

Ⅱ. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007 年）、JMPR 資料（2004 年）、米国資料（2000、2002、2003 及び 2004 年）、豪州資料（1997 年）、カナダ資料（2006 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見、一日摂取量の推計結果等を整理した。（参照 2～10、16）

各種運命試験[Ⅱ.1～4]は、フルジオキシニルのピロール環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[pyr- ^{14}C]フルジオキシニル）またはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]フルジオキシニル）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はフルジオキシニルに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

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

各投与群における血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。（参照 2、3、16）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	0.5	0.5		100	
性別	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	0.5	0.25	0.25	8	4
C _{max} (μg/g)	0.0302	0.0652	0.0268	4.5	3.2
T _{Cmax/2} (時間)	9	1	約 1	14.5	13

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]より得られた胆汁及び尿中への排泄率から推定した吸収率は、24 時間後で約 60%、48 時間後で約 77%であった。

② 分布

Tif: RAI ラット（雌 10 匹）に、[pyr- ^{14}C]フルジオキシニルを低用量

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

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

雌雄に低用量または高用量を投与した試験では、低用量群の T_{max} 時点（0.25 時間）で、組織中残留放射能は雌雄の肝臓（1.05～1.08 µg/g）、腎臓（0.6～0.9 µg/g）、肺（0.1～0.22 µg/g）、血漿（0.16～0.18 µg/g）、雌の血液（0.10 µg/g）及び心臓（0.13 µg/g）を除き 0.1 µg/g 以下であった。高用量群の T_{max} 時点（雄：8 時間、雌：4 時間）では、肝臓（11.5～12.8 µg/g）、腎臓（9.5～10.3 µg/g）及び腹部脂肪（2.7～7.3 µg/g）で比較的高かった。低用量群、高用量群とも、組織中残留放射能は経時的に二相性を示して減少した。（参照 2、3、16）

③ 代謝物同定・定量

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

尿中では代謝物 B（0.5～0.8%TAR）、C（0.5～1.1%TAR）、D（0.6～1.0%TAR）、E（0.5～1.1%TAR）及び F（1.1～2.2%TAR）が、胆汁中では B（55.5%TAR）、C（0.2%TAR）、D（2.1%TAR）及び E（1.7%TAR）が同定された。糞中ではこれらの代謝物は認められず、親化合物（1.5～12.2%TAR）が検出された。

以上の代謝物の他に、尿から青色物質が検出された。

主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位の酸化及び抱合（B、C の生成）、②ピロール環の 5 位の酸化及び抱合（D、F の生成）、③フェニル基の水酸化及び抱合（E の生成）であると推定された。（参照 2、3、16）

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

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

各投与群の投与後（最終投与後）24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率

は表 2 に示されている。

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

高用量群で測定された呼気への排泄は、雌雄とも投与後 48 時間で 0.01%TAR 未満であった。(参照 2、3、16)

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

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

b. 胆汁中排泄

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

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間で、胆汁、尿及び糞中にそれぞれ 68、10 及び 14%TAR が排泄された。(参照 2、3、16)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

(2) ラット（青色物質の同定）

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

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

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

この物質の着色の程度は用量に依存し、雌より雄の方が強かった。着色物質の排泄は投与開始後 3 カ月で安定状態に達した。(参照 2、16)

(3) ヤギ

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

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

乳汁中の主要代謝物は D [乳汁中の総残留放射能 (TRR) の 64.6%] 及び C (または F) (13.8%TRR) であり、腎臓中の主要代謝物は D (腎臓中の 22.8%TRR) 及び B (14.9%TRR) で、他に E、C (または F) 及び親化合物 (いずれも 10%TRR 未満) が検出された。肝臓及び腹膜脂肪中では親化合物のみが、それぞれの組織中に 13.9 及び 82.6%TRR 認められた。テンダーロイン中残留放射能の主要成分は親化合物 (23.6、42.7%TRR) で、他に B (2.3%TRR) 及び C (または F) (7.2、21.8%TRR) が検出された。

投与放射能の大部分が、糞中 (50.5、59.8%TRR) 及び尿中 (15.2、22.7%TRR) に排泄され、総回収率 (胃腸管内容物を含む) は 93.6 及び 97.7%であった。

主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (B の生成)、②ベンゾジオキソール環の 7 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (E の生成)、③E の代謝による腎臓中の安定なアグリコンの生成、④ピ

ロール環の 5 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (D の生成)、⑤ピロール環の 2 位または 5 位の硫酸抱合 (C または F の生成) であると考えられた。(参照 2、4、16)

