

(別紙)

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料 フルポキサム

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	1-[4-クロロ-3-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシメチル)フェニル]-5-フェニル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド (別名フルポキサム)				
分子式	C ₁₉ H ₁₄ ClF ₅ N ₄ O ₂	分子量	460.78	CAS NO.	119126-15-7
構造式					

2. 開発の経緯等

フルポキサムはトリアゾール骨格を含有する除草剤であり、本邦では現在未登録である。2006年10月に農薬取締法に基づく登録申請（新規：日本芝）がなされている。

3. 各種物性

外観・臭気	白色固体（粉末）、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}oc} = 1.51 \times 10^3$ -1.98×10^3 (25°C)
密度	1.385 g/cm ³ (20°C)	オクタノール /水分配係数	logPow = 3.2 (25°C)
融点	137.7-138.3°C		
沸点	測定不能(310°Cで分解)	生物濃縮性	—
蒸気圧	7.85×10 ⁻⁵ Pa 以下 (80°C)	水溶解度	2.42 mg/L (20°C)

II. 試験結果概要

1. 動物体内運命試験

SD ラットを用いて各種の動物体内運命試験が実施されている。

単回経口投与試験において、 T_{max} は低用量群 (3 mg/kg 体重) 及び高用量群 (300 mg/kg 体重) のいずれにおいても 6 時間以内であったが、高用量群の方が長かった。 $T_{1/2}$ は低用量群で 3.0~4.0 時間、高用量群で 3.7~21 時間であり、高用量群の雌において消失が緩やかであった。

主要な排泄経路は糞中であり、単回経口投与後 72 時間までの糞中排泄率は低用量群で 76~77%TAR、高用量群で 72~89%TAR であり、尿中排泄率は低用量群で 20~21%TAR、高用量群で 17~26%TAR であった。低用量による静脈内単回投与試験においても同様の傾向がみられた。胆汁排泄及び腸肝循環を調べるために単回経口投与試験が実施されており、糞中への排泄の大部分は吸収後の胆汁排泄を介したものであり、一部については腸肝循環することが示唆された。

単回経口投与後の T_{max} における組織中濃度は、消化管（胃及び内容物を含む。）で最も高く、続いて肝臓で高かった。消化管における組織中濃度は投与後 120 時間までに十分に低下し、他の臓器にも蓄積は認められなかった。組織中濃度の半減期は、雌の高用量群において低用量群と比較して長かった。

尿中の主な代謝物は PN-101 及び PN-106 であり、糞中では PN-1 及び PN-2 であった。フルポキサム（親化合物）は、低用量群では投与後 48 時間までに尿中及び糞中のいずれにも検出されず、高用量群では投与後 72 時間までに糞中に 10~16%TAR が検出されたが、尿中には検出されなかった。フルポキサムの主要な代謝経路は、トリアゾール環のカルボキサミド鎖の酸化、及びフルオロプロピルエーテル鎖の開裂と考えられた。

2. 環境中運命試験

各種の環境中運命試験が実施されているが、いずれの試験においても試験期間中に 10% TAR を超える代謝分解物は検出されなかった。

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物
好氣的土壤中運命試験	軽埴土	CP- ¹⁴ C 標識体 ¹⁾	47 日	PN-1 : 4.6~9.1%TAR (滅菌土壤中では検出されなかった。)
加水分解運命試験 (予備試験)	50℃、 5 日間	pH 4.0	フルポキサムの減衰率は 10%以下であった。 加水分解に対して安定であるため、本試験(25℃、30 日間)は実施されていない。	
		pH 7.0		
		pH 9.0		

¹⁾ フルポキサムのクロロフェニル環を ¹⁴C 標識したものの。

なお、フルポキサムのトリアゾール環を ¹⁴C 標識した TR-¹⁴C 標識体を用いた好氣的土壤中運命試験も実施されているが、土壤中濃度が 3 点しか測定されていないことから、正確な DT₅₀

の算出は困難と判断した。

（参考）TR-¹⁴C 標識体を用いた試験結果

残留率：<59日目>46.7%TAR、<121日目>34.6%TAR、<184日目>29.5% TAR

主な代謝分解物：PN-1 が 8.8～9.7%TAR 検出された。

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物
水中光分解運命試験	光強度： 700.5 W/m ² 、	蒸留水 (pH 7.54)	170.9 日 ²⁾	PN-9：0.8～5.3%TAR
	波長： 290～800nm	自然水 (pH 7.79)	184.3 日 ²⁾	PN-9：n.d.～1.9%TAR

²⁾ 北緯 35 度（東京）、春（4月～6月）の太陽光下における推定半減期を示す。

3. 土壌残留性試験

試験条件			推定半減期
畑地	圃場試験	火山灰、軽埴土	142 日 (158 日) ¹⁾
		洪積、壤質砂土	67 日 (89 日) ¹⁾
	容器内試験	火山灰、軽埴土	144 日 (217 日) ¹⁾
		洪積、壤質砂土	217 日 (239 日) ¹⁾

