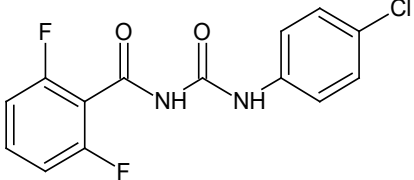
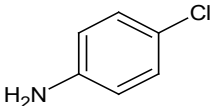


ジフルベンズロン

I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格（案）

有効成分			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
ジフルベンズロン	1-(4-クロロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)尿素		980 g/kg 以上
考慮すべき毒性を有する不純物			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
PCA	4-クロロアニリン		0.03 g/kg 未満

農薬原体の分析法

（i）農薬原体中のジフルベンズロンの分析法

ジフルベンズロンの農薬原体を内部標準溶液及びアセトニトリルに溶解後、C18 カラムを用いて高速液体クロマトグラフ（HPLC）によりアセトニトリル及び水の濃度勾配で分離し、紫外吸収（UV）検出器（検出波長：254 nm）によりジフルベンズロンを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

（ii）農薬原体中の PCA の分析法

ジフルベンズロンの農薬原体を 1,4-ジオキササン及びアセトニトリルに溶解し、内部標準溶液を添加後、アセトニトリル/水で定容し、液体クロマトグラフタンデム型質量分析（LC-MS-MS）により PCA を検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

II. ジフルベンズロンの農薬原体の組成に係る評価概要

1. 申請者

アグロ カネショウ株式会社

2. 有効成分の基本情報

(資料 2-1)

2.1 登録名

ジフルベンズロン

1-(4-クロロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)尿素

2.2 一般名

diflubenzuron (ISO)

2.3 化学名

IUPAC 名 : 1-(4-chlorophenyl)-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

CAS 名 : *N*-[[[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide
(CAS No. 35367-38-5)

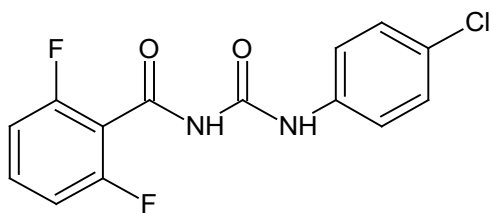
2.4 コード番号

—

2.5 分子式、構造式、分子量

分子式 $C_{14}H_9ClF_2N_2O_2$

構造式



分子量 310.68

3. 有効成分の物理的・化学的性状

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

試験項目			純度 (%)	試験方法	試験結果	資料	
蒸気圧			99.5	OECD 104 気体流動法	$<1.2 \times 10^{-7}$ Pa (25 °C)	3-1	
融点			99.5	OECD 102 毛細管法	228 °C	3-2	
沸点			99.1	OECD 103 DSC法	257 °C	3-3	
熱安定性			99.1	OECD 113 DSC法	170 °Cまで安定	3-4	
溶解度	水		99.5	OECD 105 カラム法	8×10^{-5} g/L (25 °C)	3-5	
	有機溶媒	ヘキサン	99.5	OECD 105 フラスコ法	0.063 g/L (20 °C)	3-6	
		トルエン			0.29 g/L (20 °C)		
		ジクロロメタン			1.8 g/L (20 °C)		
		メタノール			1.1 g/L (20 °C)		
		アセトン	99.1	OECD 105 HPLC法	6.98 g/L (20 °C)	3-7	
		酢酸エチル			4.26 g/L (20 °C)		
解離定数			99.9	pH1～13の範囲で解離しないため測定不能		3-8	
1-オクタノール／水分配係数 (log P _{ow})			97.6	OECD 117 HPLC法	3.89 (22 °C)	3-9	
加水分解性			99.2	EPA 161-1	安定 (25 °C、4 週間、pH 5 及び 7) 半減期32.5日 (25 °C、pH 9)	3-10	
			99.9	12 農産第 8147 号	安定 (25 °C、30 日間、pH 4)	3-11	
水中光分解性			99.2	EPA 161-2	半減期40日 (滅菌蒸留水、25 °C、3.3 W/m ² 、 300～400 nm)	3-12	
			>98.4	12 農産第 8147 号	半減期4.3～5.5日 (pH 5 緩衝液、25±2 °C、49.5 W/m ² 、 300～400 nm)	3-13	
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル			99.5	極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	3-14
				中性			
				258	0.877	15400	
				酸性 (pH 1)			
				258	0.869	15600	
				アルカリ性 (pH 13)			
				266	1.130	18900	

4. 農薬原体の組成分析

ジフルベンズロンの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、ジフルベンズロン、PCA 及び 1 g/kg 以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられた農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の

