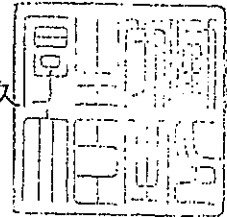




厚生労働省発食安1119第1号
平成26年11月19日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品 ガミスロマイシン
農薬 クロラントラニリプロール
農薬 ピラゾスルフロンエチル
農薬 フルアジナム
農薬 ホザロン
農薬及び動物用医薬品 ルフェヌロン

平成26年12月5日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成26年11月19日付け厚生労働省発食安1119第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくフルアジナムに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

フルアジナム

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値(いわゆる暫定基準)の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フルアジナム[Fluazinam (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

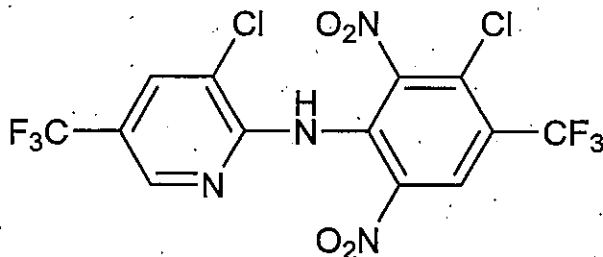
ピリジナミン系殺菌剤である。植物病原菌の呼吸系における酸化的リン酸化の脱共役作用により、殺菌効果を発揮すると考えられている。

(3) 化学名：

3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α, α, α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine (IUPAC)

3-chloro-*N*-[3-chloro-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{13}H_4Cl_2F_6N_4O_4$

分子量 465.09

水溶解度 0.131 mg/L (pH 5、25°C)

0.157 mg/L (pH 7、25°C)

3.384 mg/L (pH 9、25°C)

分配係数 $\log_{10}Pow = 4.03$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名、適用病害虫名、希釈倍数、使用時期、使用回数、使用方法、総使用回数となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

また、とうがらしに係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

①50%フルアジナム水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルアジナムを含む農薬の総使用回数
かんきつ	そうか病 灰色かび病 シカサダニ	1000~ 2000倍	200~700 L/10a	収穫30日前 まで	1回	散布	2回以内 (散布は1回 以内、土壌灌注 は1回以内)
	苗疫病、黒点病 シカサダニ	1000倍					
りんご	斑点落葉病 黒星病、輪紋病	1000~ 2000倍		収穫45日前 まで			
	すす点病 すす斑病 褐斑病	2000倍					
もも	灰星病 黒星病 糸ブシ腐敗病	2000倍		収穫7日前 まで			
なし	黒斑病、黒星病 輪紋病	1000~ 2000倍		収穫30日前 まで			
ぶどう	晩腐病、べと病 枝膨病 灰色かび病 黒とう病	2000倍		開花直前 ~落弁期 ただし、収穫 60日前まで			
	黒とう病	250倍		休眠期			
うめ	黒星病	2000倍		発芽期まで ただし、収穫 60日前まで			
キウイフルーツ	灰色かび病 果実軟腐病	1000~ 2000倍		収穫30日前 まで			
パイナップル	心腐病	1000倍	—	植付前	20分間 苗浸漬	1回	
小麦	紅色雪腐病 雪腐小粒菌核病 雪腐大粒菌核病	1000倍	60~150 L/10a	根雪前	2回以内	散布	3回以内 (は種前は1回 以内、は種後 は2回以内)
	雪腐小粒菌核病	250倍	25 L/10a				

①50%フルアジナム水和剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルアジナムを含む農薬の総使用回数	
ばれいしょ	疫病 菌核病	1000～ 2000倍	100～300 L/10a	収穫14日前 まで	4回以内	散布	6回以内 (種いも浸漬は 1回以内、 散布は 4回以内)	
	疫病	500倍 800倍	25 L/10a 40 L/10a					
	夏疫病	2000倍	100～300 L/10a					
	そうか病	100倍	—	植付前	1回	種いも 瞬間浸漬		
やまのいも	葉洗病	2000倍	100～300 L/10a	収穫7日前 まで	4回以内	散布	4回以内	
あずき	炭疽病 灰色かび病	1000～ 2000倍		収穫21日前 まで	3回以内		散布	3回以内
	菌核病 輪紋病	1000倍		収穫14日前 まで				
いんげんまめ	炭疽病 灰色かび病	1000～ 2000倍						
	菌核病	1000倍						
ごぼう	黒条病	1000倍	25 L/10a 100～300 L/10a	収穫7日前 まで	5回以内	6回以内 (苗根部浸漬は1 回以内、散布は5 回以内)		
たまねぎ	灰色腐敗病 べと病 灰色かび病	1000～ 2000倍						
	灰色かび病	500倍						
	白色疫病	1000倍		—	定植直前		1回	5分間 苗根部 浸漬
らっきょう	灰色かび病 白色疫病	2000倍 1000倍	100～300 L/10a	収穫14日前 まで	5回以内	散布	5回以内	
	アスパラガス (露地栽培)	茎枯病 斑点病		1000～ 2000倍				収穫終了後 ただし、秋期ま で
てんさい		根腐病		1000倍	収穫30日前 まで	4回以内	株元散布	5回以内 (は種前の土壌混 和及び苗床灌注は 合計 1回以内、 株元散布は 4回以内)
		黒根病		100倍	3 L/m ²	移植前	1回	苗床 土壌灌注
べにばないんげ ん	灰色かび病	1000倍	100～300 L/10a	収穫14日前 まで	3回以内	散布	3回以内	

①50%フルアジナム水和剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルアジナムを含む農薬の総使用回数
茶	炭疽病 輪斑病 網もち病 新梢枯死症 (輪斑病菌による) 灰色かび病	2000 倍	200~400 L/10a	摘採 14 日前 まで	1 回	散布	1 回
食用ゆり	葉枯病	1000~ 2000 倍	100~300 L/10a	収穫 14 日前 まで	6 回以内		球根 瞬間 浸漬
	鱗茎さび症	50~200 倍	—	植付前	1 回	4 回以内	
むかご	葉渋病	2000 倍	100~300 L/10a	収穫 7 日前 まで	4 回以内	散布	4 回以内
にんじん	黒葉枯病	1000 倍		収穫 14 日前 まで	3 回以内		4 回以内

作物名	適用病害虫名	使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルアジナムを含む農薬の総使用回数
		薬量	希釈水量				
ばれいしょ	粉状そうか病 塊茎褐色輪紋病	600 g/10a	100 L/10a	植付前	1 回	全面散布 土壌混和	6 回以内 (種いも浸漬は 1 回以内、植付 前の土壌混和は 1 回 以内、散布は 4 回以内)
小麦	縞萎縮病			は種前			3 回以内 (は種前は 1 回 以内、は種後 は 2 回以内)

②0.5%フルアジナム粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルアジナムを含む農薬の総使用回数
ぼれいしょ	そうか病 粉状そうか病	30~40 kg/10a	植付前	1回	全面 土壌混和	6回以内 (種いも浸漬は 1回以内、植付前の 土壌混和は1回以 内、散布は4回以 内)
キャベツ	根こぶ病	15~20 kg/10a	は種又は 定植前	2回以内 (苗床では1回 以内、本圃では 1回以内)	作条 土壌混和	2回以内 (苗床では1回 以内、本圃では 1回以内)
		30~40 kg/10a			全面 土壌混和	
苗立枯病 (リゾクトニア菌) 菌核病	40 kg/10a					
カリフラワー ブロッコリー なばな	15~20 kg/10a	作条 土壌混和				
なばな類 (なばな、みずかけな を除く) メキャベツ かぶ	根こぶ病	30~40 kg/10a	は種前	1回	全面 土壌混和	1回
こまつな みずな みぶな		30 kg/10a				
非結球あぶらな科 葉菜類 (ただし、ケール、 こまつな、みずな、 みぶな、のぎわな を除く)		30~40 kg/10a				

②0.5%フルアジナム粉剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルアジナムを含む農薬の総使用回数		
のぎわな	根こぶ病	30~40 kg/10a	は種又は 定植前	1回	全面 土壌混和	1回		
はくさい		20 kg/10a			作条 土壌混和			
	15~20 kg/10a	全面 土壌混和						
レタス 非結球レタス	根こぶ病 黄化病				30~40 kg/10a		すそ枯病 ビクバイン病	30 kg/10a
	みずかけな	根こぶ病			40 kg/10a			
ねぎ	白絹病 小菌核腐敗病	15 kg/10a	土寄せ時 ただし、 収穫21日 前まで	2回以内	株元散布	2回以内		
にら	白絹病	20 kg/10a	収穫30日 前まで	1回		1回		
てんさい	叢根病	育苗培土1 kg当たり 5~10g	は種前		土壌混和	5回以内 (は種前の土壌混 和及び苗床灌注 は 合計1回以内、 株元散布は 4回以内)		
らっかせい	白絹病	20 kg/10a	収穫45日 前まで		株元散布	1回		
だいこん	亀裂褐変症 (リゾクトニア菌 による)	30~40 kg/10a	は種前		全面 土壌混和			

③39. 5%フルアジナムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	フルアジナムを 含む農薬の 総使用回数	
かんきつ	そうか病 灰色かび病	2000～ 2500倍	200～700 L/10a	収穫30日 前まで	1回	散布	1回	
	黒点病 ミカンダニ ミカンビダニ チャノホリダニ	2000倍						
りんご	斑点落葉病 黒星病 すす点病 すす斑病 褐斑病	2000～ 2500倍	50～100 L/樹	収穫45日 前まで		2回以内 (散布は1回 以内、土壌灌 注は1回以内)	散布	
	輪紋病 モリア病	2000倍						
	白紋羽病 紫紋羽病	500倍 1000倍	100～200 L/樹					
なし	黒斑病 黒星病 輪紋病	2000～ 2500倍 2000倍	200～700 L/10a	収穫30日 前まで		1回	散布	
	白紋羽病	500倍	50～100 L/樹					
		1000倍	100～200 L/樹					
ネクタリン	白紋羽病	500倍	50～100 L/樹		1回	土壌灌注	1回	
		1000倍	100～200 L/樹					
もも	灰星病 ホモジ腐敗病	2000倍	200～700 L/10a	収穫7日 前まで	1回	散布	2回以内 (散布は1回 以内、土壌灌 注は1回以内)	
	白紋羽病	500倍	50～100 L/樹	収穫30日 前まで				土壌灌注
		1000倍	100～200 L/樹					

③39. 5%フルアジナムフロアブル (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用方法	フルアジナムを 含む農薬の 総使用回数
うめ	黒星病 灰色かび病	2000倍	200~700 L/10a	発芽期まで ただし、収穫 60日前まで	1回	散布	2回以内 (散布は1回以内、 土壌灌注は1回以 内)
	白紋羽病	500倍	50~100 L/樹	収穫後から開 花前まで ただし、収穫 60日前まで		土壌灌注	
ぶどう	晩腐病 黒とう病 べと病 灰色かび病 枝膨病	2000倍	200~700 L/10a	開花直前~落 弁期 ただし、収穫 60日前まで		散布	2回以内 (散布は1回以内、 土壌灌注は1回以 内)
	白紋羽病	500倍	50~100 L/樹	収穫21日前ま で		土壌灌注	
		1000倍	100~200 L/樹				
びわ	灰斑病	2000倍	200~700 L/10a	収穫7日前 まで		散布	
	白紋羽病	500倍	50~100 L/樹	収穫後から開 花前まで		土壌灌注	
		1000倍	100~200 L/樹				
キイチブツ	灰色かび病 果実軟腐病 落葉病、炭疽病 灰色かび病	500倍	100L/樹	収穫7日前ま で		散布	
かき		2000倍	200~700 L/10a	収穫45日前ま で			
おうとう いちじく	白紋羽病	500倍	50~100 L/樹	収穫30日前ま で	土壌灌注	1回	
ブルーベリー				収穫21日前ま で			
ばれいしょ	疫病	500倍	25 L/10a	収穫7日前ま で	4回以内	散布	6回以内 (種いも浸漬は 1回以内、 植付前の土壌混和 は1回以内、 散布は4回以内)
		1000~ 2000倍	100~300 L/10a				
	夏疫病	2000倍					
	そうか病	100倍	—	植付前	1回	種いも 瞬間浸漬	
たまねぎ	灰色腐敗病 べと病 灰色かび病	1000~ 2000倍	100~300 L/10a	収穫3日前ま で	5回以内	散布	6回以内 (苗根部浸漬は 1回以内、 散布は5回以内)
	灰色かび病	500倍	25 L/10a				
やまのいも	葉疫病	2000倍	100~300 L/10a	収穫7日前ま で	4回以内		4回以内

③39. 5%フルアジナムフロアブル (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	フルアジナムを 含む農薬の 総使用回数
てんさい	根腐病	1000～ 2000倍	100～300 L/10a	収穫30日 前まで	4回以内	株元散布	5回以内 (は種前の土壌 混和及び苗床 灌注は合計 1回以内、 株元散布は 4回以内)
	黒根病	1000倍					
いちご	炭疽病	1000倍	3 L/m ²	移植前	1回	苗床土壌灌注	1回
			50 mL/株	育苗期		灌注	
小麦	紅色雪腐病 雪腐大粒菌核病	1000～ 2000倍	60～150 L/10a	根雪前	2回以内	散布	3回以内 (は種前は 1回以内、は種 後は2回以内)
	雪腐小粒菌核病		250倍				
	炭疽病、輪斑病 新梢枯死症 (輪斑病菌による) もち病、網もち病 灰色かび病 褐色円星病 チャノコリダニ	2000倍	200～400 L/10a				
あずき	炭疽病	1000～ 2000倍	100～300 L/10a	収穫21日 前まで	3回以内	散布	3回以内
	菌核病	1000倍					
	灰色かび病	1000～ 2000倍					
いんげんまめ	炭疽病 灰色かび病	1000～ 2000倍	100～300 L/10a	収穫7日 前 まで			
	菌核病	1000倍					
アスパラガス (露地栽培)	茎枯病 斑点病	2000倍		収穫 終了後 ただし 秋期まで	5回以内		5回以内

③39. 5%フルアジナムフロアブル (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	7L/10aを含む農薬の総使用回数	
		薬量	希釈水量					
はくさい	尻腐病	500 mL/10a	100~200 L/10a	定植前(畝立後)	1回	全面土壌表面散布	2回以内 (全面土壌表面散布は1回以内、全面散布土壌混和は1回以内)	
	定植前							
キャベツ	根こぶ病			は種又は定植前	2回以内 (苗床では1回以内、本圃では1回以内)	全面散布土壌混和	1回	2回以内 (苗床では1回以内、本圃では1回以内)
かぶ				播種前				
ブロッコリー				定植前				
カリフラワー								
レタス 非結球レタス	ビッグベイン病 すそ枯病	600 mL/10a	植付前	1回	6回以内 (種いも浸漬は1回以内、植付前の土壌混和は1回以内、散布は4回以内)			
ぼれいしょ	粉状そうか病							

(2) 海外での使用方法

①50%フルアジナムフロアブル (韓国)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
唐辛子 (パプリカ)	疫病	2000倍	収穫5日前まで	4回以内	散布
	炭疽病		収穫5日前まで		
	灰色かび病		収穫5日前まで		

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

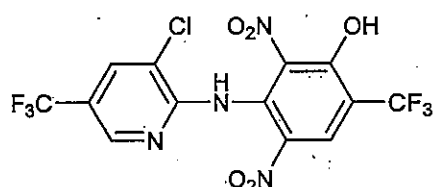
① 分析対象の化合物

・フルアジナム

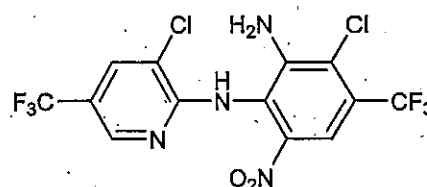
・5-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)- α, α, α -トリフルオロ-4,6-ジニトロ-*o*-クレゾール(以下、代謝物Bという)

・2-クロロ-6-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)- α, α, α -トリフルオロ-5-ニトロ-*m*-トルイジン(以下、代謝物Cという)

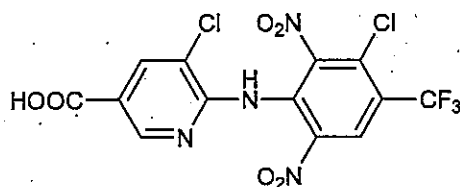
・5-クロロ-6-(3-クロロ- α, α, α -トリフルオロ-2,6-ジニトロ-*p*-トルイジノ)-ニコチン酸(以下、代謝物Fという)



代謝物B



代謝物C



代謝物F

② 分析法の概要

フルアジナム、代謝物B、代謝物C及び代謝物F

フルアジナム及び代謝物Cは、試料からメタノール・酢酸(50:1)混液で抽出し、0.2 mol/L塩酸を加え、*n*-ヘキサンに転溶する。フルアジナムを0.2 mol/L水酸化ナトリウム溶液で抽出し、塩酸を加えpH1以下として*n*-ヘキサンに転溶する。代謝物Cは、ヘキサン層を0.2 mol/L水酸化ナトリウム溶液、0.2 mol/L塩酸及び水で洗浄する。それぞれフロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ(ECD)で定量する。

代謝物B及び代謝物Fは、試料からメタノール・酢酸(50:1)混液で抽出し、0.2 mol/L塩酸を加え、クロロホルムに転溶する。2%水酸化ナトリウム溶液で抽出した後、塩酸を加えpH1以下としてクロロホルムに転溶し、ジアジメタンでメチル化する。メチル化物を*n*-ヘキサンに転溶し、代謝物Fはアセトニトリル/ヘキサン分配した後、ガスクロマトグラフ(ECD)で定量する。

フルアジナム

試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。フロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

フルアジナム、代謝物B及び代謝物C

試料からリン酸酸性下メタノールで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。シリカゲルカラムでフルアジナムと代謝物B及び代謝物Cに分画、精製した後、フルアジナムはガスクロマトグラフ (ECD)、代謝物B及び代謝物Cは液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で、又はフロリジルカラムでフルアジナム及び代謝物Cと代謝物Bの画分に分け、さらに、フルアジナム及び代謝物Cはシリカゲルカラムで分画、精製した後ガスクロマトグラフ (ECD) で、代謝物BはNH₂カラムで精製した後LC-MSで、定量する。

定量限界	フルアジナム	: 0.002~0.03 ppm
	代謝物B	: 0.005~0.05 ppm
	代謝物C	: 0.01~0.05 ppm
	代謝物F	: 0.01~0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-2を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルアジナムに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 1mg/kg 体重/day

(動物種)	イヌ
(投与方法)	カプセル経口
(試験の種類)	慢性毒性試験
(期間)	1年間

安全係数 : 100

ADI : 0.01 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められた。発生機序として、ラットの甲状腺腫瘍については、本剤が肝臓のミクロソームUDPGT活性を上昇させ、結果としてT₄レベルが低くなってTSHレベルが上昇し、甲状腺の細胞増殖促進及び扁平上皮細胞肥大を引き起こした結果と考えられた。マウスの肝細胞腫瘍については、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用と細胞増殖促進作用に関連して増加したものと考えられた。これらの発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてばれいしょ、りんご等に、カナダにおいてばれいしょ、にんじん等に、EUにおいてぶどう、りんご等に、オーストラリアにおいてばれいしょ、ぶどう等に、ニュージーランドにおいてぶどう、りんご等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルアジナムとする。

一部の作物残留試験においてフルアジナム及び代謝物B、代謝物C、代謝物Fの分析が行われているが、代謝物B、代謝物C、代謝物Fはフルアジナムと比較して十分に低い残留量であることから、規制対象として代謝物B、代謝物C、代謝物Fを含めないこととした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてフルアジナム(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

作物残留試験成績等がある食品については推定される平均的な量まで、それ以外の食品については基準値案の上限の量までフルアジナムが残留していると仮定し、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{※1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	EDI/ADI (%) ^{※2)}
国民平均	20.6
幼小児(1~6歳)	51.6
妊婦	20.8
高齢者(65歳以上)	23.6

注1) 平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特集計業務報告書より

注2) 作物残留成績等がある食品についてはEDI試算、それ以外の食品についてはTMDI試算を行った。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

フルアジナム作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量(ppm) ^(注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルアジナム本体/代謝物B/代謝物C/代謝物F】	
小麦 (種子)	2	50%水和剤	1000倍 散布 100L/10a	2	58日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/-	
					64日	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
小麦 (玄麦)	2	50%SC剤	167倍 は種前土壌混和 +250倍 散布 25L/10a	1+2	251, 258, 265日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (3回, 251日) (#)	
					208, 215, 222日	圃場B: <0.01/<0.02/-/- (3回, 208日) (#)	
いんげんまめ (乾燥子実)	2	50%水和剤	1000倍 散布 100L/10a	3	14, 21日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/<0.01	
いんげんまめ (乾燥子実)	2	50%SC剤	1000倍 散布 200, 180L/樹	3	7, 14, 21日	圃場A: <0.01/-/-/- 圃場B: 0.01/-/-/-	
さやいんげん (さや)	2	50%水和剤	1000倍 散布 100L/10a	3	14, 21日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/<0.01	
らっかせい (乾燥子実)	1	0.5%粉剤	株元散布 20kg/10a	1	41, 63, 75日	圃場A: <0.01/-/-/-	
					45, 61, 75日	圃場B: <0.01/-/-/-	
あずき (乾燥子実)	2	50%水和剤	1000倍 散布 100L/10a	3	14, 21日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: 0.02/<0.01/<0.01/-	
					14, 21, 28日	圃場A: 0.02/<0.02/-/- (3回, 28日)	
あずき (乾燥子実)	2	50%SC剤	1000倍 散布 200, 198L/10a	3	14, 21, 27日	圃場B: <0.01/<0.02/-/- (3回, 21日)	
					14, 21, 27日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
ばれいしよ (塊茎)	2	50%水和剤	1000倍 散布 300L/10a	4	14, 21日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
ばれいしよ (塊茎)	2	50%水和剤	50倍 種芋吹付け	1	84日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (#)	
			50倍 種芋瞬間浸漬		92日	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (#)	
ばれいしよ (塊茎)	2	50%水和剤	333倍 全面土壌混和 200L/10a	1	84日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (#)	
					92日	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (#)	
ばれいしよ (塊茎)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	86日	圃場A: <0.01/-/-/-	
					126日	圃場B: <0.01/-/-/-	
ばれいしよ (塊茎)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	78, 97日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
					78, 97日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (#) 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (#)	
ばれいしよ (塊茎)	2	50%水和剤	100倍種芋浸漬 +植付前全面散布後 土壌混和 +250倍 散布	1+1+4	14, 21, 28日	圃場A: <0.01/<0.02/<0.02/- 圃場B: <0.01/<0.02/<0.02/-	
					14, 21, 28日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (6回, 7日) (#) 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (6回, 7日) (#)	
ばれいしよ (塊茎)	2	50%SC剤	100倍種芋浸漬 +167倍 土壌混和 +250倍 散布	1+1+4	7, 14, 21日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (6回, 7日) (#) 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (6回, 7日) (#)	
					7, 14, 21日	圃場A: 0.02(6回, 21日)/<0.02/-/- 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (6回, 7日)	
やまのいも (塊根)	1	50%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	4	14日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
					7, 14, 21日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (4回, 7日) 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (4回, 7日)	
やまのいも (塊茎)	2	50%SC剤	2000倍 散布 200L/10a	4	7, 14, 21日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (4回, 7日) 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (4回, 7日)	
					7, 14, 21日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
てんさい (根部)	2	0.5%粉剤	育苗床土壌混和 10g/床1kg	1	185日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
					192日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
てんさい (葉部)	2	0.5%粉剤	育苗床土壌混和 10g/床1kg	1	185日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
					192日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
てんさい (根部)	2	0.5%粉剤 +50%水和剤	育苗床土壌混和(粉剤) +1000倍 株元散布(水和剤)	1+4	30日	圃場A: 0.05/-/-/- 圃場B: 0.12/-/-/-	
					30日	圃場A: 0.15(4回, 28日)/-/-/- 圃場B: 0.14(4回, 28日)/-/-/-	
てんさい (根部)	2	50%水和剤	1000倍 株元散布 200L/10a	4	7, 14, 28, 42日	圃場A: 0.15(4回, 28日)/-/-/- 圃場B: 0.14(4回, 28日)/-/-/-	
					7, 14, 28, 42日	圃場A: 0.06/<0.01/<0.01/- 圃場B: 0.10/<0.01/<0.01/-	
てんさい (根部)	2	50%水和剤	100倍 苗床灌注 +1000倍 株元散布	1+4	21, 30, 45日	圃場A: 0.12/<0.02/-/- (5回, 28日) 圃場B: 0.09(5回, 28日)/<0.02/-/-	
					21, 28, 35日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (1回, 53日) 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (1回, 54日)	
てんさい (根部)	2	50%SC剤	100倍 苗床灌注 +1000倍 株元散布	1+4	21, 28, 35日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (1回, 53日) 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (1回, 54日)	
					21, 28, 35日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (1回, 53日) 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (1回, 54日)	
だいこん (根部)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	53, 60, 67日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (1回, 53日) 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (1回, 54日)	
					54, 61, 68日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (1回, 53日) 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (1回, 54日)	
だいこん (葉部)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	53, 60, 67日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (1回, 53日) 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (1回, 54日)	
					54, 61, 68日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- (1回, 53日) 圃場B: <0.01/<0.02/-/- (1回, 54日)	
だいこん (つまみ菜)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	7日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- 圃場B: 0.02/<0.02/-/-	
					8日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- 圃場B: 0.02/<0.02/-/-	
だいこん (間引き菜)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	14日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- 圃場B: 0.02/<0.02/-/-	
					14日	圃場A: <0.01/<0.02/-/- 圃場B: 0.02/<0.02/-/-	
かぶ (根部)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	46日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
					75日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
かぶ (葉部)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	46日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
					75日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
はくさい (葉部)	2	50%SC剤	200倍全面散布後土壌混和 100L/10a	1	48日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
					71日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
はくさい (葉部)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	84日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
					95日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
キャベツ (葉球)	2	50%SC剤	300倍全面散布後土壌混和 150L/10a	1	69日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
			200倍全面散布後土壌混和 100L/10a		85日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) (E1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルアジナム本体/代謝物B/代謝物C/代謝物F】
キャベツ (葉球)	2	50%SC剤	400倍全面散布後土壌混和 200L/10a	2	60, 67, 74日	圃場A : <0.01/<0.02/<0.02/- (2回, 60日)
					62, 69, 76日	圃場B : <0.01/<0.02/<0.02/- (2回, 62日)
キャベツ (葉球)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	48日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
					64日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
こまつな (莖葉)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	42, 49, 56日	圃場A : <0.01/<0.02/<0.02/- (1回, 42日)
					36, 43, 50日	圃場B : <0.01/<0.02/<0.02/- (1回, 36日)
メキャベツ (葉球)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	93日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
					147日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
みずな (莖葉)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	60, 67, 74日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/- (#)
					42, 49, 56日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/- (#)
チンゲンサイ (莖葉)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	26日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
					44日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
カリフラワー (花蕾)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	43日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
					48日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
カリフラワー (花蕾)	2	50%SC剤	200倍 定植時土壌混和 100L/10a	1	58, 65, 72日	圃場A : <0.01/<0.02/-/- (1回, 58日)
					103, 110, 117日	圃場B : <0.01/<0.02/-/- (1回, 103日)
ブロッコリー (花蕾)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	41日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
					65日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
ブロッコリー (花蕾)	2	50%SC剤	200倍 定植時土壌混和 100L/10a	1	71, 78, 85日	圃場A : 0.02/<0.02/-/- (1回, 78日)
						圃場B : <0.01/<0.02/-/- (1回, 71日)
なばな (莖葉)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	60日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
					75日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
のぎわな (莖葉)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	63日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
					97日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
たかな (莖葉)	1	0.5%粉剤	全面土壌混和 30kg/10a	1	67, 74日	圃場A : <0.01/-/-/- (1回, 67日)
						圃場B : <0.01/-/-/- (1回, 67日)
たかな (莖葉)	1	0.5%粉剤	全面土壌混和 30kg/10a	1	67, 74日	圃場A : <0.01/-/-/- (1回, 67日)
			全面土壌混和 40kg/10a			圃場B : <0.01/-/-/- (1回, 67日)
ひろしまな (莖葉)	1	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	33, 40, 48日	圃場A : <0.01/<0.02/<0.02/- (1回, 33日)
山形みどりな (莖葉)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	21, 35, 49日	圃場A : <0.01/<0.02/<0.02/- (1回, 21日)
						圃場B : <0.01/<0.02/<0.02/- (1回, 21日)
オータムボエム (莖葉)	2	0.5%粉剤	全面散布後土壌混和 40kg/10a	1	46, 53, 60日	圃場A : <0.01/-/-/- (1回, 46日)
					39, 46, 53日	圃場B : <0.01/-/-/- (1回, 39日)
ごぼう (根)	2	50%水和剤	1000倍 莖葉散布 300L/10a	2	7, 14, 21日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
レタス (莖葉)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 30kg/10a	1	42日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
					49日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
レタス (莖葉)	2	50%SC剤	200倍 土壌混和 100L/10a	1	50, 57, 64日	圃場A : <0.01/<0.02/<0.01/- (1回, 50日)
					59, 66, 73日	圃場B : <0.01/<0.02/<0.01/- (1回, 59日)
リーフレタス (莖葉)	2	50%SC剤	200倍全面散布後土壌混和 100L/10a	1	29, 36, 43日	圃場A : <0.01/-/-/- (1回, 29日)
					33, 40, 47日	圃場B : <0.01/-/-/- (1回, 33日)
サラダ菜 (莖葉)	2	50%SC剤	200倍全面散布後土壌混和 100L/10a	1	29, 36, 43日	圃場A : <0.01/-/-/- (1回, 29日)
					33, 40, 47日	圃場B : <0.01/-/-/- (1回, 33日)
たまねぎ (鱗茎)	2	50%水和剤	1000倍 散布 200L/10a	5	7, 14日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
たまねぎ (鱗茎)	2	50%水和剤	50倍 5分間鱗茎根部浸漬	1	119日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
					236日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
たまねぎ (鱗茎)	2	50%水和剤	50倍定植前苗根部浸漬 +250倍 散布	1+5	3, 7, 14日	圃場A : <0.01/<0.02/-/-
					3, 7, 14日	圃場B : <0.01/<0.02/-/-
たまねぎ (鱗茎)	2	50%SC剤	50倍定植前苗根部浸漬 +250倍 散布	1+5	3, 7, 14日	圃場A : <0.01/<0.02/-/- (6回, 3日) (#)
						圃場B : <0.01/<0.02/-/- (6回, 3日) (#)
たまねぎ (鱗茎)	2	50%SC剤	50倍定植前苗根部浸漬 +1000倍 散布	1+5	3, 7, 14日	圃場A : <0.01/<0.02/-/- (6回, 3日) (#)
						圃場B : 0.01/<0.02/-/- (6回, 3日) (#)
ねぎ (根深)	2	0.5%粉剤	株元散布 15kg/10a	2	21日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
ねぎ (葉茎)	2	0.5%粉剤	株元散布 15kg/10a	2	21日	圃場A : 0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B : 0.01/<0.01/<0.01/-
にら (莖葉)	2	0.5%粉剤	株元散布 20kg/10a	1	30日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
アスパラガス (若茎)	2	50%水和剤	1000倍 散布 400L/10a	5	247日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/- (#)
					293日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/- (#)
らっきょう (鱗茎)	2	50%水和剤	1000倍 散布 200L/10a	5	7, 14日	圃場A : 0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B : 0.04/<0.01/<0.01/-
らっきょう (鱗茎)	4	50%水和剤	1000倍 散布 200L/10a	5	14日	圃場A : 0.01/-/-/-
						圃場B : <0.01/-/-/-
						圃場C : 0.01/-/-/-
						圃場D : 0.01/-/-/-
食用ゆり (鱗茎)	2	50%水和剤	1000倍 散布 200L/10a	5	14, 21, 28日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/-
						圃場B : 0.02/<0.01/<0.01/-
食用ゆり (根)	2	50%水和剤	50倍瞬間浸漬 +1000倍散布 100倍瞬間浸漬 +1000倍散布	1+6	14, 27, 41日	圃場A : 0.76
					14, 28, 42日	圃場B : 0.34
					14, 27, 41日	圃場A : 0.44
					14, 28, 42日	圃場B : 0.52

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量(ppm) (注1) 【フルアジナム本体/代謝物B/代謝物C/代謝物F】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
にんじん (根部)	2	50%水和剤	166.7倍 全面散布後土壌混和	1	98日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (#)
		50%水和剤	166.7倍 全面散布後土壌混和 +1000倍 散布	1+3	112日	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (#)
みずかけな (茎葉)	2	0.5%粉剤	全面土壌混和 40kg/10a	1	14, 21, 28日	圃場A: 0.1/<0.01/<0.01/- (#)
むかご (球芽)	2	50%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	4	147日	圃場B: 0.06(4回, 21日)/<0.01/<0.01/- (#)
温州みかん (果肉)	2	50%水和剤	1000倍 散布 400L/10a	1	152日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/-
温州みかん (果皮)	2	50%水和剤	2000倍 散布 300L/10a	4	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-	
温州みかん (果肉)	2	50%水和剤	1000倍 散布 400L/10a	2	7, 14, 21日	圃場A: 0.40/-/- (4回, 7日) (#)
温州みかん (果皮)	2	50%水和剤	1000倍 散布 400L/10a	2	圃場B: 2.18/-/- (4回, 7日) (#)	
温州みかん (果肉)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	2	30, 60日	圃場A: 0.05/<0.01/<0.01/- (2回, 30日) (#)
温州みかん (果皮)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	2	圃場B: 0.09/<0.01/<0.01/- (2回, 30日) (#)	
温州みかん (果肉)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	2	圃場A: 3.28/<0.01/0.02/- (2回, 30日) (#)	
温州みかん (果皮)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	2	圃場B: 3.12/0.02/0.03/- (2回, 30日) (#)	
夏みかん (全体)	2	50%水和剤	1000倍 散布 500L/10a	2	30日	圃場A: 0.11/<0.01/<0.01/- (#)
夏みかん (果肉)	1	50%水和剤	1000倍 散布 500L/10a	2	圃場B: 0.08/<0.01/<0.01/- (#)	
夏みかん (果皮)	1	50%水和剤	2000倍 散布 400L/10a	2	31日	圃場A: 0.02/-/- (4回, 7日) (#)
夏みかん (全体)	1	50%SC剤	2000倍 散布 600L/10a	2	30日	圃場B: 0.02/-/- (4回, 7日) (#)
夏みかん (果肉)	1	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	2	30日	圃場A: 4.37/-/- (4回, 7日) (#)
夏みかん (果皮)	1	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	2	30日	圃場B: 1.52/-/- (4回, 7日) (#)
夏みかん (全体)	1	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	2	30, 60日	圃場A: 0.96/-/- (2回, 30日) (#)
夏みかん (果肉)	1	50%水和剤	1000倍 散布 400L/10a	2	圃場B: 0.29/-/- (2回, 30日) (#)	
夏みかん (果皮)	1	50%水和剤	1000倍 散布 500L/10a	2	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (2回, 30日) (#)	
夏みかん (全体)	1	50%水和剤	1000倍 散布 500L/10a	2	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (2回, 30日) (#)	
夏みかん (果肉)	1	50%水和剤	1000倍 散布 500L/10a	2	圃場A: 3.02(2回, 30日) (#)/<0.02/0.06(2回, 60日)/-	
夏みかん (果皮)	1	50%水和剤	1000倍 散布 400L/10a	2	圃場B: 0.97/<0.02/<0.02/- (#)	
夏みかん (全体)	1	50%SC剤	2000倍 散布 600L/10a	2	圃場A: 1.34/-/- (4回, 7日) (#)	
夏みかん (果肉)	1	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	2	圃場B: 1.71/-/- (4回, 7日) (#)	
夏みかん (果皮)	1	50%SC剤	2000倍 散布 600L/10a	2	圃場A: 0.25/<0.01/<0.01/- (#)	
夏みかん (全体)	1	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	2	圃場B: 0.14/<0.01/0.01/- (#)	
夏みかん (果肉)	1	50%SC剤	2000倍 散布 600L/10a	2	圃場A: 4.59/0.01/0.06/- (#)	
夏みかん (果皮)	1	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	2	圃場B: 6.73/0.02/0.06/- (#)	
夏みかん (全体)	1	50%SC剤	2000倍 散布 300L/10a	1	圃場A: 0.20/<0.02/-/- (1回, 30日)	
きんかん (果実全体)	1	50%SC剤	2000倍 散布 600L/10a	1	14, 21, 28日	圃場A: 0.23/<0.02/-/- (1回, 28日)
シークワサー (果実全体)	1	50%水和剤	1000倍 散布 500L/10a	5	圃場A: 0.15/<0.01/<0.01/<0.01 (5回, 45日) (#)	
りんご (果実)	1	50%水和剤	1000倍 散布 500L/10a	5	21, 30, 45日	圃場A: 0.26/<0.01/<0.01/- (5回, 43日) (#)
りんご (果実)	4	50%水和剤	1000倍 散布 500L/10a	5	21, 30, 45日	圃場A: 0.25(5回, 45日)/<0.01/<0.01/- (#)
りんご (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 500L/10a	5	圃場B: 0.03/<0.01/<0.01/- (5回, 45日) (#)	
りんご (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 500L/10a	5	圃場C: 0.04/<0.01/<0.01/- (5回, 45日) (#)	
りんご (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 500L/10a	5	圃場D: 0.04/<0.01/<0.01/- (5回, 45日) (#)	
りんご (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 500L/10a	5	圃場A: 0.03/<0.01/<0.01/- (5回, 45日) (#)	
りんご (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 500L/10a	5	圃場B: 0.07/<0.01/<0.01/- (5回, 45日) (#)	
りんご (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 500L/10a	5	圃場A: 0.04/-/- (4回, 7日) (#)	
りんご (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 500L/10a	5	圃場B: 0.02/-/- (4回, 7日) (#)	
りんご (果実)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 100L/樹	1	圃場A: 0.26/-/- (5回, 45日) (#)	
りんご (果実)	1	50%SC剤	500倍 土壌灌注 100L/樹	1	圃場B: 0.20/-/- (5回, 45日) (#)	
りんご (果実)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 +2000倍 散布	1+1	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (1回, 45日)	
日本なし (果実)	2	50%水和剤	1000倍 散布 400L/10a	5	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (1回, 45日)	
日本なし (果実)	5	50%水和剤	1000倍 散布 400L/10a	5	圃場A: 0.11/<0.01/0.03(5回, 21日)/- (5回, 30日) (#)	
日本なし (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	5	圃場B: 0.10/<0.01/0.03/- (5回, 30日) (#)	
日本なし (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 600L/10a	3	圃場C: 0.13/<0.01/0.02/- (5回, 30日) (#)	
日本なし (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	5	圃場D: 0.04/<0.01/0.01/- (5回, 30日) (#)	
日本なし (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 600L/10a	3	圃場E: 0.24/<0.01/0.02/- (5回, 29日) (#)	
日本なし (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	5	圃場A: 0.04/<0.01/<0.01/- (4回, 7日) (#)	
日本なし (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 600L/10a	3	圃場B: 0.10/<0.01/<0.01/- (4回, 7日) (#)	
日本なし (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	5	圃場A: 0.12/<0.01/0.01/- (3回, 30日) (#)	
日本なし (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 600L/10a	3	圃場B: 0.30/<0.01/0.03/- (3回, 30日) (#)	

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) (注)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルアジナム本体/代謝物B/代謝物C/代謝物F】	
日本なし (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	5	30日	圃場A: 0.08/-/- (3回, 30日) (H)	圃場B: 0.14/-/- (3回, 30日) (H)
日本なし (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	5	29日	圃場A: 0.03/-/- (H)	圃場B: 0.14/-/- (H)
日本なし (果実)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 100L/10a	1	30, 45日	圃場A: <0.01/-/- (1回, 30日)	圃場B: <0.01/-/- (1回, 30日)
日本なし (果実)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 +2000倍 散布	1+1	30, 37, 44日	圃場A: 0.03/<0.02/<0.02/- (2回, 30日)	圃場B: 0.02/<0.02/<0.02/- (2回, 30日)
びわ (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	3	7, 14日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (3回, 7日) (H)	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (3回, 7日) (H)
びわ (果実)	1	50%SC剤	500倍 土壌灌注 100L/樹	1	30, 45日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (1回, 30日)	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (1回, 30日)
もも (果肉)	2	50%水和剤	1000倍 散布 400L/10a	4	7, 14, 21日	圃場A: 0.02/<0.01/<0.01/<0.01 (4回, 7日) (H)	圃場B: 0.04/<0.01/<0.01/<0.01 (4回, 7日) (H)
もも (果肉)	2	50%水和剤	1000倍 散布 400L/10a	4	7, 14, 21日	圃場A: 21.0 (4回, 14日) / <0.01/0.03/<0.01 (4回, 7日) (H)	圃場B: 44.4/0.03/0.08/<0.01 (4回, 14日) (H)
もも (果皮)	2	50%水和剤	1000倍 散布 400L/10a	4	7, 14, 21日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (H)	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (H)
もも (果皮)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	4	7日	圃場A: 0.08/<0.01/<0.01/- (H)	圃場B: 7.38/<0.01/0.08/- (H)
もも (果皮)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	4	7日	圃場A: <0.01/-/- (H)	圃場B: 0.01/-/- (H)
もも (果皮)	2	50%SC剤	2000倍 散布 400L/10a	4	7日	圃場A: 0.03/-/- (H)	圃場B: 4.12/-/- (H)
もも (果肉)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 +2000倍 散布	1+1	7, 12, 17日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (2回, 7日)	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (2回, 6日)
もも (果皮)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 +2000倍 散布	1+1	7, 12, 17日	圃場A: 2.92/<0.05/<0.05/- (2回, 7日)	圃場B: 1.84/<0.05/<0.05/- (2回, 6日)
ネグタリン (果実)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 100L/樹	1	14, 21, 28日	圃場A: <0.01/-/- (1回, 28日)	圃場B: <0.01/-/- (1回, 28日)
すもも (果実)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 100L/樹	1	30, 37, 44日	圃場A: <0.01/-/- (1回, 30日)	圃場B: 0.01/-/- (1回, 30日)
うめ (果実)	2	50%水和剤	2000倍 散布 500L/10a	1	45, 60日	圃場A: 0.01/<0.01/<0.01/-	圃場B: 0.03/<0.01/<0.01/-
うめ (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 500L/10a	1	45, 60日	圃場A: <0.01/-/<0.01/- (1回, 60日)	圃場B: 0.02/-/<0.01/- (1回, 60日)
うめ (果実)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 100L/樹	1	59, 89日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (1回, 59日)	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (1回, 60日)
うめ (果実)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 +2000倍 茎葉散布	1+1	53, 60, 67日	圃場A: <0.01/-/<0.02/- (2回, 60日)	圃場B: 0.02/-/<0.02/- (2回, 60日)
おうとう (果実)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 100L/樹	1	30, 45日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (1回, 30日)	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (1回, 30日)
いちご (果実)	2	50%SC剤	1000倍 定植前灌注 50mL/株	1	143, 150, 157日	圃場A: <0.01/<0.02/- (1回, 143日)	圃場B: <0.01/<0.02/- (1回, 70日)
ブルーベリー (果実)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 100L/樹	1	21, 30, 45日	圃場A: <0.02/-/- (1回, 21日)	圃場B: <0.02/-/- (1回, 21日)
ぶどう・小粒 (果実)	2	50%水和剤	2000倍 散布 200L/10a	3	30, 45, 60日	圃場A: 0.02/<0.01/<0.01/<0.01 (3回, 60日) (H)	圃場B: 0.04/<0.01/<0.01/<0.01 (3回, 60日) (H)
ぶどう・小粒 (果実)	2	50%水和剤	100倍 休眠期樹幹散布 200L/10a	1	125日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (H)	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (H)
ぶどう・小粒 (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 200L/10a	3	59日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/- (H)	圃場B: 0.04/<0.01/<0.01/- (H)
ぶどう・小粒 (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 150L/10a	3	60日	圃場A: 0.02/-/- (H)	圃場B: 0.01/-/- (H)
ぶどう・大粒 (果実)	2	50%SC剤	1000倍 散布 200L/10a	3	60日	圃場A: 0.12/<0.01/<0.01/- (H)	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/- (H)
ぶどう小粒・大粒 (果実)	2	50%SC剤	500倍 土壌灌注 150L/樹	1	143日	圃場A: <0.01/-/<0.01/-	圃場B: <0.01/-/<0.01/-
ぶどう小粒 (果実)	1	50%SC剤	2000倍 散布 +500倍 土壌灌注	1+1	21, 28, 35日	圃場A: 0.01/<0.02/<0.02/- (2回, 35日)	
ぶどう大粒 (果実)	1	50%SC剤	2000倍 散布 +500倍 土壌灌注	1+1	21, 28, 35日	圃場A: <0.01/<0.02/<0.02/- (2回, 35日)	
かき (果実)	2	50%SC剤	2000倍 散布 500L/10a	3	45, 59日	圃場A: 0.07/<0.01/<0.01/- (3回, 59日) (H)	圃場B: 0.10 (3回, 45日) (H) / <0.01/0.02 (3回, 60日) / - (H)
キウイフルーツ (果肉)	2	50%水和剤	1000倍 散布 300L/10a	4	30, 45日	圃場A: 0.01/<0.01/<0.01/- (4回, 30日) (H)	圃場B: 0.01/<0.01/<0.01/- (4回, 30日) (H)
キウイフルーツ (果肉)	2	50%SC剤	2000倍 散布 300L/10a	4	31日	圃場A: 0.04/<0.01/<0.01/- (H)	圃場B: 0.07/<0.01/<0.01/- (H)
パイナップル (果実)	2	50%水和剤	1000倍 定植直前20分間苗浸漬	1	462日	圃場A: <0.01/<0.01/<0.01/-	圃場B: <0.01/<0.01/<0.01/-
いちじく (果実)	1	50%SC剤	500倍 土壌処理 100L/樹	1	28, 45, 51日	圃場A: <0.01/-/- (1回, 28日)	
いちじく (果実)	1	50%SC剤	500倍 土壌灌注 100L/樹	1	30, 45, 60日	圃場A: 0.01/-/- (1回, 30日)	

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^(注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルアジナム本体/代謝物B/代謝物C/代謝物F】
茶 (荒茶)	2	50%水和剤	1000倍 散布 200L/10a	1	7, 14日	圃場A : 3.22/0.04/0.06/<0.02 (1回, 14日) (#) 圃場B : 9.95/0.09/0.24/<0.02 (1回, 14日) (#)
			1000倍 散布 200L/10a	2	21日	圃場A : 0.76/0.01/0.02/<0.02 (#) 圃場B : 2.40/0.02/0.12/<0.02 (#)
茶 (湯浸出液)	2	50%水和剤	1000倍 散布 200L/10a	1	7, 14日	圃場A : 0.05/0.01/0.02/<0.02 (1回, 14日) (#) 圃場B : 0.19/0.04/0.04/<0.02 (1回, 14日) (#)
			1000倍 散布 200L/10a	2	21日	圃場A : 0.02/<0.01/0.01/<0.02 (#) 圃場B : 0.06/<0.01/0.02/<0.02 (#)
茶 (荒茶)	3	50%水和剤	2000倍 散布 200L/10a	1	21日	圃場A : 0.52/-/-/- 圃場B : 0.06/-/-/- 圃場C : 0.39/-/-/-
茶 (荒茶)	3	50%水和剤	2000倍 散布 200L/10a	1	14日	圃場A : 0.69/0.02/0.04/- 圃場B : 0.76/0.01/0.04/- 圃場C : 2.74/0.02/0.04/-
茶 (荒茶)	2	50%SC剤	2000倍 散布 200L/10a	1	7, 14日	圃場A : 2.68/0.03/0.08/- 圃場B : 0.50/0.01/0.02/-
			2000倍 散布 200L/10a	2	21日	圃場A : 0.49/0.02/0.02/- (#) 圃場B : 0.16/<0.01/0.02/- (#)
茶 (湯浸出液)	2	50%SC剤	2000倍 散布 200L/10a	1	7, 14日	圃場A : 0.03/<0.01/0.01/- 圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/-
			2000倍 散布 200L/10a	2	21日	圃場A : 0.02/<0.01/<0.01/- (#) 圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/- (#)

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について()内に記載した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

フルアジナム作物残留試験一覧表(韓国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) ^(B) 【フルアジナム本体/代謝物B/代謝物C/代謝物F】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
とうがらし (実)	1	50%SC剤	2000倍 散布 250L/10a	4	5,7日	圃場A: 0.21/-/-
とうがらし (実)	1	50%SC剤	2000倍 散布 250L/10a	4	5,7日	圃場A: 0.12/-/-
とうがらし (実)	1	50%SC剤	2000倍 散布 250L/10a	4	5,7日	圃場A: 5.14/-/-

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.1	0.1	○			
小豆類 えんどう そら豆 らっかせい その他の豆類	0.1 0.05	0.1 0.1 0.1 0.1	○ ○			0.02,0.01(あずき) 0.01,0.01
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む) かんしょ やまいも(長いもをいう) こんにやくいも その他のいも類	0.1 0.05	0.1 0.05 0.05 0.05 0.05	○ ○			0.02,0.01 0.01,0.01(やまのいも)
てんさい	0.5	0.5	○			0.15,0.14
だいこん類(ラディッシュを含む)の根 だいこん類(ラディッシュを含む)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール こまつな きょうな チンゲンサイ カリフラワー ブロッコリー その他のあぶらな科野菜	0.05 0.1 0.05 0.1 0.05 0.1 0.1 0.1 0.05 0.05 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1	0.05 0.1 0.05 0.1 0.05 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○			0.01,0.01 0.02,0.01(つまみ菜) 0.01,0.01 0.01,0.01 0.01,0.01 0.01,0.01(みずな) 0.02,0.01
ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしゃを含む) その他のきく科野菜	0.05	0.05 0.05 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1	○ ○ ○ ○ ○ ○			0.01,0.01
たまねぎ ねぎ(リーキを含む) にんにく にら アスパラガス わけぎ その他のゆり科野菜	0.1 0.1 0.1 0.1 2	0.1 0.1 0.1 0.1 0.1	○ ○ ○ ○ ○・申			0.76,0.34(食用ゆり)
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば その他のせり科野菜	0.3	0.05 0.05 0.1 0.1 0.1 0.1	○・申			0.1(#),0.06(#)
ピーマン その他のなす科野菜	0.3	0.3	IT	0.3	韓国	【0.21,0.12(とうがらし)(韓国)】
すいか メロン類果実 まくわうり		0.5 0.5 0.5				
ほうれんそう たけのこ しょうが		0.1 0.05 0.05				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の野菜	5	0.1	○-甲			0.40(#),2.18(#)(\$(むらご)
みかん	0.5	0.5	○			0.11(#)(\$),0.08(#)
なつみかんの果実全体	5	5	○			1:34,1.71
レモン	5	5	○			(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	5	5	○			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	5	5	○			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	5	5	○			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	5	5	○			(なつみかんの果実全体参照)
りんご	0.5	0.5	○			
日本なし	0.5	0.5	○			
西洋なし	0.5	0.5	○			
マルメロ		0.5				
びわ	0.5	0.5	○			
もも	0.5	0.5	○			
ネクタリン	0.05	0.5	○			<0.01,<0.01
あんず(アプリコットを含む)	0.05	0.5	○			(すもも参照)
すもも(プルーンを含む)	0.05	0.5	○			0.01,<0.01(すもも)
うめ	0.5	0.5	○			
おうとう(チェリーを含む)	0.5	0.5	○			
いちご	0.05	0.5	○			<0.01,<0.01
ラズベリー		0.5				
ブラックベリー		0.5				
ブルーベリー	0.1	0.5	○			<0.02,<0.02
クランベリー		0.5				
ハックルベリー		0.5				
その他のベリー類果実		0.5				
ぶどう	0.5	0.5	○			
かき	0.5	0.5	○			
バナナ		0.5				
キウイ	0.5	0.5	○			
パパイヤ		0.5				
アボカド		0.5				
パイナップル	0.5	0.5	○			
グアバ		0.5				
マンゴー		0.5				
パッションフルーツ		0.5				
なつめやし		0.5				
その他の果実	0.05	0.5	○			<0.01,0.01(いちじく)
茶	5	5	○			2.74,0.76(荒茶)
その他のスパイス	10	5	○			3.28(#),3.12(#)(みかん果皮)
その他のハーブ		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

