

76%TRR、腎臓：79%TRR)、次いでチミン (6~11%TRR) 及び親化合物 (1~8%TRR) が検出された。

卵においては、[phe-¹⁴C]フルシラゾール投与群では主要代謝物として、D (32~37%TRR) 及び I (34~38%TRR)、[tri-¹⁴C]フルシラゾール投与群では G (77~91%TRR) が検出された。その他の代謝物及び親化合物は 10%TRR 未満であった。

0.36 mg/kg 体重/日投与群では、両標識体とも 80%TRR が排泄物中に排泄され、投与開始 48 時間後より一定となった。食用組織中の放射能は 1%TRR 未満と低く、フルシラゾールの組織蓄積性は低いと考えられた。

ニワトリにおける主要代謝経路は、ケイ素-メチレン炭素結合部の開裂及びその後の水酸化による D、F 及び G の生成であり、その後さらに D は水酸化及び縮合により I、E 及び N を生成し、F は各種抱合体 (脂肪酸抱合体等) を形成し、G はチミンを生成すると考えられた。(参照 4)

表 2 各試料中の残留放射能濃度

試料	標識体			
	[phe- ¹⁴ C]フルシラゾール		[tri- ¹⁴ C]フルシラゾール	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
腎臓	0.32	0.09	0.38	0.10
肝臓	0.60	0.64	0.38	0.37
筋肉 ¹⁾	0.10~0.07	0.14	0.33~0.35	0.50~0.77
脂肪	0.52	0.37	0.07	0.06
全血	0.11	0.05	0.39	0.15
卵 (剖検時)	0.22	1.6	0.26	2.5
排泄物	—	80.2	—	80
組織合計	—	1.43	—	1.8

1) 胸部及び大腿部筋肉を含む。

—：記載なし。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

温室内で栽培した小麦 (品種名：Era spring wheat) に [phe-¹⁴C]フルシラゾールを 200、320 または 550 g ai/ha、あるいは [tri-¹⁴C]フルシラゾールを 200 または 550 g ai/ha の用量で葉に処理し、植物体内運命試験が実施された。処理 0、5、10~12、20 及び 52~77 (成熟期) 日後に植物体が収穫された。

各試料中の総残留放射能の濃度は表 3 に示されている。

穀粒中の総残留放射能濃度は、処理 77 日後の [phe-¹⁴C]フルシラゾール処

理区では 0.01 mg/kg、処理 52 日後の[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理区では 4.4 mg/kg であった。

小麦において、フルシラゾールは広範に代謝され、種々の代謝物が検出された。

処理 5~12 日後の茎葉において主要成分は親化合物 (56~59%TRR) であり、処理 69~77 日後のわらにおいては 14~18%TRR 検出された。その他に [phe-¹⁴C]フルシラゾール処理区では 7 種の代謝物が検出され、主要代謝物は L のグルコース抱合体 (最大 13.5%TRR : 処理 77 日後のわら)、[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理区では 6 種の代謝物が検出され、主要代謝物は J (最大 12.2%TRR : 処理 5 日後の茎葉) であった。

[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理 69 日後の穀粒中からは、親化合物は検出されず、主要代謝物として J が 68.9%TRR、C が 24.3%TRR 検出された。このデータから、トリアゾール環を含む代謝物は、穀粒中に移行するが、未変化の親化合物は移行しないことが示唆された。

小麦における主要代謝経路は、水酸化、抱合及びケイ素-メチレン炭素結合部の開裂による、D、J、L、L のグルコース抱合体及び M の生成であると考えられた。(参照 4)

表 3 各試料中の総残留放射能濃度 (mg/kg)

試料		茎葉				わら	もみ殻	穀粒
[phe- ¹⁴ C] フルシラゾール	処理後日数(日)	0	12			77	77	77
	総残留放射能濃度(mg/kg)	32.3	5.5			8.6	2.2	0.01
[tri- ¹⁴ C]フルシラゾール	処理後日数(日)	0	5	10	20	52	52	52
	総残留放射能濃度(mg/kg)	8.6	6.0	6.2	1.9	7.9	1.5	4.4

