

農薬評価書

ルフェヌロン (第2版)

2013年8月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) ヤギ.....	16
(3) ニワトリ.....	17
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) わた（吸収、分布及び分解）.....	18
(2) わた（分布及び分解）.....	19
(3) キャベツ.....	19
(4) トマト.....	20
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的、好氣的/嫌氣的、滅菌好氣的土壌中運命試験.....	20
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	21
(3) 各種施用方法による分解速度.....	21
(4) 土壌吸着試験.....	21
(5) 土壌中移行性試験.....	21
(6) 土壌カラムリーチング試験（200 mm 人工降雨）.....	22
(7) 土壌カラムリーチング試験（508 mm 人工降雨）.....	22
4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 緩衝液中光分解試験（[dif- ¹⁴ C]ルフェヌロン）.....	23
(3) 緩衝液中光分解試験（[dic- ¹⁴ C]ルフェヌロン）.....	23

(4) 自然水中光分解試験	23
5. 土壌残留試験	24
6. 作物等残留試験	24
(1) 作物残留試験	24
(2) 後作物残留試験	24
(3) 畜産物残留試験	25
(4) 推定摂取量	27
7. 一般薬理試験	28
8. 急性毒性試験	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	31
10. 亜急性毒性試験	31
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	31
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	33
(3) 4か月間亜急性神経毒性試験(ラット)	34
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	35
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①	35
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②	37
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	38
(4) 18か月間発がん性試験(マウス)	41
12. 生殖発生毒性試験	43
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	43
(2) 発生毒性試験(ラット)	44
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	45
13. 遺伝毒性試験	45
14. その他の試験	47
(1) ラットにおけるホルモンレベル測定試験	47
(2) マウスを用いた組織中濃度測定試験	48
III. 食品健康影響評価	50
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	54
・別紙2: 検査値等略称	55
・別紙3: 作物残留試験成績	56
・別紙4: 推定摂取量	61
・参照	62

<審議の経緯>

－第1版－

1998年	8月	31日	初回農薬登録
2005年	6月	1日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、えだまめ、レタス及びきゅうり）
2005年	7月	8日	インポートトレランス申請（とうがらし）
2005年	7月	25日	厚生労働大臣から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07250001号）
2005年	7月	26日	関係書類の接受（参照1～60）
2005年	7月	28日	第105回食品安全委員会（要請事項説明）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照61）
2005年	12月	14日	第39回農薬専門調査会
2006年	7月	18日	厚生労働大臣から残留基準設定（暫定基準）に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0718012号）、関係書類の接受（参照62）
2006年	7月	20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年	1月	22日	追加資料受理（参照63）
2007年	4月	27日	第10回農薬専門調査会総合評価第二部会
2008年	6月	3日	追加資料受理（参照64）
2008年	7月	30日	第14回農薬専門調査会確認評価第二部会
2008年	11月	18日	第45回農薬専門調査会幹事会
2008年	12月	18日	第267回食品安全委員会（報告）
2008年	12月	18日	から2009年1月16日まで 国民からの意見・情報の募集
2009年	1月	20日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2009年	1月	22日	第270回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照68）
2010年	11月	9日	残留農薬基準告示（参照69）

－第2版－

2013年	4月	16日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ばれいしょ、ししとう等）
2013年	6月	11日	厚生労働大臣から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0611第13号）
2013年	6月	12日	関係書類の接受（参照70～91）
2013年	6月	17日	第478回食品安全委員会（要請事項説明）

2013年 7月 25日 第95回農薬専門調査会幹事会
 2013年 8月 1日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
 2013年 8月 5日 第484回食品安全委員会（報告）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
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

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）
 佐藤 洋（委員長代理）
 山添 康（委員長代理）
 三森国敏（委員長代理）
 石井克枝
 上安平冽子
 村田容常

<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	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

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

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

*: 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史

臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	三枝順三
西川秋佳 (座長代理)	永田 清
赤池昭紀	長野嘉介
上路雅子	本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩
相磯成敏	堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子
松本清司 (座長代理)	腰岡政二
泉 啓介	根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有
浅野 哲	田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	代田真理子
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳
川口博明	根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

< 第95回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿 >

小澤正吾 林 真

要 約

ベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤である「ルフェヌロン」(CAS No. 103055-07-8)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。なお、今回、急性毒性試験、遺伝毒性試験、作物残留試験(ばれいしょ、ししとう等)、畜産物残留試験の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(キャベツ、トマト等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ルフェヌロン投与による影響は主に神経系(強直性/間代性痙攣)、肝臓(重量増加等)及び副腎(重量増加等)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。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をルフェヌロン(親化合物のみ)と設定した。

各試験から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1.42 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.014 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：ルフェヌロン

英名：lufenuron (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-1-[2,5-ジクロロ-4-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロポキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア

英名：(RS)-1-[2,5-dichloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

CAS (No. 103055-07-8)

和名：N-[[[2,5-ジクロロ-4-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド

英名：N-[[[2,5-dichloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)phenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide

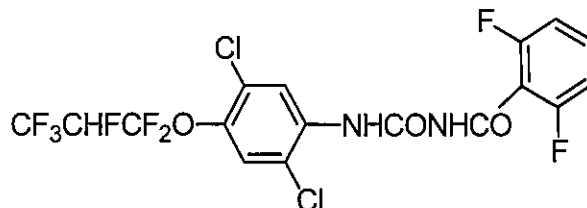
4. 分子式

$C_{17}H_8Cl_2F_8N_2O_3$

5. 分子量

511.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

ルフェヌロンは、チバガイギー社（現シンジェンタ社）により開発されたベンゾイルルフェニルウレア系殺虫剤であり、昆虫表皮の主成分であるキチン質の合成を阻害し、幼虫の脱皮阻害を引き起こすことで殺虫作用を示す。

我が国では、1998年に農薬登録されている。海外では、韓国等約70カ国で食用

農作物、花卉類等に登録がなされている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ばれいしょ、ししとう等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1～6）は、ルフェヌロンのジクロロフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（[dic- ^{14}C]ルフェヌロン）及びジフルオロフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（[dif- ^{14}C]ルフェヌロン）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比放射能（質量放射能）からルフェヌロンに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収（単回投与）

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に [dic- ^{14}C]ルフェヌロンを単回経口（0.1、1、10 及び 100 mg/kg 体重）又は単回静脈内（0.1 及び 10 mg/kg 体重）投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

