

(案)

農薬評価書

フルアジナム

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	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 血中濃度推移①	8
(2) 血中濃度推移②	8
(3) 排泄①	9
(4) 排泄②	9
(5) 胆汁中排泄①	10
(6) 胆汁中排泄②	10
(7) 体内分布①	10
(8) 体内分布②	10
(9) 代謝物同定・定量①	11
(10) 代謝物同定・定量②	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) いんげん（幼植物）	12
(2) いんげん（成熟植物）	12
(3) ぶどう①	13
(4) ぶどう②	13
(5) ぶどう③	13
(6) ばれいしょ	14
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験	14
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験	15
(3) 土壌吸着試験	15

4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験	15
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)	16
(3) 水中光分解試験 (自然水)	16
(4) 水中光分解試験 (自然水)	16
5. 土壌残留試験	16
6. 作物残留試験	17
7. 一般薬理試験	17
8. 急性毒性試験	18
(1) 急性毒性試験	18
(2) 急性神経毒性試験	19
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	19
10. 亜急性毒性試験	20
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	20
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	20
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	21
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	21
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	22
(3) 2年間慢性毒性試験 (ラット)	23
(4) 2年間発がん性試験 (マウス) ①	23
(5) 2年間発がん性試験 (マウス) ②	24
12. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	25
(2) 発生毒性試験 (ラット)	25
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	25
(4) 発達神経毒性試験 (ラット)	26
13. 遺伝毒性試験	26
14. その他の試験	28
(1) 腫瘍性病変の機序について	28
(2) 原体混在物9種類の中樞神経毒性確認試験 (マウス)	29
(3) 原体混在物5の脳及び眼に対する影響確認試験 - 年齢による感受性差 (マウス)	29
(4) 原体混在物5のマウス及びラットにおける脳の白質空胞化発現の感受性差確認試験 - 動物種差による感受性差	29
(5) 原体混在物5のマウス及びラットにおける脳の白質空胞化発現の感受性差確認試験 - 動物種差、年齢差による感受性差	30
(6) 原体混在物5のマウス、ラット及びイヌにおける神経毒性感受性比較	30

(7) 原体混在物 5 を用いた毒性試験	30
(8) 脳及び眼への原体混在物 5 による影響試験	31
(9) 4 日間または 28 日間中枢神経毒性確認試験及び 56 日間回復性試験 (マウス)	31
III. 食品健康影響評価	32
▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称	37
▪ 別紙 2 : 検査値等略称	38
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	39
▪ 参照	46

<審議の経緯>

1990年	4月	10日	初回農薬登録
2003年	7月	1日	厚生労働大臣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0701012号）
2003年	7月	3日	関係書類の接受
2003年	9月	18日	第11回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）（経過措置）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2006年	7月	4日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：らっきょう、食用ゆり等）
2006年	9月	4日	厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0904007号）、関係書類の接受（参照2～6）
2006年	9月	7日	第158回食品安全委員会（要請事項説明）（参照7）
2006年	11月	27日	第1回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照8）
2007年	2月	23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0223005号）
2007年	2月	27日	関係書類の接受（参照9）
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会（要求事項説明）（参照10）
2007年	11月	20日	追加資料受理（参照11）
2008年	2月	19日	第11回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照12）
2008年	6月	3日	第39回農薬専門調査会幹事会（参照13）
2008年	6月	26日	第244回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2006年12月20日まで） （2006年12月21日から）

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

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2007年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨

江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 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

(2008年4月1日から)

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

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

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

要 約

N-フェニルピリジナミン骨格を有する殺菌剤である「フルアジナム」(CAS No.79622-59-6) について、各種評価書等(農薬抄録、米国、カナダ及び豪州)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(いんげん、ぶどう及びばれいしょ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ及びラット)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、フルアジナム投与による影響は主に肝臓及び甲状腺に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められたが、いずれも発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.38 mg/kg 体重/日であったが、ラットを用いた2年間慢性毒性試験の無毒性量は1.9 mg/kg 体重/日、2世代繁殖試験の無毒性量は1.49 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、ラットにおける無毒性量は1.9 mg/kg 体重/日と考えられ、一日摂取許容量(ADI)の根拠には、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 mg/kg 体重/日が妥当と考えられた。

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

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルアジナム

英名：fluazinam (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No.79622-59-6)

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

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

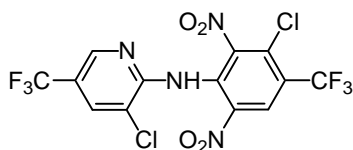
4. 分子式

$C_{13}H_4Cl_2F_6N_4O_4$

5. 分子量

465.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

我が国では1990年に初回農薬登録され、今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（らっきょう、食用ゆり等）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2006年）、米国 EPA 評価書（2002年）、カナダ Health Canada 評価書（2003年）、豪州 APVMA 評価書（1993年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2~5）

各種運命試験（II.1~4）は、フルアジナムのフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものの（[phe- ^{14}C]フルアジナム）及びピリジン環 2 位及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したものの（[pyr- ^{14}C]フルアジナム）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フルアジナムに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) 血中濃度推移①

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- ^{14}C]フルアジナムを低用量（0.5 mg/kg 体重）または高用量（50 mg/kg 体重）で単回経口投与、あるいは雄ラットに非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、標識体を低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。低用量単回投与群では投与 2~6 時間後、高用量単回投与群では投与 6~8 時間後、低用量反復投与群では投与 6 時間後に最高濃度（ C_{\max} ）に達した後、高用量単回投与群雌を除き、二相性の減衰を示した。（参照 2）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	低用量・単回		高用量・単回		低用量・反復
性別	雄	雌	雄	雌	雄
T_{\max} (時間)	6	2	6	8	6
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.03	0.06	1.91	2.25	0.03
$T_{1/2}$ (時間)	α 相	15.3	12.8	25.5	11.5
	β 相	73.3	74.7	61.3	72.9

(2) 血中濃度推移②

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

血中放射能濃度推移は表 2 に示されている。低用量群では投与 6 時間後に C_{\max} に達した後、二相性の減衰を示した。高用量群では投与 8~10 時間後に C_{\max} に達した後、減衰を示した。（参照 2）

表 2 血中放射能濃度推移

投与量		低用量		高用量	
性別		雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)		6	6	8	10
C _{max} (μg/g)		0.03	0.04	2.72	2.70
T _{1/2} (時間)	α相	5.4	4.5	32	27
	β相	42	39		

(3) 排泄①

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

いずれの投与群においても投与後速やかに糞中に排泄され、低用量群では投与後 1 日間に[phe-¹⁴C]フルアジナムで総投与放射能 (TAR) の 79.3~82.5%、投与後 7 日間には 85.0~95.0%TAR が排泄された。尿中では、投与後 1 日間に 1.6~3.2%TAR、投与後 7 日間に 2.5~4.1%TAR が排泄された。

高用量群では、投与後 1 日間に糞中から 72.7~73.2%TAR、投与後 7 日間には 90.9%TAR が排泄された。尿中では、投与後 1 日間に 1.5%TAR、投与後 7 日間に 2.4~2.5%TAR が排泄された。性差及び標識位置による差は認められなかった。(参照 2)

(4) 排泄②

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に[phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは、非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、[phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量で経口投与し、排泄試験が実施された。

いずれの投与群においても投与後速やかに糞中に排泄され、低用量群では、投与後 1 日間に雄で 91.0%TAR、雌で 86.2%TAR、投与後 7 日間に雄で 93.9%TAR、雌で 88.8%TAR が排泄された。尿中では、投与後 1 日間に雄で 1.7%TAR、雌で 3.5%TAR、投与後 7 日間に雄で 2.2%TAR、雌で 4.3%TAR が排泄された。

高用量群では、投与後 1 日間に糞中から雄で 87.4%TAR、雌で 88.2%TAR、投与後 7 日間には雄で 94.2%TAR、雌で 91.6%TAR が排泄された。尿中では、投与後 1 日間に雄で 3.4%TAR、雌で 2.6%TAR、投与後 7 日間に雄で 4.0%TAR、雌で 3.3%TAR が排泄された。

反復投与群では、投与後 1 日間に糞中から雄で 91.7%TAR、雌で 83.8%TAR、投与後 7 日間には雄で 93.5%TAR、雌で 100%TAR が排泄された。尿中では、投与後 1 日間に雄で 1.2%TAR、雌で 2.8%TAR、投与後 7 日間に雄で 1.4%TAR、雌で 3.5%TAR が排泄された。(参照 2)

(5) 胆汁中排泄①

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

投与後 48 時間までに 2~18%TAR、39~68%TAR 及び 16~37%TAR が、それぞれ尿、糞及び胆汁中へ排泄された。この結果から、経口投与した多くの部分が腸管から吸収され、胆汁とともに十二指腸へ排泄されると考えられた。(参照 2)

