

平成 29 年 12 月 6 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬専門調査会

座 長 西川 秋佳

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 29 年 3 月 15 日付け厚生労働省発生食 0315 第 8 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルキサメタミドに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書

フルキサメタミド

2017年12月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
 I. 評価対象農薬の概要.....	 6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット①（単回投与）.....	8
(2) ラット②（反復投与）.....	15
(3) ラット③（静脈内投与）.....	17
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) サラダ菜.....	18
(2) いちご.....	19
(3) なす.....	20
3. 土壌中運命試験.....	21
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	21
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	22
(3) 好氣的土壌中運命試験.....	23
(4) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	24
(5) 土壌表面光分解試験.....	25
(6) 土壌吸脱着試験.....	25
(7) 土壌吸脱着試験（分解物 C）.....	26
4. 水中運命試験.....	26
(1) 加水分解試験.....	26
(2) 水中光分解試験①（緩衝液）.....	27
(3) 水中光分解試験②（自然水）.....	27
5. 土壌残留試験.....	27
6. 作物残留試験.....	28

(1) 作物残留試験	28
(2) 推定摂取量	28
7. 一般薬理試験	28
8. 急性毒性試験	29
(1) 急性毒性試験	29
(2) 急性神経毒性試験（ラット）	30
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	30
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	30
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞	31
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	32
(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	32
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	33
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	33
(2) 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）	33
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	36
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	37
(2) 発生毒性試験（ラット）	38
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	38
13. 遺伝毒性試験	39
14. その他の試験	41
(1) 交叉哺育による児動物への影響試験（ラット）	41
(2) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験（ラット）	43
(3) 精巣毒性メカニズム試験（マウス）	44
(4) Hershberger 試験（アンドロゲン作用）	44
(5) Hershberger 試験（抗アンドロゲン作用）	45
(6) 子宮肥大試験（エストロゲン作用）	45
(7) 子宮肥大試験（抗エストロゲン作用）	45
Ⅲ. 食品健康影響評価	46
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	50
・別紙2：検査値等略称	52
・別紙3：作物残留試験成績	53
・別紙4：推定摂取量	61
・参照	62

＜審議の経緯＞

2016 年 11 月 8 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：キャベツ、トマト等）
2017 年 3 月 15 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0315 第 8 号）、関係書類の接受（参照 1～65）
2017 年 3 月 21 日 第 643 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年 9 月 1 日 第 67 回農薬専門調査会評価第二部会
2017 年 10 月 12 日 第 153 回農薬専門調査会幹事会
2017 年 10 月 31 日 第 671 回食品安全委員会（報告）
2017 年 11 月 1 日 から 11 月 30 日まで 国民からの意見・情報の募集
2017 年 12 月 6 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2017 年 1 月 7 日から）

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

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2016 年 4 月 1 日から）

・ 幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田真理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・ 評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・ 評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩

納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

*：2017 年 9 月 30 日まで

<第 67 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

永田 清	松本清司
------	------

<第 153 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子	本間正充	

要 約

イソオキサゾリン骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である「フルキサメタミド」（CAS No. 928783-29-3）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（いちご、なす等）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルキサメタミド投与による影響は、主に肺（肺泡マクロファージ集簇等）、小腸（上皮細胞空胞化）及び肝臓（肝細胞空胞化等）に認められた。神経毒性、繁殖能に関する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、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。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をフルキサメタミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.85 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 0.0085 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、フルキサメタミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：フルキサメタミド

英名：fluxametamide（ISO 名）

3. 化学名

IUPAC

和名：4-[(5*RS*)-5-(3,5-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-(トリフルオロメチル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-*N*[(*EZ*)-(メトキシイミノ)メチル]-*o*-トルアミド

英名：4-[(5*RS*)-5-(3,5-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-1,2-oxazol-3-yl]-*N*[(*EZ*)-(methoxyimino)methyl]-*o*-toluamide

CAS (No. 928783-29-3)

和名：4-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-(トリフルオロメチル)-3-イソキサゾリル]-*N*[(メトキシアミノ)メチレン]-2-メチルベンズアミド

英名：4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazoly]-*N*[(methoxyamino)methylene]-2-methylbenzamide

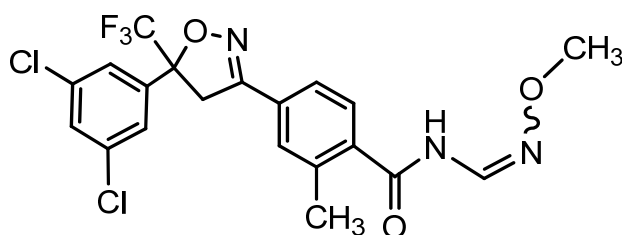
4. 分子式

C₂₀H₁₆Cl₂F₃N₃O₃

5. 分子量

474.26

6. 構造式



(ラセミ体、*R*体：*S*体=1：1)

7. 開発の経緯

フルキサメタミドは、日産化学工業株式会社により開発されたイソオキサゾリン骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）であり、GABA（ γ -アミノ酪酸）の伝達を非競合的に阻害し、神経を攪乱させることにより、害虫及びダニ類に対し殺虫活性を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：キャベツ、トマト等）がなされている。海外での登録はなされていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II.1～4〕は、フルキサメタミドのクロロベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[Cb- ^{14}C]フルキサメタミド」という。）及びメチルベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[Mb- ^{14}C]フルキサメタミド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルキサメタミドの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①（単回投与）

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に [Cb- ^{14}C]フルキサメタミド又は [Mb- ^{14}C]フルキサメタミドを 10 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血中濃度推移について標識体による差は認められなかった。 C_{max} 及び AUC_{0-168} は用量に比例しなかった。 C_{max} は血漿に比べて全血で低かったことから、血球への移行は少ないと考えられた。（参照 2、3）

表 1 薬物動態学的パラメータ

標識体		[Cb- ^{14}C] フルキサメタミド				[Mb- ^{14}C] フルキサメタミド			
投与量 (mg/kg 体重)		10		200		10		200	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{max} (hr)	8	8	8	24	6	8	6	4
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.383	0.322	1.10	1.22	0.633	0.520	1.37	1.27
	$T_{1/2}$ (hr)	126	168	79	105	111	182	101	47
	AUC_{0-168} (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$)	27.0	23.1	126	101	48.1	45.6	92.0	62.1
全血	T_{max} (hr)	8	8	8	48	4	4	4	4
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.225	0.177	0.696	1.02	0.425	0.318	0.925	0.944
	$T_{1/2}$ (hr)	203	208	33	50	133	282	40	57
	AUC_{0-168} (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$)	18.6	16.2	75.3	50.5	30.4	28.2	45.5	43.7

b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔1. (1)④b.〕で得られた投与後 48 時間における胆汁、尿、肝

臓、ケージ洗浄液及びカーカス¹の放射能から、フルキサメタミドの吸収率は、低用量投与群では17.6%～27.4%、高用量投与群では2.7%～12.2%と算出された。（参照2、3）

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各3匹）に[¹⁴C]フルキサメタミド又は[¹⁴C]フルキサメタミドを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中における残留放射能濃度は表2に示されている。

残留放射能濃度について標識体及び性別による差は認められず、脂肪で最も高かった。ほとんどの組織中放射能は投与168時間後までに減少したが、脂肪においては比較的安定していた。（参照2、3）

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	168 時間後
[¹⁴ C] フルキサ メタミド	10	雄	脂肪(4.89)、副腎(3.52)、甲状腺(2.65)、肝臓(2.49)、脾臓(2.38)、皮膚(1.84)、精巣上体(1.71)、前立腺(1.27)、腎臓(1.13)、肺(0.996)、精嚢(0.948)、心臓(0.836)、筋肉(0.613)、骨髓(0.608)、下垂体(0.596)、精巣(0.583)、脾臓(0.576)、脳(0.574)、血漿(0.334)	脂肪(4.10)、肝臓(0.915)、精巣上体(0.820)、脾臓(0.733)、副腎(0.727)、前立腺(0.417)、腎臓(0.412)、肺(0.411)、甲状腺(0.371)、皮膚(0.321)、心臓(0.216)、精嚢(0.208)、下垂体(0.167)、脳(0.154)、精巣(0.153)、脾臓(0.137)、筋肉(0.135)、骨髓(0.105)、血漿(0.062)
		雌	脂肪(4.07)、副腎(3.59)、肝臓(2.49)、卵巣(2.19)、甲状腺(1.95)、皮膚(1.80)、脾臓(1.58)、腎臓(1.15)、肺(1.07)、心臓(0.836)、骨髓(0.658)、下垂体(0.649)、子宮(0.595)、脳(0.572)、脾臓(0.550)、筋肉(0.470)、カーカス(0.274)、血漿(0.267)	脂肪(6.03)、副腎(1.08)、肝臓(1.05)、卵巣(0.999)、脾臓(0.847)、腎臓(0.558)、肺(0.513)、皮膚(0.500)、子宮(0.404)、甲状腺(0.398)、心臓(0.310)、下垂体(0.233)、脳(0.218)、脾臓(0.201)、骨髓(0.193)、筋肉(0.159)、血漿(0.075)
	200	雄	脂肪(18.6)、副腎(17.1)、肝臓(15.5)、甲状腺(14.1)、脾臓(8.77)、腎臓(6.53)、肺(6.39)、精巣上体(6.06)、皮膚(5.97)、前立腺(5.25)、心臓(4.84)、下垂体(4.46)、カーカス(3.97)、骨髓(3.60)、脳(3.18)、	脂肪(12.5)、肝臓(3.47)、副腎(2.07)、脾臓(1.90)、精巣上体(1.86)、腎臓(1.26)、肺(1.25)、前立腺(1.08)、甲状腺(0.960)、皮膚(0.884)、心臓(0.796)、脾臓(0.485)、脳(0.474)、精嚢

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。）。

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	168 時間後
			筋肉(3.05)、精巣(2.87)、脾臓(2.81)、精嚢(2.07)、血漿(1.60)	(0.459)、精巣(0.406)、筋肉(0.390)、カーカス(0.258)、血漿(0.193)
		雌	脂肪(32.7)、副腎(17.5)、膵臓(15.0)、卵巣(10.4)、肝臓(10.2)、甲状腺(9.97)、皮膚(8.64)、肺(5.12)、腎臓(4.93)、心臓(4.20)、下垂体(3.20)、脳(2.48)、脾臓(2.44)、筋肉(2.14)、子宮(1.99)、骨髄(1.76)、カーカス(1.09)、血漿(0.962)	脂肪(19.6)、卵巣(3.97)、肝臓(3.92)、副腎(3.40)、膵臓(3.15)、甲状腺(2.16)、腎臓(2.04)、皮膚(2.03)、肺(1.79)、子宮(1.37)、心臓(1.08)、脾臓(0.812)、脳(0.714)、筋肉(0.620)、カーカス(0.334)、骨髄(0.275)、血漿(0.266)
[Mb- ¹⁴ C] フルキサ メタミド	10	雄	脂肪(6.13)、副腎(6.02)、肝臓(5.42)、膵臓(3.31)、甲状腺(3.01)、肺(2.51)、精巣上体(2.48)、皮膚(2.39)、腎臓(2.21)、前立腺(1.57)、心臓(1.52)、下垂体(1.47)、精嚢(1.26)、脳(1.04)、筋肉(1.03)、骨髄(1.02)、脾臓(0.923)、精巣(0.828)、血漿(0.692)	脂肪(5.51)、精巣上体(1.25)、副腎(1.01)、肝臓(0.959)、膵臓(0.722)、腎臓(0.602)、甲状腺(0.544)、肺(0.381)、前立腺(0.355)、心臓(0.342)、皮膚(0.301)、下垂体(0.296)、精嚢(0.277)、筋肉(0.218)、脾臓(0.216)、脳(0.215)、精巣(0.187)、骨髄(0.187)、血漿(0.112)
		雌	副腎(5.12)、脂肪(5.04)、膵臓(3.33)、肝臓(3.11)、卵巣(2.86)、皮膚(2.86)、甲状腺(2.62)、肺(1.87)、腎臓(1.59)、心臓(1.30)、下垂体(1.12)、骨髄(0.989)、脳(0.785)、筋肉(0.765)、脾臓(0.737)、子宮(0.705)、血漿(0.445)	脂肪(6.63)、副腎(1.28)、膵臓(1.18)、卵巣(1.08)、肝臓(0.932)、腎臓(0.675)、皮膚(0.610)、甲状腺(0.513)、肺(0.415)、子宮(0.409)、心臓(0.360)、下垂体(0.325)、脾臓(0.263)、脳(0.249)、筋肉(0.221)、骨髄(0.219)、血漿(0.103)
	200	雄	肝臓(10.9)、副腎(10.6)、脂肪(8.94)、甲状腺(8.09)、膵臓(6.58)、腎臓(4.69)、肺(4.28)、精巣上体(3.57)、心臓(3.47)、皮膚(3.23)、前立腺(2.90)、脾臓(2.03)、脳(1.99)、骨髄(1.83)、筋肉(1.73)、カーカス(1.69)、精嚢(1.56)、精巣(1.48)、血漿(1.33)	脂肪(11.2)、精巣上体(3.35)、肝臓(2.23)、副腎(2.04)、膵臓(1.76)、腎臓(1.63)、肺(0.931)、甲状腺(0.923)、皮膚(0.887)、前立腺(0.837)、心臓(0.751)、精嚢(0.625)、筋肉(0.572)、脳(0.560)、脾臓(0.508)、精巣(0.454)、血漿(0.230)
		雌	副腎(8.87)、脂肪(8.17)、肝臓(8.01)、膵臓(7.65)、甲状腺(6.07)、皮膚(4.87)、卵巣(4.84)、腎臓(3.90)、肺(3.52)、心臓(3.14)、脳(2.25)、骨髄(2.04)、脾臓(1.98)、脳下垂体(1.43)、筋肉(1.34)、血漿(1.10)	脂肪(14.8)、副腎(2.99)、膵臓(2.74)、卵巣(2.49)、肝臓(2.25)、皮膚(2.01)、腎臓(1.92)、肺(1.06)、心臓(0.888)、甲状腺(0.818)、子宮(0.740)、脾臓(0.643)、脳(0.624)、筋肉(0.478)、血漿(0.246)

