

(案)

農薬評価書

フルリドン

2 0 0 7 年 3 月 1 4 日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1	目 次	- 1 -
2	・ 目 次	- 1 -
3	・ 審議の経緯	- 3 -
4	・ 食品安全委員会委員名簿	- 3 -
5	・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	- 3 -
6	・ 要 約	- 4 -
7		
8	・ 評価対象農薬の概要	- 5 -
9	1. 用途	- 5 -
10	2. 有効成分の一般名	- 5 -
11	3. 化学名	- 5 -
12	4. 分子式	- 5 -
13	5. 分子量	- 5 -
14	6. 構造式	- 5 -
15	7. 開発の経緯	- 5 -
16		
17	・ 毒性等に関する科学的知見	- 6 -
18	1. 動物体内運命試験	- 6 -
19	(1) ラット	- 6 -
20	(2) 家畜(ウシ、ブタ、ニワトリ)	- 6 -
21	2. 植物体内運命試験	- 6 -
22	3. 土壌中運命試験	- 7 -
23	(1) 土壌中半減期	- 7 -
24	(2) 土壌吸着試験	- 7 -
25	4. 水中運命試験	- 7 -
26	5. 急性毒性試験	- 7 -
27	6. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	- 7 -
28	7. 亜急性毒性試験	- 7 -
29	(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)	- 7 -
30	(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)	- 8 -
31	(3) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	- 8 -
32	(4) 21 日間経皮毒性試験(ウサギ)	- 8 -
33	8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 9 -
34	(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)	- 9 -
35	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	- 9 -
36	(3) 2 年間発がん性試験(マウス)	- 9 -
37	9. 生殖発生毒性試験	- 10 -
38	(1) 3 世代繁殖試験(ラット)	- 10 -
39	(2) 発生毒性試験(ラット)	- 10 -
40	(3) 発生毒性試験(ウサギ)	- 10 -

1	10. 遺伝毒性試験	- 11 -
2	11. その他の試験	- 11 -
3	(1) 水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験(ラット、文献)	- 11 -
4	(2) 水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験(ウサギ、文献)	- 12 -
5		
6	. 総合評価	- 13 -
7		
8	・別紙 1: 代謝物/分解物略称	- 16 -
9	・別紙 2: 検査値等略称	- 17 -
10	・参照	- 18 -
11		
12		

1 < 審議の経緯 >

2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示 (参照 1)
 2006 年 12 月 18 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価に
 ついて要請 (厚生労働省発食安第 1218014 号)(参照 5)
 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 6)
 2007 年 3 月 14 日 農薬専門調査会確認評価第三部会第 3 回会合 (参照 7)

2

3 < 食品安全委員会委員名簿 >

4 (2006 年 12 月 20 日まで)

(2006 年 12 月 21 日から)

5 寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
6 見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
7 小泉直子	長尾 拓
8 長尾 拓	野村一正
9 野村一正	畑江敬子
10 畑江敬子	本間清一
11 本間清一	*2007 年 2 月 1 日から

12

13 < 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

14 鈴木勝士 (座長)	28	三枝順三	42	根岸友恵
15 廣瀬雅雄 (座長代理)	29	佐々木有	43	林 真
16 赤池昭紀	30	高木篤也	44	平塚 明
17 石井康雄	31	玉井郁巳	45	藤本成明
18 泉 啓介	32	田村廣人	46	細川正清
19 上路雅子	33	津田修治	47	松本清司
20 臼井健二	34	津田洋幸	48	柳井徳磨
21 江馬 眞	35	出川雅邦	49	山崎浩史
22 大澤貫寿	36	長尾哲二	50	山手丈至
23 太田敏博	37	中澤憲一	51	與語靖洋
24 大谷 浩	38	納屋聖人	52	吉田 緑
25 小澤正吾	39	成瀬一郎	53	若栗 忍
26 小林裕子	40	布柴達男	54	
27	41		55	

要 約

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

評価書における試験成績は、動物体内運命(ラット、ウシ、ブタ、ニワトリ)、植物体内運命(グレープフルーツ、とうもろこし、大豆、レタス、アルファルファ)、水中運命、急性毒性(ラット、ウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ、ウサギ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響は認められなかった。また、遺伝毒性を明確に示す証拠は得られていない。遺伝毒性は認められなかった。【専門委員より修文案】

