

府 食 第 26 号
令和 4 年 1 月 26 日

厚生労働大臣
後藤 茂之 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 3 年 6 月 30 日付け厚生労働省発生食 0630 第 6 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフロラスラムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

フロラスラムの許容一日摂取量を 0.049 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

農薬評価書

フロラスラム

令和4年（2022年）1月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	5
 I. 評価対象農薬の概要.....	 6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット	8
(2) ヤギ	13
(3) ニワトリ	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) 小麦	15
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験	17
(2) 土壌吸着試験	17
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験	18
(2) 水中光分解試験（緩衝液）	18
(3) 水中光分解試験（自然水）①	18
(4) 水中光分解試験（自然水）②	19
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	20
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	21
(1) 急性毒性試験	21
(2) 急性神経毒性試験（ラット）	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	23

1 0. 亜急性毒性試験.....	24
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	25
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	26
(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	26
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	27
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	27
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	27
(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)	30
1 2. 生殖発生毒性試験.....	31
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	31
(2) 発生毒性試験 (ラット)	32
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	33
1 3. 遺伝毒性試験	33
1 4. その他の試験.....	36
(1) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)	36
 Ⅲ. 食品健康影響評価	 37
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物.....	43
・ 別紙 2 : 検査値等略称.....	44
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績 (海外)	45
・ 参照.....	52

＜審議の経緯＞

- 2000 年 1 月 13 日 初回農薬登録（芝）
- 2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 1）
- 2017 年 3 月 22 日 厚生労働大臣から残留基準に係る食品健康影響評価について要請（フロラスラムを含む 56 品目一括削除）（厚生労働省発生食 0322 第 4 号）、関係書類の接受（参照 2）
- 2017 年 3 月 28 日 第 644 回食品安全委員会（要請事項説明、審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 3）
- 2018 年 2 月 5 日 残留農薬基準告示（参照 4）
- 2021 年 3 月 9 日 インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
- 2021 年 6 月 30 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0630 第 6 号）、関係書類の接受（参照 5～55）
- 2021 年 7 月 6 日 第 824 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2021 年 8 月 6 日 追加資料の受理（参照 58）
- 2021 年 9 月 8 日 第 10 回農薬第五専門調査会
- 2021 年 11 月 2 日 第 838 回食品安全委員会（報告）
- 2021 年 11 月 4 日 から 12 月 3 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2022 年 1 月 17 日 農薬第五専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2022 年 1 月 25 日 第 845 回食品安全委員会（審議）
（1 月 26 日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2018 年 6 月 30 日まで） （2021 年 6 月 30 日まで）

佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
吉田 緑	川西 徹
山本茂貴	吉田 緑
石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	吉田 充

（2021 年 7 月 1 日から）

山本茂貴（委員長）	
浅野 哲（委員長代理 第一順位）	
川西 徹（委員長代理 第二順位）	
脇 昌子（委員長代理 第三順位）	

香西みどり
松永和紀
吉田 充

<食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿>

(2020 年 4 月 1 日から)

本間正充（座長）	加藤美紀	西川秋佳
代田眞理子（座長代理）	久米利明	根岸友恵
乾 秀之	高橋祐次	美谷島克宏
宇田川潤	玉井郁巳	

<第 10 回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

川口博明（北里大学獣医学部獣医病理学研究室教授）
與語靖洋（公益財団法人日本植物調節剤研究協会技術顧問）

要 約

トリアゾロピリミジン環を有する除草剤である「フロラスラム」(CAS No. 145701-23-1)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦)、作物残留、急性神経毒性(ラット)、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/神経毒性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性(ラット)等である。

各種毒性試験結果から、フロラスラム投与による影響は、主に体重(増加抑制)、腎臓(重量増加、集合管細胞肥大等)及び副腎(皮質網状帯及び束状帯細胞空胞化:イヌ)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をフロラスラム(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の4.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.049 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、フロラスラムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の1,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：フロラスラム

英名：florasulam (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2',6',8'-トリフルオロ-5-メトキシ[1,2,4]トリアゾロ
[1,5-*c*]ピリミジン-2-スルホンアニリド

英名：2',6',8'-trifluoro-5-methoxy[1,2,4]triazolo
[1,5-*c*]pyrimidine-2-sulfonanilide

CAS (No. 145701-23-1)

和名：N-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-5-メトキシ
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-2-スルホンアミド

英名：N-(2,6-difluorophenyl)-8-fluoro-5-methoxy
[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine-2-sulfonamide

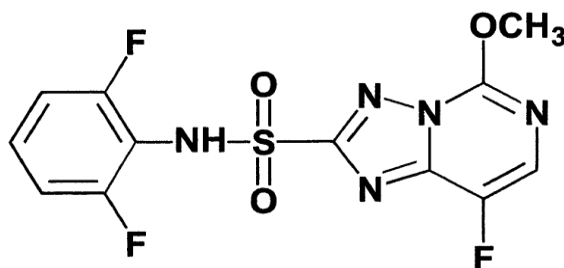
4. 分子式

C₁₂H₈F₃N₅O₃S

5. 分子量

359.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

フロラスラムは、ダウ・アグロサイエンス社により開発されたトリアゾロピリミジン環を有する除草剤であり、アミノ酸合成に関与するアセト乳酸合成酵素活性を阻害することにより、細胞分裂をかく乱させ、植物を枯死させると考えられている。

国内では 2000 年に芝用除草剤として初回農薬登録された。海外では麦類用除草剤として、欧州、カナダ、米国等において登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II. 1～4〕は、フロラスラムのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[bnz- ^{14}C]フロラスラム」という。）及びトリアゾロピリミジン環の 9 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tpy- ^{14}C]フロラスラム」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフロラスラムの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

（1）ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラットを用いて、[bnz- ^{14}C]フロラスラム（一群雌雄各 5 匹）若しくは [tpy- ^{14}C]フロラスラム（雄 5 匹）を 10 mg/kg 体重（以下〔1.（1）〕において「低用量」という。）又は [bnz- ^{14}C]フロラスラム（一群雌雄各 5 匹）を 500 mg/kg 体重（以下〔1.（1）〕において「高用量」という。）で単回経口投与して、血漿中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

単回経口投与後の血漿中放射能濃度に標識体及び性別による顕著な差は認められなかった。低用量投与群では雌雄とも投与 0.5 時間後に、高用量投与群の雄で投与 1 時間後、雌で 0.5 時間後に $C_{\max}$ に達した後、二相性の減衰を示し、投与 168 時間後には定量限界以下となった。（参照 6～8）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[bnz- ^{14}C]フロラスラム				[tpy- ^{14}C]フロラスラム
投与量(mg/kg 体重)		10		500		10
性別		雄	雌	雄	雌	雄
$T_{\max}(\text{hr})$		0.5	0.5	1	0.5	0.5
$C_{\max}(\mu\text{g/g})$		23.7	21.9	581	406	20.0
$T_{1/2}(\text{hr})$	α 相	0.6	0.6	1.1	1.2	0.4
	β 相	9.8	7.6	5.1	4.5	8.1
$\text{AUC}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/g})$		26.8	26.3	3,330	2,520	23.6

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b.] における胆汁、尿、組織・カーカス¹及びケー
ジ洗浄液中放射能の合計から、投与後 24 時間の吸収率は、[bnz-¹⁴C]フロラスラ
ム投与群では少なくとも 89.7%と算出された。

② 分布

Fischer ラットに、[bnz-¹⁴C]フロラスラム（一群雌雄各 3 匹）を低用量若しく
は高用量で単回経口投与し、又は非標識体を低用量で 14 日間経口投与後に 15
日目に[bnz-¹⁴C]フロラスラム（一群雌雄各 5 匹）を低用量で単回経口投与（以下
[1. (1)] において「反復経口投与」という。）して採取された臓器及び組織
並びに血中濃度推移試験 [1. (1) ①a.] で得られた臓器及び組織を試料として、
体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても残留放射能の分布に顕著な差は認められず、残留放
射能濃度は腎臓、肝臓及び皮膚で比較的高く認められたが、投与 168 時間後の主
要臓器及び組織中放射能の合計は 0.6%TAR 未満であった。（参照 6～8）

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	投与方法	投与量	性別	C _{max} 時 ^a	C _{1/2max} 時 ^b	投与 168 時間後
[bnz- ¹⁴ C] フロラスラム	単回経口	10 mg/kg 体重	雄	腎臓(29.6)、十二指腸(18.8)、血液(6.85)	腎臓(11.4)、血液(2.78)	皮膚(0.108)、腎臓(0.0252)、肝臓(0.0154)、胸腺(0.0020)
			雌	腎臓(21.6)、十二指腸(6.23)、血液(5.48)	腎臓(5.42)、十二指腸(1.58)、血液(1.54)	皮膚(0.0519)、腎臓(0.0187)、子宮(0.0103)、肝臓(0.0056)、胸腺(0.0020)
	反復経口	10 mg/kg 体重/日	雄	/	/	腎臓(0.0298)、肝臓(0.0177)、カーカス(0.0140)、胸腺(0.0076)、血液(0.0067)
			雌	/	/	腎臓(0.0200)、肝臓(0.0110)、リンパ節(0.0102)、十二指腸(0.0099)、副腎(0.0084)、胸腺(0.0066)、脂肪(0.0062)、血液(0.0062)
	単回経口	500 mg/kg 体重	雄	十二指腸(897)、肝臓(663)、腎臓(612)、血液(543)	腎臓(437)、十二指腸(396)、肝臓(351)、血液(309)	皮膚(10.5)、腎臓(0.843)、肝臓(0.729)、精巣(0.458)、十二指腸(0.401)、リンパ節(0.361)、血液(0.198)
			雌	十二指腸(983)、腎臓(842)、血液(454)	腎臓(286)、血液(142)	皮膚(3.65)、腎臓(0.593)、リンパ節(0.223)、子宮(0.212)、胸腺(0.0677)
[tpy- ¹⁴ C] フロラスラム	単回経口	10 mg/kg 体重	雄	/	/	十二指腸(0.0141)、リンパ節(0.0109)