^a : 投与 8 時間後、ただし [Cb-¹⁴C] 標識体の高用量投与群雌では投与 24 時間後

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた糞、胆汁排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた胆汁並びに分布試験 [1. (1)②] で採取された肝臓、脂肪及び血漿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に、肝臓、脂肪及び血漿中の代謝物は表 4 に示されている。

代謝物に標識体及び性別による差は認められなかった。

糞中では主要成分として未変化のフルキサメタミドが認められたほか、代謝物として B、C、D、E、G、H、M 及び X が認められた。

胆汁中では未変化のフルキサメタミドは認められず、代謝物として C、D、M、N 及び O が認められた。

肝臓では未変化のフルキサメタミドに加えて、主要代謝物として E 及び G が認められ、ほかに代謝物 B、C、D、F、H、I、M、N 及び S が認められた。

脂肪では主要成分として未変化のフルキサメタミドが認められた。代謝物として B、C 及び X が認められた。

血漿中では主要成分として未変化のフルキサメタミド、代謝物 C 及び D が認められたほか、代謝物 M が認められた。

フルキサメタミドのラットにおける主要代謝経路は、①クロロベンゼン環の水酸化、②イソキサゾリン環の開裂、③側鎖の加水分解と考えられた。（参照 2、3）

表 3 糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	採取 時間 ^a	フルキサ メタミド	代謝物
[Cb- ¹⁴ C] フルキサ メタミド	10	雄	糞	168	75.0	M(0.9)、B(0.7)、E(0.7)、D(0.4)、 C(0.3)、G(0.3)、H(0.3)、未同定(2.7) ^b
			胆汁	48	ND	O(1.5) ^c 、D(0.8)、N(0.5)、C(0.3)、 M(0.1)、未同定(5.5) ^b
		雌	糞	168	81.2	B(0.7)、E(0.7)、C(0.6)、D(0.6)、 H(0.3)、G(0.2)、M(0.1)、未同定 (2.3) ^b
			胆汁	48	ND	O(1.5) ^c 、N(0.9)、C(0.2)、D(0.2)、 未同定(3.1) ^b
	200	雄	糞	72	93.8	B(0.1)、G(0.1)、未同定(0.6) ^b
		雌	糞	72	88.5	B(0.3)、未同定(2.4) ^b
[Mb- ¹⁴ C] フルキサ メタミド	10	雄	糞	168	61.5	M(1.5)、B(1.3)、C(0.7)、E(0.7)、 G(0.7)、D(0.6)、H(0.3)、X(0.3)、未 同定(7.3) ^b
			胆汁	48	ND	O(1.1) ^c 、D(0.9)、N(0.5)、C(0.3)、未 同定(5.1) ^b
		雌	糞	168	67.8	E(2.4)、B(1.5)、C(0.7)、D(0.7)、 G(0.7)、H(0.6)、M(0.4)、未同定(3.5) ^b
			胆汁	48	ND	O(0.8) ^c 、N(0.5)、C(0.4)、D(0.1)、未 同定(9.4) ^b
	200	雄	糞	72	80.4	B(1.2)、未同定(2.7) ^b
		雌	糞	72	86.7	B(0.5)、未同定(3.4) ^b

ND：検出せず

^a：最終投与後時間^b：複数の未同定代謝物と水面分の合計^c：O 以外の未同定成分も含む。

表 4 肝臓、脂肪及び血漿中の代謝物 (%TRR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	採取 時間 ^a	フルキサ メタミド	代謝物
[Cb- ¹⁴ C] フルキサ メタミド	10	雄	肝臓	8	2.4	G(47.3)、F(8.4)、H(6.2)、E(4.4)、 M(2.5)、N(2.4)、I(1.9)、S(1.3)、C(1.0)、 B(0.6)、未同定(8.7) ^b
			脂肪	8	88.8	C(2.9)、B(1.0)、未同定(5.4) ^c
			血漿	8	26.6	D(36.3)、C(14.9)、M(3.7)、未同定 (4.0) ^d
		雌	肝臓	8	3.7	G(28.1)、E(25.3)、F(7.7)、I(5.9)、 C(5.0)、D(2.4)、B(1.1)、N(0.6)、未 同定(8.2) ^b
			脂肪	8	82.9	X(4.8)、C(2.2)、B(0.5)、未同定(3.1)
			血漿	8	29.6	D(39.4)、C(15.5)、M(2.4)、未同定 (10.1) ^d
	200	雄	肝臓	8	ND	G(39.5)、E(11.4)、N(5.6)、B(5.4)、 S(3.0)、I(1.9)、未同定(12.7) ^b
			脂肪	8	76.0	C(8.1)、X(3.1)、未同定(2.9) ^c
			血漿	8	34.5	D(34.1)、C(14.2)、M(4.4)、未同定 (ND) ^d
		雌	肝臓	24	1.2	G(36.5)、E(11.1)、N(7.4)、I(3.8)、 B(3.4)、未同定(8.6) ^b
			脂肪	24	76.0	C(5.6)、X(2.7)、未同定(4.3) ^c
			血漿	24	21.6	D(30.6)、C(30.0)、未同定(ND) ^d
[Mb- ¹⁴ C] フルキサ メタミド	10	雄	肝臓	8	3.1	G(30.9)、E(13.7)、I(6.7)、H(5.8)、 F(5.7)、C(3.6)、N(2.0)、D(1.5)、未 同定(16.3) ^b
			脂肪	8	78.7	C(1.6)、B(0.8)、X(0.7)、未同定(4.1) ^c
			血漿	8	23.1	D(30.4)、C(12.0)、M(5.6)、未同定 (23.1) ^d
		雌	肝臓	8	5.6	E(32.2)、G(26.9)、H(6.5)、D(3.6)、 F(3.5)、C(2.2)、S(0.7)、未同定(11.3) ^b
			脂肪	8	56.0	C(1.5)、X(1.5)、未同定(7.1) ^c
			血漿	8	24.9	D(38.1)、C(14.7)、M(4.2)、未同定 (18.1) ^d
	200	雄	肝臓	8	5.2	G(35.7)、E(11.9)、F(10.4)、B(2.9)、 C(2.2)、D(2.0)、S(1.7)、未同定(13.6) ^b
			脂肪	8	64.9	C(9.5)、X(5.7)、未同定(1.2) ^c
			血漿	8	25.3	D(39.9)、C(21.0)、M(7.1)、未同定 (ND) ^d
		雌	肝臓	8	10.9	E(27.6)、G(16.3)、F(6.5)、D(4.7)、 B(3.8)、未同定(17.5) ^b
			脂肪	8	54.4	C(6.9)、X(5.3)、未同定(2.7) ^c
			血漿	8	26.5	D(52.1)、C(11.9)、未同定(ND) ^d

ND : 検出せず

^a : 最終投与後時間

- b: 複数の未同定代謝物と水面分の合計
 c: 複数の未同定代謝物とヘキサン画分の合計
 d: 複数の未同定代謝物の合計

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[$\text{Cb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミド又は[$\text{Mb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミドを低用量又は高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。なお、雌雄各 1 匹を用いて実施された予備試験において、呼気中に検出された放射能はいずれの標識体においても検出限界未満であったことから、本試験では呼気中への排泄は検討されなかった。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能は、80%TAR 以上が投与後 48 時間で速やかに排泄され、主に糞中に排泄された。標識体及び性別による差は認められなかった。（参照 2、3）

表 5 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[$\text{Cb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミド				[$\text{Mb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミド			
投与量 (mg/kg 体重)	10		200		10		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0.3	0.4	0.1	0.1	1.7	1.4	0.3	0.3
ケージ洗浄液	0.0	0.1	ND	0.0	0.3	0.2	0.0	0.0
糞	87.9	92.7	101	98.5	84.2	85.3	91.0	95.2
カーカス	6.1	6.8	0.9	1.2	7.2	7.5	0.8	0.9
合計	94.3	100	102	99.8	93.4	94.4	92.1	96.4

ND: 検出せず

b. 胆汁中排泄

胆管カニニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[$\text{Cb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミド又は[$\text{Mb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミドを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁中排泄率は低用量投与群で 6.1%TAR～11.2%TAR、高用量投与群で 0.7%TAR～1.8%TAR であり、標識体及び性別による差は認められなかった。（参照 2、3）

表 6 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	[Cb- ¹⁴ C]フルキサメタミド				[Mb- ¹⁴ C]フルキサメタミド			
投与量 (mg/kg 体重)	10		200		10		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	8.7	6.1	1.0	1.8	8.1	11.2	1.8	0.7
尿	0.5	1.1	0.0	0.1	1.0	2.7	0.4	0.3
糞	73.9	71.0	97.8	75.1	76.9	63.7	83.9	94.3
ケージ洗浄液	0.1	0.2	0.0	0.0	0.1	0.3	0.0	0.0
カーカス	7.5	9.9	1.6	10.1	9.5	12.3	1.7	2.0
肝臓	0.8	0.8	0.1	0.2	0.8	0.9	0.2	0.1
消化管 ^a	0.8	3.3	0.9	7.4	0.7	2.0	4.2	3.7
合計	92.3	92.4	101	94.7	97.1	93.1	92.2	101

^a : 胃腸管内容物を含む。

(2) ラット② (反復投与)

① 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に [Cb-¹⁴C]フルキサメタミドを低用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与して、血中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

C_{max} 及び AUC に雌雄差は認められなかった。C_{max} は血漿に比べて全血で低かったことから、血球への移行は少ないと考えられた。(参照 2、4)

表 7 薬物動態学的パラメータ

性別		雄	雌
血漿	T _{max} (hr)	4	4
	C _{max} (µg/g)	2.16	2.24
	T _{1/2} (hr)	120	152
	AUC ₀₋₁₆₈ (hr · µg/g)	176	225
全血	T _{max} (hr)	24	4
	C _{max} (µg/g)	1.36	1.46
	T _{1/2} (hr)	197	170
	AUC ₀₋₁₆₈ (hr · µg/g)	120	155

② 分布

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に [Cb-¹⁴C]フルキサメタミドを低用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

最終投与 24 及び 168 時間後の主要臓器及び組織中における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

放射能濃度は雄より雌において高く、雌雄とも脂肪で比較的高く認められた。

(参照 2、4)

表 8 主要臓器及び組織中における残留放射能濃度 (μg/g)

性別	最終投与 24 時間後	最終投与 168 時間後
雄	脂肪(77.1)、肝臓(19.3)、副腎(17.3)、 脾臓(17.0)、精巣上体(16.2)、甲状腺 (12.5)、腎臓(9.21)、前立腺(7.48)、 肺(7.40)、皮膚(6.12)、心臓(5.23)、 脾臓(4.06)、下垂体(3.86)、脳(3.39)、 精巣(3.33)、精囊(3.28)、骨髓(2.97)、 筋肉(2.65)、血漿(1.93)	脂肪(27.6)、肝臓(8.35)、精巣上体 (5.76)、脾臓(5.74)、副腎(4.84)、腎臓 (3.07)、甲状腺(2.84)、肺(2.77)、前立 腺(2.00)、精巣(1.50)、皮膚(1.49)、心 臓(1.47)、下垂体(1.34)、脳(1.13)、精 囊(1.07)、筋肉(1.06)、脾臓(0.944)、 骨髓(0.883)、カーカス (0.581)、血漿 (0.487)
雌	脂肪(102)、卵巣(36.3)、脾臓(30.2)、 副腎(25.9)、肝臓(14.7)、腎臓(11.0)、 皮膚(8.57)、甲状腺(7.83)、肺(6.86)、 心臓(6.28)、下垂体(5.71)、脾臓 (4.53)、脳(4.42)、子宮(3.98)、筋肉 (3.56)、骨髓(3.19)、血漿(1.87)	脂肪(69.0)、副腎(10.6)、卵巣(9.33)、 脾臓(8.91)、肝臓(8.51)、腎臓(6.82)、 甲状腺(4.98)、肺(4.37)、皮膚(3.87)、 心臓(2.74)、下垂体(2.62)、子宮(2.04)、 脳(2.04)、脾臓(2.04) ^a 、骨髓(1.86)、筋 肉(1.44)、カーカス (0.951)、血漿 (0.787)

