

農薬・添加物評価書

フルジオキサニル

(第3版)

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
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	7
○ 要約	8
 I. 評価対象農薬・添加物の概要	 9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発及び評価要請の経緯	9
 II. 安全性に係る試験の概要	 11
1. 動物体内運命試験	11
(1) ラット	11
(2) ラット（青色物質の同定）	14
(3) ヤギ	14
(4) ニワトリ	15
2. 植物体内運命試験	16
(1) 稲	16
(2) 小麦	16
(3) ぶどう	17
(4) トマト	18
(5) たまねぎ	18
(6) もも	19
(7) だいず	19
(8) ばれいしょ	19
(9) レタス	20
3. 土壌中運命試験	20
(1) 好氣的土壌中運命試験①	20
(2) 好氣的土壌中運命試験②	21
(3) 好氣的及び好氣/嫌氣的土壌中運命試験	21
(4) 土壌吸着試験	22

4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 水中光分解試験.....	22
5. 土壌残留試験.....	24
6. 作物等残留試験.....	24
(1) 作物残留試験.....	24
(2) 畜産物残留試験.....	24
7. 一般薬理試験.....	26
8. 急性毒性試験.....	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	28
10. 亜急性毒性試験.....	28
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	28
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	29
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	30
(4) 91日間亜急性毒性試験(代謝物K:ラット).....	30
(5) 90日間亜急性毒性試験(分解物R:ラット).....	31
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	31
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	31
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	32
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)①.....	32
(4) 18か月間発がん性試験(マウス)②.....	33
12. 生殖発生毒性試験.....	34
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	34
(2) 発生毒性試験(ラット).....	35
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	35
13. 遺伝毒性試験.....	35
(1) 原体.....	35
(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	37
(3) フルジオキシニル(原体及び試薬)を用いた追加の復帰突然変異試験 ..	37
(4) 代謝物、分解物及び原体混在物.....	37
14. 耐性菌の選択.....	40
(1) 真菌以外の微生物(細菌等)に対する作用について.....	40
(2) 真菌に対する作用について.....	40
(3) 耐性の伝達について.....	41
III. 食品健康影響評価.....	42

・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	48
・別紙2：検査値等略称.....	50
・別紙3：作物残留試験成績（国内）（農薬としての使用）	51
・別紙4：作物残留試験成績（海外）（農薬としての使用）	68
・別紙5：作物残留試験成績（添加物としての使用）	57
・別紙6：推定摂取量.....	68
・参照	70

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2007 年	6 月	25 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 0625006 号）、関係書類の接受（参照 2～11）
2007 年	6 月	28 日	第 196 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年	7 月	11 日	第 22 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2008 年	8 月	1 日	第 23 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2008 年	11 月	18 日	第 45 回農薬専門調査会幹事会
2008 年	11 月	20 日	厚生労働大臣から添加物の指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 1120003 号）
2008 年	11 月	21 日	関係書類の接受（参照 16～21）
2008 年	11 月	27 日	第 264 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年	12 月	15 日	第 65 回添加物専門調査会
2009 年	1 月	21 日	第 47 回農薬専門調査会幹事会
2009 年	2 月	2 日	第 67 回添加物専門調査会
2009 年	3 月	23 日	第 69 回添加物専門調査会
2009 年	4 月	9 日	第 281 回食品安全委員会（報告）
2009 年	4 月	9 日	から 5 月 8 日まで 国民からの意見・情報の募集
2009 年	6 月	12 日	第 52 回農薬専門調査会幹事会
2009 年	6 月	29 日	第 73 回添加物専門調査会
2009 年	7 月	13 日	農薬専門調査会座長及び添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2009 年	7 月	16 日	第 294 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 22）

－第 2 版関係－

2009 年	8 月	18 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：ピーマン、すいか及びにんじん）
2010 年	11 月	10 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 1110 第 8 号）
2010 年	11 月	12 日	関係書類の接受（参照 23～37）
2010 年	11 月	16 日	第 356 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011 年	4 月	21 日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0421 第 1 号） 関係書類の接受（参照 38～44）
2011 年	4 月	28 日	第 380 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011 年	6 月	22 日	第 73 回農薬専門調査会幹事会
2011 年	6 月	28 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
2011 年	6 月	30 日	第 388 回食品安全委員会（報告）

(同日付け厚生労働大臣へ通知) (参照 45)

2012 年 8 月 20 日 残留農薬基準告示 (参照 46)

ー第 3 版関係ー

2012 年 7 月 26 日 インポートトレランス設定の要請 (小豆類、そら豆等)
2013 年 1 月 17 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: ミニトマト及びメロ
ン)
2013 年 8 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 0819 第 6 号)
2013 年 8 月 20 日 関係書類の接受 (参照 47~50)
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 11 日 第 493 回食品安全委員会 (審議)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(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

