

(案)

農薬評価書

フルセトスルフロン

2008年6月

食品安全委員会農薬専門調査会

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 | 3 |
| ○ 要 約 | 5 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要 | 6 |
| 1. 用途 | 6 |
| 2. 有効成分の一般名 | 6 |
| 3. 化学名 | 6 |
| 4. 分子式 | 6 |
| 5. 分子量 | 6 |
| 6. 構造式 | 6 |
| 7. 開発の経緯 | 6 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要 | 7 |
| 1. 動物体内運命試験 | 7 |
| (1) 血中濃度推移 | 7 |
| (2) 排泄 | 7 |
| (3) 胆汁中排泄 | 8 |
| (4) 体内分布 | 8 |
| (5) 代謝物同定・定量 | 9 |
| 2. 植物体内運命試験 | 10 |
| 3. 土壌中運命試験 | 11 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験（湛水条件） | 11 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験（畑条件） | 12 |
| (3) 土壌吸脱着試験 | 13 |
| 4. 水中運命試験 | 13 |
| (1) 加水分解試験 | 13 |
| (2) 水中光分解試験（自然水及び緩衝液） | 14 |
| 5. 土壌残留試験 | 14 |
| 6. 作物残留試験 | 15 |
| 7. 一般薬理試験 | 15 |
| 8. 急性毒性試験 | 16 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 16 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 16 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット） | 16 |

| | |
|---|----|
| (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) | 17 |
| (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) | 18 |
| 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 19 |
| (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) | 19 |
| (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) | 20 |
| (3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) | 21 |
| 1 2. 生殖発生毒性試験 | 22 |
| (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) | 22 |
| (2) 発生毒性試験 (ラット) ① | 23 |
| (3) 発生毒性試験 (ラット) ② | 24 |
| (4) 発生毒性試験 (ウサギ) | 24 |
| 1 3. 遺伝毒性試験 | 25 |
| 1 4. その他の試験 | 26 |
| (1) 精巣毒性発現機序検討試験 | 26 |
| ① アンドロゲンレセプターバインディングアッセイ | 27 |
| ② ラットを用いた混餌投与による Hershberger 試験 | 27 |
| ③ H295R 細胞におけるチトクローム P450 17 mRNA 発現量への影響確認試験 | 27 |
| ④ 雄ラットにおけるホルモン測定及び精上皮の観察 (28 日間混餌投与) | 27 |
| ⑤ まとめ | 28 |
| (2) 繁殖毒性機序検討試験 | 28 |
| ① エストロゲンレセプターバインディングアッセイ | 28 |
| (3) 胎児毒性機序検討試験 | 28 |
| ① 妊娠ラットにおける単回投与時の胎児移行性試験 | 29 |
| ② ラットにおける単回経口投与時の胎盤・胎児移行性試験 | 29 |
| ③ 妊娠ラットの組織中代謝物分析 | 30 |
| III. 食品健康影響評価 | 32 |
| ・別紙 1: 代謝物/分解物略称 | 35 |
| ・別紙 2: 検査値等略称 | 36 |
| ・参照 | 37 |

<審議の経緯>

- 2007年 5月 8日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
基準設定依頼（新規：水稻）
- 2007年 5月 22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（厚生労働省発食安第 0522002 号）、関係書類の
接受（参照 1～53）
- 2007年 5月 24日 第 191 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 54）
- 2007年 6月 15日 第 12 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 55）
- 2007年 11月 20日 追加資料受理（参照 56）
- 2008年 3月 31日 第 20 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 57）
- 2008年 6月 3日 第 39 回農薬専門調査会幹事会（参照 58）
- 2008年 6月 12日 第 242 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（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* | *：2007年6月30日まで |
| 小林裕子 | 西川秋佳 | **：2007年7月1日から |
| 三枝順三 | 布柴達男 | |

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

要 約

スルホニルウレア系除草剤であるフルセトスルフロン (CAS No. 412928-75-7) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フルセトスルフロン投与による影響は、主に精巣、精巣上体及び胎児に認められた。

発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、本剤に遺伝毒性は認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられ、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断された。また、発生毒性試験において、ラットの母動物に明白な影響が認められない用量で胚・胎児毒性が認められたが、胎盤通過性などの検討から、これらの影響が本剤に起因するとの証拠は得られなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 4.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.041 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) 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：フルセトスルフロン

英名：flucetosulfuron (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-{3-[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルカルバモイル)スルファモイル]-2-ピリジル}-2-フルオロプロピル=メトキシアセタート

英名：1-{3-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyle)sulfamoyl]-2-pyridyl}-2-fluoropropyl methoxyacetate

CAS (No. 412928-75-7)

和名：1-[3-[[[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]-2-ピリジニル]-2-フルオロプロピル=メトキシアセタート

英名：1-[3-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]amino]sulfonyl]-2-pyridinyl]-2-fluoropropyl methoxyacetate

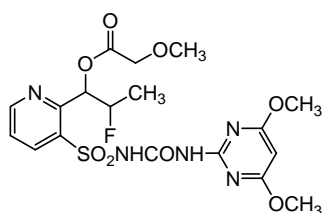
4. 分子式

$C_{18}H_{22}FN_5O_8S$

5. 分子量

487.46

6. 構造式



※原体中組成

erythro 体：*threo* 体≒9：1

7. 開発の経緯

フルセトスルフロンは、2000年に韓国化学研究院とLGライフサイエンス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、広葉雑草、カヤツリグサ科雑草及びノビエ等のイネ科雑草に対する防除効果を有する。分岐鎖アミノ酸であるバリン、ロイシン及びイソロイシンの生合成に関与する、植物に特有のアセトラクテート合成酵素 (ALS) の働きを阻害することにより、植物の生育を阻止する。韓国では、2004年3月に農薬登録されている。

石原産業株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：水稻）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）は、フルセトスルフロンのピリジン環 α 位の炭素を ^{14}C で標識した *erythro* 体 ([pdi- ^{14}C]*e*-フルセトスルフロンの)、*threo* 体 ([pdi- ^{14}C]*t*-フルセトスルフロンの)及びピリミジン環の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([pmi- ^{14}C]フルセトスルフロンの) 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フルセトスルフロンのに換算した。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（ラット）

(1) 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に[pdi- ^{14}C]*e*-フルセトスルフロンのを低用量（5 mg/kg 体重）または高用量（150 mg/kg 体重）、[pdi- ^{14}C]*t*-フルセトスルフロンのを低用量（5 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

血漿中放射能は、いずれの投与群も消失半減期 ($T_{1/2}$) 5.9~16.8時間の二相性の減衰を示した。（参照2）

表1 血漿中放射能濃度推移

| 投与量 | [pdi- ^{14}C] <i>e</i> -フルセトスルフロンの | | | | [pdi- ^{14}C] <i>t</i> -フルセトスルフロンの | |
|--------------------------------|--|------|------|------|--|------|
| | 低用量 | | 高用量 | | 低用量 | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T_{\max} (時間) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| C_{\max} ($\mu\text{g/g}$) | 7.67 | 6.19 | 86.5 | 84.0 | 7.10 | 5.30 |
| $T_{1/2}$ (時間) | 13.4 | 16.8 | 6.5 | 6.9 | 5.9 | 8.4 |

(2) 排泄

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に[pdi- ^{14}C]*e*-フルセトスルフロンのを低用量または高用量、[pdi- ^{14}C]*t*-フルセトスルフロンのを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後24及び120時間の糞及び尿中排泄率は表2に示されている。

低用量群では、投与後120時間に総投与放射能 (TAR) の96.9~99.8%が回収され、主要排泄経路は尿中であつた。尿及び糞中とも、そのほとんどが24時間 (尿) または48時間 (糞) 以内に排泄された。投与120時間後の組織及びカーカス中に残存する放射能は、それぞれ0.03% TAR 以下及び0.3% TAR 以下であつた。*erythro* 体と *threo* 体の異性体間に排泄パターンの差は認められなかつた。

高用量群では、投与後120時間までに95.0~95.7% TAR が回収され、低用量群と比較して糞への排泄割合が多かつた。尿及び糞中とも、そのほとんどが24時間 (尿) または48時間 (糞) 以内に排泄された。投与120時間後の組織及び

カーカス中に残存する放射能は、それぞれ 0.01% TAR 及び 0.07% TAR 以下であった。(参照 2)

表 2 投与後 24 及び 120 時間の糞及び尿中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | [pdi- ¹⁴ C]e-フルセトスルフロ | | | | | | | | [pdi- ¹⁴ C]t-フルセトスルフロ | | | |
|--------|----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|----------------------------------|------|------|------|
| | 低用量 | | | | 高用量 | | | | 低用量 | | | |
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 |
| 24 時間 | 24.4 | 63.7 | 16.9 | 69.3 | 31.8 | 58.7 | 41.1 | 43.6 | 22.2 | 72.7 | 21.3 | 70.3 |
| 120 時間 | 32.2 | 65.5 | 22.5 | 74.3 | 34.7 | 60.2 | 49.0 | 46.6 | 25.0 | 74.6 | 24.5 | 74.4 |

