

mg/kg 体重/日投与群の雄で赤脾髄中の担鉄細胞が認められたが、関連する血液検査項目の変動や組織所見がないため、毒性学的な意義はないと考えられた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣上体精子数減少等、125 mg/kg 体重/日投与群の雌で胸腺退縮及び萎縮の重篤化等が認められたことから、無毒性量は雄で5 mg/kg 体重/日、雌で25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 24)

表 17 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
125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 精巣小型化</li> <li>・ 精巣絶対・比重量低下</li> <li>・ 精細管変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Ht 及び Hb 減少</li> <li>・ 胸腺絶対重量低下</li> <li>・ 胸腺退縮及び萎縮の重篤化</li> </ul>
25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胸腺絶対重量低下</li> <li>・ 精巣上体精子数減少及び異常精子細胞出現</li> <li>・ 胸腺退縮及び萎縮の重篤化</li> </ul>	25 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	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）

Wistar ラット（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、100、550 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）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。

表 18 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	550 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.64	25.4	143
	雌	6.47	35.3	194

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌において、脊髄腰部神経根神経線維変性の頻度が有意に増加した。この変化は老齢ラットに比較的普通に見られるものであり、標本作製位置のバリエーションに起因するものと考えられ、脊髄そのものに発生する変化ではないと考えられた。さらに、坐骨神経や骨格筋に関連付けられる変化が見られなかったことより、この統計学的有意差は偶発性のものと考えられた。また、肺及び気管支の血管周囲炎症細胞が有意に増加したが、この変化は加齢ラットにおいて通常見られるものであり、多くは軽微な変化であったため、偶発的なものと考えられた。

また、3,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞過形成及び間細胞腫の発生頻度が有意に増加した（表 20）。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で精細管萎縮等、雌で肝臓の胆管過形

成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 550 ppm（雄：25.4 mg/kg 体重/日、雌：35.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 25）

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>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量及び食餌効率低下</li> <li>・ Ht、Hb、MCH、MCHC 及び MCV 減少</li> <li>・ TP 及び Alb 低下、A/G 比増加</li> <li>・ 精巣腫瘍及び軟化</li> <li>・ 精巣絶対・比重量増加</li> <li>・ 精巣上体絶対重量低下</li> <li>・ 精巣上体小型化</li> <li>・ 副腎髄質過形成</li> <li>・ 肝臓の胆管過形成</li> <li>・ 乳腺上皮丈低下及び好塩基性化</li> <li>・ 精囊萎縮</li> <li>・ 精細管萎縮及び精巣間質水腫</li> <li>・ 精巣上体腔内の変性精細胞増加及び精子消失</li> <li>・ 精巣間細胞過形成、間細胞腫増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量及び食餌効率低下</li> <li>・ Ht、Hb、MCH、MCHC 及び MCV 減少</li> <li>・ TP 及び Alb 低下、A/G 比増加</li> <li>・ 肝臓の胆管過形成及び胆管周囲炎</li> </ul>
550 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 20 精巣間細胞過形成及び間細胞腫の発生頻度

投与量 (ppm)		0	100	550	3,000
検査動物数		50	50	50	50
精巣	間細胞過形成	2	7	1	19***
	間細胞腫	1	3	4	12***

Fisher の直接確率計算法、\*\*\* : p<0.001

### (3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、320、1,600 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		320 ppm	1,600 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	37.3	200	1,020
	雌	47.3	260	1,300

検体投与による生存率への影響は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

8,000 ppm 投与群において、雌雄とも様々な組織でリンパ球集簇、リンパ球過形成及び形質細胞増加等の炎症性の所見が増加したが、これらは肉眼的に認められた皮膚の痂皮や外傷に伴う反応と考えられた。

腫瘍性病変については、検体投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雄で精巣上体精子数減少等、雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 320 ppm (雄：37.3 mg/kg 体重/日、雌：47.3 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 26)

