

農薬評価書

ブプロフェジン

(第2版)

2012年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	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①.....	12
(2) ラット②.....	15
(3) ラット③.....	17
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) イネ①.....	18
(2) イネ②.....	20
(3) 5植物種における代謝比較試験.....	20
(4) トマト.....	21
(5) レタス.....	21
(6) ワタ.....	22
(7) レモン.....	22
3. 土壌中運命試験.....	23
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	23
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	24
(3) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験.....	24
(2) 水中光分解試験（自然水：フミン酸溶液）.....	25
(3) 水中光分解試験（蒸留水）.....	25
(4) 水中光分解試験（自然水：池水）.....	25

5. 土壤残留試験	25
6. 作物等残留試験	26
(1) 作物残留試験	26
(2) 後作物残留試験	26
(3) 乳汁移行試験	27
(4) 魚介類における最大推定残留値	27
(5) 推定摂取量	27
7. 一般薬理試験	28
8. 急性毒性試験	30
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	32
10. 亜急性毒性試験	32
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	32
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	33
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	34
(4) 代謝物Oの28日間亜急性毒性試験	34
(5) 代謝物Pの28日間亜急性毒性試験	35
(6) 代謝物Qの28日間亜急性毒性試験	36
(7) 24日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	36
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	36
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	37
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)における肝臓及び甲状腺の病理組織学的再検査	37
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	38
12. 生殖発生毒性試験	40
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	40
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	40
(3) 発生毒性試験(ラット)	41
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	41
13. 遺伝毒性試験	42
14. その他の試験	44
(1) 十二指腸に及ぼす影響に関する試験	44
(2) 甲状腺に及ぼす影響に関する試験	46
III. 食品健康影響評価	49
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	53
・別紙2: 検査値等略称	55

▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	57
▪ 別紙 4 : 推定摂取量	67
▪ 参照	68

<審議の経緯>

—第1版関係—

<清涼飲料水関連>

1983年	12月	16日	初回農薬登録
2003年	7月	1日	厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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0701015号)
2003年	7月	3日	関係書類の接受(参照1)
2003年	7月	18日	第3回食品安全委員会(要請事項説明)
2003年	10月	8日	追加資料受理(参照2) (ブプロフェジンを含む要請対象93農薬を特定)
2003年	10月	27日	第1回農薬専門調査会
2004年	1月	28日	第6回農薬専門調査会
2005年	1月	12日	第22回農薬専門調査会

<ポジティブリスト制度及び魚介類の残留基準設定関連>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照3)
2007年	8月	2日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
2007年	8月	21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0821002号)、 関係書類の接受(参照4~10、12、13)
2007年	8月	23日	第203回食品安全委員会(要請事項説明)
2007年	9月	10日	第7回農薬専門調査会確認評価第二部会
2008年	3月	31日	第38回農薬専門調査会幹事会
2008年	4月	10日	第233回食品安全委員会(報告)
2008年	4月	10日	から5月9日まで 国民からの御意見・情報の募集
2008年	5月	14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
2008年	5月	15日	第238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14)
2010年	5月	19日	残留農薬基準告示(参照15)

—第2版関係—

2012年	2月	8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:ネクタリン、うめ等)
2012年	5月	16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0516第3号)
2012年	5月	21日	関係書類の接受(参照16~18)
2012年	5月	24日	第432回食品安全委員会(要請事項説明)
2012年	11月	20日	第88回農薬専門調査会幹事会

2012年 12月 5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
2012年 12月 10日 第457回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2009年6月30日まで)	(2012年6月30日まで)
寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
小泉直子	長尾 拓	長尾 拓
坂本元子	野村一正	野村一正
中村靖彦	畑江敬子	畑江敬子
本間清一	廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄
見上 彪	本間清一	村田容常

* : 2007年2月1日から * : 2011年1月13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 真	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	根岸友恵
-----------	------	------

廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 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)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司

泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 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3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで
** : 2011年3月1日から
*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)

三枝順三
永田 清

松本清司
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	根岸友恵	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)	代田真理子	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 88 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

チアジアジン環を有する殺虫剤である「ブプロフェジン」(CAS No. 69327-76-0)について、農薬抄録並びに JMPR、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験(ラット)、植物体内運命試験(イネ、レモン)、遺伝毒性試験、作物残留試験(ネクタリン、うめ等)の成績等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)、植物体内運命(イネ、トマト、レタス等)、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(ラット及びマウス)、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、ブプロフェジン投与による影響は、主に肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.90 mg/kg/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ブプロフェジン

英名：buprofezin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-*tert*ブチルイミノ-3-イソプロピル-5-フェニル-1,3,5-チアジアジナン
-4-オン

英名：2-*tert*butylimino-3-isopropyl-5-phenyl-1,3,5-thiadiazinan
-4-one

CAS (No. 69327-76-0)

和名：2-[(1,1-ジメチルエチル)イミノ]テトラヒドロ-3-(1-メチルエチル)-5
-フェニル-4*H*-1,3,5-チアジアジン-4-オン

英名：2-[(1,1-dimethylethyl)iminol]tetrahydro-3-(1-methylethyl)-5
-phenyl-4*H*-1,3,5-thiadiazin-4-one

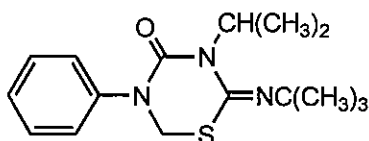
4. 分子式

C₁₆H₂₃N₃OS

5. 分子量

305.44

6. 構造式



7. 開発の経緯

ブプロフェジンは、1977年に日本農薬株式会社により開発されたチアジアジン環を有する殺虫剤である。作用機構は脱皮異常による殺幼虫作用及び産下卵の不孵化である。我が国では1983年に初回農薬登録がなされて以来、イネ、野菜、果樹、茶等を対象に登録されている。海外でも使用されており、2007年6月現在、世界88か国で登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ネクタリン、うめ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007、2011年）、JMPPR資料（1991年）、米国資料（2001～2006年）及び豪州資料（2001年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照4～10、16、17）

各種運命試験〔II. 1～4〕は、プロプロフェジンのフェニル環炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（¹⁴C-プロプロフェジン）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プロプロフェジンに換算した。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

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（一群雄3～4匹）に、¹⁴C-プロプロフェジンを10 mg/kg体重（低用量）又は100 mg/kg体重（高用量）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

プロプロフェジンは投与後速やかに吸収され、低用量及び高用量投与群ともに、血中濃度は投与9時間後に最高値に達し、以降は投与24時間後までは急速に、その後は緩やかに減衰する二相性の減衰が認められた。（参照4）

表1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	10	100
T _{max} (hr)	9	9
C _{max} (µg/g)	1.16	13.8
T _{1/2} (hr) (分布相：投与後9～24時間)	13	13
T _{1/2} (hr) (消失相：投与後24～96時間)	60	60

b. 吸収率

排泄試験〔1. (1)④ b.〕における胆汁中排泄率及び尿中排泄率の合計より、吸収率は35.3～40.8%と算出された。（参照4）

② 分布

SDラット（一群雄4匹）に¹⁴C-プロプロフェジンを低用量又は高用量で単回経口投与、SDラット（一群雌雄各5匹）に¹⁴C-プロプロフェジンを低用量又は高用量で単回経口投与、SDラット（雄5匹）に¹⁴C-プロプロフェジンを高用量で単回経口投与して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。また、SDラット（雄

5匹)に¹⁴C-ブプロフェジンを用いた試験では、投与量にかかわらず、いずれの臓器及び組織中の放射能濃度も投与5~9時間後に最高値に達した。低用量投与群では肝臓(11.2 µg/g)で最も濃度が高く、次いで脂肪、副腎、腎臓で高かった。高用量投与群では、脂肪(115 µg/g)及び肝臓(85.5 µg/g)で高濃度であった。投与96時間後にはいずれの臓器及び組織においても放射能は大きく減衰した。各臓器及び組織における減衰には、血液中と同様に二相性が認められた。

雄のSDラットを用いた試験では、投与量にかかわらず、いずれの臓器及び組織中の放射能濃度も投与5~9時間後に最高値に達した。低用量投与群では肝臓(11.2 µg/g)で最も濃度が高く、次いで脂肪、副腎、腎臓で高かった。高用量投与群では、脂肪(115 µg/g)及び肝臓(85.5 µg/g)で高濃度であった。投与96時間後にはいずれの臓器及び組織においても放射能は大きく減衰した。各臓器及び組織における減衰には、血液中と同様に二相性が認められた。

ARG分析では、投与5時間後に全身の放射能は最大値を示し、胃及び腸管に最も高い放射能がみられ、次いで肝臓、脂肪、肺、血液で高かった。その後体内放射能は著しく減衰し、投与96時間後に体内に残存した放射能は4% TAR以下であった。

雌雄のSDラットを用いた試験における投与168時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は、雌雄ともに肝臓、甲状腺及び血球で比較的高かった。これらの臓器及び組織中に分布した放射能濃度は低用量投与群で0.14~0.36 µg/g、高用量投与群で1.83~2.34 µg/gであったが、最高値を示した肝臓においても残留放射能は0.2% TAR以下であった。

雄のSDラットに高用量を投与した試験における投与72時間後の臓器及び組織中の総残留放射能は、1.0% TAR以下であった。最大残留放射能濃度は肝臓(7.15 µg/g)に認められ、次いで甲状腺(1.64 µg/g)、血液(1.55 µg/g)で高かった。(参照4)

③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中の主要成分はブプロフェジンであり、低用量投与群の雄における投与後24時間の糞中で11.6% TAR、高用量投与群の雄における投与後48時間の糞中では45.4% TAR 検出された。代謝物としてB (*p*-ヒドロキシ体)、C (ジヒドロキシ体)の硫酸抱合体、D (メトキシヒドロキシ体)、E (スルホキシド体)、G (IPU)、H (*p*-ヒドロキシ IPU)、J (2,4-ジオン体)、R (ウレイドプロピオン酸体)が少量(7.2% TAR 以下)認められた。尿中ではブプロフェジンは検出されず、代謝物としてCの硫酸抱合体、G、H、L (*p*-ヒドロキシ PAA)、Rが5% TAR 未満検出された。胆汁中にはC、Cのグルクロン酸抱合体及びGが検出された。

胆汁中にはグルクロン酸抱合体が認められ、糞中にはグルクロン酸抱合体が認められなかったことから、胆汁を介して腸管内に排泄された抱合体は腸管内で脱抱合されることが示唆された。

主要代謝経路は、フェニル環の水酸化、*tert*ブチル基の酸化、チアジアジン環

イオウの酸化及びチアジアジン環の開裂であり、多くの高極性代謝物を生成し、これらがさらに抱合を受ける経路と考えられた。(参照 4)

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

SD ラット (一群雄 2~3 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量又は高用量で単回経口投与、SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量又は高用量で単回経口投与、SD ラット (雄 5 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、経口投与されたブプロフェジンは速やかに糞中及び尿中に排泄され、投与後 96 時間で 96% TAR が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、尿中への排泄は雄、糞中への排泄は雌の方が高い傾向にあった。(参照 4)

表 2 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

試料	投与後 96 時間		投与後 168 時間 (呼気のみ投与後 48 時間)				投与後 72 時間
	10 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重
	雄	雄	雄	雌	雄	雌	雄
尿	21.9	25.2	20.9	13.4	21.7	14.6	12.9
糞	74.0	70.5	72.8	79.2	72.8	85.1	79.0
呼気	0.21	0.21	0.40	0.08	0.18	0.10	

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雄 2 匹) に、¹⁴C-ブプロフェジンを低用量で単回経口投与、同様に胆管カニューレを挿入した SD ラット (雌雄各 3 匹) に、¹⁴C-ブプロフェジンを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

雄の SD ラットを用いた試験では、投与後 24 時間の胆汁中排泄は 31.7~38.4% TAR であった。雌雄の SD ラットを用いた試験では、投与後 24 時間の胆汁中排泄は雄で 29.8% TAR、雌で 38.2% TAR であり、尿中排泄は雄で 5.5% TAR、雌で 2.6% TAR、糞中排泄は雄で 34.0% TAR、雌で 19.0% TAR であった。(参照 4)

(2) ラット②

① 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (2)③ b.]における尿、胆汁、カーカス¹及びケージ洗浄液の合計から、投与後 24 時間における体内吸収率は 15.3~46.1%と算出された。
(参照 16)

② 代謝

尿及び糞中排泄試験 (フェーズ 1 試験) [1. (2)③ a.]の投与後 48 時間の尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 (フェーズ 2 試験) [1. (2)③ b.]の投与後 24 時間の胆汁を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に示されている。

TLC 分析において、尿中の代謝物については、ほとんど全ての放射能は原点又はその近傍に留まった。フェーズ 2 の尿中代謝物もフェーズ 1 と同様であった。フェーズ 2 の糞中の主要成分は未変化のブプロフェジンであった。胆汁中では、ほとんど全ての放射能は原点に留まるか、原点と不分離であり、雌雄間で大きな相違はなかった。

液-液分配において、尿及び糞のいずれにおいても、総放射能の 67%及び 69%が分配後の水相に残存した。溶媒抽出相においては、おおむね塩基性での抽出率が酸性又は中性での抽出率に比べ低かった。

酵素加水分解において、尿、糞及び胆汁中成分の原点又は原点近傍からの移動が認められた。フェーズ 1 試験の雄ラットのグルクロン酸抱合体は 9.8%TAR、硫酸抱合体は 2.7%TAR であった。フェーズ 1 試験の雌ラット尿でも同様にグルクロン酸抱合体は 3.4%TAR、硫酸抱合体は 0.7%TAR であった。糞中のグルクロン酸抱合体は雄で 14.5%TAR、雌で 5.8%TAR、硫酸抱合体は雌雄とも少量であった。胆汁中においてはグルクロン酸抱合体は雄で 12.2%TAR、雌で 9.4%TAR、硫酸抱合体は雄で 0.1%TAR、雌で 0.9%TAR であった。(参照 16)

