

(案)

農薬評価書

フルシラゾール

2009年3月30日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	4
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	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（ラット）.....	8
(1) ラット.....	8
(2) ヤギ.....	9
(3) ニワトリ.....	11
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) 小麦.....	12
(2) パナナ.....	13
(3) てんさい.....	13
(4) ぶどう.....	14
(5) りんご.....	14
(6) らっかせい.....	14
(7) 輪作作物.....	15
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	17
(3) 土壌表面光分解試験.....	18
(4) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	19
(3) 水/底質系を用いた水中分解試験.....	19

5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	20
7. 畜産動物残留試験.....	20
(1) 乳牛における残留試験.....	20
(2) 産卵鶏における残留試験.....	20
8. 一般薬理試験.....	21
9. 急性毒性試験.....	21
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
11. 亜急性毒性試験.....	22
(1) 2週間亜急性毒性試験(ラット).....	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	22
(3) 91日間亜急性毒性試験(ラット).....	23
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①.....	23
(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②.....	24
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	24
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	25
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①.....	26
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②.....	27
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)①.....	27
(5) 18カ月間発がん性試験(マウス)②.....	28
13. 生殖発生毒性試験.....	29
(1) 1世代繁殖試験(ラット)＜参考データ＞.....	29
(2) 2世代繁殖試験(ラット)①.....	29
(3) 2世代繁殖試験(ラット)②.....	30
(4) 発生毒性試験(ラット)①.....	30
(5) 発生毒性試験(ラット)②.....	31
(6) 発生毒性試験(ラット)③.....	31
(7) 発生毒性試験(ラット)④.....	32
(8) 発生毒性試験(ウサギ)①.....	32
(9) 発生毒性試験(ウサギ)②.....	33
(10) 発生毒性試験(ウサギ)③＜参考データ＞.....	33
(11) 発生毒性試験(ウサギ)④.....	34
14. 遺伝毒性試験.....	34
15. その他の試験.....	35
(1) 雄の精巣間細胞腫の発生メカニズム試験.....	35
(2) 雄の精巣間細胞腫の発生メカニズム試験 (<i>in vitro</i>).....	36

Ⅲ. 食品健康影響評価	37
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	43
・ 別紙 2 : 検査値等略称	44
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	45
・ 参照	46

＜審議の経緯＞

2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007 年 6 月 18 日 インポートトレランス申請（かんきつ）
2007 年 8 月 6 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 0806004 号）、関係書類の接受（参照 2～5）
2007 年 8 月 9 日 第 202 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 6）
2008 年 10 月 1 日 インポートトレランス申請（とうがらし）
2008 年 10 月 3 日 追加資料受理（参照 7）
2008 年 12 月 17 日 第 21 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 9）
2009 年 3 月 30 日 第 49 回農薬専門調査会幹事会（参照 10）

＜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）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

（2008 年 4 月 1 日から）

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

〈参考人〉

三枝順三

*：2009年1月19日まで

要 約

トリアゾール系殺菌剤であるフルシラゾール(CAS No. 85509-19-9)について、JMPR 資料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、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（小麦、バナナ、てんさい、ぶどう、りんご及びらっかせい）、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）、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、フルシラゾール投与による影響は主に肝臓及び膀胱に認められた。遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで膀胱移行上皮乳頭腫及び癌（雌雄）、精巣間細胞腫（雄）、マウスで肝細胞腺腫及び癌（雌雄）の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

<案 1>

各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.14 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

<案 2>

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.14 mg/kg 体重/日であった。また、ラット、マウス及びイヌの膀胱に過形成及び腫瘍性病変（移行上皮乳頭腫及び癌）が動物種を越えて発生していること、さらに発生メカニズムが不明であり、不確実性が多いことを考慮すると、安全係数を 400（または 500）とすることが妥当と考えられた。したがって、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 0.14 mg/kg 体重/日を 400（または 500）で除した 0.00035（0.00028）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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルシラゾール

英名：flusilazole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：ビス(4-フルオロフェニル)(メチル)(1-*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シラン

1-[[ビス(4-フルオロフェニル)(メチル)シリル]メチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：bis(4-fluorophenyl)(methyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)silane
1-[[bis(4-fluorophenyl)(methyl)silyl]methyl]-1*H*-1,2,4-triazole

CAS (No. 85509-19-9)

和名：1-[[ビス(4-フルオロフェニル)メチルシリル]メチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1-[[bis(4-fluorophenyl)methylsilyl]methyl]-1*H*-1,2,4-triazole

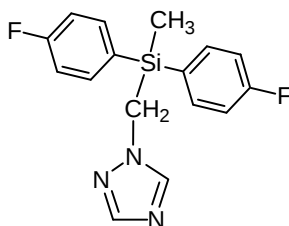
4. 分子式

C₁₆H₁₅F₂N₃Si

5. 分子量

315.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルシラゾールは、トリアゾール系殺菌剤であり、作用機構はエルゴステロールの生合成過程において、2,4-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害する。

日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。また、インポートトレランスの申請（かんきつ及びとうがらし）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 資料（2005 及び 1995 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 3、4）

各種運命試験（II. 1～4）は、フルシラゾールのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]フルシラゾール）及びトリアゾール環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[tri- ^{14}C]フルシラゾール）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、フルシラゾールに換算した。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

（1）ラット

①[phe- ^{14}C]フルシラゾール

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に[phe- ^{14}C]フルシラゾールを 8 mg/kg 体重（以下、[1. (1) ①]において「低用量」という。）または 200 mg/kg 体重（以下、[1. (1) ①]において「高用量」という。）で単回経口投与、あるいは非標識のフルシラゾールを 100 ppm の濃度で 21 日間混餌投与後低用量で単回経口投与、あるいは雌雄各 1 匹のラットに[tri- ^{14}C]フルシラゾールを低用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

吸収された放射能の組織残留性は低かった〔総投与放射能（TAR）の 2.5% 未満〕。最も高い放射能が検出されたのはカーカス¹、消化管及び肝臓（平均で 1%TAR 未満）であった。組織中の濃度はフルシラゾールの投与量に比例していた。

糞中の主要代謝物として D（雄で 30%TAR、雌で 19%TAR）、F（雌雄とも 9%TAR）、D の脂肪酸抱合体（雄で 19%TAR、雌で 10%TAR）及び E（雄で 11%TAR、雌 7%TAR）が検出された。脂肪酸抱合体を除く、糞中代謝物と同様の代謝物が尿中からも検出された。雄の尿中においては、3 種類の代謝物はいずれも 1%TAR 未満であった。雌の尿中においては、D が 7.5%TAR、F が 2.2%TAR、E が 1.9%TAR 検出された。

投与された[phe- ^{14}C]フルシラゾールは、低用量単回投与群では投与後 96 時間、高用量単回投与群及び反復投与群では投与後 168 時間に約 90%TAR が尿及び糞中に排泄され、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は約 34 時間であった。呼気中排泄は認められなかった。主要排泄経路は糞中であり、排泄パターンに、明らかな雌雄差が認められ、雄では、糞中に 87%TAR、尿中に 8%TAR 排泄されたが、雌では糞中に 59%TAR、尿中に 23%TAR 排泄された。非標識のフルシラゾールを前投与した反復投与群においても、排泄に影響は認められなかった。（参照 3）

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下、同じ）。

②[tri-¹⁴C]フルシラゾール

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[tri-¹⁴C]フルシラゾールを 8 mg/kg 体重（以下、[1. (1)②]において「低用量」という。）または 224 mg/kg 体重（以下、[1. (1)②]において「高用量」という。）で単回経口投与、あるいは低用量で反復投与し（非標識体を低用量で 14 日間連続投与後、標識体を低用量で単回経口投与）、動物体内運命試験が実施された。

放射能の組織残留性は低く、カーカスで 3%TAR 未満、その他の組織では 0.2%TAR 未満であった。

[tri-¹⁴C]フルシラゾールを投与したラットにおいては、尿中から主要代謝物として、G が雄で 63.8%TAR、雌で 51.6%TAR 検出された。糞中からは、代謝物は少量しか認められなかった（雄で 4%TAR、雌で 17%TAR）。

いずれの投与群においても投与後 48 時間に約 90%TAR が排泄され、低用量単回投与群では投与後 96 時間、高用量単回投与群及び反復投与群では投与後 120 時間に 92.6~99.2%TAR が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、約 72%TAR が排泄された。一方、糞中には 17%TAR が排泄された。排泄パターンに雌雄差及び投与方法による差は認められなかった。

ラットに経口投与されたフルシラゾールは、広範に代謝された。主要代謝経路は、ケイ素—メチレン炭素結合部の開裂及びその後の水酸化による D、F 及び G の生成であり、その後さらに D は水酸化及び縮合により I 及び E を生成し、F は各種抱合体（脂肪酸抱合体等）を形成すると考えられた。（参照 3）

（２）ヤギ

泌乳期ヤギ（一群 1 匹）に[phe-¹⁴C]フルシラゾール 50 mg（飼料中濃度 50 mg/kg に相当）を 6 日間、または[tri-¹⁴C]フルシラゾール 50 mg（飼料中濃度 50 mg/kg に相当）を 5 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日採取され、[phe-¹⁴C]フルシラゾールの最終投与 10 時間後、または[tri-¹⁴C]フルシラゾールの最終投与 22 時間後にと殺して得られた臓器・組織（血液、脳、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、筋肉及び脂肪）について分析された。

各試料中の残留放射能濃度は表 1 に示されている。

分析した組織中の残留放射能の合計は、[phe-¹⁴C]フルシラゾールで 8.2%TAR、[tri-¹⁴C]フルシラゾールで 2.5%TAR であった。高い残留放射能が検出されたのは[phe-¹⁴C]フルシラゾールで肝臓及び腎臓、[tri-¹⁴C]フルシラゾールで肝臓であった。

