

農薬評価書
ルフエヌロン

2009年1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	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) 血中濃度推移・排泄①(単回投与)	9
(2) 血中濃度推移・排泄②(反復投与)	10
(3) 排泄	11
(4) 胆汁中排泄	12
(5) 体内分布①	12
(6) 体内分布②	13
(7) 代謝物同定・定量	14
(8) 分布、代謝物同定・定量	14
2. 植物体内運命試験	15
(1) わた(吸収、分布及び分解)	15
(2) わた(分布及び分解)	15
(3) キャベツ	16
(4) トマト	16
3. 土壌中運命試験	17
(1) 好氣的、好氣的/嫌氣的、滅菌好氣的土壌中運命試験	17
(2) 好氣的土壌中運命試験	17
(3) 各種施用方法による分解速度	18
(4) 土壌吸着試験	18
(5) 土壌中移行性試験	18
(6) 土壌カラムリーチング試験(200 mm人工降雨)	18

(7) 土壌カラムリーチング試験 (508 mm 人工降雨)	19
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験	19
(2) 緩衝液中光分解試験 ([dif- ¹⁴ C]ルフェヌロン)	19
(3) 緩衝液中光分解試験 ([dic- ¹⁴ C]ルフェヌロン)	20
(4) 自然水中光分解試験	20
5. 土壌残留試験	20
6. 作物残留試験	21
(1) 作物残留試験	21
(2) 後作物残留試験	22
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	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 (イヌ)	27
(3) 4カ月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	29
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ①	29
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②	31
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	32
(4) 18カ月間発がん性試験 (マウス)	35
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	37
(2) 発生毒性試験 (ラット)	38
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	39
13. 遺伝毒性試験	39
14. その他の試験	40
(1) ラットにおけるホルモンレベル測定試験	40
(2) マウスを用いた組織中濃度測定試験	41
III. 食品健康影響評価	43
・ 別紙1: 代謝物/分解物略称	46
・ 別紙2: 検査値等略称	47
・ 別紙3: 作物残留試験成績	48
・ 別紙4: 推定摂取量	51
・ 参照	52

<審議の経緯>

1998年	8月	31日	初回農薬登録
2005年	6月	1日	農林水産省より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：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	厚生労働大臣より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）（参照61）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照62）
2005年	12月	14日	第39回農薬専門調査会（参照63）
2006年	7月	18日	厚生労働大臣より残留基準設定（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64）
2006年	7月	20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照65）
2007年	1月	22日	追加資料受理（参照66）
2007年	4月	27日	第10回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照67）
2008年	6月	3日	追加資料受理（参照68）
2008年	7月	30日	第14回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照69）
2008年	11月	18日	第45回農薬専門調査会幹事会（参照70）
2008年	12月	18日	第267回食品安全委員会（報告）
2008年	12月	18日	より2009年1月16日 国民からの御意見・情報の募集
2009年	1月	20日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年	1月	22日	第267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)	(2006年12月21日から)
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

<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 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	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	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根岸友恵
-----------	------	------

林 真 (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

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

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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (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
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

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
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
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
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(わた、キャベツ及びトマト)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ルフェヌロン投与による影響は主に神経、肝臓及び副腎に認められた。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。

各試験の無毒性量の最小値は、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

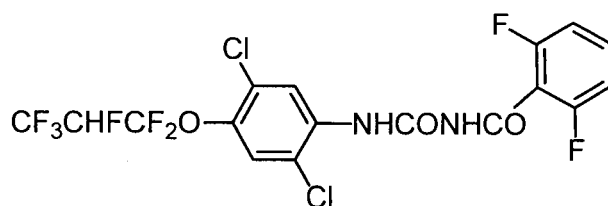
4. 分子式

$C_{17}H_8Cl_2F_8N_2O_3$

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年にキャベツ、はくさい、りんご等を対象に初めて登録されている。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適用拡大申請（だいず、えだまめ、レタス及びきゅ

うり) 及びインポートトレランス申請 (とうがらし) がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の設定がなされている。

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ルフェヌロンに換算した。代謝物/分解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) 血中濃度推移・排泄①（単回投与）

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）または単回静脈内（0.1 及び 10 mg/kg 体重）投与し、血中濃度推移・排泄試験が実施された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

AUC_{0-120h} 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。

表 1 血中放射能濃度推移

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
AUC _{0-120h} ($\mu\text{g} \cdot \text{時間}/\text{g}$)	0.40	4.37	41.3	83.9	0.56	60.7
T _{max} (時間)	8	8	8	8	2	2
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{g}$)	0.008	0.097	0.89	1.34	0.02	1.91

