

分科会 報告品目（農薬関係）

- ・ フルリドン（暫定基準の見直し）・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 ～ 30

・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）

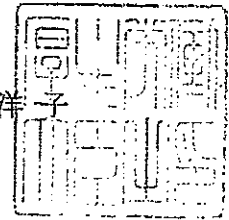
・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

厚生労働省発食安0908第1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

フルリドン

平成25年5月7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項の規定に基づくフルリドンに係る食品規格（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。

フルリドン

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：フルリドン [Fluridone (ISO)]

(2) 用途：除草剤

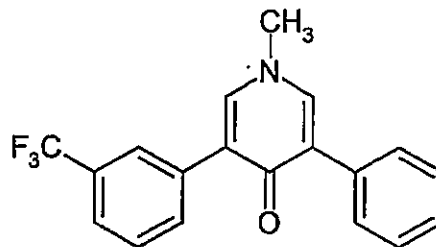
ピリダゾン系除草剤である。カロテノイド生合成阻害による抗酸化能の低下により増加する活性酸素がクロロフィルを分解することにより除草効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

1-methyl-3-phenyl-5-(α, α, α -trifluoro-*m*-tolyl)-4-pyridone (IUPAC)

1-methyl-3-phenyl-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4(1*H*)-pyridinone (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{19}H_{14}F_3NO$
分子量	329.3
水溶解度	12 mg/L (25 °C)
分配係数	$\log_{10} Pow = 1.87$ (25°C)

(米国評価書より)

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。

海外では主に池、沼及び湖等の水生雑草に用いられている。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

本剤は、直接農作物に使用されないが、本剤を使用した池、沼及び湖の水が、農作物や牧草に使用されている。

海外での使用方法（米国）

(1) 41.7%フルリドン水性懸濁液

使用場所	栽培期間中の 総使用量 (ppb)	灌漑時期	
		樹木作物	条植え作物
池・沼 (10 acres 以下) 静止用水路	150	使用から 7 日後	使用から 30 日後
用水路		使用から 7 日後	使用から 14 日後
湖 (10 acres 以上) 容器・タンク		使用から 7 日後	使用から 14 日後

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

・フルリドン

②分析法の概要

試料からメタノールで抽出した後、ヘキサン・ジクロロメタン混液に転溶する。得られた本液をアルミナカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) 又はガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

定量限界 フルリドン : 0.02~0.05ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留性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フルリド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 : 7.65 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)
(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：0.076 mg/kg 体重/day

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、米国において穀類、あぶらな科野菜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

フルリドンとする。

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フルリドン（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フルリドンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量の 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	0.7
幼小児 (1~6 歳)	1.6
妊婦	0.6
高齢者 (65 歳以上)	0.5

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。

フルリドン 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 ^{注)} (ppm) 【フルリドン】
		使用量・使用方法	回数	経過日数	
オレンジ (果実全体)	1	4.0 acre-inch (0.11 lb/A) 散布	2回	42日	圃場A:<0.05
グレープフルーツ (果実全体)	1	4.0 acre-inch (0.11 lb/A) 散布	2回	42日	圃場A:<0.02
きゅうり (果実)	1	3.5 acre-inch (0.1 lb/A) 散布	7回	8日	圃場A:<0.05
夏かぼちゃ (果実)	1	3.5 acre-inch (0.1 lb/A) 散布	7回	8日	圃場A:<0.05
トマト (果実)	1	3.5 acre-inch (0.1 lb/A) 畝間処理	7回	36日	圃場A:<0.05
ピーマン (果実)	1	3.5 acre-inch (0.1 lb/A) 散布	7回	13日	圃場A:<0.05
とうもろこし (子実)	1	3.5 acre-inch (0.1 lb/A) 畝間処理	7回	56日	圃場A:<0.05
小麦	1	4.0 acre-inch (0.11 lb/A) 散布	4回	41日	圃場A:<0.05
キャベツ (Head)	1	3.5 acre-inch (0.1 lb/A) 散布	7回	22日	圃場A:<0.05
レタス (Head)	1	3.0 acre-inch (0.08 lb/A) 畝間処理	3回	7日	圃場A:<0.05
アーモンド (Nut)	1	4.0 acre-inch (0.11 lb/A) 浸漬	1回	15日	圃場A:<0.05
くるみ (Nut)	1	4.0 acre-inch (0.11 lb/A) 散布	1回	34日	圃場A:<0.05
りんご (果実)	1	4.0 acre-inch (0.11 lb/A) 散布	1回	26日	圃場A:<0.05
なし (果実)	1	4.0 acre-inch (0.11 lb/A) 散布	1回	13日	圃場A:<0.05
にんじん (根部)	1	3.5 acre-inch (0.1 lb/A) 畝間処理	7回	36日	圃場A:<0.05
未成熟いんげん (全体)	1	4.0 acre-inch (0.11 lb/A) 散布	2回	7日	圃場A:<0.05
すもも (果実)	1	4.0 acre-inch (0.11 lb/A) 浸漬	1回	12日	圃場A:<0.05

