資料４－13－１

厚生労働省発食安第0303004号
平成２０年３月３日

薬事・食品衛生審議会
会長　望月　正隆　殿

厚生労働大臣　舛添　要一

諮　問　書

食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

フルベンジアミド

資料４－13－２

平成２０年4月７日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　吉倉　廣　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　大野　泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成２０年３月３日付け厚生労働省発食安第０３０３００４号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくフルベンジアミドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

（別添）

フルベンジアミド

1．品目名：フルベンジアミド（Flubendiamide）

2．用途：殺虫剤

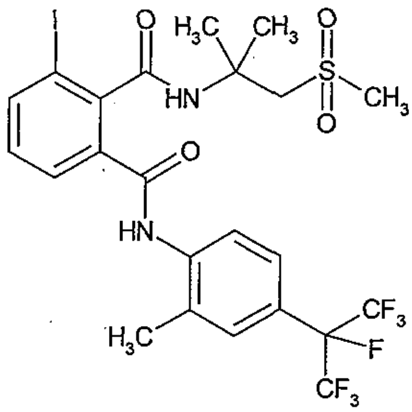
鱗翅目昆虫のカルシウムイオンチャネルに選択的に作用して、筋肉細胞小胞体のカルシウムイオンチャネルの持続的活性化すなわちカルシウムイオンの細胞質への放出を促進し体収縮症状を引き起こすことにより殺虫作用を示すと考えられている。

3．化学名：

3-iodo-*N'*-(2-mesyl-1,1-dimethylethyl)-*N*-{4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-*o*-tolyl}phthalamide(IUPAC)

*N*²-[1,1-dimethyl-2-(methylsulfonyl)ethyl]-3-iodo-*N*¹-[2-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl]-1,2-benzenedicarboxiamide(CAS)

4．構造式及び物性



分子式	$C_{23}H_{22}F_7IN_2O_4S$
分子量	682.39
水溶解度	29.9×10^{-3} mg/L（20℃）
分配係数	$\log_{10}Pow$ = 4.20（24.9±0.1℃）

（メーカー提出資料より）

5．適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

製剤名、作物名、使用時期、総使用回数となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

（1）20%フルベンジアミド顆粒水和剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用病害虫名</th><th>希釈倍率</th><th>散布液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>フルベンジアミドを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td>もも</td><td rowspan="2">ハマキムシ類
モモハモグリガ
シンクイムシ類</td><td rowspan="6">4000倍</td><td rowspan="6">200～
700L/10a</td><td rowspan="2">収穫前日まで</td><td rowspan="9">2回以内</td><td rowspan="12">散布</td><td rowspan="9">2回以内</td></tr>
<tr><td>ネクタリン</td></tr>
<tr><td>なし</td><td>ハマキムシ類
シンクイムシ類
ケムシ類</td><td>収穫前日まで</td></tr>
<tr><td>りんご</td><td>ハマキムシ類
ギンモンハモグリガ
キンモンホソガ
ヨモギエダシャク
モモシンクイガ
ケムシ類</td><td rowspan="2">収穫前日まで</td></tr>
<tr><td>おうとう</td><td>ハマキムシ類</td></tr>
<tr><td>ぶどう</td><td>ハスモンヨトウ</td><td>収穫14日前まで</td></tr>
<tr><td>いちご</td><td>ハスモンヨトウ</td><td rowspan="6">2000倍</td><td rowspan="6">100～
300L/10a</td><td rowspan="6">収穫前日まで</td></tr>
<tr><td>トマト</td><td>オオタバコガ
ハスモンヨトウ</td></tr>
<tr><td>ピーマン</td><td>オオタバコガ</td></tr>
<tr><td>なす</td><td>オオタバコガ
ハスモンヨトウ</td><td rowspan="2">3回以内</td><td rowspan="2">3回以内</td></tr>
<tr><td>きゅうり</td><td>ウリノメイガ</td></tr>
<tr><td>キャベツ</td><td>アオムシ
コナガ
ヨトウムシ
ハイマダラノメイガ
ハスモンヨトウ
タマナギンウワバ
オオタバコガ</td><td>3回以内</td><td>3回以内
(灌注は1回以内)</td></tr>
</table>

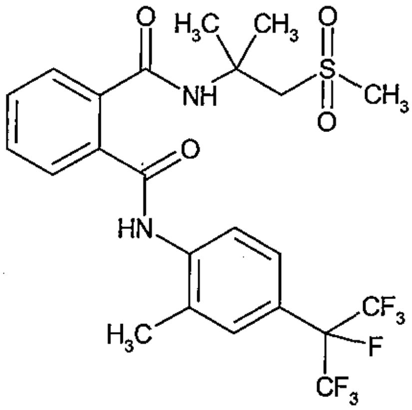
（１）20%フルベンジアミド顆粒水和剤（つづき）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用病害虫名</th><th>希釈倍率</th><th>散布液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>フルベンジアミドを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td>はくさい</td><td>アオムシ
コナガ
ハスモンヨトウ
ヨトウムシ</td><td rowspan="7">2000倍</td><td rowspan="6">100～
300L/10a</td><td rowspan="3">収穫前日まで</td><td>3回以内</td><td rowspan="7">散布</td><td>3回以内</td></tr>
<tr><td>レタス</td><td>ハスモンヨトウ</td><td rowspan="2">2回以内</td><td rowspan="2">2回以内</td></tr>
<tr><td>非結球レタス</td><td>オオタバコガ</td></tr>
<tr><td>ねぎ</td><td>シロイチモジヨトウ</td><td rowspan="3">収穫7日前まで</td><td>3回以内</td><td>3回以内</td></tr>
<tr><td>だいこん</td><td>ハイマダラノメイガ
コナガ</td><td>2回以内</td><td>2回以内</td></tr>
<tr><td>だいず</td><td>ハスモンヨトウ</td><td>3回以内</td><td>3回以内</td></tr>
<tr><td>茶</td><td>チャノコカクモンハマキ
チャノホソガ
チャハマキ
ヨモギエダシャク
ハスモンヨトウ</td><td>200～
400L/10a</td><td>摘採7日前まで</td><td>1回</td><td>1回</td></tr>
</table>

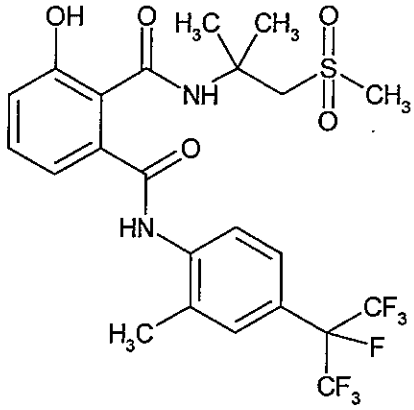
（２）4%フルベンジアミド・2%イミダクロプリド水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルベンジアミドを含む農薬の総使用回数	イミダクロプリドを含む農薬の総使用回数
キャベツ	アブラムシ類 コナガ	100倍	セル成型育苗トレイ（30×60cm、使用土壌約1.5～4L）1箱当たり0.5～1L	定植3日前～定植時	1回	灌注	3回以内 （灌注は1回以内）	3回以内 （育苗トレイへの灌注及び定植時の土壌混和は合計1回以内、散布は2回以内）

６．作物残留試験
（１）分析の概要
① 分析対象の化合物
・ フルベンジアミド
・ N'－(2－メシル－1,1－ジメチルエチル)－N－{4－[1,2,2,2－テトラフルオロ－1－(トリフルオロメチル)エチル]－o－トリル}フタルアミド
(代謝物 NNI-0001-脱ヨウ素)
・ 3－ヒドロキシ－N'－(2－メシル－1,1－ジメチルエチル)－N－{4－[1,2,2,2－テトラフルオロ－1－(トリフルオロメチル)エチル]－o－トリル}フタルアミド（代謝物 NNI-0001-ヒドロキシ)



代謝物 NNI-0001-脱ヨウ素



代謝物 NNI-0001-ヒドロキシ

② 分析法の概要
試料を含水アセトニトリル又は塩酸酸性アセトニトリルで抽出し、溶媒を減圧留去後、多孔性ケイソウ土カラム（又はｎ－ヘキサン／トルエンでの液々分配)、グラファイトカーボンミニカラムで精製し、NH_2ミニカラムを用いてフルベンジアミドと NNI-0001-脱ヨウ素画分と NNI-0001-ヒドロキシ画分に分離する。フルベンジアミドと NNI-0001-脱ヨウ素画分はフロリジルミニカラムで、NNI-0001-ヒドロキシ画分はシリカゲルミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ（UV またはフォトダイオードアレイ）により定量する。

定量限界 各成分：0.005～0.06 ppm。

なお、代謝物である NNI-0001-脱ヨウ素及び NNI-0001-ヒドロキシについてはフルベンジアミドに換算した値を示している。

（２）作物残留試験結果
代謝物について特に記載がないものについては、分析が実施されていないことから、フルベンジアミドの分析値のみを記載している。

①もも

もも（果肉）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 4,000 倍希釈液を計 2 回散布（500, 400L/10a）したところ、散布後 1～14 日の最大残留量[注1)]は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：<0.005、0.012 ppm

NNI-0001-脱ヨウ素：<0.006、<0.006 ppm

NNI-0001-ヒドロキシ：<0.006、<0.006 ppm

もも（果皮）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 4,000 倍希釈液を計 2 回散布（500, 400L/10a）したところ、散布後 1～14 日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：3.80、5.20 ppm

NNI-0001-脱ヨウ素：0.01、0.01 ppm

NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

②なし

なし（果実）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 4,000 倍希釈液を計 2 回散布（400, 300L/10a）したところ、散布後 7～28 日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：0.204、0.250 ppm

NNI-0001-脱ヨウ素：<0.006、<0.006 ppm

NNI-0001-ヒドロキシ：<0.006、<0.006 ppm

なし（果実）を用いた作物残留試験（1 例）において、20%顆粒水和剤の 4,000 倍希釈液を計 2 回散布（600L/10a）したところ、散布後 1～7 日の最大残留量は 0.28 ppm であった。

なし（果実）を用いた作物残留試験（1 例）において、20%顆粒水和剤の 4,000 倍希釈液を計 2 回散布（600 /10a）したところ、散布後 1～7 日の最大残留量は 0.32 ppm であった。

③りんご

りんご（果実）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 4,000 倍希釈液を計 2 回散布（400, 500L/10a）したところ、散布後 7～49 日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：0.150、0.409 ppm

NNI-0001-脱ヨウ素：<0.006、<0.006 ppm

NNI-0001-ヒドロキシ：<0.006、<0.006 ppm

りんご（果実）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 4,000 倍希釈液を計 2 回散布（500L/10a）したところ、散布後 1～7 日の最大残留量は 0.37、0.41 ppm であった。

④いちご

いちご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、20%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：0.45、0.82 ppm
NNI-0001-脱ヨウ素：<0.01、<0.01 ppm
NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

⑤トマト

トマト（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、20%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（200，300L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：0.18、0.25 ppm
NNI-0001-脱ヨウ素：<0.01、<0.01 ppm
NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

⑥キャベツ

キャベツ（葉球）を用いた作物残留試験（2例）において、20%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計3回散布（120～150、200L/10a）したところ、散布後1～21日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：1.12、1.50 ppm
NNI-0001-脱ヨウ素：0.01、0.02 ppm
NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

キャベツ（葉球）を用いた作物残留試験（2例）において、20%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計3回散布（200L/10a）したところ、散布後1～21日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：0.32、0.12 ppm
NNI-0001-脱ヨウ素：<0.01、<0.01 ppm
NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

キャベツ（葉球）を用いた作物残留試験（2例）において、4%水和剤の100倍希釈液を1回灌注（1000mL/箱）し、20%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（300，200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量は0.50、0.48ppmであった。

⑦はくさい

はくさい（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、20%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計3回散布（200L/10a）したところ、散布後1～21日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：1.80、1.70 ppm

NNI-0001-脱ヨウ素：0.03、0.03 ppm
NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