放射能の乳汁移行性は低く、[phe-¹⁴C]フルシラゾールで 0.34%TAR、

[tri-¹⁴C]フルシラゾールで 1.3%TAR であった。投与期間中（投与 2 日後から 5 日後）、放射能濃度はほぼ一定であり、最終投与後の乳汁中の放射能濃度は[phe-¹⁴C]フルシラゾールで 0.74 µg/g、[tri-¹⁴C]フルシラゾールで 0.63 µg/g であった。

[phe-¹⁴C]フルシラゾールを投与されたヤギの尿中において、親化合物は極微量であり、主要代謝物として D 及び F が検出された。さらに、微量代謝物として D の 2 分子の縮合により生成されたと考えられる E も検出された。[tri-¹⁴C]フルシラゾールを投与されたヤギの尿中からは、G のみが検出された。

各臓器・組織（四肢筋、肝臓、腎臓及び背部筋肉）においても、フルシラゾールは広範に代謝され、親化合物は肝臓以外では総残留放射能濃度 (TRR) の 10%未満であった（肝臓:12~76%TRR）。これらの臓器・組織においては、いずれも[phe-¹⁴C]フルシラゾールでは D 及び E が両者の総和として（23~74%TRR）、[tri-¹⁴C]フルシラゾールでは G（14~72%TRR）が検出された。

乳汁中において、投与期間中、親化合物は[phe-¹⁴C]フルシラゾールで 13~30%TRR、[tri-¹⁴C]フルシラゾールで 13%TRR 以下検出された。代謝物としては[phe-¹⁴C]フルシラゾールでは D と E の合計で 34~63%TRR（0.02~0.05%TAR）、[tri-¹⁴C]フルシラゾールで G が 99%TRR 以上（0.16~0.30%TAR）検出された。

フルシラゾールの組織蓄積性は低く、吸収されたフルシラゾールは、極性物質に代謝された後、速やかに排泄された。主要排泄経路は尿中であり、糞中にも一部排泄されることが示された。

ヤギにおける主要代謝経路は、ラットと同様、ケイ素 - メチレン炭素結合部の開裂及びその後の水酸化による D、F 及び G の生成であると考えられた。（参照 4）

表 1 各試料中の残留放射能濃度

試料	標識体			
	[phe- ¹⁴ C]フルシラゾール		[tri- ¹⁴ C]フルシラゾール	
	µg/g	%TAR	µg/g	%TAR
尿	—	44.7	—	23.3
糞	—	8.1	—	12.8
乳汁	0.09~0.74	0.34	0.36~0.74	1.27
肝臓	13.5	5.30	3.54	1.50
腎臓	8.74	1.2	0.75	0.05
筋肉 ¹⁾	0.41~0.70	0.05~0.07	0.52~0.53	0.10~0.15
脂肪 ²⁾	4.07~5.15	0.15~0.50	0.15~0.94	0.01~0.07

血液	1.67	0.39	0.50	0.20
組織合計	—	8.20	—	2.48

1) 四肢、腰部、脇腹部及び背部筋肉を含む。

2) 腹腔、腎周囲及び末梢脂肪組織を含む。

—：記載なし。

(3) ニワトリ

産卵鶏に[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを 0.36 mg/kg 体重/日 (3 mg/kg 飼料中濃度に相当) で 14 日間または 18 mg/kg 体重/日 (150 mg/kg 飼料中濃度に相当) で 5 日間投与し、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は投与期間中採取され、最終投与約 6 時間後にと殺され、食用となる組織 (胸部及び大腿部筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪) 及び血液を採取して分析された。

各試料中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

[phe-¹⁴C]フルシラゾール投与群において、最も残留放射能濃度の高かったのは、肝臓であり、次いで脂肪及び腎臓であった。筋肉では低かった。[tri-¹⁴C]フルシラゾール投与群において、最も残留放射能濃度の高かったのは、全血、肝臓、腎臓及び胸筋であり、脂肪では低かった。両標識体において、食用組織における残留放射能は 2.0%TRR であった。

卵においては、0.36 mg/kg 体重/日で 14 日間投与後のニワトリで、投与 8 日後に 2%TAR (約 0.2 mg/kg) で一定に達した。

組織中における主要代謝物として、[phe-¹⁴C]フルシラゾール投与群の肝臓で I (33%TRR) 及び D (17%TRR) が、腎臓で N (17%TRR)、脂肪では D (82%TRR)、筋肉 (胸部及び大腿部) で I (73~88%TRR) が検出され、その他は 10%TRR 以下であった。[tri-¹⁴C]フルシラゾール投与群において、脂肪では親化合物が 68%TRR と最も多く、次いで I が 29%TRR、G が 14%TRR 検出された。その他の組織では、G が最も多く (筋肉で 75~83%TRR、肝臓 76%TRR、腎臓 79%TRR)、次いでチミン (6~11%TRR) 及び親化合物 (1~8%TRR) が検出された。

卵においては、[phe-¹⁴C]フルシラゾール投与群では主要代謝物として、D (32~37%TRR) 及び I (34~38%TRR)、[tri-¹⁴C]フルシラゾール投与群では G (77~91%TRR) が検出された。その他の代謝物及び親化合物は 10%TRR 未満であった。

.36 mg/kg 体重/日投与群では、両標識体とも 80%TAR が排泄物中に排泄され、投与開始 48 時間後より一定となった。食用組織中の放射能は 1%TAR 未満と低く、フルシラゾールの組織蓄積性は低いと考えられた。

ニワトリにおける主要代謝経路は、ケイ素 - メチレン炭素結合部の開裂及びその後の水酸化による D、F 及び G の生成であり、その後さらに D は水

酸化及び縮合により I、E 及び N を生成し、F は各種抱合体（脂肪酸抱合体等）を形成し、G はチミンを生成すると考えられた。（参照 4）

表 2 各試料中の残留放射能濃度

試料	標識体			
	[phe- ¹⁴ C]フルシラゾール		[tri- ¹⁴ C]フルシラゾール	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
腎臓	0.32	0.09	0.38	0.10
肝臓	0.60	0.64	0.38	0.37
筋肉 ¹⁾	0.10~0.07	0.14	0.33~0.35	0.50~0.77
脂肪	0.52	0.37	0.07	0.06
全血	0.11	0.05	0.39	0.15
卵（剖検時）	0.22	1.6	0.26	2.5
排泄物	—	80.2	—	80
組織合計	—	1.43	—	1.8

1) 胸部及び大腿部筋肉を含む。

—：記載なし。

2. 植物体内運命試験

（1）小麦

温室内で栽培した小麦（品種名：Era spring wheat）に[phe-¹⁴C]フルシラゾールを 200、320 または 550 g ai/ha、あるいは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを 200 または 550 g ai/ha の用量で葉に処理し、植物体内運命試験が実施された。処理 0、5、10~12、20 及び 52~77（成熟期）日後に植物体が収穫された。

各試料中の総残留放射能の濃度は表 3 に示されている。

穀粒中の総残留放射能濃度は、処理 77 日後の[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理区では 0.01 mg/kg、処理 52 日後の[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理区では 4.4 mg/kg であった。

小麦において、フルシラゾールは広範に代謝され、種々の代謝物が検出された。

処理 5~12 日後の茎葉において主要成分は親化合物（56~59%TRR）であり、処理 69~77 日後のわらにおいては 14~18%TRR 検出された。その他に[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理区では 7 種の代謝物が検出され、主要代謝物は L のグルコース抱合体（最大 13.5%TRR：処理 77 日後のわら）、[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理区では 6 種の代謝物が検出され、主要代謝物は J（最大 12.2%TRR：処理 5 日後の茎葉）であった。

[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理 69 日後の穀粒中からは、親化合物は検出さ

れず、主要代謝物として J が 68.9%TRR、C が 24.3%TRR 検出された。このデータから、トリアゾール環を含む代謝物は、穀粒中に移行するが、未変化の親化合物は移行しないことが示唆された。

小麦における主要代謝経路は、水酸化、抱合及びケイ素-メチレン炭素結合部の開裂による、D、J、L、L のグルコース抱合体及び M の生成であると考えられた。(参照 4)

表 3 各試料中の総残留放射能濃度 (mg/kg)

試料		茎葉				わら	もみ殻	穀粒
[phe- ¹⁴ C] フルシラゾール	処理後日数(日)	0	12			77	77	77
	総残留放射能濃度(mg/kg)	32.3	5.5			8.6	2.2	0.01
[tri- ¹⁴ C]フルシラゾール	処理後日数(日)	0	5	10	20	52	52	52
	総残留放射能濃度(mg/kg)	8.6	6.0	6.2	1.9	7.9	1.5	4.4

(2) バナナ

乳剤に調製した [phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、収穫した未成熟バナナ（品種名不明）果実または温室内で栽培した未成熟のバナナ樹の葉に、直接散布し、植物体内運命試験が実施された。バナナは処理 0、2、4、7 及び 11 日後、葉は、0、7、14 及び 18 日後に分析された。

オートラジオグラフにより、葉に処理したフルシラゾールは処理部位から移行しないことが示された。バナナ果実において、バナナの果皮及び洗浄液中に 98~99%TAR の放射能が残存していたことから、果肉への移行はほとんどないことが示された。

バナナの果皮及び果肉の 95%TAR 以上が抽出され、果皮の洗浄液、果皮及び果肉の主要成分は親化合物であった (87.2~95.5%TRR)。(参照 4)

(3) てんさい

乳剤に調製した [phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、温室において壤質砂土で栽培したてんさい（品種名：Hilma）の出芽後に、上部より、14 日間間隔で 3 回(124~131 g ai/ha/回、合計 372~393 g ai/ha) 茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。3 回目処理 0、14、28 及び 59 または 77（成熟期）日後に試料が採取された。

いずれの分析日においても、根より茎葉の放射能濃度の方が高かった。3 回目処理直後における茎葉の放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フルシラゾール及び [tri-¹⁴C]フルシラゾールで、それぞれ 7.16 及び 1.54 mg/kg であった。根における放射能濃度の最高値は、[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理で 0.008 mg/kg であったのに対し、[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理では 0.147 mg/kg であった。