(4) ニワトリ

産卵ニワトリ [白色レグホン種、5 羽 (対照群 6 羽)] に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを 10 mg/ニワトリ/日 (平均飼料中濃度 89 ppm に相当) の用量で 8 日間連続してカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物が投与 2 から 8 日まで毎日採取され、最終投与 6 時間後にと殺して、組織・臓器が採取された。

最終投与 6 時間後における血漿及び全血中放射能濃度は、それぞれ 2.4 及び 1.8 µg/g であった。組織中放射能濃度は、砂囊 (11 µg/g)、肝臓 (8.9 µg/g) 及び腎臓 (5.3 µg/g) で高く、胸筋、大腿筋及び腹膜脂肪では 1 µg/g 未満であった。

卵黄中残留放射能濃度は、投与 2 日 (0.41 µg/g) から経時的に上昇し、投与 8 日には 2.2 µg/g に達した。卵白中放射能濃度は投与 2 日に 0.035 µg/g に達した後は投与 8 日までほとんど変化しなかった。

筋及び脂肪中放射能の主要成分は親化合物 (7.9~30%TRR) 及び代謝物 V (11~30%TRR) であった。肝臓中の主要代謝物は X (22.6%TRR) で、他に K、P、T、U、V、W 及び Y (いずれも 6%TRR 未満) が検出された。腎臓では親化合物、U、V、X 及び Y がいずれも 5%TRR 未満検出された。卵白中の主要代謝物は T (28%TRR) で、他に K、W、U、V 及び Z (いずれも 7%TRR 未満) が検出され、卵黄中の主要代謝物は V (42%TRR) 及び Z (14%TRR) で、他に親化合物、K、T、U 及び W (いずれも 10%TRR 未満) が検出された。

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

2. 植物体内運命試験

(1) 稲

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

稲体各部及び土壌の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

浸漬直後の種もみ中の残留放射能濃度は 65.2 mg/kg であった。収穫時 (処理 152 日後) の稲体各部の残留放射能濃度は検出限界 (0.002 mg/kg)

以下に減少し、残留量は極めて低かった。土壌中の残留放射能濃度は収穫時にはやや増加し、種もみから[pyr-¹⁴C]フルジオキシソニルが徐々に土壌中へ浸出することが想定された。(参照 2、16)

表 4 稲体各部及び土壌の残留放射能濃度 (mg/kg)

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

—：検出せず

(2) 小麦

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

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

温室試験では、総処理放射能 (TAR) の約 80% が土壌中に認められ、その大部分が親化合物であった。植物体及び土壌における非抽出性放射能は、処理後時間の経過とともに増加した。

圃場試験における収穫時の植物体各部の総残留放射能濃度は極めて低く (0.003～0.015 mg/kg)、代謝物の同定が困難であったため、茎部注入試料を用いて代謝物の同定が行われた。その結果、各部の残留放射能の主要成分は親化合物であり、茎葉で 49.2%TRR、もみ殻で 48.6%TRR、穀粒で 35.5%TRR 検出された。各試料に代謝物として G、H、I、J 及び K が少量 (0.3～2.5%TRR) 認められ、茎葉からは代謝物 P が同定された。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による G、P、H の生成、②ピロール環の開裂による I、J、K の生成であると推定された。(参照 2、4、16)

表 5 温室試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

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

表 6 圃場試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能	親化合物	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
播種 48 日後	茎葉	0.005	NA	80.0	35.5
	土壌（上層部）	0.035	0.017	69.7	29.4
播種 106 日後	茎葉	0.015	NA	54.7	63.9
	もみ殻	0.005	NA	NA	NA
	穀粒	0.003	NA	NA	NA
	土壌（上層部）	0.048	0.017	59.2	43.1

NA：分析せず

表 7 茎部注入試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能	親化合物	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
注入 69 日後	穀粒	0.463	0.193	80.0	19.9
	もみ殻	8.810	4.20	90.0	10.0
	茎葉	75.5	41.2	85.3	14.7

(3) ぶどう

[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを 500 g ai/ha の用量で、野外のぶどう（品種不明）に 3 週間おきに 3 回散布し、最終散布 0.5 時間、14 及び 35 日後（成熟期）に、葉及び果実試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。果実の一部は搾汁され、果汁の一部はワインに加工された。各植物試料採取時には、土壌試料が採取された。

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

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による G、P 及び H の生成、②ピ

ロール環の開裂による M 及び I の生成、③G のピロール環の還元及びその後の酸化による L の生成、④グルコース抱合による N の生成であると推定された。(参照 2、4、16)

