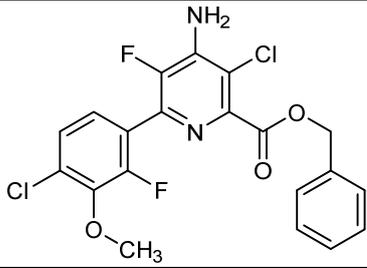
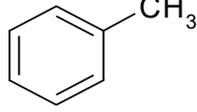


フロルピラウキシフェンベンジル

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
フロルピラウキシフェンベンジル	ベンジル=4-アミノ-3-クロロ-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキシレート		910 g/kg 以上
考慮すべき毒性を有する不純物			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
トルエン	トルエン		2 g/kg 以下

農薬原体中のフロルピラウキシフェンベンジルの分析法

フロルピラウキシフェンベンジルの農薬原体をアセトニトリルで溶解し、C18 カラムを用いて高速液体クロマトグラフ（HPLC）によりアセトニトリル/テトラヒドロフラン/水/リン酸の濃度勾配で分離し、紫外吸収（UV）検出器（検出波長：245 nm）によりフロルピラウキシフェンベンジルを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

農薬原体中のトルエンの分析法

フロルピラウキシフェンベンジルの農薬原体を酢酸エチルで溶解し、水酸化カリウム/食塩水を添加後、ガスクロマトグラフ（GC）により分離し、水素炎イオン化検出器（FID）によりトルエンを検出及び定量する。定量には絶対検量線法を用いる。

II. フロルピラウキシフェンベンジルの農薬原体の組成に係る評価概要

1. 申請者

コルテバ・ジャパン株式会社

2. 有効成分の基本情報

2.1 登録名

フロルピラウキシフェンベンジル
ベンジル=4-アミノ-3-クロロ-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-
5-フルオロピリジン-2-カルボキシレート

2.2 一般名

florpyrauxifen-benzyl (ISO)

2.3 化学名

IUPAC 名 : benzyl 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-
5-fluoropyridine-2-carboxylate

CAS 名 : phenylmethyl 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-
5-fluoro-2-pyridinecarboxylate
(CAS No. 1390661-72-9)

