

---

フルシラゾール

---

1. 品目名：フルシラゾール (FLUSILAZOLE)

2. 用途：殺菌剤 (トリアゾール系)

3. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口 LD<sub>50</sub>はラットで 674~1,100 mg/kg と考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

ICR マウスを用いた混餌 (5, 25, 200 ppm) 投与による 18 カ月間の反復投与/発がん性併合試験において、200 ppm 投与群で肝重量増加、肝細胞脂肪変性が認められる。

本試験の追加試験として、ICR マウスを用いた混餌 (100, 500 [雄のみ], 1,000, 2,000 [雌のみ] ppm) 投与による 18 カ月間の反復投与/発がん性併合試験が実施されている。この試験によると、1,000 ppm 以上の投与群で死亡率増加、膀胱及び尿道粘膜上皮の過形成、肝細胞腫瘍の増加が、500 ppm 以上の投与群で肝細胞の増殖巣、肝細胞の変性・壊死、小葉中心性肝細胞肥大、100 ppm 以上の投与群で体重増加抑制等が認められる。肝細胞腫瘍の増加がみられたのは、1,000 ppm 以上の高用量投与群のみであり、また、変異原性試験成績から遺伝子傷害性はなく、肝酵素誘導試験成績等からプロモーション作用によるものと考えられる。また、本系マウスには肝細胞腫瘍が自然発生的に高率で発生することが知られていることなどから、上記試験とあわせ、ICR マウスの 18 カ月間反復投与/発がん性併合試験における無毒性量は、25 ppm (3.4 mg/kg) と考えられる。

SD ラットを用いた混餌 (10, 50, 250 ppm) 投与による 24 カ月間の反復投与/発がん性併合試験において、250 ppm 投与群で肝細胞脂肪変性、肝細胞増殖巣等が、50 ppm 以上の投与群で肝細胞肥大等が認められる。

本試験の追加試験として、SD ラットを用いた混餌 (125, 375, 750 ppm) 投与による 24 カ月間の反復投与/発がん性併合試験が実施されている。この試験においては、750 ppm 投与群で精巣間細胞腫が、375 ppm 以上の投与群で膀胱腫瘍が認められる。観察された精巣間細胞腫は、テストステロンの合成阻害に起因するものと考えられる。また、観察された膀胱腫瘍は、膀胱結石を伴っており、物理的刺激によるものと考えられる。さらに、変異原性試験成績から遺伝子傷

害性はないこと、いずれの腫瘍も 375 ppm 以上の高用量投与群のみでみられていることなどから、上記の試験とあわせ、SD ラットの 24 カ月間反復投与/発がん性併合試験における無毒性量は、10ppm (0.40mg/kg) と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (5, 20, 75 ppm) 投与による 1 年間の反復投与試験において、75 ppm 投与群で肝細胞の空胞変性等が、20 ppm 以上の投与群で肝細胞肥大等が認められる。本試験における無毒性量は、5 ppm (0.2 mg/kg) と考えられる。

### (3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (10, 50, 250 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、250 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代に体重増加抑制、出生時生存率と生後 4 日生存率の低下、F<sub>2</sub> 世代離乳子の肝重量の増加が、50 ppm 投与群 F<sub>2</sub> 世代で出生時生存率の低下が認められる。本試験における無毒性量は、10 ppm (1 mg/kg) と考えられる。

CD ラットを用いた混餌 (5, 50, 250 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、250 ppm 投与群で F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代の妊娠期間の延長、出産中の母動物の死亡、肝臓の病理組織学的変化が、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代で生存出生児の減少、体重増加抑制等が、50 ppm 投与群で F<sub>0</sub> 世代の体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等の変化が認められる。本試験における無毒性量は 5 ppm (0.283 mg/kg) と考えられる。

### (4) 催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口 (0.4, 2, 10, 50, 250 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物は 250 mg/kg 投与群に脱毛、下痢、50 mg/kg 以上の投与群で体重減少、摂餌量減少、肝重量増加が、胎児動物は 250 mg/kg 投与群で口蓋裂の増加、10 mg/kg 以上の投与群で胎児死亡、全身発育不全、骨格変異、腎盂拡大、化骨遅延の増加が認められる。母体毒性を現す高用量において催奇形性が認められる。本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg、胎児動物で 2 mg/kg と考えられる。

