C]フルピリミンを低用量又は [cpd-¹⁴C]フルピリミンを低用量若しくは高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

低用量群及び高用量群のいずれにおいても、投与後 48 時間に胆汁中に 6.05%TAR~18.3%TAR 排泄された。(参照 2、4)

表 6 投与後 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

| 標識体 | 試料 | 2 mg/kg 体重 | | 50 mg/kg 体重 | |
|----------------------------------|------------------|------------|------|-------------|------|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| [pta- ¹⁴ C] フルピリミン | 胆汁 | 6.05 | 10.3 | | |
| | 尿 | 91.2 | 86.6 | | |
| | 糞 | 1.60 | 2.00 | | |
| | ケージ洗液 | 1.93 | 1.66 | | |
| | 消化管 ^a | 0.14 | 0.05 | | |
| | カーカス | 0.68 | 0.86 | | |
| [cpd- ¹⁴ C] フルピリミン | 胆汁 | 17.6 | 18.3 | 12.9 | 13.9 |
| | 尿 | 82.2 | 81.3 | 80.5 | 81.1 |
| | 糞 | 2.90 | 2.58 | 4.74 | 4.10 |
| | ケージ洗液 | 1.32 | 1.46 | 1.84 | 1.50 |
| | 消化管 ^a | 0.07 | 0.07 | 0.09 | 0.12 |
| | カーカス | 0.49 | 0.41 | 0.52 | 0.62 |

/: 該当なし

a: 内容物を含む。

(2) ヤギ

泌乳ヤギ（ブリティッシュザーネン、一群雌 1 頭）に [pta-¹⁴C]フルピリミン又は [cpd-¹⁴C]フルピリミンを 18.3～20.0 mg/日/動物（10.4～11.7 mg/kg 飼料相当）の用量で 5 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日、各臓器及び組織は最終投与 6 時間後に採取された。

組織及び乳汁中の残留放射能濃度は表 7、組織及び乳汁中の代謝物は表 8 にそれぞれ示されている。

[pta-¹⁴C]フルピリミン投与群において、投与放射能は全血中で投与開始 4 時間後に最大 0.101 µg/g となった。最終投与後 6 時間では、尿及び糞中に 47.3%TAR 及び 37.3%TAR 排泄された。また、胆汁及びケージ洗液には 0.3%TAR 及び 0.5%TAR 認められた。乳汁並びに臓器及び組織中の残留放射能は 0.3%TAR 並びに 2.9%TAR 認められた。乳汁中の残留放射能濃度は投与開始後 24 時間で定常状態となり、全乳、乳脂肪分及び脱脂乳でそれぞれ 0.030、0.063 及び 0.026 µg/g であった。最終投与 6 時間後の臓器及び組織中の残留放射能濃度は、胆汁、肝臓及び腎臓で高値であった。

各組織及び乳汁中の主要成分は未変化のフルピリミンであった。ほかに、全乳、脱脂乳及び乳脂肪に極性代謝物である未同定代謝物 MW2、MA2 及び MF2 が 11.6%TRR～32.0%TRR 認められたが、いずれも 0.01 µg/g 未満であった。尿中の主要成分は未同定代謝物の U2 で 17.3%TAR、ほかに代謝物 B が 0.2%TAR 認められた。

[cpd-¹⁴C]フルピリミン投与群において、投与放射能は全血中で投与開始 2 時間

後に最大 0.139 $\mu\text{g/g}$ となった。最終投与後 6 時間には尿及び糞中に 45.8%TAR 及び 28.4%TAR 排泄された。消化管（内容物を含む。）には 11.4%TAR、胆汁には 0.2%TAR、ケージ洗液には 2.0%TAR、乳汁には 0.3%TAR、臓器及び組織中には 1.8%TAR 認められた。乳汁中の残留放射能濃度は投与開始後 24 時間で定常状態となり、全乳、乳脂肪分及び脱脂乳においてそれぞれ 0.043、0.047 及び 0.042 $\mu\text{g/g}$ 認められた。臓器及び組織における残留放射能濃度は、胆汁、肝臓及び腎臓で高値であった。

乳汁及び各組織中の主要成分は未変化のフルピリミンであった。代謝物として D が最大で 65.5%TRR 認められたほか A 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。尿中の主要成分は未同定代謝物 U12 で 16.5%TAR 認められ、ほかに未変化のフルピリミンが 0.2%TAR、代謝物 B が 0.3%TAR 認められた。

ヤギにおける主要代謝経路は、①アミド基の加水分解による代謝物 A の生成、②代謝物 A から代謝物 F の生成とグリシン抱合による代謝物 D の生成、③フルピリミン及び代謝物 A のイミノピリジン部位の水酸化による代謝物 B 及び C の生成であると考えられた。（参照 2、5）

表 7 組織及び乳汁中の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

| 試料 | 投与後時間 (hr) | [pta- ¹⁴ C]フルピリミン | | | [cpd- ¹⁴ C]フルピリミン | | | |
|----|---------------|------------------------------|-------|-------|------------------------------|-------|-------|--|
| | | 午後 | 午前 | プール | 午後 | 午前 | プール | |
| 乳汁 | 0~24 | 0.059 | 0.020 | 0.030 | 0.110 | 0.037 | 0.043 | |
| | 24~48 | 0.073 | 0.025 | 0.039 | 0.103 | 0.024 | 0.043 | |
| | 48~72 | 0.072 | 0.023 | 0.038 | 0.086 | 0.019 | 0.037 | |
| | 72~96 | 0.066 | 0.022 | 0.031 | 0.090 | 0.029 | 0.044 | |
| | 96~126(と殺) | 0.072 | / | / | 0.089 | / | / | |
| 脂肪 | 大網 | 0.092 | | | 0.102 | | | |
| | 腎周囲 | 0.089 | | | 0.105 | | | |
| | 皮下 | 0.073 | | | 0.093 | | | |
| 腎臓 | 最終投与 6 時間後 | 0.377 | | | 0.420 | | | |
| 肝臓 | | 2.21 | | | 1.18 | | | |
| 筋肉 | | 腰部 | 0.048 | | | 0.055 | | |
| | | 前脚 | 0.050 | | | 0.053 | | |
| | | 臀部 | 0.048 | | | 0.053 | | |
| 胆汁 | | と殺時 | 10.3 | | | 4.62 | | |
| 血漿 | と殺直前 | 0.146 | | | 0.114 | | | |
| 全血 | | 0.118 | | | 0.096 | | | |

注：乳汁は午後（投与 6 時間後以降）及び午前（投与直前）にそれぞれ採取された。

/：該当なし

表 8 組織及び乳汁中の代謝物 (%TRR)

| 標識体 | 試料 | 総残留放射能 (µg/g) | フルピリミン | 代謝物 A | 代謝物 C | 代謝物 D | 未同定代謝物 MW2 | 未同定代謝物 MA2 | 未同定代謝物 MF2 | 抽出残渣 |
|----------------------------------|-----|---------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| [pta- ¹⁴ C] フルピリミン | 肝臓 | 2.21 | 13.3 (0.294) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 3.7 (0.081) |
| | 腎臓 | 0.377 | 20.6 (0.078) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 7.3 (0.028) |
| | 筋肉 | 0.047 | 27.2 (0.013) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 8.7 (0.004) |
| | 脂肪 | 0.086 | 76.6 (0.066) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 10.5 (0.009) |
| | 全乳 | 0.026 | 32.6 (0.008) | ND | ND | ND | 32.0 (0.008) | ND | ND | 17.9 (0.005) |
| | 脱脂乳 | 0.055 | 13.8 (0.008) | ND | ND | ND | ND | 11.6 (0.007) | ND | 56.9 (0.031) |
| | 乳脂肪 | 0.043 | 22.5 (0.010) | ND | ND | ND | ND | ND | 16.3 (0.007) | 13.9 (0.006) |
| [cpd- ¹⁴ C] フルピリミン | 肝臓 | 1.18 | 31.7 (0.374) | 1.9 (0.023) | ND | ND | ND | ND | ND | 3.0 (0.035) |
| | 腎臓 | 0.420 | 22.0 (0.092) | 0.6 (0.003) | 0.5 (0.002) | 18.8 (0.079) | ND | ND | ND | 8.6 (0.036) |
| | 筋肉 | 0.060 | 86.2 (0.052) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 5.2 (0.003) |
| | 脂肪 | 0.112 | 91.6 (0.102) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 3.5 (0.004) |
| | 全乳 | 0.042 | 19.0 (0.008) | ND | ND | 53.1 (0.022) | ND | ND | ND | 21.0 (0.009) |
| | 脱脂乳 | 0.034 | 22.6 (0.008) | ND | ND | 65.5 (0.022) | ND | ND | ND | 3.4 (0.001) |
| | 乳脂肪 | 0.037 | 34.9 (0.013) | ND | ND | 39.7 (0.015) | ND | ND | ND | 8.0 (0.003) |

ND : 検出されず

() : µg/g

(3) ニワトリ

産卵鶏 (Bovan Brown、一群雌 10 羽) に [pta-¹⁴C]フルピリミン又は [cpd-¹⁴C]フルピリミンを 1.2~1.4 mg/日/動物 (12.1~13.4 mg/kg 飼料相当) の用量で 14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は毎日、各臓器及び組織は最終投与 6 時間後に採取された。

組織及び卵中の残留放射能濃度は表 9、組織及び卵中の代謝物は表 10 にそれ

ぞれ示されている。

[pta-¹⁴C]フルピリミン投与群において、投与放射能は全血中で投与開始 1 時間後に最大 0.645 µg/g となり、投与後 14 日で排泄物中に 82.0% TAR 排泄された。ケージ洗液には 0.3% TAR、卵には 1.0% TAR、臓器及び組織中には 1.1% TAR 認められた。

卵中の放射能濃度は、投与開始 4 日目に 0.280~0.306 µg/g となり定常状態となった。

組織及び卵中の主要成分は未変化のフルピリミンであり、代謝物として A が卵に 4.2% TRR (0.013 µg/g)、脂肪に未知極性代謝物 Fa1 が 14.4% TRR (0.020 µg/g) 認められた。

[cpd-¹⁴C]フルピリミン投与群において、投与放射能は全血中で投与 1 時間後に最大 0.402 µg/g となり、投与後 14 日に排泄物中に 88.7% TAR 排泄された。卵中には 0.8% TAR、臓器及び組織中には 0.9% TAR 認められた。

卵中の放射能濃度は、投与開始 5 日目に 0.258~0.272 mg/g となり定常状態となった。

組織及び卵中の主要成分は未変化のフルピリミンであり、ほかに筋肉で代謝物 C/D が 13.5% TRR (0.013 µg/g)、脂肪で未知極性代謝物 Fa1 が 10.8% TRR (0.008 µg/g) 認められた。

ニワトリにおける主要代謝経路は、①アミド基の加水分解による代謝物 A の生成、②代謝物 A のイミノピリジン部位の水酸化による代謝物 C の生成、③代謝物 A 及び C から代謝物 F の生成とグリシン抱合による代謝物 D の生成であると考えられた。(参照 2、6)

表 9 組織及び卵中の残留放射能濃度 (μg/g)

| 試料 | | 投与後時間 (hr) | [pta- ¹⁴ C]フルピリミン | | [cpd- ¹⁴ C]フルピリミン | |
|------|-----|---------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|
| | | | 午後 | 午前 | 午後 | 午前 |
| 卵 | | 0~24 | 0.004 | 0.237 | 0.002 | 0.250 |
| | | 24~48 | 0.223 | 0.130 | 0.189 | 0.208 |
| | | 48~72 | 0.246 | 0.279 | 0.227 | 0.151 |
| | | 72~96 | 0.306 | 0.280 | 0.219 | 0.272 |
| | | 96~120 | 0.309 | NS | 0.258 | 0.272 |
| | | 168~192 | 0.306 | 0.132 | 0.232 | 0.340 |
| | | 216~240 | 0.337 | 0.216 | 0.233 | 0.301 |
| | | 312~318 | 0.336 | | 0.234 | |
| 脂肪 | 腎周囲 | 最終投与 6 時間後 | NS | | NS | |
| | 皮下 | | 0.096 | | 0.075 | |
| | 大網 | | 0.215 | | 0.088 | |
| | 腹部 | | 0.109 | | 0.070 | |
| 肝臓 | | | 2.82 | | 2.75 | |
| 筋肉 | 胸部 | | 0.144 | | 0.093 | |
| | 脚 | | 0.142 | | 0.104 | |
| 皮膚 | | | 0.121 | | 0.129 | |
| 未形成卵 | | | 0.575 | | 0.395 | |
| 血漿 | | | と殺直前 | 0.114 | | 0.146 |
| 全血 | | 0.651 | | 0.429 | | |