※：尿の値はケージ洗浄液を含む。

(3) 胆汁中排泄

胆管カニューレを施した Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に [pdi-¹⁴C]e-フルセトスルフロを低用量または高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

胆汁中排泄に顕著な性差は認められなかった。(参照 2)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 低用量 | | 高用量 | |
|-----|------|------|------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 胆汁 | 10.0 | 8.2 | 10.3 | 11.0 |
| 尿* | 71.2 | 72.1 | 59.4 | 61.0 |
| 糞 | 11.0 | 10.8 | 26.7 | 21.7 |

*：ケージ洗浄液を含む。

(4) 体内分布

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [pdi-¹⁴C]e-フルセトスルフロを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

放射能の組織分布は、雌雄でほぼ同様であった。低用量群における放射能濃度は T_{max} 付近で最も高く、主に肝臓及び腎臓で高い放射能濃度を示した。その後、経時的に急速に減少し、24 時間後には消化管を除く全ての組織で 0.1 µg/g 未満となり、120 時間後には肝臓及び腎臓を除いて検出限界未満となった。また、全身オートラジオグラフィーにおいても同様の結果が得られた。

高用量群においても T_{max} 付近で最も高く、肝臓、腎臓及び雄の精嚢で高い放射能濃度を示した。その後、経時的に急速に減少し、24 時間後には消化管及び雌の肝臓を除く全ての組織で 1.0 µg/g 未満となった。投与 120 時間後には、ほとんど

の組織において検出限界未満となった。(参照 2)

表 4 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与量 | 性別 | T _{max} 付近 (投与 30 分後) | 投与 120 時間後 |
|-----|----|---|---|
| 低用量 | 雄 | 肝臓 (10.8)、腎臓 (8.82)、血漿 (7.44) | 肝臓 (0.004)、腎臓 (0.001) |
| | 雌 | 肝臓 (15.4)、腎臓 (8.68)、血漿 (6.55) | 肝臓 (0.003)、腎臓 (0.001)、その他 (0.001 以下もしくは不検出) |
| 高用量 | 雄 | 肝臓 (76.4)、腎臓 (89.6)、精囊 (112) 血漿 (94.1) | 肝臓 (0.03) |
| | 雌 | 肝臓 (112)、腎臓 (95.5)、血漿 (92.2) | カーカス (0.015) |

(5) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)]で得られた投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞、胆汁中排泄試験[1. (3)]で得られた投与後 48 時間の胆汁、体内分布試験[1. (4)]で得られた投与 0.5 時間後の血漿、肝臓及び腎臓を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 5 に示されている。

尿中の主要代謝物は B 及び F であった。代謝物の生成に、用量及び異性体による差はみられなかったが、生成割合に性別による差が認められた。その他、親化合物、C、G 及び G の硫酸抱合体が検出されたが、いずれの投与群においても 1.3% TAR 以下であった。

糞中の主要代謝物は F であった。また、*erythro* 体高用量群では、親化合物及び B も主要成分として検出された。その他、C 及び数種類の未同定代謝物が検出されたが、いずれも 2.5% TAR 未満であった。

胆汁中の主要代謝物は F であり、用量及び性別による差は認められなかった。その他、親化合物、B 及び未同定代謝物 4 種が検出されたが、いずれも 1% TAR 未満であった。

血漿、肝臓及び腎臓では B 及び F が主要代謝物であり、他に少量の C と親化合物も認められた。B 及び F を合わせて、各組織における総残留放射能 (TRR) の 77.7~96.2% を占めた。B 及び F の比率は、組織や性別によって違いがあったが、用量による差はなかった。低用量群及び高用量群とも、血漿及び腎臓における B の比率は雄より雌において多少高く、F の比率は低かったが、肝臓においては逆で、雌より雄で B は高く、F は低かった。C 及び親化合物は、それぞれの組織中放射能の 5% TRR 未満及び 6% TRR 未満であった。

推定代謝経路は、エステル加水分解による B の生成、さらにピリミジン環メトキシ基の O-脱メチル化による F の生成と考えられた。また、少量ではあるが、B のスルホンアミド結合の加水分解による C の生成、ピリミジン環の水酸化による G の生成及びその硫酸抱合という経路も存在すると考えられた。(参照 2)

表5 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

| 標識体 | 投与量 | 性別 | 試料 | フルセトスルフロロン | 代謝物 |
|---------------------------------------|-----|----|----|------------|--|
| [pdi- ¹⁴ C]e フルセトスルフロロン | 低用量 | 雄 | 尿 | 0.1 | F (49.1)、B (11.2)、G* (1.4)、C (1.1)、その他 (0.1) |
| | | | 糞 | 0.2 | F (19.7)、B (2.4)、C (1.0)、その他 (0.2)、未同定代謝物 (3.8) |
| | | 雌 | 尿 | 0.3 | B (36.8)、F (28.0)、C (0.9)、G* (0.7)、その他 (0.3) |
| | | | 糞 | 0.1 | F (15.2)、B (1.4)、C (0.8)、その他 (0.1)、未同定代謝物 (2.0) |
| | 高用量 | 雄 | 尿 | 0.1 | F (35.1)、B (19.6)、G* (1.6)、C (0.9)、その他 (0.3) |
| | | | 糞 | 9.1 | F (10.2)、B (8.3)、C (0.3)、その他 (0.5)、未同定代謝物 (3.7) |
| | | 雌 | 尿 | 0.1 | B (25.8)、F (15.1)、C (0.4)、G* (0.4)、その他 (0.3) |
| | | | 糞 | 17.1 | B (15.3)、F (10.4)、C (0.4)、その他 (0.4)、未同定代謝物 (2.8) |
| [pdi- ¹⁴ C]t フルセトスルフロロン | 低用量 | 雄 | 尿 | 0.1 | F (49.1)、B (18.8)、G* (2.3)、C (1.3)、その他 (0.1) |
| | | | 糞 | <0.1 | F (14.8)、B (2.2)、C (0.2)、その他 (<0.1)、未同定代謝物 (3.6) |
| | | 雌 | 尿 | 0.2 | B (44.9)、F (19.4)、C (0.3)、G* (1.0)、その他 (0.7) |
| | | | 糞 | <0.1 | F (15.3)、B (3.6)、C (0.1)、その他 (0)、未同定代謝物 (2.4) |
| [pdi- ¹⁴ C]e フルセトスルフロロン | 低用量 | 雄 | 胆汁 | n.d. | F (7.4)、B (0.4)、その他 (0.3)、未同定代謝物 (1.9) |
| | | 雌 | 胆汁 | n.d. | F (6.6)、B (0.4)、その他 (0.5)、未同定代謝物 (0.7) |
| | 高用量 | 雄 | 胆汁 | n.d. | F (8.1)、B (0.3)、その他 (0.3)、未同定代謝物 (1.6) |
| | | 雌 | 胆汁 | n.d. | F (9.0)、B (0.3)、その他 (0.6)、未同定代謝物 (1.1) |

* : B の水酸化物 (G) 及びその硫酸抱合体 (完全には同定できないため、数値を合算して表示)

n.d. : 不検出

2. 植物体内運命試験

[pdi-¹⁴C]eフルセトスルフロロン、[pdi-¹⁴C]tフルセトスルフロロンまたは[pmi-¹⁴C]フルセトスルフロロンを水稲 (品種 : ササニシキ) に茎葉処理 (40 g ai/ha) または土壌処理 (30 g ai/ha) し、処理直後、処理 7 日後、中間時期及び収穫期の試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

茎葉処理後及び土壌処理後の各部における総残留放射能濃度は表 6 に示されている。

茎葉処理における葉部及びわら中の主要成分は親化合物であり、処理直後に 83.4～83.7%TRR (1.08～1.77 mg/kg) が検出され、収穫期には 48.7～60.8%TRR (0.072～0.115 mg/kg) まで減少した。その他の主要成分は B 及び F であり、収穫期にはそれぞれ 8.9～13.4%TRR (0.016～0.024 mg/kg) 及び 5.3～8.5%TRR (0.006～0.019 mg/kg) が検出された。また C も少量検出された。

土壌処理における葉部及びわら中の主要成分は B 及び F であり、B は処理 7 日後の 32.6～53.0%TRR (0.008～0.026 mg/kg) から収穫期のわらの 12.2～25.4%TRR (0.008～0.016 mg/kg) にまで減少した。一方、F は処理 7 日後の 15.1～22.7%TRR (0.006～0.012 mg/kg) から収穫期のわらの 21.2～28.7%TRR (0.009～0.026 mg/kg) まで増加した。また親化合物及び C も少量検出された。

推定代謝経路は、フルセトスルフロンエステルの加水分解による B の生成、さらにピリミジン環メトキシ基の O-脱メチル化による F の生成と考えられた。異性体間で代謝に大きな相違は認められなかった。(参照 3)

