



府 食 第 735 号

平成 22 年 9 月 16 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325009 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ノルフルラゾン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

ノルフルラゾンの一日摂取許容量を 0.015 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ノルフルラゾン

2010年9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	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
(1) ラット①	7
(2) ラット②	7
(3) 畜産動物	7
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	8
(1) 好氣的土壌中運命試験	8
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験	8
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	9
(4) 土壌表面光分解試験	9
(5) 土壌吸脱着試験	9
4. 水中運命試験	9
(1) 加水分解試験	9
(2) 水中光分解試験	10
5. 土壌残留試験	10
6. 作物残留試験	10
7. 一般薬理試験	10
8. 急性毒性試験	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
10. 亜急性毒性試験	11
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) <参考データ>	11

(2) 6 カ月間亜急性毒性試験 (イヌ)	11
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	11
(1) 9 カ月間慢性毒性試験 (ラット)	11
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	12
(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)	12
1 2. 生殖発生毒性試験	13
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) <参考データ>	13
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)	13
(3) 1 世代繁殖試験 (マウス)	14
(4) 発生毒性試験 (ラット)	14
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	14
1 3. 遺伝毒性試験	15
III. 食品健康影響評価	16
・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	20
・別紙 2 : 検査値等略称	21
・参照	22

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2008年 3月 25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0325009号）、関係書類の接受（参照2～4）
- 2008年 3月 27日 第231回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 12月 1日 第28回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2010年 2月 16日 第29回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2010年 7月 14日 第64回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 7月 29日 第342回食品安全委員会（報告）
- 2010年 7月 29日 から8月27日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 9月 14日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 9月 16日 第348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) | (2009年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 見上 彪（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*） |
| 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 | 廣瀬雅雄 |
| 本間清一 | 村田容常 |

*：2009年7月9日から

<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
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎

吉田 緑
若栗 忍

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (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
三枝順三***

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
根岸友惠
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
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
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
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久
平塚 明

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

ピリダジノン系の除草剤である「ノルフルラゾン」(CAS No. 27314-13-2)は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験[Ⅱ.8～13]のうち[Ⅱ.10(1)]以外は米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会では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、ウシ及びニワトリ)、植物体内運命(かんきつ、だいず及びわた)、亜急性毒性(イヌ)、慢性毒性(ラット)、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)、1世代繁殖(マウス)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、ノルフルラゾン投与による影響は、主に肝臓(重量増加等)、腎臓(尿細管変性等)及び甲状腺(重量増加等)に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性を示唆する証拠は認められなかった。マウスを用いた発がん性試験において、雄では肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計が統計学的に有意に増加したが、そのメカニズムが遺伝毒性によるものであることを示唆する証拠がないことから、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。発生毒性試験において骨格変異は認められたが奇形の発生はなく、催奇形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6カ月間亜急性毒性試験1.53 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0.015 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：ノルフルラゾン

英名：norflurazon (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-クロロ-5-メチルアミノ-2-(α,α,α -トリフルオロ-*m*-トリル)ピリダジン-3(2*H*)-オン

英名：4-chloro-5-methylamino-2-(α,α,α -trifluoro-*m*-tolyl)pyridazin-3(2*H*)-one

CAS (No. 27314-13-2)

和名：4-クロロ-5-メチルアミノ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3(2*H*)-ピリダジノン

英名：4-chloro-5-(methylamino)-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3(2*H*)-pyridazinone

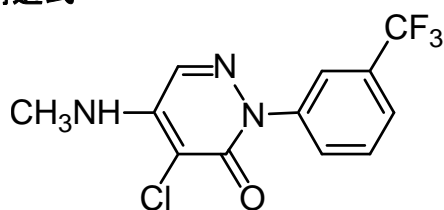
4. 分子式

$C_{12}H_9ClF_3N_3O$

5. 分子量

303.7

6. 構造式



7. 開発の経緯

ノルフルラゾンはサンド社（現：シンジェンタ社）によって開発されたピリダジノン系除草剤であり、根から吸収されてカロテノイド生成を抑制することにより、除草作用を示す。米国及び豪州で果実、豆類、わた等を対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。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