注：卵は午後及び午前（投与前）にそれぞれ採取された。

NS：試料なし、/：該当なし

表 10 組織及び卵中の代謝物 (%TRR)

| 標識体 | 試料 | 総残留放射能 ($\mu\text{g/g}$) | フルピリ ミン | 代謝物 A | 代謝物 C/D | 未知 代謝物 Fa1 | 抽出残渣 |
|---------------------------------------|----|-------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| [pta- ^{14}C] フルピリ ミン | 肝臓 | 2.82 | 4.2 (0.118) | ND | ND | ND | 2.0 (0.056) |
| | 脂肪 | 0.140 | 55.8 (0.078) | ND | ND | 14.4 (0.020) | 11.5 (0.016) |
| | 筋肉 | 0.143 | 21.4 (0.030) | ND | ND | ND | 6.2 (0.009) |
| | 卵 | 0.303 | 63.3 (0.192) | 4.2 (0.013) | ND | ND | 4.1 (0.012) |
| [cpd- ^{14}C] フルピリ ミン | 肝臓 | 2.75 | 4.2 (0.118) | ND | ND | ND | 1.3 (0.036) |
| | 脂肪 | 0.078 | 61.6 (0.048) | ND | ND | 10.8 (0.008) | 9.0 (0.007) |
| | 筋肉 | 0.099 | 24.5 (0.024) | ND | 13.5 (0.013) | ND | 36.2 (0.036) |
| | 卵 | 0.271 | 76.1 (0.204) | ND | ND | ND | 7.7 (0.0201) |

ND：検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

プラスチック容器に壤土を厚さ 15~20 cm に充填した後に深さ 3 cm に湛水し、水稻（品種：コシヒカリ）の幼苗（2.4 葉期）を移植し、試験区①においては、粒剤に調製した[pta- ^{14}C]フルピリミン又は[cpd- ^{14}C]フルピリミンを 200 g ai/ha の用量で移植時に田面水処理し、並びにフロアブル剤に調製した標識体を 200 g ai/ha の用量で出穂前約 10 日及び出穂後約 25 日に植物体に散布し、試験区②においては、粒剤に調製した[cpd- ^{14}C]フルピリミンを 200 g ai/ha の用量で幼苗移植時、出穂前約 20 日及び出穂後約 5 日に田面水処理し、出穂 21 日後に試験区①及び②の茎葉部、出穂 42 日後（最終収穫期）に試験区①及び②の根部、稲わら（枝梗を含む茎葉部）並びに玄米及びもみ殻を採取して、植物体内運命試験が実施された。

水稻各部位における放射能分布及び代謝物は表 11 に示されている。

最終収穫期における残留放射能濃度は玄米で 0.098~0.180 mg/kg、もみ殻で 2.98~3.39 mg/kg、稲わらで 3.72~4.62 mg/kg 及び根部で 0.411~0.783 mg/kg であった。いずれの標識体処理区においても、各試料における主要成分は未変化のフルピリミンであった。代謝物 A が中間採取茎葉部、もみ殻及び稲わらで

10%TRR を超えて認められた。ほかに代謝物 F が[cpd-¹⁴C]フルピリミン処理区の玄米及びもみ殻に認められたが、10%TRR 未満であった。(参照 2、7)

表 11 水稻各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

| 試験区 | 標識体 | 試料 | 総残留放射能 (mg/kg) | 溶媒抽出液 | | | | 抽出残渣 |
|-----|------------------------------|---------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | | フルピリミン | A | F | 未同定合計 | |
| ① | [pta- ¹⁴ C]フルピリミン | 玄米 | 0.123 | 19.6 (0.0240) | 1.97 (0.0024) | <LOD | <LOD | 64.7 (0.0794) |
| | | もみ殻 | 2.99 | 59.2 (1.77) | 13.4 (0.400) | <LOD | <LOD | 18.1 (0.540) |
| | | 稲わら | 4.06 | 63.3 (2.57) | 8.95 (0.363) | <LOD | 8.64 (0.351) | 8.65 (0.351) |
| | | 中間採取茎葉部 | 1.38 | 70.2 (0.969) | 6.61 (0.0912) | <LOD | 1.81 (0.0250) | 12.2 (0.169) |
| | | 根部 | 0.411 | / | / | / | / | / |
| | [cpd- ¹⁴ C]フルピリミン | 玄米 | 0.098 | 20.3 (0.0200) | 6.86 (0.0067) | 0.96 (0.0010) | 2.96 (0.0029) | 52.7 (0.0518) |
| | | もみ殻 | 2.98 | 60.3 (1.79) | 11.3 (0.336) | 0.27 (0.0077) | 1.90 (0.0564) | 14.8 (0.439) |
| | | 稲わら | 4.62 | 65.3 (3.01) | 9.42 (0.437) | <LOD | 8.66 (0.400) | 7.78 (0.359) |
| | | 中間採取茎葉部 | 1.25 | 60.0 (0.752) | 6.34 (0.0795) | <LOD | 15.6 (0.196) | 12.1 (0.152) |
| | | 根部 | 0.545 | / | / | / | / | / |
| ② | [cpd- ¹⁴ C]フルピリミン | 玄米 | 0.180 | 36.6 (0.0659) | 4.90 (0.0089) | 2.94 (0.0053) | 0.98 (0.0018) | 40.2 (0.0725) |
| | | もみ殻 | 3.39 | 62.8 (2.13) | 14.3 (0.486) | <LOD | 0.15 (0.0050) | 17.4 (0.589) |
| | | 稲わら | 3.72 | 33.7 (1.25) | 16.0 (0.593) | <LOD | 3.92 (0.145) | 19.3 (0.717) |
| | | 中間採取茎葉部 | 1.73 | 44.0 (0.759) | 18.0 (0.311) | <LOD | 15.9 (0.273) | 16.4 (0.283) |
| | | 根部 | 0.783 | / | / | / | / | / |

() : mg/kg、<LOD : 検出限界未満、/ : データの記載なし

(2) キャベツ

栽培用容器に壤土を充填し、キャベツ (品種 : グリーンボール) の幼苗を移植し、フロアブル剤に調製した[pta-¹⁴C]フルピリミン又は[cpd-¹⁴C]フルピリミンを 400 g ai/ha の用量で土壌灌注処理し、約 1.5 か月後にキャベツ植物体に 100 g

ai/ha の用量で 1～2 週間間隔で 3 回散布処理し、最終散布 3 及び 7 日後に外葉及び結球を採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ各部位における放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

キャベツにおける主要成分は未変化のフルピリミンであり、いずれの標識体処理区においても代謝物 A、[cpd-¹⁴C]フルピリミン処理区において代謝物 F が認められたが、10%TRR 未満であった。（参照 2、8）

表 12 キャベツ各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

| 標識体 | 最終処理 後日数 (日) | 試料 | 総残留 放射能 (mg/kg) | 溶媒抽出液 | | | | 抽出 残渣 |
|--------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | | フルピ リミン* | A* | F* | 未同定 合計* | |
| [pta- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 3 | 外葉 | 1.01 | 68.6 (0.691) | 2.89 (0.0291) | ND | 12.7 (0.128) | 9.90 (0.0998) |
| | | 結球 | | 4.31 (0.0434) | 0.15 (0.0016) | ND | 0.98 (0.0099) | 0.24 (0.0025) |
| | 7 | 外葉 | 1.16 | 74.6 (0.867) | 1.82 (0.0211) | ND | 10.7 (0.124) | 7.80 (0.0907) |
| | | 結球 | | 3.40 (0.0395) | 0.17 (0.0019) | ND | 0.89 (0.0103) | 0.37 (0.0043) |
| [cpd- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 3 | 外葉 | 0.961 | 71.7 (0.690) | 2.76 (0.0266) | 0.99 (0.0095) | 12.0 (0.115) | 6.86 (0.0660) |
| | | 結球 | | 3.94 (0.0379) | 0.28 (0.0027) | 0.62 (0.0060) | 0.43 (0.0042) | 0.15 (0.0014) |
| | 7 | 外葉 | 0.891 | 72.4 (0.645) | 3.06 (0.0272) | 1.22 (0.0109) | 9.74 (0.0868) | 6.54 (0.0582) |
| | | 結球 | | 5.16 (0.0459) | 0.22 (0.0020) | 0.82 (0.0073) | 0.43 (0.0038) | 0.15 (0.0013) |

* : 表面洗浄液及び抽出液の合計値
() : mg/kg、ND : 検出されず

(3) トマト

栽培用容器に壤土を充填し、トマト（品種：麗夏）の幼苗を移植し、フロアブル剤に調製した[pta-¹⁴C]フルピリミン又は[cpd-¹⁴C]フルピリミンを 400 g ai/ha の用量で土壌灌注処理し、約 2 か月後にトマト植物体に 100 g ai/ha の用量で 1～2 週間間隔で 3 回散布処理し、最終散布 3 日後に果実、7 日後に果実及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマト各部位における放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

果実及び茎葉における主要成分は未変化のフルピリミン及び代謝物 A であった。[cpd-¹⁴C]フルピリミン処理区において、最終散布 7 日後の果実に微量の代謝物 F が TLC 分析により同定された。（参照 2、9）

表 13 トマト各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

| 標識体 | 最終処理後 日数 (日) | 試料 | 総残留 放射能 (mg/kg) | 溶媒抽出液 | | | 抽出 残渣 |
|--------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | | フルピ リミン* | A* | 未同定 合計* | |
| [pta- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 3 | 果実 | 0.443 | 45.7 (0.200) | 18.1 (0.0796) | 5.58 (0.0251) | 28.7 (0.129) |
| | 7 | 果実 | 0.259 | 45.8 (0.119) | 16.0 (0.0415) | 8.78 (0.0227) | 27.3 (0.071) |
| | | 茎葉 | 2.84 | 63.8 (1.81) | 12.9 (0.366) | 11.8 (0.337) | 11.6 (0.327) |
| [cpd- ¹⁴ C] フルピリ ミン | 3 | 果実 | 0.592 | 52.9 (0.313) | 17.3 (0.102) | 7.41 (0.0438) | 22.5 (0.133) |
| | 7 | 果実 | 0.382 | 53.7 (0.205) | 14.4 (0.0549) | 12.9 (0.0492) | 19.1 (0.0730) |
| | | 茎葉 | 2.86 | 53.6 (1.56) | 12.1 (0.342) | 21.6 (0.635) | 12.6 (0.329) |

* : 表面洗浄液及び抽出液の合計値
() : mg/kg

フルピリミンの植物体における主要代謝経路は、①アミド基の加水分解による代謝物 A の生成、②ピリジン環と 6-クロロピリジン環の結合部位の開裂による代謝物 F の生成と考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

壤土（埼玉）に精製水を加えて湛水し、25℃、暗所条件下で 14 日間プレインキュベートした後、[pta-¹⁴C]フルピリミン又は[cpd-¹⁴C]フルピリミンを 0.2 mg/kg 乾土となるように混合し、25℃の暗所条件下で、[pta-¹⁴C]フルピリミン処理区においては最長 218 日間、[cpd-¹⁴C]フルピリミン処理区においては最長 182 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、滅菌水及び滅菌土壌に[pta-¹⁴C]フルピリミンを混合した滅菌湛水土壌区が設けられた。

好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表 14 に示されている。

水層中の放射能は、[pta-¹⁴C]フルピリミン処理区においては 9.13%TAR から処理 218 日後に 1.04%TAR に、[cpd-¹⁴C]フルピリミン処理区においては処理 84 日後の 3.06%TAR から処理 182 日後に 1.65%TAR に減少した。土壌層中の放射能は全ての採取時点で 90%TAR を超えた。

好氣的湛水土壌において、主要成分は未変化のフルピリミンであり、ほかに分解物 A が認められた。いずれの標識体においても揮発性放射性物質として ¹⁴CO₂

が認められた。

滅菌湛水土壌においては、フルピリミンの分解速度は非滅菌湛水土壌における速度より速く、土壌抽出液中の未変化のフルピリミンは処理 98 日後で 5.47%TAR であった。

好氣的湛水土壌におけるフルピリミン及び分解物 A の推定半減期は、21.8 及び 202 日と算出された。（参照 2、10）

表 14 好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

| 試験区 | 経過日数(日) | [pta- ¹⁴ C]フルピリミン | | | | | | | [cpd- ¹⁴ C]フルピリミン | | | | | | |
|-----|---------|------------------------------|--------|--------|------|------|-----------------|------|------------------------------|--------|--------|------|------|-----------------|------|
| | | 水層放射能 | 抽出性放射能 | フルピリミン | A | その他 | CO ₂ | 抽出残渣 | 水層放射能 | 抽出性放射能 | フルピリミン | A | その他 | CO ₂ | 抽出残渣 |
| 非滅菌 | 0 | 9.13 | 90.4 | 98.0 | 0.68 | 0.83 | / | 0.64 | / | / | / | / | / | / | / |
| | 3 | 9.36 | 79.5 | 83.9 | 3.79 | 1.18 | / | 12.5 | / | / | / | / | / | / | / |
| | 14 | 6.40 | 55.9 | 54.6 | 5.12 | 2.66 | 0.23 | 35.7 | / | / | / | / | / | / | / |
| | 84 | 3.12 | 43.2 | 33.7 | 10.6 | 2.04 | 1.56 | 49.4 | 3.06 | 44.0 | 35.2 | 10.4 | 1.47 | 1.18 | 48.1 |
| | 182 | 1.60 | 35.7 | 21.2 | 14.1 | 1.99 | 1.95 | 56.0 | 1.65 | 37.6 | 23.2 | 14.1 | 1.92 | 1.78 | 53.5 |
| | 218 | 1.04 | 37.3 | 21.5 | 14.9 | 1.96 | / | 55.6 | / | / | / | / | / | / | / |
| 滅菌 | 21 | 6.20 | 65.6 | 45.3 | 25.6 | 0.99 | / | 30.6 | / | / | / | / | / | / | / |
| | 98 | 1.18 | 49.7 | 5.47 | 43.0 | 1.32 | / | 49.2 | / | / | / | / | / | / | / |

