

表 10 処理 90 日後の土壌における放射能分布及び推定半減期

試験条件	好氣的土壌	好氣/嫌氣的土壌
親化合物 (%TAR)	77.0	84.8
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub> (%TAR)	8.4	2.9
未同定抽出物 (%TAR)	2.3	2.9
非抽出物 (%TAR)	13.4	11.8
推定半減期 (日)	313	—

— : 算出できなかった

#### (4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌[軽埴土(福島)、砂壤土(宮崎)、砂質埴壤土(愛知)、シルト質埴壤土(熊本)]を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 21.9~475 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 1,470~3,680 であった。(参照 2)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを、pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (オルトデヒドロリン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、約 1 mg/L となるように添加し、25°C で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液中で、フルジオキシニルは 30 日間安定であった。(参照 2、15)

#### (2) 水中光分解試験

##### ① 蒸留水及び自然水中光分解試験

滅菌蒸留水及び自然水 (pH 7.1、河川水、埼玉) に、フルジオキシニルを 1 mg/L となるように添加した後、25°C で 168 時間キセノンランプ (紫外部: 光強度 50 W/m<sup>2</sup>、波長 300~400 nm、紫外・可視全体: 光強度 950 W/m<sup>2</sup>、波長 300~800 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水及び自然水中で、照射 168 時間後のフルジオキシニルの濃度は、それぞれ 0.16 及び 0.039 mg/L、推定半減期は、それぞれ 69 及び 39 日と算出された。(参照 2、15)

##### ② 滅菌緩衝液中光分解試験 ([phe-<sup>14</sup>C]フルジオキシニル)

高純度水を用いた pH 7 の滅菌緩衝液に、[phe-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを 0.5 mg/L となるように添加した後、24.4~25.5°C で 30 日間キセノンランプ (光強度: 18.9 W/m<sup>2</sup>、波長: 290~400 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

親化合物は経時的に減少し、照射 30 日後には認められなかった。主要

分解物として R、S 及び T がそれぞれ最大 10.4% TAR (照射 6 日後)、5.3% TAR (照射 6 日後) 及び 5.3% TAR (照射 13 日後) 検出された。 $^{14}\text{CO}_2$  は経時的に増加し、照射 30 日後には約 20% TAR に達し、分解物は最終的には無機化されることが示された。推定半減期は 3.51 日 (東京、春季自然太陽光換算：約 8.54 日) と算出された。(参照 2、15)

### ③ 滅菌緩衝液中光分解試験 ([pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルジオキシソニル)

蒸留水を用いた pH 7 の滅菌緩衝液に、[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルジオキシソニルを 1 mg/L となるように添加した後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で 7 日間キセノンランプ (光強度：140 W/m<sup>2</sup>、波長：300~400 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

親化合物は経時的に減少 (照射 7 日後で 12.5% TAR) し、分解物が漸増した。主要分解物として R、S 及び T が、照射 7 日後にそれぞれ 15.1、7.3 及び 12.4% TAR 検出された。 $^{14}\text{CO}_2$  は照射 7 日後で約 5% TAR 検出された。推定半減期は 1.99 日 (東京、春季自然太陽光換算：約 35.9 日) と算出された。(参照 2、15)

### ④ 滅菌自然水中光分解試験

pH 8.03 の滅菌自然水 (池水、スイス) に、[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルジオキシソニルを 0.89 mg/L となるように添加した後、 $24.4^\circ\text{C}$  で 22 日間キセノンランプ (光強度：29.1 W/m<sup>2</sup>、波長：300~400 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

親化合物は照射 7 日後で 0.7% TAR にまで減少した。主要分解物として R、K 及び I がそれぞれ最大 32.6% TAR (照射 1 日後)、8.3% TAR (照射 2 日後) 及び 4.6% TAR (照射 18 日) 検出された。照射 22 日後には、分解物 R は 9.1% TAR に減少し、 $^{14}\text{CO}_2$  が約 28% TAR 検出された。推定半減期は 0.705 日 (東京、春季自然太陽光換算：約 2.63 日) と算出された。自然水中の推定分解経路は、ピロール環のエポキシ化及び加水分解による R の生成であり、その後 I から K へと分解すると考えられた。(参照 2、15)

