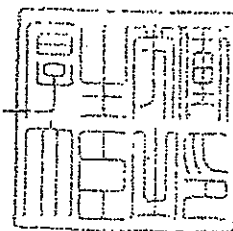




厚生労働省発食安第0519003号
平成 2 1 年 5 月 1 9 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舛添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の
事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

トリルフルアニド

平成22年2月23日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成21年5月19日付け厚生労働省発食安第0519003号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくトリフルアニドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

トリルフルアニド

今般の残留基準の検討については、関係国から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」(平成16年2月5日付け食安発第0205001号)に基づく残留基準の新規の設定要請がなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値(いわゆる暫定基準)の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：トリルフルアニド [Tolyfluanid (ISO)]

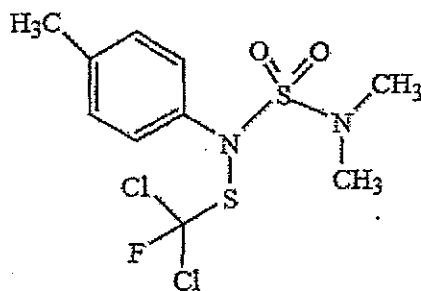
(2) 用途：殺菌剤

フェニルスルファミド系の殺菌剤であり、SH基阻害剤として、菌の様々な代謝を阻害することにより効果を示すと考えられている。

(3) 化学名：

N-dichlorofluoromethylthio-*N*',*N*'-dimethyl-*N*-*p*-tolylsulfamide(IUPAC)
1,1-dichloro-*N*'[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluoro-*N*'(4-methylphenyl)-methanesulfenamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₀ H ₁₃ Cl ₂ FN ₂ O ₂ S ₂
分子量	347.25
水溶解度	0.90mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow=3.90 (21°C)

(2002年JMPR評価書より)

2. 適用病害の範囲及び使用方法

本剤の適用病害の範囲及び使用法は以下のとおり。

本剤については、「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」(平成16年2月5日付け食安発第0205001号)に基づき、とうがらし及び高麗人参に係る残留基準の設定が要請されている。

【海外での使用方法 (韓国)】

50%トリルフルアニド水和剤

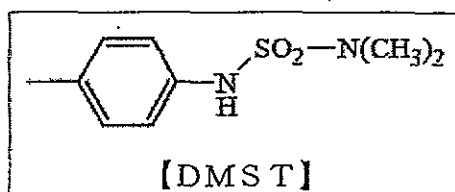
作物名	適用病害	使用適期	希釈倍数	本剤の使用回数	使用時期	使用方法
とうがらし	炭疽病	発病初期 10日前後	500倍	3回以内	収穫7日前 まで	散布
高麗人参	灰色かび病	苗参浸漬 (定植前) 発病初期から 10日間隔	250倍	4回以内 (定植前1回)	収穫45日前 まで	

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・トリルフルアニド
- ・*N,N*-ジメチル-*N'*-(4-メチルフェニル)スルファミド (以下、DMST)



② 分析法の概要

- ・とうがらし

磨碎して均質化させた試料をアセトンで抽出後、ジクロロメタンに転溶し、減圧濃縮後、シリカゲルカラム及びフロリジルカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV-VIS 検出器) で定量した。

定量限界：トリルフルアニド 0.05 ppm

DMST 0.05 ppm

・高麗人参

細碎した試料をアセトンで抽出後、ジクロロメタンに転溶して濃縮し、ヘキサンに溶解した。トリルフルアニドについてはこの溶液をGC-FPDで定量した。DMSTについては、ヘキサン溶液をシリカゲルカラムを用いて精製した後、GC-NPDで定量した。

定量限界：トリルフルアニド 0.025 ppm

DMST 0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験試験成績の結果の概要を、別紙1にまとめた。

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、平成19年6月5日付け厚生労働省発食安第0605010号及び同法第24条第1項第1号の規定に基づき、平成20年6月2日付け厚生労働省発食安第0602002号により食品安全委員会あて意見を求めたトリルフルアニドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：3.6 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌投与

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI：0.036 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

2002年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は、仁果果実類、ぶどう、トマト等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご、トマト等に、EUにおいてぶどう、たまねぎ等に、オーストラリアにおいてきゅうり、いちご等に、ニュージーランドにおいてぶどう、仁果果実類に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

トリルフルアニド本体のみ

一部の作物残留試験においてDMSTが分析されているが、りんご等を用いた植物代謝試験において、主要な残留物は親化合物であり、ぶどうを除いて、DMSTとその代謝物はいずれも微量残留物であった。また、JMPRにおいては、暴露評価対象物質がトリルフルアニドとDMSTの和をトリルフルアニドに換算したものと評価されている一方で、残留の規制対象は親化合物のみとされており、国際基準を基本として基準値を設定することを踏まえ、残留の規制対象としては、トリルフルアニド本体のみとすることとした。

なお、食品安全委員会において作成された食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてトリルフルアニド（親化合物）及びDMSTと設定されている。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

前述のとおり、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてトリルフルアニド（親化合物）及びDMSTと設定されている。よって、各食品について、作物残留試験成績等のデータから推定される量のトリルフルアニド及びDMSTが残留していると仮定した場合に、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（推定1日摂取量（EDI））のADIに対する比を評価した。

EDIの試算にあたっては、平成10年8月7日付け「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」を踏まえ、国際基準を参照した作物については、JMPRにおいて評価されたSTMR（管理試験の中央値；Supervised trial median residue）を用い、韓国の作物残留試験成績を参照した作物については、当該試験成績の値を用いた。

その結果は以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	4.7
幼小児 (1~6 歳)	10.7
妊婦	3.8
高齢者 (65 歳以上)	4.1

注) 試算に用いた値は、いずれもトリルフルアニドとDMSTをトリルフルアニドに換算したものの和である。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

トリルフルアニド海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1
		剤型 /	使用量・使用方法	回数	経過日数	【トリルフルアニド/DMS T 注2】
とうがらし (果実)	1	50%水和剤	500倍希釈液散布	3回	7日	圃場A : 0.61 / 0.82
とうがらし (葉)	1	50%水和剤	500倍希釈液散布	3回	7日	圃場A : 10.30 / 4.57
高麗人参 (生鮮)	1	50%水和剤	250倍希釈液散布	4回	30日	圃場A : <0.025 / 0.13 (#)
高麗人参 (乾燥)	1	50%水和剤	250倍希釈液散布	4回	30日	圃場A : <0.025 / 0.12 (#)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。
(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

注2) 「最大残留量」欄に記載したDMS Tの残留値は、トリルフルアニドに換算した値。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値*		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	15	15		15		
ねぎ(リーキを含む。)	2	2		2		
トマト	3	3		3	2.0 アムカ	
ピーマン	2	2		2		
その他のなす科野菜	1		IT		2.0 韓国	[0.61(韓国とうがらし)]
きゅうり(ガーキンを含む。)	1	1		1	2 オーストラリア	
その他の野菜	0.05		IT		0.2 韓国	[<0.025(注)(韓国高麗人参)]
りんご	5	5		5	5.0 アムカ	
日本なし	5	5		5	1 ニューゼaland	
西洋なし	5	5		5	1 ニューゼaland	
マルメロ	5	5		5	1 ニューゼaland	
びわ	5	5		5	1 ニューゼaland	
いちご	5	5		5	3 オーストラリア	
ラズベリー	5	5		5	15 オーストラリア	
ブラックベリー	5	5		5	15 オーストラリア	
ブルーベリー		20			15 オーストラリア	
クランベリー		20			15 オーストラリア	
ハuckleベリー		20			15 オーストラリア	
その他のベリー類果実	0.5	5		0.5	15 オーストラリア	
ぶどう	3	3		3	11 アムカ	
その他の果実		0.5				
ホップ	50	50		50	30 アムカ	
その他のスパイス		0.5				
とうがらし(乾燥させたもの)	20			20		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

※ 参考基準値のうち、韓国の基準値は、トリルフルアニドとDMSTをトリルフルアニドに換算したものの和となっているが、作物残留試験成績欄にはトリルフルアニド本体のみの残留量を記載した。