フルアジナム推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以 上) TMDI	高齢者 (65歳以 上) EDI
小麦	0.1	0.1	6.0	6.0	4.4	4.4	6.9	6.9	5.0	5.0
小豆類	0.1	0.015	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
らっかせい	0.05	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
ばれいしょ	0.1	0.015	3.8	0.6	3.4	0.5	4.2	0.6	3.5	0.5
やまいも(長いもをいう)	0.05	0.01	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
てんさい	0.5	0.145	16.3	4.7	13.9	4.0	20.6	6.0	16.6	4.8
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.05	0.01	1.7	0.3	0.6	0.1	1.0	0.2	2.3	0.5
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	0.1	0.015	0.2	0.0	0.1	0.0	0.3	0.0	0.3	0.0
かぶ類の根	0.05	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.1
かぶ類の葉	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
はくさい	0.1	0.1	1.8	1.8	0.5	0.5	1.7	1.7	2.2	2.2
キャベツ	0.1	0.1	2.4	2.4	1.2	1.2	1.9	1.9	2.4	2.4
芽キャベツ	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
こまつな	0.05	0.01	0.3	0.1	0.1	0.0	0.3	0.1	0.3	0.1
きょうな	0.05	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
チンゲンサイ	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
カリフラワー	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
ブロッコリー	0.1	0.015	0.5	0.1	0.3	0.0	0.6	0.1	0.6	0.1
その他のあぶらな科野菜	0.1	0.1	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.5	0.5
ごぼう	0.05	0.01	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む)	0.1	0.1	1.0	1.0	0.4	0.4	1.1	1.1	0.9	0.9
たぎねぎ	0.1	0.1	3.1	3.1	2.3	2.3	3.6	3.6	2.8	2.8
ねぎ(リーキを含む)	0.1	0.1	0.9	0.9	0.4	0.4	0.7	0.7	1.1	1.1
にら	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
アスパラガス	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.3
その他のゆり科野菜	2	0.55	1.2	0.3	0.2	0.1	0.4	0.1	2.4	0.7
にんじん	0.3	0.08	5.6	1.5	4.2	1.1	6.8	1.8	5.6	1.5
その他のなす科野菜	0.3	0.165	0.3	0.2	0.0	0.0	0.4	0.2	0.4	0.2
その他の野菜	5	1.29	67.0	17.3	31.5	8.1	50.5	13.0	70.5	18.2
みかん	0.5	0.095	8.9	1.7	8.2	1.6	0.3	0.1	13.1	2.5
なつみかんの果実全体	5	1.525	6.5	2.0	3.5	1.1	24.0	7.3	10.5	3.2
レモン	5	1.525	2.5	0.8	0.5	0.2	1.0	0.3	3.0	0.9
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	5	1.525	35.0	10.7	73.0	22.3	62.5	19.1	21.0	6.4
グレープフルーツ	5	1.525	21.0	6.4	11.5	3.5	44.5	13.6	17.5	5.3
ライム	5	1.525	0.5	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2
その他のかんきつ類果実	5	1.525	29.5	9.0	13.5	4.1	12.5	3.8	47.5	14.5
りんご	0.5	0.5	12.1	12.1	15.5	15.5	9.4	9.4	16.2	16.2
日本なし	0.5	0.5	3.2	3.2	1.7	1.7	4.6	4.6	3.9	3.9
西洋なし	0.5	0.5	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.3
びわ	0.5	0.5	0.3	0.3	0.2	0.2	1.0	1.0	0.2	0.2
もも	0.5	0.5	1.7	1.7	1.9	1.9	2.7	2.7	2.2	2.2
ネクタリン	0.05	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず(アブリコットを含む)	0.05	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも(プルーンを含む)	0.05	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
うめ	0.5	0.5	0.7	0.7	0.2	0.2	0.3	0.3	0.9	0.9
おとうとう(チェリーを含む)	0.5	0.5	0.2	0.2	0.4	0.4	0.1	0.1	0.2	0.2
いちご	0.05	0.01	0.3	0.1	0.4	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
ブルーベリー	0.1	0.02	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ぶどう	0.5	0.5	4.4	4.4	4.1	4.1	10.1	10.1	4.5	4.5
かき	0.5	0.5	5.0	5.0	0.9	0.9	2.0	2.0	9.1	9.1
キウイ	0.5	0.5	1.1	1.1	0.7	0.7	1.2	1.2	1.5	1.5
パイナップル	0.5	0.5	0.9	0.9	1.2	1.2	0.7	0.7	0.9	0.9
その他の果実	0.05	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
茶	5	1.75	33.0	11.6	5.0	1.8	18.5	6.5	47.0	16.5
その他のスパイス	10	3.2	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	0.3	2.0	0.6
計			282.0	113.7	207.8	85.1	298.9	121.6	321.7	132.2
ADI比(%)			51.2	20.6	126.0	51.6	51.1	20.8	57.3	23.6

TMDI:理論最大1日摂取量(Theoretical Maximum Daily Intake)

EDI:推定1日摂取量(Estimated Daily Intake)

●:個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値(案)の数値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成 2年	4月10日	初回農薬登録
平成15年	7月 1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
平成15年	9月18日	食品安全委員会から厚生労働大臣に通知(経過措置)
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成18年	7月 4日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:食用ゆり、にんじん等)
平成18年	9月 4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
平成19年	2月23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
平成20年	9月26日	インポートトレランス申請(とうがらし)
平成25年	11月11日	食品安全委員会から厚生労働大臣へ通知
平成26年	11月19日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年	11月27日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○:部会長)

答申(案)

フルアジナム

食品名	残留基準値	
	ppm	
小麦	0.1	
小豆類 ^{注1)}	0.1	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
らっかせい	0.05	
ばれいしょ	0.1	
やまいも(長いものをいう。)	0.05	
てんさい	0.5	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.05	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	0.1	
かぶ類の根	0.05	
かぶ類の葉	0.1	
はくさい	0.1	
キャベツ	0.1	
芽キャベツ	0.1	
こまつな	0.05	注2)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。
きょうな	0.05	
チンゲンサイ	0.1	
カリフラワー	0.1	
ブロッコリー	0.1	
その他のあぶらな科野菜 ^{注2)}	0.1	
ごぼう	0.05	
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.1	
たまねぎ	0.1	注3)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。
ねぎ(リーキを含む。)	0.1	
にら	0.1	
アスパラガス	0.1	
その他のゆり科野菜 ^{注3)}	2	
にんじん	0.3	注4)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。
その他のなす科野菜 ^{注4)}	0.3	
その他の野菜 ^{注5)}	5	注5)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
みかん	0.5	
なつみかんの果実全体	5	注6)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
レモン	5	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	5	
グレープフルーツ	5	
ライム	5	
その他のかんきつ類果実 ^{注6)}	5	
りんご	0.5	
日本なし	0.5	
西洋なし	0.5	
びわ	0.5	
もも	0.5	
ネクタリン	0.05	
あんず(アブリコットを含む。)	0.05	
すもも(ブルーンを含む。)	0.05	
うめ	0.5	

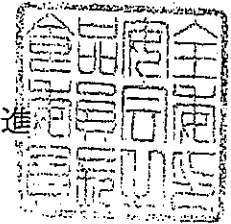
食品名	残留基準値	
	ppm	
おうとう(チェリーを含む。)	0.5	
いちご	0.05	注7)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
ブルーベリー	0.1	
ぶどう	0.5	注8)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
かき	0.5	
キウイ	0.5	
パイナップル	0.5	
その他の果実 ^{注7)}	0.05	
茶	5	
その他のスパイス ^{注8)}	10	



府食第 919 号
平成 25 年 11 月 11 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 18 年 9 月 4 日付け厚生労働省発食安第 0904007 号及び平成 19 年 2 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0223005 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルアジナ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のとおりです。

記

フルアジナムの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

農薬評価書

フルアジナム

2013年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	11
1. 用途.....	11
2. 有効成分の一般名.....	11
3. 化学名.....	11
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	11
II. 安全性に係る試験の概要.....	13
1. 動物体内運命試験.....	13
(1) ラット.....	13
(2) 畜産動物.....	18
2. 植物体内運命試験.....	19
(1) いんげん (幼植物).....	19
(2) いんげん (成熟植物).....	20
(3) ぶどう①.....	20
(4) ぶどう②.....	20
(5) ぶどう③.....	21
(6) ばれいしょ①.....	21
(7) ばれいしょ②.....	21
(8) らっかせい.....	22
(9) りんご.....	23
3. 土壌中運命試験.....	23
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	23
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	24
(3) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	25
(1) 加水分解試験.....	25
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液).....	25
(3) 水中光分解試験 (自然水).....	25

(4) 水中光分解試験 (自然水)	25
5. 土壌残留試験	26
6. 作物残留試験	26
7. 一般薬理試験	26
8. 急性毒性試験	27
(1) 急性毒性試験	27
(2) 急性神経毒性試験	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	29
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	30
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	30
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) ①	31
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) ②	31
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	32
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	33
(3) 2年間慢性毒性試験 (ラット)	34
(4) 2年間発がん性試験 (マウス) ①	35
(5) 2年間発がん性試験 (マウス) ②	36
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	37
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	37
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	38
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①<参考資料>	38
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	39
(6) 発達神経毒性試験 (ラット)	39
13. 遺伝毒性試験	39
14. その他の試験	41
(1) 90日間亜急性肝臓毒性試験及び28日間回復性試験 (ラット)	41
(2) 腫瘍性病変の機序について	42
(3) 中枢神経毒性確認試験	42
(4) 網膜の機能及び形態の変化並びに回復性についての検討試験	45
Ⅲ. 食品健康影響評価	47
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	53

▪ 別紙 2 : 検査値等略称	54
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	55
▪ 参照	64

<審議の経緯>

- 1990年 4月 10日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701012号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 9月 18日 第11回食品安全委員会
（同日付け厚生労働大臣に通知）（経過措置）（参照2）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2006年 7月 4日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：らっきょう、食用ゆり等）
- 2006年 9月 4日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0904007号）、関係書類の接受（参照4～8）
- 2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 11月 27日 第1回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2007年 2月 23日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0223005号）
- 2007年 2月 27日 関係書類の接受（参照9）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 11月 20日 追加資料受理（参照10、11）
- 2008年 2月 19日 第11回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2008年 6月 3日 第39回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 6月 26日 第244回食品安全委員会（報告）
- 2008年 6月 26日 から7月25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2008年 9月 4日 第253回食品安全委員会
- 2008年 9月 26日 インポートトレランス申請（とうがらし）
- 2008年 10月 3日 追加資料受理（参照12、13）
- 2009年 6月 4日 追加資料受理（参照14）
- 2009年 9月 30日 第27回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2013年 1月 8日 追加資料受理（参照15、16）
- 2013年 1月 18日 第23回農薬専門調査会評価第三部会
- 2013年 6月 24日 追加資料受理（参照17）
- 2013年 7月 25日 第95回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 8月 27日 第28回農薬専門調査会評価第三部会
- 2013年 9月 11日 第97回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 9月 30日 第489回食品安全委員会（報告）
- 2013年 10月 1日 から10月30日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2103年 11月 6日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2013年 11月 11日 第493回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭(委員長)
見上 彪(委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪(委員長)
小泉直子(委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

(2011年1月6日まで)

小泉直子(委員長)
見上 彪(委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*:2007年2月1日から

*:2009年7月9日から

**:2007年4月1日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子(委員長)
熊谷 進(委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2012年7月1日から)

熊谷 進(委員長)
佐藤 洋(委員長代理)
山添 康(委員長代理)
三森国敏(委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

*:2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)
廣瀬雅雄(座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友惠
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

*: 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三****

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

*: 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

平塚 明

福井義浩

藤本成明

赤池昭紀
 浅野 哲**
 石井康雄
 泉 啓介
 上路雅子
 臼井健二
 太田敏博
 小澤正吾
 川合是彰
 川口博明
 桑形麻樹子***
 小林裕子
 三枝順三

玉井郁巳
 田村廣人
 津田修治
 津田洋幸
 長尾哲二
 永田 清
 長野嘉介*
 西川秋佳
 布柴達男
 根岸友惠
 根本信雄
 八田稔久

細川正清
 堀本政夫
 本間正充
 増村健一**
 松本清司
 柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 與語靖洋
 義澤克彦
 吉田 緑
 若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
 西川秋佳* (座長代理)
 赤池昭紀
 上路雅子

三枝順三
 永田 清
 長野嘉介
 本間正充

松本清司
 吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
 赤池昭紀 (座長代理)
 相磯成敏

津田修治
 福井義浩
 堀本政夫

山崎浩史
 義澤克彦
 若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
 松本清司 (座長代理)
 泉 啓介

桑形麻樹子
 腰岡政二
 根岸友惠

藤本成明
 細川正清
 本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
 納屋聖人 (座長代理)
 浅野 哲

小野 敦
 佐々木有
 田村廣人

永田 清
 八田稔久
 増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
 長野嘉介 (座長代理)
 井上 薫**
 川口博明

代田真理子
 玉井郁巳
 根本信雄

森田 健
 山手丈至
 與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第23回農業専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

<第 95 回農薬専門調査会評価幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

<第 28 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

<第 97 回農薬専門調査会評価幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

N-フェニルピリジナミン骨格を有する殺菌剤である「フルアジナム」(CAS No. 79622-59-6) について、農薬抄録及び各種資料(米国、カナダ、豪州等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(いんげん、りんご等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ及びラット)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルアジナムによる影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)及び血液系(貧血)に認められた。

繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められた。発生機序として、ラットの甲状腺腫瘍については、本剤が肝臓のミクロソーム UDPGT 活性を上昇させ、結果として T_4 レベルが低くなって TSH レベルが上昇し、甲状腺の細胞増殖促進及びろ胞上皮細胞肥大を引き起こした結果と考えられた。マウスの肝細胞腫瘍については、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用と細胞増殖促進作用により増加したものと考えられた。これらの発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

イヌを用いた慢性毒性試験及びマウスを用いた発がん性試験で、中枢神経系白質空胞化が認められた。原体と高純度標品を用いた試験から、空胞化への原体混在物の関与が示唆された。また、メカニズム試験の結果、この白質空胞化は可逆的である可能性が示唆された。

ラットを用いた発生毒性試験①において、最高用量群の胎児で小胎児、上顎裂、変形口蓋等の外表異常の発生頻度が有意に増加したが、これらを確認するために実施されたラットの発生毒性試験②では、胸骨分節の未骨化等の骨格変異が認められたものの、同様の所見は得られなかった。したがって、再現性に乏しいことから、これらの外表異常は本剤投与により直接的に誘発された奇形ではないと考えられた。さらに、ウサギを用いた発生毒性試験においては、奇形及び変異の増加は認められなかった。以上より、フルアジナムに催奇形性はないと考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.38 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量は 3.82 mg/kg 体重/日であり、ラットを用いた2年間慢性毒性試験の無毒性量は 1.9 mg/kg 体重/日、2世代繁殖試験の無毒性量は 1.49 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、ラットにおける無毒性量

は 1.49 mg/kg 体重/日と考えられ、一日摂取許容量 (ADI) の根拠には、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1 mg/kg 体重/日が妥当と考えられた。

以上より、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルアジナム

英名：fluazinam (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)- α,α,α -トリフルオロ-2,6-ジニトロ-p-トルイジン

英名：3-chloro-N(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidine

CAS (No.79622-59-6)

和名：3-クロロ-N[3-クロロ-2,6-ジニトロ-4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジナミン

英名：3-chloro-N[3-chloro-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine

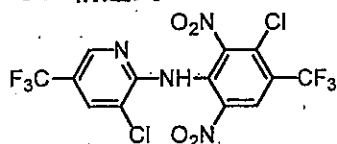
4. 分子式



5. 分子量

465.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルアジナムは、1979年に石原産業株式会社によって開発されたN-フェニルピリジナミン骨格を有する殺菌剤である。孢子発芽、付着器形成及び菌糸伸長を阻害することにより、殺菌活性を示す。

我が国では1990年に初回農薬登録され、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：らっきょう、食用ゆり等）及びインポートトレランス申請（とうが

らし) がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2006年、2007年、2009年及び2012年）、米国資料（2002年）、豪州資料（1993年）、カナダ資料（2003年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照4～7、11、12、14、16）

各種運命試験〔II.1～4〕は、フルアジナムのフェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したものの（以下「[phe-¹⁴C]フルアジナム」という。）及びピリジン環2位及び6位の炭素を¹⁴Cで標識したものの（以下「[pyr-¹⁴C]フルアジナム」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）からフルアジナムに換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移①

SDラット（一群雌雄各5匹）に、[phe-¹⁴C]フルアジナムを0.5 mg/kg体重（以下〔1. (1)〕において「低用量」という。）若しくは50 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、又は低用量で反復経口投与¹（雄のみ）し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

投与2～8時間後にC_{max}に達した後、高用量単回投与群の雌を除き、二相性の減衰を示した。（参照4、11、14、16）

表1 薬物動態学的パラメータ

投与量	0.5 mg/kg 体重			50 mg/kg 体重	
	単回		反復	単回	
投与方法	雄	雌	雄	雄	雌
性別	雄	雌	雄	雄	雌
T _{max} (hr)	6	2	6	6	8
C _{max} (µg/g)	0.03	0.06	0.03	1.91	2.25
T _{1/2} (hr)	α相	15.3	12.8	11.5	25.5
	β相	73.3	74.7	72.9	61.3
AUC (hr・µg/mL)	1.27	1.82	1.14	95.2	162

b. 血中濃度推移②

SDラット（一群雌雄各5匹）に、[phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

¹ 非標識体を低用量で1日1回、14日間連続経口投与後、標識体を低用量で単回経口投与（以下同じ。）

薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

排泄速度は、低用量群において二相性を示し、高用量群では 72 時間後までほぼ一定であった。AUC は性別及び投与量による差は認められなかった。(参照 14、16)

表 2 薬物動態学的パラメータ

投与量	0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	6	6	8	10
C _{max} (μg/g)	0.03	0.038	2.72	2.70
T _{1/2} (hr)	α相	5.4	4.5	32
	β相	42	39	
AUC (hr · μg/mL)	0.90	1.20	96.2	105

c. 吸収率

胆汁中排泄試験①～③[1. (1)④c. ~e.]から算出した吸収率は、28.9～48.6%であった。(参照 4、11、14、16)

② 分布

a. 単回及び反復投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量で単回経口投与 (雌雄) 又は低用量で反復経口投与 (雄のみ) し、体内分布について検討された。

単回投与群の主要組織における放射能濃度は、雄ラットにおいて、血液、血漿、下垂体、肝臓、腎臓、腸間膜リンパ節、胃及び小腸では投与 1 時間後、白色脂肪では投与 24 時間後、他の組織では投与 6 時間後に C_{max} に達し、いずれの組織においても、その後減少した。雌ラットにおいて、白色脂肪では投与 24 時間後、他の組織では投与 6 時間後に C_{max} に達し、その後、経時的に減少した。

反復投与群 (雄) において、血漿、血液、下垂体、肝臓、脾臓、腸間膜リンパ節、骨髄、胃及び小腸では投与 1 時間後、白色脂肪では投与 24 時間後、その他の組織では投与 6 時間後に C_{max} に達し、その後、経時的に減少した。

いずれの投与群においても、最も高い放射能濃度が認められたのは肝臓であり、C_{max} は単回投与群の雄で 0.82 μg/g、雌で 0.39 μg/g、反復投与群 (雄) で 0.67 μg/g であった。(参照 4、7、11、14、16)

b. 単回投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布について検討された。

主要組織における残留放射能濃度は表3に示されている。

投与168時間後における組織中残留放射能は肝臓において高値であった。

(参照14、16)

表3 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与168時間後
5	雄	肝臓(0.014)、腎臓(0.008)、脂肪(0.003)、消化管(0.003)、生殖腺(0.002)、脾臓(0.002)、血液(0.001)
	雌	腎臓(0.013)、肝臓(0.013)、生殖腺(0.005)、脂肪(0.004)、心臓(0.004)、脾臓(0.003)、血液(0.003)
50	雄	肝臓(1.51)、腎臓(0.821)、消化管(0.242)、脂肪(0.230)、肺(0.144)、心臓(0.119)、脾臓(0.113)、カーカス ² (0.096)、骨(0.082)、生殖腺(0.073)、血液(0.066)
	雌	肝臓(1.07)、腎臓(0.864)、脂肪(0.435)、生殖腺(0.310)、心臓(0.284)、消化管(0.235)、肺(0.231)、脾臓(0.164)、カーカス(0.154)、筋肉(0.135)、脳(0.125)、血液(0.113)

b. 反復投与

SDラット(一群雌雄各10匹)に、[phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量で反復経口投与し、体内分布について検討された。

主要組織における残留放射能濃度は、雌雄ともに消化管、脂肪及び肝臓で高かった。投与24時間後には、雄でそれぞれ0.181、0.126及び0.097 μg/g、雌でそれぞれ0.294、0.211及び0.107 μg/g認められ、投与168時間後には雄でそれぞれ0.003、0.011及び0.014 μg/g、雌でそれぞれ0.003、0.006及び0.012 μg/gになった。(参照14、16)

③ 代謝

a. 代謝①

Tif-RAI fラット(一群雌6匹)に[phe-¹⁴C]フルアジナムを高用量で単回経口投与し、投与後48時間に得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験①[1.(1)④c.]で得られた投与後48時間の胆汁を用いた代謝試験が実施された。

糞中からは、未変化のフルアジナムが10.3% TAR認められた。代謝物として、C(1% TAR)、D(4% TAR)、E(6% TAR)及びEのシステイン-硫酸抱合体であるJ(2% TAR)が同定された。

尿中代謝物は15種類認められたが、各成分の含有量はいずれも0.5% TAR以下であったため、詳細については分析されなかった。

胆汁中からは、E(1% TAR)、Dの硫酸抱合体であるG(1% TAR)、Dのメルカプツール酸抱合体であるH(3% TAR)及びEのグルクロン酸抱合体であるI(1% TAR)

² 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)。

などが同定された。

フルアジナムの主要代謝経路は、ニトロ基の還元(C、D及びE)とそれに続く抱合化及びフルアジナムのシステイン抱合とそれに続くニトロ基の還元と考えられた。(参照4、11、14、16)

b. 代謝②

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた投与後48時間の糞及び尿並びに胆管カニューレを挿入したSDラット(雌雄、匹数不明)に[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを高用量で単回投与して得られた投与後48時間の糞、尿及び胆汁を用いて、代謝試験が実施された。

糞中には、未変化のフルアジナムが低用量単回投与群で2.1~7.6% TAR、反復投与群で27.5~36.8% TAR、高用量群で24.9~54.9% TAR認められた。いずれの群においても、代謝物としてD及びEがそれぞれ3.3~10.2% TAR及び0.99~7.46% TAR認められた。尿中に未変化のフルアジナムは認められず、代謝物としてE、H及びIがそれぞれ0.05~1.83% TAR検出された。なお、低用量単回投与群の尿は、放射能が少なかつたため分析されなかつた。胆汁中にも未変化のフルアジナムは認められなかつた。代謝物としてH及びIがそれぞれ0.87~3.98% TAR検出された。

代謝物のプロファイルに、投与量、投与回数、性別及び標識位置による違いはみられなかつた。

フルアジナムの主要代謝経路は、ニトロ基の還元によるD及びEの生成とそれに続くグルクロン酸抱合化によるIの生成と考えられた。また、フルアジナムのメルカプツール酸抱合体(H)やシステイン抱合体(J)が検出されたことから、GSH抱合化反応も起こっていることが推察された。(参照4、11、14、16)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄①

Tif:RAI fラット(一群雌雄各2匹)に、[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

糞及び尿中排泄率は表4に示されている。

いずれの投与群においても、投与後速やかに排泄され、投与後24時間の糞及び尿中に74.2~84.1% TARが排泄された。主に糞中に排泄された。性差及び標識位置による差は認められなかつた。(参照4、11、14、16)

表4 糞及び尿中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルアジナム				[pyr- ¹⁴ C]フルアジナム			
	0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
投与後 24 時間	79.3	3.2	73.2	1.5	82.5	1.6	72.7	1.5
投与後 168 時間	>85.0	4.1	90.9	2.4	95.0	2.5	90.9	2.5

注) : 数値は各群雌雄計 4 匹の平均。ただし、0.5 mg/kg 体重投与群の糞は 1 匹の値。

b. 尿及び糞中排泄②

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量又は高用量で単回経口投与、あるいは低用量で反復経口投与し、排泄試験が実施された。

糞及び尿中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後速やかに排泄され、投与後 24 時間の糞及び尿中に 79.1~92.9%TAR が排泄された。主に糞中に排泄された。(参照 4、11、14、16)

表5 糞及び尿中排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重								50 mg/kg 体重			
	単回				反復				単回			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
投与後 24 時間	82.3	1.69	79.5	3.51	91.7	1.16	83.8	2.84	75.7	3.40	82.5	2.58
投与後 168 時間	93.9	2.16	88.8	4.32	93.5	1.36	100	3.52	94.2	3.97	91.6	3.26

c. 胆汁中排泄①

胆管カニューレを挿入した Tif:RAI f ラット (一群雌 4 匹) に、[phe-¹⁴C]フルアジナムを高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中にそれぞれ 2~18、39~68 及び 16~37%TAR が排泄された。この結果から、経口投与後腸管から吸収されたものの多くは、胆汁中へ排泄されると考えられた。(参照 4、11、14、16)

d. 胆汁中排泄②

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雄、低用量群 : 一群 7 匹、高用量群 : 一群 6 匹) に [phe-¹⁴C]フルアジナムを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の糞、尿及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。(参照 11、14、16)

表6 投与後48時間の糞、尿及び胆汁中排泄率(%TAR)

試料	0.5 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重
尿	2.23	1.21
糞	48.4	61.5
胆汁	33.9	25.0

e. 胆汁中排泄③

胆管カニューレを挿入したSDラット(雌雄各6匹)に[phe-¹⁴C]フルアジナムを2mg/kg体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後72時間の糞、尿及び胆汁中排泄率は表7に示されている。(参照14、16)

表7 投与後72時間の糞、尿及び胆汁中排泄率(%TAR)

性別	雄	雌
尿	0.86	4.30
糞	47.9	49.3
胆汁	44.5	40.4

(2) 畜産動物

① ヤギ

泌乳ヤギ(品種:Alpine、Toggenburg又はNubian種、一群各1匹)に、[phe-¹⁴C]フルアジナム19.9mg/日又は[pyr-¹⁴C]フルアジナム19.5mg/日を4日間連続でカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

本剤は主に糞中に排泄され、4日間に採取された糞中に、[phe-¹⁴C]フルアジナム投与群及び[pyr-¹⁴C]フルアジナム投与群で、それぞれ66.2及び62.4%TARが排泄された。尿中排泄(ケージ洗浄液を含む。)は、4日間でそれぞれ8.91及び11.6%TARであった。4日間の乳汁にはそれぞれ0.31及び0.59%TARが含まれており、放射能濃度は0.018~0.078µg/gの範囲であった。

主要組織で最も高い放射能濃度が認められたのは肝臓であり、[phe-¹⁴C]フルアジナム投与群及び[pyr-¹⁴C]フルアジナム投与群でそれぞれ0.470及び0.852µg/gであった。次いで脂肪、消化管、腎臓及び筋肉の順に高かった。また、胆汁中の放射能濃度が高かった(それぞれ4.66及び2.90µg/g)ことから、胆汁排泄が排泄経路のひとつであることが示された。

代謝物として、尿中からはE及びその硫酸抱合体、胆汁中からはG、E及びEの硫酸抱合体、乳汁、肝臓及び腎臓からはD、E、G及びEの硫酸抱合体、筋肉及び脂肪からはD及びEが認められた。未変化のフルアジナムは、いずれの試料からも検出されなかった。

フルアジナムのヤギにおける主要代謝反応は、D及びEへの還元と、その後の

抱合化であると考えられた。排泄、分布及び代謝に関して、標識位置による明らかな差はみられなかった。(参照 14、16)

② ニワトリ

白色レグホン種ニワトリ(一群雌 7~10羽)に[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを1.2 mg/日で4日間連続カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

[phe-¹⁴C]フルアジナム投与群及び[pyr-¹⁴C]フルアジナム投与群において、それぞれ113及び111% TARが排泄物中から検出され、卵にはそれぞれ0.56及び0.38% TARが含まれていた。卵白及び卵黄における残留放射能濃度は、標識位置の違いによる差はなく、卵白で0.003~0.04 µg/g、卵黄で0.16~1.17 µg/gであった。肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、卵白及び卵黄中の主要成分はDであり、ほかに、未変化のフルアジナム、B、C及びEが認められた。

フルアジナムのニワトリにおける主要代謝反応は、C、D及びEへの還元並びにフェニル基の塩素置換部位の脱ハロゲン化及び水酸化によるBの生成、これらの抱合又は結合であると考えられた。排泄、分布及び代謝に関して、標識位置による差はみられなかった。(参照 14、16)

2. 植物体内運命試験

(1) いんげん(幼植物)

いんげん(品種: サツキミドリ2号)の幼植物(葉面及び水耕根部処理、人工気象装置内)の第3葉出芽期の第1葉2枚に[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを100 µg/植物の用量で葉面処理(葉面処理区)、あるいは根部を150 µg/ポットとなるように調製した水耕液に2日間処理(水耕根部処理区)した後、被験物質を含まない水耕液で2日又は4日間栽培し、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は、水耕根部処理区において、試験開始2日後の根部に40.3~46.8% TAR(11.7~15.5 mg/kg)、根部メタノール洗浄液中に24.1~30.4% TAR、茎葉部に1% TAR超(0.15~0.17 mg/kg)、水耕液中に14.5~17.1% TARが認められた。試験開始4日後には、根部に33.5~40.0% TAR(27.9~47.5 mg/kg)、根部メタノール洗浄液中に22.7~28.9% TAR、茎葉部に1.3~1.8% TAR(0.22~0.25 mg/kg)、水耕液中に14.4~22.8% TARが認められた。

茎葉部及び根部ともに、未変化のフルアジナム、代謝物B及びCが認められた。葉面処理区において、洗浄後の葉部では、未変化のフルアジナム、B及びCとも経時的変化はほとんどなく、未変化のフルアジナムは0.1~0.5% TRR、B及びCは0.1% TRR未満であった。水耕根部処理区の表面洗浄後の根部では、処理直後に未変化のフルアジナムは0.7~5.5% TRR 検出された。処理4日後では0.6~1.0% TRR であった。代謝物Bは試験期間を通して1.5% TRR未満、Cは1.6~

3.7%TRR 検出された。根部から茎葉部への移行は少なかった。(参照 4、11、14、16)

(2) いんげん (成熟植物)

いんげん (品種: サツキミドリ 2 号) の成熟植物のさや及び葉面に [phe-¹⁴C]フルアジナム又は [pyr-¹⁴C]フルアジナムを 1 ポット (成熟植物 1 本) 当たり 2.3 mg の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は、収穫期 (処理 35~42 日後) の子実で 0.1%TRR 未満 (0.06~0.20 mg/kg) であった。放射能の大半は処理茎葉で 92.4~98.5%TRR (140~655 mg/kg) 及び処理さやに 1.9~7.4%TRR (3.16~103 mg/kg) 残留し、無処理茎葉及び根部における総残留放射能はそれぞれ 0.2%TRR 以下であった。植物全体に、未変化のフルアジナムは処理直後で 96.6~96.7%TRR、収穫期で 78.4~89.9%TRR 認められ、そのうち大部分が処理茎葉の洗浄液中に存在した。処理部位から他の部位への移行は少なかった。

幼植物同様、主要代謝物は B 及び C であったが、いずれも 1%TRR 以下であった。

いんげんにおけるフルアジナムの代謝経路は、フェニル基 2 位のニトロ基が還元された C 及びフェニル基 3 位の塩素原子が水酸基に置換された B の生成と推定された。(参照 4、11、14、16)

(3) ぶどう①

野外栽培のぶどう (品種: Carignans) に、[phe-¹⁴C]フルアジナム又は [pyr-¹⁴C]フルアジナムを 1,000 g ai/ha の割合で 3 回散布し、果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

収穫期 (処理 21 日後) のぶどう果実全体 (種子を含む) の放射能濃度は 1.24~1.56 mg/kg であり、果肉中 (果皮を含む種子以外の部分) に 99.4~99.5%TRR が分布した。果肉中からは、未変化のフルアジナムが 23.4~37.7%TRR (0.30~0.61 mg/kg)、代謝物 K と推定される代謝物が 13.4~19.0%TRR (0.22~0.25 mg/kg)、その他の極性代謝物群が 4.6~8.9%TRR (0.06~0.14 mg/kg) 検出された。(参照 4、11、14、16)

(4) ぶどう②

市販のぶどう果実 (品種: カリフォルニアグレープエンペラー及び巨峰) に、[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 10 mg/L となるように調製したメタノール溶液をマイクロシリンジで注入 (0.2 µL/g) し、カリフォルニアグレープエンペラー種では処理 0、1、2 及び 5 日後に、巨峰種では処理 0、1、4 及び 7 日後に採取された試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

果実中から同定された主要成分は、未変化のフルアジナム及び C であった。処

理5及び7日後の果実において、未変化のフルアジナムはカリフォルニアグレープエンペラーで28.0%TRR、巨峰で37.9%TRR、Cはカリフォルニアグレープエンペラーで12.3%TRR、巨峰で17.2%TRR 検出された。(参照4、11、14、16)

(5) ぶどう③

野外栽培のぶどう(品種: Pinot Noir)の木をビニールシートで覆い、散布瓶を用いて[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを750 g ai/haの用量で各植物体に収穫106日前(開花後花びらが80%散った時期)及び収穫71日前(結実期)の2回処理し、果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実中の総残留放射能は、両標識体処理区ともに1.7 mg/kgであった。果実中放射能の48.8%~56.8%TRRが抽出され、43.2~51.2%TRRが結合性残留物であった。抽出画分から、未変化のフルアジナムが[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で21.3%TRR(0.36 mg/kg)、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で11.4%TRR(0.19 mg/kg)、代謝物Kが、[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で3.6%TRR(0.060 mg/kg)、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で3.9%TRR(0.065 mg/kg)検出された。また、[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で1.5%TRR(0.026 mg/kg)、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で2.7%TRR(0.045 mg/kg)の残留放射能が糖に取り込まれていた。

ぶどうにおけるフルアジナムの推定代謝経路は、フェニル基2位のニトロ基が還元されたC及び硫黄を含有する生体内成分によるフェニル基3位の塩素原子の置換とそれに続くグルコースの結合によるKの生成と推定された。(参照4、11、14、16)

(6) ばれいしょ①

ばれいしょ(品種: Kennebec)に[phe-¹⁴C]フルアジナムを505 g ai/haの用量、又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを430 g ai/haの用量で、9~14日間隔で4回茎葉処理し、塊茎を採取して植物体内運命試験が実施された。

最終処理6又は7日後の塊茎中の総残留放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で0.011 mg/kg、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で0.025 mg/kgであり、茎葉から塊茎への移行は少量であった。塊茎中放射能の30.8~46.7%TRRが抽出可能であり、47.5~54.7%TRRが結合性残留物であった。

抽出性画分からは、未変化のフルアジナムが2.3~5.9%TRR(0.0003~0.0015 mg/kg)、Kが2.2~2.7%TRR(0.0002~0.0007 mg/kg)、Dが1.4~3.1%TRR(0.0002~0.0008 mg/kg)、Lが0.6~0.9%TRR(0.0001 mg/kg)検出された。(参照4、11、14、16)

(7) ばれいしょ②

ばれいしょ(品種: Urgenta)に、[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを2,400 g ai/ha(推奨処理区)又は7,200g ai/ha(3倍処理区)の用量で

4回(植付け後55、76、99及び105日)茎葉処理し、最終処理7(成熟期)及び22(乾燥期、収穫期)日後に採取された塊茎(皮及び内部組織)を用いた植物体内運命試験が実施された。

収穫した塊茎を水で洗浄し、皮と内部組織に分け、それぞれの放射能分布を測定した。洗浄後の塊茎全体の残留放射能は収穫期で[pyr-¹⁴C]フルアジナム及び[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区でそれぞれ0.072及び0.069 mg/kgであった。

収穫期の皮と内部組織の残留放射能濃度は、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区で0.107及び0.067 mg/kg、[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で0.106及び0.064 mg/kgであった。皮と内部組織を合計した皮の放射能分布比は[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区及び[phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で21/89及び17/95であった。

塊茎中からフルアジナムのほかに同定された代謝物としてB、C、D及びFが検出されたが、いずれも0.001 mg/kg未満であった。

ばれいしょにおけるフルアジナムの推定代謝経路は、フェニル基6位のニトロ基が還元されたC及びDの生成、システインによるフェニル基3位の塩素原子の置換とそれに続くグルコースの結合によるKの生成、フェニル基3位の塩素の脱ハロゲン化及び水酸化によるBの生成、また、ピリジン環3位のトリフルオロメチル基がカルボン酸に置換したFの生成と推定された。K及びDは、フェニル基の開裂によるLの生成、あるいはピリジン環の開裂を経て生体成分に取り込まれると推定された。(参照11、14、16)

(8) らっかせい

らっかせい(品種:Florunner)に、1年目は[phe-¹⁴C]フルアジナム及び[pyr-¹⁴C]フルアジナムの混合物、2年目は[phe-¹⁴C]フルアジナム、3年目は[pyr-¹⁴C]フルアジナムをそれぞれ560 g ai/haの用量で4回(17~25日間隔、計2,240 g ai/ha)茎葉処理し、最終処理55~90日後に採取された茎葉、殻及び子実を用いた植物体内運命試験が実施された。

2年目及び3年目試料において、総残留放射能は茎葉中で25.6~30.7 mg/kg、子実及び殻で0.73~1.19 mg/kg及び0.77~4.30 mg/kgであった。1年目試料においては、茎葉中で8.82~9.43 mg/kg、子実及び殻で0.24~0.36及び0.73~1.43 mg/kgであり、2年目及び3年目の試料に比較して低値となったのは、生育不良の影響であると考えられた。

2年目及び3年目試料を用いて代謝物の検討が行われ、茎葉からは、未変化のフルアジナムが7.4~7.5%TRR(1.9~2.3 mg/kg)認められ、代謝物としてD及びLがそれぞれ0.8~1.6%TRR(0.24~0.40 mg/kg)及び3.4%TRR(0.87 mg/kg)認められたほか、リグニン 11.2~11.9%TRR(2.9~3.7 mg/kg)、炭水化物 10.4~12.8%TRR(3.2~3.3 mg/kg)等に取り込まれていた。

子実中では、TFA誘導体38.4%TRR(0.28 mg/kg)を除き、未変化のフルアジナム及び代謝物は検出されず、放射能はスクロース 4.2~9.6%TRR(0.05~0.07

mg/kg)、脂肪酸 31.5~48.7%TRR(0.23~0.58 mg/kg)及びタンパク質 5.9~13.7%TRR(0.07~0.10 mg/kg)中に取り込まれていた。

殻では、未変化のフルアジナムが最高で 9.3%TRR(0.4 mg/kg)検出されたが、これは殻に付着した土壌由来のものであると考えられた。そのほかに、同定された代謝物はなかった。

らっかせいにおけるフルアジナムの推定代謝経路は、フェニル基 6 位のニトロ基が還元された D、さらに D のフェニル基 3 位のニトロ基が還元された E が生成され、それぞれの抱合体の生成とフェニル基及びピリジン環の開裂を経て L の生成若しくは生体成分へ取り込まれると考えられた。(参照 11、14、16)

(9) りんご

りんご(品種: ゴールデンデリシャス)に、[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを 930 g ai/ha の用量で 6 回(9~34 日間隔、計 5,600 g ai/ha)散布処理し、最終処理 32 日後に採取されたりんご果実を用いた植物体内運命試験が実施された。

果実全体の総残留放射能濃度は 1.88~2.80 mg/kg であった。このうち 36.4~45.8%TRR が表面洗浄液に検出され、34.5~42.0%TRR (0.648~1.18 mg/kg) が未変化のフルアジナムであった。ほかに N が 1.90~2.84%TRR(0.036~0.070 mg/kg)認められた。果汁、搾りかす抽出画分及び非抽出画分の放射能の分布は [phe-¹⁴C]フルアジナム処理区で 8.4、11.1 及び 44.1%TRR、[pyr-¹⁴C]フルアジナム処理区でそれぞれ 7.4、11.0 及び 35.8%TRR であった。果汁の主要残留物は糖類であり、3.55~5.16%TRR(0.097~0.100 mg/kg)認められたほかに未変化のフルアジナム、K 及び L が認められたが、いずれも 2%TRR 未満であった。搾りかすの抽出画分からは、糖類、未変化のフルアジナム、K、L 及び N が認められたが、いずれも 5%TRR 未満であった。搾りかすの非抽出画分(44~35.8%TRR (0.827~1.00 mg/kg))に多く取込まれ、ヘミセルロースが果実全体の約 12.0%TRR であった。

りんごにおけるフルアジナムの想定代謝経路は、フェニル基のニトロ基の還元による E 及びその抱合体の生成若しくはフェニル基 3 位の脱ハロゲン化及び水酸化による N の生成、また、硫黄を含有する生体内成分によるフェニル基 3 位の塩素原子の置換とそれに続くグルコースの結合による K の生成、さらにフェニル基及びピリジン環の開裂による L の生成又は生体成分に取り込まれると考えられた。(参照 11、14、16)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを、砂壤土(英国)又は壤質砂土(英国)に 4.56~4.64 µg/g 乾土若しくは 22.8~23.1 µg/g 乾土となるように

処理後、10又は20°Cの暗所下で最長361日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。20°C条件下において検出された放射能は、処理直後に90% TARであったが、徐々に減少した。抽出残渣は、処理361日後に砂壤土及び壤質砂土でそれぞれ41.4~42.2及び26.1~27.9% TARに増加した。 $^{14}\text{CO}_2$ は、処理361日後までに1.8~6.3% TAR 検出された。

推定半減期は、4.56~4.64 $\mu\text{g/g}$ 乾土処理区の20°C条件下では、砂壤土で48日、壤質砂土で165日であった。さらに、砂壤土では、1,000 g ai/ha 処理区の10°C条件下では60日、22.8~23.1 $\mu\text{g/g}$ 乾土処理区の20°C条件下では72日であった。

主要分解物はB、C及びEであった。Bは処理30日後に最大11.4% TAR 生成し、処理180日後には5% TAR に減少した。Cは処理90日後に最大2.5% TAR 生成し、処理180日後に0.8% TAR に減少した。Eは処理14日後に最大1.9% TAR 生成し、処理180日後に0.1% TAR に減少した。(参照4、11、14、16)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe- ^{14}C]フルアジナム又は[pyr- ^{14}C]フルアジナムを、砂壤土(英国)又は壤質砂土(英国)に4.56~4.64 $\mu\text{g/g}$ 乾土若しくは22.8~23.1 $\mu\text{g/g}$ 乾土となるように処理後、20°C、暗所下で最長361日間、湛水条件でインキュベートあるいは好氣的条件下で30日間インキュベート後に湛水条件に変更し、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

湛水条件下での表層水中の放射能は試験期間を通じて5% TAR 以下であった。土壌中の抽出放射能は、処理直後では約90% TAR 認められたが、徐々に減少した。抽出残渣は処理90日後に41.6~46.9% TAR まで増加した。 $^{14}\text{CO}_2$ は処理90日後まで0.2~0.8% TAR 検出された。

推定半減期は4日であった。分解物としてB、C及びEが同定された。Bは処理60日後に最大7.2% TAR 生成し、処理90日後には3.1% TAR に減少した。Cは処理14日後に最大31.2% TAR 生成し、処理90日後には1.5% TAR に減少した。Eは処理90日後に12.0% TAR 生成した。

好氣的条件下で30日間インキュベート後に湛水条件に変更した場合、処理60日後に未変化のフルアジナムは17~18% TAR に減少し、分解物Bは11% TAR 生成した。処理180日後には、未変化のフルアジナムは0.5% TAR に、分解物Bは3.8% TAR に減少し、抽出残渣が約60% TAR に達し、 $^{14}\text{CO}_2$ は1.3~2.0% TAR 検出された。(参照4、11、14、16)

(3) 土壌吸着試験

2種類の国内土壌[埴壤土(栃木)及びシルト質埴壤土(宮崎)]及び8種類の米国土壌[埴壤土、シルト質壤土及び砂壤土]を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 K_{ads} は20.9~123、有機炭素含有率により補正した吸着

係数 Koc は 950~2,710 であった。(参照 4、11、14、16)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 0.005 mg/L となるように添加し、22°C で 28 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 5 では、ほとんど加水分解されなかった。pH 7 及び 9 では加水分解が起こり、推定半減期はそれぞれ 42 及び 5.6 日であった。分解物として F が同定され、試験終了時 (処理 28 日後) には、pH 7 では 34% TAR、pH 9 では 81~84% TAR に達した。(参照 4、11、14、16)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを pH 5 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液並びに pH 6 の滅菌蒸留水に 0.002~0.012 mg/L の用量で添加後、自然光下で 30 日間インキュベートし、水中光分解試験が実施された。

フルアジナムの推定半減期は、pH 5 で 2 日、pH 6 で 2 日、pH 9 で 3 日であった。pH 9 では、フルアジナムはイオン化し、加水分解された。主要分解物は F であった。pH 5 及び蒸留水中では、F の生成量は 6% TAR 以下であり、未同定極性物質が大半を占めた。pH 9 における F の生成量は、試験終了時 (処理 30 日後) で 46% TAR であった。(参照 4、11、14、16)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

非標識フルアジナムを滅菌自然水 (pH 7.82、河川水：茨城) に 0.05 mg/L の用量で添加し、25°C 条件下、キセノンアークランプ光 (光強度：282 W/m²、波長：300~800 nm) を 120 時間照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、光照射区で 18.1 時間、暗所対照区で 136 時間であった。東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると 64.0 時間であった。(参照 4、11、14、16)

(4) 水中光分解試験 (自然水)

[phe-¹⁴C]フルアジナム又は[pyr-¹⁴C]フルアジナムを滅菌自然水 (pH 7.6、池水：米国) に 0.05 mg/L の用量で添加し、25°C 条件下、キセノンアークランプ光 (光強度：23.5 W/m²、波長：250~750 nm) を 15 日間照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は 1.45 日であった。東京における春の太陽光下での推定半減期に換

算すると 9.1 時間(0.38 日)であった。主要分解物は、光照射区及び暗所対照区の両方において F であった。F は処理 2 日後に約 26% TAR に達し、試験終了時(処理 15 日後)には 5.3~10.3% TAR に減衰した。¹⁴CO₂ は約 18% TAR 発生した。(参照 4、11、14、16)

5. 土壌残留試験

火山灰・埴土(茨城)、火山灰・軽埴土(茨城)、洪積・埴壤土(和歌山)、沖積・砂壤土(滋賀)及び沖積・埴壤土(長野)を用い、フルアジナム、分解物 B、C 及び E を分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。推定半減期は表 8 に示されている。(参照 4、11、14、16)

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期(日)	
			フルアジナム	フルアジナム +分解物
容器内 試験	3 mg/kg 土壌 ¹⁾	火山灰・軽埴土	約 6	約 7
		沖積・砂壤土	約 11	約 12
	30 mg/kg 土壌 ¹⁾	火山灰・軽埴土	約 70	約 113
		沖積・埴壤土	約 145	約 223
圃場 試験	1 kg ai/ha ²⁾	火山灰・埴土	約 33	約 39
		洪積・埴壤土	約 62	約 62
	2 kg ai/ha ³⁾	火山灰・埴土	約 27	約 32
		沖積・砂壤土	約 6	約 6
	30 kg ai/ha ⁴⁾	火山灰・軽埴土	約 90	約 96
		沖積・埴壤土	約 37	約 38

1) : 純品、2) : 50%水和剤、3) : 0.5%粉剤、4) : 50%SC剤

6. 作物残留試験

国内において、小麦、野菜、果実、茶等を用いて、フルアジナ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。フルアジナムの最大残留値は、もも(果皮)を除くと、最終散布 14 日後に収穫した茶(荒茶)の 10.4 mg/kg であった。

海外において、とうがらしを用いてフルアジナ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。フルアジナムの最大残留値は最終散布 5 日後に収穫したとうがらし(実)の 0.24 mg/kg であった。(参照 4、11、12、14、16)

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示

されている。(参照 4、11、14)

表 9 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	雄 3 雌 3	0、10、20、40、 80、160、320 (腹腔内)	雄 160 雌 80	雄 320 雌 160	体温低下、死亡
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0.1、0.5、1、2 (静脈内)	0.5	1	脳波振幅の低下、 死亡
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、0.25、 0.5、1、2 (静脈内)	2	—	影響なし
呼吸・循環器系	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0.1、0.2、 0.5、1、2 (静脈内)	—	0.1	血圧上昇、心拍数 減少、呼吸亢進	
自律神経系	瞳孔	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、0.25、0.5、1、 (静脈内)	1	—	影響なし
消化器系 (小腸輸送能)	ラット	雄 5	0、625、1,250、 2,500、5,000 (皮下)	2,500	5,000	小腸輸送能抑制 作用	
前頸骨筋収縮	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0.2、0.5、1、2 (静脈内)	1	2	2 mg/kg 体重投 与群で死亡	
血液系	溶血性	日本 白色種 ウサギ	雄 1	0、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	10^{-3} g/mL	溶血

—：最大無作用量又は最小作用量が設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルアジナム (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 4、7、11、14、16)

表 10 急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、下痢 死亡例なし
		SD ラット 雌雄各 5 匹	4,500	4,100	立毛、円背位、異常歩行、嗜眠等 雌雄：4,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	運動能低下、円背位、立毛等 雌雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
		ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口 ²⁾	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	運動能低下 死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	運動能低下 死亡例なし
	経口 ¹⁾	ビーグル犬 雌雄各 1 匹	>5,000	>5,000	嘔吐、腎皮質淡色化、腎表面に浮腫、肝淡色化 死亡例なし
	経口	Hartley モルモット 雄 6 匹	>5,000	/	身悶え等 雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	経口 ²⁾	NZW ウサギ 雌 4 匹	/	568	下痢等 雌：40 mg/kg 体重以上で死亡例
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	静脈内 ⁴⁾	SD ラット 雌雄各 10 匹	50	58	自発運動低下、呼吸数低下等 雄：41.0 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：51.2 mg/kg 体重以上で死亡例
	静脈内 ⁴⁾	日本白色種 ウサギ 雌雄各 1 又は 4 匹*	73.5	63.1	自発運動低下、呼吸数低下等 雄：69 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：58 mg/kg 体重以上で死亡例
	静脈内 ⁵⁾	SD ラット 雌雄各 10 匹	2.06	2.00	自発運動低下、呼吸数低下等 雌雄：1.82 mg/kg 体重以上で死亡例
	吸入 (全身)	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動低下、被毛及び鼻吻の汚 れ、呼吸数減少、眼球白濁、低体 重等 雌雄：0.46 mg/L 以上で死亡例
		0.463	0.476		
吸入 (鼻部)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>1.1	>1.1	被毛及び鼻吻部の汚れ、呼吸困難、 ラッセル音、黄～赤色目脂、眼瞼 閉鎖、鼻汁は透明で排泄減少 雄：1.1 mg/kg 体重で死亡例	

溶媒；1)：1%MC水溶液、2)：コーン油、3)：0.5%CMC-Na水溶液、4)5%アラビアゴム、5)ポリ
エチレングリコール

*：最低及び最高用量群では雌雄各 1 匹、中間の 2 群では雌雄各 4 匹。

/：実施せず。

代謝物 B、C、F、K 及び原体混在物 6 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 4、11、14、16)

表 11 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口 ¹⁾	CFLP ラット 雌雄各 5 匹	349	317	立毛、円背位、四肢蒼白等 雄: 400 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 250 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 C	経口 ¹⁾	CFLP ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛 死亡例なし
代謝物 F	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,890	4,490	軟便、流涎、自発運動量低下、腹臥位等 雌雄: 3,413 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 K	経口 ³⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	粗毛 死亡例なし
原体混在物 6	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、異常行動、異常歩行、下痢等 雌雄: 4,000 mg/kg 体重以上で死亡例

溶媒; 1) : 1%MC 水溶液、2) : コーン油、3) : 0.5%CMC-Na 水溶液

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、50、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1.5%MC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による影響は神経学的検査を含むいずれの項目にも認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 4、11、14、16）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施された。フルアジナムはウサギの皮膚に対して軽微から軽度の刺激性、眼粘膜に対して強い刺激性を示した。（参照 5、11、14）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。純度によりその程度は異なるが、Maximization 法及び Buehler 法で陽性反応を示し、感作性を有すると判断された。（参照 4、7、11、14、16）

表 12 皮膚感作性試験概要

検体純度	溶媒	試験方法	結果
98.5%	パラフィン油	Maximization 法	弱い皮膚感作性
95.3% (工業原体)	0.5%ポリソルベート 80	Buehler 法	陽性 (中等度)
99.7% (純品)	0.5%ポリソルベート 80	Buehler 法	陽性 (中等度)
96.7%	プロピレングリコール	Buehler 法	陽性
99.7% (高精製品)	(記載なし)	Buehler 法	陰性

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、50 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	50 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.15	0.77	3.8	38
	雌	0.17	0.86	4.3	44

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制傾向等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：3.8 mg/kg 体重/日、雌：4.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、11、14、16）

（肝臓毒性の検討に関しては [14. (1)] を参照）

表 14 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
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向 ・ 食餌効率の低下傾向 ・ 慢性盲腸炎 ・ 軽度の貧血 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝類洞の慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向 ・ 食餌効率の低下傾向 ・ 慢性盲腸炎 ・ 肺絶対及び比重量³増加 ・ 子宮絶対及び比重量増加
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、100 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.13	1.23	14.4	135
	雌	0.15	1.58	15.1	152

1,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対重量増加が認められ投与による影響と考えられた。なお、肝臓において病理組織学的所見は観察されなかった。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 14.4 mg/kg 体重/日、雌: 15.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、11、14、16)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脈絡膜壁板 (タペタム) の灰色色斑、肝絶対及び比重量増加、肝胆管増生、雌で ALP 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4~7、11、14、16)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、2,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	2,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	74	149	233
	雌	89	175	280

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (74 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm 未満 (89 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 4、11、14、16)

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.7	69
	雌	23.4	81

本試験において、雄では毒性所見が認められず、雌では 1,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,000 ppm (69 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (23.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 11、14、16)

[10. (4) 及び(5)]より、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験における無毒性量は雄で 1,000 ppm (69 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (23.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。

(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

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、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、雌で潰瘍を伴う皮膚炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、7、11、14、16)

表 18 21 日間亜急性経皮毒性試験 (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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 潰瘍を伴う皮膚炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び Hb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ AST 及び T.Chol 増加
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 及び T.Chol 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 潰瘍を伴う皮膚炎
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

11. 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 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、10 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で WBC 及び Neu 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 4~7、11、14、16)

表 19 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
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、食餌効率低下 ・PCV、Hb 及び RBC 減少 ・ALP、T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・鼻乾 ・中枢神経系白質空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、食餌効率低下 ・PCV、Hb 及び RBC 減少 ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・低体重 ・中枢神経系白質空胞化
10 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 及び Neu 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 及び Neu 増加 ・鼻乾、骨髓球/赤芽球比増加
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、100 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.04	0.38	3.82	40
	雌	0.05	0.47	4.87	53

各投与群で認められた毒性所見は表 21、甲状腺で認められた腫瘍性病変は表 22 に示されている。

100 ppm 以上投与群の雌雄で軽度の貧血が認められたが、試験 102 週時の検査では対照群と同等であり、回復がみられた。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及びろ胞上皮細胞腺癌が増加傾向を示し、ろ胞上皮細胞腫瘍の合計の発生頻度が有意に増加した。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で軽度貧血等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 ppm(雄：0.38 mg/kg 体重/日、雌：0.47 mg/kg 体重/日)であると考えられた。（参照 4～7、11、14、16）