$\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ が投与量に伴って増加したが、100 mg/kg 体重投与群では投与量に比例せず、吸収過程の飽和が示唆された。（参照 5）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与経路	経口投与				静脈内投与	
	0.1	1.0	10	100	0.1	10
投与量 (mg/kg 体重)	0.1	1.0	10	100	0.1	10
T_{max} (hr)	8	8	8	8	2	2
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.008	0.097	0.89	1.34	0.02	1.91
$\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)	0.40	4.37	41.3	83.9	0.56	60.7

b. 吸収率

表 1 の経口投与時と静脈内投与時の AUC の比較から、投与後 120 時間の吸収率は 0.1 mg/kg 体重投与群で 71.4%、10 mg/kg 体重投与群で 68% と算出された。また尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ⑦c] の表 4 における尿中排泄率、組織内残留及びカーカス¹中残留率の合計より、投与後 168 時間における吸収率は、0.5 mg/kg 体重投与群で 43.6～53.6%、100 mg/kg 体重投与群で 9.2～12.0% と算出された。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

② 血中濃度推移（反復投与）

Wistar ラット（雄 4 匹）に[^{14}C]ルフェヌロンを 0.5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）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。各投与後 24 時間の血液を採取して試料とした。

血中放射能濃度は、投与を重ねるごとに増加したが、0.17 $\mu\text{g/g}$ 付近で定常状態となった。14 日間の投与終了後は緩慢に低下し、最終投与後 7 日には 0.11 $\mu\text{g/g}$ となった。 $T_{1/2}$ は投与終了後約 9 日と推定された。（参照 7）

③ 分布①

血中濃度推移試験[1. (1)①a]及び尿及び糞中排泄試験[1. (1)⑦c]の投与 168 時間後のラットを用いて体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量及び高用量の雌雄で最も残留濃度が高い組織は脂肪であった。反復経口投与群の残留量は、単回経口投与の同投与量群とほぼ同じであった。（参照 2）

表 2 投与 168 時間後の主要組織の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与条件	性別	残留放射能濃度
0.5 mg/kg 体重 単回経口	雄	脂肪(1.91)、甲状腺(0.220)、肝臓(0.129)、肺(0.0942)、腎臓(0.0879)、心臓(0.0802)、胸腺(0.0560)、脾臓(0.0465)、骨格筋(0.0404)、骨(0.0398)、精巣(0.0260)、脳(0.0131)、血漿(0.0104)
	雌	脂肪(2.40)、卵巣(0.439)、子宮(0.231)、甲状腺(0.162)、肝臓(0.147)、肺(0.107)、腎臓(0.102)、心臓(0.0930)、胸腺(0.0812)、脾臓(0.0624)、骨(0.0551)、骨格筋(0.0413)、脳(0.0136)、血漿(0.0133)
0.5 mg/kg 体重 反復経口	雄	脂肪(1.76)、甲状腺(0.234)、肝臓(0.118)、肺(0.0866)、腎臓(0.0739)、心臓(0.0722)、胸腺(0.0693)、脾臓(0.0418)、骨(0.0349)、骨格筋(0.0322)、精巣(0.0178)、脳(0.0129)、血漿(0.0103)
	雌	脂肪(2.68)、卵巣(0.502)、甲状腺(0.369)、肝臓(0.178)、胸腺(0.143)、肺(0.127)、腎臓(0.116)、心臓(0.110)、子宮(0.0693)、脾臓(0.0690)、骨格筋(0.0463)、骨(0.0431)、血漿(0.0157)、脳(0.0131)
100 mg/kg 体重 反復経口	雄	脂肪(92.1)、甲状腺(12.8)、肝臓(6.65)、心臓(4.12)、腎臓(4.10)、肺(4.08)、胸腺(3.49)、脾臓(2.35)、骨格筋(1.90)、骨(1.72)、精巣(1.61)、血漿(0.609)、脳(0.551)

	雌	脂肪(79.4)、卵巣(19.2)、甲状腺(17.6)、子宮(9.75)、肝臓(4.85)、肺(3.47)、腎臓(3.18)、心臓(3.13)、胸腺(2.70)、脾臓(2.25)、骨格筋(1.49)、骨(1.35)、血漿(0.490)、脳(0.466)
--	---	--

④ 分布②

血中濃度推移試験[1. (1)②]で使用したラット及び[^{14}C]ルフェヌロンを低用量で単回経口投与あるいは7又は14日間反復経口投与したWistarラット(一群雄4匹)を用いて体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表3に示されている。

組織中放射能濃度は投与回数の増加に伴い増加し、14日間投与後1日に最高値に達した。最高濃度は脂肪で、次いで副腎、脾臓、甲状腺であった。

組織中半減期は概ね7~12日であったが、甲状腺ではやや早く4日、一方、精巣、肺及び脂肪ではやや遅く14~16日であった。14日間の投与終了7日後の組織中濃度は、体内分布試験①[1. (1)③]の単回投与7日後と比較した場合、10倍の値であり、総投与量の約38%が組織及び臓器に残留していた。(参照7)

表3 主要組織の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与条件	組織採取時点	残留放射能濃度
0.5 mg/kg 体重 単回	投与1日後	脂肪(3.48)、副腎(0.742)、脾臓(0.596)、肝臓(0.462)、甲状腺(0.413)、肺(0.299)、腎臓(0.292)、心臓(0.261)、胸腺(0.173)、脾臓(0.160)、骨格筋(0.156)、骨(0.0957)、精巣(0.0822)、血漿(0.0395)、脳(0.0313)
0.5 mg/kg 体重 反復7日間	最終投与1日後	脂肪(21.2)、甲状腺(2.44)、副腎(2.38)、脾臓(2.16)、肝臓(1.60)、腎臓(1.07)、心臓(0.926)、肺(0.827)、胸腺(0.728)、骨格筋(0.576)、脾臓(0.548)、精巣(0.367)、骨(0.302)、血漿(0.139)、脳(0.111)
0.5 mg/kg 体重 反復14日間	最終投与1日後	脂肪(29.2)、副腎(4.19)、脾臓(3.17)、甲状腺(3.02)、肝臓(2.12)、腎臓(1.35)、心臓(1.25)、肺(1.10)、胸腺(1.09)、脾臓(0.72)、骨格筋(0.637)、骨(0.330)、精巣(0.279)、血漿(0.232)、全血(0.166)、脳(0.137)
	最終投与7日後	脂肪(22.7)、副腎(2.39) ¹⁾ 、脾臓(2.17)、肝臓(1.35)、甲状腺(1.10)、腎臓(0.885)、肺(0.834)、脳(0.0816) ¹⁾ 、心臓(0.775)、胸腺(0.619)、脾臓(0.513)、骨格筋(0.396)、骨(0.235)、精巣(0.208)、血漿(0.131)