¹⁾ 括弧内の推定半減期は、フルポキサムの測定値及び代謝分解物 PN-1 の測定値（フルポキサムに換算した値）の合計値について算出された推定半減期を示す。

4. 毒性試験

(1) 一般薬理試験

試験の種類		動物種	投与経路	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
中枢神経系	一般状態	マウス	経口	200 (600)	歩行失調、異常姿勢、正向反射の着地異常、低体温、受動性の低下等
循環器系	血圧 (収縮期圧)	ラット	経口	2000 (—)	なし
	心拍数	ラット	経口	200 (600)	心拍数減少

(2) 急性毒性試験

フルポキサムの原体及び 50%顆粒水和剤について SD ラットを用いた急性毒性試験（経口、経皮、吸入）が実施されており、原体の急性経口 LD₅₀ は>5000 mg/kg 体重であった。

検体種別	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L)	
			雄	雌
原体	経口	ラット	>5000	>5000
	経皮	ラット	>2000	>2000
	吸入	ラット	9.8 ¹⁾	
50%顆粒水和剤	経口	ラット	>2000	(未実施)
	経皮	ラット	>2000	>2000

¹⁾ LC₅₀は雌雄を合わせて算出された値。

また、フルポキサムの原体混在物又は代謝分解物（PN-1、PN-4、PN-5、PN-6、PN-7、PN-8、PN-9、PN-11、PN-16、PN-18）についてSDラット又はICRマウスを用いた急性経口毒性試験が実施されており、PN-6及びPN-8においてLD₅₀が300～2000 mg/kg体重であった以外は、LD₅₀は>2000 mg/kg体重であった。

（3）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フルポキサム原体について、NZWウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施されており、軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。また、Hartleyモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler法及びMaximization法）が実施されており、結果は陰性であった。

フルポキサムの50%顆粒水和剤について、日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施されており、軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。また、Hartleyモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler法）が実施されており、結果は陰性であった。

（4）亜急性毒性試験

SDラットを用いた混餌（原体：0、50、350及び2500 ppm）投与による90日間反復経口投与毒性試験が実施されている。2500ppm投与群において、雌雄にAPTTの延長、肝臓の黒褐色化及び甲状腺濾胞上皮細胞肥大が、雄にPTの延長、ALTの増加及び甲状腺比重量の増加が、雌に血中TP、Alb、T-Chol及びTSHの増加、並びに血中T-Bil、CRN及びT₄の減少が認められた。また、350ppm以上投与群において、雌雄に肝比重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が、雄に血中T₃及びT₄の減少が、雌に甲状腺比重量の増加が認められた。本試験における無毒性量は雌雄ともに50 ppm（雄：3.0 mg/kg体重/日、雌：3.5 mg/kg体重/日）であると考えられた。

（5）慢性毒性試験及び発がん性試験

SDラットを用いた混餌（原体：0、10、50、200及び600 ppm）投与による2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験が実施されている。600ppm投与群において、雌雄に甲状腺濾胞腺腫及び濾胞過形成の増加（いずれも有意差はなし）が、雄にAST、ALT

及び ALP の増加並びに血中 T₄ 及び MCHC の減少が、雌に PLT の増加、Ht の減少及び肝比重量の増加が認められた。また、200ppm 以上投与群において、雄に甲状腺濾胞過形成（有意差はなし）及び肝海綿状変性の増加が、雌に Hb の減少が認められた。本試験における無毒性量は雌雄ともに 50ppm（雄：2.4 mg/kg 体重/日、雌：3.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（6）催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口（原体：0、25、300 及び 1000 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施されている。母動物では、1000 mg/kg 体重/日投与群において脱毛、肛門周囲の汚染、被毛の粗剛、脱水、排尿及び排便の減少、粘液便、体重増加抑制並びに摂餌量の低下が、300 mg/kg 体重/日以上投与群において肝絶対重量の増加が認められた。胎児では、1000 mg/kg 体重/日投与群において低重量及び血管変異の発現率の上昇が認められた。本試験における無毒性量は母動物に対して 25 mg/kg 体重/日、胎児に対して 300 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

NZW ウサギを用いた強制経口（原体：0、5、15 及び 35 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施されている。母動物では、35 mg/kg 体重/日投与群において体重減少、流産及び腎絶対重量の増加が認められた。胎児では、いずれの投与群においても影響は認められなかった。本試験における無毒性量は母動物に対して 15 mg/kg 体重/日、胎児に対して 35 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。

（7）遺伝毒性試験

フルポキサム原体について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株化細胞（CHL）を用いた染色体異常試験及び ICR マウスを用いた小核試験が実施されており、結果はいずれも陰性であった。

また、フルポキサムの原体混在物又は代謝分解物（PN-1、PN-4、PN-5、PN-6、PN-7、PN-8、PN-9、PN-11、PN-16、PN-18）について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、結果はいずれも陰性であった。

