資料 5－1

府食第４４６号
平成２６年６月１２日

食品安全委員会
委員長　　熊谷　進　殿

動物用医薬品専門調査会
座長　山手　丈至

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成２５年１２月２０日付け厚生労働省発食安１２２０第１０号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたルフェヌロンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

農薬・動物用医薬品評価書

ルフェヌロン

（第３版）

２０１４年６月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目　次

頁
〇審議の経緯 4
〇食品安全委員会委員名簿 5
〇食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 6
〇食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 8
〇要約 9

Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要 10
１．用途 10
２．有効成分の一般名 10
３．化学名 10
４．分子式 10
５．分子量 10
６．構造式 10
７．開発の経緯 10

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 12
１．動物体内運命試験 12
（１）ラット 12
（２）イヌ 18
（３）ヤギ 19
（４）ニワトリ 19
（５）さけ 20
２．植物体内運命試験 21
（１）わた（吸収、分布及び分解） 21
（２）わた（分布及び分解） 22
（３）キャベツ 23
（４）トマト 23
３．土壌中運命試験 23
（１）好気的、好気的/嫌気的、滅菌好気的土壌中運命試験 23
（２）好気的土壌中運命試験 24
（３）各種施用方法による分解速度 24
（４）土壌吸着試験 25
（５）土壌中移行性試験 25
（６）土壌カラムリーチング試験（200 mm 人工降雨） 25
（７）土壌カラムリーチング試験（508 mm 人工降雨） 25

４．水中運命試験 26
（１）加水分解試験 26
（２）緩衝液中光分解試験（[dif-^{14}C]ルフェヌロン） 26
（３）緩衝液中光分解試験（[dic-^{14}C]ルフェヌロン） 26
（４）自然水中光分解試験 26
５．土壌残留試験 27
６．作物等残留試験 27
（１）作物残留試験 27
（２）後作物残留試験 28
（３）畜水産物残留試験 28
（４）推定摂取量（農薬） 31
７．一般薬理試験 31
８．急性毒性試験 33
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 34
１０．亜急性毒性試験 34
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 34
（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 35
（３）4 か月間亜急性神経毒性試験（ラット） 36
（４）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 37
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 38
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）① 38
（２）1 年間慢性毒性試験（イヌ）② 39
（３）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 40
（４）18 か月間発がん性試験（マウス） 43
１２．生殖発生毒性試験 44
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 44
（２）発生毒性試験（ラット） 45
（３）発生毒性試験（ウサギ） 46
１３．遺伝毒性試験 46
１４．その他の試験 48
（１）ラットにおけるホルモンレベル測定試験 48
（２）マウスを用いた組織中濃度測定試験 49

Ⅲ．食品健康影響評価 50

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 54
・別紙 2：検査値等略称 55

・別紙 3：作物残留試験成績 56
・別紙 4：推定摂取量 61
・参照..... 62

＜審議の経緯＞

－第 1 版－

1998 年	8 月	31 日	初回農薬登録
2005 年	6 月	1 日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、えだまめ、レタス及びきゅうり）
2005 年	7 月	8 日	インポートトレランス申請（とうがらし）
2005 年	7 月	25 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 07250001 号）
2005 年	7 月	26 日	関係書類の接受（参照 1～60）
2005 年	7 月	28 日	第 105 回食品安全委員会（要請事項説明）
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 61）
2005 年	12 月	14 日	第 39 回農薬専門調査会
2006 年	7 月	18 日	厚生労働大臣から残留基準設定（暫定基準）に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第 0718012 号）、関係書類の接受（参照 62）
2006 年	7 月	20 日	第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007 年	1 月	22 日	追加資料受理（参照 63）
2007 年	4 月	27 日	第 10 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2008 年	6 月	3 日	追加資料受理（参照 64）
2008 年	7 月	30 日	第 14 回農薬専門調査会確認評価第二部会
2008 年	11 月	18 日	第 45 回農薬専門調査会幹事会
2008 年	12 月	18 日	第 267 回食品安全委員会（報告）
2008 年	12 月	18 日	から 2009 年 1 月 16 日まで　国民からの意見・情報の募集
2009 年	1 月	20 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2009 年	1 月	22 日	第 270 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 68）
2010 年	11 月	9 日	残留農薬基準告示（参照 69）

－第 2 版－

2013 年	4 月	16 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ばれいしょ、ししとう等）
2013 年	6 月	11 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0611 第 13 号）
2013 年	6 月	12 日	関係書類の接受（参照 70～91）
2013 年	6 月	17 日	第 478 回食品安全委員会（要請事項説明）

2013 年　7 月　25 日　第 95 回農薬専門調査会幹事会
2013 年　8 月　1 日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013 年　8 月　5 日　第 484 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

－第 3 版－
2013 年　9 月　12 日　インポートトレランス申請（さけ目魚類）
2013 年　12 月　20 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1220 第 10 号）、関係書類の接受（参照 92～94）
2014 年　1 月　7 日　第 499 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年　1 月　24 日　第 161 回動物用医薬品専門調査会
2014 年　6 月　12 日　動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 6 月 30 日まで）
寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上　彪

（2006 年 12 月 20 日まで）
寺田雅昭（委員長）
見上　彪（委員長代理）
小泉直子
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2009 年 6 月 30 日まで）
見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一
*：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

（2012 年 7 月 1 日から）
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2006 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林　　真
江馬　眞	津田修治*	平塚　明
太田敏博	津田洋幸	吉田　緑

* : 2005 年 10 月 1 日から

（2007 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友惠
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林　　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根岸友惠
林　　真（座長代理*）	代田眞理子****	平塚　明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉　啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬　眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田　緑
大谷　浩	納屋聖人	若栗　忍
小澤正吾	成瀬一郎***	* : 2007 年 4 月 11 日から
小林裕子	西川秋佳**	** : 2007 年 4 月 25 日から

三枝順三　　布柴達男

*** : 2007 年 6 月 30 日まで
**** : 2007 年 7 月 1 日から

（2010 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉　啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田　清	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009 年 1 月 19 日まで
** : 2009 年 4 月 10 日から
*** : 2009 年 4 月 28 日から

（2012 年 4 月 1 日から）

・幹事会

納屋聖人（座長）	三枝順三	松本清司
西川秋佳（座長代理）	永田　清	吉田　緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	森田　健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

＜第 95 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真	

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2013 年 10 月 1 日から）

山手丈至（座長*）	川治聡子	松尾三郎
小川久美子（座長代理*）	須永藤子	宮田昌明
青木博史	辻　尚利	山崎浩史
青山博昭	寺岡宏樹	吉田和生
石川さと子	能美健彦	吉田敏則
石川　整	舞田正志	渡邊敏明

*：2013 年 10 月 22 日から

要　約

ベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤である「ルフェヌロン」（CAS No. 103055-07-8）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命（イヌ及びさけ）及び畜水産物残留（さけ）の試験成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット等）、植物体内運命（キャベツ、トマト等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ルフェヌロン投与による影響は主に神経系（強直性/間代性痙攣）、肝臓（重量増加等）及び副腎（重量増加等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をルフェヌロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験から得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.42 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

１．用途

殺虫剤、外部寄生虫駆除剤

２．有効成分の一般名

和名：ルフェヌロン

英名：lufenuron（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：(*RS*)-1-[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]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア

英名：(*RS*)-1-[2,5-dichloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

CAS（No. 103055-07-8）

和名：*N*-[[[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]アミノ]カルボニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド

英名：*N*-[[[2,5-dichloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)phenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide

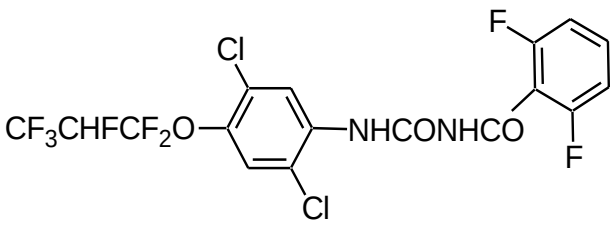
４．分子式

$C_{17}H_8Cl_2F_8N_2O_3$

５．分子量

511.2

６．構造式



７．開発の経緯

ルフェヌロンは、チバガイギー社（現シンジェンタ社）により開発されたベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤であり、昆虫表皮の主成分であるキチン質の合成を阻害し、幼虫の脱皮阻害を引き起こすことで殺虫作用を示す。

我が国では、1998 年に農薬登録されている。海外では、韓国等約 70 か国で食用農作物、花卉類等に登録がなされている。また、動物用医薬品としては、国内において食用動物を対象とした承認はない。

今回、動物用医薬品としてインポートトレランスの設定要請（さけ目魚類）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験（Ⅱ.1～6）は、ルフェヌロンのジクロロフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（[dic-^{14}C]ルフェヌロン）及びジフルオロフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（[dif-^{14}C]ルフェヌロン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からルフェヌロンに換算した値（mg/kg 又はμg/g）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット

① 吸収（単回投与）

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に[dic-^{14}C]ルフェヌロンを単回経口（0.1、1、10 及び 100 mg/kg 体重）又は単回静脈内（0.1 及び 10 mg/kg 体重）投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

$AUC_{0\text{-}120h}$ が投与量に伴って増加したが、100 mg/kg 体重投与群では投与量に比例せず、吸収過程の飽和が示唆された。（参照 5）

表１　血中薬物動態学的パラメータ

投与経路	経口投与				静脈内投与	
投与量（mg/kg 体重）	0.1	1.0	10	100	0.1	10
T_{max}（hr）	8	8	8	8	2	2
C_{max}（μg/g）	0.008	0.097	0.89	1.34	0.02	1.91
$AUC_{0\text{-}120h}$（μg・hr/g）	0.40	4.37	41.3	83.9	0.56	60.7

b. 吸収率

表 1 の経口投与時と静脈内投与時の AUC の比較から、投与後 120 時間の吸収率は 0.1 mg/kg 体重投与群で 71.4%、10 mg/kg 体重投与群で 68%と算出された。また尿及び糞中排泄試験[1. (1)⑦c]の表 4 における尿中排泄率、組織内残留及びカーカス[1]中残留率の合計より、投与後 168 時間における吸収率は、0.5 mg/kg 体重投与群で 43.6～53.6%、100 mg/kg 体重投与群で 9.2～12.0%と算出された。

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

② 血中濃度推移（反復投与）

Wistar ラット（雄 4 匹）に[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 0.5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）で 14 日間反復経口投与し、血中濃度推移について検討された。各投与後 24 時間の血液を採取して試料とした。

血中放射能濃度は、投与を重ねるごとに増加したが、0.17 μg/g 付近で定常状態となった。14 日間の投与終了後は緩慢に低下し、最終投与後 7 日には 0.11 μg/g となった。$T_{1/2}$ は投与終了後約 9 日と推定された。（参照 7）

③ 分布①

血中濃度推移試験[1. (1)①a]及び尿及び糞中排泄試験[1. (1)⑦c]の投与 168 時間後のラットを用いて体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量及び高用量の雌雄で最も残留濃度が高い組織は脂肪であった。反復経口投与群の残留量は、単回経口投与の同投与量群とほぼ同じであった。（参照 2）

表 2　投与 168 時間後の主要組織の残留放射能濃度（μg/g）

投与条件	性別	残留放射能濃度
0.5 mg/kg 体重 単回経口	雄	脂肪(1.91)、甲状腺(0.220)、肝臓(0.129)、肺(0.0942)、腎臓(0.0879)、心臓(0.0802)、胸腺(0.0560)、脾臓(0.0465)、骨格筋(0.0404)、骨(0.0398)、精巣(0.0260)、脳(0.0131)、血漿(0.0104)
	雌	脂肪(2.40)、卵巣(0.439)、子宮(0.231)、甲状腺(0.162)、肝臓(0.147)、肺(0.107)、腎臓(0.102)、心臓(0.0930)、胸腺(0.0812)、脾臓(0.0624)、骨(0.0551)、骨格筋(0.0413)、脳(0.0136)、血漿(0.0133)
0.5 mg/kg 体重 反復経口	雄	脂肪(1.76)、甲状腺(0.234)、肝臓(0.118)、肺(0.0866)、腎臓(0.0739)、心臓(0.0722)、胸腺(0.0693)、脾臓(0.0418)、骨(0.0349)、骨格筋(0.0322)、精巣(0.0178)、脳(0.0129)、血漿(0.0103)
	雌	脂肪(2.68)、卵巣(0.502)、甲状腺(0.369)、肝臓(0.178)、胸腺(0.143)、肺(0.127)、腎臓(0.116)、心臓(0.110)、子宮(0.0693)、脾臓(0.0690)、骨格筋(0.0463)、骨(0.0431)、血漿(0.0157)、脳(0.0131)
100 mg/kg 体重 反復経口	雄	脂肪(92.1)、甲状腺(12.8)、肝臓(6.65)、心臓(4.12)、腎臓(4.10)、肺(4.08)、胸腺(3.49)、脾臓(2.35)、骨格筋(1.90)、骨(1.72)、精巣(1.61)、血漿(0.609)、脳(0.551)
	雌	脂肪(79.4)、卵巣(19.2)、甲状腺(17.6)、子宮(9.75)、肝臓(4.85)、肺(3.47)、腎臓(3.18)、心臓(3.13)、胸腺(2.70)、脾臓(2.25)、骨格筋(1.49)、骨(1.35)、血漿(0.490)、脳(0.466)

④ 分布②

血中濃度推移試験[1. (1)②]で使用したラット及び[dic-^{14}C]ルフェヌロンを低用量で単回経口投与あるいは 7 又は 14 日間反復経口投与した Wistar ラット(一群雄 4 匹）を用いて体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

