

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

(案)

農薬評価書

フルフェナセット

2008年9月3日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1		
2		頁
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	5
7		
8	I. 評価対象農薬の概要	6
9	1. 用途	6
10	2. 有効成分の一般名	6
11	3. 化学名	6
12	4. 分子式	6
13	5. 分子量	6
14	6. 構造式	6
15	7. 開発の経緯	6
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要	7
18	1. 動物体内運命試験	7
19	(1) ラット	7
20	(3) ヤギ②(代謝物による試験)	8
21	(4) ニワトリ①	9
22	(5) ニワトリ②(代謝物による試験)	10
23	2. 植物体内運命試験	10
24	(1) とうもろこし	10
25	(2) 小麦	11
26	(3) だいず	11
27	3. 土壌中運命試験	12
28	(1) 好氣的土壌中運命試験	12
29	(2) 嫌氣的土壌中運命試験	12
30	(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	12
31	(4) 土壌吸着試験	12
32	4. 水中運命試験	12
33	(1) 水中光分解試験	12
34	5. 土壌残留試験	13
35	6. 作物等残留試験	13
36	7. 一般薬理試験	13
37	8. 急性毒性試験	13
38	(1) 急性毒性試験	13

1	(2) 急性神経毒性試験	13
2	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	13
3	10. 亜急性毒性試験	14
4	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	14
5	(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	14
6	(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	14
7	(4) 亜急性神経毒性試験(ラット)	15
8	(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	15
9	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	15
10	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	15
11	(2) 慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	15
12	(3) 発がん性試験(マウス)	16
13	12. 生殖発生毒性試験	16
14	(1) 2世代繁殖試験(ラット)	16
15	(2) 発生毒性試験(ラット)	16
16	(3) 発生毒性試験(ウサギ)	16
17	(4) 発達神経毒性試験(ラット)	17
18	13. 遺伝毒性試験	17
19		
20	Ⅲ. 食品健康影響評価	19
21		
22	・別紙1: 代謝物	23
23	・別紙2: 検査値等略称	24
24	・参照	25
25		

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
2007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1218010号)、関係書
類の接受(参照3~7)
2007年 12月 20日 第220回会食品安全委員会(要請事項説明)(参照8)
2008年 9月 3日 第19回農薬専門調査会確認評価第一部会(参照9)

2

3 <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

4

5 <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)	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	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2008年4月1日から)

鈴木勝士(座長)	佐々木有	根本信雄
林 真(座長代理)	代田眞理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨

臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

酸アミド系除草剤である「フルフェナセット」(CAS No. 142459-58-3)について、
米国評価書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(とうもろこし、小麦及びだいず)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット、
マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フルフェナセット投与による影響は、主に甲状腺及び肝臓に認めら
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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.14
mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.011 mg/kg
体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：フルフェナセット

7 英名：flufenacet (ISO名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：4'-フルオロ-N-イソプロピル-2-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-
12 チアジゾール-2-イルオキシ)アセトアニリド

13 英名：4'-fluoro-N-isopropyl-2-(5-trifluoromethyl-1,3,4-
14 thiadiazol-2-yloxy)acetanilide

15 **CAS (No.142459-58-3)**

16 和名：N-(4-フルオロフェニル)-N-(1-メチル)-2-[[5-(トリフルオロ-
17 メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]オキシ]アセトアミド

18 英名：N-(4-fluorophenyl)-N-(1-methyl)-2-[[5-(trifluoro-
19 methyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]oxy]acetamide

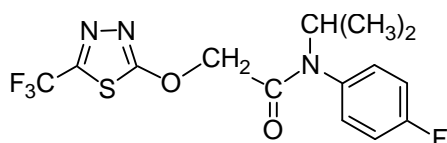
21 **4. 分子式**

22 $C_{14}H_{13}F_4N_3O_2S$

23 **5. 分子量**

24 363.3

26 **6. 構造式**



32 **7. 開発の経緯**

33 フルフェナセットは、バイエルクロップサイエンス株式会社によって開発された
34 酸アミド系除草剤であり、その作用機構は脂肪酸生合成阻害によるものと考えられる。

35 (参照2) フルフェナセットは米国等で登録されており、2003年6月に、米国にお
36 いてADIが設定されている。日本では農薬として登録されておらず、ポジティブ
37 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。

II. 安全性に係る試験の概要

米国評価書(1998及び2003年)等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照3~6)

各種運命試験(II-1~4)には、フルフェナセットを ^{14}C で標識したもの(^{14}C -フルフェナセット:標識位置不明)、フルフェナセットのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの([phe- ^{14}C]フルフェナセット)及びフルフェナセットのチアジアゾール環2位の炭素を ^{14}C で標識したもの([thi- ^{14}C]フルフェナセット)を用いて実施された。また、動物体内運命試験[1.(4)]及び[1.(5)]には、植物体内における主要代謝物であるRのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したものの[phe- ^{14}C]R及びWのチアジアゾール環2位の炭素を ^{14}C で標識したものの([thi- ^{14}C]W)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フルフェナセットに換算した。代謝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

