

農薬の登録に係る意見の聴取に関する資料

資料目次

農薬名	頁
1 イプフルフェノキン	1

イプフルフェノキン (ipflufenquin)

1. 審議事項

農薬の新規登録

農薬原体の有効成分以外の成分の種類及び含有濃度の設定

2. 審議農薬の概要

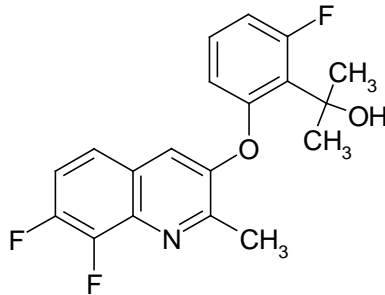
(1) 基本情報

① 化学名 (IUPAC) 2-[2-(7,8-ジフルオロ-2-メチルキノリン-3-イルオキシ)-6-フルオロフェニル]プロパン-2-オール

② CAS 登録番号 1314008-27-9

③ 分子式 $C_{19}H_{16}F_3NO_2$

④ 構造式



⑤ 分子量 347.33

⑥ 登録申請年 平成31年 (西暦2019年)

⑦ 用途 殺菌剤

⑧ 作用機作 詳細不明
いもち病、黒星病、灰色かび病、炭疽病等の病害に対して効果を示す。

⑨ 主な適用作物 稲、りんご、なし、トマト、きゅうり、西洋芝 等

⑩ 登録申請農薬 別紙参照

(2) 基準値等の設定状況

① ADI 及び ARfD

食品安全委員会は、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）に基づき、イプフルフェノキンの食品健康影響評価の結果として、以下のとおりイプフルフェノキンの ADI（許容一日摂取量）及び ARfD（急性参照用量）を設定し、令和 2 年（西暦 2020 年）1 月 14 日付けで厚生労働大臣に通知している。

ADI	0.048 mg/kg 体重/日
ARfD	1.2 mg/kg 体重

② 食品中の残留農薬基準

イプフルフェノキンの食品中の残留農薬基準については、令和元年（西暦 2019 年）12 月 20 日の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会において、以下の残留農薬基準が了承されており、今後、厚生労働大臣が告示する予定となっている。

基準値設定対象：イプフルフェノキン

食品中の残留農薬基準

食品名	残留基準値 (ppm)
米（玄米をいう。）	0.4
小豆類	0.05
トマト	1
ピーマン	0.7
なす	0.3
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.2
みかん（外果皮を含む。）	2
なつみかんの果実全体	2
レモン	2
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	2
グレープフルーツ	2
ライム	2
その他のかんきつ類果実	2
りんご	2
日本なし	2
西洋なし	2
もも（果皮及び種子を含む。）	2
ネクタリン	2
あんず（アプリコットを含む。）	5

食品名	残留基準値 (ppm)
すもも (ブルーンを含む。)	0.3
うめ	5
おうとう (チェリーを含む。)	2
ぶどう	6
かき	0.9
茶	90
その他のスパイス	15
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.02
豚の肝臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.01
豚の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
牛の食用部分	0.02
豚の食用部分	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02
乳	0.01
鶏の筋肉	0.01
その他の家さんの筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.03
その他の家さんの脂肪	0.03
鶏の肝臓	0.01
その他の家さんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家さんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家さんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家さんの卵	0.01
魚介類	0.04

③ 水産動植物の被害防止に係る農薬登録基準

環境大臣は、農薬取締法に基づき、イプフルフェノキンの水産動植物の被害防止に係る農薬登録基準を以下のとおり設定し、令和元年（西暦 2019 年）12 月 25 日に告示している。

登録基準値 250 µg/L (0.25 mg/L)

④ 水質汚濁に係る農薬登録基準

イプフルフェノキンの水質汚濁に係る農薬登録基準については、令和 2 年（西暦 2020 年）1 月 10 日の中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会（第 73 回）において、以下の農薬登録基準が了承されており、今後、環境大臣が告示する予定となっている。