組織中放射能濃度は投与回数の増加に伴い増加し、14 日間投与後 1 日に最高値に達した。最高濃度は脂肪で、次いで副腎、膵臓、甲状腺であった。

組織中半減期は概ね 7～12 日であったが、甲状腺ではやや早く 4 日、一方、精巣、肺及び脂肪ではやや遅く 14～16 日であった。14 日間の投与終了 7 日後の組織中濃度は、体内分布試験①[1. (1)③]の単回投与 7 日後と比較した場合、10 倍の値であり、総投与量の約 38%が組織及び臓器に残留していた。（参照 7）

表 3　主要組織の残留放射能濃度（μg/g）

投与条件	組織採取時点	残留放射能濃度
0.5 mg/kg 体重 単回	投与1 日後	脂肪(3.48)、副腎(0.742)、膵臓(0.596)、肝臓(0.462)、甲状腺(0.413)、肺(0.299)、腎臓(0.292)、心臓(0.261)、胸腺(0.173)、脾臓(0.160)、骨格筋(0.156)、骨(0.0957)、精巣(0.0822)、血漿(0.0395)、脳(0.0313)
0.5 mg/kg 体重 反復 7 日間	最終投与 1 日後	脂肪(21.2)、甲状腺(2.44)、副腎(2.38)、膵臓(2.16)、肝臓(1.60)、腎臓(1.07)、心臓(0.926)、肺(0.827)、胸腺(0.728)、骨格筋(0.576)、脾臓(0.548)、精巣(0.367)、骨(0.302)、血漿(0.139)、脳(0.111)
0.5 mg/kg 体重 反復 14 日間	最終投与 1 日後	脂肪(29.2)、副腎(4.19)、膵臓(3.17)、甲状腺(3.02)、肝臓(2.12)、腎臓(1.35)、心臓(1.25)、肺(1.10)、胸腺(1.09)、脾臓(0.72)、骨格筋(0.637)、骨(0.330)、精巣(0.279)、血漿(0.232)、全血(0.166)、脳(0.137)
	最終投与 7 日後	脂肪(22.7)、副腎(2.39)[1)]、膵臓(2.17)、肝臓(1.35)、甲状腺(1.10)、腎臓(0.885)、肺(0.834)、脳(0.0816)[1)]、心臓(0.775)、胸腺(0.619)、脾臓(0.513)、骨格筋(0.396)、骨(0.235)、精巣(0.208)、血漿(0.131)

1)：1 例で異常値がみられたため、2 例の平均値を示す。

⑤ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)⑦c]及び分布試験②[1. (1)④]で採取した糞及び組織（脂肪、肝臓、腎臓、肺及びカーカス）並びに胆汁中排泄試験[1. (1)⑦d]で得られた胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が行われた。尿については放射能の回収率が 1%未満であったため用いなかった。

糞中の代謝パターンには、性差や反復投与による影響は認められなかった。主要代謝物は未変化のルフェヌロンであり、低用量群及び高用量群の糞中にそれぞ

れ 36.8～48.4 及び 76.8～78.5%TAR 検出された。

各組織（脂肪、肝臓、腎臓、肺及びカーカス）からの抽出物を分析した結果、ほとんどが未変化のルフェヌロンであった。

胆汁中からは 7 種類の分画が得られ、ほとんどの放射能は極性が高く原点にとどまっていた。未変化のルフェヌロンが 0.1%TAR、B が 0.1%TAR、C は 0.1%TAR 未満検出された。

ルフェヌロンの代謝経路として、アミド部分の開裂による B 及び D 又は C 及び E の生成、B のウレイド部分の開裂による C の生成が考えられた。（参照 2、3）

⑥ 分布、代謝物同定・定量

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に[dic-^{14}C]ルフェヌロンを低用量で 14 日間反復経口投与し、脳における分布、代謝物同定・定量試験が実施された。

脳のラジオルミノグラムでは、14 日間の投与終了 8 時間後をピークに脳内濃度が低下した。大脳への分布は僅かであり、脳内の分布はほぼ均一であった。大脳以外では、下垂体、松果体及びハーダー腺への分布が認められた。

大脳中の代謝物分析の結果、未変化のルフェヌロン（総残留放射能（TRR）の 92%以上）及び代謝物 B（0.23～1.1%TRR）が検出された。

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[dic-^{14}C]ルフェヌロンを低用量で単回経口投与、あるいは 7 又は 14 日間反復経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿中の代謝物分析の結果、未変化のルフェヌロン（69.5～79.8%TRR）、B（13.0～16.7%TRR）及び C（0.37～1.6%TRR）が検出された。投与回数、経過時間による差は認められなかった。

大脳中の代謝物分析の結果、未変化のルフェヌロン（92%TRR 以上）及び B（0.23～1.1%TRR）が検出された。（参照 6）

⑦ 排泄

a. 尿及び糞中排泄①

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に[dic-^{14}C]ルフェヌロンを単回経口（0.1、1、10 及び 100 mg/kg 体重）又は単回静脈内（0.1 及び 10 mg/kg 体重）投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 1 及び 21 日における尿及び糞中排泄率並びに $T_{1/2}$ は表 4 に示されている。

ルフェヌロンは経口投与後、主に糞中に排泄され、排泄率は投与後 1 日以内に最も高くなり、0.1、1.0、10 及び 100 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 32.8、31.1、40.8 及び 77.7%TAR が排泄された。静脈内投与後も糞中に排泄されたが、同一投与量の経口投与後に比べて 24 時間以内の排泄率はかなり低かった（0.1 及び

10 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 10.7 及び 7.0%TAR）。このことより、経口投与したルフェヌロンの一部が吸収されずに排泄されると考えられた。糞中への 21 日間の排泄率から算出した $T_{1/2}$ は、195～308 時間であり、排泄は緩やかであると考えられた。（参照 5）

表 4　尿及び糞中排泄率（%TAR）並びに $T_{1/2}$（hr）

投与経路	投与量（mg/kg 体重）	投与後 1 日		投与後 21 日		$T_{1/2}$	
		尿	糞	尿	糞	尿 1)	糞
経口投与	0.1	0.13	32.8	<0.02	0.97	454	255
	1.0	0.10	31.1	0.01	1.2	452	265
	10	0.11	40.8	0.01	0.84	348	195
	100	0.04	77.7	<0.01	0.25	238	308
静脈内投与	0.1	0.13	10.7	0.02	1.4	346	197
	10	0.14	7.0	0.03	1.7	382	267

1)：尿中への排泄割合は 1%以下のため、$T_{1/2}$ の誤差は大きい。

b. 尿及び糞中排泄②

Wistar ラット（雄 4 匹）に[dic-^{14}C]ルフェヌロンを低用量で 14 日間反復経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。各投与後 24 時間の尿及び糞を採取して試料とした。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

尿及び糞中排泄率は、投与開始 6 日以内に定常状態に達し、その後、投与終了までほぼ一定であった（1 日投与量に対し尿及び糞でそれぞれ約 1 及び 50%）。投与開始後 1 日から最終投与後 7 日までの合計で、糞中に約 58%TAR、尿中に約 1.2%TAR が排泄された。（参照 7）

表 5　尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	排泄率 1)				
	投与開始後 1 日	投与開始後 6 日	投与開始後 11 日	最終投与後 1 日（投与開始後 14 日）	最終投与後 7 日（投与開始後 20 日）
尿	0.04(0.51)	0.05(0.76)	0.08(1.2)	0.08(1.1)	0.04(0.55)
糞	2.0(27.8)	3.3(46.5)	3.4(47.8)	4.0(55.6)	1.9(26.6)

1)：14 日間の総投与量に対する排泄率（カッコ内は、1 日投与量に対する排泄率）

c. 尿及び糞中排泄③

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[dic-^{14}C]ルフェヌロンを低用量又は 100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与、あるいは非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与した後に[dic-^{14}C]ルフェヌロンを低用量で単

回経口投与する排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の吸収率及び尿排泄率は表 6 に示されている。

表 6　投与 168 時間後の吸収率及び尿排泄率（%TAR）

投与量	0.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重	
投与方法	単回経口		反復経口		単回経口	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿（0-168 時間）	0.82	0.72	0.60	0.75	0.26	0.28
組織（0-168 時間）	5.4	5.0	5.9	8.4	2.0	1.5
カーカス(0-168 時間)	38.1	43.8	37.1	44.4	9.7	7.4

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに投与後 24 時間の呼気中排泄率は、表 7 に示されている。

投与後 24 時間以内に低用量単回経口投与群の雌雄で 23.7~26.0%TAR が、高用量単回経口投与群の雌雄で 66.9～73.2%TAR が糞中に排泄された。投与後 168 時間には、低用量単回又は反復投与群の雌雄で 44.0～55.3%TAR、高用量単回投与群の雌雄で 80%TAR 強が糞中に排泄された。（参照 2）

表 7　投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞並びに投与後 24 時間の呼気中排泄率(%TAR)

投与量		0.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重	
投与方法		単回経口		反復経口		単回経口	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-24 時間	0.27	0.29	0.19	0.31	0.10	0.14
	0-168 時間	0.82	0.72	0.60	0.75	0.26	0.28
糞	0-24 時間	26.0	23.7	38.8	23.3	66.9	73.2
	0-168 時間	52.0	47.7	55.3	44.0	82.4	83.3
呼気	0-24 時間					<0.01	<0.01

d. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（雄 5 匹）に、[dic-^{14}C]ルフェヌロンを低用量で単回投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 0～48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与後 48 時間の排泄率は、糞中が 51.6%TAR 排泄であったのに対し、尿中では 0.17%TAR、胆汁中では 1.7%TAR であった。（参照 2）

表 8　投与後 0～48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄		
投与条件	0.5 mg/kg 体重・単回経口投与		
投与後	8 時間	24 時間	48 時間
胆汁	0.33	0.87	1.70
尿	－	0.09	0.17
糞	－	8.57	51.6
合計	－	9.53	53.5

（2）イヌ

ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹）に[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 10 mg/kg 体重（給餌後に投与、溶媒 : PEG 300）で単回経口又は[dif-^{14}C]ルフェヌロンを 2.5 mg/kg 体重（給餌前に投与、溶媒 : Tween 80/Solketal）で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

経口投与時の血漿中の放射能濃度は投与 2～6 時間後に T_{max} に達し、約 2 日で平衡となり、半減期は約 20 日であった。静脈内投与時との比較から、経口投与時のバイオアベイラビリティーは約 70%と推定された。

経口投与後の排泄率は表 9 に示されている。尿中に約 2%TAR、糞中に約 50%TAR が排泄された。

経口投与後の各組織中の残留放射能濃度は表 10 に示されている。放射能の組織中分布は脂肪、皮膚及び筋肉で高かった。

糞中の代謝物分析の結果、投与後 1 日では未変化のルフェヌロンのみが認められた。投与後 2 日及び 3 日では代謝物が検出され、そのうちの 1 種類はルフェヌロンよりも僅かに極性が低く、3 種類はより極性の高い代謝物であった。代謝物は、標準品との比較は行われなかったが、[1. (1)⑤及び⑥]で報告された代謝物と同様のもの考えられた。（参照 92、93）

表 9　尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	試料	投与後 1 日	投与後 21 日*
雄	尿	0.11	0.84
	糞	34.0	53.6
	合計	34.1	54.4
雌	尿	0.13	2.18
	糞	11.7	52.2
	合計	11.9	54.4

*累積排泄率

表 10　経口投与 21 日後の各組織中の残留放射能の割合（%TAR）

性別	割合	合計
雄	脂肪(8.4)、筋肉(6.4)、皮膚(4.7)、肝臓(0.4)、胆汁(0.1)、心臓(0.1)、血液(0.1)、脳(0.0)、脾臓(0.0)、肺(0.0)、腎臓(0.0)	20.3
雌	皮膚(15.8)、筋肉(11.3)、脂肪(7.2)、肝臓(0.7)、胆汁(0.3)、血液(0.3)、心臓(0.1)、肺(0.1)、腎臓(0.1)、脳(0.0)、脾臓(0.0)	35.8

（3）ヤギ

ザーネン種泌乳ヤギ（各 1 頭）に[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 6 mg/kg（飼料中濃度）又は[dif-^{14}C]ルフェヌロンを 5.4 mg/kg（飼料中濃度）で 10 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。

血漿中の放射能濃度は投与 120～240 時間で定常状態に達し、投与 240 時間後の放射能濃度は 0.014～0.017 μg/g であった。

乳汁中の残留放射能濃度は、午前中に採取したもので 1.34～6.13%TAR（0.303～1.04 μg/g）、午後に採取したもので 1.08～5.44%TAR（0.381～1.27 μg/g）の範囲で推移し、投与後 10 日で 5.76～6.76%TAR であった。

投与 10 日後の乳汁及び組織中における残留放射能濃度は表 11 に示されている。

投与後 10 日の尿及び糞中への排泄率は 0.52～1.46%TAR 及び 72.8～73.8%TAR であった。（参照 71、73、74）

表 11　投与 10 日後の乳汁及び組織中の残留放射能濃度

標識体	試料	総残留放射能濃度 (μg/g)	ルフェヌロン	
			%TRR	μg/g
[dic-^{14}C] ルフェヌロン	脂肪	2.02	90.0	1.82
	筋肉	0.039	89.5	0.035
	肝臓	0.367	79.4	0.291
	腎臓	0.118	88.6	0.105
	乳汁	0.737	93.5	0.689
[dif-^{14}C] ルフェヌロン	脂肪	1.67	89.9	1.50
	筋肉	0.070	87.0	0.061
	肝臓	0.417	73.1	0.305
	腎臓	0.114	83.3	0.095
	乳汁	0.993	92.8	0.922

