

等が認められたので、全身に対する無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重/日、雌で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3、38、58、60）

（甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は [14. (1)] を参照）

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、40、800、及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.29	27.8	62.2
	雌	1.14	26.8	58.8

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で Hb 減少、脳波異常、中枢神経系の軸索変性等が認められたので、一般毒性及び慢性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：1.29 mg/kg 体重/日、雌：1.14 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、40、58、59、60）

（甲状腺ホルモンへの影響に関するメカニズム試験は [14. (1)]、脳、心臓、腎、等への影響に関するメカニズム試験は [14. (2)] を参照）

表 28 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
1,600 ppm	・ PLT 増加、RBC 減少 ・ LDH 増加 ・ 心室期外収縮 ・ 反応性の低下、筋緊張亢進、姿勢反応の異常、異常歩行、異常姿勢及び異常な生理的眼振 ・ 脳波（δ波の絶対価及びδ波の相対価）異常 ・ 肝絶対重量及び比重量増加、心臓の比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大（3 例）[§] ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 坐骨神経の軸索変性	・ RBC 減少 ・ ALP 増加 ・ R 波ノッチ、T 波上昇及び T 波ノッチ ・ 反応性の低下、筋緊張亢進及び異常な生理的眼振 ・ 脳波（δ波の絶対価及びδ波の相対価、MT50 及び SF90）異常 ・ 肝絶対重量及び比重量増加、心臓の比重量増加 ・ 坐骨神経の軸索変性[§]
800 ppm 以上	・ Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・ Chol 及び ALP 増加、ALT 減少 ・ T₃ 及び T₄ 減少	・ Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・ ALT 減少 ・ T₃ 及び T₄ 減少

	・脳波 (δ波及びβ波の相対価、MT50、SF50 及び SF90) 異常 ・肝細胞空胞化[§] ・毛様体上皮の空胞化 ・網膜の嚢胞性空胞化 ・脊髄[§] 及び脳[§] の軸索変性	・姿勢反応の異常、異常歩行及び異常姿勢 ・脳波 (δ波及びβ波の相対価、SF50) 異常 ・小葉中心性肝細胞肥大[§] ・肝細胞空胞化[§] ・毛様体上皮の空胞化 ・網膜の嚢胞性空胞化 ・脊髄[§] 及び脳[§] の軸索変性
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 有意差はないが投与の影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット [慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹 (対照及び最高用量) 又は一群雌雄各 10 匹 (中間用量)、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹] を用いた混餌 (原体：0、25、400 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 29 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 29 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		25 ppm	400 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.2	19.3	39.0
	雌	1.5	24.4	49.8

各投与群で認められた毒性所見は表 30 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。

慢性毒性試験群の 400 ppm 以上投与群雌で脊髄 (横断切片) の軸索腫脹の頻度に増加が認められたことから、脊髄 (長軸方向切片) の病理組織学的検査が実施されたが、軸索腫脹に差は認められなかった。また、発がん性試験群では神経腫脹は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb、血清カルシウム増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄：1.2 mg/kg 体重/日、雌：1.5 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、3、41、58、59、60)

表 30 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
800 ppm	・体重増加抑制 ・PLT 増加 ・尿中亜硝酸塩増加 ・脾臓及び甲状腺の絶対及び比重量増加 ・肝単細胞壊死	・嚢胞 (子宮) ・肝単細胞壊死 ・腎盂の鉍質沈着 ・白内障 ・ハーダー氏腺のリンパ球性炎症

400 ppm 以上	・脾臓色素沈着 ・MetHb 増加 ・TG、Glob、TP 及びカルシウム増加 ・尿 pH 上昇 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大及び肝内胆管過形成 ・腎盂の鉍質沈着 ・腎盂上皮過形成 ・眼の強膜鉍質沈着	・体重増加抑制 ・MetHb 増加 ・Chol、Glob、TP 及びカルシウム増加 ・尿 pH 上昇 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・脾臓色素沈着 ・眼の強膜鉍質沈着 ・子宮の嚢胞性子宮内膜過形成
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 20 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200 及び 400 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 20 か月間発がん性試験が実施された。

表 31 20 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.4	30.4	62.2
	雌	9.4	38.4	77.2

各投与群で認められた毒性所見は表 32 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 以上投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で白内障増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm 未満 (7.4 mg/kg 体重/日未満)、雌で 50 ppm (9.4 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。

なお、雄の最低用量で白内障増加が認められ無毒性量が設定できなかったが、同用量における発現頻度 (16/50) は背景データ (13/50) を僅かに超える程度であり、同用量における所見は軽度であった。(参照 2、3、42、60)

表 32 20 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 ppm		
200 ppm 以上	・MetHb 増加	・MetHb 増加 ・白内障
50 ppm 以上	・白内障	50 ppm 毒性所見なし

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 (原体: 0、20、100 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 33 を参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 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	1.4	7.4	37.5
		雌	1.5	8.2	41.2
	F ₁ 世代	雄	1.4	7.3	37.2
		雌	1.5	8.2	41.5

