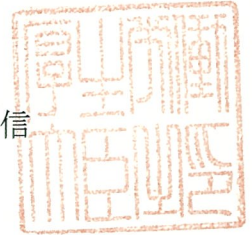


厚生労働省発生食0205第3号
令和2年2月5日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 加藤 勝信



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

農薬カルボスルファン
農薬カルボフラン
農薬シクラニリプロール
農薬ジクワット
農薬テブコナゾール
農薬ブロフラニリド
農薬ベンズピリモキサン
農薬ベンフラカルブ

以上

令和2年3月5日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和2年2月5日付け厚生労働省発生食0205第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくブロフラニドに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ブロフラニリド

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ブロフラニリド[Broflanilide (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

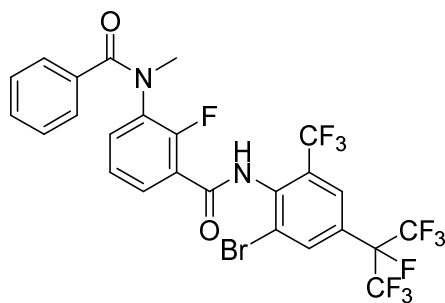
新規骨格を有する殺虫剤である。昆虫の GABA 受容体に作用し、クロライドイオンの神経細胞内への流入を阻害することにより、殺虫活性を示すと考えられている。

(3) 化学名及び CAS 番号

N-[2-Bromo-4-(perfluoropropan-2-yl)-6-(trifluoromethyl)phenyl]-2-fluoro-3-(*N*-methylbenzamido)benzamide (IUPAC)

Benzamide, 3-(benzoylmethylamino)-*N*-[2-bromo-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-6-(trifluoromethyl)phenyl]-2-fluoro-
(CAS : No. 1207727-04-5)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₂₅ H ₁₄ BrF ₁₁ N ₂ O ₂
分子量	663.29
水溶解度	7.1 × 10 ⁻⁴ g/L (20°C, 純水) 2.8 × 10 ⁻⁴ g/L (20°C, pH 4) 5.1 × 10 ⁻⁴ g/L (20°C, pH 7) 3.6 × 10 ⁻³ g/L (20°C, pH 10)
分配係数	log ₁₀ P _{ow} = 5.2 (20°C, pH 4 又は pH 7) = 4.4 (20°C, pH 10)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

① 20%プロフラニリドフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロフラニリドを含む農薬の総使用回数
キャベツ	ハモンヨトウ	8000～16000倍	100～300 L /10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内

② 5.0%プロフラニリドフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロフラニリドを含む農薬の総使用回数
キャベツ	コナガ アオムシ ハモンヨトウ ヨトウムシ オオタバコガ ウリハダ類 ハイマダラノメイガ	2000～4000倍	100～300 L /10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
はくさい	コナガ アオムシ ハモンヨトウ ヨトウムシ オオタバコガ ハイマダラノメイガ						
だいこん	コナガ ヨトウムシ ハイマダラノメイガ キスジノミムシ カブラハバチ アオムシ						
かぶ	コナガ						

② 5.0%プロフラニリドフロアブル（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロフラニリドを含む農薬の総使用回数
ブロッコリー	コカ アムシ ハモンヨトウ ヨウムシ オタバコガ	2000～ 4000倍	100～300 L /10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
カリフラワー	コカ アムシ						
非結球あぶらな 科葉菜類	コカ アムシ キジノミムシ						
レタス 非結球レタス	ハモンヨトウ ヨウムシ オタバコガ ウバ類						
ねぎ	ネギコカ シロイモシヨトウ						
えだまめ	ハモンヨトウ オタバコガ						
かんしょ	ハモンヨトウ ナカシロシタガ						

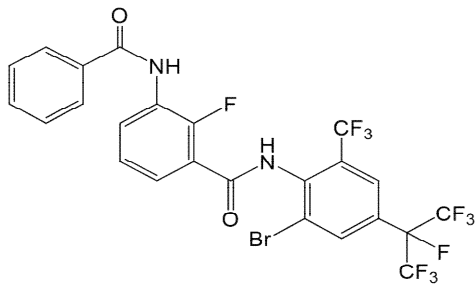
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

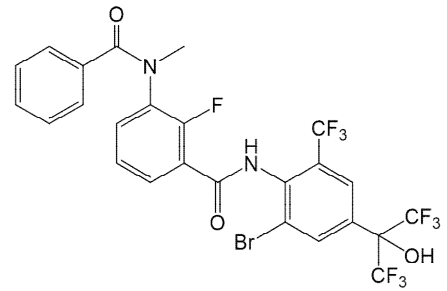
【国内】

① 分析対象物質

- ・プロフラニリド
- ・3-ベンズアミド-N-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド (以下、代謝物Bという)
- ・N-[2-ブロモ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(N-メチルベンズアミド)ベンズアミド (以下、代謝物Cという)



代謝物B



代謝物C

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、C₁₈カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

または、試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びSCXカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

なお、代謝物B及び代謝物Cの分析値は、それぞれ換算係数1.02及び1.00を用いてブロフラニリド濃度に換算した値として示した。

定量限界：ブロフラニリド 0.01 mg/kg

代謝物B 0.02 mg/kg（ブロフラニリド換算濃度）

代謝物C 0.01 mg/kg（ブロフラニリド換算濃度）

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたブロフラニリドに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：1.7 mg/kg 体重/day

（動物種） 雄ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験のうち慢性毒性群

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI：0.017 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で精巣間細胞腫、雌で子宮内膜腺癌及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍（黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫

及び生殖索間葉腫瘍)の合計の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

(参考)

評価に供された遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め*in vivo*試験では陰性の結果が得られたので、ブロフラニリドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARfD 設定の必要なし

ブロフラニリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ブロフラニリドとする。

作物残留試験において、代謝物B及び代謝物Cの分析が行われているが、代謝物B及び代謝物Cの残留濃度はブロフラニリドと比較して十分に低いことから、規制対象として代謝物B及び代謝物Cを含めないこととした。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価対象

ブロフラニリドとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をブロフラニリド (親化合物のみ) としている。

(4) 暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な

暴露評価は別紙3参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	35.6
幼小児 (1～6歳)	46.6
妊婦	33.1
高齢者 (65歳以上)	39.9

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

<参考>

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	8.6
幼小児 (1～6歳)	11.1
妊婦	8.1
高齢者 (65歳以上)	9.8

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

ブロフラニリドの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度 (mg/kg) 注) 【ブロフラニリド/代謝物B/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ねぎ (茎葉)	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 163~293 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.20/<0.02/<0.01
						圃場B:*0.38/<0.02/<0.01 (*3回, 3日)
						圃場C:*0.46/<0.02/<0.01 (*3回, 3日)
						圃場D:0.22/<0.02/<0.01
						圃場E:0.10/<0.02/<0.01
						圃場F:1.32/0.02/<0.01
かんしょ (塊根)	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 200~250 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場D:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場E:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場F:<0.01/<0.02/<0.01
だいこん (根部)	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 192~256 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場D:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場E:<0.01/<0.02/<0.01
						圃場F:<0.01/<0.02/<0.01
だいこん (葉部)	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 192~256 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:1.53/<0.02/<0.01
						圃場B:3.46/<0.02/0.01
						圃場C:3.94/*0.02/<0.01 (*3回, 7日)
						圃場D:*0.80/<0.02/<0.01 (*3回, 3日)
						圃場E:1.92/<0.02/<0.01
						圃場F:4.40/<0.02/<0.01
だいこん (つまみ菜)	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 50 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A:3.26/<0.02/<0.01 (1回, 1日) (#)
					3, 5, 9	圃場B:2.54/<0.02/<0.01 (1回, 3日) (#)
だいこん (間引き菜)	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 50 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A:1.33/<0.02/<0.01 (2回, 1日) (#)
					3, 5, 9	圃場B:1.24/<0.02/<0.01 (2回, 3日) (#)
					7, 9, 11	圃場C:0.74/<0.02/<0.01 (2回, 7日) (#)
かぶ (根部)	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 242, 188, 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.01/<0.02/<0.01
						圃場B:0.02/<0.02/<0.01
						圃場C:<0.01/<0.02/<0.01
かぶ (葉部)	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 242, 188, 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:2.58/<0.02/<0.01
						圃場B:1.95/<0.02/<0.01
						圃場C:1.42/<0.02/<0.01
はくさい (茎葉)	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 190~295 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.06/<0.02/<0.01
						圃場B:*0.12/<0.02/<0.01 (*3回, 3日)
						圃場C:0.38/<0.02/<0.01
						圃場D:0.07/<0.02/<0.01
						圃場E:0.48/<0.02/<0.01
						圃場F:0.06/<0.02/<0.01
キャベツ (葉球)	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 208~293 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.13/<0.02/<0.01
					1, 3, 7, 14	圃場B:*0.17/<0.02/<0.01 (*3回, 7日)
						圃場C:*0.18/<0.02/<0.01 (*3回, 3日)
						圃場D:0.04/<0.02/<0.01
						圃場E:0.19/<0.02/<0.01
					圃場F:0.08/<0.02/<0.01	

プロフラニリドの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度 (mg/kg) 注) 【プロフラニリド/代謝物B/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
こまつな (茎葉)	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 254, 220, 163~ 175 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:*1.20/<0.02/<0.01 (*3回, 3日) 圃場B:2.28/<0.02/<0.01 圃場C:1.70/<0.02/<0.01
ブロッコリー (花蕾)	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 242, 286, 244 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.33/<0.02/<0.01 圃場B:0.36/<0.02/<0.01 圃場C:0.73/<0.02/<0.01
たかな (茎葉)	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 179, 161~182 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:1.26/<0.02/<0.01 圃場B:3.61/<0.02/<0.01
みずな (茎葉)	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 200, 167~189 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:2.30/<0.02/<0.01 圃場B:*2.06/<0.02/<0.01 (*3回, 3日)
結球レタス (茎葉)	6	5.0%フロアブル	2000倍散布 178~282 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:*0.52/<0.02/<0.01 (*3回, 3日) 圃場B:*0.15/<0.02/<0.01 (*3回, 3日) 圃場C:0.72/<0.02/<0.01 圃場D:*0.48/<0.02/<0.01 (*3回, 3日) 圃場E:*0.05/<0.02/<0.01 (*3回, 3日) 圃場F:1.28/<0.02/<0.01
サラダ菜 (茎葉)	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 198, 179 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:6.07/<0.02/<0.01 圃場B:3.22/<0.02/<0.01
リーフレタス (茎葉)	2	5.0%フロアブル	2000倍散布 166, 67, 198 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:1.54/<0.02/<0.01 圃場B:2.80/<0.02/<0.01
えだまめ (さや)	3	5.0%フロアブル	2000倍散布 193, 163, 154 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.11/<0.02/<0.01 圃場B:0.27/<0.02/<0.01 圃場C:0.34/<0.02/<0.01

(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注) 当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

代謝物B及び代謝物Cの残留濃度は、プロフラニリド濃度に換算した値で示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
かんしょ	0.01		申			<0.01(n=6)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.01		申			<0.01(n=6)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	9		申			0.80~4.40(n=6)
かぶ類の根	0.04		申			<0.01,0.01,0.02
かぶ類の葉	6		申			1.42,1.95,2.58
はくさい	1		申			0.06~0.48(n=6)
キャベツ	0.4		申			0.04~0.19(n=6)
ケール	10		申			1.26,3.61(¥)(たかな)
こまつな	6		申			1.20,1.70,2.28
きょうな	5		申			2.06,2.30(¥)(みずな)
チンゲンサイ	10		申			(たかな参照)
カリフラワー	2		申			(ブロッコリー参照)
ブロッコリー	2		申			0.33,0.36,0.73
その他のあぶらな科野菜	10		申			(たかな参照)
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	15		申			3.22,6.07(サラダ菜), 1.54,2.80(リーフレタス)
ねぎ(リーキを含む。)	3		申			0.10~1.32(n=6)
えだまめ	0.8		申			0.11,0.27,0.34
その他のハーブ	10		申			(たかな参照)

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(¥)作物残留試験結果の最大値を基準値設定の根拠とした。

ブロフラニリドの推定摂取量 (単位: µg/人/day)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
かんしょ	0.01	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の根	0.01	0.01	0.3	0.3	0.1	0.1	0.2	0.2	0.5	0.5
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の葉	9	2.675	15.3	4.5	5.4	1.6	27.9	8.3	25.2	7.5
かぶ類の根	0.04	0.013	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1
かぶ類の葉	6	1.983	1.8	0.6	0.6	0.2	0.6	0.2	3.6	1.2
はくさい	1	0.195	17.7	3.5	5.1	1.0	16.6	3.2	21.6	4.2
キャベツ	0.4	0.132	9.6	3.2	4.6	1.5	7.6	2.5	9.5	3.1
ケール	10	2.435	2.0	0.5	1.0	0.2	1.0	0.2	2.0	0.5
こまつな	6	1.727	30.0	8.6	10.8	3.1	38.4	11.1	38.4	11.1
きょうな	5	2.18	11.0	4.8	2.0	0.9	7.0	3.1	13.5	5.9
チンゲンサイ	10	2.435	18.0	4.4	7.0	1.7	18.0	4.4	19.0	4.6
カリフラワー	2	0.473	1.0	0.2	0.4	0.1	0.2	0.0	1.0	0.2
ブロッコリー	2	0.473	10.4	2.5	6.6	1.6	11.0	2.6	11.4	2.7
その他のあぶらな科野菜	10	2.435	34.0	8.3	6.0	1.5	8.0	1.9	48.0	11.7
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	15	3.408	144.0	32.7	66.0	15.0	171.0	38.9	138.0	31.4
ねぎ (リーキを含む。)	3	0.447	28.2	4.2	11.1	1.7	20.4	3.0	32.1	4.8
えだまめ	0.8	0.24	1.4	0.4	0.8	0.2	0.5	0.1	2.2	0.6
その他のハーブ	10	2.435	9.0	2.2	3.0	0.7	1.0	0.2	14.0	3.4
計			333.9	81.0	130.6	31.2	329.5	80.2	380.2	93.5
ADI比 (%)			35.6	8.6	46.6	11.1	33.1	8.1	39.9	9.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成30年	7月18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（新規：キャベツ、はくさい等）
平成31年	2月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和元年	10月8日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和2年	2月5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和2年	2月4日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

○ 穂山	浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井	里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
魏	民	公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐々木	一昭	国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤	清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山	敏廣	学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村	睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井	俊一	元 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成	浩一	静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

ブロフラニド

食品名	残留基準値 ppm
かんしょ	0.01
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.01
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	9
かぶ類の根	0.04
かぶ類の葉	6
はくさい	1
キャベツ	0.4
ケール	10
こまつな	6
きょうな	5
チンゲンサイ	10
カリフラワー	2
ブロッコリー	2
その他のあぶらな科野菜 ^{注1)}	10
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	15
ねぎ(リーキを含む。)	3
えだまめ	0.8
その他のハーブ ^{注2)}	10

注1)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類(ラディッシュを含む。)の根、だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注2)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。



府 食 第 370 号
令和元年 10 月 8 日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 31 年 2 月 20 日付け厚生労働省発生食 0220 第 6 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ブロフラニリドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ブロフラニリドの許容一日摂取量を 0.017 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別 添

農薬評価書

ブロフラニリド

2019年10月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
2. 植物体内運命試験.....	19
(1) 水稻.....	19
(2) だいず.....	20
(3) だいこん.....	21
(4) キャベツ.....	23
(5) トマト.....	25
(6) 茶.....	27
3. 土壌中運命試験.....	28
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	28
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	29
(3) 土壌吸脱着試験.....	30
4. 水中運命試験.....	30
(1) 加水分解試験.....	30
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	31
5. 土壌残留試験.....	32
6. 作物等残留試験.....	32
(1) 作物残留試験.....	32
(2) 推定摂取量.....	33
7. 一般薬理試験.....	33

8. 急性毒性試験	34
(1) 急性毒性試験	34
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	35
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	35
10. 亜急性毒性試験	36
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	36
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	38
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	39
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	40
(5) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	40
(6) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	41
(7) 28 日間亜急性毒性試験 (原体混在物 4、ラット)	41
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	42
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	42
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	42
(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)	45
12. 生殖発生毒性試験	46
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	46
(2) 発生毒性試験 (ラット)	48
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	48
13. 遺伝毒性試験	49
14. その他の試験	51
(1) 精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序検討試験	51
(2) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)	56
III. 食品健康影響評価	58
・別紙 1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	62
・別紙 2: 検査値等略称	63
・別紙 3: 作物残留試験成績 (国内)	64
・別紙 4: 作物残留試験成績 (海外)	75
・別紙 5: 推定摂取量	77
・参照	78

<審議の経緯>

- 2018年 7月 18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（新規：キャベツ、はくさい等）
- 2018年 12月 11日 インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ）
- 2019年 2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（厚生労働省発生食 0220 第 6 号）、関係書類の
接受（参照 1～85）
- 2019年 2月 26日 第 732 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 6月 7日 第 82 回農薬専門調査会評価第一部会
- 2019年 7月 12日 第 173 回農薬専門調査会幹事会
- 2019年 8月 6日 第 752 回食品安全委員会（報告）
- 2019年 8月 7日 から 9月 5 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2019年 10月 2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
- 2019年 10月 8日 第 760 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>

（2018年 7月 1 日から）

佐藤 洋 （委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2018年 4月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田真理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野 哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚 明（座長代理）	清家伸康	藤本成明

堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		
・評価第二部会		
松本清司（座長）	栞形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		
・評価第三部会		
小野 敦（座長）	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		
・評価第四部会		
本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