トリルフルアニド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	暴露評価に 用いた数値 ^{注)} (ppm)	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) EDI
レタス (サラダ菜及びちしやを含む)	3.75	22.9	9.4	24.0	15.8
ねぎ (リーキを含む)	0.97	11.0	4.4	8.0	13.1
トマト	0.39	9.5	6.6	9.6	7.4
ピーマン	0.67	2.9	1.3	1.3	2.5
その他のなす科野菜	1.43	0.3	0.1	0.1	0.4
きゅうり (ガーキンを含む)	0.37	6.0	3.0	3.7	6.1
その他の野菜	0.155	2.0	1.5	1.5	1.9
りんご	0.68	24.0	24.6	20.4	24.2
日本なし	0.68	3.5	3.0	3.6	3.5
西洋なし	0.68	0.1	0.07	0.07	0.1
マルメロ	0.68	0.1	0.1	0.1	0.1
びわ	0.68	0.1	0.1	0.1	0.1
いちご	0.84	0.3	0.3	0.1	0.1
ラズベリー	1.95	0.2	0.2	0.2	0.2
ブラックベリー	1.95	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のベリー類果実	0.35	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.75	4.4	3.3	1.2	2.9
ホップ	25	2.5	2.5	2.5	2.5
計		89.7	60.7	76.6	80.9
ADI比 (%)		4.7	10.7	3.8	4.1

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

注) 「暴露評価に用いた数値」欄の値は、農産物中の暴露評価対象物質であるトリルフルアニド及びDMSTをトリルフルアニド換算したものの和。国際基準を参照したものは、JMPRにおいて評価されたSTMR (管理試験の中央値; Supervised trial median residue) を用い、韓国の作物残留試験を参照した作物については、当該試験成績の値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留農薬基準の告示
平成19年6月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年6月7日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年3月7日	第12回農薬専門調査会確認評価第二部会
平成20年5月20日	インポートトレランス申請(とうがらし、高麗人参)
平成20年6月2日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成20年6月5日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年6月24日	第40回農薬専門調査会幹事会
平成20年7月24日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成20年9月4日	食品安全委員会(報告)
平成20年9月4日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年5月19日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年1月27日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

答申（案）

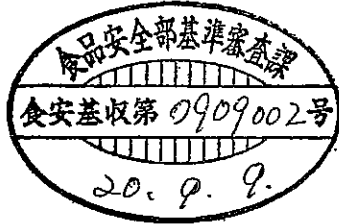
トリルフルアニド

食品名	残留基準値
	ppm
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	15
ねぎ(リーキを含む。)	2
トマト	3
ピーマン	2
その他のなす科野菜 ^(注1)	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	1
その他の野菜 ^(注2)	0.05
りんご	5
日本なし	5
西洋なし	5
マルメロ	5
びわ	5
いちご	5
ラズベリー	5
ブラックベリー	5
その他のベリー類果実 ^(注3)	0.5
ぶどう	3
ホップ	50
とうがらし(乾燥させたもの)	20

(注1) 「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

(注2) 「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

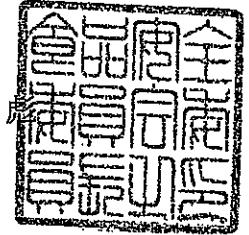
(注3) 「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。



府食第 955 号
平成 20 年 9 月 4 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 6 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0605010 号及び平成 20 年 6 月 2 日付け厚生労働省発食安第 0602002 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたトリルフルアニドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

トリルフルアニドの一日摂取許容量を 0.036 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

トリルフルアニド

2008年9月

食品安全委員会

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.....	3
○要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	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. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 血中濃度推移(ラット).....	7
(2) 排泄(ラット).....	7
(3) 胆汁中排泄(ラット).....	8
(4) 体内分布(ラット).....	8
(5) 代謝物同定・定量(ラット).....	9
(6) 畜産動物における動物体内運命試験.....	9
① ヤギ.....	9
② ニワトリ.....	10
2. 植物体内運命試験.....	10
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	11
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	11
(3) 土壌中光分解試験.....	11
(4) 土壌吸着試験.....	12
(5) 土壌浸透性試験.....	12
4. 水中運命試験.....	12
(1) 加水分解試験.....	12
(2) 水中光分解試験.....	12
5. 土壌残留試験.....	12

6. 作物残留試験.....	13
7. 一般薬理試験.....	13
8. 急性毒性試験.....	13
(1)急性毒性試験.....	13
(2)急性神経毒性試験.....	14
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	15
10. 亜急性毒性試験.....	16
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	16
(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)② <参考データ>.....	16
(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	17
(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	17
(5)21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	17
(6)5日間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	17
(7)28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)①.....	18
(8)28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)②.....	19
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	20
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)①.....	20
(2)1年間慢性毒性試験(イヌ)②.....	20
(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①.....	20
(4)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②.....	21
(5)2年間発がん性試験(マウス).....	22
12. 生殖発生毒性試験.....	23
(1)2世代繁殖試験(ラット)①.....	23
(2)2世代繁殖試験(ラット)②.....	23
(3)2世代繁殖試験(ラット)③.....	23
(4)2世代繁殖試験(ラット)④.....	24
(5)発生毒性試験(ラット)①.....	25
(6)発生毒性試験(ラット)②.....	25
(7)発生毒性試験(ウサギ).....	25
13. 遺伝毒性試験.....	26
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	28
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	34
・別紙2:検査値等略称.....	35
・参照.....	36

＜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 5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 0605010 号）、関係書類の接受（参照 2～7）
- 2007年 6月 7日 第 193 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 8）
- 2008年 3月 7日 第 12 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 9）
- 2008年 5月 20日 インポートトレランス申請（とうがらし）
- 2008年 6月 2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追加要請（厚生労働省発食安第 0602002 号）（参照 10、11）
- 2008年 6月 3日 関係書類の接受
- 2008年 6月 5日 第 241 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 12）
- 2008年 6月 24日 第 40 回農薬専門調査会幹事会（参照 13）
- 2008年 7月 24日 第 248 回食品安全委員会（報告）
- 2008年 7月 24日 より 8月 22日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 9月 1日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 9月 4日 第 253 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜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	西川秋佳
林 真（座長代理）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子**	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
白井健二	津田修治	松本清司

江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎*

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

*: 2007年6月30日まで

** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
白井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

フェニルスルファミド系殺菌剤である「トリルフルアニド」(CAS No.731-27-1)について、各種評価書(JMPR、米国及びEU)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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(りんご、ぶどう、いちご及びレタス)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ネコ及びヒツジ)、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。

試験結果から、トリルフルアニド投与による影響は主に骨、歯、腎臓及び肝臓に認められた。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。

発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腫瘍が認められたが、遺伝毒性試験において *in vivo* の試験ではすべて陰性の結果が得られており、ラットにおける甲状腺腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の3.6 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0.036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：トリルフルアニド

英名：tolylfluamid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*N*-ジクロロフルオロメチルチオ-*N,N*-ジメチル-*N-p*-トリルスルファミド

英名：*N*-dichlorofluoromethylthio-*N,N*'-dimethyl-*N-p*-tolylsulfamide

CAS (No.731-27-1)

和名：1,1-ジクロロ-*N*[(ジメチルアミノ)スルフォニル]-1-フルオロ-*N*-
(4-メチルフェニル)メタンスルフェンアミド

英名：1,1-dichloro-*N*[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluoro-*N*-
(4-methylphenyl)methanesulfenamide

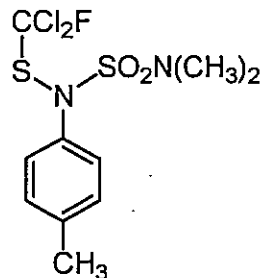
4. 分子式

$C_{10}H_{13}Cl_2FN_2O_2S_2$

5. 分子量

347.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

トリルフルアニドは、バイエル AG 社によって開発されたフェニルスルファミド系殺菌剤であり、多くの種類の真菌に対し殺菌作用を示す。SH 基酵素阻害剤として、菌のさまざまな代謝を阻害することによって殺菌作用を示す。

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他、とうがらしへのインポートトレランス申請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR (2002年)、米国 (2002年) 及び EU (2004、2005年) 評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

各種運命試験 (II. 1~3) は、トリルフルアニドのジクロロフルオロメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの ($[\text{dic-}^{14}\text{C}]$ トリルフルアニド) 及びフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの ($[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ トリルフルアニド) を用いて実施された。また、標識位置が不明の場合は ^{14}C -トリルフルアニドと表記した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合トリルフルアニドに換算した。代謝物/分解物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) 血中濃度推移 (ラット)

Wistar ラットに $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ トリルフルアニドまたは $[\text{dic-}^{14}\text{C}]$ トリルフルアニドを単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ トリルフルアニドを 2 または 100 mg/kg 体重で単回経口投与した場合、血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度 (C_{max}) に達し、投与 24 時間後には、2 mg/kg 体重投与群では C_{max} の 1/100、100 mg/kg 体重投与群では C_{max} の 1/10 に減少した。

Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ トリルフルアニドを 2 または 20 mg/kg 体重で投与した場合、血漿中放射能濃度は投与 1.5 時間後に C_{max} に達した。

