

（案）

農薬評価書

フリラゾール

2007年6月6日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

・ 目次	1
・ 審議の経緯	2
・ 食品安全委員会委員名簿	2
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	2
・ 要約	4
・ 評価対象農薬の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
・ 毒性等に関する科学的知見	6
1. 動物体内運命試験	6
2. 植物体内運命試験	6
3. 土壌中運命試験	6
4. 作物残留試験	6
5. 急性毒性試験	6
6. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	6
7. 亜急性毒性試験	7
(1) 90 日間亜急性毒性試験(げっ歯類)	7
(2) 90 日間亜急性毒性試験(非げっ歯類)	7
(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	7
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	7
(1) 慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	7
(2) 発がん性試験(マウス)	7
9. 生殖発生毒性試験	7
(1) 2 世代繁殖試験(ラット)	7
(2) 発生毒性試験(げっ歯類)	7
(3) 発生毒性試験(非げっ歯類)	8
10. 遺伝毒性試験	8
・ 総合評価	9
・ 別紙 1:検査値等略称	11
・ 別紙 2:代謝物/分解物略称	12
・ 参照	13

< 審議の経緯 >

2005 年	11 月 29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2006 年	12 月 18 日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1218013 号）（参照 2）
2006 年	12 月 19 日	同接受
2006 年	12 月 21 日	食品安全委員会第 172 回会合（要請事項説明）（参照 3）
2007 年	2 月 5 日	農薬専門調査会確認評価第三部会第 2 回会合（参照 4）
2007 年	6 月 6 日	農薬専門調査会幹事会第 19 回会合（参照 6）

< 食品安全委員会委員名簿 >

（2006 年 12 月 20 日まで）（2006 年 12 月 21 日から）

寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	長尾 拓
長尾 拓	野村一正
野村一正	畑江敬子
畑江敬子	廣瀬雅雄**
本間清一	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 真	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

（2007 年 4 月 1 日から）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理*）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明

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

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**

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

要約

オキサゾリジン系薬害軽減剤である「フリラゾール」(IUPAC : (R,S)-3-ジクロロアセチル-5-(2-フリル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン)について、評価書 (EPA Federal Register) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書における試験成績は、動物体内運命、植物体内運命、土壌中運命、作物残留、急性毒性 (ラット及びウサギ)、亜急性毒性 (ラット、げっ歯類及び非げっ歯類)、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 (げっ歯類及び非げっ歯類)、遺伝毒性試験等である。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で肝細胞癌及び肝細胞腺腫が、マウスを用いた発がん性試験で肝細胞癌、肝細胞腺腫、細気管支・肺胞癌及び細気管支・肺胞腺腫が認められたが、生体にとって問題となるような遺伝毒性が認められていないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量 0.26 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 300 (イヌにおける慢性毒性試験が行われていないため、安全係数を 300 とした。) で除した 0.00086 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) とした。

I．評価対象農薬の概要

1．用途

薬害軽減剤

2．有効成分の一般名

和名：フリラゾール

英名：furilazole（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：(R,S)-3-ジクロロアセチル-5-(2-フリル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン

英名：(R,S)-3-dichloroacetyl-5-(2-furyl)-2,2-dimethyloxazolidine

CAS (No.121776-33-8)

和名：3-(ジクロロアセチル)-5-(2-フラニル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン

英名：3-(dichloroacetyl)-5-(2-furanyl)-2,2-dimethyloxazolidine

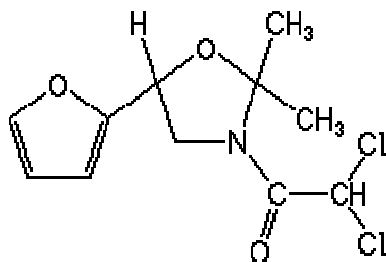
4．分子式

C₁₁H₁₃Cl₂NO₃

5．分子量

278.1

6．構造式



7．開発の経緯

フリラゾールはトウモロコシ等に利用される薬害軽減剤であり、作用機序は、植物の GST 活性や GSH 含量を高めることにより GSH 抱合を中心とする除草剤の解毒代謝を促進することによると考えられている。

フリラゾールは米国等で登録されており、2002 年 4 月に、米国における ADI が設定されている。

II．毒性等に関する科学的知見

EPA Federal Register（2002 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 5）

各種運命試験（II-1～3）は、フリラゾールを ^{14}C で標識したもの（ ^{14}C -フリラゾール）を使用した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合フリラゾールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1．動物体内運命試験

