

厚生労働省発食安0908第3号
平成23年9月8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

ベンフルラリン

平成24年1月18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23年9月8日付け厚生労働省発食安0908第3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項の規定に基づくベンフルラリンに係る食品規格（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。

ベンフルラリン

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：ベンフルラリン[Benfluralin(ISO)]

(2) 用途：除草剤

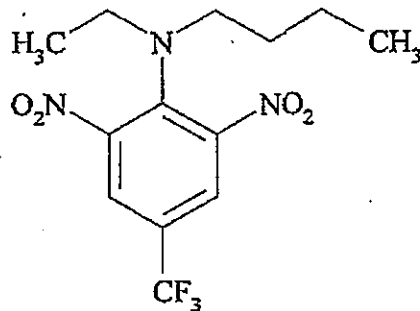
ジニトロアニリン系の除草剤である。細胞分裂時の紡錘体の機能を阻害すると考えられている。

(3) 化学名

N-butyl-*N*-ethyl- α, α, α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine (IUPAC)

N-butyl-*N*-ethyl-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)benzenamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{13}H_{16}F_3N_3O_4$
分子量	335.3
水溶解度	0.1 mg/L (25°C、pH7.00)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 5.29$ (20°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。

・米国

60%ベンフルラリン水和剤

作物名	適用雑草名	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
レタス	一年生イネ科雑草 一年生広葉雑草	2.0~2.5 lb/A (1.2~1.5 lb ai/A)	播種前 又は 定植前	1回	土壌混和

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

・ベンフルラリン

②分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。フロリジルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

(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. 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ベンフルラリ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 : 0.5 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(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 : 0.005 mg/kg 体重/day

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雄で肝細胞腺腫及び癌が増加した。食品安全委員会は、遺伝毒性が認められなかったことが

ら、いずれの腫瘍発生機序も遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。

5. 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、米国においてレタスに、EUにおいてきゅうり、レタス等に、基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ベンフルラリンとする。

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、農産物中の暴露評価対象物質としてベンフルラリン（親化合物のみ）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ベンフルラリ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	0.1
幼小児 (1~6歳)	0.2
妊婦	0.1
高齢者 (65歳以上)	0.1

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。

ベンフルラリン海外作物残留試験一覧表

(米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^(注1) 【ベンフルラリン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	
結球レタス (外葉あり)	6	60%水和剤	～ 1.5 lb ai/A 定植前土壌混和	1回	77日 圃場A:<0.01
					106日 圃場B:<0.01
					155日 圃場C:<0.01
			77日 圃場D:<0.01		
			72日 圃場E:0.014		
			122日 圃場F:<0.01		
結球レタス (外葉なし)	6	60%水和剤	～ 1.5 lb ai/A 定植前土壌混和	1回	77日 圃場A:<0.01
					106日 圃場B:<0.01
					155日 圃場C:<0.01
			77日 圃場D:<0.01		
			72日 圃場E:<0.01		
			122日 圃場F:<0.01		
非結球レタス	4	60%水和剤	～ 1.5 lb ai/A 定植前土壌混和	1回	44日 圃場A:<0.01
					63日 圃場B:<0.01
					69日 圃場C:<0.01
			49日 圃場D:0.02		
			63日 圃場B:<0.01		
			63日 圃場B:<0.01		

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関する意見具申」）

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。

農薬名

ベンフルラリン

(別紙2)

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	
らっかせい		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.05	0.05			0.05 アリカ	【<0.01~0.02(n=10)(米国)】

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。

(別紙3)

ベンフルラリン推定摂取量 (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
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.05	0.3	0.1	0.3	0.2
計		0.3	0.1	0.3	0.2
ADI比 (%)		0.1	0.2	0.1	0.1

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10月14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23年 9月 8日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成23年12月21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]

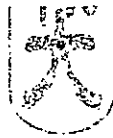
- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 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 | 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 |
| 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)

ベンフルリン

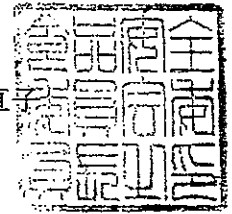
食品名	残留基準値
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	ppm 0.05



府食第 806 号
平成 22 年 10 月 14 日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



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 0325015 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ベンフルラリ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

