

表 13 急性毒性試験概要（原体）

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

表 14 急性毒性試験概要（代謝物、分解物及び原体混在物）

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

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、適用 1 時間後でウサギの結膜に軽度の発赤及び浮腫が認められたが、48 時間後には消失し、眼に対して刺激性はないものと考えられた。皮膚においてもパッチ除去 1 時間後で軽度の紅斑及び浮腫が認められたが、浮腫は 24 時間後に、紅斑は 72 時間後に消失し、皮膚に対する刺激性はないものと考えられた。(参照 2、15)

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法で感作性は陰性であった。(参照 2、15)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、1,000、7,000 及び 20,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

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

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雄で慢性腎症等が、雌で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 64 mg/kg 体重/日、雌: 70 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~7、9、15)

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 食餌効率低下</li> <li>・ BUN、GGT 増加</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、MCV、MCH 減少</li> <li>・ BUN、T.Bil、GGT、ALP 増加</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 肝対脳重量比<sup>1</sup>増加</li> <li>・ 慢性腎症、腎慢性活動性炎症</li> </ul>
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Bil、T.Chol 増加</li> <li>・ 尿中ビリルビン陽性</li> <li>・ 肝比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・ 慢性腎症、腎慢性活動性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 5'ヌクレオチダーゼ減少</li> <li>・ 蓄積尿量減少</li> <li>・ 尿中ビリルビン陽性</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

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

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で尿細管腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：445 mg/kg 体重/日、雌：559 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～7、9、15）

<sup>1</sup> 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ）。

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 16 90 日間亜急性毒性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5'ヌクレオチダーゼ上昇</li> <li>・ 肝比重量、対脳重量比増加</li> <li>・ 尿細管腎症</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 5'ヌクレオチダーゼ上昇</li> <li>・ 肝絶対及び比重量、対脳重量比増加</li> <li>・ 胸腺絶対重量及び対脳重量比減少</li> <li>・ 尿細管腎症</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

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

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

(参照 2、4～9、15)

表 17 90 日間亜急性毒性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000/10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 胆管増生程度増強</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	・ 下痢	・ 下痢
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

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

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

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm (雄 : 33.1 mg/kg 体重/日、雌 : 35.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、9、15)

表 18 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

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

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

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

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 37 mg/kg 体重/日、雌 : 44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2~7、15)

表 19 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ウロビリノーゲン増加</li> <li>・腎のう胞</li> <li>・慢性腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、Ht、MCH 減少</li> <li>・ウロビリノーゲン増加</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18カ月間発がん性試験（マウス）①

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

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

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

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で脾臓腫大、雌で胸腺、肝臓及びリンパ節腫大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：112 mg/kg 体重/日、雌：133 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3、15）

(4) 18カ月間発がん性試験（マウス）②

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

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌雄に青色尿、青色便及び被毛の青色着色が認

められたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

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

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で死亡率の上昇等が認められ、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、最大耐量は雌雄とも 5,000 ppm であった。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、15)

表 20 18 カ月間発がん性毒性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率上昇</li> <li>・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛</li> <li>・Hb、Ht 減少</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・胆管増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率上昇</li> <li>・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛</li> <li>・Hb、Ht、RBC、MCH 減少</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・腎慢性炎症</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・尿細管腎症</li> <li>・腎石灰化、腎慢性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・リンパ球比増加</li> <li>・分葉好中球比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・尿細管腎症</li> <li>・腎石灰化</li> </ul>
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

マウスを用いた発がん性試験①及び②[11. (3)及び(4)]は、同年に同系統マウスを用いて実施された試験であることから、これらを総合して評価するのが適当と考えられた。したがって、マウスの発がん性試験における無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm (雄: 112 mg/kg 体重/日、雌: 133 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

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

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

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の P 雌及び F<sub>1</sub> 雄に体重増加抑制及び摂餌量減少が、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児動物に低体重が認められたので、無毒性量は雌雄の親動物及び児動物で 300 ppm (P 雄: 18.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 21.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 22.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2~9、15)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