表 6 茎葉処理後及び土壌処理後の各部における総残留放射能濃度 (mg/kg)

| 採取時期 | 茎葉処理区* | | | 土壌処理区** | | |
|---------|----------------------|-------------|--|----------------------|-------------|--|
| | 葉部 | 根部 | 穂 | 葉部 | 根部 | 穂 |
| 処理直後 | 1.29~2.12 | 0.002~0.011 | / | / | / | / |
| 処理 7 日後 | 1.12~1.31 | / | / | 0.025~0.054 | / | / |
| 中間時期 | (植物体) 0.037~0.039 | 0.020~0.022 | 0.002~0.004 | (植物体) 0.006~0.023 | 0.033~0.034 | 0.002~0.005 |
| 収穫期 | (わら) 0.118~0.226 | 0.017~0.023 | (玄米) 0.003~0.004 (籾殻) 0.006~0.015 | (わら) 0.032~0.108 | 0.030~0.039 | (玄米) 0.003~0.004 (籾殻) 0.005~0.015 |

* : 茎葉処理区の中間時期は処理 118～142 日後、収穫期は処理 172～188 日後。

** : 土壌処理区の中間時期は処理 112～139 日後、収穫期は処理 158～174 日後。

/ : 試料採取せず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験 (湛水条件)

[pdi-¹⁴C]ε-フルセトスルフロン、[pdi-¹⁴C]τ-フルセトスルフロンまたは[pmi-¹⁴C]フルセトスルフロンを、水深約 5 cm の湛水状態にした土壌 (三重、水田土壌) の水相に乾土あたり 0.03 mg/kg を添加し、25±2°Cの暗条件下で 180 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、微生物の影響も調べるため、湛水した滅菌土壌 (水も滅菌) でも同条件にて実施された。

非滅菌土壌における水相の放射能は、処理直後では総処理放射能 (TAR) の 82.8～92.4%であったが、180 日後には 11.3～14.8%に減少した。土壌の抽出放射能は、処理直後の 0.8～12.2%TAR から、180 日後には、[pdi-¹⁴C]ε-フルセトスルフロン及び[pdi-¹⁴C]τ-フルセトスルフロン処理区で 51.0～55.2%TAR、[pmi-¹⁴C]フルセトスルフロン処理区では 16.5%TAR に増加した。抽出残渣中の放射能は、

処理直後には<0.8~11.0%TARであったが、180日後には、[pdi-¹⁴C]eフルセトスルフロンの処理区及び[pdi-¹⁴C]tフルセトスルフロンの処理区で30.8~37.1%TAR、[pmi-¹⁴C]フルセトスルフロンの処理区で60.3%TARに達した。揮発性物質の生成量は極微量であり、180日までに最大2.7%TARの二酸化炭素が検出された。

好氣的湛水条件下でのフルセトスルフロンの分解速度には、異性体間でわずかな差がみられたが、いずれの標識体も速やかに分解した。系全体（水相+土壌）における推定半減期は2.2~3.1日であった。主要分解物はB、C及びFであった。最高値は、B、C及びFでそれぞれ61.9%TAR（処理7日後）、29.5%TAR（処理90日後）及び15.2%TAR（処理30日後）であり、いずれも減少して、処理180日後にはそれぞれ1.2%TAR、19.5%TAR及び3.3%TARとなった。その他、D及び未同定分解物（G）が検出された。

滅菌土壌区における水相の放射能は、処理直後には92.6%TARであったが、処理30日後には61.0%TARに減少した。土壌の抽出放射能及び抽出残渣中の放射能は経時的に増加し、処理30日後においてそれぞれ27.4%TAR及び6.3%TARに達した。揮発性物質は検出されなかった。滅菌土壌における推定半減期は、系全体で6.9日であった。

フルセトスルフロンの分解は微生物的あるいは非生物的に分解されて土壌有機物に取り込まれると考えられたが、二酸化炭素への無機化は緩やかであった。（参照4）

（2）好氣的土壌中運命試験（畑条件）

[pdi-¹⁴C]eフルセトスルフロンの処理区、[pdi-¹⁴C]tフルセトスルフロンの処理区または[pmi-¹⁴C]フルセトスルフロンの処理区を壇壤土（三重、畑土壌）に0.2 mg/kgとなるように添加し、25±2℃の暗条件下で365日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。また、微生物の影響も調べるため、滅菌土壌でも同条件で実施された。

非滅菌土壌における抽出放射能は、処理直後には92.4~98.5%TARであったが、処理365日後には43.2~51.6%TARまで減少した。これに伴い、二酸化炭素及び抽出残渣中放射能が増加した。二酸化炭素は処理1日後から検出され、365日後に最高の23.6~30.1%TARに達した。抽出残渣中の放射能は、最高で22.1~29.9%TAR（処理120~365日後）に達した。

好氣的畑条件下において、フルセトスルフロンの約90%TAR以上が一日以内に速やかに分解し、推定半減期は2.0~2.4時間であった。主要分解物はB、C及びDであった。Bは処理1~3日後に82.1~87.3%TARまで増加後、推定半減期49.3~60.8日で減衰し、処理365日後には6.4%TAR以下となった。C及びDは、処理60日後にそれぞれ最高値14.8~17.6%TAR及び23.9%TARを示し、その後は減少して、処理365日後にはそれぞれ9.7%TAR以下及び15.0%TARとなった。その他、F及び未同定分解物（G）が検出された。

滅菌土壌においても、フルセトスルフロンの分解は速やかであった。処理30

日後に 17.5%TAR に減少し、代わって分解物 B、C 及び未同定分解物がそれぞれ 62.5%TAR、6.8%TAR 及び 8.3%TAR 生成した。30 日間の試験期間中に二酸化炭素の発生はなかった。推定半減期は 10 日であり、非生物的に比較的速やかに分解された。

以上、[3. (1) 及び(2)]の結果から、フルセトスルフロンの好氣的土壤における推定分解経路は、エステル側鎖の加水分解、更にスルホンアミド結合の加水分解、脱メチル化及び水酸化等を経て、抽出残渣への取り込みや二酸化炭素への分解であると考えられた。(参照 5)

(3) 土壤吸脱着試験

[pdi-¹⁴C]eフルセトスルフロンまたは[pdi-¹⁴C]tフルセトスルフロンを用い、5 種類の国内外の土壤（砂壤土：英国及びデンマーク、埴壤土：英国、火山灰：日本、壤質砂土：ドイツ）における土壤吸脱着試験が実施された。

[pdi-¹⁴C]eフルセトスルフロンでは、Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 0.085～0.238、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{adsoc} は 2.67～16.6 であった。また、Freundlich の脱着係数 K^{des} は 0.174～0.267、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{desoc} は 5.44～20.0 であった。フルセトスルフロンの土壤への吸着は弱く、可逆的であると考えられた。

[pdi-¹⁴C]tフルセトスルフロンでの吸着係数 K_d は 0.092～0.149 であり、両異性体で算出した吸着係数は近似していたことから、土壤における移動性は同等であると考えられた。(参照 6)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4（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、[pdi-¹⁴C]eフルセトスルフロン、[pdi-¹⁴C]tフルセトスルフロンまたは[pmi-¹⁴C]フルセトスルフロンを 50 mg/L になるように添加した後、25 ± 1°C で最長 21 日間（pH 4）、30 日間（pH 7）及び 7 日間（pH 9）インキュベートする加水分解試験が実施された。

フルセトスルフロンの pH 4、7 及び 9 における推定半減期は、それぞれ 12.1、69.1 及び 1.7 日であった。主要分解物として、pH 4 では C、D 及び E が生成し、処理 28 日後にはそれぞれ 13.2～16.2%TAR、80.1%TAR 及び 53.5～58.7%TAR を占めた。pH 7 及び 9 での主要分解物は、両緩衝液中とも B であり、pH 7 では処理 30 日後に 21.0～22.9%TAR、pH 9 では処理 7 日後に 81.5～91.1%TAR を占めた。

フルセトスルフロンの推定分解経路は、pH 4 においてはスルホンアミド結合の加水分解、pH 7 及び pH 9 においてはエステル加水分解であると考えられた。(参照 7)

(2) 水中光分解試験（自然水及び緩衝液）

滅菌自然水（英国、河川水、pH 8.0～8.3）及び pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に [pdi-¹⁴C]フルセトスルフロンまたは [pmi-¹⁴C]フルセトスルフロンを添加して 50 mg/L とした後、25±2°C で 7 日間キセノン光を照射（光強度：51.4 W/m²、波長：300～400 nm、または光強度：51.5 W/m²、波長：290～400 nm）する水中光分解試験が実施された。

自然水において、フルセトスルフロンは 7 日後に光照射区及び暗所対照区でそれぞれ 27.5～31.9% TAR 及び 1.6～15.5% TAR まで減衰した。推定半減期は光照射区で 4.1 日（北緯 35 度における春の太陽光換算で 27.4 日、北緯 40 度における夏の太陽光換算で 13.6 日）、暗所対照区で 2.7 日であった。主要分解物は B であり、7 日後の光照射区及び暗所対照区でそれぞれ 61.0～62.1% TAR 及び 80.6～92.7% TAR 生成した。[pmi-¹⁴C]フルセトスルフロン処理区では D も検出され、7 日後の光照射区及び暗所対照区でそれぞれ 2.1% TAR 及び 2.6% TAR 生成した。

pH 7 の緩衝液中でフルセトスルフロンは、光照射区及び暗所対照区とも同様の速度で分解し、推定半減期は光照射区で 61.8 日（北緯 35 度における春の太陽光換算で 409 日、北緯 40 度における夏の太陽光換算で 202 日）、暗所対照区で 55.8 日であった。自然水と同様に B が生成し、7 日後の光照射区及び暗所対照区でそれぞれ 6.1～6.6% TAR 及び 8.2～8.9% TAR であった。[pmi-¹⁴C]フルセトスルフロン処理区では D も検出され、光照射区及び暗所対照区でそれぞれ 2.5% TAR（4 日後）及び 2.8% TAR（7 日後）が生成した。

