

農薬専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働大臣から食品安全委員会に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（平成 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112011 号）については、平成 19 年 11 月 30 日に開催された第 11 回農薬専門調査会確認評価第一部会及び平成 20 年 7 月 15 日に開催された第 41 回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 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の意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 20 年 8 月 21 日（木）開催の食品安全委員会（第 251 回会合）終了後、平成 20 年 9 月 19 日（金）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

フルフェンピルエチル

2008年8月

食品安全委員会農薬専門調査会

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.....	8
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).....	11
(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)

<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)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明

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***

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 眞 (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
代田眞理子
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。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルフェンピルエチル

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-オキソ-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-オキソ-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

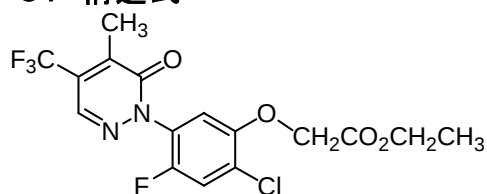
4. 分子式

$C_{16}H_{13}ClF_4N_2O_4$

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、クロロフィル生合成経路中の 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）の約 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日、89日及び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 mg/kg 体重/日)、雌で 7,000 ppm (雌 : 1,090 mg/kg 体重/日) であると考え

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

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/日以上投与群母動物で死亡率の増加、臨床的症状、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髓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 ADI 設定に用いるのは無意味と考えられた。

以上より、食品安全委員会農薬専門調査会は、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	農薬専門調査会
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	親動物及び児動物
		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	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： 毒性所見なし (繁殖能への影響は 認められない)	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： 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	0、2,000 ppm	親動物及び児動物	親動物及び児動物

	繁殖試験 ②	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 認められない)	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 認められない)
	発生 毒性試験	0、100、300、1,000	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)	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：0、37.2、128、395、 908 雌：0、45、156、450、 1,090	雄：395 雌：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：395 雌：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
	28日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、3,000、 7,000 ppm 雄：0、44.9、145、448、 1,010 雌：0、57.1、211、629、 1,210	雄：448 雌：629 雌雄：小葉中心性肝細 胞空胞化	雄：448 雌：629 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：0、39.9、402、815 雌：0、43.7、448、883	雄：39.9 雌：43.7 雌雄：肝毒性等 (発がん性は認めら れない)	雄：39.9 雌：43.7 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： 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：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)
	発生毒性 試験②	0、100、200、300、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：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)

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-siryou1-1.pdf>)
6. 第 174 回食品安全委員会 :
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-3.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)