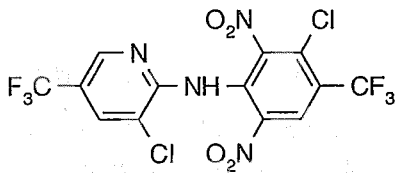


フルアジナム

1. 品目名：フルアジナム (fluazinum)

2. 用途：殺菌剤

3. 構造式及び物性



分子式 : $C_{13}H_4Cl_2F_6N_4O_4$

分子量 : 465.1

水溶解度 : 1.7mg/L(pH6.8, 25°C)

分配係数 : $\log P_{ow}=3.56$ (25°C)

蒸気圧 : $1.4 \times 10^{-3} Pa$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SDラットを用いた経口 (0.5mg/kg) 投与による試験において、血中濃度の T_{max} は2~6時間、 C_{max} は0.031~0.060 $\mu g eq./g$ 、 $T_{1/2}$ は13~15時間程度と考えられる。投与6時間後の組織内濃度は、肝、腎、ハーター腺で高く、それぞれ0.093~0.441、0.064~0.139、0.041~0.086 $\mu g eq./g$ である。投与168時間後の組織内濃度は、肝、腎、甲状腺(雌のみ)で高く、それぞれ0.0130~0.0134、0.0079~0.0108、0.00209 $\mu g eq./g$ であり、その他の組織では、同程度又はそれ以下である。投与168時間以内に糞中に85~95%、尿中に1.5~6.7%排泄される。本薬の主要代謝物は未変化体であるが、その他にニトロ基の還元により生成したアミン並びにシステイン-硫酸抱合体又はメルカプツール酸抱合体が認められる。

本薬の主要な代謝経路は、フェニル基の2-及び6-ニトロ基の還元及びグルタチオン抱合による脱クロル化より生成した代謝物の硫酸抱合体化又はメルカプツール酸への変換である。

(2) 植物

いんげんを用いた代謝試験において、葉面又は莢処理35~42日後の子実部の残留放射能は0.06~0.2ppmである。

ぶどうを用いた代謝試験において、散布処理21日後の果実中の残留放射能は1.24~1.56ppmである。

植物体における主要代謝物は未変化体の他、フェニル基2-位のニトロ基の還

元によるアミン体である。

(3) その他

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD₅₀は、マウス及びラットで5,000mg/kg超と考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

ICR マウスを用いた混餌 (1, 10, 100, 1000ppm) 投与による 104 週間の発がん性試験において、1,000ppm 投与群の雄で肝比重量の増加、肝の好塩基性又は好酸性細胞巢、肝細胞腫瘍、雌で肉芽腫性肝炎、褐色色素沈着大食細胞集簇、100ppm 以上投与群の雄で肉芽腫性肝炎、褐色色素沈着大食細胞集簇、雌で肝比重量の増加が認められる。本試験における無毒性量は 10ppm (1.12mg/kg/day) と考えられる。

本試験で認められる肝細胞腫瘍の発生は、マウスを用いた薬物代謝酵素誘導試験でフェノバルビタール様の酵素誘導パターンが認められていること、さらに活性酸素の産生亢進が認められなかったこと、肝組織の PCNA 免疫染色の結果及び遺伝毒性試験成績等から、非遺伝毒性メカニズムによるものと考えられる。

SD ラットを用いた混餌 (1, 10, 100, 1000ppm) 投与による 104 週間の反復投与/発がん性併合試験において、1,000ppm 投与群の雌雄で肺胞の気管支上皮化生、肝の好酸性細胞巢の増加、小葉中心性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞脂肪化、小葉中心性類洞拡張、雄で胆管増生、雌で膵の腺上皮細胞空胞化、100ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量の低下、体重増加抑制、血中 T.Chol. の増加、小葉中心性肝細胞粗鬆化/空胞化、雌で肝重量の増加、膵の外分泌細胞の脱顆粒の頻度の増加が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は 10ppm (0.38mg/kg/day) と考えられる。

SD ラットを用いた混餌 (10, 25, 50, 100ppm) 投与による 104 週間の反復投与試験において、100ppm 投与群の雄で精巣比重量の増加、死亡・切迫屠殺動物での精巣の小型、軟化の頻度の増加、雌で Hb の減少、肝比重量の増加が認められる。本試験における無毒性量は 50ppm (1.9mg/kg/day) と考えられる。

以上2試験の結果からラットに対する無毒性量は 1.9mg/kg/day と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口 (1, 10, 50mg/kg) 投与による 52 週間の反復投与試験において、50mg/kg 投与群の雌雄で体重増加率の低下、流涎、血球体積、Hb 及び赤血球数の低下、肝重量の増加、雄で鼻乾、白血球数及び好中球の増加、10mg/kg 以上投与群の雄で胃粘膜のリンパ球細胞増生の強度増大、雌で鼻乾、白血球数及び好中球の増加、骨髓球/赤芽球比の上昇が認められる。本試験の無毒性量は 1mg/kg/day と考えられる。

