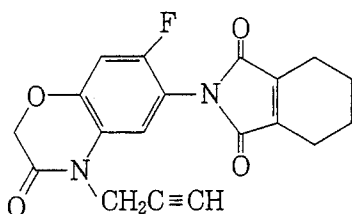


フルミオキサジン

1. 品目名：フルミオキサジン (flumioxazin)

2. 用途：除草剤

3. 構造式及び物性



分子式：C₁₉H₁₅FN₂O₄

分子量：354.33

水溶解度：1.79 mg/L (25℃)

分配係数：logP_{ow} = 2.55 (20℃)

蒸気圧：3.21 × 10⁻⁴ Pa (22℃)

(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(1 mg/kg)投与による試験において、血中濃度のT_{max}は4時間、C_{max}は0.21～0.26 ppm、T_{1/2}は12時間である。T_{max}時の組織内濃度は肝及び腎で高く、それぞれ0.61～0.76 ppm、0.34～0.48 ppmである。また投与7日後の組織内濃度は血中濃度以下である。排泄は速やかに投与24時間後には尿中へ29～41%、糞中へ36～57%が排泄され、投与7日後では尿中へ31～43%、糞中へ56～72%が排泄される。主要な代謝経路は、3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミド側のシクロヘキセン環の水酸化、イミドの開裂、ベンゾキサジノン環のアミド結合の開裂、アニリン誘導体のアミノ基におけるアセチル化、3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミドの硫酸誘導体化と考えられる。

(2) 植物

みかんを用いた試験において、土壌散布処理60日後の果実への移行は殆ど認められない。主要な代謝経路は、イミドの開裂と考えられる。

(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(300, 3,000, 7,000 ppm)投与による78週間の発がん性試験において、3,000 ppm以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌でびまん性肝細胞肥大、肝細胞の単細胞壊死が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は300 ppm(31.1 mg/kg/day)と考えられる。

SDラットを用いた混餌(50, 500, 1,000 ppm)投与による24ヶ月間の反復投与／発がん性併合試験において、1,000 ppm群の雌雄で赤芽球数の増加、雄でMCV, MCH及びMCHCの低下、雌で赤血球数の増加、500 ppm以上投与群の雌雄でHtの低下、脾の髓外造血の亢進、雄で慢性腎症の増加、雌でHt, MCV, MCH及びMCHCの低下と網赤血球数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(1.8 mg/kg/day)と考えられる。

本試験で認められる本薬の血液系への作用は、ヘモグロビン生合成過程におけるポルフィリン合成阻害の結果生じた鉄芽球性貧血と分類され、本薬は主にラットに対して、血中ポルフィリン濃度の増加によりポルフィリン症を誘発するものと考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口(10, 100, 1,000 mg/kg)投与による1年間の反復投与試験において、1,000 mg/kg群の雌雄で血中T.Chol.及びリン脂質の増加が、雄で肝重量の増加、グリソン鞘結合組織の増生及び肝細胞滑面小胞体の増生と拡張が、100 mg/kg以上投与群の雌雄でALPの上昇が、雌に肝重量の増加が認められる。本試験における無毒性量は10 mg/kg/dayであると考えられる。

(3) 繁殖試験

SDラットを用いた混餌(50, 100, 200, 300 ppm)投与による2世代繁殖試験において、親動物では300 ppm投与群のF₀雌で体重増加抑制、腔周囲赤色物質、F₁雌雄で死亡、蒼白、体重増加抑制及び摂餌量の低下が、F₁雄で精巣、精巣上体及び前立腺重量の低下が、F₁雌で小葉中心性肝細胞壊死及び胆汁うっ滞が認められる。児動物では300 ppm投与群で、分娩児動物数、生産児動物数、生後4日の生存率及び一腹あたりの生存児動物数の低下が、F₂で衰弱、低体温及び体重増加抑制、200 ppm投与群のF₁で低体重、F₂で死産児動物数の増加が認められる。本試験における無毒性量は100 ppm(6.3 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(1, 3, 10, 30 mg/kg)投与による催奇形性試験において、母動物では本薬投与による影響は認められない。胎児動物では、死亡率の増加する30 mg/kg投与群で心室中隔欠損等の心臓脈管系異常、波状肋骨、低体重、化骨遅延が認められる。本試験における無毒性量は母動物で30 mg/kg/day、胎児動物で10 mg/kg/dayであると考えられる。なお、この変化は胎児におけるポルフィリン症に由来する可能性がある。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口(300, 1000, 3,000 mg/kg)投与による催奇形性試験において、母動物では3,000 mg/kg投与群で体重増加抑制、摂餌量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。催奇形性は認められない。本試験における無毒性量は母動物で1,000 mg/kg/day, 胎児動物で3,000 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, チャイニーズハムスター培養細胞(CHO)を用いた染色体異常試験, ラット肝細胞を用いたin vivo/in vitro不定期DNA合成試験, ラット骨髄細胞を用いたin vivo染色体異常試験, マウスを用いた小核試験が行われている。チャイニーズハムスター培養細胞(CHO)を用いた染色体異常試験の結果は, 代謝活性化系存在下で陽性であったが, 他の試験結果が陰性であること, 高用量まで検討した小核試験が陰性であることから, 本薬に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	1.8 mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	50 ppm/混餌
試験期間	24ヵ月間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.018 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3.5%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		
大豆	0.02				0.02:アメリカ		
らっかせい	0.02				0.02:アメリカ		
みかん	0.1	○	0.1				
なつみかんの果実全体	0.1	○	0.1				
レモン	0.1	○	0.1				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	0.1	○	0.1				
グレープフルーツ	0.1	○	0.1				
ライム	0.1	○	0.1				
上記以外のかんきつ類果実	0.1	○	0.1				
りんご	0.1	○	0.1				
日本なし	0.1	○	0.1				
西洋なし	0.1	○	0.1				
ぶどう	0.1	○	0.1				