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

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児には毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、8、15)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に青色尿が観察されたが、肉眼的病理検査では異常は認められなかった。青色尿はラット及びマウスを用いた他の試験でも認められ、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的に意義のないものと考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児には毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、4~8、15)



### 1.3. 遺伝毒性試験

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

結果は表 21 に示されている。

*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた点突然変異試験及び UDS 試験の結果は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣及び肺由来培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験の高濃度では、代謝活性化系非存在下または非存在下で数的異常または構造異常が認められた。しかし、*in vivo* の染色体異常試験及び小核試験では陰性であった。また、その他の試験においてもすべて陰性であった。これらのことから、フルジオキソニルには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、15）

表 21 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,000 µg/7 <sup>+</sup> v-ト (+/-S9)	陰性
	点突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.5~20 µg/mL(-S9) 1.5~60 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 (CHO-CCL61)	10.9~43.8 µg/mL (-S9、3 時間処理)	構造異常：陽性
			2.73~10.9 µg/mL (-S9、24 時間処理)	数的異常：陽性
			5.47~350 µg/mL (+S9、3 時間処理)	構造異常：陽性 数的異常：陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (CHL/IU)	7.5~30 µg/mL (-S9、24 時間処理)	陰性
			3.8~15 µg/mL (-S9、48 時間処理)	構造異常：擬陽性 数的異常：陽性
			10~40 µg/mL (-S9、6 時間処理)	数的異常：陽性
			20~80 µg/mL (+S9、6 時間処理)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	4.1~5,000 µg/mL	陰性

in vivo	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tif:RAIf ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tiflbm:RAI ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	50、250、1,250 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tif:MAGF マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	Tif:MAGF マウス (一群雄 30 匹、雌 60 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	UDS 試験	Tif:RAIf ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

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

結果は表 22 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 22 遺伝毒性試験概要 (代謝物、分解物及び原体混在物)

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

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. 一日摂取量の推計等

農薬又は添加物として使用され、各農作物について基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、平成 10~12 年の国民栄養調査結果に基づき試算される一日あたりの最大摂取量 (理論的 maximum 一日摂取量) は

1,424 µg であった。平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づく最大一日摂取量の試算の詳細は、別紙 5 に示されている。(参照 2、15)

## 15. 耐性菌の選択

フルジオキシニルの使用により、ヒトにおいて耐性菌が選択されるリスクについて、事業者より提出された資料(参照 22)に基づき検討を行った結果は次のとおりである。

### (1) 真菌以外の微生物(細菌等)に対する作用について

フルジオキシニルと構造的に類似するピロールニトリンについては、黄色ブドウ球菌、大腸菌及び *Mycobacterium* 属の細菌に対する抗細菌活性は非常に低いとされている。(参照 23～25)

さらにフルジオキシニルについては、細菌を用いた復帰突然変異試験において 5,000 µg/mL の濃度まで抗細菌活性が認められなかった。また、各種動物を用いた本剤の高用量の投与による反復投与毒性試験において、フルジオキシニルが腸内細菌叢に影響を与えたことを示唆する消化管粘膜上皮細胞の炎症等の症状は認められなかった。認められた体重増加抑制及び下痢の症状が、本剤の腸内細菌叢への影響によるものであったと仮定しても、その投与量はおよそ 100 mg/kg 体重/日を超える高用量である。(参照 2、15)

以上より、ヒトにおいて、体重あたり理論的 maximum 一日摂取量 (0.028 mg/kg 体重/日) を毎日摂取したとしても、耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものと考えられる。

