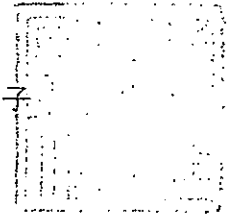


厚生労働省発食安0918第1号
平成24年9月18日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



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

ノルフルラゾン

平成24年11月15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24年9月18日付け厚生労働省発食安0918第1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項の規定に基づくノルフルラゾンに係る食品規格（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。

ノルフルラゾン

今般の残留基準の検討については、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）の見直しについて、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、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ノルフルラゾン [Norflurazon(ISO)]

(2) 用途：除草剤

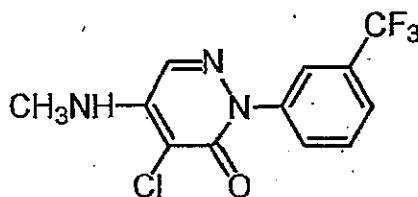
ピリダジノン系除草剤である。根から吸収されてカロテノイド生成を抑制することにより、除草作用を示すと考えられている。

(3) 化学名：

4-chloro-5-methylamino-2-(α, α, α -trifluoro-*m*-tolyl) pyridazin-3(2*H*)-one
(IUPAC)

4-chloro-5-(methylamino)-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3(2*H*)-pyridazinone
(CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{12}H_9ClF_3N_3O$
分子量	303.7
水溶解度	34 mg/L (19°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 2.45$ (pH6.5, 25°C)

(米国評価書等より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

海外での適用方法 (米国)

78.6%ノルフルラゾン水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	年間総使用量	希釈水量	使用回数	使用方法*
アーモンド	イネ科雑草、 広葉雑草	雑草発生前 収穫前 (PHI60日)	1.25-5.0 lbs./A (0.9825-3.93 lbs. ai/A) (土壌有機物含量 及び土性によっ て異なる)	10gal.~/A	-	土壌表面散布
りんご		雑草発生前 (PHI60日)	2.5-5.0 lbs./A (1.965-3.93 lbs. ai/A) (土壌有機物含量 及び土性によっ て異なる)	20gal.~/A	-	土壌表面散布
あんず		雑草発生前 (PHI14日)		20gal.~/A	-	土壌表面散布
アスパラガス		雑草発生前 (PHI14日)	2.5-5.0 lbs./A (1.965-3.93 lbs. ai/A) (土壌有機物含量 及び土性によっ て異なる)	~20gal./A	-	土壌表面散布
アボカド		雑草発生前 (PHI60日)		20gal.~/A	-	土壌表面散布
ブラックベリ ー		雑草発生前 (PHI60日)		20gal.~/A	-	土壌表面散布
ブルーベリー		雑草発生前 (PHI60日)		20gal.~/A	-	土壌表面散布 (1)
おうとう		雑草発生前 (PHI60日)	20gal.~/A	-	土壌表面散布	
かんきつ類		イネ科雑草、 広葉雑草	雑草発生前	2.5-5.0 lbs./A (1.965-3.93 lbs. ai/A) (土壌有機物含量 及び土性によっ て異なる)	10gal.~/A	-
	雑草発生前 (PHI30日)		2.5-10.0 lbs./A (1.965-7.86 lbs. ai/A) (土壌有機物含量 及び土性によっ て異なる)	製剤 1lbs. /4gal.	-	薬液灌漑 (Chemigation)
	雑草発生前 (PHI30日)		10.0 lbs./A (7.86 lbs. ai/A) (Ring drench)	-	1回	灌注処理

作物名	適用雑草名	使用時期	年間総使用量	希釈水量	使用回数	使用方法*
ハシバミ (ヘーゼルナッツ)			2.5-5.0 lbs./A (1.965-3.93 lbs. ai/A) (土壤有機物含量 及び土性によっ て異なる)	20gal.~/A	-	土壤表面散布
ぶどう		雑草発生前 (PHI60日)	1.25-5.0 lbs./A (0.9825-3.93 lbs. ai/A) (土壤有機物含量 及び土性によっ て異なる)	20gal.~/A	-	土壤表面散布
ホップ			2.5-5.0 lbs./A (1.965-3.93 lbs. ai/A) (土壤有機物含量 及び土性によっ て異なる)	20gal.~/A	-	土壤表面散布 ⁽²⁾
ネクタリン				20gal.~/A	-	土壤表面散布 ⁽³⁾
もも				20gal.~/A	-	土壤表面散布 ⁽³⁾
らっかせい		雑草発生前 播種時	ミシシッピ川以 東:1.5-1.8 lbs./A (1.179-1.4148 lbs. ai/A)	10gal.~/A	1回	土壤表面散布 ⁽⁴⁾
			ミシシッピ川以 西:0.5 lbs./A (0.393 lbs ai/A)	5gal.~/A		航空散布 ⁽⁵⁾
なし			2.5-5.0 lbs./A (1.965-3.93 lbs. ai/A) (土壤有機物含量 及び土性によっ て異なる)	20gal.~/A	-	土壤表面散布
すもも /プルーン		雑草発生前 (PHI60日)		20gal.~/A	-	土壤表面散布
ラズベリー				20gal.~/A	-	土壤表面散布
くるみ				20gal.~/A	-	土壤表面散布

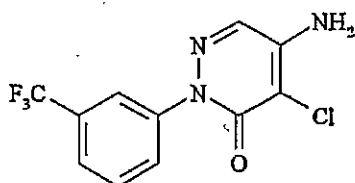
ai:active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・ノルフルラゾン
- ・4-クロロ-5-(アミノ)-2-(α, α, α -トリフルオロ-*m*-トリル)-3-(2*H*)-ピリダジノン (以下、代謝物Bという。)



代謝物 B

②分析法の概要

試料からメタノールでソックスレー抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、ジクロロメタンに転溶する。TLCを用いて精製し、ガスクロマトグラフ(ECD)で定量する。

定量限界 ノルフルラゾン : 0.002~0.03 ppm

代謝物 B : 0.003~0.02ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 乳牛における残留試験

乳牛に対して、ノルフルラゾンが飼料中濃度として0、8.0、24.0及び80.0ppmに相当する量を含むゼラチンカプセルを28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるノルフルラゾン+代謝物B含量を測定した。(定量限界: 0.02 ppm) また、乳については、投与初日夕方の乳汁と翌2日目の投与直前の乳汁を混合し、投与後1日目試料とし、以降、3、7、10、14、21、28及び31日後に搾乳し、ノルフルラゾン及び代謝物B含量を測定した(定量限界: 0.02 ppm)。結果については表1を参照。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