表 22 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 耳介の発赤及び痂皮</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Neu 減少、Eos 増加</li> <li>・ 精巣絶対・比重量低下</li> <li>・ 皮膚の痂皮及び外傷</li> <li>・ 肝クッパー細胞内色素沈着</li> <li>・ 下顎リンパ節の細胞密度及び形質細胞増加</li> <li>・ リンパ球集簇 (気管支周囲)</li> <li>・ 前立腺腔内炎症細胞、間質炎、間質線維化</li> <li>・ 脾臓の巨核球数増加</li> <li>・ 精細管萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 耳介の発赤及び痂皮</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Neu 及び Mon 減少、Eos 増加</li> <li>・ 卵巣絶対・比重量低下</li> <li>・ 皮膚の痂皮、外傷及び肥厚</li> <li>・ 胃の前胃及び腺胃境界部肥厚</li> <li>・ 脾臓の白脾髄細胞数及び巨核球増加、髓外造血亢進</li> <li>・ 胃の境界部上皮過形成、腺胃の扁平上皮化生</li> <li>・ 副腎の X 帯空胞化</li> <li>・ 下顎リンパ節の細胞数及び形質細胞増加</li> <li>・ リンパ球集簇 (腎、肺及び気管支血管周囲、食道)</li> <li>・ 卵巣嚢胞の減少</li> </ul>
1,600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 精巣上体精子数減少</li> <li>・ 精細管上皮空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尾の発赤</li> <li>・ リンパ節腫大 (腋窩、気管支、鼠径、腰、膝窩)</li> <li>・ 腎尿細管上皮の好塩基性変化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
320 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 24~28 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	1,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.1	40.6	120
		雌	4.6	45.7	135
	F <sub>1</sub> 世代	雄	4.8	48.7	145
		雌	5.1	51.4	154

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

繁殖能への影響として、1,500 ppm 投与群では P 雌で不規則性周期（延長）を示す雌の増加、F<sub>1</sub> 雌で膈開口遅延、P 雌及び F<sub>1</sub> 雌で妊娠期間の延長、F<sub>1</sub> 雄で包皮分離日の体重低値、500 ppm 以上投与群では F<sub>1</sub> 雌で着床数の減少が認められた。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等、児動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で脾絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は、親動物では雄で 500 ppm (P 雄 : 40.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 48.7 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (P 雌 : 4.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 5.1 mg/kg 体重/日)、繁殖能及び児動物に対しては 50 ppm (P 雄 : 4.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 4.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 4.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 5.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 27)

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,500 ppm	・体重増加抑制（生育期）	・体重増加抑制（妊娠初期） ・不規則性周期（延長）を示す雌の増加 ・妊娠期間延長	・包皮分離日の体重低値	・下垂体絶対・比重量低下 ・妊娠期間延長 ・膈開口遅延
	500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	500 ppm 以下 毒性所見なし	500 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制（妊娠後期） ・着床数減少
	50 ppm				毒性所見なし
児動物	1,500 ppm	・体重増加抑制 ・胸腺絶対・比重量低下	・体重増加抑制（生後 7 日以降） ・胸腺絶対・比重量低下	毒性所見なし	
	500 ppm 以上	・脾絶対・比重量増加	・脾絶対・比重量増加		・出生児数減少（生後 1 日）
	50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、12.5、50

及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液) 投与する発生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 25 に示されている。

母動物に投与による影響は認められなかった。胎児では、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で様々な骨化不全が認められ、さらに 200 mg/kg 体重/日投与群では舌突出、鼻変形、心室中隔欠損、肋骨不整、蝶形骨形態異常等の奇形、変異及び骨化不全が観察された。

本試験において、母動物にはいずれの投与群でも毒性所見は認められず、胎児では 12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化不全が認められたことから、無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で 12.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

本試験では、母動物に明白な影響が認められない 200 mg/kg 体重/日投与群で催奇形性を含む発生毒性が認められた。(参照 28)

表 25 発生毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胎盤重量増加</li> <li>・舌突出、鼻変形</li> <li>・心室中隔欠損</li> <li>・肋骨不整、蝶形骨形態異常</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・胎児体重低値 (雌雄)</li> <li>・胸腺位置異常</li> <li>・頭蓋骨、胸仙尾椎骨、胸骨分節、中手骨及び中足骨の骨化不全</li> </ul>
12.5 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・頭蓋骨、仙尾椎骨及び胸骨分節の骨化不全</li> </ul>