(2) バナナ

乳剤に調製した [phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、収穫した未成熟バナナ (品種名不明) 果実または温室内で栽培した未成熟のバナナ樹の葉に、直接散布し、植物体内運命試験が実施された。バナナは処理 0、2、4、7 及び 11 日後、葉は、0、7、14 及び 18 日後に分析された。

オートラジオグラフにより、葉に処理したフルシラゾールは処理部位から移行しないことが示された。バナナ果実において、バナナの果皮及び洗浄液中に 98~99%TAR の放射能が残存していたことから、果肉への移行はほとんどないことが示された。

バナナの果皮及び果肉の 95%TAR 以上が抽出され、果皮の洗浄液、果皮及び果肉の主要成分は親化合物であった (87.2~95.5%TRR)。(参照 4)

(3) てんさい

乳剤に調製した [phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、温室において壤質砂土で栽培したてんさい（品種名：Hilma）の出芽後に、上部より、14日間間隔で3回（124～131 g ai/ha/回、合計 372～393 g ai/ha）茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。3回目処理 0、14、28 及び 59 または 77（成熟期）日後に試料が採取された。

いずれの分析日においても、根より茎葉の放射能濃度の方が高かった。3回目処理直後における茎葉の放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フルシラゾール及び[tri-¹⁴C]フルシラゾールで、それぞれ 7.16 及び 1.54 mg/kg であった。根における放射能濃度の最高値は、[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理で 0.008 mg/kg であったのに対し、[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理では 0.147 mg/kg であった。茎葉及び根における放射能濃度は経時的に減少した。

茎葉における主要成分は親化合物であり、26.5～89.4%TRR（0.09～5.98 mg/kg）検出された。微量代謝物として、E 及び L が検出された。根においては、ごく微量の極性代謝物のみが検出された。（参照 4）

(4) ぶどう

圃場栽培したワイン用ぶどう（品種名：Catawba）の分離した茎葉の枝及び果実に、[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、実際の使用状況を模擬して、したたり落ちる程度噴霧し、植物体内運命試験が実施された。処理 41 日後に果実が採取され、分析された。

ぶどう果実における主要成分は親化合物であり、[phe-¹⁴C]フルシラゾール及び[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理果実より、それぞれ 57.2 及び 30.9%TRR（0.100 及び 0.042 mg/kg）検出された。代謝物として、[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理果実から、F が 11%TRR 検出され、4 種（B、D、H 及び I）の微量代謝物も検出された（いずれも 10%TRR 未満）。[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理果実では、主要代謝物として、J が 30.1%TRR 検出された。（参照 4）

(5) りんご

圃場栽培したりんご（品種名：Rome）樹の分離した枝に、[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、14日間間隔で4回、約 8 mg/100 mL の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。最終処理 14 日後（初回処理 56 日後）に果実が収穫され、分析された。

りんご果実における主要成分は親化合物であり、[phe-¹⁴C]フルシラゾール及び[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理果実より、それぞれ 71 及び 48%TRR（0.147 及び 0.143 mg/kg）検出された。その他の微量代謝物として、[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理果実から、3 種（B、D 及び I）の微量代謝物が検出されたが、これらは合計で 11%TRR であった。[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理果実では、

主要代謝物として、J が 22%TRR 検出された。(参照 4)

(6) らっかせい

圃場栽培したらっかせい(品種名: Rome)の茎葉に、[phe-¹⁴C]フルシラゾールを、140 g ai/ha の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。らっかせいの茎葉が 0、3、7、14、21 及び 52 日後に採取され、処理 52 日後(成熟期)にらっかせい(種子及び殻)が収穫された。

茎葉における総残留放射能濃度は、処理 0 日後に 3.41 mg/kg であったが、処理 52 日後には 0.38 mg/kg に減少した。代謝物の種子及び殻への移行は認められなかった(残留放射能濃度は種子中 0.018 mg/kg、殻中 0.03 mg/kg)。