		8.0 ppm 投与群	24.0 ppm 投与群	80.0 ppm 投与群
筋肉	ノルフルラゾン	<0.02	<0.02	<0.02
	代謝物 B	<0.02	<0.02	<0.02
脂肪	ノルフルラゾン	<0.02	<0.02	<0.02
	代謝物 B	<0.02	<0.02	<0.02
肝臓	ノルフルラゾン	<0.02	<0.02	<0.02
	代謝物 B	0.31	1.06	2.81
腎臓	ノルフルラゾン	<0.02	<0.02	<0.02
	代謝物 B	<0.02	<0.02	<0.02
乳 (平均)	ノルフルラゾン	<0.02	<0.02	<0.02
	代謝物 B	<0.02	<0.02	<0.02

上記の結果に関連して米国では乳牛における MTDB^{注)} は 6.6 ppm と評価している。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden : MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考 : Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

(2) 推定残留量

乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量を (最大値) を算出した。結果についてはノルフルラゾンと代謝物 B の合計値で表した。表 2 を参照。

表 2. 畜産物中の推定残留量 ; 牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.03	0.03	0.27	0.03	0.03

5. 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、食品安全委員会あて意見を求めたノルフルラゾン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 : 1.53 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 6 カ月間

安全係数：100

ADI：0.015 mg/kg 体重/day

マウスを用いた発がん性試験において、雄では肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計が統計学的に有意に増加したが、そのメカニズムが遺伝毒性によるものであることを示唆する証拠がないことから、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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、米国においてアスパラガス、リンゴ等に、オーストラリアにおいてみかん、もも等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ノルフルラゾン及び代謝物 B とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてノルフルラゾン (親化合物) 及び代謝物 B を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までノルフルラゾンが残留していると仮定した場合、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 (理論最大1日摂取量 (TMDI)) の ADI に対する比は、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。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	6.1
幼小児 (1~6 歳)	17.5
妊婦	6.4
高齢者 (65 歳以上)	6.0

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(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。

ノルフルラゾン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 ^(注) (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【ノルフルラゾン/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
らっかせい (種実)	4	78.6%水和剤	1.6 lb ai/A (0.73 kg ai/ha) 処理	1回	158日	0.042	圃場A: <0.01/0.032
					160日	0.043	圃場B: <0.01/0.033
					160日	0.042	圃場C: <0.01/0.032
					160日	0.027	圃場D: <0.01/0.017
アスパラガス	11	78.6%水和剤	3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理	1回	24日	0.012	圃場A: 0.005/0.007
			6.0 lb ai/A (6.725 kg ai/ha) 処理			0.015	圃場B: 0.008/0.007
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		14日	ND	圃場C: ND/ND
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			0.032	圃場D: 0.023/0.009
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		15日	0.02	圃場E: 0.02/ND
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		32日	0.025	圃場F: 0.025/ND
					15日	0.026	圃場G: 0.026/ND
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		30日	0.011	圃場I: 0.011/ND
						0.013	圃場J: 0.013/ND
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		14日	0.014	圃場K: 0.014/ND
			オレンジ (含ネーブルオレンジ)		12	78.6%水和剤	2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理
4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	<0.05	圃場B: <0.03/<0.02					
2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	<0.05	圃場C: <0.03/<0.02					
2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	275日	<0.05		圃場D: <0.03/<0.02			
4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		<0.05		圃場E: <0.03/<0.02			
2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		<0.05		圃場F: <0.03/<0.02			
3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理	1日	ND		圃場G: ND/ND			
2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	7日	0.01		圃場H: 0.004/0.006			
	1日	0.085		圃場I: 0.085/ND			
2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	7日	0.085		圃場J: 0.08/0.005			
	1日	0.05		圃場K: 0.05/ND			
2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	7日	0.042		圃場L: 0.038/0.004			
	1日	ND		圃場A: ND/ND			
ライム	2	78.6%水和剤	3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理	1回	7日	0.019	圃場B: 0.019/ND
					1日	ND	圃場A: ND/ND
タンジェリン	3	78.6%水和剤	2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	1回	282日	0.05	圃場A: <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			0.05	圃場B: <0.03/<0.02
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理			0.05	圃場C: <0.03/<0.02

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^① (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【ノルフルラゾン/代謝物B】	
		剤型	使用量・使用方法	回数			
りんご	17	78.6%水和剤	2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	1回	165日	<0.05	圃場A : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場B : <0.03/<0.02
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場C : <0.03/<0.02
			12.0 lb ai/A (13.450 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場D : <0.03/<0.02
			3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理		112日	<0.05	圃場E : <0.03/<0.02
			6.0 lb ai/A (6.725 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場F : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		210日	<0.05	圃場G : <0.03/<0.02
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場H : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		140日	<0.05	圃場I : <0.03/<0.02
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場J : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		143日	<0.05	圃場L : <0.03/<0.02
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場M : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		102日	<0.05	圃場N : <0.03/<0.02
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場O : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		116日	<0.05	圃場P : <0.03/<0.02
						<0.05	圃場Q : <0.03/<0.02
なし	10	78.6%水和剤	4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	1回	163日	<0.05	圃場A : <0.03/<0.02
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場B : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場C : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		188日	<0.05	圃場D : <0.03/<0.02
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場E : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		126日	<0.05	圃場F : <0.03/<0.02
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場G : <0.03/<0.02
			3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理		211日	<0.05	圃場H : <0.03/<0.02
			6.0 lb ai/A (6.725 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場I : <0.03/<0.02
			3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場J : <0.03/<0.02
ネクタリン	6	78.6%水和剤	2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	3回	139日	<0.05	圃場A : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場B : <0.03/<0.02
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	4回	155日	<0.05	圃場C : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場D : <0.03/<0.02
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	1回	148日	<0.05	圃場E : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場F : <0.03/<0.02
アンズ/アブコット	4	78.6%水和剤	2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	1回	252日	<0.05	圃場A : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場B : <0.03/<0.02
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	3回	186日	<0.05	圃場C : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場D : <0.03/<0.02