/: 該当なし

(2) 好氣的土壌中運命試験

壤土（東京）の土壌水分量をほ場容水量の 50%に調製し、14 日間プレインキュベートした後、[pta-¹⁴C]フルピリミン又は[cpd-¹⁴C]フルピリミンを 0.2 mg/kg 乾土となるように混合し、25±2℃の暗所条件下で、[pta-¹⁴C]フルピリミン処理区においては最長 218 日間、[cpd-¹⁴C]フルピリミン処理区においては最長 182 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。また、滅菌土壌に [pta-¹⁴C]フルピリミンを同様に混合し、98 日間インキュベートする滅菌土壌区が設けられた。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 15 に示されている。

好氣的土壌において、主要成分は未変化のフルピリミンであり、ほかに分解物 A が認められた。いずれの標識体においても揮発性放射性物質として ¹⁴CO₂ が認められた。

滅菌土壌においては、フルピリミンの分解速度は非滅菌土壌における速度より

やや遅く、処理 98 日後の土壤抽出液中に未変化のフルピリミンは 23.6%TAR、分解物として A が 23.7%TAR 認められた。

好氣的土壤におけるフルピリミン及び分解物 A の推定半減期は、20.9 及び 395 日と算出された。（参照 2、11）

表 15 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

| 試験区 | 経過 日数 (日) | [pta- ¹⁴ C]フルピリミン | | | | | | [cpd- ¹⁴ C]フルピリミン | | | | | |
|-------------|-----------------|------------------------------|----------------|------|---------|-----------------|----------|------------------------------|----------------|------|---------|-----------------|----------|
| | | 抽出 性放 射能 | フル ピリ ミン | A | その 他 | CO ₂ | 抽出 残渣 | 抽出 性放 射能 | フル ピリ ミン | A | その 他 | CO ₂ | 抽出 残渣 |
| 非 滅 菌 | 0 | 103 | 101 | 0.74 | 1.77 | / | 0.49 | / | / | / | / | / | / |
| | 3 | 88.3 | 82.3 | 4.60 | 1.36 | / | 16.4 | / | / | / | / | / | / |
| | 14 | 72.4 | 58.6 | 11.2 | 2.60 | 0.15 | 30.3 | / | / | / | / | / | / |
| | 84 | 48.4 | 24.3 | 23.5 | 0.67 | 0.29 | 57.0 | 46.6 | 25.0 | 21.3 | 0.35 | 0.53 | 53.2 |
| | 182 | 40.6 | 10.6 | 29.4 | 0.52 | 0.43 | 61.2 | 41.5 | 13.7 | 27.4 | 0.42 | 0.78 | 56.8 |
| | 218 | 42.1 | 11.5 | 29.6 | 1.07 | / | 59.5 | / | / | / | / | / | / |
| 滅 菌 | 21 | 69.8 | 58.2 | 11.6 | 0 | / | 37.3 | / | / | / | / | / | / |
| | 98 | 47.4 | 23.6 | 23.7 | 0 | / | 63.0 | / | / | / | / | / | / |

/: 該当なし

フルピリミンの好氣的土壤における初期分解は、化学的加水分解反応の関与が大きいと考えられた。

(3) 嫌氣的土壤中運命試験（分解物 A）

埴壤土（茨城）に精製水を加え、空気を窒素置換し、25±2℃の暗所条件下で 22 日間プレインキュベートした後、水層表面に[pa-¹⁴C]A 又は[cp-¹⁴C]A を 0.14 mg/kg 乾土となるように添加後直ちに混合し、物質収支試験以外は空気を窒素置換し、25℃の暗所条件下で最長 182 日間インキュベートして、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。揮発性成分は処理 84 及び 182 日後に採取した。

嫌氣的土壤における分解物 A の放射能分布及び分解物は表 16 に示されている。

いずれの標識体においても、水層中の放射能は試験期間を通じて 0.30%TAR 以下で、土壤層中においては 102%TAR 以上であった。抽出残渣中の放射能は抽出性放射能の減少とともに増加した。

未変化の A 以外に同定された分解物は認められず、嫌氣的土壤における A の推定半減期は 2,580 日と算出された。

分解物 A 及びその分解物は土壤中に取り込まれ、結合型残留物を形成すると推

定された。(参照 2、12)

表 16 嫌氣的土壤における分解物 A の放射能分布及び分解物 (%TAR)

| 経過 日数 (日) | [pa- ¹⁴ C]A | | | | | [cp- ¹⁴ C]A | | | | |
|-----------------|------------------------|------|------------------------|------|----------|------------------------|------|------------------------|-----|----------|
| | 抽出性 放射能 | A | 揮発性 ¹⁴ C | その他 | 抽出 残渣 | 抽出性 放射能 | A | 揮発性 ¹⁴ C | その他 | 抽出 残渣 |
| 0 | 100 | 100 | / | 0 | 3.17 | / | / | / | / | / |
| 7 | 101 | 101 | / | 0 | 3.82 | / | / | / | / | / |
| 14 | 101 | 101 | / | 0 | 3.59 | / | / | / | / | / |
| 56 | 99.5 | 98.5 | / | 1.03 | 4.34 | / | / | / | / | / |
| 84 | 96.9 | 96.9 | 0.34 | 0 | 5.29 | 97.5 | 97.5 | 0.28 | 0 | 5.05 |
| 182 | 96.6 | 96.6 | 0.45 | 0 | 6.36 | 96.6 | 96.6 | 0.52 | 0 | 6.80 |

/: 該当なし

(4) 土壤吸脱着試験

① フルピリミン

5 種類の土壤 [砂土 (英国)、壤土 (3 種、いずれも英国)、火山灰土・砂壤土 (埼玉)] に [pta-¹⁴C]フルピリミン又は [cpd-¹⁴C]フルピリミンを添加して、フルピリミンの土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads_F} は 0.961~1.95、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{Foc}}$ は 32.3~92.0 であった。Freundlich の脱着係数 K_{des_F} は 3.21~5.03、有機炭素含有率で補正した脱着係数 $K_{des_{Foc}}$ は 74.6~379 であった。(参照 2、13)

② 分解物 A

5 種類の土壤 [砂土 (英国)、壤土 (3 種、いずれも英国)、火山灰土・砂壤土 (埼玉)] に [pa-¹⁴C]A を添加して、分解物 A の土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads_F} は 3.13~15.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{Foc}}$ は 189~302 であった。Freundlich の脱着係数 K_{des_F} は 1 回目の試験では 11.0~23.0、2 回目の試験では 7.7~20.9 であり、有機炭素含有率で補正した脱着係数 $K_{des_{Foc}}$ は 1 回目の試験では 312~1,050、2 回目の試験では 294~788 であった。(参照 2、14)

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 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に [pta-¹⁴C]フルピリミン又は [cpd-¹⁴C]フルピリミンを 2 mg/L とするよう添加し、[pta-¹⁴C]フルピリミン処理区においては 10、25、40 及び 50°C

の暗所条件下で、[cpd-¹⁴C]フルピリミン処理区においては 50°Cの暗所条件下で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液における分解物は表 17、フルピリミンの推定半減期は表 18 に示されている。

いずれの標識体処理区においても分解物として A のみ認められ、酸性及び塩基性条件下に比べ、中性条件下で 25°Cでの加水分解は緩やかであった。(参照 2、15)

表 17 各緩衝液における分解物 (%TAR)

| pH | 温度 (°C) | 経過日数(日) | [pta- ¹⁴ C]フルピリミン | | | [cpd- ¹⁴ C]フルピリミン | | |
|----|---------|---------|------------------------------|------|------|------------------------------|------|------|
| | | | フルピリミン | A | その他 | フルピリミン | A | その他 |
| 4 | 10 | 0 | 97.8 | 0.8 | <0.8 | / | / | / |
| | | 7 | 76.8 | 22.3 | <0.9 | / | / | / |
| | | 30 | 30.7 | 66.7 | <0.8 | / | / | / |
| | 25 | 0 | 97.1 | 1.4 | <0.8 | / | / | / |
| | | 7 | 40.6 | 58.1 | <1.0 | / | / | / |
| | | 30 | 2.7 | 95.5 | <0.8 | / | / | / |
| | 50 | 0 | 106 | <1.1 | <0.9 | 105 | <1.1 | 0.9 |
| | | 1 | 59.1 | 48.1 | <0.9 | / | / | / |
| | | 7 | 0.7 | 105 | <1.1 | 1.8 | 104 | <1.0 |
| 7 | 25 | 0 | 107 | <1.2 | <0.9 | / | / | / |
| | | 7 | 105 | 2.3 | <0.9 | / | / | / |
| | | 30 | 97.3 | 9.0 | <1.0 | / | / | / |
| | 40 | 0 | 107 | <1.4 | <1.1 | / | / | / |
| | | 7 | 95.8 | 11.1 | <0.9 | / | / | / |
| | | 30 | 67.8 | 39.0 | <1.0 | / | / | / |
| | 50 | 0 | 107 | <1.4 | <1.0 | 106 | 0.8 | <1.0 |
| | | 7 | 76.2 | 29.9 | <1.0 | / | / | / |
| | | 30 | 28.7 | 77.9 | <0.9 | 25.4 | 81.1 | <1.0 |
| 9 | 10 | 0 | 98.9 | 0.8 | <0.9 | / | / | / |
| | | 7 | 83.0 | 16.5 | <0.9 | / | / | / |
| | | 30 | 49.6 | 49.4 | <0.9 | / | / | / |
| | 25 | 0 | 100 | 0.6 | <0.9 | / | / | / |
| | | 7 | 31.8 | 67.9 | <1.0 | / | / | / |
| | | 30 | 1.4 | 98.1 | <0.9 | / | / | / |
| | 50 | 0 | 107 | 0.7 | <0.9 | 104 | 4.2 | <1.0 |
| | | 0.25 | 59.0 | 46.9 | <0.9 | / | / | / |
| | | 2 | <1.0 | 106 | <1.0 | <1.0 | 109 | <1.0 |

/: 試料なし

表 18 フルピリミンの推定半減期(日)

| 標識体 | 温度(°C) | pH 4 | pH 7 | pH 9 |
|----------------------------------|--------|------|------|-------|
| [pta- ¹⁴ C] フルピリミン | 10 | 17.9 | / | 30.8 |
| | 25 | 5.54 | 228 | 4.35 |
| | 40 | / | 46.6 | / |
| | 50 | 1.16 | 16.3 | 0.239 |

/: 該当なし

(2) 水中光分解試験

① 緩衝液

滅菌緩衝液 (pH 7、リン酸緩衝液) に [pta-¹⁴C]フルピリミン又は [cpd-¹⁴C]フルピリミンを 2 mg/L となるように添加し、25±1°Cで最長 14 日間キセノンランプ (光強度: 22.2 W/m²、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区において、未変化のフルピリミンは照射 14 日後には 38.5%TAR～40.6%TAR に減少し、[pta-¹⁴C]フルピリミン処理区においては分解物 A が 0.5%TAR 未満、[cpd-¹⁴C]フルピリミン処理区においては分解物 A/I が 2.0%TAR 以下認められた。ほかに放射性極性分解物が最大 10.0%TAR～28.0%TAR 認められたが、2-アミノピリジンを含む複数の成分から成っており、個々の成分は 10%TAR 未満であった。¹⁴CO₂は最大で 3.1%TAR～7.1%TAR 認められた。

暗所対照区においては、フルピリミンの分解は僅かで、照射 14 日後において未変化のフルピリミンが 97.1%TAR～96.7%TAR、分解物 A が 4.0%TAR～4.6%TAR であった。

光照射区におけるフルピリミンの推定半減期は、[pta-¹⁴C]フルピリミン及び [cpd-¹⁴C]フルピリミンでそれぞれ 9.7 及び 10.7 日、暗所対照区においてはそれぞれ 194 及び 234 日と算出され、光照射区において加水分解の影響による補正を行った推定半減期は 10.7 日と算出された。また、東京春の太陽光での推定半減期は 26.7 日、加水分解の影響による補正を行った推定半減期は 30.6 日と算出された。(参照 2、16)

② 自然水

滅菌自然水 [水田水 (茨城)、pH 7.48] に [pta-¹⁴C]フルピリミン又は [cpd-¹⁴C]フルピリミンを 2 mg/L となるように添加し、25±1°Cで最長 14 日間キセノンランプ (光強度: 22.2 W/m²、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区において、未変化のフルピリミンは照射 14 日後に 18.6%TAR～22.2%TAR に減少し、[pta-¹⁴C]フルピリミン処理区において分解物 A が最大で 1.6%TAR、[cpd-¹⁴C]フルピリミン処理区において照射 14 日後に分解物 A 及び I

がそれぞれ 0.7%TAR 及び 7.2%TAR 認められた。ほかに、放射性極性分解物が最大 28.3%TAR～42.7%TAR 認められたが、2-アミノピリジンを含む複数の成分から成っており、個々の成分は 10%TAR 未満であった。¹⁴CO₂ は最大で 4.3%TAR～10.6%TAR 認められた。

暗所対照区においては、未変化のフルピリミンは照射 14 日後に 73.6%TAR～76.0%TAR に減少し、分解物 A が照射 14 日後で 25.2%TAR～26.5%TAR 認められた。

