

（案）

農薬評価書

フルミオキサジン

2014年3月12日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
1	
2 ○ 審議の経緯.....	4
3 ○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
4 ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
5 ○ 要約.....	9
6	
7 I. 評価対象農薬の概要.....	10
8 1. 用途.....	10
9 2. 有効成分の一般名.....	10
10 3. 化学名.....	10
11 4. 分子式.....	10
12 5. 分子量.....	10
13 6. 構造式.....	10
14 7. 開発の経緯.....	10
15	
16 II. 安全性に係る試験の概要.....	12
17 1. 動物体内運命試験.....	12
18 (1) ラット	12
19 (2) 妊娠ラット及び妊娠ウサギにおける薬物動態試験	15
20 (3) 畜産動物	19
21 2. 植物体内運命試験.....	19
22 (1) みかん	19
23 (2) ぶどう	20
24 (3) だいず	20
25 (4) らっかせい	21
26 3. 土壌中運命試験.....	21
27 (1) 好氣的土壌中運命試験	21
28 (2) 湛水土壌中運命試験	22
29 (3) 土壌吸着試験	22
30 (4) 土壌溶脱性試験	22
31 4. 水中運命試験.....	23
32 (1) 加水分解試験	23
33 (2) 水中光分解試験	23
34 5. 土壌残留試験.....	24
35 6. 作物残留試験.....	25
36 7. 一般薬理試験.....	25
37 8. 急性毒性試験.....	26

1	(1) 急性毒性試験	26
2	(2) 急性神経毒性試験（ラット）	27
3	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
4	10. 亜急性毒性試験	27
5	(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①	27
6	(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②	29
7	(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	29
8	(4) 28日間亜急性毒性試験（マウス）	30
9	(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	30
10	(6) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	31
11	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
12	(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	31
13	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	32
14	(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	32
15	12. 生殖発生毒性試験	33
16	(1) 2世代繁殖試験（ラット）	33
17	(2) 発生毒性試験（ラット）①	34
18	(3) 発生毒性試験（ラット）②	35
19	(4) 発生毒性試験（ウサギ）	35
20	13. 遺伝毒性試験	35
21	14. その他の試験	36
22	(1) 貧血発現検討試験（ラット）	36
23	(2) 貧血発現種間比較試験（ラット及びマウス）	37
24	(3) 貧血発現種間比較試験（イヌ）	38
25	(4) 28日間亜急性毒性試験（サル）	38
26	(5) ProtoⅨの蓄積性の種間比較試験①（ラット及びウサギ）	38
27	(6) ProtoⅨの蓄積性の種間比較試験②（ラット及びウサギ）	38
28	(7) Protox 阻害種間比較試験（ラット、マウス及びイヌ）	39
29	(8) 肝及び胚組織中 Protox 阻害種間比較試験（ラット及びウサギ）	39
30	(9) 肝組織 Protox 阻害種間比較試験（ヒト、ラット及びウサギ）	40
31	(10) フルミオキサジン及び代謝物の Protox 阻害試験（ <i>in vitro</i> ）	40
32	(11) 発生毒性臨界期検索試験（ラット）	40
33	(12) 発生毒性病理組織検討試験（ラット及びウサギ）	41
34	(13) 発生毒性発現メカニズム試験（ラット）	41
35	(14) ヘム合成経路及び細胞増殖への影響試験（K562細胞）	42
36	(15) 代謝物のヘム合成及び細胞増殖への影響試験（K562細胞）	42
37	(16) 循環赤芽球の形態及びその構成の検討試験（ラット）	42
38	(17) 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）	42

1	(18) 経皮吸収試験（妊娠ラット）	43
2	(19) 胎盤移行率検討試験（ラット及びウサギ）	43
3	(20) 胎盤移行率検討試験（ラット及びマウス）	44
4	(21) フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発	45
5	(22) フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発	46
6	(23) 28 日間免疫毒性試験（ラット）	47
7		
8	Ⅲ. 食品健康影響評価	49
9		
10	・別紙 1：代謝物/分解物略称	56
11	・別紙 2：検査値等略称	57
12	・別紙 3：作物残留試験成績（国内）	59
13	・別紙 4：作物残留試験成績（海外）	60
14	・参照	61
15		
16		

1 <審議の経緯>

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3～9）
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農薬登録申請に係る連絡 及び基準値設定依頼（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10～12）
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13）
2012年	6月	1日	第83回農薬専門調査会幹事会
2013年	9月	18日	インポートトレランス設定の要請（ホップ）
2013年	10月	2日	追加資料受理（参照15～29）
2013年	12月	9日	関係書類の接受（参照14）
2014年	2月	7日	第33回農薬専門調査会評価第三部会
2014年	3月	12日	第103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)

小泉直子（委員長）

見上 彪（委員長代理*）

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄

村田容常

*：2009年7月9日から

(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

*：2011年1月13日から

(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

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）

廣瀬雅雄（座長代理）

石井康雄

江馬 眞

太田敏博

小澤正吾

高木篤也

武田明治

津田修治*

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

林 眞

平塚 明

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）

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

(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	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎***	
小林裕子	西川秋佳**	
三枝順三	布柴達男	

* : 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)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 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)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

*: 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)	上路雅子	松本清司
西川秋佳*(座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三(座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子(座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀(座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑(座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司(座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三(座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人(座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田真理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

*：2013年9月30日まで

**：2013年10月1日から

1

2 **<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

3

4 **<第33回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>**

小澤正吾 高木篤也 中塚敏夫

5

6 **<第103回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

小澤正吾 西川秋佳 林 真

7

8

要 約

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 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、ウサギ、マウス、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（みかん、だいず等）、作物残留、亜急性毒性（ラット、イヌ及びマウス）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、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、フルミオキサジン投与による影響は主に血液（貧血等）及び肝臓（肝細胞肥大、重量増加等）に認められた。神経毒性、免疫毒性、発がん性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

2 世代繁殖試験において、交尾率及び出産率の低下並びに児動物の生後 4 日生存率減少が認められた。

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骨弯曲等の骨格奇形が認められた。

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（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 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/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルミオキサジン

英名：flumioxazin（ISO名）

3. 化学名

IUPAC

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-2*H*-1,4-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

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

CAS (No. 103361-09-7)

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)-2*H*-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-イソインドール1,3(2*H*)-ジオン

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

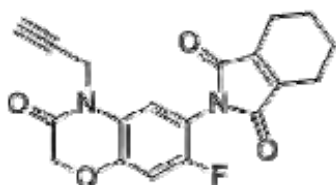
4. 分子式

$C_{19}H_{15}FN_2O_4$

5. 分子量

354.33

6. 構造式



7. 開発の経緯

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 法に基づく農薬登録申請（適用拡大：えだまめ）及びインポートトレランス設定の
8 要請（ホップ）がなされている。

9

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007、2011年及び2013年）、米国資料（2004及び2006年）及び豪州資料（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。（参照3～29）

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 ^{14}C で標識したもの（以下「[tet- ^{14}C]フルミオキサジン」という。）及びフルミオ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「[phe- ^{14}C]フルミオキサジン」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、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルミオキサジンに換算した値（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に示されている。

1. 動物体内運命試験

（1）ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各5匹）に[tet- ^{14}C]フルミオキサジンを1 mg/kg 体重（以下[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。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。（参照10、15）

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	
性別	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

b. 吸収率

胆汁中排泄試験①[1. (1) ④b.]で得られた尿及び胆汁中排泄率から低用量でラットに経口投与したフルミオキサジンの吸収率は、少なくとも雄で85.1%、雌で80.4%であると算出された。（参照10、15）

② 体内分布

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

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（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。

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、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（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 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られた。

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）の組織中放射能を測定したところ、放射能濃度は全ての組織において、低用量群（単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：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、腎臓及び肝臓で比較的放射能濃度が高かった。（参照 10、15）