登録基準値 0.12 mg/L

3. 農薬原体部会における評価結果

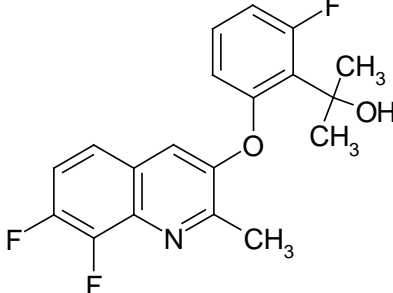
(1) 経緯

令和 2 年（西暦 2020 年）2 月 5 日 農業資材審議会への諮問

令和 2 年（西暦 2020 年）2 月 6 日 農業資材審議会農薬分科会農薬原体部会（第 2 回）

(2) 結果概要

① 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格 (案)

有効成分			
一般名	化学名	構造式	含有濃度
イブフルフェノキン	2-[2-(7,8-ジフルオロ-2-メチルピリソ-3-イルオキシ)-6-フルオロフェニル]プロパン-2-オール		970 g/kg 以上

② 農薬原体中のイブフルフェノキンの分析法

イブフルフェノキンの農薬原体をメタノールで溶解し、フェニルカラムを用いて高速液体クロマトグラフ (HPLC) により水/メタノールで分離し、紫外吸収 (UV) 検出器 (検出波長: 235 nm) によりイブフルフェノキンを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

③ 農薬原体の組成分析

イブフルフェノキンの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、イブフルフェノキン及び 1 g/kg 以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は 984~1002 g/kg であった。

④ 不純物の毒性

農薬の製造に用いられるイブフルフェノキンの農薬原体中に含有されている不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

⑤ 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるイブフルフェノキンの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成を比較した結果、同等であった。

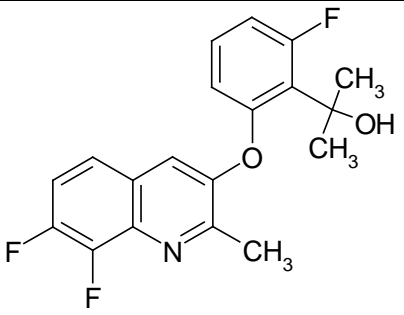
別紙

有効成分イプフルフェノキンを含有する申請農薬一覧

登録番号	農薬の名称
—	ミギワ8フロアブル
—	ミギワ10フロアブル
—	ミギワ20フロアブル
—	ベスターフフロアブル

イプフルフェノキン

I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格 (案)

有効成分			
一般名	化学名	構造式	含有濃度
イプフルフェノキン	2-[2-(7,8-ジフルオロ-2-メチルピリジン-3-イルオキシ)-6-フルオロフェニル]プロパン-2-オール		970 g/kg 以上

農薬原体中のイプフルフェノキンの分析法

イプフルフェノキンの農薬原体をメタノールで溶解し、フェニルカラムを用いて高速液体クロマトグラフ (HPLC) により水/メタノールで分離し、紫外吸収 (UV) 検出器 (検出波長: 235 nm) によりイプフルフェノキンを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

II. イプフルフェノキンの農薬原体の組成に係る評価概要

1. 申請者

日本曹達株式会社

2. 有効成分の基本情報

2.1 登録名

イプフルフェノキン

2-[2-(7,8-ジフルオロ-2-メチルキノリン-3-イルオキシ)-6-フルオロフェニル]プロパン-2-オール

2.2 一般名

ipflufenoquin (ISO)

2.3 化学名

IUPAC 名 :

2-[2-(7,8-difluoro-2-methylquinolin-3-yloxy)-6-fluorophenyl]propan-2-ol

CAS 名 :

2-[(7,8-difluoro-2-methyl-3-quinolinyl)oxy]-6-fluoro- α,α -dimethylbenzenemethanol
(CAS No.1314008-27-9)