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^② (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【ノルフルazon/代謝物B】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			
すもも/ブルーベリー	24	78.6%水和剤	2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	1回	222日	<0.05	圃場A: <0.03/<0.02	
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	3回	130日	<0.05	圃場B: <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場C: <0.03/<0.02	
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	4回	140日	<0.05	圃場D: <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場E: <0.03/<0.02	
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	2回	200日	<0.05	圃場F: <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場G: <0.03/<0.02	
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	1回	99日	<0.05	圃場H: <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場I: <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		187日	<0.05	圃場J: <0.03/<0.02	
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場K: <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		2回	205日	<0.05	圃場L: <0.03/<0.02
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理				<0.05	圃場M: <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	1回	219日	<0.05	圃場N: <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場O: <0.03/<0.02	
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理		205日	<0.05	圃場P: <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場Q: <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		219日	<0.05	圃場R: <0.03/<0.02	
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場S: <0.03/<0.02	
			おうとう	9	78.6%水和剤	3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理	1回	66日
6.0 lb ai/A (6.725 kg ai/ha) 処理	<0.05	圃場B: <0.03/<0.02						
3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理	<0.05	圃場C: <0.03/<0.02						
4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	117日	<0.05				圃場D: <0.03/<0.02		
8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理		<0.05				圃場E: <0.03/<0.02		
4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		<0.05				圃場F: <0.03/<0.02		
4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	139日	<0.05				圃場G: <0.03/<0.02		
8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理		<0.05				圃場H: <0.03/<0.02		
4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		<0.05				圃場I: <0.03/<0.02		

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【ノルフルラゾン/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ラズベリー	13	78.6%水和剤	2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	1回	125日	0.019	圃場A : 0.006/0.013
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			0.033	圃場B : 0.016/0.017
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			0.014	圃場C : 0.006/0.008
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		68日	0.010	圃場D : 0.006/0.004
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			0.015	圃場E : 0.009/0.006
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		73日	ND	圃場F : ND/ND
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			0.015	圃場G : 0.009/0.006
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		79日	0.044	圃場H : 0.022/0.022
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			0.049	圃場I : 0.044/0.005
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		86日	ND	圃場J : ND/ND
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			0.007	圃場K : 0.003/0.004
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		86日	ND	圃場L : ND/ND
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			0.007	圃場M : 0.003/0.004
			ブラックベリー		3	78.6%水和剤	2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理
4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	0.014	圃場B : 0.006/0.008					
8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理	0.011	圃場C : 0.003/0.008					
ブルーベリー	4	78.6%水和剤	4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	1回	111日	0.015	-
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			ND	-
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		111日	0.005	-
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			ND	-

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^(B) (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【ノルフルラゾン/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ぶどう	29	78.6%水和剤	2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	1回	155日	<0.05	圃場A: <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場B: <0.03/<0.02
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		175日	<0.05	圃場C: <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場D: <0.03/<0.02
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		90日	<0.05	圃場E: <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場F: <0.03/<0.02
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		105日	<0.05	圃場G: <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場H: <0.03/<0.02
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		162日	<0.05	圃場I: <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場J: <0.03/<0.02
			3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理		195日	0.017	圃場K: 0.01/0.007
			6.0 lb ai/A (6.725 kg ai/ha) 処理			0.017	圃場L: 0.01/0.007
			3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理		210日	ND	圃場M: ND/ND
			6.0 lb ai/A (6.725 kg ai/ha) 処理			ND	圃場N: ND/ND
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		210日	0.006	圃場O: 0.006/ND
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			0.038	圃場P: 0.018/0.02
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		188日	ND	圃場Q: ND/ND
			3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理			0.011	圃場R: 0.008/0.003
			6.0 lb ai/A (6.725 kg ai/ha) 処理			0.005	圃場S: 0.002/0.003
			3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理		195日	0.006	圃場T: 0.006/ND
			6.0 lb ai/A (6.725 kg ai/ha) 処理			0.006	圃場U: 0.006/ND
			3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理		195日	0.020	圃場V: 0.02/ND
			6.0 lb ai/A (6.725 kg ai/ha) 処理			ND	圃場W: ND/ND
			3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理		195日	ND	圃場X: ND/ND
			6.0 lb ai/A (6.725 kg ai/ha) 処理			ND	圃場Y: ND/ND
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		180日	0.009	圃場Z: 0.005/0.004
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			0.009	圃場AA: 0.005/0.004
			3.0 lb ai/A (3.363 kg ai/ha) 処理		150日	0.013	圃場AB: 0.008/0.005
			6.0 lb ai/A (6.725 kg ai/ha) 処理			0.013	圃場AC: 0.008/0.005
			アボガド		3	78.6%水和剤	4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理
8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理	0.075	圃場B: ND/0.075					
12.0 lb ai/A (13.450 kg ai/ha) 処理	ND	圃場C: ND/ND					

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^② (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【ノルフルラゾン/代謝物B】		
		剤型	使用量・使用方法	回数			経過日数	
アーモンド	20	78.6%水和剤	4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	1回	194日	<0.05	圃場A : <0.03/<0.02	
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場B : <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場C : <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場D : <0.03/<0.02	
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場E : <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		<0.05	圃場F : <0.03/<0.02		
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		297日	<0.05	圃場G : <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場H : <0.03/<0.02	
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			287日	<0.05	圃場I : <0.03/<0.02
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理				<0.05	圃場J : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	201日		<0.05	圃場K : <0.03/<0.02	
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	3回	291日	<0.05	圃場L : <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		260日	<0.05	圃場M : <0.03/<0.02	
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	1回	245日	<0.05	圃場N : <0.03/<0.02	
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		240日	<0.05	圃場O : <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	3回		<0.05	圃場P : <0.03/<0.02	
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	1回		<0.05	圃場Q : <0.03/<0.02	
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理			240日	<0.05	圃場R : <0.03/<0.02
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場S : <0.03/<0.02	
			2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理		<0.05	圃場T : <0.03/<0.02		
くるみ	5	78.6%水和剤	2.0 lb ai/A (2.242 kg ai/ha) 処理	2回	189日	<0.05	圃場A : <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場B : <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	209日	<0.05	圃場C : <0.03/<0.02		
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理		<0.05	圃場D : <0.03/<0.02		
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		<0.05	圃場E : <0.03/<0.02		
ヘーゼルナッツ	9	78.6%水和剤	4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	206日	<0.05	圃場A : <0.03/<0.02		
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理		<0.05	圃場B : <0.03/<0.02		
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		<0.05	圃場C : <0.03/<0.02		
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	1回	211日	<0.05	圃場D : <0.03/<0.02	
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場E : <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場F : <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理		210日	<0.05	圃場G : <0.03/<0.02	
			8.0 lb ai/A (8.967 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場H : <0.03/<0.02	
			4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理			<0.05	圃場I : <0.03/<0.02	

