

## 分科会審議品目（添加物関係）

○添加物として新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定

- ・ ピペリジン . . . . . 1
- ・ ピロリジン . . . . . 28
- ・ 2, 6-ジメチルピロリジン . . . . . 53
- ・ 5-エチル-2-メチルピロリジン . . . . . 78
- ・ フルジオキソニル . . . . . 103

〔  
・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）  
・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）  
と2文書がございます。〕

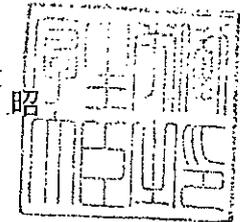




厚生労働省発食安0609第1号  
平成22年6月9日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第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

1. ピペリジンの添加物としての指定の可否について
2. ピペリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成22年9月3日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成22年6月9日付け厚生労働省発食安0609第1号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において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。

#### 記

1. ピペリジンの添加物としての指定の可否について
2. ピペリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

## ピペリジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、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、添加物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。

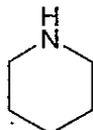
## 1. 品目名：ピペリジン

Piperidine

〔CAS 番号：110-89-4〕

## 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N 85.15

## 3. 用途

香料

## 4. 概要及び諸外国での使用状況

ピペリジンは、ホップ油、コーヒー、大麦、にしんの塩蔵品等の加工品、麦芽、チーズ等の食品中に存在する成分である。欧米では、焼菓子、グレービーソース類、ソフト・キャンデー類、アルコール飲料、清涼飲料、冷凍乳製品類など様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

## 5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 22 年 3 月 15 日付け厚生労働省発食安 0315 第 1 号により食品安全委員会あて意見を求めたピペリジンに係る食品健康影響評価については、平成 22 年 3 月 30 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 22 年 5 月 20 日付け府食第 399 号で通知されている。

評価結果：ピペリジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

## 6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

添加物（香料）「ピペリジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 96 $\mu$ g 及び 103  $\mu$ g である。正確には、指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 96 から 103 $\mu$ g の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としてのピペリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 1.5 倍であると推定される。

## 7. 新規指定について

ピペリジンを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

### (使用基準案)

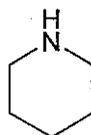
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

### (成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

ピペリジン (案)

Piperidine



$C_6H_{11}N$

分子量 85.15

Piperidine [110-89-4]

含 量 本品は、ピペリジン ( $C_6H_{11}N$ ) 98.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

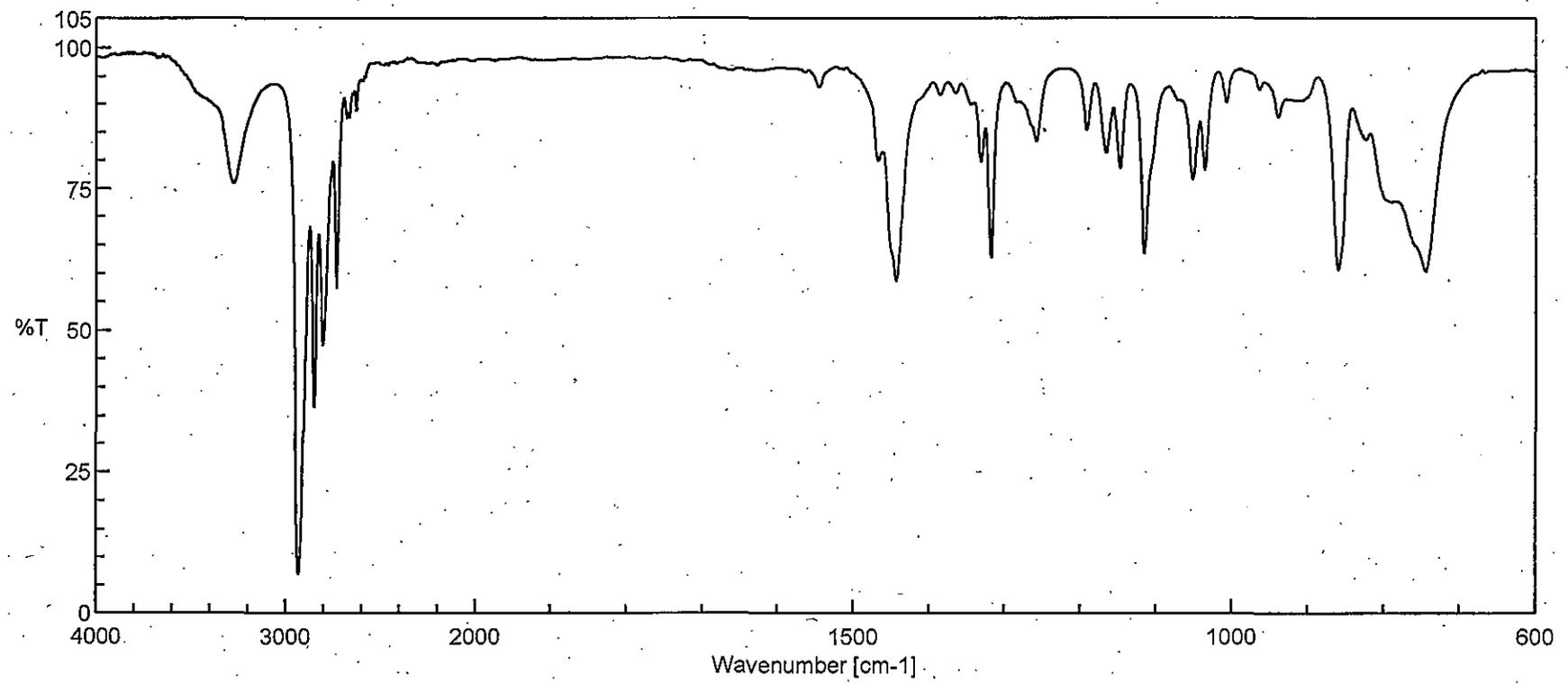
純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.450 \sim 1.454$

(2) 比重  $d_{25}^{25} = 0.858 \sim 0.862$

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

ピペリジン

参照赤外吸収スペクトル



## ピペリジンに係る成分規格等の設定根拠

## 含量

JECFA は「98%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「98.0%以上」とした。

## 性状

JECFA は「無～微、淡黄色の液体；アンモニア様、魚様なむかつく臭気」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

## 確認試験

JECFA は確認試験に赤外吸収スペクトル測定法を採用していることから本規格案でも赤外吸収スペクトル測定法を採用した。

## 純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.450～1.454 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「 $n_D^{20} = 1.450 \sim 1.454$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.858～0.862 (25℃/25℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「 $d_{25}^{25} = 0.858 \sim 0.862$ 」を採用した。

## 定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

本品は、沸点が 150℃未満(106℃)のため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

## 溶解性

JECFA は、「溶解性：水、エーテルに溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

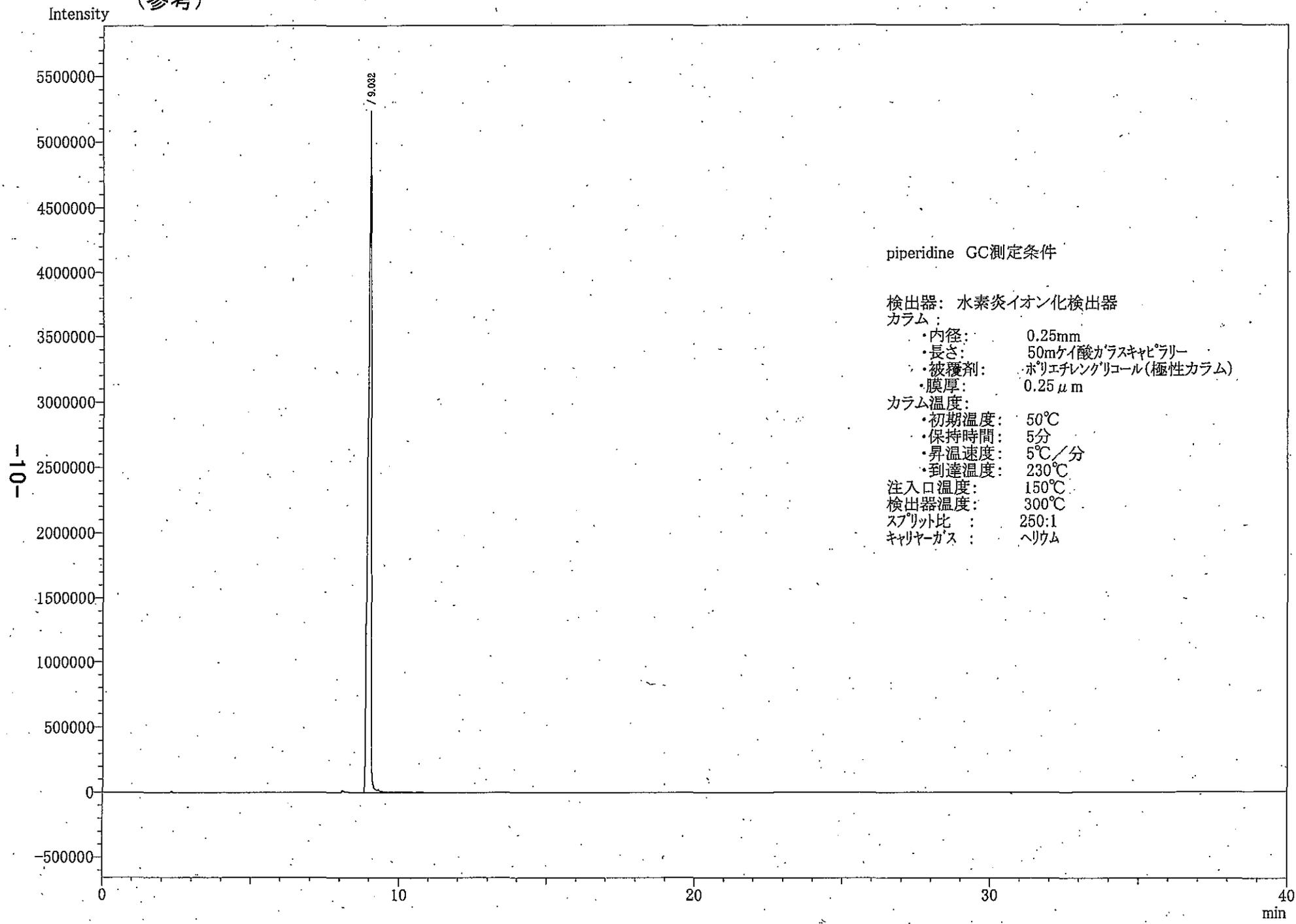
## 沸点

沸点の規格を JECFA は「106°C」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「ピペリジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		98.0%以上	98%以上
性状		本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。	無～微、淡黄色の液体;アンモニア様、魚様なむかつく臭気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.450～1.454(20°C)	1.450～1.454(20°C)
	比重	0.858～0.862(25/25°C)	0.858～0.862(25/25°C)
溶解性		(設定せず)	水、エーテル、アルコールに溶ける。
沸点		(設定せず)	106°C
定量法		GC法(2)	GC法

(参考)



piperidine GC測定条件

- 検出器: 水素炎イオン化検出器
- カラム:
  - ・内径: 0.25mm
  - ・長さ: 50mケイ酸ガラスキャピラリー
  - ・被覆剤: ポリエチレングリコール(極性カラム)
  - ・膜厚: 0.25  $\mu$ m
- カラム温度:
  - ・初期温度: 50°C
  - ・保持時間: 5分
  - ・昇温速度: 5°C/分
  - ・到達温度: 230°C
- 注入口温度: 150°C
- 検出器温度: 300°C
- スプリット比: 250:1
- キャリアガス: ヘリウム

(参考)

これまでの経緯

平成22年3月15日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成22年3月18日	第324回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成22年3月30日	第83回食品安全委員会添加物専門調査会
平成22年4月8日 ～平成22年5月7日	第回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成22年6月14日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年6月23日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター専門参事
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部第三室長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第二室長
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
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本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
若林 敬二※	静岡県立大学食品栄養科学部客員教授

※部会長

答申(案)

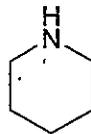
1. ピペリジンについては、添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。
2. ピペリジンの添加物としての使用基準及び成分規格については、以下のとおり設定することが適当である。

使用基準

着香の目的以外に使用してはならない。

成分規格

ピペリジン  
Piperidine



$C_5H_{11}N$

分子量 85.15

Piperidine [110-89-4]

含 量 本品は、ピペリジン( $C_5H_{11}N$ ) 98.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

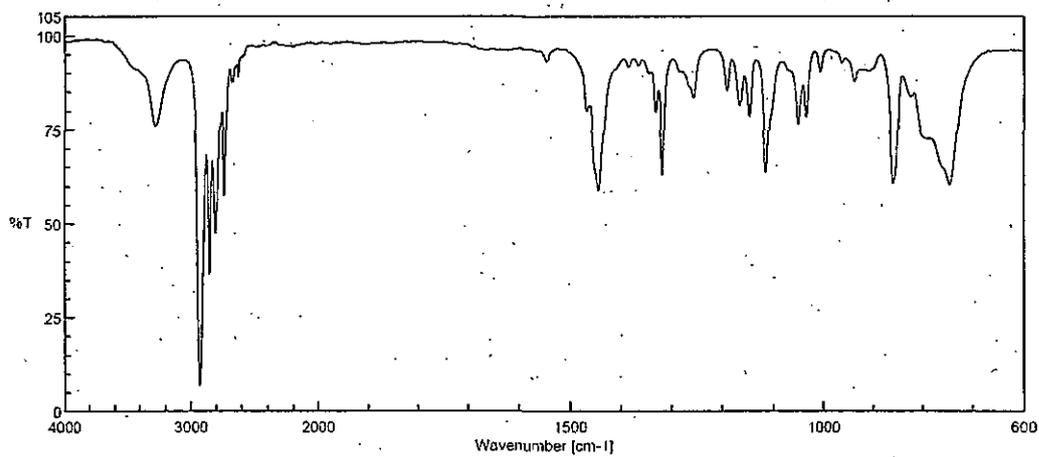
純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.450 \sim 1.454$

(2) 比重  $d_{25}^{25} = 0.858 \sim 0.862$

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

# 参照赤外吸収スペクトル

ピペリジン





府 食 第 3 9 9 号

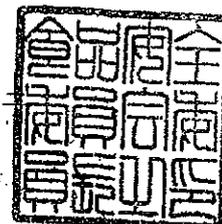
平成 2 2 年 5 月 2 0 日

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 2 2 年 3 月 1 5 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 0 3 1 5 第 1 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た ピ ペ リ ジ 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 1 5 年 法 律 第 4 8 号 ) 第 2 3 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

ピペリジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

# 添加物評価書

## ピペリジン

2010年5月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	4
1. 反復投与毒性.....	4
2. 発がん性.....	5
3. 生殖発生毒性.....	5
4. 遺伝毒性.....	6
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験.....	6
(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験.....	6
(3) マウスリンフォーマ TK 試験.....	6
(4) げっ歯類を用いる小核試験.....	6
(5) その他.....	6
5. その他.....	7
6. 摂取量の推定.....	7
7. 安全マージンの算出.....	7
8. 構造クラスに基づく評価.....	7
9. JECFA における評価.....	7
III. 食品健康影響評価.....	7
<別紙：香料構造クラス分類（ピペリジン）>.....	9
<参照>.....	10

<審議の経緯>

- 2010年 3月15日 厚生労働大臣から添加物の指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0315第1号）、関係書類の  
接受
- 2010年 3月18日 第324回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 3月30日 第83回添加物専門調査会
- 2010年 4月 8日 第327回食品安全委員会（報告）
- 2010年 4月 8日から 2010年 5月 7日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 5月14日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 5月20日 第332回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

- 小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

- 今井田 克己（座長）  
山添 康（座長代理）  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
井上 和秀  
梅村 隆志  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
林 眞  
三森 国敏  
森田 明美  
山田 雅巳

## 要 約

添加物(香料)「ピペリジン」(CAS 番号: 110-89-4 (ピペリジンとして))について、各種試験成績等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、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関するものである。

添加物(香料)「ピペリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法(参照3)により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン(40,000)は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量(96~103 µg/人/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回ることを確認した。

添加物(香料)「ピペリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

香料

### 2. 主成分の名称

和名：ピペリジン

英名：Piperidine

CAS 番号：110-89-4 (参照 1)

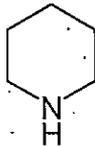
### 3. 分子式

$C_5H_{11}N$  (参照 1)

### 4. 分子量

85.15 (参照 1)

### 5. 構造式 (参照 1)



### 6. 評価要請の経緯

ピペリジンは、ホップ油、コーヒー、大麦、にしんの塩蔵品等の加工品、麦芽、チーズ等の食品中に存在する成分である (参照 2)。添加物 (香料) 「ピペリジン」は、欧米において、焼菓子、グレービーソース類、ソフト・キャンデー類、アルコール飲料、清涼飲料、冷凍乳製品類等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている (参照 1)。

厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、① JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、② 米国及び EU (欧州連合) 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、添加物 (香料) 「ピペリジン」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知) にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理を行っている。(参照 3)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 反復投与毒性

4 週齢の SD ラット (各群雄 5~6 匹) に塩酸ピペリジン (ピペリジンとして 0、

0.08、0.16、0.31% ; 0、80、160、310 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup> を、予備試験の 14 日間に引き続く 84 日間、合計 98 日間混餌投与したところ、0.16%以上の投与群で体重増加抑制が認められた。病理組織学的検査においては、0.31%投与群で、精囊腺の著しい萎縮及び重量の減少、精囊腺の分泌顆粒の減少、前立腺の腺管虚脱及び分泌物の減少が認められた。0.08%投与群には、そのほか、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量及び剖検において、被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。原著論文の著者らは、これらの結果より NOAEL を 0.08% (80 mg/kg 体重/日) としている。(参照 4)

食品安全委員会としても、本試験における NOAEL を 0.08% (80 mg/kg 体重/日) と評価した。

## 2. 発がん性

ピペリジンについて、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」その他のガイドラインに準拠した方法による発がん性試験は行われていないが、以下のとおり、発がん性に関連した複数の報告がある。

8~10 週齢の MRC ラット (各群雌雄各 15 匹) に、ピペリジン水溶液 (0、0.025% (+亜硝酸ナトリウム 0.05%)、0.1%、0.1% (+亜硝酸ナトリウム 0.2%)) を 5 匹/ケージあたり 100 mL/日、週 5 日、75 週間飲水投与し、投与終了後は通常の飼育を継続し、生涯飼育後に病理組織学的検査を行った。その結果、被験物質の投与に関連した腫瘍発生頻度の増加はなく、当該動物種の対照群に通常みられる腫瘍 (主に下垂体の腺腫並びに乳腺、子宮及び精巣の腫瘍) の発生にも変化は認められなかったとされている。(参照 5、6)

また、SIV50 ラット (各群雌 8 匹) に、ピペリジン (0.5%、0.5% (+亜硝酸ナトリウム 0.5%) ; 250、250 (+亜硝酸ナトリウム 250) mg/kg 体重/日<sup>1)</sup> を 76 日間混餌投与し、投与開始後 380 日に屠殺したところ、被験物質の投与に起因した腫瘍発生は認められなかったとされている。(参照 7)

なお、経口投与による試験ではないので参考データではあるが、6~8 週齢の A/He マウス (各群雌雄各 20 匹) にピペリジン (0 (無処置対照)、0 (溶媒対照)、50 mg/kg 体重/回) を 24 週間に計 19 回腹腔内投与したところ、被験物質の投与に関連した腫瘍の発生は認められなかったとの報告がある。(参照 8)

なお、国際機関等 (IARC (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及び NTP (National Toxicology Program)) による発がん性評価は行われていない。

## 3. 生殖発生毒性

ピペリジンについて、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」その他のガイドラインに準拠した方法による生殖発生毒性試験は行われていないが、以下のとおり、生殖毒性に関連した報告がある。

<sup>1)</sup> JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC70) を用いて摂取量を推定。

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット (若)	0.10	10	100
ラット (老)	0.40	20	50

8~10 週齢の交雑 (C57BL/J6×DBA/2) マウス及び 10 週齢の近交系ゴールデン・シリアン・ハムスター (各群雄 3 匹) にピペリジン (0、400 mg/kg 体重/日) を飲水投与した。投与開始後 40 日から 90 日まで、5 日間ごとに精子検査を行ったところ、異常精子の頻度に被験物質投与の影響はみられなかった。また、8~10 週齢の交雑 (C57BL/J6×DBA<sub>2</sub>) マウス (各群雌 15~20 匹、雄は雌 2 匹に対し 1 匹) にピペリジン (0、400 mg/kg 体重/日) 又は陽性対照として EMS (ethylmethane sulfonate) (250 mg/kg 体重/日) を 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 又は 12 週間飲水投与し、雌雄 2:1 で交配したところ、雌の受胎率に被験物質の投与に関連した変化は認められなかったが、妊娠動物あたりの死亡胎児数の増加が認められたと報告されている。(参照 9)

食品安全委員会としては、ピペリジンの投与による妊娠動物あたりの死亡胎児数については、その増加の程度はわずかなものであり、かつ、それが 400 mg/kg 体重/日という高用量でみられたものであることから、毒性学的な意義は低いものと考えた。

#### 4. 遺伝毒性

##### (1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

ピペリジンについての、細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.3 mg/plate (3 µmol/plate)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 10)

ピペリジンについての、細菌 (*S. typhimurium* TA1530、TA1531、TA1532、TA1964) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 11)

##### (2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物 (香料) 「ピペリジン」についての、CHL/IU (チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株) を用いた染色体異常試験 (最高用量 0.85 mg/mL (10 mM)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 12、13、14)

##### (3) マウスリンフォーマ TK 試験

L5178Ytk<sup>+</sup>-3.7.2c (マウスリンパ腫由来培養細胞株) を用いたマウスリンフォーマ TK 試験 (最高用量 0.69 mg/mL (8.1 mM)) では、代謝活性化系非存在下の 1 用量群 (0.52 mg/mL (6.1 mM)) でのみ、相対総増殖率 10%以上 (24%) で突然変異コロニー数が 2 倍以上になったとされている。(参照 15)

##### (4) げっ歯類を用いる小核試験

添加物 (香料) 「ピペリジン」についての、7 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹) への 2 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 150 mg/kg 体重/日) では、陰性の結果が報告されている。(参照 13、14、16、17)

##### (5) その他

L5178Ytk<sup>+</sup>-3.7.2c を用いた DNA 鎖切断試験 (最高用量 0.68 mg/mL (8.0

mM))では、代謝活性化系非存在下で陰性であるが、代謝活性化系存在下では、細胞株の生存率低下が5%以上でDNA単鎖増加率が6.5%以上となったのが最高用量群のみであったことから、陽性か否かの判定は不能(equivocal)であったと報告されている。(参照18)

以上の結果から、マウスリンフォーマTK試験では代謝活性化系非存在下の評価可能な最高用量のみにおいて、突然変異コロニー数の増加が報告されているが、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で陰性であり、かつ、最大耐量まで実施された小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物(香料)「ペペリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

#### 5. その他

内分泌かく乱性に関する試験は行われていない。

#### 6. 摂取量の推定

添加物(香料)「ペペリジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT(Per Capita intake Times Ten)法による1995年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ96 $\mu$ g及び103 $\mu$ gである(参照1、19)。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから(参照20)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ96から103 $\mu$ gの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としてのペペリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約1.5倍であると推定される(参照19、21)。

#### 7. 安全マージンの算出

98日間の反復投与毒性試験におけるNOAEL80mg/kg体重/日と、想定される推定摂取量(96~103 $\mu$ g/人/日)を体重50kgで割ることで算出される推定摂取量(0.002mg/kg体重/日)とを比較し、安全マージン40,000が得られる。

#### 8. 構造クラスに基づく評価

ペペリジンは構造クラスIIに分類される。生体内では、ヒトの血中、尿中等から検出されたとする報告がある。ペペリジンは、生体内で酸化による代謝を受けるものと考えられている。(参照19、22、23、24、25、26)

#### 9. JECFAにおける評価

JECFAは、添加物(香料)「ペペリジン」を脂肪族のアミン及びアミドのグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラスIIの摂取許容値(540 $\mu$ g/人/日)を下回るため、本品目は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照19)

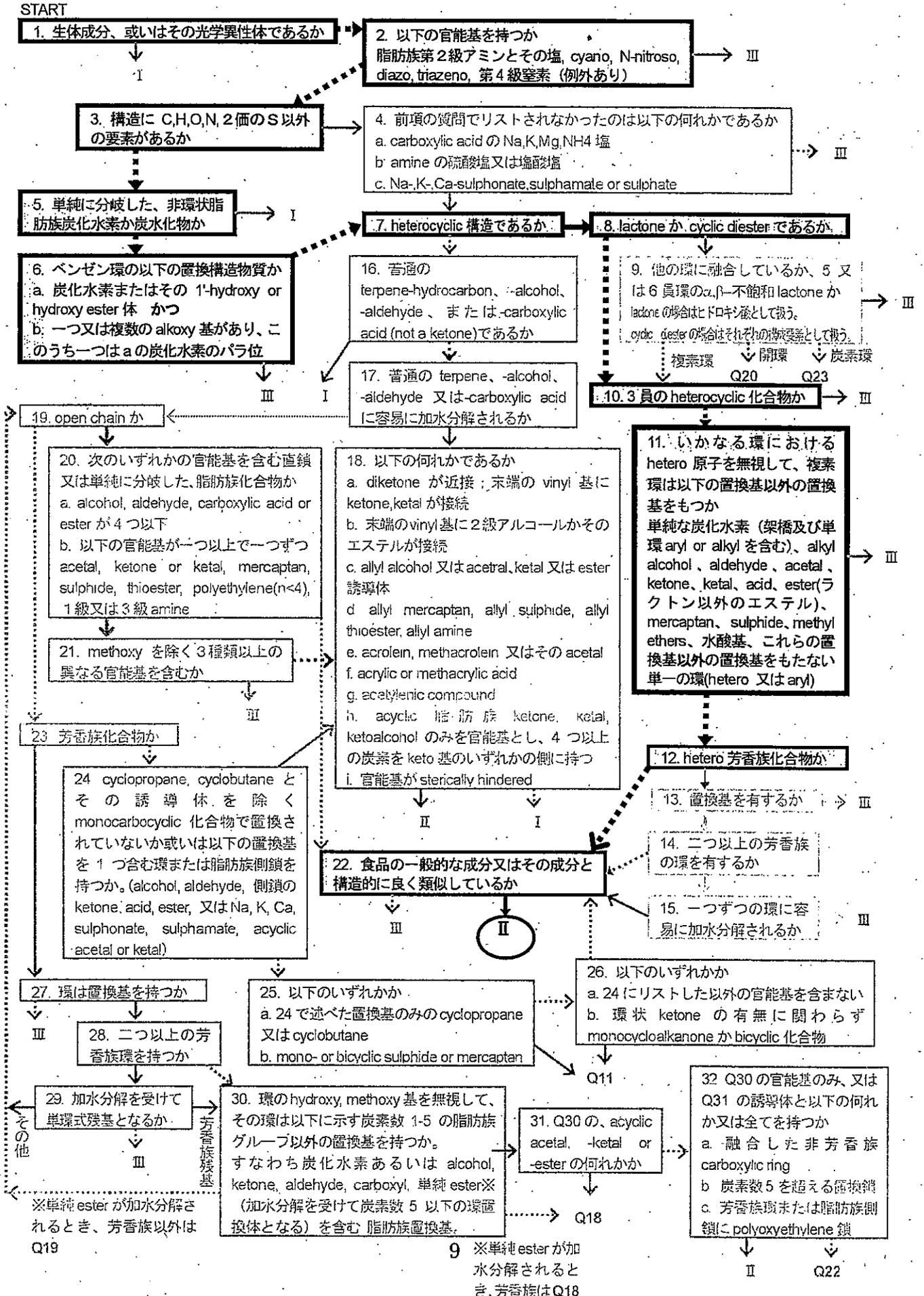
### III. 食品健康影響評価

添加物（香料）「ピペリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法（参照3）により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（40,000）は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量（96～103 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

添加物（香料）「ピペリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

# 香料構造クラス分類 (ピペリジン)

YES : → , NO : .....→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Mar. 2010). (未公表)
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF-volatile compounds in food, database version 12.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Mar. 2010). (未公表)
- 3 香料安全性評価法検討会; 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日)
- 4 Amoore JE, Gumbmann MR, Booth AN and Gould DH: Synthetic flavors: efficiency and safety factors for sweaty and fishy odorants. *Chemical Senses and Flavour* 1978; 3(3): 307-17
- 5 Garcia H and Lijinsky W: Studies of the tumorigenic effect in feeding of nitrosamino acids and of low doses of amines and nitrite to rats. *Z Krebsforsch* 1973; 79: 141-4
- 6 Garcia H and Lijinsky W: Tumorigenicity of five cyclic nitrosamines in MRC rats. *Z Krebsforsch* 1972; 77: 257-61
- 7 Sander J: Untersuchungen über die Entstehung cancerogener Nitrosoverbindungen im Magen von Versuchstieren und ihre Bedeutung für den Menschen. *Arzneim-Forsch* 1971; 21(10): 1572-1580
- 8 Stoner GD, Shimkin MB, Kniazeff AJ, Weisburger JH, Weisburger EK and Gori GB: Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Research* 1973; 33: 3069-85
- 9 Bempong MA and Scully FE Jr: Seminal cytology and reproductive toxicology of *N*-chloropiperidine. *Journal of the American College of Toxicology* 1983; 2(2): 209-19
- 10 Florin I, Rutberg L, Curvall M and Enzell CR: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology* 1980; 18: 219-32
- 11 Green NR and Savage JR: Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity. *Mutation Research* 1978; 57: 115-21
- 12 (株)三菱化学安全科学研究所, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試

---

験検査等について ピペリジンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験). 2006

- 13 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, piperidine 99+%, FCC; product number, W29080-7; lot number, 07725MA).
- 14 被験物質ピペリジンの確認結果 (要請者作成資料)
- 15 Wangenheim J and Bolcsfoldi G: Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis* 1988; 3(3): 193-205
- 16 (株)三菱化学安全科学研究所, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について ピペリジンのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験). 2006
- 17 (株) 三菱化学安全科学研究所, 「ピペリジンのマウス小核試験 (試験番号: B051686)」の用量設定試験. 2006
- 18 Garberg P, Åkerblom EL and Bolcsfoldi G: Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutation Research* 1988; 203: 155-76
- 19 WHO, Food additives series: 56, safety evaluation of certain food additives, aliphatic and aromatic amines and amides (report of 65th JECFA meeting (2006))  
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf>
- 20 新村嘉也 (日本香料工業会): 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書
- 21 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 22 ピペリジンの構造クラス (要請者作成資料)
- 23 Okano Y, Miyata T, Hung S, Motoya T, Kataoka M, Takahama K et al.: Metabolites of piperidine in rat urine. *Japan J Pharmacol* 1978; 28: 41-7
- 24 Kasé Y, Okano Y, Yamanishi Y, Kataoka M, Kitahara K and Miyata T: *In vivo* production of piperidine from pipercolic acid in the rat. *Life Sciences* 1970; 9(part II): 1381-7
- 25 Blau K: Chromatographic methods for the study of amines from biological material. *Biochem J* 1961; 80: 193-200

---

<sup>26</sup> Wang D, Gorrod JW and Beckett AH: Biological *N*-oxidation of piperidine *in vitro*. *Acta Pharmacologica Sinica* 1989; 10(3): 252-6

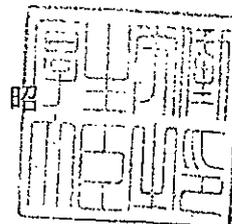


厚生労働省発食安0609第2号

平成22年6月9日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第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

1. ピロリジンの添加物としての指定の可否について
2. ピロリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成22年9月3日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成22年6月9日付け厚生労働省発食安0609第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において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。

#### 記

1. ピロリジンの添加物としての指定の可否について
2. ピロリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

## ピロリジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、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、添加物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。

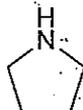
### 1. 品目名：ピロリジン

Pyrrolidine

[CAS 番号：123-75-1]

### 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式



分子式及び分子量：

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N 71.12

### 3. 用途

香料

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

ピロリジンは、ラディッシュ、チーズ、コーヒー、とうもろこし、麦芽、ホップ油等の食品中に存在する成分である。欧米では、チューインガム、ソフト・キャンデー類、焼菓子、朝食シリアル類、冷凍乳製品類、清涼飲料等の様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

### 5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成22年4月5日付け厚生労働省発食安0405第1号により食品安全委員会あて意見を求めたピロリジンに係る食品健康影響評価については、平成22年4月20日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成22年6月3日付け府食第436号で通知されている。

評価結果：ピロリジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

## 6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

添加物（香料）「ピロリジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 2 $\mu$ g 及び 0.1 $\mu$ g である。正確には、指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.1 から 2 $\mu$ g の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としてのピロリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 515 倍であると推定される。

## 7. 新規指定について

ピロリジンを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

### (使用基準案)

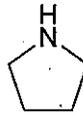
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

### (成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

ピロリジン (案)

Pyrrolidine



C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N

分子量 71.12

Pyrrolidine [123-75-1]

含 量 本品は、ピロリジン (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N) 95.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

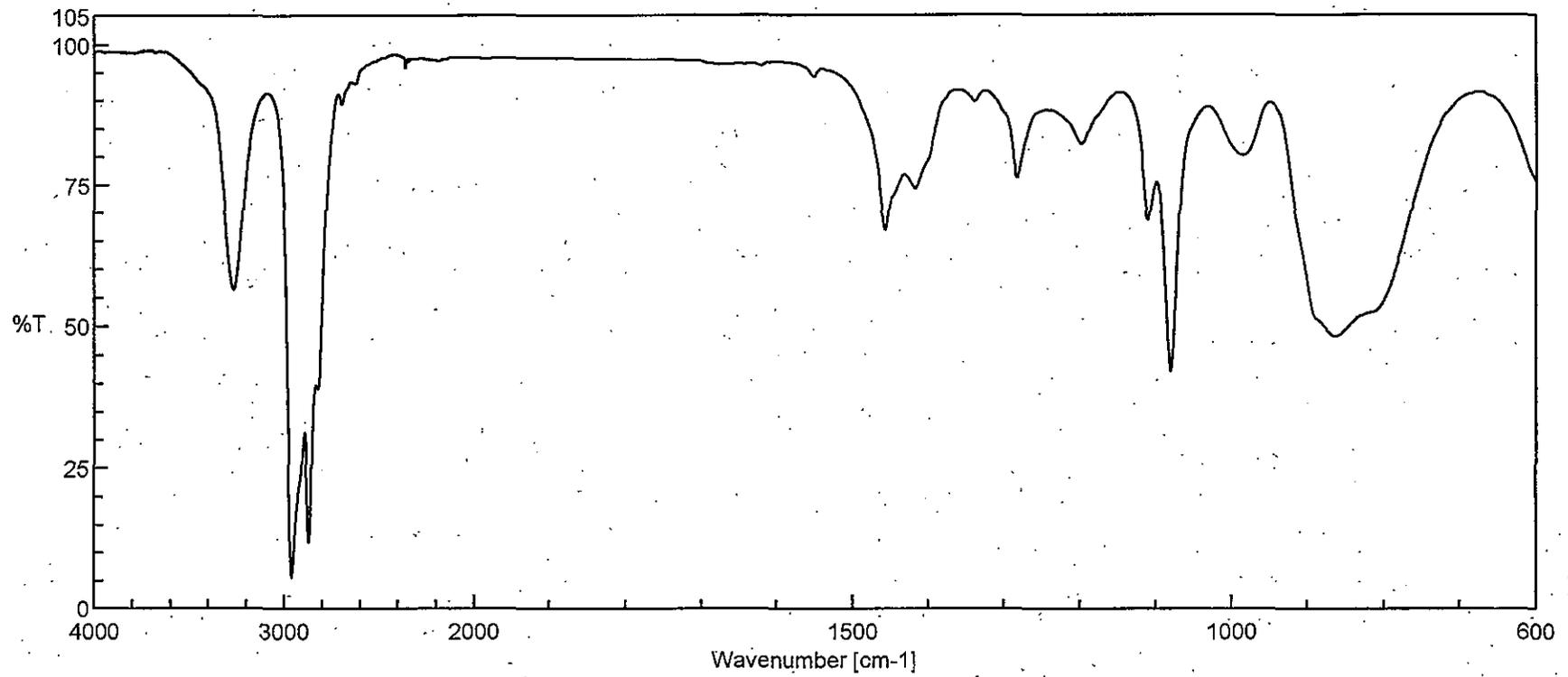
純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.440 \sim 1.446$

