

資料3

(案)

農薬評価書

フルアジナム

2013年9月11日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット.....	12
(2) 畜産動物.....	17
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) いんげん(幼植物).....	18
(2) いんげん(成熟植物).....	19
(3) ぶどう①.....	19
(4) ぶどう②.....	19
(5) ぶどう③.....	20
(6) ばれいしょ①.....	20
(7) ばれいしょ②.....	20
(8) らっかせい.....	21
(9) りんご.....	22
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	22
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	23
(3) 土壌吸着試験.....	23
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験.....	24
(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液).....	24
(3) 水中光分解試験(自然水).....	24

1	(4) 水中光分解試験(自然水)	24
2	5. 土壌残留試験	25
3	6. 作物残留試験	25
4	7. 一般薬理試験	25
5	8. 急性毒性試験	26
6	(1) 急性毒性試験	26
7	(2) 急性神経毒性試験	28
8	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	28
9	10. 亜急性毒性試験	29
10	(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)	29
11	(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)	29
12	(3) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	30
13	(4) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)①	30
14	(5) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)②	30
15	(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	31
16	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
17	(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)	31
18	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	32
19	(3) 2 年間慢性毒性試験(ラット)	33
20	(4) 2 年間発がん性試験(マウス)①	34
21	(5) 2 年間発がん性試験(マウス)②	35
22	12. 生殖発生毒性試験	36
23	(1) 2 世代繁殖試験(ラット)	36
24	(2) 発生毒性試験(ラット)①	36
25	(3) 発生毒性試験(ラット)②	37
26	(4) 発生毒性試験(ウサギ)①<参考資料>	37
27	(5) 発生毒性試験(ウサギ)②	38
28	(6) 発達神経毒性試験(ラット)	38
29	13. 遺伝毒性試験	38
30	14. その他の試験	40
31	(1) 90 日間亜急性肝臓毒性試験及び 28 日間回復性試験(ラット)	40
32	(2) 腫瘍性病変の機序について	41
33	(3) 中枢神経毒性確認試験	41
34	(4) 網膜の機能及び形態の変化並びに回復性についての検討試験	45
35		
36	Ⅲ. 食品健康影響評価	47
37		
38	・別紙 1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	53

1	・ 別紙 2 : 検査値等略称	54
2	・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	55
3	・ 参照	64
4		
5		

1 <審議の経緯>

1990 年	4 月	10 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に通知）（経過措置）（参照 2）
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 3）
2006 年	7 月	4 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（適用拡大：らっきょう、食用ゆり等）
2006 年	9 月	4 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 0904007 号）、関係書類の接受（参照 4～8）
2006 年	9 月	7 日	第 158 回食品安全委員会（要請事項説明）
2006 年	11 月	27 日	第 1 回農薬専門調査会確認評価第二部会
2007 年	2 月	23 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 0223005 号）
2007 年	2 月	27 日	関係書類の接受（参照 9）
2007 年	3 月	8 日	第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007 年	11 月	20 日	追加資料受理（参照 10、11）
2008 年	2 月	19 日	第 11 回農薬専門調査会確認評価第二部会
2008 年	6 月	3 日	第 39 回農薬専門調査会幹事会
2008 年	6 月	26 日	第 244 回食品安全委員会（報告）
2008 年	6 月	26 日	から 7 月 25 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2008 年	9 月	4 日	第 253 回食品安全委員会
2008 年	9 月	26 日	インポートトレランス申請（とうがらし）
2008 年	10 月	3 日	追加資料受理（参照 12、13）
2009 年	6 月	4 日	追加資料受理（参照 14）
2009 年	9 月	30 日	第 27 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2013 年	1 月	8 日	追加資料受理（参照 15、16）
2013 年	1 月	18 日	第 23 回農薬専門調査会評価第三部会
2013 年	6 月	24 日	追加資料受理（参照 17）
2013 年	7 月	25 日	第 95 回農薬専門調査会幹事会
2013 年	8 月	27 日	第 28 回農薬専門調査会評価第三部会
2013 年	9 月	11 日	第 97 回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 12 月 20 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)	(2011 年 1 月 6 日まで)
寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）

小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2007 年 2 月 1 日から

* : 2009 年 7 月 9 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

1

(2012 年 6 月 30 日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2012 年 7 月 1 日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

* : 2011 年 1 月 13 日から

2

3 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
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
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
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
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

4

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子

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

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清

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

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***

松本清司
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

1

(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

(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
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博

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
永田 清
長野嘉介*

平塚 明
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
柳井徳磨
山崎浩史

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

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)

西川秋佳 (座長代理)

赤池昭紀

上路雅子

三枝順三

永田 清

長野嘉介

本間正充

松本清司

吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

津田修治

福井義浩

堀本政夫

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

桑形麻樹子

腰岡政二

根岸友恵

藤本成明

細川正清

本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

小野 敦

佐々木有

田村廣人

永田 清

八田稔久

増村健一

・ 評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

川口博明

代田真理子

玉井郁巳

根本信雄

森田 健

山手丈至

與語靖洋

1

2

＜第 23 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞

高木篤也

3

＜第 95 回農薬専門調査会評価幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾

林 真

4

5

＜第 28 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞

高木篤也

6

7

＜第 97 回農薬専門調査会評価幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾

林 真

要 約

N-フェニルピリジナミン骨格を有する殺菌剤である「フルアジナム」(CAS No. 79622-59-6)について、農薬抄録及び各種資料(米国、カナダ、豪州等)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(いんげん、りんご等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ及びラット)、慢性毒性/発がん性併合(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、フルアジナムによる影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)及び血液系(貧血)に認められた。

繁殖能に対する影響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、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められた。発生機序として、ラットの甲状腺腫瘍については、本剤が肝臓のミクロソーム UDPGT 活性を上昇させ、結果として T_4 レベルが低くなって TSH レベルが上昇し、甲状腺の細胞増殖促進及びろ胞上皮細胞肥大を引き起こした結果と考えられた。マウスの肝細胞腫瘍については、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用と細胞増殖促進作用により増加したものと考えられた。これらの発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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。

イヌを用いた慢性毒性試験及びマウスを用いた発がん性試験で、中枢神経系白質空胞化が認められた。原体と高純度標品を用いた試験から、空胞化への原体混在物 5 の関与が示唆された。また、メカニズム試験の結果、この白質空胞化は可逆的であり重篤なものではないと考えられた。

ラットを用いた発生毒性試験①において、最高用量群の胎児で小胎児、上顎裂、変形口蓋等の外表異常の発生頻度が有意に増加したが、これらを確認するために実施されたラットの発生毒性試験②では、胸骨分節の未骨化等の骨格変異が認められたものの、同様の所見は得られなかった。したがって、再現性に乏しいことから、これらの外表異常は本剤投与により直接的に誘発された奇形ではないと考えられた。さらに、ウサギを用いた発生毒性試験においては、奇形及び変異の増加は認められなかった。以上より、フルアジナムに催奇形性はないと考えられた。

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 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.38 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量は 3.82 mg/kg 体重/日であり、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の無毒性量は 1.9 mg/kg 体重/日、2 世代繁殖試験の無毒性量は 1.49 mg/kg 体重/日

1 であった。この差は用量設定の違いによるもので、ラットにおける無毒性量
2 は 1.49 mg/kg 体重/日と考えられ、一日摂取許容量 (ADI) の根拠には、イ
3 ヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1 mg/kg 体重/日が妥当と考えら
4 れた。

5 以上より、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1 mg/kg 体重/日を根拠
6 として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設
7 定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルアジナム

英名：fluazinam (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-クロロ-*N*-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)- α,α,α -トリフルオロ-2,6-ジニトロ-*p*-トルイジン

英名：3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine

CAS (No.79622-59-6)

和名：3-クロロ-*N*-[3-クロロ-2,6-ジニトロ-4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジナミン

英名：3-chloro-*N*-[3-chloro-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine

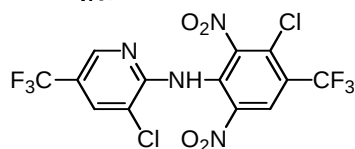
4. 分子式

$C_{13}H_4Cl_2F_6N_4O_4$

5. 分子量

465.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルアジナムは、1979 年に石原産業株式会社によって開発された *N*-フェニルピリジナミン骨格を有する殺菌剤である。孢子発芽、付着器形成及び菌糸伸長を阻害することにより、殺菌活性を示す。

我が国では 1990 年に初回農薬登録され、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：らっきょう、食用ゆり等）及びインポートトレランス申請（とうが

- 1 らし) がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定さ
- 2 れている。
- 3

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2006 年、2007 年、2009 年及び 2012 年）、米国資料（2002 年）、豪州資料（1993 年）、カナダ資料（2003 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 4～7、11、12、14、16）

各種運命試験[II. 1～4]は、フルアジナムのフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フルアジナム」という。）及びピリジン環 2 位及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フルアジナム」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）からフルアジナムに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。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 に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移①

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe- ^{14}C]フルアジナムを 0.5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 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、又は低用量で反復経口投与¹（雄のみ）し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

投与 2～8 時間後に $C_{\max}$ に達した後、高用量単回投与群の雌を除き、二相性の減衰を示した。（参照 4、11、14、16）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量		0.5 mg/kg 体重			50 mg/kg 体重	
投与方法		単回		反復	単回	
性別		雄	雌	雄	雄	雌
T _{max} (hr)		6	2	6	6	8
C _{max} (μg/g)		0.03	0.06	0.03	1.91	2.25
T _{1/2} (hr)	α 相	15.3	12.8	11.5	25.5	54.7
	β 相	73.3	74.7	72.9	61.3	
AUC (hr・μg/mL)		1.27	1.82	1.14	95.2	162

b. 血中濃度推移②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe- ^{14}C]フルアジナムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

¹ 非標識体を低用量で 1 日 1 回、14 日間連続経口投与後、標識体を低用量で単回経口投与（以下同じ。）

薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。
 排泄速度は、低用量群において二相性を示し、高用量群では 72 時間後までは
 一定であった。AUC は性別及び投与量による差は認められなかった。（参照
 14、16）

表 2 薬物動態学的パラメータ

投与量		0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)		6	6	8	10
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)		0.03	0.038	2.72	2.70
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	5.4	4.5	32	27
	β 相	42	39		
AUC ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$)		0.90	1.20	96.2	105

c. 吸収率

胆汁中排泄試験①～③[1. (1)④c. ～e.] から算出した吸収率は、28.9～48.6%で
 あった。（参照 4、11、14、16）

② 分布

a. 単回及び反復投与

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe- ^{14}C]フルアジナムを低用量で単回経口
 投与（雌雄）又は低用量で反復経口投与（雄のみ）し、体内分布について検討さ
 れた。

単回投与群の主要組織における放射能濃度は、雄ラットにおいて、血液、血漿、
 下垂体、肝臓、腎臓、腸間膜リンパ節、胃及び小腸では投与 1 時間後、白色脂肪
 では投与 24 時間後、他の組織では投与 6 時間後に $C_{\max}$ に達し、いずれの組織に
 おいても、その後減少した。雌ラットにおいて、白色脂肪では投与 24 時間後、
 他の組織では投与 6 時間後に $C_{\max}$ に達し、その後、経時的に減少した。

反復投与群（雄）において、血漿、血液、下垂体、肝臓、脾臓、腸間膜リンパ
 節、骨髓、胃及び小腸では投与 1 時間後、白色脂肪では投与 24 時間後、その他
 の組織では投与 6 時間後に $C_{\max}$ に達し、その後、経時的に減少した。

いずれの投与群においても、最も高い放射能濃度が認められたのは肝臓であり、
 $C_{\max}$ は単回投与群の雄で 0.82 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 0.39 $\mu\text{g/g}$ 、反復投与群（雄）で 0.67 $\mu\text{g/g}$
 であった。（参照 4、7、11、14、16）

b. 単回投与

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe- ^{14}C]フルアジナムを低用量又は高用量
 で単回経口投与し、体内分布について検討された。

主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。
 投与 168 時間後における組織中残留放射能は肝臓において高値であった。
 (参照 14、16)

表 3 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
5	雄	肝臓(0.014)、腎臓(0.008)、脂肪(0.003)、消化管(0.003)、生殖腺(0.002)、脾臓(0.002)、血液(0.001)
	雌	腎臓(0.013)、肝臓(0.013)、生殖腺(0.005)、脂肪(0.004)、心臓(0.004)、脾臓(0.003)、血液(0.003)
50	雄	肝臓(1.51)、腎臓(0.821)、消化管(0.242)、脂肪(0.230)、肺(0.144)、心臓(0.119)、脾臓(0.113)、カーカス ² (0.096)、骨(0.082)、生殖腺(0.073)、血液(0.066)
	雌	肝臓(1.07)、腎臓(0.864)、脂肪(0.435)、生殖腺(0.310)、心臓(0.284)、消化管(0.235)、肺(0.231)、脾臓(0.164)、カーカス(0.154)、筋肉(0.135)、脳(0.125)、血液(0.113)

b. 反復投与

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に、[phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量で反復経口投与し、体内分布について検討された。

主要組織における残留放射能濃度は、雌雄ともに消化管、脂肪及び肝臓で高かった。投与 24 時間後には、雄でそれぞれ 0.181、0.126 及び 0.097 μg/g、雌でそれぞれ 0.294、0.211 及び 0.107 μg/g 認められ、投与 168 時間後には雄でそれぞれ 0.003、0.011 及び 0.014 μg/g、雌でそれぞれ 0.003、0.006 及び 0.012 μg/g になった。（参照 14、16）