注) 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」）

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	
米(玄米をいう。)		0.1				
小麦	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
大麦		0.1				
ライ麦		0.1				
とうもろこし	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
そば		0.1				
その他の穀類		0.1				
てんさい		0.1				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.1				
かぶ類の根		0.1				
西洋わさび		0.1				
クレソン		0.1				
はくさい		0.1				
キャベツ	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
芽キャベツ		0.1				
ケール		0.1				
こまつな		0.1				
きょうな		0.1				
チンゲンサイ		0.1				
カリフラワー		0.1				
ブロッコリー		0.1				
その他のあぶらな科野菜		0.1				
ごぼう		0.1				
サルシフィー		0.1				
エンダイブ		0.1				
しゅんぎく		0.1				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
その他のきく科野菜		0.1				
にんじん	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
パースニップ		0.1				
パセリ		0.1				
セロリ		0.1				
その他のせり科野菜		0.1				
トマト	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
ピーマン	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
なす		0.1				
その他のなす科野菜		0.1				
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
しろり		0.1				
すいか		0.1				
メロン類果実		0.1				
まくわり		0.1				
その他のうり科野菜		0.1				
ほうれんそう		0.1				
未成熟いんげん	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
その他の野菜		0.1				
みかん		0.1				
なつみかんの果実全体		0.1				
レモン		0.1				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
グレープフルーツ	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.02(米国)】
ライム		0.1				
その他のかんきつ類果実		0.1				
りんご	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
日本なし		0.1				
西洋なし	0.1	0.1			0.1 アメカ	【<0.05(米国)】
マルメロ		0.1				
びわ		0.1				

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	
もも ネクタリン あんず(アブリコットを含む。) すもも(ブルーーンを含む。) おうとう(チェリーを含む。)	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【<0.05(米国)】
ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー ハuckleベリー その他のベリー類果実		0.1				
アボカド		0.1				
その他の果実		0.1				
綿実		0.1				
くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類	0.1 0.1	0.1			0.1 アメリカ 0.1 アメリカ	【<0.05(米国)】 【<0.05(米国)】
ホップ		0.1				
その他のスパイス その他のハーブ		0.1				
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
牛の腎臓 豚の腎臓 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 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.05				
乳		0.05				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.05				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.05				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.01				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.01				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.05				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.05				
魚介類(さけ目魚類に限る。) 魚介類(うなぎ目魚類に限る。) 魚介類(すずき目魚類に限る。) 魚介類(その他の魚類に限る。)		0.5				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.5				

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)

フルリドン推定摂取量 (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
小麦	0.1	11.7	8.2	12.3	8.3
とうもろこし	0.1	0.3	0.4	0.3	0.1
キャベツ	0.1	2.3	1.0	2.3	2.0
レタス (サラダ菜及びびちしゃを含む。)	0.1	0.6	0.3	0.6	0.4
にんじん	0.1	2.5	1.6	2.5	2.2
トマト	0.1	2.4	1.7	2.5	1.9
ピーマン	0.1	0.4	0.2	0.2	0.4
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.1	1.6	0.8	1.0	1.7
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.1	0.9	0.6	0.7	1.2
未成熟いんげん	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0
グレープフルーツ	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1
りんご	0.1	3.5	3.6	3.0	3.6
西洋なし	0.1	0.01	0.01	0.01	0.01
すもも (ブルーンを含む。)	0.1	0.0	0.0	0.1	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
計		26.7	18.7	26.0	22.0
ADI比 (%)		0.7	1.6	0.6	0.5

