資料１－１

フルジオキソニル
指定要請資料概要

シンジェンタジャパン株式会社

目　　次

(1)　起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料 ---------- 1

1　起源又は発見の経緯 ---------- 1

2　諸外国での登録状況及び使用状況 ---------- 2

(2)　物理化学的性状 ---------- 5

1　名称 ---------- 5

2　構造式又は示性式 ---------- 5

3　分子式及び分子量 ---------- 5

4　含有規格 ---------- 5

5　製造方法 ---------- 5

6　性状 ---------- 5

7　確認試験 ---------- 6

8　示性値 ---------- 7

9　純度試験 ---------- 7

10　乾燥減量、強熱減量又は水分 ---------- 7

11　強熱残留物 ---------- 7

12　定量法 ---------- 7

13　食品添加物の安定性 ---------- 7

14　食品中の食品添加物の分析法 ---------- 8

15　成分規格案の設定根拠 ---------- 9

(3)　有効性に関する資料 ---------- 10

1　活性の範囲 ---------- 10

2　作用機構 ---------- 10

3　作用特性と防除上の利点 ---------- 10

4　効果試験成績 ---------- 11

5　食品中での安定性 ---------- 11

6　食品中の栄養成分に及ぼす影響---------- 11

(4)　安全性に関する資料 ---------- 12

1　毒性に関する資料---------- 12

①急性毒性及び刺激性---------- 12
②90 日反復投与毒性試験 ---------- 12
③1 年間反復投与毒性試験---------- 12
④繁殖試験 ---------- 12
⑤催奇形性試験 ---------- 13
⑥発がん性試験 ---------- 13
⑦反復投与毒性/発がん性併合試験 ---------- 13
⑧抗原性試験 ---------- 13
⑨変異原性試験 ---------- 13
⑩一般薬理試験 ---------- 14
⑪混在物および代謝分解物の毒性試験（スクリーニング試験） ---------- 14
⑫毒性試験成績一覧---------- 16

2　体内動態に関する資料---------- 21

3　植物体内運命、水中運命---------- 26

(5)　使用基準案に関する資料 ---------- 32

1　防かび目的の使用による農薬残留 ---------- 32

①米国での登録申請方法 ---------- 32
②米国での登録作物と作物残留試験 ---------- 32
③作物残留試験方法の概要 ---------- 32
④作物残留試験結果及び米国の残留農薬基準---------- 33

(A)かんきつ類---------- 33
(B)核果類 ---------- 37
(C)仁果類 ---------- 40
(D)キウイフルーツ---------- 43
(E)ざくろ ---------- 43

2　海外での使用状況 ---------- 44

3　要望使用基準 ---------- 45

4　食品添加物の 1 日摂取量に関する資料 ---------- 46

①海外の評価状況---------- 46

②ADI の算出及び ADI 占有率---------- 47

（1）起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1.　起源又は発見の経緯

フルジオキソニル（fludioxonil）は、1984 年にスイス国チバガイギー社が合成したフェニルピロール系の非浸透移行性殺菌剤である。

チバガイギー社では、土中生息菌 *Pseudomonas pyrociniae* が生産する抗菌性物質ピロールニトリンの広範な殺菌スペクトラムに着目し、これをリード化合物としたフェニルピロール系化合物の合成、生物活性の検索を開始した。基礎研究の結果、ピロール環の 3 位のクロロをシアノ基に置換することにより、ピロールニトリンそのものを農薬として開発するうえで最大の障害であった光分解に対する安定性を高め、かつ同等の生物活性を保持できることを見出した。さらにフェニル基の 3 位のニトロ基をクロロ基に置換することで、農薬として十分な実用効果と人畜に対する安全性などの諸性質を備えた化合物、フェンピクロニル（fenpiclonil）を開発し、麦類、まめ類など幅広い作物の種子伝染性病害に対する種子消毒剤として諸外国で登録販売された。その後、さらに合成展開を計り、多数の類縁化合物の中からより生物活性が優れ、種子消毒剤としてでなく、茎葉散布剤としても実用性のある化合物として選抜されたものがフルジオキソニルである。

海外においては、1985 年から圃場試験が開始され、種子消毒剤として、小麦のなまぐさ黒穂病、大麦の裸黒穂病、とうもろこしの赤かび病などに対して、また、茎葉散布剤としては主に果樹、野菜の灰色かび病に卓効を示すことが確認された。

日本においては、種子消毒による稲の馬鹿苗病、ごま葉枯病、いもち病に対する効果・薬害の検討が平成元年より、各種野菜のリゾクトニア病菌に起因する諸病害については平成 2 年より(社)日本植物防疫協会を通じ、また、茎葉散布によるきゅうり、トマト、なすの灰色かび病に対する効果・薬害については平成 5 年より、同じく(社)日本植物防疫協会を通して全国の公的試験機関で実施された。その結果、いずれの対象病害に対しても優れた防除活性を示すばかりでなく、既存の殺菌剤に対して耐性を獲得している病原菌にも有効に作用することが確認された。

さらにこの間、作物・土壌残留試験や安全性評価に必要な各種毒性試験、代謝試験、環境への影響試験が実施され、これら各種試験の結果、本剤は、種子消毒、茎葉散布のいずれの処理方法においても優れた資質を備えた殺菌剤であると判断され、1996 年日本で農薬登録を取得した（このとき、残留農薬安全性評価委員会が設定した ADI は 0.033mg/kg/day）。登録取得と同時に、農薬登録保留基準がみかん、葉菜類、未成熟豆類等に設定された。その後、1998 年に食品衛生調査会による ADI の見直しが行われ（変更なし、0.033mg/kg/day）、米、小豆類、野菜などの食品に対して残留農薬基準が設定された。2006 年には、ポジティブ・リスト制への移行に伴い、多くの食品に暫定基準が設定された。2008 年 6 月現在の暫定基準一覧を添付 1 に示す。さらに、2007 年 6 月 25 日付けで厚生労働省から食品安全委員会に対し、残留基準設定のための食品健康影響評価依頼が行われた。

フルジオキソニルは、国際的には農薬として使用されており、食品添加物としては使用されていない。米国では、防かびを目的として収穫後の作物に農薬として使用することが許可されており、フルジオキソニルは核果類、仁果類、かんきつ類、キウイ及びざくろに使用されている。一方、わが国では防かび目的で使用される薬剤は食品添加物に該当するとされていることから、フルジオキソニルを収穫後に使用した作物を日本に輸出するために、食品添加物指定の手続きを進めることになった。

2.　諸外国での登録状況及び使用状況

①欧州
EU 委員会による ADI の再評価が 2007 年に終了し、2008 年現在の最新の ADI は 0.37mg/kg/day である。
フランス、ドイツ、スイス等の欧州諸国で主にブドウ及び野菜類の灰色かび病に対する茎葉散布剤ならびに麦類の種子消毒剤として登録されている。
登録取得年度および適用作物を次頁の表 1 に示す。

②米国
2000 年に ADI（Chronic RfD）0.03mg/kg/day が設定され、2004 年の ADI 再評価においても同一の値であった。
とうもろこし類の種子消毒剤として登録されている。また、収穫後の防かびを目的とする核果類、仁果類、かんきつ類、キウイおよびざくろへの防かび目的の使用が 2004 年に登録された。
登録取得年度および適用作物を次頁の表 1 に示す。

③JMPR
2004 年に JMPR 勧告として ADI 0-0.4mg/kg/day が設定された。
2004 及び 2006 年に防かび目的の使用を含む残留基準が勧告された。コーデックス規格としては 2007 年現在、表 2 に示す作物に暫定 MRL 2005-2009 が勧告されている。
コーデックス規格を 4 頁の表 2 に示す。

なお、各国における規制対象化合物は親化合物であるフルジオキソニルのみである。

表 1．主な登録状況

国　名	製　　剤	登録年度	適用作物（残留基準値、ppm）
フランス	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 5%水和剤	1995	ぶどう(0.5)
	ｼﾌﾟﾛｼﾞﾆﾙ 37.5%＋ ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 25%顆粒水和剤	1997	ぶどう(0.5)
	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 2.5%+ ｱﾝﾄﾗｷﾉﾝ 25%水和剤	1993	小麦(0.02)、大麦(0.02)
ドイツ	ｼﾌﾟﾛｼﾞﾆﾙ 37.5%＋ ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 25%顆粒水和剤	1998	ぶどう(2)、イチゴ(1)
	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 2.5%水和剤	1995	ライ麦(0)、小麦(0)
オーストリア	ｼﾌﾟﾛｼﾞﾆﾙ 37.5%＋ ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 25%顆粒水和剤	1998	ぶどう(未設定)、イチゴ(未設定)
	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 2.5%水和剤	1997	小麦(未設定)
ベルギー	ｼﾌﾟﾛｼﾞﾆﾙ 37.5%＋ ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 25%顆粒水和剤	1996	イチゴ(0.5)
	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 2.5%+ ｱﾝﾄﾗｷﾉﾝ 25%水和剤	1994	小麦(0.02)、大麦(0.02)
イタリア	ｼﾌﾟﾛｼﾞﾆﾙ 37.5%＋ ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 25%顆粒水和剤	1998	トマト(1)、ナス(1)、きゅうり(1)、ペッパー類(1)、アプリコット(0.5)、チェリー(0.5)、スモモ(0.5)、もも(0.5)、ぶどう(2)、イチゴ(1)、ズッキーニ(1)
	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 2.5%水和剤	1997	グラジオラス、ホップ(未設定)、 とうもろこし(0.05)、米(0.05)、小麦(0.05)
スイス	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 5%顆粒水和剤	1996	ぶどう(3)
	ｼﾌﾟﾛｼﾞﾆﾙ 37.5%＋ ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 25%顆粒水和剤	1995	ナス(0.5)、豆類(0.1)、きゅうり(0.5)、トマト(0.5)、レタス(1)、核果類(0.5)、たまねぎ(0.05)、 ぶどう(3)、いちご(0.5)、ブラックベリー（1)、 ラズベリー(1)
	ｼﾞﾌｪﾉｺﾅｿﾞｰﾙ 2.5%＋ ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 2.5%水和剤	1994	穀類(0.02)
	ﾒﾀﾗｷｼﾙ 2%＋ ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 2.5%水和剤	1997	とうもろこし(0.02)
米国	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 48%水和剤	1995	とうもろこし(0.02) ソルガム(0.02)
	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 50%水和剤	2004	かんきつ類（10*）、核果類（5*）、仁果類（5*）、 キウイ（20*）、ざくろ（5*）
韓国	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 20%フロアブル	1996	ばれいしょ(未設定)
	ｼﾌﾟﾛｼﾞﾆﾙ 37.5%＋ ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 25%顆粒水和剤	1998	いちご(2)
	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 10%水和剤	1996	ばれいしょ(未設定)、米(未設定)
南アフリカ	ｼﾌﾟﾛｼﾞﾆﾙ 37.5%＋ ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙ 25%顆粒水和剤	1997	ぶどう(未設定)
JMPR 勧告、コーデックス規格			次頁の表 2 参照

*防かび目的の処理に基づく基準値。

表２．コーデックス規格（作物）

ｺｰﾃﾞｯｸｽ 分類番号	作物名	残留基準(ppm) Codex
AB226	apple pomace, dry	20
HH0722	basil	10**
DH0722	basil, dry	50**
VD0071	beans (dry)	0.07
VP0061	beans, except broad bean and soya bean	0.3
VP0062	beans, shelled (succulent=immature seeds)	0.03
FB0264	blackberries	5**
FB0020	blueberries	2**
VB0400	broccoli	0.7**
VB0041	cabbages, head	2**
VR0577	carrot	0.7**
GC0080	cereal grains	0.05**
HH0727	chives	10**
	chives (dry)	50**
FC0001	citrus fruits	7
SO0691	cotton seed	0.05**
VC0424	cucumber	0.3
FB0266	dewberries (including boysenberry and loganberry)	5
VO0440	egg plant (aubergine)	0.3
FB0269	grapes	2**
FI0341	kiwifruit	15P
VL0482	letuce, head	10
VC0046	melons, except watermelon	0.03
VL0485	mustard greens	10**
VA0385	onion, bulb	0.5**
VA0389	onion, spring	5**
VD0072	peas (dry)	0.07
VP0063	peas (pods and succulent=immature seeds)	0.3
VP0064	peas, shelled (succulent seeds)	0.03
VO0455	peppers, sweet	1
TN0675	pistachio nut	0.2**
FP0009	pome fruits	5
VR0589	potato	0.02**
SO0495	rape seed	0.02**
FB0272	raspberries, red, black	5**
FS0012	stone fruits	5P**
	straw and fodder (dry) of cereal grains	0.06*
FB0275	strawberry	3**
VC0431	squash, summer	0.3
VO0447	sweet corn (corn-on-the-cob)	0.01**
VO0448	tomato	0.5
VL0473	watercress	10**