合計は 980 g/kg 以上（1001～1010 g/kg）であった。

5. 有効成分の毒性

ジフルベンズロンの ^3H 又は ^{14}C 標識体を用いた動物代謝試験、ジフルベンズロンの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性試験、発がん性試験、生殖・発生毒性試験、神経毒性試験、生体機能への影響試験及びその他の試験の結果概要を表 5-1 に示す。

表 5-1：有効成分の毒性試験の結果概要

動物代謝 GLP（資料 5-1、5-2、5-3、5-4、5-5）
単回経口投与ラットにおいては、96 時間後までに、100 又は 112 mg/kg 体重投与（高用量）では、総投与放射性物質（TAR）の 67～96 %が糞中、2.3～3.1 %が尿中に、5 mg/kg 体重投与（中用量）では、76～77 %が糞中、21 %が尿中に排泄された。0.95 又は 1 mg/kg 体重投与（低用量）では、投与後 144 時間後までに、50～68 %TAR が糞中、22～24 %TAR が尿中に排泄された。 中用量 15 日間反復経口投与ラットにおいては、最終投与 96 時間後までに、75～84 %TAR が糞中、15～22 %TAR が尿中に排泄された。 単回経口投与胆管カニューレ挿入ラットにおいては、中用量では、24 時間後までに、21～55 %TAR が糞中、6.4～7.9 %TAR が尿中、15～19 %TAR が胆汁中に、低用量では、72 時間後までに、36～47 %TAR が糞中、20～24 %TAR が尿中、23～27 %TAR が胆汁中に排泄された。 尿及び胆汁中の放射性物質の合計から、ジフルベンズロンを経口投与した場合の吸収率は、中用量では 32～34 %、低用量では 43～51 %と推定された。 単回経口投与ラットの臓器及び組織中の放射性物質濃度は、168 時間後において、赤血球（高用量：0.59～0.78 mg/kg、低用量：0.17～0.25 mg/kg）、肝臓（高用量：0.33～0.37 mg/kg、低用量：0.15～0.19 mg/kg）、肺（高用量：0.13～0.15 mg/kg、低用量：0.061～0.068 mg/kg）及び心臓（高用量：0.060～0.090 mg/kg、低用量：0.019～0.024 mg/kg）で高かった。 中用量反復経口投与ラットにおいては、臓器及び組織中の放射性物質濃度の分布に単回経口投与との差は認められなかった。 単回経口投与ラットにおいては、糞中のジフルベンズロンは、高用量で 78～94 %TRR（酵素処理¹後：93～99 %TRR）、中用量で 100 %TRR（酵素処理後：89～99 %TRR）であり、主要な代謝物は、代謝物 B2（高用量：2.0～9.9 %TRR（酵素処理後：0.4～0.5 %TRR）、中用量：未検出（酵素処理後：0.3～7.1 %TRR））であった。 尿中のジフルベンズロンは、高用量では未検出（酵素処理後：4.3～4.5 %TRR）、中用量では 0.4～6.8 %TRR（酵素処理後：3.4～4.0 %TRR）であり。主要な代謝物は、代謝物 D（高用量：29～30 %TRR（酵素処理後：28～29 %TRR）、中用量：21～22 %TRR（酵素処理後：27～29 %TRR））、代謝物 E（高用量：25～27 %TRR（酵素処理後：6.2～6.6 %TRR）、中用量：19～20 %TRR（酵素処理後：6.7～7.0 %TRR））、代謝物 B2（高用量：2.8～4.4 %TRR（酵素処理後：15 %TRR）、中用量：6.8～7.7 %TRR（酵素処理後：17～18 %TRR））、代謝物 F+G（高用量：5.2～5.5 %TRR（酵素処理後：12～14 %TRR）、中用量：9.7～9.9 %TRR（酵素処理後：11～12 %TRR））及び代謝物 C（高用量：8.5～9.4 %TRR（酵素処理後：9.1～9.8 %TRR）、中用量：7.4～8.7 %TRR（酵素処理後：7.4～7.9 %TRR））、であった。 胆汁中のジフルベンズロンは、中用量で未検出～6.8 %TRR（酵素処理後：6.4～8.3 %TRR）であり、主要な代謝物は、代謝物 E+F+G+未同定代謝物 R3+R4（中用量：77～79 %TRR（酵素処理後：58～60 %TRR））及び代謝物 B2（中用量：4.7～5.8 %TRR（酵素処理後：19 %TRR））であった。 中用量反復経口投与ラットにおいては、糞中及び尿中の代謝物のプロファイルに単回経口投与との差は認められなかった。 ラットに経口投与されたジフルベンズロンの主要代謝経路は、水酸化、尿素結合の加水分解、グルクロン酸又は硫酸抱合化と考えられた。