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注)} (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【ノルフルラゾン/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
ホップ (乾花)	3	78.6%水和剤	4.0 lb ai/A (4.483 kg ai/ha) 処理	1回	111日	圃場A : ND/0.12
					110日	圃場B : ND/0.66
					113日	圃場C : ND/0.25

注) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、ノルフルラゾン本体及び代謝物Bをノルフルラゾンに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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）を複数の圃場で実施し、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係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大豆		0.1			0.1	
ちっかせい	0.05	0.05			0.05	【0.027-0.043 (n=4) (米国)】
アスパラガス	0.05	0.05			0.05	【ND-0.032 (n=11) (米国)】
えだまめ		0.1			0.1	
みかん		0.2				【米国オレンジ・ライム・タンジエリン参照】
なつみかんの果実全体	0.2	0.2			0.2	【米国オレンジ・ライム・タンジエリン参照】
レモン	0.2	0.2			0.2	【米国オレンジ・ライム・タンジエリン参照】
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.2	0.2			0.2	【ND-0.085 (n=12) (米国)】
グレープフルーツ	0.2	0.2			0.2	【米国オレンジ・ライム・タンジエリン参照】
ライム	0.2	0.2			0.2	【ND-0.019 (n=2) (米国)】
その他のかんきつ類果実	0.2	0.2			0.2	【<0.05 (n=3) タンジエリン (米国)】
りんご	0.1	0.2			0.1	【<0.05 (n=17) (米国)】
日本なし	0.1	0.2			0.1	【米国西洋なし参照】
西洋なし	0.1	0.2			0.1	【<0.05 (n=10) (米国)】
マルメロ		0.2				
びわ		0.2				
もも		0.2				
ネクタリン	0.1	0.2			0.1	【<0.05 (n=6) (米国)】
あんず(アプレコットを含む。)	0.1	0.2			0.1	【<0.05 (n=4) (米国)】
すもも(プルーンを含む。)	0.1	0.2			0.1	【<0.05 (n=24) (米国)】
うめ		0.2				
おうとう(チェリーを含む。)	0.1	0.2			0.1	【<0.05 (n=9) (米国)】
ラズベリー	0.2	0.2			0.2	【ND-0.049 (n=13) (米国)】
ブラックベリー	0.1	0.1			0.1	【0.011-0.038 (n=3) (米国)】
ブルーベリー	0.2	0.2			0.2	【ND-0.015 (n=4) (米国)】
クランベリー		0.1				
ぶどう	0.1	0.1			0.1	【ND-0.038 (n=29) (米国)】
アボカド	0.2	0.2			0.2	【ND-0.075 (n=3) (米国)】
その他の果実		0.2				
綿実		0.1				
ぎんなん		0.2				
くり		0.2				
ペカン		0.2				
アーモンド	0.1	0.2			0.1	【<0.05 (n=20) (米国)】
くるみ	0.1	0.2			0.1	【<0.05 (n=5) (米国)】
その他のナッツ類	0.1	0.2			0.1	【<0.05 (n=9) ヘーゼルナッツ (米国)】
ホップ	3	3			3	【0.12-0.66 (n=3) (米国)】
その他のスパイス	0.2	0.2			0.2	【米国オレンジ・ライム・タンジエリン参照】
牛の筋肉	0.1	0.1			0.1	推:0.03
豚の筋肉	0.1	0.1			0.1	【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1			0.1	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.1	0.1			0.1	推:0.03
豚の脂肪	0.1	0.1			0.1	【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1			0.1	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.5	0.3			0.5	推:0.27
豚の肝臓	0.5	0.3			0.5	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5	0.3			0.5	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.1	0.1			0.1	推:0.03
豚の腎臓	0.1	0.1			0.1	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1			0.1	【牛の腎臓参照】

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の食用部分	0.1	0.1			0.1 アフリカ	【牛の腎臓参照】
豚の食用部分	0.1	0.1			0.1 アフリカ	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.1			0.1 アフリカ	【牛の腎臓参照】
乳	0.1	0.1			0.1 アフリカ	推:0.03
鶏の筋肉		0.1				
その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪		0.1				
その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓		0.1				
その他の家きんの肝臓		0.1				
鶏の腎臓		0.1				
その他の家きんの腎臓		0.1				
鶏の食用部分		0.1				
その他の家きんの食用部分		0.1				

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。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

ノルフルラゾン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
らっかせい	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アスパラガス	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
なつみかんの果実全体	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
レモン	0.2	0.1	0.0	0.1	0.1
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.2	0.1	0.1	0.2	0.0
グレープフルーツ	0.2	0.2	0.1	0.4	0.2
ライム	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
りんご	0.1	3.5	3.6	3.0	3.6
日本なし	0.1	0.5	0.4	0.5	0.5
西洋なし	0.1	0.01	0.01	0.01	0.01
ネクタリン	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず(アプリコットを含む。)	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも(プルーンを含む。)	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
おうとう(チェリーを含む。)	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
raspberry	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ブラックベリー	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
ブルーベリー	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.1	0.6	0.4	0.2	0.4
アボカド	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
ポップ	3	0.3	0.3	0.3	0.3
その他のスパイス	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.5	28.8	16.5	30.3	28.8
陸棲哺乳類の乳類	0.1	14.3	19.7	18.3	14.3
計		48.7	41.5	53.6	48.5
ADI比 (%)		6.1	17.5	6.4	6.0

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake).

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成20年 3月25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22年 9月16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24年 9月18日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年10月30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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 鱒淵 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)

ノルフルラゾン

食品名	残留基準値
	ppm
らっかせい	0.05
アスパラガス	0.05
なつみかんの果実全体	0.2
レモン	0.2
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.2
グレープフルーツ	0.2
ライム	0.2
その他のかんきつ類果実 ^{注1)}	0.2
りんご	0.1
日本なし	0.1
西洋なし	0.1
ネクタリン	0.1
あんず(アプレコットを含む。)	0.1
すもも(プルーンを含む。)	0.1
おうとう(チェリーを含む。)	0.1
ラズベリー	0.2
ブラックベリー	0.1
ブルーベリー	0.2
ぶどう	0.1
アボカド	0.2
アーモンド	0.1
くるみ	0.1
その他のナッツ類 ^{注2)}	0.1
ホップ	3
その他のスパイス ^{注3)}	0.2
牛の筋肉	0.1
豚の筋肉	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注4)} の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.5
豚の肝臓	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分 ^{注5)}	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1
乳	0.1