(6) 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 低用量群 : 7 匹、高用量群 : 6 匹) に [phe-¹⁴C]フルアジナム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 時間までに低用量群で 2.23%TAR、48.4%TAR 及び 33.9%TAR、高用量群で 1.2%TAR、61.5%TAR 及び 25.0%TAR が、それぞれ尿、糞及び胆汁中に排泄された。(参照 2)

(7) 体内分布①

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量で単回経口投与、あるいは非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、標識体を低用量で単回経口投与し、体内分布について検討された。

雄ラットへの単回投与後に C_{max} に達した時間は、血液、血漿、下垂体、肝臓、腎臓、腸間膜リンパ節、胃及び小腸では 1 時間に、白色脂肪では 24 時間に、他の組織では 6 時間であり、いずれの組織においてもその後減少した。雌ラットでは、白色脂肪においては投与 24 時間後に、他の組織では 6 時間後に C_{max} に達し、その後経時的に低下した。

反復投与群では血漿、血液、下垂体、肝臓、脾臓、腸間膜リンパ節、骨髄、胃及び小腸では投与 1 時間後に、白色脂肪では 24 時間後に、その他の組織では 6 時間後に C_{max} に達し、その後経時的に低下した。

臓器・組織内の残留放射能濃度は、いずれの投与群でも肝臓で高く、単回投与群では雄で 1 時間後、雌で 6 時間後に C_{max} (雄 : 0.82 µg/g、雌 : 0.39 µg/g) に達した後、経時的に減少した。反復投与群でも投与 1 時間後に C_{max} (0.67 µg/g) に達した後、経時的に低下した。(参照 4)

(8) 体内分布②

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、[phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量で単回経口投与し、体内分布について検討された。

臓器・組織内の残留放射能濃度は、いずれの投与群でも消化管、脂肪及び肝臓で高く、投与 24 時間後に雄で 0.181 µg/g、0.126 µg/g 及び 0.097 µg/g、雌で 0.294 µg/g、0.211 µg/g 及び 0.107 µg/g、168 時間後に雄で 0.003 µg/g、0.011 µg/g 及

び 0.014 µg/g、雌で 0.003 µg/g、0.006 µg/g 及び 0.012 µg/g であった。(参照 4)

(9) 代謝物同定・定量①

Tif: RAI f (SPF)ラット (尿・糞中代謝試験：一群雌 6 匹、胆汁中排泄試験：一群雌 4 匹) に[phe-¹⁴C]フルアジナムを高用量で単回経口投与し、投与後 2 日間までに採取した糞、尿及び胆汁における代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中からフルアジナム (10.3%TAR)、代謝物 C (1%TAR)、D (4%TAR) 及び E (6%TAR) が、また、E のシステイン-硫酸抱合体である J (2%TAR) が同定された。

また、胆汁中から D のメルカプトール酸抱合体である H (3%TAR)、E のグルクロン酸抱合体である I (1%TAR)、D の硫酸抱合体である G (1%TAR)、遊離体である E (1%TAR) などが同定された。

フルアジナムの主要代謝経路は、ニトロ基の還元 (C、D 及び E) とそれに続く抱合化及びフルアジナムのシステイン抱合とそれに続くニトロ基の還元と考えられた。(参照 7)

(10) 代謝物同定・定量②

[phe-¹⁴C]フルアジナムを用いた排泄試験[1.(4)]で得られた SD ラットの投与後 48 時間までの糞及び尿、[phe-¹⁴C]フルアジナムを用いた胆汁中排泄試験[1.(6)]で得られた SD ラットの投与後 48 時間までの高用量群における糞、尿及び胆汁、また、胆管カニューレを施した SD ラット (一群雌雄:不明) に[phe-¹⁴C]フルアジナム及び[pyr-¹⁴C]フルアジナムを高用量で投与後 48 時間までの糞、尿及び胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

低用量群で単回経口投与後の糞中代謝物として親化合物 (雄：7.6%TAR、雌：2.1%TAR)、D (雄：3.3%TAR、雌：4.4%TAR) 及び E (雄：4.5%TAR、雌：4.6%TAR) が同定された。尿中からの代謝物は得られなかった。高用量群では親化合物が主要成分として同定され (雄：45.1%TAR、雌：54.9%TAR)、他に D (雄：5.0%TAR、雌：10.2%TAR) 及び E (雄：3.4%TAR、雌：3.1%TAR) が同定された。尿中からは E 及び H が同定されたが、いずれも 0.2%TAR 未満であった。

反復投与群でも糞中からは親化合物が主要成分として同定され (雄：27.5%TAR、雌：36.8%TAR)、他に D (雄：4.6%TAR、雌：3.5%TAR) 及び E (雄：1.7%TAR、雌：1.0%TAR) が同定された。尿中からは E 及び H が同定されたが、いずれも 0.4%TAR 未満であった。

胆汁中排泄試験から得られた試料でも同様の傾向が認められ、糞中からは親化合物 (雄：24.9~27.6%TAR、雌：35.6~45.4%TAR、) が主要成分として同定され、他に D (雄：3.6~4.1%TAR、雌：5.1~5.7%TAR) 及び E (雄：2.5~3.7%TAR、雌：3.4~7.5%TAR) が同定された。尿中からは E、H 及び I が同定されたが、

いずれも 2.0%TAR 未満であった。胆汁からは H (雄：3.1~3.8%TAR、雌：0.9~2.7%TAR) 及び I (雄：1.5~4.0%TAR、雌：2.1~2.9%TAR) が同定された。標識位置による差は認められなかった。

フルアジナムの主要代謝経路は、ニトロ基の還元 (D、E) とそれに続くグルクロン酸抱合化 (I) と考えられた。また、フルアジナムのメルカプツール酸抱合体 (H) やシステイン抱合体 (J) が検出されたことから、GSH 抱合化反応も起こっていることが推察された。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) いんげん (幼植物)

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

試験開始 2 日後に根部に 40.3~46.8%TAR、根部メタノール洗浄液中に 24.1~30.4%TAR、茎葉部に 1%TAR 超、水耕液中に 14.5~17.1%TAR の放射能が認められた。試験開始 4 日後には根部に 33.5~40.0%TAR、根部メタノール洗浄液中に 22.7~28.9%TAR、茎葉部に 1.28~1.83%TAR、水耕液中に 14.4~22.8%TAR の放射能が認められた。葉面処理区において、洗浄後の葉部では、親化合物、B 及び C とも経時的変化はほとんどなく、親化合物は総残留放射能 (TRR) の 0.1~0.5%、B 及び C は 0.1%TRR 未満であった。水耕根部処理の表面洗浄後の根部では、処理直後に親化合物は 0.7~5.5%TRR 検出された。処理 4 日後では 0.6~1.0%TRR であった。代謝物 B 及び C は、試験期間を通して 1.5%TRR 未満、C は 1.6~3.7%TRR 検出された。根部から茎葉部への移行は少なかった。主要代謝物はフェニル環 2 位のニトロ基が還元された C 及びフェニル環 3 位の塩素原子が水酸基に置換された B であった。(参照 2)

(2) いんげん (成熟植物)

いんげん (品種：サツキミドリ 2 号) の成熟植物の莢・葉面に [phe-¹⁴C]フルアジナムまたは [pyr-¹⁴C]フルアジナムを 1 ポット (成熟植物 1 本) 当たり 2.3 mg で処理し、いんげん (成熟植物) における植物体内運命試験が実施された。

葉面処理区における総残留放射能濃度は、収穫期 (35~42 日後) の子実で 0.06~0.20 mg/kg であった。その大半は処理茎葉及び処理莢に残留し、無処理茎葉及び根部における総残留放射能はそれぞれ 0.2%TRR 以下であった。植物全体に、親化合物は、処理直後で 96.6~96.7%TRR、35~42 日後で 78.4~89.9%TRR が残存した。収穫期の植物体から 0.06~2.0%TAR が検出された。幼植物同様に

主要代謝物は B 及び C であった。いんげんでは処理部位から他の部位への移行が少なく、代謝物 B 及び C は、いずれも 1%TRR 以下であった。

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

(3) ぶどう①

野外栽培のぶどう(品種: Carignans)に[phe-¹⁴C]フルアジナムまたは[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 1 kg ai/ha の割合で 3 回散布し、ぶどうにおける植物体内運命試験が実施された。

収穫期(処理 21 日後)のぶどう果実全体の放射能濃度は 1.24~1.56 mg/kg であり、果肉中(果皮を含む種子以外の部分)に 99.4~99.5%TRR が分布した。主要成分として、親化合物が 23.4~37.7%TRR (0.30~0.61 mg/kg)、未同定極性代謝物が 13.4~19.0%TRR (0.22~0.25 mg/kg) 検出された。その他、極性代謝物が 4.6~8.9%TRR (0.06~0.14 mg/kg) 検出された。(参照 2)