¹ β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼによる加水分解処理

急性毒性		
試験	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	観察された症状
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot. FL44/605201 純度 98.5 % (資料 5-6)	LD ₅₀ 雌雄：>8100 mg/kg 体重	雄：2800 及び 4800 mg/kg 体重で各 1/10 例死亡 雌：死亡なし
急性経口毒性 マウス 農薬原体 Lot. FL44/605201 純度 98.5 % (資料 5-6)	LD ₅₀ 雌雄：>8100 mg/kg 体重	死亡及び毒性症状なし
急性経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot. FL44/605201 純度 98.5 % (資料 5-6)	LD ₅₀ 雌雄：>5400 mg/kg 体重	死亡及び毒性症状なし
急性経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot. FL44/606261 純度 98.5 % (資料 5-7)	LD ₅₀ 雌雄：>5000 mg/kg 体重	死亡及び毒性症状なし
急性経皮毒性 マウス 農薬原体 Lot. FL44/605201 純度 98.5 % (資料 5-6)	LD ₅₀ 雌雄：>6200 mg/kg 体重	死亡及び毒性症状なし
急性皮下毒性 ラット 農薬原体 Lot. FL44/605201 純度 98.5 % (資料 5-6)	LD ₅₀ 雌雄：>3400 mg/kg 体重	雄：2600 mg/kg 体重で 1/10 例死亡 雌：死亡なし
急性皮下毒性 マウス 農薬原体 Lot. FL44/605201 純度 98.5 % (資料 5-6)	LD ₅₀ 雌雄：>4000 mg/kg 体重	死亡なし
急性吸入毒性（ダスト） ラット 農薬原体 Lot. 309181 純度不明 (資料 5-8)	6 時間全身暴露 LC ₅₀ 雌雄：>35 mg/L	雌雄：暴露中の呼吸困難 死亡なし

試験		結果	
皮膚感作性(Maximisation 法) モルモット 農薬原体 Lot. FUX021000/FUN91A10A 純度 95.6 % GLP（資料 5-9）		陰性	
短期毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	所見
90 日間反復経口投与毒性 ラット 農薬原体 Lot. FL44/606261 純度 98.5 % (資料 5-10)	0、10、30、100、300 ppm 雄：0、0.78、2.28、8.09、23.9 雌：0、0.85、2.48、7.93、24.9	雄：8.09 雌：2.48	300 ppm 雌雄：脾絶対及び比重量増加 等 100 ppm 雄：毒性所見なし 雌：WBC 増加
90 日間反復経口投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. P7227 純度 99.6 % (資料 5-11)	0、10、20、40、160 ppm 雄：0、0.41、0.77、1.60、5.86 雌：0、0.43、0.92、1.70、6.68	雄：1.60 雌：1.70	160 ppm 雌雄：MetHb 増加、Hb 減少、RBC 減少
1 年間反復経口投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. FL66/FUN80D21D 純度 97.6 % GLP（資料 5-12）	0、2、10、50、250	雌雄：2	50 mg/kg 体重/日以上 雄：MetHb 及び SulfHb 増加、脾及び肝 絶対重量増加 等 雌：Hb 及び RBC 減少、MetHb 及び SulfHb 増加 等 10 mg/kg 体重/日 雌雄：MetHb 及び SulfHb 増加等
遺伝毒性			
試験	試験系	試験濃度	結果
DNA 修復 農薬原体 Lot.不明 純度 98.5 % (資料 5-13)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～2000 µg/ディスク	陰性
復帰突然変異（Ames） 農薬原体 Lot.不明 純度 98.5 % (資料 5-14)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2hcr 株)	10～5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変異（Ames） 農薬原体 Lot.不明 純度 99 %以上 (資料 5-15)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	10～1000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変異（Ames） 農薬原体 Lot. FL66/FUN80D21D 純度 96.9 % GLP（資料 5-16）	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	8～1000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

令和6年8月2日 農業資材審議会農薬分科会農薬原体部会（第20回）

不定期 DNA 合成 農薬原体 Lot. FL66/FUN80D21D 純度 96.9 % GLP（資料 5-17）	ラット初代培養肝細胞	1～333 µg/mL	陰性
遺伝子突然変異 農薬原体 Lot. 不明 純度 99 %以上 （資料 5-18）	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y Tk ^{+/+})	1.17～300 µg/mL(+/-S9)	陰性
染色体異常 農薬原体 Lot. FL66/FUN80D21D 純度不明 GLP（資料 5-19）	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	100～250 µg/mL(+/-S9)	陰性
小核 (<i>in vivo</i>) マウス 農薬原体 Lot. 不明 純度 99 %以上 （資料 5-20）	Swiss-Webstar マウス（骨髄細胞） （一群雄各 5 匹）	15、150、1500 mg/kg 体重 （2 回強制経口投与）	陰性
長期毒性及び発がん性			
試験	投与量 (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	所見
2 年間反復経口投与毒性 /発がん性 ラット 農薬原体 Lot. P7227 純度 99.6 % （資料 5-21）	0、10、20、40、160 ppm 雄：0、0.35、0.70、1.43、5.83 雌：0、0.43、0.88、1.73、7.05	雄：5.83 雌：7.05	毒性所見なし 発がん性は認められない
2 年間発がん性 ラット 農薬原体 Lot. FL66/FUN80D21D 純度 97.6 % GLP（資料 5-22）	0、156、625、2500、10000 ppm 雄：0、7.00、27.7、145、464 雌：0、9.22、38.0、154、635	雄：<7.00 雌：<9.22	2500 ppm 以上 雌雄：RBC 及び Hb 減少、MetHb 及び SulfHb 増加、脾絶対及び比重量増 加、脾色素沈着マクロファージ増 加、骨髄過形成 等 625 ppm 雌雄：MetHb 及び SulfHb 増加、脾色素 沈着マクロファージ増加 等 156 ppm 雌雄：MetHb 増加 等 発がん性は認められない