光照射区におけるフルピリミンの推定半減期は、[pta-¹⁴C]フルピリミン及び [cpd-¹⁴C]フルピリミンでそれぞれ 5.5 及び 6.1 日、暗所対照区においてそれぞれ 32.6 日と算出され、光照射区において加水分解の影響による補正を行った推定半減期は 7.0 日と算出された。また、東京春の太陽光での推定半減期は 12.4 日、加水分解の影響による補正を行った推定半減期は 20.0 日と算出された。(参照 2、16)

5. 土壌残留試験

火山灰土・多湿黒ボク土・壤土（茨城）及び沖積土・グライ土・埴壤土（千葉）を用いて、フルピリミン及び分解物 A を分析対象化合物とした土壌残留試験（水田ほ場）が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 2、17）

表 19 土壌残留試験成績

| 試験 | | 濃度 ^{a)} | 土壌 | 推定半減期(日) | |
|------|----|--|--------------------|----------|----------------------------|
| | | | | フルピリミン | フルピリミン+分解物 A ^{b)} |
| ほ場試験 | 水田 | 200 g ai/ha (地表面散布)+ 600 g ai/ha×2 (湛水散布) | 火山灰土・多湿 黒ボク土・壤土 | 9.0 | 10.2 |
| | | | 沖積土・グライ土・ 埴壤土 | 2.2 | 2.6 |

a)：粒剤（2.0%）を使用。

b)：フルピリミン及び分解物 A をフルピリミンに換算した値の含量。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いてフルピリミン及び代謝物 A を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

フルピリミンの最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫されたもみ米の 3.76 mg/kg であった。可食部においては、最終散布 21 日後に収穫した玄米の 0.41 mg/kg であった。

代謝物 A の最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫された稲わらの 1.16 mg/kg であった。可食部においては、最終散布 21 日後に収穫された玄米の 0.12 mg/kg であった。（参照 2、18～21）

（2）畜産物残留試験

① 泌乳牛

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）にフルピリミンを 4.6（予想飼料負荷量）、13.7（3 倍量）及び 45.7（10 倍量）mg/kg 飼料の用量で 28～30 日間混餌投与し、乳汁は毎日 2 回採取し、臓器及び組織は最終投与 17～19 時間後に採取して、フルピリミン並びに代謝物 A 及び D を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-①に示されている。

乳汁中の残留濃度は、投与開始 2～3 週に定常状態となった。

4.6 mg/kg 飼料投与群において腎臓で代謝物 D が 0.015 µg/g 認められた以外は、フルピリミン並びに代謝物 A 及び D はいずれも定量限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照 2、22）

② 産卵鶏

産卵鶏〔系統不明、一群雌 12 羽（対照群は 4 羽）〕にフルピリミンを 3.2（予想飼料負荷量）、9.6（3 倍量）及び 32（10 倍量）mg/kg 飼料の用量で 34～35 日間混餌投与し、卵は投与 28 日までに毎日採取し、臓器及び組織は最終投与直後に採取して、フルピリミン並びに代謝物 A 及び D を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-②に示されている。

卵中の残留濃度は、3.2 及び 9.6 mg/kg 飼料投与群においては、投与開始 3～4 週にかけて、32 mg/kg 飼料投与群においては、投与開始 2 週に定常状態となった。

3.2 mg/kg 飼料投与群において、卵及び組織におけるフルピリミンの最大残留値は肝臓での 0.070 µg/g で、代謝物 A 及び D はいずれも定量限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照 2、23）

（3）魚介類における最大推定残留値

フルピリミンの公共用水域における予測濃度であ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。

フルピリミンの水産 PEC は 0.84 µg/L、BCF は 6.67（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.028 mg/kg であった。（参照 2）

(4) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験及び別紙4の畜産物残留試験の分析値並びに魚介類における推定残留値[6.(3)]を用いてフルピリミンを暴露評価対象物質として、食品中から摂取される推定摂取量が表20に示されている(詳細は別紙5)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からフルピリミンが最大の残留値を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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20 食品中から摂取されるフルピリミンの推定摂取量

| | 国民平均 (体重：55.1 kg) | 小児(1～6歳) (体重：16.5 kg) | 妊婦 (体重：58.5 kg) | 高齢者(65歳以上) (56.1 kg) |
|--|----------------------|--------------------------|--------------------|-------------------------|
| 摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) | 70.0 | 36.7 | 45.5 | 76.8 |

7. 一般薬理試験

フルピリミンのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表21に示されている。(参照2、24)

表21 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数 /群 | 投与量 (mg/kg 体重) (投与経路) | 最大 無作用量 (mg/kg 体重) | 最小 作用量 (mg/kg 体重) | 結果の概要 | |
|-------|------------------|------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|-------|--|
| 中枢神経系 | 一般状態 (Irwin法) | ICR マウス | 雄 3 雌 3 | 0、30、100、 300 (経口) | 100 | 300 | 300 mg/kg 体重： 雄；眼瞼下垂、警戒性低下、受動性低下、接触反応鈍化、疼痛反応鈍化、挙尾反応、振戦、歩行失調、異常歩行、正向反射消失、肢筋緊張低下、後肢握力低下、同側性屈曲反射消失、呼吸促進、体温低下、歩行時振戦及び体重増加抑制 雌；眼瞼下垂、警戒性低下、受動性低下、接触反応鈍化、疼痛反応鈍化、歩行失調、異常歩行、正向反射消失、後肢握力低下及び体温低下(死亡動物) 疼痛反応鈍化(生存動物) |

| | | | | | | | |
|------|----------------------|------------|-----|--------------------------|-----|-----|--|
| | | | | | | | 雄：死亡例なし 雌：300 mg/kg 体重で死亡例(1例) |
| | 痙攣誘発作用 (電撃痙攣) | ICR マウス | 雌 8 | 0、30、100、 300 (経口) | 100 | 300 | 300 mg/kg 体重： 間代性痙攣及び強直性痙攣促進 |
| | 自発運動量 | SD ラット | 雌 5 | 0、20、60、 200 (経口) | 200 | — | 影響なし |
| 循環器系 | 血圧、 心拍数 | SD ラット | 雌 5 | 0、20、60、 200 (経口) | 200 | — | 影響なし |
| 腎機能 | 尿量、尿中 電解質、 浸透圧 | SD ラット | 雌 5 | 0、20、60、 200 (経口) | 20 | 60 | 200 mg/kg 体重： 0～6 時間尿；尿量、Na ⁺ 排泄量、Cl ⁻ 排泄量及び Na ⁺ /K ⁺ 比低値、K ⁺ 排泄量 及び浸透圧高値 6～24 時間尿；K ⁺ 排泄量 低値、Na ⁺ /K ⁺ 比高値 60 mg/kg 体重： 0～6 時間尿；K ⁺ 排泄量高 値、Na ⁺ /K ⁺ 比低値 |

注) 溶媒として 0.5%MC 溶液が用いられた。
—：最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルピリミン原体の急性毒性試験が実施された。

結果は表 22 に示されている。(参照 2、25～27)

表 22 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 ^a | SD ラット 雌 9 匹 | — | 300~2,000 | 投与量：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重：鎮静、眼瞼下垂及び散瞳(投与 30 分以降) 300 mg/kg 体重：横臥位、鎮静、触発運動、よろめき歩行、痙攣、外陰部被毛湿潤、眼瞼下垂及び散瞳(投与 30 分以降) 2,000 mg/kg 体重で死亡例(3/3 例) 300 mg/kg 体重で死亡例(1/6 例*) |
| 経皮 ^b | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 ^c | SD ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 不穏、鎮静、努力性呼吸、眼瞼下垂及び散瞳 |
| | | >5 | >5 | |

注) 溶媒は、経口投与では 0.5%MC、経皮投与では蒸留水が用いられた。

—：該当なし

a：毒性等級法による評価

b：24 時間閉塞貼付

c：4 時間鼻部暴露

*：1 回 3 匹に投与した計 2 回の試験を集計

代謝物 A 並びに原体混在物②及び③を用いた急性毒性試験が実施された。
結果は表 23 に示されている。（参照 2、28~30）

表 23 急性経口毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

| 被験物質 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------------------------|---------------------|-----------------------------|--------|---|
| | | 雄 | 雌 | |
| 代謝物 A ^a | Wistar ラット 雌 6 匹 | — | 310 | 投与量：175、550 mg/kg 体重 550 mg/kg 体重：自発運動低下、腹臥位/横臥位、縮瞳 175 mg/kg 体重：自発運動低下、振戦 550 mg/kg 体重で死亡例(3/3 例) |
| 原体混在物 ② ^b | SD ラット 雌 6 匹 | — | >2,000 | 腹臥位、鎮静、自発運動低下、胸部又は全身の攣縮、痙攣、鼻周囲及び口周囲汚れ、肛門周囲被毛湿潤、眼瞼下垂、散瞳及び流涎 2,000 mg/kg 体重で死亡例(1/6 例*) |
| 原体混在物 ③ ^b | SD ラット 雌 6 匹 | — | >2,000 | 症状及び死亡例なし |

注) 溶媒は、代謝物では 2.0%MC 溶液、原体混在物では 0.5%MC 溶液が用いられた。

—：該当なし

a：上げ下げ法による評価

b：毒性等級法による評価

*：1 回 3 匹に投与した計 2 回の試験を集計

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、50、100 及び 200 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC）投与による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 24 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重以上投与群の雄で散瞳、同投与群の雌で自発運動量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重と考えられた。（参照 2、31）

表 24 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 |
|----------------|---|---|
| 200 mg/kg 体重 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動低下、振戦及び腹臥位/横臥位(投与 6 時間)、歩行異常(投与 6 時間～6 日後) ・ 間代性痙攣、立ち上がり回数減少及び歩行不能(投与 3～5 時間) ・ 体重増加抑制(投与 1～7 日) ・ 瞳孔反射低下、正向反射協調性/速度低下、空中立ち直り反射低下(投与 3～5 時間)及び自発運動量減少(投与 0～10 分) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡(1 例、投与 6 時間後) ・ 自発運動低下、振戦、間代性痙攣及び腹臥位/横臥位及び散瞳(投与 6 時間) ・ 間代性痙攣、振戦、散瞳、ケージ取り出し易さ抵抗/逃避及び歩行不能(投与 3～5 時間)並びに立ち上がり回数減少(投与 3～5 時間、投与 14 日) ・ 体重増加抑制(投与 1～3 日) ・ 瞳孔反射低下、空中立ち直り反射低下及び後肢握力亢進(投与 3～5 時間) |
| 100 mg/kg 体重以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 散瞳(投与 3～5 時間) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 前肢握力亢進(投与 3～5 時間) ・ 自発運動量減少(投与 0～20 分) |
| 50 mg/kg 体重 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フルピリミン（原体）の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜にごく軽度の刺激性が認められた。皮膚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（Maximization 法）試験が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 2、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 Hannover (GALAS) ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、100、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 10 ppm | 20 ppm | 100 ppm | 1,000 ppm | 3,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|--------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.637 | 1.28 | 6.55 | 63.4 | 192 |
| | 雌 | 0.756 | 1.54 | 7.68 | 75.6 | 208 |

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄で腎臓の近位尿細管において好酸性小体沈着が認められたが、免疫組織化学的検査の結果、増加した好酸性小体は α_{2u} -グロブリンであることが確認されており、これは雄ラット特有の沈着物であることから、この腎臓の変化のヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

100 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.55 mg/kg 体重/日、雌：7.68 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、35）

表 26 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 |
|--------------|---|---|
| 3,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・前肢握力低下 ・AST、GGT 及びカリウム増加 ・Glu 減少 ・尿 pH 低下、尿沈渣中 RBC 増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・脱毛(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 9～13 週) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・前肢握力低下 ・Ht、Hb、MCV、MCH 及び Ret 減少 ・GGT 及び BUN 増加 ・Glu 及びクロール減少 ・カリウム増加 ・尿 pH 低下 ・卵巣比重量増加 ・卵巣間質腺細胞空胞化 |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・PT 及び APTT 延長 ・ALT 及び T.Chol 増加 ・カルシウム増加 ・クロール減少 ・肝絶対及び比重量²増加 ・甲状腺及び副腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・副腎束状帯細胞空胞化[§] | <ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・T.Chol 及びカルシウム増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺及び副腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・副腎束状帯細胞空胞化[§] |
| 100 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

[§] : 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 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、30、100、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 30 ppm | 100 ppm | 500 ppm | 2,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 4.27 | 14.3 | 72.1 | 273 |
| | 雌 | 4.93 | 17.1 | 82.4 | 332 |

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

500 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で小葉

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (14.3 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (82.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、36)

表 28 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|--|--|
| 2,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・腹部膨満(投与 3 週以降) ・PLT 増加 ・ALP、AST、ALT、A/G 比及び無機リン増加 ・Glob 減少 ・肝石灰沈着、小葉中心性肝細胞脂肪化、小肉芽腫及び肝細胞巣状壊死 | <ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・ALT 及び T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 |
| 500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞単細胞壊死 | 500 ppm 以下 毒性所見なし |
| 100 ppm 以下 | 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) を用いた混餌 (原体: 0、30、100 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 30 ppm | 100 ppm | 300 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.96 | 2.80 | 8.60 |
| | 雌 | 0.91 | 2.96 | 9.25 |

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、300 ppm 投与群の雄で AST の増加等が認められ、雌ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 100 ppm (2.80 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 300 ppm (9.25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、37)

