

農薬評価書

フルオリイミド

2013年10月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 吸収.....	7
(2) 分布.....	8
(3) 代謝物同定・定量.....	9
(4) 排泄.....	10
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) ひめりんご.....	11
(2) りんご葉培養細胞 (<i>in vitro</i>) における代謝.....	12
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	12
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	13
(3) 土壌リーチング試験.....	14
4. 水中運命試験.....	14
(1) 加水分解試験.....	14
(2) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水).....	15
5. 土壌残留試験.....	15
6. 作物残留試験.....	16
7. 一般薬理試験.....	16
8. 急性毒性試験.....	17
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験.....	19
10. 亜急性毒性試験.....	19

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット①)	19
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット②)	20
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス①)	21
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス②)	22
(5) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	22
(6) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	22
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	23
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	23
(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)	24
1 2. 生殖発生毒性試験	25
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)	25
(2) 3 世代繁殖試験 (ラット: 追加試験)	27
(3) 2 世代繁殖試験 (ラット)	27
(4) 発生毒性試験 (ラット①)	28
(5) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料>	28
(6) 発生毒性試験 (ウサギ)	28
1 3. 遺伝毒性試験	29
1 4. その他の試験	31
(1) <i>in vivo</i> におけるラット LDH アイソザイムに及ぼす影響	31
(2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)	31
III. 食品健康影響評価	32
・ 別紙 1: 代謝物/分解物略称	37
・ 別紙 2: 検査値等略称	38
・ 別紙 3: 作物残留試験成績(分析対象: フルオリミド、全 <i>p</i> -フルオロアニリン)	39
・ 別紙 4: 作物残留試験成績(分析対象: フルオリミド、全 <i>p</i> -フルオロアニリン、代謝物 [E]、[F]、[G]、[I]及び[N])	42
・ 参照	43

<審議の経緯>

1976年	1月	13日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2011年	12月	27日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：りんご）
2012年	1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0119第9号）
2012年	1月	23日	関係書類の接受（参照2～4）
2012年	1月	26日	第416回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	8月	8日	第17回農薬専門調査会評価第二部会
2013年	8月	21日	第96回農薬専門調査会幹事会
2013年	9月	2日	第487回食品安全委員会（報告）
2013年	9月	3日	から10月2日まで 国民からの意見・情報の募集
2013年	10月	9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
2013年	10月	21日	第491回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司

臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

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

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

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長) 三枝順三
西川秋佳 (座長代理) 永田 清
赤池昭紀 長野嘉介
上路雅子 本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 津田修治
赤池昭紀 (座長代理) 福井義浩
相磯成敏 堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) 桑形麻樹子
松本清司 (座長代理) 腰岡政二
泉 啓介 根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長) 小野 敦
納屋聖人 (座長代理) 佐々木有
浅野 哲 田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長) 代田眞理子
長野嘉介 (座長代理) 玉井郁巳
川口博明 根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第17回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾 長尾哲二

<第96回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

マレイミド骨格を有する殺菌剤である「フルオルイミド」(CAS No.41205-21-4)について、農薬抄録等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ひめりんご及びりんご葉培養細胞)、亜急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性神経毒性(ラット)、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)、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、フルオルイミド投与による影響は、主に体重(増加抑制)、摂餌量低下、血液(貧血等)及び胃(前胃粘膜浮腫等)に認められた。

発がん性、神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルオルイミド(親化合物のみ)と設定した。

ラットを用いた3世代繁殖試験において、親動物に一般毒性が発現する高用量で繁殖能に影響が認められ、また、無毒性量が設定できなかった。ラットを用いた2世代繁殖試験においては繁殖能に影響が認められておらず、より低用量で長期に実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)において無毒性量が設定された。これらの結果を考え合わせ、ラットを用いた3世代繁殖試験における一般毒性、繁殖能及び次世代影響に対する無毒性量は担保されていると考えられた。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 9.28 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 0.092 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルオルイミド

英名：fluoroimide

3. 化学名

IUPAC

和名：2,3-ジクロロ-N-4-フルオロフェニルマレイミド

英名：2,3-dichloro-N-4-fluorophenylmaleimide

CAS (No. 41205-21-4)

和名：3,4-ジクロロ-1-(4-フルオロフェニル)-1*H*ピロール-2,5-ジオン

英名：3,4-dichloro-1-(4-fluorophenyl)-1*H*pyrrole-2,5-dione

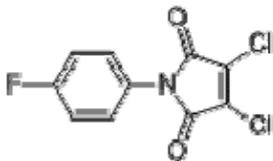
4. 分子式

$C_{10}H_4Cl_2FNO_2$

5. 分子量

260.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルオルイミドは、三菱化成工業株式会社及びクミアイ化学工業株式会社により開発されたマレイミド骨格を有する殺菌剤であり、胞子発芽時に働く酵素などのSH基と反応して、胞子発芽を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。海外における登録はない。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：りんご）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2012 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験 [II.1~4] は、フルオリミドのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フルオリミド」という。）、マレイミド環の 1 位と 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]フルオリミド」という。）、マレイミド環の 2 位と 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[ety- ^{14}C]フルオリミド」という。）及び代謝物[E]のフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C][E]」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）からフルオリミドに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解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) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 3 又は雄 3 匹）に [phe- ^{14}C]フルオリミド若しくは [car- ^{14}C]フルオリミドを 10 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 500 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、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

低用量投与群において、 C_{\max} 、 $T_{1/2}$ 及び AUC は雌雄間及び標識化合物間で顕著な差はなかった。高用量投与群においても AUC 以外には雌雄間に顕著な差はなかったが、 T_{\max} は低用量投与群より遅かった。また、低用量及び高用量投与群の C_{\max} 及び AUC に用量差に応じた差が認められず、高用量投与群でのフルオリミドの吸収率の低下が推定された。高用量投与群では未吸収のまま排泄される割合が高いと考えられた。（参照 2）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[car- ¹⁴ C]フルオリミド	[phe- ¹⁴ C]フルオリミド			
		10		500	
投与量 (mg/kg 体重)	10	10		500	
性別	雄	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	4	1	4	48	48
C _{max} (μg/mL)	0.240	0.384	0.271	2.14	1.70
T _{1/2} (1~24hr)(hr)	20.8	19.1	28.6	—	—
T _{1/2} (48~120hr)(hr)	195	357	264	—	—
AUC(hr・μg/mL)	12.5	14.5	15.5	168 ¹⁾	94.8 ²⁾

1)8~96 hr で算出、2)12~72 hr で算出

— : 測定せず

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた尿、胆汁中排泄率及びカーカス¹中残存率から投与後 48 時間の体内吸収率は低用量投与群で少なくとも 34.6%、高用量投与群で少なくとも 16.3%と算出された。(参照 2)

(2) 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3 又は雄 3 匹) に[phe-¹⁴C]フルオリミド若しくは[car-¹⁴C]フルオリミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

[phe-¹⁴C]フルオリミド又は[car-¹⁴C]フルオリミド投与 4 時間後に、性及び投与量にかかわらず消化管、肝臓、腎臓及び膀胱における残留放射能濃度は血漿より高かった。投与後 120 時間においては、腎臓、全血、肝臓、脾臓、肺及び褐色脂肪で残留放射能が認められたが、他の組織では検出されなかった。

(参照 2)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	4 時間後	120 時間後
[car- ¹⁴ C] フルオリミド	10	雄	大腸(3.21)、盲腸(3.14)、膀胱(2.06)、胃(2.01)、腎臓(1.91)、小腸(1.56)、肝臓(0.85)、血漿(0.43)、全血(0.29)	腎臓(0.09)、全血(0.04)、肝臓(0.03)、脾臓(0.02)、褐色脂肪(0.02)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

[phe- ¹⁴ C] フルオルイミド	10	雄	小腸(4.44)、胃(3.54)、膀胱(2.31)、腎臓(2.02)、肝臓(1.10)、盲腸(0.73)、大腸(0.62)、血漿(0.45)、全血(0.33)	腎臓(0.07)、全血(0.07)、肝臓(0.03)、脾臓(0.02)
		雌	腎臓(2.03)、胃(1.94)、小腸(1.57)、盲腸(1.05)、肝臓(0.91)、膀胱(0.65)、大腸(0.48)、血漿(0.45)、子宮(0.35)、全血(0.32)	腎臓(0.10)、全血(0.09)、肝臓(0.02)、脾臓(0.02)、肺(0.01)
	500	雄	盲腸(50.9)、胃(22.4)、大腸(21.1)、小腸(18.5)、膀胱(15.9)、腎臓(5.32)、肝臓(3.09)、血漿(1.35)、全血(0.95)	腎臓(1.08)、全血(1.04)