（4）ニワトリ

白色レグホン産卵鶏（一群 3 羽）に[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 5.2 mg/kg（飼料中濃度）又は[dif-^{14}C]ルフェヌロンを 3.4 mg/kg（飼料中濃度）で 14 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。

卵中の残留放射能濃度は投与後 24 時間ではほとんど検出されなかったが、そ

の後卵白では 0.01～0.29%TAR（0.001～0.080 μg/g）、卵黄では 0.29～23.7%TAR（0.158～8.48 μg/g）の範囲で推移し、投与後 14 日で 8.96～9.64%TAR であった。

投与 14 日後の卵及び組織中における残留放射能濃度は表 12 に示されている。

投与後 14 日の排泄物中には 53.5～62.2%TAR が排泄された。（参照 71、73、75）

表 12　投与 14 日後の残留放射能濃度

標識体	試料	総残留放射能濃度 (μg/g)	ルフェヌロン		代謝物 B		代謝物 E	
			%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g
[dic-^{14}C] ルフェヌロン	脂肪	4.15	91.5	3.80	ND		ND	
	肝臓	0.828	85.1	0.705	ND		ND	
	腎臓	0.524	79.3	0.415	5.3	0.028	ND	
	筋肉	0.104	85.7	0.089	ND		ND	
	卵黄	6.56	93.6	6.14	ND		ND	
	卵白	0.003	44.1	0.001	7.0	<0.001	ND	
[dif-^{14}C] ルフェヌロン	脂肪	9.76	93.7	9.15	ND		ND	
	肝臓	1.45	92.1	1.34	ND		ND	
	腎臓	0.737	79.8	0.588	ND		ND	
	筋肉	0.237	82.6	0.196	ND		ND	
	卵黄	8.05	89.2	7.18	ND		ND	
	卵白	0.008	37.6	0.003	ND		17.3	0.001

ND：検出されず

（5）さけ

大西洋さけ（1.5 歳齢、体重 226～250 g、一群 150 尾）にルフェヌロン（プレミックス製剤）を 3、5 又は 10 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間混餌投与し、血漿、粘液及び消化管内容物中のルフェヌロンが LC-MS/MS により測定された（定量限界：血液及び粘液 1 ng/g、消化管内容物 0.5 ng/g）。

血液、粘液及び消化管内容物中の残留濃度は表 13 に、血液中半減期は表 14 に示されている。排泄は糞中が主であり、一部は粘液を介して排泄された。（参照 92、94）

表 13　血液、粘液及び消化管内容物中の残留濃度（ng/g）

投与量（mg/kg 体重/日）	組織	最終投与後日数（日）							
		1（11）1)	29（307）	84（886）	141（1,351）	205（1,707）	232（1,830）	295（2,137）	324（2,354）
3	血液	3,596	1,299	317	148	105	68	46	31
	粘液*	1,656	354	30	26	16	6	7	<1
	消化管内容物	20,751	1,631	436	303	100	71	135	64
5	血液	6,025	1,800	527	256	142	125	115	44
	粘液*	3,490	742	43	92	21	9	3	<1
	消化管内容物	21,654	2,344	952	434	141	212	188	86
10	血液	9,366	4,288	1,155	583	325	255	199	97
	粘液*	5,766	2,124	130	57	34	12	14	<1
	消化管内容物	60,056	4,285	1,486	714	372	366	312	215

1)：（ ）内は積算温度[2]（単位：度･日）　　n=6
*：魚表面からの採取

表 14　血液中半減期（日）

投与量（mg/kg 体重/日）	3	5	10
投与開始～84 日後まで*	24.2	24.3	27.9
投与 107～324 日後**	78.7	79.6	74.1

*：平均水温 10 ℃以上、**：平均水温 9 ℃以下

２．植物体内運命試験

（１）わた（吸収、分布及び分解）

わた（品種不明）に、乳剤に調製した[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 30 g ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回散布、あるいは 100 μg ai/茎の用量で 2 週間間隔で 3 回注入し、植物体内運命試験が実施された。採取した試料は、第 1 回散布 1 時間、1、3、7 日後並びに第 3 回散布 14、28 及び 84 日後の葉、第 3 回散布 84 日後の綿花全体、第 1 回注入処理 101 日後の綿花全体であった。また、第 3 回散布 84 日後に土壌を採取した。

葉において、第 1 回目の散布 1 時間後（播種 68 日後）では 2.45 mg/kg の残留放射能が検出され、その 98%が洗浄液中に回収された。また、散布 7 日後では回収率は 76.9%に低下した。第 3 回目散布 84 日後では 4.91 mg/kg の残留放射能が検出され、洗浄液からその 42.5%の放射能が回収された。全ての葉の試料において 88.8～98.1%TRR が未変化のルフェヌロンであった。また、未知代謝物が葉面上及び葉中透過放射能から 0.4 及び 1.9%TRR 検出された。

[2] 一日の平均水温にその経過日数を乗じた値を加算したもの。

綿花の各部位における残留放射能濃度は外皮 0.092 mg/kg、繊維<0.001 mg/kg、種子<0.001 mg/kg、さや 0.001 mg/kg と低かった。抽出残渣中放射能の割合は低く、2.7%TRR 以上にはならなかった。ルフェヌロンの代謝は非常に緩慢で、分析した植物体各部位の 95%TRR 以上を占めた。

注入処理によって、処理時展開葉及び茎並びに処理後展開葉への放射能の僅かな移行性が認められ、それぞれで未変化のルフェヌロンが 0.102 mg/kg（3.9%TRR）、0.099 mg/kg（13.3%TRR）及び 0.005 mg/kg（1.6%TRR）検出された。さや、外皮、繊維及び種子にはほとんど移行しなかった。薬剤注入及び移行部位について未変化のルフェヌロンは、各部位の 84%TRR 以上を占めた。特に薬剤注入部位では、98.1%TRR が未変化のルフェヌロンとして存在していた。

全土壌中放射能が土壌の最上層 0～5 cm に留まり、その量は 0.003 mg/kg であった。

ルフェヌロンをわたに散布したところ葉面上あるいは植物体に浸透した物質のほとんどが代謝されないことが考えられた。また、移行性がほとんどないことが示された。（参照 8）

（２）わた（分布及び分解）

温室栽培したわた（品種不明）に、乳剤に調製した[dif-^{14}C]ルフェヌロンを 30 g ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回散布し、植物体内運命試験が実施された。各散布 2 時間後の葉及び収穫期（第 3 回目散布 52 日後）のわた全体を採取し、試料とした。

第 1 回目、第 2 回目及び第 3 回目散布 2 時間後の残留放射能濃度は、それぞれ 3.24、4.62 及び 2.98 mg/kg であった。葉の表面洗浄液中の放射能は、第 1 回目散布後では 91.4%TRR であったが、収穫期における葉面抽出量、葉中抽出量及び非抽出量はそれぞれ 53.5、45.2 及び 1.4%TRR であった。試験期間を通して未変化のルフェヌロンは 92%TRR 以上であった。

収穫期において、処理葉の残留放射能濃度は 2.1 mg/kg であり、うち未変化のルフェヌロンは 1.95 mg/kg（93.3%TRR）であった。展開葉の残留放射能濃度は 0.005 mg/kg と非常に少なく、本剤は移行性がほとんどなかった。収穫期の茎における残留放射能濃度は 0.124 mg/kg で、うち未変化のルフェヌロンは 0.103 mg/kg であった。成熟外皮の残留放射能濃度は 0.687 mg/kg で、うち未変化のルフェヌロンが 0.541 mg/kg であった。繊維での残留放射能濃度は極めて低く、0.028 mg/kg であった。このうち、未変化のルフェヌロンは 0.023 mg/kg であった。成熟した種子中の残留放射能濃度は 0.003 mg/kg と低かった。

各部位とも溶媒抽出によりほぼ抽出され、残留量の大部分が未変化のルフェヌロンであった。（参照 9）

（３）キャベツ

温室栽培したキャベツ（品種：Hilena）に、乳剤に調製した[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 20 g ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回散布し、第 1 回目散布直後、第 3 回目散布直後（1 回目散布 27 日後）及び収穫期（1 回目散布 55 日後）に結球を試料として採取し、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は、第 3 回散布直後において、外葉に 1.66 mg/kg 及び結球葉に 0.301 mg/kg、収穫期では外葉に 1.79 mg/kg 及び結球葉に 0.195 mg/kg 検出された。

未変化のルフェヌロンは、収穫時に採取したキャベツの結球葉及び外葉の 95%TRR 以上を占めた。収穫時に代謝物 B が検出されたが、結球葉で 0.6%TRR、外葉で 3.3%TRR とその割合は低かった。（参照 10）

（４）トマト

室内栽培したトマト（品種：ROTER GNOM）に、乳剤に調製した[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 30 g ai/ha の用量で 1 週間間隔で 3 回散布（茎葉処理）、あるいは 34 μg ai/個で播種 95 日後の果実に注入（果実内注入）し、植物体内運命試験が実施された。茎葉処理では第 1 回目散布 1 時間後、第 3 回目散布 1 時間後、12 日後に果実を、第 3 回目散布 28 日後（成熟期）には果実及び茎葉を、果実内注入では注入 18 及び 33 日後（成熟期）に果実を試料として採取した。

茎葉処理では、収穫期に採取されたトマト果実において、73.7～93.6%TRR が果実表層に認められ、28 日間経過しても少量の放射能しか浸透しないことが示された。また、収穫期に採取した果実及び茎葉では 92.8～97.7%TRR が未変化のルフェヌロンであった。また、代謝物 B が微量検出された。

果実内注入では、成熟期において未変化のルフェヌロンが 90%TRR 検出され、本剤は果実内でほとんど代謝されないと考えられた。また、代謝物 B が 2.0%TRR 検出された。（参照 11）

３．土壌中運命試験

（１）好気的、好気的/嫌気的、滅菌好気的土壌中運命試験

砂壌土（スイス、Collombey）及び壌土（スイス、Les Evouettes）に、[dic-^{14}C]ルフェヌロン又は[dif-^{14}C]ルフェヌロンを 1 mg/kg 乾土となるように添加後、一部は滅菌条件（好気的）とするためにオートクレーブ滅菌し、20±2℃の暗条件下でインキュベートし、好気的、好気的/嫌気的及び滅菌好気的土壌中運命試験が実施された。インキュベート開始 31 日後に一部を嫌気的条件とするため、蒸留水で 2～3 cm の深さに湛水した。インキュベート期間中に、好気的土壌では加湿空気を連続供給し、嫌気的土壌では 15 分間 1 日 4 回窒素ガスを供給した。

ルフェヌロンの推定半減期は、好気的条件下で 13.0～23.7 日、好気/嫌気的条件下では 121～147 日であった。滅菌好気的条件下では分解は全く認められず、ルフェヌロンの分解は土壌微生物によるものであると考えられた。

好気的条件下での分解物として、[dic-^{14}C]ルフェヌロン処理区では、最初分解物 B が検出され、処理 14 日後で総処理放射能（TAR）の 23.1～24.3%検出された。その後、さらに分解が進み分解物 C となり、処理 59 日後には分解物 C が 21.6～26.9%TAR 検出されたが、試験終了時（処理 361 日後）にはいずれも 2～5%TAR となった。また、試験終了時には $^{14}CO_2$ が 9.9～15.1%TAR 検出され、[dic-^{14}C]ルフェヌロンが無機化することが示された。一方、[dif-^{14}C]ルフェヌロン処理区では主要分解物は $^{14}CO_2$ であり、試験終了時（処理 360 日後）には 58.6%TAR を占めた。分解物 B 及び C の砂壌土及び壌土における推定半減期は、32～41 及び 107～118 日であった。

好気的条件下での[dic-^{14}C]ルフェヌロン及び[dif-^{14}C]ルフェヌロン処理区では、土壌中の非抽出性放射能の割合が処理 240 及び 60 日に最高となったが（70.7～78.6 及び 36.1%TAR）、1 年後には 66.8～74.9 及び 28.3%TAR とやや減少し、ルフェヌロン由来の非抽出成分が緩やかに土壌から消失することを示した。（参照 12）

（２）好気的土壌中運命試験

微砂質壌土（スイス、Les Barges）に、[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 0.1 又は 1.0 mg/kg 乾土となるように添加後、10±2℃又は 20±2℃でインキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。土壌水分は、圃場容水量の 30 又は 60%とした。

ルフェヌロンの推定半減期は、施用濃度の差にかかわらず、土壌水分 60%の 20℃で約 2 週間、10℃又は土壌水分 30%の条件下で約 1 か月であった。

分解物 B 及び分解物 C が一過性の分解物として検出され、$^{14}CO_2$ の発生が認められたことからルフェヌロンは最終的に無機化されることが示された。（参照 13）

（３）各種施用方法による分解速度

微砂質壌土（スイス、Les Barges）に、[dif-^{14}C]ルフェヌロンを 0.1 mg/kg 乾土となるように添加後、20℃の好気的条件下でインキュベートし、土壌中運命試験が実施された。なお、添加方法として、土壌混和施用、土壌表面施用及び土壌表面施用 14 日後に土壌混和する 3 パターンを設けた。

ルフェヌロンの推定半減期は、土壌に直接混和した場合は 9.1 日であり、速やかに分解したが、土壌表面施用においては 32.5 日と分解が遅かった。しかし、土壌表面施用後に土壌混和した結果、推定半減期は 13.8 日となり、分解が促進された。このことより、土壌微生物が分解促進に寄与していると考えられた。（参照 14）

（４）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌［埴壌土（北海道）、微砂質埴壌土（茨城）、砂質埴壌土（愛知）及び軽埴土（和歌山）］を用いて土壌吸脱着試験が実施された。