表 30 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 |
|------------|---|----------------------|
| 300 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・AST、ALT 及び ALP 増加^a ・小葉中心帯細胞浸潤、グリソン鞘細胞浸潤、肝細胞壊死及び色素含有マクロファージ^a | 300 ppm 以下 毒性所見なし |
| 100 ppm 以下 | 毒性所見なし | |

^a: いずれも同一の 1 個体で認められた所見であり統計学的有意差は認められないが、検体投与による影響と考えられた。

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（ラット）

Wistar Hannover (GALAS)（一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌（原体：0、30、60、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 30 ppm | 60 ppm | 300 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.33 | 2.69 | 13.3 | 47.1 |
| | 雌 | 1.68 | 3.50 | 17.6 | 59.1 |

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

300 ppm 投与群の雄で 3/21 例（14.3%）、1,000 ppm 投与群の雄で 2/21 例（9.52%）に甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められ、統計学的有意差はないが、発生頻度が試験施設における背景データ（9 年間、0/203 例）を超えており、2 年間発がん性試験 [11. (3)] における同用量でも同所見が認められていることから、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：2.69 mg/kg 体重/日、雌：3.50 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、38）

表 32 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|--|---|
| 1,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 5 週以降) ・MCHC 減少 ・PLT 増加 ・ALT、T.Chol 及び BUN 増加 ・カルシウム及びカリウム増加 ・クロール減少 ・副腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞褐色色素沈着(リポフスチン)、クッパー細胞褐色色素沈着(リポフスチン/ヘモジデリン)^a 及び肝細胞細胞質内好酸性封入体 ・下垂体好塩基性細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 4 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Hb 減少 ・PLT 増加 ・Glu 減少 ・カルシウム増加 ・甲状腺比重量増加 ・肝細胞褐色色素沈着(リポフスチン)^a、肝細胞巣状壊死及び変異肝細胞巣(好酸性細胞) ・卵巣間質腺細胞空胞化 ・副腎束状帯細胞空胞化 |
| 300 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少 ・PT 及び APTT 延長 ・GGT 増加 ・TG 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞巣状壊死及び変異肝細胞巣(好酸性細胞) ・甲状腺コロイド変性 ・副腎束状帯細胞空胞化 | <ul style="list-style-type: none"> ・Ht、MCH 及び MCV 減少 ・T.Chol 増加 ・クロール減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺コロイド変性及びろ胞上皮細胞肥大 |
| 60 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

^a：鉄染色によってヘモジデリン、Schmorl 反応によってリポフスチンであることを確認。

(2) 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、30、100 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 33 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 30 ppm | 100 ppm | 300 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.83 | 2.71 | 8.51 |
| | 雌 | 0.82 | 2.58 | 8.43 |

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で ALT の増加、同投与群の雌で ALP 及び GGT の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：2.71 mg/kg 体重/日、雌：2.58 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、39）

(3) 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar Hannover (GALAS)（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、30、60、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 34 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 30 ppm | 60 ppm | 300 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.12 | 2.24 | 11.4 | 39.3 |
| | 雌 | 1.39 | 2.84 | 14.6 | 51.7 |

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 36 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度、300 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められた。また、300 ppm 以上投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められた。

60 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (1.12 mg/kg 体重/日)、雌で 60 ppm (2.84 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、40)

表 35 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|--|
| 1,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 3 週以降) ・摂餌量減少(投与 1~2 週) ・Eos 増加 ・腺胃腺腔拡張 ・副腎比重量増加 ・副腎び慢性皮質細胞肥大 ・肝細胞核不同、クッパー細胞褐色色素沈着、び慢性肝細胞大滴性脂肪化、小葉中心性肝細胞壊死及び肝細胞単細胞壊死 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・摂餌量減少(投与 1~4 週) ・腺胃腺腔拡張 ・副腎束状帯細胞空胞化 ・クッパー細胞褐色色素沈着、小肉芽腫及び再生性肝細胞過形成 ・脾褐色色素沈着(リポフスチン、ヘモジデリン)^a 増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 |
| 300 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・Lym 増加 ・甲状腺絶対重量増加[#] ・肝細胞褐色色素沈着 ・下垂体好塩基性細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮過形成 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞核不同、肝細胞褐色色素沈着、び慢性肝細胞大滴性脂肪化、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死及び変異肝細胞巢(好酸性細胞) ・腎尿細管上皮褐色色素沈着(リポフスチン)^a ・甲状腺コロイド変性 |
| 60 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・変異肝細胞巢(好酸性細胞) ・甲状腺コロイド変性及びろ胞上皮細胞肥大 | 60 ppm 以下 毒性所見なし |
| 30 ppm | 毒性所見なし | |

: 1,000 ppm 投与群では有意差なし

a : 鉄染色によってヘモジデリン、Schmorl 反応によってリポフスチンであることを確認。

表 36 腫瘍性病変の発生頻度

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | 背景値(% (2007~2015年)) |
|----------|--------------|----|----|----|-----|-------|----|----|----|-----|-------|----------------------------------|
| 投与群(ppm) | | 0 | 30 | 60 | 300 | 1,000 | 0 | 30 | 60 | 300 | 1,000 | |
| 肝臓 | 検査動物数 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 561(11試験) |
| | 肝細胞腺腫 | 0 | 0 | 0 | 4 | 17** | 0 | 0 | 0 | 3 | 13** | 雄:0.89(0~3.92) 雌:0.71(0~1.96) |
| | 肝細胞癌 | 0 | 1 | 0 | 2 | 11** | 0 | 0 | 0 | 2 | 8** | 雌雄:0 |
| | 肝細胞腺腫及び癌 | 0 | 1 | 0 | 6* | 22** | 0 | 0 | 0 | 4 | 17** | |
| 甲状腺 | 検査動物数 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 49 | 51 | 51 | 51 | 561(11試験) |
| | 甲状腺ろ胞細胞腺腫 | 1 | 1 | 4 | 7* | 5 | 0 | 1 | 1 | 2 | 3 | 雄:4.28(0~11.8) 雌:0.89(0~3.92) |
| | 甲状腺ろ胞細胞癌 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 雄:0.89(0~3.92) 雌:0.71(0~1.96) |
| | 甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌 | 1 | 1 | 5 | 8* | 9** | 0 | 1 | 1 | 3 | 4 | |

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

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、100、500 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 37 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 30 ppm | 100 ppm | 500 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.14 | 10.1 | 52.2 | 108 |
| | 雌 | 2.93 | 9.88 | 51.7 | 105 |

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 39 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度、同投与群の雄で肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で全身性アミロイドーシス等、1,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (10.1 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (51.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、41)

表 38 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|--|--|
| 1,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加(投与 43 週以降) ・腹部膨満(投与 38 週以降)及び呼吸緩徐(投与 5 週以降) ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞巣状壊死及び変異肝細胞巢(好酸性細胞) ・盲腸粘膜下水腫 | <ul style="list-style-type: none"> ・腹部膨満(投与 37 週以降) ・肝絶対及び比重量増加 ・リンパ節アミロイドーシス ・小葉中心性肝細胞肥大及び変異肝細胞巢(好酸性細胞) |
| 500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下^a ・全身性アミロイドーシス ・心耳血栓 | 500 ppm 以下 毒性所見なし |
| 100 ppm 以下 | 毒性所見なし | |

[§]：統計学的有意差は認められないが検体投与の影響と考えられた。

^a：1,000 ppm 投与群：投与 5 週以降、500 ppm 投与群：投与 31 週以降

表 39 腫瘍性病変の発生頻度

| 投与群 (ppm) | 雄 | | | | | 雌 | | | | | 背景値(%) (2005~2015 年) |
|--------------|------------------|----|-----|-----|-----------------|----|----|-----|-----|-------|-------------------------------------|
| | 0 | 30 | 100 | 500 | 1,000 | 0 | 30 | 100 | 500 | 1,000 | |
| 検査動物数 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 839(16 試験) |
| 肝細胞腺腫 | 22 | 18 | 22 | 20 | 29 | 2 | 3 | 1 | 3 | 11** | 雄:27.8(13.5~36.5) 雌:2.38(0~5.77) |
| 肝細胞癌 | 2 | 2 | 4 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 雄:6.67(0~17.3) 雌:0.48(0~3.85) |
| 肝細胞腺腫+肝細胞癌 | 24 ^{##} | 19 | 24 | 24 | 30 [↑] | / | / | / | / | / | / |

/：該当なし

**：p<0.01（Fisher の直接確率計算法）

[↑]：p<0.05（Peto 検定：対照群とフルピリミン投与群間の 2 群を比較）

^{##}：p<0.01（Peto 検定：死亡率を考慮した傾向検定）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover (GALAS) ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、30、60、300 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 40 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 30 ppm | 60 ppm | 300 ppm | 1,500 ppm | |
|-------------------------|-------------------|--------|--------|---------|-----------|------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 1.86 | 3.77 | 18.8 | 94.8 |
| | | 雌 | 2.28 | 4.62 | 23.7 | 107 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 2.23 | 4.52 | 22.6 | 119 |
| | | 雌 | 2.52 | 5.16 | 25.6 | 132 |

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

1,500 ppm 投与群における F₁ 児動物の雌で膈開口遅延が認められたが、哺育期間中の体重増加抑制に関連する変動と考えられた。

300 ppm 以上投与群の P 親動物の雄及び 1,500 ppm 投与群の F₁ 親動物の雄で有意な増加が認められた腎近位尿細管上皮好酸性小体沈着並びに 300 ppm 以上投与群の P 及び F₁ 親動物の雄で認められた腎絶対及び比重量増加について、好酸性小体は α_{2u} -グロブリンであると考えられることから、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、親動物では 300 ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が、児動物では 1,500 ppm 投与群で体重増加抑制、同投与群の F₂ で産児数の減少が認められたので、無毒性量は親動物で 60 ppm（P 雄：3.77 mg/kg 体重/日、P 雌：4.62 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.52 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：5.16 mg/kg 体重/日）、児動物で 300 ppm（P 雄：18.8 mg/kg 体重/日、P 雌：23.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：22.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：25.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、1,500 ppm 投与群で産児数減少等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 300 ppm（P 雄：18.8 mg/kg 体重/日、P 雌：23.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：22.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：25.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（参照 2、42）

表 41 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 | 1,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・精囊絶対及び比重量増加 ・肝細胞質好酸性封入体 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・副腎束状帯細胞空胞化 | <ul style="list-style-type: none"> ・脱毛(投与 1 週以降^a) ・体重増加抑制(投与 5 週以降) ・摂餌量減少(投与 1~7 週) ・腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・副腎束状帯細胞空胞化 | <ul style="list-style-type: none"> ・脱毛 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・着床数減少 ・原始卵胞数減少^b ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 |
| | 300 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝、副腎及び甲状腺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"> ・肝及び甲状腺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"> ・肝、副腎及び甲状腺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"> ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 |
| | 60 ppm 以下 | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |
| 児動物 | 1,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・子宮重量減少 | | <ul style="list-style-type: none"> ・産児数減少 ・体重増加抑制 | |
| | 300 ppm 以下 | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |

a：主に成育期及び交配・妊娠中に認められた。

b：F₁ 親動物でのみ計測。交尾率・受胎率に影響がないこと及び減少の程度から ARfD のエンドポイントとしなかった。

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover (GALAS)（一群雌 21~24 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 80 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（妊娠 9 日）/体重増加抑制（妊娠 9 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6~9 日以降）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、43）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 23~25 匹）の妊娠 6~27 日に強制経口（原体：0、3、8 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（妊娠 6~9

日以降) 及び摂餌量減少 (妊娠 6~9 日以降) が認められ、胎児では 20 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、44)

1 3. 遺伝毒性試験

フルピリミン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 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 42 に示されているとおり全て陰性であったことから、フルピリミンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、45~47)

表 42 遺伝毒性試験概要 (原体)

| 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|-----------------|--|--|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | ①61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313~5,000 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肺由来細胞(CHL/IU) | ①100~800 µg/mL(+/-S9) (6 時間処理後、18 時間培養) ②100~400 µg/mL(-S9) (24 時間処理) ③50~200 µg/mL(-S9) (48 時間処理) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 又は 10 匹) | ①50、100、200 mg/kg 体重 (投与 24 時間後に採取) ②200 mg/kg 体重 (投与 48 時間後に採取) (いずれも強制単回経口投与) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 A (動物、植物、土壌及び水中由来) 並びに原体混在物②及び③の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 43 に示されているとおり全て陰性であった。(参照 2、48~50)

表 43 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

| 被験物質 | 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|--------|---------------------------------------|----------------------------|---|--|----|
| 代謝物 A | in vitro | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) | ①20.6～5,000 µg/プレート (-S9) 6.9～1,667 µg/プレート (+S9) | 陰性 |
| | | | <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | ②156～5,000 µg/プレート (-S9) 39.1～1,250 µg/プレート (+S9) | |
| 原体混在物② | | | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) | ①20.6～5,000 µg/プレート (+/-S9) | |
| | <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | ②156～5,000 µg/プレート (+/-S9) | | | |
| 原体混在物③ | | | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) | ①20.6～5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | | | <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | ②156～5,000 µg/プレート (+/-S9) | |