(2) 比重  $d_4^{25} = 0.853 \sim 0.863$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。ただし、カラムは、内径 0.25~0.53mm、長さ 30~60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを 0.25~1 $\mu$ m の厚さで被覆したものを使用する。

ピロリジン

参照赤外吸収スペクトル



## ピロリジンに係る成分規格等の設定根拠

## 含量

JECFA は「95%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第 1 位までを有効数字とし「95.0%以上」とした。なお、市販品 5 社 6 製品を 9 機関で分析した結果、99.1~100.0%、平均 99.7%であった。

## 性状

JECFA は「無色の液体；鋭いアミン様臭気」を規格としている。

本品は特有の香りを持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

## 確認試験

JECFA ではピロリジンの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)と赤外吸収スペクトル測定法(IR)を採用しているが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて NMR 装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料については IR を確認試験法として採用しており、実際に NMR、質量分析(MS)でピロリジンと確認できた物質の IR スペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されている IR スペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案では IR を採用することとした。

## 純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.440~1.446 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「 $n_D^{20} = 1.440 \sim 1.446$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.847~0.853 (25℃/25℃)」としている。市販品 5 社 6 製品を 9 機関で分析した結果、0.857~0.859、平均 0.858 (25℃/25℃) であった。また、試薬会社の規格値はアルドリッチでは密度 0.852 g/mL at 25 °C (比重 0.855 (25℃/25℃)) であった。これらのことより JECFA 規格は誤りの可能性があると思われる。現在、IOFI は香料規格全体を見直す計画を立てており、その結果を JECFA にも提言する予定である。今後、JECFA 規格が修正された場合には我が国の規格の見直しを検討するが、現時点においては、本規格案は流通実態及び規格含量が 95.0%であることを考慮し、「 $d_{25}^{25} = 0.853 \sim 0.863$ 」とした。

## 定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

本品は、沸点が 150℃未満(87~89℃)のため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグ

ラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。ただし、高極性のポリエチレングリコールを固定相とするカラムではテーリングが著しいため、無極性のジメチルポリシロキサンを固定相とするカラムを使用することとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

#### 溶解性

JECFA は、「溶解性：水、油脂に溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

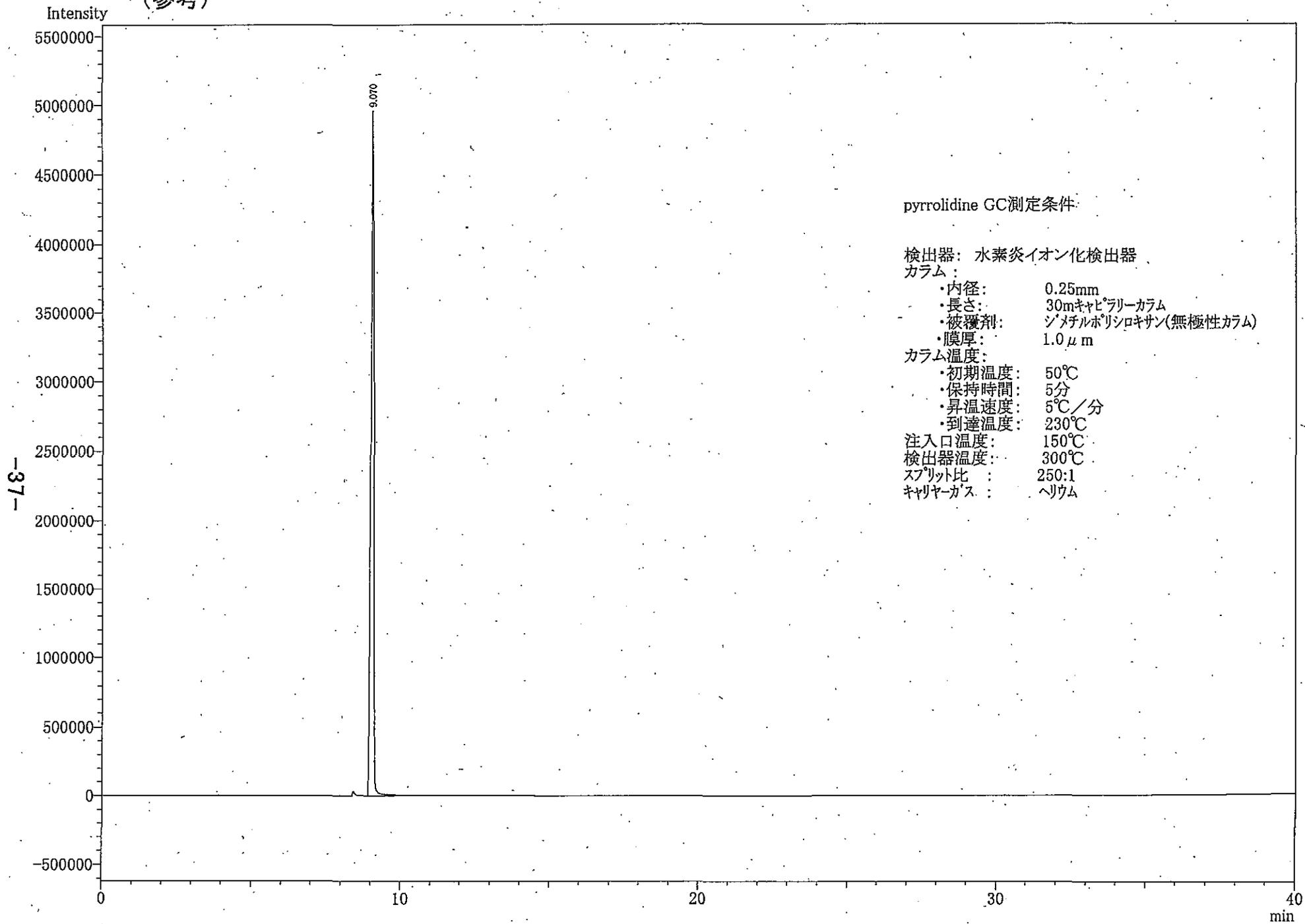
#### 沸点

沸点の規格を JECFA は「87~89℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「ピロリジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		95.0%以上	95%以上
性状		本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。	無色の液体、鋭いアミン様臭気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR、IR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.440~1.446(20°C)	1.440~1.446(20°C)
	比重	0.853~0.863(25/25°C)	0.847~0.853(25/25°C)
溶解性		(設定せず)	水、油脂、アルコールに溶ける。
沸点		(設定せず)	87~89°C
定量法		GC法(2)、無極性カラム	GC法

(参考)



-37-

(参考)

これまでの経緯

平成22年4月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成22年4月8日	第327回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成22年4月20日	第84回食品安全委員会添加物専門調査会
平成22年4月28日 ～平成22年5月27日	第回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成22年6月14日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年6月23日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター専門参事
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部第三室長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第二室長
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
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本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
若林 敬二※	静岡県立大学食品栄養科学部客員教授

※部会長

答申（案）

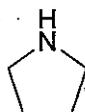
1. ピロリジンについては、添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。
2. ピロリジンの添加物としての使用基準及び成分規格については、以下のとおり設定することが適当である。

使用基準

着香の目的以外に使用してはならない。

成分規格

ピロリジン  
Pyrrolidine



$C_4H_9N$

分子量 71.12

Pyrrolidine [123-75-1]

含 量 本品は、ピロリジン ( $C_4H_9N$ ) 95.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

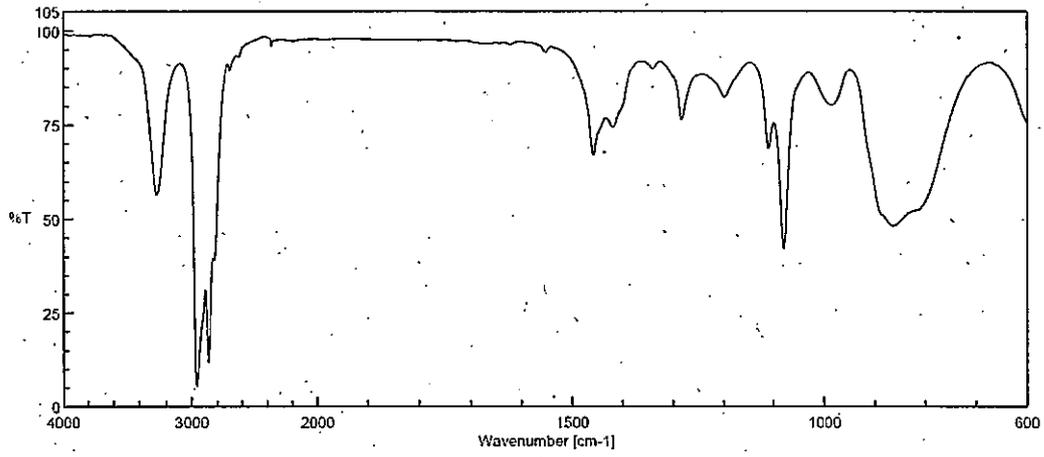
純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{25} = 1.440 \sim 1.446$

(2) 比重  $d_4^{25} = 0.853 \sim 0.863$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。ただし、カラムは、内径 0.25~0.53mm、長さ 30~60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを 0.25~1  $\mu$ m の厚さで被覆したものを使用する。

# 参照赤外吸収スペクトル

ピロリジン





府食第436号

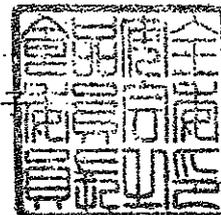
平成22年6月3日

厚生労働大臣

長妻 昭 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直十



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年4月5日付け厚生労働省発食安0405第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたピロリジ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。

また、本件に関して行った国民からの御意見・情報の募集において、貴省に関する御意見・情報が別添のとおり寄せられましたのでお伝えします。

記

ピロリジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

# 添加物評価書

## ピロリジン

2010年6月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約 .....	3
I. 評価対象品目の概要 .....	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称 .....	4
3. 分子式 .....	4
4. 分子量 .....	4
5. 構造式 .....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要 .....	4
1. 反復投与毒性 .....	4
2. 発がん性 .....	5
3. 遺伝毒性 .....	5
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験.....	5
(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験.....	6
(3) げっ歯類を用いる小核試験 .....	6
4. その他 .....	6
5. 摂取量の推定 .....	6
6. 安全マージンの算出.....	6
7. 構造クラスに基づく評価 .....	6
8. JECFA における評価.....	7
III. 食品健康影響評価.....	7
<別紙：香料構造クラス分類（ピロリジン）> .....	8
<参照> .....	9

<審議の経緯>

- 2010年 4月 5日 厚生労働大臣から添加物の指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 0405 第1号）、関係書類の  
接受
- 2010年 4月 8日 第327回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 4月 20日 第84回添加物専門調査会
- 2010年 4月 28日 第330回食品安全委員会（報告）
- 2010年 4月 28日から 2010年 5月 27日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 6月 1日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 6月 3日 第334回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

- 小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

- 今井田 克己（座長）  
山添 康（座長代理）  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
井上 和秀  
梅村 隆志  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
林 眞  
三森 国敏  
森田 明美  
山田 雅巳

## 要 約

添加物（香料）「ピロリジン」（CAS 番号：123-75-1（ピロリジンとして））について、各種試験成績等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、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

添加物（香料）「ピロリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（600,000～10,000,000）は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.1～2 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

添加物（香料）「ピロリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

香料

### 2. 主成分の名称

和名：ピロリジン

英名：Pyrrolidine

CAS 番号：123-75-1 (参照 1)

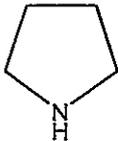
### 3. 分子式

$C_4H_9N$  (参照 1)

### 4. 分子量

71.12 (参照 1)

### 5. 構造式 (参照 1)



### 6. 評価要請の経緯

ピロリジンは、ラディッシュ、チーズ、コーヒー、とうもろこし、麦芽、ホップ油等の食品中に存在する成分である (参照 2)。添加物 (香料) 「ピロリジン」は、欧米において、チューインガム、ソフト・キャンデー類、焼菓子、朝食シリアル類、冷凍乳製品類、清涼飲料等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている (参照 1)。

厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、① JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、② 米国及び EU (欧州連合) 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、添加物 (香料) 「ピロリジン」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知) にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理を行っている。(参照 3)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 反復投与毒性

5 週齢の SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に添加物 (香料) 「ピロリジン」(0、

0.25、2.5、25 mg/kg 体重/日) を 90~91 日間強制経口投与 (胃内挿管) した。その結果、器官重量、剖検及び病理組織学的検査で、高用量群の雌の脾臓について、相対重量の増加並びに髄外造血及び褐色色素の沈着が認められ、うち 1 例には脾臓の腫大及び好中球の浸潤を伴う限局性の壊死がみられたが、試験担当者は、対照群での発生頻度及び程度との差がないこと、脾臓の腫大及び限局性の壊死については 1 例のみで観察されていることから、これらの変化は偶発的なものであるとしている。なお、骨髄において異常は認められておらず、高用量群の雌雄の肝臓において門脈周囲性の肝細胞の脂肪化及び小肉芽腫がみられたものの、対照群での発生頻度及び程度との差は認められていない。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼科学的検査において、被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。試験担当者は、NOAEL を本試験の最高用量である 25 mg/kg 体重/日としている。(参照 4、5、6、7)

食品安全委員会としても、本試験における NOAEL を、本試験での最高用量である 25 mg/kg 体重/日と評価した。

## 2. 発がん性

ピロリジンについて、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」その他のガイドラインに準拠した方法による発がん性試験は行われておらず、ピロリジンそのものの発がん性に関する試験も行われていないが、以下のとおり、N-ニトロソピロリジンの発がん性に関する試験において、当該物質の体内での生成を念頭に、ピロリジンと亜硝酸化合物の複合投与群を設定した複数の報告がある。

離乳 Swiss-ICR マウス (各群雌 36 匹) について、ピロリジン 100 mg/L 水溶液と亜硝酸ナトリウム 1,000 mg/L 水溶液の複合投与群を設定し、12 か月間飲水投与したところ、生存率、体重、摂餌量、摂水量、個体あたり腫瘍個数及び個体あたり悪性腫瘍個数において、水道水を投与した対照群との間に有意な差は認められなかったとされている。(参照 8)

8~10 週齢の MRC ラット (各群雌雄各 15 匹) について、ピロリジン 0.025% 水溶液と亜硝酸ナトリウム 0.05% 水溶液の複合投与群を設定し、5 匹/ケージあたり 100 mL/日、週 5 日、75 週間飲水投与し、投与終了後は通常の飼育を継続し、生涯飼育後に病理組織学的検査を行った。その結果、被験物質の投与に関連した腫瘍発生頻度の増加はなく、当該動物種に飲用水を投与した対照群に通常みられる腫瘍 (主に下垂体の腺腫並びに乳腺、子宮及び精巣の腫瘍) の発生にも変化は認められなかったとされている。(参照 9)

なお、国際機関等 (IARC (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及び NTP (National Toxicology Program)) による発がん性評価は行われていない。

## 3. 遺伝毒性

### (1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

ピロリジンについての、細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.21 mg/plate (3  $\mu$ mol/plate)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 10)

ピロリジンについての、細菌 (*S. typhimurium* TA1530、TA1531、TA1532、TA1964) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 1 1)

#### (2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物 (香料) 「ピロリジン」についての、CHL/TU (チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株) を用いた染色体異常試験 (最高用量 0.71 mg/mL (10 mM)) では、構造異常誘発性は代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったが、代謝活性化系存在下の最高用量で倍数体の有意な増加が認められたと報告されている。(参照 6、7、1 2)

#### (3) げっ歯類を用いる小核試験

添加物 (香料) 「ピロリジン」についての、9 週齢の BDF<sub>1</sub> マウス (各群雄 5 匹) への 2 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 320 mg/kg 体重/日) では、陰性の結果が報告されている。(参照 7、1 3、1 4)

以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では代謝活性化系存在下の最高用量で倍数体の有意な増加が報告されているが、細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性であり、かつ、最大耐量まで実施された小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物 (香料) 「ピロリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

#### 4. その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていない。

#### 5. 摂取量の推定

添加物 (香料) 「ピロリジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10% が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 2 µg 及び 0.1 µg である (参照 1、1 5)。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから (参照 1 6)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.1 から 2 µg の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としてのピロリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 515 倍であると推定される (参照 1 5、1 7)。

#### 6. 安全マージンの算出

90~91 日間の反復投与毒性試験における NOAEL 25 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.1~2 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.000002~0.00004 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 600,000~10,000,000 が得られる。

#### 7. 構造クラスに基づく評価

ピロリジンは構造クラス II に分類される。健常なヒトの血中から検出されたと

する報告がある。JECFA は、類縁物質における知見を基に、ピロリジンが生体内で酸化による代謝を受けるものと示唆されるとしている。(参照 15、18、19)

食品安全委員会としても、ピロリジンは生体内で酸化による代謝を受けるものと考えた。

#### 8. JECFA における評価

JECFA は、添加物(香料)「ピロリジン」を脂肪族及び芳香族のアミン及びアミドのグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回るため、本品目は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照 15)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

添加物(香料)「ピロリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法(参照 3)により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン(600,000~10,000,000)は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量(0.1~2 µg/人/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回ることを確認した。

添加物(香料)「ピロリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。



<参照>

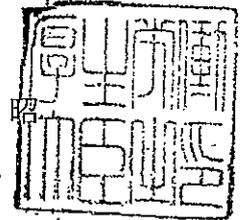
- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database. (website accessed in Apr. 2010). (未公表)
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Apr. 2010). (未公表)
- 3 香料安全性評価法検討会, 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日).
- 4 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験ピロリジンのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験). 2006
- 5 (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書訂正書の提出について, 2010 年 4 月 1 日.
- 6 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, pyrrolidine 99+%; product number, W352306-SPEC; lot number, 01830JC).
- 7 被験物質ピロリジンの確認結果 (要請者作成資料)
- 8 Pearson AM, Sleight SD, Cornforth DP and Akoso BT: Effects of *N*-nitrosopyrrolidine, nitrite and pyrrolidine on tumour development in mice as related to ingestion of cured meat. *Meat Science* 1982; 7: 259-68
- 9 Garcia H and Lijinsky W: Studies of the tumorigenic effect in feeding of nitrosamino acids and of low doses of amines and nitrite to rats. *Z Krebsforsch* 1973; 79: 141-4
- 10 Florin I, Rutberg L, Curvall M and Enzell CR: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology* 1980; 18: 219-32
- 11 Green NR and Savage JR: Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity. *Mutation Research* 1978; 57: 115-21
- 12 (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 平成 17 年度国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験に係る試験・研究及び調査 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験 ピロリジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験). 2006

- 
- 13 (財)食品農医薬品安全性評価センター, 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について ピロリジンのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験). 2007
  - 14 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, pyrrolidine 99+%; product number, W352306-SPEC; lot number, 15307CD).
  - 15 WHO, Food additives series: 56, safety evaluation of certain food additives, aliphatic and aromatic amines and amides (report of 65th JECFA meeting (2005))  
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf>
  - 16 新村嘉也 (日本香料工業会) : 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書
  - 17 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
  - 18 ピロリジンの構造クラス (要請者作成資料)
  - 19 Ishitoya Y, Baba S and Hashimoto I: Gas-chromatographic separation and identification of aliphatic amines in blood. *Clinica Chimica Acta* 1973; 46: 55-61

厚生労働省発食安0830第1号  
平成22年8月30日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第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

1. 2, 6-ジメチルピリジンの添加物としての指定の可否について
2. 2, 6-ジメチルピリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成22年9月15日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成22年8月30日付け厚生労働省発食安0830第1号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において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。

記

1. 2,6-ジメチルピリジンの添加物としての指定の可否について
2. 2,6-ジメチルピリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

## 2,6-ジメチルピリジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、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、添加物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。

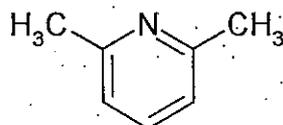
### 1. 品目名：2,6-ジメチルピリジン

2,6-Dimethylpyridine

[CAS 番号：108-48-5]

### 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N 107.15

### 3. 用途

香料

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

2,6-ジメチルピリジンは、ウイスキー、コーヒー、ビール、しょうゆ等の食品中に存在し、また、紅茶の焙煎及び豚肉の加熱調理により生成する成分である。欧米では、スナック菓子、焼菓子、肉製品、スープ類、グレービーソース類、ナッツ製品など様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

### 5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成22年5月13日付け厚生労働省発食安0513第1号により食品安全委員会あて意見を求めた2,6-ジメチルピリジンに係る食品健康影響評価については、平成22年6月2日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成22年7月15日付け府食第542号で通知されている。

評価結果：2,6-ジメチルピリジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸

念がないと考えられる。

## 6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

添加物（香料）「2,6-ジメチルピリジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.007 $\mu$ g 及び 0.3 $\mu$ g である。正確には、指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.007 から 0.3 $\mu$ g の範囲になると推定される。

## 7. 新規指定について

2,6-ジメチルピリジンを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

### (使用基準案)

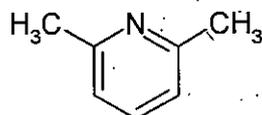
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

### (成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

2,6-ジメチルピリジン (案)

2,6-Dimethylpyridine



C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N

分子量 107.15

2,6-Dimethylpyridine [108-48-5]

含 量 本品は、2,6-ジメチルピリジン (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N) 98.5 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

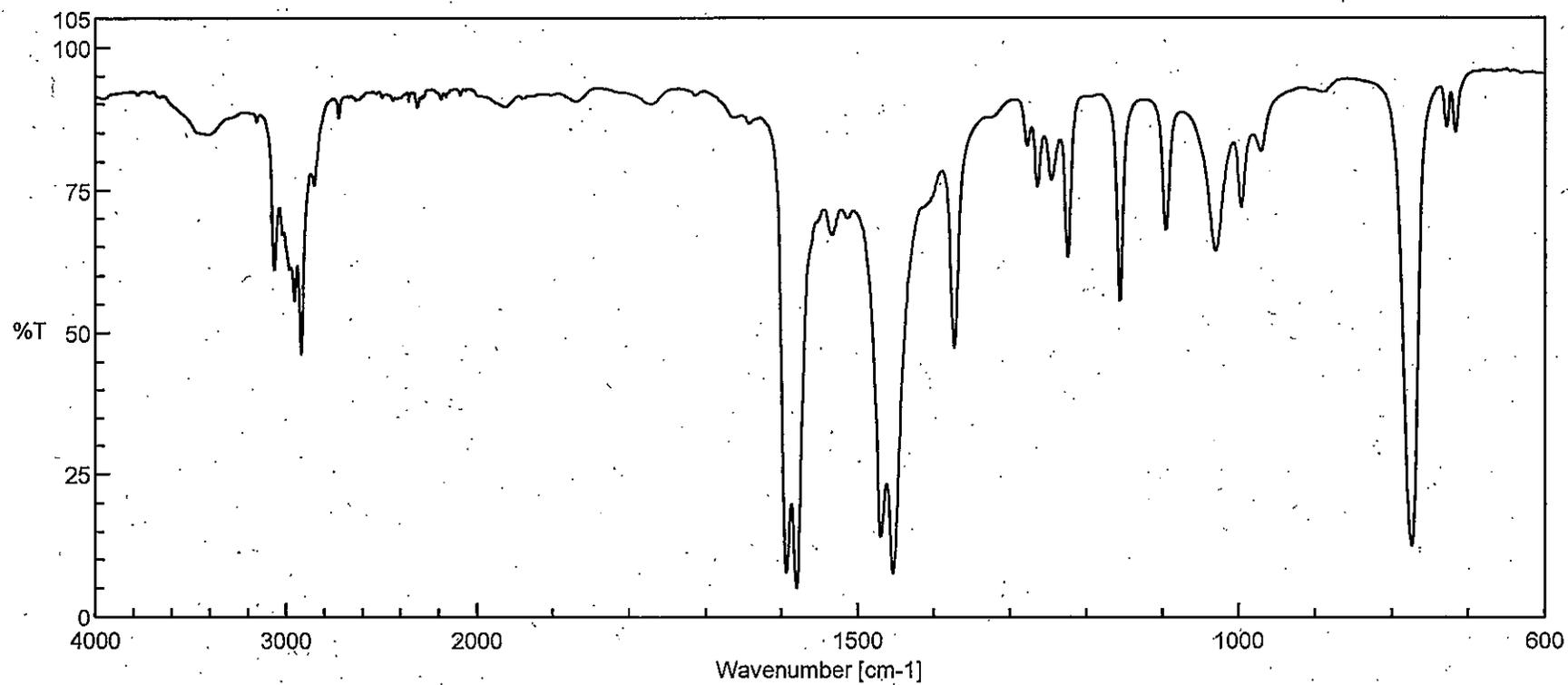
純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.495 \sim 1.501$

(2) 比重  $d_{25}^{25} = 0.917 \sim 0.923$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

2,6-ジメチルピリジン

参照赤外吸収スペクトル



## 2,6-ジメチルピリジンに係る成分規格等の設定根拠

## 含量

JECFAは「99%以上」を規格値としている。欧米で香料として市販されている製品（製品規格99%以上）について、8社で分析を行ったところ、98.8%となった機関があり、また、平均値は99.2%であった。JECFAの規格は満たしているものの、小数第1位までを有効数字とすると、規格から外れることになる。そこで、本規格案では、国際整合性を考慮してJECFA規格と同水準の規格値とするが、JECFA規格値の有効数字、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「98.5%以上」とした。

## 性状

JECFAは「無色の油状液体；拡散性のミント、ナッツ、コーヒー様臭気」を規格としている。

本品は特有の香りを持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

## 確認試験

JECFAでは2,6-ジメチルピリジンの確認試験に質量分析法(MS)を採用しているが、香料を利用する食品加工メーカーにおいてMS装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料についてはIRを確認試験法として採用しており、実際にNMR、質量分析(MS)で2,6-ジメチルピリジンと確認できた物質のIRスペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されているIRスペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案ではIRを採用することとした。

## 純度試験

- (1) 屈折率 JECFAは「1.495~1.501 (20°C)」としている。本規格案では国際整合性を考慮してJECFAが規格値としている「 $n_D^{20} = 1.495 \sim 1.501$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFAは「0.917~0.923 (25°C/25°C)」としている。本規格案では国際整合性を考慮してJECFAが規格値としている「 $d_{25}^{25} = 0.917 \sim 0.923$ 」を採用した。

## 定量法

JECFAはGC法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいてもGC装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でもGC法を採用することとした。

本品は、沸点が150°C未満(143~145°C)のため、香料試験法の9.香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

#### 酸価

JECFA は「1 以下」を規格値にしている。しかしながら本品は塩基性物質であることから酸価の設定は無意味と考えられることから、採用しないこととした。

#### 溶解性

JECFA は、「溶解性：水に溶け、油脂にわずかに溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

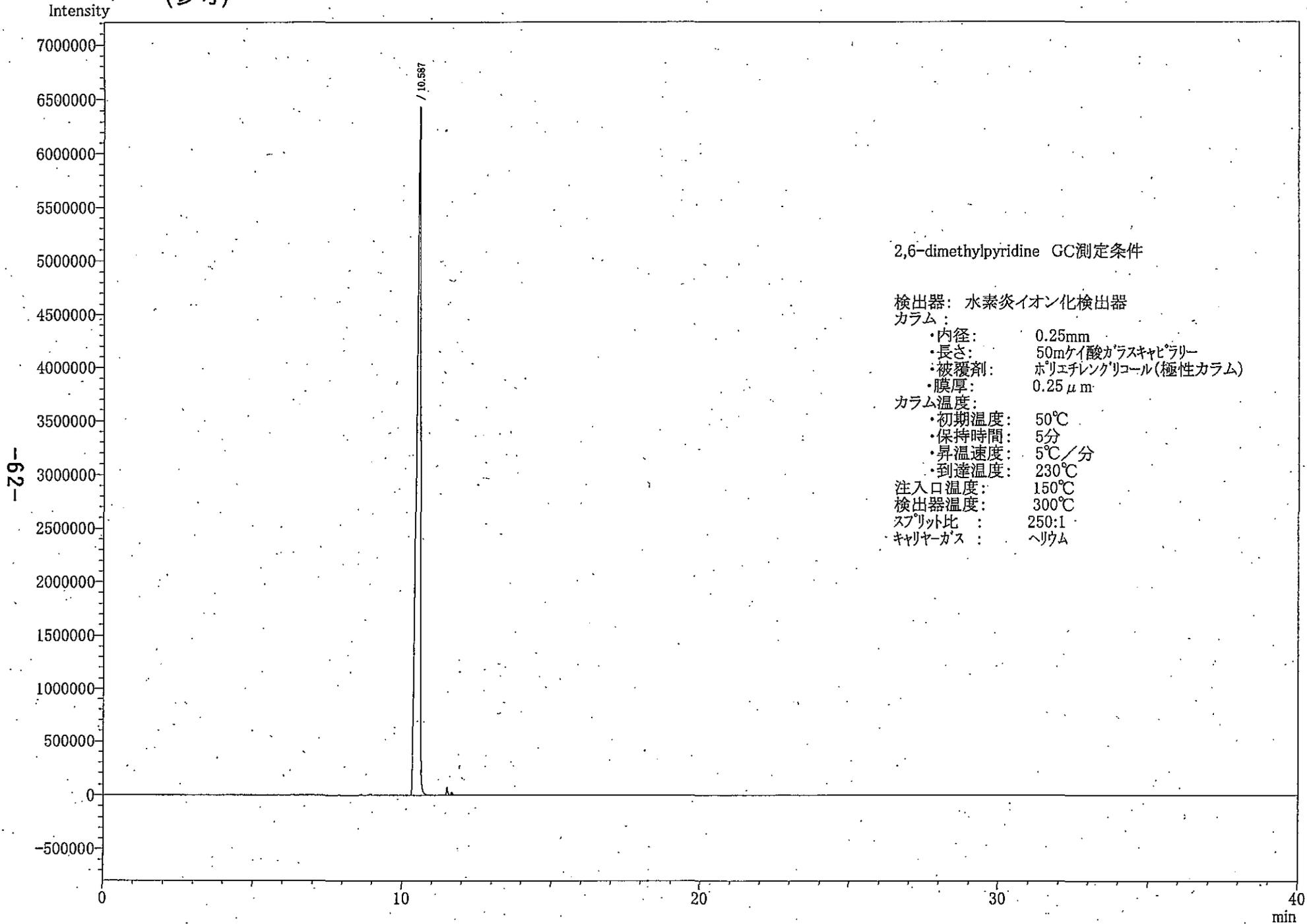
#### 沸点

沸点の規格を JECFA は「143~145℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「2,6-ジメチルピリジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		98.5%以上	99%以上
性状		本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。	無色の油状液体；拡散性のミント、ナッツ、コーヒー様臭気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	MS法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.495~1.501(20°C)	1.495~1.501(20°C)
	比重	0.917~0.923(25/25°C)	0.917~0.923(25/25°C)
	酸価	(設定せず)	1
溶解性		(設定せず)	水、アルコールに溶け、油脂にはわずかに溶ける。
沸点		(設定せず)	143~145°C
定量法		GC法(2)	GC法

(参考)



(参考)

これまでの経緯

平成22年5月13日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成22年5月20日	第332回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成22年6月2日	第85回食品安全委員会添加物専門調査会
平成22年6月10日 ～平成22年7月9日	第335回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成22年7月15日	第340回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成22年8月30日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年9月9日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター食品化学部長
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部第三室長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
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本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
若林 敬二	静岡県立大学食品栄養科学部客員教授

※部会長

答申（案）

1. 2,6-ジメチルピリジンについては、添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。
2. 2,6-ジメチルピリジンの添加物としての使用基準及び成分規格については、以下のとおり設定することが適当である。

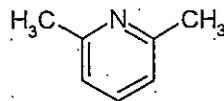
使用基準

着香の目的以外に使用してはならない。

成分規格

2,6-ジメチルピリジン

2,6-Dimethylpyridine



$C_7H_9N$

分子量 107.15

2,6-Dimethylpyridine [180-48-5]

含 量 本品は、2,6-ジメチルピリジン ( $C_7H_9N$ ) 98.5 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

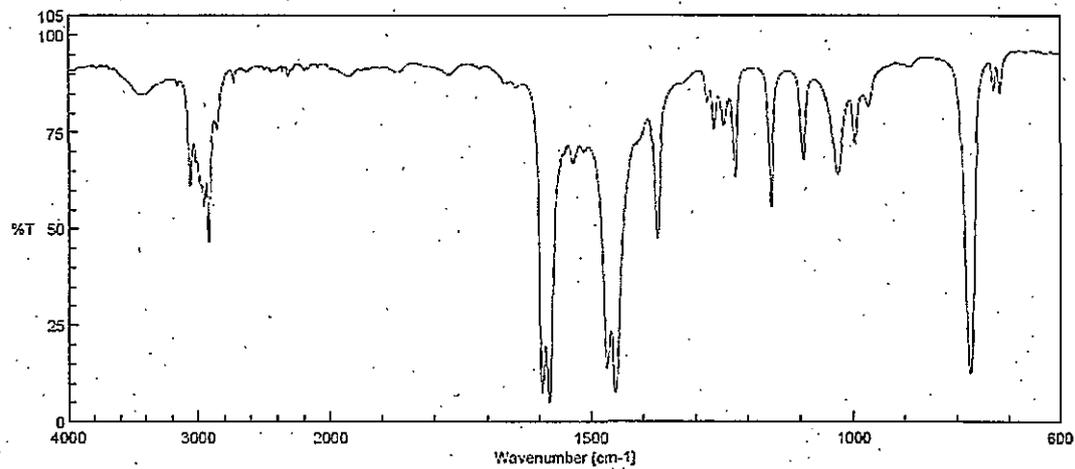
純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.495 \sim 1.501$