(1) ラット

ラット(系統、性別、匹数不明)に ^{14}C -フルフェナセットを投与し(処理量、投与方法不明)、動物体内運命試験が実施された。フルフェナセットはラット体内で速やかに排泄された。主要排泄経路は尿で、糞からの排泄は僅かであった。性差は認められなかった(参照3 16~17頁、参照4 14頁)

(2) ヤギ①

ヤギ(品種、性別、匹数不明)に[phe- ^{14}C]フルフェナセットを167 ppmで3日間反復混餌投与、あるいは[thi- ^{14}C]フルフェナセットを166 ppmで3日間反復混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。(専門委員よりコメント:ヤギに関しても品種、性別、匹数等の情報の確認が必要です。)

[phe- ^{14}C]フルフェナセットを用いた試験では乳汁中からは0.15~0.30 $\mu\text{g/g}$ の残留放射能が認められ、試験期間を通じて増加した。組織中では、脂肪から0.26~0.28 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓及び肝臓から3.72~3.77 $\mu\text{g/g}$ の残留放射能が認められた。総残留放射能(TRR)の81%以上が乳及び組織から認められた。

主要代謝物であるDは、脂肪、筋肉、腎臓及び乳からそれぞれ41~55%TRR、

1 肝臓からも 16%TRR 認められた。他には B 及び H が 14~22%TRR 認められ、
2 他に微量ではあるが 2 種類の代謝物が腎臓及び肝臓から 1~7%TRR 認められた。
3 また、O が腎臓から 24%TRR、Q が肝臓から 58%TRR 認められた。肝臓、腎臓
4 及び乳汁中からは親化合物は検出されなかった。筋肉及び脂肪からも微量な残留
5 放射能が 2%TRR 認められた。

6 [thi-¹⁴C]フルフェナセットを用いた試験では、乳汁中からは 0.26~0.82 µg/g の
7 残留放射能が認められ、試験期間を通じて増加した。組織中では、脂肪から 2.8
8 µg/g、筋肉から 3.82 µg/g、腎臓から 20.4 µg/g、肝臓から 17.0 µg/g の残留放射
9 能が認められた。

10 主要代謝物である U は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓から 84~89%TRR、乳汁
11 中からは 36~45%TRR 認められた。U のグルクロン酸抱合体が微量少量の代謝
12 物として腎臓、肝臓及び乳汁中から 5~9%TRR 認められた。親化合物は組織及び
13 乳汁中からは認められず、未同定代謝物が 32~43%TRR 認められた。(専門委員
14 よりコメント：未同定代謝物が多すぎるのではないか。)

15 フルフェナセットのヤギ体内における代謝経路は、エーテル結合の開裂、グル
16 タチオンあるいはグルクロン酸抱合、さらに代謝されてメルカプツール酸経路に
17 入り、システインもしくはメルカプツール酸との抱合を経て、メチルスルホニル
18 基を有する代謝物へと変化する経路であると考えられた。(参照 6 16~17 頁)
19

20 21 (3) ヤギ② (代謝物による試験)

22 ヤギ (品種、性別、匹数不明) に [phe-¹⁴C]R を 171 ppm で 3 日間反復混餌投
23 与、あるいは [thi-¹⁴C]W を 0.432 µg/g 体重でカプセル経口投与し、動物体内運
24 命試験が実施された。(専門委員よりコメント：品種、性別、匹数等の情報の確
25 認が必要です。)

26 [phe-¹⁴C]R を用いた試験では、乳汁中から 0.008~0.017 µg/g、脂肪及び筋肉か
27 ら 0.036~0.044 µg/g、腎臓から 1.20 µg/g、肝臓から 0.230 µg/g の残留放射能
28 が認められた。脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓から 77~99%TRR、乳汁中からは 38%TRR
29 であった。

30 [thi-¹⁴C]W を用いた試験では、総処理放射能 (TAR) の大部分である 91.8%が
31 排泄され、主要代謝経路の尿からは 72%TAR、糞からは 7%TAR であった。ま
32 た、乳汁中からは最大 0.25%TAR 認められた。尿中残留放射能は処理 2 日後に
33 最大値の 20.7%TAR を示し、減少速度は緩やかで、処理後 5~7 日でも 16.3%TAR
34 の放射能が認められた。血中からは 2.0%TAR、肝臓を除く組織からは 0.5%TAR
35 以下の残留が認められた。