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少、食餌効率低下 ・体重増加抑制 ・T. Chol 増加 ・WBC、Neu 及び Lym 減少 ・好酸性肝細胞巣 ・小葉中心性肝細胞淡明化及び空胞化（脂肪） ・小葉中心性類洞拡張 ・胆管過形成、胆管周囲炎 ・肺炎、肺胞上皮の立方上皮化生 ・膵外分泌腺萎縮 ・精巣萎縮及び精子肉芽腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・脱毛 ・摂餌量減少、食餌効率低下 ・体重増加抑制 ・T. Chol 増加 ・好酸性肝細胞巣 ・小葉中心性肝細胞淡明化及び空胞化（脂肪） ・小葉中心性肝細胞壊死 ・胆管過形成、胆管周囲炎 ・肺炎、肺胞上皮の立方上皮化生 ・リンパ節洞組織球症 ・膵腺房細胞空胞化（脂肪）
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・軽度貧血（PCV、Hb、RBC、MCHC 及び MCV 減少） 	<ul style="list-style-type: none"> ・軽度貧血（PCV、Hb、RBC、MCHC 及び MCV 減少） ・胆管周囲炎 ・小葉中心性類洞拡張 ・膵外分泌腺萎縮
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 22 甲状腺で認められた腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	1	10	100	1,000	0	1	10	100	1,000
投与群 (ppm)										
所見										
ろ胞上皮細胞腺腫	4/50	2/35	4/40	4/35	7/50	1/50	0/25	0/27	0/32	2/50
ろ胞上皮細胞腺癌	0/50	0/35	0/40	1/35	3/50	0/50	0/25	0/27	1/32	0/50
嚢胞状ろ胞上皮細胞腺腫	0/50	1/35	1/40	0/35	1/50	0/50	0/25	0/27	0/32	0/50
ろ胞上皮細胞腫瘍合計	4/50	3/35	5/40	5/35	11/50*	1/50	0/25	0/27	1/32	2/50
C 細胞腺癌	6/50	6/35	2/40	5/35	3/50	4/50	4/25	2/27	2/32	3/50

Fisher の直接確率計算法 * : P<0.05

(3) 2年間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、25、50 及び 100 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 2年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	1.9	3.9
	雌	1.2	2.4	4.9

本試験において、雄では検体投与による影響は認められず、100 ppm 投与群雌で軽度の貧血 (Ht、Hb、MCHC 及び RBC 減少) が認められたので、無毒性量は、雄で本試験の最高用量である 100 ppm (3.9 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (2.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4~6、11、14、16)

(4) 2年間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス [一群雌雄各 52 匹、ただし対照群は 2 群 (計 104 匹) 設定] を用いた混餌 (原体: 0、1、10、100 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 24 2年間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.12	1.12	10.7	107
	雌	0.11	1.16	11.7	117

各投与群で認められた毒性所見は表 25、肝臓で認められた腫瘍性病変は表 26 に示されている。

1 及び 10 ppm 投与群の雌雄で肝褐色色素沈着大食細胞が認められたが、用量依存性がないことから投与の影響とは考えられなかった。1,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度並びに肝細胞腺腫及び腺癌の合計発生頻度の増加が認められた。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で肝褐色色素沈着大食細胞が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 1.12 mg/kg 体重/日、雌: 1.16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4~6、11、14、16)

表 25 2年間発がん性試験（マウス）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝肉芽腫形成 ・ 好塩基性及び好酸性肝細胞巣増加 ・ 中枢神経系白質空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝肉芽腫形成 ・ 中枢神経系白質空胞化
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝褐色色素沈着大食細胞 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝褐色色素沈着大食細胞
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 26 肝臓で認められた腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	1	10	100	1,000	0	1	10	100	1,000
投与群 (ppm)										
所見										
肝細胞腺腫	15/104	12/52	9/52	7/52	17/52**	1/104	2/52	0/52	1/52	0/52
肝細胞腺癌	18/104	9/52	7/52	7/52	17/52	1/104	1/52	1/52	1/52	0/52
肝細胞腫瘍合計	33/104	21/52	16/52	14/52	34/52**	2/104	3/52	1/52	2/52	0/52

Fisher の直接確率計算法 * : P<0.05、** : P<0.01

(5) 2年間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹 : 対照群と最高用量群は雌雄各 20 匹を衛星群として追加し、78 週後に中間と殺) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、3,000 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 27 2年間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	126	377	964
	雌	162	453	1,190

各投与群で認められた毒性所見は表 28、肝臓で認められた腫瘍性病変は表 29 に示されている。

3,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が統計学的に有意に増加した。また、肝細胞腺腫及び癌の合計発生頻度は、全投与群の雄で統計学的に有意に増加した。雌では投与に関連した腫瘍の有意な増加は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大及び空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満 (雄 : 126 mg/kg 体重/日未満、雌 : 162 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 5、6、11、14、16)

(肝臓の腫瘍性病変の検討に関しては [14. (2)]、中枢神経系白質空胞化の検討に関しては [14. (3)] を参照)

表 28 2年間発がん性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
7,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・変異肝細胞巣
3,000 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・中枢神経系白質空胞化
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大/空胞化 ・変異肝細胞巣 ・褐色色素含有大食細胞集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大/空胞化 ・褐色色素含有大食細胞集簇 ・炎症細胞浸潤

	・炎症細胞浸潤 ・中枢神経系白質空胞化	
--	------------------------	--

表 29 肝臓で認められた腫瘍性病変

性別 投与群 (ppm)	雄				雌			
	0	1,000	3,000	7,000	0	1,000	3,000	7,000
所見								
肝細胞腺腫	6/50	13/50	22/50**	16/50**	1/50	0/50	3/50	3/50
肝細胞腺癌	1/50	2/50	3/50	4/50	0/50	0/50	1/50	0/50
肝細胞腫瘍合計	7/50	15/50*	25/50**	20/50**	1/50	0/50	4/50	3/50
担肝細胞腫瘍動物数 (主群)	7/50	15/50*	23/50**	18/50**	1/50	0/50	4/50	3/50

Fisher の直接確率計算法 * : P<0.05、** : P<0.01

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 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、100 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.49	7.26	36.6
		雌	1.71	8.43	42.1
	F ₁ 世代	雄	1.93	9.67	47.3
		雌	2.19	10.6	53.6

本試験において、親動物では 500 ppm 投与群の雌雄 (P 及び F₁ 世代) で肝絶対及び比重量増加、100 ppm 以上投与群の雌雄 (P 及び F₁ 世代) で体重増加抑制、児動物では 500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 20 ppm (P 雄: 1.49 mg/kg 体重/日、P 雌: 1.71 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1.93 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 2.19 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 100 ppm (P 雄: 7.26 mg/kg 体重/日、P 雌: 8.43 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 9.67 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 10.6 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 4~7、11、14、16)

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で泌尿生殖器の汚染、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群で小胎児、上顎裂、変形口蓋等の外表異常

の発生頻度が有意に増加し、ほかにも、統計学的有意差はない低頻度の外表異常（唇裂、顔面裂等）及び低頻度の横隔膜ヘルニアが認められた。50 mg/kg 体重/日以上投与群では、低体重及び胎盤絶対重量減少が認められた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で、小胎児、上顎裂、変形口唇等の外表異常の発生頻度が増加した。（参照 4～7、11、14、16）

(3) 発生毒性試験（ラット）②

ラットを用いた発生毒性試験①[12. (2)]で認められた胎児毒性を確認する目的で、SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で補正体重⁴及び補正体重増加量⁵の低下、生存胎児数減少、着床後胚死亡率の増加、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、10 mg/kg 体重/日以上投与群で肝絶対重量増加が認められた。

胎児では、50 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重及び骨格変異（仙椎前椎体数 27、頭蓋骨及び椎弓の不完全骨化及び胸骨分節の未骨化）が認められたが、[12. (2)]の試験で胎児に認められた外表異常はみられなかった。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝絶対重量増加、50 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日未満、胎児で 10 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 14、16）

(4) 発生毒性試験（ウサギ）①<参考資料⁶>

NZW ウサギ（一群雌 20～24 匹；第 1 段階試験：一群 14～18 匹、第 2 段階試験：一群 6 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、0.3 及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例に体重減少後に流産が認められ、1.0 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に同腹児全数の吸収が認められた。

胎児では、3.0 mg/kg 体重/日投与群で背景対照データの範囲を僅かに超える長骨の骨化程度の減少、指骨並びに中手骨の骨化程度の軽度減少が認められたが、

⁴ 妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量。

⁵ 補正体重増加量＝妊娠 20 日体重－妊娠 0 日体重－妊娠子宮重量。

⁶ 第 1 段階の試験において十分な妊娠動物が得られなかったため、追加動物を割り当てた第 2 段階試験を実施し、両試験から得られた結果を合わせた試験であること、最高用量が低いために、親動物・胎児に毒性がみられないことから適切な評価ができないため参考資料とした。

ほかに骨化の変化を示す所見は認められなかったため、検体投与の影響と考えられなかった。(参照 4、5、11、14、16)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 16~18 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、2、4、7 及び 12 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、12 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、4 mg/kg 体重/日以上投与群で流産、摂餌量減少、肝細胞肥大、肺に感染又は胸腔内液体貯留が認められた。

胎児では、12 mg/kg 体重/日投与群で全胎児死亡及び着床後胚死亡率の増加が認められた。また、同群では統計学的には有意ではないものの、頭頂骨の異常や胸骨分節の癒合がみられた。7 mg/kg 体重/日以上投与群においても、統計学的には有意ではないものの中手骨や指骨の不完全骨化の増加がみられた。4 mg/kg 体重/日以上投与群で着床後胚死亡率の増加が認められた。

本試験において、4 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産等、胎児で着床後胚死亡率の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性が発現する用量では胎児毒性が認められた。

(参照 4~7、11、14、16)

(6) 発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の交配 6 日目から授乳 20 日に強制経口 (原体: 0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC-Na 水溶液) 投与し、発達神経毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び児動物ともに 10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 4、11、14、16)

13. 遺伝毒性試験

フルアジナム (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、ヒト線維芽細胞及びラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 31 に示されている。高濃度域で生育阻害がみられたが、いずれの試験結果も陰性であったことから、フルアジナムに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4~7、11、14、16)

表 31 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株) 0.003~0.3 µg/ディスク (-S9) 0.3~30 µg/ディスク (+S9)	陰性	
	復帰突然 変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株)	0.0625~2 µg/プレート (-S9) 3.13~100 µg/プレート (+S9)	陰性*
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.6~250 µg/プレート (-S9) 31.3~500 µg/プレート (+S9)	
	復帰突然 変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①0.015~50 µg/プレート (+/-S9) ②0.005~50 µg/プレート (+/-S9)	陰性*
	復帰突然 変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株)	0.0313~1 µg/プレート (-S9) 3.13~100 µg/プレート (+S9)	陰性*
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.6~250 µg/プレート (-S9) 31.3~500 µg/プレート (+S9)	
	遺伝子突然 変異試験①	マウスリンパ腫培養細胞 (L5178Y/TK ⁺)	(-S9) ①0.05~5.0 µg/mL ②0.005~0.5 µg/mL (+S9) ①0.5~20 µg/mL ②0.5~10 µg/mL	陰性
	遺伝子突然 変異試験②	マウスリンパ腫培養細胞 (L5178Y/TK ⁺)	①0.3~3.0 µg/mL (-S9) ②0.5~5.0 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (CHL)	1~4 µg/mL (-S9) 2.38~9.5 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験①	ヒト線維芽細胞	16~2,000 ng/mL	陰性
UDS 試験②	ラット初代培養肝細胞	0.05~6.25 ng/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験①	チャイニーズハムスター 雌雄各 3 匹 (骨髓細胞)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (1 日 1 回、2 日間経口投与)	陰性
	小核試験②	ICR マウス 雌雄各 5 匹 (骨髓細胞)	①2,000 mg/kg 体重 ②500、1,000、2,000 mg/kg 体重/ 日 (いずれも単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下。*: 高濃度域において生育阻害が認められた。

主に植物由来の代謝物 B、C、F、K 及び原体混在物 6 の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスを用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験が実施された。

結果は表 32 に示されている。高濃度域で生育阻害がみられたが、代謝物の試験結果はいずれも陰性であった。原体混在物 6 は復帰突然変異試験において陽性であったが、*in vivo* UDS 試験においては陰性であった。(参照 4、11、14、16)

表 32 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	in vitro	復帰突然変異試験 ①	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	125～4,000 µg/プレート (-S9) 156～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性*
		復帰突然変異試験 ②	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	5～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性*
	in vivo	小核試験	BDF1 マウス (骨髄細胞) (雄 4～6 匹)	100、200、400 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
代謝物 C	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	31.3～1,000 µg/プレート (-S9) 313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性*
代謝物 F	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性*
代謝物 K	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 6	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535 株)	0.1～90 µg/プレート (-S9) 1～300 µg/プレート (+S9)	陽性
			<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA1537 株)	12.5～400 µg/プレート (+/-S9)	
			<i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	157～5,000 µg/プレート (+/-S9)	
	in vivo	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (雄 3 匹)	600、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下。 *: 高濃度域において生育阻害が認められた。

14. その他の試験

(1) 90 日間亜急性肝臓毒性試験及び 28 日間回復性試験 (ラット)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] で認められた小葉中心性肝細胞肥大について評価し、回復性を検討する目的で、SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0 及び 500 ppm、平均検体摂取量; 雄: 37.6 mg/kg 体重/日、雌: 44.7 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性肝臓毒性試験が実施された。なお、各群半数の動物については、検体投与期間終了後、28 日間の回復期間が設けられた。

500 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加、雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、回復期間終了後には、これらの影響はほぼ消失し、回復性がみられた。
(参照 4、11、14、16)

(2) 腫瘍性病変の機序について

① 肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験 (マウス)

ICR マウス (一群雄 18 匹) に、フルアジナムを最長 14 日間混餌 (原体: 0、10、100 及び 1,000 ppm) 投与し、肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験が実施された。

100 ppm 以上投与群で肝薬物代謝酵素誘導、1,000 ppm 投与群で細胞増殖活性を誘発したが、活性酸素産生を示唆する所見 (過酸化脂質又は 8-ヒドロキシデオキシグアノシンの増加) は認められなかった。(参照 4、11、14、16)

② 甲状腺機能に関連する血清ホルモン、肝ミクロソーム UDP グルクロン酸転移酵素、甲状腺ろ胞上皮細胞増殖活性測定試験 (ラット)

SD ラット (一群雄 10 匹) に、フルアジナムを 7 日間混餌 (原体: 0、50、100 及び 3,000 ppm) 投与し、甲状腺機能に関連する血清ホルモン、肝ミクロソーム UDP グルクロン酸転移酵素 (UDPGT)、甲状腺ろ胞上皮細胞増殖活性測定試験が実施された。

本試験において、フルアジナムは肝ミクロソーム UDPGT 活性を上昇させ、結果として T_4 レベルが低くなって TSH レベルが上昇し、甲状腺のろ胞上皮細胞増殖活性作用及びろ胞上皮細胞肥大を引き起こすと考えられた。UDPGT 活性は用量相関的に上昇した。50 ppm (3.58 mg/kg 体重/日) 投与群では他のパラメータに有意な変化が認められなかった。(参照 11、14、16)

③ まとめ

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、1,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及びろ胞上皮細胞腺癌が増加傾向を示したが、遺伝毒性試験においてフルアジナムが遺伝毒性を示さなかったこと及び上記①、②の結果から、腫瘍性病変の発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、閾値が設定できると考えられた。

(3) 中枢神経毒性確認試験

マウスを用いた 2 年間発がん性試験② [11. (5)] で認められた中枢神経系白質空胞化について、その原因、年齢及び動物種差による感受性差、回復性等を検討する目的で、以下①～⑨の試験が実施された。

① 原体及び純品（分析標品）の中樞神経毒性確認試験（マウス）

ICR マウス（一群雄 5 匹）に、フルアジナムの分析標品（検体純度：99.7%）、マウスを用いた 2 年間発がん性試験① [11. (4)] で用いられた原体（以下「原体 I」という。）又はマウスを用いた 2 年間発がん性試験② [11. (5)] で用いられた原体（以下「原体 II」という。）を強制経口投与（純品は 5,000 mg/kg 体重/日で 1 日、原体 I 及び II はそれぞれ 3,000 mg/kg 体重/日で 2 日又は 5,000 mg/kg 体重/日で 1 日、溶媒はいずれもコーン油）し、原体及び純品の中樞神経毒性確認試験が実施された。

原体 I 及び II 投与群では、48 時間以内に下痢、自発運動能低下、円背位、後肢麻痺、振戦、よろめき歩行及び体重低下がみられたため、切迫と殺された。剖検後の検査で脳重量増加及び浮腫がみられ、病理組織学的検査では脳に軽度～高度の白質空胞化が認められた。

純品投与群では、これらの異常所見は認められなかった。（参照 11、14、16）

② 原体混在物 9 種類の中樞神経毒性確認試験（マウス）

ICR マウス（一群雄 5 匹）に、原体混在物 1～9 を強制単回経口（原体混在物 1 は 20 及び 200 mg/kg 体重、原体混在物 2、3、4、6、7 及び 8 は 50 mg/kg 体重、原体混在物 5 は 5 mg/kg 体重、原体混在物 9 は 100 mg/kg 体重、溶媒はいずれもコーン油）投与し、原体混在物 9 種類の中樞神経毒性確認試験が実施された。

9 種類の原体混在物のうち、原体混在物 5 を除く 8 種類の原体混在物では、50 mg/kg 体重以上投与群で毒性所見は認められなかった。原体混在物 5 では、5 mg/kg 体重投与群で投与 24 時間後に体重低下、後肢麻痺を伴う症状がみられ、瀕死状態となったため切迫と殺された。剖検後の検査で脳重量増加及び浮腫がみられ、病理組織学的検査では脳に白質空胞化が認められた。（参照 6、11、14、16）

③ 原体混在物 5 の脳及び眼に対する影響確認試験 - 年齢による感受性差（マウス）

3～24 週齢の ICR マウス（雄 5 匹）に、原体混在物 5 を強制単回経口（2.5 mg/kg 体重、溶媒：0.5% CMC-Na 水溶液）投与し、脳及び眼に対する影響確認試験が実施された。

脳の白質空胞化の程度及び頻度は 3～10 週齢の間で若干増加したが、それ以降（10～24 週齢）ではほとんど変化が認められなかった。また、視神経の空胞化は脳の白質空胞化より軽度であった。（参照 6、11、14、16）

④ 原体混在物 5 の脳の白質空胞化発現に対する確認試験 - 動物種差による感受性差（マウス及びラット）

ICR マウス及び SD ラット（一群雌 7 匹）に、原体混在物 5 を 14 日間反復強

制経口（原体：0 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与し、
脳の白質空胞化発現の動物種差による感受性差確認試験が実施された。

本試験において、原体混在物 5 による脳の白質空胞化に関するマウス及びラッ
トの感受性は同等であることが確認された。（参照 6、11、14、16）

⑤ 原体混在物 5 の脳の白質空胞化発現に対する確認試験 - 動物種差及び年齢差に
よる感受性差（マウス及びラット）

ICR マウス及び SD ラット（一群雌 5 匹）に、原体混在物 5 を 14 日間反復強
制経口（原体：0 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与し、
脳の白質空胞化発現の動物種差及び年齢差による感受性差確認試験が実施された。

原体混在物 5 による脳の白質空胞化に関するマウス及びラットの感受性は同等
であり、マウス及びラットともに 3 週齢よりも 10 週齢の方が、感受性が若干高
かった。（参照 6、11、14、16）

⑥ 原体混在物 5 の中枢神経毒性感受性比較試験（マウス、ラット及びイヌ）

ICR マウス（一群雄 5 匹）、SD ラット（一群雄 5 匹）及びビーグル犬（一群
雄 3 匹）に、原体混在物 5 を 3 日間反復強制経口（原体：0 及び 2.0 mg/kg 体重/
日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与し、マウス、ラット及びイヌにおける中
枢神経毒性感受性比較試験が実施された。

ラット及びマウスでは、自発運動低下、体重減少及び脳重量増加が認められた。
イヌでは、これらの影響はみられなかった。また、ラット、マウス及びイヌの全
検体投与動物において、脳の白質空胞化がみられ、その程度は同等であった。

本試験において、原体混在物 5 による脳の白質空胞化に関するマウス、ラット
及びイヌの感受性は同等であった。（参照 11、14、16）

⑦ 原体混在物 5 の脳及び眼に対する影響試験（マウス）〈参考資料⁷〉

ICR マウス（一群雄 5 匹、3、5、8、10、12、16、20 及び 24 週齢）を用い、
原体混在物 5（2.5 mg/kg 体重/日）の脳及び眼に対する影響試験が実施された結
果、脳白質空胞化が全ての週齢で、視神経の空胞化が 3 週齢を除いた全ての週齢
で認められた。（参照 6）

⑧ 中枢神経毒性確認試験及び 56 日間回復性試験（マウス）

ICR マウス（一群雄 5 匹）に、フルアジナムを 4 又は 28 日間混餌（原体：0、
7,000 及び 20,000 ppm）投与し、中枢神経毒性確認試験及び 56 日間回復試験が
実施された。

本試験において、7,000 ppm 投与群での 4 又は 28 日間投与あるいは 20,000

⁷ 試験の詳細が不明なため参考資料とした。

ppm 投与群での 4 日間投与によりマウスに中枢神経白質空胞化が認められた。この変化を電子顕微鏡で観察したところ、神経線維髄鞘に限局していた。また、これらの変化は、投与終了後 56 日の回復期間で完全な回復が認められた。(参照 6、11、14、16)

⑨ 中枢神経毒性確認試験及び 25 日間回復性試験 (ラット)

SD ラット (一群雄 3~4 匹) にフルアジナムを 14 日間混餌 (原体: 0、10,000 及び 30,000 ppm) 投与し、中枢神経毒性確認試験及び 25 日間回復試験が実施された。

投与期間中死亡動物及び最終と殺動物全てに、脳の白質空胞化が認められた。25 日間の回復期間後には、それらの所見は完全に消失又は軽微な程度まで回復した。

フルアジナムによる中枢神経系白質空胞化は回復性があると結論付けられた。(参照 6、11、14、16)

⑩ まとめ

上記①~⑨の試験の結果、フルアジナムそのものに中枢神経系白質空胞化を誘発する作用は確認されず、原体混在物 5 が空胞化の主たる原因であることが示唆された。

中枢神経系白質空胞化の認められたイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11 (1)]、マウスを用いた 2 年間発がん性試験① [11. (4)] 及びマウスを用いた 2 年間発がん性試験② [11. (5)] の 3 試験の成績から総合的に判断すると、中枢神経系白質空胞化の最小無毒性量はイヌ慢性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であり、これらの試験に用いられたフルアジナムに含まれる原体混在物 5 は含有量 0.2% であったことから、原体混在物 5 の中枢神経系白質空胞化に対する無毒性量は 0.02 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(4) 網膜の機能及び形態の変化並びに回復性についての検討試験

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (3)] で認められた眼の所見 (タペタムの灰色色斑) について詳細に検索する目的で、ビーグル犬 (一群雄 6 匹) にフルアジナムを 11 週間カプセル経口 (原体: 0 及び 200/150 mg/kg 体重/日⁸) 投与する試験が実施された。また、各群 3 匹は検体投与終了後に 5 週間の休薬期間を設け、回復群とされた。

検体投与群において、投与期間中及び休薬期間中にそれぞれ 1 例で両眼のタペタムに褐色顆粒の増加が認められたが、休薬期間終了時には回復した。検体投与

⁸ 200 mg/kg 体重/日投与群は、試験 3~5 週に毒性徴候がみられたため、試験途中から 150 mg/kg 体重/日に変更された。

群で網膜電図（ERG）振幅の減少が認められたが、他の ERG 項目の変化を随伴していなかった。この変化は、休業期間終了後に 3 例中 2 例で回復したが、1 例は回復しなかった。病理組織学的検査及び電子顕微鏡検査では、検体投与に関連した変化は認められなかった。（参照 4、11、14、16）

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルアジナム」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したフルアジナムを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたフルアジナムの吸収率は 28.9~48.6%と算出され、投与後 6~10 時間で C_{max} に達し、速やかに排泄された。投与後 24 時間の糞及び尿中に 74.2~92.9%TAR が排泄され、主に胆汁を介して糞中 (72.7~91.7%TAR) に排泄された。体内では主に消化管、脂肪及び肝臓に分布した。糞中からは未変化のフルアジナムのほか、代謝物 C、D、E 及び E の抱合体が検出された。

¹⁴C で標識したフルアジナムの畜産動物 (ヤギ及びニワトリ) を用いた動物体内運命試験の結果、ヤギにおいては主に糞中へ排泄され、主要代謝物は D、E 及び E の抱合体であった。ニワトリにおいては、未変化のフルアジナム、代謝物 B、C 及び E が認められた。

¹⁴C で標識したフルアジナムを用いた植物体内運命試験の結果、らっかせいの子実では、未変化のフルアジナム及び代謝物は検出されなかった。その他の植物において、可食部における主要成分は未変化のフルアジナムであった。ぶどう果実からは、代謝物 C 及び K が最大で 17.2 及び 19%TRR 検出されたが、いんげん、ばれいしょ及びりんごの可食部では、代謝物はいずれも 10%TRR 未満であった。また、植物固有の代謝物 B、F、L、M および N は、いずれも 10%TRR 未満であった。

フルアジナムを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルアジナムの最大残留値は、国内では茶 (荒茶) の 10.4 mg/kg、海外ではとうがらし (実) の 0.24 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルアジナムによる影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大等) 及び血液系 (貧血) に認められた。

繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められた。発生機序として、ラットの甲状腺腫瘍については、本剤が肝臓のミクロソーム UDPGT 活性を上昇させ、結果として T_4 レベルが低くなって TSH レベルが上昇し、甲状腺の細胞増殖促進及び扁平上皮細胞肥大を引き起こした結果と考えられた。マウスの肝細胞腫瘍については、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用と細胞増殖促進作用に関連して増加したものと考えられた。これらの発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

イヌを用いた慢性毒性試験及びマウスを用いた発がん性試験で、中枢神経系白質空胞化が認められた。原体及び高純度標品を用いた試験から、空胞化への原体混在物 5 の関与が示唆された。また、メカニズム試験の結果、この白質空胞化は可逆的である可能性が示唆された。

ラットを用いた発生毒性試験①において、最高用量群の胎児で小胎児、上顎

裂、変形口蓋等の外表異常の発生頻度が有意に増加したが、これらを確認するために実施されたラットの発生毒性試験②では、胸骨分節の未骨化等の骨格変異が認められたものの、同様の所見は得られなかった。したがって、再現性に乏しいことから、これらの外表異常は本剤投与により直接的に誘発された奇形ではないと考えられた。さらに、ウサギを用いた発生毒性試験においては、奇形及び変異の増加は認められなかった。以上より、フルアジナムに催奇形性はないと考えられた。

植物体内運命試験において10%TRRを超える代謝物としてC及びKが認められたが、Cはラットにおける代謝物であり、また、Kは、親化合物とほぼ同等の毒性であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフルアジナム（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33に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.38 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量は3.82 mg/kg 体重/日であり、ラットを用いた2年間慢性毒性試験においては1.9 mg/kg 体重/日の用量で毒性は認められておらず、2世代繁殖試験の無毒性量は1.49 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、ラットにおける無毒性量は1.49 mg/kg 体重/日と考えられ、一日摂取許容量（ADI）の根拠には、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量1 mg/kg 体重/日が妥当と考えられた。

なお、このADIは原体混在物5について、規格で規定された範囲内で管理されることを前提として設定されるものである。

以上より、食品安全委員会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.01 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)	カプセル経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 33 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				参考 農薬抄録
			米国	カナダ	豪州	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、2、10、50、500 ppm 雄：0、0.15、0.77、3.8、38 雌：0、0.17、0.86、4.3、44	雄：3.8 雌：4.3 雄：肝組織変化等 雌：肺及び子宮絶対重 量増加	雄：3.8 雌：4.3 雄：肝組織変化等 雌：肺及び子宮絶対重 量増加	4.1 血漿タンパク含量及 び肺重量増加	雄：3.8 雌：4.3 雌雄：体重増加抑制傾 向等	雄：3.8 雌：4.3 雌雄：体重増加抑制傾 向等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験①	0、1、100、2、000、3、000 ppm 雄：0、74、149、233 雌：0、89、175、280	/	/	/	雄：74 雌：— 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められ ない)	雄：74 雌：— 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められ ない)
ラット	90日間 亜急性 神経毒性 試験②	0、300、1、000 ppm 雄：0、20.7、69 雌：0、23.4、81	/	/	/	雄：69 雌：23.4 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等 (神経毒性は認められ ない)	雄：69 雌：23.4 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等 (神経毒性は認められ ない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、1、10、100、1、000 ppm 雄：0、0.04、0.38、3.82、 40 雌：0、0.05、0.47、4.87、 53	雄：0.38 雌：0.47 雌雄：軽度貧血等 (雄で甲状腺ろ胞上皮 細胞腫瘍増加)	雄：0.36 雌：0.47 雌雄：軽度貧血等 (雄で甲状腺ろ胞上皮 細胞腫瘍増加)	0.4 雌雄：軽度貧血等 (雄で甲状腺ろ胞上皮 細胞腫瘍増加)	雄：0.38 雌：0.47 雌雄：軽度貧血等 (雄で甲状腺ろ胞上皮 細胞腫瘍増加)	雄：0.38 雌：0.47 雌雄：軽度貧血等 (雄で甲状腺ろ胞上皮 細胞腫瘍増加)
ラット	2年間 慢性毒性 試験	0、25、50、100 ppm 雄：0、1.0、1.9、3.9 雌：0、1.2、2.4、4.9	雄：1.9 雌：4.9 雄：精巣萎縮等 雌：貧血等	雄：1.9 雌：4.9 雄：精巣萎縮等 雌：貧血等	/	雄：3.9 雌：2.4 雄：毒性所見なし 雌：貧血等	雄：1.9 雌：2.4 雄：精巣萎縮等 雌：貧血等

無毒性量(mg/kg体重/日)D							
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	米国	カナダ	豪州	食品安全委員会	参考 農薬抄録
		0、20、100、500 ppm P雄：0、1.49、7.26、36.6 P雌：0、1.71、8.43、42.1 F ₁ 雄：0、1.93、9.67、47.3 F ₁ 雌：0、2.19、10.6、53.6	親動物：1.9 児動物：8.4 繁殖能：10.6 親動物：肝細胞組織変化 児動物：体重増加抑制 繁殖能：着床痕数減少等	親動物：1.9 児動物：8.4 繁殖能：10.6 親動物：肝細胞組織変化 児動物：体重増加抑制 繁殖能：着床痕数減少等	親動物：2 児動物：10 親動物：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制等	親動物 P雄：1.49 P雌：1.71 F ₁ 雄：1.93 F ₁ 雌：2.19 児動物 P雄：7.26 P雌：8.43 F ₁ 雄：9.67 F ₁ 雌：10.6 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制等	親動物 P雄：1.49 P雌：1.71 F ₁ 雄：1.93 F ₁ 雌：2.19 児動物 P雄：7.26 P雌：8.43 F ₁ 雄：9.67 F ₁ 雌：10.6 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない) 母動物及び胎児：10
	2世代 繁殖試験						
	発生毒性 試験①	0、10、50、250	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重等 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重等	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重等
	発生毒性 試験②	0、10、50、300	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物及び胎児：10 母動物：肝絶対重量増加 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：- 胎児：10 母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重等

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	米国	カナダ	豪州	食品安全委員会 参考 農薬抄録
	発達神経 毒性試験	0、2、10、50				母動物及び児動物：2 母動物及び児動物：体 重増加抑制 (発達神経毒性は認め られない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.13、1.23、14.4、 135 雌：0、0.15、1.58、15.1、 152				雄：14.4 雌：15.1 雌雄：肝絶対重量増加 等
	2年間 発がん性 試験① (低用量)	0、1、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.12、1.12、10.7、 107 雌：0、0.11、1.16、11.7、 117	雄：1.1 雌：1.2 雄：肝臓の非腫瘍性病 変の増加 雌：肝絶対重量増加 (雄で肝細胞腫瘍増 加)	雄：1.1 雌：1.2 雄：肝臓の非腫瘍性病 変の増加 雌：肝絶対重量増加 (雄で肝細胞腫瘍増 加)		雄：1.12 雌：1.16 雌雄：肝褐色色素沈着 大食細胞等 (雄で肝細胞腫瘍増 加)
	2年間 発がん 性試験② (高用量)	0、1,000、3,000、7,000 ppm 雄：0、126、377、964 雌：0、162、453、1,185	雄：— 雌：— 雌雄：肝重量増加、脳 及び肝臓の病理学的 変化 (雄で肝細胞腫瘍増 加)	雄：— 雌：— 雌雄：肝重量増加、肝 細胞肥大及び空胞化 等 (肝細胞腫瘍の用量 反応性の増加はない)		雄：— 雌：— 雌雄：肝細胞肥大及び 空胞化等 (雄で肝細胞腫瘍増 加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、2、4、7、12	母動物：4 胎児：7 母動物：摂餌量減少等	母動物：4 胎児：7 母動物：摂餌量減少等	母動物：— 胎児：2 母動物：体重増加抑制 胎児：着床後胚死亡率	母動物：2 胎児：2 母動物：2 胎児：2 母動物：流産等

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾							
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	米国	カナダ	豪州	食品安全委員会	参考 農業抄録
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、10、100	胎児：全胎児死亡率増 加 雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	胎児：全胎児死亡率増 加 雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	増加 雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	胎児：着床後胚死亡率 増加 (催奇形性は認められ ない)	胎児：着床後胚死亡率 増加
	1年間 慢性毒性 試験	0、1、10、50	雄：1 雌：1 雌雄：WBC及びびNeu 増加等	雄：1 雌：1 雌雄：WBC及びびNeu 増加等	雄：1 雌：1 雌雄：WBC及びびNeu 増加等	雄：1 雌：1 雌雄：WBC及びびNeu 増加等	雄：1 雌：1 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等
	ADI (cRfD)		NOAEL：1.1 UF：100 cRfD：0.01	NOAEL：1.1 SF：1,000 ADI：0.0011	NOEL：0.4 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01
	ADI (cRfD) 設定根拠資料		マウス2年間 発がん性試験①	マウス2年間 発がん性試験①	ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試験	イヌ1年間慢性毒性 試験	イヌ1年間慢性毒性 試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 SF：安全係数 UF：不確実係数

一：無毒性量は設定できなかつた。

1)：無毒性量の欄には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/原体混在物略称>

記号 (略称)	化学名
B (HYPA)	5-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridylamino)- α,α,α -trifluoro-4,6-dinitro- <i>o</i> -cresol
C (MAPA)	2-chloro-6-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridylamino)- α,α,α -trifluoro-5-nitro- <i>m</i> -toluidine
D (AMPA)	4-chloro-6-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridylamino)- α,α,α -trifluoro-5-nitro- <i>m</i> -toluidine
E (DAPA)	4-chloro-2-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridylamino)-5-trifluoromethyl- <i>m</i> -phenylenediamine
F (CAPA)	5-chloro-6-(3-chloro- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro- <i>p</i> -toluidino)-nicotinic acid
G (AMPA-S)	<i>N</i> [[2-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridylamino)-4-chloro-3-nitro-5-trifluoromethyl]phenyl]sulfamic acid
H (AMPA-M)	<i>N</i> -acetyl- <i>S</i> -[4-amino-5-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]amino]- α,α,α -trifluoro-6-nitro- <i>o</i> -tolyl]-L-cysteine
I (DAPA-G)	1-[5-amino-4-chloro-6-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]amino]- α,α,α -trifluoro- <i>m</i> -toluidino-1-deoxy- β -D-glucopyranuronic acid
J (DAPA-CS)	<i>N</i> -acetyl- <i>S</i> -[6-amino-4-sulfoamino-5-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]amino]- α,α,α -trifluoro- <i>o</i> -tolyl]-L-cysteine
K (AMGT)	<i>S</i> -[4-amino-3-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)amino-2-nitro-6-trifluoromethylphenyl]-2-(<i>S</i>)- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl)-3-thiolactic acid
L (TFA)	Trifluoroacetic acid
M (DCPA)	6-(4-carboxy-3-chloro-2,6-dinitroaniline)-5-chloronicotinic acid
原体混在物 1	—
原体混在物 2	—
原体混在物 3	—
原体混在物 4	—
原体混在物 5	—
原体混在物 6	—
原体混在物 7	—
原体混在物 8	—
原体混在物 9	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GSH	還元型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
RBC	赤血球数
PCV	血中血球容積
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

＜別紙3：作物残留試験成績＞

1. 作物残留試験成績（国内）

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (種子) 1987年	2	500 ^{WP}	2	58 64	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
小麦 (玄麦) 2007年	2	2,990 ^{SC} は種前土壌混和 + 500 ^{SC} 散布 2回	3	208-251 215-258 222-265	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
いんげんまめ (乾燥子実) 1986年	2	500 ^{WP}	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
いんげんまめ (乾燥子実) 2010年	2	1,000 ^{SC} 、900 ^{SC}	3	7 14 21	0.01 0.01 <0.01	0.01* 0.01* <0.01						
さやいんげん (さや) 1986年	2	500 ^{WP}	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
らっかせい (乾燥子実) 2003/2004年	1	1,000 ^D 株元処理	1	41-45 61-63 75	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
あずき (乾燥子実) 1988年	2	500 ^{WP}	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
あずき (乾燥子実) 2010年	2	1,000 ^{SC} 、990 ^{SC}	3	14 21 27-28	0.03 0.01 0.02	0.018* 0.01* 0.013*			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
ばれいしょ (塊茎) 1987/1988年	2	1,500 ^{WP}	4	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 1991年	2	WP: 50倍希釈液 種芋吹き付け	1	84 92	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
		種芋瞬間浸漬		84 92	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 1998年	2	3,000 ^{WP} 全面土壌混和	1	86 126	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 1988年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	78 97	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
		0.5% 種芋湿粉衣		78 97	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ばれいしょ (塊茎) 2003年	2	WP: 100倍 種芋浸漬 + 6,020 ^{WP} 植付前 全面散布後 土壌混和 + 500 ^{WP} 散布 4回	6	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2007年	2	SC : 100倍 種芋浸漬 + 2,990 ^{SC} 土壌混和 + 500 ^{SC} 散布4回	6	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	/	/	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	/	/
ばれいしょ (塊茎) 2010年	2	SC : 100倍 種芋浸漬 + 2,990 ^{SC} 土壌混和 + 1,000、990 ^{SC} 散布4回	6	7 14 21	<0.01 <0.01 0.02	<0.01 <0.01 0.013*	/	/	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	/	/
やまのいも (塊根) 1995年	1	750 ^{WP}	4	14	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
やまのいも (塊茎) 2009年	2	500 ^{SC}	4	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	/	/	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	/	/
てんさい (根部) 1992年	2	0.05 ^D g ai/ 床土 1kg 育苗床 土壌混和	1	185 192	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/	/
てんさい (葉部) 1992年	2	0.05 ^D g ai/ 床土 1kg 育苗床 土壌混和	1	185 192	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/	/
てんさい (根部) 1997年	2	0.05 ^D g ai/ 床土 1kg 育苗床土 混和処理1回 + 1,000 ^{WP} g ai/ha 株元散布4回	5	30	0.13	0.08	/	/	/	/	/	/
てんさい (根部) 1999年	2	1,000 ^{WP} 株元散布	4	42	0.14	0.09	/	/	/	/	/	/
てんさい (根部) 2001年	2	15 ^{WP} g ai/m ² 苗床灌注1回 + 1,000 ^{WP} 株元散布4回	5	30 45	0.11 0.05	0.08 0.03	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/	/
てんさい (根部) 2007年	2	5 ^{SC} g ai/冊 苗床灌注 + 1,000 ^{SC} 株元散布4回	5	21 28 35	0.20 0.12 0.08	0.11 0.078 0.065	/	/	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	/	/

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (根部) 2004年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	53	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/
				54	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				61	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
だいこん (葉部) 2004年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	53	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/
				54	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				61	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
だいこん (つまみ菜) 2004年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/
				8	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
だいこん (間引き菜) 2004年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	14	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/
かぶ (根部) 1987年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
かぶ (葉部) 1987年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
はくさい (莖葉) 2001年	2	2,500 ^{SC} 全面散布後 土壌混和	1	48	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
				71	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
はくさい (莖葉) 1987年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
				95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
キャベツ (葉球) 2001年	2	2,500 ^{SC} 全面散布後 土壌混和	1	69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
				85	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
キャベツ (葉球) 2003年	2	2,500 ^{SC} 全面散布後 土壌混和	1	60-62	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/
				67-69	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				74-76	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
キャベツ (葉球) 1987年	2	2,000 ^D 全面散布後 土壌混和	1	48	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
				64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
芽キャベツ (葉球) 1994年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
147	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	
チンゲンサイ (莖葉) 1994年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	
カリフラワー (花蕾) 1990年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
48	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	
カリフラワー (花蕾) 2007年	2	2,500 ^{SC} 定植時土壌混和	1	58-103	<0.01	<0.01	/	/	<0.02	<0.02	/	/
65-110	<0.01	<0.01	/	/	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
72-117	<0.01	<0.01	/	/	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
ブロッコリー (花蕾) 1990年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	41	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
ブロッコリー (花蕾) 2005年	2	2,500 ^{SC}	1	71	<0.010	<0.010	/	/	<0.02	<0.02	/	/
78	0.020	0.013*	/	/	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
85	<0.01	<0.010	/	/	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
なばな (莖葉) 1990年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
のぞわな (茎葉) 1990年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	63 97	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
たかな (茎葉) 1992年/1993 年	1	1,500~ 2,000 ^D 全面土壌混和	1	67 74	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01						
ひろしまな (茎葉) 2002年	1	2,000 ^D 全面土壌混和	1	33 40 48	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
山形みどりな (茎葉) 2002年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	21 35 49	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
オータムボエ ム (茎葉) 2007年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	39-46 46-53 53-60	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
ごぼう (根部) 1999年	2	1,500 ^{WP}	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
レタス (茎葉) 1995年	2	1,500 ^D 全面土壌混和	1	42 49	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
レタス (茎葉) 2004年	2	2,500 ^{SC}	1	50-59 57-66 64-73	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
リーフレタス (茎葉) 2007年	2	2,500 ^{SC}	1	29-33 36-40 43-47	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
サラダ菜 (茎葉) 2007年	2	2,500 ^{SC}	1	29-33 36-40 43-47	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
たまねぎ (鱗茎) 1987年	2	1,000 ^{WP}	5	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
たまねぎ (鱗茎) 1991年	2	WP: 50倍希釈液 5分間鱗茎根部 苗浸漬	1	119 236	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
たまねぎ (鱗茎) 2004年	2	WP: 50倍定植前苗根 部浸漬 + 500 ^{WP}	6	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
たまねぎ (鱗茎) 2007/2008年	2	SC: 50倍定植前苗根 部浸漬 + 500 ^{SC} 散布5回	6	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
たまねぎ (鱗茎) 2010年	2	SC: 50倍定植前苗根 部浸漬 + 1,000 ^{SC} 、880 ^{SC} 散布5回	6	3 7 14	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01			<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ねぎ (根深) 1991年	2	750 ^D 株元処理	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ねぎ (葉茎) 1991/1992年	2	750 ^D 株元処理	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
にら (茎葉) 1994年	1	1,000 ^D 株元処理	2	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
アスパラガス (若茎) 1991年	2	2,000 ^{WP}	5	247 293	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01						
らっきょう (鱗茎) 1994/1995年	6	1,000 ^{WP}	5	14	0.04	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
食用ゆり (鱗茎) 1999年	2	1,000 ^{WP}	5	14 21 28	0.03 0.03 0.03	0.02* 0.02* 0.02*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
食用ゆり (根部) 2004年	2	WP: 50倍 瞬間浸漬 + 1,000 ^{WP} 散布6回	7	14	0.81	0.55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				27	0.43	0.42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		WP: 100倍 瞬間浸漬 + 1,000 ^{WP} 散布6回	7	28	0.34	0.32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				41	0.33	0.33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				42	0.30	0.30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
にんじん (根部) 2001年	2	3,000 ^{WP} 全面散布後に土 壌混和	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1,000 ^{WP} 散布3回	4	14 21 28	0.10 0.07 0.07	0.06 0.05 0.05	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	
みずかけな (茎葉) 1995年	2	2,000 ^D 全面土壌混和	1	147 152	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
むかご (球芽) 2004年	2	750 ^{WP}	4	7 14 21	2.21 1.79 1.42	1.29 1.02 0.76						
みかん (果肉) 1987年	2	2,000 ^{WP}	2	30 60	0.11 0.04	0.04* 0.02*	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
みかん (果皮) 1987年	2	2,000 ^{WP}	2	30 60	3.35 1.12	2.68 0.85	0.03 0.02	0.02 0.01	0.02 <0.01	0.01* <0.01		
みかん (果肉) 1991年/ 1992年	2	1,000 ^{SC}	2	30-31	4.52	0.78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
夏みかん (全体) 1988年	2	2,000~ 2,500 ^{WP}	2	30 60	1.04 0.62	0.58 0.30						
夏みかん (果肉) 1988年	2	2,000~ 2,500 ^{WP}	2	30 60	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
夏みかん (果皮) 1988年	2	2,000~ 2,500WP	2	30 60	3.14 1.86	1.55 0.90	0.02 0.06	0.02* 0.03*	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02		
夏みかん (全体) 1993年	2	1,000~ 1,500SC	2	29-30	1.73	1.31						
夏みかん (果肉) 1993年	2	1,000~ 1,500SC	2	29-30	0.27	0.10*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
夏みかん (果皮) 1993年	2	1,000~ 1,500SC	2	29-30	6.81	4.74	0.07	0.05	0.02	0.02*		
きんかん (果実全体) 2006年	1	750SC	1	30	0.21	0.20						
りんご (果実) 1986-1988年	4	2,500WP	5	43-45	0.28	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
りんご (果実) 1992年	4	1,250SC	5	45	0.07	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
りんご (果実) 1991年	2	1,250SC	5	45	0.27	0.23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
りんご (果実) 1998年	2	100SC g ai/樹 土壌灌注	1	45 60	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
りんご (果実) 1998年	1	100SC g ai/樹 土壌灌注	1	165	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
りんご (果実) 2002年	2	100SC g ai/樹 土壌灌注 + 1,250SC 散布1回	2	45 52 59	0.05 0.02 0.01	0.03 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
日本なし (果実) 1988年	6	2,000WP	5	29-30 40-45	0.25 0.17	0.15 0.09	0.02 <0.01	0.01* <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
日本なし (果実) 1991/1992年	5	1,000SC	5	29-30	0.15	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
日本なし (果実) 1992年	2	1,500SC	3	30	0.31	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
日本なし (果実) 1995年	2	100SC g ai/樹 土壌灌注	1	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
日本なし (果実) 2002年	2	100SC g ai/樹 土壌灌注1回 + 1,000SC 散布1回	2	30 37 44	0.03 0.02 <0.01	0.02 0.02* <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
びわ (果実) 1997年	2	1,000SC	3	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
びわ (果実) 1999/2000年	2	100SC g ai/樹 土壌灌注	1	30 45	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも (果肉) 1986年	2	2,000 ^{WP}	4	7	0.05	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				21	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
もも (果皮) 1986年	2	2,000 ^{WP}	4	7	36.9	19.6	0.06	0.04	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				14	45.2	25.5	0.08	0.04	0.03	0.02	<0.01	<0.01
				21	18.7	8.08	0.10	0.05*	0.02	0.01*	<0.01	<0.01
もも (果肉) 1991/1992年	2	1,000 ^{SC}	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
もも (果皮) 1991/1992年	2	1,000 ^{SC}	4	7	7.45	3.64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
もも (果肉) 2001年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注 + 1,750 ^{SC}	2	6-7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				17-18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
もも (果皮) 2001年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注 + 1,750 ^{SC}	2	6-7	3.08	1.75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
				12	1.85	0.593	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
				17-18	1.06	0.543	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
ネクタリン (果実) 2008年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	14	<0.01	<0.01						
				21	<0.01	<0.01						
				28	<0.01	<0.01						
すもも (果実) 2006年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	30	0.01	0.01*						
				37	<0.01	<0.01						
				44	<0.01	<0.01						
うめ (果実) 1993年	2	1,250 ^{WP}	1	60	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
うめ (果実) 1996年	2	1,250 ^{SC}	1	60	0.02	0.02*	<0.01	<0.01				
うめ (果実) 2000年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
うめ (果実) 2005年	2	100 ^{SC} g ai/樹 + 750 ^{SC}	2	53	0.03	0.018			<0.02	<0.02		
				60	0.03	0.015			<0.02	<0.02		
				67	0.02	0.013			<0.02	<0.02		
おうとう (果実) 2001年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
いちご (果実)	2	SC: 1,000倍、50m L/株 定植前灌注	1	70-143	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02		
				77-150	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02		
				84-157	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02		
ブルーベリー (果実) 2010年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	21	<0.02	<0.02						
				30	<0.02	<0.02						
				45	<0.02	<0.02						
ぶどう・小粒 (果実) 1986年	2	500 ^{WP}	3	30	0.86	0.65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	0.40	0.33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう・小粒 (果実) 1990年	2	10,000 ^{WP} 休眠期樹 幹散布	1	125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				141	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ぶどう・小粒 (果実) 1992年	2	500 ^{SC}	3	59-60	0.05	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					未変化の フルアジナム		C		B		F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう・小粒 (果実) 1991年	2	375 ^{SC}	3	60-61	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ぶどう・大粒 (果実) 1992年	2	1,000 ^{SC}	3	60	0.13	0.06*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ぶどう 小粒・大粒 (果実) 1996年	2	150 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注	1	143- 166	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01				
ぶどう 小粒・大粒 (果実) 2001年	2	750~1,250 ^{SC} 散布1回 + 200 ^{SC} g ai/樹 土壌灌注1回	2	21 28 35	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
かき (果実) 1994年	2	1,250 ^{SC}	3	45 59-60	0.10 0.07	0.04 0.05	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
キウワーツ (果肉) 1988年	2	1,500 ^{WP}	4	29-30 44-45	0.01 <0.01	0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
キウワーツ (果肉) 1992年	2	750 ^{SC}	4	31-32	0.08	0.05	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
ハイブナ (果実) 1993/1994年	2	WP: 1000倍希釈液 定植直前20分間 苗浸漬	1	462 692	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
いちじく (果実) 2005年	2	100 ^{SC} g ai/樹 土壌処理又は土 壌灌注	1	28-30 45 51-60	0.01* <0.01 <0.01							
茶 (荒茶) 1986年	2	1,000 ^{WP}	1	14	10.4	6.00	0.25	0.14	0.09	0.06	<0.02	<0.02
			2	21	2.47	1.54	0.17	0.06	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
茶 (湯浸出液) 1986年	2	1,000 ^{WP}	1	14	0.22	0.08	0.05	0.03	0.05	<0.02	<0.02	<0.02
			2	21	0.07	0.03	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
茶 (荒茶) 1996年	3	500 ^{WP}		21	0.54	0.29						
茶 (荒茶) 1997年	3	500 ^{WP}		14	2.74	1.30	0.05	0.04	0.02	0.01*		
茶 (荒茶) 1992年	2	500 ^{SC}	1	14	2.78	1.40	0.08	0.04	0.04	0.02*		
			2	21	0.50	0.28	0.02	0.02	0.02	0.01*		
茶 (湯浸出液) 1992年	2	500 ^{SC}	1	14	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			2	21	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

- ・ WP:水和剤(50%)、D:粉剤(0.5%)、SC:フロアブル剤(50% w/v)
- ・ 一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均にくを付して記載した。

2. 作物残留試験成績 (海外)

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
とうがらし (実) 2001年	1	SC	625	4	5 7	0.24 0.14	0.21 0.13
とうがらし (葉) 2001年	1	SC	625	4	5 7	5.26 4.26	5.14 3.91

<参照>

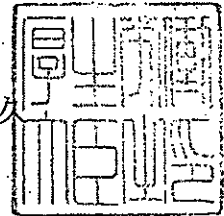
- 1 食品健康影響評価について(平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701012号)
- 2 委員会の意見の聴取要請に関する案件(農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する案件)
- 3 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号)
- 4 農薬抄録フルアジナム(殺菌剤)(平成18年1月26日改訂改訂):石原産業株式会社、一部公表
- 5 EPA:Pesticide Fact Sheet, Fluzinam (2001)
- 6 Health Canada:Regulatory Note, Fluzinam, REG2003-12 (2003.10.27)
- 7 Australia:Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority, Australian Residues Monograph for Fluzinam (1993)
- 8 食品健康影響評価について(平成18年9月4日付け厚生労働省発食安第0904007号)
- 9 食品健康影響評価について(平成19年2月23日付け厚生労働省発食安第0223005号)
- 10 フルアジナム 食品健康影響評価に係わる追加提出について:石原産業株式会社、2007年、未公表
- 11 農薬抄録フルアジナム(殺菌剤)(平成19年10月9日改訂):石原産業株式会社、一部公表
- 12 Fluzinam 50%SCの作物(唐辛子)残留試験:石原産業株式会社、2008年、未公表
- 13 フルアジナムの食品健康影響評価に係わる追加資料の提出について:石原産業株式会社、2009年、未公表
- 14 農薬抄録フルアジナム(殺菌剤)(平成21年4月30日改訂):石原産業株式会社、一部公表
- 15 フルアジナムの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について:石原産業株式会社、2012年、未公表
- 16 農薬抄録フルアジナム(殺菌剤)(平成24年11月21日改訂):石原産業株式会社、一部公表
- 17 食品影響評価に係る農薬抄録の修正について:石原産業株式会社、未公表



厚生労働省発食安0918第1号
平成26年9月18日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

農薬 エチプロール
農薬 カスガマイシン
農薬 スピロメシフェン
農薬 テブプロキン
農薬 フルオルイミド
農薬 プロピコナゾール
農薬 ベンチアバリカルブイソプロピル
農薬 ペンチオピラド

平成26年12月18日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成26年9月18日付け厚生労働省発食安0918第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくフルオルイミドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

フルオルイミド

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値(いわゆる暫定基準)の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フルオルイミド [Fluoroimide (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