(2) 比重  $d_{25}^{25} = 0.917 \sim 0.923$

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

# 参照赤外吸収スペクトル

2,6-ジメチルピリジン





府食第542号

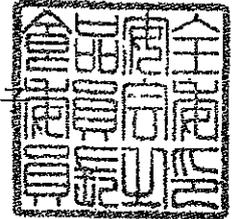
平成22年7月15日

厚生労働大臣

長妻 昭 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22年5月13日付け厚生労働省発食安0513第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた2,6-ジメチルピリジ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

2,6-ジメチルピリジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

# 添加物評価書

## 2,6-ジメチルピリジン

2010年7月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約 .....	3
I. 評価対象品目の概要 .....	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称 .....	4
3. 分子式 .....	4
4. 分子量 .....	4
5. 構造式 .....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要 .....	4
1. 反復投与毒性 .....	4
2. 発がん性 .....	5
3. 遺伝毒性 .....	5
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験.....	5
(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験.....	5
(3) げっ歯類を用いる小核試験 .....	5
(4) その他.....	5
4. その他 .....	6
5. 摂取量の推定 .....	6
6. 安全マージンの算出.....	6
7. 構造クラスに基づく評価.....	6
8. JECFAにおける評価.....	6
III. 食品健康影響評価.....	6
<別紙：香料構造クラス分類（2,6-ジメチルピリジン）> .....	8
<参照> .....	9

<審議の経緯>

- 2010年 5月14日 厚生労働大臣から添加物の指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 0513 第1号）、関係書類の  
接受
- 2010年 5月20日 第332回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 6月 2日 第85回添加物専門調査会
- 2010年 6月10日 第335回食品安全委員会（報告）
- 2010年 6月10日から 2010年 7月 9日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 7月13日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 7月15日 第340回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

今井田 克己（座長）  
山添 康（座長代理）  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
井上 和秀  
梅村 隆志  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
林 眞  
三森 国敏  
森田 明美  
山田 雅巳

## 要 約

添加物（香料）「2,6-ジメチルピリジン」（CAS 番号：108-48-5（2,6-ジメチルピリジンとして））について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。評価に供された試験成績は、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

添加物（香料）「2,6-ジメチルピリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（500,000～30,000,000）は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.007～0.3 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

添加物（香料）「2,6-ジメチルピリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

香料

### 2. 主成分の名称

和名：2,6-ジメチルピリジン

英名：2,6-Dimethylpyridine

CAS 番号：108-48-5 (参照 1)

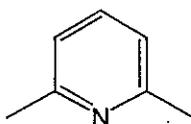
### 3. 分子式

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N (参照 1)

### 4. 分子量

107.15 (参照 2)

### 5. 構造式 (参照 1)



### 6. 評価要請の経緯

2,6-ジメチルピリジンは、ウイスキー、コーヒー、ビール、しょうゆ等の食品中に存在し、また、紅茶の焙煎及び豚肉の加熱調理により生成する成分である (参照 3)。添加物 (香料) 「2,6-ジメチルピリジン」は、欧米において、スナック菓子、焼菓子、肉製品、スープ類、グレービーソース類、ナッツ製品等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている (参照 1)。

厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、① JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、② 米国及び EU (欧州連合) 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、添加物 (香料) 「2,6-ジメチルピリジン」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知) にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理を行っている。(参照 4)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 反復投与毒性

5 週齢の SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に添加物 (香料) 「2,6-ジメチルピリ

ジン」(0、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日)を90日間強制経口投与(胃内挿管)した。その結果、器官重量、剖検及び病理組織学的検査で、高用量群の雌の甲状腺について、相対重量の増加が認められ、うち1例では片側の低形成がみられたが、試験担当者は、相対重量の変化は試験施設の背景データの変動の範囲内であること、低形成はラットに自然発生性に発現する変化であり、かつ、1例のみにみられたものであることから、被験物質の投与とは関連のない変化と判断している。また、高用量群の雄1例に限局性線維化を伴う肝臓の隆起巣がみられたが、これもラットに自然発生性に発現する変化であることから、試験担当者は、被験物質の投与とは関連のない変化と判断している。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼科学的検査において、被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。試験担当者は、NOAELを本試験の最高用量である3 mg/kg 体重/日としている。(参照5、6、7)

食品安全委員会としても、本試験におけるNOAELを、本試験での最高用量である3 mg/kg 体重/日と評価した。

## 2. 発がん性

評価要請者は、2,6-ジメチルピリジンについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等(IARC(International Agency for Research on Cancer)、ECB(European Chemicals Bureau)、EPA(Environmental Protection Agency)及びNTP(National Toxicology Program))による発がん性評価も行われていないとしている。(参照2)

## 3. 遺伝毒性

### (1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

2,6-ジメチルピリジンについての、細菌(*Salmonella typhimurium* TA98)を用いた復帰突然変異試験(最高用量1 mg/plate)では、代謝活性化系存在下で陰性の結果が報告されている。(参照8)

2,6-ジメチルピリジンについての、細菌(*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537)を用いた復帰突然変異試験(最高用量3.2 mg/plate(30  $\mu$ mol/plate)(TA100のみ)、0.32 mg/plate(3  $\mu$ mol/plate)(TA100以外))では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照9)

### (2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物(香料)「2,6-ジメチルピリジン」についての、CHL/IU(チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株)を用いた染色体異常試験(最高用量1.08 mg/mL(10 mM))では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照7、10、11)

### (3) げっ歯類を用いる小核試験

添加物(香料)「2,6-ジメチルピリジン」についての、7週齢のICRマウス(各群雄5匹)への2日間強制経口投与(胃内挿管)による*in vivo*骨髄小核試験(最高用量500 mg/kg 体重/日)では、陰性の結果が報告されている。(参照7、11、12)

### (4) その他

2,6-ジメチルピリジンについての、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) D61.M 株の二倍体を用いた異数性誘発試験 (最高用量6.0 mg/mL (0.60%)) では、弱いVII染色体喪失作用が報告されている。(参照 1 3)

以上の結果から、酵母を用いた異数性誘発試験では弱いVII染色体喪失作用が報告されているが、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及び小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物 (香料) 「2,6-ジメチルピリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

#### 4. その他

評価要請者は、2,6-ジメチルピリジンについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしている。(参照 2)

#### 5. 摂取量の推定

添加物 (香料) 「2,6-ジメチルピリジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.007  $\mu\text{g}$  及び 0.3  $\mu\text{g}$  である (参照 1、1.4)。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから (参照 1.5)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.007  $\mu\text{g}$  から 0.3  $\mu\text{g}$  の範囲になると推定される。

#### 6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 3 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.007~0.3  $\mu\text{g}$ /人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.0000001~0.000006 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 500,000 ~30,000,000 が得られる。

#### 7. 構造クラスに基づく評価

2,6-ジメチルピリジンは構造クラス II に分類される (参照 1.4、1.6)。本物質 (100 mg/kg 体重) を単回強制経口投与 (胃内挿管) したラットにおいて、24 時間尿中に投与量の 90%以上が 2-メチルピリジン-6-カルボン酸のグリシン抱合体となって排泄されたとする報告がある (参照 1.7)。

#### 8. JECFA における評価

JECFA は、添加物 (香料) 「2,6-ジメチルピリジン」をピリジン、ピロール及びキノリン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラス II の摂取許容値 (540  $\mu\text{g}$ /人/日) を下回るため、本品目は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらしものではないとしている。(参照 1.4)

### III. 食品健康影響評価

添加物 (香料) 「2,6-ジメチルピリジン」には、少なくとも香料として用いられ

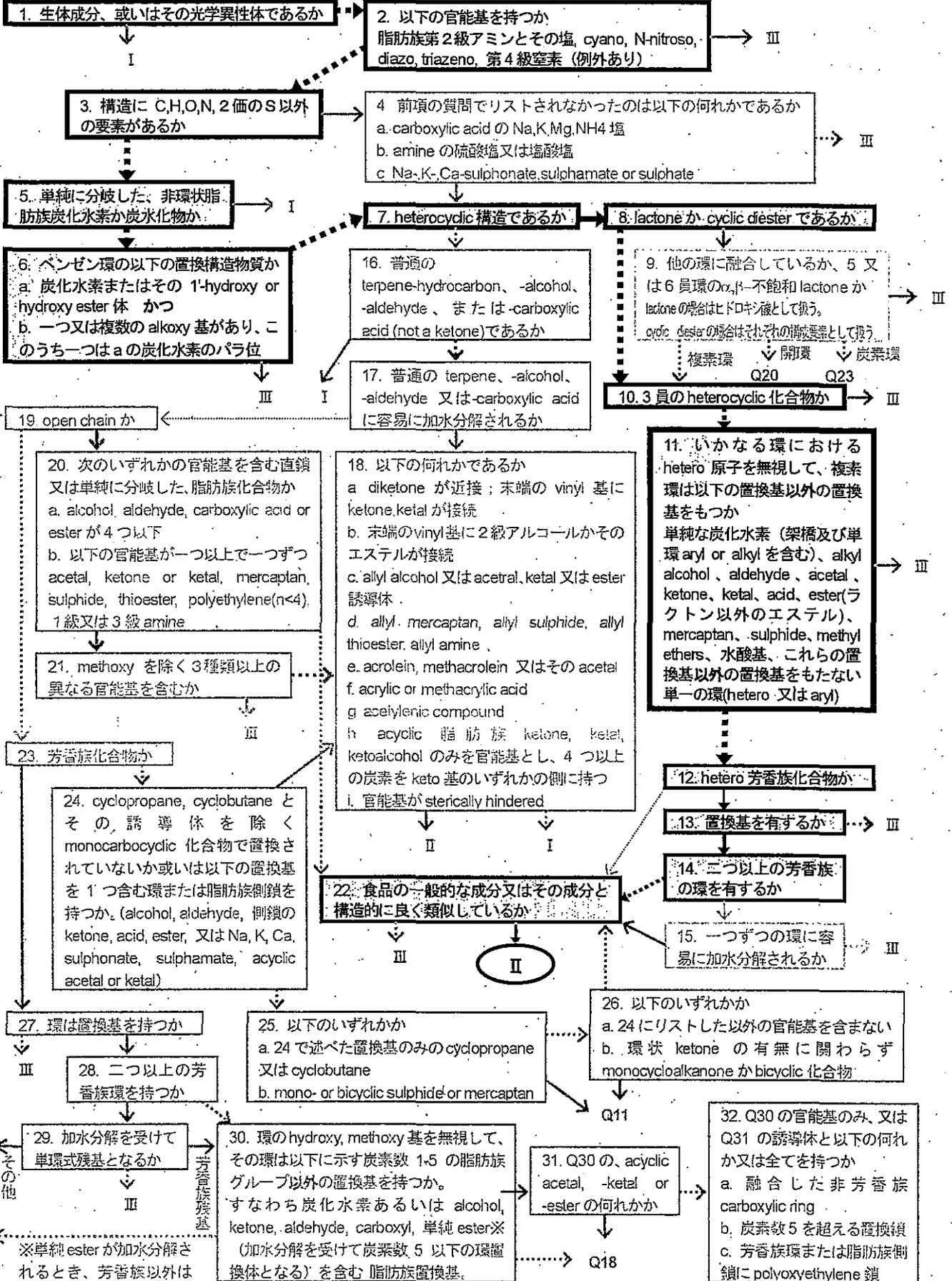
る低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法(参照4)により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン(500,000~30,000,000)は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量(0.007~0.3 µg/人/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回ることを確認した。

添加物(香料)「2,6-ジメチルピリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 (2,6-ジメチルピリジン)

YES : → , NO : .....→

START



※単純 ester が加水分解されるととき、芳香族以外は Q19

8 ※単純 ester が加水分解されるととき、芳香族は Q18

<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in May 2010). (未公表)
- 2 2,6-ジメチルピリジンの概要 (要請者作成資料).
- 3 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in May 2010). (未公表)
- 4 香料安全性評価法検討会, 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日).
- 5 (株)三菱化学安全科学研究所, 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験 2,6-ジメチルピリジンのラットによる 90 日間反復経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験). 2007
- 6 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 2,6-dimethylpyridine 99+%; product number, W354007-SPEC; lot number, 00722PE).
- 7 被験物質 2,6-ジメチルピリジンの確認結果 (要請者作成資料).
- 8 Ho C, Clark BR, Guerin MR, Barkenbus BD, Rao TK and Epler JL: Analytical and biological analyses of test materials from the synthetic fuel technologies, IV. studies of chemical structure – mutagenic activity relationships of aromatic nitrogen compounds relevant to synfuels. Mutation Research 1981; 85: 335-45
- 9 Florin I, Rutberg L, Curvall M and Enzell CR: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology 1980; 18: 219-32
- 10 (財)残留農薬研究所, 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 2,6-ジメチルピリジンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験). 2007
- 11 (株)和光純薬工業, 検査成績書 (2,6-ジメチルピリジン (2,6-ルチジン); 規格/等級, 和光特級; lot.No., LTQ4910).
- 12 (財) 残留農薬研究所, 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 2,6-ジメチルピリジンのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験): 2007

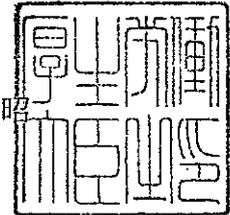
- 
13. Zimmermann FK, Henning JH, Scheel I and Oehler M: Genetic and anti-tubulin effects induced by pyridine derivatives. *Mutation Research* 1986; 163: 23-31
  14. WHO, Food additives series: 54, safety evaluation of certain food additives, pyridine, pyrrole and quinoline derivatives (report of 63rd JECFA meeting (2004)).  
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>
  15. 新村嘉也 (日本香料工業会), 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書.
  16. 2,6-ジメチルピリジンの構造クラス (要請者作成資料)
  17. Hawksworth G and Scheline RR: Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica* 1975; 5(7): 389-99

厚生労働省発食安0830第2号

平成22年8月30日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第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

1. 5-エチル-2-メチルピリジンの添加物としての指定の可否について
2. 5-エチル-2-メチルピリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成22年9月15日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成22年8月30日付け厚生労働省発食安0830第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において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。

#### 記

1. 5-エチル-2-メチルピリジンの添加物としての指定の可否について
2. 5-エチル-2-メチルピリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

## 5-エチル-2-メチルピリジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、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、添加物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。

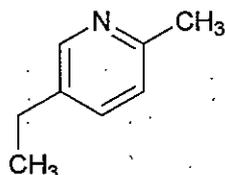
### 1. 品目名：5-エチル-2-メチルピリジン

5-Ethyl-2-methylpyridine

【CAS 番号：104-90-5】

### 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_8H_{11}N$  121.18

### 3. 用途

香料

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

5-エチル-2-メチルピリジンは、ウイスキー、チーズ等の食品中に存在し、また、えびの加熱調理により生成する成分である。欧米では、焼菓子、肉製品、朝食シリアル類、ナッツ製品、グレービーソース類、スープ類など様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

### 5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成22年6月14日付け厚生労働省発食安0614第2号により食品安全委員会あて意見を求めた5-エチル-2-メチルピリジンに係る食品健康影響評価については、平成22年6月29日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成22年8月26日付け府食第671号で通知されている。

## 5-エチル-2-メチルピリジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、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、添加物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。

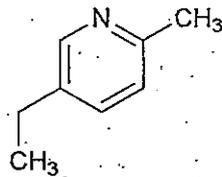
### 1. 品目名：5-エチル-2-メチルピリジン

5-Ethyl-2-methylpyridine

〔CAS 番号：104-90-5〕

### 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_8H_{11}N$  121.18

### 3. 用途

香料

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

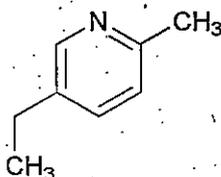
5-エチル-2-メチルピリジンは、ウイスキー、チーズ等の食品中に存在し、また、えびの加熱調理により生成する成分である。欧米では、焼菓子、肉製品、朝食シリアル類、ナッツ製品、グレービーソース類、スープ類など様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

### 5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成22年6月14日付け厚生労働省発食安0614第2号により食品安全委員会あて意見を求めた5-エチル-2-メチルピリジンに係る食品健康影響評価については、平成22年6月29日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成22年8月26日付け府食第671号で通知されている。

5-エチル-2-メチルピリジン (案)

5-Ethyl-2-methylpyridine



C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N

分子量 121.18

5-Ethyl-2-methylpyridine [104-90-5]

含 量 本品は、5-エチル-2-メチルピリジン (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N) 96.5 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

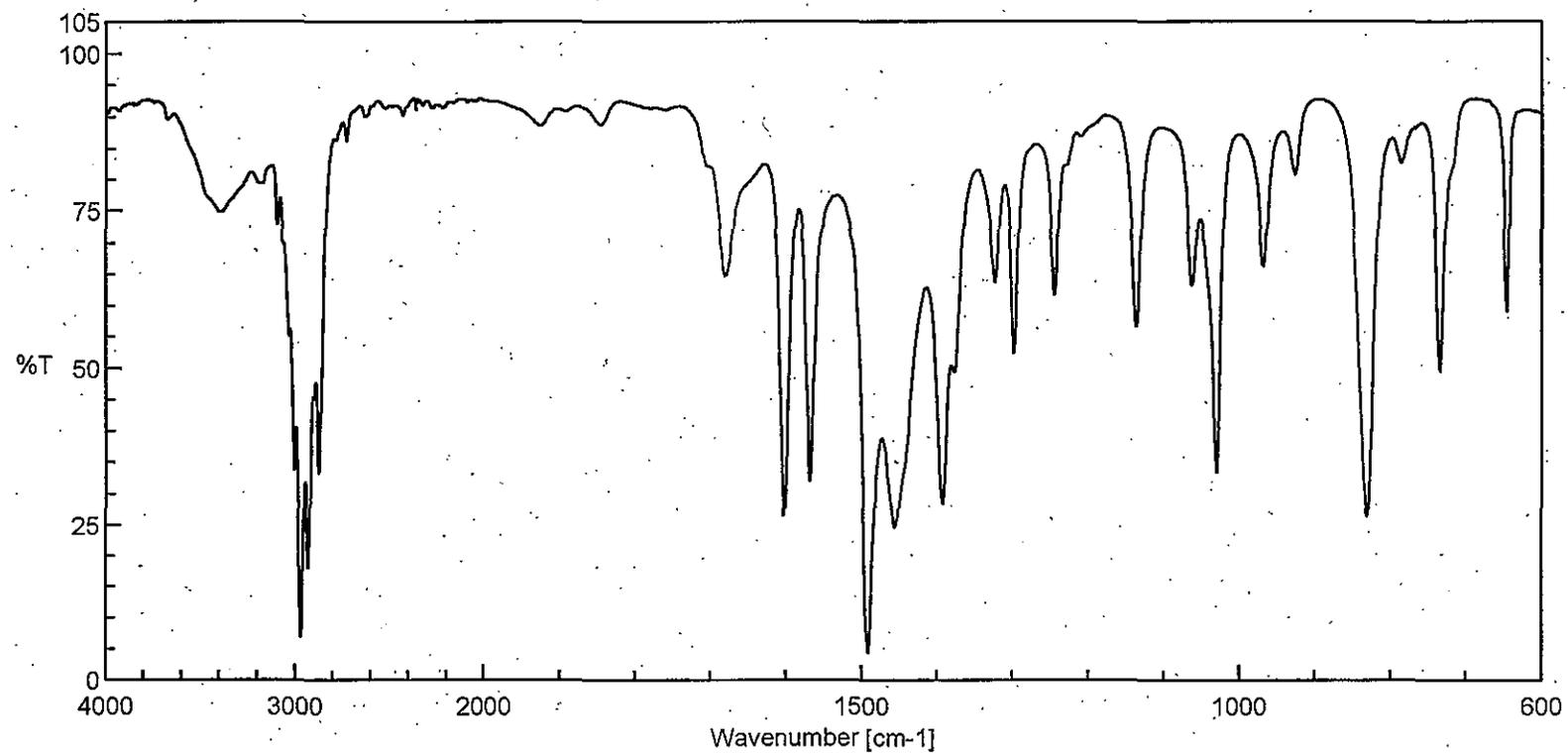
純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.495 \sim 1.502$

(2) 比重  $d_{25}^{25} = 0.917 \sim 0.923$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

5-エチル-2-メチルピリジン

参照赤外吸収スペクトル



## 5-エチル-2-メチルピリジンに係る成分規格等の設定根拠

## 含量

JECFA は「97%以上」を規格値としている。内閣府食品安全委員会で安全性評価が行われた際に毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験、90日間反復投与毒性試験）で用いられた試料（製品規格96%以上、実測値97.2%）の同等品で欧米で香料として市販されている試薬（製品規格96%以上）を新たに入手し、8社で分析を行ったところ、96.6%となった機関があり、また平均値は96.9%であった。JECFAの規格は満たしているものの、小数第1位までを有効数字とすると、規格から外れることになる。そこで、本規格案では、国際整合性を考慮してJECFA規格と同水準の規格値とするが、JECFA規格値の有効数字、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし、「96.5%以上」とした。

## 性状

JECFA は「無色の液体；鋭く突き刺すような芳香族的臭気」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

## 確認試験

JECFAでは5-エチル-2-メチルピリジンの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用しているが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいてNMR装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料についてはIRを確認試験法として採用しており、実際にNMR、質量分析(MS)で5-エチル-2-メチルピリジンと確認できた物質のIRスペクトルについては、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されているIRスペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案ではIRを採用することとした。

## 純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.495～1.502 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮してJECFAが規格値としている「 $n_D^{20} = 1.495 \sim 1.502$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.917～0.923 (25℃/25℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮してJECFAが規格値としている「 $d_{25}^{25} = 0.917 \sim 0.923$ 」を採用した。

## 定量法

JECFAはGC法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいてもGC装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でもGC法を採用することとした。

本品は、沸点が150℃以上(172～175℃)のため、香料試験法の9.香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

#### 酸価

JECFA は「1 以下」を規格値にしている。しかしながら本品は塩基性物質であることから酸価の設定は無意味と考えられることから、採用しないこととした。

#### 溶解性

JECFA は、「溶解性：水、油脂にわずかに溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

#### 沸点

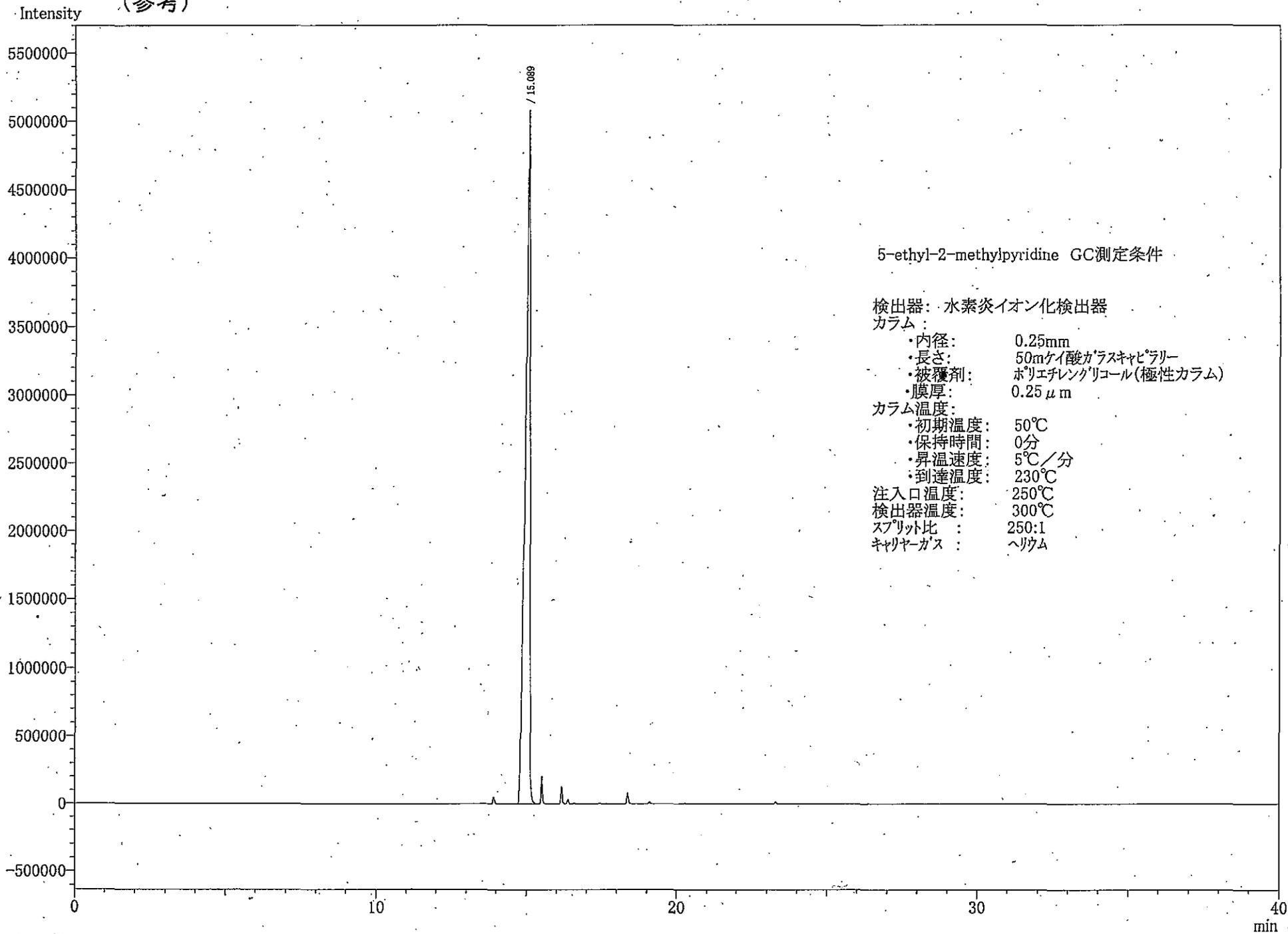
沸点の規格を JECFA は「172~175℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点到係る規格を採用しないこととした。

香料「5-エチル-2-メチルピリジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		96.5%以上	97%以上
性状		本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。	無色の液体；鋭く突き刺すような芳香族的臭気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.495~1.502(20°C)	1.495~1.502(20°C)
	比重	0.917~0.923(25/25°C)	0.917~0.923(25/25°C)
	酸価	(設定せず)	1
溶解性		(設定せず)	水、油脂にわずかに溶け、エタノールには溶ける。
沸点		(設定せず)	172~175°C
定量法		GC法(1)	GC法

(参考)

-87-



(参考)

これまでの経緯

平成22年6月14日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成22年6月17日	第336回食品安全委員会(依頼事項説明)
平成22年6月29日	第86回食品安全委員会添加物専門調査会
平成22年7月22日 ～平成22年8月20日	第341回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成22年8月26日	第345回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成22年8月30日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年9月9日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター食品化学部長
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第三室長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
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本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
若林 敬二	静岡県立大学食品栄養科学部客員教授

※部会長

答申（案）

1. 5-エチル-2-メチルピリジンについては、添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。
2. 5-エチル-2-メチルピリジンの添加物としての使用基準及び成分規格については、以下のとおり設定することが適当である。

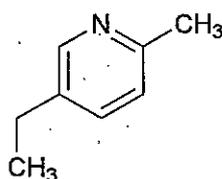
使用基準

- ・ 着香の目的以外に使用してはならない。

成分規格

5-エチル-2-メチルピリジン

5-Ethyl-2-methylpyridine



$C_8H_{11}N$

分子量 121.18

5-Ethyl-2-methylpyridine [104-90-5]

含 量 本品は、5-エチル-2-メチルピリジン ( $C_8H_{11}N$ ) 96.5 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

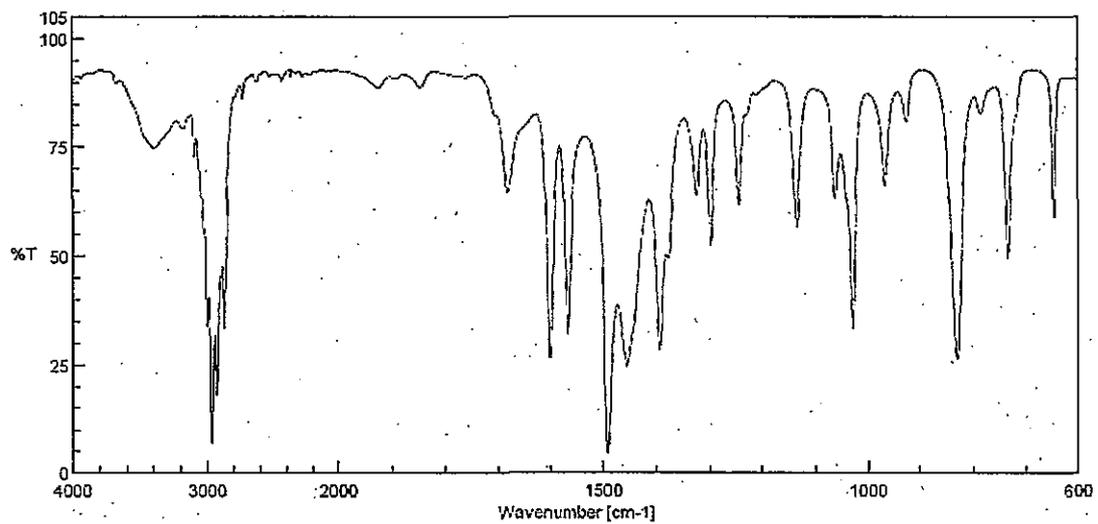
純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.495 \sim 1.502$

(2) 比重  $d_{25}^{25} = 0.917 \sim 0.923$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

# 参照赤外吸収スペクトル

5-エチル-2-メチルピリジン

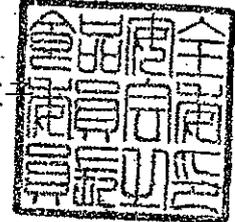




府食第671号  
平成22年8月26日

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直十



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年6月14日付け厚生労働省発食安0614第2号をもって貴省から当委員会に意見を求められた5-エチル-2-メチルピリジ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

5-エチル-2-メチルピリジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

# 添加物評価書

## 5-エチル-2-メチルピリジン

2010年8月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	4
1. 反復投与毒性.....	4
2. 発がん性.....	5
3. 生殖発生毒性.....	5
4. 遺伝毒性.....	6
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験.....	6
(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験.....	6
(3) げっ歯類を用いる小核試験.....	7
5. その他.....	7
6. 摂取量の推定.....	7
7. 安全マージンの算出.....	7
8. 構造クラスに基づく評価.....	7
9. JECFA における評価.....	7
III. 食品健康影響評価.....	8
<別紙：香料構造クラス分類（5-エチル-2-メチルピリジン）>.....	9
<参照>.....	10

<審議の経緯>

- 2010年 6月15日 厚生労働大臣から添加物の指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 0614 第2号）、関係書類の接受
- 2010年 6月17日 第336回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 6月29日 第86回添加物専門調査会
- 2010年 7月22日 第341回食品安全委員会（報告）
- 2010年 7月22日 から2010年8月20日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 8月24日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 8月26日 第345回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

今井田 克己（座長）  
山添 康（座長代理）  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
井上 和秀  
梅村 隆志  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
林 眞  
三森 国敏  
森田 明美  
山田 雅巳

## 要 約

添加物（香料）「5-エチル-2-メチルピリジン」（CAS 番号：104-90-5（5-エチル-2-メチルピリジンとして））について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、反復投与毒性、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関するものである。

添加物（香料）「5-エチル-2-メチルピリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（20,000,000～40,000,000）は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.04～0.1 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

添加物（香料）「5-エチル-2-メチルピリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

香料

### 2. 主成分の名称

和名：5-エチル-2-メチルピリジン

英名：5-Ethyl-2-methylpyridine

CAS 番号：104-90-5 (参照1)

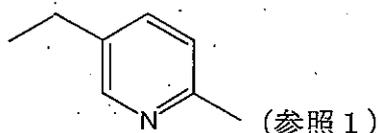
### 3. 分子式

$C_8H_{11}N$  (参照1)

### 4. 分子量

121.18 (参照2)

### 5. 構造式



### 6. 評価要請の経緯

5-エチル-2-メチルピリジンは、ウイスキー、チーズ等の食品中に存在し、また、えびの加熱調理により生成する成分である (参照3、4)。添加物 (香料) 「5-エチル-2-メチルピリジン」は、欧米において、焼菓子、肉製品、朝食シリアル類、ナッツ製品、グレービーソース類、スープ類等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている (参照1)。

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU (欧州連合) 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、添加物 (香料) 「5-エチル-2-メチルピリジン」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知)にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理を行っている。(参照5)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 反復投与毒性

5週齢のSDラット (各群雌雄各10匹) に添加物 (香料) 「5-エチル-2-メチル

ピリジン」(0、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日)を90日間強制経口投与(胃内挿管)した。その結果、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。試験担当者は、NOAELを本試験での最高用量である3 mg/kg 体重/日としている。(参照6、7、8)

食品安全委員会としても、本試験におけるNOAELを、本試験での最高用量である3 mg/kg 体重/日と評価した。

OECD(経済協力開発機構)のSIAR(SIDS(Screening Information Data Set) initial assessment report:スクリーニング用情報データセット初期評価報告書)における引用によれば、SDラットに5-エチル-2-メチルピリジン(0、30、95、300 mg/kg 体重/日)を28日間強制経口投与(胃内挿管)した試験(OECD TG407)が実施されている。その結果、体重については、300 mg/kg 体重/日投与群において摂餌量の低値を伴う体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査については、95 mg/kg 体重/日投与群においていくつかのパラメータで正常値からの軽微な逸脱がみられ、300 mg/kg 体重/日投与群において尿素窒素、クレアチニン及びASTの高値が認められた。器官重量については、95 mg/kg 体重/日投与群において肝臓の絶対重量の高値、300 mg/kg 体重/日投与群において肝臓及び腎臓の相対重量の高値が認められた。剖検及び病理組織学的検査については、95 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に硝子滴腎症が認められた。以上より、SIARでは、NOAELは30 mg/kg 体重/日とされている。(参照9)

食品安全委員会としても、本試験におけるNOAELを30 mg/kg 体重/日と評価した。

食品安全委員会としては、試験の期間は短いものの、90日間反復投与毒性試験におけるNOAEL(最高用量)を上回る28日間反復投与毒性試験におけるNOAELを、安全マージンの算出において参照することとした。

## 2. 発がん性

評価要請者は、5-エチル-2-メチルピリジンについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等(IARC(International Agency for Research on Cancer)、ECB(European Chemicals Bureau)、EPA(Environmental Protection Agency)及びNTP(National Toxicology Program))による発がん性評価も行われていないとしている。(参照2)

## 3. 生殖発生毒性

SIARにおける引用によれば、SDラットに5-エチル-2-メチルピリジン(0、30、95、300 mg/kg 体重/日)を雄には交配前15日間及び交配期間を含む計7週間、雌には交配前15日間、交配期間及び妊娠期間を含め哺育4日までの期間、強制経口投与(胃内挿管)した簡易生殖発生毒性試験(OECD TG421)が実施されている。

親動物の一般状態については、全ての投与群において被験物質投与後の流涎の増加がみられ、特に95 mg/kg 体重/日以上投与群において顕著であった。また、300 mg/kg 体重/日投与群において投与2~4週に被験物質投与後の体温低下及び異常呼吸がみられた。さらに、被験物質投与後に運動失調、腹這い位等の徴候を示し、瀕死状態となったため屠殺された300 mg/kg 体重/日投与群の雄2例については、剖

