

フルジオキシニルの畜産物における最高値は、ニワトリに 3 mg/羽/日で 28 日間強制経口投与した 28 日後の肝臓における 0.284 mg/kg であった。

(参照 23、27)

表 12 ニワトリを用いた残留試験

動物種 動物数/群	投与量(mg/羽/日) 投与方法	試料	試料 採取日	残留値 (mg/kg)	
				平均値	最高値
ニワトリ (品種:ロードアイランドレッド) 雌 10	0.3 28 日間混餌投与	筋肉	最終投与 28 日後	—	—
		皮膚及び脂肪		—	—
		腹部脂肪		—	—
		肝臓		0.0462	0.0760
		卵	投与 0~28 日	<0.01	<0.01
	0.9 28 日間混餌投与	筋肉	最終投与 28 日後	—	—
		皮膚及び脂肪		0.0119	0.0139
		腹部脂肪		<0.01	<0.01
		肝臓	0.119	0.209	
	卵	投与 0~28 日	<0.01~	<0.01~	
			0.0113	0.0133	
	3 28 日間混餌投与	筋肉	最終投与 28 日後	<0.01	<0.01
		皮膚及び脂肪		0.0347	0.0386
		腹部脂肪		0.0197	0.0242
		肝臓		0.283	0.284
卵		投与 0~28 日	<0.01~	<0.01~	
			0.0397	0.0516	

— : 分析せず

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 13 に示されている。(参照 2、12)

表 13 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 12	0, 300, 1,000, 3,000 (経口) ¹⁾	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、 やや弛緩状態の体 姿勢又は正向反射 消失、歩行異常、 四肢筋の緊張低下、 呼吸数増加、疼痛 反応低下、振戦
	運動強調性 筋弛緩作用 (Rotarod 法)	ICR マウス	雄 11	0, 300, 1,000, 3,000 (経口) ¹⁾	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) ¹⁾	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) ¹⁾	100	300	睡眠時間延長
	体温	Wistar ラット	雄 8	0, 300, 1,000, 3,000 (経口) ¹⁾	1,000	3,000	0.6~1.4℃の体温 下降
呼吸・ 循環器系	呼吸数、 心電図、 心拍数、 血圧、 血流量、 ACh 及び NA による 血圧反応	ビーグル犬	雄 3	0, 5,000 (腹腔内) ²⁾	1,000 ³⁾	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	摘出回腸 (マグヌス法)	Hartley モルモット	雄 4	1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} , 1×10^{-3} (g/mL) (in vitro)	1×10^{-5} (g/mL)	1×10^{-4} (g/mL)	1×10^{-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) ¹⁾	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) ¹⁾	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⁾ : 予備試験の結果から引用

8. 急性毒性試験

フルジオキシソニル（原体）、フルジオキシソニルの代謝物（I、K、P及びS）、分解物（R）及び原体混在物（AA、BB及びCC）のラット又はマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 14 及び 15 に示されている。（参照 2、12）

表 14 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 5 匹	>5,000	>5,000	軟便 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便 死亡例なし
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 死亡例なし
吸入	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、体重増加抑制 死亡例なし
		>2.64	>2.64	

表 15 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 ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
I	経口	Tif:RAI ラット 雌 5 匹	/	1,140	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 2,000 mg/kg 体重で死亡例
K	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹		>2,000	>2,000
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 死亡例なし
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 死亡例なし
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、 死亡例なし
AA	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 死亡例なし
BB	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 死亡例なし
CC	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 死亡例なし

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、12)

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、12)

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 16 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、青色又は緑色)、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、3、5~8、10、12)

表 16 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ BUN 及び GGT 増加 ・ Glu 減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ BUN、T.Bil、GGT 及び ALP 増加 ・ Glu 減少 ・ 肝対脳重量比²増加 ・ 慢性腎症、腎慢性活動性炎症
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Bil 及び T.Chol 増加 ・ 尿中 Bil 陽性 ・ 肝比重量³増加 ・ 慢性腎症、腎慢性活動性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 5'ヌクレオチダーゼ減少 ・ 蓄積尿量減少 ・ 尿中 Bil 陽性 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
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 17 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）及び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。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、3、5～8、10、12）

² 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ）。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 17 90 日間亜急性毒性毒性試験（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"> ・5'ヌクレオチダーゼ上昇 ・肝比重量、対脳重量比増加 ・尿細管腎症 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・5'ヌクレオチダーゼ上昇 ・肝絶対及び比重量、対脳重量比増加 ・胸腺絶対重量及び対脳重量比減少 ・尿細管腎症 ・小葉中心性肝細胞肥大
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 週間の回復試験に用いられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