米国及び豪州が行った評価を基に、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)及び 2~4]は、ノルフルラゾンのピリダジニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[pyr-¹⁴C]ノルフルラゾン」という。)、フェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[phe-¹⁴C]ノルフルラゾン」という。)及び¹⁴Cで標識(標識位置不明)したもの(以下「¹⁴C-ノルフルラゾン」という。)を用いて実施された。核種及び標識位置が不明のものはその旨を示した。米国資料を参照した各種毒性試験[II. 8~13]のうち[II. 10(1)]以外は米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認された。代謝物/分解物等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①

ラット(系統、性別及び匹数不明)にノルフルラゾンを 2 若しくは 110 mg/kg 体重で単回経口投与、2 mg/kg 体重で単回静脈内投与、又は反復投与(2 ppm で 14 日間混餌投与後、2 mg/kg 体重で単回経口投与)する動物体内運命試験が実施された。

投与後 96 時間の尿中に投与量の 18.5~28.4%、糞中に 65.3~79.5%が排泄された。このことから吸収率は 18.5%以上と考えられた。13 種類の代謝物が同定され、ノルフルラゾンの代謝経路は、①N-脱メチル化、②グルタチオンによる塩素原子の置換、③芳香環へのグルタチオン抱合(glutathione attack)、④水素による塩素原子の置換の 4 つあると考えられた。(参照 3)

(2) ラット②

スルホン代謝物の存在を明らかにする目的で、ラット(系統、性別及び匹数不明)に放射性標識ノルフルラゾン(核種及び標識位置不明)を 1 又は 100 mg/kg 体重で単回経口投与する動物体内運命試験が実施された。

スルホン代謝物は、尿及び糞中のいずれからも検出された。尿中において、1 mg/kg 体重投与群では 0.03%TRR、100 mg/kg 体重投与群では 0.2%TRR 認められた。糞中においては、1 mg/kg 体重投与群では 0.3%TRR、100 mg/kg 体重投与群では 0.1%TRR であった。(参照 3)

(3) 畜産動物

① ウシ

ホルスタイン種泌乳牛(一群雌 3 頭)にノルフルラゾンを 28 日間混餌(原体: 0、0.5、1.5 及び 5 ppm)投与する動物体内運命試験が実施された。

最終投与後の脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓において、親化合物が<0.01~0.02 µg/g、代謝物 B が<0.01~0.04 µg/g 検出された。経時的に採取された乳汁中においても、親化合物及び B がいずれも<0.01~0.06 µg/g 検出された。

ノルフルラゾン及び代謝物 B の可食部及び乳汁中への移行はわずかであり、蓄積傾向も認められなかった。（参照 4）

② ニワトリ

産卵鶏（品種不明、一群雌 15 羽）にノルフルラゾンを 28 日間混餌（原体：0、0.5、1.5 及び 5.0 ppm）投与する動物体内運命試験が実施された。

最終投与後の脂肪、筋肉及び肝臓において、親化合物が<0.01~0.08 µg/g 検出され、代謝物 B は 0.01 µg/g 未満であった。経時的に採取された卵において、親化合物及び B はいずれも 0.01 µg/g 未満であった。

ノルフルラゾン及び代謝物 B の可食部及び卵中への移行はわずかであり、蓄積傾向も認められなかった。（参照 4）

2. 植物体内運命試験

かんきつ、だいず及びわたに[phe-¹⁴C]ノルフルラゾンを土壌処理する植物体内運命試験が実施された（試験条件不明）。

土壌処理されたノルフルラゾンはかんきつ、だいず及びわたに吸収され、成熟期には、ノルフルラゾン、代謝物 B 及び C が同定された。また、[pyr-¹⁴C]ノルフルラゾンをを用いた植物体内運命試験の結果、ノルフルラゾンの代謝経路は、B の生成及び一級アミンを経由した抱合であると考えられた。（参照 3）

3. 土壌中運命試験

（1）好氣的土壌中運命試験

[pyr-¹⁴C]ノルフルラゾンを壤土に 8.3 µg/g となるように添加し、22°C、湿度 75%の条件下でインキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は 130 日であった。親化合物は、処理直後には 99% TAR 認められたが、処理 365 日後には 12~23% TAR に減少した。分解物 B は、処理直後には 1% TAR であったが、処理 365 日後には 31~36% TAR に、¹⁴CO₂ は、処理 365 日には累積で 23~31% TAR 認められた。

