

（案）

農薬評価書

フルミオキサジン

2012年6月1日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

| 1 | | 頁 |
|----|-----------------------------|----|
| 2 | | |
| 3 | ○ 審議の経緯..... | 4 |
| 4 | ○ 食品安全委員会委員名簿..... | 4 |
| 5 | ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 5 |
| 6 | ○ 要約..... | 8 |
| 7 | | |
| 8 | I. 評価対象農薬の概要..... | 9 |
| 9 | 1. 用途..... | 9 |
| 10 | 2. 有効成分の一般名..... | 9 |
| 11 | 3. 化学名..... | 9 |
| 12 | 4. 分子式..... | 9 |
| 13 | 5. 分子量..... | 9 |
| 14 | 6. 構造式..... | 9 |
| 15 | 7. 開発の経緯..... | 9 |
| 16 | | |
| 17 | II. 安全性に係る試験の概要..... | 11 |
| 18 | 1. 動物体内運命試験..... | 11 |
| 19 | (1) 吸収..... | 11 |
| 20 | (2) 体内分布..... | 11 |
| 21 | (3) 代謝物同定・定量..... | 12 |
| 22 | (4) 排泄..... | 13 |
| 23 | (5) 胆汁中排泄..... | 13 |
| 24 | (6) 畜産動物における動物体内運命試験..... | 14 |
| 25 | 2. 植物体内運命試験..... | 14 |
| 26 | (1) みかん..... | 14 |
| 27 | (2) ぶどう..... | 15 |
| 28 | (3) だいず..... | 15 |
| 29 | (4) らっかせい..... | 16 |
| 30 | 3. 土壌中運命試験..... | 17 |
| 31 | (1) 好氣的土壌中運命試験..... | 17 |
| 32 | (2) 湛水土壌中運命試験..... | 17 |
| 33 | (3) 土壌吸着試験..... | 17 |
| 34 | (4) 土壌溶脱性試験..... | 18 |
| 35 | 4. 水中運命試験..... | 18 |
| 36 | (1) 加水分解試験..... | 18 |
| 37 | (2) 水中光分解試験..... | 19 |
| 38 | 5. 土壌残留試験..... | 20 |

| | | |
|----|--|----|
| 1 | 6. 作物残留試験 | 20 |
| 2 | 7. 一般薬理試験 | 20 |
| 3 | 8. 急性毒性試験 | 22 |
| 4 | 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 22 |
| 5 | 10. 亜急性毒性試験 | 22 |
| 6 | (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）① | 22 |
| 7 | (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）② | 24 |
| 8 | (3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ） | 25 |
| 9 | (4) 28 日間亜急性毒性試験（マウス） | 25 |
| 10 | (5) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） | 25 |
| 11 | 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 26 |
| 12 | (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ） | 26 |
| 13 | (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） | 26 |
| 14 | (3) 18 か月間発がん性試験（マウス） | 27 |
| 15 | 12. 生殖発生毒性試験 | 28 |
| 16 | (1) 2 世代繁殖試験（ラット） | 28 |
| 17 | (2) 発生毒性試験（ラット） | 29 |
| 18 | (3) 発生毒性試験（ウサギ） | 29 |
| 19 | (4) 発生経皮毒性試験（ラット） | 30 |
| 20 | 13. 遺伝毒性試験 | 30 |
| 21 | 14. その他の試験 | 31 |
| 22 | (1) 貧血発現検討試験（ラット） | 31 |
| 23 | (2) Protox 阻害種間比較試験（ラット、マウス及びイヌ） | 32 |
| 24 | (3) 貧血発現種間比較試験（ラット及びマウス） | 32 |
| 25 | (4) 貧血発現種間比較試験（イヌ） | 32 |
| 26 | (5) 経皮投与時と経口投与時の血中濃度比較及び経皮吸収率検討試験（ラット） | 33 |
| 27 | (6) 経皮吸収試験（妊娠ラット） | 33 |
| 28 | (7) 胎盤透過性試験（ラット及びウサギ） | 34 |
| 29 | (8) 胎盤透過性試験（ラット及びマウス） | 34 |
| 30 | (9) 発生毒性臨界期検索試験（ラット） | 35 |
| 31 | (10) 発生毒性病理組織検査 | 35 |
| 32 | (11) 発生毒性発現メカニズム | 36 |
| 33 | (12) ProtoX の蓄積性の種間比較試験①（ラット及びウサギ） | 37 |
| 34 | (13) ProtoX の蓄積性の種間比較試験②（ラット及びウサギ） | 37 |
| 35 | (14) 肝及び胚組織中 Protox 阻害種間比較試験（ラット及びウサギ） | 38 |
| 36 | (15) 肝組織中 Protox 阻害種間比較試験（ヒト、ラット及びウサギ） | 38 |
| 37 | | |
| 38 | III. 食品健康影響評価 | 40 |

| | | |
|---|------------------------|----|
| 1 | | |
| 2 | ・別紙 1：代謝物/分解物等略称 | 46 |
| 3 | ・別紙 2：検査値等略称 | 47 |
| 4 | ・別紙 3：作物残留試験成績 | 49 |
| 5 | ・参照 | 50 |
| 6 | | |
| 7 | | |

1 <審議の経緯> **事務局修正**

- 2000年 4月 28日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701012 号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照 1）
- 2003年 7月 18日 第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 9月 18日 第 11 回食品安全委員会
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 2）
- 2008年 6月 17日 厚生労働大臣から残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0617002 号）、関係書類の接受（参照 3～98）
- 2008年 6月 19日 第 243 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 12月 22日 第 26 回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2011年 10月 19日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（適用拡大：えだまめ）
- 2011年 11月 15日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1115 第 6 号）
- 2011年 11月 18日 関係書類接受（参照 109～124）
- 2011年 11月 24日 第 408 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 1月 5日 追加資料受理（参照 132）
- 2012年 6月 1日 第 83 回農薬専門調査会幹事会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2009年6月30日まで) |
|----------------|-----------------|----------------|
| 寺田雅昭（委員長） | 寺田雅昭（委員長） | 見上 彪（委員長） |
| 寺尾允男（委員長代理） | 見上 彪（委員長代理） | 小泉直子（委員長代理*） |
| 小泉直子 | 小泉直子 | 長尾 拓 |
| 坂本元子 | 長尾 拓 | 野村一正 |
| 中村靖彦 | 野村一正 | 畑江敬子 |
| 本間清一 | 畑江敬子 | 廣瀬雅雄** |
| 見上 彪 | 本間清一 | 本間清一 |

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

| | |
|---------------|---------------|
| (2011年1月6日まで) | (2011年1月7日から) |
| 小泉直子（委員長） | 小泉直子（委員長） |

見上 彪 (委員長代理*) 熊谷 進 (委員長代理*)

長尾 拓 長尾 拓

野村一正 野村一正

畑江敬子 畑江敬子

廣瀬雅雄 廣瀬雅雄

村田容常 村田容常

* : 2009 年 7 月 9 日から * : 2011 年 1 月 13 日から

1

2 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

小澤正吾

出川雅邦

廣瀬雅雄 (座長代理)

高木篤也

長尾哲二

石井康雄

武田明治

林 真

江馬 眞

津田修治*

平塚 明

太田敏博

津田洋幸

吉田 緑

* : 2005 年 10 月 1 日から

3

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

三枝順三

根岸友恵

廣瀬雅雄 (座長代理)

佐々木有

林 真

赤池昭紀

高木篤也

平塚 明

石井康雄

玉井郁巳

藤本成明

泉 啓介

田村廣人

細川正清

上路雅子

津田修治

松本清司

臼井健二

津田洋幸

柳井徳磨

江馬 眞

出川雅邦

山崎浩史

大澤貫寿

長尾哲二

山手丈至

太田敏博

中澤憲一

與語靖洋

大谷 浩

納屋聖人

吉田 緑

小澤正吾

成瀬一郎

若栗 忍

小林裕子

布柴達男

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

佐々木有

根岸友恵

林 真 (座長代理*)

代田眞理子****

平塚 明

赤池昭紀

高木篤也

藤本成明

石井康雄

玉井郁巳

細川正清

泉 啓介

田村廣人

松本清司

上路雅子
 臼井健二
 江馬 眞
 大澤貫寿
 太田敏博
 大谷 浩
 小澤正吾
 小林裕子
 三枝順三

津田修治
 津田洋幸
 出川雅邦
 長尾哲二
 中澤憲一
 納屋聖人
 成瀬一郎***
 西川秋佳**
 布柴達男

柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 與語靖洋
 吉田 緑
 若栗 忍

* : 2007 年 4 月 11 日から
 ** : 2007 年 4 月 25 日から
 *** : 2007 年 6 月 30 日まで
 **** : 2007 年 7 月 1 日から

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）
 林 眞（座長代理）
 相磯成敏
 赤池昭紀
 石井康雄
 泉 啓介
 今井田克己
 上路雅子
 臼井健二
 太田敏博
 大谷 浩
 小澤正吾
 川合是彰
 小林裕子
 三枝順三***

佐々木有
 代田眞理子
 高木篤也
 玉井郁巳
 田村廣人
 津田修治
 津田洋幸
 長尾哲二
 中澤憲一*
 永田 清
 納屋聖人
 西川秋佳
 布柴達男
 根岸友恵
 根本信雄

平塚 明
 藤本成明
 細川正清
 堀本政夫
 松本清司
 本間正充
 柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 與語靖洋
 義澤克彦**
 吉田 緑
 若栗 忍

* : 2009 年 1 月 19 日まで
 ** : 2009 年 4 月 10 日から
 *** : 2009 年 4 月 28 日から

1

(2012 年 3 月 31 日まで)

納屋聖人（座長）
 林 眞（座長代理）
 相磯成敏
 赤池昭紀
 浅野 哲**
 石井康雄

佐々木有
 代田眞理子
 高木篤也
 玉井郁巳
 田村廣人
 津田修治

平塚 明
 福井義浩
 藤本成明
 細川正清
 堀本政夫
 本間正充

泉 啓介
 上路雅子
 臼井健二
 太田敏博
 小澤正吾
 川合是彰
 川口博明
 桑形麻樹子***
 小林裕子
 三枝順三

津田洋幸
 長尾哲二
 永田 清
 長野嘉介*
 西川秋佳
 布柴達男
 根岸友恵
 根本信雄
 八田稔久

増村健一**
 松本清司
 柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 與語靖洋
 義澤克彦
 吉田 緑
 若栗 忍

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

（2012 年 4 月 1 日から）

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

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

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

1 <第 83 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

2

要 約

1
2
3 *N*-フェニルフタルイミド系除草剤である「フルミオキサジン」（CAS
4 No.103361-09-7）について、農薬抄録及び各種資料（米国及び豪州）を用いて食品健
5 康影響評価を実施した。

6 評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ウサギ、マウス、ヤギ及びニワ
7 トリ）、植物体内運命（みかん、だいず等）、作物残留、急性毒性（ラット及びマウ
8 ス）、亜急性毒性（ラット、イヌ及びマウス）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん
9 性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット
10 及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

11 各種毒性試験結果から、フルミオキサジン投与による影響は主に血液（貧血等）及
12 び肝臓（肝細胞肥大、重量増加等）に認められた。発がん性及び生体にとって問題と
13 なるような遺伝毒性は認められなかった。

14 2世代繁殖試験では、最小毒性量を大きく上回る用量で交尾率及び出産率が低下し
15 た。

16 発生毒性試験において、ラット胎児に心室中隔欠損を含む心血管系の奇形及び肩甲
17 骨湾曲等の骨格奇形が認められた。これらの奇形の発生機序検討試験の結果、奇形は、
18 フルミオキサジンの胎児に対する直接の傷害性を示すものではなく、フルミオキサジ
19 ン投与によって胎児に引き起こされた重篤な貧血の結果、胎児における心拍出量が増
20 加することにより心臓に変化が生じたものと考えられた。また、循環障害によって血
21 中 TP が減少したことが、骨格の奇形の原因であると考えられた。しかし、胎児貧血
22 にかかわるフルミオキサジンのヒトに対する活性は、ラットとウサギ（発生毒性が認
23 められていない）との中間に位置すること及び食品由来による摂取量が十分低いと考
24 えられることから、食品由来の摂取によってヒトに奇形の生じる可能性はないと考
25 られた。

26 各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発が
27 ん性併合試験の 1.8 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
28 で除した 0.018 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

29

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：フルミオキサジン

7 英名：flumioxazin (ISO名)

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-プロパ-2-イニル-2H-1,4-
12 ベンゾキサジン-6-イル)シクロヘキサ-1-エン-1,2-ジカルボキシミド

13 英名：N-(7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2H-1,4-
14 benzoxazin-6-yl)cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximide

15

16 **CAS (No. 103361-09-7)**

17 和名：2-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-(2-プロピニル)-2H-1,4-
18 ベンゾキサジン-6-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イソインドール
19 1,3(2H)-ジオン

