

表 17 代謝物 E のラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		50ppm	200ppm	2000ppm	5000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.42	—	136	—
	雌	—	15.9	—	409

全ての投与群において、代謝物 E 投与による影響は認められなかった。  
本試験における無毒性量は雄で 2000ppm (136mg/kg 体重/日)、雌で 5000ppm (409mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、3、8、20、50(雌のみ) 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。

50mg/kg 体重/日投与群の雌で嘔吐、虚脱、疲弊及び痙攣 (1 例は投与 4 週目に切迫屠殺し、投与 9 週目に虚脱、疲弊症状が認められた別の 1 例については投与中止とした)、体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数減少、網状赤血球数増加が、また各一例ずつではあるが腎尿細管空胞化及び回盲弁部の出血が認められた。臍浮腫、胸腺退縮は瀕死期に切迫殺した一例に認められた。

本試験において 50mg/kg 体重/日投与群の雌で網状赤血球数増加等が認められたため、無毒性量は雌雄で 20mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 35)

(6) 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、200、1000、10000 ppm: 表 18 参照) 投与による亜急性毒性試験が実施された。

表 18 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		200ppm	1000ppm	10000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	67	625
	雌	16	81	722

10000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。神経毒性は認められない。

本試験において 10000ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄で 1000ppm (雄: 67mg/kg 体重/日、雌: 81mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 36)

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 6 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、3、8、20mg/kg 体重) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

20mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 及び網状赤血球数増加、雄で MCV 増加、腎比重量増加、雌で体重増加抑制、心及び甲状腺比重量増加が認められた。

本試験において 20mg/kg 体重/日投与群の雌雄で網状赤血球数増加が認められたこと等から、無毒性量は雌雄で 8mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

## (2) 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 52 匹、衛星群 I : 14 匹 (52 週後に 10 匹を中間屠殺)、衛星群 II : 10 匹 (26 週後に中間屠殺)) を用いた混餌 (原体 : 雄 : 0、50、100、200、1000、雌 : 0、200、1000、5000ppm : 表 19 参照) 投与による 104 週間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 19 ラット 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		50ppm	100ppm	200ppm	1000ppm	5000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.84	3.68	7.32	36.5	—
	雌	—	—	8.92	44.1	219

各投与群で認められた主な所見は表 20 に示すとおり。

本試験において 1000ppm 投与群雄又は 5000ppm 投与群雌で慢性腎症が認められたこと等から、無毒性量は雄で 200ppm (7.32mg/kg 体重/日)、雌で 1000ppm (44.1mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められない。(参照 38)

表 20 ラット 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5000ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Ht、Hb、MCHC 及び赤血球数減少</li> <li>・ 血漿中 <math>\gamma</math>-GTP 及び総コレステロール増加</li> <li>・ 血漿中 TG 減少</li> <li>・ 尿比重減少</li> <li>・ 肝及び腎比重量増加</li> <li>・ 副腎比重量減少</li> <li>・ 肝暗調化及び小葉像明瞭</li> <li>・ 下腿横紋筋線維萎縮</li> <li>・ 前胃びらん・潰瘍</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)</li> <li>・ 慢性腎症、近位尿細管空胞化及び近位尿細管褐色色素 (リポフスチン) 沈着</li> <li>・ 白内障、網膜萎縮</li> </ul>

1000ppm*	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿比重減少、尿量増加</li> <li>・前胃びらん・潰瘍</li> <li>・腎尿細管好塩基性変化、顆粒状尿円柱及び慢性腎症</li> </ul>	1000ppm 以下毒性所見なし
200ppm 以下	毒性所見なし	

※：腎近位尿細管硝子滴沈着が 1000ppm 以上の雄で認められているが、 $\alpha$ 2u グロブリンの沈着が確認されており種特異的変化であることから、毒性所見から除外した。

### (3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹、衛星群 I : 一群雌雄各 10 匹 (52 週時に中間屠殺)、衛星群 II : 一群雌雄各 10 匹 (26 週時に中間屠殺)) を用いた混餌 (原体 : 0、250、750、2250 ppm : 表 21 参照) 投与による 78 週間の発がん性試験が実施された。

表 21 マウス 78 週間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		250ppm	750ppm	2250ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29	88	261
	雌	38	112	334

各投与群で認められた主な所見は表 22 及び 23 に示すとおり。

本試験において肺腫瘍の増加が認められた。雌雄ともに無毒性量は設定されなかった。(参照 39)

表 22 マウス 78 週間発がん性試験で認められた毒性所見 (腫瘍性病変以外)