③ 代謝物同定・定量

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

尿中では、未変化の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 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。主要代謝物として代謝物 M7（1.2～8.2% TAR ）及び M8（0.9～5.4% TAR ）、そのほか M1、M5、M9、M10、M15、M16、M17、M18、M19 及び M20 が認められた。

糞中では、高用量群で未変化のフルミオキサジンが 46.2～65.9% TAR 存在したが、低用量群では 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、主要代謝物として代謝物 M7（1.1～12.9% TAR ）及び M10（0.2～6.1% TAR ）、そのほか M1、M2、M5、M8、M9、M15、M16、M17、M18、M19 及び M20 が認められた。

胆汁中では、未変化のフルミオキサジンは 0.1% TAR 未満であり、代謝物は 12 種類存在した。主要代謝物は M9（2.7～5.4% TAR ）、M7（3.3～4.8% TAR ）、M10（3.3～3.9% TAR ）及び M18（2.2～2.9% TAR ）であり、そのほか M1 及び M19 が認められた。

組織中では、肝臓及び腎臓中には未変化のフルミオキサジンが存在したが、血液中には少量（高用量群で 0.021 $\mu\text{g/g}$ 以下）検出されるか又は検出されなかった。

肝臓、腎臓及び血液中では M7 及び M10（合計量で分析）が比較的多く存在した。肝臓及び腎臓中に M2 が存在したが、血液中には僅かに存在するか又は存在しなかった。

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硫酸の付加であると考えられた。（参照 6～8、10、15）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

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]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、排泄試験が実施された。

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 に示されている。

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 93.2～101%TAR が尿及び糞中に排泄された。主に糞中に排泄された。（参照 5～8、10、15）

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

b. 胆汁中排泄①

胆管カニユーレを挿入した 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。

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。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 6.1%TAR、雌で 8.7%TAR であった。（参照 10、15）

c. 胆汁中排泄②

胆管カニユーレを挿入した SD ラット（一群雌 3 匹）に[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁中に 5.2%TAR、尿中に 6.8%TAR 及び糞中に 84.7%TAR 排泄され、カーカス¹中に 0.3%TAR 認められた。

胆汁中排泄試験①[1. (1)④b.]と比較して糞中排泄率が高かったのは、高用量だったため吸収されずに糞中に出たフルミオキサジンの割合が高かったためと考えられた。（参照 15、25）

（2）妊娠ラット及び妊娠ウサギにおける薬物動態試験

Wistar ラット（一群雌 3～12 匹、妊娠 6 日）及び NZW ウサギ（一群雌 2～6 匹、妊娠 6 日）に[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを 30 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回 7 日間強制経口投与し、薬物動態試験が実施された。

妊娠ラット及び妊娠ウサギの薬物動態試験概要は表 3 に示されている。

表 3 妊娠ラット及び妊娠ウサギの薬物動態試験概要

投与群	動物数(匹)	検討項目
I	ラット：3 ウサギ：3	血液及び血漿中放射能濃度推移 試料採取時点： 各回：2、24 時間後 最終投与：2、4、6、8、24 時間後
II	ラット：3 ウサギ：3	尿及び糞中排泄 試料採取時点：各回投与後 24 時間
III	ラット：3 ウサギ：3	組織中放射能濃度 試料採取時点： ラット：最終投与 7 時間後 ウサギ：最終投与 3 時間後
IV	ラット：3 ウサギ：2	組織中放射能濃度 試料採取時点：最終投与 24 時間後
V	ラット：12 ウサギ：6	尿、糞及び組織中の代謝物分析 試料採取時点： ラット：最終投与 7 時間後

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

VI	ラット：12 ウサギ：6	ウサギ：最終投与3時間後
		尿、糞及び組織中の代謝物分析 試料採取時点：最終投与24時間後

① 血液及び血漿中放射能濃度

投与群Ⅰにおいて、妊娠ラットの血液中の放射能濃度は、4回投与24時間後に5.00 µg/mLとなった後ほぼ一定の濃度となり、最終投与6時間後に最大8.27 µg/mLであった。血漿中の放射能濃度は、2回投与24時間後に1.15 µg/mLとなった後ほぼ一定となり、最終投与8時間後に最大4.49 µg/mLであった。

妊娠ウサギの血液中放射能濃度は、2回投与以後、投与回数に伴い上昇し、最終投与2時間後に3.12 µg/mLとなった。血漿中の放射能濃度は、2回投与以後投与回数に伴い上昇し、最終投与4時間後に最大4.14 µg/mLであった。

血液及び血漿中放射能濃度は、妊娠ラットでは投与4及び2日後に概ね定常状態となり、ウサギでも投与7日後には定常状態に近いと考えられた。（参照15、27）

② 分布

投与群Ⅲ及びⅣにおける最終投与7時間及び24時間後の各臓器及び組織中の放射能濃度及び生殖組織の血漿濃度比率は表4に示されている。

妊娠ラットにおいて、最終投与7時間後では、残留放射能の最高値は血球（22.2 µg/mL）で認められ、ほかに肝臓、腎臓、血液、内臓脂肪、胎盤、脾臓及び卵巣で血漿より高値であった。雌性生殖組織の血漿濃度比率の最高値は、胎盤で169%であり、卵巣、子宮、羊水及び胎児の順であった。最終投与24時間後では、残留放射能は全ての組織において7時間後より低下し、最高値は血球で13.6 µg/mLであり、雌性生殖器の血漿濃度比率の最高値は胎盤で219%であった。

妊娠ウサギにおいては、最終投与3時間では、最高値は腎臓で24.4 µg/gであり、ほかに肝臓が血漿より高値であった。雌性生殖器の血漿濃度比率の最高値は子宮で44.3%であった。最終投与24時間後では、内臓脂肪、卵巣、子宮及び羊水を除けば3時間後に比べ低下し、最高値は腎臓の14.6 µg/gであり、雌性生殖器への血漿濃度比率の最高値は卵巣の95.2%であった。（参照15、27）

表4 各臓器及び組織中の放射能濃度及び生殖組織への血漿濃度比率
(µg/g 又は µg/mL)

動物	組織	最終投与7時間後(ラット) 最終投与3時間後(ウサギ)		最終投与24時間後	
		濃度 ^a	血漿濃度比率 ^b	濃度 ^a	血漿濃度比率 ^b
ラット	血液	11.2	—	6.41	—
	血漿	3.34	—	1.07	—

	血球	22.2	—	13.6	—
	腎臓	12.0	—	4.81	—
	肝臓	21.7	—	6.68	—
	脾臓	4.21	—	2.01	—
	内臓脂肪	6.90	—	1.60	—
	卵巣	3.57	107	1.13	106
	子宮	2.96	88.6	1.03	96.3
	胎盤	5.66	169	2.34	219
	胎児	1.14	34.1	0.73	68.2
	羊水	0.98	29.3	0.36	33.6
ウサギ	血液	3.02	—	2.22	—
	血漿	3.91	—	2.69	—
	血球	1.88	—	1.63	—
	腎臓	24.4	—	14.6	—
	肝臓	15.8	—	13.9	—
	脾臓	2.28	—	1.30	—
	内臓脂肪	0.44	—	1.14	—
	卵巣	1.38	35.3	2.56	95.2
	子宮	1.73	44.3	2.51	93.3
	胎盤	1.26	32.2	1.02	37.9
	胎児	0.32	8.18	0.20	7.43
	羊水	0.69	17.7	1.04	38.7

—：算出せず

a：μg/mL 又は μg/g

b：放射能の雌性生殖組織への血漿濃度比率(%)=組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度×100

