

られなかった。フルフェノクスロンは易生物分解性ではなかった。(参照 20)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

非標識体フルフェノクスロンを pH5、7、9、12 及び 14 の各緩衝液に 2 $\mu$ g/L となるように加えた後、所定の温度及び時間インキュベーションし、フルフェノクスロンの加水分解試験が実施された。

25 $^{\circ}$ Cにおけるフルフェノクスロンの半減期は、pH5、7、9、12 及び 14 でそれぞれ 20.6 日、267 日、36.7 日、2.7 日及び 0.1 日であり、中性で安定であったが、酸・アルカリ条件下では比較的不安定であった。主要分解物はアニリン体であった。(参照 21)

##### (2) 水中光分解試験(精製水、自然水)

Ben-<sup>14</sup>C-フルフェノクスロンを精製水、自然水に濃度 2 $\mu$ g/L となるように加えた後、25 $\pm$ 1 $^{\circ}$ Cで 15 日間キセノン光照射(300~800nm の範囲で 19.4W/m<sup>2</sup>)し、フルフェノクスロンの水中光分解試験が実施された。

15 日後の精製水及び自然水ではフルフェノクスロンが 11.8~20.0% TAR、主要分解物として 2,6-ジフルオロベンズアミドが 74.0~88.9% TAR、その他、数種類の微量分解物が認められたが、いずれも 6.0% TAR 以下であり特徴付けは行われなかった。

フルフェノクスロンは光分解され、半減期は精製水で 7.1 日、自然水で 6.8 日であり、春期における北緯 35 $^{\circ}$  の太陽光換算でそれぞれ、17.7 日、17.0 日、北緯 50 $^{\circ}$  でそれぞれ 21.4 日、20.5 日であった。90%減衰期は精製水で 23.6 日、自然水で 22.5 日であった。(参照 22)

##### (3) 自然光下における水中光分解試験(緩衝溶液)

Acy-<sup>14</sup>C-フルフェノクスロンを緩衝溶液(pH7)に濃度 2 $\mu$ g/L となるように加えた後、石英容器とパイレックスガラス®容器に入れ 5~25 $^{\circ}$ C、屋外自然光下でフルフェノクスロンの水中光分解試験が実施された。

31 日後に石英容器ではフルフェノクスロンが総回収放射能の 23.7%、主要分解物として 2,6-ジフルオロベンズアミドが 42.1%、その他の分解物としてヒドロキシフェニル体が 3.2%、極性物質が 29.2%認められた。フルフェノクスロンは光分解され半減期は約 11 日であった。パイレックスガラス®容器中では 26 日後のフルフェノクスロンの残存率は 38.9%、2,6-ジフルオロベンズアミドが 49.2%など石英容器中での光分解物と同様の分解物が検出された。パイレックスガラス®容器中では、350nm より短波長の光の透過性が制限されるためにフルフェノクスロンの半減期は石英容器中より長く、24 日であった。

分解物であるアニリン体のアセトニトリル-水 (1:9 v/v) 溶液及び 2,6-ジフルオロベンズアミドの水溶液を自然光に暴露したところ、アニリン体は 72 時間で 1/3 にまで分解が認められたが、2,6-ジフルオロベンズアミドは 38 日後でも分解は認められなかった。(参照 23)

## 5. 土壌残留試験

火山灰埴土（神奈川県園芸試験場）及び沖積鉍質埴壤土（日本植物防疫協会高知試験場）を用いて、フルフェノクスロン及び分解物(尿素体)を対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は表 8 に示されており、フルフェノクスロン及び尿素体の合計として容器内試験で 60～111 日、圃場試験で 8～182 日であった。（参照 42）

表 8 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壌	フルフェノクスロン+ 分解物（尿素体）
容器内試験	0.4mg/kg	火山灰埴土	60 日
		沖積鉍質埴壤土	111 日
圃場試験	200g ai/ha ×4 回	火山灰埴土	182 日
		沖積鉍質埴壤土	8 日

1) 容器内試験で純品、圃場試験で乳剤を使用

## 6. 作物残留試験

野菜、果実、豆及び茶を用いて、フルフェノクスロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法は試料の抽出・精製後、HPLC-UV で定量するものであった。