③ 代謝

a. 代謝①

Tif-RAI f ラット（一群雌 6 匹）に[phe-¹⁴C]フルアジナムを高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間に得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験①[1. (1)④c.] で得られた投与後 48 時間の胆汁を用いた代謝試験が実施された。

糞中からは、未変化のフルアジナムが 10.3%TAR 認められた。代謝物として、C(1%TAR)、D(4%TAR)、E(6%TAR)及び E のシステイン-硫酸抱合体である J(2%TAR)が同定された。

尿中代謝物は 15 種類認められたが、各成分の含有量はいずれも 0.5%TAR 以下であったため、詳細については分析されなかった。

胆汁中からは、E(1%TAR)、D の硫酸抱合体である G(1%TAR)、D のメルカプ

² 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）。

ツール酸抱合体である H(3%TAR)及び E のグルクロン酸抱合体である I(1%TAR)などが同定された。

フルアジナムの主要代謝経路は、ニトロ基の還元(C、D 及び E)とそれに続く抱合化及びフルアジナムのシステイン抱合とそれに続くニトロ基の還元と考えられた。(参照 4、11、14、16)

b. 代謝②

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた投与後 48 時間の糞及び尿並びに胆管カニューレを挿入した SD ラット（雌雄、匹数不明）に[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを高用量で単回投与して得られた投与後 48 時間の糞、尿及び胆汁を用いて、代謝試験が実施された。

糞中には、未変化のフルアジナムが低用量単回投与群で 2.1～7.6%TAR、反復投与群で 27.5～36.8%TAR、高用量群で 24.9～54.9%TAR 認められた。いずれの群においても、代謝物として D 及び E がそれぞれ 3.3～10.2%TAR 及び 0.99～7.46%TAR 認められた。尿中に未変化のフルアジナムは認められず、代謝物として E、H 及び I がそれぞれ 0.05～1.83%TAR 検出された。なお、低用量単回投与群の尿は、放射能が少なかったため分析されなかった。胆汁中にも未変化のフルアジナムは認められなかった。代謝物として H 及び I がそれぞれ 0.87～3.98%TAR 検出された。

代謝物のプロファイルに、投与量、投与回数、性別及び標識位置による違いはみられなかった。

フルアジナムの主要代謝経路は、ニトロ基の還元による D 及び E の生成とそれに続くグルクロン酸抱合化による I の生成と考えられた。また、フルアジナムのメルカプツール酸抱合体 (H) やシステイン抱合体 (J) が検出されたことから、GSH 抱合化反応も起こっていることが推察された。(参照 4、11、14、16)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄①

Tif-RAI f ラット（一群雌雄各 2 匹）に、[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

糞及び尿中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後速やかに排泄され、投与後 24 時間の糞及び尿中に 74.2～84.1%TAR が排泄された。主に糞中に排泄された。性差及び標識位置による差は認められなかった。(参照 4、11、14、16)

表 4 糞及び尿中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルアジナム				[pyr- ¹⁴ C]フルアジナム			
投与量	0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
投与後 24 時間	79.3	3.2	73.2	1.5	82.5	1.6	72.7	1.5
投与後 168 時間	>85.0	4.1	90.9	2.4	95.0	2.5	90.9	2.5

注) : 数値は各群雌雄計 4 匹の平均。ただし、0.5 mg/kg 体重投与群の糞は 1 匹の値。

b. 尿及び糞中排泄②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量又は高用量で単回経口投与、あるいは低用量で反復経口投与し、排泄試験が実施された。

糞及び尿中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後速やかに排泄され、投与後 24 時間の糞及び尿中に 79.1～92.9%TAR が排泄された。主に糞中に排泄された。(参照 4、11、14、16)

表 5 糞及び尿中排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重								50 mg/kg 体重			
投与方法	単回				反復				単回			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
投与後 24 時間	82.3	1.69	79.5	3.51	91.7	1.16	83.8	2.84	75.7	3.40	82.5	2.58
投与後 168 時間	93.9	2.16	88.8	4.32	93.5	1.36	100	3.52	94.2	3.97	91.6	3.26

c. 胆汁中排泄①

胆管カニューレを挿入した Tif-RAI f ラット（一群雌 4 匹）に、[phe-¹⁴C]フルアジナムを高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中にそれぞれ 2～18、39～68 及び 16～37%TAR が排泄された。この結果から、経口投与後腸管から吸収されたものの多くは、胆汁中へ排泄されると考えられた。(参照 4、11、14、16)

d. 胆汁中排泄②

胆管カニューレを挿入した SD ラット（雄、低用量群：一群 7 匹、高用量群：一群 6 匹）に [phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の糞、尿及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。(参照 11、14、16)

表 6 投与後 48 時間の糞、尿及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	0.5 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重
尿	2.23	1.21
糞	48.4	61.5
胆汁	33.9	25.0

e. 胆汁中排泄③

胆管カニユーレを挿入した SD ラット（雌雄各 6 匹）に[phe-¹⁴C]フルアジナムを 2 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の糞、尿及び胆汁中排泄率は表 7 に示されている。（参照 14、16）

表 7 投与後 72 時間の糞、尿及び胆汁中排泄率 (%TAR)

性別	雄	雌
尿	0.86	4.30
糞	47.9	49.3
胆汁	44.5	40.4

(2) 畜産動物

① ヤギ

泌乳ヤギ(品種:Alpine、Toggenburg 又は Nubian 種、一群各 1 匹)に、[phe-¹⁴C]フルアジナム 19.9 mg/日又は[pyr-¹⁴C]フルアジナム 19.5 mg/日を 4 日間連続でカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

本剤は主に糞中に排泄され、4 日間に採取された糞中に、[phe-¹⁴C]フルアジナム投与群及び[pyr-¹⁴C]フルアジナム投与群で、それぞれ 66.2 及び 62.4%TAR が排泄された。尿中排泄（ケージ洗浄液を含む。）は、4 日間でそれぞれ 8.91 及び 11.6%TAR であった。4 日間の乳汁にはそれぞれ 0.31 及び 0.59%TAR が含まれており、放射能濃度は 0.018～0.078 µg/g の範囲であった。

主要組織で最も高い放射能濃度が認められたのは肝臓であり、[phe-¹⁴C]フルアジナム投与群及び[pyr-¹⁴C]フルアジナム投与群でそれぞれ 0.470 及び 0.852 µg/g であった。次いで脂肪、消化管、腎臓及び筋肉の順に高かった。また、胆汁中の放射能濃度が高かった（それぞれ 4.66 及び 2.90 µg/g）ことから、胆汁排泄が排泄経路のひとつであることが示された。

代謝物として、尿中からは E 及びその硫酸抱合体、胆汁中からは G、E 及び E の硫酸抱合体、乳汁、肝臓及び腎臓からは D、E、G 及び E の硫酸抱合体、筋肉及び脂肪からは D 及び E が認められた。未変化のフルアジナムは、いずれの試料からも検出されなかった。

フルアジナムのヤギにおける主要代謝反応は、D 及び E への還元と、その後の

抱合化であると考えられた。排泄、分布及び代謝に関して、標識位置による明らかな差はみられなかった。(参照 14、16)

② ニワトリ

白色レグホン種ニワトリ(一群雌 7~10 羽)に[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 1.2 mg/日で 4 日間連続カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

[phe-¹⁴C]フルアジナム投与群及び[pyr-¹⁴C]フルアジナム投与群において、それぞれ 113 及び 111%TAR が排泄物中から検出され、卵にはそれぞれ 0.56 及び 0.38%TAR が含まれていた。卵白及び卵黄における残留放射能濃度は、標識位置の違いによる差はなく、卵白で 0.003~0.04 µg/g、卵黄で 0.16~1.17 µg/g であった。肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、卵白及び卵黄中の主要成分は D であり、ほかに、未変化のフルアジナム、B、C 及び E が認められた。

フルアジナムのニワトリにおける主要代謝反応は、C、D 及び E への還元並びにフェニル基の塩素置換部位の脱ハロゲン化及び水酸化による B の生成、これらの抱合又は結合であると考えられた。排泄、分布及び代謝に関して、標識位置による差はみられなかった。(参照 14、16)

2. 植物体内運命試験

(1) いんげん(幼植物)

いんげん(品種: サツキミドリ 2 号)の幼植物(葉面及び水耕根部処理、人工気象装置内)の第 3 葉出芽期の第 1 葉 2 枚に[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 100 µg/植物の用量で葉面処理(葉面処理区)、あるいは根部を 150 µg/ポットとなるように調製した水耕液に 2 日間処理(水耕根部処理区)した後、被験物質を含まない水耕液で 2 日又は 4 日間栽培し、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は、水耕根部処理区において、試験開始 2 日後の根部に 40.3~46.8%TAR(11.7~15.5 mg/kg)、根部メタノール洗浄液中に 24.1~30.4%TAR、茎葉部に 1%TAR 超(0.15~0.17 mg/kg)、水耕液中に 14.5~17.1%TAR が認められた。試験開始 4 日後には、根部に 33.5~40.0%TAR(27.9~47.5 mg/kg)、根部メタノール洗浄液中に 22.7~28.9%TAR、茎葉部に 1.3~1.8%TAR(0.22~0.25 mg/kg)、水耕液中に 14.4~22.8%TAR が認められた。

茎葉部及び根部ともに、未変化のフルアジナム、代謝物 B 及び C が認められた。葉面処理区において、洗浄後の葉部では、未変化のフルアジナム、B 及び C とともに経時的变化はほとんどなく、未変化のフルアジナムは 0.1~0.5%TRR、B 及び C は 0.1%TRR 未満であった。水耕根部処理区の表面洗浄後の根部では、処理直後に未変化のフルアジナムは 0.7~5.5%TRR 検出された。処理 4 日後では 0.6~1.0%TRR であった。代謝物 B は試験期間を通して 1.5%TRR 未満、C は 1.6~

3.7%TRR 検出された。根部から茎葉部への移行は少なかった。(参照 4、11、14、16)

(2) いんげん(成熟植物)

いんげん(品種: サツキミドリ 2 号)の成熟植物のさや及び葉面に[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを1ポット(成熟植物1本)当たり 2.3 mg の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は、収穫期(処理 35~42 日後)の子実で 0.1%TRR 未満(0.06~0.20 mg/kg)であった。放射能の大半は処理茎葉で 92.4~98.5%TRR(140~655 mg/kg)及び処理さやに 1.9~7.4%TRR(3.16~103 mg/kg)残留し、無処理茎葉及び根部における総残留放射能はそれぞれ 0.2%TRR 以下であった。植物全体に、未変化のフルアジナムは処理直後で 96.6~96.7%TRR、収穫期で 78.4~89.9%TRR 認められ、そのうち大部分が処理茎葉の洗浄液中に存在した。処理部位から他の部位への移行は少なかった。

幼植物同様、主要代謝物は B 及び C であったが、いずれも 1%TRR 以下であった。

いんげんにおけるフルアジナムの代謝経路は、フェニル基 2 位のニトロ基が還元された C 及びフェニル基 3 位の塩素原子が水酸基に置換された B の生成と推定された。(参照 4、11、14、16)

(3) ぶどう①

野外栽培のぶどう(品種: Carignans)に、[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 1,000 g ai/ha の割合で 3 回散布し、果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

収穫期(処理 21 日後)のぶどう果実全体(種子を含む)の放射能濃度は 1.24~1.56 mg/kg であり、果肉中(果皮を含む種子以外の部分)に 99.4~99.5%TRR が分布した。果肉中からは、未変化のフルアジナムが 23.4~37.7%TRR(0.30~0.61 mg/kg)、代謝物 K と推定される代謝物が 13.4~19.0%TRR(0.22~0.25 mg/kg)、その他の極性代謝物群が 4.6~8.9%TRR(0.06~0.14 mg/kg)検出された。(参照 4、11、14、16)

(4) ぶどう②

市販のぶどう果実(品種: カリフォルニアグレープエンペラー及び巨峰)に、[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 10 mg/L となるように調製したメタノール溶液をマイクロシリンジで注入(0.2 µL/g)し、カリフォルニアグレープエンペラー種では処理 0、1、2 及び 5 日後に、巨峰種では処理 0、1、4 及び 7 日後に採取された試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

果実中から同定された主要成分は、未変化のフルアジナム及び C であった。処

理 5 及び 7 日後の果実において、未変化のフルアジナムはカリフォルニアグレープエンペラーで 28.0%TRR、巨峰で 37.9%TRR、C はカリフォルニアグレープエンペラーで 12.3%TRR、巨峰で 17.2%TRR 検出された。(参照 4、11、14、16)

(5) ぶどう③

野外栽培のぶどう(品種: Pinot Noir)の木をビニールシートで覆い、散布瓶を用いて[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 750 g ai/ha の用量で各植物体に収穫 106 日前(開花後花びらが 80%散った時期)及び収穫 71 日前(結実期)の 2 回処理し、果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実中の総残留放射能は、両標識体処理区ともに 1.7 mg/kg であった。果実中放射能の 48.8%~56.8%TRR が抽出され、43.2~51.2%TRR が結合性残留物であった。抽出画分から、未変化のフルアジナムが [phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 21.3%TRR (0.36 mg/kg)、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で 11.4%TRR (0.19 mg/kg)、代謝物 K が、[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 3.6%TRR (0.060 mg/kg)、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で 3.9%TRR (0.065 mg/kg)検出された。また、[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 1.5%TRR (0.026 mg/kg)、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で 2.7%TRR (0.045 mg/kg)の残留放射能が糖に取り込まれていた。