/ : 測定せず

a : 単回投与群の低用量群については雌雄とも投与 30 分後、高用量群の雄で 60 分後、雌で 30 分後

b : 単回投与群の低用量群については雌雄とも投与 60 分後、高用量群では雌雄とも 4 時間後

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1.(1)④a.] 並びに胆汁中排泄試験 [1.(1)④b.] で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験の胆汁、血液、腎臓及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3 に示されている。

投与量、性別及び投与方法の違いによる代謝物プロファイルの顕著な差は認められなかった。

尿中及び糞中の主要成分として未変化のフロラスラムが認められ、そのほかに、尿中では代謝物 C 及び D、糞中では C が認められた。

胆汁中には未変化のフロラスラムが 0.09%TAR 認められ、そのほかに 8 種の未同定代謝物が認められたが、いずれも 0.11%TAR 以下であった。

腎臓、肝臓及び血液中には未変化のフロラスラム (0.24%TAR～4.66%TAR) が認められた。そのほかに血液中に 1 種、肝臓及び腎臓に 7 種の未同定代謝物が認められたが、いずれも 0.18%TAR 以下であった。

ラットにおいて、フロラスラムは、ほとんど代謝されずそのまま尿中に排泄され、代謝反応として、僅かにベンゼン環の水酸化による代謝物 C が生成し、更に硫酸抱合化により代謝物 D が生成されると推測された。(参照 6～8)

表 3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与方法	投与量	性別	試料	採取時間(hr)	フロラスラム	代謝物		
							C	D	未同定
[bnz- ¹⁴ C] フロラスラム	単回経口	10 mg/kg 体重	雄	尿	0～12	74.9	4.96	2.77	
				糞	0～24	2.72	2.23	ND	0.32 ^a
				胆汁	0～2	0.09	ND	ND	0.23 ^b
			雌	尿	0～12	82.3	3.75	ND	
				糞	0～24	2.66	0.42	ND	0.14
	反復経口	10 mg/kg 体重/日	雄	尿	0～12	75.4	5.59	3.43	
				糞	0～24	2.71	2.11	ND	NQ
			雌	尿	0～12	80.7	4.29	NQ	
				糞	0～24	3.61	0.59	ND	0.25
[tpy- ¹⁴ C] フロラスラム	単回経口	500 mg/kg 体重	雄	尿	0～24	71.1	2.17	3.62	
				糞	0～24	11.6	2.97	ND	0.32
			雌	尿	0～24	74.5	2.30	NQ	
				糞	0～24	10.5	0.83	ND	0.16
			雄	尿	0～12	76.3	5.91	3.68	
				糞	0～24	2.58	3.14	ND	0.16

／：データなし、ND：検出せず、NQ：定量限界（尿中：1.03%TAR、糞中：0.13%TAR）以下

a：2種のピーク合計、いずれも 0.18 %TAR 以下

b：8種のピーク合計、いずれも 0.11%TAR 以下

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

体内分布試験 [1.(1)②] における投与後 168 時間（反復経口投与群では最終投与後 168 時間）の尿及び糞を採取して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

標識体、性別、投与方法による差はなく、いずれの投与群においても排泄は速やかで、投与後 24 時間で尿中に 76.8%TAR～88.9%TAR、糞中に 3.22%TAR～14.9%TAR が排泄され、主に尿中に排泄された。（参照 6～8）

表 4 尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体		[bnz- ¹⁴ C]フロラスラム						[tpy- ¹⁴ C]フロラスラム
投与量(mg/kg 体重)		10				500		10
投与方法		単回経口		反復経口 ^a		単回経口		単回経口
試料	採取時間(hr)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
尿	0～12	82.7	86.1	84.4	85.0	62.9	63.1	85.9
	12～24	2.62	2.72	4.46	2.89	14.0	13.7	2.07
	0～168	90.2	91.7	90.5	90.1	81.5	84.6	89.5
糞	0～24	5.26	3.22	4.82	4.46	14.9	11.5	5.88
	24～48	0.88	2.03	0.55	0.45	1.14	1.53	0.57
	0～168	6.83	6.47	6.47	5.27	16.7	14.2	6.74
ケージ洗浄液		0.83	0.96	0.21	0.45	0.53	1.24	0.18
カーカス		0.25	0.15	0.12	0.02	0.55	0.18	0.02
合計		98.1	99.3	97.3	95.8	99.3	100.2	96.4

注) 5 匹の平均値

^a : 尿、糞 0～168 時間、ケージ洗浄液、カーカス及び合計は 4 匹の平均値

b. 胆汁中排泄

胆管カニニューレを挿入した Fischer ラット（雄 3 匹）に[bnz-¹⁴C]フロラスラムを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能は、投与後 24 時間で、1.00%TAR が胆汁中に排泄された。

本試験並びに尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④a.] における糞中排泄率から、投与放射能は主に尿中に排泄されると考えられた。（参照 6～8）

表 5 胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	採取時間(hr)	10 mg/kg 体重
胆汁	0～2	0.53
	0～4	0.73
	0～6	0.82
	0～12	0.96
	0～24	1.00
尿	0～24	81.0
糞		3.87
胃腸管(内容物を含む) ^a		5.14
組織及びカーカス ^a		3.14
ケージ洗浄液 ^a		4.59

注) 表中数字は 3 匹中 1 匹が投与後 8～12 時間で死亡したため 2 匹の平均値。

^a : と殺時（投与 24 時間後）

(2) ヤギ

泌乳ヤギ（交雑種、一群雌 1 頭）に、[bnz-¹⁴C]フロラスラム又は[tpy-¹⁴C]フロラスラムを 22.3～22.6 mg/頭/日（11 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与後 24 時間以内に採取された。ケー
ージ洗浄液はと殺後、分析試料とした。

各試料中の残留放射能濃度は表 6 に示されている。

投与放射能は、投与開始 5 日後までに、[bnz-¹⁴C]フロラスラム投与群では尿中に 72.6%¹⁴C、糞中に 15.8%¹⁴C、[tpy-¹⁴C]フロラスラム投与群では尿中に 70.9%¹⁴C、糞中に 12.1%¹⁴C、それぞれ排出された。乳汁中の残留放射能濃度は投与開始約 2 日後に定常状態に達し、投与開始 5 日後までの移行は 0.052%¹⁴C～0.085%¹⁴C と僅かであった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、腎臓で最も高く 0.0692 µg/g であった。

肝臓、腎臓、乳汁及び尿中の主要成分として、未変化のフロラスラムが 15.2%¹⁴C～98.3%¹⁴C 認められ、残りはその他の未同定微量成分及び非抽出性残渣であった。脂肪組織、筋肉及び糞中の代謝物については分析されなかった。（参照 6、9）

表 6 各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取時期 (日)	[bnz- ¹⁴ C]フロラスラム		[tpy- ¹⁴ C]フロラスラム	
		µg/g	%TAR	µg/g	%TAR
乳汁	1	朝	0.0146	/	/
		夕	0.00492		
	2	朝	0.0144		
		夕	0.00556		
	3	朝	0.0139		
		夕	0.00524		
	4	朝	0.0171		
		夕	0.00680		
	5	朝	0.0195		
		夕	0.00592		
	合計		0.052		0.085
肝臓	と殺時 (最終投与後 24 時間以内)	0.0327		0.0232	0.023
腎臓		0.0692		0.0388	0.007
脂肪 ^a		0.00155		0.00168	0.009
筋肉 ^b		0.00159		0.000913	0.015
血液		0.00703		0.00528	0.011
尿・ケー ージ 洗浄液	投与 1～5 日の 合計	/		72.6	70.9
糞		/		15.8	12.1

/ : 該当なし

^a : 大網脂肪及び腎臓周囲脂肪

^b : 背最長筋、半膜様筋及び上腕三頭筋

(3) ニワトリ

産卵鶏(白色レグホン種、一群雌 10 羽)に、[bnz-¹⁴C]フロラスラムを 1.10 mg/kg 体重/日 (10.5 mg/kg 飼料相当) 又は[tpy-¹⁴C]フロラスラムを 1.14 mg/kg 体重/日 (10.9 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 2 回、5 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 2 回、各臓器及び組織は最終投与 20～22 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 7 に示されている。

投与放射能は、最終投与 1 日後までに排泄物中に 91.3%TAR～96.9%TAR 排出され、卵中には 0.013%TAR 移行した。いずれの標識体投与群においても、卵中の総残留放射能濃度は経時的に増加し、最終投与 1 日後まで定常状態に達しなかった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、皮膚で最も高く 0.00661 µg/g であった。

卵、皮膚及び排泄物中の主要成分は、未変化のフロラスラム (79.7%TRR～95.2%TRR) であり、残りはその他の未同定微量成分及び非抽出性残渣であった。脂肪組織、筋肉及び肝臓中の残留放射能は定量限界未満であったことから、代謝物については分析されなかった。(参照 6、10)

表 7 各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取時期 (日)	[bnz- ¹⁴ C]フロラスラム		[tpy- ¹⁴ C]フロラスラム	
		µg/g	%TAR	µg/g	%TAR
卵	1	朝	<NQ	<NQ	
		夕	0.00214	0.00135	
	2	朝	0.00287	0.00293	
		夕	0.00321	0.00270	
	3	朝	/	/	
		夕	0.00333	0.00326	
	4	朝	0.00403	/	
		夕	0.00280	0.00433	
	5	朝	/	0.00468	
		夕	0.00383	0.00518	
	6 ^a	朝	/	0.00463	
合計		/	0.013	/	0.013
肝臓	最終投与 20～22 時間後		<NQ	<NQ	0.001
脂肪			<NQ	<NQ	<0.001
筋肉			<NQ	<NQ	0.001
皮膚			0.00661	0.00496	0.002
排泄物	投与 1 日夕～ 6 日 ^a 朝	/	91.3	/	96.9

NQ : 定量限界 (卵 : 0.00200 µg/g、肝臓 : 0.00199 µg/g、脂肪 : 0.00213 µg/g、筋肉 : 0.00192 µg/g、皮膚 : 0.00191 µg/g) 未満

/ : 該当なし

^a : 最終投与 1 日後

フロラスラムはヤギ及びニワトリ体内においてほとんど代謝を受けず、主に未変化体として排泄されると考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