⑧レタス
レタス（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、20%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計3回散布（200L/10a）したところ、散布後1～14日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。
フルベンジアミド：0.94、0.96 ppm
NNI-0001-脱ヨウ素：0.01、0.03 ppm
NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

レタス（茎葉）を用いた作物残留試験（1例）において、20%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～21日の最大残留量は以下のとおりであった。
フルベンジアミド：0.78 ppm
NNI-0001-脱ヨウ素：0.01 ppm
NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01 ppm

⑨リーフレタス
リーフレタス（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、20%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（200, 300L/10a）したところ、散布後1～21日の最大残留量は以下のとおりであった。
フルベンジアミド：7.48、9.49 ppm
NNI-0001-脱ヨウ素：0.12、0.20 ppm
NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

⑩ねぎ
ねぎ（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、20%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計3回散布（200L/10a）したところ、散布後7～28日の最大残留量は以下のとおりであった。
フルベンジアミド：0.88、1.13 ppm
NNI-0001-脱ヨウ素：0.01、0.01 ppm
NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

⑪だいこん
だいこん（葉部）を用いた作物残留試験（2例）において、20%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（150, 200L/10a）したところ、散布後7～28日の最大残留量は以下のとおりであった。
フルベンジアミド：1.86、3.88 ppm
NNI-0001-脱ヨウ素：0.03、0.05 ppm

NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

だいこん（根部）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 2,000 倍希釈液を計 2 回散布（150, 200L/10a）したところ、散布後 7～28 日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：0.006、0.007 ppm

NNI-0001-脱ヨウ素：<0.006、<0.006 ppm

NNI-0001-ヒドロキシ：<0.006、<0.006 ppm

⑫だいず

だいず（乾燥子実）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 2,000 倍希釈液を計 3 回散布（150, 200L/10a）したところ、散布後 7～44 日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：0.032、0.088 ppm

NNI-0001-脱ヨウ素：<0.006、<0.006 ppm

NNI-0001-ヒドロキシ：<0.006、<0.006 ppm

⑬茶

茶（あら茶）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 2,000 倍希釈液を 1 回散布（200L/10a）したところ、散布後 7～21 日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：29.0、7.80 ppm

NNI-0001-脱ヨウ素：0.10、<0.06 ppm

NNI-0001-ヒドロキシ：<0.06、<0.06 ppm

茶（浸出液）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 2,000 倍希釈液を 1 回散布（200L/10a）したところ、散布後 7～21 日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：3.34, 0.84 ppm

NNI-0001-脱ヨウ素：<0.031, <0.031 ppm

NNI-0001-ヒドロキシ：<0.030, <0.030 ppm

⑭サラダ菜

サラダ菜（茎葉）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 2,000 倍希釈液を計 2 回散布（100, 80～150L/10a）したところ、散布後 1～14 日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：3.77、7.13 ppm

NNI-0001-脱ヨウ素：0.06、0.11 ppm

NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

⑮ネクタリン

ネクタリン（果実）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 4,000 倍希釈液を計 2 回散布（400, 500L/10a）したところ、散布後 1～14 日の最大残留量は 0.26、0.48 ppm であった。

⑯おうとう

おうとう（果実）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 4,000 倍希釈液を計 2 回散布（600, 500L/10a）したところ、散布後 1～14 日の最大残留量は 0.57、0.43 ppm であった。

⑰ぶどう

ぶどう（果実）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 4,000 倍希釈液を計 2 回散布（700, 500L/10a）したところ、散布後 14～21 日の最大残留量は 0.55、0.82 ppm であった。

⑱きゅうり

きゅうり（果実）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 2,000 倍希釈液を計 3 回散布（300L/10a）したところ、散布後 1～7 日の最大残留量は 0.12、0.22 ppm であった。

⑲なす

なす（果実）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 2,000 倍希釈液を計 3 回散布（250, 200L/10a）したところ、散布後 1～7 日の最大残留量は 0.40、0.24 ppm であった。

⑳ピーマン

ピーマン（果実）を用いた作物残留試験（2 例）において、20%顆粒水和剤の 2,000 倍希釈液を計 2 回散布（200, 250L/10a）したところ、散布後 1～7 日の最大残留量は以下のとおりであった。

フルベンジアミド：0.46、1.14 ppm

NNI-0001-脱ヨウ素：<0.01、0.01 ppm

NNI-0001-ヒドロキシ：<0.01、<0.01 ppm

なお、これらの試験結果の概要については、別紙 1 を参照。

注 1）最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成 10 年 8 月 7 日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

注 2）適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない

条件を斜体で示した。

7．ＡＤＩの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年11月9日付厚生労働省発食安第1109009号により食品安全委員会あて意見を求めたフルベンジアミドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.70 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった）
（動物種）　ラット
（投与方法）　混餌投与
（試験の種類）　発がん性試験
（期間）　104週間
安全係数：100
ＡＤＩ：0.017 mg/kg 体重/day

8．諸外国の状況

ＪＭＰＲにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（ＥＵ）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、全ての国または地域において、残留基準は設定されていない。

9．基準値案

（1）残留の規制対象

フルベンジアミド本体のみ

作物残留試験においてフルベンジアミド、NNI-0001-脱ヨウ素及びNNI-0001-ヒドロキシの分析が行われているが、代謝物NNI-0001-脱ヨウ素は検出例が認められるもののフルベンジアミドと比べて十分に低い値であること、代謝物NNI-0001-ヒドロキシは定量限界未満であることから、規制対象物質としては含めないこととする。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてフルベンジアミドを設定している。

（2）基準値案

別紙2のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のフルベンジアミドが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（推定一日摂取量（ＥＤＩ））のＡＤＩに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が

全くないとの仮定の下におこなった。

	EDI／ADI（%）注)
国民平均	25.1
幼小児（1～6歳）	39.2
妊婦	22.2
高齢者（65歳以上）	26.1

注）EDI試算は、作物残留試験成績の平均値×摂取量の総和として計算している。

（別紙１）

フルベンジアミド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件 剤型	試験条件 使用量・使用方法	試験条件 回数	試験条件 経過日数	最大残留量（ppm）［フルベンジアミド/NNI-0001-脱ヨウ素/NNI-0001-ヒドロキシ］
もも（果肉）	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 500, 400L/10a	2回	1, 3, 7, 14日	圃場A:<0.005/<0.006/<0.006 圃場B:0.012/<0.006/<0.006
もも（果皮）	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 500, 400L/10a	2回	1, 3, 7, 14日	圃場A:3.80/0.01/<0.01 圃場B:5.20/0.01/<0.01
なし（果実）	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 400, 300L/10a	2回	7, 14, 21, 28日	圃場A:0.204/<0.006/<0.006 圃場B:0.250/<0.006/<0.006
なし（果実）	1	20%顆粒水和剤	4000倍散布 600L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.28/－/－
なし（果実）	1	20%顆粒水和剤	4000倍散布 600L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.32/－/－
りんご※（果実）	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 400, 500L/10a	2回	7, 14, 21, 49日 7, 14, 21, 45日	圃場A:0.150/<0.006/<0.006（2回、21日） 圃場B:0.409/<0.006/<0.006（2回、7日）
りんご※（果実）	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 500L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.37/－/－ 圃場B:0.41/－/－（2回、3日）
いちご（果実）	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.45/<0.01/<0.01 圃場B:0.82/<0.01/<0.01
トマト（果実）	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 200, 300L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.18/<0.01/<0.01 圃場B:0.25/<0.01/<0.01
キャベツ※（葉球）	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 120～50, 200L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 21日	圃場A:1.12/0.01/<0.01 圃場B:1.50/0.02/<0.01(3回、3日)
キャベツ（葉球）	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 21日	圃場A:0.32/<0.01/<0.01 圃場B:0.12/<0.01/<0.01
キャベツ※（葉球）	2	4%フロアブル +20%顆粒水和剤	100倍灌注 1000mL/箱 +2000倍散布 300, 200L/10a	1+2回	1, 3, 7日	圃場A:0.50/－/－ 圃場B:0.48/－/－（2回、3日）
はくさい（茎葉）	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 21日	圃場A:1.80/0.03/<0.01 圃場B:1.70/0.03/<0.01
レタス※（茎葉）	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A:0.94/0.01/<0.01(3回、1日)(#) 圃場B:0.96/0.03/<0.01(3回、3日)(#)

(別紙１)

フルベンジアミド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) [フルベンジアミド/NNI-0001-脱ヨウ素/NNI-0001-ヒドロキシ]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
レタス※ (茎葉)	1	20%顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7, 14, 21日	圃場A:0.78/0.01/<0.01 (2回、3日)
リーフレタス※ (茎葉)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 200, 300L/10a	2回	1, 3, 7, 14, 21日	圃場A:7.48/0.12/<0.01 圃場B:9.49/0.20/<0.01
ねぎ (茎葉)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21, 28日	圃場A:0.88/0.01/<0.01 圃場B:1.13/0.01/<0.01
だいこん (葉部)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 150, 200L/10a	2回	7, 14, 21, 28日	圃場A:1.86/0.03/<0.01 圃場B:3.88/0.05/<0.01
だいこん (根部)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 150, 200L/10a	2回	7, 14, 21, 28日	圃場A:0.006/<0.006/<0.006 圃場B:0.007/<0.006/<0.006
だいず (乾燥子実)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 150, 200L/10a	3回	7, 14, 21, 44日 7, 14, 21, 42日	圃場A:0.032/<0.006/<0.006 圃場B:0.088/<0.006/<0.006
茶※ (あら茶)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	1回	7, 10, 14, 21日	圃場A:29.0/0.10/<0.06 圃場B:7.80/<0.06/<0.06(1回、10日)
茶※ (浸出液)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	1回	7, 10, 14, 21日	圃場A:3.34/<0.031/<0.030 圃場B:0.84/<0.031/<0.030(1回、10日)
サラダ菜 (茎葉)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 100, 80-150L/10a	2回	1, 3, 7, 14日	圃場A:3.77/0.06/<0.01 圃場B:7.13/0.11/<0.01
ネクタリン (果実)	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 400, 500L/10a	2回	1, 3, 7, 14日	圃場A:0.26/−/− 圃場B:0.48/−/− (2回、7日)
おうとう※ (果実)	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 600, 500L/10a	2回	1, 3, 7, 14日	圃場A:0.57/−/− 圃場B:0.43/−/− (2回、3日)
ぶどう (果実)	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 700, 500L/10a	2回	14, 21日	圃場A:0.55/−/− 圃場B:0.82/−/−
きゅうり※ (果実)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.12/−/− 圃場B:0.22/−/−
なす (果実)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 250, 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.40/−/− 圃場B:0.24/−/−

（別紙１）

フルベンジアミド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）[フルベンジアミド/NNI-0001-脱ヨウ素/NNI-0001-ヒドロキシ]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ピーマン※ （果実）	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 200, 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.46/<0.01/<0.01（2回、3日） 圃場B:1.14/0.01/<0.01

＃これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

※印で示した作物については、申請の範囲内で最高の値を示した括弧内に示す条件において得られた値を採用した。

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「フルベンジアミド」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

農薬名　　フルベンジアミド

農産物名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 登録保留基準値 ppm	国際基準 ppm	外国基準値 ppm	作物残留試験成績 ppm
大豆	0.3	0.3	○				0.032, 0.088
だいこん類の根	0.03	0.03	○				0.006, 0.007
だいこん類の葉	10	10	○				1.86, 3.88($)
はくさい	5	5	○				1.80, 1.70
キャベツ	3	3	○・申				1.12, 1.50($), 0.32, 0.12, 0.50, 0.35
レタス	15	15	○				0.94(#),0.96(#),0.78(レタス)、7,48,9.49(リーフレタス)、3.77, 7.13(サラダ菜)
ねぎ	3	3	○				0.88, 1.13
トマト	0.7	0.7	○				0.18, 0.25
ピーマン	3		申				0.46, 1.14($)
なす	1		申				0.40, 0.24
きゅうり	0.7		申				0.12, 0.22($)
りんご	1	1	○				0.150, 0.409, 0.37. 0.41($)
日本なし	1	0.7	○・申				0.204, 0.250, 0.32
西洋なし	1	0.7	○・申				0.28
もも	0.05	0.05	○				<0.005, 0.012
ネクタリン	1		申				0.26, 0.48
おうとう	2		申				0.57($), 0.43
いちご	2	2	○				0.45, 0.82
ぶどう	2		申				0.55, 0.82
茶	40	40	○				29.0($), 7.80