1 尿中主要代謝物として X が尿中残留放射能の 51%、親化合物が 12%認められ
2 た。他には U やスルホン体が 7%、Y が 4%、~~微量の 6 種の未同定代謝物~~ (5%)
3 が認められた。

4 糞中からは親化合物及び X が認められ、いずれも 1%TAR であった。他に
5 1%TAR 未満の未同定代謝物が 9 種類認められた。

6 脂肪 (48%TRR) を除く全ての組織から 80~95%TRR の残留放射能が認めら
7 れ、残留残渣 (固体) は 0.031 µg/g 以下であった。代謝物である U は、各組織
8 で非常に多く見られ、脂肪中残留放射能の 48%、血液、肝臓、腎臓及び筋肉で
9 見られた各部位における残留放射能の 90~95%TRR を占めた。乳汁中からは
10 LC/MS 分析にて 2~3 の小さなピークが認められたが U の有無は確認出来なかつ
11 た。

12 W のヤギ体内における代謝経路は、グリコシド部位の酸化による X の生成、
13 あるいはグルコシド部位のグルクロン酸による抱合、または硫酸抱合を受けたも
14 のが酸化された W は、~~グルコシド部位のグルクロン酸による抱合、硫酸抱合等~~
15 が考えられ、いずれも尿中から認められた。放出された U は微量 (7%TAR) で
16 あったが、乳汁中以外の全ての組織から認められた。(参照 6 18~19 頁)

17 18 (4) ニワトリ①

19 ニワトリ (品種不明、雌、羽数不明) に [phe-¹⁴C]フルフェナセットを 78 ppm
20 で 3 日間反復混餌投与、あるいは [thi-¹⁴C]フルフェナセットをニワトリ (品種不
21 明、雌 10 羽) に 78 ppm で 3 日間反復混餌投与し、動物体内運命試験が実施さ
22 れた。(専門委員よりコメント：ニワトリに関しても品種の情報の確認が必要で
23 す。)

24 [phe-¹⁴C]フルフェナセットを用いた試験では、卵中からは 0.025~0.153 µg/g
25 の残留放射能が認められ、試験期間を通じて増加した。組織中では、筋肉から
26 0.20 µg/g、脂肪から 0.44 µg/g、肝臓から 1.38 µg/g であった。溶媒抽出液を解
27 析した結果、組織中からは 40~83%TRR、卵中からは 7%TRR の残留放射能が認
28 められた。

29 組織中で認められた主要代謝物は T、A 及び H であった。親化合物は脂肪か
30 ら 55%TRR、筋肉から 3%TRR、卵から 7%TRR 認められた。肝臓中の残留放射
31 能 (2~9%TRR) からは O、H、D、T、C 及び A 等が認められた。脂肪及び筋肉
32 からは H (8~17%TRR) 及び A (11~19%TRR)、筋肉からのみ T (22%TRR)
33 及び S (8%TRR) が認められた。

34 [thi-¹⁴C]フルフェナセットを用いた試験では、卵中からは 0.12~0.76 µg/g の残
35 留放射能が認められ、試験期間を通じて増加した。組織中の残留放射能は、脂肪
36 から 1.79 µg/g、筋肉から 2.23 µg/g、肝臓から 10.4 µg/g 認められた。抽出液を
37 解析すると、86%TRR 以上が卵及び組織から認められた。

38 卵中及び組織中主要代謝物として U が 72~94%TRR 認められた。他には脂肪

1 から親化合物を含む残留放射能が14~15%TRR、肝臓からXが9~16%TRR認め
2 られた。

3 フルフェナセットのニワトリ体内における代謝経路は、エーテル結合の開裂に
4 よるUの生成と、それに続くグルクロン酸による抱合化であると考えられた。(参
5 照6 20~21頁)

7 (5) ニワトリ②(代謝物による試験)

8 ニワトリ(品種不明、雌10羽)に[phe-¹⁴C]Rを78ppmで3日間反復混餌投
9 与し、動物体内運命試験が実施された。

10 卵中からは0.003~0.011 µg/gの残留放射能が認められた。組織中では、脂肪及
11 び筋肉から0.036~0.045 µg/g、肝臓から0.181 µg/gであった。溶媒抽出液を解
12 析した結果、組織中から85~96%TRR、卵中から89~95%TRRの残留放射能が
13 認められた。(参照6 20~21頁)

15 2. 植物体内運命試験

16 (1) とうもろこし

17 [phe-¹⁴C]フルフェナセットを1.46 kg ai/haで4~5葉期のとうもろこし(品種
18 不明)に茎葉処理(詳細不明)し、とうもろこしにおける植物体内運命試験が実
19 施された。

20 飼料用のforage(茎葉)は処理後82日に収穫、fodder/stover(まぐさ:実を
21 除いた茎葉)及び穀粒は処理後129日に収穫され、分析用試料として使用された。

