



府 食 第 3 2 3 号
平成 25 年 4 月 22 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 6 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0605011 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルメツラム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

フルメツラムの一日摂取許容量を 1 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フルメツラム

2013年4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	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット	10
(2) ヤギ	11
(3) ニワトリ	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) とうもろこし①	12
(2) とうもろこし②	12
(3) とうもろこし③	12
(4) だいず①	12
(5) だいず②	13
(6) だいず③	13
3. 土壌中運命試験	13
(1) 土壌中運命試験	13
(2) 土壌表面光分解試験	13
4. 水中運命試験	14
(1) 加水分解試験	14
(2) 水中光分解試験	14
5. 土壌残留試験	14
6. 作物残留試験	14
7. 一般薬理試験	14
8. 急性毒性試験	14

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

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2007年	6月	5日	厚生労働大臣から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0605011号）、関係書類の接受（参照2～4）
2007年	6月	7日	第193回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年	8月	26日	第26回農薬専門調査会確認評価第一部会
2010年	6月	24日	追加資料受理（参照5）
2013年	1月	18日	第23回農薬専門調査会評価第三部会
2013年	2月	28日	第91回農薬専門調査会幹事会
2013年	3月	11日	第466回食品安全委員会（報告）
2013年	3月	12日	から4月10日まで 国民からの意見・情報の募集
2013年	4月	16日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年	4月	22日	第472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>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
*：2007年2月1日から	*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から
**：2007年4月1日から		

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会		
納屋聖人 (座長)	三枝順三	松本清司
西川秋佳 (座長代理)	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		

三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	代田眞理子	森田 健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第 23 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

<第 91 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

トリアゾロピリミジン環を有する除草剤である「フルメツラム」(CAS No. 98967-40-9) について、米国及び豪州が行った評価並びに亜急性毒性(ラット)に関する資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会では、参照した資料には安全性評価に十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(とうもろこし及びだいず)、亜急性毒性(ラット及びマウス)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルメツラム投与による影響は、主に肝臓(肝炎等)及び腎臓(腎炎等)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うち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の100 mg/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1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(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：フルメツラム

英名：flumetsulam (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,2,4]-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-スルホンアニリド

英名：2',6'-difluoro-5-methyl[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrimidine-2-sulfonanilide

CAS (No. 98967-40-9)

和名：N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-スルホンアミド

英名：N-(2,6-difluorophenyl)-5-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-2-sulfonamide

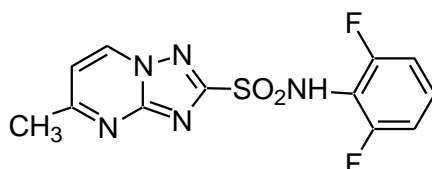
4. 分子式

$C_{12}H_9F_2N_5O_2S$

5. 分子量

325.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルメツラムは、ダウ・アグロサイエンス社により開発されたトリアゾロピリミジン環を有する除草剤である。作用機序は、分枝鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の植物体内での生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼの阻害である。

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う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

米国資料（2004年）、豪州資料（1995及び2007年）及び亜急性毒性（ラット）に関する資料を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照3～5）

各種運命試験[II.1～4]は、フルメツラムのフェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]フルメツラム」という。）及びピリミジン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]フルメツラム」という。）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は比放射能（質量放射能）からフルメツラムに換算した値（mg/kg又はμg/g）を示した。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

(1) ラット

Fischerラット（一群雌雄各5匹）に、¹⁴C-フルメツラム（標識位置不明）を5 mg/kg体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）若しくは1,000 mg/kg体重（以下[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与（非標識のフルメツラムを低用量で14日間投与後、標識体を単回経口投与）して動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

排泄試験[1.(1)④]における尿中排泄率から、単回経口投与群の投与後48時間における体内吸収率は、低用量群で少なくとも70%、高用量群で少なくとも51%と推定された。

② 分布

最終投与48時間後に動物をと殺し、体内分布試験が実施された。低用量群において、組織及びカーカス¹の残留放射能は低かった（0.5% TAR以下）。高用量群における組織及びカーカスの残留放射能濃度は、雄及び雌でそれぞれ1.18及び0.53 μg/gであった。