*: 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

(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

*: 2009 年 7 月 9 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

*: 2011 年 1 月 13 日から

(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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根岸友恵
林 真 (座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明

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

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

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 眞 (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
本間正充
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

* : 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 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄

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

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
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
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

〔調査審議に参画した食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〕¹

伊藤清美

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2009年7月16日まで)

福島昭治（座長）
山添 康（座長代理）
石塚真由美
井上和秀
今井田克己

梅村隆志
江馬 眞
久保田紀久枝
頭金正博
中江 大

中島恵美
林 眞
三森国敏
吉池信男

〈参考人〉

池 康嘉

森田明美

¹ 「農薬であつて農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」（平成22年5月20日食品安全委員会決定）に基づき調査審議の際に招聘した添加物専門調査会の専門委員

要 約

殺菌剤「フルジオキシニル」(CAS No. 131341-86-1)について、農薬抄録、各種資料(JMPR、米国等)等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(ミニトマト、メロン等)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(稲、小麦等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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、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、細尿管腎症: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及び催奇形性は認められなかった。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ったが、追加の復帰突然変異試験及び*in vivo*での全ての試験結果が陰性であったため、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、農産物及び畜産物中の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。

各試験で得られた無毒性量について用量設定間隔等を考慮して比較検討した結果、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。

I. 評価対象農薬・添加物の概要

1. 用途

殺菌剤（添加物としては防かび剤）

2. 有効成分の一般名

和名：フルジオキシニル

英名：fludioxonil (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：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

英名：4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)pyrrole-3-carbonitrile

CAS (No.131341-86-1)

和名：4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbonitrile

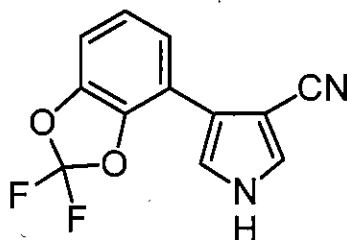
4. 分子式

$C_{12}H_6F_2N_2O_2$

5. 分子量

248.19

6. 構造式



7. 開発及び評価要請の経緯

フルジオキシニルは、1984年にスイス国チバガイギー社（現 シンジェンタ社）が合成したフェニルピロール系の非浸透移行性殺菌剤である。本剤は、糸状菌の原形質膜に作用することにより物質の透過性に影響を及ぼし、アミノ酸

やグルコースの細胞内取り込みを阻害して、抗菌作用を示すことが示唆されている。我が国では 1996 年に農薬登録され、水稻及び野菜類の種子消毒剤並びに各種野菜類への茎葉処理剤として使用されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。海外では、70 か国以上の国において登録されている。また、防かび目的で収穫後の農作物に使用するための添加物指定要請がなされている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ミニトマト及びメロン）及びインポートトレランス設定の要請（小豆類、そら豆等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007 年）、JMPR 資料（2004 年）、米国資料（2000、2002、2003 及び 2004 年）、豪州資料（1997 年）、カナダ資料（2006 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見、一日摂取量の推計結果等を整理した。（参照 2～10、12）

各種運命試験[II.1～4]は、フルジオキシニルのピロール環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フルジオキシニル」という。）又はフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フルジオキシニル」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）からフルジオキシニルに換算した値（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

Tif:RAIf ラット（一群雌 3 匹）に、[pyr- ^{14}C]フルジオキシニルを 0.5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。さらに、十分なデータを得るために、Tif:RAIf ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pyr- ^{14}C]フルジオキシニルを低用量又は 100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与した試験が実施された。

各投与群における血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 2、3、12）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	0.5	0.5		100	
性別	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	0.5	0.25	0.25	8	4
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	0.0302	0.0652	0.0268	4.5	3.2
$T_{C_{\max}/2}$ (hr)	9	1	約 1	14.5	13
AUC_{0-48h} (hr · $\mu\text{g/g}$)	—	0.407	0.368	65.1	55.7

—：参照した資料に記載なし

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]から得られた胆汁及び尿中への排泄率から推定した吸収率は、24 時間後で少なくとも約 60%、48 時間後で少なくとも約

77%であった。(参照 2、3、12)

② 分布

Tif: RAIラット (雌 10 匹) に、[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを低用量で単回経口投与して、また、排泄試験[1. (1)④a.]に用いた動物の投与 168 時間後の組織を採取して、体内分布試験が実施された。さらに、十分なデータを得るために、Tif: RAIラット (一群雌雄各 12 匹) に、[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布について検討された。