(3) 代謝物同定・定量

Fischer ラット（雄、一群匹数不明）に①[phe-¹⁴C]フルオルイミド又は[phe-¹⁴C][E]を低用量で単回経口投与し、胃、小腸及び盲・大腸を採取し消化管内の挙動を比較し、②[phe-¹⁴C]フルオルイミド又は[car-¹⁴C]フルオルイミドを 2 mg/kg 体重で腹腔内投与し、糞、尿及び呼気中の代謝物を分析し、経口投与群と比較した。また、③非標識フルオルイミドを 14 日間混餌(4,000 ppm)投与又は非標識フルオルイミドを 50 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間強制反復経口投与し、糞及び尿中の代謝物の同定・定量試験が実施された。更に、[1. (4)]における尿、胆汁及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

フルオルイミドは胃から小腸に移動すると速やかに極性代謝物に変化し、[E]の生成は僅かであった。[phe-¹⁴C][E]投与による極性代謝物の生成はフルオルイミドより遅く、未変化のまま盲・大腸へ移動する割合が高く、フルオルイミドより吸収されやすかったことから、フルオルイミドの吸収機構として[E]を経由するものは僅かであり、直接又は消化管内代謝物として吸収されていると考えられた。

胆汁/尿中排泄比は、腹腔内投与の方が経口投与に比べて 3 倍多かった。酢酸エチル可溶画分に認められた約 20 種の代謝物のうち 11 種が一致したが、水溶性画分では一致する代謝物は認められなかった。経口投与でのみ検出された代謝物は、消化管内代謝で生成した代謝物が吸収されたのち変化を受けないか又はさらに代謝され排泄されたものと考えられた。

尿、糞及び胆汁中排泄試験[1. (4)]における尿及び糞の分析により、フルオルイミドは低用量及び高用量投与群の尿中には認められず、低用量投与群の糞中に 0.1～3.1% TAR、高用量投与群の糞中に 50.8% TAR 認められた。

低用量投与群における投与後 24 時間までの糞中の主要代謝物は[R]が 3.7～

6.8%TAR、[T]が 3.3～8.9%TAR 及び[W]が 3.8～8.2%TAR であり、尿中の主要代謝物は、[S-2]が 1.1～1.9%TAR、[W]が 0.4～1.0%TAR 及び[X]が 1.0～1.6%TAR であった。また、高用量投与群の尿及び糞中主要代謝物は[W]で、尿及び糞中に 0.8%TAR 認められた。

フルオリミドのラットにおける推定代謝経路は、イミド環の開裂、スルホン化、水酸化、脱炭酸反応又は硫酸抱合であると考えられた。(参照 2)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 3 又は雄 3 匹) に[phe-¹⁴C]フルオリミド又は[car-¹⁴C]フルオリミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中への排泄率は表 3 に示されている。

いずれの性、標識体、投与量においても、排泄は比較的速やかで、2 日以内に 90%TAR 以上が排泄された。

[car-¹⁴C]フルオリミド投与群では呼気中へ僅かに排泄されたが、[phe-¹⁴C]フルオリミド投与群では呼気中へは排泄されなかった。

主要排泄経路は糞中であつた。(参照 2)

表 3 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[car- ¹⁴ C]フルオリミド	[phe- ¹⁴ C]フルオリミド		
		10 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重
性別	雄	雄	雌	雄
尿	13.1	14.3	17.0	9.0
糞	80.9	82.1	77.9	83.8
呼気	1.6	—	—	—

—: 検出されなかった。

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雄 3 匹) に[phe-¹⁴C]フルオリミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。(参照 2)

表 4 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重	500 mg/kg 体重
尿	22.6	1.8
胆汁	3.8	0.4
糞	14.9	4.2
消化管内容物	51.0	72.6
カーカス	8.2	14.1

2. 植物体内運命試験

(1) ひめりんご

10 年生ひめりんご（品種不明）の交配後、落花期及び結実期に水和剤に調製した[phe-¹⁴C]フルオルイミド又は[car-¹⁴C]フルオルイミドを果実又は葉に 50 µg 塗布し、処理後 9、21、45 及び 93 日に果実又は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は表 5 に示されている。

処理 9 日後においては葉面に処理した放射能の 97%TRR 以上が塗布部位にとどまり、非塗布部位への移行は僅かであった（0.5～2.3%TRR）。移行量は葉裏処理の方が僅かに多かった。フルオルイミドは塗布部に 53.7～75.3%TRR、非塗布部に 0.2～1.5%TRR 認められた。

果実及び葉に塗布した残留放射能は、果実及び葉のいずれにおいても主に表面洗浄液に存在し緩やかに減衰した。

処理 21 日後においては果実及び葉における主要成分はフルオルイミドであり果実で 43.5～73.3%TAR、葉で 38.2～66.2%TAR であった。主要代謝物は[E]で、果実で 2.8～14.2%TAR、葉で 16.1～23.6%TAR 認められた。そのほかに[F]、[H]、[I]、[M]及び[N]が同定されたが、いずれも 10%TAR 以下であった。

ひめりんごにおける主要代謝経路は加水分解によるイミド環の開裂で、そのほかにジクロロマレイミド部分の段階的還元による経路も認められた。（参照 2）

表 5 各試料中の残留放射能分布¹⁾ (%TRR)

採取時期 試料	9 日		45 日		93 日	
	果実	葉	果実	葉	果実	葉
表面洗浄液	89.1	92.4	69.3	82.6	45.6	57.0
ジクロロメタン抽出物	3.3	4.5	5.9	6.0	4.6	8.7
メタノール/水抽出物	4.9	2.6	14.6	9.8	25.6	29.0
抽出残留物	2.7	0.5	10.2	1.6	24.3	5.3
フルオルイミド	56.3	63.3	42.8	25.5	3.0	3.3

1) : 2 種の標識化合物の平均値を示す。

(2) りんご葉培養細胞 (*in vitro*) における代謝

りんご(品種: Golden Delicious)の若葉を細切し遊離細胞を、2,4-D (10 mg/L) 及び6-ベンジルアデニン (1 mg/L) を含む Murashige-Skoog 培養液 (pH 4.7) 中で 7 日間培養し、培養細胞を調整した。細胞懸濁液 (2,4-D 1mg/L を含む Murashige-Skoog 培養液) に [ety-¹⁴C]フルオルイミドを 10 µg/mL の割合で加え、27°C で最長 7 日間振盪培養し、細胞無添加の培養液を対照区としたりんご葉細胞によるフルオルイミドの代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能は表 6 に示されている。

[ety-¹⁴C]フルオルイミドを培養液に添加 7 日後には 39.6% TAR が細胞画分から回収され、抽出残留物への分布が多かった。培養液中の残留放射能は酢酸エチル抽出物の割合が減少し、水可溶物が増加した。

酢酸エチル抽出物中の代謝物は 21 種類検出され、そのうちの 8 種類が同定された。フルオルイミドは 0.6~5.6% TAR であり、対照区では 1.1% TAR であった。主要代謝物は [E] が試験区で 14.0~50.7% TAR、対照区で 87.2% TAR であり、[G] が試験区で 1.8~13.7% TAR、対照区では認められなかった。そのほかの代謝物はいずれも 10% TAR 以下であった。

主要代謝経路は加水分解によるイミド環の開裂であり、アミド結合の加水分解を経て脱炭酸されると考えられた。また、対照区における主要成分は [E] であり、フルオルイミドのイミド環は培養液中で非生物学的に分解されることも考えられた。(参照 2)

表 6 各試料中の残留放射能分布 (%TAR)

採取時期	1 日		7 日		7 日 (対照区)	
	細胞画分	培養液画分	細胞画分	培養液画分	細胞画分	培養液画分
酢酸エチル抽出物	0.3	82.1	5.4	21.8	/	89.2
水可溶物	2.6	5.9	8.9	22.9	/	2.3
抽出残留物	9.0	/	25.3	/	/	/

/: 該当せず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

微砂質壤土 (栃木) 及び埴壤土 (埼玉) を 2 週間プレインキュベートした後に、[phe-¹⁴C]フルオルイミド又は [car-¹⁴C]フルオルイミドを 2 mg/kg 乾土となるように混和し、最大保水量の約 60% となるように土壌水分を調節し、30°C の暗条件下で最長 30 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。対照として、滅菌土壌が使用された。