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)。

表3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

試験群	溶媒	性別	試料	ブプロフェジン	代謝物
P1	A	雄	尿	NP	K/原点(12.2)、M(0.56)、L(0.41)
			糞	9.93	K/原点(9.01)、B/E(5.31)、H/I(3.70)、L(1.03)、M(0.73)
		雌	尿	NP	K/原点(6.37)、M(0.61)、L(0.40)、H/I(0.27)
			糞	7.89	K/原点(13.5)、B/E(7.01)、H/I(4.05)、L(2.46)、M(2.08)
	B	雄	尿	NP	H(1.24)、K(0.84)
			糞	5.02	K/L/原点(26.5)、H(9.98)、M(6.17)、B(0.69)、I(0.46)
		雌	尿	NP	K(0.67)、H(0.20)
			糞	3.87	K/原点(28.4)、M(22.6)、H(5.98)、B(2.19)
P2	A	雄	尿	NP	K/原点(3.56)、L(0.26)、M(0.13)、H/I(0.11)
			糞	6.07	K/原点(0.18)
			胆汁	NP	K/原点(16.9)、M(0.29)、H/I(0.21)、L(0.12)
		雌	尿	NP	K/原点(0.38)、L(0.01)、M(0.01)
			糞	2.53	K/原点(<0.01)
			胆汁	NP	K/原点(11.2)、M(0.29)、H/I(0.21)、L(0.05)
	B	雄	尿	NP	K/原点(4.53)、H(4.07)
			糞	6.29	NP
			胆汁	NP	NP
		雌	尿	NP	K/原点(0.37)、L(0.02)
			糞	2.81	NP
			胆汁	NP	NP

P1：フェーズ1、P2：フェーズ2

A：溶媒系1：n-ヘキサン/酢酸エチル (2/1、v/v)、溶媒系2：トルエン/酢酸エチル/酢酸 (6/2/1、v/v/v)

B：溶媒系1：クロロホルム/アセトン (15/1、v/v)、溶媒系2：トルエン/酢酸エチル/酢酸 (6/2/1、v/v/v)

NP：No Peak

③ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に ^{14}C -ブプロフェジンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

体外への排泄は速やかで、投与 48 時間後までに尿及び糞中に約 95%TAR 排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。雄において、全排泄期間を通じて雌より多くの尿中排泄が認められた。(参照 16)

表4 投与後48時間における尿及び糞中排泄率(%TAR)

性別	雄	雌
尿	18.7	10.7
糞	75.1	83.9
ケージ洗浄液 ^a	4.41	0.857
肝臓 ^a	0.613 (9.71)	0.603 (11.1)
消化管及び内容物 ^a	2.14 (18.1)	2.13 (19.7)
血漿 ^a	(1.98)	(1.86)
カーカス ^a	0.918	1.52

^a: 投与48時間後に採取、()内: 放射能濃度(μg/g)

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット(一群雌雄各1匹)に¹⁴C-ブプロフェジンを100 mg/kg体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後24時間における胆汁中排泄率は表5に示されている。

消化管内に残存する放射能がと殺時の体内放射能の大部分を占めた。(参照16)

表5 投与後24時間における胆汁排泄率

性別	雄	雌
胆汁	28.3	13.3
尿	5.69	0.425
糞	7.55	3.30
ケージ洗浄液 ^a	1.71	0.556
消化管及び内容物 ^a	27.7 (242)	62.5 (511)
血漿 ^a	(30.0)	(0.327)
カーカス ^a	10.3	1.04

^a: 投与24時間後に採取、()内: 放射能濃度(μg/g)

(3) ラット③

① *in vitro*代謝試験

雌雄のSDラットの肝ミクロソームに0.2 mmol/mLの¹⁴C-ブプロフェジンを混和し、*in vitro*におけるブプロフェジンの代謝試験が実施された。

ブプロフェジンは雌雄ラットの肝ミクロソームにより急速に代謝物Bに代謝され、インキュベーション開始10分後には雄で28.2%TAR、雌で31.6%TARに達した。次いで多く検出されたのは代謝物Pで、インキュベーション開始10分後に雄で11.0%TAR、雌で1.89%TARを占めた。そのほか少量の代謝物O、F及びJが認められ、インキュベーション時間を通じて各代謝物の比率はほぼ一定

であった。(参照 16)

② *in vivo*代謝試験

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に 100 mg/kg 体重の ¹⁴C-ブプロフェジンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与して *in vivo* 代謝試験が実施された。

肝臓、腎臓、心臓、消化管内容物及び糞中の代謝物は表 6 に示されている。

投与 3 及び 6 時間後の肝臓 (52.1~53.4%TAR) 及び腎臓 (13.0~16.3%TAR) で高濃度の放射能が検出されたが、投与 72 時間後には約 1/10 に減少した。血漿中放射能濃度は他の臓器より低かった。放射能の大部分は投与後 24 時間以内に主に糞中に排泄された。

ブプロフェジンは、*tert*-ブチル基の水酸化により P (ヒドロキシブチル体) を生成し、この経路はフェニル基の水酸化と同様に主要な代謝経路であった。

P は分子内転移及びその後の加水分解により自然に Q (アロファネート体) を経由して J 及び G に変換されると考えられた。また、O 及び F の存在が確認され、これらの代謝物はチアジアジン環のメチレン基の水酸化及びその後の開環により生成されると考えられた。(参照 16)

表 6 肝臓、腎臓、心臓、消化管内容物及び糞中の代謝物 (%TAR)

臓器	採取時間 (時間)	ブプロフェジン	代謝物
肝臓	3	0.204	B(0.128)、P(0.118)、J(0.002)、F(0.004)、G(0.007)、O(0.002)、D(0.043)
	6	0.198	B(0.074)、P(0.018)、J(0.001)、F(0.001)、O(0.002)、D(0.063)
腎臓	3	0.015	B(0.007)、P(0.001)、F(<0.001)、D(0.010)
	6	0.015	B(0.008)、P(0.001)、F(<0.001)、D(0.008)
心臓	3	0.007	B(0.004)、P(0.001)、D(0.005)
	6	0.009	B(0.004)、P(0.001)、D(0.005)
消化管内容物	3	29.1	B(0.057)、P(0.426)、G(0.015)、D(0.898)
	6	22.6	B(0.189)、P(0.619)、G(0.048)、D(1.97)
糞	24	14.7	B(0.324)、P(0.211)、G(0.130)、D(6.73)

注) 投与 72 時間後の肝臓、腎臓、心臓及び消化管内容物試料及び全採取時間における血漿試料は放射能が低値のため分析されなかった。

2. 植物体内運命試験

(1) イネ①

6~8 葉期のイネ (品種: 金南風) を用いて、水耕栽培及び土耕栽培による植物体内運命試験が実施された。水耕栽培では、¹⁴C-ブプロフェジンを 1.13 mg/L の用量で水耕液に添加し、処理 16 時間~92 日後にイネ体を採取した。土耕栽培

では、¹⁴C-ブプロフェジンを 400 g ai/ha の用量で田面水に添加し、処理 16 時間～119 日後（収穫期）にイネ体を採取した。また、水耕栽培では処理 16 時間～92 日後、土耕栽培では処理 16 時間～128 日後に ARG 分析が実施された。

生育初期のイネ体各部における残留放射能分布は表 7 に、土耕栽培のイネ体各部における残留放射能分布は表 8 に示されている。

水耕液及び土壌中の放射能は速やかに吸収され、処理 16 時間後には葉鞘下部に主として分布し、時間の経過と共に葉身へ移行した。イネ体の生長とともに茎葉部全体に放射能が分布し、水耕栽培の処理 92 日後の時点で穂にも放射能の分布が観察された。土耕栽培においても同様の傾向が観察され、処理 119 日後の玄米中に 0.13%TRR (0.02 mg/kg) が検出された。

水耕栽培及び土耕栽培ともに酢酸エチル画分に回収される非極性代謝物が経時的に減少し、非抽出画分が増加した。極性代謝物が主体と考えられるメタノール画分は試験期間を通じてほぼ一定の割合であった。土耕栽培における収穫期の穂部では放射能の大部分が非抽出画分に存在したことから、ブプロフェジン及び非極性代謝物の存在は極めて少ないと考えられた。

土耕栽培の葉身及び葉鞘中のブプロフェジンの残存量は、処理 7 日後で 16.4%TRR であったが、処理 119 日後では 0.8%TRR に減衰した。代謝物として B、E、F 及び G が同定されたが、生成量は 5%TRR 未満と少なかった。土耕栽培の収穫期における玄米中放射能量が少ないために代謝物分析は実施されなかったが、玄米中の抽出性画分は 0.13%TRR であったことから、ブプロフェジン及び非極性代謝物も僅かであると考えられた。（参照 4）

表 7 生育初期のイネ体各部における残留放射能分布 (%TRR)

部位	水耕栽培		土耕栽培	
	処理 16 時間後	処理 15 日後	処理 16 時間後	処理 11 日後
葉身	17.4	54.5	13.3	44.9
葉鞘上部	22.0	26.4	20.2	28.7
葉鞘下部	60.6	19.1	66.5	26.4

表 8 土耕栽培のイネ体各部における残留放射能分布 (%TRR)

部位	処理 7 日後		処理 119 日後	
	抽出性放射能	非抽出性放射能	抽出性放射能	非抽出性放射能
葉身	31.0	20.5	13.9	38.3
葉鞘	14.2	34.2	6.6	37.7
玄米	/		0.13 (0.02)	1.52 (0.18)
もみ殻			0.14 (0.25)	0.65 (0.47)
花軸			0.09 (0.07)	0.83 (0.62)
合計	45.2	54.7	20.9	79.0

()内：放射能濃度 (mg/kg)

(2) イネ②

イネ（品種：日本晴）に¹⁴C-ブプロフェジンを2.1 mg/株の用量で出穂期及び収穫7日前にそれぞれ散布し、黄熟期及び登熟期にイネ体を採取して植物体内運命試験が実施された。

黄熟期の残留放射能分布は表9に、登熟期の残留放射能分布は表10に示されている。

登熟期において、残留放射能の多くは稲わら及び籾殻で認められ、玄米への移行は僅かであった。玄米中の主な残留放射能は未変化のブプロフェジン（38.6%TRR）として認められ、代謝物としてはBが認められたが10%TRR未満であった。黄熟期の各試料並びに登熟期の籾殻及び稲わらにおいても、主な残留放射能は未変化のブプロフェジン（28.6%TRR～56.8%TRR）として認められたほか、代謝物としてB（1.6%TRR～9.1%TRR）及びF（0.1%TRR～0.6%TRR）が同定されたが、いずれも10%TRR未満であった。（参照16）

表9 黄熟期の残留放射能分布

試料	籾		稲わら	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
抽出画分	69.3	0.40	70.7	1.52
表面洗浄液	26.0	0.15	20.5	0.44
メタノール	36.4	0.21	40.8	0.88
メタノール/蒸留水 ^a	7.2	0.04	9.5	0.20
抽出残渣	30.4	0.17	29.3	0.63
合計	100	0.57	100	2.15

^a：メタノール/蒸留水=1/1

表10 登熟期の残留放射能分布

試料	玄米		籾殻		稲わら	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
抽出画分	56.9	0.09	69.1	1.42	66.0	3.18
表面洗浄液	ND	ND	17.1	0.35	22.4	1.07
メタノール	48.5	0.08	40.8	0.84	33.6	1.63
メタノール/蒸留水 ^a	8.4	0.01	11.2	0.23	9.9	0.48
抽出残渣	43.1	0.07	30.9	0.63	34.0	1.54
合計	100	0.17	100	2.05	100	4.72

^a：メタノール/蒸留水=1/1

ND：検出されず

(3) 5植物種における代謝比較試験

イネ（3～5葉期；品種：金南風）、タイヌビエ（3葉期）、トマト（4葉期）；

品種：ポンテローザ）、大豆（2葉期；品種：グリーンホーム）及びはくさい（2~3葉期；品種：愛知）の幼植物を水耕栽培し、¹⁴C-ブプロフェジンを0.3 mg/Lの用量で水耕液に添加して、代謝比較試験が実施された。各植物の各部における残留放射能濃度は表 11 に示されている。

ARG 分析において、はくさいでは処理 1 日後に、他の植物では処理 2 日後に植物体全体に放射能分布が認められた。処理 4 日後の放射能濃度は、はくさいで最も高かった。いずれの植物種においても代謝は質的に同等であると考えられ、主たる代謝部位は、フェニル環 4 位の水酸化とチアジアジン環イオウの酸化であった。

主要代謝物として、5 種類の植物に代謝物 B、E 及び F が認められ、イネ及びはくさいでは G も微量検出された。また、高極性代謝物には、ブプロフェジンのグルコース抱合体の存在が示唆された。（参照 4）

表 11 水耕液処理 4 日後の各植物の各部における残留放射能濃度 (mg/kg)

部位	イネ	タイヌビエ	トマト	大豆	はくさい
茎葉部	0.623	0.633	0.253	0.319	1.20
根部	6.13	5.27	5.51	2.04	16.7

(4) トマト

種々の熟成段階にあるトマト（品種：Marathon）の果実表面に、¹⁴C-ブプロフェジンを果実 1 個当たり 42.5 µg の用量で塗布し、処理 1 時間後、1 日、3 日及び 7 日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。ARG 分析では処理 1 時間後で放射能のほとんどが果実表面に存在した。7 日後においても大半が表面に存在したが、一部が果実内部に浸透した。種子内部への浸透はみられなかった。

