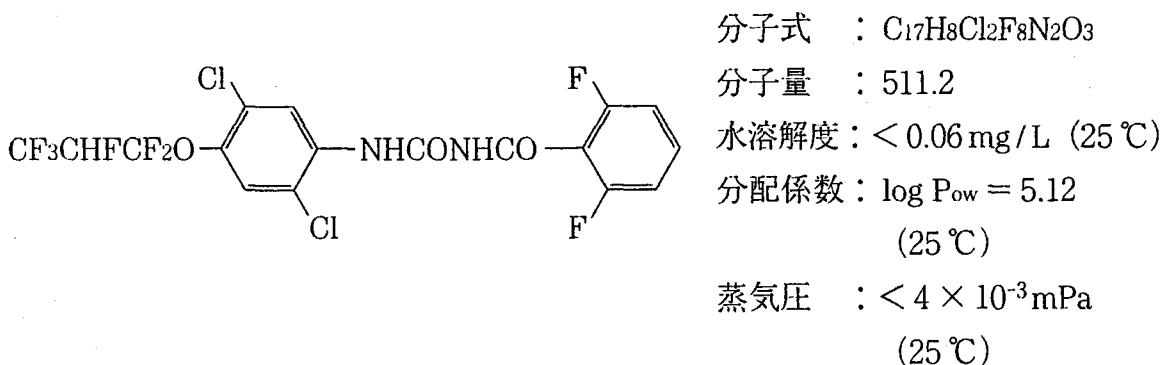


ルフェヌロン

1. 品目名：ルフェヌロン (Lufenuron)
2. 用途：殺虫剤 (ベンゾイルフェニル尿素系)
3. 構造式



(Pesticide Manual 第11版より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

ラットを用いた経口 (0.5 mg/kg) 投与による試験において、血中濃度の T_{max} は 8 時間、C_{max} は 0.371 μg eq/g、T_{1/2} については二相性を示し、第一相は 45 時間程度、第二相は 5 ~ 9 日と考えられる。T_{max} 時の組織内濃度は、脂肪、甲状腺、肝、腎、心、肺で高く、それぞれ 0.512, 0.351, 0.343, 0.189, 0.156, 0.132 μg eq/g であり、他組織にも広く分布している。投与 168 時間後の組織内濃度は、脂肪、卵巣、子宮、甲状腺、肝、腎、肺、心で高く、1.91 ~ 2.40, 0.439, 0.231, 0.162 ~ 0.220, 0.129 ~ 0.147, 0.088 ~ 0.102, 0.094 ~ 0.107, 0.080 ~ 0.093 μg eq/g であり、他組織でも検出され、30 ~ 35 % が体内に残存している。体内残存を考慮すると吸収率は約 50 % と判断される。投与 48 時間以内に尿中に 0.7 ~ 0.8 %、糞中に 48 ~ 52 %、胆汁中に 1.7 % 排泄される。糞中の主要代謝物は未変化体で、その他加水分解により生じる 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) フェニルウレア (以下「代謝物 [B]」という。) 及び 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) アニン (以下「代謝物 [C]」) が検出される。なお、投与 8 時間後の大脳内残留放射能の 92 % が未変化体である。主要代謝反応は、ベンズアミド部分の開裂による代謝物 [B] の生成並びにそれに続くウレイド部分の開裂による代謝物 [C] の生成である。

(2) 植物

ワタを用いた代謝試験において、茎葉散布処理 84 日後の残留放射能は種子で

0.001 ppm 未満である。

キャベツを用いた代謝試験において、莖葉散布処理 28 日後の残留放射能は葉で 0.195 ppm である。主要残留物は親化合物でその他ベンズアミド部分の開裂によって生成される代謝物 [B] が検出されている。

トマトを用いた代謝試験において、莖葉散布処理 28 日後の残留放射能は果実で 0.440 ppm である。主要残留物は親化合物でその他ベンズアミド部分の開裂によって生成された代謝物 [B] が検出されている。

(3) その他

上記を含め、別添 1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口 LD₅₀ はマウス、ラットともに 5,000 mg/kg 超と考えられる。

(2) 反復投与／発がん性試験

Tif : MAGf マウスを用いた混餌 (2, 20, 200, 400 ppm) 投与による 18 カ月間の発がん性試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で死亡率の増加、強直性／間代性痙攣、肝の脂肪変性の増加 (200 ppm 投与群の雌雄のみ)、雌で体重増加抑制 (400 ppm 投与群の雌のみ) が認められ、特に 400 ppm 群では 10 週時までに全動物を屠殺している。200 ppm 投与群の雄で前立腺炎、雌で肝の壊死性変化が認められている。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は 20 ppm (2.12 mg/kg/day) と考えられる。

Tif : RAIf ラットを用いた混餌 (5, 50, 500, 1,500 ppm) 投与による 24 カ月間の反復投与／発がん性併合試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で強直性／間代性痙攣、体重増加抑制、斑状胸腺、大腸の出血性、壊死性、潰瘍性、炎症性の限局性病変、肺胞に泡沫細胞集簇、雄で血小板数の増加、雌で総白血球数の増加、アルブミン低下、K・無機リン上昇が認められ、雌雄とも痙攣症状のため、投与後 14 週時に全動物を屠殺している。500 ppm 投与群の雌雄で強直性／間代性痙攣、前胃の潰瘍性、炎症性病変、大腸の限局性病変、肺胞の泡沫細胞集簇、雄で体重増加抑制、雌で右心室の拡張、肝小葉周囲の脂肪変性、慢性膀胱炎、慢性腎盂炎、膀胱の慢性炎症、Hb, Ht の増加が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は 50 ppm (1.93 mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (10, 50, 250, 1,000 ppm) 投与による 12 カ月間の反復投与試験において、1,000 ppm 群の雌雄で振せん、痙攣等、体重増加抑制、