* : 2018年6月30日まで

<第173回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝順三 林 真

要 約

殺虫剤「プロフラニリド」(CAS No. 1207727-04-5)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

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(水稻、だいず等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)、発がん性試験(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、免疫毒性(ラット)等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロフラニリド投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血:ラット)、副腎(重量増加、皮質細胞空胞化等)、卵巣(重量増加、間質腺細胞空胞化等:ラット)及び子宮(腺過形成:ラット)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で精巣間細胞腫、雌で子宮内膜腺癌及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍(黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍)の合計の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロフラニリド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小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うちの慢性毒性群の無毒性量1.7 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0.017 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、プロフラニリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

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：ブロフラニリド

英名：broflanilide

3. 化学名

IUPAC

和名：N-[2-ブロモ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(N-メチルベンズアミド)ベンズアミド

英名：N-[2-bromo-4-(perfluoropropane-2-yl)-6-(trifluoromethyl)phenyl]-2-fluoro-3-(N-methylbenzamido)benzamide

CAS (No. 1207727-04-5)

和名：3-(ベンゾイルメチルアミド)-N-[2-ブロモ-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド

英名：3-(benzoylmethylamino)-N-[2-bromo-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-6-(trifluoromethyl)phenyl]-2-fluorobenzamide

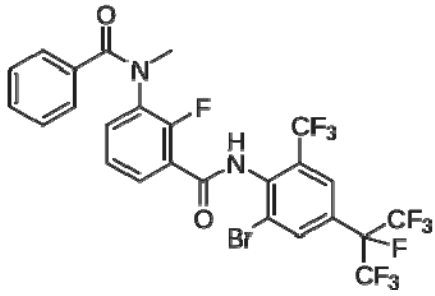
4. 分子式

$C_{25}H_{14}BrF_{11}N_2O_2$

5. 分子量

663.29

6. 構造式



7. 開発の経緯

ブロフラニリドは、三井化学株式会社（現、三井化学アグロ株式会社）により開発された新規骨格を有する殺虫剤であり、昆虫の GABA 受容体に作用し、クロライドイオンの神経細胞への流入を阻害することにより、殺虫活性を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく新規登録申請（新規：キャベツ、はくさい等）及びインポートトレランス設定（ばれいしょ）の要請がなされている。海外では登録されていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、表 1 に示す標識体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）からブロフラニリドの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

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。

表 1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[a-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	フルオロベンゼンのベンゼン環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[b-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	アニリンのベンゼン環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[c-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	安息香酸のベンゼン環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移（単回投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを 5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）で単回経口投与若しくは 1.6 mg/kg 体重で単回静脈内投与、又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを低用量若しくは 500 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

単回経口投与後の全血及び血漿中放射能は、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では投与 4~12 時間後、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では投与 0.5~2 時間後に C_{max} に達した。C_{max} 及び AUC_t について用量比に応じた増加は認められなかった。

AUC_t の全血/血漿中放射能濃度比は 0.14~0.76 と算出された。

単回静脈内投与において、AUC_t の全血/血漿中放射能濃度比は 0.72~0.78 と算出された。投与放射能の血中動態について、単回経口投与群との顕著な差は認められなかった。（参照 2、3）

表 2 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	標識体	[b-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド				[c-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド			
	投与経路	単回経口投与		単回静脈内投与		単回経口投与			
	投与量	5 mg/kg 体重		1.6 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T _{max} (hr)	4	12	0.25	0.25	2	1	1	0.5
	C _{max} (µg/g)	0.132	0.095	0.973	0.667	0.135	0.271	2.18	2.29
	T _{1/2} (hr)	52.4	(107)	59.1	(115)	(51.8)	44.2	(9.2)	(8.4)
	AUC _t (hr · µg/g)	6.09	7.30	16.0	17.7	4.37	7.80	17.0	15.6
血漿	T _{max} (hr)	4	4	0.25	0.25	2	1	1	0.5
	C _{max} (µg/g)	0.223	0.148	1.69	1.30	0.230	0.470	3.25	3.32
	T _{1/2} (hr)	(78.5)	62.0	45.7	75.3	45.4	42.0	(57.5)	(10.1)
	AUC _t (hr · µg/g)	10.2	9.61	22.2	22.8	7.67	12.9	120	23.9

注) ()内の数字は、パラメータ算出に係る許容基準を満たしていない。

AUC_t : 定量可能な最終採取時点までの AUC

b. 血中濃度推移（反復経口投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。

全血及び血漿中放射能は、投与 4 時間後に C_{max} となり、投与放射能の血中動態に顕著な性差は認められなかった。AUC_t の全血/血漿中放射能濃度比は 1.0～1.1 と算出され、投与放射能は血漿及び赤血球中に均等に分布すると考えられた。（参照 2、4）

表 3 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	標識体	[b-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	
	投与量	5 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌
全血	T _{max} (hr)	4	4
	C _{max} (µg/g)	0.353	0.405
	T _{1/2} (hr)	(110)	(149)
	AUC _t (hr · µg/g)	24.5	34.3
血漿	T _{max} (hr)	4	4
	C _{max} (µg/g)	0.503	0.426
	T _{1/2} (hr)	(45.9)	34.7
	AUC _t (hr · µg/g)	23.8	31.2

注) ()内の数字は、パラメータ算出に係る許容基準を満たしていない。

AUC_t : 定量可能な最終採取時点までの AUC

c. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④c.] における胆汁、尿、ケージ洗浄液、肝臓及びカーカス¹中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では 16.3%~22.9%、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では低用量投与群で 14.2%~18.8%、高用量投与群で 2.27%と算出された。

② 分布

a. 分布（単回経口投与①）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 8 匹）に[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを低用量又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

残留放射能の分布に、標識体及び性別の違いによる顕著な差は認められなかった。いずれの標識体投与群においても、残留放射能濃度は腹部脂肪、副腎、甲状腺、肝臓、膵臓、精巣上体及び卵巣で比較的高く認められた。

[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群の腹部脂肪、精巣上体及び卵巣中の残留放射能濃度並びに[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群の腹部脂肪並びに雄の副腎、膵臓、下垂体、精巣及び精巣上体中の残留放射能濃度について、それぞれ T_{max} 付近に比べて、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では投与 24 時間後、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では 8 時間後で高かった。

[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では、投与 72 時間後に主要臓器及び組織中の放射能濃度はいずれも減少した。[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では、腹部脂肪、膵臓及び精巣上体中の放射能濃度は、いずれも投与 8 時間後に比べて投与 24 時間後で高かった。（参照 2、5）

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	投与 4 時間後	投与 24 時間後	投与 72 時間後
[b-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(3.55)、副腎(2.34)、甲状腺(2.30)、肝臓(1.66)、膵臓(1.62)、精巣上体(1.12)、カーカス(1.00)、肺(0.838)、腎臓(0.708)、骨髄(0.667)、心臓(0.605)、下垂体(0.450)、血漿(0.403)、骨格筋(0.395)、脾臓(0.304)、精巣(0.273)、全血(0.244)、脳(0.180)、骨(0.086)、血球(0.052)	腹部脂肪(6.88)、精巣上体(1.56)、副腎(1.40)、膵臓(1.16)、甲状腺(0.881)、カーカス(0.864)、肝臓(0.857)、腎臓(0.427)、肺(0.408)、心臓(0.257)、骨格筋(0.214)、血漿(0.209)、脾臓(0.198)、下垂体(0.197)、骨髄(0.192)、精巣(0.164)、全血(0.136)、脳(0.096)、血球(0.048)	腹部脂肪(3.42)、精巣上体(1.36)、副腎(0.504)、膵臓(0.459)、肝臓(0.412)、カーカス(0.337)、甲状腺(0.329)、腎臓(0.209)、精巣(0.148)、肺(0.148)、心臓(0.083)、脾臓(0.080)、血漿(0.065)、骨髄(0.058)、骨格筋(0.057)、全血(0.051)、血球(0.034)

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。）。

標識体	投与量	性別	投与 4 時間後	投与 24 時間後	投与 72 時間後
		雌	腹部脂肪(4.14)、副腎(2.50)、甲状腺(2.13)、脾臓(1.86)、肝臓(1.83)、卵巣(1.69)、カーカス(1.19)、肺(0.946)、腎臓(0.831)、心臓(0.693)、骨格筋(0.435)、脾臓(0.387)、血漿(0.375)、子宮(0.322)、全血(0.235)、脳(0.219)、下垂体(0.076)、骨(0.065)、血球(0.048)	腹部脂肪(10.1)、卵巣(2.18)、脾臓(1.66)、カーカス(1.32)、副腎(1.27)、肝臓(1.21)、子宮(0.800)、肺(0.637)、腎臓(0.412)、心臓(0.379)、脾臓(0.301)、血漿(0.228)、全血(0.154)、骨格筋(0.103)、血球(0.055)	腹部脂肪(4.88)、卵巣(0.967)、副腎(0.852)、脾臓(0.738)、子宮(0.649)、肝臓(0.576)、カーカス(0.551)、甲状腺(0.515)、肺(0.252)、腎臓(0.231)、心臓(0.166)、脾臓(0.162)、骨髄(0.132)、下垂体(0.093)、血漿(0.092)、全血(0.076)、脳(0.064)、血球(0.054)
標識体	投与量	性別	投与 1 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
[c-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	500 mg/kg 体重	雄	腎臓(13.4)、肝臓(11.3)、副腎(6.47)、甲状腺(5.03)、肺(3.74)、脾臓(3.54)、カーカス(3.54)、血漿(3.40)、腹部脂肪(3.27)、下垂体(2.97)、心臓(2.81)、全血(2.56)、精巣上体(2.11)、骨髄(1.82)、脾臓(1.75)、骨(1.68)、血球(1.55)	カーカス(51.3)、腹部脂肪(16.8)、副腎(10.7)、肝臓(8.43)、脾臓(5.12)、精巣上体(4.96)、甲状腺(4.41)、下垂体(4.20)、腎臓(4.03)、肺(2.47)、心臓(2.42)、血漿(1.83)、骨髄(1.72)、骨格筋(1.44)、脾臓(1.28)、全血(1.27)、精巣(1.24)、血球(0.600)	腹部脂肪(32.0)、カーカス(11.3)、副腎(10.0)、精巣上体(7.31)、脾臓(6.53)、肝臓(4.75)、甲状腺(4.41)、腎臓(2.48)、肺(2.16)、心臓(1.28)、血漿(1.16)、骨格筋(0.975)、脾臓(0.963)、全血(0.852)、骨髄(0.699)、精巣(0.652)、血球(0.477)
		雌	肝臓(10.6)、腎臓(7.88)、副腎(6.73)、卵巣(5.18)、甲状腺(4.28)、脾臓(4.00)、肺(3.09)、血漿(2.90)、心臓(2.89)、骨髄(2.61)、腹部脂肪(2.41)、子宮(2.22)、脾臓(2.09)、全血(1.96)、カーカス(1.55)、骨格筋(1.35)、骨(1.22)、脳(0.905)、血球(0.715)	カーカス(29.1)、肝臓(8.90)、腹部脂肪(7.01)、副腎(5.13)、卵巣(3.33)、甲状腺(3.16)、腎臓(2.88)、脾臓(2.78)、肺(1.88)、心臓(1.84)、骨髄(1.25)、血漿(1.20)、脾臓(0.959)、子宮(0.929)、全血(0.882)、骨格筋(0.800)、血球(0.464)	腹部脂肪(17.6)、カーカス(12.9)、肝臓(4.98)、副腎(4.97)、卵巣(3.84)、脾臓(3.53)、甲状腺(2.40)、腎臓(1.54)、肺(1.26)、子宮(1.22)、心臓(0.835)、血漿(0.747)、全血(0.550)、骨格筋(0.542)、脾臓(0.538)、血球(0.288)

b. 分布（単回経口投与②）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを低用量又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

主要臓器及び組織における残留放射能の合計は、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では 0.33%TAR～0.49%TAR、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では低用量投与群で 0.71%TAR～1.45%TAR、高用量投与群で 0.10%TAR であった。いず

れの投与群においても残留放射能の分布に顕著な差は認められず、残留放射能濃度は腹部脂肪で比較的高かった。各臓器及び組織への残留濃度は、雄に比べて雌で高い傾向が認められた。（参照 2、3）

表 5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	投与 168 時間後
[b-ben- ¹⁴ C] プロフラ ニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(0.314)、肝臓(0.092)、精巣上体(0.081)、甲状腺(0.074)、腎臓(0.050)、副腎(0.041)、膵臓(0.035)、カーカス(0.029)、脾臓(0.019)、肺(0.018)、血球(0.017)、心臓(0.012)、全血(0.012)、骨格筋(0.011)、精巣(0.009)、血漿(0.009)
		雌	腹部脂肪(0.630)、肝臓(0.126)、卵巣(0.121)、甲状腺(0.104)、副腎(0.097)、膵臓(0.086)、子宮(0.081)、カーカス(0.059)、腎臓(0.056)、脾臓(0.052)、肺(0.037)、骨髄(0.030)、血球(0.030)、心臓(0.029)、全血(0.022)、骨格筋(0.019)、血漿(0.016)、
[c-ben- ¹⁴ C] プロフラ ニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(0.345)、精巣上体(0.093)、腎臓(0.037)、カーカス(0.031)、膵臓(0.030)、副腎(0.026)、肝臓(0.023)、脾臓(0.012)、肺(0.011)、心臓(0.006)、骨髄(0.006)、骨格筋(0.006)、全血(0.004)、血漿(0.004)、精巣(0.003)、血球(0.003)
		雌	腹部脂肪(0.770)、膵臓(0.074)、カーカス(0.070)、副腎(0.068)、肝臓(0.059)、卵巣(0.056)、甲状腺(0.049)、腎臓(0.046)、子宮(0.029)、脾臓(0.028)、骨髄(0.023)、肺(0.022)、心臓(0.016)、骨格筋(0.012)、血漿(0.011)、全血(0.009)、血球(0.005)
	500 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(4.00)、精巣上体(1.53)、腎臓(0.580)、カーカス(0.417)、肝臓(0.416)、膵臓(0.347)、精巣(0.167)、全血(ND)、血漿(ND)、血球(ND)
		雌	腹部脂肪(6.55)、卵巣(1.15)、肝臓(0.811)、副腎(0.745)、膵臓(0.661)、カーカス(0.622)、腎臓(0.431)、子宮(0.347)、肺(0.221)、心臓(0.187)、全血(ND)、血漿(ND)、血球(ND)

ND：検出されず

c. 分布（反復経口投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に [b-ben-¹⁴C] プロフラニリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

残留放射能の分布に顕著な性差は認められなかった。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は最終投与後に経時的に減少し、最終投与 168 時間後における残留放射能の合計は 2.50% TAR ~ 4.43% TAR であった。残留放射能濃度は、腹部脂肪、肝臓、膵臓、副腎、甲状腺、精巣上体及び卵巣で比較的高く認められた。（参照 2、4）

表 6 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	最終投与 24 時間後	最終投与 168 時間後
[b-ben- ¹⁴ C] プロフラ ニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(14.7)、精巣上体(4.16)、副腎(2.49)、甲状腺(2.02)、肝臓(1.90)、膵臓(1.89)、腎臓(0.903)、肺(0.529)、心臓(0.476)、脾臓(0.400)、骨髄(0.384)、血漿(0.346)、骨格筋(0.336)、全血(0.282)、精巣(0.238)、血球(0.204)	腹部脂肪(1.63)、甲状腺(0.642)、精巣上体(0.455)、肝臓(0.422)、腎臓(0.244)、副腎(0.223)、膵臓(0.202)、カーカス(0.181)、血球(0.144)、脾臓(0.140)、肺(0.097)、全血(0.087)、心臓(0.066)、血漿(0.040)
		雌	腹部脂肪(15.1)、膵臓(2.17)、副腎(2.13)、肝臓(2.01)、卵巣(1.86)、甲状腺(1.41)、腎臓(0.922)、子宮(0.830)、脾臓(0.724)、心臓(0.693)、肺(0.638)、下垂体(0.551)、骨髄(0.479)、骨格筋(0.446)、血球(0.377)、血漿(0.344)、全血(0.333)	腹部脂肪(2.86)、甲状腺(0.740)、肝臓(0.693)、脾臓(0.460)、副腎(0.458)、卵巣(0.378)、膵臓(0.346)、カーカス(0.292)、腎臓(0.280)、血球(0.259)、子宮(0.213)、肺(0.194)、心臓(0.178)、全血(0.154)、骨格筋(0.099)、血漿(0.081)

③ 代謝

a. 代謝 (単回経口投与)

分布試験 [1. (1)②a.] で得られた血漿、肝臓、腎臓及び脂肪、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた投与後 96 時間の尿及び糞、並びに胆汁中排泄試験 [1. (1)④c.] で得られた投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物は表 7、胆汁、尿及び糞中の主要代謝物は表 8 に示されている。

代謝物プロファイルに標識体、投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中における主要成分として、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では、未変化のプロフラニリドのほか、代謝物 B、E 等が認められた。[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では、肝臓で未変化のプロフラニリドが認められたほか、代謝物 B、C/I 及び G/H が認められた。また、血漿及び腎臓中において、代謝物 B 及び C/I のほかに、極性成分が 29.8%TRR~48.8%TRR 認められた。

尿及び胆汁中に未変化のプロフラニリドは認められず、尿中で代謝物 F が認められた。糞中の主要成分として、未変化のプロフラニリドのほか、代謝物 B 及び C が認められた。(参照 2、3、5、6)

表 7 血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物 (%TRR)

