

令和 2 年 12 月 9 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬第二専門調査会

座 長 浅野 哲

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 21 年 12 月 14 日付け厚生労働省発食安 1214 第 3 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフラザスルフロンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書

フラザスルフロン

2020年12月

食品安全委員会農薬第二専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿.....	11
○ 要 約	12
I. 評価対象農薬の概要.....	13
1. 用途.....	13
2. 有効成分の一般名.....	13
3. 化学名.....	13
4. 分子式.....	13
6. 構造式.....	13
7. 開発の経緯.....	13
II. 安全性に係る試験の概要.....	15
1. 動物体内運命試験.....	15
(1) 吸収	15
(2) 分布	16
(3) 代謝	19
(4) 排泄	21
2. 植物体内運命試験.....	23
(1) ぶどう①	23
(2) ぶどう②	24
(3) ぶどう③	24
(4) さとうきび①	26
(5) さとうきび②	27
(6) さとうきび③<参考資料>	27
(7) トマト	28
3. 土壌中運命試験.....	28
(1) 好氣的土壌中運命試験	28
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験	28
(3) カラムリーチング試験	29
(4) 土壌吸脱着試験	30
4. 水中運命試験.....	30
(1) 加水分解試験	30
(2) 水中光分解試験	30

5. 土壤残留試験	31
6. 作物残留試験	31
7. 一般薬理試験	32
8. 急性毒性試験	33
(1) 急性毒性試験	33
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	35
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	35
10. 亜急性毒性試験	35
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	35
(2) 6週間亜急性毒性試験(マウス)	36
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	37
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	39
(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	39
(6) 28日間亜急性毒性試験(代謝物K、マウス)	39
(7) 90日間亜急性毒性試験(代謝物K、マウス)	40
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	41
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	41
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	41
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	44
12. 生殖発生毒性試験	44
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	44
(2) 発生毒性試験①(ラット)	45
(3) 発生毒性試験②(ラット)	46
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	47
13. 遺伝毒性試験	47
14. その他の試験	51
(1) 14日間反復経口投与毒性試験(ラット腎臓に対する影響)	51
(2) 14日間反復経口投与毒性試験(ラット上皮小体に対する影響)	52
(3) 28日間免疫毒性試験(マウス)	52
III. 食品健康影響評価	53
・別紙1: 代謝物/分解物略称	61
・別紙2: 検査値等略称	62
・別紙3: 作物残留試験成績	63
・参照	64

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- 1989年 12月 1日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正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0701015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 10月 8日 追加資料受理（参照2）
（フラザスルフロンを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会
- 2013年 4月 9日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ（厚生労働省発食安0409第1号）、関係書類の接受（参照3）
- 2013年 4月 15日 第471回食品安全委員会（取り下げについて説明）

ーポジティブリスト制度関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照4）
- 2009年 12月 14日 厚生労働大臣より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1214第3号）、関係書類の接受（参照5～7）
- 2009年 12月 17日 第314回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 8月 2日 第1回農薬専門調査会評価第一部会
- 2020年 6月 3日 追加資料受理（参照8～31）
- 2020年 8月 5日 第4回農薬第二専門調査会
- 2020年 9月 4日 第5回農薬第二専門調査会
- 2020年 10月 27日 第795回食品安全委員会（報告）
- 2020年 10月 28日 から11月26日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2020年 12月 9日 農薬第二専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<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
本間清一
見上 彪

野村一正
畑江敬子
本間清一

畑江敬子
廣瀬雅雄**
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

(2015年6月30日まで)

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

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

(2018年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<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

(2007年3月31日まで)

・幹事会

鈴木勝士 (座長)

小澤正吾

山手丈至

廣瀬雅雄（座長代理）	三枝順三	吉田 緑
上路雅子	林 真	
大澤貫寿	柳井徳磨	
・総合評価第一部会		
鈴木勝士（座長）	上路雅子	津田洋幸
林 真（座長代理）	小林裕子	長尾哲二
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
・総合評価第二部会		
小澤正吾（座長）	江馬 眞	津田修治
吉田 緑（座長代理）	大澤貫寿	出川雅邦
石井康雄	太田敏博	廣瀬雅雄
・確認評価第一部会		
三枝順三（座長）	大谷 浩	松本清司
玉井郁巳（座長代理）	佐々木有	
臼井健二	中澤憲一	
・確認評価第二部会		
山手丈至（座長）	田村廣人	細川正清
布柴達男（座長代理）	納屋聖人	
泉 啓介	根岸友恵	
・確認評価第三部会		
柳井徳磨（座長）	成瀬一郎	與語靖洋
山崎浩史（座長代理）	藤本成明	若栗 忍

(2008年3月31日まで)

・幹事会		
鈴木勝士（座長）	小澤正吾	山手丈至
林 真（座長代理*）	三枝順三	吉田 緑
上路雅子	西川秋佳**	
大澤貫寿	柳井徳磨	
・総合評価第一部会		
鈴木勝士（座長）	上路雅子	津田洋幸
林 真（座長代理）	小林裕子	長尾哲二
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
・総合評価第二部会		
小澤正吾（座長）	江馬 眞	津田修治
吉田 緑（座長代理）	大澤貫寿	出川雅邦
石井康雄	太田敏博	西川秋佳**
・確認評価第一部会		

三枝順三（座長）	大谷 浩	松本清司
玉井郁巳（座長代理）	佐々木有	
臼井健二	中澤憲一	
・確認評価第二部会		
山手丈至（座長）	田村廣人	細川正清
布柴達男（座長代理）	納屋聖人	
泉 啓介	根岸友恵	
・確認評価第三部会		
柳井徳磨（座長）	成瀬一郎***	若栗 忍
山崎浩史（座長代理）	藤本成明	
代田眞理子****	與語靖洋	
		* : 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)

・幹事会		
鈴木勝士（座長）	小澤正吾	柳井徳磨
林 真（座長代理）	納屋聖人	吉田 緑
上路雅子	西川秋佳	
・総合評価第一部会		
上路雅子（座長）	佐々木有	平塚 明
西川秋佳（座長代理）	田村廣人	堀本政夫
相磯成敏	長尾哲二	山崎浩史
赤池昭紀	中澤憲一*	義澤克彦**
・総合評価第二部会		
小澤正吾（座長）	小林裕子	藤本成明
吉田 緑（座長代理）	代田眞理子	松本清司
泉 啓介	根岸友恵	若栗 忍
・確認評価第一部会		
納屋聖人（座長）	臼井健二	津田洋幸
山手丈至***（座長代理）	太田敏博	永田 清
三枝順三*****（座長代理）	川合是彰	細川正清
石井康雄	高木篤也****	本間正充
・確認評価第二部会		
柳井徳磨（座長）	高木篤也***	山手丈至****
布柴達男（座長代理）	玉井郁巳	與語靖洋

今井田克己
大谷 浩

津田修治
根本信雄

・確認評価第三部会

鈴木勝士（座長）
林 真（座長代理）
石井康雄

上路雅子
小澤正吾
西川秋佳

平塚 明
柳井徳磨
吉田 緑

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月13日まで

**** : 2009年4月14日から

***** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人（座長）
林 真（座長代理）
赤池昭紀
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
西川秋佳
布柴達男***

松本清司
與語靖洋****
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）
林 真（座長代理）
相磯成敏
赤池昭紀

田村廣人
平塚 明
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

小澤正吾（座長）
吉田 緑（座長代理）
浅野 哲**
泉 啓介
栗形麻樹子*****

小林裕子
長尾哲二
長野嘉介*
根岸友恵
藤本成明

細川正清
本間正充
松本清司

・評価第三部会

三枝順三（座長）
納屋聖人（座長代理）
石井康雄
臼井健二

川合是彰
佐々木有
高木篤也
津田洋幸

永田 清
八田稔久
増村健一**

・評価第四部会

西川秋佳（座長）
布柴達男（座長代理***）
與語靖洋（座長代理****）

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
柳井徳磨
山手丈至

太田敏博

津田修治

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月21日まで

**** : 2011年6月22日から

***** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・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)

栗形麻樹子

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**)

代田眞理子

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

(2016年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

小澤正吾

林 真

納屋聖人 (座長代理)

三枝順三

本間正充

赤池昭紀

代田眞理子

松本清司

浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
栗形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015年6月30日まで
		** : 2015年9月30日まで

(2018年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲 (座長)	栗形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子

小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

* : 2017年9月30日まで

(2020年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	
・評価第一部会		
浅野 哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚 明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		
・評価第二部会		
松本清司（座長）	栞形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		
・評価第三部会		
小野 敦（座長）	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子

太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		
・評価第四部会		
本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

*：2018年6月30日まで

<食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿>

(2020年4月1日から)

浅野 哲（座長）	篠原厚子	中塚敏夫
平塚 明（座長代理）	清家伸康	野村崇人
赤池昭紀	田中徹也	藤本成明
稲見圭子	豊田武士	森田 健

<第4回農薬第二専門調査会専門参考人名簿>

堀本政夫

<第5回農薬第二専門調査会専門参考人名簿>

堀本政夫

要 約

スルホニルウレア系除草剤であるフラザスルフロン (CAS No. 104040-78-0) について、各種資料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)、植物体内運命 (ぶどう、さとうきび等)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、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、免疫毒性 (マウス) 等である。

各種毒性試験結果から、フラザスルフロン投与による影響は、主に肝臓 (炎症細胞浸潤: イヌ、重量増加等)、腎臓 (慢性腎症等: ラット) 及び骨格筋 (萎縮/変性、イヌ) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、心室中隔欠損が認められたが、重篤な所見ではないと考えられた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をフラザスルフロン (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 1.31 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 0.013 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、フラザスルフロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量 50 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

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：フラザスルフロン

英名：flazasulfuron (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジルスルホニル)尿素

英名：1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea

CAS (No. 104040-78-0)

和名：N-[[[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンスルホンアミド

英名：N-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-3-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide

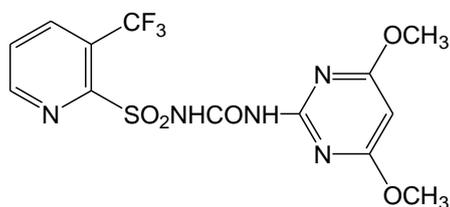
4. 分子式

$C_{13}H_{12}F_3N_5O_5S$

5. 分子量

407.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

フラザスルフロンは石原産業株式会社によって開発されたスルホニルウレア系除草剤であり、イネ科、カヤツリグサ科雑草等に効果を示す。その作用機構は、分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）生合成経路の鍵酵素であるアセトラクテート合成酵素（ALS）の阻害と考えられる。

我が国では、1989年に芝用除草剤として初回農薬登録され、その後、1996年に食用作物に適用が拡大された。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れている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1～4] は、フラザスルフロンのピリジルスルホニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フラザスルフロン」という。）、ピリミジン環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pym- ^{14}C]フラザスルフロン」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）からフラザスルフロンの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解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) 吸収

① 血中濃度推移－1

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [pyr- ^{14}C]フラザスルフロン又は [pym- ^{14}C]フラザスルフロンを 2 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 50 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

いずれの投与群においても、血中放射能の消失は雌よりも雄が遅く、雄の AUC は雌よりも大きかった。（参照 6～8、32）

表 1 全血中薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[pyr- ^{14}C]フラザスルフロン				[pym- ^{14}C]フラザスルフロン			
	2 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	0.5	0.5	6	4	4	6	2	4
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	7.34	7.23	149	141	8.13	9.15	143	169
$T_{1/2}$ (時間)	27	19	36	34	28	17	26	17
AUC_{0-168} (hr · $\mu\text{g/g}$)	304	189	4,440	3,080	361	259	6,630	5,710