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18年12月18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19年 8月23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24年 5月31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
平成25年 3月26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
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○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
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)

フルリドン

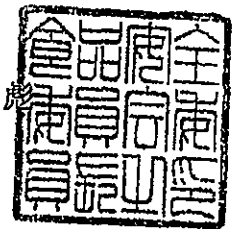
食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.1
とうもろこし	0.1
キャベツ	0.1
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.1
にんじん	0.1
トマト	0.1
ピーマン	0.1
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.1
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.1
未成熟いんげん	0.1
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.1
グレープフルーツ	0.1
りんご	0.1
西洋なし	0.1
すもも(プルーンを含む。)	0.1
アーモンド	0.1
くるみ	0.1



府食第801号
平成19年8月23日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 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18年12月18日付け厚生労働省発食安第1218014号をもって貴省から当委員会に対して求められたフルリド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

フルリドンの一摂取許容量を0.076 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フルリドン

2007年8月

食品安全委員会

目次

・ 目次	- 1 -
・ 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. 毒性等に関する科学的知見	- 7 -
1. 動物体内運命試験	- 7 -
(1) ラット	- 7 -
(2) 畜産動物（ウシ、ブタ及びニワトリ）	- 7 -
2. 植物体内運命試験	- 7 -
3. 土壌中運命試験	- 7 -
(1) 土壌中半減期	- 7 -
(2) 土壌吸着試験	- 8 -
4. 水中運命試験	- 8 -
5. 土壌残留試験	- 8 -
6. 作物残留試験	- 8 -
7. 一般薬理試験	- 8 -
8. 急性毒性試験	- 8 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	- 8 -
10. 亜急性毒性試験	- 8 -
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	- 8 -
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	- 9 -
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	- 9 -
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）	- 9 -
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 9 -
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	- 9 -
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	- 10 -
(3) 2年間発がん性試験（マウス）	- 10 -
12. 生殖発生毒性試験	- 10 -

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)	- 10 -
(2) 発生毒性試験 (ラット)	- 11 -
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	- 11 -
1 3. 遺伝毒性試験	- 12 -
1 4. その他の試験	- 12 -
(1) 水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験 (ラット、文献)	- 12 -
(2) 水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験 (ウサギ、文献)	- 12 -
III. 総合評価	- 13 -
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	- 15 -
・別紙 2: 検査値等略称	- 16 -
・参照	- 17 -

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2006年 12月 18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 1218014 号) (参照 2)
2006年 12月 19日 同接受
2006年 12月 21日 食品安全委員会第 172 回会合 (要請事項説明) (参照 3)
2007年 3月 14日 農薬専門調査会確認評価第三部会第 3 回会合 (参照 4)
2007年 4月 11日 農薬専門調査会幹事会第 15 回会合 (参照 5)
2007年 7月 5日 食品安全委員会第 197 回会合 (報告)
2007年 7月 5日 より 8月 3日 国民からの御意見・情報の募集
2007年 8月 21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
2007年 8月 23日 食品安全委員会第 203 回会号 (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>

(2006年 12月 20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2006年 12月 21日から)

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

*: 2007年 2月 1日から

** : 2007年 4月 1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年 3月 31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

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
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

要 約

ピリダゾン系除草剤である「フルリドン」(IUPAC: 1-メチル-3-フェニル-5-(α,α,α -トリフルオロ-*m*-トリル)-4-ピリドン) について、米国の評価書を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書における試験成績は、動物体内運命(ラット及び畜産動物(ウシ、ブタ及びニワトリ))、植物体内運命(グレープフルーツ、とうもろこし、大豆、レタス及びアルファルファ)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス、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)、発がん性(マウス)、3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、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性を示す証拠は得られなかった。

各試験の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7.65 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0.076 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

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：フルリドン

英名：fluridone

3. 化学名

IUPAC

和名：1-メチル-3-フェニル-5-(α,α,α -トリフルオロ-*m*-トリル)-4-ピリドン

英名：1-methyl-3-phenyl-5-(α,α,α -trifluoro-*m*-tolyl)-4-pyridone

CAS (No. 59756-60-4)

和名：1-メチル-3-フェニル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4(1*H*)-ピリジノン