Wistar ラット (雄、匹数不明) に $[\text{dic-}^{14}\text{C}]$ トリルフルアニドを 5 mg/kg 体重で投与した場合、血漿中放射能濃度は投与 1.5 時間後に C_{max} (1.5 $\mu\text{g/g}$) に達した。消失は二相性を示し、消失半減期 ($T_{1/2}$) は、投与後 6~8 時間 (α 相) においては 2~3 時間であったが、その後の 3 日間 (β 相) では $T_{1/2}$ は 40 時間であった。(参照 2、3、4)

(2) 排泄 (ラット)

Wistar ラットに $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ トリルフルアニドまたは $[\text{dic-}^{14}\text{C}]$ トリルフルアニドを経口投与して、排泄試験が実施された。

Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ トリルフルアニドを 2 または 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、また $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ トリルフルアニドを 2 mg/kg 体重で反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与) した。吸収及び排泄に投与量、投与方法、性別による差は認められず、投与後 48 時間以内に総投与放射能 (TAR) の 86~100 % が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 48 時間に尿中に 56~80% TAR、糞中に 12~36% TAR が排泄された。

Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に [phe-¹⁴C] トリルフルアニドを 2 または 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、また、[phe-¹⁴C] トリルフルアニドを 2 mg/kg 体重で反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与) した。投与後 48 時間に、尿中に 75~80%TAR が、糞中に 14~25%TAR が、呼気中に 0.06%TAR が排泄された。

Wistar ラット (雄、匹数不明) に [dic-¹⁴C] トリルフルアニドを 0.1、5 または 20 mg/kg 体重で投与した。投与後 48 時間に尿中に 50~60%TAR が、糞中に 20~30%TAR が排泄された。(参照 2、3、4、5)

(3) 胆汁中排泄 (ラット)

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄、匹数不明) に [dic-¹⁴C] トリルフルアニドを 0.5 mg/kg 体重で十二指腸内投与して、胆汁中排泄試験が実施され、約 6%TAR が胆汁中に排泄された。

また、胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に [phe-¹⁴C] トリルフルアニドを経口投与 (投与量不明) して胆汁中排泄試験が実施され、総排泄放射能の 14% が胆汁中に排泄された。(参照 2)

(4) 体内分布 (ラット)

Wistar ラットに [phe-¹⁴C] トリルフルアニドまたは [dic-¹⁴C] トリルフルアニドを経口投与して、体内分布試験が実施された。

Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に [phe-¹⁴C] トリルフルアニドを 100 mg/kg 体重で単回経口投与した。投与 48 時間後の組織中の放射能濃度は低く、また組織及び器官への分布には性差が認められ、雌では赤血球、腎、脳及び皮膚で、雄では甲状腺で放射能濃度が高かった。

Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に [phe-¹⁴C] トリルフルアニドを 2 または 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、また [phe-¹⁴C] トリルフルアニドを 2 mg/kg 体重で反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与) した。総残留放射能は 0.07~2%TAR であり、肝及び腎で放射能濃度が高く (平均残留濃度の 3~7 倍)、腎周囲脂肪、脳、性腺及び甲状腺で放射能濃度が低かった (平均残留濃度の 3~9 分の 1)。

Wistar ラット (雄、匹数不明) に [dic-¹⁴C] トリルフルアニドを 5 mg/kg 体重で投与した。残留放射能は、投与 8 時間後には 6%TAR (消化管を除く)、48 時間後には 2%TAR、6 日後には 1%TAR、12 日後には 0.5%TAR であった。残留濃度が最も高かったのは甲状腺であり、投与 1 日後に 5 µg/g、10 日後に 1 µg/g であった。

いずれも、放射能は速やかに排泄され、組織への蓄積は認められなかった。

(参照 2、3、4、5)

(5) 代謝物同定・定量 (ラット)

Wistar ラットに[phe-¹⁴C]トリルフルアニドまたは[¹⁴C]トリルフルアニドを経口または静脈内投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。

Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを2または100 mg/kg 体重で単回経口投与し、また[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを2 mg/kg 体重で反復経口投与 (非標識体を14日間投与後、15日目に標識体を単回投与) した。尿中に雌雄共通して存在した主要代謝物は、RNH0166及びRNH0416で、それぞれ総残留放射能 (TRR) の68及び5%存在した。また2種の未同定化合物が2.3%TRR存在した。糞中の場合は、2 mg/kg 体重投与群 (単回及び反復経口投与) では、主成分は代謝物DMST及びRNH0166であったが、100 mg/kg 体重投与群ではトリルフルアニドが56%TRR存在し、代謝物DMST及びRNH0166は合計で20%TRRであった。また、ごく少量のRNH0416も存在した。

Wistar ラット (雄、匹数不明) に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを20 mg/kg 体重で単回経口投与した場合、代謝物RNH0166が、尿中では90%TRR、糞中では70%TRR存在した。この他に、少量の代謝物 (6%TRR) が存在したが、同定されなかった。

Wistar ラット (雄、匹数不明) に[¹⁴C]トリルフルアニドを5または10 mg/kg 体重で、単回経口または静脈内投与した。尿中の主要代謝物は代謝物TTCAであり、経口投与群の尿中では50~63%TRR、静脈投与8時間後の尿中では74%TRR存在した。尿中に親化合物は存在しなかった。

トリルフルアニドのラットにおける主要代謝経路は、*S*-ジクロロフルオロメチル基の脱離によるDMSTの生成に続き、RNH0166が生成され、RNH0166は脱メチル化され、少量代謝物RNH0146を生じるものと考えられた。また、[¹⁴C]トリルフルアニドを用いた試験より、側鎖の開裂によってTCAAが生成される代謝経路も存在すると考えられた。(参照2,3,4,5)

(6) 畜産動物における動物体内運命試験

① ヤギ

泌乳期ヤギ (1頭、品種不明) に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを10 mg/kg 体重で3日間強制経口投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

血漿中放射能濃度は投与50分後にC_{max} (2.2 µg/mL) に達した。T_{1/2}は、投与後6時間までは1.6時間、それ以降は9.1時間と、二相性の減衰を示した。排泄は、尿中に49%TAR、糞中に10%TAR排泄され、乳汁中に存在した放射能は0.24%TARであった。初回投与50時間後 (最終投与2時間後) の各組織中濃度は、腎 (37.0 µg/g) 及び肝 (20 µg/g) で高く、脂肪 (1.5 µg/g) 及び筋肉 (0.53 µg/g) では低かった。

腎、肝、脂肪、筋肉、乳汁及び尿中に親化合物は存在せず、すべての試料中に存在した主要代謝物は、WAK6426 (DMSTのグリシン抱合体) 及びRNH0416

のグリシン抱合体であり、脂肪においてはDMSTも存在した。その他4種の少量の代謝物が同定された。(参照2,3,5)

② ニワトリ

白色レグホン種ニワトリ(一群雌5羽)に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを5 mg/kg 体重で単回または3日間、強制経口投与し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。

単回投与群では、投与3時間後に血漿中放射能濃度がC_{max} (0.52 µg/mL) に達し、投与24時間後には0.018 µg/mLであった。血漿中T_{1/2}は、投与後6時間では1時間、それ以降では12時間と、二相性の減衰を示した。

3日間投与群の、初回投与56時間後(最終投与8時間後)までに、84%TARの放射能が尿及び糞中に排泄された。卵中の放射能は0.01%TAR未満であった。初回投与56時間後の各組織中放射能濃度は、腎(0.47 µg/g)及び肝(0.23 µg/g)で高く、卵、卵巣、皮膚、筋肉及び脂肪では0.019~0.048 µg/gであった。

筋肉、卵及び肝における主要代謝物はRNH0416であった。卵にはWAK6426が存在したが、他の組織には存在しなかった。脂肪ではDMSTが主要代謝物(66%TRR)であったが、卵及び筋でも少量存在した。

ヤギ及びニワトリにおけるトリルフルアニドの代謝経路は、トリルフルアニドの加水分解によってDMSTが生成され、DMSTがさらに水酸化、脱メチル化、酸化及び抱合化を受けるものと考えられた。(参照2,5)

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-トリルフルアニド(2種類)を用い、りんご、ぶどう、いちご及びレタスにおける植物体内運命試験が実施された。

いずれの作物においても、放射性物質は、主として作物の果実あるいは葉の表面に存在した。りんご、いちご及びレタスでは残留放射能の大部分(>65%TRR)が親化合物であり、主要代謝物のDMSTは最大で15%TRR存在した。散布14日後に収穫したいちごの果実と葉の洗浄液の残留放射能は、親化合物が63%TRR、DMSTが6.2%TRR、WAK5818が0.8%TRR及びWAK6550が1.0%TRRであった。果実中の残留放射能は、親化合物が2.7%TRR、DMSTが8.7%TRR、WAK5818が2.1%TRR及びWAK6550が5.6%TRRであった。