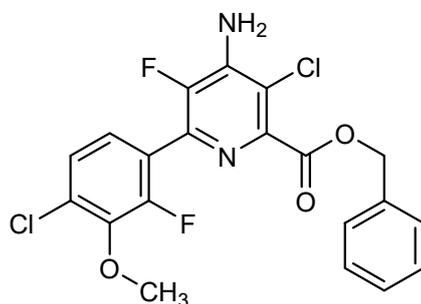
2.4 コード番号

XDE-848 benzyl ester、XDE-848 BE、XR-848 benzyl ester、XR-848 BE、
X11959130、DAH-500

2.5 分子式、構造式、分子量

分子式 $C_{20}H_{14}Cl_2F_2N_2O_3$

構造式



分子量 439.24

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																											
蒸気圧	99.4	OECD 104 蒸気圧天秤法	4.6×10 ⁻⁵ Pa (25 °C) 3.2×10 ⁻⁵ Pa (20 °C)	3-1																											
融点	99.4	OECD 102 示差走査熱量法	137 °C	3-2																											
沸点	99.4	OECD 103 示差走査熱量法	測定不能 (約 286 °C以上で分解するため)	3-2																											
熱安定性	99.4	OECD 113 示差走査熱量法	286 °C以上で分解	3-2																											
溶解度 有機溶媒	水	99.4	OECD 105 カラム溶出法	0.015 mg/L (20 °C、純水)	3-3																										
	<i>n</i> -ヘプタン	99.4	フラスコ法	0.038 g/L (20 °C)	3-4																										
	キシレン			15 g/L (20 °C)																											
	1,2-ジクロロエタン			140 g/L (20 °C)																											
	メタノール			15 g/L (20 °C)																											
	アセトン			>250 g/L (20 °C)																											
	酢酸エチル			160 g/L (20 °C)																											
	1-オクタノール			4.3 g/L (20 °C)																											
1-オクタノール/水分分配係数 (log P _{ow})	99.4	OECD 107 フラスコ振とう法	5.5 (20 °C)	3-5																											
酸解離定数 (pKa)	99.4	OECD 112 分光光度法	pH 4-10で解離しない	3-6																											
加水分解性	98.0 98.6 99.4	OECD 111	半減期 1年以上(pH 4、25 °C) 半減期 83~188 日(pH 7、25 °C) 半減期 1.1~1.6 日(pH 9、25 °C)	3-7																											
水中光分解性	98.0 98.6 99.4	OECD 316	半減期 0.82~1.2 時間 (pH 4、25 °C、303 W/m ² 、300~800 nm)	3-8																											
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル	99.4	OECD101	<table border="1"> <thead> <tr> <th>極大吸収波長 (nm)</th> <th>吸光度</th> <th>モル吸光係数 (L mol⁻¹ cm⁻¹)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">メタノール (pH 7)</td> </tr> <tr> <td>212</td> <td>1.3774</td> <td>40878</td> </tr> <tr> <td>245</td> <td>1.3845</td> <td>41089</td> </tr> <tr> <td colspan="3">1M HCl/メタノール (10/90 (v/v)) (pH <2)</td> </tr> <tr> <td>212</td> <td>1.4155</td> <td>42009</td> </tr> <tr> <td>245</td> <td>1.3772</td> <td>40872</td> </tr> <tr> <td colspan="3">1M NaOH/メタノール (10/90 (v/v)) (pH >10)</td> </tr> <tr> <td>241</td> <td>1.4321</td> <td>42503</td> </tr> </tbody> </table>	極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	メタノール (pH 7)			212	1.3774	40878	245	1.3845	41089	1M HCl/メタノール (10/90 (v/v)) (pH <2)			212	1.4155	42009	245	1.3772	40872	1M NaOH/メタノール (10/90 (v/v)) (pH >10)			241	1.4321	42503	3-9
極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)																													
メタノール (pH 7)																															
212	1.3774	40878																													
245	1.3845	41089																													
1M HCl/メタノール (10/90 (v/v)) (pH <2)																															
212	1.4155	42009																													
245	1.3772	40872																													
1M NaOH/メタノール (10/90 (v/v)) (pH >10)																															
241	1.4321	42503																													

4. 農薬原体の組成分析

フロルピラウキシフェンベンジルの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、フロルピラウキシフェンベンジル及び 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 982~996 g/kg であった。

5. 有効成分の毒性

フロルピラウキシフェンベンジルの ^{14}C 標識体を用いた動物代謝試験、フロルピラウキシフェンベンジル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・発生毒性試験の結果概要を以下に示す。

表 5-1：有効成分の毒性試験の結果概要

実験動物の代謝 GLP（資料 5-1、5-2）		
<p>単回経口投与ラットにおいては、168 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 81~101%が糞中に、8.3~8.8%TAR が尿中に排泄された。10 mg/kg 体重投与群（低用量）では投与量の 51 %TAR が糞中に、41~42 %TAR が尿中に排泄された。</p> <p>経口投与における尿、組織及びカーカスの放射性物質の合計から、フロルピラウキシフェンベンジルの経口投与した場合の吸収率は、高用量では 8.3~8.8 %TAR、低用量では 36~40 %TAR と推定された。</p> <p>10 mg/kg 体重 15 日間反復経口投与群のラットにおいては、最終投与 168 時間後までに投与量の 56 %TAR が糞中に、36~40 %TAR が尿中に排泄された。</p> <p>単回経口投与ラットにおける臓器及び組織中の放射性物質濃度は、T_{max} 付近（投与 1~3 時間後）において、膀胱（高用量：26~106 mg/kg、低用量：32~42 mg/kg）、血漿（高用量：28~34 mg/kg、低用量：7.3~8.3 mg/kg）及び腎臓（高用量：23~28 mg/kg、低用量：5.1~7.2 mg/kg）で高かった。投与 168 時間後においては、高用量では皮膚（0.025 mg/kg）、脾臓（0.040 mg/kg）及び肺（0.014~0.017 mg/kg）、低用量では血漿（0.006 mg/kg）及び皮膚（0.002~0.005 mg/kg）で高かった。</p> <p>反復経口投与ラットにおける臓器及び組織中の放射性物質濃度は、投与 168 時間後において、皮膚（0.004~0.010 mg/kg）、肝臓（0.003mg/kg）及び肺（0.002 mg/kg）で高かった。</p> <p>単回経口投与ラットにおいては、糞中のフロルピラウキシフェンベンジルの高用量で 83~93 %TAR、低用量で 35~38 %TAR であり、主要な代謝物は代謝物 C（高用量：1.7~6.0 %TAR、低用量：5.5~8.5 %TAR）及び代謝物 A（低用量：5.0~5.9 %TAR）であった。尿中にフロルピラウキシフェンベンジルの検出されず、主要な代謝物は代謝物 A（高用量：6.4~8.4 %TAR、低用量：37~39 %TAR）であった。</p> <p>反復経口投与ラットにおいては、糞中のフロルピラウキシフェンベンジルの高用量で 39~44 %TAR であり、主要な代謝物は代謝物 C（6.6~11 %TAR）及び代謝物 A（2.6~3.7 %TAR）であった。尿中にフロルピラウキシフェンベンジルの検出されず、主要な代謝物は代謝物 A（33~34 %TAR）であった。</p> <p>ラットに経口投与されたフロルピラウキシフェンベンジルの主要代謝経路は、エステル結合の開裂による代謝物 A の生成、フェニル環 3 位のメトキシ基の <i>O</i>-脱メチル化による代謝物 C の生成であると考えられた。</p>		
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.201102376-16、純度 94.8 % GLP（資料 5-3）	LD ₅₀ 雌：>5000	死亡及び毒性症状なし
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot.YC2-165485-40、純度 93.7 % GLP（資料 5-4）	LD ₅₀ 雌：>5000	死亡及び毒性症状なし
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot.YC2-165485-41、純度 92.9 % GLP（資料 5-5）	LD ₅₀ 雌：>5000	死亡及び毒性症状なし