また、還元分解物の生成経路を確認するため、フルオルイミド、分解物 [L]、[M] 及び [N] を微砂質壤土に 100 µg 添加し 30°C で 4 及び 14 時間インキュベートし、

分解物が同定・定量された。

好氣的土壤における放射能分布は表 7 に示されている。

分解物として 14 種類が検出され、そのうち 10 種類が同定された。微砂質壤土において、混和 1 日後でフルオリミドが 3.7~10.3%TAR、[H]が 7.0~11.5%TAR であり、そのほかの分解物は 10%TAR 以下であった。

埴壤土において、混和 1 日後でフルオリミドが 7.3~12.8%TAR、[E]が 6.9~22.5%TAR 及び[G]が 22.0%TAR であり、そのほかの分解物は 5%TAR 以下であった。

CO₂は徐々に増加し、30 日後には 27.9~76.5%TAR を占め、フルオリミドのフェニル基及びマレイミド環のいずれも好氣的条件下で容易に分解され CO₂に無機化されると考えられた。滅菌土壤では、CO₂はほとんど検出されず、フルオリミドの分解には土壤微生物の関与が考えられた。

フルオリミドの好氣的条件下での半減期は 1 日未満であった。

分解物[L]、[M]及び[N]を出発物とした還元的分解経路の検討の結果、フルオリミドから[L]及び[M]を経由して[N]に至る分解経路が確認された。

フルオリミドの好氣条件下での減衰は速やかで、CO₂に無機化され、土壤残留性は認められなかった。（参照 2）

表 7 好氣的土壤における放射能分布¹⁾ (%TAR)

標識体	採取時期	1 日	2 日	30 日
[phe- ¹⁴ C]フルオリミド	溶媒可溶性	26.4	14.6	9.9
	水可溶性	32.4	17.2	1.7
	抽出残留物	38.7	60.9	57.3
	¹⁴ CO ₂	1.2	4.1	27.9
[car- ¹⁴ C]フルオリミド	溶媒可溶性	16.0	10.3	1.0
	水可溶性	27.0	18.0	1.1
	抽出残留物	48.4	32.0	18.9
	¹⁴ CO ₂	11.3	34.5	76.5

1): 2 種土壤の平均値で示す。

(2) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

微砂質壤土（栃木）及び埴壤土（埼玉）に水を加えて水深 1 cm 以上とし、2 週間プレインキュベートした後に、[phe-¹⁴C]フルオリミド又は[car-¹⁴C]フルオリミドを約 2 mg/kg 土壤となるように添加し、30°Cの暗条件下で最長 30 日間インキュベートして嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

溶媒可溶性画分における放射能の減衰は速やかで、1 日後で約 25%TAR となり、水溶性画分における放射能が 40~80%TAR であった。

非抽出性放射能は[phe-¹⁴C]フルオリミド処理区で徐々に増加し、30 日後に

約 80%TAR であった。[car-¹⁴C]フルオリミド処理区では 6 日後に約 30%TAR となり以後緩やかに減衰した。CO₂ の生成は[car-¹⁴C]フルオリミド処理区で顕著で 30 日後には 70%TAR 以上であった。

添加 1 日後における分解物として 14 種類検出され、10 種類が同定された。微砂質壤土においては、フルオリミドは 1.9~5.8%TAR、[E]が 16.6~22.6%TAR、[G]が 19.9%TAR、そのほかの分解物は 8%TAR 以下であった。埴壤土においては、フルオリミドは 2.1~5.9%TAR、[E]が 40.1~41.9%TAR、[G]が 18.0%TAR 及び[H]が 0.1~14.3%TAR、そのほかの分解物は 2%TAR 以下であった。

フルオリミドは嫌氣的湛水土壌中で速やかに加水分解、還元反応等により分解され、CO₂ に無機化され、土壌残留性は認められなかった。(参照 2)

(3) 土壌リーチング試験

微砂質壤土(栃木)、埴壤土(埼玉)及び砂壤土(神奈川)を用いて土壌カラムリーチング試験が実施された。

フルオリミドはいずれの土壌においても移動性がないと考えられた。

埴壤土及び砂壤土では溶出液中に分解物[E]が認められた。[E]は土壌カラム中でイミド環が加水分解されて生成され、土壌中で中程度の移動性を示すと考えられた。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 又は pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[phe-¹⁴C]フルオリミドを 0.30 mg/L となるよう添加し、25±1°C で滅菌条件、暗条件下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

フルオリミドは速やかに加水分解され、試験開始 0.5 時間後において、pH 4.0 で 31.2%TAR、pH 7.0 で 2.3%TAR 及び pH 9.0 で 1.0%TAR まで減衰した。

pH 4.0 における主分解物は[E]で試験開始 1 時間後に 73.1%TAR となり、30 日後には 10.7%TAR に減衰し、[F]が 37.2%TAR となった。

pH 7.0 及び 9.0 における主分解物も[E]で、試験開始 0.5 時間後にそれぞれ 96.3 及び 94.5%TAR に達し、30 日後には 84.0 及び 78.7%TAR に緩やかに減衰した。また、[F]が 2.1 及び 8.4%TAR 検出された。

フルオリミドはいずれの pH においても極めて速やかに加水分解を受け、その半減期は 0.5 時間以内であり、中性から塩基性条件で分解が早い傾向が認められた。イミド環の開裂に続くアミド結合の開裂による[F]への分解は酸性条件下で顕著であった。(参照 2)

(2) 水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）

滅菌蒸留水（pH 5.89）又は自然水〔井戸水（大阪）、pH 7.69〕に[phe-¹⁴C]フルオルイミドを 0.30 mg/L となるように添加し、滅菌条件下、25±2℃で 144 時間、キセノンランプ光（光強度：555 W/m²、波長範囲：300～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。対照区は遮光区とした。

フルオルイミドの推定半減期は表 8 に示されている。

滅菌蒸留水中において、光照射区でフルオルイミドは速やかに分解し、光照射 1 時間後に 10.1% TAR であった。主要分解物は[E]で光照射 1 時間後に 89.1% TAR に達した後、6 日後には 52.5% TAR に減少した。これに伴って[E]の幾何異性体である[E-1]が 6 日後に 31.3% TAR に増加した。対照区においてもフルオルイミドは 6 日後には 0.5% TAR まで減少し、[E]が 84.1% TAR 認められた。

滅菌自然水中において、光照射区でフルオルイミドは速やかに分解し、光照射 0.5 時間後で 3.3% TAR であった。主要分解物は[E]で光照射 1 時間後に 97.5% TAR に達した後、6 日後には 54.7% TAR に減少し、それに伴い、[E-1]が 6 日後に 33.7% TAR に増加した。対照区では、フルオルイミドは 144 時間後に 1.8% TAR、[E]が 97.6% TAR 認められた。

対照区の滅菌蒸留水及び自然水においては、[E]及び[F]の生成のみが認められ、光照射区で認められた[E-1]及び[I]は認められず、[E-1]及び[I]の生成過程に光が関与すると考えられた。

水中でフルオルイミドは[E]に加水分解され、光による異性化、脱炭酸を受け、更に加水分解を受け[F]へと分解されると考えられた。（参照 2）

表 8 フルオルイミドの推定半減期（滅菌緩衝液）

試料	照射区	
	キセノン光（時間）	春(4～6月)太陽光換算 北緯 35 度（日）
フルオルイミド	<0.5	<0.1

5. 土壌残留試験

洪積・壤土（高知）、火山灰・埴壤土（神奈川）、火山灰・砂壤土（北海道）及び崩積・埴壤土（北海道）を用いて、フルオルイミドを分析対象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 9 に示されている。（参照 2）

表 9 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期
				フルオルイミド
容器内試験	畑地状態	19.2 mg/kg	沖積・壤土	1～2 時間
		20.6 mg/kg	火山灰・埴壤土	1 日以内

圃場試験	畑地	3.45～4.5 kg ai/ha ^{a)}	火山灰・砂壤土	約 35 日
		3.6～4.5 kg ai/ha ^{a)}	崩積・埴壤土	約 7 日

a) : 水和剤 (75%) を使用

6. 作物残留試験

国内において、りんご、茶等を用いてフルオリミド、全 *p*-フルオロアニリン²及び代謝物 ([E]、[F]、[G]、[I]及び[N] : りんご及びかき) を分析対象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。