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、5～10、12）

表 18 90 日間亜急性毒性毒性試験（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"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・胆管増生程度増強 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	・下痢	・下痢
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 91 日間亜急性毒性試験（代謝物 K：ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 K：0、100、1,000 及び 7,000 ppm）投与による 91 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：57.5 mg/kg 体重/日、雌：66.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 23、29）

(5) 90日間亜急性毒性試験（分解物R：ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（分解物 R：0、10、100、800、2,500 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 19 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、雌で嗅上皮細胞萎縮が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：58.0 mg/kg 体重/日、雌：66.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 23、33）

表 19 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
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TG 減少、無機リン増加 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{§1} ・肝比重量及び脳重量比増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 ・嗅上皮細胞萎縮^{§2} 	<ul style="list-style-type: none"> ・嗅上皮細胞萎縮^{§2}
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^{§1}：有意差は認められなかったが投与の影響と判断した。

^{§2}：2,500ppm 投与群で有意差は認められなかったが投与の影響と判断した。

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 20 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、10、12）

表 20 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 21 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、3、5~8、12)

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

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

(3) 18 か月間発がん性試験 (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 か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。

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、リンパ腫の僅かな発生増加 (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、12)

(4) 18 か月間発がん性試験 (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 か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 22 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、30、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、12)

表 22 18 か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"> ・死亡率上昇 ・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛 ・Hb 及び Ht 減少 ・網状赤血球数増加 ・腎絶対及び比重量減少 ・胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率上昇 ・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛 ・Hb、Ht、RBC 及び MCH 減少 ・網状赤血球数増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・腎の慢性炎症
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・尿細管腎症 ・腎石灰化、腎の慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・リンパ球比増加 ・分葉好中球比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・尿細管腎症 ・腎石灰化
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切と考えられた。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。

12. 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 F₁ 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 F₁ 雄に体重増加抑制及び摂餌量減少が、F₁ 及び F₂ 児動物に体重増加抑制が認められたので、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、F₁ 雄：21.1 mg/kg 体重/日、F₁ 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、3、5～10、12)

(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、9、12)

(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シ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れ、胎児には毒性所見は認められなかったため、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、5～9、12）

13. 遺伝毒性試験

(1) 原体

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 23 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又は非存在下で数的異常又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全て陰性であった。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、12）

表 23 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	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/プレート (+/-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 (骨髓細胞) (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 (骨髓細胞) (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	Tif:bm: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 (骨髓細胞) (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

(2) フルジオキシニル (試薬) を用いた復帰突然変異試験及び SOS Chromotest
フルジオキシニル (試薬 (Sigma-Aldrich Chemicals、純度 99.9%)) を用い

た復帰突然変異試験及び SOS Chromotest が実施された。

結果は 24 に示されている。(参照 38)

表 24 遺伝毒性試験概要 (試薬)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 及び TA1535 株)	TA98 及び TA100 : 0.25~2.00 µg/mL TA1535 : 0.04~0.50 µg/mL	TA98 (0.50~2.00 µg/mL) : 陽性 TA100 : 陰性 TA1535 (0.10~0.50 µg/mL) : 陽性
SOS Chromotest		1.0×10^{-3} ~ 1.0×10^{-1} µg/mL	4.0×10^{-3} ~ 1.0×10^{-1} µg/mL : 陽性

(3) フルジオキソニル (原体及び試薬) を用いた追加の復帰突然変異試験

フルジオキソニル (原体、試薬 (Sigma-Aldrich、純度 99.9%)) を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 25 に示されている。(参照 39~43)

表 25 遺伝毒性試験概要 (原体及び試薬)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験 (原体)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 及び TA1535 株)	313~5,000 µg/l ^o 経口 (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験 (試薬)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 及び TA1535 株)	313~5,000 µg/l ^o 経口 (+/-S9)	陰性

フルジオキソニル (試薬) を用いた復帰突然変異試験及び SOS Chromotest [13. (2)] で陽性との文献報告があったが、評価要請者により実施された追加の復帰突然変異試験 [13. (3)] では、試薬、原体とも陰性であった。また、[13. (1)] の *in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験及び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並びに小核試験を含む *in vivo* のすべての試験結果は陰性であったことから、フルジオキソ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、12、23、38、39~43)