2.4 コード番号

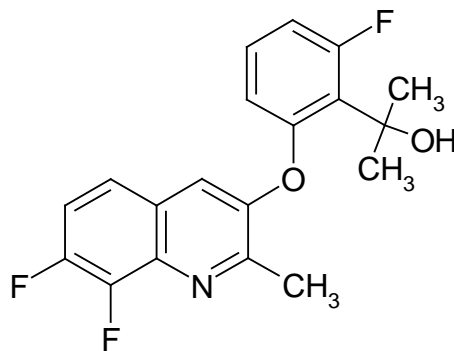
NF-180、72-9059

2.5 分子式、構造式、分子量

分子式

$C_{19}H_{16}F_3NO_2$

構造式



分子量

347.33

3. 有効成分の物理的・化学的性状

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

試験項目	純度 (%)	試験方法	試験結果	資料				
融点	99.1	OECD 102 毛細管法	114～116 °C	3-1				
沸点	>99.9	OECD 103 蒸留法	165°C (5.0 Pa)	3-2				
蒸気圧	99.1	OECD 104 ガス飽和法	1.0 × 10 ⁻⁵ Pa未満 (20 °C)	3-3				
熱安定性	99.1	OECD 113 示差走査熱量法	150°C以下で分解せず	3-4				
溶解度	水	OECD 105 カラム溶出法	9.2 mg/L (20 °C)	3-5				
			pH 4 : 11 mg/L (20°C) pH 7 : 10 mg/L (20°C) pH 9 : 9.6 mg/L (20°C)	3-6				
	有機溶媒	99.1	OECD 105 フラスコ法	n-ヘキサン	2.8 g/L (20 °C)	3-7		
				n-ヘプタン	2.8 g/L (20 °C)			
				キシレン	118 g/L (20 °C)			
				トルエン	182 g/L (20 °C)			
				ジクロロメタン	>250 g/L (20 °C)			
				アセトン	>250 g/L (20 °C)			
				メタノール	>250 g/L (20 °C)			
				エタノール	187 g/L (20 °C)			
				1-オクタノール	66 g/L (20 °C)			
	酢酸エチル	>250 g/L (20 °C)						
酸解離定数 (pKa)	>99.9	OECD 112 分光光度法	2.18 (20°C)	3-8				
1-オクタノール/水分配係数 (log P _{ow})	>99.9	OECD 107 フラスコ振とう法	3.89 (25 °C)	3-9				
加水分解性	>99.5	OECD 111	安定(50 °C、5日間、pH 4、7、9)	3-10				
水中光分解性	99.9	OECD 316	半減期 3.2 日 (pH 7、25 °C、298 W/m ² 、300～800 nm)	3-11				
	>99.5		半減期 2.6 日 (pH 7、25 °C、304 W/m ² 、300～800 nm)	3-12				
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル	99.1	極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	3-13			
						中性		
						235	1.042	32990
						320	0.117	3704
						331	0.113	3578
						酸性 (pH 0.8)		
						237	0.905	27680
						333	0.140	4282
						アルカリ性 (pH 12.9)		
						235	1.095	33200
						321	0.125	3790
						331	0.117	3547

4. 農薬原体の組成分析

イブフルフェノキンの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、イブフルフェノキン及び1 g/kg以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は984～1002 g/kgであった。

5. 有効成分の毒性

イブフルフェノキンの¹⁴C標識体を用いた動物代謝試験、イブフルフェノキンの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性試験、発がん性試験及び生殖・発生毒性試験及びメカニズム等その他の試験の結果概要を表5-1に示す。