(#)で示した作物残留試験成績は、適用範囲内で行われていない。
($)で示した作物は、作物残留試験成績のばらつきを考慮し、試験が行われた範囲内で最も大きな残留値を考慮した。

（別紙３）

フルベンジアミド推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
大豆	0.3	0.06	16.8	3.4	10.1	2.0	13.7	2.7	17.6	3.5
だいこん類の根	0.03	0.01	1.4	0.3	0.6	0.1	0.9	0.2	1.8	0.4
だいこん類の葉	10	2.87	22.0	6.3	5.0	1.4	9.0	2.6	34.0	9.8
はくさい	5	1.75	147.0	51.5	51.5	18.0	109.5	38.3	158.5	55.5
キャベツ	3	0.65	68.4	14.9	29.4	6.4	68.7	14.9	59.7	13.0
レタス	15	8.49	91.5	51.8	37.5	21.2	96.0	54.3	63.0	35.7
ねぎ	3	1.01	33.9	11.4	13.5	4.5	24.6	8.2	40.5	13.6
トマト	0.7	0.22	17.0	5.2	11.8	3.6	17.2	5.3	13.2	4.1
ピーマン	3	0.80	13.2	3.5	6.0	1.6	5.7	1.5	11.1	3.0
なす	1	0.32	4.0	1.3	0.9	0.3	3.3	1.1	5.7	1.8
きゅうり	0.7	0.17	11.4	2.8	5.7	1.4	7.1	1.7	11.6	2.8
りんご	1	0.39	35.3	13.8	36.2	14.1	30.0	11.7	35.6	13.9
日本なし	1	0.30	5.1	1.5	4.4	1.3	5.3	1.6	5.1	1.5
西洋なし	1	0.30	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
もも	0.05	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
ネクタリン	1	0.37	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
おうとう	2	0.5	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
いちご	2	0.64	0.6	0.2	0.8	0.3	0.2	0.1	0.2	0.1
ぶどう	2	0.69	11.6	4.0	8.8	3.0	3.2	1.1	7.6	2.6
茶	40	18.4	120.0	55.2	56.0	25.8	140.0	64.4	172.0	79.1
計			599.6	227.0	278.7	105.2	534.8	209.9	637.7	240.3
ADI比（%）			66.2	25.1	103.8	39.2	56.6	22.2	69.2	26.1

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
EDI：推定摂取量（Estimated Daily Intake）

（参考）

これまでの経緯

平成１６年　９月　７日	農薬登録申請
平成１７年　３月３１日	厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成１７年　４月　７日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成１７年　６月１５日	第３１回食品安全委員会農薬専門調査会
平成１８年　１月１１日	第４０回食品安全委員会農薬専門調査会
平成１８年　８月　２日	第３回食品安全委員会農薬専門調査会総合調査第一部会
平成１８年　８月２８日	第２回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
平成１８年　９月　７日	食品安全委員会（報告）
平成１８年１０月　４日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成１８年１０月１１日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成１８年１０月２６日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成１８年１２月１８日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成１９年　２月２６日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成１９年　２月２７日	残留基準の告示
平成１９年１０月１９日	農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（なし、ネクタリン等）
平成１９年１１月　９日	厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成１９年１１月１５日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成２０年　１月１８日	第３４回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
平成２０年　１月３１日	食品安全委員会（報告）
平成２０年　１月３１日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２０年　３月　３日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２０年　３月　４日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

青木　宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上　松久	北里大学副学長
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤　保博	財団法人残留農薬研究所理事

斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木　久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀　正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田　正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷　民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内　明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部　本部長
山添　康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池　信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

フルベンジアミド

食品名	残留基準値 ppm
ピーマン	3
なす	1
きゅうり	0.7
日本なし	1
西洋なし	1
ネクタリン	1
おうとう	2
ぶどう	2

食品安全部基準審査課
食安基収第0201002号
20．2．1

資料４－13－３

府　食　第　109　号
平成 20 年 1 月 31 日

厚生労働大臣
　舛添　要一　殿

食品安全委員会
　委員長　　見上　彪

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 11 月 9 日付け厚生労働省発食安第 1109009 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたフルベンジアミド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

フルベンジアミドの一日摂取許容量を 0.017 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フルベンジアミド

（第２版）

２００８年１月

食品安全委員会

目次

＜審議の経緯＞

第1版関係

2005年 3月17日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：だいず、キャベツ、もも等）
2005年 3月31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0331001号）
2005年 4月 1日	関係書類の接受（参照1～41）
2005年 4月 7日	第89回食品安全委員会（要請事項説明）（参照42）
2005年 6月15日	第31回農薬専門調査会（参照43）
2005年 12月12日	追加資料受理（参照44）
2006年 1月11日	第40回農薬専門調査会（参照45）
2006年 4月 3日	追加資料受理（参照46）
2006年 8月 2日	第3回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照47）
2006年 8月28日	第2回農薬専門調査会幹事会（参照48）
2006年 9月 7日	第158回食品安全委員会（報告）
2006年9月7日より2006年10月6日	国民からの御意見・情報の募集
2006年 10月23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
2006年 10月26日	第165回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）（参照49）
2007年 2月27日	残留農薬基準告示（参照50）
2007年 2月27日	初回農薬登録

第2版関係

2007年 10月19日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（なし、おうとう、きゅうり等）
2007年 11月 9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1109009号）
2007年 11月12日	関係書類の接受（参照51～53）
2007年 11月15日	第215回食品安全委員会（要請事項説明）（参照54）
2008年 1月18日	第34回農薬専門調査会幹事会（参照55）
2008年 1月29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
2008年 1月31日	第224回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾　拓
坂本元子	長尾　拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上　彪	本間清一	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>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林　真
江馬　眞	津田修治*	平塚　明
太田敏博	津田洋幸	吉田　緑

*：2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

代田眞理子****	成瀬一郎***	山手文至
高木篤也	西川秋佳**	輿語靖洋
玉井郁巳	布柴達男	吉田　緑
田村廣人	根岸友惠	若栗　忍
津田修治	平塚　明	*:2007 年 4 月 11 日から
津田洋幸	藤本成明	**:2007 年 4 月 25 日から
出川雅邦	細川正清	***:2007 年 6 月 30 日まで
長尾哲二	松本清司	****:2007 年 7 月 1 日から
中澤憲一	柳井徳磨	
納屋聖人	山崎浩史	

要　約

ヨウ化フタルアミド基を有する殺虫剤である「フルベンジアミド」（CAS No.272451-65-7）について、各種試験成績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）、植物体内運命（りんご、キャベツ及びトマト）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、後作物残留、作物残留、急性毒性（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、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、フルベンジアミド投与による影響は、主に肝臓及び甲状腺に認められた。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、ラットを用いた2年間発がん性試験の1.70 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0.017 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

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルベンジアミド

英名：flubendiamide（ISO 名）

3. 化学名

IUPAC

和名：3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-{4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル}フタルアミド

英名：3-iodo-N'-(2-mesyl-1,1-dimethylethyl)-N-{4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-*o*-tolyl}phthalamide

CAS(No. 272451-65-7)

和名：N^2-[1,1-ジメチル-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-ヨード-N^1-{2-メチル-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-1,2-ベンゼンジカルボキサミド

英名：N^2-[1,1-dimethyl-2-(methylsulfonyl)ethyl]-3-iodo-N^1-{2-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl}-1,2-benzenedicarboxamide

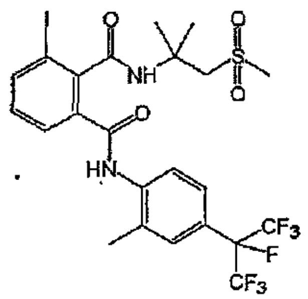
4. 分子式

$C_{23}H_{22}F_7IN_2O_4S$

5. 分子量

682.39

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルベンジアミドは、1998 年に日本農薬株式会社により開発されたヨウ化フタルアミド基を有する殺虫剤である。本剤は、鱗翅目害虫の筋肉細胞小胞体のカルシウムイオンチャンネルに作用し、体収縮症状をもたらして殺虫活性を示す。

我が国では 2007 年 2 月 27 日に初回農薬登録され、欧州及び米国では農薬登録申請中である。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（なし、おうとう、きゅうり等）がされている。

Ⅱ. 試験結果概要

各種運命試験（Ⅱ-1～4）は、フルベンジアミドのフタル酸環を ^{14}C で標識したもの（[pht-^{14}C]フルベンジアミド）及びアニリン環を ^{14}C で標識したもの（[ani-^{14}C]フルベンジアミド）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ベンジアミドに換算した。代謝物/分解物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）血中濃度推移（単回経口）

Fischer ラット（一群雌雄各4匹）に[pht-^{14}C]フルベンジアミドを低用量（2 mg/kg 体重）または高用量（200 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血液及び血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

フルベンジアミドの吸収は比較的緩やかであり、雄では投与量にかかわらず投与12時間後に、雌では低用量及び高用量でそれぞれ投与6及び12時間後に血漿中最高濃度（C_{max}）に達した。雌雄間の血漿中濃度を比較すると、雌において若干緩やかな減衰が認められた。また、血液中濃度と血漿中濃度の差は時間が経つにつれて小さくなっていったことから、フルベンジアミドは血球中に若干分布することが考えられた。

雌雄とも高用量投与群では、低用量投与群の数倍の C_{max} が観察されたのみであり、フルベンジアミドの吸収は殆ど飽和しているものと考えられた。

（参照2）

表1 血液及び血漿中放射能濃度推移（単回経口）

投与量		低用量（2 mg/kg 体重）				高用量（200 mg/kg 体重）			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
濃度推移 (μg/g)	投与1時間後	0.056	0.083	0.063	0.092	0.3	<0.1	0.3	<0.1
	投与6時間後	0.167	0.218	0.142	0.196	0.4	0.4	0.5	0.3
	投与12時間後	0.182	0.233	0.126	0.171	0.4	0.5	0.4	0.4
	投与48時間後	0.027	0.016	0.055	0.066	0.5	<0.1	0.5	<0.1
T_{max} (時間)		12	12	6	6	48	12	6-48	12
C_{max} (μg/g)		0.182	0.233	0.142	0.196	0.5	0.5	0.5	0.4
$T_{1/2}$（時間）		28.7	12.6	41.1	37.6	NA	NA	NA	NA

NA：データポイント数不足のため算出せず

（2）血中濃度推移（反復経口）

Fischerラット（一群雌雄各4匹）に[pht-^{14}C]フルベンジアミドを低用量で14日間反復経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血液及び血漿中放射能濃度推移は表2に示されている。

血中濃度の消失推移は単回経口投与における場合と同様であったが、雌では雄に比べ放射能濃度の消失が遅い傾向が認められた。（参照3）

表2　血液及び血漿中放射能濃度推移（反復経口）

投与量		低用量			
性別		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿
濃度推移(μg/g)	最終投与9時間後	0.157	0.173	0.135	0.168
	最終投与24時間後	0.094	0.089	0.108	0.137
	最終投与168時間後	0.009	—	0.028	0.034

—：検出限界未満

（3）排泄・分布（単回経口）

Fischerラット（一群雌雄各4匹）に[pht-^{14}C]フルベンジアミドを低用量または高用量で、Fischerラット（一群雌雄各4匹）に[ani-^{14}C]フルベンジアミドを低用量でそれぞれ単回経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

投与後24及び168時間の尿及び糞中排泄率は、表3に示されており、雌雄ともにほとんどが糞中排泄であった。

表3　尿及び糞中排泄率（単回経口）

標識体	[pht-^{14}C]フルベンジアミド								[ani-^{14}C]フルベンジアミド			
投与量	低用量				高用量				低用量			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後24時間	1.30	77.0	0.16	58.2	0.09	89.9	0.06	98.5	1.23	79.0	0.28	54.5
投与後168時間	1.78	96.2	0.56	91.4	0.50	93.6	0.58	99.6	1.73	93.6	1.07	91.5

