

農薬評価書

フルシラゾール

2009年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) ヤギ.....	9
(3) ニワトリ.....	11
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) 小麦.....	12
(2) バナナ.....	13
(3) てんさい.....	14
(4) ぶどう.....	14
(5) りんご.....	14
(6) らっかせい.....	15
(7) 輪作作物.....	15
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	18
(3) 土壌表面光分解試験.....	18
(4) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験.....	19
(3) 水/底質系を用いた水中分解試験.....	19

5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	20
7. 畜産動物残留試験.....	20
(1) 乳牛における残留試験.....	20
(2) 産卵鶏における残留試験.....	21
8. 一般薬理試験.....	22
9. 急性毒性試験.....	22
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
11. 亜急性毒性試験.....	22
(1) 2週間亜急性毒性試験(ラット).....	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	23
(3) 91日間亜急性毒性試験(ラット).....	23
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①.....	24
(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②.....	24
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	25
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	25
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	26
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	26
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①.....	26
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②.....	27
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)①.....	28
(5) 18カ月間発がん性試験(マウス)②.....	28
13. 生殖発生毒性試験.....	29
(1) 1世代繁殖試験(ラット)〈参考データ〉.....	29
(2) 2世代繁殖試験(ラット)①.....	29
(3) 2世代繁殖試験(ラット)②.....	30
(4) 発生毒性試験(ラット)①.....	31
(5) 発生毒性試験(ラット)②.....	31
(6) 発生毒性試験(ラット)③.....	31
(7) 発生毒性試験(ラット)④.....	32
(8) 発生毒性試験(ウサギ)①.....	33
(9) 発生毒性試験(ウサギ)②.....	33
(10) 発生毒性試験(ウサギ)③〈参考データ〉.....	33
(11) 発生毒性試験(ウサギ)④.....	34
14. 遺伝毒性試験.....	35
15. その他の試験.....	35
(1) 雄の精巢間細胞腫の発生メカニズム試験.....	35
(2) 雄の精巢間細胞腫の発生メカニズム試験(<i>in vitro</i>).....	36

Ⅲ. 食品健康影響評估.....	37
▪ 別紙 1：代謝物/分解物略称.....	43
▪ 別紙 2：検査値等略称.....	44
▪ 別紙 3：作物残留試験成績.....	45
▪ 参照.....	46

<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 18日 インポートトレランス申請 (かんきつ)
2007年 8月 6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 0806004 号)、関係書類の接受 (参照 2~5)
2007年 8月 9日 第 202 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 6)
2008年 10月 1日 インポートトレランス申請 (とうがらし)
2008年 10月 3日 追加資料受理 (参照 7)
2008年 12月 17日 第 21 回農薬専門調査会確認評価第一部会 (参照 9)
2009年 3月 30日 第 49 回農薬専門調査会幹事会 (参照 10)
2009年 5月 21日 第 286 回食品安全委員会 (報告)
2009年 5月 21日 より 6月 19日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 7月 13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
2009年 7月 16日 第 294 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 | 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
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年4月1日から)

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
白井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三^{1***}
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
根岸友恵
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

¹ 第21回農業専門調査会確認評価第一部会に参考人として出席

要 約

トリアゾール系殺菌剤であるフルシラゾール(CAS No. 85509-19-9)について、JMPR 資料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(小麦、バナナ、てんさい、ぶどう、りんご及びらっかせい)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フルシラゾール投与による影響は主に肝臓及び膀胱に認められた。遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで膀胱移行上皮乳頭腫及び癌(雌雄)、精巣間細胞腫(雄)、マウスで肝細胞腺腫及び癌(雌雄)の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、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。

各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.14 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0.0014 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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルシラゾール

英名：flusilazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：ビス(4-フルオロフェニル)(メチル)(1-*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シラン

1-[[ビス(4-フルオロフェニル)(メチル)シリル]メチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：bis(4-fluorophenyl)(methyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)silane

1-[[bis(4-fluorophenyl)(methyl)silyl]methyl]-1*H*-1,2,4-triazole

CAS (No. 85509-19-9)

和名：1-[[ビス(4-フルオロフェニル)メチルシリル]メチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1-[[bis(4-fluorophenyl)methylsilyl]methyl]-1*H*-1,2,4-triazole

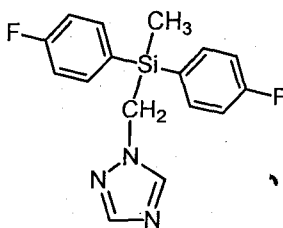
4. 分子式

C₁₆H₁₅F₂N₃Si

5. 分子量

315.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルシラゾールは、トリアゾール系殺菌剤であり、作用機構はエルゴステロールの生合成過程において、2,4-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害する。

我が国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が設定されている。また、インポートトレランスの申請（かんきつ及びとうがらし）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 資料 (2005 及び 1995 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 3、4)