表5-1：有効成分の毒性試験の結果概要

実験動物代謝 GLP（資料5-1）
<p>単回経口投与ラットにおいては、96時間後までに、300 mg/kg 体重投与群（高用量）では総投与放射性物質（TAR）の84～86%が糞中に、6.3～6.6% TARが尿中に排泄された。3 mg/kg 体重投与群（低用量）では77～87% TARが糞中に、6.1～12% TARが尿中に排泄された。</p> <p>低用量 14日間反復経口投与ラットにおいては、最終投与 96時間後までに 83～86% TARが糞中に、5.6～9.2% TARが尿中に排泄された。</p> <p>単回経口投与胆管カニューレ挿入ラットにおいては、高用量では48時間後までに、17～34% TARが糞中に、6.1～8.6% TARが尿中に、54～70% TARが胆汁中に排泄された。低用量では48時間後までに、1.5～3.0% TARが糞中に、6.0～8.6% TARが尿中に、83～84% TARが胆汁中に排泄された。腸肝循環試験群では、胆汁注入後48時間までに、34～47% TARが胆汁に排泄され、腸肝循環が示唆された。</p> <p>尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス中の放射性物質の合計から、イブフルフェノキンを経口投与した場合の吸収率は、高用量では60～79% TAR、低用量では90～92% TARと推定された。</p> <p>単回経口投与ラットの臓器及び組織中の放射性物質濃度は、Tmax付近（投与2時間後）において、肝臓（高用量：71～124 mg/kg、低用量：0.7～5.8 mg/kg）、腎臓（高用量：40～46 mg/kg、低用量：0.4～1.3 mg/kg）、脾臓（高用量：38～57 mg/kg、低用量：0.4～1.0 mg/kg）、副腎（高用量：49～57 mg/kg、低用量：1.3 mg/kg）及び甲状腺（高用量：38～42 mg/kg、低用量：0.2～0.8 mg/kg）で高かった。</p> <p>低用量反復経口投与ラットの臓器及び組織中の放射性物質濃度は、最終投与2時間後において、肝臓（5.1～8.9 mg/kg）、腎臓（0.7～1.4 mg/kg）、脾臓（0.5～1.4 mg/kg）、副腎（0.2～1.5 mg/kg）及び甲状腺（0.4～1.1 mg/kg）で比較的高かった。</p> <p>単回経口投与ラットにおいては、糞中のイブフルフェノキンは高用量で71～73% TAR、低用量で2.5～6.5% TARであった。主要な代謝物は代謝物8（高用量：3.1～4.0% TAR、低用量：ND～12% TAR）、代謝物14（高用量：1.6～3.6% TAR、低用量：4.3～7.1% TAR）、代謝物19（低用量：ND～7.2% TAR）、代謝物29（低用量：ND～10% TAR）、代謝物30（低用量：ND～7.8% TAR）及び代謝物32（高用量：2.2～3.4% TAR、低用量：7.2～9.5% TAR）であった。</p> <p>尿中にイブフルフェノキンは検出されなかった。代謝物として、代謝物22（高用量：ND～1.1% TAR、低用量：ND～1.9% TAR）、代謝物25（高用量：ND～0.8% TAR、低用量：ND～1.9% TAR）、代謝物26（高用量：1.3～3.2% TAR、低用量：1.2～2.7% TAR）、代謝物27（高用量：0.8～1.1% TAR、低用量：0.6～1.9% TAR）及び代謝物28（高用量：1.1～1.4% TAR、低用量：0.6～2.1% TAR）が認められた。</p> <p>胆汁中にイブフルフェノキンは検出されなかった。主要な代謝物は代謝物27（高用量：7.1～14% TAR、低用量：20～30% TAR）、代謝物28（高用量：21～28% TAR、低用量：26～27% TAR）及び代謝物35（高用量：8.8～11% TAR、低用量：8.6～9.6% TAR）であった。</p> <p>血漿中のイブフルフェノキンは高用量で総残留放射性物質濃度（TRR）の10～33%、低用量でND～9.3%であった。主要な代謝物は代謝物15（高用量：6.0～7.4% TRR、低用量：3.7～29% TRR）、代謝物20（高用量：ND～5.5% TRR、低用量：3.2～16% TRR）、代謝物22（高用量：36～70% TRR、低用量：ND～69% TRR）及び代謝物</p>

28（高用量：8.1～23 % TRR、低用量：7.3～38 % TRR）であった。
 肝臓中のイブフルフェノキンは高用量で 4.4～15 % TRR、低用量で検出されなかった。主要な代謝物は代謝物 22（高用量：23～46 % TRR、低用量：ND～31 % TRR）、代謝物 25（高用量：5.0～18 % TRR、低用量：ND～22 % TRR）及び代謝物 27（高用量：10～24 % TRR、低用量：23～60 % TRR）であった。
 腎臓中のイブフルフェノキンは高用量で ND～7.8 % TRR、低用量で検出されなかった。主要な代謝物は代謝物 7（低用量：ND～14 % TRR）、代謝物 22（高用量：54～87 % TRR、低用量：6.5～75 % TRR）、代謝物 25（高用量：ND～13 % TRR、低用量：8.3～22 % TRR）、代謝物 26（高用量：ND～12 % TRR、低用量：6.4～27 % TRR）及び代謝物 28（低用量：2.1～19 % TRR）であった。
 脂肪中のイブフルフェノキンは高用量で 62～75 % TRR、低用量で 18～67 % TRR であった。主要な代謝物は代謝物 20（低用量：3.6～11 % TRR）、代謝物 22（高用量：ND～19 % TRR、低用量：ND～36 % TRR）及び代謝物 32（低用量：ND～15 % TRR）であった。