その結果は別紙 3 に示されている。最高値は 80～100g ai/ha で 3 回散布し、最終散布後 3 日目に収穫したしゅんぎくの 11.1mg/kg であったが、7 日目、14 日目及び 21 日目には、それぞれ 7.37mg/kg、5.04mg/kg 及び 0.61mg/kg と減衰した。（参照 24～38、90～97）

別紙 3 の作物残留試験に基づき、フルフェノクスロン（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物として、国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 9 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からフルフェノクスロンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定して行った。

表 9 食品中より摂取されるフルフェノクスロンの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児（1～6 歳） (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者（65 歳以上） (体重：54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	171	86.2	150	201

## 7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 82）

表 10 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (修正 Irwin 法)	マウス	雄 3	0,300,1000, 3000 (経口)	3000	-	特異的作用なし。
	一般症状	ウサギ	雄 3	0,300,1000, 3000 (経口)	3000	-	投与による影響なし。
	ヘキソバルビ タール睡眠時 間	マウス	雄 6	0,3000 (経口)	3000	-	作用なし。
	強調運動	マウス	雄 5	0,3000 (経口)	3000	-	作用なし。
	自発運動	マウス	雄 4	0,3000 (経口)	3000	-	作用なし。
	体温	ラット	雄 6	0,3000 (経口)	3000	-	作用なし。
	自発脳波	ラット	雄 4	0→100 (単回投与) 0→250→1000 (漸増投与) (経口)	100	250	筋電図活動を伴う覚 醒状態の短縮、筋電 図活動のない覚醒状 態の延長、傾眠及び レム睡眠の延長が認 められたが、毒性を 示す異常脳波は認め られなかった。
末梢神経系・骨格筋	局部麻酔	モルモ ット	雄 5	0.03mL (10%懸濁液) (結膜嚢に点眼)	0.03mL (10%懸濁液)	-	角膜表面麻酔作 用なし。
	骨格筋	ラット	雄 4	0→30 (大腿腓脛内)	30	-	作用なし。
呼吸・循環器系	血圧	ウサギ	雄 4	0→30 (静脈内)	-	30	1例で不整脈(心室性 の2段階)、他に作 用は認められなかつ た。
	心拍数						
	心電図						
	呼吸数						
	血流量						

消化器系	腸管輸送能	マウス	雄 6	0,3000 (経口)	3000	-	作用なし。
	胃液分泌	ラット	雄 6	0,300,1000, 3000 (十二指腸内)	3000	-	作用なし。
	唾液分泌	ラット	雄 5	0,3000 (腹腔内)	3000	-	作用なし。
自律神経系・平滑筋	瞬膜	ラット	雄 3	0,30 (静脈内)	30	-	作用なし。
	子宮運動	ラット	妊娠雌3 非妊娠雌3	0,30 (静脈内)	30	-	作用なし。
腎機能	尿、病理検査	ラット	雄 6	0,3000 (経口)	3000	-	作用なし。
血液	血液凝固、 一般血液検査	ウサギ	雄 6	0,3000 (経口)	3000	-	作用なし。

-: 作用量または無作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

フルフェノクスロンの Fischer ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、SD ラットを用いた急性吸入毒性試験、ICR マウスを用いた急性経口毒性試験、STCF1 マウスを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、ビーグル犬を用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の概要は表 11 に示されている。急性経口 LD<sub>50</sub> はラット、ICR マウス及びイヌの雌雄で 5000mg/kg 体重超、STCF1 マウスでは雌雄で 3000mg/kg 体重超、経皮 LD<sub>50</sub> はラット及びマウスの雌雄で 2000mg/kg 体重超、吸入 LC<sub>50</sub> はラットの雌雄で 5.1mg/L 超であった。(参照 43~48)

表 11 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット	>5000	>5000	中毒症状はみられない
	Fischer ラット	>3000	>3000	嗜眠、流涙、血涙症等
	ICR マウス	>5000	>5000	立毛
	STCF1 マウス	>3000	>3000	中毒症状はみられない
	ビーグル犬	>5000	>5000	中毒症状はみられない
経皮	Fischer ラット	>2000	>2000	中毒症状はみられない
	STCF1 マウス	>2000	>2000	中毒症状はみられない