急性経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot.201102376-16、純度 94.8 % GLP（資料 5-6）	LD ₅₀ 雌雄：>5000	死亡及び毒性症状なし	
急性吸入毒性（ダスト） ラット 農薬原体 Lot.ENBK-121853-013B、純度 95.5 % GLP（資料 5-7）	4 時間 LC ₅₀ 雌雄：>5.23 mg/L	雄：毒性症状なし 雌：被毛の汚れ及び努力呼吸 雌雄：死亡なし	
試験	結果		
皮膚刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot.201102376-16、純度 94.8 % GLP（資料 5-8）	投与終了 1 時間後に紅斑が認められたが、投与終了 24 時間後には消失		
眼刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot.201102376-16、純度 94.8 % GLP（資料 5-9）	投与後 48 時間まで結膜発赤が認められたが、投与 72 時間後には消失		
皮膚感作性（LLNA 法） マウス 農薬原体 Lot.201102376-16、純度 94.8 % GLP（資料 5-10）	陽性		
短期毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/ 日)	所見
90 日間反復経口投与毒性/ 神経毒性併合 ラット 農薬原体 Lot.201102376-16、純度 94.8 % GLP（資料 5-11）	雄：0、104、314、1060 雌：0、101、303、1020	雄：1060 雌：1020	雌雄：毒性所見なし
90 日間反復経口投与毒性 マウス 農薬原体 Lot.201102376-16、純度 94.8 % GLP（資料 5-12）	雄：0、101、304、1000 雌：0、102、303、1010	雄：1000 雌：303* ¹	1000 mg/kg 体重/日 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制、摂餌量減少等
90 日間反復経口投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot.ENBK-121853-013B 純度 95.5 % GLP（資料 5-13）	0、3000、10000、30000 ppm 雄：0、106、366、1010 雌：0、115、329、1220	雄：1010 雌：1220	雌雄：毒性所見なし
1 年間反復経口投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot.ENBK-135600-003 純度 94.6 % GLP（資料 5-14）	0、300、1500、9000 ppm 雄：0、7.4、37.7、240 雌：0、7.3、44.6、243	雄：240* ² 雌：243	雌雄：毒性所見なし