(4) トマト

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

収穫時における総残留放射能濃度は、果実で 0.279 mg/kg、葉で 7.060 mg/kg であった。果実及び葉における主要残留成分は親化合物であり、それぞれ 73.2%TRR (0.204 mg/kg) 及び 68.8%TRR (4.86 mg/kg) 検出された。収穫時の果実中に、代謝物 G、H、L 及び M が少量(0.3~1.6%TRR)認められた。(参照 2、4、16)

(5) たまねぎ

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

慣行施用区では、早期、成熟期及び遅延期における試料中の総残留放射能濃度は、それぞれ 1.80、1.57 及び 0.976 mg/kg であり、そのうち親化合物がそれぞれ 38.4、36.6 及び 12%TRR 検出された。5 倍量散布区では、親化合物の代謝がやや遅かった。代謝物として I、K、P、R、T 及び P15 が少量(0.5~7.9%TRR)認められた。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による P 及び P15 の生成、②P のピロール環のエポキシ化及び加水分解による R の生成、③P の一部からの T の生成、④R 及び P の酸化開裂による I を経た K の生成であると推定された。(参照 2、4、16)

(6) もも

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

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

量 2 回散布区では、最終散布 114 日後の成熟果実で 0.255 mg/kg、成熟葉で 37.7 mg/kg であった。

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

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化及びグルコース抱合による Q の生成、②ピロール環の酸化による G 及び P の生成、③P の還元による S の生成、④S の加水分解及びピロール環の開裂による T の生成、⑤P のエポキシ化及び加水分解による R の生成、⑥開裂したピロール環代謝物 R 及び T の酸化開裂による I を経た K の生成であると推察された。(参照 2、4、16)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

[phe-¹⁴C]フルジオキシニルを、埴壤土(スイス、Les Evouettes)に 0.2、0.4 または 0.8 mg/kg となるように処理し、暗条件下、20±2℃で 363 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

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

抽出性放射能は、試験開始時の 102～106%TAR から処理 363 日後には 30～43%TAR へと減少し、非抽出性放射能は 0.6～1.0%TAR から 24～27%TAR へと増加した。未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg 処理区でそれぞれ 2.57、4.83、3.00%TAR であった。主要代謝物は ¹⁴CO₂ であり、処理 363 日後に 32.4～44.9%TAR 検出されたが、¹⁴CO₂ 以外の揮発性放射能は認められなかった。(参照 2)

表 8 各処理区の処理 363 日後の土壌における放射能分布及び推定半減期

処理区	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.8 mg/kg
親化合物 (%TAR)	29.0	41.6	31.2
¹⁴ CO ₂ (%TAR)	44.9	32.4	38.6
未同定抽出物 (%TAR)	1.36	1.89	1.88
非抽出物 (%TAR)	26.5	24.7	26.3
推定半減期 (日)	143	220	183

(2) 好氣的土壌中運命試験②

[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを、砂壤土(スイス、Stein)に 0.2 mg/kg となるように処理し、暗条件下、20±2℃または 30±2℃で 84 日間イン

キュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

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

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

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

温度条件 (°C)	20	30
親化合物 (%TAR)	65.4	46.6
$^{14}\text{CO}_2$ (%TAR)	11.1	16.1
未同定抽出物 (%TAR)	4.0	5.3
非抽出物 (%TAR)	18.0	28.6
推定半減期 (日)	151	79

(3) 好氣的及び好氣/嫌氣的土壤中運命試験

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

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

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

表 10 処理 90 日後の土壤における放射能分布及び推定半減期

試験条件	好氣的土壤	好氣/嫌氣的土壤
親化合物 (%TAR)	77.0	84.8
$^{14}\text{CO}_2$ (%TAR)	8.4	2.9
未同定抽出物 (%TAR)	2.3	2.9
非抽出物 (%TAR)	13.4	11.8
推定半減期 (日)	313	—

— : 算出できなかった

(4) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [軽埴土 (福島)、砂壤土 (宮崎)、砂質埴壤土 (愛知)、シルト質埴壤土 (熊本)] を用いて、土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 21.9～475 であり、有機炭素含有率によ

り補正した吸着係数 K_{oc} は 1,470~3,680 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pyr- ^{14}C]フルジオキシニルを、pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (オルトデヒドロリン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、約 1 mg/L となるように添加し、25℃で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液中で、フルジオキシニルは 30 日間安定であった。(参照 2、16)

