資料１１－２

農薬評価書

フルアジホップ

２０１５年７月

食品安全委員会

目　次

頁
○審議の経緯 5
○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
○要　約 8

Ⅰ．評価対象農薬の概要 10
１．用途 10
２．有効成分の一般名 10
３．化学名 10
４．分子式 11
５．分子量 11
６．構造式 11
７．開発の経緯 11

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 12
１．動物体内運命試験 12
（１）ラット（フルアジホップブチル） 12
（２）ラット（フルアジホップＰブチル） 16
（３）ラット（フルアジホップブチル及びフルアジホップＰブチル）① 18
（４）ラット（フルアジホップブチル及びフルアジホップＰブチル）② 21
（５）ラット（フルアジホップブチル及び代謝物Ｄ） 22
（６）ラット（代謝物Ｄ）① 23
（７）ラット（代謝物Ｄ）② 24
（８）ラット（代謝物Ｉ） 26
（９）マウス（フルアジホップブチル） 27
（１０）イヌ（フルアジホップブチル） 29
（１１）ウシ（フルアジホップブチル） 29
（１２）ニワトリ（フルアジホップブチル） 30
（１３）ヤギ（フルアジホップＰブチル） 31
（１４）ニワトリ（フルアジホップＰブチル） 32
２．植物体内運命試験 34
（１）だいず（フルアジホップブチル）① 34
（２）だいず（フルアジホップブチル）② 34
（３）だいず（フルアジホップＰブチル） 35
（４）てんさい（フルアジホップブチル及びフルアジホップＰブチル） 35
（５）にんじん（フルアジホップＰブチル） 36

（６）セロリ（フルアジホップＰブチル） 37
（７）エンダイブ（フルアジホップＰブチル） 38
（８）レタスにおける *R* 及び *S* 異性体の代謝の比較（フルアジホップＰブチル及びフルアジホップＳブチル） 39
（９）わたにおける *R* 及び *S* 異性体の代謝の比較（フルアジホップＰブチル及びフルアジホップＳブチル） 40
３．土壌中運命試験 41
（１）好気的土壌中運命試験（フルアジホップブチル） 41
（２）湛水及び好気的/湛水土壌中運命試験（フルアジホップブチル） 41
（３）土壌中異性体解析試験 42
（４）土壌カラムリーチング試験 （フルアジホップブチル） 42
（５）好気的土壌中運命試験（フルアジホップＰブチル及びフルアジホップＳブチル） 43
（６）好気的土壌中運命試験（フルアジホップＰブチル） 43
（７）土壌吸着試験（分解物Ｄ） 43
（８）土壌吸着試験（分解物Ｅ） 44
（９）土壌吸脱着試験（分解物Ｄ） 44
（１０）土壌表面光分解試験（フルアジホップブチル） 44
４．水中運命試験 44
（１）加水分解試験（フルアジホップブチル） 44
（２）加水分解試験（フルアジホップＰブチル） 45
（３）加水分解試験（分解物Ｅ） 45
（４）水中光分解試験（フルアジホップブチル） 45
（５）水中光分解試験（フルアジホップブチル及びフルアジホップＰブチル） 46
（６）水中光分解試験（緩衝液、フルアジホップＰブチル） 46
５．土壌残留試験 46
（１）フルアジホップブチル 46
（２）フルアジホップＰブチル 47
６．作物残留試験 47
（１）作物残留試験 47
（２）畜産物残留試験 48
７．一般薬理試験 49
８．急性毒性試験 50
（１）急性毒性試験 50
（２）急性遅発性神経毒性試験（フルアジホップブチル） 52
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 53
（１）フルアジホップブチル（原体） 53
（２）フルアジホップＰブチル（原体） 53

１０．亜急性毒性試験 53
（１）90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル、ラット） 53
（２）90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル、イヌ） 54
（３）90 日間亜急性神経毒性試験（フルアジホップブチル、ラット） 55
（４）21 日間亜急性経皮毒性試験（フルアジホップブチル、ウサギ） 55
（５）90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップＰブチル、ラット）① 57
（６）90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップＰブチル、ラット）②（追加試験） 58
（７）90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップＰブチル、ハムスター） 58
（８）30 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル及び代謝物 D、ラット）＜参考資料＞ 59
（９）30 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル及び代謝物 D、マウス）＜参考資料＞ 59
（１０）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 I、ラット） 59
（１１）11 週間亜急性毒性試験（フルアジホップエチル、マウス）＜参考資料＞ .. 60
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 60
（１）1 年間慢性毒性試験（フルアジホップブチル、イヌ） 60
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、ラット） 61
（３）98 週間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、マウス） 63
（４）83 週間発がん性試験（フルアジホップＰブチル、ハムスター） 64
（５）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物 D、ラット） 66
（６）83 週間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物 D、マウス） 66
１２．生殖発生毒性試験 67
（１）2 世代繁殖試験（フルアジホップブチル、ラット） 67
（２）3 世代繁殖試験（フルアジホップブチル、ラット） 68
（３）発生毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）① 71
（４）発生毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）② 71
（５）発生毒性試験（フルアジホップブチル、ウサギ） 72
（６）発生毒性試験（フルアジホップＰブチル、ラット）① 72
（７）発生毒性試験（フルアジホップＰブチル、ラット）② 73
（８）発生毒性試験（フルアジホップＰブチル、ラット）③ 73
（９）発生毒性試験（フルアジホップＰブチル、ラット）④＜参考資料＞ 74
（１０）発生毒性試験（フルアジホップＰブチル、ウサギ） 75
１３．遺伝毒性試験 75
（１）フルアジホップブチル（原体） 75
（２）フルアジホップＰブチル（原体） 76
（３）代謝物及び原体混在物 77
１４．その他の試験 79
（１）フルアジホップブチルの精巣への影響検討 79

（２）ヒトエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体に対する影響検討試験（*in vitro*）..... 80
（３）ラット、マウス、ハムスター及びヒトにおけるペルオキシソーム酵素活性及び肝細胞増殖検討試験（フルアジホップブチル及びフルアジホップＰブチル）... 80
（４）甲状腺に対する影響検討試験（フルアジホップＰブチル）..... 82
（５）細胞形質転換試験 82
（６）原体混在物 10 の影響検討試験 82

Ⅲ．食品健康影響評価 84

・別紙 1：代謝物/分解物略称/原体混在物略称 99
・別紙 2：検査値等略称 100
・別紙 3：作物残留試験成績（国内） 102
・別紙 4：作物残留試験成績（海外） 111
・別紙 5：畜産物残留試験成績 114
・参照 115

＜審議の経緯＞

1986 年　10 月　28 日　農薬初回登録
2005 年　11 月　29 日　残留農薬基準告示（参照 1）
2013 年　 7 月　19 日　インポートトレランス設定の要請（だいず）
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 13 号）
2013 年　 8 月　20 日　関係書類の接受（参照 2～6）
2013 年　 8 月　26 日　第 486 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年　 2 月　21 日　第 33 回農薬専門調査会評価第四部会
2014 年　 3 月　20 日　第 34 回農薬専門調査会評価第四部会
2014 年　 6 月　 2 日　第 35 回農薬専門調査会評価第四部会
2015 年　 3 月　19 日　第 43 回農薬専門調査会評価第四部会
2015 年　 5 月　15 日　第 123 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　 5 月　26 日　第 562 回食品安全委員会（報告）
2015 年　 5 月　27 日　から 2015 年 6 月 25 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年　 6 月　29 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
2015 年　 7 月　 7 日　第 569 回食品安全委員会（報告）
（同日付厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 7 月 1 日から）
熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
山添　康（委員長代理）	熊谷　進
三森国敏（委員長代理）	吉田　緑
石井克枝	石井克枝
上安平洌子	堀口逸子
村田容常	村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田　緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		

*：2013 年 9 月 30 日まで
**：2013 年 10 月 1 日から

（2014 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田　緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	本間正充
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	根岸友惠
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで

＜第 33 回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿＞

中塚敏夫	西川秋佳

＜第 34 回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿＞

中塚敏夫	西川秋佳

要　約

アリールオキシフェノキシプロピオン酸系除草剤「フルアジホップ」（フルアジホップブチル：CAS No. 69806-50-4、フルアジホップ P ブチル：CAS No. 79241-46-6）について各種資料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、マウス、イヌ、ウシ、ニワトリ及びヤギ）、植物体内運命（だいず、てんさい等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、イヌ及びハムスター）、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（ラット及びマウス）、発がん性（ハムスター）、2 世代及び 3 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、フルアジホップブチル投与による影響は、主に肝臓（重量増加等）、腎臓（重量増加、慢性腎症等）、精巣（重量減少、精細管精上皮萎縮等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代及び 3 世代繁殖試験において、妊娠期間延長、着床数及び受胎率の減少等が認められた。発生毒性試験において、ラットでは横隔膜ヘルニア、水腎等が認められ、ウサギでは母毒性の認められない用量では、催奇形性は認められなかった。

フルアジホップ P ブチル投与による影響は、主に肝臓（重量増加等）、腎臓（重量増加等）、精巣（精細管変性等：ハムスター）及び眼（白内障：ハムスター）に認められた。発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、300 mg/kg 体重/日投与で催奇形性を示唆する結果は得られなかった。

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アジホップブチル、フルアジホップ P ブチル及び代謝物 D と設定した。

食品安全委員会は、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルについて、生体内での同等性が示唆されていることから、それぞれを用いた各試験で得られた無毒性量のうち最小値をフルアジホップの一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）の設定根拠とすることが適当であると判断した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、フルアジホップブチルを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の 0.44 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 0.0044 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、フルアジホップ P ブチルのラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 2 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は胎児の体重低下を伴わない骨化遅延であったことから、妊婦又は妊

娠している可能性のある女性に対する ARfD は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対する最小値はフルアジホップ P ブチルのラットを用いた急性毒性試験の無毒性量である 948 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、ARfD は設定する必要がないと判断した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：フルアジホップブチル
英名：fluazifop-butyl（ISO 名）

和名：フルアジホップ P ブチル
英名：fluazifop-P-butyl（ISO 名）

３．化学名

フルアジホップブチル

IUPAC

和名：ブチル=(*RS*)-2-{4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシ]フェノキシ}プロピオナート
英名：butyl (*RS*)-2-{4-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]phenoxy}propionate

CAS（No. 69806-50-4）

和名：ブチル=2-[4-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェノキシ]プロパノエート
英名：butyl 2-[4-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]phenoxy]propanoate

フルアジホップ P ブチル

IUPAC

和名：ブチル=(*R*)-2-{4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシ]フェノキシ}プロピオナート
英名：butyl (*R*)-2-{4-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]phenoxy}propionate

CAS（No. 79241-46-6）

和名：ブチル=2(*R*) -[4-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェノキシ]プロパノエート
英名：butyl 2(*R*) -[4-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]phenoxy]propanoate

４．分子式

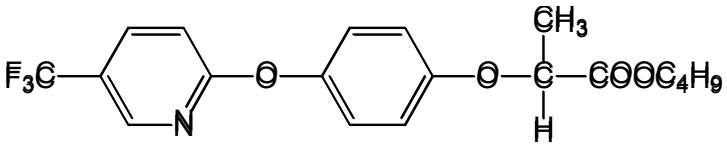
$C_{19}H_{20}F_3NO_4$

５．分子量

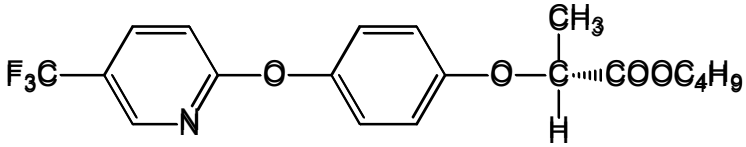
383.37

６．構造式

フルアジホップブチル（ラセミ体、*R*体：*S*体=1：1）



フルアジホップＰブチル（*R*体）



７．開発の経緯

フルアジホップは、石原産業株式会社によって開発されたアリールオキシフェノキシプロピオン酸系の除草剤であり、植物に吸収された後、脂肪酸の生合成を阻害し、除草効果を示すと考えられている。国内では 1986 年 10 月に初回農薬登録されており、海外では米国、EU 等において登録されている。

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、インポートトレランス設定（だいず）の要請がなされている。

なお、暫定基準値はフルアジホップとして設定されているが、各種試験は主としてフルアジホップブチル及びフルアジホップ Ｐ ブチルを用いて実施されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ．1～4］で用いた標識化合物は、表 1 に示されている。

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）からフルアジホップブチルの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。また、［Ⅱ．1～5］において、特に記載がない場合は異性体は区別されていない。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。

表 1　各種運命試験［Ⅱ．1～4］で用いた標識化合物

略称	被標識化合物	標識位置
[phe-^{14}C] フルアジホップブチル	フルアジホップブチル	フェニル基の炭素
[pyr-^{14}C] フルアジホップブチル	フルアジホップブチル	ピリジン環の 2 及び 6 位の炭素
[phe-^{14}C] フルアジホップ P ブチル	フルアジホップ P ブチル	フェニル基の炭素
[pyr-^{14}C] フルアジホップ P ブチル	フルアジホップ P ブチル	ピリジン環の 2 及び 6 位の炭素
[pyr-^{14}C]フルアジホップブチル S	フルアジホップ S ブチル（フルアジホップブチルの S 体）	ピリジン環の 2 及び 6 位の炭素
^{14}C- フルアジホップブチル	フルアジホップブチル	標識位置不明
^{14}C- フルアジホップ P ブチル	フルアジホップ P ブチル	標識位置不明
[phe-^{14}C]D	代謝物 D	フェニル基の炭素
[phe-^{14}C]E	代謝物 E	フェニル基の炭素
[pyr-^{14}C]E	代謝物 E	ピリジン環の 2 及び 6 位の炭素
[pyr-^{14}C]I	代謝物 I	ピリジン環の 2 及び 6 位の炭素

注：標識には全て ^{14}C が用いられた。

1．動物体内運命試験

（1）ラット（フルアジホップブチル）

①吸収

a. 血中濃度推移

Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 8 又は 9 匹）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを 1 mg/kg 体重（以下［1.(1)］において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下［1.(1)］において「高用量」という。）で単回経口投与、フルアジホップブチルを低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを雄には 1 mg/kg 体重、雌には 2 mg/kg 体重で単回経口投与（以下［1.(1)］において「反復投与」という。）又は[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを低用量で単回静脈内投与し、血中濃度推移が検討された。

各投与群の血中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

いずれの試料からも未変化のフルアジホップブチルは検出されなかった。血中からの放射能の消失には雌雄差があり、雌に比べて雄では血中放射能の消失は緩やかであった。血中におけるフルアジホップブチルから代謝物 D への加水分解は急速であることから、血中に未変化のフルアジホップブチルは存在しないと推測された。（参照 3）

表 2　血中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		1 又は 2 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
群	単回				反復		単回静脈	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}(μg/mL)	2.89	1.44	766	817	2.88	4.55	2.88	2.25
T_{max}(hr)	6	2	8	11.5	8	6	2	4
$T_{1/2}$(hr)	33	2.7	43	9.8	38	2.6	26	2.7
AUC (μg・hr/mL)	155	11.2	48,500	12,800	157	34.6	132	22.0

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]から得られた単回投与後 7 又は 10 日間の尿及びケージ洗浄液の放射能の合計から、フルアジホップブチルの吸収率は 44.0～約 100%と考えられた。（参照 3）

②分布

Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、低用量で反復経口投与又は低用量で単回静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。（参照 3）

表 3　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	群	性別	残留放射能濃度
1 mg/kg 体重	単回	雄	脂肪(0.32)、腎臓(0.26)、肝臓(0.20)、血液(0.18)、カーカス[1](0.14)
		雌	脂肪(0.07)、生殖腺(0.02)、血液(<0.01)
1,000 mg/kg 体重		雄	脂肪(524)、腎臓(54)、肝臓(50)、骨(46)、カーカス(43)、心臓(27)、生殖腺(26)、血液(26)
		雌	脂肪(118)、生殖腺(64)、カーカス(21)、血液(<10)
1 mg/kg 体重	反復	雄	脂肪(0.62)、肝臓(0.41)、血液(0.26)
		雌	脂肪(0.04)、血液(<0.01)
1 mg/kg 体重	単回 静脈	雄	脂肪(0.41)、肝臓(0.12)、腎臓(0.11)、血液(0.10)
		雌	脂肪(0.05)、生殖腺(0.04)、肝臓(0.01)、血液(<0.01)

注：標識体投与 7 日後の組織が採取された。低用量を経口投与した雄では標識体投与 10 日後の組織が採取された。

③代謝

排泄試験[1.(1)④]で得られた投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

また、分布試験[1.(1)②]及び胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]の結果から雄ラットでは脂肪中の残留放射能及び胆汁中へ排泄が雌よりも高かったことから、詳細に検討するため、Alpk Wistar ラット（一群雄 2 又は 5 匹）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを 200 mg/kg 体重又は高用量で単回経口投与した後の尿、糞及び胆汁又は 200 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間反復投与した後の脂肪を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び脂肪中の代謝物は表 4 に示されている。（参照 3）

[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。）。

表 4　尿、糞、胆汁及び脂肪中の代謝物（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	群	性別	投与後 時間(hr)[a]	試料	フルアジホップブチル	代謝物
1	単回	雄	0～48	尿	ND	D(13.4)、G(0.1)、J(<0.1)
				糞	4.3	D(3.2)、G(0.8)
				胆汁	ND	G(30.6)、D(2.6)
		雌		尿	ND	D(85.3)、G(0.1)、J(<0.1)
				糞	3.6	D(1.9)、G(0.1)
				胆汁	ND	D(1.0)、G(0.2)
1,000		雄	0～48	尿	ND	D(40.1)、G(0.6)、J(<0.1)
				糞	1.4	D(0.6)、G(<0.1)
		雌		尿	ND	D(73.6)、G(0.5)、J(<0.1)
				糞	1.1	D(1.1)、G(<0.1)
1	反復	雄	0～48	尿	ND	D(20.1)、G(<0.1)、J(<0.1)
				糞	0.8	D(16.3)、G(0.3)
		雌		尿	0.1	D(85.0)、G(<0.1)、J(<0.1)
				糞	1.6	D(2.3)、G(<0.1)
1	単回 静脈	雄	0～48	尿	ND	D(44.5)、G(0.1)、J(<0.1)
				糞	<0.1	D(8.0)、G(0.1)
		雌		尿	ND	D(80.3)、G(0.2)、J(<0.1)
				糞	<0.1	D(2.0)、G(<0.1)
1,000	単回	雄	0～48	尿[c]	ND	D(89.8)、G(2.4)、J(0.7)
		雄	0～72	糞[c]	41.4	D(51.5)、G(1.2)
200	単回	雄	0～120[b]	胆汁[c]	ND	G(61.8)、D(32.5)
200	反復	雄	24	脂肪[c]	ND	[D](54.5)、[G] (36.5)

ND：未検出　　［　］：推定代謝物
[a]：尿、糞及び胆汁は投与後時間、脂肪は最終投与からの経過時間
[b]：投与後 53 時間及び 120 時間の胆汁（各 1 匹）の合計
[c]：単位は%TRR

④排泄

a. 尿及び糞中排泄

体内分布試験［1.(1)②］で用いたラットの尿及び糞中累積排泄率は表 5 に示されている。

投与後 2 日の尿及び糞中の排泄率は、雌で 80.4～96.1%TAR、雄では雌より排泄が遅く、29.3～46.6%TAR であった。雌では投与放射能は主に尿中に排泄された。雄では、低用量群及び反復投与群では尿及び糞中への排泄は同程度であったが、高用量群及び単回静脈内投与群では、主に尿中に排泄された。なお、反復投与群を除いて呼気中の放射能が測定されたが、呼気中に放射能は認められなかった。（参照 3）

表 5　尿及び糞中累積排泄率（%TAR）

群	投与量	性別	試料	排泄率 投与後時間（日） 2	7	10	ケージ洗浄液
単回	1 mg/kg 体重	雄	尿	14.5	40.1	43.6	0.4
			糞	14.8	47.8	51.9	
		雌	尿	87.9	89.1	—	<0.1
			糞	8.2	8.2	—	
	1,000 mg/kg 体重	雄	尿	43.9	89.4	—	1.3
			糞	2.7	8.9	—	
		雌	尿	77.4	102	—	0.4
			糞	3.0	5.2	—	
反復	1 mg/kg 体重	雄	尿	20.8	36.5	—	0.2
			糞	21.8	42.6	—	
		雌	尿	87.4	90.1	—	0.1
			糞	4.9	5.2	—	
単回静脈	1 mg/kg 体重	雄	尿	46.6	62.8	—	0.2
			糞	10.6	18.6	—	
		雌	尿	83.8	85.5	—	0.1
			糞	2.7	2.7	—	

—：データなし

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 1 匹）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを低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 30～50 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁中への排泄は、雄で雌よりも多かった。（参照 3）

表 6　投与後 30～50 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

性別	雄		雌		
投与後時間(hr)	40	48	30	40	50
胆汁	45.1	21.8	0.31	1.52	2.12
尿	3.3	1.3	21.2	7.7	44.3
糞	3.7	19.3	3.6	18.4	29.8
合計	52.1	42.4	25.1	27.6	76.2

（2）ラット（フルアジホップ P ブチル）

Alpk Wistar ラット（単回経口投与群：一群雄 18 匹及び雌 15 匹、混餌投与群：一群雌雄各 9 匹）に、[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチルを単回経口（1、10 及び 100 mg/kg 体重）投与又は 24 時間混餌[2]（10、100 及び 1,000 ppm、

[2] 24 時間摂取させた後に通常飼料と交換

検体摂取量：雄；0.939、9.43 及び 94.4 mg/kg 体重、雌；0.756、6.93 及び 80.5 mg/kg 体重）投与し、動物体内運命試験が実施された。

血漿中放射能の薬物動態学的パラメータは表 7、経口投与群の主要組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

血漿中の放射能濃度推移は、雄では経口投与群及び混餌投与群で類似していたが、雌では経口投与群に比べ混餌投与群で低値を示し、AUC も顕著に低い値であった。

経口投与群の組織中放射能濃度の推移は、血漿中の放射能濃度推移と同様の傾向を示し、脂肪以外の組織では T_{max}付近で組織中放射能濃度も高値を示した。雌雄とも肝臓及び腎臓の残留放射能が高かった。（参照 3）

表 7　薬物動態学的パラメータ

試験群	単回経口投与						混餌投与					
投与量	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 ppm (0.939/0.756 mg/kg 体重)		100 ppm (9.43/6.93 mg/kg 体重)		1,000 ppm (94.4/80.5 mg/kg 体重)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max}(hr)	12	10	8	12	12	8	24	6	24	12	24	18
C_{max} (μg/g)	4.75	3.45	43.0	40.8	237	228	4.20	0.53	39.8	5.04	208	48.8
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・hr/g)	80.6	42.1	810	511	4,290	3,130	60.1	9.9	547	85	3,350	895

