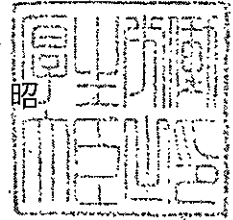


厚生労働省発食安0628第8号
平成22年6月28日

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11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

フルフェンピルエチル

平成22年7月28日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成22年6月28日付け厚生労働省発食安0628第8号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくフルフェンピルエチルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

フルフェンピルエチル

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フルフェンピルエチル [Flufenpyr-ethyl (ISO)]

(2) 用途：除草剤

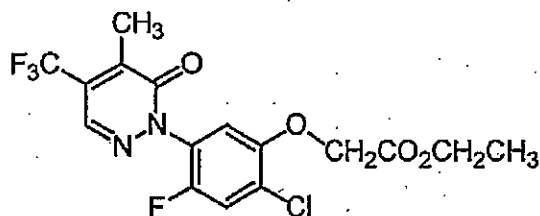
ピリダジン系除草剤である。クロロフィル合成経路中の protoporphyrinogen-IX oxidase を阻害することにより作用するものと考えられている。

(3) 化学名

ethyl 2-chloro-5-[1,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridazin-1-yl]-4-fluorophenoxyacetate (IUPAC)

ethyl [2-chloro-4-fluoro-5-[5-methyl-6-oxo-4-(trifluoro-methyl-1(6H)-pyridazinyl]phenoxy]acetate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{16}H_{13}ClF_4N_2O_4$
分子量	408.74
水溶解度	4.1 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 2.99$ (20°C)

(米国評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本薬は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

【海外での使用方法（米国）】

① 57.6%フルフェンピルエチル水和剤

作物名	使用回数	使用量	使用間隔	使用時期	使用方法
とうもろこし	2回/年	0.027 lb ai/A /回 0.054 lb ai/A /年	10-14日	第2～10葉期	地上散布 空中散布
大豆	2回/年	0.054 lb ai/A /回 0.054 lb ai/A /年	10-14日	第1葉期	地上散布 空中散布
さとうきび	2回/年	0.027 lb ai/A /回 0.054 lb ai/A /年	10-14日	発芽後～ 収穫前90日まで	地上散布 空中散布

② 1.9%フルフェンピルエチル・75.0%アトラジン水和剤

作物名	使用回数	使用量	使用間隔	使用時期	使用方法
とうもろこし	2回/年	0.0192 lb ai/A /回 0.0323 lb ai/A /年	10日	発芽後 ～高さ12インチまで	地上散布
さとうきび	2回/年	0.0355 lb ai/A /回 0.0532 lb ai/A /年	10日	高さ12インチ～ 収穫90日前まで	地上散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

フルフェンピルエチル

② 分析法の概要

試料から含水アセトンで抽出し、ヘキサンに転溶後、ケイソウ土カラム、シリカゲルカラム等で精製し、ガスクロマトグラフ（NPD）を用いて定量する。

定量限界 フルフェンピルエチル： 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安

全委員会あて意見を求めたフルフェンピルエチルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：39.9 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) マウス
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 発がん性試験
(期間) -

安全係数：100

ADI：0.39 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価は行われておらず、国際基準も設定されていない。米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてとうもろこし、大豆等に残留基準が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルフェンピルエチルとする。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてフルフェンピルエチル(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までフルフェンピルエチルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.003
幼小児(1~6歳)	0.008
妊婦	0.003
高齢者(65歳以上)	0.003

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の摂取量の総和として計算している。

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

(別紙1)

フルフェンピルエチル海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場	試験条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし	24	—	0.054 lb ai/A 散布	—	58—115日	<0.005
大豆 (種子)	22	—	0.054 lb ai/A 散布	—	42—46日	<0.005
さとうきび	9	—	0.054 lb ai/A 散布	—	89—91日	<0.005

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし	0.01	0.01			0.01 米国	【<0.005】(米国)
大豆	0.01	0.01			0.01 米国	【<0.005】(米国)
さとうきび	0.01	0.01			0.01 米国	【<0.005】(米国)
えだまめ	0.01	0.01			0.01 米国	米国の大豆を参照

