

(案)

農薬・添加物評価書

フルジオキサニル

2009年4月

食品安全委員会農薬専門調査会

食品安全委員会添加物専門調査会

## 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.....	4
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬・添加物の概要.....	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. 開発及び評価要請の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) ラット（青色物質の同定）.....	10
(3) ヤギ.....	11
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) 稲.....	12
(2) 小麦.....	12
(3) ぶどう.....	13
(4) トマト.....	14
(5) たまねぎ.....	14
(6) もも.....	15
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	15
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	16
(3) 好氣的及び好氣/嫌氣的土壌中運命試験.....	16
(4) 土壌吸着試験.....	17
4. 水中運命試験.....	17
(1) 加水分解試験.....	17
(2) 水中光分解試験.....	17
5. 土壌残留試験.....	18

6. 作物残留試験	19
7. 一般薬理試験	19
8. 急性毒性試験	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	23
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	25
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)①	26
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)②	26
12. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	27
(2) 発生毒性試験(ラット)	28
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	28
13. 遺伝毒性試験	29
14. 一日摂取量の推計等	30
15. 耐性菌の選択	31
(1) 真菌以外の微生物(細菌等)に対する作用について	31
(2) 真菌に対する作用について	31
(3) 耐性の伝達について	32
Ⅲ. 食品健康影響評価	33
・別紙1: 代謝物/分解物略称	39
・別紙2: 検査値等略称	40
・別紙3: 作物残留試験成績(農薬としての使用)	41
・別紙4: 作物残留試験成績(添加物としての使用)	46
・別紙5: 推定摂取量	56
・参照	59

### <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
- 2007年 6月 25日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0625006 号）、関係書類の接受（参照 2～10）
- 2007年 6月 28日 第 196 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 11）
- 2008年 7月 11日 第 22 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 12）
- 2008年 8月 1日 第 23 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 13）
- 2008年 11月 18日 第 45 回農薬専門調査会幹事会（参照 14）
- 2008年 11月 20日 厚生労働大臣より添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1120003 号）
- 2008年 11月 21日 関係書類の接受（参照 15、16）
- 2008年 11月 27日 第 264 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 17）
- 2008年 12月 15日 第 65 回添加物専門調査会（参照 18）
- 2009年 1月 21日 第 47 回農薬専門調査会幹事会（参照 19）
- 2009年 2月 2日 第 67 回添加物専門調査会（参照 20）
- 2009年 3月 23日 第 69 回添加物専門調査会（参照 21）
- 2009年 4月 9日 第 281 回食品安全委員会（報告）

### <食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）  
小泉直子（委員長代理）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根本信雄
林 真 (座長代理)	代田真理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一*	山崎浩史
太田敏博	永田 清	山手丈至
大谷 浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	

\*: 2009年1月19日まで

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

福島昭治 (座長)	梅村隆志	中島恵美
山添 康 (座長代理)	江馬 眞	林 眞
石塚真由美	久保田紀久枝	三森国敏
井上和秀	頭金正博	吉池信男
今井田克己	中江 大	
〈参考人〉		
池 康嘉	森田明美	

## 要 約

殺菌剤「フルジオキシニル」(CAS No. 131341-86-1) について、農薬抄録及び各種資料 (JMPR、米国等) 等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット及びヤギ)、植物体内運命 (稲、小麦、ぶどう、トマト、たまねぎ及びもも)、作物残留、急性毒性 (ラット)、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 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、フルジオキシニル投与による影響は主に肝臓、腎臓及び血液に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量について用量設定間隔等を考慮して比較検討した結果、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 33.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.33 mg/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・添加物の概要

### 1. 用途

殺菌剤（添加物としては防かび剤）

### 2. 有効成分の一般名

和名：フルジオキシニル

英名：fludioxonil (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)pyrrole-3-carbonitrile