28日間反復経皮投与毒性 ラット 農薬原体 Lot.ENBK-135600-003 純度 94.6 % GLP（資料 5-15）	0、1000 (6時間/日)	全身 雌雄：1000 投与局所 雌雄：<1000	全身毒性 雌雄：毒性所見なし 投与局所 1000 mg/kg 体重/日 雌雄：皮膚の過形成、角化亢進
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.201102376-16、純度 94.8 % GLP（資料 5-16）	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102、 TA1535, TA1537 株)	①156～5000 µg/プレート (+/-S9) ②51.2～5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然変異 (Ames) 農薬原体 Lot.EXP-15-AD6858、純度 84.4 % GLP（資料 5-17）	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102、 TA1535, TA1537 株)	①156～5000 µg/プレート (+/-S9) ②51.2～5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然変異 (Ames) 農薬原体 Lot.YC2-165485-14、純度 90.3 % GLP（資料 5-18）	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102、 TA1535, TA1537 株)	①156～5000 µg/プレート (+/-S9) ②51.2～5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
遺伝子突然変異 (<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot.201102376-16、純度 94.8 % GLP（資料 5-23）	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K ₁ -BH ₄) (<i>Hgp_rt</i> 遺伝子)	①2.3～75 µg/mL (+/-S9) (4時間処理) ②2.5～60 µg/mL (-S9) 5～80 µg/mL (+S9) (4時間処理)	陰性
遺伝子突然変異 (<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot.EXP-15-AD6858、純度 84.4 % GLP（資料 5-24）	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K ₁ -BH ₄) (<i>Hgp_rt</i> 遺伝子)	2.5～80 µg/mL (-S9) 5～80 µg/mL (+S9) (4時間処理)	陰性
遺伝子突然変異 (<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot.YC2-165485-14、純度 90.3 % GLP（資料 5-25）	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K ₁) (<i>Hgp_rt</i> 遺伝子)	7.8125～125 µg/mL (-S9) 15.625～250 µg/mL (+S9) (4時間処理)	陰性
染色体異常 (<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot.201102376-16、純度 94.8 % GLP（資料 5-19）	SD ラットリンパ球	①9.4～75.0 µg/mL (+/-S9) (4時間処理、20時間培養後標本作製) ②9.4～75.0 µg/mL (-S9) (24時間処理後標本作製)	陰性
染色体異常 (<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot.EXP-15-AD6858、純度 84.4 % GLP（資料 5-20）	SD ラットリンパ球	①10～80 µg/mL (+/-S9) (4時間処理、20時間培養後標本作製) ②10～80 µg/mL (-S9) (24時間処理後標本作製)	陰性
染色体異常 (<i>in vitro</i>) 農薬原体 Lot.YC2-16548-14、純度 90.3 % GLP（資料 5-21）	ヒト末梢血リンパ球	①250～1000 µg/mL (+/-S9) (3.5時間処理、20.5時間培養後標本作製) ②125～500 µg/mL (-S9) (24.5時間処理後標本作製)	陰性
小核 (<i>in vivo</i>) 農薬原体 Lot.201102376-16、純度 94.8 % GLP（資料 5-22）	ICR マウス (末梢血網状赤血球) (一群雌雄各5匹)	250、500 及び 1000 mg/kg 体重/日 (28日間混餌投与)	陰性 ^e

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.ENBK-121853-013B、純度 95.5 % GLP（資料 5-26）	雄：0、10.1、50.6、303 雌：0、10.2、50.8、305	雄：303* ³ 雌：305	雌雄：毒性所見なし 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.ENBK-121853-013B、純度 95.5 % GLP（資料 5-27）	雄：0、50.0、200、1000 雌：0、50.3、201、803	雄：1000 雌：803	雌雄：毒性所見なし 発がん性なし
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.ENBK-135600-003、純度 94.6 % GLP（資料 5-28）	P 世代 雄：0、10.6、53.1、317 雌：0、10.3、51.5、309 F ₁ 世代 雄：0、11.3、56.6、341 雌：0、11.0、55.6、330	親動物及び児動物 P 雄：317 P 雌：309* ³ F ₁ 雄：341 F ₁ 雌：330	親動物 雌雄：毒性所見なし 児動物：毒性所見なし 繁殖能に対する影響なし
発生毒性 ラット 農薬原体 Lot.ENBK-121853-013B、純度 95.5 % GLP（資料 5-29）	0、14000 ppm (混餌投与) 0、975	母体：975 胎児：975	母体及び胎児：毒性所見なし 催奇形性なし
発生毒性 ウサギ 農薬原体 Lot.ENBK-121853-013B、純度 95.5 % GLP（資料 5-30）	0、27000 ppm ⁱ (混餌投与) 0、1040	母体：1040 胎児：1040	母体及び胎児：毒性所見なし 催奇形性なし