本試験では検体標準溶液の濃度が極めて低く、かつ、16 時間振盪後の検体の大部分が土壌に存在していたため、土壌吸着係数が求められなかった。（参照 15）

（５）土壌中移行性試験

4 種類の土壌［壌質砂土（Collmbey）、微砂質壌土（Les Evouettes）、微砂質壌土（Vetroz）、砂土（Lakeland）］に、[dic-^{14}C]ルフェヌロンを添加し、土壌カラムリーチング試験が実施された。

ルフェヌロンは 4 種類の土壌に対して僅か 2～8 cm の深さしか浸透しなかった。また、モニュロンを基準とした RMF（相対的移動指数）値は平均で 0.28 未満であり、ルフェヌロンは土壌中でほとんど移動しない物質に分類された。（参照 16）

（６）土壌カラムリーチング試験（200 mm 人工降雨）

スイスの 2 土壌［壌質砂土（Collmbey）及び壌土（Les Evouettes）］に、[dic-^{14}C]ルフェヌロン又は[dif-^{14}C]ルフェヌロンを添加後、20±2℃の暗条件下で 59 日間インキュベートし、200 mm の人工降雨を行う土壌カラムリーチング試験が実施された。

[dic-^{14}C]ルフェヌロン又は[dif-^{14}C]ルフェヌロンを施用した各土壌カラムからの放射能回収率は、それぞれ 93.9～99.1 及び 74.5～83.9%TAR であった。

カラム土壌を分析した結果、ルフェヌロン及び分解物 B が表層から、分解物 C が表層及び表層に隣接する土壌層で検出された。

ルフェヌロン及び分解物は土壌カラムの上層部に留まっており、いずれの土壌においても移動は認められなかった。（参照 17）

（７）土壌カラムリーチング試験（508 mm 人工降雨）

スイスの 2 土壌［壌質砂土（Collmbey）及び壌土（Les Evouettes）］に、[dic-^{14}C]ルフェヌロン又は[dif-^{14}C]ルフェヌロンを添加し、20±2℃の暗条件下で 30 日間インキュベートし、508 mm の人工降雨を行う土壌カラムリーチング試験が実施された。

[dic-^{14}C]ルフェヌロン又は[dif-^{14}C]ルフェヌロンを施用した各土壌カラムからの放射能回収率は、それぞれ 95.6～100.4 及び 51.2～62.7%TAR であった。

カラム土壌を分析した結果、ルフェヌロン及び分解物 B が表層から、分解物 C が表層及び表層に隣接する土壌層で検出された。

ルフェヌロン及び分解物は土壌カラムの上層部に留まっており、いずれの土壌

においても移動は認められなかった。（参照 18）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 1（塩酸水溶液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）、pH 9（ホウ酸緩衝液）及び pH 13（水酸化ナトリウム水溶液）の各緩衝液に、[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 2.38 μg/L あるいは[dif-^{14}C]ルフェヌロンを 1.98 又は 1.74 μg/L となるように加えた後、25℃（pH 5、7、9 及び 13）、50℃（pH 7、9 及び 13）及び 70℃（pH 1、5、7、9 及び 13）でインキュベートし、加水分解試験が実施された。

ルフェヌロンは、25℃の pH 5 及び 7 では 30 日間安定で分解は認められなかった。pH 9 では推定半減期が 378～646 日、pH 13 では推定半減期が 1.26～1.65 日であった。ルフェヌロンは、酸性条件下では安定であり、アルカリ性条件下で加水分解されやすい傾向が認められた。

分解物として、[dic-^{14}C]ルフェヌロンで分解物 B 及び C が、[dif-^{14}C]ルフェヌロンで分解物 D 及び E が検出された。（参照 19）

（２）緩衝液中光分解試験（[dif-^{14}C]ルフェヌロン）

pH 7 の 10 mM リン酸緩衝液に、[dif-^{14}C]ルフェヌロンを 51.4 μg/L となるように加えた後、24.9±0.4℃でキセノンアークランプ（7.04 W/m^2、測定波長 : 300～400 nm）を 22.3 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

ルフェヌロンは光照射による分解が認められ、推定半減期は 10.3 日であり、東京春季自然太陽光換算では 9.3 日相当であると推定された。

主要分解物は分解物 E であり、試験終了時には 62.1%TAR 検出された。他に未同定物質が数種類認められた。（参照 20）

（３）緩衝液中光分解試験（[dic-^{14}C]ルフェヌロン）

pH 7 の 10 mM リン酸緩衝液に、[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 52.0 μg/L となるように加えた後、25±0.2℃でキセノンアークランプ（7.89 W/m^2、測定波長 : 300～400 nm）を 28 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

ルフェヌロンは光照射による分解が認められ、推定半減期は 16 日であり、東京春季自然太陽光換算では 16.2 日相当であると推定された。

主要分解物は分解物 C であり、最大で 21.3%TAR 検出された。他に未同定物質が数種類認められた。（参照 21）

（４）自然水中光分解試験

自然水（スイス、池水、滅菌後 pH 8.4）に、[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 50.0 μg/L となるように加えた後、25.4±0.3℃でキセノンアークランプ（39.2 W/m^2、測定

波長：300～400 nm）を 17 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

ルフェヌロンは光照射による分解が認められ、推定半減期は 4.5 日であり、東京春季自然太陽光換算では 22.7 日相当であると推定された。

放射能の大部分が $^{14}CO_2$ として認められた（最大 23.6%TAR）。また、分解物として分解物 B が認められた他、多くの未同定物質が検出された。

ルフェヌロンは多くの物質に分解して、浮遊粒子や溶解した有機物に結合するか、CO_2 になると考えられ、未変化のルフェヌロン及びその分解物は水中には長く存在しないと考えられた。（参照 22）

５．土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積鉱質土・植壌土（高知）を用いて、ルフェヌロン、分解物 B 及び C を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 15 に示されている。（参照 23）

表 15　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度※	土壌	ルフェヌロン＋B＋C
容器内試験	0.1 mg/kg	火山灰土・軽埴土	70 日
		沖積鉱質土・埴壌土	273 日
圃場試験	50 g ai/ha ×3 回	火山灰土・軽埴土	15 日
		沖積鉱質土・埴壌土	13 日

※容器内試験で純品、圃場試験で 5.0%乳剤を使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

国内において、野菜、果実等を用いて、ルフェヌロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3(1)に示されている。ルフェヌロンの最大残留値は、最終散布 3 日後のサラダ菜（茎葉）における 5.23 mg/kg であった。

海外において、とうがらしを用いて、ルフェヌロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3(2)に示されている。ルフェヌロンの最大残留値は、最終散布 3 日後の 0.41 mg/kg であった。（参照 26、27、59、71、72）

（２）後作物残留試験

① 施設

[dif-^{14}C]ルフェヌロンを 150 g ai/ha の割合で混合した土壌［埴壌土（スイス）］1 kg を、バケツに入れた土壌の表層に広げ、処理 2 か月後にレタスを移植、あるいは春小麦、とうもろこし及びにんじんを播種し、後作物残留試験が行われた。試料として、所定期間ごとに土壌（地表下 0～5、5～10、10～20 及び 20～30 cm）及び各作物を採取した。

各作物で検出された放射能は、にんじん（処理 126 日後、根部）で 0.023 mg/kg、春小麦（処理 161 日後、わら）で 0.023 mg/kg 及びレタス（処理 126 日後）で 0.047 mg/kg であった以外は全て 0.01 mg/kg 以下であった。

残留放射能は地表層（0～5 cm）に 89%以上が存在し、土壌層の 5～10 cm の層に存在したものはレタスの試験で 10%TRR が検出されたのを例外としてほぼ 1%TRR 以下であり、大部分が地表層に留まっていた。

ルフェヌロンの土壌における推定半減期は約 140 日と考えられた。（参照 24）

② 圃場

[dic-^{14}C]ルフェヌロンを 150 g ai/ha の割合で裸地に散布し、散布 76 日後にレタスを移植、126 日後に冬小麦、306 日後にてんさい又は 331 日後にとうもろこしを播種し、輪作における残留試験（圃場）が行われた。試料として、所定期間ごとに土壌（地表下 0～5、5～10、10～20 及び 20～30 cm）及び各作物を採取した。

各作物で検出された放射能は、成熟期においては冬小麦のわらで 0.004 mg/kg 及びとうもろこしの茎で 0.003 mg/kg だった以外は全て 0.001 mg/kg 以下であった。

地表層（0～5 cm）の残留放射能は、散布 1 時間後には 0.279 mg/kg であったが散布 15 日後には 0.208 mg/kg、散布 519 日後には 0.134 mg/kg まで低下した。ルフェヌロンの推定半減期は 154 日と推定された。また、分解物として分解物 B 及び C が認められた。

1 年後、放射能の大部分は土壌表面から 0～20 cm の土壌層において認められ、20～30 cm の深さの土壌層における残留は、常に 0.006 mg/kg 以下であった。よって、ルフェヌロン及びその分解物の移動性が小さいことが考えられた。（参照 25）

（３）畜水産物残留試験

① 乳牛

シンメンタール・レッドホルスタイン交雑種乳牛（一群 3 頭）にルフェヌロンを 28 日間混餌［0、0.82（飼料中相当濃度）、4.3（5 倍量）及び 8.6（10 倍量）ppm］投与して、畜産物残留試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。（参照 71、76）

表 16　乳汁及び組織中の残留濃度（μg/g）

試料	採取日	投与量（ppm）		
		0.82	4.3	8.6
乳汁	1	0.01	0.109	0.183
	4	0.073	0.566	1.01
	7	0.07	0.575	0.903
	10	0.115	0.76	1.72
	14	0.141	0.825	1.99
	17	0.142	0.894	1.96
	21	0.156	0.932	2.19
	24	0.14	0.987	2.46
	28	0.151	0.865	1.64
筋肉 1)	28	0.05	0.35	0.62
腎臓 1)	28	0.04	0.23	0.42
肝臓 1)	28	0.07	0.39	0.99
脂肪 1)	28	1.2	5.3	10.1
血液 1)	28	10	42	101

1）：最大値を記載。

② ウシ

ウシ（品種不明、合計 17 頭）にルフェヌロンを 28 日間混餌（0、0.0006 及び 0.031 mg/kg 体重/日）投与して、畜産物残留試験が実施された。

結果は表 17 に示されている。（参照 71、77）

表 17　組織中の残留濃度（μg/g）

試料	採取日	投与量(mg/kg 体重/日)	
		0.0006	0.031
筋肉	28	<0.01	0.01
	42		<0.01
	56		<0.01
	70		<0.01
腎臓	28	<0.01	0.03
	42		0.01
	56		0.01
	70		<0.01
肝臓	28	<0.01	0.02
	42		0.01
	56		0.01

	70		<0.01
脂肪	28	0.03	0.22
	42		0.09
	56		0.07
	70		0.05
血液	28	<2	<2
	42		<2
	56		<2
	70		<2

／：測定せず

③ さけ

動物体内運命試験[1. (5)]で採取した組織を用いて、残留濃度が LC-MS/MS により測定された（定量限界：2 ng/g）。

組織中の残留濃度は表 18 に、筋肉（尾側）半減期は表 19 に示されている。（参照 92、94）

表 18　組織中の残留濃度（ng/g）

投与量（mg/kg 体重/日）	組織		最終投与後日数（日）							
			1（11）[1)]	29（307）	84（886）	141（1351）	205（1707）	232（1830）	295（2137）	324（2354）
3	筋肉	尾側	8,149	2,894	1,380	502	475	168	186	153
		背側	NS					315	341	367
	肝臓							896*	NS	
	腎臓							766*		
	幽門垂							711*		
5	筋肉	尾側	15,242	4,714	1,596	931	638	361	381	230
		背側	NS							
	肝臓									
	腎臓									
	幽門垂									
10	筋肉	尾側	27,915	11,702	4,838	1,871	1,475	676	862	614
		背側	NS				3,177	1,592	1,851	1,385
	肝臓						1,075	2,591	NS	
	腎臓						1,437	2,491		
	幽門垂						2,162	2,549		

1)：（　）内は積算温度（単位：度･日）、NS：測定せず　　n=6

表 19　筋肉（尾側）中半減期（日）

投与量（mg/kg 体重/日）	3	5	10
投与開始～84 日後まで*	33.6	26.3	31.5
投与 107～324 日後**	91.2	95.6	94.2

*：平均水温 10 ℃以上、**：平均水温 9 ℃以下

（4）推定摂取量（農薬）

別紙 3(1)の作物残留試験の分析値を用いて、ルフェヌロンを暴露評価対象化合物とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 20 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からルフェヌロンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 20　食品中から摂取されるルフェヌロンの推定摂取量*

	国民平均 （体重:53.3 kg）	小児（1～6 歳） （体重:15.8 kg）	妊婦 （体重:55.6 kg）	高齢者（65 歳以上） （体重：54.2 kg）
摂取量 （μg/人/日）	92.9	43.7	79.9	95.7

*：農薬用途における算定（動物用医薬品用途を除く。）。

7．一般薬理試験

マウス、ウサギ、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 21 に示されている。（参照 28）

表 21　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与方法)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ddY マウス	雄 3 雌 3	50、250、 500、1,250 (腹腔内)	－	50	全投与群で認知力、運動性及び筋緊張の抑制。 1,250 mg/kg 体重投与群で認知力の抑制、異常歩調。いずれの所見も 360～1,440 分で回復。
		日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10、 50、100 (静脈内)	100	－	対照群、投与群ともに投与時に僅かな興奮を示したが、時間経過とともに鎮静し、顕著な症状はみられなかった。

