

(案)

農薬評価書

フルフェナセット

2012年8月24日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1	目次		頁
2			
3	○ 審議の経緯.....		3
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....		3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....		4
6	○ 要約		6
7			
8	I. 評価対象農薬の概要.....		7
9	1. 用途.....		7
10	2. 有効成分の一般名.....		7
11	3. 化学名.....		7
12	4. 分子式.....		7
13	5. 分子量.....		7
14	6. 構造式.....		7
15	7. 開発の経緯.....		7
16			
17	II. 安全性に係る試験の概要.....		9
18	1. 動物体内運命試験.....		9
19	(1) ラット（原体）.....		9
20	(2) 畜産動物（ヤギ、原体）.....		12
21	(3) 畜産動物（ニワトリ、原体）.....		13
22	(4) ラット（代謝物 W）.....		14
23	(5) 畜産動物（ヤギ、代謝物 W）.....		14
24	(6) 畜産動物（ニワトリ、代謝物 W）.....		14
25	(7) ラット（代謝物 P5）.....		15
26	(8) 畜産動物（ヤギ、代謝物 P5）.....		15
27	2. 植物体内運命試験.....		16
28	(1) 小麦.....		16
29	(2) だいず.....		17
30	(3) とうもろこし①.....		18
31	(4) とうもろこし②.....		18
32	(5) ばれいしょ.....		19
33	3. 土壌中運命試験.....		20
34	(1) 好氣的土壌中運命試験.....		20
35	(2) 嫌氣的土壌中運命試験①.....		20
36	(3) 土壌吸着試験.....		21
37	4. 水中運命試験.....		21
38	(1) 加水分解試験.....		21

1	(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び自然水)	21
2	5. 土壌残留試験	22
3	6. 作物等残留試験	22
4	7. 一般薬理試験	22
5	8. 急性毒性試験	23
6	(1) 急性毒性試験	23
7	(2) 急性神経毒性試験	24
8	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
9	10. 亜急性毒性試験	26
10	(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	26
11	(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	27
12	(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	28
13	(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	29
14	(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	30
15	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
16	(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	30
17	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	31
18	(3) 20 か月間発がん性試験 (マウス)	32
19	12. 生殖発生毒性試験	33
20	(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	33
21	(2) 発生毒性試験 (ラット)	34
22	(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	34
23	(4) 発達神経毒性試験 (ラット)	34
24	13. 遺伝毒性試験	35
25	14. その他の試験	36
26	(1) 甲状腺ホルモンの変動及び肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験	37
27	(2) イヌの脳への影響に関するメカニズム試験	40
28		
29	III. 食品健康影響評価	42
30	・別紙 1: 代謝物略称	47
31	・別紙 2: 検査値等略称	49
32	・別紙 3: 作物残留試験 (海外)	51
33	・参照	55
34		
35		

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
- 2007年 12月 18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（厚生労働省発食安第 1218010 号）、関係書類の接受（参照 2～4）
- 2007年 12月 20日 第 220 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 9月 3日 第 19 回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2010年 5月 18日 インポートトレランス設定の要請
- 2010年 5月 26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 0526 第 2 号）、関係書類の接受（参照 5～58）
- 2010年 6月 3日 第 334 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 1月 21日 第 5 回農薬専門調査会評価第一部会
- 2012年 7月 19日 追加資料受理（参照 59～62）
- 2012年 8月 3日 第 19 回農薬専門調査会評価第一部会
- 2012年 8月 24日 第 85 回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

* : 2009年7月9日から * : 2011年1月13日から

4

- (2012年7月1日から)
- 熊谷 進 (委員長)
- 佐藤 洋 (委員長代理)
- 山添 康 (委員長代理)
- 三森国敏 (委員長代理)
- 石井克枝
- 上安平冽子
- 村田容常

1

2 <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	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 真	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

* : 2007年4月11日から
 ** : 2007年4月25日から
 *** : 2007年6月30日まで
 **** : 2007年7月1日から

3

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
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	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009年1月19日まで
 ** : 2009年4月10日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

1

(2012 年 3 月 31 日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

(2012 年 4 月 1 日から)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	細川正清
西川秋佳 (座長代理)	代田眞理子	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	本間正充
赤池昭紀	田村廣人	増村健一
浅野 哲	津田修治	松本清司
泉 啓介	永田 清	森田 健
上路雅子	長野嘉介	山崎浩史
小野 敦	根岸友恵	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋
桑形麻樹子	八田稔久	義澤克彦
腰岡政二	福井義浩	吉田 緑
三枝順三	藤本成明	若栗 忍

2 <第 19 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真	平塚 明
-----	------

3 <第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

4

要 約

酸アミド系除草剤である「フルフェナセット」(CAS No. 142459-58-3)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、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、ばれいしょ等)、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)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルフェナセット投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大)、甲状腺(上皮過形成等)ホルモン(T_3 及び T_4 減少)、心電図異常(イヌ)、腎臓(腎盂上皮過形成等近位尿細管硝子滴沈着等:ラット)、血液(MetHb増加、貧血)及び眼(白内障:マウス)に認められた。西川専門委員の御意見を踏まえ事務局修正

【西川専門委員より】

波下線部について

- ・甲状腺ホルモン(T_3 及び T_4 減少) : 一般の検査項目ではなく、毒性か単なる影響か判定が難しい面もあるので、甲状腺上皮過形成を採用すべきでは。
- ・心電図異常(イヌ) : イヌの慢性毒性試験のみでみられた所見であり、他の試験において心臓への影響は殆どないことから、敢えて主な毒性として記載する必要はないと思います。
- ・近位尿細管硝子滴沈着 : 90日試験の雄ラットのみでみられた所見で、 $\alpha 2u$ グロブリンがらみの病変である可能性が高いこともあり、腎う上皮過形成の方が良いと思います。
- ・血液 : 貧血を加えるべきでは。

亜急性毒性試験(イヌ)の2,400 ppm投与群の雌雄で脳皮質空胞化が認められ、神経毒性が認められた。食品健康影響評価参照発生毒性試験(ラット)の125 mg/kg体重/日投与群の胎児で骨化遅延及び骨格変異(過剰肋骨)の増加が、発生毒性試験(ウサギ)の125 mg/kg体重/日以上投与群で骨格変異(過剰肋骨、過剰腰椎椎弓、過剰腰椎椎体)の増加が認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験の最低用量で白内障増加が認められ無毒性量が設定できなかった(50 ppm未満:7.4 mg/kg体重/日未満)が、同用量における発生頻度(16/50)は背景データ(13/50)を僅かに超える程度であり、同用量における所見は軽度で雄のみに認められたことから、マウス発がん性試験の無毒性量は7.4 mg/kg体重/日近傍にあると考えられた。

したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.14 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(種差:10、個体差:10)で除した0.011 mg/kg体重/日をADIと設定した。事務局修正

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：フルフェナセット

7 英名：flufenacet (ISO 名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：4'-フルオロ-*N*イソプロピル-2-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-

12 チアジゾール-2-イルオキシ)アセトアニリド

13 英名：4'-fluoro-*N*isopropyl-2-(5-trifluoromethyl-1,3,4-

14 thiadizol-2-yloxy)acetanilide

15 **CAS (No.142459-58-3)**

16 和名：*N*(4-フルオロフェニル)-*N*(1-メチルエチル)-2-

17 [[5-(トリフルオロ-メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]オキシ]

18 アセトアミド

19 英名：*N*(4-fluorophenyl)-*N*(1-methylethyl)-2-

20 [[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]

21 oxy]acetamide

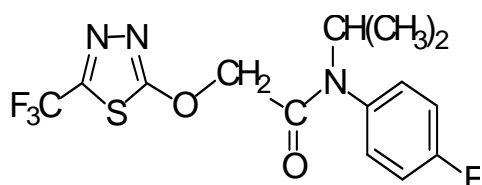
23 **4. 分子式**

24 $C_{14}H_{13}F_4N_3O_2S$

26 **5. 分子量**

27 363.3

29 **6. 構造式**



35 **7. 開発の経緯**

36 フルフェナセットは、バイエルクロップサイエンス株式会社によって開発された

37 酸アミド系除草剤であり、その作用機構は脂肪酸生合成阻害によるものと考えられる。

38 フルフェナセットは米国等で登録されており、2003年に、米国において ADI が設

1 定されている。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の導
2 入に伴う暫定基準が設定されている。

3 今回、インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ等）がなされている。

4

5

II. 安全性に係る試験の概要

インポートトレランス設定要請に係る資料及び米国資料（1998、2003、2006 及び 2007 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～62）

各種運命試験 [II. 1～4] は、フルフェナセットのフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フルフェナセット」という。）、チアジアゾール環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi-2- ^{14}C]フルフェナセット」という。）、チアジアゾール環 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi-5- ^{14}C]フルフェナセット」という。）、代謝物 W¹のフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C] W」という。）及び代謝物 P5²のチアジアゾール環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi- ^{14}C]P5」という。）を用いて実施された。

放射能濃度及び代謝物濃度について特に断りがない場合はフルフェナセットに換算した。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（原体）

SD ラットに [phe- ^{14}C]フルフェナセット、[thi-2- ^{14}C]フルフェナセット又は [thi-5- ^{14}C]フルフェナセットを経口投与し体内運命試験が実施された。試験群及び投与量等は表 1 に記載されている。

表 1 試験群及び投与量等

標識体	試験群		投与回数	投与量	性別及び匹数	採取した試料
[phe- ^{14}C]フルフェナセット	単回	i	1	1 mg/kg 体重 (低用量)	雌雄各 5	血漿、組織、尿及び糞
		ii		150 mg/kg 体重 (高用量)	雌雄各 5	血漿、組織、尿及び糞
	反復	iii	非標識体 14 日間連続投与後、標識体を 1 回投与	1 mg/kg 体重 (低用量)	雌雄各 10	血漿、組織、尿及び糞
[thi-2- ^{14}C]フルフェナセット	単回	iv	1	1 mg/kg 体重 (低用量)	雌雄各 5	血漿、組織、尿及び糞
v		170 mg/kg 体重 (高用量)		雄 5	血漿、組織、尿及び糞	
[thi-5- ^{14}C]フルフェナセット		vi		1 mg/kg 体重 (低用量)	雌雄各 5	組織、尿及び糞
vii		170 mg/kg 体重 (高用量)		雄 5	組織、尿及び糞	

22

¹ 植物（小麦、だいず及びとうもろこし）固有の代謝物で 10%TRR 以上認められた。

² 植物（だいず）固有の代謝物で 10%TRR 以上認められた。

①吸収

a. 血中濃度推移

試験群 i ~ v において、投与 48、72 又は 96 時間後まで経時的に血漿が採取され、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中の薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。(参照 2、3、6、60)

表 2 血漿中の薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] フルフェナセット		[thi-2- ¹⁴ C] フルフェナセット		[phe- ¹⁴ C] フルフェナセット		[thi-2- ¹⁴ C] フルフェナセット		[phe- ¹⁴ C] フルフェナセット	
群	単回						反復			
投与量	1 mg/kg 体重				150 mg/kg 体重		170 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	1	1	1	2	24	32	4		1	1
C _{max} (mg/L)	0.312	0.361	3.36	2.73	36.8	39.3	186		0.368	0.390
T _{1/2} (hr)	4	4	5	6	72	72	9		24	4
AUC ₀₋₁₆₈ (mg・hr/L)	7.38	7.63	31.0	31.3	1,670	1,980	3,180		9.27	6.14

b. 吸収率

排泄試験 [1. (1)④] の尿及び呼気中排泄率から推定した吸収率は、少なくとも 60%であった。(参照 2、3、6、60)

②分布

吸収試験 [1. (1)①] の投与 48、72 又は 96 時間後のと殺時及び[thi-5-¹⁴C]フルフェナセットを投与した単回低用量投与群は投与 72 時間後に血液及び組織を採取し、体内分布試験が実施された。

投与 48、72 又は 96 時間後にいずれも投与された放射能はほとんど排泄され、動物体内に残存した放射能は最大で、試験群 i、ii 及び iii で約 3%TAR、試験群 iv 及び v で約 1%TAR、試験群 vi 及び vii で約 7%TAR であった。(参照 2、3、6、60)

③代謝

排泄試験 [1. (1)④] で得られた尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群の尿及び糞中の代謝物は表 3 に示されている。[thi-2-¹⁴C]フルフェナセット投与群の糞中の放射能濃度は極めて低かったため、分析に用いなかった。

フルフェナセットのラット体内における代謝は、①一次代謝としてエーテル結合の開裂によりフルオロフェニルとチアジアゾール環を生成、②フルオロフェニル側は、グルタチオン抱合体からグルタミン酸及びグリシンが開裂し、アセチル

1 化体 B の生成、B はさらに様々な代謝を受け、スルホキシド体 C、C-S 結合が開
 2 裂しメチル化された E、さらに酸化及びイソプロピル基の開裂による I への代謝、
 3 ③一次代謝により生じたチアジアゾール環より生じたチアドン O は、オキサリル
 4 酢酸抱合体 P 及びグルクロン酸抱合体 Q に変換され、最終的には CO₂ まで分解
 5 されると考えられた。(参照 2、3、6、59、60)

