

## 農薬評価書

# フルフェノクスロン (第2版)

2011年6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
○ 食品安全委員会農薬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. 試験結果概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット① .....	10
(2) ラット② .....	12
(3) イヌ .....	15
(4) マウス、ラット、イヌの肝細胞画分における <i>in vitro</i> 代謝試験 .....	15
(5) イヌにおける混餌試料投与による体内動態試験 .....	16
2. 植物体内外運命試験.....	17
(1) はくさい .....	17
(2) トマト .....	17
(3) りんご .....	17
(4) ぶどう .....	18
3. 土壤中運命試験.....	18
(1) 好気的土壤中運命試験 .....	18
(2) 嫌気的土壤中運命と好気的土壤中運命の比較試験 .....	19
(3) 土壤吸着スクリーニング試験-予備試験としての溶解性試験.....	19
(4) 土壤及び沈泥における吸着及び脱着試験 .....	19
(5) 土壤中の移行性試験 .....	19
(6) 非抽出残留成分からの CO <sub>2</sub> の放出及び植物への移行試験 .....	20
(7) 非標識フルフェノクスロンを用いた植物への移行試験 .....	20
(8) 易生物分解性試験 .....	21
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験 .....	21
(2) 水中光分解試験(精製水、自然水) .....	21

（3）自然光下における水中光分解試験(緩衝溶液) .....	21
5. 土壤残留試験.....	22
6. 作物等残留試験.....	22
（1）作物残留試験 .....	22
（2）魚介類における最大推定残留値 .....	23
（3）推定摂取量 .....	23
7. 一般薬理試験.....	23
8. 急性毒性試験.....	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性.....	25
10. 亜急性毒性試験.....	25
（1）90日間亜急性毒性試験（ラット） .....	25
（2）90日間亜急性毒性試験（マウス） .....	26
（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ） .....	27
（4）28日間亜急性神経毒性試験（ラット） .....	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	28
（1）1年間慢性毒性試験（イヌ） .....	28
（2）2年間慢性毒性試験（ラット） .....	29
（3）2年間発がん性試験（ラット） .....	30
（4）2年間発がん性試験（マウス）① .....	30
（5）2年間発がん性試験（マウス）② .....	33
12. 生殖発生毒性試験.....	33
（1）2世代繁殖試験（ラット） .....	33
（2）発生毒性試験（ラット） .....	34
（3）発生毒性試験（ウサギ） .....	34
13. 遺伝毒性試験.....	34
14. その他の毒性試験（肝・発がん性に関する短期試験等） .....	36
（1）マウス肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響 .....	36
（2）マウスを用いた前腫瘍性及び腫瘍性変化を指標する PCNA、BrdU 法の適用試験 ..	36
（3）フルフェノクスロンのラットにおける交差哺育試験 .....	36
 III. 食品健康影響評価.....	38
・別紙1：代謝物/分解物等略称 .....	41
・別紙2：検査値等略称 .....	42
・別紙3：作物残留試験成績 .....	43
・別紙4：推定摂取量 .....	58
・参照.....	61

## <審議の経緯>

### —第1版関係—

- 1993年 11月 8日 初回農薬登録
- 2004年 7月 20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：大豆、えだまめ等）
- 2004年 8月 3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0803002号）、同接受（参照2~80）
- 2004年 8月 5日 第57回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 9月 1日 第16回農薬専門調査会
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照81）
- 2006年 3月 17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：ミニトマト、ブロッコリー、かぼちゃ等）
- 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0718003号）、同接受（参照82）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 7月 24日 追加資料受理（参照83~91）
- 2006年 11月 20日 第6回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2006年 12月 6日 第8回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 1月 15日 第7回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2007年 2月 7日 第10回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 2月 22日 第179回食品安全委員会（報告）
- 2007年 2月 22日 から3月23日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 4月 18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
- 2007年 4月 19日 第187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92）
- 2007年 10月 26日 残留農薬基準告示（参照93）

### —第2版関係—

- 2010年 6月 9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：あずき、かんしょ、西洋わさび、ケール、にんじん、すもも等）並びに魚介類に係る基準値設定依頼
- 2010年 6月 18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0618第6号）、関係書類の接受（参照94~102）

2010年 6月 24日 第337回食品安全委員会（要請事項説明）  
2010年 7月 5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  
基準設定依頼（適用拡大：未成熟とうもろこし）  
2010年 7月 12日 追加資料受理（参照103、104）  
2011年 4月 15日 第71回農薬専門調査会幹事会  
2011年 6月 21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  
2011年 6月 23日 第387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	畠江敬子
本間清一	畠江敬子	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

(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上彪（委員長代理*）	熊谷進（委員長代理*）
長尾拓	長尾拓
野村一正	野村一正
畠江敬子	畠江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

\* : 2009年7月9日から

\* : 2011年1月13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	根岸友恵
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 真	出川雅邦	山崎浩史
大澤貢寿	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19日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理*）	佐々木有	根岸友恵
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 真	出川雅邦	山崎浩史
大澤貢寿	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		

\* : 2007年4月11日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫

石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
小林裕子	根本信雄	吉田 緑
三枝順三	八田稔久	若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