投与群	雄	雌
2250ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎比重量減少</li> <li>・脾色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・脾色素沈着</li> <li>・胸骨髄細胞低形成及び色素沈着</li> </ul>
750ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺結節増加</li> <li>・肺胞・細気管支上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺血管周囲単核細胞浸潤</li> <li>・胸骨髄細胞低形成</li> </ul>
250ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺終末細気管支上皮細胞肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・脾髄外性造血亢進</li> <li>・胸骨髄色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺終末細気管支上皮細胞肥大</li> </ul>

表 23 マウス発がん性試験で認められた肺腫瘍

性別	雄				雌				
	0	250	750	2250	0	250	750	2250	
投与群 (ppm)	0	250	750	2250	0	250	750	2250	
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
肺	腺腫	7	25**	25**	33**	9	20*	30**	24**
	腺癌	4	6	12*	12*	0	3	3	7**

Fisher の直接確率計算法 \* : p<0.05、\*\* : p<0.01

(4) 78 週間発がん性試験 -追加試験- (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、25、80、250 ppm : 表 24 参照) 投与による 78 週間の発がん性試験が実施された。

表 24 マウス 78 週間発がん性試験 (追試) の平均検体摂取量

投与群		10ppm	25ppm	80ppm	250ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.20	3.14	10.0	30.3
	雌	1.42	3.66	11.8	36.3

250ppm 投与群の雌雄で肺終末細気管支上皮細胞過形成/肥大が、雄では肺腫瘍及び肺腫瘍 (肺腺腫及び肺癌) が認められた。肺腫瘍の頻度については表 25 に示す。

本試験において 250ppm 投与群の雌雄で肺終末細気管支上皮細胞過形成/肥大が、また 250ppm 投与群の雄では肺腺腫及び肺癌が認められたこと等から、無毒性量は雌雄で 80ppm (雄 : 10.0mg/kg 体重/日、雌 : 11.8mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

表 25 マウス発がん性試験で認められた肺腫瘍

性別	雄					雌					
	0	10	25	80	250	0	10	25	80	250	
投与群 (ppm)	0	10	25	80	250	0	10	25	80	250	
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
肺	細気管支・ 肺腺腫	8	11	12	11	21**	10	8	11	14	13
	細気管支・ 肺癌	3	6	3	4	9	1	4	2	3	3
	腺腫+癌*	11	16	15	14	27**	10	12	12	16	16

Fisher の直接確率計算法 \* : p<0.05、\*\* : p<0.01

※ : 腺腫と癌を併せ持つ個体は重複カウントしていないため、合計値は必ずしも一致しない。

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、300、1800ppm : 表 26 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26 2世代繁殖試験における検体摂取量

投与群		50ppm	300ppm	1800ppm	
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	親 P 雄	児 F <sub>1</sub> 雄	3.07	18.3	109
	親 P 雌	児 F <sub>1</sub> 雌	4.67	28.2	164
	親 F <sub>1</sub> 雄	児 F <sub>2</sub> 雄	3.39	20.7	125
	親 F <sub>1</sub> 雌	児 F <sub>2</sub> 雌	4.95	30.5	177

親動物では 1800ppm 投与群の雌雄で肝 (F<sub>1</sub>) 及び腎(P 雄及び F<sub>1</sub> 雌雄)比重量増加、雄で精囊 (F<sub>1</sub>) 及び甲状腺 (P) 比重量増加、腎退色 (P、F<sub>1</sub>)、尿細管好塩基性化及び顆粒状尿円柱 (P、F<sub>1</sub>)、雌で副腎及び卵巣比重量減少 (P)、近位尿細管空胞化 (P、F<sub>1</sub>)、膈開口遅延(F<sub>1</sub>)が認められた。300ppm 以上投与群の雄で腎近位尿細管硝子滴沈着が認められているが、 $\alpha$ 2u グロブリンの沈着が確認されており種特異的変化であることから、無毒性量の根拠とはしなかった。

児動物では 1800ppm 投与群の雌で子宮比重量減少(F<sub>1</sub>)が認められた。

本試験において 1800ppm 投与群の親動物雌雄で肝及び腎比重量増加が、児動物雌で子宮比重量減少が認められたこと等から、無毒性量は親動物の雌雄で 300ppm(P 雄: 18.3mg/kg 体重/日、P 雌: 28.2mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 20.7mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 30.5mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 1800ppm(F<sub>1</sub> 雄: 109mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄: 125mg/kg 体重/日)、雌で 300ppm(F<sub>1</sub> 雌: 28.2mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌: 30.5mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 41)