処理 7 日後の果実における残留放射能は主として果実表面の洗浄液に分布し、洗浄液で 0.19 mg/kg、果実で 0.092 mg/kg であった。果実の放射能の大半は果皮にとどまり、果肉内部への移行はごく僅かであった。検出された放射能の大部分がブプロフェジンであり、洗浄液で 75.3%TRR、果実で 14.8%TRR 検出された。（参照 4）

(5) レタス

レタス（品種：Black-seeded Simpson）に ¹⁴C-ブプロフェジンを 1,740 g ai/ha（最大慣行量に相当）の用量で 12 日間隔で 2 回散布し、最終散布 14 日後（移植 65 日後）に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。葉レタス全体の残留放射能濃度は 42.6 mg/kg であった。残留放射能の大部分が葉表面に存在（88.6%TRR）し、葉表面から内部への浸透はわずかであった。植物体及び土壌表面からの揮発性成分の放射能量は、処理 14 日後においても極微量（0.4%TRR）

であった。表面洗浄液及び有機溶媒可溶性残留液の大部分がブプロフェジンであり（89.3%TRR）、葉表面に存在したと考えられた。代謝物としてG、J及びQが同定され、高極性未同定代謝物も検出されたが、いずれも1%TRR未満であった。（参照4）

（6）ワタ

ワタ（品種：Delta Pine 50）に¹⁴C-ブプロフェジンを1,710 g ai/ha（最大慣行量に相当）の用量で42日間隔で2回散布し、処理27日後（成熟期）にワタ植物体を採取して植物体内運命試験が実施された。採取された試料は残渣（gin trash）と綿実に分離した。

成熟期に採取した残渣及び綿実の残留放射能は、それぞれ15.6及び0.37 mg/kgであった。残渣及び綿実のいずれにおいても、残留放射能の大部分は植物体表面に留まり、そのほとんどがブプロフェジン（58.8～59.1%TRR）であった。代謝物として、G、J及びQが検出されたが、残渣ではいずれも約6%TRR未満、綿実ではいずれも1.5%TRR未満であった。（参照4）

（7）レモン

レモン（品種：Lisbon）の着色前の成熟果実に¹⁴C-ブプロフェジンを1,000 g ai/haの用量で噴霧し、処理7、35及び70日後に処理果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

レモン果実における残留放射能分布は表12に、レモン果皮における代謝物は表13に示されている。

いずれの採取時期においても、果実の残留放射能は果皮に98.8%TRRを超える量が認められた。果汁及び搾りかすには有意な残留放射能は認められなかったため、更なる分析は実施されなかった。

果皮における残留放射能の主要成分はブプロフェジン及びTLC原点に認められた極性代謝物であった。酸加水分解残物の分析では、極性代謝物の大部分がJ及びGの抱合体で構成されることが示された。さらに少量のO及びQが抱合体としてみられた。（参照16）

表 12 レモン果実における残留放射能分布

試料	処理 7 日後		処理 35 日後		処理 70 日後	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
果皮	99.7	0.22	98.8	0.25	98.8	0.13
表面洗浄	43.1	0.10	15.6	0.04	6.1	<0.01
メタノール抽出	48.7	0.11	70.2	0.18	65.5	0.09
メタノール/蒸留水抽出	1.5	<0.01	5.5	0.01	6.1	<0.01
残渣	6.5	0.01	7.5	0.02	21.0	0.03
果汁	0.0	<0.01	0.1	<0.01	0.1	<0.01
搾りかす	0.3	<0.01	1.1	<0.01	1.2	<0.01
合計	100	0.22	100	0.25	100	0.13

表 13 レモン果皮における代謝物

化合物	処理 7 日後		処理 35 日後		処理 70 日後	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
ブプロフェジン	47.0	0.10	18.9	0.05	9.0	0.01
代謝物 F	0.1	<0.01	0.4	<0.01	<0.3	<0.01
代謝物 G	ND	ND	ND	ND	0.2	<0.01
代謝物 Q	ND	ND	ND	ND	0.7	<0.01
その他	4.8	<0.01	2.8	<0.01	4.9	<0.01
TLC 原点+残渣から 遊離した放射能	43.1	0.09	71.9	0.18	78.2	0.11
代謝物 J ^a	20.3	0.05	28.6	0.07	26.9	0.04
代謝物 G ^a	5.2	0.01	9.0	0.02	10.8	0.01
代謝物 O ^a	ND	ND	ND	ND	0.2	<0.01
代謝物 Q ^a	1.4	<0.01	3.0	<0.01	4.5	<0.01
その他	4.9	<0.01	3.1	<0.01	10.9	0.01
原点	5.6	0.01	13.5	0.03	14.3	0.02
抽出残渣	15.1	0.03	22.3	0.05	20.9	0.03

^a : 極性代謝物を加水分解後検出

ND : 検出されず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

洪積土・シルト質埴壤土（水田：大阪）及び洪積土・砂壤土（畑地：愛媛）に、¹⁴C-ブプロフェジンを 2.5 mg/kg 土壌の用量で添加し、25℃で最長 150 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

ブプロフェジンの推定半減期は、シルト質埴壤土で 220 日、砂壤土で 80 日であった。土壌抽出液中の放射能の大部分はブプロフェジンであり、処理 150 日後においてシルト質埴壤土で 64.1% TAR、砂壤土で 30.5% TAR 検出された。主要

分解物としてB、E、F及びGが同定され、さらに多種の未同定分解物も検出されたが、5%TARを超える分解物はなかった。処理150日後の揮発性有機物の生成量は、シルト質埴壌土及び砂壌土でそれぞれ0.7%TAR及び3.1%TARであった。(参照4)

(2) 好氣的湛水土壤中運命試験

洪積土・シルト質埴壌土(大阪)、沖積土・シルト質埴壌土(愛媛)及び火山灰土・シルト質埴壌土(栃木)の3種類の水田土壌を、好氣的湛水条件(水深1.5cm)で25°C、2週間プレインキュベート後、¹⁴C-ブプロフェジンを1.6 mg/kg土壌の用量で添加し、25°Cで最長150日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。また、シルト質埴壌土(大阪)における¹⁴C-ブプロフェジンの二酸化炭素への分解生成量が測定された。

ブプロフェジンの推定半減期は、シルト質埴壌土(大阪)で110日、シルト質埴壌土(愛媛)で95日、シルト質埴壌土(栃木)で150日であった。水及び土壌抽出液中の放射能の大部分はブプロフェジンであり、処理150日後の3種土壌において36.1~53.0%TAR検出された。主要分解物としてB、F、G及びJが同定され、さらに多種の未同定分解物も検出されたが、5%TARを超える分解物はなかった。

ブプロフェジンは、好氣的湛水条件下で二酸化炭素へと分解された。シルト質埴壌土(大阪)における二酸化炭素の生成量は経時的に増加し、処理後150日で17.4%TARに達した。(参照4)

以上のことから、ブプロフェジンは、土壌中においてフェニル環の水酸化及びチアジアジン環の酸化、チアジアジン環の開裂等の分解を受けて、緩やかであるが経時的に減衰し、特に好氣的湛水条件下では二酸化炭素の生成が顕著であり、無機化されると考えられた。

(3) 土壌吸着試験

4種類の国内土壌(軽埴土:北海道、軽埴土:新潟及び茨城、砂壌土:鹿児島)を用いて、土壌吸着試験が実施された。

砂壌土を除く3種類の土壌では土壌吸着性が強く、高次試験の実施は不可能であった。砂壌土におけるFreundlichの吸着係数 K_{ads} は39.1であり、有機炭素含有率により補正した25°Cでの吸着係数 K_{oc} は2,230であった。(参照4)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5(酢酸緩衝液)、pH 7(リン酸緩衝液)及びpH 9(ホウ酸緩衝液)の各緩衝液に、¹⁴C-ブプロフェジンを0.32 mg/Lの用量で添加し、25±1°Cの暗所で

30日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5、pH 7及びpH 9における推定半減期は、それぞれ51日、378日及び396日であった。ブプロフェジンはpH 5の酸性条件下で加水分解されやすく、主要分解物としてOが30日後に最大で19% TAR 検出された。その他にOがさらに分解を受けたと考えられるF及びGが同定されたが、いずれも10% TAR 未満であった。中性及びアルカリ性条件下では、30日後でもブプロフェジンが90% TAR 以上検出され、ブプロフェジンは安定であると考えられた。(参照4)

(2) 水中光分解試験 (自然水：フミン酸溶液)

自然水 (pH 7のリン酸緩衝液にフミン酸ナトリウムを溶解して調製したフミン酸溶液) に、 ^{14}C -ブプロフェジンを0.193 mg/Lの用量で添加し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で6日間キセノン光照射 (光強度：528 W/m²、波長：300~800 nm) して水中光分解試験が実施された。

ブプロフェジンは、照射6日後 (太陽光換算で32.0日) には74.7% TAR に減衰し、自然水中での推定半減期は13.7日 (東京春の太陽光換算値：73日) であった。主要分解物としてNが生成され、6日後に最大で4.9% TAR 検出された。その他の分解物としてE、F、J、M及び5種類の未同定分解物が検出されたが、いずれも微量であった。暗条件下ではいずれの分解物も生成されなかった。(参照4)

(3) 水中光分解試験 (蒸留水)

蒸留水に ^{14}C -ブプロフェジンを0.1 mg/Lの用量で添加し、自然太陽光下で30日間照射して水中光分解試験が実施された。

ブプロフェジンは、照射30日後には55% TAR に減衰し、太陽光下の蒸留水中での推定半減期は33日であった。主要分解物としてNが生成され、30日後に最大で9.7% TAR 検出された。暗条件下でも分解物Nが検出されたが、太陽光照射で生成が促進された。その他の分解物としてB、E、F、G、I、J、M及びOが微量検出された。(参照4)

(4) 水中光分解試験 (自然水：池水)

pH 7.3の自然水 (池水：大阪) に非標識ブプロフェジンを0.202 mg/Lの用量で添加し、 $25 \pm 3^\circ\text{C}$ で7日間キセノン光照射 (光強度：15.9~22.1 W/m²、波長：280~500 nm) して水中光分解試験が実施された。

ブプロフェジンは、照射7日後には70.4% TAR に減衰し、池水における推定半減期は14日であった。暗条件下では分解はみられなかった。(参照4)

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土 (和歌山、愛媛)、火山灰土・埴壤土 (茨城、神奈川)、火山灰

土・壤土（栃木）、洪積土・埴壤土（愛媛）及び火山灰土・埴土（茨城）を用いて、ブプロフェジンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。

推定半減期は表 14 に示されている。（参照 4）

表 14 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期 (日)
				ブプロフェジン
容器内試験	湛水状態	1.6 mg/kg ^a	沖積土・埴壤土	102
			火山灰土・埴土	180
			沖積土・埴壤土	86
			火山灰土・壤土	69
	畑状態	2.5 mg/kg ^a	洪積土・埴壤土	25
			火山灰土・埴壤土	90
圃場試験	湛水状態	1,600 g ai/ha ^b	沖積土・埴壤土	127
			火山灰土・埴壤土	162
		1,600 g ai/ha ^c	沖積土・埴壤土	38
			火山灰土・壤土	19
	畑状態	2,500 g ai/ha ^d	洪積土・埴壤土	99
			火山灰土・埴壤土	71

注) ^aは純品、^bは 4%粒剤、^cは 50%水和剤、^dは 25%水和剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

ブプロフェジ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 に示されている。ブプロフェジンの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 73.6 mg/kg であった。（参照 16）

(2) 後作物残留試験

ブプロフェジンの 2%粒剤を 800 g ai/ha の用量で 4 回湛水散布した後、2%粉剤 DL を 800 g ai/ha の用量で 2 回散布した水稻圃場でのだいこん（根、葉部）及び小麦（玄麦）の後作物残留試験が実施された。結果は表 15 に示されている。いずれの作物においても、ブプロフェジンの残留値は定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。（参照 4）

表 15 後作物残留試験成績

前作			作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
作物名 実施年度	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				最高値	平均値
水稻 2005 年度	800×4 ^a 800×2 ^b	6	だいこん (根部) 2005 年度	1	191	<0.01	<0.01
		6	だいこん (葉部) 2005 年度	1	191	<0.01	<0.01
		6	小麦 (玄麦) 2005 年度	1	244	<0.01	<0.01

^a: 2%粒剤を 4 回湛水散布、^b: 2%粉剤 DL を 2 回散布

(3) 乳汁移行試験

ホルスタイン種の泌乳牛 (一群 2 頭) に、ブプロフェジンを 0、400 及び 4,000 mg/頭/日の用量 (稲わら残留量から推定される摂取量の 6~60 倍量に相当) で 28 日間連続経口投与し、乳汁移行試験が実施された。

400 mg/頭/日投与群では、試験期間を通してブプロフェジンの残留値は定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。4,000 mg/頭/日投与群では、投与 21 日に最大で 0.04 mg/kg のブプロフェジンが乳汁中に検出されたが、最終投与 3 日後には定量限界未満 (<0.01 mg/kg) となった。(参照 8)

(4) 魚介類における最大推定残留値

ブプロフェジンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ブプロフェジンの水産 PEC は 0.22 µg/L、BCF (試験魚種:ブルーギル) は 476、魚介類における最大推定残留値は 0.524 mg/kg であった。(参照 16)

(5) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、ブプロフェジンを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量が表 16 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ブプロフェジンが最大の残留を示す使用条件で、全ての作物に使用され、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 16 食品中より摂取されるブプロフェジンの推定摂取量

	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)
推定摂取量 (μ g/人日)	301	155	316	370