## 要 約

ベンゾフェニル尿素系の殺虫剤である「フルフェノクスロン」について、各種毒性試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、マウス及びイヌ）、植物体内運命（はくさい、トマト、りんご及びぶどう）、土壤中運命、水中運命、土壤残留、作物残留、急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、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）、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。

試験結果から、フルフェノクスロン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び血液（貧血等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において特段問題となる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又は最小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3.7mg/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0.037mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

## 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：フルフェノクスロン

英名：flufenoxuron (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：1-[4-(2-クロロ- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロオロ-*p*-トリルオキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)尿素

英名：1-[4-(2-chloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-*p*-tolyloxy)-2-fluorophenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

CAS(No.101463-69-8)

和名：*N*-[[4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-フルオロフェニル]アミノ]カルボニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド

英名：*N*-[[4-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-fluorophenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide

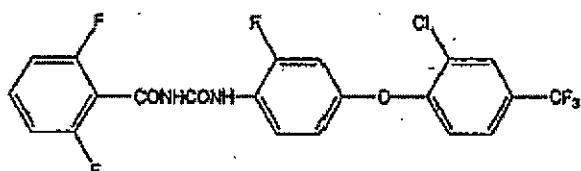
### 4. 分子式

C<sub>21</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

### 5. 分子量

488.5

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フルフェノクスロンは、英国のシェル・リサーチ社により開発されたベンゾフェニル尿素系の殺虫剤であり、その作用機構はキチン質の合成阻害によるものである。

フルフェノクスロンは、フランス、イタリア、スペインなどの欧州諸国や中国、オーストラリア、中南米、アフリカ諸国など 40 か国以上で、果樹類、野菜類、豆

類等に登録されており、我が国では 1993 年 11 月 8 日に果実、野菜、豆等を対象に初めて登録されている。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（あずき、かんしょ、西洋わさび、ケール、にんじん、すもも等）に伴う基準値設定及び魚介類の残留基準値設定の要請がなされている。

## II. 試験結果概要

各種運命試験 [II-1~4] は、フルフェノクスロンのアニリン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[ani- $^{14}\text{C}$ ]フルフェノクスロン」という。）、ベンゾイル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[ben- $^{14}\text{C}$ ]フルフェノクスロン」という。）、アニリン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの及びアニリン-N を  $^{15}\text{N}$  で標識したものをおぼ同量ずつ混合したもの（以下「[ani- $^{14}\text{C}$ - $^{15}\text{N}$ ]フルフェノクスロン」という。）及びアシルカルボニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[acy- $^{14}\text{C}$ ]フルフェノクスロン」という。）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フェノクスロンに換算した。代謝物/分解物等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. 動物体内外運命試験

#### (1) ラット①

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[ani- $^{14}\text{C}$ ]フルフェノクスロンを 3.5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）若しくは 350 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回投与し、又は Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に低用量で最高 28 回反復投与し、血中濃度推移について検討された。

##### ① 吸収

胆汁排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた尿及び胆汁中排泄率、ケージ洗浄液並びにカーカス<sup>1</sup>中の残留率の合計から、投与後 48 時間における吸収率は低用量投与群で 55.5～81.4% であった。（参照 3～5）

##### ② 分布

主要臓器及び組織中の残留放射能は表 1 に示されている。

いずれの投与群においても、残留放射能が最も高かったのは腎周囲から採取した脂肪であった。反復投与群では、各臓器及び組織中における放射能の半減期は 28.0～47.6 日であった。どの臓器においても投与期間中（28 日間）は投与回数の増加に従い残留濃度が高くなり、皮膚ではほぼ平衡状態となつたが、その他の組織では平衡状態には至らなかつた。投与期間後は、時間の経過に伴い残留濃度は減少した。（参照 3～5）

<sup>1</sup> 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）。

表1 主要臓器及び組織中の残留放射能

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	残留放射能濃度 (μg/g)	
				投与 168 時間後	
[ani- <sup>14</sup> C] フルフェノ クスロン	単回 経口	3.5	雄	腎周囲脂肪 (192) , 胃腸管壁 (76.5) , 肝臓(24.3), 胃腸管内容物 (21.9) , 骨髓 (21.6) , 皮膚 (18.1) , 腎臓 (14.1) , カーカス (12.6) , 肺 (12.3)	
			雌	腎周囲脂肪 (203) , 胃腸管壁 (88.8) , 骨髓 (52.6) , 卵巣 (52.0) , 胃腸管内容物 (43.8) , 皮膚 (24.6) , 肝臓 (24.8) , 腎臓 (13.8) , カーカス(13.7)	
				投与 72 時間後	
[ani- <sup>14</sup> C] フルフェノ クスロン	単回 経口	350	雄	腎周囲脂肪 (192) , 胃腸管壁 (76.5) , 肝臓(24.3), 胃腸管内容物 (21.9) , 骨髓 (21.6) , 皮膚 (18.1) , 腎臓 (14.1) , カーカス(12.6) , 肺 (12.3)	
			雌	腎周囲脂肪 (203) , 胃腸管壁 (88.8) , 骨髓 (52.6) , 卵巣 (52.0) , 胃腸管内容物 (43.8) , 皮膚 (24.6) , 肝臓 (24.8) , 腎臓 (13.8) , カーカス(13.7)	
				試験 29 日 <sup>1)</sup>	試験 205 日 <sup>1)</sup>
[ani- <sup>14</sup> C] フルフェノ クスロン	28回 反復 投与	3.5	雌	腎周囲脂肪 (144) , 骨髓 (32.6) , 卵巣 (20.2) , 皮膚 (17.5) , 消化管 (18.1) , 肝臓(15.7) , 腎臓 (11.2) , カーカス(15.5) , 血液(2.68)	腎周囲脂肪 (1.82) , 骨髓 (0.74) , 卵巣 (0.59)