検の結果、消化管内容物の減少・脱水、肝臓の小葉像明瞭、精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢の重量の低値がみられたほか、精巣上体に精子肉芽腫がみられた。SIARでは、当該死亡は被験物質の投与に関連した変化と推察されている。親動物の体重については、300 mg/kg 体重/日投与群の雄、95 mg/kg 体重/日以上投与群の妊娠中の雌に増加抑制が認められ、300 mg/kg 体重/日投与群の哺育中の雌に低値がみられた。親動物の病理組織学的検査について、被験物質の投与に関連した変化は認められていない。発情周期に被験物質の投与による影響は認められなかった。300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄1組を除く全ての動物は初回発情周期に交尾し、全ての雌動物が妊娠した。妊娠期間については、いずれの雌動物においても正常の範囲内であった。30 mg/kg 体重/日投与群の雌1例及び300 mg/kg 体重/日投与群の雌3例に、全胚/胎児死亡がみられた。これらの雌動物には乳腺不全がみられた。300 mg/kg 体重/日投与群の雌2例では、肝臓の変化、小脾臓及び腎臓の白色部位が観察された。

30及び95 mg/kg 体重/日投与群では、着床数、児の出生前の生存及び発育、出生後の児数及び生存率、性比、生後1日の児体重並びに生後4日までの児体重増加に被験物質投与の影響は認められなかった。300 mg/kg 体重/日投与群の児動物については、生後1日体重及び生後4日までの体重増加の低値並びに生存率の低下がみられた。また、児動物の剖検に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、SIARでは、親動物に対するNOAELは雄で95 mg/kg 体重/日、雌で30 mg/kg 体重/日、胎児に対するNOAELは95 mg/kg 体重/日とされている。(参照9)

食品安全委員会としては、30 mg/kg 体重/日投与群の親動物にみられた流涎については、被験物質の苦味によって起きた可能性を否定できず、これを直ちに毒性によるものとみなすことはできないものと考えた。また、30 mg/kg 体重/日投与群の親動物雌にみられた全胚/胎児死亡及び乳腺不全については、1例のみにみられたものであり、被験物質の投与に関連したものではないものと考えた。したがって、親動物に対するNOAELを雄で95 mg/kg 体重/日、雌で30 mg/kg 体重/日、胎児に対するNOAELを95 mg/kg 体重/日と評価した。

#### 4. 遺伝毒性

##### (1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

SIARにおける引用によれば、5-エチル-2-メチルピリジンについての細菌(*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)を用いた復帰突然変異試験(最高用量5 mg/plate)(OECD TG471)が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果であったとされている。(参照9)

##### (2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

SIARにおける引用によれば、5-エチル-2-メチルピリジンについてのヒト初代培養リンパ球を用いた2つの染色体異常試験(最高用量0.4 mg/mL (3.3 mM))(OECD TG473)では、いずれも代謝活性化系非存在下で陰性の結果であったとされている。(参照9)

また、SIARにおいて、5-エチル-2-メチルピリジンについてのヒト初代培養リンパ球を用いた染色体異常試験(最高用量5 mg/mL (41 mM))(OECD TG473)

では、代謝活性化系存在下で陰性の結果であったが、代謝活性化系非存在下では陽性の結果であったとされている。(参照 9)

### (3) げっ歯類を用いる小核試験

SIAR における引用によれば、5-エチル-2-メチルピリジンについての CD-1 マウスへの単回強制経口投与による *in vivo* 小核試験 (最高用量 625 mg/kg 体重) (OECD TG474) では、陰性の結果であったとされている。(参照 9)

以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では代謝活性化系非存在下で陽性の結果が報告されているが、SIARで引用されているその他の2つの試験では陰性の結果が報告されており、陽性結果の再現性が得られていない。また、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、かつ、高用量まで実施された小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物 (香料) 「5-エチル-2-メチルピリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

## 5. その他

評価要請者は、5-エチル-2-メチルピリジンについて、内分泌かく乱性に関する試験は行われていないとしている。(参照 2)

## 6. 摂取量の推定

添加物 (香料) 「5-エチル-2-メチルピリジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10% が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1982 年の米国及び 1995 年の欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.1  $\mu\text{g}$  及び 0.04  $\mu\text{g}$  である (参照 1、10)。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから (参照 11)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.04  $\mu\text{g}$  から 0.1  $\mu\text{g}$  の範囲になると推定される。

## 7. 安全マージンの算出

28 日間反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験 (親動物雌) における NOAEL 30 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.04~0.1  $\mu\text{g}$ /人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.0000008~0.000002 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 20,000,000~40,000,000 が得られる。

## 8. 構造クラスに基づく評価

5-エチル-2-メチルピリジンは構造クラス II に分類される。本物質が属するピリジン誘導体に関しては、アルキル側鎖が酸化を受けて極性の高い代謝物となり、抱合体となって尿中に排泄されると考えられている。(参照 10、12)

## 9. JECFA における評価

JECFA は、添加物 (香料) 「5-エチル-2-メチルピリジン」をピリジン、ピロール及びキノリン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラス II の摂取許容値 (540  $\mu\text{g}$ /人/日) を下回るため、本品目は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照 10)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

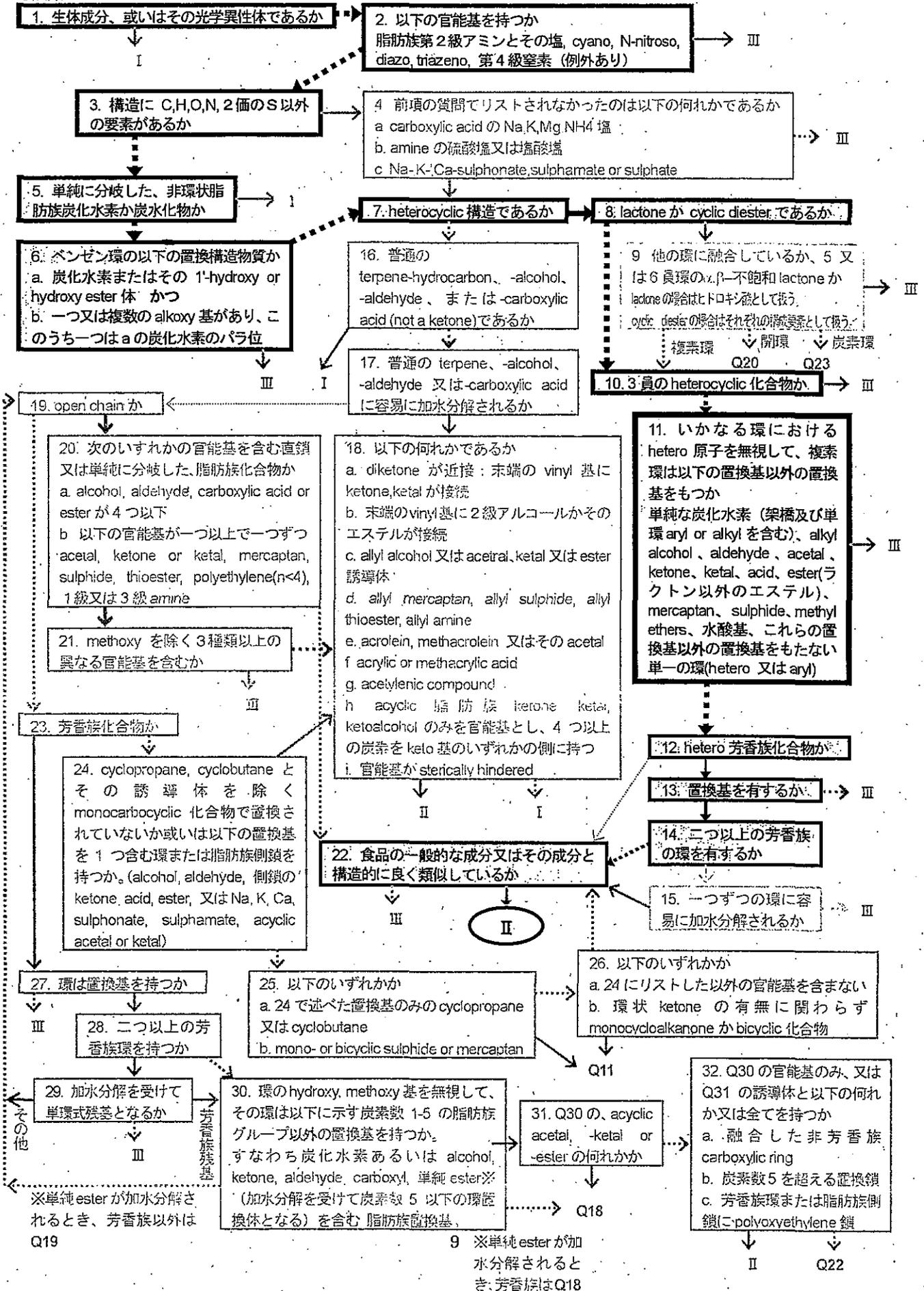
添加物(香料)「5-エチル-2-メチルピリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法(参照5)により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン(20,000,000~40,000,000)は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量(0.04~0.1 µg/人/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回ることを確認した。

添加物(香料)「5-エチル-2-メチルピリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

# 香料構造クラス分類 (5-エチル-2-メチルピリジン)

YES : —→ ; NO : .....→

START



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Jun. 2010). (未公表)
- 2 5-エチル-2-メチルピリジンの概要 (要請者作成資料).
- 3 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Jun. 2010). (未公表)
- 4 Qian M and Reineccius G: Identification of aroma compounds in Parmigiano-Reggiano cheese by gas chromatography/olfactometry. J Dairy Sci 2002; 85: 1362-9
- 5 香料安全性評価法検討会, 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日).
- 6 (株)ボゾリサーチセンター, 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験 -ラットによる 5-エチル-2-メチルピリジンの 90 日間反復強制経口投与毒性試験- (厚生労働省委託試験). 2007
- 7 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 5-ethyl-2-methylpyridine, 97+%; product number, W354600-SPEC; lot number, 19111TR).
- 8 被験物質 5-エチル-2-メチルピリジンの確認結果 (要請者作成資料)
- 9 OECD and UNEP Chemicals (ed.), 5-Ethyl-2-picoline, CAS No: 104-90-5 (SIDS initial assessment report for SIAM 3, Williamsburg, Virginia, 13-16 February 1995), UNEP Publications.  
参考: <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/104905.pdf>
- 10 WHO, Food additives series: 54, safety evaluation of certain food additives, pyridine, pyrrole and quinoline derivatives (report of 63rd JECFA meeting (2004)).  
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>
- 11 新村嘉也 (日本香料工業会): 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書
- 12 5-エチル-2-メチルピリジンの構造クラス (要請者作成資料)

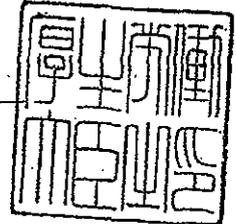
厚生労働省発食安第0623005号

平成21年6月23日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条、第11条第1項及び第19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

1. フルジオキシニルの添加物としての指定の可否について
2. フルジオキシニルの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について
3. 食品衛生法施行規則（昭和23年厚生省令第23号）別表第3に定める食品又は添加物に「あんず」、「おうとう」、「キウイ」、「ざくろ」、「すもも」、「西洋なし」、「ネクタリン」、「びわ」、「マルメロ」、「もも」及び「りんご」を加えることについて

平成22年9月15日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成21年6月23日付け厚生労働省発食安第0623005号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において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。

#### 記

1. フルジオキソニルの添加物としての指定の可否について
2. フルジオキソニルの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

## フルジオキシニルの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、事業者より指定等の要請がなされた当該添加物について、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、添加物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. 品目名

フルジオキシニル

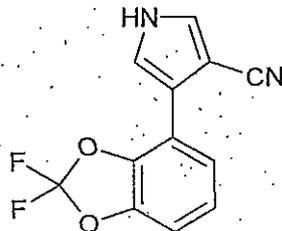
英名：fludioxonil

化学名：4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile

CAS 番号：131341-86-1

### 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_{12}H_6F_2N_2O_2$  248.19

### 3. 用途

防かび剤

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

フルジオキシニルは、1984年にチバガイギー社（現 シンジェンタ社）が合成したフェニルピロール系の非浸透移行性殺菌剤である。糸状菌に対し広い抗菌スペクトラムを有し、各種の空気感染性及び土壌感染性の糸状菌起因の植物病害に対して高い効果を有することから、現在、70カ国以上の国において、主にブドウ及び野菜類の灰色かび病に対する茎葉散布剤並びに麦類の種子消毒剤として農薬登録されている。

欧州連合（EU）では、欧州食品安全機関（EFSA）で2007年に再評価され、一日摂取許容量（ADI）が0.37mg/kg 体重/日と設定されており、フランス、ドイツ、イタリア等で上記の用途を中心に農薬登録されている。

米国では、環境保護庁 (EPA) で2004年に再評価され、慢性参照用量 (cRfD) が0.03mg/kg 体重/日と設定されており、上記の用途及びとうもろこし類の種子消毒剤として登録されている。また、米国政府が生産量の少ない農作物に使用できるよう農薬登録の取得を支援するIR-4プロジェクトの一環として、かんきつ類、核果類 (もも、すもも等)、仁果類 (りんご、なし等)、キウイ及びざくろへの防かび目的の収穫後使用についての農薬登録が2004年及び2005年に行われている。

FAO/WHO合同残留農薬専門家会議 (JMPR) は、2004年に本品目の評価を行い、ADIを0-0.4mg/kg 体重/日に設定している。残留基準についても、2004年及び2006年に収穫後使用を含めた残留基準がコーデックス規格として勧告されており、評価が進行中のものについては米国の基準を基にした暫定基準 (2005年から2009年まで有効) を勧告している、わが国においては、残留農薬安全性評価委員会によって、ADIが0.033mg/kg 体重/日と設定され、1996年に水稲及び野菜類の種子消毒剤並びに灰色かび病等の防除を目的とした各種野菜類への茎葉処理剤として農薬登録された。その後、1998年に食品衛生調査会によるADIの見直しが行われ、米、小豆類、野菜等について残留基準が設定され、また、2006年のポジティブリスト制度の導入により、多くの作物に暫定基準が設定された。

今般、事業者より本品目について、かんきつ類等の作物に対し、収穫後に防かびの目的で使用するために、添加物としての指定等について要請がなされた。

## 5. 食品添加物としての有効性

フルジオキシニルは、糸状菌に対し広い抗菌スペクトラムを有し (別紙1)、胞子発芽、発芽管伸長及び菌糸の生育阻害を示すことから、収穫後の果実の防かび目的にも有効である。

作物に対しての防かび目的の収穫後使用については、米国において、かんきつ類 (試験はオレンジ、レモン及びグレープフルーツで実施。)、核果類 (試験はもも、すもも及びおうとうで実施。)、仁果類 (試験はりんご及びなしで実施。)、キウイ及びザクロについて効果試験 (別紙2) が行われており、有効性が確認されている。

## 6. 食品安全委員会における評価結果

農薬等におけるいわゆるポジティブリスト制度の導入の際に設定された暫定基準の見直しのため、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25日付け厚生労働省発食安第0625006号により食品安全委員会あて意見を求めたフルジオキシニルに係る食品健康影響評価については、平成20年7月11日及び8月1日に開催された農薬専門調査会総合評価第二部会並びに平成20年

<sup>1</sup> 食品添加物は、食品衛生法 (昭和22年法律第233号) 第4条第2項により、「食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤その他の方法によつて使用する物」と定義されている。収穫後に使用されたことが明らかであり、かつ、かび等による腐敗・変敗の防止の目的で使用されている場合には、「保存の目的」で使用されていると解され、添加物に該当する。

11月18日に開催された農薬専門調査会幹事会において審議がなされた。

その後、食品添加物としての指定及び規格基準の設定のため、同法第24条第1項第1号の規定に基づき、平成20年11月20日付け厚生労働省発食安第1120003号により食品安全委員会あて意見を求めたフルジオキソニルに係る食品健康影響評価については、上記の農薬調査会での審議内容を受けて、平成20年12月15日に開催された添加物専門調査会、平成21年1月21日に開催された農薬専門調査会幹事会、同年2月2日及び3月23日に開催された添加物専門調査会、同年6月12日に開催された農薬専門調査会幹事会、同年6月29日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成21年7月16日付け府食第682号で通知されている。

食品安全委員会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量33.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.33 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI 0.33 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験

(動物種) イヌ

(期間) 1年間

(投与方法) 混餌

(無毒性量) 33.1 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

なお、評価結果の詳細については、以下のとおりである。

参照に挙げた資料を用いて農薬・添加物「フルジオキソニル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに経口投与されたフルジオキソニルの吸収は比較的速やかであり、投与後24時間で75~90%TARが糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。胆汁中への排泄は、投与後48時間で約67%TARであり、約77%TARが腸管から循環系に吸収されるものと推定された。臓器・組織への蓄積性は認められなかつた。糞中では親化合物が、尿及び胆汁中では代謝物B、C、D、E等が検出された。ラットにおける主要代謝経路は、①ピロール環の2位における酸化及び抱合(B及びCの生成)、②ピロール環の5位における酸化及び抱合(D及びFの生成)、③フェニル基の水酸化(Eの生成)であると推定された。

稲を用いた植物体内運命試験では、収穫時の植物体の残留放射能は0.002mg/kg以下と極めて低かつた。小麦、ぶどう等を用いた植物体内運命試験では、植物体中の残

留放射能の主要成分は親化合物であり、G、H、I、M、P 等多数の代謝物が同定されたが、いずれも少量であった。植物における主要代謝経路は、①ピロール環の酸化(G、H 及び P の生成)、②ピロール環の開裂 (I、J、K、M、R 及び T の生成)、③G のピロール環の還元及びその後の酸化 (L の生成)、④グルコース抱合 (N 及び Q の生成) であると推定された。

各種毒性試験結果から、フルジオキソニル投与による影響は主に肝臓、腎臓及び血液に認められた。発がん性、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルジオキソニル (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 23 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 6.2 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 1 年間慢性毒性試験における無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定間隔の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験における親動物の無毒性量は P 雌で 17.9mg/kg 体重/日であったが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は 37 mg/kg 体重/日であった。この差は 2 世代繁殖試験における用量設定の違いによるものと考えられ、また、同 2 世代繁殖試験における児動物の無毒性量は F<sub>1</sub> で 21.1mg/kg 体重/日であったが、体重増加抑制の程度は軽度であり、明確な用量相関関係もみられなかったことから、ラットにおける無毒性量は 37 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

以上より、食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 33.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.33 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI 0.33 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験

(動物種) イヌ

(期間) 1年間

(投与方法) 混餌

(無毒性量) 33.1 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

農薬としての使用に基づく暴露量については、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。なお、平成 10~12 年の国民栄養調査結果に

に基づき試算されるフルジオキシニルの一日あたりの理論的最大一日摂取量は 1,424  $\mu\text{g}$  であり、ヒトの体重を 50 kg と仮定すると、その ADI 比は 8.6%である。

また、ヒトにおける暴露量及び体内動態も勘案して検討を行った結果、ヒトがフルジオキシニルを継続的に経口摂取することによって耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものとする。

## 7. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

農薬又は添加物として使用され、各農作物について基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づき試算される一日あたりの最大摂取量（理論的最大一日摂取量）は 1,424  $\mu\text{g}$  であった。

わが国における理論的最大一日摂取量（TMDI）及び TMDI の ADI 比の試算は以下のとおりである（詳細については別紙 3 のとおり）。

対象人口	TMDI ( $\mu\text{g}$ ) <sup>※1</sup>	TMDI の ADI 比 (%)
国民平均 <sup>※2</sup>	1248.4	7.1
高齢者 (65 歳以上) <sup>※2</sup>	1288.0	7.2
妊婦 <sup>※2</sup>	1006.2	5.5
幼小児 (1～6 歳) <sup>※2</sup>	731.4	14.0

※1 食品添加物又は農薬としての使用のうち、基準値案を基に最大となる摂取量を積算した。

※2 摂取量計算に用いた体重：国民平均 53.3kg、高齢者 54.2kg、妊婦 55.6kg、小児 15.8kg

## 8. 新規指定について

フルジオキシニルを食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号。以下「法」という。）第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準及び成分規格を改めることが適当である。

### (1) 使用基準について

要請者は、作物残留試験（別紙 4）及び米国における本品目の残留基準に基づいて、以下の使用基準（案）<sup>2</sup>を提案している。食品安全委員会の評価結果（案）等も踏まえ、

<sup>2</sup> 当初、「うめ」に対する使用についても要請されていたが、米国において農薬登録されている作物群には「うめ」が含まれないことから要請者より使用基準（案）の訂正の申し出があったため、本使用基準（案）

本提案のとおり使用基準を定めることが適当である。

なお、米国、欧州及び JMPR において、規制対象物質は親化合物であるフルジオキサソニルのみとされていること及び食品安全委員会での評価結果（案）を踏まえ、本使用基準（案）においても規制対象はフルジオキサソニルのみとする。

フルジオキサソニルは、あんず、おうとう、かんきつ類（みかんを除く。）、キウイ、ざくろ、すもも、西洋なし、ネクタリン、びわ、マルメロ、もも及びりんご以外の食品に使用してはならない。

フルジオキサソニルは、フルジオキサソニルとして、キウイにあってはその 1kg につき 0.020g、かんきつ類（みかんを除く。）にあってはその 1kg につき 0.010g、あんず、おうとう、ざくろ、すもも、西洋なし、ネクタリン、びわ、マルメロ、もも及びりんごにあってはその 1kg（あんず、おうとう、すもも、ネクタリン及びももにあっては種子を除く。）につき 0.0050g を、それぞれ超えて残存しないように使用しなければならない。

## （2）成分規格について

成分規格を別紙 5 のとおり設定することが適当である。（設定根拠は別紙 6 のとおり。）

---

からは削除した。

## フルジオキシニルの殺菌スペクトラム

病原菌類	病原菌名	EC50 (ppm)	出典
Ascomycetes (子のう菌類)	<i>Diplodia natalensis</i> ※1	0.0075	1
	<i>Monilinia fructicola</i> 灰星病菌※1	0.0078	4
	<i>Gaeumannomyces graminis</i> コムギ立枯病菌※2	0.13	1
	<i>Pyrenophora teres</i> オオムギ網斑病菌※2	0.17	1
Deuteromycetes (不完全菌類)	<i>Botrytis cinerea</i> 灰色かび病菌※1	0.02	1
	<i>Penicillium digitatum</i> カンキツ緑かび病菌※1	0.0086	1
	<i>Penicillium expansum</i> リンゴ青かび病菌※1	0.056	2
	<i>Penicillium italicum</i> カンキツ青かび病菌※1	0.0091	1
	<i>Alternaria solani</i> 夏疫病菌※2	0.11	1
	<i>Cercospora arachidicola</i> ラッカセイ褐斑病菌※2	0.30	1
	<i>Colletotrichum lagenarium</i> 炭疽病菌※2	>100	1
	<i>Fusarium culmorum</i> 赤かび病菌※2	0.11	1
<i>Pyricularia oryzae</i> イネいもち病菌※2	>100	1	
Zygomycetes (接合菌類)	<i>Rhizopus stolonifer</i> 黒かび病菌※1	0.018	3
Oomycetes (卵菌類)	<i>Aphanomyces larvis</i> テンサイ根腐病菌※2	10.2	1
	<i>Phytophthora megasperma</i> バラ疫病菌※2	>100	1
Basidiomycetes (担子菌類)	<i>Rhizoctonia solani</i> イネ紋枯病菌※2	0.04	1
	<i>Sclerotium rolfsii</i> 白絹病菌※2	0.14	1

※1 収穫後の作物に病害を起こす病原菌である。

※2 収穫前の作物に病害を起こす病原菌である。

出典 1: 要請者社内技術資料

2: Sensitivity of *Penicillium expansum* isolates to the phenylpyrrole fungicide fludioxonil (2005 The American Phytopathological Society Annual Meeting)

3: Baseline sensitivity distribution of *Rhizopus stolonifer* to fludioxonil (2007 The American Phytopathological Society Annual Meeting)

4: Sensitivity of *Monilinia fructicola* isolates collected from stone fruits to fludioxonil (2004 The American Phytopathological Society Annual Meeting)

## フルジオキシニルの効果試験成績

1. かんきつ類の *Penicillium digitatum* (緑かび病) に対する効果

作物	処理方法	結果 (% : 病害発生率)
Eureka lemon	水・ワックス混合液 dip	未処理 40%
		対照薬剤 (イマザリル) 1%
		フルジオキシニル 4%
Valencia orange	spray	未処理 70%
		フルジオキシニル 2%
Eureka lemon	①水・ワックス混合液 spray 後、ワックス処理 ②水希釈液 spray 後、ワックス処理 ③水・ワックス混合液 spray ④水・ワックス混合液 spray	未処理 82%
		①フルジオキシニル 12%
		②フルジオキシニル 0%
		③フルジオキシニル 55%
		④対照薬剤 (イマザリル) 5%
Eureka lemon	①水・ワックス混合液 spray ②水・ワックス混合液 spray ③水希釈液 spray 後、ワックス処理 ④水・ワックス混合液 spray	孢子形成率 (スケール 1~4) 未処理 1.4%
		①フルジオキシニル 0%
		②フルジオキシニル 0%
		③フルジオキシニル 0.2%
		④対照薬剤 (イマザリル) 0%
pineapple orange	dip	未処理 26%
		フルジオキシニル 8%
		対照薬剤 (TBZ) 1%
valencia orange	dip	未処理 31%
		フルジオキシニル 7%
		対照薬剤 (イマザリル) 0%
valencia orange	dip	未処理 15%
		フルジオキシニル ca. 5%
		対照薬剤-1 (TBZ) 2.5%
		対照薬剤-2 (イマザリル) 1.5%
valencia orange	dip	未処理 90%
		対照薬剤 (イマザリル) 0%
		フルジオキシニル 8%
valencia orange	dip	未処理 63%
		対照薬剤 (イマザリル) 2%
		フルジオキシニル 12-20%
Navel orange	dip	未処理 100%
		フルジオキシニル+対照薬剤-1 (TBZ) 2%
		対照薬剤-2 (イマザリル) 0%
valencia orange	dip	未処理 72%
		フルジオキシニル 26%
		対照薬剤-1 (TBZ) 3%
		対照薬剤-2 (イマザリル) 24%

2. かんきつ類の *Botrytis cinerea* (灰色かび病) に対する効果

作物	処理方法	結果 (% : 病害発生率)
Eureka lemon	dip	未処理 22%
		フルジオキシニル 3%
		対照薬剤 (イマザリル) 4%

### 3. かんきつ類の *Lasiodiplodia theobromae* (軸腐病) に対する効果

作物	処理方法	結果 (%: 病害発生率)	
Ambersweet orange	dip	未処理	80%
		フルジオキシニル	5-6%
		対照薬剤-1 (イマザリル)	5%
		対照薬剤-2 (TBZ)	2%
pineapple orange	dip	未処理	27%
		フルジオキシニル	8%
		対照薬剤-1 (イマザリル)	12%
		対照薬剤-2 (TBZ)	4%
valencia orange	dip	未処理	17%
		フルジオキシニル	5%
		対照薬剤 (イマザリル)	3%

### 4. 仁果類の青かび病に対する効果

作物	処理方法	結果 (%: 病害発生率)	
りんご	dip	未処理	60-100%
		フルジオキシニル	0%
		対照薬剤 (TBZ)	0-10%
りんご	droplet application	未処理	82%
		対照薬剤 (TBZ)	2%
		フルジオキシニル	0%
りんご	dip	未処理	26%
		対照薬剤 (TBZ)	28%
		フルジオキシニル	0%
りんご	dip	未処理	70-90%
		フルジオキシニル	2-9%
洋ナシ	dip	フルジオキシニル 150ppm	7-42%
		フルジオキシニル 300ppm	0-4%
りんご	drench	未処理	65%
		フルジオキシニル	0%
りんご	drench	未処理	12.5%
		フルジオキシニル	0%
洋ナシ	drench	未処理	15%
		フルジオキシニル	0%
洋ナシ	dip	未処理	45%
		フルジオキシニル 0.5 オンス	10-20%
		フルジオキシニル 1 オンス	5-15%
		フルジオキシニル 2 オンス	2-6%
		フルジオキシニル 4 オンス	1-4%
		フルジオキシニル 8 オンス	0%
		フルジオキシニル 12 オンス	0%
フルジオキシニル 16 オンス	0%		

5. 仁果類の灰色かび病に対する効果

作物	処理方法	結果 (% : 病害発生率)
りんご	drench または spray	未処理 38%
		フルジオキシニル 0%
洋ナシ	spray	未処理 85%
		フルジオキシニル 0%
		対照薬剤 (TBZ) 0%
洋ナシ	drench	未処理 63%
		フルジオキシニル 0%
		対照薬剤 (TBZ) 48%
洋ナシ	spray	未処理 45%
		フルジオキシニル 0-2%

6. 仁果類の *Mucor piriformis* (ムコール菌による腐敗) に対する効果

作物	処理方法	結果 (% : 病害発生率)
りんご	drench	未処理 14%
		フルジオキシニル 1.8%
		フルジオキシニル+対照薬剤 (TBZ) 0%
りんご	drench または spray	未処理 95%
		フルジオキシニル 15-20%
		対照薬剤 (ボスカリド+ピラクロストロビン) 25%
洋ナシ	drench	未処理 7.5%
		フルジオキシニル 9-14%
		対照薬剤 (TBZ) 11%

7. キウイフルーツの灰色かび病に対する効果

処理方法	結果 (% : 病害発生率)
drench	未処理 1-5%
	フルジオキシニル 0%
	対照薬剤 (ピンクロゾリン) 0%
①dip ②controlled droplet applicator (GDA; low volume sprayer)	未処理 11%
	① 0%
	② 2%
dip	未処理 31.5%
	対照薬剤 (ピンクロゾリン) 17.1%
	フルジオキシニル 2.6-6.9%

8. さくろの灰色かび病 (*Botrytis cinerea*) に対する効果

処理方法	結果 (%: 病害発生率)
dip	未処理 (ワックスのみ) 36.7%
	フルジオキシニル+ワックス 3.8%
dip	未処理 (ワックスのみ) 46.9%
	フルジオキシニル+ワックス 9.4%
dip	未処理 (ワックスのみ) 46.9%
	フルジオキシニル+ワックス 18.8%
dip	未処理 (ワックスのみ) 27.5%
	フルジオキシニル+ワックス 5%
	未処理 (ワックスのみ) 13.3%
	フルジオキシニル+ワックス 0%
dip	未処理 27.5%
	フルジオキシニル 5.6-11.1%

9. 核果類に対する効果

作物	処理方法	対象病害	結果 (% : 病害発生率)	
cherry	spray	<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	86.25%
			フルジオキシニル	0-4%
			対照薬剤 (フェンヘキサミド)	3.5%
cherry	spray	<i>Monilinia fructicola</i> + <i>Botrytis sp.</i>	未処理	75.4%
			フルジオキシニル	2.5%
			対照薬剤 (フェンヘキサミド)	6.3%
cherry	dip	<i>Monilinia sp.</i>	未処理	41.7%
			フルジオキシニル	33.3-39.6%
			対照薬剤 (シプロジニル)	29.2%
cherry	dip	<i>Monilinia sp.</i>	未処理	45.9%
			フルジオキシニル	35.4-43.8%
			対照薬剤 (シプロジニル)	18.8%
cherry	spray	<i>Monilinia sp.</i>	未処理	97%
			フルジオキシニル	35.5%
			対照薬剤 (フェンヘキサミド)	87.8%
cherry	spray	<i>Botrytis sp.</i>	未処理	92.4%
			フルジオキシニル	11.9%
			対照薬剤 (フェンヘキサミド)	20.6%
		<i>Botrytis sp.</i>	未処理	97.8%
			フルジオキシニル	45.6%
			対照薬剤 (フェンヘキサミド)	44.5%
sweet cherry	spray	<i>Botrytis cinerea</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	1%
			対照薬剤 (フェンヘキサミド)	1%
		<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	65.1%
			フルジオキシニル	0.5%
			対照薬剤 (フェンヘキサミド)	0.5%
		<i>Rhizopus sp.</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	1%
			対照薬剤 (フェンヘキサミド)	100%
sweet cherry	spray	<i>Botrytis cinerea</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	0.5%
		<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	0.5%
		<i>Rhizopus sp.</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	0.5%
peach	dip	<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	43.8%
			フルジオキシニル	2.5%
			対照薬剤 (イプロジン)	25.0%
		<i>Rhizopus sp.</i>	未処理	80.0%
			フルジオキシニル	16.3%
			対照薬剤 (イプロジン)	80.0%
peach	dip	<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	51.3%
			フルジオキシニル	7.5%
			対照薬剤 (イプロジン)	38.8%
peach	spray	<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	46.7%
			フルジオキシニル	13.3%
			対照薬剤 (イプロジン)	16.7%
		<i>Gilbertella sp.</i>	未処理	5.0%
			フルジオキシニル	0.0%
			対照薬剤 (イプロジン)	8.3%

10. 核果類に対する効果

作物	処理方法	対象病害	結果 (% : 病害発生率)	
peach	dip	<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	51.3%
			フルジオキシニル	0.0%
			対照薬剤 (イプロジン)	13.8%
		<i>Rhizopus sp.</i>	未処理	17.5%
			フルジオキシニル	0.0%
			対照薬剤 (イプロジン)	10.0%
nectarine	spray	<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	76%
			フルジオキシニル	0%
			対照薬剤 (イプロジン)	0%
		<i>Botrytis cinerea</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	5%
			対照薬剤 (イプロジン)	5%
		<i>Rhizopus stolonifer</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	10%
			対照薬剤 (イプロジン)	50%
nectarine	spray	<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	98%
			フルジオキシニル	0%
			対照薬剤 (イプロジン)	0%
		<i>Botrytis cinerea</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	0%
			対照薬剤 (イプロジン)	10%
		<i>Rhizopus stolonifer</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	7%
			対照薬剤 (イプロジン)	12%
plum	spray	<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	97%
			フルジオキシニル	3%
			対照薬剤 (Bacillus subtilis, Biofungicide)	76%
		<i>Botrytis cinerea</i>	未処理	98%
			フルジオキシニル	3%
			対照薬剤 (Bacillus subtilis, Biofungicide)	100%
plum	spray	<i>Mucor piriformis</i>	未処理	80%
			フルジオキシニル	40%
			対照薬剤 (イプロジン)	60%
		<i>Rhizopus stolonifer</i>	未処理	88%
			フルジオキシニル	16%
			対照薬剤 (イプロジン)	80%
		<i>Rhizopus oryzae</i>	未処理	60%
			フルジオキシニル	30%
対照薬剤 (イプロジン)	44%			
<i>Gilbertella persicaria</i>	未処理	36%		
	フルジオキシニル	8%		
対照薬剤 (イプロジン)	50%			
plum	spray	<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	0%
		<i>Botrytis cinerea</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	2%
		<i>Rhizopus stolonifer</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	10%
<i>Mucor piriformis</i>	未処理	90%		
	フルジオキシニル	10%		
plum	spray	<i>Rhizopus stolonifer</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	10%
		<i>Monilinia fructicola</i>	未処理	100%
			フルジオキシニル	0%