低用量単回投与群の雄における組織（骨、脳、脂肪、心臓、肝臓、肺、骨格筋、脾臓、精巣及び腎臓）中残留放射能は定量できなかった。反復投与群の雄における組織中残留放射能は平均で0.002% TARであった。高用量群の雄における組織（脳及び脂肪は測定せず。）中残留放射能は平均で0.003% TAR未満であった。雌においても同様の結果であり、低用量単回投与群の雌における組織（骨、脳、脂肪、心臓、肝臓、肺、骨格筋、脾臓及び卵巣）中残留放射能は定量できず、また、腎臓中の残留放射能は検出できなかった。反復投与群の雌において、骨、脳、脂肪、心臓、

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

骨格筋及び脾臓中の残留放射能は定量できず、他の組織中の残留放射能は平均で0.005%**TAR**未満であった。フルメツラムの組織残留性は非常に低いと考えられた。
(参照 4)

③ 代謝

尿及び糞中放射能の主要成分は未変化のフルメツラムであった。(参照 4)

④ 排泄

各投与群における最終投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。尿中には投与後 12 時間で 40~60%**TAR**、投与 12~24 時間後で 6~12%**TAR**、投与 24~48 時間後で 5%**TAR** 以下が排泄された。糞中には、投与後 24 時間で 15~30%**TAR**、投与 24~48 時間後で 2~9%**TAR** が排泄された。尿中排泄を基に算出した消失半減期は 7 時間以下であった。(参照 4)

表 1 各投与群における投与後^a48 時間の尿及び糞中排泄率 (%**TAR**)

投与量	5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重/日	
投与条件	単回経口投与		単回経口投与		反復経口投与	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞
雌雄の排泄率	70~73	19~20	51~60	32~35	63~68	21~26

^a: 反復投与群では最終投与後

(2) ヤギ

泌乳期ヤギ(品種不明、投与群 2 頭、対照群 1 頭)に ¹⁴C-フルメツラム(標識位置不明)を 10 ppm (21 mg/匹/日に相当)の濃度で 5 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。ヤギは最終投与 6 時間後に剖検された。

投与された ¹⁴C-フルメツラムは尿中に約 64%**TAR**、糞中に約 15%**TAR** が排泄された。乳汁中からは最大 0.035 µg/g が検出され、92%**TRR** がフルメツラムであった。主要組織のうち、腎臓における総残留放射能濃度が最も高く(0.22 及び 0.42 µg/g)、88%**TRR** がフルメツラムであった。その他の組織(肝臓、筋肉、腎周囲脂肪及び腹腔内脂肪)における残留放射能濃度は 0.031 µg/g 以下であり、組織残留性は非常に低かった。(参照 4)

(3) ニワトリ

産卵鶏(品種不明、投与群 15 羽、対照群 5 羽)に ¹⁴C-フルメツラム(標識位置不明)を 15 ppm (2.1 mg/羽/日に相当)の濃度で 10 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。ニワトリは最終投与 6 時間後に剖検された。

投与された ¹⁴C-フルメツラムは 95~96%**TAR** が排泄物中に排泄され、筋肉、脂肪及び卵からは検出されなかった(いずれも 0.007 µg/g 未満)。肝臓及び腎臓にお

いては、それぞれ 0.004~0.008 及び 0.06~0.11 $\mu\text{g/g}$ 検出されたが、いずれも 0.01%TRR 未満であった。腎臓中残留放射能の主要成分は、フルメツラム (46%TRR、0.02~0.05 $\mu\text{g/g}$) 及び代謝物 B (24%TRR) であった。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし①

6葉期のとうもろこし(品種不明)に、[pyr- ^{14}C]フルメツラムを 56 g ai/ha の用量で散布処理し、処理 57 及び 111 日後に茎、葉、皮、穂軸及び子実を採取して植物体内運命試験が実施された。

穂軸及び子実からは残留放射能は検出されなかった (0.0003 mg/kg 未満)。茎、皮及び葉から残留放射能が検出されたが、フルメツラムは検出されなかった。(参照 4)

(2) とうもろこし②

とうもろこし(品種不明)に、[phe- ^{14}C]フルメツラムを 197 g ai/ha の用量で散布処理し、処理 0、14、81 日後に植物体、処理 131 日後に植物体、穂軸及び子実を採取して植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は穂軸及び子実から検出されたが、いずれも定量限界未満 (0.006 mg/kg 未満) であった。処理 14 日後に植物体から残留放射能が検出されたが、フルメツラムは検出されなかった。また、処理 81 及び 131 日後の試料ではフルメツラムは 0.001 mg/kg 未満で、0.004 mg/kg を超える代謝物は検出されなかった。(参照 4)