茎葉及び種子における主要成分は親化合物であり、茎葉では処理 0 日後の 3.15 mg/kg (92%TRR) から処理 52 日後の 0.19 mg/kg (50%TRR) に減少した。種子中では親化合物は 0.006 mg/kg 検出された。(参照 4)

以上の結果から、フルシラゾールの植物体内における主要代謝経路は、小麦、りんご、ぶどう及びてんさいでは、質的に同じであることが示された(バナナでは、処理後から試料採取までの時間が短かったために、親化合物しか検出されなかった)。すなわち、ケイ素-メチレン炭素結合における開裂により D が生成され、その後水酸化または縮合により I、H 及び E が生成される経路、親化合物または D のフェニル基が水酸化され、L 及び N が生成され、その後抱合体を形成する経路、ケイ素-メチレン炭素結合における開裂によりトリアゾール環を有する代謝物 J が生成され、その後 C まで代謝される経路が考えられた。(参照 4)

(7) 輪作作物

① 温室内

[phe-¹⁴C]フルシラゾールを、砂質壤土に 289 または 543 g ai/h の用量で土壌処理後、温室内で 30 または 120 日間熟成させた後、穀類(大麦)、根菜類(かぶ)、葉菜類(キャベツ)及び豆類(だいず)を栽培し、植物体内運命試験が実施された。いずれの作物も、植え付け後 30 日間の期間を経てから、成熟期まで収穫された。

栽培期間中の土壌中の総残留放射能濃度は、比較的一定に保たれていた。289 g ai/ha 処理土壌における総残留放射能濃度は 0.04~0.12 mg/kg、543 g ai/ha 処理土壌で 0.12~0.20 mg/kg であった。親化合物及び抽出性放射能の濃度は経時的に減少した。土壌中の主要成分は親化合物及び D であった。

収穫した作物中の放射能濃度は、0.02 (だいず子実及び大麦穀粒)~2.16 (大麦わら) mg/kg であった。大麦わらにおいては、植物体の水分消失に伴い重量減少が生じたために、濃度が高くなったと考えられた。成熟したキャベ

ツ、かぶの根及びかぶの葉における主要成分は、親化合物、D 及び未同定の極性代謝物（水溶性）であった。（参照 4）

② 圃場

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、シルト質壤土に 1,129 g ai/ha の用量で土壌混和し、圃場にて 120 または 360 日間熟成させた後、土壌を温室内のポットに入れ、葉菜類（キャベツ）、根菜類（かぶ）及び穀類（小麦）を栽培し、植物体内運命試験が実施された。いずれの作物も、植え付け後 30 日間の期間を経てから、成熟期まで収穫された。

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理後の土壌中の総残留放射能濃度は表 4 に、各試料中の総残留放射能濃度は表 5 に示されている。

土壌中の主要成分は親化合物及び D であった。

表 4 [phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理後の土壌中の総残留放射能濃度 (mg/kg)

処理後日数 (日)	120 日間熟成土壌		360 日間熟成土壌	
	[phe- ¹⁴ C]フルシラゾール	[tri- ¹⁴ C]フルシラゾール	[phe- ¹⁴ C]フルシラゾール	[tri- ¹⁴ C]フルシラゾール
0	0.18	0.18	0.62	1.0
90	0.23	0.26	0.23	0.29
120	0.35	0.37	0.25	0.21
270	0.21	0.22	—	—
360	—	—	0.34	0.44
310	—	—	0.21	0.31

— : データなし

収穫された作物中放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理では 0.03 (かぶ塊茎) ~3.32 (小麦わら) mg/kg であった。小麦わらにおいては、植物体の水分消失に伴い重量減少が生じたために、濃度が高くなったと考えられた。[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理土壌で栽培した作物中の残留放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理土壌で栽培した作物中の約 10 倍であった。

表 5 各試料中の残留放射能濃度 (mg/kg)