## 5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土 (新潟)、火山灰土・埴壤土 (栃木①、鳥取②)、洪積土・埴壤土 (和歌山) 沖積土・埴壤土 (新潟) を用いて、フルジオキシソニル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。結果は表 11 に示されている。(参照 2)

表 11 土壌残留試験成績

試験		濃度 <sup>1)</sup>	土壌	推定半減期 (日)
				フルジオキシニル
容器内試験	湛水状態	0.1 mg/kg	沖積土・埴壤土	181
			火山灰土・埴壤土①	46
	畑水分状態	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壤土②	87.5
			洪積土・埴壤土	84.3
圃場試験	水田状態	100 g ai/ha	沖積土・埴壤土	2.0
			火山灰土・埴壤土①	11.2
	畑地状態	60 g ai/ha ×5	火山灰土・埴壤土②	36.7
			洪積土・埴壤土	59.6

1) : 容器内試験では純品、圃場試験の水田状態では 50%水和剤、畑地状態では 20%フロアブル剤使用

### 6. 作物残留試験

水稻、いんげん、キャベツ等を用いて、フルジオキシニル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 及び 4 に示されている。フルジオキシニルの最大残留値は、農薬としては散布 3 日後に収穫したにら（茎葉）で認められた 4.92 mg/kg であった。添加物としては処理当日にキウイフルーツで認められた 13.9 mg/kg であった。（参照 2、15）

### 7. 一般薬理試験

フルジオキシニルのラット、マウス等を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 2、15）

表 12 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	ICR マウス	雄 12	0, 300, 1,000, 3,000 (経口) <sup>1)</sup>	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で、グルーミング回数減少、触反応低下、とんぼかえり試験の着地失敗、握力低下、散瞳。 3,000 mg/kg 体重で、さらに視認性低下、受動性低下、反応性低下、やや弛緩状態の体姿勢または正向反射消失、歩行異常、四肢筋の緊張低下、呼吸数増加、

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
						疼痛反応低下、 振戦
運動強調性 筋弛緩作用 (Rota-rod 法)	ICR マウス	雄 11	0.300、1,000、 3,000 (経口) <sup>1)</sup>	1,000	3,000	落下動物数増加
運動強調性 筋弛緩作用 (斜板法)	ICR マウス	雄 11	0.300、1,000、 3,000、10,000 (経口) <sup>1)</sup>	3,000	10,000	落下動物数増加
睡眠延長 作用	ICR マウス	雄 12	0.30、100、 300 (経口) <sup>1)</sup>	100	300	睡眠時間延長
体温	Wistar ラット	雄 8	0.300、1,000、 3,000 (経口) <sup>1)</sup>	1,000	3,000	0.6~1.4℃の体 温下降
呼吸・ 循環器系	ビーグル 犬	雄 3	0.5,000 (腹腔内) <sup>2)</sup>	1,000 <sup>3)</sup>	5,000	高用量で呼吸振 幅減少傾向、 AChによる降圧 反応を抑制
自律神 経系	Hartley モルモッ ト	雄 4	$1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$ 、 $1 \times 10^{-3}$ (g/mL) ( <i>in vitro</i> )	$1 \times 10^{-5}$ (g/mL)	$1 \times 10^{-4}$ (g/mL)	$1 \times 10^{-4}$ g/mL 以 上で His による 収縮を抑制
消化器系	腸管輸送能 ICR マウス	雄 11~12	0.300、1,000、 3,000、10,000 (経口) <sup>1)</sup>	3,000	10,000	40%の抑制
血液	血液凝固能 Wistar ラット	雄 7~8	0.300、1,000、 3,000、10,000 (経口) <sup>1)</sup>	3,000	10,000	APTT 短縮

1) : 溶媒として 0.5%CMC 水溶液を使用      2) : 溶媒として 0.5%CMC 生理食塩液を使用  
3) : 予備試験の結果より引用

## 8. 急性毒性試験

フルジオキソニル (原体)、フルジオキソニルの代謝物 (I、K、P 及び S)、  
分解物 (R) 及び原体混在物 (U、V 及び W) のラットまたはマウスを用い  
た急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 及び 14 に示されている。(参照 2、15)