7. 一般薬理試験

ブプロフェジンのラット、マウス、ウサギ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 17 に示されている。(参照 4)

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	dd マウス	雄 5	0、100、300、 1,000、3,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重以上で 自発運動低下、尿量、糞 量増加傾向、3,000 mg/kg 体重で握力減少 傾向
	ヘキソバル ピタール 睡眠時間	dd マウス	雄 5	0、300、1,000 (経口)	—	300	1~2 時間後に睡眠時間 延長
				0、3、10、30、 100、300 (経口)	30	100	2時間後に100 mg/kg 体 重以上で睡眠時間延長
				0、10、30、100、 300、1,000 (経口)	100	300	48 時間後に300 mg/kg 体重以上で睡眠時間短 縮
体温	dd マウス	雄 5	0、300、1,000、 3,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重以上で 2~3 時間後に1.5°C 下降	
呼吸・ 循環器系	呼吸、血圧	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、1、3、10、30 (静脈内)	10	30	30 mg/kg 体重で呼吸抑 制及び血圧低下
消化器系	小腸炭末輸 送能	dd マウス	雄 5	0、600、1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
				0、100、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	
	摘出回腸 (自動運動)	Hartley モルモット	雄	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁴ g/mL	自動運動亢進、筋緊張上 昇
	摘出回腸 (収縮薬 反応)	Hartley モルモット	雄	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁴ g/mL	ACh 及びニコチンによ る最大収縮を僅かに抑 制、ニコチンによる収縮 の増加傾向
胃液分泌	SD ラット	雄 4~5	0、3、10、30 (静脈内)	30	—	影響なし	

腎機能	尿量	SD ラット	雄 5	0, 100, 300, 1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で尿量低下
-----	----	--------	-----	-------------------------	-----	-------	---------------------

—：作用量又は無作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験

ブプロフェジン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 4、5、10、16）

表 18 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	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	2,200	2,360	自発運動低下、流涙、軟便 死亡動物に十二指腸潰瘍（一部穿孔性潰瘍） 生存動物に十二指腸（穿孔部位）と肝の癒着
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,640	2,020	自発運動低下、流涎、流涙、尿失禁、下痢、被毛汚染 死亡動物に十二指腸潰瘍（一部穿孔性潰瘍）
経口 ³⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>3,840	>3,840	自発運動量減少、眼又は鼻の分泌物、肛門性器周囲の被毛汚染、振戦、流涙、軟便 雄：3,842 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし
		3,850	2,280	自発運動減少（頻回）及び消失、異常歩行、流涙、うずくまり姿勢、被毛の汚れ、下痢、軟便、腹臥位、横臥位、尿失禁、眼又は鼻の分泌物、眼球変色、粗毛、消瘦、低体温 死亡動物に十二指腸潰瘍、胃潰瘍
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし （生存動物の雄 1 例に十二指腸潰瘍）
経口	ゴールデンハムスター 雄 10 匹	>10,000		症状及び死亡例なし
経口	日本白色種ウサギ 雄 2 匹	>5,000		症状及び死亡例なし

経皮 ¹⁾	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし (生存動物に肝腫大、脾腫、肺点状出血)
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし (生存動物の雌雄に肝腫大)
吸入 ²⁾	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		肺に散在性暗赤色斑 雌 1 例死亡
		>4.57	>4.57	

注) 溶媒として¹⁾は蒸留水、²⁾はホワイトカーボン、³⁾はコーン油、それ以外はオリーブ油が用いられた。

代謝物 B、F、G、J、O、P、Q 及び原体混在物 S を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 4、5、10、16)

表 19 急性経口毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
B	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、下痢 死亡例なし
	経皮 ²⁾	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
F	経口	Fischer ラット 雌 3 匹	/	>2,000	流涙 死亡例なし
G	経口	Fischer ラット 雌 3 匹		300~2,000	よろめき歩行、自発運動低下及び消失、立毛、体温低下、流涙、腹臥、横臥、うずくまり、音刺激に対する反応消失、着色尿、削瘦、無呼吸、流涎、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で死亡例 (死亡動物に穿孔を伴う十二指腸潰瘍、膀胱の出血)
J	経口	Fischer ラット 雌 3 匹		300~2,000	流涙、よろめき歩行、自発運動の低下及び消失、体温低下、立毛、横臥、呼吸音の異常、音刺激に対する反応消失、流涎、削瘦、無呼

					吸、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で死亡例 (死亡動物に腺胃のびらん)
O	経口	Fischer ラット 雌 3 匹		300~2,000	自発運動の低下及び消失、 うずくまり、流涙、立毛、 体温低下、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で死亡例 (死亡動物に穿孔を伴う十 二指腸潰瘍)
P	経口	SD ラット 雌 3 匹		300~2,000	被毛の汚れ、流涙、下痢、 横臥、自発運動の低下及び 消失、ラッセル音 2,000 mg/kg 体重で死亡例 (死亡動物に肺のうっ血)
Q	経口	SD ラット 雌 3 匹		50~300	横臥、痙攣、被毛の汚れ 300 mg/kg 体重で死亡例 (死亡動物に気管支及び肺 胞の出血等)
S	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 10 匹	268	154	自発運動低下、流涎、流涙、 尿失禁、下腹部被毛汚染 死亡動物に十二指腸潰瘍 (一部穿孔性潰瘍)、消化 管内出血

注) 溶媒として¹⁾はオリーブ油、²⁾は蒸留水、それ以外は 0.5%CMC ナトリウム水溶液が用いられた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギ、NZW ウサギ及び Hartley モルモットを用いた眼一次刺激性試験、NZW ウサギ及び Hartley モルモットを用いた皮膚一次刺激性試験が実施された。NZW ウサギの眼及び Hartley モルモットの皮膚に対して軽度の刺激性が認められた以外は、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) 及び CBA マウスを用いた皮膚感作性試験 (局所リンパ節法) が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった。(参照 4)

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) を用いた混餌 (原体 : 0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.4	13.0	68.6	316
	雌	4.1	16.3	81.8	362

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌では、投与期間を通じて体重増加抑制傾向がみられ、この変化は検体投与の影響と考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄に Glu 減少が、1,000 ppm 以上投与群の雌に肝比重量²⁾増加等が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (3.4 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (16.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 21 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ Ht、Hb、RBC 減少 ・ APTT 延長 ・ TG 減少 ・ T.Chol、PL 増加 ・ カルシウム、無機リン、TP 増加 ・ Alb、α1-及びβ-Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量、甲状腺絶対重量増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心部及び中間帯肝細胞肥大 ・ 下垂体前葉好塩基細胞の空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht 減少 ・ APTT 延長 ・ Glu、TG 減少 ・ T.Chol、PL 増加 ・ カルシウム、TP 増加 ・ Alb、α2-、α3-及びβ-Glob 増加 ・ 肝絶対重量、甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 甲状腺腫大 ・ 小葉中心部及び中間帯肝細胞肥大 ・ 肝細胞核、核小体肥大 ・ 肝細胞巣状壊死
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺比重量増加 ・ 甲状腺腫大 ・ 肝細胞核、核小体大型化 ・ 甲状腺濾胞上皮細胞の増生、丈の増加 ・ 下垂体前葉好塩基細胞の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ α1-及びβ-Glob 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 甲状腺濾胞上皮細胞の増生、丈の増加
200 ppm 以上	・ Glu 減少	200 ppm 以下
40 ppm	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）を用いたカプセル経口（原体：0、2、10、50 及び 300 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

²⁾ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

各投与群で認められた主な所見は表 22 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、5、6、10)

表 22 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
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静、軽度歩行失調、軽度腹部膨満 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・ALT 増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・好酸性変異肝細胞巣 	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静、軽度歩行失調、軽度腹部膨満 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・PT 延長、 ・ALP、ALT 増加 ・腎、甲状腺比重量増加
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝、甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝細胞細胞質の均質化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞細胞質の均質化 ・好酸性変異肝細胞巣
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、500 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	35.3	358
	雌	4.4	42.8	433

5,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制、雄に摂餌量の減少が認められた。500 ppm 投与群の雄においても体重増加抑制傾向がみられ、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄に体重増加抑制が、5,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (3.5 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (42.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 4)

(4) 代謝物 O の 28 日間亜急性毒性試験

代謝物 O の Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口 (代謝物 O: 0、2、10、100、200 (雌のみ) 及び 200/500 (雄のみ) mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、用量を 0、10、100 及び 500

mg/kg 体重/日に設定して雄動物への投与を開始したところ、500 mg/kg 体重/日投与群で初回投与の翌日に自発運動減少、被毛汚染等の中毒症状が認められたため、最高用量が 200 mg/kg 体重/日に引き下げられ、雌では 200 mg/kg 体重/日を最高用量として投与が開始された。さらに、雄では 2 日、雌では 1 日遅れで 2 mg/kg 体重/日投与群が追加設定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 16)

表 24 代謝物 0 の 28 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
雄：500/200 mg/kg 体重/日 雌：200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 全例死亡（投与開始 2 日後） [自発運動減少/消失、被毛汚染、流涙、低体温、糞の減少] 	<ul style="list-style-type: none"> 1 例死亡（投与開始 4 日後） [被毛汚染] 眼球褪色 体重増加抑制及び摂餌量減少 RBC、Ht、Hb 及び MCV 減少 BUN 及びナトリウム増加 A/G 比、Glu 及びクロール減少 副腎絶対及び比重量減少 肝暗色化 脾髄外造血増加 子宮及び卵巣萎縮、腔変化
雄：100 mg/kg 体重/日 雌：100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> Cre、TP、Alb、T.Chol、カルシウム、及びナトリウム増加 A/G 比、塩素減少 尿中 WBC 増加 尿タンパク低下 甲状腺及び肝絶対及び比重量増加 肝暗色化 肝細胞肥大 腎尿細管上皮好酸性小体増加 	<ul style="list-style-type: none"> 自発運動量減少 TP、Alb、T.Chol 及びカルシウム増加 T.Bil 減少 尿タンパク低下 肝絶対及び比重量増加 肝細胞肥大 甲状腺ろ胞管腔内出血
10 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 甲状腺ろ胞管腔内出血 	<ul style="list-style-type: none"> 後肢握力低下 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[]内は死亡動物の所見

(5) 代謝物 P の 28 日間亜急性毒性試験

代謝物 P の Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（代謝物 P：0、4、20 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺絶対及び比重量増加

が、同群の雌雄各 2 例で甲状腺ろ胞細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 16)

(6) 代謝物 Q の 28 日間亜急性毒性試験

代謝物 Q の Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口 (代謝物 Q : 0、3、15 及び 75 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験においていずれの投与群でも投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 75 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 16)

(7) 24 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (主群 : 一群雌雄各 5 匹、2 週間回復群 : 対照群及び最高用量群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 24 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、試験部位の皮膚にわずかな病理組織学的変化 (雄 : 皮膚の有棘細胞離開及び角化亢進、雌 : 軽度炎症性反応) が認められたが、いずれも有意な毒性学的影響を示すものではないと考えられたので、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 4)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、2、20 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、5、6、10)

表 25 2年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	・ 甲状腺比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ ALT 増加 ・ T ₄ 減少 ・ 甲状腺比重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大
20 mg/kg 体重/日以上	・ ALP 増加 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大 ・ 胆管増生	・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 胆管増生
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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 55 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 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 26 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	20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.26	0.90	8.71	89.5
	雌	0.33	1.12	11.2	115

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄に甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大及び増生が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.90 mg/kg 体重/日、雌：1.12 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 4、5、6、10）

表 27 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
2,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 肝、甲状腺腫大 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ C 細胞増生	・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ C 細胞増生
200 ppm 以上	・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び増生	・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び増生
20 ppm	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）における肝臓及び甲状腺の病理組織学的再検査

ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において認められた肝臓及び甲状腺の病変について再評価するために、米国 EPA の安全性評価法に準じて

病理組織標本の再検査が実施された。

肥大性、過形成性及び腫瘍性病変の発生頻度は表 28 に示されている。

肝臓では、2,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大及び、雄でび慢性肝細胞肥大の発生頻度が有意に増加した。腫瘍性病変の有意な増加はみられず、用量傾向及び時間傾向も認められなかった。

甲状腺では、200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で、ろ胞上皮細胞肥大、2,000 ppm 投与群の雌雄で C 細胞過形成の発生頻度が有意に増加した。発がん性は認められなかった。（参照 4）

表 28 肝臓及び甲状腺における肥大性、過形成性及び腫瘍性病変の発生頻度

性別	投与群 (ppm)	雄					雌				
		0	5	20	200	2,000	0	5	20	200	2,000
肝臓	検査動物数	39	37	39	40	40	39	39	40	40	39
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	11*	0	0	0	0	14*
	び慢性肝細胞肥大	2	2	3	2	7*	5	1	3	4	6
	肝細胞腺腫	1	1	3	0	4	0	0	0	0	3
	肝細胞癌	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺腫+癌	2	1	3	0	5	0	0	0	0	3
甲状腺	検査動物数	36	35	38	39	39	37	36	40	33	39
	ろ胞上皮細胞肥大	6	11	12	19*	25*	3	2	0	1	20*
	ろ胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	ろ胞上皮細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	ろ胞上皮細胞癌	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	腺腫+癌	0	0	0	1	1	1	0	0	0	2
	C 細胞過形成	22	22	28	25	33*	22	20	24	23	32*
	C 細胞腺腫	3	2	2	1	0	2	1	0	1	0
	C 細胞癌	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0
腺腫+癌	3	2	3	2	2	2	1	0	1	0	

* : p<0.05 (カイ二乗検定)

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、200、2,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 29 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 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.82	17.4	190	481
	雌	1.89	17.9	191	493