茎葉及び根における放射能濃度は経時的に減少した。

茎葉における主要成分は親化合物であり、26.5~89.4%TRR (0.09~5.98 mg/kg) 検出された。微量代謝物として、E 及び L が検出された。根においては、ごく微量の極性代謝物のみが検出された。(参照 4)

(4) ぶどう

圃場栽培したワイン用ぶどう(品種名: Catawba)の分離した茎葉の枝及び果実に、[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、実際の使用状況を模擬して、したたり落ちる程度噴霧し、植物体内運命試験が実施された。処理 41 日後に果実が採取され、分析された。

ぶどう果実における主要成分は親化合物であり、[phe-¹⁴C]フルシラゾール及び[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理果実より、それぞれ 57.2 及び 30.9%TRR (0.100 及び 0.042 mg/kg) 検出された。代謝物として、[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理果実から、F が 11%TRR 検出され、4 種 (B、D、H 及び I) の微量代謝物も検出された(いずれも 10%TRR 未満)。^[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理果実では、主要代謝物として、J が 30.1%TRR 検出された。(参照 4)

(5) りんご

圃場栽培したりんご(品種名: Rome)樹の分離させた枝に、[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、14 日間間隔で 4 回、約 8 mg/100 mL の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。最終処理 14 日後(初回処理 56 日後)に果実が収穫され、分析された。

りんご果実における主要成分は親化合物であり、[phe-¹⁴C]フルシラゾール及び[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理果実より、それぞれ 71 及び 48%TRR (0.147 及び 0.143 mg/kg) 検出された。その他の微量代謝物として、[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理果実から、3 種 (B、D 及び I) の微量代謝物が検出されたが、これらは合計で 11%TRR であった。^[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理果実では、主要代謝物として、J が 22%TRR 検出された。(参照 4)

(6) らっかせい

圃場栽培したらっかせい(品種名: Rome)の茎葉に、[phe-¹⁴C]フルシラゾールを、140 g ai/ha の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。らっかせいの茎葉が 0、3、7、14、21 及び 52 日後に採取され、処理 52 日後(成熟期)にらっかせい(種子及び殻)が収穫された。

茎葉における総残留放射能濃度は、処理 0 日後に 3.41 mg/kg であったが、処理 52 日後には 0.38 mg/kg に減少した。^[phe-¹⁴C]代謝物の種子及び殻への移行は認められなかった(残留放射能濃度は種子中 0.018 mg/kg、殻中 0.03 mg/kg)。

茎葉及び種子における主要成分は親化合物であり、茎葉では処理 0 日後の 3.15 mg/kg (92%TRR) から処理 52 日後の 0.19 mg/kg (50%TRR) に減少した。種子中ではに親化合物、水溶性画分及び抽出残渣は、いずれも0.006 mg/kg 検出された。(参照 4)

以上の結果から、フルシラゾールの植物体内における主要代謝経路は、小麦、りんご、ぶどう及びてんさいでは、質的に同じであることが示された(バナナでは、処理後から試料採取までの時間が短かったために、親化合物しか検出されなかった)。すなわち、ケイ素-メチレン炭素結合における開裂により D が生成され、その後水酸化または縮合により I、H 及び E が生成される経路、親化合物または D のフェニル基が水酸化され、L 及び N が生成され、その後抱合体を形成する経路、ケイ素-メチレン炭素結合における開裂により トリアゾール環を有する代謝物 J が生成され、その後 C まで代謝される経路が考えられた。(参照 4)

(7) 輪作作物

①温室内

[phe-¹⁴C]フルシラゾールを、砂質壤土に 289 または 543 g ai/h の用量で土壌処理後、温室内で 30 または 120 日間熟成させた後、穀類(大麦)、根菜類(かぶ)、葉菜類(キャベツ)及び豆類(だいず)を栽培し、植物体内運命試験が実施された。いずれの作物も、植え付け後 30 日間の期間を経てから、成熟期まで収穫された。

栽培期間中の土壌中の総残留放射能濃度は、比較的一定に保たれていた。289 g ai/ha 処理土壌における総残留放射能濃度は 0.04~0.12 mg/kg、543 g ai/ha 処理土壌で 0.12~0.20 mg/kg であった。親化合物及び抽出性放射能の濃度は経時的に減少した。土壌中の主要成分は親化合物及び D であった。

収穫した作物中の放射能濃度は、0.02 (だいず子実及び大麦穀粒)~2.16 (大麦わら) mg/kg であった。大麦わらにおいては、植物体の水分消失に伴い重量減少が生じたために、濃度が高くなったと考えられた。成熟したキャベツ、かぶの根及びかぶの葉における主要成分は、親化合物、D 及び未同定の極性代謝物(水溶性)であった。(参照 4)

②圃場

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、シルト質壤土に 1,129 g ai/ha の用量で土壌混和し、圃場にて 120 または 360 日間熟成させた後、土壌を温室内のポットに入れ、葉菜類(キャベツ)、根菜類(かぶ)及び穀類(小麦)を栽培し、植物体内運命試験が実施された。い

ずれの作物も、植え付け後 30 日間の期間を経てから、成熟期まで収穫された。

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理後の土壌中の総残留放射能濃度は表 4 に、各試料中の総残留放射能濃度は表 5 に示されている。

土壌中の主要成分は親化合物及び D であった。

表 4 [phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理後の土壌中の総残留放射能濃度 (mg/kg)

処理後日数 (日)	120 日間熟成土壌		360 日間熟成土壌	
	[phe- ¹⁴ C]フルシラ ゾール	[tri- ¹⁴ C]フルシラ ゾール	[phe- ¹⁴ C]フルシラ ゾール	[tri- ¹⁴ C]フルシラ ゾール
0	0.18	0.18	0.62	1.0
90	0.23	0.26	0.23	0.29
120	0.35	0.37	0.25	0.21
270	0.21	0.22	—	—
360	—	—	0.34	0.44
310	—	—	0.21	0.31

—：データなし

収穫された作物中放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理では 0.03 (かぶ塊茎) ~3.32 (小麦わら) mg/kg であった。小麦わらにおいては、植物体の水分消失に伴い重量減少が生じたために、濃度が高くなったと考えられた。[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理土壌で栽培した作物中の残留放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理土壌で栽培した作物中の約 10 倍であった。

表 5 各試料中の残留放射能濃度 (mg/kg)

試料	120 日間熟成土壌		360 日間熟成土壌	
	[phe- ¹⁴ C]フルシラ ゾール	[tri- ¹⁴ C]フルシラ ゾール	[phe- ¹⁴ C]フルシラ ゾール	[tri- ¹⁴ C]フルシラ ゾール
かぶ茎葉	0.13	0.28	0.064	0.45
かぶ塊茎	0.030	0.55	0.025	0.57
キャベツ	0.055	0.33	0.041	0.51
小麦もみ殻	1.1	8.3	0.60	9.5
小麦わら	3.32	6.0	1.4	7.9
小麦穀粒	0.04	13.7	0.081	17.5

[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理土壌で栽培された作物中の主要成分は、親化合物、代謝物 D、I 及び高濃度の非抽出性残渣であった。その後の小麦の植物体内運命試験で、主要代謝物として D、水酸化代謝物及びそれらの抱合体が同定された。したがって、小麦の輪作試験における未同定代謝物

も、小麦の植物体内運命試験で認められた未同定代謝物と同様であると考えられた。

[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理土壌で栽培した作物中の主要代謝物は J 及び未同定極性代謝物であり、高濃度の非抽出性残渣も認められた。小麦の植物体内運命試験においては、非抽出性残渣はさらに、J (69%TRR) 及び C (24%TRR) であると同定された。J は小麦の輪作試験においても同定されたので、未同定極性物質も主に C で構成されていると考えられた。

キャベツ、だいずまたはかぶの輪作試験において、代謝物の残留は認められなかった。[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理土壌で栽培した小麦の穀粒において、放射能の残留が認められた。残留濃度は、いずれの土壌成熟期間でも同様であった。小麦穀粒またはわらにおける主要成分は、J 及び親化合物で 20%TRR 未満であった。このことから、未変化のフルシラゾールのうちトリアゾール環を含む成分が、土壌から小麦へ移行することが示された。(参照 4)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、2 種の土壌[砂質壤土 (pH 4.6、米国) 及びシルト質壤土 (pH 6.7、米国)] に乾土あたり 1 mg/kg の用量で土壌混和し、25℃の暗条件下で 1 年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。また、滅菌土壌においても同様に処理され、処理 20 週後まで試料が採取された。

フルシラゾールはケイ素 - メチレン炭素結合が開裂し、D 及び G が生成すると考えられた。D は低濃度 (5%TAR 未満) で検出されたが、G は検出されなかったことから、これらの 2 種の分解物がさらに分解されて、土壌有機物質に取り込まれたことが示された。処理 52 週後に、0.2~1%TAR が ¹⁴CO₂ として回収された。

滅菌土壌においては、親化合物は分解されず、処理 20 週後では抽出残渣に 3~10%TAR が結合しており、非抽出性残渣はフルシラゾールの微生物による分解物であることが示された。

好氣的土壌中における分解は二相性であり、推定半減期は約 427 日であると考えられた。(参照 4)

(2) 嫌氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、2 種の土壌[シルト質壤土 (pH 5.67、米国ペンシルバニア州) 及び砂土 (pH 7.3、米国フロリダ州)] に 1 mg/kg の用量で土壌混和し、池水による湛水条件下、25℃の暗条件下で 1 年間インキュベートし、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

主要分解物は D (最大 2% TAR) 及び G (最大 5% TAR) であった。極性分解物が最大 22% TAR 検出された。非抽出性残渣が 1 年間のインキュベーション後 17~4% TAR 検出され、高温アルカリ加水分解により、非抽出性残渣中の放射活性物質はヒューミン画分、 α -フミン酸/ヒマトメラン酸画分、 β -フミン酸画分及びフルボ酸画分に分布していた。

嫌氣的条件下における推定半減期は 244~945 日と算出された。(参照 4)