解析ソフト RS/1 (リリース 4.01) が用いられた。

② 血中濃度推移－2

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [pym- ^{14}C]フラザスルフロンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は SD ラット（一群雄 5 匹）に低用量のフラザスルフロンを 20 日間反復経口投与した後 [pym- ^{14}C]フラザスルフロンを低用量で単回投与（以下 [1.(1)②] において「反復投与群」という。）して、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態パラメータは表 2 に示されている。（参照 6、8）

表 2 全血中薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[pym- ¹⁴ C]フラザスルフロンの				
	単回投与				反復投与
投与経路					
投与量	2 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重/日
性別	雄	雌	雄	雌	雄
T _{max} (時間)	4	4	2	2	4
C _{max} (μg/mL)	7.92	8.42	148	148	6.62
T _{1/2} (時間)	28.7	21.6	24.1	18.8	24.1
AUC ₀₋₁₆₈ (hr・μg/mL)	321	254	4,790	3,060	269

③ 吸収率

[pyr-¹⁴C]フラザスルフロンの又は[pym-¹⁴C]フラザスルフロンのを用いた胆汁排泄試験 [1.(4)③] から得られた尿、胆汁、血液及びカーカス¹中の残留放射能濃度の合計から、投与後 48 時間の吸収率は少なくとも 81.0%~94.8%と算出された。(参照 6、8)

(2) 分布

① 分布-1

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pyr-¹⁴C]フラザスルフロンの若しくは [pym-¹⁴C]フラザスルフロンのを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に低用量のフラザスルフロンのを 14 日間反復経口投与した後 [pyr-¹⁴C]フラザスルフロンの若しくは [pym-¹⁴C]フラザスルフロンのを低用量で単回投与 (以下 [1.(2)①] において「反復投与群」という。) して、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の組織中残留放射能は僅かであり、標識化合物による違いはほとんど認められなかった。残留放射能濃度は低用量群の雄では 0.21 μg/g 以下で血液で最も高く、雌では 0.08 μg/g 以下で血液、肝臓及び腎臓で高値であった。高用量群の雄で残留放射能濃度は 2.36 μg/g 以下、雌で 1.20 μg/g 以下と低用量群に比べるとやや残留放射能濃度が高めであったが、分布パターンは同様と考えられた。また、低用量及び高用量ともに雌よりも雄で残留放射能濃度は高値であった。

反復投与群では、最終投与 168 時間後に検出された放射能は、いずれの標識化合物においても、雄が 0.28 μg/g 以下、雌が 0.05 μg/g 以下であったことから、反復投与による排泄への影響はほとんどないと考えられた。(参照 6~8、32)

② 分布-2

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pym-¹⁴C]フラザスルフロンのを低用量で単回

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。)

経口投与し、又は SD ラット（一群雄 5 匹）に低用量のフラザスルフロンを 20 日間反復経口投与した後[pym-¹⁴C]フラザスルフロンを低用量で単回投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

組織中放射能濃度は、いずれの投与群においても、単回投与 4 時間後で全身的に高い放射能分布が認められたが、投与 168 時間後に検出された放射能は僅かであった。（参照 6、8）

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ 又は mL）

群	投与量	性別	4 時間後	168 時間後
単回	2 mg/kg 体重	雄	血漿(13.6)、全血(7.58)、肝臓(3.77)、肺(2.55)、腸間膜リンパ節(2.44)、腎臓(2.15)、精巣上体(2.13)、皮膚(2.06)、心臓(2.01)、下垂体(2.00)、その他(2 未満)	血漿(0.27)、全血(0.16)、その他(0.06 以下)
		雌	血漿(16.2)、全血(9.06)、子宮(4.59)、肝臓(4.09)、卵巣(3.57)、肺(3.11)、腸間膜リンパ節(2.84)、腎臓(2.54)、下垂体(2.38)、甲状腺(2.36)、皮膚(2.20)、心臓(2.20)、骨髄(2.15)、ハーダー腺(2.07)、その他(2 未満)	血漿(0.12)、全血(0.08)、その他(0.05 以下)
反復	2 mg/kg 体重/日	雄	血漿(13.5)、全血(7.62)、胃(7.56)、下垂体(3.70)、肝臓(3.56)、肺(2.73)、腎臓(2.10)、小腸(2.10)、甲状腺(2.02)、皮膚(2.01)、その他(2 未満)	血漿(0.12)、全血(0.08)、その他(0.05 以下)

③ 分布－3

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyr-¹⁴C]フラザスルフロンを低用量で単回投与、[pyr-¹⁴C]フラザスルフロンの若しくは [pym-¹⁴C]フラザスルフロンを高用量で単回経口投与し、又は SD ラット（一群雄 5 匹）に低用量のフラザスルフロンを 20 日間反復経口投与した後[pyr-¹⁴C]フラザスルフロンを低用量で単回投与（以下 [1.(2)③] において「反復投与群」という。）して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

組織中放射能濃度は、いずれの投与群においても、ほとんどの組織で投与 4 時間後に C_{max} を示し、投与 168 時間後の組織中放射能濃度は僅かであった。単回投与群と反復投与群の組織中放射能分布はほとんど同様で、標識化合物による違いは認められなかった。（参照 6、8）

表4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g 又は mL)

群	標識化合物	投与量	性別	4 時間後	168 時間後
単回	[pyr- ¹⁴ C] フラザスル フロン	2 mg/kg 体重	雄	血漿(13.3)、全血(7.50)、肝臓(3.36)、胃(2.57)、肺(2.18)、甲状腺(2.16)、腸間膜リンパ節(2.15)、精巣上体(2.10)、下垂体(2.08)、腎臓(2.03)、その他(2未満)	血漿(0.12)、全血(0.12)、腎臓(0.11)、その他(0.05以下)
			雌	血漿(14.7)、全血(7.49)、子宮(3.68)、肝臓(3.67)、卵巣(3.13)、肺(2.66)、腸間膜リンパ節(2.51)、下垂体(2.34)、心臓(2.28)、腎臓(2.19)、骨髄(2.01)、その他(2未満)	血漿(0.08)、全血(0.08)、腎臓(0.06)、その他(0.03以下)
		50 mg/kg 体重	雄	血漿(234)、全血(141)、肝臓(81.0)、腎臓(59.0)、肺(51.6)、腸間膜リンパ節(51.0)、下垂体(50.3)、精巣上体(45.9)、その他(45未満)	血漿(3.60)、全血(2.92)、腎臓(1.64)、肝臓(1.52)、その他(1未満)
			雌	血漿(274)、全血(154)、肝臓(95.3)、子宮(78.4)、下垂体(71.8)、腸間膜リンパ節(65.5)、卵巣(65.4)、腎臓(60.7)、肺(57.1)、骨髄(56.7)、甲状腺(52.6)、その他(50未満)	血漿(1.84)、全血(1.65)、腎臓(1.03)、その他(1未満)
	[pym- ¹⁴ C] フラザスル フロン	50 mg/kg 体重	雄	血漿(250)、全血(142)、肝臓(84.5)、腸間膜リンパ節(54.8)、腎臓(53.0)、肺(49.8)、小腸(48.0)、心臓(44.1)、精巣上体(43.9)、下垂体(43.3)、その他(43未満)	血漿(2.45)、全血(1.66)、その他(1未満)
			雌	血漿(279)、全血(157)、肝臓(90.1)、子宮(73.4)、卵巣(57.8)、腸間膜リンパ節(57.6)、腎臓(55.3)、肺(54.0)、下垂体(52.2)、その他(50未満)	血漿(1.29)、その他(1未満)
反復	[pyr- ¹⁴ C] フラザスル フロン	2 mg/kg 体重/日	雄	血漿(11.9)、全血(6.47)、胃(3.95)、肝臓(3.21)、肺(2.39)、その他(2未満)	血漿(0.09)、全血(0.09)、その他(0.04以下)

(3) 代謝

① 代謝－1 [1995年、非GLP]

尿及び糞中排泄試験 [1.(4)①] 並びに胆汁中排泄試験 [1.(4)③] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中における代謝物は表 5 に示されている。

尿及び糞中で検出された代謝物に大きな違いはなく、未変化のフラザスルフロンの主要成分であった。胆汁中には 17% TAR 未満の残留放射能が存在し、主要代謝物は J 及び I であった。また、標識化合物の違いによる代謝物分布に大きな差は認められなかった。

フラザスルフロンは、ラット体内において広範囲に代謝され、主要な代謝反応は、①フラザスルフロンの水酸化代謝物 C が分子内変化（転位反応）することによる代謝物 D、F、I 及び J の生成、②フラザスルフロンの代謝物 C においてスルホニルウレア基が開裂することによる代謝物 K、M 及び O の生成、③ピリジン環の 5 位及びメトキシ基の酸化による代謝物 C 及び F の生成、④ピリジン環の 2 位のグルタチオン置換反応に始まる代謝反応から生成された代謝物 X がグルクロン酸抱合することによる代謝物 L の生成、⑤代謝物 C のスルホニルウレア基の開裂にともなって生成された代謝物 Y 及び代謝物 F がグルクロン酸抱合することによる代謝物 I 及び J の生成であると考えられた。（参照 6～8、32）

表5 尿及び糞中における主要代謝物 (%TAR)

群	標識化合物	投与量	性別	試料	フラザスルフロ	代謝物
単回	[pyr- ¹⁴ C] フラザスルフロ	2 mg/kg 体重	雄	尿	28.2	J+I の混合物(10.1)、F(3.31)、C(1.85)、D(1.40)、K(1.38)、L(1.06)
				糞	4.91	K(2.75)、J+I の混合物(2.05)、C(0.87)、F(0.32)
			雌	尿	57.4	J+I(7.56)、D(3.02)、K(2.77)、F(1.58)、C(1.43)
				糞	3.68	K(1.31)、J+I の混合物(0.86)、L(0.36)、C(0.21)、F(0.18)
		50 mg/kg 体重	雄	尿	40.1	J+I の混合物(10.9)、C(4.65)、F(4.41)、D(2.66)、K(2.41)、L(1.75)
				糞	3.24	K(3.99)、C(3.48)、F(2.07)、J+I の混合物(0.98)、D(0.51)
			雌	尿	67.4	J+I の混合物(6.45)、D(4.93)、F(2.91)、K(2.02)、C(1.56)、L(0.25)
				糞	1.79	F(1.89)、K(1.71)、J+I の混合物(0.69)、L(0.35)、D(0.28)、C(0.26)
	[pym- ¹⁴ C] フラザスルフロ	2 mg/kg 体重	雄	尿	30.1	J+I の混合物(17.7)、F(2.74)、O(1.39)、D(1.27)、C(1.08)
				糞	2.68	J+I の混合物(4.65)、C(0.81)、O(0.47)、F(0.36)、D(0.16)
			雌	尿	60.8	J+I の混合物(10.3)、D(3.15)、F(1.99)、C(0.83)、O(0.37)、M(0.10)
				糞	1.87	J+I の混合物(2.43)、F(0.51)、C(0.41)、M(0.21)、O(0.21)、D(0.02)
50 mg/kg 体重		雄	尿	34.7	J+I の混合物(13.3)、C(3.66)、F(2.82)、D(1.94)、O(1.70)、M(0.41)	
			糞	3.35	J+I の混合物(7.42)、C(4.08)、F(1.59)、M(0.55)、D(0.33)	
		雌	尿	63.7	J+I の混合物(9.54)、D(3.30)、C(3.04)、F(1.33)、O(0.50)、M(0.21)	
			糞	1.94	J+I の混合物(2.87)、C(1.54)、F(0.52)、D(0.03)	
反復	[pyr- ¹⁴ C] フラザスルフロ	雄	尿	19.3	J+I の混合物(12.0)、K(4.98)、C(4.30)、L(3.00)、F(2.88)、D(0.64)	
			糞	2.26	C(3.44)、K(3.00)、F(0.65)、J+I の混合物(0.35)、L(0.10)	
		雌	尿	51.0	J+I の混合物(10.8)、F(4.22)、K(3.61)、L(2.18)、D(1.44)、C(0.30)	
			糞	4.74	F(0.59)、L(0.58)、C(0.41)、J+I の混合物(0.36)、K(0.10)	
	[pym- ¹⁴ C] フラザスルフロ	雄	尿	27.5	J+I の混合物(13.7)、O(4.10)、C(3.84)、F(1.54)、D(0.84)、M(0.59)	
			糞	1.20	J+I の混合物(9.72)、C(3.53)、F(0.59)、M(0.33)	
		雌	尿	66.0	J+I の混合物(10.3)、D(2.99)、O(2.54)、F(0.91)、C(0.35)	
			糞	3.68	J+I の混合物(3.38)、F(1.96)	