### (2) 真菌に対する作用について

ヒトがフルジオキシニルを継続的に摂取することにより体内の真菌が耐性を獲得し、保健衛生上の危害を生じるか否かについては、我が国において表在性真菌症及び深部皮膚真菌症を除くヒト真菌症、すなわち深在性真菌症に主に関わるアスペルギルス属、カンジダ属及びクリプトコッカス属の真菌を対象を絞って差し支えないものとする。中でも内因性の深在性真菌症の主たる原因となる *Candida albicans* に対しては、フルジオキシニルは 1.6 µg/mL の濃度でその成長を緩やかに阻害するとされているが(参照 26)、ラットに 0.5 mg/kg 体重のフルジオキシニルを単回経口投与したときの血中の  $C_{max}$  は雄で 0.0652 (µg/g)、雌で 0.0268 (µg/g) であり(参照 2、15)、ヒトにおいて体重あたり理論的 maximum 一日摂取量 (0.028 mg/kg 体重/日) を毎日摂取した場合を想定しても  $C_{max}/MIC$  は一般に抗真菌治療の目安とされるオーダーを大幅に下回るものと推定される。

また、本剤の抗真菌作用の主たる機序は、MAP キナーゼカスケードを

制御するタンパク質のりん酸化に関与するキナーゼ (PK-III) の阻害と考えられており、既存の深在性真菌症の治療に用いられる医薬品の作用機序にはみられないものである。

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

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

### (3) 耐性の伝達について

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

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬・添加物「フルジオキシニル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに経口投与されたフルジオキシニルの吸収は比較的速やかであり、投与後 24 時間で 75~90%TAR が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。胆汁中への排泄は、投与後 48 時間で約 67%TAR であり、約 77%TAR が腸管から循環系に吸収されるものと推定された。臓器・組織への蓄積性は認められなかつた。糞中では親化合物が、尿及び胆汁中では代謝物 B、C、D、E 等が検出された。ラットにおける主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位における酸化及び抱合 (B 及び C の生成)、②ピロール環の 5 位における酸化及び抱合 (D 及び F の生成)、③フェニル基の水酸化 (E の生成) であると推定された。

稲を用いた植物体内運命試験では、収穫時の植物体の残留放射能は 0.002 mg/kg 以下と極めて低かつた。小麦、ぶどう等を用いた植物体内運命試験では、植物体中の残留放射能の主要成分は親化合物であり、G、H、I、M、P 等多数の代謝物が同定されたが、いずれも少量であつた。植物における主要代謝経路は、①ピロール環の酸化 (G、H 及び P の生成)、②ピロール環の開裂 (I、J、K、M、R 及び T の生成)、③G のピロール環の還元及びその後の酸化 (L の生成)、④グルコース抱合 (N 及び Q の生成) であると推定された。

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つた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルジオキシニル (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 23 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 6.2 mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 1 年間慢性毒性試験における無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日であつた。この差は用量設定間隔の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験における親動物の無毒性量は P 雌で 17.9 mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は 37 mg/kg 体重/日であつた。この差は 2 世代繁殖試験における用量設定の違いによるものと考えられ、また、同 2 世代繁殖試験における児動物の無毒性量は F<sub>1</sub> で 21.1mg/kg 体重/日であつたが、体重増加抑制の程度は軽度であり、明確な用量相関関係もみられなかつたことから、ラットにおける無毒性量は 37 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

以上より、食品安全委員会農薬専門調査会及び添加物専門調査会は、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。

ADI	0.33 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
(無毒性量)	33.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

農薬としての使用に基づく暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。なお、平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づき試算されるフルジオキシニルの一日本あたりの理論的 maximum 一日摂取量は 1,424 µg であり、ヒトの体重を 50 kg と仮定すると、その ADI 比は 8.6% である。

また、ヒトにおける暴露量及び体内動態も勘案して検討を行った結果、ヒトがフルジオキシニルを継続的に経口摂取することによって耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものと考えられる。