### (3) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体：0、1、2.5 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、ラット発生毒性試験①の最低用量 (12.5 mg/kg 体重/日) 投与群で認められた所見 (骨化不全の増加) を明らかにするために実施された。

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。本試験では催奇形性は認められなかった。(参照 29)

### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体：0、10、25 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：MC 水溶液) 投与する発生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 26 に示されている。

投与群の母動物で体重増加抑制が認められた。このうち、10 及び 25 mg/kg 体重/日投与群については、投与開始時の妊娠初期（妊娠 6～12 日）のみ統計学的に有意な低下であり、試験期間全体では対照群と差がなかったため、毒性学的に重要でないと考えられた。

胎児では、投与群で胸骨分節及び胸腰椎数過剰が認められた。胸骨分節過剰は、25 mg/kg 体重/日投与群では背景データをわずかに超えていたが、10 及び 100 mg/kg 体重/日投与群では背景データの範囲内であり、用量相関性も見られなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。また、胸腰椎数過剰についても、10 及び 25 mg/kg 体重/日投与群では背景データの範囲内であり、この用量における毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で前肢屈曲、骨格変異等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 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 30）

表 26 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 妊娠子宮重量減少</li> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生存胎児数減少</li> <li>・ 前肢屈曲、胸骨分節二分骨化、14 肋骨</li> <li>・ 胸腰椎数過剰</li> <li>・ 胸骨分節、中手骨及び指節骨骨化不全</li> </ul>
25 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### 1.3. 遺伝毒性試験

フルセトスルフロン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肺線維芽細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウスを用いたコメットアッセイが実施された。

試験結果は表 27 に示されており、全て陰性であったことから、フルセトスルフロンの遺伝毒性はないと考えられた。（参照 31～36）

表 27 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)	1.6～600 µg/plate (+/-S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	93.8～5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性*
染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)	① 625～5,000 µg/mL (+/-S9)	判定 不能**

			② 313~2,500 µg/mL (+/-S9)	陰性***
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与)	陰性
	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	500、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	コメット アッセイ	ddY マウス (腺胃及び肝臓) (一群雄 4 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

\* : 5,000 µg/plate では結晶析出 \*\* : 全濃度で結晶析出 \*\*\* : 2,500 µg/mL では結晶析出

フルセトスルフロンの代謝物 B、C 及び F 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肺線維芽細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 28 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 37~45)

表 28 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	2.0~1,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
		<i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	93.8~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性*
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)	1,250~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性**
	小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 3 回強制経口投与)	陰性
代謝物 C	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
		<i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)	1,250~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 3 回強制経口投与)	陰性	
代謝物 F	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	188~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
		<i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)	1,250~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性***
小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性	

\* : 5,000 µg/plate では結晶析出 \*\* : 5,000 µg/mL では結晶析出 \*\*\* : 代謝活性化系非存在下の 5,000 µg/mL では結晶析出

#### 14. その他の試験

##### (1) 精巢毒性発現機序検討試験

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]及び 2 年間慢性毒性/発がん性

併合試験[11. (2)]で認められた精巣毒性の発現機序について検討された。

#### ① アンドロゲンレセプターバインディングアッセイ

アンドロゲンレセプターコンペティターアッセイキットを用いて、フルセトスルフロンの原体、代謝物 B 及び F のアンドロゲン受容体に対する結合能が測定された。

フルセトスルフロンの原体、代謝物 B 及び F のいずれにおいても、50%阻害濃度が認められるようなアンドロゲン受容体に対する結合能は認められなかった。ラットで認められた精巣毒性は、検体あるいは代謝物のアンドロゲン受容体を介した作用ではないことが示唆された。(参照 46)

#### ② ラットを用いた混餌投与による Hershberger 試験

フルセトスルフロンのアンドロゲン受容体に対する結合能を検討するために、Wistar ラット（一群雄 6 匹）に原体を 0、100、550 及び 3,000 ppm の用量で混餌投与し、Hershberger 試験が実施された。