(3) 土壌表面光分解試験

[phe- 14 C]フルシラゾールまたは[tri- 14 C]フルシラゾールを、シルト質土壌 (pH 7.4、米国ペンシルバニア州) に 1 mg/kg の用量で土壌混和し、蛍光太陽灯 (波長 300~450 nm) を 4 週間連続照射する、土壌表面光分解試験が実施された。

フルシラゾールは安定であり、分解物はほとんど検出されず、極性分解物が両標識体処理土壌より 2% TAR 以下検出されたのみであった。

フルシラゾールの推定半減期は 30 日以上と算出された。

暗対照区ではフルシラゾールは安定であった。(参照 4 : 640 頁)

同様の試験が自然太陽光照射により実施された。フルシラゾールは、この条件下では緩慢に分解し、両標識体処理土壌とも推定半減期は約 97 日と算出された。暗対照区では分解は認められなかった。10% TAR を超える分解物は認められなかった。(参照 4)

(4) 土壌吸着試験

4 種類の海外土壌 [砂質壤土 (pH 6.6 及び 6.5)、シルト質壤土 (pH 5.4 及び 5.2)] を用いてフルシラゾールの土壌吸着試験が実施された。また、4 種類の土壌 [壤質砂土 (pH 6.9)、シルト質壤土 (pH 6.3)、砂質壤土 (pH 6.5)、シルト質埴壤土 (pH 7.6)] を用いて代謝物 D 及び G の土壌吸着試験が実施された。

その結果、フルシラゾールはこれら 4 種類の土壌に急速にかつ強く吸着した。吸着係数 K_{ads} は 12~76、有機炭素含有率により補正した K_{oc} は 984~2,031 であった。分解物 D は、中等度から強度に吸着し、吸着係数 K_{ads} は 3.78~21.5、 K_{oc} は 164~822 であった。分解物 G の吸着は弱かった。(参照 4、8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5、7 及び 9 の緩衝液中 (緩衝液の種類不明) に [phe- 14 C]フルシラゾールまたは[tri- 14 C]フルシラゾールを 1 mg/L となるように添加し、25°C で 34 日間インキュベーションする加水分解試験が実施された。

試験期間中フルシラゾールの分解は認められず（5%未満）、加水分解に対して安定であった。（参照 4）

（２）水中光分解試験

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを滅菌緩衝液（pH 7:種類不明）に 1 mg/L の用量で添加し、30 日間、人工太陽光（波長：300~450 nm）または自然太陽光（波長：300~450 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

pH 7 の緩衝液中において、人工太陽光照射により、フルシラゾールは緩慢に分解し、推定半減期は約 60~80 日であった。また、自然太陽光照射では、分解は認められなかった（参照 4）

（３）水/底質系を用いた水中分解試験

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを水相に 0.1 mg/L の用量で添加し、2 種の底質土壌〔シルト質壤質砂土（pH 7.8）及びシルト質壤土（pH 7.8）〕と混和し、20℃の暗条件下で 100 日間インキュベートする水中分解試験が実施された。

フルシラゾールは水相から、両土壌へ急速に移行した。処理 2~7 日後に水相には分解物は認められず、親化合物も検出限界未満であった。土壌相では、フルシラゾールは緩慢に分解し、D（最大 3.5%TAR）が検出された。¹⁴CO₂ が処理 100 日後に最大 2.1%TAR 検出された。土壌相における非抽出性成分は処理 60 日後に最大（9.4~16.5%TAR）となった。フルシラゾールの水相での推定半減期は 1 日以内であり、系全体における推定半減期は 100 日以上であった。（参照 4）

5. 土壌残留試験

米国、カナダ及びドイツにおいて、フルシラゾールを分析対象化合物とした土壌残留試験が圃場にて実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 4）

表 6 土壌残留試験成績

試験	濃度	実施場所	推定半減期（日）
圃場試験	425 g ai/ha	米	36~606
	40 g ai/ha×4 回	加	295~755
	300 g ai/ha	独	26~240
	45 g ai/ha*	独	71~140

*：20%顆粒水和剤使用

6. 作物残留試験

レモン、マンダリン、オレンジ及びとうがらしを用い、フルシラゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が、ニュージーランド及び韓国において実施された。

結果は別紙 3 に示されている。フルシラゾールの最大残留値は、散布 1 日後に収穫したとうがらし（葉）で認められた 7.01 mg/kg であった。（参照 5、7）

7. 畜産動物残留試験

（1）乳牛

ガーンジー種乳牛（一群 3 頭）に、28 日間カプセル経口〔原体：0、2、10 及び 50 ppm（0、0.03、0.14、0.81 mg/kg 体重/日相当）、2 回/日〕投与し、残留試験が実施された。各群 1 頭は 28 日間投与後 7 日間の休薬期間を設けた後、と殺された。乳汁試料は、投与前日、1、2、3、4、5、6、7、14、21 及び 28 日後及び休薬期間終了 1、3、5 及び 7 日後に採取された。

乳汁中の残留放射能は、投与 7 日後に平衡に達した。7 日間の休薬期間中に、乳汁及び組織中の残留放射能は減少し、蓄積性は認められなかった。

投与 28 日後における組織及び乳汁中の親化合物及び代謝物 D の残留放射能濃度は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても、フルシラゾールは肝臓に、代謝物 D は腎臓に分布する傾向があった。（参照 4）

表 7 投与 28 日後における組織及び乳汁中の親化合物及び代謝物 D の残留放射能濃度 (mg/kg)

投与量(mg/kg)	試料	フルシラゾール	代謝物 D
2	乳汁	<0.010	<0.010
	組織	<0.010~0.11	0.03~0.21
10	乳汁	<0.010	0.017~0.033
	組織	<0.010~0.31	0.030~0.85
50	乳汁	0.010~0.013	0.037~0.066
	組織	0.015~0.74	0.17~3.9

注) 組織には、筋肉、腎臓、肝臓、大網脂肪、腎周囲脂肪及び皮下脂肪を含む。

50 mg/kg 投与群の乳汁には、脱脂粉乳及びクリームを含む。

（2）産卵鶏

白色レグホン種産卵鶏（一群 20 羽）に、28 日間混餌〔原体：0、2、10 及び 50 ppm（0、0.65、3.24、16.18 mg/kg 体重/日相当）〕投与し、残留試験が実施された。各群 10 羽は 28 日間投与後 7 日間の休薬期間を設けた後、と殺された。卵試料は、投与前日、1、2、4、7、14、20、21 及び 28 日後及

び休薬期間終了 1、2、4 及び 7 日後に採取された。

卵における残留放射能は、投与 7 日後に平衡に達した。7 日間の休薬期間中に、卵及び組織中の残留放射能は減少し、蓄積性は認められなかった。

投与 28 日後における組織及び乳汁中の親化合物及び代謝物 D の残留放射能濃度は表 8 に示されている。

いずれの投与群においても、フルシラゾール及び代謝物 D の残留放射能濃度は黄身及び脂肪で高かった。(参照 4)

表 8 投与 28 日後における組織及び卵中の親化合物及び代謝物 D の残留放射能濃度 (mg/kg)

投与量(mg/kg)	試料	フルシラゾール	代謝物 D
2	卵	<0.01~0.01	0.015~0.11
	組織	<0.01	<0.01~0.09
10	卵	0.02~0.06	0.10~0.29
	組織	<0.01~0.04	0.03~0.10
50	卵	0.09~0.46	0.06~2.4
	組織	<0.01~0.24	0.14~3.0

注)・卵には、全卵、白身及び黄身、組織には、胸筋、大腿筋、肝臓及び脂肪を含む。

・胸筋(全投与群)及び肝臓(2 及び 10 mg/kg 投与群)についてはフルシラゾールの分析をしていない(大腿筋及び 50 mg/kg 投与群の肝臓でフルシラゾールの濃度が<0.01 であったため)。

8. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

9. 急性毒性試験

フルシラゾール原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 3)

表 9 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	ラット	1,500	—	体重減少、脱力、嗜眠、衰弱、流涎、 努力性呼吸、痙攣、正向反射消失
	ラット	1,110	674	
	マウス	680	1,000	
	ウサギ	450		
経皮	ウサギ	>2,000		投与部位に紅斑
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)		努力性呼吸、肺音
		2.7	3.7	
	ラット	6.8~7.7		—

*：系統、匹数不明 —：記載なし

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雄 2 匹）を用いた眼刺激性試験及び NZW ウサギ（雄 6 匹）を用いた皮膚刺激性試験が実施された。眼に対して軽度の刺激性、皮膚に対して軽微な刺激性が認められた。（参照 3）

Hartley モルモット（雌雄、匹数不明）及び Duncan Hartley モルモット（雌雄各 10 匹）を用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 3）

11. 亜急性毒性試験

（1）2 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雄 6 匹）を用いた強制経口（原体：0 及び 300 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：コーン油）投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。各群 3 匹が投与終了時に剖検され、残りの動物は 2 週間の回復期間後に剖検された。

投与群の 1 匹が 5 回の投与後試験 7 日後に死亡した。毒性症状（体重増加抑制、脱毛、下痢、肛門周囲汚れまたは湿潤、流涎及び過敏症）が投与期間中 4 匹に認められた。病理組織学的検査において、肝細胞空胞化（6 匹）、膀胱移行上皮過形成及び空胞化（6 匹）、腎盂上皮過形成及び空胞化（2 匹）、精巣精細管内精上皮壊死及び変性（2 匹）が認められた。回復期間後の動物では、これらの病変の程度は軽減していた。（参照 3）

（2）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、25、125、375、及び 750 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 10 に示されている。