フルオリミドの最大残留量は、最終散布 7 日後に収穫された茶 (荒茶) の 24.7 mg/kg (全 *p*-フルオロアニリン値のフルオリミド換算値) であった。

また、代謝物[E]、[F]、[G]、[I]及び[N]の最大残留量は、[E]が最終散布 30 日後のりんごの 0.09 mg/kg、[N]が最終散布 46 日後のりんご及び 14 日後のかきの 0.03 mg/kg であり、[F]、[G]及び[I]は定量限界未満であった。(参照 2)

7. 一般薬理試験

フルオリミドのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 2)

表 10 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 4 0、500、1,500、 5,000 (経口)	1,500	5,000	うずくまり
呼吸及び循環器	呼吸、血圧、 心拍数、心 電図	SD ラット	雄 3 5,000 (十二指腸内)	—	5,000	軽度な血圧上昇、呼吸数及び深さ上昇

² フルオリミドはアルカリ溶液中で容易に加水分解され、*p*-フルオロアニリンになるため、フルオリミド及びフルオリミド由来の代謝物で *p*-フルオロアニリンとなるもの全てを定量し、フルオリミドの残留値とされた。

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
末梢 神経系	骨格筋	ICR マウス	雌 10 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化器系	炭末輸送能	ICR マウス	雄 10 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

注：溶媒は 0.5%CMC が用いられた。

—：最大無作用量又は最小作用量の設定できず。

8. 急性毒性試験

フルオルイミド原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。
(参照 2)

表 11 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	Wistar ラット 雄 10 匹	>5,000	/	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>15,000	>15,000	自発運動量の軽度減少 死亡例なし
	dd マウス 雄 10 匹	>2,500	/	症状及び死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>15,000	>15,000	自発運動量の軽度減少 死亡例なし
	日本在来種 ウサギ 雌 5 匹	/	>10,000	食欲減退及び下痢 死亡例なし
皮下	Wistar ラット 雄 10 匹	>2,500	/	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	自発運動量の低下 死亡例なし
	dd マウス 雄 10 匹	>2,500	/	症状及び死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	675	563	肝細胞混濁腫脹、腎糸球体変 性及び脾リンパ球減少 雌雄：500 mg/kg 体重以上 で死亡例
	dd マウス	169	144	肝細胞混濁腫脹、腎糸球体変

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	雌雄各 10 匹			性及び脾リンパ球減少 雌雄：125 mg/kg 体重以上 で死亡例
経皮	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		<ul style="list-style-type: none"> 雌雄：自発運動量減少、不整呼吸、あえぎ、ラッセル音及び尿失禁 雄 (0.29mg/L 以上)、雌 (0.43 mg/L 以上) で暴露 3 日目に体重減少 雄：0.29mg/L 以上で死亡例 雌：0.67mg/L 以上で死亡例
		0.57	0.72	

代謝物 ([E]、[E-Na]、[F]、[G]、[I]、[J]及び[N]) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 2)

表 12 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 [E]	SD ラット 雌雄各 5 匹	5,710	5,260	雌雄：自発運動量減少、うずくまり、横たわり、チアノーゼ、体重減少及び体重増加抑制 雄：6,104 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：3,125 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：自発運動量減少、うずくまり、チアノーゼ、体重減少、体重増加抑制、脾腫大及び脾色素貪食細胞増加 雌雄：死亡例なし
代謝物 [E-Na]*	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,880	4,300	雌雄：自発運動量減少、うずくまり、横たわり、眼瞼下垂及び体重増加抑制 雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：4,225 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	4,160	3,190	雌雄：自発運動量減少、うずくまり、横たわり、眼瞼下垂及び軽度体重増加抑制 雄：3,846 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,276 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [F]	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	363	346	雌雄：自発運動量減少、抑うつ、腹臥、眼出血、鼻出血、流涎、こん睡及び体重増加抑制傾向 雄：343 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：317 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [G]	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	631	537	雌雄：自発運動量減少、抑うつ、腹臥、眼出血、鼻出血、流涎及びこん睡 雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：450 mg/kg 体重以上で死亡例

代謝物 [I]	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	2,400	1,590	雄：自発運動量減少、下痢、鼻出血、抑うつ、腹臥、 眼出血、こん睡及び体重増加抑制 雌：下痢、鼻出血、抑うつ、腹臥及び眼出血 雄：1,875 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,504 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [J]	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	251	191	雌雄：自発運動量減少、抑うつ、腹臥、鼻出血、流 涎及びこん睡 雄：214 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：160 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [N]	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	1,150	1,070	雌雄：自発運動量減少、抑うつ、腹臥、こん睡 雄：眼出血 雄：835 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：850 mg/kg 体重以上で死亡例

*：E のナトリウム塩を示す。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験

日本在来種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性 (Draize 法) 試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して 100 mg/眼で著しい刺激性が認められたが、1 及び 0.1 mg/眼で軽度であった。皮膚に対する刺激性は軽度であった。

CBA/Ca マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され、皮膚感作性は陽性と判断された。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット①)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、100、200、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (ラット①) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	100	200	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.97	5.81	12.1	57.7	577
	雌	3.11	6.42	12.2	62.5	656

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

100、200 及び 1,000 ppm 投与群の雄で認められた ALT 増加については、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で胃上部上皮細胞剥離等、1,000 ppm 以上投与群の雌で小腸リーベルキューン腺萎縮等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (57.7 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (12.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット①）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ALT 増加 リンパ節リンパろ胞萎縮 大腸パネート細胞異常細胞分裂及びリーベルキューン腺萎縮 胃上部上皮細胞剥離 肝細胞混濁腫脹 	<ul style="list-style-type: none"> 小腸粘膜固有層水腫 大腸リーベルキューン腺萎縮
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 腎絶対及び比重量³増加 肺絶対及び比重量増加 小腸リーベルキューン腺萎縮
200 ppm 以下		毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）

Wistar ラット [一群雌雄各 20 匹（投与開始 4 週後に各群雌雄各 5 匹を中間と殺した。）] を用いた混餌（0、50、100、200、300、500、1,000、5,000 及び 10,000 ppm⁴：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	100	200	300	500	1,000	5,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.8	10.5	22.0	33.8	51.9	111	553	1,060
	雌	6.1	11.6	23.4	32.7	57.8	116	582	1,190

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄において腎尿細管上皮核濃縮等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：10.5 mg/kg 体重/日、雌：11.6mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2）

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm		
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 MCV 及び WBC 増加 MCHC 減少 脾絶対及び比重量増加 脾赤脾髄充血^s 下痢^a 	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 MCV 増加 MCHC 減少 脾絶対及び比重量増加^b 下痢^a
1,000 ppm 以上	副腎絶対及び比重量増加	副腎絶対及び比重量増加 [#]
500 ppm 以上	腎尿細管上皮核濃縮、尿細管上	腎尿細管上皮核濃縮、尿細管上皮

³ 体重比重量を比重量という。

⁴ 病理組織学的検査が実施されていないため、200 及び 300 ppm 投与群の結果は参考資料とした。

	皮結晶沈着 [§]	結晶沈着 [§] ・脾リンパろ胞壊死 [§]
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

ℓ：絶対重量の増加は 5,000 ppm 投与群のみ

#：雌の副腎絶対及び比重量増加は 1,000 ppm 及び 10,000 ppm のみ

§：統計処理は行われていないが、検体投与の影響と判断した。

a：雌雄不明。

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス①)

ddY マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、100、200、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (マウス①) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	100	200	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.12	12.6	22.2	123	1,210
	雌	7.07	14.2	27.4	141	1,160

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

副腎及び下垂体の重量変化 (副腎：100、1,000 及び 10,000 ppm 投与群の雄で減少、100 ppm 以上投与群の雌で増加。下垂体：100 ppm 以上投与群雄で減少、200 ppm 以上投与群雌で増加。) については、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雄において体重増加抑制及び摂餌量低下、1,000 ppm 以上投与群雌において小腸リーベルキューン腺萎縮が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：22.2 mg/kg 体重/日、雌：27.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (マウス①) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・大腸リーベルキューン腺萎縮 ・骨髄造血機能減退 ・腎糸球体疎鬆化、尿細管ネフローシス ・肝多核細胞出現 ・脳神経細胞変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・大腸リーベルキューン腺萎縮 ・骨髄造血機能減退
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^ℓ ・摂餌量低下[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・小腸リーベルキューン腺萎縮
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