標識体	投与量	性別	試料	採取時間 (hr)	ブロフラ ニリド	代謝物
[b-ben- ¹⁴ C] ブロフラ ニリド	5 mg/kg 体重	雄	血漿	4	1.2	B(54.1)、E(8.3)、C/I(7.6)、G/H(3.2)
			肝臓	4	2.1	B(43.2)、E(17.2)、C/I(8.8)
			腎臓	4	2.9	B(44.1)、E(12.2)、C/I(5.2)、G/H(2.7)
			脂肪	24	3.2	B(44.1)、C/I(10.8)、E(10.1)
		雌	血漿	4	2.5	B(58.0)、E(7.6)、C/I(5.6)、G/H(1.5)
			肝臓	4	7.3	B(42.1)、E(9.4)、C/I(5.9)、G/H(3.1)
			腎臓	4	5.4	B(45.3)、E(9.0)、C/I(4.0)、G/H(0.9)
			脂肪	24	7.4	B(46.6)、C/I(13.1)、E(2.8)
[c-ben- ¹⁴ C] ブロフラ ニリド	500 mg/kg 体重	雄	血漿	1	ND	B(34.4)、C/I(7.5)、極性成分(44.1)
			肝臓	1	5.5	B(49.6)、G/H(13.5)、C/I(11.2)
			腎臓	1	ND	B(7.7)、C/I(1.6)、極性成分(29.8)
			脂肪	24	NA	NA
		雌	血漿	1	ND	B(37.8)、C/I(11.4)、極性成分(48.8)
			肝臓	1	8.5	B(33.8)、G/H(15.3)、C/I(9.5)
			腎臓	1	ND	B(12.1)、C/I(2.9)、極性成分(32.3)
			脂肪	24	ND	B(37.8)

ND：検出されず、NA：抽出液中放射能が少ないため分析されず

表 8 胆汁、尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試験	試料	採取時間 (hr)	プロフラニリド	代謝物	
[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	①	糞	0-96	66.5	B(5.4)、C(1.6)、未同定代謝物(6.1)	
			②	糞	0-48	66.6	B(3.3)、未同定代謝物(3.9)	
				胆汁		ND	未同定代謝物(9.0)	
		雌	①	糞	0-96	75.0	B(5.2)、C(1.8)、未同定代謝物(4.7)	
			②	糞	0-48	60.4	B(3.3)、未同定代謝物(3.0)	
				胆汁		ND	未同定代謝物(7.6)	
[c-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	①	尿	0-96	ND	F(6.4)	
				糞		74.9	B(3.4)、C(1.6)、未同定代謝物(3.8)	
			②	尿	0-48	ND	F(6.9)	
				糞		70.9	B(3.2)、未同定代謝物(3.0)	
		胆汁	ND	未同定代謝物(2.5)				
			雌	①	尿	0-96	ND	F(11.3)
					糞		51.6	B(4.5)、C(2.6)、未同定代謝物(9.2)
		②	尿	0-48	ND	F(8.6)		
	糞		61.3		B(4.6)、未同定代謝物(2.3)			
	胆汁		ND		未同定代謝物(2.4)			
	500 mg/kg 体重	雄	①	尿	12-24	ND	F(0.8)	
				糞	0-96	91.0	B(0.9)、C(1.9)	
			②	糞	0-48	88.8	B(3.4)、未同定代謝物(2.4)	
		雌	①	尿	12-24	ND	F(0.7)	
				糞	0-96	94.0	B(2.2)、C(1.8)	

注) ・①：尿及び糞中排泄試験、②：胆汁中排泄試験

・[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群の尿並びに胆汁中排泄試験における[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド高用量投与群の尿及び胆汁は、分析されず。

ND：検出されず

試験①における未同定代謝物：代謝物 B の水酸化体又は水付加体のシステイン抱合体、並びに代謝物 B のベンゾイル基が脱離したと考えられる代謝物及びそのシステイン抱合体を含む。

試験②における未同定代謝物：代謝物 B の水酸化体又は水付加体、及びそれらのシステイン、グリシン又はグルクロン酸抱合体、並びに代謝物 B のベンゾイル基が脱離後に水酸化、グルクロン酸抱合体又はアセチル化されたと考えられる代謝物を含む。

b. 代謝 (反復経口投与)

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中の主要代謝物は表 9 に示されている。

主要成分として、未変化のプロフラニリドのほか、代謝物 B 及び C が認められた。(参照 2、4)

表 9 糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与量	性別	採取日及び採取時間 ^a (hr)	ブロフラニリド	代謝物
5 mg/kg 体重	雄	投与 1 日(0-24)	75.0	B(4.9)、未同定代謝物(4.5)
		投与 7 日(0-24)	61.4	B(2.9)、未同定代謝物(4.3)
		投与 14 日(0-96)	64.7	B(2.5)、C(0.6)、未同定代謝物(5.3)
	雌	投与 1 日(0-24)	52.9	B(2.0)
		投与 7 日(0-24)	76.6	B(2.8)、未同定代謝物(4.2)
		投与 14 日(0-24)	56.9	B(3.0)、C(0.5)、未同定代謝物(9.4)

^a : 投与後経過時間

未同定代謝物：代謝物 B の水酸化体又は水付加体のシステイン抱合体並びに代謝物 B のベンゾイル基が脱離したと考えられる代謝物及びそのシステイン抱合体を含む。

ラットにおけるブロフラニリドの主要代謝経路は、①*N*-メチル基の脱離による代謝物 B の生成及び代謝物 B のアミド結合の開裂による代謝物 F の生成、②ペルフルオロプロピル基フッ素の水酸化による代謝物 C の生成であると考えられた。また、代謝物 B の水酸化又は水の付加により複数の微量代謝物を生成し、その一部はシステイン抱合体を形成すると考えられた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄（単回経口投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを低用量又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は比較的速やかで、投与放射能は[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では 94.1%TAR~96.5%TAR、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では 90.2%TAR~98.8%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。投与後 24 時間の呼気中排泄率は、いずれの投与群においても 0.02%TAR 以下であった。（参照 2、3）

表 10 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (hr)	[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド		[c-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド			
		5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-12	0.07	0.15	4.30	7.24	1.06	0.95
	0-72	0.21	0.36	6.83	12.0	1.44	1.30
	0-168	0.25	0.47	7.60	13.6	1.53	1.40
糞	0-12	26.1	14.1	16.5	6.89	14.4	19.6
	0-72	90.5	92.1	89.1	71.3	95.5	94.8
	0-168	93.8	96.0	91.2	76.6	96.3	95.5
ケージ洗浄液 ^a	0-168	0.05	0.09	0.61	0.69	0.18	0.08
呼気	0-24	<0.01	ND	ND	0.02	<0.01	ND
肝臓	168	0.09	0.10	0.02	0.04	<0.01	0.01
消化管(内容物を含む)		0.14	0.26	0.12	0.23	0.01	0.02
カーカス		0.48	0.87	0.53	0.98	0.07	0.10

ND：検出されず

^a：水及びエタノール洗浄液の合計

b. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

投与放射能は、最終投与後 168 時間で 87.5%TAR～90.3%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。（参照 2、4）

表 11 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取日及び採取時間 ^a (hr)	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド	
		5 mg/kg 体重	
		雄	雌
尿	投与 1 日(0-24)	0.09	0.21
	投与 7 日(0-24)	0.12	0.32
	投与 14 日(0-168)	0.25	0.80
糞	投与 1 日(0-24)	88.9	57.0
	投与 7 日(0-24)	74.8	86.4
	投与 14 日(0-168)	87.2	89.5
ケージ洗浄液	投与 1 日(0-24)	0.04	0.02
	投与 7 日(0-24)	0.02	0.06
	投与 14 日(0-168)	0.03	0.20
カーカス及び組織	最終投与 168 時間後	5.27	8.79

注) 各投与日当たりの投与量に対する回収率

^a：投与後経過時間

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット(一群雌雄各 4~5 匹)に、
[b-ben-¹⁴C]プロフラニリドを低用量又は[c-ben-¹⁴C]プロフラニリドを低用量又
は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

投与放射能は、投与後 48 時間で[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では雄で
10.1%TAR、雌で 8.92%TAR、[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では雄で
0.37%TAR~3.73%TAR、雌で 3.14%TAR が胆汁中に排泄され、胆汁中排泄率は
[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群に比べて[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群で
高かった。

本試験並びに尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] における糞中排泄率から、投
与放射能は主に胆汁を介することなく糞中排泄されると考えられた。(参照 2、
6)

表 12 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (hr)	[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド		[c-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド			
		5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	0-12	4.38	4.01	1.71	1.32	0.26	
	0-24	7.02	6.21	2.76	2.30	0.32	
	0-48	10.1	8.92	3.73	3.14	0.37	
尿	0-12	0.26	0.90	5.49	6.38	1.26	
	0-24	0.35	1.72	6.64	8.08	1.39	
	0-48	0.44	3.12	7.71	10.0	1.49	
糞	0-12	25.7	8.80	7.95	6.21	14.9	
	0-24	69.1	54.4	67.0	40.1	73.6	
	0-48	79.2	73.8	80.2	71.3	97.6	
ケージ洗浄液 ^a	0-48	0.05	0.30	0.16	0.11	0.04	
肝臓	48	0.40	0.80	0.10	0.27	0.02	
消化管 (内容物を含む)		1.25	2.32	1.36	1.57	1.25	
カーカス		5.32	9.79	2.46	5.32	0.35	

/: 該当なし

^a: 水及びエタノール洗浄液の合計

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻（品種：コシヒカリ、2 葉期）を湛水条件下のワグネルポットに移植し、フロアブル剤に調製した[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを移植直後に 300 g ai/ha の用量で田面水処理、及び移植 73 日後に 150 g ai/ha の用量で茎葉散布して植物体内運命試験が実施された。試料は、最終散布 13 日後に茎葉部、32 日後に玄米、もみ殻、稲わら及び根部が、それぞれ採取された。

水稻各試料における放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

最終散布 32 日後に採取された試料中の残留放射能濃度は、玄米で 0.0207～0.111 mg/kg、もみ殻で 5.51～6.75 mg/kg、稲わらで 4.17～4.89 mg/kg、根部で 0.756～1.68 mg/kg であった。

いずれの試料においても、主要成分は未変化のブロフラニリドであり、ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、7）

表 13 水稻各試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	表面洗浄液	抽出液	抽出画分 ^a			抽出残渣 ^b
						ブロフラニリド	B	C	
[b-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	最終散布 13 日後	茎葉部	1.15	0.929 (80.8)	0.198 (17.2)	0.996 (86.7)	0.0432 (3.76)	0.0448 (3.90)	0.0224 (1.95)
	最終散布 32 日後	玄米	0.0207	/	0.0177 (85.4)	0.0131 (63.6)	0.0010 (5.03)	0.018 (8.54)	0.0030 (14.6)
		もみ殻	5.51	/	5.38 (97.6)	4.57 (82.9)	0.214 (3.88)	0.251 (4.55)	0.134 (2.43)
		稲わら	4.89	/	4.79 (98.0)	4.13 (84.7)	0.264 (5.40)	0.229 (4.67)	0.0991 (2.03)
		根部	1.68	/	—				
[c-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	最終散布 13 日後	茎葉部	1.91	1.26 (66.0)	0.567 (29.7)	1.60 (83.7)	0.0660 (3.46)	0.0754 (3.95)	0.0827 (4.33)
	最終散布 32 日後	玄米	0.111	/	0.0201 (18.1)	0.0139 (12.5)	0.0009 (0.82)	0.0016 (1.44)	0.0913 (82.0)
		もみ殻	6.75	/	6.45 (95.6)	6.09 (90.2)	0.184 (2.73)	0.276 (4.09)	0.295 (4.37)
		稲わら	4.17	/	4.03 (96.6)	3.63 (87.2)	0.194 (4.65)	0.166 (3.97)	0.140 (3.37)
		根部	0.756	/	—				

(): %TRR、/ : 該当なし、— : 分析されず

a : 茎葉部では表面洗浄液+抽出液、玄米、もみ殻及び稲わらは抽出液が用いられた。

b : 徹底抽出の結果、玄米ではデンプン画分及び 3 mol/L 硫酸還流画分、もみ殻及び稲わらではリグニン及びヘミセルロース画分に比較的多い残留放射能が認められた。

(2) だいず

屋外栽培のだいず（品種：Woodruff）に、フロアブル剤に調製した[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを 25 g ai/ha の用量で、花芽形成期（BBCH：49～51）及び子実肥大初期（BBCH：79～81）にそれぞれ茎葉散布して、植物体内運命試験が実施された。試料は、1回目散布 21 日後に茎葉部、35 日後に乾燥茎葉、最終散布 12 日後に子実が、それぞれ採取された。

だいず各試料における放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

各試料中の残留放射能濃度は、茎葉部で 0.426～0.451 mg/kg、乾燥茎葉で 0.263～0.284 mg/kg、子実で 0.008 mg/kg であった。

茎葉部及び乾燥茎葉における主要成分として、いずれの試料においても未変化のブロフラニリドが 66.5%TRR 以上認められた。ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、8）

表 14 だいず各試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	表面洗浄液+抽出液			抽出残渣
				ブロフラニリド	B	C	
[b-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	1回目散布 21日後	茎葉部	0.451	0.338 (75.1)	0.023 (5.1)	0.021 (4.7)	0.031 (6.9)
		表面洗浄液	0.309 (68.5)	0.271	0.014	0.013	/
		抽出液	0.111 (24.6)	0.067	0.009	0.008	0.031
	1回目散布 35日後	乾燥茎葉	0.263	0.188 (70.9)	0.022 (8.3)	0.010 (3.8)	0.025 (9.5)
		表面洗浄液	0.138 (52.5)	0.116	0.008	0.006	/
		抽出液	0.100 (38.0)	0.072	0.014	0.004	0.025
	最終散布 12日後	子実	0.008	—			
[c-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	1回目散布 21日後	茎葉部	0.426	0.324 (75.9)	0.022 (5.2)	0.019 (4.4)	0.033 (7.7)
		表面洗浄液	0.287 (67.4)	0.262	0.012	0.012	/
		抽出液	0.106 (24.9)	0.062	0.010	0.007	0.033
	1回目散布 35日後	乾燥茎葉	0.284	0.189 (66.5)	0.023 (8.1)	0.016 (5.6)	0.031 ^a (10.9)
		表面洗浄液	0.151 (53.2)	0.130	0.010	0.008	/
		抽出液	0.102 (35.9)	0.059	0.013	0.008	0.031 ^a
	最終散布 12日後	子実	0.008	—			

(): %TRR、/ : 該当なし、— : 分析されず

a : 徹底抽出の結果、ペクチン及びリグニン画分に 3.0%TRR 及び 4.3%TRR 認められた。

(3) だいこん

だいこん (品種: 辛吉) に、フロアブル剤に調製した [b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は [c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを、400 g ai/ha の用量では種直後に土壌灌注及び 225 g ai/ha の用量では種 41 日後に茎葉散布して、植物体内運命試験が実施された。試料は、茎葉散布前日並びに茎葉散布 14 及び 29 日後に、葉部及び根部分がそれぞれ採取された。

だいこん各試料における放射能分布及び代謝物は表 15 に示されている。

各試料中の残留放射能濃度は、茎葉散布前日の採取試料においてはいずれも 0.01 mg/kg 未満であり、散布 14 及び 29 日後の採取試料においては、葉部では 3.61~4.44 mg/kg、根皮部及び根内部ではいずれも 0.01 mg/kg 未満であったこ

とから、土壌灌注による処理放射能の葉及び根部への移行並びに茎葉散布による処理放射能の根部への移行は僅かであると考えられた。葉部において、処理放射能の大部分は表面洗浄液中に認められた。

葉部における主要成分として、未変化のプロフラニリドが、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド処理区では 79.8%TRR～80.7%TRR、[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド処理区では 76.6%TRR～82.0%TRR 認められた。ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、9）

表 15 だいこん各試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	表面洗浄液	抽出液	表面洗浄液+抽出液			抽出残渣
						ブロフラニリド	B	C	
[b-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	散布処理前日	葉部	0.0059	/	0.0056 (94.6)	—			0.0003 (5.40)
		根皮部	0.0020	/	0.0019 (95.3)	—			0.0001 (4.7)
		根内部	0.0018	/	0.0017 (96.3)	—			0.0001 (3.7)
	散布 14日後	葉部	3.87	3.57 (92.3)	0.249 (6.44)	3.12 (80.7)	0.106 (2.74)	0.0667 (1.72)	0.0484 (1.25)
		根皮部	0.0090	/	0.0085 (94.8)	—			0.0005 (5.2)
		根内部	0.0023	/	0.0021 (91.9)	—			0.0002 (8.1)
	散布 29日後	葉部	4.18	3.81 (91.1)	0.314 (7.51)	3.33 (79.8)	0.133 (3.21)	0.120 (2.84)	0.0579 (1.37)
		根皮部	0.0034	/	0.0031 (89.8)	—			0.0003 (10.2)
		根内部	0.0002	/	<0.0001	—			0.0002 (100)
[c-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	散布処理前日	葉部	0.0069	/	0.0048 (69.7)	—			0.0021 (30.3)
		根皮部	0.0038	/	0.0034 (90.0)	—			0.0004 (10.0)
		根内部	0.0038	/	0.0026 (69.1)	—			0.0012 (30.9)
	散布 14日後	葉部	4.44	4.12 (92.9)	0.274 (6.16)	3.64 (82.0)	0.112 (2.51)	0.103 (2.32)	0.0444 (1.00)
		根皮部	0.0069	/	0.0064 (92.6)	—			0.0005 (7.4)
		根内部	0.0043	/	0.0029 (67.0)	—			0.0014 (33.0)
	散布 29日後	葉部	3.61	3.25 (90.2)	0.304 (8.38)	2.76 (76.6)	0.118 (3.26)	0.0886 (2.47)	0.0529 (1.46)
		根皮部	0.0034	/	0.0033 (95.9)	—			0.0001 (4.1)
		根内部	0.0085	/	0.0030 (37.5)	—			0.0055 (62.5)