(3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (20, 100, 500ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、親動物では 500ppm 投与群の F₀ の雌及び F₁ の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の低下、F₀ 及び F₁ の雌雄で肝比重量の増加、100ppm 以上投与群の F₀ 及び F₁ の雄で肝細胞グリコーゲン淡明化の頻度低下、小葉中心性肝細胞肥大が認められる。また、500ppm 投与群では母体での着床数の低下が認められる。児動物では、500ppm 投与群の F₂ で総産児数の低下、F₁ 及び F₂ で体重低下が認められる。本試験における無毒性量は 20ppm (1.47mg/kg/day) と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口 (10, 50, 250mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 250mg/kg 投与群で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められる。胎児動物では、250mg/kg 投与群で低体重が認められる。本試験における無毒性量は母動物、胎児動物ともに 50mg/kg/day と考えられる。母動物に中毒症状が認められる高用量において催奇形性が認められる。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (0.3, 1.0, 3.0mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物、胎児動物ともに本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は母動物、胎児動物ともに 3.0mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (2, 4, 7, 12mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 12mg/kg 投与群で全児死亡及び流産の発生頻度の上昇、体重増加抑制が、7mg/kg 以上投与群で摂餌量の減少、4mg/kg 以上投与群で肝細胞肥大、肺の胸腔内液体貯留が認められる。胎児動物では 12mg/kg 投与群で着床後胚死亡率の上昇が認められる。本試験の無毒性量は母動物で 2mg/kg/day、胎児動物で 7mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

以上 2 試験の結果からウサギを用いた催奇形性試験の無毒性量は母動物で

は 2mg/kg/day、胎児動物では 3mg/kg/day と考えられる。

(5) 遺伝毒性試験

Rec-assay、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験、チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験、ヒト線維芽細胞を用いた不定期DNA合成試験、雌ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験、チャイニーズハムスター骨髄における核異常試験、マウスを用いた小核試験が行われている。結果は全て陰性であり、本薬は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(6) その他

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	1mg/kg/day
動物種	イヌ
投与量/投与経路	1mg/kg/混餌
試験期間	52週間
試験の種類	反復投与試験
安全係数	100
ADI	0.01mg/kg/day

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。各農産物について基準値案の上限まで本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大摂取量)のADIに対する比率は55.4%以下である。

(別添1)

資料番号	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または 最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
T-1.1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 5000 ♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000	LSR (1988)
T-1.2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 5000 ♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000	LSR (1988)
T-1.3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	LSR (1984)
T-2.1	亜急性毒性 13週	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	0, 2, 10, 50, 500 ppm ----- ♂ 0.15, 0.77, 3.8, 38 ♀ 0.17, 0.86, 4.3, 44 mg/kg/day	♂ 10 ppm ♀ 10 ppm ----- ♂ 0.77 ♀ 0.86 mg/kg/day	LSR (1985)
T-2.2	亜急性毒性 (投与 13週 回復 4週)	ラット	♂ 20 ♀ 20	飼料 混入	0, 500 ppm ----- ♂ 37.63 ♀ 44.70 mg/kg/day	♂♀共投与 13週後の 変化が回復 4週後にな くなった。	LSR (1985)
T-2.3	亜急性毒性 13週	イヌ	♂ 4 ♀ 4	カプセル	0, 1, 10, 100 mg/kg/day	♂ 10 ♀ 10 mg/kg/day	LSR (1985)
T-2.4 (GLP)	亜急性毒性 (投与 11週 回復 5週)	イヌ	♂ 6	カプセル	0, 200 mg/kg/day (3-5週以降 150)。 目的は T2.3 での検眼所 見の確認。	光顕, 電顕で変化な し。ERG の変化は大部 分回復	ICI-Ph (1986)
T-3.1 (GLP)	慢性毒性/ 発癌性 24ヶ月	ラット	♂ 60 ♀ 60	飼料 混入	0, 1, 10, 100, 1000 ppm ----- ♂ 0.04, 0.38, 3.82, 40 ♀ 0.05, 0.47, 4.87, 53 mg/kg/day	♂ 10 ppm ♀ 10 ppm ----- ♂ 0.38 mg/kg/day ♀ 0.47 mg/kg/day	HRC (1988)
T-3.1A (GLP)	慢性毒性 24ヶ月	ラット	♂ 25 ♀ 25	飼料 混入	0, 10, 25, 50, 100 ppm ----- ♂ 1.0, 1.9, 3.9 ♀ 1.2, 2.4, 4.9 mg/kg/day	♂ 50 ppm ♀ 50 ppm ----- ♂ 1.9 mg/kg/day ♀ 2.4 mg/kg/day	HRC (1993)
T-3.2 (GLP)	慢性毒性 52週間	イヌ	♂ 6 ♀ 6	カプセル	♂ 0, 1, 10, 50 ♀ 0, 1, 10, 50 mg/kg/day	♂ 1 mg/kg/day ♀ 1 mg/kg/day	LSR (1987)
T-3.3 (GLP)	発癌性 24ヶ月	マウス	♂ 52 ♀ 52	飼料 混入	0, 1, 10, 100, 1000 ppm ----- ♂ 0.12, 1.12, 10.7, 107 ♀ 0.11, 1.16, 11.7, 117 mg/kg/day	♂ 10 ppm ♀ 10 ppm ----- ♂ 1.12 mg/kg/day ♀ 1.16 mg/kg/day	HRC (1988)