低用量単回投与群の雌における組織中残留放射能は、C_{max} 時点 (投与 0.5 時間後) で肝臓、腎臓、血漿及び肺を除き 0.05 µg/g 以下、1/2 C_{max} 時点 (投与 9 時間後) では、肝臓、腎臓及び血漿を除き 0.01 µg/g 以下であった。投与 168 時間後では、0.06~0.17% TAR まで低下し、各組織・臓器における残留量も急速に減少した。

雌雄に低用量又は高用量を投与した試験では、低用量群の T_{max} 時点 (0.25 時間) で、組織中残留放射能は雌雄の肝臓 (1.05~1.08 µg/g)、腎臓 (0.6~0.9 µg/g)、肺 (0.1~0.22 µg/g)、血漿 (0.16~0.18 µg/g)、雌の血液 (0.10 µg/g) 及び心臓 (0.13 µg/g) を除き 0.1 µg/g 以下であった。高用量群の T_{max} 時点 (雄: 8 時間、雌: 4 時間) では、肝臓 (11.5~12.8 µg/g)、腎臓 (9.5~10.3 µg/g) 及び腹部脂肪 (2.7~7.3 µg/g) で比較的高かった。低用量群、高用量群とも、組織中残留放射能は経時的に二相性を示して減少した。(参照 2、3、12)

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1)④]で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中では代謝物 B (0.5~0.8% TAR)、C (0.5~1.1% TAR)、D (0.6~1.0% TAR)、E (0.5~1.1% TAR) 及び F (1.1~2.2% TAR) が、胆汁中では B (55.5% TAR)、C (0.2% TAR)、D (2.1% TAR) 及び E (1.7% TAR) が同定された。糞中ではこれらの代謝物は認められず、未変化のフルジオキソニル (1.5~12.2% TAR) が検出された。

以上の代謝物のほかに、尿から青色物質が検出された。

主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位の酸化及び抱合 (B 及び C の生成)、②ピロール環の 5 位の酸化及び抱合 (D 及び F の生成)、③フェニル基の水酸化及び抱合 (E の生成) であると推定された。(参照 2、3、12)

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

Tif: RAIf ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシソニルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後に[pyr-¹⁴C]フルジオキシソニルを低用量で単回投与して排泄試験が実施された。

各投与群の投与後（最終投与後）24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

投与後 168 時間で、糞中に 78～83% TAR が、尿中に 13～20% TAR が排泄された。排泄率及び排泄経路には、性及び投与量による差はみられなかった。非標識体を反復投与した群では、尿への排泄率がやや低い傾向にあった。いずれの投与群でも、投与後 24 時間で 76～91%TAR、投与後 168 時間で 94～97%TAR が糞及び尿中に排泄された。この結果から、腸肝循環は認められるものの、吸収された放射能は数日以内に完全に排泄された。

高用量群で測定された呼気への排泄は、雌雄とも投与後 48 時間で 0.01%TAR 未満であった。（参照 2、3、12）

表 2 投与後（最終投与後）24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与条件		0.5 mg/kg 体重 (単回経口)		100 mg/kg 体重 (単回経口)		0.5 mg/kg 体重/日 (反復経口)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	15.6	15.9	15.8	17.6	12.9	14.1
	糞	75.1	64.2	69.0	58.7	77.1	74.2
	合計	90.7	80.1	84.8	76.3	90.0	88.3
投与後 168 時間	尿	16.2	16.9	16.8	19.5	13.4	14.6
	糞	81.2	79.1	77.6	77.6	82.8	81.5
	合計	97.4	96.0	94.4	97.1	96.1	96.1

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Tif: RAIf ラット（一群雌 5 匹）に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシソニルを高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間で、胆汁、尿及び糞中にそれぞれ 67.5、10.0 及び 14.3%TAR が排泄された。（参照 2、3、12）

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与条件	100 mg/kg 体重 (単回投与)
胆汁	67.5
尿	10.0
糞	14.3
合 計	91.8

(2) ラット (青色物質の同定)

ラットを用いたフルジオキシニルの亜急性毒性試験[10. (1)]及び慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において尿の青色着色が認められたので、着色の程度及び原因を明らかにするために、着色物質の分析が行われた。

ラット慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]の 1,000 ppm 及び 3,000 ppm 投与群の衛星群から選抜した雌雄の尿を採取し、着色物質の同定が行われた。また、3,000 ppm 投与群の衛星群から選抜した雄に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを約 10~16 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与した後、24 時間尿を採取し、着色物質の同定が行われた。

その結果、青色物質は、フルジオキシニルの二量体であることが確認された。すなわち、ピロール環が代謝的酸化を受け、さらに化学的酸化によって二量体が生成するものと考えられた。また、胆汁中における主要代謝物である B をβ-グルクロニダーゼで加水分解した場合にも生成した。