(): %TRR、 / : 該当なし、 — : 残留放射能が僅かであったことから分析されず。

(4) キャベツ

屋外栽培のキャベツ (品種: コペンハーゲンマーケット、BBCH: 45~46) に、フロアブル剤に調製した [b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は [c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを 25 g ai/ha の用量で、7日間隔で2回茎葉散布して、植物体内運命試験が

実施された。試料は、1回目散布6日後（未成熟期）及び最終散布21日後（成熟期）に、外葉部及び内葉部がそれぞれ採取された。

キャベツ各試料における放射能分布及び代謝物は表16に示されている。

試料中の残留放射能濃度は、未成熟期においては外葉部では0.177～0.255 mg/kg、内葉部では0.051～0.087 mg/kg、成熟期においては外葉部では0.146～0.261 mg/kg、内葉部では0.005 mg/kg以下であったことから、処理放射能の植物体内への移行は僅かであると考えられた。処理放射能の大部分は表面洗浄液中に認められた。

葉部における主要成分として、未変化のブロフラニリドが、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では70.3%TRR～80.1%TRR、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では66.2%TRR～83.4%TRRそれぞれ認められた。ほかに代謝物B及びCが認められたが、いずれも10%TRR未満であった。（参照2、10）

表 16 キャベツ各試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	抽出液	ブロフラニリド	B	C	抽出残渣
[b-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	1回目散布 6日後	葉部合計	0.306	0.122 (39.9)	0.245 (80.1)	0.009 (2.9)	0.012 (3.9)	0.017 (5.6)
		表面洗淨液	0.167 (54.6)	/	0.140	0.003	0.006	/
		外葉部	0.255 (83.3)	0.075 (24.5)	0.064	0.004	0.004	0.013
		内葉部	0.051 (16.7)	0.047 (15.4)	0.041	0.002	0.002	0.004
	最終散布 21日後	葉部合計	0.146	0.097 (66.4)	0.102 (70.3)	0.010 (6.9)	0.011 (7.6)	0.011 (7.6)
		表面洗淨液	0.038 (26.0)	/	0.074	0.005	0.007	/
		外葉部	0.146 (100)	0.097 (66.4)	0.028	0.005	0.004	0.011
		内葉部	0.000	—				
[c-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	1回目散布 6日後	葉部合計	0.264	0.205 (77.6)	0.221 (83.4)	0.009 (3.4)	0.010 (3.8)	0.015 (5.7)
		表面洗淨液	0.044 (16.7)	/	0.109	0.002	0.005	/
		外葉部	0.177 (67.0)	0.125 (47.3)	0.039	0.002	0.002	0.008
		内葉部	0.087 (33.0)	0.080 (30.3)	0.073	0.005	0.003	0.007
	最終散布 21日後	葉部合計	0.266	0.168 (63.2)	0.176 (66.2)	0.021 (7.9)	0.012 (4.5)	0.022 (8.3)
		表面洗淨液	0.076 (28.6)	/	0.119	0.013	0.008	/
		外葉部	0.261 (98.1)	0.168 (63.2)	0.057	0.008	0.004	0.017
		内葉部	0.005 (1.9)	—				

(): %TRR、/ : 該当なし、— : 分析されず

(5) トマト

屋外栽培のトマト (品種: Marglobe) に、フロアブル剤に調製した[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを 25 g ai/ha の用量で、脇芽出現前 (BBCH : 49~50) 及び成熟初期 (BBCH : 79~81) にそれぞれ茎葉散布して、植物体内運命試験が実施された。試料は、1回目散布 71 日後 (未成熟期) 及び最終散布 10 日後 (成熟期) に、葉部及び果実がそれぞれ採取された。

トマト各試料における放射能分布及び代謝物は表 17 に示されている。

試料中の残留放射能濃度は、未成熟期の葉部では 0.001 mg/kg 以下であり、果実では検出されなかった。成熟期の葉部では 0.851~1.51 mg/kg、果実では 0.010

mg/kg であった。葉部及び果実とも、処理放射能の大部分は表面洗浄液中に認められた。

成熟期の葉部及び果実における主要成分として、いずれの試料においても未変化のプロフラニリドが 60.0%TRR 以上認められた。ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、11）

表 17 トマト各試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能*	プロフラニリド	B	C	抽出残渣	
[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	1 回目散布 71 日後	葉部	表面洗浄液	0.000	—			
			洗浄後試料	0.001	—			
		果実	表面洗浄液	ND	—			
			洗浄後試料	ND	—			
	最終散布 10 日後	葉部	葉部	1.51	1.31 (86.7)	0.060 (4.0)	0.051 (3.4)	0.060 ^b (4.0)
			表面洗浄液	1.06 (70.2)	0.971	0.035	0.032	/
			抽出液	0.388 (25.8)	0.334	0.025	0.019	0.060 ^b
		果実	果実	0.010	0.0060 (60.0)	0.0004 ^a (4.0)	ND	0.003 (30.0)
			表面洗浄液	0.007 (70.0)	0.0060	0.0004 ^a	ND	0.003
			抽出液	—				
[c-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	1 回目散布 71 日後	葉部	表面洗浄液	0.000	—			
			洗浄後試料	0.000	—			
		果実	表面洗浄液	ND	—			
			洗浄後試料	ND	—			
	最終散布 10 日後	葉部	葉部	0.851	0.761 (89.3)	0.029 (3.4)	0.029 (3.4)	0.011 (1.3)
			表面洗浄液	0.678 (79.7)	0.622	0.018	0.020	/
			抽出液	0.162 (19.0)	0.139	0.011	0.009	0.011
		果実	果実	0.010	0.0068 (68.0)	0.0004 ^a (4.0)	0.0003 (3.0)	0.002 (20.0)
			表面洗浄液	0.008 (80.0)	0.0068	0.0004 ^a	0.0003	0.002
			抽出液	—				

() : %TRR、ND : 検出されず、/ : 該当なし、— : 分析されず

* : 未成熟期試料については直接燃焼分析による測定値、成熟期試料については抽出法による結果。

a : 微量のため HPLC で検出されず、順相 TLC によって確認された。

b : 徹底抽出の結果、ペクチン及びグリニン画分に 0.3%TRR 及び 2.5%TRR 認められた。

(6) 茶

屋外栽培の茶（品種不明）に、フロアブル剤に調製した[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを 100 g ai/ha の用量で、14 日間隔で 2 回茎葉散布し、最終散布 7 及び 14 日後に葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、各標識体を 1 枚の葉に処理後、7 及び 14 日後に無処理葉を採取して、移行性確認試験が実施された。

葉部試料における放射能分布及び代謝物は表 18 に示されている。

試料中の残留放射能濃度は、最終散布 7 日後では 19.4~20.3 mg/kg、最終散布 14 日後では 15.0~17.0 mg/kg であった。

葉部における主要成分として、未変化のブロフラニリドが、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では 96.6%TRR~97.4%TRR、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では 96.1%TRR~96.2%TRR 認められた。ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

移行性確認試験の結果、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理 7 及び 14 日後の残留放射能は、処理葉（茎部を含む）では 90%TRR 以上認められ、非処理葉では 5.00%TRR 以下であったことから、茶樹における処理放射能の移行性は低いと考えられた。（参照 2、12）

表 18 葉部試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	プロフラニリド	B	C	抽出残渣
[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	最終散布 7日後	合計	19.4	18.9 (97.4)	0.007 (0.04)	0.269 (1.39)	0.073 (0.38)
		表面洗浄液	19.0 (98.3)	18.6	ND	0.263	/
		抽出液	0.259 (1.34)	0.210	0.007	0.006	0.073
	最終散布 14日後	合計	17.0	16.4 (96.6)	0.136 (0.80)	0.200 (1.18)	0.104 (0.61)
		表面洗浄液	16.5 (97.2)	16.1	0.136	0.195	/
		抽出液	0.357 (2.20)	0.287	ND	0.005	0.104
[c-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	最終散布 7日後	合計	20.3	19.5 (96.1)	0.198 (0.97)	0.260 (1.28)	0.098 (0.48)
		表面洗浄液	19.9 (98.1)	19.3	0.189	0.255	/
		抽出液	0.296 (1.46)	0.236	0.009	0.005	0.098
	最終散布 14日後	合計	15.0	14.4 (96.2)	0.108 (0.72)	0.143 (0.95)	0.106 (0.71)
		表面洗浄液	14.5 (97.0)	14.2	0.093	0.143	/
		抽出液	0.352 (2.35)	0.253	0.015	ND	0.106

(): %TRR、ND : 検出されず、/ : 該当なし

植物におけるプロフラニリドの主要代謝経路は、①*N*-メチル基の脱離による代謝物 B の生成、②ペルフルオロプロピル基フッ素の水酸化による代謝物 C の生成であると考えられた。また、多数の微量代謝物が生成し、植物体構成成分に取り込まれた後、結合性残留物を形成すると考えられた。

3. 土壌中運命試験²

(1) 好氣的土壌中運命試験①

シルト質壤土（茨城）の水分含量を最大容水量の 55%に調整し、25℃の暗所条件下で 14 日間プレインキュベーションした後、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]プロフラニリドを 0.10 mg/kg 乾土（100 g ai/ha 相当）の用量で混合し、25℃の暗所条件下で 182 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。また、滅菌土壌に[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]プロフラニリドを同様に混合し、84 日間インキュベートする滅菌土壌区が設けられ

² いずれの試験においても、土性は USDA 分類に基づく。

た。

好氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 19 に示されている。

未変化のブロフラニリドは、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では処理直後の 97.2%TAR から試験終了時に 45.5%TAR となり、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では処理直後の 94.3%TAR から試験終了時に 55.8%TAR となった。いずれの処理区においても複数の未同定分解物が認められたが、いずれも 3.90%TAR 以下であった。¹⁴CO₂ は、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では認められず、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では試験終了時に最大 25.6%TAR 認められた。

滅菌土壤区において、未変化のブロフラニリドは試験終了時に 102%TAR 認められた。

好氣的土壤におけるブロフラニリドの推定半減期は、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では 137 日、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では 269 日と、それぞれ算出された。（参照 2、13）

表 19 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後日数 (日)	抽出画分	ブロフラニリド	¹⁴ CO ₂	揮発性有機化合物	抽出残渣
[b-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	0	102	97.2	/	/	0.67
	7	101	93.5	ND	0.02	1.57
	28	94.0	76.9	ND	0.14	7.75
	56	88.7	66.6	ND	0.21	12.8
	182	77.9	45.5	ND	0.39	22.4
[c-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	0	100	94.3	/	/	ND
	7	96.7	91.9	1.83	ND	2.64
	28	86.0	81.0	8.44	ND	6.03
	56	76.5	71.0	13.6	ND	8.20
	182	61.7	55.8	25.6	ND	10.3

ND：検出されず、/：該当なし

(2) 好氣的土壤中運命試験②

壤土（茨城）の水分含量を最大容水量の 50%に調整し、25°Cの暗所条件下で 14 日間プレインキュベーションした後、[a-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを 0.10 mg/kg 乾土（100 g ai/ha 相当）の用量で混合し、25°Cの暗所条件下で 182 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 20 に示されている。

未変化のブロフラニリドは、処理直後の 92.7%TAR から試験終了時に 62.7%TAR となった。複数の未同定分解物が認められたが、いずれも 4.98%TAR 以下であった。¹⁴CO₂ は試験終了時に最大 1.30%TAR 認められた。

好氣的土壤における[a-ben-¹⁴C]ブロフラニリドの推定半減期は、348 日と算出

された。(参照 2、14)

表 20 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後日数 (日)	抽出画分	ブロフラニリド	¹⁴ CO ₂	揮発性有機化合物	抽出残渣
[a-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	0	102	92.7	/	/	0.50
	14	101	90.5	0.17	ND	1.33
	28	101	88.7	0.28	ND	1.84
	56	98.2	82.6	0.48	0.09	3.39
	182	90.9	62.7	1.30	0.09	9.18

ND：検出されず、/：該当なし

好氣的土壤において、ブロフラニリドは経時的に分解され、多数の微量分解物を生成した後、最終的には土壤中の有機成分に結合又は組み込まれると考えられた。また、ベンゾイル部の分解により CO₂ を生成すると考えられた。

(3) 土壤吸脱着試験

7 種類の海外及び国内土壤 [壤土 (3 種、いずれも米国)、砂壤土 (2 種、①米国及び②埼玉)、シルト質土壤 (英国)、埴壤土 (米国)] に [b-ben-¹⁴C] ブロフラニリドを添加して、土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における吸脱着係数は表 21 に示されている。(参照 2、15)

表 21 各土壤における吸脱着係数

土壤	K ^{ads} _F	K ^{ads} _{Foc}	K ^{des} _F	K ^{des} _{Foc}
壤土①	250	6,580	278	7,320
壤土②	117	5,850	324	16,200
壤土③	268	3,880	480	6,960
砂壤土①	147	26,300	539	96,300
砂壤土②	99	3,300	184	6,130
シルト質壤土	191	4,900	374	9,590
埴壤土	163	5,090	184	5,750

K^{ads}_F：Freundlich の吸着係数、K^{ads}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数
K^{des}_F：Freundlich の脱着係数、K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した脱着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを 0.01 mg/L の用量で添加し、50 ±0.5°C の暗所で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 22 に示されている。

未変化のブロフラニリドは、試験終了時に 92.4%TAR～96.2%TAR 認められた。いずれの処理区においても 1～2 種類の未同定分解物が認められたが、合計は 8.4%TAR 以下であった。ブロフラニリドは加水分解に対して安定であると考えられた。（参照 2、16）

表 22 各緩衝液中における分解物（%TAR）

pH	分解物	処理後日数(日)	
		0	5
4	ブロフラニリド	91.7	93.9
	未同定分解物の合計	5.6	6.7
7	ブロフラニリド	102	92.4
	未同定分解物の合計	5.2	8.4
9	ブロフラニリド	98.7	96.2
	未同定分解物の合計	7.9	7.2

（2）水中光分解試験（緩衝液）

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを 0.010～0.011 mg/L の用量で添加し、25±1℃で 16 日間キセノンランプ（光強度：46.7 W/m²、波長：290 nm 以下及び 800 nm 以上をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

各緩衝液中の放射能分布及び分解物は表 23 に、ブロフラニリドの推定半減期は表 24 に示されている。

光照射区において、いずれの標識体処理区においてもブロフラニリドは経時的に分解され、分解物 C 及び D が最大 5.0%TAR 及び 6.1%TAR 認められた。揮発性成分として、¹⁴CO₂ が[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では最大 4.2%TAR、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド処理区では最大 0.5%TAR 認められた。

暗所対照区では、いずれの標識体処理区においても、未変化のブロフラニリドは試験終了時に 90%TAR 以上認められた。

水中におけるブロフラニリドの主要光分解経路は、①ペルフルオロプロピル基フッ素の水酸化による分解物 C の生成、②ベンゾオキサゾール環の形成による分解物 D の生成であり、一部は CO₂ に無機化されると考えられた。（参照 2、17）

表 23 各緩衝液中の放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	分解物	処理後日数(日)						
		0	1	2	5	12	16	16 (暗所対 照区)
[b-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	ブロフラニリド	104	99.9	96.2	88.9	79.7	73.8	96.1
	C	0.0	0.4	0.0	0.0	1.2	5.0	0.0
	D	0.0	1.3	2.1	3.1	6.1	4.7	0.2
	¹⁴ CO ₂	NA	0.0	0.7	0.7	3.3	4.2	0.0
[c-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	ブロフラニリド	95.0	93.5	92.5	88.7	81.4	75.5	94.1
	C	0.0	1.1	2.8	1.4	3.4	2.5	ND
	D	0.0	0.2	0.7	1.1	1.6	1.5	ND
	¹⁴ CO ₂	NA	0.0	0.0	0.0	0.4	0.5	0.0

NA：分析されず、ND：検出されず

表 24 ブロフラニリドの推定半減期

標識体	光照射区	
	キセノン光	太陽光 ^a 換算
[b-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	845 時間	222 日
[c-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	1,220 時間	287 日

^a：東京（北緯 35 度）、春

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）及び沖積土・壤土（高知）を用いて、ブロフラニリド並びに分解物 C 及び D を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 25 に示されている。（参照 2、18）

表 25 土壌残留試験成績

試験	濃度 (処理回数)	土壌	推定半減期(日)	
			ブロフラニリド	ブロフラニリド+ C 及び D
ほ場試験 (畑地)	100 g ai/ha ^a (3 回)	火山灰土・壤土	28.1	28.7
		沖積土・壤土	25.7	26.6

^a：5.0%顆粒水和剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、キャベツ、はくさい等を用いて、ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び C 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。

ブロフラニリドの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したサラダ菜の 6.13

mg/kg、代謝物 B の最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したねぎ（茎葉）及び最終散布 7 日後に収穫しただいこん（葉部）の 0.02 mg/kg、代謝物 C の最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫しただいこん（葉部）の 0.01 mg/kg であった。

海外において、ばれいしょを用いて、ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び C 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 4 に示されている。

ばれいしょ（塊茎）におけるブロフラニリド及び代謝物 B の最大残留値は、植溝処理 102 日後の 0.039 及び 0.0018 mg/kg であり、代謝物 C はいずれの試料においても検出限界（0.0002 mg/kg）未満であった。（参照 2、19～39）