吸入	SD ラット	LC <sub>50</sub> (mg/L)		中毒症状はみられない
		>5.1	>5.1	

代謝物である尿素体、アニリン体及び原体混在物 WL131767(以下ビス体)の ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。LD<sub>50</sub>は尿素体が雄で 433 mg/kg 体重、雌で 302 mg/kg 体重、アニリン体が雄で 1940 mg/kg 体重、雌で 2900mg/kg 体重、ビス体が雌雄で 5000mg/kg 体重超であった。(参照 49)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 50~51)

Hartley/Dunkin モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。(参照 52)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 10 匹, 対照群は雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体:0, 50, 500, 5000, 10000, 50000ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、本試験で使用した飼料はビタミン K が不足していることが先に行った試験において示唆されたことから、試験期間を通じて全ての飼料に 3mg/kg のビタミン K を添加した。

表 12 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5000 ppm	10000 ppm	50000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.3	32.9	336	657	3500
	雌	4.0	39.3	386	800	4070

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。10,000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量<sup>1)</sup>の増加が認められたが、関連する変化が病理組織学的検査および血液生化学的検査において認められず、その程度も軽微であることから投与による影響とは考えられなかった。

50 ppm 以上投与群の雌雄でメトヘモグロビンの増加が認められたが、11. (2) の 2 年間慢性毒性試験の 3 カ月目の採血試料を用いて、メトヘモグロビンの青酸イオンとの結合能を調べる特異的測定法 (Evelyn&Malloy 法) によりメトヘモグロビン濃度の測定が行われたところ増加が認められなかったことから、毒性学的意義は少ないものと考えられた。

本試験の無毒性量は雄で 500ppm (32.9 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm(4.0mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 53)

<sup>1)</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 13 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50000ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>白血球数増加、M/E 比*の低下</li> <li>MCHC 増加、血漿中 AST、ALT 及びカリウムの増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>白血球数増加、M/E 比の低下</li> </ul>
10000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>血漿中カルシウムの減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血漿中カルシウムの減少</li> <li>血漿中アルブミンの減少</li> </ul>
5000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>血漿中 TG 減少</li> <li>MCV 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血漿中 TG 減少</li> <li>網赤血球数、血小板数の増加、赤血球数及び Ht 減少、脾比重量増加</li> </ul>
500ppm 以上	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>平均赤血球直径の増加、Hb 濃度減少、血漿中コレステロール増加</li> </ul>
50 ppm		毒性所見なし

\*骨髓球系と赤血球系の比率。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

C57/C3H F<sub>1</sub>系交雑マウス (一群雌雄各 10 匹、対照群は雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 50, 500, 5000, 10000, 50000ppm : 平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施された。

表 14 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5000 ppm	10000 ppm	50000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.2	102	1060	2100	10900
	雌	11.4	127	1260	2460	13000

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験の最小毒性量は雌雄で 500 ppm、無毒性量は雌雄で 50ppm (雄 : 10.2mg/kg 体重/日, 雌 : 11.4mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 54)

表 15 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50000ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>赤血球数、Hb 濃度低下、Ht 減少、血小板数及び赤血球容積分布の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>単球比及び好酸球比の上昇、APTT 短縮、リンパ球比減少、腎比重量増加</li> </ul>
10000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>血漿中無機リン増加、血漿中 TG 及びカルシウムの減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>赤血球容積分布減少、血漿中アルブミン及び総蛋白質の増加、血漿中尿素窒素減少</li> </ul>

5000ppm 以上	・ 体重増加抑制、血漿中尿素窒素減少	・ 血漿中グルコース減少
500ppm 以上	・ 血漿中ビリルビン増加、肝比重量増加	・ 血漿中ビリルビン増加、肝比重量増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 500, 5000, 50000ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5000 ppm	50000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.9	164	1930
	雌	21.1	180	2040

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験の最小毒性量は雌雄で 500ppm (雄 : 18.9mg/kg 体重/日, 雌 : 21.1mg/kg 体重/日) であると考えられ、無毒性量は求められなかった。(参照 55)