英名：1-methyl-3-phenyl-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4(1*H*)-pyridinone

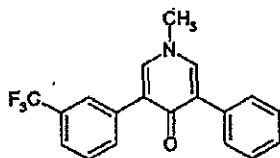
4. 分子式

$C_{19}H_{14}F_3NO$

5. 分子量

329.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルリドンは、Eli Lilly & Co.社により開発されたピリダゾン系除草剤であり、主に池、沼及び湖等の水生雑草に用いられる。作用機構は、カロテノイド生合成阻害による抗酸化能の損失から生じる、活性酸素によるクロロフィルの分解とされている。

フルリドンは、米国では農薬として登録されているが、日本では登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 毒性等に関する科学的知見

米国 EPA レポート (2004 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 6~8)

各種運命試験 (II-1~3) は、フルリドンのピリジノン環の 4 位炭素を ^{14}C で標識したものの (^{14}C -フルリドン) 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フルリドンに換算した。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

雌雄ラットに ^{14}C -フルリドンを経口 (原体: 10、100、250、500 及び 1000 mg/kg 体重) 投与する動物体内運命試験が実施された。その結果、フルリドンは速やかに、かつほぼ完全に全身に吸収され、雌雄とも 3 日以内に排泄された。投与後 3 日以内の尿及び糞からは、雄で総投与放射能 (TAR) の 78~90%、雌で 87~97% が回収された。主要排泄経路は糞中 (68~85% TAR) であった。胆汁からは 66% TAR が回収され、組織への蓄積は認められなかった。

また、ラットに ^{14}C -フルリドンを経口 (原体: 10 及び 1000 mg/kg 体重) 投与した別の試験では、糞中から 8 つの代謝物が同定された。フルリドンは広範囲に代謝され、糞中の主要成分は、親化合物及び主として親化合物の環の水酸化と *N*-脱メチル化によって生じる代謝物であった。(参照 6、7)

(2) 畜産動物 (ウシ、ブタ及びニワトリ)

ウシ、ブタ及びニワトリを用いた動物体内運命試験が実施された。その結果、試験した全ての動物において、フルリドンは多くの代謝を受けた。親化合物及びその 4-ヒドロキシ代謝物 (M3) がウシの肝でそれぞれ総残留放射能 (TRR) の 4% 以下、ブタの肝でそれぞれ 0.5% TRR 以下認められた。家禽類 (ニワトリ) では残留量が低かったため同定は行われなかった。(参照 7)

2. 植物体内運命試験

灌漑栽培の作物 (グレープフルーツ、とうもろこし、大豆、レタス及びアルファルファ) における植物体内運命試験が実施された。約 400 m³ の水に ^{14}C -フルリドンを 123 µg/L になるように加え、全作物に葉面散布、さらにとうもろこし及びアルファルファには土壌散布した。その結果、全作物で検出された残留物のうち 73% TRR 以上が親化合物 (フルリドン) であった。また、*N*-メチルホルムアミド (M1) は作物中に検出されなかった。(参照 7)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中半減期

シルト質壤土におけるフルリドンの半減期は 343 日以上であった。(参照 8)

(2) 土壤吸着試験

フルリドンの有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 350~1100 であった。(参照 8)

4. 水中運命試験

蒸留水にフルリドンを添加し、水中光分解試験が実施された。主要分解物は M1 であり、最大で 74% TAR 認められた。自然水を用いた試験では、M1 はほとんど検出されなかったが、3-トリフルオロメチル安息香酸 (M4) 及び安息香酸 (M5) がそれぞれ最大で 29% TAR 及び 14.6% TAR 認められた。(参照 7)

5. 土壤残留試験

土壤残留試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っていない。

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、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っていない。

8. 急性毒性試験

フルリドンの急性毒性試験が実施された。その結果、ラットの急性経口 LD_{50} は 10000 mg/kg 体重、ウサギの急性経皮 LD_{50} は 2000 mg/kg 体重超、ラットの急性吸入 LC_{50} は 2.13 mg/L 超であった。(参照 6)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。フルリドンはウサギの眼に対し軽度~中等度の角膜混濁、虹彩炎及び結膜炎を誘発したが、皮膚に対する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の結果は陰性であった。(参照 6)

