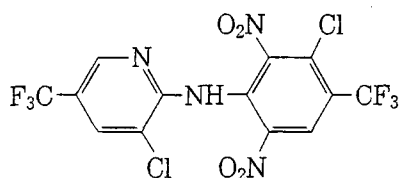


フルアジナム

1. 品目名：フルアジナム (fluazinum)

2. 用途：殺菌剤

3. 構造式及び物性



分子式： $C_{13}H_4Cl_2F_6N_4O_4$

分子量：465.1

水溶解度：1.7 mg/L (pH6.8, 25 °C)

分配係数： $\log P_{ow} = 3.56$ (25 °C)

蒸気圧： 1.4×10^{-3} Pa (25 °C)

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SD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2～6時間、 C_{max} は0.031～0.060 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2}$ は13～15時間程度と考えられる。投与6時間後の組織内濃度は、肝、腎、ハーパー腺で高く、それぞれ0.093～0.441, 0.064～0.139, 0.041～0.086 $\mu\text{g eq./g}$ である。投与168時間後の組織内濃度は、肝、腎、甲状腺(雌のみ)で高く、それぞれ0.0130～0.0134, 0.0079～0.0108, 0.00209 $\mu\text{g eq./g}$ であり、その他の組織では、同程度又はそれ以下である。投与168時間以内に糞中に85～95%、尿中に1.5～6.7%排泄される。本薬の主要代謝物は未変化体であるが、その他にニトロ基の

還元により生成したアミン並びにシステイン-硫酸抱合体又はメルカプツール酸抱合体が認められる。

本薬の主要な代謝経路は、フェニル基の2-及び6-ニトロ基の還元及びグルタチオン抱合による脱クロル化より生成した代謝物の硫酸抱合体化又はメルカプツール酸への変換である。

(2) 植物

いんげんを用いた代謝試験において、葉面又は莢処理35～42日後の子実部の残留放射能は0.06～0.2 ppmである。

ぶどうを用いた代謝試験において、散布処理21日後の果実中の残留放射能は1.24～1.56 ppmである。

植物体における主要代謝物は未変化体の他、フェニル基2-位のニトロ基の還元によるアミン体である。

(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、マウス及びラットで5,000 mg/kg超と考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

ICRマウスを用いた混餌(1, 10, 100, 1,000 ppm)投与による104週間の発がん性試験において、1,000 ppm投与群の雄で肝比重量の増加、肝の好塩基性又は好酸性細胞巢、肝細胞腫瘍、雌で肉芽腫性肝炎、褐色色素沈着大食細胞集簇、100 ppm以上投与群の雄で肉芽腫性肝炎、褐色色素沈着大食細胞集簇、雌で肝比重量の増加が認められる。本試験における無毒性量は10 ppm(1.12 mg/kg/day)と考えられる。

本試験で認められる肝細胞腫瘍の発生は、マウスを用いた薬物代謝酵素誘導試験でフェノバルビタール様の酵素誘導パターンが認められていること、さらに活性酸素の産生亢進が認められなかったこと、肝組織のPCNA免疫染色の結果及び遺伝毒性試験成績等から、非遺伝毒性メカニズムによるものと考えられる。

SDラットを用いた混餌(1, 10, 100, 1,000 ppm)投与による104週間の反復投与/発がん性併合試験において、1,000 ppm投与群の雌雄で肺胞の気管支上皮化生、肝の好酸性細胞巢の増加、小葉中心性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞脂肪化、小葉中心性類洞拡張、雄で胆管増生、雌で膵の腺上皮細胞空胞化、100 ppm以上投与群の雌雄で摂餌量の低下、体重増加抑制、血中T.Chol.の増加、小葉中心性肝細胞粗鬆化/空胞化、雌で肝重量の増加、膵の外分泌細胞の脱顆粒の頻度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10 ppm(0.38 mg/kg/day)と考えられる。

SDラットを用いた混餌(10, 25, 50, 100 ppm)投与による104週間の反復投与試験において、100 ppm投与群の雄で精巣比重量の増加、死亡・切迫屠殺動物での精巣の小型、軟化の頻度の増加、雌でHbの減少、肝比重量の増加が認められる。本試験における無毒性量は50 ppm(1.9 mg/kg/day)と考えられる。

以上2試験の結果からラットに対する無毒性量は1.9 mg/kg/dayと考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口(1, 10, 50 mg/kg)投与による52週間の反復投与試験において、50 mg/kg投与群の雌雄で体重増加率の低下、流涎、血球体積、Hb及び赤血球数の低下、肝重量の増加、雄で鼻乾、白血球数及び好中球の増加、10 mg/kg以上投与群の雄で胃粘膜のリンパ球細胞増生の強度増大、雌で鼻乾、白血球数及び好中球の増加、骨髓球/赤芽球比の上昇が認められる。本試験の無毒性量は1 mg/kg/dayと考えられる。