本試験において、375 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加及び膀胱移行上皮過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 125 ppm（雄：9 mg/kg 体重/日、雌：11 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 10 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
750 ppm	- 肝絶対及び比重量²増加 - 肝細胞肥大、肝細胞脂肪変性（中等度）、肝細胞融解（hepatocytolysis）	- 体重増加抑制 - 肝絶対及び比重量増加
375 ppm 以上	- T.Chol 増加 - 膀胱移行上皮過形成	- T.Chol 増加 - 膀胱移行上皮過形成
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(3) 91 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、125、375 及び 750 ppm) 投与による 91 日間亜急性毒性試験が実施された。各群雌雄 20 匹については、肝臓及び膀胱の毒性作用のメカニズム検討試験に用いられた。すなわち、雌雄各 5 匹が投与 7 または 8、14、46 及び 91 にとされ、細胞増殖の検討及び病理組織学的検査に用いられた。さらに、雌雄各 5 匹が 14 及び 90 日後 (雄) または 15 及び 91 日後 (雌) にと殺され、P450 及びペルオキシゾーム増殖の検索に用いられた投与 14 及び 90 日後に解剖した動物全例については、テストステロン、エストラジオール及び LH が測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

375 ppm 以上投与群の動物において、肝細胞の P450 の増加は認められたが、ペルオキシゾームの増加は認められなかった。血清中、テストステロン、エストラジオール及び LH 濃度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、375 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大及び膀胱移行上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 125 ppm (雄 : 7.27 mg/kg 体重/日、雌 : 9.40 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 11 91 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
750 ppm		
375 ppm 以上	- 肝細胞肥大 (小葉周辺性、層状構造 (lamellar bodies) を伴う) - 膀胱移行上皮壊死、剥離及び過形成	- 肝細胞肥大 (小葉中心性) - 膀胱移行上皮壊死、剥離及び過形成
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、75、225、500 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。なお、各群雌雄 10 匹が投与 4 週後に剖検された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、225 ppm 以上投与群の雄及び 75 ppm 以上投与群の雌において、肝絶対及び比重量増加、肝細胞細胞質空胞化等が認められたので、無毒性量は雄で 75 ppm (12 mg/kg 体重/日)、雌で 25 ppm (5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 12 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
1,000 ppm	・ Hb、Ht 及び RBC 減少 ・ 腎絶対及び比重量減少	・ Hb、Ht 及び RBC 減少
500 ppm 以上		
225 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞細胞質空胞化、肝細胞肥大 ・ 膀胱移行上皮過形成	・ 肝細胞肥大 ・ 膀胱移行上皮過形成
75 ppm 以上	75 ppm 以下毒性所見なし	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞細胞質空胞化
25 ppm		毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 16 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、2,500 及び 5,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、各群雌雄 6 匹を用いて、投与 14 及び 106 日後に肝臓及び膀胱の細胞増殖について検索された。5,000 ppm 投与群の雄は、死亡率の増加及び一般状態の悪化により投与 44 日後に切迫と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱移行上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：161 mg/kg 体重/日、雌：239 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 3）

表 13 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
5,000 ppm	・ 体重減少	・ 体重増加抑制、食餌効率減少
2,500 ppm 以上	・ 膀胱移行上皮細胞増殖	・ 膀胱移行上皮細胞増殖
1,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大、肝細胞細胞質空胞化、炎症 ・ 膀胱移行上皮過形成、炎症	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 肝細胞肥大、肝細胞細胞質空胞化、炎症 ・ 膀胱移行上皮過形成、炎症

(6) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、25、125 及び 750/500 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、最高投与群については、試験開始後 1 週間は 750 ppm 飼料が投与されたが、顕著な体重減少及び飼料摂取量減少が認められたため、試験開始後 2 週以降は 500 ppm 飼料が投与された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、25 ppm 以上投与群の雄で胃幽門腺粘膜リンパ過形成、125 ppm 以上投与群の雌で胃幽門腺粘膜過形成が認められたので、無毒

性量は雄で 25 ppm (0.9 mg/kg 体重/日) 未満、雌で 25 ppm (0.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 14 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
750/500 ppm	・衰弱及び振戦 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・WBC 及び Mon 減少 ・T.Chol、TP 及び Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・衰弱及び振戦 ・体重減少 ・摂餌量減少 ・ALT 増加 ・膀胱移行上皮過形成 ・T.Chol、TP 及び Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加
125 ppm 以上	・ALT 増加 ・膀胱移行上皮過形成	・胃幽門腺粘膜過形成
25 ppm 以上	・胃幽門腺粘膜リンパろ胞過形成	25 ppm 投与群毒性所見なし

(7) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、1、5、25 及び 200 mg/kg 体重/日、6 時間/日暴露) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

検体投与に関連した毒性所見は認めらなかった。

皮膚刺激性に関しては、200 mg/kg 体重/日投与群で軽度の紅斑が、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、び慢性上皮過形成及び肥厚 (軽微から軽度) が認められた。

したがって、本試験において、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。皮膚刺激性に対する無毒性量は 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

12. 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 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、20 及び 75 ppm) 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 15 に示されている。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄において、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雌雄 : 0.14 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 15 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
75 ppm	・ WBC 増加 ・ ALP 増加、T.Chol 及び TP 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝小葉中心性細胞浸潤、小葉中心性肝細胞空胞化	・ WBC 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 腎重量増加 ・ 肝小葉中心性細胞浸潤
20 ppm 以上	・ Alb 減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 胃粘膜リンパろ胞過形成	・ 小葉中心性肝細胞肥大
5 ppm	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）①

SD ラット（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50 及び 250 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。各群雌雄 10 匹が投与 6 及び 12 カ月後に剖検された。投与 6 カ月後に剖検された動物については膀胱病変のみ検索された。また、投与約 100 日後に各群雌雄 20 匹を用いて交配し、2 世代繁殖試験 [13. (2)] に供され、児動物の離乳後、交配した動物は試験系に戻された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

検体投与により増加した腫瘍性病変は認められなかった。250 ppm 投与群の雄において、口腔及び鼻腔の扁平上皮癌の発生頻度がわずかに増加した(0、10、50 及び 50 ppm 投与群でそれぞれ 0/66、1/63、0/67 及び 3/64)。しかし、背景データ（2 年間の混餌投与試験 5 試験のうち、1 試験で 2/60 例、他は発生なし）との比較により、本試験における鼻腔腫瘍の発生は偶発性であると考えられた。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で水腎症、雌で腎盂腎炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.4 mg/kg 体重/日、雌：0.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3）

表 16 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
250 ppm		・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞多核化、変異肝細胞巣（好酸性細胞）、び慢性肝細胞脂肪化
50 ppm 以上	・ 水腎症	・ 肝比重量増加 ・ 腎盂腎炎
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

【吉田委員より】

雄 50ppm 以上で増加した水腎症について。亜急性毒性試験で腎臓の変化はなかったのですが、腎盂拡張の可能性はないのでしょうか。

雌 50ppm 群の肝比重量の増加は毒性とせずともよいのでは。

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 65 匹) を用いた混餌 (原体: 0、125、375 及び 750 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。各群雌雄 10 匹が投与 12 カ月後に剖検された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17、膀胱移行上皮乳頭腫・癌及び精巣間細胞腫の発生頻度は表 18 に示されている。

腫瘍性病変については、750 ppm 投与群の雌雄で膀胱の移行上皮乳頭腫・癌、雄で精巣の間細胞腫が増加した。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 125 ppm (雄: 5.03 mg/kg 体重/日、雌: 6.83 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 3)

表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
750 ppm	・ 肝細胞脂肪化	
375 ppm 以上	・ 膀胱移行上皮過形成 ・ 肝絶対及び比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 膀胱移行上皮過形成 ・ 肝絶対及び比重量増加
125 ppm 以上	・ 肝細胞肥大 (小葉周辺性、層状構造を伴う) ・ 変異肝細胞巣 (混合型)	・ 肝細胞肥大 (小葉中心性、好酸性細胞質)

表 18 膀胱移行上皮乳頭腫・癌及び精巣間細胞腫の発生頻度

投与群 (ppm)		0	125	375	750
膀胱: 移行上皮乳頭腫・癌	雄	0/45	0/45	1/45	5/51↑
	雌	0/47	1/49	0/49	13/53↑
精巣: 間細胞腫	雄	2/53	4/51	2/53	9/53↑

Fisher の直接確率計算法: ↑; p<0.05、↑; p<0.01

(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、25 及び 200 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。なお、各群雌雄 10 匹が投与 6 カ月後に剖検された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

腫瘍性病変において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、200 ppm 投与群の雌雄で肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：3.4 mg/kg 体重/日、雌：4.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3）

表 19 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
200 ppm	- 肝絶対及び比重量増加 - 肝細胞脂肪化 - 肺及び膀胱リンパ球浸潤	- 肝絶対及び比重量増加 - 腎絶対重量増加 - 肝細胞脂肪化
25 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（5）18 カ月間発がん性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 100 匹）を用いた混餌〔原体：0、100、500 及び 1,000 ppm（雄）または 0、100、1,000 及び 2,000 ppm（雌）〕投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。なお、雌雄各 100 匹に 25 ppm で濃度試料を投与し、細胞増殖性検討試験に用いた。

各投与群で認められた毒性所見は表 20、肝細胞腺腫・癌の発生率は表 21 に示されている。

腫瘍性病変において、肝細胞腺腫・癌の発生率が雄の 100 ppm 以上投与群及び雌の 1,000 ppm 以上投与群で増加した。雌においては用量依存性が認められ、統計学的にも有意であったが、雄においては 100 ppm 投与群のみに有意差が認められ、その他の投与群では有意差は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で膀胱移行上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（雄：14.3 mg/kg 体重/日）未満、雌で 100 ppm（雌：19.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 20 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
2,000 ppm		死亡率増加
1,000 ppm	死亡率増加	- 肝絶対及び比重量増加 - 腎絶対及び比重量減少 - 変異肝細胞巣増加 - 肝細胞肥大（小空胞または空胞変性を伴う） - 膀胱及び尿道の移行上皮過形成
500 ppm 以上	- 肝絶対及び比重量増加 - 腎比重量減少 - 変異肝細胞巣増加 - 肝細胞肥大（小空胞または空胞変性を伴う）	
100 ppm 以上	腎絶対重量減少	100 ppm 投与群毒性所見なし