20 英名：2-[7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-(2-propynyl)-2H-1,4-
21 benzoxazin-6-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-isindole-1,3(2H)-
22 dione

23

24 **4. 分子式**

25 $C_{19}H_{15}FN_2O_4$

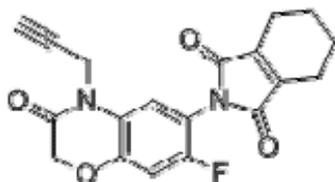
26

27 **5. 分子量**

28 354.33

29

30 **6. 構造式**



31

32

33 **7. 開発の経緯**

34 フルミオキサジンは、住友化学株式会社により開発された N-フェニルフタルイ
35 ミド系除草剤であり、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (Protox) を阻害す

1 る。その結果、細胞内に蓄積したプロトポルフィリノーゲンIX（Proto-IX）が植物
2 内で一重項酸素（活性酸素）を生成させ、植物を枯死させることが確認されている。

3 わが国では、2000年に初めてグルホシネートとの混合剤として農薬登録が取得
4 され、その後、単剤でも登録が取得された。海外ではアルゼンチン、米国等で登録
5 が取得されている。

6 ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回、農薬取締
7 法に基づく適用拡大申請（えだまめ）がなされている。

8

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 農薬抄録（2007 及び 2011 年）、米国資料（2004 及び 2006 年）及び豪州資料
3 （2002、2003 及び 2007 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。
4 （参照 3～132） 事務局修正

5
6 各種運命試験（II. 1～4）は、テトラヒドロフタロイル基の 1 及び 2 位の炭素を
7 ^{14}C で標識したもの（以下「 $[\text{tet-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジン」という。）及びフルミオ
8 キサジンのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ フルミ
9 オキサジン」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
10 りがない場合はフルミオキサジンに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略
11 称は別紙 1 及び 2 に示されている。

12

13 1. 動物体内運命試験

14 (1) 吸収

15 ① 血中濃度推移

16 SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に $[\text{tet-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジンを 1 mg/kg 体重（以
17 下[1.]において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高
18 用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

19 薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 10）

20

21

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

| 投与量 | 1 mg/kg 体重 | | 100 mg/kg 体重 | |
|--------------------------------|------------|-------|--------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T_{\max} (hr) | 4 | 4 | 16 | 8 |
| C_{\max} ($\mu\text{g/g}$) | 0.255 | 0.213 | 5.53 | 4.71 |
| $T_{1/2}$ (hr) | 12 | 12 | 28 | 46 |
| AUC (hr · $\mu\text{g/g}$) | 6.7 | 6.0 | 319 | 344 |

22

23 ② 吸収率

24 尿及び胆汁中排泄率の合計として算出された吸収率は、雄で 85.1%、雌で
25 80.4%であった。（参照 10）

26

27 (2) 体内分布

28 SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に $[\text{tet-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジンを低用量又は高用
29 量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

30 低用量群の雌雄とも、 T_{\max} 時（投与 4 時間後）では、組織中放射能濃度は、胃
31 (5.98～7.85 $\mu\text{g/g}$)、消化管 (3.40～3.70 $\mu\text{g/g}$)、肝臓 (0.61～0.76 $\mu\text{g/g}$) 及
32 び腎臓 (0.34～0.48 $\mu\text{g/g}$) において血漿 (0.20～0.25 $\mu\text{g/g}$) に比べ高い値であっ

1 た。投与 168 時間後には、全組織で放射能濃度は 0.03 $\mu\text{g/g}$ 以下に減少した。

2 高用量群の雌雄とも、 T_{max} 時（雄：投与 16 時間後、雌：投与 8 時間後）では、
3 組織中放射能濃度は、胃（25.8～1,200 $\mu\text{g/g}$ ）、消化管（227～607 $\mu\text{g/g}$ ）、肝臓
4 （7.3～11.0 $\mu\text{g/g}$ ）及び腎臓（4.6～5.9 $\mu\text{g/g}$ ）において血漿（3.4～4.0 $\mu\text{g/g}$ ）よ
5 り高い値であった。その後各組織中放射能濃度は減衰したが、投与 168 時間後で
6 も、胃及び消化管で 1.04～15.0 $\mu\text{g/g}$ 、全血で 0.75～1.67 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓及び腎臓で
7 0.49～0.88 $\mu\text{g/g}$ となり、血漿（0.30～0.43 $\mu\text{g/g}$ ）に比べ高い放射能濃度が認め
8 られた。

9 また、排泄試験[1. (4)]の各投与群における試験終了時（投与 7 日後）の組織
10 中放射能を測定したところ、放射能濃度はすべての組織において、低用量群（単
11 回経口投与及び反復経口投与）では 0.05 $\mu\text{g/g}$ 以下、高用量群では 3.1 $\mu\text{g/g}$ 以下
12 であった。いずれの投与群も、最も放射能濃度が高かったのは血球（低用量群：
13 0.04～0.05 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群：2.18～3.04 $\mu\text{g/g}$ ）であり、そのほか心臓、腎臓及び
14 肝臓で比較的放射能濃度が高かった。（参照 10）

15 16 (3) 代謝物同定・定量

17 排泄試験[1. (4)]、胆汁中排泄試験[1. (5)]、体内分布試験[1. (2)]で得られた
18 尿、糞、胆汁、肝臓、腎臓及び血液を試料として、代謝物同定・定量試験が実施
19 された。

20 尿中では、フルミオキサジンは 0.7% TAR 未満であった。代謝物は少なくとも
21 13～29 種類存在すると考えられ、そのうちの多くは未同定であったが、いずれ
22 の投与群でも、代謝物 M7（1.2～8.9% TAR）、M10（0.7～3.2% TAR）及び M15
23 （0.2～3.8% TAR）が存在した。

24 糞中では、高用量群でフルミオキサジンが 46.2～65.9% TAR 存在したが、低
25 用量群では 0.2～2.2% TAR であった。代謝物は少なくとも 12～29 種類存在し、
26 全投与群で代謝物 M7 が最も多く（1.1～12.9% TAR）、また、M10 がいずれの
27 投与群でも存在した（0.2～6.1% TAR）。

28 胆汁中では、フルミオキサジンは 0.1% TAR 未満であり、代謝物は 12 種類存
29 在した。主要代謝物は M9（2.7～5.4% TAR）、M7（3.3～4.8% TAR）、M10（3.3
30 ～3.9% TAR）、M18（2.2～2.9% TAR）であった。

31 組織中では、肝臓及び腎臓中にはフルミオキサジンが存在したが、血液中には
32 少量（高用量群で 0.021 $\mu\text{g/g}$ 以下）検出され、又は検出されなかった。肝臓、腎
33 臓及び血液中では M7 及び M10（合計量で分析）が比較的多く存在した。肝臓
34 及び腎臓中に M2 が存在したが、血液中には存在しなかった。事務局修正

35 フルミオキサジンのラットにおける主要代謝経路は、①環状イミドの開裂、②
36 ベンゾキサジノン環のアミド結合の開裂、③シクロヘキセン環又はシクロヘキサ
37 ン環の水酸化、④テトラヒドロフタルイミドの二重結合の還元、⑤アニリン誘導
38 体のアミノ基部分のアセチル化、⑥テトラヒドロフタルイミドの二重結合への亜

1 硫酸の付加であると考えられた。（参照 6～8、10）

3 (4) 排泄

4 SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]フルミオキサジン若しくは[tet-¹⁴C]
5 フルミオキサジンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経
6 口投与（非標識体を 14 日間経口投与後、15 日目に標識体を単回経口投与）し、
7 排泄試験が実施された。

8 投与後（反復経口投与群では最終投与後）7 日間の尿及び糞中排泄率は、表 2
9 に示されている。

10 標識体によって排泄に差は認められず、いずれの投与群も、投与後 2 日間に総
11 投与放射能 (TAR) の 93.2～101%が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は、
12 いずれの投与群も糞中であつた。

13 （参照 5～8、10）

14 表 2 投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 標識体 | [phe- ¹⁴ C]フルミオキサジン | | | | | | | | | | | |
|---------|--------------------------------|------|------|------|--------------|------|------|------|------------|------|------|------|
| 投与方法 | 単回経口投与 | | | | | | | | 反復経口投与 | | | |
| 投与量 | 1 mg/kg 体重 | | | | 100 mg/kg 体重 | | | | 1 mg/kg 体重 | | | |
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 1 日 | 29.4 | 56.9 | 41.1 | 45.1 | 11.7 | 70.6 | 20.0 | 52.8 | 27.3 | 59.8 | 37.2 | 46.6 |
| 投与後 2 日 | 30.3 | 70.4 | 42.3 | 55.2 | 12.8 | 84.7 | 22.9 | 76.8 | 28.1 | 68.4 | 38.8 | 58.4 |
| 投与後 7 日 | 30.8 | 71.5 | 42.8 | 56.4 | 13.0 | 85.2 | 23.4 | 78.1 | 28.6 | 69.3 | 39.3 | 59.6 |
| 標識体 | [tet- ¹⁴ C]フルミオキサジン | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | 単回経口投与 | | | | | | | | 反復経口投与 | | | |
| 投与量 | 1 mg/kg 体重 | | | | 100 mg/kg 体重 | | | | 1 mg/kg 体重 | | | |
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 1 日 | 29.0 | 47.2 | 34.5 | 36.1 | 10.8 | 72.8 | 12.5 | 56.5 | 30.2 | 55.8 | 33.3 | 53.1 |
| 投与後 2 日 | 30.0 | 64.3 | 35.8 | 57.4 | 11.6 | 87.1 | 13.7 | 82.6 | 31.1 | 64.9 | 34.5 | 61.4 |
| 投与後 7 日 | 30.7 | 65.8 | 36.8 | 59.6 | 11.8 | 87.5 | 14.1 | 83.4 | 31.7 | 65.7 | 35.3 | 62.5 |

17 (5) 胆汁中排泄

18 胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[tet-¹⁴C]フルミオ
19 キサジンを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

20 投与後 72 時間の胆汁中には、雄で 42.6%TAR、雌で 39.2%TAR が排泄された。
21 尿中には、雄で 42.5%TAR、雌で 41.2%TAR が排泄され、糞中の排泄は雄で
22 6.1%TAR、雌で 8.7%TAR であつた。（参照 10）

1
2 **(6) 畜産動物における動物体内運命試験**

3 **① ヤギ**

4 泌乳期ヤギ（品種不明、投与群 2 匹、対照 1 匹）に [phe-¹⁴C]フルミオキサジン
5 又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを 0.3～0.5 mg/kg 体重/日（7～12 ppm 混餌投与
6 相当）で 5 日間カプセル経口投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施さ
7 れた。血液及び各臓器は最終投与 6 時間後までに採取された。 **事務局追記**

8 尿及び糞中に、65.0～78.8%TAR の放射能が排泄され、消化管内容物に 14.6
9 ～18.8%TAR の放射能が存在した。乳汁中放射能は 0.05～0.22%TAR、組織中放
10 射能濃度は 0.8%TAR 以下であった。乳汁中又は組織中で 10%TRR を超えて検
11 出された代謝物は M1（乳汁：14.4%TRR、0.004 µg/g）と M8（腎臓：13.7%TRR、
12 0.025 µg/g）であった。（参照 6、8）

【永田専門委員コメント】

ヤギとニワトリの残留放射能が投与何時間後に測定されたか記載されていない。

【小澤専門委員コメント】

永田先生のヤギとニワトリの残留放射能測定時点に関するご指摘、確かにそのとおりと思
います。ご確認下さい。

【事務局より】

ヤギでは最終投与後 6 時間後まで、ニワトリでは 4 時間後までにと殺され、血液及び各臓器
が採取され測定されていますので、採取時間を追記しました。

13
14 **② ニワトリ**

15 産卵期ニワトリ（品種不明、投与群 10 羽、対照群 4 羽）に[phe-¹⁴C]フルミオ
16 キサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを 0.68 mg/kg 体重/日（10 ppm 混餌投与
17 相当）で 14 日間経口投与し、ニワトリにおける体内運命試験が実施された。血
18 液及び各臓器は最終投与 4 時間後までに採取された。 **事務局追記**

19 78.3～92.6%TAR の放射能が、排泄物中に存在した。卵黄中の放射能濃度は
20 0.6 µg/g 以下、卵白中の放射能濃度は 0.04 µg/g 以下、組織中の放射能濃度は 0.04
21 ～1.3 µg/g であった。

22 畜産動物における主要代謝経路は、シクロヘキサン環の水酸化、イミド結合の
23 開裂及びテトラヒドロフタロイル基への亜硫酸の付加による、代謝物 M7 及び
24 M10 の生成であると考えられた。（参照 6、8）

25
26 **2. 植物体内運命試験**

27 **(1) みかん**

28 温室栽培の果実がついた温州みかんの苗木を移植したポットの土壌表層に、
29 [phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを混和した土壌をの
30 せ（処理量：360 g ai/ha）、処理 21、45 及び 60 日（収穫期）後に採取した果
31 実（果肉及び果皮）を試料として、みかんにおける植物体内運命試験が実施され