(2) 水中光分解試験

① 蒸留水及び自然水中光分解試験

滅菌蒸留水及び自然水 (pH 7.1、河川水、埼玉) に、フルジオキシニルを 1 mg/L となるように添加した後、25℃で 168 時間キセノンランプ (紫外部: 光強度 50 W/m²、波長 300~400 nm、紫外・可視全体: 光強度 950 W/m²、波長 300~800 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水及び自然水中で、照射 168 時間後のフルジオキシニルの濃度は、それぞれ 0.16 及び 0.039 mg/L、推定半減期は、それぞれ 69 及び 39 日と算出された。(参照 2、16)

② 滅菌緩衝液中光分解試験 ([phe- ^{14}C]フルジオキシニル)

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

親化合物は経時的に減少し、照射 30 日後には認められなかった。主要分解物として R、S 及び T がそれぞれ最大 10.4% TAR (照射 6 日後)、5.3% TAR (照射 6 日後) 及び 5.3% TAR (照射 13 日後) 検出された。 $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加し、照射 30 日後には約 20% TAR に達し、分解物は最終的には無機化されることが示された。推定半減期は 3.51 日 (東京、春季自然太陽光換算: 約 8.54 日) と算出された。(参照 2、16)

③ 滅菌緩衝液中光分解試験 ([pyr- ^{14}C]フルジオキシニル)

蒸留水を用いた pH 7 の滅菌緩衝液に、[pyr- ^{14}C]フルジオキシニルを 1 mg/L となるように添加した後、25±1℃で 7 日間キセノンランプ (光強度: 140 W/m²、波長: 300~400 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

親化合物は経時的に減少 (照射 7 日後で 12.5% TAR) し、分解物が漸増

した。主要分解物として R、S 及び T が、照射 7 日後にそれぞれ 15.1、7.3 及び 12.4% TAR 検出された。 $^{14}\text{CO}_2$ は照射 7 日後で約 5% TAR 検出された。推定半減期は 1.99 日（東京、春季自然太陽光換算：約 35.9 日）と算出された。（参照 2、16）

④ 滅菌自然水中光分解試験

pH 8.03 の滅菌自然水（池水、スイス）に、[phe- ^{14}C]フルジオキシニルを 0.89 mg/L となるように添加した後、24.4℃で 22 日間キセノンランプ（光強度：29.1 W/m²、波長：300～400 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

親化合物は照射 7 日後で 0.7% TAR にまで減少した。主要分解物として R、K 及び I がそれぞれ最大 32.6% TAR（照射 1 日後）、8.3% TAR（照射 2 日後）及び 4.6% TAR（照射 18 日）検出された。照射 22 日後には、分解物 R は 9.1% TAR に減少し、 $^{14}\text{CO}_2$ が約 28% TAR 検出された。推定半減期は 0.705 日（東京、春季自然太陽光換算：約 2.63 日）と算出された。自然水中の推定分解経路は、ピロール環のエポキシ化及び加水分解による R の生成であり、その後 I から K へと分解すると考えられた。（参照 2、16）

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壌土（新潟）、火山灰土・埴壌土（栃木①、鳥取②）、洪積土・埴壌土（和歌山）沖積土・埴壌土（新潟）を用いて、フルジオキシニルを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 11 に示されている。（参照 2）

表 11 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日） フルジオキシニル
容器内試験	湛水状態	0.1 mg/kg	沖積土・埴壌土	181
			火山灰土・埴壌土①	46
	畑水分状態	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壌土②	87.5
			洪積土・埴壌土	84.3
圃場試験	水田状態	100 g ai/ha	沖積土・埴壌土	2.0
			火山灰土・埴壌土①	11.2
	畑地状態	60 g ai/ha ×5	火山灰土・埴壌土②	36.7
			洪積土・埴壌土	59.6

¹⁾：容器内試験では純品、圃場試験の水田状態では 50%水和剤、畑地状態では 20%フロアブル剤使用

6. 作物残留試験

水稻、いんげん、キャベツ等を用いて、フルジオキシニルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 及び 4 に示されている。フルジオキシニルの最大残留値は、農薬としては散布 3 日後に収穫したにら（茎葉）で認められた 4.92 mg/kg であった。添加物としては処理当日にキウイフルーツで認められた 13.9 mg/kg であった。（参照 2、16）