試料	120 日間熟成土壌		360 日間熟成土壌	
	[phe- ¹⁴ C]フルシラゾール	[tri- ¹⁴ C]フルシラゾール	[phe- ¹⁴ C]フルシラゾール	[tri- ¹⁴ C]フルシラゾール
かぶ茎葉	0.13	0.28	0.064	0.45
かぶ塊茎	0.030	0.55	0.025	0.57
キャベツ	0.055	0.33	0.041	0.51
小麦もみ殻	1.1	8.3	0.60	9.5
小麦わら	3.32	6.0	1.4	7.9
小麦穀粒	0.04	13.7	0.081	17.5

[phe-¹⁴C]フルシラゾール処理土壌で栽培された作物中の主要成分は、親化合物、代謝物 D、I 及び高濃度の非抽出性残渣であった。その後の小麦の植物体内運命試験で、主要代謝物として D、水酸化代謝物及びそれらの抱合体が同定された。したがって、小麦の輪作試験における未同定代謝物も、小麦の植物体内運命試験で認められた未同定代謝物と同様であると考えられた。

[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理土壌で栽培した作物中の主要代謝物は J 及び未同定極性代謝物であり、高濃度の非抽出性残渣も認められた。小麦の植物体内運命試験においては、非抽出性残渣はさらに、J (69%TRR) 及び C (24%TRR) であると同定された。J は小麦の輪作試験においても同定されたので、未同定極性物質も主に C で構成されていると考えられた。

キャベツ、だいずまたはかぶの輪作試験において、代謝物の残留は認められなかった。[tri-¹⁴C]フルシラゾール処理土壌で栽培した小麦の穀粒において、放射能の残留が認められた。残留濃度は、いずれの土壌成熟期間でも同様であった。小麦穀粒またはわらにおける主要成分は、J 及び親化合物で 20%TRR 未満であった。このことから、未変化のフルシラゾールのうちトリアゾール環を含む成分が、土壌から小麦へ移行することが示された。(参照 4)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、2種の土壌[砂質壤土 (pH 4.6、米国) 及びシルト質壤土 (pH 6.7、米国)]に乾土あたり 1 mg/kg の用量で土壌混和し、25°Cの暗条件下で1年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。また、滅菌土壌においても同様に処理され、処理 20 週後まで試料が採取された。

フルシラゾールはケイ素・メチレン炭素結合が開裂し、D 及び G が生成すると考えられた。D は低濃度 (5%TRR 未満) で検出されたが、G は検出されなかったことから、これらの2種の分解物がさらに分解されて、土壌有機物質に取り込まれたことが示された。処理 52 週後に、0.2~1%TRR が ¹⁴CO₂ として回収された。

滅菌土壌においては、親化合物は分解されず、処理 20 週後では抽出残渣に 3~10%TRR が結合しており、非抽出性残渣はフルシラゾールの微生物による分解物であることが示された。

好氣的土壌中における分解は二相性であり、推定半減期は約 427 日であると考えられた。(参照 4)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、2種の土壌[シルト質壤土 (pH 5.67、米国ペンシルバニア州) 及び砂土 (pH 7.3、米国フロリダ州)] に 1 mg/kg の用量で土壌混和し、池水による湛水条件下、25℃の暗条件下で1年間インキュベートし、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

主要分解物は D (最大 2% TAR) 及び G (最大 5% TAR) であった。極性分解物が最大 22% TAR 検出された。非抽出性残渣が 1 年間のインキュベーション後 17~4% TAR 検出され、高温アルカリ加水分解により、非抽出性残渣中の放射活性物質はヒューミン画分、 α -フミン酸/ヒマトメラン酸画分、 β -フミン酸画分及びフルボ酸画分に分布していた。

嫌氣的条件下における推定半減期は 244~945 日と算出された。(参照 4)

(3) 土壌表面光分解試験

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを、シルト質土壌 (pH 7.4、米国ペンシルバニア州) に 1 mg/kg の用量で土壌混和し、蛍光太陽灯 (波長: 300~450 nm) を 4 週間連続照射する、土壌表面光分解試験が実施された。

フルシラゾールは安定であり、分解物はほとんど検出されず、極性分解物が両標識体処理土壌より 2% TAR 以下検出されたのみであった。

フルシラゾールの推定半減期は 30 日以上と算出された。

暗対照区ではフルシラゾールは安定であった。(参照 4)