1) : 1例で異常値がみられたため、2例の平均値を示す

⑤ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)⑦c]及び分布試験②[1. (1)④]で採取した糞及び組織（脂肪、肝臓、腎臓、肺及びカーカス）並びに胆汁中排泄試験[1. (1)⑦d]で得られた胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が行われた。尿については放射能の回収率が1%未満であったため用いなかった。

糞中の代謝パターンには、性差や反復投与による影響は認められなかった。主要代謝物は未変化のルフエヌロンであり、低用量群及び高用量群の糞中にそれぞれ36.8~48.4及び76.8~78.5% TAR 検出された。

各組織（脂肪、肝臓、腎臓、肺及びカーカス）からの抽出物を分析した結果、ほとんどが未変化のルフエヌロンであった。

胆汁中からは7種類の分画が得られ、ほとんどの放射能は極性が高く原点にとどまっていた。未変化のルフエヌロンが0.1% TAR、Bが0.1% TAR、Cは0.1% TAR 未満検出された。

ルフエヌロンの代謝経路として、アミド部分の開裂によるB及びD又はC及びEの生成、Bのウレイド部分の開裂によるCの生成が考えられた。（参照2、3）

⑥ 分布、代謝物同定・定量

SD ラット（一群雌雄各2匹）に[$dic-^{14}C$]ルフエヌロンを低用量で14日間反復経口投与し、脳における分布、代謝物同定・定量試験が実施された。

脳のラジオルミノグラムでは、14日間の投与終了8時間後をピークに脳内濃度が低下した。大脳への分布は僅かであり、脳内の分布はほぼ均一であった。大脳以外では、下垂体、松果体及びハーダー腺への分布が認められた。

大脳中の代謝物分析の結果、未変化のルフエヌロン（総残留放射能（TRR）の92%以上）及び代謝物B（0.23~1.1% TRR）が検出された。

SD ラット（一群雌雄各3匹）に[$dic-^{14}C$]ルフエヌロンを低用量で単回経口投与、あるいは7又は14日間反復経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿中の代謝物分析の結果、未変化のルフエヌロン（69.5~79.8% TRR）、B（13.0~16.7% TRR）及びC（0.37~1.6% TRR）が検出された。投与回数、経過時間による差は認められなかった。

大脳中の代謝物分析の結果、未変化のルフエヌロン（92% TRR 以上）及びB（0.23~1.1% TRR）が検出された。（参照6）

⑦ 排泄

a. 尿及び糞中排泄①

Wistar ラット（一群雄4匹）に[$dic-^{14}C$]ルフエヌロンを単回経口（0.1、1、10及び100 mg/kg 体重）又は単回静脈内（0.1及び10 mg/kg 体重）投与し、尿及

び糞中排泄試験が実施された。

投与後 1 及び 21 日における尿及び糞中排泄率並びに $T_{1/2}$ は表 4 に示されている。

ルフェヌロンは経口投与後、主に糞中に排泄され、排泄率は投与後 1 日以内に最も高くなり、0.1、1.0、10 及び 100 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 32.8、31.1、40.8 及び 77.7% TAR が排泄された。静脈内投与後も糞中に排泄されたが、同一投与量の経口投与後に比べて 24 時間以内の排泄率はかなり低かった (0.1 及び 10 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 10.7 及び 7.0% TAR)。このことより、経口投与したルフェヌロンの一部が吸収されずに排泄されると考えられた。糞中への 21 日間の排泄率から算出した $T_{1/2}$ は、195~308 時間であり、排泄は緩やかであると考えられた。(参照 5)

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR) 並びに $T_{1/2}$ (hr)

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	投与後 1 日		投与後 21 日		$T_{1/2}$	
		尿	糞	尿	糞	尿 ¹⁾	糞
経口投与	0.1	0.13	32.8	<0.02	0.97	454	255
	1.0	0.10	31.1	0.01	1.2	452	265
	10	0.11	40.8	0.01	0.84	348	195
	100	0.04	77.7	<0.01	0.25	238	308
静脈内投与	0.1	0.13	10.7	0.02	1.4	346	197
	10	0.14	7.0	0.03	1.7	382	267

1): 尿中への排泄割合は 1% 以下のため、 $T_{1/2}$ の誤差は大きい。

b. 尿及び糞中排泄②

Wistar ラット (雄 4 匹) に [dic-¹⁴C]ルフェヌロンを低用量で 14 日間反復経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。各投与後 24 時間の尿及び糞を採取して試料とした。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

尿及び糞中排泄率は、投与開始 6 日以内に定常状態に達し、その後、投与終了までほぼ一定であった (1 日投与量に対し尿及び糞でそれぞれ約 1 及び 50%)。投与開始後 1 日から最終投与後 7 日までの合計で、糞中に約 58% TAR、尿中に約 1.2% TAR が排泄された。(参照 7)

表 5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	排泄率 ¹⁾				
	投与開始後 1日	投与開始後 6日	投与開始後 11日	最終投与後1日 (投与開始後14日)	最終投与後7日 (投与開始後20日)
尿	0.04(0.51)	0.05(0.76)	0.08(1.2)	0.08(1.1)	0.04(0.55)
糞	2.0(27.8)	3.3(46.5)	3.4(47.8)	4.0(55.6)	1.9(26.6)

1) : 14日間の総投与量に対する排泄率 (カッコ内は、1日投与量に対する排泄率)

c. 尿及び糞中排泄③

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [dic-¹⁴C] ルフェヌロンを低用量又は 100 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与、あるいは非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与した後に [dic-¹⁴C] ルフェヌロンを低用量で単回経口投与する排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の吸収率及び尿排泄率は表 6 に示されている。

表 6 投与 168 時間後の吸収率及び尿排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重	
	単回経口		反復経口		単回経口	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 (0-168 時間)	0.82	0.72	0.60	0.75	0.26	0.28
組織 (0-168 時間)	5.4	5.0	5.9	8.4	2.0	1.5
カーカス (0-168 時間)	38.1	43.8	37.1	44.4	9.7	7.4

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに投与後 24 時間の呼気中排泄率は、表 7 に示されている。

投与後 24 時間以内に低用量単回経口投与群の雌雄で 23.7~26.0%TAR が、高用量単回経口投与群の雌雄で 66.9~73.2%TAR が糞中に排泄された。投与後 168 時間には、低用量単回又は反復投与群の雌雄で 44.0~55.3%TAR、高用量単回投与群の雌雄で 80%TAR 強が糞中に排泄された。(参照 2)