親動物では、500 ppm 投与群の P 世代雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で体重増加抑制及び肝単細胞壊死、F₁ 世代雌で小葉中心性肝細胞肥大、100 ppm 以上投与群の F₁ 世代雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。児動物では検体投与による影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は親動物の雄で 20 ppm (P 雄: 1.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1.4 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P 雌: 8.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 8.2 mg/kg 体重/日)、児動物では本試験の最高用量である 500 ppm (P 雄: 37.5 mg/kg 体重/日、P 雌: 41.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 37.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 41.5 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、43、58、60)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC 及び 0.4%Tween 80 NF 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 125 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では 125 mg/kg 体重/日投与群で低体重、骨化遅延及び過剰肋骨の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 25 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、44、58、60)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 [原体: 0、5、25 及

び 125 mg/kg 体重/日（1 回目）、0 及び 200 mg/kg 体重/日（2 回目⁶）、溶媒：0.5%CMC 及び 0.4%Tween 80 NF 水溶液]投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で軟便及び体重増加抑制、125 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞空胞化（泡沫様）、肝細胞肥大及び肝細胞のくもりガラス様細胞質増加が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び骨化遅延、125 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異（過剰肋骨、過剰腰椎椎弓及び過剰腰椎椎体）の増加が認められた。

本試験において、母動物では 125 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞空胞化（泡沫様）等、胎児では 125 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 25 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、45、58、60）

（4）発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～哺育 11 日又は妊娠 6～24 日（出産しなかった場合）に混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 34 を参照）投与して発達神経毒性試験が実施された。

表 34 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	100 ppm	500 ppm
妊娠期間の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.7	8.3	40.8

母動物では、100 ppm 以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下、児動物では、100 ppm 以上投与群で低体重、開眼遅延及び包皮分離遅延が認められた。20 ppm 投与群でみられた児動物の低体重は、対照群との差が小さく、出生初期（生後 5～12 日）の増体重に有意差がみられなかったことから、毒性学的に有意なものとは考えられなかった。

児動物では神経行動学的影響は認められなかった。

児動物における脳の形態計測において、100 ppm 以上投与群の雌で被殻/尾状核幅の有意な低値が認められているが、同所見は雌のみであり、用量相関性が認められなかったことから、本所見は検体投与の影響によるものではないと判断した。

本試験における無毒性量は、母動物及び児動物ともに 20 ppm（1.7 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 3、46、57、60）

⁶ 125 mg/kg 体重/日投与群で明確な母動物毒性が認められなかったので追加の試験を実施した。

1 3. 遺伝毒性試験

フルフェナセット（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由来 V79 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由来 CHO 細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 35 に示されており、試験結果は全て陰性であったので、フルフェナセットに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3、47～52、58、60）

表 35 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)	16～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 株)	3～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞 (<i>Hgprt</i>)	7.8～500 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来 CHO 細胞	8～200 µg/mL (+/- S9) (処理 4h、回収 8、24 及び 30h)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	2.5～80 µg/mL (-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) (骨髓細胞)	250 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

フルフェナセットの代謝物 O（動物及び土壌由来）、W（植物及び土壌由来）及び X のナトリウム塩（植物及び土壌由来、以下「[X] Na」という）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由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びチャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 36 に示されているとおり、陰性であった。（参照 53、54、60、62）

表 36 遺伝毒性試験概要（代謝物 O、W 及び [X]Na）

代謝物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
O	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	3～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
W		復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

[X] Na		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞 (<i>Hgprt</i>)	300~2,400 µg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞	600~2,400 µg/mL (+/-S9)	陰性
		復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/7 ⁺ レート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞 (<i>Hgprt</i>)	50.5~807.5 µg/7 ⁺ レート (-S9) 101.0~3,230 µg/7 ⁺ レート (+S9)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. その他の試験

(1) 甲状腺ホルモンの変動及び肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [10. (1)] 等で甲状腺ホルモンの変動が認められた一方で、肝臓の重量変化等から肝薬物代謝酵素の誘導が示唆されたことからメカニズム試験が実施された。

①肝臓重量、甲状腺重量、 T_4 、 T_3 、TSH の測定及び病理組織学的検査

Fischer ラット (一群雄 10 匹) に 13 週間混餌 (原体: 0、400、1,600 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 37 を参照) 投与し、投与 3~17 週間後まで経時的に肝臓重量、甲状腺重量、 T_4 、 T_3 及び TSH の測定並びに病理組織学的検査が実施された。

表 37 甲状腺ホルモンの変動及び肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験①の平均検体摂取量

投与群	400 ppm	1,600 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	21.5	84.3	145

3,000 ppm 投与群で体重増加抑制、甲状腺絶対及び比重量増加、肝細胞の滑面小胞体増加及び甲状腺ろ胞細胞肥大、400 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められた。1,600 ppm 以上投与群で TSH 増加、400 ppm 以上投与群で T_4 及び T_3 減少が認められたが、これらは一時的で回復性が認められた。(参照 55、60)

②フルフェナセット投与による甲状腺摘出ラット及び非摘出ラットにおける甲状腺ホルモンレベル等への影響

甲状腺摘出ラット及び非摘出ラット (Fischer ラット、一群雄各 4~6 匹) に 3 週間混餌 (原体: 0、25、1,000 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 38 を参照)