③ 代謝

投与群V及びVIにおける最終投与後の尿及び糞中代謝物は表5に、各臓器及び組織中の代謝物は表6に示されている。

妊娠ラット及び妊娠ウサギにおける尿及び糞中に未変化のフルミオキサジン並びに代謝物M5、M7、M8、M10、M16及びM17が認められたが、いずれも2.2%TAR以下であった。

血漿、血球、肝臓、胎児及び羊水においても未変化のフルミオキサジン並びに尿及び糞中の代謝物と同様の代謝物が認められ、いずれも2.97 μg/g以下であった。（参照15、27）

表5 尿、糞中の代謝物（%TAR）

動物	試料	最終投与 後採取時 間	フルミ オキサ ジン	M16	M5	M8	M7	M10	M17
ラット	尿	24	0.1	1.2	0.5	0.4	0.3	0.1	0.3

	糞	24	2.2	0.5	0.1	0.1	0.6	0.4	0.4
ウサギ	尿	24	0.0	0.6	0.1	0.0	0.3	0.2	0.5
	糞	24	2.0	0.3	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1

表 6 各臓器及び組織中の代謝物（ $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$ ）

動物	試料	最終投与 後採取時 間	フルミ オキサ ジン	M16	M5	M8	M7	M10	M17
ラット	血漿	7	0.02	0.94	0.08	0.02	0.03	0.02	0.13
		24	0.00	0.17	0.03	0.00	0.01	0.01	0.02
	血球	7	0.01	0.43	0.02	0.02	0.01	0.01	0.09
		24	0.00	0.08	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01
	肝臓	7	1.74	2.97	0.54	1.11	0.37	0.08	0.18
		24	0.21	0.45	0.13	0.14	0.05	0.02	0.02
	胎児	7	0.02	0.48	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02
		24	0.01	0.29	0.01	0.00	0.01	0.01	0.02
	羊水	7	0.02	0.41	0.07	0.08	0.01	0.01	0.07
		24	0.01	0.14	0.03	0.02	0.00	0.00	0.03
ウサギ	血漿	3	0.00	0.18	0.03	0.01	0.03	0.02	0.13
		24	0.01	0.10	0.02	0.01	0.03	0.02	0.07
	血球	3	0.02	0.06	0.01	0.02	0.01	0.01	0.05
		24	0.01	0.03	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02
	肝臓	3	0.03	0.16	0.01	0.18	0.06	0.03	0.17
		24	0.13	0.17	0.03	0.04	0.03	0.02	0.06
	胎児	3	0.01	0.02	0.00	0.00	—	—	0.03
		24	0.00	0.01	0.00	0.00	—	—	0.00
	羊水	3	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06
		24	0.00	0.04	0.00	0.00	0.01	0.00	0.06

—：算出せず。

④ 尿及び糞中排泄

投与群Ⅱにおいて、妊娠ラットでは、各回投与 24 時間後の尿及び糞中への放射能の排泄率は投与回数に伴い上昇した。最終投与後 24 時間の累積排泄量は尿及び糞中に 31.9%TAR 及び 65.6%TAR であり、主に糞中に排泄された。

妊娠ウサギでは、最終投与後 24 時間の累積排泄量は尿及び糞中に 47.3%TAR 及び 47.8%TAR であり、尿及び糞中に同程度に排泄された。ラット及びウサギとも速やかに排泄された。（参照 15、27）

（３）畜産動物

① ヤギ

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。

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 14.6～18.8%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 を超えて検出された代謝物は M1（乳汁：14.4%TRR、0.004 µg/g）及び M8（腎臓：13.7%TRR、0.025 µg/g）であった。（参照 6、8）

② ニワトリ

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。血液及び各臓器は最終投与 4 時間後までに採取された。

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 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 0.04～1.3 µg/g であった。

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 M10 の生成であると考えられた。（参照 6、8）

2. 植物体内運命試験

（１）みかん

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、[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た。

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）、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。

処理 60 日後の土壌中には、85.0～89.8%TAR が存在した。未変化のフルミオキサジンが 74.4～75.6%TAR 存在したほか、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では M16（2.1%TAR）、[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では M18、M19 及び M20（0.2～2.8%TAR）が存在した。（参照 10、15）

（２）ぶどう

温室栽培のぶどう（品種：Seyval Blanc）果樹周囲の土壌（直径 25 cm）に、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジン又は $[\text{tet-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジンを 600 g ai/ha の用量で散布し、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。

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 0.014～0.040 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。

（参照 10、15）

（３）だいち

だいち（品種：Williams 82）播種 3 日後の土壌表面に、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジン又は $[\text{tet-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジンを 98.8 g ai/ha 又は 198 g ai/ha（3 倍処理区）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（成熟期）に採取した子実、さや及び茎葉を試料として、だいちにおける植物体内運命試験が実施された。

だいち試料中放射能分布は、表 7 に示されている。植物体及び可食部（子実）への移行はごく少量であると考えられた。

未変化のフルミオキサジンは、半成熟期の植物体で最大 0.008 mg/kg、成熟期の子実中には、 $[\text{tet-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジン処理区で 0.004 mg/kg 未満であり、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジン処理区では検出されなかった。

主要代謝物は、 $[\text{tet-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジン処理区の半成熟期の植物体、成熟期の子実のいずれにおいても M20 であり、半成熟期で 15.3～25.2%TRR、成熟期子実で 37.9～42.2%TRR 存在した。そのほか $[\text{tet-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジン処理区では半成熟期植物体及び成熟期子実で M19、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジン処理区では半成熟期植物体で M1 及び M16（いずれも 0.7%TRR 未満）が検出された。（参照 10、13、15）

表 7 だいち試料中放射能分布

標識体		$[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジン				$[\text{tet-}^{14}\text{C}]$ フルミオキサジン			
処理量		98.8 g ai/ha		198 g ai/ha		98.8 g ai/ha		198 g ai/ha	
		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）で処理した土壌に移植し、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 8 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、未変化の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。（参照 6、8）

表 8 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	
処理量	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

フルミオキサジンの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。

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。インキュベーション期間は、[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壤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、15）

（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（添加濃度不明）し、182 日間インキュベート（詳細な条件不明）する湛水土壌中運命試験が実施された。

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）及びシルト質埴壤土（熊本）〕を用いて土壌吸着試験が実施された。

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着係数 K_{oc} は 239～775 であった。（参照 10、15）

（４）土壌溶脱性試験

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 [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、土壌溶脱性試験が実施された。

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 64～67%TAR、51～54%TAR、7～15%TAR 及び 3～4.9%TAR の放射能が認められた。

好氣的条件下に 30 日間エージングした土壌を充てんしたカラムを用い [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認められた。（参照 6）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

[phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを、pH 5（酢酸緩衝液）、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 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験が実施された。

各 pH における推定半減期は、表 9 に示されている。

[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 存在し、M1 が pH 5 では最大 5.3% TAR 認められ、pH 7 では試験開始 2 日後に最大 60.9% TAR 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 M1 のみであり、試験開始 1 日後にほぼ 100% TAR となり、試験終了時まで同程度であった。

[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 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、試験終了時まで同程度であった。

フルミオキサジンの緩衝液における加水分解経路は、環状イミ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 又は M19 に分解されると考えられた。（参照 6、10、15）

表 9 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

（2）水中光分解試験

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

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10に示されている。

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

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66.7～69.6%**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。

[tet-¹⁴C]フルミオキサジン添加区ではM19（最大9.0%**TAR**）、M21（最大11.3%**TAR**）も比較的多く存在した。

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32.8～37.8%**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。
[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、試験終了時に30.9%**TAR**となった。

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、自然水中ではM1が、試験終了時に69%**TAR**以上存在した。

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又はフェニル環の開裂によるM13を生成した。さらにこれらがイミド及びアミ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を経て極性分解物へと分解されると考えられた。（参照10、15）