1 た。

2 いずれの時期にも、果肉及び果皮から放射能は検出されず(0.001 mg/kg 未満)、
3 土壌中のフルミオキサジン及びその代謝物は果実には移行しないと考えられた。

4 処理 60 日後の土壌中には、総処理放射能 (TAR) の 85.0～89.8%が存在した。
5 フルミオキサジンが 74.4～75.6%TAR 存在したほか、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン
6 ン処理区では M16 (2.1%TAR) 並びに[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では M18、
7 M19 及び M20 (0.2～2.8%TAR) が存在した。（参照 10）

9 (2) ぶどう

10 温室栽培のぶどう（品種：Seyval Blanc）果樹周囲の土壌（直径 25 cm）に、
11 [phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを 600 g ai/ha の用量
12 で散布し、処理直後及び収穫期（処理 94 日後）の土壌、収穫期の果実及び若枝
13 を試料として、ぶどうにおける植物体内運命試験が実施された。

14 果実及び若枝中の放射能濃度は、それぞれ 0.002～0.005 mg/kg 及び 0.014～
15 0.040 mg/kg であり、果実への放射能の移行はごく少量であると考えられた。

16 （参照 10）

18 (3) だいず

19 だいず（品種：Williams 82）播種 3 日後の土壌表面に、[phe-¹⁴C]フルミオキ
20 サジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを 98.8 g ai/ha 又は 198 g ai/ha（3 倍処理
21 区）で処理し、処理 53 日後（半成熟期）に採取した植物体及び 138 日後（成熟
22 期）に採取した子実、さや及び茎葉を試料として、だいずにおける植物体内運命
23 試験が実施された。

24 だいず試料中放射能分布は、表 3 に示されている。植物体及び可食部（子実）
25 への移行はごく少量であると考えられた。

26 フルミオキサジンは、半成熟期の植物体で最大 0.008 mg/kg、成熟期の子実
27 中には、[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区で 0.004 mg/kg 未満であり、[phe-¹⁴C]
28 フルミオキサジン処理区では検出されなかった。

29 主要代謝物は、[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区で半成熟期の植物体、成熟期
30 の子実いずれも M20 であり、半成熟期で 15.3～25.2%TRR、成熟期子実で 37.9
31 ～42.2%TRR 存在した。その他[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では半成熟期植
32 物体及び成熟期子実で M19、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では半成熟期植
33 物体で M1 及び M16（いずれも 0.7%TRR 未満）が検出された。

34 フルミオキサジンの、だいずにおける主要代謝経路は、環状イミドの開裂によ
35 る中間体 M1 の生成、M1 の加水分解による M19 あるいは M16 の生成、M19 の
36 水酸化による M20 の生成であると考えられた。（参照 10、13）

【上路専門委員コメント】

上記文章は、p16、18 行目以降に合体。⇒（事務局より）修正しました。

表 3 だいでず試料中放射能分布

| 標識体 | | [phe- ¹⁴ C]フルミオキサジン | | | | [tet- ¹⁴ C]フルミオキサジン | | | |
|------|-----|--------------------------------|------|-------------|------|--------------------------------|------|-------------|------|
| | | 98.8 g ai/ha | | 198 g ai/ha | | 98.8 g ai/ha | | 198 g ai/ha | |
| 処理量 | | mg/kg | %TAR | mg/kg | %TAR | mg/kg | %TAR | mg/kg | %TAR |
| 半成熟期 | 植物体 | 0.055 | 0.6 | 0.108 | 0.7 | 0.069 | 0.7 | 0.196 | 0.5 |
| 成熟期 | 子実 | 0.033 | 0.1 | 0.055 | 0.1 | 0.245 | 0.7 | 0.177 | 0.3 |
| | さや | 0.060 | 0.1 | 0.118 | 0.1 | 0.326 | 0.9 | 0.551 | 0.8 |
| | 茎葉 | 0.152 | 0.6 | 0.176 | 0.3 | 0.207 | 1.7 | 0.254 | 0.6 |

(4) らっかせい

温室内で、らっかせい（品種：Florunner 又は Florunner2）を、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを 110 g ai/ha（通常処理区）又は 330 g ai/ha（3 倍処理区）で処理した土壤に移植し、移植 3 か月後に採取した落花生の果肉、さや、茎葉及び果皮を試料として、らっかせいにおける植物体内運命試験が実施された。

らっかせい試料中放射能分布は、表 4 に示されている。

植物体への放射能の移行はごく少量であると考えられた。

各試料中に、フルミオキサジンは検出されなかった。各試料中の 51～83%TRR が未抽出残渣に存在した。さや及び茎葉抽出物からは、代謝物 M1、M16、M18、M19 及び M20 が同定され、それぞれの残留量は 0.004 mg/kg 以下であった。その他多くの極性化合物が存在し、フルミオキサジンはらっかせいにおいて、広範に代謝されると考えられた。

フルミオキサジンの、らっかせい植物体における主要代謝経路は、環状イミドの開裂による中間体 M1 の生成、M1 の加水分解による M19 又は M16 の生成及び M19 の水酸化による M20 の生成であると考えられた。（参照 6、8）

上路専門委員修文

表 4 らっかせい試料中放射能分布 (mg/kg)

| 標識体 | [phe- ¹⁴ C]フルミオキサジン | | [tet- ¹⁴ C]フルミオキサジン | |
|-----|--------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | 110 g ai/ha | 330 g ai/ha | 110 g ai/ha | 330 g ai/ha |
| 果肉 | 0.012 | 0.044 | 0.031 | 0.093 |
| さや | 0.019 | 0.166 | 0.020 | 0.097 |
| 茎葉 | 0.009 | 0.027 | 0.021 | 0.023 |
| 果皮 | 0.013 | 0.045 | 0.036 | 0.085 |

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを砂壤土（米国、非滅菌）に 0.25～0.26 mg/kg 乾土の濃度で添加し、25±1℃、暗所でインキュベートする土壌中運命試験が実施された。インキュベート期間は、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン処理区で 181 日間、[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区で 91 日間とした。

フルミオキサジンは経時的に減少し、試験開始 90 日前後には 3.2～11.8%TAR であった。フルミオキサジンの好氣的土壌における推定半減期は、[phe-¹⁴C]フルミオキサジンで 11.9 日、[tet-¹⁴C]フルミオキサジンで 17.5 日と算出された。

いずれの処理区も、主要分解物は CO₂ であり、試験終了時の発生量は、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン及び[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区でそれぞれ 11.5 及び 55.1%TAR であった。試験終了時には土壌結合性放射能が [phe-¹⁴C]フルミオキサジン及び[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区でそれぞれ 73.6 及び 29.0%TAR であった。

[phe-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では分解物 M1、M11、M12 及び M16 が、[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では分解物 M11、M12、M18 及び M19 が検出されたが、いずれも最大で 6.6%TAR 以下であった。

フルミオキサジンの好氣的土壌中における主要分解経路は、環状イミドの開裂による中間体 M1 の生成、M1 の加水分解による M19 又は M16 の生成後、CO₂ 及び結合残留物になると考えられた。

（参照 6、10）

(2) 湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを砂壤土（米国、非滅菌）に添加し、182 日間インキュベートする湛水土壌中運命試験が実施された（添加濃度、インキュベート条件不明）。

フルミオキサジンは水相から速やかに土壌相に移行し、水相における推定半減期は、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン及び[tet-¹⁴C]フルミオキサジンで、それぞれ 3.1 及び 4.1 時間と算出された。土壌相における推定半減期は、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン及び[tet-¹⁴C]フルミオキサジンで、それぞれ 117 及び 73 日と算出された。

試験開始 1 日後に、主要分解物はアミド化合物（約 50%TAR）であった。その後、この化合物は減少し、試験終了時には [phe-¹⁴C]フルミオキサジン及び [tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区で、それぞれ 16.2 及び 14.7%TAR であった。

（参照 6）

(3) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [埴壤土（北海道）、軽埴土（和歌山）、砂質埴壤土（岡山）、

1 シルト質埴壤土（熊本）] を用いて土壌吸着試験が実施された。

2 Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 5.35~60.9、有機炭素含有率により補正した吸
3 着係数 K_{oc} は 239~775 であった。（参照 10）

5 (4) 土壌溶脱性試験

6 4 種類の土壌 [砂土、砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土（採取地不明）] に
7 [phe-14C]フルミオキサジン又は[tet-14C]フルミオキサジン进行处理し、土壌溶脱
8 性試験が実施された。

9 浸出液からは、砂土、砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土で、それぞれ 64~
10 67%TAR、51~54%TAR、7~15%TAR 及び 3~4.9%TAR の放射能が認められ
11 た。

12 好氣的条件下に 30 日間エイジングした土壌を充てんしたカラムを用い
13 [phe-14C]フルミオキサジン进行处理した試験では、放射能の大部分はカラム上部
14 に存在し、浸出液中には 3.6（埴壤土）~28.0（砂壤土）%TAR の放射能が認め
15 られた。浸出液中の主要成分はフルミオキサジンであり、数種類の少量分解物が
16 認められた。（参照 6）

18 4. 水中運命試験

19 (1) 加水分解試験

20 [phe-14C]フルミオキサジン又は[tet-14C]フルミオキサジンを、pH 5（酢酸緩衝
21 液）、pH 7（ホウ酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 0.1 mg/L
22 の濃度で添加し、25±1℃、暗所条件下で 30 日間インキュベートする加水分解試
23 験が実施された。

24 各 pH における推定半減期は、表 5 に示されている。

25 [phe-14C]フルミオキサジン添加区では、分解物として M1 及び M16 が存在し
26 た。pH 5 及び 7 では M16 が試験終了時にそれぞれ最大 86.8 及び 80.0%TAR 存
27 在し、M1 が pH 5 では最大 5.3%TAR、pH 7 では試験開始 2 日後に最大 60.9%TAR
28 となった後減少し、試験終了時には 10.4%TAR となった。pH 9 では分解物は
29 M1 のみであり、試験開始 1 日後に、ほぼ 100%TAR となり、試験終了時まで同
30 程度であった。

31 [tet-14C]フルミオキサジン添加区では、分解物として M1、M18 及び M19 が
32 存在した。pH 5 及び 7 では M19 が試験終了時にそれぞれ最大 95.5 及び
33 83.6%TAR 存在し、M1 が pH 5 では最大 5.9%TAR、pH 7 では試験開始 2 日後
34 に最大 69.4%TAR となった後減少し、試験終了時には 8.2%TAR となった。分解
35 物 M18 は、pH 5 及び 7 で、いずれも最大 6.2%TAR 以下であった。pH 9 では
36 分解物は M1 のみであり、試験開始 1 日後に、98%TAR 以上となり、試験終了
37 時まで同程度であった。

38 フルミオキサジンの水中における加水分解経路は、緩衝液において、環状イミ

1 ドの開裂及びそれに続くアミド結合の開裂を経て、それぞれ M1 及び M16 ある
2 いは M19 に分解されると考えられた。（参照 6、10）

3
4 表 5 各 pH における推定半減期

| | [phe- ¹⁴ C]フルミオキサジン | [tet- ¹⁴ C]フルミオキサジン |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| pH 5 | 5.1 日 | 3.4 日 |
| 7 | 24.6 時間 | 21.4 時間 |
| 9 | 22.0 分 | 14.6 分 |

5
6 (2) 水中光分解試験

7 [phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを、それぞれ蒸留水
8 (滅菌) 又は自然水 [河川水 (兵庫)、pH 7.9、滅菌] に 1 mg/L の濃度で添
9 加し、キセノン光 (光強度: 8.8 W/m²、測定波長: 300~400 nm) を 25±1°C で
10 7 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

11 フルミオキサジンの、水中光分解試験における推定半減期は、表 6 に示されて
12 いる。

13 [phe-¹⁴C]フルミオキサジン添加区では、CO₂ が試験終了時まで、蒸留水及び
14 自然水でそれぞれ 10.3 及び 1.5% TAR 発生した。

15 蒸留水中では、主要分解物は M13 であり、試験開始 1~2 日後に最大 66.7~
16 69.6% TAR に達した後減少し、試験終了時には 29.3~33.1% TAR となった。
17 [tet-¹⁴C]フルミオキサジン添加区では M19 (最大 9.0% TAR)、M21 (最大
18 11.3% TAR) も比較的多く存在した。

19 自然水中では、まず分解物 M1 が増加し、試験開始 85 分後に最大 32.8~
20 37.8% TAR となった後減少し、試験開始 1 日後には検出されなかった。また分解
21 物 M14 が投与開始 2 日後に最大値 58.2~63.0% TAR に達した後減少し、試験終
22 了時には 21.1~26.5% TAR となったほか、M13 が最大 8.3~8.6% TAR 存在した。
23 また、[tet-¹⁴C]フルミオキサジン添加区では分解物 M19 が経時的に増加し、試
24 験終了時に 30.9% TAR となった。