注）168時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

単位：%TAR

単回投与における組織分布は、表4に示されている。

投与9時間後では、吸収部位である消化管（胃、小腸及び大腸）、肝臓、腎臓、副腎及び脂肪等に比較的高濃度の分布が認められた。投与168時間後では、

すべての臓器・組織中放射能濃度は、検出限界付近にまで減衰しており、フルベンジアミド及びその代謝物に蓄積性がないことを示唆していた。（参照 2）

表 4 主要組織の残留放射能濃度（単回経口）

投与量	標識体	性別	9 時間後	168 時間後
低用量	[pht-^{14}C]	雄	肝臓 (2.42) 、副腎 (1.90) 、白色脂肪 (1.42) 、大腸 (1.26) 、腎臓 (1.07) 、小腸 (0.951) 、骨髄 (0.679) 、心臓 (0.676) 、唾液腺 (0.606) 、膵臓 (0.603) 、肺 (0.584) 、胃 (0.568) 、甲状腺 (0.566) 、脾臓 (0.409) 、胸腺 (0.376) 、筋肉 (0.319) 、下垂体 (0.290) 、その他 (0.28 未満)	肝臓 (0.031) 、白色脂肪 (0.009) 、副腎 (0.007) 、腎臓 (0.005) 、その他 (0.005 未満)
		雌	大腸 (0.857) 、肝臓 (0.657) 、白色脂肪 (0.536) 、副腎 (0.463) 、小腸 (0.227) 、胃 (0.188) 、唾液腺 (0.182) 、腎臓 (0.178) 、膵臓 (0.159) 、骨髄 (0.157) 、卵巣 (0.155) 、甲状腺 (0.150) 、心臓 (0.143) 、肺 (0.136) 、子宮 (0.123) 、脾臓 (0.114) 胸腺 (0.097) 、下垂体 (0.090) 、膀胱 (0.072) 、筋肉 (0.070) 、その他 (0.03 未満)	肝臓 (0.407) 、白色脂肪 (0.331) 、副腎 (0.137) 、骨髄 (0.105) 、小腸 (0.067) 、卵巣 (0.062) 、膵臓 (0.060) 、腎臓 (0.059) 、唾液腺 (0.057) 、大腸 (0.052) 、胃 (0.045) 、甲状腺 (0.038) 、肺 (0.039) 、心臓 (0.037) 、胸腺 (0.033) 、子宮 (0.033) 、脾臓 (0.030) 、膀胱 (0.026) 、筋肉 (0.023) 、下垂体 (0.020) 、その他 (0.01 未満)
	[ani-^{14}C]	雄		肝臓 (0.016) 、腎臓 (0.006) 、膀胱 (0.006) 、白色脂肪 (0.006) 、その他 (0.004 未満)
		雌		肝臓 (0.555) 、白色脂肪 (0.440) 、副腎 (0.208) 、骨髄 (0.169) 、小腸 (0.098) 、卵巣 (0.089) 、膵臓 (0.085) 、唾液腺 (0.083) 、甲状腺 (0.082) 、腎臓 (0.074) 、大腸 (0.066) 、胃 (0.064) 、心臓 (0.055) 、子宮 (0.053) 、肺 (0.052) 、下垂体 (0.045) 、脾臓 (0.045) 、胸腺 (0.044) 、膀胱 (0.033) 、その他 (0.02 未満)
高用量	[pht-^{14}C]	雄	大腸 (60.2) 、胃 (28.1) 、小腸 (7.9) 、下垂体 (3.1) 、白色脂肪 (2.6) 、副腎 (2.4) 、肝増 (2.2) 、甲状腺 (1.4) 、腎臓 (1.1) 、唾液腺 (1.1) 、骨髄 (0.9) 、胸腺 (0.8) 、精巣 (0.8) 、前立腺 (0.8) 、心臓 (0.7) 、肺 (0.6) 、脾臓 (0.6) 、膵臓 (0.6) 、その他 (0.6 未満)	肝臓 (0.1) 、白色脂肪 (0.1) 、その他 (検出限界未満)
		雌	大腸 (103) 、胃 (12.5) 、白色脂肪 (4.8) 、小	骨髄 (0.5) 、白色脂肪 (0.4) 、肝臓 (0.3) 、

			腸 (4.2) 、肝臓 (3.8) 、副腎 (3.4) 、子宮 (3.2) 、甲状腺 (2.5) 、唾液腺 (2.4) 、膵臓 (1.5) 、骨髄 (1.5) 、腎臓 (1.3) 、心臓 (1.0) 、肺 (1.0) 、脾臓 (1.0) 、胸腺 (0.9) 、卵巣 (0.9) 、筋肉 (0.6) 、膀胱 (0.5) 、その他 (0.5 未満)	唾液腺 (0.2) 、膵臓 (0.2) 、腎臓 (0.1) 、胃 (0.1) 、小腸 (0.1) 、大腸 (0.1) 、その他 (検出限界未満)

注）残留放射能濃度はフルベンジアミド換算濃度（μg/g）

（４）排泄・分布（反復経口）

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pht-^{14}C]フルベンジアミドを低用量で 14 日間反復経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

最終投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は、表 5 に示されており、ほとんどが糞中に排泄された。

特異的にフルベンジアミドあるいはその代謝物が残留する臓器・組織は認められず、フルベンジアミド及びその代謝物には蓄積性がないことが示された。（参照 3）

表 5　尿及び糞中排泄率（反復経口）

投与量	低用量			
性別	雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	0.48	102	0.20	101
投与後 168 時間	0.57	103	0.31	104

注）168 時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

単位：%TAR

（５）胆汁排泄

Fischer ラット（雄 3 匹、雌 6 匹）に[pht-^{14}C]フルベンジアミドを低用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間までに胆汁及び尿中に排泄された放射能及び体内に残存した放射能の合計より、消化管からの吸収率は雄において 23.5%、雌において 34.1%と推定された。（参照 4）

表 6　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率

投与量	低用量	
性別	雄	雌
胆汁	11.1	3.3
尿	0.75	0.15
糞	12.8	11.0

単位：%TAR

（6）代謝物同定・定量

[ani-^{14}C]フルベンジアミド及び[pht-^{14}C]フルベンジアミドを用いた単回投与試験［1.(3)］、[pht-^{14}C]フルベンジアミドを用いた反復投与試験［1.(4)］及び胆汁排泄試験［1.(5)］における尿、糞、胆汁及び消化管内容物におけるフルベンジアミドの代謝物同定・定量試験が実施された。

試験結果は表7に示されている。

ラットにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、トルイジン環2位メチル基の酸化、チオアルキルアミン部分のメチル基の酸化であると推定された。さらにこれらの代謝物は、グルクロン酸及びグルタチオン抱合の経路により代謝が進行すると考えられた。（参照2～4）

表7　尿、糞及び胆汁における代謝物

投与条件	標識体	投与量	試料	フルベンジアミド (%TAR)	代謝物 (%TAR)
単回	[pht-^{14}C]	低	尿	0.01～0.09	E(0.05～0.45)、H(0.01～0.03)、F(<0.01～0.01)、その他(0.9未満)
			糞	15.4～65.8	E(5.43～37.3)、H(<0.01～16.4)、F(<0.01～0.44)、その他(4未満)
		高	尿	<0.01～0.04	E(<0.01～0.01)、その他(0.04未満)
			糞	89.1～97.8	F(0.24～0.25)、E(<0.01～0.20)、その他(0.4未満)
	[ani-^{14}C]	低	尿	0.04～0.21	E (0.05～0.42)、H(0.01～0.05)、F(<0.01～0.03)、その他(0.8未満)
			糞	30.4～65.7	E(5.73～30.8)、H(0.13～14.9)、F(<0.01～0.31)、その他(4未満)
単回※	[pht-^{14}C]	低	胆汁	検出限界未満	E(0.10～1.27)、H(2.28)、G(0.19～1.81)、R(0.15～0.33)、その他(1.5未満)
			糞	10.7～12.0	E(0.09～0.60)、その他(検出限界未満)
			消化管内容物	49.7～56.3	E(0.59～3.38)、その他(0.2未満)
反復	[pht-^{14}C]	低	尿	<0.01～0.03	E(0.01～0.04)、その他(1未満)
			糞	82.2～91.3	E(2.23～7.19)、H(<0.01～2.82)、その他(1未満)

※　1.(4)の胆汁排泄試験

2．植物体内運命試験

（1）りんご

$[pht\text{-}^{14}C]$フルベンジアミドまたは$[ani\text{-}^{14}C]$フルベンジアミドをりんご（品種：ふじ）に 200 g ai/ha で散布し、散布 0、7、14、28 及び 56 日後（成熟期）に果実及び葉を検体として採取し、りんごにおける植物体内運命試験が実施された。収穫した果実及び葉は、表面洗浄液、抽出液及び未抽出残渣に分画した。

総残留放射能濃度は、処理当日に果実で 0.016～0.043 mg/kg、葉で 4.5 mg/kg と最高値を示し、その後は経時的に漸減し、処理 56 日後には果実で 0.01 mg/kg、葉で 1.4～1.6 mg/kg になった。

果実では、処理直後にフルベンジアミドが総残留放射能（TRR）の 81.4～93.8%（0.015～0.035 mg/kg）、代謝物として B が 4.7%TRR 未満(0.002 mg/kg 未満)、その他未同定代謝物が 6.3%TRR 未満(0.002 mg/kg 未満)検出された。56 日後にはフルベンジアミドが 50.0～54.5%TRR(0.005～0.006 mg/kg)、代謝物として B が 18.2%TRR 未満(0.002 mg/kg 未満)、その他未同定代謝物が 18.2%TRR 未満（0.002 mg/kg 未満）検出された。

葉では、処理直後にフルベンジアミドが 104～106%TRR(4.6～4.8 mg/kg)、代謝物として B、P、E 及び H が 0.1～2.3%TRR(0.004～0.103 mg/kg)、その他未同定代謝物が 0.5～3.1%TRR（0.024～0.139 mg/kg）検出された。56 日後では、フルベンジアミドが 52.9～62.4%TRR（0.763～1.03 mg/kg）、主代謝物として B、C、E 及び H が 0.7～7.2%TRR（0.010～0.114 mg/kg）検出された。

りんごにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が脱離した代謝物 B 及び C の生成、トルイジン環メチル基の酸化による代謝物 E 及び H の生成と考えられた。（参照 5）

（2）キャベツ

$[pht\text{-}^{14}C]$フルベンジアミドまたは$[ani\text{-}^{14}C]$フルベンジアミドをキャベツ（品種：YR-晴徳）に 1 個体あたり 0.3 mg で処理し、処理 21 及び 42 日後（成熟期）に植物体を結球部、外葉部及び根部の部位毎に分割して検体として採取し、キャベツにおける植物体内運命試験が実施された。外葉部は洗浄液、抽出液及び未抽出残渣に分画した。

放射能は外葉部において、処理 21 日後で 101～108%TAR（0.59～0.70 mg/kg）、処理 42 日後で 101～108%TAR（0.59～0.61 mg/kg）と殆ど全て検出された。

外葉部では、処理 21 日後にフルベンジアミドが 90.2～90.7%TRR（0.53～0.64 mg/kg）、代謝物として B、C、E 及び H が 0.1～1.3%TRR(0.001～0.009 mg/kg)、その他未同定代謝物が 0.2%TRR 以下(0.012 mg/kg 以下)検出された。42 日後にはフルベンジアミドが 89.3～90.2%TRR(0.54 mg/kg)、代謝物として B、C、E 及び H が 0.3～1.5%TRR(0.002～0.009 mg/kg)、その他未同定代謝物が 0.2%TRR 以下(0.012 mg/kg 以下)検出された。

このように、処理 21 日後及び 42 日後とも外葉部に放射能が残存し、表面洗浄画分に 77.5%TRR 以上が検出された。

結球中の放射能濃度は低く、フルベンジアミド換算濃度として0.001 mg/kg以下であった。

キャベツにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が脱離した代謝物B及びCの生成、トルイジン環メチル基の酸化による代謝物E及びHの生成と考えられた。（参照6）