この物質の着色の程度は用量に依存し、雌より雄の方が強かった。着色物質の排泄は投与開始後 3 か月で安定状態に達した。(参照 2、12)

(3) ヤギ

泌乳ヤギ (アルパイン種/ヌビアン種交配、2 匹) に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを 150 mg/日の用量で 4 日間連続してカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。投与 2 日前からと殺まで連日、尿、糞及び乳汁が採取され、最終投与 6 時間後にと殺して、組織・臓器が採取された。

最終投与 6 時間後の血中残留放射能濃度は 0.47 及び 0.49 µg/g であり、組織・臓器中残留放射能濃度は、肝臓 (5.37 及び 6.18 µg/g) 及び腎臓 (2.89 及び 2.92 µg/g) で高かった。乳汁中の残留放射能濃度は、投与中徐々に上昇し、投与 4 日目に 1.64 及び 2.92 µg/g に達した。ほかの可食組織中の残留放射能濃度は、全て血中濃度より低かった。

乳汁中の主要代謝物は D [乳汁中の総残留放射能 (TRR) の 64.6%] 及び C (又は F) (13.8%TRR) であり、腎臓中の主要代謝物は D (腎臓中の 22.8%TRR) 及び B (14.9%TRR) で、ほかに E、C (又は F) 及び未変化のフルジオキシニル (いずれも 10%TRR 未満) が検出された。肝臓及び腹膜脂肪中では未変化のフルジオキシニルのみが、それぞれの組織中に 13.9 及び

82.6%TRR 認められた。テnderロイン中残留放射能の主要成分は未変化のフルジオキシニル (23.6~42.7%TRR) で、ほかに B (2.3%TRR) 及び C (又は F) (7.2~21.8%TRR) が検出された。

投与放射能の大部分が、糞中 (50~60%TRR) 及び尿中 (15~23%TRR) に排泄され、総回収率 (胃腸管内容物を含む) は 94~98%であった。

主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (B の生成)、②ベンゾジオキソール環の 7 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (E の生成)、③E の代謝による腎臓中の安定なアグリコンの生成、④ピロール環の 5 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (D の生成)、⑤ピロール環の 2 位又は 5 位の硫酸抱合 (C 又は F の生成) であると考えられた。(参照 2、4、12)

(4) ニワトリ

産卵ニワトリ [品種: 白色レグホン種、5 羽 (対照群 6 羽)] に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを 10 mg/羽/日 (平均飼料中濃度 88 ppm に相当) の用量で 8 日間連続してカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物が投与 2 日前から 8 日目まで毎日採取され、最終投与 6 時間後にと殺して、組織・臓器が採取された。

最終投与 6 時間後における血漿及び全血中放射能濃度は、それぞれ 2.45 及び 1.78 µg/g であった。組織中放射能濃度は、砂嚢 (10.9 µg/g)、肝臓 (8.95 µg/g) 及び腎臓 (5.27 µg/g) で高く、胸筋、大腿筋及び腹膜脂肪では 1 µg/g 未満であった。

卵黄中残留放射能濃度は、投与 2 日 (0.41 µg/g) から経時的に上昇し、投与 8 日には 2.22 µg/g に達した。卵白中放射能濃度は投与 2 日に 0.035 µg/g に達した後は投与 8 日までほとんど変化しなかった。

筋及び脂肪中放射能の主要成分は未変化のフルジオキシニル (7.9~28.9%TRR) 及び代謝物 V (10.7~30.3%TRR) であった。肝臓中の主要代謝物は X (2.6%TRR) で、ほかに K、P、T、U、V、W 及び Y (いずれも 6%TRR 未満) が検出された。腎臓では未変化のフルジオキシニル、U、V、X 及び Y がいずれも 5%TRR 未満検出された。卵白中の主要代謝物は T (28.3%TRR) で、ほかに K、W、U、V 及び Z (いずれも 7%TRR 未満) が検出され、卵黄中の主要代謝物は V (42.2%TRR) 及び Z (14.0%TRR) で、ほかに未変化のフルジオキシニル、K、T、U 及び W (いずれも 10%TRR 未満) が検出された。

投与 2~8 日で、投与放射能の大部分 (88~112%TRR) が排泄物中に排泄された。(参照 4、27)

2. 植物体内運命試験

(1) 稲

[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルの 267 mg ai/L 溶液に、稲（品種：Labonnet）の種もみを浸漬処理し、播種 38 日後（成熟度 25%）、76 日後（成熟度 50%）及び 152 日後（収穫期）に植物試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、播種直後及び植物試料採取時に、播種地点から 5～10 cm 離れた位置から深さ 6 インチ（約 15 cm）の土壌試料が採取された。