表10 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

5. 土壌残留試験

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、フルミオキサジンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。推定半減期は表11に示されている。（参照10、15）

表11 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
ほ場試験	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

注）*：容器内試験では標準品、ほ場試験では顆粒水和剤を使用

6. 作物残留試験

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国内作物残留試験並びにフルミオキサジンを分析対象化合物とした海外作物残留試験が実施された。結果は別紙3及び別紙4に示されている。

国内において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。海外におけるフルミオキサジンの最大残留値は、最終散布 30 日後のホップの 0.04 mg/kg であった。（参照 10、11、14）

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、イヌ、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 10、15）

表 12 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、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。
	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 (ペンチレンテラ 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	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

神経系		Hartley モルモット	雄 3	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ 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	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ 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 体重以上で一過性の呼吸促進、10 mg/kg 体重以上投与群で血圧、心拍数の一過性低下に引き続く上昇、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	$0、10^{-8} \sim 10^{-5}$ 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・電解質代謝	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

(1) 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 13 に示され

ている。（参照 4～7、10、15）

表 13 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	

（２）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、200、700 及び 2,000 mg/kg 体重/日）投与による急性神経毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日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 15、16）

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、15）

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 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 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

各投与群に認められた毒性所見は表15に示されている。死亡動物1例を含む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、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、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た。

本試験において、1,000 ppm以上投与群の雄でHb、MCV、MCH及びMCHC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、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/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、15）

表15 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	・RBC、網状赤血球比、赤芽球比増加、Ht減少 ・骨髓顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比（M/E比）減少 ・肝類洞内褐色色素沈着 【長野専門委員コメント】 RBCは減少のように思います。確認をお願いします。 【事務局より】抄録62頁の表では、3,000 ppm投与群の雄の12週で対照群と比較して108%の有意な増加を示しています。	・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²、脾及び心絶対及び比重量増加 ・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 ・大腿骨骨髓線維症及び骨形成 ・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	・Hb、MCV、MCH、MCHC減少 ・肝、腎、心及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血亢進	・Hb、Ht、MCHC減少、網状赤血球比増加 ・骨髓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 ・大腿骨骨髓過形成 ・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

²体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

（２）90日間亜急性毒性試験（ラット）②

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 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 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

死亡例はなかった。各投与群に認められた毒性所見は表 17 に示されている。
 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。（参照 6、7）
 （貧血発現に関しては [14. (1)] 参照）

表 17 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	・体重増加抑制 ・Hb、Ht、MCH、骨髓 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	・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht、骨髓 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 ・脾髄外造血亢進 ・骨髓及び肝造血亢進（1 例） ・肝リンパ球浸潤
1,000 ppm 以上	・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

（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、10、100 及び 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。

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、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP、T.Chol 及び 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/日であると考えられた。（参照 5～9、10、15）

表 18 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	・軟便 ・ALP、T.Chol、PL 増加 ・肝絶対及び比重量増加（1 例） ・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	・軟便 ・ALP、T.Chol、PL 増加 ・APTT 延長 ・肝絶対及び比重量増加（1 例） ・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

（４）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 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	1,370
	雌	165	482	1,700

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 1,000 ppm（165 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、7）

（５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（0、500、1,500 及び 4,500 ppm、平均検体摂取量は表 20 に示されている。）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 20 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（ppm）		500	1,500	4,500
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	37	110	323
	雌	41	124	358

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で MCV 及び MCH 減少が、1,500 ppm 以上投与群の雌で、Hb、Ht、MCV 及び MCH の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm 未満（37 mg/kg 体重/日未満）、雌で 500 ppm（41 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 15、

17)

表 21 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,500 ppm	・ MCHC 減少 ・ Ret 及び網赤血球比率増加	・ PLT 増加 ・ Ret 及び網赤血球比率増加 ・ 大型非染色球比率及び絶対数減少
1,500 ppm	・ Hb、Ht 減少	・ Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 減少
500 ppm	・ MCV、MCH 減少	毒性所見なし

（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 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 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た。

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/日投与群の雌で、Hb、Ht 減少及び脾髄外造血亢進が認められた。

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/日であると考えられた。（参照 6、7、10、15）

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 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及び 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

死亡例は認められなかった。

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、7、10、15）

表 22 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	・ 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	・ 軟便、粘液便、下痢 ・ T.Chol、PL、α2-Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 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	・ ALP 増加 ・ 脾髄外造血亢進	・ ALP 増加
10 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 24 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 1,000 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/発がん性併合試験が実施された。

表 23 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

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

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。

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。（参照 4～7、10、15）

表 24 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、骨髓 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、Ret 増加 ・ 脾髄外造血亢進
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

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）を用いた混餌（0、300、3,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 25 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

1 対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

2 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、
3 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
4 肥大が認められ、これらの肝細胞肥大は肝細胞の核肥大及び細胞質肥大を伴って
5 いた。また、雌で肝単細胞壊死が認められた。

6 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。

7 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
8 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：
9 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
10 照 6、7、10、15）

11 12. 生殖発生毒性試験

12 (1) 2世代繁殖試験（ラット）

13 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
14 300 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施され
15 た。

16 表 26 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

20 各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

21 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
22 上投与群で生存児動物数が減少し、両世代ともに 300 ppm 投与群において出産
23 生児数が減少し、生後 4 日までの生存率が低下した。

24 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
25 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
26 200 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
27 100 ppm（P 雄：6.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：7.5 mg/kg 体重/日）、雌は 200 ppm
28 （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
29 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
30 体重/日、F₁ 雌：8.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

31 また、300 ppm 投与群の雄で交尾率の減少が、雌で出産率減少が認められたの
32 で、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
33

雌：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）
 であると考えられた。（参照 10、15）

表 27 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	・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）	・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 ・前立腺絶対重量減少 ・交尾率減少	・死亡（4 例） ・蒼白、体重増加抑制、摂餌量減少 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・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產生児数減少 ・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產生児数減少 ・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		

（2）発生毒性試験（ラット）①

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た。

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、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で、母動物に検体投与の影響は認められなかった。

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。

骨格検査では、30 mg/kg 体重/日投与群で、奇形として肩甲骨弯曲が、骨格変異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。

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/日であると考えられた。（参照 5～7、10、15）

（発生毒性メカニズム関連試験に関しては、（[14. (11)～(20)] 参照）

（3）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 24～25 匹）の妊娠 6～15 日に経皮（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油、6 時間/日）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/日投与群で体重増加抑制が認められたが、これは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、母動物に検体投与の影響は認められなかった。

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、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/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。

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/日であると考えられた。（参照 5～7、10、15）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

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 及び 3,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

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られた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

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/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、15）

1 3. 遺伝毒性試験

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* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来（V79）細胞を用いた遺伝子突然変異試験、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。

結果は表 28 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（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全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伝毒性はないものと考えられた。（参照 5～7、10、15、23）

表 28 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
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来(V79)細胞	14.1～225 µg/mL	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 vivo</i> / <i>in vitro</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

14. その他の試験

(1) 貧血発現検討試験（ラット）

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

ト（一群雌 6 匹）に、フルミオキサジンを最長 37 日間³混餌（原体：0、3,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量：0、179 及び 852 mg/kg 体重/日）投与する試験が実施された。

いずれの投与群でも、投与開始 5 日後以降、RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 及び骨髓 M/E 比減少並びに赤芽球数増加が認められた。Ret は、いずれの投与群も投与開始 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加したが、この変化は 3,000 ppm 投与群より 10,000 ppm 投与群で明瞭であった。10,000 ppm 投与群では投与 5 日後以降（投与 5 日後のみ有意差あり）に血中の鉄増加が認められた。