屋外でコンテナ栽培した冬小麦(品種:cv Avalon)に、乳剤に調製した[bnz-¹⁴C]フロラスラム又は[tpy-¹⁴C]フロラスラムを 50 g ai/ha の用量で、BBCH30(茎伸長開始期)及び 49(止葉展開期)にそれぞれ茎葉散布して、植物体内運命試験が実施された。試料として、散布直後(処理 18 時間後)及び処理 28~30 日後の未成熟植物並びに処理 65 及び 129 日後の成熟植物[わら及び穂(もみ殻及び穀粒)]がそれぞれ採取された。

小麦の各部位における放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能濃度は、未成熟植物で 0.123~4.12 mg/kg、わらで 0.0483~0.412 mg/kg、もみ殻で 0.0014~0.0295 mg/kg 及び穀粒で 0.0008~0.0024 mg/kg であり、処理放射能の大部分は表面洗浄液及び抽出残渣中に認められた。

わらにおける未変化のフロラスラムの残留は少なく、特に BBCH30 処理 129 日後のわらでは検出されなかった。

ほかの試料における主要成分は未変化のフロラスラムであり、10%TRR を超える代謝物として C グルコース抱合体が認められた。更に、[tpy-¹⁴C]フロラスラム処理試料では代謝物 L 及び極性化合物も 10%TRR を超えて認められた。穂については、総残留放射能の量が極めて少なかったことから、代謝物については分析されなかった。(参照 6、11)

表 8 小麦の各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	処理時期 (BBCH)		処理後 採取 時期	総残留 放射能 (mg/kg)	フロラ スラム	代謝物				抽出 残渣
							C- glu ^a	L	極性 化合物	その他 ^b	
[bnz- ¹⁴ C]フロラスラム	未成熟植物	30		18 時間	4.12	70.9 (2.92)	19.4 (0.796)		0.3 (0.0111)	6.2 (0.255)	3.30 (0.136)
				28 日	0.404	28.6 (0.116)	20.6 (0.0833)		4.6 (0.0185)	9.6 (0.0385)	1.0 (0.0039)
		49		18 時間	0.681	83.9 (0.571)	8.5 (0.0577)		ND	1.3 (0.0087)	6.40 (0.0436)
				30 日	0.123	27.3 (0.0336)	41.5 (0.0511)		ND	ND	13.6 (0.0168)
	わら	30		129 日	0.0483	ND	6.3 (0.003)		0.9 (0.0004)	56.1 (0.0271)	45.6 (0.0220)
		49		65 日	0.412	13.9 (0.0572)	21.5 (0.0883)		ND	24.1 (0.0977)	41.0 (0.169)
	穂	もみ殻	30	129 日	0.0014						48.6 (0.00131)
			49	65 日	0.0284						
		穀粒	30	129 日	0.0013						
			49	65 日	0.0024						
		合計	30	129 日	0.0027						48.6 (0.00131)
			49	65 日	0.0308						
[tpy- ¹⁴ C]フロラスラム	未成熟植物	30		18 時間	3.22	63.1 (2.03)	24.6 (0.794)	1.5 (0.0482)	1.9 (0.0627)	5.7 (0.185)	3.09 (0.0995)
				28 日	0.400	27.4 (0.110)	12.8 (0.0513)	1.0 (0.0042)	21.0 (0.0840)	15.1 (0.0604)	0.7 (0.0027)
		49		18 時間	0.756	80.7 (0.610)	8.5 (0.0639)	0.7 (0.0053)	1.5 (0.0117)	2.3 (0.0179)	6.22 (0.0471)
				30 日	0.127	32.3 (0.0409)	19.1 (0.0243)	ND	26.5 (0.0336)	ND	6.7 (0.0085)
	わら	30		129 日	0.0733	ND	2.5 (0.0018)	4.7 (0.0034)	26.5 (0.0194)	43.0 (0.0314)	24.4 (0.0179)
		49		65 日	0.315	7.1 (0.0224)	13.1 (0.0411)	18.6 (0.0587)	29.3 (0.0925)	11.0 (0.0340)	13.6 (0.0426)
	穂	もみ殻	30	129 日	0.0058						29.1 (0.00233)
			49	65 日	0.0295						
		穀粒	30	129 日	0.0022						
			49	65 日	0.0008						
		合計	30	129 日	0.0080						29.1 (0.00233)
			49	65 日	0.0303						

/ : 該当なし ND : 検出されず 下段 () : mg/kg

^a : グルコース抱合体

^b : 代謝物 C グルコース抱合体を含む

フロラスラムの小麦における主要代謝経路は、水酸化体 C 及び C グルコース抱合体の生成、又はスルホンアミド基とフェニル環の開裂による代謝物 L の生成であると考えられ、いずれも極性化合物に至ると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

非滅菌及び滅菌の壤質砂土（ドイツ）、非滅菌の3種類の英国土壤（砂質埴壤土、腐植質シルト質壤土及びシルト質壤土）の水分含量を最大容水量の40%に調整し、20℃、暗条件下で4～7日間プレインキュベーションした後、[tpy-¹⁴C]フロラスラム又は[bnz-¹⁴C]フロラスラム（非滅菌の壤質砂土のみ）を0.015 mg/kg 乾土の用量で添加し、20℃、暗条件下で100日間（滅菌土壤は106日間）インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

非滅菌土壤では、いずれの標識体処理区においても、抽出画分中放射能は経時的に減少し、試験終了時に20.8%TAR～55.7%TARであった。¹⁴CO₂及び抽出残渣中放射能は経時的に増加し、試験終了時には¹⁴CO₂は4.80%TAR～13.6%TAR、抽出残渣は29.6%TAR～57.1%TARであった。未変化のフロラスラムは速やかに分解し、試験終了時には最大で1.1%TARであった。4種類の土壤とも分解物Bが、処理3～7日後に最大41.2%TAR～71.6%TAR認められ、試験終了時には、それぞれの土壤で分解物F、G又はHのうち少なくとも1つが10%TARを超えて認められ、そのほかに、Eを含む4種の分解物が認められたが、いずれも5%TAR以下であった。

滅菌土壤では、未変化のフロラスラムは、試験終了時（106日後）の残留量は44.1%TARであった。試験終了時に分解物としてBが17.6%TAR(0.0025 mg/kg)及びその他の画分²が10%TARを超えて認められ、そのほかに、4種の分解物が認められたが、いずれも2%TAR以下であった。

フロラスラムの推定半減期は、非滅菌土壤では0.7～4.5日、滅菌土壤では116日と算出された。また、分解物Bの推定半減期は、非滅菌土壤では10～31日であり、フロラスラムに比較し長かった。

好氣的土壤におけるフロラスラムの主要分解経路は、分解物B、F及びH等を経て最終的にCO₂に無機化され、土壤結合性残渣に取り込まれると考えられた。（参照6、12）

(2) 土壤吸着試験

4種類の国内土壤〔褐色火山灰土（茨城）、灰色台地土（愛知）、洪積土・埴

² 主に水性画分からなり、HPLCで分析できないほど濃度が低かった。

壤土（和歌山）及び砂丘未熟土（宮崎）］を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 0.52～3.93、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{\text{ads}}_{\text{oc}}$ は 39～115 であった。（参照 6、13）

4. 水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（tris-マレイン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[bnz-¹⁴C]フロラスラム又は[tpy-¹⁴C]フロラスラムを 0.5 mg/L の用量で添加し、20℃又は 25℃、暗条件下で最長 90 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの標識体処理区においても、pH 5 及び 7 の緩衝液では分解物はほとんど認められなかった。pH 9 では、[bnz-¹⁴C]フロラスラム処理区において、試験終了時に未変化のフロラスラムが 53.8%TAR～75.4%TAR、並びに分解物 B が 12.1%TAR～32.0%TAR 及び分解物 I が 12.5%TAR～15.5%TAR 認められた。[tpy-¹⁴C]フロラスラム処理区においては、試験終了時に未変化のフロラスラムが 52.7%TAR～76.8%TAR、並びに分解物 B が 13.5%TAR～30.8%TAR 及び分解物 I が 12.1%TAR～16.9%TAR 認められた。

フロラスラムは pH 5 及び 7 の緩衝液中では安定であり、pH 9 の緩衝液では徐々に加水分解〔推定半減期：98～100 日（25℃）、219～226 日（20℃）〕すると考えられた。

主要分解経路は、トリアゾロピリミジン環の 5 位のメトキシ基の脱メチル化による分解物 B の生成及び 5 位及び 6 位に水分子が付加した分解物 I の生成と考えられた。（参照 6、14）

（２）水中光分解試験（緩衝液）

pH 5 の滅菌酢酸ナトリウム緩衝液に[bnz-¹⁴C]フロラスラム又は[tpy-¹⁴C]フロラスラムを 0.1 µg/mL の用量で添加し、自然太陽光下（米国、インディアナ州）、25℃で 32 日間、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区において、未変化のフロラスラムは試験終了時に 75.7%TAR～88.9%TAR 認められた。主要分解物として、[tpy-¹⁴C]フロラスラム処理試料において J が最大 17.4%TAR 認められた。そのほか[bnz-¹⁴C]フロラスラム処理試料において、分解物 K が最大 6.1%TAR 認められた。

暗所対照区ではフロラスラムの分解は認められなかった。

フロラスラムの推定半減期は 46 日（北緯 40 度、夏季太陽光）と算出された。（参照 6、15）

（３）水中光分解試験（自然水）①

自然水（河川水、米国、pH 8.2）に[bnz-¹⁴C]フロラスラム又は[tpy-¹⁴C]フロラ

スラムを 10.2 又は 9.72 µg/mL の用量で添加し、20℃で 16 日間キセノン光（光強度：466 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を連続照射する水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区において、試験終了時に未変化のフロラスラムは 39.0%TAR に減少した。主要分解物として、[bnz-¹⁴C]フロラスラム処理区で J+L が 34.6%TAR 認められた。そのほか、両標識体処理区において分解物 F が 6.7%TAR、多成分からなる極性物質が 21.6%TAR 認められたが、各成分はいずれも 10%TAR 未満であった。