P:防かび目的の処理
* 定量限界値
**暫定MRL2005-2009

（2）　物理化学的性質及び成分規格

1.　名称

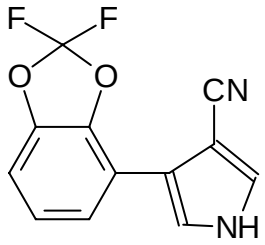
一般名：　フルジオキソニル

化学名：　4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピロール-3-カルボニトリル

CAS 番号：　131341-86－1

2.　構造式又は示性式

構造式：　下記に示す



3.　分子式及び分子量

分子式：　$C_{12}H_6F_2N_2O_2$

分子量：　248.19

4.　含有規格

純度：　フルジオキソニル含量　　%以上

（添付 2-1）

5.　製造方法

フルジオキソニルの製造方法は全て化学反応により製造される。

（添付 2-1）

6.　性状

外観：　無色結晶

臭気：　無臭

7.　確認試験

IR スペクトル

本品 1mgを 300mgのKB r に均一に混合し、ディスクを形成した後測定を行う。特性吸収が 3289, 2223, 1652, 1530 及び 1236cm^{-1}に見られる。

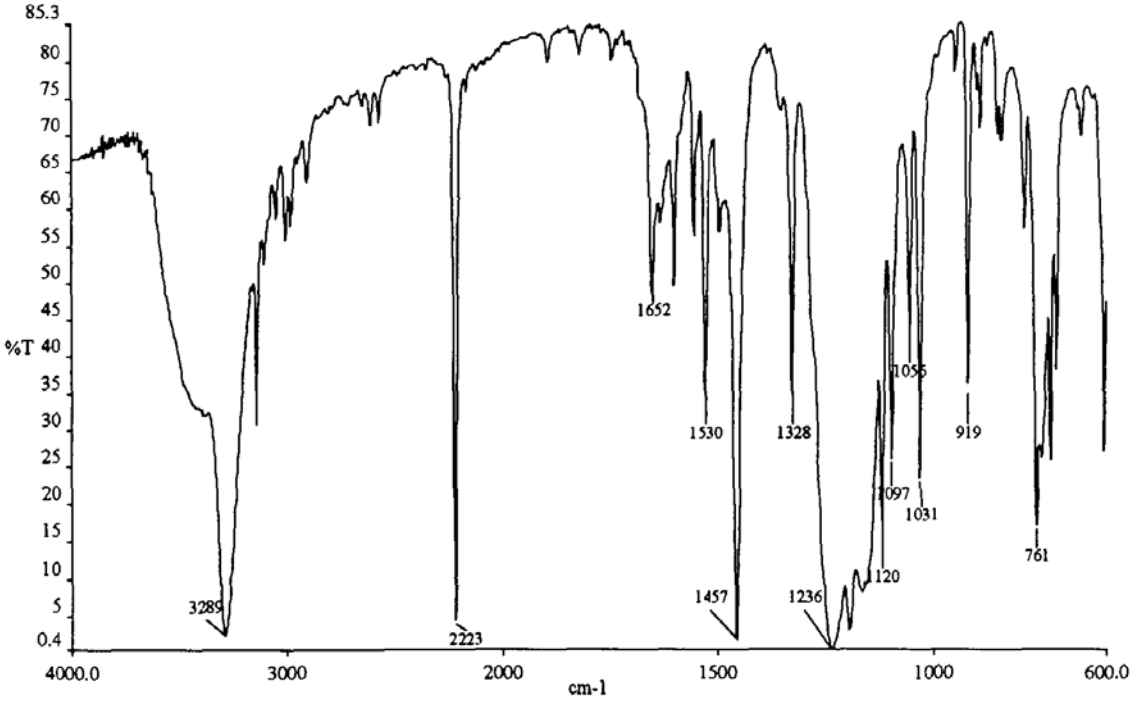


Table of absorption peaks:

Wavenumber [cm^{-1}]	assigned to:
3289	N-H stretch
2223	CN stretch
1652, 1530	vibrations of the aromatic skeletons
1236	C-F stretch

8.　示性値

比重：　1.54 g/cm3（20℃）

9.　純度試験

融点：　199.8℃

10.　乾燥減量、強熱減量又は水分

水分含量：　0.5％以下

11.　強熱残留物（強熱残分）

（該当データなし）

12.　定量法

13.　食品添加物の安定性

有効成分であるフルジオキソニルは空気の有無に関わらず、室温から 150℃までの温度条件下では安定である。また、水に溶解させ光を照射した水中光分解性試験の結果、光照射下の半減期は 2 日から 4 日である。（添付 2-2、2-3）

14. 食品中の食品添加物の分析法

フルジオキソニルの分析法は、「食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法について」（平成 17 年 1 月 24 日付け食安発第 0124001 号当職通知）により公定分析法が規定されている。以下に果実に関する分析方法を抜粋して示す。

1) 標準溶液

フルジオキソニル標準品の 0.02～0.4mg/L をアセトンに溶解し標準溶液を調整する。

2) 試験溶液の調製

a 抽出法 果実，野菜及び抹茶の場合

果実及び野菜の場合は、検体約 1kg を精密に量り、必要に応じ適量の水を量つて加え、細切均一化した後、検体 20.0g に相当する量を量り採る。

抹茶の場合は、検体 5.00g を量り採り、水 20ml を加え、2 時間放置する。

これにアセトン 100ml を加え、3 分間細砕した後、ケイソウ土を 1cm の厚さに敷いたろ紙を用いてすり合わせ減圧濃縮器中に吸引ろ過する。ろ紙上の残留物を採り、アセトン 50ml を加え、3 分間細砕した後、上記と同様に操作して、ろ液をその減圧濃縮器中に合わせ、40℃以下で約 30ml に濃縮する。

これをあらかじめ 10%塩化ナトリウム溶液 100ml を入れた 300ml の分液漏斗に移す。n－ヘキサン 100ml を用いて上記の減圧濃縮器のナス型フラスコを洗い、洗液を上記の分液漏斗に合わせる。振とう機を用いて 5 分間激しく振り混ぜた後、静置し、n－ヘキサン層を 300ml の三角フラスコに移す。水層に n－ヘキサン 50ml を加え、上記と同様に操作して、n－ヘキサン層を上記の三角フラスコに合わせる。これに適量の無水硫酸ナトリウムを加え、時々振り混ぜながら 15 分間放置した後、すり合わせ減圧濃縮器中にろ過する。次いで n－ヘキサン 20ml を用いて三角フラスコを洗い、その洗液でろ紙上の残留物を洗う操作を 2 回繰り返す。両洗液をその減圧濃縮器中に合わせ、40℃以下で n－ヘキサンを除去する。この残留物に n－ヘキサン 5ml を加えて溶かす。

b 精製法

内径 15mm、長さ 300mm のクロマトグラフ管にカラムクロマトグラフィー用合成ケイ酸マグネシウム 10g を n－ヘキサンに懸濁したもの、次いでその上に無水硫酸ナトリウム 5g を入れ、カラム上端に少量の n－ヘキサンが残る程度まで n－ヘキサンを流出させる。このカラムに a 抽出法で得られた溶液を注入した後、アセトン及び n－ヘキサンの混液(1：19)100ml を注入し、流出液は捨てる。次いでアセトン及び n－ヘキサンの混液(3：7)100ml を注入し、流出液をすり合わせ減圧濃縮器中に採り、40℃以下でアセトン及び n－ヘキサンを除去する。この残留物にアセトンを加えて溶かし、正確に 4ml として、これを試験溶液とする。

3) 操作法

定量試験

次の操作条件でピーク高法又はピーク面積法により定量を行う。

操作条件

カラム　内径 0.25mm、長さ 30m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用メチルシリコンを 0.25μm の厚さでコーティングしたもの。

カラム温度　100℃で 1 分間保持し、その後毎分 30℃で昇温する。250℃に到達後、毎分 6℃で昇温し、300℃に到達後 2 分間保持する。

試験溶液注入口温度　250℃

注入方法　スプリットレス

検出器　280℃で操作する。

ガス流量　キャリヤーガスとしてヘリウムを用いる。空気及び水素の流量を至適条件に調整する。

4)　定量限界

フルジオキソニル 穀類・豆類 0.01 mg/kg、果実・野菜 0.005 mg/kg

15. 成分規格案の設定根拠

農薬登録時に設定した規格に準じている。

（3）有効性

1. 活性の範囲

本剤は、in vitro 試験において、子のう菌網、担子菌網、不完全菌網に属する、例えば、*Botrytis cinerea, Rhizoctonia solani, Monilinia spp., Gerlachia nivalis, Gibbere11a fujikuroi, Helminthosporium spp., Ascochyta spp.*などに高い抗菌力を示す。また、*in vivo* では前述した病害以外に各種の空気伝染性および土壌伝染性の糸状菌起因の植物病害に対して高い効果を示すことが知られている。

（添付 3-1）

2. 作用機構

本剤は非浸透移行性の性質を有し、散布または処理された有効成分の大半は植物体の表層に留まった状態でその抗菌活性を発揮する。したがって、宿主体内に深く侵入せず、ごく表層のみを生活圏にする病害糸状菌を除けば、病害進展後の治療効果は低く、予防的な処理によって本来の防除活性を発揮し得ると考えられる。

各種糸状菌を供試して実施された生理学的研究により、本剤は、*Rhizoctonia solani, Pellicularia sasakii, Sclerotium rolfsii, Fusarium culmorum, Gerlachia nivalis, Helminthosporium teres, Alternaria solani* に対しては静菌的に、また *Botrytis cinerea* や*Monilinia fructicola* に対しては殺菌的な作用を示すことが判明している。

また、*Botrytis cinerea, Monilinia fructicola, Pyricularia oryzae* を用いた *in vitro* 試験で、その抗菌活性は、胞子発芽、発芽管伸長及び菌糸の生育阻害として発現することが解明されている。

生化学的な作用機構を追求するための一連の研究により、本剤の第一次作用点は糸状菌の細胞膜にあり、膜依存性の物質透過機能に影響を及ぼして、アミノ酸の細胞内取り込みを阻害するところにあることが示唆されている。一方、エルゴステロールやキチンの生合成には影響を及ぼさない。

3. 作用特性と防除上の利点

米国において、収穫後の果実に防かび目的で使用する場合、緑かび病（*Penicillium digitatum*）、青かび病（*Penicillium expansum*）、灰色かび病（*Botrytis cinerea*）、軸腐病（*Lasiodiploidia theobromae*）、ムコール菌による腐敗（*Mucor piriformis*）等に有効である。現在、米国の既存剤では耐性菌の発生が問題となっているが、本剤の使用により耐性菌が生じる可能性は少ない。その理由は、既存剤の作用機序は DNA 合成阻害によって RNA 合成阻害、タンパク合成阻害、呼吸阻害等を引き起こすものであるのに対し、生化学的な作用機構を追求するための一連の研究により、本剤の作用点はグリセロール生合成を司る MAP-kinase カスケードを制御するタンパク質のリン酸化に関与するキナーゼ（PK-III)の阻害であると提案されている。

PK-III を阻害する事により、MAP-kinase カスケードの制御タンパク質が活性化された状態を保ち、結果として細胞内にグリセロールが蓄積され、細胞死に至ると考えられている。