25 暗所対照区でもフルミオキサジンは分解され、蒸留水中では M16 又は M19 が、
26 自然水中では M1 が、試験終了時に 69% TAR 以上存在した。

27 フルミオキサジンの水中における光分解経路は、環状イミドの開裂による M1
28 又はフェニル環の開裂を経て M13 を生成した。さらにこれらがイミド及びアミ
29 ド結合の開裂、並びにシクロヘキセン環の開裂により、M14、M19、M21 を経
30 て極性分解物へと分解されると考えられた。（参照 10）

1 表 6 水中光分解試験における推定半減期（時間）

| 標識体 | 光照射区 | | 東京、春の太陽光下換算値 | |
|--------------------------------|------|------|--------------|------|
| | 蒸留水 | 自然水 | 蒸留水 | 自然水 |
| [phe- ¹⁴ C]フルミオキサジン | 8.8 | 3.0 | 10.0 | 3.5 |
| [tet- ¹⁴ C]フルミオキサジン | 7.2 | 12.0 | 8.2 | 13.6 |

2
3 **5. 土壌残留試験**

4 火山灰土・シルト質壤土（茨城）及び堆積土・シルト質壤土（岡山）を用い、フルミオキサジン

5 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

6 推定半減期は表 7 に示されている。（参照 10）

7
8 表 7 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験 | 濃度* | 土壌 | フルミオキサジン |
|-------|-------------|-------------|----------|
| 容器内試験 | 0.3 mg/kg | 火山灰土・シルト質壤土 | 40 日 |
| | | 堆積土・シルト質壤土 | 10 日 |
| 圃場試験 | 240 g ai/ha | 火山灰土・シルト質壤土 | 9 日 |
| | | 堆積土・シルト質壤土 | 4 日 |

9 注) *：容器内試験では標準品、圃場試験では顆粒水和剤を使用

10
11 **6. 作物残留試験**

12 野菜、果実及び豆類を用い、フルミオキサジン及び M20+M20 抱合体を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

13 結果は別紙 3 に示されている。

14 フルミオキサジン及び M20+M20 抱合体はいずれも定量限界未満であった。（参照 10、11）事務局修正

16
17
18 **7. 一般薬理試験**

19 マウス、ウサギ、イヌ及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。（参照 10）

20
21
22 表 8 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 | 一般状態 (Irwin 法) | ICR マウス | 雄 3 雌 3 | 0, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾ | 1,500 | 5,000 | 5,000 mg/kg 体重で 30 分後に軽度の自発運動減少を認めたが 60 分後に回復した。 |

| | | | | | | | |
|---------------|--------------------------------|----------------------|------------|---|----------------|----------------|--|
| 系 | 自発運動量 | ICR マウス | 雄 3 | 0、1,500、5,000 (経口) ¹⁾ | 1,500 | 5,000 | 5,000 mg/kg 体重 で投与10~20分後 に有意な減少 |
| | ペントバルビタール 睡眠 | ICR マウス | 雄 10 | 0、1,500、5,000 (経口) ¹⁾ | 1,500 | 5,000 | 5,000 mg/kg 体重 で有意に延長 |
| | 抗痙攣 (ペンチレテラ ゾール誘 発) | ICR マウス | 雄 10 | 0、1,500、5,000 (経口) ¹⁾ | 5,000 | — | 影響 なし |
| | 鎮痛作用 (酢酸 writhing 法) | ICR マウス | 雄 9~ 10 | 0、1,500、5,000 (経口) ¹⁾ | 1,500 | 5,000 | 5,000 mg/kg 体重 で有意な苦悶反応 抑制 |
| | 体温 | NZW ウサギ | 雄 3 | 0、1,500、5,000 (経口) ¹⁾ | 5,000 | — | 影響 なし |
| | 脳波 | NZW ウサギ | 雄 3 | 0、1,500、5,000 (経口) ¹⁾ | 5,000 | — | 影響 なし |
| 自律 神経 系 | 摘出回腸 | NZW ウサギ | 雄 3 | 0、 10^{-8} ~ 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾ | 10^{-6} g/mL | 10^{-5} g/mL | 10^{-5} g/mL で筋の緊 張度低下 |
| | | Hartley モルモッ ト | 雄 3 | 10^{-8} ~ 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾ | 10^{-6} g/mL | 10^{-5} g/mL | 10^{-5} g/mL で直接作 用抑制、また ACh、 His、5-HT、塩化 バリウムの収縮作 用抑制 |
| 体性 神経 系 | 摘出横隔膜 神経筋 | SD ラット | 雄 3 | 10^{-8} ~ 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾ | 10^{-5} g/mL | — | 影響 なし |
| | 局所麻酔作用 | NZW ウサギ | 雄 3 | 0、0.6、6% (点眼) ³⁾ | 6 | — | 影響 なし |
| 循環 器系 | 呼吸、血圧、 心拍数、心電 図 及び血流量 | ビーグル 犬 | 雄 3 | 0、0.3、1、3、 10、30 (静脈内) ³⁾ | 1 | 3 | 3 mg/kg 体重以上 投与群で血圧、心 拍数及び血流量の 減少、30 mg/kg 体 重投与群で全例死 亡 |
| | 摘出心房 | Hartley モルモッ ト | 雄 3 | 0、 10^{-8} ~ 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾ | 10^{-5} g/mL | — | 影響 なし |
| 消化 器系 | 腸管輸送能 | ICR マウス | 雄 10 | 0、1,500、5,000 (経口) ¹⁾ | 5,000 | — | 影響 なし |
| 水・ 電 | 尿量、 尿中電解質 | SD ラット | 雄 10 | 0、100、500、 1,500、5,000 (経口) ¹⁾ | 1,500 | 5,000 | 5,000 mg/kg 体重 投与群で尿量の減 少、尿中ナトリウ |

| | | | | | | | |
|------|------|-----------|-----|-------------------------------------|-------|---|--------------|
| 解質代謝 | | | | | | | ム、カリウムの有意な増加 |
| 血液 | 血液凝固 | SD ラット | 雄 5 | 0、1,500、5,000 (経口) ¹⁾ | 5,000 | — | 影響なし |
| | 溶血 | SD ラット | 雄 5 | 0、1,500、5,000 (経口) ¹⁾ | 5,000 | — | 影響なし |

注) —：作用量を設定できなかった。

溶媒は 1)1%MC、2)DMSO、3)グリセロールフォルマルル を用いた

8. 急性毒性試験

フルミオキサジン（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 4～7、10）

表 9 急性毒性試験結果概要（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 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| 経皮 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 不規則呼吸、呼吸緩徐、自発運動量低下 死亡例なし |
| | | >3.93 | >3.93 | |

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、フルミオキサジンは眼に対し軽微な刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 4～7、10）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（主群：一群雌雄各 10 匹、中間と殺群（投与 5 週）：一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1
2

表 10 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

| 投与群 (ppm) | | 30 | 300 | 1,000 | 3,000 |
|-------------------------|---|-----|------|-------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.9 | 19.3 | 65.0 | 196 |
| | 雌 | 2.2 | 22.4 | 72.9 | 218 |

3

4 各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。死亡動物 1 例を含む
5 3,000 ppm 投与群の雌 3 例において、投与の影響による溶血性黄疸が認められ、
6 耳介、眼球及び四肢の蒼白、眼底血管の不明瞭化等、BUN、ALP、AST、ALT、
7 LDH、GGT、TG、T.Bil 及び D.Bil の増加傾向並びに ChE 減少傾向が認められ
8 た。

9 本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で Hb、MCV、MCH 及び MCHC
10 減少等が、300 ppm 以上投与群の雌で MCV 及び MCH 減少等が認められたので、
11 無毒性量は雄で 300 ppm (19.3 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (2.2 mg/kg 体重
12 /日) であると考えられた。(貧血発現に関しては [14. (1)] を参照) (参照 10)

13

14

表 11 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|---|
| 3,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、網状赤血球比、赤芽球比増加、Ht 減少 ・ 骨髄顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比 (M/E 比) 減少 ・ 肝類洞内褐色色素沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (1 例) ・ 耳介、眼球、四肢の蒼白 ・ RBC 減少、WBC、Neu、赤芽球比増加 ・ TP、ChE、α1-Glob、β-Glob 減少、T.Bil、GGT、A/G 比増加 ・ 肝絶対重量、腎比重量、脾及び心絶対及び比重量増加 ・ 脾暗色化、大型化 ・ 脾黄色化 ・ 肝赤色巣 ・ 小葉中心性肝細胞風船様変性及び壊死 ・ 肝細胞褐色色素沈着 ・ 大腿骨骨髄線維症及び骨形成 ・ 腎尿細管上皮細胞内褐色色素沈着及び空胞化 ・ 副腎皮質細胞質空胞化 ・ 胸腺泡沫細胞浸潤を伴う萎縮 ・ リンパ節組織球症 |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、MCV、MCH、MCHC 減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCHC 減少、網状赤血球比増加 |

| | | |
|------------|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・肝、腎、心及び甲状腺絶対及び比重量¹増加 ・脾髄外造血亢進 | <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄 M/E 比減少 ・カリウム、無機リン減少 ・肝比重量増加 ・類洞内褐色色素沈着 ・肝髄外造血亢進 ・大腿骨骨髄過形成 ・脾髄外造血亢進 |
| 300 ppm 以上 | 300 ppm 以下毒性所見なし | ・ MCV、MCH 減少 |
| 30 ppm | | 毒性所見なし |

1

2

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

3

4

5

6

7

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

| 投与群 (ppm) | | 30 | 300 | 1,000 | 3,000 |
|-------------------------|---|-----|-----|-------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 2.3 | 21 | 70 | 244 |
| | 雌 | 2.2 | 22 | 72 | 230 |

8

9

死亡例はなかった。各投与群に認められた毒性所見は表 13 に示されている。

10

11

12

13

14

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で MCV 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：21 mg/kg 体重/日、雌：22 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（貧血発現に関しては [14. (1)] 参照）

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|--|
| 3,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb、Ht、MCH、骨髄 M/E 比減少、PLT、網状赤血球比、赤芽球比増加 ・脾絶対及び比重量増加、肝比重量増加 ・脾髄外造血亢進 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht、骨髄 M/E 比減少、WBC、網状赤血球比、赤芽球比増加 ・Alb、A/G 比増加 ・脾絶対及び比重量増加、肝比重量増加 ・脾腫大（1 例） ・脾髄外造血亢進 ・骨髄及び肝造血亢進（1 例） ・肝リンパ球浸潤 |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 減少 ・ T.Bil 増加 | ・ MCV、MCH 減少、PLT 増加 |
| 300 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

¹体重比重量を比重量という（以下同じ）

1
2 **(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）**

3 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及
4 び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5 各投与群に認められた毒性所見は表 14 に示されている。

6 本試験において、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP、T.Chol 及び
7 PL 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考
8 えられた。（参照 10）

9
10 **表 14 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見**

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------------|---|--|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便 ・ ALP、T.Chol、PL 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加（1 例） ・ 肝辺縁鈍あるいは大型化 ・ 肝胆管増生（1 例） ・ 肝中心静脈周囲線維組織増生 ・ 肝細胞滑面小胞体増生及び拡張 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便 ・ ALP、T.Chol、PL 増加 ・ APTT 延長 ・ 肝絶対及び比重量増加（1 例） ・ 肝辺縁鈍あるいは大型化 ・ 肝胆管増生 ・ 肝細胞滑面小胞体増生及び拡張 |
| 100 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

11
12 **(4) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）**

13 ICR マウス（一群雌雄各 9 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000
14 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施さ
15 れた。

16
17 **表 15 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量**

| 投与群（ppm） | | 1,000 | 3,000 | 10,000 |
|-------------------------|---|-------|-------|--------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 152 | 420 | 1,366 |
| | 雌 | 165 | 482 | 1,698 |

18
19 10,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増
20 加が認められたので、無毒性量は雄で 3,000 ppm（420 mg/kg 体重/日）、雌で
21 1,000 ppm（165 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、7）

22
23 **(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）**

24 SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg
25 体重/日、6 時間/日、7 日/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施され
26 た。

27 雄では、検体投与の影響は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌

1 で、Hb、Ht 減少及び脾髄外造血亢進が認められた。

2 本試験における無毒性量は、雄で 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/
3 日であると考えられた。（参照 6、7、10）

5 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

6 (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

7 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及
8 び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

9 各投与群に認められた毒性所見は表 16 に示されている。

10 死亡例は認められなかった。

11 本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認めら
12 れたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6、
13 7、10）

15 表 16 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|----------------------|---|---|
| 1,000 mg/kg 体重/ 日 | <ul style="list-style-type: none"> ・軟便、粘液便、下痢 ・T.Chol、PL、α2-Glob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・グリソン鞘結合組織増加（褐色色素沈着、胆管増生を伴う） ・肝細胞滑面小胞体増生及び拡張 | <ul style="list-style-type: none"> ・軟便、粘液便、下痢 ・T.Chol、PL、α2-Glob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝辺縁鈍 ・胆嚢及び胆汁黒色沈渣 ・グリソン鞘結合組織増加（褐色色素沈着、胆管増生を伴う） ・肝細胞滑面小胞体増生及び拡張 |
| 100 mg/kg 体重/日 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・脾髄外造血亢進 | <ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 |
| 10 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

