

# 安全性評価資料

# フマル酸

2018年2月

環境省水・大気環境局土壤環境課農薬環境管理室

目次

	頁
．評価対象農薬の概要	1
1．物質概要	1
2．作用機構等	1
3．各種物性	2
．試験結果概要	3
1．動物体内運命試験	3
2．環境中運命試験	3
3．毒性試験	3
(1) 急性毒性試験	3
(2) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験	4
(3) 亜急性毒性試験	5
(4) 慢性毒性試験及び発がん性試験	6
(5) 生殖発生毒性試験	8
1 世代繁殖毒性試験（モルモット）	8
(6) 遺伝毒性試験	8
(参考) 国際機関での評価	10
1．食品添加物	10
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議	10
(2) 米国	10
(3) EFSA	10
．総合評価	11
< 参照文献 >	12
< 別紙 > 検査値等略称	13

< 検討経緯 >

2018 年 2 月 21 日 平成 29 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 1 回）

< 非食用農作物専用農薬安全性評価検討会名簿 >

（2015 年 10 月 30 日から）

平塚 明（座長）

浅野 哲（座長代理）

石井 邦雄

上路 雅子

太田 敏博

佐藤 洋

長尾 哲二

平林 容子

鰐淵 英機

## 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料（案）

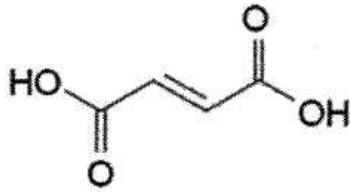
## フマル酸

## . 評価対象農薬の概要

## 1. 物質概要

フマル酸は生体内に存在する有機酸であり、主にクエン酸回路において、コハク酸の酸化により生成し、リンゴ酸に変換されてエネルギー産生に關与する。また、尿素回路やアミノ酸（フェニルアラニン及びチロシン）の分解によっても生成する。

食品衛生法に基づき指定添加物に指定されており、酸味料、調味料、pH 調整剤、膨張剤として使用されている。

化学名 (IUPAC 名)	(E) - 2 - ブテン二酸				
分子式	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	分子量	166.1	CAS No.	110-17-8
構造式					

## 2. 作用機構等

フマル酸は、有機酸の殺菌剤である。その作用機構は、非解離の状態では菌体内に取り込まれ、細胞質で解離することで pH を低下させ、酵素活性の変化による代謝異常やエネルギー欠乏により、菌を死滅させる。

本邦では未登録である。

製剤としては水和剤が、芝を適用農作物等として登録申請されている。

## 3. 各種物性

フマル酸の各種物性を表 1 に示した。

表 1 フマル酸の物理化学的性状

外観・臭気	白色結晶性粉末、無臭	土壌吸着係数	-
融点	287 <sup>1</sup>	オクタノール / 水分配係数	logPow = 0.33 (23) <sup>1</sup>
沸点	290 <sup>1</sup>	生物濃縮性	-
蒸気圧	$2.1 \times 10^{-2}$ Pa (25) <sup>1</sup>	密度	1.6 g/cm <sup>3</sup> (20) <sup>2</sup>
加水分解性	-	水溶解度	$7 \times 10^3$ mg/L (25) <sup>1</sup>
水中光分解性	-		
pKa	pKa <sub>1</sub> = 3.02 (18)、pKa <sub>2</sub> = 4.46 (18) <sup>1</sup>		

1 : American Chemistry Council (2001)

2 : 厚生労働省 職場のあんぜんサイト (<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/index.html>) GHS モデルラベル・SDS 情報

## ・試験結果概要

フマル酸の農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。なお、本項目中においては、原体と製剤の試験の区別を明確にするため、原体については「原体」、製剤については「製剤」と標記した。

### 1．動物体内運命試験

フマル酸原体について、申請資料に引用のある国際的評価書に記載されている動物体内運命に関する情報は以下のとおりである。

フマル酸は生体内に存在するジカルボン酸であり、主にクエン酸回路において、コハク酸の酸化により生成し、リンゴ酸に変換される。また、外因性のフマル酸についても、速やかに代謝され、動物組織に蓄積することはないと報告されている。