(4) ぶどう②

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

果実中から同定された主要成分として、親化合物がカリフォルニアグレープエンペラーで 28.0%TRR、巨峰で 37.9%TRR、C がカリフォルニアグレープエンペラーで 12.3%TRR、巨峰で 17.2%TRR 検出された。[2. (3)]で認められた未同定極性代謝物は C であると推察された。(参照 2)

(5) ぶどう③

野外栽培のぶどう(品種: Pinot Noir)に[phe-¹⁴C]フルアジナムまたは[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 750 g ai/ha の用量で、ビニールシートで覆った木に散布瓶を用いて各植物体に収穫 106 日前(開花後花びらが 80%散った時期)及び収穫 71 日前(結実期)に 2 回処理し、ぶどうにおける植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実中の総残留放射能は、両標識体処理区ともに 1.7 mg/kg であった。これらのヘキサン抽出画分からは、親化合物のみが検出され、[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.36 mg/kg、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.19 mg/kg であった。また、酢酸エチル画分からは K が検出され、[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.060 mg/kg、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.065 mg/kg であった。さらに水相からは[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.22 mg/kg、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処

理区で 0.15 mg/kg の残留放射能が検出された。そのうち[phe-¹⁴C]フルアジナム処理群で 0.026 mg/kg、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.026 mg/kg の残留放射能が糖に組込まれていた。

ぶどうにおけるフルアジナムの推定代謝経路は、フェニル環 2 位のニトロ基が還元された C 及びシステインによるフェニル基塩素の置換とそれに続くグルコースの結合による K の生成と推定された。(参照 2)

(6) ばれいしょ

ばれいしょ (品種 : Kennebec) に[phe-¹⁴C]フルアジナムを 505 g ai/ha の用量で、あるいは[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 430 g ai/ha の用量で、9~14 日間隔で 4 回茎葉処理し、ばれいしょにおける植物体内運命試験が実施された。

最終処理 6 または 7 日後の塊茎中の総残留放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.01 mg/kg、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で 0.025 mg/kg であり、茎葉から塊茎への移行は少量であった。塊茎中放射能の 30.8~46.7%TRR が抽出可能であり、そのうち結合性残留物が 47.5~54.7%TRR を占めた。抽出性画分には 35.7~46.7%TRR の残留放射能が分布し、そのうち親化合物が 2.3~5.9%TRR (0.0003~0.0015 mg/kg)、K が 2.2~2.7%TRR (0.0002~0.0007 mg/kg)、D が 1.4~3.1%TRR (0.0002~0.0008 mg/kg)、L が 0.6~0.9%TRR (0.0001 mg/kg) 検出された。

ばれいしょにおけるフルアジナムの推定代謝経路は、フェニル環 6 位のニトロ基が還元された D の生成、システインによるフェニル基塩素の置換とそれに続くグルコースの結合による K の生成と推定された。K や D は、フェニル環の開裂による L の生成、あるいはピリジン環の開裂を経て生体成分に取り込まれると推定された。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フルアジナムまたは[pyr-¹⁴C]フルアジナムを、それぞれ砂壤土 (英国 Berkshire、土壌 I) または壤質砂土 (英国 Surrey、土壌 II) に 1 kg ai/ha または 5 kg ai/ha となるように処理後、10°C または 20°C、暗所で 361 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

20°C の条件下において検出された放射能は、処理直後で 90%TAR であったが、徐々に減少した。抽出残渣は、処理 361 日後に土壌 I 及び土壌 II でそれぞれ 41.4~42.2%TAR 及び 26.1~27.9%TAR にまで増加した。分解物 M (¹⁴CO₂) は、処理 361 日後までに 1.8~6.1%TAR 検出された。推定半減期は、1 kg ai/ha 処理区で 20°C の条件下では、土壌 I で 48 日、土壌 II で 165 日であった。土壌 I の 1 kg ai/ha 処理区で 10°C の条件下では、推定半減期は 60 日、5 kg ai/ha 処理区の 20°C の条件下においては 72 日であった。主要分解物は B、C 及び E であった。

Bは30日後に最大11.4%TARに達し、180日後には5%TARに減少した。Cは90日後に2.5%TAR生成し、180日後に0.8%TARに減少した。Eは14日後に1.9%TAR生成し、180日後に0.1%TARに減少した。(参照2)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フルアジナムまたは[pyr-¹⁴C]フルアジナムを、それぞれ砂壤土(英国 Berkshire、土壌 I) または壤質砂土(英国 Surrey、土壌 II) に 1 kg ai/ha または 5 kg ai/ha となるように処理後、20°C、暗所で 361 日間、湛水条件でインキュベート、あるいは好氣的条件下で 30 日間インキュベート後に湛水条件に変更し、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

表層水中の放射能は試験期間を通じて 5%TAR 以下であった。検出された放射能は、処理直後では約 90%TAR 認められたが、徐々に減少した。抽出残渣は処理 90 日後に 41.6~46.9%TAR にまで増加した。M は処理 361 日後に 0.2~0.8%TAR 検出された。推定半減期は非常に速く、4 日であった。分解物は B、C 及び E が同定された。B は 60 日後に 11%TAR 生成し、180 日後に 3.8%TAR に減少した。C は 14 日後に 31.2%TAR 生成し、90 日後に 1.5%TAR に減少した。E は 90 日後に 12.0%TAR 生成した。好氣的条件下で 30 日間インキュベーション後に湛水条件に変更した場合、180 日後に抽出残渣が約 60%TAR に達し、M は 1.3~2.0%TAR 検出された。(参照 2)

(3) 土壌吸着試験

フルアジナムの土壌吸着試験が 2 種類の国内土壌(埴壤土: 栃木、シルト質埴壤土: 宮崎) または 3 種類の米国土壌(埴壤土: Hatzenbeler、シルト質埴壤土: Oregon、砂壤土: Dock Road) を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 20.9~123、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 950~2,710 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

pH 5 ではほとんど加水分解されなかった。pH 7 及び 9 では加水分解が起り、推定半減期はそれぞれ 42 日と 5.6 日であった。加水分解物として F が同定された。pH 7 では F は 28 日後に 34%TAR に達し、pH 9 では 81~84%TAR に達した。(参照 2)

(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

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

フルアジナムの推定半減期は pH 5 で 2 日、pH 6 で 2 日、pH 9 で 3 日であった。pH 9 ではフルアジナムはイオン化し、加水分解が起こった。主要分解物は F であった。pH 5 及び蒸留水中では F の生成量は 6%TAR 以下で、未同定極性物質が大半を占めた。pH 9 における F の生成量は、30 日後に 46%TAR に達した。（参照 2）

(3) 水中光分解試験（自然水）

フルアジナムを滅菌自然水（pH 7.82、河川水：利根川、茨城県）に 0.05 mg/L の用量で添加し、25℃でキセノンアークランプ光（光強度：27.5 W/m² [測定波長：300~400 nm]、光強度：282 W/m² [測定波長：300~800 nm]）を 120 時間照射し、水中光分解試験が実施された。

滅菌河川水中のフルアジナムの推定半減期は 18.1 時間、暗所対照区の推定半減期は 136 時間であった。東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると 64.0 時間であった。（参照 2）

(4) 水中光分解試験（自然水）

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

フルアジナムの推定半減期は 1.45 日と推定された。東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると 0.38 日であった。主要分解物は光照射区、暗所対照区の両方において F であった。F は試験開始 2 日後に約 26%TAR に達し、15 日後には 5.3~10.3%TAR に減衰した。M は約 18%TAR 発生した。（参照 2）

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土（茨城）、洪積・埴壤土（和歌山）及び沖積・砂壤土（滋賀）を用い、フルアジナム、B 及び E を分析対象化合物とした畑地状態における土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は表 3 に示されている。（参照 2）

表3 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度	土壌	フルアジナム	フルアジナム+分解物
容器内試験	3 µg/g 土壌 ¹⁾	火山灰・埴壤土	約 6 日	約 7 日
		沖積・砂壤土	約 11 日	約 12 日
圃場試験	1 kg ai/ha ²⁾	火山灰・埴壤土	約 33 日	約 39 日
		洪積・埴壤土	約 62 日	約 62 日
	2 kg ai/ha ³⁾	火山灰・埴壤土	約 27 日	約 32 日
		沖積・砂壤土	約 6 日	約 6 日

1) : 純品、2) : 50%水和剤、3) : 0.5%粉剤

6. 作物残留試験

フルアジナムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。フルアジナムの最高値は、もも（果皮）を除くと、最終散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 10.4 mg/kg であった。（参照 2）