ベンフルラリンの一日摂取許容量を 0.005 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ベンフルラリン

2010年10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	7
(2) ウシ	7
(3) ニワトリ	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) 嫌氣的土壌中運命試験	8
(3) 土壌表面光分解試験	8
(4) 土壌吸着試験	8
4. 水中運命試験	9
(1) 加水分解試験	9
(2) 水中光分解試験	9
5. 土壌残留試験	9
6. 作物残留試験	9
7. 一般薬理試験	9
8. 急性毒性試験	9
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	9
10. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	10
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	10

(3) 21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）	11
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	11
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	11
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	11
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	12
1 2. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	13
(2) 発生毒性試験（ラット）	13
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	13
1 3. 遺伝毒性試験	14
Ⅲ. 食品健康影響評価	15
・別紙1：代謝物/分解物略称	19
・別紙2：検査値等略称	20
・参照	21

<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 0325015 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)
2010年 2月 9日 第 30 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2010年 7月 14日 第 64 回農薬専門調査会幹事会
2010年 8月 26日 第 345 回食品安全委員会 (報告)
2010年 8月 26日 から 9月 24 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年 10月 12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 10月 14日 第 351 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 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 小林裕子 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 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)	代田眞理子	福井義浩
林 真 (座長代理)	高木篤也	藤本成明
相磯成敏	玉井郁巳	細川正清
赤池昭紀	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	松本清司
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	永田 清	山崎浩史
太田敏博	長野嘉介	山手丈至
小澤正吾	西川秋佳	與語靖洋
川合是彰	布柴達男	義澤克彦
川口博明	根岸友恵	吉田 緑
小林裕子	根本信雄	若栗 忍
三枝順三	八田稔久	
佐々木有	平塚 明	

要 約

ジニトロアニリン系の除草剤である「ベンフルラリン」(CAS No. 1861-40-1)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 (US EPA 及び California EPA) 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は、一部試験条件等の詳細が不明であったものの、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 (アルファルファ及びレタス)、亜急性毒性 (ラット、イヌ及びウサギ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、ベンフルラリン投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞及び類洞細胞内色素沈着並びに肝細胞肥大) 及び腎臓 (尿路系障害 (urologic syndrome)、硝子滴形成等) に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雄で肝細胞腺腫及び癌が増加した。食品安全委員会は、遺伝毒性が認められなかったことから、いずれの腫瘍発生機序も遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 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：ベンフルラリン

英名：Benfluralin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-ブチル-n-エチル- α,α,α -トリフルオロ-2,6-ジニトロ-p-トルイジン

英名：Nbutyl-n-ethyl- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidine

CAS (No. 1861-40-1)

和名：N-ブチル-N-エチル-2,6-ジニトロ-4-(トリフルオロメチル)
ベンゼンアミン

英名：Nbutyl-Nethyl-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)
benzenamine

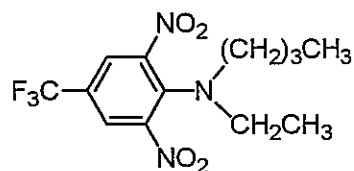
4. 分子式

$C_{13}H_{16}F_3N_3O_4$

5. 分子量

335.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ベンフルラリンは、ジニトロアニリン系除草剤である。作用機序は、細胞分裂時の紡錘体の機能阻害であり、発芽前の土壌に処理する選択性除草剤である。

米国では芝、アルファルファ、レタス等を対象に登録されているが、日本では食用作物には、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 2～5)

米国資料を参照した各種毒性試験 [II.8～13] は、米国テストガイドラインに基づき実施されたことが確認された。

各種運命試験 [II.1～4] は、¹⁴C で標識した (標識位置不明) ベンフルラリン (以下「¹⁴C-ベンフルラリン」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はベンフルラリンに換算した。

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) ラット

Fischer ラット (雌雄、匹数不明) を用いて、動物体内運命試験が実施された (詳細不明)。

尿及び胆汁中排泄率の合計から吸収率は、19～30%と算出された。

主要排泄経路は糞中であり、73～75%TAR が糞中、13～17%TAR が尿中、6～13%TAR が胆汁中へ排泄された。糞中には、親化合物及び微量のニトロ基の還元代謝物が検出された他、未同定の還元代謝物、脱アルキル化代謝物及び抱合体が存在すると考えられた。尿中に親化合物は認められず、代謝物 B が 0.2%TAR 検出された他、未同定の脱アルキル化代謝物及び抱合体が約 100 種存在すると考えられた。(参照 3)