（2）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ブロフラニリドを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 26 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、ブロフラニリド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 26 食品中から摂取されるブロフラニリドの合計の推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	125	49.1	129	142

7. 一般薬理試験

ブロフラニリドのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 27 に示されている。（参照 2、40）

表 27 一般薬理試験結果概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般状態	多次元観察法 (FOB 法)	Wistar Hannover (GALAS) ラット	雌雄各 5	0、500、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	多次元観察法 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 3	0、500、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼吸器系	呼吸状態、呼吸数	Wistar Hannover (GALAS) ラット	雄 5	0、500、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環器系	血圧、心拍数	Wistar Hannover (GALAS) ラット	雄 5	0、500、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

注) 溶媒として 1% MC 水溶液が用いられた。

— : 最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ブロフラニリド原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。(参照 2、41~43)

表 28 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar Hannover ラット 雌 5 匹	/	>5,000	投与量 : 550、1,750、5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮 ^b	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	Wistar ラット 雌雄各 6 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄 : 体重減少(投与 2 日) 死亡例なし
		>2.20	>2.20	

/ : 該当なし

a : 上げ下げ法による評価。溶媒として 1%CMC 水溶液が用いられた。550 及び 1,750 mg/kg 体重 : 各 1 匹、5,000 mg/kg 体重 : 3 匹。

b : 24 時間半閉塞貼付

c : 4 時間暴露 (ダスト)

代謝/分解物 B、C 及び D 並びに原体混在物 1、2、3 及び 4 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 29 に示されている。(参照 2、44～50)

表 29 急性経口毒性試験結果概要 (代謝/分解物及び原体混在物)

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
		雌	
B ^a	Wistar Hannover ラット 雌 5 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
C ^a	Wistar Hannover ラット 雌 5 匹	>2,000	白色便 死亡例なし
D ^b	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	>2,000	全身状態悪化及び立毛 (投与 2～4 時間後) 死亡例なし
原体混在物 1 ^a	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	>2,000	白色便 死亡例なし
原体混在物 2 ^a	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 3 ^a	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	>2,000	白色便 死亡例なし
原体混在物 4 ^a	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

a : 上げ下げ法による評価。溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

b : 毒性等級法による評価。溶媒としてコーン油が用いられた。

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体 : 0、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、51)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ブロフラニリド原体の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性試験では、投与 0.5～4 時間後に結膜浮腫、発赤及び分泌物が認められたが、24 時間後には全て消失した。皮膚刺激性は認められなかった。

CBA マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) 及び Hartley モルモットを用

いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果はいずれも陰性であった。（参照 2、52～55）

<反復投与試験におけるプロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度について>

動物体内運命試験 [1. (1)] でもみられたように、ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)～(3)]、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 並びにマウスを用いた 78 週間発がん性試験 [11. (3)] において、投与量とプロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度に一貫した線形性はなく、投与量の増加による吸収の飽和が考えられた。いずれの試験においても、プロフラニリドに比べて代謝物 B の血漿中濃度が高かったことから、プロフラニリドは生体内で迅速に代謝されると考えられた。プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度について、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験でプロフラニリドが雄に比べて雌で高く認められたことを除いて、顕著な性差は認められなかった。

一方、生殖発生毒性試験においては、プロフラニリド等の血漿中濃度は測定されていないことから、吸収の飽和の有無については明らかとならなかった。

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット [主群：一群雌雄各 10 匹、回復群 (0 及び 15,000 ppm 投与群)：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌（原体：0、500、1,500、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 14、42 及び 72 日に主群の各投与群の全動物から採血して、プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 31 参照）。また、投与 13 週に、全動物を対象とした FOB 並びに対照群及び 15,000 ppm 投与群を対象とした骨髄検査がそれぞれ実施された。

対照群及び 15,000 ppm 投与群については、投与期間終了後に 4 週間の回復期間が設定された。

表 30 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm	15,000 ppm (回復群)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35	104	345	1,110	1,010
	雌	41	126	418	1,240	1,210

表 31 ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

性別	化合物 投与量	ブロフラニリド				代謝物 B			
		500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm	500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
雄	投与 14 日	0.027～ 0.060	0.050～ 0.11	0.058～ 0.12	0.055～ 0.20	4.0～9.6	8.0～19	9.2～20	10～20
	投与 42 日	0.022～ 0.079	0.028～ 0.062	0.048～ 0.093	0.077～ 0.33	5.1～15	5.2～8.2	6.5～15	6.6～25
	投与 72 日	0.022～ 0.040	0.030～ 0.054	0.052～ 0.089	0.072～ 0.16	4.9～13	7.2～22	8.3～28	13～34
雌	投与 14 日	0.070～ 0.26	0.17～ 0.32	0.21～ 0.56	0.22～ 0.57	2.1～10	5.4～12	6.5～18	5.8～15
	投与 42 日	0.082～ 0.45	0.17～ 0.32	0.20～ 0.51	0.23～ 0.69	10～58	25～73	19～42	15～84
	投与 72 日	0.094～ 0.28	0.14～ 0.40	0.21～ 0.70	0.23～ 0.38	5.0～10	6.2～29	6.1～42	5.7～22

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

FOB 及び骨髓検査では検体投与による影響は認められなかった。

1,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量³増加、500 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められず、また、これらは回復群では認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞空胞化（束状帯及び球状帯）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm 未満（雄：35 mg/kg 体重/日未満、雌：41 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、56、57）

³ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 32 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	・ 体重増加抑制(投与 0～7 日以降) ^a	・ 体重増加抑制(投与期間累積) ^{§2, a} ・ 卵巣比重量増加 ^a
5,000 ppm 以上		
1,500 ppm 以上		・ 心絶対及び比重量増加 ・ 脾髄外造血亢進 ^{§2}
500 ppm 以上	・ Ret 増加 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ^b 、脾比重量増加 ^{§1, b} ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯) ^c ・ 脾髄外造血亢進 ^{§2}	・ Ret 増加 ・ 副腎及び脾絶対及び比重量増加 ^b ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯) ^c 及び細胞肥大(び漫性) ・ 卵巣間質腺細胞空胞化 ^d

注) 回復期間終了時の血液学的検査は行われなかった。

§1: 15,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a: 回復群では認められなかった。

b: 回復群においても増加(副腎)又は増加傾向(脾臓)が認められた。

c: 主群では、いずれの投与群においても全例で認められた。回復群において、雄では 5 例に球状帯空胞化が認められたが、所見の程度軽減が認められた。雌では 1 例のみに認められた。

d: 主群では、いずれの投与群においても全例で認められた。回復群では 6 例に認められたが、主群に比べて所見の程度軽減が認められた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 10 匹、血漿中濃度測定群：一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 90 日に血漿中濃度測定群の各投与群雌雄各 4 匹から採血して、プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 34 参照）。

表 33 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	26.3	199	955
	雌	32.3	230	1,150

表 34 プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

性別	化合物	プロフラニリド			代謝物 B		
	投与量	200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm	200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm
雄	投与 13 週	0.0136	0.0503	0.128	0.486	2.20	4.14
雌	投与 13 週	<0.0100	0.0310	0.536	0.336	2.96	5.62

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、

7,000 ppm 投与群の雌で副腎皮質細胞空胞化（束状帯）等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 7,000 ppm (955 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (230 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、58）

表 35 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	7,000 ppm 以下 毒性所見なし	・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯)
1,500 ppm 以下		毒性所見なし

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300、1,000 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。投与 22、44 及び 71 日に各投与群の雌雄各 5 匹から採血して、プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 36 参照）。

表 36 プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度（mg/L）

性別	化合物 投与量	プロフラニリド				代謝物 B			
		0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
雄	投与 22 日	—	—	0.0111	0.0558	—	5.37	8.05	22.3
	投与 44 日	—	—	0.0489	0.0408	0.0356	5.55	10.4	17.3
	投与 71 日	—	0.00519	0.0194	0.0460	0.0267	6.43	11.4	17.2
雌	投与 22 日	—	—	0.0832	0.0911	0.00438	3.80	13.9	16.4
	投与 44 日	—	0.00911	0.0613	0.126	0.0391	7.56	14.4	18.8
	投与 71 日	—	0.00856	0.111	0.131	0.0313	8.52	15.9	18.4

—：検出されず

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

300 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日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、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（参照 2、59）

表 37 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 増加 ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 肝絶対[§]及び比重量増加
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 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 38 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		1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	99	320	1,040
	雌	118	423	1,140

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 15,000 ppm（雄：1,040 mg/kg 体重/日、雌：1,140 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、60）

（５）28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット [主群：一群雌雄各 10 匹、回復群（0 及び 1 mg/L 投与群：一群雌雄各 5 匹）] を用いた吸入（原体：0、0.03、0.2 及び 1 mg/L、6 時間/日、5 日/週、鼻部暴露）暴露による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。対照群及び 1 mg/L 投与群については、暴露期間終了後に 4 週間の回復期間が設けられた。

各暴露群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

0.2 mg/L 暴露群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、0.03 mg/L 以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 0.03 mg/L 未満であると考えられた。（参照 2、61）

表 39 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
1 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少/増加抑制^a ・ Chol 増加 ・ 肺比重量増加 ・ 肺胞組織球集簇^{§1} ・ 脾色素沈着^{a、d} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少/増加抑制^a ・ GGT、Chol 及び T.Bil 増加 ・ 肝及び肺比重量増加 ・ 肺胞組織球集簇
0.2 mg/L 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ret 増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(全領域)^b ・ 喉頭蓋基部下皮変化^{a、c} ・ 脾髄外造血亢進^{§3、a} ・ 肺気管支上皮再生性過形成^{§3、a、e} 及び び気管支腔内細胞残屑^{§1、a} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少 ・ MCV^{§2} 及び Ret 増加 ・ 卵巣比重量増加、心絶対及び比重量 増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(全領域)^a ・ 脾色素沈着^{a、d} 及び髄外造血亢進^a ・ 肺気管支上皮再生性過形成^{a、e} 及び び気管支腔内細胞残屑^{§3、a} ・ 卵巣間質腺細胞空胞化^f
0.03 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 喉頭蓋基部下皮変化^a

§1：統計学的有意差はないが、検体暴露の影響と考えられた。

§2：1 mg/L 暴露群では統計学的有意差はないが、検体暴露の影響と考えられた。

§3：0.2 mg/L 暴露群では統計学的有意差はないが、検体暴露の影響と考えられた。

a：回復群では認められなかった。

b：回復群において、発生頻度の低下及び所見の程度軽減が認められた。

c：絨毛消失及び上皮細胞平坦化が認められた。

d：褐色フレーク状の外観を伴い、ヘモジデリンであると考えられた。

e：絨毛の限局性消失を伴う好塩基性上皮及び炎症細胞の軽微な浸潤を伴う。

f：回復群では、発生頻度の低下及び所見の程度軽減が認められた。

(6) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 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、5 日/週、溶媒：1%CMC 溶液）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、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 2、62）

(7) 28 日間亜急性毒性試験（原体混在物 4、ラット）

SD ラット [主群：一群雌雄各 5 匹、回復群（0 及び 1,000 mg/kg 体重投与群）：一群雌雄各 5 匹] を用いた強制経口（原体混在物 4：0、110、330 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与による 28 日間亜急性経口毒性試験が実施された。対照群及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群については、投与期間終了後に 2 週間の回復期間が設けられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で前胃境界縁扁平上皮過形成が認められたが、回復群では認められなかった。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で前胃境界縁扁平上皮過形成が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 330 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、63)

1 1. 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)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 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 40 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎皮質細胞肥大 (束状帯、び漫性) 等、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で副腎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 100 mg/kg 体重/日未満、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、64)

表 40 1 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
1,000 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 0~21 日以降) ・ WBC[§] 及び Neu 増加 ・ ALT 増加 ・ 副腎皮質細胞肥大(束状帯、び漫性)[§]
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 副腎絶対及び比重量増加[§]
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞肥大(束状帯、び漫性)^{§、a} 	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : いずれの投与群においても、1 例に認められ、所見の程度は軽微であった。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (慢性毒性群 : 一群雌雄各 10 匹、発がん性群 : 一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、30 (慢性毒性群のみ)、100、300、1,500 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 41 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。投与 2、12、25、38 及び 51 週に慢性毒性群の各投与群雌雄各 10 匹から採血して、プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された (結果は表 42 参照)。

表 41 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(ppm)		30	100	300	1,500	15,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性群	雄	1.7	5.7	16	84	822
		雌	2.1	7.2	20	104	1,130
	発がん性群	雄	/	4.5	14	70	709
		雌	/	5.9	19	95	953

/ : 該当なし

表 42 プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

性別	化合物 投与量	代謝物 B				
		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
雄	投与 2 週	0.169	1.11	3.32	4.29	7.62
	投与 12 週	0.216	0.847	2.61	4.71	4.98
	投与 25 週	0.228	0.915	2.50	8.44	10.4
	投与 38 週	0.183	0.794	2.44	4.74	6.78
	投与 51 週	0.155	0.657	1.86	1.85	3.49
雌	投与 2 週	0.185	0.577	1.95	3.20	2.22
	投与 12 週	0.417	3.07	6.95	12.4	19.9
	投与 25 週	0.187	0.914	3.25	6.01	8.81
	投与 38 週	0.130	0.753	2.26	2.77	4.42
	投与 51 週	0.191	0.812	4.31	5.74	10.1

注) プロフラニリドは、いずれの投与群及び採取時期においても定量限界(0.005 mg/L)未満であった。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 43、精巣、子宮及び卵巣における腫瘍性病変の発生頻度は表 44 に示されている。

腫瘍性病変として、15,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫、1,500 ppm 以上投与群の雌で子宮内膜腺癌の発生頻度増加が認められた。子宮内膜腺癌について、1,500 ppm 投与群では統計学的有意差はなく、発生頻度（11/50 例）は試験実施施設における背景データ [2%～30%（平均 16.5%）、11 試験] の範囲内であったが、300 ppm 以上投与群の雌で子宮腺過形成が認められている。また、1,500 ppm 以上投与群の雌で、卵巣の生殖索間質由来腫瘍（黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍）の合計及びいずれかの腫瘍を有する動物数の増加傾向が認められ、統計学的有意差はないが、1,500 ppm 投与群における顆粒膜細胞腫及び 15,000 ppm 投与群における各腫瘍の発生頻度は背景データ [黄体腫：0%、莢膜細胞腫：0%～2%（平均 0.4%）、顆粒膜細胞腫：0%～2%（平均 0.2%）、生殖索間葉腫瘍：0%～6%（平均 1.3%）：11 試験] の範囲の上限であったか、又は超えていた。

300 ppm 以上投与群においては代謝物 B の血漿中濃度に線形性が認められないことも考慮して、1,500 ppm 以上投与群の雌で認められたこれらの腫瘍性病変について、検体投与による影響であると考えられた。

本試験において、雄では 100 ppm 以上投与群の慢性毒性群において副腎皮質

細胞空胞化（全領域）が認められ、雌では 100 ppm 以上投与群の発がん性群において卵巣間質腺細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm（1.7 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm 未満（5.9mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、65）

（精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生メカニズムに関しては [14. (1)①及び②] を参照）

表 43-1 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（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質脂肪化(多発性)及びのう胞状変性 肺胞組織球集簇 	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb 及び Ht 減少 Ret 増加 多核肝細胞
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Chol 増加 肝絶対^{§1} 及び比重量増加 精巣限局性間細胞過形成 肉芽腫性反応(炎症)を伴う肺コレステロール裂 	<ul style="list-style-type: none"> GGT 及び Chol 増加 心及び肝絶対及び比重量増加 副腎皮質脂肪化(多発性) 肉芽腫性反応(炎症)を伴う肺コレステロール裂 卵巣卵胞のう腫
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重量増加 副腎皮質細胞空胞化(全領域) 子宮腺過形成^{§2}
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質細胞空胞化(全領域)^{§3} 	<ul style="list-style-type: none"> 卵巣間質腺細胞空胞化^{§4}
30 ppm*	毒性所見なし	毒性所見なし

*：慢性毒性群のみで設定された。

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：1,500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§3：発がん性群では 300 ppm 以上投与群で認められた。

§4：所見の程度は、100～1,500 ppm 投与群：軽微～中等度、15,000 ppm 投与群：軽微～顕著であった。100 ppm 投与群では 19/50 例に認められた。

表 43-2 慢性毒性群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
15,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb 及び Ht 減少 Ret 増加
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Chol 増加 肝絶対^{§1} 及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> GGT 及び Chol 増加 心及び肝^{§2} 絶対及び比重量増加 副腎皮質細胞肥大(び漫性)
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重量増加 副腎皮質細胞空胞化(全領域) 卵巣間質腺細胞空胞化
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質細胞空胞化(全領域) 	100 ppm 以下
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：1,500 ppm 投与群では比重量に統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 44 精巣、子宮及び卵巣における腫瘍性病変の発生頻度