稲体各部及び土壌の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

浸漬直後の種もみ中の残留放射能濃度は 65.2 mg/kg であった。収穫時（処理 152 日後）の稲体各部の残留放射能濃度は検出限界（0.002 mg/kg）以下に減少し、残留量は極めて低かった。土壌中の残留放射能濃度は収穫時にはやや増加し、種もみから [pyr-¹⁴C]フルジオキシニルが徐々に土壌中へ浸出することが想定された。（参照 2、12）

表 4 稲体各部及び土壌の残留放射能濃度 (mg/kg)

	植物体全体	茎	もみ殻	穀粒	土壌
播種 38 日後	0.004	—	—	—	<0.001
播種 152 日後	—	<0.002	0.002	<0.002	0.005

—：検出せず

(2) 小麦

[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを約 15 g ai/ha の用量で春小麦（品種不明）の種子に粉衣処理した後、ビーカーに播種して温室栽培、一部は圃場に播種して栽培し、温室栽培した植物は播種 11～53 日後に、圃場栽培した植物は播種 48 日後（出穂期）、83 日後（乳熟期）及び 106 日後（登熟期）に植物試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取時に土壌試料（深さ 30 cm）が採取された。さらに、無処理種子を播種し、1 か月間温室で栽培した後、[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを植物体 1 本当たり 2 µL（160 µg）の割合で土壌表面から約 10 cm 離れた茎に注入し、注入 69 日後に植物試料が採取された。

温室試験、圃場試験及び茎部注入試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布をそれぞれ表 5、6 及び 7 に示す。

温室試験では、約 80% TAR が土壌中に認められ、その大部分が未変化のフルジオキシニルであった。植物体及び土壌における非抽出性放射能は、処理後時間の経過とともに増加した。

圃場試験における収穫時の植物体各部の総残留放射能濃度は極めて低く（0.003～0.015 mg/kg）、代謝物の同定が困難であったため、茎部注入試料を用いて代謝物の同定が行われた。その結果、各部の残留放射能の主要成分

は未変化のフルジオキシソニルであり、茎葉で 49.2%TRR、もみ殻で 48.6%TRR、穀粒で 35.5%TRR 検出された。各試料に代謝物として G、H、I、J 及び K が少量 (0.3~2.5%TRR) 認められ、茎葉からは代謝物 P が同定された。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による G、P 及び H の生成、②ピロール環の開裂による I、J 及び K の生成であると推定された。(参照 2、4、12)

表 5 温室試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能		フルジオキシソニル	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	%TAR	mg/kg	%TRR	%TRR
播種 11 日後	茎葉	0.315	0.9	0.005	96.4	3.6
	根部	8.643	22.6	2.850	86.3	13.7
	土壌	0.015	78.2	0.013	96.7	3.3
播種 53 日後	茎葉	0.056	3.1	<0.001	77.7	22.3
	根部	1.947	13.0	0.203	32.2	67.8
	土壌	0.016	82.6	0.010	83.0	17.0

表 6 圃場試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能	フルジオキシソニル	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
播種 48 日後	茎葉	0.005	NA	80.0	35.5
	土壌 (上層部)	0.035	0.017	69.7	29.4
播種 106 日後	茎葉	0.015	NA	54.7	63.9
	もみ殻	0.005	NA	NA	NA
	穀粒	0.003	NA	NA	NA
	土壌 (上層部)	0.048	0.017	59.2	43.1

NA : 分析せず

表 7 茎部注入試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能	フルジオキシソニル	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
注入 69 日後	穀粒	0.463	0.193	80.0	19.9
	もみ殻	8.810	4.20	90.0	10.0
	茎葉	75.5	41.2	85.3	14.7

(3) ぶどう

[pyr-¹⁴C]フルジオキシソニルを 500 g ai/ha の用量で、野外のぶどう (品種不明) に 3 週間おきに 3 回散布し、最終散布 0.5 時間、14 及び 35 日後 (成

熟期)に、葉及び果実試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。果実の一部は搾汁され、果汁の一部はワインに加工された。各植物試料採取時には、土壌試料が採取された。

最終散布 35 日後における植物体各部の総残留放射能濃度は、葉で 5.24 mg/kg、果実全体で 2.79 mg/kg であった。土壌中の残留放射能濃度は、0~5 cm 層で 0.796 mg/kg、5~10 cm 層で 0.09 mg/kg、10~20 cm 層で 0.02 mg/kg であった。各試料の残留放射能の主要成分は未変化のフルジオキシニルであり、果実全体で 70%TRR、葉で 69%TRR、土壌で 53~70%TRR 検出された。ワイン中の総残留放射能濃度は 0.432 mg/kg であり、79%TRR が未変化のフルジオキシニルであった。収穫時の果実中に代謝物として G、H、I、L、M 及び N が少量 (0.2~1.7%TRR) 認められた。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による G、P 及び H の生成、②ピロール環の開裂による M 及び I の生成、③G のピロール環の還元及びその後の酸化による L の生成、④グルコース抱合による N の生成であると推定された。(参照 2、4、12)