ぶどうの残留放射能は、散布直後の4.0 mg/kgから収穫時には1.83 mg/kgまで減少した。収穫時におけるぶどうの主要な放射性成分は、トリルフルアニド(13%TRR)の他、代謝物WAK6550(46%TRR)及びWAK6676(13%TRR)が存在した。

植物におけるトリルフルアニドの代謝経路は、トリルフルアニドからジクロロステルフェニル側鎖の脱離によるDMSTの生成、さらにDMSTの4-メチル基及びフェニル環の水酸化とそれに伴う糖による抱合化であると考えられた。(参照3,5,6)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを4種類の土壤に、[dic-¹⁴C]トリルフルアニドを2種類の土壤(pH: 5.5~7.5; 粘土含量: 8.3~13.2%; 有機質炭素含量: 0.9~2.5%)に添加し、22°C、暗所で65~100日間の好氣的土壤中運命試験が実施された。

[phe-¹⁴C]トリルフルアニド添加区では、試験終了時にはCO₂生成量が24.7~40.0% TARであり、土壤に結合した放射能は56.0~72.3% TARであった。[dic-¹⁴C]トリルフルアニド添加区では試験終了時(試験開始65日後)のCO₂生成量が64.8~76.7% TARであり、土壤に結合した放射能は7~23% TARであった。土壤に結合した放射能は、フミン酸画分(39~44%)、フルボ酸画分(35~37.5%)及びフミン画分(20~21%)に分画された。さらに、99日後の非抽出画分の50%は、結合型DMSTであった。

[phe-¹⁴C]トリルフルアニド添加区では、揮発性のジクロロフルオロメタンスルフェン酸の遊離による分解物DMSTが試験開始1日後に最大73.7% TAR存在したが、試験終了時(99日後)にはDMSTは0.6~2.8% TARに減少した。その他10% TARを超える分解物は存在しなかった。(参照5)

(2) 好氣的湛水土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを5種類の水/底質系に処理し、20~22°Cで7日(2種類の水/底質系)または120日間(3種類の水/底質系)インキュベートする好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。底質のpHは、5.4~7.4であり、水のpHは、7.4~8.0であった。

水相のトリルフルアニドは3日以内に完全に消失し、推定半減期(DT_{50(20°C)})は1.4~6.0時間、底質での推定半減期(DT_{50(20°C)})は2.6~4.8時間、水/底質系における推定半減期(DT_{50(20°C)})は1.5~5.0時間であった。水相と底質の主要分解物としてDMSTが検出され、水相では試験開始24時間後に最大値66.0~72.2% TAR、底質では試験開始7日後に最大値39.3~41.3% TAR存在した。DMSTの水相における推定半減期(DT_{50(20°C)})は20.6~88.7日、底質における推定半減期(DT_{50(20°C)})は39.7日~365日以上、水/底質系における推定半減期(DT_{50(20°C)})は51.0~89.6日であった。

試験開始120日後にはCO₂が14.5~32.7% TAR生成した。試験開始120日後の非抽出性放射能は24.2~40.1% TARであった。(参照5)

(3) 土壤中光分解試験

[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを用いて、土壤中光分解試験が実施された。(試験条件不明)

試験開始18日後には、2.8% TARがCO₂にまで無機化され、非抽出性放射能

は 39.3% TAR であった。

分解物としては、DMST が試験開始 3 日後に最大値 50.8% TAR となり、試験開始 18 日後には 20.2% TAR となった。また RNH0166 が試験開始 18 日後に最大 10.6% TAR となった。(参照 5)

(4) 土壌吸着試験

トリルフルアニドの有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 2,200 であり、土壌中の移動性は低いと考えられた。

また、DMST の有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 56.1~118、脱着係数 K_{doc} は 110~311 であり、土壌中の移動性は中程度もしくは高いと考えられた。(参照 5)

(5) 土壌浸透性試験

土壌浸透性試験が実施された(試験条件不明)。浸透水中の親化合物は、0.1% TAR 未満であり、主要分解物は、DMST が 1.1% TAR、RNH0166 が 0.9% TAR、未同定分解物が 3% TAR であった。(参照 5)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

トリルフルアニドを pH 4、7 及び 9 の各滅菌緩衝液(組成不明)に添加(濃度不明)し、加水分解試験が実施された。

トリルフルアニドの推定半減期は非常に短く、pH 9 (20°C) では算出できなかった。pH 7 (20°C) では 42.5 時間、pH 4 (30°C) では 5.6 日と算出された。pH 4 の、22°C 条件下に換算した推定半減期は 12 日であった。

分解物 DMST の加水分解試験においては、pH 4、7 及び 9 いずれにおいても安定であり、55°C の条件下で、推定半減期は 1 年以上と算出された。(参照 5)

(2) 水中光分解試験

トリルフルアニドは波長 290 nm 以上の光を吸収しないため光分解に対し安定であった。

分解物 DMST について、北緯 30 度に換算した推定半減期は 56 日であった。(参照 5)

5. 土壌残留試験

[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニド添加区における結果から、推定半減期を算出した。トリルフルアニドの推定半減期($\text{DT}_{50(20^\circ\text{C})}$)は 0.5~2.6 日、分解物 DMST の推定半減期($\text{DT}_{50(22^\circ\text{C})}$)は 1.3~6.7 日と算出された。(参照 5)

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

インポートトレランス申請されているとうがらしを用いて、トリルフルアニド及び代謝物 DMST を分析対象化合物とした作物残留試験が、韓国において実施された。

結果は表 1 に示されている。トリルフルアニド及び代謝物 DMST の最高値は、最終散布 1 日後に収穫したとうがらし (葉) で、それぞれ 17.4 及び 5.14 mg/kg であった。(参照 10)

表 1 作物残留試験成績

作物名 分析部位 実施年	例数	剤型	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					トリルフルアニド		DMST		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
とうがらし (果実) 2000年	3	WP	3	1	1.10	1.09	1.85	1.70	2.94	2.80
				3	1.19	1.17	1.47	1.41	2.64	2.60
				5	1.46	1.44	1.09	1.04	2.53	2.49
				7	0.62	0.61	0.94	0.81	1.56	1.44
とうがらし (葉) 2000年	3	WP	3	1	17.4	16.9	5.14	5.05	22.4	21.9
				3	15.9	15.5	5.04	4.70	20.9	20.4
				5	17.0	14.8	5.02	4.76	21.3	19.5
				7	10.7	10.3	4.60	4.57	15.3	14.9

注) WP: 水和剤

・散布量は、50%水和剤を 500 倍希釈し、薬液が流れるまで十分に散布した。

7. 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。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

トリルフルアニド、代謝物 DMST、TTCA、WAK5818、WAK6550、WAK6676 及び WAK6698 の急性毒性試験が実施された。結果は表 2 及び表 3 に示されている。トリルフルアニドの吸入毒性試験では、用いた検体の粒子の大きさによって毒性が異なり、粒子サイズの大きい検体を用いた試験では、毒性が低かった。(参照 2、3、5)

表2 急性毒性試験結果概要（トリルフルアニド）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状 ¹⁾
		雄	雌	
経口	Wistar ラット	/	>5,000	非特異的行動障害、運動量低下
	Wistar ラット		>5,000	
経皮	Wistar ラット	>5,000		
吸入		LC ₅₀ (mg/L)		
	Wistar ラット ¹⁾	0.20	0.16	重度の呼吸困難、呼吸音、鼻部からの分泌物、チアノーゼ、死亡動物で呼吸器に形態異常
	Wistar ラット ²⁾	>1		重度の呼吸困難、呼吸音、鼻部からの分泌物、チアノーゼ、死亡動物で呼吸器に形態異常
	Wistar ラット ³⁾	0.38		

斜線：試験実施せず 空欄：資料に記載なし

1)粒子直径 2.1~2.5 μm

2)粒子直径 16.8~19.8 μm

3)粒子直径 3.81~3.95 μm

表3 急性毒性試験結果概要（代謝物）

投与経路	検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	DMST	Wistar ラット	6,100	1,600	
	TTCA		>1,000	>1,000	
	WAK5818	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	よろめき歩行、呼吸困難、活動性及び反応性の低下、眼瞼下垂。死亡例なし。
	WAK6550	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	WAK6676	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動性及び反応性の一時的低下。死亡例なし
	WAK6698	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	よろめき歩行、運動性の低下、呼吸困難。死亡例なし
経皮	DMST	Wistar ラット	>5,000		
吸入	DMST	Wistar ラット	LC ₅₀ (mg/L)		
			>0.16		