(4) 代謝物、分解物及び原体混在物

フルジオキソニルの代謝物 (I、P 及び S) 及び原体混在物 (AA、BB 及び CC) について細菌を用いた復帰突然変異試験が、代謝物 K については細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウスを用いた小核試験が、分解物 R については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 *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットを用いた小核試験がそれぞれ

れ実施された。

結果は表 26 に示されている。

代謝物 I、P 及び S 並びに原体混在物 AA、BB 及び CC については、全て陰性であった。

代謝物 K について、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験の代謝活性化系非存在下で陽性が認められたが、小核試験では陰性であった。また、分解物 R について、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験の代謝活性化系非存在下で陽性が認められたが、小核試験では陰性であった。以上より、代謝物 K 及び分解物 R に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、23、30～32、34～36)

表 26 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	<i>in vitro</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 [°] ㄨ→ (+/-S9)	陰性
代謝物 K	<i>in vitro</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 [°] ㄨ→ (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球	379~1,160 µg/mL (+/-S9)	陽性 (-S9)
	マウスリンフ ォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	126~2,020 µg/mL (+/-S9)	陰性	
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 P	<i>in vitro</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 [°] ㄨ→ (+/-S9)	陰性
代謝物 S	<i>in vitro</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 [°] ㄨ→ (+/-S9)	陰性
分解物 R	<i>in vitro</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 [°] ㄨ→ (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	200~3,200 µg/mL	陽性 (-S9)
	マウスリンフ ォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	200~3,200 µg/mL (+/-S9)	陰性	
	<i>in vivo</i>	小核試験	Wistar ラット (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
原体混在物 AA	<i>in vitro</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 [°] ㄨ→ (+/-S9)	陰性
原体混在物 BB					陰性
原体混在物 CC				156~2,500 µg/7 [°] ㄨ→ (+/-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 1,569 μg であった。平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づく maximum 一日摂取量の試算の詳細は、別紙 5 に示されている。（参照 2、12、14～12）

15. 耐性菌の選択

フルジオキシニルの使用により、ヒトにおいて耐性菌が選択されるリスクについて、事業者から提出された資料（参照 17）に基づき検討を行った結果は次のとおりである。

(1) 真菌以外の微生物（細菌等）に対する作用について

フルジオキシニルと構造的に類似するピロールニトリンについては、黄色ブドウ球菌、大腸菌及び *Mycobacterium* 属の細菌に対する抗細菌活性は非常に低いとされている。（参照 18～20）

さらにフルジオキシニルについては、細菌を用いた復帰突然変異試験において 5,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度まで抗細菌活性が認められなかった。また、各種動物を用いた本剤の高用量の投与による反復投与毒性試験において、フルジオキシニルが腸内細菌叢に影響を与えたことを示唆する消化管粘膜上皮細胞の炎症等の症状は認められなかった。認められた体重増加抑制及び下痢の症状が、本剤の腸内細菌叢への影響によるものであったと仮定しても、その投与量はおよそ 100 mg/kg 体重/日を超える高用量である。（参照 2、12）

以上より、ヒトにおいて、Ⅲで設定される一日摂取許容量（0.33 mg/kg 体重/日）に相当するフルジオキシニルを毎日摂取したとしても、耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものと考えられる。

(2) 真菌に対する作用について

ヒトがフルジオキシニルを継続的に摂取することにより体内の真菌が耐性を獲得し、保健衛生上の危害を生じるか否かについて考える上においては、我が国において表在性真菌症及び深部皮膚真菌症を除くヒト真菌症、すなわち深在性真菌症に主に関わるアスペルギルス属、カンジダ属及びクリプトコッカス属の真菌に対象を絞って差し支えないものとする。中でも内因性の深在性真菌症の主たる原因となる *Candida albicans* に対しては、フルジオキシニルは 1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度でその成長を緩やかに阻害するとされているが（参照 32）、ラットに 0.5 mg/kg 体重のフルジオキシニルを単回経口投与したときの血中の C_{max} は雄で 0.0652 ($\mu\text{g}/\text{g}$)、雌で 0.0268 ($\mu\text{g}/\text{g}$) であり（参照 2、12）、ヒトにおいて、Ⅲで設定される一日摂取許容量（0.33 mg/kg 体重/日）に相当するフルジオキシニルを毎

日摂取した場合を想定しても C_{max}/MIC は一般に抗真菌治療の目安とされるオーダーを下回るものと推定される。

また、本剤の抗真菌作用の主たる機序は、MAP キナーゼカスケードを制御するタンパク質のリン酸化に関与するキナーゼ (PK-III) の阻害と考えられており、既存の深在性真菌症の治療に用いられる医薬品の作用機序にはみられないものである。