各種運命試験[II. 1~4]は、フルシラゾールのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([phe- ^{14}C]フルシラゾール) 及びトリアゾール環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([tri- ^{14}C]フルシラゾール) 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フルシラゾールに換算した。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

① [phe- ^{14}C]フルシラゾール

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に [phe- ^{14}C]フルシラゾールを 8 mg/kg 体重 (以下 [1. (1) ①]において「低用量」という。) または 200 mg/kg 体重 (以下 [1. (1) ①]において「高用量」という。) で単回経口投与、あるいは非標識のフルシラゾールを 100 ppm の濃度で 21 日間混餌投与後、低用量で単回経口投与、あるいは雌雄各 1 匹のラットに [tri- ^{14}C]フルシラゾールを低用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

吸収された放射能の組織残留性は低かった [総投与放射能 (TAR) の 2.5% 未満]。最も高い放射能が検出されたのはカーカス²、消化管及び肝臓 (平均で 1% TAR 未満) であった。組織中の濃度はフルシラゾールの投与量に比例していた。

糞中の主要代謝物として D (雄: 30% TAR、雌: 19% TAR)、F (雌雄: 9% TAR)、D の脂肪酸抱合体 (雄: 19% TAR、雌: 10% TAR) 及び E (雄: 11% TAR、雌: 7% TAR) が検出された。脂肪酸抱合体を除く、糞中代謝物と同様の代謝物が尿中からも検出された。雄の尿中においては、3 種類の代謝物はいずれも 1% TAR 未満であった。雌の尿中においては、D が 7.5% TAR、F が 2.2% TAR、E が 1.9% TAR 検出された。

投与された [phe- ^{14}C]フルシラゾールは、低用量単回投与群では投与後 96 時間、高用量単回投与群及び反復投与群では投与後 168 時間に約 90% TAR が尿及び糞中に排泄され、消失半減期 ($T_{1/2}$) は約 34 時間であった。呼気中排泄は認められなかった。主要排泄経路は糞中であり、排泄パターンに、明らかな性差が認められ、雄では、糞中に 87% TAR、尿中に 8% TAR 排泄されたが、雌では糞中に 59% TAR、尿中に 23% TAR 排泄された。非標識のフルシラゾールを前投与した反復投与群においても、排泄に影響は認められなかった。(参照 3)

² 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)。

② [tri-¹⁴C]フルシラゾール

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [tri-¹⁴C]フルシラゾールを 8 mg/kg 体重（以下 [1. (1)②]において「低用量」という。）または 224 mg/kg 体重（以下 [1. (1)②]において「高用量」という。）で単回経口投与、あるいは低用量で反復投与し（非標識体を低用量で 14 日間連続投与後、標識体を低用量で単回経口投与）、動物体内運命試験が実施された。

放射能の組織残留性は低く、カーカスで 3%TAR 未満、その他の組織では 0.2%TAR 未満であった。

[tri-¹⁴C]フルシラゾールを投与したラットにおいては、尿中から主要代謝物として、G が雄で 63.8%TAR、雌で 51.6%TAR 検出された。糞中からは、代謝物は少量しか認められなかった（雄：4%TAR、雌：17%TAR）。

いずれの投与群においても投与後 48 時間に約 90%TAR が排泄され、低用量単回投与群では投与後 96 時間、高用量単回投与群及び反復投与群では投与後 120 時間に 92.6~99.2%TAR が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、約 72%TAR が排泄された。一方、糞中には 17%TAR が排泄された。排泄パターンに性別及び投与方法による差は認められなかった。

ラットに経口投与されたフルシラゾールは、広範に代謝された。主要代謝経路は、ケイ素-メチレン炭素結合部の開裂及びその後の水酸化による D、F 及び G の生成であり、その後さらに D は水酸化及び縮合により I 及び E を生成し、F は各種抱合体（脂肪酸抱合体等）を形成すると考えられた。（参照 3）

(2) ヤギ

泌乳期ヤギ（一群 1 匹）に [phe-¹⁴C]フルシラゾール 50 mg（飼料中濃度 50 mg/kg に相当）を 6 日間、または [tri-¹⁴C]フルシラゾール 50 mg（飼料中濃度 50 mg/kg に相当）を 5 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日採取され、[phe-¹⁴C]フルシラゾールの最終投与 10 時間後、または [tri-¹⁴C]フルシラゾールの最終投与 22 時間後にと殺して得られた臓器・組織（血液、脳、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、筋肉及び脂肪）について分析された。

各試料中の残留放射能濃度は表 1 に示されている。

分析した組織中の残留放射能の合計は、[phe-¹⁴C]フルシラゾールで 8.2%TAR、[tri-¹⁴C]フルシラゾールで 2.5%TAR であった。高い残留放射能が検出されたのは [phe-¹⁴C]フルシラゾールで肝臓及び腎臓、[tri-¹⁴C]フルシラゾールで肝臓であった。

