

分科会 審議品目（農薬関係）

- ・ピフルブミド（新規） 1～78

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

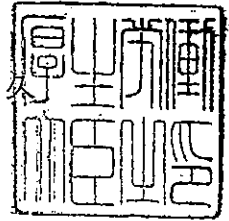
と2文書がございます。



厚生労働省発食安0521第5号
平成26年5月21日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲



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

ピフルブミド

平成26年6月2日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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

平成26年5月21日付け厚生労働省発食安0521第5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項の規定に基づくピフルブミドに係る食品規格（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。

ピフルブミド

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：ピフルブミド [Pyflubumide (ISO)]

(2) 用途：殺ダニ剤

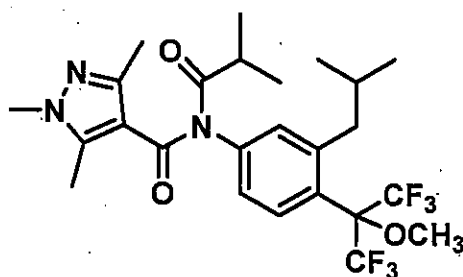
カルボキサニリド系の殺ダニ剤である。ミトコンドリア電子伝達系複合体II（コハク酸脱水素酵素複合体）を阻害することにより殺ダニ効果を示すと考えられている。

(3) 化学名：

3'-isobutyl-N-isobutyryl-1,3,5-trimethyl-4'-[2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]pyrazole-4-carboxanilide (IUPAC)

1,3,5-trimethyl-N-(2-methyl-1-oxopropyl)-N-[3-(2-methylpropyl)-4-[2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl]-1H-pyrazole-4-carboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{25}H_{31}F_6N_3O_3$
分子量	535.52
水溶解度	2.7×10^{-4} g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 5.34$ (25°C)

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。

国内での使用方法

① 20%ピフルブミドフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ピフルブミドを含む農薬の総使用回数
茶	カンザリハダニ	2000～ 4000倍	200～400 L/10a	摘採7日 前まで	1回	散布	1回
かんきつ	ミカンハダニ						
りんご	ハダニ類	2000倍	200～700 L/10a	収穫前日 まで			
なし							
ぶどう							
もも							
ネクタリン							
かき							
いちじく							
おうとう							
小粒核果類	ナミハダニ						

② 15%ピフルブミド・5%フェンピロキシメートフロアブル

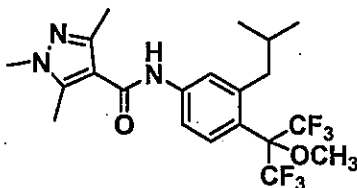
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ピフルブミドを含む農薬の総使用回数
茶	チャノホリダニ	2000～ 3000倍	200～400L/10a	摘採7日 前まで	1回	散布	1回
かんきつ	ミカンハダニ		200～700L/10a				
	ミカンサビダニ	2000倍	100～300L/10a	収穫前日 まで			
なす							
すいか							
メロン							
きゅうり							
ピーマン							
いちご							
さやいんげん							
あずき							

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ ピフルブミド
- ・ 3'-イソブチル-1,3,5-トリメチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド (代謝物 B という)



【代謝物 B】

② 分析法の概要

試料から含水アセトンで抽出し、ヘキサンに転溶した後グラファイトカーボンカラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

定量限界	ピフルブミド	: 0.01~0.05 ppm
	代謝物 B	: 0.02~0.06 ppm

(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 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、食品安全委員会にて意見を求めたピフルブミドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量	: 0.735 mg/kg 体重/day
(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌
(試験の種類)	発がん性試験
(期間)	2 年間

安全係数 : 100

ADI : 0.0073 mg/kg 体重/day

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められたが、遺伝毒性試験において遺伝毒性は認められなかったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるとは考え難く、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。

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、欧州連合 (EU)、オーストラリア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

ピフルブミド及び代謝物 B とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてピフルブミド (親化合物のみ) を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について、作物残留試験成績等から推定される平均的な量までピフルブミドが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量の 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。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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。

	EDI/ADI (%) ^{注2)}
国民平均	11.0
幼小児 (1~6 歳)	31.2
妊婦	12.3
高齢者 (65 歳以上)	13.1

注 1) 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より

注 2) EDI 試算法：作物残留試験成績から推定される残留量×各食品の平均摂取量

ピフルブミド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注)}	各化合物の残留量 (ppm) 【ピフルブミド本体/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
あずき (乾燥子実)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 171, 180L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: <0.03 圃場B: 0.06	圃場A: <0.01/<0.02 圃場B: 0.04/<0.02
ピーマン (果実)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 230, 232L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.48 圃場B: 0.49	圃場A: 0.46/0.02 圃場B: 0.47/0.02
なす (果実)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 300, 241L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.16 圃場B: 0.21	圃場A: 0.14/<0.02 圃場B: 0.19/0.02 [*] (1回, 3日)
きゅうり (果実)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 250, 288L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.08 圃場B: 0.16	圃場A: 0.06/<0.02 圃場B: 0.14/<0.02
すいか (果肉)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 250, 254L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: <0.03 圃場B: <0.03	圃場A: <0.01/<0.02 圃場B: <0.01/<0.02
すいか (果皮)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 250, 254L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.23 (1回, 3日) 圃場B: 0.08	圃場A: 0.21 [*] , <0.02 [*] (1回, 3日) 圃場B: 0.06/<0.02
メロン (果肉)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 296, 280L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: <0.03 圃場B: <0.03	圃場A: <0.01/<0.02 圃場B: <0.01/<0.02
メロン (果皮)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 296, 280L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 1.30(1回, 3日) 圃場B: 1.20(1回, 3日)	圃場A: 1.25 [*] /0.06 ^{**} (1回, 3日) (1回, 7日) 圃場B: 1.14 [*] /0.07 ^{**} (1回, 3日) (1回, 7日)
さやいんげん (さや)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 185, 180L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.40 圃場B: 0.58	圃場A: 0.38/0.05 [*] (1回, 7日) 圃場B: 0.55/0.05 [*] (1回, 7日)
みかん (果肉)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 633.3, 700L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: <0.03 圃場B: <0.03	圃場A: <0.01/<0.02 圃場B: <0.01/<0.02
みかん (果皮)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 633.3, 700L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 1.44(1回, 3日) 圃場B: 2.92	圃場A: 1.42 [*] /0.03 ^{**} (1回, 3日) (1回, 14日) 圃場B: 2.87/0.07 [*] (1回, 21日)
みかん (果肉)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 667L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: <0.03 圃場B: <0.03	圃場A: <0.01/<0.02 圃場B: <0.01/<0.02
みかん (果皮)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 667L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 1.75(1回, 7日) 圃場B: 1.55	圃場A: 1.62 [*] /0.21 ^{**} (1回, 7日) (1回, 21日) 圃場B: 1.52/0.09
なつみかん (果実)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 637.3, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.59 圃場B: 0.52	圃場A: 0.57/0.02 圃場B: 0.50/0.02
かぼす (果実)	1	20%フロアブル剤	2000倍散布 617L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.20	圃場A: 0.18/<0.02
すだち (果実)	1	20%フロアブル剤	2000倍散布 500L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.32	圃場A: 0.30/0.02
りんご (果実)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 450L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.16(1回, 3日) 圃場B: 0.48	圃場A: 0.14 [*] /<0.02 [*] (1回, 3日) 圃場B: 0.46/0.02
なし (果実)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 500, 465L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.18 圃場B: 0.26	圃場A: 0.16/<0.02 圃場B: 0.24/0.02 [*] (1回, 7日)
もも (果肉)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 300, 400L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: <0.03 圃場B: <0.03	圃場A: <0.01/<0.02 圃場B: <0.01/<0.02
もも (果皮)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 300, 400L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 1.10 圃場B: 7.18	圃場A: 1.08/0.06 [*] (1回, 7日) 圃場B: 6.93/0.25
ネクタリン (果実)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 350, 357.1L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.16 圃場B: 0.27	圃場A: 0.14/<0.02 圃場B: 0.25/0.02
すもも (果実)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 400, 360L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.06 圃場B: 0.08	圃場A: 0.04/<0.02 圃場B: 0.06/<0.02
うめ (果実)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 455, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 1.34(1回, 3日) 圃場B: 1.13	圃場A: 1.28 [*] /0.06 [*] (1回, 3日) 圃場B: 1.10/0.05
おうとう (果実)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 469, 460L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.71 圃場B: 1.02	圃場A: 0.68/0.03 圃場B: 0.97/0.05
いちご (果実)	2	15%フロアブル剤	2000倍散布 185, 200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.39(1回, 3日) 圃場B: 0.49	圃場A: 0.37 [*] /0.02 [*] (1回, 3日) 圃場B: 0.47/0.02
ぶどう (果実)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 300-303, 300L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.66(1回, 3日) 圃場B: 0.79(1回, 3日)	圃場A: 0.64 [*] /0.02 [*] (1回, 3日) 圃場B: 0.77 [*] /0.02 [*] (1回, 3日)
かき (果実)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 471, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.16 圃場B: 0.07(1回, 3日)	圃場A: 0.14/<0.02 圃場B: 0.05 [*] /<0.02 [*] (1回, 3日)
いちじく (果実)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 320, 366L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.46 圃場B: 0.28	圃場A: 0.44/0.02 圃場B: 0.28/0.02 [*] (1回, 3日)
茶 (荒茶)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 400L/10a	1回	1, 14, 21日	圃場A: 33.6 圃場B: 16.6	圃場A: 23.0/10.6 圃場B: 11.8/4.76
茶 (浸出液)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 400L/10a	1回	1, 14, 21日	圃場A: 0.5 圃場B: 0.2	圃場A: <0.05/0.41 圃場B: <0.05/0.14
茶 (荒茶)	2	20%フロアブル剤	4000倍散布 400L/10a	1回	1, 14, 21日	圃場A: 3.1 圃場B: 34.1	圃場A: 0.86/2.23 圃場B: 25.2/8.89
茶 (浸出液)	2	20%フロアブル剤	4000倍散布 400L/10a	1回	1, 14, 21日	圃場A: <0.2 圃場B: 0.5	圃場A: <0.05/<0.06 圃場B: 0.06/0.43
茶 (荒茶)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 400L/10a	1回	1, 14, 21日	圃場A: 3.27 圃場B: 28.6	圃場A: 1.66/1.61 圃場B: 19.4/13.8
茶 (浸出液)	2	20%フロアブル剤	2000倍散布 400L/10a	1回	1, 14, 21日	圃場A: 0.03 圃場B: 0.25	圃場A: <0.01/0.02 圃場B: 0.02/0.23