ℓ：10,000 ppm 投与群は有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス②)

ddY マウス [(一群雌雄各 40 匹 (投与 4 週間後に各群各 10 匹を中間と殺した。)] を用いた混餌 (0、50、100、200、300、500、1,000、5,000 及び 10,000 ppm⁵: 検体平均摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験(マウス②)の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	100	200	300	500	1,000	5,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.7	16.7	38.7	48.4	96.8	194	781	1,610
	雌	7.4	14.8	30.8	55.6	74.1	148	741	1,480

病理組織学的検査において 500 ppm 以上投与群雌雄で認められた腎尿細管上皮結晶体沈着は軽度の変化であるが、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群雌雄で腎尿細管上皮結晶体沈着が認められたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 16.7 mg/kg 体重/日、雌: 14.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(5) 28日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料⁶>

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いたカプセル (10/500、50/1,000 及び 250 mg/kg 体重/日⁷: 対照群の設定は不明) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

血液生化学的検査において、10/500 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例を除き全ての動物で ALT 及び AST の高値が認められ、病理組織学的検査において、250 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に軽微な肝硬変、50/1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に胆管重複が認められたが、検体投与の影響は明らかではなかった。

本試験において、フルオルイミドの明らかな毒性影響は観察されなかった。(参照 2)

(6) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、750、3,750 及び 7,500 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

⁵ 病理組織学的検査が実施されていないため、200 及び 300 ppm 投与群の結果は参考資料とした。

⁶ 投与開始 1 週又は 2 週間後に投与量を増量しており、検体投与量と毒性発現との関係を明確に評価することができないため参考資料とした。

⁷ 本試験において、検体投与による明らかな毒性が観察されなかったため、投与開始 1 週間後に 10 mg/kg 体重/日投与群の投与量を 500 mg/kg 体重/日に増量し、以降 3 週間、投与開始 2 週間後から 50 mg/kg 体重/日投与群の投与量を 1,000 mg/kg 体重/日に増量し、以降 2 週間投与された。

表 20 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		750	3,750	7,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	65	338	664
	雌	64	347	659

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

7,500 ppm 投与群の雄で認められた驚愕反応ピーク上昇については、他の 2 種の評価パラメータ（平均反応及び平均反応の平方根）に統計学的な有意差はみられず、そのほかに神経毒性を示唆する変化がみられなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、3,750 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で四肢蒼白が認められたので、無毒性量は雌雄とも 750 ppm（雄：65 mg/kg 体重/日、雌：64 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

表 21 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 四肢蒼白 体重減少(1 週目) 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (1 週目) 摂餌量、食餌効率低下 (1 週目)
3,750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制^b 摂餌量、食餌効率低下(1 週目) 	<ul style="list-style-type: none"> 四肢蒼白
750 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^b : 3,750 ppm 投与群では 1 週目のみ。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル（0、5、50 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット [一群雌雄各 80 匹（投与開始 26、52 及び 78 週後に各群雌雄各 8～10 匹を中間と殺した。）] を用いた混餌（原体：0、200、800、3,200 ppm：平均検体摂取量は表 22 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 22 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 (ppm)		200	800	3,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.28	37.2	150
	雌	11.4	45.9	184

各投与群で認められた毒性所見は表 23 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、800 ppm 以上投与群の雄で AST 及び ALT 増加等、3,200 ppm 投与群の雌で Hb 減少等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (9.28 mg/kg 体重/日)、雌で 800 ppm (45.9 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)

表 23 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
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ ALP 減少 ・ 前胃浮腫、前胃粘膜浮腫、角化亢進及びびらん[§] ・ 前胃扁平上皮増生[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少 ・ T.Chol 及び ALP 減少 ・ 前胃浮腫、前胃粘膜浮腫、角化亢進及びびらん[§]
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 及び ALT 増加 ・ T.Chol 減少 	800 ppm 以下 毒性所見なし
200 ppm	毒性所見なし	

§：有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による発がん性試験が実施された。

表 24 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	2,000	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.7	279	942
	雌	35.9	371	1,120

各投与群で認められた毒性所見は表 25 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病変は認められなかった。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群雌で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (279 mg/kg 体重/日) 雌で 200 ppm (35.9 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)

表 25 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎絶対・比重量及び対脳重量比⁸減少 ・角膜混濁増加[#] ・角膜炎発生率増加[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb 及び Ht 減少 ・脾臓絶対・比重量及び対脳重量比減少 ・角膜混濁増加[#]
2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	・角膜炎発生率増加 [#]
200 ppm 以下		毒性所見なし

#：有意差検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3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、2,000、8,000 及び 32,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 26 3世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		2,000	8,000	32,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	149	604	2,670
		雌	170	670	2,940
	F ₁ 世代	雄	180	832	3,390
		雌	202	912	3,850
	F ₂ 世代	雄	171	756	3,590
		雌	191	856	3,680

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群親動物において、食道及び胃角質化、脾臓へモジデリン沈着等が認められ、児動物において同腹出生児数低下、生存率（生後 25 日）の低下等が認められたので、親動物及び児動物雌雄の一般毒性に対する無毒性量は 2,000 ppm 未満（P 世代雄：149 mg/kg 体重/日未満、P 世代雌：170 mg/kg 体重/日未満、F₁ 世代雄：180 mg/kg 体重/日未満、F₁ 世代雌：202 mg/kg 体重/日未満、F₂ 世代雄：171 mg/kg 体重/日未満、F₂ 世代雌：191 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。また、F₁ 及び F₂ 世代の 32,000 ppm 投与群雌雄で交尾率及び妊娠率の低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 8,000 ppm（P 世代雄：604 mg/kg 体重/日、P 世代雌：670 mg/kg 体重/日、F₁ 世代雄：832 mg/kg 体重/日、F₁ 世代雌：912 mg/kg 体重/日、F₂ 世代雄：756 mg/kg 体重/日、F₂ 世代雌：856 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参

⁸ 脳重量に比した重量を対脳重量比という。

照 2)

表 27 3 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F _{1a、b}		親 : F ₁ 、児 : F _{2a、b}		親 : F ₂ 、児 : F _{3a、b}	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	32,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量低下 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (交配前及び妊娠中) 副腎絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 交尾率、妊娠率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (交配前) 摂餌量低下 交尾率、妊娠率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 交尾率[§]、妊娠率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量低下 交尾率[§]、妊娠率低下
	8,000 ppm 以上			<ul style="list-style-type: none"> 立毛、脱毛及び腹部膨満 体重増加抑制 摂餌量低下 短肢、頭骨の薄化、脊柱後弯及び胸部のひずみ 	<ul style="list-style-type: none"> 立毛、脱毛及び腹部膨満 短肢、頭骨の薄化、脊柱後弯及び胸部のひずみ 	<ul style="list-style-type: none"> 身づくろい低下 体重増加抑制 摂餌量低下 短肢及び脊柱後弯 	<ul style="list-style-type: none"> 身づくろい低下 短肢及び脊柱後弯
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 食道及び胃角質化、脾臓ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 食道及び胃角質化、脾臓ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 食道及び胃角質化、脾臓ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (妊娠中) 食道及び胃角質化、脾臓ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 食道及び胃角質化、脾臓ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (交配前、妊娠中) 食道及び胃角質化、脾臓ヘモジデリン沈着
児動物	32,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 生存率低下 (生後 25 日) 盲腸黒色物質 					
	8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重低値 		<ul style="list-style-type: none"> 同腹出生児数低下 体重低値 切歯萌出遅延 胃腸管内黄色液 		<ul style="list-style-type: none"> 体重低値 眼瞼開裂遅延[♯] 	
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 同腹出生児数低下 		<ul style="list-style-type: none"> 生存率低下 (生後 25 日) 		<ul style="list-style-type: none"> 同腹出生児数低下 食道及び胃角質化 	

♯ : 8,000 ppm のみ。

: F_{3a} では 2,000~8,000 ppm

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 3 世代繁殖試験 (ラット : 追加試験)

SD ラット (動物数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、2,000、8,000 及び 32,000 ppm) 投与による各投与群の F₁ 及び F₂ 世代の親動物並びに F_{1b}、F_{2a}、F_{2b}、F_{3a} 及び F_{3b} 世代の児動物について、各世代の骨格検査を実施した。

32,000 ppm 投与群において、F₁ 世代親動物で大腿骨、脛骨、腓骨の短縮、上腕骨の短縮、椎骨の異常 (脊柱弯曲等)、F₂ 世代親動物 (1 例) では、大腿骨、脛骨、腓骨及び上腕骨に F₁ 世代同様の変化が認められた。