表 13 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便
経皮	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、体重増加抑制
吸入	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、体重増加抑制
		>2.64	>2.64	

表 14 急性毒性試験概要（代謝物、分解物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
I	経口	Tif:RAI ラット 雌 5 匹	/		立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、自発運動低下、 運動失調、振戦、開口障害
K	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、下痢
P	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、自発運動低下、 呼吸雑音、チアノーゼ、 腹部膨満
S	経口	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位、呼吸困難、 自発運動低下、
R	経口	Hanlbm:WIST ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	円背位、自発運動低下、 筋緊張低下、立毛体温低下、 眼瞼下垂、
U	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難
V	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、自発運動低下
W	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、自発運動低下

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、適用 1 時間後でウサギの結膜に軽度の発赤及び浮腫が認められたが、48 時間後には消失し、眼に対して刺激性はないものと考えられた。皮膚においてもパッチ除去 1 時間後で軽度の紅斑及び浮腫が認められたが、浮腫は 24 時間後に、紅斑は 72 時間後に消失し、皮膚に対する刺激性はないものと考えられた。(参照 2、15)

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法で感作性は陰性であった。(参照 2、15)

## 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、10、100、1,000、7,000 及び 20,000 ppm) 投与による 90 日間亜急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 15 に示されている。

7,000 ppm 以上投与群の雌雄で、変色尿 (琥珀色、褐色、青色または緑色) ならびに尾、骨盤周囲、胃粘膜、腎臓等に青色色素沈着が観察された。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験 [1. (2)] から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、病理組織学的検査では、対応する組織に色素沈着を裏付ける所見は認められなかったことから、本試験で認められた青色色素沈着は毒性学的に意義のないものと考えられた。1,000 及び 7,000 ppm 投与群の雄で観察された小葉中心性肝細胞肥大は、その発現頻度に有意差はみられなかったことから毒性影響とは考えられなかった。また、1,000 ppm 投与群の雌で観察された食餌効率の低下は、投与初期に一過性に観察されたことから毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雄で慢性腎症等が、雌で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 64 mg/kg 体重/日、雌: 70 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~7、9、15)

表 15 90日間亜急性毒性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・BUN、GGT 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、MCV、MCH 減少</li> <li>・BUN、T.Bil、GGT、ALP 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・肝対脳重量比<sup>1</sup>増加</li> <li>・慢性腎症、腎慢性活動性炎症</li> </ul>
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Bil、T.Chol 増加</li> <li>・尿中ビリルビン陽性</li> <li>・肝比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・慢性腎症、腎慢性活動性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・Hb 減少</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・5'ヌクレオチダーゼ減少</li> <li>・蓄積尿量減少</li> <li>・尿中ビリルビン陽性</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
1,000 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、10、100、1,000、3,000 及び 7,000 ppm）投与による 90 日間亜急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 16 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄で変色尿（緑色、青色及び褐色）ならびに骨盤周囲の青色色素沈着が、7,000 ppm 投与群の雌雄で胃粘膜及び腎臓に青色色素沈着が認められた。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験 [1. (2)] から、この色素はフルジオキシニルの二量体であることが確認されており、病理組織学的検査では、対応する組織に色素沈着を裏付ける所見は認められなかったことから、本試験で認められた青色色素沈着は毒性学的に意義のないものと考えられた。3,000 ppm 投与群の雌に観察された肝比重量増加は、関連する血液生化学的変化を伴わないことから毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で尿細管腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：445 mg/kg 体重/日、雌：559 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～7、9、15）