91 週間反復経口投与毒性 /発がん性 マウス 農薬原体 Lot. FL66/FUN80D21D 純度 97.6 % GLP（資料 5-23）	0、16、80、400、2000、10000 ppm 雄：0、1.24、6.40、32.2、163、836 雌：0、1.44、7.26、35.4、187、959	雄：6.40 雌：7.26	10000 ppm 雌雄：Ht 及び RBC 減少、PLT 増加、肝 絶対及び比重量増加、脾絶対重量 増加、肝細胞肥大、肝クッパー細胞 色素沈着、ハインツ小体増加 等 2000 ppm 雌雄：Ht 及び RBC 減少、PLT 増加、脾 絶対重量増加、肝細胞肥大、ハイン ツ小体増加 等 400 ppm 雌雄：PLT 増加、ハインツ小体増加 等 発がん性は認められない
生殖・発生毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	所見
3 世代繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot. P7227/309181 純度 99.6 % (資料 5-24)	0、10、20、40、160 ppm P 雄：0、0.73、1.50、2.95、11.8 P 雌：0、0.78、1.53、3.22、12.6 F ₁ 雄：0、0.74、1.48、3.09、11.8 F ₁ 雌：0、0.83、1.80、3.65、13.1 F ₂ 雄：0、0.85、1.81、3.72、14.3 F ₂ 雌：0、1.04、2.14、4.42、16.4	親動物及び 児動物 P 雄：11.8 P 雌：12.6 F ₁ 雄：11.8 F ₁ 雌：13.1 F ₂ 雄：14.3 F ₂ 雌：16.4	親動物及び児動物 毒性所見なし 繁殖能に対する影響は認められない
2 世代繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot. FUX021000/FUN91A10A 純度 97.1 % GLP（資料 5-25）	0、500、5000、50000 ppm P 雌 0、39.1～45.6、411～466、 3830～4720 F ₁ 雌 0、41.2～44.7、408～454、 3800～4230	親動物 P 雌 ＜39.1～45.6 F ₁ 雌 ＜41.2～44.7 児動物 P 雌 411～466 F ₁ 雌 408～454	親動物 500 ppm 以上 雌雄：Ht、Hb 及び RBC 減少、MetHb 増 加、脾比重量増加、脾ヘモジテリ ン沈着 等 児動物 50000 ppm 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 繁殖能に対する影響は認められない
1 世代繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot. FL44/606261 純度 98.5% (資料 5-26)	0、1000、100000 ppm P 世代 雄：0、74、7350 雌：0、98、9310	親動物 P 世代 雄：＜74 雌：＜98 児動物 P 世代 雄：74 雌：98	親動物 1000 ppm 以上 雌雄：MetHb 及び SulfHb 増加、脾絶対 重量増加、クッパー細胞色素沈着 等 児動物 100000 ppm 雌雄：肝及び脾絶対及び比重量増加 等 繁殖能に対する影響は認められない
発生毒性 ラット 農薬原体 Lot. 309181 純度不明 (資料 5-27)	0、1、2、4 (妊娠 6～15 日投与)	母体：4 胎児：4	母動物及び胎児 毒性所見なし 催奇形性は認められない