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

(別紙3)

フルフェンピルエチル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.01	0.03	0.04	0.03	0.01
大豆	0.01	0.6	0.3	0.5	0.6
さとうきび	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
えだまめ	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
計		0.7	0.5	0.6	0.7
ADI比 (%)		0.003	0.008	0.003	0.003

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 1月12日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年10月 2日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年 6月28日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 6月30日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

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

(○：部会長)

答申 (案)

フルフェンピルエチル

食品名	残留基準値
	ppm
とうもろこし	0.01
大豆	0.01
さとうきび	0.01
えだまめ	0.01

府食第 1042 号
平成 20 年 10 月 2 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112011 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたフルフェンピルエチ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

フルフェンピルエチルの一日摂取許容量を 0.39 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フルフェンピルエチル

2008年10月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
2. 植物体内運命試験	7
(1)とうもろこし及びだいず	7
(2)輪作作物	7
3. 土壌中運命試験	8
4. 水中運命試験	8
5. 土壌残留試験	8
6. 作物残留試験	8
7. 一般薬理試験	8
8. 急性毒性試験	9
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	9
10. 亜急性毒性試験	9
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)①	9
(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)②	9
(3)90日間亜急性毒性試験(マウス)	9
(4)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	10
(5)28日間亜急性毒性試験(マウス)	10
(6)21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	10
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	10
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)	10

(2)慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	10
(3)発がん性試験(マウス).....	11
12. 生殖発生毒性試験.....	11
(1)2世代繁殖試験(ラット).....	11
(2)1世代繁殖試験(ラット)①.....	11
(3)1世代繁殖試験(ラット)②.....	11
(4)発生毒性試験(ラット).....	12
(5)発生毒性試験(ウサギ)①.....	12
(6)発生毒性試験(ウサギ)②.....	12
13. 遺伝毒性試験.....	12
 Ⅲ. 食品健康影響評価.....	 14
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	18
・別紙2:検査値等略称.....	19
・参照.....	20

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年 1月 12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 0112011 号)、関係書類の接受 (参照 2~5)
2007年 1月 18日 第 174 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 6)
2007年 11月 30日 第 11 回農薬専門調査会確認評価第一部会 (参照 7)
2008年 7月 15日 第 41 回農薬専門調査会幹事会 (参照 8)
2008年 8月 21日 第 251 回食品安全委員会 (報告)
2008年 8月 21日 より 9月 19日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 10月 1日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 10月 2日 第 256 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

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

(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 真
大澤真寿
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
成瀬一郎***

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(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

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
吉田 緑
若栗 忍

要 約

ピリダジン系除草剤である「フルフェンピルエチル」(CAS No. 188489-07-8)について、米国評価書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)、植物体内運命(とうもろこし、だいず等)、急性毒性、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フルフェンピルエチル投与による影響は主に肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた1世代繁殖試験①の6.4 mg/kg 体重/日であったが、本試験では最小毒性量が得られなかった。また、1世代繁殖試験②においても①と同様に最小毒性量が得られなかったものの、より高用量の無毒性量(139 mg/kg 体重/日)が得られた。さらには、1世代を経過する2世代繁殖試験の無毒性量が1,460 mg/kg 体重/日であったことから、1世代繁殖試験①で得られた無毒性量(6.4 mg/kg 体重/日)を一日摂取許容量(ADI)設定に用いるのは無意味と考えられた。

以上より、マウスを用いた発がん性試験の無毒性量39.9 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.39 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルフェンピルエチル

英名：flufenpyr-ethyl (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：エチル 2-クロロ-5-[1,6-ジヒドロ-5-メチル-6-オキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-1-イル]-4-フルオロフェノキシアセタート

英名：ethyl 2-chloro-5-[1,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4-(trifluoromethyl) pyridazin-1-yl]-4-fluorophenoxyacetate