ぶどうにおけるフルアジナムの推定代謝経路は、フェニル基 2 位のニトロ基が還元された C 及び硫黄を含有する生体内成分によるフェニル基 3 位の塩素原子の置換とそれに続くグルコースの結合による K の生成と推定された。(参照 4、11、14、16)

(6) ばれいしょ①

ばれいしょ(品種: Kennebec)に[phe-¹⁴C]フルアジナムを 505 g ai/ha の用量、又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 430 g ai/ha の用量で、9~14 日間隔で 4 回茎葉処理し、塊茎を採取して植物体内運命試験が実施された。

最終処理 6 又は 7 日後の塊茎中の総残留放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.011 mg/kg、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.025 mg/kg であり、茎葉から塊茎への移行は少量であった。塊茎中放射能の 30.8~46.7%TRR が抽出可能であり、47.5~54.7%TRR が結合性残留物であった。

抽出性画分からは、未変化のフルアジナムが 2.3~5.9%TRR(0.0003~0.0015 mg/kg)、K が 2.2~2.7%TRR(0.0002~0.0007 mg/kg)、D が 1.4~3.1%TRR(0.0002~0.0008 mg/kg)、L が 0.6~0.9%TRR(0.0001 mg/kg)検出された。(参照 4、11、14、16)

(7) ばれいしょ②

ばれいしょ(品種: Urgenta)に、[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 2,400 g ai/ha (推奨処理区)又は 7,200g ai/ha (3 倍処理区)の用量で

4 回（植付け後 55、76、99 及び 105 日）茎葉処理し、最終処理 7（成熟期）及び 22（乾燥期、収穫期）日後に採取された塊茎（皮及び内部組織）を用いた植物体内運命試験が実施された。

収穫した塊茎を水で洗浄し、皮と内部組織に分け、それぞれの放射能分布を測定した。洗浄後の塊茎全体の残留放射能は収穫期で[pyr-¹⁴C]フルアジナム及び[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区でそれぞれ 0.072 及び 0.069 mg/kg であった。

収穫期の皮と内部組織の残留放射能濃度は、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.107 及び 0.067 mg/kg、[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.106 及び 0.064 mg/kg であった。皮と内部組織を合計した皮の放射能分布比は[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区及び[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 21/89 及び 17/95 であった。

塊茎中からフルアジナムのほかに同定された代謝物として B、C、D 及び F が検出されたが、いずれも 0.001 mg/kg 未満であった。

ばれいしょにおけるフルアジナムの推定代謝経路は、フェニル基 6 位のニトロ基が還元された C 及び D の生成、システインによるフェニル基 3 位の塩素原子の置換とそれに続くグルコースの結合による K の生成、フェニル基 3 位の塩素の脱ハロゲン化及び水酸化による B の生成、また、ピリジン環 3 位のトリフルオロメチル基がカルボン酸に置換した F の生成と推定された。K 及び D は、フェニル基の開裂による L の生成、あるいはピリジン環の開裂を経て生体成分に取り込まれると推定された。（参照 11、14、16）

（８）らっかせい

らっかせい（品種：Florunner）に、1 年目は[phe-¹⁴C]フルアジナム及び[pyr-¹⁴C]フルアジナムの混合物、2 年目は[phe-¹⁴C]フルアジナム、3 年目は[pyr-¹⁴C]フルアジナムをそれぞれ 560 g ai/ha の用量で 4 回（17～25 日間隔、計 2,240 g ai/ha）茎葉処理し、最終処理 55～90 日後に採取された茎葉、殻及び子実を用いた植物体内運命試験が実施された。

2 年目及び 3 年目試料において、総残留放射能は茎葉中で 25.6～30.7 mg/kg、子実及び殻で 0.73～1.19 mg/kg 及び 0.77～4.30 mg/kg であった。1 年目試料においては、茎葉中で 8.82～9.43 mg/kg、子実及び殻で 0.24～0.36 及び 0.73～1.43 mg/kg であり、2 年目及び 3 年目の試料に比較して低値となったのは、生育不良の影響であると考えられた。

2 年目及び 3 年目試料を用いて代謝物の検討が行われ、茎葉からは、未変化のフルアジナムが 7.4～7.5%TRR(1.9～2.3 mg/kg)認められ、代謝物として D 及び L がそれぞれ 0.8～1.6%TRR(0.24～0.40 mg/kg)及び 3.4%TRR(0.87 mg/kg)認められたほか、リグニン 11.2～11.9%TRR(2.9～3.7 mg/kg)、炭水化物 10.4～12.8%TRR(3.2～3.3 mg/kg)等に取り込まれていた。

子実中では、TFA 誘導体 38.4%TRR(0.28 mg/kg)を除き、未変化のフルアジナム及び代謝物は検出されず、放射能はスクロース 4.2～9.6%TRR(0.05～0.07

mg/kg)、脂肪酸 31.5～48.7%TRR(0.23～0.58 mg/kg)及びタンパク質 5.9～13.7%TRR(0.07～0.10 mg/kg)中に取り込まれていた。

殻では、未変化のフルアジナムが最高で 9.3%TRR(0.4 mg/kg)検出されたが、これは殻に付着した土壌由来のものであると考えられた。そのほかに、同定された代謝物はなかった。

らっかせいにおけるフルアジナムの推定代謝経路は、フェニル基 6 位のニトロ基が還元された D、さらに D のフェニル基 3 位のニトロ基が還元された E が生成され、それぞれの抱合体の生成とフェニル基及びピリジン環の開裂を経て L の生成若しくは生体成分へ取り込まれると考えられた。(参照 11、14、16)

(9) りんご

りんご(品種: ゴールデンデリシャス)に、[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 930 g ai/ha の用量で 6 回(9～34 日間隔、計 5,600 g ai/ha)散布処理し、最終処理 32 日後に採取されたりんご果実を用いた植物体内運命試験が実施された。

果実全体の総残留放射能濃度は 1.88～2.80 mg/kg であった。このうち 36.4～45.8%TRR が表面洗浄液に検出され、34.5～42.0%TRR (0.648～1.18 mg/kg)が未変化のフルアジナムであった。ほかに N が 1.90～2.84%TRR(0.036～0.070 mg/kg)認められた。果汁、搾りかす抽出画分及び非抽出画分の放射能の分布は [phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 8.4、11.1 及び 44.1%TRR、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区でそれぞれ 7.4、11.0 及び 35.8%TRR であった。果汁の主要残留物は糖類であり、3.55～5.16%TRR(0.097～0.100 mg/kg)認められたほかに未変化のフルアジナム、K 及び L が認められたが、いずれも 2%TRR 未満であった。搾りかすの抽出画分からは、糖類、未変化のフルアジナム、K、L 及び N が認められたが、いずれも 5%TRR 未満であった。搾りかすの非抽出画分(44～35.8%TRR (0.827～1.00 mg/kg))に多く取込まれ、ヘミセルロースが果実全体の約 12.0%TRR であった。

りんごにおけるフルアジナムの想定代謝経路は、フェニル基のニトロ基の還元による E 及びその抱合体の生成若しくはフェニル基 3 位の脱ハロゲン化及び水酸化による N の生成、また、硫黄を含有する生体内成分によるフェニル基 3 位の塩素原子の置換とそれに続くグルコースの結合による K の生成、さらにフェニル基及びピリジン環の開裂による L の生成又は生体成分に取り込まれると考えられた。(参照 11、14、16)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを、砂壤土(英国)又は壤質砂土(英国)に 4.56～4.64 µg/g 乾土若しくは 22.8～23.1 µg/g 乾土となるように

処理後、10 又は 20℃の暗所下で最長 361 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。20℃条件下において検出された放射能は、処理直後に 90%TAR であったが、徐々に減少した。抽出残渣は、処理 361 日後に砂壤土及び壤質砂土でそれぞれ 41.4~42.2 及び 26.1~27.9%TAR に増加した。¹⁴CO₂ は、処理 361 日後までに 1.8~6.3%TAR 検出された。

推定半減期は、4.56~4.64 µg/g 乾土処理区の 20℃条件下では、砂壤土で 48 日、壤質砂土で 165 日であった。さらに、砂壤土では、1,000 g ai/ha 処理区の 10℃条件下では 60 日、22.8~23.1 µg/g 乾土処理区の 20℃条件下では 72 日であった。

主要分解物は B、C 及び E であった。B は処理 30 日後に最大 11.4%TAR 生成し、処理 180 日後には 5%TAR に減少した。C は処理 90 日後に最大 2.5%TAR 生成し、処理 180 日後に 0.8%TAR に減少した。E は処理 14 日後に最大 1.9%TAR 生成し、処理 180 日後に 0.1%TAR に減少した。（参照 4、11、14、16）

(2) 好氣的湛水土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを、砂壤土（英国）又は壤質砂土（英国）に 4.56~4.64 µg/g 乾土若しくは 22.8~23.1 µg/g 乾土となるように処理後、20℃、暗所下で最長 361 日間、湛水条件でインキュベートあるいは好氣的条件下で 30 日間インキュベート後に湛水条件に変更し、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

湛水条件下での表層水中の放射能は試験期間を通じて 5%TAR 以下であった。土壤中の抽出放射能は、処理直後では約 90%TAR 認められたが、徐々に減少した。抽出残渣は処理 90 日後に 41.6~46.9%TAR まで増加した。¹⁴CO₂ は処理 90 日後まで 0.2~0.8%TAR 検出された。

推定半減期は 4 日であった。分解物として B、C 及び E が同定された。B は処理 60 日後に最大 7.2%TAR 生成し、処理 90 日後には 3.1%TAR に減少した。C は処理 14 日後に最大 31.2%TAR 生成し、処理 90 日後には 1.5%TAR に減少した。E は処理 90 日後に 12.0%TAR 生成した。

好氣的条件下で 30 日間インキュベート後に湛水条件に変更した場合、処理 60 日後に未変化のフルアジナムは 17~18%TAR に減少し、分解物 B は 11%TAR 生成した。処理 180 日後には、未変化のフルアジナムは 0.5%TAR に、分解物 B は 3.8%TAR に減少し、抽出残渣が約 60%TAR に達し、¹⁴CO₂ は 1.3~2.0%TAR 検出された。（参照 4、11、14、16）

(3) 土壤吸着試験

2 種類の国内土壤〔埴壤土（栃木）及びシルト質埴壤土（宮崎）〕及び 3 種類の米国土壤〔埴壤土、シルト質壤土及び砂壤土〕を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 20.9~123、有機炭素含有率により補正した吸着

係数 Koc は 950～2,710 であった。(参照 4、11、14、16)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 0.005 mg/L となるように添加し、22℃で 28 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 5 では、ほとんど加水分解されなかった。pH 7 及び 9 では加水分解が起こり、推定半減期はそれぞれ 42 及び 5.6 日であった。分解物として F が同定され、試験終了時 (処理 28 日後) には、pH 7 では 34%TAR、pH 9 では 81～84%TAR に達した。(参照 4、11、14、16)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを pH 5 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液並びに pH 6 の滅菌蒸留水に 0.002～0.012 mg/L の用量で添加後、自然光下で 30 日間インキュベートし、水中光分解試験が実施された。

フルアジナムの推定半減期は、pH 5 で 2 日、pH 6 で 2 日、pH 9 で 3 日であった。pH 9 では、フルアジナムはイオン化し、加水分解された。主要分解物は F であった。pH 5 及び蒸留水中では、F の生成量は 6%TAR 以下であり、未同定極性物質が大半を占めた。pH 9 における F の生成量は、試験終了時 (処理 30 日後) で 46%TAR であった。(参照 4、11、14、16)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

非標識フルアジナムを滅菌自然水 (pH 7.82、河川水：茨城) に 0.05 mg/L の用量で添加し、25℃条件下、キセノンアークランプ光 (光強度：282 W/m²、波長：300～800 nm) を 120 時間照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、光照射区で 18.1 時間、暗所対照区で 136 時間であった。東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると 64.0 時間であった。(参照 4、11、14、16)

(4) 水中光分解試験 (自然水)

[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを滅菌自然水 (pH 7.6、池水：米国) に 0.05 mg/L の用量で添加し、25℃条件下、キセノンアークランプ光 (光強度：23.5 W/m²、波長：250～750 nm) を 15 日間照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は 1.45 日であった。東京における春の太陽光下での推定半減期に換

算すると 9.1 時間(0.38 日)であった。主要分解物は、光照射区及び暗所対照区の両方において F であった。F は処理 2 日後に約 26%TAR に達し、試験終了時(処理 15 日後)には 5.3～10.3%TAR に減衰した。 $^{14}\text{CO}_2$ は約 18%TAR 発生した。(参照 4、11、14、16)

5. 土壌残留試験

火山灰・埴土(茨城)、火山灰・軽埴土(茨城)、洪積・埴壤土(和歌山)、沖積・砂壤土(滋賀)及び沖積・埴壤土(長野)を用い、フルアジナム、分解物 B、C 及び E 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。推定半減期は表 8 に示されている。(参照 4、11、14、16)

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期(日)	
			フルアジナム	フルアジナム +分解物
容器内 試験	3 mg/kg 土壌 ¹⁾	火山灰・軽埴土	約 6	約 7
		沖積・砂壤土	約 11	約 12
	30 mg/kg 土壌 ¹⁾	火山灰・軽埴土	約 70 日	約 113 日
		沖積・埴壤土	約 145 日	約 223 日
圃場 試験	1 kg ai/ha ²⁾	火山灰・埴土	約 33	約 39
		洪積・埴壤土	約 62	約 62
	2 kg ai/ha ³⁾	火山灰・埴土	約 27	約 32
		沖積・砂壤土	約 6	約 6
	30 kg ai/ha ⁴⁾	火山灰・軽埴土	約 90 日	約 96 日
		沖積・埴壤土	約 37 日	約 38 日