7. 一般薬理試験

フルジオキシニルのラット、マウス等を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 2、16）

表 12 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 12	0、300、1,000、 3,000 (経口) 1)	300	1,000	1,000 mg/kg 体 重で、グルー ミング回数減少、 触反応低下、と んぼかえり試験 の着地失敗、握 力低下、散瞳。 3,000 mg/kg 体 重で、さらに視 認性低下、受動 性低下、反応性 低下、やや弛緩 状態の体姿勢ま たは正向反射消 失、歩行異常、 四肢筋の緊張低 下、呼吸数増加、 疼痛反応低下、 振戦
	運動強調性 筋弛緩作用 (Rota-rod 法)	ICR マウス	雄 11	0、300、1,000、 3,000 (経口) 1)	1,000	3,000	落下動物数増加
	運動強調性 筋弛緩作用 (斜板法)	ICR マウス	雄 11	0、300、1,000、 3,000、10,000 (経口) 1)	3,000	10,000	落下動物数増加
	睡眠延長 作用	ICR マウス	雄 12	0、30、100、 300 (経口) 1)	100	300	睡眠時間延長

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
	体温	Wistar ラット	雄 8	0, 300, 1,000, 3,000 (経口) ¹⁾	1,000	3,000	0.6～1.4℃の体 温下降
呼吸・ 循環器系	呼吸数、 心電図、 心拍数、 血圧、 血流量、 ACh 及び NA による 血圧反応	ビーグル 犬	雄 3	0, 5,000 (腹腔内) ²⁾	1,000 ³⁾	5,000	高用量で呼吸振 幅減少傾向、 ACh による降圧 反応を抑制
自律神 経系	摘出回腸 (マグヌス法)	Hartley モルモット	雄 4	1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} , 1×10^{-3} (g/mL) (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} (g/mL)	1×10^{-4} (g/mL)	1×10^{-4} g/mL 以 上で His による 収縮を抑制
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 11～12	0, 300, 1,000, 3,000, 10,000 (経口) ¹⁾	3,000	10,000	40%の抑制
血液	血液凝固能	Wistar ラット	雄 7～8	0, 300, 1,000, 3,000, 10,000 (経口) ¹⁾	3,000	10,000	APTT 短縮

¹⁾ : 溶媒として 0.5%CMC 水溶液を使用 ²⁾ : 溶媒として 0.5%CMC 生理食塩液を使用

³⁾ : 予備試験の結果より引用

8. 急性毒性試験

フルジオキシニル（原体）、フルジオキシニルの代謝物（I、K、P 及び S）、分解物（R）及び原体混在物（AA、BB 及び CC）のラットまたはマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 及び 14 に示されている。（参照 2、16）

表 13 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便
経皮	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、体重増加抑制
吸入	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、体重増加抑制
		>2.64	>2.64	

表 14 急性毒性試験概要（代謝物、分解物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
I	経口	Tif:RAI ラット 雌 5 匹		1,140	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下、運動失調、振戦、開口障害
K	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、下痢
P	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下、呼吸雑音、チアノーゼ、腹部膨満
S	経口	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位、呼吸困難、自発運動低下、
R	経口	Hanlbm:WIST ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	円背位、自発運動低下、筋緊張低下、立毛体温低下、眼瞼下垂、
AA	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難
BB	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下
CC	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、適用 1 時間後でウサギの結膜に軽度の発赤及び浮腫が認められたが、48 時間後には消失し、眼に対して刺激性はないものと考えられた。皮膚においてもパッチ除去 1 時間後で軽度の紅斑及び浮腫が認められたが、浮腫は 24 時間後に、紅斑は 72 時間後に消失し、皮膚に対する刺激性はないものと考えられた。（参照 2、16）

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法で感作性は陰性であった。（参照 2、16）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、1,000、7,000 及び 20,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

7,000 ppm 以上投与群の雌雄で、変色尿（琥珀色、褐色、青色または緑

色)ならびに尾、骨盤周囲、胃粘膜、腎臓等に青色色素沈着が観察された。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキシニルの二量体であることが確認されており、病理組織学的検査では、対応する組織に色素沈着を裏付ける所見は認められなかったことから、本試験で認められた青色色素沈着は毒性学的に意義のないものと考えられた。1,000 及び 7,000 ppm 投与群の雄で観察された小葉中心性肝細胞肥大は、その発現頻度に有意差はみられなかったことから毒性影響とは考えられなかった。また、1,000 ppm 投与群の雌で観察された食餌効率の低下は、投与初期に一過性に観察されたことから毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雄で慢性腎症等が、雌で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 64 mg/kg 体重/日、雌: 70 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、5～8、10、16)