② 代謝－２

吸収試験 [1. (1)②] で得られた投与 4、24 及び 48 時間後の血漿、尿及び糞中排泄試験 [1. (4)②] 並びに胆汁中排泄試験 [1. (4)④] で得られた投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与 48 時間後の血漿並びに投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 6 に示されている。

反復投与された雄の血漿、尿及び糞中に認められた代謝物は、単回投与群の雄で認められた代謝物とほぼ同様であった。胆汁中では、未変化のフラザスルフロンのほかに代謝物 F が認められ、F はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体を形成することが酵素加水分解によって示された。(参照 6、8)

表 6 血漿、尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

群	投与量	性別	試料	フラザスル フロンの	代謝物
単回	2 mg/kg 体重	雄	血漿 ^a	96.4	D(0.5)、E(0.4)
			尿	28.9	F(2.5)、D(0.7)
			糞	4.1	F(1.4)、D(0.8)
			胆汁	0.9	F(0.2)
		雌	血漿 ^a	96.3	D(0.6)、E(0.6)
			尿	53.7	D(1.7)、F(1.5)
			糞	4.3	F(0.5)、D(0.3)
			胆汁	0.9	F(0.2)
反復	2 mg/kg 体重	雄	血漿 ^a	92.8	D(0.4)、E(0.4)
			尿	36.0	F(3.5)、D(1.2)
			糞	3.8	F(0.8)、D(0.3)

^a : %TRR

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄－１

分布試験 [1. (2)①] の動物から経時的に尿及び糞が採取され、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 7 日の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率は表 7 に示されている。

標識位置及び投与方法による差はほとんどなく、標識化合物投与後 7 日でほとんどの放射能は尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。(参照 6～8、32)

表7 投与後7日の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率 (%TAR)

標識化合物 群	[pyr- ¹⁴ C]フラザスルフロンの						[pym- ¹⁴ C]フラザスルフロンの					
	単回		50 mg/kg 体重		反復		単回		50 mg/kg 体重		反復	
投与量	2 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重/日		2 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	74.5	93.2	79.9	93.8	73.6	90.0	78.9	89.4	77.6	89.3	73.2	91.2
糞	21.1	10.1	23.7	9.21	22.8	9.75	18.1	8.65	23.9	8.87	22.9	9.01
組織 ^a	3.90	0.98	1.33	0.48	2.85	0.52	2.06	0.17	0.76	0.21	1.61	0.29
ケージ洗浄液	1.06	1.21	0.34	0.67	0.85	1.41	0.67	0.57	0.55	0.34	1.13	0.55
合計	100	105	105	104	100	102	99.8	98.8	103	98.7	98.9	101

注) SD ラット (雌雄各 3 匹) を用いて実施された予備試験において、投与後 48 時間の呼気中への排泄は [pyr-¹⁴C]フラザスルフロンの投与群及び [pym-¹⁴C]フラザスルフロンの投与群いずれも 0.08%TAR 未満であったことから、本試験では呼気中排泄は測定されなかった。

a: 分布試験-1において採取した各組織 (骨、筋肉及び脂肪は含まず) +カーカス

② 尿及び糞中排泄 - 2

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pym-¹⁴C]フラザスルフロンの低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は SD ラット (一群雄 5 匹) に、低用量のフラザスルフロンの 20 日間反復経口投与した後 [pym-¹⁴C]フラザスルフロンの低用量で単回投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 7 日の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 8 に示されている。

標識体投与後 168 時間で 95%TAR 以上の放射能が糞尿中に排泄され、主に尿中に排泄された。(参照 6、8)

表8 投与後7日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路	単回				反復
	2 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		
投与量	2 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重/日
性別	雄	雌	雄	雌	雄
尿	72.1	84.3	75.3	84.4	78.0
糞	26.2	11.8	19.5	11.0	18.8
合計	98.3	96.2	94.9	95.4	96.9

③ 胆汁中排泄 - 1

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]フラザスルフロンの低用量又は [pym-¹⁴C]フラザスルフロンの低用量又は高用量で単回投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びに組織等残留率は、表 9 に示されている。(参照 6、8)

表9 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びに組織等残留率 (%TAR)

標識化合物	[pyr- ¹⁴ C]フラザスルフロ				[pym- ¹⁴ C]フラザスルフロ			
	2 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄 ^a	雌	雄	雌
尿	31.4	43.0	30.0	63.0	34.6	42.3	37.5	52.4
糞	3.47	3.26	2.57	3.04	4.35	3.19	2.62	2.66
胆汁	9.89	9.17	16.7	9.82	17.0	8.43	13.5	10.9
消化管	4.30	3.67	13.2	2.15	4.19	4.17	15.3	3.59
血液	12.5	10.9	8.84	4.63	10.4	11.5	7.03	6.23
カーカス	36.3	25.9	28.2	11.7	32.8	28.3	23.0	18.3
ケージ洗浄液	3.66	3.89	2.41	3.63	3.65	4.94	3.13	4.65
合計	102	100	102	98.0	107	103	102	98.8

^a: この群のみ 3 匹

④ 胆汁中排泄－ 2

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 5 又は 3 匹）に [pym-¹⁴C]フラザスルフロを低用量又は高用量で単回投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びにカーカス中残留率は、表 10 に示されている。（参照 6、8）

表 10 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁排泄率並びにカーカス中残留率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重
匹数	5	3
尿	23.7	34.3
糞	1.8	2.2
胆汁	16.8	26.8
消化管内容物	2.7	1.0
カーカス	54.9	31.0

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう①

ポット栽培のぶどう（品種：デラウェア）に、水溶液に調製した [pyr-¹⁴C]フラザスルフロ又は [pym-¹⁴C]フラザスルフロを 5 枚の葉の表面に処理（原体：10 µg/葉、葉面処理区）又は根元の土壌表面に滴下（原体：150 µg；ほ場における 100 g ai/ha の処理量に相当、土壌処理区）し、処理 10 週間後まで温室（一日 14 時間光照射）で栽培し、経時的に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

葉面処理区では、処理 10 週間後の放射能は処理葉に 58.8%TAR～95.7%TAR、各部位へ移行した放射能は約 4%TAR であった。また、果実中の残留放射能は、全期間を通して 0.02 mg/kg 未満であった。

土壌処理区では、試験期間を通じて放射能は 63.1%TAR～80.9%TAR が土壌中、

約 6%TAR が植物体へ移行し、果実中の残留放射能は、全期間を通して 0.01 mg/kg 未満であった。

葉面処理区及び土壌処理区ともに[pym-¹⁴C]フラザスルフロン処理後の放射能の回収率が[pyr-¹⁴C]フラザスルフロンを用いた場合よりも低く、揮発性代謝物又は ¹⁴CO₂ の生成が示唆された。

処理葉中には、未変化のフラザスルフロンが最大で 21.8%TRR、主要代謝物は、D、K 及び未同定のグルコース抱合体であり、試験期間中に D は最大で 16.9%TRR、K は最大で 11.3%TRR、未同定のグルコース抱合体は最大で 12.4%TRR であった。このほか、代謝物 E、F、M 及び N が同定され、水溶性画分ではグルコース抱合体として認められた。

処理土壌中には、フラザスルフロンが最大で 12.4%TRR、主要代謝物は D 及び K であり、D は最大で 45.4%TRR、K は最大で 22.7%TRR で、それ以外に E、F、M 及び N が 0.01 mg/kg 未満認められた。土壌の抽出残渣中にも同様な代謝物が極めて少量認められた。（参照 6、8）

(2) ぶどう②

ぶどう（品種：デラウェア）果実に、水溶液に調製した[pyr-¹⁴C]フラザスルフロン又は[pym-¹⁴C]フラザスルフロンを注入（原体：0.1 µg/粒）し、25°Cでインキュベート後、経時的に 28 日後まで試料を採取し、果実中の代謝物が分析された。

ぶどう果実中でフラザスルフロンは速やかに代謝され、未変化のフラザスルフロンは処理 1 日後に 47.3%TRR～57.4%TRR まで減少し、更に処理 28 日後には 1.5%TRR～3.0%TRR に減少した。果実中の主要代謝物は D であり、最高で 57.5%TRR～62.1%TRR 認められた。このほかにも、代謝物 F、K 及び N がいずれも 10%TRR 未満並びに水溶性画分ではグルコース抱合体の生成が認められた。（参照 6、8）

(3) ぶどう③

ぶどう（品種：温室内試験；Seyval Blanc grapes、ほ場試験；Thompson Seedless grapes）を植え付けたポットの土壌表面に、水和剤に調製した[pyr-¹⁴C]フラザスルフロン又は[pym-¹⁴C]フラザスルフロンを 1 回又は 2 回（1 回目の 7 週間後）滴下し、植物体内運命試験が実施された。

処理方法及び試料採取時期は表 11 に、各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

いずれの試料採取時点においても果実中の残留放射能は 0.7～2.6 µg/kg と極めて低かった。2 回処理を行った果実及び葉試料を用いた代謝物分析が実施された結果、未変化のフラザスルフロンが最大で 2.40%TRR 認められたほか、代謝物 D、E、F、K 及び K の抱合体並びに推定代謝物 V 及び W が検出された。主

要代謝物は D で、果実中に 11.0%TRR～43.4%TRR (0.1～1.1 µg/kg) 認められた。

土壌表面に処理されたフラザスルフロンの分解物は、果実及び葉と同様であった。ぶどう及び土壌中のフラザスルフロンの推定代謝・推定分解経路として、①転位反応により代謝物 D 及び E を生じた後、酸化的脱メチル化で代謝物 F となり、続いて代謝物 F の抱合体である代謝物 H を生成する、又は②スルホニルウレア基が開裂し代謝物 K を生成し、続いて代謝物 K の抱合化及び酸化又は加水分解により代謝物 V 及び W が生成する経路が考えられた。(参照 6、8)

表 11 処理方法及び試料採取時期

試験	標識化合物	処理量(g ai/ha)		試料採取 (後期処理後日数)
		前期	後期	
温室内	[pyr- ¹⁴ C]フラザスルフロ	50	50	34
	[pym- ¹⁴ C]フラザスルフロ	50	50	
ほ場	[pyr- ¹⁴ C]フラザスルフロ	50	50	85
	[pym- ¹⁴ C]フラザスルフロ	50	50	

／：実施されず

表 12 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (前・後期処理)

試験	標識化合物	試料	総残留放射能 (µg/kg)	フラザスル フロ (%TRR)	代謝物(%TRR)
温室内	[pyr- ¹⁴ C] フラザ スルフロ	果実	0.7	1.10	W(16.7)、K の抱合体(15.4)、D(11.0)、 V(6.50)、F(2.56)、E(2.54)、K(1.42)
		葉	18.9	2.04	D(28.5)、W(16.0)、V(12.8)、K の抱 合体(6.11)、E(4.00)、K(2.36)、F(1.67)
	[pym- ¹⁴ C] フラザ スルフロ	果実	2.1	1.86	D(19.6)、F(4.21)、E(2.25)
		葉	47.1	1.16	D(34.9)、E(7.16)、F(1.72)
ほ場	[pyr- ¹⁴ C] フラザ スルフロ	果実	／	／	／
		葉	164	0.22	K の抱合体(35.2)、V(18.8)、W(14.7)、 D(5.78)、K(1.74)、F(0.70)
	[pym- ¹⁴ C] フラザ スルフロ	果実	2.6	2.40	D(43.4)、E(7.10)、F(1.11)
		葉	51.5	0.59	D(50.9)、E(10.2)、F(0.82)