（添付 3-2、3-3）

4. 効果試験成績

かんきつ類の緑かび病（*Penicillium digitatum*）、灰色かび病（*Botrytis cinerea*）および軸腐病（*Diaporthe citri*）に対して、dip 処理および spray 処理により、対照薬剤と同等の活性が認められた。

仁果類（りんご、洋ナシ）の青かび病（*P. expansum*）、灰色かび病（*B. cinerea*）およびムコール菌による腐敗（Muor rot; *Mucor piriformis*）に対して、dip 処理、spray 処理、droplet 処理および dernch 処理により、対照薬剤と同等以上活性が認められた。

キウイフルーツの灰色かび病（*B. cinerea*）に対して、dip 処理、droplet 処理および dernch 処理により、対照薬剤と同等以上の効果が認められた。

ざくろの灰色かび病（*B. cinerea*）に対して、dip 処理により、高い防除価が認められた。

核果類（さくらんぼ、もも、ネクタリン、プラム）の灰星病（*Monilinia fructicola*）、灰色かび病（*B. cinerea*）、各種菌（*Rhizopus spp., Gilbertella spp., Mucor piriformis*）による腐敗に対して、dip 処理および spray 処理により、対照薬剤と同等以上活性が認められた。

以上のことより、果実に本剤を収穫後の防かび目的で使用することにより、各種貯蔵病害に対して、既存剤と同等以上の効果が期待できる。

（添付 4-1、4-2）

5. 食品中での安定性

フルジオキソニルは、光に対して不安定であり、その半減期は光照射条件下では 1～2 日であるが、防かび処理した作物を倉庫内で遮光下で保存した場合は、防かび効果が持続する。

代表的な作物に防かび処理した作物を一定期間、低温・遮光下で保存した場合のフルジオキソニル濃度を（5）使用基準案に関する資料の 1. 防かび目的の使用による農薬残留中の表 A-1、A-3、B-1、B-2、B-3、及び D に示す。

6. 食品中の栄養成分に及ぼす影響

フルジオキソニルは非浸透移行性であることから、作物の表面に防かび処理したフルジオキソニルは果皮上にとどまり、果肉中へはほとんど移行しない。したがって、果肉中の成分に対して影響を及ぼすことはないと考える。また、フルジオキソニルは農薬として日本を含め各国で登録、使用されているが、これまで栄養成分に対して影響を及ぼすとの報告はない。

（4）安全性

1.　毒性に関する資料

①急性毒性及び刺激性

ラットおよびマウスを用いて急性経口毒性試験を実施した結果、急性経口 LD50 値はラットおよびマウスともに 5000mg/kg を上回った（5000mg/kg 用量の限界試験）。

ラットを用いた急性経皮毒性試験において、急性経皮 LD50 値は 2000mg/kg を上回った（2000mg/kg 用量の限界試験）。

ラットを用いた急性吸入毒性試験において、急性吸入LD50 値は 2636mg/m^3を上回った。

ウサギを用いて眼及び皮膚刺激性試験を実施した結果、眼及び皮膚に対する刺激性はないと判断された。

（添付 5-1～5-6）

②90 日反復投与毒性試験

ラット、マウスおよびイヌを用いた混餌投与試験を実施した。

ラットを用いて 10～20000ppm 用量で実施した結果、7000～20000ppm 用量で体重および摂餌量低下、肝重量増加、血液生化学的検査値の変動等が認められ、7000～20000ppm 用量で肝小葉中心性肝細胞肥大がみられたことから、無毒性量は 1000ppm（雄 64mg/kg/day、雌 70mg/kg/day）であった。

マウスを用いて 10～7000ppm 用量で実施した結果、7000ppm 用量で体重低下、5’ヌクレオチダーゼ活性上昇等、また 3000～7000ppm 用量で肝重量増加が認められた。従って、無毒性量は 1000ppm（雄 144mg/kg/day、雌 178mg/kg/day）であった。

イヌを用いて 200～15000/10000ppm で実施した結果、2000～15000/10000（投与開始後 17 日間は 15000、その後は 10000ppm）ppm で下痢がみられ、15000/10000ppm 用量で軽度の貧血、肝重量増加等がみられたことから、無毒性量は 200ppm（雄雌とも 6.2mg/kg/day）であった。

なお、上記の試験の高用量群で消化管粘膜の青色色素沈着（ラット）、青色尿（マウス）、青色糞（イヌ）がみられたが、これらはフルジオキソニルの代謝物であり、青色色素沈着に対応する病理組織学的変化はなく、イヌでは 4 週間の回復期間中に消失したことから、毒性学的意義はないと考えられた。

（添付 5-10～5-13）

③1 年間反復投与毒性試験

イヌを用いて 100～8000ppm 用量で混餌投与試験を実施した。

8000ppm 用量で体重低下、肝重量増加等がみられたことから、無毒性量は 1000ppm（雄 33.1mg/kg/day、雌 35.5mg/kg/day）であった。

［米国 EPA の ADI 設定根拠。無毒性量は 100ppm（雄 33.1mg/kg/day、雌 3.3mg/kg/day）］

（添付 5-14）

④繁殖試験

ラットを用いて 30～3000ppm 用量で 2 世代繁殖試験を行った結果、親では 3000ppm で体重および摂餌量の低下、外陰部の変色が認められ、児では 3000ppm で哺育児体重の抑制が認められたことから、無毒性量は親動物および児動物ともに 300ppm（雄 18.9mg/kg/day、雌 17.9mg/kg/day）であった。また、最高用量の 3000ppm でも繁殖能力への影響は認められなかった。

（添付 5-18）

⑤催奇形性試験
ラットを用いて 10～1000mg/kg/day 用量で、またウサギを用いて 10～300mg/kg/day 用量で器官形成期に強制経口投与を行った結果、催奇形性は認められなかった。
無毒性量はラットで 100mg/kg/day（親）および 1000mg/kg/day（胎児）、ウサギで 100mg/kg/day（親）および 300mg/kg/day（胎児）であった。

（添付 5-19、5-20）

⑥発がん性試験
マウスを用いて 3～7000ppm 用量で 78 週間混餌投与を行った結果、7000ppm で死亡率増加、貧血がみられ、5000ppm 以上の用量で体重増加抑制、肝重量増加、腎症等が認められたことから、無毒性量は 1000ppm（雄 112mg/kg/day、雌 133mg/kg/day）であった。また、最高用量の 7000ppm でも腫瘍は誘発されなかった。

（添付 5-16、5-17）

⑦反復投与毒性/発がん性併合試験
ラットを用いて 10～3000ppm 用量で 104 週間混餌投与を行った結果、3000ppm で体重増加抑制、腎のう胞および腎症等が認められたことから、無毒性量は 1000ppm（雄 37mg/kg/day、雌 44mg/kg/day）であった。また、最高用量の 3000ppm でも腫瘍は誘発されなかった。
［JMPR 及び EU の ADI 設定根拠。無毒性量は 1000ppm（雄 37mg/kg/day、雌 44mg/kg/day）］

（添付 5-15）

⑧抗原性試験
モルモットを用いて皮膚感作性試験を Maximization 法で実施した。
感作処置として、フロイントの完全アジュバントと本剤の混合液をモルモットの頚部に皮内投与し、1 週間後に本剤とワセリンの混合液を経皮適用した。誘発処置として本剤とワセリンの混合液を側腹部に経皮適用した。誘発処置終了後に皮膚反応を観察した。
いずれの観察時点でも皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であったから、本剤はモルモットに対して皮膚感作性を有さないと判断した。

（添付 5-8）

⑨変異原性試験
遺伝子突然変異誘発性を調べるために、細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験および哺乳動物細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験を実施した。遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。
染色体異常誘発性をみるために *in vivo* および *in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 染色体倍数性検定試験、*in vivo* 小核試験、並びに *in vivo* 優性致死試験を実施した。2 つの *in vitro* 染色体異常試験において染色体の構造異常および倍数性がみられたが、*in vivo* 染色体異常試験の結果は陰性であり、それ以外の試験結果も全て陰性であったから、染色体異常誘発性はないと判断した。
DNA 傷害性をみるためにラットを用いた *in vivo/in vitro*DNA 修復試験を実施した。DNA 傷害性は認められなかった。

以上より、本剤には変異原性はないと判断した。
試験結果を以下にまとめる。

＜遺伝子突然変異の検定＞
サルモネラ菌および大腸菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験（陰性）
ハムスター肺線維芽細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（陰性）

＜染色体異常誘発性の検定＞
ハムスター骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験（陰性）
ハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（陽性）
ハムスター肺線維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（陽性）
ラットを用いた経口投与による *in vivo* 染色体倍数性検定試験（陰性）
ラットを用いた経口投与による *in vivo* 小核試験［肝細胞］（陰性）
マウスを用いた経口投与による *in vivo* 小核試験［骨髄細胞］（陰性）
ラットを用いた経口投与による *in vivo* 小核試験［肝細胞］（陰性）
マウスを用いた経口投与による *in vivo* 優性致死試験（陰性）

＜DNA 傷害性の検定＞
ラット肝細胞を用いた *in vitro* DNA 修復試験（陰性）
ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* DNA 修復試験（陰性）

（添付 5-21～5-32）

⑩一般薬理試験
中枢神経系への影響、呼吸・循環器系への影響、消化器系への影響および血液凝固能を各種動物を用いて *in vivo* または *in vitro* で調べた。
In vivo で中枢神経系への影響と思われる受動性および反応性低下等の生体反応、筋弛緩作用、運動協調性の低下、ヘキソバルビタールによる睡眠の増強等がみられ、*in vitro* で腸管輸送能の抑制、ヒスタミンによる回腸の収縮反応の抑制傾向等がみられた。これらの作用は、一般症状で 1000mg/kg 以上、ヘキソバルビタール睡眠増強で 300mg/kg、その他の試験では 3000mg/kg 以上の高用量で認められた。

（添付 5-33）

⑪混在物および代謝分解物の毒性試験（スクリーニング試験）
本剤の混在物 U、V および W、ならびに代謝物 K、P、I、S および分解物 R のそれぞれについて、急性毒性の程度および変異原性の有無を確認するスクリーニング試験として、ラットを用いた急性経口毒性試験および細菌を用いた復帰突然変異試験を実施した。
急性経口毒性については、代謝物 I を除き、混在物 U、V および W、ならびに代謝物 K、P、S および分解物 R についてラットを用いた 2000mg/kg 用量で実施した限界試験の結果、急性経口 LD50 値はいずれも 2000mg/kg を上回った。代謝物 I については雌動物のみの実施で、LD50 値は 1140mg/kg であった。
細菌を用いて実施した復帰変異突然変異試験の結果は、混在物 U、V および W、ならびに代謝物 K、P、

I、S および分解物 R を検体として実施した全ての試験結果は陰性であり、遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。