	・肝巣状壊死 ・膀胱移行上皮過形成	
--	--	--

注) 斜線部分：群設定なし

表 21 肝細胞腺腫・癌の発生率

投与群 (ppm)		0	100	500	1,000	2,000	背景データ
肝細胞腺腫・癌	雄	13/80 (16.3%)	23/79↑ (29.1%)	20/80 (25.0%)	18/78 (23.1%)		6.3~13.8%
	雌	1/79 (1.3%)	3/80 (3.8%)		11/77↑ (14.3%)	43/76↑ (56.6%)	0~2.6%

Fisher の直接確率計算法：↑； $p<0.05$ 、↑↑： $p<0.01$

1 3. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代繁殖試験（ラット）＜参考データ＞

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、25、125 及び 375 ppm）投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

対照群を含め全ての群で受胎率が低かった。特に対照群では 6 匹中 3 匹が妊娠しただけであった（67.7%）。375 ppm 投与群では妊娠率の低下、児動物の生存率低下、生後 4 日の児動物の体重低下が認められた。しかし一群の動物数が少ないこと、個体別データがいくつかの項目で欠けていることから、本試験を繁殖毒性の評価に用いることは不適切であると考えられた。（参照 3）

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50 及び 250 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [12. (2)] の一部の動物を用いて実施された。

投与約 100 日後に各群雌雄 20 匹（P 世代）について 1 対 1 で 15 日間交配され、膣栓確認後雌が個別飼育され、児動物が得られた（F_{1a}）。F_{1a} 児動物の離乳約 1 週間後に P 雌親動物が同じ投与群の別の P 世代雄と交配され、F_{1b} 児動物が得られた。F_{1b} 児動物の離乳後、一群雌雄各 20 匹が F₁ 親動物として選択され、F₂ 児動物が得られた。F₁ 親動物は P 世代動物と同じ飼料で 90 日間育成され、F_{2a} 及び F_{2b} 児動物が得られた。

親動物においては、250 ppm 投与群の雄（F₁）において、育成期間中（交配前）に体重増加抑制が認められた。

児動物においては、250 ppm 投与群のすべての世代及び 50 ppm 投与群の F_{2a} 世代において、死産児数の増加及び 4 日生存率の減少が認められた。離乳後 F_{2b} 雌児動物において、水腎症が認められた（0、10、50 及び 250 ppm

投与群で、それぞれ 1/10、4/10、3/10 及び 5/10 例) が、その程度及び発生頻度に用量依存性は認められなかった。

本試験において、250 ppm 投与群の親動物の雄 (F₁) で体重増加抑制、50 ppm 投与群の児動物 (F_{2b}) で死産児数増加及び生存率減少が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 50 ppm (雄: 3 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 250 ppm (雌: 20 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 10 ppm (雌雄: 1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(3) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、50 及び 250 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、F₂ 世代の親動物に 2 産させ、F_{2a} 及び F_{2b} 児動物が得られた。

親動物において、250 ppm 投与群の F₁ 雌で体重増加抑制、P 及び F₁ 雌で分娩中の死亡率及び妊娠期間延長 (対照群 22.4~22.6 日に対し、22.9~23.2 日) が認められた。

50 ppm 以上投与群の雄で肝細胞内の SER 増加及び雌では肝細胞肥大が認められた。

児動物において、250 ppm 投与群では、同腹児数減少及び腹ごとの死産児数増加 (F_{1a}、F_{2a} 及び F_{2b}) 及び哺育 14 及び 21 日の胎児体重増加抑制が (F_{2a}) が認められた。

本試験において、50 ppm 以上投与群の親動物の雄で肝細胞内 SER 増加及び雌で肝細胞肥大、250 ppm 投与群の児動物で同腹児数減少等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 5 ppm (雄: 0.34 mg/kg 体重/日、0.40 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 50 ppm (雄: 3.46 mg/kg 体重/日、雌: 4.04 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対しては 50 ppm 以下では影響は認められなかった。(参照 3)

(4) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 25 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) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物においては、250 mg/kg 体重/日投与群で、死亡率増加及び毒性症状 (紅涙、紅色鼻汁、会陰部周囲の湿潤及び汚れ、膺からの赤色分泌物及び汚れ、部分的脱毛) が 23 例に認められた。

50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。

* 参照 3 においては交尾確認日を妊娠 1 日としている (以下、発生毒性試験 (ラット) ④まで同じ)。

10 mg/kg 体重/日では母動物に対する影響は認められなかった。

胎児においては、10 mg/kg 体重/日以上投与群において、骨格変異（胸骨分節の不整、肋骨の過剰骨化中心、胸骨分節骨化遅延）が用量依存性に増加した。50 mg/kg 体重/日投与群では腹ごとの生存胎児数減少、矮小児の合計数増加及び痕跡状過剰肋骨の増加が認められた。250 mg/kg 体重/日投与群ではさらに、吸収胚数増加、腹ごとの胎児体重減少、過剰肋骨の増加、口蓋裂の増加及び腎乳頭の欠損が認められた。

水頭症及び側脳室の拡張の高い発生頻度が対照群を含めたすべての群で認められたが、用量依存性はなく検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 3）

（５）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~15*日に強制経口（原体：0、0.4、2、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、250 mg/kg 体重/日投与群では毒性症状（脱毛、顔及び手足の褐色汚れ、肛門周囲の汚れ）が認められた。50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。

胎児において、250 mg/kg 体重/日投与群では口蓋裂の増加が認められた。10 mg/kg 体重/日以上投与群で、中期及び後期の吸収胚数増加及び矮小胎児合計数増加、内臓（腎盂拡張及び腎乳頭小型化）及び骨格（肋骨）の異常の増加及び骨化遅延（胸骨及び椎弓）増加が認められた。水頭症は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

（６）発生毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~15*日に混餌（原体：0、50、100、300 及び 900 ppm）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、300 ppm 以上の投与群において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児において、100 ppm 以上の投与群において、中期及び後期吸収胚数増加、同腹児数減少（1 腹あたり 10 匹以下）、胸骨の過剰骨化を伴う骨格変異の増加が認められた。さらに、矮小胎児増加、痕跡状過剰肋骨、頸椎の過剰骨化及び頸椎椎弓の骨化遅延の発生頻度増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で、100 ppm（9.0 mg/kg 体重/日）、胎児で 50 ppm（4.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

(7) 発生毒性試験（ラット）④

SD ラット [一群雌 24 匹：第 I 相試験（出産前検査）、一群雌 22 匹：第 II 相試験（出産後検査）] の妊娠 6~15*日に強制経口（原体：0、0.2、0.4、2、10 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与する発生毒性試験が実施された。第 I 相試験において、子宮内容を観察するために妊娠 20 日に母動物が剖検された。さらに、追加の対照群及び 100 mg/kg 体重/日投与群が妊娠 21 日に剖検され、腎乳頭の欠損が投与による影響なのか、奇形なのか検討された。第 II 相試験において、母動物は自然分娩させ、児動物を離乳まで育てさせ、哺乳 21 日に母動物及び児動物とも剖検された。

第 I 相試験においては、使用したはじめの数本の投与液の濃度が、名目濃度の 1~19%しかなく、75~110%を示したのは投与 7 日の分析のみであったため、この試験結果からは明確な結論は得られなかった。

母動物において、100 mg/kg 体重/日投与群で、症状（鼻吻部汚れ及び会陰部湿潤）、体重増加抑制及び摂餌量減少ならびに肝絶対及び比重量増加が認められた。

胎児において、100 mg/kg 体重/日投与群では、中期及び後期吸収胚数増加及び腹ごとの生存胎児数減少が認められた。投与に関連した奇形（腎乳頭欠損）が、2 腹の母動物から 3 匹の胎児に認められた。10 mg/kg 体重/日以上投与群で、矮小胎児増加及び内臓の異常（腎乳頭小型化及び尿管拡張）が認められた。

第 II 相試験においては、投与液は適切に調製された。母動物において、100 mg/kg 体重/日投与群で死亡率増加（対照群 0/22 例に対し 5/22 例）、難産の徴候（4 例の母動物で分娩及び哺乳中に蒼白、重積、衰弱及び呼吸困難）、体重増加抑制及び摂餌量減少（投与初期）が認められた。

100 mg/kg 体重/投与群で妊娠期間の延長が用量依存性に認められ、さらに、同腹児平均数減少、腹ごとの生存児数減少、小数の同腹児を有する母動物の増加（腹ごとの同腹数 10 匹未満）が認められた。

児動物において、100 mg/kg 体重/投与群で腎盂及び尿管拡張の増加が離乳時に認められた。さらに腹ごとの平均死亡胎児数増加、4 日生存率低下（対照群及び 10 mg/kg 体重/日以下投与群で 98~99%に対し、82%）が認められた。生存児に投与に関連した奇形は認められなかった。42 匹の死亡胎児のうち、29 匹が 100 mg/kg 体重/投与群であった。このうち、2 匹に腎盂欠損、4 匹に腎盂の小型化が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、児動物で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

(8) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、2、5、及び 12 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。

胎児において、水頭症の発生頻度が増加した〔0、2、5、及び 12 mg/kg 体重/日投与群で、それぞれ 1 例（1 腹）、2 例（1 腹）、4 例（2 腹）及び 4 例（3 腹）〕。しかし、他の発生毒性試験〔14. (9) 及び (11)〕で発生頻度の増加は認められず（35 mg/kg 体重/日投与群で 1 例のみ）、検体投与の影響ではないと考えられた。その他の検査項目においても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 12 mg/kg 体重/日（分析濃度で 10.1 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 3）

（9）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、12、及び 35 mg/kg 体重/日）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、35 mg/kg 体重/日投与群では膺からの赤色分泌物、尾の汚れ、定期的な食欲不振が認められた。2/13 例が流産し（対照群 0/16 例）、10/13 匹に初期吸収胚（対照群 1/16 例）が認められた。この群においては生存胎児は 1 腹しか認められなかったため、催奇形性について評価できなかった。

12 mg/kg 体重/日投与群においては、母動物及び胎児ともに検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は母動物及び胎児とも 12 mg/kg 体重/日（分析濃度で 11.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。12 mg/kg 体重/日では催奇形作用は認められなかった。（参照 3）