投与し、投与開始から投与 3 週間後まで経時的に甲状腺ホルモンレベル(T_4 、 $f-T_4$ 、 T_3 、 $f-T_3$ 及び $r-T_3$)、TSH、肝及び甲状腺重量への影響が検討された。甲状腺摘出ラットは皮下に移植した T_3 及び T_4 の入った浸透圧ミニポンプから甲状腺ホルモンが供給され、ホルモンレベルが維持された。摘出 7 日後から検体投与を開始した。

表 38 甲状腺ホルモンの変動及び肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験②の
平均検体摂取量

投与群	25 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.7	70.5	224

検体投与により、甲状腺摘出ラット及び非摘出ラットともに T_4 及び $f-T_4$ は用量依存的に経時的な減少傾向が認められ、 T_3 、 $f-T_3$ 、 $r-T_3$ 及び TSH には明らかな変化は認められなかった。3,000 ppm 投与群の甲状腺非摘出ラット及び 1,000 ppm 以上投与群の甲状腺摘出ラットで肝絶対及び比重量増加が認められた。

甲状腺摘出ラット及び非摘出ラットの間に明確な差は認められなかったことから、検体の甲状腺ホルモンへの影響は、甲状腺への直接的な作用によるものではないと考えられた。(参照 55、60)

③フルフェナセット投与による甲状腺ヨウ素取り込み率への影響

Fischer ラット (一群雄 20 匹) に 20 日間混餌 (原体: 0 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は不明) 投与し、21 日目に $[^{125}\text{I}] \text{Na}$ が腹腔内投与され、投与 2 ～5 時間後まで経時的に放射性ヨウ素の取り込みが検討された。

$[^{125}\text{I}] \text{Na}$ 投与 5 時間後までの $[^{125}\text{I}]$ 甲状腺/血清比は経時的な増加を示したが、対照群と検体投与群の間に明確な差はなく、検体投与による甲状腺へのヨウ素の取り込みに影響はないと考えられた。(参照 55、60)

④血清中 T_4 、 $f-T_4$ 、 T_3 及び TSH の測定

Fischer ラット (対照群: 雄 5 匹、検体投与群: 雄 4 匹) に 21 日間混餌 (原体: 0 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は不明) 投与し、最終投与後に血清中 T_4 、 $f-T_4$ 、 T_3 及び TSH の測定が実施された。

検体投与群では T_4 及び $f-T_4$ 減少が認められた。(参照 55、60)

⑤TRH に対する下垂体の反応における検体の影響

Fischer ラット (一群雄 6 匹) に 21 日間混餌 (原体: 0 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は不明) 投与した後、最終投与後に TRH を 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重で静脈内投与し、TRH 投与前後の血中 TSH 濃度が測定された。

対照群と検体投与群の間に血中 TSH 濃度に差は認められなかったことから、検体投与が TSH 分泌に与える影響はないと考えられた。(参照 55、60)

⑥T₄の血液循環からのクリアランスへの影響

Fischer ラット (一群雄 5 匹) に 21 日間混餌 (原体 : 0 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は不明) 投与した後、最終投与後に [¹²⁵I] T₄ を 0.0064 µg/kg 体重の用量で静脈内投与し、投与 4~96 時間後まで経時的に血清中放射能濃度が測定された。

検体投与群の血漿中放射能は対照群より低く、血漿クリアランス能の増加が考えられた。検体投与群の平均血漿クリアランス速度は、対照群の約 3 倍であった。(参照 55、60)

⑦T₄の肝細胞取り込みへの影響

Fischer ラット (一群雄 6 匹) に 21 日間混餌 (原体 : 0 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は不明) 投与した後、最終投与後に [¹²⁵I] T₄ を 0.0064 µg/kg 体重で静脈内投与し、投与約 4 時間後の肝臓及び血漿中の放射能濃度が測定された。

検体投与群では、肝臓の絶対重量及び放射能の肝臓/血漿比に統計学的に有意な増加が認められた。(参照 55、60)

⑧T₄の胆汁排泄への影響

Fischer ラット (対照群 : 雄 13 匹、検体投与群 : 雄 12 匹) に 14 日間混餌投与した後、15 日目に [¹²⁵I] T₄ を 0.0072 µg/kg 体重で静脈内投与し、胆汁の流速、累積胆汁排泄量、血漿及び肝臓中放射能濃度並びに体重及び肝臓重量が検討された。

検体投与群では、T₄ の胆汁排泄量に統計学的に有意な増加が認められた。(参照 55、60)

⑨過塩素酸塩放出試験による甲状腺への影響

Fischer ラット (一群雄 6 匹) に 21 日間混餌 (原体 : 0 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は不明) 投与した後、21 日目に [¹²⁵I] T₄ を 0.0264 µg/kg 体重で腹腔内投与し、その 6 時間後に過塩素酸カリウムを 10 mg/kg 体重で腹腔内投与し、甲状腺及び血中放射能濃度並びに甲状腺重量が測定された。陽性対照として、プロピオチオウラシルを 200 mg/kg 体重で 4 日間投与された Fischer ラットに同様に過塩素酸放出試験が実施された。