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与方法)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	運動協調性	ddY マウス	雄 10 雌 10	0、50、250、 500、1,250 (腹腔内)	500	1,250	1,250 mg/kg 体重投与群でロータロッド法※により落下した例が認められた。
	体温	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10、 50、100 (静脈内)	100	－	投与による影響なし。
呼吸循環器系	血圧・ 心拍数・ 呼吸数	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10、25、 50、100 (静脈内)	100	－	血圧の低下する例と上昇する例あり。60 分後、それぞれの血圧を持続。心拍数は 10 mg/kg 体重投与群の 1 例で増加。呼吸数は対照群、投与群ともに 30 分まで増減があったが、それ以降はそれぞれの呼吸数を維持。
自律神経系	生体位 子宮運動	日本白色種 ウサギ	雌 3	0、10、 50、100 (静脈内)	－	10	生体位子宮収縮率が減少する傾向。収縮回数、収縮率とも用量依存性はなかった。
	瞳孔	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10、 50、100 (静脈内)	－	10	散瞳を認めたが、用量依存性は示さなかった。
	摘出腸管	モルモット	雄 6	3.3×10^{-4} g/mL	3.3×10^{-4}g/mL	－	ACh の収縮は低濃度の ACh に対し弱い抑制、高濃度は抑制なし。His の収縮に対しては抑制作用なし。
	摘出輸精管	モルモット	雄 6	3.3×10^{-4} g/mL	3.3×10^{-4}g/mL	－	投与による影響なし。
消化器系	小腸 輸送能	ddY マウス	雄 3 雌 3	0、50、250、 500、1,250 (経口)	－	50	雌雄とも抑制と亢進の作用を示したが、用量依存性は示さなかった。
腎臓	尿排泄	Wister ラット	雄 3 雌 3	0、50、250、 500、1,250 (経口)	50	250	雄の 500 mg/kg 体重以上投与群で潜血反応が疑陽性。雌の 250、500 mg/kg 体重投与群で pH が酸性。Na^+及び K^+は、雄 1,250 mg/kg 体重投与群で減少し、雌の 250 mg/kg 体重投与群では K^+の増加、500 mg/kg 体重投与群では Na^+及び K^+が増加。

※:5 回転/分で回転する棒から落下する個体数を調べる方法。
－：最小作用量又は最大無作用量が設定できなかった。

８．急性毒性試験

ルフェヌロン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 22 に示されている。（参照 29～34、71、78～80）

表 22　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	粗毛、呼吸困難、円背位及び眼球突出 死亡例なし
	SD ラット 雌 5 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	粗毛、呼吸困難、異常姿勢及び自発運動低下 死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}(mg/L)		立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
		>2.35	>2.35	
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2.62	>2.62	被毛湿潤、鼻部周囲の汚れ、呼吸音の異常 死亡例なし

注）全て一用量による試験である。

原体混在物⑥～⑨のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 71、81～84）

表 23　急性経口毒性試験概要（原体混在物）

被験物質	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
原体混在物⑥	Wistar ラット 雌 6 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物⑦	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし

原体混在物⑧	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
原体混在物⑨	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。

ルフェヌロン原体には、軽度の眼刺激性及び皮膚刺激性が認められたが、EEC 分類では非刺激性物質であった。

Pirbright White 系モルモット（雌雄）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、ルフェヌロン原体に中程度の感作性が認められた。（参照 35～37、71、85、86）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、対照群及び 15,000 ppm 投与群は一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、25、150、1,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 15,000 ppm 投与群の雌雄各 10 匹は、90 日間投与後 1 か月間の回復試験に供した。

表 24　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	150 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	1.60	9.68	101	998
	雌	1.70	10.2	103	1,050

15,000 ppm 投与群の雌 1 例が回復試験期間中に死亡した。150 ppm 投与群の雌雄各 1 例の死亡は、採血中の事故によるものであった。本試験で認められた痙攣発生率を表 25 に示す。

表 25　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた痙攣発生率

投与量 （ppm）	雄		雌	
	痙攣発生数/動物数	発生率(%)	痙攣発生数/動物数	発生率(%)
0	0/20	0	0/20	0
25	0/10	0	0/10	0
150	0/10	0	0/10	0
1,500	0/10	0	1/10	10
15,000	9/20	45	8/20	40

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

15,000 ppm 投与群の雌で認められた WBC の増加は、正常範囲の上限であったため、投与による影響とは考えられなかった。

雌の全群で Cre の上昇が認められたが、対照群の値が低値であったこと、腎機能関連項目に一貫した変化が認められないことから、投与の影響とは考えられなかった。

25 及び 1,500 ppm 投与群の雄で精巣の絶対重量及び対脳重量比低下がみられたが、用量相関性はみられず、測定値も背景データの範囲内であり、関連する組織学的所見も観察されなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

検体の脂肪中濃度は、投与量に依存した増加を示し、1,500 ppm 投与群で定常状態（脂肪中濃度 3,000～4,000 mg/kg）に達した。また、1 か月間の回復期間で脂肪中濃度は 60%以下に減少した。性差は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 150 ppm（雄：9.68 mg/kg 体重/日、雌：10.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 38）

表 26　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000 ppm	・強直性/間代性痙攣 ・T.Chol 増加 ・肝比重量[3]、副腎絶対及び比重量増加	・死亡(1 例) ・強直性/間代性痙攣 ・血中ナトリウム及びクロール減少、TP 減少 ・ALT、ALP 上昇 ・肝絶対及び比重量増加
1,500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・強直性/間代性痙攣(1 例) ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Ht 増加、PT 延長 ・Alb 減少、A/G 比減少 ・無機リン増加 ・副腎絶対及び比重量増加
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹、対照群及び 50,000 ppm 投与群は一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、200、3,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 50,000

[3] 体重比重量のことを比重量という（以下、同じ）。

ppm 投与群の雌雄各 2 匹は、90 日間投与後 1 か月間の回復試験に供した。

表 27　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	3,000 ppm	50,000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	7.8	122	2,020
	雌	7.9	123	1,930

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

50,000 ppm 投与群の雄で RBC 及び Ht の減少がみられたが、正常範囲内かその下限に近く、ヘモグロビン濃度と関連がなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

3,000 ppm 以上投与群の雄にみられた PLT の増加は、異常な高値を示した 1 例以外は、いずれも正常値の範囲内であったことから、投与の影響とは考えられなかった。

3,000 ppm 以上投与群の雌で投与 6 週時に分葉核好中球比の増加及びリンパ球比の低下がみられたが、13 週時にはこれらの変化は認められず、総白血球数に影響がなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

3,000 ppm 投与群の雌では 6 週時に 1 例、13 週時に 3 例、50,000 ppm 投与群の雌では 13 週時に 1 例で背景データを超えての ALP 上昇が認められた。200 ppm 投与群の雌でも ALP 上昇が認められたが背景データの範囲内であったため、投与の影響とは考えなかった。

50,000 ppm 投与群の雄で尿量の増加及び尿比重の低下が認められたが、投与前の個体別データと比較して差は認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 200 ppm（雄：7.8 mg/kg 体重/日、雌：7.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39）

表 28　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm 以上	・T.Chol 増加、無機リン減少 ・肝絶対及び比重量増加	・T.Chol 増加、ALP 上昇 ・血中カリウム、無機リン減少 ・肝絶対及び比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）4 か月間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雄 10 匹、対照群及び 500 ppm 投与群は一群雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、5、25、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）

投与による 4 か月間亜急性神経毒性試験が実施された。対照群及び 500 ppm 投与群の雌雄各 10 匹は、4 か月間投与後 2 か月間の回復試験に供した。

表 29　4 か月間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	25 ppm	100 ppm	500 ppm
検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	0.26	1.22	5.43	27.0

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

500 ppm 投与群では、1 例にハンドリングに対する過反応（13 週）と攣縮（18 週）が、他の 1 例に強直性/間代性痙攣（16 週）がみられたが、発現回数は両動物とも 1 回であった。

500 ppm 投与群で強直性/間代性痙攣がみられ、ペンチレンテトラゾール誘発性全身性痙攣が助長されたが、回復期間中には痙攣の発現は認められず、ペンチレンテトラゾール誘発性全身性痙攣も軽減したことから、ルフェヌロンの痙攣誘発性作用は回復性であると考えられた。神経機能検査、自発運動量及び認識能力への障害を示唆する変化は認められず、神経系組織の病理学的検査の結果、末梢神経系、中枢神経系及び骨格筋への影響は認められなかった。

脂肪中検体濃度は、5、25、100 及び 500 ppm 投与群でそれぞれ 16、150、660 及び 2,600 mg/kg であり、血中濃度はそれぞれ、0.1、0.6、2.6 及び 17 mg/L であった。2 か月の回復期間終了時の 500 ppm 投与群の脂肪中及び血中検体濃度は、それぞれ 1,600 mg/kg 及び 4.3 mg/L であり、本剤は脂肪に蓄積され、徐々に消失すると考えられた。

本試験において、500 ppm 投与群で強直性/間代性痙攣がみられ、ペンチレンテトラゾール誘発性全身性痙攣の助長が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 100 ppm（5.43 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40）

表 30　4 か月間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄
500 ppm	・過反応、攣縮(1 例)、強直性/間代性痙攣(1 例)（一般状態/ペンチレンテトラゾール増強反応）
100 ppm 以下	毒性所見なし

（4）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、1 日 6 時間、週 5 日間）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 71、87）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、2,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31　1 年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	2,000 ppm	50,000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.97	65.4	1,880
	雌	3.64	78.3	1,980

2,000 ppm 投与群の動物のうち全身性痙攣が認められた雄 1 例が第 33 週に死亡し、雌雄各 1 例が第 37 週に切迫と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

50,000 ppm 投与群の雌にみられた MCH 及び MCV の増加は、関連する赤血球項目に変動がみられないことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

2,000 ppm 以上投与群の雄及び 50,000 ppm 投与群の雌に認められたカルシウムの減少は、用量相関性の見られない変化であったため、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

34、37 及び 52 週に血液を採取し、検体濃度を測定したところ、34 週の濃度は、37 及び 52 週の検体濃度とあまり差がなく、34 週ですでにプラトーに達していたことが示された。また、2,000 ppm 投与群と 50,000 ppm 投与群では、血中、脂肪中及び脳中の検体濃度がほぼ同じであったことから、2,000 ppm で飽和に達すると考えられた。性差は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で甲状腺ろ胞拡張等が、2,000 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大、甲状腺ろ胞拡張、副腎皮質過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm 未満（3.97 mg/kg 体重/日未満）、雌で 100 ppm（3.64 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 41）

表 32　1 年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・PL 増加、ALP 上昇 ・副腎絶対重量増加	・嘔吐 ・PLT 増加 ・T.Chol、PL 増加

2,000 ppm 以上	・振戦、痙攣、流涎、自発運動低下、不規則性歩行 ・体重増加抑制 ・PLT 増加 ・T.Chol 増加 ・副腎比重量増加 ・副腎腫大（2,000 ppm のみ） ・肺部分的退色 ・肝細胞肥大 ・副腎皮質過形成 ・肺組織球浸潤	・振戦、痙攣、流涎、自発運動低下、不規則性歩行 ・体重増加抑制 ・副腎絶対及び比重量増加 ・肝及び甲状腺比重量増加 ・副腎腫大（2,000 ppm のみ） ・肺部分的退色 ・肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞拡張 ・副腎皮質過形成 ・肺組織球浸潤
100 ppm 以上	・肝及び甲状腺比重量増加 ・甲状腺ろ胞拡張	100 ppm 毒性所見なし

（２）1 年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、250 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 33　1 年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	250 ppm	1,000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.31	1.42	7.02	29.8
	雌	0.33	1.55	7.72	31.8

1,000 ppm 投与群の動物のうち全身性痙攣が認められた雌 1 例が第 31 週に死亡、雌 1 例及び雄 2 例をそれぞれ第 28、48 及び 49 週に切迫と殺した。これらの動物では、痙攣、振戦、失調性歩行、自発的運動低下、攻撃性、神経過敏、呼吸障害、嘔吐、流涎等が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

10、50 及び 250 ppm 投与群の雄に RBC 減少、Hb 及び Ht 減少等が認められたが、明確な用量相関性がないこと、継続した変化ではないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

10、50 及び 250 ppm 投与群の雄に腎比重量増加がみられたが、用量相関性がみられなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

250 ppm 以上投与群の雄で心に多発性動脈炎がみられたが、実験用ビーグル犬に自然発生することが知られている所見であることから、投与による影響とは考えられなかった。

250 ppm 以上投与群の雄の唾液腺に組織球浸潤がみられたが、大部分が片側性で軽度であったことから、投与による影響とは考えられなかった。

検体の 52 週後の血中濃度は、26 週後の値と同等かやや高く、26 週までにほぼ定常状態に達したと考えられた。脂肪中濃度の対血中比は、約 100～150 であった。脳中濃度の対血中比は 10 及び 50 ppm 投与群においては約 1 であったが、高投与量群ほど高く、1,000 ppm 投与群では約 5 であった。性差は認められなかった。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm（雄：1.42 mg/kg 体重/日、雌：1.55 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 42）