1) : 純品、2) : 50%水和剤、3) : 0.5%粉剤、4) : 50%SC 剤

6. 作物残留試験

国内において、小麦、野菜、果実、茶等を用いて、フルアジナム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。フルアジナムの最大残留値は、もも(果皮)を除くと、最終散布 14 日後に収穫した茶(荒茶)の 10.4 mg/kg であった。

海外において、とうがらしを用いてフルアジナム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。フルアジナムの最大残留値は最終散布 5 日後に収穫したとうがらし(実)の 0.24 mg/kg であった。(参照 4、11、12、14、16)

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示

されている。(参照 4、11、14)

表 9 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、10、20、40、 80、160、320 (腹腔内)	雄 160 雌 80	雄 320 雌 160	体温低下、死亡
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0.1、0.5、1、2 (静脈内)	0.5	1	脳波振幅の低下、 死亡
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、0.25、 0.5、1、2 (静脈内)	2	—	影響なし
呼吸・循環器系		日本 白色種 ウサギ	雄 3	0.1、0.2、 0.5、1、2 (静脈内)	—	0.1	血圧上昇、心拍数 減少、呼吸亢進
自律神経系	瞳孔	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、0.25、0.5、1 (静脈内)	1	—	影響なし
消化器系 (小腸輸送能)		ラット	雄 5	0、625、1,250、 2,500、5,000 (皮下)	2,500	5,000	小腸輸送能抑制 作用
前頸骨筋収縮		日本 白色種 ウサギ	雄 3	0.2、0.5、1、2 (静脈内)	1	2	2 mg/kg 体重投 与群で死亡
血液系	溶血性	日本 白色種 ウサギ	雄 1	0、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	10^{-3} g/mL	溶血

—：最大無作用量又は最小作用量が設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルアジナム（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 4、7、11、14、16)

表 10 急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、下痢 死亡例なし

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
		SD ラット 雌雄各 5 匹	4,500	4,100	立毛、円背位、異常歩行、嗜眠等 雌雄：4,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	経口 2)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	運動能低下、円背位、立毛等 雌雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	経口 2)	ICR マウス 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	運動能低下 死亡例なし
	経口 1)	ビーグル犬 雌雄各 1 匹	>5,000	>5,000	嘔吐、腎皮質淡色化、腎表面に浮腫、肝淡色化 死亡例なし
	経口	Hartley モルモット 雄 6 匹	>5,000		身悶え等 雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	経口 2)	NZW ウサギ 雌 4 匹		568	下痢等 雌：40 mg/kg 体重以上で死亡例
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	静脈内 4)	SD ラット 雌雄各 10 匹	50	58	自発運動低下、呼吸数低下等 雄：41.0 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：51.2 mg/kg 体重以上で死亡例
	静脈内 4)	日本白色種 ウサギ 雌雄各 1 又は 4 匹*	73.5	63.1	自発運動低下、呼吸数低下等 雄：69 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：58 mg/kg 体重以上で死亡例
	静脈内 5)	SD ラット 雌雄各 10 匹	2.06	2.00	自発運動低下、呼吸数低下等 雌雄：1.82 mg/kg 体重以上で死亡例
	吸入 (全身)	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動低下、被毛及び鼻吻の汚れ、呼吸数減少、眼球白濁、低体重等 雌雄：0.46 mg/L 以上で死亡例
			0.463	0.476	
	吸入 (鼻部)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>1.1	>1.1	被毛及び鼻吻部の汚れ、呼吸困難、ラッセル音、黄～赤色目脂、眼瞼閉鎖、鼻汁は透明で排泄減少 雄：1.1 mg/kg 体重で死亡例

1 溶媒；1)：1%MC 水溶液、2)：コーン油、3)：0.5%CMC-Na 水溶液、4)5%アラビアゴム、5)ポリ
2 エチレングリコール

3 *：最低及び最高用量群では雌雄各 1 匹、中間の 2 群では雌雄各 4 匹。

4 /：実施せず。

5
6 代謝物 B、C、F、K 及び原体混在物 6 を用いた急性毒性試験が実施された。結
7 果は表 11 に示されている。（参照 4、11、14、16）

8

9

10

11

1 表 11 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口 ¹⁾	CFLP ラット 雌雄各 5 匹	349	317	立毛、円背位、四肢蒼白等 雄: 400 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 250 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 C	経口 ¹⁾	CFLP ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛 死亡例なし
代謝物 F	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,890	4,490	軟便、流涎、自発運動量低下、腹臥位等 雌雄: 3,413 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 K	経口 ³⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	粗毛 死亡例なし
原体 混在物 6	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、異常行動、異常歩行、下痢等 雌雄: 4,000 mg/kg 体重以上で死亡例

2 溶媒; 1) : 1%MC 水溶液、2) : コーン油、3) : 0.5%CMC-Na 水溶液

3
4 (2) 急性神経毒性試験5 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、50、1,000 及び
6 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1.5%MC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施
7 された。8 本試験において、検体投与による影響は神経学的検査を含むいずれの項目にも
9 認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重
10 であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 4、11、14、16）
11

12 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

13 NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施された。フルアジ
14 ナムはウサギの皮膚に対して軽微から軽度の刺激性、眼粘膜に対して強い刺激性を
15 示した。（参照 5、11、14）16 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。結果は表 12 に示され
17 ている。純度によりその程度は異なるが、Maximization 法及び Buehler 法で陽性
18 反応を示し、感作性を有すると判断された。（参照 4、7、11、14、16）
19

20 表 12 皮膚感作性試験概要

検体純度	溶媒	試験方法	結果
98.5%	パラフィン油	Maximization 法	弱い皮膚感作性
95.3%（工業原体）	0.5%ポリソルベート 80	Buehler 法	陽性（中等度）
99.7%（純品）	0.5%ポリソルベート 80	Buehler 法	陽性（中等度）
96.7%	プロピレングリコール	Buehler 法	陽性
99.7%（高精製品）	（記載なし）	Buehler 法	陰性

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2、10、50 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	50 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.15	0.77	3.8	38
	雌	0.17	0.86	4.3	44

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制傾向等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 3.8 mg/kg 体重/日、雌: 4.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、11、14、16)

(肝臓毒性の検討に関しては [14. (1)] を参照)

表 14 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
500 ppm	・ 体重増加抑制傾向 ・ 食餌効率の低下傾向 ・ 慢性盲腸炎 ・ 軽度の貧血 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝類洞の慢性炎症	・ 体重増加抑制傾向 ・ 食餌効率の低下傾向 ・ 慢性盲腸炎 ・ 肺絶対及び比重量³増加 ・ 子宮絶対及び比重量増加
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(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、1、10、100 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.13	1.23	14.4	135
	雌	0.15	1.58	15.1	152

1,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対重量増加が認められ投与による影響と考えられた。なお、肝臓において病理組織学的所見は観察されなかった。

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄：14.4 mg/kg 体重/日、雌：15.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、11、14、16)

(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) を用いたカプセル経口 (原体：0、1、10 及び 100 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。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脈絡膜壁板 (タペタム) の灰色色斑、肝絶対及び比重量増加、肝胆管増生、雌で ALP 増加が認められたので、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 4～7、11、14、16)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、1,000、2,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	2,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	74	149	233
	雌	89	175	280

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (74 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm 未満 (89 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 4、11、14、16)

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.7	69
	雌	23.4	81

本試験において、雄では毒性所見が認められず、雌では 1,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,000 ppm (69 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (23.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 11、14、16)

[10. (4) 及び(5)] より、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験における無毒性量は雄で 1,000 ppm (69 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (23.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。

(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体:0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮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 18 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、雌で潰瘍を伴う皮膚炎等が認められたので、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 4、7、11、14、16)

表 18 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 潰瘍を伴う皮膚炎	・ MCV 及び Hb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ AST 及び T.Chol 増加
100 mg/kg 体重/日以上	・ AST 及び T.Chol 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 潰瘍を伴う皮膚炎
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

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 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体:0、1、10 及び 50 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で WBC 及び Neu 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4～7、11、14、16)

表 19 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
50 mg/kg 体重/日	・流涎、食餌効率低下 ・PCV、Hb 及び RBC 減少 ・ALP、T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・鼻乾 ・中枢神経系白質空胞化	・流涎、食餌効率低下 ・PCV、Hb 及び RBC 減少 ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・低体重 ・中枢神経系白質空胞化
10 mg/kg 体重/日以上	・WBC 及び Neu 増加	・WBC 及び Neu 増加 ・鼻乾、骨髓球/赤芽球比増加
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、100 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 20 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.04	0.38	3.82	40
	雌	0.05	0.47	4.87	53

各投与群で認められた毒性所見は表 21、甲状腺で認められた腫瘍性病変は表 22 に示されている。

100 ppm 以上投与群の雌雄で軽度の貧血が認められたが、試験 102 週時の検査では対照群と同等であり、回復がみられた。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及びろ胞上皮細胞腺癌が増加傾向を示し、ろ胞上皮細胞腫瘍の合計の発生頻度が有意に増加した。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で軽度貧血等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 ppm(雄：0.38 mg/kg 体重/日、雌：0.47 mg/kg 体重/日)であると考えられた。（参照 4～7、11、14、16）

表 21 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（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・摂餌量減少、食餌効率低下 ・体重増加抑制 ・T. Chol 増加	・脱毛 ・摂餌量減少、食餌効率低下 ・体重増加抑制

	・ WBC、Neu 及び Lym 減少 ・ 好酸性肝細胞巣 ・ 小葉中心性肝細胞淡明化及び空胞化（脂肪） ・ 小葉中心性類洞拡張 ・ 胆管過形成、胆管周囲炎 ・ 肺炎、肺胞上皮の立方上皮化生 ・ 膵外分泌腺萎縮 ・ 精巣萎縮及び精子肉芽腫	・ T. Chol 増加 ・ 好酸性肝細胞巣 ・ 小葉中心性肝細胞淡明化及び空胞化（脂肪） ・ 小葉中心性肝細胞壊死 ・ 胆管過形成、胆管周囲炎 ・ 肺炎、肺胞上皮の立方上皮化生 ・ リンパ節洞組織球症 ・ 膵腺房細胞空胞化（脂肪）
100 ppm 以上	・ 軽度貧血（PCV、Hb、RBC、MCHC 及び MCV 減少）	・ 軽度貧血（PCV、Hb、RBC、MCHC 及び MCV 減少） ・ 胆管周囲炎 ・ 小葉中心性類洞拡張 ・ 膵外分泌腺萎縮
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 22 甲状腺で認められた腫瘍性病変

性別	雄					雌				
投与群 (ppm)	0	1	10	100	1,000	0	1	10	100	1,000
所見										
ろ胞上皮細胞腺腫	4/50	2/35	4/40	4/35	7/50	1/50	0/25	0/27	0/32	2/50
ろ胞上皮細胞腺癌	0/50	0/35	0/40	1/35	3/50	0/50	0/25	0/27	1/32	0/50
嚢胞状ろ胞上皮細胞腺腫	0/50	1/35	1/40	0/35	1/50	0/50	0/25	0/27	0/32	0/50
ろ胞上皮細胞腫瘍合計	4/50	3/35	5/40	5/35	11/50*	1/50	0/25	0/27	1/32	2/50
C 細胞腺癌	6/50	6/35	2/40	5/35	3/50	4/50	4/25	2/27	2/32	3/50

Fisher の直接確率計算法 * : P<0.05、** : P<0.01

(3) 2 年間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、25、50 及び 100 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	100 ppm
平均検体摂取量	雄	1.0	1.9	3.9
(mg/kg 体重/日)	雌	1.2	2.4	4.9

本試験において、雄では検体投与による影響は認められず、100 ppm 投与群雌で軽度の貧血（Ht、Hb、MCHC 及び RBC 減少）が認められたので、無毒性量は、雄で本試験の最高用量である 100 ppm（3.9 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（2.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4～6、11、14、16）

(4) 2 年間発がん性試験 (マウス) ①

ICR マウス [一群雌雄各 52 匹、ただし対照群は 2 群 (計 104 匹) 設定] を用いた混餌 (原体 : 0、1、10、100 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 24 2 年間発がん性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.12	1.12	10.7	107
	雌	0.11	1.16	11.7	117

各投与群で認められた毒性所見は表 25、肝臓で認められた腫瘍性病変は表 26 に示されている。

1 及び 10 ppm 投与群の雌雄で肝褐色色素沈着大食細胞が認められたが、用量依存性がないことから投与の影響とは考えられなかった。1,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度並びに肝細胞腺腫及び腺癌の合計発生頻度の増加が認められた。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で肝褐色色素沈着大食細胞が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 1.12 mg/kg 体重/日、雌: 1.16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4~6、11、14、16)

表 25 2 年間発がん性試験 (マウス) ①で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・ 肝肉芽腫形成 ・ 好塩基性及び好酸性肝細胞巣増加 ・ 中枢神経系白質空胞化	・ 肝肉芽腫形成 ・ 中枢神経系白質空胞化
100 ppm 以上	・ 肝褐色色素沈着大食細胞	・ 肝褐色色素沈着大食細胞
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 26 肝臓で認められた腫瘍性病変

