

## フルリドンに係る食品健康影響評価に関する審議結果について（案）

平成 18 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安第 1218014 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたフルリドンに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

### 記

フルリドンの一日内摂取許容量を 0.076 mg/kg 体重/日と設定する。

(案)

## 農薬評価書

# フルリドン

2007年7月

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

・ 目次	- 1 -
・ 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 -
. 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 -
. 毒性等に関する科学的知見	- 7 -
1 . 動物体内運命試験	- 7 -
( 1 ) ラット	- 7 -
( 2 ) 畜産動物 ( ウシ、ブタ及びニワトリ )	- 7 -
2 . 植物体内運命試験	- 7 -
3 . 土壌中運命試験	- 7 -
( 1 ) 土壌中半減期	- 7 -
( 2 ) 土壌吸着試験	- 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	- 8 -
10 . 亜急性毒性試験	- 8 -
( 1 ) 90 日間亜急性毒性試験 ( ラット )	- 8 -
( 2 ) 90 日間亜急性毒性試験 ( マウス )	- 9 -
( 3 ) 90 日間亜急性毒性試験 ( イヌ )	- 9 -
( 4 ) 21 日間亜急性経皮毒性試験 ( ウサギ )	- 9 -
11 . 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 9 -
( 1 ) 1 年間慢性毒性試験 ( イヌ )	- 9 -
( 2 ) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 ( ラット )	- 10 -
( 3 ) 2 年間発がん性試験 ( マウス )	- 10 -
12 . 生殖発生毒性試験	- 10 -

( 1 ) 3 世代繁殖試験 ( ラット ) .....	- 10 -
( 2 ) 発生毒性試験 ( ラット ) .....	- 11 -
( 3 ) 発生毒性試験 ( ウサギ ) .....	- 11 -
1 3 . 遺伝毒性試験 .....	- 12 -
1 4 . その他の試験 .....	- 12 -
( 1 ) 水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験 ( ラット、文献 ) .....	- 12 -
( 2 ) 水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験 ( ウサギ、文献 ) .....	- 12 -
. 総合評価 .....	- 13 -
• 別紙 1 : 代謝物 / 分解物略称 .....	- 15 -
• 別紙 2 : 検査値等略称 .....	- 16 -
• 参照 .....	- 17 -

< 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2)  
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3)  
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4)  
2007年 4月 11日 農薬専門調査会幹事会第15回会合(参照5)  
2007年 7月 5日 食品安全委員会第197回会合(報告)

< 食品安全委員会委員名簿 >

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭(委員長)  
見上 彪(委員長代理)  
小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

(2006年12月21日から)

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	

(2007年4月1日から)

鈴木勝士(座長)  
林 真(座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 真  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子  
三枝順三

佐々木有  
代田真理子\*\*\*\*  
高木篤也  
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\*\*\*  
西川秋佳\*\*  
布柴達男

根岸友恵  
平塚 明  
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日まで

## 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-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)-4-ピリドン) について、米国の評価書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(ラット及び畜産動物(ウシ、ブタ及びニワトリ))、植物体内運命(グレープフルーツ、とうもろこし、大豆、レタス及びアルファルファ)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びウサギ)、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(ラット及びウサギ)、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、催奇形性及び遺伝毒性を示す証拠は得られなかった。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の7.65 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0.076 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

## ．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-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)-4-ピリドン

英名：1-methyl-3-phenyl-5-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -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

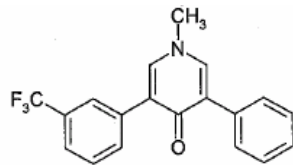
### 4．分子式

$C_{19}H_{14}F_3NO$

### 5．分子量

329.3

### 6．構造式



### 7．開発の経緯

フルリドンは、Eli Lilly & Co.社により開発されたピリダゾン系除草剤であり、主に池、沼及び湖等の水生雑草に用いられる。作用機構は、カロテノイド生合成阻害による抗酸化能の損失から生じる、活性酸素によるクロロフィルの分解とされている。

フルリドンは、米国では農薬として登録されているが、日本では登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。



## ．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。（参照 6～8）

各種運命試験（ -1~3）は、フルリドンのピリジノン環の 4 位炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものの（ $^{14}\text{C}$ -フルリドン）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リドンに換算した。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