CAS (No. 188489-07-8)

和名：エチル[2-クロロ-4-フロロ-5-[メチル-6-オキシ-4-(トリフルオロメチル)-1(6*H*)-ピリダジニル]フェノキシ]アセタート

英名：ethyl [2-chloro-4-fluoro-5-[5-methyl-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1(6*H*)-pyridazinyl]phenoxy]acetate

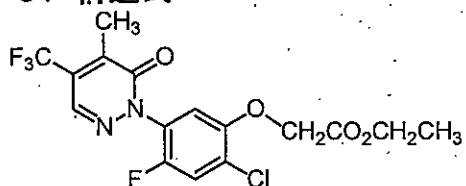
4. 分子式

$C_{16}H_{13}ClF_4N_2O_4$

5. 分子量

408.74

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルフェンピルエチルは、Valent U.S.A 社（以下申請者）により開発された、とうもろこし等に利用されるピリダジン系除草剤であり、クロロフィル合成経路中の protoporphyrinogen-IX oxidase を阻害し、植物を枯死させると考えられている。日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴い海外基準を参考に暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国評価書（2003年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2~4）

各種運命試験（II-1~2）は、フルフェンピルエチルを ^{14}C で標識したもの（ ^{14}C -フルフェンピルエチル：標識位置不明）を使用した。放射能及び代謝物濃度は特に断りがない場合フルフェンピルエチルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

ラット（系統、匹数不明）に ^{14}C -フルフェンピルエチルを投与（処理量不明）し、動物体内運命試験が実施された。

総投与放射能（TAR）の 54~72% が吸収され、投与後 24~48 時間に尿（49~72% TAR）及び糞中（30~44% TAR）に速やかに排泄された。投与 7 日後の各組織から認められた放射能の合計は、雄で 0.15% TAR、雌で 0.07% TAR であった。残留放射能濃度は、ほとんどの組織で 0.1 $\mu\text{g/g}$ 未満であり、呼気からの排泄は検出されなかった（0.01% TAR 未満）。尿から認められた主要代謝物は、B、D 及び未同定代謝物（UK2）の 3 種類であった。B は 52~70% TAR 検出され、UK2 を含む未同定代謝物の合計は、4% TAR 未満であった。フルフェンピルエチルの動物体内における主要代謝経路は、エステル結合の加水分解による B の生成であった。代謝プロファイルに雌雄、標識位置による差はなかった。（参照 2、3）

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし及びだいず

とうもろこし及びだいず（いずれも品種不明）に ^{14}C -フルフェンピルエチルを処理（処理方法、処理量不明）し、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし及びだいずにおけるフルフェンピルエチルの代謝パターンは類似しており、その主要代謝経路は、エステルの加水分解による B の生成、脱フッ素反応及びエステルの加水分解による C の生成、フェニル環側鎖のエトキシカルボニルの加水分解及びピリダジニル環 5 位のメチル基の水酸化による G の生成であった。B の一部はピリダジニル環 5 位のメチル基が水酸化を受けて D になると考えられた。だいずにおいてのみ、B の開裂反応による H の生成が認められた。水酸化代謝物である C、G 及び D は抱合化される可能性が推察された。（参照 3）

(2) 輪作作物

^{14}C -フルフェンピルエチルを合計 60 g ai/ha となるように 2 回に分けて土壌処理後、輪作栽培により 3 種類の作物（キャベツ、にんじん及び小麦：い

ずれも品種不明)を栽培した。最初に栽培された作物を収穫後、播種・作付け禁止期間(PBI [Plant Back Interval])を一定期間(31、89及び221日)設け、各作物における植物体内運命試験が実施された。