光照射区及び暗所対照区における分解速度はほぼ同等であったことから、フルセトスルフロンは光に対して安定であると考えられた。（参照 8）

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び洪積・埴壤土（大阪）を用いて、フルセトスルフロン及び分解物（B、C、D、E 及び F）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場、湛水状態）が実施された。

結果は表 7 に示されている。推定半減期は、フルセトスルフロンでは 2.3 日以下、フルセトスルフロンと分解物の合計では 2.9～53 日であった。（参照 9）

表 7 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験 | 濃度※ | 土壌 | フルセトスルフロン | フルセトスルフロン+ 分解物 |
|-------|------------|---------|-----------|-------------------|
| 容器内試験 | 0.04 mg/kg | 火山灰・軽埴土 | 0.9 日 | 35 日 |
| | | 洪積・埴壤土 | 1.3 日 | 53 日 |
| 圃場試験 | 44 g ai/ha | 火山灰・軽埴土 | —* | 16 日 |
| | | 洪積・埴壤土 | 2.3 日 | 2.9 日 |

*処理直後より親化合物は検出されず ※：容器内試験で純品、圃場試験で粒剤を使用

6. 作物残留試験

水稻を用いて、フルセトスルフロン、代謝物 B 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 8 に示されている。玄米及び稲わらとも、いずれの化合物も定量限界未満であった。(参照 10)

表 8 作物残留試験成績

| 作物名 実施年 | 試験 圃場数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | | |
|----------------------|-----------|------------------|-----------|------------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | フルセトスルフロン | | B | | F | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 水稻 (玄米) 2005年 | 4 | 33 (粒剤) | 1 | 43-45 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | 59-60 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | 68-75 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| 水稻 (稲わら) 2005年 | 4 | 33 (粒剤) | 1 | 43-45 | <0.04 | <0.03 | <0.05 | <0.04 | <0.05 | <0.04 |
| | | | | 59-60 | <0.04 | <0.03 | <0.05 | <0.04 | <0.05 | <0.04 |
| | | | | 68-75 | <0.04 | <0.03 | <0.05 | <0.04 | <0.05 | <0.04 |

注) 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。

上記の作物残留試験より、玄米におけるフルセトスルフロン、B 及び F の残留値が定量限界未満であったため、推定摂取量は算定しなかった。

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 11)

表 9 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)* | 無作用量 (mg/kg 体重) | 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 | 雄 4 | 0、200、 600、2,000 (経口) | 2,000 | >2,000 | 影響なし。 |
| | 呼吸 ・ 循環 器 系 | Wistar ラット | 雄 8 | 0、200、 600、2,000 (経口) | 2,000 | >2,000 | 影響なし。 |
| | 心電図 血圧 心拍数 | ビーグル 犬 | 雄 2 雌 2 | 0、200、 600、1,000 を漸増投与** (経口) | 600 | 1,000 | 1,000 mg/kg 体重で 軽微な血圧低下及 び心電図 PR 間隔の 延長。 |

* : マウス及びラットの試験は溶媒に 0.5%CMC 水溶液を用い、イヌの試験はカプセル経口投与とした。

** : 休薬期間 3～21 日。

8. 急性毒性試験

フルセトスルフロン（原体）のSDラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 10 に示されている。（参照 12～14）

表 10 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 |
| 経皮 | | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 | | LC ₅₀ (mg/L) | | 過呼吸、鼻周辺及び下顎の被毛湿潤及び白色物付着 死亡例なし |
| | | >5.11 | >5.11 | |

フルセトスルフロンの代謝物 B、C 及び F を用いた、SD ラットにおける急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 11 に示されている。（参照 15～17）

表 11 急性毒性試験結果概要（代謝物）

| 検体 | 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------|-------------------|------|-----------------------------|--------|---------------------|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 代謝物 B | SD ラット 雌雄各 5 匹 | 経口 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 代謝物 C | | 経口 | >2,000 | >2,000 | 一過性の自発運動低下 死亡例なし |
| 代謝物 F | SD ラット 雌 3 匹 | 経口 | / | >2,000 | 症状及び死亡例なし |

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雄）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。眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 18～20）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、900 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 200 ppm | 900 ppm | 4,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 15.2 | 69.4 | 302 |
| | 雌 | 18.8 | 82.1 | 361 |

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

200 ppm 投与群の雄 1 例で軽微な精上皮数減少が認められたが、軽微でかつ片側性の変化であったため、偶発的なものと判断された。その他、200 ppm 投与群の雌雄において有意差の認められた検査項目が散見されたが、用量相関性が明確でなく、変動も軽微であったことから、偶発的なものと判断された。

本試験において、900 ppm 以上投与群の雄で精巣上体精子数減少等、雌で Ht 及び Hb 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：15.2 mg/kg 体重/日、雌：18.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 21）

表 13 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 |
|------------|---|--|
| 4,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動量低下 ・ 前肢及び後肢握力低下 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び食餌効率低下 ・ 尿 pH 低下 ・ RBC 及び MCH 減少 ・ WBC、Neu、Lym、Eos 及び大型非染色性細胞減少 ・ PT 延長 ・ ALP、カリウム及び TP 低下、Ure 増加 ・ 精巣軟化（1 例） ・ 精細管空胞化 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び食餌効率低下 ・ MCH、MCHC 及び MCV 減少 ・ WBC、Lym 及び Eos 減少 ・ TP、Alb 及び T.Bil 低下 ・ Ure 増加 |
| 900 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 頭部及び背部脱毛 ・ Ht、Hb 及び MCV 減少 ・ Alb、ナトリウム及びリン低下 ・ 精巣及び精巣上体絶対・比重量¹低下 ・ 精巣及び精巣上体小型化 ・ 精上皮数減少の重篤化 ・ 精巣上体精子数減少及び管腔内変性精細胞出現 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 頭部脱毛 ・ 前肢握力低下 ・ Ht 及び Hb 減少 ・ クロール増加 ・ カルシウム及びリン低下 |
| 200 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、320、1,600 及び 8,000 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。

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 320 ppm | 1,600 ppm | 8,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 49.2 | 262 | 1,200 |
| | 雌 | 62.6 | 313 | 1,450 |

対照群の雄 1 例で採血時に眼への影響があり、投与 13 週目に切迫と殺された。各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

8,000 ppm 投与群の雌で認められた副腎の X 帯における空胞化は対照群でも認められたが、対照群では軽度な空胞化であったのに対し、8,000 ppm 投与群では重篤化し、高度な空胞化が認められた。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雄で肝絶対・比重量増加等、雌で副腎皮質 X 帯空胞化の重篤化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,600 ppm（雄：262 mg/kg 体重/日、雌：313 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 22）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|--|
| 8,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> • RBC、Hb 及び Ht 減少 • WBC、Lym 及び PLT 減少 • 肝絶対・比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> • RBC、Hb 及び Ht 減少 • MCHC 減少、MCV 増加 • WBC、Lym 及び PLT 減少、Mon 増加 • 胸腺絶対・比重量低下 • 副腎腫大 • 副腎皮質 X 帯空胞化の重篤化 |
| 1,600 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、15、80 及び 500/250² 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。

500 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が、約 5 週間の休薬期間中に回復傾向を示さなかったため切迫と殺された。この動物では活動低下、触診時の啼鳴、精巣、精巣上体及び前立腺の小型化、盲腸の粘液腺拡張、精巣の精細管空胞化、精細管上皮変性及び萎縮が認められた。

各投与群に認められた毒性所見は表 16 に示されている。

250 mg/kg 体重/日投与群の 21 週時において、雌雄で流涙、雄で結膜の充血、雌で側頭筋の萎縮が認められ、これらの所見は投与に関連していると考えられたが、毒性学的意義は不明であった。肉眼的病理検査において、250 mg/kg 体重/

² 500 mg/kg 体重/日投与群の動物は投与開始 3 週間で一般状態が悪化したため、4 週目で投与を中止し、約 5 週間の休薬期間の後、一般状態がほぼ回復したことを確認し、投与量を 250 mg/kg 体重/日に下げて 13 週間連続投与された。対照群は 250 mg/kg 体重/日投与群との比較を行うため、21 週間目まで連続投与された。

日投与群の雌 3 例で子宮の菲薄化が認められたが、対応する病理組織学的変化はなく、性周期などの影響による偶発的变化と考えられた。病理組織学的検査において、80 及び 500/250 mg/kg 体重/日投与群の雄で盲腸の粘液腺拡張が認められたが、雄に限定されておりその毒性学的意義は不明であった。

本試験において、80 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣上体精子数減少等、250 mg/kg 体重/日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 15 mg/kg 体重/日、雌で 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 24)