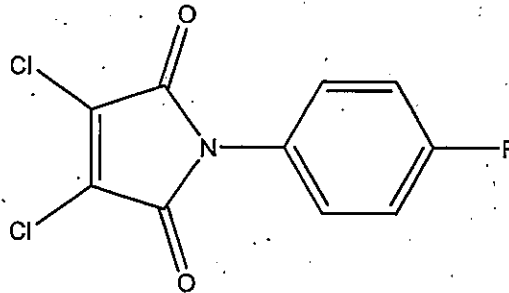
マレイミド骨格を有する殺菌剤である。孢子発芽時に働く酵素などのSH基と反応して、孢子発芽を阻害することにより殺菌効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名：

2,3-dichloro-*N*-4-fluorophenylmaleimide (IUPAC)

3,4-dichloro-1-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{10}H_4Cl_2FNO_2$
分子量	260.05
水溶解度	6.11×10^{-4} g/L (pH5.4, 20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 3.04$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

使用時期となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

① 75%フルオリミド水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオリミドを含む農薬の総使用回数
かき	炭疽病 落葉病	2000～3000倍	収穫14日前まで	4回以内	散布	4回以内
	すす点病	2000倍				
茶	炭疽病 もち病 輪斑病	1000倍	摘採7日前まで	2回以内		2回以内

② 75%フルオリミド顆粒水和剤

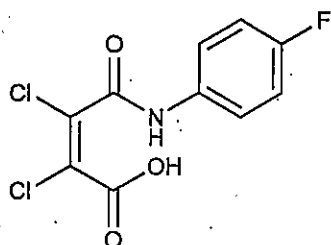
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオリミドを含む農薬の総使用回数
りんご	黒星病 モニリア病	1500倍	200～ 700L/10a	開花前まで	2回以内	散布	5回以内 (開花前は 2回以内、 開花後は 3回以内)
	褐斑病 炭疽病 黒点病 黒星病 モニリア病			開花から 収穫前日 まで	3回以内		
	斑点落葉病 すす点病 すす斑病	1500～ 2000倍		3回以内			
西洋なし	輪紋病	1500倍		収穫前日 まで			3回以内
かき	炭疽病 落葉病 すす点病	3000～ 4000倍		収穫14日前 まで	4回以内		4回以内

3. 作物残留試験

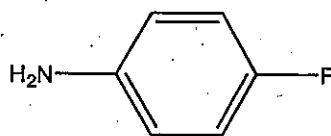
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

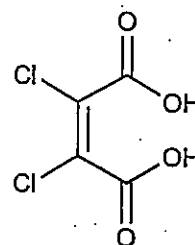
- ・フルオルイミド
- ・*N*-(*p*-フルオロフェニル)-ジクロロマレアミン酸 (以下、代謝物 E という。)
- ・*p*-フルオロアニリン (以下、代謝物 F という。)
- ・ジクロロマレイン酸 (以下、代謝物 G という。)
- ・*N*-(*p*-フルオロフェニル)-2,3-ジクロロアクリル酸アミド (以下、代謝物 I という。)
- ・*N*-(*p*-フルオロフェニル)-コハク酸イミド (以下、代謝物 N という。)



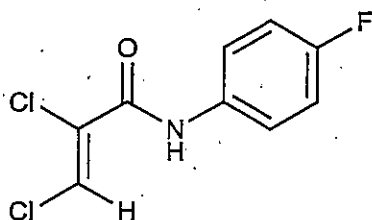
代謝物 E



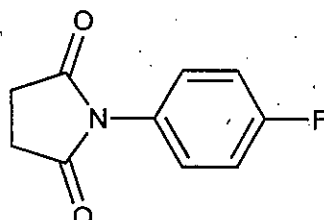
代謝物 F



代謝物 G



代謝物 I



代謝物 N

② 分析法の概要

- ・フルオルイミド

試料からジクロロメタンで抽出し、フロリジルカラム、又はフロリジルカラム及びシリカゲルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

または、試料からベンゼンで抽出し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

あるいは、試料に内標準物質 2-フルオルイミド及び 0.25 mol/L クエン酸緩衝液 (pH3.0) を加え均質化した後、ベンゼンで抽出する。ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する

- ・フルオルイミド及び代謝物 I

試料からベンゼン・酢酸エチル (20 : 1) 混液で抽出し、フロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

- ・フルオルイミド、代謝物 I 及び代謝物 N

試料に内標準物質 D4-フルオルイミド及び 0.25 mol/L クエン酸緩衝液 (pH3.0) を加え均質化した後、ベンゼンで抽出する。ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS)

で定量する。

・代謝物 E

試料に内標準物質 D4-フルオリミド及び 0.25 mol/L クエン酸緩衝液 (pH3.0) を加え均質化した後、ベンゼンで洗浄し、酢酸エチルで抽出する。ジアゾメタンでメチル化し、GC-MS で定量する。

・代謝物 F

試料に内標準物質 D4-フルオリミド及び 0.25 mol/L クエン酸緩衝液 (pH3.0) を加え均質化した後、0.5 mol/L リン酸緩衝液 (pH7.0) を加え、酢酸エチルで抽出する。GC-MS で定量する。

・代謝物 G

試料に 0.5 mol/L リン酸緩衝液 (pH7.0) を加え均質化した後、1 mol/L 塩酸及び塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出する。ジアゾメタンでメチル化し、GC-MS で定量する。

・全 *p*-フルオロアニリン (代謝物 F) (トータル法)

試料に内標準物質 2-フルオリミド又は D4-フルオリミド及び 0.25 mol/L クエン酸緩衝液 (pH3.0)、又は 7.5% リン酸を加え均質化した後、イソプロピルエーテル又は酢酸エチルで抽出する。アルカリ加水分解後、ベンゼン又はイソプロピルエーテルに転溶し、ガスクロマトグラフ (NPD) 又は GC-MS で定量する。

(フルオリミドはアルカリ溶液中で容易に加水分解され、*p*-フルオロアニリン (代謝物 F) となる。本分析法では作物に残留するフルオリミド及びフルオリミド由来の代謝物で加水分解により *p*-フルオロアニリンとなるものすべてを定量し、フルオリミドの残留値として表わした。)

なお、分析値についてはフルオリミドに換算したものを示した。

定量限界	フルオリミド : 0.005~0.04 ppm
	代謝物 E : 0.01 ppm
	代謝物 F : 0.01 ppm
	代謝物 G : 0.01 ppm
	代謝物 I : 0.01 ppm
	代謝物 N : 0.01 ppm
	<i>p</i> -フルオロアニリン (トータル法) : 0.02~0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号および第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルオリミドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：9.28 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.092 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルオルイミドとする。

一部の作物残留試験において、フルオルイミド、代謝物 E、F、G、I、及び代謝物 N の分析が行われているが、代謝物 E の残留は認められているものの、変異原性試験が陰性であったことと、その他の代謝物の残留がほとんど認められなかったことから、残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてフルオルイミド (親化合物のみ) を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までフルオルイミドが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果 (注1) における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注2)}
国民平均	10.3
幼小児 (1~6歳)	23.3
妊婦	6.3
高齢者 (65歳以上)	14.4

注1) 平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うに伴い、暫定基準は削除される。

フルオルイミド作物残留試験一覧表

農作物	試験回数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) (注1) 【全-フルオロアニン】	各化合物の残留量 (ppm) 【フルオルイミド/代謝物E/代謝物F/代謝物G/代謝物I/代謝物N】
		剤型	使用量・使用方法	回数			
りんご (果実)	1	75%水和剤	800倍散布 500L/10a	5回	30, 46日	圃場A: 0.28(5回, 46日) (H)	圃場A: 0.26/0.08/0.02/0.01/0.04*(5回, 46日) (H)
りんご (果実)	2	75%水和剤	800倍散布 500L/10a	5回	31, 45日	圃場A: 1.50 (H)	圃場A: 1.40/-/-/-/-/- (H)
りんご (果実)	2	75%水和剤	500倍散布 230~300L, 240~300L/10a	5回	30, 45日	圃場B: 1.67 (H)	圃場B: 1.56/-/-/-/-/- (H)
りんご (果実)	2	75%水和剤	500倍散布 230~300L, 240~300L/10a	5回	61, 90日	圃場A: 0.01/-/-/-/-/- (5回, 90日) (H)	圃場A: 0.01/-/-/-/-/- (5回, 90日) (H)
りんご (果実)	2	75%水和剤	500倍散布 230~300L, 240~300L/10a	10回	65, 90日	圃場B: 1.08/-/-/-/-/- (H)	圃場B: 1.08/-/-/-/-/- (H)
りんご (果実)	2	75%水和剤	500倍散布 230~300L, 240~300L/10a	10回	45, 60日	圃場A: 0.09/-/-/-/-/- (10回, 60日) (H)	圃場A: 0.09/-/-/-/-/- (10回, 60日) (H)
りんご (果実)	2	75%水和剤	500倍散布 230~300L, 240~300L/10a	10回	30, 45, 63日	圃場B: 0.62/-/-/-/-/- (H)	圃場B: 0.62/-/-/-/-/- (H)
りんご (果実)	3	75%水和剤	800倍散布 500L, 400/10a	5回	30, 45, 60日	圃場A: 0.10/-/-/-/-/- (5回, 45日) (H)	圃場A: 0.10/-/-/-/-/- (5回, 45日) (H)
りんご (果実)	2	75%水和剤	800倍散布 250~500L, 400~500L/10a	5回	41, 72, 100日	圃場B: 0.60/-/-/-/-/- (H)	圃場B: 0.60/-/-/-/-/- (H)
りんご (果実)	2	75%水和剤	800倍散布 250~500L, 400~500L/10a	5回	3, 7, 14, 21日	圃場C: 0.10/-/-/-/-/- (H)	圃場C: 0.10/-/-/-/-/- (H)
りんご (果実)	2	75%顆粒水和剤	1500倍散布 200L, 400~500L/10a	5回	1, 3, 7日	圃場A: 2.38 (H)	圃場A: 2.38 (H)
なし (果実)	2	75%顆粒水和剤	1500倍散布 400L, 350/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場B: 2.08 (H)	圃場B: 2.08 (H)
なし (果実)	2	75%顆粒水和剤	1500倍散布 400L, 350/10a	3回	1, 3, 7, 15日	圃場A: 1.86 (H)	圃場A: 1.86 (H)
なし (果実)	2	75%顆粒水和剤	1500倍散布 400L, 350/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場B: 1.13 (H)	圃場B: 1.13 (H)
なし (果実)	2	75%顆粒水和剤	1500倍散布 400L, 350/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場C: 0.90 (H)	圃場C: 0.90 (H)
かき (果実)	3	75%水和剤	1500倍散布 300~500L/10a	4回	14, 25, 36日	圃場A: 0.19(4回, 36日) (H)	圃場A: 0.14/-/-/-/-/- (H)
かき (果実)	3	75%水和剤	1500倍散布 300~500L/10a	4回	13, 20, 30日	圃場B: 0.46(4回, 30日) (H)	圃場B: 0.32/-/-/-/-/- (4回, 20日) (H)
かき (果実)	3	75%水和剤	1500倍散布 300~500L/10a	4回	14, 25, 36日	圃場C: 0.32 (H)	圃場C: 0.16/0.04/0.02/0.01/0.04 (H)
かき (果実)	2	75%水和剤	500倍散布 500L, 350L/10a	5回	28, 43, 61日	圃場A: 0.302/-/-/-/-/- (5回, 43日) (H)	圃場A: 0.302/-/-/-/-/- (5回, 43日) (H)
かき (果実)	2	75%水和剤	500倍散布 500L, 350L/10a	5回	15, 31, 45日	圃場B: 0.146/-/-/-/-/- (H)	圃場B: 0.146/-/-/-/-/- (H)
かき (果実)	2	75%水和剤	500倍散布 500L, 350L/10a	8回	43, 61日	圃場A: 0.627/-/-/-/-/- (H)	圃場A: 0.627/-/-/-/-/- (H)
かき (果実)	2	75%水和剤	500倍散布 500L, 350L/10a	8回	31, 45日	圃場B: 0.458/-/-/-/-/- (H)	圃場B: 0.458/-/-/-/-/- (H)
かき (果実)	2	75%顆粒水和剤	3000倍散布 400L, 500L/10a	4回	14, 28, 42日	圃場A: 0.15 (H)	圃場A: 0.15 (H)
かき (果実)	2	75%顆粒水和剤	3000倍散布 400L, 500L/10a	4回	14, 28, 42日	圃場B: 0.10(4回, 28日) (H)	圃場B: 0.10(4回, 28日) (H)
茶 (あら茶)	2	75%水和剤	1000倍散布 300L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 24.5 (H)	圃場A: 24.5 (H)
茶 (浸出液)	2	75%水和剤	1000倍散布 300L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場B: 12.1 (H)	圃場B: 12.1 (H)
茶 (浸出液)	2	75%水和剤	1000倍散布 300L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 24.2 (H)	圃場A: 24.2 (H)
茶 (浸出液)	2	75%水和剤	1000倍散布 300L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場B: 8.92 (H)	圃場B: 8.92 (H)

注1) 「最大残留量」の欄に記載した残留量は、全-フルオロアニンをフルオルイミドに換算したもので、各化合物の残留量については、フルオルイミドに換算の上、「各化合物の残留量」欄に示した。最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最長とした場合の作物残留試験（いわゆる最大条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における基準算定の精密化に関する意見書」）
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを行っているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最長の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (H)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績欄に斜体をつけて示している。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米)		0.04				
小麦		0.04				
大麦		0.04				
ライ麦		0.04				
とうもろこし		0.04				
そば		0.04				
その他の穀類		0.04				
大豆		0.04				
小豆類		0.04				
えんどう		0.04				
そら豆		0.04				
らっかせい		0.04				
その他の豆類		0.04				
ばれいしょ		0.5				
さといも類(やつがしらを含む)		0.5				
かんしょ		0.5				
やまいも(長いもをいう)		0.5				
こんにやくいも		0.5				
その他のいも類		0.5				
てんさい		0.04				
さとうきび		0.04				
だいこん類(ラディッシュを含む)の根		0.04				
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉		0.04				
かぶ類の根		0.04				
かぶ類の葉		0.04				
西洋わさび		0.04				
クレソン		0.04				
はくさい		0.04				
キャベツ		0.04				
芽キャベツ		0.04				
ケール		0.04				
ごまつな		0.04				
きょうな		0.04				
チンゲンサイ		0.04				
カリフラワー		0.04				
ブロッコリー		0.04				
その他のあぶらな科野菜		0.04				
ごぼう		0.04				
サルシフィー		0.04				
アーティチョーク		0.04				
チコリ		0.04				
エンダイブ		0.04				
しゅんぎく		0.04				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む)		0.04				
その他のきく科野菜		0.04				
たまねぎ		1				
ねぎ(リーキを含む)		0.04				
にんにく		1				
にら		0.04				
アスパラガス		0.04				
わけぎ		0.04				
その他のゆり科野菜		0.04				
にんじん		0.04				
パースニップ		0.04				
パセリ		0.04				
セロリ		0.04				
みつば		0.04				

食品名	基準値 素 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のせり科野菜		0.04				
トマト		0.04				
ピーマン		0.04				
なす		0.04				
その他のなす科野菜		0.04				
きゅうり(ガーキンを含む)		0.04				
かぼちゃ(スカッシュを含む)		0.04				
しろりり		0.04				
すいか		0.04				
メロン類果実		0.04				
まくわり		0.04				
その他のうり科野菜		0.04				
ほうれんそう		0.04				
たけのこ		0.04				
オクラ		0.04				
しょうが		0.04				
未成熟えんどう		0.04				
未成熟いんげん		0.04				
えだまめ		0.04				
マッシュルーム		0.04				
しいたけ		0.04				
その他のきのこ類		0.04				
その他の野菜		0.04				
みかん		5				
なつみかんの果実全体		0.04				
レモン		0.04				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)		0.04				
グレープフルーツ		0.04				
ライム		0.04				
その他のかんきつ類果実		0.04				
りんご	10	5	○申			1.88, 3.82(\$)
日本なし		5				
西洋なし	3	5	○			1.13, 0.90(日本なし)
マルメロ		5				
びわ		0.04				
もも		0.04				
ネクタリン		5				
あんず(アブリコットを含む)		0.04				
すもも(プルーンを含む)		0.04				
うめ		0.04				
おうとう(チェリーを含む)		0.04				
いちご		0.04				
ラズベリー		0.04				
ブラックベリー		0.04				
ブルーベリー		0.04				
クランベリー		0.04				
ハuckleベリー		0.04				
その他のベリー類果実		0.04				
ぶどう		0.04				
かき	5	5	○			
バナナ		5				
キウイ		0.04				
パパイヤ		5				
アボカド		5				
パイナップル		5				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし		5 5 5 0.04				
その他の果実		0.04				
ひまわりの種子 ごまの種子 べにばなの種子 綿実 なたね その他のオイルシード		0.04 0.04 0.04 0.04 0.04 0.04				
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		0.04 0.04 0.04 0.04 0.04 0.04				
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ	35	35 0.04 0.04 0.04	○			
その他のスパイス		5				
その他のハーブ		0.04				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
 「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(別紙3)

フルオルイミド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
りんご	10	242.0	309.0	188.0	324.0
西洋なし	3	1.8	0.6	0.3	1.5
かき	5	49.5	8.5	19.5	91.0
茶	35	231.0	35.0	129.5	329.0
計		524.3	353.1	337.3	745.5
ADI比 (%)		10.3	23.3	6.3	14.4

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 昭和51年 1月13日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留基準告示
平成23年12月27日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：りんご）
平成24年 1月19日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年10月21日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年 9月18日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 9月30日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鱒淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

フルオロイミド

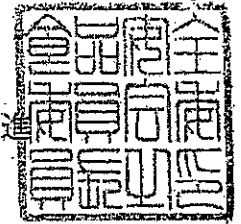
食品名	残留基準値 ppm
りんご	10
西洋なし	3
かき	5
茶	35



府食第 872 号
平成 25 年 10 月 21 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 9 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルオルイミド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

フルオルイミドの一日摂取許容量を 0.092 mg/kg 体重/日と設定する。

別添1

農薬評価書

フルオルイミド

2013年10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専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 吸収.....	7
(2) 分布.....	8
(3) 代謝物同定・定量.....	9
(4) 排泄.....	10
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) ひめりんご.....	11
(2) りんご葉培養細胞 (<i>in vitro</i>) における代謝.....	12
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	12
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	13
(3) 土壌リーチング試験.....	14
4. 水中運命試験.....	14
(1) 加水分解試験.....	14
(2) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水).....	15
5. 土壌残留試験.....	15
6. 作物残留試験.....	16
7. 一般薬理試験.....	16
8. 急性毒性試験.....	17
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験.....	19
10. 亜急性毒性試験.....	19

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット①)	19
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット②)	20
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス①)	21
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス②)	22
(5) 28日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料>	22
(6) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	22
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	23
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	23
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	24
1 2. 生殖発生毒性試験	25
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	25
(2) 3世代繁殖試験(ラット:追加試験)	27
(3) 2世代繁殖試験(ラット)	27
(4) 発生毒性試験(ラット①)	28
(5) 発生毒性試験(ラット②) <参考資料>	28
(6) 発生毒性試験(ウサギ)	28
1 3. 遺伝毒性試験	29
1 4. その他の試験	31
(1) <i>in vivo</i> におけるラットLDHアイソザイムに及ぼす影響	31
(2) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	31
III. 食品健康影響評価	32
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称	37
▪ 別紙2: 検査値等略称	38
▪ 別紙3: 作物残留試験成績(分析対象: フルオルイミド、全p-フルオロアニリン)	39
▪ 別紙4: 作物残留試験成績(分析対象: フルオルイミド、全p-フルオロアニリン、代謝物 [E]、[F]、[G]、[I]及び[N])	42
▪ 参照	43

<審議の経緯>

- 1976年 1月 13日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
- 2011年 12月 27日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準値設定依頼(適用拡大:りんご)
- 2012年 1月 19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価に
ついて要請(厚生労働省発食安0119第9号)
- 2012年 1月 23日 関係書類の接受(参照2~4)
- 2012年 1月 26日 第416回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2012年 8月 8日 第17回農薬専門調査会評価第二部会
- 2013年 8月 21日 第96回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 9月 2日 第487回食品安全委員会(報告)
- 2013年 9月 3日 から10月2日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 10月 9日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 10月 21日 第491回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)

小泉直子(委員長)
熊谷進(委員長代理*)
長尾拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2012年7月1日から)

熊谷進(委員長)
佐藤洋(委員長代理)
山添康(委員長代理)
三森国敏(委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

*: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人(座長)

林真(座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野哲**

石井康雄

泉啓介

上路雅子

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

平塚明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田真理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第17回農業専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾 長尾哲二

<第96回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

マレイミド骨格を有する殺菌剤である「フルオリミド」(CAS No.41205-21-4)について、農薬抄録等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ひめりんご及びりんご葉培養細胞)、亜急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルオリミド投与による影響は、主に体重(増加抑制)、摂餌量低下、血液(貧血等)及び胃(前胃粘膜浮腫等)に認められた。

発がん性、神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルオリミド(親化合物のみ)と設定した。

ラットを用いた3世代繁殖試験において、親動物に一般毒性が発現する高用量で繁殖能に影響が認められ、また、無毒性量が設定できなかった。ラットを用いた2世代繁殖試験においては繁殖能に影響が認められておらず、より低用量で長期に実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)において無毒性量が設定された。これらの結果を考え合わせ、ラットを用いた3世代繁殖試験における一般毒性、繁殖能及び次世代影響に対する無毒性量は担保されていると考えられた。

各試験で得られた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2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量9.28 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0.092 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルオルイミド

英名：fluoroimide

3. 化学名

IUPAC

和名：2,3-ジクロロ-N4-フルオロフェニルマレイミド

英名：2,3-dichloro-N4-fluorophenylmaleimide

CAS (No. 41205-21-4)

和名：3,4-ジクロロ-1-(4-フルオロフェニル)-1*H*ピロール-2,5-ジオン

英名：3,4-dichloro-1-(4-fluorophenyl)-1*H*pyrrole-2,5-dione

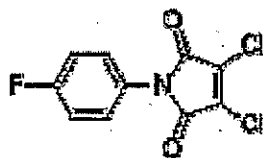
4. 分子式

$C_{10}H_4Cl_2FNO_2$

5. 分子量

260.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルオルイミドは、三菱化成工業株式会社及びクミアイ化学工業株式会社により開発されたマレイミド骨格を有する殺菌剤であり、胞子発芽時に働く酵素などのSH基と反応して、胞子発芽を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。海外における登録はない。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：りんご）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2012年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2）

各種運命試験〔II.1~4〕は、フルオルイミドのフェニル基を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]フルオルイミド」という。）、マレイミド環の1位と4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[car-¹⁴C]フルオルイミド」という。）、マレイミド環の2位と3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[ety-¹⁴C]フルオルイミド」という。）及び代謝物[E]のフェニル基を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[phe-¹⁴C][E]」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルオルイミドに換算した値（mg/kg又はµg/g）を示した。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) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各3又は雄3匹）に[phe-¹⁴C]フルオルイミド若しくは[car-¹⁴C]フルオルイミドを10 mg/kg体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）又は500 mg/kg体重（以下〔1.〕において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

低用量投与群において、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ 及びAUCは雌雄間及び標識化合物間で顕著な差はなかった。高用量投与群においてもAUC以外には雌雄間に顕著な差はなかったが、 T_{max} は低用量投与群より遅かった。また、低用量及び高用量投与群の C_{max} 及びAUCに用量差に応じた差が認められず、高用量投与群でのフルオルイミドの吸収率の低下が推定された。高用量投与群では未吸収のまま排泄される割合が高いと考えられた。（参照2）

表1 血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[car- ¹⁴ C]フルオルイミド	[phe- ¹⁴ C]フルオルイミド			
		10		500	
投与量 (mg/kg 体重)	10	10		500	
性別	雄	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	4	1	4	48	48
C _{max} (μg/mL)	0.240	0.384	0.271	2.14	1.70
T _{1/2} (1~24hr)(hr)	20.8	19.1	28.6	—	—
T _{1/2} (48~120hr)(hr)	195	357	264	—	—
AUC(hr・μg/mL)	12.5	14.5	15.5	168 ¹⁾	94.8 ²⁾

1)8~96 hr で算出、2)12~72 hr で算出
—: 測定せず

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた尿、胆汁中排泄率及びカーカス¹中残存率から投与後 48 時間の体内吸収率は低用量投与群で少なくとも 34.6%、高用量投与群で少なくとも 16.3%と算出された。(参照 2)

(2) 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3 又は雄 3 匹) に [phe-¹⁴C]フルオルイミド若しくは [car-¹⁴C]フルオルイミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、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。

[phe-¹⁴C]フルオルイミド又は [car-¹⁴C]フルオルイミド投与 4 時間後に、性及び投与量にかかわらず消化管、肝臓、腎臓及び膀胱における残留放射能濃度は血漿より高かった。投与後 120 時間においては、腎臓、全血、肝臓、脾臓、肺及び褐色脂肪で残留放射能が認められたが、他の組織では検出されなかった。

(参照 2)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	4 時間後	120 時間後
			[car- ¹⁴ C] フルオルイミド	10

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。)

[phe- ¹⁴ C] フルオルイミド	10	雄	小腸(4.44)、胃(3.54)、膀胱(2.31)、腎臓(2.02)、肝臓(1.10)、盲腸(0.73)、大腸(0.62)、血漿(0.45)、全血(0.33)	腎臓(0.07)、全血(0.07)、肝臓(0.03)、脾臓(0.02)
		雌	腎臓(2.03)、胃(1.94)、小腸(1.57)、盲腸(1.05)、肝臓(0.91)、膀胱(0.65)、大腸(0.48)、血漿(0.45)、子宮(0.35)、全血(0.32)	腎臓(0.10)、全血(0.09)、肝臓(0.02)、脾臓(0.02)、肺(0.01)
	500	雄	盲腸(50.9)、胃(22.4)、大腸(21.1)、小腸(18.5)、膀胱(15.9)、腎臓(5.32)、肝臓(3.09)、血漿(1.35)、全血(0.95)	腎臓(1.08)、全血(1.04)

(3) 代謝物同定・定量

Fischer ラット (雄、一群匹数不明) に① [phe-¹⁴C]フルオルイミド又は [phe-¹⁴C][E]を低用量で単回経口投与し、胃、小腸及び盲・大腸を採取し消化管内の挙動を比較し、② [phe-¹⁴C]フルオルイミド又は [car-¹⁴C]フルオルイミドを 2 mg/kg 体重で腹腔内投与し、糞、尿及び呼気中の代謝物を分析し、経口投与群と比較した。また、③非標識フルオルイミドを 14 日間混餌(4,000 ppm)投与又は非標識フルオルイミドを 50 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間強制反復経口投与し、糞及び尿中の代謝物の同定・定量試験が実施された。更に、[1. (4)]における尿、胆汁及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

フルオルイミドは胃から小腸に移動すると速やかに極性代謝物に変化し、[E]の生成は僅かであった。 [phe-¹⁴C][E]投与による極性代謝物の生成はフルオルイミドより遅く、未変化のまま盲・大腸へ移動する割合が高く、フルオルイミドより吸収されやすかったことから、フルオルイミドの吸収機構として[E]を経由するものは僅かであり、直接又は消化管内代謝物として吸収されていると考えられた。

胆汁/尿中排泄比は、腹腔内投与の方が経口投与に比べて 3 倍多かった。酢酸エチル可溶画分に認められた約 20 種の代謝物のうち 11 種が一致したが、水溶性画分では一致する代謝物は認められなかった。経口投与でのみ検出された代謝物は、消化管内代謝で生成した代謝物が吸収されたのち変化を受けないか又はさらに代謝され排泄されたものと考えられた。

尿、糞及び胆汁中排泄試験[1. (4)]における尿及び糞の分析により、フルオルイミドは低用量及び高用量投与群の尿中には認められず、低用量投与群の糞中に 0.1~3.1%TAR、高用量投与群の糞中に 50.8%TAR 認められた。

低用量投与群における投与後 24 時間までの糞中の主要代謝物は[R]が 3.7~

6.8%TAR、[T]が 3.3~8.9%TAR 及び[W]が 3.8~8.2%TAR であり、尿中の主要代謝物は、[S-2]が 1.1~1.9%TAR、[W]が 0.4~1.0%TAR 及び[X]が 1.0~1.6%TAR であった。また、高用量投与群の尿及び糞中主要代謝物は[W]で、尿及び糞中に 0.8%TAR 認められた。

フルオルイミドのラットにおける推定代謝経路は、イミド環の開裂、スルホン化、水酸化、脱炭酸反応又は硫酸抱合であると考えられた。(参照 2)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 3 又は雄 3 匹) に [phe-¹⁴C]フルオルイミド又は [car-¹⁴C]フルオルイミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中への排泄率は表 3 に示されている。

いずれの性、標識体、投与量においても、排泄は比較的速やかで、2 日以内に 90%TAR 以上が排泄された。

[car-¹⁴C]フルオルイミド投与群では呼気中へ僅かに排泄されたが、[phe-¹⁴C]フルオルイミド投与群では呼気中へは排泄されなかった。

主要排泄経路は糞中であつた。(参照 2)

表 3 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[car- ¹⁴ C]フル オルイミド	[phe- ¹⁴ C]フルオルイミド		
		10 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重
投与量		雄	雌	雄
性別	雄	雄	雌	雄
尿	13.1	14.3	17.0	9.0
糞	80.9	82.1	77.9	83.8
呼気	1.6	—	—	—

—: 検出されなかった。

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雄 3 匹) に [phe-¹⁴C]フルオルイミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。(参照 2)

表4 投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率(%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重	500 mg/kg 体重
尿	22.6	1.8
胆汁	3.8	0.4
糞	14.9	4.2
消化管内容物	51.0	72.6
カーカス	8.2	14.1

2. 植物体内運命試験

(1) ひめりんご

10年生ひめりんご(品種不明)の交配後、落花期及び結実期に水和剤に調製した[phe-¹⁴C]フルオルイミド又は[car-¹⁴C]フルオルイミドを果実又は葉に50 µg塗布し、処理後9、21、45及び93日に果実又は葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能は表5に示されている。

処理9日後においては葉面に処理した放射能の97%TRR以上が塗布部位にとどまり、非塗布部位への移行は僅かであった(0.5~2.3%TRR)。移行量は葉裏処理の方が僅かに多かった。フルオルイミドは塗布部に53.7~75.3%TRR、非塗布部に0.2~1.5%TRR認められた。

果実及び葉に塗布した残留放射能は、果実及び葉のいずれにおいても主に表面洗浄液に存在し緩やかに減衰した。

処理21日後においては果実及び葉における主要成分はフルオルイミドであり果実で43.5~73.3%TAR、葉で38.2~66.2%TARであった。主要代謝物は[E]で、果実で2.8~14.2%TAR、葉で16.1~23.6%TAR認められた。そのほかに[F]、[H]、[I]、[M]及び[N]が同定されたが、いずれも10%TAR以下であった。

ひめりんごにおける主要代謝経路は加水分解によるイミド環の開裂で、そのほかにジクロロマレイミド部分の段階的還元による経路も認められた。(参照2)

表5 各試料中の残留放射能分布¹⁾(%TRR)

採取時期	9日		45日		93日	
	果実	葉	果実	葉	果実	葉
表面洗浄液	89.1	92.4	69.3	82.6	45.6	57.0
ジクロロメタン抽出物	3.3	4.5	5.9	6.0	4.6	8.7
メタノール/水抽出物	4.9	2.6	14.6	9.8	25.6	29.0
抽出残留物	2.7	0.5	10.2	1.6	24.3	5.3
フルオルイミド	56.3	63.3	42.8	25.5	3.0	3.3

1): 2種の標識化合物の平均値を示す。

(2) りんご葉培養細胞 (*in vitro*) における代謝

りんご(品種: Golden Delicious)の若葉を細切し遊離細胞を、2,4-D (10 mg/L) 及び6-ベンジルアデニン (1 mg/L) を含む Murashige-Skoog 培養液 (pH 4.7) 中で7日間培養し、培養細胞を調整した。細胞懸濁液 (2,4-D 1mg/L を含む Murashige-Skoog 培養液) に [ety-¹⁴C]フルオルイミドを 10 µg/mL の割合で加え、27°C で最長7日間振盪培養し、細胞無添加の培養液を対照区としたりんご葉細胞によるフルオルイミドの代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能は表6に示されている。

[ety-¹⁴C]フルオルイミドを培養液に添加7日後には 39.6% TAR が細胞画分から回収され、抽出残留物への分布が多かった。培養液中の残留放射能は酢酸エチル抽出物の割合が減少し、水可溶物が増加した。

酢酸エチル抽出物中の代謝物は21種類検出され、そのうちの8種類が同定された。フルオルイミドは0.6~5.6% TAR であり、対照区では1.1% TAR であった。主要代謝物は[E]が試験区で14.0~50.7% TAR、対照区で87.2% TAR であり、[G]が試験区で1.8~13.7% TAR、対照区では認められなかった。そのほかの代謝物はいずれも10% TAR 以下であった。

主要代謝経路は加水分解によるイミド環の開裂であり、アミド結合の加水分解を経て脱炭酸されると考えられた。また、対照区における主要成分は[E]であり、フルオルイミドのイミド環は培養液中で非生物学的に分解されることも考えられた。(参照2)

表6 各試料中の残留放射能分布 (%TAR)

採取時期	1日		7日		7日(対照区)	
	細胞画分	培養液画分	細胞画分	培養液画分	細胞画分	培養液画分
酢酸エチル抽出物	0.3	82.1	5.4	21.8	/	89.2
水可溶物	2.6	5.9	8.9	22.9	/	2.3
抽出残留物	9.0	/	25.3	/	/	/

/: 該当せず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

微砂質壤土(栃木)及び埴壤土(埼玉)を2週間プレインキュベートした後に、[phe-¹⁴C]フルオルイミド又は[car-¹⁴C]フルオルイミドを2 mg/kg 乾土となるように混和し、最大保水量の約60%となるように土壌水分を調節し、30°Cの暗条件下で最長30日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。対照として、滅菌土壌が使用された。

また、還元分解物の生成経路を確認するため、フルオルイミド、分解物[L]、[M]及び[N]を微砂質壤土に100 µg 添加し30°Cで4及び14時間インキュベートし、

分解物が同定・定量された。

好氣的土壤における放射能分布は表 7 に示されている。

分解物として 14 種類が検出され、そのうち 10 種類が同定された。微砂質壤土において、混和 1 日後でフルオリミドが 3.7~10.3%TAR、[H]が 7.0~11.5%TAR であり、そのほかの分解物は 10%TAR 以下であった。

埴壤土において、混和 1 日後でフルオリミドが 7.3~12.8%TAR、[E]が 6.9~22.5%TAR 及び[G]が 22.0%TAR であり、そのほかの分解物は 5%TAR 以下であった。

CO₂は徐々に増加し、30 日後には 27.9~76.5%TAR を占め、フルオリミドのフェニル基及びマレイミド環のいずれも好氣的条件下で容易に分解され CO₂に無機化されると考えられた。滅菌土壤では、CO₂はほとんど検出されず、フルオリミドの分解には土壤微生物の関与が考えられた。

フルオリミドの好氣的条件下での半減期は 1 日未満であった。

分解物[L]、[M]及び[N]を出発物とした還元的分解経路の検討の結果、フルオリミドから[L]及び[M]を経由して[N]に至る分解経路が確認された。

フルオリミドの好氣条件下での減衰は速やかで、CO₂に無機化され、土壤残留性は認められなかった。(参照 2)

表 7 好氣的土壤における放射能分布¹⁾ (%TAR)

標識体	採取時期	1 日	2 日	30 日
[phe- ¹⁴ C]フルオリミド	溶媒可溶性	26.4	14.6	9.9
	水可溶性	32.4	17.2	1.7
	抽出残留物	38.7	60.9	57.3
	¹⁴ CO ₂	1.2	4.1	27.9
[car- ¹⁴ C]フルオリミド	溶媒可溶性	16.0	10.3	1.0
	水可溶性	27.0	18.0	1.1
	抽出残留物	48.4	32.0	18.9
	¹⁴ CO ₂	11.3	34.5	76.5

1): 2 種土壤の平均値で示す。

(2) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

微砂質壤土(栃木)及び埴壤土(埼玉)に水を加えて水深 1 cm 以上とし、2 週間プレインキュベートした後に、[phe-¹⁴C]フルオリミド又は[car-¹⁴C]フルオリミドを約 2 mg/kg 土壤となるように添加し、30°Cの暗条件下で最長 30 日間インキュベートして嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

溶媒可溶性画分における放射能の減衰は速やかで、1 日後で約 25%TAR となり、水溶性画分における放射能が 40~80%TAR であった。

非抽出性放射能は[phe-¹⁴C]フルオリミド処理区で徐々に増加し、30 日後に

約 80%TAR であった。[car-¹⁴C]フルオルイミド処理区では 6 日後に約 30%TAR となり以後緩やかに減衰した。CO₂の生成は[car-¹⁴C]フルオルイミド処理区で顕著で 30 日後には 70%TAR 以上であった。

添加 1 日後における分解物として 14 種類検出され、10 種類が同定された。微砂質壤土においては、フルオルイミドは 1.9~5.8%TAR、[E]が 16.6~22.6%TAR、[G]が 19.9%TAR、そのほかの分解物は 8%TAR 以下であった。埴壤土においては、フルオルイミドは 2.1~5.9%TAR、[E]が 40.1~41.9%TAR、[G]が 18.0%TAR 及び[H]が 0.1~14.3%TAR、そのほかの分解物は 2%TAR 以下であった。

フルオルイミドは嫌氣的湛水土壌中で速やかに加水分解、還元反応等により分解され、CO₂に無機化され、土壤残留性は認められなかった。(参照 2)

(3) 土壤リーチング試験

微砂質壤土(栃木)、埴壤土(埼玉)及び砂壤土(神奈川)を用いて土壤カラムリーチング試験が実施された。

フルオルイミドはいずれの土壤においても移動性がないと考えられた。

埴壤土及び砂壤土では溶出液中に分解物[E]が認められた。[E]は土壤カラム中でイミド環が加水分解されて生成され、土壤中で中程度の移動性を示すと考えられた。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液)又は pH 9.0 (ホウ酸緩衝液)の各緩衝液に、[phe-¹⁴C]フルオルイミドを 0.30 mg/L となるよう添加し、25±1°C で滅菌条件、暗条件下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

フルオルイミドは速やかに加水分解され、試験開始 0.5 時間後において、pH 4.0 で 31.2%TAR、pH 7.0 で 2.3%TAR 及び pH 9.0 で 1.0%TAR まで減衰した。

pH 4.0 における主分解物は[E]で試験開始 1 時間後に 73.1%TAR となり、30 日後には 10.7%TAR に減衰し、[F]が 37.2%TAR となった。

pH 7.0 及び 9.0 における主分解物も[E]で、試験開始 0.5 時間後にそれぞれ 96.3 及び 94.5%TAR に達し、30 日後には 84.0 及び 78.7%TAR に緩やかに減衰した。また、[F]が 2.1 及び 8.4%TAR 検出された。

フルオルイミドはいずれの pH においても極めて速やかに加水分解を受け、その半減期は 0.5 時間以内であり、中性から塩基性条件で分解が早い傾向が認められた。イミド環の開裂に続くアミド結合の開裂による[F]への分解は酸性条件下で顕著であった。(参照 2)

(2) 水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）

滅菌蒸留水（pH 5.89）又は自然水〔井戸水（大阪）、pH 7.69〕に[phe-¹⁴C]フルオルイミドを0.30 mg/Lとなるように添加し、滅菌条件下、25±2°Cで144時間、キセノンランプ光（光強度：555 W/m²、波長範囲：300～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。対照区は遮光区とした。

フルオルイミドの推定半減期は表8に示されている。

滅菌蒸留水中において、光照射区でフルオルイミドは速やかに分解し、光照射1時間後に10.1% TARであった。主要分解物は[E]で光照射1時間後に89.1% TARに達した後、6日後には52.5% TARに減少した。これに伴って[E]の幾何異性体である[E-1]が6日後に31.3% TARに増加した。対照区においてもフルオルイミドは6日後には0.5% TARまで減少し、[E]が84.1% TAR認められた。

滅菌自然水中において、光照射区でフルオルイミドは速やかに分解し、光照射0.5時間後で3.3% TARであった。主要分解物は[E]で光照射1時間後に97.5% TARに達した後、6日後には54.7% TARに減少し、それに伴い、[E-1]が6日後に33.7% TARに増加した。対照区では、フルオルイミドは144時間後に1.8% TAR、[E]が97.6% TAR認められた。

対照区の滅菌蒸留水及び自然水においては、[E]及び[F]の生成のみが認められ、光照射区で認められた[E-1]及び[I]は認められず、[E-1]及び[I]の生成過程に光が関与すると考えられた。

水中でフルオルイミドは[E]に加水分解され、光による異性化、脱炭酸を受け、更に加水分解を受け[F]へと分解されると考えられた。（参照2）

表8 フルオルイミドの推定半減期（滅菌緩衝液）

試料	照射区	
	キセノン光（時間）	春(4～6月)太陽光換算 北緯35度（日）
フルオルイミド	<0.5	<0.1

5. 土壌残留試験

洪積・壤土（高知）、火山灰・埴壤土（神奈川）、火山灰・砂壤土（北海道）及び崩積・埴壤土（北海道）を用いて、フルオルイミドを分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。結果は表9に示されている。（参照2）

表9 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期
				フルオルイミド
容器内試験	畑地状態	19.2 mg/kg	沖積・壤土	1～2時間
		20.6 mg/kg	火山灰・埴壤土	1日以内

圃場試験	畑地	3.45~4.5 kg ai/ha ^{a)}	火山灰・砂壤土	約 35 日
		3.6~4.5 kg ai/ha ^{a)}	崩積・埴壤土	約 7 日

a) : 水和剤 (75%) を使用

6. 作物残留試験

国内において、りんご、茶等を用いてフルオリミド、全 *p*-フルオロアニリン²及び代謝物 ([E]、[F]、[G]、[I]及び[N]：りんご及びかき) を分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 及び 4 に示されている。

フルオリミドの最大残留量は、最終散布 7 日後に収穫された茶 (荒茶) の 24.7 mg/kg (全 *p*-フルオロアニリン値のフルオリミド換算値) であった。

また、代謝物[E]、[F]、[G]、[I]及び[N]の最大残留量は、[E]が最終散布 30 日後のりんごの 0.09 mg/kg、[N]が最終散布 46 日後のりんご及び 14 日後のかきの 0.03 mg/kg であり、[F]、[G]及び[I]は定量限界未満であった。(参照 2)

7. 一般薬理試験

フルオリミド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 2)

表 10 一般薬理試験

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	雄 4 0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	1,500	5,000	うずくまり
呼吸及び循環器	呼吸、血圧、 心拍数、心 電図	SD ラット	雄 3 5,000 (十二指腸内)	—	5,000	軽度な血圧上昇、呼吸数及び深さ上昇

²フルオリミドはアルカリ溶液中で容易に加水分解され、*p*-フルオロアニリンになるため、フルオリミド及びフルオリミド由来の代謝物で *p*-フルオロアニリンとなるもの全てを定量し、フルオリミドの残留値とされた。

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
末梢 神経系	骨格筋	ICR マウス	雌 10 0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化器系	炭末輸送能	ICR マウス	雄 10 0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

注：溶媒は 0.5% CMC が用いられた。

—：最大無作用量又は最小作用量の設定できず。

8. 急性毒性試験

フルオリミド原体の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 2)

表 11 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雄 10 匹	>5,000	/	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>15,000	>15,000	自発運動量の軽度減少 死亡例なし
	dd マウス 雄 10 匹	>2,500	/	症状及び死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>15,000	>15,000	自発運動量の軽度減少 死亡例なし
	日本在来種 ウサギ 雌 5 匹	/	>10,000	食欲減退及び下痢 死亡例なし
皮下	Wistar ラット 雄 10 匹	>2,500	/	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	自発運動量の低下 死亡例なし
	dd マウス 雄 10 匹	>2,500	/	症状及び死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	675	563	肝細胞混濁腫脹、腎糸球体変 性及び脾リンパ球減少 雌雄：500 mg/kg 体重以上 で死亡例
	dd マウス	169	144	肝細胞混濁腫脹、腎糸球体変

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	雌雄各 10 匹			性及び脾リンパ球減少 雌雄：125 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		<ul style="list-style-type: none"> 雌雄：自発運動量減少、不整呼吸、あえぎ、ラッセル音及び尿失禁 雄 (0.29mg/L 以上)、雌 (0.43 mg/L 以上) で暴露 3 日目に体重減少 雄：0.29mg/L 以上で死亡例 雌：0.67mg/L 以上で死亡例
		0.57	0.72	

代謝物 ([E]、[E-Na]、[F]、[G]、[I]、[J]及び[N]) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 2)

表 12 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 [E]	SD ラット 雌雄各 5 匹	5,710	5,260	雌雄：自発運動量減少、うずくまり、横たわり、チアノーゼ、体重減少及び体重増加抑制 雄：6,104 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：3,125 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：自発運動量減少、うずくまり、チアノーゼ、体重減少、体重増加抑制、脾腫大及び脾色素食細胞増加 雌雄：死亡例なし
代謝物 [E-Na]*	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,880	4,300	雌雄：自発運動量減少、うずくまり、横たわり、眼瞼下垂及び体重増加抑制 雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：4,225 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	4,160	3,190	雌雄：自発運動量減少、うずくまり、横たわり、眼瞼下垂及び軽度体重増加抑制 雄：3,846 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,276 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [F]	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	363	346	雌雄：自発運動量減少、抑うつ、腹臥、眼出血、鼻出血、流涎、こん睡及び体重増加抑制傾向 雄：343 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：317 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [G]	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	631	537	雌雄：自発運動量減少、抑うつ、腹臥、眼出血、鼻出血、流涎及びこん睡 雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：450 mg/kg 体重以上で死亡例

代謝物 [I]	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	2,400	1,590	雄：自発運動量減少、下痢、鼻出血、抑うつ、腹臥、 眼出血、こん睡及び体重増加抑制 雌：下痢、鼻出血、抑うつ、腹臥及び眼出血 雄：1,875 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,504 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [J]	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	251	191	雌雄：自発運動量減少、抑うつ、腹臥、鼻出血、流 涎及びこん睡 雄：214 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：160 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [N]	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	1,150	1,070	雌雄：自発運動量減少、抑うつ、腹臥、こん睡 雄：眼出血 雄：835 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：850 mg/kg 体重以上で死亡例

*：E のナトリウム塩を示す。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験

日本在来種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性 (Draize 法) 試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して 100 mg/眼で著しい刺激性が認められたが、1 及び 0.1 mg/眼で軽度であった。皮膚に対する刺激性は軽度であった。

CBA/Ca マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され、皮膚感作性は陽性と判断された。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット①)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、100、200、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13. 90 日間亜急性毒性試験 (ラット①) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	100	200	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.97	5.81	12.1	57.7	577
	雌	3.11	6.42	12.2	62.5	656

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

100、200 及び 1,000 ppm 投与群の雄で認められた ALT 増加については、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で胃上部上皮細胞剥離等、1,000 ppm 以上投与群の雌で小腸リーベルキューン腺萎縮等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (57.7 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (12.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (ラット①) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 増加 ・リンパ節リンパろ胞萎縮 ・大腸パネート細胞異常細胞分裂及びリーベルキューン腺萎縮 ・胃上部上皮細胞剥離 ・肝細胞混濁腫脹 	<ul style="list-style-type: none"> ・小腸粘膜固有層水腫 ・大腸リーベルキューン腺萎縮
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量^a増加 ・肺絶対及び比重量増加 ・小腸リーベルキューン腺萎縮
200 ppm 以下		毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット②)

Wistar ラット [一群雌雄各 20 匹 (投与開始 4 週後に各群雌雄各 5 匹を中間と殺した。)] を用いた混餌 (0、50、100、200、300、500、1,000、5,000 及び 10,000 ppm⁴: 平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (ラット②) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	100	200	300	500	1,000	5,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.8	10.5	22.0	33.8	51.9	111	553	1,060
	雌	6.1	11.6	23.4	32.7	57.8	116	582	1,190

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄において腎尿細管上皮核濃縮等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 10.5 mg/kg 体重/日、雌: 11.6mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2)

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (ラット②) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm		
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・MCV 及び WBC 増加 ・MCHC 減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾赤脾髄充血^b ・下痢^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・MCV 増加 ・MCHC 減少 ・脾絶対及び比重量増加^b ・下痢^a
1,000 ppm 以上	・副腎絶対及び比重量増加	・副腎絶対及び比重量増加 [#]
500 ppm 以上	・腎尿細管上皮核濃縮、尿細管上	・腎尿細管上皮核濃縮、尿細管上皮

^a 体重比重量を比重量という。

⁴ 病理組織学的検査が実施されていないため、200 及び 300 ppm 投与群の結果は参考資料とした。

	皮結晶沈着 [§]	結晶沈着 [§] ・脾リンパろ胞壊死 [§]
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

b : 絶対重量の増加は 5,000 ppm 投与群のみ。

: 雌の副腎絶対及び比重量増加は 1,000 ppm 及び 10,000 ppm のみ

§ : 統計処理は行われていないが、検体投与の影響と判断した。

a : 雌雄不明。

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス①)

ddY マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100、200、1,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 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 (マウス①) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	100	200	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.12	12.6	22.2	123	1,210
	雌	7.07	14.2	27.4	141	1,160

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

副腎及び下垂体の重量変化 (副腎 : 100、1,000 及び 10,000 ppm 投与群の雄で減少、100 ppm 以上投与群の雌で増加。下垂体 : 100 ppm 以上投与群雄で減少、200 ppm 以上投与群雌で増加。) については、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雄において体重増加抑制及び摂餌量低下、1,000 ppm 以上投与群雌において小腸リーベルキューン腺萎縮が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 22.2 mg/kg 体重/日、雌 : 27.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (マウス①) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・大腸リーベルキューン腺萎縮 ・骨髓造血機能減退 ・腎糸球体疎鬆化、尿細管ネフローシス ・肝多核細胞出現 ・脳神経細胞変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・大腸リーベルキューン腺萎縮 ・骨髓造血機能減退
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^b ・摂餌量低下[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・小腸リーベルキューン腺萎縮
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

b : 10,000 ppm 投与群は有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス②)

ddY マウス [(一群雌雄各 40 匹 (投与 4 週間後に各群各 10 匹を中間と殺した。)] を用いた混餌 (0、50、100、200、300、500、1,000、5,000 及び 10,000 ppm⁵ : 検体平均摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19. 90 日間亜急性毒性試験(マウス②)の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	100	200	300	500	1,000	5,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.7	16.7	38.7	48.4	96.8	194	781	1,610
	雌	7.4	14.8	30.8	55.6	74.1	148	741	1,480

病理組織学的検査において 500 ppm 以上投与群雌雄で認められた腎尿細管上皮結晶体沈着は軽度の変化であるが、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群雌雄で腎尿細管上皮結晶体沈着が認められたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 16.7 mg/kg 体重/日、雌 : 14.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(5) 28日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料⁶>

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いたカプセル (10/500、50/1,000 及び 250 mg/kg 体重/日⁷ : 対照群の設定は不明) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

血液生化学的検査において、10/500 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例を除き全ての動物で ALT 及び AST の高値が認められ、病理組織学的検査において、250 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に軽微な肝硬変、50/1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に胆管重複が認められたが、検体投与の影響は明らかではなかった。

本試験において、フルオルイミドの明らかな毒性影響は観察されなかった。(参照 2)

(6) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、750、3,750 及び 7,500 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

⁵ 病理組織学的検査が実施されていないため、200 及び 300 ppm 投与群の結果は参考資料とした。

⁶ 投与開始 1 週又は 2 週間後に投与量を増量しており、検体投与量と毒性発現との関係を明確に評価することができないため参考資料とした。

⁷ 本試験において、検体投与による明らかな毒性が観察されなかったため、投与開始 1 週間後に 10 mg/kg 体重/日投与群の投与量を 500 mg/kg 体重/日に増量し、以降 3 週間、投与開始 2 週間後から 50 mg/kg 体重/日投与群の投与量を 1,000 mg/kg 体重/日に増量し、以降 2 週間投与された。

表 20 28日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		750	3,750	7,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	65	338	664
	雌	64	347	659

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

7,500 ppm 投与群の雄で認められた驚愕反応ピーク上昇については、他の 2 種の評価パラメータ（平均反応及び平均反応の平方根）に統計学的な有意差はみられず、そのほかに神経毒性を示唆する変化がみられなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、3,750 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で四肢蒼白が認められたので、無毒性量は雌雄とも 750 ppm（雄：65 mg/kg 体重/日、雌：64 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

表 21 28日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・四肢蒼白 ・体重減少(1週目) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（1週目） ・摂餌量、食餌効率低下（1週目）
3,750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^b ・摂餌量、食餌効率低下(1週目) 	<ul style="list-style-type: none"> ・四肢蒼白
750 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^b：3,750 ppm 投与群では 1 週目のみ。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル（0、5、50 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット [一群雌雄各 80 匹（投与開始 26、52 及び 78 週後に各群雌雄各 8～10 匹を中間と殺した。）]を用いた混餌（原体：0、200、800、3,200 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	800	3,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.28	37.2	150
	雌	11.4	45.9	184

各投与群で認められた毒性所見は表 23 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、800 ppm 以上投与群の雄で AST 及び ALT 増加等、3,200 ppm 投与群の雌で Hb 減少等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (9.28 mg/kg 体重/日)、雌で 800 ppm (45.9 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 2)

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ALP 減少 ・前胃浮腫、前胃粘膜浮腫、角化亢進及びびらん[§] ・前胃扁平上皮増生[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少 ・T.Chol 及び ALP 減少 ・前胃浮腫、前胃粘膜浮腫、角化亢進及びびらん[§]
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・AST 及び ALT 増加 ・T.Chol 減少 	800 ppm 以下 毒性所見なし
200 ppm	毒性所見なし	

§：有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による発がん性試験が実施された。

表 24 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	2,000	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.7	279	942
	雌	35.9	371	1,120

各投与群で認められた毒性所見は表 25 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病変は認められなかった。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群雌で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (279 mg/kg 体重/日) 雌で 200 ppm (35.9 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 2)