検体投与群では、甲状腺絶対重量が増加したが、過塩素酸投与後のヨウ素イオンの取り込み及び有機化に対照群との間で差は認められなかった。陽性対照ではヨウ素イオンの甲状腺/血液比は低下した。

検体投与による甲状腺へのヨウ素イオンの取り込み及び有機化に影響はない

と考えられた。(参照 55、60)

⑩肝臓中の UGT 及び脱ヨウ素酵素活性の測定

Fischer ラット（一群雄 5 匹）に 21 日間混餌（原体：0、25、1,000 及び 3,000 ppm；平均検体摂取量は不明）投与した後、最終投与後に肝臓を採取し、UGT 及び脱ヨウ素酵素活性が測定された。

1,000 ppm 以上投与群で UGT 増加が認められ、検体投与によるグルクロン酸抱合能の増大が考えられた。1,000 ppm 以上投与群で脱ヨウ素酵素活性は低下したが、明確な用量反応性は認められなかった。(参照 55、60)

以上の検討から、検体投与による T_4 及び fT_4 減少は、甲状腺への直接的な影響によるものではなく、UGT 誘導による甲状腺ホルモンの代謝が活性化し、さらに胆汁中への排泄が増加することによると考えられた。甲状腺ホルモン低下が視床下部—下垂体前葉—甲状腺軸を活性化し、甲状腺の重量増加が認められたと考えられた。

(2) イヌの脳への影響に関するメカニズム試験

1 年間慢性毒性試験（イヌ）[11. (1)] において、脳、心臓、腎臓等への影響が認められたことから、メカニズム試験が実施された。

①イヌにおける尿及び脳の代謝物測定

1 年間慢性毒性試験（イヌ）[11. (1)] において高用量投与群で脳、心臓及び腎臓等に影響が認められたことから、試験終了直前の尿（一群雌雄各 2 匹）及び脳（一群雌雄各 1 匹）中の代謝物が分析された。

尿中の代謝物濃度は表 39 に示されている。

尿中に未変化のフルフェナセツトは認められず、雌雄ともに 800 ppm 投与群以上で S、Q 及び B の非線形な増加が認められた一方で、O は定常状態に達していた。

また、脳では O は 40 ppm 投与群では検出限界未満であったが、800 ppm 以上投与群で 0.092~0.299 $\mu\text{g/g}$ 認められ、血液脳関門を通過すると考えられた。

(参照 40、59、60)

表 39 尿中の代謝物濃度

投与群	代謝物濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
1,600 ppm	S(2,370)、Q(388)、B(155)、O(23.2)、ジメチルスルホン(1.2)
800 ppm	S(820)、Q(42.7)、B(31.4)、O(18.6)、ジメチルスルホン(0.5)
40 ppm	S(90)、Q(16.2)、B(3.8)、O(2.8)、ジメチルスルホン(0.3)

②イヌを用いた 55 日間連続皮下投与毒性試験（代謝物 O）

ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹）を用いて、肝臓での初回通過効果を回避するために皮下に埋めたミニポンプを用いて、代謝物 O を 55 日間皮下（雄：13.5 mg/kg 体重、雌：14.5 mg/kg 体重）投与する毒性試験が実施された。

神経学的検査では、広い後肢幅姿勢、自発運動の亢進、姿勢異常（片足立ち反応、片足歩行反応、手押し車反応）、斜頸、測定過大症及びよろめき歩行（stumbling of gait）が認められた。

脳波検査では、総電流、 δ 波の絶対価及び相対価、 θ 波の相対価及び θ 波と β 波の範囲にある総電流増加並びに β 波の相対価、 θ 波と β 波の範囲での波形 50% 部分に達した頻度、 θ 波と β 波の範囲にある波形最大幅の中央値及び波形 90% 部位に達した頻度の減少が認められた。

心電図及び血圧検査では、心室異常（R 波及び T 波のノッチ、T 波の上昇、心室期外収縮）が認められた。

血液検査では、RBC、Hb 及び Ht 減少が、その他、雌雄で肝臓比重量の増加並びに脳及び脊髄で軸索の好酸性腫脹、雄で肝細胞肥大、雌でミクログリアの反応を伴わない大脳皮質後部の空胞化が認められた。

また、尿及び脳中には O が認められ、O は血液脳関門を通過することが示された。グルタチオン関連酵素は、血液、脳（脳幹及び小脳）及び心臓（左心室）で GSH-PX 及び GSSG-R の活性低下が認められた。（参照 56、59、60）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルフェナセット」の評価を実施した。

^{14}C で標識したフルフェナセットのラットを用いた動物体内運命試験において、尿中排泄率より求めた吸収率は、少なくとも 60%であった。投与後 72 時間で約 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。フルフェナセットは主に尿中に排泄され、低用量では投与後 72 時間で 70%TAR 以上が排泄された。