（添付 5-0、添付 5-34～5-49）

⑫　毒性試験成績一覧

試験の種類 期　　間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD_{50}又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	添付 No.
		♂	♀		♂	♀	♂	♀		
急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経口	5000		>5000		ヘーゼルトン (米国、1991 年)	5-1
急性毒性 14 日間観察	マウス	5	5	経口	5000		>5000		ヘーゼルトン (米国、1991 年)	5-2
急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経皮	2000		>2000		チバガイギー社 (スイス国、1988 年)	5-3
急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	吸入	0、2636mg/m^3		>2636 mg/m^3		チバガイギー社 (スイス国、1989 年)	5-4
眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	―	3	点眼	非洗眼群 0.1mL		刺激性なし		チバガイギー社 (スイス国、1988 年)	5-5
皮膚刺激性 7 日間観察	ウサギ	3	―	貼付	0.5g		刺激性なし		チバガイギー社 (スイス国、1988 年)	5-6
皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	3	3	貼付	0.5g		刺激性なし		ヘーゼルトン (米国、1991 年)	5-7
皮膚感作性 48 時間観察 Maximization 法	モルモット	5	5	皮内 貼付	感作Ⅰ（皮内）0.1mL 感作Ⅱ（貼付）0.4g 誘発（貼付）　0.2g		感作性なし		チバガイギー社 (スイス国、1988 年)	5-8
急性神経毒性	急性毒性試験、90 日間反復経口投与毒性試験等の結果から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									5-9
反復投与毒性 3 か月間投与	ラット	10	10	混餌	0、10、100、1000、7000、20000ppm		1000ppm		チバガイギー社 (米国、1990 年)	5-10
					0 、 0.8 、 6.6 、 64 、 428、1283	0、1、7.1、70 、 426 、 1288	64	70		
反復投与毒性 3 か月間投与	マウス	10	10	混餌	0、10、100、1000、3000、7000ppm		1000ppm		チバガイギー社 (米国、1990 年)	5-11
					0、1.3、13.9、144、445、1052	0、1.9、17、178、559、1307	144	178		
反復投与毒性 3 か月間投与	イヌ	6/4	6/4	混餌	0、200、2000、15000/10000ppm		200ppm		Center International de Toxicologie （仏国、1990 年）	5-12
					0、6.2、60、290	0、6.2、59.3、337.2	6.2	6.2		
反復経口投与 神経毒性	90 日間反復経口投与毒性試験等の結果から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									5-13
慢性毒性 12 か月間投与	イヌ	4	4	混餌	0、100、1000、8000ppm		1000ppm		Center International de Toxicologie （仏国、1992 年）	5-14
					0、3.1、33.1、297.8	0、3.3、35.5、330.7	33.1	35.5		
慢性毒性/発がん性 24 か月間投与	ラット	70/60	70/60	混餌	0、10、30、100、1000、3000ppm		1000ppm		チバガイギー社 (米国、1993 年)	5-15
					0、0.37、1.1、3.7、37、113	0、0.44、1.3、4.4、44、141	37	44		
							催腫瘍性なし			

試験の種類 期　　間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD_{50}又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	添付 No.
		♂	♀		♂	♀	♂	♀		
発がん性 18 か月間投与	マウス	60	60	混餌	0、10、100、1000、3000ppm		1000ppm		チバガイギー社 (米国、1993 年)	5-16
					0、1.1、11.3、112、360	0、1.4、13.5、133、417	112	133		
発がん性 18 か月間投与	マウス	60	60	混餌	0、3、30、5000、7000ppm				チバガイギー社 (米国、1993 年)	5-17
					0、0.33、3.3、590、851	0、0.41、4.1、715、1008	発がん性なし			
繁殖性 2 世代	ラット	30	30	混餌	0、30、300、3000ppm		親動物：300ppm 児動物：300ppm		チバガイギー社 (米国、1992 年)	5-18
					F0 世代		F0 世代			
					0、1.88、18.9、190	0、1.81、17.9、183	18.9	17.9		
					F1 世代		F1 世代			
					0、2.06、21.1、213	0、2.24、22.0、227	21.1	22.0		
							繁殖性に影響なし			
催奇形性 10 日間投与	ラット	－	25	経口	－	0、10、100、1000	親動物： 100 児動物：1000		Center International de Toxicologie （仏国、1989 年）	5-19
							催奇形性なし			
催奇形性 10 日間投与	ウサギ	－	16	経口	－	0、10、100、300	親動物：100 児動物：300		Center International de Toxicologie （仏国、1989 年）	5-20
							催奇形性なし			
変異原性 復帰変異性	サルモネラ菌 大腸菌			*in vitro*	S-9mix 非存在下及び存在下 0、20、78、313、1250、5000μg/0.1mL		S-9mix の有無にかかわらず陰性		チバガイギー社 (スイス国、1989 年、1991 年)	5-21
変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター(骨髄細胞)	5	5	経口	0、1250、2500、5000　mg/kg		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1993 年)	5-22
変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター(卵巣細胞)			*in vitro*	S-9mix 非存在下(3 時間) 0、10.94、21.88、43.75 μg/mL		構造異常：陽性 倍数性　：陰性		チバガイギー社 (スイス国、1989 年)	5-23
					S-9mix 非存在下(24 時間) 0、2.73、5.47、10.94μg/mL		構造異常：陰性 倍数性　：陽性			
					S-9mix 存在下(3 時間) 0、5.47、10.94、21.88、43.75、87.5、175、350μg/mL		構造異常：陽性 倍数性　：陽性			
変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター(肺細胞)			*in vitro*	S-9mix 非存在下(6 時間) 0、10、20、40μg/mL		構造異常：陽性 倍数性　：陽性		富士バイオメディックス (1989 年)	5-24
					S-9mix 非存在下(24 時間) 0、7.5、15、30μg/mL		構造異常：陰性 倍数性　：陰性			
					S-9mix 非存在下(48 時間) 0、3.8、7.5、15μg/mL		構造異常：疑陽性 倍数性　：陽性			
					S-9mix 存在下(6 時間) 0、20、40、80μg/mL		構造異常：陰性 倍数性　：陰性			
変異原性 染色体異常 (倍数性)	ラット	3	3	経口	0、1250、2500、5000 mg/kg		陰性		Covance Laboratories （米国、1999 年）	5-25

試験の種類 期　　間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD_{50}又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	添付 No.
		♂	♀		♂	♀	♂	♀		
変異原性 小核	ラット (肝細胞)	3	－	経口	0、1250、2500、5000 mg/kg		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1991 年)	5-26
変異原性 小核	マウス (骨髄細胞)	5	5	経口	0、1250、2500、5000 mg/kg		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1990 年)	5-27
変異原性 小核	ラット	5	－	経口	0、50、250、1250mg/kg		陰性		ノバルティス社 (スイス国、1999 年)	5-28
変異原性 DNA 修復	ラット(肝細胞)			*in vitro*	本試験　: 0～5000μg/mL 確認試験 : 0～1000μg/mL		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1989 年)	5-29
変異原性 DNA 修復	ラット	4	－	*in vivo/* *in vitro*	0、2500、5000 mg/kg		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1993 年)	5-30
変異原性 優性致死	マウス	30	60	経口	0、1250、2500、5000 mg/kg		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1992 年)	5-31
変異原性 遺伝子突然変異	チャイニーズハム スター(V79 細胞)			*in vitro*	本試験 S-9mix 非存在下;0.5～20μg/mL S-9mix 存在下 ; 1.5～30μg/mL 確認試験 S-9mix 非存在下;1.0～20μg/mL S-9mix 存在下 ; 3.0～60μg/mL		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1988 年)	5-32
生体の機能に及ぼす影響							発現量(mg/kg) 及び薬理作用		臨床医科学研究所 (1991 年)	5-33
1)中枢神経系に対する作用										
一般症状	マウス	12	－	経口	0、300、1000、3000		1000			
運動協調性・筋弛緩	マウス	11	－	経口	0、300、1000、3000		3000 (ロータ・ロッド法)			
	マウス	11	－	経口	0、300、1000、3000、 10000		10000 (斜板法)			
ヘキソバルビタール睡眠	マウス	12	－	経口	0、30、100、300		300			
体温	ラット	8	－	経口	0、300、1000、3000		3000			
2)呼吸・循環器系に対する作用										
呼吸数、心電図、心拍数、血圧、血流量、アセチルコリン、ヒスタミンによる血圧反応	イヌ	3	－	腹腔	0、5000		呼吸振幅の減少傾向 心拍数の増加 アセチルコリンによる降圧反応を抑制			
3)自律神経系に対する作用										
摘出回腸	モルモット				1×10^{-6}～1×10^{-3}g/mL		直接作用：なし			
					1×10^{-6}～1×10^{-3}g/mL		抗アセチルコリン作用： なし 抗ヒスタミン作用： 抑制傾向（>1×10^{-4}g/mL）			
4)消化器系に対する作用										
腸管輸送能	マウス	11-12	－	経口	0、300、1000、3000、 10000		10000			
5)血液に対する作用										
血液凝固能	ラット	7-8	－	経口	0、300、1000、3000、 10000		10000			

試験の種類 期　　間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD_{50}又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	添付 No.
		♂	♀		♂	♀	♂	♀		
混在物 U 急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経口	2000	2000	>2000	>2000	チバガイギー社 (スイス国、1994 年)	5-34
混在物 V 急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経口	2000	2000	>2000	>2000	チバガイギー社 (スイス国、1994 年)	5-35
混在物 W 急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経口	2000	2000	>2000	>2000	チバガイギー社 (スイス国、1994 年)	5-36
代謝物 K 急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経口	2000	2000	>2000	>2000	チバガイギー社 (スイス国、1993 年)	5-37
代謝物 P 急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経口	2000	2000	>2000	>2000	チバガイギー社 (スイス国、1992 年)	5-38
代謝物 I 急性毒性 14 日間観察	ラット	-	5/3	経口	-	200、500、 1000、2000	-	1140	チバガイギー社 (スイス国、1993 年)	5-39
代謝物 S 急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経口	2000	2000	>2000	>2000	チバガイギー （スイス国、1993 年）	5-40
分解物 R 急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経口	2000	2000	>2000	>2000	ノバルティス クロップ プロテクション （スイス国、2000 年）	5-41
混在物 U 変異原性 復帰変異性	サルモネラ菌 TA98、　TA100 TA1535、A1537 大腸菌 WP2 uvrA			*in vitro*	S-9mix 非存在下及び存在下とも 0、312.5～5000μg/ﾌﾟﾚｰﾄ		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1993 年)	5-42
混在物 V 変異原性 復帰変異性	サルモネラ菌 TA98、TA100 TA1535、A1537 大腸菌 WP2 uvrA			*in vitro*	S-9mix 非存在下及び存在下とも 0、312.5～5000μg/ﾌﾟﾚｰﾄ		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1993 年)	5-43
混在物 W 変異原性 復帰変異性	サルモネラ菌 TA98、TA100 TA1535、A1537 大腸菌 WP2 uvrA			*in vitro*	S-9mix 非存在下及び存在下とも 0、156.25～2500μg/ﾌﾟﾚｰﾄ		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1993 年)	5-44
代謝物 K	サルモネラ菌 TA98、　TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 uvrA			*in vitro*	S-9mix 非存在下 0、312.5～5000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ S-9mix 存在下 第 1 回試験 サルモネラ菌 0、78.125～1250μg/ﾌﾟﾚｰﾄ 大腸菌 0、312.5～5000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ 確認試験 0、312.5～5000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1993 年)	5-45

試験の種類 期　　間	供 試 生 物	群当り 供試数 ♂	 ♀	投 与 方 法	投与量 (mg/kg) ♂	 ♀	LD_{50}又は 無毒性量(mg/kg) ♂	 ♀	試験機関 (報告年)	添付 No.
代謝物 P	サルモネラ菌 TA98、　TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 uvrA			*in vitro*	S-9mix 非存在下及び存在下とも 0、312.5～5000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1992 年)	5-46
代謝物 I	サルモネラ菌 TA98、　TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 uvrA			*in vitro*	S-9mix 非存在下及び存在下とも 0、312.5～5000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ		陰性		チバガイギー社 (スイス国、1994 年)	5-47
代謝物 S	サルモネラ菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2uvrA			*in vitro*	S-9mix 非存在下及び存在下とも 0、312.5～5000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ		陰性		チバガイギー社 （スイス国、1992 年）	5-48
分解物 R	サルモネラ菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2uvrA			*in vitro*	S-9mix 非存在下及び存在下とも 0、312.5～5000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ		陰性		ノバルティス クロップ プロテクション （スイス国、2000 年）	5-49

2.　体内動態

代謝試験

ラットにおける体内動態

フルジオキソニルを経口投与したラットでは、投与後 24 時間で投与量の約 75～90%、投与後 168 時間で約 94～97%が糞あるいは尿中に排泄されたことから、本剤は比較的速やかに排泄されると考えられる。投与量の約 77%が腸管から体内に吸収されると推定され、そのうち胆汁中への排泄率は、投与後 48 時間で約 67%であり、排泄は尿よりも糞中に多く認められた。また、呼気中への排泄はほとんど認められなかった。排泄率及び排泄経路には、性あるいは投与量によらず一定の傾向が認められた。