^a : 3 匹の平均値

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④] で得られた糞、体内分布試験 [1. (2)②] で採取された肝臓及び脂肪並びに血中濃度推移試験 [1. (2)①] で得られた血漿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 9 に示されている。

代謝物は単回投与による試験 [1. (1)③] と同様であり、雌雄差は認められなかった。(参照 2、4)

表 9 各試料中の代謝物

性別	試料	採取時間 ^c	フルキサ メタミド	代謝物
雄	糞 ^a	168	94.6	C(3.2)、D(2.8)、G(2.6)、M(2.2)、H(1.9)、 E(1.5)、B(1.3)、未同定(11.2) ^d
雌			82.3	C(5.9)、D(5.6)、G(4.9)、H(4.0)、E(2.1)、 B(1.8)、M(1.4)、未同定(9.2) ^d
雄	肝臓 ^b	24	5.8	C(23.1)、M(6.0)、H(4.2)、N(3.2)、B(1.5)、 F(1.3)、E(1.2)、D(1.0)、G(0.9)、未同定 (31.4) ^d
雌			15.7	C(37.4)、H(6.8)、B(2.0)、D(1.9)、E(1.1)、 M(1.1)、G(1.0)、未同定(16.5) ^d
雄	脂肪 ^b	24	78.8	C(3.5)、X(2.3)、B(0.7)、未同定(1.4) ^d
雌			74.2	C(2.6)、X(0.5)、未同定(3.8) ^d
雄	血漿 ^b	24	15.9	C(33.8)、D(12.4)、H(7.0)、M(6.7)、未同 定(5.6) ^e
雌			13.7	C(28.4)、D(14.3)、H(5.3)、未同定(19.4) ^e

a : %TAR b : %TRR

c : 最終投与後時間

d : 複数の未同定代謝物と水面分の合計

e : 複数の未同定代謝物とヘキサン画分の合計

④ 排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[¹⁴C]フルキサメタミドを低用量又で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与して、排泄試験が実施された。初回投与後 24 時間、7 回投与後 24 時間及び最終投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

単回投与による試験 [1. (1)④] と同様、雌雄差は認められず、投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 2、4）

表 10 反復投与における尿及び糞中排泄率^a

試料	初回投与後 24 時間		7 回投与後 24 時間		最終投与後 168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0.1	0.1	0.8	0.6	3.0	2.5
糞	84.0	83.4	86.0	76.7	133	128
ケージ洗浄液	0.0	0.0	0.1	0.1	0.4	0.4
カーカス					25.9	50.0
合計	84.1	83.5	86.9	77.4	162	181

/: 未実施

a : 1 日当たりの投与量に対する割合 (%)

(3) ラット③（静脈内投与）

① 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[¹⁴C]フルキサメタミドを低

用量で単回静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。

AUC に雌雄差は認められなかったが、 $C_{\max}$ は雄より雌で低かった。 $C_{\max}$ は血漿に比べて全血で低かったことから、血球への移行は少ないと考えられた。（参照 2、5）

表 11 薬物動態学的パラメータ

性別		雄	雌
血漿	$T_{\max}$ (hr) ^a	0.083	0.083
	$C_{\max}$ (μg/g)	69.0	29.4
	$T_{1/2}$ (hr)	112	218
	AUC ₀₋₁₂₀ (hr・μg/g)	129	130
全血	$T_{\max}$ (hr) ^a	0.083	0.083
	$C_{\max}$ (μg/g)	45.8	16.1
	$T_{1/2}$ (hr)	122	348
	AUC ₀₋₁₂₀ (hr・μg/g)	86.9	84.1

^a : 初回採血時間

2. 植物体内運命試験

(1) サラダ菜

サラダ菜（品種：岡山サラダ菜）に、乳剤に調製した[$\text{Cb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミド又は[$\text{Mb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミドを 150 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 2 回散布し、最終散布直後及び 7 日後に茎葉部を、最終散布 14 日後に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

茎葉部の残留放射能濃度は最終散布直後で 1.83～1.96 mg/kg、最終散布 14 日後で 1.38～2.10 mg/kg であり、大部分（92.9%TRR 以上）は表面洗浄液中に認められた。根部の残留放射能濃度は検出限界未満であり、茎葉部から根部への投与放射能の移行は認められなかった。

茎葉部における残留放射能の主要成分は未変化のフルキサメタミドで、最終散布 14 日後で 96.3%TRR～97.7%TRR（1.34～2.02 mg/kg）が認められ、異性体比の変化は認められなかった。代謝物として B、C 及び D が検出されたが、いずれも 2%TRR 未満であった。（参照 2、6）

表 12 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	採取 時期 (処理後 日数)	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	抽出画分		抽出 残渣
				フルキ サメタ ミド	代謝物	
[Cb- ¹⁴ C] フルキサ メタミド	0	茎葉 部	1.96	99.2	B(0.3)、C(0.1)、未同定(0.3)	0.1
	7		1.46	98.6	B(0.4)、C(0.2)、未同定(0.1)	0.5
	14		1.38	97.7	B(0.9)、C(0.5)、未同定(0.3)	0.6
		根部	<0.0005			
[Mb- ¹⁴ C] フルキサ メタミド	0	茎葉 部	1.83	98.0	B(1.0)、C(0.5)、未同定(0.1)	0.4
	7		1.82	96.8	B(1.3)、C(0.9)、未同定(0.3)	0.6
	14		2.10	96.3	B(1.9)、C(0.8)、D(0.1)、未 同定(0.2)	0.7
		根部	<0.0005			

/: 分析せず

(2) いちご

いちご（品種：とちおとめ）に、乳剤に調製した[Cb-¹⁴C]フルキサメタミド又は[Mb-¹⁴C]フルキサメタミドを 100 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 2 回散布し、最終散布直後及び 7 日後に果実及び茎葉部を、最終散布 14 日後に果実、茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

茎葉部の残留放射能濃度は最終散布直後で 2.64～4.84 mg/kg、最終散布 14 日後で 2.22～2.29 mg/kg、果実の残留放射能濃度は最終散布直後で 0.578～1.53 mg/kg、最終散布 14 日後で 0.488～1.56 mg/kg であり、大部分（それぞれ 94.2%TRR 以上及び 87.3%TRR 以上）は表面洗浄液中に認められた。根部の残留放射能濃度は検出限界未満であり、茎葉部から根部への放射能の移行は認められなかった。

茎葉部及び果実における残留放射能の主要成分は未変化のフルキサメタミドで、最終散布 14 日後で茎葉部では 97.7%TRR～98.0%TRR (2.18～2.23 mg/kg) が、果実では 98.0%TRR～98.4%TRR (0.478～1.53 mg/kg) が認められ、いずれの試料においても異性体比の変化は認められなかった。代謝物として B 及び C が検出されたが、いずれも 1%TRR 以下であった。（参照 2、7）

表 13 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	採取時期 (処理後日数)	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分		抽出残渣
				フルキサメタミド	代謝物	
[Cb- ¹⁴ C] フルキサメタミド	0	果実	0.578	99.3	未同定(0.6)	0.1
		茎葉部	2.64	99.0	C(0.2)、未同定(0.5)	0.3
	7	果実	0.510	99.5	未同定(0.4)	0.1
		茎葉部	2.87	98.2	C(0.5)、B(0.3)、未同定(0.7)	0.3
	14	果実	0.488	98.0	C(0.6)、B(0.3)、未同定(0.4)	0.2
		茎葉部	2.29	97.7	B(1.0)、C(0.7)、未同定(0.3)	0.3
		根部	<0.0005			
[Mb- ¹⁴ C] フルキサメタミド	0	果実	1.53	99.7	未同定(0.3)	0.0
		茎葉部	4.84	99.3	未同定(0.6)	0.1
	7	果実	0.898	99.4	未同定(0.6)	0.1
		茎葉部	4.83	98.8	B(0.6)、C(0.1)、未同定(0.3)	0.1
	14	果実	1.56	98.4	B(0.4)、未同定(0.3)	0.1
		茎葉部	2.22	98.0	B(0.8)、C(0.4)、未同定(0.3)	0.5
		根部	<0.0005			

/: 分析せず

(3) なす

なす（品種：千両二号）に、乳剤に調製した[Cb-¹⁴C]フルキサメタミド又は[Mb-¹⁴C]フルキサメタミドを 150 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 2 回散布し、最終散布直後及び 7 日後に果実及び茎葉部を、最終散布 14 日後に果実、茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

茎葉部の残留放射能濃度は最終散布直後で 3.76～4.21 mg/kg、最終散布 14 日後では 4.45～5.01 mg/kg、果実の残留放射能濃度は最終散布直後で 0.194～0.257 mg/kg、最終散布 14 日後では 0.087～0.208 mg/kg であった。茎葉部及び果実の残留放射能の大部分（それぞれ 92.0%TRR 以上及び 86.0%TRR 以上）は表面洗浄液中に認められた。根部の残留放射能濃度は検出限界未満であり、茎葉部から根部への放射能の移行は認められなかった。

茎葉部及び果実における残留放射能の主要成分は未変化のフルキサメタミドで、最終散布 14 日後で茎葉部では 93.4%TRR～96.2%TRR (4.28～4.68 mg/kg) が、果実では 95.3%TRR～96.2%TRR (0.083～0.198 mg/kg) が認められ、いずれの試料においても異性体比の変化は認められなかった。代謝物として茎葉部では B、C 及び D が、果実では B 及び C が検出されたが、いずれも 2.7%TRR 以

下であった。(参照 2、8)

表 14 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	採取 時期 PHI	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	抽出画分		抽出 残渣
				フルキ サメタ ミド	代謝物	
[Cb- ¹⁴ C] フルキサ メタミド	0	果実	0.257	98.6	未同定(0.3)	0.1
		茎葉部	4.21	97.9	B(0.7)、C(0.4)、未同定(0.4)	0.5
	7	果実	0.420	97.2	B(0.4)、C(0.3)、未同定(0.2)	0.6
		茎葉部	4.18	96.4	B(1.5)、C(0.9)、D(0.1)、未同定(0.7)	0.4
	14	果実	0.087	96.2	B(0.4)、C(0.2)	2.3
		茎葉部	4.45	96.2	B(1.9)、C(1.0)、D(0.1)、未同定(0.1)	0.5
		根部	<0.0005			
[Mb- ¹⁴ C] フルキサ メタミド	0	果実	0.194	95.8	C(0.7)、未同定(1.0)	0.3
		茎葉部	3.76	95.0	B(2.7)、C(1.0)、未同定(0.6)	0.6
	7	果実	0.050	88.5	B(0.8)、C(0.4)、未同定(0.6)	1.3
		茎葉部	4.10	94.2	B(2.7)、C(1.6)、D(0.1)、未同定(0.7)	0.9
	14	果実	0.208	95.3	C(0.5)、未同定(0.7)	0.7
		茎葉部	5.01	93.4	B(2.5)、C(2.1)、未同定(0.6)	1.0
		根部	<0.0005			

/: 分析せず

フルキサメタミドの植物体内における主要代謝経路は、メチルベンゼン環側鎖の加水分解と考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

水深 1 cm の湛水条件にした軽埴土（茨城）を 25±2℃、暗条件下で約 3 週間プレインキュベートした後、[Cb-¹⁴C]フルキサメタミド又は[Mb-¹⁴C]フルキサメタミドを 0.3 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 181 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 15 に示されている。

投与放射能は水層から土壌層へ速やかに移行し、処理 1 日後に土壌層で 96.8%TAR 以上、水層で 0.2%TAR 以下となった。

水層及び土壌層を合わせた系全体において、未変化のフルキサメタミドは経時的に減少し、処理 3 日後には 49.2%TAR～50.0%TAR、処理 90 日後には 2.7%TAR～5.1%TAR 認められた。土壌層において、主要分解物として C、E、G、H 及び

L がそれぞれ最大 10.9%TAR、18.5%TAR、28.4%TAR、26.9%TAR 及び 32.2%TAR 認められたほか、分解物 B、D、I、K、Y、Ab、Ad、Af 及び Ah が認められた。

揮発性成分として、 $^{14}\text{CO}_2$ が処理 181 日後に 0.3%TAR～2.1%TAR 検出され、揮発性有機物の生成は認められなかった。