(2) ウシ

泌乳期ウシ (雌、品種及び匹数不明) に ¹⁴C-ベンフルラリンを理論上の餌からの最大暴露量の 100 倍の濃度で混餌投与し、動物体内運命試験が実施された (詳細不明)。

残留放射能濃度は、乳汁中で 0.006 µg/g (投与 3 日後)、肝臓で 0.320 µg/g、腎臓で 0.073 µg/g、脂肪で 0.006 µg/g、筋肉で 0.004 µg/g であった。乳汁及び組織中の放射能には多数の代謝物が含まれていたが、いずれも 5%TRR 以下で、親化合物は検出されなかった。(参照 3)

(3) ニワトリ

産卵期ニワトリ (雌、品種及び匹数不明) に ¹⁴C-ベンフルラリンを混餌 [原体: 0.2 及び 15 ppm (それぞれ、理論上の餌からの最大暴露量の 40 及び 3,000 倍)] 投与し、動物体内運命試験が実施された (詳細不明)。

0.2 ppm 投与群の残留放射能濃度の最大値は、卵中で 0.003 µg/g (投与 7～28 日後)、肝臓で 0.010 µg/g、皮膚又は脂肪で 0.004 µg/g、筋肉では検出限界未満であった。15 ppm 投与群においては卵中で 0.219 µg/g (投与 10 日後)、

肝臓で 1.072 µg/g、皮膚又は脂肪で 0.266 µg/g、筋肉で 0.092 µg/g であった。親化合物は、皮膚又は脂肪で 34%TRR、卵中で 4%TRR 検出され、いずれの代謝物も 10%TRR 未満であった。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-ベンフルラリンのアルファルファ及びレタスを用いた植物体内運命試験が実施された(詳細不明)。

アルファルファでは放射能の約半分がリグニン、セルロース及びタンパク質中に取り込まれ、残りの放射能は極性の異なる多数の化合物であったが、いずれも 10%TRR 以下であった。

レタス中には親化合物が 1.3%TRR 存在し、リグニン中には 17.7%TRR が取り込まれていた。(参照 3)

ベンフルラリンは、植物体中でニトロ基の還元、脱アルキル化反応により C、D 及び E の代謝物へと変換されると推定された。(参照 5)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-ベンフルラリンの好氣的土壌中運命試験が実施された(詳細不明)。

ベンフルラリンの推定半減期は 20~86 日であった。土壌中には、分解物 C が 0.133 mg/kg 検出された。(参照 2、3)

(2) 嫌氣的土壌中運命試験

¹⁴C-ベンフルラリンの嫌氣的土壌中運命試験が実施された(詳細不明)。

ベンフルラリンの推定半減期は 12 日であった。(参照 2、3)

(3) 土壌表面光分解試験

¹⁴C-ベンフルラリンの土壌表面光分解試験が実施された(詳細不明)。

ベンフルラリンの推定半減期は 12.5 日であった。土壌中では少なくとも 26 種の分解物が生じ、10%TRR を超える分解物は、D、F、G、H、I、J 等の 9 種が存在した。(参照 2、3)

(4) 土壌吸着試験

¹⁴C-ベンフルラリンの土壌吸着試験が実施された(詳細不明)。

その結果、吸着係数 K_{oc} は 9,840~11,700 であったことから、土壌中での移動性は極めて低いと考えられた。(参照 2、3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-ベンフルラリンを用いた加水分解試験が実施された（詳細不明）。
ベンフルラリンは緩衝液中で安定であった。（参照 3）

(2) 水中光分解試験

¹⁴C-ベンフルラリンを用いた水中光分解試験が実施された（詳細不明）。
ベンフルラリンの推定半減期は 5.5～9.9 時間であった。水中では少なくとも 26 種の分解物が認められ、10%TRR を超える分解物は、D、F、G、H、I、J 等の 9 種が存在した。
嫌気的水中における推定半減期は 38 時間であった。（参照 2、3）