(3) 繁殖試験

SDラットを用いた混餌(20, 100, 500 ppm)投与による2世代繁殖試験において、親動物では500 ppm投与群のF₀の雌及びF₁の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の低下、F₀及びF₁の雌雄で肝比重量の増加、100 ppm以上投与群のF₀及びF₁の雄で肝細胞グリコーゲン淡明化の頻度低下、小葉中心性肝細胞肥大が認められる。また、500 ppm投与群では母体での着床数の低下が認められる。児動物では、500 ppm投与群のF₂で総産児数の低下、F₁及びF₂で体重低下が認められる。本試験における無毒性量は20 ppm (1.47 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(10, 50, 250 mg/kg)投与による催奇形性試験において、母動物では250 mg/kg投与群で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められる。胎児動物では、250 mg/kg投与群

で低体重が認められる。本試験における無毒性量は母動物、胎児動物ともに50 mg/kg/dayと考えられる。母動物に中毒症状が認められる高用量において催奇形性が認められる。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口(0.3, 1.0, 3.0 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した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3.0 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(2, 4, 7, 12 mg/kg)投与による催奇形性試験において、母動物では12 mg/kg投与群で全児死亡及び流産の発生頻度の上昇、体重増加抑制が、7 mg/kg以上投与群で摂餌量の減少、4 mg/kg以上投与群で肝細胞肥大、肺の胸腔内液体貯留が認められる。胎児動物では12 mg/kg投与群で着床後胚死亡率の上昇が認められる。本試験の無毒性量は母動物で2 mg/kg/day、胎児動物で7 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

以上2試験の結果からウサギを用いた催奇形性試験の無毒性量は母動物では2 mg/kg/day、胎児動物では3 mg/kg/dayと考えられる。

(5) 遺伝毒性試験

Rec-assay, 細菌を用いた復帰突然変異試験, マウスリンフォーマTK試験, チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験, ヒト線維芽細胞を用いた不定期DNA合成試験, 雌ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験, チャイニーズハムスター骨髄における核異常試験, マウスを用いた小核試験が行われている。結果は全て陰性であり、本薬は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(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 mg/kg/day
動物種	イヌ
投与量/投与経路	1 mg/kg/混餌
試験期間	52週間
試験の種類	反復投与試験
安全係数	100
ADI	0.01 mg/kg/day

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(理論最大摂取量)のADIに対する比率は55.4%以下である。

(別添2)

農作物名	基準値 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留 試験成績 ppm	備考
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm		
小麦	0.1	○	0.1				
小豆類(いんげん, ささげを含む)	0.1	○	0.1				
ばれいしょ	0.1	○	0.1				
やまいも(長いもをいう)	0.05	○	0.05				
てんさい	0.5	○	0.5				
かぶ類の根	0.05	○	0.05				
かぶ類の葉	0.1	○	0.1				
はくさい	0.1	○	0.1				
キャベツ	0.1	○	0.1		0.01	オーストラリア	
芽キャベツ	0.1	○	0.1		0.01	オーストラリア	
カリフラワー	0.1	○	0.1		0.01	オーストラリア	
ブロッコリー	0.1	○	0.1		0.01	オーストラリア	
上記以外のあぶらな科野菜	0.1	○	0.1		0.01	オーストラリア	
ごぼう	0.05	○	0.05				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む)	0.1	○	0.1				
たまねぎ	0.1	○	0.1				
ねぎ(リーキを含む)	0.1	○	0.1				
アスパラガス	0.1	○	0.1				
上記以外のゆり科野菜	0.1	○	0.1				
みかん	0.5	○	0.5				
なつみかんの果実全体	5	○	5				
レモン	5	○	5				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	5	○	5				
グレープフルーツ	5	○	5				
ライム	5	○	5				
上記以外のかんきつ類果実	5	○	5				
りんご	0.5	○	0.5				
日本なし	0.5	○	0.5				
西洋なし	0.5	○	0.5				
びわ	0.5	○	0.5				
もも	0.5	○	0.5				
うめ	0.5	○	0.5				
おうとう(チェリーを含む)	0.5	○	0.5				
ぶどう	0.5	○	0.5				
かき	0.5	○	0.5				
キウイ	0.5	○	0.5				
パイナップル	0.5	○	0.5				
茶	5	○	5				