1 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ）。

2 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・5'ヌクレオチダーゼ上昇</li> <li>・肝比重量、対脳重量比増加</li> <li>・尿細管腎症</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・5'ヌクレオチダーゼ上昇</li> <li>・肝絶対及び比重量、対脳重量比増加</li> <li>・胸腺絶対重量及び対脳重量比減少</li> <li>・尿細管腎症</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4～6 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 15,000/10,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。15,000 ppm 投与群では、顕著な体重及び摂餌量の減少がみられたため、投与 18 日に投与量を 10,000 ppm に下げ、試験終了時まで投与した。対照群及び 15,000/10,000 ppm 投与群の雌雄各 2 匹は、投与期間終了後 4 週間の回復試験に供した。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

2,000 及び 15,000/10,000 ppm 投与群の雌雄に、糞の青色化及び腸粘膜に緑色内容物が観察された。しかし、関連した病理組織学的所見は認められず、回復試験では全く認められないことから、これは腸内に残存しているフルジオキソニル及びその代謝物によるものと考えられた。15,000/10,000 ppm 投与群で認められた毒性所見には、いずれも回復傾向がみられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で下痢が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (6.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 2、4～9、15)

表 17 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000/10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・胆管増生程度増強</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	・下痢	・下痢
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし



## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000 及び 8,000 ppm) 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 18 に示されている。

1,000 及び 8,000 ppm 投与群の雌雄全例に、糞の青色化が観察されたが、これは検体及びその代謝物が腸内に存在していることと関連しており、毒性学的意義のないものと考えられた。

1,000 ppm 投与群の雌において体重増加抑制傾向がみられたが、これは 1 個体の体重減少によるものであった。8,000 ppm 投与群の雌では、4 匹中 3 例で体重増加抑制が認められたが、1 例では体重は増加していた。また、いずれの個体においても持続的な体重減少は認められなかった。したがって、1,000 ppm 投与群の雌にみられた体重減少は投与による毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm (雄: 33.1 mg/kg 体重/日、雌: 35.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、9、15)

表 18 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
8,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 ・ 肝肥大
1,000 ppm 以下	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 (一群雌雄各 60~70 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、30、100、1,000 及び 3,000 ppm) 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄に暗色糞便、青色尿及び体表の青色着色が、3,000 ppm 投与群の雌に尾及び骨盤部の青色着色が観察されたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験 [1. (2)] から、この色素はフルジオキシニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 37 mg/kg 体重/日、雌: 44 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 2~7、15)

表 19 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ウロビリノーゲン増加</li> <li>・腎のう胞</li> <li>・慢性腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、Ht、MCH 減少</li> <li>・ウロビリノーゲン増加</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18カ月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（0、10、100、1,000 及び 3,000 ppm）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

1,000 ppm 以上投与群の雄に青色尿及び体表の青色着色が、3,000 ppm 投与群の雌に暗色便及び骨盤部の青色着色が観察されたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験結果[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

3,000 ppm 投与群では、耳介の紅斑及び保定時の痙攣がやや高い発生率で観察されたが、対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。3,000 ppm 投与群の雌では、肝絶対及び比重量の有意な増加が認められたが、病理組織学的に関連した変化はみられず、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。また、3,000 ppm 投与群の雌では、リンパ腫のわずかな発生増加（30%）がみられた。このリンパ腫を組織形態学的に分類して統計学的解析を行ったが、用量相関性はみられなかった。より高用量で実施された発がん性試験[11. (4)]では癌の発生増加はみられず、両試験における発生数を合わせて統計学的解析を行っても用量相関性は認められなかった。また、この発生頻度は背景データの範囲内（13～32%）にあった。したがって、このリンパ腫は投与に起因するものではないと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で脾臓腫大、雌で胸腺、肝臓及びリンパ節腫大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：112 mg/kg 体重/日、雌：133 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、3、15）

(4) 18カ月間発がん性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（0、3、30、5,000 及び 7,000 ppm）投与による 18 カ月間発がん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 20 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌雄に青色尿、青色便及び被毛の青色着色が認

められたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

本試験におけるリンパ腫の発生数は、0、3、5,000 及び 7,000 ppm 投与群の雄でそれぞれ 3、1、2、4 及び 0 例、雌でそれぞれ 11、7、12、11 及び 8 例であり、対照群と投与群の間で経時的相関性や用量相関性のある差異はみられなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で死亡率の上昇等が認められ、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、最大耐量は雌雄とも 5,000 ppm であった。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、15)