1) 投与開始日を試験 1 日とした。

### ③ 代謝

低用量単回投与群の尿、糞及び組織（肝、脂肪、胃腸管、皮膚及びカーカス）、高用量単回投与群の糞及び組織（脂肪及びカーカス）、並びに反復投与群の試験 29、56、70、及び 95 日後に採取した脂肪の代謝物同定・定量試験が実施された。

低用量単回投与群においては、肝、脂肪、胃腸管、皮膚及びカーカス中の放射能の大部分がフルフェノクスロンであり、代謝物として多数の微量放射性成分が認められたがいずれも 1%TAR 以下であり、同定できなかった。肝、腎周囲脂肪（全体脂肪）、胃腸管、皮膚及びカーカス中のフルフェノクスロンの投与放射能に対する割合はそれぞれ、1.0～1.1%、6.0～7.2% (24.0～24.4%)、5.8～6.4%、12.1～13.6% 及び 24.7～31.0% であった。尿中からは、フルフェノクスロンが N.D.～0.01%TAR、代謝物として WL129183（以下「尿素体」という。）が 0.02～0.06%TAR、WL115096（以下「アニリン体」という。）が 0.02～0.07%TAR、8 種類の未同定微量成分が 0.72～1.30%TAR 検出された。糞中からは、フルフェノクスロンが 9.6%TAR、代謝物として 20 種類以上の未同定微量成分が 5.14～6.22%TAR 検出されたが、個々の成分はいずれも 1%TAR 以下であった。

高用量単回投与群においては、フルフェノクスロンは糞中に 77.2～78.7%TAR、脂肪中に 3.17～3.20%TAR、カーカス中に 3.18%～4.04%TAR 存在した。他の代謝物の量は極めて少なく、同定できなかった。

反復投与群の脂肪中の放射性成分をジクロロメタンで抽出後、ヘキサンとアセトニトリルに分配したところ、大部分がアセトニトリル層から回収され、同画分の97~98%がフルフェノクスロンであった。(参照3~5)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄試験

低用量単回投与群では、投与後168時間で26.3~28.8%TARが排出された。投与後168時間までの糞中排泄率は21.1~23.9%、尿中排泄率は4.75~5.13%であり、投与後24時間までの呼気中排出率は0.001%未満であった。

高用量単回投与群では、投与後72時間以内に総処理放射能(TAR)の約85%が排出された。投与後72時間までの糞中排泄率は84.2~85.4%、尿中排泄率は0.38~0.60%であり、投与後24時間までの呼気中排出率は0.01%未満であった。

(参照3、4)

##### b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入したFischerラット(一群雌雄各3匹)に[ani-<sup>14</sup>C]フルフェノクスロンを低用量で単回強制経口投与し、フルフェノクスロンの胆汁排泄試験が実施された。

投与後48時間までの胆汁排泄は6.65~19.7%TAR、尿中排泄は1.58~2.59%TAR、糞中排泄は3.95~30.2%TARであり、胃腸管(内容物を含む)には4.44~4.98%TAR、カーカスには47.3~59.1%TARが残留していた。

酸加水分解前の胆汁試料中放射能の73.7~79.1%が極性物質であった。胆汁試料中放射能のうちフルフェノクスロンが16.3~20.9%、代謝物としてアニリン体が0.6~0.9%認められた。

酸加水分解後は極性物質が減少し胆汁試料中放射能の61.7~65.7%が極性物質であった。胆汁試料中放射能のうちフルフェノクスロンが13.4~18.2%、代謝物としてアニリン体が5.9~6.5%、酸加水分解前には検出されなかった物質が7.8~18.2%認められ、未同定の代謝物量も酸加水分解前よりも増加した。アニリン体は胆汁中で主に極性の高い抱合体として存在していると考えられた。(参照6、7)

#### (2) ラット②

##### ① 吸收

##### a. 血中濃度推移

Fischerラット(雌雄各3匹)に[ben-<sup>14</sup>C]フルフェノクスロンを低用量又は高用量で単回強制経口投与し、フルフェノクスロンの動物体内運命試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表2に示されている。

表2 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	3.5 mg/kg 体重		350 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	6	6	4	6
C <sub>max</sub> (μg /mL)	0.27	0.39	0.77	1.10
T <sub>1/2</sub> (hr) 第1相	6.5	6.1	-	-
第2相	155	428	22*	13*
AUC (hr · μg/mL)	25.4	62.5	24.1	21.3

\* 高用量投与群は、投与後 6~48 時間の部分の曲線より算出

### b. 吸收率

低用量投与群で実施された胆汁排泄試験 [1. (2)④b.] で得られた尿及び胆汁中排泄率、ケージ洗浄液並びにカーカス中残留量の合計から、吸収率は雄で 79.8%、雌で 92.2% と算出された。 (参照 8)