5. 土壌残留試験

3 種類の海外土壌 [California (2 種) 及び Georgia (1 種)] を用いたベンフルラリンを分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された（詳細不明）。
ベンフルラリンの推定半減期は、22～79 日であった。（参照 2）

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

ベンフルラリ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 (系統、性別及び匹数不明)	>10,000
経皮	NZW ウサギ (性別及び匹数不明)	>5,000
吸入	Fischer ラット (性別及び匹数不明)	LC ₅₀ (mg/L)
		>2.3

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された結果、眼に対して軽微な刺激性が、皮膚に対して中等度の刺激性が認められた。

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験（Buehler法）が実施された。皮膚感作性は陽性であった。（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）

Fischerラット（一群雌雄各15匹）を用いた混餌（原体¹：①0、250、1,100及び5,000ppm、②0及び750ppm、③雄のみ；0、50、500及び5,000ppm）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、250ppm以上投与群の雄で慢性腎症、雌で腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着等が認められたので、無毒性量は雄で50ppm（3.23mg/kg体重/日）、雌で250ppm未満（20mg/kg体重/日未満）であると考えられた。（参照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
5,000 ppm		
1,100 ppm 以上		
750 ppm 以上		
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中 AST 増加・腎皮質尿細管上皮細胞再生（慢性腎症） ・腎臓の硝子滴形成 ・肝臓肥大 	
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着（慢性腎症） ・肝及び腎絶対及び比重量²増加
50 ppm	毒性所見なし	

/: 試験群なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、25及び125mg/kg体重/日）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

125mg/kg体重/日投与群の雌雄で肝細胞肥大、同群の雄で肝絶対及び比重量増加並びに肝臓のヘモジデリン色素沈着（雌雄不明）、25mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で検体と同色の嘔吐物及び脾臓のヘモジデリン色素沈着が認められた。雌では全投与群で検体と同色の嘔吐物がわずかに認められた。

本試験において、25mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で脾臓のヘモジデリン

¹ 異なる3種のロット（①～③）を用いて実施された。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4)

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (雌雄、匹数不明) を用いた経皮 (原体: 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で皮膚の壊死及び潰瘍、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で浮腫及び過角化症が認められ、用量依存的に増悪した。

一般状態に検体投与の影響はみられなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で浮腫等が認められたので、投与局所における無毒性量は 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。一般状態に異常は認められなかったので、全身に対する無毒性量は本試験の最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

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)

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、25 及び 125 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。

125 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALT 増加及び肝臓の類洞細胞に色素沈着、25 mg/kg 体重/日以上投与群で肝比重量増加 (雌雄不明) 及び同群の雌で ALT 増加及び肝臓の類洞細胞に色素沈着が認められた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群で肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 60 匹³) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、2,500 及び 5,000 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 (非腫瘍性病変) は表 3 に、肝臓及び甲状腺で増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 4 に示されている。

2,500 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫及び癌並びに雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の増加が認められた。また、California EPA は、腎臓の移行上皮乳頭腫並びに尿細管腺腫及び癌 (雌雄不明) が統計学的有意差はないが、増加したとしている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で腎臓の硝子滴形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 0.5 mg/kg 体重/日、雌: 0.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4)

³ 試験開始 1 年後に 10 匹が中間と殺された。

表3 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
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm		
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加 ・BUN、Cre、TP、Alb 及び Glob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大、肝細胞内色素沈着、肝慢性炎症、肝単細胞壊死 ・慢性腎症 ・膀胱上皮過形成 ・坐骨神経及び大腿筋変性 ・肺慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加 ・BUN、Cre、TP、Alb 及び Glob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝慢性炎症 ・慢性腎症 ・膀胱上皮過形成 ・坐骨神経及び大腿筋変性 ・肺慢性炎症
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・尿細管上皮細胞巨核化、移行上皮過形成、腎盂結石、腎臓硝子滴形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大及び肝細胞内色素沈着 ・腎臓硝子滴形成、腎盂結石
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表4 肝臓及び甲状腺で増加した腫瘍性病変の発生頻度