^{14}C で標識したフルフェナセットの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験において、残留放射能中に未変化のフルフェナセットは極めて微量であり、多数の代謝物が認められた。代謝物 R、S、T 及び V はラットでは検出されなかった代謝物であったがいずれも僅かであり、最大残留値はヤギの肝臓中に認められた代謝物 R の 2.16 $\mu\text{g/g}$ であった。

^{14}C で標識されたフルフェナセットを用いた植物体内運命試験の結果、小麦、だいず、とうもろこし及びばれいしょ中に未変化のフルフェナセットは認められず、可食部において 10%TRR を超える代謝物として W が 65%TRR（小麦の穀粒）、P1 が 26%TRR（だいず子実）、P3 が 19~20%TRR（ばれいしょ塊茎）、S が 52%TRR（ばれいしょ塊茎）、P4 が 23%TRR（とうもろこし穀粒）及び P6 が 66%TRR（だいず子実中）認められた。これらの代謝物はラットでは検出されなかった。

国内で実施された作物残留試験の結果、フルフェナセット並びに代謝物 X 及び P1 は定量限界未満であった。代謝物 W の最大残留値は小麦（種子）で認められた 0.13 mg/kg であった。

海外で実施された作物残留試験におけるフルフェナセット及び加水分解によりフルオロアニリンを生成する代謝物の最大残留値はばれいしょ（塊茎）の 0.11 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルフェナセット投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大）、甲状腺（ろ胞上皮過形成等）、腎臓（腎盂上皮過形成等）、血液（MetHb 増加、貧血）及び眼（白内障：マウス）に認められた。

亜急性毒性試験（イヌ）の 2,400 ppm 投与群の雌雄で大脳皮質空胞化、亜急性神経毒性試験（ラット）の 600 ppm 以上投与群の雌雄で小脳一延髄及び脊髄における軸索腫脹が認められ、神経毒性が認められた。

発生毒性試験（ラット）の 125 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨化遅延及び骨格変異（過剰肋骨）の増加が、発生毒性試験（ウサギ）の 125 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異（過剰肋骨、過剰腰椎椎弓、過剰腰椎椎体）の増加が認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、暴露評価対象物質は、農産物ではフルフェナセット及びフルオロフェニル構造を持つ代謝物、畜産物ではフルフェナセット（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 40 に示されている。

マウスを用いた発がん性試験の最低用量で白内障増加が認められ無毒性量が設定できなかった（50 ppm 未満：7.4 mg/kg 体重/日未満）が、同用量における発現頻度（16/50）は背景データ（13/50）を僅かに超える程度であり、同用量における所見は軽度で雄のみに認められたことから、マウス発がん性試験の無毒性量は 7.4 mg/kg 体重/日近傍にあると考えられた。

したがって、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がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.14 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 0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.011 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）	1.14 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 40 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⁾		
			米国	食品安全委員会	参考 (資料概要)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、 1,600、3,000 ppm 雄：0、6.0、24.3、 109、191 雌：0、7.2、28.8、 127、225	雄：- 雌：7.2 雄：T ₄ 減少 雌：血液生化学的 変動等 (亜急性神経毒性 が認められた)	雄：6.0 雌：7.2 雌雄：RBC 減少等	雄：6.0 雌：7.2 雌雄：RBC 減少等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、120、600、 3,000 ppm 雄：0、7.30、38.1、 219 雌：0、8.40、42.6、 247	雄：7.30 雌：8.40 雌雄：軸索腫脹 (小脳－延髄及 び脊髄) (亜急性神経毒性 が認められた)	一般毒性 雄：38.1 雌：42.6 雌雄：体重増加抑 制等 亜急性神経毒性 雄：7.30 雌：8.40 雌雄：軸索腫脹 (小脳－延髄及 び脊髄) (亜急性神経毒性 が認められた)	雄：7.30 雌：8.40 雌雄：軸索腫脹 (小脳－延髄及 び脊髄) (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、25、400、800 ppm 雄：0、1.2、19.3、 39.0 雌：0、1.5、24.4、 49.8	雄：1.2 雌：- 雌雄：MetHb 増 加等 (発がん性は認め られない) (慢性神経毒性が 認められた)	雄：1.2 雌：1.5 雌雄：MetHb 増 加等 (発がん性は認め られない)	雄：1.2 雌：1.5 雌雄：MetHb 増 加等 (発がん性は認め られない)
	2 世代 繁殖試験	0、20、100、500 ppm P 雄：0、1.4、7.4、 37.5 P 雌：0、1.5、8.2、 41.2 F ₁ 雄：0、1.4、7.3、 37.2 F ₁ 雌：0、1.5、 8.2、41.5	親動物 雄：1.4 雌：1.5 繁殖性：1.3 雄：肝細胞肥大 雌：肝絶対重量増 加 繁殖性：死亡率増 加	親動物 P 雄：1.4 P 雌：8.2 F ₁ 雄：1.4 F ₁ 雌：8.2 児動物 P 雄：37.5 P 雌：41.2 F ₁ 雄：37.2 F ₁ 雌：41.5	親動物 P 雄：37.5 P 雌：9.5 F ₁ 雄：37.2 F ₁ 雌：9.4 児動物 P 雄：37.5 P 雌：41.2 F ₁ 雄：37.2 F ₁ 雌：41.5