暗所対照区ではフロラスラムの分解は認められなかった。

自然水中におけるフロラスラムの推定半減期は 30 日（北緯 40 度、夏季太陽光換算）と算出された。（参照 6、16）

（４）水中光分解試験（自然水）②

自然水（湖水、英国、pH 7.8）に非標識フロラスラムを 2.50 µg/L の用量で添加し、自然太陽光下（北緯 51.5 度、夏季）、気温 6.0～37.0℃で 30 日間、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区において、未変化のフロラスラムは試験終了時には検出限界（0.03 µg/L）以下となった。推定半減期は 4.9 日と算出された。

暗所対照区ではフロラスラムの分解は認められなかった。

自然水中の分解速度は、滅菌した緩衝液中でのフロラスラムの光分解速度と比較してはるかに速かった。これは天然水中に存在する光増感物質の影響によるものと考えられる。

フロラスラムの水中光分解における主要分解反応は、スルホンアミド基とフェニル環の開裂による分解物 J 又は L の生成であると考えられ、いずれも極性化合物に至ると考えられた。（参照 6、17）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壌土（高知）を用い、フロラスラム並びに分解物 B、E 及び F を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 9 に示されている。（参照 6）

表 9 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)	
			フロラスラム	フロラスラム＋分解物 B の合計値 ^b
容器内試験	0.1 mg/kg	火山灰土・軽埴土	4	14
		沖積土・埴壌土	1.5	8
ほ場試験	100 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	4	12
		沖積土・埴壌土	1.5	7

^a：容器内試験では純品、ほ場試験では水和剤が用いられた。

^b：分解物 E 及び F は分析値が全て検出限界（0.01 mg/kg）未満であったことから含まず。

6. 作物残留試験

海外において、小麦、大麦、オート麦及びライ麦を用いて、フロラスラムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

フロラスラムの最大残留値は、散布 10 日後に収穫されたライ麦（青刈り茎葉）の 0.055 mg/kg であった。可食部（穀粒）では、いずれの試料においても、フロラスラムは検出限界（0.005 mg/kg）未満であった。（参照 18、19、55）

7. 一般薬理試験

フロラスラムのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 10 に示されている。（参照 6、20）

表 10 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 枢 神 経 系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 3	0、128、320、 800、2,000、 5,000 (腹腔内)	320	800	運動失調、筋緊張、反射抑制 2,000 mg/kg 以上： 体温低下、死亡
	一般状態	SD ラット	雄 6	0、2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	睡眠時間 延長	ICR マウス	雄 8	0、128、320、 800、2,000 (腹腔内)	320	800	睡眠時間延長
循 環 器 系	血圧、 心拍数	SD ラット	雄 6	0、2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
自 律 神 経 系	瞳孔径	SD ラット	雄 6	0、2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化器系 (小腸炭末輸送 能)		ICR マウス	雄 8	0、128、320、 800、2,000 (腹腔内)	320	800	小腸輸送能抑制
骨格筋握力		SD ラット	雄 6	0、2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
血 液 系	溶血性	SD ラット	雄 12	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	—	影響なし

注) 溶媒として、*in vitro* 試験では DMSO、そのほかは 1%CMC 水溶液が用いられた。

—：最小作用量を設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フロラスラム（原体）のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。（参照 6、21～24）

表 11 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>6,000	>6,000	投与量：1,000、3,000、6,000 mg/kg 体重 1,000 mg/kg 体重以上： 雌雄：尿又は糞による会陰部の汚れ(投与 4 時間～2 日後)、流涎(投与 4 時間～1 日後) 雄：6,000 mg/kg 体重で死亡例(1 例、投与 6 日後) 雌：6,000 mg/kg 体重で死亡例(2 例、投与 1 及び 6 日後)
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量： 雄：5,000 mg/kg 体重 雌：600、2,000、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重： 雄：尿による会陰部の汚れ(1 例、投与 3 ～5.5 時間後) 雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例(2 例、投与 1 日後)
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与局所に紅斑、浮腫 死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹 ^c	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.0	>5.0	

注) ・ラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験で認められた会陰部の汚れについて、関連する腎臓の変化が認められず、毒性学的意義が低いと考えられたことから、急性参照用量 (ARfD) のエンドポイントとしなかった。

・ラットを用いた急性経口毒性試験で認められた流涎について、急性神経毒性試験【8.(2)】では認められていないことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

a：溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

b：24 時間閉塞塗布

c：4 時間ばく露（ダスト）

代謝物 B のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。（参照 6、25）

表 12 急性経口毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 B	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便及び水様便、会陰部の汚れ、体重増加 死亡例なし

注) 溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

（２）急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、200、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：MC 水溶液）による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で活動性低下等、1,000 mg/kg 体重以上投与群の雌で会陰部の汚れが認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 mg/kg 体重、雌で 200 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 6、26）

表 13 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	- 活動性低下及び音刺激に対する反応性低下(FOB)(投与 6～7 時間後) - 自発運動量の減少傾向^{§1}	
1,000 mg/kg 体重以上	1,000 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	・会陰部の汚れ ^{§2} (投与 1～2 日後)
200 mg/kg 体重		毒性所見なし

注) ・2,000 mg/kg 体重投与群の雄 1 例が投与 1 日後に原因不明で死亡したが、予備試験 (2,000 mg/kg 体重) 及び急性毒性試験では、毒性所見はごく僅か又は認められなかったことから死亡は検体投与の影響ではないと判断され、雄の 2,000 mg/kg 体重投与群に代替動物を加え、試験が実施された。

・1,000 mg/kg 体重以上投与群の雌で認められた会陰部の汚れについて、亜急性毒性試験、慢性毒性試験等、他の毒性試験でも認められたが、本試験では関連する腎臓の変化が認められず、毒性的意義が低いと考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フロラスラム（原体）の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、

結果は陰性であった。（参照 6、27～29）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与〔原体：0、20、100、500 及び 800（雌）又は 1,000（雄）mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 14 参照〕による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び最高用量群には 4 週間の回復群（一群雌雄各 10 匹）が設けられた。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日	800 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.4	100	485	1,030	1,000
	雌	19.2	98.0	475		

／：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制、腎集合管細胞肥大等が認められたが、これらの変化は回復期間終了時には消失又は回復傾向が認められた。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制、腎集合管細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日（雄：100 mg/kg 体重/日、雌：98.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、30）

表 15 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
1,000 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少(投与 10～17 日以降)^{§1} ・TP 及び TG 減少 ・尿比重低下 ・脾髄外造血亢進^{§2}	
800 mg/kg 体重/日		・摂餌量減少(投与 1～4 日以降)^{§1} ・腎乳頭髓質部石灰化^{§2}
500 mg/kg 体重/日以上	・会陰部の汚れ^{§2、a} ・体重増加抑制^b ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・尿 pH 低下^{§2} ・腎絶対及び比重量³増加 ・腎集合管細胞肥大^{§2}	・会陰部の汚れ^{§2、a} ・体重増加抑制^c ・尿 pH 低下^{§2} ・腎絶対及び比重量増加 ・腎集合管細胞肥大^{§2} ・腎尿細管変性/再生^{§2}
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：該当なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a：500 mg/kg 体重/日投与群（雄：1 例、投与 11～12 週、雌：1～5 例、投与 2～12 週）、1,000 mg/kg 体重/日投与群（雄：2～10 例、投与 5～12 週）、800 mg/kg 体重/日投与群（雌：6～19 例、投与 2～13 週）

b：500 mg/kg 体重/日投与群（投与 92 日）、1,000 mg/kg 体重/日投与群（投与 8 日以降）

c：500 mg/kg 体重/日投与群（投与 43 日以降）、800 mg/kg 体重/日投与群（投与 8 日以降）

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 16 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 mg/kg 体 重/日	100 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22	110	549	1,130
	雌	20	101	503	1,010

20 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が投与 7 日に死亡したが、検体投与に起因した所見は認められなかったことから、偶発所見と考えられた。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎集合管細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日（110 mg/kg 体重/日）、雌で 500 mg/kg 体重/日（503 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、31）

³ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5、50 及び 100 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 17 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		5 mg/kg 体重/日	50 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6	56	104
	雌	5	55	94

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎髄質外層内帯上皮細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日（雄：6 mg/kg 体重/日、雌：5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、32）

表 18 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
100 mg/kg 体重/日	・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化 [§]	・肝絶対及び比重量増加
50 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 ・TP 減少 ・腎髄質外層内帯上皮細胞肥大 §、a、b	・ALP 増加 ・TP 減少 ・肝細胞空胞化 [§] ・腎髄質外層内帯上皮細胞肥大 §、a
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a：肥大は集合管の基底細胞にそって上皮細胞腫脹を特徴とし、上皮細胞には顆粒状淡好酸性細胞質を有し、核が軽度に腫脹しており、ラットにおける 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] で認められた集合管細胞肥大と同質と考えられる。

b：5 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例にも認められたが、同イヌが先天性片側腎との記載があることから評価対象としなかった。

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮投与（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 4 匹において軽微な紅斑及び浮腫が認められたが、1 匹を除き試験終了時までには回復した。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与部位の紅斑等が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、全身性の毒性に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、皮膚

の局所作用に対する無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6、33）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、0.5、5 及び 100/50⁴ mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 19 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 19 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群	0.5 mg/kg 体重/日	5 mg/kg 体重/日	100/50 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.5	4.9	71.4

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、100/50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重及び摂餌量減少、腎集合管細胞肥大、副腎皮質網状帯及び束状帯細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日（4.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、34）

表 20 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
100/50 mg/kg 体重/日	・ 消瘦^{§1}(1 例、投与 3 か月以降) ・ 体重減少^{§2} (2 例、投与 0～105 日) ・ 摂餌量減少(投与 71～92 日) ・ ALP 増加 ・ Alb 減少 ・ 腎集合管細胞肥大^{§1} ・ 副腎皮質網状帯及び束状帯細胞空胞化^{§1}	・ 消瘦^{§1}(1 例、投与 3～4 か月) ・ 体重減少^{§2}(3 例、投与 0～112 日) ・ 摂餌量減少(投与 43～64 日) ・ ALP 増加 ・ Alb 減少 ・ 腎集合管細胞肥大^{§1} ・ 副腎皮質網状帯及び束状帯細胞空胞化^{§1}
5 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^{§1}：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§2}：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性/神経毒性併合試験（ラット）