肝重量増加, 副腎皮質過形成, グルコース, ALPの上昇, 雄で切迫屠殺, 副腎重量増加, 小腸パイエル板萎縮, コレステロール上昇, 雌で死亡及び切迫屠殺, 肝比重量増加, 250 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大, 雌で肝重量増加が認められる。また, 250 ppm 以上投与群で雄に実験期間中にT₃, T₄の低下が認められる。本試験における無毒性量は50 ppm (1.42 mg/kg/day) と考えられる。

Tif: RAIfラットを用いた混餌(5, 25, 100, 500 ppm)投与による4カ月間の神経毒性試験を行っている。500 ppm 投与群で過反応, 強直性/間代性痙攣が認められ, ペンチレンテトラゾール誘発性痙攣が500 ppm 投与群で増強されたが, 回復試験中に軽減された。神経病理学的検査では, 末梢あるいは中枢神経系に異常は認められない。また, 握力, 感覚神経機能等の神経学的検査, 自発運動活性, 音刺激慣習性, 迷路試験においていずれの投与群においても影響は認められない。本試験の無毒性量は100 ppm (5.43 mg/kg/day) と考えられる。

本薬は脂溶性が高く, 体内での分解性が非常に低いため, 体内に蓄積されやすいことが推察される。また, ペンチレンテトラゾール誘発痙攣を促進することから, 脳幹・大脳皮質に作用していると考えられる。従って, 本薬は脳の脂肪性部分である神経系の周辺細胞の脂質中に蓄積され, 一定濃度以上になると間接的に神経伝達系に影響を及ぼし, 痙攣を発現させていると考えられる。

(3) 繁殖試験

Tif: RAIfラットを用いた混餌(5, 25, 100, 250 ppm)投与による2世代繁殖試験において, 親動物では250 ppm 投与群のF₁雄で体重増加, 脾, 心, 肝, 腎, 精巣重量の増加, 脳比重量低下, F₀及びF₁雌で体重増加, 脾, 心, 副腎重量の増加, 腎及び脳比重量低下が認められる。児動物では250 ppm 投与群のF₁及びF₂で立ち直り反射発現遅延, F₁で立ち直り反射の基準達成平均日齢の遅延, 100 ppm 以上投与群のF₂で立ち直り反射の基準達成平均日齢の遅延が認められる。本試験における無毒性量は25 ppm (1.8 mg/kg/day) と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SDラットを用いた強制経口(100, 500, 1,000 mg/kg)投与による催奇形性試験において, 母動物では, 1,000 mg/kg 投与群で体重増加抑制, 摂餌量の低下, 平均生存胎児数の低下, 500 mg/kg 以上投与群で平均着床数, 平均生存胎児数の低下が認められる。胎児動物では, 本薬投与に関連する影響は認められない。本試験における無毒性量は, 母動物では100 mg/kg/day, 胎児動物では1,000 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口(100, 500, 1,000 mg/kg)

投与による催奇形性試験において、母動物、胎児動物ともに本薬投与に関連する影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物ともに1,000 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いたin vitro不定期DNA合成試験、チャイニーズハムスター培養細胞(CHO)を用いたin vitro染色体異常試験、ヒト線維芽細胞を用いたin vitro不定期DNA合成試験、ラット肝細胞を用いたin vivo不定期DNA合成試験及びマウス小核試験の結果は、いずれも陰性と考えられる。遺伝毒性は認められない。

(6) その他

上記を含め別添1(省略)に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	1.42 mg/kg/day
動物種	イヌ
投与量/投与経路	50 ppm (1.42 mg/kg)/混餌
試験期間	12 カ月
試験の種類	反復投与試験
安全係数	300*
ADI	0.0047 mg/kg/day

※本薬については、脳への蓄積性と強直性/間代性痙攣が認められることから、安全係数を300とする。

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。

各農産物について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量の本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される1日当たり摂取する農薬の量(推定一日摂取量)のADIに対する比率は77.1%以下であるため、これらの農産物の摂取は国民の健康に対して特に問題となるようなものではないと考えられる。

(別添2)

農産物名	基準 値案 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留 試験結果 ppm
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm	
とうもろこし	0.05				0.05 フランス	
かんしょ	0.05	○	0.05			
てんさい	0.2	○	0.2			
だいこん類 (含ラディッシュ) (根)	0.05	○	0.05			
だいこん類 (含ラディッシュ) (葉)	3	○	3			
はくさい	1	○	1		0.5 韓国	0.122, 0.480
キャベツ (含芽キャベツ)	1	○	1			0.088, 0.216
ねぎ (含リーキ)	3	予定	3			0.991, 0.252
わけぎ	3	予定	3			
トマト	0.5	○	0.5			
ピーマン	1	予定	1			0.270, 0.432
なす	0.5	予定	0.5			0.071, 0.110
みかん	0.3				0.3 スペイン	
なつみかんの果実全体	0.3				0.3 スペイン	
レモン	0.3				0.3 スペイン	
オレンジ (含ネーブルオレンジ)	0.3				0.3 スペイン	
グレープフルーツ	0.3				0.3 スペイン	
ライム	0.3				0.3 スペイン	
上記以外のかんきつ類果実	0.3				0.3 スペイン	
りんご	1	○	1		0.5 フランス	0.302, 0.202
日本なし	0.5				0.5 フランス	
西洋なし	0.5				0.5 フランス	
マルメロ	0.05				0.05 スイス	
びわ	0.05				0.05 スイス	
いちご	1	○	1			0.49, 0.44
ぶどう	1				1 フランス	
茶	10	○	10			4.44, 4.55