・+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

*1：食品安全委員会の評価では、「マウスでは、90日間亜急性毒性試験において1010 mg/kg 体重/日投与群雌で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたが、軽度な変化であったこと、及び18か月間発がん性試験において、無毒性量として803 mg/kg 体重/日が得られていることから、マウスにおける無毒性量は803 mg/kg 体重/日であると考えられた。」と評価されている。

*2：食品安全委員会の評価では、「各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の240 mg/kg 体重/日であったが、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験における血中濃度測定の結果において、被験物質等の血中濃度は線形性を示しておらず、1年間慢性毒性試験においてより高用量を投与しても血中濃度が増加しないと考えられ、また、本剤に蓄積性はないと考えられた。以上のことから、イヌにおける無毒性量は90日間亜急性毒性試験における最高用量1010 mg/kg 体重/日であると考えられた。」と評価されている。

*3：食品安全委員会の評価では、「ラットにおいても、2年間慢性毒性/発がん性併合試験及び2世代繁殖試験における無毒性量はそれぞれ各試験における最高用量303及び309 mg/kg 体重/日であったが、血中濃度測定の結果から、イヌと同様に考えられることから、ラットにおける無毒性量は90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験における最高用量1020 mg/kg 体重/日であると考えられた。」と評価されている。

フロロピラウキシフェンベンジルの評価は、食品安全委員会において評価がなされており、マウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量（NOAEL）803 mg/kg 体重/日を安全係数100

で除した 8 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、急性参照用量（ARfD）は設定の必要なしと判断されている。

食品安全委員会による評価

（URL：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20181121131>）

6. 不純物の毒性

トルエンに関する食品安全委員会の清涼飲料水評価書（資料 6-1）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の残留溶媒ガイドライン（資料 6-2）における毒性情報を表 6-1 に示す。

表 6-1：トルエンに関する利用可能な毒性情報

文献	毒性情報
清涼飲料水 評価書 (資料 6-1)	<ul style="list-style-type: none"> ・ラット急性経口毒性 LD₅₀：2600～7500 g/kg 体重 ・ラット 13 週間反復経口投与（週 5 日、0、312、625、1250、2500、5000 mg/kg 体重/日） 5000 mg/kg 体重/日投与群：全例死亡 1250 及び 2500 mg/kg 体重/日投与群：海馬体の歯状回及びアンモン角における神経細胞の壊死等 ・マウス 13 週間反復経口投与（週 5 日、0、312、625、1250、2500、5000 mg/kg 体重/日） 2500 mg/kg 体重/日以上投与群：神経毒性を示す一般状態の変化（痙攣反射、把握反射、運動失調の臨床徴候等） ・ラット発生毒性（経口投与、妊娠 6-19 日、520、650 mg/kg 体重/日） 650 mg/kg 体重/日投与群：骨化遅延、ミエリン化の減少、ニューロン生成の遅延等（ただし、この影響は発育遅延で、神経膠や神経網の発育促進により回復する影響であるとされている。） ・遺伝毒性 遺伝毒性なし ・IARC による評価 ヒト及び実験動物での発がん性を示す証拠は不十分であるとして、グループ 3^a に分類。 ・TDI=0.149 mg/kg 体重/日 ラット 13 週間反復経口投与、NOAEL 446 mg/kg 体重/日（週 7 日換算値）、安全係数 3000
ICH 残留溶媒 ガイドライン (資料 6-2)	<ul style="list-style-type: none"> ・クラス 2 の溶媒^b ・PDE^c = 8.9 mg/日/人 ラット 13 週間反復経口投与、NOAEL 446 mg/kg 体重/日（週 7 日換算値）、安全係数 2500

^a：グループ 3 ヒトに対する発がん性について分類できない。

^b：クラス 2 の溶媒（医薬品中の残留量を規制すべき溶媒） 遺伝毒性は示さないが動物実験で発がん性を示した溶媒、神経毒性や催奇形性等発がん性以外の不可逆的な毒性を示した溶媒及びその他の重大ではあるが可逆的な毒性が疑われる溶媒。

^c：PDE（permitted daily exposure） 医薬品中に残留する溶媒の 1 日あたりに摂取が許容される最大量。クラス 2 の PDE は、最大無作用量（NOEL）又は最小作用量（LOEL）と安全係数（種差、個体差、試験期間、毒性の重篤度、NOEL が得られていない場合の係数）から導かれる。トルエンの毒性試験の NOEL については、エンドポイントを確認した結果、NOAEL と同義と考えられた。