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 に、肝腫瘍及び肺腫瘍の発生頻度は表 31 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計発生頻度には有意差は認められなかった。また、5,000 及び 200 ppm 投与群の雄では、肺腫瘍（腺腫+腺癌）の総発生頻度が有意に増加したが、用量相関性は認められず、背景データの範囲（17/80~35/80）内にあったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm（1.82 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（17.9 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 4）

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 尿比重低下 PLT、Lym 増加 肝混濁、暗調化、結節、腫瘍 び慢性肝細胞肥大 変異肝細胞巣 	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb、Ht 減少 PLT、Lym 増加 肝混濁、暗調化 び慢性肝細胞肥大
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 尿比重低下 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 変異肝細胞巣
200 ppm 以上	肝絶対及び比重量増加	200 ppm 以下
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 31 肝腫瘍及び肺腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	20	200	2,000	5,000	0	20	200	2,000	5,000
投与群 (ppm)	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
肝細胞腺腫	13	12	16	11	17	2	2	1	7	8*
肝細胞癌	14	11	11	18	15	3	2	0	4	4
腺腫+癌	27	23	27	29	32	5	4	1	11	12
肺腺腫	14	18	23	16	21	17	10	11	14	11
肺腺癌	3	8	6	7	9	5	7	7	6	8
腺腫+腺癌	17	26	29*	23	30*	22	17	18	20	19

* : p<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）①

Wistar-Imamichi ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.7	6.3	66.3
		雌	0.9	8.0	79.5
	F ₁ 世代	雄	0.6	6.0	62.5
		雌	0.8	7.8	79.7

親動物では、1,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の雌雄に体重増加抑制が、100 ppm 以上投与群の F₁ 世代の第 2 産次で生存産児数の減少が認められた。児動物では、10 及び 1,000 ppm 投与群の F_{1a} 児動物で哺育 4 日生存率の低下、10 ppm 以上投与群の両世代で哺育期の体重増加抑制が認められた。

本試験において、親動物では 100 ppm 以上投与群で生存産児数の減少が認められ、児動物では 10 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 10 ppm（P 雄：0.7 mg/kg 体重/日、P 雌：0.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：0.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：0.8 mg/kg 体重/日）であると考えられ、児動物では無毒性量は設定できなかった。しかし、同用量で実施された 2 世代繁殖試験②[12. (2)]の試験成績を考慮すると、100 ppm 以上投与群の生存産児数の減少、10 及び 100 ppm 投与群の児動物における体重増加抑制は偶発的な要因によるものと推察された。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 4）

(2) 2世代繁殖試験（ラット）②

Wistar-Imamichi ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験は、前述の 2 世代繁殖試験①[12. (1)]において児動物に対する無毒性量が設定できなかったため、児動物への影響を確認する目的で行われた。

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.64	6.46	66.0
		雌	0.92	9.21	93.1
	F ₁ 世代	雄	0.75	7.42	74.0
		雌	1.02	10.2	99.6

親動物では、1,000 ppm 投与群の P 雄で肝絶対及び比重量増加が認められた。いずれの投与群においても、生存産児数の減少は認められなかった。児動物では、1,000 ppm 投与群の F₂ 児動物で哺育 7 日以降における体重増加抑制が認められたが、10 及び 100 ppm 投与群の児動物に体重増加抑制は認められなかった。

2 世代繁殖試験①[12. (1)]と、同用量で実施された本試験の結果を総合すると、ラットの 2 世代繁殖試験における無毒性量は、親動物の雄で 100 ppm (P 雄: 6.46 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 7.42 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P 雌: 93.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 99.6 mg/kg 体重/日)、児動物で 100 ppm (P 雄: 6.46 mg/kg 体重/日、P 雌: 9.21 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 7.42 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 10.2 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 4)

(3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、50、200 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒：2%アラビアゴム水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、800 mg/kg 体重/日投与群で一般状態の変化（軟便、生殖・泌尿器官周囲の被毛汚染、嗜眠、円背位、削瘦、立毛、眼瞼半閉）、摂餌量の減少、摂水量の増加、体重増加抑制、着床後初期の死亡胚数の増加が認められた。同群では妊娠 12 日に 1 匹が切迫と殺された。200 mg/kg 体重/日投与群では摂水量の増加が認められた。

胎児では、800 mg/kg 体重/日投与群で低体重、矮小児及び皮下浮腫の発生頻度の増加が認められ、頭頂間骨、胸骨分節、胸椎、尾椎及び中手骨の骨化遅延が増加した。200 mg/kg 体重/日投与群では頭頂間骨の骨化遅延が増加した。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に摂水量の増加が、胎児に骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 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 4)

(4) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：2%アラビアゴム水溶液）投与して発生毒性試験

が実施された。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物に摂餌量の減少傾向及び体重減少（投与開始時から4日目まで）が認められ、胎児には検体投与に起因すると思われる影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で50 mg/kg 体重/日、胎児で250 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4、5、6、10）

13. 遺伝毒性試験

ブプロフェジン原体の細菌を用いたDNA修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いたUDS試験、チャイニーズハムスター由来CHL/IU細胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表34に示されている。

*In vitro*試験では全て陰性であった。マウスを用いた小核試験2試験のうち1試験において、軽度な骨髄細胞毒性が示唆される高用量（2,000 mg/kg 体重）で陽性結果が得られたとされているが、再現性がなく、かつ*in vitro*の染色体異常試験では陰性であることを考えると、偶発的なものと考えられ、毒性学的な懸念は低いと考えられた。（参照4、5、6、10、16）

このほかに、ブプロフェジンのシリアンハムスター胚培養細胞を用いた試験（処理濃度：12.5～100 μM）が実施されており、高濃度で細胞の形態変化と動原体を有する小核が有意に誘導され、細胞傷害性が認められたが、DNA損傷性はみられなかった（参照11）。

以上のように、*in vivo*小核試験の1試験において小核の誘発が認められたが、ブプロフェジンに発がん性もないことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

表 34 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	20~5,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	10~5,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)		
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1.6~5,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺ 3.7.2c 株)	13.3~42.2 µg/mL (-S9) 17.8~100 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	Alpk ラット肝初代培養細胞	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来 CHL/IU 細胞	①6 時間処理 64.1~77.9 µg/mL (+S9) 26.5~38.2 µg/mL (-S9) ②20 時間処理 10.9~21.4 µg/mL (-S9) ③40 時間処理 7.79~15.3 µg/mL (-S9)	陰性
ヒトリンパ球		10~100 µg/mL (+/-S9)	陰性	
in vivo	小核試験	BDF ₁ マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 6~8 匹)	6,400、8,000、10,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) 10,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 4 回経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与)	陽性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B、F、G、J (動物、植物及び土壌由来)、O、P、Q (動物及び植物由来) 並びに原体混在物 S、T、U 及び V 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 35 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 4、9、10、16)

表 35 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	5~5,000 µg/7° ㄨ-ト (+/-S9)	陰性
F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.4~1,250 µg/7° ㄨ-ト (+/-S9)	陰性
G			61.7~5,000 µg/7° ㄨ-ト (+/-S9)	陰性
J			5.15~1,250 µg/7° ㄨ-ト (+/-S9) 20.6~5,000 µg/7° ㄨ-ト (+/-S9)	陰性
O			1.29~313 µg/7° ㄨ-ト (+/-S9) 5.14~1,250 µg/7° ㄨ-ト (+S9) 20.6~5,000 µg/7° ㄨ-ト (-S9)	陰性
P			15.4~1,250 µg/7° ㄨ-ト (-S9) 61.7~5,000 µg/7° ㄨ-ト (+S9)	陰性
Q			61.7~5,000 µg/7° ㄨ-ト (+/-S9)	陰性
S			復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	61.7~5,000 µg/7° ㄨ-ト (+/-S9)	陰性
T	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.4~1,250 µg/7° ㄨ-ト (-S9) 61.7~5,000 µg/7° ㄨ-ト (+S9)	陰性
U			0.965~78.1 µg/7° ㄨ-ト (-S9) 3.86~313 µg/7° ㄨ-ト (+S9) 20.6~5,000 µg/7° ㄨ-ト (+/-S9)	陰性
V			15.4~1,250 µg/7° ㄨ-ト (-S9) 61.7~5,000 µg/7° ㄨ-ト (+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) 十二指腸に及ぼす影響に関する試験

ラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験[8.]において十二指腸に潰瘍性病変が観察されたため、十二指腸潰瘍形成機序解明試験が実施された。

① 十二指腸潰瘍形成性試験

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）にブプロフェジンを 0, 613, 1,040, 1,750, 2,960 又は 5,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、4 日後にと殺して十二指

腸の病理学的検査を実施し、この病変の確認が行われた。

肉眼的検査では、5,000 mg/kg 投与群の雌雄各 4 例、2,960 mg/kg 体重投与群の雌雄各 3 例に十二指腸上部に限局して穿孔巣が認められ、これらの動物では同部位に白色ないし赤色斑又は充血がみられた。1,750 mg/kg 体重投与群では雄 1 例に十二指腸上部に赤色斑がみられた。病理組織学的検査では、5,000 mg/kg 体重の雌雄全例に表在性から穿孔性に至る種々の程度の潰瘍性病変が認められ、このうち雌雄各 4 例に認められた穿孔性潰瘍は投与 2 日後までの死亡例であった。2,960 mg/kg 体重投与群でも雄 5 例、雌 4 例で同様の病変が認められ、穿孔性潰瘍は雌雄各 3 例の死亡例にみられた。1,750 mg/kg 体重投与群では雄 1 例に深在性潰瘍がみられた。潰瘍性病変の組織学的特徴は、炎症性細胞を伴わない粘膜細胞の壊死性変化で消化性潰瘍と判定された。無作用量は雄で 1,040 mg/kg 体重、雌で 1,750 mg/kg 体重と考えられた。(参照 4、5、10)

②ラットにおける十二指腸潰瘍発現濃度の確認

Fischer ラット (一群雄 6 匹) にブプロジェジンを 0、1,500、2,000 及び 2,600 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、48 時間後にと殺して病理学的検査を行い、潰瘍発現濃度の確認が行われた。

2,000 及び 2,600 mg/kg 体重投与群で十二指腸潰瘍が形成され、2,600 mg/kg 体重投与群で顕著であった。(参照 16)

③ラットにおける十二指腸潰瘍発現の経時的観察

Fischer ラット (一群雄 8 匹) にブプロフェジンを 2,600 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、投与 6、12、24 及び 36 時間後にと殺して病理学的検査を行い、潰瘍形成機序に関連する諸要因の変動が調べられた。

十二指腸潰瘍形成関連項目の観察結果概要は表 36 に示されている。

投与群では、臨床症状として投与 30 分後の観察時から円背位、鎮静、筋力低下、低体温、立毛、肛門周囲部被毛汚れ、腹部膨満及び軟便が認められ、投与 24 時間後及び 36 時間後の体重値に対照群と比較して有意な減少がみられた。

投与後 6 時間でガストリン分泌が増加し、その結果胃酸分泌の亢進と胃内 pH 低下が引き起こされたことにより、pH の低い胃液が十二指腸内に流入した結果、投与後 24 時間で十二指腸内液量増加及び酸性化が誘起され、十二指腸の潰瘍形成に至ったものと考えられた。(参照 16)

表 36 十二指腸潰瘍形成関連項目の観察結果概要

検査項目		投与後時間			
		6 時間	12 時間	24 時間	36 時間
消化管 ホルモン	ガストリン	↑↑			↓↓
	セクレチン			↑↑	
胃液・十二指 腸内液量 及び pH 測定	胃液量		↑↑	↑↑	↑↑
	胃液の pH		↓ 酸性化		
	十二指腸内液量			↑	
	十二指腸内液の pH			↓↓ 酸性化	
剖検	腺胃：暗赤色斑			↑↑	↑
	十二指腸上部：暗赤色斑又は 穿孔形成			↑	
病理組織学的 検査	腺胃：粘膜下水腫			↑	
	腺胃：びらん/潰瘍形成			↑↑	↑
	十二指腸：びらん/潰瘍形成			↑↑	↑

↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01

[Mann-Whitney U 検定 (消化管ホルモン、胃液・十二指腸内液量)、Student t 検定 (胃液・十二指腸内液の pH)、Fisher の直接確率計算法 (剖検所見及び病理組織学的所見の発生頻度)]

(2) 甲状腺に及ぼす影響に関する試験

ブプロフェジンの経口投与により、ラットの 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大及び増生が認められたため、本剤の甲状腺に対する影響について調べられた。

① ラットの血清中 T_3 及び T_4 に及ぼす影響

雄の SD ラットにブプロフェジンを 500 mg/kg 体重/日の用量で 1、2、4 又は 7 日間強制経口投与した結果、血清中 T_3 濃度は 4 回投与で、 T_4 濃度は 2 回以上の投与で低下した。

雄の SD ラットにブプロフェジンを 100、300、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間連続強制経口投与した結果、 T_3 及び T_4 濃度は 100 mg/kg 体重/日以上での投与群で用量に依存して低下した。

雄の SD ラットにブプロフェジンを 1,000 及び 5,000 ppm の用量で 1、3 又は 6 か月間混餌投与した結果、 T_3 濃度は、5,000 ppm 投与群では 1 か月で対照群の 70% に低下したが、3 及び 6 か月では対照群の濃度に回復した。 T_4 濃度は 1、3、6 か月でそれぞれ対照群の 30、50、90% であり、投与期間の延長に伴い回復傾向がみられた。(参照 4、5、10)

② ラットの甲状腺重量及び過酸化酵素活性に対する影響

雄の SD ラットにブプロフェジンを 500 mg/kg 体重/日、又は甲状腺過酸化酵素活性阻害剤であるプロピルチオウラシル (PTU) を 30 mg/kg 体重/日の用量で