ラットに経口投与されたイブフルフェノキンの主要代謝経路は、メチル基の水酸化による代謝物 8 及び代謝物 9 及び代謝物 14 の生成、キノリン環の水酸化による代謝物 19 及び代謝物 22 の生成、代謝物 22 の酸化による代謝物 25 及び代謝物 26 の生成と、それらに引き続くグルクロン酸及びグルタチオン抱合と考えられた。

急性毒性

試験	LD ₅₀ 又はLC ₅₀	観察された症状
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6 % GLP（資料 5-2）	LD ₅₀ 雌雄：>2000 mg/kg 体重	死亡及び毒性症状なし
急性経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6 % GLP（資料 5-3）	LD ₅₀ 雌雄：>2000 mg/kg 体重	死亡及び毒性症状なし
急性吸入毒性（エアロゾル） ラット 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6 % GLP（資料 5-4）	4 時間 LC ₅₀ 雌雄：>5.06 mg/L	被毛の汚れ、呼吸緩徐、うずくまり、立毛及び体重増加抑制 死亡例なし
試験	結果	
皮膚刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6 % GLP（資料 5-5）	刺激性なし	
眼刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6 % GLP（資料 5-6）	結膜発赤及び分泌物が認められたが、投与 24 時間後に消失	

皮膚感作性（LLNA法） マウス 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6% GLP（資料5-7）	陰性		
短期毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
28日間反復経口投与毒性 ラット 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6% GLP（資料5-8）	0, 50, 250, 1000	雌雄：50	1000 mg/kg 体重/日 雌雄：び慢性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞細胞肥大、結腸の粘膜上皮過形成及びび再生等 250 mg/kg 体重/日 雌雄：結腸の粘膜上皮過形成及びび再生等
90日間反復経口投与毒性 ラット 農薬原体 Lot.11429 純度 97.7% GLP（資料5-9）	0, 100, 400, 2000, 8000 ppm 雄：0, 6.8, 26.8, 137, 577 雌：0, 8.3, 34.1, 171, 675	雄：26.8 雌：34.1	8000 ppm 雌雄：切歯白色化、び慢性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞細胞肥大、結腸の粘膜上皮過形成及びび再生、肝絶対及び比重量増加、BuChE減少等 2000 ppm 雄：肝絶対及び比重量増加、BuChE減少等 雌：BuChE減少
90日間反復経口投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6% GLP（資料5-10）	0, 20, 60, 180	雄：60 雌：180	180 mg/kg 体重/日 雄：体重増加抑制、摂餌量減少 雌：毒性所見なし
1年間反復経口投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6% GLP（資料5-11）	雄：0, 10, 60, 180 雌：0, 10, 60, 360	雄：180 雌：60	雄：毒性所見なし 360 mg/kg 体重/日 雌：体重増加抑制、摂餌量減少
28日間反復経皮投与毒性 ラット 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6% GLP（資料5-12）	0, 100, 300, 1000 (6時間/日)	雌雄：1000	雌雄：毒性所見なし
遺伝毒性			
試験	試験系	試験濃度	結果
復帰突然変異（Ames） 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6% GLP（資料5-13）	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5000 µg/プレート (+S9) 3.26~5000 µg/プレート (-S9)	陰性