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) 脂肪蓄積に関する回復性検討試験（ラット）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]、1 年間慢性毒性試験[11. (1)]及び 2 年間発がん性試験[11. (3)]において、明らかな用量相関性はみられないものの小葉中心性肝細胞大滴性脂肪化が認められたため、その回復性を検討するため、Wistar Hannover (GALAS) ラット（主群：一群雄 10 匹、衛星群：一群雄 10 匹）を用いた 91 日間混餌（原体：0、100 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）試験が実施された。衛星群では、投与期間後に 28 日間の無処置観察（回復）期間が設定された。

表 44 脂肪蓄積に関する回復性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 100 ppm | 300 ppm |
|-------------------------|--------------------|---------|---------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 主群 (13 週間投与終了後) | 6.66 | 19.4 |
| | 衛星群 (4 週間回復期間後) | 6.57 | 19.8 |

肝臓における病理組織学的検査結果は表 45 に示されている。

主群の 100 及び 300 ppm 投与群において、TG の低下及び小葉中心性肝細胞大滴性脂肪化が認められたが、回復期間後には消失又は軽減したことから、ラットに発現する肝細胞の脂肪化は可逆性の変化であると考えられた。（参照 2、51）

表 45 肝臓における病理組織学検査結果

| 投与群 | 主群(13週間投与終了後) | | | 衛星群(4週間回復期間後) | | |
|--------------------|---------------|---------|---------|---------------|---------|---------|
| | 0 ppm | 100 ppm | 300 ppm | 0 ppm | 100 ppm | 300 ppm |
| 投与量 | 0 ppm | 100 ppm | 300 ppm | 0 ppm | 100 ppm | 300 ppm |
| 検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 小葉中心性肝細胞 大滴性脂肪化 | 0 | 6* | 6* | 0 | 3 | 1 |
| 小葉中心性肝細胞肥大 | 0 | 2 | 8* | 0 | 0 | 0 |

* : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

(2) 肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験 (ラット)

ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験[11. (1)]及び発がん性試験[11. (3)]において認められた肝臓及び甲状腺に対する影響について、肝酵素誘導の関与を検討するため、Wistar Hannover (GALAS) ラット (一群雌雄各 12 匹、投与 7 日後に各用量群の雌雄各 6 匹を中間と殺) を用いた 14 日間混餌 (原体 : 0 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 46 参照) 投与による肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験が実施された。

表 46 肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 3,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 212 |
| | 雌 | 204 |

肝薬物代謝酵素活性及び肝チトクローム P450 分子種定量結果は表 47 に、血清中の甲状腺関連ホルモン測定結果は表 48 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大並びに甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められた。また、3,000 ppm 投与群の雌 1 例に肝細胞巣状壊死が認められた。

3,000 ppm 投与群の雌雄において肝ミクロソームタンパク量、チトクローム P450 含量 (CYP4A) 及び UDPGT 活性の増加、血中 TSH の増加並びに T₄ の減少が認められた。

以上の結果から、ラットを用いた発がん性試験[11. (3)]における肝細胞腺腫及び癌の発生メカニズムとして、フルピリミン投与による PPAR α 活性化の関与が示唆された。

また、同試験で甲状腺に認められたろ胞コロイド変性、ろ胞上皮細胞肥大、腫瘍性変化 (腺腫及び癌) 等の発生メカニズムは、肝の UDPGT 誘導に伴う甲状腺ホルモンの代謝亢進による濃度の低下とそれに伴うネガティブフィードバック

による下垂体からの TSH の分泌増加により、甲状腺が刺激されたことによると考えられた。(参照 2、52)

表 47 肝薬物酵素活性及び肝チトクローム P450 分子種定量結果

| 性別 | | 雄 | | 雌 | |
|------------------------------------|------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 投与量 | | 0 ppm | 3,000 ppm | 0 ppm | 3,000 ppm |
| ミクロソームタンパク量 (mg/g 肝臓) | | 100 (40) ^a | 138** (55) ^a | 100 (45) ^a | 131** (59) ^a |
| チトクローム P450 含量 (nmol/mg タンパク質) | | 100 (0.62) ^a | 271** (1.68) ^a | 100 (0.49) ^a | 286** (1.40) ^a |
| UDPGT 活性 (nmol/min/mg タンパク質) | 4-ニトロフェノール | 100 (45) ^a | 200** (90) ^a | 100 (28) ^a | 225** (63) ^a |
| | 4-ヒドロキシビフェ ニル | 100 (15) ^a | 407** (61) ^a | 100 (28) ^a | 229** (64) ^a |
| チトクローム P450 アイソザイム | CYP1A | 100 (0.62) ^b | 84* (0.52) ^b | 100 (0.61) ^b | 121** (0.74) ^b |
| | CYP4A | 100 (18.2) ^b | 284** (51.7) ^b | 100 (3.6) ^b | 342** (12.3) ^b |
| | CYP2B | 100 (51.8) ^b | 100 (51.9) ^b | 100 (55.9) ^b | 101 (56.7) ^b |

上段：対照群に対する比

下段 ()：^aは実測値、^bは標準品タンパク量との比

*：p<0.05、**：p<0.01 (Student の t 検定/Aspin-Welch の検定)

表 48 血清中の甲状腺関連ホルモン測定結果

| 性別 | 雄 | | 雌 | |
|----------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|
| 投与量 | 0 ppm | 3,000 ppm | 0 ppm | 3,000 ppm |
| TSH | 100 (10.7) | 151 (16.3) | 100 (4.49) | 148** (6.63) |
| T ₄ | 100 (28.6) | 59** (17.0) | 100 (23.4) | 73* (17.1) |

上段：対照群に対する比

下段 ()：実測値 (ng/mL)

*：p<0.05、**：p<0.01 (Student の t 検定/Aspin-Welch の検定)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルピリミン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したフルピリミンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、フルピリミンは投与後 0.5～4 時間で T_{\max} に達し、 $T_{1/2}$ は 3.29～89.8 時間であった。フルピリミンの吸収率は低用量群で少なくとも 99.4%、高用量群で少なくとも 95.8% であり、投与後 24 時間にほとんどの放射能が主に尿中に排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、投与 72 時間後で肝臓及び腎臓で高かった。尿、糞及び胆汁中の成分として、未変化のフルピリミンのほか代謝物 A、B、C、D、E、F、G、H、J、K 及び L が認められた。組織中には代謝物 A 及び F が認められた。

畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、可食部における主な成分は未変化のフルピリミンであり、10%TRR を超える代謝物として C/D 及び D が認められた。

^{14}C で標識したフルピリミンの植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のフルピリミンで、10%TRR を超える代謝物として A が認められた。

フルピリミン及び代謝物 A を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部においてフルピリミンの最大残留値は玄米の 0.41 mg/kg、代謝物 A の最大残留値は玄米の 0.12 mg/kg であった。

フルピリミン並びに代謝物 A 及び D を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、予想飼料負荷量投与におけるフルピリミン及び代謝物 D の最大残留値は、それぞれ産卵鶏における 0.070 $\mu\text{g/g}$ （肝臓）及び泌乳牛における 0.015 $\mu\text{g/g}$ （腎臓）であった。代謝物 A はいずれも定量限界未満であった。魚介類における最大推定残留値は 0.028 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルピリミン投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞壊死等）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等：ラット）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計、並びにマウスの雄で肝細胞腺腫及び癌の合計、雌で肝細胞腺腫の発生頻度の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。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、産児数の減少等が認められた。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験において、代謝物 A、C/D 及び D が 10%TRR を超えて認められたが、いずれの代謝物もラットで検出されていることから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフルピリミン（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 49 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 50 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は、ラットを用いた発がん性試験の 1.12 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 0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、フルピリミンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 8 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 0.08 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.011 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 発がん性試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2 年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 1.12 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

| | |
|---------------|---------------|
| ARfD | 0.08 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料) | 発生毒性試験 |
| (動物種) | ウサギ |
| (期間) | 妊娠 6~27 日 |
| (投与方法) | 経口 |
| (無毒性量) | 8 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

表 49 各試験における無毒性量等

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ¹⁾ |
|--|---|--|---|--|----------------------|
| ラット | 90日間亜急性毒性試験 | 0、10、20、100、 1,000、3,000 ppm | 雄：6.55 雌：7.68 | 雄：63.4 雌：75.6 | 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 |
| | | 雄：0、0.637、 1.28、6.55、 63.4、192 雌：0、0.756、 1.54、7.68、 75.6、208 | | | |
| | 1年間慢性毒性試験 | 0、30、60、300、 1,000 ppm | 雄：2.69 雌：3.50 | 雄：13.3 雌：17.6 | 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 |
| | | 雄：0、1.33、 2.69、13.3、47.1 雌：0、1.68、 3.50、17.6、59.1 | | | (雄：甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加) |
| | 2年間発がん性試験 | 0、30、60、300、 1,000 ppm | 雄：1.12 雌：2.84 | 雄：2.24 雌：14.6 | 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 |
| 雄：0、1.12、 2.24、11.4、39.3 雌：0、1.39、 2.84、14.6、51.7 | | | | (1,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び癌、300 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫及び癌の合計並びに甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度増加) | |
| 2世代繁殖試験 | 0、30、60、300、 1,500 ppm | 親動物 P 雄：3.77 P 雌：4.62 F ₁ 雄：4.52 F ₁ 雌：5.16 | 親動物 P 雄：18.8 P 雌：23.7 F ₁ 雄：22.6 F ₁ 雌：25.6 | 親動物：小葉中心性肝細胞肥大等 | |
| | P 雄：0、1.86、 3.77、18.8、94.8 P 雌：0、2.28、 4.62、23.7、107 F ₁ 雄：0、2.23、 4.52、22.6、119 F ₁ 雌：0、2.52、 5.16、25.6、132 | 児動物及び繁殖能 P 雄：18.8 P 雌：23.7 F ₁ 雄：22.6 F ₁ 雌：25.6 | 児動物及び繁殖能 P 雄：94.8 P 雌：107 F ₁ 雄：119 F ₁ 雌：132 | 児動物：体重増加抑制 繁殖能：産児数減少等 | |
| 発生毒性試験 | 0、5、20、80 | 母動物：20 胎児：80 | 母動物：80 胎児：- | 母動物：体重減少/体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ | |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ¹⁾ |
|-----------|-------------|--|-----------------------------------|-----------------------|---|
| | | | | | ない) |
| マウス | 90日間亜急性毒性試験 | 0、30、100、500、 2,000 ppm 雄：0、4.27、 14.3、72.1、273 雌：0、4.93、 17.1、82.4、332 | 雄：14.3 雌：82.4 | 雄：72.1 雌：332 | 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 |
| | 18か月間発がん性試験 | 0、30、100、500、 1,000 雄：0、3.14、 10.1、52.2、108 雌：2.93、9.88、 51.7、105 | 雄：10.1 雌：51.7 | 雄：52.2 雌：105 | 雄：全身性アミロイドーシス等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等 (雄：肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度増加 雌：肝細胞腺腫の発生頻度増加) |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 0、3、8、20 | 母動物及び胎児：8 | 母動物及び胎児：20 | 母動物：体重減少及び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められない) |
| イヌ | 90日間亜急性毒性試験 | 0、30、100、300 ppm 雄：0、0.96、 2.80、8.60 雌：0、0.91、 2.96、9.25 | 雄：2.80 雌：9.25 | 雄：8.60 雌：- | 雄：AST増加等 雌：毒性所見なし |
| | 1年間慢性毒性試験 | 0、30、100、300 ppm 雄：0、0.83、 2.71、8.51 雌：0、0.82、 2.58、8.43 | 雄：2.71 雌：2.58 | 雄：8.51 雌：8.43 | 雄：ALT増加 雌：ALT、ALP及びGGT増加 |
| ADI | | | NOAEL：1.12 SF：100 ADI：0.011 | | |
| ADI設定根拠資料 | | | ラット2年間発がん性試験 | | |

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾：備考欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 50 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) | 無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) |
|-------------|------------------|-----------------------------------|---|
| ラット | 急性毒性試験 | 雌：300、2,000 | — 鎮静、眼瞼下垂等 |
| | 急性神経毒性 試験 | 雌雄：0、50、100、 200 | 雌雄：50 雄：散瞳 雌：自発運動量減少、前肢握力亢進 |
| | 発生毒性試験 | 0、5、20、80 | 母動物：20 母動物：体重減少 |
| マウス | 一般薬理試験 (一般状態) | 雌雄：0、30、100、 300 | 雌雄：100 雌雄：眼瞼下垂、警戒性低下等 |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 0、3、8、20 | 母動物：8 母動物：体重減少 |
| ARfD | | | NOAEL：8 SF：100 ARfD：0.08 |
| ARfD 設定根拠資料 | | | ウサギ発生毒性試験 |

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

—：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

| 記号 | 略称 | 化学名 |
|--------|------------------------------|--|
| A | ME5382-M1 | 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)pyridine-2(1 <i>H</i>)-imine |
| B | ME5382-M5 | <i>N</i> -[(<i>E</i>)-1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-6-hydroxypyridin-2(1 <i>H</i>)-ylidene]-2,2,2-trifluoroacetamide |
| C | ME5382-M6 | 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-1,2-dihydro-2-iminopyridin-3-ol |
| D | ME5382-M10 | 2-(6-chloronicotinamido)acetic acid |
| E | ME5382-M11 | 2-[6-(methylthio)nicotinamido]acetic acid |
| F | 6CNA | 6-chloronicotinic acid |
| G | 6CNA-cysteine | 6-[(2-amino-2-carboxyethyl)thio]nicotinic acid |
| H | 6-CNA-cysteinylglycine | 6-({2-amino-3-[(carboxymethyl)aminol]-3-oxopropyl}thio)nicotinic acid |
| I | 6-chloro-3-pyridine methanol | (6-chloro-3-pyridyl)methanol |
| J | 2AP-3OH-sulfate | 1,2-dihydro-2-iminopyridin-3-yl hydrogen sulfate |
| K | 2AP-5OH-sulfate | 1,6-dihydro-6-iminopyridin-3-yl hydrogen sulfate |
| L | 2AP-5OH-glucuronide | 1,6-dihydro-6-iminopyridin-3-yl β-D-glucopyranosiduronic acid |
| 原体混在物② | — | — |
| 原体混在物③ | — | — |