15、30 又は 60 日間連続強制経口投与し、最終投与 24 時間後にと殺して、甲状腺重量、血清中 T_4 濃度及び甲状腺過酸化酵素活性が測定された。

ブプロフェジン及び PTU のいずれの投与群においても、甲状腺絶対及び比重量の増加、血清中 T_4 濃度の低下及び甲状腺過酸化酵素活性の上昇が認められたが、ブプロフェジン投与による変化の程度は PTU 投与より軽度であった。下垂体の病理組織学的検査では、ブプロフェジン及び PTU 投与群で前葉細胞に空胞化がみられ、その程度及び頻度は同様であった。(参照 4、5、10)

③ ラットの甲状腺過酸化酵素活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

ブプロフェジン又は抗甲状腺薬である PTU 及びシアン化カリウム (KCN) を甲状腺過酸化酵素の反応液に添加し、甲状腺過酸化酵素活性に対する直接的影響が調べられた。

PTU 及び KCN 添加では、明らかな阻害作用がみられたが、ブプロフェジン添加では、水溶解度以上の濃度である 7.2×10^{-5} M でも影響はみられなかった。(参照 4、5、10)

④ 多種の動物種における血清中 PBI (蛋白質結合性ヨード) 濃度に対する影響

雄の SD ラットにブプロフェジンを 100、300、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間連続強制経口投与した結果、血清中 T_4 濃度及び PBI 濃度ともに用量に依存して低下した。

雄の ddY マウス、ゴールデンハムスター、Hartley モルモットに、ブプロフェジンを 300 及び 500 mg/kg 体重/日の用量で 1、2、4 又は 7 日間経口投与した結果、マウス、ハムスターでは影響はみられず、モルモットでは 1~2 回の投与で血清中 PBI 濃度は僅かに低下したが、4 回以上の投与では影響はみられなかった。

雄の ddY マウスにブプロフェジンを 100、300、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間連続強制経口投与した結果、血清中 PBI 濃度に影響はみられなかった。

雄の日本白色種ウサギにブプロフェジンを 300 又は 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間連続強制経口投与した結果、血清中 PBI 濃度は 1,000 mg/kg 体重/日投与群では投与期間中低下した。300 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 日まで低下したが、7 日には回復傾向がみられた。(参照 4、5、10)

⑤ 甲状腺肥大説明試験

SD ラット (一群雄 6 匹) にブプロフェジンを 0、10、100 及び 500 mg/kg 体重/日の用量で単回経口投与し、投与 7 日及び 14 日後にと殺して、血清中ホルモン濃度及び肝ミクロソームの酵素活性の測定並びに肝及び甲状腺の病理学的検査が実施された。

100 及び 500 mg/kg 体重/日投与群において、肝絶対及び比重量増加、小葉中

心性肝細胞肥大、肝ミクロソームの PROD 活性及び 4NP-UGT 活性の上昇が認められ、500 mg/kg 体重/日投与群では血清中の T_4 濃度の明らかな低下と T_3 濃度の低下傾向が認められたことから、甲状腺ホルモンの代謝亢進が示唆された。血中 TSH 濃度は、500 mg/kg 体重/日投与群では最大で対照群の 4 倍強、100 mg/kg 体重/日投与群では 2 倍強に増加したことから、これらの投与群で見られた甲状腺重量の増加及び胞上皮細胞の肥大は、フィードバック機構による TSH を介した甲状腺刺激によるものと考えられた。(参照 16)

以上のように、ブプロフェジンを強制経口投与したラットでは、甲状腺ホルモン濃度の低下、甲状腺重量の増加、甲状腺過酸化酵素の上昇がみられ、下垂体前葉細胞空胞化の発生頻度が増加した。これらの変化は、抗甲状腺薬である PTU 投与でも認められたが、ブプロフェジン投与による変化の程度は PTU 投与による場合より明らかに軽度であり、回復が速やかであった。一方、ラット及びマウスではブプロフェジン投与により肝細胞に肥大性反応が生じていることから、肝の薬物代謝酵素誘導が示唆され、血中の甲状腺ホルモンが低下している事実から、肝臓における T_4 から T_3 への変換が増加している可能性が高いと考えられた。肝臓における T_4 から T_3 への代謝亢進により血中の甲状腺ホルモンが低下し、負のフィードバックによって下垂体からの TSH の分泌が増加することにより甲状腺が刺激され、甲状腺肥大が惹起されることが示唆された。本剤の甲状腺に対する影響は、PTU のように甲状腺に直接作用するものではなく、肝臓に対する作用の二次的影響と考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ブプロフェジン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験（ラット）、植物体内運命試験（イネ、レモン）、遺伝毒性試験、作物残留試験（ネクタリン、うめ等）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したブプロフェジンを用いた動物体内運命試験の結果、ラットにおいてブプロフェジンは速やかに吸収及び排泄され、吸収率は 15.3～46.1%と算出された。主要排泄経路は糞中で、投与後 96 時間で 96%TAR が排泄された。臓器及び組織への蓄積性は認められなかった。糞中で認められた放射能の大部分はブプロフェジンであった。代謝物として、糞中で B、C、D、E、G、H、I、J、K、L、M、P、R が、尿中で B、C、G、H、K、L、M、R が、胆汁中では B、C、G、H、I、K、L、M が検出された。これらの代謝物の多くが硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体として認められた。

¹⁴C で標識したブプロフェジンを用いた植物体内運命試験の結果、植物体で認められた残留放射能の大部分はブプロフェジンであった。代謝物として B、E、F、G、J、Q が検出されたが、10%TRR を超えるものはなかった。代謝物 F は、動物でも確認されている E から G への代謝中間体であり、動物では F が速やかに G へ代謝されていることが考えられた。代謝物 Q は植物のみで認められる生成物であるが、その量は僅かであった。

ブプロフェジンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ブプロフェジンの最大残留値は、茶（荒茶）の 73.6 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ブプロフェジン投与による影響は、主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類における暴露評価対象物質をブプロフェジン（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 37 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.90 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.009 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.90 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 37 各評価機関の評価結果及び試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) 1)				参考 (農薬抄録)
			JMPPR	米国	豪州 2)	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験③	0、40、200、1,000、 5,000 ppm	雄：3.4 雌：4.1	雄：13.0 雌：16.3	雄：3.4 雌：4.1	雄：3.4 雌：16.3	雄：3.4 雌：16.3
		雄：0.34、130、686、 316 雌：0.41、163、816、 362	雄：Glu減少等	雌雄：肝重量増加等	雄：Glu減少	雄：Glu減少 雌：肝比重量増加等	雄：Glu減少 雌：肝比重量増加等
ラット	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、50、500、5,000 ppm	/	/	/	雄：3.5 雌：42.8	雄：3.5 雌：42.8
		雄：0.35、353、358 雌：0.44、428、433	/	/	/	雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められ ない)	雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められ ない)
ラット	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、20、200、2,000 ppm	雄：0.90 雌：1.12	1	雄：0.9 雌：1.1	雄：0.90 雌：1.12	雄：0.90 雌：1.12
		雄：0.026、0.90、871、 895 雌：0.033、112、112、 115	雌雄：甲状腺ろ胞上皮細 胞肥大及び増生 (発がん性は認められ ない)	雄：甲状腺ろ胞上皮細 胞肥大及び増生 雌雄：甲状腺ろ胞上皮細 胞肥大及び増生 (発がん性は認められ ない)	雌雄：甲状腺ろ胞上皮細 胞肥大及び増生 (発がん性は認められ ない)	雌雄：甲状腺ろ胞上皮細 胞肥大及び増生 (発がん性は認められ ない)	雌雄：甲状腺ろ胞上皮細 胞肥大及び増生 (発がん性は認められ ない)
マウス	2世代 繁殖試験①②	0、10、100、1,000 ppm	- 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響 は認められない)	/	雄：0.6 雌：0.9 F _{2b} 出生児数減少 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物 P雄：0.7 P雌：0.9 F ₁ 雄：0.6 F ₁ 雌：0.8 児動物：-	親動物 P雄：0.7 P雌：0.9 F ₁ 雄：0.6 F ₁ 雌：0.8 児動物：-
		P雄：0.07、63、663 P雌：0.09、80、795 F ₁ 雄：0.06、60、625 F ₁ 雌：0.08、78、797	児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響 は認められない)	/	F _{2b} 出生児数減少 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物 P雄：0.7 P雌：0.9 F ₁ 雄：0.6 F ₁ 雌：0.8 児動物：-	親動物 P雄：0.7 P雌：0.9 F ₁ 雄：0.6 F ₁ 雌：0.8 児動物：-

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	米国	豪州 ②	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2 世代 繁殖試験②	0、10、100、1,000 ppm	雄：6.4 雌：8.9 親動物：肝比重量増加 兒動物：体重増加抑制	親動物：7.89 兒動物：7.89 親動物：体重増加量減少、臓器重量変化 兒動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	雄：6.4 雌：8.9 親動物：肝比重量増加 兒動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄：6.46 P 雌：93.1 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：99.6 兒動物 P 雄：6.46 P 雌：9.21 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：10.2	親動物 P 雄：6.46 P 雌：93.1 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：99.6 兒動物 P 雄：6.46 P 雌：9.21 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：10.2
		P 雄：0.064、6.46、66.0 P 雌：0.092、9.21、93.1 F ₁ 雄：0.075、7.42、74.0 F ₁ 雌：0.102、10.2、99.6	親動物：7.89 兒動物：7.89 親動物：体重増加量減少、臓器重量変化 兒動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	雄：6.4 雌：8.9 親動物：肝比重量増加 兒動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄：6.46 P 雌：93.1 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：99.6 兒動物 P 雄：6.46 P 雌：9.21 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：10.2	親動物 P 雄：6.46 P 雌：93.1 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：99.6 兒動物 P 雄：6.46 P 雌：9.21 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：10.2	親動物 P 雄：6.46 P 雌：93.1 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：99.6 兒動物 P 雄：6.46 P 雌：9.21 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：10.2
	発生毒性 試験	0、50、200、800	母動物：50 胎児：166~188 母動物：摂水量増加 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：200 胎児：200 母動物：死亡、妊娠率低下、胚吸収率増加 胎児：骨化遅延、低体重、浮腫 (催奇形性は認められない)	母動物：38 胎児：175 母動物：摂水量増加 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：50 母動物：摂水量増加 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：50 母動物：摂水量増加 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
		0、20、200、2,000、5,000 ppm	雄：1.82 雌：1.82 雄：肝重量増加 雌：肝重量増加 (発がん性は認められない)	雄：1.82 雌：17.4 雄：肝絶対重量増加 雌：肝細胞腫増加、腺腫+癌の増加	雄：1.82 雌：1.89 雄：肝重量増加 (発がん性は認められない)	雄：1.82 雌：17.9 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雄：1.82 雌：17.9 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)
マウス	2 年間 慢性毒性 発がん性 併合試験	0、20、200、2,000、5,000 ppm 雄：0.182、17.4、190、481 雌：0.189、17.9、191、493	雄：1.82 雌：1.82 雄：肝重量増加 雌：肝重量増加 (発がん性は認められない)	雄：1.82 雌：17.4 雄：肝絶対重量増加 雌：肝細胞腫増加、腺腫+癌の増加	雄：1.82 雌：1.89 雄：肝重量増加 (発がん性は認められない)	雄：1.82 雌：17.9 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雄：1.82 雌：17.9 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、50、250	母動物：50 胎児：250 母動物：体重増加抑制等 (催奇形性は認められ ない)	母動物：50 胎児：250 母動物：摂餌量減少、体 重減少 (催奇形性は認められ ない)	母動物：50 胎児：250 母動物：体重増加抑制等 (催奇形性は認められ ない)	母動物：50 胎児：250 母動物：体重減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：50 胎児：250 母動物：体重減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、2、10、50、300	10 肝の変化	10 肝の変化	10 肝絶対及び比重量増加 等	雌雄：10 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等	雌雄：10 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等
	2年間 慢性毒性 試験	0、2、20、200	2 小葉中心性肝細胞肥大 等	2 雌雄：胆管増生、ALP増 加	2 小葉中心性肝細胞肥大 等	雌雄：2 雌雄：ALP増加等	雌雄：2 雌雄：ALP増加等
	ADI (cRfD)		NOAEL：0.9 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1.0 UF：100 cRfD：0.01 (2001年) NOAEL：1.0 UF：300 cRfD：0.0033 (2006年)	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：0.90 SF：100 ADI：0.009	NOAEL：0.90 SF：100 ADI：0.009
	ADI 設定根拠資料		ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 ラット 2 世代繁殖試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数 UF：不確実係数 NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量