(案 1) 各試験の無毒性量のうち、用量設定、投与による影響の程度等を考慮して、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験及び2年間発がん性試験の無毒性量15mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)の根拠とすることが妥当と考え、これを根拠として、安全係数100で除した0.15mg/kg 体重/日をADIとした。

(案 2) 各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の7.65mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.076mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

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：フルリドン

英名：fluridone

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 59756-60-4)

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

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

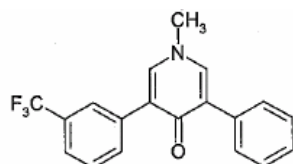
4. 分子式

C₁₉H₁₄F₃NO

5. 分子量

329.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルリドンは主に池、沼及び湖等の水生雑草に用いられるピリダゾン系除草剤であり、作用機構は、カロチンカロテノイド生合成阻害による活性酸素の生成と、それによるクロロフィルの分解とその生合成系の破壊欠乏【専門委員より修文案】とされている。

フルリドンは、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の導入に伴い海外基準を参考に残留農薬基準値が設定されている。

1. 毒性等に関する科学的知見

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

各種運命試験 (-1~3) には、フルリドンのピリジノン環の 4 位炭素を ^{14}C で標識したものの (^{14}C -フルリドン) を用いた。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

雌雄ラットに ^{14}C -フルリドンを経口 (原体: 10, 100, 250, 500, 1000 mg/kg 体重) 投与する動物体内運命試験が実施された。その結果、フルリドンは急速かつほぼ完全に全身に吸収され、雌雄とも 3 日以内に排泄された。投与後 3 日以内の尿及び糞からは、雄で総処理放射能 (TAR) $\rightarrow$ 【専門委員より】TRR ではないか? の 78~90%、雌で 87~97% が回収された。主要排泄は糞 (68~85% TAR) であった。胆汁からは 66% TAR が回収され、組織への蓄積は認められなかった。

また、ラットに ^{14}C -フルリドンを経口 (原体: 10, 1000 mg/kg 体重) 投与した別の試験では、糞中から 8 つの代謝物が同定された。フルリドンは広範囲に代謝され、糞中の主要成分は、親化合物及び主として親化合物の環の水酸化と *N*-脱メチル化によって生じる代謝物であった。(参照 2,3)

(2) 家畜 (ウシ、ブタ、ニワトリ)

ウシ、ブタ及びニワトリを用いた動物体内運命試験が実施された。その結果、試験した全ての動物において、フルリドンは多くの代謝を受けた。親化合物及びその 4-ヒドロキシ代謝物 (M3) がウシの肝でそれぞれ 42% TRR 以下、ブタの肝でそれぞれ 0.50-4% TRR 以下認められた。家禽類ニワトリでは残留量が低かったため同定は行われなかった。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

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

中に検出されなかった。【與語委員より修文案】(参照3)

3. 土壤中運命試験

(1) 土壤中半減期

シルト質壤土におけるフルリドンの半減期は343日以上であった。(参照4)

(2) 土壤吸着試験

フルリドンの有機炭素吸着係数 K_F^{adsoc} は350~1100であった。(参照4)

4. 水中運命試験

蒸留水にフルリドンを添加し、水中光分解試験が実施された。主要分解物はM1であり、最大で74% TAR 認められた。(フルリドン 20 µg/L に対して、M1 は 2.64 µg/L と推測できる。【専門委員より追加】) 自然水を用いた試験では、M1 はほとんど検出されなかったが、3-トリフルオロメチル安息香酸(M4)及び安息香酸(M5)【専門委員より修文案】がそれぞれ最大で29% TAR 及び14.6% TAR 認められた。(参照3)

5. 急性毒性試験

フルリドンの急性毒性試験が実施された。その結果、ラットの急性経口 LD_{50} は10000 mg/kg 体重、ウサギの急性経皮 LD_{50} は2000 mg/kg 体重超、ラットの急性吸入 LC_{50} は2.13 mg/L 超であった。(参照2)

6. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。フルリドンはウサギの眼に対し軽度～中等度の角膜混濁、虹彩炎及び結膜炎を誘発したが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果は陰性であった。(参照2)

7. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各15匹)を用いた混餌(原体:0, 330, 560, 1000, 1400, 2000 ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。【専門委員より、投与量の記述に関するご指摘あり】

1000ppm 以上投与群雄で腎絶対重量増加、雌で肝及び腎絶対・比重量増加、560ppm 以上投与群雄で肝絶対・比重量増加及び腎比重量増加が認められた。予備試験において、2000, 4000, 8000ppm 投与群の肝及び腎でのみ変性が認められたため、組織学的検査は肝及び腎のみ実施された。その結果、1400ppm 以上投与群雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。死亡率、臨床症状、体重、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査において検体投与

による影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は雄 330ppm (25 mg/kg 体重/日*)、雌 560ppm (43 mg/kg 体重/日) であると判断された。(参照2)

*: 予備試験において、検体を混入して1週間保管した飼料における理論上のフルリドン濃度は81.9%であったため、摂餌量から算出した通常の前平均検体摂取量(30 mg/kg 体重/日)の81.9%に補正した推定値。雌も同じ。【専門委員より削除】

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

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

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

本試験の無毒性量は雄 200ppm (15 mg/kg 体重/日*)、雌 560ppm (42 mg/kg 体重/日) であると判断された。(参照2)

*: 予備試験において、検体を混入して90日間保管した飼料における理論上のフルリドン濃度は約50%であったため、摂餌量から算出した通常の前平均検体摂取量(30 mg/kg 体重/日)の50%に補正した推定値。雌も同じ。【専門委員より削除】

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いたカプセル経口(原体:0, 50, 100, 200 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。生存率、臨床症状、体重、尿検査及び臓器重量に検体投与による影響は認められなかった。200 mg/kg 体重/日投与群(事務局注:雌雄は明記されていません)でRBC、Hb及びHt低下、ALP及びBUNのわずかな上昇が認められたが、変動は正常値の範囲内であり、これらに伴った肉眼的及び組織学的病理学所見も認められなかったことから、毒性所見とみなさなかった。

本試験の無毒性量は200 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照2)

(4) 21日間経皮毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌雄各5匹)を用いた経皮(原体:0, 192, 384, 768 mg/kg 体重/日、6時間/日、週5日【専門委員より修文案】)投与による21日間経皮毒性試験が実施された。

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

本試験の一般毒性に対する無毒性量は雄 384 mg/kg 体重/日、雌 768 mg/kg 体重/日であ

ると判断された。皮膚刺激性の閾値は設定できなかった。【専門委員より修文案】(参照2)

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いたカプセル経口(原体:0, 75, 150, 400 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。

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

本試験の無毒性量は雄400 mg/kg 体重/日、雌150 mg/kg 体重/日であると判断された。
(参照2)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各75匹)を用いた混餌(原体:0, 200, 650, 2000 ppm)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

2000ppm 投与群雌雄で死亡率増加、体重減少、摂餌量減少、眼の退色、WBC 増加、BUN・Cre・T.Bil 増加、肝及び腎絶対・比重量増加、腎の腫大・退色、顆粒腎、角質の滞留を伴う非腫瘍性表皮のう胞、雄で拒食、鼻の着色分泌物、眼の混濁、RBC・Hb・Ht・MCV・MCH 低下、有核赤血球数及びNeu 増加、精巢小型化、眼の変化(白濁、混濁、退色、赤色化及び潰瘍)、精巢萎縮、角膜炎、雌で体重減少、皮膚の結節及び腫瘍、肝及び腎絶対・比重量増加が認められた。同群雌雄で腎皮質の電顕検査を実施したところ、雄でAlb 沈着部位における壊死、雌で壊死が認められた。650ppm 以上投与群雄でも体重減少、肝及び腎絶対・比重量増加が認められた。

また、投与群では雌雄ともに皮膚乳頭腫の発生頻度が増加したが、以下の理由から、発がん性の変化と考えられなかった。すなわち、発生頻度は統計学的な一貫性がない 致死的病変でない生命を脅かす部位に発生していない 観察された腫瘍は極めて小さい小さく「いぼ状」である 悪性化する兆候がみられない。【以上、専門委員より修文案】兆しがない、との理由から、この皮膚乳頭腫はフルリドン投与による発がん性を意味するものではないと考えられた。