遺伝子突然変異 農薬原体 Lot.11429 純度 97.7 % GLP（資料 5-14）	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) (TK 遺伝子)	①20～140 µg/mL (-S9, 3 時間処理) ②0.1～60 µg/mL (-S9, 24 時間処理) ③20～180 µg/mL (+S9, 3 時間処理)	陰性
染色体異常 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6 %. GLP（資料 5-15）	ヒトリンパ球	①40～110 µg/mL (-S9, 3 時間処理, 21 時間培養後標本作製) ②7.5～15 µg/mL (-S9, 21 時間処理後標本作製) ③90～140 µg/mL (+S9, 3 時間処理, 21 時間培養後標本作製) ④70～120 µg/mL (+S9, 3 時間処理, 21 時間培養後標本作製)	陰性
コメント試験 農薬原体 Lot.11429 純度 97.7 %. GLP（資料 5-16）	SD ラット (結腸、十二指腸及び肝臓) (一群雄 6 匹)	500, 1000, 2000 mg/kg 体重 24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後に結腸、十二指腸及び肝臓を採取	陰性
コメント試験 農薬原体 Lot.11429 純度 97.7 % GLP（資料 5-17）	ICR マウス (盲腸、結腸、十二指腸及び肝臓) (一群雄 6 匹)	500, 1000, 2000 mg/kg 体重 24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後に盲腸、結腸、十二指腸及び肝臓を採取	陰性
小核 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6 % GLP（資料 5-18）	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 6 匹)	500, 1000, 2000 mg/kg 体重 2 回経口投与 18～24 時間後に骨髓採取後標本作製	陰性
長期毒性及び発がん性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
2 年間反復経口投与毒性/ 発がん性併合 ラット 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6 %. GLP（資料 5-19）	0, 100, 500, 2500 ppm 2 年間発がん性群 雄：0, 4.84, 24.8, 126 雌：0, 6.76, 33.8, 177 1 年間慢性毒性性群 雄：0, 5.52, 27.6, 142 雌：0, 7.32, 40.0, 201	雄：4.84 雌：6.76	2500 ppm 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大、下顎切歯淡色化等 500 ppm 雌雄：下顎切歯淡色化 発がん性は認められない
18 か月間 発がん性 マウス 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6 %. GLP（資料 5-20）	0, 60, 250, 1000 雄；0, 6.10, 24.8, 106 雌：0, 7.16, 29.5, 117	雄：24.8 雌：29.5	1000 ppm 雄：切歯淡色化 雌：切歯破折 発がん性は認められない

生殖・発生毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
2世代繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6% GLP（資料 5-21）	0, 250, 1000, 4000 ppm P世代 雄：0, 14.4, 57.7, 237 雌：0, 19.1, 75.9, 314 F ₁ 世代 雄：0, 16.4, 67.6, 279 雌：0, 20.4, 81.5, 340	親動物及び児動物 P雄：57.7 P雌：75.9 F ₁ 雄：67.6 F ₁ 雌：81.5	親動物 4000 ppm 雌雄：切歯白色化、結腸粘膜上皮過形成等 児動物 4000 ppm 体重増加抑制 繁殖能に対する影響は認められない
発生毒性 ラット 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6% GLP（資料 5-22）	0, 40, 200, 1000 (妊娠 6～20 日投与)	母体：200 胎児：1000	母体 1000 mg/kg 体重/日 体重増加抑制、摂餌量減少 胎児 毒性所見なし 催奇形性は認められない
発生毒性 ウサギ 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6% GLP（資料 5-23）	0, 50, 150, 300 (妊娠 6～28 日投与)	母体：50 胎児：300	母体 150 mg/kg 体重/日以上 体重増加抑制、消瘦等 胎児 毒性所見なし 催奇形性は認められない
神経毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
急性神経毒性 ラット 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6% GLP（資料 5-24）	雌雄：0, 125, 500, 2000	雌雄：125	500 mg/kg 体重以上 雄：体温低下（投与 4 時間後） 雌：体温低下（投与 4 時間後）、自発運動量（歩行及び活動性）減少（投与 4 時間後） 急性神経毒性は認められない