一：無毒性量は設定できない /：記載なし

①：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

②：2 世代繁殖試験の無毒性量は、繁殖試験①及び②の結果を総合判断して設定され、繁殖試験②の欄に示されている。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	名称 (略称)	化学名 (IUPAC)
B	pヒドロキシ体 (BF-2)	2- <i>tert</i> ブチルイミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-イソプロピル-1,3,5-チアジアジナン-4-オン
C	ジヒドロキシ体	2- <i>tert</i> ブチルイミノ-5-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-イソプロピル-1,3,5-チアジアジナン-4-オン
D	メトキシヒドロキシ体 (BF-27)	2- <i>tert</i> ブチルイミノ-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-3-イソプロピル-1,3,5-チアジアジナン-4-オン
E	スルホキシド体 (BF-10)	2- <i>tert</i> ブチルイミノ-3-イソプロピル-5-フェニル-1,3,5-チアジアジナン-4-オン-1-オキシド
F	ビウレット体 (BF-11)	1- <i>tert</i> ブチル-3-イソプロピル-5-フェニルビウレット
G	IPU (BF-12)	1-イソプロピル-3-フェニルウレア
H	pヒドロキシIPU (BF-13)	1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-イソプロピルウレア
I	フェニルウレア (BF-16)	フェニルウレア
J	2,4-ジオン体 (BF-9)	3-イソプロピル-5-フェニル-1,3,5-チアジアジナン-2,4-ジオン
K	アミノフェノール	4-アミノフェノール
L	pヒドロキシPAA (BF-23)	N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド
M	脱イソプロピル体 (BF-19)	6- <i>tert</i> ブチルアミノ-2,3-ジヒドロ-3-フェニル-4 <i>H</i> -1,3,5-チアジアジン-4-オン
N	フェニルホルムアミド (BF-21)	N-フェニルホルムアミド
O	チオビウレット体 (BF-25)	1- <i>tert</i> ブチル-3-イソプロピル-5-フェニル-2-チオビウレット
P	ヒドロキシブチル体 (BF-4)	2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチルイミノ)-3-イソプロピル-5-フェニル-1,3,5-チアジアジナン-4-オン
Q	アロファネート体 (BF-26)	2-アミノ-2-メチルプロピル-2-メチルエチル-4-フェニルアロファネート
R	ウレイドプロピオン酸体 (BF-28)	2-{3-イソプロピル-3-[メチルスルホニルメチル(フェニル)カルバモイル]ウレイド}-2-メチルプロピオン酸
S	—	(原体混在物 1)
T	—	(原体混在物 2)

U	—	(原体混在物 3)
V	—	(原体混在物 4)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
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))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARG	オートラジオグラフィ
BCF	生物濃縮係数
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
PBI	蛋白質結合性ヨード
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
PTU	プロピルチオウラシル
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
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
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間

TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDS	不定期 DNA 合成
4-NP-UGT	4-ニトロフェノールを基質とするウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
水稲 (玄米) 1979年度	2	750-1,000 ^{WP}	4	7 14 20-21 31	0.130 0.117 0.113 0.100	0.08 0.07 0.06 0.05
水稲 (稲わら) 1979年度	2	750-1,000 ^{WP}	4	7 14 20-21 31	32 18.3 6.16 6.20	17 12 5.5 3.7
水稲 (玄米) 1981年度	2	800 ^G	4	21 30 45 60	0.02 <0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01 <0.01
水稲 (稲わら) 1981年度	2	800 ^G	4	21 30 45 60	3.0 2.86 2.72 0.25	2.0 1.7 1.4 0.19
水稲 (玄米) 1981年度	2	300 ^{SC}	1	83-86	<0.005	<0.005
水稲 (玄米) 1981年度	2	300 ^{WP}	1	77-83	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1981年度	2	300 ^{SC}	1	83-86	0.19	0.08*
水稲 (稲わら) 1981年度	2	300 ^{WP}	1	77-83	0.01	0.01*
水稲 (玄米) 1985年度	2	600 ^D	4	7 13-14 20-21	0.031 0.026 0.016	0.025 0.020 0.010
水稲 (稲わら) 1985年度	2	600 ^D	4	7 13-14 20-21	18.0 9.35 6.62	10.9 6.34 3.92
水稲 (玄米) 1986年度	2	200 ^{SC}	1	47-52	<0.005	<0.005
水稲 (玄米) 1986年度	2	200 ^{WP}	1	47-52	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1986年度	2	200 ^{SC}	1	47-52	2.15	1.18
水稲 (稲わら) 1986年度	2	200 ^{WP}	1	47-52	0.30	0.16

水稻 (玄米) 1990年度	1	200 ^{SC}	3	21	0.028	0.026
水稻 (玄米) 1990年度	1	200 ^{SC}	2	35	0.019	0.018
水稻 (玄米) 1990年度	2	200 ^{SC}	1	30	0.023	0.019
水稻 (玄米) 1993年度	1	446 ^{WP}	4	7	0.10	0.10
水稻 (玄米) 1993年度	1	209 ^{WP}	4	7	0.05	0.05
水稻 (玄米) 1993年度	1	446 ^{WP}	3	7	0.03	0.03
水稻 (玄米) 1993年度	1	209 ^{WP}	3	7	0.05	0.05
水稻 (稻わら) 1993年度	1	446 ^{WP}	4	7	12.00	11.75
水稻 (稻わら) 1993年度	1	209 ^{WP}	4	7	5.25	5.22
水稻 (稻わら) 1993年度	1	446 ^{WP}	3	7	1.19	1.11
水稻 (稻わら) 1993年度	1	209 ^{WP}	3	7	2.63	2.36
水稻 (玄米) 1994年度	2	600 ^G ×1 600-800 ^G ×3	4	21	<0.01	<0.01
水稻 (稻わら) 1994年度	2	600 ^G ×1 600-800 ^G ×3	4	21	4.38	3.96
水稻 (玄米) 1996年度	2	300 ^{SC}	4	7	0.126	0.091
水稻 (玄米) 1996年度	2	375 ^{WP}	4	7	0.164	0.123
水稻 (稻わら) 1996年度	2	300 ^{SC}	4	7	5.45	4.59
水稻 (稻わら) 1996年度	2	375 ^{WP}	4	7	10.5	7.77

水稻 (玄米) 1996年度	2	167 SC	4	7	0.082	0.048
水稻 (稻わら) 1996年度	2	167 SC	4	7	2.27	1.75
水稻 (玄米) 1996, 1997年度	2	375 WP×3 200 SC×1	4	7 14	0.112 0.113	0.065 0.059
水稻 (玄米) 1996, 1997年度	2	200 SC	1	20-21	0.028	0.018
水稻 (玄米) 1996, 1997年度	2	300 SC	1	20-21	0.047	0.034
水稻 (玄米) 1996, 1997年度	2	375 WP	1	20-21	0.052	0.041
水稻 (稻わら) 1996, 1997年度	2	375 WP×3 200 SC×1	4	7 14	7.51 4.75	4.40 2.48
水稻 (稻わら) 1996, 1997年度	2	200 SC	1	20-21	1.35	0.81
水稻 (稻わら) 1996, 1997年度	2	300 SC	1	20-21	1.39	0.96
水稻 (稻わら) 1996, 1997年度	2	375 WP	1	20-21	2.02	1.50
小麦 (子実) 1981年度	2	500 WP	3	7-10 14-18 21-25 30-32	0.094 0.040 0.018 0.013	0.07 0.02 0.01 0.01*
小麦 (子実) 1983年度	1	300 SC	1	19	0.068	0.062
小麦 (子実) 1983年度	1	300 WP	1	19	0.046	0.034
小麦 (子実) 1983年度	1	300 SC	1	31	0.006	0.006
小麦 (子実) 1983年度	1	300 WP	1	31	0.009	0.007
小麦 (子実) 1992年度	2	200 SC	1	28-30	0.005	0.005*
小麦 (子実) 1992年度	2	208-375 WP	1	28-30	0.005	0.005*

みかん (果肉) 1981年度	2	2,500 WP	5	7 ^a 14 21 30-31	0.24 0.072 0.06 0.05	0.12 0.05 0.03 0.03
みかん (果皮) 1981年度	2	2,500 WP	5	7 ^a 14 21 30-31	2.7 0.85 0.74 0.63	1.42 0.73 0.55 0.46
みかん (ジュース) 1981年度	2	2,500 WP	5	7 ^a	0.02	0.02
みかん (施設・果肉) 1993年度	2	1,750 WP×4 933 EC×1	5	14 28 42	0.24 0.17 0.14	0.11 0.06 0.08
みかん (施設・果皮) 1993年度	2	1,750 WP×4 933 EC×1	5	14 28 42	11.33 8.01 7.66	5.00 3.48 2.92
みかん (施設・果肉) 1993年度	2	1,750 WP×3 933 EC×2	5	14 28 42	0.10 0.20 0.09	0.05 0.07 0.05
みかん (施設・果皮) 1993年度	2	1,750 WP×3 933 EC×2	5	14 28 42	3.39 5.44 3.13	1.99 2.97 1.35
みかん (施設・果肉) 1994年度	2	1,750 WP×2 933 EC×1	3	14 28 42	0.02 0.02 <0.01	0.01* 0.01* <0.01
みかん (施設・果皮) 1994年度	2	1,750 WP×2 933 EC×1	3	14 28 42	0.64 0.43 0.34	0.48 0.37 0.23
みかん (施設・果肉) 1994年度	2	1,750 WP×1 933 EC×1	2	14 28 42	0.01 <0.01 0.01	0.01* <0.01 0.01*
みかん (施設・果皮) 1994年度	2	1,750 WP×1 933 EC×1	2	14 28 42	0.62 0.38 0.46	0.45 0.25 0.28
みかん (施設・果肉) 1994年度	2	1,750 WP	2	14 28 42	0.02 0.02 <0.01	0.01 0.01 <0.01
みかん (施設・果皮) 1994年度	2	1,750 WP	2	14 28 42	1.71 0.89 0.31	0.70 0.35 0.16
みかん (施設・果肉) 1994年度	2	1,750 WP	3	14 28 42	0.02 0.03 <0.01	0.01 0.01 <0.01
みかん (施設・果皮) 1994年度	2	1,750 WP	3	14 28 42	1.62 0.90 0.50	0.80 0.52 0.24
みかん (施設・果肉) 1996年度	2	1,400 SC	3	14 28-30 42	0.081 0.077 0.035	0.059 0.051 0.027

みかん (施設・果皮) 1996年度	2	1,400 ^{SC}	3	14 28-30 42	1.56 1.20 0.58	1.06 0.89 0.44
夏みかん (果肉) 1994年度	2	1,250-1,500 ^{WP}	3	45 60 89-90	0.011 <0.01 <0.01	0.009 <0.01 <0.01
夏みかん (果皮) 1994年度	2	1,250-1,500 ^{WP}	3	45 60 89-90	0.27 0.24 0.19	0.20 0.19 0.10*
夏みかん (果肉) 1994年度	2	1,250-1,500 ^{WP} ×2 667-800 ^{EC} ×1	3	45 60 89-90	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01
夏みかん (果皮) 1994年度	2	1,250-1,500 ^{WP} ×2 667-800 ^{EC} ×1	3	45 60 89-90	0.23 0.20 0.13	0.14 0.13 0.08*
夏みかん (果肉) 1996年度	2	1,400 ^{SC}	3	42-44 56-57 86-87	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
夏みかん (果皮) 1996年度	2	1,400 ^{SC}	3	42-44 56-57 86-87	0.16 0.11 0.03	0.13 0.08 0.03*
ゆず (果実) 1990年度	1	1,250 ^{WP}	1	14 ^a 28 ^a 98	0.07 0.02 <0.01	0.06 0.02 <0.01
ゆず (果実) 1990年度	1	1,250 ^{WP}	2	14 ^a 28 ^a 56	0.05 0.03 <0.01	0.05 0.03 <0.01
ゆず (果実) 1993年度	1	600 ^{EC}	1	14 ^a 28 ^a 102	0.11 0.09 0.02	0.10 0.07 0.02
ゆず (果実) 1993年度	1	600 ^{EC}	2	13 ^a 28 ^a 51	0.03 0.05 0.03	0.03 0.04 0.02
すだち (果実) 1994年度	1	1,250 ^{WP}	3	14 ^a 28 ^a 42	0.23 0.09 0.02	0.22 0.08 0.02
すだち (果実) 1994年度	1	1,250 ^{WP} ×2 667 ^{EC} ×1	3	14 ^a 28 ^a 42	0.04 0.01 0.01	0.04 0.01 0.01
すだち (果実) 1998年度	1	1,400 ^{SC}	3	28 ^a 42 56	0.053 0.012 0.014	0.052 0.012 0.013
かぼす (果実) 1998年度	1	1,400 ^{SC}	3	28 ^a 42 65	0.179 <0.005 <0.005	0.178 <0.005 <0.005
だいたい (果実) 1994年度	2	1,250 ^{WP}	3	42 56-75 86-89	0.53 0.19 0.16	0.27 0.10* 0.09*

だいたい (果実) 1994年度	2	1,250 ^{WP} ×2 667 ^{EC} ×1	3	42 56-75 86-89	0.07 0.09 0.07	0.04* 0.05* 0.04*
レモン (果実) 1994年度	1	1,250 ^{WP}	3	42 56 84	0.48 0.70 0.29	0.48 0.69 0.29
レモン (果実) 1994年度	1	1,250 ^{WP} ×2 667 ^{EC} ×1	3	42 56 84	0.30 0.20 0.11	0.28 0.20 0.10
スイートオレンジ (果実) 1995年度	1	1,250 ^{WP}	3	42 56 84	0.64 0.54 0.63	0.62 0.54 0.60
スイートオレンジ (果実) 1995年度	1	1,250 ^{WP} ×2 667 ^{EC} ×1	3	42 56 84	0.37 0.26 0.23	0.36 0.26 0.22
びわ (施設・有袋・果 実) 1991年度	1	1,000 ^{WP}	2	14 28 42	0.088 0.100 0.051	0.069 0.064 0.048
キウイフルーツ (果肉) 1989, 1990年度	2	1,000 ^{WP}	2	7 14 21	0.028 0.014 0.034	0.017 0.011 0.020
キウイフルーツ (果皮) 1989, 1990年度	2	1,000 ^{WP}	2	7 14 21	43.3 32.3 29.3	26.6 23.3 25.0
キウイフルーツ (果肉) 2006年度	2	800-1,000 ^{SC}	2	1 7 27-28	0.16 0.09 0.02	0.10 0.09 0.02
キウイフルーツ (果肉) 2006年度	2	800-1,000 ^{WP}	2	1 7 27-28	0.10 0.06 0.04	0.06 0.06 0.04
もも (果肉) 1992年度	2	345-1,250 ^{WP}	3	14 21 28	0.205 0.079 0.077	0.127 0.040 0.063
もも (果皮) 1992年度	2	345-1,250 ^{WP}	3	14 21 28	7.32 3.69 2.52	4.19 1.16 1.62
もも (果肉) 1997年度	2	1,000 ^{SC}	3	7 14 21	0.499 0.535 0.352	0.319 0.286 0.155*
もも (果皮) 1997年度	2	1,000 ^{SC}	3	7 14 21	20.8 23.7 11.9	10.2 9.4 4.3
もも (果肉) 1999年度	2	600-1,000 ^{SC}	3	14 21 28 41-42	0.37 0.35 0.22 0.08	0.26 0.23 0.15 0.06
もも (果皮) 1999年度	2	600-1,000 ^{SC}	3	14 21 28 41-42	11.6 8.15 6.37 3.14	7.66 6.07 3.55 1.60