表 3 各投与群の尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

標識化合物	群	投与量	性別	試料	投与後時間	フルフェナセット	代謝物
[phe- ¹⁴ C] フルフェナ セット	単回	1 mg/kg 体重	雄	尿	72	n.d.	C(21)、B(16)、I(12)、N(6)、K(3)、E(3)、 H(1)、L(1)、J、M 及び F(<1)
				糞	72	n.d.	U(2)、I、H 及び B(1)、C、E 及び F(<1)
			雌	尿	96	n.d.	B(51)、I(7)、C(6)、N 及び E(3)、K、 L 及び H(1)、M、D 及び F(<1)
				糞	96	<1	B(2)、J、I、C、E、H 及び F(<1)、
		150 mg/kg 体重	雄	尿	72	n.d.	I(14)、C(8)、N 及び B(7)、J(5)、K(3)、 E(2)、M、L、H 及び F(1)、D(<1)
				糞	72	2	J 及び I(2)、E、B 及び G(1)、U、H 及 び F(<1)
	雌	尿	96	n.d.	B(22)、I(14)、N(7)、C(6)、J(5)、K 及 び E(4)、L 及び F(2)、H(1)、M 及び D(<1)		
		糞	96	<1	I(2)、J(1)、E、H、B、F 及び G(<1)		
	反復	1 mg/kg 体重	雄	尿	72	2	C(19)、B(14)、I(12)、N(8)、K(4)、J 及び E(3)、H(2)、L(1)、M 及び F(<1)
				糞	72	<1	U(2)、I、H 及び B(1)、J、E、F 及び G(<1)
			雌	尿	96	n.d.	B(55)、C(7)、I 及び E(3)、N(2)、H(1)、 J、K、M、L 及び F(<1)
				糞	96	<1	U 及び H(1)、J、B 及び G(<1)
[thi-2- ¹⁴ C] フルフェナ セット	単回	1 mg/kg 体重	雄	尿	48	<1	Q(32)、P(10)、O(5)
			雌	尿	48	n.d.	Q(28)、P(6)、O(5)
		170 mg/kg 体重	雄	尿	48	<1	Q(40)、P(12)、O(7)
[thi-5- ¹⁴ C] フルフェナ セット	単回	1 mg/kg 体重	雄	尿	72	n.d.	Q(33)、P(17)、O(8)
				糞*	72	n.d.	P(2)
			雌	尿	72	n.d.	P(23)、Q(21)、O(9)
				糞*	72	n.d.	n.d.
		170 mg/kg 体重	雄	尿	72	n.d.	Q(44)、P(17)、O(7)
				糞*	72	1	Q(3)

8 * : %TRR で表示 n.d. : 検出されず

9 ④排泄

10 吸収試験 [1. (1)①] の投与後 48、72 又は 96 時間の尿、糞及び呼気を採取し、
 11 排泄試験が実施された。

12 試験終了時 (投与後 48、72 又は 96 時間) の尿、糞及び呼気中排泄率は表 4
 13

1 に示されている。

2 [phe-¹⁴C]フルフェナセット及び[thi-5-¹⁴C]フルフェナセット投与群では、投
3 与後 72 時間で約 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中
4 であり、低用量では投与後 72 時間で 70%TAR 以上が尿中から排泄された。
5 [thi-2-¹⁴C]フルフェナセットを投与した場合、投与後 48 時間で呼気中に 22～
6 32%TAR 排泄された。(参照 2、3、6、60)

7
8 表 4 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識化合物 群	[phe- ¹⁴ C] フルフェナセット						[thi-2- ¹⁴ C] フルフェナセット			[thi-5- ¹⁴ C] フルフェナセット		
	単回				反復		単回			単回		
投与量 (mg/kg 体重)	1		150		1		1		170	1		170
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌	雄
試料採取 (投与後時間)	72	96	72	96	72		48		48	72		72
尿	72	79	59	76	76	79	51	41	59	89	87	82
糞	20	11	30	14	17	8	6	2	4	6	4	7
呼気	/	/	/	/	/	/	27	32	22	/	/	/
動物体	3	1	3	2	3	2	0.92	1.22	1.29	1	6	4
ケージ洗浄液	3	5	3	4	4	7	<1	<1	2	2	2	4
合計	98	96	95	96	100	96	84	75	87	98	99	97

9 /: 試料採取せず

10
11 (2) 畜産動物 (ヤギ、原体)

12 泌乳期ヤギ (品種不明、一群雌 1 頭) に [phe-¹⁴C]フルフェナセット又は
13 [thi-2-¹⁴C]フルフェナセットを 5 mg/kg 体重 (飼料作物中の予想最大残留量の約
14 300 倍) で 3 日間カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

15 乳汁及び最終投与 4 時間後の組織中総残留放射能並びに代謝物は表 5 に示され
16 ている。

17 未変化のフルフェナセットは組織中では極めて微量で、乳汁中では認められな
18 かった。

19 [phe-¹⁴C]フルフェナセット投与群の主要代謝物として、S が脂肪、筋肉、腎臓
20 及び乳汁でそれぞれ 41～55%TRR、肝臓で 16%TRR、I 及び H が脂肪、筋肉及
21 び乳汁に 14～22%TRR、B が腎臓で 24%TRR、R が肝臓で 58%TRR 認められた。

22 [thi-2-¹⁴C]フルフェナセット投与群の主要代謝物として、O が脂肪、筋肉、腎
23 臓及び肝臓で 84～89%TRR、乳汁で 36～45%TRR 認められた。

24 フルフェナセットの泌乳期ヤギ体内における代謝は、ラット体内と同様である
25 と考えられた。(参照 4、8、60)

1 表 5 乳汁及び最終投与 4 時間後の組織中総残留放射能並びに代謝物 (mg/kg)

標識化合物	試料	総残留放射能濃度	フルフェナセット	代謝物	
[phe- ¹⁴ C] フルフェナ セット	脂肪	0.276	0.006	S(0.152)、I(0.047)、H(0.041)	
	筋肉	0.265	0.005	S(0.129)、I(0.058)、H(0.042)	
	腎臓	3.77	n.d.	S(2.00)、B(0.906)、I(0.113)、 H(0.038)	
	肝臓	3.72	n.d.	R(2.16)、S(0.596)、H(0.261)、 I(0.112)	
	乳汁*	1 回目	0.148	n.d.	S(0.061)、I(0.032)、H(0.024)
		2 回目	0.222	n.d.	S(0.082)、I(0.062)、H(0.031)
3 回目		0.301	n.d.	S(0.160)、I(0.060)、H(0.042)	
[thi-2- ¹⁴ C] フルフェナ セット	脂肪	2.85	n.d.	O(2.65)	
	筋肉	3.82	n.d.	O(3.21)	
	腎臓	20.4	n.d.	O(18.2)、Q(1.84)	
	肝臓	17.0	n.d.	O(14.6)、Q(0.848)	
	乳汁*	1 回目	0.258	n.d.	O(0.103)、Q(0.026)
		2 回目	0.585	n.d.	O(0.211)、Q(0.070)
3 回目		0.816	n.d.	O(0.367)、Q(0.065)	

2 * : 乳汁は投与日の夕方と翌日の投与前の乳汁を合わせ、1~3 回目試料とした。

3 n.d. : 検出されず

4

5 (3) 畜産動物 (ニワトリ、原体)

6 産卵期ニワトリ (品種不明、一群雌 10 羽) に [phe-¹⁴C]フルフェナセット及び
7 [phe-¹³C]フルフェナセットの混合物又は [thi-2-¹⁴C]フルフェナセットを 5 mg/kg
8 体重 (飼料作物中の予想最大残留量の 867 倍) で 3 日間反復カプセル経口投与し、
9 体内運命試験が実施された。

10 卵及び最終投与 3~4 時間後の組織中総残留放射能並びに代謝物は表 6 に示さ
11 れている。

12 [phe-¹⁴C]フルフェナセット投与群の主要代謝物として、H が脂肪及び筋肉でそ
13 れぞれ 8~17%TRR、V が脂肪及び筋肉でそれぞれ 11~19%TRR、他に U が筋
14 肉に 22%TRR 認められた。

15 [thi-2-¹⁴C]フルフェナセット投与群の主要代謝物として、O が卵及び組織中に
16 72~94%TRR、Q が肝臓に 9~16%TRR 認められた。

17 フルフェナセットの産卵期ニワトリ体内における代謝は、ラット体内と同様で
18 あると考えられた。(参照 4、9、10、60)

19

20

21

22

23

24

1 表 6 卵及び最終投与 3~4 時間後の組織中総残留放射能並びに代謝物 (mg/kg)

標識化合物	試料	試料採取 (投与後 時間等)	総残留放射 能濃度	フルフェナ セット	代謝物
[phe- ¹⁴ C] フルフェナ セット	肝臓	3~4	1.38	n.d.	B(0.124)、H(0.110)、S(0.096)、 U(0.069)、F(0.041)、V(0.028)
	脂肪		0.443	0.244	H(0.075)、V(0.049)
	筋肉		0.201	0.006	U(0.044)、V(0.038)、H(0.028)、 T(0.016)
	卵*	24	0.108	0.008	n.d.
[thi-2- ¹⁴ C] フルフェナ セット	肝臓	4	11.2	n.d.	O(8.62)、Q(0.935)
	脂肪		1.85	0.268	O(1.43)
	筋肉		2.54	n.d.	O(1.92)
	卵**	と殺直前	0.866	n.d.	O(0.653)

2 * : 2 回目投与後 ** : 最終投与後

3 n.d. : 検出されず

4
5 (4) ラット (代謝物 W)6 ラット (系統、性別及び匹数不明) に [phe-¹⁴C]W を低用量で単回経口投与し、
7 尿及び糞中排泄試験が実施された。8 主要排泄経路は糞中であり、投与後 72 時間で 70%TAR が糞中、28%TAR が
9 尿中から排泄されたことから、吸収率は 30%程度であると考えられた。10 尿及び糞中の放射能中成分の大部分は、W であったことから、W は吸収され
11 ずにそのまま排泄されるか、吸収後は代謝されず尿から排泄されると考えられた。
12 (参照 11、60)13
14 (5) 畜産動物 (ヤギ、代謝物 W)15 泌乳期ヤギ (品種不明、一群雌 1 頭) に [phe-¹⁴C]W を 5.12 mg/kg 体重 (飼料
16 作物中の予想最大残留量の約 308 倍) で 3 日間反復カプセル経口投与し、体内運
17 命試験が実施された。18 最終投与 4 時間後の主要組織の放射能濃度は腎臓で高く 1.21 mg/kg、脂肪、
19 肝臓及び筋肉で 0.036~0.232 mg/kg であった。2 日目投与 24 時間後以内の乳汁
20 中からは 0.011 mg/kg の残留放射能が認められ、試験期間を通じて増加した。放
21 射能中の主要成分は W (脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓で 77~99%TRR、乳汁中で
22 38%TRR) で、他に微量成分が 2 種存在したが同定されなかった。W は代謝さ
23 れにくく、未変化のまま尿又は乳汁中に排泄されると考えられた。(参照 4、12、
24 60)25
26 (6) 畜産動物 (ニワトリ、代謝物 W)27 産卵期ニワトリ (品種: 白色レグホン、一群雌 10 羽) に [phe-¹⁴C]W を 5 mg/kg
28 体重 (飼料作物中の予想最大残留量の約 867 倍) で 3 日間反復カプセル経口投与

1 し、体内運命試験が実施された。

2 最終投与 4 時間後の放射能濃度は脂肪、肝臓及び筋肉で 0.036~0.181 mg/kg
3 であった。経時的に採取された卵からは 0.003~0.011 mg/kg の残留放射能が認
4 められ、試験期間を通じて増加した。放射能中の成分は W のみで、W は産卵期
5 ニワトリ体内で吸収後に代謝を受けないと考えられた。(参照 4、13、60)

7 (7) ラット (代謝物 P5)

8 ラット(系統、性別及び匹数不明)に[thi-2-¹⁴C]P5 を低用量で単回経口投与し、
9 尿及び糞中排泄試験が実施された。

10 主要排泄経路は尿中であり、投与後 72 時間で 84%TAR が尿中、12%TAR が
11 糞中から排泄された。尿中排泄率から、吸収率は 85%程度であると考えられた。

12 投与 72 時間後の臓器及び組織中に残留放射能はほとんど認められなかった。

13 尿及び糞中の放射能中成分の大部分は、P5 であったことから、P5 は多くが吸
14 収されるが、代謝は受けずに尿及び糞中から排泄されると考えられた。(参照
15 11、59、60)

17 (8) 畜産動物 (ヤギ、代謝物 P5)

18 泌乳期ヤギ(品種: pygmy goat、雌 1 頭)に[thi-¹⁴C]P5 を 0.432 mg/kg (飼
19 料作物中の予想最大残留量の 27 又は 33 倍)でカプセル単回経口投与し、動物体
20 内運命試験が実施された。