トルエンのラット急性経口毒性、LD₅₀ は 2600～7500 mg/kg 体重であり、フロルピラウキシフェンベンジルのラット急性経口毒性（LD₅₀）>5000 mg/kg 体重との比から算出されるトルエンの急性毒性に関する参照濃度は、60 g/kg（計算値＝100×2600／5000＝52 g/kg）となる。

トルエンの遺伝毒性及び発がん性は認められないことから、農薬原体の毒性に影響を与えることはない判断した。

トルエンの反復投与毒性試験において神経毒性が認められていることから、トルエンはフ

フロルピラウキシフェンベンジルと異なる毒性を示す不純物である。食品安全委員会では、トルエンの耐容一日摂取量（TDI）を0.149 mg/kg 体重/日と設定している。また、ICHのガイドラインでは、トルエンの許容一日暴露量（PDE）は成人の体重を50 kgとして8.9 mg/日/人とされており、体重当たりで換算すると0.18 mg/kg 体重/日となる。トルエンのTDIとフロルピラウキシフェンベンジルの許容一日摂取量（ADI）8 mg/kg 体重/日との比から算出されるトルエンの長期毒性に関する参照濃度は、2 g/kg（計算値＝ $100 \times 0.149 / 8 = 1.9 \text{ g/kg}$ ）となる。

農薬の製造に用いられる農薬原体中のトルエンの含有濃度の上限値は2 g/kgであり、農薬原体の同等性評価における許容範囲3 g/kgの増加を考慮した場合、短期毒性に関する参照濃度は超えないが、長期毒性に関する参照濃度を超えるため、トルエンは考慮すべき毒性を有する不純物とすることが妥当であると判断した。

農薬原体中のトルエンの最大許容濃度は、トルエンの長期毒性に関する参照濃度2 g/kg以下とすることが妥当であると判断した。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析に基づくトルエンの含有濃度の上限値は、2 g/kgであった。

以上のことから、トルエンは考慮すべき毒性を有する不純物として、農薬の製造に用いられる農薬原体中の含有濃度の上限値を2 g/kg以下と設定することが妥当であると判断した。

農薬の製造に用いられるフロルピラウキシフェンベンジルの農薬原体中に含有されているトルエン以外の不純物には、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フロルピラウキシフェンベンジルの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、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 フロルピラウキシフェンベンジル 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	—
	2019	農薬評価書 フロルピラウキシフェンベンジル 食品安全委員会 公表	—
3-1	2013	Determination of Vapour Pressure of XDE-848 BE Huntingdon Life Sciences Ltd., ABY0248 GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
3-2	2013	Determination of Color, Physical State, Odor, Melting Point and Decomposition Temperature of XR-848 BE Pure Active Ingredient Dow AgroSciences LLC, FAPC-G-12-76 GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
3-3	2013	Determination of Water Solubility of XDE-848 BE Huntingdon Life Sciences Ltd., ABY0249 GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
3-4	2013	Determination of Organic Solvent Solubility of XDE-848 BE Huntingdon Life Sciences Ltd., ABY0252 GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
3-5	2013	Determination of Octanol/Water Partition Coefficient of XDE-848 BE by Shake Flask Method Huntingdon Life Sciences Ltd., ABY0250 GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
3-6	2013	Determination of Dissociation Constant of XDE-848 BE Huntingdon Life Sciences Ltd., ABY0251 GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
3-7	2015	Hydrolysis of XR-848 Benzyl Ester and X11438848 at pH 4, 7 and 9 Dow AgroSciences LLC, 120575 GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
3-8	2014	Aqueous Photolysis of XR-848 Benzyl Ester in pH 4 Buffer and Natural Water under Xenon Light, Dow AgroSciences LLC, 120732 GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
3-9	2013	X11959130: Determination of Spectral Characteristics (UV/Visible Absorption and Molar Absorptivities, Mass Spectrum, Infrared Spectrum, and NMR) ABC Laboratories, Inc., No. 69754 GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
4-1	2016	Analysis of Product Samples for Active Ingredient and Impurities in XDE-848 BE Technical Grade Active Ingredient Dow AgroSciences LLC, FOR-16-8 GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
5-1	2014	XDE-848 Benzyl Ester: Tissue Distribution in F344/NTac Rats GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
5-2	2014	XDE-848 Benzyl Ester: Pharmacokinetics and Metabolism in F344/NTac Rats GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）

