
フルフェノクスロン

1. 品目名：フルフェノクスロン (flufenoxuron)

2. 用途：殺虫剤 (ベンゾイルフェニルウレア系)

3. 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 3,000 mg/kg 超と考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

B6C3F1 マウスを用いた混餌 (500, 5,000, 50,000 ppm) 投与による 24 カ月間の発がん性試験において、50,000 ppm 投与群で体重増加抑制、肝重量増加等が、5,000 ppm 以上の投与群で局所的脱毛、脊柱前弯、肝クッパー細胞集簇、前胃潰瘍等が、500 ppm 以上の投与群で心及び腎の重量増加等が認められる。500 ppm 以上の投与群の雄で肝細胞がんの増加が認められるが、本腫瘍は本系マウスに自然発生的に高率に発生することが知られていること、対照群での発生率が低値を示したことから、発がん性を示唆するものではないと考えられる。また、50,000 ppm 投与群の雌で血管系腫瘍の増加が認められるが、飼料中の検体濃度が最大耐量を超えていると考えられる高濃度であり、さらに、本腫瘍は本系マウスに自然発生的に発生することが知られていること等から、発がん性を示唆するものではないと考えられる。また、本試験の追加試験として、B6C3F1 マウスを用いた混餌 (100, 1,000, 10,000 ppm) 投与による 104 週間の発がん性試験が実施されている。この試験において、10,000 ppm 投与群で体重増加抑制、肝の髓外造血亢進が認められる。発がん性は認

められない。上記試験とあわせ、マウスの2年間の発がん性試験における無毒性量は100 ppm (15.3 mg/kg) と考えられる。

F 344 ラットを用いた混餌 (500, 5,000, 50,000 ppm) 投与による24カ月間の発がん性試験において、50,000 ppm 投与群で、卵巣重量低下、肝の好塩基性細胞巢の増加等が、5,000 ppm 以上の投与群で体重増加抑制等が認められる。発がん性は認められない。また、F 344 ラットを用いた混餌 (1, 5, 50, 500, 5,000, 50,000 ppm) 投与による24カ月間の反復投与試験において、50,000 ppm 投与群で副腎重量増加、5,000 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、赤血球数の低下、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、ビリルビンの増加等が認められる。ラットの24カ月間の発がん性試験または反復投与試験における無毒性量は500 ppm (22.0 mg/kg) と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (10, 100, 500, 50,000 ppm) 投与による52週間の反復投与試験において、50,000 ppm 投与群で赤血球数の低下、平均赤血球容積の増加等溶血性貧血を示す症状、骨髄の細胞密度及び色素沈着の増加、近位尿細管の色素沈着の増加、肝細胞の空胞変性等が、500 ppm 以上の投与群で肝重量増加、肝クッパー細胞の色素沈着の増加等が認められる。本試験における無毒性量は100 ppm (3.7 mg/kg) と考えられる。

(3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (50, 190, 710, 10,000 ppm) 投与による2世代繁殖試験において、10,000 ppm 投与群のF₀親動物で脱毛、副腎重量増加、F₁及びF₂子動物で離乳時生存率の低下、F₂子動物で離乳時体重の低値、710 ppm 以上の投与群のF₁親動物で脳重量低下、F₂子動物で肝及び心の重量増加、腎重量低下、190 ppm 以上の投与群のF₀親動物で腎重量増加、F₁親動物で肝重量低下、F₁子動物で離乳時体重の低値、肝重量増加が認められる。本試験における無毒性量は50 ppm (3.8 mg/kg) 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, 100, 1,000 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、検体投与に起因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1,000 mg/kg 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 (10, 100, 1,000 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、1,000 mg/kg 投与群で胎児動物の平均体重の低下、骨化遅延が認められる。母動物においては検体投与に起因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1,000 mg/kg、胎