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 4 に示されている。（参照 2）

表4 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	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	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄:3 雌:3	0、10、20、40、80、160、320 (腹腔内)	雄:160 雌:80	雄:320 雌:160	体温低下、死亡
	脳波	日本白色種ウサギ	雄:3	0.1、0.5、1、2 (静脈内)	0.5	1	脳波振幅の低下、死亡
	体温	日本白色種ウサギ	雄:3	0、0.25、0.5、1、2 (静脈内)	2	—	影響なし
呼吸・循環器系		日本白色種ウサギ	雄:3	0.1、0.2、0.5、1、2 (静脈内)	—	0.1	血圧上昇、心拍数減少、呼吸亢進
自律神経系	瞳孔	日本白色種ウサギ	雄:3	0、0.25、0.5、1 (静脈内)	1	—	影響なし
消化器系 (小腸輸送能)		ラット	雄:5	0、625、1,250、2,500、5,000 (皮下)	2,500	5,000	小腸輸送能抑制作用
前頸骨筋収縮		日本白色種ウサギ	雄:3	0.2、0.5、1、2 (静脈内)	1	2	2 mg/kg 体重投与群で死亡
血	溶血性	日本白色	雄:1	0、10 ⁵ 、5×10 ⁵ 、10 ⁴ 、	5×10 ⁴ g/mL	10 ³ g/mL	溶血

液系		種ウサギ		5×10 ⁴ 、10 ³ g/mL (<i>in vitro</i>)		
----	--	------	--	--	--	--

－：作用量または無作用量が設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルアジナム、代謝物及び原体混在物を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表5に示されている。(参照2)

表5 急性毒性試験概要

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
原体	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	立毛、下痢 死亡例なし
	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	運動能低下、円背位、立毛等 死亡例は雌雄各1例
	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各5匹	4,500	4,100	立毛、円背位、異常歩行、嗜眠等 4,000 mg/kg 体重以上投与群雌雄で死亡
	経口 ²⁾	ICR マウス 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口 ²⁾	ICR マウス 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	運動能低下 死亡例なし
	経口 ³⁾	ビーグル犬 雌雄各1匹	>5,000	>5,000	嘔吐、腎皮質淡色化、腎表面に 浮腫、肝淡色化 死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各5匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	静脈内	SD ラット 雌雄各10匹	50	58	自発運動低下、呼吸数低下等 41.0 mg/kg 体重以上投与群雄、 51.2 mg/kg 体重以上投与群雌で 死亡
	静脈内	日本白色種 ウサギ 最低及び最高用量群では雌雄各1 匹、中間の2群では雌雄各4匹	73.5	63.1	自発運動低下、呼吸数低下等 69 mg/kg 体重以上投与群雄、58 mg/kg 体重以上投与群雌で死亡
	静脈内	SD ラット 雌雄各10匹	2.06	2.00	自発運動低下、呼吸数低下等 1.82 mg/kg 体重以上投与群雌雄 で死亡
経口	Hartley モルモット 雄6匹	>5,000	-	身悶え等 1例死亡	

	経口	NZW ウサギ 雌 4 匹		568	下痢等 40 mg/kg 体重以上投与群で死亡
	吸入 (全身)	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動低下、被毛及び鼻吻の 汚れ、呼吸数減少、眼球白濁、 低体重等 0.46 mg/L 以上投与群雌雄で死 亡
			0.46	0.48	
代謝物 B	経口 ¹⁾	CFLP ラット 雌雄各 5 匹	349	317	立毛、円背位、四肢蒼白等 250 mg/kg 体重以上投与群雌、 400 mg/kg 体重以上投与群雄で 死亡
代謝物 C	経口 ¹⁾	CFLP ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛 死亡例なし
代謝物 F	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,890	4,490	軟便、流涎、自発運動量低下、 腹臥位等 3,410 mg/kg 体重以上投与群雌 雄で死亡
代謝物 K	経口 ³⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	粗毛 死亡例なし
混在物 6	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、異常行動、異常歩行、下 痢等 4,000 mg/kg 体重以上投与群雌 雄で死亡

溶媒として、1) は 1%MC 水溶液、2) はコーン油、3) は 0.5%CMC-Na 水溶液を用いた。

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経口（0、50、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による影響は神経学的検査を含むいずれの項目にも認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 2）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施された。フルアジナムはウサギの皮膚に対して軽微から軽度の刺激性、眼粘膜に対して強い刺激性を示した。（参照 2）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。検体純度 98.5%フルアジナムを用いた試験では弱い皮膚感作性を示した。また、検体純度 95.3%のフルアジナム工業原体では陽性（中等度）を示し、検体純度 99.7%フルアジナムを用いた試験でも同様な傾向が認められた。検体純度 96.7%フルアジナムを用いた試験では陽性、検体純度 99.7%フルアジナムを用いた試験では陰性を示した。（参照 2、5）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

本試験において、500 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制傾向等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：3.8 mg/kg 体重/日、雌：4.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 6 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制傾向・食餌効率の低下傾向・慢性盲腸炎・軽度の貧血・肝比重量¹増加・小葉中心性肝細胞肥大、小肉芽腫	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制傾向・食餌効率の低下傾向・慢性盲腸炎・肺絶対及び比重量増加・子宮絶対及び比重量増加・慢性肺炎の増加
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、100 及び 1,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1,000 ppm 投与群雌雄で肝絶対重量増加、雌で腎絶対重量増加が認められた。1、10 及び 100 ppm 投与群雄で認められた軽度な肝絶対重量増加、並びに 10 及び 100 ppm 投与群雌で認められた軽度な腎絶対重量増加は、用量相関性がないこと、対応する臓器に病理組織学的所見が観察されないことから投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群雌雄で肝絶対重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：14.4 mg/kg 体重/日、雌：15.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群雌雄でタペタムの灰色色斑、肝絶対及び比重量増加、肝胆管増生、雌で ALP 増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2~4）

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

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

本試験において、2,000 ppm投与群雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、1,000 ppm以上投与群雌で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められたことから、無毒性量は雄で1,000 ppm（74 mg/kg 体重/日）、雌で1,000 ppm（89 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照2）

(5) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた経皮（原体：0、10、100及び1,000 mg/kg 体重/日）投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表7に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で紅斑及び皮膚炎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2、5）

表7 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各6匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、10及び50 mg/kg 体重/日）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表8に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄でWBC及びNeu増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2~5）

表8 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	・流涎、食餌効率低下 ・PVC、Hb及びRBC減少 ・ALP増加	・流涎、食餌効率低下 ・PVC、Hb及びRBC減少 ・ALP増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・鼻乾 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・低体重
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 及び Neu 増加 ・胃から大腸の内容物液状化の程度及び頻度の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 及び Neu 増加 ・胃から大腸の内容物液状化の程度及び頻度の増加 ・鼻乾、骨髓球/赤芽球比増加
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、100 及び 1,000 ppm）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。

各投与群で認められた毒性所見及び甲状腺での腫瘍性病変は表 9 及び 10 に示されている。

各投与群に Cre 増加、クロール及びカルシウム減少が認められたが、いずれも軽度であり、用量依存性の変化でないことから投与による影響とは考えなかった。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群雄でろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞腺癌が増加傾向を示した。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群雌雄で軽度貧血等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.38 mg/kg 体重/日、雌：0.47 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2~5）

表 9 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛淡黄色着色 ・摂餌量減少、食餌効率低下 ・体重増加抑制 ・T. Chol 増加 ・肝比重量増加 ・肺炎、肺胞上皮の立方上皮化生 ・好酸性肝細胞、小葉中心性肝細胞淡明化・空胞化（脂肪） ・胆管過形成、胆管周囲炎 ・WBC、Neu 及び Lym 減少 ・甲状腺比重量増加 ・小葉中心性類洞拡張 ・膵外分泌腺萎縮 ・精巣萎縮・精子肉芽腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛淡黄色着色 ・摂餌量減少、食餌効率低下 ・体重増加抑制 ・T. Chol 増加 ・肝比重量増加 ・肺炎、肺胞上皮の立方上皮化生 ・好酸性肝細胞、小葉中心性肝細胞淡明化・空胞化（脂肪） ・胆管過形成、胆管周囲炎 ・脱毛 ・リンパ節洞組織球症 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・膵腺房細胞空胞化（脂肪） ・副腎皮質出血・変性
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・軽度貧血（PCV、Hb、RBC、MCHC 及び MCV 減少） 	<ul style="list-style-type: none"> ・軽度貧血（PCV、Hb、RBC、MCHC 及び MCV 減少） ・胆管周囲炎 ・小葉中心性類洞拡張 ・膵外分泌腺萎縮
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 10 甲状腺での腫瘍性病変