さらに、我が国における主たる深在性真菌症の原因真菌の中から、仮にフルジオキシニルに耐性のある真菌が選択されたとしても、そのような真菌症に対しては複数の異なる作用機序をもつ医薬品が利用可能であり、実際の医療上の問題を引き起こすことは考えにくい。

以上より、ヒトがフルジオキシニルを継続的に経口摂取することによって耐性真菌が選択され、保健衛生上の危害を生じる可能性は想定しがたい。

(3) 耐性の伝達について

細菌間にみられるような耐性の伝達については、接合伝達はプラスミドや転移遺伝子等により、薬剤に対する特異的耐性遺伝子が同種及び異種菌間で伝達されることが一般的である。真菌においては、無性、有性生殖により子孫に遺伝形質が遺伝していくことはあっても、細菌のように薬剤耐性遺伝子が特異的に伝達されることは報告されていない。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬・添加物「フルジオキシニル」の食品健康影響評価を実施した。また、今回新たに提出された遺伝毒性試験結果等を用いて、追加評価を実施した。

ラットに経口投与されたフルジオキシニルの吸収は比較的速やかであり、投与後 24 時間で 76~91% TAR が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。胆汁中への排泄は、投与後 48 時間で約 68% TAR であり、約 77% TAR が腸管から循環系に吸収されるものと推定された。臓器・組織への蓄積性は認められなかつた。糞中では親化合物が、尿及び胆汁中では代謝物 B、C、D、E 等が検出された。ラットにおける主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位における酸化及び抱合 (B 及び C の生成)、②ピロール環の 5 位における酸化及び抱合 (D 及び F の生成)、③フェニル基の水酸化 (E の生成) であると推定された。

ヤギの動物体内運命試験の結果、乳汁中の主要代謝物は抱合体の C 及び D であつた。また、ニワトリの体内運命試験の結果、卵黄中の主要代謝物は抱合体の V 及び Z であり、卵白中の主要代謝物は T であつた。ニワトリの残留試験の結果、投与量が飼料中濃度相当では、フルジオキシニルの残留濃度は低かつた。稲を用いた植物体内運命試験では、収穫時の植物体の残留放射能は 0.002 mg/kg 以下と極めて低かつた。小麦、ぶどう等を用いた植物体内運命試験では、植物体中の残留放射能の主要成分は親化合物であり、G、H、I、M、P 等多数の代謝物が同定されたが、いずれも少量であつた。作物残留試験における最大残留量はにら (茎葉) で 6.14mg/kg (農薬として)、キウイフルーツで 13.9mg/kg (添加物として) であつた。

各種毒性試験結果から、フルジオキシニル投与による影響は主に体重 (増加抑制)、肝臓 (肝細胞肥大等)、腎臓 (慢性腎症 (ラット)、尿細管腎症 (マウス) 等) 及び血液 (貧血) に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性は認められなかつた。遺伝毒性については、復帰突然変異試験及び SOS Chromotest で陽性との文献報告があつたが、追加の復帰突然変異試験及び *in vivo* でのすべての試験結果が陰性であつたため、フルジオキシニルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

各種試験結果から、農産物及び畜産物における暴露評価対象物質をフルジオキシニル (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 27 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、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 6.2 mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 1 年間慢性毒性試験における無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日であつた。この差は用量設定間隔の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親動物の無毒性量は P 雌で 17.9 mg/kg 体重/日、児動物の無毒性量は F1 雄で 21.1mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は 37 mg/kg 体重/日であつた。2

世代繁殖試験で認められた毒性所見は、繁殖に係る指標については影響がなく、長期試験で認められた所見と同一であったことから、ラットにおける無毒性量は 37 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

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 33.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.33 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.33 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	33.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

農薬としての使用に基づく暴露量については、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。なお、平成 10~12 年の国民栄養調査結果に基づき試算されるフルジオキシニルの一日あたりの理論的 maximum 一日摂取量は 1,569 µg であり、ヒトの体重を 50 kg と仮定すると、その ADI 比は 9.5% である。

また、ヒトにおける暴露量及び体内動態も勘案して検討を行った結果、ヒトがフルジオキシニルを継続的に経口摂取することによって耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものとする。