注) 「最大残留量」欄に記載した残留量は、ピフルブミド本体及び代謝物Bをピフルブミドに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

最大残留量: 当該農薬の申請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長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)を複数圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における農薬評価の精密化に係る意見書」)
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長の場合にのみ最大残留量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量が得られた場合は、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	
小豆類	0.3	申				<0.03, 0.06(\$)
ピーマン	1	申				0.48, 0.49
なす	0.7	申				0.16, 0.21(\$)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	申				0.08, 0.16
すいか	0.2	申				<0.03, <0.03
メロン類果実	0.2	申				<0.03, <0.03
未成熟いんげん	2	申				0.40, 0.58(\$)
みかん	0.2	申				<0.03, <0.03
なつみかんの果実全体	2	申				0.59, 0.52
レモン	2	申				(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2	申				(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	2	申				(なつみかんの果実全体参照)
ライム	2	申				(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	2	申				(なつみかんの果実全体参照)
りんご	1	申				0.16, 0.48
日本なし	0.7	申				0.18, 0.26
西洋なし	0.7	申				(日本なし参照)
もも	0.2	申				<0.03, <0.03
ネクタリン	0.7	申				0.16, 0.27
あんず(アプリコットを含む。)	3	申				(うめ参照)
すもも(プルーンを含む。)	0.3	申				0.06, 0.08
うめ	3	申				1.34, 1.13
おうとう(チェリーを含む。)	3	申				0.71, 1.02(\$)
いちご	1	申				0.39, 0.49
ぶどう	2	申				0.66, 0.79
かき	0.5	申				0.16(\$), 0.07
その他の果実	1	申				0.46, 0.28(いちじく)
茶	50	申				3.1, 34.1(\$)(荒茶)
その他のスパイス	5	申				1.44, 2.92(みかんの果皮)

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、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。
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

ビフルブミド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 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
小豆類	0.3	0.045	0.7	0.1	0.2	0.0	0.2	0.0	1.2	0.2
ピーマン	1	0.485	4.8	2.3	2.2	1.1	7.6	3.7	4.9	2.4
なす	0.7	0.185	8.4	2.2	1.5	0.4	7.0	1.9	12.0	3.2
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.5	0.12	10.4	2.5	4.8	1.2	7.1	1.7	12.8	3.1
すいか	0.2	0.03	1.5	0.2	1.1	0.2	2.9	0.4	2.3	0.3
メロン類果実	0.2	0.03	0.7	0.1	0.5	0.1	0.9	0.1	0.8	0.1
未成熟いんげん	2	0.49	4.8	1.2	2.2	0.5	0.2	0.0	6.4	1.6
みかん	0.2	0.03	3.6	0.5	3.3	0.5	0.1	0.0	5.2	0.8
なつみかんの果実全体	2	0.555	2.6	0.7	1.4	0.4	9.6	2.7	4.2	1.2
レモン	2	0.555	1.0	0.3	0.2	0.1	0.4	0.1	1.2	0.3
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	2	0.555	14.0	3.9	29.2	8.1	25.0	6.9	8.4	2.3
グレープフルーツ	2	0.555	8.4	2.3	4.6	1.3	17.8	4.9	7.0	1.9
ライム	2	0.555	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
その他のかんきつ類果実	2	0.555	11.8	3.3	5.4	1.5	5.0	1.4	19.0	5.3
りんご	1	0.32	24.2	7.7	30.9	9.9	18.8	6.0	32.4	10.4
日本なし	0.7	0.22	4.5	1.4	2.4	0.7	6.4	2.0	5.5	1.7
西洋なし	0.7	0.22	0.4	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
もも	0.2	0.03	0.7	0.1	0.7	0.1	1.1	0.2	0.9	0.1
ネクタリン	0.7	0.215	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
あんず (アプリコットを含む。)	3	1.235	0.6	0.2	0.3	0.1	0.3	0.1	1.2	0.5
すもも (ブルーベリーを含む。)	0.3	0.07	0.3	0.1	0.2	0.0	0.2	0.0	0.3	0.1
うめ	3	1.235	4.2	1.7	0.9	0.4	1.8	0.7	5.4	2.2
おうとう (チェリーを含む。)	3	0.865	1.2	0.3	2.1	0.6	0.3	0.1	0.9	0.3
いちご	1	0.44	5.4	2.4	7.8	3.4	5.2	2.3	5.9	2.6
ぶどう	2	0.725	17.4	6.3	15.4	5.9	40.4	14.6	18.0	6.5
かま	0.5	0.115	5.0	1.1	0.9	0.2	2.0	0.4	9.1	2.1
その他の果実	1	0.37	1.2	0.4	0.4	0.1	0.9	0.3	1.7	0.6
茶	50	0.35	330.0	2.3	50.0	0.4	185.0	1.3	470.0	3.3
その他のスパイス	5	2.18	0.5	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2	1.0	0.4
計			468.5	44.3	170.5	37.5	346.9	52.4	636.3	53.7
ADI比 (%)			116.5	11.0	141.6	31.2	81.2	12.3	165.9	13.1