【フルアジナム試験法】

1. 分析対象化合物

フルアジナム

2. 装置

電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ(GC(ECD))

ガスクロマトグラフ・質量分析計(GC/MS)

3. 試薬, 試液

次に示すもの以外は, 第1 食品の部D 各条項の○ 穀類, 豆類, 果実, 野菜, 種実類, 茶及びホップの2 穀類, 豆類, 果実, 野菜, 種実類, 茶及びホップの成分規格の試験法の目の(2)試薬・試液に示すものを用いる。

フルアジナム標準品 本品はフルアジナム98%以上を含み, 融点は115~117℃である。

4. 試験溶液調製法

1)抽出

① 穀類及び豆類の場合

試料20.0gを量り採り, 水40mLを加え, 2時間放置する。

これにアセトン100mLを加え, ホモジナイズした後, 吸引ろ過する。ろ紙上の残留物に, アセトン50mLを加えてホモジナイズし, 上記と同様にろ過を行う。得られたろ液を合わせ, アセトンを加えて正確に200mLとする。

この溶液から40mLを採り, 10%塩化ナトリウム溶液100mLを加え, n-ヘキサン50mLずつで2回振とう抽出する。抽出液に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し, 無水硫酸ナトリウムをろ別した後, ろ液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。

この残留物にn-ヘキサン30mLを加え, n-ヘキサン飽和アセトニトリル30mLで2回振とう抽出する。抽出液を濃縮し, 溶媒を除去する。この残留物にエーテル・n-ヘキサン混液(1:1)5mLを加えて溶かす。

② 果実, 野菜及び茶の場合

果実及び野菜の場合は試料20.0gを量り採る。茶の場合は5.0gを量り採り, 水10mLを加え, 2時間放置する。

これにアセトン100mLを加え, ホモジナイズした後, 吸引ろ過する。ろ紙上の残留物に, アセトン50mLを加えてホモジナイズし, 上記と同様にろ過を行う。得られたろ液を合わせ, アセトンを加えて正確に200mLとする。

この溶液から40mLを採り, 10%塩化ナトリウム溶液100mLを加え, n-ヘキサン50mLずつで2回振とう抽出する。抽出液に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し, 無水硫酸ナトリウムをろ別した後, ろ液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。この残留物にエーテル・n-ヘキサン混液(1:1)5mLを加えて溶かす。

2)精製

クロマトグラフ管(内径15mm)にカラムクロマトグラフィー用合成ケイ酸マグネシウム10gをn-ヘ

キサンに懸濁させて充てんし、上に無水硫酸ナトリウム約5gを積層する。このカラムに、1)で得られた溶液を注入した後、エーテル・n-ヘキサン混液(1:1)200 mLを注入する。溶出液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物をn-ヘキサンに溶解し、正確に2mLとしたものを試験溶液とする。

5. 検量線の作成

フルアジナム標準品の0.01～1mg/Lヘキサン溶液を数点調製し、それぞれ4 μ LをGCに注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。

6. 定量

試験溶液4 μ LをGCに注入し、5の検量線でフルアジナムの含量を求める。

7. 測定条件

1)GC

検出器：ECD

カラム充填剤：担体に対して2%ジエチレングリコールと0.5%リン酸を含ませたもの

カラム：内径3mm，長さ1～2mのガラス管

カラム温度：200℃

注入口温度：250℃

検出器温度：280℃

キャリアーガス：高純度窒素ガス

保持時間の目安：8分

2)GC/MS

カラム：5%フェニルメチルシリコン内径 0.25mm，長さ30m，膜厚0.25 μ m

カラム温度：60℃(2分)－10℃/分－280℃(5分)

注入口温度：250℃

キャリアーガス：ヘリウム

保持時間の目安：16.5分

8. 定量限界

0.01mg/kg

9. 留意事項

1)試験法の概要

フルアジナムを試料からアセトンで抽出し、n-ヘキサンに転溶する。果実、野菜、茶はそのまま、穀類、豆類はアセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂した後、合成ケイ酸マグネシウムカラムで精製し、GC(ECD)で測定、GC/MSで確認する方法である。

2)留意点

- ① アセトニトリル分配は1回でほぼ100%回収される。
- ② フルアジナムはGCにおいて熱分解しやすく、充填剤によっては、良好なピーク形状および感度が得られないことがあり、2%DEGS+0.5%リン酸(クロモソルブWAW60～80メッシュ)で良好な

ピーク形状および感度が得られる。

10. 参考文献

- 1) 環境省告示「フルアジナム試験法」
- 2) 農薬残留分析法研究班編「最新農薬の残留分析法」p.309-310, 中央法規出版(1995)

11. 類型

C