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、20、100、500 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、500mg/kg 体重/日投与群で肝比重量増加、小葉中心性肝細胞腫大、腎尿細管空胞化が認められた。

胎児では 500mg/kg 体重/日投与群で頸肋骨の発現頻度の上昇が認められた。

本試験において 500mg/kg 体重/日投与群の母動物で小葉中心性肝細胞腫大が、胎児で頸肋骨の発現頻度の上昇が認められたこと等から、無毒性量は母動物及び胎児で 100mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められない。(参照 42)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、2.5、7.5、25mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、25mg/kg 体重/日で体重増加抑制が認められた。

胎児では投与の影響は認められなかった。

本試験において 25mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は、母動物で 7.5mg/kg 体重/日、胎児で 25mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められない。(参照 43)

### 13. 遺伝毒性試験

フロニカミド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 *in vitro* 遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞 (CHL) 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* 不定期 DNA 合成(UDS)試験、マウスを用いた小核試験、マウス結腸、肝及び肺におけるコメットアッセイが実施された。試験結果は全て陰性であった。

従って、フロニカミドに遺伝毒性はないものと考えられた。(表 27) (参照 44~49)

表 27 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 44)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	61.7~5000 $\mu$ g/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (参照 45)	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK <sup>+</sup> -3.7.2.C	28.3~2290 $\mu$ g/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 46)	チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞(CHL)	573~2290 $\mu$ g/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i> <i>/in vitro</i>	UDS 試験 (参照 47)	SD ラット (肝細胞) (一群雄 6 匹)	0, 600, 2000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 48)	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	雄 : 0, 250, 500, 1000 雌 : 0, 125, 250, 500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回)強制経口投与	陰性
	コメットアッセイ (結腸、肝臓、肺) (参照 49)	ddY マウス (一群雄 4 匹)	0, 375, 750, 1500 mg/kg 体重 強制単回経口投与	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 C、D、E 及び F の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は全て陰性であった。(表 28) (参照 50~53)

表 28 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

試験	被験物質	対象	処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	代謝物 C <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535,	5~5000 $\mu$ g/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性

	(参照 50~53)	代謝物 D	TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	33~5000 $\mu$ g/7 <sup>+</sup> $\nu$ -t (+/-S9)	陰性
		代謝物 E		33~5000 $\mu$ g/7 <sup>+</sup> $\nu$ -t (+/-S9)	陰性
		代謝物 F		33~5000 $\mu$ g/7 <sup>+</sup> $\nu$ -t (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の毒性試験

##### (1) 3日間混餌投与によるマウス肺での細胞分裂解析

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用い 3 日間混餌 (原体 : 0、80、250、750、2250ppm、0、12.3、40.9、130、340 mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU 免疫染色によるマウス肺での細胞分裂解析が実施された。

750ppm 以上投与群で肺細胞気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められた。80ppm 投与群にはこの作用は認められず、80~250ppm の間にマイトジェン活性の閾値が存在すると考えられた。(参照 54)

##### (2) 3日間混餌投与による肺における細胞分裂のマウスとラット間の種差比較試験

ICR マウス及び Wistar ラット (ともに一群雌 5 匹) を用い 3 日又は 7 日間混餌 (原体 : マウス : 0、2250ppm、ラット : 0、5000ppm、マウス : 0、374~386、ラット : 0、392~403mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU 免疫染色による肺の細胞分裂解析によりマウスとラット間の種差比較試験が実施された。

マウスでは 3 日及び 7 日間の投与後に 2250ppm 投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められたが、ラットでは両投与期間ともに増加は認められなかった。(参照 55)

##### (3) 28日間混餌投与及びその回復試験におけるマウス肺への作用とその回復性

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用い 28 日間混餌 (原体 : 0、2250ppm、0、303 mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、光学顕微鏡によるクララ細胞の形態変化や数の変化の観察、BrdU 免疫染色によるマウス肺での細胞分裂解析及び 28 日投与群とその回復群のマウスの肺について電子顕微鏡学的検査が実施された。

28 日間混餌投与した 2250ppm 投与群では肺細胞気管支上皮細胞の細胞分裂亢進、クララ細胞の突出、肥大、細胞質の分泌顆粒増加及び肥大が認められたが、回復群 (1 週間後、2 週間後及び 4 週間後) では BrdU 陽性細胞の増加は認められず、クララ細胞は投与 1 週間後には正常形態に回復した。(参照 56)

##### (4) フロニカミド及びその代謝物 C、D、E を用いた短期間混餌投与試験におけるマウス肺での BrdU による細胞分裂解析

ICR マウス (一群雄 5 匹) を用い 3 日又は 7 日間混餌 (フロニカミド、代謝物 C、D

及び E 各々：0、2250ppm、フロニカミド：0、330～389、代謝物 C：0、318～402、D：0、332～385、E：0、336～364mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、フロニカミド及びその代謝物 C、D、E の BrdU 免疫染色によるマウス肺の細胞分裂解析が実施された。

フロニカミドでは 3 日及び 7 日間の投与後に 2250ppm 投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められたが、代謝物では両投与期間ともに増加は認められなかった。(参照 57)

#### (5) フロニカミド及びイソニアジドのマウス 3 系統の 3 日間混餌投与による肺の細胞分裂解析比較試験

ICR マウス (一群雄 5 匹)、B6C3F1 マウス (一群雄 5 匹) 及び C57 マウス (一群雄 5 匹) を用いフロニカミド又はイソニアジドを 3 日混餌 (フロニカミド、イソニアジド各々：0、2250ppm、フロニカミド：0、299～306、イソニアジド：0、290～325mg/kg 体重/日に相当) 投与し、解剖後、肺の組織標本を作製し、BrdU 免疫染色によるマウス肺の細胞分裂解析を行い、フロニカミド及びイソニアジドに対するマウス 3 系統間の比較試験が実施された。

フロニカミドでは ICR マウスの 2250ppm 投与群でのみ肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められたが、イソニアジドでは 3 系統全てのマウスの 2250ppm 投与群で肺の終末細気管支上皮細胞の細胞分裂亢進が認められ、その増加レベルは ICR>B6C3F1>C57 マウスであった。(参照 58)

#### (6) ラットを用いた繁殖毒性試験におけるメカニズム試験

ラットを用いた繁殖試験 (11. 1) の F<sub>1</sub> 世代で正常分娩したペアの雌雄各親 8 匹から採取した血清を用いて、血清中の性腺刺激ホルモン及び性ホルモン濃度 (雄：FSH、LH、テストステロン、雌：FSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン) に対するフロニカミド投与の影響について確認が行われるとともに、フロニカミドのエストロゲン受容体 ( $\alpha$  及び  $\beta$ ) に対するエストロゲン様活性の影響を確認するためレセプターバインディングアッセイが実施された。

ホルモン測定については、1800ppm 群の雌で FSH 増加、エストラジオールの減少傾向が、300ppm 投与群以上の雌で LH 増加が認められた。

レセプターバインディングアッセイの結果、フロニカミドはエストロゲン受容体  $\alpha$  及び  $\beta$  とエストラジオールとほぼ同等に結合親和力を持つ蛍光リガンドの結合を生物学的に意味のあるレベルで阻害しなかった。

フロニカミド投与により、詳細なメカニズムは明らかではないがエストラジオール生成及び血中濃度が減少するが、エストロゲン受容体へ直接関与するものではなく、その影響と FSH 及び LH が増加するといった正のフィードバック機構には用量相関があると考えられた。(参照 59)



### Ⅲ. 総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「フロニカミド」の評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、主な排泄経路は尿中であつた。尿中からはフロニカミドが多く認められ、主要代謝物としてDが、その他の代謝物としてI、G、B、J、E、E抱合体及びI抱合体が認められた。糞中からはわずかではあるがフロニカミド及び代謝物としてD、G、B、I、E、E抱合体及びI抱合体等が認められた。胆汁中からはわずかではあるが、フロニカミド及び代謝物としてD及びCが認められた。主要代謝経路は、フロニカミドのシアノ基及びカルバモイル基の加水分解であると考えられた。

小麦、ばれいしょ及びももを用いた植物体内運命試験が実施されており、玄麦、ばれいしょ塊茎及びもも果実中の残留放射エネルギーはわずかであり、その内容としてフロニカミド、主要代謝物としてC及びEが認められた。

土壌中運命試験が実施されており、フロニカミドの土壌中半減期は好氣的条件下で1.0日であり、主要分解物としてCO<sub>2</sub>が認められた。その他、代謝物としてE及びFが認められたが、投与30日後には減衰した。

水中加水分解及び水中光分解試験が実施されており、加水分解試験でのフロニカミドの半減期はpH7及び9、50℃でそれぞれ578日、9.0日、pH9、40及び25℃でそれぞれ17.1日、204日であり、主要分解物としてB及びCが認められ、pH5及び7、25℃及びpH4及び5、50℃では安定であつた。水中光分解試験でのフロニカミドの半減期は滅菌緩衝液、滅菌蒸留水及び河川水でそれぞれ春期における東京(北緯35°)の太陽光換算で1330日、2270日及び909日であり、光分解に対して安定であつた。

果樹、野菜、茶等を用いて、フロニカミド、代謝物C及びEを分析対象とした作物残留試験が実施されており、フロニカミドの最高値は100g ai/haで7日目に収穫した茶(荒茶)の22.7mg/kgであつたが、14日目、21日目には、それぞれ7.77 mg/kg、2.67 mg/kgと減衰した。代謝物C及びEについても最高値は100g ai/haで7日目に収穫した茶(荒茶)であり、それぞれ2.23mg/kg、0.42mg/kgであつたが、21日目には、1.17 mg/kg、0.14 mg/kgに減衰した。

火山灰軽埴土及び沖積灰褐色系壤土を用いて、フロニカミド及び分解物(B、C、D、E及びF)を分析対象とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施されており、半減期はフロニカミドとして0.8~3.5日であり、フロニカミド及び分解物としては、1.3~5.9日であつた。

フロニカミドの急性経口LD<sub>50</sub>はラットの雄で884mg/kg体重、雌で1770mg/kg体重、経皮LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で5000mg/kg体重超、吸入LC<sub>50</sub>はラットの雌雄で4.90mg/L超であつた。

代謝物C、E、D及びFの急性経口LD<sub>50</sub>はそれぞれラットの雌雄で2000mg/kg体重超であつた。

急性神経毒性試験で得られた無毒性量はラットで600 mg/kg体重であつた。急性神経毒性は認められなかつた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで15.3mg/kg体重/日、ラットで12.1mg/kg体重/日、イヌで20mg/kg体重/日であつた。

亜急性神経毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで67mg/kg体重/日であつた。神経

毒性は認められない。

マウスの発がん性試験で ICR マウスで高率に認められる自然発症性の肺胞終末細気管支上皮腫瘍が認められたことから、肺腫瘍についてのメカニズム試験が実施された。

フロニカミドがマウスの肺腫瘍を誘発した明らかな機序を解明することはできなかったが、フロニカミドがマウスの細気管支上皮細胞、特にクララ細胞の細胞分裂を亢進させることが確認された。また、ラット、他の 2 系統のマウス及び代謝物 C、E 及び D を投与した ICR マウスでは肺細胞の細胞分裂亢進が認められなかったこと、全ての遺伝毒性試験の結果が陰性であること等を総合的に勘案すると、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、イヌで 8mg/kg 体重/日、ラットで 7.32mg/kg 体重/日、マウスで 10mg/kg 体重/日であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親動物で卵巣比重量減少及び性成熟遅延、児動物の雌で子宮比重量減少が認められ、これは血中エストロジオール濃度の減少に関連した変化であるが、エストロゲン受容体へ直接関与するものではなく、繁殖能力に悪影響を与えるほどのものではないと考えられた。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 18.3mg/kg 体重/日であると考えられた。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児で 100mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 7.5mg/kg 体重/日、胎児で 25mg/kg 体重/日であると考えられた。いずれも催奇形性は認められない。

フロニカミドの細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* 肝 UDS 試験、マウスを用いた小核試験、マウス結腸、肝及び肺におけるコメットアッセイが実施されており、全ての試験において陰性の結果が得られた。従って、フロニカミドに遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物 C、D、E 及び F の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は陰性であった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフロニカミド、代謝物 C 及び E と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 29 のとおりである。

表 29 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：15.3 雌：192	雄：154 雌：1250	雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：肝及び脾比重量増加等
	78週間 発がん性 試験	雄：10.0 雌：11.8	雄：30.3 雌：36.3	雄：肺腺腫及び肺癌等 雌：肺終末細気管支上皮細胞過形成/肥大
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：12.1 雌：72.3	雄：60.0 雌：340	雄：腎尿管好塩基性変化等 雌：腎近位尿管細胞空胞化等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	雄：67 雌：81	雄：625 雌：722	雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)
	104週間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：7.32 雌：44.1	雄：36.5 雌：219	雄雌：慢性腎症等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	親動物： P雄：18.3 P雌：28.2 F <sub>1</sub> 雄：20.7 F <sub>1</sub> 雌：30.5 児動物： F <sub>1</sub> 雄：109 F <sub>1</sub> 雌：28.2 F <sub>2</sub> 雄：125 F <sub>2</sub> 雌：30.5	親動物 P雄：109 P雌：164 F <sub>1</sub> 雄：125 F <sub>1</sub> 雌：177 児動物 F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：164 F <sub>2</sub> 雄：— F <sub>2</sub> 雌：177	親動物雌雄：肝及び腎比重量増加 児動物雌：子宮比重量減少等
	発生毒性 試験	母動物及び胎児： 100	母動物及び胎児： 500	母動物：小葉中心性肝細胞腫大等 胎児：頸肋骨の発現頻度の上昇 (催奇形性は認められない)
	ウサギ	発生毒性 試験	母動物：7.5 胎児：25	母動物：25 胎児：—
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雌雄：20	雄：— 雌：50	雌：網状赤血球数増加等
	1年間 慢性毒性 試験	雌雄：8	雌雄：20	雌雄：網状赤血球数増加等