空欄：資料に記載なし

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、雌のみ 50 及び 150mg/kg 体重投与群も設定、溶媒：2% クレモホア EL 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

雄では、検体投与の影響は認められなかった。

2,000 mg/kg 体重投与群雌で、立毛、活動性の低下、歩行異常が認められた。500 mg/kg 体重以上投与群雌で、用量相関性に体温低下が認められ、150 mg/kg 体重以上投与群雌で、後肢での起立の減少、運動量及び自発運動量の低下が認められた。雌に認められたこれらの変化は、神経毒性影響ではなく、一般毒性影響と考えられた。

本試験において、雄では検体投与の影響は認められず、雌では 150 mg/kg 体重以上投与群で、後肢での起立の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 2、3、4）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作性試験、マウスを用いた皮膚感作性試験が実施された。結果は表 4 に示されている。

また、代謝物 DMST に関して、NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験、眼刺激性試験が実施された。DMST は皮膚に対し刺激性はなかったが、眼に対しては軽度の刺激性を示した。（参照 2）

表 4 皮膚刺激性試験、眼刺激性試験及び皮膚感作性試験試験結果概要（原体）

試験の種類	動物種、性別	結果
皮膚刺激性（24 時間）	NZW ウサギ、雌雄	刺激性なし
皮膚刺激性（4 時間）	NZW ウサギ	刺激性なし
皮膚刺激性（4 時間）	NZW ウサギ	重度の刺激性
皮膚刺激性（4 時間）*	NZW ウサギ	刺激性なし
眼刺激性	NZW ウサギ、雌雄	重度の刺激性
眼刺激性	NZW ウサギ	高度の刺激性
眼刺激性	NZW ウサギ	中等度の刺激性
眼刺激性*	NZW ウサギ	刺激性なし
皮膚感作性 （Maximization 法）	Pirbright モルモット、雄	感作性あり
皮膚感作性 （Buehler 法）	DHPW モルモット、雄	感作性なし
皮膚感作性 （Klecak open epicutaneous 法）	DHPW モルモット、雄	感作性あり
皮膚感作性 （局所リンパ節法）	NMRI マウス、雌	感作性のある可能性がある

皮膚感作性 (局所リンパ節法)	NMRI マウス、雌	感作性あり
--------------------	------------	-------

* : 検体としてトリルフルアニド 1%水溶液を使用

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,650 及び 9,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 9,000 ppm 投与群は回復群を設け、4 週間の回復期間を設定した。

各投与群に認められた毒性所見は表 5 に示されている。

9,000 ppm 投与群雌雄で T.Chol 増加が認められ、肝機能の変化と関連したものと考えられた。

肝に関連した酵素の変化、甲状腺に関連したホルモン濃度等の変化及び肝比重量¹の変化は、回復期間後には回復した。しかし、T4 結合能のみ、9,000 ppm 投与群雌雄で回復期間後も対照群より高かった。

本試験において、1,650 ppm 以上投与群雄及び 9,000 ppm 投与群雌で、T4 結合能低下等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (20 mg/kg 体重/日)、雌で 1,650 ppm (130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、4)

表 5 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
9,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (軽度)、食餌効率低下 ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加 ・GLDH 増加 ・T4 減少、TSH 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (軽度)、食餌効率低下 ・T.Chol 増加 ・T4 減少、TSH 増加 ・T4 結合能低下
1,650 ppm 以上	・T3 減少、T4 結合能低下	1,650ppm 以下毒性所見なし
300 ppm	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ② <参考データ>

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、500、1,500 及び 4,500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

4,500 ppm 投与群雌及び 1,500 ppm 以上投与群雄で肝比重量増加、1,500 ppm 以上投与群雌で腎比重量増加、500 ppm 以上投与群雌で副腎比重量増加が認められたが、いずれも関連した臨床生化学的及び病理組織学的変化が認められなかったため、生物学的意義はないと考えられた。

本試験における無毒性量は雌雄とも 4,500 ppm (雄 : 400 mg/kg 体重/日、雌 :

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

510 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、330、1,000 及び 3,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

3,000 ppm 投与群では粗毛化、活動低下及び衰弱が認められた。同群雌雄とも体重増加抑制、摂餌量減少及び ALP 増加が認められた。また同群では肝重量増加、肝細胞の PAS 染色性の増加 (肝細胞グリコーゲンの増加) が認められた。3,000 ppm 投与群では腎、脾、甲状腺及び副腎重量増加が認められたが、用量相関性が認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 31 mg/kg 体重/日、雌 : 32 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~5)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,650 及び 9,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

検体投与に関連した死亡、臨床症状、行動の変化は認められず、機能観察総合評価 (FOB) においても、投与の影響は認められなかった。

9,000 ppm 投与群雌雄で摂餌量及び飲水量の増加が、同群雄で体重増加抑制が、1,650 ppm 以上投与群雌で体重増加抑制が認められた。

本試験における一般毒性の無毒性量は、雄で 1,650 ppm (110 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2~5)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、1、30 及び 300 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。0 及び 300 mg/kg 体重/日投与群は別に回復群を設け、21 日間の投与後の 28 日間を回復期間とした。

検体投与に関連した全身的な影響は、300 mg/kg 体重/日投与群でも認められなかった。300 mg/kg 体重/日投与群で投与部位において痂皮及び創傷が、同群雄で皮膚の肥厚化が、1 mg/kg 体重/日投与群以上雌雄で、皮膚の発赤、紅斑及び病理組織学的変化 (炎症細胞浸潤、浸潤、棘細胞症、過角化症) が、同群雌で皮膚の肥厚化が認められた。

本試験において、全身的な影響に関する無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日と考えられた。皮膚に関する無毒性量は設定できなかった。(参照 2、5)

(6) 5 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた吸入（原体：0、0.0016、0.014 及び 0.12 mg/L、平均粒子直径：1.6~2.6 μm 、鼻のみ 6 時間/日暴露）投与による 5 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

0.12 mg/L 投与群の雄 6 例及び雌 9 例が、3 回目の暴露までに死亡したため、この投与量での試験は中止した。同群では臨床症状として、呼吸緩徐、重篤な呼吸困難、チアノーゼ、漿液性あるいは血液用分泌物、流涎、活動性の低下、立毛、虚脱、振戦、歩行困難等が認められた。これらの臨床症状は投与中断後 8 日間で回復した。また同群では体重増加抑制及び低体温が雌雄で認められた。0.014mg/kg 体重/日以下投与群では、死亡例及び臨床症状は認められなかった。

死亡例においては、肺の暗赤色化、スポンジ状化、気管内の白色泡沫状物質の存在、肝の蒼白化、肝小葉像明瞭化及び胸腺の赤色域の出現（red areas were found in the thymus）が認められた。

0.014 mg/L 投与群雌で肝絶対重量の減少が、0.0016 mg/L 以上投与群雄で、肝絶対及び比重量減少が認められた。

本試験において、0.0016 mg/L 以上投与群雄で肝絶対及び比重量の減少が、0.014 mg/L 投与群雌で肝絶対重量の減少が認められたので、無毒性量は雄で 0.0016 mg/L 未満、雌で 0.0016 mg/L であると考えられた。（参照 2）

(7) 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた吸入（原体：0、0.0002、0.0015、0.0098 及び 0.05 mg/L、平均粒子直径：1.6~2.6 μm 、鼻のみ 6 時間/日、5 日/週暴露）投与による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。0.0098 mg/L 投与群は回復群（一群雌雄各 5 匹）を設け、5 週間の回復期間を設定した。

各投与群に認められた毒性所見は表 6 に示されている。

0.05 mg/L 投与群では、雌雄とも試験開始 13 日後までに 12 例が死亡したため、14 日に生存個体もすべてと殺した。

0.0098 mg/L 投与群で認められた臨床症状及び体重増加抑制は、回復期間終了時には回復した。同群では鼻腔の前領域で過角化症が認められたが、試験終了には回復した。

本試験において、0.0098 mg/L 以上投与群雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.0015 mg/L であると考えられた。（参照 2）