3,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められた。しかし、臓器重量に投与の影響は認められず、剖検においても検体投与に関連した変化はみられなかったことから、フルセトスルフロンのアンドロゲン受容体に対する結合能はないと結論された。ラットにおいて認められた精巣毒性は、アンドロゲン受容体を介した作用ではないことが示唆された。(参照 47)

#### ③ H295R 細胞におけるチトクローム P450 17 mRNA 発現量への影響確認試験

フルセトスルフロンの、テストステロン生合成経路に及ぼす影響を検討するため、ヒト副腎皮質癌由来のステロイド産生細胞株 H295R に、フルセトスルフロンの原体、代謝物 B 及び F を 10、100 及び 1,000 µg/mL の用量で処理し、リアルタイム PCR 法によりチトクローム P450 (CYP) 17 mRNA 発現量が測定された。

フルセトスルフロンの原体及び B の 1,000 µg/mL 処理群において、CYP17 mRNA 発現量がそれぞれ対照群の約 84%及び 54%に減少し、H295R 細胞における CYP17 mRNA 発現抑制作用が確認された。その他の処理群では、CYP17 mRNA 発現量に変化はみられなかった。これらの結果から、フルセトスルフロンの投与でみられた精巣毒性の発現機序は、明確でないものの、精上皮細胞への直接障害ではなく、フルセトスルフロンの並びに主要代謝物 B 及び F によりテストステロン合成の律速酵素である CYP17 活性が抑制されている可能性が示唆された。(参照 48)

#### ④ 雄ラットにおけるホルモン測定及び精上皮の観察 (28 日間混餌投与)

Wistar ラット（一群雄 10 匹）に原体 (0 及び 6,250 ppm) を 14 または 28 日間混餌投与し、フルセトスルフロンの性ホルモン及び性腺刺激ホルモンに対する



影響、さらに精巣の毒性変化（精上皮への影響）について検討された。

検体投与により体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

検体投与群において、テストステロン濃度に検体投与の影響は認められなかったが、28日間投与後に統計学的に有意なLH及びFSH増加が認められた。ただし、本試験は発がん性試験より高用量を短期間投与した試験系であるため、ホルモン値については、長期試験におけるホルモン環境を正確に反映していない可能性があった。他に精巣絶対・比重量低下、精巣小型化（衛星群では2例）及び精細管萎縮が認められた。

さらに、14日間投与後、ステージⅦ及びⅩⅡの精細管における精上皮のステージ解析の結果、セルトリ細胞のテストステロン感受性が最大となるステージⅦにおいて、パキテン期精母細胞数とセルトリ細胞数の減少が確認された。この時期には、セルトリ細胞によるタンパク質合成が最大になり、特にパキテン期以降の精上皮細胞の分化及び成熟を促進することから、パキテン期精母細胞数減少に関連する変化と考えられた。

## ⑤ まとめ

14. (1) ①～④の結果から、フルセトスルフロン投与により認められた一連の精巣毒性は、セルトリ細胞もしくは間細胞に何らかの機能障害をきたしたことにより、精巣における精上皮分化及び成熟が阻害されたものと推察された。（参照 56）

## （2）繁殖毒性機序検討試験

ラットにおける2世代繁殖試験[12. (1)]において、性周期延長と性成熟遅延が観察されたため、検体のエストロゲン受容体に対するエストロゲン様活性の有無が検討された。

### ① エストロゲンレセプターバインディングアッセイ

エストロゲンレセプターコンペティターアッセイキットを用いて、フルセトスルフロン原体、B及びFのエストロゲン受容体に対する親和性が測定された。

フルセトスルフロン原体、B及びFのいずれにおいても、50%阻害濃度が認められるようなエストロゲン受容体に対する親和性は認められなかった。ラットで認められた性周期延長と性成熟の遅延は、検体あるいは代謝物のエストロゲン受容体を介した作用ではないことが示唆された。（参照 49）