その他（メカニズム等）		
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	結果
肝薬物代謝酵素誘導試験 ラット 農薬原体 Lot.TRED-001 純度 98.6 % (資料 5-25)	雄：0、100、2500、8000 ppm 雄：0、9.4、244、729	2500 ppm 以上投与群において、び慢性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞細胞肥大が認められ、免疫組織化学的検査の結果、CYP2B3、CYP3A1 及び UGT1A6 の増加が認められた。同投与群において、CYP2B15、CYP3A1 及び UGT1A6 の mRNA 発現の顕著な増加が認められ、PROD 活性及び UDPGT 活性の増加が認められた。また、8000 ppm 投与群において血清中の T ₄ の減少傾向及び TSH の増加傾向が認められた。 90 日間亜急性毒性試験（ラット）において、8000 ppm 雌雄に認められたび慢性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞細胞肥大について、肝細胞肥大は肝薬物代謝酵素の誘導によることが考えられ、甲状腺ろ胞細胞肥大は肝薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモン代謝亢進に伴うネガティブフィードバック機構に起因する可能性が考えられた。
切歯への影響に対する 毒性発現機序検討試験 ラット Lot.11429 純度 97.7 %. (資料 5-26)	雌：0、16000 ppm 3 日間：0、1310 7 日間：0、1970 14 日間：0、1370	28 日間亜急性毒性試験（ラット）の 1000 mg/kg 体重/日及び 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の 8000 ppm の雌雄に認められた切歯エナメル質形成不全は、基質形成期のエナメル芽細胞の配列不整及び変性が起こり、切歯の成長とともに切歯の先端部へと広がり、段階的に形成されると考えられた。
大腿骨への影響に対する 機序検討試験 ラット大腿骨標本 (資料 5-27)		切歯への影響に対する毒性発現機序検討試験の標本を用いた試験の結果、ギ酸・ホルマリン脱灰処理により、大腿骨に好塩基性顆粒物が観察され、EDTA 脱灰処理では、好塩基性顆粒物は観察されなかった。 イプフルフェノキン投与で認められた好塩基性顆粒物はギ酸・ホルマリン脱灰処理によって生じる人工産物であると考えられた。
光毒性試験 マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3） Lot.TRED-001 純度 98.6 % GLP（資料 5-28）	0.391～50 µg/mL	キセノンランプ（光強度：1.7 mW/cm ² ）を 50 分間照射した結果、光毒性を誘発しないと考えられた。

・ +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

イプフルフェノキンは、食品安全委員会において評価がなされており、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における下顎切歯淡色化に対する無毒性量（NOAEL）4.84 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.048 mg/kg 体重/日が一日摂取許容量（ADI）として設定されている。また、ラットを用いた急性神経毒性試験における体温低下等に対する NOAEL 125 mg/kg 体重を安全係数 100 で除した 1.2 mg/kg 体重が急性参照用量（ARfD）として設定されている。

食品安全委員会による評価

(URL：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190619023>)

6. 不純物の毒性

農薬の製造に用いられるイプフルフェノキンの農薬原体中に含有されている不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるイプフルフェノキンの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成を比較した結果、同等であった。

評価資料

資料番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
	2020	農薬原体の組成に係る審査報告書 イブフルフェノキン 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技術センター 未公表	—
	2020	農薬評価書 イブフルフェノキン 食品安全委員会 公表	—
3-1	2016	Melting point of NF-180 Nisso Chemical Analysis Service Co., Ltd., NCAS 15-229 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-2	2015	Boiling point of NF-180 Nisso Chemical Analysis Service Co., Ltd., NCAS 15-107 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-3	2016	Vapour Pressure of NF-180 Nisso Chemical Analysis Service Co., Ltd., NCAS 16-113 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-4	2016	NF-180の熱に対する安定性試験 株式会社日曹分析センター、NCAS 16-123 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-5	2014	72-9059の水溶解度 株式会社日曹分析センター、NCAS 13-071 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-6	2017	Water solubility of NF-180 at pH 4, 7 and 9 Nisso Chemical Analysis Service Co., Ltd., NCAS 16-230 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-7	2016	Solubility of NF-180 in the organic solvents Nisso Chemical Analysis Service Co., Ltd.、NCAS 15-109 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-8	2015	Dissociation constant of NF-180 Nisso Chemical Analysis Service Co., Ltd.、NCAS 15-155 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-9	2014	72-9059の <i>n</i> -オクタノール/水 分配係数 株式会社日曹分析センター、NCAS 14-011 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-10	2019	Hydrolysis of [¹⁴ C]NF-180 in Aqueous Solutions at pH4, 7, and 9 EAG Laboratories, 2733W-2 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-11	2018	[A ring- ¹⁴ C]NF-180のpH 7緩衝液における光分解動態試験 日本曹達株式会社、NSM15-034 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-12	2017	[C ring- ¹⁴ C]NF-180のpH 7緩衝液における光分解動態試験 日本曹達株式会社、NSM16-002 GLP、未公表	日本曹達(株)
3-13	2016	Spectra of NF-180 Nisso Chemical Analysis Service Co., Ltd., NCAS 15-108 GLP、未公表	日本曹達(株)
4-1	2018	Analysis of representative 5 lots of NF-180 technical grade manufactured Nippon Soda Co., Ltd., PTL 2-1812 GLP、未公表	日本曹達(株)