同様の試験が自然太陽光照射により実施された。フルシラゾールは、この条件下では緩慢に分解し、両標識体処理土壌とも推定半減期は約 97 日と算出された。暗対照区では分解は認められなかった。10% TAR を超える分解物は認められなかった。(参照 4)

(4) 土壌吸着試験

4 種類の海外土壌 [砂質壤土 (pH 6.6 及び 6.5)、シルト質壤土 (pH 5.4 及び 5.2)] を用いてフルシラゾールの土壌吸着試験が実施された。また、4 種類の土壌 [壤質砂土 (pH 6.9)、シルト質壤土 (pH 6.3)、砂質壤土 (pH 6.5)、シルト質埴壤土 (pH 7.6)] を用いて代謝物 D 及び G の土壌吸着試験が実施された。

その結果、フルシラゾールはこれら 4 種類の土壌に急速にかつ強く吸着した。吸着係数 K_{ads} は 12~76、有機炭素含有率により補正した K_{oc} は 984~2,031 であった。分解物 D は、中等度から強度に吸着し、吸着係数 K_{ads} は 3.78~21.5、 K_{oc} は 164~822 であった。分解物 G の吸着は弱かった。(参照 4、8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5、7 及び 9 の緩衝液中（緩衝液の種類不明）に [phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは [tri-¹⁴C]フルシラゾールを 1 mg/L となるように添加し、25°C で 34 日間インキュベーションする加水分解試験が実施された。

試験期間中フルシラゾールの分解は認められず（5%未満）、加水分解に対して安定であった。（参照 4）

(2) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは [tri-¹⁴C]フルシラゾールを滅菌緩衝液（pH 7：種類不明）に 1 mg/L の用量で添加し、30 日間、人工太陽光（波長：300～450 nm）または自然太陽光（波長：300～450 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

pH 7 の緩衝液中において、人工太陽光照射により、フルシラゾールは緩慢に分解し、推定半減期は約 60～80 日であった。また、自然太陽光照射では、分解は認められなかった（参照 4）

(3) 水/底質系を用いた水中分解試験

[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは [tri-¹⁴C]フルシラゾールを水相に 0.1 mg/L の用量で添加し、2 種の底質土壌 [シルト質壤質砂土（pH 7.8）及びシルト質壤土（pH 7.8）] と混和し、20°C の暗条件下で 100 日間インキュベートする水中分解試験が実施された。

フルシラゾールは水相から、両土壌へ急速に移行した。処理 2～7 日後に水相には分解物は認められず、親化合物も検出限界未満であった。土壌相では、フルシラゾールは緩慢に分解し、D（最大 3.5% TAR）が検出された。¹⁴CO₂ が処理 100 日後に最大 2.1% TAR 検出された。土壌相における非抽出性成分は処理 60 日後に最大（9.4～16.5% TAR）となった。フルシラゾールの水相での推定半減期は 1 日以内であり、系全体における推定半減期は 100 日以上であった。（参照 4）

5. 土壌残留試験

米国、カナダ及びドイツにおいて、フルシラゾールを分析対象化合物とした土壌残留試験が圃場にて実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 4）

表 6 土壌残留試験成績

試験	濃度	実施場所	推定半減期 (日)
			フルシラゾール
圃場試験	425 g ai/ha	米	36~606
	40 g ai/ha×4回	加	295~755
	300 g ai/ha	独	26~240
	45 g ai/ha*	独	71~140

* : 20%顆粒水和剤使用

6. 作物残留試験

レモン、マンダリン、オレンジ及びとうがらしを用い、フルシラゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が、ニュージーランド及び韓国において実施された。

結果は別紙 3 に示されている。フルシラゾールの最大残留値は、散布 1 日後に収穫したとうがらし (葉) で認められた 7.01 mg/kg であった。(参照 5、7)