21 投与 168 時間後の血中、可食部の組織及びカーカス中の総残留放射能は、約
22 9%TAR で、血液中に 2%TAR、組織中にはそれぞれ 0.5%TAR 以下であった。
23 残留放射能濃度が高かったのは腎臓の 0.175 mg/kg、最も低かったのは筋肉の
24 0.025 µg/g であった。乳汁中の放射能は、投与 7 日後まで 0.005~0.040 mg/kg
25 で推移した。

26 主要排泄経路は尿中であり、投与後 168 時間の排泄率は尿中へ 73%TAR、糞
27 中へ 7%TAR、乳汁への移行は 0.25%TAR と僅かであった。尿中排泄のピークは
28 投与後 2 日の 20.7%TAR であったが、その後も尿中への排泄は続き、投与 5~7
29 日までの間に 16.3%TAR が排泄された。尿中には、P5 (17%TRR)、THNGA
30 (51%TRR)、O 及び THNGSA (9.6%TRR) 等が認められた。

31 尿及び糞中の代謝物は表 7 に示されている。

32 肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び胃腸管中の残留放射能中には、P5 は認められず、
33 O が主要成分として認められ、脂肪で 0.028 mg/kg (48%TRR)、血液、肝臓、
34 腎臓及び筋肉で 0.024~0.194 mg/kg (90~95%TRR) 存在した。乳汁中には 2、
35 3 の成分が含まれていたが、成分の同定には至らなかった。

36 P5 のヤギ体内における代謝は、①グリコシド結合の酸化による THNGA の生
37 成、②P5 の硫酸抱合 THNGSA 及びグルクロン酸抱合体 THNG-GA の生成、③
38 P5 から O の遊離であると考えられた。

1 P5 は、ラットでは代謝されず尿中から速やかに排泄されたが、ヤギでは広範
2 に代謝され、THNGA (37%TAR) 及び O (7%TAR) に変換されたことから、
3 約 40%が吸収されると考えられた。(参照 4、14、59、60)

4 表 7 尿及び糞中の代謝物 (代謝物 P5)

試料	採取時間 (時間)	P5		代謝物	
		TAR%	TRR%	TAR%	TRR%
尿	0-168	12	17	THNGA(37)、O(7)、 THNGSA(7)、THNG-GA(4)	THNGA(51)、O(9.6)、 THNGSA(9.6)、 THNG-GA(5.5)
糞	0-72	n.d.	n.d.	THNGA(1)、THNG-GA(1)	

5 n.d.: 検出されず /: データなし

6 2. 植物体内運命試験

7 (1) 小麦

8 小麦 (品種不明) の 4 葉期 (播種 46 日後) に、水和剤に調製した [phe-¹⁴C] フ
9 ルフェナセットを 420 g ai/ha (最大使用量の 1.5 倍) の用量で茎葉及び土壌表面
10 に散布し、播種 64 (6 葉期)、79、105 (穂のみ) 及び 112 (穂以外の地上部)
11 日後に採取された試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。

12 散布された放射能は、収穫時 (播種 105 及び 112 日後) に植物体全体に分布
13 し、残留放射能濃度は、穀粒で 0.62 mg/kg、麦わらで 2.04 mg/kg であった。残
14 留放射能は、メタノールで 80~96%TRR が抽出され、メタノール抽出画分の代
15 謝物の分析が実施された。

16 各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 8 に示されている。

17 未変化のフルフェナセットはいずれの試料からも検出されなかった。総残留放
18 射能中の主な成分として穀粒中には W が 65%TRR、麦わらで P2 が 35%TRR 検
19 出された。(参照 4、15、60)

20 表 8 各試料中の総残留放射能及び代謝物 上路専門委員修正

試料	採取日 (播種後日数)	総残留放射能濃度		フルフェナセット (%TRR)	代謝物 (%TRR)
		mg/kg	%TRR		
播種 64 日後	64	1.64	84	n.d.	P2*(30)、P3(21)、W(19)、P4* (12)、P1(2)
播種 79 日後	79	3.05	87	n.d.	W(36)、P2*(24)、P4*(15)、 P3(8)、P1(4)
穀粒	105	0.40	66	n.d.	W(65)、P4*(≤1)
麦わら	112	1.53	74	n.d.	P2*(35)、X(15)、W(14)、 P1(7)、P4*(3)、P3(<1)

21 n.d.: 検出されず

22 *: 異性体の合計

23 【上路専門委員より】

24 表 8、9 の総残留放射能濃度の「%TRR」は削除、表 10 以降と同様に。
25

1
2 (2) だいず

3 だいず（品種：McCall）播種前の土壌に水和剤に調製した[phe-¹⁴C]フルフェ
4 ナセット又は[thi-2-¹⁴C]フルフェナセットを 858 g ai/ha（最大使用量の 1.65 倍）
5 の用量で処理し、処理土壌はポットに移され、だいずが播種された。播種 20～
6 105 日後まで経時的に採取された試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。

7 各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 9 に示されている。

8 土壌処理された放射能は、根から吸収され植物体全体に分布が認められた。未
9 変化のフルフェナセットはいずれの試料からも検出されなかった。総残留放射能
10 中の主な成分は、[phe-¹⁴C]フルフェナセット処理区で、メタノール抽出により
11 62～96%以上が回収され、主な成分は、茎葉中に最大で X が 3.27 mg/kg
12 （48%TRR）、W が 1.77 mg/kg（26%TRR）、P1 が 3.69 mg/kg（17%TRR）、
13 子実中に P1 が 0.27 mg/kg（26%TRR）、[thi-2-¹⁴C]フルフェナセット処理区で、
14 メタノール抽出により 72～91%が回収され、茎葉中に最大で P5 が 68%TRR、
15 子実中に P6 が 66%TRR 認められた。（参照 4、11、60）
16

17 表 9 各試料中の総残留放射能及び代謝物 上路専門委員修正

標識化合 物	試料	採取日 (播種 後日数)	総残留放射能 濃度		フルフェナ セット (%TRR)	代謝物 (%TRR)
			mg/kg	%TRR		
[phe- ¹⁴ C] フルフェ ナセット	茎葉	20	2.20	100	n.d.	X(19)、P1(16)、W(15)、E(9)、 H(6)、未同定(21)
	茎葉	42	6.82	100	n.d.	X(48)、W(26)、P1(10)、E(5)、 H(3)、未同定(2)
	未成熟 子実		0.17	100	n.d.	P1(49)、W(8)、X(6)、E(6)、 H(3)、未同定(13)
	茎葉	66	8.49	100	n.d.	X(42)、W(18)、P1(17)、H(9)、 E(6)、未同定(5)
	未成熟 子実		0.48	100	n.d.	P1(43)、X(7)、W(6)、H(5)、 E(2)、未同定(13)
	茎葉	80	21.7	100	n.d.	X(38)、W(19)、P1(17)、H(5)、 E(2)、未同定(13)
	成熟子 実		1.02	100	n.d.	P1(26)、E(6)、W(6)、X(5)、 H(4)、未同定(6)
[thi-2- ¹⁴ C] フルフェ ナセット	茎葉	21	2.60	100	n.d.	P5(68)、未同定(26)
	茎葉	48	1.23	100	n.d.	P5(61)、未同定(18)
	未成熟 子実		0.27	100	-	-
	茎葉	91	1.22	100	n.d.	P5(58)、未同定(32)
	成熟子 実		0.68	100	n.d.	P6(66)
	茎葉	105	5.78	100	n.d.	P5(66)、未同定(23)

18 n.d.：検出されず

19 -：残留放射能が低いため分析せず

20

1 (3) とうもろこし①

2 とうもろこし（品種：Great Lakes 584）播種前の土壤に[phe-¹⁴C]フルフェナ
3 セット（48%メタノール含有水溶液）を 1,000 g ai/ha（最大使用量の 1.9 倍）の
4 用量で処理し、処理土壤はポットに移され、とうもろこしが播種された。播種
5 96 及び 110 日後に採取された試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。

6 各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

7 土壤処理された放射能は、根から吸収され植物体全体に分布が認められたが、
8 茎葉部に比べて可食部の穀粒中の総残留放射能は低かった。穀粒中の総残留放射
9 能が非常に低かったことから、代謝物の分析は茎葉部のみで実施された。茎葉中
10 に親化合物は検出されず、総残留放射能中の主な成分として最大で W が
11 44%TRR、P1 及び P2 が 10～11%TRR 認められた。（参照 4、16、60）

12
13 表 10 各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	採取日 (播種後 日数)	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	フルフェナ セット (%TRR)	代謝物(%TRR)
茎葉	96	0.261	n.d.	W(44)、P1 及び P2(10)、X(7)、H4)、 E(<1)、未同定(10)
穀粒		0.009		
茎葉（乾燥）	110	0.498	n.d.	W(41)、P1(11)、P2(9)、X(5)、H(3)、 E(1)、未同定(13)
穀粒（乾燥）		0.012		

14 n.d. : 検出されず / : 未実施

15
16 (4) とうもろこし②

17 4～5 葉期のとうもろこし（品種不明）にフロアブル製剤に調製した[phe-¹⁴C]
18 フルフェナセットを 1,460 g ai/ha（最大使用量の 2.2 倍）の用量で散布し、処理
19 82 及び 129 日後に採取された試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。

20 各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

21 未変化のフルフェナセットは検出されず、穀粒中の総残留放射能の主な成分と
22 して最大で P4 が 23%TRR 認められた。（参照 4）

23
24 表 11 各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	採取日 (処理後日数)	総残留放射能 濃度(mg/kg)	フルフェナ セット (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉 ¹⁾	82	0.62	n.d.	W (27)、P3(25)、P2*(24)、P1(7)、 P4(6)
茎葉 ²⁾	129	1.91	n.d.	W(22)、P2*(21)、P4(18)、P1(5)
穀粒		0.11	n.d.	P4(23)、P1(9)、E(7)、P2*(4)、 X(4)、

1 n.d. : 検出されず * : 異性体の合計
 2 1) : 青刈茎葉、 2) : 穀粒を除いた茎葉

3

4 (5) ばれいしょ

5 ばれいしょ (品質 : Kennebec) を植え付けたポットに水和剤に調製した
 6 [phe-¹⁴C]フルフェナセット及び[phe-¹³C]フルフェナセットの混合物を 2,580 g
 7 ai/ha (最大使用量の約 2.6 倍) の用量で土壌に処理 (土壌処理区) 又は 3,020 g
 8 ai/ha (最大使用量の約 3 倍) の用量で葉面に散布 (茎葉処理区) し、土壌処理
 9 区では植付け 40 及び 109 日後、茎葉処理区では 67 日後にそれぞれ採取された
 10 塊茎を用いて、植物体内運命試験が実施された。

11 処理量、処理方法及び試料採取時期等は表 12 に、各試料中の総残留放射能及
 12 び代謝物は表 13 に示されている。

13 土壌又は茎葉処理された放射能は、塊茎中に分布が認められた。未変化のフル
 14 フェナセットは検出されず、塊茎中の総残留放射能中の主な成分として最大で S
 15 が 52%TRR、P3 が 31%TRR 認められた。(参照 17、60)

16

17

表 12 処理量、処理方法及び試料採取時期等

処理区	処理量 (g ai/ha)	処理時期 (植え付け後日数)	処理方法	試料採取 (植え付け後日数)	試料
土壌	2,580*	0	薬剤処理した土壌を、種芋を植え付けた未処理土壌の 3 インチ(7.62 cm) 被覆した上から覆土(厚さ 2.54 cm)	40	未熟塊茎
				109	成熟塊茎
茎葉	3,020**	42	葉面に均一に散布	67	成熟塊茎

18 * : 最大使用量の約 2.6 倍 ** : 最大使用量の約 3 倍

19

20

表 13 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	試料	総残留放射能濃度(mg/kg)	フルフェナセット (%TRR)	代謝物 (%TRR)
土壌	未熟塊茎	1.77	n.d.	S(43)、P3(31)
	成熟塊茎	0.35	n.d.	S(44)、P3(19~20)、未同定(17)
茎葉	成熟塊茎	0.32	n.d.	S (52)、P3(16)、P1(7)、X(4)、未同定(11)

21 n.d. : 検出されず

22

23 植物体中におけるフルフェナセットの代謝は速やかで、試料中に未変化のフル
 24 フェナセットは認められなかった。代謝経路は、①一次代謝としてエーテル結合の開

1 裂によりフルオロフェニルとチアジアゾール環を生成、②フルオロフェニル側は、
 2 グルタチオン抱合体（想定代謝物）からグルタミン酸及びグリシンが開裂し、シス
 3 テイン抱合体（想定代謝物）を生成、システインが開裂し酸化され W、脱アミノ、
 4 酸化により P2、P1、X、E、H 及びグルコース抱合体 P3 を生成、③一次代謝によ
 5 り生じたチアジアゾール環より O（想定代謝物）が生じ、グルコース抱合体 P5 又
 6 はマロニルアラニン抱合体 P6 が生成する、であると考えられた。事務局修正

8 3. 土壌中運命試験

9 (1) 好氣的土壌中運命試験

10 ①好氣的土壌中運命試験①

11 [phe-¹⁴C]フルフェナセットを砂壤土（米国）に 1.10 mg/kg（最大使用量：0.897
 12 kg ai/ha）となるように添加後、暗条件下 20±1°Cで常に新鮮な空気を送風しな
 13 がら最長 365 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