性別	雄					雌				
投与群 (ppm)	0	1	10	100	1,000	0	1	10	100	1,000
所見										
肝細胞腺腫	15/104	12/52	9/52	7/52	17/52**	1/104	2/52	0/52	1/52	0/52
肝細胞腺癌	18/104	9/52	7/52	7/52	17/52	1/104	1/52	1/52	1/52	0/52
肝細胞腫瘍合計	33/104	21/52	16/52	14/52	34/52**	2/104	3/52	1/52	2/52	0/52

Fisher の直接確率計算法 * : P<0.05、** : P<0.01

(5) 2 年間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹 : 対照群と最高用量群は雌雄各 20 匹を衛星群として追加し、78 週後に中間と殺) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、3,000 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 27 2 年間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	126	377	964
	雌	162	453	1,190

各投与群で認められた毒性所見は表 28、肝臓で認められた腫瘍性病変は表 29 に示されている。

3,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が統計学的に有意に増加した。また、肝細胞腺腫及び癌の合計発生頻度は、全投与群の雄で統計学的に有意に増加した。雌では投与に関連した腫瘍の有意な増加は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大及び空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満 (雄 : 126 mg/kg 体重/日未満、雌 : 162 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 5、6、11、14、16)

(肝臓の腫瘍性病変の検討に関しては [14. (2)]、中枢神経系白質空胞化の検討に関しては [14. (3)] を参照)

表 28 2 年間発がん性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
7,000 ppm		・死亡率増加 ・変異肝細胞巣
3,000 ppm 以上		・中枢神経系白質空胞化
1,000 ppm 以上	・肝細胞肥大/空胞化 ・変異肝細胞巣 ・褐色色素含有大食細胞集簇 ・炎症細胞浸潤 ・中枢神経系白質空胞化	・肝細胞肥大/空胞化 ・褐色色素含有大食細胞集簇 ・炎症細胞浸潤

表 29 肝臓で認められた腫瘍性病変

性別	雄				雌			
投与群 (ppm)	0	1,000	3,000	7,000	0	1,000	3,000	7,000
所見								
肝細胞腺腫	6/50	13/50	22/50**	16/50**	1/50	0/50	3/50	3/50
肝細胞腺癌	1/50	2/50	3/50	4/50	0/50	0/50	1/50	0/50
肝細胞腫瘍合計	7/50	15/50*	25/50**	20/50**	1/50	0/50	4/50	3/50
担肝細胞腫瘍動物数 (主群)	7/50	15/50*	23/50**	18/50**	1/50	0/50	4/50	3/50

Fisher の直接確率計算法 * : P<0.05、** : P<0.01

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、100 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.49	7.26	36.6
		雌	1.71	8.43	42.1
	F ₁ 世代	雄	1.93	9.67	47.3
		雌	2.19	10.6	53.6

本試験において、親動物では 500 ppm 投与群の雌雄 (P 及び F₁ 世代) で肝絶対及び比重量増加、100 ppm 以上投与群の雌雄 (P 及び F₁ 世代) で体重増加抑制、児動物では 500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 20 ppm (P 雄 : 1.49 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.71 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1.93 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 2.19 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 100 ppm (P 雄 : 7.26 mg/kg 体重/日、P 雌 : 8.43 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 9.67 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 10.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4~7、11、14、16)

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で泌尿生殖器の汚染、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群で小胎児、上顎裂、変形口蓋等の外表異常の発生頻度が有意に増加し、ほかにも、統計学的有意差はない低頻度の外表異常

(唇裂、顔面裂等)及び低頻度の横隔膜ヘルニアが認められた。50 mg/kg 体重/日以上投与群では、低体重及び胎盤絶対重量減少が認められた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で、小胎児、上顎裂、変形口唇等の外表異常の発生頻度が増加した。(参照 4～7、11、14、16)

(3) 発生毒性試験(ラット)②

ラットを用いた発生毒性試験①[12. (2)]で認められた胎児毒性を確認する目的で、SD ラット(一群雌 25 匹)の妊娠 6～19 日に強制経口(原体:0、10、50 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC ナトリウム水溶液)投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で補正体重⁴及び補正体重増加量⁵の低下、生存胎児数減少、着床後胚死亡率の増加、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、10 mg/kg 体重/日以上投与群で肝絶対重量増加が認められた。

胎児では、50 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重及び骨格変異(仙椎前椎体数 27、頭蓋骨及び椎弓の不完全骨化及び胸骨分節の未骨化)が認められたが、[12. (2)]の試験で胎児に認められた外表異常はみられなかった。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝絶対重量増加、50 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日未満、胎児で 10 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 14、16)

(4) 発生毒性試験(ウサギ)①<参考資料⁶>

NZW ウサギ(一群雌 20～24 匹;第 1 段階試験:一群 14～18 匹、第 2 段階試験:一群 6 匹)の妊娠 6～19 日に強制経口(原体:0、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日)投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、0.3 及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例に体重減少後に流産が認められ、1.0 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に同腹児全数の吸収が認められた。

胎児では、3.0 mg/kg 体重/日投与群で背景対照データの範囲を僅かに超える長骨の骨化程度の減少、指骨並びに中手骨の骨化程度の軽度減少が認められたが、ほかに骨化の変化を示す所見は認められなかったため、検体投与の影響と考えら

⁴ 妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量。

⁵ 補正体重増加量=妊娠 20 日体重-妊娠 0 日体重-妊娠子宮重量。

⁶ 第 1 段階の試験において十分な妊娠動物が得られなかったため、追加動物を割り当てた第 2 段階試験を実施し、両試験から得られた結果を合わせた試験であること、最高用量が低いために、親動物・胎児に毒性がみられないことから適切な評価ができないため参考資料とした。

れなかった。(参照 4、5、11、14、16)

(5) 発生毒性試験(ウサギ)②

NZW ウサギ(一群雌 16~18 匹)の妊娠 6~19 日に強制経口(原体:0、2、4、7 及び 12 mg/kg 体重/日、溶媒:1%MC 水溶液)投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、12 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、4 mg/kg 体重/日以上投与群で流産、摂餌量減少、肝細胞肥大、肺に感染又は胸腔内液体貯留が認められた。

胎児では、12 mg/kg 体重/日投与群で全胎児死亡及び着床後胚死亡率の増加が認められた。また、同群では統計学的には有意ではないものの、頭頂骨の異常や胸骨分節の癒合がみられた。7 mg/kg 体重/日以上投与群においても、統計学的には有意ではないものの中手骨や指骨の不完全骨化の増加がみられた。4 mg/kg 体重/日以上投与群で着床後胚死亡率の増加が認められた。

本試験において、4 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産等、胎児で着床後胚死亡率の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性が発現する用量では胎児毒性が認められた。(参照 4~7、11、14、16)

(6) 発達神経毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌 24 匹)の交配 6 日目から授乳 20 日に強制経口(原体:0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC-Na 水溶液)投与し、発達神経毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び児動物ともに 10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 4、11、14、16)

1 3. 遺伝毒性試験

フルアジナム(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験、ヒト線維芽細胞及びラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 31 に示されている。高濃度域で生育阻害がみられたが、いずれの試験結果も陰性であったことから、フルアジナムに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4~7、11、14、16)

1

表 31 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) 0.003～0.3 µg/ディスク (-S9) 0.3～30 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然 変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) 0.0625～2 µg/プレート (-S9) 3.13～100 µg/プレート (+S9) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) 15.6～250 µg/プレート (-S9) 31.3～500 µg/プレート (+S9)	陰性*
	復帰突然 変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) ①0.015～50 µg/プレート (+/-S9) ②0.005～50 µg/プレート (+/-S9)	陰性*
	復帰突然 変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) 0.0313～1 µg/プレート (-S9) 3.13～100 µg/プレート (+S9) 15.6～250 µg/プレート (-S9) 31.3～500 µg/プレート (+S9)	陰性*
	遺伝子突然 変異試験①	マウスリンパ腫培養細胞 (L5178Y/TK ^{+/+}) (-S9) ①0.05～5.0 µg/mL ②0.005～0.5 µg/mL (+S9) ①0.5～20 µg/mL ②0.5～10 µg/mL	陰性
	遺伝子突然 変異試験②	マウスリンパ腫培養細胞 (L5178Y/TK ^{+/+}) ①0.3～3.0 µg/mL (-S9) ②0.5～5.0 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (CHL) 1～4 µg/mL (-S9) 2.38～9.5 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験①	ヒト線維芽細胞 16～2,000 ng/mL	陰性
	UDS 試験②	ラット初代培養肝細胞 0.05～6.25 ng/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験①	チャイニーズハムスター 雌雄各 3 匹 (骨髓細胞) 1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (1 日 1 回、2 日間経口投与)	陰性
	小核試験②	ICR マウス 雌雄各 5 匹 (骨髓細胞) ①2,000 mg/kg 体重 ②500、1,000、2,000 mg/kg 体重/ 日 (いずれも単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。 * : 高濃度域において生育障害が認められた。

主に植物由来の代謝物 B、C、F、K 及び原体混在物 6 の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスを用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験が実施された。

結果は表 32 に示されている。高濃度域で生育障害がみられたが、代謝物の試験結果はいずれも陰性であった。原体混在物 6 は復帰突然変異試験において陽性であったが、*in vivo* UDS 試験においては陰性であった。(参照 4、11、14、16)

1 表 32 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 B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	125～4,000 µg/プレート (-S9) 156～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性*
		復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	5～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性*
	<i>in vivo</i>	小核試験	BDF1 マウス（骨髄細胞） （雄 4～6 匹）	100、200、400 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
代謝物 C	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	31.3～1,000 µg/プレート (-S9) 313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性*
代謝物 F	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性*
代謝物 K	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 6	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535 株)	0.1～90 µg/プレート (-S9) 1～300 µg/プレート (+S9)	陽性
			<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA1537 株)	12.5～400 µg/プレート (+/-S9)	
			<i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	157～5,000 µg/プレート (+/-S9)	
	<i>in vivo</i>	UDS 試験	SD ラット（肝細胞） （雄 3 匹）	600、2,000 mg/kg 体重 （単回強制経口投与）	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。 * : 高濃度域において生育阻害が認められた。

14. その他の試験

(1) 90 日間亜急性肝臓毒性試験及び 28 日間回復性試験（ラット）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] で認められた小葉中心性肝細胞肥大について評価し、回復性を検討する目的で、SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 500 ppm、平均検体摂取量；雄：37.6 mg/kg 体重/日、雌：44.7 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性肝臓毒性試験が実施された。なお、各群半数の動物については、検体投与期間終了後、28 日間の回復期間が設けられた。

500 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加、雄で小葉中心性肝細胞肥大が認めら

れたが、回復期間終了後には、これらの影響はほぼ消失し、回復性がみられた。
(参照 4、11、14、16)

(2) 腫瘍性病変の機序について

① 肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験(マウス)

ICR マウス(一群雄 18 匹)に、フルアジナムを最長 14 日間混餌(原体:0、10、100 及び 1,000 ppm)投与し、肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験が実施された。

100 ppm 以上投与群で肝薬物代謝酵素誘導、1,000 ppm 投与群で細胞増殖活性を誘発したが、活性酸素産生を示唆する所見(過酸化脂質又は 8-ヒドロキシデオキシングアノシンの増加)は認められなかった。(参照 4、11、14、16)

② 甲状腺機能に関連する血清ホルモン、肝ミクロソーム UDP グルクロン酸転移酵素、甲状腺ろ胞上皮細胞増殖活性測定試験(ラット)

SD ラット(一群雄 10 匹)に、フルアジナムを 7 日間混餌(原体:0、50、100 及び 3,000 ppm)投与し、甲状腺機能に関連する血清ホルモン、肝ミクロソーム UDP グルクロン酸転移酵素(UDPGT)、甲状腺ろ胞上皮細胞増殖活性測定試験が実施された。

本試験において、フルアジナムは肝ミクロソーム UDPGT 活性を上昇させ、結果として T_4 レベルが低くなって TSH レベルが上昇し、甲状腺のろ胞上皮細胞増殖活性作用及びろ胞上皮細胞肥大を引き起こすと考えられた。UDPGT 活性は用量相関的に上昇した。50 ppm (3.58 mg/kg 体重/日)投与群では他のパラメータに有意な変化が認められなかった。(参照 11、14、16)

③ まとめ

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、1,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及びろ胞上皮細胞腺癌が増加傾向を示したが、遺伝毒性試験においてフルアジナムが遺伝毒性を示さなかったこと及び上記①、②の結果から、腫瘍性病変の発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、閾値が設定できると考えられた。

(3) 中枢神経毒性確認試験

マウスを用いた 2 年間発がん性試験②[11. (5)]で認められた中枢神経系白質空胞化について、その原因、年齢及び動物種差による感受性差、回復性等を検討する目的で、以下①～⑧の試験が実施された。

① 原体及び純品(分析標品)の中枢神経毒性確認試験(マウス)

ICR マウス(一群雄 5 匹)に、フルアジナムの分析標品(検体純度:99.7%)、

マウスを用いた 2 年間発がん性試験① [11. (4)] で用いられた原体 (以下「原体 I」という。) 又はマウスを用いた 2 年間発がん性試験② [11. (5)] で用いられた原体 (以下「原体 II」という。) を強制経口投与 (純品は 5,000 mg/kg 体重/日で 1 日、原体 I 及び II はそれぞれ 3,000 mg/kg 体重/日で 2 日又は 5,000 mg/kg 体重/日で 1 日、溶媒はいずれもコーン油) し、原体及び純品の中樞神経毒性確認試験が実施された。

