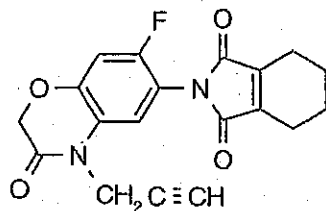


# フルミオキサジン

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 :  $C_{19}H_{15}FN_2O_4$

分子量 : 354.33

水溶解度 : 1.79mg/L (25°C)

分配係数 :  $\log P_{ow}=2.55$  (20°C)

蒸気圧 :  $3.21 \times 10^{-4}$ Pa (22°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 (1mg/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 0.21~0.26ppm、 $T_{1/2}$  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 0.61~0.76ppm、0.34~0.48ppm 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。排泄は速やかで投与 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 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 LD<sub>50</sub> は、マウス及びラットで >5000mg/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、3000、7000ppm) 投与による 78 週間の発がん性試験において、3000ppm 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 300ppm (31.1mg/kg/day) と考えられる。

SD ラットを用いた混餌 (50、500、1000ppm) 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、1000ppm 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、500ppm 以上投与群の雌雄で Ht の低下、脾の髄外造血の亢進、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 50ppm (1.8mg/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、1000mg/kg) 投与による 1 年間の反復投与試験において、1000mg/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、100mg/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、300ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、親動物では 300ppm 投与群の F<sub>0</sub> 雌で体重増加抑制、膈周囲赤色物質、F<sub>1</sub> 雌雄で死亡、蒼白、体重増加抑制及び摂餌量の低下が、F<sub>1</sub> 雄で精巣、精巣上体及び前立腺重量の低下が、F<sub>1</sub> 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 300ppm 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、F<sub>2</sub> で衰弱、低体温及び体重増加抑制、200ppm 投与群の F<sub>1</sub> で低体重、F<sub>2</sub> 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 100ppm (6.3mg/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、30mg/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 30mg/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 30mg/kg/day、胎児動物で 10mg/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、3000mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 3000mg/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 1000mg/kg/day、胎児動物で 3000mg/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 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	1.8mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	50ppm/混餌
試験期間	24 カ月間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.018mg/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1)

## &lt;毒性試験一覧表&gt;

資料 No.	試験の 種類・期間	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
1-1 (GLP)	急性毒性試験 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 5000	住友化学 (1990年)
1-2 (GLP)	急性毒性試験 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 5000	住友化学 (1990年)
1-3 (GLP)	急性毒性試験 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 0, 5000	住友化学 (1990年)
1-4 (GLP)	急性毒性試験 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀: 0, 1550, 3930(mg/m <sup>3</sup> )	住友化学 (1990年)
2-1 (GLP)	眼刺激性試験 72時間観察	ウサギ	♂♀各3	眼への 適用	0.1g/眼	住友化学 (1989年)
	皮膚刺激性試験 72時間観察		♂♀各3	皮膚への 適用	0.5g/皮膚	
3-1 (GLP)	皮膚感作性試験 Maximization 法	モルモット	♂20	検体 0.05mL 皮内注射、 25%検体軟膏 0.4g 貼布感作 25%検体軟膏 0.2g 貼布惹起		住友化学 (1989年)
4-1 (GLP)	亜急性毒性試験 (13週間)	ラット	主群 ♂♀各10 副群 ♂♀各6	飼料混入	0, 30, 300, 1000, 3000 ppm ♂: 0, 1.9, 19.3, 65.0, 196 ♀: 0, 2.2, 22.4, 72.9, 218	住友化学 (1991年)
4-2 (GLP)	亜急性毒性試験 (3ヵ月間)	イヌ	♂♀各4	経口	♂♀: 0, 10, 100, 1000	住友化学 (1993年)
4-3 (GLP)	亜急性毒性試験 (21日間)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 0, 100, 300, 1000	Hazleton (1991年)
5-1 (GLP)	慢性毒性/ 発癌性併合試験 (2年間)	ラット	主群 ♂♀各50 副群 ♂♀各24	飼料混入	0, 50, 500, 1000 ppm ♂: 0, 1.8, 18.0, 36.5 ♀: 0, 2.2, 21.8, 43.6	住友化学 (1993年)