PBI期間を31日に設定して栽培されたキャベツ及びにんじんの先端部と根部、89日のキャベツ及びにんじんの先端部と根部から検出された総残留放射能濃度は、それぞれ0.004 mg/kg未満であった。PBI期間が31、89及び221日の小麦の子実から検出された総残留放射能濃度は、それぞれ0.002 mg/kg未満、PBI期間が31日の小麦飼料から検出された総残留放射能濃度は、0.013 mg/kg、PBI期間が31、89及び221日の小麦の麦わらから検出された総残留放射能濃度は、0.011~0.03 mg/kgであった。これらの試料中の親化合物の残留放射能を分析した結果、小麦の飼料からは総残留放射能(TRR)の8%(0.001 mg/kg)、麦わらからは1.4~4.7%TRR(0.001 mg/kg未満)が検出された。他の抽出性画分は、多数の極性化合物(それぞれ0.004 mg/kg未満)から構成されていた。(参照3)

3. 土壌中運命試験

好氣的条件及び嫌氣的条件の土壌に¹⁴C-フルフェンピルエチルを処理し、土壌中運命試験が実施された。

フルフェンピルエチルは土壌中で好氣的、嫌氣的に速やかに分解され、土壌中の推定半減期は、好氣的条件で約2日、嫌氣的条件で1日未満であった。

好氣的土壌中で認められた主要分解物は、B、F、K及びLであった。(参照3)

4. 水中運命試験

水中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。なお、海外における作物残留試験成績(米国)では、フルフェンピルエチル及び代謝物Cを用いた作物残留試験が、とうもろこし、だいず及びさとうきびで実施されているが、可食部については何れも定量限界未満であった。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

フルフェンピルエチルを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表1に示されている。(参照3)

表1 急性毒性試験結果概要

投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
	雄	雌
経口	>5,000	>5,000
経皮	>5,000	>5,000
吸入	LC ₅₀ (mg/L)	
	>5.0	>5.0

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験が実施されており、結果は全て陰性であった。(参照3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①

ラット(系統、匹数不明)を用いた混餌(原体:0、600、2,000、6,000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。

本試験において、最高用量の20,000 ppm投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも20,000 ppm(雄:1,430 mg/kg 体重/日、雌:1,590 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2、3)

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②

ラット(系統、匹数不明)を用いた混餌(原体:0、1,000、10,000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。

本試験において、最高用量の20,000 ppm投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも20,000 ppm(雄:1,200 mg/kg 体重/日、雌:1,380 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2、3)

(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

マウス(系統、匹数不明)を用いた混餌(原体:0、300、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。

本試験において、7,000 ppm投与群の雄で肝絶対及び比重量¹増加、小葉中心性肝細胞空胞化が認められた。雌では最高用量の7,000 ppm投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で3,000 ppm(雄:395

¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

mg/kg 体重/日)、雌で 7,000 ppm (雌 : 1,090 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (品種、匹数不明) を用いた経口 (原体 : 0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下及び嘔吐が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

(5) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄 : 448 mg/kg 体重/日、雌 : 629 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた経皮 (原体 : 0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (匹数不明) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

ALP 上昇が僅かに認められたが、関連した変化が認められなかったことから、投与に関連した毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

(2) 慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、100、1,000、10,000 及び 20,000 ppm) 投与による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

本試験において、最高用量の 20,000 ppm 投与群でも毒性所見が認められ

なかったことから、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm (雄: 778 mg/kg 体重/日、雌: 1,020 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)

(3) 発がん性試験 (マウス)

マウス (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、350、3,500 及び 7,000 ppm) 投与による発がん性試験が実施された。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝毒性 (肝細胞壊死)、雄で軽度の貧血が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 350 ppm (雄: 39.9 mg/kg 体重/日、雌: 43.7 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)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、200、2,000 及び 20,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、最高用量の 20,000 ppm 投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物及び児動物で 20,000 ppm (P 雄: 1,460 mg/kg 体重/日、P 雌: 1,670 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1,770 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 1,910 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3)

(2) 1 世代繁殖試験 (ラット) ①

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、20、50 及び 100 ppm) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、最高用量の 100 ppm 投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物及び児動物で 100 ppm (P 雄: 6.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 7.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3)