薬物動態（げっ歯類）

げっ歯類を用いた薬物動態試験が実施された。 ^{14}C -フリラゾールは処理後素早く吸収された。48 時間以内にほとんど完全に排泄され、総処理放射能（TAR）の 87.7～95.1%TAR が回収された。主要な排泄経路である糞からは、58～77%TAR が検出され、そのうち 94%以上が 48 時間以内に確認された。尿からは 13～24%TAR が検出され、そのうち 84%以上が 24 時間以内に検出された。

2．植物体内運命試験

^{14}C -フリラゾールを用いたトウモロコシ及びソルガムによる代謝試験が実施された。 ^{14}C -フリラゾールは処理後素早く代謝され、植物体中から検出されなかった。代謝経路は、オキサミン酸、代謝物 A 及びアルコールが生成され、酸及びアルコールの相互変換、アルコールの抱合による代謝物 B の生成が考えられた。更に代謝して、グルコース及びフルクトースとの抱合体もしくは天然植物中成分へと取り込まれた。

3．土壌中運命試験

^{14}C -フリラゾールを用いた土壌中運命試験が実施された。推定半減期は好氣的条件で 33～53 日、嫌氣的条件で 13～15 日であった。

4．作物残留試験

トウモロコシを用いてフリラゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。フリラゾールの残留量は圃場試験結果から、想定最大施用量の 26 倍の処理量でも検出限界以下（0.01 ppm 未満）であった。また、多数の極性代謝物が存在したが非常に低い濃度であった。

5．急性毒性試験

フリラゾールの急性毒性試験が実施された。ラットにおける急性経口 LD_{50} は 869 mg/kg 体重（雌雄不明）であった。ウサギにおける急性経皮 LD_{50} は 5000 mg/kg 体重超（雌雄不明）であった。ラットを用いた 4 時間急性吸入毒性試験での LC_{50} は 2.3 mg/L であった。

6．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施されており、フリラゾールに弱い眼刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、フリラゾールに皮膚感作性は認められなかった。

7．亜急性毒性試験

（１）９０日間亜急性毒性試験（げっ歯類）

げっ歯類を用いた経口投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、雄 34 mg/kg 体重/日及び雌 38 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝比重量増加、雌で GGT 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 7 mg/kg 体重/日であると判断された。

（２）９０日間亜急性毒性試験（非げっ歯類）

非げっ歯類を用いた経口投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群（最小毒性量）の雌で体重増加抑制及び胆管炎が認められたので、無毒性量は 5 mg/kg 体重/日であると判断された。

（３）２１日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

ラットを用いた 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 250 mg/kg 体重/日投与群で肝重量増加が認められたので、無毒性量は 25 mg/kg 体重/日であると判断された。

8．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

本試験において 5.05 mg/kg 体重/日投与群（雄*）の雌雄で肝比重量増加、腎比重量増加、肝細胞癌及び肝細胞腺腫、雌で腎症、GGT 増加、体重増加抑制及び非腫瘍性の肝臓病変が認められたので、無毒性量は 0.26 mg/kg 体重/日（雄*）であると判断された。

（*：雄での投与量のみ書かれていて、雌における投与量は記載なし）

（２）発がん性試験（マウス）

マウスを用いた発がん性試験が実施された。

本試験において、60.2 mg/kg 体重/日投与群（雄*）の雌雄で肝細胞癌、肝細胞腺腫、細気管支・肺がん及び細気管支・肺腺腫、雄で死亡及び ALT 活性上昇、雌で肝重量増加、汎小葉性肝細胞肥大及び肺炎が認められたので、無毒性量は 5.9 mg/kg 体重/日（雄*）であると判断された。

（*：雄での投与量のみ書かれていて、雌における投与量は記載なし）

9．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

ラットを用いた 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、92.4/106 mg/kg 体重/日（雄/雌）投与群の親動物の雌及び子動物の雌雄で、体重増加抑制、腎臓及び肝臓に病変が認められたので、無毒性量は親動物及び子動物ともに 8.97/10.7 mg/kg 体重/日（雄/雌）であると判断された。繁殖毒性は認められなかった。

（２）発生毒性試験（げっ歯類）

げっ歯類を用いた発生毒性試験が実施された。

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群の母動物に肝重量増加が認められ、胎児に対して吸収胚の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児ともに 10 mg/kg 体重/日であると判断された。