22 各部位における総残留放射能濃度は、forageで0.62 mg/kg、fodder/stoverで
23 1.91 mg/kg、穀粒で0.11 mg/kgであった。

24 ~~溶媒抽出物中からはのに82~92%TRRがforage及びstoverから、51%TRR~~
25 ~~が穀粒から認められた。forage及びstoverから82~92%TRR、穀粒から51%TRR~~
26 ~~が溶媒抽出された。forage及びfodderstoverの抽出残渣からはさらにメタノー~~
27 ~~ル還流及びアルカリ加水分解で5~17%TRR、穀粒からは46%TRRが認められた~~
28 ~~抽出された。抽出残渣をさらに詳細に解析すると、HPLC分析によりに~~
29 ~~1~5%TRRの残留放射能がforage、fodderstover及び穀粒から認められ、さらに~~
30 ~~HPLC及びLC/MS分析により詳細に解析するとforage及びfodderstoverから~~
31 ~~82~89%TRR、穀粒からは47%TRRの残留放射能が認められた同定された。~~

32 親化合物はいずれの試料からも検出されなかった。forage及びfodder/motue
33 stoverからの主要代謝物として、R(22~27%TRR)及びM(16~19%TRR)が
34 同定され、fodderstoverからは、E(25%TRR)、fodderからはF(16%TRR)、
35 穀粒からはJ(23%TRR)が同定された。また、各部位から微量ではあったがI
36 (5~9%TRR)及びM(2~5%TRR)が認められた。また、成熟した穀粒からは
37 P(4%TRR)、N(2%TRR)及びG(7%TRR)が認められた。

38 とうもろこし中における代謝経路は、チアジアゾール環の開裂、開裂により生

1 じたアセトアミド部分のグルタチオン抱合とそれに続くグルタチオン部位の酸
2 化、さらに一部の代謝物は、グルコースに抱合化されると考えられた。(参照 6
3 13頁) (専門委員より修文案)

4 5 (2) 小麦

6 [phe-¹⁴C]フルフェナセットを 0.52 kg ai/ha で播種 46 日後の小麦 (品種不明)
7 に茎葉処理 (詳細不明) し、小麦における植物体内運命試験が実施された。

8 Forage は処理後 18 日、hay (干し草) は処理後 33 日、穀粒及び茎は処理後
9 59~66 日に収穫され、分析用試料として使用された。

10 各部位における総残留放射能濃度は、forage で 1.93 mg/kg、hay で 3.50 mg/kg、
11 茎で 2.04 mg/kg、穀粒で 0.62 mg/kg であった。溶媒抽出と HPLC、LC/MS 分
12 析で 67~87%TRR が同定された。

13 親化合物はいずれの試料からも検出されなかった。forage 及び茎からの主要代
14 謝物として R (14~36%TRR) 及び M (20~26%TRR) が同定され、forage から
15 E (21%TRR)、hay から K (10%TRR)、茎から P (15%TRR)、穀粒から R
16 (65%TRR) が同定された。穀粒から主要代謝物として R が 65%TRR 検出され
17 た。また、微量ではあったが、forage、茎及び穀粒から K (1 未満~6%TRR)、forage、
18 hay、茎及び穀粒からは L (1~6%TRR)、forage、hay 及び茎からは I (2~7%TRR)
19 及び N (4~9%TRR)、hay 及び茎からは E (1 未満~8%TRR) がそれぞれ認めら
20 れた。その他、未同定代謝物がそれぞれの試料から 9%TRR 以下であるが認めら
21 れた。

22 小麦中における代謝経路は、チアジアゾール環の開裂、開裂により生じたアセ
23 トアミド部分のグルタチオンとの抱合とそれに続くグルタチオン部位の酸化で、
24 これらの代謝反応は、4-fluoro-*N*-methylethyl benzenamine 骨格を含むもので
25 ある。いくつかの代謝物はさらにグルコースに抱合化されると考えられた。(参
26 照 6 14~16 頁) (専門委員より修文案)

27 28 (3) だいず

29 [phe-¹⁴C]フルフェナセット、あるいは[thi-¹⁴C]フルフェナセットをだいず (品
30 種不明) 発芽前の土壤に処理 (処理量不明) し、だいずにおける植物体内運命試
31 験が実施された。

32 [phe-¹⁴C]フルフェナセットを用いた試験では、forage、hay 及び穀粒からの残
33 留放射能はの 47~92%TRR が認められが同定され、いずれの試料からも親化合物
34 は検出されなかった。forage 及び hay からの主要代謝物として、P (38~42%TRR)、
35 R (~19%TRR) 及び I (17%TRR)、穀粒 (新鮮体及び乾燥体) からは I
36 (26~43%TRR) が同定された。また、微量ではあったが、forage 及び hay から
37 H (5~9%TRR) 及び G (2~6%TRR)、穀粒 (新鮮体及び乾燥体) からは P
38 (5~7%TRR)、R (6%TRR)、H (4~5%TRR) 及び G (2~6%TRR) が同定され