臓器：腫瘍			投与群 (ppm)				
			0	10	100	2,500	5,000
検査動物数			60	60	60	60	60
所見							
甲状腺	ろ胞細胞腺腫及び癌	雄	1	1	1	7	8
		雌	0	0	1	5	4
肝臓	肝細胞腺腫及び癌	雄	2	2	1	5	11

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300 及び 1,500 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 5 に示されている。

California EPA では、1,500 ppm 投与群の雌で肝臓の腺腫及び癌の合計が、統計学的有意差はないが、わずかに増加したとしている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で尿路系障害等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm（雄：6.0 mg/kg 体重/日、雌：6.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4）

表5 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・明黄色尿（雌雄不明） ・肝絶対重量増加（雌雄不明） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 及び ALP 増加 ・肝細胞の多発性巣状過形成 ・明黄色尿（雌雄不明） ・肝絶対重量増加（雌雄不明）
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿路系障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿路系障害 ・肝臓の結節
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 5,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、1,000 ppm 投与群の雌雄で慢性腎症、肝細胞肥大及び腎絶対重量増加、雄で肝絶対及び比重量増加並びに腎臓の硝子滴形成が認められた。

児動物では、5,000 ppm 投与群で低体重及び出生後 0～4 日の生存率減少が認められた。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の雌雄で慢性腎症等、児動物では 5,000 ppm 投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 100 ppm（雄：7.2 mg/kg 体重/日、雌：8.8 mg/kg 体重/日）、児動物で 1,000 ppm（雄：68.1 mg/kg 体重/日、雌：80.0 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 3、4）

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、50、225、475 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アラビアゴム）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、475 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少、体重減少（妊娠 11 及び 16 日）及び体重増加抑制（妊娠 6～11 日）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 225 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 3、4）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、25、50、100 及び 225 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アラビアゴム）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、225 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 6~19 日に体重増加抑制、摂餌量減少、流産（3 例）及び全吸収胚（1 例）が認められた。California EPA では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で少量便又は無便が認められたとしている。

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 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 225 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 3、4）

1.3. 遺伝毒性試験

ベンフルラリン（原体）の *in vitro* における細菌を用いた復帰突然変異試験、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卵巣（CHO）由来細胞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 UDS 試験、*in vivo* におけるチャイニーズハムスターを用いた SCE 試験が実施された。

結果は表 6 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ベンフルラリンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、4）

表 6 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)	62.5~750 µg/7 ⁺ レト (-S9) 25~300µg/7 ⁺ レト (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (変法)	<i>S. typhimurium</i> (G46, TA1535, TA100, C3076, TA1537, D3052, TA1538, TA98 株)	1~1,000 µg/7 ⁺ レト (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2, WP2urvA)		
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	5~40 µg/mL (-S9) 0.5~100 µg/mL (+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	20~40 µg/mL (-S9) 75~125 µg/mL (+S9)	陰性
UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.5~1,000µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	SCE 試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌 3 匹)	200, 300, 400, 500 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

Ⅲ. 食品健康影響評価

農薬「ベンフルラリン」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（US EPA 及び California EPA）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は、一部試験条件等の詳細が不明であったものの、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。

¹⁴C で標識したベンフルラリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は 19～30%であった。主要排泄経路は糞中（73～75% TAR）で、86% TAR 以上が糞尿中へ排泄された。糞中には、親化合物と微量のニトロ基の還元代謝物が検出された他、還元代謝物、脱アルキル化代謝物及び抱合体が存在すると考えられた。尿中に親化合物は認められず、代謝物 B が 0.2% TAR 検出された他、約 100 種の代謝物が存在すると考えられた。

¹⁴C で標識したベンフルラリンのアルファルファ及びレタスを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の多くがリグニン、セルロース及びタンパク質中に取り込まれ、親化合物の残留はわずかであった。