Fischer ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、1 年間慢性毒性試験群：

⁴ 試験開始時は 100 mg/kg 体重/日と設定されたが、顕著な体重減少が認められたことから、投与 105 日以降は 50 mg/kg 体重/日で投与された。

一群雌雄各 10 匹⁵、1 年間慢性神経毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：雄：0、10、250 及び 500 mg/kg 体重/日、雌：0、10、125 及び 250 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 21 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性/神経毒性併合試験が実施された。

表 21 2 年間慢性毒性/発がん性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 mg/kg 体重/日	125 mg /kg 体重/日	250 mg /kg 体重/日	500 mg /kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.2		254	506
	雌	10.2	127	254	

／：該当なし

2 年間慢性毒性/発がん性/神経毒性併合試験の各投与群で認められた毒性所見は表 22、表 23 及び表 24 に示されている。

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。また、神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 125 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎集合管細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日 (10.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性及び慢性神経毒性は認められなかった。（参照 6、35、37）

⁵ うち 5 匹は 1 年間慢性神経毒性試験群としても使用。

表 22 2 年間慢性毒性/発がん性/神経毒性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少(投与 5 か月以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少(投与 6～12 か月)^a ・ 血清重炭酸増加 ・ 尿比重低下 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 腎乳頭移行上皮過形成(反応性) ・ 腎乳頭壊死(片側性)^{§1}	
250 mg/kg 体重/日以上	・ 会陰部の汚れ^{§2} ・ 体重増加抑制^b ・ 尿 pH 低下^{§2} ・ 尿蛋白及びケトン体検出頻度低下(投与 6 及び 12 か月)^{§2、c} ・ 腎集合管細胞肥大 ・ 腎乳頭及び尿細管石灰化	250 mg/kg 体重/日 ・ 体重増加抑制(投与 20 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 12 か月以降) ・ 腎比重量増加
125 mg/kg 体重/日以上		・ 会陰部の汚れ^{§2} ・ 尿 pH 低下^{§2} ・ 腎集合管細胞肥大
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

／：該当なし、病理組織学的所見の統計検定は投与 24 か月検査で実施

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a：投与 18 及び 24 か月で減少がみられなかったのは、加齢により測定値の変動幅が大きくなり、また、減少幅が僅かであったことによると考えられた。

b：250 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 年以降、500 mg/kg 体重/日投与群では投与 5 週以降に認められた。

c：尿蛋白の検出頻度低下は、500 mg/kg 体重/日投与群では投与 18 及び 24 か月においても認められた。

表 23 1 年間慢性毒性試験群（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(投与 5 週以降) ・摂餌量減少(投与 5 か月以降) ・RBC、Hb 及び Ht 減少(投与 6～12 か月) ・尿比重低下 ・腎絶対及び比重量増加	
250 mg/kg 体重/日以上	・会陰部の汚れ[§] ・尿 pH 低下[§] ・尿蛋白及びケトン体検出頻度低下(投与 6 及び 12 か月)[§] ・腎集合管細胞肥大[§]	250 mg/kg 体重/日 ・体重増加抑制(投与 20 週以降) ・腎集合管細胞肥大[§]
125 mg/kg 体重/日以上		・会陰部の汚れ[§] ・尿 pH 低下[§]
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

／：該当なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

表 24 1 年間慢性神経毒性試験群（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(投与 6 か月以降)	
250 mg/kg 体重/日以上	・会陰部の汚れ	
125 mg/kg 体重/日以上		・会陰部の汚れ
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

／：該当なし

(3) 2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス〔主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺（投与 24 か月）群：一群雌雄各 10 匹〕を用いた混餌投与（原体：0、50、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 25 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 25 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	50.5	505	1,010
	雌	50.9	497	1,020

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

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。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎集合管細胞肥大等

が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日（雄：50.5 mg/kg 体重/日、雌：50.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 6、36）

表 26 2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制(投与期間中累積)^{§1} ・ T.Chol 及び TG 減少 (投与 12 か月) ・ 小葉中心性肝細胞染色性変化 (投与 12 か月)^{§2}	・ 摂餌量減少(投与 1 週)
500 mg/kg 体重/日以上	・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 腎集合管細胞肥大及び皮質尿細管上皮細胞空胞化	・ 体重増加抑制(投与期間中累積)^{§1} ・ 腎集合管細胞肥大
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^{§1}：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§2}：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<各動物種で認められた腎集合管細胞肥大について>

ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)～(3)] 及びイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11. (1)]、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)]、マウスを用いた 2 年間発がん性試験 [11. (3)] 並びにラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、腎集合管細胞肥大が認められた。本所見について発生機序は不明であったが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 及びマウスを用いた 2 年間発がん性試験 [11. (3)] における電子顕微鏡による観察の結果、集合管主細胞に隣接し、酸塩基平衡及び電解質濃度の恒常性を維持する機能を有する介在細胞において管腔側細胞質のミトコンドリアが増加したために生じたものであった。2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験 [11. (2)] では、尿 pH の低下に加え、腎乳頭及び尿細管の石灰化等の所見が認められていることから、食品安全委員会は毒性影響と判断した。（参照 32、34～26）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、100 及び 500 mg/kg 体重/日）による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、親動物では 500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腎集合管細胞肥大及び腎乳頭炎症/壊死等が認められ、児動物ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は親動物の雌雄とも 100 mg/kg

体重/日、児動物で本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 6、38）

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	500 mg/kg 体重/日	・会陰部の汚れ[§] ・赤色尿[§](2 例) ・腎集合管細胞肥大[§] ・腎乳頭炎症(1 例)[§] ・膀胱腔内に出血性円柱(hemorrhagic casts in the lumens of urinary bladder)[§]	・会陰部の汚れ[§] ・体重増加抑制(投与 34～69 日、妊娠期間中)及び摂餌量減少 ・腎比重量増加 ・腎集合管細胞肥大[§] ・腎乳頭炎症/壊死(1 例)[§]	・会陰部の汚れ[§] ・赤色尿[§](1 例) ・体重増加抑制(投与 27～139 日)及び摂餌量減少 ・腎比重量増加 ・腎集合管細胞肥大[§] ・腎乳頭炎症/壊死[§] ・膀胱腔内に出血性円柱(hemorrhagic casts in the lumens of urinary bladder)[§]	・会陰部の汚れ[§] ・体重増加抑制(投与 27～69 日、妊娠期間中、哺育 1～4 日)及び摂餌量減少 ・腎比重量増加 ・腎集合管細胞肥大[§] ・産児数減少
	100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	500 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

注) F₁ 世代雄雌動物 1 例が投与 117 日に検体投与と関係なく、子宮の慢性炎症による腹部膨満で切迫と殺された。

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、50、250 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、母動物では 750 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、腎絶対及び比重量増加等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 750 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 6、39）

表 28 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
750 mg/kg 体重/日	・死亡^a (1 匹、妊娠 9 日、体脂肪減少及び腎盂拡張) ・会陰部の汚れ[§](妊娠 10 日以降) ・体重増加抑制(妊娠 6～12 日) 及び摂餌量減少[§](妊娠 6～12 日) ・腎絶対及び比重量増加	750 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
250 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a：このほかに死亡 2 例（妊娠 13 日）及び瀕死 1 例（妊娠 10 日）がみられたが、誤投与又はその可能性が示唆された。

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口投与（原体：0、50、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日投与群のそれぞれ 1 例ずつが誤投与により流産(妊娠 17 日)又は死亡（妊娠 19 日）した。また、250 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に流産（妊娠 22 日）が認められたが、自然発生によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。

母動物及び胎児ともいずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められなかった。

なお、用量設定試験において、600 mg/kg 体重/日投与群で死亡（1/7 例）、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、1,000 mg/kg 体重/日投与群では更に重度の母体毒性（死亡 3/7 例、体重減少）が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 6、40、58）

1 3. 遺伝毒性試験

フロラスラム（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K₁-BH₄）を用いた遺伝子突然変異試験、ラット末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 29 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フロラスラムに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 6、41～45）

表 29 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	250～8,000 µg/ディスク(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	<i>S. typhimurium</i> : 0.333～100 µg/プレート(+/-S9、 プレインキュベーション法) <i>E. coli</i> : 10.0～3,330 µg/プレート(+/-S9、 プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異 試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO-K ₁ -BH ₄) (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	187.5～3,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット末梢血リンパ球	30.0～300 µg/mL(-S9) (24 時間処理、処理終了後又は 24 時間後標本作製) 300～3,000 µg/mL(+S9) (4 時間処理、処理終了 20 時間後 標本作製) 300 µg/mL(-S9) (24 時間処理、処理終了 48 時間 後標本作製) 3,000 µg/mL(+S9) (4 時間処理、処理終了 44 時間後 標本作製)	陰性
in vivo	小核試験 ^a	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : 5,000 mg/kg 体重投与群雌 2 例が死亡した。その他 5,000 mg/kg 体重投与群雌 1 例及び 2,500 mg/kg 体重投与群雄 1 例に会陰部の汚れ、2,500 mg/kg 体重投与群雌 1 例に被毛粗剛が認められた。

分解物 B（土壌及び水中由来）並びに G 及び H（土壌由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K₁-BH₄）を用いた遺伝子突然変異試験及びラット又はヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 30 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 6、46～53）

表 30 遺伝毒性試験結果概要（分解物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	分解物 B	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	<i>S. typhimurium</i> : 15～5,000 µg/プレート(+/-S9) <i>E. coli</i> : 50～5,000 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 一卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	①169～2,700 µg/mL(+/-S9) ②169～2,700 µg/mL(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験 SD ラット末梢血リンパ球	試験① 675～2,700 µg/mL(-S9) 84.4～2,700 µg/mL(+S9) (4 時間処理、処理終了 20 時間後 標本作製) 試験② 125～1,350 µg/mL(-S9) (24 時間処理、処理終了後標本作 製) 250～2,700 µg/mL(+S9) (4 時間処理、処理終了 20 時間後 標本作製)	陰性
	分解物 G	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター 一卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	①②184～2,930 µg/mL(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験 SD ラット末梢血リンパ球	734～2,930 µg/mL (4 時間処理、処理終了 20 時間後 又は 24 時間処理、処理終了後標 本作製) (-S9) (4 時間処理、処理終了 20 時間後 標本作製)(+S9)	陰性
	分解物 H	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株)	①156.25～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②51.2～5,000 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 一卵巣由来細胞 (CHO-K1) (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	①250～1,500 µg/mL(+/-S9) ②150～1,500 µg/mL(+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	①1,000～1,500 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理、処理終了 26 時間後標本作製) ②500～1,000 µg/mL(-S9) (30 時間処理、処理終了後標本作製) ③1,000～1,500 µg/mL(+S9) (4 時間処理、処理終了 26 時間後標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 28 日間免疫毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌 10 匹）に混餌投与（原体：0、50、200 及び 500 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 31 参照）し、と殺 5 日前に SRBC を単回静脈内投与して、28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 31 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 mg/kg 体重/日	200 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	53.8	217	538