※今回基準値を設定するノルフルラゾンとは、ノルフルラゾン及び代謝物B[4-クロロ-5-(アミノ)-2-(α, α, α -トリフルオロ-*m*-トリル)-3-(2*H*)-ピリダジノン]

注1)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注2)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注3)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注4)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

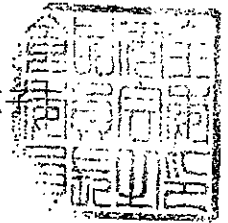
注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第 735 号
平成 22 年 9 月 16 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325009 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたノルフルラゾン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

ノルフルラゾンの一日摂取許容量を 0.015 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ノルフルラゾン

2010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) ラット①.....	7
(2) ラット②.....	7
(3) 畜産動物.....	7
2. 植物体内運命試験.....	8
3. 土壌中運命試験.....	8
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	8
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	8
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	9
(4) 土壌表面光分解試験.....	9
(5) 土壌吸脱着試験.....	9
4. 水中運命試験.....	9
(1) 加水分解試験.....	9
(2) 水中光分解試験.....	10
5. 土壌残留試験.....	10
6. 作物残留試験.....	10
7. 一般薬理試験.....	10
8. 急性毒性試験.....	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	10
10. 亜急性毒性試験.....	11
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)〈参考データ〉.....	11

(2) 6 カ月間亜急性毒性試験 (イヌ)	11
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	11
(1) 9 カ月間慢性毒性試験 (ラット)	11
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	12
(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)	12
1 2. 生殖発生毒性試験	13
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) <参考データ>	13
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)	13
(3) 1 世代繁殖試験 (マウス)	14
(4) 発生毒性試験 (ラット)	14
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	14
1 3. 遺伝毒性試験	15
III. 食品健康影響評価	16
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	20
・別紙 2: 検査値等略称	21
・参照	22

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2008年 3月 25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 0325009 号)、関係書類の接受 (参照 2~4)
- 2008年 3月 27日 第 231 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2009年 12月 1日 第 28 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2010年 2月 16日 第 29 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2010年 7月 14日 第 64 回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 7月 29日 第 342 回食品安全委員会 (報告)
- 2010年 7月 29日 から 8月 27日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 9月 14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
- 2010年 9月 16日 第 348 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>

- | (2009年 6月 30日まで) | (2009年 7月 1日から) |
|------------------|-----------------|
| 見上 彪 (委員長) | 小泉直子 (委員長) |
| 小泉直子 (委員長代理) | 見上 彪 (委員長代理*) |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村一正 | 野村一正 |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 |
| 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 |
| 本間清一 | 村田容常 |

*: 2009年 7月 9日から

<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 |
| 臼井健二 | 津田修治 | 松本清司 |
| 江馬 眞 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 大澤貫寿 | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 太田敏博 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 大谷 浩 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |

小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎

吉田 緑
若栗 忍

(2010年3月31日まで)

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
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田真理子
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
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
平塚 明

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

ピリダジノン系の除草剤である「ノルフルラゾン」(CAS No. 27314-13-2)は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験[Ⅱ. 8～13]のうち[Ⅱ. 10(1)]以外は米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ウシ及びニワトリ)、植物体内運命(かんきつ、だいず及びわた)、亜急性毒性(イヌ)、慢性毒性(ラット)、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)、1世代繁殖(マウス)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、ノルフルラゾン投与による影響は、主に肝臓(重量増加等)、腎臓(尿細管変性等)及び甲状腺(重量増加等)に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性を示唆する証拠は認められなかった。マウスを用いた発がん性試験において、雄では肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計が統計学的に有意に増加したが、そのメカニズムが遺伝毒性によるものであることを示唆する証拠がないことから、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。発生毒性試験において骨格変異は認められたが奇形の発生はなく、催奇形性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた6カ月間亜急性毒性試験1.53 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0.015 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ノルフルラゾン

英名：norflurazon (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-クロロ-5-メチルアミノ-2-(α,α,α -トリフルオロ-*m*-トリル)
ピリダジン-3(2*H*)-オン

英名：4-chloro-5-methylamino-2-(α,α,α -trifluoro-*m*-tolyl)
pyridazin-3(2*H*)-one

CAS (No. 27314-13-2)

和名：4-クロロ-5-メチルアミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3(2*H*)-
ピリダジノン

英名：4-chloro-5-(methylamino)-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3(2*H*)-
pyridazinone

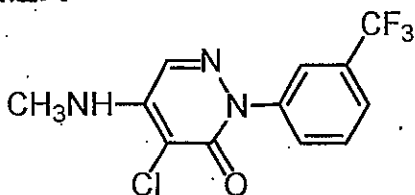
4. 分子式

$C_{12}H_9ClF_3N_3O$

5. 分子量

303.7

6. 構造式



7. 開発の経緯

ノルフルラゾンはサンド社（現：シンジェンタ社）によって開発されたピリダジノン系除草剤であり、根から吸収されてカロテノイド生成を抑制することにより、除草作用を示す。米国及び豪州で果実、豆類、わた等を対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。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。

II. 安全性に係る試験の概要

米国及び豪州が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~4)

各種運命試験[II. 1(2)及び 2~4]は、ノルフルラゾンのピリダジニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[pyr-¹⁴C]ノルフルラゾン」という。)、フェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[phe-¹⁴C]ノルフルラゾン」という。)及び¹⁴Cで標識(標識位置不明)したもの(以下「¹⁴C-ノルフルラゾン」という。)を用いて実施された。核種及び標識位置が不明のものはその旨を示した。米国資料を参照した各種毒性試験[II. 8~13]のうち[II. 10(1)]以外は米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認された。代謝物/分解物等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) ラット①

ラット(系統、性別及び匹数不明)にノルフルラゾンを 2 若しくは 110 mg/kg 体重で単回経口投与、2 mg/kg 体重で単回静脈内投与、又は反復投与(2 ppm で 14 日間混餌投与後、2 mg/kg 体重で単回経口投与)する動物体内運命試験が実施された。

投与後 96 時間の尿中に投与量の 18.5~28.4%、糞中に 65.3~79.5%が排泄された。このことから吸収率は 18.5%以上と考えられた。13 種類の代謝物が同定され、ノルフルラゾンの代謝経路は、①N脱メチル化、②グルタチオンによる塩素原子の置換、③芳香環へのグルタチオン抱合(glutathione attack)、④水素による塩素原子の置換の 4 つあると考えられた。(参照 3)