表 16 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 |
|--------------------|--|--|
| 500/250 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 切迫と殺 (1 例) ・ 糞便の退色 ・ 耳介の脱毛、粗毛、斑状色調 ・ 歯肉の出血及び赤色化 ・ 体重増加抑制 ・ 流涙、結膜の充血 ・ 網状赤血球数増加 ・ WBC 減少 ・ 精巣絶対重量低下 ・ 精巣及び精巣上体小型化 ・ 耳介皮膚の変化 (痂皮、落屑、暗調化及び肥厚) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 糞便の退色 ・ 流涙 ・ 耳介の脱毛、粗毛、斑状色調 ・ 歯肉の出血及び赤色化 ・ 体重増加抑制 ・ PLT 増加 |
| 80 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 精巣小型化 ・ 精巣上体絶対重量低下 ・ 精巣未成熟、精細管空胞化、精細管上皮変性及び萎縮 ・ 精巣上体精子数減少 ・ 精巣上体内生殖細胞出現 ・ 耳介角化亢進、毛包炎 | 80 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし |
| 15 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | |

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、25 及び 125 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。

死亡例は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

5 及び 25 mg/kg 体重/日投与群の雌において胸腺退縮及び萎縮が認められたが、いずれも軽度で背景データの範囲内であり、胸腺絶対重量にも有意な低下は認められなかった。このことから、胸腺に対するフルセトスルフロンの影響は雄の 25 mg/kg 体重/日以上、雌の 125 mg/kg 体重/日で認められた変化だけと考えられ、また所見そのものの毒性学的な意義も低いと考えられた。また、25 及び 125

mg/kg 体重/日投与群の雄で赤脾髄中の担鉄細胞が認められたが、関連する血液検査項目の変動や組織所見がないため、毒性学的な意義はないと考えられた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣上体精子数減少等、125 mg/kg 体重/日投与群の雌で胸腺退縮及び萎縮の重篤化等が認められたことから、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日、雌で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 24)

表 17 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 |
|-----------------|---|---|
| 125 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 精巣小型化 ・ 精巣絶対・比重量低下 ・ 精細管変性 | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Ht 及び Hb 減少 ・ 胸腺絶対重量低下 ・ 胸腺退縮及び萎縮の重篤化 |
| 25 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 胸腺絶対重量低下 ・ 精巣上体精子数減少及び異常精子細胞出現 ・ 胸腺退縮及び萎縮の重篤化 | 25 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし |
| 5 mg/kg 体重/日 | 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）

Wistar ラット（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、100、550 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 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 18 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 100 ppm | 550 ppm | 3,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 4.64 | 25.4 | 143 |
| | 雌 | 6.47 | 35.3 | 194 |

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌において、脊髄腰部神経根神経線維変性の頻度が有意に増加した。この変化は老齢ラットに比較的普通に見られるものであり、標本作製位置のバリエーションに起因するものと考えられ、脊髄そのものに発生する変化ではないと考えられた。さらに、坐骨神経や骨格筋に関連付けられる変化が見られなかったことより、この統計学的有意差は偶発性のものと考えられた。また、肺及び気管支の血管周囲炎症細胞が有意に増加したが、この変化は加齢ラットにおいて通常見られるものであり、多くは軽微な変化であったため、偶発的なものと考えられた。

また、3,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞過形成及び間細胞腫の発生頻度が有意に増加した（表 20）。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で精細管萎縮等、雌で肝臓の胆管過形

成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 550 ppm（雄：25.4 mg/kg 体重/日、雌：35.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 25）

表 19 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 |
|------------|---|--|
| 3,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び食餌効率低下 ・ Ht、Hb、MCH、MCHC 及び MCV 減少 ・ TP 及び Alb 低下、A/G 比増加 ・ 精巣腫瘍及び軟化 ・ 精巣絶対・比重量増加 ・ 精巣上体絶対重量低下 ・ 精巣上体小型化 ・ 副腎髓質過形成 ・ 肝臓の胆管過形成 ・ 乳腺上皮丈低下及び好塩基性化 ・ 精囊萎縮 ・ 精細管萎縮及び精巣間質水腫 ・ 精巣上体腔内の変性精細胞増加及び精子消失 ・ 精巣間細胞過形成、間細胞腫増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び食餌効率低下 ・ Ht、Hb、MCH、MCHC 及び MCV 減少 ・ TP 及び Alb 低下、A/G 比増加 ・ 肝臓の胆管過形成及び胆管周囲炎 |
| 550 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

表 20 精巣間細胞過形成及び間細胞腫の発生頻度

| 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 550 | 3,000 |
|-----------|--------|----|-----|-----|-------|
| 検査動物数 | | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 精巣 | 間細胞過形成 | 2 | 7 | 1 | 19*** |
| | 間細胞腫 | 1 | 3 | 4 | 12*** |

Fisher の直接確率計算法、*** : p<0.001

(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、320、1,600 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 320 ppm | 1,600 ppm | 8,000 ppm |
|------------------------|---|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg体重/日) | 雄 | 37.3 | 200 | 1,020 |
| | 雌 | 47.3 | 260 | 1,300 |

検体投与による生存率への影響は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

8,000 ppm 投与群において、雌雄とも様々な組織でリンパ球集簇、リンパ球過形成及び形質細胞増加等の炎症性の所見が増加したが、これらは肉眼的に認められた皮膚の痂皮や外傷に伴う反応と考えられた。

腫瘍性病変については、検体投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雄で精巣上体精子数減少等、雌で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 320 ppm (雄：37.3 mg/kg 体重/日、雌：47.3 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 26)

表 22 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|--|
| 8,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 耳介の発赤及び痂皮 ・ 体重増加抑制 ・ Neu 減少、Eos 増加 ・ 精巣絶対・比重量低下 ・ 皮膚の痂皮及び外傷 ・ 肝クッパー細胞内色素沈着 ・ 下顎リンパ節の細胞密度及び形質細胞増加 ・ リンパ球集簇 (気管支周囲) ・ 前立腺腔内炎症細胞、間質炎、間質線維化 ・ 脾臓の巨核球数増加 ・ 精細管萎縮 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 耳介の発赤及び痂皮 ・ 体重増加抑制 ・ Neu 及び Mon 減少、Eos 増加 ・ 卵巣絶対・比重量低下 ・ 皮膚の痂皮、外傷及び肥厚 ・ 胃の前胃及び腺胃境界部肥厚 ・ 脾臓の白脾髄細胞数及び巨核球増加、髓外造血亢進 ・ 胃の境界部上皮過形成、腺胃の扁平上皮化生 ・ 副腎の X 帯空胞化 ・ 下顎リンパ節の細胞数及び形質細胞増加 ・ リンパ球集簇 (腎、肺及び気管支血管周囲、食道) ・ 卵巣嚢胞の減少 |
| 1,600 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 精巣上体精子数減少 ・ 精細管上皮空胞化 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 尾の発赤 ・ リンパ節腫大 (腋窩、気管支、鼠径、腰、膝窩) ・ 腎尿細管上皮の好塩基性変化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 |
| 320 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 24~28 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | | 50 ppm | 500 ppm | 1,500 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 4.1 | 40.6 | 120 |
| | | 雌 | 4.6 | 45.7 | 135 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 4.8 | 48.7 | 145 |
| | | 雌 | 5.1 | 51.4 | 154 |

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

繁殖能への影響として、1,500 ppm 投与群では P 雌で不規則性周期（延長）を示す雌の増加、F₁ 雌で膈開口遅延、P 雌及び F₁ 雌で妊娠期間の延長、F₁ 雄で包皮分離日の体重低値、500 ppm 以上投与群では F₁ 雌で着床数の減少が認められた。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等、児動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で脾絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は、親動物では雄で 500 ppm (P 雄: 40.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 48.7 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (P 雌: 4.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 5.1 mg/kg 体重/日)、繁殖能及び児動物に対しては 50 ppm (P 雄: 4.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 4.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 4.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 5.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 27)

表 24 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 | 1,500 ppm | ・体重増加抑制（生育期） | ・体重増加抑制（妊娠初期） ・不規則性周期（延長）を示す雌の増加 ・妊娠期間延長 | ・包皮分離日の体重低値 | ・下垂体絶対・比重量低下 ・妊娠期間延長 ・膈開口遅延 |
| | 500 ppm 以上 | 500 ppm 以下 毒性所見なし | 500 ppm 以下 毒性所見なし | 500 ppm 以下 毒性所見なし | ・体重増加抑制（妊娠後期） ・着床数減少 毒性所見なし |
| | 50 ppm | | | | |
| 児動物 | 1,500 ppm | ・体重増加抑制 ・胸腺絶対・比重量低下 | ・体重増加抑制（生後 7 日以降） ・胸腺絶対・比重量低下 | 毒性所見なし | |
| | 500 ppm 以上 | ・脾絶対・比重量増加 | ・脾絶対・比重量増加 | | ・出生児数減少（生後 1 日） |
| | 50 ppm | 毒性所見なし | 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 6～19 日に強制経口（原体：0、12.5、50

及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液) 投与する発生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。

母動物に投与による影響は認められなかった。胎児では、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で様々な骨化不全が認められ、さらに 200 mg/kg 体重/日投与群では舌突出、鼻変形、心室中隔欠損、肋骨不整、底蝶形骨形態異常等の奇形、変異及び骨化不全が観察された。