表7 投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞並びに投与後 24 時間の呼気中排泄率(%TAR)

投与量		0.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重	
投与方法		単回経口		反復経口		単回経口	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-24 時間	0.27	0.29	0.19	0.31	0.10	0.14
	0-168 時間	0.82	0.72	0.60	0.75	0.26	0.28
糞	0-24 時間	26.0	23.7	38.8	23.3	66.9	73.2
	0-168 時間	52.0	47.7	55.3	44.0	82.4	83.3
呼気	0-24 時間					<0.01	<0.01

d. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雄 5 匹) に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを低用量で単回投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 0~48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与後 48 時間の排泄率は、糞中が 51.6%TAR 排泄であったのに対し、尿中では 0.17%TAR、胆汁中では 1.7%TAR であった。(参照 2)

表 8 投与後 0~48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄		
投与条件	0.5 mg/kg 体重・単回経口投与		
投与後	8 時間	24 時間	48 時間
胆汁	0.33	0.87	1.70
尿	—	0.09	0.17
糞	—	8.57	51.6
合計	—	9.53	53.5

(2) ヤギ

ザーネン種泌乳ヤギ (各 1 頭) に [dic-¹⁴C]ルフェヌロンを 6 mg/kg (飼料中濃度) 又は [dif-¹⁴C]ルフェヌロンを 5.4 mg/kg (飼料中濃度) で 10 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。

血漿中の放射能濃度は投与 120~240 時間で定常状態に達し、投与 240 時間後の放射能濃度は 0.014~0.017 mg/kg であった。

乳汁中の残留放射能濃度は、午前中に採取したもので 1.34~6.13%TAR (0.303~1.04 µg/g)、午後に採取したもので 1.08~5.44%TAR (0.381~1.27 µg/g) の範囲で推移し、投与後 10 日で 5.76~6.76%TAR であった。

投与 10 日後の乳汁及び組織中における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

投与後 10 日の尿及び糞中への排泄率は 0.52~1.46%TAR 及び 72.8~

73.8%TARであった。(参照 71、73、74)

表 9 投与 10 日後の乳汁及び組織中の残留放射能濃度

標識体	試料	総残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)	ルフエヌロン	
			%TRR	$\mu\text{g/g}$
[dic- ^{14}C] ルフエヌロン	脂肪	2.02	90.0	1.82
	筋肉	0.039	89.5	0.035
	肝臓	0.367	79.4	0.291
	腎臓	0.118	88.6	0.105
	乳汁	0.737	93.5	0.689
[dif- ^{14}C] ルフエヌロン	脂肪	1.67	89.9	1.50
	筋肉	0.070	87.0	0.061
	肝臓	0.417	73.1	0.305
	腎臓	0.114	83.3	0.095
	乳汁	0.993	92.8	0.922

(3) ニワトリ

白色レグホン産卵鶏（一群 3 羽）に [dic- ^{14}C]ルフエヌロンを 5.2 mg/kg（飼料中濃度）又は [dif- ^{14}C]ルフエヌロンを 3.4 mg/kg（飼料中濃度）で 14 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。

卵中の残留放射能濃度は投与後 24 時間ではほとんど検出されなかったが、その後卵白では 0.01~0.29%TAR (0.001~0.080 $\mu\text{g/g}$)、卵黄では 0.29~23.7%TAR (0.158~8.48 $\mu\text{g/g}$) の範囲で推移し、投与後 14 日で 8.96~9.64%TAR であった。

投与 14 日後の卵及び組織中における残留放射能濃度は表 10 に示されている。投与後 14 日の排泄物中には 53.5~62.2%TAR が排泄された。(参照 71、73、75)

表 10 投与 14 日後の残留放射能濃度

標識体	試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	ルフエヌロン		代謝物 B		代謝物 E	
			%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g
[dic- ¹⁴ C] ルフエヌロン	脂肪	4.15	91.5	3.80	ND	/	ND	/
	肝臓	0.828	85.1	0.705	ND	/	ND	/
	腎臓	0.524	79.3	0.415	5.3	0.028	ND	/
	筋肉	0.104	85.7	0.089	ND	/	ND	/
	卵黄	6.56	93.6	6.14	ND	/	ND	/
	卵白	0.003	44.1	0.001	7.0	<0.001	ND	/
[dif- ¹⁴ C] ルフエヌロン	脂肪	9.76	93.7	9.15	ND	/	ND	/
	肝臓	1.45	92.1	1.34	ND	/	ND	/
	腎臓	0.737	79.8	0.588	ND	/	ND	/
	筋肉	0.237	82.6	0.196	ND	/	ND	/
	卵黄	8.05	89.2	7.18	ND	/	ND	/
	卵白	0.008	37.6	0.003	ND	/	17.3	0.001

ND : 検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) わた (吸収、分布及び分解)

わた (品種不明) に、乳剤に調製した [dic-¹⁴C] ルフエヌロンを 30 g ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回散布、あるいは 100 µg ai/茎の用量で 2 週間間隔で 3 回注入し、植物体内運命試験が実施された。採取した試料は、第 1 回散布 1 時間、1、3、7 日後並びに第 3 回散布 14、28 及び 84 日後の葉、第 3 回散布 84 日後の綿花全体、第 1 回注入処理 101 日後の綿花全体であった。また、第 3 回散布 84 日後に土壌を採取した。

葉において、第 1 回目の散布 1 時間後 (播種 68 日後) では 2.45 mg/kg の残留放射能が検出され、その 98% が洗浄液中に回収された。また、散布 7 日後では回収率は 76.9% に低下した。第 3 回目散布 84 日後では 4.91 mg/kg の残留放射能が検出され、洗浄液からその 42.5% の放射能が回収された。全ての葉の試料において 88.8~98.1% TRR が未変化のルフエヌロンであった。また、未知代謝物が葉面上及び葉中透過放射能から 0.4 及び 1.9% TRR 検出された。

綿花の各部位における残留放射能濃度は外皮 0.092 mg/kg、繊維 <0.001 mg/kg、種子 <0.001 mg/kg、さや 0.001 mg/kg と低かった。抽出残渣中放射能の割合は低く、2.7% TRR 以上にはならなかった。ルフエヌロンの代謝は非常に緩慢で、分析した植物体各部位の 95% TRR 以上を占めた。

注入処理によって、処理時展開葉及び茎並びに処理後展開葉への放射能の僅かな移行性が認められ、それぞれで未変化のルフエヌロンが 0.102 mg/kg (3.9% TRR)、0.099 mg/kg (13.3% TRR) 及び 0.005 mg/kg (1.6% TRR) 検出