発生毒性 ラット 農薬原体 Lot. FL66/FUN80D21D 純度 97.6% GLP（資料 5-28）	0、1000 (妊娠 6～15 日投与)	母体：1000 胎児：1000	母動物及び胎児 毒性所見なし 催奇形性は認められない	
発生毒性 ウサギ 農薬原体 Lot. 309181 純度不明 (資料 5-29)	0、1、2、4 (妊娠 6～18 日投与)	母体：4 胎児：4	母動物及び胎児 毒性所見なし 催奇形性は認められない	
発生毒性 ウサギ 農薬原体 Lot. FL66/FUN80D21D 純度 97.6 % GLP（資料 5-30）	0、1000 (妊娠 7～19 日投与)	母体：1000 胎児：1000	母動物及び胎児 毒性所見なし 催奇形性は認められない	
神経毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	所見	
28 日間反復経口投与神経毒性 ラット 農薬原体 Lot. FUX021000/FUN91A10A 純度 96.3 % GLP（資料 5-31）	0、100、1000、10000 ppm 雄：0、8.7、85.6、882 雌：0、9、1、91.3、915	雄：882 雌：915	毒性所見なし 亜急性神経毒性は認められない	
生体機能への影響 農薬原体、Lot. FL44/605201、純度 98.5%（資料 5-32）				
試 験		投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	NOEL (mg/kg 体重)	結果
中枢神経系	一般状態 マウス	0、1000、3000 (経口)	雄：3000	影響なし
	チオペンタール麻酔作用 マウス	0、1000 (経口)	雄：1000	影響なし
	抗電撃痙攣作用 マウス	0、1000 (経口)	雄：1000	影響なし
	抗レセルピン作用 マウス	0、1000 (経口)	雄：1000	影響なし
	鎮痛作用 マウス	0、1000 (経口)	雄：1000	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数、頸動脈血流量及び股動脈血流量 イヌ	0、1000 (十二指腸)	雌雄：1000	影響なし
自律神経系	摘出回腸自動運動に対する作用 ウサギ	10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻³	影響なし
	摘出回腸収縮抑制作用 モルモット	10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>)	雄：10 ⁻³	影響なし
泌尿器系	尿量、Na ⁺ 及び K ⁺ マウス	0、1000 (経口)	雄：1000	影響なし

消化器系	胃液分泌量 ラット	0、1000 (十二指腸)	雄：1000	影響なし
体性神経	局所麻酔作用 モルモット	1%	雄：1%	影響なし
炎症	カラゲニン浮腫に対する作用 ラット	0、1000	雄：1000	影響なし

ジフルベンズロンは、食品安全委員会において評価（資料 5-33）がなされており、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験のメトヘモグロビン量及びスルフヘモグロビン量増加等に対する NOAEL 2 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日が一日摂取許容量（ADI）として設定されている。また、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断されている。

食品安全委員会による評価

（URL：<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20101210006>）

6. 不純物の毒性

6.1 PCA

ジフルベンズロンの農薬原体中に含有されている不純物 PCA（4-クロロアニリン）はアニリン類であり、遺伝毒性があり、げっ歯類において発がん性があるとされている。また、IARC によって発がん性分類はグループ 2B とされている（資料 6-1）。

食品安全委員会のジフルベンズロンの農薬・動物用医薬品評価書（資料 5-33）における PCA の遺伝毒性及び発がん性に関する情報を表 6-1 に示す。

表 6-1：PCA の遺伝毒性及び発がん性に関する情報

遺伝毒性			
試験	試験系	試験濃度	結果
Pol A 試験 (DNA 損傷)	<i>E. coli</i> (polA ⁺ /polA ⁻)	5 µg/mL (+/-S9)	陽性
復帰突然変異試験、 differential killing 試験	① <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538、TA1978 株) ② <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	①1000 µg/スポット (+/-S9) ②10、100、500、1000 µg/プレート (+/-S9)	①陰性 ¹ ②陽性 ²
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538 株)	0.1～500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538 株)	0～1500 µg/プレート (+/-S9)	陰性

¹ 復帰突然変異体の増加はないが TA1538/TA1978 株において、differential killing 試験陽性

² 500 及び 1000 µg/プレート、代謝活性化系存在下に TA98 株で陽性

復帰突然変異試験	① <i>S. typhimurium</i> (C3076、D3052、G46、TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 株) ② <i>E. coli</i> (WP2、WP2uvrA ⁻ 株)	①1000 µg /プレート (+/-S9) ②1000 µg /プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験	① <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538 株) ② <i>E. coli</i> (株不明)	①3333 µg /プレート (+/-S9) ②3333 µg /プレート (+/-S9)	陽性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、TA1535 株)	1666 µg /プレート (+/-S9)	陽性、 陰性
Umu 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535/pSK1002 株)	100 µg /mL (+/-S9)	陰性
Umu 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535/pSK1002 株)	～800 µg /mL (+/-S9)	陰性
酵母を用いる体細胞 組み換え試験	<i>S. cerevisiae</i> (D4 株)	試験濃度不明	陰性
変異原性試験	<i>Aspergillus nidulans</i>	200 µg /mL (-S9)	陽性
UDS 試験	ヒト由来線維芽細胞 (WI-38)	250～1000 µg /mL (+/-S9)	陰性
UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	5～50 µg /mL (-S9)	陽性
UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	50 nmol/mL (-S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTk ^{+/+})	用量の記載なし (+/-S9)	陽性
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	1600 µg /mL (+/-S9)	陽性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	1000 µg /mL (+/-S9)	陽性、 陰性
<i>in vivo</i> 小核試験	CFLP マウス (性別匹数不明) (骨髓細胞)	～180 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与24～72 時間 後に採取)	陰性
<i>in vivo</i> 小核試験	B6C3F1 マウス (性別匹数不明) (骨髓細胞)	0、25、50、100、200、300 mg/kg体重 (3 回強制経口投与、最終投与24 時間 後に採取)	陽性 ³