両投与群で投与開始 8 日以降、脾絶対及び比重量増加が認められ、15 日後には肝比重量増加が認められ、投与開始 37 日後の 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 ppm 投与群では尿中コプロポルフィリン及び FEP 増加が認められた。（10,000 ppm 投与群では測定しなかった。）

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、赤血球に過剰に蓄積したと考えられた。（参照 6、7、10、15）

（2）貧血発現種間比較試験（ラット及びマウス）

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、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 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 体重/日、マウスで 1,200 mg/kg 体重/日であった。

ラットでは、検体投与群で投与開始後 1 週から RBC、Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少並びに Ret、赤芽球数、担鉄赤血球数及び FEP 増加が認められたが、マウスの検体投与群では投与開始後 2 週で FEP の軽微な増加が認められたほか、検体投与の影響は認められなかった。

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球数及び FEP 増加の程度については、ラットとマウスで明らかな種差があると考えられた。（参照 10、15）

³ 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 **（３）貧血発現種間比較試験（イヌ）**

2 フルミオキサジンによる貧血発現及び Protox 阻害に関する種差を検討するた
3 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
4 （原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与する試験が実施されたが、検体投与
5 の影響は認められなかった。

6 ラット及びマウスを用いた試験の結果[14. (2)]と比較して、フルミオキサジン
7 投与による貧血発現並びに Protox 阻害の指標である担鉄赤血球数及び FEP 増加
8 の程度については、ラットとイヌで明らかな種差があると考えられた。（参照
9 10、15）

10
11 **（４）28 日間亜急性毒性試験（サル）**

12 貧血作用に対する毒性変化を検討するため、カニクイザル（一群雌 3 匹）を用
13 いた強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日
14 間亜急性毒性試験が実施された。

15 本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められな
16 かった。（参照 15、18）

17
18 **（５）ProtoIXの蓄積性の種間比較試験①（ラット及びウサギ）**

19 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
20 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
21 ～3 匹）の妊娠 12 日に、フルミオキサジンを単回経口（原体：1,000 mg/kg 体重、
22 溶媒：0.5%MC）投与する試験が実施された。

23 ラットでは、投与群の胚で、投与 2 時間後以降 ProtoIXの濃度が経時的に増加
24 し、投与 12 時間後に最高値（投与前値の約 130 倍）に達した。その後濃度は速
25 やかに減少し、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
26 の肝臓でも、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
27 間後ま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 Proto
28 IX濃度は、最大値で投与前値の約 11 倍であった。

29 ウサギの胚及び母動物の肝臓では、ProtoIXの濃度は試験期間中、非常に低い
30 か定量限界未満であった。（参照 6、7、10、15）

31
32 **（６）ProtoIXの蓄積性の種間比較試験②（ラット及びウサギ）**

33 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
34 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 3
35 ～5 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
36 体：ラット：0 及び 400 mg/kg 体重、ウサギ：1,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC）
37 投与する試験が実施された。

38 ラットでは、投与群の胚における検体投与 14 時間後の ProtoIX濃度は、いず

れ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（対照群に比べ 69～84 倍）を示した。母動物肝臓における検体投与 14 時間後の ProtoIX 濃度は、試験期間中対照群と同等であった。

ウサギの胚及び母動物では、ProtoIX の濃度は試験期間中、非常に低いか定量限界未満であった。（参照 6、7、10、15）

（7）Protox 阻害種間比較試験（ラット、マウス及びイヌ）

フルミオキサジンによる Protox 阻害作用の動物種による差を検討するために、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、ラット及びマウスミトコンドリアで 10^{-10} ～ 10^{-5} M、イヌミトコンドリアで 10^{-9} ～ 10^{-4} M とした。

ラット、マウス及びイヌにおける Protox の IC_{50} 値は、それぞれ 5.63、10.6 及び 384 nM であった。（参照 10、15）

（8）肝及び胚組織中 Protox 阻害種間比較試験（ラット及びウサギ）

フルミオキサジンとその構造類似化合物（S-23121 及び S-23031⁴）による組織中 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（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構造類似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 S-23121 の添加濃度は 10^{-10} ～ 10^{-5} M、S-23031 の添加濃度は 10^{-9} ～ 10^{-4} M とし、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 分とした。

いずれの組織のミトコンドリアにおいても、Protox の最高反応速度はウサギよりラットで高値であった。

ラット及びウサギの各組織での Protox 活性に対する IC_{50} 値は表 29 に示されている。

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。いずれの化合物でも胚及び成体の肝臓における Protox 活性阻害作用に対する感受性は同等であったことから、成体の肝臓を用いて、胎児の Protox 活性に対する作用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、15）

表 29 ラット及びウサギの各組織における Protox 活性の IC_{50} 値（ μ M）

	ラット			ウサギ		
	肝臓	妊娠 12 日	妊娠 15 日	肝臓	妊娠 12 日	妊娠 15 日

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

		胚	胚		胚	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

（９）肝組織 Protox 阻害種間比較試験（ヒト、ラット及びウサギ）

フルミオキサジンによる肝組織 Protox 阻害作用の種差を検討するために、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 $10^{-9} \sim 10^{-4}$ M、ラット及びウサギで $10^{-10} \sim 10^{-5}$ M とした。

ヒト、ラット及びウサギにおける Protox 活性に対する IC_{50} 値は、それぞれ 17.3、7.15 及び 138 nM であった。（参照 6、7、10、15）

<種差についてのまとめ>

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。（参照 10、15）

（１０）フルミオキサジン及び代謝物の Protox 阻害試験（*in vitro*）

フルミオキサジン並びに代謝物 M5、M8 及び M16 の Protox 阻害作用を検討するために、SD ラット（雌）の肝臓から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン、代謝物 M5、M8 及び M16 存在下で 60 分間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、代謝物 M5、M8 及び M16 の添加濃度は、 $10^{-11} \sim 10^{-6}$ M、 $10^{-10} \sim 10^{-5}$ M、 $10^{-9} \sim 10^{-4}$ 及び $10^{-9} \sim 10^{-4}$ M とした。

フルミオキサジン、代謝物 M5 及び M8 の IC_{50} 値は、それぞれ 4.55 nM、62.5 nM 及び 667 nM であり、代謝物 M16 については、100 μ M でも阻害作用は認められなかった。

代謝物 M5 及び M8 の Protox 阻害作用はフルミオキサジンより弱いと考えられた。（参照 15、19）

（１１）発生毒性臨界期検索試験（ラット）

ラットを用いた発生毒性試験①及び② [12. (2) 及び (3)] において、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合に最も強く発現するのか（臨界期）を検討するため、SD ラット（一群雌 4～5 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：0 及び 400 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC）投与し、妊娠 20 日に母動物をと殺・帝王切開した。

母動物に死亡は認められなかった。いずれの投与群でも、胚・胎児死亡、胎児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った。（参照 5～7、10、15）

（1 2）発生毒性病理組織検討試験（ラット及びウサギ）

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 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口（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC）投与する試験が実施された。

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 時間後には胚死亡率が 93%に達した。ラット胚では、投与 12 時間後以降ミトコンドリア損傷（ミトコンドリア拡張及び鉄沈着）を伴う赤芽球への鉄沈着の増加が認められた。また、投与 12 時間後以降に赤芽球変性が、24 時間後以降に肝臓類洞内マクロファージによる赤芽球貪食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それぞれ認められた。

ウサギでは、検体投与の影響は認められなかった。（参照 6、7、10、15）

（1 3）発生毒性発現メカニズム試験（ラット）

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）及び発育遅延が誘発されるメカニズムを検討するため、SD ラット（対照群：一群雌 7～8 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 及び 400 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC）投与し、経口的に胚・胎児を観察する試験が実施された。

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、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、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かった胚・胎児は妊娠末期まで生存すると考えられた。

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 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%）した。