表 6 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
0.05 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（5例） ・重度の呼吸困難、チアノーゼ、眼の赤色痂皮、運動性の低下、行動の鈍重化、虚脱、毛繕いの減少、立毛 ・MCV 増加 ・分葉好中球比増加 ・肺絶対及び比重量増加 ・肺の退色、無気肺 ・前鼻腔扁平上皮化生、過角化症 ・喉頭扁平上皮化生 ・気管上皮剥離及び円形細胞浸潤 ・気管支粘液分泌亢進 ・肺線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（7例） ・重度の呼吸困難、チアノーゼ、眼の赤色痂皮、運動性の低下、行動の鈍重化、虚脱、毛繕いの減少、立毛 ・MCV 増加 ・分葉好中球比増加 ・肺絶対及び比重量増加 ・肺の退色、無気肺 ・前鼻腔扁平上皮化生、過角化症 ・喉頭扁平上皮化生 ・気管上皮剥離及び円形細胞浸潤 ・気管支粘液分泌亢進 ・肺線維化
0.0098 mg/L 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・呼吸緩徐、努力性呼吸、異常呼吸音、鼻部からの分泌、鼻部の赤色痂皮 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・呼吸緩徐、努力性呼吸、異常呼吸音、鼻部からの分泌、鼻部の赤色痂皮
0.0015 mg/L 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(8) 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた吸入（原体：0、0.0012、0.004 及び 0.011 mg/L、平均粒子直径：3.5～4.0 μm、6 時間/日、5 日/週暴露）投与による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 7 に示されている。

死亡例は認められなかった。0.011 mg/L 投与群全個体で呼吸に関連した臨床症状が認められた。

本試験において、0.0012 mg/L 以上投与群雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.0012 mg/L 未満であると考えられた。（参照 2）

表 7 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
0.011 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・頻呼吸、不規則呼吸 ・気管支周囲性線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・頻呼吸、不規則呼吸 ・肝 TG 減少 ・肺比重量増加
0.004 mg/L 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・胸腺絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 減少 ・胸腺絶対重量減少 ・気管支周囲性線維化
0.0012 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制

以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 減少 ・ 肺比重量増加 ・ 喉頭腔粘液及び粘液細胞増加 ・ 喉頭局所炎症、喉頭上皮扁平上皮化生 ・ 気管支周囲性細胞浸潤 ・ 肺上皮の変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 喉頭腔粘液及び細胞増加 ・ 喉頭局所炎症、喉頭上皮扁平上皮化生 ・ 肺上皮の変化
----	---	--

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) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、2.5、12 及び 62² mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。62 mg/kg 体重/日投与群雌雄で体重増加抑制が認められた。62 mg/kg 体重/日投与群では、ALT、GLDH 増加、ALP 減少、Ure 及び Cre 増加、尿糖及び尿蛋白が認められた。62 mg/kg 体重/日投与群の全個体で、腎皮質尿細管の軽度の変化 (拡張、上皮の扁平化等) が認められた。

本試験において、62 mg/kg 体重/日投与群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 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、4)

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。80 mg/kg 体重/日投与群雄及び 20 mg/kg 体重/日投与群雌で骨におけるフッ素濃度増加が、80 mg/kg 体重/日投与群雄及び 5 mg/kg 体重/日以上投与群雌で歯におけるフッ素濃度増加が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 20 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,500 及び 7,500 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。

7,500 ppm 投与群で、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。1,500 ppm 以上投与群雌雄で骨の異常 (肋骨及び頭蓋骨の骨硬化症) が、雄で上顎切歯の伸長が認められた。

1,500 ppm 投与群雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の発生が増加した。300 ppm 以上投与群雌で、子宮悪性腫瘍の発生頻度が対照群に比べ有意に増加したが、これは対照群の腫瘍発生頻度が異常に低かったためと考えられた。

² 最高用量群は、試験 1~33 週は 62 mg/kg 体重/日、34 週以降は 120 mg/kg 体重/日で投与した。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群雌雄で骨の異常（過骨症あるいは骨肥大）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：20 mg/kg 体重/日、雌：20 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～4）

（4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300、1,500 及び 7,500 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 8 に、甲状腺ろ胞細胞の過形成及び腫瘍の発生頻度は表 9 に示されている。対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

生存率に、対照群と投与群で有意な差は認められなかった。7,500 ppm 投与群雌雄で、他の群に比べ、切歯をより頻繁に切断する必要が生じた。これは、フッ素沈着の増加により、歯の強度が増して摩耗しにくくなったためと考えられた。

7,500 ppm 投与群雌雄で、甲状腺ろ胞細胞の過形成及び腺腫の発生増加が認められた。これは、T4 の減少に基づく甲状腺のネガティブフィードバック機能と関連していると考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で歯のフッ素濃度増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：3.6 mg/kg 体重/日、雌：4.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 8 2年間慢性毒性/発がん性併合試験試験（ラット）②で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯切断頻度増加 ・体重増加抑制 ・尿比重減少、尿量増加、尿中カリウム及びクロール濃度増加 ・頭蓋骨の退色（白色化） ・頭蓋骨局所的過骨症 ・胸骨骨化石症 ・腎乳頭鉍質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯切断頻度増加 ・体重増加抑制 ・尿比重減少、尿量増加、尿中カリウム及びクロール濃度増加 ・頭蓋骨の退色（白色化） ・歯の退色 ・頭蓋骨局所的過骨症 ・甲状腺ろ胞細胞の鉍質沈着 ・胸骨骨化石症 ・腎尿細管色素沈着 ・肝細胞変異、空胞化、 ・肝脂肪変性
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・骨フッ素濃度増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨フッ素濃度増加
300ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・歯フッ素濃度増加 ・歯の退色 	<ul style="list-style-type: none"> ・歯フッ素濃度増加
60ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表9 甲状腺における過形成及び腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	60	300	1,500	7,500	0	60	300	1,500	7,500
甲状腺ろ胞細胞過形成	2	1	0	0	7	1	0	1	0	7
甲状腺ろ胞細胞腺腫	0	1	1	1	5	0	0	0	0	5
甲状腺ろ胞細胞癌	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0

(5) 2年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、300、1,500 及び 7,500 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 10 に示されている。対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で骨のフッ素濃度増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄: 15.3 mg/kg 体重/日、雌: 24.5 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、6)

表 10 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・歯の退色 ・立毛 ・摂餌量、飲水量増加 ・TP、T.Chol、Glu 減少 ・頭蓋骨退色 ・骨退色及び肥厚化 	<ul style="list-style-type: none"> ・歯の退色 ・立毛 ・飲水量増加 ・肝重量増加 ・頭蓋骨退色 ・腎乳頭鉍質沈着 ・胆管変性
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・腎重量増加 ・頭蓋骨過骨症 ・大腿骨海綿化症 ・腎尿細管上皮空胞化 ・腎乳頭鉍質沈着 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞核内封入体 ・肝細胞単細胞壊死 ・水晶体変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・歯フッ素濃度増加 ・肝リンパ組織浸潤 ・頭蓋骨、鼻腔及び脊椎過骨症 ・小葉周辺性肝細胞肥大
300ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・骨及び歯フッ素濃度増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨フッ素濃度増加 ・骨退色及び肥厚化

		・胸骨過骨症
60 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) ①

Long Evans ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,500 及び 7,500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2 回交配、出産させ (児動物 F_{1a} 及び F_{1b})、F_{1a} を F₁ 世代の親動物とした。F₁ 世代も 2 回交配、出産させた (児動物 F_{2a} 及び F_{2b})。

親動物では、7,500 ppm 投与群雌雄 (P 及び F_{1b}) 及び 1,500 ppm 投与群雄 (P) で体重増加抑制が認められた。

児動物では、7,500 ppm 投与群で生時体重の減少 (F_{1a}、F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b})、出生後 5 日生存率の減少 (F_{1b}、F_{2b}) 及び出生後 4 週生存率の減少 (F_{1a}、F_{2a} 及び F_{2b}) が、1,500 ppm 投与群で出生後 4 週生存率の減少 (F_{2b}) が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物、児動物で雌雄とも 300 ppm (15 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)

(2) 2世代繁殖試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,200 及び 4,800 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2 回交配、出産させ (児動物 F_{1a} 及び F_{1b})、F_{1a} を F₁ 世代の親動物とした。F₁ 世代も 2 回交配、出産させた (児動物 F_{2a} 及び F_{2b})。

親動物では、4,800 ppm 投与群雌雄で歯の伸長及び頭蓋骨骨硬化症が、1,200 ppm 以上投与群雌雄 (P 及び F_{1b}) で体重増加抑制が認められた。4,800 ppm 投与群で、平均産児数の減少が認められたが、減少の程度は軽度であり、また他の世代では認められなかったことから、生物学的意義はないと考えられた。

児動物では、4,800 ppm 投与群で出生後 4 週生存率 (F_{2a} 及び F_{2b}) の低下が、4,800 ppm 投与群 (F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b}) 及び 1,200 ppm 投与群 (F_{1a}) で生時の低体重及び体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物、児動物で雌雄とも 300 ppm (23 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)