### ② 分布

主要臓器及び組織中の残留放射能は表 3 に示されている。

血中 T<sub>max</sub> 時には低用量投与群で副腎、胃腸管（内容物を含む）、肝臓、卵巣、甲状腺及び骨髓で残留放射能が多く認められた。高用量投与群では、胃腸管（内容物を含む）の濃度が最も高く、その他の臓器中及び組織中濃度は低用量投与群と比べそれほど増加しなかった。

投与 168 時間後には、いずれの投与群も脂肪中濃度が高かった。 (参照 8)

表3 主要臓器及び組織中の残留放射能

投与量	性別	残留放射能濃度 (μg /g 臓器)	
		4 時間後*	168 時間後
3.5 mg/kg 体重/日	雄	副腎(19.0), 胃腸管（内容物を含む）(16.9), 甲状腺(9.14), 肝臓(8.60), 骨髓(7.75), 脾臓(5.75), 腎周囲脂肪(5.23)	腎周囲脂肪(10.5), 皮下脂肪(9.87), 副腎(2.93), 脾臓(2.18), 甲状腺(2.03), 骨髓(1.66), カーカス(1.55)
	雌	副腎(28.3), 骨髓(17.3), 胃腸管（内容物を含む）(14.7), 甲状腺(12.5), 卵巣(8.91), 肝臓(8.74), 脾臓(6.81)	腎周囲脂肪(11.3), 皮下脂肪(9.47), 骨髓(2.94), 副腎(2.67), カーカス(1.97), 脾臓(1.76), 甲状腺(1.75)
350 mg/kg 体重/日	雄	胃腸管（内容物を含む）(4,140), 甲状腺(20.0), 副腎(13.9), 肝臓(7.54), 骨髓(7.46)	甲状腺(11.1), 腎周囲脂肪(9.30), 皮下脂肪(8.89), 副腎(4.50), 胃腸管（内容物を含む）(3.25), 骨髓(2.03)
	雌	胃腸管（内容物を含む）(4,690), 甲状腺(13.6), 副腎(13.3), 骨髓(12.5), 肝臓(6.17)	甲状腺(15.5), 腎周囲脂肪(9.35), 皮下脂肪(8.67), 骨髓(5.47), 副腎(3.10), 脾臓(2.42), 卵巣(2.12), 胃腸管（内容物を含む）(2.05)

\* 低用量投与群の T<sub>max</sub> 付近

### ③ 代謝

投与後 48 時間までに、低用量投与群の尿中にはフルフェノクスロンは認められず、主要代謝物として 2,6-ジフルオロ安息香酸が 10.1～12.1%TAR、2,6-ジフルオロベンズアミドが 0.2～0.3%TAR 認められた。その他、極性の高い 3 種類の代謝物がそれぞれ 0.3～1.2%TAR 認められたが同定はできなかった。

投与後 48 時間までに、低用量及び高用量投与群の糞中にフルフェノクスロンが 9～14%TAR（低用量）、90～91%TAR（高用量）認められた。

低用量投与 20 時間後に採取した皮下脂肪の抽出液で認められた单一の放射性成分はフルフェノクスロンであった。

フルフェノクスロンのラットにおける主要代謝経路は、ベンゾイルウレア結合の加水分解による 2,6-ジフルオロ安息香酸と尿素体の生成、尿素体の更なる代謝によるアニリン体の生成、又はフルフェノクスロンの尿素結合の加水分解による 2,6-ジフルオロベンズアミドと不安定な *N*-フェニルカルバミン酸の生成、*N*-フェニルカルバミン酸の更なる代謝によるアニリン体の生成であると考えられた。

（参照 8）

### ④ 排泄

#### a. 尿及び糞中排泄試験

投与後 168 時間の尿中排泄は低用量投与群で 24.0～29.7%TAR、高用量投与群で 0.50～0.67%TAR、糞中排泄は低用量投与群で 11.9～18.5%TAR、高用量投与群で 92.8～102%TAR であった。呼気中の排泄はいずれの投与群も検出限界値以下であった。胃腸管（内容物を含む）には低用量投与群で 1.49～1.88%TAR、高用量投与群で 0.01%TAR、カーカスには低用量投与群で 45.5～58.7%TAR、高用量投与群で 0.54～0.87%TAR が残留していた。（参照 8）

#### b. 胆汁排泄試験

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（雌雄各 3 匹）に[ben-<sup>14</sup>C]フルフェノクス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 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。（参照 8）

表 4 投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	3.5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌
胆汁	4.65	4.51
尿	13.9	9.45
ケージ洗浄液	0.51	0.19
糞	11.0	4.03
胃腸管（内容物を含む）	3.59	3.45
カーカス	60.7	78.0
総回収率	94.4	96.6

### (3) イヌ

ビーグル犬（雌雄各 2 匹）に[ani-<sup>14</sup>C]フルフェノクスロンを低用量で単回強制経口投与し、フルフェノクスロンの動物体内運命試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 5 に示されている。

表 5 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	3.5mg/kg 体重	
性別	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	3.0	4.0
C <sub>max</sub> (μg /mL)	0.39	0.42
T <sub>1/2</sub> (hr)	702 (29.2 日)	639 (26.6 日)
AUC (hr·μg /mL)	32.1	33.8