#### CAS (No.131341-86-1)

和名：4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbonitrile

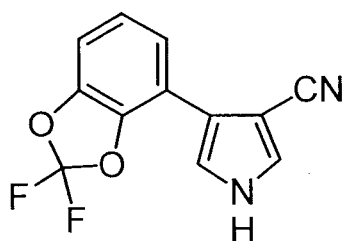
### 4. 分子式

$C_{12}H_6F_2N_2O_2$

### 5. 分子量

248.19

### 6. 構造式



### 7. 開発及び評価要請の経緯

フルジオキシニルは、1984年にスイス国チバガイギー社（現 シンジェンタ社）が合成したフェニルピロール系の非浸透移行性殺菌剤である。本剤は、糸状菌の原形質膜に作用することにより物質の透過性に影響を及ぼし、アミノ酸やグルコースの細胞内取り込みを阻害して、抗菌作用を示すことが示唆されている。我が国では1996年に農薬登録され、水稲及び野菜類の種子消毒剤ならびに各種野菜類への茎葉処理剤として使用されている。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。海外では、70カ国以

上の国において登録されている。

我が国では、収穫後の農作物への使用の目的が、かび等による腐敗、変敗の防止である場合には、食品の保存の目的で使用したと解されるため、そのようなものは添加物に該当する。フルジオキシニルは防かび目的で収穫後の農作物に使用されることが見込まれ、添加物指定等について、事業者から厚生労働省に指定要請がなされたことから、厚生労働省が指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価の実施を要請したものである。



## 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2～9、15）

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<sup>14</sup>Cで標識したもの（[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニル）またはフェニル基の炭素を均一に<sup>14</sup>Cで標識したもの（[phe-<sup>14</sup>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: RAIfラット（一群雌3匹）に、[pyr-<sup>14</sup>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: RAIfラット（一群雌雄各3匹）に、[pyr-<sup>14</sup>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、15）

表1 血中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	0.5		100		
	雌	雄	雄	雌	
T <sub>max</sub> (時間)	0.5	0.25	0.25	8	4
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.0302	0.0652	0.0268	4.5	3.2
T <sub>Cmax/2</sub> (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: RAIfラット（雌10匹）に、[pyr-<sup>14</sup>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、十分なデータをを得るために、Tif: RAIf ラット（一群雌雄各 12 匹）に、[pyr-<sup>14</sup>C]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  $\mu\text{g/g}$  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  $\mu\text{g/g}$  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  $\mu\text{g/g}$ ）、腎臓（0.6~0.9  $\mu\text{g/g}$ ）、肺（0.1~0.22  $\mu\text{g/g}$ ）、血漿（0.16~0.18  $\mu\text{g/g}$ ）、雌の血液（0.10  $\mu\text{g/g}$ ）及び心臓（0.13  $\mu\text{g/g}$ ）を除き 0.1  $\mu\text{g/g}$  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  $\mu\text{g/g}$ ）、腎臓（9.5~10.3  $\mu\text{g/g}$ ）及び腹部脂肪（2.7~7.3  $\mu\text{g/g}$ ）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、15）

### 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、15）

### 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-<sup>14</sup>C]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、15)

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

胆管カニューレを挿入した Tif:RAIf ラット（一群雌 5 匹）に、[pyr-<sup>14</sup>C]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、15)

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-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルを約 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ソ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、15)

### (3) ヤギ

泌乳ヤギ (アルパイン種/ヌビアン種交配、2 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルを 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、糞及び乳汁を採取し、最終投与 6 時間後にと殺して、組織・臓器を採取した。

組織内残留放射能濃度は、肝臓 (5.37~6.18 µg/g) 及び腎臓 (2.89~2.92 µg/g) で最大であり、血中濃度は 0.47~0.49 µg/g であった。乳汁中の残留放射能濃度は、投与 4 日目に最大 (1.64~2.92 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nder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 93.6~97.7% 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、15)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 稲

[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルの 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-<sup>14</sup>C]フルジオキ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、15)