³ 300 mg/kg 体重で陽性

発がん性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
103 週間 発がん性 強制経口 ラット	0、2、6、18	雌雄：2 未満	雄： 18 mg/kg 体重/日 体重増加抑制、有核赤血球増加、脾脂肪変性、肝ヘモジデリン沈着、脾臓の線維肉腫、骨肉腫及び血管肉腫、副腎の褐色細胞腫の増加 6 mg/kg 体重/日以上 Hb、RBC 及び Ht 減少、WBC、MCV、分葉核好中球及び有核赤血球増加、Lym 減少、大腿骨骨髓過形成、大腿骨 Ret 過形成及び脳下垂体前葉のう胞 2 mg/kg 体重/日以上 MCV 及び MetHb 増加、Ret 増加、脾線維化 雌： 18 mg/kg 体重/日 体重増加抑制、脾線維化及び脂肪変性、副腎髓質過形成、副腎の褐色細胞腫の増加 6 mg/kg 体重/日以上 Hb、RBC 及び Ht 減少、WBC、MCV、分葉核好中球及び有核赤血球増加、Lym 減少、チアノーゼ、大腿骨骨髓過形成、大腿骨 Ret 過形成及び脳下垂体前葉のう胞 2 mg/kg 体重/日以上 MCV 及び MetHb 増加、Ret 増加
103 週間 発がん性 強制経口 マウス	0、3、10、30	雌雄：3 未満	雄： 30 mg/kg 体重/日 肝臓のヘモジデリン沈着 10 mg/kg 体重/日以上 肝細胞癌の発生頻度が有意に増加 3 mg/kg 体重/日以上 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加 雌： 30 mg/kg 体重/日 肝臓及び腎臓のヘモジデリン沈着 3 mg/kg 体重/日以上 肝臓外造血

表 6-1 に示す遺伝毒性試験のうち、PCA の細菌を用いた PolA 試験、復帰突然変異試験、*Aspergillus* を用いた変異原性試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、マウスリンフォーマ細胞（L5178Y）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験の結果は陽性であった。また、マウスを用いた小核試験において、180 mg/kg 体重を単回投与されたマウスでは小核の有意な増加は認められなかったが、300 mg/kg 体重を投与されたマウスでは、3 日間投与後に小核の有意な増加が認められた。以上より、PCA には遺伝毒性があると考えられた。

PCA のラットを用いた発がん性試験では、高用量投与群の 18 mg/kg 体重/日の雄で脾臓の線維肉腫、骨肉腫及び血管肉腫、同投与群の雌雄で副腎の褐色細胞腫の増加が認められた。マウスを用いた発がん性試験では、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝細胞癌、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の増加が認められた。雄ラットで認められた脾臓の線維肉腫、骨肉腫及び血管肉腫は、アニリン及び構造的に関連のある物質で典型的にみられ、間接的なメカニズムが考えられた（資料 6-2）。一方、雄マウスでみられた肝臓腫瘍は、その作用機序として変異原性の関与を否定できない。

一方、ジフルベンズロンの農薬原体について、食品安全委員会の評価では、PCA を 0.023

g/kg 含有している農薬原体（FL66/FUN80D21D）を用いた遺伝毒性試験（復帰突然変異（資料 5-16）、*in vitro* 不定期 DNA 合成（資料 5-17）及び *in vitro* 染色体異常（資料 5-19）の結果は陰性であった。また、 ^{14}C 又は ^3H で標識したジフルベンズロンを用いた動物代謝試験において PCA の生成が確認されているが（生成量は不明）、農薬原体（FL66/FUN80D21D）を用いた発がん性試験（ラット（資料 5-22）及びマウス（資料 5-23））において発がん性は認められず、ラット体内での PCA の生成を含めて評価され、ADI が設定されている。

以上をふまえ、PCA は考慮すべき毒性を有する不純物とすることとし、PCA を 0.023 g/kg 含有している農薬原体（FL66/FUN80D21D）を用いた発がん性試験において発がん性が認められなかったことから、農薬の製造に用いられる農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体との同等性を確保するため、農薬の製造に用いられる農薬原体中の含有濃度の上限値を 0.03 g/kg 未満と設定する。