T<sub>max</sub> : 最高濃度到達時間、C<sub>max</sub> : 最高濃度、T<sub>1/2</sub> : 半減期

投与後 168 時間以内に雌雄とも 67.6%TAR が排出された。投与後 168 時間の糞中排泄率（下痢便を含む）は 57.9～64.0%、尿中排泄率は 2.85～8.52%であった。

主要組織の残留放射能は表 6 に示されている。

表 6 低用量単回投与における主要組織の残留放射能 (μg/g 臓器)

投与条件		投与 168 時間後
3.5mg/kg 体重	雄	皮下脂肪 (3.20), 腎周囲脂肪 (3.03), 骨髓 (1.43)
	雌	皮下脂肪 (3.16), 腎周囲脂肪 (2.80), 骨髓 (1.08)

投与後 0～6 時間の尿及び 0.5～1 時間の下痢便抽出液中の放射能の 97%以上がフルフェノクスロンであった。投与後 24 時間以内の糞抽出液中の放射能の 93～97%がフルフェノクスロンであり、24～48 時間の糞抽出液中の放射能の 3.6～5.2%がアニリン体であった。（参照 9）

### (4) マウス、ラット、イヌの肝細胞画分における *in vitro* 代謝試験

ICR マウス雌雄、Fischer ラット雄及びビーグル犬雄の肝 S9 画分及びミクロゾーム画分に[ani-<sup>14</sup>C]フルフェノクスロンを添加して *in vitro* 代謝試験が実施された。

いずれの動物種及び性においても粗蛋白質画分への放射能の取り込みはほとんど認められなかった。抽出液中の主要放射性成分は、フルフェノクスロンであり、アニリン体と尿素体がそれぞれ 1.13～3.73%、3.17～7.56%認められた。（参照 10）

### (5) イヌにおける混餌試料投与による体内動態試験

ビーグル犬（雌7匹、対照群1匹）にフルフェノクスロンを19週間混餌（原体：500 ppm）投与後、投与群4匹（各群2匹）に4又は8週間基礎飼料を与え、ビーグル犬の反復投与におけるフルフェノクスロンの蓄積性及び排泄率を血中及び主要臓器について検討する体内動態試験が実施された。

血中及び脂肪中におけるフルフェノクスロンの濃度推移は表7に、血中及び組織中におけるフルフェノクスロン残留濃度は表8に示されている。

表7 血中及び脂肪中におけるフルフェノクスロンの濃度推移

		試験日													
		投与期間										回復期間			
		-1	14	28	42	56	77	98	119	133	134 <sup>b</sup>	147	161	175	189
血液	動物数	7	7	7	7	7	7	7	7	7	—	4	4	2	2
	平均濃度(ng/mL)	0.0	89.9	169.4	233.6	335.0	346.3	360.3	425.4	438.0	—	289.0	193.5	127.5	76.0
脂肪	動物数	6 <sup>a</sup>	7	7	7	7	7	7	7	—	7	4	4	2	2
	平均濃度(ng/mL)	0.0	6.36	11.11	18.42	26.83	30.30	30.39	31.00	—	36.26	24.73	16.74	8.83	1.34

— : 測定せず

a: 1例に検出限界(1μg/gに近い微量のフルフェノクスロンが検出されたため、その動物を除外した。

b: 1例は高値(70.86)のため半減期の計算から除外した。

表8 血中及び組織中におけるフルフェノクスロン残留濃度 (mg/kg)

群	対照群	投与群				回復群				平均半減期(日)
採取日	133日(投与期間終了時)	161日(4週間回復後)		189日(8週間回復後)						
動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8		
脂肪	0.03	43.2	19.3	40.0	18.6	19.7	3.9	6.8	22	
血液	0.03	0.39	0.25	0.33	0.15	0.31	0.09	0.14	38	
筋肉	<0.03	7.81	4.21	3.26	1.12	6.14	0.76	1.30	25	
腎臓	<0.03	2.30	1.09	0.61	1.10	1.39	0.20	0.46	31	
肝臓	<0.03	4.43	1.88	4.48	1.19	1.33	0.41	0.53	20	
骨髓	0.04	22.74	13.20	47.08	12.17	11.16	3.56	5.12	23	

各組織中からは親化合物のみが認められ、代謝物は検出されなかった。また、検体投与による毒性影響は投与期間中及び回復期間中ともに認められなかった。

以上の結果より、19週間の継続投与により認められた血中濃度の増加により、脂肪中へのフルフェノクスロンの蓄積がみられた。骨髓にも脂肪と同程度の残留

放射能が認められた。血液、脂肪、骨髄、肝臓及び腎臓への分布はラットと同じ傾向が見られた。回復期間での組織からの排泄の平均半減期は 20~38 日であった。 (参照 94)

## 2. 植物体内部運命試験

### (1) はくさい

[ani-<sup>14</sup>C-<sup>15</sup>N]フルフェノクスロンを含む処理溶液 (0.5 mg/mL) を調製し、移植 19 日後のはくさい (品種 : Jade Pagoda) に 100g ai/ha の割合で茎葉全面散布し、処理直後及び 28 日後に採取し、フルフェノクスロンの植物体内運命試験が実施された。