注：血液は雌雄各 3 匹から経時的に採取した。

表 8　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max}付近*	24 時間後	48 時間後
単回経口	1	雄	肝臓(4.15)、腎臓(1.74)、下垂体(1.24)、精巣上体(0.686)、精巣(0.599)、眼球(0.253)、脂肪(0.197)	肝臓(2.61)、腎臓(1.55)、精巣上体(0.733)、下垂体(0.706)、精巣(0.604)、脂肪(0.549)、眼球(0.336)	肝臓(2.09)、腎臓(1.54)、精巣上体(0.623)、精巣(0.492)、脂肪(0.454)、下垂体(0.355)、眼球(0.351)
		雌	肝臓(2.73)、腎臓(1.76)、卵巣(1.23)、下垂体(1.01)、子宮(0.754)、眼球(0.271)、脂肪(0.188)	肝臓(0.045)、脂肪(0.032)、腎臓(0.027)、卵巣(0.016)、子宮(0.016)、眼球(0.005)、下垂体(ND)	
	10	雄	肝臓(21.6)、腎臓(9.56)、下垂体(7.53)、精巣上体(5.35)、精巣(4.19)、眼球(1.94)、脂肪(1.17)	肝臓(27.2)、腎臓(16.9)、下垂体(7.53)、精巣上体(6.78)、脂肪(5.93)、精巣(5.22)、眼球(3.12)	肝臓(20.4)、腎臓(7.64)、脂肪(5.60)、精巣上体(4.54)、精巣(3.46)、下垂体(3.13)、眼球(2.66)

		雌	肝臓(26.5)、腎臓(20.6)、子宮(7.81)、卵巣(7.44)、下垂体(6.01)、眼球(2.16)、脂肪(1.17)	肝臓(0.537)、腎臓(0.529)、脂肪(0.515)、子宮(0.272)、卵巣(0.263)、眼球(0.080)、下垂体(ND)	／
	100	雄	肝臓(216)、腎臓(94.0)、精巣上体(54.7)、精巣(47.7)、下垂体(40.9)、眼球(22.5)、脂肪(18.9)	肝臓(78.5)、脂肪(42.8)、腎臓(42.6)、精巣上体(26.2)、下垂体(19.1)、精巣(14.9)、眼球(7.65)	脂肪(96.9)、肝臓(48.9)、腎臓(28.5)、精巣上体(26.3)、下垂体(10.7)、精巣(7.51)、眼球(4.21)
		雌	肝臓(148)、腎臓(120)、子宮(88.2)、下垂体(69.6)、卵巣(62.7)、眼球(21.1)、脂肪(16.7)	脂肪(4.26)、肝臓(3.01)、腎臓(2.63)、卵巣(2.09)、子宮(1.04)、眼球(0.775)、下垂体(ND)	／

*：1 mg/kg 体重投与群雄：12 時間後、雌：8 時間後（10 時間後の肝臓及び下垂体試料がないため）、10 mg/kg 体重投与群雄：8 時間後、雌：12 時間後、100 mg/kg 体重投与群雄：12 時間後、雌：8 時間後

ND：未検出

／：雌では投与 48 時間後の試料は採取されず

（３）ラット（フルアジホップブチル及びフルアジホップＰブチル）①

①吸収（血中濃度推移）

Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチル又は[phe-^{14}C]フルアジホップＰブチルを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

血液中の代謝物 D の濃度及び ***R***：***S*** 異性体比は表 9 に示されている。

代謝物 D の放射能濃度は全放射能濃度に近いものであり、血液中に認められた代謝物 D は、[phe-^{14}C]フルアジホップブチル投与群では 93%以上、[phe-^{14}C]フルアジホップＰブチル投与群では 95%以上が ***R*** 体で存在していることが示された。（参照 3）

表 9　血液中の代謝物 D の濃度及び ***R***：***S*** 異性体比

性別	投与後時間(hr)	[phe-^{14}C]フルアジホップブチル			[phe-^{14}C]フルアジホップＰブチル		
		全放射能[a] (μg/g)	代謝物 D[b] (μg/g)	***R***：***S*** 比	全放射能[a] (μg/g)	代謝物 D[b] (μg/g)	***R***：***S*** 比
雄	1	0.92	0.92	94.6：5.4	0.48	0.35	95.9：4.1
	4	2.05	2.22	98.1：1.9	1.83	1.47	97.8：2.2
	7	2.25	2.13	98.6：1.4	2.54	1.52	97.6：2.4
	24	1.93	1.80	98.2：1.8	1.46	1.23	97.4：2.6
雌	1	0.54	0.39	93.8：6.2	0.43	0.27	96.6：3.4
	4	1.14	0.74	96.5：3.5	1.49	0.82	97.4：2.6
	7	1.10	0.71	97.0：3.0	1.88	1.21	97.0：3.0
	12	0.50	0.33	96.7：3.3	0.29	0.16	95.9：4.1

[a]：燃焼法により測定、代謝物 D 換算。　[b]：HPLC により測定、代謝物 D 換算。

②分布

Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチル又は[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチルを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 7 日後の主要組織における残留放射能濃度は表 10 に示されている。（参照 3）

表 10　投与 7 日後の主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	試料	雄	雌
[phe-^{14}C]フルアジホップブチル	脂肪	0.40	0.07
	腎臓	0.09	<0.01
	肝臓	0.15	<0.01
	血液	0.10	<0.01
[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル	脂肪	0.67	0.05
	腎臓	0.07	<0.01
	肝臓	0.21	0.01
	血液	0.12	<0.01

③代謝

尿、糞及び胆汁中排泄試験[1.(3)④]で得られた投与後 7 日の試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物 D の濃度及び ***R*** : ***S*** 異性体比は表 11 に示されている。

[phe-^{14}C]フルアジホップブチル投与群及び[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル投与群の尿及び糞中の主要成分は、いずれも代謝物 D であった。尿中に検出された代謝物 D は、雄は 93%以上、雌は 96%以上が ***R*** 体であった。糞中では雄は 49%以上、雌は 85%以上が ***R*** 体で存在し、尿中に比べると ***S*** 体の割合が高かった。（参照 3）

表 11　尿及び糞中の代謝物 D の濃度及び ***R*** : ***S*** 異性体比

試料	性別	投与後時間(日)	[phe-^{14}C]フルアジホップブチル		[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル	
			代謝物 D (%TRR)	***R*** : ***S*** 異性体比	代謝物 D (%TRR)	***R*** : ***S*** 異性体比
尿	雄	1～2	90.0	98.1 : 1.9	88.8	97.7 : 2.3
		3～4	87.6	96.9 : 3.1	87.3	95.8 : 4.2
		5～7	83.2	95.8 : 4.2	88.5	93.3 : 6.7
	雌	1～2	95.1	96.9 : 3.1	93.0	97.7 : 2.3
糞	雄	1～2	62.8	69.0 : 31.0	60.2	76.4 : 23.6
		3～4	60.1	49.7 : 50.3	53.0	55.3 : 44.7
	雌	1～2	45.0	84.9 : 15.1	47.8	85.2 : 14.8

④排泄

a. 尿及び糞中排泄

体内分布試験［1.(3)②］に用いたラットにおける尿及び糞中累積排泄率及びケージ洗浄液は表 12 に示されている。

雄では、投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は、[phe-^{14}C]フルアジホップブチル投与群で 51.1 及び 34.9%TAR、[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル投与群で 48.9 及び 35.3%TAR であった。雌は雄より排泄が早く、投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は、[phe-^{14}C]フルアジホップブチル投与群で 89.2 及び 3.46%TAR、[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル投与群で 75.4 及び 10.8%TAR であり、主に尿中に排泄された。

雌では[phe-^{14}C]フルアジホップブチル投与群より[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル投与群の方が糞中排泄率が高かった。雄では糞中排泄率は雌より高く、[phe-^{14}C]フルアジホップブチル投与群より[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル投与群で僅かに糞中排泄率が高かった。（参照 3）

表 12　尿及び糞中への累積排泄率及びケージ洗浄液（%TAR）

標識体	試料	投与後時間(日)									
		1		2		3		4		7	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
[phe-^{14}C]フルアジホップブチル	尿	15.2	82.8	34.0	87.4	42.8	88.1	46.3	88.5	51.1	89.2
	糞	12.1	2.97	20.8	3.36	26.0	3.46	29.9	3.46	34.9	3.46
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	0.53	0.50
[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル	尿	15.6	66.0[a]	33.6	72.7[a]	41.1	74.0[a]	44.3	74.5	48.9	75.4
	糞	10.3	8.66[a]	21.0	10.4[a]	26.8	10.8[a]	29.9	10.8	35.3	10.8
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	0.30	0.41

[a]：追加試験のデータを加えた 10 例の平均値を示す。
—：データなし

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Alpk Wistar ラット（一群雄 3 匹）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチル又は[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチルを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 4 日の尿、糞及び胆汁中累積排泄率は表 13 に示されている。

尿及び糞中排泄試験［1.(3)④a.］の結果から、雄では胆汁を介して糞中に排泄される割合が高いと考えられた。（参照 3）

表 13　投与後 4 日の尿、糞及び胆汁中累積排泄率（%TAR）

標識体	試料	投与後時間（日）				合計
		1	2	3	4	
[phe-^{14}C] フルアジホップブチル	胆汁 尿 糞	4.34 0.12 －	15.6 1.05 5.24	34.9 3.58 24.8	41.5 5.78 34.3	81.6
[phe-^{14}C] フルアジホップ P ブチル	胆汁 尿 糞	6.50 0.49 －	27.0 6.17 10.7	42.4 12.2 17.1	45.7 15.5 24.6	85.8

－：データなし

（4）ラット（フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル）②

Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C-フルアジホップブチル又は ^{14}C-フルアジホップ P ブチルを 200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、投与 24 時間後まで経時的に採取された血液を用いて動物体内運命試験が実施された。

血漿中に未変化のフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは検出されず、代謝物 D のみが認められた。

代謝物 D の血漿中濃度推移及び ***R*** : ***S*** 異性体比は表 14 に示されている。^{14}C-フルアジホップブチル投与群では、投与 5 時間後までは ***S*** 体が僅かに認められたが、投与 6 時間後以降は、***S*** 体は検出されず、***R*** 体のみが認められた。　^{14}C-フルアジホップ P ブチル投与群においては、いずれの時点においても、***R*** 体のみが検出された。（参照 3）

表 14　代謝物 D の血漿中濃度推移及び ***R*** : ***S*** 異性体比

性別	投与後時間(hr)	^{14}C-フルアジホップブチル			^{14}C-フルアジホップ P ブチル		
		代謝物 D			代謝物 D		
		R 体 (代謝物 E) (μg/mL)	***S*** 体 (代謝物 F) (μg/mL)	***R*** : ***S*** 異性体比	***R*** 体 (代謝物 E) (μg/mL)	***S*** 体 (代謝物 F) (μg/mL)	***R*** : ***S*** 異性体比
雄	0.25	14.1	1.15	92.4 : 7.6	12.7	<0.1	>99 : 1
	0.5	30.1	6.43	82.4 : 17.6	20.0	<0.1	>99 : 1
	1	18.1	0.28	98.4 : 1.6	20.8	<0.1	>99 : 1
	4	74.1	0.58	99.2 : 0.8	55.3	<0.1	>99 : 1
	6	71.5	<0.1	>99 : 1	54.9	<0.1	>99 : 1
	12	38.4	<0.1	>99 : 1	25.8	<0.1	>99 : 1
	24	13.8	<0.1	>99 : 1	24.4	<0.1	>99 : 1
雌	0.25	14.7	2.61	84.9 : 15.1	14.6	<0.1	>99 : 1
	0.5	21.8	4.76	82.1 : 17.9	40.2	<0.1	>99 : 1
	1	42.4	3.14	93.1 : 6.9	25.1	<0.1	>99 : 1
	4	74.2	0.50	99.3 : 0.7	62.7	<0.1	>99 : 1

	6	54.2	<0.1	>99：1	53.5	<0.1	>99：1
	12	14.5	<0.1	>99：1	39.0	<0.1	>99：1
	24	1.47	<0.1	>99：1	0.49	<0.1	>99：1

ラットを用いた動物体内運命試験［1.(1)～(4)］の結果から、フルアジホッププブチル及びフルアジホップ P ブチルは、代謝物 D への速やかな加水分解、代謝物 D のタウリン等との抱合体の生成、ピリジン環及びフェニル基のエーテル結合の開裂反応を受けると考えられた。また、フルアジホッププブチルは、代謝物 D へ変換された後は、血漿中で大部分が ***R*** 体として存在していることが示された。

（5）ラット（フルアジホッププブチル及び代謝物 D）

Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）に[phe-^{14}C]フルアジホッププブチルを 28 ppm 又は[phe-^{14}C]D を 23 ppm で 14 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

血液中放射能濃度の推移は表 15、主要臓器及び組織中の放射能濃度は表 16 に示されている。

血液中放射能濃度の推移は、[phe-^{14}C]フルアジホッププブチルと[phe-^{14}C]D 投与群との間に大きな差は認められなかった。

組織中の残留放射能濃度は、雌より雄で高かった。（参照 3）

表 15　血液中放射能濃度の推移（μg/mL）

試験群	最終投与後時間（hr）	雄	雌
[phe-^{14}C]フルアジホッププブチル	2	8.75	0.67
	6	12.0	0.33
	10	9.56	0.15
	24	7.36	0.05
	36	5.70	0.04
	48	8.09	0.05
[phe-^{14}C]D	1.5	11.9	0.83
	6	9.23	0.23
	10.5	11.2	0.42
	22.5	5.68	0.08
	36	4.55	0.05
	51.5	8.58	0.03

表 16　主要臓器及び組織中放射能濃度（μg/g）

試験群	最終投与後時間	肝臓		腎臓		脂肪	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
[phe-^{14}C]フルアジホップブチル	28 hr	7.83	0.03	2.17	0.02	0.93	0.22
	32 hr	7.15	0.02	1.76	0.02	0.87	0.06
	36 hr	5.61	0.02	1.14	0.02	1.74	0.22
	48 hr	5.29	0.02	1.40	0.02	2.10	0.15
[phe-^{14}C]D	51.5 hr	9.80	0.06	4.52	0.06	5.62	0.54
	12 日	0.81	0.10	0.39	0.03	4.84	0.61
	18 日	0.25	0.03	0.11	0.02	3.16	0.44
	25 日	0.10	0.03	0.08	0.04	2.04	0.31

（6）ラット（代謝物 D）①

Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-^{14}C]D を 1.1 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、体内分布試験並びに尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与 7 日後の主要組織における残留放射能濃度は表 17、投与後 7 日の尿及び糞中累積排泄率は表 18、試料中抽出画分中の代謝物は表 19 に示されている。

残留放射能は雌雄ともに脂肪に高く、フルアジホップブチルを投与した場合の組織残留と同様な傾向が認められた。また、尿及び糞中に代謝物 D 及び D の抱合体である G が認められた。雌に比べ雄で代謝物 D の排泄は遅く、フルアジホップブチルの排泄試験と同様の結果であった。（参照 3）

表 17　投与 7 日後の主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

性別	残留放射能濃度
雄	脂肪(0.99)、カーカス(0.61)、血液(0.59)、肝臓(0.49)、腎臓(0.36)
雌	脂肪(0.04)、肝臓(<0.01)、腎臓(<0.01)、血液(<0.01)

表 18　投与後 7 日の尿及び糞中累積排泄率（%TAR）

性別	試料	投与後時間（日）		
		1	2	7
雄	尿	13.4	25.8	45.1
	糞	5.4	11.7	33.5
雌	尿	96.4	99.6	101
	糞	2.4	2.5	2.8

表 19　試料中抽出画分中の代謝物（%TAR）

性別	試料	抽出画分	代謝物
雄	尿	9.5	D(8.8)
	糞	5.0	D(4.8)、G(0.1)
雌	尿	78.2	D(75.5)、G(0.6)
	糞	2.1	D(1.8)、G(<0.1)

（7）ラット（代謝物 D）②

①吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C]D を 1,000 mg/kg 体重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 20 に示されている。

血中からの放射能の消失には雌雄差があり、雌に比べて雄では血中放射能の消失は緩やかであった。（参照 3）

表 20　血中薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
C_{max}（μg/mL）	830	765
T_{max}（hr）	24	24
$T_{1/2}$（hr）	67.4[a]	17.7[b]
AUC（mg・hr/mL）	47.8	31.6

[a]：投与 120～240 時間後の血中濃度から算出
[b]：投与 24～72 時間後の血中濃度から算出

②分布

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C]D を 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 21 に示されている。

雄では投与 48 時間後、雌では投与 24 時間後までにほとんどの組織が最高濃度に達し、その後は減少した。白色及び褐色脂肪で高い残留放射能が認められた。（参照 3）

表 21　主要組織における残留放射能濃度（μg/g 又はμg/mL）

性別	2 時間後	24 又は 48 時間後 [a]	120 又は 240 時間後 [b]
雄	胃(728)、血漿(525)、血液(448)、肝臓(323)、褐色脂肪(300)、心臓(286)、下垂体(267)、腎臓(206)、甲状腺(202)、副腎(200)	褐色脂肪(1,500)、血漿(736)、血液(610)、肝臓(599)、胃(497)、甲状腺(362)、腎臓(351)、心臓(335)、皮膚(325)、副腎(324)、精巣上体(303)	白色脂肪(259)、皮膚(130)、褐色脂肪(82)、精巣上体(72)、大腸(54)、肝臓(35)、リンパ腺(32)、血漿(24)、副腎(20)、甲状腺(20)、腎臓(15)、血液(15)
雌	胃(915)、血漿(406)、血液(347)、肝臓(265)、褐色脂肪(244)、腎臓(232)、心臓(187)、子宮(162)、甲状腺(154)、下垂体(153)	褐色脂肪(858)、血漿(494)、血液(397)、胃(336)、肝臓(314)、甲状腺(296)、腎臓(260)、白色脂肪(255)、心臓(232)、皮膚(215)、下垂体(213)	白色脂肪(241)、皮膚(168)、褐色脂肪(107)、甲状腺(50)、骨髄(34)、卵巣(33)、リンパ腺(32)、副腎(28)、大腸(28)、胸腺(15)、胃(12)、子宮(11)、骨格筋(10)、肺(9)、小腸(9)、膵臓(7)、腎臓(6)、肝臓(5)、血漿(5)、血液(4)

[a]：雄は 48 時間後、雌は 24 時間後
[b]：雄は 240 時間後、雌は 120 時間後

③代謝

尿及び糞中排泄試験[1.(7)④a.]で得られた投与後 72 時間の試料並びに分布試験[1.(7)②] で得られた脂肪を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び脂肪中の代謝物は表 22 に示されている。

尿及び糞中では主に未変化の代謝物 D が認められ、ほかに代謝物 J 及び D の抱合体である代謝物 G が認められた。また、脂肪中には代謝物 G が検出された。（参照 3）

表 22　尿、糞及び脂肪中の代謝物（%TAR 又は%TRR）

性別	試料	投与後時間(hr)	D	代謝物
雄	尿	0～72	65.6	G(2.3)、J(0.2)
	糞	0～72	4.8	G(2.1)、J(0.1)
	脂肪	120	ND	G(79.6)
		240	ND	G(80.3)
雌	尿	0～72	84.6	G(0.7)、J(0.1)
	糞	0～72	7.2	G(0.4)、J(0.4)
	脂肪	48	ND	G(76.1)
		120	ND	G(86.9)

ND：未検出
注：単位は、尿及び糞で%TAR、脂肪で%TRR

④排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C]D を 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中累積排泄率は表 23 に示されている。

雌は雄に比べて排泄が早く、雌では投与後 48 時間で 88.6%TAR、雄では投与後 48 時間で 46.7%TAR が排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。（参照 3）

表 23　尿及び糞中累積排泄率（%TAR）

性別	雄					雌				
試料	投与後時間(hr)									
	12	24	48	72	120	12	24	48	72	120
尿	6.2	18.2	43.5	70.0	77.6	20.0	46.0	80.4	87.5	88.4
糞	0.3	1.1	3.2	8.3	12.6	0.7	3.7	8.2	9.9	10.3
合計	6.5	19.3	46.7	78.3	90.2	20.7	49.7	88.6	97.4	98.7

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C]D を 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、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 24 に示されている。

雄は雌に比べ胆汁中への排泄率が高かった。（参照 3）

表 24　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

性別	雄	雌
胆汁	16.9	10.0
尿	3.0	7.9
糞	0.2	0.1
排泄率	20.1	18.0
カーカス	11.0	18.4
消化管内容物	64.7	58.4
合計	95.8	94.8

（8）ラット（代謝物 I）

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 4 匹）に[pyr-^{14}C]I を 0.53 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄試験並びに尿及び胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 25 に示されている。

放射能は主に尿中に排泄された。

投与後 24 時間の尿及び胆汁中の主要成分は、未変化の代謝物 I で尿中に 73.2%TAR、胆汁中に 1.5%TAR 認められた。吸収された代謝物 I は、未変化体として尿中へ排泄されると考えられた。（参照 3）

表 25　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

試料	回収放射能
尿	87.1
糞	0.40
胆汁	8.57
排泄率	96.1
消化管	0.08
カーカス	0.38
ケージ洗浄液	1.13
合計	97.7

（９）マウス（フルアジホップブチル）

①分布

Alpk マウス（一群雌雄各 3 匹）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 26 に示されている。

残留放射能は雌雄とも主に腹部脂肪に検出された。（参照 3）

表 26　投与 168 時間後の主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

試料	雄	雌
肝臓	0.02	0.02
腎臓	0.05	0.09
腹部脂肪	0.93	1.39
全血	0.007	0.02

②代謝

Alpk マウス（一群雌 6 匹）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホップブチルを 150 mg/kg 体重で単回経口投与して、また体内分布試験［1.⑼①］で得られた尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中の代謝物は表 27 に示されている。

いずれの投与群においても、主な代謝物は D 及び G であった。代謝物 G は、ラットを用いた代謝物・同定定量試験の結果から、タウリン抱合体を主成分とするフルアジホップ酸抱合体であると推定された。