本試験において、650ppm 以上投与群雄及び2000ppm 投与群雌で体重減少、肝及び腎絶対・比重量増加が認められたことから、無毒性量は雄200ppm(7.65 mg/kg 体重/日)、雌650ppm(30.1 mg/kg 体重/日)であると判断された。発がん性は認められなかった。(参照2)

(3) 2年間発がん性試験(マウス)

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

死亡率、血液学的検査、肉眼的病理検査において検体投与による影響は認められなかった。330ppm 投与群雄でALP 増加及び肝細胞過形成が認められた。330ppm 投与同群雌で

は肝比重量の有意な増加が認められたが、中間屠殺時のみであり、絶対重量の変化を伴っていなかった。また同群雌で肝の変異細胞巣 (hepatic focal atypia) 及び皮膚の線維肉腫がわずかに増加したが、ピアレビューでは、これらはこのデータからフルリドンの発がん性を示唆するデータではないに関する証拠は認められないと結論された。【専門委員より修正案】

本試験の無毒性量は雌雄とも 100ppm (15 mg/kg 体重/日) であると判断された。発がん性は認められなかった。(参照 2)

9. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 200, 650, 2000 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。なお、F₂ 親動物は 3 回交配し、3 回目の交配による児動物 (F_{3c}) は催奇形性を調べた。

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

本試験の無毒性量は親動物で 2000ppm (雄: 112 mg/kg 体重/日、雌 128 mg/kg 体重/日) 児動物で 650ppm (雄: 35.5 mg/kg 体重/日、雌: 40.4 mg/kg 体重/日) であると判断された。繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6-15 日に強制経口 (原体: 0, 100, 300, 1000 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

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

胎児では、死亡胎児は見られず、1000 mg/kg 体重/日投与群で平均胎児体重低下、痕跡状肋骨 (rudimentary ribs) 胸骨分節及び後肢帯の骨化遅延が認められた。また、胎児 1 匹で短い右後肢及び関連する骨格異常、別腹の胎児 2 匹にヘルニア、うち 1 匹にはさらに肺低形成が認められた。

本試験の無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照 2)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Dutch Belted ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6-18 日に強制経口 (原体: 0, 125, 300, 750

mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で1匹、750 mg/kg 体重/日投与群で2匹が死亡した。750 mg/kg 体重/日投与群の1匹は死因不明であったが、他の2匹は上部気道の急性感染症及び急性肺炎が原因と考えられた。300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。同群では流産の増加も認められ、これらは母体毒性の二次的な影響によるものと考えられた。

胎児では、死亡胎児は見られなかったが、着床痕に対する生存胎児率の減少が用量相関的に認められた。一腹あたりの平均吸収胚数が300 mg/kg 体重/日以上投与群で増加し、750 mg/kg 体重/日投与群では有意であった。750 mg/kg 体重/日投与群で脳ヘルニア、膈ヘルニア、痕跡耳、指のない痕跡状前肢が認められ、肥厚した肋骨、胸骨分節の変異の発生頻度が増加した。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児で125 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照2)

10. 遺伝毒性試験

フルリドンを用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表1→【専門委員より修正案】に示されており、全て陰性であった。(参照2)

表1 遺伝毒性試験結果概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	<i>S.typhimurium</i>	0~2000 µg/plate(+/-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成試験__ (<i>in vitro</i>)	ラット初代肝培養細胞	0.5~1000 nmoles/ml 0.165~329 µg/ml	陰性
	不定期 DNA 合成試験__ (<i>in vitro</i>)	ラット初代肝培養細胞	0.5~1000 nmoles/ml 0.165~329 µg/ml	陰性
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験 (<i>in vivo</i>)	チャイニーズハムスター骨髄細胞	62.5, 125, 250, 500 mg/kg 体重(単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

11. その他の試験

(1) 水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験(ラット、文献)

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

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

本試験の無毒性量は母動物及び胎児で10 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照3)

1 (2) 水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験 (ウサギ、文献)