妊娠 17 日以降に骨化遅延が認められ、妊娠 20 日には波状肋骨及び肩甲骨弯曲等の異常が発現した。

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 の減少であった。（参照 10、15）

（14）ヘム合成経路及び細胞増殖への影響試験（K562 細胞）

フルミオキサジンのヒト赤血球系細胞におけるヘム合成及び細胞増殖に対する影響を検討するために、慢性骨髄性白血病患者由来細胞（K562 細胞）を赤血球系細胞に分化させ、フルミオキサジンの存在下で最長 8 日間インキュベートする試験が実施された。フルミオキサジンの添加濃度は 0.01、0.1、1.0 及び 5.0 μM とした。

1.0 μM 以上の処理により用量依存性の ProtoIX の蓄積が分化 K562 細胞に認められたが、5.0 μM の用量においても、細胞増殖及びヘム合成に対する影響は認められず、フルミオキサジンは 5.0 μM 以下では、ヘム合成及び細胞増殖には影響しないと考えられた。（参照 15、20）

（15）代謝物のヘム合成及び細胞増殖への影響試験（K562 細胞）

代謝物 M5、M8 及び M16 のヒト赤血球系細胞におけるヘム合成及び細胞増殖に対する影響を検討するために、慢性骨髄性白血病患者由来細胞（K562 細胞）を赤血球系細胞に分化させ、フルミオキサジン並びに代謝物 M5、M8 及び M16 の存在下で最長 8 日間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いずれの代謝物も添加濃度を 5.0 μM とした。

フルミオキサジン処理により ProtoIX の蓄積が分化 K562 細胞に認められたが、細胞増殖及びヘム合成に対する影響は認められなかった。

代謝物 M5、M8 及び M16 においては、ProtoIX 蓄積、ヘム合成及び細胞増殖に影響は認められなかった。（参照 15、21）

（16）循環赤芽球の形態及びその構成の検討試験（ラット）

妊娠 SD ラット（12 匹）の胎齢 11～14 日の各同腹胎児血液細胞を臍帯から採取して、胎児赤芽球の形態学的分類が行われた。

胎齢 11 日では、循環赤芽球の 95% 以上が好塩基球性赤芽球であり、胎齢 12～13 日では、主に多染性赤芽球となり、胎齢 14 日では多染性赤芽球は減少し、主な循環赤芽球は正染性赤芽球及び少数の Ret となった。

胎齢 11～14 日のラット胎児では循環赤芽球は同期して分化すると考えられ、胎齢 12 日の循環赤芽球のほとんどが Hb 合成が活発とされる多染性赤芽球であった。（参照 15、22）

（17）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、溶媒：0.5%MC）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 30 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、糞及びカーカス中の放射能濃度は、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から、投与後 48 時間の経皮吸収率は、200 mg/kg 体重投与群で 4.0%、800 mg/kg 体重投与群で 8.3% と算出された。（参照 5～7、10、15）

表 30 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	
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

(18) 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- 14 C]フルミオキサジンを経皮（原体：100 mg/kg 体重、2 又は 6 時間、溶媒：コーン油）投与して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、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、15）

(19) 胎盤移行率検討試験（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- 14 C]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）投与して胎盤移行率検討試験が実施された。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- 14 C]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及び羊水並びに胎児組織中放射能濃度は表 31 に示されている。血漿濃度比率(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。そのほか尿及び糞中には、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、そのほか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。

ラットにおける臓器及び組織中の放射能濃度は、投与 2 時間後の肝臓で未変化のフルミオキサジンが 2.80 µg/g、代謝物として M8 が投与 4 時間後に最大 1.39 µg/g 認められた。そのほか M5、M7、M10、M15、M16 及び M17 が認められたが、いずれも 1 µg/g 未満であった。血球、血漿及び胎児において 1 µg/g を超える代謝物は認められなかった。

ウサギにおける臓器組織中の放射能濃度は、未変化のフルミオキサジンが血球及び肝臓において最大 0.15 µg/g であり、代謝物として M5、M7、M8、M16 及び M17 が認められたが、いずれも 1 µg/g 未満であった。(参照 6、7、10、15)

表 31 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 (µg/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	0.672	0.782	0.12	0.1	0.2 [#]	0.1

: 1 匹が検出限界以下のため、1 匹の数値を示す。

(20) 胎盤移行率検討試験 (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 及び 15 匹) の妊娠 10 日に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを単回経口 (原体 : 30 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与して胎盤移行率検討試験が実施された。

投与後 24 時間に、尿及び糞中にラットで 79.7%TAR (尿及び糞中にそれぞれ 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 72.9%TAR) 排泄された。

母動物血漿及び羊水並びに胎児組織中放射能濃度の最大値は表 32 に示されている。ラットでは投与 1～4 時間後に、マウスでは投与 1 時間後に最大値に達した。胎児における血漿濃度比率（胎児組織中最大放射能濃度/母動物最大血漿中放射能濃度）は、ラットでは 38%、マウスでは 19%であった。

ラット及びマウスの糞中では、未変化のフルミオキサジンが最も多い成分（ラット及びマウスでそれぞれ 40.3 及び 36.9% TAR）であったが、尿中には、ラットで 0.1% TAR 検出され、マウスでは未変化のフルミオキサジンは検出されなかった。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れず、主要代謝物は M5 及び M8 であった。（参照 7、15、26）

表 32 母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度の最大値（ $\mu\text{g/g}$ ）

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

<胎児奇形の発生機序のまとめ>

発生毒性発現のメカニズム検討試験として貧血との関連等が検討 [14. (11)～(20)] されたが、検証が不十分な点もありメカニズムの解明には至らなかった。

（2 1）フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発

妊娠ヒトの血液及び胎児におけるフルミオキサジンの濃度を予測するために、妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で経口投与後のフルミオキサジン濃度のデータ、文献から得られた生理学的パラメータ並びに SD ラット及びヒト由来ミクロゾームに [phe- ^{14}C]フルミオキサジンを 5.6、20、50 及び 100 μM の濃度となるように添加し、37°C で 20 分間インキュベートして、フルミオキサジンの代謝試験が実施され、フルミオキサジンの代謝速度パラメータを用いた生理学的薬物動態モデルが開発された。

肝ミクロゾームを用いた代謝試験において、ラット及びヒトで同様の生成物が認められ、 ^{14}C -フルミオキサジンの *in vitro* での代謝に種差は認められなかった。

ラット及びヒト肝ミクロゾームによる ^{14}C -フルミオキサジンの代謝速度パラメータは表 33 に示されている。

K_m 値及び $V_{\max}$ 値はラットよりヒトの方が大きかった。

表 33 ラット及びヒトミクロゾームによる ^{14}C -フルミオキサジンの代謝速度パラメータ

代謝速度パラメータ	ラット	ヒト
-----------	-----	----

K _m (mg/L)	34.8	202
V _{max} (mg/hr/ kg 体重)	84.8	208

生理学的薬物動態モデルは血液、肝臓、胎盤、胎児及び体の他の部分の 5 個のコンパートメントで構成された。

妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で投与した結果、最高血中濃度は 0.09 µg/g であり、比較的低かったが、吸収率は比較的高かった (Fraction absorbed: 50%)。フルミオキサジンの分布容積は比較的低く、フルミオキサジンの低い血中濃度は肝臓の高いクリアランスによると考えられ、フルミオキサジンが体の他の部分よりも肝臓により容易に分布すると考えられた。胎児中フルミオキサジン濃度は血中濃度とほぼ同様であると考えられた。

妊娠又は非妊娠ラットを用いた代謝試験の結果より、1、30 及び 100 mg/kg 体重で経口投与した場合の吸収率は、それぞれ 89%、50%及び 35%となり、対数近似により 1,000 mg/kg 体重の用量における吸収率を算出すると 9%であった。