ノルフルラゾンは壤土においてやや分解されにくく、分解物 B はさらに分解されにくいと考えられた。（参照 3）

（2）好氣的湛水土壌中運命試験

[pyr-¹⁴C]ノルフルラゾンを、湛水した壤土に 8.3 µg/g となるように添加し、22°C、遮光下の好氣的条件下でインキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は約 6～8 カ月であった。親化合物は、処理直後には 98%TAR 認められたが、処理 90 日後には 67%TAR に減少した。分解物 B は、処理 90 日後に 11%TAR に達した。

ノルフルラズンは好氣的湛水土壌中で分解されにくかった。（参照 3）

（3）嫌氣的湛水土壌中運命試験

[pyr-¹⁴C]ノルフルラズンを、湛水した壤土に 8.3 μg/g となるように添加し、22℃、遮光下の嫌氣的条件下でインキュベートする嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は約 8 カ月であった。親化合物は、処理直後には 94%TAR 認められたが、処理 365 日後には 41～45%TAR に、分解物 B は、処理 365 日後に 19%TAR に達した。

ノルフルラズンは嫌氣的湛水土壌中で分解されにくかった。（参照 3）

（4）土壌表面光分解試験

[pyr-¹⁴C]ノルフルラズンを、密封フラスコに入れた壤土に 5.6 kg ai/ha となるように添加し、屋外で太陽光（自然光）を照射する土壌表面光分解試験が実施された。

推定半減期は 12～15 日であった。処理 24 日後において、暗所対照区では親化合物が 96%TAR 認められたのに対し、照射区では 47%TAR であった。照射区における主要分解物は B であり、処理 15～43 日後に最大で 6%TAR 検出された。

（参照 3）

（5）土壌吸脱着試験

5 種類の米国土壌[砂土(Moss)、砂壤土(Salinas)、シルト質壤土(Mississippi)、河川底質(Mississippi)及び埴壤土(Gilroy)]及び6種類の土壌[砂土、堆積壤土(loam sediment)、3種類の壤土及び埴土(いずれも採取地不明)]を用いた土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 0.14～26、脱着係数 K^{des} は 1.37～10.1 であった。（参照 3）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

[pyr-¹⁴C]ノルフルラズンを pH 5、7 及び 9 の滅菌緩衝液（組成不明）に 0.1 mg/L となるように添加し、暗所下、25℃で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

試験期間中、ノルフルラズンは 97～99%TAR 認められ、いずれの滅菌緩衝液中においても加水分解に対して安定であった。（参照 3）

(2) 水中光分解試験

[pyr-¹⁴C]ノルフルラズンを pH 7 の滅菌緩衝液に 1 mg/L となるように添加し、25±1℃で太陽光（自然光）を照射する水中光分解試験が実施された。

照射区では、ノルフルラズンは容易に光分解され、照射区の推定半減期は 2～3 日であった。処理 6 日後において、暗所対照区では親化合物が 95% TAR 認められたのに対し、照射区では 7% TAR であった。照射区からは、非揮発性の分解物として、B、D 及びノルフルラズンの二量体が同定され、そのうち 1 つは処理 6 日後に 16% TAR 認められた。（参照 3）

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。

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

ノルフルラズンの急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 2、3）

表 1 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種*	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	ラット	9,300 (雄)
経皮	ウサギ	>20,000

*：系統、性別及び匹数不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（系統不明）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された結果、ウサギの眼及び皮膚のいずれに対しても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たが、検体中のノルフルラズン純度が不明であり、陽性対照の成績が陽性ではなかったことから、評価に用いることができないと判断された。（参照 2、3）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考データ＞

CFE ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、250、500 及び 2,500 ppm）投与による 90 日間亜急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 2 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で肝及び甲状腺絶対重量増加等が認められ、2,500 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量¹増加が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm（12.5 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（25 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験について、EPA は米国テストガイドラインを満たしていないとしていることから、参考データとした。（参照 2、3）