表 17 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50000ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 歯肉及び眼の強膜蒼白</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 好中球増加</li> <li>・ 胸骨骨髓の黄色色素沈着増加、腎近位尿細管の黄色色素沈着増加傾向</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 歯肉及び眼の強膜蒼白</li> <li>・ 血小板数増加、血漿中コレステロール増加</li> </ul>
5000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ 網赤血球数及び血小板数増加、血漿中コレステロール増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 肝クッパー細胞の色素沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ 胸骨骨髓の黄色色素沈着増加傾向</li> </ul>
500ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 濃度低下、赤血球数、Ht 及び MCHC の減少</li> <li>・ スルフヘモグロビン及びメトヘモグロビンの増加</li> <li>・ 大腿骨骨髓過形成の増加傾向</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ リンパ球減少</li> <li>・ スルフヘモグロビン及びメトヘモグロビンの増加</li> <li>・ 大腿骨骨髓過形成の増加傾向</li> <li>・ 肝クッパー細胞の色素沈着増加傾向</li> </ul>

(4) 28日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 1000, 5000, 20000ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 18 ラット 28 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		1000 ppm	5000 ppm	20000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	88.3	435	1770
	雌	94.9	475	1930

5000ppm 以上投与群の雄で低体重及び体重増加抑制が認められた。神経毒性は認められなかった。

本試験の一般毒性に関する無毒性量は雄で 1000ppm（雄：88.3mg/kg 体重/日）、雌で 20000ppm（雌：1930mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 56）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0, 10, 100, 500, 50000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 19 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	500 ppm	50000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.4	3.9	19	2100
	雌	0.4	3.7	19	1880

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

100ppm 投与群雌で認められたメトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの増加は散発的であり、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。

本試験の最小毒性量は雌雄で 500 ppm、無毒性量は雌雄で 100ppm（雄：3.9mg/kg 体重/日、雌：3.7mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 57）

表 20 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50000ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 濃度低下</li> <li>・ 網状赤血球数及び好中球の増加</li> <li>・ 骨髄の細胞密度及び色素沈着の増加、肝脂肪空洞化、腎近位尿細管の色素沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 濃度低下</li> <li>・ MCV、網状赤血球数及び血小板数の増加、赤血球数及び MCHC の減少</li> <li>・ 骨髄の細胞密度及び色素沈着の増加、肝脂肪空洞化</li> </ul>



500ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV、メトヘモグロビン、スルフヘモグロビン及び血小板数の増加、赤血球数及び MCHC 減少、血漿中クレアチニン減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 白血球数増加</li> <li>・ 肝脂肪染色 (+) 増加傾向</li> </ul>
100ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (主群 (2年群) : 一群雌雄各 20 匹、対照群は雌雄各 40 匹、衛星群 (1年群) : 一群雌雄各 10 匹、対照群は雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 1, 5, 50, 500, 5000, 50000 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 2 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 21 ラット 2 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	50 ppm	500 ppm	5000 ppm	50000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.044	0.226	2.21	22.0	233	2470
	雌	0.055	0.279	2.82	28.3	301	3200

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

50ppm 以上投与群の雄で認められた脾比重量の減少は、病理学的変化が認められなかったことから毒性学的に意義がないものと考えられた。

本試験の最小毒性量は雌雄で 5000 ppm、無毒性量は雌雄で 500ppm (雄: 22.0mg/kg 体重/日、雌: 28.3mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 58)

表 22 ラット 2 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50000ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 及び平均血小板容積の増加、正赤芽球数減少、血漿中尿素窒素、カルシウム及びクレアチニンの減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血小板数及び血小板容積の増加、血漿中塩素減少</li> <li>・ 肝脈管周囲リンパ球浸潤</li> </ul>
5000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Hb 濃度低下、赤血球数、MCV 及び MCH の減少、赤血球平均直径増加、血漿中 TG 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Hb 濃度低下、赤血球数、MCV 及び MCH の減少、赤血球平均直径増加、血漿中 TG 減少、血漿中ビリルビン増加</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> </ul>
500ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0, 500, 5000, 50000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 年間の発がん性毒性試験が実施された。なお、フルフェノクスロンはアセトンに溶解して飼料に混入した。

表 23 ラット 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5000 ppm	50000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.6	218	2290
	雌	25.9	276	2900

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。発がん性は認められなかった。本試験の最小毒性量は雌雄で 5000 ppm、無毒性量は雌雄で 500ppm（雄：21.6mg/kg 体重/日、雌：25.9mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 59）