された。さや、外皮、繊維及び種子にはほとんど移行しなかった。薬剤注入及び移行部位について未変化のルフエヌロンは、各部位の 84%TRR 以上を占めた。特に薬剤注入部位では、98.1%TRR が未変化のルフエヌロンとして存在していた。

全土壌中放射能が土壌の最上層 0~5 cm に留まり、その量は 0.003 mg/kg であった。

ルフエヌロンをわたに散布したところ葉面上あるいは植物体に浸透した物質のほとんどが代謝されないことが考えられた。また、移行性がほとんどないことが示された。(参照 8)

(2) わた (分布及び分解)

温室栽培したわた (品種不明) に、乳剤に調製した [dif-¹⁴C]ルフエヌロンを 30 g ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回散布し、植物体内運命試験が実施された。各散布 2 時間後の葉及び収穫期 (第 3 回目散布 52 日後) のわた全体を採取し、試料とした。

第 1 回目、第 2 回目及び第 3 回目散布 2 時間後の残留放射能濃度は、それぞれ 3.24、4.62 及び 2.98 mg/kg であった。葉の表面洗浄液中の放射能は、第 1 回目散布後では 91.4%TRR であったが、収穫期における葉面抽出量、葉中抽出量及び非抽出量はそれぞれ 53.5、45.2 及び 1.4%TRR であった。試験期間を通して未変化のルフエヌロンは 92%TRR 以上であった。

収穫期において、処理葉の残留放射能濃度は 2.1 mg/kg であり、うち未変化のルフエヌロンは 1.95 mg/kg (93.3%TRR) であった。展開葉の残留放射能濃度は 0.005 mg/kg と非常に少なく、本剤は移行性がほとんどなかった。収穫期の茎における残留放射能濃度は 0.124 mg/kg で、うち未変化のルフエヌロンは 0.103 mg/kg であった。成熟外皮の残留放射能濃度は 0.687 mg/kg で、うち未変化のルフエヌロンが 0.541 mg/kg であった。繊維での残留放射能濃度は極めて低く、0.028 mg/kg であった。このうち、未変化のルフエヌロンは 0.023 mg/kg であった。成熟した種子中の残留放射能濃度は 0.003 mg/kg と低かった。

各部位とも溶媒抽出によりほぼ抽出され、残留量の大部分が未変化のルフエヌロンであった。(参照 9)

(3) キャベツ

温室栽培したキャベツ (品種: Hilena) に、乳剤に調製した [dic-¹⁴C]ルフエヌロンを 20 g ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回散布し、第 1 回目散布直後、第 3 回目散布直後 (1 回目散布 27 日後) 及び収穫期 (1 回目散布 55 日後) に結球を試料として採取し、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は、第 3 回目散布直後において、外葉に 1.66 mg/kg 及び結球葉に 0.301 mg/kg、収穫期では外葉に 1.79 mg/kg 及び結球葉に 0.195 mg/kg 検出された。

未変化のルフエヌロンは、収穫時に採取したキャベツの結球葉及び外葉の

95%TRR以上を占めた。収穫時に代謝物Bが検出されたが、結球葉で0.6%TRR、外葉で3.3%TRRとその割合は低かった。(参照10)

(4) トマト

室内栽培したトマト(品種: ROTER GNOM)に、乳剤に調製した[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンを30 g ai/haの用量で1週間間隔で3回散布(茎葉処理)、あるいは34 μg ai/個で播種95日後の果実に注入(果実内注入)し、植物体内運命試験が実施された。茎葉処理では第1回目散布1時間後、第3回目散布1時間後、12日後に果実を、第3回目散布28日後(成熟期)には果実及び茎葉を、果実内注入では注入18及び33日後(成熟期)に果実を試料として採取した。

茎葉処理では、収穫期に採取されたトマト果実において、73.7~93.6%TRRが果実表層に認められ、28日間経過しても少量の放射能しか浸透しないことが示された。また、収穫期に採取した果実及び茎葉では92.8~97.7%TRRが未変化のルフェヌロンであった。また、代謝物Bが微量検出された。

果実内注入では、成熟期において未変化のルフェヌロンが90%TRR検出され、本剤は果実内でほとんど代謝されないと考えられた。また、代謝物Bが2.0%TRR検出された。(参照11)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的、好氣的/嫌氣的、滅菌好氣的土壌中運命試験

砂壤土(スイス、Collombey)及び壤土(スイス、Les Evouettes)に、[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロン又は[$\text{dif-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンを1 mg/kg 乾土となるように添加後、一部は滅菌条件(好氣的)とするためにオートクレーブ滅菌し、 $20\pm 2^\circ\text{C}$ の暗条件下でインキュベートし、好氣的、好氣的/嫌氣的及び滅菌好氣的土壌中運命試験が実施された。インキュベート開始31日後に一部を嫌氣的条件とするため、蒸留水で2~3 cmの深さに湛水した。インキュベート期間中に、好氣的土壌では加湿空気を連続供給し、嫌氣的土壌では15分間1日4回窒素ガスを供給した。

ルフェヌロンの推定半減期は、好氣的条件下で13.0~23.7日、好氣/嫌氣的条件下では121~147日であった。滅菌好氣的条件下では分解は全く認められず、ルフェヌロンの分解は土壌微生物によるものであると考えられた。

好氣的条件下での分解物として、[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロン処理区では、最初分解物Bが検出され、処理14日後で総処理放射能(TAR)の23.1~24.3%検出された。その後、さらに分解が進み分解物Cとなり、処理59日後には分解物Cが21.6~26.9%TAR検出されたが、試験終了時(処理361日後)にはいずれも2~5%TARとなった。また、試験終了時には $^{14}\text{CO}_2$ が9.9~15.1%TAR検出され、[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンが無機化することが示された。一方、[$\text{dif-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロン処理区では主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ であり、試験終了時(処理360日後)には58.6%TARを占めた。分解物B及びCの砂壤土及び壤土における推定半減期は、

32～41 及び 107～118 日であった。

好氣的条件下での[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロン及び[$\text{dif-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロン処理区では、土壌中の非抽出性放射能の割合が処理 240 及び 60 日に最高となったが (70.7～78.6 及び 36.1% TAR)、1 年後には 66.8～74.9 及び 28.3% TAR とやや減少し、ルフェヌロン由来の非抽出成分が緩やかに土壌から消失することを示した。(参照 12)

(2) 好氣的土壌中運命試験

微砂質壤土 (スイス、Les Barges) に、[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンを 0.1 又は 1.0 mg/kg 乾土となるように添加後、 $10\pm 2^{\circ}\text{C}$ 又は $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ でインキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。土壌水分は、圃場容水量の 30 又は 60% とした。