児動物 100 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰変異試験，酵母を用いた遺伝子転換試験，V 79 培養細胞を用いた前進突然変異試験，ラット肝継代培養細胞及びヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験，ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験，ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験，マウスを用いた小核試験の結果は，いずれも陰性と認められる。CHO 培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は，S 9 mix 存在下で陽性と認められるが，グルタチオンの添加により陰性となったこと及び上記の試験成績等から，生体内において変異原性が発現する可能性は低く，特段問題とする程のものではないと考えられる。

(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。

4. 吸収・分布・代謝・排泄

F 344 ラットを用いた経口 (3.5 mg/kg) 投与による試験において，Tmax は 3 時間，Cmax は 0.4~0.6 $\mu\text{g eq./ml}$ ， $T_{1/2}$ は第 1 相で 5~8 時間，第 2 相で 178~327 時間と考えられる。投与後 2 日間までに投与量の 7~20 % が胆汁中に排泄される。また，投与後 7 日間までに 5~27 % が尿中に，12~24 % が糞中に排泄される。糞中の主要排泄物は未変化体である。投与 4 時間後における組織内濃度は副腎，骨髄，甲状腺等で血漿中に比べ高濃度である。脂肪中の残留物のほとんどは未変化体である。なお，脂肪中濃度について，28 回連続投与 29 日後における濃度は 144 $\mu\text{g eq./g}$ であるが，205 日後における濃度は 2 $\mu\text{g eq./g}$ に減少している。主要な代謝反応はアミド結合の加水分解である。

ビーグル犬を用いた経口 (3.5 mg/kg) 投与による試験において，Tmax は 144~168 時間，Cmax は 0.3 $\mu\text{g eq./ml}$ と考えられる。投与後 168 時間までに投与量の 3~9 % が尿中に，25~57 % が糞中に排泄される。尿及び糞中の排泄物のほとんどは未変化体である。投与 168 時間後における組織内濃度は皮下脂肪，腎周囲脂肪等で血漿中に比べ高濃度である。

はくさいを用いた試験において，散布 28 日後の残留放射能は処理後 0 日目に比べて 18 分の 1 に減少し，茎葉部表面及び内部における残留物はほとんど未変化体である。

トマトを用いた試験において，散布 28 日後の残留放射能は処理後 0 日目に比べて 2 分の 1 に減少し，そのうち果実表面に 95 % が残留し，残留物のほとんどは未変化体である。

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. 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	3.7 mg/kg/日
動物種	イヌ
投与量/投与経路	100 ppm/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	0.037 mg/kg/日

6. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると、摂取される農薬の量(理論最大摂取量)のADIに対する比は、15.5%である。

(別添2)

食品規格（案）

フルフェノクスロン	食品規格案 基準値案 ppm	参考基準値	
		登録保留 基準値 ppm	外国 基準値 ppm
てんさい	0.5	0.5	
だいこん類(含ラディッシュ)の根	0.1	0.1	
だいこん類(含ラディッシュ)の葉	10	10	
はくさい	0.5	0.5	
キャベツ(含芽キャベツ)	0.5	0.5	
ねぎ(含リーキ)	10	10	
わけぎ	10	10	
セロリ	10	10	
トマト	0.5	2	0.5(ス)
なす	2	2	
きゅうり(含ガーキン)	2	2	
メロン類(果実)	0.02	0.1	

フルフェノクスロン	食品規格案 基準値案 ppm	参考基準値	
		登録保留 基準値 ppm	外国 基準値 ppm
上記以外のきのこ類	0.1		0.1(ス)
みかん	0.3	0.2	0.3(ス)
なつみかんの果実全体	2	2	
レモン	2	2	
オレンジ(含ネーブルオレンジ)	2	2	
グレープフルーツ	2	2	
ライム	2	2	
上記以外のかんきつ類果実	2	2	
りんご	1	1	
日本なし	0.5	1	
西洋なし	0.5	1	0.5(ス)
もも	0.1	0.1	
おうとう(含チェリー)	2	2	
いちご	0.5	2	
ぶどう	2	2	
綿実(種子)	0.03		0.03(イ)
茶	15	15	

注) イ：イタリア，ス：スペイン