### 2．環境中運命試験

フマル酸原体について、申請資料に引用のある国際的な安全性データ集に記載されている環境中動態試験結果の概要は表 2 のとおりである。

フマル酸は酸性～塩基性の水中で緩やかに分解すると考えられた。

表 2 フマル酸の代謝分解試験の参考資料（国際的な安全性データ集）

試験	結果	出典
加水分解動態試験	半減期 1 - 15 日（自然水） 55 日（蒸留水）	<i>American Chemistry Council (2001)</i>
水中光分解動態試験	半減期 45 日（pH 4.5 - 10）	<i>EC (2000)</i>

### 3．毒性試験

#### （1）急性毒性試験

フマル酸原体及びその塩類（フマル酸ナトリウム及びフマル酸二ナトリウム）について、申請資料に引用のある国際的評価書等に記載されている急性毒性試験結果の概要は表 3 及び 4 のとおりである。

また、製剤については、フマル酸 80%水和剤について急性経口毒性試験が実施された。本試験の結果の概要は表 5 のとおりである。

表 3 フマル酸原体の急性毒性試験概要（国際的評価書等）

検体種別	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	出典
原体	経口	ラット	雄：10,700 雌：9,300	・ <i>American Chemistry Council (2001)</i> ・ <i>EC (2000)</i>

検体種別	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	出典
原体	経口	ラット	10,000	・ American Chemistry Council (2001) ・ EC (2000)
		ラット	10,700	EC (2000)
	経皮	ウサギ	>20,000	・ American Chemistry Council (2001) ・ EC (2000)

表 4 フマル酸一ナトリウム及びフマル酸二ナトリウムの急性毒性試験概要  
(国際的評価書等) <参考>

検体種別	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	出典
フマル酸一ナトリウム	経口	ラット	約 8,000	WHO (1975)
フマル酸二ナトリウム	経口	ウサギ	約 3,600	WHO (1975)
		ウサギ	約 4,800	WHO (1975)

フマル酸の塩類を用いた試験のため参考資料とした。

表 5 フマル酸製剤の急性毒性試験概要 <参考>

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		GLP 実施年
			雄	雌	
製剤 (フマル酸 80%水和剤)	経口/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌 5 匹)	/		GLP 2015 年

製剤を用いた試験のため参考資料とした。

## (2) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フマル酸原体について、申請資料に引用のある国際的な安全性データ集に記載されている試験結果の概要は表 6 のとおりである。

また、製剤については、フマル酸 80%水和剤についてウサギを用いた皮膚刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果の概要は表 7 のとおりである。

皮膚刺激性については、原体で軽度の刺激性が認められた。

眼刺激性については、原体では中等度の刺激性、製剤では刺激性は認められなかった。

皮膚感作性については、原体及び製剤ともに認められなかった。

表 6 フマル酸原体の皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要  
（国際的な安全性データ集、複数の試験の要約）

試験の種類	結果	出典
皮膚刺激性試験	軽度の刺激性あり	EC (2000)
	刺激性なし	EC (2000)
眼刺激性試験	中等度の刺激性あり	EC (2000)
	刺激性あり	EC (2000)
皮膚感作性試験	感作性なし	EC (2000)

表 7 フマル酸製剤の皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要 < 参考 >

検体種別	試験の種類 /観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果	GLP 実施年
製剤 (フマル酸 80%水和剤)	眼刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (洗顔群及び 非洗顔群： 雌 3 匹)	Draize 法 点眼/0.1 mL (250 倍希釈)	刺激性なし	GLP 2015 年
	皮膚感作性 /48 時間	Hartley モルモット (検体群：雌 20 匹、陽性感 作群、非感作 群及び溶媒 対照群：雌 10 匹)	Buehler 法 感作：7 日間隔で 3 回 6 時間貼付-50%水溶液、0.2 mL 惹起：最終感作の 14 日後 6 時間貼付- 50%水溶液 0.2 mL (右腹側部)	感作性なし	GLP 2015 年

製剤を用いた試験のため参考資料とした。

### (3) 亜急性毒性試験

フマル酸原体及びその塩類（フマル酸一ナトリウム及びフマル酸二ナトリウム）について、申請資料に引用のある国際的評価書等に記載されている試験結果の概要は表 8 及び 9 のとおりである。

表 8 フマル酸原体の亜急性毒性試験結果の概要（国際的評価書等）

検体種別	投与 経路	動物種	投与 期間	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見等	出典
原体	経口	モルモット	1 年間	記載なし	毒性影響なし (0, 1, 10%混餌、8 匹)	WHO (1975)
		イヌ	2 年間	記載なし	体重、発育、血液学的 検査、血糖、血液尿素、 Hb、尿、臓器重量、主 要臓器及び組織の肉 眼的病理検査及び病 理組織学的検査に影 響なし	WHO (1975)