1 た。

2 [thi-¹⁴C]フルフェナセットを用いた試験でも、[phe-¹⁴C]フルフェナセットを用
3 いた試験と同様に、いずれの試料からも親化合物は検出されなかった。forage
4 及び hay からの主要代謝物として W (58~66%TRR)、穀粒（新鮮体及び乾燥体）
5 からは V が 66%TRR 検出された。

6 だいで中における代謝経路は、チアジアゾール環の開裂、抱合体形成、他に天
7 然物に取り込まれる経路が考えられた。（参照 6 12 頁）（専門委員より修正案）
8

9 3. 土壌中運命試験

10 (1) 好氣的土壌中運命試験

11 ¹⁴C-フルフェナセットを、土壌（土性不明）に添加（添加量不明）し、好氣的
12 土壌中運命試験が実施された（温度及び試験日数不明）。フルフェナセットは好氣
13 的土壌条件下で比較的安定で、二相性の減衰を示し、 α 相の推定半減期は 33.8 日、
14 β 相は 1 年以上であった。（参照 3 23 頁）
15

16 (2) 嫌氣的土壌中運命試験

17 ¹⁴C-フルフェナセットを、土壌（土性不明）に添加（添加量不明）し、嫌氣的
18 土壌中運命試験が実施された（温度及び試験日数不明）。フルフェナセットは嫌氣
19 的土壌条件下で比較的安定で、最初の好氣的条件での推定半減期は 62.4 日、その
20 後、嫌氣的条件下にシフトさせた後、嫌氣的条件下での推定半減期を算出したと
21 ころ、240 日であった。（参照 3 23 頁）
22

23 (3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

24 ¹⁴C-フルフェナセットを、池水で浸した土壌（土性不明）に添加（添加量不明）
25 後 90 日間インキュベーションし、嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。フ
26 ルフェナセットの嫌氣的湛水土壌条件下における推定半減期は 492 日と算出さ
27 れた。（参照 3 23 頁）
28

29 (4) 土壌吸着試験

30 フルフェナセットを砂土、埴質砂土、埴壤土、シルト質壤土及び砂壤土に処理
31 し、土壌吸着試験が実施された。フルフェナセットは試験土壌中で非常に移行性
32 が高いか移行性が高い傾向が認められた。（参照 3 23 頁）
33

34 4. 水中運命試験

35 (1) 水中光分解試験

36 ¹⁴C-フルフェナセットを緩衝液（pH 5、7 及び 9：組成不明）に添加（添加量
37 不明）し、水中光分解試験が実施された（温度、光強度及び試験日数不明）。そ
38 の結果、10.5 日間を通して光分解されず、安定であった。また、土壌表面でも

同様に10.5日間を通して光分解は認められなかった。推定半減期は光照射下で248日、暗所対照区では167日であった。（参照3 23頁）

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. 作物等残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

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

(1) 急性毒性試験

フルフェナセット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 9頁）

表1 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット (系統不明)	1,617	589
経口	マウス (系統不明)	1,331	1,756
経皮	ウサギ (品種不明)	>2,000	>2,000
吸入	ラット (系統不明)	LC ₅₀ (mg/L)	
		3.74	3.74

(2) 急性神経毒性試験

ラット（系統、匹数不明）を用いた経口（投与量不明）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、75 mg/kg 体重投与群雄で自発運動量低下が認められたことから、無毒性量は75 mg/kg 体重未満であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照3 16頁、参照4 15頁）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（品種不明）を用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、眼刺激性

1 及び皮膚刺激性試験は認められなかった。

2 モルモット（品種不明）を用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization
3 法）が実施され、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では陽性であ
4 った。（参照 3 11~12 頁、参照 4 11 頁）

6 7 **10. 亜急性毒性試験**

8 **（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）**

9 ラット（系統、匹数不明）を用いた混餌（0、100 及び 400 ppm[100 ppm 未満
10 及び 400 ppm 以上不明]）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

11 本試験において、400 ppm 以上投与群雌で血液学的及び臨床的变化、100 ppm
12 以上投与群雄で T₄ 減少が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（6.0
13 mg/kg 体重/日）未満、雌で 100 ppm（7.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

14 （参照 3 12~13 頁、参照 4 11 頁）

15 16 17 18 **（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）**

19 マウス（系統、匹数不明）を用いた混餌（0、100 及び 200 ppm[100 ppm 未満
20 及び 200 ppm 以上不明]）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

21 本試験において、200 ppm 以上投与群雌雄で肝、脾及び甲状腺に組織病理学的
22 変化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：18.2 mg/kg 体
23 重/日、雌：24.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3 13 頁、参照 4
24 11 頁）