血中動態を調べた結果、血中最高濃度到達時間（Tcmax）は 0.5 時間であったが、Cmax 時の濃度の 1/２濃度に達した時間は、投与後 9 時間であった。投与後 168 時間（7 日後）では体内の総残留量が 0.06～0.17%（投与量に対する割合）まで低下し、0.02~0.03%の残留量が認められた肝臓を除き、その他の組織及び臓器における残留率は、0.01%以下のレベルまでさらに減少した。

また、肝臓、腎臓および腹部脂肪に比較的多くの残留が認められた以外は、残留量は少なかった。消失パターンは、二相性を示した。

ラットにおける主要な代謝分解経路は、

も代謝経路として推定された。

（添付 5-50～5-53）

ヤギにおける体内動態

泌乳ヤギに　　フルジオキソニルを 4 日間毎日経口投与した場合、ヤギにおいても実験期間中一貫して主に糞中に排泄された。また、肝臓、腎臓、乳汁中に放射能の残留が比較的多く認められた。組織・器官や乳汁における代謝物の同定を行った結果、ヤギにおける主要な代謝経路はラットと同じ、

も主要代謝経路として推定された。

（添付 5-54）

ヒトにおける代謝経路の考察

フルジオキソニルを実験的にヒトに経口投与し、体内動態等フルジオキソニルの代謝を調べた結果はない。

しかし、ラットおよびヤギの 2 種の哺乳類から得られた代謝試験結果からフルジオキソニルの推定代謝経路は比較的単純であり、この両動物の結果から、ヒトの代謝は十分外挿できると考えられる。単胃動物で雑食性のげっ歯目ラットと複胃動物で草食性のウシ目のヤギは動物分類学的また生理学的にもかけ離れた種だが、フルジオキソニルを経口摂取した場合、体内に吸収され、両動物でほぼ同様の代謝経路にて代謝され、主に胆汁から糞中に排泄されると考えられた。従って、フルジオキソニルをヒトが摂

取した場合も、ほぼ同様の体内動態、代謝および排泄が認められると推定される。つまり、ヒトが経口摂取した場合、体内への吸収は速やかであり、速やかに主に糞中に排泄されること、ラットおよびヤギで認められた代謝経路である

が起こること、以上がヒトのフルジオキソニル代謝にも該当すると考えられ、種差による明らかな代謝経路の違いはないと考えられる。

代謝分解物一覧と推定代謝分解経路について添付資料 5-68 に示した。

＜代謝試験の概要＞

試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験機関（報告年）	添付No.
吸収、分布、代謝及び排泄	ラット	標識フルジオキソニルを約0.5及び100mg/kgの割合で1回強制経口投与または非標識化合物を0.5mg/kgの割合で14日間連続強制投与後に標識化合物を1回強制投与	チバカイギー社（スイス国）（1990）	5-50

［試験結果の概要］

血中濃度　：・T_{cmax}は0.5mg/kg・単回投与群（雌）で0.5時間（0.0302ppm）であった。
・$T_{cmax/2}$は0.5mg/kg・単回投与群（雌）で9時間であった。

胆汁排泄　：・0～48時間の排泄率は100mg/kg・雌群で胆汁で約67%、尿で約10%、糞で約14%であった。吸収率は約77%と推定された。

糞尿排泄　：・0～168時間の排泄率（%）は以下の通りであった。

	0.5mg/kg単回投与		0.5mg/kg(14日間連続投与)		100mg/kg単回投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
（投与後24時間）						
尿	15.59	15.92	12.91	14.05	15.80	17.63
糞	75.13	64.21	77.09	74.22	69.02	58.73
合　計	90.72	80.13	90.00	88.27	84.82	76.36
（投与後168時間）						
尿	16.23	16.93	13.35	14.60	16.84	19.54
糞	81.17	79.09	82.77	81.51	77.56	77.56
合　計	97.40	96.02	96.12	96.11	94.40	97.10

組織分布　：・05mg/kg単回投与群の雌のT_{max}時点（0.5時間）で肝、腎、血漿及び肺を除き0.05ppm以下で、$T_{max/2}$（9時間）で肝、腎、血液、血漿を除き0.01ppm以下であった。
投与後7日では肝、腎、血液及び肺を除き定量限界以下もしくは検出限界以下であった。消失半減期は、第一相で約2～5時間、第二相（肝、腎、血液及び肺）で約30～60時間であった。
・投与後7日の0.5mg/kg単回投与群の雄では肝、腎、血液及び肺を除き定量限界以下もしくは検出限界以下であった。前投与群（14日間、0.5mg/kg）は単回投与と同様の分布を示した。また100mg/kg単回投与群では投与後7日に全組織で放射能が検出されたが雌の腎を除き1ppm以下であった。

代謝物パターン：・尿中に　　フラクションが認められた。
・糞中に　　フラクションが認められた。
・胆汁中に　　フラクションが認められた。

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>供試動植物等</th><th>試験項目・試験方法等</th><th>試験機関
（報告年）</th><th>添付
No.</th></tr>
<tr><td>吸収及び分布</td><td>ラット</td><td>標識フルジオキソニルを約0.5及び100mg/kgの割合で1回強制経口投与</td><td>チバカイギー社
スイス国（1995）</td><td rowspan="2">5-51</td></tr>
<tr><td colspan="4">［試験結果の概要］
血中濃度：
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">0.5mg/kg</th><th colspan="2">100mg/kg</th></tr>
<tr><th></th><th>雄</th><th>雌</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td>Tcmax[h]</td><td>0.25</td><td>0.25</td><td>8</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Cmax[ppm]</td><td>0.0652</td><td>0.0268</td><td>4.5</td><td>3.2</td></tr>
<tr><td>Tcmax/2[h]</td><td>1</td><td>12</td><td>14.5</td><td>13</td></tr>
<tr><td>AUC(0~48時間) [μg･h/g]</td><td>0.4069</td><td>0.3681</td><td>65.1</td><td>55.7</td></tr>
</table>
組織分布：0.5mg/kg群のT_{max}時点で雌雄の肝、腎、肺及び血漿並びに雌の血液及び心を除き0.1ppm以下であった。100mg/kg群のT_{max}時点で肝（雄：11.5ppm，雌：12.8ppm）、腎（雄：9.5ppm，雌：10.3ppm）および腹部脂肪（雄：2.7ppm，雌：7.3ppm）で比較的多く残留していた他は少なかった。0.5mg/kg，100mg/kgとも経時的に二相性を示し減少し、0.5mg/kg群では投与後2日以内に肝及び腎を除き検出限界に達した。</td></tr>
<tr><td>代謝物の同定</td><td>ラット</td><td>資料No.M-1の100mg/kg1回強制経口投与群の雌ラットから得た尿及び胆汁を使用</td><td>チバカイギー社
スイス国（1992）</td><td rowspan="2">5-52</td></tr>
<tr><td colspan="4">［試験結果の概要］
・代謝物として　　が認められた。
・主要代謝経路は以下のように想定された。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>供試動植物等</th><th>試験項目・試験方法等</th><th>試験機関
（報告年）</th><th>添付
No.</th></tr>
<tr><td>代謝物の同定
（青色物質の経時変化及び同定）</td><td>ラット</td><td>資料No.T-14の慢性毒性/発がん性試験の1000ppm,3000ppm投与の衛星群から選んだ動物から尿を採取
資料No.T-14の慢性毒性/発がん性試験の3000ppm投与の衛星群から選んだ動物に約10～16mg/kg単回強制経口投与した後、24時間尿を採取</td><td>チバカイギー社
スイス国（1994）</td><td rowspan="2">5-53</td></tr>
<tr><td colspan="4">［試験結果の概要］
・着色の程度は用量に依存し、性差も認められた。着色物質の排泄は投与開始後3ケ月で安定状態に達した。
・この青色物質　　は
と考えられる。</td></tr>
<tr><td>分布及び
代謝物の同定</td><td>ヤギ</td><td>ゼラチンカプセルに入れた　　標識フルジオキソニル150mgを授乳中のヤギ2匹に4日間連続して投与</td><td>チバガイギー社
米国(1992)</td><td rowspan="2">5-54</td></tr>
<tr><td colspan="4">[試験結果の概要]
・　排泄：投与量の大部分が、糞(50.5～59.8%)及び尿(15.2～22.7%)中に排泄され、総回収率(胃腸管内容物中に回収されたものも含めて)は93.6～97.7%であった。
・　組織内残留：肝臓(　　標識フルジオキソニルとして5.37～6.18 ppm)及び腎臓(2.89～2.92 ppm)中で最大であった。血中レベルは0.47～0.49 ppm、乳汁中の残留は投与4日目には1.64～2.92 ppmの最大レベルに達した。他の可食組織中の残留量は、全て血中レベルより低く、0.05～0.28 ppmの範囲にあった。
・　主要代謝経路：</td></tr>
</table>

3.　植物体内運命、水中運命

植物体内運命

イネ、小麦、ブドウ、トマト、たまねぎ及びももを用いた試験を実施した。

イネの種子に 267 ppm の懸濁液を処理した場合の総残留放射能は、収穫期（播種 152 日後）の籾殻で 0.002 ppm、穀粒で検出限界（0.002 ppm）以下であった。小麦の種子粉衣（15 g a.i./ha）での穀粒における総残留放射能は 0.003 ppm と極めて少量であった。

ブドウに 500 g a.i./ha の割合で 3 回散布して収穫した果実における総残留放射能は約 3 ppm で、その主要成分は未変化親化合物（70.3%）であり、同定された代謝物は計 4.5%で 6 分画（0.2～1.7%）存在していた。未同定代謝物の合計は総残留放射能の 15.2%を占め 13 分画（0.1～0.8%）からなっていた。

トマトに 750 g a.i./ha の割合で 3 回散布して収穫した果実における総残留放射能は約 0.3 ppm で、未変化親化合物が 73.2%であった。なお、同定された代謝物の割合は計 3.5%で 5 分画（N.D.～1.6%）存在していた。また、未同定代謝物の合計は総残留放射能の 11.9%を占め 6 分画（0.1～7.3%）存在していた。

ももの木に 340 g a.i./エーカーの使用量で 3 回散布して収穫した果実で 0.083 ppm の総残留物が認められた。主要な代謝分解経路は　　が推定された。

（添付 5-55～5-62）

水中運命

pH5、7、及び 9 の緩衝液中 25℃で、　　標識フルジオキソニルの加水分解を調べた。いずれのpHにおいても半減期は 30 日以上と推測された。

フルジオキソニルの水溶液（蒸留水/純水あるいは自然水）をキセノンランプで照射し、光分解性を調べた。蒸留水/純水溶液の場合半減期は 2.0～3.5 日、自然水の場合半減期は 0.7～1.6 日であった。