資料番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
4-2	2018	Analysis of representative 5 lots of NF-180 technical grade manufactured Nippon Soda Co., Ltd., PTL 2-1813 GLP、未公表	日本曹達(株)
5-1	2018	Metabolism Study of ¹⁴ C-NF-180 in Rats GLP、未公表	日本曹達(株)
5-2	2016	NF-180のラットを用いた急性経口毒性試験 GLP、未公表	日本曹達(株)
5-3	2016	NF-180のラットを用いた急性経皮毒性試験 GLP、未公表	日本曹達(株)
5-4	2017	NF-180: Acute Inhalation Toxicity (Nose only) Study in the Rat GLP、未公表	日本曹達(株)
5-5	2018	NF-180のウサギを用いた皮膚刺激性試験 GLP、未公表	日本曹達(株)
5-6	2018	NF-180のウサギを用いた眼刺激性試験 GLP、未公表	日本曹達(株)
5-7	2018	NF-180のマウスを用いた局所リンパ節増殖試験 GLP、未公表	日本曹達(株)
5-8	2018	NF-180のラットを用いた28日間反復経口投与毒性試験 GLP、未公表	日本曹達(株)
5-9	2014	72-9059（72-6032系）のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験 GLP、未公表	日本曹達(株)
5-10	2016	A 90-Day Repeated Oral Dose Toxicity Study of NF-180 in Beagle Dogs GLP、未公表	日本曹達(株)
5-11	2017	A 1-Year Repeated Oral Dose Toxicity Study of NF-180 in Beagle Dogs GLP、未公表	日本曹達(株)
5-12	2017	NF-180: Twenty-Eight Day Repeated Dose (Dermal) Toxicity Study in The Rat GLP、未公表	日本曹達(株)
5-13	2017	NF-180の細菌を用いた復帰突然変異試験 GLP、未公表	日本曹達(株)
5-14	2013	72-9059: In Vitro Mutation Test using Mouse Lymphoma L5178Y Cells GLP、未公表	日本曹達(株)
5-15	2017	NF-180: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes GLP、未公表	日本曹達(株)
5-16	2014	72-9059: CrI: CD(SD) Rat In Vivo Comet Assay GLP、未公表	日本曹達(株)
5-17	2014	72-9059 ¹⁾ : CD1 Mouse In Vivo Comet Assay GLP、未公表	日本曹達(株)
5-18	2018	NF-180: CD1 Mouse In Vivo Micronucleus Test GLP、未公表	日本曹達(株)
5-19	2018	NF-180: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks GLP、未公表	日本曹達(株)
5-20	2018	NF-180: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 78 Weeks GLP、未公表	日本曹達(株)

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
5-21	2018	Two-Generation (One Litter per Generation) Reproduction Study of NF-180 Diet in Rats GLP、未公表	日本曹達(株)
5-22	2016	An Embryo-Fetal Development Study of NF-180 by Oral Gavage in Rats GLP、未公表	日本曹達(株)
5-23	2016	An Embryo-Fetal Development Study of NF-180 by Oral Gavage in Rabbits GLP、未公表	日本曹達(株)
5-24	2017	An Acute Neurotoxicity Study of NF-180 by Oral Gavage in Rats GLP、未公表	日本曹達(株)
5-25	2018	NF-180 のラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 未公表	日本曹達(株)
5-26	2014	72-9059（72-6032系）の雌ラットを用いた3、7及び14日間反復経口投与毒性試験 未公表	日本曹達(株)
5-27	2017	フッ化ナトリウム投与ラットの大腿骨における人工産物の検討 未公表	日本曹達(株)
5-28	2017	NF-180: In Vitro 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test GLP、未公表	日本曹達(株)