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会	参考 (資料概要)
				親動物 雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 児動物：毒性所見 なし (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 児動物：毒性所見 なし (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	発生毒性 試験	0、5、25、125	母動物及び 胎児：25 母動物：体重増加 抑制 胎児：低体重等	母動物及び 胎児：25 母動物：体重増加 抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認 められない)	母動物及び 胎児：25 母動物：体重増加 抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認 められない)
	発達神経 毒性試験	0、20、100、500 ppm ----- 0、1.7、8.3、40.8	母動物：40.8 児動物：- 母動物：毒性所見 なし 児動物：低体重等 (発達神経毒性は 認められない)	母動物及び 児動物：1.7 母動物：体重増加 抑制等 児動物：低体重等 (発達神経毒性は 認められない)	母動物及び 児動物：1.7 母動物：体重増加 抑制等 児動物：低体重等 (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、100、400、 1,600、4,000 ppm ----- 雄：0、18.2、 64.2、275、824 雌：0、24.5、91.3、 432、1,130	雄：18.2 雌：24.5 雌雄：肝臓、脾臓 及び甲状腺の病理 組織学的変化等 (亜急性神経毒性 が認められた)	雄：64.2 雌：91.3 雌雄：肝細胞肥大 等	雄：64.2 雌：91.3 雌雄：肝細胞肥大 等
	20 か月間 発がん性 試験	0、50、200、400 ppm ----- 雄：0、7.4、30.4、 62.2 雌：0、9.4、38.4、 77.2	雄：- 雌：9.4 雌雄：白内障増加 (発がん性は認め られない) (慢性神経毒性が 認められた)	雄：- 雌：9.4 雌雄：白内障増加 等 (発がん性は認め られない)	雄：- 雌：9.4 雌雄：白内障増加 (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⁾		
			米国	食品安全委員会	参考 (資料概要)
ウサギ	発生毒性試験	1回目: 0、5、25、125 2回目: 0、200	母動物: 5 胎児: 25 母動物: 肝臓の病理組織学的変化 胎児: 骨格変異	母動物及び胎児: 25 母動物: 肝細胞空胞化等 胎児: 骨格変異 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 25 母動物: 肝細胞空胞化等 胎児: 骨格変異 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、200、800、2,400 ppm 雄: 0、1.67、7.20、27.7、96.9 雌: 0、1.70、6.90、28.0、93.2	雄: 1.67 雌: 1.70 雌雄: T ₄ 減少等 (亜急性神経毒性が認められた)	雄: 7.20 雌: 1.70 雄: ヘモジデリン沈着 (脾臓) 等 雌: LDH 増加等 (亜急性神経毒性が認められた)	雄: 7.2 雌: 1.7 雄: ヘモジデリン沈着 (脾臓) 等 雌: LDH 増加等
	1年間 慢性毒性試験	0、40、800、1,600 ppm 雄: 0、1.29、27.8、62.2 雌: 0、1.14、26.8、58.8	雄: 1.29 雌: 1.14 雌雄: ALP 増加等 (慢性神経毒性が認められた)	雄: 1.29 雌: 1.14 雌雄: Hb 減少等 (慢性神経毒性が認められた)	雄: 1.29 雌: 1.14 雌雄: Hb 減少等
ADI			LOAEL: 1.7 UF: 1,000 cRfD: 0.0017	NOAEL: 1.14 SF: 100 ADI: 0.011	
ADI 設定根拠資料			ラット発達神経毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	

ADI: 一日摂取許容量 SF: 安全係数 NOAEL: 無毒性量 LOAEL: 最小毒性量

—: 無毒性量は設定できなかった。/: 記載なし

¹⁾: 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	<i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -[2-[(4-フルオロフェニル)・(1-メチルエチル)アミノ]-2-オキソエチル]システイン
C	<i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -[2-[(4-フルオロフェニル)・(1-メチルエチル)アミノ]-2-オキソエチル]- <i>S</i> -オキシシステイン
D	<i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -[2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]システイン
E	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)-2-(メチルスルフィニル)アセタミド
F	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)アセタミド
G	ビス[N-(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)アセタミド]
H	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
I	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
J	<i>N</i> -(4-ヒドロキシフェニル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
K	<i>N</i> -(4-ヒドロキシフェニル)アセタミド
L	<i>N</i> -(α -ヒドロキシ-4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
M	アセチルシステイン抱合体
N	2-アミノ-5-フルオロフェノール
O	5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
P	O のオキサリ酢酸抱合体
Q	O のグルクロン酸抱合体
R	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -イソプロピル-2-(<i>S</i> -グルタチオニル)アセタミド
S	<i>S</i> -[2-[(4-フルオロフェニル)(1-メチルエチル)アミノ]-2-オキソエチル]システイン
T	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-(メチルスルフィニル)アセタミド
U	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-(メチルスルフォニル)アセタミド
V	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)アセタミド
W	[(4-フルオロフェニル)(1-メチルエチル)アミノ]オキシ酢酸
X	4-フルオロ- <i>N</i> -メチルエチルアニリンスルホアセタミド
P1	[<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)アセタミド]-2-スルフィニル酢酸
P2	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)-2-(メチルスルフィニル)酪酸
P3	FAMSL : <i>N</i> -(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)-2-(メチルチオ)酪酸のグルコース抱合体
P4	P2 のグルコース抱合体
P5	O のグルコース抱合体