## 理論的最大の1日摂取量

農薬の使用も含め作物毎の基準値案を示し、また、フルジオキソニルの理論的最大の1日摂取量を使用別、作物毎さらに人口別に算出した。

各作物の摂取量は1998~2000年国民栄養調査データを用いた。

作物	残留基準値案 (ppm)			フルジオキソニル1日摂取量 (μg)											
	農薬 <sup>※1</sup>	食添 <sup>※2</sup>	食 <sup>※3</sup>	国民平均			高齢者			妊婦			小児		
				農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	食 <sup>※6</sup>	農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	食 <sup>※6</sup>	農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	食 <sup>※6</sup>	農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	食 <sup>※6</sup>
米(玄米)	0.05	—	0.05	9.3	0	9.3	9.4	0	9.4	7.0	0	7.0	4.9	0	4.9
小麦	0.05	—	0.05	5.8	0	5.8	4.2	0	4.2	6.2	0	6.2	4.1	0	4.1
大麦	0.05	—	0.05	0.3	0	0.3	0.2	0	0.2	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
ライ麦	0.05	—	0.05	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
とうもろこし	0.01	—	0.01	0.2	0	0.2	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
そば	0.05	—	0.05	0.2	0	0.02	0.2	0	0.2	0.1	0	0.1	0.0	0	0.0
その他の穀類	0.05	—	0.05	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
大豆	0.07	—	0.07	3.9	0	3.9	4.1	0	4.1	3.2	0	3.2	2.4	0	2.4
小豆類	0.2	—	0.2	0.3	0	0.3	0.5	0	0.5	0.0	0	0.0	0.1	0	0.1
えんどう	0.3	—	0.3	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1	0.0	0	0.0
そら豆	0.07	—	0.07	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
らっかせい	0.3	—	0.3	0.2	0	0.2	0.2	0	0.2	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1
その他の豆類	0.07	—	0.07	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
ばれいしょ	0.02	—	0.02	0.7	0	0.7	0.5	0	0.5	0.8	0	0.8	0.4	0	0.4
さといも	0.02	—	0.02	0.2	0	0.2	0.3	0	0.3	0.2	0	0.2	0.1	0	0.1
その他のいも類	0.02	—	0.02	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
だいこん類の根	0.5	—	0.5	22.5	0	22.5	29.3	0	29.3	14.4	0	14.4	9.4	0	9.4
だいこん類の葉	20	—	20	44.0	0	44.0	68.0	0	68.0	18.0	0	18.0	10.0	0	10.0
かぶ類の根	0.5	—	0.5	1.3	0	1.3	2.1	0	2.1	0.4	0	0.4	0.4	0	0.4
かぶ類の葉	20	—	20	10.0	0	10.0	22.0	0	22.0	6.0	0	6.0	2.0	0	2.0
西洋わさび	0.5	—	0.5	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1
クレソン	10	—	10	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0
はくさい	2.0	—	2.0	58.8	0	58.8	63.4	0	63.4	43.8	0	43.8	20.6	0	20.6
キャベツ	2	—	2	45.6	0	45.6	39.8	0	39.8	45.8	0	45.8	19.6	0	19.6
芽キャベツ	2.0	—	2.0	0.2	0	0.2	0.2	0	0.2	0.2	0	0.2	0.2	0	0.2
ケール	10	—	10	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0
こまつな	10	—	10	43.0	0	43.0	59.0	0	59.0	16.0	0	16.0	20.0	0	20.0
きょうな	10	—	10	3.0	0	3.0	3.0	0	3.0	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0
ちんげんさい	10	—	10	14.0	0	14.0	19.0	0	19.0	10.0	0	10.0	3.0	0	3.0
カリフラワー	2.0	—	2.0	0.8	0	0.8	0.8	0	0.8	0.2	0	0.2	0.2	0	0.2
ブロッコリー	2.0	—	2.0	9.0	0	9.0	8.2	0	8.2	9.4	0	9.4	5.6	0	5.6
その他のあぶらな科野菜	10	—	10	21.0	0	21.0	31.0	0	31.0	2.0	0	2.0	3.0	0	3.0
ごぼう	0.5	—	0.5	2.3	0	2.3	2.6	0	2.6	1.2	0	1.2	0.8	0	0.8
サルシフィー	0.5	—	0.5	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1
チコリ	20	—	20	2.0	0	2.0	2.0	0	2.0	2.0	0	2.0	2.0	0	2.0
エンダイブ	30	—	30	3.0	0	3.0	3.0	0	3.0	3.0	0	3.0	3.0	0	3.0
しゅんぎく	30	—	30	75.0	0	75.0	111.0	0	111.0	57.0	0	57.0	18.0	0	18.0
レタス	30	—	30	183.0	0	183.0	126.0	0	126.0	192.0	0	192.0	75.0	0	75.0
その他のきく科野菜	2	—	2	0.8	0	0.8	1.4	0	1.4	1.0	0	1.0	0.2	0	0.2
たまねぎ	0.5	—	0.5	15.2	0	15.2	11.3	0	11.3	16.6	0	16.6	9.3	0	9.3
ねぎ	7.0	—	7.0	79.1	0	79.1	94.5	0	94.5	57.4	0	57.4	31.5	0	31.5
にんにく	0.20	—	0.2	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
にら	10	—	10	16.0	0	16.0	16.0	0	16.0	7.0	0	7.0	7.0	0	7.0
わけぎ	0.20	—	0.2	0.0	0	0.0	0.1	0	0.1	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
その他のゆり科野菜	10	—	10	9.0	0	9.0	18.0	0	18.0	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0

※1 農薬として使用した場合、食品中に残留する最大量から提案する残留基準値案

※2 食品添加物として使用した場合、食品中に残留する最大量から提案する使用基準案

※3 残留基準値案(食品中に残留する最大残留量から提案する基準値、農薬および食品添加物の両使用方法を含む)

※4 農薬としての残留基準値案に作物摂取量を乗じた値(農薬として使用された場合の最大摂取量)

※5 食品添加物としての使用基準案に作物摂取量を乗じた値(食品添加物として使用された場合の最大摂取量)

※6 残留基準値案に作物摂取量を乗じた値(最大摂取量)

作物	残留基準値案 (ppm)			フルジオキサニル1日摂取量 (μg)											
	農薬 <sup>※1</sup>	食添 <sup>※2</sup>	案 <sup>※3</sup>	国民平均			高齢者			妊婦			小児		
				農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	全体 <sup>※6</sup>	農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	全体 <sup>※6</sup>	農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	全体 <sup>※6</sup>	農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	全体 <sup>※6</sup>
にんじん	0.7	—	0.7	17.2	0	17.2	15.6	0	15.6	17.6	0	17.6	11.4	0	11.4
パースニップ	0.5	—	0.5	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1
パセリ	10	—	10	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0
その他のせり科野菜	20	—	20	2.0	0	2.0	6.0	0	6.0	2.0	0	2.0	2.0	0	2.0
トマト	2	—	2	48.6	0	48.6	37.8	0	37.8	49.0	0	49.0	33.8	0	33.8
ピーマン	1	—	1	4.4	0	4.4	3.7	0	3.7	1.9	0	1.9	2.0	0	2.0
なす	1	—	1	4.0	0	4.0	5.7	0	5.7	3.3	0	3.3	0.9	0	0.9
その他のなす科野菜	0.50	—	0.5	0.1	0	0.1	0.2	0	0.2	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1
きゅうり	2	—	2	32.6	0	32.6	33.2	0	33.2	20.2	0	20.2	16.4	0	16.4
かぼちゃ	0.3	—	0.3	2.8	0	2.8	3.5	0	3.5	2.1	0	2.1	1.7	0	1.7
しろりり	0.45	—	0.45	0.1	0	0.1	0.04	0	0.04	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
その他のうり科野菜	0.45	—	0.45	0.2	0	0.2	0.3	0	0.3	1.0	0	1.0	0.0	0	0.0
ほうれんそう	0.02	—	0.02	0.4	0	0.4	0.4	0	0.4	0.3	0	0.3	0.2	0	0.2
たけのこ	0.02	—	0.02	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.1	0	0.1	0.0	0	0.0
未成熟えんどう	5	—	5	3.0	0	3.0	3.0	0	3.0	3.5	0	3.5	1.0	0	1.0
未成熟いんげん	5	—	5	9.5	0	9.5	9.0	0	9.0	9.0	0	9.0	6.0	0	6.0
えだまめ	5	—	5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5
その他の野菜	10	—	10	126.0	0	126.0	122.0	0	122.0	96.0	0	96.0	97.0	0	97.0
みかん	0.1	—	0.1	4.2	0	4.2	4.3	0	4.3	4.6	0	4.6	3.5	0	3.5
なつみかんの果実全体	10	10	10	1.0 <sup>※7</sup>	1.0	1.0									
レモン	10	10	10	3.0 <sup>※7</sup>	3.0	3.0	3.0 <sup>※7</sup>	3.0	3.0	3.0 <sup>※7</sup>	3.0	3.0	2.0 <sup>※7</sup>	2.0	2.0
オレンジ	10	10	10	4.0 <sup>※7</sup>	4.0	4.0	2.0 <sup>※7</sup>	2.0	2.0	8.0 <sup>※7</sup>	8.0	8.0	6.0 <sup>※7</sup>	6.0	6.0
グレープフルーツ	10	10	10	12.0 <sup>※7</sup>	12.0	12.0	8.0 <sup>※7</sup>	8.0	8.0	21.0 <sup>※7</sup>	21.0	21.0	4.0 <sup>※7</sup>	4.0	4.0
ライム	10	10	10	1.0 <sup>※7</sup>	1.0	1.0									
その他のかんきつ類果実	10	10	10	4.0 <sup>※7</sup>	4.0	4.0	6.0 <sup>※7</sup>	6.0	6.0	1.0 <sup>※7</sup>	1.0	1.0	1.0 <sup>※7</sup>	1.0	1.0
りんご	5.0	5.0	5.0	176.5 <sup>※7</sup>	176.5	176.5	178.0 <sup>※7</sup>	178.0	178.0	150.0 <sup>※7</sup>	150.0	150.0	181.0 <sup>※7</sup>	181.0	181.0
西洋なし	5.0	5.0	5.0	0.5 <sup>※7</sup>	0.5	0.5									
マルメロ	5.0	5.0	5.0	0.5 <sup>※7</sup>	0.5	0.5									
びわ	5.0	5.0	5.0	0.5 <sup>※7</sup>	0.5	0.5									
もも	5.0	5.0	5.0	2.5 <sup>※7</sup>	2.5	2.5	0.5 <sup>※7</sup>	0.5	0.5	20.0 <sup>※7</sup>	20.0	20.0	3.5 <sup>※7</sup>	3.5	3.5
ネクタリン	5.0	5.0	5.0	0.5 <sup>※7</sup>	0.5	0.5									
あんず	5.0	5.0	5.0	0.5 <sup>※7</sup>	0.5	0.5									
すもも	5.0	5.0	5.0	1.0 <sup>※7</sup>	1.0	1.0	1.0 <sup>※7</sup>	1.0	1.0	7.0 <sup>※7</sup>	7.0	7.0	0.5 <sup>※7</sup>	0.5	0.5
うめ	0.5	—	0.5	0.6	0	0.6	0.8	0	0.8	0.7	0	0.7	0.2	0	0.2
おうとう	5.0	5.0	5.0	0.5 <sup>※7</sup>	0.5	0.5									
いちご	5	—	5	1.5	0	1.5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5	2.0	0	2.0
ラズベリー	5	—	5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5
ブラックベリー	5	—	5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5
ブルーベリー	2	—	2	0.2	0	0.2	0.2	0	0.2	0.2	0	0.2	0.2	0	0.2
ハuckleベリー	2.0	—	2.0	0.2	0	0.2	0.2	0	0.2	0.2	0	0.2	0.2	0	0.2
その他のベリー類果実	5.0	—	5.0	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0	0.5
ぶどう	5	—	5	29.0	0	29.0	19.0	0	19.0	8.0	0	8.0	22.0	0	22.0
キウイ	20	20	20	36.0 <sup>※7</sup>	36.0	36.0	40.0 <sup>※7</sup>	40.0	40.0	22.0 <sup>※7</sup>	22.0	22.0	26.0 <sup>※7</sup>	26.0	26.0
その他の果実(ざくろ)	5.0	5.0	5.0	19.5 <sup>※7</sup>	19.5	19.5	8.5 <sup>※7</sup>	8.5	8.5	7.0 <sup>※7</sup>	7.0	7.0	29.5 <sup>※7</sup>	29.5	29.5

- ※1 農薬として使用した場合、食品中に残留する最大量から提案する残留基準値案
- ※2 食品添加物として使用した場合、食品中に残留する最大量から提案する使用基準案
- ※3 残留基準値案(食品中に残留する最大残留量から提案する基準値、農薬および食品添加物の両使用方法を含む)
- ※4 農薬としての残留基準値案に作物摂取量を乗じた値(農薬として使用された場合の最大摂取量)
- ※5 食品添加物としての使用基準案に作物摂取量を乗じた値(食品添加物として使用された場合の最大摂取量)
- ※6 残留基準値案に作物摂取量を乗じた値(最大摂取量)
- ※7 農薬と添加物の基準値が同じであることから、一方の摂取量のみを採用したため、積算に加えていない。

作物	残留基準値案 (ppm)			フルジオキシニル1日摂取量 (μg)											
				国民平均			高齢者			妊婦			小児		
	農薬 <sup>※1</sup>	食添 <sup>※2</sup>	案 <sup>※3</sup>	農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	全体 <sup>※6</sup>	農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	全体 <sup>※6</sup>	農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	全体 <sup>※6</sup>	農薬 <sup>※4</sup>	食添 <sup>※5</sup>	全体 <sup>※6</sup>
綿実	0.05	—	0.05	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
なたね	0.02	—	0.02	0.2	0	0.2	0.1	0	0.1	0.2	0	0.2	0.1	0	0.1
その他のオイルシード	0.05	—	0.05	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
その他のナッツ類	0.2	—	0.2	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0
その他のスパイス類	10	—	10	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0	1.0	0	1.0
その他のハーブ類	50	—	50	5.0	0	5.0	5.0	0	5.0	5.0	0	5.0	5.0	0	5.0
陸棲哺乳類の肉類	0.05	—	0.05	2.9	0	2.9	2.9	0	2.9	3.0	0	3.0	1.6	0	1.6
陸棲哺乳類の乳類	0.01	—	0.01	1.4	0	1.4	1.5	0	1.5	1.8	0	1.8	2.0	0	2.0
家禽の肉類	0.05	—	0.01	1.0	0	1.0	0.9	0	0.9	0.8	0	0.8	1.0	0	1.0
家禽の卵類	0.05	—	0.05	2.0	0	2.0	2.0	0	2.0	2.1	0	2.1	1.5	0	1.5
合計 (μg)				984.9	263.5	1248.4	1036.0	252	1288.0	765.2	244	1006.2	472.9	258.5	731.4

- ※1 農薬として使用した場合、食品中に残留する最大量から提案する残留基準値案
- ※2 食品添加物として使用した場合、食品中に残留する最大量から提案する使用基準案
- ※3 残留基準値案（食品中に残留する最大残留量から提案する基準値、農薬および食品添加物の両使用法を含む）
- ※4 農薬としての残留基準値案に作物摂取量を乗じた値（農薬として使用された場合の最大摂取量）
- ※5 食品添加物としての使用基準案に作物摂取量を乗じた値（食品添加物として使用された場合の最大摂取量）
- ※6 残留基準値案に作物摂取量を乗じた値（最大摂取量）

## 収穫後使用に係る作物残留試験

## ① 作物残留試験方法の概要

主に米国の州立農業試験場または州立大学の付属施設で作物を栽培し、収穫した果実に防かび処理を施した後、分析機関でフルジオキサニルの残留量を測定した。試験に関与したすべての施設は、GLP 適合施設であった。

防かび処理は、水で規定の倍率に希釈したフルジオキサニル製剤をパッキングライン上又は箱詰め状態で果実の全面に塗布した。残留データを作成した作物は以下のとおりである。

(登録作物名)	(残留データを作成した作物)
かんきつ類	オレンジ、レモン、グレープフルーツ
核果類	もも、すもも、おうとう
仁果類	りんご、なし
キウイフルーツ	キウイフルーツ
ざくろ	ざくろ

② 作物残留試験結果及び米国の残留農薬基準

(A) かんきつ類

以下の表 A-1～A-4 の結果に基づき、米国におけるフルジオキサニルのかんきつ類の残留基準は 10ppm に設定された。

表 A-1. オレンジ

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
オレンジ (バレンシア) 平成 13 年	米国 カリフォルニア 州	1	2.4g ai/L Dip 処理	3.39	2.21
	米国 フロリダ州	1	2.2g ai/L Dip 処理	1.56	1.28
	米国 カリフォルニア 州	1	2.4g ai/L Dip 処理	全果実: 2.99 果皮: 1.92 果肉: 3.35	1.41 0.55 0.92
	米国 フロリダ州	1	2.4g ai/L Dip 処理	0.96	0.85
	米国 カリフォルニア 州	1 +	2.4+2.4g ai/L Dip 処理	2.96	2.86
	米国 フロリダ州	1 +	2.2+2.4g ai/L Dip 処理	1.98	1.40
	米国 カリフォルニア 州	1	0.096g ai/kg 果実 Spray 処理	1.09	0.91
	米国 カリフォルニア 州	1	0.097g ai/kg 果実 Spray 処理	0.49	0.48
	米国 カリフォルニア 州	1 +	0.098+0.097g ai /kg 果実 Spray 処理	0.70	0.41
オレンジ (バレンシア) 平成 14 年	米国 カリフォルニア 州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実: 0.85 果肉: 0.08	0.62 0.03
	米国 カリフォルニア 州	1	0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実: 1.0 全果実(洗浄 後): 0.19 果肉: 0.11	0.90 0.06 0.05
	米国 カリフォルニア 州	1 +	0.29g ai/L Drench 処理 +	冷蔵 6 日後: 0.58 冷蔵 14 日後: 0.60	0.33 0.35
	米国 カリフォルニア 州	1 +	0.001g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 6 日後: 0.71 冷蔵 14 日後: 0.72	0.53 0.2

\*フルジオキサニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 A-2. レモン

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
レモン (ユーレカ) 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	1	2.4kg ai/L Dip 処理	3.28	3.02
	米国 カリフォルニア州	1	2.4kg ai/L Dip 処理	3.29	2.45
	米国 カリフォルニア州	1	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	1.14	1.01
	米国 カリフォルニア州	1	0.093g ai/kg 果 実 Spray 処理	0.54	0.53
	米国 カリフォルニア州	1	0.093g ai/kg 果 実 Spray 処理	果実 : 0.65 ジュース : <0.02 オイル : 39.7 絞り粕 : 1.39	
	米国 カリフォルニア州	1	2.4g ai /L Dip 処理	1.13	1.04
	米国 カリフォルニア州	1	2.4g ai /L Dip 処理	1.39	0.64
	米国 カリフォルニア州	1	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	0.47	0.46
	米国 カリフォルニア州	1 +	2.4+2.4g ai/L Dip 処理	3.11	2.56
	米国 カリフォルニア州	1 +	2.4+2.4g ai/L Dip 処理	4.28	2.01
	米国 カリフォルニア州	1 +	0.105+0.102g ai /kg 果実 Spray 処理	1.01	0.65

\*フルジオキサニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 A-3. レモン

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
レモン (ユーレカ) 平成 16 年	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	2.5	2.0
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	2.1	2.1
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 14 日間冷蔵保存 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	1.7	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	1.1	0.80
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日: 2.5 14 日後(洗浄 後): 2.1	2.0  2.1
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日: 2.1 14 日後(洗浄 後): 1.5	2.1  1.2
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日: 1.7 14 日後(洗浄 後): 1.8	1.3  1.6
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	処理当日: 1.1 30-31 日後 (洗浄後): 1.4	0.80  0.72
	米国 カリフォルニア州	1	0.61kg ai/L Drench 処理	処理当日: 0.55 30-31 日後 (洗浄後): 1.1	0.46  0.44

\*フルジオキサニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 A-4. グレープフルーツ

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg) **	
				最大値	最小値
グレープフルーツ (ルビーレッド) 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	1	2.4g ai/L Dip 処理	4.16	3.43
	米国 テキサス州	1	2.4g ai/L Dip 処理	6.79	3.53
	米国 カリフォルニア州	1	0.099g ai/kg 果実 Spray 処理	1.28	0.61
	米国 カリフォルニア州	1	2.4g ai/L Dip 処理	0.98	0.92
	米国 テキサス州	1	2.4g ai/L Dip 処理	1.42	1.31
	米国 カリフォルニア州	1	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	0.62	0.40
	米国 カリフォルニア州	1 +	2.4g ai/L Dip 処理 +	4.57	4.25
	米国 テキサス州	1 +	2.4g ai/L Dip 処理 +		
	米国 テキサス州	1 +	2.4g ai/L Dip 処理 +	6.85	5.25
米国 カリフォルニア州	1 +	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理 +	0.55	0.49	
米国 カリフォルニア州	1	0.099g ai/kg 果実 Spray 処理			
グレープフルーツ (Marsh) 平成 16 年	米国 カリフォルニア州及びテキサス州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実 : 0.92 果 肉 : 0.04	0.05 <0.02
	米国 カリフォルニア州及びテキサス州	1	0.004g ai /kg 果実 Spray 処理	全果実 : 1.5 全果実(洗浄後) : 0.58 果 肉 : 0.09	1.5 0.52 0.09

\*フルジオキソニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

## (B) 核果類

以下の表B-1~B-3の結果に基づき、米国におけるフルジオキシニルの核果類の残留基準は5ppmに設定された。

表B-1. おうとう

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
おうとう (Bing) 平成 10 年	米国 カリフォルニア 州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.19	0.16
	米国 カリフォルニア 州	1	0.29g ai/L Dip 処理	0.42	0.15
	米国 カリフォルニア 州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.78	0.57
おうとう (Hedelfingen) 平成 10 年	米国 ミシガン州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.15	0.08
	米国 ミシガン州	1	0.29g ai/L Dip 処理	0.20	0.19
	米国 ミシガン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.27	0.11
おうとう (Chinook) 平成 10 年	米国 ワシントン州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.73	0.73
	米国 ワシントン州	1	0.37g ai/L Dip 処理	0.50	0.44
	米国 ワシントン州	1	1.29g ai/L Dip 処理	1.08	0.91
おうとう (Chinook) 平成 10 年	米国 ワシントン州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.34	0.28
	米国 ワシントン州	1	0.37g ai/L Dip 処理	0.53	0.49
	米国 ワシントン州	1	1.29g ai/L Dip 処理	1.23	1.19
おうとう (Montmorency 及び Bing) 平成 16 年	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	1.0	0.75
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.9	1.5
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	全果実: 1.7 全果実(洗浄後): 1.4	1.4 0.80
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	全果実: 1.7 全果実(洗浄後): 1.6	1.1 0.96
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	冷蔵 5 日後: 1.2 冷蔵 10 日後: 1.3	1.0 0.85
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	冷蔵 5 日後: 1.7 冷蔵 10 日後: 1.7	1.4 1.1

\*フルジオキシニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表B-2. もも

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
もも (Goldcrest) 平成10年	メキシコ国	1	0.21g ai/L Dip 処理	1.7	1.5
	メキシコ国	1	0.21g ai/L Dip 処理	2.2	2.1
	メキシコ国	1	0.21g ai/L Dip 処理	3.6	3.5
もも (Elegant Lady) 平成10年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍79日後: 0.16	0.10
	米国 カリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	冷凍79日後: 0.18	0.05
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	冷凍79日後: 0.55	0.19
もも (Jefferson) 平成10年	米国 サウスカロライナ 州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍68日後: 0.21	0.15
	米国 サウスカロライナ 州	1	0.29g ai/L Dip 処理	冷凍68日後: 0.37	0.17
	米国 サウスカロライナ 州	1	0.61g ai/L Dip 処理	冷凍68日後: 0.49	0.35
	米国 サウスカロライナ 州	1	0.29g ai/L Dip 処理	冷蔵3日後: 0.28 冷蔵7日後: 0.30 冷蔵10日後: 0.39	0.28 0.20 0.34
もも (Elegant Lady) 平成12年	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理 (多水量)	1.8	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	2.8	2.7
	米国 カリフォルニア州	1	0.0018g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	1.9	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	1.7	1.2
	米国 カリフォルニア州	1	0.060g ai/L Dip 処理	3.8	3.0
もも (Johnboy 及び Elegant Lady) 平成15年	米国 ニューヨーク市及 びカリフォルニア 州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	3.9	1.4
	米国 ニューヨーク市及 びカリフォルニア 州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	5.5	2.3
	米国 ニューヨーク市及 びカリフォルニア 州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実: 5.5 全果実(洗淨 後): 4.3	2.3 1.2

\*フルジオキソニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗淨の全果実を分析した。

多水量は100gal (378.5L)、少水量は10-30gal (37.8-113.6L)

表 B-3. すもも

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
すもも (Casselman) 平成 10 年	米国 カリフォルニア 州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.12	0.09
	米国 カリフォルニア 州	1	0.29g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.05	0.05
	米国 カリフォルニア 州	1	0.60g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.10	0.09
	米国 カリフォルニア 州	1	0.00088g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後 : 0.14	0.13
	米国 カリフォルニア 州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後 : 0.47	0.42
	米国 カリフォルニア 州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後 : 1.06	0.79
	米国 カリフォルニア 州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 3 日後 : 0.59 冷蔵 7 日後 : 0.47 冷蔵 10 日後 : 0.47	0.41 0.42 0.17
すもも (Casselman) 平成 16 年	米国カリフォル ニア州及びニュ ーヨーク市	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	0.71	0.19
	米国カリフォル ニア州及びニュ ーヨーク市	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日 : 1.3 処理当日 (洗浄後) : 1.7	<0.02 0.08
	米国カリフォル ニア州及びニュ ーヨーク市	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 5 日後 : 1.9	0.31
	米国カリフォル ニア州及びニュ ーヨーク市	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 15 日後 : 1.7 冷蔵 15 日後 (洗浄後) : 1.3	0.12 0.20
	米国カリフォル ニア州及びニュ ーヨーク市	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 25 日後 : 1.5	0.24

\*フルジオキソニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

## (C) 仁果類

以下の表 C-1～C-3 の結果に基づき、米国におけるフルジオキシニルの仁果類の残留基準は 5ppm に設定された。

表 C-1. りんご

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
りんご (ふじ) 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.1	0.76
	米国 カリフォルニア州	1	2.4-8.7g ai/L Dip 処理	1.7	1.3
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Dip 処理 + 2.4-8.7g ai/L Dip 処理	2.4	2.1
りんご (Red Spur Delicious) 平成 13 年	米国 アイダホ州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.75	0.59
りんご (Red Delicious) 平成 13 年	米国 ミシガン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.52	0.35
りんご (マッキントッシュ) 平成 13 年	米国 ニュージャージー 州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.56	0.50
りんご (Red Delicious) 平成 13 年	米国 ワシントン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.1	0.72
	米国 ワシントン州	1	2.4-8.7g ai/L Dip 処理	0.68	0.57
	米国 ワシントン州	1 + 1	0.21g ai/L Dip 処理 + 2.4-8.7g ai/L Dip 処理	2.2	1.8
	米国 ワシントン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	全果実 : 1.1 ジュース : 0.10 絞り粕 : 7.3	

\*フルジオキシニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 C-2. りんご

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
りんご (Golden Delicious 及び Empire) 平成 16 年	米国カリフォルニ ア州及びニューヨ ーク市	1 + 1	0.29g ai/L Dip 処理 + 洗浄 + 0.29g ai/L Dip 処理	無洗浄:	0.39
				0.73	
				洗浄後:	<0.02
				0.30	
	米国カリフォルニ ア州及びニューヨ ーク市	1	0.025g ai/kg 果実 Spray 処理	0.51	0.05
りんご (Golden Delicious) 平成 15 年	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Dip 処理 + 0.025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.6	2.3

\*フルジオキサニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 C-3. なし

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
なし (Bartlett) 平成 12 年	米国 ニュージャージー 州	1	0.48g ai/L Drench 処理	0.76	0.71
	米国 ニュージャージー 州	1	0.48g ai/L Dip 処理	1.2	0.79
なし (Shinko) 平成 12 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	1.6	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.5	1.4
	米国 カリフォルニア州	1 +	0.61g ai/L Dip 処理 +	2.8	2.7
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	2.7	1.6
なし (Anjou) 平成 12 年	米国 ワシントン州	1	0.60g ai/L Drench 処理	1.3	1.1
	米国 ワシントン州	1	0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	1.3
	米国 ワシントン州	1 +	0.61g ai/L Drench 処理 +	1.6	1.5
	米国 ワシントン州	1	0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理	0.68	0.67
なし (D' Anjou) 平成 12 年	米国 アイダホ州	1	0.61g ai/L Drench 処理	3.5	2.2
	米国 アイダホ州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.4	0.93
なし (Bosc 及び Bartlett) 平成 16 年	米国カリフォルニア州及びニューヨーク市	1 +	0.29g ai/L Drench 処理 +	無洗浄 : 0.97	0.42
	米国カリフォルニア州及びニューヨーク市	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	洗浄後 : 0.63	0.09
なし (Bartlett) 平成 15 年	米国カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.2	1.1
	米国カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理		

\*フルジオキサニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

## (D) キウイフルーツ

以下の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルのキウイフルーツの残留基準は20ppmに設定された。

表D

作物名 (品種) 年度	試験実施場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg) **	
				最大値	最小値
キウイフルーツ (Hayward) 平成 12 年	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.7	0.6
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	9.5	7.6
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	13.9	6.9
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	8.0	4.2
	米国 オレゴン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	5.4	5.1
キウイフルーツ (Hayward) 平成 16 年	米国 カリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	4.2	0.67
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	7.5	5.5
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	処理当日 : 7.5 30日後 : 8.0	5.5 3.7
	米国 カリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	処理当日 : 5.1 30日後 : 4.5	2.5 3.5

\*フルジオキソニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

## (E) ざくろ

以下の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルのざくろの残留基準は5ppmに設定された。

表E

作物名 (品種) 年度	試験実施場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg) **	
				最大値	最小値
ざくろ (Wonderful) 平成 15 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.80	0.50
ざくろ (Wonderful) 平成 14 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.13	0.71

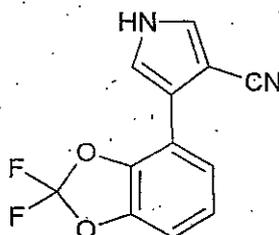
\*フルジオキソニル原体の含量を示す。

\*\*特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

## 成分規格案

フルジオキシニル

Fludioxonil

 $C_{12}H_6F_2N_2O_2$ 

分子量 248.19

4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile [131341-86-1]

含 量 本品は、フルジオキシニル ( $C_{12}H_6F_2N_2O_2$ ) 97.0%以上を含む。

性 状 本品は、白～やわらかい黄色の粉末で、においが無い。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中のペースト法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 融点 199～201℃

(2) 鉛 Pbとして2.0μg/g以下

本品1.0gを量り、300mlのケルダールフラスコに入れ、硝酸10ml及び硫酸5mlを加えて赤褐色の煙がほとんど発生しなくなるまで加熱する。冷後、硝酸2mlを追加して濃厚な白煙が発生するまで加熱する。冷後、塩酸(1→4)10mlを加えて、15分間煮沸し、冷後、試料液とする。試料液に、クエン酸水素二アンモニウム溶液(1→2)10mlを加える。チモールブルー試液を指示薬として、アンモニア水で弱アルカリ性とする。冷後、内容物を200mlの分液漏斗に移し、ケルダールフラスコを水で洗い、洗液を分液漏斗に合わせ、約100mlとする。ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液(3→100)5mlを加えて5分間放置し、酢酸ブチル10mlを加えて5分間振とうした後、放置する。その後、酢酸ブチル層をとり、検液とする。別に、鉛標準原液1mlを正確に量り、水を加えて正確に100mlとする。この液2mlを正確に量り、試料液と同様に操作し、比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第1法により試験を行う。

水 分 0.50%以下 (2.0g, 直接滴定)

定量法 本品及び定量用フルジオキシニル約0.06gずつを精密に量り、それぞれをメタノールに溶かし、正確に100mlとし、検液及び標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ10μlずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液及び標準液のフルジオキシニルのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定し、次式により含量を求める。

フルジオキシニル ( $C_{12}H_6F_2N_2O_2$ ) の含量

$$= \frac{\text{定量用フルジオキソニルの採取量 (g)}}{\text{試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_T}{A_S} \times 100 \quad (\%)$$

#### 操作条件

検出器 紫外吸光光度計 (測定波長 270nm)

カラム充てん剤 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

カラム管 内径 4.0 mm, 長さ 25cm のステンレス管

カラム温度 25~40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 リン酸一カリウム 3.8g 及び無水リン酸二ナトリウム 5.8g に水を加えて溶かし, 1L とする。この液 100ml に水 500ml, アセトニトリル 300 ml 及びメタノール 100ml を加える。

流量 1ml/分。

#### 試薬・試液

定量用フルジオキソニル フルジオキソニル, 定量用を見よ。

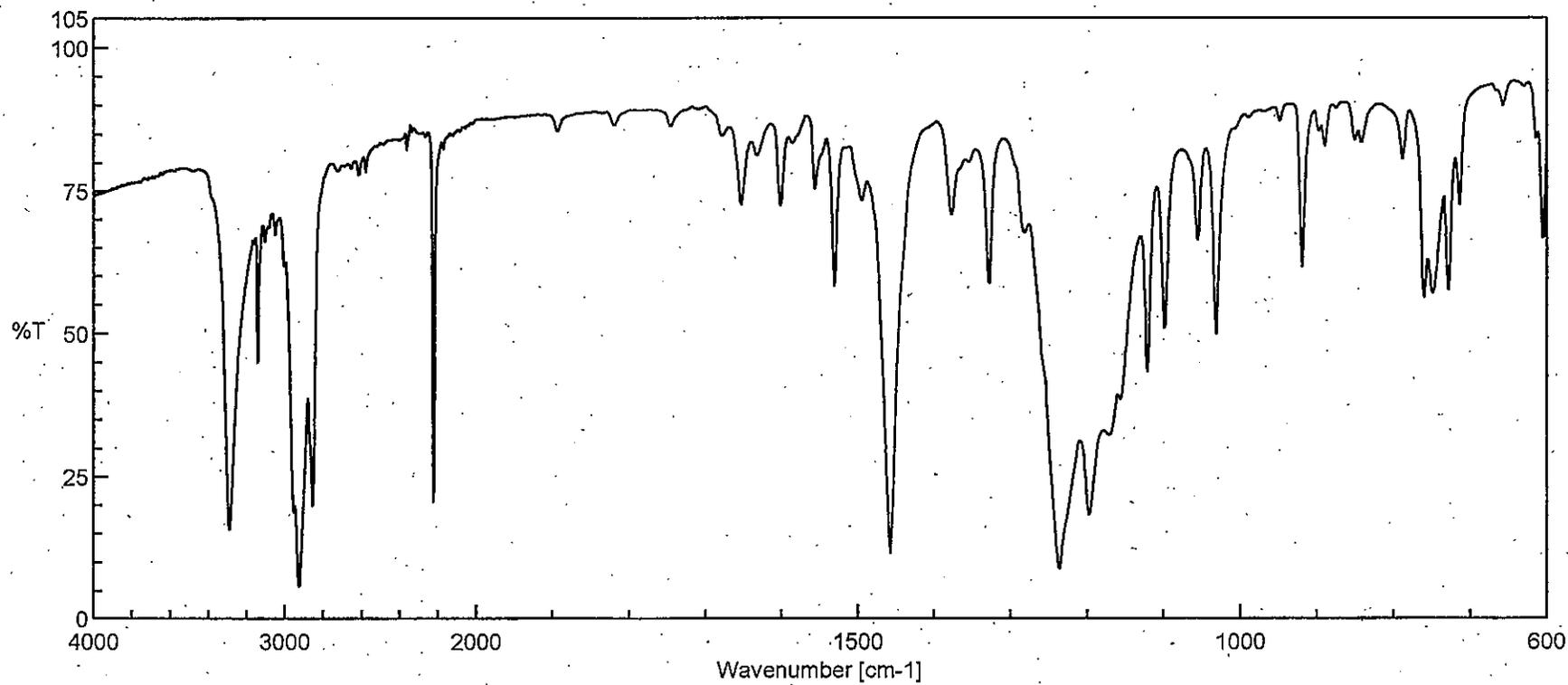
フルジオキソニル, 定量用  $C_{12}H_6F_2N_2O_2$  本品は, 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