(2) ラット②

スルホン代謝物の存在を明らかにする目的で、ラット(系統、性別及び匹数不明)に放射性標識ノルフルラゾン(核種及び標識位置不明)を 1 又は 100 mg/kg 体重で単回経口投与する動物体内運命試験が実施された。

スルホン代謝物は、尿及び糞中のいずれからも検出された。尿中において、1 mg/kg 体重投与群では 0.03%TRR、100 mg/kg 体重投与群では 0.2%TRR 認められた。糞中においては、1 mg/kg 体重投与群では 0.3%TRR、100 mg/kg 体重投与群では 0.1%TRR であった。(参照 3)

(3) 畜産動物

① ウシ

ホルスタイン種泌乳牛(一群雌 3 頭)にノルフルラゾンを 28 日間混餌(原体: 0、0.5、1.5 及び 5 ppm)投与する動物体内運命試験が実施された。

最終投与後の脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓において、親化合物が $<0.01\sim 0.02\ \mu\text{g/g}$ 、代謝物 B が $<0.01\sim 0.04\ \mu\text{g/g}$ 検出された。経時的に採取された乳汁中においても、親化合物及び B がいずれも $<0.01\sim 0.06\ \mu\text{g/g}$ 検出された。

ノルフルラゾン及び代謝物 B の可食部及び乳汁中への移行はわずかであり、蓄積傾向も認められなかった。(参照 4)

② ニワトリ

産卵鶏(品種不明、一群雌 15 羽)にノルフルラゾンを 28 日間混餌(原体: 0、0.5、1.5 及び 5.0 ppm)投与する動物体内運命試験が実施された。

最終投与後の脂肪、筋肉及び肝臓において、親化合物が $<0.01\sim 0.08\ \mu\text{g/g}$ 検出され、代謝物 B は $0.01\ \mu\text{g/g}$ 未満であった。経時的に採取された卵において、親化合物及び B はいずれも $0.01\ \mu\text{g/g}$ 未満であった。

ノルフルラゾン及び代謝物 B の可食部及び卵中への移行はわずかであり、蓄積傾向も認められなかった。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

かんきつ、だいず及びわたに $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ノルフルラゾンを土壌処理する植物体内運命試験が実施された(試験条件不明)。

土壌処理されたノルフルラゾンはかんきつ、だいず及びわたに吸収され、成熟期には、ノルフルラゾン、代謝物 B 及び C が同定された。また、 $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ ノルフルラゾンをを用いた植物体内運命試験の結果、ノルフルラゾンの代謝経路は、B の生成及び一級アミンを経由した抱合であると考えられた。(参照 3)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

$[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ ノルフルラゾンを壤土に $8.3\ \mu\text{g/g}$ となるように添加し、 22°C 、湿度 75%の条件下でインキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は 130 日であった。親化合物は、処理直後には 99% TAR 認められたが、処理 365 日後には 12~23% TAR に減少した。分解物 B は、処理直後には 1% TAR であったが、処理 365 日後には 31~36% TAR に、 $^{14}\text{CO}_2$ は、処理 365 日には累積で 23~31% TAR 認められた。

ノルフルラゾンは壤土においてやや分解されにくく、分解物 B はさらに分解されにくいと考えられた。(参照 3)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

$[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ ノルフルラゾンを、湛水した壤土に $8.3\ \mu\text{g/g}$ となるように添加し、 22°C 、遮光下の好氣的条件下でインキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は約6~8カ月であった。親化合物は、処理直後には98% TAR認められたが、処理90日後には67% TARに減少した。分解物Bは、処理90日後に11% TARに達した。

ノルフルラゾンは好氣的湛水土壌中で分解されにくかった。(参照3)

(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

[pyr-¹⁴C]ノルフルラゾンを、湛水した壤土に8.3 µg/gとなるように添加し、22°C、遮光下の嫌氣的条件下でインキュベートする嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は約8カ月であった。親化合物は、処理直後には94% TAR認められたが、処理365日後には41~45% TARに、分解物Bは、処理365日後に19% TARに達した。

ノルフルラゾンは嫌氣的湛水土壌中で分解されにくかった。(参照3)

(4) 土壌表面光分解試験

[pyr-¹⁴C]ノルフルラゾンを、密封フラスコに入れた壤土に5.6 kg ai/haとなるように添加し、屋外で太陽光(自然光)を照射する土壌表面光分解試験が実施された。

推定半減期は12~15日であった。処理24日後において、暗所対照区では親化合物が96% TAR認められたのに対し、照射区では47% TARであった。照射区における主要分解物はBであり、処理15~43日後に最大で6% TAR検出された。

(参照3)

(5) 土壌吸脱着試験

5種類の米国土壌[砂土(Moss)、砂壤土(Salinas)、シルト質壤土(Mississippi)、河川底質(Mississippi)及び埴壤土(Gilroy)]及び6種類の土壌[砂土、堆積壤土(loam sediment)、3種類の壤土及び埴土(いずれも採取地不明)]を用いた土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 K_{ads} は0.14~26、脱着係数 K_{des} は1.37~10.1であった。(参照3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pyr-¹⁴C]ノルフルラゾンをpH 5、7及び9の滅菌緩衝液(組成不明)に0.1 mg/Lとなるように添加し、暗所下、25°Cで30日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

試験期間中、ノルフルラゾンは97~99% TAR認められ、いずれの滅菌緩衝液中においても加水分解に対して安定であった。(参照3)

(2) 水中光分解試験

[pyr-¹⁴C]ノルフルラゾンをpH7の滅菌緩衝液に1mg/Lとなるように添加し、25±1℃で太陽光（自然光）を照射する水中光分解試験が実施された。

照射区では、ノルフルラゾンは容易に光分解され、照射区の推定半減期は2～3日であった。処理6日後において、暗所対照区では親化合物が95% TAR認められたのに対し、照射区では7% TARであった。照射区からは、非揮発性の分解物として、B、D及びノルフルラゾンの二量体が同定され、そのうち1つは処理6日後に16% TAR認められた。（参照3）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

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。

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

ノルフルラゾンの急性毒性試験が実施された。結果は表1に示されている。（参照2、3）

表1 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)
経口	ラット	9,300 (雄)
経皮	ウサギ	>20,000

*: 系統、性別及び匹数不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（系統不明）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された結果、ウサギの眼及び皮膚のいずれに対しても刺激性は認められなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されたが、検体中のノルフルラゾン純度が不明であり、陽性対照の成績が陽性ではなかったことから、評価に用いることができないと判断された。（参照2、3）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考データ＞