<sup>1)</sup>最小毒性量で認められた毒性所見の概要等

食品安全委員会は、以上の評価から以下のとおり一日許容摂取量（ADI）を設定した。

ADI	0.073mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	104 週間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	7.32mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	名称 (略称)	化学名
B	TFNG-AM	<i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycinamide
C	TFNG	<i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycine
D	TFNA-AM	4-trifluoromethylnicotinamide
E	TFNA	4-trifluoromethylnicotinic acid
F	TFNA-OH	6-hydroxy-4-trifluoromethylnicotinic acid
G	IKI-220 <i>N</i> Oxide	<i>N</i> -cyanomethyl-4-trifluoromethylnicotinamide 1-oxide
H	TFNG <i>N</i> Oxide	<i>N</i> -(4-trifluoromethylnicotinoyl)glycine 1-oxide
I	TFNA-AM <i>N</i> Oxide	4-trifluoromethylnicotinamide 1-oxide
J	OH-TFNA-AM	6-hydroxy-4-trifluoromethylnicotinamide

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
FSH	卵胞刺激ホルモン
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
LH	黄体刺激ホルモン
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
TG	トリグリセリド

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					フロニカミド		代謝物C		代謝物E		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	
ばれいしょ (塊茎) 2000年 2003年	4	75-120	2	7	0.01	0.01*	0.04	0.02*	0.05	0.03*	0.06*	
	4			14	<0.01	<0.01	0.08	0.03*	0.08	0.03*	0.07*	
	2			30	<0.01	<0.01	0.06	0.04*	0.06	0.04*	0.09*	
ナス (果実) 2001年	2	150	2	1	0.22	0.17	0.11	0.09	0.03	0.03	0.29	
				3	0.17	0.14	0.18	0.13	0.05	0.04	0.31	
				7	0.09	0.05	0.29	0.19	0.09	0.08	0.32	
ナス (果実) 2003年	2	100	3	1	0.29	0.23	0.48	0.38	0.26	0.17	0.78	
				3	0.23	0.16	0.67	0.47	0.17	0.15	0.78	
				7	0.07	0.06	0.92	0.67	0.21	0.18	0.91	
				14	0.01	0.01*	0.80	0.68	0.34	0.20	0.89*	
				21	<0.01	0.01*	0.69	0.59	0.23	0.16	0.76*	
				28	<0.01	<0.01	0.50	0.41	0.14	0.10	0.52*	
				35	<0.01	<0.01	0.34	0.25	0.10	0.06	0.32*	
42	<0.01	<0.01	0.24	0.18	0.08	0.04	0.23*					
きゅうり (果実) 2000年 2003年	4	100-150	3	1	0.18	0.13	0.22	0.11	0.18	0.09	0.33	
	4			3	0.16	0.12	0.24	0.12	0.18	0.11	0.35	
	4			7	0.08	0.06	0.23	0.15	0.28	0.18	0.39	
	2			14	0.02	0.02*	0.11	0.09	0.20	0.17	0.28*	
	2			21	0.01	0.01*	0.09	0.07	0.18	0.12	0.02*	
	2			28	0.01	0.01*	0.08	0.06	0.12	0.08	0.15*	
	2			35	<0.01	<0.01	0.06	0.04	0.08	0.06	0.11*	
2	42	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.06	0.04	0.09*				
メロン (果実) 2001年	2	150	2	1	0.04	0.02*	0.03	0.02	0.15	0.09	0.13*	
				3	0.03	0.02*	0.04	0.03	0.17	0.09	0.14*	
				7	0.02	0.02*	0.05	0.04	0.21	0.14	0.20*	
メロン (果実) 2003年	2	125-150	2	1	0.03	0.02	<0.01	0.01*	0.04	0.04	0.07*	