（3）トマト

[pht-^{14}C]フルベンジアミドまたは[ani-^{14}C]フルベンジアミドをミニトマト（品種：千果）の果実に1枝あたり0.125 mg、葉に1枝あたり0.80 mg処理し、処理0、7、14及び28日後に放射能を処理した部位の果実及び葉、また28日後ではその他の部位全体（根部含む）を検体として採取し、トマトにおける植物体内運命試験が実施された。収穫した果実及び葉は、表面洗浄液、抽出液及び未抽出残渣に分画した。

放射能は、果実においては処理直後の99.1～99.3%TAR（3.24～3.38 mg/kg）から処理後28日で65.9～68.7%TAR（1.32～1.49 mg/kg）と緩やかに減少した。葉では、いずれの検体からも89.9～106%TAR（14.9～45.4 mg/kg）とほぼ定量的に回収された。その他の部位全体には、1.05～1.12%TARとわずかであった。果実及び葉とも表面洗浄画分に94.4%TRR以上が検出された。

果実では、処理直後にフルベンジアミドが99.5%TRR（3.22～3.36 mg/kg）、代謝物としてCが0.04%TRR（0.0012～0.0013 mg/kg）検出された。[pht-^{14}C]フルベンジアミドでは、代謝物Bが0.05%TRR（0.0016 mg/kg）、その他未同定代謝物が総和で0.43～0.46 %TRR(0.0146～0.0150 mg/kg)検出された。28日後には、フルベンジアミドが96.2～96.6%TRR(1.27～1.43 mg/kg)、主代謝物としてB、C、E及びHが0.18～0.50%TRR(0.0027～0.0066 mg/kg)、その他未同定代謝物が総和で2.3%TRR（0.0306～0.0336 mg/kg）検出された。

葉では、処理直後にフルベンジアミドが99.1 %TRR（43.7～45.0 mg/kg）検出された。[pht-^{14}C]フルベンジアミドでは代謝物B及びCが0.005～0.04 %TRR（0.0022 ～0.0165 mg/kg）、その他未同定代謝物が0.83～0.84%TRR（0.365～0.381 mg/kg）検出された。28日後では、フルベンジアミドが90.9～95.2%TRR（14.2～15.0 mg/kg）、主代謝物としてB、C、E及びHが0.20～0.53%TRR（0.0300～0.0874 mg/kg）検出された。

トマトにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が脱離した代謝物B及びCの生成、トルイジン環メチル基の酸化による代謝物E及びHの生成と考えられた。（参照7）

3．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験

[pht-^{14}C]フルベンジアミドまたは[ani-^{14}C]フルベンジアミドを埴壌土（高知）に乾土あたり約0.4 mg/kgとなるように添加後、25℃の暗条件下で180日間インキュベートし、フルベンジアミドの好気的土壌中運命試験が実施され

た。

フルベンジアミドは、処理56日後で98.9～100%TAR、処理180日後で98.0～99.0%TAR検出された。微量ではあるが、分解物B、E及びHが試験終了時にそれぞれ0.2、0.2～0.4及び0.4～0.7%TAR検出された。

フルベンジアミドの分解は極めて緩やかであり、推定半減期は180日以上であった。（参照8）

（２）土壌表面光分解試験

[pht-^{14}C]フルベンジアミドまたは[ani-^{14}C]フルベンジアミドを砂土（米国カリフォルニア州）で調製した厚さ1～2 mmの土壌薄層に、乾土あたり1.3 μg/gとなるように添加後、20℃±1℃でキセノンアークランプ（583 W/m^2、照射光の波長範囲：300～800 nm）を11日間連続照射してフルベンジアミドの土壌表面光分解試験が実施された。

フルベンジアミドは光照射区において経時的に減少し、照射11日後には47.9～49.7%TAR、分解物B及びMがそれぞれ15.5～17.6及び1.5～8.2%TAR検出された。遮光区では、照射11日後においてもフルベンジアミドは殆ど分解されず、92.6～99.9%TARが残存していた。

フルベンジアミドの自然状態での推定半減期は、33.6～34.9 日と換算[1]された。

土壌表面において、フルベンジアミドは速やかに分解物Bへ分解されることが示された。また、分解物Bも土壌中では安定ではなく、分解物Mを経由し速やかに二酸化炭素及び未抽出残渣にまで分解されることが示された。（参照9）

（３）土壌吸脱着試験

4種類の国内土壌［軽埴土（高知）、壌土（北海道）、軽埴土（和歌山）及び砂土（宮崎）］を用いてフルベンジアミドの土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数K^{ads}は26.9～54.6であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数Kocは1,550～3,660であった。また、脱着係数K^{des}は36.2～52.1であった。

フルベンジアミドは、土壌においてわずかな移行性があると考えられた。(参照10)

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

[pht-^{14}C]フルベンジアミドまたは[ani-^{14}C]フルベンジアミドをpH4、5(25℃試験区のみ）、7及び9の各緩衝液に12.1 μg/Lとなるように加えた後、25℃で30日間、50℃で5日間インキュベートし、フルベンジアミドの加水分解試

[1] 米国の隣接する48州の年間平均の太陽光強度190 W/m^{2}を基準として換算した。

験が実施された。なお、pH4 及び 5 では酢酸緩衝液を、pH7 ではリン酸緩衝液を、pH9 ではホウ酸緩衝液をそれぞれ用いた。

フルベンジアミドは各処理区において 90.5〜101%TAR 回収された。フルベンジアミドは試験に用いた pH の範囲内で加水分解に対し安定であった。（参照 11）

（２）水中光分解試験

[pht-^{14}C]フルベンジアミドまたは[ani-^{14}C]フルベンジアミドを蒸留水（pH6.0〜6.2）、自然水（大阪で採取された地下水、pH7.4）及び光増感剤として 1%アセトンを含有する蒸留水に 12.5 μg/L となるように加えた後、25℃でキセノンアークランプ（623〜640 W/m^2、照射光の波長範囲：280-800 nm）を 7 日間連続照射し、フルベンジアミドの水中光分解試験が実施された。

フルベンジアミドは光照射により速やかに分解され、照射 7 日後に検出されたのは 31.3〜46.7%TAR であった。

光分解物としては分解物 B、C 及び D が同定され、照射 7 日後にはそれぞれ 10.1〜31.9%TAR、0.6〜2.2%TAR、0.2〜11.6%TAR 検出された。

各水中の光照射区において、初期の主分解物は分解物 B 及び C であり、分解物 C は後期に分解物 D へと分解されるものと推定された。遮光区においては、定量的なフルベンジアミドの回収が認められ、顕著な分解物は検出されなかった。

自然水中では、蒸留水中に比べ、フルベンジアミドの若干速やかな減衰が認められた。

推定半減期は光照射区において 4.3〜6.5 日であり、自然太陽光下では 25.2〜32.5 日と推定された。（参照 12）

５．土壌残留試験

火山灰・軽埴土及（熊本）び沖積・埴壌土（高知）を用いて、フルベンジアミドと分解物［B、C 及び D（圃場のみ）］を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は、フルベンジアミドとしては、容器内で 1 年以上、圃場では 34〜247 日であった。一方、フルベンジアミドと分解物の合計としては、容器内で 1 年以上、圃場では 34〜250 日であった（表 8）。(参照 13)

表 8　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度※	土壌	フルベンジアミド	フルベンジアミド+分解物
容器内試験	0.4 mg/kg	火山灰・軽埴土	1 年以上	1 年以上
		沖積・埴壌土	1 年以上	1 年以上

圃場試験	300 g ai/ha	火山灰・軽埴土	247 日	250 日
		沖積・埴壌土	34 日	34 日

※容器内試験で純品、圃場試験で顆粒水和剤を使用

6．作物残留試験

野菜、果実、豆類及び茶を用いて、フルベンジアミド、代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析はアセトニトリルで抽出した試料を精製後、高速液体クロマトグラフィー（UV 検出器又はフォトダイオードアレイ検出器）で定量する方法に従った。

その結果は別紙 3 に示されており、最高値はフルベンジアミドの茶（荒茶）の最終散布 7 日後における 29.0 mg/kg であった。また、代謝物 B は、最高値がリーフレタスの最終散布 1 日後における 0.2 mg/kg であったが、ほとんど定量限界未満であった。代謝物 C は、全データが定量限界未満であった。（参照 14～15、53）

別紙 4 の作物残留試験の分析値を用いて、フルベンジアミドを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 9 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からフルベンジアミドが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された作物（なし、ネクタリン、おうとう、ぶどう、きゅうり、なす及びピーマン）を含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

7．後作物残留試験

フルベンジアミドを 600 g ai/ha で 3 回散布して栽培したキャベツの後作物となるレタス及びだいこん（葉、根部）を用いて、フルベンジアミド、代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。分析はアセトニトリルで抽出した試料を精製後、高速液体クロマトグラフィー（フォトダイオードアレイ検出器）で定量する方法に従った。

その結果は別紙 4 に示されており、いずれの作物でもフルベンジアミドは定量限界未満であった。(参照 16)

表 9　食品中より摂取されるフルベンジアミドの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児（1～6 歳） (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者（65 歳以上） (体重:54.2 kg)
摂取量 (μg/人/日)	212.72	98.00	196.77	224.67

8．一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 17）

表 10　一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雌雄 各 3	0、200、600、 2,000	2,000	−	投与による影響なし。
		SD ラット	雄　5	0、200、600、 2,000	2,000	−	投与による影響なし。
	睡眠時間	ICR マウス	雄　8	0、200、600、 2,000	2,000	−	投与による影響なし。
循環器系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄　5	0、200、600、 2,000	2,000	−	投与による影響なし。
消化器系	小腸 輸送能	ICR マウス	雄　8	0、200、600、 2,000	600	2,000	2000mg/kg 体重の投与群で炭末輸送能の抑制が認められた。
腎臓	腎機能	SD ラット	雄　5	0、200、600、 2,000	2,000	−	投与による影響なし。
血液	溶血と凝固	SD ラット	雄　5	0、200、600、 2,000	2,000	−	投与による影響なし。

・いずれの試験においてもフルベンジアミド原体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁した検体を経口投与した。

9．急性毒性試験

フルベンジアミドの SD ラットを用いた急性経口、急性経皮及び急性吸入毒性試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。なお、急性吸入毒性試験では 0.07 mg/L が暴露可能な最高濃度であった。（参照 18～20）

表 11　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC50 (mg/L) >0.07	 >0.07	症状及び死亡例なし

フルベンジアミドの代謝物B及びCのSDラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。代謝物 C において、投与 30 分後から軟便及び肛門周囲の被毛汚染が見られたが、投与 1 日後には消失した。（参照 21～22）

表 12 急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD50 (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
C	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	>2,000	軟便及び肛門周囲の被毛汚染 死亡例なし

１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギ（雄）を用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。フルベンジアミド原体には皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。(参照 23～24)

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。フルベンジアミド原体に皮膚感作性は認められなかった。(参照 25)

１１．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、20、50、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.15	2.85	11.4	116	1,190
	雌	1.30	3.29	13.1	128	1,320

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

検体投与による影響は雄で 2,000 ppm、雌で 200 ppm 以上の投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓、甲状腺であった。

20,000 ppm 投与群の雌で散見された立ち上がり姿勢スコアの増加は、慢性毒性試験においてもほぼ同時期に観察されており投与との関連は否定できないと判断したが、他の検査項目の変化を伴わないこの所見単独での軽微かつ一時的な変化について毒性学的意義を認めることは難しいと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で PLT 増加が、200 ppm 以上投与群の雌で肝小葉周辺性脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（11.4 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（3.29 mg/kg 体重/日）であると考えられた。(参照 26)