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-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルを約 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、ピ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-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルを素植物体 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、籾殻で 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、15)

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-<sup>14</sup>C]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、15)

#### (4) トマト

[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルを 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、15)

#### (5) たまねぎ

[phe-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルを 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、15)

## (6) もも

もも（品種：Reliance または Tra-Zee）の木に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシソニル 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、15）

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験①

[phe-<sup>14</sup>C]フルジオキシソニルを、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 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> であり、処理 363 日後に 32.4~44.9%TAR 検出されたが、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub> (%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-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルを、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、好氣的土壌中運命試験が実施された。

処理 84 日後の各条件下の土壌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。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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壌における放射能分布及び推定半減期

温度条件 (℃)	20	30
親化合物 (%TAR)	65.4	46.6
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub> (%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/嫌氣的土壌中運命試験

[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルを、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±2℃の暗条件で行った。

処理 90 日後の土壌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。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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 日後の土壌における放射能分布及び推定半減期

試験条件	好氣的土壌	好気/嫌氣的土壌
親化合物 (%TAR)	77.0	84.8
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub> (%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) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [ 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、土壌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-<sup>14</sup>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°C 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、15)

#### (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°C で 168 時間キセノンランプ (紫外部: 光強度 50 W/m<sup>2</sup>、波長 300~400 nm、紫外・可視全体: 光強度 950 W/m<sup>2</sup>、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、15)

##### ② 滅菌緩衝液中光分解試験 ([phe-<sup>14</sup>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-<sup>14</sup>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°C で 30 日間キセノンランプ (光強度: 18.9 W/m<sup>2</sup>、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、15)

### ③ 滅菌緩衝液中光分解試験 ([pyr- $^{14}\text{C}$ ]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- $^{14}\text{C}$ ]フルジオキシニルを 1 mg/L となるように添加した後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で 7 日間キセノンランプ (光強度：140 W/m<sup>2</sup>、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、15)

### 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- $^{14}\text{C}$ ]フルジオキシニルを 0.89 mg/L となるように添加した後、 $24.4^\circ\text{C}$  で 22 日間キセノンランプ (光強度：29.1 W/m<sup>2</sup>、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、15)

## 5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土 (新潟)、火山灰土・埴壤土 (栃木①、鳥取②)、洪積土・埴壤土 (和歌山) 沖積土・埴壤土 (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 <sup>1)</sup>	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・埴壤土	181
			火山灰土・埴壤土①	46
	畑水分状態	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壤土②	87.5
			洪積土・埴壤土	84.3
圃場試験	水田状態	100 g ai/ha	沖積土・埴壤土	2.0
			火山灰土・埴壤土①	11.2
	畑地状態	60 g ai/ha ×5	火山灰土・埴壤土②	36.7
			洪積土・埴壤土	59.6

<sup>1)</sup>: 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、15）

### 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、15）

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) <sup>1)</sup>	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、

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	
						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) <sup>1)</sup>	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) <sup>1)</sup>	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) <sup>1)</sup>	100	300	睡眠時間延長	
体温	Wistar ラット	雄 8	0、300、1,000、 3,000 (経口) <sup>1)</sup>	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) <sup>2)</sup>	1,000 <sup>3)</sup>	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	$1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$ 、 $1 \times 10^{-3}$ (g/mL) ( <i>in vitro</i> )	$1 \times 10^{-5}$ (g/mL)	$1 \times 10^{-4}$ (g/mL)	$1 \times 10^{-4}$ 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) <sup>1)</sup>	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) <sup>1)</sup>	3,000	10,000	APTT 短縮

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

<sup>3)</sup>: 予備試験の結果より引用

## 8. 急性毒性試験

フルジオキソニル (原体)、フルジオキソニルの代謝物 (I、K、P 及び S)、  
分解物 (R) 及び原体混在物 (U、V 及び W) 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、15)