本試験において、母動物にはいずれの投与群でも毒性所見は認められず、胎児では 12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化不全が認められたことから、無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で 12.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

本試験では、母動物に明白な影響が認められない 200 mg/kg 体重/日投与群で催奇形性を含む発生毒性が認められた。(参照 28)

表 25 発生毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

| 投与群 | 母動物 | 胎児 |
|-------------------|--------|--|
| 200 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・胎盤重量増加 ・舌突出、鼻変形 ・心室中隔欠損 ・肋骨不整、底蝶形骨形態異常 |
| 50 mg/kg 体重/日以上 | | <ul style="list-style-type: none"> ・胎児体重低値 (雌雄) ・胸腺位置異常 ・頭蓋骨、胸仙尾椎骨、胸骨分節、中手骨及び中足骨の骨化不全 |
| 12.5 mg/kg 体重/日以上 | | <ul style="list-style-type: none"> ・頭蓋骨、仙尾椎骨及び胸骨分節の骨化不全 |

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体：0、1、2.5 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、ラット発生毒性試験①の最低用量 (12.5 mg/kg 体重/日) 投与群で認められた所見 (骨化不全の増加) を明らかにするために実施された。

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。本試験では催奇形性は認められなかった。(参照 29)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体：0、10、25 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：MC 水溶液) 投与する発生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 26 に示されている。

投与群の母動物で体重増加抑制が認められた。このうち、10 及び 25 mg/kg 体重/日投与群については、投与開始時の妊娠初期（妊娠 6～12 日）のみ統計学的に有意な低下であり、試験期間全体では対照群と差がなかったため、毒性学的に重要でないと考えられた。

胎児では、投与群で胸骨分節及び胸腰椎数過剰が認められた。胸骨分節過剰は、25 mg/kg 体重/日投与群では背景データをわずかに超えていたが、10 及び 100 mg/kg 体重/日投与群では背景データの範囲内であり、用量相関性も見られなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。また、胸腰椎数過剰についても、10 及び 25 mg/kg 体重/日投与群では背景データの範囲内であり、この用量における毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で前肢屈曲、骨格変異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 25 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 30）

表 26 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

| 投与群 | 母動物 | 胎児 |
|-----------------|---|---|
| 100 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 妊娠子宮重量減少 ・ 体重増加抑制 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 生存胎児数減少 ・ 前肢屈曲、胸骨分節二分骨化、14 肋骨 ・ 胸腰椎数過剰 ・ 胸骨分節、中手骨及び指節骨骨化不全 |
| 25 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

1 3. 遺伝毒性試験

フルセトスルフロン（原体）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線維芽細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウスを用いたコメットアッセイが実施された。

試験結果は表 27 に示されており、全て陰性であったことから、フルセトスルフロンに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 31～36）

表 27 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> | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) | 1.6～600 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| | <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株) | 93.8～5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性* |
| 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL） | ① 625～5,000 µg/mL (+/-S9) | 判定不能** |

| | | | | |
|----------------|--------------|-------------------------------|--|-------|
| | | | ② 313~2,500 µg/mL (+/-S9) | 陰性*** |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹) | 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与) | 陰性 |
| | UDS 試験 | SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹) | 500, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) | 陰性 |
| | コメット アッセイ | ddY マウス (腺胃及び肝臓) (一群雄 4 匹) | 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 5,000 µg/plate では結晶析出 ** : 全濃度で結晶析出 *** : 2,500 µg/mL では結晶析出

フルセトスルフロンの代謝物 B、C 及び F 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線維芽細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 28 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 37~45)

表 28 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

| 被験物質 | 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|-------|----------------------------|--|--|-------|
| 代謝物 B | 復帰突然 変異試験 | <i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) | 2.0~1,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| | | <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 93.8~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性* |
| | 染色体 異常試験 | チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL) | 1,250~5,000 µg/mL (+/-S9) | 陰性** |
| | 小核試験 (<i>in vivo</i>) | ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹) | 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 3 回強制経口投与) | 陰性 |
| 代謝物 C | 復帰突然 変異試験 | <i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) | 313~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| | | <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | | |
| | 染色体 異常試験 | チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL) | 1,250~5,000 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| | 小核試験 (<i>in vivo</i>) | ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹) | 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 3 回強制経口投与) | 陰性 |
| 代謝物 F | 復帰突然 変異試験 | <i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) | 188~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| | | <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | | |
| | 染色体 異常試験 | チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL) | 1,250~5,000 µg/mL (+/-S9) | 陰性*** |
| | 小核試験 (<i>in vivo</i>) | ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹) | 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与) | 陰性 |

* : 5,000 µg/plate では結晶析出 ** : 5,000 µg/mL では結晶析出 *** : 代謝活性化系非存在下の 5,000 µg/mL では結晶析出

14. その他の試験

(1) 精巢毒性発現機序検討試験

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]及び 2 年間慢性毒性/発がん性

併合試験[11. (2)]で認められた精巣毒性の発現機序について検討された。

① アンドロゲンレセプターバインディングアッセイ

アンドロゲンレセプターコンペティターアッセイキットを用いて、フルセトスルフロンの原体、代謝物 B 及び F のアンドロゲン受容体に対する結合能が測定された。

フルセトスルフロンの原体、代謝物 B 及び F のいずれにおいても、50%阻害濃度が認められるようなアンドロゲン受容体に対する結合能は認められなかった。ラットで認められた精巣毒性は、検体あるいは代謝物のアンドロゲン受容体を介した作用ではないことが示唆された。(参照 46)

② ラットを用いた混餌投与による Hershberger 試験

フルセトスルフロンのアンドロゲン受容体に対する結合能を検討するために、Wistar ラット（一群雄 6 匹）に原体を 0、100、550 及び 3,000 ppm の用量で混餌投与し、Hershberger 試験が実施された。

3,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められた。しかし、臓器重量に投与の影響は認められず、剖検においても検体投与に関連した変化はみられなかったことから、フルセトスルフロンのアンドロゲン受容体に対する結合能はないと結論された。ラットにおいて認められた精巣毒性は、アンドロゲン受容体を介した作用ではないことが示唆された。(参照 47)

③ H295R 細胞におけるチトクローム P450 17 mRNA 発現量への影響確認試験

フルセトスルフロンの、テストステロン生合成経路に及ぼす影響を検討するため、ヒト副腎皮質癌由来のステロイド産生細胞株 H295R に、フルセトスルフロンの原体、代謝物 B 及び F を 10、100 及び 1,000 µg/mL の用量で処理し、リアルタイム PCR 法によりチトクローム P450 (CYP) 17 mRNA 発現量が測定された。

フルセトスルフロンの原体及び B の 1,000 µg/mL 処理群において、CYP17 mRNA 発現量がそれぞれ対照群の約 84%及び 54%に減少し、H295R 細胞における CYP17 mRNA 発現抑制作用が確認された。その他の処理群では、CYP17 mRNA 発現量に変化はみられなかった。これらの結果から、フルセトスルフロンの投与でみられた精巣毒性の発現機序は、明確でないものの、精上皮細胞への直接障害ではなく、フルセトスルフロンの原形及び主要代謝物 B 及び F によりテストステロン合成の律速酵素である CYP17 活性が抑制されている可能性が示唆された。(参照 48)

④ 雄ラットにおけるホルモン測定及び精上皮の観察（28 日間混餌投与）

Wistar ラット（一群雄 10 匹）に原体（0 及び 6,250 ppm）を 14 又は 28 日間混餌投与し、フルセトスルフロンの性ホルモン及び性腺刺激ホルモンに対する

影響、さらに精巣の毒性変化（精上皮への影響）について検討された。

検体投与により体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

検体投与群において、テストステロン濃度に検体投与の影響は認められなかったが、28日間投与後に統計学的に有意なLH及びFSH増加が認められた。ただし、本試験は発がん性試験より高用量を短期間投与した試験系であるため、ホルモン値については、長期試験におけるホルモン環境を正確に反映していない可能性があった。他に精巣絶対・比重量低下、精巣小型化（衛星群では2例）及び精細管萎縮が認められた。

さらに、14日間投与後、ステージⅦ及びⅩⅡの精細管における精上皮のステージ解析の結果、セルトリ細胞のテストステロン感受性が最大となるステージⅦにおいて、パキテン期精母細胞数とセルトリ細胞数の減少が確認された。この時期には、セルトリ細胞によるタンパク質合成が最大になり、特にパキテン期以降の精上皮細胞の分化及び成熟を促進することから、パキテン期精母細胞数減少に関連する変化と考えられた。

⑤ まとめ

14. (1)①～④の結果から、フルセトスルフロンの投与により認められた一連の精巣毒性は、セルトリ細胞もしくは間細胞に何らかの機能障害をきたしたことにより、精巣における精上皮分化及び成熟が阻害されたものと推察された。（参照 56）

（2）繁殖毒性機序検討試験

ラットにおける2世代繁殖試験[12. (1)]において、性周期延長と性成熟遅延が観察されたため、検体のエストロゲン受容体に対するエストロゲン様活性の有無が検討された。