組織	投与群		0 ppm	100 ppm	300 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
精巣	切迫・途中 死亡動物	検査動物数	16	6	8	8	7
		間細胞腫	0	0	0	0	0
	最終と殺動物	検査動物数	34	44	42	42	43
		間細胞腫	1	2	5	4	14
	全動物	検査動物数	50	50	50	50	50
		間細胞腫	1	2	5	4	14**
子宮	切迫・途中 死亡動物	検査動物数	8	14	12	22	10
		腺癌(内膜)	2	2	2	5	4
	最終と殺動物	検査動物数	42	36	38	28	40
		腺癌(内膜)	4	2	4	6	10
	全動物	検査動物数	50	50	50	50	50
		腺癌(内膜)	6	4	6	11 [§]	14*
卵巣 ^a	切迫・途中 死亡動物	検査動物数	8	14	12	22	10
		黄体腫	0	0	0	0	1
		莢膜細胞腫	0	0	0	0	0
		顆粒膜細胞腫	0	0	0	4	0
		生殖索間葉腫瘍	0	1	0	0	0
	最終と殺動物	検査動物数	42	36	38	28	40
		黄体腫	0	1	0	0	2
		莢膜細胞腫	2	0	0	0	2
		顆粒膜細胞腫	1	1	3	7	6
		生殖索間葉腫瘍	0	1	0	0	3
	全動物	検査動物数	50	50	50	50	50
		黄体腫	0	1	0	0	3
		莢膜細胞腫	2	0	0	0	2
		顆粒膜細胞腫	1	1	3	11**	6
		生殖索間葉腫瘍	0	2	0	0	3
		合計(動物数) ^b	3	3	3	11 [§]	12 [§]
		合計(腫瘍数) ^c	3	4	3	11 [§]	14 [§]

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher の直接確率検定)

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 認められた腫瘍は、いずれも良性。

b : 生殖索間質由来腫瘍のいずれかを有する動物数

c : 生殖索間質由来腫瘍の合計数

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群 : 一群雌雄各 51 匹、血漿中濃度測定群 : 一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 45 参照) 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。投与 4、24、52 及び 78 週に血漿中濃度測定群の各投与群雌雄各 5 匹から採血して、ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された (結果は表 46 参照)。

表 45 78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21	157	745
	雌	22	172	820

表 46 ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

性別	化合物 投与量	ブロフラニリド			代謝物 B		
		200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm	200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm
雄	投与 4 週	0.02	0.09	0.15	0.95	5.96	10.2
	投与 24 週	0.02	0.04	0.11	0.55	3.14	7.41
	投与 52 週	0.02	0.07	0.17	0.60	4.27	8.46
	投与 78 週	0.01	0.04	0.11	0.28	1.90	3.98
雌	投与 4 週	0.01	0.09	0.20	1.15	6.37	13.0
	投与 24 週	<0.01	0.04	0.09	0.51	3.50	7.49
	投与 52 週	0.01	0.11	0.19	0.53	4.42	7.79
	投与 78 週	<0.01	0.03	0.14	0.24	1.79	5.69

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、7,000 ppm 投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：745 mg/kg 体重/日）、雌で 1,500 ppm（172 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 2、66）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、300、1,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 47 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 ^a (ppm)			30	100	300	1,500	15,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄 交配前	2.3	7.5	22.6	112	1,150
		雌 交配前	2.5	8.3	26.7	126	1,260
	F ₁ 世代	雄 交配前	2.6	8.6	25.6	128	1,290
		雌 交配前	2.7	9.1	28.7	137	1,390

^a：検体摂取量を一定に保つため、雌については P 及び F₁ 世代とも哺育期間中の飼料中濃度が半分にされた。

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、親動物では 100 ppm 以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞空胞

化（束状帯及び球状帯）等、児動物では 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、無毒性量は親動物で 30 ppm（P 雄：2.3 mg/kg 体重/日、P 雌：2.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：2.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：2.7 mg/kg 体重/日）、児動物で 300 ppm（P 雄：22.6 mg/kg 体重/日、P 雌：26.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：25.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：28.7 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 2、67）

表 48 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	15,000 ppm		・ GGT 増加	・ 体重増加抑制 ・ RBC 及び Hb 減少 ・ 肝絶対重量増加	
	1,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 0～7 日及び 63～70 日) ・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性)	・ 体重増加抑制(哺育 7～14 日) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ Ret 増加 ・ T.Bil 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾臓絶対及び比重量増加	・ Chol 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性)	
	300 ppm 以上	・ 副腎絶対重量増加	・ Chol 増加 ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性)	・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性) ・ Chol 増加 ・ 肝比重量増加、 卵巣絶対及び比重量増加 ・ 卵巣間質腺細胞空胞化	
	100 ppm 以上	・ 副腎比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)	・ 副腎、卵巣絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯) ・ 卵巣間質腺細胞空胞化	・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)	
	30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	15,000 ppm				
	1,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 胸腺絶対及び比重量減少	・ 体重増加抑制 ・ 胸腺絶対及び比重量減少	・ 体重増加抑制 ・ 胸腺絶対及び比重量減少
	300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見について、統計検定は実施されていない。

§ : 100 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 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、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児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。催奇形性は認められなかった。(参照 2、68)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 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、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児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。催奇形性は認められなかった。(参照 2、69)

1 3. 遺伝毒性試験

ブロフラニリドの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 49 に示されているとおり全て陰性であったことから、ブロフラニリドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、70～73）

表 49 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 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①33～10,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②33～10,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	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(CHO) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	①39.1～5,000 µg/mL (-S9) 39.1～312.5 µg/mL (+S9) ②10.0～80.0 µg/mL (+/-S9) (いずれも 4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(CHL/IU)	①72.0～3,000 µg/mL(-S9) 72.0～648 µg/mL(+S9) (6 時間処理) ②43.8～350 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験 NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 時間後に標本作製。2,000 mg/kg 体重群については、48 時間後にも標本作製。)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B（動物及び植物由来）、代謝/分解物 C（動物、植物及び水中由来）及び分解物 D（水中由来）、原体混在物 1、2、3 及び 4 の細菌を用いた復帰突然変異試験、原体混在物 4 のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験並びにラットを用いた小核試験が実施された。

結果は表 50 に示されている。

代謝/分解物 B、C 及び D 並びに原体混在物 1、2 及び 3 については、全て陰性であった。原体混在物 4 については染色体異常試験で陽性（構造異常誘発）であったが、復帰突然変異試験及び小核試験ではいずれも陰性であった。（参照 2、74～82）

表 50 遺伝毒性試験結果概要（代謝/分解物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	in vitro	<p><i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)</p> <p><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>/pKM101 株)</p>	<p>プレインキュベーション法</p> <p><i>S. typhimurium</i> TA98 株： 2.44～78.1 µg/プレート(-S9) 313～5,000 µg/プレート(+S9)</p> <p>TA100 株： 39.1～1,250 µg/プレート(-S9) 313～5,000 µg/プレート(+S9)</p> <p>TA1535 株： 313～5,000 µg/プレート(+/-S9)</p> <p>TA1537 株： 9.77～313 µg/プレート(-S9) 313～5,000 µg/プレート(+S9)</p> <p><i>E.coli</i>： 313～5,000 µg/プレート(+/-S9)</p>	陰性
C		<p><i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)</p> <p><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>/pKM101 株)</p>	<p>プレインキュベーション法</p> <p><i>S. typhimurium</i> TA100 株： 9.77～313 µg/プレート(-S9) 313～5,000 µg/プレート(+S9)</p> <p>TA98、1535、1537 株： 313～5,000 µg/プレート(+/-S9)</p> <p><i>E.coli</i>： 313～5,000 µg/プレート(+/-S9)</p>	陰性
D		<p><i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)</p> <p><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)</p>	<p>①33～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法)</p> <p>②33～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)</p>	陰性
原体混在物 1	in vitro	<p><i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)</p> <p><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>/pKM101 株)</p>	<p>プレインキュベーション法</p> <p>19.5～313 µg/プレート(-S9) 78.1～1,250 µg/プレート(+S9)</p>	陰性
原体混在物 2		<p><i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)</p> <p><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>/pKM101 株)</p>	<p>プレインキュベーション法</p> <p>156～5,000 µg/プレート(+/-S9)</p>	陰性
原体混在物 3		<p><i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)</p> <p><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>/pKM101 株)</p>	<p>プレインキュベーション法</p> <p>4.88～78.1 µg/プレート(-S9) 78.1～1,250 µg/プレート(+S9)</p>	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 4	in vitro	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/pKM101)	プレインキュベーション法 313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU)	① 1,000～2,000 µg/mL(-S9) 1,250～1,750 µg/mL(+S9) (6 時間処理) ② 1,500～2,000 µg/mL(-S9) (24 時間処理) ③ 1,500～2,000 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陽性 ^a
	in vivo	小核試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与、最終投与 24 時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : -S9 の 24 時間処理条件下、1,500 µg/mL 以上の沈殿用量で染色体の構造異常の軽度増加 (最大頻度 6.3%) が認められた。

1 4. その他の試験

(1) 精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序検討試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、15,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫、1,500 ppm 以上投与群の雌で子宮内膜腺癌及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍 (黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍) の合計の発生頻度増加が認められたことから、発生機序検討試験が行われた。

① 血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (主群 : 一群雌雄各 16 匹、衛星群 : 一群雌雄各 8 匹) に 90 日間混餌 (原体 : 0、500 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 51 参照) 投与して、主群では投与 10、45 及び 91 日に血中ホルモン濃度、投与 8、42 及び 85/88 日に尿中アルドステロン及びクレアチニン濃度がそれぞれ測定され、衛星群では投与 6 及び 90 日に ACTH 刺激試験⁴が実施された。

⁴ ACTH を単回筋肉内注射し、投与 6 日では ACTH 投与 45 分後、投与 90 日では ACTH 投与前及び投与 45 分後にそれぞれ採血して、血中コルチコステロン濃度が測定された。

表 51 血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験（ラット）の
平均検体摂取量

投与群		500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32	972
	雌	36	1,130

各投与群で認められた影響は表 52、血中 FSH、LH、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、プロラクチン及びコルチコステロン濃度は表 53、尿中アルドステロン/クレアチニン比は表 54、ACTH 刺激試験結果は表 55 にそれぞれ示されている。

500 ppm 以上投与群の雌雄で認められた副腎皮質細胞（束状帯及び球状帯）並びに卵巣間質腺細胞及び莢膜細胞の空胞化は、オイルレッド O 染色により脂質の蓄積によるものであることが確認された。また、Filipin 染色（コレステロール染色）の結果、副腎では明確な用量相関性はないが陽性の発生頻度増加及び程度増強が認められ、卵巣では対照群との間に染色性の差は認められなかった。

血中ホルモン濃度測定の結果、15,000 ppm 投与群の雄及び雌（発情休止期）並びに 500 ppm 以上投与群の雌で LH 増加、500 ppm 以上投与群の雄で投与 10 日にテストステロン増加、投与 45 及び 91 日にテストステロン減少、500 ppm 以上投与群の雌雄で尿中アルドステロン/クレアチニン比増加が、それぞれ認められた。FSH、プロゲステロン、エストラジオール、プロラクチン及びコルチコステロン濃度に検体投与の影響は認められなかった。

ACTH 刺激試験の結果、血中コルチコステロン濃度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の結果、ブロフラニリド投与により雌雄で軽度の LH 増加が認められた。また、ブロフラニリドはラット副腎皮質束状帯における糖質コルチコイド（コルチコステロン）産生に影響を及ぼさず、副腎皮質球状帯における鉱質コルチコイド（アルドステロン）産生を抑制しないと考えられた。（参照 2、83）

表 52 血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験（ラット）で
認められた影響

投与群	雄	雌
15,000 ppm		・ 体重増加抑制(投与 1～15 日以降)
500 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 1～15 日以降) ^a ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)	・ 副腎及び卵巣 [§] 絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)、細胞肥大 ・ 卵巣間質腺細胞及び莢膜細胞空胞化

[§] : 5,000 ppm 投与群の絶対重量について、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 15,000 ppm 投与群は、投与 1～8 日以降。

表 53 血中 FSH、LH、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、
プロラクチン及びコルチコステロン濃度

測定項目	性別 ^a	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
FSH (ng/mL)	雌	投与 10 日	5.82±5.01	3.77±2.28(65)	5.19±2.97(89)
		投与 45 日	4.85±2.95	5.46±3.80(113)	4.02±2.54(83)
		投与 91 日	4.61±3.19	6.83±6.91(148)	4.13±3.32(90)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	3.64±1.23	3.02±0.40(83)	3.19±0.66(88)
		投与 45 日	3.42±1.10	4.45±3.21(130)	3.31±1.77(97)
		投与 91 日	3.01±1.12	2.87±0.95(95)	2.74±1.11(91)
LH (ng/mL)	雄	投与 10 日	2.3±0.3	2.5±0.3(109)	2.6±0.4(113)
		投与 45 日	2.0±0.4	2.3±0.5(115)	2.6±0.8(130*)
		投与 91 日	1.2±0.5	1.2±0.4(100)	1.8±1.0(150)
	雌	投与 10 日	2.2±0.7	1.9±0.5(86)	2.1±0.5(95)
		投与 45 日	1.8±0.3	2.2±0.6(130*)	2.4±0.5(133*)
		投与 91 日	1.8±0.8	1.9±0.4(106)	2.6±0.7(144*)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	2.2±0.7	1.9±0.4 (86)	2.2±0.5(100)
		投与 45 日	1.8±0.4	2.3±0.7(128)	2.4±0.5(133*)
		投与 91 日	1.9±0.9	2.1±0.4(111)	2.8±0.7(147*)
プロゲステロン (nmol/mL)	雌	投与 10 日	44.8±20.1	37.3±21.2(83)	32.3±15.8(72*)
		投与 45 日	53.7±21.2	58.8±20.1(109)	41.2±18.0(77)
		投与 91 日	61.5±30.9	55.2±27.9(90)	52.1±27.9(85)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	47.0±21.8	37.0±22.7(79)	33.0±18.7(70)
		投与 45 日	59.0±22.0	64.2±20.3(109)	41.3±16.6(70)
		投与 91 日	66.4±33.6	53.2±29.3(80)	55.6±30.0(84)
テストステロン (nmol/L)	雄	投与 10 日	11.3±4.4	29.4±27.3(260*)	29.4±28.1(260*)
		投与 45 日	16.2±12.7	13.0±7.0(80)	12.5±5.8(77)
		投与 91 日	15.7±11.3	9.8±2.6(62)	12.1±7.2(77)
エストラジオール (pmol/L)	雌	投与 10 日	203±51	196±31(97)	189±26(93)
		投与 45 日	207±69	206±73(99)	217±59(105)
		投与 91 日	205±87	242±96(118)	226±69(111)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	208±55	196±33(94)	197±29(94)
		投与 45 日	216±77	205±75(95)	218±66(101)
		投与 91 日	219±97	274±99(125)	234±74(107)
プロラクチン (ng/mL)	雄	投与 91 日	3.9±4.0	6.7±11.7(172)	8.2±12.9(210)
	雌	投与 10 日	15.5±19.9	9.3±10.8(60)	21.4±34.4(138)
		投与 45 日	22.2±41.5	14.3±16.6(64)	39.2±88.1(177)
		投与 91 日	11.0±10.1	15.8±24.9(144)	7.5±15.5(68*)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	12.2±13.7	6.5±6.7(53)	14.5±16.9(119)
		投与 45 日	22.1±46.7	10.9±8.2(49)	9.7±12.1(44)
投与 91 日		11.6±10.9	6.6±6.3(57)	8.0±17.1(69*)	

測定項目	性別 ^a	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
コルチコステロン (ng/mL)	雄	投与 10 日	143±101	141±107(99)	156±115(109)
		投与 45 日	212±75	188±81(88)	145±77(69*)
		投与 91 日	129±83	190±107(147)	154±83(119)
	雌	投与 10 日	345±175	250±135(73)	281±151(119)
		投与 45 日	422±200	471±240(112)	357±245(85)
		投与 91 日	345±185	391±231(113)	470±292(136)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	327±189	259±132(79)	346±139(106)
		投与 45 日	472±190	460±228(98)	341±257(72)
		投与 91 日	345±185	346±202(100)	524±297(152)

平均値±標準偏差

(): 対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05 (Wilcoxon rank 検定)

^a : 発情周期 (発情休止期) は、採血前の膣スメア確認結果に基づき分類された。

表 54 尿中アルドステロン/クレアチニン比

測定項目	性別 ^a	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
アルドステロン/ クレアチニン比	雄	投与 8 日	1.8±0.6	2.0±0.5(111)	2.1±0.7(117)
		投与 42 日	1.2±0.3	1.4±0.4(117)	1.8±0.8(150)
		投与 85 日	1.2±0.4	1.5±0.4(125)	2.1±1.1(175*)
	雌	投与 8 日	4.1±1.6	6.4±2.3(156*)	5.0±2.0(122)
		投与 42 日	3.2±1.1	4.0±1.0(125*)	4.6±2.0(144)
		投与 85/88 日	3.2±1.4	3.6±1.3(112)	3.5±1.2(109*)
	雌 (発情休止期)	投与 8 日	3.6±1.1	4.1±0.6(114)	4.0±1.5(111)
		投与 42 日	3.1±1.1	3.9±0.8(126*)	3.6±1.2(116)
		投与 85/88 日	2.6±0.7	3.4±1.4(131)	3.2±1.1(123)

平均値±標準偏差

(): 対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05 (Wilcoxon rank 検定)

^a : 発情周期 (発情休止期) は、採尿前の膣スメア確認結果に基づき分類された。

表 55 ACTH 刺激試験における血中コルチコステロン濃度

測定項目	性別	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
コルチコステロン (ng/mL)	雄	投与 6 日 (ACTH 投与後)	210±70	162±117 (77)	160±73 (76)
		投与 90 日 (ACTH 投与前)	109±5	124±120 (114)	123±63 (113)
		投与 90 日 (ACTH 投与後)	420±188	618±282 (147)	738±180 (176*)
	雌	投与 6 日 (ACTH 投与後)	223±172	314±220 (141)	237±113 (106)
		投与 90 日 (ACTH 投与前)	454±196	446±252 (98)	636±399 (140)
		投与 90 日 (ACTH 投与後)	667±156	873±354 (131)	1,200±377 (178*)