（添付 5-63～5-67）

代謝分解物一覧と推定代謝分解経路について添付資料 5-68 に示した。

＜代謝試験の概要＞

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>供試動植物等</th><th>試験項目・試験方法等</th><th>試験機関
（報告年）</th><th>添付
No.</th></tr>
<tr><td>分　　布
（温室試験）</td><td>イ　ネ</td><td>標識フルジオキソニル267ppm溶液に種子を浸漬処理</td><td>チバガイギー社
米国（1991）</td><td rowspan="2">5-55</td></tr>
<tr><td colspan="4">［試験結果の概要］
・収穫時（処理後152日）の茎葉および穀粒における残留放射能は検出限界（0.002 ppm）以下、また籾殻で0.002 ppmでありきわめて低かった。
・土壌中の残留放射能は播種直後0.001 ppm以下であったが、収穫時には0.005 ppmとやや増加し、種子から土壌中へ徐々に浸出することが、想定された。</td></tr>
<tr><td>吸収、分布及び分解
1. 温室試験
2. 圃場試験
3. 温室試験</td><td>小　麦</td><td>1. 温室試験　標識フルジオキソニル15 g a.i./haを種子に粉衣処理
2. 圃場試験
標識フルジオキソニル15 g a.i./haを種子に粉衣処理
3. 温室試験
標識フルジオキソニル(2μL、160μg)を茎内に注入</td><td>チバガイギー社
（スイス国）（1991）</td><td rowspan="2">5-56</td></tr>
<tr><td colspan="4">［試験結果の概要］
1.温室試験（処理後11～53日）
・処理放射能の75～83%は土壌中に認められ、その63～87%が未変化の親化合物であった。
・植物体の総残留放射能は、根部で1.383～8.643ppm、茎葉部で0.056～0.365ppmであった。非抽出放射能は、処理後時間の経過とともに増加した。
2.圃場試験（処理後48～106日）
・収穫時の残留放射能は、茎葉で0.015ppm、籾殻で0.005ppm、穀粒で0.003ppmであった。採取した植物試料では、総放射能残留レベルが0.023ppmと極めて低かった。
・収穫時の土壌残留放射能は大部分（90%）が、土壌上層部（0～5cm）から放出された。
茎葉での親化合物を除く、主要代謝物フラクションは　　、茎葉中総残留放射能の3%以下であった。
3.温室試験（処理後69日）
・処理後69日後における残留放射能は茎葉で75.494ppm、籾殻で8.812ppm、穀粒で0.463ppmであった。
・総残留放射能の53.8%未変化の親化合物がしめていた。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>供試動植物等</th><th>試験項目・試験方法等</th><th>試験機関
（報告年）</th><th>添付
No.</th></tr>
<tr><td>代謝物の同定</td><td>小　麦</td><td>標識フルジオキソニル(2μL、160μg)を茎内に注入。</td><td>チバガイギー社
（スイス国）（1993）</td><td rowspan="2">5-57</td></tr>
<tr><td colspan="4">［試験結果の概要］
・収穫時の穀粒に、未変化親化合物が35.5%認められた。なお、代謝物　　は少量（1.0%前後）認められた。
・主要代謝経路は以下のように想定された。</td></tr>
<tr><td>吸収、分布及び分解</td><td>ブドウ</td><td>標識フルジオキソニル500 g a.i./haを3週間間隔で3回散布</td><td>チバガイギー社
（スイス国）（1991）</td><td rowspan="2">5-58</td></tr>
<tr><td colspan="4">［試験結果の概要］
・収穫時（3回目処理後35日）の残留放射能は、葉で5.243ppm、果実全体で2.793ppmであった。
・収穫時の土壌中の残留放射能は、親化合物を含め0～5cm層で0.796ppm、5～10層で0.090ppm、10～20cm層で0.020ppmであった。
・未変化の親化合物は、果実全体で70.3%、葉で69.1%、土壌で53.8～68.4%を示した。
・ワインに加工した時のワイン中の総残留放射能は0.432ppmで、その中に未変化の親化合物が78.7%をしめていた。</td></tr>
<tr><td>代謝物の同定</td><td>ブドウ</td><td>標識フルジオキソニル500 g a.i./haを3週間間隔で3回散布</td><td>チバガイギー社
（スイス国）（1993）</td><td rowspan="2">5-59</td></tr>
<tr><td colspan="4">［試験結果の概要］
・収穫時の果実中に代謝物　　が少量認められた（いずれも総残留放射能の0.2～1.7%以下）
・主要代謝経路は以下のように想定された。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>供試動植物等</th><th>試験項目・試験方法等</th><th>試験機関
（報告年）</th><th>添付
No.</th></tr>
<tr><td>分布及び分解</td><td>トマト</td><td>標識フルジオキソニル750 g a.i./haを2週間間隔で3回散布</td><td>チバガイギー社
（スイス国）（1992）</td><td rowspan="2">5-60</td></tr>
<tr><td colspan="4">［試験結果の概要］
・収穫時（1回目処理後69日）の残留放射能は果実で0.279 ppm、葉で7.059 ppmであった。
・収穫時の果実中に代謝物 （0.3～1.6%）が認められた。未変化の親化合物は約0.22 ppmで73.2%をしめた。</td></tr>
<tr><td>分布及び分解</td><td>たまねぎ</td><td>標識フルジオキソニルを1,116 g a.i./ha（標準量）及び5,580 g a.i./ha（5倍量）の散布量で2回に分けて散布した。2回目散布の7日、14日及び28日後に資料を採取した。</td><td>ﾉﾊﾞﾙﾃｨｽｸﾛｯﾌﾟﾌﾟﾛﾃｸｼｮﾝ社（米国）（1999）</td><td rowspan="2">5-61</td></tr>
<tr><td colspan="4">・ 親化合物フルジオキソニル は標準量散布後7、14及び28日後に38.4%、36.6%及び12.0%、5倍量散布後の各期で54.8%、47.7%及び31.9%であった。高濃度散布区では親化合物の分解はやや遅かった。
・ 親化合物以外に
が認められた。</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>もも</td><td>標識フルジオキソニル340 g a.i./エーカー（1倍量）を3回に分けて、その10倍量を1回、あるいは10倍量を2回散布。</td><td>ノバルティス・クロップ・プロテクション社（米国）（1999）</td><td rowspan="2">5-62</td></tr>
<tr><td colspan="4">[試験結果の概要]
・残留放射能
1 倍量散布：成熟果実で 0.083 ppm、成熟葉で 3.515 ppm（PHI＝28 日）。
10 倍量 1 回散布：成熟果実で 0.977 ppm、成熟葉で 45.802 ppm（PHI＝28 日 PHI）。
10 倍量 2 回散布：成熟果実で 0.255 ppm、成熟葉中で 37.708 ppm（PHI=114 日）。
・収穫時の果実中に代謝物 が認められた。
・主要代謝経路</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>試験場所（報告年）</th><th>試験条件など</th><th>添付№</th></tr>
<tr><td>加水分解性試験</td><td>ﾊﾝﾃｨﾝﾄﾞﾝ・ﾘｻｰﾁｾﾝﾀｰ
（英国、1991）</td><td rowspan="2">試験温度：25℃
試験濃度：約1mg/l
試験期間：30　日間</td><td rowspan="2">5-63</td></tr>
<tr><td colspan="2">［結果］
推定半減期（25℃）
pH　5　＞30日
pH　7　＞30日
pH　9　＞30日</td></tr>
<tr><td>水中光分解試験</td><td>㈶化学品検査協会
（1993）</td><td rowspan="2">光源：キセノンランプ
照度：50W/m^2（300～400nm）
950W/m^2（300～800nm）
試験濃度：1mg/l
試験温度：25℃
試験期間：168時間</td><td rowspan="2">5-64</td></tr>
<tr><td colspan="2">［結果］
推定半減期（25℃）
滅菌蒸留水　射光区　69時間
対照区　＞500時間
自然水　射光区　39時間
対照区　＞500時間</td></tr>
<tr><td>水中光分解試験</td><td>ﾊﾝﾃｨﾝﾄﾞﾝ・ﾘｻｰﾁｾﾝﾀｰ
（英国、1994）</td><td rowspan="2">光源：キセノンランプ
照度：18.93 W/㎡（290～400nm）
試験温度：照射区24.4 ～25.5℃
対照区 24.5～26.0℃
照射期間：30日間連続</td><td rowspan="2">5-65</td></tr>
<tr><td colspan="2">［結果］
推定半減期
pH7 緩衝液　照射区：　3.51 日
対照区：　＞30 日
代謝物として　が認められた。</td></tr>
<tr><td>水中光分解試験</td><td>ﾊﾝﾃｨﾝﾄﾞﾝ・ﾘｻｰﾁｾﾝﾀｰ
（英国、1994）</td><td rowspan="2">光源：キセノンランプ
照度：140.44W/m^2 (300-400nm)
試験温度：25±1℃
照射期間：7日間連続</td><td rowspan="2">5-66</td></tr>
<tr><td colspan="2">［結果］
推定半減期
pH7 緩衝液　照射区：　1.99 日
対照区：　＞ 7 日
代謝物として　が認められた。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>試験場所（報告年）</th><th>試験条件など</th><th>添付№</th></tr>
<tr><td>水中光分解試験</td><td>シンジェンタ社（2003）</td><td rowspan="2">光源：キセノンランプ
照度：29.05 W/㎡（300～400nm）
試験温度：照射区 24.4℃
対照区 25.2℃
照射期間：22日間連続</td><td rowspan="2">5-67</td></tr>
<tr><td colspan="2">［結果］
推定半減期
自然水　照射区：　0.705 日
対照区：　196.8 日
代謝物として　　が認められた。</td></tr>
</table>

(5) 使用基準案に関する資料

1. 防かび目的の使用による農薬残留

①米国での登録申請方法

フルジオキソニルを収穫後の防かび処理に使用するための登録では、IR-4 プロジェクト（Interregional Research Project No. 4）でデータを作成し、米国シンジェンタ社が環境保護庁に登録を申請し、2004 年に登録取得した。IR-4 プロジェクトは、米国内で生産量の少ない作物の農薬登録を取得する際に、米国農務省、米国環境保護庁、州立農業試験場及び農薬メーカーが協力して効果試験、作物残留試験などを実施し、環境保護庁に登録申請するシステムである。

②米国での登録作物と作物残留試験

米国では、作物別だけでなく、作物群による農薬登録が行われるため、フルジオキソニルの登録に際して残留データを作成した作物は以下の通りである。

（登録作物名）	（残留データを作成した作物）	（添付 No.）
かんきつ類	オレンジ、レモン、グレープフルーツ	6-1～6-2
核果類	もも、すもも、おうとう	6-3～6-8
仁果類	りんご、なし	6-9～6-12
キウイフルーツ	キウイフルーツ	6-13～6-14
ざくろ	ざくろ	6-15

③作物残留試験方法の概要

主に米国の州立農業試験場または州立大学の付属施設で作物を栽培し、収穫した果実に防かび処理を施した後、分析機関でフルジオキソニルの残留量を測定した。試験に関与した全ての施設は、GLP 適合施設であった。防かび処理は、水で規定の倍率に希釈したフルジオキソニル製剤をパッキングライン上または箱詰め状態で果実の全面に塗布するもので、防かび処理は 1 回のみ行った。

④作物残留試験結果及び米国の残留農薬基準

(A)かんきつ類

以下の表 A-1～A-4 の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルのかんきつ類の残留基準は 10ppm に設定された。

（添付 6-1、6-2）

表A-1. オレンジ

作物名 （品種） 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
オレンジ （バレンシア） 平成 13 年	米国 フロリダ州	1	2.2g ai/L Dip 処理	1.56	1.28	IR-4 07947	6-1
			2.4g ai/L Dip 処理 （ワックス未処理）	0.96	0.85		
	米国 カリフォルニア州	1	2.4g ai/L Dip 処理	3.39	2.21		
			2.4g ai/L Dip 処理	全果実:2.99 果皮:1.92 果肉:3.35	1.41 0.55 0.92		
	米国 フロリダ州	1 ＋ 1	2.2＋2.4g ai/L Dip 処理	1.98	1.40		
	米国 カリフォルニア州	1 ＋ 1	2.4＋2.4g ai/L Dip 処理	2.96	2.86		
		1	0.096g ai/kg 果実 Spray 処理	1.09	0.91		
			0.097g ai/kg 果実 Spray 処理	0.49	0.48		
		1 ＋ 1	0.098＋0.097g ai /kg 果実 Spray 処理	0.70	0.41		
オレンジ （バレンシア） 平成 14 年	米国 カリフォルニア州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実:0.85 果　肉:0.08	0.62 0.03	Syngenta T002040- 03	6-2
			0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実:1.0 全果実(洗浄後): 0.19 果　肉:0.11	0.90 0.06 0.05		
		1 ＋ 1	0.29g ai/L Drench 処理 + 0.001g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 6 日後: 0.58 冷蔵 14 日後: 0.60	0.33 0.35		
		1 ＋ 1	0.61g ai /L Drench 処理 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 6 日後: 0.71 冷蔵 14 日後: 0.72	0.53 0.2		

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 A-2. レモン

作物名 （品種） 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
レモン （ユーレカ） 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	1	2.4kg ai/L Dip 処理	3.29	2.45	IR-4 07947	6-1
			2.4g ai /L Dip 処理 （ワックス未処理）	1.39	0.64		
			2.4＋2.4g ai/L Dip 処理	4.28	2.01		
			0.093g ai/kg 果実 Spray 処理	0.54	0.53		
				果実　:0.65 ジュース:<0.02 オイル　:39.7 絞り粕　:1.39			
			0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	1.14	1.01		
			0.10g ai/kg 果実 Spray 処理 （ワックス未処理）	0.47	0.46		
		1 ＋ 1	0.105＋0.102g ai /kg 果実 Spray 処理	1.01	0.65		