表 14　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
20,000 ppm	・MCV 減少 ・TP 及び Alb 増加 ・肝絶対及び比重量[2]増加 ・肝暗色調化及び腫大	・MCH 減少 ・TP 及び Alb 増加 ・Glob 増加、T.Chol 及び TBA 減少 ・副腎、卵巣絶対及び比重量増加 ・肝暗色調化
2,000 ppm 以上	・PLT 増加	・PLT 増加、Ht 及び Hb 減少 ・GGT 及びカリウム増加、TG 減少、ChE 活性低下 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・肝び漫性肥大 ・甲状腺濾胞上皮肥大
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	・MCV 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝小葉周辺性脂肪化
50 ppm 以下		毒性所見なし

（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、50、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、本試験は発がん性試験（マウス）の予備試験であり、試験ガイドラインには準拠していない。

表 15　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

投与群		50 ppm	100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.01	11.9	123	1,210
	雌	7.13	14.7	145	1,420

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

検体投与による影響は雌雄で 1,000 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓であった。

本試験において、1,000 ppm 投与群以上の雌雄で肝小葉中心性肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 11.9 mg/kg 体重/日、雌 : 14.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 46)

表 16　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・肝比重量増加 ・肝暗調化	・T.Bil 増加 ・卵巣比重量増加
1,000 ppm 以上	・肝小葉中心性肥大 ・肝小葉中心性脂肪化	・肝絶対及び比重量増加 ・肝小葉中心性肥大 ・肝小葉中心性脂肪化
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（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）を用いた混餌（原体 : 0、100、2,000、40,000 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	2,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.58	52.7	1,080
	雌	2.82	59.7	1,140

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 2,000 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は副腎であった。

40,000 ppm 投与群の雄で見られた軟便は検体投与の影響によるものと考えられた。40,000 ppm 投与群の雌を含め、他投与群で見られた軟便は、発生個体数が少なく、また、観察された週も少なかったことから、検体投与には関連しない症状であると考えられた。

40,000 ppm 投与群の雄の 2 例に肝臓の小肉芽腫が認められたが、この病変の程度は軽く、また、雌では用量に関連なく観察された所見であったため、検体投与とは関連しないものと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄：2.58 mg/kg 体重/日、雌：2.82 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 27)

表 18　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40,000 ppm	・軟便 ・体重増加抑制 ・Hb 及び RBC 増加 ・ALP 増加、T.Chol 減少 ・副腎皮質細胞肥大	
2,000 ppm 以上	・APTT 短縮 ・副腎絶対及び比重量増加	・APTT 短縮 ・ALP 及び TG 増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

１２．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、20、50、2,000、20,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 19　１年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.781	1.95	79.3	822
	雌	0.960	2.40	97.5	998

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 2,000 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓、甲状腺、骨髄、卵巣であった。

20,000 ppm 投与群の雌で散見された立ち上がり姿勢スコアの増加は、亜急性毒性試験においてもほぼ同時期に観察されており投与との関連は否定できないと判断したが、他の検査項目の変化を伴わないこの所見単独での軽微かつ一時的な変化について毒性学的意義を認めることは難しいと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺濾胞上皮肥大等が認

められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.95 mg/kg 体重/日、雌：2.40 mg/kg 体重/日）であると考えられた。(参照 28)

表 20　1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少、PLT 増加 ・TP 増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加	・卵巣絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	・網赤血球数増加、PT 及び APTT 延長 ・GGT 及び Alb 増加 ・肝比重量増加 ・甲状腺濾胞上皮肥大	・Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少 ・GGT、TP、Alb 及びリン増加、TBA、T.Chol 及び TG 減少 ・肝、腎及び心絶対及び比重量増加 ・副腎比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・肝暗色調化及び腫大 ・甲状腺濾胞上皮肥大 ・肝小葉周辺性脂肪化及びび漫性肥大
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）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、100、1,500、20,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.21	35.2	484
	雌	2.51	37.9	533

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 1,500 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓であった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加等、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：2.21 mg/kg 体重/日、雌：2.51 mg/kg 体重/日）であると考えられた。(参照 29)

表 22　イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・ALP 及び ALT 増加、Alb 及び A/G 比減少 ・肝クッパー細胞褐色色素沈着	・体重増加抑制 ・ALT、GGTP 及び TG 増加、Gluc 減少 ・肝絶対重量増加 ・肝クッパー細胞褐色色素沈着
1,500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・APTT 短縮 ・ナトリウム減少 ・肝比重量増加	・APTT 短縮、PLT 増加 ・ALP 増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）２年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、50、1,000、20,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 23　2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.70	33.9	705
	雌	2.15	43.7	912

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

検体投与による影響は雌雄で 1,000 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓、甲状腺、腎臓、副腎、卵巣、皮膚であった。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝小葉周辺性脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm（雄：1.70 mg/kg 体重/日、雌：2.15 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った。(参照 30)

表 24　2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対重量増加 ・肝小葉明瞭及び表面粗造	・体重増加抑制 ・甲状腺、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加

	・脾暗色調化 ・甲状腺濾胞上皮肥大	
1,000 ppm 以上	・肝小葉周辺性脂肪化 ・慢性腎症	・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・肝暗色調化及び腫大 ・脱毛 ・肝小葉周辺性脂肪化、び漫性脂肪化及びび漫性肥大 ・慢性腎症 ・甲状腺濾胞上皮肥大 ・皮膚毛包または毛嚢炎
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）１８ヵ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、50、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 18 ヵ月間発がん性試験が実施された。

表 25　18 ヵ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.85	94	988
	雌	4.44	93	937

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与による影響が雌雄とも 1,000 ppm 以上投与群で認められ、主な標的臓器は肝臓及び甲状腺であると考えられた。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺腫大等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm（雄：4.85 mg/kg 体重/日、雌：4.44 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 31）

表 26　18 ヵ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・肝、甲状腺及び副腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺コロイド変性 ・肝細胞小増殖巣（空胞細胞及び好塩基性細胞）発生頻度増加	・甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝暗色調化 ・肝小葉周辺性脂肪化（大型脂肪滴） ・甲状腺コロイド変性及び濾濾胞上皮過形成

1,000 ppm以上	・肝暗色調化 ・甲状腺腫大 ・肝小葉中心性肥大、小葉中心性及び び漫性脂肪化（小型脂肪滴） ・肝小葉中心性脂肪化（大型脂肪滴）減少 ・甲状腺水腫様変性を伴う濾胞上皮肥大及び大型濾胞増加	・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺腫大 ・肝小葉中心性肥大、小葉中心性及び び漫性脂肪化（小型脂肪滴） ・肝び漫性脂肪化（大型脂肪滴） ・甲状腺水腫様変性を伴う濾胞上皮肥大及び大型濾胞増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

１３．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、20、50、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	50 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.30	3.30	131	1,310
		雌	1.59	3.95	159	1,580
	F_1 世代	雄	1.64	4.05	162	1,640
		雌	1.84	4.59	176	1,810

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 28 に示されている。

出産時死亡した雌の 20,000 ppm 投与群の 1 例では、重度の肝細胞脂肪化及び塊状肝細胞壊死が認められたので、肝臓障害が死亡に至らせる要因の一つであったと考えられた。

児動物 F_1 及び F_2 の 2,000 ppm 以上投与群で腫大が認められた眼球では、ほぼ全例に虹彩癒着が認められ、眼房水の流出阻害が眼球腫大に至ったと考えられた。またこれら眼球では出血、角膜上皮基底細胞の水腫様変性、角膜上皮細胞の空胞化、角膜炎、虹彩炎及び白内障も観察された。

本試験において、親動物では雌雄の 2,000 ppm 以上投与群で甲状腺濾胞上皮肥大等が、児動物では雌雄の 2,000 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 50 ppm（P 雄：3.30 mg/kg 体重/日、P 雌：3.95 mg/kg 体重/日、F_1 雄：4.05 mg/kg 体重/日、F_1 雌：4.59 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 32)

表 28　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	20,000 ppm	・甲状腺腫大及び褐色化 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・副腎絶対重量増加	・甲状腺腫大 ・肝胆管増生及び多核肝細胞増加 ・副腎び漫性皮質細胞肥大 ・卵巣間質細胞の空洞化	・甲状腺腫大及び褐色化 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝細胞脂肪化及び肥大 ・精細胞数減少	・甲状腺腫大 ・子宮絶対重量増加 ・肝胆管増生増加
	2,000 ppm 以上	・甲状腺濾胞上皮肥大	・肝腫大及び暗色調化 ・甲状腺褐色化 ・肝、甲状腺、腎及び子宮絶対及び比重量増加 ・副腎及び卵巣絶対重量増加 ・脾比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大及び肝褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大 ・腎尿細管好塩基性化及び尿円柱増加	・下垂体比重量減少 ・肝褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大 ・包皮分離完了遅延	・肝腫大及び暗色調化 ・甲状腺褐色化 ・肝、甲状腺及び腎絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・下垂体比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大
	50 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	20,000 ppm	・体重増加抑制 ・甲状腺比重量増加 ・肝胆管増生	・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少	・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少 ・肝胆管増生	・体重増加抑制
	2,000 ppm 以上	・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾及び胸腺絶対及び比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大	・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝絶対及び比重量増加 ・子宮比重量増加 ・脾比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大、褐色色素沈着及び胆管増生 ・甲状腺濾胞上皮肥大	・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大	・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾及び胸腺絶対及び比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大、褐色色素沈着及び胆管増生 ・甲状腺濾胞上皮肥大

	50 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

（2）１世代繁殖試験（追加、ラット）

先に行われた２世代繁殖試験の 50 ppm 以上の用量群で認められた雄 F_1 児動物の性成熟の遅延を再確認するため、Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表２９参照）投与による１世代繁殖試験が実施された。F_1 世代親動物に関しては、雄で離乳後約 10 週間、雌で離乳後約５週間を試験期間とした。

表 29　１世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.25	12.9	127	1,290
		雌	3.84	15.0	149	1,490
	F_1 世代	雄	4.05	15.9	160	1,610
		雌	5.28	21.0	206	2,090

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 30 に示されている。

2,000 ppm 以上投与群の F_1 雄動物において包皮分離完了の遅延が認められたが、同世代雄動物で測定した肛門生殖突起間距離（AGD）の短縮がなく、むしろこれらの群では大きい値を示しており、少なくとも検体が抗アンドロゲン作用によって性成熟を遅延させているのではないと考えられた。

本試験において、親動物では P 世代雄の 20,000 ppm 投与群で甲状腺腫大等、P 世代雌の 200 ppm 以上投与群で肝暗色調化、F_1 世代雄の 2,000 ppm 以上投与群で包皮分離完了遅延等、F_1 雌の 200 ppm 以上投与群で腎絶対及び比重量増加等が認められ、児動物では 2,000 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、無毒性量は親動物の P 雄で 2,000 ppm（127 mg/kg 体重/日）、F_1 雄で 200 ppm（15.9 mg/kg 体重/日）、P 及び F_1 の雌で 50 ppm （P 雌：3.84 mg/kg 体重/日、F_1 雌：5.28 mg/kg 体重/日）であり、児動物の雌雄では 200 ppm（F_1 雄：12.9 mg/kg 体重/日、F_1 雌：15.0 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 33）

表 30　１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	
		雄	雌	雄	雌

親動物	20,000 ppm	・甲状腺腫大及び褐色化 ・肝絶対及び比重量増加	・甲状腺絶対及び比重量増加	・肝暗色調化 ・甲状腺褐色化 ・肝絶対及び比重量増加	・肝腫大 ・甲状腺比重量増加
	2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下毒性所見なし	・肝腫大 ・甲状腺褐色化 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎、卵巣及び子宮重量増加	・下垂体絶対及び比重量減少 ・包皮分離完了遅延	・肝暗色調化 ・肝及び卵巣絶対及び比重量増加
	200 ppm 以上		・肝暗色調化	200 ppm 以下毒性所見なし	・腎絶対及び比重量増加 ・下垂体絶対及び比重量減少
	50 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	20,000 ppm	・眼球腫大 ・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少	・眼球腫大 ・体重増加抑制 ・甲状腺絶対重量減少		
	2,000 ppm 以上	・肛門生殖突起間距離増加 ・肝暗色調化 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・甲状腺絶対重量減少	・肝暗色調化 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾及び胸腺絶対及び比重量減少		
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