処理 181 日後における抽出残渣中放射能は、フルボ酸、腐植酸及びフミンにそれぞれ 7.0%TAR～7.6%TAR、12.9%TAR～13.5%TAR 及び 7.4%TAR～8.0%TAR 認められた。

フルキサメタミドの推定半減期は 3.6 日と算出された。（参照 2、9）

表 15 試料中の残留放射能濃度及び分解物^a (%TAR)

標識体	処理後日数	0	3	14	90	181
[Cb- ^{14}C] フルキサ メタミド	水層	68.0	0.5	1.8	2.6	2.1
	土壌層	30.7	98.0	93.3	91.7	94.0
	抽出画分	98.2	95.1	85.8	71.7	68.5
	フルキサメタミド	97.3	49.2	16.5	2.7	1.4
	C	ND	10.9	5.9	1.9	0.4
	E	ND	17.1	13.0	4.6	0.2
	G	ND	12.8	28.4	9.9	6.8
	H	ND	0.7	8.1	22.6	22.8
	L	ND	ND	0.6	14.6	25.8
	CO_2	—	—	ND	0.2	0.3
	抽出残渣	0.5	3.3	9.3	22.7	27.6
[Mb- ^{14}C] フルキサ メタミド	水層	76.7	0.4	1.7	2.5	2.1
	土壌層	25.6	99.8	102	94.7	87.3
	抽出画分	102	95.9	92.6	69.9	60.8
	フルキサメタミド	99.5	50.0	22.4	5.1	2.0
	C	0.3	10.8	6.6	0.7	0.4
	E	ND	18.2	17.6	1.2	0.3
	G	ND	12.5	26.9	9.4	4.6
	H	ND	0.8	7.5	26.9	15.6
	L	ND	ND	0.3	17.6	32.2
	CO_2	—	—	ND	1.3	2.1
	抽出残渣	0.6	4.2	10.6	27.2	1.3

ND：検出せず —：分析せず

^a：最大 10%TAR 以上検出された分解物を記載した。

（２）嫌氣的湛水土壤中運命試験

水深 4.5 cm の湛水条件にした砂壤土（埼玉）を還元層の形成が確認されるまで 10 日間プレインキュベートし、[Mb- ^{14}C]フルキサメタミドを水層中 53 mg/L

の濃度となるように処理し、嫌氣的条件下、 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ の暗所で 29 日間インキュベートして嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。なお、同条件で攪拌した試料についても実施された。

投与放射能は経時的に土壌に移行し、処理 15 日後では水層に 45.7%TAR、土壌に 52.4%TAR 認められた。攪拌した試料では土壌への移行は速くなり、処理 15 日後では水層に 20.7%TAR、土壌に 75.3%TAR 認められた。

主要分解物として H が処理 29 日後に 15.9%TAR 認められたほか、分解物 B、C、D、E、G、K、L、Ab、Ad、Ae、Af 及び Ah が認められた。

フルキサメタミドの推定半減期は水層中で 7.1 日、試験系全体で 13.9 日と算出された。（参照 2、10）

（3）好氣的土壌中運命試験

壤土（高知）の土壌水分を最大容水量の 60%に調整し、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、暗条件下で 19 日間プレインキュベートした後、 $[\text{Cb-}^{14}\text{C}]$ フルキサメタミド又は $[\text{Mb-}^{14}\text{C}]$ フルキサメタミドを 0.3 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 181 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 16 に示されている。

未変化のフルキサメタミドは経時的に減少し、処理 90 日後には 26.2%TAR～28.5%TAR 認められた。主要分解物として C 及び D がそれぞれ最大で 58.9%TAR 及び 12.6%TAR 認められたほか、分解物 B 及び W が認められた。

$^{14}\text{CO}_2$ は $[\text{Mb-}^{14}\text{C}]$ フルキサメタミド処理土壌において 0.1%TAR 検出され、揮発性有機物の生成は認められなかった。

処理 181 日後の抽出残渣中放射能は、腐植酸及びフミンにそれぞれ 6.0%TAR～6.3%TAR 及び 7.8%TAR～8.2%TAR 認められ、フルボ酸中には 0.05%TAR 未満であった。

フルキサメタミドの推定半減期は 52.0 日と算出された。（参照 2、11）

表 16 試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後日数	0	30	90	181
[Cb- ¹⁴ C] フルキサメタミド	抽出画分	100	97.7	92.7	83.0
	フルキサメタミド	99.7	72.6	26.2	11.8
	B	ND	5.9	4.0	0.9
	C	ND	16.3	51.9	54.9
	D	ND	1.6	8.1	12.6
	W	ND	1.1	2.3	2.5
	CO ₂	—	ND	ND	ND
	抽出残渣	0.4	3.3	7.6	14.5
[Mb- ¹⁴ C] フルキサメタミド	抽出画分	96.6	94.2	90.5	81.8
	フルキサメタミド	95.4	70.8	28.5	8.77
	B	0.2	6.60	4.8	0.9
	C	0.74	13.1	50.0	58.9
	D	ND	2.5	5.9	10.5
	W	ND	0.8	1.4	2.6
	CO ₂	—	0.1	0.1	0.1
	抽出残渣	1.2	3.7	7.8	13.8

ND：検出せず —：分析せず

(4) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

砂壤土（英国）の土壤水分を pF 2 となるように調整し、[Cb-¹⁴C]フルキサメタミド又は[Mb-¹⁴C]フルキサメタミドを 0.3 mg/kg 乾土となるよう処理し、好氣的条件下、20±2℃の暗所で 30 日間インキュベートした後湛水し、窒素通気による嫌氣的湛水条件下で 122 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 17 に示されている。

フルキサメタミドは嫌氣的湛水条件において経時的に減少し、嫌氣的湛水条件 122 日後には 71.9%TAR～74.4%TAR 認められた。分解物として B、C、D 及び W が、それぞれ最大 3.5%TAR、9.0%TAR、8.9%TAR 及び 1.6%TAR 認められた。

フルキサメタミドの推定半減期は 498 日と算出された。（参照 2、12）

表 17 試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

標識体	試験条件	好气的条件		嫌气的条件		
	処理後日数 ^a	0	30	37(7)	61(31)	157(122)
[Cb- ¹⁴ C] フルキサ メタミド	水層	—	—	0.6	0.3	0.6
	抽出画分	92.5	90.1	94.4	94.5	93.0
	フルキサメタミド	90.9	79.5	93.2	88.1	74.4
	B	ND	1.2	3.5	ND	ND
	C	ND	2.0	6.5	6.7	7.3
	D	ND	ND	ND	ND	7.0
	W	ND	N	ND	ND	1.6
	CO ₂	—	ND	ND	ND	ND
	抽出残渣	6.9	11.4	4.5	3.7	5.5
[Mb- ¹⁴ C] フルキサ メタミド	水層	—	—	0.5	0.7	1.4
	抽出画分	91.8	90.9	94.3	93.6	91.0
	フルキサメタミド	90.9	82.8	85.5	77.6	71.9
	B	ND	1.5	1.6	0.9	ND
	C	ND	2.3	3.7	8.6	7.4
	D	ND	ND	ND	ND	8.9
	W	ND	ND	ND	ND	1.4
	CO ₂	—	ND	ND	ND	0.1
	抽出残渣	7.1	10.9	4.0	3.6	4.8

ND：検出せず —：分析せず

^a：括弧内は湛水後日数を表す。

(5) 土壌表面光分解試験

埴土（英国）の土壌薄層に[¹⁴C-Cb]フルキサメタミド又は[¹⁴C-Mb]フルキサメタミドを 3 µg/cm² となるように処理し、20±2℃で 15 日間、キセノン光（光強度：33.9～42.2 W/m²、波長：290 nm 未満をフィルターでカット）を照射して土壌表面光分解試験が実施された。

未変化のフルキサメタミドは経時的に減少し、照射 15 日後で 71.1%TAR～84.2%TAR 認められた。分解物として C が最大 13.1%TAR、¹⁴CO₂ が最大 5.0%TAR 認められた。照射区における抽出残渣中放射能は経時的に増加し、照射 15 日後には 3.7%TAR～6.1%TAR 認められた。暗所対照区ではフルキサメタミドはほとんど分解せず、処理 15 日後で 97.6%TAR～98.5%TAR 認められた。

フルキサメタミドの推定半減期は 41.9 日、東京春太陽光換算で 203 日と算出された。（参照 2、13）

(6) 土壌吸脱着試験

[¹⁴C-Cb]フルキサメタミドを用いて、5 種類の土壌〔砂土（英国）、砂質埴土（英国）、砂壤土（①英国及び②埼玉）及びシルト質埴土（米国）〕におけ

る土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着係数及び脱着係数は表 18 に示されている。（参照 2、14）

表 18 各土壌における吸着係数及び脱着係数

土壌	K_{ads_F}	$K_{ads_{Foc}}$	K_{des_F}	$K_{des_{Foc}}$
砂土	389	35,400	1,140	104,000
砂質埴壌土	291	7,460	1,110	28,500
砂壤土①	700	20,000	3,950	113,000
シルト質埴壌土	371	15,500	956	39,800
砂壤土②	1,120	38,600	1,480	51,000

K_{ads_F} : Freundlich の吸着係数 $K_{ads_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K_{des_F} : Freundlich の脱着係数 $K_{des_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した脱着係数

（7）土壌吸脱着試験（分解物 C）

分解物 C を用いて、3 種類の土壌〔砂壤土、埴壌土及び壤質砂土（いずれも英国）〕における土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着係数及び脱着係数は表 19 に示されている。（参照 2、15）

表 19 各土壌における吸着係数及び脱着係数（分解物 C）

土壌	K_{ads_F}	$K_{ads_{Foc}}$	K_{des_F}	$K_{des_{Foc}}$
砂壤土	460	15,300	424	14,100
埴壌土	299	9,350	455	14,200
壤質砂土	150	9,360	200	12,500

K_{ads_F} : Freundlich の吸着係数 $K_{ads_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K_{des_F} : Freundlich の脱着係数 $K_{des_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した脱着係数

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4.0（フタル酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[^{14}C]フルキサメタミド又は[^{14}C]フルキサメタミドを 0.025 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ C$ 、暗条件下で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 7.0 及び 9.0 の緩衝液ではフルキサメタミドは安定であったため、半減期は算出されなかった。

pH 4.0 の緩衝液ではフルキサメタミドは経時的に分解し、処理 30 日後には 21.9% $TAR \sim 24.7\%TAR$ となった。主要分解物は B 及び C で、それぞれ最大 30.2% TAR 及び 54.5% TAR 認められた。フルキサメタミドの推定半減期は 14.3 日と算出された。

処理 30 日後の各緩衝液においてフルキサメタミドの異性体比の変化は認められなかった。（参照 2、16）

(2) 水中光分解試験①(緩衝液)

滅菌リン酸緩衝液 (pH 7.0) に[$\text{Cb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミド又は[$\text{Mb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミドを 0.0256~0.0262 mg/L となるように添加した後、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ で最長 7 日間キセノン光 (光強度: 425 W/m^2 、波長: 290 nm 未満をカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

フルキサメタミドは、照射 7 日後には 49.9% TAR ~55.9% TAR に減少し、主要分解物として C が照射 7 日後に 35.1% TAR ~43.4% TAR 認められたほか、分解物 B、D 及び V が認められた。フルキサメタミドの異性体比の変化は認められなかった。

フルキサメタミドの推定半減期は 8.5 日、東京春太陽光換算で 36.7 日と算出された。暗所対照区ではフルキサメタミドは安定であった。(参照 2、17)

(3) 水中光分解試験②(自然水)

滅菌自然水 (pH 7.51~7.69、河川水、茨城) に[$\text{Cb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミド又は[$\text{Mb-}^{14}\text{C}$]フルキサメタミドを 0.0241~0.0259 mg/L となるように添加した後、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ で最長 7 日間キセノン光 (光強度: 425 W/m^2 、波長: 290 nm 未満をカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

フルキサメタミドは、照射 7 日後には 47.2% TAR ~53.8% TAR に減少し、主要分解物として C が照射 5 日後に 18.9% TAR 認められたほか、分解物 B、D、G、V 及び Ad が認められた。フルキサメタミドの異性体比の変化は認められなかった。

フルキサメタミドの推定半減期は 5.6 日、東京春太陽光換算で 24.0 日と算出された。暗所対照区ではフルキサメタミドは安定であった。(参照 2、17)

5. 土壌残留試験

沖積土・壤土 (高知) 及び火山灰土・壤土 (茨城) を用いて、フルキサメタミド並びに分解物 B、C 及び D を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 2、18)

表 20 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期 (日)	
			フルキサメタミド	フルキサメタミド +分解物
ほ場 試験	150 g ai /ha ^a (2 回)	沖積土・壤土	7	54
		火山灰土・壤土	22	39

^a: 10%乳剤を使用

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

豆類、野菜等を用い、フルキサメタミド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。

フルキサメタミドの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したリーフレタス（茎葉）で認められた 5.23 mg/kg であった。（参照 2、19、20）