資料 No.	試験の 種類・期間	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
5-2 (GLP)	発癌性試験 (1.5年間)	マウス	主群 ♂♀各 51 副群 ♂♀各 15	飼料混入	0, 300, 3000, 7000 ppm ♂: 0, 31.1, 314.9, 754.1 ♀: 0, 36.6, 346.4, 859.1	住友化学 (1993年)
5-3 (GLP)	慢性毒性試験 (1年間)	イヌ	♂♀各 4	経口	♂♀: 0, 10, 100, 1000	住友化学 (1993年)
5-4	貧血発現 検討試験	ラット	♀6	飼料混入	試験 1 : 3000, 10000 ppm 試験 2 : 3000ppm	住友化学 (1995年)
5-5	in vitro プロト ポルフィリ ノーゲン (PPO) 活性阻害 種差確認試験	ラット マウス イヌ				住友化学 (1999年)
5-6	貧血発現 検討試験	ラット マウス	♀6	飼料混入	ラット : 0, 3000ppm マウス : 0, 7000ppm	住友化学 (1999年)
5-7	貧血発現 検討試験	イヌ	♀2	経口	♂♀: 0, 1000	住友化学 (1999年)
6-1 (GLP)	繁殖毒性試験	ラット	♂♀各 30	飼料混入	0, 50, 100, 200, 300 ppm F <sub>0</sub> ♂: 0, 3.2, 6.3, 12.7, 18.9 F <sub>0</sub> ♀: 0, 3.8, 7.6, 15.1, 22.7 F <sub>1</sub> ♂: 0, 3.7, 7.5, 15.0, 22.4 F <sub>1</sub> ♀: 0, 4.3, 8.5, 17.2, 25.6	Argus (1992年)

資料 No.	試験の 種類・期間	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
6-2 (GLP)	催奇形性試験	ラット	♀22	経口	0, 1, 3, 10, 30	住友化学 (1990年)
6-3 (GLP)	催奇形性試験	ウサギ	♀20	経口	0, 300, 1000, 3000	Argus (1991年)
6-4 (GLP)	催奇形性試験	ラット	♀24~25	経皮	0, 30, 100, 300	住友化学 (1991年)
6-5	発生毒性臨界期 検索試験	ラット	♀4~5	経口	400	住友化学 (1993年)
6-6	胚・胎児 病理組織学的 検索試験	ラット ウサギ		経口	1000	住友化学 (1997年)
6-7	発生毒性 メカニズム検討 病理組織学的 検索試験	ラット		経口	400	住友化学 (1997年)
6-8	胚プロト ポルフィリン IX 蓄積性試験 1	ラット ウサギ		経口	1000	住友化学 (1996年)
6-9	胚プロト ポルフィリン 蓄積性試験 2	ラット ウサギ		経口	ラット: 400 ウサギ: 1000	住友化学 (1997年)
6-10	胚 PPO 活性阻害 確認試験 1	ラット ウサギ				住友化学 (1993年)
6-10	胚 PPO 活性阻害 確認試験 2	ラット ウサギ ヒト				住友化学 (1996年)
7-1 (GLP)	変異原性 (復帰変異試験)	細菌			±S9mix 0, 50, 100, 200, 500, 1000 μg/プレート	住友化学 (1989年)

資料 No.	試験の 種類・期間	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
7-2	変異原性 (染色体 異常試験)	チャイ ニーズ ハムスター 卵巣由来 培養細胞			±S9mix 0, 3×10 <sup>-5</sup> , 1×10 <sup>-4</sup> , 2×10 <sup>-4</sup> , 5×10 <sup>-4</sup> M	住友化学 (1987年)
7-3	変異原性 (小核試験)	マウス	♂4	腹腔内	0, 300, 1000, 5000	住友化学 (1988年)
7-4 (GLP)	変異原性 (in vivo 染色体 異常試験)	ラット	♂5	経口	0, 1250, 2500, 4400, 5000	住友化学 (1990年)
7-5 (GLP)	変異原性 (DNA 修復試験)	細菌			+S9mix 0, 225, 450, 900, 1800, 3600 -S9mix 0, 113, 225, 450, 900, 1800 μg/プレート	安評センター (1996年)
7-1 (GLP)	変異原性 (不定期 DNA 合成試験)	ラット 肝細胞	♂各3	経口	0, 1250, 2500, 5000	住友化学 (1990年)
8	一般薬理	マウス ウサギ	中枢神経系			住友化学 (1990年)
		ウサギ モルモット	自律神経系			
		イヌ モルモット	呼吸循環器系			
		マウス ラット ウサギ	消化器系 体性神経系			
		ラット	水及び電解質			
		ラット	血液系			



<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の 種類・期間	供試 動植物等	投与方法	供試化合物・ 投与量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
I-1	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄]	ラット	経口	フェニル標識体 単回：1, 100 連続：非標識体 1mg/kg 14日 間連続投与後、標識体 1mg/kg 単回投与	住友化学 (1993年)
I-2	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄]	ラット	経口	テトラヒドロフトロイル (THP) 標識体 単回：1, 100 連続：非標識体 1mg/kg 14日 間連続投与後、標識体 1mg/kg 単回投与	住友化学 (1994年)
I-3	代謝・分解 (動物) [胆汁排泄]	ラット	経口	THP 標識体 単回：1	PTRL (1997年)
I-4	代謝・分解 (動物) [薬物動態]	ラット	経口	THP 標識体 単回：1, 100	PTRL (1997年)
I-5	代謝・分解 (動物) [組織分布]	ラット	経口	THP 標識体 単回：1, 100	PTRL (1997年)
I-6	代謝・分解 (動物) [経皮吸収]	ラット (♀)	経口 経皮	フェニル標識体 経口単回：1, 30 経皮単回：200, 800	住友化学 (1990年)
I-7	代謝・分解 (動物) [経皮吸収]	ラット (妊娠♀)	経皮	フェニル標識体 単回：100	住友化学 (1991年)
I-8	代謝・分解 (動物) [経皮吸収]	ラット (♂)	経皮	フェニル標識体 単回：0.02~1mg/10cm <sup>2</sup> /個体	住友化学 (1992年)
I-9	代謝・分解 (動物) [胎盤透過性]	ラット ウサギ (妊娠♀)	経口	フェニル標識体 単回：30	住友化学 (1993年)