性別 投与群 (ppm)	雄					雌				
	0	1	10	100	1,000	0	1	10	100	1,000
所見										
ろ胞細胞腺腫 (B)	4/60	2/36	4/40	4/37	7/60	1/60	0/25	0/27	0/32	2/60
ろ胞細胞腺癌 (M)	0/60	0/36	0/40	1/37	3/60	0/60	0/25	0/27	1/32	0/60
嚢胞状ろ胞細胞腺腫 (B)	0/60	1/36	1/40	0/37	1/60	0/60	0/25	0/27	0/32	0/60
ろ胞上皮細胞腫瘍合計	4/60	3/36	5/40	5/37	11/60*	1/60	0/25	0/27	1/32	2/60
傍ろ胞細胞腺癌 (M)	5/60	6/36	2/40	5/37	3/60	4/60	4/25	2/27	2/32	4/60

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

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

(3) 2年間慢性毒性試験 (ラット)

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

本試験において、100 ppm 投与群雄で精巣・精巣上体比重量増加及び精巣萎縮、雌で貧血 (Ht、Hb、MCHC 及び RBC 減少) 及び肝比重量増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 1.9 mg/kg 体重/日、雌 : 2.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(4) 2年間発がん性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、10、100 及び 1,000 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見及び肝臓での腫瘍性病変は表 11 及び 12 に示されている。

1 及び 10 ppm 投与群雌雄で肝褐色色素沈着大食細胞が認められたが、用量依存性がないことから投与の影響とは考えられなかった。1,000 ppm 投与群雄で、良性肝細胞腫瘍の増加が認められた。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群雌雄で肝褐色色素沈着大食細胞等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄 : 1.12 mg/kg 体重/日、雌 : 1.16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~5)

表 11 2 年間発がん性併合試験 (マウス) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝表面粗造、肝結節増加、肝色調淡明、小葉構造明瞭化、肝肉芽腫形成、肝比重量増加 好塩基性・好酸性肝細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝表面粗造、肝結節増加、肝色調淡明、小葉構造明瞭化、肝肉芽腫形成

100 ppm 以上	・肝褐色色素沈着大食細胞	・肝褐色色素沈着大食細胞 ・肝比重量増加
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 12 肝臓での腫瘍性病変

性別 暴露濃度 (ppm) 所見	雄					雌				
	0	1	10	100	1,000	0	1	10	100	1,000
肝細胞腺腫 (B)	7/64	6/35	4/29	2/32	9/29	1/43	0/21	0/19	0/19	0/25
肝細胞腺癌 (M)	13/64	5/35	1/29	4/32	9/29	1/43	1/21	1/19	0/19	0/25
肝細胞腫瘍合計	20/64	11/35	5/29	6/32	18/29**	2/43	1/21	1/19	0/19	0/25

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

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

(5) 2年間発がん性試験 (マウス) ②

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

各投与群で認められた毒性所見及び肝臓での腫瘍性病変は表 13 及び 14 に示されている。

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

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雌雄で肝細胞肥大/空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 126 mg/kg 体重/日、雌 : 162 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 2)

表 13 2 年間発がん性併合試験 (マウス) ②で認められた毒性所見

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

表 14 肝臓での腫瘍性病変

性別 暴露濃度 (ppm) 所見	雄				雌			
	0	1,000	3,000	7,000	0	1,000	3,000	7,000
肝細胞腺腫 (B)	6/50	13/50	22/50**	16/50**	1/50	0/50	3/50	3/50
肝細胞腺癌 (M)	1/50	2/50	3/50	4/50	0/50	0/50	1/50	0/50
肝細胞腫瘍合計	7/50	15/50*	25/50**	20/50**	1/50	0/50	4/50	3/50

担肝細胞腫瘍動物数	7/50	15/50*	23/50**	18/50**	1/50	0/50	4/50	3/50
-----------	------	--------	---------	---------	------	------	------	------

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

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

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

本試験において、親動物では 500 ppm 投与群 P 及び F₁ の雌雄で肝絶対及び比重量増加、100 ppm 以上投与群 P 及び F₁ の雌雄で体重増加抑制、児動物では 500 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は親動物の雌雄とも 20 ppm (P 雄 : 1.49 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.71 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1.93 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 2.19 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 7.26 mg/kg 体重/日、P 雌 : 8.43 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 9.67 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 10.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、5)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で泌尿生殖器の汚染、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では 250 mg/kg 体重/日投与群で低頻度の外表異常 (小胎児、唇裂、顔面裂、上顎裂及び変形口蓋等)、低頻度の横隔膜ヘルニア、50 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重及び胎盤絶対重量減少が認められたことから、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。催奇形性は認められなかった。(参照 2、5)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

本試験において、母動物では 12 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、4 mg/kg 体重/日以上投与群で流産、摂餌量減少、肝変色または退色、肺に感染または胸腔内液体貯留、胎児では 12 mg/kg 体重/日投与群で全胎児死亡及び着床後胚・胎児死亡率の増加、4 mg/kg 体重/日以上投与群で着床後胚死亡率の増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 2 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 2)

(4) 発達神経毒性試験 (ラット)

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

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

1 3. 遺伝毒性試験

フルアジナム (原体) について細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫化細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来株化細胞を用いた染色体異常試験、ヒト線維芽細胞及びラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスター及び ICR マウスを用いた小核試験がそれぞれ実施された。代謝物 B、C、F、K 及び原体混在物 6 について細菌を用いた復帰突然変異試験、BDF1 マウスを用いた小核試験、SD ラット肝細胞を用いた UDS 試験がそれぞれ実施された。

結果は表 15 及び 16 に示されている。高濃度域で生育阻害が見られたが、いずれの試験においても結果は陰性であったことから、フルアジナムに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2~5)

表 15 遺伝毒性試験概要

試験		対象	投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	0.003~0.3 µg/disc (-S9) 0.3~30 µg/disc (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	0.0625~2 µg/plate (-S9) 3.13~100 µg/plate (+S9)	陰性*
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.6~250 µg/plate (-S9) 31.3~500 µg/plate (+S9)	
	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> /pKM 101 株)	①0.015~50 µg/plate (+/-S9) ②0.005~50 µg/plate (+/-S9)	陰性*
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	0.0313~1 µg/plate (-S9) 3.13~100 µg/plate (+S9)	陰性*

		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.6~250 µg/plate (-S9) 31.3~500 µg/plate (+S9)	
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫培養細胞 (L5178Y/TK ^{+/+})	①0.05~5 µg/mL (-S9) ②0.005~0.5 µg/mL (-S9) ①0.5~20 µg/mL (+S9) ②0.5~10 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫培養細胞 (L5178Y/TK ^{+/+})	①0.3~3 µg/mL (-S9) ②0.5~5 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (CHL)	1~4 µg/mL (-S9) 2.38~9.5 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト線維芽細胞	16~2,000 ng/mL	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.05~6.25 ng/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	チャイニーズハムスター 雌雄各 3 匹 (骨髓細胞)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (1 日 1 回×2 経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス 雌雄各 5 匹 (骨髓細胞)	①2,000 mg/kg 体重 ②500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (単回強制経口投与)	陰性

* : 高濃度域において生育阻害が認められた。

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

表 16 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	125~4,000 µg/plate (-S9) 156~5,000 µg/plate (+S9)	陰性
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	31.3~5,000 µg/plate (-S9) 313~5,000 µg/plate (+S9)	陰性

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

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 腫瘍性病変の機序について

①肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験 (マウス)

ICR マウス (一群雄 18 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100 及び 1,000 ppm) 投与による肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験が実施された。

本試験において、100 ppm 以上投与群で肝薬物代謝酵素誘導、1,000 ppm 投与群で細胞増殖活性を誘発する可能性が示唆されたが、活性酸素産生を示唆する所見は認められなかったことから、無毒性量は 10 ppm (1.38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。肝薬物代謝酵素誘導あるいは細胞増殖活性には閾値があることが認められた。(参照 2)

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

SD ラット (一群雄 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100 及び 3,000 ppm) 投与による甲状腺機能に関連する血清ホルモン、肝ミクロソーム UDP グルクロン酸転移酵素、甲状腺ろ胞上皮細胞増殖活性測定試験が実施された。

ロン酸転移酵素 (UDPGT)、甲状腺ろ胞上皮細胞増殖活性測定試験が実施された。

本試験において、フルアジナムは肝ミクロソーム UDPGT 活性を上昇させ、結果として T4 レベルが低くなって TSH レベルが上昇し、甲状腺の細胞増殖促進及びろ胞上皮細胞肥大を引き起こすと考えられた。UDPGT 活性は用量相関性に上昇した。50 ppm (3.58 mg/kg 体重/日) 投与群では他のパラメータに有意な変化が認められなかったため、T4/TSH レベル及び甲状腺の細胞増殖活性には閾値があると考えられた。(参照 2)