（３）発生毒性試験（非げっ歯類）

非げっ歯類を用いた発生毒性試験が実施された。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の母動物で中毒症状、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、母動物における無毒性量は、10 mg/kg 体重/日であると判断された。胎児では検体投与に関連した影響がみられなかったため、胚・胎児毒性に対する無毒性量は 50 mg/kg 体重/日以上であると判断された。発生毒性は認められなかった。

10．遺伝毒性試験

フリラゾールを用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。試験結果は、*in vitro* における復帰突然変異試験及び染色体異常試験で陽性であったが、体細胞突然変異試験、不定期 DNA 合成試験及び *in vivo* の試験では陰性であった。

表 1 遺伝毒性試験概要

試験		対象	試験結果及び判定
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i>	弱陽性
	体細胞突然変異試験	cultured mammalian cells	陰性
	染色体異常試験		検体投与に関連した染色体異常が認められた。陽性
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験		この系で陽性結果は認められなかった。但し最大耐量に達していない。
	染色体異常試験	骨髓細胞	検体投与に関連した染色体異常は認められなかった。陰性

III．総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フリラゾール」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内において、¹⁴C-フリラゾールは処理後素早く吸収された。48 時間以内にほとんど完全に排泄され、総処理放射能の 87.7～95.1% TAR が回収された。

トウモロコシ及びソルガムを用いた植物体内運命試験が実施された。¹⁴C-フリラゾールは処理後速やかに代謝された。親化合物は検出されず、主な代謝物としてオキサミン酸、A、B 及びアルコール等が検出された。

各種運命試験結果から、農産物の暴露評価対象物をフリラゾール（親化合物）のみと設定した。

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

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で肝細胞癌及び肝細胞腺腫が、マウスを用いた発がん性試験で肝細胞癌、肝細胞腺腫、細気管支・肺胞癌及び細気管支・肺胞腺腫が認められたが、生体にとって問題となるような遺伝毒性が認められていないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の 0.26 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 300（ $10 \times 10 \times 3$ ：US EPA では生物種間の差として 10、個体差として 10、イヌにおける慢性毒性試験が行われていないために 3 を掛けた 300 を安全係数としており、当委員会でも現行の評価を満たしていないことを考慮して、安全係数を 300 とした。）で除した 0.00086 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

ADI	0.00086 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	-
（投与方法）	-
（無毒性量）	0.26 mg/kg 体重/日
（安全係数）	300

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 2 各試験における無毒性量（米国の評価結果）

動物種	試験	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾
ラット	21 日間亜急性経皮毒性試験	無毒性量（雌雄の記載なし）：25 肝重量の増加
	慢性毒性 / 発がん性併合試験	雄（雌の無毒性量は記載なし）：0.26 肝比重量増加等
	2 世代繁殖試験	親動物及び子動物 P 雄：8.97 雌：10.7 F1 雄：8.97 雌：10.7 体重増加抑制等（繁殖毒性なし）
マウス	発がん性試験	雄（雌の無毒性量は記載なし）：5.9 肝細胞癌、肝細胞腺腫、細気管支・肺胞癌及び細気管支・肺胞腺腫等
げっ歯類	90 日間亜急性毒性試験	無毒性量（雌雄の記載なし）：7 肝比重量増加等
	発生毒性試験	母動物及び胎児動物：10 母動物：肝重量増加 胎児動物：吸収胚増加
非げっ歯類	90 日間亜急性毒性試験	無毒性量（雌雄の記載なし）：5 体重増加抑制等
	発生毒性試験	母動物：10 児動物：50 母動物：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし
ADI		NOAEL ²⁾ ：0.26 SF ³⁾ ：300 ADI：0.00086
ADI 設定根拠資料		ラット慢性毒性/発がん性併合試験

1)：無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2)：無毒性量

3)：安全係数

< 別紙 1：検査値等略称 >

略称	名称
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GSH	グルタチオン
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
TAR	総処理放射能

< 別紙 2：代謝物/分解物等略称 >

略称	化学名
A	(±)-2-[5-(2-furyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-oxoacetic acid
B	2-[5-(2-furyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-oxoethyl β -D-glucopyranoside

< 参照 >

1. 食品・添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 172 回会合資料 1 - 1（URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-1.pdf>）
3. 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 172 回会合資料 1 - 2（URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-2.pdf>）
4. 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会第 2 回会合（URL: http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kakunin3_2.html）
5. US EPA：Federal Register / Vol.67, No.64, 15727-15735/Wednesday, April 3, 2002 / Rules and Regulations（2002）
6. 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 19 回会合（URL: ）