500 mg/kg 体重/日投与群において、会陰部の汚れ（投与 8 日以降）、体重減少（投与 25 日以降）及び腎比重量の増加、統計学的有意差はないが、体重増加抑制（投与期間累積）及び腎絶対重量の増加が認められた。

いずれの投与群においても、血清中 SRBC 特異的 IgM 抗体濃度並びに脾臓及び胸腺重量に検体投与による影響は認められなかった。

本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。（参照 6、54）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フロラスラム」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したフロラスラムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 24 時間の吸収率は、少なくとも 89.7%と算出された。残留放射能濃度は、腎臓、肝臓及び皮膚で比較的高く認められた。排泄は速やかであり、投与後 24 時間で尿中に 76.8%¹⁴C-TAR~88.9%¹⁴C-TAR、糞中に 3.22%¹⁴C-TAR~14.9%¹⁴C-TAR が排泄され、主に尿中に排泄された。尿、糞及び胆汁中に主に未変化のフロラスラムのほか、代謝物として、尿中では C 及び D、糞中では C が認められた。

¹⁴C で標識したフロラスラムの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、可食部における主要成分は未変化のフロラスラムであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

¹⁴C で標識したフロラスラムを用いた植物体内運命試験の結果、家畜の飼料となりうる部位における主要成分として、未変化のフロラスラムのほか、代謝物 C グルコース抱合体及び L が 10%TRR を超えて認められた。

フロラスラムを分析対象化合物とした海外における作物残留試験（小麦、大麦、オート麦及びライ麦）の結果、フロラスラムの最大残留値は、ライ麦（青刈り茎葉）の 0.055 mg/kg であり、可食部（穀粒）ではいずれの試料においても、検出限界（0.005 mg/kg）未満であった。

各種毒性試験結果から、フロラスラム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、腎臓（重量増加、集合管細胞肥大等）及び副腎（皮質網状帯及び束状帯細胞空胞化：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、家畜の飼料となりうる部位において、10%TRR を超える代謝物として C グルコース抱合体及び L が認められた。代謝物 C はラットにおいても認められている。代謝物 L は、ラットで認められていないが、植物体内運命試験の結果から、本剤の推奨使用量を使用した場合、残留値は僅かとなると考えられた。

以上のことから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をフロラスラム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 32 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 33 に、それぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 4.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.049 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、フロラスラムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量 1,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であった

ことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.049 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）	4.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD 設定の必要なし

<参考>

<EPA>（2021 年）

cRfD	0.05 mg/kg 体重/日
（cRfD 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）	5 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100

aRfD 設定の必要なし

<EFSA>（2009 年）

ADI	0.05 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）	5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD 設定の必要なし

<HC>（2021 年）

ADI	0.05 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)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	2.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	250 mg/kg 体重
(安全係数)	100

(参照 56、58、59、60)

表 32 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：0、20、100、500、 1,000 雌：0、20、100、500、 800	雄：100 雌：98.0	雄：485 雌：475	雌雄：体重増加抑制、腎集 合管細胞肥大等
		雄：0、19.4、100、 485、1,000 雌：0、19.2、98.0、 475、1,030			
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性/ 神経毒性 併合試験	雄：0、10、250、500 雌：0、10、125、250	雌雄：10.2	雄：254 雌：127	雌雄：腎集合管細胞肥大 等 (発がん性、慢性神経毒性 は認められない)
		雄：0、10.2、254、 506 雌：0、10.2、127、 254			
	2 世代 繁殖試験	0、10、100、500	親動物：100 児動物：500	親動物：500 児動物：－	親動物：腎集合管細胞肥大 及び腎乳頭炎症/壊死等 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)
	発生毒性 試験	0、50、250、750	母動物：250 胎児：750	母動物：750 胎児：－	母動物：体重増加抑制及び 摂餌量減少、腎絶対及び比 重量増加等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、20、100、500、 1,000 雄：0、22、110、549、 1,130 雌：0、20、101、503、 1,010	雄：110 雌：503	雄：549 雌：1,010	雌雄：腎集合管細胞肥大
	2 年間 発がん性 試験	0、50、500、1,000 雄：0、50.5、505、 1,010 雌：0、50.9、497、 1,020	雄：50.5 雌：50.9	雄：505 雌：497	雌雄：腎集合管細胞肥大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、50、250、500	母動物：500 胎児：500	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	備考 ¹⁾
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、50、100 雄：0、6、56、104 雌：0、5、55、94	雄：6 雌：5	雄：56 雌：55	雌雄：腎髄質外層内帯上皮 細胞肥大等
	1 年間 慢性 毒性試験	0、0.5、5、100/50 0、0.5、4.9、71.4	雌雄：4.9	雌雄：71.4	雌雄：体重及び摂餌量減 少、腎集合管細胞肥大、副 腎皮質網状帯及び束状帯 細胞空胞化等
ADI			NOAEL：4.9 SF：100 ADI：0.049		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 33 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	1,000、3,000、6,000	雌雄：3,000 雌雄：死亡
	急性神経毒性試験	0、200、1,000、2,000	雄：1,000 雄：活動性低下及び音刺激に対する反応性低下(FOB)、自発運動量の減少傾向
マウス	急性毒性試験	5,000(雄) 600、2,000、5,000(雌)	雌：2,000 雌：死亡
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上)

ARfD：急性参照用量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	<i>N</i> -(2,6-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-5-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>c</i>]ピリミジン-2-スルホンアミド
C	<i>N</i> -(2,6-ジフルオロ-ヒドロキシフェニル)-8-フルオロ-5-メトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>c</i>]ピリミジン-2-スルホンアミド
D	<i>N</i> -(2,6-ジフルオロ-スルホキシフェニル)-8-フルオロ-5-メトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>c</i>]ピリミジン-2-スルホンアミド
E	<i>N</i> -(2,6-ジフルオロフェニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾロ-3-スルホンアミド
F	<i>N</i> -(2,6-ジフルオロフェニル)-5-アミノスルホニル 1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸
G	5-アミノスルホニル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸
H	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-スルホンアミド
I	<i>N</i> -(2,6-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-5-ヒドロキシ-5-メトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>c</i>]ピリミジン-2(6 <i>H</i>)-スルホンアミド
J	8-フルオロ-5-メトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>c</i>]ピリミジン-2-スルホン酸
K	未同定
L	8-フルオロ-5-メトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>c</i>]ピリミジン-2-スルホンアミド

<別紙２：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	B iologische B undesanstalt Bundessortenamt and C hemical industry : 植物成長の段階を表す
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HC	カナダ保健省
HGPRT	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
Ht	ヘマトクリット値
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ig	免疫グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
SRBC	ヒツジ赤血球
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
T _{1/2}	消失半減期

<別紙 3 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 ^b (mg/kg)
小麦 (穀粒) 2000 年	4	9.88 9.88 9.93 9.77	1	60 52 ^a 50 ^a 54 ^a	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005
小麦 (穀粒) 1998 年	13	10.1 10.1 9.92 10.0 10.2 9.93 11.1 10.3 10.3 10.2 10.0 9.52 10.4	1	57 ^a 58 ^a 57 ^a 48 ^a 60 58 ^a 57 ^a 55 ^a 57 ^a 57 ^a 55 ^a 41 ^a 54 ^a	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005
小麦 (わら) 2000 年	4	9.88 9.88 9.93 9.77	1	60 52 50 54	<0.026 <0.026 <0.026 <0.026
小麦 (わら) 1998 年	7	10.1 10.1 9.92 10.0 9.93 10.3 10.0	1	57 58 57 48 58 55 55	<0.025 <0.025 <0.025 <0.025 <0.025 <0.025 <0.025
小麦 (干し草) 2000 年	1	9.88	1	7 ^a 15 ^a 30	0.071 ^d 0.058 ^d <0.025
	1	9.88	1	7 ^a 15 ^a 30	0.028 ^d 0.023 ^d <0.025
	1	9.93	1	7 ^a 15 ^a 30	<0.025 ^d 0.082 <0.025
	1	9.77	1	7 ^a 15 ^a 30	0.052 ^d 0.036 <0.025

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 ^b (mg/kg)
小麦 (干し草) 1998 年	1	9.92	1	7 ^a 15 ^a 30	0.027 ^c <0.025 ^c <0.025
	1	10.0	1	7 ^a 15 ^a 30	<0.025 ^c 0.026 <0.025
小麦 (青刈り茎葉) 2000 年	1	9.80	1	7 ^a 15 30	<0.025 <0.025 <0.025
	1	9.99	1	7 ^a 15 30	<0.025 ^d <0.025 ^d <0.025
	1	9.97	1	7 ^a 15 30	0.038 ^d 0.032 ^d <0.025
	1	9.89	1	7 ^a 15 30	<0.025 ^d <0.025 <0.025
小麦 (青刈り茎葉) 1998 年	1	10.1	1	0 ^a 7 ^a 15 20 30 40	0.691 ^c <0.025 ^c <0.025 <0.025 <0.025 <0.025
	1	9.92	1	0 ^a 7 ^a 15 20 30 40	0.434 ^c <0.025 ^c <0.025 <0.025 <0.025 <0.025
	1	10.1	1	7 ^a 15 30	<0.025 ^c <0.025 ^c <0.025
	1	10.0	1	7 ^a 15 30	<0.025 <0.025 <0.025
小麦 〔青刈り茎葉 (未成熟)] 1998 年	1	10.1	1	3 ^a 7 ^a 10 15 30	0.034 <0.025 <0.025 <0.025 <0.025