（３）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で、肝絶対及び比重量増加が認められた。

胎児には投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物の 100 mg/kg 以上投与群で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 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 34)

（４）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体： 0、20、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC）投与して発生毒性試験が

実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠末期に摂餌量減少及び軟便が認められた。

胎児には投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物の 1,000 mg/kg 体重/日投与群において摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 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 35)

１４．遺伝毒性試験

フルベンジアミド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の肺（CHL）細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった。

フルベンジアミドに遺伝毒性はないものと考えられた（表 31）。(参照 36～38)

表 31　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98,TA100,TA1535, TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2 *uvrA* 株）	1.22～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺（CHL）細胞	125～2,200 μg/mL (-S9) 550～2,200 μg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）(一群雌雄各 5 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B 及び C の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、試験結果は陰性であった（表 32）。（参照 39～40）

表 32　遺伝毒性試験結果概要（代謝物 B, C）

試験		被験物質	対象	処理濃度	結果
in vitro	復帰突然変異試験	B	*S. typhimurium*（TA98,TA100,TA1535,	1.22～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性

		C	TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	1.22～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１５．その他の試験

（１）ラットの甲状腺関連ホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素に対する影響

Fischer ラット（一群雌 20 匹）を用いて混餌［原体：0、1,000、10,000 ppm（0、83、812 mg/kg 体重/日に相当）］投与を行い、甲状腺関連ホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素に対するフルベンジアミドの影響を調べた。各群 20 匹のラットを 10 匹ずつのサブグループ A 及び B に分け、A には 28 日間、B には 7 日間投与した。

検体投与により UDPGT 活性の誘導が認められた。これは T4 代謝の亢進による血中甲状腺ホルモンの代謝亢進を示唆するが、同酵素の誘導剤で認められるべき血清 T4 及び T3 濃度の減少を伴わずに TSH 濃度が増加していたことから、甲状腺への影響は肝の酵素誘導によるフィードバックメカニズムだけでは十分に説明できないと考えられた。（参照 44）

（２）*in vitro* におけるヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 に対する影響

Wistar ラット 2 匹の肝臓を用いて、甲状腺ホルモン代謝、特に T4 から T3 への活性化酵素であるヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 に対するフルベンジアミドの影響を調べた。

検体が肝臓のヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 の阻害を通じ甲状腺ホルモンの恒常性維持に影響を及ぼすことはないことが示唆された。（参照 44）

（３）１世代繁殖試験における児動物の眼球の病理組織学的検査

2 世代繁殖試験及び 1 世代繁殖試験において F_1 児動物で認められた眼球腫大の詳細を検討するため、1 世代繁殖試験の F_1 児動物を対象として異常所見のある眼球について病理組織学的検査を行うとともに、その前駆病変の有無を検索するために肉眼的異常を認めなかった眼球についても検査した。

2,000 及び 20,000 ppm 投与群で眼球に肉眼的異常を示した離乳児では、虹彩癒着、出血、角膜炎、虹彩炎、白内障、角膜上皮基底細胞の水腫様変性及び角膜上皮空胞化という種々の組織学的変化があり、虹彩癒着による眼房水の排泄障害による眼圧増加が眼球腫大の原因である可能性が考えられた。肉眼的異常のない離乳児の眼球では検体の投与に関連した影響はみられず、1 世代繁殖試験における眼球への影響に関する無毒性量は 200 ppm であると考えられた。（参照 44）

（４）肝ミクロソーム画分による *in vitro* 代謝試験

雌雄の Fischer ラット、ICR マウス、ビーグル犬及びヒト（10 ドナー混合）

の肝臓より調製したミクロソーム画分を用いた *in vitro* 代謝試験を実施した。

ラットの場合、雄由来ミクロソームはフルベンジアミドの代謝物 E への顕著な水酸化活性を示したが、雌由来ミクロソームには同活性は認められなかった。一方、ラットを除く他動物（マウス、イヌ及びヒト）由来のミクロソームの場合、雌雄で同程度のフルベンジアミド水酸化活性を示した。（参照 44）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルベンジアミド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、単回投与後の血漿中濃度は低用量群で投与6～12時間後に、高用量群で投与12時間後に最高に達した。組織内では、投与後9時間で吸収部位である消化管（胃、小腸及び大腸）、肝臓、腎臓、副腎及び脂肪等に比較的高濃度に認められた。主な排泄経路は糞及び胆汁であったが、特に糞中への排泄が多かった。尿、糞及び胆汁における代謝物の大部分を占めるのはフルベンジアミドであった。主要代謝経路は、トルイジン環2位メチル基の酸化、チオアルキルアミン部分のメチル基の酸化であると推定された。さらにこれらの代謝物は、グルクロン酸及びグルタチオン抱合の経路により代謝が進行すると考えられた。

りんご、キャベツ及びトマトを用いた植物体内運命試験が実施された。残留放射能はほとんどが散布部位で認められ、その内容としてはフルベンジアミドが大部を占め、他に代謝物としてB、C、E及びHが確認された。各作物における主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が離脱した代謝物B及びCの生成、トルイジン環メチル基の酸化による代謝物E及びHの生成と考えられた。

土壌中運命試験が実施されており、好気的条件下でフルベンジアミドの土壌中半減期は180日以上であった。微量ではあるが、分解物としてB、E及びHが検出された。自然太陽光下ではフルベンジアミドの土壌中半減期は33.6～34.9日と推定され、分解物Bへ分解されることが示された。分解物Bは分解物Mを経由して二酸化炭素まで分解または未抽出残渣に取り込まれたと考えられた。

水中加水分解及び光分解試験が実施されており、フルベンジアミドは加水分解に対して安定であった。水中光分解試験におけるフルベンジアミドの推定半減期は、自然水及び緩衝液中で自然太陽光の下で25.2～32.5日と推定された。主要分解物は分解物B及びCであり、分解物Cは後期に分解物Dへと分解するものと推定された。

火山灰・軽埴土及び沖積・埴壌土を用いて、フルベンジアミド及び分解物を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。圃場における推定半減期は、フルベンジアミドとしては34～247日であり、フルベンジアミド及び分解物では、34～250日であった。

野菜、果実、豆類及び茶を用いて、フルベンジアミド、代謝物B及びCを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。最高値はフルベンジアミドの茶（荒茶）の最終散布7日後における29.0 mg/kgであった。また、代謝物Bは、最高値がリーフレタスの最終散布1日後における0.2 mg/kgであったが、ほとんど定量限界未満であった。代謝物Cは、全データが定量限界未満であった。

レタス及びだいこんを用いて、フルベンジアミド、代謝物B及びCを分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。各化合物は、いずれの作物においても定量限界未満であった。

ラットにおけるフルベンジアミドの急性経口LD_{50}は雌雄で2,000 mg/kg体重

超、経皮 LD_{50} は雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、吸入 LC_{50} は雌雄で 0.07 mg/L 超であった。代謝物 B 及び C の急性経口 LD_{50} はそれぞれ 2,000 mg/kg 体重超であった。

ウサギを用いて、フルベンジアミドの眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。また、モルモットを用いたフルベンジアミドの皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性は認められなかった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで 11.9 mg/kg 体重/日、ラットで 3.29 mg/kg 体重/日、イヌで 2.58 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 1.95 mg/kg 体重/日、イヌで 2.21 mg/kg 体重/日であった。

発がん性試験で得られた無毒性量は、マウスで 4.44 mg/kg 体重/日、ラットで 1.70 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。マウス及びラットでは検体投与の影響による甲状腺の病理学的所見が認められたが、両種の変化は質的に異なり種差があった。また、甲状腺の変化の原因として、肝臓の薬物代謝酵素誘導による間接的影響の他、薬物の直接影響も考えられた。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物及び児動物で 3.30 mg/kg 体重/日であり、1 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物で 3.84 mg/kg 体重/日、児動物で 12.9 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。繁殖試験の児動物で観察された眼球腫大の発現には、薬物投与と遺伝的背景（感受性の差）の両者が関与していると考えられた。しかし、発現機序の詳細については不明であった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であった。いずれも催奇形性は認められなかった。

フルベンジアミドの細菌を用いた復帰突然変異試験、ハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施されており、全ての試験において陰性の結果が得られた。また、代謝物 B 及び C の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は陰性であった。

各種試験結果から、フルベンジアミド投与による影響は主に肝臓及び甲状腺に認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルベンジアミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 33 に示されている。

表 33　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考[3]
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：11.4 雌：3.29	雄：116 雌：13.1	雄：PLT 増加 雌：肝小葉周辺性脂肪化等
	1 年間慢性毒性試験	雄：1.95 雌：2.40	雄：79.3 雌：97.5	雌雄：甲状腺濾胞上皮肥大等
	2 年間発がん性試験	雄：1.70 雌：2.15	雄：33.9 雌：43.7	雌雄：肝小葉周辺性脂肪化等 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	親動物及び児動物 P 雄：3.30 P 雌：3.95 F_1 雄：4.05 F_1 雌：4.59	親動物及び児動物 P 雄：131 P 雌：159 F_1 雄：162 F_1 雌：176	親動物 雌雄：甲状腺濾胞上皮肥大等 児動物 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	1 世代繁殖試験	親動物 P 雄：127 P 雌：3.84 F_1 雄：15.9 F_1 雌：5.28 児動物 F_1 雄：12.9 F_1 雌：15.0	親動物 P 雄：1,290 P 雌：15.0 F_1 雄：160 F_1 雌：21.0 児動物 F_1 雄：127 F_1 雌：149	親動物 P 雄：甲状腺腫大等 P 雌：肝暗色調化 F_1 雄：包皮分離完了遅延等 F_1 雌：腎絶対及び比重量増加等 児動物 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	母動物：10 胎児：1,000	母動物：100 胎児：－	母動物：肝絶対及び比重量増加 児動物：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	雄：11.9 雌：14.7	雄：123 雌：145	雌雄：肝小葉中心性肥大等 (本試験はガイドラインに準拠せず)
	18 ヵ月間発がん性試験	雄：4.85 雌：4.44	雄：94 雌：93	雌雄：甲状腺腫大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：100 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：－	母動物：摂餌量減少等 児動物：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄：2.58 雌：2.82	雄：52.7 雌：59.7	雌雄：副腎絶対及び比重量増加等
	1 年間慢性毒性試験	雄：2.21 雌：2.51	雄：35.2 雌：37.9	雄：肝比重量増加等 雌：ALP 増加等

－：最小毒性量は設定できなかった。

[3] 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた2年間発がん性試験の 1.70 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 0.017 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.017 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.70 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
B	N^2-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N^1-{4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル}フタルアミド
C	3-ヒドロキシ-N^2-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N^1-{4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル}フタルアミド
D	3-ヒドロキシ-N^2-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N^1-{4-[1-ヒドロキシ-2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル}フタルアミド
E	3-ヨード-N^2-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N^1-{2-(ヒドロキシメチル)-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}フタルアミド
F	3-ヨード-N^2-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N^1-{2-ホルミル-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}フタルアミド
G	2-ヨード-N-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-6-{4-ヒドロキシ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4*H*-3,1-ベンゾオキサジン-2-イル}ベンズアミド
H	2-{[(3-ヨード-2-{[(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル}フェニル)カルボニル]アミノ}-5-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]安息香酸
M	2-メチル-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]オキサニリド酸
P	3-ヨード-N-{4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル}フタルイミド
R	2-[6-(N-{2-ヒドロキシメチル-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}カルバモイル)-2-ヨードフェニルカルボニルアミノ]-3-メシル-2-メチルプロピオン酸

＜別紙2：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
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	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
ChE	コリンエステラーゼ
C_{max}	（血液または血漿中）最高濃度
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ （γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP））
Glob	グロブリン
Gluc	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
LC_{50}	半数致死濃度（50%致死濃度）
LD_{50}	半数致死量（50%致死量）
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
TAR	総処理放射能
TBA	総胆汁酸
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	（血液または血漿中）最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
$T_{1/2}$	消失半減期
T3	トリヨードサイロニン
T4	サイロキシン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