原体 I 及び II 投与群では、48 時間以内に下痢、自発運動能低下、円背位、後肢麻痺、振戦、よろめき歩行及び体重低下がみられたため、切迫と殺された。剖検後の検査で脳重量増加及び浮腫がみられ、病理組織学的検査では、脳に軽度～高度の白質空胞化が認められた。

純品投与群では、これらの異常所見は認められなかった。

以上の結果から、フルアジナム原体投与による中樞神経系白質空胞化は、有効成分であるフルアジナムそのものによるものではなく、原体混在物によるものと考えられた。(参照 11、14、16)

② 原体混在物 9 種類の中樞神経毒性確認試験 (マウス)

ICR マウス (一群雄 5 匹) に、原体混在物 1～9 を強制単回経口 (原体混在物 1 は 20 及び 200 mg/kg 体重、原体混在物 2、3、4、6、7 及び 8 は 50 mg/kg 体重、原体混在物 5 は 5 mg/kg 体重、原体混在物 9 は 100 mg/kg 体重、溶媒はいずれもコーン油) 投与し、原体混在物 9 種類の中樞神経毒性確認試験が実施された。

9 種類の原体混在物のうち、原体混在物 5 を除く 8 種類の原体混在物では、50 mg/kg 体重以上投与群で毒性所見は認められなかった。原体混在物 5 では、5 mg/kg 体重投与群で投与 24 時間後に体重低下、後肢麻痺を伴う症状がみられ、瀕死状態となったため切迫と殺された。剖検後の検査で脳重量増加及び浮腫がみられ、病理組織学的検査では脳に白質空胞化が認められた。

以上の結果から、フルアジナム原体投与による中樞神経系白質空胞化は原体混在物 5 によるものと考えられた。(参照 6、11、14、16)

③ 原体混在物 5 の脳及び眼に対する影響確認試験 - 年齢による感受性差 (マウス)

3～24 週齢の ICR マウス (雄 5 匹) に、原体混在物 5 を強制単回経口 (2.5 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%CMC-Na 水溶液) 投与し、脳及び眼に対する影響確認試験が実施された。

脳の白質空胞化の程度及び頻度は 3～10 週齢の間で若干増加したが、それ以降 (10～24 週齢) ではほとんど変化が認められなかった。また、視神経の空胞化は脳の白質空胞化より軽度であった。(参照 6、11、14、16)

④ 原体混在物 5 の脳の白質空胞化発現に対する確認試験 - 動物種差による感受性

1 **差（マウス及びラット）**

2 ICR マウス及び SD ラット（一群雌 7 匹）に、原体混在物 5 を 14 日間反復強
3 制経口（原体：0 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与し、
4 脳の白質空胞化発現の動物種差による感受性差確認試験が実施された。

5 本試験において、原体混在物 5 による脳の白質空胞化に関するマウス及びラッ
6 トの感受性は同等であることが確認された。（参照 6、11、14、16）

7
8 **⑤ 原体混在物 5 の脳の白質空胞化発現に対する確認試験 - 動物種差及び年齢差に
9 よる感受性差（マウス及びラット）**

10 ICR マウス及び SD ラット（一群雌 5 匹）に、原体混在物 5 を 14 日間反復強
11 制経口（原体：0 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与し、
12 脳の白質空胞化発現の動物種差及び年齢差による感受性差確認試験が実施された。

13 原体混在物 5 による脳の白質空胞化に関するマウス及びラットの感受性は同等
14 であり、マウス及びラットともに 3 週齢よりも 10 週齢の方が、感受性が若干高
15 かった。（参照 6、11、14、16）

16
17 **⑥ 原体混在物 5 の中枢神経毒性感受性比較試験（マウス、ラット及びイヌ）**

18 ICR マウス（一群雄 5 匹）、SD ラット（一群雄 5 匹）及びビーグル犬（一群
19 雄 3 匹）に、原体混在物 5 を 3 日間反復強制経口（原体：0 及び 2.0 mg/kg 体重/
20 日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与し、マウス、ラット及びイヌにおける中
21 枢神経毒性感受性比較試験が実施された。

22 ラット及びマウスでは、自発運動低下、体重減少及び脳重量増加が認められた。
23 イヌでは、これらの影響はみられなかった。また、ラット、マウス及びイヌの全
24 検体投与動物において、脳の白質空胞化がみられ、その程度は同等であった。

25 本試験において、原体混在物 5 による脳の白質空胞化に関するマウス、ラット
26 及びイヌの感受性は同等であった。（参照 11、14、16）

27
28 **⑦ 原体混在物 5 の脳及び眼に対する影響試験（マウス）**

29 ICR マウス（一群雄 5 匹、3、5、8、10、12、16、20 及び 24 週齢）を用い、
30 原体混在物 5（2.5 mg/kg 体重/日）の脳及び眼に対する影響試験が実施された結
31 果、脳白質空胞化が全ての世代で、視神経の空胞化が 3 週齢を除いた全ての世代
32 で認められた。（参照 6）

33
34 【事務局より】
35 Health Canada の資料には試験期間等の情報は記載されていませんでした。

36 **⑧ 中枢神経毒性確認試験及び 56 日間回復性試験（マウス）**

 ICR マウス（一群雄 5 匹）に、フルアジナムを 4 又は 28 日間混餌（原体：0、
 7,000 及び 20,000 ppm）投与し、中枢神経毒性確認試験及び 56 日間回復試験が

実施された。

本試験において、7,000 ppm 投与群での 4 又は 28 日間投与あるいは 20,000 ppm 投与群での 4 日間投与によりマウスに中枢神経白質空胞化が認められた。この変化を電子顕微鏡で観察したところ、神経線維髄鞘に局限していた。また、これらの変化は、投与終了後 56 日の回復期間で完全な回復が認められた。(参照 6、11、14、16)

⑨ 中枢神経毒性確認試験及び 25 日間回復性試験（ラット）

SD ラット（一群雄 3～4 匹）にフルアジナムを 14 日間混餌（原体：0、10,000 及び 30,000 ppm）投与し、中枢神経毒性確認試験及び 25 日間回復試験が実施された。

投与期間中死亡動物及び最終と殺動物全てに、脳の白質空胞化が認められた。25 日間の回復期間後には、それらの所見は完全に消失又は軽微な程度まで回復した。

フルアジナムによる中枢神経系白質空胞化は回復性があると結論付けられた。（参照 6、11、14、16）

⑩ まとめ

上記①～⑨の試験の結果、フルアジナムそのものに中枢神経系白質空胞化を誘発する作用は確認されず、原体混在物 5 が空胞化の原因であることが示唆された。

中枢神経系白質空胞化の認められたイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験[11(1)]、マウスを用いた 2 年間発がん性試験①[11. (4)]及びマウスを用いた 2 年間発がん性試験②[11. (5)]の 3 試験の成績から総合的に判断すると、中枢神経系白質空胞化の最小無毒性量はイヌ慢性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であり、これらの試験に用いられたフルアジナムに含まれる原体混在物 5 は含有量 0.2%であったことから、原体混在物 5 の中枢神経系白質空胞化に対する無毒性量は 0.02 mg/kg 体重/日であると考えられた。

【西川専門委員コメント】

①その他の試験（3）中枢神経毒性確認試験において、試験・観察期間が記載されていないものがありますので、確認の上記載してください。

【事務局より】

各試験の試験期間についてまとめました。

試験番号	試験名	投与経路	試験期間	観察期間 (最終投与後)
①	原体及び純品（分析標品） の中枢神経毒性確認試験	強制経口	1 日又は 2 日	48 時間
②	原体混在物 9 種類の中枢 神経毒性確認試験	強制単回 経口	—	48 時間
③	原体混在物 5 の脳及び眼	強制単回	—	48 時間

	に対する影響確認試験	経口		
④	原体混在物 5 の脳の白質空胞化発現に対する確認試験－動物種差による感受性差（マウス及びラット）	反復強制経口	14 日間	48 時間
⑤	原体混在物 5 の脳の白質空胞化発現に対する確認試験－動物種差による感受性差及び年齢差による感受性差（マウス及びラット）	反復強制経口	14 日間	二
⑥	原体混在物 5 の中枢神経毒性感受性比較試験（マウス、ラット及びイヌ）	反復強制経口	3 日間	二
⑦	原体混在物 5 の脳及び眼に対する影響試験（マウス）	詳細不明	詳細不明	詳細不明
⑧	中枢神経毒性確認試験及び 5 6 日間回復性試験	混餌	4 又は 28 日間	7、14、24、56 日間
⑨	中枢神経毒性確認試験及び 25 日間回復性試験	混餌	24 日間	25 日間

二：該当なし

②中枢神経系白質空胞化はイヌおよびラットともに、13 週間試験では観察されず、それぞれ 1 年間および 2 年間の長期試験のみで認められていますが、評価書案を拝見する限り中枢神経毒性確認試験は最長 28 日間投与で実施されています。にもかかわらず、当該の中枢神経病変が発現したことから、原体混在物 5 がその要因である可能性は明らかに大きいという判断は理解できますが、そのような短期試験成績のみで純品および他の混在物の影響を完全に否定する根拠とはならないと思います。当該病変の回復性についても短期試験では結論できない気がします。先の幹事会でコメントした内容とほぼ同じです。どのような議論があったか教えてください。

（４）網膜の機能及び形態の変化並びに回復性についての検討試験

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (3)] で認められた眼の所見（タペタムの灰色色斑）について詳細に検索する目的で、ビーグル犬（一群雄 6 匹）にフルアジナムを 11 週間カプセル経口（原体：0 及び 200/150 mg/kg 体重/日⁷）投与する試験が実施された。また、各群 3 匹は検体投与終了後に 5 週間の休薬期間を設け、回復群とされた。

検体投与群において、投与期間中及び休薬期間中にそれぞれ 1 例で両眼のタペタムに褐色顆粒の増加が認められたが、休薬期間終了時には回復した。検体投与群で網膜電図（ERG）振幅の減少が認められたが、他の ERG 項目の変化を随伴

⁷ 200 mg/kg 体重/日投与群は、試験 3～5 週に毒性徴候がみられたため、試験途中から 150 mg/kg 体重/日に変更された。

1 していなかった。この変化は、休薬期間終了後に 3 例中 2 例で回復したが、1 例
2 は回復しなかった。病理組織学的検査及び電子顕微鏡検査では、検体投与に関連
3 した変化は認められなかった。（参照 4、11、14、16）

4

5

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルアジナム」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したフルアジナムを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたフルアジナムの吸収率は 28.9～48.6%と算出され、投与後 6～10 時間で C_{max} に達し、速やかに排泄された。投与後 24 時間の糞及び尿中に 74.2～92.9%TAR が排泄され、主に胆汁を介して糞中（72.7～91.7%TAR）に排泄された。体内では主に消化管、脂肪及び肝臓に分布した。糞中からは未変化のフルアジナムのほか、代謝物 C、D、E 及び E の抱合体が検出された。

¹⁴C で標識したフルアジナムの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、ヤギにおいては主要排泄経路は糞中への排泄で、主要代謝物は D、E 及び E の抱合体であった。ニワトリにおいては、未変化のフルアジナム、代謝物 B、C 及び E が認められた。

¹⁴C で標識したフルアジナムを用いた植物体内運命試験の結果、らっかせいの子実では、未変化のフルアジナム及び代謝物は検出されなかった。その他の植物において、可食部における主要成分は未変化のフルアジナムであった。ぶどう果実からは、代謝物 C 及び K が最大で 17.2 及び 19%TRR 検出されたが、いんげん、ばれいしょ及びりんごの可食部では、代謝物はいずれも 10%TRR 未満であった。また、植物固有の代謝物 B、F、L、M および N は、いずれも 10%TRR 未満であった。

フルアジナムを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルアジナムの最大残留値は、国内では茶（荒茶）の 10.4 mg/kg、海外ではとうがらし（実）の 0.24 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルアジナムによる影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）及び血液系（貧血）に認められた。

繁殖能に対する影響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、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められた。発生機序として、ラットの甲状腺腫瘍については、本剤が肝臓のミクロソーム UDPGT 活性を上昇させ、結果として T_4 レベルが低くなって TSH レベルが上昇し、甲状腺の細胞増殖促進及びろ胞上皮細胞肥大を引き起こした結果と考えられた。マウスの肝細胞腫瘍については、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用と細胞増殖促進作用に関連して増加したものと考えられた。これらの発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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。イヌを用いた慢性毒性試験及びマウスを用いた発がん性試験で、中枢神経系白質空胞化が認められた。原体及び高純度標品を用いた試験から、空胞化への原体混在物 5 の関与が示唆された。また、メカニズム試験の結果、この白質空胞化は可逆的であり重篤なものではないと考えられた。

ラットを用いた発生毒性試験①において、最高用量群の胎児で小胎児、上顎裂、変形口蓋等の外表異常の発生頻度が有意に増加したが、これらを確認するため

に実施されたラットの発生毒性試験②では、胸骨分節の未骨化等の骨格変異が認められたものの、同様の所見は得られなかった。したがって、再現性に乏しいことから、これらの外表異常は本剤投与により直接的に誘発された奇形ではないと考えられた。さらに、ウサギを用いた発生毒性試験においては、奇形及び変異の増加は認められなかった。以上より、フルアジナムに催奇形性はないと考えられた。

植物体内運命試験において 10%TRR を超える代謝物として C 及び K が認められたが、C はラットにおける代謝物であり、また、K は、親化合物とほぼ同等の毒性であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフルアジナム（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 33 に示されている。