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ BUN、GGT 増加 ・ Glu 減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ Ht、MCV、MCH 減少 ・ BUN、T.Bil、GGT、ALP 増加 ・ Glu 減少 ・ 肝対脳重量比¹増加 ・ 慢性腎症、腎慢性活動性炎症
7,000 ppm 以上	・ T.Bil、T.Chol 増加 ・ 尿中ビリルビン陽性 ・ 肝比重量²増加 ・ 慢性腎症、腎慢性活動性炎症	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 5'ヌクレオチダーゼ減少 ・ 蓄積尿量減少 ・ 尿中ビリルビン陽性 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、1,000、3,000 及び 7,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄で変色尿 (緑色、青色及び褐色) ならびに骨

¹ 脳重量に比した重量を対脳重量比という (以下同じ)。

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

盤周囲の青色色素沈着が、7,000 ppm 投与群の雌雄で胃粘膜及び腎臓に青色色素沈着が認められた。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキシニルの二量体であることが確認されており、病理組織学的検査では、対応する組織に色素沈着を裏付ける所見は認められなかったことから、本試験で認められた青色色素沈着は毒性学的に意義のないものと考えられた。3,000 ppm 投与群の雌に観察された肝比重量増加は、関連する血液生化学的変化を伴わないことから毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で尿細管腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄：445 mg/kg 体重/日、雌：559 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、5～8、10、16)

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・ 5'ヌクレオチダーゼ上昇 ・ 肝比重量、対脳重量比増加 ・ 尿細管腎症 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 体重増加抑制 ・ 5'ヌクレオチダーゼ上昇 ・ 肝絶対及び比重量、対脳重量比増加 ・ 胸腺絶対重量及び対脳重量比減少 ・ 尿細管腎症 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4～6 匹) を用いた混餌 (原体：0、200、2,000 及び 15,000/10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。15,000 ppm 投与群では、顕著な体重及び摂餌量の減少がみられたため、投与 18 日に投与量を 10,000 ppm に下げ、試験終了時まで投与した。対照群及び 15,000/10,000 ppm 投与群の雌雄各 2 匹は、投与期間終了後 4 週間の回復試験に供した。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

2,000 及び 15,000/10,000 ppm 投与群の雌雄に、糞の青色化及び腸粘膜に緑色内容物が観察された。しかし、関連した病理組織学的所見は認められず、回復試験では全く認められないことから、これは腸内に残存しているフルジオキシニル及びその代謝物によるものと考えられた。15,000/10,000 ppm 投与群で認められた毒性所見には、いずれも回復傾向がみられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で下痢が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (6.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 2、5～10、16)

表 17 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000/10,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 胆管増生程度増強	・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb、Ht 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	・ 下痢	・ 下痢
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 8,000 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

1,000 及び 8,000 ppm 投与群の雌雄全例に、糞の青色化が観察されたが、これは検体及びその代謝物が腸内に存在していることと関連しており、毒性学的意義のないものと考えられた。

1,000 ppm 投与群の雌において体重増加抑制傾向がみられたが、これは 1 個体の体重減少によるものであった。8,000 ppm 投与群の雌では、4 匹中 3 例で体重増加抑制が認められたが、1 例では体重は増加していた。また、いずれの個体においても持続的な体重減少は認められなかった。したがって、1,000 ppm 投与群の雌にみられた体重減少は投与による毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm（雄：33.1 mg/kg 体重/日、雌：35.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、10、16）

表 18 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 ・ 肝肥大
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 60～70 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100、1,000 及び 3,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄に暗色糞便、青色尿及び体表の青色着色が、

3,000 ppm 投与群の雌に尾及び骨盤部の青色着色が観察されたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキシニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：37 mg/kg 体重/日、雌：44 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3、5～8、16）

表 19 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・ 下痢 ・ 体重増加抑制 ・ ウロビリノーゲン増加 ・ 腎のう胞 ・ 慢性腎症	・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb、Ht、MCH 減少 ・ ウロビリノーゲン増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（0、10、100、1,000 及び 3,000 ppm）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

1,000 ppm 以上投与群の雄に青色尿及び体表の青色着色が、3,000 ppm 投与群の雌に暗色便及び骨盤部の青色着色が観察されたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験結果[1. (2)]から、この色素はフルジオキシニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