含量 本品を無水物換算したものは, フルジオキソニル ( $C_{12}H_6F_2N_2O_2$ ) 99%以上を含む。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中のペースト法又は臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 3,289  $cm^{-1}$ , 2,223  $cm^{-1}$ , 1,652  $cm^{-1}$ , 1,530  $cm^{-1}$  及び 1,236  $cm^{-1}$  のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

融点 200~201 $^{\circ}$ C

フルジオキサニル



## フルジオキシニルの規格設定の根拠

JECFA規格(以下JECFA)、FCC規格(以下JCC)及びEUの食品添加物規格(以下EU)には規格がない。よって、指定要請者により作成された成分規格案(農薬登録時に設定した規格を踏まえ作成。以下、指定要請規格案という。)を参考に成分規格案を設定した。

含量 実測を踏まえ、97.0%以上とした。

性状 指定要請規格案では、「無色結晶、無臭」とされていたが、実際の製品の色に基づき、JIS色名帳[第2版]を参考に、「白～やわらかい黄色の粉末で、においが無い。」とした。「やわらかい黄色」には、慣用色名のレグホーン、ブロンド、芥子色が含まれる。

### 確認試験

指定要請規格案では、臭化カリウム錠剤法が採用されていたが、スペクトルの再現性を重視し、ペースト法を採用することとした。

### 純度試験

(1)融点 指定要請規格案では、199.8℃と規定されていたが、測定誤差を考慮し、199～201℃とした。

(2)鉛 指定要請規格案では、設定されていない。他の防ばい剤には、重金属が設定されているが、食品添加物の重金属試験は、今後、JECFAに倣い、鉛試験に置き換えることとなるため、本規格案では、鉛を設定することとした。なお、JECFAでは、鉛の一般限度値として、2mg/kg、相当量使用されている添加物は1mg/kg、2mg/kgまでの低減が困難なことを示す証拠がある例外的な場合には、5mg/kgとするとしており(第51回会議(1998年))、フルジオキシニルについては、相当量使用されるものではなく、また、鉛含有量は低いと考えられることから、本規格案では、限度値を2 $\mu$ g/gとした。

水分 指定要請規格案に倣った。

定量法 指定要請規格案に倣った。ただし、指定要請規格案には、カラム温度の規定はなかったが、温度変化により、保持時間が変化するため、カラム温度を「25～40℃付近の一定温度」とした。

指定要請資料概要に設定され、本規格では採用しなかった項目

密度 粉体の密度は、重要性は低いと考えられるため、本規格案では採用しないこととした。

(参考)

これまでの経緯

平成19年6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依頼
平成19年6月28日	第196回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成20年7月11日	第22回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
平成20年8月1日	第23回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
平成20年11月18日	第45回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
平成20年11月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成20年11月27日	第264回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成20年12月15日	第65回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年1月21日	第47回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
平成21年2月2日	第67回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年3月23日	第69回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年4月9日 ～平成21年5月8日	第281回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成21年6月12日	第52回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
平成21年6月23日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年6月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成21年6月29日	第73回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年7月16日	第294回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康栄養評価が通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター専門参事
小川 久美子*	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第三室長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第二室長
河村 葉子	元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
西川 秋佳**	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
村田 容常***	お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科教授
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本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
若林 敬二※	静岡県立大学食品栄養科学部客員教授

※部会長

\*：2010年●月●日から

\*\*：2010年●月●日まで

\*\*\*：2009年●月●日まで

### 答申（案）

1. フルジオキサニルについては、添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。
2. フルジオキサニルの添加物としての使用基準及び成分規格については、以下のとおり設定することが適当である。

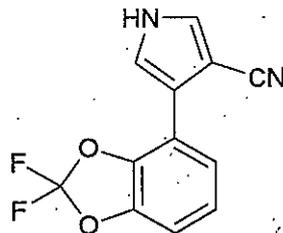
### 使用基準

フルジオキサニルは、あんず、おうとう、かんきつ類（みかんを除く。）、キウイ、ざくろ、すもも、西洋なし、ネクタリン、びわ、マルメロ、もも及びりんご以外の食品に使用してはならない。

フルジオキサニルは、フルジオキサニルとして、キウイにあってはその 1kg につき 0.020g、かんきつ類（みかんを除く。）にあってはその 1kg につき 0.010g、あんず、おうとう、ざくろ、すもも、西洋なし、ネクタリン、びわ、マルメロ、もも及びりんごにあってはその 1kg（あんず、おうとう、すもも、ネクタリン及びももにあっては種子を除く。）につき 0.0050g を、それぞれ超えて残存しないように使用しなければならない。

### 成分規格

#### フルジオキサニル Fludioxonil



$C_{12}H_6F_2N_2O_2$

分子量 248.19

4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile [131341-86-1]

含 量 本品は、フルジオキサニル ( $C_{12}H_6F_2N_2O_2$ ) 97.0%以上を含む。

性 状 本品は、白～やわらかい黄色の粉末で、においが無い。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中のペースト法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 融点 199～201℃

(2) 鉛 Pbとして 2.0µg/g 以下

本品 1.0g を量り、300ml のケルダールフラスコに入れ、硝酸 10ml 及び硫酸 5ml を加えて赤褐色の煙がほとんど発生しなくなるまで加熱する。冷後、硝酸 2ml を追加し

て濃厚な白煙が発生するまで加熱する。冷後、塩酸(1→4) 10ml を加えて、15 分間煮沸し、冷後、試料液とする。試料液に、クエン酸水素ニアンモニウム溶液(1→2) 10ml を加える。チモールブルー試液を指示薬として、アンモニア水で弱アルカリ性とする。冷後、内容物を 200ml の分液漏斗に移し、ケルダールフラスコを水で洗い、洗液を分液漏斗に合わせ、約 100ml とする。ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液(3→100) 5ml を加えて 5 分間放置し、酢酸ブチル 10ml を加えて 5 分間振とうした後、放置する。その後、酢酸ブチル層をとり、検液とする。別に、鉛標準原液 1ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液 2ml を正確に量り、試料液と同様に操作し、比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

水分 0.50%以下 (1.0g, 直接滴定)

定量法 本品及び定量用フルジオキシニル約 0.06g ずつを精密に量り、それぞれをメタノールに溶かし、正確に 100ml とし、検液及び標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ 10  $\mu$ l ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液及び標準液のフルジオキシニルのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定し、次式により含量を求める。

フルジオキシニル ( $C_{12}H_6F_2N_2O_2$ ) の含量

$$= \frac{\text{定量用フルジオキシニルの採取量 (g)}}{\text{試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_T}{A_S} \times 100 \quad (\%)$$

操作条件

検出器 紫外吸光光度計 (測定波長 270nm)

カラム充てん剤 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

カラム管 内径 4.0 mm, 長さ 25cm のステンレス管

カラム温度 25~40°C 付近の一定温度

移動相 リン酸一カリウム 3.8g 及び無水リン酸二ナトリウム 5.8g に水を加えて溶かし、1L とする。この液 100ml に水 500ml, アセトニトリル 300 ml 及びメタノール 100ml を加える。

流量 1ml/分。

試薬・試液

定量用フルジオキシニル フルジオキシニル, 定量用を見よ。

フルジオキシニル, 定量用  $C_{12}H_6F_2N_2O_2$  本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末である。

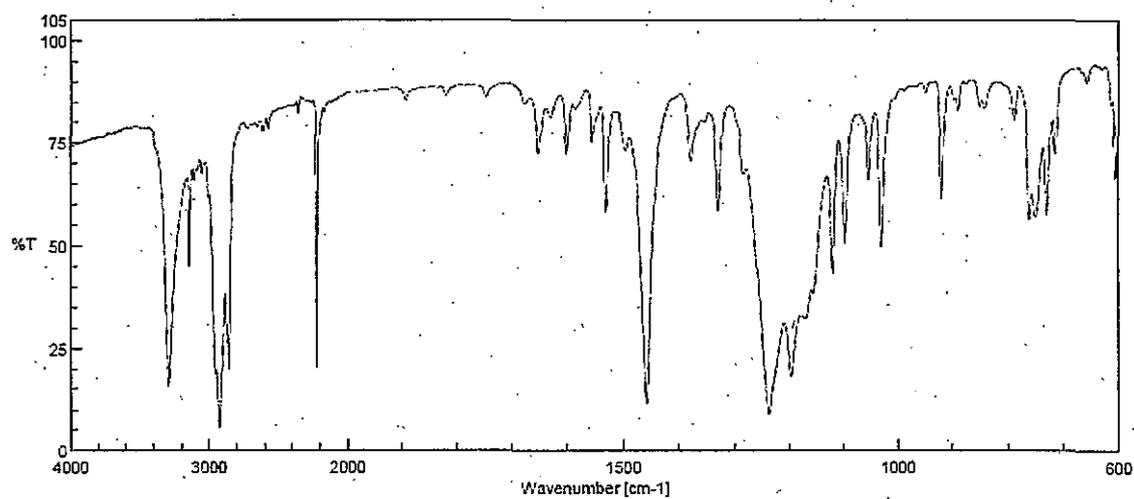
含量 本品を無水物換算したものは、フルジオキシニル ( $C_{12}H_6F_2N_2O_2$ ) 99%以上を含む。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中のペースト法又は臭化カリウム錠剤法により測定するとき、3,289  $cm^{-1}$ , 2,223  $cm^{-1}$ , 1,652  $cm^{-1}$ , 1,530  $cm^{-1}$  及び 1,236  $cm^{-1}$  のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

融点 200~201°C

# 参照赤外吸収スペクトル

フルジオキソニル

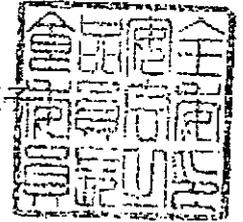




府 食 第 682 号  
平成 21 年 7 月 16 日

厚生労働大臣  
舛添 要一 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 19 年 6 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0625006 号及び平成 20 年 11 月 20 日付け厚生労働省発食安第 1120003 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フルジオキソニル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

フルジオキソニルの一日摂取許容量を 0.33 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬・添加物評価書

フルジオキサニル

2009年7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.....	4
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬・添加物の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発及び評価要請の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) ラット（青色物質の同定）.....	11
(3) ヤギ.....	12
(4) ニワトリ.....	13
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) 稲.....	13
(2) 小麦.....	14
(3) ぶどう.....	15
(4) トマト.....	16
(5) たまねぎ.....	16
(6) もも.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	17
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	17
(3) 好氣的及び好氣/嫌氣的土壌中運命試験.....	18
(4) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験.....	19

5. 土壌残留試験	20
6. 作物残留試験	21
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	26
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	26
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)①	27
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)②	28
12. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	29
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	29
13. 遺伝毒性試験	30
14. 一日摂取量の推計等	32
15. 耐性菌の選択	32
(1) 真菌以外の微生物(細菌等)に対する作用について	32
(2) 真菌に対する作用について	33
(3) 耐性の伝達について	33
III. 食品健康影響評価	34
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	40
・別紙2: 検査値等略称	42
・別紙3: 作物残留試験成績(農薬としての使用)	43
・別紙4: 作物残留試験成績(添加物としての使用)	48
・別紙5: 推定摂取量	58
・参照	61

### <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 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 0625006 号）、関係書類の接受（参照 2～11）
- 2007年 6月 28日 第 196 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 12）
- 2008年 7月 11日 第 22 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 13）
- 2008年 8月 1日 第 23 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 14）
- 2008年 11月 18日 第 45 回農薬専門調査会幹事会（参照 15）
- 2008年 11月 20日 厚生労働大臣より添加物の指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 1120003 号）
- 2008年 11月 21日 関係書類の接受（参照 16、17）
- 2008年 11月 27日 第 264 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 18）
- 2008年 12月 15日 第 65 回添加物専門調査会（参照 19）
- 2009年 1月 21日 第 47 回農薬専門調査会幹事会（参照 20）
- 2009年 2月 2日 第 67 回添加物専門調査会（参照 21）
- 2009年 3月 23日 第 69 回添加物専門調査会（参照 22）
- 2009年 4月 9日 第 281 回食品安全委員会（報告）
- 2009年 4月 9日 から 5月 8日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 6月 12日 第 52 回農薬専門調査会幹事会（参照 23）
- 2009年 6月 29日 第 73 回添加物専門調査会（参照 24）
- 2009年 7月 13日 農薬専門調査会座長及び添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 7月 16日 第 294 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）

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

（2009年7月1日から）

小泉直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
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)

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

代田真理子

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

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

(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

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

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

福島昭治（座長）	梅村隆志	中島恵美
山添 康（座長代理）	江馬 眞	林 眞
石塚真由美	久保田紀久枝	三森国敏
井上和秀	頭金正博	吉池信男
今井田克己	中江 大	
〈参考人〉		
池 康嘉	森田明美	

## 要 約

殺菌剤「フルジオキシニル」(CAS No. 131341-86-1) について、農薬抄録及び各種資料 (JMPR、米国等) 等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 (稲、小麦、ぶどう、トマト、たまねぎ及びもも)、作物残留、急性毒性 (ラット)、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。

各種毒性試験結果から、フルジオキシニル投与による影響は主に肝臓、腎臓及び血液に認められた。発がん性、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。

各試験で得られた無毒性量について用量設定間隔等を考慮して比較検討した結果、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 33.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.33 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・添加物の概要

### 1. 用途

殺菌剤（添加物としては防かび剤）

### 2. 有効成分の一般名

和名：フルジオキシニル

英名：fludioxonil (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)pyrrole-3-carbonitrile

#### CAS (No.131341-86-1)

和名：4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile

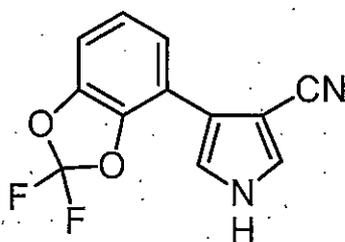
### 4. 分子式

$C_{12}H_6F_2N_2O_2$

### 5. 分子量

248.19

### 6. 構造式



### 7. 開発及び評価要請の経緯

フルジオキシニルは、1984年にスイス国チバガイギー社（現 シンジェンタ社）が合成したフェニルピロール系の非浸透移行性殺菌剤である。本剤は、糸状菌の原形質膜に作用することにより物質の透過性に影響を及ぼし、アミノ酸やグルコースの細胞内取り込みを阻害して、抗菌作用を示すことが示唆されている。我が国では1996年に農薬登録され、水稻及び野菜類の種子消毒剤ならびに各種野菜類への茎葉処理剤として使用されている。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。海外では、70カ国以

上の国において登録されている。

我が国では、収穫後の農作物への使用の目的が、かび等による腐敗、変敗の防止である場合には、食品の保存の目的で使用したと解されるため、そのようなものは添加物に該当する。フルジオキシニルは防かび目的で収穫後の農作物に使用されることが見込まれ、添加物指定等について、事業者から厚生労働省に指定要請がなされたことから、厚生労働省が指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価の実施を要請したものである。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）、JMPR資料（2004年）、米国資料（2000、2002、2003及び2004年）、豪州資料（1997年）、カナダ資料（2006年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見、一日摂取量の推計結果等を整理した。（参照2～10、16）

各種運命試験[II.1～4]は、フルジオキシニルのピロール環の4位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニル）またはフェニル基の炭素を均一に<sup>14</sup>Cで標識したもの（[phe-<sup>14</sup>C]フルジオキシニル）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フルジオキシニルに換算した。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 吸収

##### a. 血中濃度推移

Tif: RAIfラット（一群雌3匹）に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを0.5 mg/kg体重（以下[1.]において「低用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。さらに、十分なデータを得るために、Tif: RAIfラット（一群雌雄各3匹）に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを低用量または100 mg/kg体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与した試験が実施された。

各投与群における血中放射能濃度推移は表1に示されている。（参照2、3、16）

表1 血中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	0.5	0.5		100	
性別	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	0.5	0.25	0.25	8	4
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.0302	0.0652	0.0268	4.5	3.2
T <sub>Cmax/2</sub> (時間)	9	1	約1	14.5	13

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]より得られた胆汁及び尿中への排泄率から推定した吸収率は、24時間後で約60%、48時間後で約77%であった。

##### ② 分布

Tif: RAIfラット（雌10匹）に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを低用量

で単回経口投与して、また、排泄試験[1. (1)④a.]に用いた動物の投与 168 時間後の組織を採取して、体内分布試験が実施された。さらに、十分なデータを得るために、Tif: RAIf ラット（一群雌雄各 12 匹）に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを低用量または高用量で単回経口投与して、体内分布について検討された。

低用量単回投与群の雌における組織中残留放射能は、C<sub>max</sub> 時点（投与 0.5 時間後）で肝臓、腎臓、血漿及び肺を除き 0.05 µg/g 以下、1/2 C<sub>max</sub> 時点（投与 9 時間後）では、肝臓、腎臓及び血漿を除き 0.01 µg/g 以下であった。投与 168 時間後では、体内総残留量は総投与放射能（TAR）の 0.06~0.17%まで低下し、各組織・臓器における残留量も急速に減少した。

雌雄に低用量または高用量を投与した試験では、低用量群の T<sub>max</sub> 時点（0.25 時間）で、組織中残留放射能は雌雄の肝臓（1.05~1.08 µg/g）、腎臓（0.6~0.9 µg/g）、肺（0.1~0.22 µg/g）、血漿（0.16~0.18 µg/g）、雌の血液（0.10 µg/g）及び心臓（0.13 µg/g）を除き 0.1 µg/g 以下であった。高用量群の T<sub>max</sub> 時点（雄：8 時間、雌：4 時間）では、肝臓（11.5~12.8 µg/g）、腎臓（9.5~10.3 µg/g）及び腹部脂肪（2.7~7.3 µg/g）で比較的高かった。低用量群、高用量群とも、組織中残留放射能は経時的に二相性を示して減少した。（参照 2、3、16）

### ③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1)④]で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中では代謝物 B（0.5~0.8% TAR）、C（0.5~1.1% TAR）、D（0.6~1.0% TAR）、E（0.5~1.1% TAR）及び F（1.1~2.2% TAR）が、胆汁中では B（55.5% TAR）、C（0.2% TAR）、D（2.1% TAR）及び E（1.7% TAR）が同定された。糞中ではこれらの代謝物は認められず、親化合物（1.5~12.2% TAR）が検出された。

以上の代謝物の他に、尿から青色物質が検出された。

主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位の酸化及び抱合（B、C の生成）、②ピロール環の 5 位の酸化及び抱合（D、F の生成）、③フェニル基の水酸化及び抱合（E の生成）であると推定された。（参照 2、3、16）

### ④ 排泄

#### a. 尿、糞及び呼気中排泄

Tif: RAIf ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを低用量または高用量で単回経口投与、低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後に、標識体を低用量で単回投与して排泄試験が実施された。

各投与群の投与後（最終投与後）24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率

は表 2 に示されている。

投与後 168 時間で、糞中に 78~83% TAR が、尿中に 13~20% TAR が排泄された。排泄率及び排泄経路には、性及び投与量による差はみられなかった。非標識体を反復投与した群では、尿への排泄率がやや低い傾向にあった。いずれの投与群でも、投与後 24 時間で 76~91%TAR、投与後 168 時間で 94~97%TAR が糞及び尿中に排泄された。この結果から、腸肝循環は認められるものの、吸収された放射能は数日以内に完全に排泄された。

高用量群で測定された呼気への排泄は、雌雄とも投与後 48 時間で 0.01%TAR 未満であった。(参照 2、3、16)

表 2 投与後（最終投与後）24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与条件		0.5 mg/kg 体重 (単回経口)		100 mg/kg 体重 (単回経口)		0.5 mg/kg 体重/日 (反復経口)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	15.6	15.9	15.8	17.6	12.9	14.1
	糞	75.1	64.2	69.0	58.7	77.1	74.2
	合計	90.7	80.1	84.8	76.3	90.0	88.3
投与後 168 時間	尿	16.2	16.9	16.8	19.5	13.4	14.6
	糞	81.2	79.1	77.6	77.6	82.8	81.5
	合計	97.4	96.0	94.4	97.1	96.1	96.1

#### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Tif: RAIf ラット（一群雌 5 匹）に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルを高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間で、胆汁、尿及び糞中にそれぞれ 68、10 及び 14%TAR が排泄された。(参照 2、3、16)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与条件	100 mg/kg 体重 (単回投与)
胆汁	67.5
尿	10.0
糞	14.3
合計	91.8

#### (2) ラット（青色物質の同定）

ラットを用いた本剤の亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において尿の青色着色が認められたので、着色の程度及び原因を明らかにするために、着色物質の分析が行われた。

ラット慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] の 1,000 ppm 及び 3,000 ppm 投与群の衛星群から選抜した雌雄の尿を採取し、着色物質の同定が行われた。また、3,000 ppm 投与群の衛星群から選抜した雄に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを約 10~16 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与した後、24 時間尿を採取し、着色物質の同定が行われた。

その結果、青色物質は、親化合物フルジオキシニルの二量体であることが確認された。すなわち、ピロール環が代謝的酸化を受け、さらに化学的酸化によって二量体が生成するものと考えられた。また、胆汁中における主要代謝物である B をβ-グルクロニダーゼで加水分解した場合にも生成した。

この物質の着色の程度は用量に依存し、雌より雄の方が強かった。着色物質の排泄は投与開始後 3 カ月で安定状態に達した。(参照 2、16)

### (3) ヤギ

泌乳ヤギ (アルパイン種/ヌビアン種交配、2 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを 150 mg/日の用量で 4 日間連続してカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。投与 2 日前からと殺まで連日、尿、糞及び乳汁が採取され、最終投与 6 時間後にと殺して、組織・臓器が採取された。

最終投与 6 時間後の血中残留放射能濃度は 0.47 及び 0.49 µg/g であり、組織・臓器中残留放射能濃度は、肝臓 (5.37 及び 6.18 µg/g) ならびに腎臓 (2.89 及び 2.92 µg/g) で高かった。乳汁中の残留放射能濃度は、投与中徐々に上昇し、投与 4 日目に 1.64 及び 2.92 µg/g に達した。他の可食組織中の残留放射能濃度は、すべて血中濃度より低かった。

乳汁中の主要代謝物は D [乳汁中の総残留放射能 (TRR) の 64.6%] 及び C (または F) (13.8%TRR) であり、腎臓中の主要代謝物は D (腎臓中の 22.8%TRR) 及び B (14.9%TRR) で、他に E、C (または F) 及び親化合物 (いずれも 10%TRR 未満) が検出された。肝臓及び腹膜脂肪中では親化合物のみが、それぞれの組織中に 13.9 及び 82.6%TRR 認められた。テnderロイン中残留放射能の主要成分は親化合物 (23.6、42.7%TRR) で、他に B (2.3%TRR) 及び C (または F) (7.2、21.8%TRR) が検出された。

投与放射能の大部分が、糞中 (50.5、59.8%TRR) 及び尿中 (15.2、22.7%TRR) に排泄され、総回収率 (胃腸管内容物を含む) は 93.6 及び 97.7%であった。

主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (B の生成)、②ベンゾジオキソール環の 7 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (E の生成)、③E の代謝による腎臓中の安定なアグリコンの生成、④ピ

ロール環の 5 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (D の生成)、⑤ピロール環の 2 位または 5 位の硫酸抱合 (C または F の生成) であると考えられた。(参照 2、4、16)

#### (4) ニワトリ

産卵ニワトリ [白色レグホン種、5 羽 (対照群 6 羽)] に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを 10 mg/ニワトリ/日 (平均飼料中濃度 89 ppm に相当) の用量で 8 日間連続してカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物が投与 2 から 8 日まで毎日採取され、最終投与 6 時間後にと殺して、組織・臓器が採取された。

最終投与 6 時間後における血漿及び全血中放射能濃度は、それぞれ 2.4 及び 1.8 µg/g であった。組織中放射能濃度は、砂囊 (11 µg/g)、肝臓 (8.9 µg/g) 及び腎臓 (5.3 µg/g) で高く、胸筋、大腿筋及び腹膜脂肪では 1 µg/g 未満であった。

卵黄中残留放射能濃度は、投与 2 日 (0.41 µg/g) から経時的に上昇し、投与 8 日には 2.2 µg/g に達した。卵白中放射能濃度は投与 2 日に 0.035 µg/g に達した後は投与 8 日までほとんど変化しなかった。

筋及び脂肪中放射能の主要成分は親化合物 (7.9~30%TRR) 及び代謝物 V (11~30%TRR) であった。肝臓中の主要代謝物は X (22.6%TRR) で、他に K、P、T、U、V、W 及び Y (いずれも 6%TRR 未満) が検出された。腎臓では親化合物、U、V、X 及び Y がいずれも 5%TRR 未満検出された。卵白中の主要代謝物は T (28%TRR) で、他に K、W、U、V 及び Z (いずれも 7%TRR 未満) が検出され、卵黄中の主要代謝物は V (42%TRR) 及び Z (14%TRR) で、他に親化合物、K、T、U 及び W (いずれも 10%TRR 未満) が検出された。

投与 2~8 日で、投与放射能の大部分 (88~112%TRR) が排泄物中に排泄された。(参照 4)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 稲

[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルの 267 mg ai/L 溶液に、稲 (品種: Labonnet) の種もみを浸漬処理し、播種 38 日後 (成熟度 25%)、76 日後 (成熟度 50%) 及び 152 日後 (収穫期) に植物試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、播種直後及び植物試料採取時に、播種地点から 5~10 cm 離れた位置から深さ 6 インチ (約 15 cm) の土壌試料が採取された。

稲体各部及び土壌の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

浸漬直後の種もみ中の残留放射能濃度は 65.2 mg/kg であった。収穫時 (処理 152 日後) の稲体各部の残留放射能濃度は検出限界 (0.002 mg/kg)

以下に減少し、残留量は極めて低かった。土壌中の残留放射能濃度は収穫時にはやや増加し、種もみから[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルが徐々に土壌中へ浸出することが想定された。(参照 2、16)

表 4 稲体各部及び土壌の残留放射能濃度 (mg/kg)

	植物体全体	茎	もみ殻	穀粒	土壌
播種 38 日後	0.004	—	—	—	<0.001
播種 152 日後	—	<0.002	0.002	<0.002	0.005

—: 検出せず

## (2) 小麦

[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを約 15 g ai/ha の用量で春小麦 (品種不明) の種子に粉衣処理した後、ビーカーに播種して温室栽培、一部は圃場に播種して栽培し、温室栽培した植物は播種 11~53 日後に、圃場栽培した植物は播種 48 日後 (出穂期)、83 日後 (乳熟期) 及び 106 日後 (登熟期) に植物試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取時に土壌試料 (深さ 30 cm) が採取された。さらに、無処理種子を播種し、1 カ月間温室で栽培した後、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを素植物体 1 本あたり 2 µL (160 µg) の割合で土壌表面から約 10 cm 離れた茎に注入し、注入 69 日後に植物試料が採取された。

温室試験、圃場試験及び茎部注入試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布をそれぞれ表 5、6 及び 7 に示す。

温室試験では、総処理放射能 (TAR) の約 80% が土壌中に認められ、その大部分が親化合物であった。植物体及び土壌における非抽出性放射能は、処理後時間の経過とともに増加した。

圃場試験における収穫時の植物体各部の総残留放射能濃度は極めて低く (0.003~0.015 mg/kg)、代謝物の同定が困難であったため、茎部注入試料を用いて代謝物の同定が行われた。その結果、各部の残留放射能の主要成分は親化合物であり、茎葉で 49.2%TRR、もみ殻で 48.6%TRR、穀粒で 35.5%TRR 検出された。各試料に代謝物として G、H、I、J 及び K が少量 (0.3~2.5%TRR) 認められ、茎葉からは代謝物 P が同定された。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による G、P、H の生成、②ピロール環の開裂による I、J、K の生成であると推定された。(参照 2、4、16)

表5 温室試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能		親化合物	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	%TAR	mg/kg	%TRR	%TRR
播種 11日後	茎葉	0.315	0.9	0.005	96.4	3.6
	根部	8.643	22.6	2.850	86.3	13.7
	土壌	0.015	78.2	0.013	96.7	3.3
播種 53日後	茎葉	0.056	3.1	<0.001	77.7	22.3
	根部	1.947	13.0	0.203	32.2	67.8
	土壌	0.016	82.6	0.010	83.0	17.0

表6 圃場試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能	親化合物	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
播種 48日後	茎葉	0.005	NA	80.0	35.5
	土壌(上層部)	0.035	0.017	69.7	29.4
播種 106日後	茎葉	0.015	NA	54.7	63.9
	もみ殻	0.005	NA	NA	NA
	穀粒	0.003	NA	NA	NA
	土壌(上層部)	0.048	0.017	59.2	43.1

NA: 分析せず

表7 茎部注入試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能	親化合物	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
注入 69日後	穀粒	0.463	0.193	80.0	19.9
	もみ殻	8.810	4.20	90.0	10.0
	茎葉	75.5	41.2	85.3	14.7

### (3) ぶどう

[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを500 g ai/haの用量で、野外のぶどう(品種不明)に3週間おきに3回散布し、最終散布0.5時間、14及び35日後(成熟期)に、葉及び果実試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。果実の一部は搾汁され、果汁の一部はワインに加工された。各植物試料採取時には、土壌試料が採取された。

最終散布35日後における植物体各部の総残留放射能濃度は、葉で5.24 mg/kg、果実全体で2.79 mg/kgであった。土壌中の残留放射能濃度は、0~5 cm層で0.796 mg/kg、5~10 cm層で0.09 mg/kg、10~20 cm層で0.02 mg/kgであった。各試料の残留放射能の主要成分は親化合物であり、果実全体で70%TRR、葉で69%TRR、土壌で53~70%TRR検出された。ワイン中の総残留放射能濃度は0.432 mg/kgであり、79%TRRが親化合物であった。収穫時の果実中に代謝物としてG、H、I、L、M及びNが少量(0.2~1.7%TRR)認められた。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化によるG、P及びHの生成、②ピ

ピロール環の開裂による M 及び I の生成、③G のピロール環の還元及びその後の酸化による L の生成、④グルコース抱合による N の生成であると推定された。(参照 2、4、16)

#### (4) トマト

[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを 750 g ai/ha の用量で、トマト(品種不明)に 2 週間おきに 3 回散布し、1 回目散布直後(0 日後)、3 回目散布直後(1 回目散布 28 日後)及び 1 回目散布 68 日後(収穫時)に、果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

収穫時における総残留放射能濃度は、果実で 0.279 mg/kg、葉で 7.060 mg/kg であった。果実及び葉における主要残留成分は親化合物であり、それぞれ 73.2%TRR (0.204 mg/kg) 及び 68.8%TRR (4.86 mg/kg) 検出された。収穫時の果実中に、代謝物 G、H、L 及び M が少量(0.3~1.6%TRR)認められた。(参照 2、4、16)

#### (5) たまねぎ

[phe-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを 1,120 g ai/ha (慣行量) または 5,580 g ai/ha (5 倍量) の用量で、たまねぎ(品種不明)に 14 日間隔で 2 回茎葉散布し、各散布 2 時間後、2 回目散布 7 日(早期)、14 日(成熟期)及び 28 日(遅延期)後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

慣行施用区では、早期、成熟期及び遅延期における試料中の総残留放射能濃度は、それぞれ 1.80、1.57 及び 0.976 mg/kg であり、そのうち親化合物がそれぞれ 38.4、36.6 及び 12%TRR 検出された。5 倍量散布区では、親化合物の代謝がやや遅かった。代謝物として I、K、P、R、T 及び P15 が少量(0.5~7.9%TRR)認められた。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による P 及び P15 の生成、②P のピロール環のエポキシ化及び加水分解による R の生成、③P の一部からの T の生成、④R 及び P の酸化開裂による I を経た K の生成であると推定された。(参照 2、4、16)

#### (6) もも

もも(品種: Reliance または Tra-Zee)の木に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキシニル 840 g ai/ha (1 倍量) の用量を 3 回に分けて、またはその 10 倍量を 1 もしくは 2 回散布し、最終散布 28 または 114 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料の総残留放射能濃度は、1 倍量散布区の最終散布 28 日後の成熟果実で 0.083 mg/kg、成熟葉で 3.52 mg/kg、10 倍量 1 回散布区では、最終散布 28 日後の成熟果実で 0.977 mg/kg、成熟葉で 45.8 mg/kg、10 倍

量 2 回散布区では、最終散布 114 日後の成熟果実で 0.255 mg/kg、成熟葉で 37.7 mg/kg であった。

成熟果実における主要残留成分は親化合物であり、1 倍量散布区で 22%TRR、10 倍量散布区では 35.6~61.6%TRR 検出された。主要代謝物はグルコース抱合体 (3.7~11.0%TRR) で、他に T (0.8~3.7%TRR)、R (2.3~5.6%TRR)、I 及び P15 (合わせて 3.7%TRR) が認められた。成熟葉でも果実試料でみられたものと同様の代謝物が認められた。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化及びグルコース抱合による Q の生成、②ピロール環の酸化による G 及び P の生成、③P の還元による S の生成、④S の加水分解及びピロール環の開裂による T の生成、⑤P のエポキシ化及び加水分解による R の生成、⑥開裂したピロール環代謝物 R 及び T の酸化開裂による I を経た K の生成であると推察された。(参照 2、4、16)

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験①

[phe-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルを、壇壤土(スイス、Les Evouettes)に 0.2、0.4 または 0.8 mg/kg となるように処理し、暗条件下、20±2°C で 363 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

各処理区の処理 363 日後の土壤における放射能分布及び推定半減期は表 8 に示されている。

抽出性放射能は、試験開始時の 102~106%TAR から処理 363 日後には 30~43%TAR へと減少し、非抽出性放射能は 0.6~1.0%TAR から 24~27%TAR へと増加した。未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg 処理区でそれぞれ 2.57、4.83、3.00%TAR であった。主要代謝物は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> であり、処理 363 日後に 32.4~44.9%TAR 検出されたが、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 以外の揮発性放射能は認められなかった。(参照 2)

表 8 各処理区の処理 363 日後の土壤における放射能分布及び推定半減期

処理区	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.8 mg/kg
親化合物 (%TAR)	29.0	41.6	31.2
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub> (%TAR)	44.9	32.4	38.6
未同定抽出物 (%TAR)	1.36	1.89	1.88
非抽出物 (%TAR)	26.5	24.7	26.3
推定半減期 (日)	143	220	183