③まとめ

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、腫瘍性変化として 1,000 ppm 投与群雄でろ胞細胞腺腫とろ胞細胞腺癌が増加傾向を示したが、遺伝毒性試験の結果、フルアジナムが遺伝毒性を示さなかったこと、及び上記①、②の結果、これらの腫瘍性病変の発生機序は非遺伝メカニズムであり、閾値が設定できると考えられた。

(2) 原体混在物 9 種類の中枢神経毒性確認試験 (マウス)

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用いた強制単回経口 (原体 : 5~200 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与による原体混在物 9 種類の中枢神経毒性確認試験が実施された。

本試験において、9 種類の原体混在物のうち、原体混在物 5 を除く 8 種類の原体混在物では、50 mg/kg 体重以上投与群で異常所見は認められなかった。原体混在物 5 では 5 mg/kg 体重投与群で投与 24 時間後に体重低下、後肢麻痺を伴う症状が見られ、瀕死状態となったため切迫と殺された。剖検後の検査で脳重量増加、浮腫が見られ、病理組織学的検査では脳に白質空胞化が認められたことから、フルアジナム原体投与による中枢神経系白質空胞化は原体混在物 5 によるものと考えられた。(参照 2、4)

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

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用いた強制単回経口 (原体 : 2.5 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%CMC-Na 水溶液) 投与による原体混在物 5 の脳及び眼に対する影響確認試験が実施された。

本試験において、脳の白質空胞化の程度及び頻度は 3 週齢から 10 週齢の間で若干増加したが、それ以降はほとんど変化が認められなかった。また、視神経の空胞化は脳の白質空胞化より軽度であった。(参照 2、4)

(4) 原体混在物 5 のマウス及びラットにおける脳の白質空胞化発現の感受性差確認試験 - 動物種差による感受性差

ICR マウス及びSD ラット（一群雌 7 匹）を用いた 14 日間反復強制経口（原体：0.5 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与による原体混在物 5 の脳の白質空胞化発現の感受性差確認試験（動物種差による感受性差）が実施された。

本試験において、原体混在物 5 による脳の白質空胞化に関するマウス及びラットの感受性差は同等であることが認められた。（参照 2、4）

（5）原体混在物 5 のマウス及びラットにおける脳の白質空胞化発現の感受性差確認試験 - 動物種差、年齢差による感受性差

ICR マウス及びSD ラット（一群雌 5 匹）を用いた 14 日間反復強制経口（原体：0.5 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与による原体混在物 5 の脳の白質空胞化発現の感受性差確認試験（動物種差、年齢差による感受性差）が実施された。

本試験において、原体混在物 5 による脳の白質空胞化に関するマウス及びラットの感受性差は同等であり、マウス及びラットともに 3 週齢よりも 10 週齢の方が、感受性が若干高かった。（参照 2、4）

（6）原体混在物 5 のマウス、ラット及びイヌにおける神経毒性感受性比較

ICR マウス（一群雄 5 匹）、SD ラット（一群雄 5 匹）及びビーグル犬（一群雄 3 匹）を用いた 3 日間反復強制経口（原体：2.0 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与による原体混在物 5 のマウス、ラット及びイヌにおける神経毒性感受性比較が検討された。

本試験において、原体混在物 5 による神経毒性に関するマウス、ラット及びイヌの感受性差は同等であることが認められた。（参照 2）

（7）原体混在物 5 を用いた毒性試験

原体混在物 5 によるラット、マウス及びイヌを用いた 1~2 年の慢性毒性試験が実施された。処理された動物の中樞神経白質に空胞化が認められた。中枢神経系白質空胞化は短期間の試験（1 ヶ月~90 日）でも認められ、動物種間での明確な種差及び性差は認められなかった。また、中枢神経系白質空胞化は回復性のあるものであった。

流通しているフルアジナムに含まれる原体混在物 5 の含有規格値は 0.1%*であり、原体混在物 5 の無毒性量は、0.02 mg/kg 体重/日であるため、フルアジナムの中樞神経系白質空胞化所見に基づく無毒性量は 20 mg/kg 体重/日であると判断された。（参照 3）

*：カナダにおける原体混在物 5 の含有規格値は 0.1%であるが、我が国では 0.3%未満である。

(8) 脳及び眼への原体混在物 5 による影響試験

マウス (3、5、8、10、12、16、20 及び 24 週齢) を用いた脳及び眼への原体混在物 5 による影響試験を行った結果、視神経の空胞化が 3 週齢を除いた全ての世代で認められたが、脳への影響と比較すると弱い影響であった。(参照 4)

(9) 4 日間または 28 日間中枢神経毒性確認試験及び 56 日間回復性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、7,000 及び 20,000 ppm) 投与による 4 日間または 28 日間中枢神経毒性確認試験及び 56 日間回復試験が実施された。

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

(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

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

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、フルアジナムは速やかに吸収、排泄された。主要排泄経路は胆汁を介した糞中であつた。体内では主に消化管、脂肪、肝に分布した。糞中から親化合物の他、代謝物 E、C、D 及びそれらの抱合体が検出された。ラットにおける主要代謝経路は、ニトロ基の還元とそれに続く抱合化及びフルアジナムのシステイン抱合とそれに続くニトロ基の還元などが考えられた。

いんげん、ぶどう及びばれいしょを用いた植物体内運命試験の結果、いんげんでは処理部位から他の部位への移行が少なく、代謝物として B 及び C が検出された。ぶどうでは、代謝物として K が収穫期の果実中から検出された。ばれいしょでは、代謝物として K 及び D が検出されたがいずれも 0.001 mg/kg 以下であつた。

野菜、果実、いも類等を用いて、フルアジナムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。フルアジナムの最高値は、もも（果皮）を除くと、最終散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 10.4 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、フルアジナムによる影響は、主に肝臓及び甲状腺に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。

発がん性試験において、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められた。発生機序として、ラットの甲状腺腫瘍については、本剤が肝臓のミクロソーム UDPGT 活性を上昇させ、結果として T4 レベルが低くなって TSH レベルが上昇し、甲状腺の細胞増殖促進及びろ胞上皮細胞の肥大を引き起こした結果と考えられた。マウスの肝細胞腫瘍については、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用と細胞増殖促進作用により増加したものと考えられた。これらの発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

マウスを用いた発がん性試験で、高用量群において中枢神経系白質空胞化が認められ、原体混在物 5 の作用によるものと考えられた。フルアジナムにおける原体混在物 5 の含有規格値は 0.3%未満であり、原体混在物 5 の無毒性量は 0.02 mg/kg 体重/日であるため、本剤の中枢神経系白質空胞化所見に基づく無毒性量は 6.67 mg/kg 体重/日であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルアジナム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 17 に示されている。

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 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.38 mg/kg 体重/日であつたが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の無毒性量は 1.9 mg/kg 体重/日、2 世代繁殖試験の無毒性量は 1.49 mg/kg 体重/日であつた。この差は用量設定の違いによるもので、ラッ

トにおける無毒性量は 1.9 mg/kg 体重/日と考えられ、一日摂取許容量(ADI)の根拠には、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日が妥当と考えられた。