					(0, 1, 3, 5%混餌、各群 6 匹)	
		ヒト <参考>	1 年間	記載なし	Hb、RBC、WBC、NPN、Cre、肝機能（BSP 排泄能）腎機能検査（PSP 排泄能）に影響なし（500 mg/日、男性 33 例、女性 42 例（29 - 91 歳））	・EC (2000) ・WHO(1975)

：被験者の背景情報が不明なため参考情報とした。

表 9 フマル酸一ナトリウム及びフマル酸二ナトリウムの亜急性毒性試験結果の概要  
(国際的評価書等) <参考>

検体種別	投与経路	動物種	投与期間	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見等	出典
フマル酸一ナトリウム	経口	ウサギ	150 日間	記載なし	体重、摂餌量、死亡率、血球数、血糖、NPN、尿、臓器重量、組織学的検査（精子形成及び精巣構造を含む）に影響なし（0, 6.9%（フマル酸 5%相当）混餌、各群雄 15 匹）	・EC (2000) ・WHO(1975)
フマル酸二ナトリウム	経口	ウサギ	17 日間	記載なし	6 匹中 3 匹に死亡が認められた（2,880 - 3,680 mg/kg 混餌）	WHO (1975)
		ウサギ	28 日間	記載なし	死亡は認められなかった（320 - 2080 mg/kg 混餌、14 匹）	WHO (1975)
		ウサギ	36 日間	記載なし	体重、血液学的検査、NPN、Cre、組織学的検査に影響なし（640 mg/kg 混餌、2 匹）	WHO (1975)

フマル酸の塩類を用いた試験のため参考資料とした。

#### (4) 慢性毒性試験及び発がん性試験

フマル酸原体及びその塩類（フマル酸一ナトリウム）について、申請資料に引用のある国際的評価書等に記載されている試験結果の概要は表 10 及び 11 のとおりである。

表 10 フマル酸原体の慢性毒性試験及び発がん性試験結果の概要（国際的評価書等）

検体種別	投与経路	動物種	投与期間	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見等	出典
原体	経口	ラット (Yale 白色ラット)	2 年間	記載なし	体重増加率、Hb、血液像、骨組織の Ca バランス及び組織学的検査（肝臓、腎臓、脾臓及び胃）に影響なし (0, 0.1, 1.0% 混餌、各群 14 匹)	・ EC (2000) ・ WHO (1975)
		ラット (Osborn-Mendel)	2 年間	記載なし	成育及び摂餌量に影響なし (0, 0.1, 0.5, 0.8, 1.2% 混餌、各群雄 12 例、雌 12 匹)	・ American Chemistry Council (2001) ・ EC (2000) ・ WHO (1975)
		ラット (Osborn-Mendel)	2 年間	記載なし	1.5% 投与群 (750 mg/kg 体重/日相当)において、死亡率微増 (対照群 6/12 匹、1.5% 投与群: 10/12 匹)、精巣萎縮。 主要臓器の肉眼的病理検査及び病理組織学的検査ならびに腫瘍の発生頻度に影響なし (0, 0.5, 1.0, 1.5% 混餌、各群雄 12 匹)	・ American Chemistry Council (2001) ・ EC (2000) ・ WHO (1975)

表 11 フマル酸ナトリウムの慢性毒性試験及び発がん性試験結果の概要（国際的評価書等）＜参考＞

検体種別	投与経路	動物種	投与期間	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見等	出典
フマル酸ナトリウム	経口	ラット (系統不明)	2 年間	記載なし	体重増加率、Hb、血液像、骨組織の Ca バランス及び組織学的検査（肝臓、腎臓、脾臓及び胃）に影響なし (0, 1.38% 混餌、各群 14 匹)	・ EC (2000) ・ WHO (1975)

フマル酸の塩類を用いた試験のため参考資料とした。

## (5) 生殖発生毒性試験

フマル酸原体について、申請資料に引用のある国際的な安全性データ集に記載されている試験結果の概要は下記のとおりである。

## 1 世代繁殖毒性試験（モルモット）＜参考＞

モルモットの妊娠期間中に混餌（1%：約 400 mg/kg 体重/日相当）投与及び F1 世代に混餌（1%）投与による 1 世代繁殖毒性試験が実施された。

本試験において、成育及び繁殖能に影響は認められなかった。

したがって、本試験における無作用量は親動物、F1 児動物に対して 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。