				2	7	0.04	0.02	0.03	0.02	0.10	0.09	0.13
				2	14	0.05	0.03	0.08	0.06	0.26	0.19	0.28
				2	28	0.07	0.05	0.15	0.10	0.57	0.43	0.58
				2	42	0.02	0.02	0.17	0.12	0.42	0.38	0.52
1	50	<0.01	<0.01	0.11	0.08	0.33	0.31	0.40*				
りんご (果実) 2001年 2003年	4	250-313	2	14	0.36	0.11	0.02	0.01*	0.05	0.03	0.15*	
	2			21	0.07	0.06	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.11*	
	4			28	0.28	0.10	0.03	0.01*	0.05	0.04	0.15*	
	2			42	0.13	0.09	0.02	0.02	0.04	0.04	0.15	
なし (果実) 2000年	2	250-350	3	14	0.06	0.06	0.02	0.02*	0.06	0.04*	0.12*	
				21	0.06	0.04	0.02	0.01*	0.07	0.04*	0.09*	
				28	0.07	0.05	0.03	0.01	0.11	0.05	0.11	
なし (果実) 2003年	2	175	2	14	0.05	0.03*	<0.01	<0.01	0.05	0.04*	0.08*	
				28	0.05	0.03	0.01	0.01*	0.08	0.05	0.09*	
				42	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.04	0.06*	
				56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.08	0.04	0.06*	
もも (果肉) 2000年	2	350	3	14	0.63	0.39	0.15	0.10	0.06	0.06	0.55	
				21	0.29	0.24	0.12	0.09	0.08	0.07	0.40	
				28	0.31	0.23	0.13	0.10	0.07	0.06	0.39	
もも (果皮) 2000年	2	350	3	14	1.42	0.98	0.33	0.20	0.20	0.14	1.32	
				21	0.68	0.56	0.24	0.19	0.33	0.22	0.97	
				28	0.66	0.48	0.30	0.21	0.27	0.18	0.87	
もも (果肉) 2003年	2	250	2	12-14	0.20	0.17	0.02	0.02	0.03	0.02*	0.21*	
				27-28	0.15	0.11	0.04	0.03	0.05	0.03*	0.17*	
				20-42	0.10	0.10	0.03	0.03	0.03	0.03*	0.16*	
もも (果皮) 2003年	2	250	2	14	0.65	0.58	0.07	0.06	0.06	0.04*	0.68*	
				27-28	0.35	0.27	0.08	0.06	0.14	0.07*	0.40*	
				20-42	0.25	0.21	0.08	0.08	0.09	0.06	0.35	

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					フロニカミド		代謝物C		代謝物E		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
ウメ (果実) 2001年 2003年	4	125-250	2	7	0.44	0.31	0.07	0.03	0.34	0.14	0.48
	4			14	0.27	0.19	0.07	0.04	0.35	0.20	0.43
	2			21	0.36	0.25	0.10	0.08	0.47	0.36	0.69
	2			28	0.20	0.09	0.09	0.05	0.27	0.19	0.33
	2			42	0.09	0.08	0.07	0.04	0.12	0.09	0.21
イチゴ (果実) 2001年	2	100-125	2	1	0.37	0.23	0.02	0.02	0.05	0.05	0.30
				3	0.46	0.22	0.03	0.02	0.09	0.07	0.31
				7	0.25	0.15	0.04	0.04	0.12	0.08	0.27
茶 (荒茶) 2001年	2	100	1	7	22.7	17.9	3.06	2.23	0.42	0.30	20.4
				14	7.77	6.08	2.37	2.05	0.28	0.23	8.36
				21	2.67	1.82	1.54	1.17	0.20	0.14	3.13
茶 (湯浸出) 2001年	2	100	1	7	18.2	16.3	2.85	2.16	0.30	0.24	18.7
				14	6.98	6.56	2.30	2.15	0.23	0.22	8.93
				21	2.18	1.84	1.35	1.14	0.17	0.13	3.11

注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数

- ・試験にはすべて顆粒水和剤を用いた。
- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。
- ・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。