17 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

18 SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 24 匹）を用い
19 た混餌（原体：0、50、500 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与
20 による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

22 表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 (ppm) | | 50 | 500 | 1,000 |
|-------------------------|---|-----|------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.8 | 18.0 | 36.5 |
| | 雌 | 2.2 | 21.8 | 43.6 |

24 各投与群に認められた毒性所見は表 18 に示されている。対照群と投与群で死

1 亡率に差は認められなかった。貧血は、雄より雌で顕著であった。

2 検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

3 本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で脾髄外造血亢進等が認められた
4 ので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.8 mg/kg 体重/日、雌：2.2 mg/kg 体
5 重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった

6 （参照 4～7、10）

7
8 表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|--------------------------------|---|
| 1,000 ppm | ・ MCV、MCH、MCHC 減少、赤芽球数増加 | ・ RBC、赤芽球数増加、骨髄 M/E 比減少 |
| 500 ppm 以上 | ・ Hb 減少 ・ 慢性腎症 ・ 脾髄外造血亢進 | ・ Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 減少、網状赤血球数増加 ・ 脾髄外造血亢進 |
| 50 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

9
10 (3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

11 ICR マウス（主群：一群雌雄各 51 匹、中間と殺群：一群雌雄各 15 匹）を用
12 いた混餌（0、300、3,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与
13 による 18 か月間発がん性試験が実施された。

14
15 表 19 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群 (ppm) | | 300 | 3,000 | 7,000 |
|-------------------------|---|------|-------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 31.1 | 315 | 754 |
| | 雌 | 36.6 | 346 | 859 |

16 対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

17
18 7,000 ppm 投与群の雄で RBC 減少が認められ、3,000 ppm 以上投与群では、
19 用量相関性はないものの雄で小葉中心性肝細胞肥大が、同群の雌でび慢性肝細胞
20 肥大が認められ、これらの肝細胞肥大では肝細胞の核肥大及び細胞質肥大を伴っ
21 ていた。また、雌で肝単細胞壊死が認められた。

22 検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

23 本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で核肥大を伴った肝細胞肥大等
24 が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：31.1 mg/kg 体重/日、雌：
25 36.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参
26 照 6、7、10）

1 12. 生殖発生毒性試験

2 (1) 2世代繁殖試験（ラット）

3 SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、200 及び
4 300 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施され
5 た。

6

7

表 20 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 (ppm) | | | 50 | 100 | 200 | 300 |
|-------------------------|-------------------|---|-----|-----|------|------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 3.2 | 6.3 | 12.7 | 18.9 |
| | | 雌 | 3.8 | 7.6 | 15.1 | 22.7 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 3.7 | 7.5 | 15.0 | 22.4 |
| | | 雌 | 4.3 | 8.5 | 17.2 | 25.6 |

8

9 親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 21 に
10 示されている。

11 児動物では、F₁ 世代では 300 ppm 投与群において、F₂ 世代では 200 ppm 以
12 上投与群で出産産児数が減少し、両世代ともに 300 ppm 投与群において生後 4
13 日までの生存率が低下した。

14 本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の F₁ 雄において精巣上体絶
15 対及び比重量が減少し、300 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では
16 200 ppm 以上投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物では、雄は
17 100 ppm（P 雄：6.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：7.5 mg/kg 体重/日）、雌は 200 ppm
18（P 雌：15.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：17.2 mg/kg 体重/日）、児動物では雌雄と
19 も 100 ppm（P 雄：6.3 mg/kg 体重/日、P 雌：7.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：7.5 mg/kg
20 体重/日、F₁ 雌：8.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

21 300 ppm 投与群の雄で交尾率の減少傾向が、雌で出産率減少が認められたので、
22 繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 200 ppm（P 雄：12.7 mg/kg 体重/日、P 雌：
23 15.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：15.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：17.2 mg/kg 体重/日）で
24 あると考えられた。（参照 10）

25

26

表 21 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 | 300 ppm | 300 ppm 以下毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・ 臆周囲赤色物質 ・ 摂餌量減少（哺育期） ・ 出産率減少 ・ 全胚・胎児吸収（5 例） | <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡（1 例） ・ 蒼白、体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 精巣絶対及び比重量減少 ・ 前立腺絶対重量 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡（4 例） ・ 蒼白、体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 肝黄色化 ・ 小葉中心性肝細胞壊死 |

| | | | | | |
|-------------|---------------|--|----------------------|---|--|
| | | | | 減少 ・交尾率減少 | ・胆汁うっ滞 ・出産率減少傾向 ・全胚・胎児吸収 (2例) |
| | 200 ppm 以上 | | 200 ppm 以下毒性 所見なし | ・精巣上体絶対及 び比重量減少 | 200 ppm 以下毒性 所見なし |
| | 100 ppm 以下 | | | 毒性所見なし | |
| 児 動 物 | 300 ppm | ・腹当たり出産児動物数及び出産生児数 減少 ・生後 4 日生存率減少 ・腹当たり生存児動物数減少 ・衰弱 | | ・腹当たり出産児動物数及び出産生児数 減少 ・生後 4 日生存率減少 ・低体重 ・低体温、尾の紋輪 | |
| | 200 ppm 以上 | ・低体重 | | ・死産数増加 (200 ppm 投与群のみ) ・腹当たり生存児動物数減少 ・胃内に乳汁なし | |
| | 100 ppm 以下 | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |

1

2 (2) 発生毒性試験（ラット）

3 SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、3、10 及
4 び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施され
5 た。

6 母動物では、30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められたが、これは、
7 生存胎児数減少及び胎児低体重による子宮内受胎産物の重量の減少によるもの
8 で、母動物に検体投与の影響は認められなかった。

9 胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群で胚・胎児死亡率が増加して、腹当たり平
10 均生存胎児数が減少し、体重は低値を示した。胎児内臓観察において、心奇形の
11 心室中隔欠損が増加し、これを含めて心血管系の異常が増加した。心室中隔欠損
12 を主とする心血管系の異常は、10 mg/kg 体重/日投与群でも背景値を上回る頻度
13 で認められ、用量相関性が認められたことから、検体投与の影響と判断された。
14 骨格検査では、30 mg/kg 体重/日投与群で、奇形として肩甲骨湾曲が、骨格変異
15 として波状肋骨がそれぞれ増加し、骨化仙尾椎数の減少が認められた。

16 本試験の無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 3 mg/kg 体重/日
17 であると考えられた。（発生毒性メカニズム関連試験に関しては、〔14. (9)～(15)〕
18 参照）（参照 5～7、10）

19

20 (3) 発生毒性試験（ウサギ）

21 NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、300、1,000
22 及び 3,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実
23 施された。

1 母動物では、3,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認め
2 られた。

3 胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

4 本試験の無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 3,000 mg/kg 体重/
5 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 5～7、10）

7 (4) 発生経皮毒性試験（ラット）

8 SD ラット（一群雌 24～25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口経皮（原体：0、30、
9 100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油、6 時間/日）投与し、発生経皮毒
10 性試験が実施された。事務局修正

11 母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められたが、これは
12 生存胎児数減少及び胎児低体重による子宮内受胎産物の重量減少によるもので、
13 母動物に検体投与の影響は認められなかった。

14 胎児では 300 mg/kg 体重/日投与群で胚・胎児死亡率が増加、腹当たり平均生
15 存胎児数が減少し、体重が低値を示した。また、内臓観察では、内臓奇形として
16 心室中隔欠損が、内臓変異として右奇静脈遺残及び過剰冠状動脈口等が増加し、
17 これらを含む心血管系の異常が増加した。心血管系の異常は、100 mg/kg 体重/
18 日投与群でも背景値の上限付近の頻度で認められ、用量相関性が認められること
19 から、投与検体の影響と判断された。骨格観察では、300 mg/kg 体重/日投与群
20 で波状肋骨が増加し、骨化仙尾椎体数の減少が認められた。

21 本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日
22 であると考えられた。（参照 5～7、10）

23 本試験で認められた心室中隔欠損等の心血管系の奇形は、発生毒性発現のメカ
24 ニズム検討試験[14. (9)～(15)]より、フルミオキサジンの胎児への直接的な傷害
25 作用によるものではなく、胚に誘発された貧血により二次的に発生したものであ
26 ると考えられた。また、肋骨の異常についても貧血により胎児に生じた血清タン
27 パク質濃度の低下によるものであると考えられた。

29 1 3. 遺伝毒性試験

30 フルミオキサジンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャ
31 イニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO-K1）を用いた *in vitro* 染色体異常
32 試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro/in vivo* UDS 試験、マウスを用いた小核試
33 験、及びラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。事務局修正

34 結果は表 22 に示されており、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞
35 （CHO-K1）を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、代謝活性化系存在下で陽性で
36 あったが、*in vivo* の小核試験及び染色体異常試験を含む他の試験の結果がすべ
37 て陰性であったことから、フルミオキサジンに生体にとって問題となるような遺
38 伝毒性はないものと考えられた。（参照 5～7、10）

1
2

表 22 遺伝毒性試験概要（原体）

| 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|-----------------------------------|----------|--|---|------------------|
| <i>in vitro</i> | DNA 修復試験 | <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株) | 113～7,200 µg/ディスク(-S9) 113～3,600 µg/ディスク(+S9) | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 50～2,000 µg/プレート(+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO-K1) 細胞 | 10.6～177 µg/mL (+/-S9) | 陽性 ¹⁾ |
| <i>in vitro</i> <i>in vivo</i> | UDS 試験 | SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹) | ①5,000 mg/kg 体重 (投与 3、12 及び 24 時間後 と殺) ②1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (投与 12 時間後と殺) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス (骨髄細胞) (一群各 4 匹、性別不明) | 300、1,000、5,000 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) | ①雄：5,000 mg/kg 体重 雌：4,400 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 6、12、24 及び 48 時間 後と殺) ②1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重(投与 24 時間後と 殺) | 陰性 |

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1)代謝活性化系存在下で陽性

3
4
5

6 14. その他の試験

7 (1) 貧血発現検討試験（ラット）

8 フルミオキサジンによる貧血誘発メカニズムを明らかにするために、SD ラッ
9 ト（一群雌 6 匹）に、フルミオキサジンを最長 37 日間²混餌（原体：0、3,000
10 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量：0、179 及び 852 mg/kg 体重/日）投与する
11 試験が実施された。

12 いずれの投与群でも、RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 及び骨髄 M/E
13 比減少並びに赤芽球数増加が認められた。網状赤血球数は、いずれの投与群も投
14 与開始 5 日後までは減少したが、8 日後には対照群と同等となり、15 日後以降は
15 増加した。これらの変化に、3,000 及び 10,000 ppm 投与群で明らかな差は認め
16 られなかった。また、担鉄赤血球出現率がいずれの投与群においても経時的に増

² 10,000 ppm 投与群は 15 日間投与、3,000 ppm 投与群は 37 日間投与

1 加したが、この変化は 10,000 ppm 投与群より 3,000 ppm 投与群で明瞭であった。
2 10,000 ppm 投与群では血中の鉄増加が認められた。投与開始 15 日後までは、両
3 投与群で肝比重量増加、脾絶対及び比重量増加が認められたが、投与開始 37 日
4 後の 3,000 ppm 投与群では、肝及び脾絶対及び比重量増加が認められた。3,000
5 ppm 投与群では尿中コプロポルフィリン及び赤血球中遊離プロトポルフィリン
6 (FEP) 増加が認められた (10,000 ppm 投与群では測定しなかった。)

7 以上より、フルミオキサジン投与によりラットで誘発された貧血は、鉄欠乏に
8 よるものではなく、ポルフィリン合成阻害によることが示唆された。尿中及び赤
9 血球中ポルフィリン濃度の増加から、ポルフィリンがヘモグロビンに変換されな
10 いことが示され、その結果、通常はヘモグロビン合成に用いられる鉄が、赤血球
11 に過剰に蓄積したと考えられた。(参照 6、7、10)

12 13 (2) Prottox 阻害種間比較試験 (ラット、マウス及びイヌ)

14 フルミオキサジンによる Prottox 阻害作用の動物種による差を検討するために、
15 SD ラット、ICR マウス又はビーグル犬 (いずれも雌) の肝臓から調製したミト
16 コンドリアを、フルミオキサジン存在下で 20 分間インキュベートする試験が実
17 施された。フルミオキサジン添加濃度は、ラット及びマウスで 10^{-10} ~ 10^{-5} M、イ
18 ヌで 10^{-9} ~ 10^{-4} M とした。