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成25年 4月16日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：小豆類、ピーマン等）
- 平成25年 6月11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
- 平成26年 1月20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
- 平成26年 5月21日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成26年 5月23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]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
- 延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
- 鱒淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

ピフルブミド

食品名	残留基準値 ppm
小豆類 ^{注1)}	0.3
ピーマン	1
なす	0.7
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5
すいか	0.2
メロン類果実	0.2
未成熟いんげん	2
みかん	0.2
なつみかんの果実全体	2
レモン	2
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2
グレープフルーツ	2
ライム	2
その他のかんきつ類果実 ^{注2)}	2
りんご	1
日本なし	0.7
西洋なし	0.7
もも	0.2
ネクタリン	0.7
あんず(アプリコットを含む。)	3
すもも(プルーンを含む。)	0.3
うめ	3
おうとう(チェリーを含む。)	3
いちご	1
ぶどう	2
かき	0.5
その他の果実 ^{注3)}	1
茶	50
その他のスパイス ^{注4)}	5

※今回基準値を設定するピフルブミドとは、ピフルブミド及び代謝物B【3'-イソブチル-1,3,5-トリメチル-4'-[2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド】をピフルブミドに換算したものの和をいう。

注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注2)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注3)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

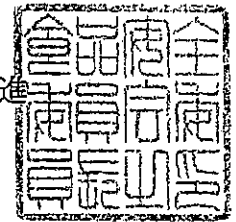
注4)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府食第73号
平成26年1月20日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年6月11日付け厚生労働省発食安0611第7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ピフルブミ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

ピフルブミドの一日摂取許容量を0.0073 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ピフルブミド

2014年1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.....	6
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①.....	8
(2) ラット②.....	13
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) なす.....	14
(2) ほうれんそう.....	16
(3) りんご.....	17
3. 土壌中運命試験.....	19
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	19
(2) 土壌吸脱着試験.....	20
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験.....	20
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	21
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	22
5. 土壌残留試験.....	23
6. 作物残留試験.....	24
(1) 作物残留試験.....	24
(2) 推定摂取量.....	24
7. 一般薬理試験.....	24
8. 急性毒性試験.....	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	25

10. 亜急性毒性試験.....	26
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	29
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット).....	29
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	30
(3) 2年間発がん性試験(ラット).....	31
(4) 18か月間発がん性試験(マウス).....	32
12. 生殖発生毒性試験.....	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	33
(2) 発生毒性試験(ラット).....	34
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	35
13. 遺伝毒性試験.....	35
14. その他の試験.....	36
(1) ラットを用いた甲状腺ホルモン合成に対するピフルブミド投与の影響検討試験	36
(2) ラットTPOに対する <i>in vitro</i> 阻害活性検討試験.....	37
(3) 麻酔ラットを用いたピフルブミドの心拍数及び血圧に対する作用検討試験...	37
(4) ラットの摘出右心房及び血管を用いた薬理学的試験.....	37
(5) 肺病変を発生する暴露時期検討試験.....	38
(6) ラット乳児へのピフルブミドの反復経口投与による肺病変の検討試験.....	39
 III. 食品健康影響評価.....	 40
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称.....	44
▪ 別紙2: 検査値等略称.....	46
▪ 別紙3: 作物残留試験成績.....	48
▪ 別紙4: 推定摂取量.....	62
▪ 参照.....	63

<審議の経緯>

- 2013年 4月 16日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：なす、りんご等）
- 2013年 6月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0611 第7号）
- 2013年 6月 12日 関係書類の接受（参照 1～43）
- 2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 8月 27日 第28回農薬専門調査会評価第三部会
- 2013年 11月 19日 第98回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 11月 25日 第495回食品安全委員会（報告）
- 2013年 11月 26日 から 12月 25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 1月 16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
- 2014年 1月 20日 第500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>

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2012年4月1日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健

山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第28回農業専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

<第98回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

西川秋佳

林 真

要 約

殺ダニ剤「ピフルブミド」(CAS No. 926914-55-8) について各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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(なす、りんご等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ピフルブミド投与による影響は、主に血液(貧血)、甲状腺(ろ胞上皮細胞過形成等)、肝臓(肝細胞肥大等)、肺(肺胞拡張:ラット(児動物))及び心臓(心筋線維化等)に認められた。

催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められたが、遺伝毒性試験において遺伝毒性は認められなかったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるとは考え難く、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。

ラットを用いた繁殖試験において、P世代で妊娠期間の延長及び死産児数の増加が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピフルブミド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間発がん性試験の0.735 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0.0073 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺ダニ剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピフルブミド

英名：pyflubumide

3. 化学名

IUPAC

和名：3'-イソブチル-N'イソブチリル-1,3,5-トリメチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド

英名：3'-isobutyl-N'isobutyryl-1,3,5-trimethyl-4'-[2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]pyrazole-4-carboxanilide

CAS (No. 926914-55-8)

和名：1,3,5-トリメチル-N(2-メチル-1-オキソプロピル)-N'[3-(2-メチルプロピル)-4-[2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：1,3,5-trimethyl-N(2-methyl-1-oxopropyl)-N-[3-(2-methylpropyl)-4-[2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl]-1H-pyrazole-4-carboxamide

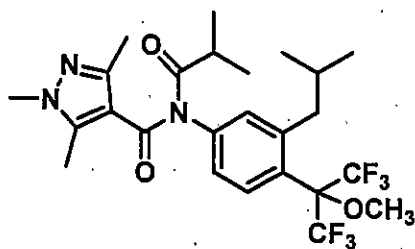
4. 分子式

$C_{25}H_{31}F_6N_3O_3$

5. 分子量

535.52

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピフルブミドは、日本農薬株式会社により開発された殺ダニ剤で、ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱ（コハク酸脱水素酵素複合体）を阻害することにより殺ダニ効果を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：なす、りんご等）がなされている。海外での登録はなされていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ピフルブミドのピラゾール環の3位及び5位を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]ピフルブミド」という。）又はフェニル環を均一に標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]ピフルブミド」という。）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）からピフルブミドに換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各4匹）に[pyr-¹⁴C]ピフルブミド若しくは[phe-¹⁴C]ピフルブミドを1 mg/kg 体重（以下[II. 1.]において「低用量」という。）又は100 mg/kg 体重（以下[II. 1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血液及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

いずれの標識体投与群においても、顕著な雌雄差は認められなかった。C_{max}及びAUCの比較から、ピフルブミドの吸収率は高用量群で低用量群に比較し僅かに低下していると考えられた。（参照1、2、3）

表1 血液及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	試料	血液				血漿			
	投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
[pyr- ¹⁴ C] ピフルブ ミド	T _{max} (hr)	6	6	12	12	6	3	12	12
	C _{max} (µg/g)	0.197	0.209	9.1	8.8	0.238	0.264	10.6	10.0
	T _{1/2} (day)	1.07	1.06	1.30	1.31	0.61	0.59	0.71	0.81
	AUC (hr·µg/g)	4.24	4.68	321	337	4.56	4.93	313	321
[phe- ¹⁴ C] ピフルブ ミド	T _{max} (hr)	6	6	9	12	6	6	12	12
	C _{max} (µg/g)	0.193	0.219	9.5	12.3	0.254	0.297	11.1	14.5
	T _{1/2} (day)	0.61	0.59	0.74	0.69	0.55	0.54	0.65	0.60
	AUC (hr·µg/g)	3.85	4.10	271	335	4.70	5.12	306	372