：試験方法等、試験の詳細が不明なため参考情報とした。

## (6) 遺伝毒性試験

フマル酸原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 12 に示したとおりである。

また、申請資料に引用のある国際的な安全性データ集に記載されている試験結果の概要は表 13 のとおりである。復帰突然変異試験と in vitro 染色体異常試験において陰性の評価が報告されている。

フマル酸原体の遺伝毒性はないと考えられた。

表 12 フマル酸原体の遺伝毒性試験の概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	GLP 実施年
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	8.19 ~ 5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性	GLP 2015 年

注) +/-S9：代謝活性化存在下及び非存在下

表 13 フマル酸原体の遺伝毒性試験の概要（国際的な安全性データ集）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	出典
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100)	0.1 ~ 1,000 µg/plate	陰性	American Chemistry Council (2001)
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10 ~ 5,000 µg/plate	陰性	EC (2000)
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA92、TA94、TA98、 TA100、TA1535、TA1537 株)	~ 10 × 10 <sup>3</sup> µg/plate	陰性	EC (2000)
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、 TA1535 株)	33 ~ 2,000 µg/plate (+/-S9)	陰性	EC (2000)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	出典
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL）	0.125 ~ 0.5 mg/mL	陰性	EC（2000）

注）+/-S9：代謝活性化存在下及び非存在下

（参考）国際機関での評価

1．食品添加物

（1）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives）（付録：資料 1，2）

1974 年第 18 回会議において、フマル酸の ADI は 0-6 mg/kg 体重/日と設定された。

1990 年第 35 回会議において、フマル酸及びその塩類は香料として使用する場合においては安全性に対する懸念はないとされており、ADI は設定されていない。

（2）米国（付録：資料 3）

米国において、フマル酸は直接食品添加物として認可されている。

（3）EFSA（付録：資料 4、5）

EFSA は、フマル酸の全動物種用飼料添加物としての安全性及び有効性に関する科学的意見書を公表している。申請された最大用量である 20,000mg/kg 完全配合飼料について、豚、家畜及び反すう動物に対して安全であり、安全マージンが十分とられていることから、最大用量を設定する必要はないとされている。

## ・総合評価

フマル酸は生体内に存在する有機酸であり、主にクエン酸回路において、コハク酸の酸化により生成し、リンゴ酸に変換されてエネルギー産生に参与する。また、尿素回路やアミノ酸（フェニルアラニン及びチロシン）の分解によっても生成する。外因性のフマル酸についても、速やかに代謝され、動物組織に蓄積することはないと報告されている。

各種毒性試験の結果から、フマル酸は、皮膚に対して軽度の刺激性、眼に対して中等度の刺激性を示すが、それら以外に問題となる作用は認められていない。

また、EFSA でのフマル酸の全動物種用飼料添加物としての評価において、20,000mg/kg 完全配合飼料について、豚、家畜及び反すう動物に対して安全であり、最大用量を設定する必要はないとされている。

食品添加物として使用されるフマル酸が農薬として使用された場合、その適用農作物等は食用農作物以外に限定されるので、人が摂取するフマル酸の量を増加させる可能性はきわめて低いと考えられる。

以上のことから、フマル酸は、農薬として想定しうる使用方法に基づき使用される限りにおいて、ヒトの健康を損なう恐れがないと考えられる。

< 参照文献 >

- 1 . American Chemistry Council (2001) : U.S. High Production Volume (HPV) Chemical Challenge Program. Robust summaries for acetic acid and salts category. June 28, 2001.
- 2 . EC (2000) : IUCLID Dataset (Substance ID : 110-17-8). Feb 18, 2000
- 3 . WHO (1975) : Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavour enhancers, thickening agents, and certain food additives. WHO food additives series 6. 1975.

## &lt; 別紙 &gt; 検査値等略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
BSP	ブロモスルホフタレイン
Ca	カルシウム
Cre	クレアチニン
EC	欧州委員会
EFSA	欧州食品安全機関
Hb	ヘモグロビン
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
LD <sub>50</sub>	50%致死量
LogPow	オクタノール/水分配係数
NOAEL	無毒性量
NPN	非タンパク態窒素 ( non-protein nitrogen )
NZW	New Zealand White
pKa	酸解離定数
PSP	フェノールスルホンフタレイン
RBC	赤血球数
SD	Sprague-Dawley
WBC	白血球数
WHO	世界保健機関