SD ラットを用いた強制経口 (0.2, 0.4, 2, 10, 100 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、胎生末期児と出生後の乳児の観察が行われている。母動物は 100 mg/kg 投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、肝重量増加、妊娠期間の延長 (平均期間 22.7 日、対照群 20.8 日) とそれに伴う死産増加が、10 mg/kg 投与群で妊娠期間の軽度延長が、胎児動物は 100 mg/kg 投与群で胎児死亡と発育不全児の増加が、出生児は 10 mg/kg 以上の投与群に新生児死亡の増加が認められる。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物とも 2 mg/

kg と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた混餌 (30, 100, 300, 600, 1,200 ppm) 投与による催奇形性試験において、母動物は、1,200 ppm 投与群で体重増加抑制が、600 ppm 以上の投与群で同腹子数の減少が、胎児動物は、300 ppm 以上の投与群で胎児死亡吸収の増加が認められる。本試験における無毒性量は母動物 300 ppm (8.52 mg/kg), 胎児動物 100 ppm (2.84 mg/kg) と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (7, 15, 30 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物は 30 mg/kg 投与群で母動物死亡、摂餌量減少が、15 mg/kg 以上の投与群で血便、下痢等が、胎児動物は 30 mg/kg 投与群で死亡吸収の増加が認められる。本試験における無毒性量は母動物 7 mg/kg, 胎児動物 15 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

#### (5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰変異試験, CHO 培養細胞を用いた前進突然変異試験, ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験, ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験, SD ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験, CD-1 マウスを用いた小核試験の結果は、いずれも陰性と認められる。

#### (6) その他

上記を含め、別添 1 (略) に示した試験成績が提出されている。

### 4. 吸収・分布・代謝・排泄

CD ラットを用いた経口 (8 mg/kg) 投与の試験において、投与後 168 時間後までに投与量の 78~96 % が排泄される。主要代謝物として 1 H-1,2,4-トリアゾール, 脱トリアゾール体の脂肪酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が認められた。組織内濃度は肝, 皮膚, 脂肪, 肺で血漿中に比べ高濃度である。

ぶどうを用いた試験において、収穫時に果実から検出される放射能は、未変化体, 脱トリアゾール水酸化体, トリアゾール酢酸, トリアゾリルアラニンである。

上記を含め、別添 1 (略) に示した試験成績が提出されている。

### 5. ADI の設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	0.2 mg/kg/日
動物種	イヌ
投与量/投与経路	5 ppm/混餌

## トピックス

試験期間 1年間

試験の種類 反復投与試験

安全係数 100

ADI 0.002 mg/kg/日

## 6. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると、摂取される農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比は、19.7%である。

(別添2)

## 食品規格（案）

フルシラゾール	食品規格案 基準値案 ppm	参考基準値	
		国際基準値 ppm	外国基準値 ppm
小麦	0.1	0.1	
大麦	0.1	0.1	
ライ麦	0.1	0.1	
上記以外の穀類	0.05		0.50 (ス)
てんさい	0.01	0.01	
さとうきび	0.05		0.05 (ス)
りんご	0.2	0.2	0.2 (オ)
日本なし	0.2	0.2	0.2 (オ)
西洋なし	0.2	0.2	0.2 (オ)
マルメロ	0.2	0.2	0.2 (オ)
びわ	0.2	0.2	0.2 (オ)
もも	0.05		0.05(オ,ス)
ネクタリン	0.05		0.05(オ,ス)
あんず(含アプリコット)	0.05		0.05(オ,ス)
すもも(含プルーン)	0.05		0.05(オ,ス)
うめ	0.05		0.05(オ,ス)
おうとう(含チェリー)	0.05		0.05(オ,ス)
ぶどう	0.5	0.5	0.5 (オ)
バナナ	0.1	0.1	0.10 (ド)
ひまわりの種子	0.05		0.05(ス)
なたね	0.05	0.05	
上記以外のオイルシード	0.05		0.05(ス)

注) オ：オーストラリア，ス：スペイン，ド：ドイツ