放射能抽出効率は処理直後で 97.2%TRR、28 日後で 94.8%TRR であった。植物体での分布は経時的に変化し、処理直後は 84%TRR が表面に残留していたが 28 日後には、表面に 19%TRR、組織抽出液に 76%TRR となった。28 日後の表面洗浄液中放射能の 99%以上及び組織抽出液中放射能の 96%以上がフルフェノクスロンであり、代謝物は認められなかった。残留濃度は処理当日の 6.3mg/kg から 28 日後には 0.35mg/kg に減少した。処理 28 日後に採取したはくさいからの総回収放射能は、総処理放射能の 72%であった。 (参照 11)

### (2) トマト

[ani-<sup>14</sup>C-<sup>15</sup>N]フルフェノクスロンを含む処理溶液 (0.5mg/mL) を調製し、移植 70 日後のトマト (品種 : Moneymaker) に 125g ai/ha の割合で茎葉全面散布し、処理直後及び 28 日後に採取し、フルフェノクスロンの植物体内運命試験が実施された。

放射能抽出効率は処理直後で 98.0%、28 日後で 93.8~95.4% であった。果実における放射能分布は採取時期と関係なく 93.8~98.0%TRR が果実表面に存在しており、果実の抽出液中の残留は、いずれの時期も 1%TRR 以下であった。フルフェノクスロンはほとんど果実内部に浸透しなかった。28 日後の表面洗浄液中放射能の 98%以上がフルフェノクスロンであった。残留濃度は処理当日の 0.38mg/kg から処理 28 日後には 0.19mg/kg に減少した。 (参照 11)

### (3) りんご

[ani-<sup>14</sup>C]フルフェノクスロンを含む処理溶液 (100mg ai/L) を調製し、未熟期のりんご果実 (品種 : Cox's OrAniige Pippin) がなる木に薬液が流れ落ちる程度に散布し、散布 4 時間後 (未熟期)、46 日後及び 99 日後 (成熟期) に試料として果実を採取し、フルフェノクスロンの植物体内運命試験が実施された。

全果実での残留放射能は処理 4 時間、46 日及び 99 日後にそれぞれ 2.55、0.163 及び 0.055mg/kg に減衰した。全果実の残留放射能の多くが果皮表面に局在し、処理 4 時間、46 日及び 99 日後にそれぞれ 96、89 及び 77% TRR に減少し、一

方、洗浄果実内の放射能は 4、11 及び 23%TRR に増加した。成熟期全果実の放射能分布は果皮表面、果皮、果肉及び種子でそれぞれ 85.7~97.5、2.0~9.4、0.5~5.0 及び 0~0.1%TRR であった。りんご全果実では未熟期及び成熟期にフルフェノクスロンがそれぞれ 96.5%TRR (2.46 mg/kg) 及び 90.9%TRR (0.050 mg/kg) 認められ、代謝物は検出されなかった。

オートラジオグラフィーの結果、残留放射能は果皮に局在していたことから、果肉への浸透は少ないと考えられた。(参照 12)

#### (4) ぶどう

ぶどう (品種: Variety Mueller-Thurgar) の BBCH スケールの ES59 に [*ani*-<sup>14</sup>C] フルフェノクスロン又は [*ben*-<sup>14</sup>C] フルフェノクスロンを 40g ai/ha の用量で散布し、さらにその 71 日後に同じ用量で 1 回散布した。2 回目散布 15 日後に葉を、28/29 日後に果実、葉及び茎を採取し、ぶどうにおける植物体内運命試験が実施された。

残留放射能のほとんどは葉に認められ、果実及び茎への分布は低かった。果実における総残留放射能は全試料中最も低く、0.012~0.014 mg/kg であった。いずれの試料においても残留放射能の主要成分はフルフェノクスロンであり、2 回目散布 15 日後の葉で 86.2~94.2%TRR (2.15~2.31 mg/kg)、28/29 日後の葉、果実及び茎で 95.0~96.9%TRR (1.35~1.76 mg/kg)、49.7~54.6%TRR (0.01mg/kg) 及び 94.5~96.3%TRR (0.10~0.16 mg/kg) であった。代謝物は 3 種あったが 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 95)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好気的土壌中運命試験

[*ani*-<sup>14</sup>C] フルフェノクスロンを非密閉容器に充填した埴壌土 (Woodstock 土壌: 英国) 及び砂壌土 (Keycol 土壌: 英国) に乾土あたり 0.5 mg/kg となるように混和し、好気条件、25±2°C の暗所条件下でインキュベーションし、フルフェノクスロンの好気的土壌中運命試験が実施された。

Woodstock 土壌では半減期は約 42 日、Keycol 土壌では処理 181 日後の時点で処理量の 69% のフルフェノクスロンが残存していた。Woodstock 土壌では処理 360 日後にフルフェノクスロンが処理放射能 (TAR) の 9.8%、主要分解物として尿素体が 3.2%TAR (30 日後に最大 14.2%TAR)、その他の分解物としてアニリン体が 0.2%TAR (120 日後に最大 1.2%TAR) 認められた。Keycol 土壌では処理 181 日後にフルフェノクスロンが 68.7%TAR、尿素体が 9.5%TAR、その他の分解物としてアニリン体が処理 15 及び 30 日後に 0.1%TAR 認められた。抽出残渣中の残留放射能は時間経過とともに増加し、Woodstock 土壌で処理 360 日後に 65.0%TAR、Keycol 土壌で処理 181 日後に 13.6%TAR であった。放射能の回収率は Woodstock 土壌で初期の 97% から 360 日後の 85% へ減少したが、こ