各種毒性試験結果から、ベンフルラリン投与による影響は、主に肝臓（肝細胞及び類洞細胞内色素沈着並びに肝細胞肥大）及び腎臓（尿路系障害（urologic syndrome）、硝子滴形成等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雄で肝細胞腺腫及び癌が増加した。食品安全委員会は、遺伝毒性が認められなかったことから、いずれの腫瘍発生機序も遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンフルラリン（親化合物のみ）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 7 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うち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.005 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)	0.5 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7 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) ¹⁾	
			米国 ²⁾	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	①0、250、1,100、5,000 ppm ②0、750 ppm ③0、50、500、5,000 ppm ①雄：0、17、74、341 雌：0、20、94、395 ②雄：0、522 雌：0、605 ③雄：0、3、32、322	雌雄：3.23 雄：慢性腎症 雌：腎皮質尿管上皮細胞色素 沈着等	雄：3.23 雌：- 雄：慢性腎症 雌：腎皮質尿管上皮細胞色素 沈着等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、10、100、2,500、5,000 ppm 雄：0、0.5、5.4、136.3、274.8 雌：0、0.7、6.8、167.9、331.3	雌雄：0.5 雌雄：腎臓の硝子滴形成等 (雄で肝臓細胞腫及び癌、雌雄で甲状 腺細胞腫及び癌)	雄：0.5 雌：0.7 雌雄：腎臓の硝子滴形成等 (雄で肝臓細胞腫及び癌、雌雄で甲状 腺細胞腫及び癌)
	2世代 繁殖試験	0、100、1,000、5,000 ppm 雄：0、7.2、68.1、342 雌：0、8.8、80.0、437	親動物 雄：7.2 雌：8.8 児動物 80.0 親動物 雌雄：慢性腎症等 児動物 低体重等 (繁殖能に対する影響は認められな い)	親動物 雄：7.2 雌：8.8 児動物 雄：68.1 雌：80.0 親動物 雌雄：慢性腎症等 児動物 低体重等 (繁殖能に対する影響は認められな い)
	発生毒性 試験	0、50、225、475、1,000	母動物：225 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：225 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

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 ²⁾	食品安全委員会
マウス	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、300、1,500 ppm 雄：0、6.0、36.4、184.7 雌：0、6.9、41.8、223.5	雄：36.4 雌：6.9 雌雄：尿路系障害 (urologic syndrome) 等	雄：6.0 雌：6.9 雌雄：尿路系障害 (urologic syndrome) 等
ウサギ	発生毒性 試験	0、25、50、100、225	母動物：50 胎児：225 母動物：少量便等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：225 母動物：少量便等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、5、25、125	雌雄：5 雌雄：脾臓のヘモジデリン色素沈着	雌雄：5 雌雄：脾臓のヘモジデリン色素沈着
	1年間 慢性毒性 試験	0、5、25、125	雌雄：5 雌雄：肝比重量増加等	雌雄：5 雌雄：肝比重量増加等
ADI (cRfD)			NOAEL：0.5 UF：100 cRfD：0.005	NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 -：無毒性量は設定できない

1) 無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2) California EPAの毒性所見及びNOEL(無影響量)を含む。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B		2,6-dinitro-4-trifluoro-methyl-aniline
C	B12	2,6-dinitro-4-trifluoromethyl-phenol
D	LY-50030	5-trifluoromethyl-3-nitro-1,2-benzendiamine
E		4-trifluormethyl-1,2,6-benzentriamine
F	LY-48800 (B35)	2,6-dinitro-Nethyl-4-trifluoromethyl-benzeneamine
G	LY-67255	2-methyl-6-trifluoromethyl-4-nitro-1 <i>H</i> benzimidazole
H	LY-274766	4-nitro-2-propyl-6-trifluoromethyl-1 <i>H</i> benzimidazole
I	LY-65138	1-hydroxy-2-methyl-4-nitro-6-trifluoromethyl-1 <i>H</i> benzimidazole
J	LY-51783 (B34)	N-(Nbutyl)-2,6-dinitro-4-trifluoromethyl-benzeneamne

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
Alb	アルブミン
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	アスパラギン酸トランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血液尿素窒素
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
TAR	総投与 (処理) 放射能
TRR	総残留放射能
TP	総タンパク質
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 : Reregistration Eligibility Decision (RED) Benfluralin (2004)
- 3 US EPA : Benfluralin: Human Health Risk Assessment (Revised) (2003)
- 4 California Environmental Protection Agency Department of Toxicology Branch. Summary of Toxicology Data. Benefin. (2000)
- 5 T. R. Roberts, D. H. Hutson, 「Metabolic Pathway of Agrochemicals」、Royal Society of Chemistry (Great Britain)、1998、p.245～248、(ISBN085404499X)