19 ラット、マウス及びイヌにおける Prottox の IC_{50} 値は、それぞれ 5.63、10.6
20 及び 384 nM であったことから、フルミオキサジンの Prottox 阻害作用に対する
21 感受性は、ラット、マウス、イヌの順に高いと考えられた。(参照 10)

22 23 (3) 貧血発現種間比較試験 (ラット及びマウス)

24 フルミオキサジンによる貧血発現及び Prottox 阻害に関する種差を検討するた
25 めに、SD ラット (一群雌 6 匹) 又は ICR マウス (一群雌 6 匹) に、フルミオキ
26 サジンを 15 日間混餌 (原体:ラット:0 及び 3,000 ppm、マウス:0 及び 7,000
27 ppm) 投与する試験が実施された。平均検体摂取量は、ラットで 336 mg/kg 体
28 重/日、マウスで 1,200 mg/kg 体重/日であった。

29 ラットでは、検体投与群で RBC、Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少並
30 びに網状赤血球数、赤芽球数、担鉄赤血球数及び FEP 増加が認められたが、マ
31 ウスでは、検体投与群で FEP の軽微な増加が認められたほか、検体投与の影響
32 は認められなかった。

33 フルミオキサジン投与による貧血発現及び Prottox 阻害の指標である担鉄赤血
34 球数及び FEP 増加の程度については、ラット及びマウスで明らかな種差がある
35 と考えられた。(参照 10)

36 37 (4) 貧血発現種間比較試験 (イヌ)

38 フルミオキサジンによる貧血発現及び Prottox 阻害に関する種差を検討するた

めに、ビーグル犬（一群雌 2 匹）に、フルミオキサジンを 14 日間カプセル経口（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与する試験が実施された。

検体投与の影響は認められなかった。

ラット及びマウスを用いた試験の結果[14. (3)]と比較して、フルミオキサジン投与による貧血発現及び Protox 阻害の指標である担鉄赤血球数及び FEP 増加の程度については、ラット及びイヌで明らかな種差があると考えられた。（参照 10）

（5）経皮投与時と経口投与時の血中濃度比較及び経皮吸収率検討試験（ラット）

経皮投与時と経口投与時の血中濃度を比較し、また経皮吸収率を検討するため、SD ラット（一群雌 3 匹）に[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを単回経口（原体：0、1 及び 30 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与又は経皮（原体：0、200 及び 800 mg/kg 体重、6 時間）投与する試験が実施された。

経口投与群及び経皮投与群の血中薬物動態学的パラメータは表 23 に示されている。経皮投与群では、投与 2 時間後まで、血中に放射能は検出されず、また T_{max} 後も放射能濃度は緩慢に減少したため、 $T_{1/2}$ は計算されなかった。

経皮投与群では、投与開始後 48 時間で、尿、糞及びカーカス³に存在した放射能濃度は、200 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 0.7、3.1 及び 0.1% TAR、800 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 1.2、6.5 及び 0.3% TAR であった。これらの値と、血液中放射能濃度より、投与後 48 時間の経皮吸収率は、200 mg/kg 体重投与群で 4.0% と、800 mg/kg 体重投与群で 8.3% と算出された。（参照 5～7、10）

表 23 血中薬物動態学的パラメータ

| 投与方法 | 経口投与 | | 経皮投与 | |
|------------------|------|------|------|------|
| | 1 | 30 | 200 | 800 |
| 投与量 (mg/kg 体重) | 1 | 30 | 200 | 800 |
| T_{max} (hr) | 2 | 2 | 6 | 24 |
| C_{max} (µg/g) | 0.24 | 1.87 | 0.48 | 1.96 |
| $T_{1/2}$ (hr) | 17.3 | 23.1 | — | — |

注) —：計算されず

（6）経皮吸収試験（妊娠ラット）

SD ラット（一群雌 3 匹）の妊娠 13 日に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを経皮（原体：0 及び 100 mg/kg 体重、6 時間）投与する経皮吸収試験が実施された。

投与開始 2、6、24 及び 48 時間後の、皮膚内（皮膚投与部位）における放射能濃度は、それぞれ 3.4、4.1、2.0 及び 1.1% TAR であった。尿、糞及び組織（血液、腎臓、肝臓、胎児及びカーカス）における放射能濃度は、投与開始 2 及び 6 時間後には合計で 1% TAR 以下であったが、投与開始 48 時間後にはそれぞれ 0.8、

³ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

4.4 及び 0.6%TAR であった。これらの合計から、投与後 48 時間の経皮吸収率は 6.9%と算出された。（参照 6、7、10）

（7）胎盤透過性試験（ラット及びウサギ）

SD ラット（一群雌 4 匹）及び日本白色種ウサギ（一群雌 2 匹）の妊娠 12 日に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを単回経口（原体：0 及び 30 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与する胎盤透過性試験が実施された。また、代謝物同定・定量のために、SD ラット（一群雌 15 匹）及び日本白色種ウサギ（一群雌 7 匹）の妊娠 12 日に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを単回経口（原体：0 及び 30 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与する試験も実施された。

投与後 24 時間で、尿及び糞中にラットで 76.6%TAR（尿及び糞中にそれぞれ 21.7 及び 54.9%TAR）、ウサギで 30.2%TAR（尿及び糞中にそれぞれ 12.0 及び 18.3%TAR）排泄された。

投与 24 時間後までの母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度は表 24 に示されている。胎児における放射能透過率（胎児組織中放射能濃度/母動物血漿中放射能濃度）は、ラットでは 21～26%、ウサギでは 9～14%であった。

ラットにおいては、糞中ではフルミオキサジンが最も多い成分（38.4%TAR）であり、主要代謝物は M7（3.1%TAR）であった。尿中ではフルミオキサジンは 0.2%TAR であり、主要代謝物は M16（3.4%TAR）であった。その他尿及び糞中には、M5、M8、M10、M15 及び M17 が存在した（0.3～2.4%TAR）。

ウサギにおいては、糞中ではフルミオキサジンが最も多い成分（12.3%TAR）であり、その他の代謝物はいずれも 0.5%TAR 以下であった。尿中にはフルミオキサジンは検出されず、主要代謝物は M17（2.3%TAR）であった。M17 以外、1%TAR を超える代謝物は存在しなかった。（参照 6、7、10）

表 24 投与 24 時間後までの母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

| 動物種 | ラット | | | ウサギ | | |
|----------------|------|------|------|-----|-----|-----|
| | 2 | 4 | 24 | 2 | 4 | 24 |
| 投与後の時間 (時間) | | | | | | |
| 血漿 | 3.14 | 2.96 | 0.50 | 1.5 | 1.7 | 0.8 |
| 羊水 | 1.14 | 1.46 | 0.33 | 0.2 | 0.2 | 0.3 |
| 胎児 | 0.67 | 0.78 | 0.12 | 0.1 | 0.2 | 0.1 |

（8）胎盤透過性試験（ラット及びマウス）

SD ラット（一群雌 4 匹）の妊娠 12 日及び ICR マウス（一群雌 4 匹）の妊娠 10 日に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを単回経口（原体：0 及び 30 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与する胎盤透過性試験が実施された。

投与後 24 時間で、尿及び糞中にラットで 79.7%TAR（尿及び糞中にそれぞれ

1 18.8 及び 60.9%TAR)、マウスで 95.8%TAR (尿及び糞中にそれぞれ 22.9 及び
2 72.9%TAR) 排泄された。

3 母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度の最大値は表 25 に示されている。
4 ラットでは投与 1～2 時間後に、マウスでは投与 1 時間後に最大値に達した。胎
5 児における放射能透過率 (胎児組織中放射能濃度/母動物血漿中放射能濃度) は、
6 ラットでは 38%、マウスでは 19%であった。

7 ラット及びマウスの糞中では、フルミオキサジンが最も多い成分 (ラット及び
8 マウスでそれぞれ 40 及び 37%TAR) であったが、尿中にはフルミオキサジンは
9 検出されなかった。マウス及びラットで、排泄物中の代謝物の種類に差は認めら
10 れず、主要代謝物は M5 及び M8 であった。(参照 6、7)

11
12 表 25 母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度の最大値 (µg/g)

| 動物種 | ラット | マウス |
|-----|------|------|
| 血漿 | 2.80 | 9.07 |
| 羊水 | 1.19 | 4.80 |
| 胎児 | 1.05 | 1.72 |

13
14 **(9) 発生毒性臨界期検索試験 (ラット)**

15 ラットを用いた発生毒性試験及び発生経皮毒性試験[12. (2) 及び(4)]において、
16 フルミオキサジン投与により、胚・胎児死亡率増加、心室中隔欠損等の心血管系
17 異常の増加が認められた。これらの毒性が、妊娠期間中のどの時期に投与した場
18 合に最も強く発現するのか (臨界期) 検討するために、SD ラット (一群雌 4～5
19 匹) の妊娠 11～15 日のいずれか 1 日に、フルミオキサジンを単回経口 (原体：
20 0 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC) 投与する試験が実施された。

21 母動物の死亡例は認められなかった。いずれの投与群も、胚・胎児死亡、胎児
22 低体重及び心室中隔欠損が誘発されたが、胚・胎児死亡率及び心室中隔欠損発現
23 率が最も高かったのは、妊娠 12 日投与群であり、胎児体重は同群で最も低かつ
24 た。(参照 5～7、10)

25
26 **(10) 発生毒性病理組織検査**

27 フルミオキサジン投与により誘発される心室中隔欠損が、胚への直接的作用に
28 よるものか、間接的作用によるものか検討するために、SD ラット (一群雌 1～4
29 匹) 又は日本白色種ウサギ (一群雌 2 匹) に、両動物種において発生段階がほぼ
30 一致し、ラット胎児に影響を及ぼした妊娠 12 日に、フルミオキサジンを単回経
31 口 (原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC) 投与する試験が実施さ
32 れた。

33 ラットの投与群では、投与 36 時間後より胚死亡が認められ、投与 48 時間後に

1 は胚死亡率が 93%に達した。ラット胚では、ミトコンドリア損傷（ミトコンドリア
2 ア拡張及び鉄沈着）を伴う赤芽球への鉄沈着の増加が、投与 12 時間後以降認め
3 られた。また、投与 12 時間後以降に赤芽球変性が、24 時間後以降に赤血球貪食
4 及び肝類洞血管拡張等が、36 時間後以降心室壁菲薄化等の心臓の変化が認めら
5 れた。

6 ウサギでは、検体投与の影響は認められなかった。

7 以上より、ラットではフルミオキサジン投与により胚におけるポルフィリン合
8 成が阻害された結果、赤芽球への鉄蓄積が生じたと考えられた。また、赤芽球の
9 変性が誘発され、変性した赤芽球が肝で貪食されることにより重篤な貧血が生じ、
10 貧血の代償性反応として心拍出量が増加することによって、心臓に変化が生じた
11 と考えられた。したがって、フルミオキサジン投与によってラット胚・胎児に誘
12 発される心室中隔欠損は、心臓への直接的な障害性の作用によるものではなく、
13 ヘム合成阻害によって胚・胎児に生じた貧血が原因であると考えられた。（参照
14 6、7、10）

15 16 (11) 発生毒性発現メカニズム

17 フルミオキサジン投与により胎児死亡、奇形（心室中隔欠損等）及び発育遅延
18 が誘発されるメカニズムを検討するために、SD ラット（対照群：一群雌 7～8
19 匹、投与群：8～18 匹）の妊娠 12 日に、フルミオキサジンを単回経口（原体：0
20 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与し、経口的に胚・胎児を観察す
21 る試験が実施された。

22 妊娠 14 日までは、胚・胎児死亡率に検体投与の影響は認められなかったが、
23 妊娠 15 日に死亡率が増加し、妊娠 20 日まで同等の値で推移した。したがって、
24 胚・胎児死亡は妊娠 15 日（投与 72 時間後）までに発現し、その時点で死亡しな
25 かった胚・胎児は妊娠末期まで生存すると考えられた。

26 心肥大の発現は妊娠 14 及び 15 日が最大であったが、16 日以降は、心臓を外
27 表からは明確に観察できなかつたため、肥大の程度は確認できなかつた。妊娠
28 14 日より浮腫が発現し、妊娠 15 及び 16 日に発現率が最大であった。

29 心室間孔の閉鎖は、対照群では妊娠 16 日、投与群では妊娠 17 日に始まったが、
30 投与群では閉鎖した胎児の割合が低く、妊娠 20 日でも 57.7%（対照群 95.2%）
31 であった。

32 胚・胎児血液中の RBC 及び Hb は、妊娠 13～16 日に顕著に減少（対照群の
33 38～53%）し、血清中 TP は妊娠 15～16 日に顕著に減少（対照群の 46～53%）
34 した。

35 妊娠 17 日以降に化骨遅延が認められ、妊娠 20 日には波状肋骨及び肩甲骨湾曲
36 等の異常が発現したが、血中 TP 減少に伴う変化であると考えられた。

37 以上より、フルミオキサジン投与により、最初に現れる影響は、RBC 及び Hb
38 の減少であり、多くの赤血球が一度に損傷されたことが示唆された。その結果生