1,000 mg/kg 体重における吸収率 (9%)、*in vitro* 代謝試験における K_m (202 mg/L)、V_{max} (208 mg/hr/ kg 体重) 及び文献で得られた生理学的パラメータを用いて妊娠ヒトの生理学的薬物動態モデルが開発された。

フルミオキサジンを 1,000 mg/kg 体重の用量で経口投与後の血中及び胎児中フルミオキサジン濃度の予測値の最高濃度は、それぞれ 0.61 µg/mL (1.72 µM) 及び 0.49 µg/mL (1.38 µM) と算出された結果から、妊娠ヒトの血中及び胎児中フルミオキサジンは比較的低濃度であると予測され、肝臓のクリアランスも高かった。これは、1,000 mg/kg 体重の用量において吸収率が低いことと関連すると考えられた。(参照 15、28)

(2 2) フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発

妊娠ヒトの血液及び胎児におけるフルミオキサジンの濃度を予測するために、妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で経口投与後のフルミオキサジン濃度のデータ、文献から得られた生理学的パラメータ並びに SD ラット及びヒト由来ミクロゾームに [phe-¹⁴C]フルミオキサジンを 5.6、20、50 及び 100 µM の濃度となるように添加し、37°C で 20 分間インキュベートしたフルミオキサジンの代謝試験から、フルミオキサジンの代謝速度パラメータを用いた生理学的薬物動態モデルが開発された。

肝ミクロゾームを用いた代謝試験において、ラット及びヒトで同様の生成物が認められ、¹⁴C-フルミオキサジンの *in vitro* での代謝に種差は認められなかった。

ラット及びヒト肝ミクロゾームによる ¹⁴C-フルミオキサジンの代謝速度パラメータは表 34 に示されている。

K_m 値及び V_{max} 値はラットよりヒトの方が大きかった。

表 34 ラット及びヒトマイクロゾームによる ^{14}C -フルミオキサジンの代謝速度
パラメータ

代謝速度パラメータ	ラット	ヒト
K_m (mg/L)	34.8	202
$V_{\max}$ (mg/hr/ kg 体重)	84.7	208

生理学的薬物動態モデルは血液、肝臓、胎盤、胎児及び体の他の部分の 5 個のコンパートメントで構成された。

妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で投与した結果、最高血中濃度は 0.09 $\mu\text{g/g}$ であり、比較的 low、吸収率は比較的高かった (Fraction absorbed : 50%)。フルミオキサジンの分布容積は比較的 low、フルミオキサジンの低い血中濃度は肝臓の高いクリアランスによると考えられ、フルミオキサジンが体の他の部分よりも肝臓により容易に分布すると考えられた。胎児中フルミオキサジン濃度は血中濃度とほぼ同様であると考えられた。

1,000 mg/kg 体重における吸収率 (12%)、*in vitro* 代謝試験における K_m (202 mg/L)、 $V_{\max}$ (208 mg/hr/ kg 体重) 及び文献で得られた生理学的パラメータを用いて妊娠ヒトの生理学的薬物動態モデルが開発された。

フルミオキサジンを 1,000 mg/kg 体重の用量で経口投与後の血中及び胎児中フルミオキサジン濃度の予測値の最高濃度は、それぞれ 0.86 $\mu\text{g/mL}$ (2.43 μM) 及び 0.68 $\mu\text{g/mL}$ (1.92 μM) と算出された結果から、妊娠ヒトの血中及び胎児中フルミオキサジンは比較的低濃度であると予測され、肝臓のクリアランスも高かった。これは、1,000 mg/kg 体重の用量において吸収率が低いことと関連すると考えられた。(参照 15、29)

(23) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

SD ラット (T 細胞依存性抗体産生検査群 : 一群群 10 匹、血液学的検査群 : 一群 5 匹) を用いて混餌 (原体 : 0、500、1,500 及び 4,500 ppm、平均検体摂取量は表 353 参照) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照 (動物数不明) として、シクロフォスファミドを試験 24~27 日に腹腔内 (50 mg/kg 体重/日) 投与する群が設定された。

表 35 28 日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	1,500	4,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	T 細胞依存性抗体 産生検査群	44	127	375
	血液学的検査群	42	126	371

血液検査群の 1,500 ppm 以上で MCV 及び MCH の統計学的に有意な減少、

1 4,500 ppm 投与群において、Hb、Ht、MCHC の統計学的に有意な減少並びに
2 Ret、網赤血球比率、WBC、Neu 及び Lym の統計学的に有意な増加が認められ
3 た。

4 T 細胞依存性抗体産生検査群の 4,500 ppm 投与群で脾臓の絶対及び比重量の
5 増加が認められた。

6 陽性対照群では、脾臓及び胸腺の絶対及び比重量の減少が認められ、総脾臓細
7 胞数及びヒツジ赤血球に対する脾臓における IgM 抗体産生細胞数の減少が認め
8 られた。

9 本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。（参照 15、24）
10

1. 食品健康影響評価

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施した。

^{14}C 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 時間後に C_{max} に達した。低用量での吸収率は少なくとも 80.4% と算出された。体内では、消化管、肝臓及び腎臓に比較的多く分布した。高用量群の糞中には未変化のフルミオキサジンが 46.2～65.9% TAR 存在したが、低用量群の糞中、尿、胆汁及び組織中には、ごく少量であった。主要代謝物として M7、M8、M9 及び M10 が検出された。排泄は速やかであり、投与後 2 日間で、93.2～101% TAR が尿及び糞中に排泄された。主に胆汁を介して糞中に排泄された。

^{14}C 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、10%TRR を超えて検出された代謝物は M1 及び M8 であった。

^{14}C 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 дайずで M20 が認められた。

国内における作物残留試験の結果、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。海外における作物残留試験の結果、フルミオキサジンの最大残留値はホップの 0.04 mg/kg であった。

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）及び肝臓（肝細胞肥大、重量増加等）に認められた。神経毒性、免疫毒性、発がん性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

2 世代繁殖試験において、交尾率及び出産率の低下並びに児動物の生後 4 日生存率減少が認められた。

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骨弯曲等の骨格奇形が認められた。

これらの奇形の発生について、貧血との関連等種々のメカニズム試験が実施されたが、検証が不十分な点もあり、メカニズムの解明には至らなかった。

畜産動物を用いた動物体内運命試験において M1 及び M8、植物体内運命試験において代謝物 M20 が 10%TRR を超えて認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であることから、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（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 36 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験の雄で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量でより長期に実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が得られている。

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、

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/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

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

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

表 36 各試験における無毒性量等 長野専門委員修正

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			EFSA	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	2.2 可逆的血液毒性（ヘ ム合成）、肝毒性	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	雄：21 雌：22 雌雄 MCV 減少 長野専門委員追記	
	90 日間亜 急性神経 毒性試験	0、500、1,500、 4,500 ppm 雄：0、37、110、 323 雌：0、41、124、 358				雄：－ 雌：41 雄：MCV 及び MCH 減少 雌：Hb 及び Ht 減少 等 (亜急性神経毒性は 認められない)	雄：37 雌：41 雌雄：Hb 減少等 (亜急性神経毒性は 認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			EFSA	米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、500、1,000 ppm	1.8	雄：1.8 雌：2.2	雄：1.8 雌：2.2	雄：1.8 雌：2.2	雄：1.8 雌：2.2
		雄：0、1.8、18.0、 36.5 雌：0、2.2、21.8、 43.6	可逆的血液毒性(ヘム合成)、肝毒性 (発がん性は認められない)	雌雄：脾髄外造血亢進 (発がん性は認められない)	雌雄：脾髄外造血亢進 (発がん性は認められない)	雌雄：脾髄外造血亢進 (発がん性は認められない)	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	7.5	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 F ₁ 雄：5.4～16.0 F ₁ 雌：6.5～16.2	親動物 P 雄：6.3 P 雌：15.1 F ₁ 雄：7.5 F ₁ 雌：17.2	親動物及び繁殖能 P 雄：12.7 P 雌：15.1 F ₁ 雄：15.0 F ₁ 雌：17.2
		P 雄：0、3.2、6.3、 12.7、18.9 P 雌：0、3.8、7.6、 15.1、22.7 F ₁ 雄：0、3.7、7.5、 15.0、22.4 F ₁ 雌：0、4.3、8.5、 17.2、25.6	(毒性域での繁殖能の障害)	児動物 雄：6.3 雌：7.6	児動物 P 雄：10.2～21.6 P 雌：12.1～21.5 F ₁ 雄：10.7～32.5 F ₁ 雌：12.7～32.3	児動物 P 雄：6.3 P 雌：7.6 F ₁ 雄：7.5 F ₁ 雌：8.5 繁殖能 P 雄：12.7 P 雌：15.1 F ₁ 雄：15.0 F ₁ 雌：17.2	児動物 P 雄：6. P 雌：7.6 F ₁ 雄：7.5 F ₁ 雌：8.5
				親動物：膈周囲赤色	親動物	親動物	親動物