<別紙2：検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|--|
| 水産 PEC | 水産動植物被害予測濃度 |
| ai | 有効成分量 (active ingredient) |
| A/G 比 | アルブミン/グロブリン比 |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)] |
| APTT | 活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)] |
| AUC | 薬物濃度曲線下面積 |
| BCF | 生物濃縮係数 |
| BUN | 血液尿素窒素 |
| C _{max} | 最高濃度 |
| CMC-Na | カルボキシメチルセルロースナトリウム |
| CYP | チトクローム P450 アイソザイム |
| Eos | 好酸球数 |
| 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ぺプチダーゼ (γ-GTP)] |
| Glob | グロブリン |
| Glu | グルコース (血糖) |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| Ht | ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)] |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| Lym | リンパ球数 |
| MC | メチルセルロース |
| MCH | 平均赤血球血色素量 |
| MCHC | 平均赤血球血色素濃度 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PLT | 血小板数 |
| PPAR α | ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α |
| PT | プロトロンビン時間 |
| RBC | 赤血球数 |
| RET | 網状赤血球数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T ₄ | サイロキシン |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| T.Bil | 総ビリルビン |
| T.Chol | 総コレステロール |
| TG | トリグリセリド |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| TRR | 総残留放射能 |

| | |
|-------|-------------------------|
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |
| UDPGT | ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ |

<別紙3：作物残留試験成績>

| 作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度 | 試験 ほ場数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | |
|---------------------------------|-----------|---|-----------|------------|------------|------|-------|-------|-------|
| | | | | | フルピリミン | | A | | 合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 |
| 水稲 (露地) [玄米] 平成25年度 | 1 | 1 g ^G /箱 (移植時、箱 施用) + 600 ^G ×2 ^a (乳熟期～ 完熟期、湛 水散布) | 3 | 7 | 0.04 | 0.04 | <0.02 | <0.02 | 0.06* |
| | | | | 14 | 0.10 | 0.10 | <0.02 | <0.02 | 0.12* |
| | | | | 21 | 0.03 | 0.03 | <0.02 | <0.02 | 0.05* |
| 水稲 (露地) [稲わら] 平成25年度 | | | 3 | 7 | 0.65 | 0.64 | 0.40 | 0.40 | 1.04 |
| | | | | 14 | 0.92 | 0.91 | 0.62 | 0.60 | 1.51 |
| | | | | 21 | 0.38 | 0.38 | 0.32 | 0.32 | 0.70 |
| 水稲 (露地) [もみ米] 平成25年度 | | | 3 | 7 | 0.50 | 0.50 | 0.04 | 0.03 | 0.53 |
| | | | | 14 | 0.66 | 0.63 | 0.06 | 0.06 | 0.69 |
| | | | | 21 | 0.31 | 0.30 | 0.03 | 0.03 | 0.33 |
| 水稲 (露地) [玄米] 平成25年度 | 1 | 1 g ^G /箱 (移植時、箱 施用) + 147 ^{SC} ×2 (乳熟期～黄 熟期、茎葉 散布) | 3 | 7 | 0.25 | 0.24 | 0.07 | 0.07 | 0.31 |
| | | | | 14 | 0.24 | 0.24 | 0.07 | 0.07 | 0.31 |
| | | | | 21 | 0.29 | 0.29 | 0.10 | 0.10 | 0.39 |
| 水稲 (露地) [稲わら] 平成25年度 | | | 3 | 7 | 3.57 | 3.52 | 1.14 | 1.12 | 4.64 |
| | | | | 14 | 0.87 | 0.85 | 0.63 | 0.62 | 1.47 |
| | | | | 21 | 0.70 | 0.70 | 0.73 | 0.69 | 1.39 |
| 水稲 (露地) [もみ米] 平成25年度 | | | 3 | 7 | 2.79 | 2.75 | 0.50 | 0.49 | 3.24 |
| | | | | 14 | 2.26 | 2.24 | 0.43 | 0.43 | 2.67 |
| | | | | 21 | 2.43 | 2.43 | 0.45 | 0.43 | 2.86 |
| 水稲 (露地) [玄米] 平成25年度 | 1 | 1 g ^G /箱 (移植時、箱 施用) + 147 ^{SC} ×2 (乳熟期～完 熟期、茎葉 散布) | 3 | 7 | 0.25 | 0.24 | 0.09 | 0.09 | 0.33 |
| | | | | 14 | 0.35 | 0.34 | 0.10 | 0.10 | 0.44 |
| | | | | 21 | 0.41 | 0.40 | 0.12 | 0.12 | 0.52 |
| 水稲 (露地) [稲わら] 平成25年度 | | | 3 | 7 | 1.29 | 1.28 | 0.85 | 0.82 | 2.10 |
| | | | | 14 | 1.68 | 1.68 | 1.16 | 1.14 | 2.82 |
| | | | | 21 | 0.99 | 0.97 | 1.11 | 1.09 | 2.06 |
| 水稲 (露地) [もみ米] 平成25年度 | | | 3 | 7 | 2.08 | 2.08 | 0.45 | 0.43 | 2.51 |
| | | | | 14 | 3.21 | 3.13 | 0.40 | 0.40 | 3.53 |
| | | | | 21 | 3.76 | 3.70 | 0.75 | 0.72 | 4.42 |

| 作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度 | 試験 ほ場数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | |
|---------------------------------|-----------|---|-----------|------------|------------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | フルピリミン | | A | | 合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 |
| 水稲 (露地) [玄米] 平成 26 年度 | 1 | 1 g ^G /箱 (移植時、箱 施用) + 142 ^{SC} ×2 (次葉抽出 期～黄熟 期、茎葉散 布) | 3 | 7 | 0.14 | 0.14 | 0.03 | 0.03 | 0.17 |
| | | | | 14 | 0.15 | 0.14 | 0.03 | 0.03 | 0.17 |
| | | | | 21 | 0.25 | 0.24 | 0.04 | 0.04 | 0.28 |
| | | | | 28 | 0.20 | 0.20 | 0.06 | 0.06 | 0.26 |
| | | | | 35 | 0.15 | 0.15 | 0.06 | 0.06 | 0.21 |
| | | | | 42 | 0.06 | 0.06 | 0.03 | 0.03 | 0.09 |
| | | | | 49 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| 水稲 (露地) [稲わら] 平成 26 年度 | | | 3 | 7 | 1.77 | 1.70 | 0.55 | 0.55 | 2.25 |
| | | | | 14 | 1.19 | 1.18 | 0.46 | 0.43 | 1.61 |
| | | | | 21 | 0.44 | 0.44 | 0.45 | 0.43 | 0.87 |
| | | | | 28 | 0.10 | 0.10 | 0.23 | 0.23 | 0.33 |
| | | | | 35 | 0.13 | 0.13 | 0.36 | 0.35 | 0.48 |
| | | | | 42 | 0.15 | 0.14 | 0.42 | 0.40 | 0.54 |
| | | | | 49 | 0.10 | 0.10 | 0.19 | 0.19 | 0.29 |
| 水稲 (露地) [もみ米] 平成 26 年度 | | | 3 | 7 | 1.45 | 1.44 | 0.14 | 0.14 | 1.58 |
| | | | | 14 | 1.34 | 1.34 | 0.16 | 0.16 | 1.50 |
| | | | | 21 | 2.01 | 2.01 | 0.23 | 0.23 | 2.24 |
| | | | | 28 | 1.49 | 1.48 | 0.20 | 0.20 | 1.68 |
| | | | | 35 | 1.05 | 1.04 | 0.24 | 0.23 | 1.27 |
| | | | | 42 | 0.45 | 0.44 | 0.13 | 0.12 | 0.56 |
| | | | | 49 | 0.07 | 0.07 | <0.02 | <0.02 | 0.09* |
| 水稲 (露地) [玄米] 平成 26 年度 | 1 | 1 g ^G /箱 (移植時、箱 施用) + 150 ^{SC} ×2 (生育期～登 熟期、茎葉 散布) | 3 | 7 | 0.15 | 0.15 | 0.03 | 0.03 | 0.18 |
| | | | | 14 | 0.14 | 0.14 | 0.03 | 0.03 | 0.17 |
| | | | | 21 | 0.29 | 0.29 | 0.06 | 0.06 | 0.35 |
| | | | | 28 | 0.18 | 0.18 | 0.06 | 0.06 | 0.24 |
| | | | | 35 | 0.12 | 0.12 | 0.04 | 0.04 | 0.16 |
| | | | | 42 | 0.03 | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.05 |
| | | | | 49 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| 水稲 (露地) [稲わら] 平成 26 年度 | | | 3 | 7 | 2.17 | 2.16 | 0.72 | 0.71 | 2.87 |
| | | | | 14 | 0.81 | 0.80 | 0.49 | 0.49 | 1.29 |
| | | | | 21 | 0.82 | 0.78 | 0.69 | 0.66 | 1.44 |
| | | | | 28 | 0.36 | 0.34 | 0.48 | 0.46 | 0.80 |
| | | | | 35 | 0.24 | 0.24 | 0.48 | 0.46 | 0.70 |
| | | | | 42 | 0.24 | 0.24 | 0.60 | 0.59 | 0.83 |
| | | | | 49 | 0.10 | 0.10 | 0.26 | 0.26 | 0.36 |
| 水稲 (露地) [もみ米] 平成 26 年度 | | | 3 | 7 | 1.40 | 1.38 | 0.17 | 0.17 | 1.55 |
| | | | | 14 | 1.08 | 1.06 | 0.16 | 0.14 | 1.20 |
| | | | | 21 | 2.27 | 2.24 | 0.39 | 0.37 | 2.61 |
| | | | | 28 | 1.24 | 1.24 | 0.24 | 0.24 | 1.48 |
| | | | | 35 | 0.83 | 0.83 | 0.20 | 0.20 | 1.03 |
| | | | | 42 | 0.24 | 0.24 | 0.06 | 0.06 | 0.30 |
| | | | | 49 | 0.06 | 0.06 | <0.02 | <0.02 | 0.08* |

| 作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度 | 試験 ほ場数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | |
|---------------------------------|-----------|---|-----------|------------|------------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | フルピリミン | | A | | 合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 平均値 |
| 水稲 (露地) [玄米] 平成 27 年度 | 1 | 1 g ^G /箱 (移植時、箱 施用) + 140 ^{SC} ×2 (穂ばらみ期 ～成熟期、 茎葉散布) | 3 | 7 | 0.28 | 0.27 | 0.06 | 0.06 | 0.33 |
| | | | | 14 | 0.32 | 0.32 | 0.06 | 0.06 | 0.38 |
| | | | | 21 | 0.41 | 0.40 | 0.07 | 0.07 | 0.47 |
| | | | | 28 | 0.27 | 0.26 | 0.07 | 0.07 | 0.33 |
| | | | | 35 | 0.11 | 0.10 | 0.04 | 0.04 | 0.14 |
| 42 | | | 0.02 | 0.02 | <0.02 | <0.02 | 0.04* | | |
| 水稲 (露地) [稲わら] 平成 27 年度 | | | 3 | 7 | 0.92 | 0.92 | 0.66 | 0.66 | 1.58 |
| | | | | 14 | 0.39 | 0.39 | 0.56 | 0.55 | 0.94 |
| | | | | 21 | 0.22 | 0.22 | 0.40 | 0.40 | 0.62 |
| | | | | 28 | 0.15 | 0.14 | 0.43 | 0.43 | 0.57 |
| | | | | 35 | 0.10 | 0.10 | 0.52 | 0.50 | 0.60 |
| 42 | | | 0.05 | 0.05 | 0.27 | 0.26 | 0.31 | | |
| 水稲 (露地) [もみ米] 平成 27 年度 | | | 3 | 7 | 2.16 | 2.14 | 0.39 | 0.37 | 2.51 |
| | | | | 14 | 2.11 | 2.09 | 0.43 | 0.42 | 2.51 |
| | | | | 21 | 2.85 | 2.84 | 0.60 | 0.58 | 3.42 |
| | 28 | 1.71 | | 1.66 | 0.46 | 0.46 | 2.12 | | |
| | 35 | 0.70 | | 0.68 | 0.22 | 0.20 | 0.88 | | |
| 42 | 0.09 | 0.09 | 0.04 | 0.03 | 0.12 | | | | |
| 水稲 (露地) [玄米] 平成 27 年度 | 1 | 1 g ^G /箱 (移植時、箱 施用) + 150 ^{SC} ×2 (分けつ期～ 成熟期、茎 葉散布) | 3 | 7 | 0.10 | 0.10 | 0.02 | 0.02 | 0.12 |
| | | | | 14 | 0.27 | 0.27 | 0.04 | 0.04 | 0.31 |
| | | | | 21 | 0.16 | 0.16 | 0.03 | 0.03 | 0.19 |
| | | | | 28 | 0.08 | 0.08 | 0.03 | 0.03 | 0.11 |
| | | | | 35 | 0.01 | 0.01 | <0.02 | <0.02 | 0.03* |
| 42 | | | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | | |
| 水稲 (露地) [稲わら] 平成 27 年度 | | | 3 | 7 | 2.71 | 2.68 | 0.49 | 0.48 | 3.16 |
| | | | | 14 | 0.97 | 0.96 | 0.53 | 0.52 | 1.48 |
| | | | | 21 | 0.47 | 0.45 | 0.40 | 0.40 | 0.85 |
| | | | | 28 | 0.31 | 0.30 | 0.43 | 0.43 | 0.73 |
| | | | | 35 | 0.18 | 0.18 | 0.33 | 0.32 | 0.50 |
| 42 | | | 0.07 | 0.07 | 0.17 | 0.17 | 0.24 | | |
| 水稲 (露地) [もみ米] 平成 27 年度 | | | 3 | 7 | 1.28 | 1.25 | 0.24 | 0.23 | 1.48 |
| | | | | 14 | 2.66 | 2.66 | 0.55 | 0.53 | 3.19 |
| | | | | 21 | 1.12 | 1.09 | 0.29 | 0.29 | 1.38 |
| | 28 | 0.62 | | 0.61 | 0.17 | 0.17 | 0.78 | | |
| | 35 | 0.09 | | 0.08 | 0.03 | 0.03 | 0.11 | | |
| 42 | 0.02 | 0.02 | <0.02 | <0.02 | 0.04* | | | | |