表 24 ラット 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50000ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量の増加</li> <li>・ 肝比重量の減少</li> <li>・ 肝好塩基性変異細胞巢</li> </ul>	
5000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 腎比重量の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 副腎比重量の増加</li> </ul>
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (4) 2年間発がん性試験（マウス）①

B6C3F<sub>1</sub>マウス（主群（2 年群）：一群雌雄各 50 匹、衛星群（1 年群）：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 500, 5000, 50000ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間の発がん性試験が実施された。なお、フルフェノクスロンはアセトンに溶解して飼料に混入した。

表 25 マウス 2 年間発がん性試験①の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5000 ppm	50000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	56.0	559	7360
	雌	73.2	739	7780

腫瘍性病変以外では、表 26 の毒性所見が認められた。腫瘍性病変としては、50000 ppm 投与群の雄で肝血管肉腫と血管腫の合計に、雌で脾血管肉腫と血管腫の合計及び全臓器の血管肉腫と血管腫の合計に傾向検定で有意差が認められた。また、500 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 投与群の雌において、肝細胞癌の発現数が有意に増加したが、用量相関性はみられず、肝細胞癌と肝細胞腺腫の合計では、いずれの投与群にも有意差はみられなかった（表 27～28）。

500ppm 以上投与群の雌で心及び腎比重量の増加が認められたが、明確な用量相関関係がないことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

表 26 マウス 2 年間発がん性試験①で認められた毒性所見（腫瘍性病変以外）

投与群	雄	雌
50000ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飼料のかきだし</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞壊死及び肥大</li> <li>・脾多核性マクロファージ</li> <li>・肝クッパー細胞集簇、肝及び腺胃の炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞壊死及び肥大</li> <li>・脾多核性マクロファージ</li> </ul>
5000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・リンパ球増加（78 週）</li> <li>・前胃潰瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飼料のかきだし</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脊柱前彎、局部的脱毛</li> <li>・肝クッパー細胞集簇</li> </ul>
500ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 27 マウス 2 年間発がん性試験①で認められた肝臓腫瘍の発現数

性別		雄				雌			
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
肝	肝細胞腺腫	15	3	11	10	10	6	2	13
	肝細胞癌	3	19***	15**	15**	3	9*	7	5
	腺腫＋癌	18	22	26	25	13	15	9	18

\*:P<0.05, \*\*:P<0.01, \*\*\*:P<0.001(Fisher の直接確率法)

表 28 マウス 2 年間発がん性試験①で認められた血管腫及び血管肉腫の発現数

性別		雄				雌			
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
肝	血管肉腫	2	1	0	5	0	0	0	1
	血管腫	0	0	0	2 \$	0	0	0	0
	血管肉腫＋血管腫	2	1	0	7 \$	0	0	0	1
脾	血管肉腫	4	3	0	3	0	1	1	7**
	血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫＋血管腫	4	3	0	3	0	1	2	7 \$\$

その他	血管肉腫	2	0	1	1	1	0	1	2
	血管腫	0	1	0	1	0	1	0	1
	血管肉腫+ 血管腫	2	1	0	2	1	1	1	3
全臓器	血管肉腫	8	4	1	9	1	1	2	10
	血管腫	0	1	0	3	0	1	1	1
	血管肉腫+ 血管腫	8	5	1	12	1	2	3	11 \$\$

\*\*: $P < 0.01$ , (Fisher の直接確率法)      \$:  $P < 0.05$ , \$\$:  $P < 0.01$  (Peto らの傾向検定)

本試験の最小毒性量は雌雄で 5000 ppm、無毒性量は雌雄で 500ppm (雄: 56.0mg/kg 体重/日、雌: 73.2mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 60~61)

#### (5) 2年間発がん性試験 (マウス) ②

B6C3F<sub>1</sub> マウス (一群雌雄各 50 匹) を用い混餌 (原体: 0, 100, 1000, 10000ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与によるマウスを用いた 2 年間発がん性試験が実施された。

表 29 マウス 2 年間発がん性試験②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1000 ppm	10000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.3	152	1590
	雌	17.4	187	1890

10000ppm 投与群の雌で体重増加抑制、髄外造血亢進が認められた。発がん性は認められなかった。本試験の最小毒性量は雄では求められず、雌で 10000ppm であり、無毒性量は雄で 10000ppm (1590mg/kg 体重/日)、雌で 1000ppm (187mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 62)