／：成熟果実が得られなかったことから成績なし。

(4) さとうきび①

5 葉期のさとうきび（品種：農林 8 号）に、水溶液に調製した[pyr-¹⁴C]フラザスルフロロン又は[pym-¹⁴C]フラザスルフロロンを 5 枚/ポットの葉の表面に処理（30 又は 40 μg ai/葉）し、温室（一日 14 時間光照射）で 16 週間栽培し、処理 8 及び 16 週間後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

葉面処理した放射能は 30.1%TAR～79.1%TAR が試験期間を通じて処理部分に留まり、他の植物体部位へ移行した放射能は約 20%TAR～30%TAR であった。茎中の残留放射能は、0.024 mg/kg 以下であり、主要成分は未変化のフラザスルフロロンであり、最大で 35.7%TRR 認められた。このほかに、代謝物 D（8.0%TRR～10.4%TRR）、F（2.8%TRR～5.7%TRR）等が認められた。処理葉中の主要成分は未変化のフラザスルフロロン（19.1%TRR～55.5%TRR）であった。また、水溶性代謝物質の多くはグルコース抱合体であった。（参照 6、8）

表 13 各試料中の残留放射能分布及び代謝物

標識化合物	試料	試料採取 (処理後週数)	総残留放射能 (mg/kg)	フラザスルフロロン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C] フラザ スルフロロン	茎	8	0.004～0.024	35.7	D(10.4)、G(3.3)、K(3.2)、F(2.8)
	葉		0.507～0.863	38.7～55.5	D(4.6～10.4)、K(0.2～3.9)、G(1.4～7.2)、F(0.6～1.3)、H(0.2 以下)
	根		0.026～0.032	/	/
	土壌		0.001 以下	/	/
	茎	16	0.001	/	/
	葉		0.401	30.2	K(5.6)、D(5.5)、G(4.5)、B(1.5)、F(1.5)
	根		0.019	/	/
	土壌		0.002	/	/
[pym- ¹⁴ C] フラザ スルフロロン	茎	8	0.006～0.016	10.0	D(8.0)、G(6.9)、F(5.7)、H(1.5)、M(0.7)
	葉		0.309～1.32	26.0～35.4	D(5.1～10.8)、G(4.4～7.5)、N(4.6 以下)、M(3.0 以下)、F(0.9～1.2)、B(2.0 以下)、H(1.7 以下)
	根		0.036	/	/
	土壌		0.001 以下	/	/
	茎	16	0.002～0.006	23.2	D(9.1)、F(5.5)、G(3.6)、M(1.2)、H(0.2)、
	葉		0.121～0.481	19.1～27.7	D(5.4～11.2)、G(3.7～4.5)、F(1.4～1.9)、N(4.5 以下)、B(2.4 以下)、M(2.2 以下)、H(2.1 以下)
	根		0.020～0.040	/	/
	土壌		0.001 以下	/	/

/ : 実施されず

(5) さとうきび②

さとうきび（品種：CP70-321）に、顆粒水和剤に調製した[pyr-¹⁴C]フラザスルフロン又は[pym-¹⁴C]フラザスルフロンを 2～3 葉期及び 6 葉期の計 2 回、それぞれ 75 g ai/ha（通常使用量）又は 225 g ai/ha（通常使用量の 3 倍量）で土壌表面に 2 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、2 回処理直後、30 日後、100 日後及び収穫時（364～367 日後）に植物の地上部が採取された。

植物中の残留放射能濃度は、経時的に減少し、収穫時には、0.005～0.010 mg/kg であった。

225 g ai/ha 処理群の収穫時の茎中の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。

代謝物が植物体中で生成されたか、土壌中で生成された後に吸収されたかは不明であったが、主要代謝反応は、①土壌表面処理後、転位反応で生じた代謝物 D が加水分解されて E 及び F へ代謝、②スルホニルウレア基が開裂し代謝物 K 及び M が生成する経路であると考えられた。（参照 6、8）

表 14 茎中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	総残留放射能 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	フラザスルフロン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C] フラザスルフロン	10.0	1.53	K (3.20)、F(2.57)、D(0.72)
[pym- ¹⁴ C] フラザスルフロン	7.60	<LOQ	M(6.53)、F (3.72)

<LOQ：定量限界未満

(6) さとうきび③<参考資料²>

[pyr-¹⁴C]フラザスルフロン又は[pym-¹⁴C]フラザスルフロン 1 ppm 含有水溶液（リン酸緩衝液 pH 7）中に 5 葉期のさとうきび（品種：農林 8 号）の茎を移植し、8 時間茎葉部より葉液を取り込ませた後、水耕液に移植し、薬剤処理直後、処理 1、2 及び 4 日後に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

さとうきび幼植物中の未変化のフラザスルフロンは速やかに代謝され、処理 1 日後以降は 5.2%TRR 以下まで減少した。主要代謝物として、B が最大で 33.3%TRR～33.6%TRR、F が最大で 40.7%TRR～43.7%TRR 認められた。代謝物 G は経時的に増加し最大で 14.2%TRR 検出された。このほかに、代謝物 D（4 日後 2.0%TRR～2.5%TRR）、未同定化合物（4 日後 3.2%TRR 以下）等が認められた。（参照 6、8）

² 登録された使用方法と異なる方法で被験物質が投与されており、試験期間も短いことから、参考資料とした。

(7) トマト

トマト（品種：Bush Beefsteak）に、水溶液に調製した[pyr-¹⁴C]フラザスルフロロン又は[pym-¹⁴C]フラザスルフロロンを 50 g ai/ha（通常使用量）又は 200 g ai/ha（通常使用量の 4 倍量）で茎葉に散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理約 12 週間後の成熟果実中の残留放射能は 8.0 µg/kg 以下、茎葉中では 44.5 ~180 µg/kg であった。果実中の代謝物の量が僅かであったことから、茎葉の代謝物を同定し、果実中の代謝物に当てはめた。果実中の主要代謝物として F（2.0%TRR~4.3%TRR）及び F の抱合体（18.7%TRR~33.0%TRR）のほか、代謝物 D、K 及び M が少量認められた。代謝経路として、スルホニルウレア基の転位、尿素結合部の開裂、OCH₃の酸化的脱メチル化及び代謝物の抱合反応が考えられた。（参照 6、8）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土（米国）に[pyr-¹⁴C]フラザスルフロロン又は[pym-¹⁴C]フラザスルフロロンを 0.102 mg/kg 又は 0.107 mg/kg で添加し、75%ほ場容水量で、25°C、9 か月間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

フラザスルフロロンの土壌中での分解は速やかで、処理 61 日後には 95%TAR 以上が分解した。半減期は、[pyr-¹⁴C]フラザスルフロロン処理区で 12.5 日、[pym-¹⁴C]フラザスルフロロン処理区で 11.4 日であった。

[pyr-¹⁴C]フラザスルフロロン処理区の主要分解物は D 及び K で、処理 91 日後に D は最大で 60.9%TAR、K は最大で 24.9%TAR まで増加し、試験終了時には D は 43.5%TAR、K は 23.8%TAR 認められた。分解物 D の一部は分解物 E へ変換され、このほかに、少量の分解物 F が認められた。

[pym-¹⁴C]フラザスルフロロン処理区の主要分解物は D で、処理 30 日後に最大で 65.2%TAR まで増加し、試験終了時には 54.5%TAR 認められた。分解物 D の一部は E へ変換され、このほかに、少量の分解物 F 及び M が認められた。

また、4.5%TAR~9.0%TAR が揮発成分であったが、ほとんどが ¹⁴CO₂ と考えられた。（参照 6、8）

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

軽埴土（愛知）及び埴壤土（茨城）に[pym-¹⁴C]フラザスルフロロンを 0.1 mg/kg で添加し、軽埴土については畑地条件又は湛水条件、埴壤土については畑地条件又は畑地・滅菌条件で、暗所 30°C、91 日間インキュベートして、土壌中運命試験が実施された。

フラザスルフロロンの推定半減期は表 15 に示されている。

¹⁴CO₂ の生成は、畑地及び湛水土壌で最大 7.5%TAR、滅菌土壌では認められなかった。

土壌結合放射能は畑地条件で 11.3%TAR～14.4%TAR、湛水土壌で 17.4%TAR であった。

確認された代謝物は 4 種類で、畑地条件の主要分解物は D で最大 42.8%TAR～45.4%TAR 認められた。このほかに、E が最大で 1.9%TAR～3.9%TAR、M が最大で 5.0%TAR～5.5%TAR、F は微量で 1%TAR 未満認められた。湛水条件の主要分解物は D 及び E で、D が最大で 38.3%TAR、E が最大で 21.4%TAR 認められた。このほかに、分解物 M が最大で 4.0%TAR、微量の分解物 F が 1%TAR 未満認められた。滅菌土壌中の主要分解物は D で最大 60.8%TAR、ほかに、分解物 E が最大で 3.3%TAR、分解物 M が最大で 5.7%TAR 認められた。(参照 6、8)

表 15 フラザスルフロンの推定半減期 (日)

土性 条件	軽埴土		埴壤土	
	畑地	湛水	畑地	畑地・滅菌
半減期 (日)	15.9	13.4	12.8	13.4

(3) カラムリーチング試験

軽埴土 (愛知)、埴壤土 (茨城) 及び砂壤土 (滋賀) に [pym-¹⁴C] フラザスルフロンを 0.1 mg/kg で処理し、処理直後に土壌カラム (φ 7 cm × 30 cm) に積層したもの (通常カラム) 又は処理後暗所 30°C で 30 日間インキュベートした土壌を土壌カラムに積層したもの (エージングカラム) を用いて、カラムリーチング試験が実施された。

放射能の溶出は通常のカラムで軽埴土 (愛知) > 埴壤土 (茨城) > 砂壤土 (滋賀) となり、その溶出量はそれぞれ 74.2%TAR、28.4%TAR 及び 22.0%TAR であった。エージングしたカラムでは、軽埴土 (愛知) > 砂壤土 (滋賀) > 埴壤土 (茨城) となり、その溶出量はそれぞれ 15.2%TAR、4.4%TAR 及び 0.2%TAR であった。通常のカラムでは放射能は均一に分布していたが、エージングしたカラムではカラム上部に留まる傾向が認められた。

土壌及び溶出液中の親化合物及び代謝物の分布が表 16 に示されている。

土壌及びカラム条件により量は様々であったが、主要成分は未変化のフラザスルフロン及び分解物 D であり、このほかに、分解物 E 及び M が認められた。(参照 6、8)

表 16 土壌及び溶出液中のフラザスルフロンの分布 (%TAR)

土壌	分画	カラム	フラザスルフロンの分布	分解物の分布
軽埴土	土壌	通常	8.7	D(9.7)、M(2.6)、E(0.6)
		エージング	13.1	D(24.2)、M(1.2)、E(0.4)
	溶出液	通常	2.3	D ^a (66.4)、M(4.3)、E(0.3)
		エージング	0.4	D(13.4)、M(1.2)
埴壤土	土壌	通常	48.9	M(3.1)、E(0.8)、D(0.2)
		エージング	4.3	D(30.4)、E(2.1)、M(1.6)
	溶出液	通常	9.0	D(14.6)
		エージング	n.d.	n.d.
砂壤土	土壌	通常	31.4 ^b	M(12.5)、D(3.7)
		エージング	6.4	D(20.0)、E(8.1)、M(4.9)
	溶出液	通常	6.0	E(10.6)、D(2.6)、M(1.7)
		エージング	n.d.	n.d.