1 じた貧血に対応するため、心肥大及び浮腫が生じたことが、胎児死亡又は心室間
2 孔閉鎖不全を引き起こし、循環異常によって生じた血清中 TP 減少が骨格奇形を
3 引き起こしたと考えられた。（参照 10）

4 5 **（1 2）ProtoIXの蓄積性の種間比較試験①（ラット及びウサギ）**

6 フルミオキサジンによる Protox 阻害の結果生じる ProtoIXの蓄積性の種差を
7 検討するために、SD ラット（一群雌 2～4 匹）又は日本白色種ウサギ（一群雌 2
8 ～3 匹）の妊娠 12 日に、フルミオキサジンを単回経口（原体：0 及び 1,000 mg/kg
9 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与する試験が実施された。

10 ラットでは、投与群胚で、投与 2 時間後以降 ProtoIXの濃度が経時的に増加し、
11 投与 12 時間後に最高値（対照群の約 130 倍）に達した。その後濃度は速やかに
12 減少し、投与 24 時間後には投与 2 時間後と同等となった。投与群母動物の肝臓
13 でも、投与 2 時間後以降 ProtoIXの濃度増加が認められたが、投与 12 時間後ま
14 でほぼ同等の値であり、投与 18 時間後以降減少した。母動物の肝臓 ProtoIX濃
15 度は、最大値で対照群の約 11 倍であった。

16 ウサギの胚及び母動物では、ProtoIXの濃度は試験期間中、非常に低い、又は
17 定量限界未満であった。（参照 6、7、10）

18 19 **（1 3）ProtoIXの蓄積性の種間比較試験②（ラット及びウサギ）**

20 フルミオキサジンによる Protox 阻害の結果生じる ProtoIXの蓄積性の種差を
21 検討するために、SD ラット（一群雌 3～5 匹）又は日本白色種ウサギ（一群雌 2
22 ～3 匹）の妊娠 10～15 日のいずれか 1 日に、フルミオキサジンを単回経口（原
23 体：ラット：0 及び 400 mg/kg 体重/日、ウサギ：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、
24 溶媒：0.5%MC）投与する試験が実施された。

25 ラットでは、投与群胚における検体投与 14 時間後の ProtoIX濃度は、いずれ
26 の投与日でも対照群より増加しており、特に、妊娠 11 及び 12 日投与群で最大値
27 （対照群に比べ 69～84 倍）を示した。母動物における検体投与 14 時間後の Proto
28 IX濃度は試験期間中、対照群と同等であった。

29 ウサギの胚及び母動物では、ProtoIXの濃度は試験期間中、非常に低い、又は
30 定量限界未満であった。

31 ラットにおいて、ProtoIX蓄積が誘発される時期は、ラットにおける胚・胎児
32 毒性誘発時期とよく一致していると考えられ、Protox の活性を抑制しての Proto
33 IX蓄積と胎児毒性誘発が関連していることが示唆された。

34 （参照 6、7、10）

35

1 (14) 肝及び胚組織中 Protox 阻害種間比較試験（ラット及びウサギ）

2 フルミオキサジン及び関連化合物（S-23121 及び S-23031⁴）による組織中
3 Protox 阻害作用の種差及び化合物による差を検討するために、非妊娠 SD ラット
4（雌）及び NZW ウサギ（雌）の肝臓並びに SD ラット（雌）及び NZW ウサギ
5 の妊娠 12 及び 15 日胚から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン及び関
6 連化合物存在下でインキュベートする試験が実施された。フルミオキサジン及び
7 S-23121 の添加濃度は 10^{-10} ～ 10^{-5} M と、S-23031 の添加濃度は 10^{-9} ～ 10^{-4} M と
8 し、インキュベート時間は肝ミトコンドリアで 20 分、胚ミトコンドリアで 30
9 分とした。

10 いずれの組織でも、Protox の最高反応速度はウサギよりラットで高値であった。

11 ラット及びウサギの各組織での Protox 活性に対する IC₅₀ 値は表 26 に示され
12 ている。

13 Protox 活性阻害能は、フルミオキサジン、S-23121、S-23031 の順に高かった。
14 いずれの化合物も、ウサギよりラットで、Protox 活性を強く阻害した。胚及び成
15 体の肝臓では、いずれの化合物でも、Protox 活性阻害作用に対する感受性は同等
16 であった。したがって、成体の肝臓を用いて、胎児の Protox 活性に対する作用
17 を検討することが可能であることが示唆された。（参照 6、7、10）

18
19 表 26 ラット及びウサギの各組織における Protox 活性の IC₅₀ 値（ μ M）

| | ラット | | | ウサギ | | |
|----------|-------|--------------|--------------|-------|--------------|--------------|
| | 肝臓 | 妊娠 12 日 胚 | 妊娠 15 日 胚 | 肝臓 | 妊娠 12 日 胚 | 妊娠 15 日 胚 |
| フルミオキサジン | 0.008 | 0.012 | 0.006 | 0.052 | 0.095 | 0.308 |
| S-23121 | 0.011 | 0.047 | 0.020 | 1.56 | 6.49 | 1.27 |
| S-23031 | 0.793 | 0.344 | 0.204 | 4.75 | 5.92 | 5.09 |

20
21 (15) 肝組織中 Protox 阻害種間比較試験（ヒト、ラット及びウサギ）

22 フルミオキサジンによる肝組織中 Protox 阻害作用の種差を検討するために、
23 ヒト（成人女性、脳死患者 6 名）、SD ラット（雌）及び NZW ウサギ（雌）の
24 肝臓から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン存在下で 20 分間インキ
25 ュベートする試験が実施された。フルミオキサジンの添加濃度は、ヒトで 10^{-9} ～
26 10^{-4} M と、ラット及びウサギで 10^{-10} ～ 10^{-5} とした。

27 ヒト肝臓における Protox の最高反応速度は、ラットとほぼ同等であった。

28 ヒト、ラット及びウサギにおける Protox 活性に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 17.3、
29 7.15 及び 138 nM であり、フルミオキサジンの Protox 活性阻害作用に対する感
30 受性は、ラット、ヒト、ウサギの順に高いと考えられた。（参照 6、7、10）

⁴ S-23121：一般名フルミプロピン、S-23031：一般名フルミクロラックペンチル

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

発生毒性発現機構を検討した試験[14. (9)～(15)]より、ラットでは、フルミオキサジン投与によって、胚・胎児 Protox 活性が阻害され、胚のヘム合成が抑制されることで引き起こされる貧血が、胚・胎児死亡、心室中隔欠損、波状肋骨等を誘発すると考えられた。

ウサギでは、胎児に検体投与の影響は認められなかった。フルミオキサジンの Protox 活性阻害作用は、ウサギと比較して、ラットにおいて強く発現した。また、Protox 活性阻害の結果生じると考えられる ProtoIX が、ラット胚・胎児では顕著に蓄積が認められたが、ウサギでは蓄積は認められなかったことから、発生毒性の種差は Protox 活性阻害の差が関与していることが示唆された。

なお、フルミオキサジンの Protox 活性阻害作用に対し、ヒトはラットより感受性が低く、ウサギより高かった。（参照 10）

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルミオキサジン」の食品健康影響評価を実
3 施した。

4 ¹⁴C で標識したフルミオキサジンを用いたラットにおける動物体内運命試験の結
5 果、フルミオキサジンは、低用量では投与 4 時間後、高用量では投与 8～16 時間後
6 に C_{max} に達した。吸収率は 80.4～85.1%と算出された。排泄は速やかであり、投
7 与後 2 日間で、93.2～101%TAR が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は、胆
8 汁を介した糞中であつた。体内では、消化管、肝臓及び腎臓に比較的多く分布した。
9 排泄物中には、高用量群では未吸収のフルミオキサジンが 46.2～65.9%TAR 存在
10 したが、低用量群の糞中、尿、胆汁及び組織中には、ごく少量であつた。

11 ¹⁴C で標識したフルミオキサジンの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、
12 10%TRR を超えて検出された代謝物は M1 及び M8 であつた。

13 ¹⁴C で標識したフルミオキサジンを用いた植物体内運命試験の結果、土壌処理し
14 たフルミオキサジンの植物体への移行はごく僅かであると考えられた。植物体内で
15 フルミオキサジンは広範に代謝され、10%TRR を超える代謝物としてだいで
16 M20 が認められた。

17 フルミオキサジン及び M20+M20 抱合体を分析対象化合物として作物残留試験
18 が実施された。フルミオキサジン及び M20+M20 抱合体は、いずれも定量限界未満
19 であつた。

20 各種毒性試験結果から、フルミオキサジン投与による影響は主に血液（貧血等）
21 及び肝臓（肝細胞肥大、重量増加等）に認められた。発がん性及び生体にとって問
22 題となるような遺伝毒性は認められなかつた。

23 2 世代繁殖試験では、最小毒性量を大きく上回る用量で交尾率及び出産率が低下
24 した。

25 発生毒性試験において、ラット胎児に心室中隔欠損を含む心血管系の奇形及び肩
26 甲骨湾曲等の骨格奇形が認められた。これらの奇形の発生機序検討試験の結果、奇
27 形は、フルミオキサジンの胎児に対する直接の傷害性を示すものではなく、フルミ
28 オキサジン投与によって胎児に引き起こされた重篤な貧血の結果、胎児における心
29 拍出量が増加することにより心臓に変化が生じたものと考えられた。また、循環障
30 害によって血中 TP が減少したことが、骨格の奇形の原因であると考えられた。し
31 かし、胎児貧血にかかわるフルミオキサジンのヒトに対する活性は、ラットとウサ
32 ギ（発生毒性が認められていない）との中間に位置すること及び食品由来による摂
33 取量が十分低いと考えられることから、食品由来の摂取によってヒトに奇形の生じ
34 る可能性はないと考えられた。

【事務局より】

第 26 回総合評価第二部会（2008 年 12 月 22 日）の催奇形性に関して、ヒトへの外挿性について議論された結果、下線の様な記載になっており、幹事会の意見も求めることとされました。書きぶりについてご検討ください。

1 各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルミオキサジン
2（親化合物のみ）と設定した。

【事務局より】

畜産動物を用いた動物体内運命試験において 10%TRR 以上検出された M1 及び M8 について、ラットの代謝試験[1.(3)]における主要代謝物としては整理されておりませんが、いずれの代謝物もラットで検出されており、M1 は環状イミドの開裂、M8 はシクロヘキセン環の水酸化と、主要な代謝経路で生成する代謝物であると考えられましたので、暴露評価対象物質とはしませんでした。代謝物の取り扱いについてご検討ください。

【上路専門委員より】

暴露評価代謝物の選定及びその理由を了解します。

【小澤専門委員より】

暴露評価対象物質に関して、ラット体内で検出されている M1、M8 を対象としないという事務局案に賛成します。

3
4 各試験の無毒性量等は表 27 に示されている。

5 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、
6 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.8 mg/kg 体重/日であったこと
7 から、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.018 mg/kg 体重/日を一日摂取
8 許容量（ADI）と設定した。

| | | |
|---|--------------|------------------|
| 9 | ADI | 0.018 mg/kg 体重/日 |
| | （ADI 設定根拠資料） | 慢性毒性/発がん性併合試験 |
| | （動物種） | ラット |
| | （期間） | 2 年間 |
| | （投与方法） | 混餌 |
| | （無毒性量） | 1.8 mg/kg 体重/日 |
| | （安全係数） | 100 |