### 1.2. 生殖発生毒性試験

#### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (P 世代: 一群雌雄各 28 匹、F<sub>1</sub> 世代: 一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 50, 190, 710, 10000 ppm: 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	190 ppm	710 ppm	10000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P	雄	3.8	14.3	53.6	772
		雌	4.3	16.0	61.0	907
	F <sub>1</sub>	雄	4.2	16.1	62.5	865
		雌	4.8	18.6	69.2	956

親動物では 10000ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代の雌で脱毛が、710ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 世代の雄で脳比重量の減少が、190ppm 以上投与群の P 世代の雄で腎比重量の増加が、F<sub>1</sub> 世代の雄で体重増加抑制、肝比重量の減少が認められた。

児動物では 10000ppm 投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代で離乳児生存率の低下が、F<sub>1</sub> 世代で音響驚愕反応の遅延が、雌雄で心比重量の増加が、F<sub>2</sub> 世代で離乳児体重の低下、雌で肝比重量の増加、脳及び腎比重量の減少が、710ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 世代の雌で脳比重量の減少が、F<sub>2</sub> 世代の雄で心及び肝比重量の増加、腎比重量の減少が、190ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代で離乳児体重の低下、雌雄で肝比重量の増加が認められた。

本試験の親動物及び児動物に対する最小毒性量は 190 ppm、無毒性量は 50ppm (P 雄 : 3.8mg/kg 体重/日、P 雌 : 4.3mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 4.2mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 4.8mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 63)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 26 匹) の妊娠 6~16 日に強制経口 (原体 : 0, 10, 100, 1000mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児で 1000mg/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 64)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0, 10, 100, 1000mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に投与の影響は認められなかった。本試験の無毒性量は、母動物及び胎児で 1000mg/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 65)

## 1 3. 遺伝毒性試験

フルフェノクスロンの細菌を用いた復帰突然変異試験、酵母を用いた遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター培養細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO-K1)、ラット肝培養細胞 (RL-4) 及びヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及び複製 DNA 合成 (RDS) 試験、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されている。

チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO-K1) を用いた染色体異常試験で陽性反応が認められた。その他の試験は全て陰性であった (表 31)。

チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO-K1) を用いた染色体異常試験では S9mix 存在下で染色体異常が認められたが、ラット肝培養細胞及びヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験が陰性であったこと、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験及び十分高用量まで検討された *in vivo* 染色体異常試験ならびに小核試験で陰性であったことから、フルフェノクスロンは生体において特段問題となるような遺伝毒性は発現しないものと

考えられた。(参照 66~76、81)

表 31 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537, TA1538 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	31.3~4000 μg/プレート (±S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (標準プレート法)	<i>S.typhimurium</i> TA1535, TA100, TA1537, TA98 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	20~5000 μg/プレート (±S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (プレインキュベーション法)	<i>S.typhimurium</i> TA1535, TA100, TA1537, TA98 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	4~2500 μg/プレート (±S9)	陰性
	遺伝子変換試験	<i>S.cerevisiae</i> JD1 株	0.01~1.0 mg/mL (±S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺 培養細胞 (V79)	50~1350 μg/mL (±S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣培養細胞(CHO-K1)	15~150 μg/mL (±S9)	陽性 (+S9)
	染色体異常試験	ラット肝培養細胞 (RL-4)	45~450μg/mL(-S9) 16~160μg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト培養リンパ球	78.4~160μg/mL(±S9)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	Fischer ラット (一群雄 3 匹)	188~1500mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	複製DNA合成 (RDS) 試験	Fischer ラット (一群雄 4 匹)	2000, 4000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	4000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (一群雄各 6 匹)	500~2000 mg/kg 体重 (2日間連続腹腔内投与)	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物の尿素体及び混在物ビス体の細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であった。代謝物のアニリン体の細菌を用いた復帰突然変異試験においては S9 mix 存在下で復帰変異コロニー数の増加傾向が認められた (最大で溶媒対照の 2.0 倍)。一方、チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO-K1) を用いた *in vitro* 染色体異常試験では陰性であった (表 32)。(参照 77~78)