3,000 ppm 投与群では、耳介の紅斑及び保定時の痙攣がやや高い発生率で観察されたが、対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。3,000 ppm 投与群の雌では、肝絶対及び比重量の有意な増加が認められたが、病理組織学的に関連した変化はみられず、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。また、3,000 ppm 投与群の雌では、リンパ腫のわずかな発生増加（30%）がみられた。このリンパ腫を組織形態学的に分類して統計学的解析を行ったが、用量相関性はみられなかった。より高用量で実施された発がん性試験[11. (4)]では癌の発生増加はみられず、両試験における発生数を合わせて統計学的解析を行っても用量相関性は認められなかった。また、この発生頻度は背景データの範囲内（13～32%）にあった。したがって、このリンパ腫は投与に起因するものではないと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で脾臓腫大、雌で胸腺、肝臓

及びリンパ節腫大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：112 mg/kg 体重/日、雌：133 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3、16）

（４）18 カ月間発がん性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（0、3、30、5,000 及び 7,000 ppm）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌雄に青色尿、青色便及び被毛の青色着色が認められたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキシソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

本試験におけるリンパ腫の発生数は、0、3、5,000 及び 7,000 ppm 投与群の雄でそれぞれ 3、1、2、4 及び 0 例、雌でそれぞれ 11、7、12、11 及び 8 例であり、対照群と投与群の間で経時的相関性や用量相関性のある差異はみられなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で死亡率の上昇等が認められ、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、最大耐量は雌雄とも 5,000 ppm であった。発がん性は認められなかった。（参照 2、3、16）

表 20 18 カ月間発がん性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・死亡率上昇 ・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛 ・Hb、Ht 減少 ・網状赤血球数増加 ・腎絶対及び比重量減少 ・胆管増生	・死亡率上昇 ・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛 ・Hb、Ht、RBC、MCH 減少 ・網状赤血球数増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・腎慢性炎症
5,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・尿細管腎症 ・腎石灰化、腎慢性炎症	・体重増加抑制 ・リンパ球比増加 ・分葉好中球比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・尿細管腎症 ・腎石灰化
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

マウスを用いた発がん性試験①及び②[11. (3)及び(4)]は、同年に同系

統マウスを用いて実施された試験であることから、これらを総合して評価するのが適当と考えられた。したがって、マウスの発がん性試験における無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm (雄: 112 mg/kg 体重/日、雌: 133 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (0、30、300 及び 3,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

3,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の親動物で、雄に陰茎鞘及び陰のうの変色、雌に下腹部及び膺の変色が認められた。これはフルジオキシニルの代謝物の青色物質によるものであった。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験 [1. (2)] から、この色素はフルジオキシニルの二量体であることが確認されており、毒性学的に意義のないものと考えられた。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の P 雌及び F₁ 雄に体重増加抑制及び摂餌量減少が、F₁ 及び F₂ 児動物に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄の親動物及び児動物で 300 ppm (P 雄: 18.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 21.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 22.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3、5～10、16)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6～15 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児には毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、9、16)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6～18 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に青色尿が観察されたが、肉眼的病理検査では異常は認められなかった。青色尿はラット及びマウスを用いた他の試験でも認められ、動物体内運命試験における尿中青色物質の同

定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキシソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的に意義のないものと考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児には毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、5～9、16)

1 3. 遺伝毒性試験

フルジオキシソニル（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた点突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣及び肺由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット（肝細胞）を用いた *in vitro/in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験、チャイニーズハムスター及びラット骨髓細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、ラット及びマウスを用いた小核試験、マウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。

in vitro の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた点突然変異試験及び UDS 試験の結果は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣及び肺由来培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験の高濃度では、代謝活性化系非存在下または非存在下で数的異常または構造異常が認められた。しかし、*in vivo* の染色体異常試験及び小核試験では陰性であった。また、その他の試験においてもすべて陰性であった。これらのことから、フルジオキシソニルには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、16)

表 21 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>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,000 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性
	点突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.5~20 µg/mL(-S9) 1.5~60 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 (CHO-CCL61)	10.9~43.8 µg/mL (-S9、3 時間処理)	構造異常：陽性
			2.73~10.9 µg/mL (-S9、24 時間処理)	数的異常：陽性
			5.47~350 µg/mL (+S9、3 時間処理)	構造異常：陽性 数的異常：陽性

	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU)	7.5~30 µg/mL (-S9、24 時間処理)	陰性
			3.8~15 µg/mL (-S9、48 時間処理)	構造異常：擬陽性 数的異常：陽性
			10~40 µg/mL (-S9、6 時間処理)	数的異常：陽性
			20~80 µg/mL (+S9、6 時間処理)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	4.1~5,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、 5,000 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)	1,250、2,500、 5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tif:RAIf ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,250、2,500、 5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tiflbm:RAI ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	50、250、1,250 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tif:MAGF マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、 5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	Tif:MAGF マウス (一群雄 30 匹、雌 60 匹)	1,250、2,500、 5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	UDS 試験	Tif:RAIf ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