#### (2) 好氣的土壤中運命試験②

[pyr-<sup>14</sup>C]フルジオキソニルを、砂壤土(スイス、Stein)に 0.2 mg/kg となるように処理し、暗条件下、20±2°C または 30±2°C で 84 日間イン

キュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理 84 日後の各条件下の土壤における放射能分布及び推定半減期は表 9 に示されている。

抽出性放射能は、試験開始時の 98%TAR から処理 84 日後には 52~69%TAR へと減少し、非抽出性放射能は 0.5%TAR から 18~29%TAR へと増加した。未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は 2.3~2.7%TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$  以外の揮発性放射能は認められなかった。(参照 2)

表 9 処理 84 日後の各温度条件下の土壤における放射能分布及び推定半減期

温度条件 (°C)	20	30
親化合物 (%TAR)	65.4	46.6
$^{14}\text{CO}_2$ (%TAR)	11.1	16.1
未同定抽出物 (%TAR)	4.0	5.3
非抽出物 (%TAR)	18.0	28.6
推定半減期 (日)	151	79

### (3) 好氣的及び好氣/嫌氣的土壤中運命試験

[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルジオキソニルを、砂壤土 (スイス、Stein) に 0.2 mg/kg となるように処理し、好氣試験では 364 日間好氣的条件で、好氣/嫌氣試験では 28 日間の好氣的条件後、62 日間嫌氣的条件でインキュベートした。インキュベーションは、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$  の暗条件で行った。

処理 90 日後の土壤における放射能分布及び推定半減期は表 10 に示されている。

未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は好氣的条件下で 2.6%TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$  以外の揮発性放射能は認められなかった。嫌氣的条件下では、好氣的条件と比較して親化合物の分解が遅かった。(参照 2)

表 10 処理 90 日後の土壤における放射能分布及び推定半減期

試験条件	好氣的土壤	好氣/嫌氣的土壤
親化合物 (%TAR)	77.0	84.8
$^{14}\text{CO}_2$ (%TAR)	8.4	2.9
未同定抽出物 (%TAR)	2.3	2.9
非抽出物 (%TAR)	13.4	11.8
推定半減期 (日)	313	—

— : 算出できなかった

### (4) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [軽埴土 (福島)、砂壤土 (宮崎)、砂質埴壤土 (愛知)、シルト質埴壤土 (熊本)] を用いて、土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 21.9~475 であり、有機炭素含有率によ

り補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 1,470~3,680 であった。(参照 2)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

[pyr- $^{14}C$ ]フルジオキソニルを、pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (オルトデヒドロリン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、約 1 mg/L となるように添加し、25°C で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液中で、フルジオキソニルは 30 日間安定であった。(参照 2、16)

##### (2) 水中光分解試験

###### ① 蒸留水及び自然水中光分解試験

滅菌蒸留水及び自然水 (pH 7.1、河川水、埼玉) に、フルジオキソニルを 1 mg/L となるように添加した後、25°C で 168 時間キセノンランプ (紫外部: 光強度 50 W/m<sup>2</sup>、波長 300~400 nm、紫外・可視全体: 光強度 950 W/m<sup>2</sup>、波長 300~800 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水及び自然水中で、照射 168 時間後のフルジオキソニルの濃度は、それぞれ 0.16 及び 0.039 mg/L、推定半減期は、それぞれ 69 及び 39 日と算出された。(参照 2、16)

###### ② 滅菌緩衝液中光分解試験 ([phe- $^{14}C$ ]フルジオキソニル)

高純度水を用いた pH 7 の滅菌緩衝液に、[phe- $^{14}C$ ]フルジオキソニルを 0.5 mg/L となるように添加した後、24.4~25.5°C で 30 日間キセノンランプ (光強度: 18.9 W/m<sup>2</sup>、波長: 290~400 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

親化合物は経時的に減少し、照射 30 日後には認められなかった。主要分解物として R、S 及び T がそれぞれ最大 10.4% TAR (照射 6 日後)、5.3% TAR (照射 6 日後) 及び 5.3% TAR (照射 13 日後) 検出された。 $^{14}CO_2$  は経時的に増加し、照射 30 日後には約 20% TAR に達し、分解物は最終的には無機化されることが示された。推定半減期は 3.51 日 (東京、春季自然太陽光換算: 約 8.54 日) と算出された。(参照 2、16)

###### ③ 滅菌緩衝液中光分解試験 ([pyr- $^{14}C$ ]フルジオキソニル)

蒸留水を用いた pH 7 の滅菌緩衝液に、[pyr- $^{14}C$ ]フルジオキソニルを 1 mg/L となるように添加した後、25±1°C で 7 日間キセノンランプ (光強度: 140 W/m<sup>2</sup>、波長: 300~400 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

親化合物は経時的に減少 (照射 7 日後で 12.5% TAR) し、分解物が漸増

した。主要分解物として R、S 及び T が、照射 7 日後にそれぞれ 15.1、7.3 及び 12.4% TAR 検出された。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は照射 7 日後で約 5% TAR 検出された。推定半減期は 1.99 日（東京、春季自然太陽光換算：約 35.9 日）と算出された。（参照 2、16）

#### ④ 滅菌自然水中光分解試験

pH 8.03 の滅菌自然水（池水、スイス）に、[phe-<sup>14</sup>C]フルジオキシニルを 0.89 mg/L となるように添加した後、24.4°C で 22 日間キセノンランプ（光強度：29.1 W/m<sup>2</sup>、波長：300～400 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

親化合物は照射 7 日後で 0.7% TAR にまで減少した。主要分解物として R、K 及び I がそれぞれ最大 32.6% TAR（照射 1 日後）、8.3% TAR（照射 2 日後）及び 4.6% TAR（照射 18 日）検出された。照射 22 日後には、分解物 R は 9.1% TAR に減少し、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が約 28% TAR 検出された。推定半減期は 0.705 日（東京、春季自然太陽光換算：約 2.63 日）と算出された。自然水中の推定分解経路は、ピロール環のエポキシ化及び加水分解による R の生成であり、その後 I から K へと分解すると考えられた。（参照 2、16）

#### 5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土（新潟）、火山灰土・埴壤土（栃木①、鳥取②）、洪積土・埴壤土（和歌山）沖積土・埴壤土（新潟）を用いて、フルジオキシニルを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 11 に示されている。（参照 2）

表 11 土壌残留試験成績

試験		濃度 <sup>1)</sup>	土壌	推定半減期（日） フルジオキシニル
容器内試験	湛水状態	0.1 mg/kg	沖積土・埴壤土	181
			火山灰土・埴壤土①	46
	畑水分状態	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壤土②	87.5
			洪積土・埴壤土	84.3
圃場試験	水田状態	100 g ai/ha	沖積土・埴壤土	2.0
			火山灰土・埴壤土①	11.2
	畑地状態	60 g ai/ha ×5	火山灰土・埴壤土②	36.7
			洪積土・埴壤土	59.6

1)：容器内試験では純品、圃場試験の水田状態では 50%水和剤、畑地状態では 20%フロアブル剤使用

## 6. 作物残留試験

水稻、いんげん、キャベツ等を用いて、フルジオキシニルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 及び 4 に示されている。フルジオキシニルの最大残留値は、農薬としては散布 3 日後に収穫したにら（茎葉）で認められた 4.92 mg/kg であった。添加物としては処理当日にキウイフルーツで認められた 13.9 mg/kg であった。（参照 2、16）

## 7. 一般薬理試験

フルジオキシニルのラット、マウス等を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 2、16）

表 12 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 12	0, 300, 1,000, 3,000 (経口) 1)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で、グルーミング回数減少、触反応低下、とんぼかえり試験の着地失敗、握力低下、散瞳。3,000 mg/kg 体重で、さらに視認性低下、受動性低下、反応性低下、やや弛緩状態の体姿勢または正向反射消失、歩行異常、四肢筋の緊張低下、呼吸数増加、疼痛反応低下、振戦
	運動強調性筋弛緩作用 (Rotarod 法)	ICR マウス	雄 11	0, 300, 1,000, 3,000 (経口) 1)	1,000	3,000	落下動物数増加
	運動強調性筋弛緩作用 (斜板法)	ICR マウス	雄 11	0, 300, 1,000, 3,000, 10,000 (経口) 1)	3,000	10,000	落下動物数増加
	睡眠延長作用	ICR マウス	雄 12	0, 30, 100, 300 (経口) 1)	100	300	睡眠時間延長

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	体温	Wistar ラット	雄 8	0, 300, 1,000, 3,000 (経口) 1)	1,000	3,000	0.6~1.4°C の体 温下降
呼吸・ 循環器系	呼吸数、 心電図、 心拍数、 血圧、 血流量、 ACh 及び NA による 血圧反応	ビーグル 犬	雄 3	0, 5,000 (腹腔内) 2)	1,000 3)	5,000	高用量で呼吸振 幅減少傾向、 ACh による降圧 反応を抑制
自律神 経系	摘出回腸 (マグヌス法)	Hartley モルモット	雄 4	$1 \times 10^{-6}$ , $1 \times 10^{-5}$ , $1 \times 10^{-4}$ , $1 \times 10^{-3}$ (g/mL) ( <i>in vitro</i> )	$1 \times 10^{-5}$ (g/mL)	$1 \times 10^{-4}$ (g/mL)	$1 \times 10^{-4}$ g/mL 以 上で His による 収縮を抑制
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 11~12	0, 300, 1,000, 3,000, 10,000 (経口) 1)	3,000	10,000	40% の抑制
血液	血液凝固能	Wistar ラット	雄 7~8	0, 300, 1,000, 3,000, 10,000 (経口) 1)	3,000	10,000	APTT 短縮

1) : 溶媒として 0.5% CMC 水溶液を使用

2) : 溶媒として 0.5% CMC 生理食塩液を使用

3) : 予備試験の結果より引用

## 8. 急性毒性試験

フルジオキソニル (原体)、フルジオキソニルの代謝物 (I、K、P 及び S)、  
分解物 (R) 及び原体混在物 (AA、BB 及び CC) のラットまたはマウスを  
用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 及び 14 に示されている。(参照 2、16)

表 13 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便
経皮	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、体重増加抑制
吸入	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、体重増加抑制
		>2.64	>2.64	

表 14 急性毒性試験概要（代謝物、分解物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
I	経口	Tif:RAI ラット 雌 5 匹	/	1,140	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下、運動失調、振戦、開口障害
K	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹		>2,000	>2,000
P	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下、呼吸雑音、チアノーゼ、腹部膨満
S	経口	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位、呼吸困難、自発運動低下、
R	経口	Hanlbm:WIST ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	円背位、自発運動低下、筋緊張低下、立毛体温低下、眼瞼下垂、
AA	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難
BB	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下
CC	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、適用 1 時間後でウサギの結膜に軽度の発赤及び浮腫が認められたが、48 時間後には消失し、眼に対して刺激性はないものと考えられた。皮膚においてもパッチ除去 1 時間後で軽度の紅斑及び浮腫が認められたが、浮腫は 24 時間後に、紅斑は 72 時間後に消失し、皮膚に対する刺激性はないものと考えられた。（参照 2、16）

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法で感作性は陰性であった。（参照 2、16）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、1,000、7,000 及び 20,000 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 15 に示されている。

7,000 ppm 以上投与群の雌雄で、変色尿（琥珀色、褐色、青色または緑

色)ならびに尾、骨盤周囲、胃粘膜、腎臓等に青色色素沈着が観察された。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1.(2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、病理組織学的検査では、対応する組織に色素沈着を裏付ける所見は認められなかったことから、本試験で認められた青色色素沈着は毒性学的に意義のないものと考えられた。1,000 及び 7,000 ppm 投与群の雄で観察された小葉中心性肝細胞肥大は、その発現頻度に有意差はみられなかったことから毒性影響とは考えられなかった。また、1,000 ppm 投与群の雌で観察された食餌効率の低下は、投与初期に一過性に観察されたことから毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雄で慢性腎症等が、雌で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 64 mg/kg 体重/日、雌: 70 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、5~8、10、16)

表 15 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 食餌効率低下</li> <li>・ BUN、GGT 増加</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、MCV、MCH 減少</li> <li>・ BUN、T.Bil、GGT、ALP 増加</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 肝対脳重量比<sup>1</sup>増加</li> <li>・ 慢性腎症、腎慢性活動性炎症</li> </ul>
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Bil、T.Chol 増加</li> <li>・ 尿中ビリルビン陽性</li> <li>・ 肝比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・ 慢性腎症、腎慢性活動性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 5'ヌクレオチダーゼ減少</li> <li>・ 蓄積尿量減少</li> <li>・ 尿中ビリルビン陽性</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、1,000、3,000 及び 7,000 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 16 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄で変色尿 (緑色、青色及び褐色) ならびに骨

<sup>1</sup> 脳重量に比した重量を対脳重量比という (以下同じ)。

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

盤周囲の青色色素沈着が、7,000 ppm 投与群の雌雄で胃粘膜及び腎臓に青色色素沈着が認められた。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験 [1. (2)] から、この色素はフルジオキシソニルの二量体であることが確認されており、病理組織学的検査では、対応する組織に色素沈着を裏付ける所見は認められなかったことから、本試験で認められた青色色素沈着は毒性学的に意義のないものと考えられた。3,000 ppm 投与群の雌に観察された肝比重量増加は、関連する血液生化学的変化を伴わないことから毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で尿細管腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄: 445 mg/kg 体重/日、雌: 559 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、5~8、10、16)

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5'ヌクレオチダーゼ上昇</li> <li>・ 肝比重量、対脳重量比増加</li> <li>・ 尿細管腎症</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 5'ヌクレオチダーゼ上昇</li> <li>・ 肝絶対及び比重量、対脳重量比増加</li> <li>・ 胸腺絶対重量及び対脳重量比減少</li> <li>・ 尿細管腎症</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4~6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、2,000 及び 15,000/10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。15,000 ppm 投与群では、顕著な体重及び摂餌量の減少がみられたため、投与 18 日に投与量を 10,000 ppm に下げ、試験終了時まで投与した。対照群及び 15,000/10,000 ppm 投与群の雌雄各 2 匹は、投与期間終了後 4 週間の回復試験に供した。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

2,000 及び 15,000/10,000 ppm 投与群の雌雄に、糞の青色化及び腸粘膜に緑色内容物が観察された。しかし、関連した病理組織学的所見は認められず、回復試験では全く認められないことから、これは腸内に残存しているフルジオキシソニル及びその代謝物によるものと考えられた。15,000/10,000 ppm 投与群で認められた毒性所見には、いずれも回復傾向がみられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で下痢が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (6.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 2、5~10、16)

表 17 90日間亜急性毒性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000/10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・胆管増生程度増強</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 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）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 8,000 ppm）投与による 1 年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 18 に示されている。

1,000 及び 8,000 ppm 投与群の雌雄全例に、糞の青色化が観察されたが、これは検体及びその代謝物が腸内に存在していることと関連しており、毒性学的意義のないものと考えられた。

1,000 ppm 投与群の雌において体重増加抑制傾向がみられたが、これは 1 個体の体重減少によるものであった。8,000 ppm 投与群の雌では、4 匹中 3 例で体重増加抑制が認められたが、1 例では体重は増加していた。また、いずれの個体においても持続的な体重減少は認められなかった。したがって、1,000 ppm 投与群の雌にみられた体重減少は投与による毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm（雄：33.1 mg/kg 体重/日、雌：35.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、10、16）

表 18 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝肥大</li> </ul>
1,000 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（一群雌雄各 60～70 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100、1,000 及び 3,000 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は表 19 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄に暗色糞便、青色尿及び体表の青色着色が、

3,000 ppm 投与群の雌に尾及び骨盤部の青色着色が観察されたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の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 1,000 ppm (雄：37 mg/kg 体重/日、雌：44 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、5～8、16)

表 19 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ウロビリノーゲン増加</li> <li>・腎のう胞</li> <li>・慢性腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、Ht、MCH 減少</li> <li>・ウロビリノーゲン増加</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 18カ月間発がん性試験(マウス)①

ICR マウス(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(0、10、100、1,000 及び 3,000 ppm)投与による 18カ月間発がん性試験が実施された。

1,000 ppm 以上投与群の雄に青色尿及び体表の青色着色が、3,000 ppm 投与群の雌に暗色便及び骨盤部の青色着色が観察されたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験結果[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

3,000 ppm 投与群では、耳介の紅斑及び保定時の痙攣がやや高い発生率で観察されたが、対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。3,000 ppm 投与群の雌では、肝絶対及び比重量の有意な増加が認められたが、病理組織学的に関連した変化はみられず、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。また、3,000 ppm 投与群の雌では、リンパ腫のわずかな発生増加(30%)がみられた。このリンパ腫を組織形態学的に分類して統計学的解析を行ったが、用量相関性はみられなかった。より高用量で実施された発がん性試験[11. (4)]では癌の発生増加はみられず、両試験における発生数を合わせて統計学的解析を行っても用量相関性は認められなかった。また、この発生頻度は背景データの範囲内(13～32%)にあった。したがって、このリンパ腫は投与に起因するものではないと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で脾臓腫大、雌で胸腺、肝臓

及びリンパ節腫大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 112 mg/kg 体重/日、雌: 133 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、16)

#### (4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (0、3、30、5,000 及び 7,000 ppm) 投与による 18 カ月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は表 20 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌雄に青色尿、青色便及び被毛の青色着色が認められたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験 [1. (2)] から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

本試験におけるリンパ腫の発生数は、0、3、5,000 及び 7,000 ppm 投与群の雄でそれぞれ 3、1、2、4 及び 0 例、雌でそれぞれ 11、7、12、11 及び 8 例であり、対照群と投与群の間で経時的相関性や用量相関性のある差異はみられなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で死亡率の上昇等が認められ、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、最大耐量は雌雄とも 5,000 ppm であった。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、16)

表 20 18 カ月間発がん性毒性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率上昇</li> <li>・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛</li> <li>・Hb、Ht 減少</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・胆管増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率上昇</li> <li>・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛</li> <li>・Hb、Ht、RBC、MCH 減少</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・腎慢性炎症</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・尿細管腎症</li> <li>・腎石灰化、腎慢性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・リンパ球比増加</li> <li>・分葉好中球比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・尿細管腎症</li> <li>・腎石灰化</li> </ul>
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

マウスを用いた発がん性試験①及び② [11. (3) 及び (4)] は、同年に同系

統マウスを用いて実施された試験であることから、これらを総合して評価するのが適当と考えられた。したがって、マウスの発がん性試験における無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm (雄: 112 mg/kg 体重/日、雌: 133 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

## 1 2. 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 (0、30、300 及び 3,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

3,000 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代の親動物で、雄に陰茎鞘及び陰のうの変色、雌に下腹部及び膺の変色が認められた。これはフルジオキシニルの代謝物の青色物質によるものであった。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験 [1. (2)] から、この色素はフルジオキシニルの二量体であることが確認されており、毒性学的に意義のないものと考えられた。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の P 雌及び F<sub>1</sub> 雄に体重増加抑制及び摂餌量減少が、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児動物に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄の親動物及び児動物で 300 ppm (P 雄: 18.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 21.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 22.0 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 2、3、5~10、16)

### (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、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児には毒性所見は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、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 2、3、9、16)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に青色尿が観察されたが、肉眼的病理検査では異常は認められなかった。青色尿はラット及びマウスを用いた他の試験でも認められ、動物体内運命試験における尿中青色物質の同

定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキシソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的に意義のないものと考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児には毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 2、5～9、16)

### 1 3. 遺伝毒性試験

フルジオキシソニル (原体) 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 細胞を用いた点突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣及び肺由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット (肝細胞) を用いた *in vitro/in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスター及びラット骨髓細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、ラット及びマウスを用いた小核試験、マウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。

*in vitro* 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 細胞を用いた点突然変異試験及び UDS 試験の結果は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣及び肺由来培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験の高濃度では、代謝活性化系非存在下または非存在下で数的異常または構造異常が認められた。しかし、*in vivo* の染色体異常試験及び小核試験では陰性であった。また、その他の試験においてもすべて陰性であった。これらのことから、フルジオキシソニルには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、16)

表 21 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,000 µg/7 <sup>h</sup> レット (+/-S9)	陰性	
	点突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.5~20 µg/mL(-S9) 1.5~60 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 (CHO-CCL61)	10.9~43.8 µg/mL (-S9、3 時間処理) 2.73~10.9 µg/mL (-S9、24 時間処理) 5.47~350 µg/mL (+S9、3 時間処理)	構造異常：陽性 ----- 数的異常：陽性 ----- 構造異常：陽性 数的異常：陽性

	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU)	7.5~30 µg/mL (-S9、24 時間処理)	陰性
			3.8~15 µg/mL (-S9、48 時間処理)	構造異常：擬陽性 数的異常：陽性
			10~40 µg/mL (-S9、6 時間処理)	数的異常：陽性
			20~80 µg/mL (+S9、6 時間処理)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	4.1~5,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tif:RAIf ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tiflbm:RAI ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	50、250、1,250 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tif:MAGF マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	Tif:MAGF マウス (一群雄 30 匹、雌 60 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	UDS 試験	Tif:RAIf ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

フルジオキソニルの代謝物 (I、K、P 及び S)、分解物 (R) 及び原体混在物 (AA、BB 及び CC) について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 22 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 22 遺伝毒性試験概要（代謝物、分解物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 <sup>o</sup> v-t (+/-S9)	陰性
代謝物 K				陰性
代謝物 P				陰性
代謝物 S				陰性
分解物 R				陰性
原体混在物 AA				陰性
原体混在物 BB			陰性	
原体混在物 CC			156~2,500 µg/7 <sup>o</sup> v-t (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. 一日摂取量の推計等

農薬又は添加物として使用され、各農作物について基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、平成 10~12 年の国民栄養調査結果に基づき試算される一日あたりの最大摂取量（理論的 maximum 一日摂取量）は 1,424 µg であった。平成 10~12 年の国民栄養調査結果に基づく最大一日摂取量の試算の詳細は、別紙 5 に示されている。（参照 2、16、25~27）

#### 1.5. 耐性菌の選択

フルジオキシニルの使用により、ヒトにおいて耐性菌が選択されるリスクについて、事業者より提出された資料（参照 28）に基づき検討を行った結果は次のとおりである。

##### (1) 真菌以外の微生物（細菌等）に対する作用について

フルジオキシニルと構造的に類似するピロールニトリンについては、黄色ブドウ球菌、大腸菌及び *Mycobacterium* 属の細菌に対する抗細菌活性は非常に低いとされている。（参照 29~31）

さらにフルジオキシニルについては、細菌を用いた復帰突然変異試験において 5,000 µg/mL の濃度まで抗細菌活性が認められなかった。また、各種動物を用いた本剤の高用量の投与による反復投与毒性試験において、フルジオキシニルが腸内細菌叢に影響を与えたことを示唆する消化管粘膜上皮細胞の炎症等の症状は認められなかった。認められた体重増加抑制及び下痢の症状が、本剤の腸内細菌叢への影響によるものであったと仮定しても、その投与量はおよそ 100 mg/kg 体重/日を超える高用量である。（参照 2、16）

以上より、ヒトにおいて、Ⅲで設定される一日摂取許容量（0.33 mg/kg 体重/日）に相当するフルジオキシニルを毎日摂取したとしても、耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものと考えられる。

## (2) 真菌に対する作用について

ヒトがフルジオキシニルを継続的に摂取することにより体内の真菌が耐性を獲得し、保健衛生上の危害を生じるか否かについて考える上においては、我が国において表在性真菌症及び深部皮膚真菌症を除くヒト真菌症、すなわち深在性真菌症に主に関わるアスペルギルス属、カンジダ属及びクリプトコッカス属の真菌を対象を絞って差し支えないものとする。中でも内因性の深在性真菌症の主たる原因となる *Candida albicans* に対しては、フルジオキシニルは 1.6 µg/mL の濃度でその成長を緩やかに阻害するとされているが（参照 32）、ラットに 0.5 mg/kg 体重のフルジオキシニルを単回経口投与したときの血中の  $C_{max}$  は雄で 0.0652 (µg/g)、雌で 0.0268 (µg/g) であり（参照 2、16）、ヒトにおいて、Ⅲで設定される一日摂取許容量 (0.33 mg/kg 体重/日) に相当するフルジオキシニルを毎日摂取した場合を想定しても  $C_{max}/MIC$  は一般に抗真菌治療の目安とされるオーダーを下回るものと推定される。

また、本剤の抗真菌作用の主たる機序は、MAP キナーゼカスケードを制御するタンパク質のりん酸化に関与するキナーゼ (PK-III) の阻害と考えられており、既存の深在性真菌症の治療に用いられる医薬品の作用機序にはみられないものである。

さらに、我が国における主たる深在性真菌症の原因真菌の中から、仮にフルジオキシニルに耐性のある真菌が選択されたとしても、そのような真菌症に対しては複数の異なる作用機序をもつ医薬品が利用可能であり、実際の医療上の問題を引き起こすことは考えにくい。

以上より、ヒトがフルジオキシニルを継続的に経口摂取することによって耐性真菌が選択され、保健衛生上の危害を生じる可能性は想定しがたい。

## (3) 耐性の伝達について

細菌間にみられるような耐性の伝達については、接合伝達はプラスミドや転移遺伝子等により、薬剤に対する特異的耐性遺伝子が同種及び異種菌間で伝達されることが一般的である。真菌においては、無性、有性生殖により子孫に遺伝形質が遺伝していくことはあっても、細菌のように薬剤耐性遺伝子が特異的に伝達されることは報告されていない。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬・添加物「フルジオキシニル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに経口投与されたフルジオキシニルの吸収は比較的速やかであり、投与後 24 時間で 75~90% TAR が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。胆汁中への排泄は、投与後 48 時間で約 67% TAR であり、約 77% TAR が腸管から循環系に吸収されるものと推定された。臓器・組織への蓄積性は認められなかつた。糞中では親化合物が、尿及び胆汁中では代謝物 B、C、D、E 等が検出された。ラットにおける主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位における酸化及び抱合 (B 及び C の生成)、②ピロール環の 5 位における酸化及び抱合 (D 及び F の生成)、③フェニル基の水酸化 (E の生成) であると推定された。

稲を用いた植物体内運命試験では、収穫時の植物体の残留放射能は 0.002 mg/kg 以下と極めて低かつた。小麦、ぶどう等を用いた植物体内運命試験では、植物体中の残留放射能の主要成分は親化合物であり、G、H、I、M、P 等多数の代謝物が同定されたが、いずれも少量であつた。植物における主要代謝経路は、①ピロール環の酸化 (G、H 及び P の生成)、②ピロール環の開裂 (I、J、K、M、R 及び T の生成)、③G のピロール環の還元及びその後の酸化 (L の生成)、④グルコース抱合 (N 及び Q の生成) であると推定された。

各種毒性試験結果から、フルジオキシニル投与による影響は主に肝臓、腎臓及び血液に認められた。発がん性、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つた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルジオキシニル (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 23 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 6.2 mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 1 年間慢性毒性試験における無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日であつた。この差は用量設定間隔の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験における親動物の無毒性量は P 雌で 17.9 mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は 37 mg/kg 体重/日であつた。この差は 2 世代繁殖試験における用量設定の違いによるものと考えられ、また、同 2 世代繁殖試験における児動物の無毒性量は F<sub>1</sub> で 21.1 mg/kg 体重/日であつたが、体重増加抑制の程度は軽度であり、明確な用量相関関係もみられなかつたことから、ラットにおける無毒性量は 37 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

以上より、食品安全委員会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量 33.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.33 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.33 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	33.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

農薬としての使用に基づく暴露量については、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。なお、平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づき試算されるフルジオキシニルの一日あたりの理論的 maximum 一日摂取量は 1,424 µg であり、ヒトの体重を 50 kg と仮定すると、その ADI 比は 8.6% である。

また、ヒトにおける暴露量及び体内動態も勘案して検討を行った結果、ヒトがフルジオキシニルを継続的に経口摂取することによって耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものとする。

表 23 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	カナダ
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 10, 100, 1,000, 7,000, 20,000 ppm	雄: 64 雌: 70	64	雄: 64 雌: 70	7	64
		雄: 0, 0.8, 6.6, 64, 428, 1,280 雌: 0, 1.0, 7.1, 70, 462, 1,290	雄: 慢性腎症等 雌: 体重増加抑制等	腎臓及び肝臓障害	雌雄: 体重増加抑制等	肝細胞肥大	肝臓の病理組織学的変化、体重増加抑制、臨床化学検査値及び腎増の病理学的変化
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 10, 30, 100, 1,000, 3,000 ppm	雄: 37 雌: 44	37	雄: 37 雌: 44	3.7	慢性毒性: 3.7 <sup>3)</sup> 発がん性: 113 <sup>3)</sup>
2世代 繁殖試験	0, 30, 300, 3,000 ppm	雄: 0, 0.37, 1.1, 3.7, 37, 113 雌: 0, 0.44, 1.3, 4.4, 44, 141	雌雄: 体重増加抑制等	雄: 体重増加抑制、 腎のう胞、腎症 雌: 体重増加抑制	雌雄: 肝細胞肥大等  肝腫瘍増加 (雌)	着色尿、体重増加抑制等	雌: 肝病変増加
		P 雄: 0, 1.88, 18.9, 190 P 雌: 0, 1.81, 17.9, 183 F <sub>1</sub> 雄: 0, 2.06, 21.1, 213 F <sub>1</sub> 雌: 0, 2.24, 22.0, 227	親動物、児動物 P 雄: 18.9 P 雌: 17.9 F <sub>1</sub> 雄: 21.1 F <sub>1</sub> 雌: 22.0	親動物: 21 児動物: 21	親動物: 体重増加抑制 児動物: 体重増加抑制	親動物、児動物 雄: 22.1 雌: 24.2	親動物: 15 児動物: 15
		親動物、雌雄: 体重増加抑制等 児動物: 体重増加抑制	親動物: 体重増加抑制 児動物: 体重増加抑制	親動物、雌雄: 体重増加抑制等 児動物: 体重増加抑制	親動物: 体重増加抑制 児動物: 体重増加抑制	母動物: 体重増加抑制 児動物: 体重増加抑制	(繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 2)	カナダ
	発生毒性試験	0, 10, 100, 1,000	母動物：100 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：100 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：100 胎児：100  母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張  (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：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：100  母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張  (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, 10, 100, 1,000, 3,000, 7,000 ppm	雄：445 雌：559	450	雄：445 雌：559	14	445
		雄：0, 1.3, 13.9, 144, 445, 1,050 雌：0, 1.9, 17.0, 178, 559, 310	雌雄：尿管腎症等	雌雄：腎症等	雌雄：肝比重量増加等	着色尿	雌雄：臨床化学検査値及び肝臓の病理組織学的変化を伴う肝重量増加
	18カ月間 発がん性 試験①	0, 10, 100, 1,000, 3,000 ppm	雄：112 雌：133	112	雄：11.3 雌：133	11.3	慢性毒性：360 発がん性：851 3)
		雄：0, 1.1, 11.3, 112, 360 雌：0, 1.4, 13.5, 133, 417	雌雄：脾臓腫大等  (発がん性は認められない)	肝重量増加、胸腺及び脾臓腫大  (発がん性は認められない)	雄：保定時の痙攣 雌：肝絶対重量増加、肝腫大  リンパ腫増加傾向(雌)	着色尿、MCHC減少等  リンパ腫増加傾向(雌)	雄：食餌効率低下、肝重量増加、肝臓の壊死、胆管増生、雌雄：腎臓石灰化、腎症  (発がん性は認められない)  *試験①②の総合評価

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	カナダ
	18 カ月間 発がん性 試験②	0, 3, 30, 5,000, 7,000ppm	(最大耐量) 雌雄: 5.000	3.3	雄: 590 雌: 715	3.3	
		雄: 0, 0.33, 3.3, 590, 851 雌: 0, 0.41, 4.1, 715, 1,010	(発がん性は認められない)  *試験①②の総合評価で、無毒性量は雄: 112、雌: 133	体重増加抑制、肝重量増加、腎症  (発がん性は認められない)  *試験①②の総合評価で、無毒性量は 112	雌雄: 腎症等  (発がん性は認められない)	肝重量増加、腎症  (発がん性は認められない)	
ウサギ	発生毒性 試験	0, 10, 100, 300	母動物: 100 胎児: 300  母動物: 体重増加抑制 胎児: 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物: 100 胎児: 300  母動物: 体重増加抑制、摂餌量減少 胎児: 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物: 10 胎児: 300  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: 10 胎児: 300  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: 100 <sup>3)</sup> 胎児: 300 <sup>3)</sup>  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)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 2,000, 15,000/10,000 ppm 雄: 0, 6.2, 60.0, 291 雌: 0, 6.2, 59.3, 337	雌雄: 6.2  雌雄: 下痢	59  貧血、T.Chol 増加	雌雄: 5  雌雄: 下痢	6.2  下痢等	5 <sup>3)</sup>  下痢
	1 年間 慢性毒性 試験	0, 100, 1,000, 8,000ppm 雄: 0, 3.1, 33.1, 298 雌: 0, 3.3, 35.5, 331	雄: 33.1 雌: 35.5  雌雄: 体重増加抑制等	33  体重増加抑制、T.Chol 増加等	雄: 33.1 雌: 3.3  雌雄: 体重増加抑制	3.1  体重増加抑制等	33.1  体重増加抑制、臨床化学検査値及び肝臓の変化

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	カナダ
		ADI (cRfD)	NOAEL : 33.1 SF : 100 ADI : 0.33	NOAEL : 37 SF : 100 ADI : 0.4	NOAEL : 3.3 UF : 100 cRfD : 0.03	NOEL : 3.7 SF : 100 ADI : 0.03  NOEL : 3.1 SF : 100 ADI : 0.03	NOEL : 3.7 SF : 100 ADI : 0.037
		ADI (cRfD) 設定根拠資料	イヌ 1 年間慢性 毒性試験	ラット 2 年間慢性 毒性/発がん性併合 試験	イヌ 1 年間慢性 毒性試験	ラット 2 年間慢性 毒性/発がん性併合 試験  イヌ 1 年間慢性 毒性試験	ラット 2 年間慢性 毒性/発がん性併合 試験

NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 慢性参照用量 NOEL : 無影響量

<sup>1)</sup> : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<sup>2)</sup> : 豪州の無毒性量欄の数値はすべて NOEL である。

<sup>3)</sup> : NOEL

注) EU においては、2007 年にフルジオキシニルの評価が行われており、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠として、NOAEL : 37 mg/kg 体重/日、SF : 100、ADI : 0.37 との評価がなされている。