(3) 2世代繁殖試験 (ラット) ③

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、700 及び 4,900 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2 回交配、出産させ (児動物 F_{1a} 及び F_{1b})、F_{1b} を F₁ 世代の親動物とした。F₁ 世代も 2 回交

配、出産させた（児動物 F_{2a} 及び F_{2b}）。

各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物では、700 ppm 以上投与群雌雄で臨床症状が、同群雌で体重増加抑制が、児動物では、700 ppm 以上投与群で臨床症状及び生存率低下が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも 100 ppm（P 雄：7.9 mg/kg 体重/日、P 雌：9.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10 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）

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）③で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児：F _{1a} 、F _{1b}		親：F _{1b} 、児：F _{2a} 、F _{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	4,900 ppm	・歯及び頭蓋骨退色	・切歯伸長 ・肝比重量減少、腎比重量増加 ・歯及び頭蓋骨退色	・切歯伸長 ・歯及び頭蓋骨退色	・切歯伸長 ・腎比重量増加 ・歯及び頭蓋骨退色
	700 ppm 以上	・鼻周囲の血液付着	・鼻周囲の血液付着 ・体重増加抑制	・鼻周囲の血液付着	・鼻周囲の血液付着
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	4,900 ppm	・生存率低下			
	700 ppm 以上	・小型化、冷感、蒼白化、努力性呼吸		・生存率低下 ・小型化、冷感、蒼白化、努力性呼吸	
	100 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

（4）2 世代繁殖試験（ラット）④

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、200、800 及び 4,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。各世代とも交配、出産は 1 回ずつ実施した。

各投与群に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、親動物では、4,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が、児動物では、800 ppm 以上投与群で低体重、脾絶対重量の低下等が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 800 ppm（雄：46.8 mg/kg 体重/日、雌：72.3 mg/kg 体重/日）、児動物で雌雄とも 200 ppm（雄：12.0 mg/kg 体重/日、雌：18.4 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 5、6）

表 12 2 世代繁殖試験（ラット）④で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加、腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加、腎絶対重量増加
	800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・包皮分離、膈開口遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・死産（4,000 ppm 12 例） ・低体重、体重増加抑制 ・脳比重量増加（雌）、胸腺絶対重量増加（雄）、脾絶対及び比重量増加（雌雄） 	
	800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重、体重増加抑制 ・脳比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 		<ul style="list-style-type: none"> ・死産（800 ppm 6 例） ・脳比重量増加（雄） 	
	200 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

(5) 発生毒性試験（ラット）①

Long-Evans ラット（一群雌 22～24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：不明）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児重量減少が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 100 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）

(6) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Alkamuls EL-719 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物では 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で 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、4）

(7) 発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤンウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、25

及び 70 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5 %クレモホア EL 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。また、70 mg/kg 体重/日投与群のみ同条件で追加試験を実施した（一群雌 5 匹）。

母動物では 70 mg/kg 体重/日投与群で、体重減少及び胎盤病変（壊死性病変及び蒼白または灰白色斑点）が認められた。追加試験では、70 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、摂餌量減少、GLDH 及び TG の増加、消化管内容物及びガス貯留、肝分葉明瞭化、肝脂肪変性、クッパー細胞増殖巣、単細胞壊死等が認められた。

胎児では、70 mg/kg 体重/日投与群で、胎児死亡増加及び後期胚吸収増加が認められた。また、同群で、網膜皺壁、小眼窩、前肢中手骨の骨化進行度の変化等の所見が認められた。前肢関節拘縮が対照群に比べ有意に増加したが、同じ研究機関における背景データの範囲内であった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性が発現しない用量では、催奇形性は認められなかった。（参照 2～5）

13. 遺伝毒性試験

トリルフルアニド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、卵巣由来細胞及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた小核試験、マウスを用いた姉妹染色分体交換試験及び劣性遺伝子変異試験及びラットを用いた DNA アダクト形成試験が実施された。

結果は表 13 に示されており、細菌を用いた復帰突然変異試験の一部、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であったが、*in vitro* の他の試験及び *in vivo* の試験が全て陰性であったことから、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 2～6）

表 13 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, TA1535, TA 1537, TA100 株)	①0～2,500 µg/plate ②0～400 µg/plate	陰性 TA100 株のみ弱陽性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株, TA1535, TA 1537 株)	5～160 µg/plate (+S9) 1.25～40 µg/plate (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞* (HGPRT 遺伝子)	300～3,000 ng/mL(+S9) 4～40 ng/mL(-S9)	陰性

		チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) (HGPRT 遺伝子)	3~30 µg/mL(+S9) 0.5~6.0 µg/mL(-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK +/-)	500~7,500 ng/mL(+S9) 25~300 ng/mL(-S9)	陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターV79細胞	2~20 µg/mL(+S9) 0.1~1 µg/mL(-S9)	弱陽性 陰性
		ヒトリンパ球	0.1~10 µg/mL(+/-S9)	陽性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	2.5~20 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞)	4,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性
	染色体異常試験	マウス (雄) (骨髓細胞)	16 mg/kg 体重 単回腹腔内投与	陰性
	姉妹染色分体交換試験	NMRI マウス	0, 500, 1,670, 5,000 mg/kg 体重	陰性
	劣性遺伝子変異試験	C57B16J×T マウス	0, 1,750, 3,500, 7,000 mg/kg 体重/日、 妊娠 10 日に単回経口投与	陰性
	DNA アダクト形成試験	Wistar ラット (肺、肝、甲状腺)	0, 1,500, 7,500 ppm 21 日間混餌投与	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 DMST、WAK5818、WAK6550、WAK6676、WAK6698 の遺伝毒性試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。代謝物 DMST を用いた染色体異常試験で、陽性の結果が得られた他は、試験結果は全て陰性であった。(参照 2、3、4)

表 14 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
DMST	染色体異常試験	チャイニーズハムスターV79細胞	450 µg/mL(+S9) 800 µg/mL(-S9)	陽性
WAK5818	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/plate(+/-S9)	陰性
WAK6550				
WAK6676				
WAK6698				
WAK6698	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK +/-)	1.95~1,000 µg/plate(+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「トリルフルアニド」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、トリルフルアニドの吸収、排泄は速やかであり、投与後 48 時間以内に総投与量の 80%以上が排泄された。排泄経路は、尿中に約 60%TAR 以上、糞中に 10~40%TAR が排泄された。体内では腎、肝及び甲状腺への分布が認められたが、いずれも速やかに排泄され、組織への蓄積は認められなかった。主要代謝経路は、加水分解による DMST 及び RNH0166 の生成に続く脱メチル化による RNH0146 の生成と考えられた。

植物体内運命試験の結果、トリルフルアニドの植物における主要代謝経路は、ジクロロスルフェニル側鎖の脱離による DMST の生成、さらに DMST の 4-メチル基及びフェニル環の水酸化とそれに伴う糖による抱合化であると考えられた。植物のみに存在する代謝物として DMST の 4-メチル基及びフェニル環の水酸化体とそのグルコース抱合体が検出されたが、その毒性は親化合物と同等またはそれ以下であった。

トリルフルアニド及び DMST を分析対象化合物としたとうがらしにおける作物残留試験の結果、トリルフルアニド及び DMST の最大値は、いずれも最終散布 1 日後のとうがらし（葉）で、それぞれ 17.4 及び 5.14 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、トリルフルアニド投与による影響は、主に骨、歯、肝臓及び腎臓に観察された。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。

発がん性試験において、ラットで甲状腺嚢胞細胞腫瘍が認められたが、遺伝毒性試験において *in vivo* の試験ではすべて陰性の結果が得られており、ラットにおける甲状腺腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をトリルフルアニド(親化合物)及び DMST と設定した。

各試験における無毒性量等は表 15 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②の 3.6 mg/kg 体重/日であった。イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において、雌の無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量で認められた毒性所見である、骨におけるフッ素濃度増加が、その一つ上の用量である 20 mg/kg 体重/日には有意な差として認められなかったこと、雄では骨におけるフッ素濃度増加が認められたのが 80 mg/kg 体重/日以上であったことから、本試験における雌の無毒性量は最小毒性量である 5 mg/kg 体重/日にごく近い値であると考えられ、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である 3.6 mg/kg 体重/日で、イヌにおける安全性も保証できるものと考えられた。

したがって、食品安全委員会は、3.6 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100

で除した 0.036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.036 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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。