ルフェヌロンの推定半減期は、施用濃度の差にかかわらず、土壌水分 60% の 20°C で約 2 週間、 10°C 又は土壌水分 30% の条件下で約 1 か月であった。

分解物 B 及び分解物 C が一過性の分解物として検出され、 $^{14}\text{CO}_2$ の発生が認められたことからルフェヌロンは最終的に無機化されることが示された。(参照 13)

(3) 各種施用方法による分解速度

微砂質壤土 (スイス、Les Barges) に、[$\text{dif-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンを 0.1 mg/kg 乾土となるように添加後、 20°C の好氣的条件下でインキュベートし、土壌中運命試験が実施された。なお、添加方法として、土壌混和施用、土壌表面施用及び土壌表面施用 14 日後に土壌混和する 3 パターンを設けた。

ルフェヌロンの推定半減期は、土壌に直接混和した場合は 9.1 日であり、速やかに分解したが、土壌表面施用においては 32.5 日と分解が遅かった。しかし、土壌表面施用後に土壌混和した結果、推定半減期は 13.8 日となり、分解が促進された。このことより、土壌微生物が分解促進に寄与していると考えられた。(参照 14)

(4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [埴壤土 (北海道)、微砂質埴壤土 (茨城)、砂質埴壤土 (愛知) 及び軽埴土 (和歌山)] を用いて土壌吸脱着試験が実施された。

本試験では検体標準溶液の濃度が極めて低く、かつ、16 時間振盪後の検体の大部分が土壌に存在していたため、土壌吸着係数が求められなかった。(参照 15)

(5) 土壌中移行性試験

4 種類の土壌 [壤質砂土 (Collmbey)、微砂質壤土 (Les Evouettes)、微砂

質壤土 (Vetroz) 、砂土 (Lakeland)] に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを添加し、土壌カラムリーチング試験が実施された。

ルフェヌロンは4種類の土壌に対して僅か2~8 cmの深さしか浸透しなかった。また、モニユロンを基準としたRMF (相対的移動指数) 値は平均で0.28未満であり、ルフェヌロンは土壌中でほとんど移動しない物質に分類された。(参照16)

(6) 土壌カラムリーチング試験 (200 mm 人工降雨)

スイスの2土壌[壤質砂土 (Collmbey) 及び壤土 (Les Evouettes)]に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロン又は[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを添加後、20±2°Cの暗条件下で59日間インキュベートし、200 mmの人工降雨を行う土壌カラムリーチング試験が実施された。

[dic-¹⁴C]ルフェヌロン又は[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを施用した各土壌カラムからの放射能回収率は、それぞれ93.9~99.1及び74.5~83.9% TARであった。

カラム土壌を分析した結果、ルフェヌロン及び分解物Bが表層から、分解物Cが表層及び表層に隣接する土壌層で検出された。

ルフェヌロン及び分解物は土壌カラムの上層部に留まっており、いずれの土壌においても移動は認められなかった。(参照17)

(7) 土壌カラムリーチング試験 (508 mm 人工降雨)

スイスの2土壌[壤質砂土 (Collmbey) 及び壤土 (Les Evouettes)]に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロン又は[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを添加し、20±2°Cの暗条件下で30日間インキュベートし、508 mmの人工降雨を行う土壌カラムリーチング試験が実施された。

[dic-¹⁴C]ルフェヌロン又は[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを施用した各土壌カラムからの放射能回収率は、それぞれ95.6~100.4及び51.2~62.7% TARであった。

カラム土壌を分析した結果、ルフェヌロン及び分解物Bが表層から、分解物Cが表層及び表層に隣接する土壌層で検出された。

ルフェヌロン及び分解物は土壌カラムの上層部に留まっており、いずれの土壌においても移動は認められなかった。(参照18)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 1 (塩酸水溶液) 、pH 5 (酢酸緩衝液) 、pH 7 (リン酸緩衝液) 、pH 9 (ホウ酸緩衝液) 及びpH 13 (水酸化ナトリウム水溶液) の各緩衝液に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを2.38 µg/Lあるいは[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを1.98又は1.74 µg/Lとなるように加えた後、25°C (pH 5、7、9及び13) 、50°C (pH 7、9及び13) 及び70°C (pH 1、5、7、9及び13) でインキュベートし、加水分解試験が実施

された。

ルフェヌロンは、25℃の pH 5 及び 7 では 30 日間安定で分解は認められなかった。pH 9 では推定半減期が 378~646 日、pH 13 では推定半減期が 1.26~1.65 日であった。ルフェヌロンは、酸性条件下では安定であり、アルカリ性条件下で加水分解されやすい傾向が認められた。

分解物として、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンで分解物 B 及び C が、[dif-¹⁴C]ルフェヌロンで分解物 D 及び E が検出された。(参照 19)

(2) 緩衝液中光分解試験 ([dif-¹⁴C]ルフェヌロン)

pH 7 の 10 mM リン酸緩衝液に、[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを 51.4 µg/L となるように加えた後、24.9±0.4℃でキセノンアークランプ (7.04 W/m²、測定波長：300~400 nm) を 22.3 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

ルフェヌロンは光照射による分解が認められ、推定半減期は 10.3 日であり、東京春季自然太陽光換算では 9.3 日相当であると推定された。

主要分解物は分解物 E であり、試験終了時には 62.1% TAR 検出された。他に未同定物質が数種類認められた。(参照 20)

(3) 緩衝液中光分解試験 ([dic-¹⁴C]ルフェヌロン)

pH 7 の 10 mM リン酸緩衝液に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを 52.0 µg/L となるように加えた後、25±0.2℃でキセノンアークランプ (7.89 W/m²、測定波長：300~400 nm) を 28 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

ルフェヌロンは光照射による分解が認められ、推定半減期は 16 日であり、東京春季自然太陽光換算では 16.2 日相当であると推定された。

主要分解物は分解物 C であり、最大で 21.3% TAR 検出された。他に未同定物質が数種類認められた。(参照 21)

(4) 自然水中光分解試験

自然水 (スイス、池水、滅菌後 pH 8.4) に、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを 50.0 µg/L となるように加えた後、25.4±0.3℃でキセノンアークランプ (39.2 W/m²、測定波長：300~400 nm) を 17 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