表 27 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	カナダ	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、1,000、7,000、 20,000 ppm ----- 雄：0、0.8、6.6、64、428、 1,280 雌：0、1.0、7.1、70、462、 1,290	64 腎臓及び肝臓障 害	雄：64 雌：70 雌雄：体重増加 抑制等	7 肝細胞肥大	64 肝臓の病理組織 学的変化、体重 増加抑制、臨床 化学検査値及び 腎臓の病理学的 変化	雄：64 雌：70 雄：慢性腎症等 雌：体重増加抑 制等	雄：64 雌：70 雄：慢性腎症等 雌：体重増加抑 制等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、10、30、100、1,000、3,000 ppm ----- 雄：0、0.37、1.1、3.7、37、113 雌：0、0.44、1.3、4.4、44、141	37 雄：体重増加抑 制、腎のう胞、 腎症 雌：体重増加抑 制	雄：37 雌：44 雌雄：肝細胞肥 大等 肝腫瘍増加(雌)	3.7 着色尿、体重増 加抑制等	慢性毒性：3.7 ³⁾ 発がん性：113 ³⁾ 雌：肝病変増加	雄：37 雌：44 雌雄：体重増加 抑制等	雄：37 雌：44 雌雄：体重増加 抑制等
	2世代 繁殖試験	0、30、300、3,000 ppm ----- P 雄：0、1.88、18.9、 190 P 雌：0、1.81、17.9、 183 F ₁ 雄：0、2.06、21.1、 213 F ₁ 雌：0、2.24、22.0、 227	親動物：21 児動物：21 親動物：体重増 加抑制 児動物：体重増 加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物、児動物 雄：22.1 雌：24.2 親動物、雌雄： 体重増加抑制 等 児動物：体重増 加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物：15 児動物：15 親動物：体重増 加抑制 児動物：体重増 加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)	~20 ³⁾ 母動物：体重増 加抑制 児動物：体重増 加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物、児動物 P 雄：18.9 P 雌：17.9 F ₁ 雄：21.1 F ₁ 雌：22.0 親動物、雌雄： 体重増加抑制 等 児動物：体重増 加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物、児動物 P 雄：18.9 P 雌：17.9 F ₁ 雄：21.1 F ₁ 雌：22.0 親動物、雌雄： 体重増加抑制 等 児動物：体重増 加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考資料 (農業抄録)
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	カナダ	食品安全委員会	
	発生毒性試験	0、10、100、1,000	母動物：100 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張なし (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張なし (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、1,000、3,000、 7,000ppm	450	雄：445 雌：559	14	445	雄：445 雌：559	雄：445 雌：559
		雄：0、1.3、13.9、144、445、 1,050 雌：0、1.9、17.0、178、559、 1,310	雌雄：腎症等	雌雄：肝比重量 増加等	着色尿	雌雄：臨床化学 検査値及び肝 臓の病理組織 学的変化を伴 う肝重量増加	雌雄：尿細管腎 症等	雌雄：尿細管腎 症等
	18か月間 発がん性 試験①	0、10、100、1,000、3,000 ppm	112	雄：11.3 雌：133 雄：保定時の痙 攣 雌：肝絶対重量 増加、肝腫大 (発がん性は認 められない)	11.3 着色尿、MCHC 減少等 リンパ腫増加傾 向(雌)	慢性毒性：360 発がん性：851 ³⁾ 雄：食餌効率低 下、肝重量増 加、肝臓の壊 死、胆管増生、 雌雄：腎臓石 灰化、腎症 (発がん性は認 められない) *試験①②の総 合評価	雄：112 雌：133 雌雄：脾臓腫大 等 (発がん性は認 められない)	雄：112 雌：133 雌雄：脾臓腫大 等 (発がん性は認 められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	カナダ	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	18 か月間 発がん性 試験②	0, 3, 30, 5,000, 7,000 ppm ----- 雄 : 0, 0.33, 3.3, 590, 851 雌 : 0, 0.41, 4.1, 715, 1,010	3.3 体重増加抑制、 肝重量増加、腎 症 (発がん性は認 められない) *試験①②の総 合評価で、無毒 性量は 112	雄 : 590 雌 : 715 雌雄 : 腎症等 (発がん性は認 められない)	3.3 肝重量増加、腎 症 (発がん性は認 められない)	(最大耐量) 雌雄 : 5.000 (発がん性は認 められない) *試験①②の総 合評価で、無毒 性量は雄 : 112、 雌 : 133	(最大耐量) 雌雄 : 5.000 (発がん性は認 められない) *試験①②の総 合評価で、無毒 性量は雄 : 112、 雌 : 133	(最大耐量) 雌雄 : 5.000 (発がん性は認 められない) *試験①②の総 合評価で、無毒 性量は雄 : 112、 雌 : 133
ウサギ	発生毒性 試験	0, 10, 100, 300	母動物 : 100 胎児 : 300 母動物 : 体重増 加抑制、摂餌 量減少 胎児 : 毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物 : 10 胎児 : 300 母動物 : 体重増 加抑制等 胎児 : 毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物 : 10 胎児 : 300 母動物 : 体重増 加抑制等 胎児 : 毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物 : 100 ³⁾ 胎児 : 300 ³⁾ 母動物 : 体重増 加抑制等 胎児 : 毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物 : 100 胎児 : 300 母動物 : 体重増 加抑制 胎児 : 毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物 : 100 胎児 : 300 母動物 : 体重増 加抑制 胎児 : 毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 2,000, 15,000/10,000 ppm ----- 雄 : 0, 6.2, 60.0, 291 雌 : 0, 6.2, 59.3, 337	59 貧血、T.Chol 増 加	雌雄 : 5 雌雄 : 下痢	6.2 下痢等	5 ³⁾ 下痢	雌雄 : 6.2 雌雄 : 下痢	雌雄 : 6.2 雌雄 : 下痢
	1 年間 慢性毒性 試験	0, 100, 1,000, 8,000 ppm ----- 雄 : 0, 3.1, 33.1, 298 雌 : 0, 3.3, 35.5, 331	33 体重増加抑制、 T.Chol 増加等	雄 : 33.1 雌 : 3.3 雌雄 : 体重増加 抑制	3.1 体重増加抑制等	33.1 体重増加抑制、 臨床化学検査値 及び肝臓の変化	雄 : 33.1 雌 : 35.5 雌雄 : 体重増加 抑制等	雄 : 33.1 雌 : 35.5 雌雄 : 体重増加 抑制等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	カナダ	食品安全委員会	
	ADI (cRfD)		NOAEL : 37 SF : 100 ADI : 0.4	NOAEL : 3.3 UF : 100 cRfD : 0.03	NOEL : 3.7 SF : 100 ADI : 0.03 NOEL : 3.1 SF : 100 ADI : 0.03	NOEL : 3.7 SF : 100 ADI : 0.037	NOAEL : 33.1 SF : 100 ADI : 0.33	NOAEL : 33.1 SF : 100 ADI : 0.33
	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	イヌ 1 年間慢性毒性試験	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	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