表 25 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎絶対・比重量及び対脳重量比⁸減少 ・角膜混濁増加[#] ・角膜炎発生率増加[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb 及び Ht 減少 ・脾臓絶対・比重量及び対脳重量比減少 ・角膜混濁増加[#]
2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下	・角膜炎発生率増加 [#]
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：有意差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。

12. 生殖発生毒性試験

(1) 3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（原体：0、2,000、8,000 及び 32,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 26 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			2,000	8,000	32,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	149	604	2,670
		雌	170	670	2,940
	F ₁ 世代	雄	180	832	3,390
		雌	202	912	3,850
	F ₂ 世代	雄	171	756	3,590
		雌	191	856	3,680

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、2,000 ppm 以上投与群親動物において、食道及び胃角質化、脾臓へモジデリン沈着等が認められ、児動物において同腹出生児数低下、生存率（生後 25 日）の低下等が認められたので、親動物及び児動物雌雄の一般毒性に対する無毒性量は 2,000 ppm 未満（P 世代雄：149 mg/kg 体重/日未満、P 世代雌：170 mg/kg 体重/日未満、F₁ 世代雄：180 mg/kg 体重/日未満、F₁ 世代雌：202 mg/kg 体重/日未満、F₂ 世代雄：171 mg/kg 体重/日未満、F₂ 世代雌：191 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。また、F₁ 及び F₂ 世代の 32,000 ppm 投与群雌雄で交尾率及び妊娠率の低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 8,000 ppm（P 世代雄：604 mg/kg 体重/日、P 世代雌：670 mg/kg 体重/日、F₁ 世代雄：832 mg/kg 体重/日、F₁ 世代雌：912 mg/kg 体重/日、F₂ 世代雄：756 mg/kg 体重/日、F₂ 世代雌：856 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参

⁸ 脳重量に比した重量を対脳重量比という。

照 2)

表 27 3 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 _{1a, b}		親 : F ₁ 、児 : F _{2a, b}		親 : F ₂ 、児 : F _{3a, b}		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
親動物	32,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量低下 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (交配前及び妊娠中) 副腎絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 交尾率、妊娠率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (交配前) 摂餌量低下 交尾率、妊娠率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 交尾率[§]、妊娠率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量低下 交尾率[§]、妊娠率低下
	8,000 ppm 以上			<ul style="list-style-type: none"> 立毛、脱毛及び腹部膨満 体重増加抑制 摂餌量低下 短肢、頭骨の薄化、脊柱後弯及び胸部のひずみ 	<ul style="list-style-type: none"> 立毛、脱毛及び腹部膨満 短肢、頭骨の薄化、脊柱後弯及び胸部のひずみ 	<ul style="list-style-type: none"> 身づくろい低下 体重増加抑制 摂餌量低下 短肢及び脊柱後弯 	<ul style="list-style-type: none"> 身づくろい低下 短肢及び脊柱後弯
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 食道及び胃角質化、脾臓へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 食道及び胃角質化、脾臓へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 食道及び胃角質化、脾臓へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (妊娠中) 食道及び胃角質化、脾臓へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 食道及び胃角質化、脾臓へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (交配前、妊娠中) 食道及び胃角質化、脾臓へモジデリン沈着
児動物	32,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 生存率低下 (生後 25 日) 盲腸黒色物質 					
	8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重低値 		<ul style="list-style-type: none"> 同腹出生児数低下 体重低値 切歯萌出遅延 胃腸管内黄色液 	<ul style="list-style-type: none"> 体重低値 眼瞼開裂遅延[§] 		
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 同腹出生児数低下 		<ul style="list-style-type: none"> 生存率低下 (生後 25 日) 	<ul style="list-style-type: none"> 同腹出生児数低下 食道及び胃角質化 		

b : 8,000 ppm のみ。

: F_{3a} では 2,000~8,000 ppm

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 3世代繁殖試験（ラット：追加試験）

SDラット（動物数不明）を用いた混餌（原体：0、2,000、8,000及び32,000 ppm）投与による各投与群のF₁及びF₂世代の親動物並びにF_{1b}、F_{2a}、F_{2b}、F_{3a}及びF_{3b}世代の児動物について、各世代の骨格検査を実施した。

32,000 ppm投与群において、F₁世代親動物で大腿骨、脛骨、腓骨の短縮、上腕骨の短縮、椎骨の異常（脊柱弯曲等）、F₂世代親動物（1例）では、大腿骨、脛骨、腓骨及び上腕骨にF₁世代同様の変化が認められた。

8,000 ppm投与群において、F₁世代親動物で肢骨の変化、F₂世代親動物で後肢骨及び前肢骨が太くなり、長骨の短縮及び脊柱弯曲が少数例認められた。2,000 ppm投与群F₁世代親動物で脊柱後弯及び上腕骨の異常が認められた。

児動物では、32,000 ppm投与群F_{1b}及びF_{2b}児動物、2,000及び8,000 ppm投与群のF_{3b}児動物に後肢長骨の変化が少数例に認められた。

本試験は、異常を示した動物の数等試験の詳細が不明であったが、児動物の成長過程で骨格形態に異常が生じることを示唆している。食品安全委員会は、試験結果の詳細が不明なことから無毒性量を得ることは不適切であるが、児動物への影響を示す試験成績であると判断した。（参照2）

(3) 2世代繁殖試験（ラット）

Fischerラット（一群雌雄各30匹）を用いた混餌（原体：0、200、800及び3,200 ppm：平均検体摂取量は表28参照）投与による2世代繁殖試験が実施された。

表28 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			200	800	3,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P世代	雄	12.7	52.0	204
		雌	16.5	63.4	257
	F ₁ 世代	雄	14.5	61.6	238
		雌	17.5	74.1	293
	F ₂ 世代	雄	15.1	60.0	242
		雌	17.9	71.9	283

本試験において、親動物では3,200 ppm投与群雄で肝絶対及び比重量減少、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加が、雌で副腎絶対及び比重量増加が認められ、児動物で毒性所見は認められなかったため、無毒性量は親動物で800 ppm（P世代雄：52.0 mg/kg 体重/日、P世代雌：63.4 mg/kg 体重/日、F₁世代雄：61.6 mg/kg 体重/日、F₁世代雌：74.1 mg/kg 体重/日、F₂世代雄：60.0 mg/kg 体重/日、F₂世代雌：71.9 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量である3,200 ppm（P世代雄：204 mg/kg 体重/日、P世代雌：257 mg/kg 体重/日、F₁世代雄：238

mg/kg 体重/日、F₁ 世代雌：293 mg/kg 体重/日、F₂ 世代雄：242 mg/kg 体重/日、F₂ 世代雌：283 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

(4) 発生毒性試験 (ラット①)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群母動物で体重増加抑制及び授餌量低下が認められ、同群雌雄の胎児で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(5) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料⁹>

SD ラット (一群雌 10~19 匹) の妊娠 6~12 日に強制経口 (原体：0、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液) 投与又は妊娠 9 日に単回腹腔内 (0、1、10、20、40 及び 60 mg/kg 体重：5%アラビアゴム水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

経口投与群において、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群母動物で有意差はないが体重増加抑制、3,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で有意な低体重が認められた。また、3,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で有意差はないが骨化遅延が認められた。

腹腔内投与群においては、本試験最高用量の 60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で有意差はないが体重増加抑制が認められた。胎児の体重、外形及び骨格には検体投与による影響は認められなかった。(参照 2)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群 14~18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体：0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

50 mg/kg 体重/日投与群の一腹生存胎児数が対照群に比べ少なかったが、50 mg/kg 体重投与群の黄体数及び着床数が少なかったことに起因すると考えられ、試験機関の背景データ範囲内の変化であることから検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験においては、検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも、本試験の最高用量 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

⁹ 投与期間及び投与経路の設定根拠が明確でないため参考資料とした。

13. 遺伝毒性試験

フルオリミド原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、宿主経由試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞株を用いた染色体異常及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。

復帰突然変異試験について、一部の試験の代謝活性化系存在/非存在下で弱陽性の結果が認められたが、より高用量まで実施された試験結果を含め総合的に判断して、結果は陰性であると考えられた。フルオリミドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 29 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	1~2,000µg/ディスク	陰性
		<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株)	5~2,500 µg/well	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	0.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	弱陽性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株) <i>E. coli</i> (B/r WP2 Try ⁻ 株)	1~12,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	1.88~15.0 µg/mL (-S9) 24、48 時間処理 2.25~18.0 µg/mL (+S9) 6 時間処理
宿主経由	復帰突然変異試験	ICR マウス (雄、一群 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	750、1,500 mg/kg 体重 (3 回腹腔内投与、最終投与 30 分後に菌液を回収)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 6 匹)	16.7、33.4 及び 66.7 mg/kg 体重 (1 回、腹腔内投与) 又は 22.5 mg/kg 体重 (5 回、腹腔内投与) (最終投与 24 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主に植物、土壌、水中及び動物由来の代謝物[E]、[E-Na]及び[F]、主に土壌由来の[G]、[I]及び[J]、主に植物及び土壌由来の代謝物[N]の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに主に植物、土壌及び水中由来の代謝物[F]の細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復試験及び *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 30 に示されている。

復帰突然変異試験において、代謝物[F]は *S. typhimurium* TA98 株に対して代謝活性化系存在下で突然変異誘発性を示したが、動物体内運命試験において代謝物として検出されず、また、作物残留試験においても定量限界未満であったことから、原体の生体における遺伝毒性に影響を与えるものではないと考えられた。そのほかの代謝物における *in vitro* 試験結果は全て陰性であった。(参照 2)

表 30 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験系	被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	代謝物 [E-H]	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)	①50~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②78~5,000 µg/プレート (-S9) ③313~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	代謝物 [E-Na]	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)	156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	代謝物 [F]	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H-17, M-45 株)	50~10,000 µg/ディスク	陰性
		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)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性 #
<i>in vivo</i>	代謝物 [F]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	①10~10,000 µg/プレート (-S9) ②50~10,000 µg/プレート (+S9)	陽性 #
		小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	104, 207 及び 414 mg/kg 体重 (1 回、強制経口投与) (投与 24 時間後に採取)	陰性
<i>in vitro</i>	代謝物 [G]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	①50~50,000 µg/プレート (-S9) ②10~10,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	代謝物 [I]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	①1~500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	代謝物 [J]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	50~50,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	代謝物 [N]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	100~25,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

	試験	TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	
--	----	---	--

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

: *S. typhimurium* TA98 株において代謝活性化系存在下で陽性であった。

14. その他の試験

(1) *in vivo*におけるラット LDH アイソザイムに及ぼす影響

フルオリミドのラットの器官組織の損傷性を検索する目的で、Wistar ラット (一群雄 3 匹) にフルオリミドを単回皮下 (1,000、2,000、3,000 及び 5,000 mg/kg 体重) 投与し、24 時間後に血清 LDH のアイソザイムが測定された。

その結果、LDH5 の減少及び LDH4 の増加傾向が認められたが、いずれの投与群においても正常値の範囲内であった。(参照 2)

(2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いて混餌 [0、10,000 ppm : 1,000 mg/kg 体重/日 (計算値¹⁰)] 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

血液学的検査において、検体投与群雄で WBC、MCV 増加及び MCHC 減少、雌で RBC、Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少が認められた。

血液生化学検査において、検体投与群雌で T.Chol 及び ALT 増加並びに ALP 減少が認められた。

臓器重量検査において、検体投与群雄で腎絶対及び比重量並びに脾絶対及び比重量の増加、雌で脾絶対及び比重量の増加が認められた。

病理組織学的検査において、検体投与群雄の 1 例に肺胞壁肥厚が認められた。(参照 2)

¹⁰ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 5)。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオリミド」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したフルオリミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、フルオリミドは低用量投与群で1~4時間、高用量投与群では48時間で T_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は低用量投与群で19.1~28.6時間であった。フルオリミドの吸収率は低用量投与群で少なくとも34.6%、高用量投与群で少なくとも16.3%と算出され、投与後48時間までにほとんどの放射能が排泄された。主要排泄経路は糞中であった。主要代謝物は尿中で[S-2]、[W]及び[X]、糞中では[R]、[T]及び[W]が認められた。

¹⁴Cで標識したフルオリミドの植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のフルオリミドで、果実において代謝物[E]が2.8~14.2% TAR 認められたが、そのほかに10% TAR を超える代謝物は認められなかった。りんご葉細胞の *in vitro* 培養によるフルオリミドの代謝試験において、主要代謝物として[E]及び[G]が認められた。

フルオリミド、全 *p*-フルオロアニリン、代謝物[E]、[F]、[G]、[I]及び[N]を分析対象とした作物残留試験の結果、フルオリミドの最大残留値は茶（荒茶）の24.7 mg/kg であった。代謝物の最大残留値は[E]がりんごの0.09 mg/kg、[N]がりんご及びかきの0.03 mg/kg であった。[F]、[G]及び[I]は定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フルオリミド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、摂餌量低下、血液（貧血等）及び胃（前胃粘膜浮腫等）に認められた。

発がん性、神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、植物体内運命試験において10% TAR を超えて認められた代謝物[E]は動物体内でも認められており、急性毒性の程度もフルオリミドより強い毒性は示さず、作物残留試験における最大残留値は0.01~0.09 mg/kg であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフルオリミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表31に示されている。

ラットを用いた3世代繁殖試験において、親動物に一般毒性が発現する高用量で繁殖能に影響が認められ、また、一般毒性に対する無毒性量が設定できなかった。投与量は同じ設定であるが、上記とは別の3世代繁殖試験において、全ての投与量においてF₁世代及びF₂世代の親動物に肢骨短縮及び椎骨異常が認められ、生後の骨格の発達に影響があると考えられた。

しかし、より低用量まで実施したラットを用いた2世代繁殖試験においては繁殖能に影響が認められておらず、さらに肉眼的観察において短肢、脊柱弯曲等の変化は認められていない。

また、より低用量で長期にわたって実施したラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、無毒性量が得られている。これらの結果を考え合わせ、ラットを用いた3世代繁殖試験における一般毒性、繁殖能及び次世代影響に対する

無毒性量は担保されていると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量9.28 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0.092 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.092 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	9.28 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 31 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)	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間亜急性毒性試験 ①	0、50、100、200、1,000、 10,000 ppm 雄：0、2.97、5.81、12.1、 57.7、577 雌：0、3.11、6.42、12.2、 62.5、656	雄：57.7 雌：12.2 雄：ALT 増加、肝細胞混濁腫脹等 雌：小腸リーベルキューン腺萎縮等	雄：57.7 雌：6.42 雄：リンパ節リンパろ胞萎縮等 雌：腎重量増加等
	90日間亜急性毒性試験 ②	0、50、100、200、300、 500、1,000、10,000 ppm 雄：0、5.8、10.5、22.0、 33.8、51.9、111、553、 1,060 雌：0、6.1、11.6、23.4、 32.7、57.8、116、582、 1,190	雄：10.5 雌：11.6 雌雄：腎尿細管上皮核濃縮	雄：10.5 雌：11.6 雌雄：腎尿細管上皮核濃縮等（病理組織学的検査で影響のない用量）
	28日間亜急性神経毒性試験	0、750、3,750、7,500 ppm 雄：0、65、338、664 雌：0、64、347、659	雄：65 雌：64 雄：体重増加抑制 雌：四肢蒼白 (神経毒性は認められない。)	雄：65 雌：64 雄：体重増加抑制 雌：四肢蒼白 (神経毒性は認められない。)
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、200、800、3,200 ppm 雄：0、9.28、37.2、150 雌：0、11.4、45.9、184	雄：9.28 雌：45.9 雄：AST 及び ALT 増加等 雌：Hb 減少等 (発がん性は認められない。)	雄：9.28 雌：45.9 雌雄：RBC、Hb 減少 (発がん性は認められない。)
	3世代繁殖試験	0、2,000、8,000、32,000 ppm P 雄：0、149、604、2,670 P 雌：0、170、670、2,940 F ₁ 雄：0、180、832、3,390 F ₁ 雌：0、202、912、3,850 F ₂ 雄：0、171、756、3,590 F ₂ 雌：0、191、856、3,680	一般毒性 P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ F ₂ 雄：－ F ₂ 雌：－ 繁殖能 P 雄：604 P 雌：670	一般毒性 P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ F ₂ 雄：－ F ₂ 雌：－ 繁殖能 P 雄：604 P 雌：670

			<p>F₁雄：832 F₁雌：912 F₂雄：756 F₂雌：856</p> <p>親動物：食道及び胃角質化等 児動物：生存率低下等 (交尾率及び妊娠率低下)</p>	<p>F₁雄：832 F₁雌：912 F₂雄：756 F₂雌：856</p> <p>親動物：成長抑制等 児動物：生存率低下等 (交尾率及び妊娠率低下)</p>
2世代繁殖世試験	0, 200, 800, 3,200 ppm	<p>P雄：0, 12.7, 52.0, 204 P雌：0, 16.5, 63.4, 257 F₁雄：0, 14.5, 61.6, 238 F₁雌：0, 17.5, 74.1, 293 F₂雄：0, 15.1, 60.0, 242 F₂雌：0, 17.9, 71.9, 283</p> <p>親動物： P雄：52.0 P雌：63.4 F₁雄：61.6 F₁雌：74.1 F₂雄：60.0 F₂雌：71.9 児動物： P雄：204 P雌：257 F₁雄：238 F₁雌：293 F₂雄：242 F₂雌：283</p> <p>親動物：肝及び甲状腺重量減少、腎重量増加(雄)、副腎重量増加(雌) 児動物：毒性所見なし</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>	<p>P雄：204 P雌：257 F₁雄：238 F₁雌：293 F₂雄：242 F₂雌：283</p> <p>親動物及び児動物： 毒性所見なし</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>	
発生毒性試験①	0, 40, 200, 1,000	<p>母動物：200 胎児：200</p> <p>母動物：体重増加抑制等 胎児：体重低値</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>	<p>母動物：200 胎児：200</p> <p>母動物：体重増加抑制等 胎児：体重低値</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>	
マウス 90日間亜急性毒性試験①	0, 50, 100, 200, 1,000, 10,000 ppm 雄：0, 6.12, 12.6, 22.2, 123, 1,210	<p>雄：22.2 雌：27.4</p> <p>雄：体重増加抑制等</p>	<p>雄：22.2 雌：27.4</p> <p>雄：体重増加抑制等</p>	

		雌：0、7.07、14.2、27.4、141、1,160	雌：小腸リーベル キューン腺萎縮等	雌：小腸リーベル キューン腺萎縮等
	90日間亜急性毒性試験 ②	0、50、100、200、300、500、1,000、5,000、10,000 ppm 雄：0、9.7、16.7、38.7、48.4、96.8、194、781、1,610 雌：0、7.4、14.8、30.8、55.6、74.1、148、741、1,480	雄：16.7 雌：14.8 雌雄：腎尿細管上皮結晶沈着	雄：16.7 雌：14.8 雌雄：腎尿細管上皮結晶体沈着（病理組織学的検査で影響のない用量）
	2年間発がん性試験	0、200、2,000、6,000 ppm 雄：0、27.7、279、942 雌：0、35.9、371、1,120	雄：279 雌：35.9 雌雄：角膜炎発生率増加 (発がん性は認められない)	雄：27.7 雌：35.9 雌雄：角膜混濁等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、2、10、50	母動物：50 胎児：50 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：50 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	2年間慢性毒性試験	0、5、50、250	雄：250 雌：250 毒性所見なし	雄：250 雌：250 毒性所見なし
ADI			NOAEL：9.28 SF：100 ADI：0.092	NOAEL：9.28 SF：100 ADI：0.092
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
[E]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)2,3-dichloro maleamic acid
[E-1]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)2,3-dichloro maleamic acid (トランス体)
[F]	<i>p</i> -fluoroaniline
[G]	2,3-dichloromaleic acid
[H]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)-2-chloro-3-(<i>p</i> -fluorophenylamino)maleimide
[I]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)(<i>E</i>)-2,3-dichloroacrylamide
[J]	(<i>E</i>)-2,3-dichloroacrylic acid
[K]	<i>p</i> -fluoroacetoanilide
[L]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)-2-chloro maleimide
[M]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl) maleimide
[N]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)succinimide
[P]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluoro-2-hydroxyphenyl)-2,3-dichloromaleimide
[Q]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl) maleamic acid
[R]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl) succinamic acid
[S-1]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)-2-hydroxysuccinamic acid
[S-2]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)-3-hydroxysuccinamic acid
[T]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl) malonamic acid
[U]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)-2-sulfosuccinimide
[V-1]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)-2-sulfosuccinamic acid
[V-2]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)-3-sulfosuccinamic acid
[W]	<i>N</i> (<i>p</i> -fluorophenyl)-sulfoacetamide
[X]	4-acetoaminophenylsulfuric acid
[Y]	2-amino- <i>p</i> -fluorophenylsulfuric acid

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血液尿素窒素
CMC	カルボキシメチルセルロース
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績(分析対象：フルオルイミド、全p-フルオロアニリン)>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フルオルイミド		全p-フルオロ アニリン*		フルオルイミド		全p-フルオロ アニリン*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) [果実] 1972年度	1	3.45~ 4.5WP	5	61	<0.005	<0.005	/	/	<0.01	<0.01	/	/
				90	<0.005	<0.005			0.01	0.01		
			10 ^a	45	<0.005	<0.005			0.02	0.02		
				60	0.051	0.044			0.10	0.09		
	1		5	65	0.098	0.092			1.26	1.08		
				90	<0.005	<0.005			<0.01	<0.01		
			10 ^a	30	0.101	0.100			0.64	0.62		
				46	0.082	0.081			0.65	0.62		
りんご (露地) [果実] 1976年度	1	4.69WP	5	30	0.03	0.02	/	/	0.07	0.06	/	/
				45	0.03	0.02			0.10	0.10		
				63	<0.02	<0.02			<0.01	<0.01		
	1		5	30	0.45	0.44			0.61	0.60		
				45	0.11	0.11			0.38	0.38		
				60	0.07	0.06			0.07	0.06		
	1	3.75WP	5	41	0.08	0.07			0.10	0.10		
				72	0.03	0.02			0.01	0.01		
				100	<0.02	<0.02			<0.01	<0.01		
りんご (露地) [果実] 1986年度	1	4.69WP	5	31	1.46	1.40	1.54	1.50	1.35	1.32	1.47	1.44
				45	0.80	0.78	0.78	0.76	0.96	0.95	1.35	1.34
	1		5	30	0.72	0.68	0.86	0.82	1.56	1.56	1.77	1.67
				45	0.22	0.22	0.31	0.30	0.79	0.78	0.86	0.85
りんご (露地) [果実] 2002年度	1	2.34~ 4.69WP	5	3	/	/	2.25	2.14	/	/	2.41	2.38
				7			2.18	2.07			1.77	1.68
				14			0.75	0.72			0.93	0.87
				21			1.29	1.25			1.12	1.07
	I	3.75~ 4.69WP	5	3			2.14	2.08			1.81	1.80
				7			1.53	1.53			1.65	1.60
				14			0.69	0.69			0.45	0.44
				21			0.45	0.45			0.49	0.48

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フルオルイミド		全pフルオロ アニリン*		フルオルイミド		全pフルオロ アニリン*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) [果実] 2009年度	1	1.0WDG (開花前)、 2.0~2.5 WDG	5	1	/	/	1.03	1.02	/	/	1.88	1.88
				3			0.41	0.40			1.29	1.28
				7			0.68	0.66			0.88	0.86
りんご (露地) [果実] 2010年度	1	1.0WDG (開花前)、 2.0~2.5 WDG	5	1	/	/	3.91	3.82	/	/	3.41	3.38
				3			3.00	2.89			1.50	1.49
				7			1.59	1.52			1.08	1.07
				14			1.10	1.08			0.45	0.45
なし (露地) [果実] 2004年度	1	2.0WDG	3	1	/	/	1.18	1.13	/	/	0.88	0.88
				3			1.15	1.13			0.80	0.79
				7			0.70	0.69			0.58	0.58
				15			0.35	0.34			0.24	0.24
	1	1.75WDG	3	1	/	/	0.81	0.80	/	/	0.91	0.90
				3			0.70	0.66			0.74	0.74
				7			0.56	0.54			0.62	0.62
				14			0.14	0.14			0.24	0.22
かき (露地) [果実] 1976年度	1	7.50WP	5 ^a	28	0.26	0.24	/	/	/	/	0.179	0.176
				43	0.20	0.18					0.317	0.302
				51	0.05	0.04					0.294	0.290
			8 ^a	43	0.15	0.15					0.646	0.627
				51	0.19	0.16					0.412	0.408
				15	<0.04	<0.04					0.149	0.146
	1	5.25WP	5 ^a	31	0.13	0.12	0.079	0.074				
				45	<0.04	<0.04	0.062	0.062				
			8 ^a	31	0.11	0.10	0.468	0.458				
				45	0.14	0.14	0.095	0.094				
かき (露地) [果実] 1988年度	1	1.50~ 2.50WP	4	14	0.04	0.04	0.15	0.14	0.15	0.14	0.14	0.14
				25	<0.02	<0.02	0.12	0.12	0.13	0.13	0.15	0.14
				36	0.03	0.03	0.20	0.19	0.09	0.08	0.10	0.10
	1		4	13	0.21	0.21	0.40	0.40	0.26	0.24	0.29	0.28
				20	0.32	0.32	0.29	0.28	0.21	0.20	0.26	0.24
			30	0.25	0.24	0.46	0.46	0.24	0.23	0.25	0.24	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フルオルイミド		全pフルオロ アニリン*		フルオルイミド		全pフルオロ アニリン*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かき (露地) [果実] 2008年度	1	1.0WDG	4	14	/	/	0.16	0.15	/	/	<0.04	<0.04
				28			0.09	0.08			0.10	0.10
				42			0.13	0.12			0.09	0.09
	1	1.25WDG	4	14			0.08	0.08			<0.04	<0.04
				28			0.11	0.10			0.06	0.05
				42			0.09	0.08			<0.04	<0.04
茶 (露地) [荒茶] 1990年度	1	2.25WP	2	7	/	/	24.7	24.5	/	/	10.5	10.3
				14			6.08	6.08			3.70	3.56
				21			6.20	6.15			2.32	2.21
	1		2	7			11.8	11.8			12.2	12.1
				14			6.05	5.94			4.91	4.90
				21			1.84	1.84			1.61	1.54
茶 (露地) [浸出液] 1990年度	1	2.25WP	2	7	/	/	24.4	24.2	/	/	13.5	12.8
				14			6.03	5.96			3.98	3.69
				21			6.17	6.12			4.09	3.83
	1		1	7			9.06	8.92			7.81	7.46
				14			5.13	5.07			6.30	5.86
				21			1.51	1.50			1.64	1.52

WP：水和剤、WDG：顆粒水和剤、/：該当なし

*：全pフルオロアニリンの数値はフルオルイミド換算値（換算係数：2.34）

a：使用回数及び使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、作物名、回数又はPHIにaを付した。

<別紙4：作物残留試験成績(分析対象：フルオルイミド、全pフルオロアニン、代謝物[E]、[F]、[G]、[I]及び[N])>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (kg a/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関			社内分析機関																
					フルオルイミド		全pフルオロアニン		フルオルイミド		代謝物[E]		代謝物[F]		代謝物[G]		代謝物[I]		代謝物[N]					
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
りんご (露地) [果実] 1985年度	1	4.69WP	5	30	/		/		0.27	0.26	0.27	0.27	0.09	0.08*	<0.01	<0.02*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	0.02	0.03*
				46	/		/		0.15	0.14	0.30	0.28	0.03	0.02*	<0.01	<0.02*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	0.03	0.04*
かき (露地) [果実] 1988年度	1	1.50~ 2.50WP	4	14	/		/		0.17	0.16	0.32	0.32	0.05	0.04*	<0.01	<0.02*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	0.03	0.04*
				25	/		/		0.15	0.15	0.19	0.19	0.03	0.02*	<0.01	<0.02*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	0.01	0.01*
				36	/		/		0.10	0.10	0.13	0.13	0.01	0.01*	<0.01	<0.02*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*

WP：水和剤、/：該当なし

*：数値はフルオルイミド換算値 (換算係数全pフルオロアニン：2.34、[E]：0.935、[F]：2.34、[G]：1.41、[I]：1.11、[N]：1.35)

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号)
- 2 農薬抄録 フルオルイミド(殺菌剤) (2011年改訂) : 日本農薬株式会社、一部公表
- 3 フルオルイミドの作物残留性試験成績 (2011~2012年) : 日本農薬株式会社、未公表
- 4 食品健康影響評価について (平成24年1月19日付け厚生労働省発食安0119第9号)
- 5 IPCS : Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, Annex 2、DOSE CONVERSION TABLE

**フルオルイミドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成25年9月3日～平成25年10月2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. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】 資料は良く整理された資料です。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ADI 値は妥当です。 2. 当該農薬の毒性試験結果から想像するに、当該農薬の安全性は高いものと思います。 3. また、当該農薬の農家における実際の使用方法は器械による散布と想像されます。もし、散布するのであれば、28日間反復吸入毒性試験は最低限必須なのではないでしょうか。当試験は当該農薬を農場で使用する方々ならびに周辺の方々への健康影響を懸念したものと考えます。28日間反復吸入以上の長期試験は必要ないと思います。企業側とも相談の上、包括的な毒性を再考してください 	<p>【回答1】 1. ～3. について 御意見ありがとうございます。 食品安全委員会では、食品中の残留農薬による食品健康影響評価を行っております。 いただいた農薬使用者等への影響に関する御意見は、リスク管理に関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省、農林水産省及び環境省に伝えます。</p>

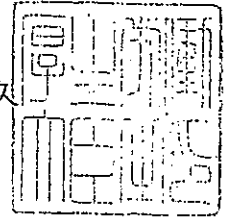
※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発食安1119第1号
平成26年11月19日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品 ガミスロマイシン
農薬 クロラントラニリプロール
農薬 ピラゾスルフロンエチル
農薬 フルアジナム
農薬 ホサロン
農薬及び動物用医薬品 ルフェヌロン

平成26年12月5日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成26年11月19日付け厚生労働省発食安1119第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくホサロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ホサロン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しも含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ホサロン [Phosalone (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

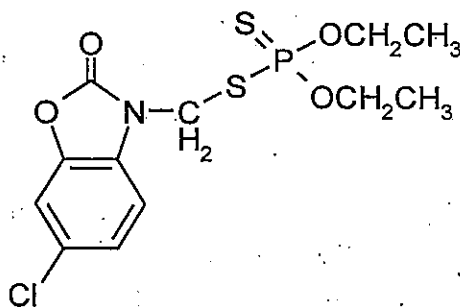
有機リン系の殺虫剤である。アセチルコリンエステラーゼを阻害することで、殺虫効果を発現すると考えられている。

(3) 化学名

S-6-chloro-2,3-dihydro-2-oxobenzoxazol-3-ylmethyl *O,O*-diethyl phosphorodithioate (IUPAC)

S-[(6-chloro-2-oxo-3(2*H*)-benzoxazolyl)methyl] *O,O*-diethyl phosphorodithioate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{12}H_{15}ClNO_4PS_2$
分子量	367.81
水溶解度	1.4mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 4.01$ (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

作物名、使用時期となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

国内での使用方法

35%ホサロン乳剤

作物名	適用害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ホサロンを含む農薬の総使用回数
なし	ハダニ類 アブラムシ類	1000～1500倍	200～700L/10a	収穫45日前まで	2回以内	散布	2回以内
メロン きゅうり		1000～1500倍	100～300L/10a	収穫前日まで			
ばれいしょ		1000～1500倍		収穫30日前まで	5回以内		5回以内
		ナストビハムシ		1000倍	収穫3日前まで		2回以内
すいか	ハダニ類 アブラムシ類	1000～1500倍	200～400L/10a	摘採14日前まで	1回以内		1回以内
茶	アブラムシ類 ハダニ類 コカクモンハマキ、ミドリヒメヨコバシ	1000～1500倍		200～400L/10a	摘採14日前まで	1回以内	1回以内
	チャノホソガ	1000倍					

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ホサロン

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタン又はヘキサンに転溶する。フロリジルカラム、活性炭カラム、又は多孔性ケイソウ土カラム、グラファイトカーボンカラム及びフロリジルカラム、あるいはフロリジルカラム及びグラファイトカーボンカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (FPD) で定量する。

定量限界：0.01～0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. ADI の評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたホサロンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.2 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全性係数：100

ADI：0.002 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験をはじめ *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、ホサロンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

5. 諸外国における状況

1997年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はりんご、ナッツ類等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご、もも等に、カナダにおいてりんご、柑橘類果実等に、EUにおいてアーモンド、核果類果実等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ホサロンとする。

食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてホサロン(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

作物残留試験成績等がある食品については推定される平均的な量まで、それ以外の食品については基準値案の上限の量までホサロンが残留していると仮定し、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{註1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全く

ないとの仮定の下に行った。

	EDI/ADI (%) ^{注2)}
国民平均	15.3
幼小児 (1~6歳)	25.4
妊婦	11.3
高齢者 (65歳以上)	18.6

注1) 平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特集計業務報告書より

注2) 作物残留成績等がある食品についてはEDI試算、それ以外の食品については

TMDI試算を行った。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

ホサロン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
ばれいしょ (塊茎)	2	35%乳剤	1000倍散布 100L/10a	5回	29日	圃場A : <0.01
					30日	圃場B : <0.01
きゅうり (果実)	2	35%乳剤	1000倍散布 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A : 0.41 圃場B : 0.79
					3, 7, 14日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
すいか (果肉)	2	35%乳剤	1000倍散布 250L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
					1, 3, 7, 14日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
なし (果実)	2	35%乳剤	1000倍散布 300L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 0.558 (1回, 21日) 圃場B : 0.90 (1回, 21日)
					2回	7, 14, 21日
				2回	45, 60日	圃場A : 0.286 圃場B : 0.106
茶 (荒茶)	2	35%乳剤	1000倍散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 1.06 圃場B : 0.30
				2回	7日	圃場A : 11.94 (#) 注2) 圃場B : 4.35 (#)
			1回	7, 13, 21日 7, 14, 21日	圃場A : 9.44 (1回, 13日) 圃場B : 9.00	
茶 (浸出液)	2	35%乳剤	1000倍散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 0.08 圃場B : 0.04
				2回	7日	圃場A : 0.62 (#) 圃場B : 0.45 (#)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
えんどう		0.1				
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む。) かんしょ やまいも(長いもをいう。) こんにゃくいも その他のいも類	0.05	0.1	○			<0.01, <0.01
てんさい		0.1				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根 だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール ごまつな きょうな デンゲンサイ カリフラワー ブロッコリー その他のあぶらな科野菜		0.5				
ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしやを含む。) その他のきく科野菜		0.5				
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。) にんにく にら アスパラガス わけぎ その他のゆり科野菜		0.5				
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば その他のせり科野菜		0.5				
トマト ピーマン なす その他のなす科野菜		0.5				
きゅうり(ガーキンを含む。) かぼちゃ(スカッシュを含む。) しろり すいか メロン類果実 まくわうり その他のうり科野菜	2 0.1 0.05	0.5 0.5 0.5 0.1 1 1 0.5	○・申 ○ ○			0.41, 0.79 <0.01, <0.01

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ほうれんそう		0.5				
たけのこ		0.5				
オクラ		0.5				
しょうが		0.5				
未成熟えんどう		0.5				
未成熟いんげん		0.5				
えだまめ		0.5				
マッシュルーム		0.5				
しいたけ		0.5				
その他のきのこ類		0.5				
その他の野菜		0.5				
みかん		1				
なつみかんの果実全体		1				
レモン		1				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		1				
グレープフルーツ		1				
ライム		1				
その他のかんきつ類果実		1				
りんご		2		5		
日本なし	0.7	2	○	2		0.286(\$), 0.106
西洋なし	0.7	2	○	2		(日本なし参照)
マルメロ	2	2		2		
びわ		2				
もも		2				
ネクタリン	2	2		2		
あんず(アプリコットを含む。)	2	2		2		
すもも(ブルーーンを含む。)	2	2		2		
うめ	2	2		2		
おうとう(チェリーを含む。)	2	2		2		
いちご		1				
ラズベリー		1				
ブラックベリー		1				
ブルーベリー		1				
クランベリー		1				
ハuckleベリー		1				
その他のベリー類果実		1				
ぶどう		1				
かき		1				
バナナ		1				
キウイ		1				
パパイヤ		1				
アボカド		1				
パイナップル		1				
グアバ		1				
マンゴー		1				
パッションフルーツ		1				
なつめやし		1				
その他の果実		1				
ひまわりの種子		1				
ごまの種子		1				
べにばなの種子		1				
綿実		1				
なたね		1				
その他のオイルシード		1				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ぎんなん		1				
くり		1				
ペカン		1				
アーモンド	0.1	0.1		0.1		
くるみ	0.05	0.05		0.05		
その他のナッツ類	0.05	0.05		0.05		
茶	15	2	申			9.00,9.44(\$)(荒茶)
その他のスパイス(種子、果実、根及び根茎を 除く。)		1				
その他のハーブ		0.5				
乾燥させたその他のスパイス(果実に限る。)	2	2		2		
乾燥させたその他のスパイス(種子に限る。)	2	2		2		
乾燥させたその他のスパイス(根又は根茎に限 る。)	3	3		3		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

ホサロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
ばれいしょ	0.05	0.01	1.9	0.4	1.7	0.3	2.1	0.4	1.8	0.4
きゅうり (ガーキンを含む。)	2	0.6	41.4	12.4	19.2	5.8	28.4	8.5	51.2	15.4
すいか	0.1	0.1	0.8	0.8	0.6	0.6	1.4	1.4	1.1	1.1
メロン類果実	0.05	0.01	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
日本なし	0.7	0.196	4.5	1.3	2.4	0.7	6.4	1.8	5.5	1.5
西洋なし	0.7	0.196	0.4	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
マルメロ	2	0.8	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
ネクタリン	2	0.45	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
あんず (アプリコットを含む。)	2	0.45	0.4	0.1	0.2	0.0	0.2	0.0	0.8	0.2
うめ	2	0.45	2.8	0.6	0.6	0.1	1.2	0.3	3.6	0.8
おうとう (チェリーを含む。)	2	0.45	0.8	0.2	1.4	0.3	0.2	0.0	0.6	0.1
アーモンド	0.1	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	15	0.06	99.0	0.4	15.0	0.1	55.5	0.2	141.0	0.6
計			154.8	16.9	43.1	8.4	97.3	13.2	208.7	20.8
ADI比 (%)			140.4	15.3	130.7	25.4	83.2	11.3	186.0	18.6

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値(案)の数値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 昭和40年12月21日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成22年11月24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：きゅうり及び茶）
平成23年 1月20日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年 3月10日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年11月19日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成26年11月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

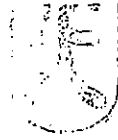
(○：部会長)

答申(案)

ホサロン

食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしょ	0.05
きゅうり(ガーキンを含む。)	2
すいか	0.1
メロン類果実	0.05
日本なし	0.7
西洋なし	0.7
マルメロ	2
ネクタリン	2
あんず(アプレットを含む。)	2
すもも(プルーンを含む。)	2
うめ	2
おうとう(チェリーを含む。)	2
アーモンド	0.1
くるみ	0.05
その他のナッツ類 ^{注)}	0.05
茶	15
乾燥させたその他のスパイス(果実に限る。)	2
乾燥させたその他のスパイス(種子に限る。)	2
乾燥させたその他のスパイス(根又は根茎に限る。)	3

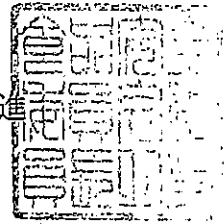
注)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。



府食第204号
平成26年3月10日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年1月20日付け厚生労働省発食安0120第8号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたホサロン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のとおりです。

記

ホサロンの一日摂取許容量を0.002 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ホサロン

2014年3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専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) 乳牛.....	13
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) ソルガム.....	13
(2) りんご.....	14
(3) ぶどう.....	15
(4) そらまめ、いんげんまめ、ナス、タチウム、ひまわり及びアルファルファ<参考資料>.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	16
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	16
(3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験.....	16
(4) 土壌中運命試験<参考資料>.....	17
(5) 土壌吸着試験①.....	17
(6) 土壌吸着試験②.....	17
4. 水中運命試験.....	17
(1) 加水分解試験.....	17
(2) 水中光分解試験(純水及び緩衝液).....	18
(3) 水中光分解試験(自然水).....	18
5. 土壌残留試験.....	18

6. 作物残留試験.....	19
7. 一般薬理試験.....	19
8. 急性毒性試験.....	20
(1) 急性毒性試験.....	20
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	21
(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ).....	22
9. 眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	23
10. 亜急性毒性試験.....	23
(1) 8週間亜急性毒性試験(ラット).....	23
(2) 4週間亜急性毒性試験(イヌ).....	24
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	25
(4) 45日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ).....	25
(5) 代謝物[11]の90日間亜急性毒性試験(ラット).....	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	26
(1) 6か月間慢性毒性試験(イヌ).....	26
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	27
(3) 2年間慢性毒性試験(イヌ).....	27
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①.....	28
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②.....	28
(6) 2年間発がん性試験(マウス).....	29
12. 生殖発生毒性試験.....	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	30
(2) 3世代繁殖試験(ラット)〈参考資料〉.....	31
(3) 発生毒性試験(ラット).....	31
(4) 発生毒性試験(ウサギ)①.....	32
(5) 発生毒性試験(ウサギ)②〈参考資料〉.....	32
(6) 発生毒性試験(ニワトリ)〈参考資料〉.....	32
13. 遺伝毒性試験.....	32
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	35
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称.....	40
・別紙2: 検査値等略称.....	41
・別紙3: 作物残留試験成績.....	42
・参照.....	45

<審議の経緯>

- 1965年 12月 21日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2010年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：きゅうり及び茶）
- 2011年 1月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0120第8号）
- 2011年 1月 24日 関係書類の接受（参照2～11）
- 2011年 1月 27日 第364回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 8月 1日 第9回農薬専門調査会評価第一部会
- 2013年 12月 6日 第33回農薬専門調査会評価第一部会
- 2014年 1月 14日 第101回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 1月 27日 第501回食品安全委員会（報告）
- 2014年 1月 28日 から2月26日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 3月 6日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 3月 10日 第506回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年6月30日まで）

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2012年3月31日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充

泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第 33 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真 平塚 明

<第 101 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 西川秋佳 林 真

要 約

有機リン系殺虫剤である「ホサロン」(CAS No. 2310-17-0)について、農薬抄録、JMPR 資料及び米国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(ラット及び乳牛)、植物体内運命(ソルガム、りんご等)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、亜急性遅発性神経毒性(ニワトリ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ホサロン投与による影響として、主に ChE 活性阻害が認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をホサロン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.2 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0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ホサロン

英名：phosalone (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：S-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンズオキサゾール-3-イルメチル

O, O-ジエチルホスホロジチオエート

英名：S-6-chloro-2,3-dihydro-2-oxobenzoxazol-3-ylmethyl

O, O-diethyl phosphorodithioate

CAS (No. 2310-17-0)

和名：S-[(6-クロロ-2-オキソ-3(2H)-ベンゾキサゾリル)メチル] O, O-ジエチル

ホスホロジチオエート

英名：S-[(6-chloro-2-oxo-3(2H)-benzoxazolyl)methyl] O, O-diethyl

phosphorodithioate

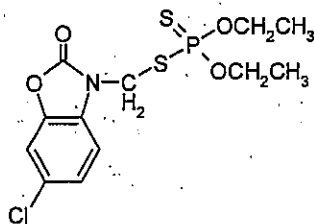
4. 分子式

$C_{12}H_{15}ClNO_4PS_2$

5. 分子量

367.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

ホサロンは、1963年にフランスのローヌ・プーラン アグロシミー社で発明、開発された有機リン系の殺虫剤であり、現在 Cheminova A/S 社が保有している。作用機構は ChE 活性阻害である。海外ではカナダ、中国、インド、スイス、トルコ

等で登録されている。

国内では 1965 年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：きゅうり及び茶）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010 及び 2011 年）、JMPR 資料（1993、1994、1997、1999 及び 2001 年）、米国資料（1999 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～10、12）

各種運命試験 [II. 1～4] は、ホサロンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ホサロン」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）からホサロンに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- ^{14}C]ホサロンを 1 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 50 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

低用量群では、全血並びに血漿ともに雌雄間で T_{max} 及び $T_{1/2}$ に差が認められ、雄で吸収時間が短かった。 C_{max} については雌雄間で差が認められなかった。高用量群では雄で吸収時間が遅くなったが、雌ではあまり変化せず、雌では 24 時間後に再び T_{max} が認められ、 C_{max} は雄の半分程度であった。（参照 2、12）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量(mg/kg 体重)	全血					血漿				
	1		50			1		50		
性別	雄	雌	雄	雌	24	雄	雌	雄	雌	24
T_{max} (hr)	1	2	4	3	24	1	2	6	3	24
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.34	0.32	8.1	4.2	4.1	0.49	0.45	12.0	6.2	6.2
$T_{1/2}$ (hr) ^a	3.5	5	9	7.5		3.5	4.5	9	7.5	

a: T_{max} から投与 24 時間後までのデータに基づいて算出

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④] の尿中排泄率より、ホサロンの経口投与後 24 時間における吸収率は低用量で少なくとも 66.3%、高用量で少なくとも 61.9% と推定された。（参照 2、12）

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [phe-¹⁴C] ホサロンを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 24 又は 36 時間後まで経時的に臓器及び組織中放射能濃度を測定して体内分布試験が実施された。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④] に用いた動物を投与 72 時間後にと殺して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

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。

低用量群では、最大残留濃度は雌雄とも 0.5 時間後に認められ、72 時間後までに 0.012 µg/g 以下に減少した。濃度の高い組織は胃、小腸、肝臓及び腎臓であったが、蓄積性は認められなかった。高用量群では、最大残留濃度は雄で 1.25~9.0 時間に認められ、雌で 3.0~20 時間に認められたが、72 時間後までに 3.81 µg/g 以下に減少した。濃度の高い組織は胃、小腸、大腸、肝臓、腎臓及び副腎であったが、蓄積性は認められなかった。（参照 2、12）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 72 時間後
1	雄	胃 (10.0)、消化管内容物 (6.79)、 小腸 (1.12)、肝臓 (0.706)、 腎臓 (0.488)、血漿 (0.368)	骨髄 (0.012)、その他 (0.01 未満)
	雌	消化管内容物 (3.67)、胃 (1.50)、 腎臓 (0.676)、小腸 (0.584)、 大腸 (0.522)、甲状腺 (0.405)、 血漿 (0.366)	全ての組織で 0.01 未満
50	雄	消化管内容物 (371)、胃 (334)、 小腸 (35.5)、大腸 (23.0)、 肝臓 (16.6)、腎臓 (15.1)、 甲状腺 (10.3) 副腎 (8.08)、 血漿 (7.55)	甲状腺 (3.03)、皮膚 (2.58)、 消化管内容物 (1.33)、その他 (1.0 未満)
	雌	消化管内容物 (472)、胃 (371)、 小腸 (26.2)、肝臓 (18.4)、 腎臓 (15.4)、副腎 (10.5)、 大腸 (9.73)、皮膚 (8.63)、 性腺 (7.99)、脂肪 (7.99)、 血漿 (7.87)	皮膚 (3.81)、脂肪 (1.75)、 その他 (1.0 未満)

^a: 低用量群では雄で投与 1.0 時間後、雌で投与 1.5 時間後、高用量群では雄で投与 5.0 時間後、雌で投与 3.0 時間後

③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④] で低用量群の投与後 0~6 時間で得られた尿及び投与後 6~12 時間で得られた糞、高用量群の投与後 0~24 時間で得られた尿及び投与後 12~24 時間 (雄) 又は投与後 24~48 時間 (雌) で得られた糞並びに分布試験 [1. (1)②] で得られた全血、血漿、脳、肝臓、腎臓、脂肪及び骨格筋を試料と

して代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 3 に、臓器及び組織中代謝物は表 4 に示されている。

尿中には少なくとも 8 種類以上の代謝物の存在が確認されたがいずれも量が少なく、主要代謝物はスルフォキシド[17]であり、このほかに同定されたのは、スルフォン[18]及びホサロンであった。糞中放射能の主要成分はホサロンであり、14 種類以上の代謝物が存在することが確認されたが、同定された代謝物はメチルスルフィド[16]のみであった。

臓器及び組織においても残留放射能の主要成分は代謝物[17]であった。ほかにホサロン、代謝物[18]及び[16]が確認された。低用量群では投与 24 時間後にはホサロン及び代謝物は検出されなかった。高用量群では、投与 36 時間後の雌においては脂肪にのみホサロン並びに代謝物[17]及び[18]が認められた。投与 24 時間後の雄では肝臓及び脂肪にホサロンが認められ、代謝物として肝臓では[16]、[17]及び[18]、脂肪で[17]及び[18]、腎臓で[16]及び[17]が検出された。

以上より、ラットにおける主要代謝経路は、①リン酸ジチオエステルの加水分解によるスルフィド形成、②スルフィドのメチル化及び③硫黄の段階的な酸化(スルフォン及びスルフォキシド)と考えられた。(参照 2、12)

表 3 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	ホサロン	代謝物
1	雄	尿	<0.1	[17](0.4)、[18](0.1)
		糞	16	ND
	雌	尿	<0.1	[17](0.5)、[18](0.2)
		糞	14	ND
50	雄	尿	<0.1	[17](1)
		糞	12	[16](0.4)
	雌	尿	<0.1	ND
		糞	15	[16](0.8)

ND：検出されず

表4 臓器及び組織中代謝物 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料採取時間	試料	ホサロン	代謝物
1	雄	投与 1時間後	脳	1	[17](77)、[16](18)、[18](7)
			腎臓	5	[17](31)、[16](21)、[18](1)
			肝臓	2	[16](46)、[17](32)、[18](1)
			脂肪	6	[18](46)、[17](45)
			骨格筋	ND	ND
	雌	投与 1.5時間後	脳	ND	[17](71)、[16](9)、[18](6)
			腎臓	ND	[17](44)、[16](18)、[18](2)
			肝臓	ND	[16](55)、[17](26)、[18](2)
			脂肪	11	[17](66)、[18](21)
			骨格筋	72	[17](28)
50	雄	投与 5時間後	脳	ND	[17](92)、[18](1)
			腎臓	ND	[17](26)、[16](23)、[18](1)
			肝臓	14	[16](39)、[17](19)、[18](3)
			脂肪	15	[17](66)、18
			骨格筋	11	[17](89)
	雌	投与 3時間後	脳	68	[17](32)
			腎臓	19	[17](27)、16
			肝臓	18	[16](48)、[17](14)、[18](1)
			脂肪	49	[17](44)、[18](3)
			骨格筋	87	[17](13)

ND：検出されず

④ 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]ホサロン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 日間反復経口投与後に [phe-¹⁴C]ホサロンを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与群間、投与回数間及び雌雄間で差はみられず、投与後 72 時間における排泄率は尿中で 62~70%TAR、糞中で 17~23%TAR であった。蓄積性は認められず、主に尿中に排泄された。呼気への排泄は、低用量単回投与群の雌でごく僅かに認められたほかには検出されなかった。（参照 2、12）

表5 投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法 投与量 (mg/kg 体重)	単回経口				反復経口	
	1		50		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	67.6	66.3	65.3	61.9	69.5	66.4
糞	21.7	18.5	22.6	20.8	18.4	17.0
ケージ洗浄液	12.8	16.2	6.4	10.8	11.4	15.3
呼気 (0~24hr)	ND	0.1	ND	ND	ND	ND
組織残留	0.1	0.2	0.6	0.2	0.8	1.3
総回収率	102	101	94.9	93.7	100	100

ND: 検出されず。

(2) 乳牛

ホルスタイン種泌乳牛 (雌 2 匹) に非標識ホサロン原体 1g のエタノール溶液を注射器で前胃内に 4 日間反復投与し、14 日目に [phe-¹⁴C] ホサロンを同様の方法で単回投与して、体内運命試験が実施された。

投与後 100 時間における排泄率は尿中で 93.7%TAR、糞中で 6.1%TAR であり、主に尿中に排泄された。乳汁中には 0.3%TAR が検出された。

[phe-¹⁴C] ホサロン投与後 32 時間に採取した尿及び乳汁を用いて、代謝物の同定・定量が行われた結果、尿中のホサロン及びオキシホサロン[2]の合計は 2%TAR であった。主要代謝物はチオール[3]であり、ほかに代謝物[4]も同定された。乳汁では代謝物[3]及び[4]が同定された。(参照 2、4、12)

2. 植物体内運命試験

(1) ソルガム

ソルガム (品種不明) を温室内で栽培し、[phe-¹⁴C] ホサロン乳化剤を高さ 25.4 ~ 50.8 cm の時期に 3,360 g ai/ha (グループ 1) 又は開花成長期に 1,680 g ai/ha (グループ 2) で散布処理して、植物体内運命試験が実施された。グループ 1 では処理 1、7、14、57 及び 134 日後に、グループ 2 では処理 1、7 及び 92 日後に試料が採取された。

ソルガム試料中の総残留放射能及び代謝物は表 6 に示されている。

残留放射能は、収穫時 (最終採取日) には主に茎葉に存在し、主要残留成分はホサロンであった。穀粒及び穎皮への放射能の残留は、開花成長期に処理した場合に認められ、穎皮が穀粒より高く、主要残留成分のホサロンのほかに、酸加水分解後の有機画分を含んだ抽出画分中にオキシホサロン[2]、グリコシド[10]及びそのアグリコン[11]が認められた。(参照 2、12)

表6 ソルガム試料中の総残留放射能及び代謝物

採取時期	試料部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出画分 (%TRR) ^a		非抽出性放射能 (%TRR)
			ホサロン	代謝物	
グループ1 処理134日後	茎葉	40.8	44.2	[11](4.6)、[2](2.7)、[10](2.6)	16.7
	穀粒	0.11			92.4
	穎皮	0.16			78.4
グループ2 処理92日後	茎葉	45.6	26.5	[11](16.7)、[2](3.7)、[10](1.4)	20.7
	穀粒	5.35	16.9	[2](3.4)、[10](0.06)	42.0
	穎皮	49.7	15.3	[11](3.2)、[2](1.6)、[10](1.5)、[4](0.18)	45.4