25 26 **（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）**

27 イヌ（品種、匹数不明）を用いた混餌（0、50 及び 200 ppm[200 ppm 以上不
28 明]）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

29 本試験において、200 ppm 以上投与群雌雄で T₄ 及び ALT 減少、同群雄で Alb
30 減少、雌で LDH、肝重量、ALP 及び肝腫大増加、Glob、脾臓色素沈着及び Glu
31 減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.67 or 1.70 mg/kg

1 体重/日、雌：1.70 or 1.67 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照3 13頁、
2 参照4 11頁) (専門委員より修正案)

5 (4) 亜急性神経毒性試験(ラット)

6 ラット(系統、匹数不明)を用いた経口(0、120及び600 ppm[600 ppm以上
7 不明])投与による亜急性神経毒性試験(試験期間不明)が実施された。

8 本試験において、600 ppm以上投与群雌雄で軸索腫脹(小脳、髄質延髄及び脊
9 髄)が認められたことから、無毒性量は雌雄とも120 ppm(雄：7.3 mg/kg 体重
10 /日、雌：8.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照3 ~~13~~16頁、参照4 ~~11~~15
11 頁、)

14 (5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

15 ラット(系統、匹数不明)を用いた経皮(0、20、150及び1,000 mg/kg 体重/
16 日[1,000 mg/kg 体重/日以上不明])投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実
17 施された。

18 本試験において、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、
19 T₄及びfT₄減少、150 mg/kg 体重/日投与群雄でT₄及びfT₄減少が認められたこ
20 とから、無毒性量は雄で20 mg/kg 体重/日、雌で150 mg/kg 体重/日であると考
21 えられた。(参照3 13頁、参照4 11頁)

23 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

24 (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

25 イヌ(品種、匹数不明)を用いた混餌(0、40及び800 ppm[800 ppm以上不
26 明])投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

27 本試験において、800 ppm以上投与群雌雄でALP増加、腎及び肝重量増加、
28 T₃、T₄及びALT減少、軸索変性(脳、脊髄及び坐骨神経)、毛様体上皮細胞空砲
29 化、腎で上皮細胞過形成、肝細胞肥大、同群雄でT.Chol増加が認められたこと
30 から、無毒性量は雌雄とも40 ppm(雄：1.29 mg/kg 体重/日、雌：1.14 mg/kg
31 体重/日)であると考えられた。(参照3 14~15頁、参照4 12頁)

33 (2) 慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

34 ラット(系統、匹数不明)を用いた混餌(0及び25 ppm[25 ppm以上不明])

1 投与による慢性毒性/発がん性併合試験(試験期間不明)が実施された。

2 本試験において、25 ppm 投与群雌雄でメトヘモグロビン血症、血液、腎、脾、
3 心及び子宮に影響が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄: 1.2
4 mg/kg 体重/日、雌: 1.5 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。発がん性は
5 認められなかった。(参照3 15頁、参照4 12頁)

8 (3) 発がん性試験(マウス)

9 マウス(系統、匹数不明)を用いた混餌(0、50及び200 ppm[200 ppm 以上
10 不明])投与による発がん性試験(試験期間不明)が実施された。

11 本試験において、50 ppm 以上投与群雄ならびに 200 ppm 以上投与群雌で白内
12 障が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm 未満(雄: 7.4 mg/kg 体重/
13 日)、雌で 50 ppm (雌: 9.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認
14 められなかった。(参照3 15頁、参照4 12頁)

17 1.2. 生殖発生毒性試験

18 (1) 2世代繁殖試験(ラット)

19 SDラット(一群雌雄各30匹)を用いた混餌(原体:0、20、100及び500 ppm)
20 投与による2世代繁殖試験が実施された。

21 本試験において、親動物では100 ppm 以上投与群 F₁ 世代雄で肝細胞肥大、同
22 群雌で肝重量増加、児動物では500 ppm 投与群 F₂ 世代、100 ppm 以上投与群
23 F₁ 世代雌雄で初期授乳期に共食いを含む死亡増加が認められたことから、無毒性
24 量は親動物及び児動物とも20 ppm (P雄: 1.4 mg/kg 体重/日、P雌: 1.5 mg/kg
25 体重/日、F₁雄雌: 1.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響
26 は認められなかった。(参照3 14頁、参照4 13頁、参照5 10頁)

28 (2) 発生毒性試験(ラット)

29 SDラット(一群雌30匹)の妊娠6~15日に強制経口(原体:0、5、25及び
30 125 mg/kg 体重/日、溶媒:CMC水溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。