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/発がん性併合試験の 0.38 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量は 3.82 mg/kg 体重/日であり、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験においては 1.9 mg/kg 体重/日の用量で毒性は認められておらず、2 世代繁殖試験の無毒性量は 1.49 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、ラットにおける無毒性量は 1.49 mg/kg 体重/日と考えられ、一日摂取許容量（ADI）の根拠には、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1 mg/kg 体重/日が妥当と考えられた。

なお、この ADI は原体混在物 5 について、規格で規定された範囲内で管理されることを前提として設定されるものである。

以上より、食品安全委員会農薬専門調査会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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こととする。

1

2

表 33 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) ¹⁾				
			米国	カナダ	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	0、2、10、50、500 ppm ----- 雄：0、0.15、0.77、3.8、38 雌：0、0.17、0.86、4.3、44	雄：3.8 雌：4.3 雄：肝組織変化等 雌：肺及び子宮絶対重量増加	雄：3.8 雌：4.3 雄：肝組織変化等 雌：肺及び子宮絶対重量増加	4.1 血漿タンパク含量及び肺重量増加	雄：3.8 雌：4.3 雌雄：体重増加抑制傾向等	雄：3.8 雌：4.3 雌雄：体重増加抑制傾向等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験①	0、1,000、2,000、3,000 ppm ----- 雄：0、74、149、233 雌：0、89、175、280				雄：74 雌：－ 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)	雄：74 雌：－ 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験②	0、300、1,000 ppm ----- 雄：0、20.7、69 雌：0、23.4、81				雄：69 雌：23.4 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)	雄：69 雌：23.4 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、1、10、100、1,000 ppm ----- 雄：0、0.04、0.38、3.82、40 雌：0、0.05、0.47、4.87、53	雄：0.38 雌：0.47 雌雄：軽度貧血等 (雄で甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍増加)	雄：0.38 雌：0.47 雌雄：軽度貧血等 (雄で甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍増加)	0.4 雌雄：軽度貧血等 (雄で甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍増加)	雄：0.38 雌：0.47 雌雄：軽度貧血等 (雄で甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍増加)	雄：0.38 雌：0.47 雌雄：軽度貧血等 (雄で甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍増加)
	2 年間 慢性毒性 試験	0、25、50、100 ppm ----- 雄：0、1.0、1.9、3.9 雌：0、1.2、2.4、4.9	雄：1.9 雌：4.9 雄：精巣萎縮等 雌：貧血等	雄：1.9 雌：4.9 雄：精巣萎縮等 雌：貧血等		雄：3.9 雌：2.4 雄：毒性所見なし 雌：貧血等	雄：1.9 雌：2.4 雄：精巣萎縮等 雌：貧血等

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	カナダ	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参 考 農薬抄録
	2 世代 繁殖試験	0、20、100、500 ppm P 雄：0、1.49、7.26、36.6 P 雌：0、1.71、8.43、42.1 F ₁ 雄：0、1.93、9.67、47.3 F ₁ 雌：0、2.19、10.6、53.6	親動物：1.9 児動物：8.4 繁殖能：10.6 親動物：肝細胞組織変化 児動物：体重増加抑制 繁殖能：着床痕数減少等	親動物：1.9 児動物：8.4 繁殖能：10.6 親動物：肝細胞組織変化 児動物：体重増加抑制 繁殖能：着床痕数減少等	親動物：2 児動物：10 親動物：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制等	親動物 P 雄：1.49 P 雌：1.71 F ₁ 雄：1.93 F ₁ 雌：2.19 児動物 P 雄：7.26 P 雌：8.43 F ₁ 雄：9.67 F ₁ 雌：10.6 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄：1.49 P 雌：1.71 F ₁ 雄：1.93 F ₁ 雌：2.19 児動物 P 雄：7.26 P 雌：8.43 F ₁ 雄：9.67 F ₁ 雌：10.6 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験①	0、10、50、250	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎 児：低体重等	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎 児：低体重等	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎 児：低体重等	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎 児：低体重等
	発生毒性 試験②	0、10、50、300				母動物：－ 胎児：10 母動物：肝絶対重量増加 胎 児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：－ 胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎 児：低体重等

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	カナダ	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参 考 農薬抄録
	発達神経 毒性試験	0、2、10、50				母動物及び児動物：2 母動物及び児動物：体 重増加抑制 (発達神経毒性は認め られない)	母動物及び児動物：2 母動物及び児動物：体 重増加抑制 (発達神経毒性は認め られない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.13、1.23、14.4、 135 雌：0、0.15、1.58、15.1、 152				雄：14.4 雌：15.1 雌雄：肝絶対重量増加 等	雄：14.4 雌：15.1 雌雄：肝絶対重量増加 等
	2 年間 発がん性 試験① (低用量)	0、1、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.12、1.12、10.7、 107 雌：0、0.11、1.16、11.7、 117	雄：1.1 雌：1.2 雄：肝臓の非腫瘍性病 変の増加 雌：肝絶対重量増加 (雄で肝細胞腫瘍増 加)	雄：1.1 雌：1.2 雄：肝臓の非腫瘍性病 変の増加 雌：肝絶対重量増加 (雄で肝細胞腫瘍増 加)		雄：1.12 雌：1.16 雌雄：肝褐色色素沈着 大食細胞等 (雄で肝細胞腫瘍増 加)	雄：1.12 雌：1.16 雌雄：肝褐色色素沈着 大食細胞等 (雄で肝細胞腫瘍増 加)
	2 年間 発がん 性試験② (高用量)	0、1,000、3,000、7,000 ppm 雄：0、126、377、964 雌：0、162、453、1,185	雄：－ 雌：－ 雌雄：肝重量増加、脳 及び肝臓の病理学的 変化 (雄で肝細胞腫瘍増 加)	雄：－ 雌：－ 雌雄：肝重量増加、肝 細胞肥大及び空胞化 等 (肝細胞腫瘍の用量 反応性の増加はない)		雄：－ 雌：－ 雌雄：肝細胞肥大及び 空胞化等 (雄で肝細胞腫瘍増 加)	雄：－ 雌：－ 雌雄：肝細胞肥大及び 空胞化等 (雄で肝細胞腫瘍増 加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、2、4、7、12	母動物：4 胎児：7 母動物：摂餌量減少等	母動物：4 胎児：7 母動物：摂餌量減少等	母動物：－ 胎児：2 母動物：体重増加抑制 胎児：着床後胚死亡率	母動物：2 胎児：2 母動物：流産等	母動物：2 胎児：2 母動物：流産等

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	カナダ	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参 考 農薬抄録
			胎児：全胎児死亡率増加	胎児：全胎児死亡率増加	増加	胎児：着床後胚死亡率増加 (催奇形性は認められない)	胎児：着床後胚死亡率増加
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1、10、100	雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、1、10、50	雄：1 雌：1 雌雄：WBC 及び Neu 増加等	雄：1 雌：1 雌雄：WBC 及び Neu 増加等	雄：1 雌：1 雌雄：WBC 及び Neu 増加等	雄：1 雌：1 雌雄：WBC 及び Neu 増加等	雄：1 雌：1 雌雄：WBC 及び Neu 増加等
ADI (cRfD)			NOAEL：1.1 UF：100 cRfD：0.01	NOAEL：1.1 SF：1,000 ADI：0.0011	NOEL：0.4 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01
ADI (cRfD) 設定根拠資料			マウス 2 年間 発がん性試験①	マウス 2 年間 発がん性試験①	ラット 2 年間慢性毒 性/発がん性併合試験	イヌ 1 年間慢性毒性 試験	イヌ 1 年間慢性毒性 試験

1 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 SF：安全係数 UF：不確実係数

2 ー：無毒性量は設定できなかった。

3 1)：無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

4

5

6

7

8

1

2 <別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号 (略称)	化学名
B (HYPA)	5-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridylamino)- α,α,α -trifluoro-4,6-dinitro- <i>o</i> -cresol
C (MAPA)	2-chloro-6-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridylamino)- α,α,α -trifluoro-5-nitro- <i>m</i> -toluidine
D (AMPA)	4-chloro-6-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridylamino)- α,α,α -trifluoro-5-nitro- <i>m</i> -toluidine
E (DAPA)	4-chloro-2-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridylamino)-5-trifluoromethyl- <i>m</i> -phenylenediamine
F (CAPA)	5-chloro-6-(3-chloro- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro- <i>p</i> -toluidino)-nicotinic acid
G (AMPA-S)	<i>N</i> [[2-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridylamino)-4-chloro-3-nitro-5-trifluoromethyl]phenyl]sulfamic acid
H (AMPA-M)	<i>N</i> -acetyl- <i>S</i> [4-amino-5-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]amino]- α,α,α -trifluoro-6-nitro- <i>o</i> -tolyl]-L-cysteine
I (DAPA-G)	1-[5-amino-4-chloro-6-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]amino]- α,α,α -trifluoro- <i>m</i> -toluidino-1-deoxy- β -D-glucopyranuronic acid
J (DAPA-CS)	<i>N</i> -acetyl- <i>S</i> [6-amino-4-sulfoamino-5-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]amino]- α,α,α -trifluoro- <i>o</i> -tolyl]-L-cysteine
K (AMGT)	<i>S</i> [4-amino-3-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)amino-2-nitro-6-trifluoromethylphenyl]-2-(<i>S</i>)- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl)-3-thiolactic acid
L (TFA)	Trifluoroacetic acid
M (DCPA)	6-(4-carboxy-3-chloro-2,6-dinitroaniline)-5-chloronicotinic acid
混在物 1	—
混在物 2	—
混在物 3	—
混在物 4	—
混在物 5	—
混在物 6	—
混在物 7	—
混在物 8	—
混在物 9	—

3

4

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
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
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GSH	還元型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
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
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
RBC	赤血球数
PCV	血中血球容積
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
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
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

2

3

1 <別紙 3 : 作物残留試験成績>

2 1. 作物残留試験成績 (国内)