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 ^b (mg/kg)
	1	9.93	1	3 ^a	0.066 ^c
				7 ^a	<0.025 ^c
				10	<0.025 ^c
				15	0.036
	1	10.1	1	30	<0.025
				40	<0.025
				7 ^a	<0.025 ^c
				15	0.032
小麦 〔干し草(未成熟)〕 1998 年	1	10.7	1	3 ^a	0.042
				7 ^a	0.031
				10 ^a	<0.025
				15 ^a	<0.025
	1	9.93	1	30	<0.025
				3 ^a	0.435 ^c
				7 ^a	<0.025 ^c
				10 ^a	<0.025 ^c
	1	10.1	1	15 ^a	<0.025 ^c
				30	0.028
				40	<0.025
				7 ^a	0.031 ^c
大麦 (穀粒) 2000 年	2	9.87	1	56 ^a	<0.005
		9.92		58 ^a	<0.005
大麦 (穀粒) 1998 年	9	9.98	1	57 ^a	<0.005
		10.0		52 ^a	<0.005
		10.0		57 ^a	<0.005
		9.86		60	<0.005
		10.1		47 ^a	<0.005
		10.2		56 ^a	<0.005
		10.2		45 ^a	<0.005
		10.1		55 ^a	<0.005
		10.3		54 ^a	<0.005
大麦 (わら) 2000 年	2	9.87	1	56	<0.026
		9.92		58	<0.026
大麦 (わら) 1998 年	6	9.98	1	57	<0.025
		10.0		52	<0.025
		10.0		57	<0.025
		10.1		47	<0.025
		10.2		56	<0.025
		10.1		55	<0.025

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 ^b (mg/kg)
大麦 (干し草) 2000 年	1	9.87	1	7 ^a 15 ^a 30	<0.025 ^d <0.025 ^d <0.025 ^d
	1	9.92	1	7 ^a 15 ^a 30	<0.025 ^d 0.178 <0.025 ^d
大麦 (干し草) 1998 年	1	10.0	1	7 ^a 15 ^a 30	<0.025 ^c <0.025 ^c <0.025
大麦 〔青刈り茎葉 (未成熟)] 1998 年	1	9.98	1	3 ^a	<0.025
				7 ^a	<0.025 ^c
				10	0.037
				15	<0.025
				30	<0.025
				40	<0.025
	1	10.0	1	3 ^a 7 ^a 10 15 30	<0.025 <0.025 <0.025 <0.025 <0.025
	1	10.1	1	3 ^a 7 ^a 10 15 30 40	<0.027 ^c 0.040 0.028 0.030 <0.025 ^c <0.025
大麦 〔干し草(未成熟)] 1998 年	1	9.98	1	3 ^a	0.032 ^c
				7 ^a	<0.025 ^c
				10 ^a	<0.025 ^c
				15 ^a	<0.025 ^c
				30	<0.025
				40	<0.025
	1	10.0	1	3 ^a	<0.025 ^c
				7 ^a	<0.025 ^c
				10 ^a	0.030
	1	10.1		15 ^a	0.030
				30	<0.025
				3 ^a	0.051 ^c
				7 ^a	<0.025 ^c
				10 ^a	<0.025 ^c
				15 ^a	0.031
				30	<0.025
				40	<0.025

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 ^b (mg/kg)
オート麦 (穀粒) 2000 年	3	10.1 9.88 10.2	1	49 ^a 54 ^a 47 ^a	<0.005 <0.005 <0.005
オート麦 (穀粒) 1998 年	9	10.1 10.1 10.0 10.7 9.94 9.90 10.1 10.2 10.3	1	57 ^a 58 ^a 51 ^a 54 ^a 58 ^a 57 ^a 57 ^a 55 ^a 54 ^a	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005
オート麦 (わら) 2000 年	3	10.1 9.88 10.2	1	49 54 47	<0.026 <0.026 <0.026
オート麦 (わら) 1998 年	7	10.1 10.1 10.0 9.94 9.90 10.2	1	57 58 51 58 57 55	<0.025 <0.025 <0.025 <0.025 <0.025 0.043
オート麦 (干し草) 2000 年	1	10.1	1	7 ^a 15 ^a 30	<0.025 ^d <0.025 <0.025
	1	9.88	1	7 ^a 15 ^a 30	<0.025 ^d <0.025 ^d 0.022 ^d
	1	10.2	1	7 ^a 15 ^a 30	0.054 ^d <0.025 ^d <0.025
オート麦 (干し草) 1998 年	1	10.0	1	7 ^a 15 ^a 30	<0.025 ^c <0.025 <0.025
オート麦 (青刈り茎葉) 2000 年	1	10.4	1	7 ^a 15 30	<0.025 ^d <0.025 <0.025
	1	9.90	1	7 ^a 15 30	<0.025 ^d <0.025 <0.025
	1	10.4	1	7 ^a 16 30	<0.025 ^d <0.025 <0.025

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 ^b (mg/kg)
オート麦 (青刈り茎葉) 1998 年	1	10.1	1	0 ^a	0.630 ^c
				7 ^a	<0.025 ^c
				15	<0.025
				20	0.028
				30	<0.025
				40	<0.025
	1	10.2	1	0 ^a	0.552 ^c
				7 ^a	<0.025 ^c
				15	<0.025
				20	<0.025
				30	<0.025
				40	<0.025
	1	10.0	1	7 ^a 15 30	<0.025 ^c <0.025 ^c <0.025
オート麦 〔青刈り茎葉 (未成熟)〕 1998 年	1	10.1	1	3 ^a	0.039 ^c
				7 ^a	<0.025 ^c
				10	<0.025
				15	<0.025
				30	<0.025
				40	<0.025
	1	10.1	1	3 ^a	<0.025
				7 ^a	<0.025
				10	<0.025
				15	<0.025
				30	<0.025
				40	<0.025
	1	9.94	1	3 ^a	<0.025
				7 ^a	<0.025
				10	<0.025
				15	<0.025
				30	<0.025
				40	<0.025
オート麦 〔干し草(未成熟)〕 1998 年	1	10.1	1	3 ^a	0.046 ^c
				7 ^a	0.033 ^c
				10 ^a	<0.025 ^c
				15 ^a	<0.025 ^c
				30	<0.025
				40	<0.025
	1	10.1	1	3 ^a	<0.025
				7 ^a	<0.025
				10 ^a	<0.025
				15 ^a	<0.025
				30	<0.025
				40	<0.025

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 ^b (mg/kg)
	1	9.94	1	3 ^a 7 ^a 10 ^a 15 ^a 30 40	<0.025 ^c <0.025 ^c <0.025 ^c <0.025 <0.025 <0.025
ライ麦 (穀粒) 2000 年	1	9.96	1	60	<0.005
ライ麦 (わら) 2000 年	1	9.96	1	60	<0.026
ライ麦 (青刈り茎葉) 2000 年	1	9.94	1	0 ^a 7 ^a 10 15 31 40	1.101 ^d 0.081 ^d 0.055 ^d 0.046 ^d <0.025 <0.025

注) ・いずれの試験においても、5.29 g/L フロアブル剤が使用された。
・全てのデータが検出限界未満の場合は、検出限界値の平均に<を付して記載した。
・農薬の使用時期が登録された使用方法から逸脱している場合は、PHI に^aを付した。
^b: フロラスラムの最大使用条件下の作物残留試験を複数のほ場で実施し、それぞれの試験から得られた残留値。残留値は、特に断りがない場合はイムノアッセイによる分析値。
^c: イムノアッセイでスクリーニングを行い、定量限界（穀粒：0.012 mg/kg、それ以外：0.05～0.073 mg/kg）以上であったため、ガスクロマトグラフ質量分析を行った。
^d: イムノアッセイでスクリーニングを行い、定量限界（穀粒：0.017 mg/kg、それ以外：0.057～0.087 mg/kg）以上であったため、ガスクロマトグラフ質量分析を行った。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 29 年 3 月 22 日付け厚生労働省発生食 0322 第 4 号）
3. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 29 年 3 月 28 日付け府食第 199 号）
4. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件（平成 30 年 2 月 5 日付け、平成 30 年厚生労働省告示第 23 号）
5. 食品健康影響評価について（令和 3 年 6 月 30 日付け厚生労働省発生食 0630 第 6 号）
6. 農薬抄録 フロラスラム「除草剤」（平成30年9月19日改訂）：ダウ・アグロサイエンス日本株式会社、一部公表
7. Tissue Distribution and Metabolism of ^{14}C -Labeled Florasulam in Fischer 344 Rats (GLP対応)：The Dow Chemical Company（米国）、1996年、未公表
8. DISTRIBUTION AND METABOLISM OF ^{14}C -LABELED FLORASULAM IN SELECTED TISSUES AT PLASMA C_{MAX} AND $C_{1/2\text{MAX}}$ AND IN BILE FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION IN FISCHER 344 RATS (GLP対応)：The Dow Chemical Company（米国）、1997年、未公表
9. Nature of the Residue of [^{14}C] Florasulam in Lactating Goats (GLP対応)：North American Environmental Chemistry Laboratory DowElanco and ABC Laboratories Inc.（米国）、1994年、未公表
10. Nature of the Residue of [^{14}C] Florasulam in Laying Hens (GLP対応)：North American Environmental Chemistry Laboratory DowElanco and ABC Laboratories Inc.（米国）、1994年、未公表
11. THE METABOLISM OF FLORASULAM IN WINTER WHEAT (GLP対応)：DowElanco Europe Letcombe Laboratory（英国）、1997年、未公表
12. THE AEROBIC DEGRADATION OF FLORASULAM IN SOIL (GLP対応)：DowElanco Europe Letcombe Laboratory（英国）、1997年、未公表
13. フロラスラムの土壌吸着試験：（株）日曹分析センター、1998年、未公表
14. THE DETERMINATION OF THE HYDROLYTIC STABILITY OF RADIOLABELLED FLORASULAM (GLP対応)：Inveresk Research（英国）、1996年、未公表
15. Aqueous Photolysis of Florasulam in Natural Sunlight (GLP 対応)：North American Environmental Chemistry Laboratory DowElanco（米国）、1996 年、未公表
16. Aqueous Photolysis of Florasulam in Natural Water Using a Xenon Lamp (GLP 対応)：Dow AgroSciences LLC（米国）、2005 年、未公表
17. DEGRADATION OF FLORASULAM IN A NATURAL LAKE WATER (GLP対