^a: 酸加水分解後の有機抽出画分を含む。
/: 同定に十分な放射活性は得られず。

(2) リンゴ

りんご (品種: レッドデリシャス) の約10年樹に、[phe-¹⁴C]ホサロンアセトン溶液を肥大前期幼果 (果実直径 3.81 cm: グループ1) 又は果実が熟す収穫適期4週間前未熟果 (果実直径 6.35~7.62 cm: グループ2) の葉及び果実表面にブラシで塗布 (慣行使用量 3,360 g ai/ha 相当) して、植物体内運命試験が実施された。試料として、グループ1では処理14日後に、グループ2では処理14及び24日後に葉及び果実が採取された。

りんご試料中の総残留放射能及び代謝物は表7に示されている。

総残留放射能の大部分が抽出され、抽出画分中には主要残留成分のホサロンのほかに代謝物[2]及び[11]が認められた。(参照2、12)

表7 リンゴ試料中の総残留放射能及び代謝物

採取時期	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ホサロン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
グループ1 処理14日後	葉の表面洗浄液 ^b	511	95.9	[2](1.31)、[11](0.49)
	葉 ^a	389	87.5	[11]+[2](8.86)
	果皮 ^a	79.9	91.7	—
	果肉	0.63		
グループ2 処理24日後	葉の表面洗浄液 ^b	453	91.2	[2](2.49)、[11](0.47)
	葉 ^b	318	78.8	[11](2.32)、[2](1.57)
	果皮 ^a	58.1	87.9	—
	果肉 ^a	0.87	51.1	—

注) ^aでは TLC 分析による結果、^bでは HPLC 分析による結果を示した。
—: 同定された代謝物なし、/: データなし

(3) ぶどう

ぶどう (品種: pinot noir) に、[phe-¹⁴C]ホサロンアセトン溶液を 2,100 g ai/ha で 1 回又は 1,050 g ai/ha を 2 週間間隔で 2 回果房に散布し、1 回処理区では処理 23 日後に、2 回処理区では 2 回目処理 9 日後に採取した果実を用いて植物体内運命試験が実施された。

ぶどう試料中の総残留放射能及び代謝物は表 8 に示されている。

処理放射能の 95%以上が果肉に分布し、果肉中の残留放射能の 98%以上が抽出された。各試料中には主要残留成分のホサロンのほかに代謝物[2]、[4]、[11]、[20]等が認められたが、代謝物は 1.26%TRR 未満であった。(参照 2、12)

表 8 ぶどう試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	試料	総残留放射能		ホサロン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
		mg/kg	%TAR		
1 回 処理	表面洗 浄液	0.514	1.80	0.63	[2](0.51)、[11](0.02)
	果汁	0.865	3.11	1.40	[21](0.60)、[10](0.21)、[20](0.07)、 [2](0.06)、[11](0.02)
	果肉 ^a	26.4	95.1	87.7	[2](0.69)、[19](0.20)、[10](0.13)、 [21](0.11)、[4](0.10)、[20](0.04)、[11] (0.03)
2 回 処理	表面洗 浄液	0.449	1.56	0.22	[2](0.64)、[11](0.03)、[20](0.02)
	果汁	0.703	2.62	1.22	[21](0.30)、[10](0.18)、[2](0.13)、 [20](0.12)
	果肉 ^a	25.8	95.8	101	[2](1.26)、[11](0.18)、[19](0.10)、[10] (0.09)、[21](0.07)、[4](0.07)

^a: 酸/アルカリ加水分解後の有機抽出画分を含む

植物におけるホサロンの主要な代謝反応は、酸化による[2]の生成、加水分解による[11]、さらにグリコシド[10]への変換と考えられた。

(4) そらまめ、いんげんまめ、ナスチウム、ひまわり及びアルファルファ<参考資料¹>

温室内で栽培したそらまめ、いんげんまめ及びナスチウム並びにはほ場で栽培したひまわり及びアルファルファ (いずれも品種不明) にホサロンを 600 g ai/ha で散布処理し、経時的に葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

そらまめ、いんげんまめ及びナスチウムの葉中の主な成分としてホサロンがそれぞれ 31±4、60±5 及び 49±5 mg/kg 検出され、ほかに代謝物[3]、[6]、[7]

¹ 試験方法について詳細不明であるため、参考資料とした。

及び[10]が少量認められた。また、ひまわり及びアルファルファの葉中のホサロンは経時的に減少した（処理1日後でそれぞれ47~67及び25~31 mg/kg、処理31~34日後でそれぞれ12~18及び0.2~0.5 mg/kg）。（参照2、12）

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

4種類のドイツ土壤（ほ場の砂壤土、標準土壤2.1、2.2及び2.3）に[phe-¹⁴C]ホサロンを1.04 mg/kg（最大施用量1,000 g ai/haに相当）となるように混和し、土壤水分をほ場容水量の40%に調整し、暗条件下、20±2°Cで処理45日後まで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。

標準土壤2.2について、土壤中分解物が検索された結果、抽出画分中の主要残留成分はホサロンで、¹⁴CO₂は経時的に増加し、処理45日後に4.0% TAR になった。分解物[5]が0.7% TAR 未満で認められた以外に同定された分解物は存在しなかった。

ホサロンの好氣的土壤における推定半減期は砂壤土で0.8日、標準土壤2.1で4.1日、標準土壤2.2で2.9日及び標準土壤2.3で0.8日であった。

好氣的土壤におけるホサロンの分解反応は、[11]から[4]を経由した[5]の生成であると考えられた。（参照2、12）

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

砂壤土（英国）を20±2°C、遮光下で湛水（水深2 cm）し、39又は97日間のプレインキュベート後に[phe-¹⁴C]ホサロン溶液を1,001又は1,040 g ai/ha相当量となるように水面に添加し、窒素を通気した嫌氣条件下で処理77日後までインキュベートして嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

水相の放射能は速やかに消失し、添加直後の60.6% TAR から添加56日後には最小値の1.4% TAR まで減少した。水相から土壤相への放射能の移行は速やかであり、土壤中では[phe-¹⁴C]ホサロン添加直後の29.0% TAR から添加6時間後に最大値である62.8% TAR まで増加した。

水相中の主要分解物は[4]で最大で20.0% TAR 認められ、ほかに[11]が最大で3.5% TAR 検出された。土壤中では[4]及び[11]が認められ、それぞれ最大で8.1及び1.8% TAR 検出された。

ホサロンの推定半減期は1.82日、分解物[4]の推定半減期は29.1日であった。

嫌氣的土壤におけるホサロンの分解反応は、[11]から[4]を経由した二酸化炭素の生成であると考えられた。（参照2、12）

(3) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験

壤土及び砂壤土（いずれも米国）に[phe-¹⁴C]ホサロンを10 mg/kg 乾土の用量で土壤処理し、非滅菌の好氣的若しくは嫌氣的条件下で、又は無菌条件下で土壤

中の分解物検索、微生物学的検査及び生化学的検査が実施された。

処理 30 日後にホサロンは無菌条件下で 43.7~46.7% TAR 認められたが、非滅菌の好氣的条件下では 4.32~17.6% TAR と僅かであり、非滅菌の嫌氣的条件下では 3.68~39.4% TAR と幅があった。分解物としては少量の[2]、[4]、[10]及び[11]が認められた。無菌条件下で $^{14}\text{CO}_2$ は検出されず、好氣的及び嫌氣的条件下(非滅菌)においても 0.4% TAR 未満と僅かであった。

土壌中の微生物の変動、硝化作用、タンパク分解及び窒素固定については、いずれにおいてもホサロン処理の影響は認められなかった。(参照 2、12)

(4) 土壌中運命試験<参考資料²>

土壌表面(上層 2 cm)に粉剤として調製したホサロンを 3,000 又は 6,000 g ai/ha の用量で混和して、土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌中では、ホサロンのチオール誘導體並びに分解物[5]及び[11]が認められた。(参照 2、12)

(5) 土壌吸着試験①

4 種類の国内土壌[軽埴土(宮城、高知)、重埴土(茨城)及びシルト質埴壤土(宮崎)]を用いて土壌吸着試験が実施された。

水相中のホサロンが極めて低濃度であったことから、土壌吸着係数は得られなかった。(参照 2、12)

(6) 土壌吸着試験②

4 種類の海外土壌(砂壤土、シルト質埴壤土、壤土及び埴土)を用いて土壌吸着試験が実施された。

埴土においては、分解により吸着係数は求められなかった。

各土壌における吸着係数 K_d^{ads} は、6.2~35.1、有機炭素含有率により補正した K_{oc}^{ads} は 870~2,680 であった。(参照 6)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸・ホウ酸緩衝液)及び pH 9 (ホウ酸緩衝液)の各緩衝液に[phe- ^{14}C]ホサロンを約 0.7 mg/L の濃度で添加し、暗条件下、pH 4 では 60、70 及び 80°C、pH 7 では 50、60 及び 70°C 並びに pH 9 では 30 及び 40°C で最長 8 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

Arrhenius の式で計算した 20 及び 25°C におけるホサロンの推定半減期は表 9 に示されている。

² 本試験については詳細不明であるため、参考資料とした。

試験に使用したいずれの pH においても、ホサロンは脱エチル体[12]及びチオール[3]に加水分解された。[12]及び[3]はともに 10%TRR 以上検出されたが、ほかに分解物は確認されなかった。(参照 2、12)

表 9 ホサロンの推定半減期(日)

	pH4	pH7	pH9
20°C	365 以上	321	17.8
25°C	365 以上	157	7.6

(2) 水中光分解試験(純水及び緩衝液)

純水又は pH 7 の滅菌緩衝液(詳細不明)に [phe-¹⁴C]ホサロンを 16.3~17.2 mg/L となるように加えた後、20±2°C で最長 12 日間キセノン光(光強度: 765 W/m²、波長: 800 nm 未満の最大放射照度で 290 nm を遮断)を照射して水中光分解試験が実施された。

短時間の光照射により分解物[13]、[14]及び[15]の生成が認められた。主要成分は[13]であり、最大で純水中に 64.5%TAR、緩衝液中に 46.9%TAR 認められた。照射 12 日後までに 13 種類の分解成分が認められ、分解物[13]、[14]及び[15]は極性分解物に変化した後、最終的には二酸化炭素に分解されると考えられた。(参照 2、12)

(3) 水中光分解試験(自然水)

pH 7.7 の滅菌自然水(茨城)に [phe-¹⁴C]ホサロンを 0.35 mg/L となるように加えた後、25°C で最長 14 日間キセノン光(光強度: 176 W/m²、波長: 290~800 nm)を照射して水中光分解試験が実施された。

照射区では、ホサロンは速やかに分解物[13]に変化し、8 時間後に最大値の 29.1%TAR に達した後、複数の極性分解物に変化し、最終的には二酸化炭素に分解されると考えられた。暗所対照区での分解は比較的緩やかであった。

ホサロンの光照射区での推定半減期は 0.49 日、北緯 35 度、春の太陽光換算値では、1.29 日であった。暗所対照区での推定半減期は 74.7 日であった。(参照 2、12)

5. 土壌残留試験

沖積土・壤土(滋賀及び兵庫)及び火山灰土・埴壤土(鳥取)を用いて、ホサロン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。推定半減期は表 10 に示されている。(参照 2、12)

表 10 土壤残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期 (日)
容器内試験	畑地状態	4.68 mg ai /kg	火山灰土・埴壤土	5 以内
ほ場試験	畑地	525 g ai/ha	沖積土・壤土	10 以内
			沖積土・壤土	2 以内

注) 容器内試験では 45%乳剤、ほ場試験では 35%乳剤が使用された。

6. 作物残留試験

野菜、果実等を用い、ホサロン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。可食部におけるホサロンの最大残留値は、散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）で認められた 9.41 mg/kg であった。（参照 2、12）

7. 一般薬理試験

ホサロンのラット、マウス、ウサギ、イヌ及びネコ（いずれも系統及び動物数不明）を用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。（参照 2、12）

表 11 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	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 (運動性)		ラット	30~40 (経口) ^a	40	—	影響なし
		マウス	30 (経口) ^a	30	—	影響なし
呼吸器系		イヌ	0.25、1、 5、20 (静脈内)	5	20	20 mg/kg 体重で 呼吸量、回数とも に一時的に増加
自律 神経 系	交感 神経系	イヌ	2 (静脈内)	2	—	影響なし
	副交感 神経系	イヌ	20 (静脈内)	—	20	迷走神経の末梢 部位の刺激反応 亢進
脊髄反射		ネコ	0.1~10 (静脈内) ^b	10	—	屈筋反射、膝蓋反 射に影響なし 10 mg/kg 体重で 血圧低下
神経筋伝達		ネコ	1~10 (静脈内) ^b	10	—	影響なし

試験の種類		動物種	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
心臓 血管系	血圧	ウサギ	1、2.5、5、 10、30 (静脈内) ^b	30	—	血圧に影響なし 10 mg/kg 体重以 上で軽微な徐脈
		イヌ	0.25、1、 5、20 (静脈内) ^b	20	—	影響なし
	心電図	イヌ	0.25、1、 5、20 (静脈内)	5	20	20 mg/kg 体重で 心拍数低下

注) a: トルエンに溶解後、Tween 80 を加え、10%アラビアゴム水溶液で調製

b: DMSO に溶解

—: 最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ホサロン原体のラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。(参照 2、12)

表 12 急性毒性試験概要 (原体)

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	198	188	沈うつ、振頸、筋緊張の低下、流涎、 流涙、四肢の麻痺、呼吸困難、顔面 及び下顎部の浮腫、下痢 雄: 150 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 120 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	157	134	食欲の減退又は廃絶、沈うつ、振頸、 流涎、流涙、四肢の麻痺、跳躍、顔 面及び下顎部の皮下の浮腫、呼吸困 難、体末梢部のチアノーゼ 雄: 140 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 110 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌 10 匹	/		1,530 過コリン作動性の徴候 雌: 320 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	186	106	沈うつ、振頸、筋緊張の低下、流涎、 流涙、四肢の麻痺、呼吸困難、顔面 及び下顎部の浮腫 雄: 140 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 110 mg/kg 体重以上で死亡例

	ICR マウス 雌雄各 10 匹	266	210	食欲の減退又は廃絶、沈うつ、振頸、 流涎、流涙、四肢の麻痺、跳躍、顔 面及び下顎部の皮下の浮腫、呼吸困 難、体末梢部のチアノーゼ 雄：280 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：220 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>4,000	>4,000	沈うつ、振頸、外生殖器の尿汚染 雄：死亡例なし 雌：1,800 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,200	>5,200	沈うつ、振頸、呼吸促進 雄：死亡例なし 雌：4,000 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 6 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動減少、流涎、鼻汁増加、縮 瞳、振戦、間代性痙攣、眼球突出 雄：0.98 mg/L 以上で死亡例 雌：0.55 mg/L 以上で死亡例
		1.4	0.7	

代謝物[2]、[16]、[17]及び[18]並びに原体混在物[22]の急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 2、12)

表 13 急性毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 [2]	経皮	SD ラット 雌 20 匹	/	380	過コリン作動性 雌：80 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [16]	経口	OFI マウス 雌雄各 5 匹	590	837	痙攣、運動性低下、呼吸困難 500 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [17]	経口	OFI マウス 雌雄各 5 匹	405	315	痙攣、運動性低下、呼吸困難 250 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [18]	経口	OFI マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	痙攣 5,000 mg/kg 体重で死亡例
原体混在物 [22]	腹腔内	SD ラット 雌雄各 5 匹	316	271	運動性低下、呼吸困難、消瘦、低 体温、床ずれ 300 mg/kg 体重以上で死亡例

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、10、25 及び 60 mg/kg 体重) 投与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 14 に示されている。

60 mg/kg 体重投与群の雌雄で主にコリン作動性の毒性作用が認められたが、投与に関連した神経病理学的影響はみられなかった。同群では投与 8 日後及び

15 日後に振戦が認められたが、他の症状は全て投与日に限定してみられた。

本試験において、60 mg/kg 体重投与群の雌雄とも赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 等が認められたので、無毒性量は雌雄で 25 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 2、12)

表 14 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
60 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床症状観察：四肢及び体幹の振戦、円背位、四肢の体温低下、不安定歩行 ・体重増加量低下 ・摂餌量減少傾向 ・機能観察：振戦、不安定、体温低下 ・自発運動レベル低下 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・脳 ChE 活性阻害^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床症状観察：四肢及び体幹の振戦、円背位、四肢の体温低下、不安定歩行、眼球突出、下顎咬筋間代、肛門/泌尿生殖器領域湿潤 ・機能観察：振戦、下顎咬筋間代、立毛、円背、高ステップ歩行、不安定、嘔み吐き、四肢の体温低下、眼球突出、肛門性器部湿潤 ・運動量低下 ・体温低下 ・自発運動レベル低下 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
25 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：活性阻害率が 20%未満 (18%) であったが、統計学的有意差あり ($p < 0.01$ 、Williams 検定)。

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

Rhode Island Red 種ニワトリ (一群雌 10 羽、陽性対照群及び無投与群では各 4 羽) を用いた皮下投与 (原体 : 0 及び 350 mg/kg 体重) による急性遅発性神経毒性試験が実施された。投与は 2 回とし、1 回目の投与から 3 週間後に 2 回目の投与が行われた。陽性対照群には mipafox が単回投与された。

ホサロン投与群では第 1 回投与 4 日後に 1 例が死亡したが、原因は不明であった。第 2 回投与 1 週間後に 1 例が衰弱死したが、残りの 8 例には、最終投与 3 週間後のと殺時まで異常は認められなかった。病理組織学的検査においても脊髄病変は認められなかった。陽性対照群では、全例に投与 15 日後までに重篤な影響が認められ、1 例では脚の完全な麻痺がみられ、他の 3 例ではかろうじて歩行できる程度であった。同群では 6 週間の観察期間中 2 例が死亡した。生存した 2 例の病理組織学的検査では重篤な脊髄病変が認められた。

以上の結果から、ホサロンの急性遅発性神経毒性を示唆するものは認められなかった。(参照 2、12)

9. 眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験 (Draize 法) が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して中等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 (Buehler 法及び Sulser & Schwarz 法) が実施され、結果はいずれも陰性であった。(参照 2、12)

10. 亜急性毒性試験

(1) 8 週間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100/2,400³、300/4,800⁴、600 及び 1,200 ppm: 平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 8 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 8 週間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	100/2,400	300/4,800	600	1,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.87	9.57/151	29.8/249	51.3	104
	雌	0.93	11.5/62.3	30.2/76.9	58.9	113

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

300/4,800 ppm 以上投与群で雌 1 例が投与 7 週で死亡した。300/4,800 及び 100/2,400 ppm 以上投与群では極めて重度な食欲減退及び体重減少がみられたため、両群の全ての雌が投与 7 週で切迫と殺された。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 0.87 mg/kg 体重/日、雌: 0.93 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、12)

³ 最大耐量を測定するために、投与 6 週以降、投与量を 2,400 ppm に引き上げた。

⁴ 最大耐量を測定するために、投与 6 週以降、投与量を 4,800 ppm に引き上げた。

表 16 8 週間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見^a

投与群	雄		雌	
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・TP 及び Alb 減少 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 		<ul style="list-style-type: none"> ・Chol 増加 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	
300 ppm (1~5 週) 4,800 ppm (6~8 週)	1~5 週 <ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	6~8 週 <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・Glu 減少 ・BUN 及び Chol 増加 	1~5 週 <ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	6~7 週 <ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・摂餌量減少 ・死亡 (1 例) (投与 7 週で残り切迫と殺)
100 ppm (1~5 週) 2,400 ppm (6~8 週)	1~5 週 <ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	6~8 週 <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・Glu 減少 	1~5 週 <ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	6~7 週 <ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・摂餌量減少 (投与 7 週で全例切迫と殺)
10 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

^a: 投与量が試験途中で変更された群があったため、群毎に毒性所見を記載した。

(2) 4 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、12.5、25.0 及び 37.5 ppm；平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 4 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		12.5	25.0	37.5
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.30	0.57	0.81
	雌	0.34	0.67	1.06

37.5 ppm 投与群でも体重増加抑制は認められず、赤血球及び脳 ChE 活性阻害もみられなかった。25.0 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱粘膜に変色が認められたが、同じ投与量で実施されたより長期の試験 [11. (1) 及び (2)] では認められなかったため、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による毒性は認められなかった

ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 37.5 ppm (雄 : 0.81 mg/kg 体重/日、雌 : 1.06 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、12)

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、150 及び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	150	600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.9	11.5	45.9
	雌	4.4	12.6	56.0

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

FOB では、600 ppm 投与群の雄で前肢の握力低下及び着地開脚の減少が、雌で後肢の握力低下が認められたが、神経毒性を示唆する行動変化は観察されず、脳、脊髄、神経節及び神経線維に病理組織学的所見は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が、雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 3.9 mg/kg 体重/日、雌 : 4.4 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 2、12)

表 19 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a ・前肢握力低下、着地開脚減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・後肢握力低下
150 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
50 ppm 以上	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)

^a : 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(4) 45 日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

白色レグホン種ニワトリ (一群雌 10 羽) を用いた混餌 (原体 : 0、50、163 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 45 日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。陽性対照群には飼料中濃度 500 ppm の TOCP (リン酸トリ-*o*-クレジル) が同期間投与された。

表 20 45 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	163	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	2.82	8.60	29.0

163 ppm 以上投与群では産卵数の減少及び肝絶対重量の増加が、500 ppm 投与群では体重減少が認められたが、いずれの投与群においても麻痺の徴候はみられず、脳、脊髄及び末梢神経に病理組織学的変化は認められなかった。陽性対照群では、産卵数減少、趾の下方屈曲等の麻痺、立ち直り反射の異常、全身衰弱、死亡、肝臓及び脳絶対重量減少並びに末梢神経及び脊髄前側柱に軽度の病巣的脱髄が疑われた。

本試験において、163 ppm 以上投与群で産卵数減少及び肝絶対重量増加が認められたので、無毒性量は 50 ppm (2.82 mg/kg 体重/日) であると考えられた。ホサロンの亜急性遅発性神経毒性を示唆するものは認められなかった。(参照 2、12)

(5) 代謝物 [11] の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 15~25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、15 及び 45 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 10 匹については、90 日間の投与終了後 28 日間の回復期間が設けられた。

本試験において、45 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 15 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 45 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、12)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6 か月間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10 及び 25 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 6 か月間慢性毒性試験が実施された。なお、投与期間終了後、各群雌雄 2 匹がと殺され、残りの各 2 匹についてはさらに 4 週間観察が継続された。

表 21 6 か月間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	25
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.23	0.63
	雌	0.27	0.67

本試験において、25 ppm 投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害 (27~32%) が認

められ、雌ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で10 ppm (0.23 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量25 ppm (0.67 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、12)

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、25 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		5	25	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.17	0.89	11.2
	雌	0.19	0.97	11.5

本試験において、300 ppm 投与群の雄で体重増加抑制傾向及び摂餌量減少、雌で体重増加抑制傾向、雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたため、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄: 0.89 mg/kg 体重/日、雌: 0.97 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、12)

(3) 2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 (原体 : 0、100、200 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	200	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	2	4	20

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたため、無毒性量は雄で 100 ppm (2 mg/kg 体重/日) 未満、雌で 100 ppm (2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、12)

表 24 2年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 機能亢進、筋線維束攣縮、神経過敏症 下痢^a、軟便^a、流涙^a、羞明^a、浮腫^a、結膜充血^a 体重増加抑制^b 小腸平滑筋の空胞化^c 小腸平滑筋細胞質内の好塩基性顆粒増加 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)^b 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡、機能亢進、筋線維束攣縮、神経過敏症 下痢^a、軟便^a、流涙^a、羞明^a、浮腫^a、結膜充血^a 体重増加抑制^b 小腸平滑筋の空胞化^c 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)^b
200 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> 小腸平滑筋細胞質内の好塩基性顆粒増加 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
100 ppm 以上	赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	100 ppm で毒性所見なし

a: 雌雄いずれの所見であるか不明のため両方に記載した。

b: 雌雄合わせた評価で統計学的有意差あり。

c: 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

SD ラット（1群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、12.5/25、25/50 及び 125/250 ppm⁵：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		12.5/25	25/50	125/250
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	2.5	5	25

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、50 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が、250 ppm 投与群の雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (2.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、12)

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 15～25 匹）を用いた混餌（原体：0、5、50 及び 1,000/500⁶ ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

⁵ 検体摂取量を一定にするために、各群の投与量を最初の 4 週間は 0、12.5、25 及び 125 ppm、投与 5 週からは倍量の 0、25、50 及び 250 ppm とした。

⁶ 1,000 ppm 投与群で体重増加量の顕著な減少が認められたため、投与 27 週から投与量を 500 ppm に引き下げた。

表 26 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			5	50	1,000/500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1~26 週	雄	0.3	3.2	69
		雌	0.4	3.9	93
	27~104 週	雄	0.2	1.8	20
		雌	0.4	2.5	31

各投与群で認められた毒性所見は表 27 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。

50 ppm 以上投与群の雄の最終と殺時において、精巣の絶対重量の低下及び精細管萎縮の発生頻度が有意に増加したため、病理標本の精査によりその毒性学的意義について検討された。その結果、これらの増加は片側萎縮によるものが主であること、精巣萎縮は高齢ラットに自然発生するものであり、本試験では高用量群において最終と殺までの生存率が高かったこと及びこれらの発生率は背景データの範囲内であることから、投与の影響ではないと判断された。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄: 0.2 mg/kg 体重/日、雌: 0.4 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 2、12)

表 27 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・過敏症 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・TP、Alb 及び Glob 減少 ・BUN 及び AST 増加 ・尿量減少、尿比重増加 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・副腎球状層細胞肥大/泡沫細胞及び副腎皮質細胞空胞変性^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・うずくまり、毛づくろいの減少、立毛、消瘦、過敏症 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Glu 減少 ・BUN、ALT 及び AST 増加 ・尿量減少、尿比重増加 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・副腎絶対及び比重量⁷減少 ・副腎球状層細胞肥大/泡沫細胞及び束状層泡沫細胞
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu 減少 ・ALT 増加 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP 及び Alb 減少 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(6) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60~65 匹）を用いた混餌（原体：0、15、50 及び 150

⁷ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 28 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		15	50	150
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.3	8	23
	雌	3.0	11	31

各投与群で認められた毒性所見は表 29 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、50 ppm 以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量増加 (組織学的変化を伴わない) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 ppm (雄 : 2.3 mg/kg 体重/日、雌 : 3.0 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 2、12)

表 29 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
150 ppm	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
50 ppm 以上	・副腎絶対及び比重量増加	・副腎絶対及び比重量増加
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (P 世代 : 一群雌雄 32 匹、F₁ 世代 : 一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (0、10、50 及び 400 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			10	50	400
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.7	3.6	29.4
		雌	0.8	3.9	32.8
	F ₁ 世代	雄	0.8	4.0	33.6
		雌	0.9	4.3	36.7

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、親動物では 50 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められ、児動物では 400 ppm 投与群で、生後 4 日の調整前における累積死亡率増加及び体重低値が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 10 ppm (P 雄 : 0.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 0.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 0.9 mg/kg 体重/日)、児動物で 50 ppm (P 雄 : 3.6 mg/kg 体重

/日、P 雌：3.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：4.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、12)

表 31 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	400 ppm		・体重増加抑制	・体重増加抑制
	50 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	400 ppm	・全同腹児死亡増加 [§] ・生後 4 日の調整前における累積死亡率増加及び低体重		・全同腹児死亡増加 [§] ・生後 4 日の調整前における累積死亡率増加 [§] 及び低体重
	50 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(2) 3 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁸>

ラット (系統不明、一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (0、25 及び 50 ppm：平均検体摂取量 (計算値⁹) は表 32 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 32 3 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		25	50
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	1.25	2.5

F₂ 世代において、実験室内で発生した感染症のため対照群を含む全群で親動物の死亡数が増加し、出産率が著しく低下した。生存動物の全例に肺の病変が認められた。(参照 2、12)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体：0、2、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：4%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群で連続咀嚼行動、音に対する過敏症、立毛、難呼吸、投与期間前半での体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児では 20 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚死亡率増加及び同腹児数減少が認め

⁸ 本試験は設定用量が低く、また試験途中で感染症が発生しているため参考資料とした。

⁹ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (以下同じ。) (参照 10)

られたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、12)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

チンチラ種ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、1、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒: 4%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、20 mg/kg 体重/日投与群で呼吸困難、伸張性痙攣、痙攣、虚脱状態、腹部痙攣及び体重減少が認められた。胎児では、20 mg/kg 体重/日投与群で指骨の不完全骨化が認められた。10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で着床後胚死亡率が有意に増加 (10 mg/kg 体重/日: 13.0%、20 mg/kg 体重/日 15.6%) したが、背景データ (0.7~16.4%) の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群で呼吸困難等が、胎児では 20 mg/kg 体重/日投与群で指骨の不完全骨化が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、12)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②<参考資料¹⁰>

ウサギ (系統不明、一群雌 25 匹) の妊娠 6~16 日に強制経口 (原体: 0、2、6 及び 18 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも母動物及び胎児に検体投与の影響は認められなかった。(参照 2、12)

(6) 発生毒性試験 (ニワトリ) <参考資料¹¹>

白色レグホン種鶏の受精卵 (一群 30 個) の 3 日齢の卵黄内にホサロン原体 (0、0.2、0.6 及び 1.8 mg/卵、溶媒: DMSO) を 1 回注入して、発生毒性試験が実施された。

投与後 18 日間の肉眼観察の結果、生存胎児数、死亡率、胎児体重及び発育状態において投与群と対照群との間に差は認められず、いずれの投与群にも鶏胎児に異常は観察されなかった。(参照 2、12)

1.3. 遺伝毒性試験

ホサロン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細胞を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、ラット肝

¹⁰ 本試験は、母動物に関するデータ (体重及び摂餌量等) が不足しているため参考資料とした。

¹¹ 哺乳動物の試験ではないため、参考資料とした。

細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。結果は表 33 に示されている。

細菌を用いた復帰突然変異試験の一つの試験において、500 µg/プレート以上の代謝活性化系非存在下で TA100、TA98 及び WP2 hcr 株に変異原性が認められたが、代謝活性化系存在下では変異原性は認められず、さらに同じ細菌を用いた復帰突然変異試験が 2 試験追加されているが、結果は代謝活性化系の有無にかかわらず全て陰性であった。また、UDS 試験において沈殿の認められる最高濃度処理により僅かに不定期 DNA 合成細胞の増加が認められたが、枯草菌を用いた DNA 修復試験で陰性、哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験でも陰性であった。また、マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験及び優性致死試験においては陰性であったことを総合的に判断すると、ホサロン原体には生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、12)

表 33 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (Rec-Assay)	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17 株、M-45 株)	20~2,000 µg/7 [°] 1/2	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	50~10,000 µg/7 [°] 1/2 (+/-S9)	-S9 で陽性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 hcr 株)		
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	10~1,000 µg/7 [°] 1/2 (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 $uvrA$ 株)		
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	250~10,000 µg/7 [°] 1/2 (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO)	4~75 µg/mL (+/-S9)	陰性
		チャイニーズハムスター 卵巣細胞	①50~200 µg/mL (-S9) ②150~300µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO-K1) (<i>Hgp_{rt}</i> 遺伝子座)	3.1~50 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.503~25.2 µg/mL	陽性

<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 4 匹)	0、10、20、40 mg/kg 体重/日 (2 日間強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	ICR マウス (一群雄 10 匹、雌 160 匹)	0、10、30、75 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

土壌由来の分解物[5]及び原体混在物[23]の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。試験結果は表 34 に示されている。分解物[5]は、代謝活性化系存在下で陽性であった。(参照 2、12)

表 34 遺伝毒性試験概要 (分解物及び原体混在物)

試験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
分解物 [5]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、T1538 株)	①75~750 µg/7 [°] V-1 (+/-S9)	+S9 で 陽性
			②10~100 µg/7 [°] V-1 (-S9) 25~125 µg/7 [°] V-1 (+S9)	
原体混在物 [23]			5~500 µg/7 [°] V-1 (+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ホサロン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したホサロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたホサロンの投与後 24 時間における体内吸収率は少なくとも 61.9%と推定された。臓器及び組織中へ蓄積性はみられず、主に尿中に排泄された。尿中ではホサロン、代謝物[17]及び[18]が、糞中ではホサロン及び代謝物[16]が検出された。

乳牛を用いた動物体内運命試験の結果、尿中ではホサロン、代謝物[2]、[3]及び[4]が、乳汁中では[3]及び[4]が認められた。

¹⁴C で標識したホサロンの植物体内運命試験の結果、各試料中残留放射能の主要成分はホサロンであった。代謝物として[2]、[4]、[10]、[11]、[20]等が認められた。ソルガム（茎葉）において[11]が 16.7%TRR 認められたが、可食部で 10%TRR を超えて検出された代謝物は認められなかった。

野菜、果実及び茶等を用いた作物残留試験の結果、可食部におけるホサロンの最大残留値は茶（荒茶）の 9.41 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ホサロン投与による影響として、主に ChE 活性阻害が認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をホサロン（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 35 に示されている。

ラットでは 90 日間亜急性神経毒性試験の雌雄で無毒性量が設定できなかったが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で無毒性量が得られていることから、ラットについての無毒性量は得られていると考えられた。また、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 6 か月間慢性毒性試験では、2 年間慢性毒性試験の雌の無毒性量よりも低い無毒性量が得られていることから、イヌについての無毒性量は得られていると考えられた。ラットを用いた亜急性毒性試験は 8 週間の試験しか実施されていないが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果を総合的に検討し、追加の安全係数は不要であると判断した。

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、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②の 0.2 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 0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.002 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験②
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	0.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 35 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	8週間 亜急性 毒性 試験	0、10、100、2400 ^a 、 300、4800 ^b 、600、1200 ppm 雄：0、0.87、9.57/151、 29.8/249、51.3、104 雌：0、0.93、11.5/62.3、 30.2/76.9、58.9、113	雌雄：0.87 雌雄：脳 ChE 活 性阻害	/	雄：0.87 雌：0.93 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	雄：0.87 雌：0.93 雌雄：脳 ChE 活性阻害
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、50、150、600ppm 雄：0、3.9、11.5、45.9 雌：0、4.4、12.6、56.0	雌雄：3.9 雌雄：脳 ChE 活 性阻害	雌雄：— 雄：脳 ChE 活性 阻害 雌：血漿及び赤 血球 ChE 活性 阻害	雌雄：— 雄：脳 ChE 活性 阻害 (20%以上) 雌：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)	雄：3.9 雌：4.4 雌雄：脳 ChE 活性阻害
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	1~4週 0、12.5、25、125ppm 5~104週 0、25、50、250ppm 雌雄：0、2.5、5、 25	雌雄：2.5 雌雄：脳 ChE 活 性阻害 (発がん性は認 められない)	/	雌雄：2.5 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認 められない)	雌雄：2.5 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (発がん性は認 められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	1~26週 0、5、50、1000ppm 27~104週 0、5、50、500ppm 1~26週 雄：0、0.3、3.2、6.9 雌：0、0.4、3.9、9.3 27~104週 雄：0、0.2、1.8、2.0 雌：0、0.4、2.5、3.1	雌雄：1.8 雌雄：脳 ChE 活 性阻害	雌雄：0.2 雌雄：血漿及び 赤血球 ChE 活 性阻害 (発がん性は認 められない)	雄：0.2 雌：0.4 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認 められない)	雄：1.8 雌：2.5 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (発がん性は認 められない)
	2世代 繁殖試験	0、10、50、400 ppm P雄：0、0.7、3.6、29.4 P雌：0、0.8、3.9、32.8 F ₁ 雄：0、0.8、4.0、33.6 F ₂ 雌：0、0.9、4.3、36.7	雌雄：2.5 哺育児発育遅 延、血漿及び赤 血球 ChE 活性 阻害	親動物 P雄：— P雌：— F ₁ 雄：— F ₂ 雌：— 児動物 P雄：3.6 P雌：3.9 F ₁ 雄：4.0	親動物 P雄：0.7 P雌：0.8 F ₁ 雄：0.8 F ₂ 雌：0.9 児動物 P雄：3.6 P雌：3.9 F ₁ 雄：4.0	一般毒性、繁殖 毒性 親動物 雄：3.6 雌：3.9 児動物 雄：4.0 雌：4.3

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
				F ₂ 雌: 4.3 親動物: 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 児動物: 低体重 等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	F ₂ 雌: 4.3 親動物: 赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以 上) 児動物: 低体重 等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物: 血漿及び赤血球 細胞 ChE 活性 阻害等 児動物: 低体重 等
	発生毒性 試験	0、2、10、20	母動物: 10 胎児: 10 母体及び胎児毒 性 (催奇形性は認 められない)	母動物: 8.6 胎児: 8.6 母動物: 臨床症 状、体重増加抑 制 胎児: 着床後胚 死亡率増加	母動物: 10 胎児: 10 母動物: 体重増 加抑制等 胎児: 着床後胚 死亡率増加等 (催奇形性は認 められない)	母動物: 10 胎児: 10 母動物: 摂餌量 減少等 胎児: 着床後胚 死亡率増加等 (催奇形性は認 められない)
マウス	2年間 発がん性 試験	0、15、50、150 ppm 雄: 0、23、8、23 雌: 0、30、11、31	雌雄: 23 雌雄: 血漿及び 赤血球 ChE 活 性阻害 (発がん性は認 められない)	雌雄: - (低用量、中間 用量で ChE 活 性が測定されな かった) (発がん性は認 められない)	雄: 2.3 雌: 3.0 雌雄: 副腎絶対 及び比重量増加 (発がん性は認 められない)	雄: 23 雌: 31 雌雄: 毒性所見 なし (発がん性は認 められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、1、10、20	母動物: 10 胎児: 10 母体毒性 (催奇形性は認 められない)	母動物: 10 胎児: 1 母動物: 呼吸困 難等 胎児: 着床後死 亡増加	母動物: 10 胎児: 10 母動物: 呼吸困 難等 胎児: 指骨の不 完全骨化 (催奇形性は認 められない)	母動物: 10 胎児: 10 母動物: 呼吸困 難等 胎児: 胚吸収増 加等 (催奇形性は認 められない)
イヌ	4週間 亜急性	0、12.5、25.0、37.5 ppm			雄: 0.81 雌: 1.06	雄: 0.81 雌: 1.06

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	毒性試験	雄:0, 0.30, 0.57, 0.81 雌:0, 0.34, 0.67, 1.06			雌雄: 毒性所見なし	雌雄: 毒性所見なし
	6 か月間慢性毒性試験	0, 10, 25 ppm 雄: 0, 0.23, 0.63 雌: 0, 0.27, 0.67			雄: 0.23 雌: 0.67 雄: 赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 雌: 毒性所見なし	雄: 0.63 雌: 0.67 雌雄: 毒性所見なし
	1 年間慢性毒性試験	0, 5, 25, 300 ppm 雄:0, 0.17, 0.89, 11.2 雌:0, 0.19, 0.97, 11.5	雌雄: 0.89	雄: 0.17 雌: 0.19	雄: 0.89 雌: 0.97 雌雄: 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	雄: 0.17 雌: 0.19 雌雄: 血漿 ChE 活性阻害
	2 年間慢性毒性試験	0, 100, 200, 1,000 ppm 雌雄: 0, 2, 4, 20	雌雄: 5 雌雄: 脳 ChE 活性阻害等		雄: - 雌: 2 雌雄: 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	雌雄: 4.0 雌雄: 脳 ChE 活性阻害等
ADI (cRfD)			NOAEL: 1.8 SF: 100 ADI: 0.02	NOAEL: 0.2 SF: 100 cRfD: 0.002	NOAEL: 0.2 SF: 100 ADI: 0.002	NOAEL: 1.8 SF: 100 ADI: 0.02
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②

ADI: 一日摂取許容量 cRfD: 慢性参照用量 UF: 不確実係数 SF: 安全係数

NOAEL: 無毒性量 LOAEL: 最小影響量 -: 無毒性量は設定できない /: 記載なし

¹⁾ 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

a: 投与 6 週から投与量を 100 から 2,400 ppm に引き上げた。

b: 投与 6 週から投与量を 300 から 4,800 ppm に引き上げた。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
[2]	phosalone-oxon Oxophosalone オキソホサロン	S-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3-ベンゾキサゾール-3- イルメチル-O,O-ジエチルホスホロジチオエート
[3]	AE F054014 チオール誘導体	N-メルカプトメチル-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3- ベンゾキサゾール
[4]	RP18709 クロロアミノフェノール アミノフェノール	2-アミノ-5-クロロフェノール
[5]	RP18726 フェノキサゾン	7-クロロ-2-アミノ-3-オキソ-3Hフェノキサジン
[6]	RP5961	ジチオリン酸水素 O,O-ジエチル
[7]	RP18727	チオノリン酸水素 O,O-ジエチル
[8]	ジスルフィド	ビス(O,O-ジエチルチオホスホノ)ジスルフィド
[9]		リン酸
[10]	RP20650 グリコシド	6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3-ベンゾキサゾール-3- イル-1-グルコピラノース
[11]	[10]のアグリコン	6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3-ベンゾキサゾール
[12]	AE F0941954	S-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾキサゾール-3- イルメチル-Oエチル-O水素ホスホロジチオエート
[13]	M2 AE0764269	S-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾキサゾール-3- イルメチル-O,O-ジエチルホスホロジチオエート
[14]	M4	S-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾキサゾール-3- イルメチル-Oエチル-Sエチルホスホロチオエート
[15]	M6	S-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾキサゾール-3- イルメチル-O,O-ジエチルホスホロチオエート
[16]	RP19914 メチルスルフィド	6-クロロ-2,3-ジヒドロ-3-メチルチオメチル-1,3-ベンゾキサ ゾール
[17]	RP19889 スルフォキシド	6-クロロ-2,3-ジヒドロ-3-メチルスルフィニールメチル-1,3- ベンゾキサゾール
[18]	RP19888 スルフォン	6-クロロ-2,3-ジヒドロ-3-メチルスルフォニールメチル-2- オキソ-1,3-ベンゾキサゾール
[19]	RP11690 デスクロロホサロン	S-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾキサゾール-3-イルメチル -O,O-ジエチルホスホロジチオエート
[20]	LS600174	2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3-ベンゾキサゾール
[21]	[10]のサッカライド	
[22]		(原体混在物)
[23]		(原体混在物)

<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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LD ₅₀	半数致死量
PAM	プラリドキシム
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフ
TAR	総投与(処理)放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ホサロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 1979年度	350	1	4	30	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			5	30	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
はくさい (露地) (茎葉部) 1979年度	560~840	1	3	7 14	0.11 <0.01	0.10 <0.01	0.116 0.020	0.116 0.020
			5	7 14	0.03 0.01 0.05	0.03 0.01 0.04	0.092 0.022 0.011	0.092 0.022 0.011
			3	7 14	<0.01 0.02	<0.01 0.02	0.071 0.097	0.069 0.096
	525	1	5	7 14	0.06 0.05	0.06 0.05	0.028 0.050	0.027 0.050
			3	3 7	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	0.008 0.003	0.008 0.003
			5	3 7	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	0.004 <0.003	0.004 <0.003
きゃべつ (露地) (葉球部) 1980年度	567~865	1	3	3 7	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	0.008 0.003	0.008 0.003
			5	3 7	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	0.004 <0.003	0.004 <0.003
	350~700	1	3	3 7	0.08 <0.02	0.08 <0.02	0.066 0.023	0.064 0.022
			5	3 7	0.02 <0.02	0.02 <0.02	0.005 0.010	0.004 0.010
きゅうり (施設) (果実) 1988年度	875	1	2	1	0.42	0.41	0.37	0.36
				3	0.09	0.09	0.07	0.07
				7	0.03	0.03	0.03	0.03
		1	2	1	0.80	0.79	0.75	0.74
				3	0.31	0.30	0.21	0.21
				7	0.02	0.02	0.02	0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ホサロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すいか (施設) (果実) 1988年度	875	1	2	3	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
				7	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
				14	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
		1		3	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
				7	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
				14	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
メロン (露地) (果実) 1977年度	525	1	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1		1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
なし (ほ場) (可食部) 1989年度	2,190	1	2	45	0.302	0.286	0.094	0.093
				60	0.099	0.099	0.060	0.060
	1,750	1		45	0.109	0.106	0.046	0.042
				60	0.034	0.033	0.012	0.012
もも (無袋) (果皮) 1982年度	1,400	1	2	15	9.00	8.92	12.5	12.3
				30	3.96	3.93	4.47	4.47
				45	1.20	1.20	3.50	3.45
		1		15	5.56	5.43	7.60	7.53
				30	3.76	3.62	1.31	1.28
				45	1.03	1.02	6.20	6.10
もも (無袋) (果肉) 1982年度	1,400	1	2	15	0.09	0.09	0.08	0.08
				30	0.02	0.02	0.03	0.03
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1		15	0.04	0.04	0.02	0.02
				30	0.02	0.02	0.01	0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ホサロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
うめ (露地) (果実) 1982年度	1,400	1	2	47	0.009	0.009	0.009	0.008
	2,100	1		45	0.287	0.284	0.202	0.196
茶 (露地) (荒茶) 1972年度	700	1	1	14 21	/	/	1.06 0.26	1.06 0.26
		1		14 21	/	/	0.34 0.20	0.30 0.19
茶 (露地) (浸出液) 1972年度		1	1	14 21	/	/	0.09 0.03	0.08 0.02
		1		14 21	/	/	0.04 0.02	0.04 0.02
茶 (露地) (荒茶) 2008年度	1,400	1	1	21	1.52	1.49	1.46	1.40
		1		14 21	9.41 0.50	9.00 0.50	7.94 0.44	7.73 0.43

注) ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
 ・試験には乳剤を用いた。

<参照>

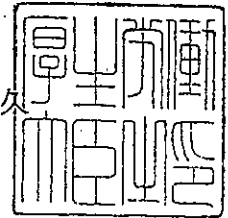
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 ホサロン（殺虫剤）（平成 22 年 9 月 22 日改訂）：CBC 株式会社、未公表
3. JMPR: "PHOSALONE", Pesticide residues in food - 1993. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.113-114 (1993)
4. JMPR: " PHOSALONE ", Pesticide residues in food-1994 evaluations. Part I. Residues. p.937-1020 (1994)
5. JMPR: " PHOSALONE ", Pesticide residues in food-1997 evaluations. Part II. Toxicology. (1997)
6. JMPR: " PHOSALONE ", Pesticide residues in food-1999 evaluations. Part I. Residues. p.637-670 (1999)
7. JMPR : " PHOSALONE " (addendum), Pesticide residues in food-2001 evaluations. Part II. Toxicology.(2001)
8. US EPA : PHOSALONE. Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee.(1999)
9. US EPA : PHOSALONE. Toxicology Chapter for the Reregistration Eligibility Decision.(1999)
10. Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Appendix F: Approximate relation of parts per million in the diet to mg/kg of body weight per day (Geneva, December 2000)
11. 食品健康影響評価について（平成 23 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120 第 8 号）
12. 農薬抄録 ホサロン（殺虫剤）（平成 23 年 10 月 30 日改訂）：CBC 株式会社、一部公表

大

厚生労働省発食安1029第1号
平成26年10月29日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬 イマザピック
農薬 イマザピル
農薬 エトフェンプロックス
動物用医薬品 ジクラズリル
農薬 ジフルフェニカン
農薬 フルフェノクスロン
農薬 ミルベメクチン
農薬 レピメクチン

平成26年11月11日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成26年10月29日付け厚生労働省発食安1029第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくジクラズリルに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ジクラズリル

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ジクラズリル [Diclazuril]

(2) 用途：寄生虫駆除剤

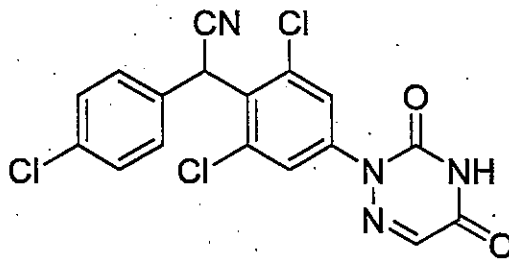
ベンゼンアセトニトリルの誘導体で、抗コクシジウム剤である。ジクラズリルの作用機序は正確には知られていないが、コクシジウム類の無性又は有性生殖期に作用してオーシスト¹の排出を阻止し、生活環を妨害すると考えられている。

海外では、欧州等で、動物用医薬品又は飼料添加物として子牛、子羊、馬、ウサギ、家きん類（肉用鶏、若雌鶏(replacement pullets)及び七面鳥)及び数種の食用鳥類に使用されている。

(3) 化学名：

2,6-dichloro- α -(4-chlorophenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3*H*)-yl)benzeneacetonitrile (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{17}H_9Cl_3N_4O_2$

分子量 : 407.63

¹ 胞子虫類の原虫は、その有性生殖において雌雄の生殖体を形成し、それらが合体してザイゴート(zygote)となり、次いで運動性を有するオーキネート(ookinete)になるが、その周囲に形成される被嚢又はその内容を合わせてオーシスト(oocyst)という。

(5) 適用方法及び用量

ジクラズリルの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

(1) 0.5%ジクラズリル製剤

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
鶏(ブロイラー, 産卵候補鶏)	1トンあたり 1g (1ppm) のジクラズリルをあらかじめ混合した飼料を給餌する。	EU 米国 カナダ 中国 ロシア	EU: 0日 その他: 5日
ウサギ	1トンあたり 1g (1ppm) のジクラズリルをあらかじめ混合した飼料を給餌する。	EU	1日
七面鳥	1トンあたり 1g (1ppm) のジクラズリルをあらかじめ混合した飼料を給餌する。	EU 米国 カナダ 中国 ロシア	EU: 0日 その他: 5日

(2) 0.25%ジクラズリル懸濁液

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
牛	1mg/kg 体重で単回経口投与する。	EU	0日
羊	1mg/kg 体重で単回もしくは2回経口投与する。	チリ コロンビア キプロス イスラエル モロッコ ルーマニア 南アフリカ スイス UAE	

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ジクラズリル

② 分析法の概要

試料から酢酸エチルで抽出する。アセトニトリル・水 (1:1) 混液の溶液として *n*-ヘキサンで洗浄後、酢酸エチルに転溶する。ジアゾメタンで誘導体化した後、内部標準を用いてガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

または、試料に内部標準を加え、酢酸エチルで抽出する。アセトニトリル・水 (1:1) 混液の溶液として *n*-ヘキサンで洗浄した後、酢酸エチルに転溶し、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界 : 0.010~0.10 mg/kg

(2) 残留試験結果

① 牛にジクラズリルを単回経口投与 (5 mg/kg体重/day) し、最終投与1、3、5、7及び10日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルの残留濃度についてガスクロマトグラフ (ECD) により測定した。

表1: 牛にジクラズリルを単回経口投与した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1日	3日	5日	7日	10日
筋肉	<0.025 (5), 0.026	<0.025 (6)	<0.025 (6)	<0.025 (6)	<0.025 (6)
脂肪	0.260, 0.106, 0.029, <0.025, 0.361, 0.038	<0.025 (3), 0.068, 0.035, 0.072	<0.025 (4), 0.026 , 0.542	<0.025 (6)	<0.025 (6)
肝臓	0.072±0.023	<0.025 (5), 0.044	<0.025 (6)	<0.025 (6)	<0.025 (6)
腎臓	0.035, 0.052, 0.041, <0.025, 0.075, 0.027	<0.025 (6)	<0.025 (6)	<0.025 (6)	<0.025 (6)

定量限界 : 0.025 mg/kg

数値(n=6)は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

- ② 羊にジクラズリルを経口投与 (1 mg/kg体重/day) し、最終投与24時間、3及び7日後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルの残留濃度について測定した。

表2: 羊にジクラズリルを経口投与した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	24時間	3日	7日
筋肉	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪/皮膚	<0.10	<0.10	<0.10
肝臓	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	<0.05	<0.05	<0.05

定量限界 : 0.05 mg/kg (筋肉、肝臓及び腎臓)、0.10 mg/kg (脂肪)

- ③ 羊にジクラズリルを単回及び2回経口ドレンチ投与 (1 mg/kg体重/day) し、最終投与1、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルの残留濃度についてガスクロマトグラフ (ECD) により測定した。

表3: 羊にジクラズリルを経口ドレンチ投与した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数			
		1日	3日	5日	7日
単回	筋肉	0.03±0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01
	脂肪	0.08±0.03	0.03±0.01	0.04±0.05	≤0.01
	肝臓	0.30±0.10	0.11±0.07	0.03±0.03	0.02±0.01
	腎臓	0.09±0.03	0.03±0.02	≤0.01	≤0.01
2回	筋肉	0.01±0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01
	脂肪	0.04±0.02	0.01±0.00	≤0.01	≤0.01
	肝臓	0.28±0.19	0.06±0.02	0.02±0.03	≤0.01
	腎臓	0.04±0.02	0.01±0.01	≤0.01	≤0.01

定量限界 : 0.01 mg/kg

- ④ ウサギにジクラズリルを14日間混餌投与 (1 mg/kg) し、最終投与1、3、5、7及び10日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルの残留濃度について高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した。

表4: ウサギにジクラズリルを混餌投与した後の食用組織中のジクラズリル濃度

組織	最終投与後日数				
	1日	3日	5日	7日	10日
筋肉	0.05±0.03	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
脂肪	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
肝臓	1.45±0.30	0.84±0.34	0.70±0.28	0.51±0.26	0.27±0.15
腎臓	0.44±0.10	0.22±0.15	0.13±0.08	0.08±0.08	<0.10

(mg/kg)

定量限界 : 0.10 mg/kg

- ⑤ 鶏にジクラズリルを46日間混餌投与 (0.2%及び0.5%) し、最終投与6、24、48、72、96、120、168及び216時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルについて高速液体クロマトグラフ (UV) 及びガスクロマトグラフ (ECD) により測定した。

表5: 鶏にジクラズリルを混餌投与 (0.2%) した後の食用組織中のジクラズリル濃度

投与群	最終投与後時間	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0.2%	6時間	0.045±0.009	0.144±0.035	0.371±0.090	0.308±0.065
	24時間	0.039±0.011	0.138±0.039	0.340±0.097	0.268±0.092
	48時間	0.023±0.010	0.079±0.035	0.180±0.080	0.146±0.076
	72時間	0.026±0.015	0.091±0.049	0.184±0.090	0.184±0.131
	96時間	0.012±0.003	0.042±0.006	0.093±0.019	0.073±0.012
	120時間	0.013±0.005	0.048±0.012	0.100±0.036	0.085±0.028
	168時間	<0.010	0.023±0.011	0.051±0.023	0.044±0.024
	216時間	<0.010	0.018±0.005	0.033±0.009	0.030±0.008