（10）発生毒性試験（ウサギ）③<参考データ>

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7~19 日に混餌（原体：0、300、600 及び 1,200 ppm）投与する発生毒性試験が実施された。さらに、追加試験として、NZW ウサギ〔一群雌 18 または 25（300 ppm 投与群）匹〕に混餌（原体：0、30、100 及び 300 ppm）投与する試験が実施された。

母動物においては、1,200 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

すべての投与群で、妊娠率減少が認められた（300、600 及び 1,200 ppm 投与群で、それぞれ 9/20、10/20 及び 7/20 例）。

600 ppm 以上投与群で全胚吸収が増加した。さらに、同群では小数の同腹児を有する母動物（各群 3 腹）が認められ、これらの投与群における催

奇形性の評価が不可能となった。

追加試験において、対照群を含めたすべての群で、妊娠率が低かった（対照群 8/18）。また、全胚吸収が 0 及び 300 ppm でそれぞれ 25 及び 29% となり、その他の投与群では低下は認められなかった。生存した児動物が少数だったため、胎児毒性及び催奇形性の評価はできなかった。

本試験において、母動物では、1,200 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は 600 ppm (21.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。胎児に対する無毒性量は設定できなかった。（参照 3）

（1 1）発生毒性試験（ウサギ）④

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、7、15 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において妊娠率は、すべての群において適切であった（0、7、15、及び 30 mg/kg 体重/日でそれぞれ 12/18、14/18、16/18、16/18）。

30 mg/kg 体重/日投与群では摂餌量減少が認められた。

15 mg/kg 体重/日以上投与群で症状（赤色分泌物及び尾の黄褐色汚れ）、流産（各群 1 腹）及び全胚吸収（15 及び 30 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 4/16 及び 12/16）が認められた。

胎児においては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。しかし、胎児毒性及び催奇形性評価は、対照群及び 15 ppm 投与群では 11~12 腹の生存胎児のデータを基に実施されたのに対し、最高投与群では 3 腹のみの生存胎児のデータを基に実施されたことを考慮すべきである。データ数が少ないことからこの群の観察から得られた結論の信頼性は低いと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物で 7 mg/kg 体重/日であると考えられた。胎児に対する無毒性量は 15 mg/kg 体重/日以上であると考えられた。（参照 3）

1 4. 遺伝毒性試験

フルシラゾール（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卵巣由来細胞を用いた前進突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、ラット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 23 に示されているとおり、すべての試験において陰性であり、フルシラゾールに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 3）

表 23 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>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	1~250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、A100、TA1535 株)	5~250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、TA1535 株)	10~300 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (KI/BH4)	0.04~0.275 mM	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	1.7~100 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	1×10^{-5} ~ 1.1×10^2 mM	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット(骨髄細胞)	50~500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞)	375 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系非存在下及び存在下

15. その他の試験

(1) 雄の精巣間細胞腫の発生メカニズム試験

SD ラット（一群雄 10 匹）に皮下（原体：0、20、50、150 及び 250 mg/kg 体重/日、一回半分の投与量で 2 回/日、溶媒：コーン油）投与する 14 日間毒性試験が実施された。0 及び 250 mg/kg 体重/日投与群においては、剖検 1 時間前にヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）を投与する群（一群雄 10 匹）が追加された。ケトコナゾール（17β-ヒドロキシラーゼ阻害剤）が陽性対照群に用いられた。すなわち、一群雄 10 匹にケトコナゾールが 14 日間皮下（0、20、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、一回半分の投与量で 2 回/日、溶媒：生理食塩水）投与された。0 及び 200 mg/kg 体重/日投与群には、剖検 1 時間前に hCG を投与する群（一群雄 10 匹）が追加された。投与 15 日後に全群の動物が剖検され、精巣の間質液及び血清が採取された。精巣の間質液については、テストステロン、hCG が投与されていないラットの血清については、テストステロン、エストラジオール、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）、hCG が投与されたラットの血清については、テストステロン、アンドロステンジオン、17β-ヒドロキシプロゲステロン及びプロゲステロンについて分析された。

20 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝絶対及び比重量増加、用量依存性の血清テストステロン (150 mg/kg 体重/日以上投与群で有意) 及びエストラジオール濃度減少が認められた。150 mg/kg 体重/日以上投与群では症状 (痛み、被毛の汚れ、脱水症及び下痢)、体重減少及び体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。hCG を投与された 250 mg/kg 体重/日投与群の動物には、血清テストステロン濃度の有意な減少が認められた。その他のホルモン濃度に有意差は認められなかった。陽性対照群ではテストステロン、アンドロステンジオン及び 17 β -ヒドロキシプロゲステロンの有意な減少と、プロゲステロンの増加が認められ、17 β -ヒドロキシラーゼの阻害が示唆された。本試験における無毒性量は、20 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 3)

(2) 雄の精巣間細胞腫の発生メカニズム試験 (*in vitro*)

精巣間細胞腫の発生メカニズム試験[15. (1)]で試験終了時に剖検されたすべてのラットの精巣から間細胞が採取され、フルシラゾールまたはケトコナゾール (0.05~100 μ M) を加えマイクロプレートで 2 時間培養され、培養液中のテストステロン、アンドロステンジオン、17 β -ヒドロキシプロゲステロン及びプロゲステロンについて分析した。

結果は、*in vivo* で認められたホルモンの変化が裏づけられた。フルシラゾールとともに培養した間細胞においては、テストステロン及びアンドロステンジオン濃度が用量依存性に減少し、ステロイド合成に關与する酵素の阻害が示唆された。テストステロンに対する IC₅₀ は、 $3.475 \pm 1.455 \mu\text{M}$ (hCG 投与なし) または $2.774 \pm 0.646 \mu\text{M}$ (hCG 投与あり) であった。

陽性対照群では、テストステロンに対する IC₅₀ は、 $0.97 \pm 0.83 \text{ mM}$ (hCG 投与なし) または $0.154 \pm 0.065 \mu\text{M}$ (hCG 投与あり) であった。(参照 3)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルシラゾール」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、[phe-¹⁴C]フルシラゾールの主要排泄経路は糞中、[tri-¹⁴C]フルシラゾールは尿中であつた。主要組織中の残留放射能濃度は、いずれの組織においても 3%TAR 未満であつた。糞中における主要代謝物は D、E、F 及び D の脂肪酸抱合体であり、尿中では E であつた。ラットにおける主要代謝経路は、ケイ素-メチレン炭素結合部の開裂、その後の水酸化及び縮合であると考えられた。

小麦、りんご、ぶどう及びてんさいを用いた植物体内運命試験において、主要成分は親化合物であつた。代謝経路はいずれの植物においても質的に同じであると考えられ、ケイ素-メチレン炭素結合部の結合における開裂（D 及び J の生成）及びその後水酸化または縮合が生じる経路、親化合物または D のフェニル環が水酸化及びその後抱合体を形成する経路が考えられた。

レモン、マンダリン、オレンジ及びとうがらしを用い、フルシラゾールを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルシラゾールの最大残留値は、散布 1 日後に収穫したとうがらし（葉）で認められた 7.01 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、フルシラゾール投与による影響は主に肝臓及び膀胱に認められた。遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで膀胱移行上皮乳頭腫及び癌（雌雄）、精巣間細胞腫（雄）、マウスで肝細胞腺腫及び癌（雌雄）の増加が認められ、これらの臓器における腫瘍その発生機序は不明であつたが、遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。また、ラットの 2 世代繁殖試験②の 250 ppm 投与群及びラット発生毒性試験④の 100 mg/kg 体重/日で妊娠期間延長、ラット発生毒性試験①の 250 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂の増加及び腎乳頭の欠損が認められたが、いずれも閾値を設定することは可能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シラゾール（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 24 に示されている。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが（0.9mg/kg 体重/日未満）、より長期の 1 年間慢性毒性試験において、亜急性毒性試験の最小毒性量より低い無毒性量（0.14 mg/kg 体重/日）が得られているので、イヌの無毒性量はとれていると考えられた。

<案 1>

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イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.14 mg/kg 体重/日であつたことから、これ

を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.0014 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)	混餌
(無毒性量)	0.14 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

【吉田委員より】

案 1 を支持します。膀胱移行上皮過形成・腫瘍性病変は各種で観察されていますが、本変化にはイヌ、ラット、マウスともに明らかな閾値が存在すること、ラット亜急性毒性試験で粘膜障害性の所見が認められ発生機序に細胞障害性との関連性が示唆されること、遺伝毒性がすべて陰性であることから追加の係数は必要ないと思います。

<案 2>

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.14 mg/kg 体重/日であった。また、ラット、マウス及びイヌの膀胱に過形成及び腫瘍性病変（移行上皮乳頭腫及び癌）が動物種を越えて発生していること、さらに発生メカニズムが不明であり、不確実性が多いことを考慮すると、安全係数を 400（または 500）とすることが妥当と考えられた。したがって、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 0.14 mg/kg 体重/日を 400（または 500）で除した 0.00035（0.00028）mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.00035（0.00028）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)	混餌
(無毒性量)	0.14 mg/kg 体重/日
(安全係数)	400（500）

【西川委員より】

イヌ 1 年間試験での無毒性量の根拠は小葉中心性肝細胞肥大であり、膀胱発がんに関連す

る膀胱上皮過形成に対する無毒性量の最小値はイヌ 90 日間試験における 0.9 mg/kg 体重/日であるので、この無毒性量に不確実係数 400 (または 500) を適用すると、ADI は 0.00225 (または 0.0018) と設定され、案 1 の ADI よりも大きな値となります。