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

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

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

表 17 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⁾			
			農薬抄録	米国	カナダ	豪州
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、2、10、50、500 ppm	雄：3.8 雌：4.3 雌雄：体重増加抑制傾向等	雄：3.8 雌：4.3 雄：肝絶対重量増加及び肝臓組織変化 雌：肺及び子宮絶対重量増加	雄：3.8 雌：4.3 雄：肝絶対重量増加及び肝臓組織変化 雌：肺及び子宮絶対重量増加	4.1 血漿たんぱく含量及び肺重量増加
		雄：0、0.15、0.77、3.8、38 雌：0、0.17、0.86、4.3、44				
	90日間亜急性神経毒性試験	0、1,000、2,000、3,000 ppm	雄：74 雌：－ 雄：体重増加抑制、摂餌量低下 雌：体重増加抑制、食餌効率低下 (神経毒性は認められない)			
		雄：0、74、149、233 雌：0、89、175、280				
	2年間慢性毒性／発がん性併合試験	0、1、10、100、1,000 ppm	雄：0.38 雌：0.47 雌雄：軽度貧血等 (甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍増加)	雄：0.38 雌：0.47 雌雄：軽度貧血等 (甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍増加)	雄：0.38 雌：0.47 雌雄：軽度貧血等 (甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍増加)	0.4 雌雄：軽度貧血等 (甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍増加)
雄：0、0.04、0.38、3.82、40 雌：0、0.05、0.47、4.87、53						
2年間慢性毒性試験	0、25、50、100 ppm	雄：1.9 雌：2.4 雄：精細・精巣上体比重量増加、精巣萎縮 雌：貧血、肝比重量増加	雄：1.9 雌：4.9 雄：精細・精巣上体比重量増加、精巣萎縮 雌：貧血、肝比重量増加	雄：1.9 雌：4.9 雄：精細・精巣上体比重量増加、精巣萎縮 雌：貧血、肝比重量増加		
	雄：0、1.0、1.9、3.9 雌：0、1.2、2.4、4.9					
2世代繁殖試験	0、20、100、500 ppm	親動物 P雄：1.49 P雌：1.71 F ₁ 雄：1.93 F ₁ 雌：2.19 児動物 P雄：7.26 P雌：8.43 F ₁ 雄：9.67 F ₁ 雌：10.6 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P雄：1.9 児動物 F ₁ 雌：10.6 発生毒性：8.4 親動物：肝細胞脂肪性変化 児動物：F ₁ 及びF ₂ 世代に体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P雄：1.9 児動物 F ₁ 雌：10.6 発生毒性：8.4 親動物：肝細胞脂肪性変化 児動物：F ₁ 及びF ₂ 世代に体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物：2 児動物：10 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 (繁殖能に対する影響は認められない)	
	P世代 雄：0、1.49、7.26、36.6 雌：0、1.71、8.43、42.1 F ₁ 世代 雄：0、1.93、9.67、47.3 雌：0、2.19、10.6、53.6					

	発生毒性試験	0、10、50、250	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重及び胎盤絶対重量の減少 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加及び泌尿生殖器の汚染 胎児：低体重及び胎盤重量の減少 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加及び泌尿生殖器の汚染 胎児：低体重及び胎盤重量の減少 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重及び胎盤重量の減少 (催奇形性は認められない)
	発達神経毒性試験	0、2、10、50	母動物及び子動物：2 母動物及び子動物：体重増加抑制 (発達神経毒性は認められない)			
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、1、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.13、1.23、14.4、135 雌：0、0.15、1.58、15.1、152	雄：14.4 雌：15.1 雌雄：肝絶対重量増加等			
	2年間発がん性試験①(低用量)	0、1、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.12、1.12、10.7、107 雌：0、0.11、1.16、11.7、117	雄：1.12 雌：1.16 雌雄：肝褐色色素沈着大食細胞等 (肝細胞腫瘍増加)	雄：1.1 雌：1.2 雄：肝臓の非腫瘍性病変の増加 雌：肝絶対重量の増加 (肝細胞腫瘍増加)	雄：1.1 雌：1.2 雄：肝臓の非腫瘍性病変の増加 雌：肝絶対重量の増加 (肝細胞腫瘍増加)	
	2年間発がん性試験②(高用量)	0、1,000、3,000、7,000 ppm 雄：0、126、377、964 雌：0、162、453、1,185	雄：－ 雌：－ 雌雄：肝細胞肥大/空胞化等 (肝細胞腫瘍増加)			
ウサギ	発生毒性試験	0、2、4、7、12	母動物：2 胎児：2 母動物：流産、摂餌量減少、肝変色または退色、肺の感染または胸腔内液体貯留 胎児：着床後胚死亡率の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：7 胎児：7 母動物：摂餌量減少、肝細胞肥大及び肝臓の変色 胎児：流産、全胎児死亡及び着床後死亡率の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：7 胎児：7 母動物：摂餌量減少、肝細胞肥大及び肝臓の変色 胎児：流産、全胎児死亡及び着床後死亡率の増加 (催奇形性は認められない)	
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、1、10、100、1,000	雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重量増加等

	1 年間慢性毒性試験	0、1、10、50	雄：1 雌：1 雌雄：WBC 及び Neu 増加等	雄：1 雌：1 雌雄：WBC 及び Neu 増加等	雄：1 雌：1 雌雄：WBC 及び Neu 増加等	雄：1 雌：1 雌雄：WBC 及び Neu 増加等
ADI (cRfd)			NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1.1 UF：100 cRfd：0.01	NOAEL：1.1 SF：1,000 ADI：0.001	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004
ADI (cRfd) 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	マウス 2 年間発がん性試験①	マウス 2 年間発がん性試験①	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 cRfd：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数
 -：無毒性量は設定できなかった。

1)：無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

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

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
RBC	赤血球数
PVC	血球容積
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	チロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP グルクロン酸転移酵素
WBC	白血球数

<別紙3：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)	剤 型	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
						親化合物		代謝分解物 C		代謝分解物 B		代謝分解物 F	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (種子) 1987年	2	500	水	2	58 64	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
いんげんま め (乾燥子実) 1986年	2	500	水	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
さやいんげ ん (さや) 1986年	2	500	水	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
らっかせい (乾燥子実) 2003/2004 年	1	1,000 株元処理	粉	1	41-45 61-63 75	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
あずき (乾燥子実) 1988年	2	500	水	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 1987/1988 年	2	1,500	水	4	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 1991年	2	50倍希 积液 種芋吹き 付け	水	1	84 92	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
		種芋瞬間 浸漬			84 92	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 1998年	2	3,000 全面土壌 混和	水	1	86 126	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 1988年	2	2,000 全面土壌 混和	粉	1	78 97	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
		0.5%種 芋湿粉衣			78 97	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 2003年	2	水和剤 (50%) 100倍種 芋浸漬 + 6,020 g ai/ha 植付前全 面散布後 土壌混和 + 500 g ai/ha 散布4回	水	6	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
やまのいも (塊根) 1995年	1	750	水	4	14	<0.01	<0.01						

てんさい (根部) 1992年	2	0.05 g ai/床土 1kg 育苗床土 壤混和	粉	1	185 192	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
てんさい (葉部) 1992年	2	0.05 g ai/床土 1kg 育苗床土 壤混和	粉	1	185 192	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
てんさい (根部) 1997年	2	0.05 g ai/床土 1kg 育苗床土 混和处理 1回 + 1,000 g ai/ha 株元散布 4回	粉 + 水	5	30	0.13	0.08						
てんさい (根部) 1999年	2	1,000 株元散布	水	4	42	0.14	0.09						
てんさい (根部) 2001年	2	15 g ai/m ² 苗床灌注 1回 + 1,000 g ai/ha 株元散布 4回	水	5	30 45	0.11 0.05	0.08 0.03	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
だいこん (根部) 2004年	2	2,000 全面土壤 混和	粉	1	53 54 60 61 68	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02		
だいこん (葉部) 2004年	2	2,000 全面土壤 混和	粉	1	53 54 60 61 68	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02		
だいこん (つまみ 菜) 2004年	2	2,000 全面土壤 混和	粉	1	7 8	<0.01 0.02	<0.01 0.02*	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02		
だいこん (間引き 菜) 2004年	2	2,000 全面土壤 混和	粉	1	14	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
かぶ (根部) 1987年	2	2,000 全面土壤 混和	粉	1	46 75	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
かぶ (葉部) 1987年	2	2,000 全面土壤 混和	粉	1	46 75	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
はくさい (茎葉) 2001年	2	2,500 全面散布 後土壤混 和	S C	1	48 71	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
はくさい	2	2,000	粉	1	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

(茎葉) 1987年		全面土壌 混和			95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
キャベツ (葉球) 2001年	2	2,500 全面散布 後土壌混 和	S C	1	69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					85	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
キャベツ (葉球) 2003年	2	2,500 全面散布 後土壌混 和	S C	1	60-62 67-69 74-76	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
キャベツ (葉球) 1987年	2	2,000 全面散布 後土壌混 和	粉	1	48 64	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
芽キャベツ (葉球) 1994年	2	2,000 全面土壌 混和	粉	1	93 147	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
チンゲンサ イ (茎葉) 1994年	2	2,000 全面土壌 混和	粉	1	26 44	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
カリフラワ ー (花蕾) 1990年	2	2,000 全面土壌 混和	粉	1	43 48	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ブロッコリ ー (花蕾) 1990年	2	2,000 全面土壌 混和	粉	1	41 65	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
なばな (茎葉) 1990年	2	2,000 全面土壌 混和	粉	1	60 75	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
のざわな (茎葉) 1990年	2	2,000 全面土壌 混和	粉	1	63 97	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
たかな (茎葉) 1992年 /1993年	1	1,500~ 2,000 全面土壌 混和	粉	1	67 74	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01						
ひろしまな (茎葉) 2002年	1	2,000 全面土壌 混和	粉	1	33 40 48	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
山形みどり な (茎葉) 2002年	2	2,000 全面土壌 混和	粉	1	21 35 49	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
ごぼう (根部) 1999年	2	1,500	水	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
レタス (茎葉) 1995年	2	1,500 全面土壌 混和	粉	1	42 49	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
たまねぎ (鱗茎) 1987年	2	1,000	水	5	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
たまねぎ (鱗茎) 1991年	2	水和剤 (50%) 50倍希 釈液 5分間鱗 茎根部苗	水	1	119 236	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		

