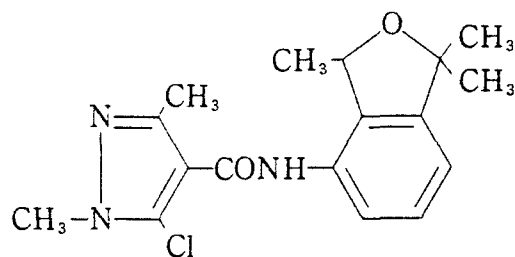


フラメトピル

1. 品目名：フラメトピル (furametpyr)

2. 用途：殺菌剤 (アニリド系)

3. 構造式



4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物体内における代謝

SDラットを用いた経口 (1 mg/kg) 投与による試験において、血液中濃度の T_{max} は0.5時間、 C_{max} は0.4~0.5 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2\beta}$ は5時間と考えられる。胆汁排泄試験において投与量から糞中排泄率及び投与2日後の消化管内残留率を引いて求めた吸収率は投与量の98%以上と推定される。投与0.5時間後における組織内濃度は肝 (3.8~4.2 $\mu\text{g eq./g}$)、腎 (1.2 $\mu\text{g eq./g}$) 等で血液 (0.4~0.5 $\mu\text{g eq./g}$) 中に比べ高濃度である。また、肝への分布は、投与24時間後に0.1~0.2 $\mu\text{g eq./g}$ である。主要な代謝反応はN-脱メチル化, 1,3-

ジヒドロイソベンゾフラン環の1位メチル基の酸化である。投与後2日間までに投与量の52~53%が尿中に、44~47%が糞中に排泄される。なお、投与後2日間までに53~54%が胆汁中に排泄される。

ICRマウスを用いた経口(1 mg/kg)投与による試験において、主要な代謝反応はラットにおける代謝反応と同様と考えられる。投与後2日間までに投与量の19~35%が尿中に、61~78%が糞中に排泄される。

(2) 植物体内における代謝

水稻を用いた試験において、田面水処理38日後の残留放射能は玄米に処理量の0.1%未満である。葉面に塗布処理31日後の残留放射能は玄米に処理量の0.1%未満である。穂に塗布処理31日後の残留放射能は玄米に処理量の7%である。いずれも、玄米における主要残留物は未変化体及びフラメトピルの3位水酸化体である。主要な代謝反応は1,3-ジヒドロイソベンゾフラン環の3位の水酸化とその後の酸化的脱メチル化である。

(3) その他

上記を含め、別添1(省略)に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD₅₀は、マウスで660~730 mg/kg、ラットで590~640 mg/kgと考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

ICRマウスを用いた混餌(100, 1,500, 3,000 ppm)投与による78週間の発がん性試験において、3,000 ppm投与群で肝の暗調化、肝細胞小増殖巢の増加が、1,500 ppm以上の投与群で肝比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められる。本試験における無毒性量は100 ppm(10.6 mg/kg)と考えられる。発がん性は認められない。

SDラットを用いた混餌(20, 2,000, 4,000 ppm [雄], 20, 1,000, 2,000 ppm [雌])投与による104週間の反復投与/発がん性併合試験において、4,000 ppm投与群でアルブミンの増加、リン脂質の増加等が、2,000 ppm投与群で尿量の低下、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ活性の増加、肝細胞の壊死性変化等が、2,000 ppm以上の投与群で体重増加抑制、総コレステロールの増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ活性の増加、肝比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大等が、1,000 ppm以上の投与群で体重増加抑制、アルブミンの増加、総コレステロールの増加、肝比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大等

が認められる。本試験における無毒性量は 20 ppm (0.7 mg/kg) と考えられる。発がん性は認められない。

ビーグル犬を用いた強制経口 (0.5, 1.5, 5, 50 mg/kg) 投与による 1 年間の反復投与試験において、50 mg/kg 投与群で血小板数の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ活性の増加、肝比重量増加等が、5 mg/kg 以上の投与群でアルカリホスファターゼ活性の増加、肝細胞肥大、肝の線維化等が認められる。本試験における無毒性量は 1.5 mg/kg と考えられる。

(3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (100, 1,000, 3,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、3,000 ppm 投与群の F_0 及び F_1 親動物で小葉中心性肝細胞肥大、胆管増生、 F_1 親動物で着床数の低下、 F_2 子動物で出生児数の低下が、1,000 ppm 以上の投与群の F_0 及び F_1 親動物で肝比重量の増加、 F_0 親動物で体重増加抑制、摂餌量低下、着床数の低下、 F_1 及び F_2 子動物で低体重等が、100 ppm 以上の投与群の F_1 親動物で体重増加抑制、摂餌量低下等が認められる。また、本試験の追加試験として、SD ラットを用いた混餌 (10, 30, 100 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施されている。この試験において、100 ppm 投与群の F_0 及び F_1 親動物で摂餌量低下、 F_0 親動物で体重増加抑制が認められる。上記試験とあわせ、SD ラットの繁殖試験における無毒性量は 30 ppm (2.05 mg/kg) と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口 (20, 60, 200 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、200 mg/kg 投与群で母動物の自発運動低下、胎児動物の低体重、骨化遅延、過剰冠状動脈口が、60 mg/kg 以上の投与群で母動物の体重増加抑制、摂餌量低下、胎児動物の胸腺頸部遺残が認められる。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物ともに 20 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

日本白色種ウサギを用いた強制経口 (10, 30, 100 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、100 mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制、摂餌量低下が認められる。胎児動物においては、検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物 30 mg/kg、胎児動物 100 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰変異試験, Rec-assay, ラット肝初代培養細胞を用いた不

定期 DNA 合成試験，マウスを用いた骨髄細胞での染色体異常試験の結果は，いずれも陰性と認められる。CHL 培養細胞を用いた染色体異常試験において，S9 mix の存在にかかわらず陽性と認められる。ICR マウスを用いた単回経口 (150, 300, 600 mg/kg) 投与による小核試験において，最大耐量の 600 mg/kg 投与群の雄でのみ弱い陽性結果が認められる。しかし，ICR マウスを用いた混餌 (100, 1,500, 3,000 ppm) 投与による 13 週間の小核試験の結果は，陰性と認められる。上記の試験成績及び小核誘発機序に関する追加試験成績等から，総合的にみて生体内において変異原性が発現する可能性は低く，特段問題とする程のものではないと考えられる。

(6) その他

上記を含め，別添 1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

6. ADI の設定

以上の結果を踏まえ，次のように評価する。

無毒性量	0.7 mg/kg/日
動物種	ラット
投与量/投与経路	20 ppm/混餌
試験期間	104 週間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.007 mg/kg/日

7. 基準値案

別添 2 の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合，国民栄養調査結果に基づき試算すると，摂取される農薬の量 (理論最大摂取量) の ADI に対する比は，55.1% である。

(別添 2)

食品規格(案)

フラメトピル	食品規格案 基準値案 ppm	参考基準値
		登録保留基準値 ppm
米	1	1