フルジオキシニルの代謝物 (I、K、P 及び S)、分解物 (R) 及び原体混在物 (AA、BB 及び CC) について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 22 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 22 遺伝毒性試験概要（代謝物、分解物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 ^h レート (+/-S9)	陰性
代謝物 K				陰性
代謝物 P				陰性
代謝物 S				陰性
分解物 R				陰性
原体混在物 AA				陰性
原体混在物 BB				陰性
原体混在物 CC			156~2,500 µg/7 ^h レート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. 一日摂取量の推計等

農薬又は添加物として使用され、各農作物について基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づき試算される一日あたりの最大摂取量（理論的最大一日摂取量）は 1,424 µg であった。平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づく最大一日摂取量の試算の詳細は、別紙 5 に示されている。（参照 2、16、25～27）

1 5. 耐性菌の選択

フルジオキシニルの使用により、ヒトにおいて耐性菌が選択されるリスクについて、事業者より提出された資料（参照 28）に基づき検討を行った結果は次のとおりである。

（1）真菌以外の微生物（細菌等）に対する作用について

フルジオキシニルと構造的に類似するピロールニトリンについては、黄色ブドウ球菌、大腸菌及び *Mycobacterium* 属の細菌に対する抗細菌活性は非常に低いとされている。（参照 29～31）

さらにフルジオキシニルについては、細菌を用いた復帰突然変異試験において 5,000 µg/mL の濃度まで抗細菌活性が認められなかった。また、各種動物を用いた本剤の高用量の投与による反復投与毒性試験において、フルジオキシニルが腸内細菌叢に影響を与えたことを示唆する消化管粘膜上皮細胞の炎症等の症状は認められなかった。認められた体重増加抑制及び下痢の症状が、本剤の腸内細菌叢への影響によるものであったと仮定しても、その投与量はおおよそ 100 mg/kg 体重/日を超える高用量である。（参照 2、16）

以上より、ヒトにおいて、Ⅲで設定される一日摂取許容量（0.33 mg/kg 体重/日）に相当するフルジオキシニルを毎日摂取したとしても、耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものと考えられる。

(2) 真菌に対する作用について

ヒトがフルジオキシニルを継続的に摂取することにより体内の真菌が耐性を獲得し、保健衛生上の危害を生じるか否かについて考える上においては、我が国において表在性真菌症及び深部皮膚真菌症を除くヒト真菌症、すなわち深在性真菌症に主に関わるアスペルギルス属、カンジダ属及びクリプトコッカス属の真菌を対象を絞って差し支えないものと考え。中でも内因性の深在性真菌症の主たる原因となる *Candida albicans* に対しては、フルジオキシニルは 1.6 µg/mL の濃度でその成長を緩やかに阻害するとされているが（参照 32）、ラットに 0.5 mg/kg 体重のフルジオキシニルを単回経口投与したときの血中の C_{max} は雄で 0.0652 (µg/g)、雌で 0.0268 (µg/g) であり（参照 2、16）、ヒトにおいて、Ⅲで設定される一日摂取許容量（0.33 mg/kg 体重/日）に相当するフルジオキシニルを毎日摂取した場合を想定しても C_{max}/MIC は一般に抗真菌治療の目安とされるオーダーを下回るものと推定される。

また、本剤の抗真菌作用の主たる機序は、MAP キナーゼカスケードを制御するタンパク質のりん酸化に関与するキナーゼ (PK-III) の阻害と考えられており、既存の深在性真菌症の治療に用いられる医薬品の作用機序にはみられないものである。

さらに、我が国における主たる深在性真菌症の原因真菌の中から、仮にフルジオキシニルに耐性のある真菌が選択されたとしても、そのような真菌症に対しては複数の異なる作用機序をもつ医薬品が利用可能であり、実際の医療上の問題を引き起こすことは考えにくい。

以上より、ヒトがフルジオキシニルを継続的に経口摂取することによって耐性真菌が選択され、保健衛生上の危害を生じる可能性は想定しがたい。

(3) 耐性の伝達について

細菌間にみられるような耐性の伝達については、接合伝達はプラスミドや転移遺伝子等により、薬剤に対する特異的耐性遺伝子が同種及び異種菌間で伝達されることが一般的である。真菌においては、無性、有性生殖により子孫に遺伝形質が遺伝していくことはあっても、細菌のように薬剤耐性遺伝子が特異的に伝達されることは報告されていない。