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

4 50 mg/kg 体重/日投与群母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児で生存能力及び体
5 重低下、奇形 (胃破裂、頭瘤、ドーム頭、屈曲足、頭蓋骨及び胸骨の異常を含む) が認め
6 られた。

7 本試験の無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照 3)

8

1 . 総合評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルリドン」の食品健康影響評価を実施した。

3 動物体内運命試験の結果、経口投与されたフルリドンは動物体内で速やかに代謝、排泄さ
4 れた。主として胆汁を介して糞中(68~85%TAR)に排泄され、糞中の主要成分は親化合物と、
5 主に親化合物の環の水酸化とN-脱メチル化によって生じる代謝物であった。植物体内運命試
6 験の結果、検出された主要成分は親化合物であった。

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

8 各種毒性試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。
9 また、遺伝毒性を明確に示す証拠は得られていない。【専門委員修文案】評価に用いた評価書
10 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。

11 (案1)各試験の無毒性量のうち、用量設定、投与による影響の程度等を考慮して、マウ
12 スを用いた90日間亜急性毒性試験及び2年間発がん性試験の無毒性量15mg/kg体重/日を一日
13 摂取許容量(ADI)の根拠とすることが妥当と考えられた。

14 食品安全委員会農薬専門調査会は、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験及び2年間発が
15 ん性試験の無毒性量15mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.15mg/kg体重/
16 日をADIと設定した。

ADI	0.15 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	15 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	15 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

18
19
20 (案2)食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値が、ラットを用い
21 た2年間慢性毒性/発がん性併合試験の7.65mg/kg体重/日であったことから、これを根拠と
22 して、安全係数100で除した0.076mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.076mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット

(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	7.65 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

1
2 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
3 する。
4
5

1

表2 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾
			米国
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	0, 330, 560, 1000, 1400, 2000 ppm	雄：24.6 雌：43.4
		雄：0, 25, 44, 87, 114, 146 雌：0, 28, 43, 77, 103, 165	雌雄：肝及び腎絶対・比重量増加
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	0, 200, 650, 2000 ppm	雄：7.65 雌：30.1
		雄：0, 7.65, 25.2, 80.8 雌：0, 9.17, 30.1, 97.0	雌雄：肝及び腎絶対・比重量増加等 (発がん性は認められない)
	3 世代繁殖試験	0, 200, 650, 2000 ppm	親動物 雄：112 雌：128 児動物 雄：35.5 雌：40.4 親動物：毒性所見なし 児動物：体重減少 (繁殖能に対する影響は認められない)
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	0, 62, 110, 200, 330, 560 ppm	雄：15.0 雌：42.0
		0, 4.6, 8.3, 15, 25, 42	雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：毒性所見なし
	2 年間 発がん性試験	0, 33, 100, 330 ppm	雄：15 雌：15
ウサギ	21 日間経皮 毒性試験	0, 192, 384, 768	雄：384 雌：768
			雄：腎比重量低下 雌：毒性所見なし
	発生毒性試験	0, 125, 300, 750	母動物及び胎児：125 母動物：体重増加抑制等 胎 児：平均吸収胚数増加等
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	0, 50, 100, 200	雌：200 雌：200 毒性所見なし
	1 年間慢性 毒性試験	0, 75, 150, 400	雄：400 雌：150 雄：毒性所見なし 雌：ALP 及び肝絶対重量増加
ADI (cRfD)			NOAEL：15 UF：100 cRfD：0.15
ADI 設定根拠資料			マウス 2 年間発がん性試験

2 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

3 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。

1 <別紙1：代謝物/分解物略称>

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

2

1 <別紙2：検査値等略称>

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

2

< 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：FLURIDONE：Toxicology Chapter for RED and Updating Executive
- 3 Summaries for 11 Studies（2004）
- 4 US EPA： Human Health Risk Assessment for Fluridone TRED（2004）
- 5 4 The Pesticide Manual
- 6 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
- 7 （URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-1.pdf>）
- 8 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
- 9 影響評価について：食品安全委員会第 172 回会合資料 1 - 2
- 10 （URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-2.pdf>）
- 11 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会第 3 回会合
- 12 （URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai3/index.html）