## （3）胎児毒性機序検討試験

ラット発生毒性試験①[12. (2)]において、母動物に明確な影響がみられない用量で胎児毒性が認められたため、フルセトスルフロンの胎盤移行性について検討された。

① 妊娠ラットにおける単回投与時の胎児移行性試験

SD ラット（一群雌 2 匹）の妊娠 19 日に、フルセトスルフロンの原体 200 mg/kg 体重（溶媒：CMC）を強制経口投与して、投与 0.5～24 時間後に母動物及び胎児の血液、血漿及び羊水における親化合物、代謝物 B 及び F の濃度が測定された。

結果は表 29 及び 30 に示されている。

胎児の血漿中最高濃度は、母動物の最高濃度の約 0.4 倍であったが、投与後 4～24 時間における胎児血漿中濃度は母動物の 1.3～8.0 倍であった。周産期における胎児移行性は高く、母動物と同程度以上が胎児に移行しているものと考えられた。（参照 50）

表 29 親化合物、代謝物 B 及び F の血液及び血漿中総濃度の薬物動態指標計算値

パラメーター		T <sub>max</sub> (時間)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (時間)
母動物	血液	0.95	80.5	3.62
	血漿	1.20	119	3.51
胎児	血液	2.70	31.8	7.19
	血漿	2.67	47.9	6.68

表 30 親化合物、代謝物 B 及び F の血液、血漿及び羊水中総濃度 (µg/mL)

投与後の時間		0.5 時間	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	6 時間	12 時間	24 時間
母動物	血液	69.6	81.0	59.4	54.1	17.7	16.4	6.64	0.55
	血漿	101	113	84.8	86.6	28.4	24.8	9.98	0.75
胎児	血液	10.9	20.9	34.1	37.8	23.5	22.3	10.5	3.63
	血漿	19.9	36.5	46.5	54.1	37.5	39.4	19.5	5.99
羊水		<0.04	0.85	1.08	3.23	1.75	5.69	8.90	8.73

② ラットにおける単回経口投与時の胎盤・胎児移行性試験

SD ラットの妊娠 13 日（6 匹）または妊娠 19 日（6 匹）に、[pdi-<sup>14</sup>C]フルセトスルフロンの 200 mg/kg 体重（溶媒：CMC 水溶液）の用量で強制経口投与し、投与 1、4 及び 24 時間後における組織中放射能濃度が測定された。

結果は表 31 に示されている。

妊娠 13 日投与では、肝臓、腎臓、胎盤、胎膜、卵黄囊液及び胎児（全身）は投与 4 時間後に、他の組織はいずれも投与 1 時間後に C<sub>max</sub> を示した。投与 1 時間後では消化管（内容物を含む）の放射能濃度が最も高く、ついで肝臓及び腎臓で高かった。その他の組織の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度より低かった。各組織からの消失は、母体血漿と同様に速やかであった。いずれの組織も、放射能濃度は投与 24 時間後で C<sub>max</sub> の 15% 以下に減少した。胎児（全身）の放射能濃度はいずれの測定時点においても母体血漿よりも低く、胎児 1 匹当たりの放射能分布率はいずれの時点においても 0% TAR であった。

以上より、器官形成期の胎児における [pdi-<sup>14</sup>C]フルセトスルフロンの由来放射能濃度は、母体血漿よりも低く、胎児に移行した放射能は母体血漿、胎盤と同様

に消失する傾向があった。

妊娠 19 日投与では、腎臓及び消化管（内容物を含む）は投与 1 時間後に、胎膜、羊水及び胎児消化管（内容物を含む）は投与 24 時間後に、他の組織はいずれも投与 4 時間後に  $C_{max}$  を示した。投与 4 時間後では消化管（内容物を含む）の放射能濃度が最も高く、ついで肝臓及び腎臓で高かった。その他の組織の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度より低かった。投与 24 時間後では、 $C_{max}$  を示した胎膜、羊水及び胎児消化管（内容物を含む）を除き、組織中放射能は  $C_{max}$  の 14% 以下に減少した。胎児（全身）の放射能濃度は投与 24 時間後では母体血漿濃度を上回った（1.5 倍）が、その他の時点においては母体血漿よりも低く、胎児 1 匹当たりの放射能分布率はいずれの時点においても 0.09% TAR 以下であった。