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			EFSA	米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
				物質、体重増加抑制等 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)	雌雄：体重増加抑制等 児動物：哺育期間中生存率減少 繁殖能：交尾率減少、出産生児数減少	雄：精巣上体絶対及び比重量減少 雌：体重増加抑制等 児動物：低体重等 繁殖能 雄：交尾率減少傾向 雌：出産率減少	雄：精巣上体絶対及び比重量減少 雌：体重増加抑制等 児動物：低体重等 繁殖能 雄：交尾率減少傾向 雌：出産率減少
	発生毒性試験①	0、1、3、10、30	10	母動物：30 胎児：3 母動物：毒性所見なし 胎児：心室中隔欠損等	母動物：30 胎児：3 母動物：毒性所見なし 胎児：心室中隔欠損等	母動物：30 胎児：3 母動物：毒性所見なし 胎児：心室中隔欠損等	母動物：30 胎児：10 母動物：毒性所見なし 胎児：心室中隔欠損等
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：420 雌：165 雌雄：肝絶対及び比重量増加	雄：420 雌：165 雌雄：肝絶対及び比重量増加 長野専門委員追記	
	18 か月間 発がん性 試験	0、300、3,000、 7,000 ppm 雄：0、31.1、315、 754		雄：754 雌：859 雌雄：毒性所見なし	雄：31.1 雌：36.6 雌雄：肝細胞肥大等	雄：31.1 雌：36.6 雌雄：肝細胞肥大等	雄：31.1 雌：36.6 雌雄：肝細胞肥大等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			EFSA	米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
		雌：0、36.6、346、 859		(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(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
	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 SF：200 ADI：0.009	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 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：一日摂取許容量 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 ー：無毒性量は設定できなかった。

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

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
Ret	網状赤血球数
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(国内)>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 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
だいず (乾燥子実) 2007 年度	1	50 ^{WDG}	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 ^{WDG}	1	90			<0.01	<0.01				
	1		1	90			<0.01	<0.01				
えだまめ (莢) 2010 年度	1	50 ^{WDG}	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 ^{WDG}	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 ^{WDG}	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 ^{WDG}	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 ^{WDG}	3	15			<0.01	<0.01				
	1			14			<0.01	<0.01				
りんご* (果実) 1997 年度	1	120 ^{WDG}	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 ^{WDG}	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 ^{WDG}	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 ・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 ・*: PHI はだいず、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 <別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
ホップ (乾花) 2005 年	1	827 ^{WDG}	1	30	0.04	0.032
	1	817 ^{WDG}	1	30	<0.02	<0.02
	1	906 ^{WDG}	1	30	<0.02	<0.02

2 WDG：顆粒水和剤を用いた。

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

＜参照＞

- 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 号）
- 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）
- 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）：住友化学株式会社、未公表
- 4 US EPA : Flumioxazin.Human Health Risk Assessment for the Proposed Food Use of the Herbicide Flumioxazin on Pome Fuit, Stone Fruit, and Strawberries (and for a Proposed Section 18 Exemption for Use on Alfalfa in Arizona). (2006)
- 5 US EPA : Federal Register/Vol. 69, No. 62 ,16823～16832 (2004)
- 6 Australia APVMA : Evaluation of the new active FLUMIOXAZIN in the product Pledge 500 WG Herbicide (2003)
- 7 Australia APVMA : FLUMIOXAZIN (2002)
- 8 Australia APVMA : RESIDUES EVALUATION REPORT ‘Flumioxazin’ (2007)
- 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 号）
- 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）：住友化学株式会社、未公表
- 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 年、未公表
- 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 第 6 号）
- 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、未公表
- 14 フルミオキサジンの作物残留試験成績（ホップ）：住友化学株式会社、2005 年、未公表
- 15 農薬抄録 フルミオキサジン（除草剤）（平成 25 年 6 月 25 日改訂）：住友化学株式会社、未公表
- 16 フルミオキサジン原体のラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Will Research Laboratories, Ltd、2011 年、未公表
- 17 フルミオキサジン原体を用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Will Research Laboratories, Ltd.、2011 年、未公表
- 18 S-33308（フルミオキサジン）のカニクイザルにおける 4 週間反復経口投与毒性試験：（株）新日本科学、2010 年、未公表
- 19 フルミオキサジン原体及びその主要代謝物（3-OH-S-53482、4-OH-S-53482、APF）のラット肝臓ミトコンドリアにおけるプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ活性阻害：住友化学株式会社、2011 年、未公表
- 20 フルミオキサジン原体の K562 細胞におけるヘム合成経路および細胞増殖に及ぼす影響：住友化学株式会社、2012 年、未公表

- 1 21 フルミオキサジン代謝物（3-OH-S-53482、4-OH-S-53482、APF）の K-562
2 細胞におけるヘム合成経路および細胞増殖に及ぼす影響：住友化学株式会社、
3 2012 年、未公表
- 4 22 卵黄嚢造血ラット胎児における循環赤芽球の形態およびその構成の経時変化：
5 住友化学株式会社、2011 年、未公表
- 6 23 フルミオキサジンのチャイニーズハムスター細胞（V79）を用いた遺伝子突
7 然変異試験（GLP 対応）：Harlan Cytotest Cell Research GmbH、2011 年、
8 未公表
- 9 24 フルミオキサジン原体のラットを用いた 28 日間反復経口投与免疫毒性試験
10 （GLP 対応）：Will Research Laboratories, Ltd、2011 年、未公表
- 11 25 フルミオキサジンの雌ラットにおける胆汁排泄試験：住友化学株式会社、2012
12 年、未公表
- 13 26 フルミオキサジンのラット及びマウスにおける胎盤移行性（GLP 対応）：住友
14 化学株式会社、1992 年、未公表
- 15 27 妊娠ラット及び妊娠ウサギに ¹⁴C-フルミオキサジンを反復経口投与した際の薬
16 物動態試験：（株）ネモト・サイエンス、2009 年、未公表
- 17 28 フルミオキサジンのラット及びヒトにおける生理学的薬物動態（PBPK）モデ
18 ルの開発：住友化学株式会社、2012 年、未公表
- 19 29 フルミオキサジンのラット及びヒトにおける生理学的薬物動態（PBPK）モデ
20 ルの開発：住友化学株式会社、2012 年、未公表
- 21 30 US EPA : Flumioxazin. Human Health Risk Assessment for The Proposed
22 Uses on Wheat, Safflower, Flax, Lentils, and Field Peas.(2012)
- 23 31 EFSA : Flumioxazine : Commision Working Documant·Does Not Necessarily
24 Represent The Views of The CommissionServices.(2002)
- 25
- 26