^a : フラザスルフロンの分布に含まれる。^b : D が含まれる。

n.d. : not detected

(4) 土壌吸脱着試験

3 種類の国内土壌 [軽埴土 (愛知)、埴壤土 (茨城) 及び砂壤土 (滋賀)] を用いて土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.742~5.90、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 78.9~109.4 であった。また、フラザスルフロンの分布は、有機炭素含有量の低い軽埴土で脱着しやすく、有機炭素含有量の高い埴壤土で脱着しにくいことが示された。(参照 6、8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、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 [$pym-^{14}C$] フラザスルフロンの分布を 0.1 mg/L となるように添加し、暗所下、25°C で 10 日又は 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液においてもフラザスルフロンの分布は速やかに加水分解し、推定半減期は、pH 5 で 3.1 日、pH 7 で 11.3 日、pH 9 で 10.2 日であった。pH 5 及び 7 における主要分解物は D で、pH 5 で最大 79.0%TAR、pH 7 で最大 65.5%TAR 認められ、pH 9 における主要分解物は E で最大 82.3%TAR 認められた。(参照 6、8)

(2) 水中光分解試験

純水、pH 7 (リン酸緩衝液) の滅菌緩衝液、河川水 [滋賀 (野洲川水)、pH 6.9、

非滅菌] 又は湖水 [滋賀 (琵琶湖水)、pH 7.6、非滅菌] に、[pyr-¹⁴C]フラザスルフロンの又は[pym-¹⁴C]フラザスルフロンを 1 mg/L となるように添加し、25～27℃で7日間キセノン光 (光強度: 765 W/m²、波長範囲: 290～800 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

フラザスルフロンは速やかに分解され、光照射区の半減期は3.2～4.8日で、太陽光下 (東京、春) に換算した半減期は24.8～37.1日であった。暗所対照区では7.9～12.6日であった。

光照射区においては自然水 (野洲川水及び琵琶湖水) 中の主要分解物はD及びEで、光照射7日後にDは最大で21.2%TAR、Eは最大で23.7%TAR認められた。純水及び緩衝液中の主要分解物はDのみで光照射7日後に最大45.9%TAR認められた。このほかに、分解物Kが僅かに認められた。暗所対照区においては、主要分解物はDで7日後に最大37.9%TAR認められたほか、少量の分解物E及びKが認められた。(参照6、8)

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土 (千葉)、沖積土・花崗岩系壤土 (福岡)、沖積土・埴壤土 (滋賀)、火山灰土・埴壤土 (岩手) 及び洪積土・壤土 (福岡) を用いて、フラザスルフロンの分解物D、E、K及びMを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表17に示されている。(参照6、8)

表17 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)		
			フラザスルフロンの	フラザスルフロンの + 分解物 (D、E及びM)	フラザスルフロンの + 分解物 (D、E、K及びM)
容器内 畑地状態	0.1 mg/kg	火山灰土・壤土	1 以内	約 7	
		沖積土・埴壤土	1 以内	約 60	
	0.12 mg/kg	火山灰土・埴壤土	1.5		15 以内
		洪積土・壤土	2.1		15 以内
ほ場	100 g ai/ha	火山灰土・壤土	約 5 以内	約 5 以内	
		沖積土・花崗岩系壤土	7 以内	7 以内	
	120 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	7.4		約 33
		洪積土・壤土	2.5		約 42

/: 実施されず

a: ほ場試験では10%水和剤が前面茎葉処理され、容器内試験では原体が使用された。

6. 作物残留試験

さとうきび、みかん及びぶどうを用いて、フラザスルフロンの並びに代謝物D、F及びK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に示されているとおり、全て定量限界未満であった。(参照5、7)

7. 一般薬理試験

マウス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 18 に示されている。(参照 6、8)

表 18 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、19.5、 78.1、156、 313、625、 1,250、2,500 及び 5,000 (腹腔内)	313	625	625 mg/kg 体重以上の群で認知力、運動性、中枢興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、自律神経系の各項目に異常 2,500 mg/kg 体重：雄で 2 例、雌で 3 例死亡 5,000 mg/kg 体重：雌雄で全例死亡
	一般症状 (多元観察)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、313、1,250 及び 5,000 (経口)	1,250	5,000	5,000 mg/kg 体重で糞便量の減少(投与 1 日後以降)及び死亡(1 例、投与 1 日以内)
呼吸・循環器系	呼吸	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、313、1,250 及び 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	血圧				1,250	5,000	5,000mg/kg 体重で血圧低下(投与 2 時間後以降)
	心電図				5,000	—	影響なし

注) 溶媒として 1%Tween80 水溶液が用いられた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フラザスルフロン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 6～8、32、34、35）

表 19 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 ^a	SD ラット (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	投与量：2,500、5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	ICR マウス (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	投与量：2,500、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重：雌雄で体重減少(雄 1 例、雌 2 例、投与 7 日後)、 2,500 mg/kg 体重：雌で体重減少(1 例、投与 7 日後) 死亡例なし
経皮 ^b	SD ラット (雌雄各 10 匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	Fischer ラット (雌雄各 10 匹)	LC ₅₀ (mg/L)		口・鼻周囲、胸部被毛及び肛門周囲の濡れ、並びに血涙、口・鼻周囲の赤褐色及び眼周囲の脱毛 死亡例なし
		>5.99	>5.99	

a：溶媒として蒸留水が用いられた。

b：24 時間閉塞貼付

c：4 時間ばく露（ダスト）

フラザスルフロンの代謝物 D、E、F、K、M 及び N を用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。(参照 6、8、34、35)

表 20 急性経口毒性試験結果概要 (代謝物 D、E、F、K、M 及び N)

代謝物	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
D ^a	ICR マウス (雌雄各 5 匹)	2,420	1,850	沈静、呼吸緩徐、腹臥位姿勢、歩様蹠踉、痙攣、昏睡及び下腹部被毛湿潤 2,500 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1,790 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
E ^a	ICR マウス (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	沈静、呼吸緩徐及び腹臥位姿勢 雄 1 例が死亡
F ^a	ICR マウス (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	沈静、呼吸緩徐、腹臥位姿勢及び痙攣 3,850 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
K ^a	ICR マウス (雌雄各 5 匹)	1,980	1,730	沈静、呼吸緩徐、腹臥位姿勢、痙攣及び眼瞼閉鎖 1,280 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
M ^b	ICR マウス (雌雄各 5 匹)	737	1,070	自発運動の低下、沈静、昏睡、振戦、眼瞼下垂及び口周囲被毛の汚れ、前及び腺胃境界部狭窄 400 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1,020 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
N ^c	ICR マウス (雄 5 匹)	>3,000		自動能低下、呼吸困難及び嗜眠 死亡例なし

／：該当なし

a：溶媒として 1.0%CMC 水溶液が用いられた。

b：溶媒として 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

c：溶媒としてコーン油が用いられた。

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回経口投与 (原体 : 0、50、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) による急性神経毒性試験が実施された。

神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。

FOB において、1,000 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌で自発運動量 (歩行移動距離、休息时间、歩行時間、常同行動時間等) の減少 (投与 5 時間後) が認められたことから、無毒性量は雄で 50 mg/kg 体重、雌で 1,000 mg/kg 体重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 6~8、32、34、35)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、フラザスルフロンは眼に対して刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法及び改良 Buehler 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 6~8、32、34、35)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.31	11.7	57.1	287
	雌	2.53	12.8	61.5	309

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 200 ppm (雄 : 11.7 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (61.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6~8、32、35)

(腎毒性の発生機序に関しては [14.(1)] を参照)

表 22 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1 週) ・ 尿比重減少、尿量増加 ・ Ht 減少 ・ GGT 及び Chol 増加 ・ 肝絶対重量増加、腎絶対及び比重量³増加 ・ 限局性尿細管萎縮及び近位尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌効率低下(投与 1 週以降) ・ Hb 減少
1,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 3 週以降) ^a	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
200 ppm 以下	毒性所見なし	

^a : 5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降

(2) 6 週間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）による 6 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験において尿検査は実施されなかった。

表 23 6 週間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34	181	884	1,750
	雌	43	212	1,030	2,040

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量の増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雄で Chol 増加等が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (181 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 10,000 ppm (2,040 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 6、8）

³ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 24 6 週間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ PLT 減少 	10,000 ppm 以下 毒性所見なし
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Chol 増加[§] ・ 肝絶対及び比重量増加 	
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

[§] : 10,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(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投与（原体：雄；0、2、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、雌；0、2、10、50 及び 100 mg/kg 体重/日）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 25 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の褐色色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6～8、32、34、35）

表 25 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
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(1 例、投与 11 週)[GGT 増加、重度の肝病変、脾臓及び骨髓鬱血及びリンパ節過形成] ・体重増加抑制(投与 6 週以降) ・RBC^{§1}、Hb^{§1}、Ht^{§1}及び WBC^{§1}減少 ・T.Bil 増加^{§1} ・カルシウム及びクロライド減少 ・肝絶対及び比重量増加、腎絶対重量増加、脾絶対及び比重量増加^{§1} ・び慢性肝細胞腫大 ・胸腺萎縮 ・骨格筋の萎縮／変性 	/
100 mg/kg 体重/日		
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP^{§2}、AST^{§2}、T.Chol^{§1}、TG^{§2}及びCPK^{§1}増加 ・肝細胞変性／壊死^{§1}(50 mg/kg 体重/日投与群のみ) ・肝臓の胆管増生^{§1}(50 mg/kg 体重/日投与群のみ) ・脾髄外造血亢進^{§1}及び褐色色素沈着^{§2} ・胸腺萎縮^{§2} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP^{§1}、AST^{§1}、ALT^{§1}、TG^{§1}及びCPK^{§1}増加 ・A/G 比^{§1}減少 ・肝臓の褐色色素沈着^{§1}、炎症細胞浸潤^{§1}、肝細胞変性／壊死^{§1}、小肉芽腫^{§1}
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT^{§3}増加 ・Alb^{§4}及びA/G 比^{§3}減少 ・肝臓の褐色色素沈着、炎症細胞浸潤^{§1} ・肝臓の小肉芽腫^{§1}(10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群) 	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

／：該当なし

[]：切迫と殺例で認められた所見

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：50 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§3：10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§4：10 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮投与 (原体 : 0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、投与局所及び全身に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6~8、32)

(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) を用いた混餌投与 (原体 : 0、300、3,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 26 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	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19	190	649
	雌	22	229	732

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

神経病理組織学的検査において、投与による影響は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 300 ppm (19 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (229 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 8、10、32、35)

表 27 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
10,000 ppm	・ 摂餌量減少(投与 1 週以降)	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降)
3,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 1 週) ^a	3,000 ppm 以下 毒性所見なし
300 ppm	毒性所見なし	

^a : 10,000 ppm 投与では投与 1 週以降。

(6) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 K、マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌投与 (代謝物 K : 0、300、1,000 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28) による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 K、マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	53.1	175	512
	雌	65.9	211	619

投与に関連した死亡及び一般状態の変化は認められなかった

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で網状赤血球増加、脾髄外造血亢進及び膀胱尿路上皮過形成が、同投与群の雌で胃境界縁角化亢進が認められた。また、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大並びに T.Chol 増加が、同投与群の雄で胃境界縁角化亢進が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 53.1 mg/kg 体重/日、雌: 65.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

(7) 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 K、マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（代謝物 K : 0、50、200、800 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 29）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群並びに 200、800 及び 3,000 ppm 投与群には、28 日間の回復期間が設けられた。

表 29 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 K、マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.71	30.2	122	455
	雌	8.73	36.6	146	519