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表A-3. レモン

作物名 （品種） 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
レモン （ユーレカ） 平成 16 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	処理当日(洗浄前): 1.1 30-31 日後(洗浄後): 1.4	0.80 0.72	Syngenta T006229-04	6-2
				処理当日(洗浄後): 0.55 30-31 日後(洗浄後): 1.1	0.46 0.44		
		1 ＋ 1	0.61g ai/L Drench 処理 ＋ 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日: 2.1 14 日後(洗浄後): 1.5	2.1 1.2		
			0.61g ai/L Drench 処理 ＋ 14 日間冷蔵保存 ＋ 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日: 1.7 14 日後(洗浄後): 1.8	1.3 1.6		
			0.61g ai/L Drench 処理 ＋ 0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日: 2.5 14 日後(洗浄後): 2.1	2.0 2.1		

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 A-4. グレープフルーツ

作物名 （品種） 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
グレープフルーツ （ルビーレッド） 平成 13 年	米国 カリフォルニア州 及びテキサス州	1	2.4g ai/L Dip 処理	6.79	3.43	IR-4 07947	6-1
			2.4g ai/L Dip 処理 （ワックス未処理）	1.42	0.92		
		1 ＋ 1	2.4g ai/L Dip 処理 ＋ 2.4g ai/L Dip 処理	6.85	4.25		
	米国 カリフォルニア州	1	0.099g ai/kg 果実 Spray 処理	1.28	0.61		
			0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	0.62	0.40		
		1 ＋ 1	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理 ＋ 0.099g ai/kg 果実 Spray 処理	0.55	0.49		
グレープフルーツ （Marsh） 平成 16 年	米国 カリフォルニア 州及びテキサ ス州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実:0.92 果　肉:0.04	0.05 <0.02	Syngenta T002040- 03	6-2
		1	0.004g ai /kg 果実 Spray 処理	全果実:1.5 全果実(洗浄後): 0.58 果　肉:0.09	1.5 0.52 0.09		

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

（B）核果類

以下の表 B-1～B-3 の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルの核果類の残留基準は 5ppm に設定された。

（添付 6-3～6-8）

表 B-1. おうとう

作物名 （品種） 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
おうとう （Bing） 平成 10 年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.19	0.08	IR-4 06933	6-3
			0.29g ai/L Dip 処理	0.42	0.15		
			0.61g ai/L Dip 処理	0.78	0.11		
おうとう （Hedelfingen） 平成 10 年	米国 ミシガン州	1	0.21g ai/L Dip 処理 （ワックス未処理）	0.15	0.08		
			0.29g ai/L Dip 処理 （ワックス未処理）	0.20	0.19		
			0.61g ai/L Dip 処理 （ワックス未処理）	0.27	0.11		
おうとう （Chinook） 平成 10 年	米国 ワシントン州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.73	0.28		
			0.37g ai/L Dip 処理	0.53	0.44		
			1.29g ai/L Dip 処理	1.23	0.91		
おうとう （Montmorency 及び Bing） 平成 16 年	米国 ニューヨーク市及びカリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	1.0	0.75	Syngenta T006488-04	6-8
				全果実：1.7 全果実(洗浄後)：1.4	1.4 0.80		
				冷蔵 5 日後：1.2 冷蔵 10 日後：1.3	1.0 0.85		
			0.61g ai/L Dip 処理	1.9	1.5		
				全果実：1.7 全果実(洗浄後)：1.6	1.1 0.96		
				冷蔵 5 日後：1.7 冷蔵 10 日後：1.7	1.4 1.1		

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 B-2. もも

作物名 （品種） 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
もも （Goldcrest） 平成 10 年	メキシコ国	1	0.21g ai/L Dip 処理	3.6	1.5	IR-4 06934	6-4
もも （Elegant Lady） 平成 10 年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後: 0.16	0.10	IR-4 A6934	6-5
			0.29g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後: 0.18	0.05		
			0.61g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後: 0.55	0.19		
もも （Jefferson） 平成 10 年	米国 サウスカロライナ州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 68 日後: 0.21	0.15		
			0.29g ai/L Dip 処理	冷蔵 3 日後: 0.28 冷蔵 7 日後: 0.30 冷蔵 10 日後: 0.39 冷凍 68 日後: 0.37	0.28 0.20 0.34 0.17		
			0.61g ai/L Dip 処理	冷凍 68 日後: 0.49	0.35		
もも （Elegant Lady） 平成 12 年	米国 カリフォルニア州	1	0.060g ai/L Dip 処理	3.8	3.0	IR-4 B6934	6-6
			0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理（少水量）	1.7	1.2		
			0.0018g ai/kg 果実 Spray 処理（少水量）	1.9	1.3		
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理（少水量）	2.8	2.7		
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理（多水量）	1.8	1.3		
もも （Johnboy 及び Elegant Lady） 平成 15 年	米国 ニューヨーク市及び カリフォルニア州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	3.9	1.4	Syngenta T002780-03	6-8
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実:5.5 全果実(洗浄後): 4.3	2.3 1.2		

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。
多水量は 100gal（378.5L）、少水量は 10-30gal（37.8-113.6L）

表 B-3. すもも

作物名 （品種） 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
すもも （Casselman） 平成 10 年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後： 0.12	0.09	IR-4 06943	6-7
			0.29g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後： 0.05	0.05		
			0.60g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後： 0.10	0.09		
			0.00088g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後： 0.14	0.13		
			0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 3 日後： 0.59 冷蔵 7 日後： 0.47 冷蔵 10 日後： 0.47 冷凍 60 日後： 0.47	0.41 0.42 0.17 0.42		
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後： 1.06	0.79		
すもも （Loyal Diamond 及び Casselman） 平成 16 年	米国カリフォルニア州及びニューヨーク市	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	0.71	0.19	Syngenta T002780-03	6-8
		1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日：1.3 処理当日 (洗浄後)：1.7	<0.02 0.08		
				冷蔵 5 日後： 1.9	0.31		
				冷蔵 15 日後： 1.7 冷蔵 15 日後 (洗浄後)：1.3	0.12 0.20		
				冷蔵 25 日後： 1.5	0.24		

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

(C)仁果類

以下の表 C-1～C-3 の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルの仁果類の残留基準は 5ppm に設定された。

（添付 6-9～6-12）

表 C-1. りんご

作物名 （品種） 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
りんご （ふじ及び Red Delicious） 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.1	0.72	IR-4 07568	6-10
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	1.7	0.57		
	米国 カリフォルニア州及びワシントン州	1 ＋ 1	0.61g ai/L Dip 処理 ＋ 0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.4	1.8		
りんご （Red Spur Delicious、Red Delicious 及びマッキントッシュ） 平成 13 年	米国 アイダホ州、ミシガン州及びニュージャージー州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.75	0.35		
	米国 ワシントン州			全果実：1.1 ジュース：0.10 絞り粕：7.3			

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 C-2. りんご

作物名 （品種） 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
りんご （Golden Delicious 及び Empire） 平成 16 年	米国カリフォルニア州及びニューヨーク市	1 ＋ 1	0.29g ai/L Dip 処理 ＋ 洗浄 ＋ 0.29g ai/L Dip 処理	無洗浄： 0.73 洗浄後： 0.30	0.39 ＜0.02	Syngenta T002778-03	6-12
		1	0.025g ai/kg 果実 Spray 処理	0.51	0.05		
りんご （Golden Delicious） 平成 15 年	米国 カリフォルニア州	1 ＋ 1	0.61g ai/L Dip 処理 ＋ 0.025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.6	2.3	Syngenta T005045-05	

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 C-3. なし

作物名 （品種） 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
なし （Bartlett） 平成 12 年	米国 ニュージャージー州	1	0.48g ai/L Drench 処理	0.76	0.71	IR-4 07569	6-9
			0.48g ai/L Dip 処理	1.2	0.79		
なし （Shinko） 平成 12 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	1.6	1.3		
			0.61g ai/L Dip 処理	2.7	1.6		
		1 ＋ 1	0.61g ai/L Dip 処理 ＋ 0.60g ai/L Dip 処理	2.8	2.7		
		1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.5	1.4		
なし （Anjou） 平成 12 年	米国 ワシントン州及びアイダホ州	1	0.61g ai/L Drench 処理	3.5	1.1		
			0.61g ai/L Dip 処理	1.4	0.67		
	米国 ワシントン州	1	0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	1.3		
		1 ＋ 1	0.61g ai/L Drench 処理 ＋ 0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	1.5		
なし （Bosc 及び Bertlett） 平成 16 年	米国カリフォルニア州及びニューヨーク市	1 ＋ 1	0.29g ai/L Drench 処理 ＋ 洗浄 ＋ 0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	無洗浄: 0.97 洗浄後: 0.63	0.42 0.09	Syngenta T002778-03	6-12
		1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	0.12		
なし （Bartlett） 平成 15 年	米国 カリフォルニア州	1 ＋ 1	0.61g ai/L Dip 処理 ＋ 0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	1.2	1.1	Syngenta T005045-05	

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

(D)キウイフルーツ

以下の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルのキウイフルーツの残留基準は 20ppm に設定された。

（添付 6-13、6-14）

表 D

作物名 （品種） 年度	試験実施場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
キウイフルーツ （Hayward） 平成 12 年	米国 カリフォルニア州 及びオレゴン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	9.5	4.2	IR-4 07639	6-13
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	13.9	0.6		
キウイフルーツ （Hayward） 平成 16 年	米国 カリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	4.2	0.67	Syngenta T003403-03	6-14
			0.29g ai/L Dip 処理	処理当日： 5.1 30 日後： 4.5	2.5 3.5		
			0.61g ai/L Dip 処理	処理当日： 7.5 30 日後： 8.0	5.5 3.7		

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

(E)ざくろ

以下の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルのざくろの残留基準は 5ppm に設定された。

（添付 6-15）

表 E

作物名 （品種） 年度	試験実施場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**		試験No.	添付No.
				最大値	最小値		
ざくろ （Wonderful） 平成 14 及び 15 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.13	0.50	IR-4 08085	6-15

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

（5）使用基準案に関する資料（続き）

2. 海外での使用状況

米国

農薬として収穫前施用および収穫後の防かび目的での使用の登録を持つ。収穫後処理の登録作物および基準値を下表にまとめる。

適用作物	残留基準
Citrus: Calamondin (*Citrus mitis*, *Citrofortunella mitis*), Citrus citron (*Citrus medica*), Citrus hybrids (*Citrus spp.*) (includes chironja, tangelo, tangor), Grapefruit (*Citrus paradisi*), Kumquat (*Fortunella spp.*), Lemon (*Citrus jambhiri*, *Citrus limon*), Lime (*Citrus aurantiifolia*), Mandarin (tangerine) (*Citrus reticulata*), Orange, sour (*Citrus aurantium*), Orange, sweet (*Citrus sinensis*), Pummelo, (*Citrus grandis*, *Citrus maxima*), Satsuma mandarin (*Citrus unshiu*)	10ppm
Kiwi	20ppm
Pome fruit: Apple (*Malus domestica*), Crabapple (*Malus spp*), Loquat (*Eriobotrya japonica*), Mayhaw (*Crataegus aestivalis*, *C.opaca*, and *C. rufula*), Pear (*Pyrus communis*), Pear, oriental (*Pyrus pyrifolia*), Quince (*Cydonia oblonga*)	5ppm
Stone fruit: Apricot (*Prunus armeniaca*), Nectarine (*Prunus persica*), Peach (*Prunus persica*), Plum (*Prunus domestica*, *Prunus spp*), Plum, Chickasaw (*Prunus angustifolia*), Plum, Damson (*Prunus domestica spp. insititia*), Plum, Japanese (*Prunus salicina*), Plumcot (*Prunus. Armeniaca* x *P.domestica*), Prune (fresh), (*Prunus domestica*, *Prunus spp.*), as well as other cultivars and hybrids of these.	5ppm
Yam	8ppm
Pomegranate	5ppm