31 本試験において、母動物では125 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、胎児
32 では125 mg/kg 体重/日投与群で低体重、骨化遅延(頭蓋骨、脊椎骨、胸骨分節、
33 四肢)及び過剰肋骨が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 25
34 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3 14
35 頁、参照4 13頁、参照5 6頁)

37 (3) 発生毒性試験(ウサギ)

38 NZWウサギ(一群雌20匹)の妊娠6~18日に強制経口(原体:0、5、25及

1 び125 mg/kg 体重/日、溶媒：不明) 投与して、発生毒性試験が実施された。

2 本試験において、母動物では25 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓に病理組織学
3 的变化、胎児では125 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異の増加が認められたこと
4 から、無毒性量は母動物で5 mg/kg 体重/日、胎児で25 mg/kg 体重/日であると
5 考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照3 13頁、参照4 13頁、参
6 照5 7頁)

8 (4) 発達神経毒性試験(ラット)

9 SDラット(一群雌25匹)の交配6日後から授乳10日後に混餌(原体:0、
10 20、100及び500 ppm)投与し、発達神経毒性試験が実施された。

11 本試験において、母動物では投与に関連した毒性所見が認められなかった。児
12 動物では、20 ppm以上投与群で離乳期前に低体重及び体重増加抑制が認められ
13 たことから、無毒性量は母動物で500 ppm(40.8 mg/kg 体重/日)、児動物で20
14 ppm未満(1.7 mg/kg 体重/日未満)であると考えられた。発達神経毒性は認め
15 られなかった。(参照5 8頁)

17 13. 遺伝毒性試験

18 フルフェナセット(原体)の細菌及びを用いた復帰突然変異試験、チャイニー
19 ズハムスター肺由来細胞(~~CHLV79~~)を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニー
20 ズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝
21 初代培養細胞を用いた不定期DNA合成(UDS)試験、マウスを用いた小核試験
22 が実施された。

23 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、遺伝毒性はない
24 ものと考えられた。(参照3 16頁、参照4 14頁) (専門委員より修文案)

26 表2 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
遺伝子 復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i>	処理濃度不明(+/- S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHLV79)	処理濃度不明(+/- 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細胞(CHO)	処理濃度不明(+/- S9)	陰性
UDS試験	ラット肝初代培養細胞	投与量不明	陰性

<i>in vivo</i>	小核試験	マウス	投与量不明	陰性
----------------	------	-----	-------	----

1 注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2

3

1 **Ⅲ. 食品健康影響評価**

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「フルフェナセット」の食品健康影響評価を実施
3 した。

4 フルフェナセットはラット体内で速やかに吸収され、主要排泄経路は尿中であっ
5 た。ヤギを用いた試験では、残留放射能は脂肪、筋肉、肝臓、腎臓及び乳汁中から
6 比較的多く認められ、親化合物は検出されなかった。ニワトリを用いた試験では、
7 残留放射能は脂肪、筋肉、肝臓及び卵中から比較的多く認められた。動物体内にお
8 ける代謝経路は、エーテル結合の開裂と各種抱合体の形成であると考えられた。

9 とうもろこし、小麦及びだいずを用いた植物体内運命試験において、フルフェナ
10 セットは広範に渡って分布したが、可食部（穀粒）での残留は微量であった。いず
11 れの試料からも親化合物は検出されなかった。主要代謝経路は、チアジアゾール環
12 の開裂、グルタチオン等との抱合化等であると考えられた。

13 各種毒性試験結果から、フルフェナセット投与による影響は主に神経系、甲状腺
14 及び肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は
15 認められなかった。

16
17
18
19
20 各種試験結果から、農作物中の暴露評価対象物質をフルフェナセット（親化合物の
21 み）と設定した。

22 各試験における無毒性量等は表 3 に示されている。

23 各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.14
24 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.011
25 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

26

ADI	0.011 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口投与
(無毒性量)	1.14 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

27
28 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
29 ることとする。

1
2

表3 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、400 ppm [400 ppm 以上不明]	雄：6.0 未満 雌：7.2 雄：T ₄ 減少 雌：血液学的及び臨床 的变化	雄：- 雌：7.2 雄：T ₄ 減少 雌：血液学的及び臨床 的变化
	亜急性神 経毒性 試験	0、120、600 ppm [400 ppm 以上不明]	雄：7.3 雌：8.4 雌雄：軸索腫脹(小脳、 髄質及び脊髄)	雄：7.3 雌：8.4 雌雄：軸索腫脹(小脳、 髄質及び脊髄)
	慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、25 ppm [25 ppm 以上不明]	雄：1.2 未満 雌：1.5 未満 雌雄：メトヘモグロビ ン血症等 (発がん性は認めら れない)	雄：- 雌：- 雌雄：メトヘモグロビ ン血症等 (発がん性は認めら れない)
	2世代 繁殖試験	0、20、100、500 ppm P雄：0、1.4、7.4、37.5 P雌：0、1.5、8.2、41.2 F ₁ 雄：0、1.4、7.3、37.2 F ₁ 雌：0、1.5、8.2、41.5	親動物及び児動物 P雄：1.4 P雌：1.5 F ₁ 雄：1.3 F ₁ 雌：1.3 親動物：肝細胞肥大等 児動物：初期授乳期に 共食いを含む 死亡増加 (繁殖能への影響は	親動物及び児動物 P雄：1.4 P雌：1.5 F ₁ 雄：1.3 F ₁ 雌：1.3 親動物：肝細胞肥大等 児動物：初期授乳期に 共食いを含む 死亡増加 (繁殖能への影響は