#### （1）ラット

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -フルリドンを経口（原体：10、100、250、500 及び 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、フルリドンは速やかに、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、雄で総投与放射能（TAR）の 78~90%、雌で 87~97%が回収された。主要排泄経路は糞中（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  $^{14}\text{C}$ -フルリドンを経口（原体：10 及び 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 6、7）

#### （2）畜産動物（ウシ、ブタ及びニワトリ）

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総残留放射能（TRR）の 4%以下、ブタの肝でそれぞれ 0.5%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 7）

### 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 m<sup>3</sup>の水に  $^{14}\text{C}$ -フルリドンを 123 µg/L 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うち 73%TRR 以上が親化合物（フルリドン）であった。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。（参照 7）

### 3．土壌中運命試験

#### （1）土壌中半減期

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 8）

## (2) 土壌吸着試験

フルリドンの有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 350~1100 であった。(参照 8)

## 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。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) がそれぞれ最大で 29% TAR 及び 14.6% TAR 認められた。(参照 7)

## 5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っていない。

## 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、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っていない。

## 8. 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 6)

## 9. 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 6)

## 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 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、330、560、1000、1400 及び 2000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1000ppm 以上投与群の雄で腎絶対重量増加、雌で肝及び腎絶対・比重量<sup>1</sup>増加、560ppm

<sup>1</sup>: 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

以上投与群の雄で肝絶対・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 及び 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 以上投与群の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、雄で 330 ppm ( 25 mg/kg 体重/日\* )、雌で 560 ppm ( 43 mg/kg 体重/日 ) であると考えられた。( 参照 6 )

\*保管による分解を考慮した補正值。雌も同じ。

## ( 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 及び 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 330 ppm 投与群 1 匹、200 ppm 投与群 1 匹及び 110 ppm 投与群 2 匹、雌の 62 ppm 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。330 ppm 以上投与群の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、雄で 200 ppm ( 15 mg/kg 体重/日\* )、雌で 560 ppm ( 42 mg/kg 体重/日 ) であると考えられた。( 参照 6 )

\*保管による分解を考慮した補正值。雌も同じ。

## ( 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 及び 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 ( 雌雄不明 ) 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/日であると考えられた。( 参照 6 )

## ( 4 ) 21 日間亜急性経皮毒性試験 ( 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 及び 768 mg/kg 体重/日、6 時間/日、週 5 日 ) 投与による 21 日間亜急性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/日投与群の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、雄で 384 mg/kg 体重/日、雌で 768 mg/kg 体重/日であると考えられた。皮膚刺激性の閾値は設定できなかった。( 参照 6 )

## 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 ) を用いたカプセル経口 ( 原体 : 0、75、150 及び 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/日投与群の雌で ALP 及び肝絶対重量増加が認められた。150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雌で、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つた。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つた。

本試験の無毒性量は、雄で 400 mg/kg 体重/日、雌で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6)

## (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 及び 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。

2000 ppm 投与群の雌雄で死亡率増加、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、腎皮質における壊死、角質の滞留を伴う非腫瘍性表皮のう胞、雄で食欲廃絶、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、潰瘍及び角膜炎) 精巢萎縮、雌で皮膚の結節及び腫瘍が認められた。650 ppm 以上投与群の雄でも体重減少、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、発生頻度に統計学的な一貫性がないことから、投与による影響とは考えられなかつた。

本試験において、650 ppm 以上投与群の雄及び 2000 ppm 投与群の雌で体重減少、肝及び腎絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 200 ppm (7.65 mg/kg 体重/日)、雌で 650 ppm (30.1 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つた。(参照 6)

## (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 及び 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つた。330ppm 投与群の雄で ALP 増加及び肝細胞過形成が認められた。同群の雌では肝比重量の有意な増加が認められたが、中間と殺時のみであり、絶対重量の変化を伴っていなかつた。また同群の雌で肝の変異細胞巣及び皮膚の線維肉腫がわずかに増加したが、これらはフルリドンの発がん性を示唆するデータではないと結論された。

本試験の無毒性量は、雌雄とも 100ppm (15 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つた。(参照 6)