また、農薬の製造に用いられる農薬原体中の組成分析の結果において、PCA の含有濃度は 0.03 g/kg 未満であることが確認されている。

なお、ジフルベンズロンの ADI 0.02 mg/kg 体重/日に、農薬原体中の PCA の含有濃度の上限値 0.03 g/kg を乗じて算出した量 0.0006 µg/kg 体重/日は、遺伝毒性があると考えられる物質に対する TTC value（Threshold of Toxicological Concern value⁴）0.0025 µg/kg 体重/日（資料 6-3）を下回っている。

6.2 その他の不純物

農薬の製造に用いられるジフルベンズロンの農薬原体中に含有されている PCA 以外の不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるジフルベンズロンの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

⁴ 食品等に含まれる物質について、ヒトの健康への悪影響を引き起こす可能性が極めて低いと考えられる暴露量の閾値が存在するという考え方を基に、その閾値を化学構造から推測される毒性の程度により分類した物質群ごとに求めた値

評価資料

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
2-1	2023	ジフルベンズロン原体中の成分の種類及びその含有濃度に関する報告書 アリストライフサイエンス株式会社 未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-1	1988	The vapour pressure of diflubenzuron Prins maurits laboratory TNO、56630/258/88 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-2	1995	Determination of the UV-VIS spectra and melting point of diflubenzuron Solvay duphar B.V、56834/07/95 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-3	1999	The boiling point of diflubenzuron technical Uniroyal chemical co、GRL-FR-11576 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-4	1999	Stability of dimilin technical to heat Uniroyal chemical co、GRL-FR-11575 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-5	1989	Solubility of diflubenzuron in water at 298 K Duphar B.V、56630/85/89 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-6	1995	Solubility of diflubenzuron in organic solvents Solvay duphar B.V、56830/52/94 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-7	1999	Determination of solubility of diflubenzuron technical in acetone and in ethyl acetate Uniroyal chemical co、GRL-FR-11577 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-8	1999	Determination of the dissociation constant of diflubenzuron Uniroyal chemical co、GRL-FR-11521 未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-9	1988	Determination by HPLC of the log p value of diflubenzuron and its primary metabolites Duphar B.V、56635/36/88 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-10	1988	HYDROLYSIS OF ¹⁴ C-LABELLED DIFULBENZURON IN BUFFER SOLUTION AT pH 5, pH 7 AND pH 9 DUPHAR B.V、56630/137/88 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-11	2008	A Hydrolysis Study of [¹⁴ C] Diflubenzuron in pH 4.0 Buffer Ricerca Biosciences, LLC、020816-1 GLP、未公表	アグロ カネショウ (株)
3-12	1987	PHOTODEGRADATION OF ¹⁴ C- LABELLED DIFULBENZURON IN WATER DUPHAR B.V、56630/35/88 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)
3-13	2008	Photodegradation of [¹⁴ C] Diflubenzuron in Natural Water and pH 5 Buffer by Simulated Sunlight Ricerca Biosciences, LLC、020815-1	アグロ カネショウ (株)
3-14	1982	Spectral data of diflubenzuron Duphar B.V、56630/117/82 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)
4-1	2018	Five batch analysis of diflubenzuron technical UPL AgroSolutions Canada Inc., GRL-GM-1376 GLP、未公表	アリストライフ サイエンス(株)