なし (果実) 1988年度	2	500 WP	2	45 60	0.024 0.023	0.020 0.015
なし (果実) 1988年度	2	1,000 WP	2	30 45 60	0.172 0.111 0.049	0.145 0.082 0.034
なし (果実) 1991年度	2	1,000 WP	2	29-30 43-44	0.095 0.056	0.078 0.053
なし (果実) 1997年度	2	800-1,250 SC	2	28 41-42 56	0.863 0.521 0.081	0.623 0.299 0.057
うめ (果実) 1990年度	2	1,250-2,000 WP	4	106-136	<0.005	<0.005
うめ (果実) 1998年度	2	1,000 SC	4	104-132	0.01	0.01*
うめ (果実) 1999年度	2	750-800 SC	2	43-45 56-59 84-88 112-114	0.135 0.014 <0.005 <0.005	0.091 0.010 <0.005 <0.005
うめ (果実) 2008年度	2	800 SC	2	7 14 21	2.77 1.80 0.80	2.15 1.21 0.65
りんご (果実) 1998年度	2	1,400 SC	2	14 28-29 42-44	0.35 0.178 0.19	0.21 0.12 0.10
かき (果実) 1988年度	2	1,250 WP	2	21 30-32 44-45 60	0.276 0.255 0.189 0.074	0.172 0.134 0.095 0.040
すもも (果実) 1993年度	2	1,000 WP	2	13-14 20-21 27-28 42-45	0.563 0.267 0.14 0.13	0.27 0.15 0.07 0.07
すもも (果実) 1994年度	2	1,000 WP	2	21 28 42	0.09 0.08 0.11	0.08 0.07 0.08
すもも (果実) 1998年度	2	800 SC	2	21-23 30-36 45-51	0.055 0.032 0.057	0.046 0.027 0.042
すもも (果実) 2000年度	1	800 SC	2	21 42 84	0.18 0.06 <0.01	0.16 0.05 <0.01
ネクタリン (果実) 2004年度	2	800 SC	2	21 28 42	1.20 0.32 0.14	0.85 0.24 0.12
ネクタリン (果実) 2009年度	2	800 SC	2	7 14 19	2.04 2.70 1.24	1.72 1.85 0.85

あんず (果実) 2004年度	2	400-700 ^{SC}	2	14 30 45	1.21 0.25 0.31	1.05 0.18 0.25
ぶどう (大粒種) (施設・果実) 1984年度	1	188 ^{WP}	2	31 60	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
ぶどう (大粒種) (施設・果実) 1984年度	1	375 ^{WP}	2	31 60	0.011 <0.005	0.008* <0.005
ぶどう (大粒種) (施設・果実) 1984年度	1	750 ^{WP}	2	31 60	0.088 <0.005	0.079 <0.005
ぶどう (小粒種) (施設・果実) 1985年度	2	500 ^{WP}	2	30-31 45 60-61	0.297 0.163 0.116	0.246 0.134 0.089
ぶどう (小粒種) (施設・果実) 1985年度	2	333 ^{WP}	2	30-31 45 60-61	0.229 0.113 0.079	0.179 0.094 0.049
ぶどう (大粒種) (施設・果実) 2000年度	2	400-600 ^{SC}	2	30 42-44 57-58	0.26 0.09 0.06	0.21 0.06 0.03*
おうとう (施設・果実) 1998年度	2	800 ^{SC}	2	21 28-30 42-43	0.763 0.50 0.03	0.36 0.28 0.02
おうとう (施設・果実) 2009年度	2	900-1110 ^{SC}	2	7 14 21	1.50 1.83 1.48	1.32 1.56 1.04
いちじく (施設・果実) 2003年度	2	880-1,100 ^{SC}	2	7 ^a 14 21 42-44	0.85 0.25 0.18 0.09	0.58 0.20 0.13 0.06
くり (果実) 1988年度	2	875-1,250 ^{WP}	2	7 14-15	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
きゅうり (施設・果実) 1981年度	2	575-2,000 ^{WP}	3	1 3 7 14 21	0.740 0.540 0.118 0.046 0.030	0.406 0.287 0.090 0.038 0.021
きゅうり (施設・果実) 1992年度	1	550-750 ^{WP}	3	1 3 7	0.80 0.25 0.09	0.75 0.25 0.08
きゅうり (施設・果実) 1992年度	3	750 ^{WP}	3	1 3 7	0.75 0.30 0.09	0.46 0.20 0.08
きゅうり (施設・果実) 1994年度	2	605-625 ^{WP}	3	1 3 7	0.53 0.22 0.06	0.45 0.18 0.06
きゅうり (施設・果実) 1996年度	2	600 ^{SC}	3	1 3 7	0.46 0.19 0.04	0.40 0.13 0.04

きゅうり (施設・果実) 1996年度	2	600 ^{SC}	3	1	0.45	0.42
トマト (施設・果実) 1981年度	2	2,000 ^{WP}	3	1 3 7 14 21	1.04 1.32 1.14 0.941 0.710	0.714 0.662 0.643 0.528 0.383
トマト (施設・果実) 1983年度	2	1,000 ^{WP}	3	1 3 7 14	0.409 0.284 0.275 0.370	0.334 0.210 0.202 0.213
トマト (施設・果実) 1993年度	2	625-750 ^{WP}	1	1 3 7	0.050 0.030 0.020	0.199 0.131 0.059
トマト (施設・果実) 1993年度	4	625-750 ^{WP}	3	1 3 7	0.741 0.582 0.420	0.414 0.337 0.265
トマト (施設・果実) 1994年度	4	625-750 ^{WP}	3	1 3 7	0.61 0.54 0.45	0.41 0.32 0.29
トマト (施設・果実) 1995年度	2	215-300 ^{SC}	3	1 3 7	0.40 0.32 0.26	0.32 0.22 0.18
トマト (施設・果実) 1995年度	2	430-600 ^{SC}	3	1 3 7	0.56 0.51 0.36	0.43 0.37 0.28
トマト (施設・果実) 1996, 1997年度	2	600 ^{SC}	3	1	0.53	0.49
なす (施設・果実) 1986年度	2	375 ^{WP}	3	1 3	0.230 0.171	0.125 0.109
なす (施設・果実) 1986年度	2	500 ^{WP}	3	1 3	0.372 0.356	0.181 0.177
なす (施設・果実) 1986年度	2	750 ^{WP}	3	1 3	0.439 0.210	0.216 0.139
なす (施設・果実) 1996年度	2	500-600 ^{SC}	3	1 3 7	0.50 0.27 0.10	0.42 0.22 0.07
なす (施設・果実) 1996年度	2	600 ^{SC}	3	1	0.27	0.15
ししとう (施設・果実) 2007年度	1	600 ^{SC}	2	1 3 7	2.98 1.49 0.45	2.98 1.48 0.44
ししとう (施設・果実) 2009年度	1	600 ^{SC}	2	1 3 7	3.73 3.52 1.21	3.64 3.43 1.20

甘長とうがらし (施設・果実) 2006年度	2	600 ^{SC}	2	1 3 7	2.12 0.95 0.64	1.58 0.82 0.56
甘長とうがらし (施設・果実) 2007年度	2	600 ^{SC}	2	1 3 7	2.59 2.04 1.43	2.42 1.86 1.07
ふき (施設・葉柄) 1997年度	2	375 ^{WP}	3	14 21 42	1.12 1.34 0.330	0.87 0.72 0.16
茶 (製茶) 1981年度	2	2,500 ^{WP}	2	7 14 21	51.8 10.2 2.25	46.1 7.59 1.38
茶 (浸出液) 1981年度	2	2,500 ^{WP}	2	7 14 21	1.62 0.242 0.06	1.22 0.20 0.05
茶 (荒茶) 1996年度	2	500-2,500 ^{WP}	2	7 14 21 28	73.6 12.4 3.13 0.95	53.9 9.82 2.48 0.73
茶 (浸出液) 1996年度	2	500-2,500 ^{WP}	2	7 14 21 28	3.22 0.38 0.13 <0.05	2.66 0.36 0.10 <0.05
茶 (荒茶) 1996年度	2	1,000-2,000 ^{SC}	2	7 14 21 28	55.4 11.0 2.53 0.55	43.7 7.83 1.71 0.48
茶 (浸出液) 1996年度	2	1,000-2,000 ^{SC}	2	7 14 21 28	1.55 0.38 0.07 <0.05	1.30 0.27 0.07 <0.05

WP：水和剤、SC：フロアブル剤、ゾル、G：粒剤、D：粉剤、EC：乳剤

- ・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。
- ・農薬の使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHIに^aを付した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名等	残留値 (mg/kg)	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)	
		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)
米	0.123	185.1	22.8	97.7	12.0	139.7	17.2	188.8	23.2
小麦	0.07	116.8	8.18	82.3	5.76	123.4	8.64	83.4	5.84
その他の きく科野菜	0.87	0.4	0.35	0.1	0.09	0.5	0.44	0.7	0.61
トマト	0.714	24.3	17.4	16.9	12.1	24.5	17.5	18.9	13.5
ナス	0.42	4.0	1.68	0.9	0.38	3.3	1.39	5.7	2.39
その他の なす科野菜	3.64	0.2	0.73	0.1	0.36	0.1	0.36	0.3	1.09
きゅうり	0.75	16.3	12.2	8.2	6.15	10.1	7.58	16.6	12.5
みかん	0.11	41.6	4.58	35.4	3.89	45.8	5.04	42.6	4.69
なつみかん	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
レモン	0.48	0.3	0.14	0.2	0.10	0.3	0.14	0.3	0.14
オレンジ	0.62	0.4	0.25	0.6	0.37	0.8	0.50	0.2	0.12
その他の かんきつ	0.27	0.4	0.11	0.1	0.03	0.1	0.03	0.6	0.16
もも	0.08	0.5	0.04	0.7	0.06	4	0.32	0.1	0.01
ネクタリン	1.72	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17
アズキ	1.05	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11
スモモ	0.27	0.2	0.05	0.1	0.03	1.4	0.38	0.2	0.05
ウメ	2.15	1.1	2.37	0.3	0.65	1.4	3.01	1.6	3.44
おうとう	1.56	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16
ブドウ	0.246	5.8	1.43	4.4	1.08	1.6	0.39	3.8	0.93
かき	0.172	31.4	5.40	8	1.38	21.5	3.70	49.6	8.53
キウイ	0.10	1.8	0.18	1.3	0.13	1.1	0.11	2	0.20
その他の果実	0.20	3.9	0.78	5.9	1.18	1.4	0.28	1.7	0.39
茶	53.9	3	162	1.4	75.5	3.5	189	4.3	232
その他の スパイス	5.00	0.1	0.50	0.1	0.50	0.1	0.50	0.1	0.50
魚介類	0.524	94.1	49.3	42.8	22.4	94.1	49.3	94.1	49.3
合計			301		155		316		370

注) ・残留値は、申請されている使用時期、回数による各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
(参照 別紙3)。

- ・「ff」：平成10～12年の国民栄養調査(参照19～21)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたプロフェジンの推定摂取量(μg/人/日)
- ・小粒ぶどうと大粒ぶどうの摂取量はぶどうとしてまとめて算出されているため、残留値の高い小粒ぶどうの値を用いた。
- ・その他のきく科野菜の値にはふきの値を、その他のなす科野菜の値にはししとうの値を、その他のかんきつの値にはだいだいの値を、その他の果実の値にはいちじくの値を、その他のスパイスの値にはみかんの皮を用いた。
- ・くりは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：食品安全委員会農薬専門調査会第 1 回会合資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録 ブプロフェジン（殺虫剤）（平成 19 年 8 月 9 日改訂）：日本農薬株式会社
- 5 JMPR Monographs of toxicological evaluations: 821_Buprofezin (Pesticide residues in food: 1991 evaluation Part II Toxicology)
- 6 US EPA: Federal Register/Vol.66, No.172, 46381-46390 (2001)
- 7 US EPA: Federal Register/Vol.68, No.122, 37765-37771 (2003)
- 8 US EPA: Federal Register/Vol.69, No.245, 76719-76724 (2004)
- 9 US EPA: Federal Register/Vol.71, No.184, 55307-55313 (2006)
- 10 Australia NRA (National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals): Evaluation of the new active BUPROFEZIN (2001)
- 11 Herrera LA, et al. Mutation Res., 303, 121-125 (1993)
- 12 ブプロフェジンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 13 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0821002 号）
- 14 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 5 月 15 日付け府食第 527 号）
- 15 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 22 年 5 月 19 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 216 号）
- 16 農薬抄録ブプロフェジン（殺虫剤）：平成 23 年 6 月 21 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表予定
- 17 ブプロフェジンの安全性評価資料追加試験成績：日本農薬株式会社、未公表
- 18 食品健康影響評価について（平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 11 号）
- 19 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
- 20 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
- 21 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