7. 畜産動物残留試験

(1) 乳牛

ガーンジー種乳牛 (一群 3 頭) に、28 日間カプセル経口 [原体 : 0、2、10 及び 50 ppm (0.03、0.14 及び 0.81 mg/kg 体重/日相当)、2 回/日] 投与し、残留試験が実施された。各群 1 頭は 28 日間投与後 7 日間の休薬期間を設けた後、と殺された。乳汁試料は、投与前日、1、2、3、4、5、6、7、14、21 及び 28 日後ならびに休薬期間終了 1、3、5 及び 7 日後に採取された。

乳汁中の残留放射能は、投与 7 日後に平衡に達した。7 日間の休薬期間中に、乳汁及び組織中の残留放射能は減少し、蓄積性は認められなかった。

投与 28 日後における組織及び乳汁中の親化合物及び代謝物 D の残留放射能濃度は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても、フルシラゾールは肝臓に、代謝物 D は腎臓に分布する傾向があった。(参照 4)

表7 投与28日後における組織及び乳汁中の親化合物及び代謝物Dの
残留放射能濃度 (mg/kg)

投与量(mg/kg)	試料	フルシラゾール	代謝物D
2	乳汁	<0.010	<0.010
	組織	<0.010~0.11	0.03~0.21
10	乳汁	<0.010	0.017~0.033
	組織	<0.010~0.31	0.030~0.85
50	乳汁	0.010~0.013	0.037~0.066
	組織	0.015~0.74	0.17~3.9

注) 組織には、筋肉、腎臓、肝臓、大網脂肪、腎周囲脂肪及び皮下脂肪を含む。
50 mg/kg 投与群の乳汁には、脱脂粉乳及びクリームを含む。

(2) 産卵鶏

白色レグホン種産卵鶏（一群 20 羽）に、28 日間混餌 [原体：0、2、10 及び 50 ppm (0.65、3.24 及び 16.18 mg/kg 体重/日相当)] 投与し、残留試験が実施された。各群 10 羽は 28 日間投与後 7 日間の休薬期間を設けた後、と殺された。卵試料は、投与前日、1、2、4、7、14、20、21 及び 28 日後及び休薬期間終了 1、2、4 及び 7 日後に採取された。

卵における残留放射能は、投与 7 日後に平衡に達した。7 日間の休薬期間中に、卵及び組織中の残留放射能は減少し、蓄積性は認められなかった。

投与 28 日後における組織及び乳汁中の親化合物及び代謝物 D の残留放射能濃度は表 8 に示されている。

いずれの投与群においても、フルシラゾール及び代謝物 D の残留放射能濃度は卵黄及び脂肪で高かった。(参照 4)

表8 投与28日後における組織及び卵中の親化合物及び代謝物Dの
残留放射能濃度 (mg/kg)

投与量 (ppm)	試料	フルシラゾール	代謝物D
2	卵	<0.01~0.01	0.015~0.11
	組織	<0.01	<0.01~0.09
10	卵	0.02~0.06	0.10~0.29
	組織	<0.01~0.04	0.03~0.10
50	卵	0.09~0.46	0.06~2.4
	組織	<0.01~0.24	0.14~3.0

注)・卵には、全卵、卵白及び卵黄、組織には、胸筋、大腿筋、肝臓及び脂肪を含む。
・胸筋 (全投与群) 及び肝臓 (2 及び 10 mg/kg 投与群) についてはフルシラゾールの分析をしていない (大腿筋及び 50 mg/kg 投与群の肝臓でフルシラゾールの濃度が <0.01 であったため)。

8. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

9. 急性毒性試験

フルシラゾール原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 3)

表 9 急性毒性試験結果概要 (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	ラット	1,500	—	体重減少、脱力、嗜眠、衰弱、流涎、努力性呼吸、痙攣、正向反射消失
	ラット	1,110	674	
	マウス	680	1,000	
	ウサギ	450		
経皮	ウサギ	>2,000		投与部位に紅斑
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)		努力性呼吸、肺音
		2.7	3.7	
	ラット	6.8~7.7		—