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた胆汁、尿及びカーカス¹中の残留放射能から、吸収率は少なくとも51.9%であると算出された。

¹ 肝臓及び消化管を除く組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

② 分布

Fischer ラット ([pyr-¹⁴C]ピフルブミド投与群：一群雌雄各 4 匹、[phe-¹⁴C]ピフルブミド投与群：一群雄 4 匹) に [pyr-¹⁴C]ピフルブミドを低用量若しくは高用量又は [phe-¹⁴C]ピフルブミドを低用量で単回経口投与し、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 2 に示されている。

投与後初期には肝臓、腎臓、脂肪、副腎及び消化管に高い放射能分布が認められた。特異的に放射能の貯留する臓器・組織が認められないことから、ピフルブミドの蓄積性は低いものと考えられた。(参照 1、2、3)

表 2 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 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 24 時間後
[pyr- ¹⁴ C] ピフルブ ミド	1	雄	肝臓(2.57)、副腎(1.23)、小腸(1.20)、白色脂肪(1.17)、大腸(1.14)、腎臓(0.931)、肺(0.717)、胃(0.678)、膵臓(0.645)、心臓(0.523)、骨髄(0.511)、唾液腺(0.507)、甲状腺(0.443)、下垂体(0.440)、前立腺(0.304)、脾臓(0.299)、膀胱(0.286)、胸腺(0.268)、筋肉(0.234)、骨(0.199)、血漿(0.197)、精巢(0.163)、血液(0.152)	肝臓(0.552)、大腸(0.225)、腎臓(0.206)、小腸(0.171)、副腎(0.158)、膵臓(0.143)、白色脂肪(0.141)、肺(0.120)、胃(0.105)、唾液腺(0.101)、心臓(0.096)、骨髄(0.066)、前立腺(0.061)、脾臓(0.056)、甲状腺(0.056)、下垂体(0.055)、胸腺(0.053)、筋肉(0.052)、膀胱(0.043)、精巢(0.037)、血漿(0.032)、血液(0.028)
		雌	肝臓(3.03)、白色脂肪(1.44)、副腎(1.35)、小腸(1.26)、大腸(1.08)、腎臓(1.03)、胃(0.849)、肺(0.790)、膵臓(0.700)、骨髄(0.688)、唾液腺(0.645)、卵巣(0.566)、心臓(0.515)、胸腺(0.497)、下垂体(0.491)、甲状腺(0.375)、脾臓(0.346)、子宮(0.329)、筋肉(0.310)、骨(0.285)、膀胱(0.265)、血漿(0.209)、血液(0.166)	肝臓(0.734)、腎臓(0.203)、小腸(0.194)、大腸(0.191)、白色脂肪(0.170)、副腎(0.163)、膵臓(0.149)、肺(0.137)、心臓(0.110)、胃(0.107)、唾液腺(0.104)、骨髄(0.089)、卵巣(0.085)、脾臓(0.067)、下垂体(0.062)、筋肉(0.058)、胸腺(0.058)、甲状腺(0.058)、子宮(0.053)、膀胱(0.051)、血漿(0.038)、血液(0.033)
	100	雄	白色脂肪(119)、肝臓(115)、副腎(73.3)、小腸(69.3)、大腸(66.9)、腎臓(50.2)、骨髄(47.7)、胃(46.9)、膵臓(44.3)、肺(41.5)、心臓(31.1)、唾液腺(30.4)、甲状腺(25.3)、前立腺(20.0)、下垂体(19.7)、脾臓(18.8)、胸腺(17.3)、筋肉(14.9)、精巢(13.0)、膀胱(12.7)、脳(11.4)、血漿(10.4)、骨(9.5)、血液(8.6)	肝臓(54.8)、白色脂肪(36.0)、大腸(35.6)、小腸(25.6)、腎臓(24.1)、副腎(23.2)、膵臓(20.2)、肺(17.9)、唾液腺(14.1)、心臓(13.5)、骨髄(11.6)、胃(11.4)、下垂体(9.9)、前立腺(9.6)、脾臓(8.1)、甲状腺(7.9)、胸腺(7.3)、膀胱(6.9)、筋肉(6.3)、精巢(4.9)、血漿(4.3)、血液(4.0)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 24 時間後
		雌	白色脂肪(146)、肝臓(113)、副腎(88.2)、小腸(74.9)、骨髓(74.6)、大腸(61.5)、胃(59.1)、腎臓(48.4)、脾臓(48.2)、肺(40.3)、卵巣(37.7)、唾液腺(35.3)、心臓(32.1)、子宮(31.6)、甲状腺(27.5)、脾臓(20.3)、膀胱(19.9)、筋肉(17.7)、下垂体(17.7)、胸腺(17.3)、脳(13.4)、骨(12.5)、血漿(9.5)、血液(8.1)	肝臓(44.8)、白色脂肪(26.2)、大腸(21.8)、小腸(19.3)、腎臓(16.8)、副腎(14.4)、脾臓(13.1)、肺(11.7)、子宮(11.5)、骨髓(9.9)、唾液腺(9.5)、胃(9.4)、心臓(8.8)、卵巣(7.8)、下垂体(6.7)、膀胱(5.5)、脾臓(5.4)、筋肉(5.4)、胸腺(4.9)、甲状腺(4.5)、血漿(3.4)、血液(3.0)
[phe- ¹⁴ C] ピフルブ ミド	1	雄	肝臓(3.57)、白色脂肪(1.89)、大腸(1.84)、小腸(1.73)、副腎(1.59)、腎臓(1.29)、胃(1.20)、肺(1.12)、脾臓(1.09)、唾液腺(0.787)、心臓(0.736)、骨髓(0.732)、前立腺(0.608)、下垂体(0.476)、甲状腺(0.458)、脾臓(0.440)、胸腺(0.405)、筋肉(0.394)、膀胱(0.307)、精巣(0.288)、血漿(0.258)、血液(0.213)	肝臓(0.843)、腎臓(0.328)、副腎(0.309)、大腸(0.309)、小腸(0.280)、白色脂肪(0.245)、脾臓(0.233)、肺(0.224)、胃(0.172)、唾液腺(0.166)、心臓(0.153)、前立腺(0.149)、下垂体(0.127)、甲状腺(0.126)、骨髓(0.110)、胸腺(0.105)、脾臓(0.093)、筋肉(0.081)、膀胱(0.076)、精巣(0.067)、血漿(0.049)、血液(0.044)

* : 1 mg/kg 体重投与群 : 6 時間、100 mg/kg 体重投与群 : 9 時間

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]における 48 及び 72 時間までの尿及び糞、T_{max} (低用量投与群で 6 時間及び高用量投与群で 9 時間) での血漿及び消化管内容物並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]における 72 時間までの胆汁、尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群の尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3、血漿及び消化管内容物中の主要代謝物は表 4 に示されている。

[pyr-¹⁴C]ピフルブミド投与群において、尿中代謝物に顕著な性差及び用量差は認められず、F が最大 1.66% TAR 認められ、ほかに Q、S、R 等が認められた。未変化のピフルブミドは 0.02% TAR 以下であった。糞中では、未変化のピフルブミド (7.73~42.6% TAR) のほか、B、O、F 等が認められた。尿中に認められた I 及び J は糞中には認められなかった。血漿中の代謝物はいずれの投与群においても同様であり、低用量投与群で 0.099 µg/g、高用量投与群で 2.6 µg/g 以下であった。