マウスにおけるフルアジホップブチルの主要代謝経路は、代謝物 D への加水分解、代謝物 D のタウリン等の抱合体及びメチルエステル体の生成、さらにピ

リジン環及びフェニル基のエーテル結合の開裂による代謝物 I 及び J の生成であると考えられた。（参照 3）

表 27　投与後 48 時間の尿及び糞中の代謝物（%TRR）

標識体	投与量(mg/kg体重)	性別	試料	画分[a]	フルアジホップブチル	代謝物
[phe-^{14}C]フルアジホップブチル	1	雄	尿	メタノール抽出	ND	[G](80.2)、D(14.4)、J(2.1)、N(1.0)
				酸加水分解	0.1	D(63.1)、N(9.8)、J(6.2))、[G](2.9)
			糞	メタノール抽出	1.7	D(46.3)、[G] (45.9)、J(0.7)、N(0.7)
				酸加水分解	1.5	D(74.5)、N(8.2)、J(6.7)、[G](1.5)
		雌	尿	メタノール抽出	ND	[G] (61.4)、D(27.7)、N(6.3)、J(0.4)
				酸加水分解	0.1	D(77.6)、J(6.1)、N(5.8)、[G](1.3)
			糞	メタノール抽出	14.6	D(47.0)、[G] (33.3)、N(1.2)、J(0.7)
				酸加水分解	0.1	D(73.3)、N(14.3)、J(3.6)、[G](3.5)
[phe-^{14}C]フルアジホップブチル	150	雌	尿	メタノール抽出	0.2	D(48.0)、[G] (42.4)、N(5.8)、J(0.3)
				酸加水分解	0.3	D(70.3)、N(17.0)、[G] (3.3)、J(3.1)
			糞	メタノール抽出	16.2	D(54.3)、[G] (25.0)、N(0.9)、J(0.3)
				酸加水分解	0.5	D(82.4)、N(7.5)、J(4.7)、[G](0.7)
[pyr-^{14}C]フルアジホップブチル		雌	尿	メタノール抽出	0.4	D(55.9)、[G] (23.6)、N(15.1)、I(1.1)
				酸加水分解	0.6	D(84..5)、I(5.0)、N(3.5)、[G](1.3)
			糞	メタノール抽出	15.0	D(65.3)、[G] (13.5)、I(1.6)、N(1.1)
				酸加水分解	1.1	D(80.4)、N(7.5)、I(7.4)、[G](0.8)

ND：未検出　　[　]：推定代謝物
[a]：試料は凍結乾燥後にメタノール抽出し、さらに酸加水分解後にエーテル抽出が実施された。

③排泄

体内分布試験［1.(9)①］で用いたマウスの尿及び糞中累積排泄率は表 28 に示されている。

雄では主に糞中、雌では主に尿中へ排泄され、ラットを用いた排泄試験［1.⑴④］に比べると、マウスでは性差は顕著ではなかった。

また、代謝物同定・定量試験［1.⑼②］で用いた 150 mg/kg 体重投与群の投与後 2 日の尿及び糞中排泄率は、[phe-^{14}C]フルアジホップブチル投与群で 17.3 及び 26.3%TAR、[pyr-^{14}C]フルアジホップブチル投与群で 13.3 及び 12.2%TAR であった。（参照 3）

表 28　尿及び糞中累積排泄率（%TAR）

性別	試料	投与後時間（日）				総排泄率
		1	2	4	7	
雄	尿	19.1	28.2	34.0	35.9	97.7
	糞	29.3	51.6	60.5	61.8	
雌	尿	35.3	46.0	53.8	56.6	94.5
	糞	21.2	33.4	36.8	37.9	

（１０）イヌ（フルアジホップブチル）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを 1 mg/kg 体重の用量で単回カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

血液中の放射能濃度は投与 0.5～1 時間後に C_{max}に達し、投与 1 時間後の血液中放射能濃度は、雄で 1.40 μg/mL、雌で 1.15 μg/mL で、その後は急速に消失した。

投与 5 日後の組織中の残留放射能は、血液中では検出限界未満、肝臓、腎臓及び脂肪で 0.01～0.09 μg/g であった。

投与放射能は投与後 24 時間で速やかに排泄された。尿及び糞中への排泄は、投与後 24 時間では雄が 25.7 及び 31.1%TAR、雌が 34.4 及び 30.4%TAR、投与後 48 時間では雄が 30.7 及び 39.0%TAR、雌が 39.0 及び 40.9%TAR であった。

尿中には代謝物 D 及び TLC 分析の原点付近の 2 種の極性代謝物が検出され、代謝物 D は雄で 79%TRR、雌で 86%TRR 認められた。糞中には未変化のフルアジホップブチル（4～5%TRR）及び尿中に認められた 2 種の代謝物を含む 3 種の代謝物が認められた。糞中の代謝物 D 及び極性物質は雄で 82 及び 11%TRR、雌で 77 及び 14%TRR であった。極性物質は、代謝物 G と推定された。代謝プロファイルに雌雄間で顕著な差は認められなかった。

イヌにおけるフルアジホップブチルの主要代謝経路は、代謝物 D への加水分解、さらにタウリン抱合化による代謝物 G の生成であると考えられた。（参照 3）

（１１）ウシ（フルアジホップブチル）

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 1 頭）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチル及び[pyr-^{14}C]フルアジホップブチルの混合物を、37.4 mg/頭/日（飼料中濃度 2.49

mg/kg に相当）で 1 日 2 回 7 日間（14 回）反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は、最終投与 4 時間後までに尿中に 78.1%TAR、糞中に 3.2%TAR 排泄された。

試験期間中の乳汁中の残留放射能濃度は 0.012～0.048 μg/g で推移し、乳汁中への移行量は 1.1%TAR であった。

最終投与 4 時間後の組織中残留放射能濃度は、腎臓、第二胃及び肝臓で 0.024～0.039 μg/g、筋肉、舌、心臓、皮下脂肪、大網脂肪及び心臓脂肪では 0.001～0.005 μg/g であった。

組織及び尿中の代謝物は表 29 に示されている。

組織中の残留放射能中には代謝物 D、G 及び H がそれぞれ最大で腎臓に 61.0%TRR、乳汁に 70.9%TRR 及び腎臓に 11.8%TRR 認められた。（参照 3）

表 29　組織及び尿中の代謝物(%TRR)

試料	代謝物			
	D	G	H	H の抱合体
尿	94.8	—	—	—
乳汁	—	70.9	—	—
肝臓	60.4	1.3	9.9	0.4
腎臓	61.0	—	11.8	—
筋肉	36.9	—	—	—
脂肪	31.8	(34.0)**	—	—

—：同定されず
**：同定を行っていないが抽出時の挙動と乳汁における同定結果から推定

（１２）ニワトリ（フルアジホップブチル）

産卵鶏（G リンク交配種、一群雌 1 羽）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを 0.47 mg/羽/日（飼料中濃度 3.13 mg/kg に相当）又は[pyr-^{14}C]フルアジホップブチルを 0.42[3]又は 0.28[4] mg/羽/日（飼料中濃度 2.61 mg/kg に相当）で 1 日 1 回 14 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は、最終投与 4 時間後までに[phe-^{14}C]フルアジホップブチル投与群及び[pyr-^{14}C]フルアジホップブチル投与群でそれぞれ 97.0 及び 97.7%TAR が排泄物中に認められた。

試験期間中の卵中の残留放射能濃度は、卵黄は投与 1 日目には検出限界未満であったが、投与 2 日目以降 0.003～0.021 μg/g で推移し、卵白は 0.001～0.008 μg/g で推移した。

[3] 1～7、13 及び 14 日目
[4] 8、10 及び 12 日目

最終投与 4 時間後の組織中残留放射能濃度は、腎臓で最も高く、[phe-^{14}C]フルアジホップブチル投与群で 0.056 μg/g、[pyr-^{14}C]-フルアジホップブチル投与群で 0.437 μg/g であった。

組織、卵及び排泄物中の代謝物は表 30 に示されている。

組織中の残留放射能中には代謝物 D 及び G がそれぞれ最大で卵白に 85.1%TRR 及び脂肪に 70.8%TRR 認められた。（参照 3）

表 30　組織、卵及び排泄物中の代謝物（%TRR）

投与群	[phe-^{14}C] フルアジホップブチル				[pyr-^{14}C] フルアジホップブチル	
代謝物 / 組織	D	G	J	未同定代謝物	D	G
排泄物	40.5	—	7.8	8.6	63.3	—
卵黄	6.4	41.3[2)]	—	—	15.3[1)]	40.5[1,2)]
卵白	85.1	—	—	—		
筋肉	51.3	—	—	—	68.0	—
脂肪	—	70.8[2)]	—	—	—	70.0[2)]
肝臓	69.7	—	—	—	65.9	—
腎臓	57.6	—	—	10.3	54.1	—

—：同定されず　[1)]：全卵で分析　[2)]：抱合体画分を加水分解して得られた代謝物 D から算出

（１３）ヤギ（フルアジホップ P ブチル）

泌乳ヤギ（ザーネン種、一群雌 1 頭）に[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチルを 14.8 又は 15.1 mg/頭/日（いずれも飼料中濃度 10 mg/kg に相当）で 1 日 2 回 7 日間（14 回）反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 16 時間後までの尿及び糞中排泄率は表 31、最終投与 16 時間後の組織及び試験期間中の乳汁中の残留放射能濃度は表 32、肝臓、腎臓及び乳汁中の代謝物は表 33 に示されている。

乳汁中の放射能濃度は、いずれの標識体においても投与 4 日後に最大となった。

肝臓及び腎臓中の残留放射能中には代謝物 D 及び H がそれぞれ最大で腎臓に 38.5～39.5%TRR（0.182～0.221 μg/g）及び 1.3～1.5%TRR（0.007 μg/g）認められた。乳汁中には代謝物 D 及び H の抱合体が最大で 67.1～68.7%TRR（0.097～0.098 μg/g）及び 1.3～1.7%TRR（0.002 μg/g）認められた。また、尿中の主な成分は代謝物 D（94.2%TRR 以上）であった。（参照 3）

表 31　最終投与 16 時間後までの尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料＼投与群	[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル	[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチル
尿	70.5	82.4
糞	9.95	11.2

表 32　最終投与 16 時間後の組織及び試験期間中の乳汁中の残留放射能濃度
（μg/g）

試料＼投与群	[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル	[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチル
肝臓	0.057	0.040
腎臓	0.575	0.462
筋肉（前四半部）	0.004	0.003
筋肉（後四半部）	0.004	0.002
大網脂肪	0.008	0.002
皮下脂肪	0.006	0.008
腎周囲脂肪	0.007	0.005
乳汁	0.009～0.151	0.011～0.161

表 33　肝臓、腎臓及び乳汁中の代謝物

代謝物	%TRR (μg/g)					
	肝臓		腎臓		乳汁	
	phe	pyr	phe	pyr	phe	pyr
D	24.7 (0.014)	21.5 (0.009)	38.5 (0.221)	39.5 (0.182)	ND	ND
D の抱合体	ND	ND	12.9 (0.074)	10.5 (0.049)	68.7 (0.098)	67.1 (0.097)
H	ND	ND	1.3 (0.007)	1.5 (0.007)	ND	ND
H の抱合体	ND	ND	0.3 (0.002)	0.4 (0.002)	1.7 (0.002)	1.3 (0.002)

phe：[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル
pyr：[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチル
ND：未検出

（１４）ニワトリ（フルアジホップ P ブチル）

産卵鶏（Ross Hi-sex、一群雌 10 羽）に[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチルを 1.38 及び 1.41 mg/羽/日（いずれも飼料中濃度 10 mg/kg に相当）で 1 日 1 回 10 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は、最終投与後 24 時間に[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル投与群及び[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチル投与群でそれぞれ 89.9 及び 93.3%TAR が排泄物中に認められた。

最終投与 24 時間後の組織及び試験期間中の卵中の残留放射能濃度は表 34、肝臓、脂肪（皮下及び腹部）及び卵（卵黄及び卵白）中の代謝物は表 35 に示されている。

肝臓、脂肪（皮下及び腹部）及び卵の残留放射能中には主に代謝物 D が認められた。（参照 3）

表 34　最終投与 24 時間後の組織及び試験期間中の卵中の残留放射能濃度（μg/g）

試料＼投与群	[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル	[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチル
肝臓	0.007	0.027
胸部筋肉	0.002	0.005
大腿部筋肉	0.009	0.011
皮下脂肪 [a]	0.042	0.054
腹部脂肪	0.149	0.156
卵白	0.007～0.011	0.007～0.033
卵黄	0.001～0.078	0.001～0.231

[a]：皮膚を含む

表 35　肝臓、脂肪（皮下及び腹部）及び卵（卵黄及び卵白）中の代謝物（%TRR）

試料	標識体	試験開始後時間(hr)	フルアジホップ P ブチル	代謝物
肝臓	pyr	240	0.7	D(10.6)
皮下脂肪	phe	240	ND	D(66.9)
	pyr	240	ND	D(57.5)
腹部脂肪	phe	240	ND	D(74.3)
	pyr	240	ND	D(71.9)
卵黄	phe	240	ND	D(10.0)
	pyr	240	ND	D(8.4)
卵白	phe	192	ND	D(85.6)
	pyr	144	ND	D(73.3)

ND：未検出
phe：[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル
pyr：[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチル

畜産動物を用いた動物体内運命試験［1.(11)～(14)］の結果から、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルの主要代謝経路は、代謝物 D への加水分解及び代謝物 D の抱合化並びに代謝物 D のフェニル基の脱エステル化による代謝物 H の生成及び H の抱合化であると考えられた。

２．植物体内運命試験

（１）だいず（フルアジホップブチル）①

だいず（品種：Amsoy）に 1 mg/mL の乳剤に調製した[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを第 1 葉（三出葉）の中心葉に 10 μL 塗布（750 g ai/ha に相当）処理し、植物体内運命試験が実施された。

だいず植物体抽出画分中の代謝物は表 36 に示されている。

塗布部の放射能は、処理 2 日後以降に植物体全体への移行が認められた。

放射能分布は抽出画分中では経過日数により減少し、抽出残渣では漸増した。

未変化のフルアジホップブチルは僅かで、処理 6 日後以降は検出されず、代謝物 D 及び G が生成し、それぞれ最大で 54 及び 72%TRR であった。（参照 3）

表 36　植物体抽出画分中の代謝物

処理後日数（日）	フルアジホップブチル		代謝物 D		代謝物 G	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
1	16	0.4	44	0.9	22	0.5
2	1	－	54	－	32	－
6+	0	－	19	0.7	72	2.8
15	0	－	38	－	63	－
28	0	－	24	－	61	－
29+	0	－	16	－	65	－
50	0	－	13	－	53	－

+：水耕栽培
－：記載なし

（２）だいず（フルアジホップブチル）②

ポット栽培のだいず（品種：不明）に乳剤に調製した[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを第 3 本葉期の茎葉部に塗布（処理量不明、640 g ai/ha に相当）処理し、処理 150 日後（収穫期）に子実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいず（子実）抽出画分及び代謝物は表 37 に示されている。

未変化のフルアジホップブチルは検出されず、加水分解前の水/アセトニトリル抽出画分には代謝物 D が 24%TRR 認められた。代謝物 D 及び J は抱合体の代謝物 G から生成したものと考えられた。（参照 3）

表 37　だいず（子実）抽出画分及び代謝物*

画分	総残留放射能		代謝物
	(mg/kg)	(%TRR)	(%TRR)
ヘキサン・エーテル	0.0012	12	D(6) *
水/アセトニトリル	0.0066	66	D(46) *、J(10) *
メタノール	0.0002	2	NA
抽出残渣	0.0021	21	NA

*：酸及びアルカリ加水分解後の値を含む　　NA：分析せず

（３）だいず（フルアジホップＰブチル）

ポット栽培のだいず（品種：Asgrow A3244）に乳剤に調製した[phe-^{14}C]フルアジホップＰブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホップＰブチルを単回（第 5 節期、560 g ai/ha）又は 2 回（第 5 節期及び満開期、560 g ai/ha 及び 211 g ai/ha）散布処理し、単回散布群では青刈り（最終散布 22 日後）及び子実（最終散布 104 日後）、2 回散布群では子実（最終散布 81 日後）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいず抽出画分中の各試料中の代謝物は表 38 に示されている。

残留放射能中の未変化のフルアジホップ P ブチルは僅かで、ほかに代謝物 D、H 及び I が認められた。D の抱合体はアルカリ条件下の加水分解で遊離体を生成した。10%TRR を超えて認められた代謝物は D（抱合体を含む。）のみであり、子実で最大 59.3%TRR 認められた。（参照 3）

表 38　だいず抽出画分[1)]中の各試料中の代謝物（%TRR）

処理区	[phe-^{14}C] フルアジホップＰブチル			[pyr-^{14}C] フルアジホップＰブチル		
試料	単回散布		2 回散布	単回散布		2 回散布
	青刈り	子実	子実	青刈り	子実	子実
総残留放射能 (mg/kg)	5.21	0.04	0.57	4.32	0.09	1.03
フルアジホップブチル	0.2	ND	ND	ND	ND	0.2
D[1)]	71.3	49.5	56.5	69.8	39.9	59.3
H	0.3	ND	ND	0.2	ND	ND
I	/	/	/	0.2	ND	0.9
J	ND	2.3	3.9	/	/	/

ND：未検出　　/：該当なし
1)：抱合体を含む

（４）てんさい（フルアジホップブチル及びフルアジホップＰブチル）

ポット栽培のてんさい（品種：Julia）に乳剤に調製した[phe-^{14}C]フルアジホップブチル、[pyr-^{14}C]フルアジホップブチル又は[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチルをそれぞれ 500 g ai/ha、500 g ai/ha 又は 250 g ai/ha で 1 回散布処理し、散布 90 日後に根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中に未変化のフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは認められなかった。

てんさい根部抽出画分中の代謝物は表 39 に示されている。

主要代謝物として代謝物 D が 19.6～42.0%TRR、代謝物 G（D の抱合体）が 9.0～14.2%TRR、代謝物 J が 15.2～17.1%TRR 認められた。（参照 3）

表 39　てんさい根部抽出画分中の代謝物（%TRR）

標識体		[phe-^{14}C]フルアジホップブチル		[pyr-^{14}C]フルアジホップブチル		[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能 (mg/kg)		0.080		0.200		0.090	
エーテル相	D	31.4	0.025	19.6	0.039	42.0	0.038
	I	/	/	1.0	0.002	/	/
水相 [1)]	G	9.0	0.007	14.2	0.028	10.1	0.009
	I	/	/	2.4	0.005	/	/
	J	15.2	0.012	/	/	17.1	0.015

[1)]：アセトニトリル及びアセトニトリル/水抽出後に、酸性条件下、エーテル及び水間で分配した画分。
/：該当なし

（５）にんじん（フルアジホップ P ブチル）

にんじん（品種：Danvers Half Long 126）に、乳剤に調製した[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチルを 420 g ai/ha で播種 24 日後及び第 1 回散布 21 日後の 2 回散布処理し、第 1 回散布 20 日後（未成熟期、BBCH=43）及び最終散布 45 日後（成熟期）に茎葉及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中抽出画分中の代謝物は表 40 に示されている。

未変化のフルアジホップ P ブチルは、[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル散布群の未成熟期の根部のみで 0.5%TRR が認められた。代謝物として D、G、I 及び J（抱合体）が、成熟根部でそれぞれ最大 35.2%TRR、28.6%TRR、15.0%TRR 及び 17.6%TRR 認められた。（参照 3）

表 40 試料中抽出画分[1)]中の代謝物（%TRR）

標識体		[phe-^{14}C] フルアジホップ P ブチル				[pyr-^{14}C] フルアジホップ P ブチル			
試料		未成熟		成熟		未成熟		成熟	
		茎葉部	根部	茎葉部	根部	茎葉部	根部	茎葉部	根部
総放射能濃度（mg/kg）		0.860	0.379	1.00	0.091	1.33	0.544	1.51	0.133
フルアジホップブチル		ND	0.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
D	遊離体	18.5	19.5	9.1	35.2	8.2	12.9	6.7	31.6
	酸/塩基処理後	28.7	19.0	48.2	ND	18.3	18.4	26.2	ND
G	D のマロニルヘキソース抱合体	19.5	16.9	24.3	28.6	7.8	17.3	14.5	27.1
	D のヘキソース抱合体	15.2	6.1		微量	7.3			微量
I	遊離体					46.1	18.0	17.0	15.0
	酸/塩基処理後					1.9	2.9	1.9	ND
	マロニルヘキソース抱合体					ND	ND	12.2	ND
J	ヘキソース抱合体	1.7	12.9	5.9	17.6				

1)：アセトニトリル及びアセトニトリル/水で抽出。抽出残渣は、酸/塩基で処理された。
ND：未検出
/：該当なし

（6）セロリ（フルアジホップ P ブチル）

セロリ（品種不明）を発芽 75 日後に移植し、乳剤に調製した[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチルを移植 35 日後（8～9 葉期）に 450 又は 420 g ai/ha、第 1 回処理 15 日後（9～11 葉期）に 180 又は 360 g ai/ha で散布処理し、最終散布 30 日後（成熟期）に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中抽出画分中の代謝物は表 41 に示されている。

未変化のフルアジホップブチルは、[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル処理区の葉部で 2.0%TRR 認められたのみであった。10%TRR を超えて認められた代謝物は D、G 及び J でそれぞれ最大 11.0%TRR、47.9%TRR 及び 18.2%TRR であった。（参照 3）

表 41　試料中抽出画分[1)]中の代謝物（%TRR）

標識体	[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル		[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチル	
試料	茎部	葉部	茎部	葉部
総放射能濃度 (mg/kg)	0.05	0.31	0.08	0.64
フルアジホップ ブチル	－	2.0	－	－
D	11.0	4.7	10.0	2.7
G	31.4	47.9	29.6	60.0
I	/	/	2.0	9.6
I の抱合体	/	/	0.8	－
J	18.2	7.1	/	/
M	－	0.3	－	－
O	4.2	2.0	1.1	0.3
P	/	/	－	5.1

1)：アセトニトリル及びアセトニトリル/水で抽出。抽出残渣を酸処理したものを含む。
－：記載なし
/：該当なし

（7）エンダイブ（フルアジホップ P ブチル）

エンダイブ（品種：Green Curled Ruffec）に乳剤に調製した[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル及び[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチルを 420 g ai/ha で植え付け 24 日後及び第 1 回散布 21 日後の合計 2 回散布処理し、第 1 回散布 20 日後（未成熟期、BBCH=43）及び最終散布 28 日後（成熟期）に茎葉（地上部）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部抽出画分中の代謝物は表 42 に示されている。

10%TRR を超えて認められた代謝物は G（D の抱合体）、代謝物 H の抱合体及び J の混合物、J の抱合体及び I でそれぞれの最高値は、G が 41.7%TTR、代謝物 H の抱合体及び J の混合物が 22.8%TRR、J の抱合体が 35.2%TRR、I が 12.6%TRR であった。（参照 3）