(3) とうもろこし③

生育段階 V5 (腰丈) のとうもろこし(品種不明)に、[phe- ^{14}C]フルメツラム又は [pyr- ^{14}C]フルメツラムを 220 g ai/ha の用量で散布処理し、処理 3 及び 14 日後に植物体を採取して植物体内運命試験が実施された。

植物体中の残留放射能及び代謝物の濃度は標識位置にかかわらず同様であった。(参照 4)

(4) だいず①

だいず(品種不明)に ^{14}C -フルメツラム(標識位置不明)を 56 g ai/ha の用量(通常使用量の約 3 倍)で散布処理し、処理 43 日後(開花後期)及び処理 111 日後(収穫期)に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

処理 43 日後における茎葉中の残留放射能は 0.05 mg/kg 未満であった。処理 111 日後に収穫した子実中からは 0.02 mg/kg 未満、子実及び茎葉以外の残渣物中から 0.1~0.13 mg/kg の残留放射能が検出された。この残渣物中からはフルメツラムも代謝物も検出されなかった。(参照 4)

(5) だいず②

だいず（品種不明）に¹⁴C-フルメツラム（標識位置不明）を 85.5 g ai/ha で処理し、処理 0、12 及び 28 日後に植物体を、処理 120 日後に植物体及び子実を採取して植物体内運命試験が実施された。また、だいずに¹⁴C-フルメツラムを通常の 5 倍量で処理し、処理 28 日後に茎葉、処理 120 後に子実を採取して代謝物同定が行われた。

茎葉、子実及び残渣物試料のアセトニトリル可溶画分において、フルメツラムは処理直後（0 日後）の茎葉から 86%TRR（9.3 mg/kg）、処理 12 日後の茎葉から 4%TRR（0.11 mg/kg）、処理 28 日後の茎葉から 2%TRR（0.04 mg/kg）、処理 120 日後の残渣物中から 1%TRR（0.004 mg/kg）検出された。子実からフルメツラムは検出されなかった。

5 倍量処理区では、茎葉から 7-ヒドロキシ体の抱合体と考えられる化合物を含む 7 化合物（最大 16%TRR、0.26 mg/kg）が検出された。茎葉中のフルメツラムは 1%TRR（0.02 mg/kg）であった。子実ではフルメツラムは認められず、2 化合物（いずれも 0.005 mg/kg 未満）が検出された。（参照 4）

(6) だいず③

だいずを用いたフルメツラムの植物体内運命試験（試験方法の詳細不明）が実施された。

だいず試料中の残留放射能は、脂質相に 4%TRR、有機相に 50%TRR、水相に 27%TRR、蛋白質画分に 8%TRR、セルロース中に 7%TRR、酸可溶画分に 6%TRR 認められた。茎葉（処理 28 日後）中では 1~2%TRR がフルメツラムとして認められた。子実中のフルメツラムは 0.001 mg/kg 未満であった。（参照 4）

以上の植物代体内運命試験の結果から、フルメツラムは成熟した農産物には残留しないことが示された。処理された植物体内の残留放射能濃度は、初期は検出可能な濃度であるが、経時的に減少すると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

土壌中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

(2) 土壌表面光分解試験

フルメツラムの推定半減期は 87 日（23℃）であった。（参照 4）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

フルメツラムは pH 5、7 及び 9 の緩衝液中 (25°C) で安定であった。(参照 4)

(2) 水中光分解試験

フルメツラムの推定半減期は、pH 5 で 5 か月、pH 7 で 1~2 年であった。(参照 4)

5. 土壌残留試験

フルメツラムの土壌中半減期は、約 2 週間~4 か月 (主に 2 か月以下、平均 69.5 日) であった。(参照 3)

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。

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

フルメツラムの急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 3)

表 2 急性毒性試験概要

投与経路	動物種 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット	>5,000	>5,000
経皮	ウサギ	>2,000	>2,000
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
		>0.6	>0.6

¹⁾: 用いた動物の系統、性別、匹数不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ (系統、性別及び匹数不明) を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対しては軽微な変化が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