胆汁中の主要代謝物は Q(7.74% TAR) で、ほかに F、O、S 等が認められた。また、G、R、S 等のグルクロン酸抱合体が認められた。

[phe-¹⁴C]ピフルブミド投与群においては、尿中には Q が最大で 0.63% TAR 認められ、ほかに R、S 等が認められた。糞中には Q が最大で 10.4% TAR 認めら

れ、ほかに R、O 等が認められた。また、ピラゾール環を欠いた N が 1.11% TAR 認められた。血漿中の代謝物は [pyr-¹⁴C]ピフルブミド投与群と同様であった。消化管内容物には L が 0.005 μg/g 認められたほかは糞中同様であった。

ピフルブミドは、主として、イソブチル基の脱離（脱アシル化）及びピラゾール環 1 位メチル基又はメトキシ基の脱メチル化、イソブチル基 2 位の水酸化、イソブチル基 3 位の水酸化及びさらなる酸化、ピラゾール環 5 位メチル基の水酸化、さらにこれらの組み合わせ又はグルクロン酸抱合体化等の代謝を受け主に胆汁中に排泄されると考えられた。

フェニル環又はピラゾール環を欠いた化合物が認められているが、それらは 0.08～1.11% TAR であり、フェニル基とピラゾール環をつなぐアニリド結合は動物体内では比較的安定であると考えられた。（参照 1、2、3、4）

表 3 各投与群の尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	ピフルブミド	代謝物
[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド	1	雄	尿	0.02	Q(0.30)、S(0.13)、R(0.11)、O(0.09)、F(0.05)、P(0.05)、I(0.06)、H(0.04)
			糞	11.2	B(11.2)、Q(8.21)、O(5.56)、R(5.13)、F(4.28)、P(4.04)、G(1.95)、S(1.41)
		雌	尿	—	F(1.66)、R(0.33)、Q(0.20)、O(0.10)、S(0.07)、H(0.05)、I(0.05)、P(0.03)
			糞	11.2	F(13.5)、B(10.9)、R(6.60)、O(5.25)、G(4.31)、P(2.61)、Q(2.48)、S(0.65)
	100	雄	尿	—	Q(0.09)、O(0.08)、S(0.06)、H(0.04)、I(0.04)、F(0.03)、P(0.03)、R(0.03)
			糞	42.6	B(17.4)、O(5.65)、Q(2.74)、P(2.50)、F(1.04)、R(0.93)、S(0.76)、G(0.37)
		雌	尿	—	F(0.37)、O(0.27)、R(0.15)、Q(0.11)、S(0.05)、H(0.04)、I(0.04)、P(0.03)、J(0.02)
			糞	38.4	B(18.9)、O(7.84)、P(2.41)、F(2.09)、Q(1.50)、R(1.09)、S(0.41)、G(0.35)
[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド	1	雄	尿	—	Q(0.63)、R(0.23)、S(0.20)、O(0.11)、P(0.05)、F(0.04)
			糞	1.81	Q(10.4)、R(9.44)、O(8.98)、F(7.02)、P(5.23)、B(3.15)、G(2.37)、S(1.38)、N(1.11)
[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド	1	雄	胆汁	—	Q(7.74)、S(1.55)、R-GA(1.23)、G-GA(1.19)、S-GA(0.69)、F(0.57)、F-GA(0.51)、O-GA(0.50)、O(0.46)、R(0.44)、P-GA(0.31)、P(0.26)
			尿	—	Q(0.63)、R(0.23)、S(0.18)、F(0.17)、I(0.13)、H(0.12)、P(0.12)、O(0.09)
			糞	7.73	B(12.1)、R(2.80)、F(1.77)、P(1.37)、O(1.25)、G(0.73)

—：検出限界未満、-GA：グルクロン酸抱合体

表 4 各投与群の血漿及び消化管内容物中の主要代謝物 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	ピフル ブミド	代謝物
[pyr- ¹⁴ C]ピ フルブミド	1	雄	血漿 ^{a)}	—	F(0.060)、U(0.022)、O(0.022)、 R(0.018)、D(0.014)、C(0.005)、 G(0.004)、P(0.004)、B(0.002)
		雌		—	F(0.099)、U(0.020)、O(0.014)、 R(0.011)、D(0.010)、C(0.006)、 G(0.006)、B(0.002)、P(0.002)
	100	雄	血漿 ^{b)}	—	F(1.5)、D(1.4)、U(1.3)、B(0.9)、O(0.8)、 R(0.6)、C(0.5)、G(0.1)、P(0.1)、
		雌		—	F(2.6)、D(1.3)、B(1.1)、U(0.8)、O(0.7)、 C(0.6)、R(0.4)
[phe- ¹⁴ C]ピ フルブミド	1	雄	血漿 ^{a)}	—	F(0.090)、R(0.032)、O(0.024)、 D(0.022)、U(0.012)、C(0.007)、 G(0.005)、B(0.003)、P(0.003)
		雄	消化管内 内容物 ^{a)}	0.371	B(0.333)、Q(0.169)、R(0.134)、 F(0.105)、O(0.041)、G(0.029)、 S(0.025)、N(0.017)、P(0.014)、L(0.005)

— : 検出限界未満

a) : 投与 6 時間後、b) : 投与 9 時間後

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット ([pyr-¹⁴C]ピフルブミド投与群 : 一群雌雄各 4 匹、[phe-¹⁴C]ピフルブミド投与群 : 一群雄 4 匹) に [pyr-¹⁴C]ピフルブミドを低用量若しくは高用量又は [phe-¹⁴C]ピフルブミドを低用量で単回経口投与し、投与 168 時間後まで経時的に尿及び糞を採取し、排泄試験が実施された。

投与後 72 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

雌雄及び投与量による顕著な差は認められなかった。本剤は主に糞中に排泄され、呼気中への放射能の排泄は認められなかった。(参照 1、2、3)

表5 投与後 72 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与後時間 (hr)	標識体	[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド				[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド
	投与量 (mg/kg 体重)	1		100		1
	性別	雄	雌	雄	雌	雄
72	尿	3.22	4.30	2.13	2.73	3.21
	糞	90.8	93.7	91.0	88.7	89.8
168	尿	3.29	4.35	2.21	2.77	3.31
	糞	92.5	95.0	92.8	89.7	92.0
	ケージ洗浄液*	0.03	0.07	0.08	0.07	0.04
	総回収率	95.8	99.4	95.1	92.5	95.3

* : ケージ洗浄液 : 投与 168 時間後に採取

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雄 4 匹) に [pyr-¹⁴C]ピフルブミドを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中への排泄率は表 6 に示されている。

本剤は主に胆汁中に排泄された。(参照 1、4)

表 6 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	排泄率
胆汁	43.2
尿	5.89
糞	40.1
消化管内容物	0.66
カーカス	2.84
ケージ洗浄液	0.31
総回収率	93.0

(2) ラット②

SD ラット (一群雌 4 匹、出産 10 日後) に [pyr-¹⁴C]ピフルブミドを 1 又は 100 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

血漿及び乳汁中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

乳汁中の残留放射能は、ピフルブミド投与 9 時間後に最高濃度 (1 mg/kg 体重投与群 : 2.00 µg/g、100 mg/kg 体重投与群 : 132 µg/g) となり、0.48~0.57 日の半減期で速やかに減衰した。乳汁中放射能及び AUC は血漿に比べ 6.9~7.5 倍高かった。