表 2 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
2,500 ppm	・ ALP 減少	・ 肝絶対及び比重量増加
500 ppm 以上	・ RBC 増加 ・ 肝及び甲状腺絶対重量増加 ・ 膵腺房上皮細胞肥大 ・ 甲状腺コロイド枯渇	500 ppm 以下 毒性所見なし
250 ppm	毒性所見なし	

(2) 6 カ月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150 及び 450 ppm）投与による 6 カ月間亜急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 3 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm（雄：1.53 mg/kg 体重/日、雌：1.58 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

表 3 6 カ月間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 ppm		・ RBC 減少
150 ppm 以上	・ Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対重量増加	・ Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対重量増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 9 カ月間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（3 世代繁殖試験[12. (1)]の F_{1a} 動物；雌雄、匹数不明）を用いた混

¹ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

餌（原体：0、125、250及び500 ppm）投与による9カ月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。

250 ppm 投与群の雄では甲状腺重量が減少し、雌では甲状腺重量が増加したが、甲状腺には病理組織学的変化が認められなかったため、いずれも毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で尿細管変性等が認められたため、無毒性量は雌雄とも250 ppm（12.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照2、3）

表4 9カ月間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 ・甲状腺絶対重量減少 ・尿細管硝子滴(多数)増加 ・尿細管変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、甲状腺、生殖腺(左側のみ)絶対重量増加 ・尿細管硝子滴(少数)増加 ・腎髄質うっ血、尿細管変性
250 ppm 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）

SDラット（3世代繁殖試験[12.(1)]のF_{1a}動物；雌雄、匹数不明）を用いた混餌（原体：0、125、375及び1,025 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。

各投与群で認められた毒性所見は表5に示されている。

本試験において、1,025 ppm 投与群の雌雄で肝ヘモジデリン沈着等が認められたため、無毒性量は雌雄とも375 ppm（18.8 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）

表5 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,025 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、腎及び甲状腺絶対重量増加 ・水腎症、腎炎 ・上皮小体過形成 ・ヘモジデリン沈着（脾臓及び肝臓） 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎絶対重量増加 ・尿細管円柱 ・上皮小体過形成 ・ヘモジデリン沈着（肝臓） ・子宮内膜炎及び扁平上皮化生
375 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICRマウス（一群雌雄各125匹）を用いた混餌（原体：0、85、340及び1,360 ppm）投与による2年間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表6に示されている。

腫瘍性病変については 1,360 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計が統計学的に有意に増加した。

本試験において、340 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、1,360 ppm 投与群の雌で卵巣嚢腫等が認められたので、無毒性量は雄で 85 ppm (12.8 mg/kg 体重/日)、雌で 340 ppm (58.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

投与に関連し 1,360 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計が統計学的に有意に増加したが、雌では発がん性は認められなかった。(参照 2、3)

表 6 2年間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,360 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・脾臓腫大 ・水腎症 ・肝臓の腫大及び結節性病変 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・腎盂腎炎 ・肝臓の腫大 ・卵巣嚢腫
340 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	340 ppm 以下
85 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 3世代繁殖試験(ラット) <参考データ>

SD ラット(一群雌雄各 40 匹)を用いた混餌 [P(原体:0、125、250 及び 500 ppm)、F₁及び F₂(原体:0、125、375 及び 1,025 ppm)] 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。なお、本試験の F_{1a}動物は、9 カ月間慢性毒性試験 [11. (1)] 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] に使用された。本試験の試験成績の詳細は不明であった。投与による繁殖能に対する影響はいずれの投与群でも認められなかった。(参照 3)

(2) 2世代繁殖試験(ラット)

Wistar ラット(雌雄、匹数不明)を用いた混餌(原体:0、150、750 及び 1,500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

本試験において、親動物では 750 ppm 以上投与群の雌雄で肝及び腎絶対重量の増加等、児動物では 1,500 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ で出生児死亡等が認められたので、無毒性量は親動物で 150 ppm (P 雄:10.2 mg/kg 体重/日、P 雌:12.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:13.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:17.1 mg/kg 体重/日)、児動物では 750 ppm (P 雄:50.8 mg/kg 体重/日、P 雌:62.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:67.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:81.7 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)