10
11 暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認する
12 こととする。

13
14
15

1

表 27 各試験における無毒性量

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | |
|-----|-------------------------------|--|---|---|---|---|
| | | | 米国 | 豪州 | 食品安全委員会 農薬専門調査会 | 参考 (農薬抄録) |
| ラット | 90 日間 亜急性 毒性試験 ① | 0、30、300、 1,000、3,000 ppm ----- 雄：0、1.9、19.3、 65.0、196 雌：0、2.2、22.4、 72.9、218 | 雄：65.0 雌：72.9 | 雄：19 雌：22 雌雄：貧血症状 | 雄：19.3 雌：2.2 雄：Hb、MCV、MCH 及びMCHC減少 等 雌：MCV及びMCH 減少等 | 雄：19.3 雌：2.2 雄：Hb、MCV、MCH 及びMCHC減少 等 雌：MCV及びMCH 減少等 |
| | 90 日間 亜急性 毒性試験 ② | 0、30、300、 1,000、3,000 ppm ----- 雄：0、2.3、21、 70、244 雌：0、2.2、22、 72、230 | 雄：69.7 雌：71.5 雌雄：MCV減少等 | 雄：21 雌：22 雌雄：MCV減少等 | / | / |
| | 2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 | 0、50、500、 1,000 ppm ----- 雄：0、1.8、18.0、 36.5 雌：0、2.2、21.8、 43.6 | 雄：1.8 雌：2.2 雌雄：脾髄外造血亢進 (発がん性は認めら れない) | 雄：1.8 雌：2.2 雌雄：脾髄外造血亢進 (発がん性は認めら れない) | 雄：1.8 雌：2.2 雌雄：脾髄外造血亢進 (発がん性は認めら れない) | 雄：1.8 雌：2.2 雌雄：脾髄外造血亢進 (発がん性は認めら れない) |
| | 2 世代 繁殖試験 | 0、50、100、200、 300 ppm ----- P雄：0、3.2、6.3、 | 親動物 雄：12.7 雌：15.1 | 親動物及び繁殖能 P雄：5.2～10.7 P雌：6.0～10.9 | 親動物及び繁殖能 P雄：6.3 P雌：15.1 | 親動物及び繁殖能 P雄：12.7 P雌：15.1 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | |
|-----|------------|---|--|--|---|--|
| | | | 米国 | 豪州 | 食品安全委員会 農薬専門調査会 | 参考 (農薬抄録) |
| | | 12.7、18.9 P雌:0、3.8、7.6、 15.1、22.7 F1 雄:0、3.7、 7.5、15.0、22.4 F2 雌:0、4.3、 8.5、17.2、25.6 | <p>児動物 雄:6.3 雌:7.6</p> <p>親動物:膈周囲赤色物 質、体重増加抑 制等</p> <p>児動物:低体重、生存 率減少 (繁殖能に対する影 響は認められない)</p> | <p>F₁ 雄:5.4~16.0 F₁ 雌:6.5~16.2</p> <p>児動物 P 雄:10.2~21.6 P 雌:12.1~21.5 F₁ 雄:10.7~32.5 F₁ 雌:12.7~32.3</p> <p>親動物 雌雄:体重増加抑制等</p> <p>児動物:哺育期間中生 存率減少</p> <p>繁殖能: 交尾率減少、 出産生児数減 少</p> | <p>F₁ 雄:7.5 F₁ 雌:17.2</p> <p>児動物 P 雄:6.3 F₁ 雄:7.5 P 雌:7.6 F₁ 雌:8.5</p> <p>親動物 雄:精巣上体絶対及び 比重量減少 雌:体重増加抑制等</p> <p>児動物:低体重等</p> <p>繁殖能 雄:交尾率減少傾向 雌:出産率減少</p> | <p>F₁ 雄:15.0 F₁ 雌:17.2</p> <p>児動物 P 雄:6.3 F₁ 雄:7.5 P 雌:7.6 F₁ 雌:8.5</p> <p>親動物 雄:精巣上体絶対及び 比重量減少 雌:体重増加抑制等</p> <p>児動物:低体重等</p> <p>繁殖能 雄:交尾率減少傾向 雌:出産率減少</p> |
| | 発生毒性 試験 | 0、1、3、10、30 | <p>母動物:30 胎児:3</p> <p>母動物:毒性所見なし 胎児:心室中隔欠損等</p> | <p>母動物:30 胎児:3</p> <p>母動物:毒性所見なし 胎児:心室中隔欠損等</p> | <p>母動物:30 胎児:3</p> <p>母動物:毒性所見なし 胎児:心室中隔欠損等</p> | <p>母動物:30 胎児:10</p> <p>母動物:毒性所見なし 胎児:心室中隔欠損等</p> |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | |
|-----|----------------------|---|--|--|--|--|
| | | | 米国 | 豪州 | 食品安全委員会 農薬専門調査会 | 参考 (農薬抄録) |
| マウス | 28 日間 亜急性 毒性試験 | 0、1,000、3,000、 10,000 ppm ----- 雄：0、152、420、 1,370 雌：0、164、482、 1,700 | 雄：152 雌：165 雌雄：肝絶対及び比重 量増加 | 雄：1,370 雌：1,700 雌雄：毒性所見なし | | |
| | 18 か月間 発がん性 試験 | 0、300、3,000、 7,000 ppm ----- 雄：0、31.1、315、 754 雌：0、36.6、346、 859 | 雄：754 雌：859 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない) | 雄：31.1 雌：36.6 雌雄：肝細胞肥大等 (発がん性は認めら れない) | 雄：31.1 雌：36.6 雌雄：肝細胞肥大等 (発がん性は認めら れない) | 雄：31.1 雌：36.6 雌雄：肝細胞肥大等 (発がん性は認めら れない) |
| ウサギ | 発生毒性 試験 | 0、300、1,000、 3,000 | 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない) | 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない) | 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない) | 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない) |
| イヌ | 90 日間亜急 性毒性試験 | 0、10、100、 1,000 | 雌雄：10 雌雄：ALP、T.Chol 及び PL 増加 | 雌雄：10 雌雄：ALP、T.Chol 及び PL 増加 | 雌雄：100 雌雄：ALP、T.Chol 及び PL 増加 | 雌雄：10 雌雄：ALP、T.Chol 及び PL 増加 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | |
|-----------------|-------------------|---------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | | | 米国 | 豪州 | 食品安全委員会 農薬専門調査会 | 参考 (農薬抄録) |
| | 1年間 慢性毒性 試験 | 0、10、100、 1,000 | 雌雄：100 雌雄：肝絶対及び比重量増加、ALP 増加 | 雌雄：10 雌雄：ALP 増加等 | 雌雄：10 雌雄：ALP 増加等 | 雌雄：10 雌雄：ALP 増加等 |
| ADI(cRfD) | | | NOAEL：1.8 UF：100 cRfD：0.02 | NOAEL：3 SF：1,000 ADI：0.003 | NOAEL：1.8 SF：100 ADI：0.018 | NOAEL：1.8 SF：100 ADI：0.018 |
| ADI(cRfD)設定根拠資料 | | | ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 | ラット発生毒性試験 | ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 | ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 |

1 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：1日摂取許容量 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量

2 1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

3 -：無毒性量は設定できなかった。

4

1 <別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

| 記号 | 略称 | 化学名 |
|-----|------------------|--|
| M1 | 482-HA | <i>N</i> [7-fluoro-3-oxo-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxiazin-6-yl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalamic acid |
| M2 | SAT-482 | 6-(<i>cis</i> -1,2-cyclohexanedicarboximido)-7-fluoro-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one |
| M5 | 3-OH-S-53482 | 7-fluoro-6-(3-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one |
| M7 | 3-OH-S-53482-SA | 7-fluoro-6-(1-sulfo-3-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one |
| M8 | 4-OH-S-53482 | 7-fluoro-6-(4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one |
| M9 | 4-OH- SAT-482 | 7-fluoro-6-(4-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one |
| M10 | 4-OH-S-53482-SA | 7-fluoro-6-(1-sulfo-4-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one |
| M11 | 482-CA | 2-[7-fluoro-3-oxo-6-(3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-4-yl]propionic acid |
| M12 | IMOXa | 7-fluoro-6-(3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxiazin-3(4 <i>H</i>)-one |
| M13 | 482-PHO | <i>N</i> (2-propynyl)-4-[4-carboxy-3-fluoro-2-(3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-2-butenylidene]-azetidine-2-one |
| M14 | PHO-HA | <i>N</i> (2-propynyl)-4-[4-carboxy-3-fluoro-2-(2-carboxy-1-cyclohexenecarbonylamino)-2-butenylidene]-azetidine-2-one |
| M15 | 3-OH-S-53482A-SA | 5-fluoro-2-(2-propynylamino)-4-(1-sulfo-3-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)phenoxyacetic acid |
| M16 | APF | 6-amino-7-fluoro-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one |
| M17 | Ac-APFA | 4-acetylamino-5-fluoro-2-(2-propynylamino)phenoxyacetic acid |
| M18 | Δ^1 -TPA | 3,4,5,6-tetrahydrophthalic anhydride |
| M19 | THPA | 3,4,5,6-tetrahydrophthalic acid |
| M20 | 1-OH-HPA | 1-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboxylic acid |
| M21 | アジピン酸 | adipic acid |

2

3

1 <別紙 2 : 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|--|
| ACh | アセチルコリン |
| A/G 比 | アルブミン/グロブリン比 |
| ai | 有効成分量 |
| Alb | アルブミン |
| 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 |
| Bil | ビリルビン |
| BUN | 血液尿素窒素 |
| ChE | コリンエステラーゼ |
| C _{max} | 最高濃度 |
| D.Bil | 直接ビリルビン |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| FEP | 赤血球中遊離プロトポルフィリン |
| GGT | γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)) |
| Glob | グロブリン |
| Hb | ヘモグロビン量 (血色素量) |
| His | ヒスタミン |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| 5-HT | セロトニン |
| IC ₅₀ | 50%活性阻害濃度 |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 |
| 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 |
| M/E 比 | 顆粒系細胞/赤芽球系細胞比 |

| | |
|------------------|------------------------|
| Neu | 好中球数 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PL | リン脂質 |
| PLT | 血小板数 |
| ProtoIX | プロトポルフィリン IX |
| Protox | プロトポルフィリノーゲン IX オキシダーゼ |
| RBC | 赤血球数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| 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 |
| TP | 総蛋白質 |
| TRR | 総残留放射能 |
| WBC | 白血球数 |

1
2

1 <別紙 3 : 作物残留試験成績>

| 作物名 (分析部 位) 実施年 | 試 験 圃 場 数 | 使用 量 (g ai/ha) | 回 数 (回) | PH I (日) | 残留値 (mg/kg) | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------|--------------------|-------------|--------|--------|--------|-------------|-----|--------|--------|
| | | | | | フルミオキサジン | | | | M20+M20 抱合体 | | | |
| | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 大豆 (乾燥 子実) 2007 年度 | 1 | 50 ^{WD} G | 1 | 130 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | | | <0.005 | <0.005 |
| | 1 | | 1 | 119 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | | | <0.005 | <0.005 |
| いんげん まめ (乾燥 子実) 2009 年度 | 1 | 50 ^{WD} G | 1 | 90 | | | <0.01 | <0.01 | | | | |
| | 1 | | 1 | 90 | | | <0.01 | <0.01 | | | | |
| えだまめ (莢) 2010 年度 | 1 | 50 ^{WD} G | 1 | 69 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| | 1 | | 1 | 82 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| みかん* (果肉) 1997 年度 | 1 | 120 ^W DG | 3 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| | 1 | | | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| みかん* (果皮) 1997 年度 | 1 | 120 ^W DG | 3 | 14 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | | | | |
| | 1 | | | 14 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | | | | |
| なつみかん* (果実) 1997 年度 | 1 | 120 ^W DG | 3 | 15 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| | 1 | | | 15 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| ゆず* (果実) 1997 年度 | 1 | 120 ^W DG | 3 | 15 | | | <0.01 | <0.01 | | | | |
| | 1 | | | 14 | | | <0.01 | <0.01 | | | | |
| りんご* (果実) 1997 年度 | 1 | 120 ^W DG | 3 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| | 1 | | | 15 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| なし* (果実) 2000 年度 | 1 | 120 ^W DG | 3 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| | 1 | | | 13 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| ぶどう* (果実) 2000 年度 | 1 | 120 ^W DG | 3 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| | 1 | | | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |

2 WDG : 顆粒水和剤を用いた

3 ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した

4 ・* : PHI は大豆、いんげんまめ及びえだまめを除き、申請された使用方法における使用時期 (収
5 穫 21 日前まで) よりも短い。

6

1 <参照>

- 2 1 食品健康影響評価について（平成 15 年 7 月 1 日付、厚生労働省発第 0701012
3 号）
- 4 2 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正す
5 る件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 6 3 農薬抄録 フルミオキサジン（除草剤）（平成 19 年 4 月 23 日改訂）：住友化
7 学株式会社、一部公表
- 8 4 US EPA : Flumioxazin.Human Health Risk Assessment for the Proposed
9 Food Use of the Herbicide Flumioxazin on Pome Fuit, Stone Fruit, and
10 Strawberries (and for a Proposed Section 18 Exemption for Use on Alfalfa in
11 Arizona). (2006)
- 12 5 US EPA : Federal Register/Vol. 69, No. 62 ,16823~16832 (2004)
- 13 6 Australia APVMA : Evaluation of the new active FLUMIOXAZIN in the
14 product Pledge 500 WG Herbicide (2003)
- 15 7 Australia APVMA : FLUMIOXAZIN (2002)
- 16 8 Australia APVMA : RESIDUES EVALUATION REPORT ‘Flumioxazin’
17 (2007)
- 18 9 食品健康影響評価について（平成 20 年 6 月 17 日付、厚生労働省食安第 0617002
19 号）
- 20 10 農薬抄録 フルミオキサジン（除草剤）（平成 23 年 7 月 8 日改訂）：住友化
21 学株式会社、一部公表予定
- 22 11 フルミオキサジンの作物残留試験成績（えだまめ）：住友化学株式会社、2010
23 年、未公表
- 24 12 食品健康影響評価について（平成 23 年 11 月 15 日付、厚生労働省発食安 1115
25 第 6 号）
- 26 13 フルミオキサジン植物代謝試験（だいず）：住友化学株式会社、1993 年、未公
27 表

28
29