【フルミオキサジン試験法】

1. 分析対象化合物

フルミオキサジン

2. 装置

アルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ(GC(FTD))又は高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ(GC(NPD))

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的(2)試薬・試液に示すものを用いる。

フルミオキサジン標準品 本品はフルミオキサジン99%以上を含み、融点は201～204℃である。

4. 試験溶液調製法

1)抽出

① 豆類の場合

試料10.0gを量り採り、水20mL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、40℃以下で約30mLに濃縮する。これに10%塩化ナトリウム溶液100mLを加え、酢酸エチル・n-ヘキサン混液(1:4)100mL及び50mL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ずつで3回振とう抽出する。抽出液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物にアセトン・n-ヘキサン混液(1:19)5mLを加えて溶かす。

② 果実の場合

試料20.0g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て、40℃以下で約30mLに濃縮する。これに10%塩化ナトリウム溶液100mLを加え、酢酸エチル・n-ヘキサン混液(1:4)100mL及び50mL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。この残留物にアセトン・n-ヘキサン混液(1:19)5mLを加えて溶かす。

2)精製

シリカゲルミニカラム(690mg)の下に合成ケイ酸マグネシウムミニカラム(900mg)を連結したものにアセトン・n-ヘキサン混液(1:19)20mLを注入し、流出液は捨てる。このカラムに1)で得られた溶液を注入し、流出液は捨てる。さらに、アセトン・n-ヘキサン混液(1:19)20mLを注入し、流出液は捨てる。次いで、アセトン・n-ヘキサン混液(3:17)20mLを注入し、抽出液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物をアセトンに溶解し、正確に2mL(豆類の場合は1mL)としたものを試験溶液とする。

5. 検量線の作成

フルミオキサジン標準品の0.1~2mg/Lアセトン溶液を数点調製し、それぞれ1μL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. 定量法

試験溶液1μLをGCに注入し、5の検量線でフルミオキサジンの含量を求める。

7. 測定条件

1)GC

検出器：FTD又はNPD

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

カラム温度：160℃(2分) - 10℃/分 - 190℃(1分) - 2℃/分 - 210℃(2分) - 5℃/分 - 240℃(1分) - 10℃/分 - 260℃(22分)

注入口温度：250℃

検出器温度：250℃

キャリアーガス：ヘリウム

保持時間の目安：34分

2)GC/MS

カラム：5%フェニル-メチルシリコン 内径0.32mm, 長さ30m, 膜厚0.25μm

カラム温度：60℃(2分) - 15℃/分 - 300℃(10分)

注入口温度：320℃

キャリアーガス：ヘリウム

イオン化電圧：EI(70 eV)

主なイオン： m/z 354, 287, 259, 207

保持時間の目安：19分

8. 定量限界

0.01 mg/kg

9. 留意事項

1) 試験法の概要

フルミオキサジンを試料からアセトンで抽出し、酢酸エチル・*n*-ヘキサン混液に転溶する。シリカゲルミニカラムと合成ケイ酸マグネシウムミニカラムを連結したカラムで精製した後、GC(FTD)又はGC(NPD)で測定し、GC/MSで確認する方法である。

2) 注意点

- ① フルミオキサジンは*n*-ヘキサンに溶解しにくいので、アセトニトリル／ヘキサン分配では容器をアセトニトリルで洗い込みながら行わないと回収率が低下する。
- ② フルミオキサジンのGC測定では、機種によって注入口の温度が低いとピークがかなり低くなる場合があるので注意する。
- ③ シリカゲルミニカラムと合成ケイ酸マグネシウムミニカラムを連結する場合どちらが前後でも良い。
- ④ りんご等のカラム精製の過程で、目づまりになった場合は途中でミニカラムの連結をシリカゲルと合成ケイ酸マグネシウムを入れ替えても良い。

10. 参考文献

環境省告示第32号「フルミオキサジン試験法」(平成12年4月28日)

11. 類型

C