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 24 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⁾	
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、25、125、375、750 ppm	雄：9 雌：11	雄：9 雌：11
		雄：0、2、9、27、55 雌：0、2、11、31、70	雌雄：T.Chol 増加及び 膀胱上皮過形成	雌雄：T.Chol 増加及び膀 胱移行上皮過形成
	91 日間 亜急性 毒性試験	0、10、125、375、750 ppm	雄：7.27 雌：9.40	雄：7.27 雌：9.40
		雄：0、0.58、7.27、22.1、 44.7 雌：0、0.74、9.40、27.6、 59.0	雌雄：肝細胞肥大及び 膀胱移行上皮過形成 等	雌雄：肝細胞肥大及び膀 胱移行上皮過形成等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	0、10、50、250 ppm	雄：0.4 雌：0.5	雄：0.4 雌：0.5
		雄：0、0.4、2.0、10 雌：0、0.5、2.6、13	雄：水腎症 雌：腎盂腎炎等 (発がん性は認められ ない)	雄：水腎症 雌：腎盂腎炎等 (発がん性は認められ ない)
マウス	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	0、125、375、750 ppm	雄：－ 雌：－	雄：－ 雌：－
		雄：0、5.03、14.8、30.8 雌：0、6.83、20.5、45.6	雌雄：肝細胞肥大等 (雌雄で膀胱移行上皮 乳頭腫・癌、雄で精巣間 細胞腫の増加)	雌雄：肝細胞肥大等 (雌雄で膀胱移行上皮 乳頭腫・癌、雄で精巣間 細胞腫の増加)
	2 世代 繁殖試験 ①	0、10、50、250 ppm	親動物 雌雄：1	親動物 雄：3 雌：20
		雄：0、1、3、18 雌：0、1、4、20	児動物 雌雄：1	児動物 雄：1 雌：1
			親動物 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 児動物 雌雄：死産児数増加及び 生存率減少	親動物 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 児動物 雌雄：死産児数増加及び 生存率減少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会
	2 世代 繁殖試験 ②	0、5、50、250 ppm ----- 雄：0、0.34、3.46、17.3 雌：0、0.40、4.04、19.6	親動物 雄：0.34 雌：0.40 児動物： 雄：3.46 雌：4.04 親動物 雄：肝細胞内 SER の増 加 雌：肝細胞肥大 児動物 雌雄：同腹児数減少等	親動物 雄：0.34 雌：0.40 児動物： 雄：3.46 雌：4.04 親動物 雄：肝細胞内 SER の増 加 雌：肝細胞肥大 児動物 雌雄：同腹児数減少等
	発生毒性 試験①	0、10、50、250	母動物：10 胎児：－ 母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少及び肝比 重量増加 胎児：骨格の異常	母動物：10 胎児：－ 母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少及び肝比 重量増加 胎児：骨格変異
	発生毒性 試験②	0、0.4、2、10、50、250	母動物：10 胎児：2 母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少及び肝比 重量増加 胎児：吸収胚数増加、 矮小胎児合計数増加 等	母動物：10 胎児：2 母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少 胎児：吸収胚数増加、矮 小胎児合計数増加等
	発生毒性 試験③	0、50、100、300、900 ppm ----- 0、4.6、9.0、26.6、79.2	母動物：9.0 胎児：4.6 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：吸収胚数増加及 び同腹児数減少等	母動物：9.0 胎児：4.6 母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：吸収胚数増加及び 同腹児数減少等
	発生毒性 試験④	0、0.2、0.4、2、10、100	母動物：10 胎児：2 母動物：死亡率増加、難 産、体重増加抑制及び 摂餌量減少等 胎児：腎盂及び尿管拡張 増加等	母動物：10 胎児：2 母動物：死亡率増加、難 産、体重増加抑制及び 摂餌量減少等 胎児：腎盂及び尿管拡張 増加等
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、25、75、225、500、1,000 ppm ----- 雄：0、4、12、36、82、164 雌：0、5、15、43、92、222	雌雄：4 雌雄：肝絶対及び比重量 増加及び肝細胞空 胞化等	雄：12 雌：5 雌雄：肝絶対及び比重量 増加及び肝細胞細胞 質空胞化等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、1,000、2,500、5,000 ppm 雄：0、161、436、1,004 雌：0、236、601、1,414	雄：－ 雌：－ 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：－ 雌：－ 雌雄：膀胱移行上皮過形 成等
	18カ月間 発がん性 試験①	0、5、25、200 ppm 雄：0、0.66、3.4、27 雌：0、0.92、4.6、36	雄：3.4 雌：4.6 雌雄：肝細胞脂肪化等 (発がん性は認められ ない)	雄：3.4 雌：4.6 雌雄：肝細胞脂肪化等 (発がん性は認められ ない)
	18カ月間 発がん性 試験②	雄：0、100、500、1,000 ppm 雌：0、100、1,000、2,000 ppm 雄：0、14.3、73.1、144 雌：0、19.4、200、384	雄：－ 雌：19.4 雌雄：膀胱移行上皮過 形成等 (雌雄で肝細胞腺腫・ 癌の増加)	雄：－ 雌：19.4 雌雄：膀胱移行上皮過形 成等 (雌雄で肝細胞腺腫・癌 の増加)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、2、5、12 (分析濃度：0、1.9、4.8、 10.1)	母動物：10.1 胎児：10.1 母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：10.1 胎児：10.1 母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
	発生毒性 試験②	0、12、35 (分析濃度：0、11.2、31.5)	母動物：11.2 胎児：11.2 母動物：膣からの赤色分 泌物、尾の汚れ、食欲 不振 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：11.2 胎児：11.2 母動物：膣からの赤色分 泌物、尾の汚れ、食欲 不振 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
	発生毒性 試験④	0、7、15、30	母動物：7 胎児：15 母動物：症状(赤色分 泌物及び尾の黄褐色汚 れ)、流産及び全胚吸 収 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：7 胎児：15 母動物：症状(赤色分 泌物及び尾の黄褐色汚 れ)、流産及び全胚吸 収 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、25、125、750/500 ppm 雄：0、0.9、4.3、13.4 雌：0、0.9、4.3、14.2	雄：－ 雌：－ 雄：胃幽門腺粘膜リン パ濾胞過形成 雌：胃幽門腺粘膜過形 成	雄：－ 雌：0.9 雄：胃幽門腺粘膜リンパ ろ胞過形成 雌：胃幽門腺粘膜過形成

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会
	1 年間 慢性毒性 試験	0、5、20、75 ----- 雄：0、0.14、0.7、2.4 雌：0、0.14、0.7、2.6	雄：0.14 雌：0.14 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：0.14 雌：0.14 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
ADI			NOAEL：0.14 SF：100 ADI：0.001	NOAEL：0.14 SF：100 ADI：0.0014
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	IN-A7634	bis(4-fluorophenyl) (1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)silanol
C	IN-D8722	1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-1-acetic acid
D	IN-F7321	[bis(4-fluorophenyl)methyl]silanol
E	IN-G7072	1,3-dimethyl-1,1,3,3-tetrakis(4-fluorophenyl)disiloxane
F	IN-H7169	[bis(4-fluorophenyl)methylsilyl]methanol
G	IN-H9933	1 <i>H</i> -1,2,4-triazole
H	IN-T7866	bis(4-fluorophenyl)silanediol
I	IN-V5771	[(4-fluorophenyl)methyl]silanediol
J	IN-V9462	3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)alanine
K	IN-3733	[2-fluoro-5-[(4-fluorophenyl)(methyl)(1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-1-ylmethyl)silyl]phenyl]-β-D-glucopyranoside
L	IN-37722	2-fluoro-5-[(4-fluorophenyl)(methyl)(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ylmethyl)silyl]phenol
M	IN-37735	mono[6-deoxy-2- <i>O</i> -[2-fluoro-5-[(4-fluorophenyl)(methyl)(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ylmethyl)silyl]phenyl]-β-D-glucopyranos-6-yl] propanedioate
N	IN-37738	2-fluoro-5-[(4-fluorophenyl)(hydroxy)(methyl)silyl]phenol
O		5-methyl-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-pyrimidin
P		[bis(4-fluorophenyl)methylsilyl]methyl phosphate
Q		2-fluoro-5-[(4-fluorophenyl)(hydroxy)(methyl)silyl]phenylphosphate
R		[2-fluoro-5-[(4-fluorophenyl)(methyl)(1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-1-ylmethyl)silyl]phenyl]-β-D-glucopyranoside 6-phosphate

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
FSH	卵胞刺激ホルモン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
Ht	ヘマトクリット値
IC ₅₀	50%阻害濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
MC	メチルセルロース
Mon	単球数
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
SER	滑面小胞体
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルシラゾール	
					最高値	平均値
レモン (果実) 2002 年	2 1	60	1 1	14 19		0.06-0.07 0.07
レモン (果実) 2002 年	1	3 g ai/100L	2	14		0.09
レモン (成熟果実)	1	75	1	7 14 28		0.08 0.08 0.06
レモン (未成熟果実)	1	75	1	56 70 136		0.04 0.04 <0.01
マンダリン	1	75	2 3	28 172		0.05-0.08 <0.01
マンダリン	1	75	2	102 132		0.01 <0.01
マンダリン	1	90	2	93 120		0.01 <0.01
マンダリン (成熟果実)	1	90	2	6 13 27		0.06 0.05 0.04
マンダリン (未成熟果実)	1	90	2	54 216		<0.01 <0.01
マンダリン	1	180	2	93 120		0.03 0.02
オレンジ (果実)	1	36	2	188		0.01
とうがらし (果実) 2005 年	1	36	3	1 3 5 7	0.23 0.22 0.12 0.14	0.20 0.17 0.11 0.12
とうがらし (葉) 2005 年	1	36	3	1 3 5 7	7.01 6.85 5.21 4.92	5.66 6.21 4.92 4.57

< 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、厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について
（URL ; http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-flusilazole_190806.pdf）
3. JMPR : Flusilazole (Pesticide residues in food: 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental), 1995.
4. JMPR : FLUSILAZOLE (165), 2005.
5. フルシラゾール 残留基準値設定資料
6. 第 202 回食品安全委員会
（URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai202/index.html>）
7. Fluquinconazole+Flusilazole 8.5%SC 中 Flusilazole の作物（唐辛子）残留試験、2005 年
8. European Commission : Review report for the active substance flusilazole, 2007.
9. 第 21 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
（URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai21/index.html）
10. 第 49 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_dai49/index.html）