

農薬評価書

フルトリアホール

2012年3月
食品安全委員会

目次

| | 頁 |
|-----------------------------|----|
| ○ 審議の経緯..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 3 |
| ○ 要約..... | 5 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 6 |
| 1. 用途..... | 6 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 6 |
| 3. 化学名..... | 6 |
| 4. 分子式..... | 6 |
| 5. 分子量..... | 6 |
| 6. 構造式..... | 6 |
| 7. 開発の経緯..... | 6 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 7 |
| 1. 動物体内運命試験（ラット）..... | 7 |
| (1) 吸収..... | 7 |
| (2) 分布..... | 7 |
| (3) 代謝..... | 9 |
| (4) 排泄..... | 10 |
| (5) 7日間家畜体内運命試験..... | 12 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 13 |
| (1) 大麦及び小麦..... | 13 |
| (2) なたね..... | 14 |
| (3) てんさい..... | 15 |
| (4) りんご..... | 15 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 15 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験..... | 15 |
| (2) 嫌氣的土壌中運命試験..... | 16 |
| (3) 土壌吸着性試験..... | 16 |
| 4. 水中運命試験..... | 17 |
| (1) 加水分解試験..... | 17 |
| (2) 水中光分解試験（緩衝液）..... | 17 |
| (3) 水中光分解試験（自然水）..... | 17 |
| 5. 土壌残留試験..... | 17 |

| | |
|---------------------------------|----|
| 6. 作物等残留試験..... | 17 |
| (1) 作物残留試験 | 17 |
| (2) 畜産物残留試験 | 18 |
| 7. 一般薬理試験..... | 18 |
| 8. 急性毒性試験..... | 19 |
| (1) 急性毒性試験 | 19 |
| (2) 急性神経毒性試験 | 20 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 21 |
| 10. 亜急性毒性試験..... | 21 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) | 21 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 22 |
| (3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) | 22 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験..... | 23 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) | 23 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 23 |
| (3) 2年間発がん性試験(マウス) | 24 |
| 12. 生殖発生毒性試験..... | 25 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット)①..... | 25 |
| (2) 2世代繁殖試験(ラット)②..... | 26 |
| (3) 発生毒性試験(ラット)① | 26 |
| (4) 発生毒性試験(ラット)② | 26 |
| (5) 発生毒性試験(ウサギ) | 27 |
| 13. 遺伝毒性試験..... | 27 |
| | |
| Ⅲ. 食品健康影響評価..... | 29 |
| | |
| ・別紙1: 代謝物/分解物略称 | 32 |
| ・別紙2: 検査値等略称 | 33 |
| ・別紙3: 作物残留試験成績 | 34 |
| ・参照..... | 50 |

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
- 2009年 11月 5日 インポートトレランス設定の要請（果実、豆等）
- 2010年 4月 16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 0416 第 2 号）、関係書類の接受（参照 3～56）
- 2010年 4月 22日 第 329 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 5月 11日 第 6 回農薬専門調査会評価第三部会
- 2012年 1月 13日 第 79 回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 1月 19日 第 415 回食品安全委員会（報告）
- 2012年 1月 19日 から 2月 17 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 2月 27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
- 2012年 3月 1日 第 421 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2011年 1月 6日まで）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2009年 7月 9日から

（2011年 1月 7日から）

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2011年 1月 13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2010年 4月 1日から）

納屋聖人（座長）
林 真（座長代理）
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史

小澤正吾
川合是彰
桑形麻樹子***
川口博明
小林裕子
三枝順三

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

トリアゾール系殺菌剤「フルトリアホール」(CAS No.76674-21-0)は、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いる。今回、インポートトレランス設定の要請に係る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)、植物体内運命(大麦、小麦、なたね、てんさい及びりんご)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルトリアホール投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(ラット及びマウス肝細胞脂肪化及び小葉中心性肝細胞肥大、イヌ肝ヘモジデリン沈着等)及び血液(貧血)に認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響及び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母体毒性の認められる用量で胎児に骨格異常の増加が認められたが、ウサギでは発生毒性は認められなかったことから、催奇形性はないと考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.05mg/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0.01mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルトリアホール

英名：flutriafol (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2,4'-ジフルオロ- α -(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ベンズヒドリルアルコール

英名：(RS)-2,4'-difluoro- α -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzhydryl alcohol

CAS (No.76674-21-0)

和名： α -(2-フルオロフェニル)- α -(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名： α -(2-fluorophenyl)- α -(4-fluorophenyl)-1H-1,2,4-triazole-1-ethanol

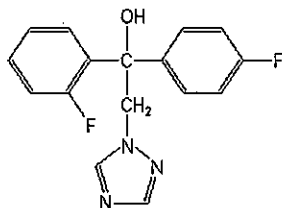
4. 分子式

C₁₆H₁₃F₂N₃O

5. 分子量

301.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルトリアホールは、トリアゾール系殺菌剤で病原菌類の主要な構成成分であるエルゴステロールの生合成において C14 位脱メチル化を阻害することにより殺菌効果を示す。本剤は英国 ICI 社によって開発され、50 カ国以上で登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

今回、Cheminova A/S よりインポートトレランス設定の要請（果実、豆等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、フルトリアホルの分子内第3級炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[car- ^{14}C]フルトリアホル」という。)、トリアゾール環の3位と5位の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[tri- ^{14}C]フルトリアホル」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はフルトリアホルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験(ラット)

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SDラット(一群雌雄各4匹)に[car- ^{14}C]フルトリアホルを5 mg/kg体重(以下[1.]において「低用量」という。)又は250 mg/kg体重(以下[1.]において「高用量」という。)をそれぞれ反復経口又は単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

吸収された放射能の大部分は尿及び糞中に速やかに排泄(投与後168時間で96.5~98.7% TAR)され、尿中には61~68% TAR排泄された。尿中に排泄された放射能濃度の推移から、雌雄の尿中への最大排泄時間は24~48時間であり、雄では29.8% TARで、雌では34.1% TARであった。組織吸収率は高用量単回投与168時間後の組織中残留放射能より1% TAR未満であり、尿中排泄量は、そのまま血漿中の放射能濃度を反映していると考えられた。従って、投与後24~48時間に C_{\max} に達し、72時間までに $T_{1/2}$ に到達すると考えられた。(参照4)

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(4)③]で得られた尿及び糞中排泄率から吸収率は78.3~97.1%と推定された。(参照5)