乳汁中には、1 mg/kg 体重投与群において、投与 6 時間後に未変化のピフルブミドが 2.66%TRR (0.049 µg/g)、代謝物 F が 29.0%TRR (0.541 µg/g)、B が

13.4%TRR (0.247 $\mu\text{g/g}$)、R が 12.8%TRR (0.240 $\mu\text{g/g}$)、G が 8.30%TRR (0.157 $\mu\text{g/g}$)、D が 7.62%TRR (0.139 $\mu\text{g/g}$) 及び C が 5.83%TRR (0.109 $\mu\text{g/g}$) 認められ、100 mg/kg 体重投与群において、未変化のピフルブミドが最大 14.9%TRR (17.3 $\mu\text{g/g}$)、代謝物 B が最大 63.0%TRR (73.2 $\mu\text{g/g}$)、D が最大 19.6%TRR (8.7 $\mu\text{g/g}$)、C が最大 13.4%TRR (17.8 $\mu\text{g/g}$)、F が最大 9.23%TRR (11.8 $\mu\text{g/g}$)、O が 5.42%TRR (2.3 $\mu\text{g/g}$)、R が 4.69%TRR (2.1 $\mu\text{g/g}$)、G が 2.15%TRR (0.9 $\mu\text{g/g}$) 及び P が 1.91%TRR (0.7 $\mu\text{g/g}$) 認められた。

乳汁中の代謝物は、U を除けばラットを用いた動物体内運命試験[1. (1)③]におけるラット血漿中に認められた代謝物であり、ピフルブミド及び代謝物は乳汁へ移行すると考えられた。(参照 1、15)

表 7 血漿及び乳汁中薬物動態学的パラメータ

試料	血漿		乳汁	
	1 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	1 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重
投与量				
T_{\max} (hr)	6	12	9	9
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.237	9.9	2.00	132
$T_{1/2}$ (day)	0.66	0.78	0.48	0.57
AUC (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	5.91	405	40.5	3,050

2. 植物体内運命試験

(1) なす

温室内でポット栽培されたなす (品種: 千両 2 号) に、フロアブル剤に調製した [$\text{pyr-}^{14}\text{C}$]ピフルブミド又は [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]ピフルブミドを 600 g ai/ha の用量で植物体全体に散布し、処理 0、7 日後に果実及び葉、14 日後に果実、葉及び根を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 8 に、同定された代謝物濃度は表 9 に示されている。

果実及び葉において、85.6~99.0%TRR は表面洗浄画分に回収された。また、根部からは最大 0.03 mg/kg のみ検出され、放射能の植物体表面からの浸透性及び下方移行性は限定的であると考えられた。

果実における主要成分は未変化のピフルブミドで 89.6~98.4%TRR (0.63~1.38 mg/kg) であり、ほかに代謝物 B、D、H 及び L が認められ、いずれも 1.2%TRR(0.01 mg/kg)以下であった。

葉における主要成分も未変化のピフルブミドで 89.9~99.3%TRR (19.0~73.7 mg/kg) であり、ほかに代謝物 B、D、E、H 及び L が認められ、いずれも 1.3%TRR (0.59 mg/kg) 以下であった。(参照 1、5)

表 8 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

標識体		[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド			[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド		
処理後日数(日)		0	7	14	0	7	14
果実	表面洗浄	0.72 (99.0)	0.85 (97.5)	0.96 (95.0)	1.37 (97.7)	0.64 (96.9)	0.94 (93.3)
	アセトン抽出	<0.01 ^{a)} (0.8)	0.01 ^{a)} (1.4)	0.02 (1.8)	0.02 (1.6)	0.01 (1.9)	0.02 (1.6)
	アセトン/蒸留水	<0.01 ^{a)} (0.1)	<0.01 ^{a)} (0.1)	<0.01 (0.7)	<0.01 ^{a)} (0.5)	<0.01 ^{a)} (0.4)	<0.01 ^{a)} (<0.1)
	抽出残渣	—	<0.01 (1.0)	0.03 (2.5)	<0.01 (0.2)	<0.01 (0.8)	0.04 (5.0)
	総残留放射能	0.73	0.88	1.02	1.41	0.66	1.00
葉	表面洗浄	52.9 (95.6)	28.6 (94.1)	18.3 (92.5)	69.2 (93.1)	40.8 (85.7)	37.4 (85.6)
	アセトン抽出	2.33 (4.2)	1.71 (5.2)	0.97 (4.9)	5.00 (6.6)	5.27 (10.8)	3.75 (8.6)
	アセトン/蒸留水	0.11 (0.2)	0.16 (0.5)	0.11 (0.6)	0.22 (0.3)	0.47 (1.0)	0.28 (0.6)
	抽出残渣	0.02 (<0.1)	0.07 (0.2)	0.40 (2.0)	0.02 (<0.1)	1.18 (2.5)	2.23 (5.2)
	総残留放射能	55.4	30.6	19.8	74.5	47.7	43.7

— : 検出限界未満、() : %TRR
a) : 放射能分析に供試せず。

表 9 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

標識体		[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド			[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド		
処理後日数 (日)		0	7	14	0	7	14
果実	ピフルブミド	0.72 (98.4)	0.83 (95.4)	0.98 (96.0)	1.38 (98.2)	0.63 (95.9)	0.90 (89.6)
	B	<0.01 (0.4)	<0.01 (0.5)	<0.01 (0.5)	<0.01 (0.4)	<0.01 (0.8)	<0.01 (1.2)
	D	—	—	—	—	—	<0.01 (<0.1)
	E	—	—	—	—	—	—
	H	<0.01 (0.3)	<0.01 (0.1)	<0.01 (0.1)	/	/	/
	L	/	/	/	<0.01 (0.6)	<0.01 (0.9)	<0.01 (1.0)
葉	ピフルブミド	55.0 (99.3)	27.5 (91.3)	19.0 (95.8)	73.7 (99.0)	44.2 (92.6)	39.3 (89.9)
	B	0.21 (0.4)	0.24 (0.8)	0.15 (0.7)	0.34 (0.5)	0.49 (1.0)	0.59 (1.3)

	D	—	—	<0.01 (<0.1)	—	0.03 (<0.1)	0.06 (0.1)
	E	—	—	<0.01 (<0.1)	—	—	—
	H	0.06 (0.1)	0.06 (0.3)	0.02 (<0.1)	/	/	/
	L	/	/	/	0.42 (0.6)	0.39 (0.8)	0.20 (0.4)

—: 検出限界未満、(): %TRR

/: 該当なし

(2) ほうれんそう

温室内でポット栽培されたほうれんそう（品種：サンライト）にフロアブル剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピフルブミド又は[phe-¹⁴C]ピフルブミドを 600 g ai/ha の用量で植物体全体に散布し、[pyr-¹⁴C]ピフルブミド処理区では処理 0、1、7 及び 14 日後、[phe-¹⁴C]ピフルブミド処理区では 0 及び 14 日後に赤色根部を含む可食部を採取し、処理 21 日後には両標識体処理区とも根部及び新たに展開した葉を別途採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 10 に、同定された代謝物濃度は表 11 に示されている。

放射能分布に標識体の違いによる差は認められなかった。残留放射能の大部分（80.1%TRR 以上）は表面洗浄画分にみられ、日数の経過とともに減少する傾向が認められた。アセトン及びアセトン/蒸留水画分は最大 2.07 mg/kg 及び 0.09 mg/kg であった。根部及び新展開葉からは、最大で 0.01 mg/kg 及び 0.03 mg/kg の放射能が検出されたのみであり、ピフルブミド及び代謝物の植物体内移行性は限定的であると考えられた。