表 42　茎葉部抽出画分[1)]中の代謝物（%TRR）

標識体		[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル		[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチル	
代謝物		未成熟	成熟期	未成熟	成熟期
総放射能濃度（mg/kg）		0.650	1.44	0.878	1.77
D	遊離体	2.8	4.0	2.8	3.8
	酸/塩基処理後	1.7	1.3	1.1	0.9
G	G のヘキソース抱合体	35.4	35.3	25.3	30.2
	G のマロニルヘキソース抱合体	7.7	8.8	7.3	8.4
H		1.7	0.5	2.1	ND
H のヘキソース抱合体、J		14.6[2)]	8.1	22.8	[3)]
J の抱合体		20.3	35.2	/	/
I	遊離体	/	/	12.6	10.1
	酸/塩基処理後	/	/	1.0	0.8

ND：未検出　　/：該当なし
1)：アセトニトリル及びアセトニトリル/水で抽出。抽出残渣を酸処理したものを含む。
2)：加水分解により代謝物 H 及び J がそれぞれ 9.5%及び 5.1%TRR 生成した。
3)：代謝物 I の量に含まれる。

（８）レタスにおける *R* 及び *S* 異性体の代謝の比較（フルアジホップ P ブチル及びフルアジホップ S ブチル）

ポットに移植したレタス（品種：Webbs）の移植 27 日後に、乳剤に調製した[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル又は[phe-^{14}C]フルアジホップ S ブチルを茎葉部に塗布（453 又は 455 g ai/ha に相当）処理し、処理 27 日後の葉及び茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中抽出画分中の代謝物は表 43 に示されている。

試料中にはフルアジホップブチルが[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル処理区では 51.6%TRR、[phe-^{14}C]フルアジホップ S ブチル処理区で 49.0%TRR 認められた。

10%TRR を超えて認められた代謝物は D 及び G（D の抱合体）で最高値はそれぞれ 12.8%TTR 及び 10.9%TRR であった。

レタス中において、フルアジホップブチル、主代謝物 D 及び G の異性体比率には差がなく、フルアジホップブチルの *R* 体及び *S* 体はレタス中で相互変換を起こさないと考えられた。代謝物 M の抱合体は[phe-^{14}C]フルアジホップ S ブチルからのみ生成した。（参照 3）

表 43　試料中抽出画分[1]中の代謝物

成分＼標識体	[phe-^{14}C] フルアジホップ P ブチル		[phe-^{14}C] フルアジホップ S ブチル	
	%TRR	***R***:***S*** 比	%TRR	***R***:***S*** 比
フルアジホップブチル	51.6	97.6:2.4	49.0	0.9:99.1
D	8.2	95.4:4.6	12.8	0.9:99.1
G[2]	10.9	97.1:2.9	6.2	1.4:98.6
H	0.0	－	0.6	－
H の抱合体[2]	0.4	－	1.1	－
J の抱合体[2]	8.7	－	4.1	－
M の抱合体[2]	0.0	－	5.3	－

－：***R***:***S*** 異性体比は分析せず。
[1]：アセトニトリル/水及び水で抽出。水相を酸塩基加水分解処理したものを含む。
[2]：有機溶媒抽出後の水相を酸/塩基加水分解し得られた遊離体を抱合体として記載。

（９）わたにおける *R* 及び *S* 異性体の代謝の比較（フルアジホップ P ブチル及びフルアジホップ S ブチル）

ポットに移植したわた（品種：Delta Pine）の移植 27 日後に乳剤に調製した[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル又は[phe-^{14}C]フルアジホップ S ブチルを茎及び葉に塗布（453 又は 455 g ai/ha に相当）処理し、処理 27 日後の葉及び茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中抽出画分中の代謝物は表 44 に示されている。

試料中にはフルアジホップブチルが[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル処理区で 23.9%TRR、[phe-^{14}C]フルアジホップ S ブチル処理区で 23.2%TRR 認められた。10%TRR を超えて認められた代謝物は D 及び G（D の抱合体）で最高値は、それぞれ 37.9%TTR 及び 18.0%TRR であった。

わた中において、フルアジホップブチル及び主代謝物 D 及び G の異性体比率には差がなく、フルアジホップブチルの ***R*** 体及び ***S*** 体はわた中で相互変換を起こさないと考えられた。（参照 3）

表 44　試料中抽出画分[1]中の代謝物

成分＼標識体	[phe-^{14}C] フルアジホップ P ブチル		[phe-^{14}C] フルアジホップ S ブチル	
	%TRR	***R***:***S*** 比	%TRR	***R***:***S*** 比
フルアジホップブチル	23.9	97.9:2.1	23.2	1.1:98.9
D	22.7	96.1:3.9	37.9	0.3:99.7
G[2]	14.8	96.0:4.0	18.0	0.6:99.4
H	0.8	－	1.6	－
H の抱合体[2]	1.9	－	0.9	－
J の抱合体[2]	7.3	－	1.5	－

－：***RS*** 異性体比は分析せず。
[1]：アセトニトリル/水及び水で抽出。水相を酸塩基加水分解処理したものを含む。
[2]：有機溶媒抽出後の水相を酸/塩基加水分解し得られた遊離体を抱合体として記載。

植物体内におけるフルアジホッププブチルの主要代謝経路は、エステル部分の加水分解による代謝物 D 及び D の抱合化による代謝物 G、O 又は P への変換並びに代謝物 D のエーテル結合の開裂による代謝物 I 及び J の生成と考えられた。また、植物体内において、***R*** 体及び ***S*** 体の相互変換は起きないものと考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験（フルアジホッププブチル）

7 種の海外土壌（砂壌土、石灰質埴壌土、2 種の壌質砂土、泥炭及び 2 種の砂土、採取地不明）に[phe-^{14}C]フルアジホッププブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホッププブチルを非滅菌土壌条件で 1,000 g ai/ha 又は 10,000 g ai/ha（砂壌土のみ）となるように処理し、土壌水分を最大容水量の 40%又は 15%（砂壌土のみ）に調整して、20℃又は 10℃（砂壌土のみ）で最長 45 週間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。また、石灰質埴壌土及び砂壌土では、オートクレーブ又はγ線による滅菌土壌区が設定された。$^{14}CO_2$は経時的に増加し、45 週間後に最大で 35.8%TRR 認められた。

非滅菌土壌において、インキュベーション 2 日以内に未変化のフルアジホッププブチルは 97%TAR 以上が消失し、加水分解による分解物 D への速やかな分解が認められた。分解物 D は H 及び I へと分解が進み、試験期間中での最大値は分解物 D が 94.5%TAR、分解物 H が 12.5%TAR、分解物 I が 24.6%TAR であった。分解物 D の半減期は 2 週間以内から約 12 週間であった。

滅菌土壌（砂壌土及び石灰質埴壌土）中でのフルアジホッププブチルの分解は非滅菌土壌と比較して緩やかで、処理 2 日後の未変化のフルアジホッププブチルはγ線滅菌土壌で 3.1～15.6%TRR、12 週間後では検出限界以下であった。

オートクレーブ滅菌（砂壌土）では 2 日後で 96.3%TRR で、12 週間後では 1.8%TRR 以下であった。滅菌土壌中で認められた分解物は D 及び H であり、$^{14}CO_2$は僅かに検出されるにとどまった。

土壌中の残留放射能の非抽出性画分は、経時的に増加又は試験期間中にピークを迎え、最大で 53.7%TAR であったが、土壌中の有機物に取り込まれていると考えられた。（参照 3）

（２）湛水及び好気的/湛水土壌中運命試験（フルアジホッププブチル）

湛水した 2 種の海外土壌（砂壌土及び石灰質埴壌土）に[phe-^{14}C]フルアジホッププブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホッププブチルを 1,000 g ai/ha となるように処理し、20℃で最長 45 週間インキュベートする湛水土壌中運命試験が実施された。また、砂壌土に[phe-^{14}C]フルアジホップを 1,000 g ai/ha となるように処理し、

3 週間好気的条件下でプレインキュベートした後、湛水し、20℃で最長 45 週間インキュベートする好気的/湛水土壌中運命試験が実施された。

フルアジホップブチルの分解は、湛水条件下及び好気的/湛水条件下のいずれにおいても速く、未変化のフルアジホップブチルは、湛水条件下では処理 2 日後に 1.7%TAR 以下となり、好気的/湛水条件下では処理 3 週間後には検出限界以下であった。土壌中に認められた分解物は、好気的土壌中運命試験［3.(1)］と同様で D 及び H であり、$^{14}CO_2$は経時的に増加し、45 週間後に最大で 17.5%TAR 認められた。（参照 3）

（３）土壌中異性体解析試験

好気的土壌中運命試験並びに湛水及び好気的/湛水土壌中運命試験［3.(1)及び(2)］において得られた砂壌土、石灰質埴壌土及び壌質砂土の抽出液について、残留放射能中の光学異性体比の分析を実施した。

土壌抽出液中の分解物 D の光学異性体である分解物 E 及び F の分布率は表 45 に示されている。

処理直後の土壌抽出液中に含まれる未変化のフルアジホップブチルの ***R*** : ***S*** 比は、ほぼ 1：1 であったが、加水分解で生じる分解物 D の異性体比は、いずれの土壌においても ***R*** 体である分解物 E の割合が高いことが示された。（参照 3）

表 45　分解物 E 及び F の分布率（%TRR）

土性	処理後採取時間	分解物 E	分解物 F
砂壌土	2 日	63.6	14.2
	1 週	55.9	3.2
	3 週	22.2	1.1
石灰質埴壌土	2 日	66.9	15.5
	1 週	56.5	3.6
	3 週	33.3	2.5
壌質砂土	3 週	30.9	17.8
	12 週	5.0	0.4

（４）土壌カラムリーチング試験　（フルアジホップブチル）

石灰質埴壌土、砂壌土及び砂土に[phe-^{14}C]フルアジホップブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホップブチルを 980～1,060 g ai/ha で処理し、好気的条件下、20℃で土壌水分を最大容水量の 40%に調整し、3 週間プレインキュベートした後、それぞれの処理土壌を充填したカラム（φ5.1 cm×30 cm）に積層し、暗所下で 11 週間、81 cm の降雨量に相当する 0.01 M 塩化カルシウム水溶液をカラム上端から流し、溶出するカラムリーチング試験が実施された。

3 週間のプレインキュベート後、フルアジホップは 1.2%TRR 以下まで分解され、残留放射能中には主に分解物 D が認められた。放射能の回収率は、塩化カルシウム水溶液による漏出期間終了後で 74.8～103%TAR で、残留放射能は、カラム上部 5 cm までに 33.0～74.4%TAR 分布し、5 cm 以下への溶脱は砂壌土及び石灰質埴壌土で 20%TAR 以下、砂土で約 70%TAR であったことから、砂土での移動性が高いことが示された。溶脱液中の主要成分は分解物 I で、ほかに分解物 D 及び H が認められた。（参照 3）

（5）好気的土壌中運命試験（フルアジホップ P ブチル及びフルアジホップ S ブチル）

砂壌土の土壌水分を最大容水量の 40%に調整して、[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル又は[phe-^{14}C]フルアジホップ S ブチルを 1,000 g ai/ha となるように処理し、20℃の閉鎖型容器内で最長 7 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。

試験期間中の処理放射能は、$^{14}CO_2$、抽出画分及び非抽出画分より 93.8～102%TAR が回収された。

フルアジホップブチルは ***R*** 体及び ***S*** 体のいずれも急速に加水分解され、半減期は 2 時間以内であった。試験期間中のフルアジホップブチルの ***R*** : ***S*** 比に大きな変化は認められず光学的な配置は保持され加水分解されるが、***S*** 体である分解物 F は、***R*** 体の分解物 E に変換され、処理 7 日後に認められた加水分解産物の 97.8%は ***R*** 体であった。（参照 3）

（6）好気的土壌中運命試験（フルアジホップ P ブチル）

砂質埴壌土に[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチルを 0.669～0.678 mg/kg 乾土となるように処理し、pF 2、20±2℃の暗条件下で最長 120 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。

フルアジホップ P ブチルの分解は速く、処理 1 日後に認められた未変化体[5]は[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル処理区で 3.4%TAR、[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチル処理区で 4.1%TAR であった。ほかに分解物 D、H 及び I が認められ、それぞれ最大値は、71.0、5.4 及び 39.4%TAR であった。（参照 3）

（7）土壌吸着試験（分解物 D）

分解物 D を用いて 4 種の国内土壌［埴壌土（福島）、微砂質埴壌土（茨城）、砂質埴壌土（愛知）及び軽壌土（和歌山）］における土壌吸着試験が実施された。

[5] ラセミ体で分析された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads}は 0.153～2.99、有機炭素含有率で補正した吸着係数 K_F^{ads}oc は 20.1～112 であった。（参照 3）

（８）土壌吸着試験（分解物 E）

分解物 E を用いて 4 種の国内土壌［埴壌土（福島）、微砂質埴壌土（茨城）、砂質埴壌土（愛知）及び軽壌土（和歌山）］における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads}は 0.205～2.39、有機炭素含有率で補正した吸着係数 K_F^{ads}oc は 21.1～105 であった。（参照 3）

（９）土壌吸脱着試験（分解物 D）

分解物 D を用いて 3 種の土壌［埴壌土（米国及び栃木 [6]）、微砂質壌土（米国及び宮城）及び砂壌土（米国）］における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads}は 0.665～51.3、有機炭素含有率で補正した吸着係数 K_F^{ads}oc は 24.0～529 であった。

また、Freundlich の脱着係数 K_F^{des}は 2.07～69.2、有機炭素含有率で補正した脱着係数 K_F^{des}oc は 103～713 であった。（参照 3）

（１０）土壌表面光分解試験（フルアジホップブチル）

土壌薄層プレート（壌土、厚み 0.5 mm、表面積 4 cm^2）に[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを 250 g ai/ha 又は[pyr-^{14}C]フルアジホップブチルを 230 g ai/ha となるように処理し、自然太陽光（英国）を 32 日間照射する土壌表面光分解試験が実施された。

試験終了時のフルアジホップブチルは、[phe-^{14}C]フルアジホップブチル処理区で 71%TAR、[pyr-^{14}C]フルアジホップブチル処理区で 80%TAR で、推定半減期は 70 日以上であった。分解物 D 及び I が認められたが、いずれも 3%TAR 以下であった。（参照 3）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験（フルアジホップブチル）

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液並びに pH 6 の滅菌蒸留水に[phe-^{14}C]フルアジホップブチルを 0.02 及び 0.1 mg/L となるように添加し、15 及び 40℃の暗所下で最長 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

推定半減期は表 46 に示されている。

---

[6] OECD106 による分類では火山灰

フルアジホップブチルは酸性条件下では比較的安定であったが、アルカリ溶液中では速やかに加水分解され分解物 D が生成した。（参照 3）

表 46　推定半減期（日）

温度 (℃)	フルアジホップ濃度 (mg/L)	pH 4	pH 7	pH 9	蒸留水 (pH 6)
15	0.1	>120	>120	1.7	>120
	0.02	>120	>120	—	>120
40	0.1	>120	17	0.2	35
	0.02	>120	17	—	36

—：該当試料なし

（２）加水分解試験（フルアジホップ P ブチル）

pH 5.0（酢酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に[phe-^{14}C]フルアジホップ P ブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホップ P ブチルを 0.9 mg/L となるように添加し、25±1℃の暗所下で、pH 5.0 及び pH 7.0 では最長 30 日間、pH 9.0 では最長 3 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 5.0 ではフルアジホップブチルが処理 30 日後に 88.2～88.4%TAR 検出され、加水分解に対して安定であると考えられた。

pH 7.0 及び pH 9.0 における推定半減期は、pH 7.0 で 78 日、pH 9.0 で 29 時間で経時的に分解物 D の増加が認められた。（参照 3）

（３）加水分解試験（分解物 E）

pH 5.0（クエン酸緩衝液）、pH 7.0（トリス-マレイン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[phe-^{14}C]E 又は[pyr-^{14}C]E を 5.0 mg/L となるように添加し、25±1℃の暗所下で、最長 31 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

処理 31 日後にいずれの pH においても分解物 E が 97%TAR 以上検出されたことから、分解物 E は 25℃、pH 5.0～9.0 の範囲内で加水分解に対して安定であると考えられた。（参照 3）

（４）水中光分解試験（フルアジホップブチル）

pH 6.4 の滅菌蒸留水に[phe-^{14}C]フルアジホップブチル又は[pyr-^{14}C]フルアジホップブチルを 0.1 mg/L となるように添加し、石英フラスコ中で自然太陽光（平均光強度：394 mW/日）を 64 日間照射して水中光分解試験が実施された。

64 日後に未変化のフルアジホップブチルは 77～89%TAR 認められ、ほかに分解物 D 及び H が 4%TAR 以下認められた。フルアジホップブチルの蒸留水中

での推定半減期は 408 日で、北緯 35 度、春期太陽光換算では 385 日であった。（参照 3）

（５）水中光分解試験（フルアジホップブチル及びフルアジホップＰブチル）

非滅菌自然水［湖水（滋賀）、pH 7.5］又は純水に[pyr-^{14}C]フルアジホップブチル、非標識フルアジホップブチル又は非標識フルアジホップ P ブチルを 0.1 mg/L となるように添加し、25～27℃でキセノン光（光強度：430 W/m^2、波長：300～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

フルアジホップブチルは、速やかに分解物 D に変換され、非滅菌自然水及び純水でのフルアジホップブチルの推定半減期は 1.0 及び 2.1 日で、太陽光換算（北緯 35 度、春）では 4.4 及び 9.0 日であった。フルアジホップブチルの ***R***：***S*** 比は、試験期間中でほぼ 1：1 であったが、試験終了時の分解物 D の ***R***：***S*** 比は、およそ 65：35 と ***R*** 体が多かった。

非標識フルアジホップ P ブチルでは、試験終了時のフルアジホップ P ブチル及び分解物 D の ***R***：***S*** 比は約 95：5 で、***R*** 体から ***S*** 体への変換はないと考えられた。（参照 3）

（６）水中光分解試験（緩衝液、フルアジホップＰブチル）

pH 5 の滅菌緩衝液（酢酸）に[phe-^{14}C ］フルアジホップ P ブチル又は[pyr-^{14}C ］フルアジホップ P ブチルを 0.5 mg/L となるように添加した後、25±1℃で最長 7.86 又は 8.57 日間、キセノン光（光強度 33.7～41.1 W/m^2、波長：300～400 nm、フィルターで赤外線をカット）を照射して加水分解性試験が実施された。フルアジホップ P ブチルの推定半減期は、太陽光換算で 6.02 日（北緯 30 度、夏）及び 17.5 日（北緯 35 度、春）であった。（参照 3）

５．土壌残留試験

（１）フルアジホップブチル

火山灰土・砂壌土（茨城）、洪積土・埴土（三重）、火山灰土・壌土（神奈川及び茨城）、沖積土・砂壌土（滋賀）、火山灰土・埴壌土（栃木）、洪積土・埴土（三重）、沖積土・埴壌土（岡山）及び沖積土・埴土（熊本）を用いてフルアジホップブチル及び分解物 D を分析対象とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 47 に示されている。（参照 3）

表 47　土壌残留試験成績

試験		濃度	土性	推定半減期	
				フルアジホップブチル	フルアジホップブチル＋分解物 D
容器内試験	畑地	1 mg/kg[1)]	火山灰土・砂壌土	1 日以内	約 32 日
			洪積土・埴土	1 日以内	約 13 日
	畑地	3 mg/kg[1)]	火山灰土・砂壌土	1 日以内	約 30 日
			洪積土・埴土	1 日以内	約 15 日
	畑地	3 mg/kg[1)]	火山灰土・壌土	約 2 日	約 26 日
			沖積土・砂壌土	約 1 日以内	約 16 日
	水田	0.7 mg/kg[1)]	火山灰土・壌土	1 日以内	約 20 日
			沖積土・砂壌土	1 日以内	約 22 日
ほ場試験	畑地	875 g ai/ha[2)]	火山灰土・埴壌土	7 日以内	約 7 日
			洪積土・埴土	約 4 日	7 日以内
	水田	700 g ai/ha[2)]	沖積土・埴壌土	1 日以内	約 13 日
			沖積土・埴土	1 日以内	約 3 日

[1)]：純品　[2)]：35%乳剤

（２）フルアジホップＰブチル

火山灰土・埴壌土（茨城）、洪積土・埴壌土（高知）、火山灰土・壌土（神奈川）及び沖積土・埴壌土（広島）を用いてフルアジホップ P ブチル及び分解物 E を分析対象とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 48 に示されている。（参照 3）

表 48　土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期	
				フルアジホップ P ブチル	フルアジホップ P ブチル＋分解物 E
容器内試験	畑地	1.5 mg/kg[1)]	火山灰土・埴壌土	3 日以内	約 16 日
			洪積土・埴壌土	3 日以内	約 6 日
ほ場試験	畑地	1,050 g ai/ha[2)]	火山灰土・壌土	6 日以内	約 20 日
			洪積土・埴壌土	7 日以内	7 日以内
	畑地	18,000 g ai/ha[3)]	火山灰土・埴壌土	5 日	9.2 日
			洪積土・埴壌土	2 日	2.3 日

[1)]：純品　[2)]：17.5%乳剤　[3)]：2.4%粒剤

６．作物残留試験

（１）作物残留試験

国内において水稲、野菜等を用いてフルアジホップブチル又はフルアジホップ P ブチル処理によるフルアジホップブチル及び代謝物 D 又は代謝物 E（一部、フルアジホップ P ブチル及び代謝物 E）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。

フルアジホップブチル及び代謝物 D の合計の最大残留値は、散布 141 日後に収穫されたみかん（果皮）で認められた 0.02 mg/kg、代謝物 E の最大残留値は、散布 45 日後に収穫されたいんげんまめ（乾燥子実）で認められた 1.26 mg/kg であった。（参照 3）

海外において、だいずを用いて、フルアジホップ P ブチル処理によるフルアジホップ P ブチル及び代謝物 E 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 4 に示されている。フルアジホップ P ブチル及び代謝物 E の合計の最大残留値は、最終散布 58 日後に収穫されただいず（乾燥子実）の 11.0 mg/kg であった。（参照 4）