れはアニリン環の無機化によるものと考えられた。

フルフェノクスロンの土壤中での主要分解経路は加水分解によるジフルオロフェニル部分に隣接する C-N 結合の開裂による尿素体の生成と考えられた。(参考 13)

## (2) 嫌気的土壤中運命と好気的土壤中運命の比較試験

[ani-<sup>14</sup>C]フルフェノクスロンをシルト質土壤（英國）に乾土あたり 0.5 mg/kg となるように混和し、湛水状態で窒素置換を行った嫌気的条件及び畑状態に保った好気的条件、21±2°C の暗所下でインキュベーションし、フルフェノクスロンの嫌気的条件と好気的条件の比較試験が実施された。

好気的条件下では半減期は 120 日であり、嫌気的条件下では処理 152 日後でフルフェノクスロンの初期処理量の約 88%が残存しており、分解が遅く半減期を求められなかった。好気的条件下では処理 152 日後にフルフェノクスロンが 35.8%TAR、尿素体が 14.5%TAR（90 日後に最大 15.6%TAR）、その他の分解物としてアニリン体が 0.4%TAR、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 3.7%TAR 認められた。嫌気的条件下では処理 152 日後にジクロロメタン層でフルフェノクスロンが 80.5%TAR、尿素体が 2.4%TAR、その他の分解物としてアニリン体が 0.5%TAR 認められ、水層で認められた放射能 (7.1%TAR) はほとんどがフルフェノクスロンであった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は認められなかった。抽出残渣中の残留放射能は時間経過とともに増加し、処理 152 日後には好気的条件下で 34.0%TAR、嫌気的条件下で 5.6%TAR であった。（参考 14）

## (3) 土壤吸着スクリーニング試験-予備試験としての溶解性試験

土壤吸着スクリーニング試験の予備試験として、フルフェノクスロン（純品）の溶解性試験が実施された。フルフェノクスロンの水溶解度が極めて低かったことから、土壤吸着スクリーニング試験は実施不可能であった。（参考 15）

## (4) 土壤及び沈泥における吸着及び脱着試験

[acy-<sup>14</sup>C]フルフェノクスロンを用いて 2 種類の土壤（Hoath 土壤、Headcorn 沈泥）について土壤吸着試験が実施された。

吸着係数 ( $K_{F^{ads}}$ ) は 55~78 であり、有機炭素当たりの吸着係数 ( $K_{F^{ads}OC}$ ) は 2,050~4,300（平均 3,200）であった。（参考 16）

## (5) 土壤中の移行性試験

[ani-<sup>14</sup>C]フルフェノクスロンを 2 種類の砂壤土（米国及び英國）に添加し、フルフェノクスロンの土壤中の移行性試験が実施された。

フルフェノクスロンの土壤中の移行性は認められなかった。（参考 17）

## (6) 非抽出残留成分からの CO<sub>2</sub>の放出及び植物への移行試験

[ani-<sup>14</sup>C]フルフェノクスロンをシルト質土壤（英國）に乾土あたり 0.5 mg/kg となるように混和し（添加土壤）、22±2°Cの暗所下で 127 日間インキュベーションした乾燥土壤 600g（非抽出放射能を 38.9%TAR 含む）と新たに採取した土壤 1,800g（乾土）を混合したもの（調製土壤）を用いて、非抽出残留成分からの CO<sub>2</sub>の放出及び植物への移行試験が実施された。（参照 18）

### ① 土壤からの CO<sub>2</sub>の放出試験

調製土壤及び添加土壤を 22±2°Cの暗所条件下で 98 日間インキュベーションし、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を KOH で捕集することによる土壤からの CO<sub>2</sub>放出試験が実施された。

調製土壤では処理後 98 日にインキュベート開始時放射能の 6.9%が認められ、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>放出速度は一定であった。調製土壤では処理後 98 日に 2.8%TAR が認められ、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>放出速度は試験開始直後で遅く、その後速くなつた。

### ② 非抽出成分の植物への移行

調製土壤及び添加土壤を充填したポットに小麦及びからし菜を播種し、27 日後に地上部（小麦の草丈 25~40cm、からし菜 7~10cm）を刈り取り、非抽出成分の植物への移行試験が実施された。なお、小麦は下から 1/3 のところで切断し、上部 2/3 と下部 1/3 に分けて分析された。

調製土壤で栽培した場合、両植物とも放射能は検出されなかった。添加土壤ではからし菜及び小麦上部（上部 2/3）で 0.002 mg/kg、小麦下部（下部 1/3）で 0.004~0.006 mg/kg と極微量認められたが、分析試料間の結果のばらつきが大きかったことから、認められた放射能は根からの吸収によるものではなく、植物体と土壤が接触することにより土壤中の放射能が植物体へ移行したものと考えられた。

## (7) 非標識フルフェノクスロンを用いた植物への移行試験

フルフェノクスロン 10%乳剤を軽埴土（静岡）に 0.8 mg ai/kg となるように混和し、これをポットに入れ温室で 30 日間インキュベーションした後、二十日大根を播種し、植物体は 28 日後に、土壤は処理直後、30 日後（播種時）及び 58 日後（収穫時）に採取し、非標識フルフェノクスロンを用いた植物への移行試験が実施された。