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: 0、330、560、1000、1400 及び 2000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1000ppm 以上投与群の雄で腎絶対重量増加、雌で肝及び腎絶対・比重量¹増加、560ppm

¹: 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

以上投与群の雄で肝絶対・比重量増加及び腎比重量増加が認められた。予備試験において、2000、4000及び8000ppm投与群の肝及び腎でのみ変性が認められたため、組織学的検査は肝及び腎のみ実施された。その結果、1400ppm以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。死亡率、臨床症状、体重、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査において検体投与による影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、雄で330ppm(25mg/kg体重/日*)、雌で560ppm(43mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照6)

*保管による分解を考慮した補正值。雌も同じ。

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICRマウス(一群雌雄各15匹)を用いた混餌(原体:0、62、110、200、330及び560ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

雄の330ppm投与群1匹、200ppm投与群1匹及び110ppm投与群2匹、雌の62ppm投与群1匹が死亡したが、死因は検体投与によるものでないと考えられた。330ppm以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、外観、行動、体重及び肝重量に検体投与による影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、雄で200ppm(15mg/kg体重/日*)、雌で560ppm(42mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照6)

*保管による分解を考慮した補正值。雌も同じ。

(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)を用いたカプセル経口(原体:0、50、100及び200mg/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。生存率、臨床症状、体重、尿検査及び臓器重量に検体投与による影響は認められなかった。200mg/kg体重/日投与群(雌雄不明)でRBC、Hb及びHt低下、ALP及びBUNのわずかな上昇が認められたが、変動は正常値の範囲内であり、これらに伴った肉眼的及び組織学的病理学所見も認められなかったことから、毒性所見とみなさなかった。

本試験の無毒性量は、200mg/kg体重/日であると考えられた。(参照6)

(4) 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、192、384及び768mg/kg体重/日、6時間/日、週5日)投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

対照群の雄1匹が死亡した。768mg/kg体重/日投与群の雄で腎比重量の低下が認められた。用量相関性の皮膚刺激が全群で認められた。

本試験の一般毒性に対する無毒性量は、雄で384mg/kg体重/日、雌で768mg/kg体重/日であると考えられた。皮膚刺激性の閾値は設定できなかった。(参照6)

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、75、150及び400mg/kg

体重/日) 投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重/日投与群の雌でALP及び肝絶対重量増加が認められた。150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び400 mg/kg 体重/日投与群の雌で、投与期間最後の2ヶ月に体重増加抑制が認められたが、軽度(4~10%)で有意差もないため、毒性所見とみなさなかつた。その他の検査項目において、検体投与による影響は認められなかつた。

本試験の無毒性量は、雄で400 mg/kg 体重/日、雌で150 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照6)

(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75匹)を用いた混餌(原体:0、200、650及び2000 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。

2000 ppm 投与群の雌雄で死亡率増加、体重減少、摂餌量減少、眼の退色、WBC 増加、BUN・Cre・T.Bil 増加、肝及び腎絶対・比重量増加、腎の腫大・退色、顆粒腎、腎皮質における壊死、角質の滞留を伴う非腫瘍性表皮のう胞、雄で食欲廃絶、鼻の着色分泌物、眼の混濁、RBC・Hb・Ht・MCV・MCH 低下、有核赤血球数及びNeu 増加、精巣小型化、眼の変化(白濁、混濁、退色、赤色化、潰瘍及び角膜炎)、精巣萎縮、雌で皮膚の結節及び腫瘍が認められた。650 ppm 以上投与群の雄でも体重減少、肝及び腎絶対・比重量増加が認められた。

また、投与群では雌雄ともに皮膚乳頭腫の発生頻度が増加したが、発生頻度に統計学的な一貫性がないことから、投与による影響とは考えられなかつた。

本試験において、650 ppm 以上投与群の雄及び2000 ppm 投与群の雌で体重減少、肝及び腎絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で200 ppm (7.65 mg/kg 体重/日)、雌で650 ppm (30.1 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つた。(参照6)

(3) 2年間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各80匹、対照群は雌雄各120匹)を用いた混餌(原体:0、33、100及び330 ppm)投与による2年間発がん性試験が実施された。