ほうれんそうにおける主要成分は未変化のピフルブミドで最大 100%TRR（12.7 mg/kg）であり、ほかに代謝物 B 及び H が最大で 3.2%TRR（0.19 mg/kg）及び 0.8%TRR（0.05 mg/kg）、H のグルコース抱合体と想定される極性代謝物が最大 6.3%TRR（0.36 mg/kg）認められたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 1、6）

表 10 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド					[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド		
	0	1	7	14	21	0	14	21
表面洗浄	10.7 (87.1)	11.6 (83.8)	7.02 (85.3)	4.69 (80.1)	4.97 (83.1)	11.7 (91.9)	4.05 (86.1)	6.25 (87.1)
アセトン抽出	1.63 (12.3)	2.07 (15.6)	1.14 (13.8)	1.04 (17.9)	0.87 (15.2)	0.97 (7.8)	0.59 (12.7)	0.78 (11.6)

アセトン/蒸留水	0.06 (0.5)	0.08 (0.6)	0.06 (0.8)	0.09 (1.5)	0.08 (1.4)	0.03 (0.3)	0.05 (1.0)	0.07 (1.0)
抽出残渣	<0.01 (<0.1)	<0.01 (<0.1)	0.02 (0.2)	0.02 (0.4)	0.02 (0.4)	<0.01 (<0.1)	0.01 (0.3)	0.02 (0.2)
総残留放射能	12.4	13.8	8.24	5.83	5.95	12.7	4.70	7.11

(): %TRR

表 11 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド					[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド		
	0	1	7	14	21	0	14	21
処理後日数 (日)								
ピフルブミド	12.3 (99.3)	13.7 (99.8)	7.82 (94.9)	4.86 (83.4)	5.01 (83.5)	12.7 (100)	4.39 (93.4)	6.43 (90.5)
B	0.03 (0.2)	—	—	0.12 (2.1)	0.19 (3.2)	—	0.03 (0.7)	0.16 (2.2)
H	—	—	—	—	0.05 (0.8)	/	/	/

—: 検出限界未満、(): %TRR

/: 該当なし

(3) リンゴ

果樹園で栽培された9年生りんご(品種: ふじ)成木1本に、フロアブル剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピフルブミド又は[phe-¹⁴C]ピフルブミドを349 g ai/ha又は357 g ai/haの用量で樹全体に散布し、処理0、7、14、28及び51日後に果実及び葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表12に、同定された代謝物濃度は表13に示されている。

果実において、標識体の違いによる放射能分布の差は認められなかった。処理直後の表面洗浄画分に93.6~97.5%TRR(0.16~0.18 mg/kg)認められ、28日後には50.0~57.1%TRR(0.03 mg/kg)に減少した。抽出画分及び非抽出画分における残留放射能は、最大で処理28日後に36.8%TRR(0.03 mg/kg)及び処理51日後に13.8%TRR(0.01 mg/kg未満)認められた。

葉においても、残留放射能の分布及び推移は果実と同様であった。葉の抽出残渣が0.01 mg/kgを超えたため、塩酸及び水酸化カリウム処理を実施したが、顕著な放射能の遊離は認められなかった。

果実における主要成分は未変化のピフルブミドで、処理直後に87.6~92.0%TRR(0.14~0.17 mg/kg)認められ、処理51日後には19.1~27.6%TRR(0.01~0.02 mg/kg)に減少した。代謝物としてBが最大で16.3~17.6%TRR(0.01~0.02 mg/kg)、高極性未同定代謝物(A-1)が4.4%TRR(0.01 mg/kg未満)認められた。

葉における主要成分は未変化のピフルブミドで、処理直後に 94.6~95.7%TRR (16.4 mg/kg) 認められ、処理 51 日後には 17.4~22.1%TRR (0.89~1.19 mg/kg) に減少した。代謝物として B が最大 14.4~14.7%TRR (1.42~1.60 mg/kg)、未同定代謝物 (A-1 及び A-2) が最大で 7.4%TRR (0.38 mg/kg 未満) 認められた。(参照 1、7)

表 12 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

標識体		[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド					[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド				
処理後日数(日)		0	7	14	28	51	0	7	14	28	51
果実	表面洗浄	0.16 (97.5)	0.08 (80.2)	0.07 (75.6)	0.03 (57.1)	0.04 (64.7)	0.18 (93.6)	0.07 (76.7)	0.07 (67.6)	0.03 (50.0)	0.03 (58.6)
	抽出画分	— ^{a)}	0.02 (16.7)	0.02 (20.9)	0.02 (34.7)	0.02 (26.5)	0.01 (6.4)	0.02 (18.9)	0.03 (25.9)	0.03 (36.8)	0.02 (27.6)
	抽出残渣	/	<0.01 (3.1)	<0.01 (3.5)	<0.01 (8.2)	<0.01 (8.8)	<0.01 (<0.1)	<0.01 (4.4)	<0.01 (6.5)	<0.01 (13.2)	<0.01 (13.8)
	総残留放射能	0.16	0.10	0.09	0.05	0.07	0.19	0.09	0.11	0.07	0.06
葉	表面洗浄	16.9 (97.5)	11.3 (92.3)	8.23 (83.3)	4.89 (72.0)	2.88 (56.6)	16.0 (93.7)	9.88 (86.0)	6.84 (80.5)	4.04 (61.4)	2.87 (53.6)
	抽出画分	0.40 (2.3)	0.77 (6.4)	1.42 (14.4)	1.51 (22.0)	1.76 (34.5)	1.05 (6.1)	1.23 (10.7)	1.20 (14.1)	1.81 (27.6)	1.80 (33.5)
	抽出残渣	0.02 (0.1)	0.17 (1.2)	0.23 (2.3)	0.39 (5.8)	0.45 (8.9)	0.04 (0.2)	0.38 (3.3)	0.46 (5.4)	0.72 (11.0)	0.69 (12.9)
	総残留放射能	17.3	12.3	9.88	6.79	5.10	17.1	11.5	8.50	6.58	5.36

—: 検出限界未満、(): %TRR

a): 放射能分析に供試せず

/: 分析せず

表 13 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

標識体		[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド					[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド				
処理後日数(日)		0	7	14	28	51	0	7	14	28	51
果実	ピフルブミド	0.14 (87.6)	0.05 (50.0)	0.03 (36.0)	0.02 (30.6)	0.01 (19.1)	0.17 (92.0)	0.05 (54.4)	0.05 (41.7)	0.02 (26.5)	0.02 (27.6)
	B ^{a)}	<0.01 (1.2)	0.01 (14.6)	0.01 (15.1)	<0.01 (16.3)	0.01 (14.7)	<0.01 (2.7)	0.01 (15.6)	0.02 (16.7)	0.01 (17.6)	<0.01 (15.5)
葉	ピフルブミド	16.4 (94.6)	6.87 (56.1)	4.03 (40.8)	1.73 (25.5)	0.89 (17.4)	16.4 (95.7)	6.45 (56.1)	3.22 (37.9)	1.99 (30.2)	1.19 (22.1)
	B ^{a)}	0.46 (2.7)	1.32 (10.8)	1.42 (14.4)	0.89 (13.1)	0.63 (12.3)	0.33 (1.9)	1.60 (13.9)	1.25 (14.7)	0.88 (13.4)	0.66 (12.3)
	B ^{b)}	/	/	/	/	/	/	0.820 (7.1)	0.738 (8.7)	0.626 (9.5)	0.466 (8.7)