5-3	2013	Acute Oral Toxicity Study of XR-848 Benzyl Ester TGAI in Rats GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-4	2016	Acute Oral Toxicity Study of XDE-848 Benzyl Ester TGAI in Rats GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-5	2016	Acute Oral Toxicity Study of XDE-848 Benzyl Ester TGAI in Rats、 GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-6	2012	Acute Dermal Toxicity Study of XR-848 Benzyl Ester TGAI in Rats GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-7	2013	XDE-848 Benzyl Ester: Acute Dust Aerosol Inhalation Toxicity Study in F344/DuCrI Rats GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-8	2012	Acute Dermal Irritation Study of XR-848 Benzyl Ester TGAI in Rabbits GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-9	2012	Acute Eye Irritation Study of XR-848 Benzyl Ester TGAI in Rabbits GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-10	2012	XR-848 Benzyl Ester: Local Lymph Node Assay in CBA/J Mice GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-11	2013	XDE-848 Benzyl Ester: 90-Day Dietary Toxicity Study in F344/ DuCrI Rats GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-12	2015	XDE-848 Benzyl Ester: 90-Day Dietary Toxicity Study in CrI:CD1 (ICR) Mice GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-13	2014	XDE-848 Benzyl Ester: A 90-Day Dietary Toxicity Study in Beagle Dogs GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-14	2015	XDE-848 Benzyl Ester: A One-Year Dietary Toxicity Study in Beagle Dogs GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-15	2015	XDE-848 Benzyl Ester: 28-Day Dermal Toxicity Study in F344/DuCrI Rats GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-16	2012	Bacterial Reverse Mutation Test of XR-848 Benzyl Ester Technical Using <i>Salmonella typhimurium</i> GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-17	2015	Bacterial Reverse Mutation Test of XDE-848 Benzyl Ester Using <i>Salmonella typhimurium</i> GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-18	2016	Bacterial Reverse Mutation Test of XDE-848 Benzyl Ester (X11959130) Using <i>Salmonella typhimurium</i> GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-19	2012	Evaluation of XR-848 Benzyl Ester in an <i>in vitro</i> Chromosomal Aberration Assay Utilizing Rat Lymphocytes GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-20	2015	Evaluation of XDE-848 Benzyl Ester in an <i>In Vitro</i> Chromosomal Aberration Assay Utilizing Rat Lymphocytes GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-21	2016	<i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test of XDE-848 Benzyl Ester (X11959130) in Human Peripheral Blood Lymphocytes GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-22	2012	XR-848 Benzyl Ester: 28 Day Dietary Toxicity Study in CrI:CD1(ICR) Mice GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)
5-23	2012	Evaluation of XR-848 Benzyl Ester in the Chinese Hamster Ovary Cell Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay GLP、未公表	コルテバ・ジャパン (株)

5-24	2015	Evaluation of XDE-848 Benzyl Ester in the Chinese Hamster Ovary Cell/Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
5-25	2016	<i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Forward Mutation Test at The HGPRT Locus of The Chinese Hamster Ovary (CHO)-K1 Cell Line Using XDE-848 Benzyl Ester (X11959130) GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
5-26	2015	XDE-848 Benzyl Ester: Two-Year Dietary Chronic Toxicity/Oncogenicity Study in F344/DuCrI Rats GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
5-27	2015	XDE-848 Benzyl Ester: 18-Month Dietary Oncogenicity Study in CrI:CD1 (ICR) Mice GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
5-28	2015	XDE-848 Benzyl Ester: Dietary Two-Generation Reproduction Toxicity Study In CrI:CD(SD) Rats GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
5-29	2015	XDE-848 Benzyl Ester: Dietary Developmental Toxicity Study In CrI:CD(SD) Rats GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
5-30	2014	XDE-848 Benzyl Ester: Dietary Developmental Toxicity Study In New Zealand White Rabbits GLP、未公表	コルテバ・ジャパン（株）
6-1	2008	清涼飲料水評価書 トルエン 食品安全委員会 公表	—
6-2	2018	GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS Q3C(R7) Current Step 4 version dated 15 October 2018 ICH HARMONISED GUIDELINE IMPURITIES 公表	—