① エストロゲンレセプターバインディングアッセイ

エストロゲンレセプターコンペティターアッセイキットを用いて、フルセトスルフロンの原体、B及びFのエストロゲン受容体に対する親和性が測定された。

フルセトスルフロンの原体、B及びFのいずれにおいても、50%阻害濃度が認められるようなエストロゲン受容体に対する親和性は認められなかった。ラットで認められた性周期延長と性成熟の遅延は、検体あるいは代謝物のエストロゲン受容体を介した作用ではないことが示唆された。（参照 49）

（3）胎児毒性機序検討試験

ラット発生毒性試験①[12. (2)]において、母動物に明確な影響がみられない用量で胎児毒性が認められたため、フルセトスルフロンの胎盤移行性について検討された。

① 妊娠ラットにおける単回投与時の胎児移行性試験

SD ラット（一群雌 2 匹）の妊娠 19 日に、フルセトスルフロン原体 200 mg/kg 体重（溶媒：CMC）を強制経口投与して、投与 0.5～24 時間後に母動物及び胎児の血液、血漿及び羊水における親化合物、代謝物 B 及び F の濃度が測定された。

結果は表 29 及び 30 に示されている。

胎児の血漿中最高濃度は、母動物の最高濃度の約 0.4 倍であったが、投与後 4～24 時間における胎児血漿中濃度は母動物の 1.3～8.0 倍であった。周産期における胎児移行性は高く、母動物と同程度以上が胎児に移行しているものと考えられた。（参照 50）

表 29 親化合物、代謝物 B 及び F の血液及び血漿中総濃度の薬物動態指標計算値

| パラメーター | | T _{max} (時間) | C _{max} (µg/mL) | T _{1/2} (時間) |
|--------|----|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
| 母動物 | 血液 | 0.95 | 80.5 | 3.62 |
| | 血漿 | 1.20 | 119 | 3.51 |
| 胎児 | 血液 | 2.70 | 31.8 | 7.19 |
| | 血漿 | 2.67 | 47.9 | 6.68 |

表 30 親化合物、代謝物 B 及び F の血液、血漿及び羊水中総濃度 (µg/mL)

| 投与後の時間 | | 0.5 時間 | 1 時間 | 2 時間 | 3 時間 | 4 時間 | 6 時間 | 12 時間 | 24 時間 |
|--------|----|--------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| 母動物 | 血液 | 69.6 | 81.0 | 59.4 | 54.1 | 17.7 | 16.4 | 6.64 | 0.55 |
| | 血漿 | 101 | 113 | 84.8 | 86.6 | 28.4 | 24.8 | 9.98 | 0.75 |
| 胎児 | 血液 | 10.9 | 20.9 | 34.1 | 37.8 | 23.5 | 22.3 | 10.5 | 3.63 |
| | 血漿 | 19.9 | 36.5 | 46.5 | 54.1 | 37.5 | 39.4 | 19.5 | 5.99 |
| 羊水 | | <0.04 | 0.85 | 1.08 | 3.23 | 1.75 | 5.69 | 8.90 | 8.73 |

② ラットにおける単回経口投与時の胎盤・胎児移行性試験

SD ラットの妊娠 13 日（6 匹）または妊娠 19 日（6 匹）に、[pdi-¹⁴C]e-フルセトスルフロンを 200 mg/kg 体重（溶媒：CMC 水溶液）の用量で強制経口投与し、投与 1、4 及び 24 時間後における組織中放射能濃度が測定された。

結果は表 31 に示されている。

妊娠 13 日投与では、肝臓、腎臓、胎盤、胎膜、卵黄囊液及び胎児（全身）は投与 4 時間後に、他の組織はいずれも投与 1 時間後に C_{max} を示した。投与 1 時間後では消化管（内容物を含む）の放射能濃度が最も高く、ついで肝臓及び腎臓で高かった。その他の組織の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度より低かった。各組織からの消失は、母体血漿と同様に速やかであった。いずれの組織も、放射能濃度は投与 24 時間後で C_{max} の 15%以下に減少した。胎児（全身）の放射能濃度はいずれの測定時点においても母体血漿よりも低く、胎児 1 匹当たりの放射能分布率はいずれの時点においても 0%TAR であった。

以上より、器官形成期における [pdi-¹⁴C]e-フルセトスルフロン由来放射能の胎児移行性は、血液胎盤関門によって抑えられるものと考えられ、胎児に移行した

放射能は母体血漿、胎盤と同様に消失する傾向があった。

妊娠 19 日投与では、腎臓及び消化管（内容物を含む）は投与 1 時間後に、胎膜、羊水及び胎児消化管（内容物を含む）は投与 24 時間後に、他の組織はいずれも投与 4 時間後に C_{max} を示した。投与 4 時間後では消化管（内容物を含む）の放射能濃度が最も高く、ついで肝臓及び腎臓で高かった。その他の組織の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度より低かった。投与 24 時間後では、 C_{max} を示した胎膜、羊水及び胎児消化管（内容物を含む）を除き、組織中放射能は C_{max} の 14%以下に減少した。胎児（全身）の放射能濃度は投与 24 時間後では母体血漿濃度を上回った（1.5 倍）が、その他の時点においては母体血漿よりも低く、胎児 1 匹当たりの放射能分布率はいずれの時点においても 0.09%TAR 以下であった。

以上より、周産期における胎児移行性は器官形成期より高く、母体組織と同程度の放射能が胎児へ移行しているものと考えられた。胎児に移行した放射能は母体血漿、胎盤と同様に消失する傾向があった。（参照 51）

表 31 組織中放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

| 投与後の時間 | 対象 | 妊娠 13 日投与群 | 妊娠 19 日投与群 |
|--------|----|---|---|
| 1 時間 | 母体 | 消化管 (2,250)、肝臓 (127)、腎臓 (118)、血漿 (96.5)、血液 (60.1) | 消化管 (2,770)、肝臓 (109)、腎臓 (110)、血漿 (92.4)、血液 (63.1) |
| | 胎児 | 全身 (3.53) | 血漿 (22.4)、血液 (15.7)、全身 (9.75) |
| 4 時間 | 母体 | 消化管 (1,580)、肝臓 (148)、腎臓 (131)、血漿 (80.3)、血液 (52.4) | 消化管 (2,240)、肝臓 (139)、腎臓 (102)、血漿 (110)、血液 (76.0) |
| | 胎児 | 全身 (6.33) | 血漿 (51.8)、血液 (39.3)、全身 (27.2) |
| 24 時間 | 母体 | 消化管 (129)、肝臓 (4.05)、腎臓 (2.07)、血漿 (1.44)、血液 (1.05) | 消化管 (110)、胎膜 (14.5)、羊水 (9.34)、肝臓 (4.83)、腎臓 (3.01)、カーカス (2.70)、血漿 (2.41)、血液 (1.98) |
| | 胎児 | 全身 (0.55) | 消化管 (26.9)、血漿 (5.05)、腎臓 (3.62)、全身 (3.58)、血液 (3.38) |

③ 妊娠ラットの組織中代謝物分析

SD ラットの妊娠 19 日に、 $[\text{pdi-}^{14}\text{C}]e$ -フルセトスルフロンを 200 mg/kg 体重（溶媒：CMC 水溶液）の用量で強制経口投与し、投与後 24 時間の尿、投与 24 時間後の母動物及び胎児の血液及び血漿、ならびに羊水における代謝物が分析された。

結果は表 32 及び 33 に示されている。

投与 24 時間後におけるフルセトスルフロンの組織中濃度は、羊水中で最も高く、次いで胎児血液及び血漿中で高かった。

尿及び各組織中から親化合物は検出されなかった。主要代謝物は B 及び F であり、本試験ではそれ以外の代謝物は検出されなかった。（参照 52）

表 32 妊娠ラットの組織中放射能濃度（投与 24 時間後）

| 試料 | 母動物 | | 胎児 | | 羊水 |
|--------------|------|------|------|------|------|
| | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 | |
| 組織中濃度 (μg/g) | 1.86 | 2.51 | 4.42 | 6.31 | 8.17 |

表 33 妊娠ラットの尿及び組織中代謝物分布（投与 24 時間後、%TRR）

| 化合物 | 尿 | 羊水 | 母動物血漿 | 胎児血漿 |
|-----------|------|------|-------|------|
| フルセトスルフロシ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 代謝物 B | 86.1 | 53.5 | 97.5 | 79.5 |
| 代謝物 F | 13.9 | 46.5 | 2.5 | 20.5 |

n.d. : 不検出

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルセトスルフロン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、単回経口投与後の血漿中濃度は、低用量群及び高用量群ともに投与 0.5 時間後に C_{max} に達し、いずれも二相性の減衰を示した。 $T_{1/2}$ は 5.9～16.8 時間であった。主要排泄経路は尿であったが、高用量群では糞への排泄割合が高くなった。主要組織内の残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では肝臓、腎臓及び雄の精嚢で高かったが、投与 120 時間後にはほとんどの組織において検出限界未満となった。尿、糞及び組織中の主要代謝物は B 及び F であり、尿中での代謝物の生成割合には雌雄間で差が認められた。主要代謝経路は、エステル加水分解による B の生成とそれに続くピリミジン環メトキシ基の O-脱メチル化による F の生成と考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験において、葉部及びわら中の主要代謝物は B 及び F であった。親化合物も検出され、葉面処理された水稻では親化合物が最も多くを占めた。主要代謝経路は、エステル加水分解による B の生成とそれに続くピリミジン環の O-脱メチル化による F の生成と考えられた。