土壤ではフルフェノクスロンが処理直後に 0.70 mg/kg 認められたが、処理 58 日後には 0.26 mg/kg となつた。主要分解物として尿素体が処理後 58 日にフルフェノクスロン換算で 0.045 mg/kg 認められた。

二十日大根の茎葉部ではフルフェノクスロンは認められず、根部ではフルフェノクスロン及び尿素体ともに認められなかつた。通常の使用条件下では、フルフェノクスロン及びその主要分解物である尿素体は後作物に吸収されないものと

考えられた。（参照 19）

#### （8）易生物分解性試験

密閉容器試験、改変スタークム及び微生物増殖阻害試験が実施され、それらの試験結果をもとにフルフェノクスロンの易生物分解性の評価が行われた。

密閉容器試験においてフルフェノクスロンは酸素を消費しないことから、分解しないものと考えられた。改変スタークム試験においてフルフェノクスロンの無機化（CO<sub>2</sub>への分解）は起こらないものと考えられた。ただし、フルフェノクスロンによる微生物の増殖阻害も認められなかった。フルフェノクスロンは易生物分解性ではなかった。（参照 20）

### 4. 水中運命試験

#### （1）加水分解試験

非標識体フルフェノクスロンを pH 5、7、9、12 及び 14 の各緩衝液に 2 μg/L となるように加えた後、所定の温度及び時間インキュベーションし、フルフェノクスロンの加水分解試験が実施された。

25°Cにおけるフルフェノクスロンの半減期は、pH 5、7、9、12 及び 14 でそれぞれ 20.6、267、36.7、2.7 及び 0.1 日であり、中性で安定であったが、酸及びアルカリ条件下では比較的不安定であった。主要分解物はアニリン体であった。（参照 21）

#### （2）水中光分解試験（精製水、自然水）

[ben-<sup>14</sup>C]フルフェノクスロンを精製水又は自然水に濃度 2 μg/L となるように加えた後、25±1°Cで 15 日間キセノン光照射（300～800 nm の範囲で 19.4 W/m<sup>2</sup>）し、フルフェノクスロンの水中光分解試験が実施された。

15 日後の精製水及び自然水ではフルフェノクスロンが 11.8～20.0%TAR、主要分解物として 2,6-ジフルオロベンズアミドが 74.0～88.9%TAR、その他、数種類の微量分解物が認められたが、いずれも 6.0%TAR 以下であり特徴付けは行われなかった。

フルフェノクスロンは光分解され、半減期は精製水で 7.1 日、自然水で 6.8 日であり、春期における北緯 35° の太陽光換算でそれぞれ、17.7 日、17.0 日、北緯 50° でそれぞれ 21.4 日、20.5 日であった。90% 減衰期は精製水で 23.6 日、自然水で 22.5 日であった。（参照 22）

#### （3）自然光下における水中光分解試験（緩衝溶液）

[acy-<sup>14</sup>C]フルフェノクスロンを緩衝溶液（pH 7）に濃度 2 μg/L となるように加えた後、石英容器とパイレックスガラス®容器に入れ 5～25°C、屋外自然光下でフルフェノクスロンの水中光分解試験が実施された。

31 日後に石英容器ではフルフェノクスロンが総回収放射能の 23.7%、主要分解物として 2,6-ジフルオロベンズアミドが 42.1%、その他の分解物としてヒドロキシフェニル体が 3.2%、極性物質が 29.2%認められた。フルフェノクスロンは光分解され半減期は約 11 日であった。パイレックスガラス®容器中では 26 日後のフルフェノクスロンの残存率は 38.9%、2,6-ジフルオロベンズアミドが 49.2%など石英容器中での光分解物と同様の分解物が検出された。パイレックスガラス®容器中では、350 nm より短波長の光の透過性が制限されたためにフルフェノクスロンの半減期は石英容器中より長く、24 日であった。

分解物であるアニリン体のアセトニトリル水 (1 : 9 v/v) 溶液及び 2,6-ジフルオロベンズアミドの水溶液を自然光に暴露したところ、アニリン体は 72 時間で 1/3 にまで分解が認められたが、2,6-ジフルオロベンズアミドは 38 日後でも分解は認められなかった。(参照 23)

## 5. 土壤残留試験

火山灰埴土（神奈川）及び沖積鉱質埴壤土（高知）を用いて、フルフェノクスロン及び分解物（尿素体）を分析対象とした土壤残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は表 9 に示されており、フルフェノクスロン及び尿素体の合計として容器内試験で 60～111 日、圃場試験で 8～182 日であった。（参照 42）

表 9 土壤残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壤	推定半減期（日）
			フルフェノクスロン+ 分解物（尿素体）
容器内試験	0.4mg/kg	火山灰埴土	60
		沖積鉱質埴壤土	111
圃場試験	200g ai/ha × 4 回	火山灰埴土	182
		沖積鉱質埴壤土	8

\* 容器内試験で純品、圃場試験で乳剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

野菜、果実、豆及び茶を用いて、フルフェノクス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。分析法は試料の抽出・精製後、HPLC-UV で定量するものであった。

結果は別紙 3 に示されている。最高値は 90 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布後 7 日目に収穫したセロリの 8.17 mg/kg であった。（参照 24～38、84～91、96～99、103、104）