(4) トマト

[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを 750 g ai/ha の用量で、トマト (品種不明) に 2 週間おきに 3 回散布し、1 回目散布直後 (0 日後)、3 回目散布直後 (1 回目散布 28 日後) 及び 1 回目散布 68 日後 (収穫時) に、果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

収穫時における総残留放射能濃度は、果実で 0.279 mg/kg、葉で 7.06 mg/kg であった。果実及び葉における主要残留成分は未変化のフルジオキシニルであり、それぞれ 73.2%TRR (0.204 mg/kg) 及び 68.8%TRR (4.86 mg/kg) 検出された。収穫時の果実中に、代謝物 G、H、L 及び M が少量 (0.3~1.6%TRR) 認められた。(参照 2、4、12)

(5) たまねぎ

[phe-¹⁴C]フルジオキシニルを 1,120 g ai/ha (慣行量) 又は 5,580 g ai/ha (5 倍量) の用量で、たまねぎ (品種不明) に 14 日間隔で 2 回茎葉散布し、各散布 2 時間後、2 回目散布 7 日 (早期)、14 日 (成熟期) 及び 28 日 (遅延期) 後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

慣行施用区では、早期、成熟期及び遅延期における試料中の総残留放射能濃度は、それぞれ 1.80、1.57 及び 0.976 mg/kg であり、そのうち未変化のフルジオキシニルがそれぞれ 38.4、36.6 及び 12%TRR 検出された。5 倍量散布区では、フルジオキシニルの代謝がやや遅かった。代謝物として I、K、P、R、T 及び P15 (2-ケトン-5-ヒドロキシ) が少量 (0.5~7.9%TRR) 認められた。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による P 及び P15 の生成、②P のピロール環のエポキシ化及び加水分解による R の生成、③P の一部からの T の生成、④R 及び P の酸化開裂による I を経た K の生成であると推定された。（参照 2、4、12）

（6）もも

もも（品種：Reliance 又は Tra-Zee）の木に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシニル 840 g ai/ha（1 倍量）の用量を 3 回に分けて、又はその 10 倍量を 1 若しくは 2 回散布し、最終散布 28 又は 114 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料の総残留放射能濃度は、1 倍量散布区の最終散布 28 日後の成熟果実で 0.083 mg/kg、成熟葉で 3.52 mg/kg、10 倍量 1 回散布区では、最終散布 28 日後の成熟果実で 0.977 mg/kg、成熟葉で 45.8 mg/kg、10 倍量 2 回散布区では、最終散布 114 日後の成熟果実で 0.255 mg/kg、成熟葉で 37.7 mg/kg であった。

成熟果実における主要残留成分は未変化のフルジオキシニルであり、1 倍量散布区で 22%TRR、10 倍量散布区では 35.6～61.6%TRR 検出された。主要代謝物はグルコース抱合体（3.7～11.0%TRR）で、ほかに T（0.8～3.7%TRR）、R（2.3～5.6%TRR）、I 及び P15（合わせて 3.7%TRR）が認められた。成熟葉でも果実試料でみられたものと同様の代謝物が認められた。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化及びグルコース抱合による Q の生成、②ピロール環の酸化による G 及び P の生成、③P の還元による S の生成、④S の加水分解及びピロール環の開裂による T の生成、⑤P のエポキシ化及び加水分解による R の生成、⑥開裂したピロール環代謝物 R 及び T の酸化開裂による I を経た K の生成であると推察された。（参照 2、4、12）

（7）だいず

だいず（栽培変種 3474）に[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを、種子 1 kg 当たり 0.05 g ai（慣行量）で種子処理し、砂壌土を充填したポットに播種し、播種 28 日後（第 6 節形成期）及び 38 日後（開花中期）に茎葉を、133 日後（成熟期）にさや及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は、28 日後の茎葉で 0.096 mg/kg、38 日後の茎葉で 0.041 mg/kg、133 日後の子実（乾燥）で 0.015 mg/kg であった。全ての試料中にフルジオキシニルは検出されず、代謝物はいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。（参照 23、24）

（8）ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Bintje）に[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを、ばれいしょ

1 kg 当たり 0.025 g ai で種いも処理し、乾燥後に圃場に植え付け、植付け 40 日後に茎葉及び種いもを、71 及び 95 日後（収穫期）に茎葉及び新生塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は、茎葉では 0.019～0.024 mg/kg、新生塊茎では 0.006 mg/kg であった。新生塊茎の皮の残留放射能は 44.4%TRR が未変化のフルジオキシニルで、その他は 4%TRR 未満の未同定画分であった。また皮を除いた塊茎中の放射能濃度は低く、分析は困難であった。（参照 23、25）

（9）レタス

レタス（品種：Iceberg Floreal）に[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを、200 g ai/ha（通常処理量）又は 600 g ai/ha（3 倍量）で、定植 9、18 及び 29 日後に 3 回処理し、最終処理 1 時間後及び 6 日後に幼球を、13 日後に成熟レタスを採取して、植物体内運命試験が実施された。

通常処理量区における残留放射能濃度は、最終処理 1 時間後及び 6 日後の幼球で 5.33 及び 1.31 mg/kg、13 日後の成熟レタスで 0.64 mg/kg であった。いずれの試料においても主要成分は未変化のフルジオキシニルで、13 日後には 53.7%TRR（0.34 mg/kg）検出された。代謝物として K、P、I のグルコース抱合体（代謝物 N）、T のグルコース配糖体、フルジオキシニルの乳酸抱合体及び R を含む複数成分の混合物が認められたが、いずれも 3.5%TRR 以下であった。3 倍量処理区においてもフルジオキシニルの割合が高く、代謝物は通常処理量区と同様のものが検出されたが、2.6%TRR 以下であった。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による P の生成、②P のエポキシ化及びピロール環の加水分解による R の生成、③P のピロール環二重結合部分の酸化による S の生成、④S の加水分解による T の生成、⑤R の酸化的開裂による I の生成、⑥I 及び T の酸化的開裂による K の生成であると推察された。

（参照 23、26）

3. 土壤中運命試験

（1）好氣的土壤中運命試験①

[phe-¹⁴C]フルジオキシニルを、埴壌土（スイス、Les Evouettes）に 0.2、0.4 又は 0.8 mg/kg となるように処理し、暗条件下、20±2℃で 363 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。

各処理区の処理 363 日後の土壌における放射能分布及び推定半減期は表 8 に示されている。

抽出性放射能は、試験開始時の 102～106%TAR から処理 363 日後には 30～43%TAR へと減少し、非抽出性放射能は 0.6～1.0%TAR から 24～27%TAR へと増加した。未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は、0.2、0.4 及び 0.8

mg/kg 処理区でそれぞれ 2.57、4.83 及び 3.00%TAR であった。主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ であり、処理 363 日後に 32.4~44.9%TAR 検出されたが、 $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性放射能は認められなかった。（参照 2）

表 8 各処理区の処理 363 日後の土壌における放射能分布及び推定半減期

処理区	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.8 mg/kg
フルジオキシニル (%TAR)	29.0	41.6	31.2
$^{14}\text{CO}_2$ (%TAR)	44.9	32.4	38.6
未同定抽出物 (%TAR)	1.36	1.89	1.88
非抽出物 (%TAR)	26.5	24.7	26.3
推定半減期 (日)	143	220	183

(2) 好氣的土壌中運命試験②

[pyr- ^{14}C]フルジオキシニルを、砂壤土（スイス、Stein）に 0.2 mg/kg となるように処理し、暗条件下、 $20\pm 2^\circ\text{C}$ 又は $30\pm 2^\circ\text{C}$ で 84 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

処理 84 日後の各条件下の土壌における放射能分布及び推定半減期は表 9 に示されている。

抽出性放射能は、試験開始時の 98%TAR から処理 84 日後には 52~69%TAR へと減少し、非抽出性放射能は 0.5%TAR から 18~29%TAR へと増加した。未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は 2.3~2.7%TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性放射能は認められなかった。（参照 2）

表 9 処理 84 日後の各温度条件下の土壌における放射能分布及び推定半減期

温度条件 ($^\circ\text{C}$)	20	30
フルジオキシニル (%TAR)	65.4	46.6
$^{14}\text{CO}_2$ (%TAR)	11.1	16.1
未同定抽出物 (%TAR)	4.0	5.3
非抽出物 (%TAR)	18.0	28.6
推定半減期 (日)	151	79

(3) 好氣的及び好氣/嫌氣的土壌中運命試験

[pyr- ^{14}C]フルジオキシニルを、砂壤土（スイス、Stein）に 0.2 mg/kg となるように処理し、好氣試験では 364 日間好氣的条件で、好氣/嫌氣試験では 28 日間の好氣的条件後、62 日間嫌氣的条件でインキュベートした。インキュベーションは、 $20\pm 2^\circ\text{C}$ の暗条件で行った。

処理 90 日後の土壌における放射能分布及び推定半減期は表 10 に示されてい

る。

未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は好氣的条件下で 2.6%TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性放射能は認められなかった。嫌氣的条件下では、好氣的条件と比較してフルジオキソニルの分解が遅かった。（参照 2）

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
フルジオキソニル (%TAR)	77.0	84.8
$^{14}\text{CO}_2$ (%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）及びシルト質埴壤土（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- ^{14}C]フルジオキソニルを、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℃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、フルジオキソニルは 30 日間安定であった。（参照 2、12）

(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、フルジオキソニルを 1 mg/L となるように添加した後、25℃で 168 時間キセノンランプ（紫外部：光強度 50 W/m²、波長 300～400 nm、紫外・可視全体：光強度 950 W/m²、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ソニルの濃度は、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、12）

② 滅菌緩衝液中光分解試験 ([phe-¹⁴C]フルジオキシソニル)

高純度水を用いた pH 7 の滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]フルジオキシソニルを 0.5 mg/L となるように添加した後、24.4~25.5℃で 30 日間キセノンランプ（光強度：18.9 W/m²、波長：290~400 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

未変化のフルジオキシソニルは経時的に減少し、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。¹⁴CO₂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、12）

③ 滅菌緩衝液中光分解試験 ([pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]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±1℃で 7 日間キセノンランプ（光強度：140 W/m²、波長：300~400 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

未変化のフルジオキシソニルは経時的に減少（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。¹⁴CO₂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、12）

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-¹⁴C]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℃で 22 日間キセノンランプ（光強度：29.1 W/m²、波長：300~400 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

未変化のフルジオキシソニルは照射 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、¹⁴CO₂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、12）

5. 土壌残留試験

沖積・埴壌土（新潟）、火山灰・埴壌土（栃木①、鳥取②）、洪積・埴壌土（和歌山）及び沖積・埴壌土（新潟）を用いて、フルジオキ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 ¹⁾	土壌	推定半減期（日） フルジオキソニル
容器内試験	湛水状態	0.1 mg/kg	沖積・埴壌土	181
			火山灰・埴壌土①	46
	畑水分状態	0.6 mg/kg	火山灰・埴壌土②	87.5
			洪積・埴壌土	84.3
圃場試験	水田状態	100 g ai/ha	沖積・埴壌土	2.0
			火山灰・埴壌土①	11.2
	畑地状態	60 g ai/ha ×5	火山灰・埴壌土②	36.7
			洪積・埴壌土	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. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、水稻、いんげん、キャベツ等を用いて、フルジオキソ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 に示されている。フルジオキソニルの最大残留値は、散布 3 日後に収穫したにら（茎葉）で認められた 6.14 mg/kg であった。

海外において、かんきつ類、核果類、仁果類等を用いて、フルジオキソ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 4 及び 5 に示されている。フルジオキソニルの最大残留値は、農薬としては最終散布 7～8 日後に収穫したさやいんげん（莢+子実）で認められた 0.41 mg/kg、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、12、48、49、50）

(2) 畜産物残留試験

ニワトリを用いた畜産物残留試験が実施された。フルジオキソニル及び代謝物は全て代謝物 K に転換し測定され、残留量はフルジオキソニルに換算された。

結果は表 12 に示されている。

フルジオキソニルの畜産物における最大残留値は、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 µg/g 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 (µg/g)	
				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～ 0.0113	<0.01～ 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～ 0.0397	<0.01～ 0.0516

— : 分析せず

(3) 推定摂取量

別紙 3 及び 4 の作物残留試験の分析値を用いて、フルジオキシニル（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 13 に示されている（別紙 6 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からフルジオキシニルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 13 食品中より摂取されるフルジオキシニルの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3 kg)	小児 (1～6 歳) (体重: 15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重: 54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	321	249	300	295

7. 一般薬理試験

フルジオキサニルのラット、マウス等を用いた一般薬理試験が実施された。
結果は表 14 に示されている。(参照 2、12)

表 14 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、反応性 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

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
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

フルジオキシニル（原体）、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（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 15 及び 16 に示されている。（参照 2、12）

表 15 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 16 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	立毛、うずくまり姿勢、呼 吸困難、下痢 死亡例なし
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 17 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 17 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	・ 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	・ 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	・ 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	・ 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 18 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、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 18 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	・ 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	・ 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 19 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 19 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	・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 胆管増生程度増強	・ 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 20 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 20 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	・ 体重増加抑制 ・ TG 減少、無機リン増加 ・ 肝比重量増加	・ 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	・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 嗅上皮細胞萎縮 ^{§2}	・ 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 21 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 21 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 22 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 22 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	・ 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	・ 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 23 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）