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

これらの毒性所見は回復期間終了後には認められず、雌雄とも回復性が示された。

800 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 800 ppm (雄 : 122 mg/kg 体重/日、雌 : 146 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8、11)

表 30 90日間亜急性試験毒性試験（代謝物K、マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与3日以降) ・摂餌量減少(投与3日以降) ・網状赤血球増加 ・T.Chol及びα_2-Glob増加 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・前胃境界縁角化亢進 ・腺胃限局性粘膜上皮細胞肥大[§] ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝単細胞壊死 ・脾髄外造血亢進(赤芽球)[§] ・膀胱尿路上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与3日以降) ・摂餌量減少(投与3及び7日) ・T.Chol増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾比重量増加 ・前胃境界縁角化亢進 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾髄外造血亢進(赤芽球)[§]
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

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投与（雄；原体：0、0.4、2.0、10.0及び50.0 mg/kg 体重/日、雌；原体：0、2.0、10.0及び50.0 mg/kg 体重/日）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31に示されている。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の炎症細胞浸潤等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも2.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照6～8、32、34、35）

表 31 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
50.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1～52週の累積) ・ALP及びALT増加[§] ・肝細胞壊死[§]及び炎症細胞浸潤[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1～52週の累積) ・摂餌量減少(投与16～19週) ・ALP及びALT増加[§](1例) ・肝細胞腫大[§]
10.0 mg/kg 体重/日以上	・肝臓の炎症細胞浸潤及び胆管増生 [§]	・肝臓の炎症細胞浸潤 [§]
2.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各50匹、衛星群：一群雌雄各35匹⁴）を用い

⁴ 投与開始26、52及び78週間後に各群雌雄10匹ずつ中間と殺された。

た混餌投与（雄；原体：0、40、400 及び 2,000 ppm、雌；原体：0、40、400 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）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 32 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		40 ppm	400 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.31	13.3	70.1	／
	雌	1.60	16.5	／	173

／：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雄で、主に腎障害（慢性腎症の重篤化）により投与 93 週までに全例が死亡又は切迫と殺された。40 ppm 以上投与群雄の死亡及び切迫と殺動物において、精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、全動物での統計検定で有意差はなく、偶発的なものと考えられた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で慢性腎症等、4,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 40 ppm（雄：1.31 mg/kg 体重/日）、雌で 400 ppm（16.5 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 6～8、32、34、35）

（腎毒性の発生機序に関しては [14. (1)]、腎毒性に関連して認められた上皮小体への影響に関しては [14. (2)] を参照）

表 33 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
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 腎障害(慢性腎症の重篤化)による死亡率増加 摂餌量減少(投与 1 週及び 52 週以降)及び食餌効率低下 尿 pH 上昇、退色及び尿比重減少 Ht 及び RBC 減少 WBC、Seg 及び MCV 増加 CPK、Glob、カルシウム、リン及びカリウム増加 A/G 比減少 Alb 変動 脾絶対及び比重量増加 石灰沈着 (心臓、動脈壁、肺胞壁、前胃、腺胃、腎臓及び角膜)^a 脾褐色色素沈着 腺胃粘膜下水腫 大腸びらん及び潰瘍 線維性骨異栄養症(胸骨及び大腿骨)^a 角膜炎及び虹彩炎 近位尿細管上皮褐色色素沈着(ベルリン青陽性) 上皮小体過形成^a 	
2,000 ppm		
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 24 週以降)^b 尿量増加及び針状結晶(沈渣) Hb 減少 GGT、Cre、BUN 及び T.Chol 増加 ナトリウム減少(400 ppm 投与群のみ) 腎絶対及び比重量増加 肝比重量増加 初期慢性腎症^c及び慢性腎症、近位尿細管上皮硝子滴沈着増加、近位尿細管腔拡張、近位尿細管上皮褐色色素沈着、腎盂粘膜上皮過形成 	400 ppm 以下 毒性所見なし
40 ppm	毒性所見なし	

／：該当なし

a：慢性腎症の重篤化に伴う二次的変化であると考えられた。

b：2,000 ppm 投与群では投与 4 週以降

c：軽度な尿細管の再生性変化

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、500、3,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 34 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	70.4	498	987
	雌	88.5	596	1,170

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄 : 70.4 mg/kg 体重/日、雌 : 88.5 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 6~8、32、34、35)

表 35 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Eos 増加 ・ 肝細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Eos 増加
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 本試験において血液生化学的検査は実施されていないが、マウスを用いた 6 週間亜急性毒性試験 [10. (2)] において 5,000 ppm 以上投与群の雄で Chol 増加が認められていることから、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で認められた肝臓の絶対及び比重量の増加並びに小葉中心性肝細胞肥大について、毒性所見とした。

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

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 30 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、200、2,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照) による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	13.7	135	675
		雌	15.7	155	760
	F ₁ 世代	雄	14.6	148	761
		雌	16.3	165	842

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 以上投与群の雄で腎症等が、10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が、児動物では 10,000 ppm 投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 200 ppm（P 雄 13.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 14.6 mg/kg 体重/日）、雌で 2,000 ppm（P 雌：155 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：165 mg/kg 体重/日）、児動物で 2,000 ppm（P 雄：135 mg/kg 体重/日、P 雌：155 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：148 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：165 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 6～8、32、34、35）

（腎毒性の発生機序に関しては [14. (1)] を参照）

表 37 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	10,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降)	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降)	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・腎症及び尿細管拡張
	2,000 ppm 以上	・腎症	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	・腎症及び尿細管拡張	2,000 ppm 以下 毒性所見なし
	200 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	10,000 ppm	・低体重		・低体重	
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験①（ラット）

Wistar-Imamichi ラット（一群雌 23 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（300 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6～9 日、1,000 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6～9 日以降）及び摂餌量減少（300 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6～9 日、1,000 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6～9 日以降）が認められた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で胎児死亡率の軽度上昇、低体重並びに第14肋骨及び中足骨骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で心室中隔欠損の軽度増加が認められた。

本試験において、母動物では300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が、胎児では300 mg/kg 体重/日以上投与群で心室中隔欠損の軽度増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照6～8、32、34、35）

(3) 発生毒性試験②（ラット）

発生毒性試験① [12. (2)] で用いられた Wistar-Imamichi ラットは、自然発生的な心室中隔欠損の頻度が高いことから、心室中隔欠損が自然発生であるかどうかを確認するため、SD ラットを用いて再試験が実施された。

SD ラット（一群雌24匹）の妊娠6～15日に強制経口投与（原体：0、100、300及び1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で肛門性器周辺の着色や脱毛、体重増加抑制（妊娠6～9日以降）及び摂餌量減少（妊娠6～9日以降）が認められた。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び骨化遅延に起因する変異（第4胸骨不完全化骨、第6胸骨未化骨、仙椎横断面未化骨、胸椎体分裂及び第1頸椎横断面未化骨）が認められた。心室中隔欠損はいずれの投与群でも認められなかった。

本試験において、母動物では1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が、胎児では同投与群で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照6～8、32）

<ラットを用いた発生毒性試験で認められた心室中隔欠損について>

Wistar-Imamichi ラットを用いた発生毒性試験①の300及び1,000 mg/kg 体重/日投与群で胎児の心室中隔欠損の軽度増加が認められた。

心室中隔欠損は、観察方法（固定標本か新鮮標本）や施設における判定基準の違いなどの要因から、発現頻度の施設間でのバラツキが大きい^{5, 6}。またラットでは、妊娠末期胎児に自然発生的にみられる非開存性の膜性部心室中隔の陥没や欠損は生後の生存性に影響を及ぼさず生後に自然閉鎖するとの報告⁷、催奇形性物質

⁵ T. Nakatsuka et al. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) Survey on Background Control Data of Developmental and Reproductive Toxicity Studies in Rats, Rabbits and Mice. Cong. Anom., 37:47-138 (1997)

⁶ M. Ema et al. Historical control data on developmental toxicity studies in rodents. Cong. Anom., 54: 150-161 (2014)

⁷ H. M. Solomon et al. Spontaneous and induced alterations in the cardiac membranous ventricular septum of fetal, weanling, and adult rats, Teratology, 55:185-194 (1997)

を用いて実験的に誘発させた膜性部心室中隔欠損でも自然発生性のものと同様に生後に自然閉鎖するものがあること、また欠損孔が小さく他の重篤な心血管系の異常等を伴わない単独発現の心室中隔欠損は、生後の発育や生存性に影響を及ぼさなかったとの報告⁸等がある。

以上の文献報告を勘案し、本剤のラットを用いた発生毒性試験①では心室中隔欠損以外の心血管系の異常はみられていないこと、ラットを用いた発生毒性試験①とは異なる系統及び試験施設で実施されたラットを用いた発生毒性試験②では、同用量群においても心室中隔欠損は観察されなかったこと、2世代繁殖試験では出生児の生存性等に投与による影響は認められなかったことを総合的に判断して、本剤投与により胎児に認められた心室中隔欠損は重篤な所見ではないと考えられた。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口投与 (原体 : 0、50、150 及び 450 mg/kg 体重/日⁹、溶媒 : 1%CMC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 450 mg/kg 体重/日投与群で摂餌の途絶及び流産が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 450 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 6~8、32、35)

1 3. 遺伝毒性試験

フラザスルフロンの細菌を用いた 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肺由来細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ TK 試験) 並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 38 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フラザスルフロンの遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 6~8、12、32、35)

⁸ T. L. Fleeman et al. Postnatal closure of membranous ventricular septal defects in Sprague-Dawley rat pups after maternal exposure with trimethadione, Birth Defects Res B, 71: 185-90 (2004)

⁹ 用量設定試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例及び切迫と殺例がそれぞれ 1 例ずつ認められ、胎児では同用量投与群において生存胎児が得られなかったことから、本試験の最高用量は 450 mg/kg 体重/日と設定された。

表 38 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)	20～1,000 µg/ディスク(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	2～200 µg/プレート(+/-S9) 100～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL)	85.5～1,344 µg/mL(-S9) (24 及び 48 時間処理) 257～4,073 µg/mL(+S9) (6 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL)	256～4,100 µg/mL(+/-S9) (6 時間処理) 64.2～1,025 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	20～500 µg/mL(+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(一群雌雄各 5 匹) (骨髄細胞)	1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B（植物由来）、D（動物、植物、土壌及び水中由来）、E（植物、土壌及び水中由来）、F（動物、植物及び土壌由来）、K（動物、植物、土壌及び水中由来）、M（動物、植物、土壌及び水中由来）及び N（植物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。

In vitro で実施された、代謝物 B、E 及び K のチャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験並びに代謝物 F のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の結果は陽性であったが、マウスを用いた *in vivo* 小核試験を含む他の試験結果は陰性であった。（参照 6、8、13～30、35）

表 39 遺伝毒性試験概要（代謝物 B、D、E、F、K、M 及び N）

代謝物	試験	対照	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) 50~5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL)	3,030~3,830 µg/mL(-S9) (6 時間処理) 2,130~2,730 µg/mL(+S9) (6 時間処理)	陽性 ^a
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	695~3,930 µg/mL (-S9) (4 時間処理) 1,070~1,960 µg/mL (+S9) (4 時間処理) 800~1,400 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
	<i>in vivo</i> 小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 時間後 に標本作製)	陰性
D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL)	213~850 µg/mL(-S9) 238~950 µg/mL(+S9) (6 時間処理) 100~400 µg/mL(-S9) (24 時間処理) 50~200 µg/mL(-S9) (48 時間処理)	陰性
	マウスリン フォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺)	359~1,050 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理) 150~750 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
E	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL)	375~1,500 µg/mL(+/-S9) (6 時間処理) 125~500 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陽性 ^b