II	代謝・分解 (植物)	みかん	土壌処理	フェニル、THP 標識体 36g a.i./10a	住友化学 (1997年)
----	---------------	-----	------	------------------------------	-----------------

資料 No.	試験の種類	供試動植物 期 間	供試化合物 <sup>14</sup> C標識位置 投与方法・処理量	試 験 項 目	試験機関(報告年)
3	動物における 動態と代謝	ラット フェニル標識 30、60、180分 シクロヘキシ ル標識 60、120、 360分	①フェニルUL- <sup>14</sup> C、 ②シクロヘキシル - <sup>14</sup> C  ①経口投与 各群雄5匹 ・1.5mg/kg  ②経口投与 各群雄5匹 ・1.5mg/kg	臓器中残留          代謝	バイエル社代謝・ 残留研究所 (1997年)
3-1	動物における 動態と代謝	ラット 1時間	経口投与 雄4匹	赤血球中残留	日本バイエルアグロケ ム(株) 環境安全研究部 (2000年)
4	亜急性代謝	ラット♀ 72時間	フェニルUL- <sup>14</sup> C シクロヘキシル- <sup>14</sup> C  非標識体[ I ] 50ppm/13週間 6400ppm/13週間 50ppm/3日間 6400ppm/3日間 次いで標識体を 1.5mg/kgで1回投与	吸収 分布 代謝 排泄	バイエル社代謝・ 残留研究所 (1998年)

資料 No.	試験の種類	供試動植物 期 間	供試化合物 <sup>14</sup> C 標識位置 投与方法・処理量	試 験 項 目	試験機関(報告年)
5	植物におけ る移行性、分 布、代謝	稲 ①59日 ②132日	フェニルUL- <sup>14</sup> C 0.266kg a. i. /ha 水面施用	吸収 移行  分布 代謝	バイエル社代謝・ 残留研究所 (1997年)
6	植物におけ る移行性、分 布、代謝	稲 ①59日 ②131日	シクロヘキシル- <sup>14</sup> C 0.266kg a. i. /ha 水面施用	吸収 移行 分布 代謝	バイエル社代謝・ 残留研究所 (1997年)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 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		
米(玄米をいう)								
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば 上記以外の穀類								
大豆 小豆類(いんげん、ささげを含む) えんどう そらまめ らっかせい 上記以外の豆類	0.02    0.02					0.02   0.02 7リカ		
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む) かんしょ やまいも(長いもをいう) こんにゃくいも 上記以外のいも類								
てんさい さとうきび								
だいこん類(ラディッシュを含む)の根 だいこん類(ラディッシュを含む)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール こまつな きょうな カリフラワー ブロッコリー 上記以外のあぶらな科野菜								
ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしゃを含む) 上記以外のきく科野菜								
たまねぎ ねぎ(リーキを含む) にんにく アスパラガス わけぎ 上記以外のゆり科野菜								
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば 上記以外のせり科野菜								
トマト ピーマン なす 上記以外のなす科野菜								
きゅうり(ガーキンを含む) かぼちゃ(スカッシュを含む) しろり すいか メロン類果実 まくわうり 上記以外のうり科野菜								

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 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		
ほうれん草 オクラ しょうが 未成熟えんどう 未成熟いんげん えだまめ								
マッシュルーム しいたけ 上記以外のきのこ類								
上記以外の野菜								
みかん なつみかん なつみかんの外果皮 なつみかんの果実全体 レモン オレンジ(ネーブルオレンジを含む) グレープフルーツ ライム 上記以外のかんきつ類果実	0.1  0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1		○  ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	0.1  0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1				
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ	0.1 0.1 0.1		○ ○ ○	0.1 0.1 0.1				
もも ネクタリン あんず(アプリコットを含む) すもも(プルーンを含む) うめ おうとう(チェリーを含む)								
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハックルベリー 上記以外のベリー類果実								
ぶどう かき	0.1		○	0.1				
バナナ キウイ パパイヤ アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし 上記以外の果実								
ひまわりの種子 ごまの種子 べにばなの種子 綿実 なたね 上記以外のオイルシード								
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ 上記以外のナッツ類								
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ								