

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 LD₅₀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 LD₅₀はラット及びマウスの雌雄で 2000mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀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 ₅₀ (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 ₅₀ (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。LD₅₀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¹⁾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)

¹⁾ 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	・白血球数増加、M/E 比*の低下 ・MCHC 増加、血漿中 AST、 ALT 及びカリウムの増加	・白血球数増加、M/E 比の低下
10000ppm 以上	・血漿中カルシウムの減少	・血漿中カルシウムの減少 ・血漿中アルブミンの減少
5000ppm 以上	・血漿中 TG 減少 ・MCV 減少	・血漿中 TG 減少 ・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
500ppm 以上	500 ppm 以下毒性所見なし	・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
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 F₁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	・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	・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
10000ppm 以上	・血漿中無機リン増加、血漿中 TG 及びカルシウムの減少	・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

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

(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"> ・ Hb 濃度低下 ・ 網状赤血球数及び好中球の増加 ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 濃度低下 ・ 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 ・ 骨髄の細胞密度及び色素沈着の増加、肝脂肪空洞化

500ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 白血球数増加 ・ 肝脂肪染色 (+) 増加傾向
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"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血小板数及び血小板容積の増加、血漿中塩素減少 ・ 肝脈管周囲リンパ球浸潤
5000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 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 ・ 副腎比重量増加
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"> ・ 摂餌量の増加 ・ 肝比重量の減少 ・ 肝好塩基性変異細胞巢 	
5000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 腎比重量の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 副腎比重量の増加
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

B6C3F₁ 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"> ・ 飼料のかきだし ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞壊死及び肥大 ・ 脾多核性マクロファージ ・ 肝クッパー細胞集簇、肝及び腺胃の炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞壊死及び肥大 ・ 脾多核性マクロファージ
5000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ リンパ球増加（78 週） ・ 前胃潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飼料のかきだし ・ 体重増加抑制 ・ 脊柱前彎、局部的脱毛 ・ 肝クッパー細胞集簇
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

B6C3F₁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)

12. 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、F₁ 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 ₁	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 F₁ 世代の雌で脱毛が、710ppm 以上投与群の F₁ 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、F₁ 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 F₁ 及び F₂ 世代で離乳児生存率の低下が、F₁ 世代で音響驚愕反応の遅延が、雌雄で心比重量の増加が、F₂ 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 F₁ 世代の雌で脳比重量の減少が、F₂ 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 F₁ 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、F₁ 雄 : 4.2mg/kg 体重/日、F₁ 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 (骨髄細胞) (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)

表 32 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

試験	被験物質 (代謝物)	対象	処理濃度	結果
復帰突然変異 試験	尿素体	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537,TA153 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	31.3 ~5000 µg /プレート	陰性
	ビス体			陰性
	アニリン体			疑陽性 (+S9)
染色体異常試験	アニリン体	チャイニーズハムスター 培養細胞株 (CHO-K1)	6.25~50 µg /mL	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（肝・発がん性に関する短期試験）

(1) マウス肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響

B6C3 マウス（一群雄 8 匹）を用い、7、21、63 又は 105 日間混餌（原体：0, 5000ppm）投与しマウス肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響について検討が行われた。（陽性対照：PB 500ppm を 21 日間投与）

フルフェノクスロン投与により、P-450 量及び 5 種類の混合機能酸化酵素活性の増加は認められなかった。

PB 投与群では、肝比重量増加、肝小葉中心の肥大、P-450 量及び 5 種類の混合機能酸化酵素活性の増加が認められた。

フルフェノクスロンは肝薬物代謝酵素の誘導作用を有しないと考えられた。（参照 79）

(2) マウスを用いた前腫瘍性及び腫瘍性変化を指標する PCNA、BrdU 法の適用試験

フルフェノクスロンを 4 週間にわたり混餌（原体：0, 500, 50000ppm）投与した B6C3F1 マウス（一群雌雄各 5 匹）に、BrdU を計画屠殺 60 分前に腹腔内（50mg/kg 体重）投与し、屠殺後 PCNA 及び BrdU に対する免疫染色を行い、マウスを用いた前腫瘍性及び腫瘍性変化を指標する PCNA、BrdU 法の適用試験が実施された。

50000ppm 投与群雄で肝比重量の増加が認められた。雌雄ともいずれの投与群にも対照群と比較して PCNA 及び BrdU 陽性細胞数の増加は認められなかった。（参照 80）

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルフェノクスロン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、単回投与後の血漿中濃度は低用量群で6時間後、高用量群で4～6時間後に最高に達した。組織内では T_{max} 付近で胃腸管（内容物を含む）、甲状腺、副腎、肝臓、骨髄で比較的高濃度に認められ、投与後168時間後では主に脂肪に分布し、その他に胃腸管（内容物を含む）、骨髄、肝臓及び腎臓などに多く分布が認められた。主な排泄経路は糞中及び尿中であり、ほとんどがフルフェノクスロンとして排泄された。尿中から、代謝物として尿素体、アニリン体、2,6-ジフルオロ安息香酸及び2,6-ジフルオロベンズアミドが認められた。糞中から代謝物として20種類以上が認められたが、いずれも微量であった。胆汁中からはフルフェノクスロンと代謝物としてアニリン体が認められた。

主要代謝経路はベンゾイルウレア結合の加水分解による2,6-ジフルオロ安息香酸と尿素体の生成、尿素体の更なる代謝によるアニリン体の生成、又は、フルフェノクスロンの尿素結合の加水分解による2,6-ジフルオロベンズアミドと不安定な *N*-フェニルカルバミン酸の生成、*N*-フェニルカルバミン酸の更なる代謝によるアニリン体の生成であると考えられた。

イヌを用いた動物体内運命試験において、単回投与後の血漿中濃度は低用量群で3～4時間後に最高に達した。投与後168時間後では脂肪及び骨髄に多く分布していた。尿、下痢便及び糞中には、ほとんどがフルフェノクスロンとして排泄され、糞中には代謝物としてアニリン体が認められた。

マウス、ラット及びイヌの肝S9画分及びミクロゾーム画分を用いた *in vitro* 代謝試験において、フルフェノクスロン及び代謝物としてアニリン体及び尿素体が認められた。代謝物のプロファイルに動物種及び性差は認められなかった。

はくさい、トマト及びりんごを用いた植物体内運命試験が実施されており、残留放射能のほとんどがフルフェノクスロンであり、代謝物は認められなかった。

土壌中運命試験が実施されており、土壌中半減期は好气的条件下の埴壤土で42日、砂壤土で181日以上、嫌气的条件下では分解が遅く求められなかった。両条件下において主要分解物は尿素体であり、他の分解物としてアニリン体が認められた。フルフェノクスロンの土壌中への移行性は認められなかった。フルフェノクスロン、尿素体及びこの非抽出性放射能成分は、植物体には吸収されなかった。

水中加水分解及び光分解試験が実施されており、加水分解性は中性で安定であり、光分解試験では光分解され、半減期は6.8～7.1日で春期における北緯35°の太陽光換算ではそれぞれ17.0～17.7日であった。

火山灰埴土及び沖積鉍質埴壤土を用い、フルフェノクスロン及び分解物である尿素体の合計を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、半減期は容器内試験で60～111日、圃場試験で8～182日であった。

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ており、最高値は80～100g ai/haで3回散布し、最終散布3日後に収穫したしゅんぎくの11.1mg/kgであったが、7日後、14日後及び21日後には、それぞれ7.37mg/kg、5.04mg/kg及び0.61mg/kgと減衰した。

各種運命試験及び残留試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をフルフェノクスロン（親化合物のみ）と設定した。

フルフェノクスロンの急性経口 LD₅₀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 3000 mg/kg 体重超、経皮 LD₅₀はラット及びマウスの雌雄で 2000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀はラットの雌雄で 5.1mg/L 超であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 4.0 mg/kg 体重/日、マウスで 10.2mg/kg 体重/日であった。神経毒性は認められなかった。