4-2	2015	Determination of diflubenzuron and PCA in technical material, Lot#FL66/FUN80D21D MacDermid Agricultural Solutions Canada Company, GRL-13374 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
4-3	2021	Characterization of Diflubenzuron Technical, Lot # AM3L02D302 UPL AgroSolutions Canada Inc., GRL-13837 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-1	1974	PH60-40: EXCRETION OF RADIOACTIVITY AND METABOLITE PATTERNS IN RATS FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION 非GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-2	1975	DIFLUBENZURON (PH60-40): BALANCE STUDIES IN THE RAT, AND IDENTIFICATION OF URINARY METABOLITES 非GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-3	1990	THE DISPOSITION OF [14C]DIFLUBENZURON IN THE RAT (STUDY PERFORMED TO JAPANESE GUIDELINES) GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-4	1990	THE METABOLISM OF [14C]DIFLUBENZURON IN THE RAT: PROFILING OF RADIOACTIVITY IN URINE, FAECES AND BILE GLP、非公開	アリスタライフ サイエンス(株)
5-5	2000	METABOLISM OF [U-14C-ANILINO]-DIFLUBENZURON BY MALE FISHER RATS GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-6	1977	急性経口・経皮・皮下毒性試験 非 GLP、未公表	アグロ カネショウ (株)
5-7	1979	Dimilin のラットに対する急性経皮毒性試験 非 GLP、未公表	アグロ カネショウ (株)
5-8	1973	ACUTE INHALATION TOXICITY TO THE RAT OF DU 112307 TECHNICAL GRADE POWDER 非 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-9	1992	Sensitization study with diflubenzuron technical in guinea pigs (Maximization test) GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-10	1979	Dimilin のラットを用いた 90 日亜急性毒性試験 非 GLP、未公表	アグロ カネショウ (株)
5-11	1974	Du 112307 TOXICITY IN REPEATED DIETARY ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS (Repeated administration for 13 weeks) 非 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-12	1985	DIFLUBENZURON 52 WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN DOGS GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-13	1978	ジフルベンズロンの細菌を用いた変異原性試験報告 非 GLP、未公表	アグロ カネショウ (株)
5-14	1978	ジフルベンズロンの細菌を用いた変異原性試験報告 非 GLP、未公表	アグロ カネショウ (株)
5-15	1979	MUTAGENICITY TESTS OF DIFLUBENZURON IN THE MICRONUCLEUS TEST IN MICE, THE L5178 MOUSE LYMPHOMA FORWARD MUTATION ASSAY, AND THE AMES SALMONELLA REVERSE MUTATION TEST 非 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-16	1990	STUDY TO EXAMINE THE POSSIBLE MUTAGENIC ACTIVITY OF DIFLUBENZURON IN THE AMES SALMONELLA/MICROSOME ASSAY GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-17	1990	EVALUATION OF DNA REPAIR INDUCING ABILITY OF DIFLUBENZURON IN A PRIMARY CULTURE OF RAT HEPATOCYTES (WITH INDEPENDENT REPEAT) GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-18	1979	MUTAGENICITY TESTS OF DIFLUBENZURON IN THE MICRONUCLEUS TEST IN MICE, THE L5178 MOUSE LYMPHOMA FORWARD MUTATION ASSAY, AND THE AMES SALMONELLA REVERSE MUTATION TEST 非 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-19	1986	MUTAGENICITY EVALUATION OF Diflubenzuron Technical IN AN IN VITRO CYTOGENETIC ASSAY MEASURING CHROMOSOME ABERRATION FREQUENCIES IN CHINESE HAMSTER OVARY (CHO) CELLS	アリスタライフ サイエンス(株)

		GLP、未公表	
5-20	1979	MUTAGENICITY TESTS OF DIFLUBENZURON IN THE MICRONUCLEUS TEST IN MICE, THE L5178 MOUSE LYMPHOMA FORWARD MUTATION ASSAY, AND THE AMES SALMONELLA REVERSE MUTATION TEST 非 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-21	1977	EFFECTS OF Du 112307 IN DIETARY ADMINISTRATION TO RATS FOR 104 WEEKS REVALUATED PATHOLOGICAL DATA, 非 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-22	1984	ONCOGENICITY STUDY IN RATS GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-23	1984	THE EFFECT OF DIFLUBENZURON GIVEN BY ORAL ADMINISTRATION WITH THE FEED ON TOXICITY AND TUMOUR DEVELOPMENT IN MALE AND FEMALE HC/CFLP MICE GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-24	1975	THE EFFECT OF Du 112307 ON REPRODUCTIVE FUNCTION OF MULTIPLE GENERATIONS IN THE RAT 非 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-25	1995	DIFLUBENZURON TECHNICAL THE EFFECT ON REPRODUCTIVE OF TWO GENERATIONS IN THE RAT GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-26	1978	EFFECT OF DIETARY ADMINISTRATION OF DU 112307 ON REPRODUCTIVE FUNCTION OF ONE GENERATION IN THE RAT 非 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-27	1975	EFFECT OF Du 112307 ON PREGNANCY OF THE RAT 非 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-28	1988	Diflubenzuron Oral (Gavage) Rat Teratology Limit Study GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-29	1975	EFFECT OF Du 112307 ON PREGNANCY OF THE NEW ZEALAND WHITE RABBIT 非 GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-30	1988	Diflubenzuron Oral (Gavage) Rabbit Teratology Limit Study GLP、未公表	アリスタライフ サイエンス(株)
5-31	2005	ジフルベンズロンのラットにおける 28 日間反復経口投与神経毒性試験 GLP、未公表	アグロ カネショウ (株)
5-32	1979	Diflubenzuron の一般薬理作用 非 GLP、未公表	アグロ カネショウ (株)
5-33	2015	農薬・動物用医薬品評価書 ジフルベンズロン 食品安全委員会 公表	—
6-1	1993	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 57 International Agency for Research on Cancer 公表	—
6-2	2023	APPLICATION OF THE PRINCIPLES OF THE ICH M7 GUIDELINE TO CALCULATION OF COMPOUND-SPECIFIC ACCEPTABLE INTAKES Addendum to M7 (R2) INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE 公表	—
6-3	2019	Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment European Food Safety Authority 公表	—