平均値±標準偏差

(): 対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05 (Wilcoxon rank 検定)

② 下垂体の免疫組織化学的検査

ラットを用いた血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験 [14. (1)①] から得られた下垂体組織標本を用いて、免疫組織化学的染色により、下垂体前葉における LH の発現状態が確認された。また、免疫染色標本についてピアレビューが実施された。

下垂体前葉における LH 陽性細胞の割合は表 56、ピアレビュー結果は表 57 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雄で LH 陽性細胞の割合及び陽性反応の強度の低下が認められた。ピアレビューの結果、500 ppm 以上投与群の雄で LH 薄染細胞増加及び LH 濃染細胞減少、15,000 ppm 投与群で LH 陽性細胞における細胞質空胞化の程度増加が認められた。雌では、いずれの投与群においても LH 細胞に検体投与の影響は認められなかった。

下垂体ホルモン分泌が盛んな場合、産生細胞でのホルモンの染色性低下がしばしば認められることから、本試験の結果、プロフラニリド投与により、雄ラットでは用量反応を伴い下垂体前葉の LH 合成及び分泌が亢進される可能性が考えられた。(参照 2、84)

表 56 下垂体前葉における LH 陽性細胞の割合

性別	投与量	LH 陽性細胞の割合		
		5%~25%	25%~50%	50%~75%
雄	検査標本数	12	12	12
	0 ppm	0	0	12
	500 ppm	2	2	8
	15,000 ppm	2	3	7
雌	検査標本数	12	12	12
	0 ppm	0	1	11
	500 ppm	0	1	11
	15,000 ppm	0	0	12

表 57 ピアレビュー結果

性別	投与量	濃染細胞の比率(%)	陽性細胞の出現率(%)	空胞化グレード ^a
雄	0 ppm	66.7	19.6	1.4
	500 ppm	60.8	16.7	1.8
	15,000 ppm	37.5	16.7	2.3
雌	0 ppm	75.0	14.6	1.0
	500 ppm	73.8	13.5	1.0
	15,000 ppm	79.2	15.8	1.0

注) いずれも平均値 (n=12)

a : 0=所見なし、1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=顕著

<精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序のまとめ>

[14. (1)①及び②] の結果から、雄ラットにおける精巣間細胞腫の発生頻度増加は、ステロイド合成阻害によるテストステロン減少及びこれに伴うネガティブフィードバックによる LH 分泌増加によるものと考えられた。

雌ラットにおける卵巣の生殖索間質由来腫瘍の発生頻度増加は、卵巣間質に脂肪変性が認められていることから、ステロイド合成阻害等の関与が考えられた。また、子宮内膜腺癌の発生頻度増加は、副腎皮質細胞及び卵巣間質腺細胞空胞化並びに卵巣卵胞のう胞増加を伴い認められていることから、検体投与による持続的なホルモン不均衡に起因する可能性が考えられた。

(2) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雄 10 匹) を用いて、プロフラニリドを混餌 (原体 : 0、1,200、4,000 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 58 参照) 投与し、投与 23 日にヒツジ赤血球を単回腹腔内投与して、28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 58 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,200 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	104	344	1,020

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。
 本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。（参照 2、85）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロフラニリド」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したプロフラニリドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の吸収率は、低用量投与群で少なくとも 14.2%、高用量投与群で 2.27% と算出された。残留放射能濃度は、主に腹部脂肪、副腎、甲状腺、肝臓、膵臓、精巣上体及び卵巣で比較的高く認められた。投与放射能は主に糞中に排泄され、主要成分として尿中では代謝物 F、糞中では未変化のプロフラニリドのほか代謝物 B 及び C が認められた。血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中における主要成分として、未変化のプロフラニリドのほか、代謝物 B、C/I、E 及び G/H が認められた。

¹⁴C で標識したプロフラニリドの植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のプロフラニリドであり、ほかに代謝物として B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

国内におけるプロフラニリド並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プロフラニリドの最大残留値はサラダ菜の 6.13 mg/kg、代謝物 B の最大残留値はねぎ（茎葉）及びだいこん（葉部）の 0.02 mg/kg、代謝物 C の最大残留値はだいこん（葉部）の 0.01 mg/kg であった。海外におけるプロフラニリド並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ばれいしょ（塊茎）でのプロフラニリド及び代謝物 B の最大残留値は 0.039 及び 0.0018 mg/kg であり、代謝物 C はいずれの試料においても検出限界未満であった。

各種毒性試験結果から、プロフラニリド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血：ラット）、副腎（重量増加、皮質細胞空胞化等）、卵巣（重量増加、間質腺細胞空胞化等：ラット）及び子宮（腺過形成：ラット）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で精巣間細胞腫、雌で子宮内膜腺癌及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍（黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍）の合計の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験において 10%TRR を超える代謝物は認められなかったことから、農産物中の暴露評価対象物質をプロフラニリド（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 59 に示されている。

各試験で得られた無毒性量又は最小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うちの慢性毒性群の無毒性量 1.7 mg/kg 体重/日であり、これを根拠とした場合、許容一日摂取量（ADI）は安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日と算出される。一方、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の発がん性群の雌において無毒性量が設定できず、最小毒性量は 5.9 mg/kg 体重/日であった。最小毒性量で認められた卵巣間質腺細胞空胞化の程度（軽

微～中等度) 及び発生頻度から、この最小毒性量を根拠に ADI を設定した場合の追加の安全係数には 3 が適当であると考えられ、ADI は 0.019 mg/kg 体重/日と算出される。また、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の雄において無毒性量が設定できず、最小毒性量は 100 mg/kg 体重/日であった。この最小毒性量はラットを用いた反復投与試験で得られた無毒性量又は最小毒性量と比べて高用量であり、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の雄の最小毒性量で認められた副腎皮質細胞肥大(束状帯、び漫性)等の程度は軽微であり、病理組織学的所見は 1 例のみに認められたものであった。これらのことから、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性群の無毒性量を根拠として、ADI を 0.017 mg/kg 体重/日と設定しても安全性は担保されるものと考えられた。

以上から、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性群の無毒性量 1.7 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、プロフラニドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.017 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験のうち慢性毒性群
(動物種)	ラット
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

表 59 各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)	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、500、1,500、 5,000、15,000 ppm	雄：－ 雌：－	雄：35 雌：41	雌雄：副腎皮質細胞空 胞化(束状帯及び球状 帯)等
		雄：0、35、104、 345、1,110 雌：0、41、126、 418、1,240			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,500、5,000、 15,000 ppm	雄：1,040 雌：1,140	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認 められない)
		雄：0、99、320、 1,040 雌：0、118、423、 1,140			
2 年間 慢性毒性/ 発がん性 試験	慢性毒性群： 0、30、100、300、 1,500、15,000 ppm 発がん性群： 0、100、300、1,500、 15,000 ppm	雄：1.7 雌：－ (発がん性群) 雄：4.5 雌：－	雄：5.7 雌：5.9 (発がん性群) 雄：14 雌：5.9	雄：副腎皮質細胞空胞 化(全領域) 雌：卵巢間質腺細胞空 胞化 (雄で精巣間細胞腫、 雌で卵巢生殖索間質 由来腫瘍の合計及び 子宮内膜腺癌)	
	慢性毒性群： 雄：0、1.7、5.7、 16、84、822 雌：0、2.1、7.2、 20、104、1,130 発がん性群： 雄：0、4.5、14、70、 709 雌：0、5.9、19、95、 953	(慢性毒性群) 雄：1.7 雌：7.2	(慢性毒性群) 雄：5.7 雌：20		
2 世代繁殖 試験	0、30、100、300、 1,500、15,000 ppm	親動物 P 雄：2.3 P 雌：2.5	親動物 P 雄：7.5 P 雌：8.3	親動物： 雌雄：副腎皮質細胞空 胞化(束状帯及び球状 帯)	
	P 雄：0、2.3、7.5、 22.6、112、1,150 P 雌：0、2.5、8.3、 26.7、126、1,260 F ₁ 雄：0、2.6、8.6、 25.6、128、1,290 F ₁ 雌：0、2.7、9.1、 28.7、137、1,390	児動物 P 雄：22.6 P 雌：26.7 F ₁ 雄：25.6 F ₁ 雌：28.7	児動物 P 雄：112 P 雌：126 F ₁ 雄：128 F ₁ 雌：137	児動物：体重増加抑制 等 (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、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性毒性 試験	0、200、1,500、7000 雄：0、26.3、199、 955 雌：0、32.3、230、 1,150	雄：955 雌：230	雄：－ 雌：1,150	雄：毒性所見なし 雌：副腎皮質細胞空胞化(束状帯)等
	78週間 発がん性 試験	0、200、1,500、 7,000 ppm 雄：0、21、157、 745 雌：0、22、172、 820	雄：745 雌：172	雄：－ 雌：820	雄：毒性所見なし 雌：副腎絶対及び比重 増加 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：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、100、300、1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：肝絶対及び比重 増加等
	1年間慢性 毒性試験	0、100、300、1,000	雄：－ 雌：100	雄：100 雌：300	雄：副腎皮質細胞肥大 (束状帯、び慢性)等 雌：副腎絶対及び比重 増加等
ADI			NOAEL：1.7 SF：100 ADI：0.017		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験のうち慢性 毒性群		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	DM-8007	3-ベンズアミド- <i>N</i> [2-ブromo-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド
C	S(PFP-OH)-8007	<i>N</i> [2-ブromo-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(<i>N</i> -メチルベンズアミド)ベンズアミド
D	AB-oxa	<i>N</i> {2-フルオロ-3-[6-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]フェニル}- <i>N</i> -メチルベンズアミド
E	DC-DM-8007	3-アミノ- <i>N</i> [2-ブromo-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド
F	馬尿酸	馬尿酸
G	DM-(C4-OH)-8007	<i>N</i> [2-ブromo-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(4-ヒドロキシベンズアミド)ベンズアミド
H	S(Br-OH)-8007	2-フルオロ- <i>N</i> [2-ヒドロキシ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(<i>N</i> -メチルベンズアミド)ベンズアミド
I	DM-(C34-diOH)-8007	<i>N</i> [2-ブromo-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(3,4-ジヒドロキシベンズアミド)-2-フルオロベンズアミド
原体混在物 1	—	—
原体混在物 2	—	—
原体混在物 3	—	—
原体混在物 4	—	—

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ACTH	副腎皮質刺激性ホルモン
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
BBCH	B iologische B undesanstalt Bundessortenamt and C hemical industry 植物成長の段階を表す
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
C _{max}	最高濃度
FOB	機能観察総合検査
FSH	卵胞刺激ホルモン
GABA	γ-アミノ酪酸
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ぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
LLNA	局所リンパ節法 (Local Lymph Node Assay)
MC	メチルセルロース
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
ねぎ (露地) [茎葉] 平成25年度	1	47.8 ^{SC}	3	1	0.20	0.20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.23*
				3	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.19*
				7	0.15	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成25年度	1	45.3 ^{SC}	3	1	0.32	0.31	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.34*
				3	0.38	0.38	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.41*
				7	0.13	0.13	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.16*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成25年度	1	40.8 ^{SC}	3	1	0.41	0.40	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.43*
				3	0.47	0.46	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.49*
				7	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成26年度	1	73.3 ^{SC}	3	1	0.23	0.22	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.25*
				3	0.14	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
				7	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成26年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
				7	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成26年度	1	71.5 ^{SC}	3	1	1.33	1.32	0.02	0.02	<0.01	<0.01	1.35*
				3	0.78	0.77	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.80*
				7	0.28	0.28	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.31*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
かんしょ (露地) [塊根] 平成 26 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 26 年度	1	60.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 26 年度	1	57.8 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 26 年度	1	57.8 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 27 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 27 年度	1	57.8 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [根部] 平成 25 年度	1	48.0 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいこん (露地) [根部] 平成 25 年度	1	55.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [根部] 平成 25 年度	1	55.0 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [根部] 平成 26 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [根部] 平成 26 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [根部] 平成 26 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいこん (露地) [葉部] 平成 25 年度	1	48.0 ^{SC}	3	1	1.55	1.53	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.56*
				3	0.69	0.68	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.71*
				7	0.46	0.46	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.49*
だいこん (露地) [葉部] 平成 25 年度	1	55.5 ^{SC}	3	1	3.51	3.46	<0.02	<0.02	0.01	0.01	3.49*
				3	2.95	2.94	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.97*
				7	1.76	1.75	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.78*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいこん (露地) [葉部] 平成 25 年度	1	55.0 ^{SC}	3	1	3.97	3.94	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.97*
				3	3.64	3.64	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.67*
				7	3.27	3.26	0.02	0.02	<0.01	<0.01	3.29*
だいこん (露地) [葉部] 平成 26 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	0.69	0.68	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.71*
				3	0.81	0.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.83*
				7	0.40	0.40	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.43*
だいこん (露地) [葉部] 平成 26 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	1.95	1.92	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.95*
				3	1.83	1.74	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.77*
				7	1.45	1.44	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.47*
だいこん (露地) [葉部] 平成 26 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	4.48	4.40	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	4.43*
				3	4.01	3.98	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	4.01*
				7	2.95	2.92	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.95*
だいこん (露地) [つまみ菜] 平成 28 年度	1	12.5 ^{SC}	1	1	3.28	3.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.29*
				3	2.33	2.30	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.33*
				7	1.05	1.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.07*
だいこん (露地) [つまみ菜] 平成 28 年度	1	12.5 ^{SC}	1	3	2.58	2.54	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.57*
				5	1.76	1.73	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.76*
				9	0.74	0.72	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.75*
だいこん (露地) [間引き菜] 平成 28 年度	1	12.5 ^{SC}	2	1	1.34	1.33	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.36*
				3	0.91	0.90	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.93*
				7	0.47	0.47	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.50*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいこん (露地) [間引き菜] 平成 28 年度	1	12.5 ^{SC}	2	3	1.27	1.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.27*
				5	1.09	1.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.08*
				9	0.56	0.54	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.57*
だいこん (露地) [間引き菜] 平成 28 年度	1	12.5 ^{SC}	2	7	0.76	0.74	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.77*
				9	0.55	0.52	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.55*
				11	0.42	0.41	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.44*
かぶ (施設) [根部] 平成 26 年度	1	60.5 ^{SC}	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				3	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
かぶ (施設) [根部] 平成 26 年度	1	47.0 ^{SC}	3	1	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かぶ (施設) [根部] 平成 26 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かぶ (施設) [葉部] 平成 26 年度	1	60.5 ^{SC}	3	1	2.64	2.58	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.61*
				3	2.32	2.29	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.32*
				7	2.06	2.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.07*
かぶ (施設) [葉部] 平成 26 年度	1	47.0 ^{SC}	3	1	1.96	1.95	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.98*
				3	1.64	1.62	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.65*
				7	1.49	1.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.51*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
かぶ (施設) [葉部] 平成 26 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	1.42	1.42	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.45*
				3	1.00	0.99	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.02*
				7	0.91	0.90	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.93*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.12	0.12	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.15*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	54.5 ^{SC}	3	1	0.38	0.38	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.41*
				3	0.36	0.34	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.37*
				7	0.11	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	47.5 ^{SC}	3	1	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
				3	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	61.5 ^{SC}	3	1	0.48	0.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.51*
				3	0.34	0.34	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.37*
				7	0.43	0.43	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.46*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	73.8 ^{SC}	3	1	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
キャベツ (露地) [葉球] 平成 25 年度	1	61.3 ^{SC}	3	1	0.13	0.13	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.16*
				3	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				7	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 25 年度	1	55.5 ^{SC}	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.08	0.08	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.11*
				7	0.17	0.17	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.20*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 25 年度	1	70.0 ^{SC}	3	1	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.19*
				3	0.18	0.18	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.21*
				7	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 26 年度	1	73.3 ^{SC}	3	1	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
				3	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
キャベツ (露地) [葉球] 平成 26 年度	1	52.0 ^{SC}	3	1	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
				3	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
				7	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.19*
				14	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 26 年度	1	59.5 ^{SC}	3	1	0.09	0.08	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.11*
				3	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
				14	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
こまつな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	63.5 ^{SC}	3	1	1.06	1.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.07*
				3	1.22	1.20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.23*
				7	0.82	0.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.83*
こまつな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	55.0 ^{SC}	3	1	2.36	2.28	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.31*
				3	1.48	1.46	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.49*
				7	1.01	0.98	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.01*
こまつな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	40.8~ 43.8 ^{SC}	3	1	1.71	1.70	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.73*
				3	1.26	1.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.27*
				7	0.95	0.94	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.97*
ブロッコリー (露地) [花蕾] 平成 25 年度	1	60.5 ^{SC}	3	1	0.33	0.33	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.36*
				3	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
				7	0.13	0.12	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.15*
ブロッコリー (露地) [花蕾] 平成 25 年度	1	71.5 ^{SC}	3	1	0.36	0.36	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.39*
				3	0.20	0.20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.23*
				7	0.08	0.08	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.11*
ブロッコリー (露地) [花蕾] 平成 25 年度	1	61.0 ^{SC}	3	1	0.73	0.73	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.76*
				3	0.50	0.50	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.53*
				7	0.25	0.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.27*
たかな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	448 ^{SC}	3	1	1.29	1.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.29*
				3	1.26	1.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.29*
				7	0.92	0.90	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.93*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
たかな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	40.3~ 45.5 ^{SC}	3	1	3.62	3.61	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.64*
				3	2.77	2.75	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.78*
				7	1.98	1.93	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.96*
みずな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	2.30	2.30	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.33*
				3	1.90	1.88	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.91*
				7	1.08	1.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.09*
みずな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	41.8 ^{SC}	3	1	2.05	2.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.05*
				3	2.10	2.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.09*
				7	1.49	1.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.51*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 25 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	0.22	0.21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.24*
				3	0.54	0.52	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.55*
				7	0.21	0.21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.24*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 25 年度	1	52.8~ 70.5 ^{SC}	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.16	0.15	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.18*
				7	0.09	0.09	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.12*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 25 年度	1	52.0 ^{SC}	3	1	0.73	0.72	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.75*
				3	0.42	0.41	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.44*
				7	0.22	0.22	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.25*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	44.5~ 58.3 ^{SC}	3	1	0.44	0.44	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.47*
				3	0.49	0.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.51*
				7	0.26	0.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.29*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	53.5 ^{SC}	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	55.3~ 57.3 ^{SC}	3	1	1.29	1.28	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.31*
				3	0.81	0.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.83*
				7	0.37	0.37	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.40*
サラダ菜 (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	49.5 ^{SC}	3	1	6.13	6.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	6.10*
				3	5.87	5.75	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	5.78*
				7	2.77	2.72	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.75*
サラダ菜 (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	44.8 ^{SC}	3	1	3.26	3.22	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.25*
				3	2.78	2.70	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.73*
				7	2.47	2.46	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.49*
リーフレタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	41.7 ^{SC}	3	1	1.56	1.54	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.57*
				3	1.41	1.39	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.42*
				7	1.03	1.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.05*
リーフレタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	49.5 ^{SC}	3	1	2.81	2.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.83*
				3	2.34	2.29	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.32*
				7	1.41	1.41	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.44*
えだまめ (露地) [さや] 平成 26 年度	1	48.3 ^{SC}	3	1	0.11	0.11	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.14*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
えだまめ (露地) [さや] 平成 26 年度	1	40.8 ^{SC}	3	1	0.27	0.27	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.30*
				3	0.24	0.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.27*
				7	0.26	0.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.29*
えだまめ (露地) [さや] 平成 26 年度	1	38.5 ^{SC}	3	1	0.35	0.34	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.37*
				3	0.23	0.23	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.26*
				7	0.18	0.18	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.21*