(3) 1 世代繁殖試験 (ラット) ②

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0 及び 2,000 ppm) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、最高用量の 2,000 ppm 投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物及び児動物で 2,000 ppm (P 雄: 139 mg/kg 体重/日、P 雌: 152 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3)

(4) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

ウサギ (系統、匹数不明) を用いた強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡率の増加、臨床的症狀、摂餌量減少及び剖検所見が認められた。胎児では最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

ウサギ (系統、匹数不明) を用いた強制経口 (原体: 0、100、200、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡率の増加が認められた。胎児では最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

1.3. 遺伝毒性試験

フルフェンピルエチル (原体) について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び哺乳類骨髄細胞を用いた小核試験、代謝物 E については、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 2 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フルフェンピルエチルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3)

表 2 遺伝毒性試験概要(原体及び代謝物 E)

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 (原体)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	TA100 株： 78.1~2,500 µg/plate (-S9) TA98、TA1535、TA1537、 TA1538、WP2 <i>uvrA</i> 株： 9.77~313 µg/plate (-S9) 全菌株： 156~5,000 µg/plate (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (代謝物E)	細菌	(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (原体)	マウスリンパ腫由来 培養細胞 (L5178Y)	(+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (原体)	哺乳類骨髓細胞		陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルフェンピルエチル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに投与されたフルフェンピルエチルは、約 54~72% TAR が吸収され、投与 24~48 時間後に尿 (49~72% TAR) 及び糞中 (30~44% TAR) に速やかに排泄された。

フルフェンピルエチルのキャベツ、にんじん及び小麦における残留性は低く、いずれも 0.004 mg/kg 未満であった。各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をフルフェンピルエチル (親化合物のみ) と設定した。

各種毒性試験結果から、フルフェンピルエチル投与による影響は主にマウスの肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験における無毒性量等は表 3 に示されている。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 1 世代繁殖試験①の 6.4 mg/kg 体重/日であったが、本試験では最小毒性量が得られなかった。また、1 世代繁殖試験②においても①と同様に最小毒性量が得られなかったものの、より高用量の無毒性量 (139 mg/kg 体重/日) が得られた。さらには、1 世代を経過する 2 世代繁殖試験の無毒性量が 1,460 mg/kg 体重/日であったことから、1 世代繁殖試験①で得られた無毒性量 (6.4 mg/kg 体重/日) を一日摂取許容量 (ADI) 設定に用いるのは無意味と考えられた。

以上より、食品安全委員会は、マウスを用いた発がん性試験の無毒性量 39.9 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.39 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.39 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	—
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	39.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表3 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、600、2,000、6,000、 20,000 ppm	雄：1,430 雌：1,590	雄：1,430 雌：1,590
		雄：0、39、134、414、 1,430 雌：0、47、154、467、 1,590	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、1,000、10,000、20,000 ppm	雄：1,200 雌：1,380	雄：1,200 雌：1,380
		雄：0、55、595、1,200 雌：0、65、682、1,380	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし
	慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、1,000、10,000、 20,000 ppm	雄：778 雌：1,020	雄：778 雌：1,020
		雄：0、3.6、36.5、375、 778 雌：0、4.7、46.4、486、 1,020	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)
2世代 繁殖試験	0、200、2,000、20,000 ppm	親動物及び児動物 P雄：1,460 P雌：1,670 F ₁ 雄：1,766 F ₁ 雌：1,914	親動物及び児動物 P雄：1,460 P雌：1,670 F ₁ 雄：1,766 F ₁ 雌：1,914	
	P雄：0、14、135、1,460 P雌：0、16、162、1,670 F ₁ 雄：0、17、170、1,770 F ₁ 雌：0、19、186、1,910	親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は 認められない)	親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は 認められない)	
1世代 繁殖試験 ①	0、20、50、100 ppm	親動物及び児動物	親動物及び児動物	
	雄：0、1.1、3.2、6.4 雌：0、1.3、3.6、7.5	雄：6.4 雌：7.5 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は 認められない)	雄：6.4 雌：7.5 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は 認められない)	
1世代 繁殖試験 ②	0、2,000 ppm	親動物及び児動物	親動物及び児動物	
	雄：0、139 雌：0、152	雄：139 雌：152 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は	雄：139 雌：152 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は	