代謝物	試験	対照	処理濃度・投与量	結果
	マウスリン フォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	62.5~1,000 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理) 50~800 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
	<i>in vivo</i> 小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (2 日間経口投与、最終投与 24 時間後に標本作製)	陰性
F	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体 異常試験	ヒトリンパ球	71.54~331.2 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) 119.23~552 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) 42.92~331.2 µg/mL (-S9) (21 時間処理)	陽性 ^c
	マウスリン フォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	57.5~920 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理) 115~575 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
	<i>in vivo</i> 小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与、 最終投与 24 時間後に標本作製)	陰性
K	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL)	565~2,260 µg/mL(+/-S9) (6 時間処理) 824~2,260 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陽性 ^d
	マウスリン フォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	283~2,260 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理) 283~2,260 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
	<i>in vivo</i> 小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	187、375 及び 750 mg/kg 体重 (2 日間経口投与、最終投与 24 時間後に標本作製)	陰性

代謝物	試験	対照	処理濃度・投与量	結果
M	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
N	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) 50～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：+/-S9とも、全ての処理濃度で検体の析出が認められた。

b：+S9の6時間処理において検体の析出が認められた最高濃度で構造異常の軽度増加が認められた。

c：-S9の21時間処理で構造異常が認められた。

d：-S9の24時間処理で構造異常が認められた。

14. その他の試験

(1) 14日間反復経口投与毒性試験（ラット腎臓に対する影響）

雄ラットの腎臓に対する影響を検討するため、Fischer ラット（投与開始時 10 週齢、一群雄 8 匹）を用いた強制経口投与（原体：0、400 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）による 14 日間反復経口投与毒性試験が実施された。陽性対照として、d-リモネンが強制経口（1,500 mg/kg 体重/日）投与された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

近位尿細管上皮細胞の硝子滴は、 α_{2u} -グロブリン免疫染色で陽性を示した。（参照 6、8、34）

表 40 14 日間反復経口投与毒性試験（ラット腎臓に対する影響）
で認められた毒性所見

投与群	雄
800 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(投与 7 及び 8 日) [消化管及び生殖器周囲の被毛汚れ] ・自発運動低下(投与 6～8 日)、緩徐呼吸(投与 6～8 日)、軟便(投与 5～8 日)、眼球退色(投与 6～7 日)、皮膚蒼白(投与 6～7 日) 及び粗毛(投与 3 日以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)
400 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝並びに腎絶対及び比重量増加 ・近位尿細管上皮細胞の硝子滴(α_{2u}-グロブリン免疫染色陽性)

[]：死亡動物で認められた所見

<ラットにおける腎障害について>

14日間反復経口投与毒性試験 [14. (1)] において、雄で近位尿細管上皮細胞の硝子滴が認められ、 α_{2u} -グロブリン免疫染色陽性の結果が得られた。他方、2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] では、雌雄で慢性腎症及び近位尿細管腔拡張が認められることから、各種毒性試験結果を総合的に判断し、食品安全委員会農薬第二専門調査会は、ラットにおける腎障害発現には α_{2u} -グロブリン腎症以外の機序も関連していると判断した。

(2) 14日間反復経口投与毒性試験（ラット上皮小体に対する影響）

ラット上皮小体に対する影響を検討するため、Fischer ラット（一群雄 9 匹）を用い、混餌投与（原体：0、40、400、2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 41 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	400 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.38	33.9	162	400

5,000 ppm 投与群で体重増加抑制（投与 1 及び 2 週）、摂餌量減少（投与 1 及び 2 週）及び摂餌効率低下（投与 1 週）、2,000 ppm 以上投与群で腎比重量増加、400 ppm 以上投与群で近位尿細管の硝子滴沈着が認められた。

血清中カルシトニン及びパラソルモン濃度にはいずれの投与群にも差はなく、甲状腺及び上皮小体に投与による直接的な影響は認められなかった。（参照 6、8）

(3) 28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹）を用いて、フラザスルフロンを混餌投与（原体：0、600、3,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 42 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		600 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	123	663	1,200

いずれの投与群においても毒性影響は認められなかった。

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 8、31、32）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フラザスルフロン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したフラザスルフロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は、少なくとも 81.0%であった。放射能濃度が高かった組織は、血漿、全血に次いで肝臓であった。投与放射能は投与後 168 時間でほとんどが尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主な成分は未変化のフラザスルフロンであり、このほかに代謝物 C、D、F 等が認められた。

¹⁴C で標識したフラザスルフロンの植物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物として、D、F（抱合体を含む）、K（抱合体を含む）及び W が認められた。

フラザスルフロン並びに代謝物 D、F 及び K を分析対象化合物とした国内における作物残留試験の結果、フラザスルフロン及び代謝物 D、F 及び K は全ての試料において定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フラザスルフロン投与による影響は、主に肝臓（炎症細胞浸潤：イヌ、重量増加等）、腎臓（慢性腎症等：ラット）及び骨格筋（萎縮／変性：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、心室中隔欠損が認められたが、重篤な所見ではないと考えられた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、可食部において、10%TRR を超える代謝物として D、F（抱合体を含む）、K（抱合体を含む）及び W が認められた。代謝物 D、F 及び K はラットで認められており、作物残留試験の結果、全ての試料において定量限界未満であった。代謝物 W はラットでは認められないが、植物体内運命試験の結果から、可食部の残留値は低いと考えられたことから、農産物中のばく露評価対象物質をフラザスルフロン（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 43 に、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響等は表 44 に、それぞれに示されている。

食品安全委員会農薬第二専門調査会は、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 1.31 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 0.013 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、フラザスルフロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量 50 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.013 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)	1.31 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重
(安全係数)	100

ばく露量については、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。

<参考>

<EPA> (2016年)

cRfD	0.013 mg/kg 体重/日
(cRfD 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)	1.31 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	0.5 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

<EFSA> (2016年)

ADI	0.013 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)	1.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験①
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<APVMA> (2011 年)

ADI	0.013 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)	1.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

(参照 32、35～37)

表 43 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⁾			
			EPA	EFSA	食品安全委員会 農薬第二専門調査会	参考 (農薬抄録 ²⁾)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm 雄：0、2.31、11.7、 57.1、287 雌：0、2.53、12.8、 61.5、309	雄：11.7 雌：62 雌雄：体重増加抑制等	11.7 肝臓(重量増加、小葉中 心性肝肥大及び生化学 的变化)及び腎臓	雄：11.7 雌：61.5 雌雄：体重増加抑制等	雄：11.7 雌：61.5 雌雄：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、300、3,000 及び 10,000 ppm 雄：0、19、190、649 雌：0、22、229、732	雌雄：229 雌雄：体重減少等 (亜急性神経毒性は認め られない)	雄：190 雄：体重減少、体重増加 抑制及び摂餌量減少 (亜急性神経毒性は認め られない)	雄：19 雌：229 雌雄：体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認め られない)	雄：19 雌：229 雌雄：体重増加抑制 (亜急性神経毒性は認め られない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、40、400 及び 2,000 ppm、 雌：0、40、400 及び 4,000 ppm 雄：0、1.31、13.3、 70.1 雌：0、1.60、16.5、 173	雌雄：1.3 雌雄：慢性腎症等 (発がん性は認められな い)	1.3 肝臓(重量増加、小葉中 心性肝細胞肥大)、腎臓 (慢性腎症及び尿検査変 化)及び軽度貧血 (発がん性は認められな い)	雄：1.31 雌：16.5 雄：慢性腎症等 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められな い)	雄：1.313 雌：1.601 雄：慢性腎症等 雌：肝細胞小増殖巣 (好 酸性) (発がん性は認められな い)
	2 世代 繁殖試験	0、200、2,000、10,000 ppm P雄：0、13.7、135、 675 P雌：0、15.7、155、	親動物及び一般毒性 雄：- 雌：155 児動物：135	母動物 10.4 児動物 126	親動物 P雄：13.7 P雌：155 F ₁ 雄：14.6 F ₁ 雌：165	親動物 P雄：13.7 P雌：15.7 F ₁ 雄：14.6 F ₂ 雌：16.3

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EPA	EFSA	食品安全委員会 農薬第二専門調査会	参考 (農薬抄録 ²⁾)
		760 F ₁ 雄:0、14.6、148、 761 F ₂ 雌:0、16.3、165、 842	繁殖能 842 親動物及び一般毒性 雌雄:腎症等 児動物:低体重 繁殖能:毒性所見なし	繁殖能 533 母動物: 腎症及び尿管拡張 児動物:低体重 (繁殖能に対する影響は 認められない)	児動物 P雄:135 P雌:155 F ₁ 雄:148 F ₁ 雌:165 親動物 雄:腎症等 雌:体重増加抑制等 児動物:低体重 (繁殖能に対する影響は 認められない)	児動物 P雄:134.8 P雌:155.0 F ₁ 雄:147.8 F ₂ 雌:164.9 繁殖性 P雄:674.6 P雌:760.2 F ₁ 雄:760.5 F ₂ 雌:841.5 親動物:腎症 児動物:低体重 (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性 試験①	0,100,300及び1,000	母動物:1,000 発生毒性:100 母動物: 毒性所見なし 発生毒性: 心室中隔欠損	母動物:100 発生毒性:300 母動物:体重増加抑制、 肝比重量増加 胎児: 低体重、骨化遅延、心室 中隔欠損及び過剰肋骨	母動物及び胎児:100 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 心室中隔欠損	母動物及び胎児:100 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 心室中隔欠損

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EPA	EFSA	食品安全委員会 農薬第二専門調査会	参考 (農薬抄録 ²⁾)
	発生毒性 試験②	0,100,300及び1,000	母動物：1,000 発生毒性：300 母動物：毒性所見なし 発生毒性：低体重等	/	母動物：300 胎児：300 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物：100 胎児：300 母動物：肝比重量増加 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
マウス	6週間 亜急性 毒性試験	0, 200, 1,000, 5,000 及び10,000ppm 雄:0, 34, 181, 884, 1,750 雌:0, 43, 212, 1,030, 2,040	/	181 肝臓(重量増加、小葉中 心性肝肥大及び生化学 的变化)	雄：181 雌：2,040 雄：Chol 増加等 雌：毒性所見なし	/
	18か月間 発がん性 試験	0, 500, 3,500 及び 7,000ppm 雄:0, 70.4, 498, 987 雌:0, 88.5, 596, 1,170	雌雄：77 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められ ない)	70.4 肝臓(肝細胞肥大及び色 素沈着) (発がん性は認められ ない)	雄：70.4 雌：88.5 雌雄：肝絶対及び比重量 増加、小葉中心性肝細胞 肥大等 (発がん性は認められ ない)	雄：70.4 雌：88.5 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 50, 150 及び450	母動物：150 発生毒性：150 母動物：流産等 発生毒性：流産等	母動物：150 発生毒性：150 母動物：3日間摂餌途絶 及び流産	母動物：150 胎児：450 母動物：摂餌の途絶及び 流産 胎児：毒性所見なし	母動物：150 胎児：450 母動物：流産等 胎児：毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EPA	EFSA	食品安全委員会 農薬第二専門調査会	参考 (農薬抄録 ²⁾)
					(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄:0、2、10、50及び250 雌:0、2、10、50及び100	雄:2 雌:10 雌雄:肝臓の褐色色素沈着等	2 肝臓の炎症細胞浸潤等	雄:2 雌:10 雌雄:肝臓の褐色色素沈着等	雄:2 雌:10 雌雄:肝病変等
	1年間 慢性毒性 試験	雄:0、0.4、2.0、10.0及び50.0 雌:0、2.0、10.0及び50.0	雌雄:2 雌雄:肝臓の炎症細胞浸潤等	2 肝臓の炎症細胞浸潤等	雌雄:2.0 雌雄:肝臓の炎症細胞浸潤等	雌雄:2.0 雌雄:肝臓の炎症細胞浸潤等
ADI (cRfD)			NOAEL: 1.3 UF: 100 cRfD: 0.013	NOAEL: 1.3 SF: 100 ADI: 0.013	NOAEL: 1.31 SF: 100 ADI: 0.013	NOAEL: 1.313 SF: 100 ADI: 0.013
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