以上より、周産期における胎児移行性は器官形成期より高く、母体組織と同程度の放射能が胎児へ移行しているものと考えられた。胎児に移行した放射能は母体血漿、胎盤と同様に消失する傾向があった。（参照 51）

表 31 組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与後の時間	対象	妊娠 13 日投与群	妊娠 19 日投与群
1 時間	母体	消化管 (2,250)、肝臓 (127)、腎臓 (118)、血漿 (96.5)、血液 (60.1)	消化管 (2,770)、肝臓 (109)、腎臓 (110)、血漿 (92.4)、血液 (63.1)
	胎児	全身 (3.53)	血漿 (22.4)、血液 (15.7)、全身 (9.75)
4 時間	母体	消化管 (1,580)、肝臓 (148)、腎臓 (131)、血漿 (80.3)、血液 (52.4)	消化管 (2,240)、肝臓 (139)、腎臓 (102)、血漿 (110)、血液 (76.0)
	胎児	全身 (6.33)	血漿 (51.8)、血液 (39.3)、全身 (27.2)
24 時間	母体	消化管 (129)、肝臓 (4.05)、腎臓 (2.07)、血漿 (1.44)、血液 (1.05)	消化管 (110)、胎膜 (14.5)、羊水 (9.34)、肝臓 (4.83)、腎臓 (3.01)、カーカス (2.70)、血漿 (2.41)、血液 (1.98)
	胎児	全身 (0.55)	消化管 (26.9)、血漿 (5.05)、腎臓 (3.62)、全身 (3.58)、血液 (3.38)

### ③ 妊娠ラットの組織中代謝物分析

SD ラットの妊娠 19 日に、 $[\text{pdi-}^{14}\text{C}]_e$ フルセトスルフロンを 200 mg/kg 体重（溶媒：CMC 水溶液）の用量で強制経口投与し、投与後 24 時間の尿、投与 24 時間後の母動物及び胎児の血液及び血漿、ならびに羊水における代謝物が分析された。

結果は表 32 及び 33 に示されている。

投与 24 時間後におけるフルセトスルフロンの組織中濃度は、羊水中で最も高く、次いで胎児血液及び血漿中で高かった。

尿及び各組織中から親化合物は検出されなかった。主要代謝物は B 及び F であり、本試験ではそれ以外の代謝物は検出されなかった。（参照 52）

表 32 妊娠ラットの組織中放射能濃度 (投与 24 時間後)

試料	母動物		胎児		羊水
	血液	血漿	血液	血漿	
組織中濃度 (μg/g)	1.86	2.51	4.42	6.31	8.17

表 33 妊娠ラットの尿及び組織中代謝物分布 (投与 24 時間後、%TRR)

化合物	尿	羊水	母動物血漿	胎児血漿
フルセトスルフロソ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
代謝物 B	86.1	53.5	97.5	79.5
代謝物 F	13.9	46.5	2.5	20.5

n.d. : 不検出

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルセトスルフロン」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、単回経口投与後の血漿中濃度は、低用量群及び高用量群ともに投与 0.5 時間後に  $C_{max}$  に達し、いずれも二相性の減衰を示した。 $T_{1/2}$  は 5.9～16.8 時間であった。主要排泄経路は尿であったが、高用量群では糞への排泄割合が高くなった。主要組織内の残留放射能濃度は、 $T_{max}$  付近では肝臓、腎臓及び雄の精嚢で高かったが、投与 120 時間後にはほとんどの組織において検出限界未満となった。尿、糞及び組織中の主要代謝物は B 及び F であり、尿中での代謝物の生成割合には雌雄間で差が認められた。主要代謝経路は、エステル加水分解による B の生成とそれに続くピリミジン環メトキシ基の O-脱メチル化による F の生成と考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験において、葉部及びわら中の主要代謝物は B 及び F であった。親化合物も検出され、葉面処理された水稻では親化合物が最も多くを占めた。主要代謝経路は、エステル加水分解による B の生成とそれに続くピリミジン環の O-脱メチル化による F の生成と考えられた。