（２）畜産物残留試験

①　乳牛（フルアジホップブチル）

乳牛（品種：ホルスタイン、一群雌 3 頭）にフルアジホップブチルを 0、0.2、0.8、3.0 及び 12 mg/kg 飼料の用量で、28 日若しくは 29 日間混餌投与又は 28 日間混餌投与後に無処理飼料を 7～8 日間給餌（回復期間）し、乳汁は 1 日 2 回採取し、最終投与 1 日後又は回復期間後に臓器及び組織を採取して、フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体を分析対象化合物として、畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体の合計の最大残留値は乳汁において 0.22 μg/mL、臓器及び組織中では 0.15 μg/g（腎臓）であった。（参照 3）

②　産卵鶏（フルアジホップブチル）

産卵鶏（品種不明、一群雌 40 羽、雄 4 羽）にフルアジホップブチルを 0.4、2.5 及び 10.3 mg/kg 飼料の用量で 21 日若しくは 28 日間混餌投与又はそれぞれの混餌投与後に 14 日間無処理飼料を 14 日間給餌（回復期間）し、卵を投与開始 1 日前から 42 日後まで経時的に、混合肉（皮並びに皮下脂肪を含む左胸肉及び左もも肉）及び肝臓を投与開始 21、28、35 及び 42 日後に採取し、フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体を分析対象化合物として、畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

卵黄及び卵白におけるフルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体の合計の最大残留値はそれぞれ 0.13 及び 0.03 μg/g であった。投与期間終了後、卵白の残留濃度は速やかに定量限界未満となったが、卵黄中での消失は卵白より緩慢であった。

混合肉及び肝臓中の最大残留値はそれぞれ 0.05 及び 0.15 μg/g であった。（参照 3）

7．一般薬理試験

フルアジホップブチルのマウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 49 に示されている。（参照 3）

表 49　一般薬理試験概要

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
一般状態（Irwin 法）		ICR マウス	雌雄各 3	0、31.3、125、500、2,000（腹腔内）	125	500	警戒性、位置視覚の減少、受動性の発現、自発運動、反応性、触覚反応、痛覚反応の減少、間代性痙攣、腹ばい、よろめき歩調の発現、立ち直り反射、四肢筋緊張、握力、躯体筋緊張、角膜反射、同側屈筋反射、瞼裂の縮小、尿失禁、体温低下、皮膚色の退色、呼吸数の減少等 2,000 mg/kg 体重で全例死亡
一般状態（多元観察）		日本白色種ウサギ	雄 3	0、7.81、31.3、125、500（静脈内）	31.3	125	自発運動の低下、腹ばいの発現、四肢筋緊張、腹筋緊張の低下、瞳孔反射、角膜反射、皮膚反射、跳び反射の低下、攣縮、間代性痙攣、運動失調の発現、瞳孔径の減少、眼球振盪の発現、呼吸数の減少、粘膜色の退色、唾液分泌の亢進、流涙の発現等 500 mg/kg 体重で全例死亡
呼吸・循環器系	呼吸	日本白色種ウサギ	雄 3	0、7.81、31.3、125、500（静脈内）	31.3	125	呼吸数低下
	血圧				7.81	31.3	心拍数低下及び血圧低下

	心電図				7.81	31.3	RR 間隔の延長 500 mg/kg 体重で全例死亡

注）溶媒は、1%Tween80 を用いた。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

フルアジホップブチル（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 50 に示されている。（参照 3）

表 50　急性毒性試験概要（フルアジホップブチル）

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 一群雌雄 各 10 匹	3,030	2,910	2,083 mg/kg 体重以上で自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢及び腹臥位又は横臥位姿勢（投与 30 分～3 日後） 雌雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 一群雌雄 各 5 匹	1,940	2,650	1,000 mg/kg 体重以上で自発運動低下、脱水、立毛、異常歩行、尿失禁及び脊椎上方弯曲（投与日～14 日後） 雄：1,370 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,250 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄 各 10 匹	1,600	1,900	1,000 mg/kg 体重以上で自発運動低下、うずくまり姿勢及び異常歩行（投与 15 分～3 日後） 雌雄：1,200 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 一群雌雄 各 10 匹	>6,050	>6,050	塗布部位の表皮落屑及び紅斑 死亡例なし
	NZW ウサギ 対照群雌雄各 2 匹、検体投与群一群雌雄各 5 匹	LD_{50}（mL/kg）		皮膚炎 死亡例なし
		>2	>2	
腹腔内	Wistar ラット 一群雌雄 各 10 匹	1,700	1,620	自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢及び腹臥位又は横臥位姿勢 雌雄：1,440 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄 各 10 匹	1,260	1,240	自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢及び吃逆様又は間代性痙攣 雌雄：960 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 一群雌雄 各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下及びうずくまり姿勢 死亡例なし
	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動低下及びうずくまり姿勢

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
	一群雌雄 各 10 匹			死亡例なし
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 各 10 匹	LC_{50}（mg/L）		被毛状態の悪化、眼瞼下垂及び眼の混濁。雄では、肝細胞肥大及び細胞質好酸性化 雄：5.24 mg/L で死亡例 雌：死亡例なし
		>5.24	>5.24	

フルアジホップ P ブチル（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 51 に示されている。（参照 3、6）

表 51　急性毒性試験概要（フルアジホップ P ブチル）

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 一群雌雄 各 5 匹	3,680	2,450	雌雄：1,690 mg/kg 体重以上で運動量の減少、脱水、立毛、尿失禁、鼻部周囲の汚染及び脊柱後弯等（雄：投与数時間後～10 日後、雌：投与直後～12 日後） 雄：3,360 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,690 mg/kg 体重以上で死亡例
	マウス （詳細不明）	>2,000		詳細不明
経皮	NZW ウサギ 対照群雌雄各 2 匹、 検体投与群一群雌雄各 5 匹	>2,080	>2,080	雌で表皮肥厚 死亡例なし
	ラット （詳細不明）	>2,110		詳細不明
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		緩徐呼吸、嗜眠及びうずくまり姿勢 死亡例なし
		>5.2	>5.2	

代謝物 H、I、J、M、O 及び P 並びに原体混在物 7 及び 9 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 52 に示されている。（参照 3）

表 52　急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

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	
代謝物 H	経口	Wistar ラット 一群雌 5 匹		＞2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 I	経口	Wistar ラット 一群雌雄 各 5 匹	3,870	3,420	自発運動低下、立ち直り反射喪失、後肢撤去反射の消失、弛緩及び脱水兆候 雄：3,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 J	経口	SD ラット 一群雌 3 匹		＞2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 M	経口	Wistar ラット 一群雌 5 匹		＞2,000	ふらつき歩行、自発運動低下、腹臥位及び流涎 死亡例なし
代謝物 O	経口	Wistar ラット 一群雌 5 匹		＞2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 P	経口	Wistar ラット 一群雌 5 匹		＞2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 7	経口	ICR マウス 一群雌雄 各 10 匹	219	1,210	鎮静、流涙、昏睡、振戦、呼吸異常、立毛、外陰部及び被毛の汚染 雄：95 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：655 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物 9	経口	ICR マウス 一群雌雄 各 10 匹	>10,000	>10,000	鎮静、外陰部及び被毛の汚染、軟便並びに刺激に対する反応性亢進 死亡例なし

（２）急性遅発性神経毒性試験（フルアジホップブチル）

ニワトリ（品種不明、一群雌 10 羽）を用いた単回強制経口（フルアジホップブチル：0、3,750、7,500 及び 15,000[7]mg/kg 体重）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。なお、陽性対照には TOCP（500 mg/kg 体重）が用いられた。

検体投与群では、投与 7 日後より大半の個体で脱力及び鎮静、15,000 mg/kg 体重投与群で体重増加抑制、摂餌量減少及び全身性筋肉萎縮並びに 7,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例が認められた。神経病理学的検査では検体投与による影響は認められなかった。急性遅発性神経毒性は認められなかった。（参照 3）

[7] 15,000 mg/kg 体重投与群は二群設けられた。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

（１）フルアジホップブチル（原体）

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。眼粘膜に対してごく僅かな刺激性が認められ、洗眼による症状の変化は認められなかった。皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 3）

（２）フルアジホップＰブチル（原体）

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。眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められ、洗眼による症状の変化は認められなかった。皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）及び CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施され、結果は Maximization 法では陰性であり、LLNA 法では軽度の感作性が認められた。（参照 3、6）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、10、100 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 53 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 53　90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.9	9.0	175
	雌	0.9	9.3	188

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で腎尿細管上皮変性壊死等、雌で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.9 mg/kg 体重/日、雌：0.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 54　90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制（投与 3 週以降）及び摂餌量減少（投与 3～4、6、8～11 週） ・Hb 及び Ht 減少 ・AST、ALT 及び ALP 増加 ・T.Chol 減少 ・肝絶対及び比重量[8]増加 ・腎比重量増加 ・肝細胞変性壊死	・WBC 減少 ・尿量増加及びウロビリノーゲン増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・子宮絶対及び比重量減少 ・腎尿細管上皮変性壊死
100 ppm 以上	・ウロビリノーゲン増加[a] ・脾絶対及び比重量減少 ・腎尿細管上皮変性壊死	・脾絶対及び比重量減少 ・RBC 減少
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。

（２）90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（フルアジホップブチル：0、5、25 及び 250/125[9] mg/kg 体重/日）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 55 に示されている。

本試験において、250/125 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で BSP 停滞等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、6）

[8] 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

[9] 250 mg/kg 体重/日投与群は、一般状態の悪化により切迫と殺（雄 2 匹、雌 1 匹）されたため、投与開始 31 日後から 125 mg/kg 体重/日に用量が変更された。

表 55　90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル、イヌ）
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250/125 mg/kg 体重/日	・切迫と殺 2 例［体重減少[a]（投与 0～3 週以降）、角膜の剥離、水腫及び強膜炎、振戦、鎮静並びに口腔粘膜の炎症（投与 23 日）］ ・MCV 増加 ・Hb、RBC 及び PLT 減少 ・ALP、ALT 及び AST 増加 ・T.Chol 減少 ・BSP 停滞 ・精巣の多核巨細胞形成及び精細管精上皮成熟抑制 ・角結膜炎[b]及び角膜潰瘍[b]	・切迫と殺 1 例［体重減少[a]（投与 0～3 週以降）、角膜の剥離及び水腫、振戦並びに鎮静（投与 23 日）］ ・Hb 減少 ・ALT 増加 ・T.Chol 減少 ・BSP 停滞 ・角結膜炎[b]及び角膜潰瘍[b]
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
[b]：250 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例、雌 1 例で認められた（統計処理が実施されたか不明）。

（３）90 日間亜急性神経毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、20、200、及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 56　90 日間亜急性神経毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）
の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.25	12.7	131
	雌	1.52	15.3	152

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 3 週以降）等が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 200 ppm（12.7 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm（152 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 3）

（４）21 日間亜急性経皮毒性試験（フルアジホップブチル、ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（フルアジホップブチル：0、100、500 及び 2,000 mg/kg 体重/日、9 時間/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。各群の雌雄各 5 匹については、投与前に剃毛した部位に擦傷を施し投与された。

各投与群で認められた毒性所見は表 57 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で死亡等が認められたので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

表 57　21 日間亜急性経皮毒性試験（フルアジホップブチル、ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	雄		雌	
	剃毛/擦傷あり	剃毛のみ	剃毛/擦傷あり	剃毛のみ
2,000 mg/kg 体重/日	・死亡又は切迫と殺（3 例） ［外陰部の汚れ、下痢、不活発、啼鳴、痙攣、反応消失、筋力低下、粘膜蒼白、呼吸困難、円背、昏睡、体重低下、RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少、Norm 増加、Ure、Glu、T.Chol 及び TG 増加、TP、Alb 及びカルシウム減少］ ・門脈周囲性肝細胞肥大 [a]	・死亡又は切迫と殺（1 例）	・死亡又は切迫殺（3 例） ［外陰部の汚れ、下痢、不活発、啼鳴、痙攣、反応消失、筋力低下、粘膜蒼白、呼吸困難、円背、昏睡、体重低下、RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少、Norm 増加、T.Chol 及び TG 増加、TP、Alb 及びカルシウム減少、門脈周囲性肝細胞肥大］	・死亡又は切迫と殺（2 例） ［外陰部の汚れ、下痢、不活発、啼鳴、痙攣、反応消失、筋力低下、粘膜蒼白、呼吸困難、円背、昏睡、体重低下、門脈周囲性肝細胞肥大］
500 mg/kg 体重/日以上	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・死亡又は切迫と殺（1 例） ［外陰部の汚れ、下痢、不活発、啼鳴、痙攣、反応消失、筋力低下、粘膜蒼白、呼吸困難、円背、昏睡、体重低下］	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
100 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし		

[a]：死亡又は切迫と殺例の全例及びほか 1 例で認められた。

（5）90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）①

Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（フルアジホップ P ブチル：0、10、100 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 58　90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）①の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.84	8.4	171
	雌	0.94	9.5	191

各投与群で認められた毒性所見は表 59 に示されている。

雄において尿細管腎症（慢性腎症の所見のひとつである硝子円柱を含む尿細管拡張及び尿細管上皮変性）の発生頻度増加が認められたが、用量相関性がないため、検体投与の影響ではないと判断した。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で下垂体好塩基性細胞空胞変性等が、雌で尿細管腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.84 mg/kg 体重/日、雌：0.94 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、6）

表 59　90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降） ・尿タンパク質及びウロビリノーゲン増加 [a] ・Hb 減少 ・AST、ALT 及び ALP 増加 ・T.Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・尿タンパク質増加 ・WBC 及び Lym 減少 ・腎比重量増加
100 ppm 以上	・Ht 及び RBC 減少 ・MCH 及び MCHC 増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・下垂体好塩基性細胞空胞変性	・脾絶対及び比重量減少 ・尿細管腎症 [b]
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。
[b]：慢性腎症の所見のひとつである硝子円柱を含む尿細管拡張及び尿細管上皮変性

（6）90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）②（追加試験）

90 日間亜急性毒性試験①［10.(5)］において認められた雄の尿細管腎症の初期の発生率を調べるため、Alpk Wistar ラット（13 週間投与群：一群雄 20 匹、4 週間投与群：一群雄 20 匹）に混餌（フルアジホップ P ブチル：0、10、100 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 60 参照）投与し、投与 4 週間及び 13 週間投与群の腎臓について臓器重量、肉眼的及び病理組織学的検査が実施された。

表 60　90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）②の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	100 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	0.76	7.4	150

2,000 ppm 投与群では、試験期間を通じて体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降）、投与 4 週間後に腎絶対及び比重量増加が認められた。

2,000 ppm 投与群の 4 及び 13 週間後に腎盂石灰沈着増加、13 週間後に腎盂上皮過形成、100 ppm 以上投与群の 4 週間後に水腎（片側性）が認められたが、これらは自然発生的な変化であり、毒性学的意義はないと考えられた。

検体投与による尿細管腎症の発生頻度の増加は認められなかった。（参照 3）

（7）90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ハムスター）

Golden Syrian ハムスター（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（フルアジホップ P ブチル：0、250、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 61 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 61　90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ハムスター）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	19.5	78.3	292
	雌	19.9	79.0	320

各投与群で認められた毒性所見は表 62 に示されている。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞好酸性化等、雌で腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：78.3 mg/kg 体重/日、雌：79.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、6）

表 62　90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ハムスター）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・体重増加抑制（投与 3 週以降） ・Hb、Ht 及び RBC 減少 ・カリウム増加、リン減少 ・副腎絶対及び比重量 [a]増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞好酸性化及びグリコーゲン消失	・副腎絶対及び比重量減少 ・腎絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（８）30 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル及び代謝物 D、ラット）＜参考資料 [10]＞

SD ラット（一群雄 5 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、150 及び 500 ppm、代謝物 D：150 ppm：平均検体摂取量は不明）投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

フルアジホップブチル投与群では、500 ppm 投与で脾絶対及び比重量減少、150 ppm 以上投与で体重増加抑制、代謝物 D 投与群では ALP 増加が認められた。（参照 3）

（９）30 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル及び代謝物 D、マウス）＜参考資料 [11]＞

ICR マウス（一群雄 5 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、50、150 及び 500 ppm、代謝物 D：150 ppm：平均検体摂取量は不明）投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

フルアジホップブチル投与群では、500 ppm で ALT 増加、50 ppm 以上で肝絶対及び比重量増加が認められた。代謝物 D 投与群では 150 ppm で肝絶対及び比重量増加が認められた。（参照 3）

（１０）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 I、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（代謝物 I：0、200、600 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 63 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

10　フルアジホップブチル及び代謝物 D の毒性を比較する目的で実施された試験であり、用量設定群が不足し、病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

11　フルアジホップブチル及び代謝物 D の毒性を比較する目的で実施された試験であり、病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

表 63　28 日間亜急性毒性試験（代謝物 I、ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	22.2	65.7	177
	雌	21.2	66.4	176

本試験において、検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,600 ppm（雄：177 mg/kg 体重/日、雌：176 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

（１１）11 週間亜急性毒性試験（フルアジホップエチル、マウス）＜参考資料[12]＞

ICR マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌（フルアジホップエチル：0、10、30、100 及び 300 ppm：平均検体摂取量不明）投与による 11 週間亜急性毒性試験が実施された。

300 ppm 投与群において、肝絶対及び比重量増加が認められた。（参照 3）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（フルアジホップブチル、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（フルアジホップブチル：0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日）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 64 に示されている。

本試験において 125 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で貧血を示唆する血液系パラメータの変動等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、6）

[12] フルアジホップエチルを用いた試験であり、病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

表 64　1 年間慢性毒性試験（フルアジホップブチル、イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 mg/kg 体重/日	・切迫と殺（5 例）［運動能力低下、食欲欠乏蒼白、脾臓触知、振戦、散瞳及び黄疸］ ・Ht、Hb、RBC、MCHC 及び PLT 減少 ・MCV 増加 ・骨髄巨核球数減少 [a] ・骨髄細胞密度増加 ・ALP、ALT、AST、LDH 増加 ・BSP 停滞 ・Glu、T.Chol 及びα_1Glob 減少 ・βGlob 増加 ・副腎皮質空胞変性 [a] ・白内障 ・肝クッパー細胞へモジデリン貪食増強 [a] ・脾髄外造血 ・骨髄（胸骨）細胞密度増加 [a]	・切迫と殺（2 例）［運動能力低下、食欲欠乏蒼白、脾臓触知、振戦、散瞳及び黄疸］ ・Ht、Hb、RBC、MCHC 及び PLT 減少 ・骨髄巨核球数減少 ・ALP、ALT、AST、LDH 増加 ・BSP 停滞 ・Glu、T.Chol 、α_1Glob 及びカリウム減少 ・副腎皮質空胞変性 ・白内障 [a] ・胸腺退縮 ・肝クッパー細胞へモジデリン貪食増強 [a] ・骨髄（胸骨）細胞密度増加 [a]
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的な有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、ラット）

Wistar ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、2、10、80 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 65 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[13]が実施された。感染性呼吸器疾患が発生したが、食品安全委員会は本試験を評価可能と判断した。

表 65　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、ラット）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	80 ppm	250 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.09	0.44	3.59	11.1
	雌	0.11	0.57	4.57	14.2

各投与群で認められた毒性所見は表 66 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。

[13] 投与期間は、雄は 106 週間、雌は 107 週間

本試験において、80 ppm 以上投与群の雄及び 250 ppm 投与群の雌で慢性腎症等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm（0.44 mg/kg 体重/日）、雌で 80 ppm（4.57 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 3）

表 66-1　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	・腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝及び精巣絶対及び比重量減少 ・上皮小体過形成 [a,d] ・精細管精上皮萎縮	・死亡率増加［肺線維素性化膿性気管支肺炎 [a]、胸膜炎 [a]、癒着 [a]］[c] ・尿蛋白増加 [b] ・T.Bil 及び $_{\alpha 1}$Glob 増加、Alb 減少 ・卵巣絶対及び比重量増加 ・慢性腎症 ・上皮小体過形成 [a,d] ・線維性骨異栄養症 [d] ・鉱質沈着（胃、肺胞及び大動脈中膜）[a,d] ・卵巣の卵胞/黄体のう胞
80 ppm 以上	・死亡率増加［肺線維素性化膿性気管支肺炎 [a]、胸膜炎 [a]、癒着 [a]］[c] ・尿蛋白増加 [b] ・慢性腎症 ・線維性骨異栄養症 [a,d] ・鉱質沈着（胃、肺胞、気管支、肺の血管壁及び大動脈中膜）[a,d]	80 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm 以下	毒性所見なし	

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。
[b]：統計検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。
[c]：慢性腎症の増悪による感染性呼吸器疾患の増加が考えられた。
[d]：慢性腎症の二次的影響と考えられた。

表 66-2　1 年間慢性毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	・腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・精巣絶対及び比重量減少 ・上皮小体過形成 [a,c,] ・精細管精上皮萎縮	・死亡率増加［肺線維素性化膿性気管支肺炎 [a]、胸膜炎 [a]、癒着 [a]］[b] ・尿蛋白増加 ・慢性腎症 ・上皮小体過形成 [a,c] ・線維性骨異栄養症 [a,c] ・鉱質沈着（胃、肺胞及び大動脈中膜）[a,c]
80 ppm 以上	・死亡率増加［肺線維素性化膿性気管支肺炎 [a]、胸膜炎 [a]、癒着 [a]］[b] ・尿蛋白増加 ・慢性腎症 ・線維性骨異栄養症 [a,c] ・鉱質沈着（胃、肺胞、気管支、肺の血管壁及び大動脈中膜）[a,c]	80 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm 以下	毒性所見なし	

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。
[b]：慢性腎症の増悪による感染性呼吸器疾患の増加が考えられた。
[c]：慢性腎症の二次的影響と考えられた。

（３）98 週間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、マウス）

Alpk マウス（慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、1、5、20 及び 80 ppm：平均検体摂取量は表 67 参照）投与による 98 週間慢性毒性/発がん性併合試験 [14]が実施された。少数の動物に感染症によるものと考えられる死亡又は切迫と殺が認められたが、食品安全委員会は本試験を評価可能と判断した。

表 67　98 週間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、マウス）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	20 ppm	80 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.09	0.45	1.77	7.21
	雌	0.10	0.50	1.99	8.20

各投与群で認められた毒性所見は表 68 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、20 ppm 以上投与群の雄及び 80 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 5 ppm（0.45 mg/kg 体重/

[14] 投与期間は、雄は 97 週間、雌は 98 週間

日）、雌で 20 ppm（1.99 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 3）

表 68-1　98 週間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 ppm	・肝細胞/クッパー細胞色素沈着 ・小葉周辺性微細及び大型脂肪性空胞/オイルレッド O 陽性空胞 [a]	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉周辺性微細及び大型脂肪性空胞/オイルレッド O 陽性空胞 [a]
20 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化	20 ppm 以下 毒性所見なし
5 ppm 以下	毒性所見なし	