P6	O のマロニルアラニン抱合体
S2	<i>N</i> -(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ- <i>N</i> -(1-メチルエチル)アセタミド
S3	4-フルオロ- <i>N</i> -メチルエチルアニリン-スルフェニルジ酢酸アミド
THING	3-グルコシル-5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
THINGA	3-グルクロニド-5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
THING-GA	THING のグルコース抱合体
THINGSA	THING の硫酸抱合体

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
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)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
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
FOB	機能観察総合検査
f-T ₃	遊離トリヨードサイロニン
f-T ₄	遊離サイロキシシン
Glob	グロブリン
GSH-PX	グルタチオンペルオキシダーゼ
GSSG-R	グルタチオンレダクターゼ
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
MetHb	メトヘモグロビン量
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
r-T ₃	リバーストリヨードサイロニン
TG	トリグリセリド
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TRH	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
TSH	甲状腺刺激ホルモン

UDS	不定期 DNA 合成
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

<別紙 3 : 作物残留試験 (国内) >

作物名	圃場数	回数 (回)	使用量 (g a.i./ha)	PHI (日)	残留濃度(mg/kg)								合計	
					フルフェナセ ット		代謝物 W		代謝物 X		代謝物 P1			
					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) (露地) 2009 年	1	1	269 ^{SC}	0	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07	
				136	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07	
				143	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07	
				150	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.07	
	1	1	269 ^{SC}	0	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07	
				119	<0.01	<0.01	0.13	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.18
				125	<0.01	<0.01	0.13	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.18
				133	<0.01	<0.01	0.13	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.18
大麦 (種子) (露地) 2009 年	1	1	269 ^{SC}	0	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07	
				119	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07
				126	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07
				133	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07
	1	1	269 ^{SC}	0	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07	
				113	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07
				120	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07
				127	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07

SC : フロアブル剤

<別紙 4：作物残留試験（海外）>

作物 (分析部位) 実施年	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	83	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	119	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	109	0.07
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	600WG*	1	114	0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	103	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	103	0.11
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	97	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	94	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	149	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	122	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	106	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1996 年	600WG*	1	132	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1998 年	480 WG	1	101	<0.05
ばれいしょ (塊茎) 1998 年	480 WG	1	91	<0.05
ばれいしょ	480 WP	1	101	<0.05

(塊茎) 1998 年				
ばれいしょ (塊茎) 1998 年	480 WP	1	91	<0.05
稲 (玄米) 2000 年	420 WP	1	161	<0.05
稲 (玄米) 2000 年	420 WP	1	171	<0.05
稲 (玄米) 2000 年	420 WP	1	178	<0.05
稲 (玄米) 2001 年	420 WP	1	163	<0.05
稲 (玄米) 2001 年	420 WP	1	179	<0.05
稲 (玄米) 2001 年	420 WP	1	171	<0.05
稲 (玄米) 2004 年	420 WG	1	165	<0.05
稲 (玄米) 2004 年	420 WG	1	156	<0.05
トマト (果実) 1998 年	600 WG*	1	102	<0.05
トマト (果実) 1998 年	600 WG*	1	112	<0.05
トマト (果実) 1998 年	600 WG*	1	105	<0.05
トマト (果実) 1998 年	600 WG*	1	90	<0.05
トマト (果実) 1998 年	504 WG#	1	108	<0.05
トマト (果実)	504 WG#	1	65	<0.05

1998 年				
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	103	<0.05
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	94	<0.05
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	86	<0.05
トマト (果実) 1997 年	420 WG	1	111	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WG	1	108	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WG	1	84	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WP	1	108	<0.05
トマト (果実) 1998 年	420 WP	1	62	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	134	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	121	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	134	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	126	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	134	<0.05
ひまわり (種子) 1993 年	600 WG	1	146	<0.05
ひまわり (種子)	600 WG	1	161	<0.05

1993 年 ひまわり (種子) 1993 年	600 ^{WG}	1	141	<0.05
大麦 (種子) 1995 年	240 ^{WG\$}	1	253	<0.05
大麦 (種子) 1998 年	126 ^{WG†}	1	215	<0.05
大麦 (種子) 1998 年	126 ^{WG†}	1	229	<0.05
大麦 (種子) 2000 年	240 ^{SC\$}	1	254	<0.05
大麦 (種子) 2000 年	254 ^{SC§}	1	148	<0.05