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B		2-β-グルクロニル-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
C		4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル-硫酸
D		4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-β-D-グルクロニル-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
E		4-(2,2-ジフルオロ-7-β-グルクロニル-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
F	ピロール環の 5 位スルホニル体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピロール-3-カルボニトリル-5-硫酸
G	ピロール環の 2 位酸化、5 位ヒドロキシル体 または 2 位ヒドロキシル、5 位酸化体 (フルジオキソニルの酸化体)	1,5-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-2 <i>H</i> -ピロール-2-オン-3-カルボニトリル または、その異性体 1,2-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-5 <i>H</i> -ピロール-5-オン-3-カルボニトリル
H	1-ヒドロキシピロールの 2,5 ジオン体 (CGA265378 の酸化体)	1-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-2,5-ジオン-3-カルボニトリル
I	CGA308103	α-ヒドロキシ-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-アセトアミド
J	ピロール環の酸化開裂体	2-シアノ-3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-3-オキソプロパンアミド
K	CGA192155	2-2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-カルボン酸
L	ピロール環の 2,5 位酸化、3 位のカルボキシル体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-2,5-ジオクソ-3-ピロリジンカルボキシル酸
M	プロピアンアミド体	2-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-3-シアノ-3-オクソプロピオンアミド
N	CGA308103(代謝物 I)の配糖体	α-D-グルコシル-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-アセトアミド
O	青色物質	
P	CGA265378 2,5-ジケトン	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-2,5-ジオン-3-カルボニトリル
Q	酸化フルジオキソニルの糖抱合体及び微量代謝物	
R	CGA339833	シス-3-(アミノカルボニル)-2-シアノ-3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-オキサレンカルボン酸
S	CGA308565	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -2,5-ジオクソ-3-ピロリジンカルバニトリル
T	CGA344623	3-(アミノカルボニル)-2-シアノ-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンズジオクソールプロパン酸
U	CGA335892	4-(2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル)-1-ヒドロキシ-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル

記号	名称 (略称)	化学名
V	CGA335892(代謝物 U)の 硫酸抱合体	
W	CGA344624	2-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル)-2- オクソアセトアミド
X	SYN518576	4-(2,2-ジフルオロ-7-ヒドロキシベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
	SYN518577	4-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル)-2- ヒドロキシ-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
	SYN518578	4-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル)-5- ヒドロキシ-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
Y	SYN518577 または SYN518578 の グルクロン酸抱合体	
Z	SYN518577 または SYN518578 の 硫酸抱合体	
AA		(原体混在物)
BB		(原体混在物)
CC		(原体混在物)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NA	ノルアドレナリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績（農薬としての使用）>

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					フルジオキサニル						
					公的分析機関		社内分析機関				
					最高値	平均値	最高値	平均値			
水稲 (玄米) 1991年度	2	6.6 g ai/L WP 乾燥種籾重の3% 吹き付け	1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
				171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
水稲 (稲わら) 1991年度	2	6.6 g ai/L WP 乾燥種籾重の3% 吹き付け	1	140	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005			
				171	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005			
水稲 (玄米) 1991年度	2	50 g ai/L WP 乾燥種籾重の 0.5%種子粉衣 (湿粉衣)	1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
				171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
水稲 (稲わら) 1991年度	2	50 g ai/L WP 乾燥種籾重の 0.5%種子粉衣 (湿粉衣)	1	140	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005			
				171	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005			
水稲 (玄米) 1991年度	2	2.5g ai/L WP 10分間浸漬	1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
				171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
水稲 (稲わら) 1991年度	2	2.5g ai/L WP 10分間浸漬	1	140	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005			
				171	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005			
水稲 (玄米) 1991年度	2	0.25 g ai/L WP 24時間浸漬	1	139	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
				170	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
水稲 (稲わら) 1991年度	2	0.25 g ai/L WP 24時間浸漬	1	139	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005			
				170	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005			
いんげん 〔露地〕 (乾燥子実) 1998年度	4	600 g ai/ha <sup>SC</sup>	3	1	0.015	0.014	0.012	0.011			
				3	0.018	0.018	0.011	0.011			
				7	0.016	0.016	0.010	0.009			
			3	1	0.083	0.080	0.058	0.056			
				3	0.065	0.064	0.050	0.048			
				7	0.064	0.062	0.055	0.054			
			3	7	0.014	0.014	0.008	0.008			
				14 21	0.008 0.007	0.008 0.007	0.007 0.006	0.006 0.006			
			3	7	0.007	0.006	0.009	0.009			
				14 21	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005			
			キャベツ 〔露地〕 (葉球) 1994年度	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	1	80	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
							133	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フルジオキサニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ 〔露地〕 (葉球) 1999年度	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	4	3	0.263	0.257	0.046	0.040
				7	0.073	0.070	<0.005	<0.005
		400 g ai/ha SC	4	3	0.169	0.166	0.297	0.286
				7	0.305	0.304	0.060	0.054
トマト 〔施設〕 (果実) 1994年度	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	6	1	0.103	0.098	0.139	0.136
				1	0.092	0.089	0.111	0.108
				3	0.115	0.112	0.058	0.057
				7	0.174	0.172	0.058	0.057
		600 g ai/ha SC	6	1	0.392	0.384	0.694	0.690
				1	0.376	0.370	0.547	0.538
				3	0.287	0.271	0.210	0.206
				7	0.126	0.125	0.091	0.088
なす 〔施設〕 (果実) 1994年度	2	600 g ai/ha SC	3	1	0.069	0.066	0.422	0.404
				1	0.123	0.118	0.247	0.236
				3	0.060	0.059	0.021	0.020
				7	0.017	0.016	0.023	0.022
			5	1	0.378	0.369	0.471	0.468
				1	0.312	0.308	0.667	0.660
				3	0.358	0.345	0.430	0.420
				7	0.134	0.129	0.205	0.202
きゅうり 〔施設〕 (果実) 1994年度	2	500~600 g ai/ha SC	3	1	0.346	0.343	0.420	0.416
				1	0.368	0.362	0.456	0.451
				3	0.235	0.230	0.370	0.368
				7	0.104	0.098	0.125	0.122
			5	1	0.603	0.582	0.699	0.678
				1	0.716	0.696	0.712	0.701
				3	0.375	0.371	0.354	0.351
				7	0.145	0.140	0.142	0.142
ほうれん草 〔施設〕 (茎葉) 1992年度	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	1	28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				35	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				38	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (鱗茎) 1996年度	2	300 g ai/ha SC	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (鱗茎) 2002年度	2	0.4 g ai/L SC 5分間苗浸漬	4	1	<0.005	<0.005	0.005	0.005
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		300 g ai/ha SC	4	1	0.014	0.014	0.011	0.010
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (鱗茎) 2003年度	2	0.4 g ai/L SC 苗浸漬	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		230~460 ai/ha WG						

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フルジオキサニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
にら (茎葉) 2000~2001 年度	2	150 g ai/ha <sup>SC</sup>	1	3	1.88	1.82	1.81	1.82
				7	0.64	0.63	0.46	0.44
				14	0.30	0.30	0.30	0.30
			1	3	4.92	4.86	6.14	5.97
				7	0.55	0.54	0.72	0.70
				14	0.22	0.12	0.25	0.24
さやえんどう 〔施設〕 (さや) 2004年度	2	400 g ai/ha <sup>SC</sup>	2	1	/	/	0.50	0.48
				3	/	/	0.49	0.48
				7	/	/	0.43	0.42
				1	/	/	0.71	0.71
				3	/	/	0.48	0.46
				3	/	/	0.29	0.29
				7	/	/	0.29	0.29
			2	1	/	/	2.07	2.02
				3	/	/	1.65	1.62
				7	/	/	0.26	0.26
				1	/	/	2.28	2.21
				3	/	/	0.54	0.52
				3	/	/	0.48	0.46
				7	/	/	0.48	0.46
未成熟いんげん 〔施設〕 (さや) 1998年度	2	600 g ai/ha <sup>SC</sup>	3	1	1.62	1.60	1.14	1.12
				3	0.809	0.805	0.790	0.764
				7	0.157	0.156	0.119	0.118
			3	1	0.753	0.734	0.306	0.302
				3	0.643	0.626	0.304	0.302
				7	0.301	0.296	0.090	0.087
未成熟ささげ 〔露地〕 (さや) 2004年度	2	400 g ai/ha <sup>SC</sup>	3	1	0.91	0.90	/	/
				3	0.22	0.22	/	/
				7	<0.05	<0.05	/	/
			3	1	1.28	1.26	/	/
				3	0.56	0.55	/	/
				7	0.23	0.22	/	/
えだまめ 〔施設〕 (さや) 2005年度	2	400 g ai/ha <sup>SC</sup>	3	1	1.7	1.7	1.2	1.2
				3	1.4	1.4	1.0	1.0
				7	1.6	1.6	1.0	1.0
			3	1	2.8	2.8	2.2	2.2
				3	2.4	2.4	2.0	2.0
				7	2.4	2.4	1.6	1.6
ふき 〔施設〕 (茎部) 2003年度	2	300 g ai/ha <sup>SC</sup>	2	7	0.72	0.72	0.41	0.41
				14	0.43	0.42	0.10	0.10
				21	0.21	0.21	0.02	0.02
			2	7	0.78	0.78	0.70	0.70
				14	0.11	0.11	0.56	0.56
				21	<0.03	<0.03	0.50	0.50

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フルジオキサニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん [施設・無袋] (果肉) 1998年度	2	460~920 g ai/ha <sup>WG</sup>	3	7	0.022	0.022	0.013	0.012
				14	0.005	0.005	0.006	0.006
				21	0.005	0.005	0.005	0.005
			3	7	0.017	0.016	0.011	0.010
				14	0.012	0.012	0.005	0.005
				21	0.024	0.023	0.011	0.010
温州みかん [施設・無袋] (果皮) 1998年度	2	460~920 g ai/ha <sup>WG</sup>	3	7	2.84	2.83	1.68	1.67
				14	3.45	3.36	1.38	1.38
				21	3.79	3.77	1.23	1.22
			3	7	3.84	3.84	1.63	1.60
				14	3.32	3.30	1.37	1.30
				21	2.99	2.97	1.38	1.36
なつみかん [露地・無袋] (果実) 2000年度	2	460~575 g ai/ha <sup>WG</sup>	2	45	0.21	0.20	0.27	0.26
				60	0.24	0.24	0.19	0.19
				91	0.19	0.18	0.12	0.12
			2	45	0.27	0.27	0.26	0.26
				60	0.12	0.11	0.19	0.17
				90	0.12	0.12	0.11	0.10
なつみかん [露地・無袋] (果肉) 2000年度	2	460~575 g ai/ha <sup>WG</sup>	2	45	0.007	0.006	<0.005	<0.005
				60	0.006	0.006	<0.005	<0.005
				91	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	45	0.007	0.007	<0.005	<0.005
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
なつみかん [露地・無袋] (果皮) 2000年度	2	460~575 g ai/ha <sup>WG</sup>	2	45	0.78	0.75	0.942	0.876
				60	0.79	0.77	0.664	0.635
				91	0.63	0.60	0.414	0.410
			2	45	1.03	1.00	0.947	0.916
				60	0.40	0.38	0.673	0.608
				90	0.41	0.40	0.382	0.356
すだち [露地・無袋] (果実) 2000年度	1	460 g ai/ha <sup>WG</sup>	2	44			0.038	0.032
				59			0.014	0.014
				90			<0.005	<0.005
かぼす [露地・無袋] (果実) 2000年度	1	460 g ai/ha <sup>WG</sup>	2	45			0.044	0.042
				60			<0.005	<0.005
				90			0.059	0.058
ゆず [露地・無袋] (果実) 2000年度	1	845~958 g ai/ha <sup>WG</sup>	2	45			<0.159	<0.155
				60			0.173	0.162
				90			0.177	0.161

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フルジオキシソニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
うめ (果実) 2002年度	2	345~460 g ai/ha <sup>WG</sup>	2	30	0.150	0.050	0.128	0.124
				45	0.030	0.029	0.034	0.032
				60	<0.005	<0.005	0.008	0.008
			2	29	0.522	0.516	0.768	0.764
				45	0.146	0.142	0.133	0.130
				60	<0.005	<0.005	0.010	0.010
いちご [施設] (果実) 1996年度	2	267 g ai/ha <sup>SC</sup>	1	1	0.467	0.460	0.306	0.302
				2	0.815	0.810	0.628	0.604
				3	0.726	0.724	0.480	0.480
			2	1	0.786	0.782	0.576	0.554
				2	1.44	1.42	1.31	1.30
				3	1.45	1.41	1.35	1.32
	2	400 g ai/ha <sup>SC</sup>	1	1	0.693	0.682	0.811	0.789
				2	1.00	0.999	1.25	1.20
				3	1.07	1.04	0.990	0.979
			2	1	1.475	1.35	0.818	0.806
				2	1.22	1.21	1.38	1.37
				3	1.53	1.47	1.22	1.18
ぶどう [施設] (果実) 1999年度	2	345~460 g ai/ha <sup>WG</sup>	2	30	0.818	0.810	0.681	0.632
				45	1.18	1.18	1.75	1.64
				60	0.176	0.172	0.076	0.076
			3	7	0.948	0.940	1.33	1.25
				14	0.463	0.460	1.20	1.04
				21	0.430	0.418	0.95	0.93

注) WP:水和剤、SC:フロアブル剤、WG:顆粒水和剤  
 ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4：作物残留試験成績（添加物としての使用）>

(1)かんきつ類

表 1-1. オレンジ

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 <sup>1)</sup> 処理方法	分析結果 (mg/kg) <sup>2)</sup>	
				最大値	最小値
オレンジ (バレンシア) 2001年	米国 フロリダ州	1	2.2g ai/L Dip 処理	1.56	1.28
			2.4g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	0.96	0.85
	米国 カリフォルニア州	1	2.4g ai/L Dip 処理	3.39	2.21
			2.4g ai/L Dip 処理	全果実：2.99 果皮：1.92 果肉：3.35	1.41 0.55 0.92
	米国 フロリダ州	1 +	2.2+2.4g ai/L Dip 処理	1.98	1.40
	米国 カリフォルニア州	1 +	2.4+2.4g ai/L Dip 処理	2.96	2.86
		0.097g ai/kg 果実 Spray 処理	0.49	0.48	
		1 +	0.098+0.097g ai /kg 果実 Spray 処理	0.70	0.41
	オレンジ (バレンシア) 2002年	米国 カリフォルニア州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実：0.85 果肉：0.08
0.004g ai/kg 果実 Spray 処理				全果実：1.0 全果実(洗浄後)： 0.19 果肉：0.11	0.90 0.06 0.05
1 +			0.29g ai/L Drench 処理 +	冷蔵 6 日後： 0.58 冷蔵 14 日後： 0.60	0.33 0.35
1			0.001g ai/kg 果実 Spray 処理		
1 +	0.61g ai /L Drench 処理 +	冷蔵 6 日後： 0.71 冷蔵 14 日後： 0.72	0.53 0.2		
1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理				

表 1-2. レモン

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 <sup>1)</sup> 処理方法	分析結果 (mg/kg) <sup>2)</sup>	
				最大値	最小値
レモン (ユーレカ) 2001年	米国 カリフォルニア州	1	2.4kg ai/L Dip 処理	3.29	2.45
			2.4g ai /L Dip 処理 (ワックス未処理)	1.39	0.64
			2.4+2.4g ai/L Dip 処理	4.28	2.01
			0.093g ai/kg 果実 Spray 処理	0.54	0.53
			0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	1.14	1.01
			0.10g ai/kg 果実 Spray 処理 (ワックス未処理)	0.47	0.46
		1 + 1	0.105+0.102g ai /kg 果実 Spray 処理	1.01	0.65

表 1-3. レモン

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 <sup>1)</sup> 処理方法	分析結果 (mg/kg) <sup>2)</sup>	
				最大値	最小値
レモン (ユーレカ) 2004年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	処理当日 (洗浄前): 1.1	0.80
				30-31 日後 (洗浄後): 1.4	
		1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日	2.1
				14 日後 (洗浄後): 1.5	
				処理当日: 1.7	1.3
				14 日後 (洗浄後): 1.8	
0.61g ai/L Drench 処理 + 0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日: 2.5	2.0			
	14 日後 (洗浄後): 2.1		2.1		

表 1-4. グレープフルーツ

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 <sup>1)</sup> 処理方法	分析結果(mg/kg) <sup>2)</sup>	
				最大値	最小値
グレープフルーツ (ルビーレッド) 2001年	米国 カリフォルニア州 及びテキサス州	1	2.4g ai/L Dip 処理	6.79	3.43
			2.4g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	1.42	0.92
		1 +	2.4g ai/L Dip 処理 +	6.85	4.25
	米国 カリフォルニア州	1	0.099g ai/kg 果実 Spray 処理	1.28	0.61
			0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	0.62	0.40
		1 +	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理 +	0.55	0.49
グレープフルーツ (Marsh) 2004年	米国 カリフォルニア 州及びテキサス 州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実: 0.92 果肉: 0.04	0.05 <0.02
		1	0.004g ai /kg 果実 Spray 処理	全果実: 1.5 全果実(洗浄 後): 0.58 果肉: 0.09	1.5 0.52 0.09

(2) 核果類

表 2-1. おうとう

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 <sup>1)</sup> 処理方法	分析結果 (mg/kg) <sup>2)</sup>		
				最大値	最小値	
おうとう (Bing) 1998年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.19	0.08	
			0.29g ai/L Dip 処理	0.42	0.15	
			0.61g ai/L Dip 処理	0.78	0.11	
おうとう (Hedelfingen) 1998年	米国 ミシガン州	1	0.21g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	0.15	0.08	
			0.29g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	0.20	0.19	
			0.61g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	0.27	0.11	
おうとう (Chinook) 1998年	米国 ワシントン州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.73	0.28	
			0.37g ai/L Dip 処理	0.53	0.44	
			1.29g ai/L Dip 処理	1.23	0.91	
おうとう (Montmorency 及び Bing) 2004年	米国 ニューヨーク市 及び カリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	1.0	0.75	
				全果実 : 1.7 全果実 (洗浄後) : 1.4	1.4	0.80
				冷蔵 5 日後 : 1.2 冷蔵 10 日後 : 1.3	1.0	0.85
			0.61g ai/L Dip 処理	1.9	1.5	
				全果実 : 1.7 全果実 (洗浄後) : 1.6	1.1	0.96
				冷蔵 5 日後 : 1.7 冷蔵 10 日後 : 1.7	1.4	1.1

表 2-2. もも

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 <sup>1)</sup> 処理方法	分析結果 (mg/kg) <sup>2)</sup>	
				最大値	最小値
もも (Goldcrest) 1998年	メキシコ	1	0.21g ai/L Dip 処理	3.6	1.5
もも (Elegant Lady) 1998年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後 : 0.16	0.10
			0.29g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後 : 0.18	0.05
			0.61g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後 : 0.55	0.19
もも (Jefferson) 1998年	米国 サウスカロライナ 州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 68 日後 : 0.21	0.15
			0.29g ai/L Dip 処理	冷蔵 3 日後 : 0.28 冷蔵 7 日後 : 0.30 冷蔵 10 日後 : 0.39 冷凍 68 日後 : 0.37	0.28 0.20 0.34 0.17
			0.61g ai/L Dip 処理	冷凍 68 日後 : 0.49	0.35
もも (Elegant Lady) 2000年	米国 カリフォルニア州	1	0.060g ai/L Dip 処理	3.8	3.0
			0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	1.7	1.2
			0.0018g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	1.9	1.3
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	2.8	2.7
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理 (多水量)	1.8	1.3
もも (Johnboy 及び Elegant Lady) 2003年	米国 ニューヨーク市及 びカリフォルニア 州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	3.9	1.4
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実 : 5.5 全果実(洗浄後) : 4.3	2.3 1.2

多水量は 100 gal (378.5 L)、少水量は 10-30 gal (37.8-113.6 L)

表 2-3. すもも

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 <sup>1)</sup> 処理方法	分析結果 (mg/kg) <sup>2)</sup>	
				最大値	最小値
すもも (Casselman) 1998年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.12	0.09
			0.29g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.05	0.05
			0.60g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.10	0.09
			0.00088g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後 : 0.14	0.13
			0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 3 日後 : 0.59	0.41
				冷蔵 7 日後 : 0.47	0.42
	冷蔵 10 日後 : 0.47	0.17			
	冷蔵 60 日後 : 0.47	0.42			
		0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後 : 1.06	0.79	
すもも (Loyal Diamond 及び Casselman) 2004年	米国 カリフォルニア州 及びニューヨーク 市	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	0.71	0.19
		1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日 : 1.3	<0.02
				処理当日 (洗浄後) : 1.7	0.08
				冷蔵 5 日後 : 1.9	0.31
				冷蔵 15 日後 : 1.7	0.12
				冷蔵 15 日後 (洗浄後) : 1.3	0.20
	冷蔵 25 日後 : 1.5	0.24			

(3) 仁果類

表 3-1. りんご

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 <sup>1)</sup> 処理方法	分析結果(mg/kg) <sup>2)</sup>	
				最大値	最小値
りんご (ふじ及び Red Delicious) 2001 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.1	0.72
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	1.7	0.57
	米国 カリフォルニア州 及びワシントン州	1 + 1	0.61g ai/L Dip 処理 + 0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.4	1.8
りんご (Red Spur Delicious, Red Delicious 及 びマッキントッシュ) 2001 年	米国 アイダホ州、ミシ ガン州及びニュー ジャージー州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.75	0.35
	米国 ワシントン州			全果実 : 1.1 ジュース : 0.10 絞り粕 : 7.3	
りんご (Golden Delicious 及び Empire) 2004 年	米国 カリフォルニア州 及び ニューヨーク市	1 + 1	0.29g ai/L Dip 処理 + 洗浄 + 0.29g ai/L Dip 処理	無洗浄 : 0.73 洗浄後 : 0.30	0.39 < 0.02
		1	0.025g ai/kg 果実 Spray 処理	0.51	0.05
りんご (Golden Delicious) 2003 年	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Dip 処理 + 0.025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.6	2.3

表 3-2. なし

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 <sup>1)</sup> 処理方法	分析結果(mg/kg) <sup>2)</sup>	
				最大値	最小値
なし (Bartlett) 2000年	米国 ニュージャージー州	1	0.48g ai/L Drench 処理	0.76	0.71
			0.48g ai/L Dip 処理	1.2	0.79
なし (Shinko) 2000年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	1.6	1.3
			0.61g ai/L Dip 処理	2.7	1.6
		1 +	0.61g ai/L Dip 処理 +	2.8	2.7
		1	0.60g ai/L Dip 処理		
1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.5	1.4		
なし (Anjou) 2000年	米国 ワシントン州 及び アイダホ州	1	0.61g ai/L Drench 処理	3.5	1.1
			0.61g ai/L Dip 処理	1.4	0.67
	米国 ワシントン州	1	0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	1.3
		1 +	0.61g ai/L Drench 処理 +	1.6	1.5
1	0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理				
なし (Bosc 及び Bartlett) 2004年	米国 カリフォルニア州 及び ニューヨーク市	1 +	0.29g ai/L Drench 処理 +	無洗浄 : 0.97 洗浄後 : 0.63	0.42 0.09
			洗浄 +		
		1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理		
なし (Bartlett) 2003年	米国 カリフォルニア州	1 +	0.61g ai/L Dip 処理 +	1.2	1.1
			1		

(4) キウイフルーツ

表 4

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 <sup>1)</sup> 処理方法	分析結果(mg/kg) <sup>2)</sup>	
				最大値	最小値
キウイフルーツ (Hayward) 2000年	米国 カリフォルニア州 及びオレゴン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	9.5	4.2
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	13.9	0.6
キウイフルーツ (Hayward) 2004年	米国 カリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	4.2	0.67
			0.29g ai/L Dip 処理	処理当日 : 5.1 30日後 : 4.5	2.5 3.5
			0.61g ai/L Dip 処理	処理当日 : 7.5 30日後 : 8.0	5.5 3.7

(5) ざくろ

表 5

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 <sup>1)</sup> 処理方法	分析結果(mg/kg) <sup>2)</sup>	
				最大値	最小値
ざくろ (Wonderful) 2002年 及び2003年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.13	0.50

<sup>1)</sup> フルジオキシニル原体の含量を示す。

<sup>2)</sup> 特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

<別紙5：推定摂取量>

作物名	ff (g/人/日)	残留基準値案 (mg/kg)			摂取量 (μg/人/日)		
		農薬 <sup>a</sup>	添加物 <sup>b</sup>	案 <sup>c</sup>	農薬 <sup>aa</sup>	添加物 <sup>bb</sup>	全体 <sup>cc</sup>
米(玄米)	185.1	0.02	—	0.02	3.70	0	3.70
小麦	116.8	0.02	—	0.02	2.34	0	2.34
大麦	5.9	0.02	—	0.02	0.12	0	0.12
ライ麦	0.1	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
とうもろこし	2.5	0.02	—	0.02	0.05	0	0.05
そば	3.7	0.02	—	0.02	0.07	0	0.07
その他の穀類	0.3	0.02	—	0.02	0.01	0	0.01
大豆	56.1	0.4	—	0.4	22.44	0	22.44
小豆類	1.4	0.4	—	0.4	0.56	0	0.56
えんどう	0.3	0.4	—	0.4	0.12	0	0.12
そら豆	0.2	0.4	—	0.4	0.08	0	0.08
らっかせい	0.5	0.01	—	0.01	0.01	0	0.01
その他の豆類	0.1	0.4	—	0.4	0.04	0	0.04
ばれいしょ	36.6	0.02	—	0.02	0.73	0	0.73
さといも	11.6	0.02	—	0.02	0.23	0	0.23
かんしょ	15.7	0.02	—	0.02	0.31	0	0.31
その他のいも類	0.4	0.02	—	0.02	0.01	0	0.01
てんさい	4.5	0.02	—	0.02	0.09	0	0.09
だいこん類の根	45.0	0.02	—	0.02	0.90	0	0.90
だいこん類の葉	2.2	0.02	—	0.02	0.04	0	0.04
かぶ類の根	2.6	0.02	—	0.02	0.05	0	0.05
かぶ類の葉	0.5	10	—	10	5.00	0	5.00
西洋わさび	0.1	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
クレソン	0.1	10	—	10	1.00	0	1.00
はくさい	29.4	2	—	2	58.80	0	58.80
キャベツ	22.8	2	—	2	45.60	0	45.60
芽キャベツ	0.1	2	—	2	0.20	0	0.20
ケール	0.1	10	—	10	1.00	0	1.00
こまつな	4.3	10	—	10	43.00	0	43.00
きょうな	0.3	10	—	10	3.00	0	3.00
ちんげんさい	1.4	10	—	10	14.00	0	14.00
カリフラワー	0.4	2	—	2	0.80	0	0.80
ブロッコリー	4.5	2	—	2	9.00	0	9.00
その他のあぶらな科野菜	2.1	10	—	10	21.00	0	21.00
ごぼう	4.5	0.02	—	0.02	0.09	0	0.09
サルシフィー	0.1	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
アーティチョーク	0.1	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
チコリ	0.1	30	—	30	3.00	0	3.00
エンダイブ	0.1	30	—	30	3.00	0	3.00
しゅんぎく	2.5	30	—	30	75.00	0	75.00
レタス	6.1	30	—	30	183.00	0	183.00
その他のきく科野菜	0.4	30	—	30	12.00	0	12.00
たまねぎ	30.3	0.5	—	0.5	15.15	0	15.15
ねぎ	11.3	5	—	5	56.50	0	56.50
にんにく	0.3	0.02	—	0.02	0.01	0	0.01
にら	1.6	10	—	10	16.00	0	16.00
その他のゆり科野菜	0.9	10	—	10	9.00	0	9.00
にんじん	24.6	0.7	—	0.7	18.45	0	18.45
パースニップ	0.1	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
パセリ	0.1	30	—	30	3.00	0	3.00
セロリ	0.4	0.01	—	0.01	0.00	0	0.00
その他のせり科野菜	0.1	30	—	30	3.00	0	3.00

作物名	ff (g/人/日)	残留基準値案 (mg/kg)			摂取量 (µg/人/日)		
		農薬 <sup>a</sup>	添加物 <sup>b</sup>	案 <sup>c</sup>	農薬 <sup>aa</sup>	添加物 <sup>bb</sup>	全体 <sup>cc</sup>
トマト	24.3	2	—	2	48.60	0	48.60
ピーマン	4.4	0.01	—	0.01	0.04	0	0.04
なす	4.0	2	—	2	8.00	0	8.00
その他のなす科野菜	0.2	0.01	—	0.01	0.00	0	0.00
きゅうり	16.3	2	—	2	32.60	0	32.60
かぼちゃ	9.4	0.01	—	0.01	0.09	0	0.09
しろり	0.3	0.01	—	0.01	0.00	0	0.00
すいか	0.1	0.03	—	0.03	0.00	0	0.00
メロン類果実	0.4	0.03	—	0.03	0.01	0	0.01
まくわうり	0.1	0.03	—	0.03	0.00	0	0.00
その他のうり科野菜	0.5	0.02	—	0.02	0.01	0	0.01
ほうれんそう	18.7	2	—	2	0.37	0	0.37
しょうが	0.6	0.02	—	0.02	0.01	0	0.01
未成熟えんどう	0.6	5	—	5	3.00	0	3.00
未成熟いんげん	1.9	5	—	5	9.50	0	9.50
えだまめ	0.1	5	—	5	0.50	0	0.50
その他の野菜	12.6	10	—	10	378.00	0	378.00
みかん	41.6	0.1	—	0.1	4.16	0	4.16
なつみかんの果実全体	0.1	1	10	10	0.10	1.00	1.00
レモン	0.3	1	10	10	0.30	3.00	3.00
オレンジ	0.4	1	10	10	0.40	4.00	4.00
グレープフルーツ	1.2	1	10	10	1.20	12.00	12.00
ライム	0.1	1	10	10	0.10	1.00	1.00
その他のかんきつ類果実	0.4	1	10	10	0.40	4.00	4.00
りんご	35.3	—	5	5	0	176.50	176.50
西洋なし	0.1	—	5	5	0	0.50	0.50
マルメロ	0.1	—	5	5	0	0.50	0.50
びわ	0.1	—	5	5	0	0.50	0.50
もも	0.5	2	5	5	1.00	2.50	2.50
ネクタリン	0.1	2	5	5	0.20	0.50	0.50
あんず	0.1	2	5	5	0.20	0.50	0.50
すもも	0.2	2	5	5	0.40	1.00	1.00
うめ	1.1	0.5	5	5	0.55	5.50	5.50
おうとう	0.1	—	5	5	0	0.50	0.50
いちご	0.3	5	—	5	1.50	0	1.50
ラズベリー	0.1	5	—	5	0.50	0	0.50
ブラックベリー	0.1	5	—	5	0.50	0	0.50
ブルーベリー	0.1	2	—	2	0.20	0	0.20
ハuckleベリー	0.1	2	—	2	0.20	0	0.20
その他のベリー類果実	0.1	5	—	5	0.20	0	0.20
ぶどう	5.8	5	—	5	29.00	0	29.00
キウイ	31.4	—	20	20	0	36.00	36.00
その他の果実(ざくろ)	3.9	—	5	5	0	19.50	19.50
ひまわりの種子	0.1	0.01	—	0.01	0.00	0	0.00
べにばなの種子	0.1	0.01	—	0.01	0.00	0	0.00
綿実	0.1	0.05	—	0.05	0.00	0	0.00
なたね	8.4	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
その他のオイルシード	0.1	0.05	—	0.05	0.00	0	0.00
その他のナッツ	0.1	0.2	—	0.2	0.00	0	0.00
みかんの皮	0.1	10	—	10	1.00	0	1.00
その他のスパイス	0.1	10	—	10	0.00	0	0.00
その他のハーブ	0.1	10	—	10	1.00	0	1.00

作物名	ff (g/人/日)	残留基準値案 (mg/kg)			摂取量 (μg/人/日)		
		農薬 <sup>a</sup>	添加物 <sup>b</sup>	案 <sup>c</sup>	農薬 <sup>aa</sup>	添加物 <sup>bb</sup>	全体 <sup>cc</sup>
陸棲哺乳類の肉類	57.5	0.01	—	0.01	0.58	0	0.58
陸棲哺乳類の乳類	142.7	0.01	—	0.01	1.43	0	1.43
家禽の肉類	20.2	0.01	—	0.01	0.20	0	0.20
家禽の卵類	40.2	0.05	—	0.05	2.01	0	2.01
		合計 (mg)			1,160	269	1,424

ff: 平成 10 から 12 年の国民栄養調査の結果に基づく農産物摂取量

a: 農薬として使用した場合、食品中に残留する最大量から提案する残留基準値案

b: 添加物として使用した場合、食品中に残留する最大量から提案する使用基準案

c: 残留基準値案 (食品中に残留する最大残留量から提案する基準値、農薬および添加物の両使用法を含む)

aa: 農薬としての残留基準値案に作物摂取量を乗じた値 (農薬として使用された場合の最大摂取量)

bb: 添加物としての使用基準案に作物摂取量を乗じた値 (添加物として使用された場合の最大摂取量)

cc: 残留基準値案に作物摂取量を乗じた値 (最大摂取量)

<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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 フルジオキサニル（殺菌剤）（平成 19 年 3 月 12 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表予定
- 3 JMPR : Pesticide residues in food - 2004, Toxicological evaluation; Fludioxonil 47-84
- 4 JMPR : Pesticide residues in food 2004、Evaluations Part I - Residues 183-386
- 5 US EPA : Health Effects Division (HED) Risk Assessment (2003)
- 6 US EPA : Federal Register/Vol.65, No.251, 82927~82937 (2000)
- 7 US EPA : Federal Register/Vol.67, No.149, 50354~50362 (2002)
- 8 US EPA : Federal Register/Vol.69, No.188, 58084~58091 (2004)
- 9 豪州 APVMA 評価書 (Summary)、1997 年
- 10 カナダ PMRA 評価書 (2006 年)
- 11 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fludioxonil-190626.pdf>)
- 12 第 196 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai196/index.html>)
- 13 第 22 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai22/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai22/index.html))
- 14 第 23 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai23/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai23/index.html))
- 15 第 45 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\\_dai45/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai45/index.html))
- 16 フルジオキサニル 指定要請資料概要：シンジェンタジャパン株式会社 未公表
- 17 食品健康影響評価について  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fludioxonil\\_201121.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fludioxonil_201121.pdf))
- 18 第 264 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai264/index.html>)
- 19 第 65 回食品安全委員会添加物専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai65/index.html>)
- 20 第 47 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\\_dai47/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai47/index.html))
- 21 第 67 回食品安全委員会添加物専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai67/index.html>)
- 22 第 69 回食品安全委員会添加物専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai69/index.html>)
- 23 第 52 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\\_dai52/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai52/index.html))

24 第 73 回食品安全委員会添加物専門調査会

(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai73/index.html>)

25 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年

26 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年

27 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年

28 第 69 回食品安全委員会添加物専門調査会 資料 1-1

(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai69/tenkabutu69-siryou1-1.pdf>)

29 Di Santo R, Costi R, Artico M, Massa S, Lampis G, Deidda D, et al: Pyrrolnitrin and related pyrroles endowed with antibacterial activities against

*Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg Med Chem Lett*. 1998; 8(20): 2931-6

30 van Pée KH, Ligon JM: Biosynthesis of pyrrolnitrin and other phenylpyrrole derivatives by bacteria. *Nat Prod Rep* 2000; 17(2): 157-64

31 Tripathi RK, Gottlieb D: Mechanism of action of the antifungal antibiotic pyrrolnitrin. *J Bacteriol* 1969; 100(1): 310-8

32 Ochiai N, Fujimura M, Oshima M, Motoyama T, Ichiishi A, Yamada-Okabe H, et al: Effects of iprodione and fludioxonil on glycerol synthesis and hyphal development in *Candida albicans*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002 ; 66(10): 2209-15