*: 系統、匹数不明 —: 記載なし

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ (雄 2 匹) を用いた眼刺激性試験及び NZW ウサギ (雄 6 匹) を用いた皮膚刺激性試験が実施された。眼に対して軽度の刺激性、皮膚に対して軽微な刺激性が認められた。(参照 3)

Hartley モルモット (雌雄、匹数不明) 及び Duncan Hartley モルモット (雌雄各 10 匹) を用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(参照 3)

11. 亜急性毒性試験

(1) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雄 6 匹) を用いた強制経口 (原体: 0 及び 300 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒: コーン油) 投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。各群 3 匹が投与終了時に剖検され、残りの動物は 2 週間の回復期間後に剖検された。

投与群の 1 匹が 5 回の投与後試験 7 日後に死亡した。毒性症状 (体重増加抑制、脱毛、下痢、肛門周囲汚れまたは湿潤、流涎及び過敏症) が投与期間中 4 匹に認められた。病理組織学的検査において、肝細胞空胞化 (6 匹)、膀

膀胱移行上皮過形成及び空胞化（6 匹）、腎盂上皮過形成及び空胞化（2 匹）、精巣精細管内精上皮壊死及び変性（2 匹）が認められた。回復期間後の動物では、これらの病変の程度は軽減していた。（参照 3）

（2）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、25、125、375、及び 750 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 10 に示されている。

本試験において、375 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加及び膀胱移行上皮過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 125 ppm（雄：9 mg/kg 体重/日、雌：11 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 10 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
750 ppm	・肝絶対及び比重量 ³ 増加 ・肝細胞肥大、肝細胞脂肪変性（中等度）、肝細胞融解（hepatocytolysis）	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加
375 ppm 以上	・T.Chol 増加 ・膀胱移行上皮過形成	・T.Chol 増加 ・膀胱移行上皮過形成
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）91 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、10、125、375 及び 750 ppm）投与による 91 日間亜急性毒性試験が実施された。各群雌雄 20 匹については、肝臓及び膀胱の毒性作用のメカニズム検討試験に用いられた。すなわち、雌雄各 5 匹が投与 7 または 8、14、46 及び 91 日後にと殺され、細胞増殖の検討及び病理組織学的検査に用いられた。さらに、雌雄各 5 匹が雄は 14 及び 90 日後、雌は 15 及び 91 日後にと殺され、P450 及びペルオキシゾーム増殖の検索に用いられた投与 14 及び 90 日後に解剖した動物全例については、テストステロン、エストラジオール及び LH が測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

375 ppm 以上投与群の動物において、肝細胞の P450 の増加は認められたが、ペルオキシゾームの増加は認められなかった。血清中、テストステロン、エストラジオール及び LH 濃度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、375 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大、膀胱移行上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 125 ppm（雄：7.27 mg/kg 体重/日、雌：9.40 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 11 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
750 ppm		
375 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞肥大（小葉周辺性、層状構造（lamellar bodies）を伴う） 膀胱移行上皮壊死、剥離及び過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞肥大（小葉中心性） 膀胱移行上皮壊死、剥離及び過形成
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、25、75、225、500 及び 1,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、各群雌雄 10 匹が投与 4 週後に剖検された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、225 ppm 以上投与群の雄及び 75 ppm 以上投与群の雌において、肝絶対及び比重量増加、肝細胞細胞質空胞化等が認められたので、無毒性量は雄で 75 ppm（12 mg/kg 体重/日）、雌で 25 ppm（5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 12 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> Hb、Ht 及び RBC 減少 腎絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> Hb、Ht 及び RBC 減少
500 ppm 以上		
225 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 肝細胞細胞質空胞化、肝細胞肥大 膀胱移行上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞肥大 膀胱移行上皮過形成
75 ppm 以上	75 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 肝細胞細胞質空胞化
25 ppm		毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 16 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、2,500 及び 5,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、各群雌雄 6 匹を用いて、投与 14 及び 106 日後に肝臓及び膀胱の細胞増殖について検索された。5,000 ppm 投与群の雄は、死亡率の増加及び一般状態の悪化により投与 44 日後に切迫と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱移行上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：161 mg/kg 体重/日、雌：239 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 3）