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (種子) 1987 年	2	500 ^{WP}	2	58 64	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
小麦 (玄麦) 2007 年	2	2,990 ^{SC} は種前土壌混和 + 500 ^{SC} 散布 2 回	3	208-251 215-258 222-265	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
いんげんまめ (乾燥子実) 1986 年	2	500 ^{WP}	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
いんげんまめ (乾燥子実) 2010 年	2	1,000 ^{SC} 、900 ^{SC}	3	7 14 21	0.01 0.01 <0.01	0.01* 0.01* <0.01						
さやいんげん (さや) 1986 年	2	500 ^{WP}	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
らっかせい (乾燥子実) 2003/2004 年	1	1,000 ^D 株元処理	1	41-45 61-63 75	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
あずき (乾燥子実) 1988 年	2	500 ^{WP}	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
あずき (乾燥子実) 2010 年	2	1,000 ^{SC} 、990 ^{SC}	3	14 21 27-28	0.03 0.01 0.02	0.018* 0.01* 0.013*			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
ばれいしょ (塊茎) 1987/1988 年	2	1,500 ^{WP}	4	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 1991 年	2	WP : 50 倍希釈液 種芋吹き付け	1	84 92	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
		種芋瞬間浸漬		84 92	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 1998 年	2	3,000 ^{WP} 全面土壌混和	1	86 126	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 1988 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	78 97	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
		0.5% 種芋湿粉衣		78 97	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 2003 年	2	WP : 100 倍 種芋浸漬 + 6,020 ^{WP} 植付前 全面散布後 土壌混和 + 500 ^{WP} 散布 4 回	6	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2007 年	2	SC : 100 倍 種芋浸漬 + 2,990 ^{SC} 土壌混和 + 500 ^{SC} 散布 4 回	6	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
ばれいしょ (塊茎) 2010 年	2	SC : 100 倍 種芋浸漬 + 2,990 ^{SC} 土壌混和 + 1,000、990 ^{SC} 散布 4 回	6	7 14 21	<0.01 <0.01 0.02	<0.01 <0.01 0.013*			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
やまのいも (塊根) 1995 年	1	750 ^{WP}	4	14	<0.01	<0.01						
やまのいも (塊茎) 2009 年	2	500 ^{SC}	4	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
てんさい (根部) 1992 年	2	0.05 ^D g ai/ 床土 1kg 育苗床 土壌混和	1	185 192	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
てんさい (葉部) 1992 年	2	0.05 ^D g ai/ 床土 1kg 育苗床 土壌混和	1	185 192	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
てんさい (根部) 1997 年	2	0.05 ^D g ai/ 床土 1kg 育苗床土 混和处理 1 回 + 1,000 ^{WP} g ai/ha 株元散布 4 回	5	30	0.13	0.08						
てんさい (根部) 1999 年	2	1,000 ^{WP} 株元散布	4	42	0.14	0.09						
てんさい (根部) 2001 年	2	15 ^{WP} g ai/m ² 苗床灌注 1 回 + 1,000 ^{WP} 株元散布 4 回	5	30 45	0.11 0.05	0.08 0.03	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
てんさい (根部) 2007 年	2	5 ^{SC} g ai/冊 苗床灌注 + 1,000 ^{SC} 株元散布 4 回	5	21 28 35	0.20 0.12 0.08	0.11 0.078 0.065			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
だいこん	2	2,000 ^D	1	53	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
(根部) 2004 年		全面土壌混和		54 60 61 68	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02		
だいこん (葉部) 2004 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	53 54 60 61 68	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02		
だいこん (つみみ菜) 2004 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	7 8	<0.01 0.02	<0.01 0.02*	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02		
だいこん (間引き菜) 2004 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	14	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
かぶ (根部) 1987 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	46 75	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
かぶ (葉部) 1987 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	46 75	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
はくさい (茎葉) 2001 年	2	2,500 ^{SC} 全面散布後 土壌混和	1	48 71	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
はくさい (茎葉) 1987 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	84 95	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
キャベツ (葉球) 2001 年	2	2,500 ^{SC} 全面散布後 土壌混和	1	69 85	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
キャベツ (葉球) 2003 年	2	2,500 ^{SC} 全面散布後 土壌混和	1	60-62 67-69 74-76	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
キャベツ (葉球) 1987 年	2	2,000 ^D 全面散布後 土壌混和	1	48 64	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
芽キャベツ (葉球) 1994 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	93 147	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
チンゲンサイ (茎葉) 1994 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	26 44	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
カリフラワー (花蕾) 1990 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	43 48	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
カリフラワー (花蕾) 2007 年	2	2,500 ^{SC} 定植時土壌混和	1	58-103 65-110 72-117	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
ブロッコリー (花蕾) 1990 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	41 65	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ブロッコリー (花蕾) 2005 年	2	2,500 ^{SC}	1	71 78 85	<0.010 0.020 <0.01	<0.010 0.013* <0.010			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
なばな (茎葉) 1990 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	60 75	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
のぎわな	2	2,000 ^D	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
(茎葉) 1990 年		全面土壌混和		97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
たかな (茎葉) 1992 年/1993 年	1	1,500~ 2,000 ^D 全面土壌混和	1	67 74	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01						
ひろしまな (茎葉) 2002 年	1	2,000 ^D 全面土壌混和	1	33 40 48	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
山形みどりな (茎葉) 2002 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	21 35 49	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
オータムボエ ム (茎葉) 2007 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	39-46 46-53 53-60	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
ごぼう (根部) 1999 年	2	1,500 ^{WP}	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
レタス (茎葉) 1995 年	2	1,500 ^D 全面土壌混和	1	42 49	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
レタス (茎葉) 2004 年	2	2,500 ^{SC}	1	50-59 57-66 64-73	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
リーフレタス (茎葉) 2007 年	2	2,500 ^{SC}	1	29-33 36-40 43-47	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
サラダ菜 (茎葉) 2007 年	2	2,500 ^{SC}	1	29-33 36-40 43-47	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
たまねぎ (鱗茎) 1987 年	2	1,000 ^{WP}	5	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
たまねぎ (鱗茎) 1991 年	2	WP : 50 倍希釈液 5 分間鱗茎根部 浸漬	1	119 236	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
たまねぎ (鱗茎) 2004 年	2	WP : 50 倍定植前苗根 部浸漬 + 500 ^{WP}	6	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
たまねぎ (鱗茎) 2007/2008 年	2	SC : 50 倍定植前苗根 部浸漬 + 500 ^{SC} 散布 5 回	6	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
たまねぎ (鱗茎) 2010 年	2	SC : 50 倍定植前苗根 部浸漬 + 1,000 ^{SC} 、880 ^{SC} 散布 5 回	6	3 7 14	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
ねぎ	2	750 ^D	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
(根深) 1991 年		株元処理										
ねぎ (葉茎) 1991/1992 年	2	750 ^D 株元処理	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
にら (茎葉) 1994 年	1	1,000 ^D 株元処理	2	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
アスパラガス (若茎) 1991 年	2	2,000 ^{WP}	5	247 293	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01						
らっきょう (鱗茎) 1994/1995 年	6	1,000 ^{WP}	5	14	0.04	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
食用ゆり (鱗茎) 1999 年	2	1,000 ^{WP}	5	14 21 28	0.03 0.03 0.03	0.02* 0.02* 0.02*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
食用ゆり (根部) 2004 年	2	WP : 50 倍 瞬間浸漬 + 1,000 ^{WP} 散布 6 回	7	14	0.81	0.55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				27	0.43	0.42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				28	0.34	0.32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				41	0.33	0.33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				42	0.30	0.30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		WP : 100 倍 瞬間浸漬 + 1,000 ^{WP} 散布 6 回		14	0.53	0.48	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				27	0.37	0.35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				28	0.28	0.27	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				41	0.32	0.30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				42	0.21	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
にんじん (根部) 2001 年	2	3,000 ^{WP} 全面散布後に土 壌混和	1	98 112	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
		1,000 ^{WP} 散布 3 回	4	14 21 28	0.10 0.07 0.07	0.06 0.05 0.05	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
みずかけな (茎葉) 1995 年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	147 152	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
むかご (球芽) 2004 年	2	750 ^{WP}	4	7 14 21	2.21 1.79 1.42	1.29 1.02 0.76						
みかん (果肉) 1987 年	2	2,000 ^{WP}	2	30 60	0.11 0.04	0.04* 0.02*	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
みかん (果皮) 1987 年	2	2,000 ^{WP}	2	30 60	3.35 1.12	2.68 0.85	0.03 0.02	0.02 0.01	0.02 <0.01	0.01* <0.01		
みかん (果肉) 1991 年/ 1992 年	2	1,000 ^{SC}	2	30-31	4.52	0.78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
夏みかん (全体) 1988 年	2	2,000~ 2,500 ^{WP}	2	30 60	1.04 0.62	0.58 0.30						
夏みかん (果肉) 1988 年	2	2,000~ 2,500 ^{WP}	2	30 60	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
夏みかん (果皮) 1988 年	2	2,000~ 2,500 ^{WP}	2	30 60	3.14 1.86	1.55 0.90	0.02 0.06	0.02* 0.03*	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02		
夏みかん (全体) 1993 年	2	1,000~ 1,500 ^{SC}	2	29-30	1.73	1.31						
夏みかん (果肉) 1993 年	2	1,000~ 1,500 ^{SC}	2	29-30	0.27	0.10*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
夏みかん (果皮) 1993 年	2	1,000~ 1,500 ^{SC}	2	29-30	6.81	4.74	0.07	0.05	0.02	0.02*		
きんかん (果実全体) 2006 年	1	750 ^{SC}	1	30	0.21	0.20						
りんご (果実) 1986-1988 年	4	2,500 ^{WP}	5	43-45	0.28	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
りんご (果実) 1992 年	4	1,250 ^{SC}	5	45	0.07	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
りんご (果実) 1991 年	2	1,250 ^{SC}	5	45	0.27	0.23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
りんご (果実) 1998 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	45 60	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
りんご (果実) 1998 年	1	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	165	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
りんご (果実) 2002 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注 + 1,250 ^{SC} 散布 1 回	2	45 52 59	0.05 0.02 0.01	0.03 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
日本なし (果実) 1988 年	6	2,000 ^{WP}	5	29-30 40-45	0.25 0.17	0.15 0.09	0.02 <0.01	0.01* <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
日本なし (果実) 1991/1992 年	5	1,000 ^{SC}	5	29-30	0.15	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
日本なし (果実) 1992 年	2	1,500 ^{SC}	3	30	0.31	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
日本なし (果実) 1995 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
日本なし (果実) 2002 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注 1 回 + 1,000 ^{SC} 散布 1 回	2	30 37 44	0.03 0.02 <0.01	0.02 0.02* <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
びわ (果実) 1997 年	2	1,000 ^{SC}	3	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
びわ (果実) 1999/2000 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも (果肉) 1986 年	2	2,000 ^{WP}	4	7 14 21	0.05 0.02 0.01	0.02* 0.01* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
もも (果皮) 1986 年	2	2,000 ^{WP}	4	7 14 21	36.9 45.2 18.7	19.6 25.5 8.08	0.06 0.08 0.10	0.04 0.04 0.05*	0.01 0.03 0.02	0.01* 0.02 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
もも (果肉) 1991/1992 年	2	1,000 ^{SC}	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
もも (果皮) 1991/1992 年	2	1,000 ^{SC}	4	7	7.45	3.64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
もも (果肉) 2001 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注 + 1,750 ^{SC}	2	6-7 12 17-18	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
もも (果皮) 2001 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注 + 1,750 ^{SC}	2	6-7 12 17-18	3.08 1.85 1.06	1.75 0.593 0.543	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05		
ネクタリン (果実) 2008 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
すもも (果実) 2006 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	30 37 44	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01						
うめ (果実) 1993 年	2	1,250 ^{WP}	1	60	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
うめ (果実) 1996 年	2	1,250 ^{SC}	1	60	0.02	0.02*	<0.01	<0.01				
うめ (果実) 2000 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	59 89	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
うめ (果実) 2005 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 + 750 ^{SC}	2	53 60 67	0.03 0.03 0.02	0.018 0.015 0.013			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
おうとう (果実) 2001 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
いちご (果実)	2	SC : 1,000 倍、50m L/株 定植前灌注	1	70-143 77-150 84-157	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
ブルーベリー (果実) 2010 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	21 30 45	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02						
ぶどう・小粒 (果実) 1986 年	2	500 ^{WP}	3	30 45 60	0.86 0.40 0.04	0.65 0.33 0.03	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
ぶどう・小粒 (果実) 1990 年	2	10,000 ^{WP} 休眠期樹 幹散布	1	125 141	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ぶどう・小粒 (果実) 1992 年	2	500 ^{SC}	3	59-60	0.05	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう・小粒 (果実) 1991 年	2	375 ^{SC}	3	60-61	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ぶどう・大粒 (果実) 1992 年	2	1,000 ^{SC}	3	60	0.13	0.06*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ぶどう 小粒・大粒 (果実) 1996 年	2	150 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	143- 166	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01				
ぶどう 小粒・大粒 (果実) 2001 年	2	750~1,250 ^{SC} 散布 1 回 + 200 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注 1 回	2	21 28 35	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
かき (果実) 1994 年	2	1,250 ^{SC}	3	45 59-60	0.10 0.07	0.04 0.05	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
キウイフルーツ (果肉) 1988 年	2	1,500 ^{WP}	4	29-30 44-45	0.01 <0.01	0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
キウイフルーツ (果肉) 1992 年	2	750 ^{SC}	4	31-32	0.08	0.05	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
パッパル (果実) 1993/1994 年	2	WP : 1000 倍希釈液 定植直前 20 分間 苗浸漬	1	462 692	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
いちじく (果実) 2005 年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌処理又は土 壌灌注	1	28-30 45 51-60	0.01* <0.01 <0.01							
茶 (荒茶) 1986 年	2	1,000 ^{WP}	1	14	10.4	6.00	0.25	0.14	0.09	0.06	<0.02	<0.02
			2	21	2.47	1.54	0.17	0.06	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
茶 (湯浸出液) 1986 年	2	1,000 ^{WP}	1	14	0.22	0.08	0.05	0.03	0.05	<0.02	<0.02	<0.02
			2	21	0.07	0.03	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
茶 (荒茶) 1996 年	3	500 ^{WP}		21	0.54	0.29						
茶 (荒茶) 1997 年	3	500 ^{WP}		14	2.74	1.30	0.05	0.04	0.02	0.01*		
茶 (荒茶) 1992 年	2	500 ^{SC}	1	14	2.78	1.40	0.08	0.04	0.04	0.02*		
			2	21	0.50	0.28	0.02	0.02	0.02	0.01*		
茶 (湯浸出液) 1992 年	2	500 ^{SC}	1	14	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	21	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

1 ・ WP : 水和剤 (50%)、D : 粉剤 0.5%)、SC : フロアブル剤 (50% w/v)

2 ・一部に定量限界未満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、*を付した。

3 ・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。

4

1 2. 作物残留試験成績（海外）

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
とうがらし (実) 2001年	1	SC	625	4	5 7	0.24 0.14	0.21 0.13
とうがらし (葉) 2001年	1	SC	625	4	5 7	5.26 4.26	5.14 3.91

2

3

1 <参照>

2 1 食品健康影響評価について(平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701012
3 号)

4 2 委員会の意見の聴取要請に関する案件(農薬の食品中の残留基準を設定又は改正
5 することに関する案件)

6 3 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)の一部を改正する
7 件(平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号)

8 4 農薬抄録フルアジナム(殺菌剤)(平成 18 年 1 月 26 日改訂改訂):石原産業株
9 式会社、一部公表

10 5 EPA: Pesticide Fact Sheet, Fluazinam (2001)

11 6 Health Canada: Regulatory Note, Fluazinam. REG2003-12 (2003. 10. 27)

12 7 Australia: Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority,
13 Australian Residues Monograph for Fluazinam (1993)

14 8 食品健康影響評価について(平成 18 年 9 月 4 日付け厚生労働省発食安第 0904007
15 号)

16 9 食品健康影響評価について(平成 19 年 2 月 23 日付け厚生労働省発食安第
17 0223005 号)

18 10 フルアジナム 食品健康影響評価に係わる追加提出について:石原産業株式会社、
19 2007 年、未公表

20 11 農薬抄録フルアジナム(殺菌剤)(平成 19 年 10 月 9 日改訂):石原産業株式会
21 社、一部公表

22 12 Fluazinam 50%SC の作物(唐辛子)残留試験:石原産業株式会社、2008 年、未
23 公表

24 13 フルアジナムの食品健康影響評価に係わる追加資料の提出について:石原産業株
25 式会社、2009 年、未公表

26 14 農薬抄録フルアジナム(殺菌剤)(平成 21 年 4 月 30 日改訂):石原産業株式会
27 社、一部公表

28 15 フルアジナムの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について:石原産業株式
29 会社、2012 年、未公表

30 16 農薬抄録フルアジナム(殺菌剤)(平成 24 年 11 月 21 日改訂):石原産業株式
31 会社、一部公表

32 17 食品影響評価に係る農薬抄録の修正について:石原産業株式会社、未公表

33