表 15 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会
ラット	90 日間亜急性 毒性試験①	0、300、1,650、9,000 ppm 雄：0、20、110、640 雌：0、23、130、740	雄：20 雌：130 雌雄：T4 結合能低下 等	雄：20 雌：130 雌雄：肝及び甲状腺に 関連した血液生化学 的变化		雄：20 雌：130 雌雄：T4 結合能低下 等
	90 日間亜急性 毒性試験② <参考データ>	0、150、500、1,500、 4,500 ppm 雄：0、13、46、130、 400 雌：0、18、60、180、 510	雄：400 雌：510 毒性所見なし			雄：400 雌：510 毒性所見なし
	90 日間亜急性 神経毒性試験	0、300、1,650、9,000 ppm 雄：0、20、110、620 雌：0、25、130、770	雄：110 雌：130 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認めら れなかった)	雄： 雌：25 雌：体重増加抑制 (神経毒性は認めら れなかった)	雄：110 雌：130 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認めら れなかった)	雄：110 雌：130 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認めら れなかった)
	2 年間慢性毒性 /発がん性併合 試験①	0、300、1,500、7,500 ppm 雄：0、20、80、430 雌：0、20、110、580	雄：20 雌：20 雌雄：骨の異常 (発がん性は認めら れなかった)	雄：20 雌：20 雌雄：骨の異常 甲状腺ろ胞細胞腺腫 及び癌の発生		雄：20 雌：20 雌雄：骨の異常 甲状腺ろ胞細胞腺腫 及び癌の発生
	2 年間慢性毒性 /発がん性併合 試験②	0、60、300、1,500、 7,500 ppm 雄：0、3.6、18.1、 90.1、504.2 雌：0、4.2、21.1、 105.2、584.4	雄：3.6 雌：4.2 雌雄：歯のフッ素濃度 増加 甲状腺腺腫発生増加	雄：18.1 雌：21.1 雌雄：骨の異常 甲状腺ろ胞細胞腺腫 及び癌の発生増加	雄：18.1 雌：21.1 雌雄：骨の異常 (発がん性は認めら れない)	雄：3.6 雌：4.2 雌雄：歯のフッ素濃度 増加 甲状腺腺腫発生増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	EU
	2 世代繁殖試験 ①	0、300、1,500、7,500 ppm ----- 0、15、75、380	親動物及び児動物：15 親動物：体重増加抑制 児動物：生時体重減少等 (繁殖能に対する影響なし)	親動物及び児動物：75 親動物：体重増加抑制 児動物：低体重	親動物及び児動物：15 親動物：体重増加抑制 児動物：生時体重減少等 (繁殖能に対する影響なし)
	2 世代繁殖試験 ②	0、300、1,200、4,800 ppm ----- 0、23、97、420	親動物及び児動物：23 親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響なし)	親動物及び児動物： 20.1～26.3 繁殖能：83.4～110 親動物：体重増加抑制 繁殖能：平均産児数の減少 児動物：体重増加抑制	親動物及び児動物：23 親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響なし)
	2 世代繁殖試験 ③	0、100、700、4,900 P 雄：0、7.9、58、450 P 雌：0、9.5、75、570 F ₁ 雄：0、9.1、70、480 F ₁ 雌：0、10、78、620	親動物及び児動物 P 雄：7.9 F ₁ 雄：9.1 P 雌：9.5 F ₁ 雌：10 親動物：臨床症状及び 体重増加抑制 児動物：臨床症状及び 生存率低下 (繁殖能に対する影響なし)	親動物：7.9～10.5 繁殖能：7.9～10.5 児動物：7.9～10.5 親動物：体重増加抑制 等 繁殖能：平均産児数の 減少 児動物：低体重等	親動物及び児動物 P 雄：7.9 F ₁ 雄：9.1 P 雌：9.5 F ₁ 雌：10 親動物：臨床症状及び 体重増加抑制 児動物：臨床症状及び 生存率低下 (繁殖能に対する影響なし)
	2 世代繁殖試験 ④	0、100、200、800、 4,000 ppm ----- 雄：0、5.8、12.0、 46.8、237 雌：0、9.0、18.4、 72.3、353			親動物： 雄：46.8 雌：72.3 児動物： 雄：12.0 雌：18.4

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会
					親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響なし)	親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響なし)
	発生毒性試験①	0、100、300、1,000	母動物及び胎児：100 母動物：体重増加抑制等 児動物：胎児重量減少 (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：影響なし (催奇形性は認められない)		母動物及び胎児：100 母動物：体重増加抑制等 児動物：胎児重量減少 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、100、300、1,000	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制 胎児：影響なし (催奇形性は認められない)	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制 胎児：影響なし (催奇形性は認められない)		母動物：－ 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制 胎児：影響なし (催奇形性は認められない)
マウス	2年間 発がん性試験	0、60、300、1,500、 7,500ppm 雄：0、15.3、76.3、 376、2,310 雌：0、24.5、124、 611、2,960	雄：15.3 雌：24.5 雌雄：骨のフッ素濃度 増加等 (発がん性は認められない)	雄：76.3 雌：124 雌雄：骨格、肝及び腎 の変化 (発がん性は認められない)	雄：15.3 雌：24.5 雌雄：骨のフッ素濃度 増加等 (発がん性は認められない)	雄：15.3 雌：24.5 雌雄：骨のフッ素濃度 増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、25、70	母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期 胚吸収増加 (催奇形性は認めら	母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期 胚吸収増加 (催奇形性は認めら	母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期 胚吸収増加 (催奇形性は認めら	母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期 胚吸収増加 (催奇形性は認めら

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会
			れない)	れない)	れない)	れない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	0、330、1,000、3,000 ppm	雄：31 雌：32	雄：25 雌：23.1	雄：31 雌：32	雄：31 雌：32
		雄：0、11、31、90 雌：0、11、32、98	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
	1年間慢性 毒性試験①	0、2.5、12、62/120	雌雄：12	雌雄：12.5	/	雌雄：12
1年間慢性 毒性試験②	0、5、20、80	雄：20 雌：-	雌雄：体重増加抑制	雌雄：骨及び歯のフッ 素濃度増加		雌雄：歯におけるフッ 素濃度増加等
ADI			NOAEL：3.6 SF：50 ADI：0.08	NOAEL：7.9 UF：300 cRfD：0.026	NOAEL：12 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：3.6 SF：100 ADI：0.036
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒 性/発がん性併合試験 ②	ラット 2 世代繁殖毒 性試験③	ラット 2 世代繁殖毒 性試験④	ラット 2 年間慢性毒 性/発がん性併合試験 ②

注) -：無毒性量を設定できず SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量

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等を記した。

2)8,000ppm は雌のみで試験を実施

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称、記号	化学名
DMST (WAK5506)	dimethylaminosulfotoluidine
4-Hydroxymethyl-DMST (WAK5818)	<i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -[4-(hydroxymethyl)phenyl]sulfamide
3-Hydroxyphenyl-DMST	<i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -[3-hydroxy-4-methylphenyl]sulfamide
2-Hydroxyphenyl-DMST (WAK6698)	<i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -[2-hydroxy-4-methylphenyl]sulfamide
RNH0166	4-[[[(dimethylamino)sulfonyl]amino]benzoic acid
RNH0416	4-methylaminosulfonyl aminobenzoic acid
WAK6426	<i>N</i> -[4-(dimethylaminosulfonyl-amido)benzoyl]glycine
WAK6550	(4-hydroxymethyl-DMST の糖抱合体)
WAK6676	(2-hydroxyphenyl-DMST の糖抱合体)
TTCA	thiazolidine-2-thione-4-carboxylic acid

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合評価
GLDH	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
Glu	グルコース (血糖)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
PAS	過ヨウ素酸-シッフ (染色)
T _{1/2}	消失半減期
T3	トリヨードサイロニン
T4	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
Ure	尿素

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JMPR : Pesticide residues in food—2002-Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues TOLYLFLUANID (2002)
- 3 US EPA : Tolyfluanid in/on Imported Apples, Grapes, Hops and Tomatoes. Health Effects Division(HED) Risk Assessment. (2002)
- 4 US EPA : Federal Register/ Vol. 67, No. 186, 60130~60142 (2002)
- 5 EU EFSA : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tolylfluanid (2005)
- 6 EU EFSA : TOLYLFLUANID volume 3 ANNEX B Summary, Scientific Evaluation and Assessment (2004)
- 7 食品健康影響評価について
(URL: http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-tolyfluanid_190605.pdf)
- 8 第 193 回食品安全委員会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/index.html>)
- 9 第 12 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai12/index.html)
- 10 Tolyfluanid WP 50%の作物（唐辛子）残留性試験：株式会社ミソン、2000 年、未公表
- 11 食品健康影響評価について
(URL: <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-tolyfluanid-200603.pdf>)
- 12 第 241 回食品安全委員会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai241/index.html>)
- 13 第 40 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_dai40/index.html)