CFE ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、250、500 及び 2,500 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 2 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で肝及び甲状腺絶対重量増加等が認められ、2,500 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量¹増加が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm（12.5 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（25 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験について、EPA は米国テストガイドラインを満たしていないとしていることから、参考データとした。（参照 2、3）

表 2 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
2,500 ppm	・ALP 減少	・肝絶対及び比重量増加
500 ppm 以上	・RBC 増加 ・肝及び甲状腺絶対重量増加 ・膵腺房上皮細胞肥大 ・甲状腺コロイド枯渇	500 ppm 以下 毒性所見なし
250 ppm	毒性所見なし	

(2) 6 カ月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150 及び 450 ppm）投与による 6 カ月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 3 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm（雄：1.53 mg/kg 体重/日、雌：1.58 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

表 3 6 カ月間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 ppm		・RBC 減少
150 ppm 以上	・Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対重量増加	・Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対重量増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 9 カ月間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（3 世代繁殖試験 [12. (1)] の F_{1a} 動物；雌雄、匹数不明）を用いた混

¹ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

餌（原体：0、125、250及び500 ppm）投与による9カ月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4に示されている。

250 ppm 投与群の雄では甲状腺重量が減少し、雌では甲状腺重量が増加したが、甲状腺には病理組織学的変化が認められなかったため、いずれも毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で尿細管変性等が認められたため、無毒性量は雌雄とも250 ppm（12.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照2、3）

表4 9カ月間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 ・甲状腺絶対重量減少 ・尿細管硝子滴(多数)増加 ・尿細管変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、甲状腺、生殖腺(左側のみ)絶対重量増加 ・尿細管硝子滴(少数)増加 ・腎髄質うっ血、尿細管変性
250 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（3世代繁殖試験[12.(1)]のF_{1a}動物；雌雄、匹数不明）を用いた混餌（原体：0、125、375及び1,025 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5に示されている。

本試験において、1,025 ppm 投与群の雌雄で肝ヘモジデリン沈着等が認められたため、無毒性量は雌雄とも375 ppm（18.8 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）

表5 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
1,025 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、腎及び甲状腺絶対重量増加 ・水腎症、腎炎 ・上皮小体過形成 ・ヘモジデリン沈着（脾臓及び肝臓） 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎絶対重量増加 ・尿細管円柱 ・上皮小体過形成 ・ヘモジデリン沈着（肝臓） ・子宮内膜炎及び扁平上皮化生
375 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICRマウス（一群雌雄各125匹）を用いた混餌（原体：0、85、340及び1,360 ppm）投与による2年間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表6に示されている。

腫瘍性病変については、1,360 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計が統計学的に有意に増加した。

本試験において、340 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、1,360 ppm 投与群の雌で卵巣嚢腫等が認められたので、無毒性量は雄で 85 ppm (12.8 mg/kg 体重/日)、雌で 340 ppm (58.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

投与に関連し 1,360 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計が統計学的に有意に増加したが、雌では発がん性は認められなかった。(参照 2、3)

表 6 2年間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,360 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・脾臓腫大 ・水腎症 ・肝臓の腫大及び結節性病変 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・腎盂腎炎 ・肝臓の腫大 ・卵巣嚢腫
340 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	340 ppm 以下
85 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 3世代繁殖試験(ラット) <参考データ>

SD ラット(一群雌雄各 40 匹)を用いた混餌 [P (原体: 0、125、250 及び 500 ppm)、F₁ 及び F₂ (原体: 0、125、375 及び 1,025 ppm)] 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。なお、本試験の F_{1a} 動物は、9 カ月間慢性毒性試験 [11. (1)] 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] に使用された。本試験の試験成績の詳細は不明であった。投与による繁殖能に対する影響はいずれの投与群でも認められなかった。(参照 3)

(2) 2世代繁殖試験(ラット)

Wistar ラット(雌雄、匹数不明)を用いた混餌(原体: 0、150、750 及び 1,500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

本試験において、親動物では 750 ppm 以上投与群の雌雄で肝及び腎絶対重量の増加等、児動物では 1,500 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ で出生児死亡等が認められたので、無毒性量は親動物で 150 ppm (P 雄: 10.2 mg/kg 体重/日、P 雌: 12.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 13.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 17.1 mg/kg 体重/日)、児動物では 750 ppm (P 雄: 50.8 mg/kg 体重/日、P 雌: 62.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 67.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 81.7 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)

表 7 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	1,500 ppm			
	750 ppm 以上	・肝及び腎絶対重量増加 ・肝細胞肥大	・肝及び腎絶対重量増加 ・肝細胞肥大	・肝及び腎絶対重量増加 ・肝細胞肥大
	150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,500 ppm	・出生児死亡及び死産児増加		・出生児死亡及び死産児増加 ・生存率低下
	750 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし

(3) 1 世代繁殖試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、85、170 及び 340 ppm）投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物で、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、親動物及び児動物で本試験の最高用量 340 ppm（48.5 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、4）

(4) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、匹数不明）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日）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が認められた。

胎児では、400 mg/kg 体重/日投与群で第 10~13 胸椎分節及び第 14 痕跡状過剰肋骨が認められたが、対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。これらの骨格変異は母動物からの二次的な影響と考えられた。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3）

(5) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、10、30、及び 60 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、60 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び流産が認められた。

胎児では、60 mg/kg 体重/日投与群で低体重、統計学的に有意な前頭骨及び第 16 尾椎骨化遅延並びに第 1 中手骨、前肢第 5 中節骨及び脛骨近位骨端未骨化が

認められた。これらは母動物の二次的な影響と考えられた。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

1.3. 遺伝毒性試験

ノルフルラゾン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、出芽酵母を用いた遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来細胞を用いた染色体異常試験及びラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験が実施された。

結果は表 8 に示されているとおり、現行のガイドラインを満たすものではないが、実施された *in vitro* の試験において、陽性を示唆するようなデータは認められていない。また、*in vivo* の試験はなされておらず、EPA はデータが不十分であることを認めつつ、評価を完結している。*in vitro* の試験のみであるものの、ノルフルラゾンに遺伝毒性を示唆する証拠はなく、特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3)

表 8 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, TA1538 株)	0.1~500 µg/7 [*] レト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D4)	0.1~500 µg/7 [*] レト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞	63~500 µg/mL (-S9) 125~1,000 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	1~333 µg/mL	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