ADI: 許容一日摂取量 cRfD: 慢性参照用量 UF: 不確実係数

NOAEL: 無毒性量 NOEL: 無影響量 SF: 安全係数 - : 無毒性量は設定できない / : 試験記載なし。

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2) 農薬抄録では無影響量が用いられている。

表 44 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性試験	雌雄: 0、50、1,000、 2,000	雄: 50 雌: 1,000 雄: 自発運動量減少
	発生毒性試験①	0、100、300、1,000	母動物: 300 胎児: 100 母動物: 体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児: 心室中隔欠損
	発生毒性試験②	0、100、300、1,000	母動物: 300 母動物: 体重増加抑制及び摂餌量減少
マウス	急性毒性試験	雌雄: 2,500、5,000	雄: 2,500 雌: - 雌雄: 体重減少
ARfD			NOAEL: 50 SF: 100 ARfD: 0.5
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD: 急性参照用量、NOAEL: 無毒性量、SF: 安全係数

-: 無毒性量は設定できなかった。

¹⁾: 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	1-(4-hydroxy-6-methoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea
C	1-(5-hydroxy-4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulphonyl)urea
D	1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1-(3-trifluoromethyl-2-pyridyl)urea
E	4,6-dimethoxy-2-(3-trifluoromethyl-2-pyridylamino)pyrimidine
F	4-hydroxy-6-methoxy-2-(3-trifluoro-methyl-2-pyridylamino)pyrimidine
G	1-(4-β-D-glucopyranosyloxy-6-methoxy-pyrimidin-2-yl)-1-(3-trifluoromethyl-2-pyridyl)urea
H	4-β-D-glucopyranosyloxy-6-methoxy-2-(3-trifluoromethyl-2-pyridylamino)pyrimidine
I	1-β-[2-(3-trifluoromethyl-2-pyridyl-amino)-6-methoxy-4-pyrimidyloxy]glucopyranuronic acid
J	1-β-[2-(3-trifluoromethyl-2-pyridyl-amino)-4,6-dimethoxy-5-pyrimidyloxy]glucopyranuronic acid
K	3-trifluoromethyl-2-pyridine-sulfonamide
L	1-β-(3-trifluoromethyl-2-pyridylthio)glucopyranuronic acid
M	2-amino-4,6-dimethoxypyrimidine
N	(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea
O	1-(5-hydroxy-4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea
V	3-trifluoromethyl-2-pyridine-phenol
W	3-trifluoromethyl-2-pyridine-sulfonic acid
X	3-trifluoromethyl-2-pyridinethiol
Y	5-hydroxy-4,6-dimethoxy-2-(3-trifluoromethyl-2-pyridylamino)pyrimidine

注) 代謝物 V 及び W は、推定された構造である。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
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)]
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
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
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
C _{max}	最高濃度
CPK	クレアチンホスフォキナーゼ
Cre	クレアチニン
EFSA	欧州食品安全機関
Eos	好酸球数
EPA	米国環境保護庁
FOB	機能観察総合検査
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	血色素量
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
Seg	分葉核好中球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{1/2}	消失半減期
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
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)																			
					公的分析機関										社内分析機関									
					アラザタクロン		D		F		K		合計		アラザタクロン		D		F		K		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
さとうきび (茎部) 1994年	100 ^{wpg}	1	1	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	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	75 ^{wpg}	1	1	251	<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	
みかん (果肉) 1996年	100 ^{wp}	1	2	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	<0.01	<0.01	<0.01	
		1	2	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	<0.01	<0.01	<0.01	
みかん (果皮) 1996年	100 ^{wp}	1	2	21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	<0.18	<0.18	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.16	<0.16
		1	2	21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	<0.18	<0.18	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.16	<0.16
ぶどう (果実) 1994年	100 ^{wp}	1	2	30	<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
		1	2	30	<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

・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くを付して記載した。

<参照>

1. 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付、厚生労働省発食安第 0701015 号）
2. 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
3. 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）
4. 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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
5. 食品健康影響評価について（平成 21 年 12 月 14 日付け厚生労働省発食安 1214 第 3 号）
6. 農薬抄録「フラザスルフロン」（除草剤）（平成 21 年 9 月 3 日改訂）：石原産業株式会社、未公表
7. US EPA①：Flazasulfuron ; Human Health Risk Assessment for the Proposed Uses on Golf Courses, Sod Farms, Professionally Managed Athletic Fields (College and Professional), and Commercial Lawns. PC Code:119011, DP Barcode:D303573&D309442(2005)
8. 農薬抄録「フラザスルフロン」（除草剤）（令和元年 12 月 9 日改訂）：石原産業株式会社、一部公表
9. PILOT STUDY TO EVALUATE THE EXCRETION OF RADIOLABEL FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE OF 14C-SL-160 TO RATS, Recerca Inc., GLP (1996)
10. A 90-Day Dietary Neurotoxicity Study of Flazasulfuron in Rats, WIL Research, GLP (2012)
11. Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study of Metabolite K in Mice, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd, GLP (2019)
12. SL-160 TGAI: Chromosome Aberration Test in Cultured Mammalian Cells (Re-examination of In Vitro Cytogenetics Test, Study No. 87-0123), The Institute of Environmental Toxicology, GLP (2014)
13. Metabolite B Mutagenicity Study *in vitro*, Huntingdon Life Sciences, GLP (2014)
14. Chromosomal aberration test of Metabolite B using cultured mammalian cells, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan, Hita,(CERI Hita), GLP, (2016)
15. *In vitro* HPRT gene mutation assay of Metabolite B in Chinese Hamster lung (V79) Cells, Chemicals Evaluation and Research institute, Japan, Hita(CERI Hita), GLP (2016)
16. Metabolite B: Micronucleus Test in Mice, The Institute of Environmental Toxicology, GLP (2016)

17. Metabolite B: Toxicokinetic Study in Mice, The Institute of Environmental Toxicology, GLP, (2017)
18. CHROMOSOME ABERRATION TEST OF METABOLITE D (SL-160 METABOLITE) USING CULTURED MAMMALIAN CELLS, Hita Laboratory Chemicals Evaluation and Research Institute, GLP (2002)
19. GENE MUTATION ASSAY OF METABOLITE D (SL-160 METABOLITE) WITH MOUSE LYMPHOMA CELLS (MLA), Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides, GLP (2003)
20. CHROMOSOME ABERRATION TEST OF METABOLITE E (SL-160 METABOLITE) USING CULTURED MAMMALIAN CELLS, Hita Laboratory Chemicals Evaluation and Research Institute, GLP (2003)
21. MICRONUCLEUS ASSAY IN BONE MARROW CELLS OF THE MOUSE WITH METABOLITE E (SL-160 METABOLITE), RCC Cytotest Cell Research GmbH, GLP (2003)
22. CELL MUTATION ASSAY AT THE THYMIDINE KINASE LOCUS(TK^{+/+}) IN MOUSE LYMPHOMA L5178Y CELLS WITH METABOLITE E(SL-160 METABOLITE), RCC Cytotest Cell Research GmbH, GLP (2003)
23. Metabolite F: *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes, Envigo CRS Limited, GLP (2017)
24. Metabolite F: *In Vitro* Mutation Test using Mouse Lymphoma L5178Y Cells, Envigo CRS Limited, GLP (2017)
25. Bone Marrow Micronucleus Assay of Metabolite F in Mice, Kashima Laboratory, LSI Medience Corporation, GLP (2017)
26. CHROMOSOME ABERRATION TEST OF METABOLITE K (SL-160 METABOLITE) USING CULTURED MAMMALIAN CELLS, Hita Laboratory Chemicals Evaluation and Research Institute, GLP (2003)
27. *IN VITRO* MAMMALIAN CELL GENE MUTATION TEST OF METABOLITE K (SL-160 METABOLITE) USING MOUSE LYMPHOMA CELLS, Hita Laboratory Chemicals Evaluation and Research Institute, GLP (2003)
28. MICRONUCLEUS ASSAY IN BONE MARROW CELLS OF THE MOUSE WITH METABOLITE K (SL-160 METABOLITE) , RCC Cytotest Cell Research GmbH, GLP (2003)
29. METABOLITE K: Toxicokinetic Study in Mice, The Institute of Environmental Toxicology, GLP (2017)
30. Metabolite N: Mutagenicity Study in vitro, Huntingdon Life Sciences, GLP (2014)
31. A 28-DAY Oral (Dietary) Immunotoxicity Study of Technical Flazasulfuron in

- Female CD-1 Mice, WIL Research, GLP (2012)
32. US EPA② : Flazasulfuron. Aggregate Human Health Risk Assessment for the Proposed New Uses on Olives. PC Code:119011, DP Barcode:D431843(2016)
 33. US EPA③ : Federal Register/Vol.82, No.100, 24062-24067 (2017)
 34. EC : Review report for the active substance flazasulfuron. : 1-27 (2003)
 35. EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance flazasulfuron. EFSA Journal 14(8) : 4575 (2016)
 36. APVMA : Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals . (2020)
 37. APVMA : Acute reference doses for Agricultural and Veterinary Chemicals . (2020)

フラザスルフロンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての 意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和2年10月28日～令和2年11月26日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬第二専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第二専門調査会の 回答
<ul style="list-style-type: none"> ・「フラザスルフロン投与による影響は、主に肝臓（炎症細胞浸潤：イヌ、重量増加等）、腎臓（慢性腎症等：ラット）及び骨格筋（萎縮／変性、イヌ）に認められた」にもかかわらず問題視せず、また、「ラットを用いた発生毒性試験において、心室中隔欠損が認められた」のに、「重篤な所見ではないと考えられた」とする軽率さには疑問を感じます。心室中隔欠損は重大ではないのでしょうか？ ・日本で登録されている農薬（殺菌剤、抗生物質含む）の種類、成分数はダントツの世界一と理解していますが、まずはその数字を他国のものも含めて明らかにしていただきたい。その数字をごらんになった上で、農薬の総種類数規制、総量規制の必要性を感じられるかどうかをお答えください。 また、複数の農薬の複合影響を確認する必要性についての見解もいただきたく存じます。 ・100の安全係数で除しているから、リスクはないとみなされているようですが、これほど多くの種の農薬や添加物、遺伝子組み換え品が認められている日本では、安全係数100では不十分ではないでしょうか？リスクを最小化するために1000にすべきではないでしょうか？ 	<ul style="list-style-type: none"> ・食品安全委員会農薬第二専門調査会は、各試験で得られた無毒性量を基に許容一日摂取量（ADI）を、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量を基に急性参照用量（ARfD）を設定しており、今回設定したADI及びARfDに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。 また、ラットを用いた発生毒性試験で認められた心室中隔欠損については、各種毒性試験における結果のほか、文献報告も勘案し、本剤のラットを用いた発生毒性試験①では心室中隔欠損以外の心血管系の異常はみられていないこと、ラットを用いた発生毒性試験①とは異なる系統及び試験施設で実施されたラットを用いた発生毒性試験②では、同用量群においても心室中隔欠損は観察されなかったこと、2世代繁殖試験では出生児の生存性等に投与による影響は認められなかったことを総合的に判断して、本剤投与により胎児に認められた心室中隔欠損は重篤な所見ではないと考えました。 ・複数の化合物へのばく露については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものはなく、検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えています。 FAO/WHOでは、JMPR（FAO/WHO合同残留農薬専門家会議）やJECFA（FAO/WHO合同食品添加物専門家会

	<p>議)において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。</p> <ul style="list-style-type: none">国内の登録農薬の種類及び成分数を含めた農薬の登録については、リスク管理機関である農林水産省にお問い合わせください。
--	---

※頂いたものをそのまま掲載しています。