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、フルキサメタミドを暴露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 21 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請に基づく使用方法からフルキサメタミドが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 21 食品中から摂取されるフルキサメタミドの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児 (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	142	62.3	138	163

7. 一般薬理試験

フルキサメタミドのラットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 22 に示されている。（参照 2、21）

表 22 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雌 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼吸 ・ 循環 器系	呼吸数及び 1 回換気量				2,000	—	影響なし
	血圧及び 心拍数				2,000	—	影響なし

注：溶媒は 1%MC 水溶液を使用

—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルキサメタミドのラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 23 に示されている。(参照 2、22～24)

表 23 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^{*a}	SD ラット 雌 3 匹		>2,000	投与量 : 2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	Wistar Hannover ラット 雌雄各 3 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.27	>5.27	

/ : 該当なし

* : 毒性等級法による評価

a : 溶媒は 1%MC 水溶液を使用

b : 1%MC 水溶液に懸濁し 24 時間塗布

c : 4 時間鼻部暴露

代謝物 B、C 及び D 並びに原体混在物①、②及び③を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 24 に示されている。(参照 2、25～30)

表 24 急性毒性試験概要（代謝物/原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B*	経口 ^a	ICR マウス 雌 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 C*		SD ラット 雌 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 D*		SD ラット 雌 3 匹		300～ 2,000	自発運動の低下、鼻周囲の汚 れ、下腹部の汚れ及び軟便 300 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物 ①		ICR マウス 雌 5 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 ②*		SD ラット 雌 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 ③*		ICR マウス 雌 5 匹		>2,000	症状及び死亡例なし

/: 該当なし

*: 毒性等級法による評価

a: 溶媒は 1%MC 水溶液を使用

（２）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、125、500 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、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。無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、31）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フルキサメタミド原体の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対してごく軽度の刺激性が認められたが、24 時間後には全て消失した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、32～34）

10. 亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	140	1,430
	雌	17	174	1,670

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

20,000 ppm 投与群雄及び 2,000 ppm 以上投与群雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったため、適応性変化であると考えられた。

本試験において 2,000 ppm 以上投与群の雌雄で空腸上皮細胞空胞化、肺泡マクロファージ集簇等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：14 mg/kg 体重/日、雌：17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、35）

表 26 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
20,000 ppm	・ Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ 尿量増加	
2,000 ppm 以上	・ 尿 pH 上昇及び尿タンパク増加 ・ 空腸上皮細胞空胞化^{a §} ・ 肺泡マクロファージ集簇^{§ §}	・ 空腸上皮細胞空胞化^a ・ 肺泡マクロファージ集簇
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：PAS 染色陰性及びオイルレッド O 染色陽性により、空胞は脂肪滴であると考えられた。

[§]：2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^{§ §}：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料²＞

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、80、800 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	800 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.0	123	1,170
	雌	15.0	144	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

80 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が、800 ppm 以上投与群の雌で肝絶対

² 病理組織学的検査が実施されていないため参考資料とした。

増加が認められたが、8,000 ppm 投与群の雄以外では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化がみられなかったため、適応性変化であると考えられた。
(参照 2、36)

表 28 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・肝絶対重量増加 ・AST 増加	8,000 ppm 以下 毒性所見なし
800 ppm 以上	・精巣上体絶対及び比重量減少 ・肝比重量増加	
80 ppm 以上	・T.Chol 減少	

（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、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。
(参照 2、37)

（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、160、1,600 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		160 ppm	1,600 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.96	102	1,030
	雌	12.2	121	1,190

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において 16,000 ppm 投与群雌雄で空腸上皮細胞空胞化が認められたため、無毒性量は雌雄とも 1,600 ppm（雄：102 mg/kg 体重/日、雌：121 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、38）

表 30 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16,000 ppm	・空腸上皮細胞空胞化 ^{a §}	・空腸上皮細胞空胞化 ^{a §}
1,600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：オイルレッド O 染色陽性により、空胞は脂肪滴であると考えられた。

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(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 6 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg/日、6 時間/日、7 回/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、39)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌雄で T.Chol 減少等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、40)

表 31 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ T.Chol 減少 ^a ・ 尿 pH 低下 ・ 胸腺退縮/萎縮	・ 体重増加抑制 [§] ・ ALT 増加 ・ T.Chol 減少 [§] ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 胸腺退縮/萎縮
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 全投与群において認められたが、100 及び 10 mg/kg 体重/日投与群は背景データの範囲内であったため、1,000 mg/kg 体重/日投与群のみを検体投与の影響と判断した。

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (発がん性試験群: 一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群: 一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性 試験群	雄	1.0	10.3	103	1,050
		雌	1.4	13.9	134	1,350
	発がん性 試験群	雄	0.85	8.6	89	899
		雌	1.2	12.1	120	1,250

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 33 に、甲状腺における腫瘍性病変の発生頻度は表 34 に示されている。

腫瘍性病変として、雌雄の甲状腺ろ胞細胞腺腫については、雄では Peto の傾向検定で有意差が認められ、2,000 ppm 以上投与群雄及び 20,000 ppm 投与群雌での発生頻度（2,000 及び 20,000 ppm 投与群雄でそれぞれ 16% 及び 28%、20,000 ppm 投与群雌で 10%）は背景データの範囲（雄：0%～15.3%、雌：0%～10.0%）を超えて認められたので、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群雌雄で小葉中心性肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.85 mg/kg 体重/日、雌：1.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、41）

（甲状腺の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (2)] を参照。）

表 33 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 肝及び腎絶対重量増加 ・ 甲状腺（上皮小体含む）絶対及び比重量増加 ・ 細気管支/肺胞上皮過形成 ・ 肺血管周囲炎症性細胞浸潤 ・ 胸腺退縮/萎縮及び嚢胞 ・ 腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食 ・ 回腸粘膜上皮肥大/空胞化[§] ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞嚢胞状過形成 ・ 網膜変性/萎縮 ・ 好塩基性尿細管増加	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ WBC、Lym、Mon、Neu 及び LUC 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 子宮絶対及び比重量増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 肺胞上皮過形成 ・ 胸膜炎 ・ 胸腺退縮/萎縮 ・ 腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食 ・ 脾臓腺房細胞空胞化[°] ・ 網膜変性/萎縮 ・ 膣粘膜粘液状変化
2,000 ppm 以上	・ 尿蛋白増加 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 心絶対及び比重量増加 ・ び慢性肺胞マクロファージ増加 ・ 十二指腸粘膜上皮肥大/空胞化^b	・ 体重増加抑制^a及び摂餌量減少(投与 1～104 週) ・ 肝比重量増加 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ び慢性肺胞マクロファージ増加 ・ 肺胞マクロファージ集簇 ・ 肺コレステロール裂 ・ 細気管支/肺胞上皮過形成 ・ 肺血管周囲炎症性細胞浸潤 ・ 十二指腸粘膜上皮肥大/空胞化^b ・ 回腸粘膜上皮肥大/空胞化[§] ・ 卵巣セルトリ細胞様過形成
200 ppm 以上	・ 肺コレステロール裂 ・ 肺胞マクロファージ集簇 ・ 小葉中心性肝細胞空胞化[°] ・ 空腸粘膜上皮肥大/空胞化^b	・ 小葉中心性及び門脈周囲性肝細胞空胞化[°] ・ 空腸粘膜上皮肥大/空胞化^{b§§}
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 20,000 ppm 投与群では 0～28、28～92 及び 0～104 週、2,000 ppm 投与群では 28～92 週の各累積増加量で認められた。

^b : PAS 染色陰性、アルシアンブルー染色陰性及びオイルレッド O 染色陽性により、空胞は脂肪滴と考えられた。

[°] : オイルレッド O 染色陽性により、空胞は脂肪滴と考えられた。

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^{§§} : 200 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 34 甲状腺における腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	200	2,000	20,000	0	20	200	2,000	20,000
甲状腺	検査動物数	50	49	50	50	50	49	50	50	50	50
	ろ胞細胞腺腫	3*	5	4	8	14	0	1	3	0	5
	ろ胞細胞癌	1	0	2	2	2	0	0	1	1	0
	腺腫＋腺癌	4*	5	6	10	16	0	1	4	1	5

* : Peto 検定で有意差あり (p<0.05)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100、1,000 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 35 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.99	10.1	104	877
	雌	1.10	11.1	114	951

各投与群における毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 36 に、肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 37 に示されている。

100 ppm 投与群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化がみられず、1,000 ppm 以上投与群では肉眼的に著しい腫大が認められたので、適応性変化であると考えられた。

腫瘍性病変として、雄の肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計について、Peto の傾向検定で有意差が認められた。8,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫 (23.5%) 及び肝細胞癌 (9.8%) の発生頻度はそれぞれ背景データ (5.8% ~ 26% 及び 0% ~ 10%) の範囲内であったが、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計 (33.3%) の発生頻度は背景データ (5.9% ~ 32%) を上回っていたので、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群雄及び 1,000 ppm 以上投与群雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (0.99 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (11.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、42)

(精巣毒性に関しては、[14. (3)] を参照。)

表 36 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・ 体重増加抑制（投与 0～78 週の累積増加量）	
1,000 ppm 以上		・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ^a
100 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ^a ・ 肝細胞空胞化 [§] ・ 精巣精細管変性 ・ 精巣上体管腔内細胞残渣	100 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

^a：小葉中心性及びび漫性に認められた。

[§]：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 37 肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄					雌				
投与群 (ppm)	0	10	100	1,000	8,000	0	10	100	1,000	8,000
検査動物数	51	51	51	51	51	50	51	51	51	51
肝細胞腺腫	2**	4	1	8	12	0	0	0	0	1
肝細胞癌	2	0	0	2	5	0	0	0	0	1
腺腫＋癌	4**	4	1	10	17	0	0	0	0	2

** Peto 検定で有意差あり（ $p < 0.01$ ）

12. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（P 世代：一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、60 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。F₂ 児動物については性成熟完了時まで実施された。なお、予備試験において、400 ppm 以上の用量で児動物の生存率が低下したため、本試験の最高用量は 200 ppm と設定された。

表 38 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			10 ppm	20 ppm	60 ppm	200 ppm
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.82	1.6	4.7	16.2
		雌	0.90	1.8	5.5	18.2
	F ₁ 世代	雄	0.97	1.9	5.5	19.2
		雌	1.11	2.1	6.2	20.1

親動物では、200 ppm 投与群の F₁ 世代雄において、異常形態精子割合の上昇及び精巣上体管内変性精子形成細胞が認められた。

児動物では、200 ppm 投与群の F₁ 世代 5 例において、腹部（胃及び消化管）膨満（生後 9～13 日）が認められ、切迫と殺された。また、同投与群 F₁ 世代及び 60 ppm 以上投与群 F₂ 世代の雄で包皮分離遅延が、200 ppm 投与群 F₂ 世代雌雄で肛門生殖突起間距離の短縮が認められた。

本試験における無毒性量は親動物では雄で 60 ppm（P 雄：4.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：5.5 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（P 雌：18.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：20.1 mg/kg 体重/日）、児動物では雄で 20 ppm（P 雄：1.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：1.9 mg/kg 体重/日）、雌で 60 ppm（P 雌：5.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：6.2 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、43）

（2）発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 5～19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1% MC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、母動物ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められず、胎児では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で過剰肋骨等が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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、44）

表 39 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	
300 mg/kg 体重/日 以上		・ 過剰肋骨(短小過剰肋骨) ・ 腰椎仙椎化
100 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1% MC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少等が、胎児で肺分葉異常等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、45）

表 40 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・死亡(1 例、妊娠 23 日) ・切迫と殺(1 例、妊娠 20 日)【横臥位、緩徐呼吸】 ・流産 (5 例)【自発運動低下(2 例、妊娠 19～22 日)、軟便(1 例、妊娠 19 日)、赤色様物質及び肛門周囲の被毛汚れ(1 例、妊娠 19 日)】 ・排糞量減少(妊娠 12 日以降) ・体重増加抑制(妊娠 14 日以降) ・摂餌量減少(妊娠 8 日以降)	・低体重^a及び胎盤重量減少 ・肺分葉異常(副葉欠損) ・仙椎前椎骨数 27
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

[]：切迫と殺又は流産で認められた毒性所見

1 3. 遺伝毒性試験

フルキサメタミド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットの甲状腺及び子宮並びにマウスの肝臓及び腺胃を用いたコメット試験並びにマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 41 に示されているとおり全て陰性であり、フルキサメタミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、46～52）