死亡率、血液学的検査、肉眼的病理検査において検体投与による影響は認められなかつた。330 ppm 投与群の雄でALP 増加及び肝細胞過形成が認められた。同群の雌では肝比重量の有意な増加が認められたが、中間と殺時のみであり、絶対重量の変化を伴っていなかつた。また同群の雌で肝の変異細胞巢及び皮膚の線維肉腫がわずかに増加したが、これらはフルリドンの発がん性を示唆するデータではないと結論された。

本試験の無毒性量は、雌雄とも100 ppm (15 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つた。(参照6)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 3世代繁殖試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各25匹)を用いた混餌(原体:0、200、650及び2000 ppm)投与による3世代繁殖試験が実施された。なお、F₂親動物は3回交配し、3回目の交配

による児動物 (F_{3c}) は催奇形性を調べた。

雌の 200 及び 650ppm 投与群の P 世代 2 匹が室温調節の不備、対照群の F₂ 世代 1 匹が死因不明で死亡した。2000ppm 投与群児動物の F₂ 世代で、哺育 21 日目に有意な体重減少が認められた。哺育 1 日～21 日においては、有意差はないが用量相関性の体重増加抑制傾向が認められた。全ての世代で、生育期の体重、摂餌量及び臨床症状に検体投与による影響は認められなかった。母動物の体重、繁殖パラメーターに対する影響、F_{3c} 児動物における催奇形性は認められなかった。

本試験の無毒性量は、親動物で 2000ppm (雄: 112 mg/kg 体重/日、雌 128 mg/kg 体重/日)、児動物で 650ppm (雄: 35.5 mg/kg 体重/日、雌: 40.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかった。(参照 6)

(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、100、300 及び 1000 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、300 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹が、恐らく誤投与により妊娠 10 日目に死亡した。300 mg/kg 体重/日以上投与群で投与期間の前半 (妊娠 6-10 日) に用量相関性の体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、体重増加量は後半 (妊娠 11-15 日) に回復した。剖検所見 (水腎症、胃腸管内容物なし、発育不全子宮角等) は、どの群にも一様に低い頻度で認められた。

胎児では、死亡胎児は見られず、1000 mg/kg 体重/日投与群で平均胎児体重低下が認められた。痕跡状肋骨、胸骨分節及び後肢帯の骨化遅延等の変異が散見されたが、自然発生の範囲内と考えられる所見であった。

本試験の無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 300 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 6)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Dutch Belted ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6-18 日に強制経口 (原体: 0、125、300 及び 750 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、300 mg/kg 体重/日投与群で 1 匹、750 mg/kg 体重/日投与群で 2 匹が死亡した。750 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹は死因不明であったが、他の 2 匹は上部気道の急性感染症及び急性肺炎が原因と考えられた。300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。同群では流産の増加も認められ、これらは母体毒性の二次的な影響によるものと考えられた。

胎児では、死亡胎児は見られなかったが、着床痕に対する生存胎児率の減少が用量相関的に認められた。一腹あたりの平均吸収胚数が 300 mg/kg 体重/日以上投与群で増加し、750 mg/kg 体重/日投与群では有意であった。750 mg/kg 体重/日投与群で脳ヘルニア、臍ヘルニア及び痕跡耳等の変異が認められたが、ウサギに自然発生的に認められる所見であった。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 125 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 6)

1.3. 遺伝毒性試験

フルリドンを用いた遺伝毒性試験の結果は表 1 に示したとおりであり、試験条件下において全て陰性であった。遺伝毒性を示す証拠は得られなかった。(参照 6)

表 1 遺伝毒性試験結果概要

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>S.typhimurium</i>	0~2000 µg/plate(+/-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成試験①	ラット初代肝培養細胞	0.165~329 µg/ml	陰性
	不定期 DNA 合成試験②	ラット初代肝培養細胞	0.165~329 µg/ml	陰性
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター骨髄細胞	62.5, 125, 250, 500 mg/kg 体重(単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) 水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験 (ラット)

ラットに分解物 M1 を強制経口 (0、1、5、10 及び 75 mg/kg 体重/日) 投与した発生毒性試験が報告されている。

75 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児で生存能力及び体重低下、頭瘤及び胸骨裂を含む奇形発生率の顕著な増加、種々の骨格における骨化不全の増加が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7)