残留値はフルフェナセットと加水分解によりフルオロアニリンを生成する代謝物の合量である。

WG：顆粒水和物

SC：フロアブル剤

WP：水和剤

*：フルフェナセット(24%)・メトリブジン (17.5%) 顆粒水和剤

#：フルフェナセット(43%)・メトリブジン (14.2%) 顆粒水和剤

\$：フルフェナセット(40%)・ジフルフェニカン (20%) 顆粒水和剤

†：フルフェナセット(35%)・ジフルフェニカン (35%) 顆粒水和剤

§：フルフェナセット(40%)・ジフルフェニカン (20%) フロアブル

<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 US EPA : Pesticide Fact Sheet/Flufenacet (1998)
- 3 US EPA : Flufenacet in/on Corn and Soybeans. Health Effects Division (HED) Risk Assessment (2003)
- 4 US EPA : Flufenacet, Summary of Analytical Chemistry and Residue Data (2006)
- 5 フルフェナセット（除草剤）農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要（平成 22 年 5 月 10 日）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 6 ラットにおける代謝運命（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
- 7 泌乳ヤギにおける代謝運命（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
- 8 泌乳ヤギにおける代謝運命（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
- 9 産卵鶏における代謝運命（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
- 10 産卵鶏における代謝運命（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
- 11 だいずにおける代謝（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1995 年、未公表
- 12 参考資料、泌乳ヤギにおける FOE オキサレート [W] の代謝運命（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
- 13 参考資料、産卵鶏における THNG [P5] の代謝運命（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
- 14 参考資料、泌乳ヤギにおける FOE オキサレート [W] の代謝運命（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1995 年、未公表
- 15 小麦における代謝（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、1997 年、未公表
- 16 とうもろこしにおける代謝（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1994 年、未公表
- 17 ばれいしょにおける代謝（GLP 対応）：Bayer Corp.（米国）、2000 年、未公表
- 18 好氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1994 年、未公表
- 19 好氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1994 年、未公表
- 20 嫌氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1994 年、未公表
- 21 土壌吸脱着試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1992 年、未公表
- 22 加水分解運命試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1992 年、未公表
- 23 水中光分解運命試験（緩衝液及び自然水）（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1992 年、未公表
- 24 生体機能への影響、薬理試験（GLP 対応）：化合物安全性研究所、2009 年、未公表
- 25 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1993 年、未公表
- 26 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Miles Inc.（米国）、1992 年、

未公表

- 27 マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Morbay Corp. (米国)、1991 年、未公表
- 28 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Miles Inc. (米国)、1992 年、未公表
- 29 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Morbay Corp. (米国)、1992 年、未公表
- 30 代謝物 [O] のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Miles Inc. (米国)、1993 年、未公表
- 31 代謝物 [X] のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、1993 年、未公表
- 32 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995、1998 年 (追加報告)、未公表
- 33 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Morbay Corp. (米国)、1992 年、未公表
- 34 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Morbay Corp. (米国)、1992 年、未公表
- 35 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、1994 年、未公表
- 36 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 37 イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (発がん性試験のための用量設定試験) (GLP 対応) : Miles Inc. (米国)、1995 年、未公表
- 38 ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 39 ラットを用いた 3 週間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 40 イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 41 ラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性試験/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 42 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 43 ラットの繁殖性に及ぼす影響 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 44 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Miles Inc. (米国)、1995 年、未公表
- 45 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Miles Inc. (米国)、1995 年、未公表

表

- 46 ラットにおける発達神経毒性試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories, Inc., 2000 年、未公表
- 47 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、1995 年、未公表
- 48 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Halan CCR (ドイツ)、2010 年、未公表
- 49 チャイニーズハムスター由来肺細胞 (V79) を用いた HGPRT 前進突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、1994 年、未公表
- 50 ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、1992 年、未公表
- 51 チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、1995 年、未公表
- 52 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、1993 年、未公表
- 53 代謝物 [W] の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer Schering Pharama (ドイツ)、2009 年、未公表
- 54 代謝物 [X] Na 塩の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer AG. (ドイツ)、2000 年、未公表
- 55 雄ラットを用いた甲状腺ホルモンに対する作用機作解明試験 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995、1996 年、未公表
- 56 イヌでみられた神経及び心臓に対する影響、代謝物 [O] を用いた 55 日間連続皮下投与毒性 (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 57 US EPA : Review of Developmental Neurotoxicity Study (2006)
- 58 US EPA : Flufenacet HED Human Health Risk Assessment for uses on Wheat, Perennial Grasses Grown for Seed and sweet Corn. (2007)
- 59 追加資料等要求事項に対する回答 : バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 60 フルフェナセット (除草剤) 農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要 (平成 24 年 7 月 9 日) : バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 61 代謝物 [O] の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Halan CCR (ドイツ)、2011 年、未公表
- 62 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (発がん性試験のための用量設定試験) (GLP 対応) : Bayer Corp. (米国)、1995 年、未公表
- 63 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 23 年 6 月 30 日付け府食第 543 号)
- 64 農薬抄録フルフェナセット (除草剤) (平成 24 年 7 月 23 日作成) : バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表予定
- 65 土壌残留試験成績 : 残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 66 作物残留試験成績 : 残留農薬研究所、2009 年、未公表

67 食品健康影響評価について(平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 7 号)