[a]：雄では投与 53 週後以降の死亡例、雌では投与 98 週後の最終と殺動物で有意差あり

表 68-2　1 年間慢性毒性試験（フルアジホップブチル、マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 ppm	・肝細胞/クッパー細胞色素沈着	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
20 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化	20 ppm 以下 毒性所見なし
5 ppm 以下	毒性所見なし	

（4）83 週間発がん性試験（フルアジホップ P ブチル、ハムスター）

Golden Syrian ハムスター（対照群①：雌雄各 51 匹、対照群②：雄 51 匹、雌 52 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 51 匹、53 週時血液生化学検査群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（フルアジホップ P ブチル：0、200、750 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 69 参照）投与による 83 週間発がん性試験が実施された。本試験では、対照群として二群を設定し、統計検定には対照群の合計値との比較が実施された。

表 69　83 週間発がん性試験（フルアジホップ P ブチル、ハムスター）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	750 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	12.5	47.4	194
	雌	12.1	45.5	181

各投与群における毒性所見は表 70、卵巣の生殖索/間葉組織腫瘍の発生頻度は表 71 に示されている。

卵巣では 3,000 ppm 投与群で良性生殖索/間葉組織腫瘍に有意な増加が認められたが、背景データ（5～10%）[15]の範囲内であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。ほかに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、200 ppm 以上投与群の雌雄で慢性腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm 未満（雄：12.5 mg/kg 体重/日未満、雌：12.1 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3、6）

表 70　83 週間発がん性試験（フルアジホップ P ブチル、ハムスター）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・Hb 及び RBC 減少 ・腎絶対及び補正重量[16]増加 ・精巣上体石灰化 ・精細管石灰化	・Hb 及び RBC 減少 ・腎及び肝絶対及び補正重量増加 ・胆石 ・卵巣の生殖索/間葉組織過形成
750 ppm 以上	・精巣絶対及び補正重量減少 ・肝臓の単核細胞浸潤 ・白内障 ・精巣上体精子減少	・Ht 減少
200 ppm 以上	・慢性腎症 ・精細管変性 ・胆石	・慢性腎症

表 71　卵巣の生殖索/間葉組織腫瘍の発生頻度

投与群(ppm)		0			200	750	3,000
		対照群①	対照群②	合計			
検査動物数 a)		51	52	103	52	50	51
良性生殖索/間葉組織腫瘍	全動物	1/51 (2%)	1/52 (2%)	2/103 (2%)	3/52 (6%)	4/50 (8%)	5/51*↑ (10%)
悪性生殖索/間葉組織腫瘍	全動物	1/51	0/52	1/103	1/52	0/50	0/51
生殖索/間葉組織腫瘍合計 b)	全動物	2/51	1/52	3/103	4/52	4/50	5/51

a)：53 週時血液生化学検査群の途中計画殺以前の死亡・切迫殺例を含む。
b)：良性生殖索/間葉組織腫瘍、悪性生殖索/間葉組織腫瘍のいずれかを有する個体数
対照群合計（①+②）に対して、*： $p<0.05$（Fisher の直接確率計算法）、↑：$p<0.05$（Peto 検定）

[15] Gopinath Huntingdon Life Science 社の背景データ
[16] 最終体重値を共変量として調整した値を補正重量という（以下同じ。）。

（５）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物 D、ラット）

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹）を用いて、混餌（代謝物 D：0、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 72 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 72　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物 D、ラット）の平均検体摂取量

設定投与量		0.1 mg/kg 体重/日	0.3 mg/kg 体重/日	1.0 mg/kg 体重/日	3.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.10	0.30	1.00	3.01
	雌	0.10	0.30	1.01	3.02

各投与群における毒性所見は表 73 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、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎絶対及び比重量の増加等が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 1.0 mg/kg 体重/日（1.00 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 3.0 mg/kg 体重/日（3.02 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 3、6）

表 73　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物 D、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3.0 mg/kg 体重/日	・死亡率増加 ・精巣絶対及び比重量減少 [a] ・腎絶対及び比重量増加 [a] ・慢性腎症 [b]	3.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
1.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

[a]：慢性毒性試験群のみで有意差あり
[b]：傾向検定で有意差あり

（６）83 週間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物 D、マウス）

Alpk マウス（慢性毒性試験群：一群雌雄各 12 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹[17]）を用いた混餌（代謝物 D：0、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 74 参照）投与による 83 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。ティザー病によるものと考えられる死亡が認められたが、感

[17] 80 週間後に各群雌雄 8 匹を血液検査に用いた。

染の発生時期が試験の後期であったことから、食品安全委員会は本試験を評価可能と判断した。

表 74　83 週間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物 D、マウス）の平均検体摂取量

投与群		0.1 mg/kg/日	0.3 mg/kg/日	1.0 mg/kg/日	3.0 mg/kg/日
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.10	0.30	1.00	3.07
	雌	0.10	0.31	1.01	3.09

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、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 1.0 mg/kg 体重/日（1.00 mg/kg 体重/日）、雌で本試験最高用量 3.0 mg/kg 体重/日（3.09 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 3）

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（フルアジホップブチル、ラット）

Wistar ラット（一群雄 15 匹及び雌 30 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、10、80 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 75 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 75　2 世代繁殖試験（フルアジホップブチル、ラット）の平均検体摂取量

投与群			10 ppm	80 ppm	250 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	0.74	5.79	17.5
		雌	0.88	7.07	21.7
	F_1世代	雄	0.81	6.56	20.1
		雌	0.96	7.44	23.3

各投与群で認められた毒性所見は表 76 に示されている。

本試験において親動物では 80 ppm 以上投与群の雄で精巣絶対及び比重量減少、雌で下垂体絶対及び比重量減少等が認められ、児動物では 250 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 10 ppm（P 雄：0.74 mg/kg 体重/日、P 雌：0.88 mg/kg 体重/日、F_1雄：0.81 mg/kg 体重/日、F_1雌：0.96 mg/kg 体重/日）、児動物で 80 ppm（P 雄：5.79 mg/kg 体重/日、P 雌：7.07 mg/kg 体重/日、F_1雄：6.56 mg/kg 体重/日、F_1雌：7.44 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、80 ppm 投与群の雌で妊娠期間延長等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は、10 ppm（P 雄：0.74 mg/kg 体重/日、P 雌：0.88 mg/kg 体重/日、F_1雄：0.81 mg/kg 体重/日、F_1雌：0.96 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

(精巣及び精巣上体の重量減少に関する病理検査は[14.(1)及び(2)]を参照)

表 76　2 世代繁殖試験（フルアジホップブチル、ラット）
で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	250 ppm		・妊娠期間延長 ・着床数減少	・肝絶対及び比重量増加 ・精巣上体絶対及び比重量減少 ・軽度精細管萎縮[a]	・肝、腎並びに卵巣絶対及び比重量増加 ・受胎率減少
	80 ppm 以上	・精巣絶対及び比重量減少	80 ppm 以下 毒性所見なし	・精巣絶対及び比重量減少	・下垂体並びに子宮絶対及び比重量減少 ・妊娠期間延長
	10 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	250 ppm	・産児数減少 ・平均同腹児数減少 ・水腎		・出産時の産児生存率減少 ・平均同腹児数減少 ・体重増加抑制 ・哺育期間中の産児生存率減少 ・切歯萌出完了日遅延 ・水腎[a] ・脾絶対及び比重量減少	
	80 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

[a]：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（フルアジホップブチル、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、10、80 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 77 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。また、P、F_1及び F_2動物の各世代第 2 産児において、母動物の半数を妊娠 20 日に帝王切開して胎児に及ぼす影響が検討された。

表 77　3 世代繁殖試験（フルアジホップブチル、ラット）の平均検体摂取量

投与群			10 ppm	80 ppm	250 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	0.77	6.10	19.2
		雌	0.91	7.30	22.7
	F_1世代	雄	0.84	6.65	20.7
		雌	0.95	7.48	23.1
	F_2世代	雄	0.91	7.15	22.9
		雌	1.03	8.05	25.1

各投与群で認められた毒性所見は表 78 に示されている。

本試験において、親動物では、10 ppm 投与群以上の雄で精巣絶対及び比重量減少が、80 ppm 投与群以上の雌で下垂体絶対及び比重量減少等が認められ、児動物では 80 ppm 以上投与群で水腎等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10 ppm 未満（P 雄：0.77 mg/kg 体重/日未満、F_1雄：0.84 mg/kg 体重/日未満、F_2雄：0.91 mg/kg 体重/日未満）、雌で 10 ppm（P 雌：0.91 mg/kg 体重/日、F_1雌：0.95 mg/kg 体重/日、F_2雌：1.03 mg/kg 体重/日）、児動物で 10 ppm（P 雄：0.77 mg/kg 体重/日、P 雌：0.91 mg/kg 体重/日、F_1雄：0.84 mg/kg 体重/日、F_1雌：0.95 mg/kg 体重/日、F_2雄：0.91 mg/kg 体重/日、F_2雌：1.03 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、80 ppm 以上投与群の雌で妊娠期間延長が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 10 ppm（P 雄：0.77 mg/kg 体重/日、P 雌：0.91 mg/kg 体重/日、F_1雄：0.84 mg/kg 体重/日、F_1雌：0.95 mg/kg 体重/日、F_2雄：0.91 mg/kg 体重/日、F_2雌：1.03 mg/kg 体重/日）であると考えられた。胎児では、80 ppm 以上投与群で骨化遅延等が認められたことから、胎児の無毒性量は 10 ppm（P 雄：0.77 mg/kg 体重/日、P 雌：0.91 mg/kg 体重/日、F_1雄：0.84 mg/kg 体重/日、F_1雌：0.95 mg/kg 体重/日、F_2雄：0.91 mg/kg 体重/日、F_2雌：1.03 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、6）

表 78　3 世代繁殖試験（フルアジホップブチル、ラット）で認められた毒性所見

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">親：P、児：F_{1ab}
胎児：F_{1b}</th><th colspan="2">親：F_{1b}、児：F_{2ab}、
胎児：F_{2b}</th><th colspan="2">親：F_{2b}、児：F_{3ab}、
胎児：F_{3b}</th></tr>
<tr><th>雄</th><th>雌</th><th>雄</th><th>雌</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td rowspan="3">親動物</td><td>250 ppm</td><td>・体重増加抑制(生育期)
・肝及び腎絶対及び比重量増加</td><td>・妊娠期間延長</td><td>・体重増加抑制(生育期)
・脾絶対及び比重量減少</td><td>・体重増加抑制(妊娠期)
・脾絶対及び比重量減少</td><td>・脾及び精巣上体絶対及び比重量減少</td><td>・妊娠期間延長</td></tr>
<tr><td>80 ppm 以上</td><td>・前立腺絶対及び比重量増加 [b]</td><td rowspan="2">80 ppm 以下
毒性所見なし</td><td>・精嚢 [b]、精巣及び精巣上体絶対及び比重量減少</td><td>・妊娠期間延長
・下垂体絶対及び比重量減少</td><td>・体重増加抑制(生育期)</td><td rowspan="2">80 ppm 以下
毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>10 ppm</td><td>・精巣絶対及び比重量減少</td><td>毒性所見なし</td><td>毒性所見なし</td><td>・精巣絶対及び比重量減少</td></tr>
<tr><td rowspan="3">児動物</td><td>250 ppm</td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>80 ppm 以上</td><td colspan="2">・体重増加抑制 [a]
・水腎 [d]</td><td colspan="2">・体重増加抑制
・水腎 [e]</td><td colspan="2">・体重増加抑制
・水腎 [f]</td></tr>
<tr><td>10 ppm</td><td colspan="2">毒性所見なし</td><td colspan="2">毒性所見なし</td><td colspan="2">毒性所見なし</td></tr>
<tr><td rowspan="3">胎児</td><td>250 ppm</td><td colspan="2">・低体重
・矮小児数増加
・水尿管
・波状肋骨
・骨化遅延（頭蓋骨、仙椎椎体/椎弓、坐骨及び恥骨並びに大泉門開大）</td><td colspan="2">・着床前胚死亡率増加
・低体重
・胎盤重量減少
・矮小児数増加
・体壁-臓器間に間隙
・骨化遅延（頭蓋骨、腰椎椎体/椎弓、胸骨分節、坐骨及び恥骨）</td><td colspan="2">・低体重</td></tr>
<tr><td>80 ppm 以上</td><td colspan="2">・骨化遅延（中手/中足骨）</td><td colspan="2" rowspan="2">80 ppm 以下
毒性所見なし</td><td colspan="2">・皮下浮腫 [c]
・骨化遅延（頭蓋骨、仙椎椎体/椎弓、坐骨及び恥骨、中手/中足骨並びに大泉門開大）</td></tr>
<tr><td>10 ppm</td><td colspan="2">毒性所見なし</td><td colspan="2">毒性所見なし</td></tr>
</table>

注）F_{1a}は P 世代の第 1 産児、F_{1b}は P 世代の第 2 産児、F_{2a}は F_1世代の第 1 産児、F_{2b}は F_1世代の第 2 産児、F_{3a}は F_2世代の第 1 産児、F_{3b}は F_2世代の第 2 産児を表す。

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

[b]：80 ppm 投与群の精嚢比重量は統計学的有意差はなし

[c]：250 ppm 投与群では統計学的有意差はなし

[d]：2 産目において雄では 80 及び 250 ppm 投与群、雌では 250 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

[e]：1 及び 2 産目の雌雄で統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

[f]：2 産目の雄では 250 ppm 投与群、1 及び 2 産目の雌では 80 及び 250 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（3）発生毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）①

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 5～19 日に強制経口（フルアジホップブチル：0、10、50 及び 200 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 79 に示されている。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 50 mg/kg 体重/日投与群で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 200 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。200 mg/kg 体重/日投与群の胎児で横隔膜ヘルニア、水腎等が認められた。（参照 3）

表 79　発生毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	200 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・低体重 ・矮小児数増加 ・光沢皮膚 ・横隔膜ヘルニア [a] ・水腎 ・水尿管 ・皮下浮腫 ・骨化遅延（胸骨分節及び骨盤骨）
50 mg/kg 体重/日以上		・骨化遅延（頭蓋骨、胸椎椎体及び中手/中足骨並びに大泉門開大）
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（4）発生毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）②

発生毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）①［12.(3)］で認められた横隔膜ヘルニアについて検討するため追加試験が実施された。SD ラット（一群雌 159～160 匹）の妊娠 5～19 日に強制経口（フルアジホップブチル：0、1、5、10 及び 200 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 80 に示されている。

10 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の親動物で着床数の減少（14.4 及び 14.3）が認められたが、背景データ（11.6～16.5）の範囲内であったことから検体投与の影響ではないと判断した。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 5 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 200 mg/kg 体重/日、胎児で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

200 mg/kg 体重/日投与群の胎児で横隔膜ヘルニア、水腎等が認められた。（参照 3）

表 80　発生毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	200 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・矮小児増加 ・横隔膜ヘルニア ・水腎 ・体壁/臓器間間隙 ・皮下浮腫 ・骨格変異（肋骨数減少、波状肋骨及び肋骨肥厚） ・骨化遅延（頭蓋骨、胸骨分節及び恥骨並びに大泉門開大）
10 mg/kg 体重/日以上		
5 mg/kg 体重/日以上		・低体重 ・水尿管 ・骨化遅延（胸椎椎対及び中手/中足骨）
1 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

（5）発生毒性試験（フルアジホップブチル、ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20～24 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（フルアジホップブチル：0、10、30 及び 90 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。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 90 mg/kg 体重/日投与群で、骨化遅延（後肢長骨）、大泉門開大及び小泉門開大が認められたので、無毒性量は母動物で本試験最高用量 90 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。母毒性の認められない用量では、催奇形性は認められなかった。（参照 3）

（6）発生毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）①

Alpk Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（フルアジホップ P ブチル：0、2、5 及び 100 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 81 に示されている。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 5 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日、胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。母毒性の認められない用量では胎児奇形は認められなかった。（参照 3）

表 81　発生毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・低体重 ・尿管軽度拡張 ・尿管弯曲 ・骨化遅延（頭頂間骨、後頭骨、頭頂骨、頚椎椎体、頚椎横突起、歯突起、胸骨分節、腰椎及び踵骨）
5 mg/kg 体重/日以上		・骨化遅延（前肢及び後肢）
2 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

（7）発生毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）②

Alpk Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（フルアジホップ P ブチル：0、2、5 及び 100、溶媒：コーン油）投与して発生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 82 に示されている。

本試験において、母動物で検体投与による影響は認められず、胎児では 5 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延（前肢）が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日、胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。母毒性の認められない用量では胎児奇形は認められなかった。（参照 3）

表 82　発生毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・低体重 ・尿管弯曲 ・胸骨分節二分 ・骨化遅延（頭頂間骨、頭頂骨、頚椎横突起、胸骨分節、腰椎横突起、踵骨及び後肢）
5 mg/kg 体重/日以上		・骨化遅延（前肢）
2 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

（8）発生毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）③

Alpk Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（フルアジホップ P ブチル：0、0.5、1.0、20 及び 300 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 83 に示されている。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、20 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で本試

験の最高用量 300 mg/kg 体重/日、胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。母毒性の認められない用量では胎児奇形は認められなかった。（参照 3）

表 83　発生毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・低体重 ・尿管拡張 ・骨化遅延（頭頂間骨、後頭骨、頚椎椎体、頚椎横突起、歯突起、胸骨分節及び腰椎横突起）
20 mg/kg 体重/日		・骨化遅延（頭頂骨、前肢及び後肢）
1.0 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

フルアジホップ P ブチルのラットを用いた発生毒性試験①、②及び③［12.(6)、(7)及び(8)］の総合評価として、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。母毒性の認められない用量では胎児奇形は認められなかった。

（９）発生毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）④＜参考資料[18]＞

妊娠後期の投与による影響を検討するため Alpk Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 16～20 日に強制経口（フルアジホップ P ブチル：0、2、5 及び 100 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 84 に示されている。

妊娠後期の投与によって 100 mg/kg 体重/日投与群の胎児で尿管弯曲等が認められた。（参照 3）

表 84　発生毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）④で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・鼻部汚れ[a]、尿失禁[a]及び下痢[a]	・低体重 ・尿管弯曲 ・骨化遅延（歯突起、前肢及び後肢）
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計検定が実施されたが不明であるが、投与の影響と判断した。

[18] 妊娠後期の影響を検討するために実施された試験であることから、参考資料とした。

（１０）発生毒性試験（フルアジホップＰブチル、ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹、50 mg/kg 体重/日投与群：40 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（フルアジホップＰブチル：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。

各投与群で認められた毒性所見は表 85 に示されている。

本試験において、母動物においては、50 mg/kg 体重/日投与群で流産等、胎児では 10 mg/kg 体重/日投与群において骨化遅延（胸骨分節）が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 2 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 3、6）

表 85　発生毒性試験（フルアジホップＰブチル、ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
50 mg/kg 体重/日	・切迫と殺（1 例）[a] ・体重低下及び無摂餌（妊娠 14 日以降） ・流産	・骨格変異（13 肋骨）
10 mg/kg 体重/日以上	10 mg/kg 体重/日以下	・骨化遅延（胸骨分節）
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：投与開始から体重低下及び無摂餌が認められたため妊娠 14 日にと殺。

１３．遺伝毒性試験

（１）フルアジホップブチル（原体）

フルアジホップブチル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞（P388 $TK^{+/-}$）を用いた遺伝子突然変異試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた優性致死試験並びに小核試験が実施された。

結果は表 86 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フルアジホップブチルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、6）

表 86　遺伝毒性試験概要（フルアジホップブチル）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験①	*Bacillus subtilis*（H17、M45 株）	200～20,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ	陰性
	DNA 修復試験②	*B. subtilis*（H17、M45 株）	200～20,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ	陰性
	復帰突然変異試験①	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *Escherichia coli*（WP2*uvrA* 株）	10～25,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験②	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	10～25,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験③	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株）	①4～2,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②4～2,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（P388 $TK^{+/-}$）	0.25～2,500 μg/mL（+/-S9）	陰性
in vivo	染色体異常試験	SD ラット（一群雄 10 匹）（骨髄細胞）	①21、67.2、210 mg/kg 体重（単回経口投与、6 時間処理） ②21、67.2、210 mg/kg 体重（単回経口投与、24 時間処理） ③21、67.2、210 mg/kg 体重/日（5 日間連続経口投与）	陰性
	優性致死試験	ICR マウス（一群雄 15 匹）	28.7、91.8、287 mg/kg 体重/日（5 日間連続経口投与）	陰性
	小核試験	C57BL マウス（一群雌雄各 5 匹）（骨髄細胞）	250、400 mg/kg 体重（24 時間間隔で 2 回腹腔内投与）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

（２）フルアジホップＰブチル（原体）

フルアジホップ P ブチル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL）及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験並びにマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 87 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フルアジホップＰブチルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、6）

表 87　遺伝毒性試験概要（フルアジホップＰブチル）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*B. subtilis*（H17、M45 株）	750～24,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験①	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	①200～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験②	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* pKM101、WP2 pKM101 株）	①3～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②33～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK$^{+/-}$）	①100～1,500 μg/mL（+/-S9） ②100～1000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）	①39.1～625 μg/mL（-S9、24 時間処理） ②19.6～312.5 μg/mL（-S9、48 時間処理） ③156.3～2,500 μg/mL（+/-S9、6 時間処理）	陰性
		ヒトリンパ球（詳細不明）	1～1,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
in vivo	小核試験	C57BL マウス（一群雌雄各 5 匹）（骨髄細胞）	250、400 mg/kg 体重（24 時間間隔で 2 回腹腔内投与）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

（３）代謝物及び原体混在物

代謝物 H（主として植物、土壌及び光由来）、J（主として動物及び植物由来）、M、O 及び P（主として植物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに代謝物 I（主として動物、植物及び土壌由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。また、原体混在物 7 の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験並びに原体混在物 9 及び 10 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 88 に示されている。

代謝物 I の細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系非存在下及び存在下で陽性の結果が得られているが、ラットを用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験の結果は陰性であった。そのほかの代謝物及び原体混在物を用いた試験では全て陰性であった。（参照 3）

表 88　遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 H	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	①6.2～1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②31.3～1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
代謝物 I	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株）	①1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陽性
			S.typhimurium（TA98、TA1537、TA1538 株）	②1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	
			S.typhimurium（TA100、TA1535 株）	③100～5,000μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	
	in vivo	UDS 試験	Wistar ラット（肝細胞）（一群雄 2～5 匹）	1,250、2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
		小核試験	C57BL マウス（骨髄細胞） ①一群雄 5 匹 ②一群雌 5 匹	①250、375 mg/kg 体重（単回経口投与、24、48 及び 72 時間処理） ②150、250 mg/kg 体重（単回経口投与、24、48 及び 72 時間処理）	陰性
代謝物 J	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	①5～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
代謝物 M		復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	①6.2～1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（-S9） 12～1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+S9）	陰性
				②31.3～1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（-S9） 50～800 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+S9）	
代謝物 O		復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	①61.7～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
代謝物 P		復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	①61.7～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