- ・代謝物 A の残留値は、換算係数 (1.44) を用いてフルピリミンに換算した値。
- ・G : 粒剤、SC : フロアブル剤
- ・一部に定量限界以下を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・農薬の使用回数又は PHI が申請された方法から逸脱している場合は、使用回数又は PHI に^aを付した。
- ・全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。

<別紙4：畜産物残留試験成績>

①泌乳牛－乳汁及び組織中の残留値 (µg/g)

| 試料 | 4.6 (予想飼料負荷量) | | | | 13.7 (3倍量) | | | | 45.7 (10倍量) | | | |
|-----|------------------|--------|------|-------|---------------|--------|------|-------|----------------|--------|-------|-------|
| | 総残留値 | フルピリミン | A | D | 総残留値 | フルピリミン | A | D | 総残留値 | フルピリミン | A | D |
| 乳汁* | <LOQ | ND | ND | <LOQ | 0.039 | <LOQ | ND | 0.021 | 0.112 | 0.020 | 0.012 | 0.051 |
| 脂肪 | <LOQ | <LOQ | ND | ND | 0.015 | <LOQ | ND | <LOQ | 0.031 | 0.012 | <LOQ | <LOQ |
| 筋肉 | ND | ND | <LOQ | ND | <LOQ | <LOQ | ND | ND | 0.019 | <LOQ | <LOQ | ND |
| 腎臓 | 0.027 | ND | ND | 0.015 | 0.075 | <LOQ | <LOQ | 0.041 | 0.221 | 0.029 | 0.018 | 0.113 |
| 肝臓 | <LOQ | <LOQ | ND | ND | 0.031 | 0.029 | ND | ND | 0.126 | 0.094 | 0.015 | <LOQ |

注) 総残留値は「フルピリミン+代謝物A及びDのフルピリミン換算値」を示す。

* : 28日間の平均値

<LOQ : 定量限界未満 (<0.01 µg/g)、ND : 検出されず (<0.0025 µg/g)

②産卵鶏－卵及び組織中の残留値 (µg/g)

| 試料 | 3.2 (予想飼料負荷量) | | | | 9.6 (3倍量) | | | | 32 (10倍量) | | | |
|----|------------------|--------|------|----|--------------|--------|-------|----|--------------|--------|-------|----|
| | 総残留値 | フルピリミン | A | D | 総残留値 | フルピリミン | A | D | 総残留値 | フルピリミン | A | D |
| 卵* | 0.041 | 0.032 | <LOQ | ND | 0.130 | 0.091 | 0.027 | ND | 0.492 | 0.360 | 0.092 | ND |
| 脂肪 | 0.019 | 0.019 | ND | ND | 0.020 | 0.020 | ND | ND | 0.148 | 0.145 | ND | ND |
| 筋肉 | 0.012 | 0.012 | ND | ND | 0.018 | 0.015 | ND | ND | 0.122 | 0.111 | <LOQ | ND |
| 肝臓 | 0.077 | 0.070 | <LOQ | ND | 0.072 | 0.065 | <LOQ | ND | 0.413 | 0.368 | 0.032 | ND |

注) 総残留値は「フルピリミン+代謝物A及びDのフルピリミン換算値」を示す。

* : 28日間の平均値

<LOQ : 定量限界未満 (<0.01 µg/g)、ND : 検出されず (<0.0025 µg/g)

<別紙5：推定摂取量>

| 農畜水産物 名 | 残留値 (mg/kg) | 国民平均 (体重：55.1 kg) | | 小児(1～6歳) (体重：16.5 kg) | | 妊婦 (体重：58.5 kg) | | 高齢者(65歳以上) (56.1 kg) | |
|--|----------------|----------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| | | 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) |
| 米(玄米を いう。) | 0.40 | 164 | 65.7 | 85.7 | 34.3 | 105 | 42.1 | 180 | 72.1 |
| 鶏・筋肉と 脂肪 | 0.019 | 18.7 | 0.36 | 13.6 | 0.26 | 19.8 | 0.38 | 13.9 | 0.26 |
| 鶏・肝臓 | 0.070 | 0.7 | 0.05 | 0.5 | 0.04 | 0.0 | 0.00 | 0.8 | 0.06 |
| 鶏卵 | 0.032 | 41.3 | 1.32 | 32.8 | 1.05 | 47.8 | 1.53 | 37.7 | 1.21 |
| その他家 禽・筋肉と 脂肪と肝臓 と腎臓と食 用部分 | 0.070 | 0.1 | 0.01 | 0.0 | 0.00 | 0.0 | 0.00 | 0.1 | 0.01 |
| その他の家 禽の卵 | 0.032 | 0.3 | 0.01 | 0.4 | 0.01 | 0.3 | 0.01 | 0.3 | 0.01 |
| 魚介類 | 0.028 | 93.1 | 2.61 | 39.6 | 1.11 | 53.2 | 1.49 | 115 | 3.21 |
| 合計 | | | 70.0 | | 36.7 | | 45.5 | | 76.8 |

- ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区のフルピリミンの平均残留値のうち最大値を用いた（別紙3参照）。
- ・「ff」：平成17～19年の国民栄養調査（参照53）の結果に基づく農畜水産物摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたフルピリミンの推定摂取量（μg/人/日）
- ・鶏卵は試験期間の平均残留値を用いた。
- ・その他家禽の食用部位における残留値は、産卵鶏に係る推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値を用いた。
- ・その他家禽の卵における残留値は、鶏卵の推定摂取量の算出に用いた残留値を用いた。
- ・牛の乳、脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓については、全データが定量限界（0.01 μg/g）未満であったため推定摂取量の計算に用いなかった。
- ・魚介類の残留値は、フルピリミンの最大推定残留値を用いた。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（平成 29 年 11 月 22 日付け厚生労働省発生食 1122 第 7 号）
- 2 農薬ドシエ フルピリミン（平成 29 年 5 月 26 日）：Meiji Seika ファルマ株式会社、一部公表
- 3 Single-Dose Oral Pharmacokinetic and Tissue Distribution Study of [P-¹⁴C]ME5382 and [C-¹⁴C]ME5382 in Wistar Hannover Rats. (GLP 対応)：Ricerca Biosciences, LLC、2016 年、未公表
- 4 [¹⁴C]ME5382 : Metabolic Fate in Rats. (GLP 対応)：（一財）残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 5 ME5382 : Metabolism in the Lactating Goat. (GLP 対応)：Envigo CRS Ltd.、2016 年、未公表
- 6 ME5382 : Metabolism in Laying Hens. (GLP 対応)：Envigo CRS Ltd.、2016 年、未公表
- 7 [P-¹⁴C]ME5382 and [C-¹⁴C]ME5382 : Metabolic Fate in Rice. (GLP 対応)：（一財）残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 8 [P-¹⁴C]ME5382 and [C-¹⁴C]ME5382 : Metabolic Fate in Cabbage. (GLP 対応)：（一財）残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 9 [P-¹⁴C]ME5382 and [C-¹⁴C]ME5382 : Metabolic Fate in Tomato. (GLP 対応)：（一財）残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 10 [¹⁴C]ME5382 : Metabolic Fate in Aerobic Flooded Soil. (GLP 対応)：（一財）残留農薬研究所、2015 年、未公表
- 11 [¹⁴C]ME5382 : Metabolic Fate in Aerobic Soil. (GLP 対応)：（一財）残留農薬研究所、2015 年、未公表
- 12 [¹⁴C]ME5382-M1 : Metabolic Fate in Anaerobic Soil. (GLP 対応)：（一財）残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 13 Absorption/Desorption of [¹⁴C]ME5382 in Five Soils. (GLP 対応)：Ricerca Biosciences, LLC、2016 年、未公表
- 14 Absorption/Desorption of [¹⁴C]ME5382-M1 in Five Soils. (GLP 対応)：Ricerca Biosciences, LLC、2015 年、未公表
- 15 [¹⁴C]ME5382-M1 : Hydrolytic Fate. : (GLP 対応)：（一財）残留農薬研究所、2015 年、未公表
- 16 [¹⁴C]ME5382 : Photolytic Fate in Water. (GLP 対応)：（一財）残留農薬研究所、2015 年、未公表
- 17 ME5382 粒剤：土壤残留試験（水田）：（一財）残留農薬研究所、（一社）日本植物防疫協会、2015 年、未公表
- 18 ME5382 粒剤 水稻 作物残留試験（一社）日本植物防疫協会、2014 年、未公表

表

- 19 ME5382 粒剤 ME5382 (ZM-5951) フロアブル 水稻 作物残留試験、(一社) 日本植物防疫協会、2014年、未公表
- 20 ME5382 粒剤 ME5382 (MSI-1302) フロアブル 水稻 作物残留試験、(一社) 日本植物防疫協会、2015年、未公表
- 21 ME5382 粒剤 ME5382 (MSI-1302) フロアブル 水稻 作物残留試験、(一社) 日本植物防疫協会、2016年、未公表
- 22 ME5382: Residue Transfer Study in Dairy Cows. (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2016年、未公表
- 23 ME5382 : Residue Transfer Study in Laying Hens. (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2016年、未公表
- 24 ME5382 原体の生体機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応) : 日精バイリス株式会社、2015年、未公表
- 25 Acute Oral Toxicity Study of ME5382 Technical in Rats. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2013年、未公表
- 26 Acute Dermal Toxicity Study of ME5382 Technical in Rats. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2013年、未公表
- 27 Acute Inhalation Toxicity Study of ME5382 Technical in Rats. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2013年、未公表
- 28 Acute Oral Toxicity Study of ME5382-M1 in Rats. (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2016年、未公表
- 29 Acute Oral Toxicity Study of ME5382-RS2 in Rats. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2015年、未公表
- 30 Acute Oral Toxicity Study of ME5382-RS3 in Rats. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2015年、未公表
- 31 Acute Oral Neurotoxicity Study of ME5382 Technical in Rats. (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2016年、未公表
- 32 Skin Irritation Study of ME5382 Technical in Rabbits. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2013年、未公表
- 33 Eye Irritation Study of ME5382 Technical in Rabbits. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2013年、未公表
- 34 Skin Sensitization Study of ME5382 Technical in Guinea Pigs. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2014年、未公表
- 35 Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study of ME5382 Technical in Rats. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2015年、未公表
- 36 Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study of ME5382 Technical in Mice. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2014年、未公表

- 37 A 90-Day Repeated Dose Dietary Toxicity Study of ME5382 Technical in Beagle Dogs. (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2015 年、未公表
- 38 Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study of ME5382 Technical in Rats. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 39 A 1-Year Repeated Dose Dietary Toxicity Study of ME5382 Technical in Beagle Dogs. (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2016 年、未公表
- 40 Carcinogenicity Study of ME5382 Technical in Rats. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 41 Carcinogenicity Study of ME5382 Technical in Mice. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 42 Reproduction Toxicity Study of ME5382 Technical in Rats. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 43 Teratogenicity Study of ME5382 Technical in Rats. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2015 年、未公表
- 44 Teratogenicity Study of ME5382 Technical in Rabbits. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 45 Bacterial Reverse Mutation Test on ME5382 Technical. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 46 Chromosome Aberration Test of ME5382 Technical in Cultured Mammalian Cells. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 47 Micronucleus Test in Mice with ME5382 Technical. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 48 Bacterial Reverse Mutation Test on ME5382-M1. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2015 年、未公表
- 49 Bacterial Reverse Mutation Test on ME5382-RS2. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2015 年、未公表
- 50 Bacterial Reverse Mutation Test on ME5382-RS3. (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2015 年、未公表
- 51 ME5382 原体のラットにおける脂肪蓄積に関する回復試験 (GLP 対応) : (一財) 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 52 ME5382 原体のラットにおける肝酵素誘導の検討: (一財) 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 53 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)