- 応) : DowElanco Europe Letcombe Laboratory (英国) 、1997年、未公表
18. Magnitude of Residue of FLORASULAM in spring Wheat, Barley, and Oat (GLP対応) : Dow AgroSciences LLC (米国) 、1998年、未公表
19. Magnitude of Residue of FLORASULAM in Wheat, Barley, Oat, and Rye (GLP対応) : Dow AgroSciences LLC (米国) 、2000年、未公表
20. 生体の機能に及ぼす影響に関する試験(GLP対応) : 財団法人残留農薬研究所、1997年、未公表
21. ACUTE ORAL TOXICITY STUDY IN FISCHER 344 RATS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1995年、未公表
22. Acute Oral Toxicity Study in CD-1 Mice(GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1997年、未公表
23. ACUTE DERMAL TOXICITY STUDY IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1995年、未公表
24. ACUTE AEROSOL INHALATION TOXICITY STUDY WITH FISCHER 344 RATS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1995年、未公表
25. ACUTE ORAL TOXICITY STUDY IN FISCHER 344 RATS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、2000年、未公表
26. ACUTE NEUROTOXICITY STUDY IN FISCHER 344 RATS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1997年、未公表
27. PRIMARY EYE IRRITATION STUDY IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1995年、未公表
28. PRIMARY DERMAL IRRITATION STUDY IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1995年、未公表
29. SKIN SENSITISATION IN THE GUINEA-PIG(GLP対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国) 、1996年、未公表
30. 13-WEEK DIETARY TOXICITY AND 4-WEEK RECOVERY STUDY IN F344 RATS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1996年、未公表
31. 13-WEEK DIETARY TOXICITY STUDY IN B6C3F1 MICE (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1996年、未公表
32. Amended Report for FLORASULAM: Thirteen-Week Dietary Toxicity Study in Beagles (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1995年、未公表
33. 28-DAY REPEATED DOSE DERMAL TOXICITY STUDY IN FISCHER 344 RATS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1997年、未公表
34. ONE YEAR DIETARY TOXICITY STUDY IN BEAGLE DOGS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1997年、未公表

- 35.TWO-YEAR CHRONIC TOXICITY/ONCOGENICITY STUDY IN FISCHER 344 RATS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国)、1997年、未公表
- 36.TWO YEAR ONCOGENICITY STUDY IN B6C3F1 MICE (GLP対応) : The Dow Chemical Company、1997年 (米国)、未公表
- 37.Chronic Neurotoxicity Study in Fischer 344 Rats (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国)、1996年、未公表
- 38.TWO-GENERATION DIETARY REPRODUCTION STUDY IN CD RATS(GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国)、1997年、未公表
- 39.ORAL GAVAGE TERATOLOGY STUDY IN CD RATS(GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国)、1997年、未公表
- 40.ORAL GAVAGE TERATOLOGY STUDY IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国)、1997年、未公表
- 41.フロラスラムの細菌を用いたDNA修復試験 (Rec-assay) (GLP対応) : 財団法人残留農薬研究所、1997年、未公表
- 42.MUTAGENICITY TEST ON FLORASULAM IN THE SALMONELLA /MAMMALIAN-MICROSOME REVERSE MUTATION ASSAY(AMES TEST) PREINCUBATION METHOD WITH A CONFIRMATORY ASSAY(GLP対応) : Corning Hazleton Inc. (米国)、1995年、未公表
- 43.EVALUATION OF FLORASULAM IN THE CHINESE HAMSTER OVARY CELL/HYPOXANTHINE-GUANINE-PHOSPHORIBOSYL TRANSFERASE (CHO/HGPRT) FORWARD MUTATION ASSAY (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国)、1995年、未公表
- 44.EVALUATION OF FLORASULAM IN AN IN VITRO CHROMOSOMAL ABERRATION ASSAY UTILIZING RAT LYMPHOCYTES(GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国)、1995年、未公表
- 45.EVALUATION OF FLORASULAM IN THE MOUSE BONE MARROW MICRONUCLEUS TEST(GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国)、1995年、未公表
- 46.EVALUATION OF FLORASULAM METABOLITE IN THE CHINESE HAMSTER OVARY CELL/HYPOXANTHINE-GUANINE-PHOSPHORIBO-SYL TRANSFERASE(CHO/HGPRT) FORWARD MUTATION ASSAY (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2000年、未公表
- 47.REVERSE MUTATION ASSAY "AMES TEST" USING *SALMONELLA TYPHIMURIUM* AND *ESCHERICHIA COLI*(GLP 対応) : Safeparm Laboratories Limited (英国)、2000年、未公表
- 48.EVALUATION OF FLORASULAM METABOLITE IN AN *IN VITRO* CHROMOSOMAL ABERRATION ASSAY UTILIZING RAT LYMPHOCYTES

- (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、2000年、未公表
- 49.EVALUATION OF FLORASULAM METABOLITE IN THE CHINESE HAMSTER OVARY CELL/HYPOXANTHINE-GUANINE-PHOSPHORIBOSYL TRANSFERASE(CHO/HGPRT) FORWARD MUTATION ASSAY (GLP対応) : The Dow Chemical Company(米国)、2008年、未公表
- 50.EVALUATION OF FLORASULAM METABOLITE IN AN *IN VITRO* CHROMOSOMAL ABERRATION ASSAY UTILIZING RAT LYMPHOCYTES (GLP対応) : The Dow Chemical Company(米国)、2008年、未公表
- 51.BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST OF METABOLITE OF FLORASULAM USING *SALMONELLA TYPHIMURIUM* (GLP 対応) : JAI RESEARCH FOUNDATION DEPARTMENT OF TOXICOLOGY(インド)、2011年、未公表
- 52.*IN VITRO* MAMMALIAN CELL GENE FORWARD MUTATION TEST AT THE HGPRT LOCUS OF THE CHINESE HAMSTER OVARY(CHO)-K1 CELL LINE USING FLORASULAM METABOLITE OF FLORASULAM(GLP 対応) : JAI RESEARCH FOUNDATION DEPARTMENT OF TOXICOLOGY(インド) 、2011 年、未公表
- 53.*IN VITRO* MAMMALIAN CHROMOSOME ABERRATION TEST OF METABOLITE OF FLORASULAM IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES (GLP 対応) : JAI RESEARCH FOUNDATION DEPARTMENT OF TOXICOLOGY(インド) 、2011 年、未公表
- 54.STUDY PROFILE TEMPLATE(SPT) FOR FLORASULAM: ASSESSMENT OF IMMUNOTOXIC POTENTIAL USING THE SHEEP RED BLOOD CELL ASSAY AFTER 28-DAY DIETARY EXPOSURE TO RATS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、2011年、未公表
- 55.フロラスラム インポートトレランス設定要請資料 : ダウ・アグロサイエンス日本株式会社、2021年、一部公表
- 56.EPA① : Florasulam:Human Health Risk Assessment for Proposed Use on Cereal Grains(Wheat, Oats, Barley, Rye, and Triticale). (2007)
- 57.EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance florasulam. EFSA Journal ; 13(1):3984 (2015)
- 58.ORAL GAVAGE TERATOLOGY PROBE STUDY IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS (GLP対応) : The Dow Chemical Company (米国) 、1996年、未公表
- 59.EPA② : Florasulam:Human Health Risk Assessment for Proposed New Use on Seedlings and Grasses Grown for Seed. (2021)
- 60.HC : Proposed Re-evaluation Decision. Florasulam and Its Association End-use Products (2021)

フロララムに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年11月4日～令和3年12月3日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
① ・承認農薬の成分数だけで 1,842 種、添加物 829 種、遺伝子組換え食品 380 種、飼料 100 種、抗生物質、ホルモン剤、ゲノム編集成分など、全部合わせれば驚くべき数字。 そのような状況にも関わらず、審査の段階では単品の成分で影響を確認するにとどまっている。複合効果を検証しろと意見を出しても「複数の化合物への暴露については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものはなく、検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えている。FAO/WHO では、JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) や JECFA において、複数の化合物への暴露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。」という「先送り」状態。 複合影響の検証方法が確立されるまで、新規の承認を停止、残留基準はゼロとするか、既存の基準値の安全係数を 1,842 (承認農薬の成分数) に設定して基準を見直すべき。	①について ・食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。 複数の化合物へのばく露については、現段階では、JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) や JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。
② 参照資料 60 のうち、8 割近い 47 資料が未公表となっており、（仮に委員会内でのチェックがあったにせよ、）公表されていない限り、その信頼性は不十分なものとなる。きちんと第三者によって検証	②について ・提出資料は、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日食品安全委員会決定）に基づき、原則として公開することとしています。公開することにより、個人の秘密、企業の知的財産等が

された資料のみに基づいて判断すべき。	開示され特定のものに不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある資料については、非公開としております。資料のうち、試験の概要を記載した農薬抄録については、「農薬の食品健康影響評価に関する事項の調査審議における留意点について」（令和2年5月20日農薬第一専門調査会決定）に基づき、専門調査会での審議終了後に、申請者の知的財産に係る内容がマスキングされた閲覧用資料を事務局内で公開しています。 ・評価に用いる資料に関しては、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針」（令和元年10月1日食品安全委員会決定）に基づき、評価に必要な資料を要請者がその責任において提出すること、資料の内容の信頼性を要請者が確保することを求めています。更に、信頼性確保に関しては、ガイドライン等で規定された試験方法によって実施された試験成績、適正に運営管理されていると認められる GLP（Good Laboratory Practice）に対応した試験施設等において実施された試験成績及び国際機関における評価書等の科学的に信頼できる資料を提出するよう求めています。 要請者である厚生労働省は、「国外で使用する農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針」（平成16年2月5日付け食安発第0205001号別添）において試験成績等の範囲、GLP 遵守等について定めています。 また、食品安全委員会においては、個別の試験結果について、上記のほか、試験条件、試験結果等データの科学的な信頼性を確認しながら評価を行っています。 農薬の登録及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。
---------------------------	---

※頂いたものをそのまま掲載しています。