表 34　1 年間慢性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・痙攣、振戦、失調性歩行、自発運動低下、攻撃性、神経過敏、呼吸障害、嘔吐、流涎 ・体重増加抑制 ・PLT 増加 ・T.Chol 増加、ALP、GGT 上昇 ・無機リン及び T_4 低下 ・肝及び副腎比重量増加 ・肝及び副腎腫大 ・クッパー細胞の色素沈着 ・副腎皮質過形成 ・パイエル板の細胞低形成 ・腸間膜リンパ節の細胞低形成 ・肺胞の泡沫細胞集簇	・痙攣、振戦、失調性歩行、自発運動低下、攻撃性、神経過敏、呼吸障害、嘔吐、流涎 ・体重増加抑制、低体重 ・PLT 増加 ・T.Chol、Glu 増加、ALP 上昇 ・副腎比重量増加、胸腺重量低下 ・肝及び副腎腫大 ・副腎皮質過形成 ・パイエル板の細胞低形成 ・腸間膜リンパ節の細胞低形成 ・肺胞の泡沫細胞集簇 ・胸腺萎縮
250 ppm 以上	・低体重 ・肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、5、50、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 35　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	500 ppm	1,500 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.192	1.93	20.4	108
	雌	0.229	2.34	24.8	114

1,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣症状が認められ、投与後 14 週時にこの群の全動物をと殺した。その他の投与群の試験終了時の生存率は表 36 に示すように対照群と同等であった。

表 36　試験終了時の生存率

投与量 (ppm)	雄		雌	
	生存数/動物数	生存率(%)	生存数/動物数	生存率(%)
0	35/70	50	36/70	51
5	32/70	46	40/70	57
50	40/70	57	41/70	59
500	41/70	59	43/70	61
1,500	0/70	－	0/70	－

注）動物数は、中間と殺群（投与 1 年）各 10 匹を除く。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に、痙攣の初観察時期及び発現動物数が表 38 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雌雄で痙攣の認められた動物では咬傷が高頻度に認められたが、攻撃性又は自虐行為の発現は認められなかった。

50 ppm 投与群の雄で認められた眼瞼腫脹、500 ppm 投与群の雌雄で認められた眼の滲出物を伴う発赤及び腫脹は、いずれも数週間以内に消失し、片側かつ一過性であったことから、外部刺激によるものと考えられた。触診による腫瘤の発生頻度には投与の影響が認められなかった。

計画的に行った眼科学的検査において、5 及び 500 ppm 投与群の雌で瞳孔反射喪失を伴った眼の混濁が認められたが、毎日実施する一般状態の観察ではこれらの所見の発生頻度に差が認められなかったため、投与による影響とは考えられなかった。

1,500 ppm 投与群の雌雄に胸腺の斑が高頻度で認められ、これらの半数の動物では病理組織学的検査で胸腺に変化は認められなかったが、残りの動物では新鮮な出血巣が認められ、痙攣に関連した二次的変化と考えられた。

500 ppm 投与群の雄で精嚢の生理的変化（分泌活性の低下）の発生頻度が高かったが、発生時期が試験後期であったことから、加齢による変化と考えられた。

500 ppm 投与群の雌雄及び 1,500 ppm 投与群の雄で認められた皮膚の潰瘍性及び炎症性病変は、大部分が痙攣を示した動物の咬傷による尾部皮膚の痂皮形成と関連があったことから、直接投与の影響とは考えなかった。

500 ppm 投与群の雄では、精巣における間質細胞腫（5/80 例）及び大脳髄膜における顆粒細胞腫（3/80 例）の発生頻度に増加傾向がみられたが、背景データの範囲内にあるため、偶発的変化と考えられた。そのほか、投与によるものと考えられる腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で全身性の強直性/間代性痙攣等

が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.93 mg/kg 体重/日、雌：2.34 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 43）

表 37　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・PLT 増加 ・斑状胸腺	・体重増加抑制 ・WBC 増加 ・Alb 減少、カリウム及び無機リン増加 ・斑状胸腺
500 ppm 以上	・全身性の強直性/間代性痙攣 ・尾の創傷（咬傷）、皮膚痂皮形成 ・体重増加抑制 ・斑状肺 ・肺胞泡沫細胞集簇 ・前胃部の潰瘍、炎症性水腫、炎症性細胞浸潤及び慢性炎症 ・盲腸及び結腸の出血性、壊死性、潰瘍性又は炎症性の限局性病変	・全身性の強直性/間代性痙攣 ・尾の創傷（咬傷）、皮膚痂皮形成、膣分泌物 ・飲水量増加 ・斑状肺 ・皮膚痂皮形成 ・肺胞泡沫細胞集簇 ・右心室拡張 ・前胃部の潰瘍、炎症性水腫、炎症性細胞浸潤及び慢性炎症 ・肝細胞小葉周辺部脂肪変性 ・盲腸及び結腸の出血性、壊死性、潰瘍性又は炎症性の限局性病変 ・膀胱の慢性炎症 ・腎盂慢性炎症及び腎炎
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 38　慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で痙攣が初めてみられた時期及び発現動物数

投与量（ppm）			0			5			50			500			1,500[1)]		
痙攣発現回数			1	2-4	>5	1	2-4	>5	1	2-4	>5	1	2-4	>5	1	2-4	>5
雄	発現時期	0-14 週									1	1	4	1	20	23	3
		15-52 週		5	1			1		1	1	7	17	15			
		53-104 週		1					1		1	2					
		0-104 週		6	1			1	1	1	3	10	21	16	20	23	3
		合計	7			1			5			47			46		
	1 匹当たりの平均痙攣発現回数		3.7			7			3.8			4.1[2)]			2.1		

雌	発現時期	0-14 週										1	6	4	18	35	4
		15-52 週			2	1	1	2			3	13	22	6			
		53-104 週					1	1	1			4	2				
		0-104 週			2	1	2	3	1		3	18	30	10	18	35	4
		合計	2			6			4			58			57		
	1 匹当たりの平均痙攣発現回数		5.5			4.7[3)]			6			3.1			2.5		

1) : 試験 14 週に全例と殺した。
2) : 最多個体は 14 回（1 例）。
3) : 最多個体は 11 回（1 例）。

（4）18 か月間発がん性試験（マウス）

MAG/NIH マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体 : 2、20、200 及び 400 ppm : 平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 39　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	20 ppm	200 ppm	400 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.222	2.25	22.6	62.9
	雌	0.217	2.12	22.0	61.2

400 ppm 投与群では、投与 9 週時に雄 5 匹、雌 29 匹が死亡したため、残りの生存動物は 9 及び 10 週時にと殺された。各投与群で認められた毒性所見は表 40 に、痙攣の初観察時期及び発現動物数は表 41 に示されている。

78 週時の検査で、200 ppm 投与群の雌雄各 1 例に WBC 増加がみられ、リンパ性白血病と診断されたが、本系統のマウスではリンパ性白血病は自然発生することが知られており、投与による影響とは考えられなかった。

200 ppm 投与群の雌雄の脾臓にヘモジデリン沈着がみられたが、最終と殺時の動物には有意差は認められず、血液学的検査でも退行性変性の増加を示す所見もみられなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

200 ppm 投与群の雌で腎のリンパ球及び組織球浸潤及び甲状腺の慢性壊死性炎症がみられたが、発生数も少なく投与による影響とは考えられなかった。

20 ppm 投与群の雄で肺腺腫の増加がみられたが、腺癌については、対照群と投与群との間に差は認められず、肺胞の上皮過形成も認められなかった。また、雌では肺腫瘍の発生頻度又は発生時期に差はみられなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で全身性の強直性/間代性痙攣等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 20 ppm（雄 : 2.25 mg/kg 体重/日、雌 : 2.12 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 44）

表 40　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 ppm		・体重増加抑制 ・摂餌量減少
200 ppm 以上	・全身性の強直性/間代性痙攣 ・肺結節 ・肝細胞脂肪変性 ・前立腺炎症性病変、慢性炎症、腺組織の嚢胞状拡張	・全身性の強直性/間代性痙攣 ・副腎比重量増加 ・肝細胞脂肪変性、門脈周囲/小葉中心部のび漫性壊死
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 41　18 か月間発がん性試験（マウス）で痙攣が初めてみられた時期及び発現動物数

投与量（ppm）			0			2			20			200			400[1)]		
痙攣発現回数			1	2-3	>4	1	2-3	>4	1	2-3	>4	1	2-3	>4	1	2-3	>4
雄	発現時期	0-10 週													6	7	
		11-52 週										4	6	1			
		53-78 週	3		1	4	2		2	5		6	13	10			
		0-78 週	3		1	4	2		2	5		10	19	11	6	7	
		合計	4			6			7			40			13		
	1 匹当たりの平均痙攣発現回数		2			1.5			1.9			3.3[2)]			1.7		
雌	発現時期	0-10 週										1			2	4	
		11-52 週				1						2					
		53-78 週				3	1		1			10	6				
		0-78 週				4	1		1			13	6		2	4	
		合計	0			5			1			19			6		
	1 匹当たりの平均痙攣発現回数		0			1.4			1.0			1.4			1.8		

1)：試験 9 及び 10 週に全例と殺した。
2)：最多個体は 9 回（1 例）。

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、5、25、100 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 42　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			5 ppm	25 ppm	100 ppm	250 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	0.4	1.8	7.1	18.0
		雌	0.5	2.4	10.0	24.6
	F_1 世代	雄	0.4	1.9	7.8	19.6
		雌	0.5	2.5	10.2	24.2

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 43 に示されている。

P 世代及び F_1 世代の 250 ppm 投与群の交尾率及び着床数は対照群と比べやや低値を示したが、いずれも統計学的な有意差はみられず、背景データの範囲内にあることから、投与による影響とは考えられなかった。

P 世代の親動物には検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。

親動物において 250 ppm 投与群の雌雄に臓器重量の変化等が認められたので、無毒性量は 100 ppm（P 雄：7.1 mg/kg 体重/日、P 雌：10.0 mg/kg 体重/日、F_1 雄：7.8 mg/kg 体重/日、F_1 雌：10.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、児動物では 100 ppm 以上投与群の雌雄に立ち直り反射の遅延が認められたので、無毒性量は 25 ppm（P 雄：1.9 mg/kg 体重/日、P 雌：2.4 mg/kg 体重/日、F_2 雄：1.9 mg/kg 体重/日、F_2 雌：2.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 45）

表 43　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	・体重増加 ・心、肝、脾、腎及び精巣絶対重量増加 ・脳比重量低下	・体重増加 ・心、脾及び副腎絶対重量増加 ・脳及び腎比重量低下
	100 ppm 以下			100 ppm 以下毒性所見なし	100 ppm 以下毒性所見なし
児動物	250 ppm	・立ち直り反射遅延			
	100 ppm 以上	100 ppm 以下毒性所見なし		・立ち直り反射遅延	
	25 ppm 以下			毒性所見なし	

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、500

及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンスターチ）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少及び平均生存胎児数の減少がみられた。100 mg/kg 体重/日投与群で平均着床数及び平均生存胎児数の減少が認められたが、平均黄体数が減少したためと考えられた。吸収胚数の増加も認められなかった。また、100 mg/kg 体重/日投与群でみられたこれらの変化は背景データの範囲内にあり、生物学的に有意ではないと考えた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、胸骨分節不完全化骨及び胸骨分節異常配列/二分胸骨分節の発生頻度の上昇がみられたが、統計学的に有意ではなく、また、胎児体重にも差はなかった。したがって、胎児には投与による影響はないと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物で 500 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 46）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体： 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンスターチ）投与して発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても、母動物に対する毒性及び妊娠に対する影響はみられなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日において、過剰仙椎の発現頻度の上昇がみられたが、統計学的には有意でなかった。したがって、胎児には投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 47）

１３．遺伝毒性試験

ルフェヌロンの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞、ヒト肺線維芽細胞及びヒト MRC-9 細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターの CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo*/ *in vitro* UDS 試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* UDS 試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 44 に示されているとおり全て陰性であった。

したがって、ルフェヌロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 48～56）

表 44　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/−S9)	陰性
	UDS 試験	SD ラット肝細胞	2～6,900 μg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞	25～500 μg/mL(−S9)	陰性
			37.5～900 μg/mL(+S9)	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞	50～200 μg/mL(−S9) 4 及び 21 時間処理	陰性
			400～1,600 μg/mL(+S9) 4 及び 21 時間処理	
	UDS 試験	ヒト肺線維芽細胞	28.4～6,900 μg/mL(−S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト肺由来 MRC-9 細胞	0.15～5.0 mg/mL (+/−S9)	陰性
in vivo/ in vitro	UDS 試験	HanIbMWIST 系ラット (一群雄 3 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性
in vivo	UDS 試験	SD ラット肝細胞 (一群雄 4 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物⑥～⑨の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 45 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 71、88～91）

表 45　遺伝毒性試験概要（原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物⑥	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli* （WP2、WP2*uvr*A 株）	① 100~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/-S9） ② 100~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/-S9）	陰性
原体混在物⑦	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	①312.5~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/-S9） ②312.5~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/-S9）	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物⑧	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	①312.5~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②312.5~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
原体混在物⑨	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	①61.73~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） ②61.73~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）ラットにおけるホルモンレベル測定試験

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 3 週間ホルモンレベル測定試験が実施された。

表 46　3 週間ホルモンレベル測定試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	30.5	92.5
	雌	39.4	120

1,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められた。

雌の 500 ppm 投与群 2 例及び 1,500 ppm 投与群 1 例に平均性周期日数の延長が認められたが、統計学的に有意な差は認められなかった。角化上皮細胞及び有核上皮細胞の密度にも影響は認められなかった。

1,500 ppm 投与群の雄にプロラクチン、FSH 及び ACTH レベルの増加が認められた。

500 ppm 投与群の雌 1 例で子宮比重量の減少がみられたが、用量相関性もみられないことから投与による影響とは考えられなかった。

1,500 ppm 投与群の雌 1 例に子宮拡張がみられた。

ルフェヌロンのラットに対する下垂体、副腎及び生殖腺を中心とした内分泌系への影響として、1,500 ppm 投与群の雄にプロラクチン、FSH 及び ACTH レベルの増加が認められたことから、雄の下垂体前葉への機能的影響が考えられた。（参照 57）