(2) 水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギに分解物 M1 を強制経口 (0、5、10 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与した発生毒性試験が報告されている。

50 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児で生存能力及び体重低下、奇形 (胃破裂、頭瘤、ドーム頭、屈曲足、頭蓋骨及び胸骨の異常を含む) が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7)

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルリドン」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験において、フルリドンは速やかに吸収、排泄された。主要な排泄経路は、胆汁を介した糞中（68~85%TAR）であり、糞中の主要成分は親化合物と、親化合物の環の水酸化と *N* 脱メチル化によって生じる代謝物であった。

植物体内運命試験において、検出された主要成分は親化合物であった。

各種毒性試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性を示す証拠は得られなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルリドン（親化合物のみ）と設定した。

評価に用いた評価書に記載されている各試験の無毒性量等は表 2 に示されている。

米国 EPA では、ラットとマウスの最小毒性量及び無毒性量を比較し、用量設定、投与による影響の程度等を考慮して、マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 2 年間発がん性試験の無毒性量 15 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.15 mg/kg 体重/日を慢性参照用量（cRfD）と設定しているが、食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値であるラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 7.65 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とすることが妥当と判断した。従って、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.076 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.076mg/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)	7.65 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2 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
ラット	90日間亜急性 毒性試験	0, 330, 560, 1000, 1400, 2000 ppm	雄：25 雌：43 雌雄：肝絶対・比重量増加、腎比重量 増加等
		雄：0, 25, 44, 87, 114, 146 雌：0, 28, 43, 77, 103, 165	
	2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	0, 200, 650, 2000 ppm	雄：7.65 雌：30.1 雌雄：体重減少、肝及び腎絶対・比重 量増加等 (発がん性は認められない)
		雄：0, 7.65, 25.2, 80.8 雌：0, 9.17, 30.1, 97.0	
3世代繁殖試験	0, 200, 650, 2000 ppm	親動物 雄：112 雌：128 児動物 雄：35.5 雌：40.4 親動物：毒性所見なし 児動物：体重減少 (繁殖能に対する影響は認められない)	
発生毒性試験	0, 100, 300, 1000	母動物：100 胎児：300 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎 児：平均胎児体重低下 (催奇形性は認められない)	
マウス	90日間亜急性 毒性試験	0, 62, 110, 200, 330, 560 ppm	雄：15 雌：42 雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：毒性所見なし
		0, 4.6, 8.3, 15, 25, 42	
	2年間 発がん性試験	0, 33, 100, 330 ppm	雄：15 雌：15 雄：ALP増加、肝細胞過形成 雌：肝比重量増加、変異肝細胞巣等 (発がん性は認められない)
0, 5, 15, 50			
ウサギ	発生毒性試験	0, 125, 300, 750	母動物及び胎児：125 母動物：体重増加抑制等 胎 児：平均吸収胚数増加等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	0, 50, 100, 200	雌：200 雌：200 毒性所見なし
	1年間慢性 毒性試験	0, 75, 150, 400	雄：400 雌：150 雄：毒性所見なし 雌：ALP及び肝絶対重量増加
ADI (cRfD)			NOAEL：15 UF：100 cRfD：0.15
ADI (cRfD) 設定根拠資料			マウス 90日間亜急性毒性試験 マウス 2年間発がん性試験

NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 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。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
M1	<i>N</i> -Methyl Formamide
M2	2-hydroxy-Fluridone
M3	4-hydroxy-Fluridone
M4	3-CF ₃ -benzoic acid
M5	Benzoic acid
M6	3-CF ₃ -benzaldehyde
M7	Benzaldehyde

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
BUN	血液尿素窒素
Cre	クレアチニン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
RBC	赤血球数
TAR	総処理 (投与) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<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. 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 172 回会合資料 1 - 1
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-1.pdf>)
3. 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 172 回会合資料 1 - 2
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-2.pdf>)
4. 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会第 3 回会合
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai3/index.html)
5. 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 15 回会合
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai15/index.html)
6. US EPA : FLURIDONE : Toxicology Chapter for RED and Updating Executive Summaries for 11 Studies (2004)
7. US EPA : Human Health Risk Assessment for Fluridone TRED (2004)
8. The Pesticide Manual (Thirteenth Edition) : BCPC (British Crop Protection Council)