国際的な残留基準

収穫前施用及び収穫後の防かび目的での使用の両方による残留基準が設定されている。収穫後処理による基準値を下表にまとめる。

コーデックス規格（2007 年 11 月現在）

適用作物	残留基準
FI 0341: kiwifruit	15ppm
FS 0012: stone fruits	5ppm*

*暫定 MRL2005-2009

3.　要望使用基準

フルジオキソニルは、かんきつ類（みかんを除く）、りんご、西洋なし、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、マルメロ、びわ、キウイ及びざくろ以外の食品に使用してはならない。
フルジオキソニルは、フルジオキソニルとして、かんきつ類（みかんを除く）にあってはその各々の 1kg につき 0.010g、りんご、西洋なし、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ネクタリン、マルメロ、びわ及びざくろにあってはその各々の 1kg につき 0.0050g、キウイにあってはその 1kg につき 0.020g を、それぞれ超えて残存しないように使用しなければならない。

＜要望使用基準のまとめ＞

品名	分類	食品	最大残存量
フルジオキソニル	防かび剤	かんきつ類（みかんを除く）	0.010g/kg
		りんご	0.0050g/kg
		西洋なし	0.0050g/kg
		もも	0.0050g/kg
		ネクタリン	0.0050g/kg
		あんず	0.0050g/kg
		すもも	0.0050g/kg
		うめ	0.0050g/kg
		おうとう	0.0050g/kg
		マルメロ	0.0050g/kg
		びわ	0.0050g/kg
		キウイ	0.020g/kg
		ざくろ	0.0050g/kg

4. 食品添加物の 1 日摂取量に関する資料

①海外の評価状況

1）JMPR 2004 年勧告（2008 年現在）

ADI：0-0.4mg/kg/day

算出根拠：37mg/kg/day（ラットの慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量）×1/100

（添付 7）

2）米国（2008 年現在）

ADI（Chronic RfD）：0.03mg/kg/day

算出根拠：3.3mg/kg/day（イヌの慢性毒性試験における無毒性量）×1/100

（添付 8）

3）EU（2008 年現在）

ADI：0.37mg/kg/day

算出根拠：37mg/kg/day（ラットの慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量）×1/100

（添付 9）

＜参考＞

オーストラリア

ADI：0.03mg/kg/day

算出根拠：3.7mg/kg/day（ラットの慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量）×1/100

および 3.1mg/kg/day（イヌの慢性毒性試験における無毒性量）×1/100

（添付 10）

カナダ

ADI：0.037mg/kg/day

算出根拠：3.7mg/kg/day（ラットの慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量）×1/100

（添付 11）

②ADI の算出及び ADI 占有率

亜急性経口毒性試験では、ラットの 1000ppm 以上の群（雌）及び 20000ppm 群（雄）で食餌効率の減少が、7000ppm 群（雌）及び 20000ppm 群（雌雄）で体重減少、体重 増加抑制、飼料摂取量の減少が認められた。また、7000ppm 以上の群（雌雄）で、尾、骨盤周囲、消化管粘膜の青色色素沈着と変色尿及び黒色巣を有する腎が認められ、肝の相対重量の増加が認められた。7000ppm 群（雌）および 20000ppm 群（雌雄）で小葉中心性の肝細胞肥大と 7000ppm 群（雄）と 20000ppm 群（雌雄）で慢性腎症及び活動性炎症を伴う慢性腎症の出現率が高かった。マウスでは 1000ppm 以上の群 （雄）で青色尿と骨盤周囲の青色色素沈着、7000ppm 群（雌雄）で胃粘膜の青色色素沈着と腎の陥凹巣を伴う青色色素沈着、5'ヌクレオチターゼ活性の上昇、肝の相対重量の増加及び軽度の腎症と小葉中心性の肝細胞肥大の増加が認められた。雌の 7000ppm 群で肝重量と相対重量の増加、胸腺重量と脳重比の減少、3000ppm 群で肝の体重比の増加がみられた。イヌを用いた亜急性経口毒性試験では、2000ppm 群(雌雄)及び 15000/10000ppm 群(雌雄)で下痢（糞の青色化をともなう）が観察され、15000/10000ppm 群で軽度の貧血（雌）、コレステロール値の軽度の増加（雌雄）がみられた。４週間の回復期間後には、いずれも回復傾向がみられた。
慢性毒性及び発がん性試験では、イヌを用いた慢性毒性試験で雄の 8000ppm 群で体重減少、コレステロール値の軽度上昇、肝の体重比の軽度増加が認められ、雌の 8000ppm 群で体重減少が、8000ppm 群で肝の脳重比の軽度増加と肝の腫大が認められた。ラットを用いた慢性毒性／発がん性試験では 3000ppm 群（雌雄）で体重及び体重増加量の低下と同群の雌で軽度の貧血（12ヵ月時）が認められ、1000ppm 以上の群（雌雄）で尿の変色が高頻度にみられ、3000ppm 群（雌雄）ではウロビリノーゲンの軽度上昇がみられた。3000ppm 群（雄）で腎のう胞及び進行性腎症並びに肝細胞肥大の発生率の増加と程度の増強がみられ、同群の雌雄で肝の小葉中心性の変性／萎縮／壊死の発生率の増加がみられた。また、雌では 3000ppm 群で肝腫瘍（腺腫と癌の合計）の増加がわずかながらみられたが、背景データの範囲内にあった。マウスの発がん性試験（用量の異なる２試験を実施）では 7000ppm 群（雌雄）で死亡率の増加と貧血、強度の腎症が認められ、同群の雌で腎重量の増加、同群の雄で胆管過形成がみられた。5000ppm 以上の投与群で、軽度の腎症（雌雄）、体重増加抑制（雌雄）、腎重量の減少（雄）及び肝重量の増加（雌雄）が認められた。3000ppm 群（雌）でリンパ腫の発生数の軽度な増加がみられたが、背景データの範囲であり、かつ対照群及び他の用量群である 3､10､30､100、1000､5000 及び 7000ppm におけるリンパ腫の発生数について統計学的に解析した結果、用量相関性は認められなかった。また、微生物および動物細胞を用いた変異原性試験の結果はすべて陰性であった。従って、フルジオキソニルはヒトへの発がん物質とは考えられない。
なお、上記の慢性毒性及び発がん性試験のいずれにおいても消化器系、泌尿器系、消化管、尿等の青色化が観察されたが、これらは本化合物の代謝産物に由来する青色物質によるものと思われる。

各試験の最大無毒性量を下表に示す。

試験種	用　　量	無毒性量 (mg/kg/day)	
		♂	♀
ラット 3 か月反復投与試験	10、100、1000、7000、20000ppm ♂：0.8、6.6、64、428、1283mg/kg/day ♀：1、7.1、70、426、1288mg/kg/day	1000ppm (64)	1000ppm (70)
マウス 3 か月反復投与試験	10、100、1000、3000、7000ppm ♂：1.3、13.9、144、445、1052mg/kg/day ♀：1.9、17、178、559、1307mg/kg/day	1000ppm (144)	1000ppm (178)
イ　ヌ 3 か月反復投与試験	200、2000、15000/10000ppm ♂：6.2、60、290mg/kg/day ♀：6.2、59.3、337.2mg/kg/day	200ppm (6.2)	200ppm (6.2)
ラット慢性毒性/発がん性併合試験 （JMPR 及び EU の ADI 設定根拠）	10、30、100、1000、3000ppm ♂：0.37、1.1、3.7、37、113mg/kg/day ♀：0.44、1.3、4.4、44、141mg/kg/day	1000ppm (37)	1000ppm (44)
マウス発がん性試験	10、100、1000、3000ppm ♂：1.1、11.3、112、360mg/kg/day ♀：1.4、13.5、133、417mg/kg/day 3、30、5000、7000ppm ♂：0.33、3.3、590、851mg/kg/day ♀：0.41、4.1、715、1008mg/kg/day	1000ppm (112)	1000ppm (133)
イ　ヌ慢性毒性試験 （米国 EPA の ADI 設定根拠）	100、1000、8000ppm ♂：3.1、33.1、297.8mg/kg/day ♀：3.3、35.5、330.7mg/kg/day	1000ppm (33.1)	1000ppm (35.5)
ラット繁殖試験	30、300、3000ppm ♂：1.88、18.9、190mg/kg/day ♀：1.81、17.9、183mg/kg/day	300ppm (18.9)	300ppm (17.9)

国際評価である JMPR2004 年勧告による ADI 設定基準およびその背景は以下の通りである。

- ラットを用い反復経口投与した毒性試験結果の無毒性量のうち、最小の値となった無毒性量は繁殖毒性試験の親動物での 300ppm（21mg/kg/日相当）であるが、JMPR では、ADI の根拠とする無毒性量としては慢性毒性試験（2 年間反復投与）での 1000ppm（37mg/kg/日相当）が妥当であると結論している。これは、2 年間あるいは 90 日間反復投与試験結果、1000ppm 投与群、すなわち 37mg/kg/日相当あるいは 64mg/kg/日相当でも毒性影響が認められなかったと総合的に考慮したためである。
- マウスを用い反復経口投与した 18 ヶ月間あるいは 90 日間毒性試験結果の無毒性量は、いずれも 1000ppm（144、112mg/kg/日相当）であった。
- イヌを用い反復経口投与した毒性試験の結果、JMPR では、1 年間反復投与（慢性）毒性試験における 1000ppm 投与（33mg/kg/日相当）がイヌにおける無毒性量と考えられた。
- JMPR は、より長期間の経口投与毒性結果を参考に、ラットにおける無毒性量（37mg/kg/日）をフルジオキソニルの ADI として提案した。

なお、米国では、イヌの 1 年間反復投与（慢性）毒性試験における 1000ppm 群雌 1 匹の体重増加抑制をフルジオキソニルの投与による影響と判断し、100ppm（3.3mg/kg/day）を無毒性量と考え、これを設定根拠に ADI（0.03mg/kg/day）を設定している。しかしながら、この雌動物では、他の試験項目に体重増加抑制との関連を示唆するような変化はなく、さらに、対照群の雄 1 匹でも同様の体重増加抑制がみられたことから、これら 2 匹の体重増加抑制は、フルジオキソニルの影響

とは考えられなかった。したがって、本毒性試験における無毒性量は、JMPR における評価と同様、1000ppm 投与（33mg/kg/日相当）とするのが妥当と考える。

以上の評価結果を考慮し、ラットにおける無毒性量とイヌにおける無毒性量はほぼ同程度である（ラット 37 mg/kg/日相当；イヌ 33 mg/kg/日相当）ことから、より低値であるイヌにおける無毒性量、すなわちイヌを用いた 1 年間反復投与毒性試験における無毒性量、33 mg/kg/日相当に、安全係数として 100 を採用し、フルジオキソニルの ADI を提案する。

ADI（案）＝33mg/kg/日（イヌを用いた 1 年間反復投与毒性試験）×1/100＝0.33mg/kg/日

食品添加物あるいは農薬として使用され、各農作物について基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果（平成 10～12 年）に基づき試算される 1 日あたり最大摂取されるフルジオキソニルの量（理論的 1 日摂取量方式： TMDI 方式）、またその ADI 比、加えて食品添加物としてのみ使用した場合の最大摂取量、農薬としてのみ使用した場合の最大摂取量はそれぞれ以下の通りである（各計算値の詳細については添付 12 に示す）。

対象人口	理論的最大 1 日摂取量（μg）*	理論的最大 1 日摂取量の ADI 比（%）	理論的最大 1 日摂取量（μg）	
			食品添加物	農薬
国民平均**	1424	8.09	269	1160
高齢者（65 歳以上）**	1429	7.99	260	1174
妊婦**	1169	6.37	251	934
幼小児（1～6 歳）**	902	17.29	260	645

* 食品添加物／農薬の使用法を問わず、最大残留量から要望する基準値を元に計算した最大摂取量
** 摂取量計算に用いた体重：国民平均 53.3kg、高齢者 54.2kg、妊婦 55.6kg、小児 15.8kg