モルモット (系統、性別及び匹数不明) を用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(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）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000 及び 2,000（雄）/2,500（雌）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。対照群及び最高用量群（一群雌雄各 10 匹）については回復群として、試験開始 119 日後まで飼育した。各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

本試験において、1,000mg/kg 体重/日以上投与群の雄で尿細管間質性腎炎等が、雌で AST 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、5）

表 3 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000/2,500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・死亡（2 例）・体重増加抑制及び摂餌量減少・RBC、Hb 及び Ht 減少・ALP、BUN、Cre、Chol 及びカルシウム増加・Alb、TP 及び Glob 減少・尿比重減少¹⁾、ケトン及び潜血減少²⁾・腎重量減少¹⁾・腎小型化、表面粗造	<ul style="list-style-type: none">・死亡（1 例）・体重増加抑制・PLT 増加・BUN 増加・尿比重減少・腎髄質間質性浮腫・ALT 増加
1,000 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none">・PLT 増加・Glu 減少・ナトリウム及びカリウム増加・尿細管間質性腎炎³⁾	<ul style="list-style-type: none">・AST 増加
250 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾ 回復群においても認められた。

²⁾ 回復群のみに認められた。

³⁾ 重度の間質及び尿細管周囲線維化、腎乳頭の間質性浮腫（種々な程度）、尿管上皮細胞の巣状壊死、微小化膿性間質性腎炎、微小異栄養性間質性石灰化巣が認められた。

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、1,000 及び 5,000 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、5,000 mg/kg 体重/日投与群で盲腸重量（内容物を含む）の増加及び腎臓重量減少が認められたことから、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 3）

(3) 3週間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、500 及び 1,000

mg/kg 体重/日) 投与による 3 週間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与部位において、皮膚の上皮過形成が認められた。

本試験において、一般状態に毒性所見が認められなかったため、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 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 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、100 及び 500 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝炎、胆管胆汁うっ滞、腎尿細管萎縮等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

表 4 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・可視粘膜蒼白、黄疸、削瘦 ・切迫と殺 (1 例) ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ALP、AST 及び Bil 増加 ・Alb、Chol 及び TG 減少 ・腎皮質に退色巣 ・肝単細胞壊死、肝炎、胆管胆汁うっ滞 ・腎多巢性尿細管萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・可視粘膜蒼白 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ALP、AST 及び Bil 増加 ・Alb、Chol 及び TG 減少 ・腎盂結石、腎表面粗造 ・肝単細胞壊死、肝炎、胆管胆汁うっ滞 ・腎炎、腎乳頭萎縮、尿細管拡張及び萎縮
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (系統及び匹数不明、雌雄) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 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。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、結石の形成を伴う腎盂拡張、腎乳頭萎縮、腎盂上皮過形成及び腎盂上皮石灰沈着が認められた。

検体投与の影響により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎盂拡張、腎盂上皮過形成等が認められ、雌では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 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 3)

(3) 発がん性試験 (マウス)

マウス (系統及び匹数不明、雌雄) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による発がん性試験 (投与期間不明) が実施された。

検体投与の影響により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 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 3)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (匹数不明、雌雄) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 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、親動物及び児動物に検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 1,000 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 3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (匹数不明、雌) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で盲腸重量 (内容物を含む) が増加し、腎臓重量が減少した。

胎児に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で盲腸重量増加及び腎臓重量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で 500 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、100、500 及び 700 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、700 mg/kg 体重/日投与群で 8 例に摂食拒否が認められ、そのうち 4 例が死亡した。死亡動物のうち 2 例は検体投与の影響と考えられたが、他の 2 例は投与ミスによるものであった。同群においては体重増加抑制が認められた。

500 mg/kg 体重/日投与群では 6 例に摂食拒否が認められ、そのうち 4 例では摂食拒否の期間が長引き (妊娠 5~11 日)、2 例で流産がみられ、1 例は切迫と殺された。同群の平均体重値は対照群の値より低かったが、統計学的有意差は認められなかった。

100 mg/kg 体重/日投与群では1例に流産が認められたが、体重等に影響がみられないことから偶発所見と考えられた。

胎児には検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では500 mg/kg 体重/日以上投与群で摂食拒否、死亡及び切迫と殺例、流産、体重増加抑制等が認められ、胎児では検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は母動物で100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量700 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)