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

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を記した。

²⁾ : 豪州の無毒性量欄の数値は全て NOEL である。

³⁾ : NOEL

注) EU においては、2007 年にフルジオキシニルの評価が行われており、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠として、NOAEL : 37 mg/kg 体重/日、SF : 100、ADI : 0.37 との評価がなされている。

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B	[B-1]	2-β-グルクロニル-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
C	[B-2]	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル-硫酸
D	[C-1]	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-β-D-グルクロニル-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
E	[E-1]	4-(2,2-ジフルオロ-7-β-グルクロニル-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
F	ピロール環の 5 位スルホニル体 [C-2]	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピロール-3-カルボニトリル-5-硫酸
G	ピロール環の 2 位酸化、5 位ヒドロキシル体 又は 2 位ヒドロキシル、5 位酸化体 (フルジオキソニルの酸化体) [I]又は[H]	1,5-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-2 <i>H</i> -ピロール-2-オン-3-カルボニトリル 又は、その異性体 1,2-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-5 <i>H</i> -ピロール-5-オン-3-カルボニトリル
H	1-ヒドロキシピロールの 2,5 ジオン体 (CGA265378 の酸化体) [K]	1-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-2,5-ジオン-3-カルボニトリル
I	CGA308103 [T]	α-ヒドロキシ-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-アセトアミド
J	ピロール環の酸化開裂体 [P]	2-シアノ-3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-3-オキソ-プロパンアミド
K	CGA192155 [V]	2-2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-カルボン酸
L	ピロール環の 2,5 位酸化、3 位のカルボキシル体 [L]	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-2,5-ジオクソ-3-ピロリジンカルボキシル酸
M	プロピアンアミド体 [Q]	2-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-3-シアノ-3-オクソ-プロピオンアミド
N	CGA308103(代謝物 I)の配糖体	α-o-グルコシル-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-アセトアミド
O	青色物質 [W]	—
P	CGA265378 2,5-ジケトン [J]	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-2,5-ジオン-3-カルボニトリル
Q	酸化フルジオキソニルの糖抱合体及び微量代謝物	—