表 41 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5,000 µg/プレート(+/-S9) ^a ②1.5～5,000 µg/プレート(+/-S9) ^a	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺)	①25～300 µg/mL(+S9) (3 時間処理) ②5～150 µg/mL(-S9) (3 時間処理) ③5～40 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①50～400 µg/mL(+S9) (3 時間処理後 18 時間で標本作製) ②25～300 µg/mL(-S9) (3 時間処理後 18 時間で標本作製) ③5～25 µg/mL(-S9) (21 時間処理後標本作製)	陰性
in vivo	コメット試験	Wistar Hannover ラット (甲状腺) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (21 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後採取)	陰性
	コメット試験	Wistar Hannover ラット (子宮) (一群雌 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (21 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後採取)	陰性
	コメット試験	ICR マウス (肝臓及び腺胃) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (21 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後採取)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 24 時間後採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : +S9 の 500 µg/プレート以上、-S9 の 150 µg/プレート以上で析出が認められた。

動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 B、C 及び D 並びに原体混在物①、②及び③について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 42 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2、53～58）

表 42 遺伝毒性試験概要（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	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①5～5,000 µg/プレート(+/-S9)* ②1.5～5,000 µg/プレート(+/-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> (WP2uvrA 株)	2.44～78.1 µg/プレート(-S9) 2.44～78.1 µg/プレート(+S9) (TA1535 及び TA1537 株) 9.77～313 µg/プレート(+S9) (TA98、TA100 及び WP2uvrA 株)	陰性
代謝物 D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156～5,000 µg/プレート(+/-S9) (TA98 及び WP2uvrA 株) 39.1～1,250 µg/プレート(+/-S9) (TA1535 及び TA1537 株) 39.1～1,250 µg/プレート(-S9) (TA100 株) 156～5,000 µg/プレート(+S9) (TA100 株)	陰性
原体 混在物 ①	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	5～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体 混在物 ②	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	2.44～78.1 µg/プレート(+/-S9) (TA1535 及び TA1537 株) 9.77～313 µg/プレート(+/-S9) (TA98、TA100 及び WP2uvrA 株)	陰性
原体 混在物 ③	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①5～5,000 µg/プレート(+/-S9)* ②5～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

注) 各検体において、菌株の種類や代謝活性化系存在下又は非存在下等の条件により、高濃度で検体の析出及び菌の生育阻害が認められた。

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

*：プレート法で実施された。その他の試験は全てプレインキュベーション法で実施された。

14. その他の試験

(1) 交叉哺育による児動物への影響試験（ラット）

2 世代繁殖試験の予備試験において、400 ppm 以上の用量で児動物の生存率が低下したため、妊娠期間中及び授乳期間中の暴露による影響を確認するために、以下の試験を実施した。

Wistar Hannover ラット（一群雌 14 又は 16 匹）を用いて妊娠 0 日から生後

14日まで混餌（原体：0及び400 ppm、平均検体摂取量は妊娠期：27.5 mg/kg 体重/日、授乳期：52.3 mg/kg 体重/日）投与し、対照群児動物の一部を投与群母動物に交叉哺育させることにより、授乳期暴露（乳汁摂取）による児動物への影響について検討された。試験設計は表 43 に示されている。母動物及び児動物の血漿並びに児動物胃内容物中におけるフルキサメタミド並びに代謝物 C 及び D の濃度が測定された。

表 43 試験設計

児動物試験群	飼料中濃度 (ppm)			
	C/C 群	T/C 群	C/T 群	T/T 群
妊娠期	0	400	0	400
授乳期	0	0	400	400

C/C 群：妊娠期及び授乳期ともに暴露せず、T/C 群：妊娠期のみ暴露

C/T 群：授乳期のみ暴露、T/T 群：妊娠期及び授乳期ともに暴露

血漿及び胃内容物中のフルキサメタミド及び代謝物濃度は表 44 に示されている。

投与群において母動物では体重増加抑制（妊娠 7 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 0～14 日）が認められた。児動物では C/T 及び T/T 群の雌雄で体重増加抑制（生後 4 日以降）が認められた。

母動物のフルキサメタミド並びに代謝物 C 及び D の血漿中濃度は経時的に減少した。

児動物の血漿中濃度はフルキサメタミド並びに代謝物 C 及び D とも C/T 群及び T/T 群で高かった。また、児動物の胃内容物中濃度はフルキサメタミド並びに代謝物 C 及び D いずれも母動物の血漿中濃度と比較して顕著に高かった。

いずれの成分とも、児動物の血漿中濃度は母動物より高いことから、乳汁を介した授乳期の暴露により児動物の体重増加抑制が引き起こされたものと考えられた。（参照 2、59）

表 44 血漿及び胃内容物中のフルキサメタミド及び代謝物濃度 (μg/g)

試料	成分	検査期間	性別	母動物	児動物			
					C/C 群	T/C 群	C/T 群	T/T 群
血漿	フルキサメタミド	妊娠 21 日	雄	／	／	／	／	2.02
			雌	3.25	／	／	／	2.17
		授乳 7 日	雄	／	ND	0.07	7.21	8.10
			雌	1.86	ND	0.06	6.27	8.26
		授乳 14 日	雄	／	ND	0.05	7.43	5.99
			雌	1.11	ND	0.05	7.40	5.71
	代謝物 C	妊娠 21 日	雄	／	／	／	／	1.89
			雌	2.83	／	／	／	2.04
		授乳 7 日	雄	／	ND	0.63	5.05	6.05
			雌	2.12	ND	0.50	4.61	5.90
		授乳 14 日	雄	／	ND	0.31	6.42	5.66
			雌	0.95	ND	0.27	6.51	5.35
	代謝物 D	妊娠 21 日	雄	／	／	／	／	0.80
			雌	0.28	／	／	／	0.83
		授乳 7 日	雄	／	ND	0.19	3.71	3.57
			雌	0.17	ND	0.18	3.35	3.44
		授乳 14 日	雄	／	ND	0.13	4.87	3.21
			雌	0.07	ND	0.10	4.16	3.11
胃内容物	フルキサメタミド	授乳 14 日	雌雄平均	／	ND	ND	248	283
	代謝物 C			／	ND	ND	11.7	13.7
	代謝物 D			／	ND	ND	0.3	ND

／：測定せず

ND：定量限界未満

(2) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験 (ラット)

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められたことから、Wistar Hannover ラット (一群雄 8 匹) にフルキサメタミドを 28 日間混餌 (原体：0、20 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は 0、2.0 及び 1,830 mg/kg 体重) 投与して、甲状腺腫瘍発生メカニズム試験が実施された。本試験においては血中甲状腺関連ホルモン及び肝 UGT 活性が測定された。

各投与群で認められた影響は表 45 に示されている。

フルキサメタミドの 20,000 ppm 投与により、肝 UGT を誘導し、血漿中 T₄ を減少させると考えられた。(参照 2、60)

表 45 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験（ラット）で認められた影響

投与群	雄
20,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与 7 日以降)及び摂餌量減少(投与 7 及び 14 日) ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 下垂体及び甲状腺絶対重量減少 ・ T₄ 減少(53.5%) ・ 肝 UGT 活性上昇(56.4%)
20 ppm	影響なし

(3) 精巣毒性メカニズム試験（マウス）

マウスの 18 か月間発がん性試験[11. (3)]の雄において精巣精細管変性及び精巣上体管腔内細胞残渣が認められたことから、マウスを用いた精巣毒性メカニズム試験が実施された。

ICR マウス（一群雄 20 匹）にフルキサメタミドを 28 日間混餌（原体：0 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は 0 及び 1,210 mg/kg 体重）投与し、血漿中ホルモン濃度測定及び精巣及び精巣上体の病理組織学的検査が実施された。各群 20 匹のうち 5 匹は 4 週間、5 匹は 9 週間の休薬期間が設定された。

各投与群で認められた病理組織学的影響は表 46 に示されている。

投与群において LH 及び FSH に変化は認められなかった。テストステロンが投与群の 3/10 例で高値を示したが、精巣における所見は同群の他の個体と同程度であり、テストステロン産生に関連する LH の変化及び間細胞に病理組織学的影響は認められなかったので、毒性学的意義はないと考えられた。投与終了後では、投与群において精巣及び精巣上体の絶対及び比重量減少が有意に認められたが、休薬終了後では顕著な変化は認められなかった。

病理組織学的に精巣では精子遺残と精上皮の空胞化が、精巣上体では管腔内細胞残渣と精子の減少が認められた。精上皮の空胞化はセルトリ細胞の障害が関与した可能性があり、精巣上体の変化は精巣の変化に起因した二次的な変化と考えられた。精巣及び精巣上体での変化には回復性が認められた。（参照 2、61）

表 46 精巣毒性メカニズム試験（マウス）で認められた病理組織学的影響

投与群		28 日投与群	休薬 4 週	休薬 9 週
精巣	精子遺残	軽度、10/10 例	軽微、3/5 例	0/5 例
	精上皮の空胞化	軽度、10/10 例	0/5 例	0/5 例
精巣上体	管腔内細胞残渣	軽度、10/10 例	0/5 例	0/5 例
	精子の減少	軽度、10/10 例	0/5 例	0/5 例

(4) Hershberger 試験（アンドロゲン作用）

フルキサメタミドのアンドロゲン作用を確認するため、去勢手術を施した Wistar Hannover ラット（一群雄 6 匹）に 1 日 1 回、10 日間、フルキサメタミ

ドを強制経口（原体：0、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与して、Hershberger 試験が実施された。陽性対照群としてテストステロンプロピオネートを 0.4 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、10 日間皮下投与した。

副生殖器の重量に検体投与の影響は認められなかったため、フルキサメタミドはアンドロゲン作用を有しないと考えられた。（参照 2、62）

（5）Hershberger 試験（抗アンドロゲン作用）

フルキサメタミドの抗アンドロゲン作用を確認するため、去勢手術を施した Wistar Hannover ラット（一群雄 6 匹）に 1 日 1 回、10 日間、フルキサメタミドを強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与した後、テストステロンプロピオネートを 0.4 mg/kg 体重/日の用量で皮下投与して、Hershberger 試験が実施された。陽性対照群としてフルタミドを 3 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与後、テストステロンプロピオネートを 0.4 mg/kg 体重/日の用量で皮下投与をいずれも 1 日 1 回、10 日間実施した。

副生殖器の重量に検体投与の影響は認められなかったため、フルキサメタミドは抗アンドロゲン作用を有しないと考えられた。（参照 2、63）

（6）子宮肥大試験（エストロゲン作用）

フルキサメタミドのエストロゲン作用を確認するため、20 日齢の Wistar Hannover ラット（一群雌 6 匹）に 1 日 1 回、3 日間、フルキサメタミドを強制経口（0、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与して、子宮肥大試験が実施された。陽性対照群としてエチニルエストラジオールを 0.6 µg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、3 日間皮下投与した。

子宮重量の増加は認められなかったため、フルキサメタミドはエストロゲン作用を有しないと考えられた。（参照 2、64）

（7）子宮肥大試験（抗エストロゲン作用）

フルキサメタミドの抗エストロゲン作用を確認するため、20 日齢の Wistar Hannover ラット（一群雌 6 匹）に 1 日 1 回、3 日間、フルキサメタミドを強制経口（0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与した後、エチニルエストラジオールを 0.6 µg/kg 体重/日の用量で皮下投与して、子宮肥大試験が実施された。陰性対照群にはエチニルエストラジオールを 0.6 µg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、3 日間皮下投与した。

子宮重量に検体投与の影響は認められなかったため、フルキサメタミドは抗エストロゲン作用を有しないと考えられた。（参照 2、65）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルキサメタミド」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したフルキサメタミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後 48 時間の吸収率は、低用量投与群では 17.6%~27.4%、高用量投与群では 2.7%~12.2%と算出された。残留放射能は、脂肪で安定的に認められた。投与放射能は、投与後 168 時間でほとんど排泄され、主に糞中に排泄された。糞及び脂肪中の主要成分は未変化のフルキサメタミドであり、代謝物として B、C、D、E、G、M 等が検出された。

¹⁴C で標識したフルキサメタミドを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のフルキサメタミドであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

フルキサメタミドを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルキサメタミドの最大残留値は、リーフレタス（茎葉）の 5.23 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルキサメタミド投与による影響は、主に肺（肺泡マクロファージ集簇等）、小腸（上皮細胞空胞化）及び肝臓（肝細胞空胞化等）に認められた。神経毒性、繁殖能に関する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルキサメタミド（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 47 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.85 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 0.0085 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、フルキサメタミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないと判断した。

ADI	0.0085 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.85 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD

設定の必要なし

表 47 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、200、2,000、20,000 ppm 雄：0、14、140、1,430 雌：0、17、174、1,670	雄：14 雌：17	雄：140 雌：174	雌雄：空腸上皮細胞空胞化、肺胞マクロファージ集簇等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、160、1,600、16,000 ppm 雄：0、9.96、102、1,030 雌：0、12.2、121、1,190	雄：102 雌：121	雄：1,030 雌：1,190	雌雄：空腸上皮細胞空胞化 (亜急性神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、20、200、2,000、20,000 ppm 雄：0、0.85、8.6、89、899 雌：0、1.2、12.1、120、1,250	雄：0.85 雌：1.2	雄：8.6 雌：12.1	雌雄：小葉中心性肝細胞空胞化等 (雌雄：甲状腺ろ胞細胞腺腫)
	2 世代繁殖試験	0、10、20、60、200 ppm P 雄：0、0.82、1.6、4.7、16.2 P 雌：0、0.90、1.8、5.5、18.2 F ₁ 雄：0、0.97、1.9、5.5、19.2 F ₁ 雌：0、1.11、2.1、6.2、20.1	親動物 P 雄：4.7 P 雌：18.2 F ₁ 雄：5.5 F ₁ 雌：20.1 児動物 P 雄：1.6 P 雌：5.5 F ₁ 雄：1.9 F ₁ 雌：6.2	親動物： P 雄：16.2 P 雌：－ F ₁ 雄：19.2 F ₁ 雌：－ 児動物 P 雄：4.7 P 雌：18.2 F ₁ 雄：5.5 F ₁ 雌：20.1	親動物 雄：異常形態精子割合の上昇等 雌：毒性所見なし 児動物 雄：包皮分離遅延 雌：腹部膨満等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：100	母動物：－ 胎児：300	母動物：毒性所見なし 胎児：過剰肋骨等 (催奇形性は認められない)
マウス	18 か月間発がん性	0、10、100、1,000、8,000 ppm	雄：0.99 雌：11.1	雄：10.1 雌：114	雌雄：肝絶対及び比重量増加等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	試験	雄：0、0.99、10.1、 104、877 雌：0、1.10、11.1、 114、951			(雄：肝細胞腺腫)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：300 胎児：300	母動物：1000 胎児：1000	母動物：体重増 加抑制等 胎児：肺分葉異 常等 (催奇形性は認 められない)
イヌ	90日間亜 急性毒性 試験	0、100、300、1,000	雄：1,000 雌：1,000	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見 なし
	1年間慢性 毒性試験	0、10、100、1,000	雄：100 雌：100	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：T.Chol 減 少等
ADI			NOAEL：0.85 SF：100 ADI：0.0085		
ADI 設定根拠資料			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 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：最小毒性量が設定できなかった。

¹⁾：備考欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	CM-2	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)- <i>N</i> -formyl-2-methylbenzamide
C	CM-3	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methylbenzamide
D	CM-4	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methylbenzoic acid
E	CM-5	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)- <i>N</i> -[(<i>EZ</i>)-(methoxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
F	CM-6	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)- <i>N</i> -formyl-2-methylbenzamide
G	CM-7	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)-2-methylbenzamide
H	CM-8	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)-2-methylbenzoic acid
I	CM-9	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1,3-dihydroxybutyl)- <i>N</i> -[(<i>EZ</i>)-(methoxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
K	CM-11	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1,3-dihydroxybutyl)-2-methylbenzamide
L	CM-12	4-(3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1,3-dihydroxybutyl)-2-methylbenzoic acid
M	CM-13	4-(5-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)- <i>N</i> -[(<i>EZ</i>)-(methoxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
N	CM-14	4-(5-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)- <i>N</i> -formyl-2-methylbenzamide
O	CM-15	4-(5-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methylbenzamide
S	CM-19	4-(3-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-4,4,4-

		trifluoro-3-hydroxybutanoyl)-2-methylbenzamide
V	CM-22	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)- <i>N</i> -methoxy-2-methylbenzamide
W	CM-23	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methylbenzoate
X	CM-24	4-(5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)- <i>N</i> [(<i>EZ</i>)-(hydroxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
Y	C-1	1-(3,5-dichlorophenyl)-2,2,2-trifluoroethanol
Ab	M-1	4-acetyl- <i>N</i> [(<i>EZ</i>)-(methoxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
Ad	M-3	4-acetyl-2-methylbenzamide
Ae	M-4	4-acetyl-2-methylbenzoic acid
Af	M-5	4-(1-hydroxyethyl)- <i>N</i> [(<i>EZ</i>)-(methoxyimino)methyl]-2-methylbenzamide
Ah	M-7	4-(1-hydroxyethyl)-2-methylbenzamide
原体混在物 ①	—	—
原体混在物 ②	—	—
原体混在物 ③	—	—

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
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)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) 0]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
C _{max}	最高濃度
FSH	卵胞刺激ホルモン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LH	黄体形成ホルモン
LUC	大型非染色球数
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
Mon	単球数
Neu	好中球数
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
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
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
さといも (露地) (塊茎) 平成 25 年	1	95 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
	1	91 ^{EC}	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
さといも (施設) (塊茎) 平成 25 年	1	85 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
かんしょ (露地) (塊根) 平成 25 年	1	100 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
	1	116 ^{EC}	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
かんしょ (露地) (塊根) 平成 26 年	1	100 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
	1	122 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
	1	100 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
	1	104 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (根部) 平成 25 年	1	100 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (葉部) 平成 25 年	1	100 ^{EC}	2	7	0.78	0.76
				14	0.42	0.42
				21	0.37	0.35
だいこん (露地) (根部) 平成 25 年	1	100 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (葉部) 平成 25 年	1	100 ^{EC}	2	7	2.38	2.36
				14	1.63	1.62
				21	1.48	1.46
だいこん (露地) (根部) 平成 26 年	1	143 ^{EC}	2	7	0.01	0.01
	1	150 ^{EC}	2	7	0.03	0.03
	1	125 ^{EC}	2	7	0.03	0.03
	1	150 ^{EC}	2	7	0.03	0.03
だいこん (露地) (葉部) 平成 26 年	1	143 ^{EC}	2	7	3.45	3.44
	1	150 ^{EC}	2	7	2.06	2.04
	1	125 ^{EC}	2	7	1.60	1.60
	1	150 ^{EC}	2	7	3.68	3.64
はくさい (露地) (茎葉) 平成 25 年	1	149 ^{EC}	2	7	0.08	0.08
				14	0.04	0.04
				21	0.01	0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
	1	109 ^{EC}	2	7 14 21	0.42 0.07 0.01	0.42 0.07 0.01
はくさい (露地) (茎葉) 平成 26 年	1	143 ^{EC}	2	7	0.16	0.16
	1	84 ^{EC}	2	7	0.33	0.32
	1	125 ^{EC}	2	7	0.16	0.16
	1	116 ^{EC}	2	7	0.12	0.12
キャベツ (露地) (葉球) 平成 25 年	1	127, 142 ^{EC}	2	7 14	0.19 0.03	0.19 0.03
		111, 127 ^{EC}	2	21	<0.01	<0.01
	1	100 ^{EC}	2	7 14 21	0.53 0.16 0.04	0.53 0.16 0.04
キャベツ (露地) (葉球) 平成 26 年	1	147 ^{EC}	2	7	0.03	0.03
	1	134 ^{EC}	2	7	0.09	0.08
	1	119 ^{EC}	2	7	0.11	0.11
	1	147 ^{EC}	2	7	0.02	0.02
ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成 25 年	1	121 ^{EC}	2	7	0.26	0.26
		121 ^{EC}		14	0.10	0.10
		104 ^{EC}		21	<0.01	<0.01
		104 ^{EC}		28	<0.01	<0.01
	1	137 ^{EC}	2	7	0.16	0.16
		137 ^{EC}		14	0.06	0.06
		109 ^{EC}		21	<0.01	<0.01
		109 ^{EC}		28	<0.01	<0.01
	1	141 ^{EC}	2	7	0.83	0.82
				14	0.35	0.35
				21	0.01	0.01
				28	<0.01	<0.01
レタス (茎葉) (施設) 平成 25 年	1	125 ^{EC}	2	3 7 14	2.86 1.43 0.92	2.78 1.41 0.90
	1	125 ^{EC}	2	3 7 14	0.55 0.69 0.07	0.54 0.68 0.07
レタス (茎葉) (施設) 平成 26 年	1	144 ^{EC}	2	3	0.13	0.13
	1	143 ^{EC}	2	3	0.12	0.12
	1	148 ^{EC}	2	3	0.43	0.42
	1	116 ^{EC}	2	3	0.94	0.94
リーフレタス (施設) (茎葉) 平成 26 年	1	100 ^{EC}	2	3	4.42	4.39
				7	2.22	2.19
				14	1.05	1.04

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
	1	90 ^{EC}	2	3	5.23	5.22
				7	4.42	4.37
				14	3.36	3.34
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成 26 年	1	92 ^{EC}	2	3	1.51	1.50
				7	1.20	1.20
				14	0.89	0.89
	1	77 ^{EC}	2	3	2.53	2.48
				7	1.40	1.36
				12	0.73	0.72
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成 26 年	1	100 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
	1	88 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成 27 年	1	90 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
	1	100 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
	1	91 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
	1	84 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 平成 25 年	1	94 ^{EC}	2	7	0.21	0.20
				14	0.05	0.05
				21	0.02	0.02
	1	93 ^{EC}	2	28	<0.01	<0.01
				7	0.58	0.57
				14	0.15	0.15
	1	96 ^{EC}	2	21	0.07	0.07
				28	0.02	0.02
				7	0.13	0.13
ねぎ (露地)(茎葉) 平成 26 年	1	97 ^{EC}	2	7	0.09	0.09
				7	0.02	0.02
				7	0.47	0.47
	1	95 ^{EC}	2	7	0.13	0.13
				7	0.09	0.09
				7	0.02	0.02
ミニトマト (施設) (果実) 平成 25 年	1	130 ^{EC}	2	7	0.20	0.20
				14	0.18	0.18
				28	0.05	0.05
	1	141 ^{EC}	2	1	0.31	0.30
				3	0.28	0.28
				7	0.21	0.21
	1	141 ^{EC}	2	14	0.19	0.19
				28	0.19	0.18
				28	0.19	0.18

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
	1	131 ^{EC}	2	1	0.48	0.48
				3	0.43	0.42
				7	0.37	0.36
				14	0.26	0.26
				28	0.17	0.17
ミニトマト (施設) (果実) 平成 26 年	1	148 ^{EC}	2	1	0.31	0.31
	1	135 ^{EC}	2	1	0.23	0.23
	1	133 ^{EC}	2	1	0.42	0.42
ピーマン (施設) (果実) 平成 25 年	1	130 ^{EC}	2	1	0.39	0.39
				3	0.31	0.31
				7	0.24	0.24
				14	0.11	0.11
	1	131 ^{EC}	2	1	0.17	0.17
				3	0.15	0.15
				7	0.05	0.05
				14	0.02	0.02
	1	125 ^{EC}	2	1	0.61	0.60
				3	0.58	0.58
				7	0.42	0.42
				14	0.16	0.16
なす (施設) (果実) 平成 26 年	1	115, 129 ^{EC}	2	1	0.09	0.09
				3	0.07	0.07
				7	0.04	0.04
				14	<0.01	<0.01
	1	125 ^{EC}	2	1	0.06	0.06
				3	0.05	0.05
				7	0.02	0.02
				14	<0.01	<0.01
なす (施設) (果実) 平成 27 年	1	111 ^{EC}	2	1	0.06	0.06
	1	104 ^{EC}	2	1	0.09	0.08
	1	150 ^{EC}	2	1	0.07	0.07
	1	142 ^{EC}	2	1	0.13	0.13
きゅうり (施設) (果実) 平成 26 年	1	134 ^{EC}	2	1	0.15	0.15
				3	0.05	0.05
				7	0.01	0.01
	1	140 ^{EC}	2	1	0.22	0.22
				3	0.09	0.09
きゅうり (施設) (果実) 平成 27 年	1	113, 141 ^{EC}	2	1	0.13	0.13
	1	148 ^{EC}	2	1	0.10	0.10
	1	139 ^{EC}	2	1	0.05	0.05
	1	140 ^{EC}	2	1	0.15	0.15

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
すいか (施設) (果肉) 平成 26 年	1	135 ^{EC}	2	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) (果実) 平成 26 年	1	135 ^{EC}	2	1 3 7 14	0.06 0.04 0.02 <0.01	0.06 0.04 0.02 <0.01
すいか (施設) (果肉) 平成 26 年	1	130 ^{EC}	2	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) (果実) 平成 26 年	1	130 ^{EC}	2	1 3 7 14	0.03 0.02 0.02 0.01	0.03 0.02 0.02 0.01
すいか (施設) (果肉) 平成 27 年	1	139 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01
	1	134 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01
	1	139 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01
	1	140 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01
すいか (施設) (果実) 平成 27 年	1	139 ^{EC}	2	1	0.06	0.06
	1	134 ^{EC}	2	1	0.05	0.05
	1	139 ^{EC}	2	1	0.08	0.08
	1	140 ^{EC}	2	1	0.04	0.04
メロン (施設) (果肉) 平成 25 年	1	115 ^{EC}	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
		114 ^{EC}	2	14	<0.01	<0.01
メロン (施設) (果実) 平成 25 年	1	115 ^{EC}	2	1 3 7	0.10 0.08 0.06	0.10 0.08 0.06
		114 ^{EC}	2	14	0.03	0.02
メロン (施設) (果肉) 平成 25 年	1	139 ^{EC}	2	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
メロン (施設) (果実) 平成 25 年	1	139 ^{EC}	2	1 3 7 14	0.13 0.17 0.17 0.13	0.13 0.16 0.17 0.13