表 20 18 カ月間発がん性毒性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率上昇</li> <li>・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛</li> <li>・Hb、Ht 減少</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・胆管増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率上昇</li> <li>・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛</li> <li>・Hb、Ht、RBC、MCH 減少</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・腎慢性炎症</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・尿細管腎症</li> <li>・腎石灰化、腎慢性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・リンパ球比増加</li> <li>・分葉好中球比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・尿細管腎症</li> <li>・腎石灰化</li> </ul>
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

マウスを用いた発がん性試験①及び②[11. (3)及び(4)]は、同年に同系統マウスを用いて実施された試験であることから、これらを総合して評価するのが適当と考えられた。したがって、マウスの発がん性試験における無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm (雄: 112 mg/kg 体重/日、雌: 133 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット(一群雌雄各 30 匹)を用いた混餌(0、30、300 及び 3,000 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

3,000 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代の親動物で、雄に陰茎鞘及び陰のうの変色、雌に下腹部及び膺の変色が認められた。これはフルジオキソニルの代謝物の青色物質によるものであった。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的に意義のないものと考えられた。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の P 雌及び F<sub>1</sub> 雄に体重増加抑制及び摂餌量減少が、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児動物に低体重が認められたので、無毒性量は雌雄の親動物及び児動物で 300 ppm (P 雄: 18.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 21.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 22.0 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 2~9、15)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 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/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児には毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、8、15)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に青色尿が観察されたが、肉眼的病理検査では異常は認められなかった。青色尿はラット及びマウスを用いた他の試験でも認められ、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的に意義のないものと考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認めら、胎児には毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 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、4~8、15)

### 1.3. 遺伝毒性試験

フルジオキシニル（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた点突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣及び肺由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット（肝細胞）を用いた *in vitro/in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験、チャイニーズハムスター及びラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、ラット及びマウスを用いた小核試験、マウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。

*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた点突然変異試験及び UDS 試験の結果は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣及び肺由来培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験の高濃度では、代謝活性化系非存在下または非存在下で数的異常または構造異常が認められた。しかし、*in vivo* の染色体異常試験及び小核試験では陰性であった。また、その他の試験においてもすべて陰性であった。これらのことから、フルジオキシニル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、15）

表 21 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>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性	
	点突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.5~20 µg/mL(-S9) 1.5~60 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 (CHO-CCL61)	10.9~43.8 µg/mL (-S9、3 時間処理)	構造異常：陽性
			2.73~10.9 µg/mL (-S9、24 時間処理)	数的異常：陽性
			5.47~350 µg/mL (+S9、3 時間処理)	構造異常：陽性 数的異常：陽性
	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/IU)	7.5~30 µg/mL (-S9、24 時間処理)	陰性
			3.8~15 µg/mL (-S9、48 時間処理)	構造異常：擬陽性 数的異常：陽性
			10~40 µg/mL (-S9、6 時間処理)	数的異常：陽性
			20~80 µg/mL (+S9、6 時間処理)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	4.1~5,000 µg/mL	陰性

in vivo	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tif:RAIf ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tiflbm:RAI ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	50、250、1,250 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tif:MAGF マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	Tif:MAGF マウス (一群雄 30 匹、雌 60 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	UDS 試験	Tif:RAIf ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	2,500、5,000 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

フルジオキシニルの代謝物 (I、K、P 及び S)、分解物 (R) 及び原体混在物 (U、V 及び W) について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 22 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 22 遺伝毒性試験概要 (代謝物、分解物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 <sup>h</sup> レット (+/-S9)	陰性
代謝物 K				陰性
代謝物 P				陰性
代謝物 S				陰性
分解物 R				陰性
原体混在物 U				陰性
原体混在物 V			陰性	
原体混在物 W			156~2,500 µg/7 <sup>h</sup> レット (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. 一日摂取量の推計等

農薬又は添加物として使用され、各農作物について基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、平成 10~12 年の国民栄養調査結果に基づき試算される一日あたりの最大摂取量 (理論的 maximum 一日摂取量) は