表 7 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,500 ppm				
	750 ppm 以上	・肝及び腎絶対重量増加 ・肝細胞肥大	・肝及び腎絶対重量増加 ・肝細胞肥大	・肝及び腎絶対重量増加 ・肝細胞肥大	・肝及び腎絶対重量増加 ・肝細胞肥大
	150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,500 ppm	・出生児死亡及び死産児増加		・出生児死亡及び死産児増加 ・生存率低下	
	750 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(3) 1 世代繁殖試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、85、170 及び 340 ppm）投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物で、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、親動物及び児動物で本試験の最高用量 340 ppm（48.5 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、4）

(4) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、匹数不明）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、100、200 及び 400 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、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、400 mg/kg 体重/日投与群で第 10~13 胸椎分節及び第 14 痕跡状過剰肋骨が認められたが、対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。これらの骨格変異は母動物からの二次的な影響と考えられた。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では毒性所見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/日未満、胎児で本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3）

(5) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、10、30、及び 60 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、60 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び流産が認められた。

胎児では、60 mg/kg 体重/日投与群で低体重、統計学的に有意な前頭骨及び第 16 尾椎骨化遅延並びに第 1 中手骨、前肢第 5 中節骨及び脛骨近位骨端未骨化が

認められた。これらは母動物の二次的な影響と考えられた。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3）

1 3. 遺伝毒性試験

ノルフルラゾン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、出芽酵母を用いた遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来細胞を用いた染色体異常試験及びラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験が実施された。

結果は表 8 に示されているとおり、現行のガイドラインを満たすものではないが、実施された *in vitro* の試験において、陽性を示唆するようなデータは認められていない。また、*in vivo* の試験はなされておらず、EPA はデータが不十分であることを認めつつ、評価を完結している。*in vitro* の試験のみであるものの、ノルフルラゾンに遺伝毒性を示唆する証拠はなく、特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3）

表 8 遺伝毒性試験概要（原体）

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)	0.1～500 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D4)	0.1～500 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞	63～500 µg/mL (-S9) 125～1,000 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	1～333 µg/mL	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

農薬「ノルフルラゾン」は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験[Ⅱ. 8~13]のうち[Ⅱ. 10(1)]以外は米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断した。ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口又は静脈内投与されたノルフルラゾンは投与後 96 時間の尿中に 18.5~28.4%、糞中に 65.3~79.5%が排泄された。体内吸収率は 18.5%以上と考えられた。13 種類の代謝物が同定され、ノルフルラゾンの代謝経路は、①N-脱メチル化(代謝物 B)、②グルタチオンによる塩素原子の置換、③芳香環のグルタチオン抱合(glutathione attack) ④水素による塩素原子の置換の 4 つあると考えられた。ウシ及びニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、親化合物及び代謝物 B の可食部への移行は、最大で親化合物は 0.08 µg/g、代謝物は 0.06 µg/g であった。

かんきつ、だいず及びわたにノルフルラゾンを用いた植物体内運命試験の結果、成熟期には、ノルフルラゾン、代謝物 B 及び C が同定された。ノルフルラゾンの代謝経路は、B の生成及び一級アミンを経由した抱合であると考えられた。