原体混在物 7		DNA 修復試験	*B. subtilis*（H17、M45 株）	200～20,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ	陰性
		復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	50～25,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
原体混在物 9		復帰突然変異試験	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	2～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
原体混在物 10		復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100 株）	50～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）フルアジホップブチルの精巣への影響検討

ラットを用いた 2 世代繁殖試験［12.(1)］において、親動物（P 及び F_1世代）で用量に相関した精巣重量減少が認められたので、フルアジホップブチルの精巣への影響を検討する目的で本試験が実施された。

Wistar ラット（試験 1：一群雄 13 匹、試験 2：一群雄 10 匹）にフルアジホップブチルを 4、9 及び 22 日間経口（原体：0、20 及び 100 mg/kg 体重/日）投与して、それぞれ 5 日、10 日及び 23 日目に経時的に血漿中ホルモン（テストステロン/ジヒドロテストステロン、FSH 及び LH）の測定、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺並びに肝臓の臓器重量測定が実施された。また、22 日投与群については病理組織学的検査等が実施された。

20 mg/kg 体重/日投与群では投与 8 日以降、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 15 日以降に体重増加抑制が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群では 9 日以上投与群で肝臓絶対及び比重量増加、22 日投与群で試験 23 日目に精嚢及び前立腺の絶対及び比重量減少が認められた。精巣重量及び血漿中ホルモン（テストステロン/ジヒドロテストステロン、FSH 及び LH）濃度には、検体投与による影響は認められなかった。病理組織学的検査において、20 及び 100 mg/kg 体重/日投与群では有意差はないが精嚢及び前立腺の分泌物減少傾向が認められた。

以上の結果から、本試験では精巣重量減少は認められず、病理組織学的検査から、精巣そのものへの影響は認められなかったが、精嚢及び前立腺の分泌物減少が認められた。（参照 3）

（２）ヒトエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体に対する影響検討試験（*in vitro*）

ラットを用いた 2 世代繁殖試験［12.(1)］において、親動物（P 及び F_1世代）で用量に相関した精巣重量減少が認められたので、フルアジホップブチルブチル、フルアジホップ P ブチル、代謝物 D 及び E の ER 及び AR へのアゴニスト活性並びにアンタゴニスト活性を検討するため、ヒト ER 及び AR のレポーター遺伝子アッセイが実施された。

ヒト ER のレポーター遺伝子アッセイでは 4.88 pM～1 mM 及びヒト AR のレポーター遺伝子アッセイでは 4.88 pM～156 μM の範囲で検体処理が実施されたが、フルアジホップブチルブチル、フルアジホップ P ブチル、代謝物 D 及び E は、ヒト ER 及び AR に対してアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性のいずれも示さなかった。（参照 3、6）

（３）ラット、マウス、ハムスター及びヒトにおけるペルオキシソーム酵素活性及び肝細胞増殖検討試験（フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル）

①ラット、マウス、ハムスター及びヒト由来培養肝細胞ペルオキシソーム酵素活性測定試験（*in vitro*）

ラット、マウス、ハムスター及びヒト（いずれも詳細不明）から単離した肝細胞を 0.5×10^6 cells/mL で播種し、24 時間培養後にフルアジホップ P ブチル（0、50、100、250、500、1,000 及び 2,000 μM）を添加し、48 時間後に細胞中ペルオキシソームβ酸化活性が測定された。

ラット、マウス及びハムスターの肝細胞中ペルオキシソーム活性は、それぞれ 250 μM 以上、100 μM 以上及び 500 μM 以上処理で増加が認められた。ヒト肝細胞については、検体の影響は認められなかった。（参照 3、6）

②ラット、マウス及びハムスターを用いた 10 日間混餌投与後のペルオキシソーム酵素活性測定試験（*in vivo*）

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）、C54BL マウス（一群雌雄各 3 匹）及び Golden Syrian ハムスター（一群雌雄各 3 匹）に 10 日間混餌（フルアジホップブチル：0、80、250 及び 1,000 ppm：フルアジホップ P ブチル：0、80、250、500、1,000、1,500 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量不明）投与し、投与終了日に単離した肝細胞のペルオキシソームβ酸化活性が測定された。

肝細胞ペルオキシソーム活性は表 89 に示されている。

フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル投与によるペルオキシソーム活性の誘導の強さは、雌雄のマウスで高く、次に雄のラット、雌のラット、雌のハムスターの順であると考えられ、雄のハムスターでは検体投与による影響は認められなかった。（参照 3、6）

表 89　肝細胞ペルオキシソーム活性（NAD+還元活性）

被験物質	投与群 (ppm)	ラット		マウス		ハムスター	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
フルアジホップブチル	0	14.3	19.5	18.1	13.8	32.7	41.1
	80	⇧28.9	20.2	⇧39.2	⇧25.7	31.3	45.5
	250	⬆59.0	↑22.8	⬆76.8	⬆37.7	31.5	38.9
	1,000	⬆112	⬆26.0	⬆171	⬆107	39.2	39.2
フルアジホップＰブチル	0	11.3	22.7	21.4	18.2	33.2	29.9
	80	31.0	↓17.6	33.0	20.6	35.5	32.1
	250	⇧52.5	22.3	⬆109	↑38.5	35.0	30.0
	500	⬆76.0	23.0	⬆140	⬆61.5	32.8	33.8
	1,000	⬆83.7	22.0	⬆162	⬆121	38.9	30.8
	1,500	⬆114	26.2	⬆178	⬆158	36.0	30.0
	2,000	⬆140	⇧30.5	⬆177	⬆164	34.0	↑46.5

分散分析　↑↓：$P < 0.05$,　⇧：$P < 0.01$,　⬆：$P < 0.001$

③ラットを用いた 56 日間混餌投与後のペルオキシソーム酵素活性測定試験（*in vivo*）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に 56 日間混餌（フルアジホップブチル：0 及び 2,000 ppm、フルアジホップ P ブチル：0、80、250、500、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量不明）投与し、投与終了日に単離した肝細胞のペルオキシソームβ酸化活性が測定された。

ラット肝細胞ペルオキシソーム活性は表 90 に示されている。

［14.（3）②］の結果と同様に、雌に比べ雄ラットで検体投与によるペルオキシソーム酵素活性の増加が顕著であった。（参照 3、6）

表 90　ラット肝細胞ペルオキシソーム活性（reduced nmol/min/mg タンパク）

被験物質	投与群（ppm）	雄	雌
フルアジホップブチル	0	14.6	16.1
	2,000	⬆142	⬆39.9
フルアジホップＰブチル	0	12.4	20.1
	80	↑27.8	20.2
	250	⬆60.6	20.9
	1,000	⬆123	↑27.7
	2,000	⬆144	⇧30.8

分散分析　↑：$P < 0.05$,　⇧：$P < 0.01$,　⬆：$P < 0.001$

④ラットを用いた 7 日及び 56 日間混餌投与後の肝細胞増殖評価試験

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に 7 又は 56 日間混餌（フルアジホップブチル：0 及び 2,000 ppm、フルアジホップ P ブチル：0、80、250、1,000 及び

2,000 ppm：いずれも平均検体摂取量不明）投与し、と殺前の 7 日間 BrdU を連続皮下投与して、肝細胞増殖に及ぼす影響について検討された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。（参照 3、6）

⑤ラット、マウス、ハムスター及びヒト由来培養肝細胞 ^{3}H-チミジン取込み試験

ラット、マウス、ハムスター及びヒト（いずれも詳細不明）のから単離した肝細胞を 0.5×10^{6} cells/mL で播種し、24 時間培養後にフルアジホップ P ブチル（0、50、100、250、500 及び 1,000 μM）を添加し、処理 24 時間後に ^{3}H-チミジンを添加し、^{3}H-チミジン添加後 24 時間の肝細胞増殖に及ぼす影響が検討された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。（参照 3）

（４）甲状腺に対する影響検討試験（フルアジホップ P ブチル）

フルアジホップ P ブチルは、甲状腺ホルモンに構造が類似しているため、Wistar ラット（一群雄 10 匹）にフルアジホップ P ブチル（原体：0、10、100 及び 2,000 ppm：検体摂取量は 0、0.661、6.39 及び 131 mg/kg 体重/日）を 4 週間混餌投与し、甲状腺に対する影響が検討された。

2,000 ppm 投与群において、T_4の有意な減少、肝臓絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。T_3及び TSH に検体投与による影響は認められなかった。また、病理組織学的検査において、甲状腺及び下垂体組織に対する影響は認められなかった。（参照 3）

（５）細胞形質転換試験

ハムスター新生児腎線維芽細胞（BHK21/C13）に原体を 0.24～2,600 μg/mL の濃度で添加して代謝活性化系存在下で細胞形質転換試験が実施され、結果は陰性であった。（参照 3）

（６）原体混在物 10 の影響検討試験

ICR マウス（一群雄 10 匹）にフルアジホップブチル及び原体混在物 10（投与量及び平均検体摂取量は表 91 参照）を 4 週間混餌投与して、原体混在物 10 の影響が検討された。

表 91　投与量及び平均検体摂取量

投与群	検体	投与量 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)
A	フルアジホップブチル（純品）	500	2.11
B	フルアジホップブチル（原体）	500	2.17
C	フルアジホップブチル（純品）	490	2.19
	原体混在物 10	10	0.45
D	フルアジホップブチル（純品）	498	2.01
	原体混在物 10	2.5	0.01

全ての検体投与群において ALT 増加、T.Chol 減少並びに肝臓絶対及び比重量増加が認められたほか、投与群 B 及び C において ALP 増加が認められた。

各投与群間で同様の毒性が認められたことから、本試験条件下において、原体混在物 10 による毒性影響はないと考えられた。（参照 3）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルアジホップ」（フルアジホップブチル及びフルアジホップＰブチル）の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識されたフルアジホップブチルを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は 44.0～約 100%と算出された。主に脂肪、腎臓及び肝臓に分布し、尿及び糞中の主要代謝物は D（フルアジホップ酸）であった。投与後 2 日の尿及び糞中への排泄は、雌で 80.4～96.1%TAR、雄では雌より排泄が遅く、29.3～46.6%TAR であった。雄では胆汁を介して糞中に排泄される割合が高く、尿及び糞で同程度であるが、雌では主に尿中に排泄された。

^{14}C で標識されたフルアジホップ P ブチルを用いた動物体内運命試験の結果、雌の糞中排泄率はフルアジホップブチル投与群に比べ高かったが、そのほかの吸収、組織分布、代謝及び排泄パターンはフルアジホップブチルとほぼ同様であった。

また、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル投与群ともに、尿及び血漿中の代謝物 D は大部分が ***R*** 体であり、フルアジホップブチルの ***S*** 体は速やかに代謝物 D の ***R*** 体に変換されることが示された。

^{14}C で標識されたフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、組織中の未変化のフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは僅かであり、10%TRR を超える代謝物として代謝物 D、G 及び H が認められた。

^{14}C で標識されたフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中の未変化のフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは僅かであった。10%TRR を超える代謝物として代謝物 D、G、I 及び J が認められた。

水稲、野菜等を用いた国内における作物残留試験の結果、フルアジホップ及び代謝物 D の合計の最大残留値はみかん（果皮）の 0.02 mg/kg であり、代謝物 E の最大残留値はいんげんまめ（乾燥子実）の 1.26 mg/kg であった。海外における作物残留試験の結果、フルアジホップ P ブチル及び代謝物 E の合計の最大残留値はだいず（乾燥子実）の 11.0 mg/kg であった。

畜産物残留試験の結果、フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体の合計の最大残留値は牛では乳汁中で 0.22 μg/mL、臓器及び組織中では腎臓中で 0.15 μg/g（いずれもフルアジホップブチル換算値）であった。産卵鶏では卵黄中で 0.13 μg/g、卵白中で 0.03 μg/g、臓器及び組織中では肝臓中で 0.15 μg/g（いずれもフルアジホップブチル換算値）であった。

各種毒性試験結果から、フルアジホップブチル投与による影響は、主に肝臓（重量増加等）、腎臓（重量増加、慢性腎症等）、精巣（重量減少、精細管精上皮萎縮等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代及び 3 世代繁殖試験において、妊娠期間延長、着床数及び受胎率の減少等が認められた。発生毒性試験において、ラットでは横隔膜ヘルニア、水腎等が認められ、ウサギでは母毒性の認められない用量では、催奇形性は認められなかった。

フルアジホップ P ブチル投与による影響は、主に肝臓（重量増加等）、腎臓（重量増加等）、精巣（精細管変性等：ハムスター）及び眼（白内障：ハムスター）に認められた。発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、300 mg/kg 体重/日投与で催奇形性を示唆する結果は得られなかった。

畜産動物を用いた動物体内運命試験において代謝物 D、G 及び H が、植物体内運命試験において代謝物 D、G、I 及び J が 10%TRR を超えて認められた。代謝物 D、G 及び J はラットで認められており、代謝物 I はマウスで認められている。また、代謝物 H はこれらの動物種で認められていないが、急性毒性は弱いと考えられる。一方、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは生体内で速やかに代謝物 D に変換されることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルアジホップブチル、フルアジホップ P ブチル及び代謝物 D と設定した。

各試験における無毒性量等は表 92 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 93 に示されている。

フルアジホップブチルを投与したラットの 3 世代繁殖試験［12.(2)］の親動物の雄において無毒性量が設定できなかったが、同じ用量で実施された同系統のラットの 2 世代繁殖試験［12.(1)］の親動物の雄でも同様の所見が認められており、無毒性量が設定されている。

フルアジホップ P ブチルを投与したハムスターの発がん性試験［11.(4)］において無毒性量が設定できなかった。フルアジホップ P ブチルの長期試験は、ハムスターの発がん性試験のみであったが、ラットを用いた動物体内運命試験の結果から、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは、生体内での同等性が示唆されており、フルアジホップ P ブチルを投与したラット及びハムスターを用いた亜急性毒性試験［10.(5)～(7)］で認められた影響はフルアジホップブチルを投与した試験［10.(1)～(2)］で認められたものとほぼ同様であることから、フルアジホップ P ブチルを用いたハムスターの長期試験における無毒性量はより低用量かつ長期間行われたフルアジホップブチルを用いたラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量を下回ることはないと考えられた。

食品安全委員会は、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルについて、生体内での同等性が示唆されていることから、それぞれを用いた各試験で得られた無毒性量のうち最小値をフルアジホップの一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）の設定根拠とすることが適当であると判断した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、フルアジホップブチルを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の 0.44 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 0.0044 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、フルアジホップ P ブチルのラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 2 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は胎児の体重低下を伴わない骨化遅延であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する ARfD は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対する最小値はフルアジホップ P ブチルのラットを用いた急性毒性試験の無毒性量である 948 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、ARfD は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.0044 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験 （フルアジホップブチル）
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.44 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

※一般の集団

ARfD	設定の必要なし

※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

ARfD	0.02 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験 （フルアジホップ P ブチル）
（動物種）	ラット及びウサギ
（期間）	妊娠 6～15 日（ラット） 妊娠 7～19 日（ウサギ）
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	2 mg/kg 体重
（安全係数）	100

参考

＜米国＞

cRfD	0.0074 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	繁殖試験 （フルアジホップブチル）

（動物種）　ラット
（期間）　2 世代
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　0.74 mg/kg 体重/日
（不確実係数）　100

（13～49 歳の女性に対して）
ARfD　0.50 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　発生毒性試験
（フルアジホップブチル）
（動物種）　ラット
（期間）　妊娠 5～19 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　50 mg/kg 体重
（安全係数）　100

（一般の集団に対して）
ARfD　設定の必要なし

＜EU＞
ADI　0.01 mg/kg 体重/日
（フルアジホップ酸として）
（ADI 設定根拠資料）　慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物 D）
（動物種）　ラット
（期間）　2 年間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　1 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.017 mg/kg 体重
（フルアジホップ酸として）
（ARfD 設定根拠資料）　発生毒性試験
（フルアジホップ P ブチル）
（動物種）　ラット
（無毒性量）　2 mg/kg 体重
（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 92　各試験における無毒性量等

原体	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	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
フルアジホップブチル	ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、10、100、2,000 ppm 雄：0、0.9、9.0、175 雌：0、0.9、9.3、188			雌雄：0.9 雄：腎尿細管上皮変性壊死等 雌：RBC 減少等	雌雄：0.9 雄：腎尿細管上皮変性壊死等 雌：RBC 減少等
		90 日間亜急性神経毒性試験	0、20、200、2,000 ppm 雄：0、1.25、12.7、131 雌：0、1.52、15.3、152			雄：12.7 雌：152 雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし （亜急性神経毒性は認められない）	雄：131 雌：152 雌雄：毒性所見なし
		2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、2、10、80、250 ppm 雄：0、0.09、0.44、3.59、11.1 雌：0、0.11、0.57、4.57、14.2			雄：0.44 雌：4.57 雌雄：慢性腎症等 （発がん性は認められない）	雄：0.44 雌：4.57 雌雄：腎症増加等 （発がん性は認められない）
		2 世代繁殖試験	0、10、80、250	0.74	親動物及び児動物：0.8	親動物 P 雄：0.74	親動物 P 雄：0.74

原体	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	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
			P 雄：0、0.74、5.79、17.5 P 雌：0、0.88、7.07、21.7 F_1雄：0、0.81、6.56、20.1 F_1雌：0、0.96、7.44、23.3		親動物：精巣及び精巣上体重量減少 児動物：肝臓及び腎臓重量増加、脾臓、精巣及び子宮重量減少 繁殖性：7 繁殖性：妊娠期間延長、腹数減少	P 雌：0.88 F_1雄：0.81 F_1雌：0.96 児動物 P 雄：5.79 P 雌：7.07 F_1雄：6.56 F_1雌：7.44 繁殖能 P 雄：0.74 P 雌：0.88 F_1雄：0.81 F_1雌：0.96 親動物 雄：精巣絶対及び比重量減少 雌：下垂体絶対及び比重量減少等 児動物 体重増加抑制等 （妊娠期間延長が認められた）	P 雌：0.88 F_1雄：0.81 F_1雌：0.96 児動物 P 雄：0.74 P 雌：0.88 F_1雄：0.81 F_1雌：0.96 繁殖能 P 雄：0.74 P 雌：0.88 F_1雄：0.81 F_1雌：0.96 親動物 臓器重量変化 児動物 平均同腹児数減少 （妊娠期間延長等が認められた）

原体	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	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
		3 世代繁殖試験	0、10、80、250 ppm P 雄：0、0.77、6.10、19.2 P 雌：0、0.91、7.30、22.7 F_1雄：0、0.84、6.65、20.7 F_1雌：0、0.95、7.48、23.1 F_2雄：0、0.91、7.15、22.9 F_2雌：0、1.03、8.05、25.1			親動物及び児動物 P 雄：— P 雌：0.91 F_1雄：— F_1雌：0.95 F_2雄：— F_2雌：1.03 児動物 P 雄：0.77 P 雌：0.91 F_1雄：0.84 F_1雌：0.95 F_2雄：0.91 F_2雌：1.03 胎児 P 雄：0.77 P 雌：0.91 F_1雄：0.84 F_1雌：0.95 F_2雄：0.91 F_2雌：1.03 繁殖能 P 雄：0.77 P 雌：0.91	親動物及び児動物 P 雄：0.77 P 雌：0.91 F_1雄：0.84 F_1雌：0.95 F_2雄：0.91 F_2雌：1.03 胎児 P 雄：0.77 P 雌：0.91 F_1雄：0.84 F_1雌：0.95 F_2雄：0.91 F_2雌：1.03 親動物及び児動物 体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない） 胎児：成長抑制 （催奇形性は認められない）

原体	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	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
						F_1雄：0.84 F_1雌：0.95 F_2雄：0.91 F_2雌：1.03 親動物 雄：精巣絶対及び比重量減少 雌：下垂体絶対及び比重量減少等 児動物 水腎等 胎児：骨化遅延等 （妊娠期間延長が認められた）	
		発生毒性試験①	0、10、50、200	胎児：50 胎児：横隔膜ヘルニア		母動物：200 胎児：10 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 （横隔膜ヘルニア、水腎等が認められた）	母動物：50 胎児：10 母動物：妊娠子宮重量減少等 胎児：骨化遅延等

原体	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	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
		発生毒性試験②	0、1、5、10、200			母動物：200 胎児：1 母動物：毒性所見なし 胎児：低体重等 （横隔膜ヘルニア、水腎等が認められた）	母動物：10 胎児：1 母動物：妊娠子宮重量減少等胎児：低体重等
	マウス	98 週間慢性毒性/発がん性併合試験	0、1、5、20、80 ppm 雄：0、0.09、0.45、1.77、7.21 雌：0、0.10、0.50、1.99、8.20			雄：0.45 雌：1.99 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 （発がん性は認められない）	雄：0.45 雌：1.99 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 （発がん性は認められない）
	ウサギ	発生毒性試験	0、10、30、90			母動物：90 胎児：30 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延等 （母毒性の認められない用量で催奇形性は認められない）	母動物：90 胎児：30 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延等 （催奇形性は認められない）

原体	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	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
	イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、5、25、250/125		雌雄：25 雌雄：記載なし	雌雄：25 雌雄：BSP 停滞等	雌雄：25 雌雄：BSP 停滞等
		1 年間慢性毒性試験	0、5、25、125			雌雄：25 雌雄：貧血を示唆する血液系パラメータの変動等	雄：25 雌：5 雌雄：副腎皮質空胞変性等
フルアジホップ P ブチル	ラット	90 日間亜急性毒性試験①	0、10、100、2,000 ppm 雄：0、0.84、8.4、171 雌：0、0.94、9.5、191		雌雄：0.9 雌雄：記載なし	雄：0.84 雌：0.94 雄：下垂体好塩基性細胞空胞変性等 雌：尿細管腎症等	雄：0.84 雌：0.94 雄：脾臓重量減少等 雌：尿細管腎症等
		発生毒性試験①	0、2、5、100			母動物：100 胎児：2 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 （母毒性の認められない用量で胎児奇形は認められない）	
		発生毒性試験②	0、2、5、100			母動物：100 胎児：2	