放射能の乳汁移行性は低く、[phe-¹⁴C]フルシラゾールで 0.34%TAR、[tri-¹⁴C]フルシラゾールで 1.3%TAR であった。投与期間中（投与 2 から 5

日後)、放射能濃度はほぼ一定であり、最終投与後の乳汁中の放射能濃度は [phe-¹⁴C]フルシラゾールで 0.74 µg/g、[tri-¹⁴C]フルシラゾールで 0.63 µg/g であった。

[phe-¹⁴C]フルシラゾールを投与されたヤギの尿中において、親化合物は極微量であり、主要代謝物として D 及び F が検出された。さらに、微量代謝物として D の 2 分子の縮合により生成されたと考えられる E も検出された。[tri-¹⁴C]フルシラゾールを投与されたヤギの尿中からは、G のみが検出された。

各臓器・組織（四肢筋、肝臓、腎臓及び背部筋肉）においても、フルシラゾールは広範に代謝され、親化合物は肝臓以外では総残留放射能濃度 (TRR) の 10%未満であった（肝臓：12～76%TRR）。これらの臓器・組織においては、いずれも [phe-¹⁴C]フルシラゾールでは D 及び E が両者の総和として (23～74%TRR)、[tri-¹⁴C]フルシラゾールでは G (14～72%TRR) が検出された。

乳汁中において、投与期間中、親化合物は [phe-¹⁴C]フルシラゾールで 13～30%TRR、[tri-¹⁴C]フルシラゾールで 13%TRR 以下検出された。代謝物としては [phe-¹⁴C]フルシラゾールでは D と E の合計で 34～63%TRR (0.02～0.05%TRR)、[tri-¹⁴C]フルシラゾールで G が 99%TRR 以上 (0.16～0.30%TRR) 検出された。

フルシラゾールの組織蓄積性は低く、吸収されたフルシラゾールは、極性物質に代謝された後、速やかに排泄された。主要排泄経路は尿中であり、糞中にも一部排泄されることが示された。

ヤギにおける主要代謝経路は、ラットと同様、ケイ素-メチレン炭素結合部の開裂及びその後の水酸化による D、F 及び G の生成であると考えられた。

(参照 4)

表 1 各試料中の残留放射能濃度

試料	標識体			
	[phe- ¹⁴ C]フルシラゾール		[tri- ¹⁴ C]フルシラゾール	
	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
尿	—	44.7	—	23.3
糞	—	8.1	—	12.8
乳汁	0.09~0.74	0.34	0.36~0.74	1.27
肝臓	13.5	5.30	3.54	1.50
腎臓	8.74	1.2	0.75	0.05
筋肉 ¹⁾	0.41~0.70	0.05~0.07	0.52~0.53	0.10~0.15
脂肪 ²⁾	4.07~5.15	0.15~0.50	0.15~0.94	0.01~0.07
血液	1.67	0.39	0.50	0.20
組織合計	—	8.20	—	2.48

1) 四肢、腰部、脇腹部及び背部筋肉を含む。

2) 腹腔、腎周囲及び末梢脂肪組織を含む。

—：記載なし。

(3) ニワトリ

産卵鶏に[phe-¹⁴C]フルシラゾールまたは[tri-¹⁴C]フルシラゾールを 0.36 mg/kg 体重/日 (3 mg/kg 飼料中濃度に相当) で 14 日間または 18 mg/kg 体重/日 (150 mg/kg 飼料中濃度に相当) で 5 日間投与し、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は投与期間中採取され、最終投与約 6 時間後にと殺され、食用となる組織 (胸部及び大腿部筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪) 及び血液を採取して分析された。

各試料中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

[phe-¹⁴C]フルシラゾール投与群において、最も残留放射能濃度の高かったのは、肝臓であり、次いで脂肪及び腎臓であった。筋肉では低かった。[tri-¹⁴C]フルシラゾール投与群において、最も残留放射能濃度の高かったのは、全血、肝臓、腎臓及び胸筋であり、脂肪では低かった。両標識体において、食用組織における残留放射能は 2.0%TRR であった。

卵においては、0.36 mg/kg 体重/日で 14 日間投与後のニワトリで、投与 8 日後に 2%TAR (約 0.2 mg/kg) で一定に達した。

組織中における主要代謝物として、[phe-¹⁴C]フルシラゾール投与群の肝臓で I (33%TRR) 及び D (17%TRR) が、腎臓で N (17%TRR)、脂肪では D (82%TRR)、筋肉 (胸部及び大腿部) で I (73~88%TRR) が検出され、その他は 10%TRR 以下であった。[tri-¹⁴C]フルシラゾール投与群において、脂肪では親化合物が 68%TRR と最も多く、次いで I が 29%TRR、G が 14%TRR 検出された。その他の組織では、G が最も多く (筋肉：75~83%TRR、肝臓：