ルフェヌロンは光照射による分解が認められ、推定半減期は 4.5 日であり、東京春季自然太陽光換算では 22.7 日相当であると推定された。

放射能の大部分が ¹⁴CO₂ として認められた (最大 23.6% TAR)。また、分解物として分解物 B が認められた他、多くの未同定物質が検出された。

ルフェヌロンは多くの物質に分解して、浮遊粒子や溶解した有機物に結合するか、CO₂ になると考えられ、未変化のルフェヌロン及びその分解物は水中には長く存在しないと考えられた。(参照 22)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積鈹質土・埴壤土（高知）を用いて、ルフェヌロン、分解物 B 及び C 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。推定半減期は表 11 に示されている。（参照 23）

表 11 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	ルフェヌロン＋ B＋C
容器内試験	0.1 mg/kg	火山灰土・軽埴土	70 日
		沖積鈹質土・埴壤土	273 日
圃場試験	50 g ai/ha ×3 回	火山灰土・軽埴土	15 日
		沖積鈹質土・埴壤土	13 日

※容器内試験で純品、圃場試験で 5.0%乳剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、野菜、果実等を用いて、ルフェヌロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3(1)に示されている。ルフェヌロンの最大残留値は、最終散布 3 日後のサラダ菜（茎葉）における 5.23 mg/kg であった。

海外において、とうがらしを用いて、ルフェヌロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3(2)に示されている。ルフェヌロンの最大残留値は、最終散布 3 日後の 0.41 mg/kg であった。（参照 26、27、59、71、72）

(2) 後作物残留試験

① 施設

[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを 150 g ai/ha の割合で混合した土壌 [埴壤土 (スイス)] 1 kg を、バケツに入れた土壌の表層に広げ、処理 2 カ月後にレタスを移植、あるいは春小麦、とうもろこし及びにんじんを播種し、後作物残留試験が行われた。試料として、所定期間ごとに土壌（地表下 0～5、5～10、10～20 及び 20～30 cm）及び各作物を採取した。

各作物で検出された放射能は、にんじん（処理 126 日後、根部）で 0.023 mg/kg、春小麦（処理 161 日後、わら）で 0.023 mg/kg 及びレタス（処理 126 日後）で

0.047 mg/kg であった以外は全て 0.01 mg/kg 以下であった。

残留放射能は地表層 (0~5 cm) に 89%以上が存在し、土壤層の 5~10 cm の層に存在したものはレタスの試験で 10%TRR が検出されたのを例外としてほぼ 1%TRR 以下であり、大部分が地表層に留まっていた。

ルフェヌロンの土壤における推定半減期は約 140 日と考えられた。(参照 24)

② 圃場

[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを 150 g ai/ha の割合で裸地に散布し、散布 76 日後にレタスを移植、126 日後に冬小麦、306 日後にてんさい又は 331 日後にとうもろこしを播種し、輪作における残留試験(圃場)が行われた。試料として、所定期間ごとに土壤(地表下 0~5、5~10、10~20 及び 20~30 cm)及び各作物を採取した。

各作物で検出された放射能は、成熟期においては冬小麦のわらで 0.004 mg/kg 及びとうもろこしの茎で 0.003 mg/kg だった以外は全て 0.001 mg/kg 以下であった。

地表層 (0~5 cm) の残留放射能は、散布 1 時間後には 0.279 mg/kg であったが散布 15 日後には 0.208 mg/kg、散布 519 日後には 0.134 mg/kg まで低下した。ルフェヌロンの推定半減期は 154 日と推定された。また、分解物として分解物 B 及び C が認められた。

1 年後、放射能の大部分は土壤表面から 0~20 cm の土壤層において認められ、20~30 cm の深さの土壤層における残留は、常に 0.006 mg/kg 以下であった。よって、ルフェヌロン及びその分解物の移動性が小さいことが考えられた。(参照 25)

(3) 畜産物残留試験

① 乳牛

シンメンタール・レッドホルスタイン交雑種乳牛(一群 3 頭)にルフェヌロンを 28 日間混餌 [0、0.82 (飼料中相当濃度)、4.3 (5 倍量) 及び 8.6 (10 倍量) ppm] 投与して、畜産物残留試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。(参照 71、76)

表 12 乳汁及び組織中の残留濃度 (µg/g)

試料	採取日	投与量 (ppm)		
		0.82	4.3	8.6
乳汁	1	0.01	0.109	0.183
	4	0.073	0.566	1.01
	7	0.07	0.575	0.903
	10	0.115	0.76	1.72
	14	0.141	0.825	1.99
	17	0.142	0.894	1.96
	21	0.156	0.932	2.19
	24	0.14	0.987	2.46
	28	0.151	0.865	1.64
筋肉 ¹⁾	28	0.05	0.35	0.62
腎臓 ¹⁾	28	0.04	0.23	0.42
肝臓 ¹⁾	28	0.07	0.39	0.99
脂肪 ¹⁾	28	1.2	5.3	10.1
血液 ¹⁾	28	10	42	101

1) 最大値を記載。

② ウシ

ウシ (品種不明、合計 17 頭) にルフェヌロンを 28 日間混餌 (0、0.0006 及び 0.031 mg/kg 体重/日) 投与して、畜産物残留試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。(参照 71、77)

表 13 組織中の残留濃度 (µg/g)

試料	採取日	投与量(mg/kg 体重/日)	
		0.0006	0.031
筋肉	28	<0.01	0.01
	42	/	<0.01
	56		<0.01
	70		<0.01
腎臓	28		<0.01
腎臓	42	/	0.01
	56		0.01
	70		<0.01
	肝臓		28
肝臓	42	/	0.01
	56		0.01
	70		<0.01
	脂肪		28
脂肪	42	/	0.09
	56		0.07
	70		0.05
	血液		28
血液	42	/	<2
	56		<2
	70		<2

/ : 測定せず

(4) 推定摂取量

別紙 3(1)の作物残留試験の分析値を用いて、ルフェヌロンを暴露評価対象化合物とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 14 に示されている (別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からルフェヌロンが最大の残留を示す使用条件で、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。

表 14 食品中から摂取されるルフェヌロンの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3kg)	小児 (1~6 歳) (体重: 15.8kg)	妊婦 (体重: 55.6kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重: 54.2kg)
摂取量 (µg/人/日)	92.9	43.7	79.9	95.7

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 28)