＜別紙3：作物残留試験成績＞

作物名 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (乾燥子実) 2003年度	2	150-200	3	7	0.089	0.051	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				14	0.077	0.040	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				21	0.068	0.035	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				42-44	0.030	0.018	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
だいこん (葉部) 2002年度	2	150-200	2	7	3.89	2.50	0.05	0.03	<0.01	<0.01
				14	1.14	0.82	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				21	1.03	0.44	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				28	0.14	0.08*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (根部) 2002年度	2	150-200	2	7	0.007	0.006*	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				14	0.007	0.006*	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				21	0.005	0.005*	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				28	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
はくさい (茎葉) 2002年度	2	200	3	1	1.81	1.64	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				3	1.36	1.08	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				7	0.66	0.54	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				14	0.38	0.30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.15	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
キャベツ (葉球) 2002年度	2	120-200	3	1	1.13	0.67	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				3	1.50	0.70	0.02	0.01*	<0.01	<0.01
				7	1.50	0.67	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				14	0.32	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.10	0.05*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
キャベツ (葉球) 2003年度	2	200	3	1	0.32	0.19	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.19	0.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.08	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
キャベツ (葉球) 2006年度	2	0.4 g/箱×1 + 200-300	3	1	0.50	0.40				
				3	0.48	0.44				
				7	0.31	0.25				
レタス (茎葉) 2002年度	2	200	3	1	0.94	0.56	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				3	0.97	0.49	0.02	0.01*	<0.01	<0.01
				7	0.63	0.46	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				14	0.91	0.40	0.02	0.01*	<0.01	<0.01
レタス (茎葉) 2003年度	1	200	2	1	0.76	0.66	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				3	0.78	0.51	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				7	0.51	0.46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.30	0.28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
リーフレタス (茎葉) 2004年度	2	200-250	2	1	9.50	8.48	0.20	0.16	<0.01	<0.01
				3	7.42	6.54	0.15	0.12	<0.01	<0.01
				7	7.26	6.03	0.13	0.11	<0.01	<0.01
				14	5.94	5.28	0.11	0.09	<0.01	<0.01
				21	3.06	2.72	0.05	0.04	<0.01	<0.01
サラダ菜 (茎葉) 2003-2004 年度	2	80-150	2	1	7.17	5.45	0.11	0.09	<0.01	<0.01
				3	5.96	4.66	0.10	0.07	<0.01	<0.01
				7	4.73	3.70	0.08	0.06	<0.01	<0.01
				14	0.65	0.55	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
ねぎ (茎葉) 2002年度	2	200	3	7	1.13	0.96	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				14	1.01	0.65	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				21	0.72	0.37	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.25	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
トマト (果実) 2003年度	2	200-300	2	1	0.25	0.178	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.24	0.158	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.21	0.148	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン (果実) 2002年度	2	200-250	2	1 3 7	1.16 0.69 0.32	0.71 0.51 0.26	0.01 0.01 <0.01	0.01* 0.01* <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
なす (果実) 2006年度	2	200-250	3	1 3 7	0.40 0.27 0.12	0.28 0.20 0.06				
きゅうり (果実) 2006年度	2	300	3	1 3 7	0.22 0.14 0.05	0.15 0.09 0.03				
りんご (果実) 2002年度	2	200-250	2	7 14 21 45-49	0.410 0.312 0.287 0.185	0.220 0.190 0.198 0.080*	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006
りんご (果実) 2005年度	2	250	2	1 3 7	0.38 0.41 0.36	0.35 0.32 0.29				
日本なし (果実) 2002年度	2	150-200	2	7 14 21 28	0.250 0.199 0.163 0.155	0.222 0.183 0.141 0.121	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006
日本なし (果実) 2006年度	1	300	2	1 3 7	0.32 0.29 0.31	0.30 0.26 0.26				
西洋なし (果実) 2006年度	1	300	2	1 3 7	0.29 0.26 0.13	0.23 0.24 0.13				
もも (果肉) 2003年度	2	200-250	2	1 3 7 14	0.012 <0.005 <0.005 <0.005	0.007 <0.005 <0.005 <0.005	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006
もも (果皮) 2003年度	2	200-250	2	1 3 7 14	5.25 3.11 3.34 2.12	3.70 2.61 1.79 1.56	0.01* <0.01 <0.01 <0.01	0.008* <0.008 <0.008 <0.008	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.008 <0.008 <0.008 <0.008
ネクタリン (果実) 2006年度	2	200-250	2	1 3 7 14	0.43 0.38 0.48 0.27	0.35 0.26 0.31 0.19				
おうとう (果実) 2006年度	2	250-300	2	1 3 7 14	0.57 0.43 0.43 0.44	0.48 0.43 0.42 0.38				
いちご (果実) 2003年度	2	200	2	1 3 7	0.83 0.62 0.49	0.588 0.400 0.288	<0.01 <0.01 <0.01	<0.008 <0.008 <0.008	<0.01 <0.01 <0.01	<0.008 <0.008 <0.008
ぶどう (果実) 2006年度	2	250-350	2	14 21	0.83 0.72	0.63 0.44				

作物名 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (荒茶) 2003年度	2	200	1	7 10 14 21	29.0 21.4 16.0 2.88	16.1 14.1 10.0 2.19	0.10 0.06 <0.06 <0.06	0.07* 0.06* <0.06 <0.06	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006
茶 (浸出液) 2003年度	2	200	1	7 10 14 21	3.38 2.44 1.98 0.288	1.893 1.582 1.185 0.271	<0.031 <0.031 <0.031 <0.031	<0.031 <0.031 <0.031 <0.031	<0.030 <0.030 <0.030 <0.030	<0.030 <0.030 <0.030 <0.030

注）・散布には、箱施用でフロアブルを使用した以外は、顆粒水和剤を使用した。
・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 4：後作物残留試験成績＞

前作			作物名 実施年	試験圃場数	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
作物名 実施年	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ 2003年度	600	3	だいこん (葉部) 2003年度	1	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			だいこん (根部) 2003年度	1	111	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
			レタス (茎葉) 2003年度	1	76	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006

注）散布には顆粒水和剤を使用した。

＜別紙5：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg) ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	小児（1~6歳） (体重:15.8 kg) ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	妊婦 (体重:55.6 kg) ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	高齢者(65歳以上) (体重:54.2 kg) ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
だいず	0.05	56.1	2.81	33.7	1.69	45.5	2.28	58.8	2.94
だいこん(葉)	2.50	2.2	5.50	0.5	1.25	0.9	2.25	3.4	8.50
だいこん(根)	0.01	45.0	0.45	18.7	0.19	28.7	0.29	58.5	0.59
はくさい	1.64	29.4	48.22	10.3	16.89	21.9	35.92	31.7	51.99
キャベツ	0.70	22.8	15.96	9.8	6.86	22.9	16.03	23.1	16.17
レタス	8.48	6.1	51.73	2.5	21.20	6.4	54.27	4.2	35.62
ねぎ	0.96	11.3	10.85	4.5	4.32	8.2	7.87	13.5	12.96
トマト	0.18	24.3	4.37	16.9	3.04	24.5	4.41	18.9	3.40
ピーマン	0.71	4.4	3.12	2.0	1.42	1.9	1.35	3.7	2.63
なす	0.28	4.0	1.12	0.9	0.25	3.3	0.92	5.7	1.60
きゅうり	0.15	16.3	2.45	8.2	1.23	10.1	1.52	16.6	2.49
りんご	0.35	35.3	12.36	36.2	12.67	30.0	10.5	35.6	12.46
日本なし	0.30	5.1	1.53	4.4	1.32	5.3	1.59	5.1	1.53
西洋なし	0.24	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
もも	0.01	0.5	0.01	0.7	0.01	4.0	0.04	0.1	0.00
ネクタリン	0.35	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04
おうとう	0.48	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05
いちご	0.59	0.3	0.18	0.4	0.24	0.1	0.06	0.1	0.06
ぶどう	0.63	5.8	3.65	4.4	2.77	1.6	1.01	3.8	2.39
茶	16.1	3.0	48.3	1.4	22.54	3.5	56.35	4.3	69.23
合計			212.72		98.00		196.77		224.67

注）・残留値は、申請されている使用時期・回数のフルベンジアミドの平均残留値のうち最大のものを用いた（参照 別紙4）。
・ff：平成10年～12年の国民栄養調査（参照56～58）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたフルベンジアミドの推定摂取量（μg/人/日）
・レタスにはリーフレタスの値を用いた。

＜参照＞
1 農薬抄録フルベンジアミド（殺虫剤）（平成 18 年 2 月 28 日改訂）：日本農薬株式会社、2006 年(URL：http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/flubendiamide/index.htm)
2 ラットにおける単回経口投与代謝試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
3 ラットにおける反復経口投与代謝試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
4 ラットにおける胆汁中排泄試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
5 りんごにおける代謝試験（GLP 対応）：PTRL West,Inc.（米国）、2002 年、未公表
6 キャベツにおける代謝試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2002 年、未公表
7 トマトにおける代謝試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2002 年、未公表
8 好気的土壌代謝試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2003 年、未公表
9 土壌表面光分解試験（GLP 対応）：PTRL West,Inc.（米国）、2004 年、未公表
10 土壌吸着性（GLP 対応）：日本農薬（株）、2003 年、未公表
11 加水分解試験/加水分解運命試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2001 年、未公表
12 水中光分解試験/水中光分解運命試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2002 年、未公表
13 フルベンジアミドの土壌残留試験成績：日本農薬（株）、2004 年、未公表
14 フルベンジアミドの作物残留試験成績①：日本農薬（株）、2004 年、未公表
15 フルベンジアミドの作物残留試験成績②：日本農薬（株）、2004 年、未公表
16 フルベンジアミドの後作物残留試験成績：日本農薬（株）、2004 年、未公表
17 フルベンジアミドにおける薬理試験（GLP 対応）：（株）環境バイリス研究所、2002 年、未公表
18 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2003 年、未公表
19 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2003 年、未公表
20 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
21 代謝物 A-1(NNI-0001-脱ヨウ素：B)のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
22 代謝物 A-2(NNI-0001-3-ヒドロキシ：C)のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
23 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
24 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
25 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
26 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2003 年、未公表
27 イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2003 年、未公表
28 ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
29 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
30 ラットを用いた発がん性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
31 マウスを用いた発がん性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表

32 繁殖毒性（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
33 繁殖毒性（追加一世代試験）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
34 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：(財)残留農薬研究所、2003 年、未公表
35 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
36 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2003 年、未公表
37 ハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
38 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2003 年、未公表
39 代謝物 A-1(NNI-0001-脱ヨウ素：B)の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
40 代謝物 A-2(NNI-0001-3-ヒドロキシ：C)の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2004 年、未公表
41 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 89 回会合資料 1-1（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai89/dai89kai-siryou1-1.pdf)
42 「フルベンジアミド」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 89 回会合資料 1-2（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai89/dai89kai-siryou1-2.pdf)
43 第 31 回食品安全委員会農薬専門調査会（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai31/index.html)
44 フルベンジアミドの食品健康影響評価に係る追加提出資料：日本農薬株式会社、2005 年、未公表
45 第 40 回食品安全委員会農薬専門調査会（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai40/index.html)
46 フルベンジアミドの食品健康影響評価に係る追加提出資料：日本農薬株式会社、2006 年、未公表
47 第 3 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai3/index.html)
48 第 2 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai2/index.html)
49 食品健康影響評価の結果の通知について[平成 18 年 10 月 26 日付け府食第 846 号（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-flubenzamido-181026.pdf)]
50 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 19 年 2 月 27 日付け厚生労働省告示第 26 号）
51 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 215 回会合資料 1-1（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai215/dai215kai-siryou1-1.pdf)
52 農薬抄録フルベンジアミド（殺虫剤）（平成 19 年 10 月 10 日改訂）：日本農薬株式会社、2007 年、一部公表予定
53 フルベンジアミドの作物残留性試験成績：日本農薬（株）、2007 年、未公表
54 「フルベンジアミド」の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 215 回会合資料 1-2（URL：

http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai215/dai215kai-siryou1-2.pdf)
55 第 34 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai34/index.html)
56 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
57 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
58 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年