水稻を用いて、フルセトスルフロン、代謝物 B 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。いずれの化合物も定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フルセトスルフロン投与による影響は、主に精巣、精巣上体及び胎児に認められた。精巣毒性の発現機序については、本剤投与によりホルモンレセプターを介した作用及び精上皮細胞への直接障害作用は認められず、LH 及び FSH の増加、*in vitro* でテストステロン合成の律速酵素である CYP17 活性の抑制が認められたことから、セルトリ細胞もしくは間細胞に何らかの機能障害をきたしたことにより、精巣における精上皮分化及び成熟が阻害されたものと推察された。

発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、本剤に遺伝毒性は認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられ、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断された。また、発生毒性試験において、ラットの母動物に明白な影響が認められない用量で胚・胎児毒性（重篤な異常の増加、変異及び骨化不全の増加等）が認められたが、胎盤通過性などの検討から、これらの影響が本剤に起因するとの証拠は得られなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルセトスルフロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 34 に示されている。

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最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 4.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.041 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.041 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 繁殖試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2 世代 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 4.1 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

表 34 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種 | 試験 | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 |
|-----|---------------------------|---|---|--|
| ラット | 90 日間亜急性 毒性試験 | 雄：15.2 雌：18.8 | 雄：69.4 雌：82.1 | 雄：精巣上体精子数減少等 雌：Ht 及び Hb 減少等 |
| | 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試 験 | 雄：25.4 雌：35.3 | 雄：143 雌：194 | 雄：精細管萎縮等 雌：肝臓の胆管過形成等 (3,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞 腫が増加) |
| | 2 世代繁殖試験 | 親動物 P 雄：40.6 P 雌：4.6 F ₁ 雄：48.7 F ₁ 雌：5.1 児動物及び繁殖能 P 雄：4.1 P 雌：4.6 F ₁ 雄：4.8 F ₁ 雌：5.1 | 親動物 P 雄：120 P 雌：45.7 F ₁ 雄：145 F ₁ 雌：51.4 児動物及び繁殖能 P 雄：40.6 P 雌：45.7 F ₁ 雄：48.7 F ₁ 雌：51.4 | 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 雌雄：脾絶対・比重量増加等 |
| | 発生毒性試験① | 母動物：200 胎 児：— | 母動物：— 胎 児：12.5 | 母動物：毒性所見なし 胎 児：骨化不全 |
| | 発生毒性試験② (追加試験) | 母動物及び胎児： 10 | 母動物及び胎児： — | 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) |
| | マウス | 90 日間亜急性 毒性試験 | 雄：262 雌：313 | 雄：1,200 雌：1,450 |
| | 18 カ月間発が ん性試験 | 雄：37.3 雌：47.3 | 雄：200 雌：260 | 雄：精巣上体精子数減少等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 母動物及び胎児： 25 | 母動物及び胎児： 100 | 母動物：体重増加抑制等 胎 児：前肢屈曲、骨格変異等 (催奇形性は認められない) |
| イヌ | 90 日間亜急性 毒性試験 | 雄：15 雌：80 | 雄：80 雌：250 | 雄：精巣上体精子数減少等 雌：体重増加抑制等 |
| | 1 年間慢性毒性 試験 | 雄：5 雌：25 | 雄：25 雌：125 | 雄：精巣上体精子数減少等 雌：胸腺退縮及び萎縮の重篤化等 |

—：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。
備考には最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 略称 | 化学名 |
|---------------------------|--|
| B (Met-1) | <i>N</i> [[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(hydroxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide |
| C (Met-2) | 2-[2-fluoro-1-(hydroxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide |
| D (Met-3) | 2-amino-4,6-dimethoxypyrimidine |
| E (Met-4) | 2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide |
| F (Desmethyl Met-1) | <i>N</i> [[[4-hydroxy-6-methoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(hydroxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide |
| G (Hydroxylated Met-1) | 未同定代謝物/分解物 |

<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 |
| Alb | アルブミン |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| C _{max} | 最高濃度 |
| CMC | カルボキシメチルセルロース |
| CYP | チトクローム P450 |
| Eos | 好酸球数 |
| FSH | 卵胞刺激ホルモン |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| LH | 黄体形成ホルモン |
| Lym | リンパ球数 |
| 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 |
| Mon | 単球数 |
| Neu | 好中球数 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PLT | 血小板数 |
| PT | プロトロンビン時間 |
| RBC | 赤血球数 |
| TAR | 総処理 (投与) 放射能 |
| T.Bil | 総ビリルビン |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| TP | 総蛋白質 |
| TRR | 総残留放射能 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| Ure | 尿素 |
| WBC | 白血球数 |

<参照>

- 1 農薬抄録フルセトスルフロン(除草剤)(平成19年10月25日改訂):石原産業株式会社、2007年、一部公表予定
- 2 ラットにおける代謝 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2006年、未公表
- 3 植物体内運命に関する試験 フルセトスルフロンの稲における代謝試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 4 フルセトスルフロンの好気/嫌気(水田)条件下の土壌における代謝 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2006年、未公表
- 5 フルセトスルフロン 好気条件下の土壌における代謝 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2006年、未公表
- 6 土壌吸脱着性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 7 フルセトスルフロンの加水分解運命試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 8 フルセトスルフロンの自然水及び pH7 緩衝液中における光分解運命試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 9 フルセトスルフロンの土壌残留試験成績:石原産業株式会社 中央研究所、2005年、未公表
- 10 フルセトスルフロンの作物残留試験成績:(財)日本植物調節剤研究協会研究所、2005年、未公表
- 11 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 12 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2001年、未公表
- 13 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 14 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 15 代謝物 1 (Met-1) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology、2006年、未公表
- 16 代謝物 2 (Met-2) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology、2006年、未公表
- 17 代謝物 3 (Desmethyl Met-1) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology、2006年、未公表
- 18 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 19 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 20 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Research Toxicology Centre、2006年、未公表
- 21 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :

- Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 22 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :
Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
 - 23 イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :
Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
 - 24 イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :Huntingdon Life Sciences Ltd.、
2004 年、未公表
 - 25 ラットにおける 2 年間反復経口投与毒性/発がん性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life
Sciences Ltd.、2006 年、未公表
 - 26 マウスにおける発がん性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、
未公表
 - 27 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2004
年、未公表
 - 28 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2006
年、未公表
 - 29 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2006 年、未公表
 - 30 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2006
年、未公表
 - 31 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Korea Institute of Toxicology, KRICT (韓
国)、2006 年、未公表
 - 32 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP
対応) : Korea Institute of Toxicology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
 - 33 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP
対応) : Korea Institute of Toxicology, KRICT (韓国)、2007 年、未公表
 - 34 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Korea Institute of Toxicology, KRICT (韓国)、
2006 年、未公表
 - 35 ラット肝細胞を用いる *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : 三菱安科研、
2006 年、未公表
 - 36 マウス腺胃及び肝におけるコメットアッセイ : 石原産業 (株) 中央研究所、2006 年、未
公表
 - 37 代謝物 1 (Met-1) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Korea Research
Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
 - 38 代謝物 1 (Met-1) のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染
色体異常試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, KRICT
(韓国)、2006 年、未公表
 - 39 代謝物 1 (Met-1) のマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of
Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
 - 40 代謝物 2 (Met-2) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Korea Research
Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
 - 41 代謝物 2 (Met-2) のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染

- 染色体異常試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 42 代謝物 2 (Met-2) のマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 43 代謝物 3 (Desmethyl Met-1) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 44 脱メチル代謝物 1 (Desmethyl Met-1) のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 45 脱メチル代謝物 1 (Desmethyl Met-1) のマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, 2006 年、未公表
- 46 アンドロゲンレセプターバインディングアッセイ試験 : 残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 47 ラットを用いたフルセトスルフロンの混餌投与による Hershberger 試験 : 石原産業株式会社、2007 年、未公表
- 48 リアルタイム PCR 法を用いた H295R 細胞における Cytochrome P450 17(CYP17) mRNA 発現量への影響確認試験
- 49 エストロゲンレセプターバインディングアッセイ試験 : 残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 50 妊娠ラットにおける単回投与時の胎児移行性試験 : 石原産業中央研究所、2007 年、未公表
- 51 ラットにおける単回経口投与時の胎盤・胎児移行性試験 : 第一化学薬品株式会社、2007 年、未公表
- 52 妊娠ラットの組織中代謝物分析 : 石原産業中央研究所、2007 年、未公表
- 53 食品健康影響評価について
(http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-flucetosulfuron_190522.pdf)
- 54 第 191 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai191/index.html>)
- 55 第 12 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai12/index.html)
- 56 フルセトスルフロンの食品健康影響評価に係わる追加資料の提出について : 石原産業株式会社、2007 年、未公表
- 57 第 20 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai20/index.html)
- 58 第 39 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai39/index.html)