14 フルフェナセットは好氣的土壌条件下で、処理直後の 93.3%TAR が処理 365
 15 日後に 35.2%TAR に減少した。分解は二相性を示し、推定半減期はα相で 33.8
 16 日、β相で 599 日であった。主要分解物は、エーテル結合開裂後の酸化体 W で、
 17 試験期間中に増加を続け、最大で 26.5%TAR（365 日後）認められた。その他分
 18 解物 X、S1P1 事務局修文、S2、S3 及び E が認められたが、いずれも試験期間
 19 を通じ 8%TAR 未満であった。（参照 2、3、18、60）

21 ②好氣的土壌中運命試験②

22 [thi-2-¹⁴C]フルフェナセットを砂壤土（米国）に 2.9 mg/kg（最大使用量：(0.897
 23 kg ai/ha) の約 3 倍）となるように添加後、最大含量 75%に調整し、暗条件下 21
 24 ±1°Cで最長 368 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

25 処理直後の 101%TAR が処理 368 日後に 43.7%TAR に減少し、分解は二相性
 26 を示し、推定半減期はα相で 63.6 日、β相で 468 日であった。エーテル結合開裂
 27 後に生じる O が最大で 1%TAR 程度認められた。O は CO₂ まで分解が進み、試
 28 験期間中に CO₂ は増加を続け、最大で 50.9%TAR（368 日後）認められた。O
 29 以外の未同定代謝物は 1%TAR 未満であった。（参照 2、3、19、60）

31 好気土壌中の主要な代謝経路は、①一次代謝としてエーテル結合の開裂による
 32 S2 及び O の生成、②S2 の酸化による W の生成及び O の開裂による二酸化炭素
 33 の生成、であると考えられた。

35 (2) 嫌氣的土壌中運命試験①

36 砂壤土（米国）に、10 mL/g 乾土の自然水（池水、米国）、グルコース（5 mg/mL）
 37 及び硝酸カルシウム（8.4 mg/mL）を加え、38 日間暗条件下でプレインキュベー
 38 ションして嫌気状態を確認し、水面に[phe-¹⁴C]フルフェナセットを 1.04 mg/kg

1 (最大使用量) となるように滴下後、試料容器を密閉し、暗条件下 $21 \pm 1^\circ\text{C}$ で 91
2 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。さらに、代謝物の
3 同定のために、[phe- ^{14}C]フルフェナセット及び[phe- ^{13}C]フルフェナセットの混
4 合物を 5.09 mg/kg (最大使用量の約 5 倍) で同様に処理する嫌氣的土壤中運命
5 試験が実施された。

6 フルフェナセットは嫌氣的土壤条件下で安定で、処理 91 日後に 91.5%TAR が
7 未変化のフルフェナセットとして存在した。推定半減期は 492 日であった。放射
8 能は大部分が水層中に存在し、土壤中の放射能は徐々に増加したが 18%TAR 未
9 満であった。

10 土壤中の主要な分解物は、エーテル結合開裂後のシステイン抱合体から開裂し
11 生成した F であったが、最大で 1.6%TAR と微量であった。(参照 2、3、20、
12 60)

13 14 (3) 土壤吸着試験

15 [phe- ^{14}C]フルフェナセットを用いて、2 種類の国内土壤[火山灰土壤(茨城)、
16 沖積土壤(北海道)]における土壤吸脱着試験が実施された。吸着係数 K_{oc} は
17 161~427 と中程度であった。

18 また、5 種類の海外土壤[砂土、埴質砂土、埴壤土、シルト質壤土(以上、米
19 国)及び砂壤土(ドイツ)]を用いた土壤吸脱着試験では、吸着係数 K_{oc} は 213
20 ~742 と中程度であった。(参照 2、3、21、60)

21 22 4. 水中運命試験

23 (1) 加水分解試験

24 [phe- ^{14}C]フルフェナセットを pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及
25 び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 10 mg/L となるように加えた後、25
26 $\pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

27 処理 30 日後にフルフェナセットは 91.2~94.8%TAR 存在し、加水分解による
28 分解は、ほとんどないと考えられた。

29 pH 5 と 7 における推定半減期は、分解がほとんど認められなかったため、半
30 減期を算出できなかったが、pH 9 における推定半減期³は 654 日であった。(参
31 照 2、3、22、60)

32 33 (2) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)

34 [phe- ^{14}C]フルフェナセットを pH 5 (酢酸緩衝液) の緩衝液、自然水(米国)、
35 フミン酸溶液及び硝酸カリウム溶液に約 1 mg/L となるように加えた後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$
36 で最長 260 時間キセノン光(光強度: 682 W/m²、波長: 300~800 nm) を照射

³ 擬一次反応にあてはめた。

1 する水中光分解試験が実施された。

2 推定半減期⁴は表 14 に示されている。

3 フルフェナセットは緩衝液中では光分解されなかった。自然水、フミン酸溶液
4 及び硝酸カリウム溶液中での推定半減期は春期太陽光換算で 376、1,360、432
5 及び 108 日であった。いずれにおいても分解物は微量であり、未変化のフルフェ
6 ナセットのみが認められた。（参照 2、3、23、60）

7

8 表 14 水中光分解試験結果概要（推定半減期）上路専門委員修正

供試水	夏期太陽光 (米国) 換算値 (日)			春期太陽光 (北緯 35 度) 換算値 (日)		
	光照射区	暗所対照区	光分解	光照射区	暗所対照区	光分解
pH 5 緩衝液	3,200	3,240	347,000	4,390	4,440	475,000
自然水 (池水、米国)	289	866	433	376	1,190	433 573
自然水 (池水、米国)	990	3,470	1,390	1,360	4,750	1,900
フミン酸溶液	315	1,160	433	432	1,580	593
硝酸カリウム溶液	79	462	95	108	633	130

9

10 5. 土壌残留試験

11 土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

12

13 6. 作物等残留試験

14 国内における作物残留試験成績は提出されていない。

15 海外において、ばれいしょ、稲、トマト、ひまわり（種子）及び大麦（種子）を
16 用い、フルフェナセット及び加水分解によりフルオロアニリンを生成する代謝物を
17 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。

18 加水分解によりフルオロアニリンを生成する代謝物を含んだフルフェナセット
19 の最大残留値は、最終散布 103 日後に収穫したばれいしょ（塊茎）で認められた
20 0.11 mg/kg であった。（参照 60）

21

22 7. 一般薬理試験

23 マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されて
24 いる。（参照 24、60）

25

26

⁴ 擬一次反応にあてはめた。

1
2表 15 一般薬理試験概要 事務局修正

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無 作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般 症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 4	0、25.6、64.0、 160、400 及び 1,000 (経口)	64.0	160	1,000 mg/kg 体重投与群 で受動性低下、外的刺激 への反応性低下、疼痛反 応の低下、耳介反射消 失、異常歩行、握力低下、 散瞳及び流涎 160 mg/kg 体重以上投 与群で反射機能低下、自 発運動低下及び体姿勢 の変化 1,000 mg/kg 体重投与群 で死亡
	抗痙攣	ICR マウス	雌 6	0、25.6、64.0、 160、400 及び 800(経口)	800	—	投与による影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸	NZW ウサギ	雌 3 又は 1*	0、25.6、64.0、 160、400 及び 800 (十二指腸内)	64.0	160	160 mg/kg 体重以上投 与群で呼吸数増加
	心拍数				64.0	160	160 mg/kg 体重以上投 与群で心拍数増加
	血圧・ 心電図				800	—	投与による影響なし
腎機能	尿及び 電解質	SD ラット	雌 6	0、25.6、64.0、 160、400 及び 800 (経口)	25.6	64.0	160 mg/kg 体重以上投 与群でクロール排泄量 減少 64.0 mg/kg 体重投与群 で尿量減少

3 ・検体は 2% Cremophor EL 溶液に懸濁して用いた。

4 ∴ 最小作用量は設定できず。

5 * : 3 低用量各 3 匹、2 高用量各 1 匹

6
7

8 8. 急性毒性試験

9 (1) 急性毒性試験

10 フルフェナセット (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16
11 に示されている。(参照 2、3、25~29、60)12
13
14
15
16

1 表 16 急性毒性試験結果概要（原体）事務局修正

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雄 5 匹	683		活動性の低下、流涙、紅涙、流涎及び天然孔の汚れ 625 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	1,620	589	運動失調、努力呼吸、活動性の低下、被毛の汚れ及び分泌亢進 雄：1,146 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 雌：514 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄各 5 匹	1,330	1,760	活動性の低下、反応性の亢進、痙攣、粗毛、流涎及び流涙 雄：669 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 雌：1,032 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
経皮	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌で尿の着色、雄で症状なし 死亡例なし
吸入	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³ h)		運動失調、首を傾げる（Head Tilt）、流涙、瀕死、鼻汁、ラッセル音、被毛の汚れ及び粗毛 死亡例なし
		>3,740	>3,740	

2
3 フルフェナセットの代謝物 O 及び X を用いた急性毒性試験が実施された。結
4 果は表 17 に示されている。（参照 30、31、60）

5
6 表 17 急性毒性試験結果概要（代謝物 O 及び X）

代謝物	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
O	経口	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	<1,650	<600	雌 1 例で痙攣 全例死亡
X		Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で 下痢、雄で精巣の小型化 死亡例なし

7
8 **（2）急性神経毒性試験**9 **①急性神経毒性試験**

10 Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回経口（原体：雄；0、75、200
11 及び 450 mg/kg 体重、雌；0、75、150 及び 300 mg/kg 体重）投与による急性神
12 経毒性試験が実施された。投与 14 日後まで観察期間が設定された。

13 各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

14 歩行失調、活動性の低下、被毛の汚れ、流涙及び体温上昇の臨床症状は、投与
15 日に観察された一時的な症状で、投与 5 日後までにこれらの症状はほとんどが消
16 失した。FOB に関する項目（活動性の低下、体温及び尿による被毛の汚れ）は
17 投与日に認められ、雌の生殖器周囲の被毛の汚れを除き投与 7 日後までに消失し、
18 臨床観察症状と一致がみられた。運動能試験において、200 mg/kg 体重以上投与

1 群の雄及び 150 mg/kg 体重以上投与群の雌で自発運動能及び移動運動能の低下、
2 75 mg/kg 体重以上投与群の雌で歩行失調等が認められた。(参照 2、3、32、60)

3
4 表 18 急性神経毒性試験①(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (4 例) ・流涙[#]及び口、眼並びに生殖器周囲の被毛の汚れ[#] ・体温上昇[#] 	
300 mg/kg 体重		<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (12 例) ・流涙[#]、口周囲の汚れ[#]及び体温上昇[#]
200 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行失調[#]及び活動性の低下[#] ・自発運動能[§]及び移動運動能[§]の低下 	
150 mg/kg 体重以上		<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動能[§]及び移動運動能[§]の低下
75 mg/kg 体重以上	75 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行失調[#]、活動性の低下[#]及び生殖器周囲の被毛の汚れ[#]

5 /: 投与群なし

6 §: 有意差はないが投与の影響と判断した。

7 #: 有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

8
9 ② 急性神経毒性試験 (追加試験)

10 急性神経毒性試験 [8. (2)①] で雌の最低用量で遅発運動能及び移動運動能へ
11 の影響が示唆され、無毒性量が求められなかったことから、追加試験として、
12 Fischer ラット (一群雌 12 匹) を用いた単回経口 (0、25 及び 50 mg/kg 体重)
13 投与による臨床観察並びに体重、握力、結腸温及び開脚着地幅を除いた FOB を
14 検討した急性神経毒性試験が実施された。急性神経毒性試験 [8. (2)①] の毒性
15 所見は投与 3～8 時間後と判断されたため、観察は投与日のみ実施された。事務

16 局修正

17 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なかった。(参照 2、
18 3、32、58、60)

19
20 先に実施された急性神経毒性試験 [8. (2)①] の結果と合わせた総合評価を実
21 施した結果、200 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 75 mg/kg 体重投与群の雌で歩
22 行失調等が認められたので、一般毒性及び急性神経毒性に関する無毒性量は、雄
23 で 75 mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重であると考えられた。事務局修正

24
25 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

26 NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する
27 刺激性は認められなかった。

1 DH 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
2 は陽性であった。一方、モルモット (系統不明) を用いた皮膚感作性試験 (Buehler
3 法) が実施され、陰性であった。(参照 2、3、33~35、60)

5 10. 亜急性毒性試験

6 (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

7 Fischer ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、400、1,600
8 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性
9 試験が実施された。

11 表 19 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.0	24.3	109	191
	雌	7.2	28.8	127	225

12 各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

13 400 ppm 以下投与群の雄で認められた T₄ の統計学的に有意な低下及び 400
14 ppm 投与群の雄で認められた T₃ の統計学的に有意な低下は、いずれも背景デー
15 タの範囲内であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

16 本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で RBC 減少等が認められたので、
17 無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 6.0 mg/kg 体重/日、雌 : 7.2 mg/kg 体重/日)
18 であると考えられた。(参照 2、3、36、58、59、60)

19 (甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は [14. (1)~(10)] を参照)