(mg/kg)

定量限界 : 0.010 mg/kg

表6: 鶏にジクラズリルを混餌投与 (0.5%) した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

投与群	最終投与後時間	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0.5%	6時間	0.091±0.027	<0.100	0.419±0.026	0.517±0.040
	72時間	<0.050	<0.100	0.154±0.019	0.186±0.094
	120時間	<0.050	<0.100	0.092±0.017	0.064±0.052
	168時間	<0.050	<0.100	<0.050	<0.050
	216時間	<0.050	<0.100	<0.050	<0.050

定量限界: 0.100 mg/kg (脂肪/皮膚)、0.050 mg/kg (筋肉、肝臓及び腎臓)

- ⑥ 七面鳥にジクラズリルを16週間混餌投与 (0.2%及び0.5%) し、最終投与6、24、48、72、120、168及び216時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルの残留濃度について高速液体クロマトグラフ (UV) 及びガスクロマトグラフ (ECD) により測定した。

表7: 七面鳥にジクラズリルを混餌投与 (0.2%) した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

投与群	最終投与後時間	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0.2%	6時間	0.05±0.01	0.15±0.02	0.40±0.04	0.29±0.01
	24時間	0.04±0.05	0.13±0.02	0.30±0.03	0.27±0.02
	48時間	0.03±0.00	0.12±0.01	0.26±0.02	0.22±0.02
	72時間	0.02±0.00	0.10±0.01	0.19±0.01	0.16±0.01
	120時間	0.02±0.00	0.08±0.02	0.12±0.01	0.10±0.01
	168時間	<0.010	0.07±0.02	0.08±0.02	0.06±0.01
	216時間	<0.010	0.05±0.01	0.05±0.01	0.04±0.00

定量限界: 0.010 mg/kg

表8: 七面鳥にジクラズリルを混餌投与 (0.5%) した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

投与群	最終投与後時間	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0.5%	6時間	<0.050	0.16±0.05	0.57±0.05	0.30±0.02
	24時間	<0.050	0.18±0.05	0.37±0.025	0.18±0.02
	72時間	<0.050	0.11±0.06	0.25±0.02	0.07±0.03
	120時間	<0.050	<0.100	0.17±0.02	<0.050
	168時間	<0.050	<0.100	0.15±0.05	<0.050
	216時間	<0.050	<0.100	0.09±0.03	<0.050

定量限界 : 0.100 mg/kg (脂肪/皮膚)、0.050 mg/kg (筋肉、肝臓及び腎臓)

3. ADIの評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたジクラズリルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 3 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) マウス

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 25 か月

安全係数 : 100

ADI : 0.03 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国及びカナダにおいて基準値が設定されている。EU においては基準値の設定は不要と評価されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ジクラズリルとする。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までジクラズリルが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取するジクラズリル相当量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注2)}
国民平均	2.6
幼小児 (1~6 歳)	5.8
妊婦	2.9
高齢者 (65 歳以上)	1.9

注1) 平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	国際基準 ppm	米国 ppm
牛の筋肉	0.05			
羊の筋肉		0.5	0.5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉(羊を除く。)		0.5		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.5		0.5	
牛の脂肪	1			
羊の脂肪		1.0	1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪(羊を除く。)		1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	1		1	
牛の肝臓	0.2			
羊の肝臓		3.0	3	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓(羊を除く。)		3		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	3		3	
牛の腎臓	0.2			
羊の腎臓		2.0	2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓(羊を除く。)		2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2		2	
牛の食用部分*	0.2			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*	3		2	
鶏の筋肉	0.5	0.5	0.5	0.5
あひるの筋肉		0.5	0.5	
七面鳥の筋肉		0.5	0.5	0.5
その他の家きんの筋肉(あひる及び七面鳥を除く。)		0.5		
その他の家きんの筋肉	0.5		0.5	
鶏の脂肪	1	1.0	1	1
あひるの脂肪		1.0	1	
七面鳥の脂肪		1.0	1	1
その他の家きんの脂肪(あひる及び七面鳥を除く。)		1		
その他の家きんの脂肪	1		1	
鶏の肝臓	3	3.0	3	3
あひるの肝臓		3.0	3	
七面鳥の肝臓		3.0	3	3
その他の家きんの肝臓(あひる及び七面鳥を除く。)		3		
その他の家きんの肝臓	3		3	
鶏の腎臓	2	2.0	2	
あひるの腎臓		2.0	2	
七面鳥の腎臓		2.0	2	
その他の家きんの腎臓(あひる及び七面鳥を除く。)		2		
その他の家きんの腎臓	2		2	
鶏の食用部分*	3	1		
その他の家きんの食用部分*	3	2		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

*:食用部分については、肝臓の値を参照した。

(別紙2)

ジクラズリルの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以 上) TMDI
牛の筋肉	0.05	15.3*1	9.7*1	20.9*1	9.9*1
牛の脂肪	1				
牛の肝臓	0.2	0.0	0.0	0.3	0.0
牛の腎臓	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.2	0.1	0.0	0.7	0.1
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.5	1.2*2	0.3*2	1.2*2	1.2*2
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	3				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	3				
鶏の筋肉	0.5	18.7*1	13.6*1	19.8*1	13.9*1
鶏の脂肪	1				
鶏の肝臓	3	2.1	1.5	0.0	2.4
鶏の腎臓	2	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	3	5.7	3.6	8.7	4.2
その他の家きんの筋肉	0.5	0.3*2	0.0*2	0.0*2	0.3*2
その他の家きんの脂肪	1				
その他の家きんの肝臓	3				
その他の家きんの腎臓	2				
その他の家きんの食用部分	3				
計		43.4	28.7	51.6	32.0
ADI 比 (%)		2.6	5.8	2.9	1.9

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

*1: 筋肉又は脂肪のうち、高い方の基準値を用いた。

*2: 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成24年 2月24日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 8月20日 インポートトレランス設定の要請(牛)
厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年 5月13日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年10月29日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年10月30日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

ジクラズリル

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.05 0.5
牛の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪 牛の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	1 1 0.2 3
牛の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2 2
牛の食用部分 ^{注2)} その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 鶏の筋肉 その他の家きん ^{注3)} の筋肉	0.2 3 0.5 0.5
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	1 1
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	3 3
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	2 2
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	3 3

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注3)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第375号
平成26年5月13日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年2月22日付け厚生労働省発食安0222第6号及び平成25年8月19日付け厚生労働省発食安0819第24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ジクラズリル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のとおりです。

記

ジクラズリルの一日摂取許容量を0.03 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

ジクラズリル

2014年5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
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット)	7
(2) 薬物動態試験 (マウス及びラット)	8
(3) 薬物動態試験 (ウサギ)	9
(4) 薬物動態試験 (牛)	11
(5) 薬物動態試験 (羊)	11
(6) 薬物動態試験 (馬)	12
(7) 薬物動態試験 (豚)	12
(8) 薬物動態試験 (鶏)	12
(9) 薬物動態試験 (七面鳥)	15
(10) 代謝試験	16
(11) 残留マーカ-について	17
2. 残留試験	18
(1) 残留試験 (牛)	18
(2) 残留試験 (羊①)	18
(3) 残留試験 (羊②)	18
(3) 残留試験 (豚)	19
(4) 残留試験 (鶏)	19
(5) 残留試験 (卵)	20
(6) 残留試験 (七面鳥)	21
(7) 残留試験 (きじ)	21
(8) 残留試験 (ウサギ)	22
3. 遺伝毒性試験	22

4. 急性毒性試験	23
5. 亜急性毒性試験	24
(1) 2週間亜急性毒性試験(ウサギ、用量設定試験)	24
(2) 3か月間亜急性毒性試験(マウス、用量設定試験)	24
(3) 3か月間亜急性毒性試験(マウス)	25
(4) 3か月間亜急性毒性試験(ラット①)	26
(5) 3か月間亜急性毒性試験(ラット②)	27
(6) 3か月間亜急性毒性試験(イヌ)	28
6. 慢性毒性及び発がん性試験	29
(1) 12か月間慢性毒性試験(ラット)	29
(2) 12か月間慢性毒性試験(イヌ)	30
(3) 25か月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	30
(4) 28か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	31
7. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	33
(2) 発生毒性試験(ラット)	34
(3) 発生毒性試験(ウサギ①)	35
(4) 発生毒性試験(ウサギ②)	36
(5) 発生毒性試験(ウサギ③)	36
8. 薬理学的影響	38
9. その他の毒性試験	38
(1) 耐容性試験(羊)	38
10. ヒトにおける知見	38
11. 微生物学的影響	38
III. 食品健康影響評価	39
1. 国際機関等における評価	39
(1) JECFAにおける評価	39
(2) 欧州における評価	39
(3) FDAにおける評価	39
2. 毒性学的影響等について	39
(1) 遺伝毒性試験について	39
(2) 亜急性毒性試験について	40
(3) 慢性毒性及び発がん性試験について	40
(4) 生殖発生毒性試験について	40
3. 食品健康影響評価について	41
・表 47 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較	42
・別紙：検査値等略称	44
・参照	45

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)
- 2012年 2月 24日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 0222 第 6 号、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値の見直し)、関係資料の接受
- 2012年 3月 1日 第 421 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2013年 8月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 0819 第 24 号、インポートトレランス設定の要請)、関係資料の接受
- 2013年 8月 26日 第 486 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2013年 11月 29日 第 159 回動物用医薬品専門調査会
- 2014年 3月 10日 第 506 回食品安全委員会 (報告)
- 2014年 3月 11日 から 4月 9日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 4月 22日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 5月 13日 第 513 回食品安全委員会
(同日付で厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

- | (2012年6月30日まで) | (2012年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 小泉 直子 (委員長) | 熊谷 進 (委員長) |
| 熊谷 進 (委員長代理*) | 佐藤 洋 (委員長代理) |
| 長尾 拓 | 山添 康 (委員長代理) |
| 野村 一正 | 三森国敏 (委員長代理) |
| 畑江 敬子 | 石井克枝 |
| 廣瀬 雅雄 | 上安平冽子 |
| 村田 容常 | 村田容常 |

*: 2011年1月13日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2013年10月1日から)

- | | | |
|----------------|-------|-------|
| 山手 丈至 (座長*) | 川治 聡子 | 松尾 三郎 |
| 小川 久美子 (座長代理*) | 須永 藤子 | 宮田 昌明 |
| 青木 博史 | 辻 尚利 | 山崎 浩史 |
| 青山 博昭 | 寺岡 宏樹 | 吉田 和生 |
| 石川 さと子 | 能美 健彦 | 吉田 敏則 |
| 石川 整 | 舞田 正志 | 渡邊 敏明 |

*: 2013年10月22日から

要 約

寄生虫駆除剤である「ジクラズリル」(CAS No. 101831-37-2) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態(マウス、ラット、ウサギ、牛、羊、馬、豚、鶏及び七面鳥)、残留(牛、羊、豚、ウサギ、鶏、七面鳥及びきじ)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、亜急性毒性(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)、薬理学的影響等の試験成績である。

各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性が認められていないことから、ジクラズリルは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量(ADI)の設定が可能であると判断された。

各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、マウスを用いた25か月間慢性毒性/発がん性併合試験における肝病変であり、無毒性量(NOAEL)は3 mg/kg 体重/日であった。

以上のことから、マウスを用いた25か月間慢性毒性/発がん性併合試験のNOAEL 3 mg/kg 体重/日に、安全係数として100(種差10及び個体差10)を適用し、ADIを0.03 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジクラズリル

英名：Diclazuril

3. 化学名

CAS (No. 101831-37-2)

英名：2,6-Dichloro- α -(4-chlorophenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3*H*)-yl)benzeneacetonitrile (参照 2)

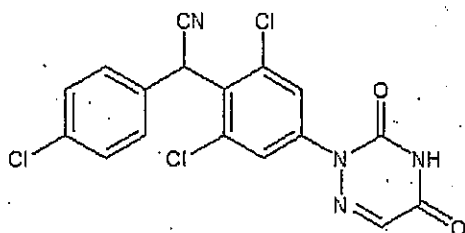
4. 分子式

$C_{17}H_9Cl_3N_4O_2$ (参照 2)

5. 分子量

407.6

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

ジクラズリルは、ベンゼンアセトニトリルの誘導体で、抗コクシジウム剤である。(参照 3、4) ジクラズリルの作用機序は正確には知られていないが、コクシジウム類の無性又は有性生殖期に作用してオーシスト¹の排出を阻止し、生活環を妨害すると考えられている。(参照 4)

海外では、欧州等で、動物用医薬品又は飼料添加物として子牛、子羊、馬、ウサギ、家きん類（肉用鶏、若雌鶏 (replacement pullets)及び七面鳥)及び数種の食用鳥類に使用され、家きん類（産卵鶏を除く。）やウサギには1 ppmの混餌投与、子牛及び子羊には0.25%懸濁液の1 mg/kg体重の経口投与で用いられている。(参照 3、6、7)

¹ 胞子虫類の原虫は、その有性生殖において雌雄の生殖体を形成し、それらが合体してザイゴート (zygote) となり、次いで運動性を有するオーキネート (ookinete) になるが、その周囲に形成される被嚢又はその内容を合わせてオーシスト (oocyst) という。(参照 5)

日本では、ジクラズリルを含有する動物用医薬品は承認されていない。また、ヒト用医薬品としても使用されていない。

国内では、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。(参照1)
また、厚生労働省からインポートトレランス申請に伴う残留基準設定に係る評価の要請がなされている。(参照6)

² 平成17年厚生労働省告示第499号によって定められた残留基準値(参照1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 評価書 (1996 及び 1998 年) 等をもとに、ジクラズリルの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~13)

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット)

^{14}C 標識ジクラズリルを用いたラットにおける薬物動態試験が 4 試験実施されている。

経口投与 (10 mg/kg 体重) では、血漿中放射活性は投与 8 時間後に最高濃度 (C_{\max} , 1 $\mu\text{g eq/mL}$) に達し、ジクラズリルの AUC は総放射活性の AUC の約 75%であった。

投与後 24 時間で、投与量の 0.2%が尿中に、約 90%が糞中に排泄され、そのうち 86~89%はジクラズリルであった。4 種の微量代謝物が糞中抽出物から検出され、その放射活性は各々 1%未満であった。(参照 4)

ラット (Wistar 系、雄) に、 ^{14}C 標識ジクラズリル (懸濁水溶液) を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) したところ、投与後 1 日に投与量の 90%が糞中に排泄された。投与後 4 日には 92%が糞中に、0.04%が尿中に排泄された。糞中の総放射活性の大部分は未変化のジクラズリルであり、代謝物 (2 種類) は 0.5%未満であった。(参照 3、8)

ラット (Wistar 系、雄) に、 ^{14}C 標識ジクラズリル (懸濁水溶液) を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 96 時間後までの血液、血漿及び組織中の総放射活性及びジクラズリル濃度が GC により測定された。

結果を表 1 及び 2 に示した。ジクラズリルの吸収は僅かで、投与量の大部分は消化管の内容物から回収された。血漿中の総放射活性及びジクラズリル濃度は投与 8 時間後に最高濃度 (約 1 $\mu\text{g eq/mL}$) に達し、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、総放射活性では 86.0 $\mu\text{g eq} \cdot \text{h/L}$ 、ジクラズリルでは 68.5 $\mu\text{g eq} \cdot \text{h/L}$ であった。

投与 1 日後までは、血漿中総放射活性のほとんどはジクラズリルであったが、その後、ジクラズリル/総放射活性の比は徐々に低下した。総放射活性の、血液/血漿中の濃度比は約 0.7 で、血球 (blood cells) への分布は僅かであることが示された。全身組織への分布は速やかであったが、量的には僅かであった。血漿中に対する組織中の総放射活性濃度の割合は、肝臓では約 50%、腎臓、肺及び心臓では約 20~30%、筋肉及び脳では 5~7%であった。組織中の消失は単相性で、ジクラズリルの半減期は 36 時間、総放射活性の半減期は 53 時間であった。(参照 3、8)

表 1 ラットにおける ^{14}C 標識ジクラズリル単回経口投与後の血液及び血漿中の総放射活性 (TR) 及びジクラズリル (UD) 濃度 (ng eq/mL)

試料	測定対象	投与後時間 (時間)						
		1	2	4	8	24	48	96
血液	TR	69±7*	200±53	500±87	723±126	544±59	450±29	218±67
血漿	TR	104±9	295±68	710±107	1,035±222	822±71	673±61	332±110
	UD	120±13	323±89	843±113	1,213±198	806±75	578±31	215±101

*: 平均値±SD

表 2 組織中の総放射活性 (TR) 及びジクラズリル (UD) 濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

試料	測定対象	投与後時間 (時間)						
		1	2	4	8	24	48	96
脳	TR	ND	ND	0.027	0.058	0.061	0.045	0.045
	UD	ND	0.017	0.037	0.052	0.043	0.029	ND
心臓	TR	ND	0.065	0.157	0.229	0.173	0.158	0.137
	UD	0.016	0.058	0.132	0.178	0.141	0.100	0.036
肺	TR	0.024	0.066	0.191	0.252	0.263	0.183	0.170
	UD	0.038	0.083	0.178	0.229	0.227	0.125	0.056
肝臓	TR	0.069	0.149	0.366	0.557	0.514	0.464	0.268
	UD	0.065	0.149	0.344	0.522	0.395	0.286	0.097
腎臓	TR	0.037	0.111	0.257	0.363	0.318	0.310	0.183
	UD	0.039	0.100	0.226	0.319	0.232	0.189	0.071
筋肉	TR	ND	ND	0.058	0.101	0.080	0.061	0.053
	UD	ND	0.018	0.053	0.073	0.057	0.042	0.013

ND: 検出されず

ラットに ^{14}C 標識ジクラズリルを経口投与 (10 mg/kg 体重) し、全身オートラジオグラフィにより組織中分布が調べられた。結果は表 1 及び 2 と同様であり、分布は肝臓で最も高く、筋肉及び脂肪で最も低かった。(参照 8)

(2) 薬物動態試験 (マウス及びラット)

マウス (Swiss 系アルビノ、雌雄各 20 匹) 及びラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹) にジクラズリルを 3 か月間混餌投与 (混餌濃度: 1,000、2,000 及び 3,000 ppm) し、血漿中 (マウス) 及び血清中 (ラット) のジクラズリル濃度が測定された。試験期間中にマウス及びラットが成長したため、3 か月の期間中に体重 1 kg あたりの用量は約 50% 減少したものと推定された。

結果を表 3 に示した。マウスの血漿中のジクラズリル濃度は雌雄で同程度であったが、ラットの血清中のジクラズリル濃度は雄よりも雌で 2.2~2.6 倍高かった。両動物種ともに、ジクラズリルの全身組織での利用率は投与量に伴い増加したが、その増加は投与量に比例しなかった。高用量では、吸収が飽和に達しているため直線性が認められないと考えられた。(参照 8)

表 3 マウス及びラットにおけるジクラズリル3か月間混餌投与後の血清又は血漿中のジクラズリル濃度 (µg/mL)

投与量 (ppm)	マウス (血漿中)		ラット (血清中)	
	雄	雌	雄	雌
1,000	6.64	5.24	7.18	18.8
2,000	8.85	8.92	13.1	30.1
3,000	10.3	9.69	11.3	24.4

(3) 薬物動態試験 (ウサギ)

① 単回投与 (経口投与)

ウサギ (雄、3 及び 12 匹) を用いた ^{14}C 標識ジクラズリルの単回経口投与 (1 mg/kg 体重、ゼラチンカプセル) による薬物動態試験が 2 試験実施された。

排泄は速やかで、投与後 48 時間に投与量の 70% が糞中に、3% が尿中に排泄され、投与後 10 日間に、投与量の 98% 以上 (糞及び尿中: 91.3%、呼気中: 6.7% と推定) が排泄された。胆嚢からの放射活性の検出はごく僅か (投与量の 0.02% 程度) であったことから、胆汁中への排泄は極めて少ないと考えられた。

尿からは種々の代謝物が検出され、主なものはグルクロン酸及び硫酸抱合体であった。糞中では、放射活性の大部分はジクラズリル (投与量の約 66%) であり、数種類の微量代謝物が認められた。尿及び糞中の代謝物は、いずれも投与量の 2% 以下であった。

ウサギ (12 匹) を用いた試験では、投与 6~48 時間後に血漿中放射活性が定常状態 (1.03~1.15 µg eq/mL) に達し、投与 240 時間後に 0.041 µg eq/mL に減少した。投与 120 時間後までの血漿中放射活性の大部分はジクラズリルで、血漿からの見かけの消失半減期は 2~2.5 日であった。組織中への分布 (表 4) は僅かで、消失半減期は、肝臓 (3 日) を除き血漿中と同様であった。肝臓中の放射活性は容易に抽出され、結合残留を考慮する必要はないと考えられた。(参照 3、8)

表 4 ウサギにおける ^{14}C 標識ジクラズリル単回経口投与後の組織中の総放射活性濃度 (µg eq/g)

組織	投与後時間 (時間)			
	6	48	120	240
肝臓	2.03±0.23	2.05±0.77	0.83±0.24	0.26±0.07
腎臓	0.88±0.20	1.12±0.34	0.29±0.10	0.05±0.01
筋肉	0.01±0.01	0.05±0.07	0.005±0.005	ND
脂肪	0.03±0.01	0.03±0.03	0.006±0.005	0.006±0.005

ND: 検出されず

② 反復投与 (混餌投与)

ウサギ (16 又は 48 匹) を用いたジクラズリルの 14 日間混餌投与 (混餌濃度: 1 ppm) 試験が 2 試験実施された。血漿中のジクラズリル濃度を HPLC-UV 法 (定量限界: 血漿 0.05 µg/mL) により測定した。

結果を表5に示した。血漿中濃度は、混餌投与10日以内に定常状態に達し、 $0.89 \pm 0.17 \mu\text{g/mL}$ であった。両試験群において、消失半減期は2~2.5日であった。(参照8)

表5 ウサギにおけるジクラズリル14日間混餌投与後の血漿中のジクラズリル濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

試験	最終投与後日数 (日)				
	1	3	5	7	10
1	1.02	—	—	0.23 ± 0.15	—
2	0.67 ± 0.30	0.30 ± 0.22	0.17 ± 0.11	0.10 ± 0.09	0.05 ± 0.07

—: 報告なし

③ 反復投与 (経口投与)

ウサギを用いたジクラズリルの2週間亜急性毒性試験 [II. 5. (1)] (試験1: 0, 80, 160 又は 320 mg/kg 体重/日、試験2: 0, 320, 640 又は 1,280 mg/kg 体重/日を強制経口投与 (懸濁水溶液) において、各群雌3匹における血漿中のジクラズリル濃度が測定された。また、発生毒性試験 [II. 7. (5)] (試験3: 妊娠6~18日に0, 80, 320 又は 1,280 mg/kg 体重/日を強制経口投与 (懸濁水溶液) の各群雌2匹における血漿中のジクラズリル濃度が測定された。試験1では投与開始10日後の投与0, 2, 5, 8 及び24時間後に、試験2では投与開始13日後の投与0, 2, 4, 8 及び24時間後に、試験3では妊娠18日の投与1, 2, 4, 8 及び24時間後に血液を採取し、GC-ECD (定量限界: $0.05 \sim 1 \mu\text{g/mL}$) により測定した。

結果を表6に示した。これらの結果から、ジクラズリルの腸管吸収及び全身暴露が示された。全ての試験において、ジクラズリル濃度の低下は極めて遅く、ジクラズリルの血漿中の飽和及び排泄遅延が示唆された。個体間及び測定間の変動並びに 640 mg/kg 体重/日以上投与群では、吸収飽和のため、血漿中のジクラズリル濃度に直線的な用量依存性はみられなかった。

JECFA は、本試験からは C_{max} や AUC の適切な評価はできなかったとしている。(参照6、9)

表 6 ウサギにおけるジクラズリル経口投与後の血漿中のジクラズリル濃度 (µg/mL)

試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	投与後時間 (時間) ^a				
		0	2	4	8	24
1 (n=3)	80	3.4	3.7	3.7 ^b	3.5	3.2
	160	3.3	3.4	3.8 ^b	3.5	3.1
	320	6.0	6.4	6.1 ^b	5.9	5.1
2 (n=3)	320	6.2	6.1	6.1	5.9	5.9
	640	7.9	7.8	8.2	7.5	8.0
	1,280	7.4	7.1	7.4	7.4	7.1
3 (n=2)	80	5.5 ^c	5.5	6.0	5.8	5.4
	320	13.2 ^c	12.9	12.8	13.4	13.8
	1,280	13.4 ^c	13.6	13.7	13.9	11.9

a: 試験1では投与開始10日後、試験2では投与開始13日後、試験3では投与開始12日後(妊娠18日)

b: 試験1では5時間後

c: 試験3では1時間後

(4) 薬物動態試験 (牛)

牛 (3~5日齢、雄4頭及び雌2頭/群) にジクラズリル (1%懸濁液) を単回経口投与 (5 mg/kg 体重) し、投与前並びに投与2、4、8、12、24、48、72、96、120、168及び240時間後の血漿中のジクラズリル濃度がLC/MSにより測定された。

ジクラズリルは投与2~48時間後まで検出(各時点における検出最高濃度:10.8~74.9 ng/mL) された。平均血漿中濃度は、投与12時間後に最高値 (38.7±22.8 ng/mL) に達したが、投与24時間後から急速に低下し、投与72時間後には全例で定量限界 (20.0 ng/mL) 未満となった。(参照6)

(5) 薬物動態試験 (羊)

羊 (3頭) にジクラズリル (0.25%懸濁液) を単回経口ドレンチ投与 (1 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

ジクラズリルの吸収は少なかった。血漿中濃度は投与24~48時間後に最高値 (0.012~0.016 µg/mL) に達し、その他の時点では定量限界 (0.01 µg/mL) 未満であった。(参照3、8)

羊 (6頭/群) にジクラズリル (0.25%懸濁液) を単回 (4週齢時) 又は2回 (4及び7週齢時) 強制経口投与 (1 mg/kg 体重) し、血液及び組織中ジクラズリル濃度がGCにより測定された。

血漿中濃度を表7に示した。生物学的利用率は週齢の若い動物ほど高かった。血漿中最高濃度は投与24時間後にみられ、初回投与時では0.15±0.10 µg/mL、2回投与時では0.08±0.02 µg/mLであった。AUCは単回投与群で10.5±7.5 µg·h/mL、2回投与群で4.89±1.51 µg·h/mLで、半減期は単回投与群で30.6±5.9時間、2回投与群で28.0±8.6時間であった。消失半減期は組織及び血漿中で同様であった。(参照8)

表 7 羊におけるジクラズリル経口投与後の血漿中のジクラズリル濃度 (µg/mL)

投与方法	最終投与後日数 (日)			
	1	3	5	7
単回投与	0.14±0.05	0.04±0.03	0.01±0.01	≤0.005
2回投与	0.07±0.04	0.02±0.01	≤0.005	≤0.005

(6) 薬物動態試験 (馬)

馬原虫性脊髄脳炎 (equine protozoal myeloencephalitis) の馬 (2頭) にジクラズリル (家きん用プレミックス製剤) を 21 日間投与 (1 mg/kg 体重/日) した。また、別のクロスオーバー試験では、馬 (6頭) にジクラズリルを単回静脈内投与又はジクラズリルのペレット製剤を単回経口投与 (1 mg/kg 体重/日) した。

ペレット製剤を単回経口投与した馬におけるジクラズリルの生物学的利用率は約 5% と推定された。馬原虫性脊髄脳炎の馬 (2頭) の脳脊髄液中のジクラズリル濃度は、血漿中濃度の約 1~5% であった。(参照 7)

馬 (サラブレッド種、アラブ種、クォーターホース種及びマスタング種、2~8 歳、雌及び去勢雄各 4 頭/群) にジクラズリル (1.56 w/w% 含有ペレット製剤) を 42 日間混餌投与 (1 又は 5 mg/kg 体重/日) し、血漿中のジクラズリル濃度が測定された。

1 mg/kg 体重/日投与群の定常状態における平均血漿中濃度は、2,000~2,500 ng/mL であった。5 mg/kg 体重/日投与群の血漿中濃度は、1 mg/kg 体重/日投与群の約 2 倍高い値であった。一般に、雌の血漿中濃度の方が雄よりも低い傾向がみられた。(参照 7)

推奨用量 (1 mg/kg 体重/日、28 日間投与) 及び血漿/脳脊髄液中濃度の比を考慮すると、ペレット製剤の経口投与 (1 mg/kg 体重/日) では、定常状態における脳脊髄液中のジクラズリル濃度は、20~70 ng/mL と考えられた。(参照 7)

(7) 薬物動態試験 (豚)

豚 (3~5 日齢、投与群 6 頭 (雄 2~3 頭、雌 3~4 頭)/時点) にジクラズリル (1% 懸濁液) を単回経口投与 (5 mg/kg 体重) し、投与 1、3、5、7 及び 10 日後の血漿中のジクラズリル濃度が LC/MS により測定された。

血漿中濃度は、投与 1 日後に最高値 (~35.3 ng/mL) に達し、投与 3 日後には全例で定量限界 (10.1 ng/mL) 未満となった。(参照 6)

(8) 薬物動態試験 (鶏)

① 単回投与 (経口投与)

肉用鶏のひなに、¹⁴C 標識ジクラズリルを単回経口投与 (1 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

投与量の約半分は投与後 24 時間以内に排泄され、そのほぼ全量がジクラズリルであった。投与後 10 日間における累積排泄率は 95% 超であった。

結果を表 8 に示した。血漿及び組織中濃度間で速やかに平衡となった。血漿中放射

活性は、アセトニトリルを用いてタンパク質を除去した上清中から完全に回収された。血漿中放射活性濃度は投与 6 時間後に最高値 (1.5~2.0 $\mu\text{g eq/mL}$) に達し、消失半減期は約 50 時間であった。組織中放射活性濃度は血漿中濃度より 2~10 倍低く、消失半減期は血漿中と同様に約 50 時間であった。各測定時点における放射活性濃度は肝臓及び腎臓で最も高かった。

排泄物及び肝臓中の代謝物が測定された。投与後 0~96 時間の排泄物中では、代謝物 DM5 が投与量の 5.3% を占めた。他の代謝物は 2% 未満であった。代謝物 DM5 は明確には同定されなかったが、トリアジンジオン環の開裂及びその後の分解によって生成された 4-アミノ-2,6-ジクロロ- α - (4-クロロフェニル) ベンゼンアセトニトリルの誘導体であることが示された。投与 24 時間後の肝臓では、ジクラズリルが 90% 以上を占め、代謝物は検出されなかった (4% 未満)。(参照 3、8)

表 8 鶏における ^{14}C 標識ジクラズリル単回経口投与後の
血漿及び組織中の総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$ 又は $\mu\text{g eq/g}$)

試料	投与後時間 (時間)						
	6	24	48	72	120	168	240
血漿	1.7 \pm 0.24	1.30 \pm 0.23	1.10 \pm 0.10	0.74 \pm 0.16	0.45 \pm 0.12	0.21 \pm 0.12	0.08 \pm 0.04
肝臓	1.26 \pm 0.18	0.92 \pm 0.12	0.79 \pm 0.05	0.42 \pm 0.06	0.28 \pm 0.10	0.09 \pm 0.05	0.03 \pm 0.00
腎臓	1.07 \pm 0.17	0.73 \pm 0.12	0.63 \pm 0.05	0.36 \pm 0.07	0.23 \pm 0.05	0.12 \pm 0.06	0.05 \pm 0.02
筋肉 (胸筋)	0.15 \pm 0.03	0.12 \pm 0.02	0.10 \pm 0.01	0.05 \pm 0.03	0.05 \pm 0.02	0.02 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00
筋肉 (大腿筋)	0.17 \pm 0.04	0.11 \pm 0.04	0.06 \pm 0.04	0.06 \pm 0.02	0.05 \pm 0.02	0.02 \pm 0.00	0.01 \pm 0.01
脂肪付き 皮膚	0.14 \pm 0.02	0.11 \pm 0.03	0.09 \pm 0.02	0.06 \pm 0.01	0.05 \pm 0.02	0.03 \pm 0.03	0.01 \pm 0.00

鶏 (5 羽) に標識ジクラズリルを単回強制経口投与 (0.5 mg/kg 体重) し、投与 6、24、48、72 及び 120 時間後の組織中分布を全身オートラジオグラフィーにより測定したところ、別試験の [I. 1. (8) ②] の表 9 と同様の結果が得られた。

組織中の放射活性は、肝臓、腎臓、肺、結合組織及び皮膚で最も高く、筋肉、脳及び脂肪で最も低かった。時間に伴う放射活性の分布及び濃度の減少は、血液及び組織中で同様であった。(参照 8)

② 反復投与 (経口投与)

肉用鶏のひな (28 日齢、8 羽/群) に ^{14}C 標識ジクラズリルを 14 日間経口投与 (0.090 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルで 1 日 2 回投与) し、血漿及び組織中の総放射活性 (TR) 及びジクラズリル (UD) 濃度が測定された。また、GC-ECD 及び radio-HPLC により血漿及び組織中の代謝物を調べた。

結果を表 9 に示した。血漿及び組織中からの総放射活性の消失速度はほぼ同様で、半減期は約 2.5 日であった。定常状態における血漿中濃度は最高で 589 \pm 49 ng eq/mL であった。

血漿、筋肉及び脂肪付き皮膚中における総放射活性は全てジクラズリルに由来していた。肝臓中においてもジクラズリルが主要な放射活性であった。

単回及び反復投与試験における代謝物の測定により、排泄物中の主要代謝物は投与量の5.6~8.3%を占めることが明らかになった。(参照8、10)

表9 鶏における¹⁴C標識ジクラズリル14日間経口投与後の血漿及び組織中の総放射活性 (TR) 及びジクラズリル (UD) 濃度 (ng eq/mL又はng eq/g)

試料	分析対象	最終投与後時間 (時間)					
		6	24	72	120	168	240
血漿	TR	589±49	316±54	226±31	138±53	64±31	34±16
	UD	608±51	321±57	224±23	53±23	65±31	34±14
肝臓	TR	386±69	240±57	187±31	107±17	63±12	36±5
	UD	370±52	202±53	138±21	85±29	42±16	20±7
腎臓	TR	324±38	199±38	133±20	79±21	41±14	23±8
	UD	—	—	—	—	—	—
筋肉 (胸筋)	TR	58±5	31±6	23±2	13±4	7±3	<5
	UD	52±5	27±5	19±2	13*	<10	<10
筋肉 (大腿筋)	TR	87±7	44±5	32±5	19±6	10**±5	6±2
	UD	72±8	37±5	25±3	16*	<10	<10
脂肪付き 皮膚	TR	193±17	110±16	83±11	49±10	29*±12	17±8
	UD	158±22	85±13	59±5	41±13	22*±8	<10**

—: 報告なし、*: 7羽のデータ、**: 中央値

③ 反復投与 (混餌投与)

肉用鶏 (10羽/群) にジクラズリル製剤 (0.5%又は0.2%プレミックス製剤) を46日間混餌投与 (混餌濃度: 1 ppm) し、各群10羽のうち最低及び最高体重のそれぞれ2羽を除いた残り6羽について血漿中のジクラズリル濃度が測定された。

結果を表10に示した。血漿中消失半減期は、0.5%プレミックス製剤投与では52時間、0.2%プレミックス製剤では65時間であった。(参照8)

表10 鶏におけるジクラズリル (プレミックス製剤) 46日間混餌投与後の血漿中のジクラズリル濃度 (ng/mL)

投与製剤	最終投与後時間 (時間)							
	6	24	48	72	96	120	168	216
0.5%プレ ミックス*	951±123	/	/	430±100	/	259±79	129±40	74±58
0.2%プレ ミックス**	565±168	476±157	267±178	347±266	152±34	158±57	95±57	69±19

*: HPLC-UVによる測定結果 (定量限界: 50 ng/mL)

** : GC-ECDによる測定結果 (定量限界: 10 ng/mL)

(9) 薬物動態試験 (七面鳥)

① 単回投与 (経口投与)

七面鳥 (28羽) に¹⁴C 標識ジクラズリルを単回経口投与 (1 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

投与後 24 時間で投与量の 55% が排泄された。累積排泄量は、投与後 5 日間で 88%、投与後 10 日間で 94.8±0.8% であった。

血漿及び組織中分布を表 11 に示した。血漿中放射活性濃度は投与 6 時間後に最高値 (1.78±0.19 µg eq/mL) に達し、約 38 時間の半減期で消失した。血液/血漿中の濃度比は、10 日間の観察期間を通じて平均 0.66 であり、血球への分布は少ないと考えられた。血漿から組織への分布は速やかだが少なかった。(参照 3、8)

組織中濃度は血漿中濃度に比べて低かった。消失速度は全ての組織中ではほぼ同様に、半減期は 34~46 時間であった。(参照 3、8) 肝臓中放射活性のジクラズリルの割合は、投与 6 時間後では 98%、投与 48 及び 72 時間後では 85% であった。肝臓中では放射活性の 10% を超える代謝物はみられなかった。(参照 3、8)

排泄物中の放射活性の大部分はジクラズリル (投与量の 55.8%) であった。少なくとも 8 種類の代謝物が同定された。0~96 時間の排泄物中の 6.3% がトリアジンジオン環開裂産物であり、1 種類の未同定代謝物が 2.4%、他の代謝物が 2% 未満であった。(参照 3、8)

表 11 七面鳥における¹⁴C 標識ジクラズリル単回経口投与後の血漿及び組織中の総放射活性 (TR) 及びジクラズリル (UD) 濃度 (µg eq/mL 又は µg eq/g)

試料	分析対象	投与後時間 (時間)					
		6	48	72	120	168	240
血漿	TR	1.78	0.85	0.46	0.18	0.10	0.03
	UD	1.36	0.77	0.39	0.13	0.08	0.02
肝臓	TR	1.40	0.71	0.36	0.16	0.12	0.04
	UD	1.35	0.55	0.25	0.09	0.05	0.01
腎臓	TR	1.09	0.45	0.24	0.09	0.05	0.01
	UD	0.88	0.44	0.21	0.07	0.05	ND
筋肉 (胸筋)	TR	0.21	0.08	0.04	0.02	0.01	ND
	UD	0.16	0.07	0.04	0.02*	ND	ND
脂肪付き 皮膚	TR	0.57	0.21	0.15	0.04	0.02	0.01
	UD	0.21	0.11	0.07	0.04	0.02	0.01*

ND: 検出せず、*: 中央値

② 反復投与 (経口投与)

七面鳥のひな (約 11 週齢、雌雄計 12羽) にゼラチンカプセルを用いて¹⁴C 標識ジクラズリルを 14 日間経口投与 (約 0.05 mg/kg 体重/日、2 回以上/日分割投与) し、薬物動態試験が実施された。最終投与 6 時間後の組織中分布を燃焼-液体シンチレーションカウンターにより、肝臓中の総放射活性及び代謝物を radio-HPLC により測定した。

燃焼-液体シンチレーションカウンターによる組織中濃度を表 12 に示した。radio-HPLC を用いた測定では、肝臓中の放射活性は、酢酸エチル抽出により、雄では 89.1%、雌では 95.7%回収された。肝臓中の総放射活性濃度は雄で 0.36 $\mu\text{g eq/g}$ 、雌で 0.58 $\mu\text{g eq/g}$ で、ジクラズリル濃度は雄で 0.26 $\mu\text{g eq/g}$ 、雌で 0.48 $\mu\text{g eq/g}$ であった。肝臓抽出物中には複数の代謝物がみられたが、いずれも総放射活性の 4%以下で、濃度は 0.015 $\mu\text{g eq/g}$ 以下であった。雄では 2 種類の代謝物がそれぞれ 0.014 及び 0.013 $\mu\text{g eq/g}$ 検出された。抽出された未同定の総放射活性 (再現性のないピーク) 及び抽出されなかった総放射活性濃度はそれぞれ 0.04 $\mu\text{g eq/g}$ であった。雌では 1 種類の代謝物が 0.016 $\mu\text{g eq/g}$ 検出された。抽出された未同定総放射活性及び抽出されなかった総放射活性濃度はそれぞれ 0.06 及び 0.03 $\mu\text{g eq/g}$ であった。(参照 8)

表 12 七面鳥における ^{14}C 標識ジクラズリル 14 日間経口投与後の組織中の総放射活性 (TR) 濃度 ($\mu\text{g eq/g}$) 及び割合 (%)

組織	TR ($\mu\text{g eq/g}$)		投与量に対する割合 (%)	
	雄	雌	雄	雌
肝臓	0.407	0.610	1.29	0.21
腎臓	0.304	0.439	0.22	0.22
筋肉 (胸筋)	0.049	0.062	1.44	1.44
筋肉 (大腿筋)	0.070	0.088	1.22	1.40
腹部脂肪	0.186	0.307	0.31	0.62

③ 反復投与 (混餌投与)

七面鳥 (320 羽、うち 160 羽は非投与対照) にジクラズリル製剤 (0.5%又は 0.2%プレミックス製剤) を 16 週間混餌投与 (混餌濃度: 1 ppm) し、最低及び最高体重のそれぞれ 2 羽を除いた残り 6 羽について血漿中のジクラズリル濃度が測定された。

結果を表 13 に示した。血漿消失半減期は 3 日であった。(参照 8)

表 13 七面鳥におけるジクラズリル (プレミックス製剤) 16 週間混餌投与後の血漿中のジクラズリル濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

投与製剤	最終投与後時間 (時間)						
	6	24	48	72	120	168	216
0.5%プレミックス*	0.80 \pm 0.12	0.65 \pm 0.06	/	0.41 \pm 0.05	0.26 \pm 0.03	0.16 \pm 0.03	0.11 \pm 0.02
0.2%プレミックス**	0.57 \pm 0.02	0.52 \pm 0.03	0.44 \pm 0.05	0.33 \pm 0.05	0.18 \pm 0.02	0.11 \pm 0.02	0.08 \pm 0.00

*: HPLC-UV による測定結果 (定量限界: 0.050 $\mu\text{g/mL}$)

** : GC-ECD による測定結果 (定量限界: 0.010 $\mu\text{g/mL}$)

(10) 代謝試験

① ラット、ウサギ、鶏、七面鳥及び羊

ラット、ウサギ、鶏、七面鳥及び羊では、ジクラズリルの代謝はほとんど認められなかった。ジクラズリル由来の物質は、主にジクラズリルとして鳥類では排泄物中に、

ラット及びウサギでは糞中に排泄された。ラット及びウサギでは、尿への排泄は極めて少なかったが、いくつかの代謝物が認められた。可食組織では、残留物のほとんどがジクラズリルであった。(参照 3)

② *in vitro* 試験 (ラット、ウサギ、鶏、七面鳥、羊、山羊及び牛由来肝細胞)

ラット、ウサギ、鶏、七面鳥、羊、山羊及び牛の肝細胞に ^{14}C 標識ジクラズリルを添加 (培養液中最終濃度: $2.5 \mu\text{mol/L}$) して懸濁培養 (2 時間) 又は初代培養 (20~24 時間) し、*in vitro* におけるジクラズリルの代謝が調べられた。

培養後の肝細胞中の放射活性は、懸濁培養肝細胞では総放射活性の 64~91%、初代培養肝細胞では 14~67% で、大部分が細胞画分中にみられた。radio-HPLC を用いた放射活性の測定の結果、いずれの培養法においてもジクラズリルはごく僅かしか代謝されないことが示された。ジクラズリルの薬物動態プロフィール及び代謝は、これらの動物種ではほぼ同様で、懸濁培養肝細胞ではジクラズリルが放射活性の 90% 以上であった。懸濁培養肝細胞の場合、ラット、ウサギ、鶏及び七面鳥の肝細胞ではごく微量の代謝物が検出されたが、羊、山羊及び牛の肝細胞では代謝物は検出されなかった。初代培養肝細胞の場合、懸濁培養肝細胞に比べジクラズリルの代謝がやや進展していた。代謝が最も進展していたのは、七面鳥及び山羊の肝細胞で、20 時間以上培養した時点で総放射活性中の 48~60% がジクラズリルであった。検出された主な代謝物は、七面鳥の初代培養では M1、M4、M5 及び M12、山羊の初代培養では M4、M5 及び M7 であった。(参照 6)

③ *in vitro* 試験 (豚由来肝細胞)

豚の肝細胞に ^{14}C 標識ジクラズリル (培養液中最終濃度: $2.5 \mu\text{mol/L}$) を添加して懸濁培養 (2 時間) 又は初代培養 (24 時間) し、*in vitro* におけるジクラズリルの代謝が調べられた。

培養後の肝細胞中の放射活性は、懸濁培養では総放射活性の 80~90%、初代培養では 50% であった。radio-HPLC を用いた放射活性の測定の結果、懸濁培養肝細胞では、ジクラズリルが 98% を占め、代謝物は痕跡程度であったことから、ジクラズリルはほとんど代謝されないことが示された。一方、初代培養 (24 時間) 肝細胞では、ジクラズリルの代謝がやや進展し、ジクラズリルの割合は放射活性の 59% であった。代謝物 M1、M2、M7、M9、M13 及び M14 が検出された。M13 及び M14 は初代培養のみに認められ、M7 及び M9 は細胞画分により多く含まれていた。これらの *in vitro* 代謝経路は他の動物種で認められたもの ([II.1. (10) ②]) と同様であった。(参照 6)

(11) 残留マーカ-について

放射標識ジクラズリルを用いた消失試験における最長で投与 240 時間後までの測定結果から、調べた全動物種ではジクラズリルの代謝は極めて限定的であり、代謝物は総放射活性の 10% を超えることはなかった。投与 6~24 時間後の測定結果から、ジクラズリルに関連する残留物は、ほぼ定量できる抽出物であり、全試験期間を通して組織に結合した残留量はごく僅かであることが明らかとなった。これらの結果から、JECFA は、

ジクラズリルを残留マーカールとすることが適切であるとしている。(参照 8)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

牛 (3~5 日齢、6 頭(雄 3~4 頭、雌 2~3 頭)/時点) にジクラズリル (1%懸濁液) を単回経口投与 (5 mg/kg 体重) し、組織中のジクラズリル濃度が GC- μ ECD により測定された (定量限界: 25 ng/g)。

結果を表 14 に示した。各組織中におけるジクラズリル濃度の平均値は、投与 1 日後の脂肪で最も高かったが、最高値は投与 5 日後の脂肪 (1 例) の 542 ng/g であった。

投与 1 日後の各組織中の濃度の最高値は、肝臓で 108 ng/g、腎臓で 75.2 ng/g、筋肉で 25.8 ng/g (1 例のみの値、他の 5 例は全て定量限界以下) 及び脂肪で 36.1 ng/g であった。ジクラズリルの残留は、筋肉及び腎臓で投与 3 日後、肝臓で投与 5 日後、脂肪では投与 7 日後に全例で定量限界未満となった。(参照 6)

表 14 牛におけるジクラズリル単回経口投与後の組織中のジクラズリル濃度 (ng/g)

組織	投与後日数 (日)				
	1	3	5	7	10
肝臓	71.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND
腎臓	40.6	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	134.5	35.4	103.1*	ND	ND

<LOQ: 定量限界 (25 ng/g) 未満。<LOQ の値を 12.5 ng/g とし平均値が算出された。

ND: 検出限界 (7.93 ng/g) 未満

*: 6 例中 1 例で高濃度検出されている。6 例中 4 例は定量限界未満であった。

(2) 残留試験 (羊①)

羊にジクラズリル (0.25%懸濁液) を経口投与 (1 mg/kg 体重) し、投与 24 時間後、投与 3 及び 7 日後の組織中のジクラズリル濃度が測定された (定量限界: 肝臓、腎臓及び筋肉 0.05 μ g/g、脂肪 0.10 μ g/g)。

全時点の全例の組織中で残留はみられなかった。(参照 8)

(3) 残留試験 (羊②)

羊を用いた薬物動態試験 [II. 1. (5)] において、組織中のジクラズリル濃度が GC により測定された (定量限界: 0.01 μ g/g)。

単回投与時及び 2 回投与時のジクラズリル濃度を表 15 及び 16 に示した。ジクラズリル残留は、単回投与では筋肉で投与 3 日後、腎臓で投与 5 日後及び脂肪で投与 7 日後に定量限界未満となり、2 回投与では筋肉で投与 3 日後、腎臓及び脂肪で 5 日後、肝臓では 7 日後に定量限界未満となった。(参照 8)

表 15 羊におけるジクラズリル単回経口投与後の組織中のジクラズリル濃度 (µg/g)

組織	投与後日数			
	1	3	5	7
肝臓	0.30±0.10	0.11±0.07	0.03±0.03	0.02±0.01
腎臓	0.09±0.03	0.03±0.02	≤0.01	≤0.01
筋肉	0.03±0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01
脂肪	0.08±0.03	0.03±0.01	0.04±0.05	≤0.01

表 16 羊におけるジクラズリル2回経口投与後の組織中のジクラズリル濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数			
	1	3	5	7
肝臓	0.28±0.19	0.06±0.02	0.02±0.03	≤0.01
腎臓	0.04±0.02	0.01±0.01	≤0.01	≤0.01
筋肉	0.01±0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01
脂肪	0.04±0.02	0.01±0.00	≤0.01	≤0.01

(3) 残留試験 (豚)

豚 (3~5 日齢、投与群 6 頭 (雄 2~3 頭、雌 3~4 頭)/時点) にジクラズリル (1%懸濁液) を単回経口投与 (5 mg/kg 体重) し、組織中のジクラズリル濃度が GC-µECD により測定された (定量限界: 25 ng/g)。

結果を表 17 に示した。最も高い残留は、脂肪付き皮膚で認められたが、投与 3 日後には、1 例 (46.0 ng/g) を除いて全例で定量限界未満となった。

投与 1 日後の各組織中の最高値は、肝臓で 45.2 ng/g、腎臓で 43.1 ng/g (1 例のみの値、他の 5 例は定量限界未満)、筋肉で 33.8 ng/g (1 例のみの値、他の 5 例は定量限界未満) 及び脂肪付き皮膚で 162 ng/g であった。ジクラズリルの残留は、肝臓、腎臓及び筋肉で投与 3 日後、脂肪付き皮膚では投与 5 日後に全例で定量限界未満となった。(参照 6)

表 17 豚におけるジクラズリル単回経口投与後の組織中のジクラズリル濃度 (ng/g)

組織	投与後日数 (日)				
	1	3	5	7	10
肝臓	27.1	<LOQ	<LOQ	ND	ND
腎臓	<LOQ	<LOQ	ND	ND	ND
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪付き皮膚	93.2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

<LOQ: 定量限界 (25 ng/g) 未満。<LOQ の値を 12.5 ng/g として平均値が算出された。
 ND: 検出限界 (肝臓 0.84 ng/g、腎臓 3.41 ng/g、筋肉 1.09 ng/g、脂肪付き皮膚 4.18 ng/g) 未満

(4) 残留試験 (鶏)

鶏にジクラズリルを 3 日間混餌投与 (0.3 mg/kg 体重/日) し、組織中のジクラズリル濃度が測定された。

結果を表 18 に示した。最終投与 48 時間後のジクラズリルの組織中濃度は、肝臓及び

腎臓で高かった。(参照 11)

表 18 鶏におけるジクラズリル3日間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)	
	0	48
肝臓	1,443±119	565±128
腎臓	1,208±118	446±119
筋肉	209±20	101±19
脂肪付き皮膚	522±43	119±53

肉用鶏を用いた薬物動態試験 [II. 1. (8) ③] において、組織中のジクラズリル濃度が測定された。

結果を表 19 及び 20 に示した。0.5%プレミックス製剤投与時の組織中半減期は、肝臓で 44 時間、腎臓で 34 時間及び筋肉で 50 時間であった。0.2%プレミックス製剤投与時では、肝臓で 58 時間、腎臓で 61 時間、筋肉で 59 時間及び脂肪付き皮膚で 65 時間であった。(参照 8)

表 19 鶏におけるジクラズリル (0.5%プレミックス製剤) 46 日間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度* (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)				
	6	72	120	168	216
肝臓	419±26	154±19	92±17	ND	ND
腎臓	517±40	186±94	64±52	ND	ND
筋肉	91±27	ND	ND	ND	ND
脂肪付き皮膚	ND	ND	ND	ND	ND

* : HPLC-UV による測定結果 (定量限界 : 脂肪付き皮膚 100 ng/g、その他 50 ng/g)、
ND : 検出されず

表 20 鶏におけるジクラズリル (0.2%プレミックス製剤) 46 日間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度* (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)							
	6	24	48	72	96	120	168	216
肝臓	371±90	340±97	180±80	184±90	93±19	100±36	51±23	33±9
腎臓	308±65	268±92	146±76	184±131	73±12	85±28	44±24	30±8
筋肉	45±9	39±11	23±10	26±15	12±3	13±5	ND	ND
脂肪付き皮膚	144±35	138±39	79±35	91±49	42±6	48±12	23±11	18±5

* : GC-ECD による測定結果 (定量限界 : 10 ng/g)、ND : 検出されず

(5) 残留試験 (卵)

産卵鶏 (180 羽) にジクラズリルを 32 日間混餌投与 (混餌濃度 : 1 及び 5 ppm) し、投与期間中及び投与終了後 20 日間の卵中のジクラズリル濃度が GC により測定された (定量限界 : 0.05 µg/g)。

卵中濃度は、卵白より卵黄で 3.7~3.9 倍高く、1 ppm 投与群より 5 ppm 投与群で 4.1~4.4 倍高かった。卵白では投与 11 日後、卵黄では投与 14 日後に定常状態になった。残留消失半減期は 4~6 日であった。定常状態での平均濃度は、卵白で 0.065 µg/g、卵黄では 0.24 µg/g で、全卵 1 個では約 7.1 µg に相当した。(参照 8)

若雌鶏 (replacement pullets) (20 羽) にジクラズリルを 16 週齢まで混餌投与 (混餌濃度 : 1 ppm) し、休薬後の産卵開始時の最初に採取した卵中濃度が GC により測定された (定量限界 : 0.05 µg/g 又は µg/mL)。

全例で定量限界以下であった。(参照 8)

(6) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥を用いた薬物動態試験 [II. 1. (9) ③] において、組織中のジクラズリル濃度が測定された。

結果を表 21 及び 22 に示した。消失半減期は、血漿、肝臓、腎臓及び筋肉で 3 日であった。(参照 8)

表 21 七面鳥におけるジクラズリル (0.5%プレミックス製剤) 16 週間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度* (µg/g)

組織	最終投与後時間 (時間)					
	6	24	72	120	168	216
肝臓	0.57±0.05	0.37±0.025	0.25±0.02	0.17±0.02	0.15±0.05	0.09±0.03
腎臓	0.30±0.02	0.18±0.02	0.07±0.03	ND	ND	ND
筋肉	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪付き皮膚	0.16±0.05	0.18±0.05	0.11±0.06	ND	ND	ND

*: HPLC-UV による測定結果 (定量限界: 肝臓、腎臓及び筋肉 0.050 µg/g、脂肪付き皮膚 0.100 µg/g)
ND: 検出されず

表 22 七面鳥におけるジクラズリル (0.2%プレミックス製剤) 16 週間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間 (時間)						
	6	24	48	72	120	168	216
肝臓	0.40±0.04	0.30±0.03	0.26±0.02	0.19±0.01	0.12±0.01	0.08±0.02	0.05±0.01
腎臓	0.29±0.01	0.27±0.02	0.22±0.02	0.16±0.01	0.10±0.01	0.06±0.01	0.04±0.00
筋肉	0.05±0.01	0.04±0.05	0.03±0.00	0.02±0.00	0.02±0.00	ND	ND
脂肪付き皮膚	0.15±0.02	0.13±0.02	0.12±0.01	0.10±0.01	0.08±0.02	0.07±0.02	0.05±0.01

*: GC-ECD による測定結果 (定量限界: 各組織 0.010 µg/g)
ND: 検出されず

(7) 残留試験 (きじ)

きじにジクラズリルを 28 日間混餌投与 (0.4 mg/kg 体重/日) し、組織中のジクラズ

リル濃度が測定された。

結果を表 23 に示した。最終投与 48 時間後のジクラズリルの組織中濃度は、肝臓及び腎臓で高かった。(参照 11)

表 23 きじにおけるジクラズリル 28 日間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)	
	0	48
肝臓	1,862±186	560±97
腎臓	1,480±194	524±66
筋肉	207±31	63±6
脂肪付き皮膚	701±41	229±46

(8) 残留試験 (ウサギ)

ウサギを用いた薬物動態試験 [II.1. (3) ②] において、組織中のジクラズリル濃度が HPLC-UV 法 (定量限界: 0.1 µg/g) により測定された。

結果を表 24 に示した。両試験において、消失半減期は腎臓で 2~2.5 日及び肝臓で 3.9 日であった。(参照 8)

表 24 ウサギにおけるジクラズリル 14 日間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度 (µg/g)

試験	組織	最終投与後日数				
		1	3	5	7	10
1	肝臓	1.59±0.26			0.71±0.26	
	腎臓	0.64±0.26			<0.16±0.07	
	筋肉	<0.10			<0.10	
	脂肪	<0.21±0.18			<0.10	
2	肝臓	1.45±0.30	0.84±0.34	0.70±0.28	0.51±0.26	0.27±0.15
	腎臓	0.44±0.10	0.22±0.15	0.13±0.08	0.08±0.08	ND
	筋肉	0.05±0.03	ND	ND	ND	ND
	脂肪	ND	ND	ND	ND	ND

ND: 検出されず

3. 遺伝毒性試験

ジクラズリルの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 25 及び 26 に示した。(参照 3、6)

表 25 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (2 試験)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	10~500 µg/plate (±S9)	陰性
SOS クロモテ スト	<i>Escherichia. coli</i> K-12	1~1,000 ng/well (±S9)	陰性
前進突然変異 試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTK+/-)	5~100 µg/mL (±S9)	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	0.3~30 µg/mL	陰性
染色体異常試 験	培養ヒト末梢血リンパ球	25、75、150、300 µg/culture (~5 mL) (±S9)	陰性

表 26 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
伴性劣性致死 試験	ショウジョウバエ	500、2,000 ppm	陰性
小核試験	マウス (Swiss 系アルビノ、 雌雄各 5 匹/群) 骨髓細胞	80、320、1,280 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性
	マウス (Swiss 系アルビノ、 雌雄各 5 匹/群) 骨髓細胞	5,120 mg/kg 体重 (予備試験：1,280、2,560、 5,120 mg/kg 体重) 24 時間間隔で 2 回経口投与	陰性 (予備試験： 陰性)
<参考資料> 優性致死試験	マウス (Swiss 系アルビノ、 雄 15 匹/群)	40、80、160 mg/kg 体重 単回経口投与	用量不十分*

*：死亡例及び毒性徴候に関する報告及び標的組織への被験物質の暴露を明示する報告はない。
JECFA では本試験における用量は試験に不十分とされている。

上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、ジクラズリルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

4. 急性毒性試験

各種動物におけるジクラズリルの急性毒性試験の結果を表 27 に示した。(参照 3、6)
5,000 mg/kg 体重の腹腔内投与を行ったマウス及びラットにのみ、死亡が観察された。
マウス及びラットにおける臨床影響は非特異的であるが、主に中枢神経系に関わるもの
(鎮静、振戦等)であった。イヌでは、投与後に嘔吐及び排便がみられた。剖検では、
いずれの試験においても投与に起因する肉眼的変化は認められなかった。(参照 3、6)

表 27 各種動物におけるジクラズリルの急性毒性

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	経口	雌雄	>5,000
	皮下	雌雄	>5,000
	腹腔内	雌雄	>5,000
ラット	経口	雌雄	>5,000
	皮下	雌雄	>5,000
	腹腔内	雄	5,000
		雌	>5,000
ウサギ	経皮	雌雄	>4,000
イヌ	経口	雌雄	>5,000

5. 亜急性毒性試験

(1) 2週間亜急性毒性試験（ウサギ、用量設定試験）

ウサギを用いた発生毒性試験 [II. 7. (5)] の用量設定を目的として、ウサギ（アルビノ種、雌 7 匹/群）を用いたジクラズリルの 2 週間強制経口投与（試験 1：0、80、160 又は 320 mg/kg 体重/日、試験 2：0、320、640 又は 1,280 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が 2 試験実施された。これらの試験では経時的な血漿中ジクラズリル濃度が測定された。（薬物動態試験 [II. 1. (3) ③] 参照）

両試験群ともに、死亡例、一般状態、体重及び体重増加量、摂餌量並びに血液学的及び血液生化学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。

臓器重量では、試験 1 の 160 mg/kg 体重/日投与群で生殖腺の相対重量の減少、320 mg/kg 体重/日投与群で生殖腺の絶対及び相対重量の減少がみられたが、剖検及び病理組織学的検査では変化はみられず、偶発的なもので投与に起因する影響ではないと考えられた。試験 2 では臓器重量の変化はみられなかった。

剖検では、両試験群ともに投与に起因する影響はみられなかった。

病理組織学的検査は試験 1 でのみ実施され、投与に起因する影響はみられなかった。

本試験において、ジクラズリルは 1,280 mg/kg 体重/日までの経口投与で良く耐容した。

（参照 6、9）

食品安全委員会では、本試験において病理組織学的検査が実施されたのは試験 1 のみであることから、NOAEL を設定しなかった。

(2) 3 か月間亜急性毒性試験（マウス、用量設定試験）

SPF マウス（Swiss 系アルビノ、雌雄各 10 匹/群）を用いたジクラズリルの 3 か月間混餌投与（0、200、400、800 又は 1,600 ppm（0、30、60、120 又は 240 mg/kg 体重/日に相当。表 28 参照。））による用量設定試験が実施された。毒性所見を表 29 に示した。

死亡例はなく、一般状態に投与に起因する異常はみられなかった。

摂餌量では、1,600 ppm 投与群（特に雄）で餌の摂りこぼしがあり数値に偏りがみられたが、体重との相関性があることから対照群と同等であると推定された。

体重増加量については、1,600 ppm 投与群の雄で投与開始 2~5 週間に減少がみられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

臓器重量では、1,600 ppm 投与群の雄で肝臓の相対重量の有意な増加がみられ、絶対重量に有意な増加はみられなかったものの、この変化は投与に起因する影響と考えられた。

剖検では、1,600 ppm 投与群の雄で肝臓の退色 (2/10 例) がみられ、投与によるものと考えられた。

病理組織学的検査では、小葉中心性の肝細胞腫大の増加が、400 ppm 以上投与群の雄 (0、200、400、800 又は 1,600 ppm 投与群で、それぞれ 3/10 例、4/10 例、9/10 例、10/10 例及び 10/10 例) 及び 1,600 ppm 投与群の雌 (10/10 例) でみられた。また、1,600 ppm 投与群の雄では肝細胞の脂肪化 (脂肪染色陽性) がみられた。

JECRA は本試験における NOEL を、雄で 200 ppm (30 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 800 ppm (120 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3、6)

食品安全委員会は、400 ppm 以上投与群の雄及び 1,600 ppm 投与群の雌で小葉中心性の肝細胞腫大がみられたことから、NOAEL を雄で 200 ppm (30 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 800 ppm (120 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 28 マウスを用いた 3 か月間亜急性毒性試験 (用量設定試験) の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	200	400	800	1,600
雌雄	30	60	120	240

表 29 マウスを用いた 3 か月間亜急性毒性試験 (用量設定試験) の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
1,600	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量の減少 (2~5 週間) ・肝臓の相対重量の増加 ・肝臓の退色 (2/10 例) ・肝細胞脂肪化 (脂肪染色陽性) 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞腫大の増加
800		800 ppm 以下
400 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞腫大の増加 	毒性所見なし
200	毒性所見なし	

(3) 3 か月間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (Swiss 系アルビノ、雌雄各 20 匹/群) を用いたジクラズリルの 3 か月間混餌投与 (0、1,000、2,000 又は 3,000 ppm (雄: 0、290、500 又は 850 mg/kg 体重/日、雌: 0、290、610 又は 920 mg/kg 体重/日に相当。表 30 参照。)) による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 31 に示した。

死亡例はなく、一般状態に投与に起因する異常は認められなかった。

摂餌量では、全試験期間を通して投与群に有意な増加がみられたが、投与群及び対照群ともに餌の摂りこぼしがみられ、投与群ではより顕著であった。

体重、体重増加量及び剖検に投与に起因する影響はみられなかった。

血液学的検査では、2,000 ppm 以上投与群の雄で WBC の減少がみられた。

血液生化学的検査では、全投与群の雄で T.Bil の減少及び全投与群の雌で ALP の減少がみられた。

臓器重量では、3,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。雄では、1,000 及び 2,000 ppm 投与群においても相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、2,000 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性の肝細胞腫大の有意な増加 (0、1,000、2,000 及び 3,000 ppm 投与群で、それぞれ 8/20 例、13/20 例、16/20 例及び 15/20 例) 及び肝細胞の細胞質空胞化 (2,000 及び 3,000 ppm 投与群で、それぞれ 1/20 例及び 3/20 例) がみられた。

JECFA は、本試験における NOEL を設定できなかったとしている。(参照 3、6)

食品安全委員会は、全投与群の雄で T.Bil の減少、全投与群の雌で ALP の減少がみられたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を雌雄ともに 1,000 ppm (雌雄ともに 290 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 30 マウスを用いた 3 か月間亜急性毒性試験の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	1,000	2,000	3,000
雄	290	500	850
雌	290	610	920

表 31 マウスを用いた 3 か月間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
3,000	・肝臓の絶対重量の増加	・肝臓の絶対及び相対重量の増加
2,000 以上	・小葉中心性肝細胞腫大 ・肝細胞の細胞質空胞化 ・WBC の減少	
1,000 以上	・T.Bil 減少 ・肝臓の相対重量の増加	・ALP 減少

(4) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット①)

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたジクラズリルの 3 か月間混餌投与 (0、50、200 又は 800 ppm (雄: 0、4、17 又は 69 mg/kg 体重/日、雌: 0、6、21 又は 89 mg/kg 体重/日に相当。表 32 参照。)) による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 33 に示した。

死亡例はなく、一般状態では投与に起因する異常はみられなかった。

体重増加量及び摂餌量は、試験期間の後半に、対照群に比べ投与群で増加する傾向がみられ、体重増加量は、投与開始 9~13 週間後に 800 ppm 投与群の雌で有意な増加がみられた。摂餌量では、投与開始 8~13 週間後に雌雄の各投与群で有意な増加がみられ、特に 800 ppm 投与群の雌で顕著であったが、この群では餌の摂りこぼしがみられた。

血液学的検査及び剖検に投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、800 ppm 投与群の雄で TP の増加、200 ppm 以上投与群の雄

及び 800 ppm 投与群の雌で AST 及び LDH の減少がみられた。

尿検査では、200 ppm 以上投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌で pH の低下、全投与群の雌で尿量の低下がみられた。

臓器重量では、800 ppm 投与群の雌雄で、肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、200 ppm 以上投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞腫大がみられた（雄：200 ppm 投与群で 8/20 例、800 ppm 投与群で 20/20 例、雌：800 ppm 投与群で 15/20 例）。また、800 ppm 投与群の雄に小葉中心性の肝細胞内脂肪化（脂肪染色陽性）の増加がみられた。

JECFA は、小葉中心性の脂肪化の増加を伴う肝細胞腫大や肝臓重量の増加について背景データ（historical controls）の範囲内としながらも毒性と捉え、本試験における NOEL を雄で 50 ppm（4 mg/kg 体重/日に相当）及び雌で 200 ppm（21 mg/kg 体重/日に相当）と設定している。（参照 3、6）

食品安全委員会は、200 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞腫大の増加及び全投与群の雌で尿量の低下がみられたことから、NOAEL を雄で 50 ppm（4 mg/kg 体重/日に相当）と設定し、LOAEL を雌で 50 ppm（6 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。

表 32 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験①の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	50	200	800
雄	4	17	69
雌	6	21	89

表 33 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験①の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
800	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓の絶対及び相対重量の増加 小葉中心性の肝細胞内脂肪化（脂肪染色陽性）の増加 TP の増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加量の増加（9～13 週間） 肝臓の絶対及び相対重量の増加 小葉中心性肝細胞腫大の増加 AST 及び LDH の減少 尿 pH の低下
200 以上	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞腫大の増加 AST 及び LDH の減少 尿 pH の低下 	
50	毒性所見なし	50 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> 尿量の低下

(5) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット②)

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたジクラズリルの 3 か月間混餌投与 (0、1,000、2,000 又は 3,000 ppm (雄：0、71、140 又は 210 mg/kg 体重/日、雌：0、82、160 又は 240 mg/kg 体重/日に相当。表 34 参照。)) による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 35 に示した。

死亡例はなく、一般状態に投与に起因する異常はみられなかった。

体重、体重増加量及び摂餌量は、2,000 ppm 以上投与群の雄で増加又は増加傾向がみられ、2,000 ppm 投与群では投与開始 9~13 週間後に有意な増加がみられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼検査及び剖検に投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量では、2,000 ppm 以上投与群の雄で肝臓の絶対重量の増加及び 3,000 ppm 投与群の雌雄で相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、全投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞腫大の増加及び 2,000 ppm 以上投与群の雄に肝細胞の細胞質内空胞化及び好酸性の凝縮物がみられた。

JECFA は、本試験において NOEL を設定できなかつたとしている。(参照 3、6)

食品安全委員会は、本試験において、全投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞腫大の増加がみられたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 1,000 ppm (雄で 71 mg/kg 体重/日、雌で 82 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 34 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験②の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	1,000	2,000	3,000
雄	71	140	210
雌	82	160	240

表 35 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験②の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
3,000	・肝臓の相対重量の増加	・肝臓の相対重量の増加
2,000 以上	・体重、体重増加量及び摂餌量の増加 ・肝細胞の細胞質内空胞化及び好酸性の凝縮物 ・肝臓の絶対重量の増加	
1,000 以上	・小葉中心性肝細胞腫大の増加	・小葉中心性肝細胞腫大の増加

(6) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたジクラズリルの 3 か月間経口投与 (0、5、20 又は 80 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) による亜急性毒性試験が実施された。1 か月間の回復試験のために、対照群及び 80 mg/kg 体重/日投与群には雌雄各 2 匹が追加された。毒性所見を表 36 に示した。

死亡例はなく、一般状態では投与に起因する影響はみられなかった。

体重に投与に起因する影響はみられなかった。

摂餌量は測定されなかったが、各群で同程度 (約 250 g/日) であると推定され、体重が試験期間を通して群間で同等であったことから、摂餌量も同等と考えられた。

血液学的検査、尿検査、眼検査、臓器重量及び剖検に投与に起因する異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、80 mg/kg 体重/日投与群で BUN の増加がみられたが、回復期間後には正常値となった。

病理組織学的検査では、80 mg/kg 体重/日投与群においてヘマトキシリン・エオジン

(HE) 染色で肝細胞及び肝類洞内張り細胞 (sinusoidal-lining cells) に微細顆粒状の黄色～褐色の色素の増加がみられた。また、肝類洞内張り細胞の色素はPAS染色で弱赤紫 (陽性) を示したが、回復期間後にはこれらの変化はみられなかった。

JECFA は、本試験とイヌを用いた 12 か月の慢性毒性試験 [II.6.(2)] と合わせて NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、6)

食品安全委員会は、本試験において、80 mg/kg 体重/日投与群に BUN の増加、肝細胞質中の色素沈着等がみられたことから、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

表 36 イヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雌雄
80	<ul style="list-style-type: none"> ・ BUN の増加 ・ 肝細胞質中の色素沈着 ・ 類洞内皮細胞の色素沈着
20 以下	毒性所見なし

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 12 か月間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたジクラズリルの 12 か月間混餌投与 (0、16、63、250 又は 1,000 ppm (雄: 0、1、4、18 又は 74 mg/kg 体重/日、雌: 0、2、6、23 又は 88 mg/kg 体重/日に相当。表 37 参照。)) による慢性毒性試験が実施された。毒性所見を表 38 に示した。

試験期間中の死亡は、雄では 0、16 及び 63 ppm 投与群の各 1 例、雌では 0、63 及び 250 ppm 投与群の各 1 例に認められたが、投与に起因する死亡例はなく、一般状態では投与に起因する影響はみられなかった。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼検査及び臓器重量に投与に起因する異常はみられなかった。

剖検では、統計学的に有意ではないが 1,000 ppm 投与群の雄で肺病巣 (白色) の増加がみられた (6/20 例、対照群では 2/20 例)。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として 250 ppm 以上投与群の雌及び 1,000 ppm 投与群の雄で腸間膜リンパ節の組織球の集簇がみられた。また、1,000 ppm 投与群の雌で肺への泡沫細胞 (foamy cells) の増加がみられ、1,000 ppm 投与群の雄では小葉中心性肝細胞腫大の増加がみられた。

JECFA は、本試験における NOEL を 63 ppm (6 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3、6)

FDA は、本試験における NOEL を 63 ppm と設定している。(参照 10)

食品安全委員会は、本試験において、1,000 ppm 投与群の雄に腸間膜リンパ節の組織球の集簇及び小葉中心性肝細胞腫大の増加が、250 ppm 以上投与群の雌に腸間膜リンパ節の組織球の集簇がみられたことから、NOAEL を雄で 250 ppm (18 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 63 ppm (6 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 37 ラットを用いた 12 か月間慢性毒性試験の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	16	63	250	1,000
雄	1	4	18	74
雌	2	6	23	88

表 38 ラットを用いた 12 か月間慢性毒性試験の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
1,000	<ul style="list-style-type: none"> 腸間膜リンパ節の組織球の集簇 小葉中心性肝細胞腫大の増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肺への泡沫細胞の増加
250 以上	250 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> 腸間膜リンパ節の組織球の集簇
63 以下	毒性所見なし	63 ppm 以下 毒性所見なし

(2) 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたジクラズリルの 12 か月間経口投与 (0、5、20 又は 80 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) による慢性毒性試験が実施された。

死亡例はみられなかった。一般状態では、投与開始 2 か月後の 1 週間に 20 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 80 mg/kg 体重/日投与群の 3 例に暗色便がみられた。

体重及び体重増加量に投与に起因する影響はみられなかった。

摂餌量は測定されなかったが、各群で同程度 (約 250 g/日) であると推定され、体重が試験期間を通して群間で同等であったことから、摂餌量も同等と考えられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、心電図、心拍数、眼検査、臓器重量及び剖検では、投与に起因する異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、80 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞の細胞質中に黄色～褐色の微細な顆粒の増加がみられた。

JECFA は、本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、6)

FDA は、本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 10)

食品安全委員会は、80 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞質中に色素沈着がみられたことから、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

(3) 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

マウス (Swiss 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたジクラズリルの 25 か月間混餌投与 (0、16、63、250 又は 1,000 ppm (雄: 0、3、11、47 又は 190 mg/kg 体重/日、雌: 0、4、14、53 又は 220 mg/kg 体重/日に相当。表 39 参照。)) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。毒性所見を表 40 に示した。

死亡率に投与に起因する影響はみられなかった。

1,000 ppm 投与群の雄で一般状態の悪化 (cachexia) の増加がみられた。

体重増加量は、1,000 ppm 投与群の雄で僅かに減少 (約 10%) し、特に試験開始から 36 週間後までにおいて顕著であった。

摂餌量については、餌の摂りこぼしがあり、正確な測定がされなかったが、体重に対照群と投与群で差がなかったことから、摂餌量も群間で同等であると考えられた。しか

し、1,000 ppm 投与群の雄では、体重増加量の僅かな減少がみられたことから、摂餌量も何らかの減少があったと考えられた。

血液学的検査では、白血球増多症 (leukocytosis) が対照群及び投与群でみられたが、群間で頻度に差はなかったことから、投与に起因する影響とは考えられなかった。これらの症例のうち数例では、病理組織学的検査により造血系の腫瘍 (リンパ球性白血病や組織球性肉腫等) が確認されたが、これらの発生頻度に有意な増加はなく、白血球分画から白血病の発生頻度に投与又は用量に関連した影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量及び剖検では、投与による明確な影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、63 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で、小葉中心性肝細胞腫大、肝細胞及び肝類洞細胞の脂肪化 (lipid vacuoles) を伴う脂肪過多 (fatty overload) を特徴とする肝病変の発生頻度の増加がみられた。

投与に起因する腫瘍の発生は認められなかった。

JECFA は、本試験における NOEL を 16 ppm (3 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、発がん性はないと判断している。(参照 3、6)

食品安全委員会は、本試験において、63 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝臓に毒性所見がみられたことから、NOAEL を雄で 16 ppm (3 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 250 ppm (53 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。発がん性はみられなかった。

表 39 マウスを用いた 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験の
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	16	63	250	1,000
雄	3	11	47	190
雌	4	14	53	220

表 40 マウスを用いた 25 か月間慢性毒性/発がん性試験の毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与量 (ppm)	雄	雌
1,000	・体重増加量の減少、一般状態の悪化の増加	・小葉中心性肝細胞腫大、肝細胞及び肝類洞細胞の脂肪化を伴う脂肪過多
250		250 ppm 以下
63 以上	・小葉中心性肝細胞腫大、肝細胞及び肝類洞細胞の脂肪化を伴う脂肪過多	毒性所見なし
16	毒性所見なし	

(4) 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたジクラズリルの 28 か月間混餌投与 (0、16、63、250 又は 1,000 ppm (雄 : 0、1、4、15 又は 61 mg/kg 体重/日、雌 : 0、1、5、20 又は 80 mg/kg 体重/日に相当。表 41 参照。)) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。毒性所見を表 42 に示した。

死亡率、一般状態、体重及び摂餌量に投与に起因する影響はみられなかった。

血液学的検査では、白血球増多症 (leukocytosis) が対照群及び各投与群でみられたが、群間で頻度に差はみられず、投与に起因する影響はみられなかった。これらの症例のうち 16 ppm 投与群の雌、250 及び 1,000 ppm 投与群の雄の各 1 例で、病理組織学的検査により造血系の腫瘍が確認されたが、白血球分画から白血病の発生頻度に影響はみられなかった。

血液生化学的検査、剖検及び臓器重量では、投与に起因する影響は認められなかった。病理組織学的検査では、腸間膜リンパ節において、250 ppm 以上投与群の雌及び 1,000 ppm 投与群の雄で組織球の増加 (250 ppm 投与群の雌のみ有意差あり。) が、1,000 ppm 投与群の雌で色素沈着マクロファージの発生頻度の増加が認められた。

雄では甲状腺腫の増加傾向が、雌では軟部組織の血管内皮腫の増加傾向が示されたが、有意な増加はなく背景データの範囲内であった。

JECFA は、本試験における NOEL を 63 ppm (4 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。また、本試験では投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと報告しており、ジクラズリルに発がん性はないと結論付けた。(参照 3、6)

FDA は、雄の甲状腺腫及び雌の軟部組織の血管内皮腫について、用量に関連した増加傾向がみられたが、対照群との比較で有意な増加が認められなかったことから、これらの腫瘍の発生に生物学的意義 (biological significance) はないとみなした。(参照 10)

食品安全委員会は、本試験において、1,000 ppm 投与群の雄及び 250 ppm 以上投与群の雌で腸間膜リンパ節における組織球の増加がみられたことから、NOAEL を雄で 250 ppm (15 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 63 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。また、雄の甲状腺腫及び雌の軟部組織の血管内皮腫の増加傾向については、有意な増加はなく背景データの範囲内であったことから投与による影響とは考えられず、本試験からはジクラズリルに発がん性はみられなかったと判断した。

表 41 ラットを用いた 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験の
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	16	63	250	1,000
雄	1	4	15	61
雌	1	5	20	80

表 42 ラットを用いた 28 か月間慢性毒性/発がん性試験の毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与量 (ppm)	雄	雌
1,000	・腸間膜リンパ節における組織球の増加	・腸間膜リンパ節における色素沈着マクロファージの発生頻度の増加
250 以上	250 ppm 以下 毒性所見なし	・腸間膜リンパ節における組織球の増加 (250 のみ有意差あり)
63 以下		63 ppm 以下 毒性所見なし

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

ラット(Wistar系、各世代2腹)を用いたジクラズリルの混餌投与(0、50、200又は800 ppm(0、5、20又は80 mg/kg体重/日に相当))による2世代繁殖試験が実施された。各世代ともに2回出産させ、第1世代の2回目の産児(F_{1b})を第2世代の試験に用いた。被験物質は、最初の交配前(少なくとも、雄60日間、雌14日間)から同居期間(最大14日間)、妊娠、出産及び哺育期間を通じて連続して投与された。毒性所見を表43に示した。

親動物について、投与に起因する死亡例はみられなかった。また、一般状態、交配頻度、妊娠頻度、妊娠期間、同腹児数及び胎児生存率に投与に起因する影響はみられなかった。第2世代では、800 ppm投与群(F_{2b})で妊娠中に僅かに体重増加量の低下がみられ、200 ppm以上投与群(F_{2b})では妊娠及び授乳中の摂餌量の低下がみられた。

児動物について、第1世代では、800 ppm投与群(F_{1a})で出生時体重の低下がみられた。第2世代でも同群で出生時体重の低下がみられ、有意な低下ではなかったが、食品安全委員会は、これを投与による影響と判断した。また、第2世代では、200 ppm投与群(F_{2b})及び800 ppm投与群(F_{2a}及びF_{2b})で離乳時の生存率が低下し、200 ppm投与群(F_{2b})では離乳時の体重低下が、800 ppm投与群では出生時及び離乳時の体重低下がそれぞれ観察された。

剖検で投与に起因する病変はみられなかったため、病理組織学的検査は実施されなかった。雌雄の生殖器系組織への投与による影響はみられなかった。

JECFAは、本試験におけるNOELを50 ppm(5 mg/kg体重/日に相当)と設定している。(参照3、6)

FDAは、本試験におけるNOELを50 ppmと設定している。(参照10)

食品安全委員会は、本試験において、200 ppm以上投与群の母動物の妊娠及び授乳中の摂餌量の低下並びに児動物(F_{2b})の離乳時の生存率及び体重の低下がみられたことから、母動物及び児動物に対するNOAELを50 ppm(5 mg/kg体重/日に相当)と設定した。催奇形性は認められなかった。

表 43 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の毒性所見

	投与量 (ppm)	第 1 世代 (親: P、児: F _{1a} , 1b)		第 2 世代 (親: F _{1b} 、児: F _{2a} , 2b)	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800	800 ppm 以下 毒性所見なし	800 ppm 以下 毒性所見なし	800 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加量の僅かな低下 (F _{2b} 妊娠中)
	200 以上				・摂餌量の低下 (F _{2b} 妊娠中)
	50				毒性所見なし
児動物	800	・出生時体重の低下 (F _{1a})	・出生時体重の低下 (F _{1a})	・出生時体重の低下 ・離乳時体重の低下 ・離乳時の生存率の低下 (F _{2a})	・出生時体重の低下 ・離乳時体重の低下 ・離乳時の生存率の低下 (F _{2a})
	200 以上	200 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以下 毒性所見なし	・離乳時体重の低下 (F _{2b}) ・離乳時の生存率の低下 (F _{2b})	・離乳時体重の低下 (F _{2b}) ・離乳時の生存率の低下 (F _{2b})
	50			毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌 24 匹/群) を用いたジクラズリルの混餌投与 (0、12.5、50 又は 200 ppm (1、5 又は 20 mg/kg 体重/日に相当)) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~16 日に行い、被験動物を妊娠 22 日に安楽死処置した。毒性所見を表 44 に示した。

母動物では、死亡例はみられなかった。妊娠 17 及び 22 日に 200 ppm 投与群で対照群に比べ体重の低下がみられた。体重増加量については、50 ppm 以上投与群で減少傾向がみられたが有意ではなかった。摂餌量では、投与に起因する影響はみられなかった。妊娠率は、全ての群で同様 (21~23/24 例) であった。一腹当たりの生存胎児数、死亡胎児数及び吸収胚数に投与に起因する影響はないと考えられた。

胎児では、200 ppm 投与群で僅かに一腹当たりの出生時体重 (帝王切開) の低下がみられた。投与群及び対照群の数例で波状肋骨及び短肋骨がみられ、200 ppm 投与群では波状肋骨のみられた胎児数が対照群より多かった (200 ppm 投与群: 26/247 例、対照群: 5/281 例、p 値: 0.092)。しかしながら、これらの胎児のうち 9 例は同腹児で対照群に比べて低体重であり、波状肋骨が未成熟と関連することが一般に知られていること、また、用いたラットの系統では、通常、対照群においても波状肋骨がみられることから、投与に起因する影響ではないと考えられた。50 ppm 投与群で奇形 (変形肋骨) がみられたが (2/248 例)、発生率は背景データの範囲内であり、群間で差はなかったことから、投与に起因する影響ではないと考えられた。(参照 3、6)

FDA は本試験における NOEL を 50 ppm と設定している。(参照 10)

表 44 ラットを用いた発生毒性試験①の毒性所見

投与量 (ppm)	親動物	胎児
200	・体重の低下 (妊娠 17~22 日)	・出生時体重の低下
50 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

前記の試験の 200 ppm 投与群において母動物及び胎児に毒性影響がみられたため、投与量を変えて再試験が実施された。ラット (Wistar 系、雌 24 匹/群) の妊娠 6~16 日にジクラズリルを混餌投与 (0、200、400、800 又は 1,600 ppm (0、20、40、80 又は 160 mg/kg 体重/日に相当)) し、被験動物を妊娠 22 日に安楽死処置した。毒性所見を表 45 に示した。

母動物では、死亡例はみられなかった。妊娠中の体重、体重増加量及び摂餌量は、群間で差がみられず、前記の試験でみられた母動物に対する毒性は認められなかった。妊娠率は、全ての群で同様 (23/24 例) であった。一腹当たりの生存胎児数、死亡胎児数及び吸収胚数は、群間で差がみられなかった。

胎児では、全投与群で一腹当たりの出生時体重 (帝王切開) の低下がみられ、前記試験における 200 ppm 投与群での影響が認められた。胎児の外表、内臓及び骨格検査では、投与群及び対照群の数例で波状肋骨及び短肋骨がみられた。前記の試験では、200 ppm 投与群で対照群に比べて波状肋骨のみみられる胎児数が増加したが、この試験では群間で差はなく、投与に起因する影響ではないと考えられた。1,600 ppm 投与群で僅かに奇形 (腰椎不完全骨化 (incomplete lumbar bones) 及び腰椎の変形) がみられたが (2/276 例)、発生率は背景データの範囲内であり、群間で差はなかったことから、投与に起因する影響ではないと考えられた。(参照 3、6)

FDA は、本試験において全投与群に胎児の体重低下がみられたとして、NOEL を設定しなかったとしている。(参照 10)

表 45 ラットを用いた発生毒性試験②の毒性所見

投与量 (ppm)	親動物	胎児
1,600	1,600 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以上 ・出生時体重の低下
800		
400		
200		

JECFA は、上記 2 試験における NOEL を 50 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3)

食品安全委員会は、上記 2 試験において、200 ppm 以上投与群の母動物の体重増加量の低下及び一腹当たりの胎児体重の低下が認められたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を 50 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。催奇形性は認められなかった。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ①)

ウサギ (NZW 種、15 匹/群) を用いたジクラズリルの強制経口投与 (0、5、20 又は

80 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。人工授精により妊娠させ、投与を妊娠 6~18 日に行い、妊娠 28 日に安楽死処置した。

母動物では、死亡例はみられなかった。体重、体重増加量、妊娠率、同腹児数、出生時体重(帝王切開)並びに一腹当たりの生存胎児数、死亡胎児数、着床数及び吸収胚数に投与に起因する影響はみられなかった。摂餌量は餌の摂りこぼしのため記録されなかった。着床数及び生存胎児数は、80 mg/kg 体重/日投与群で低下がみられたが、いずれも統計的に有意な差ではなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格検査において、80 mg/kg 体重/日投与群の奇形発生率(4.7%)は対照群(1.6%)よりやや高かったが、統計的に有意な差はなく、奇形の発生が一つの同腹児に限られたことから、投与による影響ではないと考えられた。(参照 3、6)

(4) 発生毒性試験(ウサギ②)

ウサギ(NZW種、15匹/群)を用いたジクラズリルの強制経口投与(0、40、80又は160 mg/kg 体重/日、溶媒:Tween 20及びセルロース含有懸濁液)による発生毒性試験が実施された。人工授精により妊娠させ、投与を妊娠 6~18 日に行い、妊娠 28 日に安楽死処置した。

母動物では、死亡例はみられなかった。体重、体重増加量、摂餌量、妊娠率、同腹児数、出生時体重(帝王切開)、性比並びに一腹当たりの生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、着床数及び黄体数に投与に起因する影響は認められなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格検査において、80 mg/kg 体重/日以上投与群の胸郭に第 13 胸椎の片側性の過剰肋骨がみられたが、用いたウサギの系統では第 13 胸椎の片側又は両側性の過剰肋骨が通常にみられることから、投与に起因する影響ではないと考えられた。胸骨の骨格変異(形態、大きさ、骨化症等)については、群間で変動がみられた。40及び160 mg/kg 体重/日投与群の単発的な各 1 例を除き大きな奇形はみられなかった。投与に起因する催奇形性は認められなかった。(参照 3、6)

ウサギを用いた発生毒性試験[II.7.(3)及び(4)]については、JECFA は第 45 回会合において、これら 2 試験の結果及びウサギにおける腸管吸収に関する試験データの不足から、これらの試験ではジクラズリルの催奇形性の評価に必要な量の暴露が十分に行われていないと判断し、NOEL を設定しなかった。(参照 3)

FDA は、ウサギを用いた発生毒性試験[II.7.(3)]と合わせて NOEL を検討し、160 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 10)

食品安全委員会は、本試験において投与による影響がみられなかったことから、これら 2 試験における母動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 160 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

(5) 発生毒性試験(ウサギ③)

妊娠ウサギ(NZW種、18匹/群)の妊娠 6~18 日にジクラズリルを強制経口投与(0、

80、320 又は 1,280 mg/kg 体重/日³、溶媒：Tween 20 及び Avicel RC591 含有懸濁液) し、発生毒性試験が実施された。試験期間中に流産した動物は、安楽死処置され剖検された。残りの動物は妊娠 28 日に安楽死処置され、子宮、卵巣及び胎児に対する毒性及び催奇形性の徴候が調べられた。毒性所見を表 46 に示した。

母動物では、投与に起因する死亡は認められず、体重又は体重増加量に投与による影響はみられなかった。摂餌量は全投与群で僅かに減少したが、投与終了後には増加した。320 mg/kg 体重/日以上投与群で、妊娠 19~28 日に 3~4 例に流産がみられ、投与によるものと考えられた。また、同投与群では 3 例に糞便量の減少がみられ、投与終了後には、320 mg/kg 体重/日投与群では症状がやや軽快したが、1,280 mg/kg 体重/日投与群ではなお症状がみられた。子宮重量に変化はみられなかった。1,280 mg/kg 体重/日投与群では、早期及び後期吸収胚数、総吸収胚数及び着床後胚損失率が有意に増加し、生存胎児数及び同腹児数が僅かに減少した。胎児の性比及び胎児体重に投与による影響はみられなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格検査では、80 及び 320 mg/kg 体重/日投与群で軽微な異常 (abnormalities) 及び変異 (variations) がみられ、320 mg/kg 体重/日投与群では、頭蓋縫合線の斑 (plaques in cranial sutures)、胸骨の癒合 (fused sternum)、第一肋骨対の未発達 (rudimentary first pair of ribs) 等の軽微な変異を有する胎児数が有意に増加した。80 及び 320 mg/kg 体重/日投与群の数例 (それぞれ 4 例及び 2 例) の胎児に奇形 (malformations) がみられたが、用量依存性がないこと、ウサギを用いた発生毒性試験 [II. 7. (3) 及び (4)] (160 mg/kg 体重/日まで) ではこれらの変化がみられなかったこと及び背景データにおいて同様の奇形がみられたことから、これらの変化は投与に起因するものではないと考えられた。1,280 mg/kg 体重/日投与群では、異常 (abnormalities) 及び重大な奇形 (口蓋裂、口唇裂、頭蓋骨の変形又は消失、髄膜瘤、脳実質の突出 (protrusion of brown masses)、脊椎の骨化亢進 (hyperossification) 及び胸骨変形) の発生率が著しく増加し、これらの奇形は胎児の 48% にみられ、その同腹児の 13 腹中 12 腹 (92%) に影響がみられた。これらの奇形は投与に起因するものと考えられた。

JECFA は、本試験における NOEL を母動物及び胎児ともに 80 mg/kg 体重/日と設定した。また、催奇形性はみられなかったと結論した。(参照 6、9)

食品安全委員会は、320 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に流産が、同投与群の胎児に頭蓋縫合線の斑、胸骨の癒合、第一肋骨対の未発達等の有意な増加がみられたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL をいずれも 80 mg/kg 体重/日と設定した。1,280 mg/kg 体重/日の高用量投与群では明らかな催奇形性が認められたが、母動物に毒性がみられない用量では催奇形性はみられなかった。

³ 本試験における用量は、[II. 1. (3) ③ 及び II. 5. (1)] の試験に基づき選定された。

表 46 ウサギを用いた発生毒性試験③の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
1,280	<ul style="list-style-type: none"> ・ 早期及び後期吸収胚数の増加 ・ 生存胎児数及び同腹児数の僅かな減少 ・ 着床後胚損失の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 異常及び重大な奇形の著しい増加：口蓋裂、口唇裂、頭蓋骨の変形又は消失、髄膜瘤、脳実質の突出、脊椎の骨化亢進、胸骨変形
320 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流産 ・ 糞便量の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 頭蓋縫合線の斑、胸骨癒合、第一肋骨対の未発達等 (320 のみ)
80	毒性所見なし	毒性所見なし

8. 薬理学的影響

ラットにジクラズリルを腹腔内投与 (40 mg/kg 体重) し、一般薬理試験が行われた。ジクラズリルには、神経遮断、鎮静、鎮痛、催眠、コリン様、便秘及び抗けいれん作用は認められなかった。(参照 3)

9. その他の毒性試験

(1) 耐容性試験 (羊)

推奨用量の 1、3 及び 5 倍量の投与による羊の耐容性試験では、投与に起因する異常な臨床所見は認められず、副作用も認められなかった。(参照 4)

10. ヒトにおける知見

ヒトでは、ジクラズリルへの限定的な暴露の報告がある。ジクラズリルは、動物のコクシジウム症の原因であるアイメリア属に作用するため、*Isospora belli* に感染した HIV 感染症患者に投与されている。イソスポーラ症の下痢患者 (8 例) に 7 日間ジクラズリル (200 mg) を投与したところ、臨床症状の改善がみられ、下痢症状が回復した。投与による副作用は認められなかった。(参照 3)

クリプトスポリジウム症の治療のため、同様の用量で HIV 感染症患者 (1 例) にジクラズリルが投与された。その後の治療経過で、糞便からクリプトスポリジウムのオーシストが完全に消失した。皮膚反応や生化学的パラメータに係る変化は記載されておらず、投与後のさらなる影響についても記載はなかった。(参照 3)

11. 微生物学的影響

病原性及び腐敗性の真菌 (11 種)、グラム陽性及び陰性菌を含む動物病原性細菌 (6 種) 及び植物病原性細菌 (5 種) を用いて、*in vitro* におけるジクラズリルの抗菌作用が調べられた。100 µg/mL におけるジクラズリルの抗真菌活性は無視できる程度であり、抗細菌活性は認められなかった。(参照 3、4)

別の実験では、*Bacillus subtilis*⁴ の 2 株及び *Sarcina lutea*⁴ の 1 株を用いてジクラズリルの抗菌作用が評価された。ジクラズリルには抗菌作用は認められなかった。(参照 3)

⁴ これらの株は、肉やその他の食品中の残留抗生物質の検査に一般的に用いられる。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

JECFA は、各種の *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験において陰性の結果が得られたことから、ジクラズリルは遺伝毒性を有しないと結論した。1995 年の第 45 回会合において、ウサギを用いた発生毒性試験において、ジクラズリルの腸内吸収の薬物動態試験が欠落していることが指摘され、母動物のジクラズリルへの暴露が胎児毒性及び生殖毒性を評価するのに十分な量であったという証拠がないと結論された。(参照 9) ADI は、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた NOEL 3 mg/kg 体重/日に安全係数として 200 を適用し、暫定的な ADI として 0~20 µg/kg 体重/日を設定した。(参照 3)

1998 年の第 50 回会合において、ウサギを用いた発生毒性試験等の追加試験が提出された。追加試験は JECFA の要求に従ったものであり、十分量のジクラズリルが妊娠ウサギに投与され、被験物質の腸管吸収及び暴露が証明されたと判断された。

これらの知見に基づき、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における NOEL 3 mg/kg 体重/日を、ジクラズリルの ADI を設定するための最も適切な毒性評価項目と判断した。JECFA では、この NOEL に安全係数 100 を適用し、ADI を 0~30 µg/kg 体重/日と設定した。この ADI は、ウサギにおける本剤の催奇形性に対して、少なくとも 10,000 倍の安全域を設定するものであるとされている。(参照 9)

(2) 欧州における評価

EMEA は、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた NOEL (3 mg/kg 体重/日) に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.030 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 12)

なお、SCAN は、同試験で得られた NOEL (2.9 mg/kg 体重/日) に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.029 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 13)

(3) FDA における評価

FDA は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験及び発生毒性試験で認められた胎児毒性に対する NOEL (50 ppm、2.5 mg/kg 体重/日相当⁵⁾) に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.025 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 10)

2. 毒性学的影響等について

(1) 遺伝毒性試験について

遺伝毒性については、各種遺伝毒性試験が実施され、いずれも陰性の結果であることから、ジクラズリルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

⁵ 当該試験は、[Ⅱ. 7. (1) 及び (2)] の試験と同一の出典と思われるが、摂餌量の取扱いが出典と異なる理由については特段報告されていない。

(2) 亜急性毒性試験について

亜急性毒性については、ウサギ、マウス、ラット又はイヌを用いた投与試験が実施された。

主な毒性所見は肝臓でみられ、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞腫大、脂肪化や色素沈着等であった。

最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた3か月間の混餌投与試験における200 ppm 投与群の雄の小葉中心性肝細胞腫大の増加及び全投与群の雌の尿量の低下であり、雄のNOAEL及び雌のLOAELはいずれも50 ppm (それぞれ4及び6 mg/kg 体重/日に相当)であった。

(3) 慢性毒性及び発がん性試験について

慢性毒性については、ラットを用いた試験では腸間膜リンパ節の組織球の集簇又は増加が、イヌ及びマウスを用いた試験では主に肝臓への影響(イヌ:肝細胞質中の微細色素顆粒の増加、マウス:小葉中心性肝細胞腫大、肝細胞及び肝類洞細胞の脂肪化を伴う脂肪過多)がみられた。最も低い用量でみられた影響は、マウスを用いた25か月間の慢性毒性/発がん性併合試験における63 ppm 投与群の雄の肝臓への影響であり、NOAELは16 ppm (3 mg/kg 体重/日に相当)であった。なお、ラットを用いた3か月間の混餌投与試験では雌についてLOAEL (6 mg/kg 体重/日)が得られていたが、28か月間の混餌投与試験でNOAEL (5 mg/kg 体重/日)が確認されている。

発がん性については、マウス及びラットを用いた試験が実施され、ラットにおいて、雄の甲状腺腫及び雌の軟部組織の血管内皮腫の増加傾向がみられた。しかし、この増加傾向については、有意な増加はなく背景データの範囲内であったことから投与による影響とは考えられず、本試験からはジクرازリルに発がん性はみられなかったと判断された。マウスを用いた試験では発がん性はみられなかった。

(4) 生殖発生毒性試験について

生殖発生毒性については、ラットを用いた繁殖試験、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験が実施された。

ラットを用いた2世代繁殖試験では、200 ppm 以上投与群の母動物(F_{2b})の妊娠及び授乳中の摂餌量の低下及び児動物の離乳時における生存率の低下が認められ、母動物及び児動物に対するNOAELは50 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当)であった。催奇形性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験では、200 ppm 投与群の母動物に体重の低下及び一腹当たりの胎児重量の減少がみられ、母動物及び胎児に対するNOAELは50 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当)であった。

ウサギを用いた発生毒性試験では、2試験で最高用量において毒性がみられなかったが、新たに実施された1試験【II. 7. (5)】において、320 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に流産が、同投与群の胎児に頭蓋縫合線の斑、胸骨の癒合、第一肋骨対の未発達等の有意な増加がみられ、母動物及び胎児に対するNOAELはそれぞれ80及び320 mg/kg 体重/日であった。1,280 mg/kg 体重/日の高用量投与群では明らかな催奇形性が認められ

たが、母動物に毒性がみられない用量では催奇形性はみられなかった。

3. 食品健康影響評価について

ジクラズリルは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性が認められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADIの設定が可能であると判断された。

ジクラズリルの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、マウスを用いた25か月間慢性毒性/発がん性併合試験における肝病変であり、NOAELは16 ppm (3 mg/kg 体重/日)であった。

ジクラズリルのADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数100 (種差10及び個体差10)を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

以上より、ジクラズリルの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

ジクラズリル 0.03 mg/kg 体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 47 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EMEA	FDA
マウス	3 か月間 亜急性毒性①	0、200、400、800、 1,600 ppm (0、30、 60、120、240) (混餌投与)	30 小葉中心性肝細胞 腫大 (雄)	雄 200 ppm (約 50) 雌 800 ppm (200) 小葉中心性肝細胞 腫大	
	3 か月間 亜急性毒性②	1,000、2,000、3,000 ppm (雄 290、500、 850、雌 290、610、 920) (混餌投与)	— 血清 T.Bil 減少 (雄)、肝重量増加 (雄)、小葉中心性 肝細胞腫大 (雄)、 細胞質空胞化 (雄)		
	25 か月 間慢性毒 性/発が ん性併合	0、16、63、250、1,000 ppm (雄 0、3、11、 47、190、雌 4、14、 53、220) (混餌投与) FDA 換算値 (1,000 ppm: 雄 185、雌 217)	16 ppm (3) 小葉中心性肝細胞 腫大、脂肪化 発がん性なし	雄 16 ppm (2.9) 雌 63 ppm (14.1) 小葉中心性肝細胞 腫大 発がん性なし	— 63 ppm 以上で最小 限の毒性 発がん性なし (104 週間発がん 性試験として記載 されている。)
ラット	3 か月間 亜急性毒 性①	50、200、800 ppm (雄 4、17、69、雌 6、21、89) (混餌投与)	雄 4、雌 21 小葉中心性肝細胞 腫大 (雄)、脂肪化 増加 (雄)、肝重量 増加	雄 50 ppm (4.38)、 雌 200 ppm (20.8) 小葉中心性肝細胞 腫大	
	3 か月間 亜急性毒 性②	1,000、2,000、3,000 ppm (雄 71、140、 210、雌 82、160、 240) (混餌投与)	— 小葉中心性肝細胞 腫大、細胞質空胞化 (雄)		
	12 か月 間慢性毒 性	0、16、63、250、1,000 ppm (雄 0、1、4、 18、74、雌 0、2、6、 23、88) (混餌投与)	6 腸間膜リンパ節の 組織球の集簇	63 ppm (5.76) 小葉中心性肝細胞 腫大、腸間膜リンパ 節の組織球の集簇、 肺への泡沫細胞	63 ppm 250 ppm 以上で肝 臓、肺及び腸間膜リ ンパ節における組 織学的変化
	28 か月 間慢性毒 性/発が ん性併合	0、16、63、250、1,000 ppm (雄 0、1、4、 15、61、雌 0、1、5、 20、80) (混餌投与)	4 腸間膜リンパ節の 組織球の増加 発がん性なし	63 ppm (5) 腸間膜リンパ節の 組織球の増加 発がん性なし	— 250 ppm 以上で最 小限の毒性 雄に甲状腺腫及び 雌に軟部組織の血 管内皮腫の増加傾 向あり。しかし、有 意な増加でなく、生 物学的に有意な腫 瘍発生なしとされ た。

	2世代繁殖	0、50、200、800 ppm (0、5、20、80) (混餌投与)	50 ppm (5) 母動物：摂餌量減少 児動物：離乳時生存 率及び体重の低下 催奇形性なし	5 母動物：体重増加量 及び摂餌量の減少 児動物：離乳時生存 率及び体重の低下 催奇形性なし	50 ppm (2.5) 母動物/胎児：体重低 下
	発生毒性 (2試験)	①0、12.5、50、200 ppm (0、1.25、5、 20) ②0、200、400、800、 1,600 ppm (0、20、 40、80、160) (混餌投与)	5 母動物：体重増加抑 制 胎児：体重低下 催奇形性なし	5 催奇形性なし	50 ppm (2.5) 母動物/胎児：体重低 下 催奇形性なし
ウサギ	2週間亜 急性毒性 (用量設 定試験2 試験)	①0、80、160、320 (強制経口投与) ②0、320、640、1,280 (強制経口投与)	毒性影響なし		
	発生毒性 ①	0、5、20、80 (強制経口投与)	試験データ不充分 のため評価せず	毒性影響なし	— 毒性影響なし
	発生毒性 ②	0、40、80、160 (強制経口投与)	—		160 毒性影響なし
	発生毒性 ③	0、80、320、1,280 (強制経口投与)	80 胎児：頭蓋縫合線プ ラーク、胸骨癒合、 第一肋骨發育不全		
イヌ	3か月間 亜急性毒 性	0、5、20、80 (カプセル経口投 与)	20 肝細胞の細胞質に おける黄～褐色の 顆粒状色素の増加	20 肝細胞の細胞質に おける黄～褐色の 顆粒状色素の増加	
	12か月 間慢性毒 性	0、5、20、80 (カプセル経口投 与)	20 肝細胞の細胞質に おける黄～褐色の 顆粒状色素の増加	20 肝細胞の細胞質に おける黄～褐色の 顆粒状色素の増加	20 肝細胞の変化
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.03 NOEL : 3 SF : 100	0.03 NOEL : 3 SF : 100	0.025 NOEL : 2.5 (50 ppm) SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			25 か月間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (マウス)	25 か月間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (マウス)	2 世代繁殖及び発生 毒性試験 (ラット)
ADI (mg/kg 体重/日)			0.03	0.03	0.025

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C _{max}	血 (漿) 中最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GC	ガスクロマトグラフィー
GC-ECD	電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー
GC- μ ECD	微量電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC-UV	UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
radio-HPLC	ラジオ・高速液体クロマトグラフィー
SCAN	欧州委員会動物栄養に関する科学委員会 (The Scientific Committee for Animal Nutrition)
SPF	Specific Pathogen Free
T.Bil	総ビリルビン
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号)
2. The Merck Index, 15th Ed. 2013
3. JECFA: Diclazuril. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1995, nos 859 on INCHEM
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v36je07.htm>
4. EMEA: DICLAZURIL. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1996
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_Report/2009/11/WC500013726.pdf
5. 医学大辞典, 南山堂, 2004 年
6. 日本イーライリリー株式会社. ジクラズリル残留基準値 (インポートトレランス) 設定のための資料 (未公表)
7. FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 141-268, "PROTAZIL Antiprotozoal Pellets, 1.56% diclazuril Oral Pellets Horses", Sponsored by: Schering-Plough Animal Health Corp., 2007
<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADrugSummaries/ucm062320.pdf>
8. JECFA: Diclazuril. Residues of some veterinary drugs in foods and animals, 41/8, 1995
<http://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-8-diclazuril.pdf>
9. JECFA: Diclazuril. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 41, 1998, nos 921 on INCHEM
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v041je08.htm>
10. FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 140-951, "CLINACOX™ (diclazuril)", Sponsored by: Schering-Plough Animal Health Corp., 1999
<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADrugSummaries/ucm115944.pdf>
11. EMA: Diclazuril. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, European public MRL assessment report (EPMAR), 2013
12. EMEA: DICLAZURIL (Extension to all ruminants and porcine species). Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 2004
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_Report/2009/11/WC500013730.pdf
13. European Commission: Report of the Scientific Committee for Animal Nutrition (SCAN) of the Extension of Use of Diclazuril (E-771) to the Feedingstuff for Rabbits (adopted on 28 April 2000)