農薬「ノルフルラゾン」は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験[Ⅱ. 8~13]のうち[Ⅱ. 10(1)]以外は米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断した。ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口又は静脈内投与されたノルフルラゾンは投与後 96 時間の尿中に 18.5~28.4%、糞中に 65.3~79.5%が排泄された。体内吸収率は 18.5%以上と考えられた。13 種類の代謝物が同定され、ノルフルラゾンの代謝経路は、①N脱メチル化(代謝物 B)、②グルタチオンによる塩素原子の置換、③芳香環のグルタチオン抱合(glutathione attack) ④水素による塩素原子の置換の 4つあると考えられた。ウシ及びニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、親化合物及び代謝物 B の可食部への移行は、最大で親化合物は 0.08 µg/g、代謝物は 0.06 µg/g であった。

かんきつ、だいず及びわたにノルフルラゾンを用いた植物体内運命試験の結果、成熟期には、ノルフルラゾン、代謝物 B 及び C が同定された。ノルフルラゾンの代謝経路は、B の生成及び一級アミンを経由した抱合であると考えられた。

各種毒性試験結果から、ノルフルラゾン投与による影響は、主に肝臓(重量増加等)、腎臓(尿細管変性等)及び甲状腺(重量増加等)に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性を示唆する証拠は認められなかった。マウスを用いた発がん性試験において、雄では肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計が統計学的に有意に増加したが、そのメカニズムが遺伝毒性によるものであることを示唆する証拠がないことから、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。発生毒性試験において骨格変異は認められたが奇形の発生はなく、催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をノルフルラゾン(親化合物)及び代謝物 B と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 9 に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量及び毒性量を勘案してイヌを用いた 6 カ月間亜急性毒性試験の無毒性量 1.53 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.015 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.015 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	6 カ月間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	1.53 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9 各評価機関の評価結果及び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) ^{d)}		
			米国	豪州	食品安全委員会
ラット	9カ月間慢性毒性試験	0, 125, 250, 500ppm 雌雄: 0, 6.25, 12.5, 25	雌雄: 12.5 雌雄: 尿細管変性等	/	雌雄: 12.5 雌雄: 尿細管変性等
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0, 125, 375, 1,025ppm 雌雄: 0, 6.25, 18.8, 51.3	雌雄: 18.8 雌雄: 肝ヘモジデリン沈着等 (発がん性は認められない)	/	雌雄: 18.8 雌雄: 肝ヘモジデリン沈着等 (発がん性は認められない)
	3世代繁殖試験	P: 0, 125, 250, 500ppm F ₁ 及びF ₂ : 0, 125, 375, 1,025ppm P: 0, 6.25, 12.5, 25.0 F ₁ 及びF ₂ : 0, 6.25, 18.8, 51.3	雌雄: 18.8 雌雄: 肝ヘモジデリン沈着等 (繁殖能に対する影響は認められない)	雌雄: 記載なし 雌雄: 生存率の低下 (繁殖能に対する影響が認められた)	参考データ
	2世代繁殖試験	0, 150, 750, 1,500ppm P雄: 0, 10.2, 50.8, 103 P雌: 0, 12.1, 62.0, 130 F ₁ 雄: 0, 13.2, 67.8, 139 F ₁ 雌: 0, 17.1, 81.7, 173	親動物 雄: 10.2 雌: 12.1 繁殖毒性 雄: 50.8 雌: 62.0 親動物 雌雄: 肝絶対重量増加等 児動物 F ₁ 及びF ₂ : 出生児死亡等、 F ₂ : 生存率の低下	/	親動物 P雄: 10.2 P雌: 12.1 F ₁ 雄: 13.2 F ₁ 雌: 17.1 児動物 P雄: 50.8 P雌: 62.0 F ₁ 雄: 67.8 F ₁ 雌: 81.7 親動物 雌雄: 肝絶対重量増加等 児動物 F ₁ 及びF ₂ : 出生児死亡等
	発生毒性試験	0, 100, 200, 400	母動物: - 胎児: 400 母動物: 体重増加抑制 胎児: 毒性所見なし	/	母動物: - 胎児: 400 母動物: 体重増加抑制 胎児: 毒性所見なし
マウス	2年間発がん性試験	0, 85, 340, 1,360ppm 雌雄: 0, 12.8, 58.7, 219	雄: 12.8 雌: 58.7 雄: 肝絶対及び比重量増加等 雌: 肝絶対及び比重量増加等 (雄で肝細胞腫瘍及び子宮)	雌雄: 12.8 雌雄: 肝絶対重量増加 (雄で良性腫瘍増加)	雄: 12.8 雌: 58.7 雄: 肝絶対及び比重量増加等 雌: 卵巣嚢腫等 (雄で肝細胞腫瘍及び子宮)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	豪州	食品安全委員会
	1世代 繁殖試験	0、85、170、340 ppm ----- 0、12.1、24.3、48.5	親動物及び児動物：48.5 親動物及び児動物： 毒性所見なし	/	親動物及び児動物：48.5 親動物及び児動物： 毒性所見なし
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、30、60	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物：30 胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等
イヌ	6カ月間 亜急性 毒性試験	0、50、150、450 ppm ----- 雄：0、153、502、143 雌：0、158、477、178	雄：1.53 雌：1.58 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等	詳細不明	雄：1.53 雌：1.58 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等
ADI (cRfD) 設定根拠資料			NOEL：1.58 UF：100 cRfD：0.015	NOEL：1.5 SF：100 ADI：0.015	NOAEL：1.53 SF：100 ADI：0.015
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ6カ月間 慢性毒性試験 ²⁾	イヌ6カ月間 亜急性毒性試験	イヌ6カ月間 亜急性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量

UF：不確実係数 SF：安全係数 -：無毒性量は設定できない。

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) 米国では慢性毒性試験とされている

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B	脱メチルノルフルラゾン	4-chloro-5-(amino)-2-(α,α,α -trifluoro- <i>m</i> -tolyl)-3-(2 <i>H</i>) pyridazinone
C	ノルフルラゾンの抱合体	—
D	脱クロロフルラゾン	5-methylamino-2-(α,α,α -trifluoro- <i>m</i> -tolyl)pyridazin- 3(2H)-one

—：参照資料に記載がなく不明

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
Chol	コレステロール
LD ₅₀	半数致死量
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : R.E.D. FACTS Norflurazon (1996)
- 3 US EPA : Reregistration Eligibility Decision Norflurazon
- 4 Japanese Positive list response in Support of Australian MRLs for Norflurazon(2009)