表 23 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	カナダ
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 10, 100, 1,000, 7,000, 20,000 ppm	雄: 64 雌: 70	64	雄: 64 雌: 70	7	64
		雄: 0.08, 6.6, 64, 428, 1,280 雌: 0.10, 7.1, 70, 462, 1,290	雄: 慢性腎症等 雌: 体重増加抑制等	腎臓及び肝臓障害	雌雄: 体重増加抑制等	肝細胞肥大	肝臓の病理組織学的変化、体重増加抑制、臨床化学検査値及び腎臓の病理学的変化
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 10, 30, 100, 1,000, 3,000 ppm	雄: 37 雌: 44	37	雄: 37 雌: 44	3.7	慢性毒性: 3.7 <sup>3)</sup> 発がん性: 113 <sup>3)</sup>
雄: 0.037, 1.1, 3.7, 37, 113 雌: 0.044, 1.3, 4.4, 44, 141		雌雄: 体重増加抑制等	雄: 体重増加抑制、腎のう胞、腎症 雌: 体重増加抑制	雌雄: 肝細胞肥大等  肝腫瘍増加(雌)	着色尿、体重増加抑制等	雌: 肝病変増加	
2世代 繁殖試験	0, 30, 300, 3,000 ppm	親動物、児動物 P雄: 18.9 P雌: 17.9 F <sub>1</sub> 雄: 21.1 F <sub>1</sub> 雌: 22.0	親動物: 21 児動物: 21	親動物、児動物 雄: 22.1 雌: 24.2	親動物: 15 児動物: 15	~20 <sup>3)</sup>	
		P雄: 0, 1.88, 18.9, 190 P雌: 0, 1.81, 17.9, 183 F <sub>1</sub> 雄: 0, 2.06, 21.1, 213 F <sub>1</sub> 雌: 0, 2.24, 22.0, 227	親動物、雌雄: 体重増加抑制等 児動物: 低体重  (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物: 体重増加抑制 児動物: 低体重  (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物、雌雄: 体重増加抑制等 児動物: 低体重  (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物: 体重増加抑制 児動物: 低体重  (繁殖能に対する影響は認められない)	母動物: 体重増加抑制 児動物: 低体重  (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	カナダ
	発生毒性試験	0、10、100、1,000	母動物：100 胎児：1,000  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：1,000  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：100  母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張  (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：1,000  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：100  母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張  (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、1,000、3,000、7,000 ppm	雄：445 雌：559	450	雄：445 雌：559	14	445
		雄：0、1.3、13.9、144、445、1,050 雌：0、1.9、17.0、178、559、1,310	雌雄：尿細管腎症等	雌雄：腎症等	雌雄：肝比重量増加等	着色尿	雌雄：臨床化学検査値及び肝臓の病理組織学的変化を伴う肝重量増加
	18カ月間 発がん性 試験①	0、10、100、1,000、3,000 ppm	雄：112 雌：133	112	雄：11.3 雌：133	11.3	慢性毒性：360 発がん性：851 <sup>3)</sup>
		雄：0、1.1、11.3、112、360 雌：0、1.4、13.5、133、417	雌雄：脾臓腫大等  (発がん性は認められない)	肝重量増加、胸腺及び脾臓腫大  (発がん性は認められない)	雄：保定時の痙攣 雌：肝絶対重量増加、肝腫大  リンパ腫増加傾向(雌)	着色尿、MCHC減少等  リンパ腫増加傾向(雌)	雄：食餌効率低下、肝重量増加、肝臓の壊死、胆管増生、雌雄：腎臓石灰化、腎症  (発がん性は認められない)  *試験①②の総合評価