（２）マウスを用いた組織中濃度測定試験

ICR マウス（一群雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0、4/8、20、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 3 か月間組織中濃度測定試験が実施された。

表 47　3 か月間組織中濃度測定試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	4/8 ppm[1)]	20 ppm	100 ppm	1,000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	0.466/1.10	2.93	14.5	142

1) 試験開始から 56 日までは 4 ppm で投与していたが、飼料調製ミスにより、投与 57 日以降、8 ppm となった。

1,000 ppm 投与群で 8 例の死亡が 57～71 日にみられたため、同群の残り 6 例を切迫と殺した。

1,000 ppm 投与群では、4 例に強直性/間代性痙攣が認められた。

投与 51 日目に死亡した 1,000 ppm 投与群の 1 例に肺の出血が認められた。

血液、脂肪及び脳中の検体濃度は表 48 に示されている。検体濃度は、用量依存的に増加し、4/8 ppm 投与群を除き投与 9 週後には定常状態に達した。脂肪中濃度は血液の約 100 倍であり、脳中濃度は 1,000 ppm 投与群で約 4 倍であった以外はほぼ同等であった。

本試験において、1,000 ppm 投与群に強直性/間代性痙攣が認められたので、無毒性量は 100 ppm（14.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 58）

表 48　3 か月間組織中濃度測定試験（マウス）における検体濃度

組織	週	投与群（ppm）				
		0	8	20	100	1,000
血液（μg/mL）	9	<0.1	0.13	0.87	5.02	48.5
	11	<0.1	0.36	0.9	5.24	43.4
	14	<0.1	0.52	1.45	5.05	－
脂肪（μg/g）	9	<0.1	10.8	87.7	488.7	4,537.7
	11	<0.1	29.9	76.5	499.5	5,400[a)]
	14	<0.1	49.9	81.6	487.8	－
脳（μg/g）	14	<0.1	0.41	0.65	5.19	187[b)]

a)：全存在動物の値
b)：11 週の値

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「ルフェヌロン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命（イヌ及びさけ）及び畜水産物残留（さけ）の試験成績が新たに提出された。

^{14}C で標識したルフェヌロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の血中濃度は低用量群及び高用量群ともに投与 8 時間後に最高値に達した。投与後 120 時間の吸収率は 0.1 mg/kg 体重投与群で 71.4%、10 mg/kg 体重投与群で 68%、投与後 168 時間の吸収率は 0.5 mg/kg 体重投与群で 43.6～53.6%、100 mg/kg 体重投与群で 9.2～12.0%と算出された。組織内では、投与量及び性別に関係なく脂肪に最も多く分布し、高残留性を示した。主な排泄経路は糞中であった。糞中及び胆汁中における代謝物の大部分は未変化のルフェヌロンであった。主要代謝経路として、アミド部分の開裂による B 及び D 又は C 及び E の生成、B のウレイド部分の開裂による C の生成が考えられた。

^{14}C で標識したルフェヌロンを用いた家畜代謝試験の結果、主要成分は未変化のルフェヌロンであり、そのほかにニワトリの腎臓で代謝物 B（5.3%TRR、0.028 μg/g）が、卵白で E（17.3%TRR、0.001 μg/g）が検出された。

^{14}C で標識したルフェヌロンを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能はほとんどが散布部位で検出され、そのうち未変化のルフェヌロンが大部分を占め、割合は少ないものの代謝物として B が検出された。各作物における主要代謝経路は、アミド部分の開裂による B 及び D の生成と推察された。

国内において、野菜、果実等を用いて、ルフェヌロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された結果、ルフェヌロンの最大残留値はサラダ菜（茎葉）における 5.23 mg/kg であった。海外において、とうがらしを用いて、ルフェヌロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された結果、ルフェヌロンの最大残留値は 0.41 mg/kg であった。

ルフェヌロンを分析対象化合物とした畜水産物残留試験の結果、乳牛に飼料中相当濃度を混餌投与した場合、ルフェヌロンは乳汁で最大 0.156 μg/g、脂肪で最大 1.2 μg/g 検出された。さけに治療用量の最高濃度（10 mg/kg 体重/日）を 7 日間混餌投与した場合、ルフェヌロンは筋肉（尾側）で最大 28 μg/g（最終投与 1 日後）検出され、最終投与 324 日後にも筋肉（尾側）で 0.6 μg/g、筋肉（背側）で約 1.4 μg/g 検出された。

各種毒性試験結果から、ルフェヌロン投与による影響は主に神経系（強直性/間代性痙攣）、肝臓（重量増加等）及び副腎（重量増加等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ルフェヌロンの中・長期投与試験では、強直性/間代性痙攣が認められた。投与期間が長いほど、また、投与量が高いほど、その発現頻度は高かったが、長期投与試験の低用量では痙攣発現はみられず閾値が明確であった。また、神経毒性試験をはじめとする中・長期試験の病理組織学的検査において神経系組織に異常所見は認め

られなかった。

ルフェヌロンは脂溶性が高いことから、体内に吸収された後は血液中から脂肪組織や脂肪含有量の高い組織に分布する。脳への分布は少ないが、高濃度を長期間投与した場合、脂肪中の濃度が増加し、脳中の濃度が一定レベル以上になると痙攣が誘発されるものと考えられた。ルフェヌロンは神経伝達細胞への直接的な障害作用ではなく、脳の脂肪部分に分布し、一定濃度以上になると間接的に神経伝達系に作用し痙攣を発現させたと考えられた。ルフェヌロンの神経毒性作用は、ストリキニーネ誘発痙攣を抑制し、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣を促進したことから、脳幹・大脳皮質に作用しているものと考えられる。なお、投与を中止すると痙攣発現は消失することから、投与を中止して脳中濃度が減少後は痙攣症状を繰り返し生じさせるようなものではないと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をルフェヌロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 49 に示されている。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①の雄において無毒性量が得られなかったが、より低い投与量まで行われた 1 年間慢性毒性試験②において無毒性量が得られていることから、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 1.42 mg/kg 体重/日であると判断した。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量のうち最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.42 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.014 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.42 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

表 49　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）	最小毒性量（mg/kg 体重/日）	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、25、150、1,500、15,000 ppm 雄：0、1.60、9.68、101、998 雌：0、1.70、10.2、103、1,050	雄：9.68 雌：10.2	雄：101 雌：103	雌雄：体重増加抑制等
	4 か月間 亜急性 神経毒性試験	0、5、25、100、500 ppm 雄：0、0.26、1.22、5.43、27.0	雄：5.43	雄：27.0	雄：強直性/間代性痙攣、ペンチレンテトラゾール誘発性全身性痙攣
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、50、500、1,500 ppm 雄：0、0.192、1.93、20.4、108 雌：0、0.229、2.34、24.8、114	雄：1.93 雌：2.34	雄：20.4 雌：24.8	雌雄：全身性の強直性/間代性痙攣等 （発がん性は認められない）
	2 世代 繁殖試験	0、5、25、100、250 ppm P 雄：0、0.4、1.8、7.1、18.0 P 雌：0、0.5、2.4、10.0、24.6 F_1 雄：0、0.4、1.9、7.8、19.6 F_1 雌：0、0.5、2.5、10.2、24.2	親動物 P 雄：7.1 P 雌：10.0 F_1 雄：7.8 F_1 雌：10.2 児動物 P 雄：1.9 P 雌：2.4 F_1 雄：1.9 F_1 雌：2.5	親動物 P 雄：18.0 P 雌：24.6 F_1 雄：19.6 F_1 雌：24.2 児動物 P 雄：7.1 P 雌：10.0 F_1 雄：7.8 F_1 雌：10.2	親動物：臓器重量の変化等 児動物：立ち直り反射遅延 （繁殖能に対する影響は認められない）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量 （mg/kg 体重/日）	最小毒性量 （mg/kg 体重/日）	備考 1)
	発生毒性試験	0、100、500、1,000	母動物：500 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
マウス	18 か月間 発がん性試験	0、2、20、200、400 ppm 雄：0、0.222、2.25、22.6、62.9 雌：0、0.217、2.12、22.0、61.2	雄：2.25 雌：2.12	雄：22.6 雌：22.0	雌雄：全身性の強直性/間代性痙攣等 （発がん性は認められない）
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、200、3,000、50,000 ppm 雄：0、7.8、122、2,020 雌：0、7.9、123、1,930	雄：7.8 雌：7.9	雄：122 雌：123	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	1 年間 慢性毒性試験 ①	0、100、2,000、50,000 ppm 雄：0、3.97、65.4、1,880 雌：0、3.64、78.3、1,980	雄：－ 雌：3.64	雄：3.97 雌：78.3	雄：甲状腺ろ胞拡張等 雌：肝細胞肥大、甲状腺ろ胞拡張、副腎皮質過形成等
	1 年間 慢性毒性試験 ②	0、10、50、250、1,000 ppm 雄：0、0.31、1.42、7.02、29.8 雌：0、0.33、1.55、7.72、31.8	雄：1.42 雌：1.55	雄：7.02 雌：7.72	雌雄：肝細胞肥大等
ウサギ	発生毒性試験	0、100、500、1,000	母動物及び胎児：1,000	母動物及び胎児：－	毒性所見なし （催奇形性は認められない）

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

略称	化学名
B	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
C	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)アニリン
D	2,6-ジフルオロ安息香酸
E	2,6-ジフルオロベンズアミド
原体混在物⑥	－
原体混在物⑦	－
原体混在物⑧	－
原体混在物⑨	－

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ai	有効成分量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ （=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT））
AUC	薬物濃度曲線下面積
C_{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
FSH	卵胞刺激ホルモン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ （=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP））
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD_{50}	半数致死量
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RMF	相対的移動指数
$T_{1/2}$	消失半減期
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

（1） 日本における圃場試験成績

作物名 （分析部位） 実施年	試験 圃場数	使用量 （g ai/ha）	回数 （回）	PHI （日）	残留値（mg/kg）	
					ルフェヌロン	
					最高値	平均値
だいず （乾燥子実） 2001年度	2	25-50	2	14 21	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
ばれいしょ （塊茎） 2009年度	2	33.3	2	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
			2	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
かんしょ （塊根） 1996年度	2	25-37.5	2	14	<0.005	<0.005
			3	14 21	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
てんさい （根部） 1994年度 2002年度	3	16.7-20	2	14 21 28	0.029 0.047 0.027	0.010 0.011 0.008
だいこん （根部） 1996年度	2	21.7-41.7	3	14	<0.005	<0.005
だいこん （葉部） 1996年度	2	21.7-31.7	2	7	1.99	1.02
			3	7 14	1.69 1.31	1.17 0.75
はくさい （葉球） 1994年度	2	25-62.5	2	14 21	0.277 0.356	0.124 0.144
			3	7 14 21	0.493 0.416 0.388	0.274 0.198 0.200
キャベツ （葉球） 1994年度	2	25-37.5	2	14 21	0.129 0.027	0.048 0.014*
			3	7 14 21	0.217 0.183 0.122	0.116 0.066* 0.041*
こまつな （茎葉） 2006年度	2	75	3	3 7 14	1.86 1.19 0.65	1.84 1.18 0.62
			3	3 7 14	2.35 1.64 0.42	2.29 1.62 0.41
みずな （茎葉）	2	45.8-50	3	3 7 14	0.88 0.27 0.09	0.86 0.27 0.08

作物名 （分析部位） 実施年	試験 圃場数	使用量 （g ai/ha）	回数 （回）	PHI （日）	残留値（mg/kg） ルフェヌロン	
					最高値	平均値
2011年度			3	3 7 14	0.95 0.77 0.43	0.94 0.76 0.43
チンゲンサイ （茎葉） 2006年度	2	75	3	3 7 14	1.27 0.88 0.60	1.26 0.84 0.59
			3	3 7 14	1.76 1.01 0.29	1.74 1.01 0.28
ブロッコリー （花蕾） 2005、2006年度	2	50-75	3	7 14 21	0.75 0.23 0.16	0.74 0.22 0.16
			3	7 14 21	0.27 0.09 <0.05	0.26 0.09 <0.05
のざわな （茎葉） 2006年度	2	75	3	3 7 14	0.67 0.65 0.29	0.67 0.64 0.28
			3	3 7 14	1.37 0.52 0.14	1.34 0.52 0.14
レタス （茎葉） 1999年度	2	37.5	2	7 14	0.365 0.292	0.167 0.109
			3	3 7 14	0.480 0.433 0.421	0.308 0.232 0.172
サラダ菜 （茎葉） 2006年度	2	75	3	3 7 14	5.23 4.13 1.17	5.11 4.08 1.14
			3	3 7 14	1.40 0.53 0.09	1.36 0.52 0.09
リーフレタス （茎葉） 2006年度	2	75	3	3 7 14	1.87 1.81 0.14	1.84 1.76 0.14
			3	3 7 14	1.22 1.04 0.14	1.22 1.04 0.14
葉ねぎ （茎葉） 1998年度 1999年度	2	50	3	21	0.134	0.065
根深ねぎ （茎葉）	2	50	2	7 14	0.335 0.225	0.212 0.146