20 事務局修正

23 表 20 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加 • 脾臓及び甲状腺絶対重量増加 • 肝臓の空胞化の減少 	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加 • T₃ 増加 • 脾臓及び甲状腺比重量増加
1,600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制 • 網状赤血球増加 • Chol 増加 • T₃ 及び T₄ 減少 • 肝絶対重量増加 • 脾臓及び甲状腺比重量増加 • 肝単細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制 • Ht 減少 • 網状赤血球増加 • Chol 増加 • 肝絶対及び比重量増加
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • RBC、Hb 及び Ht 減少 • TG 減少 • 肝比重量増加 • 肝細胞肥大及び滑面小胞体増加 	<ul style="list-style-type: none"> • RBC 及び Hb 減少 • T₄ 減少 • 肝細胞肥大、滑面小胞体増加及び肝単細胞壊死

	・近位尿細管硝子滴沈着及び変性、尿細管細胞の細胞質の硝子滴沈着、腎盂上皮過形成及び異物 ・赤脾髄内のヘモジデリン沈着	・近位尿細管褐色色素沈着及び近位尿細管上皮細胞の褐色色素沈着 ・赤脾髄内のヘモジデリン沈着
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1

【吉田専門委員より】 3,000 ppm 投与群雄の「肝臓の空胞化の減少」は毒性ですか？

2

3 (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

4 ICR マウス (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (0、100、400、1,600 及び
5 3,000、4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性
6 試験が実施された。

7

8 表 21 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm	3,000-4,000ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.2	64.2	275	824
	雌	24.5	91.3	432	1,130

9

10 各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

11 本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたの
12 で、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄 : 64.2 mg/kg 体重/日、雌 : 91.3 mg/kg 体
13 重/日) であると考えられた。(参照 2、3、58、60、61)

14 (甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は [14. (1) ~ (10)] を参照)

15 事務局修正

16

17 表 22 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
4,000 ppm	・飼料の食べこぼし及び巡回行動 ・ PLT、RBC、Hb 及び Ht 減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝単細胞壊死 ・髄外造血 ・甲状腺コロイド増加	・ PLT、RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ T ₃ 及び T ₄ 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞過形成
1,600 ppm 以上	・活動性亢進及び頭部の揺れ ・ T ₄ 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞過形成	・飼料の食べこぼし及び巡回行動 ・活動性亢進及び頭部の揺れ ・肝細胞肥大 ・脾臓色素沈着
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

18

1 (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

2 ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200、800 及び
3 2,400 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が
4 実施された。

5 表 23 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.67	7.20	27.7	96.9
	雌	1.70	6.90	28.0	93.2

6 各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

7 2,400 ppm 投与群の雌雄で大脳皮質空胞化が認められ、亜急性神経毒性が認め
8 られた。

9 200 ppm 以下投与群の雄及び 200 ppm 投与群の雌で認められた T₄ の統計学的
10 に有意な低下は、いずれも背景データの範囲内であり、検体投与による影響とは
11 考えられなかった。

12 本試験において、800 ppm 以上投与群の雄で脾臓へモジデリン沈着等、200
13 ppm 以上投与群の雌で LDH 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm
14 (7.20 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (1.70 mg/kg 体重/日) であると考えられ
15 た。神経毒性が認められた。(参照 2、3、37、58、59、60)

16 (甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は [14. (1)~(10)]、心臓、
17 腎臓、脳及び赤血球系等への影響に関するメカニズム試験は [14. (2)~(11)、(12)]
18 を参照) 事務局修正

19 表 24 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
2,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・PLT 増加 ・LDH、ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・骨髓過形成[§] ・び慢性肝細胞肥大 ・大脳皮質空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht、MCHC、MCV 及び MCH 減少 ・PLT 増加 ・ALP 増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 (2 例)[§] ・腎比重量増加 ・骨髓過形成[§] ・腎乳頭上皮細胞過形成 ・び慢性肝細胞肥大[§] ・大脳皮質空胞化
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T₃ 及び T₄ 減少 ・へモジデリン沈着 (脾臓)^{§ §} ・腎乳頭上皮細胞過形成^{§ §} 	<ul style="list-style-type: none"> ・T₃ 及び T₄ 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎集合管細胞質空胞化^{§ §}
200 ppm 以上	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・LDH 増加 ・へモジデリン沈着 (脾臓)^{§ § §}
50 ppm		毒性所見なし

1 § : 有意差はないが投与の影響と判断した。

2 § § : 800 ppm では有意差はないが投与の影響と判断した。

3 § § § : 200 及び 800 ppm では有意差はないが投与の影響と判断した。

5 (4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

6 Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、120、600、及び
7 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試
8 験が実施された。

10 表 25 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		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.30	38.1	219
	雌	8.40	42.6	247

11 3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量低下及び軸索腫脹が認めら
12 れた。FOB では 3,000 ppm 投与群の雌雄で前肢握力低下、同群の雌で後肢開脚
13 幅増加及び低体温 (結腸温)、運動能試験では 3,000 ppm 投与群の雌雄で自発
14 運動能及び移動運動能の増加が認められ、これらは検体投与による影響と考えら
15 れた。定量的脳波検査では検体投与による末梢神経及び中枢の障害が示唆される
16 影響は認められなかった。病理組織学的検査で 600 ppm 以上投与群の雌雄で小
17 脳—延髄及び脊髄における軸索腫脹の数が増加し、3,000 ppm 投与群では統計
18 学的有意差が認められ、投与の影響であると考えられた。 吉田専門委員修文軸索
19 腫脹は特定の線維束や核には認められず、対照群でも認められていること、慢性
20 毒性/発がん性併合試験 (ラット) [11. (2)] で軸索腫脹について再現性がなかつ
21 たこと及び臨床症状が認められなかったことから、自然発生病変である軸索腫脹
22 を増悪させることも考えられた。

24 【吉田専門委員より】

(波線部) 次の段落では、この軸索変性を投与の影響とみなしているのですが、この表現
25 だけだと毒性と判断したのかどうかかわからないので、「投与の影響であると考えられた」
26 を前文に加えました。

27 本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたの
28 で、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄 : 38.1 mg/kg 体重/日、
29 雌 : 42.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。600 ppm 投与群の雌雄で軸索
30 腫脹が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 120 ppm
31 (雄 : 7.30 mg/kg 体重/日、雌 : 8.40 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参
32 照 2、3、38、58、60)

(軸索腫脹の再現性については [11. (2)] を参照)

1 (5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

2 SD ラット (一群雌雄各 8 匹) を用いた経皮 (原体: 0、20、150 及び 1,000 mg/kg
3 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

4 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で T₄ 減少、同群雌で f-T₄ 減少及び小葉中心
5 性肝細胞肥大増加、150 mg/kg 体重/日以上投与群雄で f-T₄ 減少、肝絶対及び比
6 重量増加が認められた。

7 投与局所に対する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量の 1,000 mg/kg 体重
8 /日であると考えられた。

9 150 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で f-T₄ 減少
10 等が認められたので、全身に対する無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重/日、雌で 150
11 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、38、58、60)

12 (甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は [14. (1)~(10)] を参照)

13 事務局修正

14
15 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

16 (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

17 ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、800、及び 1,600
18 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施され
19 た。

20
21 表 26 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.29	27.8	62.2
	雌	1.14	26.8	58.8

22 各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

23 本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で Hb 減少、脳波異常、中枢神経
24 系の軸索変性等が認められたので、一般毒性及び慢性神経毒性に対する無毒性量
25 は雌雄とも 40 ppm (雄: 1.29 mg/kg 体重/日、雌: 1.14 mg/kg 体重/日) である
26 と考えられた。(参照 2、3、40、58、59、60)

27 (甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は [14. (1)~(10)]、心臓、
28 腎臓、脳及び赤血球系等への影響に関するメカニズム試験は [14. (2)-(11)、(12)]
29 を参照) 事務局修正

1 表 27 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
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加、RBC 減少 • LDH 増加 • 心室期外収縮 • 反応性の低下、筋緊張亢進、姿勢反応の異常、異常歩行、異常姿勢及び異常な生理的眼振 • 脳波（δ波の絶対価及びδ波の相対価）異常 • 肝絶対重量及び比重量増加、心臓の比重量増加 • 甲状腺ろ胞細胞肥大（3 例）[§] • 小葉中心性肝細胞肥大 • 坐骨神経の軸索変性 	<ul style="list-style-type: none"> • RBC 減少 • ALP 増加 • R 波ノッチ、T 波上昇及び T 波ノッチ • 反応性の低下、筋緊張亢進及び異常な生理的眼振 • 脳波（δ波の絶対価及びδ波の相対価、MT50 及び SF90）異常 • 肝絶対重量及び比重量増加、心臓の比重量増加 • 坐骨神経の軸索変性[§]
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 • Chol 及び ALP 増加、ALT 減少 • T₃ 及び T₄ 減少 • 脳波（δ波及びβ波の相対価、MT50、SF50 及び SF90）異常 • 肝細胞空胞化[§] • 毛様体上皮の空胞化 • 網膜の嚢胞性空胞化 • 脊髄[§] 及び脳[§] の軸索変性 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 • ALT 減少 • T₃ 及び T₄ 減少 • 姿勢反応の異常、異常歩行及び異常姿勢 • 脳波（δ波及びβ波の相対価、SF50）異常 • 小葉中心性肝細胞肥大[§] • 肝細胞空胞化[§] • 毛様体上皮の空胞化 • 網膜の嚢胞性空胞化 • 脊髄[§] 及び脳[§] の軸索変性
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

2 [§]：有意差はないが投与の影響と判断した。

3
4 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

5 Fischer ラット [慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹（対照及び最高用量）又
6 は一群雌雄各 10 匹（中間用量）、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹] を用いた
7 混餌（原体：0、25、400 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与に
8 よるによる 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

9
10 表 28 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		25 ppm	400 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.2	19.3	39.0
	雌	1.5	24.4	49.8

11 各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

12 検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

1 慢性毒性試験群の 400 ppm 以上投与群雌で脊髄（横断切片）の軸索腫脹の頻
 2 度に増加が認められたことから、脊髄（長軸方向切片）の病理組織学的検査が実
 3 施されたが、軸索腫脹に差は認められなかった。また、発がん性試験群では神経
 4 腫脹は認められなかった。

【吉田専門委員より】

（波線部）発がん性試験では加齢性病変が加わってくるため、軸索腫脹は判りにくくなっ
 てくることが考えられますが、部会で、横断面での変化を毒性としなかった根拠を教
 えて下さい。

【事務局より】

下記の意見が出されています。

「神経の病理組織変化は、固定と標本作製に十分注意を払わなければ判断を誤り、長期試験
 では短期試験よりも雑多なノイズが入るので、より慎重に判断すべきと考えます。本試験で
 は、横断面より観察面が広く、軸索変化の観察をしやすい長軸方向切片での観察を実施した
 が軸索腫脹に対照群との差は見られていません。また、発がん性試験群で神経腫脹は認めら
 れなかったことから神経毒性を有りと判定するには証拠が弱いと判断しました。」

5
 6 本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb や、血清カルシウム増
 7 加等事務局修文が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：1.2 mg/kg
 8 体重/日、雌：1.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められな
 9 かった。（参照 2、3、41、58、59、60）

表 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ PLT 増加 ・ 尿中亜硝酸塩増加 ・ 脾臓及び甲状腺の絶対及び比重量増加 ・ 肝単細胞壊死 ・ 脾臓色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 嚢胞（子宮） ・ 肝単細胞壊死 ・ 腎盂の鉍質沈着 ・ 白内障 ・ ハーダー氏腺のリンパ球性炎症
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加 ・ TG、Glob、TP 及びカルシウム増加 ・ 尿 pH 上昇 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大及び肝内胆管過形成 ・ 腎盂の鉍質沈着 ・ 腎盂上皮過形成 ・ 眼の強膜鉍質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MetHb 増加 ・ Chol、Glob、TP 及びカルシウム増加 ・ 尿 pH 上昇 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 脾臓色素沈着 ・ 眼の強膜鉍質沈着 ・ 子宮の嚢胞性子宮内膜過形成
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 20 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 400 ppm

1 :平均検体摂取量は表 30 参照) 投与によるによる 20 か月間発がん性試験が実
2 施された。

3
4 表 30 20 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.4	30.4	62.2
	雌	9.4	38.4	77.2

5
6 各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

7 検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

8 本試験において、50 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で白内
9 障増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm 未満 (7.4 mg/kg 体重/日未
10 満)、雌で 50 ppm (9.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認め
11 られなかった。(参照 2、3、42、60)

12
13 表 31 20 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 ppm		
200 ppm 以上	・ MetHb 増加	・ MetHb 増加 ・ 白内障
50 ppm 以上	・ 白内障	50 ppm 毒性所見なし

14
15 **1 2. 生殖発生毒性試験**

16 **(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)**

17 SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体:0、20、100 及び 500 ppm :
18 平均検体摂取量は表 32 を参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

19
20 表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.4	7.4	37.5
		雌	1.5	8.2	41.2
	F ₁ 世代	雄	1.4	7.3	37.2
		雌	1.5	8.2	41.5

21
22 親動物では、500 ppm 投与群の P 世代雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で体重
23 増加抑制及び肝単細胞壊死、F₁ 世代雌で小葉中心性肝細胞肥大、100 ppm 以上
24 投与群の F₁ 世代雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。児動物では検体投与
25 による影響は認められなかった。

26 本試験の無毒性量は親動物の雄で 20 ppm (P 雄:1.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:

1 1.4 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P 雌 : 8.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 8.2 mg/kg
2 体重/日)、児動物では本試験の最高用量である 500 ppm (P 雄 : 37.5 mg/kg 体
3 重/日、P 雌 : 41.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 37.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 41.5 mg/kg
4 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
5 2、3、43、58、60)

7 (2) 発生毒性試験 (ラット)

8 SD ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、5、25 及び
9 125 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 及び 0.4%Tween 80 NF 水溶液) 投与して
10 発生毒性試験が実施された。

11 母動物では 125 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認めら
12 れた。

13 胎児では 125 mg/kg 体重/日投与群で低体重、骨化遅延及び過剰肋骨の増加が
14 認められた。

15 本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考
16 えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、44、58、60)

18 (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

19 NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 [原体 : 0、5、25 及
20 び 125 mg/kg 体重/日 (1 回目)、0 及び 200 mg/kg 体重/日 (2 回目⁵)、溶媒 :
21 0.5%CMC 及び 0.4%Tween 80 NF 水溶液] 投与し、発生毒性試験が実施された。

22 母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で軟便、体重増加抑制、125 mg/kg 体
23 重/日以上投与群で肝細胞空胞化 (泡沫様)、肝細胞肥大、肝細胞のくもりガラス
24 様細胞質増加が認められた。

25 胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び骨化遅延、125 mg/kg 体重/
26 日以上投与群で骨格変異 (過剰肋骨、過剰腰椎椎弓、過剰腰椎椎体) の増加が認
27 められた。

28 本試験において、母動物では 125 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞空胞化 (泡
29 沫様) 等、胎児では 125 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異の増加が認められ
30 たので、無毒性量は母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催
31 奇形性は認められなかった。(参照 2、3、45、58、60)

33 (4) 発達神経毒性試験 (ラット)

34 SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~哺育 11 日又は妊娠 6~24 日 (出産しな
35 かった場合) に混餌 (原体 : 0、20、100 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 33
36 を参照) 投与して発達神経毒性試験が実施された。

⁵ 125 mg/kg 体重/日投与群で明確な母動物毒性が認められなかったため追加の試験を実施した。

1
2

表 33 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	100 ppm	500 ppm
妊娠期間の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.7	8.3	40.8

3

4 母動物では、100 ppm 以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下、児動物では、
5 100 ppm 以上投与群で低体重、開眼遅延及び包皮分離遅延が認められた。20 ppm
6 投与群でみられた児動物の低体重は、対照群との差が小さく、出生初期（生後 5
7 ～12 日）の増体重に有意差がみられなかったことから、毒性学的に有意なもの
8 とは考えられなかった。

9 児動物では神経行動学的影響は認められなかった。

10 児動物における脳の形態計測において、100 ppm 以上投与群の雌で被殻/尾状
11 核幅の有意な低値が認められているが、同所見は雌のみであり、用量相関性が認
12 められなかったことから、本所見は検体投与の影響によるものではないと判断し
13 た。

14 本試験における無毒性量は、母動物及び児動物ともに 20 ppm (1.7 mg/kg 体
15 重/日) であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 3、46、
16 57、60）

17

18 **1 3. 遺伝毒性試験**

19 フルフェナセット（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
20 スター由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター由来
21 CHO 細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験及
22 びマウスを用いた小核試験が実施された。

23 結果は表 34 に示されており、試験結果は全て陰性であったので、フルフェナセ
24 ットに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3、47～52、58、60）

25

26

表 34 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)	16～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 株)	3～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター由来 V79 細胞 (<i>Hgprt</i>)	7.8～500 µg/mL (+/-S9)	陰性

	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来 CHO 細胞	8~200 µg/mL (+/- S9) (処理 4h、回収 8、24 及び 30h)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	2.5~80 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) (骨髓細胞)	250 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

フルフェナセットの代謝物 O、W 及び X のナトリウム塩 (以下「[X] Na」という) 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由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びチャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 35 に示されているとおり、陰性であった。(参照 53、54、60、62)

表 35 遺伝毒性試験概要 (代謝物 O、W 及び [X]Na)

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
O	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	3~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
W	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞 (<i>Hgprt</i>)	300~2,400 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞	600~2,400 µg/mL (+/-S9)	陰性
[X] Na	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞 (<i>Hgprt</i>)	50.5~807.5 µg/プレート (-S9) 101.0~3,230 µg/プレート (+S9)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [10. (1)] 等で甲状腺ホルモンの変動が認められた一方で、肝臓の重量変化等から肝薬物代謝酵素の誘導が示唆されたことからメカニズム試験が実施された。事務局修正

【事務局より】記載場所を以下 (1) の直後に移動しました。

1 (1) 甲状腺ホルモンの変動及び肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験

2 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [10. (1)] 等で甲状腺ホルモンの変動が認
3 められた一方で、肝臓の重量変化等から肝薬物代謝酵素の誘導が示唆されたこと
4 からメカニズム試験が実施された。

5
6 ①肝臓重量、甲状腺重量、 T_4 、 T_3 、TSH の測定及び病理組織学的検査

7 Fischer ラット (一群雄 10 匹) に 13 週間混餌 (原体: 0、400、1,600 及び 3,000
8 ppm: 平均検体摂取量は表 36 を参照) 投与し、投与 3~17 週間後まで経時的に
9 肝臓重量、甲状腺重量、 T_4 、 T_3 及び TSH の測定並びに病理組織学的検査が実施
10 された。

11
12 表 36 甲状腺ホルモンの変動及び肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験①の
13 平均検体摂取量

投与群	400 ppm	1,600 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	21.5	84.3	145

14
15 3,000 ppm 投与群で体重増加抑制、甲状腺絶対及び比重量増加、肝細胞の滑面
16 小胞体増加及び甲状腺ろ胞細胞肥大、400 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量増
17 加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められた。1,600 ppm 以上投与群で TSH 増
18 加、400 ppm 以上投与群で T_4 及び T_3 減少が認められたが、これらは一時的で回
19 復性が認められた。(参照 55、60)

20
21 ②フルフェナセット投与による甲状腺摘出ラット及び非摘出ラットにおける甲状
22 腺ホルモンレベル等への影響

23 甲状腺摘出ラット及び非摘出ラット (Fischer ラット、一群雄各 4~6 匹) に 3
24 週間混餌 (原体: 0、25、1,000 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 37 を参照)
25 投与し、投与開始から投与 3 週間後まで経時的に甲状腺ホルモンレベル (T_4 、f- T_4 、
26 T_3 、f- T_3 及び r- T_3)、TSH、肝及び甲状腺重量への影響が検討された。甲状腺摘
27 出ラットは皮下に移植した T_3 及び T_4 の入った浸透圧ミニポンプから甲状腺ホル
28 モンが供給され、ホルモンレベルが維持された。摘出 7 日後から検体投与を開始
29 した。

30
31 表 37 甲状腺ホルモンの変動及び肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験②の
32 平均検体摂取量

投与群	25 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.7	70.5	224

1 検体投与により、甲状腺摘出ラット及び非摘出ラットともに T_4 及び $f-T_4$ は用
2 量依存的に経時的な減少傾向が認められ、 T_3 、 $f-T_3$ 、 $r-T_3$ 及び TSH には明らか
3 な変化は認められなかった。3,000 ppm 投与群の甲状腺非摘出ラット及び 1,000
4 ppm 以上投与群の甲状腺摘出ラットで肝絶対及び比重量増加が認められた。

5 甲状腺摘出ラット及び非摘出ラットの間に明確な差は認められなかったこと
6 から、検体の甲状腺ホルモンへの影響は、甲状腺への直接的な作用によるもので
7 はないと考えられた。(参照 55、60)

9 ③フルフェナセット投与による甲状腺ヨウ素取り込み率への影響

10 Fischer ラット (一群雄 20 匹) に 20 日間混餌 (原体 : 0 及び 1,000 ppm : 平均
11 検体摂取量は不明) 投与し、21 日目に $[^{125}I]$ Na が腹腔内投与され、投与 2
12 ~5 時間後まで経時的に放射性ヨウ素の取り込みが検討された。

13 $[^{125}I]$ Na 投与 5 時間後までの $[^{125}I]$ 甲状腺/血清比は経時的な増加を示した
14 が、対照群と検体投与群の間に明確な差はなく、検体投与による甲状腺へのヨウ
15 素の取り込みに影響はないと考えられた。(参照 55、60)

17 ④血清中 T_4 、 $f-T_4$ 、 T_3 及び TSH の測定

18 Fischer ラット (対照群 : 雄 5 匹、検体投与群 : 雄 4 匹) に 21 日間混餌 (原
19 体 : 0 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は不明) 投与し、最終投与後に血清中 T_4 、
20 $f-T_4$ 、 T_3 及び TSH の測定が実施された。

21 検体投与群では T_4 及び $f-T_4$ 減少が認められた。(参照 55、60)

23 ⑤血清中 T_4 、 $f-T_4$ 、 T_3 及び TSH の測定 TRH に対する下垂体の反応における検体の影 24 響事務局修正

25 Fischer ラット (一群雄 6 匹) に 21 日間混餌 (原体 : 0 及び 1,000 ppm : 平均
26 検体摂取量は不明) 投与した後、最終投与後に TRH を 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重で静脈内投
27 与し、TRH 投与前後の血中 TSH 濃度が測定された。

28 対照群と検体投与群の間に血中 TSH 濃度に差は認められなかったことから、
29 検体投与が TSH 分泌に与える影響はないと考えられた。(参照 55、60)

30 **【吉田専門委員より】**

④と⑤でタイトルが同じです。

⇒⑤のタイトルを修正いたしました。(事務局)

32 ⑥ T_4 の血液循環からのクリアランスへの影響

33 Fischer ラット (一群雄 5 匹) に 21 日間混餌 (原体 : 0 及び 1,000 ppm : 平均
34 検体摂取量は不明) 投与した後、最終投与後に $[^{125}I]$ T_4 を 0.0064 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の
35 用量で静脈内投与し、投与 4~96 時間後まで経時的に血清中放射能濃度が測定さ

1 れた。

2 検体投与群の血漿中放射能は対照群より低く、血漿クリアランス能の増加が考
3 えられた。検体投与群の平均血漿クリアランス速度は、対照群の約 3 倍であった。
4 (参照 55、60)

6 ⑦T₄の肝細胞取り込みへの影響

7 Fischer ラット（一群雄 6 匹）に 21 日間混餌（原体：0 及び 1,000 ppm：平均
8 検体摂取量は不明）投与した後、最終投与後に [125I] T₄を 0.0064 µg/kg 体重で
9 静脈内投与し、投与約 4 時間後の肝臓及び血漿中の放射能濃度が測定された。

10 検体投与群では、肝臓の絶対重量及び放射能の肝臓/血漿比に統計学的に有意な
11 増加が認められた。（参照 55、60）

13 ⑧T₄の胆汁排泄への影響

14 Fischer ラット（対照群：雄 13 匹、検体投与群：雄 12 匹）に 14 日間混餌投
15 与した後、15 日目に [125I] T₄を 0.0072 µg/kg 体重で静脈内投与し、胆汁の流
16 速、累積胆汁排泄量、血漿及び肝臓中放射能濃度並びに体重及び肝臓重量が検討
17 された。

18 検体投与群では、T₄の胆汁排泄量に統計学的に有意な増加が認められた。（参
19 照 55、60）

21 ⑨過塩素酸塩放出試験による甲状腺への影響

22 Fischer ラット（一群雄 6 匹）に 21 日間混餌（原体：0 及び 1,000 ppm：平均
23 検体摂取量は不明）投与した後、21 日目に [125I] T₄を 0.0264 µg/kg 体重で腹
24 腔内投与し、その 6 時間後に過塩素酸カリウムを 10 mg/kg 体重で腹腔内投与し、
25 甲状腺及び血中放射能濃度並びに甲状腺重量が測定された。陽性対照として、プ
26 ロピオチオウラシルを 200 mg/kg 体重で 4 日間投与された Fischer ラットに同様
27 に過塩素酸放出試験が実施された。

28 検体投与群では、甲状腺絶対重量が増加したが、過塩素酸投与後のヨウ素イオ
29 ンの取り込み及び有機化に対照群との間で差は認められなかった。陽性対照では
30 ヨウ素イオンの甲状腺/血液比は低下した。

31 検体投与による甲状腺へのヨウ素イオンの取り込み及び有機化に影響はない
32 と考えられた。（参照 55、60）

34 ⑩過塩素酸塩放出試験による甲状腺への影響肝臓中の UGT 及び脱ヨウ素酵素活性 35 の測定 事務局修正

36 Fischer ラット（一群雄 5 匹）に 21 日間混餌（原体：0、25、1,000 及び 3,000
37 ppm：平均検体摂取量は不明）投与した後、最終投与後に肝臓を採取し、UGT
38 及び脱ヨウ素酵素活性が測定された。

1 1,000 ppm 以上投与群で UGT 増加が認められ、検体投与によるグルクロン酸
2 抱合能の増大が考えられた。1,000 ppm 以上投与群で脱ヨウ素酵素活性は低下し
3 たが、明確な用量反応性は認められなかった。（参照 55、60）

4
5 以上の検討から、検体投与による T₄ 及び f-T₄ 減少は、甲状腺への直接的な影
6 響によるものではなく、UGT 誘導による甲状腺ホルモンの代謝が活性化し、さ
7 らに胆汁中への排泄が増加することによると考えられた。甲状腺ホルモン低下が
8 視床下部一下垂体前葉—甲状腺軸を活性化し、甲状腺の重量増加が認められたと
9 考えられた。

11 (2) イヌの脳への影響に関するメカニズム試験

12 1 年間慢性毒性試験（イヌ） [11. (1)] において、脳、心臓、腎臓等への影響
13 が認められたことから、メカニズム試験が実施された。

15 ①イヌにおける尿及び脳の代謝物測定

16 1 年間慢性毒性試験（イヌ） [11. (1)] において高用量投与群で脳、心臓及び
17 腎臓等に影響が認められたことから、試験終了直前の尿（一群雌雄各 2 匹）及び
18 脳（一群雌雄各 1 匹）中の代謝物が分析された。

19 尿中の代謝物濃度は表 38 に示されている。

20 尿中に親化合物は認められず、雌雄ともに 800 ppm 投与群以上で S、Q 及び B
21 の非線形な増加が認められた一方で、O はプラトーに達していた。

22 また、脳では O は 40 ppm 投与群では検出限界未満であったが、800 ppm 以
23 上投与群で 0.09～0.175～0.092～0.299 µg/g 事務局修文認められ、血液脳関門を
24 通過すると考えられた。（参照 40、59、60）

26 表 38 尿中の代謝物濃度

投与群	代謝物濃度 (µg/mL)
1,600 ppm	S(2,370)、Q(388)、B(155)、O(23.2)、ジメチルスルホン(1.2)
800 ppm	S(820)、Q(42.7)、B(31.4)、O(18.6)、ジメチルスルホン(0.5)
40 ppm	S(90)、Q(16.2)、B(3.8)、O(2.8)、ジメチルスルホン(0.3)

27 【吉田専門委員より】

脳の作表はされないのですか？重要な情報と考えますが。

【事務局より】

脳で認められた代謝物は O のみであったため、文章のみでの記載としています。

28 ②イヌを用いた 55 日間連続皮下投与毒性試験（代謝物 O）

29 ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹）を用いて、肝臓での初回通過効果を回避するた
30 めに皮下に埋めたミニポンプを用いて、代謝物 O を 55 日間皮下（雄：13.5 mg/kg
31

1 体重、雌：14.5 mg/kg 体重）投与する毒性試験が実施された。
2 神経学的検査では、広い後肢幅姿勢、自発運動の亢進、姿勢異常（片足立ち反
3 応、片足歩行反応、手押し車反応）、斜頸、測定過大症及びよろめき歩行(stumbling
4 of gait) が認められた。

5 脳波検査では、総電流、 δ 波の相対絶対値及び相対値、 θ 波の相対値及び θ 波
6 と β 波の範囲にある総電流増加並びに β 波の相対値、 θ 波と β 波の範囲での波形
7 50%部分に達した頻度、 θ 波と β 波の範囲にある波形最大幅の中央値及び波形
8 90%部位に達した頻度の減少が認められた。事務局修正

9 心電図及び血圧検査では、R 波及び T 波のノッチ、T 波の上昇、心室期外収縮
10 並びに心室異常が認められた。

11 血液検査では、RBC、Hb 及び Ht 減少が、その他、雌雄で肝臓比重量の増加
12 並びに脳及び脊髄で軸索の好酸性腫脹、雄で肝細胞肥大、雌でミクログリアの反
13 応を伴わない大脳皮質後部の空胞化が認められた。

14 また、尿及び脳中には O が認められ、O は血液脳関門を通過することが示さ
15 れた。グルタチオン関連酵素は、血液、脳（脳幹及び小脳）及び心臓（左心室）
16 で GSH-PX 及び GSSG-R の活性低下が認められた。（参照 56、59、60）

17

【西川専門委員より】

（網掛け）心室異常：意味がよく分かりません。

【事務局より】

報告書での記載は以下のとおりです。

There were marked ventricular abnormalities of notched R-waves, elevated T-waves, notched T-waves and premature ventricular complexes; which was supported by diminished glutathione peroxidase in left ventricular tissue.

18

19

20

21

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルフェナセット」の評価を実施した。

3 ¹⁴C で標識したフルフェナセットのラットを用いた動物体内運命試験において、
4 尿中排泄率より求めた吸収率は、少なくとも 60%であった。投与後 72 時間で約
5 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であり、低用量で
6 は投与後 72 時間で 70%TAR 以上が尿中から排泄された。

7 ¹⁴C で標識したフルフェナセットの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物
8 体内運命試験において、残留放射能中に未変化のフルフェナセットは極めて微量で
9 あり、多数の代謝物が認められた。代謝物 R、S、T 及び V はラットでは検出され
10 なかった代謝物であったがいずれも僅かであり、最高値はヤギの肝臓中に認められ
11 た代謝物 R の 2.16 mg/kg であった。

12 ¹⁴C で標識されたフルフェナセットを用いた植物体内運命試験の結果、小麦、だ
13 いず、とうもろこし及びばれいしょ中に未変化のフルフェナセットは認められず、
14 可食部において 10%TRR を超える代謝物として W が 65%TRR（小麦の穀粒）、
15 P1 が 26%TRR（だいず小実）、P3 が 19~20%TRR（ばれいしょ塊茎）及び P6
16 が 66%TRR（だいず子実中）認められ、これらの代謝物はラットでは検出されな
17 かった。事務局修正

18 海外で実施された作物残留試験におけるフルフェナセット及び加水分解によりフ
19 ルオロアニリンを生成する代謝物の最高値は、最終散布 103 日後に収穫されたばれ
20 いしょ（塊茎）の 0.11 mg/kg であった。

21 各種毒性試験結果から、フルフェナセット投与による影響は主に肝臓（肝細
22 胞肥大）、甲状腺（上皮過形成等）ホルモン（ T_3 及び T_4 減少）、心電図異
23 常（イヌ）、腎臓（腎盂上皮過形成等近位尿細管硝子滴沈着等：ラット）、血
24 液（MetHb 増加、貧血）及び眼（白内障：マウス）に認められた。西川専
25 門委員の御意見を踏まえ事務局修文

【西川専門委員より】

波下線部について

- 甲状腺ホルモン（ T_3 及び T_4 減少）：一般の検査項目ではなく、毒性か単なる影響か判定が難しい面もあるので、甲状腺上皮過形成を採用すべきでは。
- 心電図異常（イヌ）：イヌの慢性毒性試験のみでみられた所見であり、他の試験において心臓への影響は殆どないことから、敢えて主な毒性として記載する必要はないと思います。
- 近位尿細管硝子滴沈着：90 日試験の雄ラットのみでみられた所見で、 $\alpha 2u$ グロブリンがらみの病変である可能性が高いこともあり、腎う上皮過形成の方が良いと思います。
- 血液：貧血を加えるべきでは。

26
27 亜急性毒性試験（イヌ）の 2,400 ppm 投与群の雌雄で脳皮質空胞化が認めら
28 れ、神経毒性が認められた。

【吉田専門委員より】

神経毒性はイヌだけでなく、ラットにも認められ、イヌ 1 年およびラットでは脳でなく軸

索変性が認められており、本剤の特徴的毒性プロファイルではあると思います。記載する必要はありませんか？

【赤池専門委員より】

ラットにおける軸索の変化は神経毒性と明確に結論できるものではありませんので、食品健康影響評価には記載する必要はないと考えます。ただ、ラット中枢神経系で変化が認められたことは事実ですので、幹事会でその点を記載すべきとのご意見が出るようであれば、あえて記載を拒むほどのことでもないと思います。その際には、イヌの所見とともにラットの所見も簡単に記載してください。

1
2 発生毒性試験（ラット）の 125 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨化遅延及び骨格変
3 異（過剰肋骨）の増加が、発生毒性試験（ウサギ）の 125 mg/kg 体重/日以上投与
4 群で骨格変異（過剰肋骨、過剰腰椎椎弓、過剰腰椎椎体）の増加が認められた。発
5 がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認め
6 られなかった。

7 各種試験結果から、暴露評価対象物質は、農産物ではフルフェナセット及びフル
8 オロフェニル構造を持つ代謝物、畜産物ではフルフェナセット（親化合物のみ）と
9 設定した。

10 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 39 に示されている。

11 マウスを用いた発がん性試験の最低用量で白内障増加が認められ無毒性量が設
12 定できなかった（50 ppm 未満：7.4 mg/kg 体重/日未満）が、同用量における発現
13 頻度（16/50）は背景データ（13/50）を僅かに超える程度であり、同用量における
14 所見は軽度で雄のみに認められたことから、マウス発がん性試験の無毒性量は 7.4
15 mg/kg 体重/日近傍にあると考えられた。

16 したがって、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
17 ち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.14 mg/kg 体重/日であったことか
18 ら、これを根拠として、安全係数 100（種差：10、個体差：10）で除した 0.011 mg/kg
19 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。事務局修正

20

ADI	0.011 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）	1.14 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

21
22 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
23 ることとする。

24
25

1 表 39 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等 事務局修正

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (資料概要)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、 1,600、3,000 ppm 雄：0、6.0、24.3、 109、191 雌：0、7.2、28.8、 127、225	雄：- 雌：7.2 雄：T ₄ 減少 雌：血液生化学的 変動等 (亜急性神経毒性 が認められた)	雄：6.0 雌：7.2 雌雄：RBC 減少等	雄：6.0 雌：7.2 雌雄：RBC 減少等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、120、600、 180 、 3,000 ppm 雄：0、7.30、38.1、 219 雌：0、8.40、42.6、 247	雄：7.30 雌：8.40 雌雄：軸索腫脹 (小脳-延髄及 び脊髄) (亜急性神経毒性 が認められた)	一般毒性 雄：38.1 雌：42.6 雌雄：体重増加抑 制等 亜急性神経毒性 雄：7.30 雌：8.40 雌雄：軸索腫脹 (小脳-延髄及 び脊髄) (亜急性神経毒性 が認められた)	雄：7.30 雌：8.40 雌雄：軸索腫脹 (小脳-延髄及 び脊髄) (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、25、400、800 ppm 雄：0、1.2、19.3、 39.0 雌：0、1.5、24.4、 49.8	雄：1.2 雌：- 雌雄：MetHb 増 加等 (発がん性は認め られない) (慢性神経毒性が 認められた)	雄：1.2 雌：1.5 雌雄：MetHb 増 加等 (発がん性は認め られない)	雄：1.2 雌：1.5 雌雄：MetHb 増 加等 (発がん性は認め られない)
	2 世代 繁殖試験	0、20、100、500 ppm P 雄：0、1.4、7.4、 37.5 P 雌：0、 1.5 、 8.29 、 41.249 、 3 F ₁ 雄：0、1.4、7.3、 37.2 F ₁₂ 雌：0、 1.5 、 8.29 、 41.548 、 1	親動物 雄：1.4 雌：1.5 繁殖性：1.3 雄：肝細胞肥大 雌：肝絶対重量増 加 繁殖性：死亡率増 加	親動物 P 雄：1.4 P 雌：8.2 F ₁ 雄：1.4 F ₁ 雌：8.2 児動物 P 雄：37.5 P 雌：41.2 F ₁ 雄：37.2 F ₁ 雌：41.5	親動物 P 雄：37.5 P 雌：9.5 F ₁ 雄：37.2 F ₁ 雌：9.4 児動物 P 雄：37.5 P 雌：41.2 F ₁ 雄：37.2 F ₁ 雌：41.5

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (資料概要)
				親動物 雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 児動物：毒性所見 なし (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 児動物：毒性所見 なし (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	発生毒性 試験	0、5、25、125	母動物及び 胎児：25 母動物：体重増加 抑制 胎児：低体重等	母動物及び 胎児：25 母動物：体重増加 抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認 められない)	母動物及び 胎児：25 母動物：体重増加 抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認 められない)
	発達神経 毒性試験	0、20、100、500 ppm ----- 0、1.7、8.3、40.8	母動物：40.8 児動物：- 母動物：毒性所見 なし 児動物：低体重等 (発達神経毒性は 認められない)	母動物及び 児動物：1.7 母動物：体重増加 抑制等 児動物：低体重等 (発達神経毒性は 認められない)	母動物及び 児動物：1.7 母動物：体重増加 抑制等 児動物：低体重等 (発達神経毒性は 認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、 1,600、4,000 ppm 雄：0、18.2、 64.2、275、824 雌：0、24.5、91.3、 432、1,130	雄：18.2 雌：24.5 雌雄：肝臓、脾臓 及び甲状腺の病理 組織学的変化等 (亜急性神経毒性 が認められた)	雄：64.2 雌：91.3 雌雄：肝細胞肥大 等	雄：64.2 雌：91.3 雌雄：肝細胞肥大 等
	20か月間 発がん性 試験	0、50、200、400 ppm 雄：0、7.4、30.4、 62.2 雌：0、9.4、38.4、 77.2	雄：- 雌：9.4 雌雄：白内障増加 等 (発がん性は認め られない) (慢性神経毒性が 認められた)	雄：- 雌：9.4 雌雄：白内障増加 等 (発がん性は認め られない)	雄：- 雌：9.4 雌雄：白内障増加 等 (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性	1回目：0、5、25、	母動物：5	母動物及び胎	母動物及び胎

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (資料概要)
	試験	125 2回目：0、200	胎児：25 母動物：肝臓の病理組織学的変化 胎児：骨格変異	児：25 母動物：肝細胞空胞化等 胎児：骨格変異 (催奇形性は認められない)	児：25 母動物：肝細胞空胞化等 胎児：骨格変異 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、200、800、 2,400 ppm ----- 雄：0、1.67、7.20、 27.7、96.9 雌：0、1.70、6.90、 28.0、93.2	雄：1.67 雌：1.70 雌雄：T ₄ 減少等 (亜急性神経毒性が認められた)	雄：7.20 雌：1.70 雄：ヘモジデリン沈着(脾臓)等 雌：LDH増加等 (亜急性神経毒性が認められた)	雄：7.2 雌：1.7 雄：ヘモジデリン沈着(脾臓)等 雌：LDH増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、40、800、1,600 ppm ----- 雄：0、1.29、27.8、 62.2 雌：0、1.14、26.8、 58.8	雄：1.29 雌：1.14 雌雄：ALP増加等 (慢性神経毒性が認められた)	雄：1.29 雌：1.14 雌雄：Hb減少等 (慢性神経毒性が認められた)	雄：1.29 雌：1.14 雌雄：Hb減少等
ADI			LOAEL：1.7 UF：1,000 cRfD：0.0017	NOAEL : <u>1.140.011</u> <u>上路専門委員修正</u> SF：100 ADI：0.011	
ADI 設定根拠資料			ラット発達神経毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	

1 ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量

2 -：無毒性量は設定できなかった。 /：記載なし

3 ¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

4

1 <別紙 1 : 代謝物略称>

記号	化学名
B	<i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -[2-[(4-フルオロフェニル)-(1-メチルエチル)アミノ]-2-オキシエチル]システイン
C	<i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -[2-[(4-フルオロフェニル)-(1-メチルエチル)アミノ]-2-オキシエチル]- <i>S</i> -オキシシステイン
D	<i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -[2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキシエチル]システイン
E	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)-2-(メチルスルフィニル)アセタミド
F	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)アセタミド
G	ビス[N-(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)アセタミド]
H	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
I	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
J	<i>N</i> -(4-ヒドロキシフェニル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
K	<i>N</i> -(4-ヒドロキシフェニル)アセタミド
L	<i>N</i> -(α -ヒドロキシ-4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
M	アセチルシステイン抱合体
N	2-アミノ-5-フルオロフェノール
O	5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
P	O のオキサリ酢酸抱合体
Q	O のグルクロン酸抱合体
R	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -イソプロピル-2-(<i>S</i> -グルタチオニル)アセタミド
S	<i>S</i> -[2-[(4-フルオロフェニル)(1-メチルエチル)アミノ]-2-オキシエチル]システイン
T	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-(メチルスルフィニル)アセタミド
U	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
V	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)アセタミド
W	[(4-フルオロフェニル)(1-メチルエチル)アミノ]オキシ酢酸
X	4-フルオロ- <i>N</i> -メチルエチルアニリンスルホアセタミド
P1	[<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)アセタミド]-2-スルフィニル酢酸
P2	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)-2-(メチルスルフィニル)酪酸
P3	FAMSL : <i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)-2-(メチルチオ)酪酸のグルコース抱合体
P4	P2 のグルコース抱合体
P5	O のグルコース抱合体

P6	O のマロニルアラニン抱合体
S1	P1 と同じ <u>事務局修正</u>
S2	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ- <i>N</i> -(1-メチルエチル)アセタミド
S3	4-フルオロ- <i>N</i> -メチルエチルアニリン-スルフェニルジ酢酸アミド
THNG	3-グルコシル-5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
THNGA	3-グルクロニド-5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
THNG-GA	THNG のグルコース抱合体
THNGSA	THNG の硫酸抱合体

1

2

1 <別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
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)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
f-T ₃	遊離トリヨードサイロニン
f-T ₄	遊離サイロキシシン
Glob	グロブリン
GSH-PX	グルタチオンペルオキシダーゼ
GSSG-R	グルタチオンレダクターゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
r-T ₃	リバーストリヨードサイロニン
TG	トリグリセリド
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 _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TRH	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
TSH	甲状腺刺激ホルモン

UDS	不定期 DNA 合成
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

1
2

1 <別紙 3 : 作物残留試験 (海外) >

作物 (分析部位) 実施年	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	83	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	119	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	109	0.07
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	114	0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	103	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	103	0.11
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	97	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	94	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	149	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	122	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	106	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	132	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1998 年	480 WG	1	101	<0.05

ばれいしよ (塊茎) 1998年	480 WG	1	91	<0.05
ばれいしよ (塊茎) 1998年	480 WP	1	101	<0.05
ばれいしよ (塊茎) 1998年	480 WP	1	91	<0.05
稲 (玄米) 2000年	420 WP	1	161	<0.05
稲 (玄米) 2000年	420 WP	1	171	<0.05
稲 (玄米) 2000年	420 WP	1	178	<0.05
稲 (玄米) 2001年	420 WP	1	163	<0.05
稲 (玄米) 2001年	420 WP	1	179	<0.05
稲 (玄米) 2001年	420 WP	1	171	<0.05
稲 (玄米) 2004年	420 WG	1	165	<0.05
稲 (玄米) 2004年	420 WG	1	156	<0.05
トマト (果実) 1998年	600 WG*	1	102	<0.05
トマト (果実) 1998年	600 WG*	1	112	<0.05
トマト (果実) 1998年	600 WG*	1	105	<0.05
トマト	600 WG*	1	90	<0.05

(果実) 1998 年				
トマト (果実) 1998 年	504 WG#	1	108	<0.05
トマト (果実) 1998 年	504 WG#	1	65	<0.05
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	103	<0.05
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	94	<0.05
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	86	<0.05
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	111	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WG	1	108	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WG	1	84	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WP	1	108	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WP	1	62	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	134	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	121	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	134	<0.05
ひまわり (種子)	600 WG	1	126	<0.05

1993 年 ひまわり (種子) 1993 年	600 ^{WG}	1	134	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 ^{WG}	1	146	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 ^{WG}	1	161	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 ^{WG}	1	141	<0.05
大麦 (種子) 1995 年	240 ^{WG[§]}	1	253	<0.05
大麦 (種子) 1998 年	126 ^{WG[¶]}	1	215	<0.05
大麦 (種子) 1998 年	126 ^{WG[¶]}	1	229	<0.05
大麦 (種子) 2000 年	240 ^{SC[§]}	1	254	<0.05
大麦 (種子) 2000 年	254 ^{SC[§]}	1	148	<0.05

1 残留値はフルフェナセットと加水分解によりフルオロアニリンを生成する代謝物の合量であ
2 る。

3 * : フルフェナセット(24%)・メトリブジン (17.5%) 顆粒水和剤

4 # : フルフェナセット(43%)・メトリブジン (14.2%) 顆粒水和剤

5 \$: フルフェナセット(40%)・ジフルフェニカン (20%) 顆粒水和剤

6 ¶ : フルフェナセット(35%)・ジフルフェニカン (35%) 顆粒水和剤

7 § : フルフェナセット(40%)・ジフルフェニカン (20%) フロアブル

8

9

- 1 <参照>
- 2 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
3 （平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2 US EPA : Pesticide Fact Sheet/Flufenacet（1998）
- 5 3 US EPA : Flufenacet in/on Corn and Soybeans. Health Effects Division（HED）
6 Risk Assessment（2003）
- 7 4 US EPA : Flufenacet, Summary of Analytical Chemistry and Residue Data
8（2006）
- 9 5 フルフェナセット（除草剤）農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要（平
10 成 22 年 5 月 10 日）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 11 6 ラットにおける代謝運命（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
- 12 7 泌乳ヤギにおける代謝運命（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
- 13 8 泌乳ヤギにおける代謝運命（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公
14 表
- 15 9 産卵鶏における代謝運命（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
- 16 10 産卵鶏における代謝運命（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
- 17 11 だいずにおける代謝（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
- 18 12 参考資料、泌乳ヤギにおける FOE オキサレート [W] の代謝運命（GLP 対応）：
19 Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
- 20 13 参考資料、産卵鶏における THNG [P5] の代謝運命（GLP 対応）：Bayer Corp.
21（米国）、1995 年、未公表
- 22 14 参考資料、泌乳ヤギにおける FOE オキサレート [W] の代謝運命（GLP 対応）：
23 Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
- 24 15 小麦における代謝（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1997 年、未公表
- 25 16 とうもろこしにおける代謝（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1994 年、未公表
- 26 17 ばれいしょにおける代謝（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、2000 年、未公表
- 27 18（1）好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1994 年、未公
28 表
- 29 19（2）好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1994 年、未公
30 表
- 31 20 嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1994 年、未公表
- 32 21 土壌吸脱着試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1992 年、未公表
- 33 22 加水分解運命試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1992 年、未公表
- 34 23 水中光分解運命試験（緩衝液及び自然水）（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、
35 1992 年、未公表
- 36 24 生体機能への影響、薬理試験（GLP 対応）：化合物安全性研究所、2009 年、未
37 公表
- 38 25 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1993 年、

- 1 未公表
- 2 26 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Miles Inc. (米国)、1992 年、
- 3 未公表
- 4 27 マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Morbay Corp. (米国)、1991
- 5 年、未公表
- 6 28 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Miles Inc. (米国)、1992 年、
- 7 未公表
- 8 29 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Morbay Corp. (米国)、1992
- 9 年、未公表
- 10 30 代謝物 [O] のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Miles Inc. (米国)、
- 11 1993 年、未公表
- 12 31 代謝物 [X] のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG. (ド
- 13 イツ)、1993 年、未公表
- 14 32 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995、
- 15 1998 年 (追加報告)、未公表
- 16 33 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Morbay Corp. (米国)、1992 年、
- 17 未公表
- 18 34 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Morbay Corp. (米国)、1992 年、
- 19 未公表
- 20 35 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : Bayer AG.
- 21 (ドイツ)、1994 年、未公表
- 22 36 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :
- 23 Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 24 37 イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (発がん性試験のための用量設定試
- 25 験) (GLP 対応) : Miles Inc. (米国)、1995 年、未公表
- 26 38 ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corp.
- 27 (米国)、1995 年、未公表
- 28 39 ラットを用いた 3 週間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、
- 29 1995 年、未公表
- 30 40 イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、
- 31 1995 年、未公表
- 32 41 ラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性試験/発がん性併合試験
- 33 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 34 42 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未
- 35 公表
- 36 43 ラットの繁殖性に及ぼす影響 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未
- 37 公表
- 38 44 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Miles Inc. (米国)、1995 年、未公

- 1 表
- 2 45 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Miles Inc. (米国)、1995 年、未公
- 3 表
- 4 46 ラットにおける発達神経毒性試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories,
- 5 Inc.、2000 年、未公表
- 6 47 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、1995 年、
- 7 未公表
- 8 48 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Halan CCR (ドイツ)、2010 年、
- 9 未公表
- 10 49 チャイニーズハムスター由来肺細胞 (V79) を用いた HGPRT 前進突然変異試験
- 11 (GLP 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、1994 年、未公表
- 12 50 ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対
- 13 応) : Bayer AG. (ドイツ)、1992 年、未公表
- 14 51 チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP
- 15 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、1995 年、未公表
- 16 52 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、1993 年、未公表
- 17 53 代謝物 [W] の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer Schering
- 18 Pharama (ドイツ)、2009 年、未公表
- 19 54 代謝物 [X] Na 塩の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer AG.
- 20 (ドイツ)、2000 年、未公表
- 21 55 雄ラットを用いた甲状腺ホルモンに対する作用機作解明試験 (GLP 対応) : Bayer
- 22 Corp. (米国)、1995、1996 年、未公表
- 23 56 イヌでみられた神経及び心臓に対する影響、代謝物 [O] を用いた 55 日間連続皮
- 24 下投与毒性 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 25 57 US EPA : Review of Developmental Neurotoxicity Study (2006)
- 26 58 US EPA : Flufenacet HED Human Health Risk Assesment for uses on Wheat,
- 27 Perennial Grasses Grown for Seed and sweet Corn. (2007)
- 28 59 追加資料等要求事項に対する回答 : バイエルクロップサイエンス株式会社、未公
- 29 表
- 30 60 フルフェナセット (除草剤) 農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要 (平
- 31 成 24 年 7 月 9 日) : バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 32 61 代謝物 [O] の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Halan CCR (ドイ
- 33 ツ)、2011 年、未公表
- 34 62 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (発がん性試験
- 35 のための用量設定試験) (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表