(2) 分布

① オートラジオグラフィー(低用量単回経口投与)

Wistar系(Alpk:APfSD)ラット(分布試験:一群雌雄各5匹、オートラジオグラフィー試験:雌雄各1匹)に、[car- ^{14}C]フルトリアホルを低用量で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィー試験が実施された。

投与7日後の雄ラットの組織中残留放射能は全血中に0.28% TAR、肝臓中に0.1% TAR、カーカス¹中に0.26% TAR認められた。雌ラットでは全血中に0.18% TAR、肝臓中に0.05% TAR及びカーカス中に0.19% TAR認められた。全血中で測定された放射能は、大部分が赤血球と結合しており、血漿には認められ

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。)

なかった。他の組織では、0.01% TAR 以下であった。

投与 48 時間後の雌雄ラットの全身オートラジオグラフィでは、残留放射能の大半が胃から直腸にかけての消化管内容物として存在した。少量の残留放射能が肝臓中に分布し、雌では均一に分布したが雄では網状に広がり小葉の特定領域での選択的吸収が示唆された。雌雄ラットの腎臓では残留放射能は皮髄境界部に認められた。雌の副腎にも痕跡量の残留放射能が認められた。その他の組織の残留放射能は低かった。(参照 5)

② 高用量単回経口投与後の組織内分布 (高用量単回経口投与)

SD ラット (雌雄各 4 匹) に [car-¹⁴C]フルトリアホールを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要組織中の残留放射能濃度は、表 1 に示されている。(参照 4)

表 1 投与 168 時間後における主要組織の残留放射能濃度 (%TAR)

| 投与量 | 投与方法 | 性別 | 投与 168 時間後 |
|--------------|------|----|--|
| 250 mg/kg 体重 | 単回経口 | 雄 | 消化器系(0.33)*、全血(0.28)、筋肉(0.08)、肝臓(0.05)、脂肪(0.02)、その他 (0.02 以下) |
| | | 雌 | 全血(0.21)、消化器系(0.10)*、筋肉(0.06)、肝臓(0.03)、脂肪(0.01)、腎臓(0.01)、その他 (0.01 以下) |

*: 内容物含む。

③ 組織内分布 (低用量反復経口投与)

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [car-¹⁴C]フルトリアホールを低用量で 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は、表 2 に示されている。(参照 4)

表 2 最終投与 168 時間後における主要組織の残留放射能濃度 (ng/g)

| 投与量 | 投与方法 | 性別 | 投与 168 時間後 |
|------------|------|----|--|
| 5 mg/kg 体重 | 反復経口 | 雄 | 血球(3490)、全血(1,450)、肝臓(724)、脾臓(673)、脳下垂体(521)、腎臓(447)、肺(439)、消化器系*(314)、心臓(312)、副腎(191)、筋肉(148)、その他(100 以下) |
| | | 雌 | 血球(1,290)、腎臓(861)、脾臓(579)、全血(519)、肺(315)、肝臓(310)、副腎(221)、心臓(185)、脳下垂体 |

| | | | |
|--|--|--|---------------------------|
| | | | (116)、筋肉(114)、その他(100 以下) |
|--|--|--|---------------------------|

* : 内容物含む。

(3) 代謝

尿中及び糞中排泄試験 [1. (4)②] で得られた投与後 24～96 時間の尿及び糞、同試験における低用量反復経口投与による 1、5、10 及び 14 日反復投与後 24 時間の尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 [1. (4)③] で得られた投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

① 単回経口投与 (Wistar 系 (Alpk:APfSD) ラット)

尿中における代謝物プロフィールは低用量及び高用量投与群で差がなく、親化合物は痕跡程度であった。尿中の主要代謝物は [6] (11%TAR) 及び [2] (10%TAR) であり、その他の代謝物は 8%TAR 以下であった。両投与群の糞中における代謝物プロフィールは尿中と同様であった。両投与群の胆汁中の 95%TRR 以上は極性代謝物 (抱合体) であり、酸処理により尿中と同様な代謝物が認められた。

フルトリアールの単回経口投与においては、性別、標識位置及び投与量による代謝プロフィールの差は認められなかった (参照 6)

② 単回経口投与 (SD ラット)

高用量投与群の雄の尿中主要代謝物は [5]/[6] (15.2%TAR) であり、同群の雌の尿中には 10%TAR を超えるものはなかった。

同投与群雌の糞中の主要代謝物は [2] (15.9%TAR) であった。雄の糞中には 10%TAR を超えるものはなかった。

親化合物は尿中及び糞中で痕跡程度であった。 (参照 4)

③ 反復経口投与

低用量反復経口投与群の雄の尿中主要代謝物は [9] (7.6～10.4%日投与量) であった。尿のβ-グルクロニダーゼ処理により [9] は消失し、[5]/[6] が 22.1～25.2% 日投与量となり、酵素処理後の主要代謝物であった。

雌尿中では、[3] (11.9～13.4%日投与量) が主要代謝物であった。尿のβ-グルクロニダーゼ及びサルファターゼ処理により、[5]/[6] (15.6～21.4%日投与量) 及び [3] が酵素処理後の主な代謝物であった。M14 (未同定) 及び [7] も酵素処理により増加が認められ、M14 (未同定)、[5]/[6] 及び [7] がグルクロン酸抱合体のアグリコンであると考えられた。

雌雄の糞中では 10%日投与量を超える代謝物はなかった。

親化合物は、投与後 1 日及び 10 日の雄の尿中に 0.2% 及び 0.1% 日投与量認め

られたが、雌の尿中では0.1%日投与量未満であった。糞中においては、0.2~0.4%日投与量の親化合物が認められた。(参照4)

ラットにおけるフルトリアホルの代謝は、投与量、投与期間及び性別にかかわらずほぼ類似のパターンを示し、高い代謝分解性が認められた。

主な代謝経路は、2-フルオロフェニル環の水酸化とその抱合体であり、他の経路としてトリアゾール環の脱離が考えられた。

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄(単回経口投与)

Wistar系(Alpk:APfSD)ラット(一群雌雄各5匹)に、[car-¹⁴C]フルトリアホルを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後168時間の尿及び糞中排泄率は表3に示されている。

投与後48時間以内に43~51%TARが尿中に排泄され、44~48%TARが糞中に排泄され、91~95%TARが尿及び糞中に排泄された。(参照5)

表3 尿及び糞中の放射能の排泄率(%TAR)

| 性別 試料 投与後時間(時間) | 雄 | | 雌 | |
|-----------------------|------|------|------|------|
| | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 24 | 37.8 | 33.4 | 47.5 | 37.5 |
| 48 | 43.5 | 48.0 | 50.8 | 44.4 |
| 168 | 45.4 | 50.9 | 51.7 | 45.2 |

② 尿及び糞中排泄

SDラット(一群雌雄各4匹)に[car-¹⁴C]フルトリアホルを高用量で単回経口投与又は[car-¹⁴C]フルトリアホルを低用量で14日間反復経口投与し排泄試験が実施された。

単回投与後168時間の尿及び糞中排泄率は表4に、反復経口投与後14日の尿及び糞中排泄率が表5に示されている。

排泄は速やかで、主要排泄経路は尿中であつた。排泄に性差は認められず、各測定時点の排泄は類似した。雌の方が雄より僅かに高かつたが、ほぼ一定の速度で排泄された。蓄積性は認められなかつた。(参照4)

表4 単回投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

| | 雄 | 雌 |
|--------|------|------|
| 尿 | 60.6 | 67.5 |
| 糞 | 33.1 | 26.9 |
| ケージ洗浄液 | 2.79 | 4.29 |

| | | |
|------|------|------|
| 組織 | 0.77 | 0.42 |
| カーカス | 0.25 | 0.23 |
| 合計 | 97.5 | 99.3 |

表5 14日間反復経口投与による尿中及び糞中排泄率(%日投与量)

| 投与量 | 5 mg/kg 体重/日 | | | |
|------------|--------------|------|------|------|
| | 雄 | | 雌 | |
| 性別 | | | | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 1 日* | 50.2 | 29.5 | 53.9 | 33.1 |
| 投与後 5 日* | 49.8 | 36.4 | 54.9 | 36.7 |
| 投与後 10 日* | 50.8 | 31.4 | 57.1 | 39.8 |
| 投与後 14 日** | 64.2 | 54.7 | 68.2 | 40.8 |
| カーカス** | 2.99 | | 3.03 | |
| ケージ洗浄** | 3.41 | | 2.92 | |
| 合計** | 125 | | 115 | |

* : 最終投与後 24 時間の排泄率を示す。

** : 最終投与後 168 時間の排泄率を示す。

③ 胆汁中排泄

Wistar 系 (Alpk:APfSD) ラット (一群雌 6 匹又は一群雌雄各 2 匹) に [car-¹⁴C] フルトリアホール又は [tri-¹⁴C] フルトリアホールを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 72 時間に 47~79%TAR が胆汁中に排泄され、胆汁中排泄はフルトリアホールの主要な排泄経路であると考えられた。

胆汁中放射能の約半分が直接糞より排泄されたが、残りは再吸収され主として尿より排泄されると考えられた。性別、標識位置及び投与量による代謝プロフィールの差は見られなかった。(参照 6)

表 6 投与後 72 時間の尿中、糞中及び胆汁中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | car- ¹⁴ C | | tri- ¹⁴ C | | car- ¹⁴ C | | car- ¹⁴ C | |
|-----|----------------------|------|----------------------|------|----------------------|------|----------------------|--|
| | 5 mg/kg 体重 | | 5 mg/kg 体重 | | 250 mg/kg 体重 | | 250 mg/kg 体重 | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 尿 | 91.2 | 83.3 | 84.7 | 97.1 | 60.9 | 18.8 | 31.4 | |
| 胆汁 | | | | | | 71.0 | 46.9 | |
| 糞 | 0.84 | 3.89 | 10.4 | 1.8 | 21.8 | | | |
| 合計 | 92.0 | 87.2 | 95.1 | 98.9 | 82.7 | 89.8 | 78.3 | |

(5) 7日間家畜体内運命試験

Friesian 種乳牛（一群 1 頭）に[tri-¹⁴C]フルトリアホールをカプセル経口投与（40 mg/2 回/日）し、家畜体内運命試験が実施された。

1 日に 2 回搾乳し、尿及び糞は 12 時間毎に採取し、最終投与 32 時間前からは 4 時間ごとに採取した。最終投与の 4 時間後にと殺され、筋肉、心臓、皮下脂肪、大網脂肪及び腎周囲脂肪を採取し試料とした。

乳汁中の残留放射エネルギーは表 7 に、乳牛組織中の残留放射能分布は表 8 に、代謝物の残留濃度は表 9 に示されている。

最終投与 4 時間後のと殺時までに尿及び糞中（尿中：45.2% TAR、糞中：33.4% TAR）へ 78.6% TAR 排泄された。

乳汁中の残留放射能は処理 4 日後に搾乳あたり 0.007 mg/L となり、その後残留量は最終投与までほぼ同等量であった。

各臓器中の主要な放射性成分は、肝臓ではフルトリアホール（29%組織残留量）、乳汁、腎臓及び尿では[6]で、それぞれ 3%、23%及び 23%組織残留量であった。

反すう動物にフルトリアホールの残留飼料を与えた場合フルトリアホールの残留は極めて低いと考えられた。乳牛におけるフルトリアホールの生体内変化は、ラット同様に 2-フルオロフェニル環の酸化及びそれに続く抱合化と考えられた。

(参照 7)

表 7 乳汁中の残留放射エネルギー

| 投与開始後日数 (日) | 乳量 (L) | 残留放射能濃度* (mg/L) |
|----------------|-----------|--------------------|
| 1 | 8.52 | 0.002 |
| 3 | 9.59 | 0.012 |
| 5 | 9.93 | 0.014 |
| 7 | 10.9 | 0.015 |

*：フルトリアホールの比活性 0.33GBq/mole、1,100Bq/μg を基に計算

表 8 最終投与 4 時間後の乳牛組織中残留放射能分布

| 組織 | 残留量 (μg/g) * |
|----------|--------------|
| 筋肉 | 0.008 |
| 肝臓 | 0.291 |
| 腎臓 | 0.061 |
| 心臓 | 0.011 |
| 脂肪 (皮下) | 0.002 |
| 脂肪 (大網) | <0.001 |
| 脂肪 (腎周囲) | 0.003 |

*：フルトリアホールの比活性 0.33GBq/mole、1,100Bq/μg を基に計算

表 9 代謝物の残留濃度

| 代謝物 | 残留量 (%組織残留量) | | | |
|-------------|--------------|----|----|----|
| | 尿 | 乳汁 | 肝臓 | 腎臓 |
| フルトリアホール* | — | 1 | 29 | 7 |
| [6]* | 23 | 3 | 1 | 23 |
| [5]* | — | — | 2 | — |
| CompoundY** | 7 | — | — | — |
| [3] | trace | — | — | — |

—：検出せず。

*：抱合体も含む。

**：[6]と同様にシリル化される物質

2. 植物体内運命試験

(1) 大麦及び小麦

栽培箱で栽培した大麦（春播品種：Golden Promise）あるいは小麦（春播品種：Timmo）に[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 81 又は 90 g ai/ha の用量で播種 64 日後（大麦収穫 94 日前及び小麦収穫 56 日前）に茎葉散布し、屋内における植物体内運命試験が実施された。

また、大麦（春播品種：Athene）及び小麦（春播品種：Vulgare）を露地に播種し、大麦には[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 90.0 又は 84.2 g ai/ha の用量で収穫 44～62 日前に散布し、小麦には[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 88.6 又は 105.0 g ai/ha の用量で収穫 45～74 日前に散布し、屋外における植物体内運命試験が実施された。

総放射能は、[car-¹⁴C]フルトリアホール処理区では穀粒及びわらに最高で 0.007 mg/kg 及び 0.72 mg/kg、[tri-¹⁴C]フルトリアホール処理区では穀粒及びわらに最高で 0.41 mg/kg 及び 2.1 mg/kg 認められた。

残留放射能の分布は[car-¹⁴C]フルトリアホール処理の大麦（屋外）及び[tri-¹⁴C]フルトリアホール処理区で分析され、結果は表 10 に示されている。

[car-¹⁴C]フルトリアホール処理大麦の穀粒及び麦わらの主要放射性成分はフルトリアホール（36%TRR 及び 38%TRR）であった。[tri-¹⁴C]フルトリアホール処理においても大麦の穀粒及び麦わらの主要放射性成分はフルトリアホール（24%TRR 及び 63%TRR）であった。

[tri-¹⁴C]フルトリアホール処理小麦の穀粒ではフルトリアホールは 0.3%TRR 以下であり、検出限界値（0.0002 mg/kg）以下であった。[11]が 48～58%TRR 検出された。小麦麦わら中のフルトリアホールは 57%TRR であった。[12]が大麦及び小麦の穀粒中に各 26%TRR 検出された。

穀粒大麦及び小麦における代謝経路は、メチレンとカルビノール炭素の間で起こるフルトリアホールの開裂及びそれに続いて起こる[12]及び[11]の生成からなると考えられた。（参照 8）

表 10 大麦及び小麦の残留放射能分布

| 標識体 | 作物 | 散布時 (出穂前 日数) | 総残留放 射能 ¹⁾ (mg/kg) | 試料 | フルトリア アホール | | トリアゾール アラニン[11] | | トリアゾール 酢酸[12] | | 残渣 %TRR | その 他 ²⁾ %TRR |
|--|------|--------------------|-------------------------------------|------|---------------|------|--------------------|------|------------------|------|------------|-------------------------------|
| | | | | | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | | |
| [car- ¹⁴ C] フルト リアホ ール | 屋外大麦 | 13 | 0.007 | 穀粒 | 0.002 | 36 | — | — | — | — | 26 | 38 |
| | | | 0.72 | わら | 0.27 | 38 | — | — | — | — | 40 | 22 |
| [tri- ¹⁴ C] フルト リアホ ール | 室内大麦 | 26 | 0.41 | 穀粒 | — | ~1 | 0.08 | 40 | 0.04 | 26 | 7 | 21 |
| | | | 2.1 | わら | 1.32 | 63 | — | — | — | — | 16 | 5 |
| | 室内小麦 | 4 | 0.18 | 穀粒 | — | — | 0.04 | 48 | 0.006 | 8 | 5 | 34 |
| | 屋外大麦 | 出穂後 | 0.10 | 穀粒 | 0.02 | 24 | 0.004 | 8 | 0.002 | 5 | 35 | 28 |
| | | | 0.12 ³⁾ | わら | / | / | / | / | / | / | / | / |
| | 屋外小麦 | 20 | 0.05 | 穀粒 | — | — | 0.015 | 58 | 0.005 | 26 | 5 | 11 |
| 0.65 | | | わら | 0.37 | 57 | — | — | — | — | 23 | 20 | |

/: 試験未実施、—: 不検出、~: 以下

1)フルトリアホール換算濃度

2)数%の未同定代謝物及び分析中の消失を含む。

3)散布直後に降雨のため分析せず。

(2) なたね

屋外栽培されたなたね（品種：Heros）に [car-¹⁴C]フルトリアホール又は [tri-¹⁴C]フルトリアホールを 125 g ai/ha の用量で莢の初期成長段階（BBCH71）に莖葉散布し、処理直後（植物全体）、処理 14 日後（莢及び植物残部）及び処理 42 日後（種子及び植物残部）に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

抽出放射能として処理直後には、97.9~98.3%TRR、処理 42 日後には 79.9~95.8%が得られた。

標識位置にかかわらず、各採取時期における主要放射性成分はフルトリアホールであった。処理 42 日後の残留放射能は種子で 0.398~0.807 mg/kg で、植物残部で 0.129~0.169 mg/kg であった。

処理 14 日後の莢で[13]が 12.1~14.9%TRR、（ヘミ）セルロース結合体（推定）が 16.3~17.1%TRR 認められ、処理 42 日後の種子で R1(未同定)が 3.5%TRR(0.046 mg/kg)、[10]及び R5b(未同定)がそれぞれ 3.6~3.8%TRR 及び 0.028~0.050%TRR、また追加抽出物中に[13]が 2.9~3.0%TRR 認められた。その他にも少量の代謝物が認められた。

なたねにおけるフルトリアホールの主要な代謝経路は、脱フッ素化及びヘキソース抱合、さらに高分子成分との結合によると考えられた。（参照 9）

(3) てんさい

コンテナにより屋外で栽培されたてんさい（品種：Roberta）に [car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 125 g ai/ha の用量で収穫 21 日前に茎葉散布し、処理直後、16 日後及び 21 日後に植物体を採取し、根部、根幹部及び茎葉部を分離して試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理直後には根部における有意な残留放射能は認められなかった。処理後 21 日（収穫期）では、茎葉で 0.596～0.747 mg/kg で、根部では 0.005～ 0.009 mg/kg であった。

茎葉の残留放射能の主要な成分はフルトリアホールで、処理 21 日後（収穫時）で 69.1～70.8%TRR (0.412～0.529 mg/kg) であった。処理後 21 日において、少なくとも 7 種の代謝物が認められ、これらの代謝物のうち[10]はフルトリアホールのヘキソース配糖体と同定された。

各標識体処理抽出試料のクロマトグラム比較によりフルトリアホールの開裂は認められなかった。（参照 10）

(4) りんご

りんご（品種：Gala）に [car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 0.118 kg/ha の用量で果実肥大期（BBCH growth stage 74）に茎葉塗布し、処理 64 日後に収穫して植物体内運命試験が実施された。

りんご果実の抽出物中の残留放射能は 77.0～82.2%TRR (0.032～0.053 mg/kg) で、残渣中には 17.8%～23.0%TRR であった。

りんご果実の主要な残留放射能成分はフルトリアホールであり 49.9～56.2%TRR(0.023～0.032 mg/kg)であった。10%TRR を超える代謝物は認められなかったが、痕跡程度の[11]の存在 (0.001 mg/kg 未満) が示唆された。トリアゾール及び[12]は果実中には認められなかった。

フルトリアホールのりんご中における代謝分解速度は小さいと考えられた。（参照 11）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

好氣的条件下（圃場容水量の 75%）で、25℃の暗所下で[car-¹⁴C]フルトリアホール又は [tri-¹⁴C]フルトリアホールを 1 mg/kg (1 kg/ha 相当)の用量で砂壤土(米国)に処理し、最長 365 日間インキュベーションする好氣的土壌中運命試験が実施された。

開始時に[tri-¹⁴C]フルトリアホールは 98.1%TAR 存在し、52 週後においても 93.6%TAR の残留放射能が認められた。NaOH 及びエチレングリコールトラップには 0.2%TAR の残留放射能が認められた。[tri-¹⁴C]フルトリアホールの分解が認められなかったため、[car-¹⁴C]フルトリアホールの分析は実施されなかった。

好氣的条件下におけるフルトリアホールの推定半減期は 25°C で 365 日以上と
考えられた。(参照 12)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

砂質埴壤土(米国)及び湖水(pH7.9)混合土壤に嫌氣的条件下、暗所、25°C
で 14 日間以上プレインキュベーションの後、[car-¹⁴C]フルトリアホール又は
[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 1 mg/kg (1 kg/ha 相当)の用量で処理し、暗所 25°C
で最長 365 日間インキュベーションして嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

残留放射能は、水相では、処理 0 日後に 8.4% TAR、処理 365 日後に 6.1% TAR
であり、土壤相では処理 0 日後に 88.7% TAR、365 日後には 88.4% TAR であっ
た。

揮発性物質の発生は 1% TAR 未満であった。[tri-¹⁴C]フルトリアホールの分解
が認められなかったため、[car-¹⁴C]フルトリアホールの分析は実施されなかった。

土壤中非抽出残留放射能は処理直後及び処理 272 日後には 9.4% TAR に増加
したが、処理 365 日後には 2.9% TAR に低下した。土壤中非抽出残留放射能は、
フミン酸及びフルボ酸画分にそれぞれ 1% TAR 以下、フミン画分に 8% TAR 認め
られた。

フルトリアホールの嫌氣的条件下での水/土壤相における分解はきわめて緩や
かで、推定半減期は 365 日以上と考えられた。(参照 13)

(3) 土壤吸着性試験

[tri-¹⁴C]フルトリアホールを用いた 3 種類の海外土壤 [砂土(英国)、シルト
質壤土(仏国)及び壤土(英国)]を用いた土壤吸着試験、並びに 2 種類の海外
土壤 [壤質砂土(仏国)及び埴壤土(仏国)]及び国内土壤(壤土(茨城))を
用いた土壤吸脱着試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 14、
15、16)

表 11 土壤吸脱着試験結果概要

| 土壤 | 砂土 (英国) | シルト質壤土 (仏国) | 壤土 (英国) | 埴壤土 (仏国) | 壤質砂土 (仏国) | 壤土 (茨城) |
|---------------|------------|----------------|------------|-------------|--------------|------------|
| K_F^{ads} | 1.3 | 1.9 | 5.7 | 5.77 | 9.75 | 5.78 |
| K_F^{adsoc} | 295 | 157 | 304 | 123 | 395 | 131 |
| K_d^{des} | 2.2~5.3 | 2.1~5.5 | 7.2~12.2 | — | — | — |
| K^{desoc} | 499~1173 | 178~459 | 360~656 | — | — | — |
| K_F^{des} | — | — | — | 7.28 | 13.6 | 6.99 |
| K_F^{desoc} | — | — | — | 156 | 553 | 159 |

K_F^{ads} : Freundlich の吸着係数 K_F^{adsoc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K_d^{des} : 土壤脱着係数 K^{desoc} : 有機炭素含有率で補正した脱着係数

K_F^{des} : Freundlich の脱着係数 K_F^{desoc} : 有機炭素含有率により補正した脱着係数

— : データなし

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH5 (酢酸緩衝液)、pH7 (リン酸緩衝液) 又は pH9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 0.96 mg/L 添加し、25°Cの暗所下で 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

処理 30 日後にすべての試料においてフルトリアホールは 96% TAR を超えて存在したことから、フルトリアホールは加水分解に対して安定であると考えられた。(参照 17)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH7 の滅菌緩衝液に[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 1 mg/L 添加し、25°C±1°Cで 8.8~9.6 日 (フロリダの夏の条件下で 66 日間に相当)、キセノンアーク光 (0.18W/cm²、波長 290~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射終了後フルトリアホールは 92.4~97.2% TAR 存在し、照射後に放射性分解物は認められなかった。

フルトリアホールは pH7 の緩衝液中の光分解に対して安定であると考えられた。(参照 18)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

滅菌した池水 (スイス) に[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 1.0 mg/L で添加し 24.6°C±0.6°Cで、最長 15 日間、キセノン光 (44.3 W/m²、波長: 290~800 nm) を照射 (東京春の太陽光の 86 日に相当) して水中分解試験が実施された。

照射終了後、フルトリアホールは 96.4~96.7% TAR 認められた。また、暗所区ではフルトリアホールは 98.7% TAR 認められた。自然水中の光分解に対してフルトリアホールは安定であり、半減期は算定されなかった。(参照 19)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、りんご、ぶどう等を用いて、フルトリアホールを分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。フルトリアホールの最大残留量は、可食部では散布 28 日後の稲の穀粒に 1.51 mg/kg、非可食部では、散布 8 日後のらっかせい

の乾燥茎葉に 10.2 mg/kg 認められた。(参照：20)

(2) 畜産物残留試験

① ニワトリ

産卵鶏（品種不明、一群 10 羽）を用いた、29 日間カプセル経口 [原体：0、0.5、1.5 及び 5.0 mg/kg 体重/日（飼料中濃度の 0、1、3 及び 10 倍相当量）] 投与による畜産動物残留試験が実施された。

一日 2 回の採卵及び投与終了 24 時間以内に筋肉（胸肉/もも肉）、肝臓及び腹部脂肪が採取され試料とされた。

残留量は 5 mg/kg 体重/日投与群の卵で 0.02～0.04 mg/kg、肝臓で 0.07 mg/kg、脂肪で 0.06 mg/kg 及び筋肉で 0.01 mg/kg 未満であった。0.5 mg/kg 体重/日投与群の卵、筋肉、肝臓及び脂肪におけるフルトリアホルの残留量はいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。(参照 21)

② 乳牛

乳牛（品種不明、一群 3 頭、対照群 1 頭）を用いた、29 日間カプセル経口 [原体：0、0.5、1.5 及び 5.0 mg/kg 体重/日（飼料中濃度の 0、1、3 及び 10 倍相当量）] 投与による畜産動物残留試験が実施された。

一日 2 回の搾乳及び投与終了後 24 時間以内に筋肉（腰肉/もも肉）、肝臓、腎臓及び脂肪（腎臓周囲、腸間膜及び末梢脂肪沈着）が採取され試料とされた。

フルトリアホルの残留は肝臓にのみ認められた。肝臓残留量は 5.0 mg/kg 体重/日投与群で 0.23～0.39 mg/kg、1.5 mg/kg 体重/日投与群で 0.09～0.10 mg/kg 及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群では 0.01 未満～0.04 mg/kg であった。牛乳及び腎臓など他の臓器では定量限界未満（0.01 mg/kg 未満）であった。(参照 22)

7. 一般薬理試験

フルトリアホルを用い、ラット、マウス、モルモット及びウサギにおける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 23)

表 12 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数 匹/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 |
|-------------------|-----------|------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------|--|
| 一般症状 (Irwin 法) | SD ラット | 雄 5 | 0、80、250、 750 (経口) | 80 | 250 | 250 mg/kg 体重： 眼瞼下垂、被毛の 汚れ 750 mg/kg 体重： 腹臥位、側臥位、 歩行失調、眼瞼下 垂、散瞳、流涎、 |

| | | | | | | | |
|-----------|------------------------|------------|-----|--------------------------|------|-----|--|
| | | | | | | | 呼吸困難、眼分泌物、被毛の汚れ、筋力低下 死亡：750 mg/kg 体重(3例) |
| 中枢 神経系 | 自発運動量 | ICR マウス | 雌 6 | 0、30、120、 500 (経口) | >500 | — | 影響なし |
| | 痙攣誘発 作用 (電撃痙攣) | ICR マウス | 雌 6 | 0、30、120、 500 (経口) | 30 | 120 | 120 mg/kg 体重以上：強直性屈曲痙攣及び強直性伸展痙攣発現数減少 |
| | 体温 | SD ラット | 雄 5 | 0、80、250、 750 (経口) | 80 | 250 | 250 mg/kg 体重以上：体温低下 死亡：250 mg/kg 体重(1例) 750 mg/kg 体重(5例) |
| 自律 神経系 | 瞳孔径 | SD ラット | 雄 5 | 0、80、250、 750 (経口) | 250 | 750 | 750 mg/kg 体重：散瞳 死亡：750 mg/kg 体重 (5例) |
| 循環 器系 | 血圧・心拍数 | SD ラット | 雄 5 | 0、80、250、 750 (経口) | 80 | 250 | 250 mg/kg 体重以上：心拍数減少 死亡：750 mg/kg 体重 (4例) |
| 腎機能 | 尿量・ 尿中電解質及 び尿浸透圧 | SD ラット | 雄 5 | 0、80、250、 750 (経口) | 250 | 750 | 750 mg/kg 体重：カリウム排泄量減少 |

・溶媒はすべて 0.5W/V%メチルセルロース 400 水溶液が用いられた。

—：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルトリアホール原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 24~31)

表 13 急性毒性試験概要

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------------------|--|-----------------------------|----------|--|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 ¹⁾ | Wistar系 (Alpk:APfSD) ラット 雌雄各 5 匹 | 1,140 | 1,480 | 活動低下、腹筋緊張度低下、脱水症状、立毛、脇腹陥凹、反弓姿勢 2,500 mg/kg 体重雄：赤色肺 (2例) 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| | NZW ウサギ 雌 4~5 匹 | / | 200~400* | 活動低下、情緒不安、流涎、下痢 300 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| | Hartley モルモット 雄 5 匹 | 200~400* | / | 活動低下、腹筋緊張度低下、安定性欠如、流涎、正向反射消失 200 及び 300 mg/kg 体重で赤色肺、胆のう膨張、肝の退色化 (1例) 300 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 経皮 ²⁾ | Wistar系 (Alpk:APfSD) ラット 雌雄各 5 匹 | >1,000 | >1,000 | 脱水症状、尿失禁、反弓姿勢 死亡例なし |
| | NZW ウサギ 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 下痢兆候 死亡例なし |
| 腹腔内 | Wistar系 (Alpk:APfSD) ラット 雄 5 匹 | 243 | / | 活動低下、腹筋緊張度低下、脱水症状、尿失禁、立毛、反弓姿勢 200 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 吸入 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 呼吸数増加、円背位、立毛、被毛湿潤、眼又は鼻部周囲赤色/茶色汚染、頭部汚染 5.20 mg/L で死亡例 |
| | | >5.20 | >5.20 | |

* : LD₅₀ を計算できない (死亡率ゼロを与える最大投与量と 100%死亡率を与える最小投与量の幅を示す。)

1)経口投与及び腹腔内投与試験の溶媒は 0.5%LISSATAN AC 水溶液を用いた。

2)経皮投与試験の溶媒は PEG300 を用いた。

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、125、250 及び 750 mg/kg 体重、溶媒 : コーンオイル) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与 16 日後までの観察において、250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

750 mg/kg 体重投与群では、雄で死亡率の有意な増加 (40%) が認められ、瀕死動物では脱水症状、紅鼻汁、腹部被毛の尿汚染、被毛粗剛、運動活性低下、紅涙、眼瞼下垂、立ち直り反射消失、少量糞、口周囲の紅色又は黄褐色付着物の所見が認められた。同群の雌の死亡率は 20% であり、瀕死動物では脱水症状が認められた。

機能観察総合検査 (FOB) では、投与 8 時間後の検査において、750 mg/kg 体重投与群の雌雄に異常姿勢 (円背位) 及び雄に異常歩行増加が観察された。自

発運動量の測定では、750 mg/kg 体重投与群において、投与 8 時間後（雌雄）及び投与 7 日後（雄のみ）に活動量の低下が認められた。これらの行動的变化は、投与 14 日後には対照群と同等となった。250 mg/kg 体重以下投与群では、FOB 及び運動活性に影響は認められなかった。また、神経組織病理学的検査では、いずれの投与群においても検体投与に関連した病変は認められなかったので、FOB 及び運動活性への影響は一時的な全身毒性を反映していると考えられた。

本試験において、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 125 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 32）

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並びに Wistar 系 (Alpk:APfSD) ラット及び NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法及び Buehler 法のいずれにおいても感作性試験の結果は陰性であった。（参照 33～35）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた、混餌（原体：0、20、200 及び 2,000 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 14 に示されている。

200 ppm 以上投与群の雌雄で、肝 APDM 活性増加等が認められたが、薬物代謝酵素誘導による変化であり毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、200 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（13.3 mg/kg 体重/日）で、雌で 20 ppm（1.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 38）

表 14 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 |
|-----------|---|---|
| 2,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb、Ht、RBC 及び MCHC 減少 ・ TG 減少、TP 及び Alb 増加 ・ 尿比重増加、尿 pH 低下、尿蛋白値低下、尿ケトン体増加 ・ 肝絶対及び比重量²増加 ・ 腎、精巣及び脾比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb、Ht、MCH、MCHC 及び MCV 減少 ・ T.Chol、TP 及び Alb 増加 ・ 尿比重増加 ・ 肺絶対及び比重量減少 ・ 脾絶対及び比重量減少 |

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

| | | |
|------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞脂質空胞化（脂肪化） ・小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 |
| 200 ppm 以下 | 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 |
| 20 ppm | | 毒性所見なし |

(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5及び15 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15に示されている。

5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、肝APDM活性の有意な増加が認められたが、薬物代謝酵素誘導による変化であり毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、ALP増加等の明らかな毒性反応が認められたので、無毒性量は雌雄とも5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照39）

表15 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 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・ALP増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 ・脾臓ヘモジデリン沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 |
| 5 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(3) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた、混餌（原体：0、500、1,500及び3,000 ppm）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

1,500 ppm以上投与群の雌で体重増加抑制（雄では3,000 ppm投与群のみ）及び摂餌量減少が認められた。FOBでは、3,000 ppm投与群の雄で投与第2週に平均後肢握力の有意な減少が認められたが、中枢、末梢及び自律神経系の組織において関連した肉眼的及び病理組織学的変化が認められず、FOBの他のパラメータにも影響がなかったことから、これは体重減少に起因する二次的な一過性の変化であり、神経毒性の影響ではないと考えられた。

本試験において、1,500 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は雌雄で500 ppm（雄：28.9 mg/kg 体重/日、雌：32.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照40）

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）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5及び20 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16に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、赤血球に及ぼす影響等が認められたので、無毒性量は雌雄で5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照41）

表16 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 |
|--------------------|--|---|
| 20 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb、Ht 及び RBC[§]減少 ・ Alb 減少、ALP 及び TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 ・ 肝血管周囲性結合組織増加 ・ 脾臓ヘモジデリン沈着 ・ 副腎皮質束状帯空胞化 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Alb 減少、ALP 及び TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 副腎絶対重量増加 ・ 肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 ・ 肝細胞脂質増加 ・ 脾臓ヘモジデリン沈着 ・ 副腎皮質束状帯空胞化 |
| 5 mg/kg 体重/日 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§：有意差はないが毒性所見と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar 系（Alpk:APfSD）ラット（主群：一群雌雄各52匹、衛星群：一群雌雄各12匹）を用いた混餌（原体：0、20、200及び2,000 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（非腫瘍性病変）は表17に示されている。

非腫瘍性病変として200 ppm以上投与群の雄及び2,000 ppm投与群の雌で肝細胞の脂肪化が顕著であった。全投与群の雄の肝臓において、投与52週以降に海綿状病巣（spongiosis hepatis）が認められたが、それぞれの発生頻度に用量相関性は認められなかった。また、200 ppm以上投与群の雄では肝臓の変異細胞巣合計は有意に増加していた。

腫瘍性病変として、全投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が増加し（20、200及び2,000 ppm投与群でそれぞれ4/64、3/64及び7/64）、2,000 ppm投与群では有意差がみられた。しかし、この有意差は対照群の発生頻度が0であったことによるものであり、いずれの投与群の発生頻度も背景データ（2/72～7/64）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、200 ppm以上投与群の雄及び2,000 ppm投与群の雌で肝絶

対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm (1.05 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (12.7 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 42)

表 17 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 (非腫瘍性病変)

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|--|---|
| 2,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率増加 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ TP 増加、TG 減少 ・ 尿量減少、尿比重増加、尿 pH 低下、尿ケトン体濃度増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] ・ 脾臓へモジデリン沈着 ・ 肝腫大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率増加 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ 総鉄結合能増加 ・ Alb、TP 及び T.Chol 増加 ・ 尿量減少、尿比重増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 多数の肝変色 (discoloration) を伴う肝腫大 ・ 肝脂肪化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] ・ 肝クッパー細胞内へモジデリン沈着 ・ 脾臓へモジデリン沈着 |
| 200 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加[§] ・ 肝変色 (discoloration) ・ 肝脂肪化 ・ 変異肝細胞巢 (明細胞巢 + 好酸性 / 好塩基性細胞巢) 増加 | 200 ppm 以下 毒性所見なし |
| 20 ppm | 毒性所見なし | |

§ : 有意差はないが毒性所見と判断した。

(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

C57BL/10J マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、50 及び 200 ppm) 投与による 2 年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 (非腫瘍性病変) は表 18 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm (雄 : 1.21 mg/kg 体重/日、雌 : 1.52 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 43)

表 18 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|---|
| 200 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少（1年目） ・食餌効率低下 ・PLT 及び WBC 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大[§] | <ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪化 |
| 50 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞脂肪化[§] ・WBC 増加[§] | ・体重増加抑制（早期一過性） |
| 10 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§：有意差はないが毒性所見と判断した。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）①

Wistar 系 (Alpk:APfSD) ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0、60、240 及び 1,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、親動物では 240 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂肪化が、1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められ、児動物では 1,000 ppm 投与群で生存率低下等が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は、親動物の雄で 60 ppm (3.5 mg/kg 体重/日)、雌で 240 ppm (14.4 mg/kg 体重/日)、児動物で 240 ppm (雄：13.5 mg/kg 体重/日、雌：14.4 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 44）

表 19 2世代繁殖試験（ラット）①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 | 1,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝補正重量増加 ・肝細胞脂肪化 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞脂肪化 |
| | 240 ppm 以上 | 240 ppm 以下 毒性所見なし | 240 ppm 以下 毒性所見なし | ・肝細胞脂肪化 | 240 ppm 以下 毒性所見なし |
| | 60 ppm | | | 毒性所見なし | |
| 児動物 | 1,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 (F_{1b}) ・肝細胞脂肪化 ・出生児数減少 | | <ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 (F_{2a}) ・肝細胞脂肪化 (雄のみ) ・出生児数減少 | |
| | 240 ppm 以下 | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |

(2) 2世代繁殖試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、80、150 及び 300 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物では 300 ppm 投与群の P 世代の雌雄で肝比重量増加が、P 及び F₁ 世代の雌雄 (P 雄 : 5 例、F₁ 雄 : 9 例、F₁ 雌 : 1 例) で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、児動物ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、一般毒性に関する無毒性量は、親動物の雌雄で 150 ppm (P 雄 : 10.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 11.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 10.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 14.8 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 300 ppm (P 雄 : 20.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 23.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 22.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 24.5 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 45)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar 系 (Alpk:APfSD) ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、10、50 及び 125 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 20 に示されている。

本試験において、母動物では 125 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、着床後胚死亡率増加等が認められ、胎児では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異 (頸肋、第 14 肋骨) の増加が認められたため、無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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 46)

表 20 発生毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

| 投与群 | 母動物 | 胎児 |
|-----------------|---|---|
| 125 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・生殖器、下腹部被毛汚れ ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・着床後胚死亡率増加 ・生存胎児数減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・骨化遅延 (頭蓋骨部分骨化、頸肋、胸骨分節未骨化) 増加 |
| 50 mg/kg 体重/日以上 | 50 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし | ・骨格変異 (頸肋、第 14 肋骨) 増加 |
| 10 mg/kg 体重/日 | | 毒性所見なし |

(4) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体 : 0、2、5、10 及び 75 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 21 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、着床後胚死亡率増加等が、胎児で骨格奇形（舌骨奇形）の増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 47）

表 21 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

| 投与群 | 母動物 | 胎児 |
|-----------------|---|---|
| 75 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・着床後胚死亡率増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・骨格奇形（舌骨弓形態異常、舌骨体欠損、舌骨体離断、舌骨体屈曲）増加 ・骨格変異（舌骨体弯曲、側頭鱗骨又は頬骨の上顎骨突起過剰骨化、頬骨弓癒合、過長頸肋、痕跡状頸肋、下肢帯位置異常、過剰肋骨）増加 ・骨化遅延（胸骨分節不完全骨化、後肢趾骨未骨化）増加 |
| 10 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

（5）発生毒性試験（ウサギ）

Dutch ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日にカプセル経口（原体：0、2.5、7.5 及び 15 mg/kg 体重/日）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 22 に示されている。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、着床後胚死亡率増加等が、胎児で頭蓋骨の骨化遅延の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 7.5 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 48）

表 22 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

| 投与群 | 母動物 | 胎児 |
|------------------|---|-------------|
| 15 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与期間中）* ・摂餌量減少傾向（投与期間中） ・着床後胚死亡率増加 ・全胚吸収腹数増加 | ・頭蓋骨骨化遅延増加* |
| 7.5 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

*：有意差はないが毒性所見と判断した。

1.3. 遺伝毒性試験

フルトリアホール原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子座突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験、ラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成阻害試験及びマウスを用いた *in vivo* 優性致

死試験が実施された。

結果は表 23 に示されており、すべて陰性であった。フルトリアホール原体に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 49~56)

表 23 遺伝毒性試験概要 (フルトリアホール原体)

| 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, TA1538 株) | 1.6~5,000 µg/l ^o ヴ-ト (+/-S9) | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | ① : 3~5,000 µg/l ^o ヴ-ト (+/-S9) ② : 33~5,000 µg/l ^o ヴ-ト (+/-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 マウス L5178Y TK ⁺ リンパ腫細胞 | ① : 25~300 µg/mL(-S9)、 25~400 µg/mL(+S9) ② : 25~300 µg/mL(-S9) ③ : 200~375 µg/mL(+S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球 | I A : 495~1,514 µg/mL(-S9) I B : 100~1,250 µg/mL(-S9) I A : 92.3~283 µg/mL (no recovery)(-S9) II : 91.4~280 µg/mL (no recovery)(-S9) I A : 283~865 µg/mL(+S9) II : 850~1,200 µg/mL(+S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 C57BL/6J マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹) | 93.8 及び 150 mg/kg 体重(強制経口投与) (投与 24、48 及び 72 時間後に採取) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 Wistar 系 (Alpk:APfSD) ラット (骨髓細胞) (一群雄 8 匹) | 15~150 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) 15~150 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与) | 陰性 |
| | 不定期 DNA 合成試験 Wistar 系 (Alpk:APfSD) ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹) | 250~1,000 mg/kg 体重 (強制経口投与) | 陰性 |
| | 優性致死試験 CD-1 マウス (雄生殖細胞) (一群雄 20 匹) | 25~100 mg/kg 体重/日 (投与終了 4 日後に交配) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

-S9:代謝活性系非存在下

+S9 : 代謝活性系存在下