動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	カナダ
	18 カ月間 発がん性 試験②	0, 3, 30, 5,000, 7,000 ppm	(最大耐量) 雌雄 : 5,000	3.3	雄 : 590 雌 : 715	3.3	
		雄 : 0, 0.33, 3.3, 590, 851 雌 : 0, 0.41, 4.1, 715, 1,010	(発がん性は認められない)  *試験①②の総合評価で、無毒性量は雄 : 112、雌 : 133	体重増加抑制、肝重量増加、腎症  (発がん性は認められない)  *試験①②の総合評価で、無毒性量は 112	雌雄 : 腎症等  (発がん性は認められない)	肝重量増加、腎症  (発がん性は認められない)	
ウサギ	発生毒性 試験	0, 10, 100, 300	母動物 : 100 胎児 : 300  母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物 : 100 胎児 : 300  母動物 : 体重増加抑制、摂餌量減少 胎児 : 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物 : 10 胎児 : 300  母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物 : 10 胎児 : 300  母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物 : 100 <sup>3)</sup> 胎児 : 300 <sup>3)</sup>  母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 2,000, 15,000/10,000 ppm 雄 : 0, 6.2, 60.0, 291 雌 : 0, 6.2, 59.3, 337	雌雄 : 6.2  雌雄 : 下痢	59  貧血、T.Chol 増加	雌雄 : 5  雌雄 : 下痢	6.2  下痢等	5 <sup>3)</sup>  下痢
	1 年間 慢性毒性 試験	0, 100, 1,000, 8,000 ppm 雄 : 0, 3.1, 33.1, 298 雌 : 0, 3.3, 35.5, 331	雄 : 33.1 雌 : 35.5  雌雄 : 体重増加抑制等	33  体重増加抑制、T.Chol 増加等	雄 : 33.1 雌 : 3.3  雌雄 : 体重増加抑制	3.1  体重増加抑制等	33.1  体重増加抑制、臨床化学検査値及び肝臓の変化

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	カナダ
	ADI (cRfD)		NOAEL : 33.1 SF : 100 ADI : 0.33	NOAEL : 37 SF : 100 ADI : 0.4	NOAEL : 3.3 UF : 100 cRfD : 0.03	NOEL : 3.7 SF : 100 ADI : 0.03  NOEL : 3.1 SF : 100 ADI : 0.03	NOEL : 3.7 SF : 100 ADI : 0.037
	ADI (cRfD) 設定根拠資料		イヌ 1年間慢性 毒性試験	ラット 2年間慢性 毒性/発がん性併合 試験	イヌ 1年間慢性 毒性試験	ラット 2年間慢性 毒性/発がん性併合 試験  イヌ 1年間慢性 毒性試験	ラット 2年間慢性 毒性/発がん性併合 試験

NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 ADI : 一日摂取許容量 cRfD:慢性参照用量 NOEL : 無影響量

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した

2) : 豪州の無毒性量欄の数値はすべて NOEL である。

3) : NOEL

<別紙 1: 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B		2-β-グルクロニル-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
C		4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル-硫酸
D		4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-5-β-D-グルクロニル-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
E		4-(2,2-ジフルオロ-7-β-グルクロニル-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
F	ピロール環の 5 位スルホニル体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)ピロール-3-カルボニトリル-5-硫酸
G	ピロール環の 2 位酸化、5 位ヒドロキシル体 (P15) または 2 位ヒドロキシル、5 位酸化体 (P16)	1,5-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-2 <i>H</i> -ピロール-2-オン-3-カルボニトリル または、その異性体 1,2-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-5 <i>H</i> -ピロール-5-オン-3-カルボニトリル
H	1-ヒドロキシピロールの 2,5 ジオン体	1-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-2,5-ジオン-3-カルボニトリル
I		α-ヒドロキシ-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-アセトアミド
J	ピロール環の酸化開裂体	2-シアノ-3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-3-オキソ-プロパンアミド
K		2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-カルボン酸
L	ピロール環の 2,5 位酸化、3 位のカルボキシル体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-2,5-ジオクソ-3-ピロリジンカルボキシル酸
M	プロピアンアミド体	2-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-3-シアノ-3-オクソ-プロピオンアミド
N	代謝物 I の配糖体	α-o-グルコシル-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-アセトアミド
O	青色物質	
P	2,5-ジケトン	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-2,5-ジオン-3-カルボニトリル
Q	酸化フルジオキソニルの糖抱合体及び微量代謝物	
R		シス-3-(アミノカルボニル)-2-シアノ-3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-オキサレンカルボン酸
S		4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -2,5-ジオクソ-3-ピロリジンカルバニトリル
T		3-(アミノカルボニル)-2-シアノ-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオクソル-プロパン酸
U		(原体混在物)
V		(原体混在物)
W		(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NA	ノルアドレナリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能