水稻を用いて、フルセトスルフロン、代謝物 B 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。いずれの化合物も定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フルセトスルフロン投与による影響は、主に精巣、精巣上体及び胎児に認められた。精巣毒性の発現機序については、本剤投与によりホルモンレセプターを介した作用及び精上皮細胞への直接障害作用は認められず、LH 及び FSH の増加、*in vitro* でテストステロン合成の律速酵素である CYP17 活性の抑制が認められたことから、セルトリ細胞もしくは間細胞に何らかの機能障害をきたしたことにより、精巣における精上皮分化及び成熟が阻害されたものと推察された。

発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、本剤に遺伝毒性は認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられ、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断された。また、発生毒性試験において、ラットの母動物に明白な影響が認められない用量で胚・胎児毒性（重篤な異常の増加、変異及び骨化不全の増加等）が認められたが、胎盤通過性などの検討から、これらの影響が本剤に起因するとの証拠は得られなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルセトスルフロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 34 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 4.1 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 0.041 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.041 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 34 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
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：15.2 雌：18.8	雄：69.4 雌：82.1	雄：精巣上体精子数減少等 雌：Ht 及び Hb 減少等
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試 験	雄：25.4 雌：35.3	雄：143 雌：194	雄：精細管萎縮等 雌：肝臓の胆管過形成等  (3,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞 腫が増加)
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：40.6 P 雌：4.6 F <sub>1</sub> 雄：48.7 F <sub>1</sub> 雌：5.1 児動物及び繁殖能 P 雄：4.1 P 雌：4.6 F <sub>1</sub> 雄：4.8 F <sub>1</sub> 雌：5.1	親動物 P 雄：120 P 雌：45.7 F <sub>1</sub> 雄：145 F <sub>1</sub> 雌：51.4 児動物及び繁殖能 P 雄：40.6 P 雌：45.7 F <sub>1</sub> 雄：48.7 F <sub>1</sub> 雌：51.4	親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 雌雄：脾絶対・比重量増加等
	発生毒性試験①	母動物：200 胎 児：—	母動物：— 胎 児：12.5	母動物：毒性所見なし 胎 児：骨化不全
	発生毒性試験② (追加試験)	母動物及び胎児： 10	母動物及び胎児： —	母動物及び胎児：毒性所見なし (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：262 雌：313	雄：1,200 雌：1,450
	18 カ月間発が ん性試験	雄：37.3 雌：47.3	雄：200 雌：260	雄：精巣上体精子数減少等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物及び胎児： 25	母動物及び胎児： 100	母動物：体重増加抑制等 胎 児：前肢屈曲、骨格変異等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：15 雌：80	雄：80 雌：250	雄：精巣上体精子数減少等 雌：体重増加抑制等
	1 年間慢性毒性 試験	雄：5 雌：25	雄：25 雌：125	雄：精巣上体精子数減少等 雌：胸腺退縮及び萎縮の重篤化等

—：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。  
備考には最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B (Met-1)	<i>N</i> [[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(hydroxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide
C (Met-2)	2-[2-fluoro-1-(hydroxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide
D (Met-3)	2-amino-4,6-dimethoxypyrimidine
E (Met-4)	2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide
F (Desmethyl Met-1)	<i>N</i> [[[4-hydroxy-6-methoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(hydroxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide
G (Hydroxylated Met-1)	未同定代謝物/分解物



<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450
Eos	好酸球数
FSH	卵胞刺激ホルモン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
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
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
TAR	総処理 (投与) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
Ure	尿素
WBC	白血球数