	発生毒性試験	0、100、300、1,000	認められない) 母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	認められない) 母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (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、300、1,000、3,000、 7,000 ppm	雄：395 雌：1,090	雄：395 雌：1,090
		雄：0、37.2、128、395、 908 雌：0、45、156、450、 1,090	雄：肝絶対及び比重量 増加、小葉中心性肝細胞 空胞化 雌：毒性所見なし	雄：肝絶対及び比重量 増加、小葉中心性肝細胞 空胞化 雌：毒性所見なし
	28日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、3,000、 7,000 ppm	雄：448 雌：629	雄：448 雌：629
		雄：0、44.9、145、448、 1,010 雌：0、57.1、211、629、 1,210	雌雄：小葉中心性肝細胞 空胞化	雌雄：小葉中心性肝細胞 空胞化
	発がん性 試験	0、350、3,500、7,000 ppm	雄：39.9 雌：43.7	雄：39.9 雌：43.7
		雄：0、39.9、402、815 雌：0、43.7、448、883	雌雄：肝毒性等 (発がん性は認められない)	雌雄：肝毒性等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、100、300、1,000	母動物：100 胎児：1,000	母動物：100 胎児：1,000
			母動物： 死亡率の増加等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物： 死亡率の増加等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、100、200、300、1,000	母動物：100 胎児：1,000	母動物：100 胎児：1,000
			母動物： 死亡率の増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物： 死亡率の増加 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、100、300、1,000	雌雄：300 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：300 雌雄：体重増加抑制等

	1年間慢性毒性試験	0、50、200、1,000	雌雄：1,000	雌雄：1,000
ADI (cRfD)			NOAEL : 39.9 UF : 100 cRfD : 0.39	NOAEL : 39.9 SF : 100 ADI : 0.39
ADI (cRfD) 設定根拠資料			マウス発がん性試験	マウス発がん性試験

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

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	[2-chloro-4-fluoro-5-(5-methyl-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydropyridazin-1-yl)phenoxy]-acetic acid
C	[2-chloro-4-hydroxy-5-(5-methyl-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydropyridazin-1-yl)phenoxy]-acetic acid
D	[2-chloro-4-fluoro-5-(5-hydroxymethyl-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydropyridazin-1-yl)phenoxy]-acetic acid
E	Ethyl[2-chloro-4-hydroxy-5-(5-methyl-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydropyridazin-1-yl)phenoxy]-acetate
F	Ethyl [2-chloro-4-hydroxy-5-(5-methyl-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydropyridazin-1-yl) phenoxy]-acetate
G	2-(4-chloro-2-fluoro-5-hydroxy)phenyl-4-hydroxymethyl-5-trifluoromethyl-2,3-dihydropyridazin-3-one
H	2-chloro-4-fluoro-phenoxyacetic acid
K	2-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxy)phenyl-4-methyl-5-trifluoromethyl-2,3-dihydropyridazin-3-one
L	2-(4-chloro-2-fluoro-5-hydroxymethyl)phenyl-4-hydroxymethyl-5-trifluoromethyl-2,3-dihydropyridazin-3-one
UK2	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
TAR	総投与 (総処理) 放射能
TRR	総残留放射能

< 参照 >

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. US EPA : Federal Register/Vol.68, No.182, 54834-54843 (2003)
3. US EPA : Flufenpyr-Ethyl in/on Field Corn, Soybeans and Sugarcane. Health Effects Division (HED) Risk Assessment(2003)
4. US EPA : Federal Register/Vol.68, No.122, 37813-37820 (2003)
5. 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryoul-1.pdf>)
6. 第 174 回食品安全委員会 :
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryoul-3.pdf>)
7. 第 11 回農薬専門調査会確認評価第一部会 :
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai11/index.html)
8. 第 41 回農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai41/index.html)