投与後 1 及び 21 日における尿及び糞中排泄率ならびに T_{1/2} は表 2 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総投与放射能 (TAR) の 32.8、31.1、40.8 及び 77.7% 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。また、表 1 の経口投与時と静脈内投与時の AUC の比較から、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% となると考えられた。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 2 尿及び糞中排泄率 (%TAR) ならびに $T_{1/2}$ (時間)

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。

(2) 血中濃度推移・排泄② (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・排泄試験が実施された。各投与後 24 時間の血液、尿及び糞を採取して試料とした。

尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

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。

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 3 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)

(3) 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[^{14}C]ルフェヌロンを低用量または 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[^{14}C]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 4 に示されている。

吸収率に性差は認められず、低用量群においては 43.6~53.5%TAR、高用量群では約 10%TAR が腸管から体循環系へと吸収された。

表 4 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	
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 (0-168 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 ¹ (0-168 時間)	38.1	43.8	37.1	44.4	9.7	7.4
吸収率*	44.3	49.5	43.6	53.5	11.9	9.2

※吸収率=尿排泄率+組織内残留+カーカス内残留

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率ならびに投与後 24 時間の呼気中排泄率は、表 5 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、低用量単回また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 5 投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞ならびに投与後 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

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）。

(4) 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6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6 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

(5) 体内分布①

血中濃度推移・排泄試験①[1. (1)]及び排泄試験[1. (3)]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7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7 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)、精巢(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)

(6) 体内分布②

血中濃度推移・排泄試験②[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または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8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、精巢、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. (5)]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8 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)、精巢(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)、精巢(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)、精巢(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

(7) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (3)]及び体内分布試験②[1. (6)]で採取した糞及び組織(脂肪、肝臓、腎臓、肺及びカーカス)ならびに胆汁中排泄試験[1. (4)]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。主要代謝物は親化合物であり、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、ほとんどが親化合物であった。

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。親化合物が0.1% TAR、Bが0.1% TAR、Cは0.1% TAR 未満検出された。

ルフェ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または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)

(8) 分布、代謝物同定・定量

SDラット(一群雌雄各2匹)に[$dic\text{-}^{14}C$]ルフェヌロンを低用量で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。大脳への分布はわずかであり、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、親化合物(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[$dic\text{-}^{14}C$]ルフェヌロンを低用量で単回経口投与、あるいは7または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、親化合物(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、親化合物（92%TRR 以上）及び B（0.23～1.1%TRR）が検出された。（参照 6）

2. 植物体内運命試験

(1) わた（吸収、分布及び分解）

乳剤に調製した[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンをわた（品種不明）に 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 日後ならびに第 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。すべての葉の試料において 88.8～98.1%TRR が親化合物であった。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、線維<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。ルフェ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ならびに処理後展開葉への放射能のわずかな移行性が認められ、それぞれで親化合物が 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親化合物は、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 が親化合物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。

ルフェ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）

乳剤に調製した[$\text{dif-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンを温室栽培したわた（品種不明）に 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。試験期間を通して親化合物は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、うち親化合物は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、うち親化合物は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、うち親化合物が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、親化合物は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、残留量の大部分が親化合物であった。(参照9)

(3) キャベツ

乳剤に調製した[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンを温室栽培したキャベツ(品種: Hilena)に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。

親化合物は、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

乳剤に調製した[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ルフェヌロンを室内栽培したトマト(品種: ROTER GNOM)に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 が親化合物であった。また、代謝物 B が微量検出された。

果実内注入では、成熟期において親化合物が 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

[dic-¹⁴C]ルフェヌロンまたは[dif-¹⁴C]ルフェヌロンを砂壤土(スイス、Collombey)及び壤土(スイス、Les Evouettes)に乾土あたり 1 mg/kg 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±2℃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、[dic-¹⁴C]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 ¹⁴CO₂ が 9.9~15.1%TAR 検出され、[dic-¹⁴C]ルフェヌロンが無機化することが示された。一方、[dif-¹⁴C]ルフェヌロン処理区では主要分解物は ¹⁴CO₂ 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[dic-¹⁴C]ルフェヌロン及び[dif-¹⁴C]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

[dic-¹⁴C]ルフェヌロンを微砂質壤土(スイス、Les Barges)に乾土あたり 0.1 または 1.0 mg/kg となるように添加後、10±2℃または 20±2℃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 または 60%とした。