<参照>

- 1 農薬抄録フルセトスルフロン(除草剤)(平成19年10月25日改訂):石原産業株式会社、2007年、一部公表予定
- 2 ラットにおける代謝 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2006年、未公表
- 3 植物体内運命に関する試験 フルセトスルフロンの稲における代謝試験 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 4 フルセトスルフロンの好気/嫌気(水田)条件下の土壌における代謝 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2006年、未公表
- 5 フルセトスルフロン 好気条件下の土壌における代謝 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2006年、未公表
- 6 土壌吸脱着性試験 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 7 フルセトスルフロンの加水分解運命試験 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 8 フルセトスルフロンの自然水及び pH7 緩衝液中における光分解運命試験 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 9 フルセトスルフロンの土壌残留試験成績:石原産業株式会社 中央研究所、2005年、未公表
- 10 フルセトスルフロンの作物残留試験成績:(財)日本植物調節剤研究協会研究所、2005年、未公表
- 11 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応):Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 12 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2001年、未公表
- 13 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 14 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 15 代謝物 1 (Met-1) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応): Korea Research Institute of Chemical Technology、2006年、未公表
- 16 代謝物 2 (Met-2) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応): Korea Research Institute of Chemical Technology、2006年、未公表
- 17 代謝物 3 (Desmethyl Met-1) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応): Korea Research Institute of Chemical Technology、2006年、未公表
- 18 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 19 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 20 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応): Research Toxicology Centre、2006年、未公表
- 21 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応):

- Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 22 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :  
Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 23 イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :  
Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 24 イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :Huntingdon Life Sciences Ltd.、  
2004 年、未公表
- 25 ラットにおける 2 年間反復経口投与毒性/発がん性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life  
Sciences Ltd.、2006 年、未公表
- 26 マウスにおける発がん性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、  
未公表
- 27 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2004  
年、未公表
- 28 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2006  
年、未公表
- 29 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2006 年、未公表
- 30 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2006  
年、未公表
- 31 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Korea Institute of Toxicology, KRICT (韓  
国)、2006 年、未公表
- 32 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP  
対応) : Korea Institute of Toxicology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 33 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP  
対応) : Korea Institute of Toxicology, KRICT (韓国)、2007 年、未公表
- 34 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Korea Institute of Toxicology, KRICT (韓国)、  
2006 年、未公表
- 35 ラット肝細胞を用いる *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : 三菱安科研、  
2006 年、未公表
- 36 マウス腺胃及び肝におけるコメットアッセイ : 石原産業 (株) 中央研究所、2006 年、未  
公表
- 37 代謝物 1 (Met-1) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Korea Research  
Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 38 代謝物 1 (Met-1) のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染  
色体異常試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, KRICT  
(韓国)、2006 年、未公表
- 39 代謝物 1 (Met-1) のマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of  
Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 40 代謝物 2 (Met-2) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Korea Research  
Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 41 代謝物 2 (Met-2) のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染

- 色体異常試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 42 代謝物 2 (Met-2) のマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 43 代謝物 3 (Desmethyl Met-1) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 44 脱メチル代謝物 1 (Desmethyl Met-1) のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, KRICT (韓国)、2006 年、未公表
- 45 脱メチル代謝物 1 (Desmethyl Met-1) のマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : Korea Research Institute of Chemical Technology, 2006 年、未公表
- 46 アンドロゲンレセプターバインディングアッセイ試験 : 残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 47 ラットを用いたフルセトスルフロン原体の混餌投与による Hershberger 試験 : 石原産業株式会社、2007 年、未公表
- 48 リアルタイム PCR 法を用いた H295R 細胞における Cytochrome P450 17(CYP17) mRNA 発現量への影響確認試験
- 49 エストロゲンレセプターバインディングアッセイ試験 : 残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 50 妊娠ラットにおける単回投与時の胎児移行性試験 : 石原産業中央研究所、2007 年、未公表
- 51 ラットにおける単回経口投与時の胎盤・胎児移行性試験 : 第一化学薬品株式会社、2007 年、未公表
- 52 妊娠ラットの組織中代謝物分析 : 石原産業中央研究所、2007 年、未公表
- 53 食品健康影響評価について  
([http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-flucetosulfuron\\_190522.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-flucetosulfuron_190522.pdf))
- 54 第 191 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai191/index.html>)
- 55 第 12 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai12/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai12/index.html))
- 56 フルセトスルフロンの食品健康影響評価に係わる追加資料の提出について : 石原産業株式会社、2007 年、未公表
- 57 第 20 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai20/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai20/index.html))
- 58 第 39 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai39/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai39/index.html))