表 15 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与方法)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ddY マウス	雄 3 雌 3 50、250、 500、1,250 (腹腔内)	—	50	全投与群で認知力、運動性及び筋緊張の抑制。 1,250 mg/kg 体重投与群で認知力の抑制、異常歩調。いずれの所見も 360~1,440 分で回復。
		日本白色種 ウサギ	雄 3 0、10、 50、100 (静脈内)	100	—	対照群、投与群ともに投与時に僅かな興奮を示したが、時間経過とともに鎮静し、顕著な症状はみられなかった。
	運動協調性	ddY マウス	雄 10 雌 10 0、50、250、 500、1,250 (腹腔内)	500	1,250	1,250 mg/kg 体重投与群でロータロッド法*により落下した例が認められた。
	体温	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、10、 50、100 (静脈内)	100	—	投与による影響なし。
呼吸循環器系	血圧・ 心拍数・ 呼吸数	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、10、25、 50、100 (静脈内)	100	—	血圧の低下する例と上昇する例あり。60 分後、それぞれの血圧を持続。心拍数は 10 mg/kg 体重投与群の 1 例で増加。呼吸数は対照群、投与群ともに 30 分まで増減があったが、それ以降はそれぞれの呼吸数を維持。
自律神	生体位 子宮運動	日本白色種 ウサギ	雌 3 0、10、 50、100 (静脈内)	—	10	生体位子宮収縮率が減少する傾向。収縮回数、収縮率とも用量依存性はなかった。

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与方法)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
経系	瞳孔	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、10、 50、100 (静脈内)	—	10	散瞳を認めたが、 用量依存性は示 さなかった。
	摘出腸管	モルモット	雄 6 3.3×10^{-4} g/mL	3.3×10^{-4} g/mL	—	ACh の収縮は低 濃度の ACh に対 し弱い抑制、高濃 度は抑制なし。 His の収縮に対 しては抑制作用 なし。
	摘出輸精管	モルモット	雄 6 3.3×10^{-4} g/mL	3.3×10^{-4} g/mL	—	投与による影響 なし。
消化 器系	小腸 輸送能	ddY マウス	雄 3 雌 3 0、50、250、 500、1,250 (経口)	—	50	雌雄とも抑制と 亢進の作用を示 したが、用量依 存性は示さなかつ た。
腎 臓	尿排泄	Wister ラット	雄 3 雌 3 0、50、250、 500、1,250 (経口)	50	250	雄の 500 mg/kg 体重以上投与群 で潜血反応が疑 陽性。雌の 250、 500 mg/kg 体重 投与群で pH が 酸性。Na ⁺ 及び K ⁺ は、雄 1,250 mg/kg 体重投与 群で減少し、雌の 250 mg/kg 体重 投与群では K ⁺ の 増加、500 mg/kg 体重投与 群では Na ⁺ 及び K ⁺ が増加。

*:5 回転/分で回転する棒から落下する個体数を調べる方法。

—: 最小作用量又は最大無作用量が設定できなかった。

8. 急性毒性試験

ルフェヌロン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 16 に示されている。(参照 29~34、71、78~80)

表 16 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	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	粗毛、呼吸困難、円背位及び眼球突出 死亡例なし
	SD ラット 雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	粗毛、呼吸困難、異常姿勢及び自発運動低下 死亡例なし
	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	LC ₅₀ (mg/L)		立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
		>2.35	>2.35	
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2.62	>2.62	被毛湿潤、鼻部周囲の汚れ、呼吸音の異常 死亡例なし

注) 全て一用量による試験である。

原体混在物⑥～⑨の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 17 に示されている。(参照 71、81～84)

表 17 急性経口毒性試験概要（原体混在物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
原体混在物⑥	Wistar ラット 雌 6 匹	/		症状及び死亡例なし
原体混在物⑦	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
原体混在物⑧	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
原体混在物⑨	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。

ルフェヌロン原体には、軽度の眼刺激性及び皮膚刺激性が認められたが、EEC 分類では非刺激性物質であった。

Pirbright White 系モルモット（雌雄）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、ルフェヌロン原体に中程度の感作性が認められた。（参照 35～37、71、85、86）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、対照群及び 15,000 ppm 投与群は一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、25、150、1,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 15,000 ppm 投与群の雌雄各 10 匹は、90 日間投与後 1 か月間の回復試験に供した。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	150 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.60	9.68	101	998
	雌	1.70	10.2	103	1,050

15,000 ppm 投与群の雌 1 例が回復試験期間中に死亡した。150 ppm 投与群の雌雄各 1 例の死亡は、採血中の事故によるものであった。本試験で認められた痙攣発生率を表 19 に示す。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた痙攣発生率

投与量 (ppm)	雄		雌	
	痙攣発生数/動物数	発生率(%)	痙攣発生数/動物数	発生率(%)
0	0/20	0	0/20	0
25	0/10	0	0/10	0
150	0/10	0	0/10	0
1,500	0/10	0	1/10	10
15,000	9/20	45	8/20	40

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

15,000 ppm 投与群の雌で認められた WBC の増加は、正常範囲の上限であったため、投与による影響とは考えられなかった。

雌の全群で Cre の上昇が認められたが、対照群の値が低値であったこと、腎機能関連項目に一貫した変化が認められないことから、投与の影響とは考えられなかった。

25 及び 1,500 ppm 投与群の雄で精巣の絶対重量及び対脳重量比低下がみられたが、用量相関性はみられず、測定値も背景データの範囲内であり、関連する組織学的所見も観察されなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

検体の脂肪中濃度は、投与量に依存した増加を示し、1,500 ppm 投与群で定常状態（脂肪中濃度 3,000～4,000 mg/kg）に達した。また、1 か月間の回復期間で脂肪中濃度は 60%以下に減少した。性差は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 150 ppm（雄：9.68 mg/kg 体重/日、雌：10.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 38）

表 20 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
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・強直性/間代性痙攣 ・T.Chol 増加 ・肝比重量²、副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1 例) ・強直性/間代性痙攣 ・血中ナトリウム及びクロール減少、TP 減少 ・ALT、ALP 上昇 ・肝絶対及び比重量増加
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・強直性/間代性痙攣(1 例) ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Ht 増加、PT 延長 ・Alb 減少、A/G 比減少 ・無機リン増加 ・副腎絶対及び比重量増加
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹、対照群及び 50,000 ppm 投与群は一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、200、3,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 50,000 ppm 投与群の雌雄各 2 匹は、90 日間投与後 1 か月間の回復試験に供した。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	3,000 ppm	50,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	122	2,020
	雌	7.9	123	1,930

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

50,000 ppm 投与群の雄で RBC 及び Ht の減少がみられたが、正常範囲内かその下限に近く、ヘモグロビン濃度と関連がなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

3,000 ppm 以上投与群の雄にみられた PLT の増加は、異常な高値を示した 1 例以外は、いずれも正常値の範囲内であったことから、投与の影響とは考えられなかった。

² 体重比重量のことを比重量という（以下、同じ）。