## 12. 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 及び 2000 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。なお、F<sub>2</sub> 親動物は 3 回交配し、3 回目の交配

による児動物 (F<sub>3c</sub>) 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 F<sub>2</sub> 世代 1 匹が死因不明で死亡した。2000ppm 投与群児動物の F<sub>2</sub> 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<sub>3c</sub> 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) であると考えられた。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 6)

## (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 及び 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、胃腸管内容物なし、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が認められた。痕跡状肋骨、胸骨分節及び後肢帯の骨化遅延等の変異が散見されたが、自然発生の範囲内と考えられる所見であった。

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/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6)

## (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 及び 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、膈ヘルニア及び痕跡耳等の変異が認められたが、ウサギに自然発生的に認められる所見であった。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 125 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 6)

### 13. 遺伝毒性試験

フルリドンを用いた遺伝毒性試験の結果は表 1 に示したとおりであり、試験条件下において全て陰性であった。遺伝毒性を示す証拠は得られなかった。(参照 6)

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>S.typhimurium</i>	0~2000 µg/plate(+/-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝培養細胞	0.165~329 µg/ml	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝培養細胞	0.165~329 µg/ml	陰性
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	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

### 14. 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)

ラットに分解物 M1 を強制経口 (0、1、5、10 及び 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/日投与群の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、母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7)

#### (2) 水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験 (ウサギ)

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

50 mg/kg 体重/日投与群の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、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) が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7)

## ・総合評価

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。

動物体内運命試験において、フルリドンは速やかに吸収、排泄された。主要な排泄経路は、胆汁を介した糞中（68~85%TAR）であり、糞中の主要成分は親化合物と、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。

植物体内運命試験において、検出された主要成分は親化合物であった。

各種毒性試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性を示す証拠は得られなかった。

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

評価に用いた評価書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。

米国 EPA では、ラットとマウスの最小毒性量及び無毒性量を比較し、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 15 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.15 mg/kg 体重/日を慢性参照用量（cRfD）と設定しているが、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であるラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 7.65 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とすることが妥当と判断した。従って、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.076 mg/kg 体重/日を 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

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 2 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) <sup>1)</sup>
			米国
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	0, 330, 560, 1000, 1400, 2000 ppm	雄：25 雌：43 雌雄：肝絶対・比重量増加、腎比重量増加等
		雄：0, 25, 44, 87, 114, 146 雌：0, 28, 43, 77, 103, 165	
	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 雌雄：体重減少、肝及び腎絶対・比重量増加等 (発がん性は認められない)
		雄：0, 7.65, 25.2, 80.8 雌：0, 9.17, 30.1, 97.0	
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)	
	雄：0, 10.6-11.1, 35.5-36.6, 112 雌：0, 12.4-13.2, 40.4-44, 128-131		
	発生毒性試験	0, 100, 300, 1000	母動物：100 胎児：300 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎 児：平均胎児体重低下 (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, 62, 110, 200, 330, 560 ppm	雄：15 雌：42 雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：毒性所見なし
		0, 4.6, 8.3, 15, 25, 42	
	2 年間 発がん性試験	0, 33, 100, 330 ppm	雄：15 雌：15 雄：ALP 増加、肝細胞過形成 雌：肝比重量増加、変異肝細胞巣等 (発がん性は認められない)
0, 5, 15, 50			
ウサギ	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 (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, 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 (cRfD) 設定根拠資料			マウス 90 日間亜急性毒性試験 マウス 2 年間発がん性試験

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

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 >

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

< 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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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(投与)放射能
T.Bil	総ビリルビン
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

< 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 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  
（URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryoku1-1.pdf>）
- 3 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影響評価について：食品安全委員会第 172 回会合資料 1 - 2  
（URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryoku1-2.pdf>）
- 4 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  
（URL; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1\\_dai3/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai3/index.html)）
- 5 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 15 回会合  
（URL; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai15/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai15/index.html)）
- 6 US EPA : FLURIDONE : Toxicology Chapter for RED and Updating Executive Summaries for 11 Studies ( 2004 )
- 7 US EPA : Human Health Risk Assessment for Fluridone TRED ( 2004 )
- 8 The Pesticide Manual (Thirteenth Edition) : BCPC (British Crop Protection Council)