		浸漬											
ねぎ (根深) 1991年	2	750 株元処理	粉	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ねぎ (葉茎) 1991/1992 年	2	750 株元処理	粉	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
にら (茎葉) 1994年	1	1,000 株元処理	粉	2	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
アスパラガ ス (若茎) 1991年	2	2,000	水	5	247 293	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01						
らっきょう (鱗茎) 1994/1995 年	6	1,000	水	5	14	0.04	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
食用ゆり (鱗茎) 1999年	2	1,000	水	5	14 21 28	0.03 0.03 0.03	0.02* 0.02* 0.02*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
食用ゆり (根部) 2004年	2	水和剤 (50%) 50倍瞬 間浸漬 + 1,000 散布6回	水	7	14	0.81	0.55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		27			0.43	0.42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
		水和剤 (50%) 100倍瞬 間浸漬 + 1,000 散布6回			14	0.53	0.48	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					27	0.37	0.35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					28	0.28	0.27	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					41	0.32	0.30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					42	0.21	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
にんじん (根部) 2001年	2	3,000 全面散布 後に土壌 混和	水	1	98 112	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
		1,000 散布3回		4	14 21 28	0.10 0.07 0.07	0.06 0.05 0.05	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
みずかけな (茎葉) 1995年	2	2,000 全面土壌 混和	粉	1	147 152	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
むかご (球芽) 2004年	2	750	水	4	7 14 21	2.21 1.79 1.42	1.29 1.02 0.76						
みかん (果肉) 1987年	2	2,000	水	2	30 60	0.11 0.04	0.04* 0.02*	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
みかん (果皮) 1987年	2	2,000	水	2	30 60	3.35 1.12	2.68 0.85	0.03 0.02	0.02 0.01	0.02 <0.01	0.01* <0.01		
みかん (果肉) 1991年 /1992年	2	1,000	S C	2	30-31	4.52	0.78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
夏みかん (全体) 1988年	2	2,000~ 2,500	水	2	30 60	1.04 0.62	0.58 0.30						

夏みかん (果肉) 1988年	2	2,000~ 2,500	水	2	30 60	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01			
夏みかん (果皮) 1988年	2	2,000~ 2,500	水	2	30 60	3.14 1.86	1.55 0.90	0.02 0.06	0.02* 0.03*	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02			
夏みかん (全体) 1993年	2	1,000~ 1,500	S C	2	29-30	1.73	1.31							
夏みかん (果肉) 1993年	2	1,000~ 1,500	S C	2	29-30	0.27	0.10*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
夏みかん (果皮) 1993年	2	1,000~ 1,500	S C	2	29-30	6.81	4.74	0.07	0.05	0.02	0.02*			
きんかん (果実全 体) 2006年	1	750	S C	1	30	0.21	0.20							
りんご (果実) 1986-1988 年	4	2,500	水	5	43-45	0.28	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
りんご (果実) 1992年	4	1,250	S C	5	45	0.07	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
りんご (果実) 1991年	2	1,250	S C	5	45	0.27	0.23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
りんご (果実) 1998年	2	100 g ai/ 樹 土壌 灌注	S C	1	45 60	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01			
りんご (果実) 1998年	1	100 g ai/ 樹 土壌 灌注	S C	1	165	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
りんご (果実) 2002年	2	100 g ai/ 樹 土壌 灌注 + 1,250 散 布 1 回	S C	2	45 52 59	0.05 0.02 0.01	0.03 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			
日本なし (果実) 1988年	6	2,000	水	5	29-30 40-45	0.25 0.17	0.15 0.09	0.02 <0.01	0.01* <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01			
日本なし (果実) 1991/1992 年	5	1,000	S C	5	29-30	0.15	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
日本なし (果実) 1992年	2	1,500	S C	3	30	0.31	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
日本なし (果実) 1995年	2	100 g ai/ 樹 土壌 灌注	S C	1	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01			
日本なし (果実) 2002年	2	100 g ai/ 樹 土壌 灌注 1 回 + 1,000 散布 1 回	S C	2	30 37 44	0.03 0.02 <0.01	0.02 0.02* <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
びわ (果実) 1997年	2	1,000	S C	3	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01			

びわ (果実) 1999/2000 年	2	100 g ai/ 樹 土壌 灌注	S C	1	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
もも (果肉) 1986年	2	2,000	水	4	7 14 21	0.05 0.02 0.01	0.02* 0.01* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
もも (果皮) 1986年	2	2,000	水	4	7 14 21	36.9 45.2 18.7	19.6 25.5 8.08	0.06 0.08 0.10	0.04 0.04 0.05*	0.01 0.03 0.02	0.01* 0.02 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
もも (果肉) 1991/1992 年	2	1,000	S C	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
もも (果皮) 1991/1992 年	2	1,000	S C	4	7	7.45	3.64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
うめ (果実) 1993年	2	1,250	水	1	60	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
うめ (果実) 1996年	2	1,250	S C	1	60	0.02	0.02*	<0.01	<0.01				
うめ (果実) 2000年	2	100 g ai/ 樹 土壌 灌注	S C	1	59 89	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
おうとう (果実) 2001年	2	100 g ai/ 樹 土壌 灌注	S C	1	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ぶどう・小 粒 (果実) 1986年	2	500	水	3	30 45 60	0.86 0.40 0.04	0.65 0.33 0.03	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
ぶどう・小 粒 (果実) 1990年	2	10 kg ai/ha 休眠期樹 幹散布	水	1	125 141	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ぶどう・小 粒 (果実) 1992年	2	500	S C	3	59-60	0.05	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ぶどう・小 粒 (果実) 1991年	2	375	S C	3	60-61	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ぶどう・大 粒 (果実) 1992年	2	1,000	S C	3	60	0.13	0.06*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ぶどう 小粒・大粒 (果実) 1996年	2	150 g ai/ 樹 土壌 灌注	S C	1	143- 166	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01				
ぶどう 小粒・大粒 (果実) 2001年	2	750-125 0 散布 1 回 + 200 g ai/ 樹 土壌 灌注 1回	S C	2	21 28 35	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
かき (果実)	2	1,250	S C	3	45 59-60	0.10 0.07	0.04 0.05	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		

1994年													
キウイフルーツ (果肉) 1988年	2	1,500	水	4	29-30 44-45	0.01 <0.01	0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
キウイフルーツ (果肉) 1992年	2	750	SC	4	31-32	0.08	0.05	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
パイナップル (果実) 1993/1994年	2	水和剤 (50%) 1000倍 希釈液 定植直前 20分間 苗浸漬	水	1	462 692	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
茶 (荒茶) 1986年	2	1,000	水	1	14	10.4	6.00	0.25	0.14	0.09	0.06	<0.02	<0.02
				2	21	2.47	1.54	0.17	0.06	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
茶 (湯浸出液) 1986年	2	1,000	水	1	14	0.22	0.08	0.05	0.03	0.05	<0.02	<0.02	<0.02
				2	21	0.07	0.03	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
茶 (荒茶) 1996年	3	500	水	1	21	0.54	0.29						
茶 (荒茶) 1997年	3	500	水	1	14	2.74	1.30	0.05	0.04	0.02	0.01*		
茶 (荒茶) 1992年	2	500	SC	1	14	2.78	1.40	0.08	0.04	0.04	0.02*		
				2	21	0.50	0.28	0.02	0.02	0.02	0.01*		
茶 (湯浸出液) 1992年	2	500	SC	1	14	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				2	21	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

・水：水和剤（50%）、粉：粉剤 0.5%）、SC：SC剤（50% w/v）

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。

・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 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録フルアジナム（殺菌剤）（平成 19 年 10 月 9 日改訂）：石原産業株式会社、一部公表予定
- 3 EPA : Federal Register / Vol.67, No.75, 19120-19130/Thursday, April 18, 2002 / Rules and Regulations (2002)
- 4 Health Canada : Regulatory Note, Fluazinam. REG2003-12 (2003. 10. 27)
- 5 Australia : Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority, Australian Residues Monograph for Fluazinam (1993)
- 6 食品健康影響評価について
(URL: <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fluazinam-180904.pdf>)
- 7 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai158/dai158kai-siryou1-3.pdf>)
- 8 第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai1/index.html)
- 9 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fluazinam-190227.pdf>)
- 10 第 181 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
- 11 フルアジナム 食品健康影響評価に係わる追加提出について：石原産業株式会社、2007 年、未公表
- 12 第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL:http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai11/index.html)
- 13 第 40 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)