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
メロン (施設) (果肉) 平成 25 年	1	116 ^{EC}	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
		117 ^{EC}	2	14	<0.01	<0.01
メロン (施設) (果実) 平成 25 年	1	116 ^{EC}	2	1 3 7	0.09 0.11 0.06	0.09 0.10 0.06
		117 ^{EC}	2	14	0.06	0.06
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 25 年	1	100 ^{EC}	2	7 ^a 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	95 ^{EC}	2	7 ^a 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 26 年	1	92 ^{EC}	2	7 ^a 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	95 ^{EC}	2	7 ^a 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	100 ^{EC}	2	7 ^a 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	90 ^{EC}	2	7 ^a 14 21	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01
さやいんげん (施設) (さや) 平成 25 年	1	87 ^{EC}	2	1 3 7	0.48 0.36 0.26	0.46 0.35 0.26
	1	85 ^{EC}	2	1 3 7	0.69 0.56 0.45	0.67 0.56 0.44
	1	90 ^{EC}	2	1 3 7	0.28 0.44 0.31	0.28 0.44 0.30
さやえんどう (施設) (さや) 平成 25 年	1	100 ^{EC}	2	1 3 7	1.42 1.32 1.28	1.37 1.28 1.26
	1	94 ^{EC}	2	1 3 7	0.15 0.17 0.12	0.14 0.16 0.11

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
えだまめ (露地) (さや) 平成 25 年	1	100 ^{EC}	2	1	0.48	0.48
				3	0.41	0.40
				7	0.22	0.22
				14	0.11	0.10
	1	75 ^{EC}	2	1	1.68	1.67
				3	0.84	0.84
				7	0.63	0.62
				14	0.33	0.33
	1	93 ^{EC}	2	1	0.26	0.26
				3	0.23	0.23
				7	0.16	0.16
				14	0.09	0.09
いちご (施設) (果実) 平成 25 年	1	90 ^{EC}	2	1	0.33	0.32
				3	0.28	0.28
				7	0.29	0.28
				14	0.08	0.08
	1	89 ^{EC}	2	1	0.48	0.48
				3	0.46	0.46
				7	0.23	0.22
				14	0.11	0.10
	1	83 ^{EC}	2	1	0.23	0.23
				3	0.23	0.23
				7	0.11	0.11
				14	0.03	0.03
茶 (露地)(荒茶) 平成 25 年	1	161～ 162 ^{EC}	1	7 ^a 14 21	11.9 3.06 0.20	11.9 2.97 0.20
茶 (露地)(浸出液) 平成 25 年	1	161～ 162 ^{EC}	1	7 ^a 14 21	0.23 0.05 <0.01	0.23 0.05 <0.01
茶 (露地)(荒茶) 平成 25 年	1	160 ^{EC}	1	7 ^a 14 21	12.6 0.76 0.08	12.4 0.76 0.08
茶 (露地)(浸出液) 平成 25 年	1	160 ^{EC}	1	7 ^a 14 21	0.17 <0.01 <0.01	0.17 <0.01 <0.01
茶 (露地) (荒茶) 平成 26 年	1	167 ^{EC}	1	7 ^a 14	11.6 1.40	11.2 1.37
				7 ^a 14	10.9 1.84	10.6 1.81
	1	192 ^{EC}	1	7 ^a 14	3.22 0.55	3.21 0.54
				7 ^a 14		
	1	181 ^{EC}	1	7 ^a 14		
				7 ^a 14		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					フルキサメタミド	
					最高値	平均値
	1	193 ^{EC}	1	7 ^a	6.74	6.72
				14	0.61	0.58
茶 (露地) (浸出液) 平成 26 年	1	167 ^{EC}	1	7 ^a	0.11	0.11
				14	0.01	0.01
	1	192 ^{EC}	1	7 ^a	0.10	0.10
				14	0.01	0.01

EC : 10%乳剤 / : 分析せず

- ・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。
- ・農薬の使用時期 (PHI) が申請された使用方法から逸脱している場合は PHI に^aを付した。

<別紙 4：推定摂取量>

作物名 等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1～6 歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者（65 歳以上） (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
だいこん 類（根）	0.03	33.0	0.99	11.4	0.34	20.6	0.62	45.7	1.37
だいこん 類（葉）	3.64	1.7	6.19	0.6	2.18	3.1	11.3	2.8	10.2
はくさい	0.42	17.7	7.43	5.1	2.14	16.6	6.97	21.6	9.07
キャベツ	0.53	24.1	12.8	11.6	6.15	19.0	10.1	23.8	12.6
カリフラ ワー	0.82	0.5	0.41	0.2	0.16	0.1	0.08	0.5	0.41
ブロッコ リー	0.82	5.2	4.26	3.3	2.71	5.5	4.51	5.7	4.67
レタス	5.22	9.6	50.1	4.4	23.0	11.4	59.5	9.2	48.0
ねぎ	0.57	9.4	5.36	3.7	2.11	6.8	3.88	10.7	6.10
トマト	0.48	32.1	15.4	19.0	9.12	32.0	15.4	36.6	17.6
ピーマン	0.60	4.8	2.88	2.2	1.32	7.6	4.56	4.9	2.94
なす	0.13	12.0	1.56	2.1	0.27	10.0	1.30	17.1	2.22
きゅうり	0.22	20.7	4.55	9.6	2.11	14.2	3.12	25.6	5.63
すいか	0.08	7.6	0.61	5.5	0.44	14.4	1.15	11.3	0.90
メロン類 果実	0.17	3.5	0.60	2.7	0.46	4.4	0.75	4.2	0.71
未成熟え んどう	1.37	1.6	2.19	0.5	0.69	0.2	0.27	2.4	3.29
未成熟い んげん	0.67	2.4	1.61	1.1	0.74	0.1	0.07	3.2	21.4
えだまめ	1.67	1.7	2.84	1.0	1.67	0.6	1.00	2.7	4.51
いちご	0.48	5.4	2.59	7.8	3.74	5.2	2.50	5.9	2.83
茶	2.97	6.6	19.6	1.0	2.97	3.7	11.0	9.4	27.9
合計			142		62.3		138		163

注) ・残留値は、申請されている使用量、使用時期・回数による各試験区のフルキサメタミドの平均残留値のうち最大の値を用いた（参照別紙 3）。

- ・ff：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 66）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたフルキサメタミドの推定摂取量（μg/人/日）
- ・さといも、かんしょ、たまねぎ及びだいずのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・『カリフラワー』については、ブロッコリーの値を用いた。
- ・『レタス』については、レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち残留値の高いリーフレタスの値を用いた。
- ・『トマト』については、ミニトマトの値を用いた。
- ・『茶』については、荒茶及び浸出液のうち残留値の高い荒茶の値を用いた。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 29 年 3 月 15 日付け厚生労働省発生食 0315 第 8 号）
2. 試験成績の概要及び考察：フルキサメタミド：日産化学株式会社、一部公表
3. NC-515: Metabolism in Rats after Single Oral Doses (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2015 年、未公表
4. NC-515: Metabolism in Rats after Repeat Oral Dosing (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2015 年、未公表
5. NC-515: Pharmacokinetics in Rats after Single Intreavenous Doses (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2014 年、未公表
6. NC-515: Metabolism in Lettuces (Boston Lettuces) (GLP 対応) : 日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
7. NC-515: Metabolism in Strawberries (GLP 対応) : 日産化学工業生物科学研究所、2014 年、未公表
8. NC-515: Metabolism in Eggplants (GLP 対応) : 日産化学工業生物科学研究所、2014 年、未公表
9. NC-515: Route and Rate of Degradation in Aerobic Aquatic Soil : 日産化学工業生物科学研究所、2014 年、未公表
10. NC-515: Rate of Degradation in Aquatic Sediment (GLP 対応) : 日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
11. NC-515: Route and Rate of Degradation in Aerobic Soil (GLP 対応) : 日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
12. NC-515: Route and Rate of Degradation in Anaerobic Soil (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2015 年、未公表
13. NC-515: Soil Photolysis (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2015 年、未公表
14. NC-515: Adsorption/Desorption in Five Soils (GLP 対応) : 日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
15. CM-3 (Metabolite of NC-515): Adsorption Desorption on Soil (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2015 年、未公表
16. NC-515: Hydrolysis (GLP 対応) : 日産化学工業生物科学研究所、2014 年、未公表
17. NC-515: Photodegradation in Water (GLP 対応) : 日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
18. NC-515 乳剤 土壌残留試験（畑地）：一般社団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
19. NC-515 乳剤 作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2014

～2016 年、未公表

20. NC-515 乳剤 作物残留試験：一般財団法人残留農薬研究所、2013～2014 年、未公表
21. NC-515 の生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
22. NC-515: Acute Oral Toxicity to the Rat (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences、2013 年、未公表
23. NC-515: Acute Dermal Toxicity to the Rat (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences、2013 年、未公表
24. NC-515: Acute (Four-Hour) Inhalation Study in Rat (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
25. CM-2 のマウスを用いる急性毒性試験（経口）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
26. Acute Oral Toxicity Study of CM-3 in Rats (GLP 対応)：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
27. CM-4 のラットを用いる急性毒性試験（経口）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
28. CM-27 のマウスを用いる急性毒性試験（経口）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
29. Acute Oral Toxicity Study of CM-29 in Rats (GLP 対応)：BoZo Research Center Inc、2016 年、未公表
30. M-10 のマウスを用いる急性毒性試験（経口）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
31. NC-515: Neurotoxicity Study by a Single Oral Administration to Sprague-Dawley Rats followed by a 14-Day Observation Period (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences、2015 年、未公表
32. NC-515: Skin Irritation to the Rabbit (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
33. NC-515: Eye Irritation to the Rabbit (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
34. NC-515: Delayed Dermal Sensitisation Study in Guinea Pigs (Magnusson and Kligman Test) (GLP 対応)：Research Toxicology Centre S.p.A.、2014 年、未公表
35. NC-515：Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
36. NC-515：Preliminary Toxicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表

37. NC-515 : Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
38. NC-515: Neurotoxicity Study by Dietary Administration to Sprague-Dawley Rats for 13 weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2015 年、未公表
39. NC-515 のラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2015 年、未公表
40. NC-515: Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for 52 Weeks (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2015 年、未公表
41. NC-515: Combined Carcinogenicity and Toxicology Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 weeks (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2016 年、未公表
42. NC-515: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 78 weeks (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2016 年、未公表
43. NC-515: Two Generation Reproduction Performance Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2016 年、未公表
44. NC-515 のラットを用いた経口投与による出生前発生毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2014 年、未公表
45. NC-515 のウサギを用いた経口投与による出生前発生毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2015 年、未公表
46. NC-515: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
47. NC-515: In Vitro Mutation Test Using Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
48. NC-515: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
49. NC-515: CD1 Mouse in Vivo Micronucleus Test (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2014 年、未公表
50. NC-515 のラットを用いるコメットアッセイ (甲状腺) : 日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
51. NC-515 のラットを用いるコメットアッセイ (子宮) : 日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
52. NC-515 のマウスを用いるコメットアッセイ (肝臓、腺胃) : 日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
53. CM-2 の細菌を用いる復帰変異試験 : 日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
54. A Bacterial Reverse Mutation Test of CM-3 : BoZo Research Center Inc.、2015

年、未公表

55. IOBA の微生物を用いる変異原性試験（GLP 対応）：財団法人化学物質評価研究機構、2009 年、未公表
56. CM-27 の細菌を用いる復帰変異試験（プレーンキュベーション法）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
57. A Bacterial Reverse Mutation Test of CM-29: BoZo Research Center Inc., 2016 年、未公表
58. M-10 の細菌を用いる復帰変異試験：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
59. NC-515 のラットを用いる一世代繁殖毒性試験（交叉哺育試験）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
60. NC-515 のラットを用いる 4 週間反復投与試験（混餌）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
61. NC-515 の雄マウスを用いる 4 週間反復投与による精巣及び性ホルモン影響確認試験：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
62. NC-515 の去勢成熟雄ラットを用いるハーシュバーガー試験（アンドロゲン作用検索）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
63. NC-515 の去勢成熟雄ラットを用いるハーシュバーガー試験（抗アンドロゲン作用検索）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
64. NC-515 の幼若雌ラットを用いる子宮肥大試験（エストロゲン作用検索）：日産化学工業生物科学研究所、2016 年、未公表
65. NC-515 の幼若雌ラットを用いる子宮肥大試験（抗エストロゲン作用検索）：日産化学工業生物科学研究所、2015 年、未公表
66. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 10 日）

**フルキサメタミドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について
の意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成29年11月1日～平成29年11月30日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 フルキサメタミドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。