13. 遺伝毒性試験

フルメツラム原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、UDS試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表5に示されているとおり、全て陰性であったことから、フルメツラムに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照3)

表5 遺伝毒性試験概要

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>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538株)	0.01~1.0 mg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞	500~3,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS試験	(使用細胞不明)	100~10,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICRマウス(骨髄細胞) (雌雄、匹数不明)	500~5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、24時間後採取)	陰性

+/-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「フルメツラム」の食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会では、参照した資料には安全性評価に十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

¹⁴C で標識したフルメツラムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 48 時間におけるフルメツラムの体内吸収率は、低用量群で少なくとも 70%、高用量群で少なくとも 51%と推定された。組織及びカーカスにおける残留放射能は 1.18 µg/g 以下であり、組織残留性は非常に低いと考えられた。排泄は速やかで、投与後 48 時間の尿中排泄率は 51~73%TAR、糞中排泄率は 19~35%TAR であり、主要排泄経路は尿中であった。尿及び糞中放射能の主要成分は未変化のフルメツラムであった。

¹⁴C で標識したフルメツラムのとうもろこし及びだいずを用いた植物体内運命試験の結果、植物体内の残留放射能は処理後経時的に減少し、とうもろこし試料からはほとんど検出されなかった。だいず試料においても残留放射能濃度は低く、子実中からフルメツラムは検出されなかった。

各種毒性試験結果から、フルメツラム投与による影響は、主に肝臓（肝炎等）及び腎臓（腎炎等）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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルメツラム（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価及び各試験における無毒性量等は表 6 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 100 mg/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 1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	100 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て暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表6 各評価機関の評価及び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	豪州 ²⁾	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：0、250、1,000、2,000 雌：0、250、1,000、2,500	雄：250 雌：250 雌雄：尿細管間質性 腎炎等		雄：250 雌：250 雄：尿細管間質性腎 炎等 雌：AST増加
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、500、1,000	雄：500 雌：1,000 雄：腎盂拡張、腎盂 上皮過形成等 雌：毒性所見なし (発がん性は認め られない)		雄：500 雌：1,000 雄：腎盂拡張、腎盂 上皮過形成等 雌：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、100、500、1,000	親動物及び児動物 雄：1,000 雌：1,000 親動物及び児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する 影響は認められな い)		親動物及び児動物 雄：1,000 雌：1,000 親動物及び児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する 影響は認められな い)
	発生毒性 試験	0、100、500、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：500 胎児：1,000 母動物：盲腸重量増 加、腎臓重量減少 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、100、500、1,000、5,000	雄：5,000 雌：5,000 雌雄：毒性所見なし		雄：1,000 雌：1,000 雌雄：盲腸重量増加 及び腎臓重量減少

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	豪州 ²⁾	食品安全委員会
	発がん性 試験	0、100、500、1,000	雄：1,000 雌：1,000 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認め られない)		雄：1,000 雌：1,000 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、500、700	母動物：100 胎児：700 母動物：摂食拒否、 死亡及び切迫と殺 例、体重増加抑制等 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：700 母動物：摂食拒否、 死亡及び切迫と殺 例、体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、20、100、500	雄：100 雌：100 雌雄：肝炎、胆汁う っ滞、腎尿細管萎縮 等		雄：100 雌：100 雌雄：肝炎、胆管胆 汁うっ滞、腎尿細管 萎縮等
ADI (cRfD)			NOAEL：100 UF：100 cRfD：1.0	NOAEL：100 SF：100 ADI：1	NOAEL：100 SF：100 ADI：1
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間慢性 毒性試験		イヌ1年間慢性 毒性試験

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

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。

²⁾ 豪州資料には毒性試験の詳細は記載されていなかったため、ADIのみ参照した。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	5-hydroxymethylflumetsulam

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
Alb	アルブミン
ai	有効成分量
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)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質
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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 19 年 6 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0605011 号）
- 3 US EPA : [Flumetsulam:] Revised Phase 2 HED Chapter of the Tolerance Reassessment Eligibility Decision Document (TRED) (2004)
- 4 Australia APVMA : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS FOR FLUMETSULAM (1995、2007)
- 5 要求事項に対する回答資料（フルメツラムのラット亜急性毒性試験報告書）：ダウ・ケミカル日本（株）、2010 年、未公表