各種毒性試験結果から、ノルフルラゾン投与による影響は、主に肝臓(重量増加等)、腎臓(尿細管変性等)及び甲状腺(重量増加等)に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性を示唆する証拠は認められなかった。マウスを用いた発がん性試験において、雄では肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計が統計学的に有意に増加したが、そのメカニズムが遺伝毒性によるものであることを示唆する証拠がないことから、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。発生毒性試験において骨格変異は認められたが奇形の発生はなく、催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をノルフルラゾン(親化合物)及び代謝物 B と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 9 に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量及び毒性量を勘案してイヌを用いた 6 カ月間亜急性毒性試験の無毒性量 1.53 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.015 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.015 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	6 カ月間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	1.53 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 9 各評価機関の評価結果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	食品安全委員会
ラット	9カ月間慢性毒性試験	0、125、250、500ppm ----- 雌雄：0、6.25、12.5、25	雌雄：12.5 雌雄：尿細管変性等		雌雄：12.5 雌雄：尿細管変性等
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、125、375、1,025 ppm ----- 雌雄：0、6.25、18.8、51.3	雌雄：18.8 雌雄：肝へモジデリン沈着等 (発がん性は認められない)		雌雄：18.8 雌雄：肝へモジデリン沈着等 (発がん性は認められない)
	3世代繁殖試験	P：0、125、250、500ppm F ₁ 及びF ₂ ： 0、125、375、1,025 ppm ----- P：0、6.25、12.5、25.0 F ₁ 及びF ₂ ： 0、6.25、18.8、51.3	雌雄：18.8 雌雄：肝へモジデリン沈着等 (繁殖能に対する影響は認められない)	雌雄：記載なし 雌雄：生存率の低下 (繁殖能に対する影響が認められた)	参考データ
	2世代繁殖試験	0、150、750、1,500ppm ----- P雄：0、10.2、50.8、103 P雌：0、12.1、62.0、130 F ₁ 雄：0、13.2、67.8、139 F ₁ 雌：0、17.1、81.7、173	親動物 雄：10.2 雌：12.1 繁殖毒性 雄：50.8 雌：62.0 親動物 雌雄：肝絶対重量増加等 児動物 F ₁ 及びF ₂ ：出生児死亡等、 F ₂ ：生存率の低下		親動物 P雄：10.2 P雌：12.1 F ₁ 雄：13.2 F ₁ 雌：17.1 児動物 P雄：50.8 P雌：62.0 F ₁ 雄：67.8 F ₁ 雌：81.7 親動物 雌雄：肝絶対重量増加等 児動物 F ₁ 及びF ₂ ：出生児死亡等
	発生毒性試験	0、100、200、400	母動物：－ 胎児：400 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし		母動物：－ 胎児：400 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし
マウス	2年間発がん性試験	0、85、340、1,360 ppm ----- 雌雄：0、12.8、58.7、219	雄：12.8 雌：58.7 雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：肝絶対及び比重量増加等 (雄で肝臓明細胞腫及び癌) (雄で肝臓明細胞腫及び癌)	雌雄：12.8 雌雄：肝絶対重量増加 (雄で良性肝腫瘍増加)	雄：12.8 雌：58.7 雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：卵巣囊腫等 (雄で肝臓明細胞腫及び癌)

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	食品安全委員会
	1世代 繁殖試験	0、85、170、340 ppm ----- 0、12.1、24.3、48.5	親動物及び児動物：48.5 親動物及び児動物： 毒性所見なし	/	親動物及び児動物：48.5 親動物及び児動物： 毒性所見なし
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、30、60	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物：30 胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等
イヌ	6カ月間 亜急性 毒性試験	0、50、150、450 ppm ----- 雄：0、1.53、5.02、14.3 雌：0、1.58、4.77、17.8	雄：1.53 雌：1.58 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等	詳細不明	雄：1.53 雌：1.58 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等
ADI (cRfD) 設定根拠資料			NOEL：1.58 UF：100 cRfD：0.015	NOEL：1.5 SF：100 ADI：0.015	NOAEL：1.53 SF：100 ADI：0.015
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ6カ月間 慢性毒性試験 ²⁾	イヌ6カ月間 亜急性毒性試験	イヌ6カ月間 亜急性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量

UF：不確実係数 SF：安全係数 -：無毒性量は設定できない。

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) 米国では慢性毒性試験とされている

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	名称（略称）	化学名
B	脱メチルノルフルラゾン	4-chloro-5-(amino)-2-(α,α,α -trifluoro- <i>m</i> -tolyl)-3-(2 <i>H</i>) -pyridazinone
C	ノルフルラゾンの抱合体	—
D	脱クロロフルラゾン	5-methylamino-2-(α,α,α -trifluoro- <i>m</i> -tolyl)pyridazin- 3(2H)-one

—：参照資料に記載がなく不明

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
Chol	コレステロール
LD ₅₀	半数致死量
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : R.E.D. FACTS Norflurazon (1996)
- 3 US EPA : Reregistration Eligibility Decision Norflurazon
- 4 Japanese Positive list response in Support of Australian MRLs for: Norflurazon(2009)