・SC：フロアブル剤

・代謝物の測定値は、親化合物換算値（換算係数は代謝物 B：1.02、代謝物 C：1.00）。

・データが定量限界未満の場合は、定量限界値に<を付して記載した。

・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。

・合量は平均値の合計値

<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ブロフラ ニリド	B	C	
ばれいしょ (露地) [塊茎] 2017年度	1	23.1~ 28.2 ^{SC} (茎葉全面 散布*)	2	0	<LOQ	<LOD	<LOD	
				7	<LOQ	<LOD	<LOD	
				14	<LOQ	<LOD	<LOD	
				18	<LOQ	<LOD	<LOD	
				21	<LOQ	<LOD	<LOD	
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD	
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD	
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD	
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD	
	1			14	0.0033	<LOD	<LOD	
	1			14	0.0076	<LOD	<LOD	
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD	
	1			14	0.0025	<LOD	<LOD	
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD	
	1			14	<LOQ	<LOD	<LOD	
	1			14	<LOD	<LOD	<LOD	
	1			0	0.0013	<LOD	<LOD	
				7	<LOQ	<LOD	<LOD	
				14	<LOQ	<LOD	<LOD	
				18	0.001	<LOD	<LOD	
				21	<LOQ	<LOD	<LOD	
				1	14	<LOQ	<LOD	<LOD
				1	14	0.0011	<LOD	<LOD
				1	14	<LOQ	<LOD	<LOD
				1	14	<LOQ	<LOD	<LOD
				1	14	0.0072	<LOQ	<LOD
				1	14	<LOD	<LOD	<LOD
				1	14	<LOD	<LOQ	<LOD
1		89	0.0061	<LOQ	<LOD			
	89	0.0037	<LOD	<LOD				
	88	0.0021	<LOD	<LOD				
	80	0.0015	<LOD	<LOD				

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					ブロフラ ニリド	B	C
	1			83	0.0025	<LOQ	<LOD
	1			102	0.039	0.0018	<LOD
	1			102	0.027	<LOQ	<LOD
	1			127	0.001	<LOD	<LOD
	1			99	0.0019	<LOD	<LOD
	1			92	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			92	0.0025	<LOD	<LOD
	1			146	0.001	<LOD	<LOD
	1			118	0.003	<LOD	<LOD
	1			112	0.0061	<LOQ	<LOD
	1			98	0.0053	<LOQ	<LOD
	1			112	0.0013	<LOD	<LOD
	1			98	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			96	0.0014	<LOD	<LOD
	1			108	<LOQ	<LOD	<LOD
	1			91	0.0016	<LOD	<LOD

<LOQ : 定量限界(0.001 mg/kg)未満、<LOD : 検出限界(0.0002 mg/kg)未満

・SC : フロアブル剤

・農薬の使用方法が申請された使用方法から逸脱している場合は、使用方法に*を付した。

<別紙 5 : 推定摂取量>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重 : 55.1 kg)		小児(1~6歳) (体重 : 16.5 kg)		妊婦 (体重 : 58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重 : 56.1 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)
だいこん類 (ラディシュを含む。)(葉)	4.40	1.7	7.48	0.6	2.64	3.1	13.6	2.8	12.3
かぶの根	0.02	2.8	0.06	0.8	0.02	0.1	0.00	5.0	0.10
かぶの葉	2.58	0.3	0.77	0.1	0.26	0.1	0.26	0.6	1.55
はくさい	0.48	17.7	8.50	5.1	2.45	16.6	7.97	21.6	10.4
キャベツ	0.19	24.1	4.58	11.6	2.20	19.0	3.61	23.8	4.52
こまつな	2.28	5.0	11.4	1.8	4.10	6.4	14.6	6.4	14.6
きょうな	2.30	2.2	5.06	0.4	0.92	1.4	3.22	2.7	6.21
ブロッコリー	0.73	5.2	3.80	3.3	2.41	5.5	4.02	5.7	4.16
その他の あぶらな科 野菜	3.61	3.4	12.3	0.6	2.17	0.8	2.89	4.8	17.3
レタス (サラダ菜及 びちしゃを 含む。)	6.07	9.6	58.3	4.4	26.7	11.4	69.2	9.2	55.8
ねぎ	1.32	9.4	12.4	3.7	4.88	6.8	8.98	10.7	14.1
えだまめ	0.34	1.7	0.58	1.0	0.34	0.6	0.20	2.7	0.92
合計			125		49.1		129		142

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数のプロプラニリドの平均値のうち最大のものを用いた(別紙 3 参照)。
- ・「ff」：平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照 86)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び最大推定残留値から求めたプロプラニリドの推定摂取量(µg/人/日)
- ・『その他のあぶらな科野菜』について、たかなの値を用いた。
- ・『レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。』について、結球レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・『かんしょ』及び『だいこん(ラディシュを含む。)(根)』については、全データが定量限界未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 30 年 2 月 20 日付け厚生労働省発生食 0220 第 6 号）
2. 試験成績の概要及び考察 プロフラニリド（殺虫剤）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
3. MCI-8007 (BAS 450 I, Broflanilide) : Metabolism and Pharmacokinetics in Rats after Single Oral and Intravenous Doses (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2017 年、未公表
4. MCI-8007 (BAS 450 I, Broflanilide) : Metabolism and Pharmacokinetics in Rats after Repeat Oral Doses (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2017 年、未公表
5. MCI-8007 (BAS 450 I, Broflanilide) : Tissue Depletion in Rats after Single Oral Doses (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2017 年、未公表
6. MCI-8007 (BAS 450 I, Broflanilide) : Biliary Excretion in Rats (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2017 年、未公表
7. [¹⁴C]Broflanilide, also known as [¹⁴C]MCI-8007 and [¹⁴C]BAS 450 I : Metabolism in Rice (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2017 年、未公表
8. A Metabolism Study with [¹⁴C]Broflanilide , also known as [¹⁴C]MCI-8007 and [¹⁴C]BAS 450 I (2 Radiolabels) in Soybean (*Glycine max*) (GLP 対応) : EAG Laboratories、2017 年、未公表
9. [¹⁴C]Broflanilide, also known as [¹⁴C]MCI-8007 and [¹⁴C]BAS 450 I : Metabolism in Japanese Radish (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2017 年、未公表
10. A Metabolism Study with [¹⁴C]Broflanilide , also known as [¹⁴C]MCI-8007 and [¹⁴C]BAS 450 I (2 radiolabels) in Cabbage (*Brassica oleracea*) (GLP 対応) : EAG Laboratories、2017 年、未公表
11. A Metabolism Study with [¹⁴C]Broflanilide , also known as [¹⁴C]MCI-8007 and [¹⁴C]BAS 450 I (2 Radiolabels) in Tomato (*Lycopersicon esculentum*) (GLP 対応) : EAG Laboratories、2017 年、未公表
12. A Metabolism Study with [¹⁴C]Broflanilide , also known as [¹⁴C]MCI-8007 and [¹⁴C]BAS 450 I (2 radiolabels) in Tea (*Camelia sinensis*) (GLP 対応) : EAG Laboratories、2017 年、未公表
13. [¹⁴C]MCI-8007 : Metabolic Fate in Aerobic soil (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2017 年、未公表
14. [A-ring-U-¹⁴C]MCI-8007 : Metabolic Fate in Aerobic Soil (Supplemental) (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2017 年、未公表
15. Soil Adsorption/Desorption of [¹⁴C]MCI-8007 (also known as [¹⁴C]broflanilide or [¹⁴C]BAS450 I) by the Batch Equilibrium Method (GLP 対応) : EGA

Laboratories、2017年、未公表

16. Hydrolysis of [¹⁴C]MCI-8007 at pH 4, 7 and 9 (GLP 対応) : PTRL West、2016年、未公表
17. Direct Aqueous Photodegradation of [¹⁴C]MCI-8007 (also known as [¹⁴C]broflanilide or [¹⁴C]BAS450 D) (GLP 対応) : EGA Laboratories、2017年、未公表
18. MCI-8007 (MIE-1209) FL : 土壤残留試験 (畑地) : 一般財団法人残留農薬研究所、2015年、未公表
19. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル ねぎ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
20. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル ねぎ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
21. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル かんしょ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
22. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル かんしょ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2016年、未公表
23. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル だいこん作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
24. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル だいこん作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
25. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル かぶ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
26. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル はくさい作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
27. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル はくさい作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
28. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル キャベツ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
29. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル キャベツ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
30. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル こまつな作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
31. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル ブロッコリー作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
32. 作物残留分析農薬ドシエ (たかな) : 株式会社化学分析コンサルタント、2015年、未公表
33. 作物残留分析農薬ドシエ (みずな) : 株式会社化学分析コンサルタント、2015年、未公表

34. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル 結球レタス作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
35. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル 結球レタス作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
36. 作物残留分析農薬ドシエ (サラダ菜) (GLP 対応) : 株式会社化学分析コンサルタント、2015 年、未公表
37. 作物残留分析農薬ドシエ (リーフレタス) (GLP 対応) : 株式会社化学分析コンサルタント、2015 年、未公表
38. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル えだまめ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
39. プロフラニリドの作物残留試験成績 (ばれいしょ) : 三井化学アグロ株式会社、2018 年、未公表
40. MCI-8007 : Pharmacology Study (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
41. MLP-8607 : Acute Oral Toxicity Study in the Female Rat (Up and Down Method) (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
42. MLP-8607 : Acute Dermal Toxicity Study in the Rat (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
43. An Acute Inhalation Toxicity Study of MCI-8007 in Rats (GLP 対応) : Mitsubishi Chemical Medience Corporation、2014 年、未公表
44. Acute Oral Dose Toxicity Study of DM-8007 in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd.、2015 年、未公表
45. Acute Oral Dose Toxicity Study of S(PFP-OH)-8007 in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd.、2015 年、未公表
46. Reg.No.5959600 (Metabolite of BAS 450 I)=AB-oxa, Acute oral toxicity study in rats (GLP 対応) : Bioassay Labor für biologische Analytik GmbH、2017 年、未公表
47. Acute Oral Dose Toxicity Study of MFDBA in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd.、2016 年、未公表
48. Acute Oral Dose Toxicity Study of BBPA in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd.、2016 年、未公表
49. Acute Oral Dose Toxicity Study of MDFP in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : Biototech Co. Ltd.、2016 年、未公表
50. Acute Oral Dose Toxicity Study of MFBA in Wistar Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : Biototech Co. Ltd.、2016 年、未公表
51. MCI-8007 Acute oral neurotoxicity study in Wistar rats Administration by gavage (GLP 対応) : BASF SE、2017 年、未公表
52. MLP-8607 : Assessment of Ocular Irritation (GLP 対応) : Covance Laboratories

- Ltd.、2012年、未公表
53. MLP-8607 : Assessment of Skin Irritation (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2012年、未公表
 54. MLP-8607 : Local Lymph Node Assay in the Mouse (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2012年、未公表
 55. MCI-8007 : Skin Sensitization Study in Guinea Pigs -Maximization Test- (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
 56. MCI-8007 Repeated-dose 90-day study in Wistar rats including a recovery period of 4 weeks Administration via the diet(GLP 対応) : BASF SE、2017年、未公表
 57. Determination of MCI-8007(Reg. No. 5672774) and its metabolite DM-8007(Reg. No. 5856361) in rat plasma sampled during the course of Project No.50C0219/10S117 (GLP 対応) : BASF SE、2015年、未公表
 58. MCI-8007 : 13 Week Toxicity Study in the Mouse for Dose Range Finding (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2016年、未公表
 59. MCI-8007 Repeated-dose 90-day oral toxicity study in Beagle dogs Oral administration (capsule) (GLP 対応) : BASF SE、2016年、未公表
 60. MCI-8007 Repeated Dose 90-day Oral Neurotoxicity Study in Wistar rats Administration via the Diet (GLP 対応) : BASF SE、2015年、未公表
 61. MCI-8007 Repeated dose 28-day inhalation toxicity study in Wistar rats with recovery period ; dust exposure (GLP 対応) : BASF SE、2017年、未公表
 62. MCI-8007 Repeated dose 28-day dermal toxicity study in Wistar rats (GLP 対応) : BASF SE、2015年、未公表
 63. A 28-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of MFBA in rats (GLP 対応) : LSI Medience Corporation、2017年、未公表
 64. MCI-8007 Repeated-dose 12-months toxicity study in Beagle dogs Oral administration (capsule) (GLP 対応) : BASF SE、2017年、未公表
 65. MCI-8007 Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet up to 24 Months (GLP 対応) : BASF SE、2017年、未公表
 66. MCI-8007 : 78 Week Oral (Dietary) Administration Carcinogenicity Study in Mouse (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2016年、未公表
 67. MCI-8007 Two-Generation Toxicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet (GLP 対応) : BASF SE、2017年、未公表
 68. MCI-8007 Prenatal Developmental Toxicity Study in Wistar Rats Oral Administration (Gavage) (GLP 対応) : BASF SE、2016年、未公表
 69. MCI-8007 Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits Oral Administration (Gavage) (GLP 対応) : BASF SE、2018年、未公表

表

70. Salmonella Typhimurium/Escherichia coli Reverse Mutation Assay (Standard Plate Test and Preincubation Test) (GLP 対応) : BASF SE、2011 年、未公表
71. Chromosome Aberration Test with MLP-8607 in Cultured Mammary Cells (GLP 対応) : Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides、2010 年、未公表
72. MCI-8007 in Vitro Gene Mutation Test in CHO Cells (HPRT Locus Assay) (GLP 対応) : BASF SE、2014 年、未公表
73. MLP-8607 Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of the Mouse (GLP 対応) : BASF SE、2013 年、未公表
74. Bacterial Reverse Mutation Test of DM-8007 (GLP 対応) : Biototech Co. Ltd.、2015 年、未公表
75. Bacterial Reverse Mutation Test of S(PFP-OH)-8007 (GLP 対応) : Biototech Co. Ltd.、2015 年、未公表
76. Reg. No. 5959600 (metabolite of BAS 450 D)=AB-oxa Salmonella Typhimurium/Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : BASF SE、2017 年、未公表
77. Bacterial Reverse Mutation Test of MFDBA (GLP 対応) : Biototech Co. Ltd.、2016 年、未公表
78. Bacterial Reverse Mutation Test of BBPA (GLP 対応) : Biototech Co. Ltd.、2016 年、未公表
79. Bacterial Reverse Mutation Test of MDFP (GLP 対応) : Biototech Co. Ltd.、2016 年、未公表
80. Bacterial Reverse Mutation Test of MFBA (GLP 対応) : Biototech Co. Ltd.、2017 年、未公表
81. Chromosomal Aberration Study of MFBA in Mammalian Cells (GLP 対応) : LSI Medience Corporation、2017 年、未公表
82. Bone Marrow Micronucleus Assay of MFBA in Rats (GLP 対応) : LSI Medience Corporation、2017 年、未公表
83. MCI-8007 : 90-Day Investigative Toxicity Study in Wistar Rats by Dietary Administration (GLP 対応) : Charles River Laboratories Inc.、2017 年、未公表
84. An Immunohistochemistry Study to Direct Luteinizing Hormone Expression in the Pituitary Gland of Rats from Charles River Laboratories : Charles River Laboratories Inc.、2017 年、未公表
85. MCI-8007 Immunotoxicity study in male Wistar rats Administration via the diet for 4 weeks (GLP 対応) : BASF SE、2015 年、未公表
86. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)