8,000 ppm 投与群において、F₁ 世代親動物で肢骨の変化、F₂ 世代親動物で後肢骨及び前肢骨が太くなり、長骨の短縮及び脊柱弯曲が少数例認められた。2,000 ppm 投与群 F₁ 世代親動物で脊柱後弯及び上腕骨の異常が認められた。

児動物では、32,000 ppm 投与群 F_{1b} 及び F_{2b} 児動物、2,000 及び 8,000 ppm 投与群の F_{3b} 児動物に後肢長骨の変化が少数例に認められた。

本試験は、異常を示した動物の数等試験の詳細が不明であったが、児動物の成長過程で骨格形態に異常が生じることを示唆している。食品安全委員会は、試験結果の詳細が不明なことから無毒性量を得ることは不適切であるが、児動物への影響を示す試験成績であると判断した。(参照 2)

(3) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、800 及び 3,200 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	800	3,200	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	12.7	52.0	204
		雌	16.5	63.4	257
	F ₁ 世代	雄	14.5	61.6	238
		雌	17.5	74.1	293
	F ₂ 世代	雄	15.1	60.0	242
		雌	17.9	71.9	283

本試験において、親動物では 3,200 ppm 投与群雄で肝絶対及び比重量減少、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加が、雌で副腎絶対及び比重量増加が認められ、児動物で毒性所見は認められなかったため、無毒性量は親動物で 800 ppm (P 世代雄 : 52.0 mg/kg 体重/日、P 世代雌 : 63.4 mg/kg 体重/日、F₁ 世代雄 : 61.6 mg/kg 体重/日、F₁ 世代雌 : 74.1 mg/kg 体重/日、F₂ 世代雄 : 60.0 mg/kg 体重/日、F₂ 世代雌 : 71.9 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量である 3,200 ppm (P 世代雄 : 204 mg/kg 体重/日、P 世代雌 : 257 mg/kg 体重/日、F₁ 世代雄 : 238

mg/kg 体重/日、F₁ 世代雌：293 mg/kg 体重/日、F₂ 世代雄：242 mg/kg 体重/日、F₂ 世代雌：283 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)

(4) 発生毒性試験 (ラット①)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 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/日投与群母動物で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、同群雌雄の胎児で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 200 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) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料⁹⁾>

SD ラット (一群雌 10~19 匹) の妊娠 6~12 日に強制経口 (原体：0、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液) 投与又は妊娠 9 日に単回腹腔内 (0、1、10、20、40 及び 60 mg/kg 体重：5%アラビアゴム水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

経口投与群において、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群母動物で有意差はないが体重増加抑制、3,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で有意な低体重が認められた。また、3,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で有意差はないが骨化遅延が認められた。

腹腔内投与群においては、本試験最高用量の 60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で有意差はないが体重増加抑制が認められた。胎児の体重、外形及び骨格には検体投与による影響は認められなかった。(参照 2)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群 14~18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体：0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

50 mg/kg 体重/日投与群の一腹生存胎児数が対照群に比べ少なかったが、50 mg/kg 体重投与群の黄体数及び着床数が少なかったことに起因すると考えられ、試験機関の背景データ範囲内の変化であることから検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験においては、検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも、本試験の最高用量 50 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)

⁹⁾ 投与期間及び投与経路の設定根拠が明確でないため参考資料とした。

1 3. 遺伝毒性試験

フルオリミド原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、宿主経由試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞株を用いた染色体異常及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。

復帰突然変異試験について、一部の試験の代謝活性化系存在/非存在下で弱陽性の結果が認められたが、より高用量まで実施された試験結果を含め総合的に判断して、結果は陰性であると考えられた。フルオリミドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 29 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	1~2,000µg/ディスク	陰性
		<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株)	5~2,500 µg/well	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	0.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	弱陽性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株) <i>E. coli</i> (B/r WP2 Try ⁻ 株)	1~12,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 線維芽細胞	1.88~15.0 µg/mL (-S9) 24、48 時間処理 2.25~18.0 µg/mL (+S9) 6 時間処理	陰性
宿主経由	復帰突然変異試験	ICR マウス (雄、一群 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	750、1,500 mg/kg 体重 (3 回腹腔内投与、最終投与 30 分後に菌液を回収)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	16.7、33.4 及び 66.7 mg/kg 体重 (1 回、腹腔内投与) 又は 22.5 mg/kg 体重 (5 回、腹腔内投与) (最終投与 24 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主に植物、土壌、水中及び動物由来の代謝物[E]、[E-Na]及び[F]、主に土壌由来の[G]、[I]及び[J]、主に植物及び土壌由来の代謝物[N]の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに主に植物、土壌及び水中由来の代謝物[F]の細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復試験及び *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 30 に示されている。

復帰突然変異試験において、代謝物[F]は *S. typhimurium* TA98 株に対して代謝活性化系存在下で突然変異誘発性を示したが、動物体内運命試験において代謝物として検出されず、また、作物残留試験においても定量限界未満であったことから、原体の生体における遺伝毒性に影響を与えるものではないと考えられた。そのほかの代謝物における *in vitro* 試験結果は全て陰性であった。(参照 2)

表 30 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験系	被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	代謝物 [E-H]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	① 50～5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 78～5,000 µg/プレート (-S9) ③ 313～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	代謝物 [E-Na]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	代謝物 [F]	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H-17, M-45 株)	50～10,000 µg/ディスク	陰性
		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性 #
<i>in vivo</i>	代謝物 [F]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	① 10～10,000 µg/プレート (-S9) ② 50～10,000 µg/プレート (+S9)	陽性 #
		小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	104, 207 及び 414 mg/kg 体重 (1 回、強制経口投与) (投与 24 時間後に採取)	陰性
<i>in vitro</i>	代謝物 [G]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	① 50～50,000 µg/プレート (-S9) ② 10～10,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	代謝物 [I]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	① 1～500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	代謝物 [J]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	50～50,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	代謝物 [N]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	100～25,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

		試験	TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)		
--	--	----	---	--	--

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

: *S. typhimurium*TA98 株において代謝活性化系存在下で陽性であった。

14. その他の試験

(1) *in vivo*におけるラット LDH アイソザイムに及ぼす影響

フルオルイミドのラットの器官組織の損傷性を検索する目的で、Wistar ラット (一群雄 3 匹) にフルオルイミドを単回皮下 (1,000、2,000、3,000 及び 5,000 mg/kg 体重) 投与し、24 時間後に血清 LDH のアイソザイムが測定された。

その結果、LDH5 の減少及び LDH4 の増加傾向が認められたが、いずれの投与群においても正常値の範囲内であった。(参照 2)

(2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いて混餌 [0、10,000 ppm : 1,000 mg/kg 体重/日 (計算値¹⁰)] 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

血液学的検査において、検体投与群雄で WBC、MCV 増加及び MCHC 減少、雌で RBC、Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少が認められた。

血液生化学検査において、検体投与群雌で T.Chol 及び ALT 増加並びに ALP 減少が認められた。

臓器重量検査において、検体投与群雄で腎絶対及び比重量並びに脾絶対及び比重量の増加、雌で脾絶対及び比重量の増加が認められた。

病理組織学的検査において、検体投与群雄の 1 例に肺胞壁肥厚が認められた。

(参照 2)

¹⁰ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 5)。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオリミド」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したフルオリミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、フルオリミドは低用量投与群で1~4時間、高用量投与群では48時間でT_{max}に達し、T_{1/2}は低用量投与群で19.1~28.6時間であった。フルオリミドの吸収率は低用量投与群で少なくとも34.6%、高用量投与群で少なくとも16.3%と算出され、投与後48時間までにはほとんどの放射能が排泄された。主要排泄経路は糞中であった。主要代謝物は尿中で[S-2]、[W]及び[X]、糞中では[R]、[T]及び[W]が認められた。

¹⁴C で標識したフルオリミドの植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のフルオリミドで、果実において代謝物[E]が2.8~14.2%TAR認められたが、そのほかに10%TARを超える代謝物は認められなかった。りんご葉細胞の*in vitro*培養によるフルオリミドの代謝試験において、主要代謝物として[E]及び[G]が認められた。

フルオリミド、全*p*-フルオロアニリン、代謝物[E]、[F]、[G]、[I]及び[N]を分析対象とした作物残留試験の結果、フルオリミドの最大残留値は茶（荒茶）の24.7 mg/kgであった。代謝物の最大残留値は[E]がりんごの0.09 mg/kg、[N]がりんご及びかきの0.03 mg/kgであった。[F]、[G]及び[I]は定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フルオリミド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、摂餌量低下、血液（貧血等）及び胃（前胃粘膜浮腫等）に認められた。