<参照>

- 1 農薬抄録フロニカミド (殺虫剤) (平成 17 年 5 月 9 日改訂) : 石原産業株式会社、2005 年、公表予定(HP : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 2 [<sup>14</sup>C] フロニカミドを経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける薬物動態 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2001 年、未公表
- 3 [<sup>14</sup>C]フロニカミドを単回経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける放射能の排泄及び体内分布に関する研究 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 4 フロニカミドを反復経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける排泄及び分布試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 5 [<sup>14</sup>C]フロニカミドを経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける標識放射能の胆汁中排泄試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 6 ラットにおける [<sup>14</sup>C] フロニカミドの代謝 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 7 [<sup>14</sup>C] フロニカミドの小麦における植物代謝 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 8 <sup>14</sup>C-フロニカミドのばれいしょにおける植物代謝 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 9 <sup>14</sup>C-IKI-220 のももにおける植物代謝 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 10 [<sup>14</sup>C] フロニカミドの好氣的土壤代謝試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2002 年、未公表
- 11 土壤吸着性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表
- 12 フロニカミドの加水分解試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 13 フロニカミドの水中光分解運命試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 14 フロニカミドの蒸留水および自然水中における光分解速度 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 15 フロニカミドの作物残留試験成績 : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 16 フロニカミドの作物残留試験成績 : 石原産業 (株) 中央研究所、2004 年、未公表
- 17 フロニカミドの作物残留試験成績 : 日本食品分析センター、2003 年、未公表
- 18 フロニカミドの土壤残留試験成績 : 石原産業 (株) 中央研究所、2000 年、未公表
- 19 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 20 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2001 年、未公表
- 21 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 22 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Scienced Ltd. (英)、2000 年、未公表
- 23 TFNG のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表
- 24 TFNA のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表

- 25 TFNA-AM のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表
- 26 TFNA-OH のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002 年、未公表
- 27 ラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, Inc. (米)、2001 年、未公表
- 28 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 29 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 30 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2000 年、未公表
- 31 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC. (米)、2001 年、未公表
- 32 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 33 TFNG のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 34 TFNA のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 : 石原産業株式会社、2004 年、未公表
- 35 イヌを用いたカプセル経口投与における 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, Inc. (米)、2001 年、未公表
- 36 ラットにおける混餌投与による 90 日間反復投与神経毒性試験 : WIL Research Laboratories, Inc. (米)、2003 年、未公表
- 37 イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC.、2003 年、未公表
- 38 ラットにおける 2 年間反復経口投与毒性/発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 39 マウスにおける発がん性試験 (GLP 対応) : Ricerca, LLC.、2003 年、未公表
- 40 マウスにおける発がん性試験 (GLP 対応) : 新日本科学、2004 年、未公表
- 41 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 42 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 43 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 44 細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 45 マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 46 チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 47 ラットを用いる *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences. (英)、2003 年、未公表
- 48 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 49 マウス結腸、肝および肺におけるコメントアッセイ : 八戸工業高等専門学校物質工学科、2002 年、未公表
- 50 TFMG の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences. (英)、2002 年、未公表

- 51 TFNA の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH. (独)、2002 年、未公表
- 52 TFNA-AM の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH. (独)、2002 年、未公表
- 53 TFNA-OH の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH. (独)、2002 年、未公表
- 54 3 日間混餌投与によるマウス肺での細胞分裂解析 : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 55 3 日間混餌投与による肺における細胞分裂解析のマウスとラット間の比較試験 : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 56 28 日間混餌投与及びその回復試験におけるマウス肺への作用とその回復性について : 石原産業株式会社、2003 年、未公表
- 57 フロニカミドおよびその代謝物 TFNG、TFNA、TFNA-AM を用いた短期間混餌投与試験におけるマウス肺での BrdU による細胞分裂解析
- 58 フロニカミドおよびイソニアジドの 3 日間混餌投与による肺における細胞分裂解析にマウス 3 系統間の比較試験
- 59 ラットを用いた繁殖毒性試験におけるメカニズム試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 60 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 68 回会合資料 1-1 (HP : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai68/dai68kai-siryoul-1.pdf>)
- 61 「フロニカミド」及び「クロルピリホス」の食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 68 回会合資料 1-2 (HP : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai68/dai68kai-siryoul-2.pdf>)
- 62 第 21 回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai21/index.html>)
- 63 フロニカミド 追加資料要求事項に対する回答資料 : 石原産業株式会社、2005 年、未公表
- 64 第 33 回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai33/index.html>)
- 65 フロニカミド 追加資料要求事項に対する回答資料 : 石原産業株式会社、2005 年、未公表
- 66 第 38 回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai38/index.html>)
- 67 国民栄養の現状—平成 10 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 68 国民栄養の現状—平成 11 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 69 国民栄養の現状—平成 12 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2002 年