慢性毒性で得られた無毒性量は、ラットで 22.0 mg/kg 体重/日、イヌで 3.7mg/kg 体重/日であった。

マウスの発がん性試験で肝細胞癌及び血管系腫瘍の増加が認められた。肝細胞癌については、肝細胞癌と腺腫との合計では対照群との間に有意差が認められないこと、肝・複製 DNA 合成試験が陰性であったこと、発現頻度が背景データ範囲内であること、一方対照群の発現率が背景データの範囲を下回ったこと等により、フルフェノクスロン投与によるものではないと考えられた。血管系腫瘍の増加は、マウスの背景病変の一つであり、フルフェノクスロン投与の影響ではないと考えられた。

発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 21.6 mg/kg 体重/日、マウスで 56.0 mg/kg 体重/日であった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 3.8 mg/kg 体重/日であった。繁殖能への影響は認められなかった。

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 1000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児で 1000mg/kg 体重/日であった。いずれも催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験は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肺培養細胞 (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卵巣培養細胞(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おり、チャイニーズハムスター卵巣培養細胞(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。チャイニーズハムスター卵巣培養細胞 (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は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。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 33 に示されている。

表 33 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 ¹⁾
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄： 32.9 雌： 4.0	雄： 336 雌： 39.3	雄： MCV 減少等 雌： 平均赤血球直径の増加等
	28 日間亜急性 神経毒性試験	雄： 88.3 雌： 1930	雄： 435 雌： -	雄： 低体重、体重増加抑制 (神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒性 試験	雄： 22.0 雌： 28.3	雄： 233 雌： 301	雌雄： 体重増加抑制等
	2 年間発がん性 試験	雄： 21.6 雌： 25.9	雄： 218 雌： 276	雌雄： 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	親動物及び子動物： P 雄： 3.8 P 雌： 4.3 F1 雄： 4.2 F1 雌： 4.8	親動物及び子動物： P 雄： 14.3 P 雌： 16.0 F1 雄： 16.1 F1 雌： 18.6	親動物： 体重増加抑制、腎比重量 の増加等 子動物： 離乳児体重の低下、肝比 重量の増加 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	母動物： 1000 胎児： 1000	-	(催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	雄： 10.2 雌： 11.4	雄： 102 雌： 127	雌雄： 血漿中ビリルビン増加、肝 比重量増加
	2 年間発がん性 試験①	雄： 56.0 雌： 73.2	雄： 559 雌： 739	雄： 体重増加抑制、角質化胃潰瘍 雌： 体重増加抑制、肝クッパー細 胞集簇等 (血管系腫瘍増加)
	2 年間発がん性 試験②	雄： 1590 雌： 187	雄： - 雌： 1890	雌： 体重増加抑制、髄外造血亢進 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物： 1000 胎児： 1000	-	(催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄： - 雌： -	雄： 18.9 雌： 21.1	雌雄： 大腿骨骨髓過形成増加傾向 等
	1 年間慢性毒性 試験	雄： 3.9 雌： 3.7	雄： 19 雌： 19	雄： MCV、メトヘモグロビン、ス ルフヘモグロビン増加等 雌： 白血球数増加等

-：無毒性量または最小毒性量が求められなかった。

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 3.7 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.037mg/kg 体重/日を一日許容摂取量 (ADI) と設定した。

ADI	0.037 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	3.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

略称	化学名
WL129183 (尿素体)	4-(2-chloro- α, α, α -trifluoro-p-tolyloxy)-2-fluorophenyl urea
WL115096 (アニリン体)	4-(2-chloro- α, α, α -trifluoro-p-tolyloxy)-2-fluoroAniiline
WL131767 (ビス体)	1,3-bis-[4-(2-chloro- α, α, α -trifluoro-p-tolyloxy)-2-fluorophenyl] urea