			認められない)	認められない)
	発生毒性試験	0、5、25、125	母動物及び胎児：25 母動物：体重増加抑制 胎児：骨化遅延等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：25 母動物：体重増加抑制 胎児：骨化遅延等 (催奇形性は認められない)
	発達神経毒性試験	0、20、100、500 ppm 0、1.7、8.3、40.8	母動物：40.8 児動物：1.7 母動物：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制等 (催奇形性は認められない)	母動物：40.8 児動物：1.7 母動物：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制等 (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、100、200 ppm [200 ppm 以上]	雄：18.2 雌：24.5 雌雄：肝等に組織病理学的変化	雄：18.2 雌：24.5 雌雄：肝等に組織病理学的変化
	発がん性試験	0、50、200 ppm	雄：7.4 未満 雌：9.4 雌雄：白内障 (発がん性は認められない)	雄：- 雌：9.4 雌雄：白内障 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、5、25、125	母動物：5 胎児：25 母動物：肝臓に病理組織学的変化 胎児：骨格変異の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：25 母動物：肝臓に病理組織学的変化 胎児：骨格変異の増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、200 ppm [200 ppm 以上不明]	雄：1.70 雌：1.67 雌雄：T ₄ 減少等	雄：1.70 雌：1.67 雌雄：T ₄ 減少等
	1年間 慢性毒性 試験	0、40、800 ppm [200 ppm 以上不明]	雄：1.29 雌：1.14 雌雄：ALP増加等	雄：1.29 雌：1.14 雌雄：ALP増加等
ADI (cRfD)			NOAEL：1.2 UF：300 cRfD：0.004	NOAEL：1.14 SF：100 ADI：0.011
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット慢性毒性/発がん性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

- 1 NOAEL : 無毒性量 UF : 不確実係数 SF : 安全係数 ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 慢性参照用量
- 2 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。
- 3 - : 無毒性量は設定できなかった。

1 <別紙1:代謝物略称>

記号	略号	化学名
A	DIFAAC	
B	DIFAMSO ₂	
C	FAAC	
D	FACS	
E	FAMSL-Glu	
F	FAMS=MalCys	
G	FAMSO	
H	FAMSO ₂	
I	FAMSOC	<i>N</i> -(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -(1-methylethyl)-acetamido)-2-sulfinyl asetic acid
J	FAMSOL-Glu	
K	FAMSOL-Glu-I	
L	FAMSOL-Glu-II	
M	FAMSOL-I	
N	FAMSOL-II	
O	FANACS	
P	FASO ₃ H	
Q	FOEGSH	
R	FOEOXALATE	<i>N</i> -(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -(1-methylethyl)-oxoacetamide
S	HOIFAMSO	
T	HOIFAMSO ₂	
U	Thiadone	5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3 <i>H</i>)-one
V	THMALALA	3-malonylalanyl-5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3 <i>H</i>)-one
W	THNG	3-glucosyl-5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3 <i>H</i>)-one
X	THNGA	3-glucuronide-5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3 <i>H</i>)-one
Y	THNG-GA	

2

1 <別紙2: 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ [GPT])
CMC	カルボキシメチルセルロース
fT ₄	遊離サイロキシン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TRR	総残留放射能

2

1 <参照>

- 2 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
3 （平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver.4.0 (British Crop Protection Council):
5 flufenacet
- 6 3 US EPA : Pesticide Fact Sheet/Flufenacet (1998)
- 7 4 US EPA : Flufenacet in/on Corn and Soybeans. Health Effects Division (HED)
8 Risk Assessment (2003)
- 9 5 US EPA : Flufenacet in/on Corn and Soybeans. Health Effects Division (HED)
10 Risk Assessment, Attachment 1 (2003)
- 11 6 US EPA : Flufenacet, Summary of Analytical Chemistry and Residue Data
12 (2006)
- 13 7 食品健康影響評価について
14 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-flufenacet-191218.pdf>)
- 15 8 第 220 回食品安全委員会
16 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/index.html>)
- 17 9 第 19 回農薬専門調査会確認評価第一部会
18 (URL :)