作物名 （分析部位） 実施年	試験 圃場数	使用量 （g ai/ha）	回数 （回）	PHI （日）	残留値（mg/kg）	
					ルフェヌロン	
					最高値	平均値
1998年度			3	7 14 21	0.419 0.230 0.201	0.279 0.157 0.129
わけぎ （茎葉） 2005年度	2	37.5-75	3	7 14 21	0.74 0.55 0.39	0.71 0.54 0.38
トマト （果実） 1997年度	2	100-200	3	1	0.144	0.088
			4	1 3 7	0.098 0.107 0.092	0.090 0.072 0.074
ミニトマト （果実） 2003年度	2	50	2	1 3 14	0.14 0.14 0.12	0.13 0.12 0.10
ピーマン （果実） 1999年度	2	37.5-100	3	1	0.405	0.243
			4	1 3 7	0.445 0.310 0.230	0.288 0.217 0.152
なす （果実） 1996年度	2	50-125	3	1	0.115	0.056
			4	1 3 7	0.114 0.057 0.037	0.072 0.039 0.020
ししとう （果実） 2006年	2	62.5-75	4	1 7 14	0.28 0.05 <0.01	0.27 0.05 <0.01
			4	1 7 14	0.44 0.33 0.04	0.42 0.32 0.04
えだまめ （さや） 2001年度	2	50	2	7 14 21	1.25 1.14 0.553	0.69 0.69 0.35
きゅうり （果実） 2000年度	2	50-125	2	1	0.066	0.048
			3	1 3 7	0.130 0.067 0.031	0.083 0.058 0.018
すいか （果実） 2006年	2	75	3	1 3 7	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
			3	1 3 7	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005

作物名 （分析部位） 実施年	試験 圃場数	使用量 （g ai/ha）	回数 （回）	PHI （日）	残留値（mg/kg） ルフェヌロン	
					最高値	平均値
メロン （果実） 2005年	2	50-75	3	1 3 6	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
			3	1 3 7	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
みかん （果肉） 2000年度	2	100-125	2	21 28	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
			3	14 21 28	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
みかん （果皮） 2000年度	2	100-125	2	21 28	0.73 0.82	0.65 0.65
			3	14 21 28	1.27 1.21 1.25	0.96 0.79 0.98
なつみかん （果実全体） 2003年度	2	125	1	21 28 35 42 56	0.034 0.037 0.046 0.052 0.04	0.029 0.026 0.034 0.024* 0.020*
ゆず （果実全体） 2002年度	1	125	1	21 28 35 44 58	0.06 0.04 0.03 0.02 <0.02	0.06 0.04 0.03 0.02 <0.02
かぼす （果実全体） 2002年度	1	160	1	21 28 35 42 56	0.10 0.09 0.10 0.09 0.06	0.10 0.09 0.09 0.09 0.06
りんご （果実） 1994年度	2	83.3-166	2	21 28 42	0.15 0.28 0.088	0.127 0.159 0.074
			3	14 21 28	0.305 0.30 0.283	0.211 0.214 0.166
いちご （果実） 1998年度	2	50-100	3	1	0.45	0.36
			4	1 3 7	0.49 0.39 0.37	0.26 0.28 0.24
茶 （荒茶） 1994年度	2	33.3-50	1	7 14 21	4.70 3.60 1.49	4.11 2.62 1.14

作物名 （分析部位） 実施年	試験 圃場数	使用量 （g ai/ha）	回数 （回）	PHI （日）	残留値（mg/kg）	
					ルフェヌロン	
					最高値	平均値
茶 （浸出） 1994年度	2	33.3-50	1	7 14 21	0.02 <0.02 <0.02	0.02* <0.02 <0.02

注)・散布には乳剤（メロンのみ顆粒水和剤）を使用した。
・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

（２）韓国における圃場試験成績

作物名 （分析部位） 実施年	試験 圃場数	使用量 （g ai/ha ）	回数 （回）	PHI （日）	残留値（mg/kg）	
					ルフェヌロン	
					最高値	平均値
とうがらし （果実全体） 2001-2004年度	—	50	3	3 5 7	0.41 0.38 0.34	0.26 0.23 0.21

注)・散布には乳剤を使用した。

＜別紙 4：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3kg)		小児(1~6 歳) (体重:15.8kg)		妊婦 (体重 55.6kg)		高齢者(65 歳以上) (体重 54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg 人/日)
てんさい	0.011	4.5	0.05	3.7	0.04	3.4	0.04	4	0.04
大根（葉）	1.17	2.2	2.57	0.5	0.59	0.9	1.05	3.4	3.98
はくさい	0.274	29.4	8.06	10.3	2.82	21.9	6.00	31.7	8.69
キャベツ	0.116	22.8	2.64	9.8	1.14	22.9	2.66	19.9	2.31
こまつな	2.29	4.3	9.85	2	4.58	1.6	3.66	5.9	13.5
きょうな	0.94	0.3	0.28	0.1	0.09	0.1	0.09	0.3	0.28
チンゲンサイ	1.74	1.4	2.44	0.3	0.52	1	1.74	1.9	3.31
ブロッコリー	0.74	4.5	3.33	2.8	2.07	4.7	3.48	4.1	3.03
その他のアブラナ科野菜	1.34	2.1	2.81	0.3	0.40	0.2	0.27	3.1	4.15
レタス	5.11	6.1	31.2	2.5	12.8	6.4	32.7	4.2	21.5
ねぎ	0.279	11.3	3.15	4.5	1.26	8.2	2.29	13.5	3.77
わけぎ	0.71	0.2	0.14	0.1	0.07	0.1	0.07	0.3	0.21
トマト	0.13	24.3	3.16	16.9	2.20	24.5	3.19	18.9	2.46
ピーマン	0.288	4.4	1.27	2	0.58	1.9	0.55	3.7	1.07
なす	0.072	4	0.29	0.9	0.06	3.3	0.24	5.7	0.41
その他のナス科野菜	0.42	0.2	0.08	0.1	0.04	0.1	0.04	0.3	0.13
きゅうり	0.083	16.3	1.35	8.2	0.68	10.1	0.84	16.6	1.38
えだまめ	0.69	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
なつみかんの果実全体	0.034	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
その他のかんきつ	0.1	0.4	0.04	0.1	0.01	0.1	0.01	0.6	0.06
りんご	0.214	35.3	7.55	36.2	7.75	30	6.42	35.6	7.62
イチゴ	0.36	0.3	0.11	0.4	0.14	0.1	0.04	0.1	0.04
茶	4.11	3	12.3	1.4	5.75	3.5	14.4	4.3	17.7
その他のスパイス（みかんの皮）	0.98	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
合計			92.9		43.7		79.9		95.7

注）・残留値は、登録された又は申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（参照 別紙 3①）。
・ff：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 65～67）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたルフェヌロンの推定摂取量（μg/人/日）
・きょうなはみずな、その他のアブラナ科野菜はのざわな、レタスはサラダ菜、ねぎは根深ねぎ、トマトはミニトマト、その他のなす科野菜はししとう、その他のかんきつはかぼすの値を用いた。
・ だいず、ばれいしょ、かんしょ、大根（根）、すいか、メロン及びみかん（果肉）は全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。

＜参照＞

1　農薬抄録ルフェヌロン：シンジェンタジャパン株式会社、2005 年、一部公表
2　ラットにおける代謝試験：チバガイギー社、1990 年、未公表
3　ラットにおける代謝試験（代謝物の同定）：チバガイギー社、1990 年、未公表
4　ラットにおける代謝試験（血中濃度）：チバガイギー社、1990 年、未公表
5　ラットにおける代謝試験（単回投与による吸収、排泄および分布）（GLP 対応）：CTL 社、2004 年、未公表
6　ラット 14 日間反復投与による代謝試験（吸収、分布、代謝および排泄）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
7　ラットにおける代謝試験（反復投与による吸収、排泄および分布）（GLP 対応）：シンジェンタクロッププロテクション社、2003 年、未公表
8　温室栽培綿花における吸収、分布および分解：チバガイギー社、1991 年、未公表
9　温室栽培綿花における分布および分解：チバガイギー社、1991 年、未公表
10 温室栽培キャベツにおける代謝：チバガイギー社、1994 年、未公表
11 室内栽培トマトにおける代謝（分布および分解）：チバガイギー社、1992 年、未公表
12 好気、好気／嫌気、滅菌好気土壌における代謝分解試験：チバガイギー社、1991 年、未公表
13 好気性土壌における各種条件下での代謝試験：チバガイギー社、1991 年、未公表
14 各種施用方法による代謝速度：チバガイギー社、1994 年、未公表
15 土壌吸着試験：（財）日本食品分析センター、1995 年、未公表
16 4 種類の土壌での移行性：チバガイギー社、1991 年、未公表
17 エージング後のリーチング試験（200mm 人工降雨）：チバガイギー社、1991 年、未公表
18 エージング後のリーチング試験（508mm 人工降雨）：チバガイギー社、1991 年、未公表
19 加水分解試験運命試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1992 年、未公表
20 緩衝液中での光分解試験-1（GLP 対応）：チバガイギー社、1994 年、未公表
21 緩衝液中での光分解試験-2（GLP 対応）：チバガイギー社、1994 年、未公表
22 自然水中光分解試験（GLP 対応）：RCC、2004 年、未公表
23 ルフェヌロンの土壌残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、1994 年、未公表
24 輪作における残留試験（室内）：チバガイギー社、1992 年、未公表
25 輪作における残留試験（圃場）：チバガイギー社、1992 年、未公表
26 ルフェヌロンの作物残留試験成績①：シンジェンタジャパン株式会社、2005 年、未公表
27 ルフェヌロンの作物残留試験成績②：シンジェンタジャパン株式会社、2005 年、未公表
28 一般薬理試験：日本獣医畜産大学、1992 年、未公表
29 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：セーフファームラボラトリーズ、1994 年、未公表
30 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1988 年、未公表
31 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：セーフファームラボラトリーズ、1994 年、未公表
32 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1989 年、未公表

33 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1998 年、未公表
34 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1988 年、未公表
35 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1988 年、未公表
36 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1988 年、未公表
37 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1988 年、未公表
38 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口投与毒性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1989 年、未公表
39 ビーグル犬を用いた飼料混入投与による亜急性経口投与毒性試験（GLP 対応）：ヘーゼルトン社、1989 年、未公表
40 ラットを用いた神経毒性および検体濃度測定試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1992 年、未公表
41 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：（財）ヘーゼルトン、1992 年、未公表
42 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1995 年、未公表
43 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1993 年、未公表
44 マウスを用いた発がん性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1993 年、未公表
45 ラットを用いた 2 世代繁殖試験（GLP 対応）：チバガイギー、1992 年、未公表
46 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1989 年、未公表
47 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1989 年、未公表
48 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1994 年、未公表
49 ラット肝細胞を用いた *in vitro*DNA 修復試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1988,1993 年、未公表
50 チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1988 年、未公表
51 チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1989 年、未公表
52 ヒト肺繊維芽細胞を用いた *in vitro*DNA 修復試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1988 年、未公表
53 ヒト培養細胞を用いた *in vitro*DNA 修復試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1997 年、未公表
54 ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験（GLP 対応）：ノバルティスクロッププロテクション社、2000 年、未公表
55 ラット肝細胞を用いた *in vivo*DNA 修復試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1994 年、未公表
56 マウスを用いた *in vitro* 小核試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1989 年、未公表
57 ラットにおけるホルモンレベル測定試験：大雄会医科学研究所、1997 年、未公表

58 マウスを用いた検体の血中、脂肪中及び脳中濃度試験：チバガイギー社、1990 年、未公表
59 ルフェヌロンの安全性評価資料概要：シンジェンタジャパン株式会社、2005 年、未公表（インポート抄録/資料）
60 食品健康影響評価について（平成 17 年 7 月 25 日付け厚生労働省発食安第 07250001 号）
61 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
62 食品健康影響評価について（平成 17 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718012 号）
63 ルフェヌロンの追加提出要求事項に対する回答書:シンジェンタジャパン株式会社､2006 年、未公表
64 ルフェヌロンの追加提出要求事項に対する回答書:シンジェンタジャパン株式会社､2008 年、未公表
65 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
66 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
67 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
68 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 1 月 22 日付け府食第 85 号）
69 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件について（平成 22 年 11 月 9 日付け厚生労働省告示第 381 号）
70 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 13 号）
71 農薬抄録　ルフェヌロン（殺虫剤）（平成 24 年 2 月 14 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表予定
72 ルフェヌロン作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2012 年、未公表
73 家畜代謝試験（泌乳ヤギおよび採卵鶏、1992 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
74 家畜残留試験（泌乳ヤギ、1992 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
75 家畜残留試験（採卵鶏、1992 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
76 家畜残留試験（乳牛、1995 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
77 大動物（家畜）残留試験（肉牛、2000 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
78 急性経口毒性試験（ラット、2004 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
79 急性経皮毒性試験（ラット、2004 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
80 急性吸入毒性試験（ラット、2004 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
81 原体混在物⑥急性経口毒性試験（ラット、2004 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
82 原体混在物⑦急性経口毒性試験（ラット、1993 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
83 原体混在物⑧急性経口毒性試験（ラット、1993 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
84 原体混在物⑨急性経口毒性試験（ラット、1995 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
85 皮膚刺激性試験（ウサギ、2004 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表

86 眼刺激性試験（ウサギ、2004 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
87 28 日間反復経皮投与毒性試験（ラット、1990 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
88 原体混在物⑥変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
89 原体混在物⑦変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
90 原体混在物⑧変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
91 原体混在物⑨変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004 年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
92 残留基準値（インポートトレランス）申請資料　ルフェヌロン：ノバルティス アニマルヘルス株式会社、未公表
93 イヌにおける[^{14}C]CGA 184699（ルフェヌロン）のバイオアベイラビリティー及び収支：ノバルティス アニマルヘルス株式会社、未公表
94 アトランティックサーモンにおけるウオジラミ（*L. salmonis*）感染予防及びコントロールに関する NAH_2178 の有効性及び安全性検討のための野外試験：ノバルティス アニマルヘルス株式会社、未公表