発がん性、神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、植物体内運命試験において10%TARを超えて認められた代謝物[E]は動物体内でも認められており、急性毒性の程度もフルオリミドより強い毒性は示さず、作物残留試験における最大残留値は0.01~0.09 mg/kgであったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフルオリミド（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31に示されている。

ラットを用いた3世代繁殖試験において、親動物に一般毒性が発現する高用量で繁殖能に影響が認められ、また、一般毒性に対する無毒性量が設定できなかった。投与量は同じ設定であるが、上記とは別の3世代繁殖試験において、全ての投与量においてF₁世代及びF₂世代の親動物に肢骨短縮及び椎骨異常が認められ、生後の骨格の発達に影響があると考えられた。

しかし、より低用量まで実施したラットを用いた2世代繁殖試験においては繁殖能に影響が認められておらず、さらに肉眼的観察において短肢、脊柱弯曲等の変化は認められていない。

また、より低用量で長期にわたって実施したラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、無毒性量が得られている。これらの結果を考え合わせ、ラットを用いた3世代繁殖試験における一般毒性、繁殖能及び次世代影響に対する

無毒性量は担保されていると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量9.28 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0.092 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.092 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	9.28 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 31 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)	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間亜急性毒性試験 ①	0、50、100、200、1,000、 10,000 ppm 雄：0、2.97、5.81、12.1、 57.7、577 雌：0、3.11、6.42、12.2、 62.5、656	雄：57.7 雌：12.2 雄：ALT 増加、肝細胞混濁腫脹等 雌：小腸リーベルキューン腺萎縮等	雄：57.7 雌：6.42 雄：リンパ節リンパろ胞萎縮等 雌：腎重量増加等
	90日間亜急性毒性試験 ②	0、50、100、200、300、 500、1,000、10,000 ppm 雄：0、5.8、10.5、22.0、 33.8、51.9、111、553、 1,060 雌：0、6.1、11.6、23.4、 32.7、57.8、116、582、 1,190	雄：10.5 雌：11.6 雌雄：腎尿細管上皮核濃縮	雄：10.5 雌：11.6 雌雄：腎尿細管上皮核濃縮等（病理組織学的検査で影響のない用量）
	28日間亜急性神経毒性試験	0、750、3,750、7,500 ppm 雄：0、65、338、664 雌：0、64、347、659	雄：65 雌：64 雄：体重増加抑制 雌：四肢蒼白 (神経毒性は認められない。)	雄：65 雌：64 雄：体重増加抑制 雌：四肢蒼白 (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、200、800、3,200 ppm 雄：0、9.28、37.2、150 雌：0、11.4、45.9、184	雄：9.28 雌：45.9 雄：AST 及び ALT 増加等 雌：Hb 減少等 (発がん性は認められない。)	雄：9.28 雌：45.9 雌雄：RBC、Hb 減少 (発がん性は認められない。)
	3世代繁殖試験	0、2,000、8,000、32,000 ppm P 雄：0、149、604、2,670 P 雌：0、170、670、2,940 F ₁ 雄：0、180、832、3,390 F ₁ 雌：0、202、912、3,850 F ₂ 雄：0、171、756、3,590 F ₂ 雌：0、191、856、3,680	一般毒性 P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ F ₂ 雄：－ F ₂ 雌：－ 繁殖能 P 雄：604 P 雌：670	一般毒性 P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ F ₂ 雄：－ F ₂ 雌：－ 繁殖能 P 雄：604 P 雌：670

			<p>F₁雄：832 F₁雌：912 F₂雄：756 F₂雌：856</p> <p>親動物：食道及び胃角質化等 児動物：生存率低下等 (交尾率及び妊娠率低下)</p>	<p>F₁雄：832 F₁雌：912 F₂雄：756 F₂雌：856</p> <p>親動物：成長抑制等 児動物：生存率低下等 (交尾率及び妊娠率低下)</p>
	2世代繁殖世試験	<p>0、200、800、3,200 ppm</p> <p>P雄：0、12.7、52.0、204 P雌：0、16.5、63.4、257 F₁雄：0、14.5、61.6、238 F₁雌：0、17.5、74.1、293 F₂雄：0、15.1、60.0、242 F₂雌：0、17.9、71.9、283</p>	<p>親動物： P雄：52.0 P雌：63.4 F₁雄：61.6 F₁雌：74.1 F₂雄：60.0 F₂雌：71.9</p> <p>児動物： P雄：204 P雌：257 F₁雄：238 F₁雌：293 F₂雄：242 F₂雌：283</p> <p>親動物：肝及び甲状腺重量減少、腎重量増加(雄)、副腎重量増加(雌) 児動物：毒性所見なし</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>	<p>P雄：204 P雌：257 F₁雄：238 F₁雌：293 F₂雄：242 F₂雌：283</p> <p>親動物及び児動物： 毒性所見なし</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>
	発生毒性試験①	0、40、200、1,000	<p>母動物：200 胎児：200</p> <p>母動物：体重増加抑制等 胎児：体重低値</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>	<p>母動物：200 胎児：200</p> <p>母動物：体重増加抑制等 胎児：体重低値</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>
マウス	90日間亜急性毒性試験①	<p>0、50、100、200、1,000、10,000 ppm</p> <p>雄：0、6.12、12.6、22.2、123、1,210</p>	<p>雄：22.2 雌：27.4</p> <p>雄：体重増加抑制等</p>	<p>雄：22.2 雌：27.4</p> <p>雄：体重増加抑制等</p>

		雌：0、7.07、14.2、27.4、141、1,160	雌：小腸リーベル キューン腺萎縮等	雌：小腸リーベル キューン腺萎縮等
	90日間亜急性毒性試験 ②	0、50、100、200、300、500、1,000、5,000、10,000 ppm 雄：0、9.7、16.7、38.7、48.4、96.8、194、781、1,610 雌：0、7.4、14.8、30.8、55.6、74.1、148、741、1,480	雄：16.7 雌：14.8 雌雄：腎尿細管上皮結晶沈着	雄：16.7 雌：14.8 雌雄：腎尿細管上皮結晶体沈着（病理組織学的検査で影響のない用量）
	2年間発がん性試験	0、200、2,000、6,000 ppm 雄：0、27.7、279、942 雌：0、35.9、371、1,120	雄：279 雌：35.9 雌雄：角膜炎発生率増加 （発がん性は認められない）	雄：27.7 雌：35.9 雌雄：角膜混濁等 （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性試験	0、2、10、50	母動物：50 胎児：50 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：50 胎児：50 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	2年間慢性毒性試験	0、5、50、250	雄：250 雌：250 毒性所見なし	雄：250 雌：250 毒性所見なし
ADI			NOAEL：9.28 SF：100 ADI：0.092	NOAEL：9.28 SF：100 ADI：0.092
ADI設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数
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等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
[E]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)2,3-dichloro maleamic acid
[E-1]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)2,3-dichloro maleamic acid (トランス体)
[F]	<i>p</i> -fluoroaniline
[G]	2,3-dichloromaleic acid
[H]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)-2-chloro-3-(<i>p</i> -fluorophenylamino)maleimide
[I]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)(<i>E</i>)-2,3-dichloroacrylamide
[J]	(<i>E</i>)-2,3-dichloroacrylic acid
[K]	<i>p</i> -fluoroacetoanilide
[L]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)-2-chloro maleimide
[M]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl) maleimide
[N]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)succinimide
[P]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluoro-2-hydroxyphenyl) -2,3-dichloromaleimide
[Q]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl) maleamic acid
[R]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl) succinamic acid
[S-1]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)-2-hydroxysuccinamic acid
[S-2]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)-3-hydroxysuccinamic acid
[T]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl) malonamic acid
[U]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)-2-sulfosuccinimide
[V-1]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)-2-sulfosuccinamic acid
[V-2]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)-3-sulfosuccinamic acid
[W]	<i>N</i> -(<i>p</i> -fluorophenyl)- sulfoacetamide
[X]	4-acetoaminophenylsulfuric acid
[Y]	2-amino- <i>p</i> -fluorophenylsulfuric acid

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
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)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血液尿素窒素
CMC	カルボキシメチルセルロース
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
Glu	グルコース (血糖)
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績(分析対象：フルオルイミド、全*p*-フルオロアニリン)>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フルオルイミド		全 <i>p</i> -フルオロ アニリン*		フルオルイミド		全 <i>p</i> -フルオロ アニリン*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) [果実] 1972年度	1	3.45~ 4.5 ^{WP}	5	61	<0.005	<0.005			<0.01	<0.01		
				90	<0.005	<0.005			0.01	0.01		
			10 ^a	45	<0.005	<0.005			0.02	0.02		
				60	0.051	0.044			0.10	0.09		
	1		5	65	0.098	0.092			1.26	1.08		
				90	<0.005	<0.005			<0.01	<0.01		
			10 ^a	30	0.101	0.100			0.64	0.62		
				46	0.082	0.081			0.65	0.62		
りんご (露地) [果実] 1976年度	1	4.69 ^{WP}	5	30	0.03	0.02			0.07	0.06		
				45	0.03	0.02			0.10	0.10		
				63	<0.02	<0.02			<0.01	<0.01		
	1		5	30	0.45	0.44			0.61	0.60		
				45	0.11	0.11			0.38	0.38		
				60	0.07	0.06			0.07	0.06		
	1	3.75 ^{WP}	5	41	0.08	0.07			0.10	0.10		
				72	0.03	0.02			0.01	0.01		
				100	<0.02	<0.02			<0.01	<0.01		
りんご (露地) [果実] 1986年度	1	4.69 ^{WP}	5	31	1.46	1.40	1.54	1.50	1.35	1.32	1.47	1.44
				45	0.80	0.78	0.78	0.76	0.96	0.95	1.35	1.34
	1		5	30	0.72	0.68	0.86	0.82	1.56	1.56	1.77	1.67
				45	0.22	0.22	0.31	0.30	0.79	0.78	0.86	0.85
りんご (露地) [果実] 2002年度	1	2.34~ 4.69 ^{WP}	5	3			2.25	2.14			2.41	2.38
				7			2.18	2.07			1.77	1.68
				14			0.75	0.72			0.93	0.87
				21			1.29	1.25			1.12	1.07
	1	3.75~ 4.69 ^{WP}	5	3			2.14	2.08			1.81	1.80
				7			1.53	1.53			1.65	1.60
				14			0.69	0.69			0.45	0.44
				21			0.45	0.45			0.49	0.48

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験圃場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フルオルイミド		全pフルオロ アニリン*		フルオルイミド		全pフルオロ アニリン*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) [果実] 2009年度	1	1.0 ^{WDG} (開花前)、 2.0~2.5 WDG	5	1			1.03	1.02			1.88	1.88
				3			0.41	0.40			1.29	1.28
				7			0.68	0.66			0.88	0.86
りんご (露地) [果実] 2010年度	1	1.0 ^{WDG} (開花前)、 2.0~2.5 WDG	5	1			3.91	3.82			3.41	3.38
				3			3.00	2.89			1.50	1.49
				7			1.59	1.52			1.08	1.07
				14			1.10	1.08			0.45	0.45
なし (露地) [果実] 2004年度	1	2.0 ^{WDG}	3	1			1.18	1.13			0.88	0.88
				3			1.15	1.13			0.80	0.79
				7			0.70	0.69			0.58	0.58
				15			0.35	0.34			0.24	0.24
	1	1.75 ^{WDG}	3	1			0.81	0.80			0.91	0.90
				3			0.70	0.66			0.74	0.74
				7			0.56	0.54			0.62	0.62
				14			0.14	0.14			0.24	0.22
かき (露地) [果実] 1976年度	1	7.50 ^{WP}	5 ^a	28	0.26	0.24			0.179	0.176		
				43	0.20	0.18			0.317	0.302		
				51	0.05	0.04			0.294	0.290		
			8 ^a	43	0.15	0.15			0.646	0.627		
				51	0.19	0.16			0.412	0.408		
	1	5.25 ^{WP}	5 ^a	15	<0.04	<0.04			0.149	0.146		
				31	0.13	0.12			0.079	0.074		
				45	<0.04	<0.04			0.062	0.062		
			8 ^a	31	0.11	0.10			0.468	0.458		
				45	0.14	0.14			0.095	0.094		
かき (露地) [果実] 1988年度	1	1.50~ 2.50 ^{WP}	4	14	0.04	0.04	0.15	0.14	0.15	0.14	0.14	0.14
				25	<0.02	<0.02	0.12	0.12	0.13	0.13	0.15	0.14
				36	0.03	0.03	0.20	0.19	0.09	0.08	0.10	0.10
	1		4	13	0.21	0.21	0.40	0.40	0.26	0.24	0.29	0.28
				20	0.32	0.32	0.29	0.28	0.21	0.20	0.26	0.24
				30	0.25	0.24	0.46	0.46	0.24	0.23	0.25	0.24

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フルオルイミド		全 <i>p</i> -フルオロ アニリン*		フルオルイミド		全 <i>p</i> -フルオロ アニリン*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かき (露地) [果実] 2008年度	1	1.0 ^{WDG}	4	14	/	/	0.16	0.15	/	/	<0.04	<0.04
				28	/	/	0.09	0.08	/	/	0.10	0.10
				42	/	/	0.13	0.12	/	/	0.09	0.09
	1	1.25 ^{WDG}	4	14	/	/	0.08	0.08	/	/	<0.04	<0.04
				28	/	/	0.11	0.10	/	/	0.06	0.05
				42	/	/	0.09	0.08	/	/	<0.04	<0.04
茶 (露地) [荒茶] 1990年度	1	2.25 ^{WP}	2	7	/	/	24.7	24.5	/	/	10.5	10.3
				14	/	/	6.08	6.08	/	/	3.70	3.56
				21	/	/	6.20	6.15	/	/	2.32	2.21
	1		2	7	/	/	11.8	11.8	/	/	12.2	12.1
				14	/	/	6.05	5.94	/	/	4.91	4.90
				21	/	/	1.84	1.84	/	/	1.61	1.54
茶 (露地) [浸出液] 1990年度	1	2.25 ^{WP}	2	7	/	/	24.4	24.2	/	/	13.5	12.8
				14	/	/	6.03	5.96	/	/	3.98	3.69
				21	/	/	6.17	6.12	/	/	4.09	3.83
	1		1	7	/	/	9.06	8.92	/	/	7.81	7.46
				14	/	/	5.13	5.07	/	/	6.30	5.86
				21	/	/	1.51	1.50	/	/	1.64	1.52

WP：水和剤、WDG：顆粒水和剤、/：該当なし

*：全 *p*-フルオロアニリンの数値はフルオルイミド換算値（換算係数：2.34）

a：使用回数及び使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、作物名、回数又は PHI に a を付した。

<別紙4：作物残留試験成績(分析対象：フルオルイミド、全 *p*フルオロアニリン、代謝物[E]、[F]、[G]、[I]及び[N])>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)																	
					公的分析機関				社内分析機関													
					フルオルイミド		全 <i>p</i> フルオロ アニリン		フルオルイミド		全 <i>p</i> フルオロ アニリン*		代謝物[E]		代謝物[F]		代謝物[G]		代謝物[I]		代謝物[N]	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) [果実] 1985年度	1	4.69 ^{WP}	5	30	/	/	/	/	0.27	0.26	0.27	0.27	0.09	0.08*	<0.01	<0.02*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	0.02	0.03*
				46	/	/	/	/	0.15	0.14	0.30	0.28	0.03	0.02*	<0.01	<0.02*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	0.03	0.04*
かき (露地) [果実] 1988年度	1	1.50~ 2.50 ^{WP}	4	14	/	/	/	/	0.17	0.16	0.32	0.32	0.05	0.04*	<0.01	<0.02*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	0.03	0.04*
				25	/	/	/	/	0.15	0.15	0.19	0.19	0.03	0.02*	<0.01	<0.02*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	0.01	0.01*
				36	/	/	/	/	0.10	0.10	0.13	0.13	0.01	0.01*	<0.01	<0.02*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*	<0.01	<0.01*

WP：水和剤、/：該当なし

*：数値はフルオルイミド換算値（換算係数全 *p*フルオロアニリン：2.34、[E]：0.935、[F]：2.34、[G]：1.41、[I]：1.11、[N]：1.35）

<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 農薬抄録 フルオリミド(殺菌剤) (2011年改訂) : 日本農薬株式会社、一部公表
- 3 フルオリミドの作物残留性試験成績(2011~2012年) : 日本農薬株式会社、未公表
- 4 食品健康影響評価について(平成24年1月19日付け厚生労働省発食安0119第9号)
- 5 IPCS : Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food、Annex 2、DOSE CONVERSION TABLE