原体	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	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
						母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 （母毒性の認められない用量で胎児奇形は認められない）	
		発生毒性試験③	0、0.5、1.0、20、300			母動物：300 胎児：1.0 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 （母毒性の認められない用量で胎児奇形は認められない）	
		発生毒性試験①、②及び③の総合評価			母動物：20 発生毒性：2 母動物：体重増加抑制等 発生毒性：尿管弯曲	母動物：300 胎児：2	母動物：20 胎児：2 母動物：鼻部汚れ等 胎児：骨格異常 （催奇形性は認められない）
	ウサギ	発生毒性試	0、2、10、50		母動物：10	母動物：10	母動物及び胎児：10

原体	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	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
		験			発生毒性：10 母動物：体重低下 発生毒性：骨格変異	胎児：2 母動物：流産等 胎児：骨化遅延 （催奇形性は認められない）	母動物：体重低下等 胎児：骨格異常 （催奇形性は認められない）
	ハムスター	90 日間亜急性毒性試験	0、250、1,000、4,000 ppm 雄：0、19.5、78.3、292 雌：0、19.9、79.0、320		雌雄：78 雌雄：記載なし	雄：78.3 雌：79.0 雄：小葉中心性肝細胞好酸性化等 雌：腎絶対及び比重量増加等	雄：78.3 雌：79.0 雄：小葉中心性肝細胞好酸性化等 雌：腎臓重量増加等
		83 週間発がん性試験	0、200、750、3,000 ppm 雄：0、12.5、47.4、194 雌：0、12.1、45.5、181		雌雄：12.1 雌雄：記載なし （発がん性は認められない）	雌雄：― 雌雄：慢性腎症等 （発がん性は認められない）	雄：12.5 雌：12.1 雌雄：RBC 及び Hb 減少等 （発がん性は認められない）
フルアジホップ酸（代謝物 D）	ラット	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：0.10、0.30、1.00、3.01 雌：0.10、		1	雄：1.00 雌：3.02 雄：腎絶対及び比重量増	雄：1.00 雌：3.02 雄：慢性腎症等

原体	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	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
			0.30、1.01、 3.02			加等 雌：毒性所見なし （発がん性は認められない）	雌：毒性所見なし （発がん性は認められない）
	マウス	83 週間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：0.10、 0.30、1.00、 3.07 雌：0.10、 0.31、1.01、 3.09		1	雄：1.00 雌：3.09 雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：毒性所見なし （発がん性は認められない）	雄：1.00 雌：3.09 雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：毒性所見なし （発がん性は認められない）
ADI（cRfD）				NOAEL：0.74 UF：100 cRfD：0.0074	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01 （フルアジホップ酸として）	NOAEL：0.44 SF：100 ADI：0.0044	NOAEL：1.0 SF：100 ADI：0.01
ADI 設定根拠資料				ラット 2 世代繁殖試験 (フルアジホップブチル)	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (代謝物 D)	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (フルアジホップブチル)	ラット及びマウス 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、83 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (代謝物 D)

ADI：一日摂取許容量　cRfD：慢性参照用量　UF：不確実係数　SF：安全係数
NOAEL：無毒性量　　―：最小毒性量は設定できなかった。　　/：記載なし
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。

表 93-1　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

原体	動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重）	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1)]（mg/kg 体重）
フルアジホップブチル	ラット	急性毒性試験	0、2,083、2,500、3,000、3,600、4,320	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢及び腹臥位又は横臥位姿勢（投与 30 分～3 日後）
		急性毒性試験	0、1,000、1,370、2,250、3,140、4,430	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、脱水、立毛、異常歩行、尿失禁及び脊椎上方弯曲（投与日～14 日後）
	マウス	急性毒性試験	0、1,000、1,200、1,440、1,728、2,074、2,489	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、うずくまり姿勢及び異常歩行（投与 15 分～3 日後）
フルアジホップ P ブチル	ラット	急性毒性試験	雄：0、1,690、2,540、3,360、4,310 雌：0、948、1,690、2,540、3,360、4,310	雄：－ 雌：948 雌雄：運動量の減少、脱水、立毛、尿失禁、鼻部周囲の汚染及び脊柱後弯等（雄：投与数時間後～10 日後、雌：投与直後～12 日後）
ARfD				設定の必要なし （カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上）

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量　－：無毒性量は設定できない
[1)] 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 93-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）

原体	動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1)] （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）
フルアジホップブチル	ラット	発生毒性試験①	0、10、50、200	胎児：10 胎児：骨化遅延（頭蓋骨、胸椎椎体及び中手/中足骨及び大泉門開大）
		発生毒性試験②	0、1、5、10、200	胎児：10 胎児：横隔膜ヘルニア
	ウサギ	発生毒性試験	0、10、30、90	胎児：30 胎児：骨化遅延（後肢長骨）、大泉門開大及び小泉門開大
フルアジホップ P ブチル	ラット	発生毒性試験①	0、2、5、100	胎児：2 胎児：骨化遅延（前肢及び後肢）
		発生毒性試験②	0、2、5、100	胎児：2 胎児：骨化遅延（前肢）
		発生毒性試験③	0、0.5、1.0、20、300	胎児：1.0 胎児：骨化遅延（頭頂骨、前肢及び後肢）
		発生毒性試験①及び、②及び③の総合評価		胎児：2 胎児：骨化遅延
	ウサギ	発生毒性試験	0、2、10、50	胎児：2 胎児：骨化遅延（胸骨分節）
ARfD				NOAEL：2 SF：100 ARfD：0.02
ARfD 設定根拠資料				ラット及びウサギ発生毒性試験 （フルアジホップ P ブチル）

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
[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/原体混在物略称＞

記号	略称	化学名
D	フルアジホップ酸	(*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionic acid
E	フルアジホップ酸R	(*R*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionic acid
F	フルアジホップ酸S	(*S*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionic acid
G	フルアジホップ酸抱合体	
H	TPOP	4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenol 又は [2-(4-hydroxyphenoxy)-5-trifluoromethylpyridine
I	TPO	5-(trifluoromethyl)pyrid-2-one(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol)
J	4-OH	(*RS*)-2-(4-hydroxyphenoxy)propionic acid
M	XXXⅣ	2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propanol
N	フルアジホップ酸メチルエステル	methyl(*RS*)-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate
O	XL	(*RS*)-2-[4-(3-hydroxy-5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionic acid
P	XXⅧ	3-[(1-carboxy-2-{[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]thio}ethyl)amino]-3-oxopropionic acid
原体混在物 7	-	
原体混在物 9	-	
原体混在物 10	-	

-：なし

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
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）］
AR	アンドロゲン受容体
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）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and CHemical industry 植物成長の段階を表す
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BSP	ブロモスルホフタレイン
C_{max}	最高濃度
ER	エストロゲン受容体
FSH	卵胞刺激ホルモン
α_1Glob	α_1グロブリン
βGlob	βグロブリン
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
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Norm	正染性赤芽球
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質

TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
$T_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
Ure	尿素
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績（国内）＞

処理剤：フルアジホップブチル 35%乳剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					ﾌﾙｱｼﾞﾎｯﾌﾟﾌﾞﾁﾙ		D		合計	ﾌﾙｱｼﾞﾎｯﾌﾟﾌﾞﾁﾙ		D		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲（畦畔） (露地) (玄米) 昭和 59 年度	1	1,400[EC]	1	112[a]	−	−	−	−	−	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			1	128						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1		1	95[a]	−	−	−	−	−	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
水稲（畦畔） (露地) (稲わら) 昭和 59 年度	1	1,400[EC]	1	112[a]	−	−	−	−	−	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			1	128						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1		1	95[a]	−	−	−	−	−	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02
だいず (露地) (乾燥子実) 昭和 54 年度	1	700[EC,a]	1	125	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02
	1		1	91	<0.005	<0.005	0.005	0.005	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.03
あずき (露地) (乾燥子実) 昭和 61 年度	1	525 [EC,a]	1	81	−	−	<0.01	<0.01	<0.01	−	−	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	83	−	−	0.02	0.02	0.02	−	−	<0.01	<0.01	<0.01
らっかせい (露地) (子実) 昭和 54 年度	1	700[EC,a]	1	135	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1		1	115	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
かんしょ (露地) (塊根) 昭和 54 年度	1	875[EC,a]	1	95	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1		1	95	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					ﾌﾙｱｼﾞﾎｯﾌﾟﾌﾞﾁﾙ		D		合計	ﾌﾙｱｼﾞﾎｯﾌﾟﾌﾞﾁﾙ		D		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
やまのいも (露地) (塊根) 昭和 60 年度	1	525[EC,a]	1	117	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1		1	131	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
てんさい (露地) (根部) 昭和 57 年度	1	525[EC,a]	1	113	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1		1	123	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
てんさい (露地) (葉部) 昭和 57 年度	1	525[EC,a]	1	113	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.07	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.04
	1		1	123	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.05	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.03
だいこん[a] (露地) (根部) 昭和 61 年度	1	700[EC]	1	42	－	－	<0.01	<0.01	<0.01	－	－	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	33	－	－	0.10	0.09	0.09	－	－	0.11	0.10	0.10
だいこん[a] (露地) (葉部) 昭和 61 年度	1	700[EC]	1	42	－	－	<0.01	<0.01	<0.01	－	－	0.01	0.01	0.01
	1		1	33	－	－	0.06	0.06	0.06	－	－	0.07	0.06	0.06

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					ﾌﾙｱｼﾞﾎｯﾌﾟﾌﾞﾁﾙ		D		合計	ﾌﾙｱｼﾞﾎｯﾌﾟﾌﾞﾁﾙ		D		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
たまねぎ (露地) (鱗茎) 昭和 63 年度	1	700[EC,a]	1	30	−	−	0.02	0.02	0.02	−	−	0.01	0.01	0.01
			1	39			<0.01	<0.01	<0.01			0.01	0.01	0.01
			1	61			<0.01	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	30	−	−	<0.01	<0.01	<0.01	−	−	<0.01	<0.01	<0.01
			1	45			<0.01	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01
			1	60			<0.01	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01
にんじん[a] (露地) (根部) 昭和 58 年度	1	700[EC]	1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1		1	54	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
きゅうり (露地) (鱗茎) 昭和 58 年度	1	700[EC, a]	1	17	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1		1	34	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
温州みかん (露地・無袋) (果肉) 昭和 58 年度	1	1,400[EC]	1	141	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1		1	116[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
温州みかん (露地・無袋) (果皮) 昭和 58 年度	1	1,400 [EC]	1	141	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02
	1		1	116[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
りんご	1	1,400[EC,a]	1	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					ﾌﾙｱｼﾞﾎｯﾌﾟﾌﾞﾁﾙ		D		合計	ﾌﾙｱｼﾞﾎｯﾌﾟﾌﾞﾁﾙ		D		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
(露地・無袋) (果実) 昭和 58 年度	1		1	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
なし (露地) 千葉:無袋 長野:有袋 (果実) 昭和 61 年度	1	1,400[EC,a]	1	53	−	−	<0.01	<0.01	<0.01	−	−	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	37	−	−	<0.01	<0.01	<0.01	−	−	<0.01	<0.01	<0.01
いちご (露地) (果実) 昭和 60 年度	1	525~787[EC,a]	1	203～227	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1		1	238	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

EC：乳剤
注）ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数
・農薬の作物名、使用量又は使用時期（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、使用量又は PHI に [a]を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

処理剤：フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤、7.0%水和剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関 1)	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) (子実) 平成元年度	1	175EC	1	78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	75	0.03	0.03	0.04	0.03
			1	90	0.01	0.01	0.01	0.01
だいず* (露地) (子実) 平成 16 年度	1	175EC	1	30a	0.22	0.22	0.12	0.11
			1	45a	0.77	0.77	0.32	0.32
			1	60	0.42	0.41	0.17	0.17
	1		1	30a	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	45a	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	60	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
だいず (露地) (子実) 平成 22 年度	1	231WP, a (畦間・株間散布)	1	30	0.44	0.42	0.57	0.56
			1	45	0.43	0.41	0.34	0.31
			1	60	0.27	0.26	0.35	0.34
			1	90	0.01	0.01	0.01	0.01
	1		1	30	0.98	0.97	0.85	0.83
			1	45	0.38	0.38	0.33	0.32
			1	60	0.16	0.16	0.17	0.16
			1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
あずき (露地) (乾燥子実) 平成元年度	1	175EC	1	65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	80	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	67	0.05	0.04	0.03	0.03
			1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 平成 10 年度	1	175EC	1	45	1.26	1.26	0.23	0.22
			1	59	0.33	0.32	0.12	0.10
	1		1	41a	1.78	1.74	0.25	0.25
			1	59	0.59	0.58	0.14	0.13
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成 20 年度	1	175EC	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	30	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
	1		1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	30	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関 1)	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かんしょ (露地) (塊根) 昭和 63 年度	1	263EC, a	1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	59	<0.01	<0.01	0.01	<0.01
			1	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
やまのいも* (露地) (塊根) 平成 16 年度	1	175EC	1	30	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	45	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	60	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
	1		1	30	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	46	0.01	0.01	<0.03	<0.03
			1	60	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
てんさい (露地) (根部) 昭和 63 年度	1	263EC, a	1	84	0.05	0.04	0.04	0.04
			1	116	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1		1	90	0.05	0.04	0.05	0.04
			1	120	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) (葉部) 昭和 63 年度	1	263EC, a	1	84	0.20	0.20	0.13	0.12
			1	116	0.04	0.04	0.02	0.02
	1		1	90	0.14	0.14	0.14	0.13
			1	120	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (根部) 昭和 61 年度	1	263EC, a	1	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	33	0.05	0.05	0.06	0.04
だいこん (露地) (葉部) 昭和 61 年度	1	263EC, a	1	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	33	0.05	0.04	0.05	0.04
キャベツ (露地) (葉球) 平成 11 年度	1	175EC	1	21[a]	1.05	1.00	1.02	0.96
			1	29[a]	0.58	0.58	0.98	0.96
			1	45	0.48	0.46	0.70	0.66
	1		1	21[a]	0.26	0.25	0.42	0.41
			1	30[a]	0.32	0.32	0.48	0.46
			1	45	0.30	0.30	0.25	0.24
ブロッコリー* (露地) (花蕾) 平成 17 年度	1	175EC	1	20[a]	1.20	1.18	0.58	0.57
			1	29[a]	0.41	0.40	0.43	0.43
			1	44	0.02	0.02	0.04	0.04

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関 1)	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ブロッコリー* (露地) (花蕾) 平成 16 年度	1	175EC	1	20a	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	30	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	40	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成 18 年度	1	175EC	1	15a	0.06	0.06	0.05	0.04
			1	24a	0.11	0.11	0.07	0.07
			1	39	0.03	0.03	0.03	0.02
	1		1	10a	2.03	2.02	1.80	1.80
			1	18a	0.98	0.98	0.83	0.82
			1	34	0.06	0.06	0.06	0.06
たまねぎ (露地) (鱗茎) 昭和 63 年度	1	263EC, a	1	30	0.02	0.02	0.05	0.04
			1	46	0.02	0.02	0.05	0.04
			1	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	31	0.05	0.05	0.04	0.04
			1	45	0.04	0.04	0.06	0.06
			1	93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
にんにく (露地) (鱗茎) 平成 11 年度	1	175EC	1	21	0.03	0.03	0.03	0.03
			1	30	0.01	0.01	0.03	0.03
			1	45	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1		1	21	<0.01	<0.01	0.02	0.02
			1	30	0.03	0.03	0.09	0.09
			1	45	<0.01	<0.01	0.03	0.03
アスパラガス* (露地) (茎) 平成 16 年度	1	175EC	2	1	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			2	3	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			2	7	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
アスパラガス* (施設) (茎) 平成 16 年度	1		2	1	0.10	0.10	0.09	0.09
			2	3	0.02	0.02	0.02	0.02
			2	7	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
にんじん (露地) (根部) 平成 22 年度	1	175EC	1	13a	0.03	0.03	0.03	0.03
			1	30	0.05	0.05	0.06	0.06
			1	43	0.02	0.02	0.03	0.03
			1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	90	<0.01	<0.01	0.01	0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関 1)	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1		1	13 a	0.55	0.54	0.55	0.54
			1	27 a	0.43	0.42	0.45	0.45
			1	43	0.14	0.14	0.13	0.13
			1	60	0.13	0.13	0.15	0.14
			1	75	<0.01	<0.01	0.02	0.02
			1	104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
にんじん (露地) (根部) 平成 23 年度	1		1	14 a	0.02	0.02	0.03	0.03
			1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
センキュウ (露地) (根部) 平成 17 年度	1	175EC	1	94	<0.01	<0.01	–	–
			1	106	<0.01	<0.01		
			1	121	<0.01	<0.01		
	1		1	92	<0.01	<0.01	–	–
			1	107	<0.01	<0.01		
			1	122	<0.01	<0.01		
トマト (施設) (果実) 昭和 61 年度	1	263EC, a	1	22	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ミニトマト* (施設) (果実) 平成 17 年度	1	175EC	1	14a	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	21	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	29	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
	1		1	14a	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	20	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	28	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
えだまめ (露地) (さや) 平成元年度	1	175EC	1	65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	77	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
えだまめ (露地) (さや) 平成 18 年度	1	175EC	1	17a	0.03	0.03	0.03	0.03
			1	31a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	47	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果　(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関 [1)]	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1		1	14[a]	0.15	0.15	0.16	0.16
			1	30[a]	0.45	0.44	0.37	0.36
			1	45	0.02	0.02	0.02	0.02
温州みかん (露地) (果肉) 平成元年度	1	875[EC]	1	93[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	119[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
温州みかん (露地) (果皮) 平成元年度	1	875[EC]	1	93[a]	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1		1	119[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

EC：乳剤、WP：水和剤

注）ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数

・農薬の作物名及び使用時期（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、作物名又は PHI に a を付した。

・*：対象作物における社内分析機関ではフルアジホップ P ブチルと代謝物 E をそれぞれ分析し合計した値（未満値の場合は符号を除いた数値を加算し、それぞれの合計値に未満値の符号を付加）

・[1)]：フルアジホップ P ブチル換算値

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）＞

処理剤：フルアジホップ P ブチル製剤

作物名 (分析部位) (実施年)	試験 ほ場数	使用料 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	フルアジホップ P ブチル及び代謝物 E の合計量 (mg/kg)
だいず (乾燥子実) 2000 年	1	526EC (茎葉散布)	2	104	0.10
	1			61	1.7
	1			62	0.67
	1			77	0.56
	1			81	1.0
	1			62	1.5
	1			85	1.2
	1			61	1.7
	1			70	0.64
	1			56	0.59
	1			79	1.2
	1			77	0.62
	1			57	1.8
	1			70	1.2
	1			64	1.6
	1			75	1.3
	1			69	1.5
だいず (乾燥子実) 2000 年	1	250EW+TF8035 (茎葉散布)	1	101	0.69
				111	0.19
	1			103	0.92
				112	0.14
	1			98	0.18
				106	0.01
	1			104	0.25
				113	0.05
だいず (乾燥子実) 1999 年	1	250EW+TF8035 (茎葉散布)	1	119	0.08
				133	<0.01
	1			98	0.46
				118	0.02
	1			120	0.08
				135	<0.01
	1			101	0.20
				119	0.01
だいず	1	313EC	1	57	5.40

作物名 (分析部位) (実施年)	試験 ほ場数	使用料 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	フルアジホップ P ブチル及び代謝物 E の合計量 (mg/kg)
(乾燥子実) 1997 年		(茎葉散布)		72	4.20
				87	0.99
	1			61	4.70
				75	4.00
				89	1.10
	1			58	11.0
				73	3.50
				87	0.43
	1			72	2.90
				88	0.83
				102	0.19
だいず (乾燥子実) 2000 年	1	250EW+TF8035 (茎葉散布)	1	96	0.11
					0.11
				104	0.21
					0.16
					0.23
				104	0.21
					0.21
				96	0.8
					0.78
				103	0.68
					0.68
					0.74
					0.49
				90	0.24
					0.23
				94	0.11
					0.14
				98	0.55
					0.55
					0.56
だいず (乾燥子実) 1996 年	1	375EC	1	56	6.72
				57	6.26
だいず (乾燥子実)	1	313EC	1	61	7.30
	1			61	2.70

作物名 (分析部位) (実施年)	試験 ほ場数	使用料 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	フルアジホップ P ブチル及び代謝物 E の合計量 (mg/kg)
1998 年				74	2.90
					2.7
					3.70
					3.30
だいず (乾燥子実) 1998 年	1	313[EC]	1	73	2.70
				90	0.14
	1			74	8.90
				90	3.70
	1			75	6.80
				90	1.70
	1			74	3.01
				89	0.60
だいず (乾燥子実) 1996 年	1	313[EC]	1	62	8.30
					5.50
	1			73	4.00
					2.80
	1			73	1.00
					0.74
	1			60	7.10
					6.10
だいず (乾燥子実) 1997 年	1	279[SL]+TF8035	1	94	0.02
	1			102	<0.01
	1			107	0.01
	1			109	0.02
だいず (乾燥子実) 1996 年	1	375[EC]	1	60	9.78
	1			73	2.75

EC：乳剤、SL：ゾル剤、EW：EW 剤
注）ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数

＜別紙 5：畜産物残留試験成績＞

①乳牛

乳汁、臓器及び組織中の最大残留値 [a]

投与量 (mg/kg 飼料)	乳汁 (μg/mL)	組織(μg/g)						
		肝臓	腎臓	筋肉			脂肪	
				内転筋	胸筋	心筋	皮下脂肪	腹腔内脂肪
0.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0.8	0.02	<0.03	0.03	NA	NA	NA	NA	NA
3.0	0.08	0.04	0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
12.0	0.22	0.05	0.15	0.03	<0.03	0.03	0.04	0.07

[a]：フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体の合計（フルアジホップブチル換算値）

NA：未実施

②産卵鶏

卵及び組織中の最大残留値(μg/g) [a]

投与量 (mg/kg 飼料)	卵			組織	
	全卵	卵黄	卵白	混合肉	肝臓
0.4	NA	NA	NA	NA	NA
2.5	<0.03	NA	NA	0.02	0.06
10.3	0.05	0.13	0.03	0.05	0.15

[a]：フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体の合計（フルアジホップブチル換算値）

NA：未実施

＜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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日付、厚生労働省発食安 0819 第 13 号）
3. 農薬抄録フルアジホップ　フルアジホップ P（平成 24 年 10 月 3 日改訂）：石原産業株式会社、一部公表
4. フルアジホップの海外における残留基準値および適正農業規範及びフルアジホップの米国における残留農薬基準値及び適正農業規範 ：石原産業株式会社、未公表
5. US EPA：Report of the food quality protection act (FQPA) tolerance reassessment progress and risk management decision (TRED) for Fluazifop-p-butyl (2005)
6. EFSA：Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fluazifop-P(evaluated variant fluazifop-P-butyl)(2012)