（8）その他の試験

90 日間反復経口投与毒性試験及び 2 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験において認められた肝臓及び甲状腺に対する毒性の機序を検討するための試験が実施されている。

ブタ甲状腺ミクロソームを用いて甲状腺ペルオキシダーゼ活性（TPO）に及ぼす影響を調べるための試験が実施され、フルポキサム添加による TPO 活性の低下は認められなかった。

SD ラットを用いた 7 日間の混餌（原体：0、50、350 及び 2500 ppm）投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施され、350 ppm 以上投与群において、肝比重量の増加及び UDP-GT 活性の増加が認められた。

以上の毒性発現機序試験及び中・長期試験の結果から、甲状腺濾胞腺腫及び濾胞上皮細胞過形成の増加は、本検体の甲状腺に対する直接作用ではなく、肝肥大を伴う肝

UDP-GT 誘導による甲状腺ホルモンの低下に引き続き、TSH が増加したことによる甲状腺の持続的刺激によるものと考えられた。

Ⅲ. 総合評価

本検体の投与による影響は主に肝臓、甲状腺、及び軽度ながら血液に見られた。2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験において甲状腺濾胞腺腫及び濾胞過形成の増加等が認められた。また、遺伝毒性試験の結果はすべて陰性であった。中・長期毒性試験及び毒性発現機序試験の結果から、甲状腺濾胞腺腫及び濾胞過形成の増加の発生機序は、肝薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモンの代謝亢進を介した甲状腺の持続的刺激による二次的なものであり、非遺伝毒性メカニズムによるものと考えられた。催奇形性は認められなかった。

なお、ラットを用いた一般薬理試験において観察された心拍数の減少について、そのメカニズムは必ずしも明らかではないものの、マウスを用いた試験において中枢神経系に対する抑制作用が見られたことから、中枢性交感神経の抑制による可能性が考えられた。これら神経系及び循環器系への影響に関する詳細な試験は行われていないが、中枢性交感神経の抑制の可能性を考慮した場合、本検体の投与がラットの拡張期血圧へ影響を及ぼす可能性は否定できないものと考えられた。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量を次表に示す。

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量で 認められた所見
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：3.0 雌：3.5	雄：20.7 雌：24.2	雌雄：肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大 雄：血中 T ₃ 及び T ₄ の減少 雌：甲状腺比重量増加
	2年間慢 性毒性／ 発がん性 併合試験	雄：2.4 雌：3.1	雄：10.0 雌：12.6	雄：甲状腺濾胞過形成（有意差はなし）の増加、肝海綿状変性の増加 雌：Hb 減少
	催奇形性 試験	母動物：25 胎児：300	母動物：300 胎児：1000	母動物：肝絶対重量増加 胎児：低重量、血管変異の発現率上昇 (催奇形性は認められない)
ウサギ	催奇形性 試験	母動物：15 胎児：35	母動物：35 胎児：－	母動物：体重減少、流産、腎絶対重量増加 胎児：－ (催奇形性は認められない)

－：最小毒性量は設定できなかった。

以上の結果を踏まえ、フルポキサムの暫定 ADI を次のように評価する。

本剤については、繁殖毒性試験の成績が提出されておらず、また、慢性毒性試験及び発がん性試験における動物種がそれぞれ 1 種のみであることから、安全係数 300 を用いて評価する。

また、曝露評価対象物質はフルポキサム（親化合物）のみとする。

暫定 ADI	0.0080 mg/kg 体重/日
（設定根拠試験）	2 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	2.4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	300

＜別紙＞ 検査値等略称

略称	名称
ADI	許容一日摂取量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（=GPT）
ALP	アルカリフォスファターゼ
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（=GOT）
CRN	クレアチニン
DT ₅₀	消失半減期
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	血漿中濃度半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総処理（投与）放射能
T-Bil	総ビリルビン
T-Cho	総コレステロール
T _{max}	血漿中最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
TPO	甲状腺ペルオキシダーゼ活性
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP-GT	UDP-グルクロン酸転移酵素

<参考資料>

【審議の経緯】

- 平成 18 年 10 月 19 日 農薬登録申請（新規：日本芝）
平成 20 年 6 月 24 日 非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（平成 20 年度第 1 回）
平成 20 年 10 月 1 日 非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（平成 20 年度第 2 回）
平成 20 年 12 月 9 日 中央環境審議会土壤農薬部会農薬小委員会（第 13 回）

【非食用農作物専用農薬安全性評価検討会委員名簿】

- 井上 達 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
石井邦雄 北里大学薬学部教授
上路雅子 (社) 日本植物防疫協会技術顧問
江馬 眞 産業技術総合研究所安全科学研究部門招聘研究員
太田敏博 東京薬科大学生命科学部准教授
平塚 明 東京薬科大学薬学部長
吉田 緑 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第二室長
鱒淵英機 大阪市立大学大学院医学研究科教授