(): %TRR /: 該当なし

a): B 及び複数のそのほかの未同定代謝物で構成 (未同定代謝物の最大検出濃度は 0.01 mg/kg 未満)

b): B 画分の二次元順相 TLC により測定された B の濃度

植物におけるピフルブミドの主要代謝経路は、イソブチリル基の脱離及びアニリド結合の加水分解、メトキシ基の脱メチル化、ピラゾール環5位のメチル基の水酸化等であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

埴壤土（高知）に[pyr-¹⁴C]ピフルブミド又は[phe-¹⁴C]ピフルブミドを1 mg/kg 乾土の用量で処理し、好氣的条件下（最大容水量の40~60%）、25±2℃、暗所下で最長180日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。

各採取時期における各試料中及び分解物の残留放射能は表14に示されている。

土壌に処理された放射能はアセトン画分に90.4~105% TAR 抽出された。アセトン/蒸留水及びアセトン/0.1 M HCl 画分で抽出された放射能は3.5%及び3.3% TAR 以下であった。抽出残渣は最大2.6% TAR であった。また、¹⁴CO₂が最大1.0% TAR 認められた。

非滅菌土壌において、主要分解物はBで112日後に最大82.0% TAR 認められた。ほかに、Eが最大6.6% TAR、Dが最大1.5% TAR、Hが最大0.4% TAR 及びTが最大0.9% TAR 認められた。

滅菌土壌においては、分解物Bが最大60.4% TAR 認められたが、非滅菌土壌に比べ少なく、Bの生成には微生物による分解が関与すると考えられた。ほかに、Lが5.4% TAR 及びHが2.6% TAR 認められた。

ピフルブミドの主要分解経路は、イソブチリル基の脱離によるBの生成、Bのメトキシ基の脱メチル、ピラゾール環の3位及び5位メチル基の水酸化、アニリド結合の加水分解による二酸化炭素への無機化と考えられた。

ピフルブミドの土壌中における推定半減期は37.2日と考えられた。（参照1、8）

表14 アセトン抽出画分中及び分解物中残留放射能 (%TAR)

標識体	処理後日数 (日)	非滅菌						滅菌
		0	14	28	56	112	180	180
[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド	ピフルブミド	105	51.6	40.1	20.1	6.6	4.0	34.6
	B	0.4	43.2	55.3	70.6	82.0	75.2	60.4
	D	—	0.1	0.3	0.7	0.9	1.5	—
	E	—	0.5	1.1	2.3	2.9	6.6	—
	H	—	0.4	0.4	0.2	0.2	0.2	2.6
	T	—	0.1	0.2	0.4	0.4	0.7	—
[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド	ピフルブミド	/	/	37.3	18.6	/	5.0	33.4
	B	/	/	57.3	72.1	/	76.6	60.1
	D	/	/	0.2	0.5	/	1.1	—
	E	/	/	0.7	2.3	/	6.0	—

	L			1.3	1.5		0.8	5.4
	T			—	0.2		0.9	—

／：[phe-¹⁴C]ピフルブミド処理区においては28、56、180及び180（滅菌）のみ試料採取された。
 —：検出限界未満

(2) 土壤吸脱着試験

[pyr-¹⁴C]ピフルブミドを用いた、5種類の海外土壤[砂土（ドイツ）、壤質砂土（ドイツ）、砂壤土①（ドイツ）、砂壤土②（ドイツ）及び埴土（ドイツ）]及び1種類の国内土壤[壤土（埼玉）]における土壤吸着試験が実施された。

各土壤における吸着及び脱着係数は表15に示されている。

ピフルブミドの土壤中における移行性はないと考えられた。（参照1、9）

表15 各土壤における吸着及び脱着係数

土壤	砂土	壤質砂土	砂壤土①	砂壤土②	埴土	壤土
K_{Fads}	45.2	149	85.8	69.5	115	191
K_{Fdes}	42.8	171	92.2	47.8	138	212
K_{Focads}	6,100	7,150	8,840	5,650	6,820	6,470
K_{Focdes}	5,780	8,160	9,510	3,890	8,180	7,160

K_{Fads} 及び K_{Fdes} ：フロイドリッヒの吸着係数及び脱着係数

K_{Focads} 及び K_{Focdes} ：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及びpH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に窒素ガス通気後、[pyr-¹⁴C]ピフルブミド又は[phe-¹⁴C]ピフルブミドを0.10 mg/Lとなるように添加した後、25±0.2°Cで、遮光下で最長30日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

加水分解における分解物は表16、半減期は表17に示されている。

ピフルブミドは塩基性条件下で速やかに減衰することが認められた。

分解物としてBが最大80.7%TAR、Lが最大25.1%TAR及びHが最大14.8%TAR認められた。水性残渣中には最大3.5%TARの残留放射能が認められた。（参照1、10）

表16 加水分解における分解物（%TAR）

標識体	pH	分解物	処理後日数（日）					
			0	1	3	10	21	30
[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド	4	ピフルブミド	99.7	98.2	96.5		70.3	59.1
		B	0.9	1.4	3.9		18.0	25.4
		H	0.2	0.3	1.1		10.7	14.8
	7	ピフルブミド	100	97.5	92.1		59.9	51.2

標識体	pH	分解物	処理後日数 (日)					
			0	1	3	10	21	30
		B	1.1	2.1	6.5	/	24.9	32.9
		H	0.2	0.6	1.2	/	13.0	13.3
		ピフルブミド	99.7	73.9	54.2	25.9	/	7.8
	9	B	1.0	24.0	42.9	66.5	/	78.6
		H	0.2	1.6	2.5	6.6	/	11.7
		ピフルブミド	99.3	98.0	94.5	/	62.6	49.1
[phe- ¹⁴ C] ピフルブミド	4	B	0.8	1.6	4.5	/	21.3	24.9
		L	0.4	0.8	2.7	/	17.2	25.1
		ピフルブミド	99.2	96.2	91.3	/	52.9	45.4
	7	B	0.9	2.5	6.3	/	28.1	32.6
		L	0.3	1.1	2.1	/	20.0	23.2
		ピフルブミド	99.2	71.6	58.4	35.0	/	3.5
	9	B	0.8	26.6	36.5	54.3	/	80.7
		L	0.5	2.6	4.6	10.3	/	17.2
		ピフルブミド	99.2	71.6	58.4	35.0	/	3.5

表 17 加水分解試験における半減期 (日)

標識体	pH 4	pH 7	pH 9
[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド	37.3	30.1	7.5
[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド	27.6	25.6	5.7

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH 4 の滅菌緩衝液 (リン酸緩衝液) に [pyr-¹⁴C]ピフルブミド又は [phe-¹⁴C]ピフルブミドを 0.10 mg/L となるように添加した後、25±1°C で最長 30 日間キセノンランプ (光強度: 3.54 MJ/m²/d、波長: 290 nm 以下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。

水中光分解試験における分解物は表 18、半減期は表 19 に示されている。

ピフルブミドは速やかに分解され、光照射による主な分解物は H、L 及び B で、それぞれ最大 58.7% TAR、47.3% TAR 及び 39.5% TAR 認められた。ほかに K が最大 11.5% TAR、C が最大 3.7% TAR、I が最大 2.7% TAR、M が最大 1.8% TAR 認められた。気相中にはフェニル基の分解による ¹⁴CO₂ が最大 18.2% TAR 認められた。

遮光区では、ピフルブミドの分解は緩やかで、[pyr-¹⁴C]ピフルブミド及び [phe-¹⁴C]ピフルブミド処理区において、未変化のピフルブミドは 30 日後においても 67.8% TAR 及び 42.6% TAR であった。分解物として B、L 及び H が 28.7~38.3% TAR、17.9% TAR 及び 3.5% TAR 認められた。

ピフルブミド及び分解物 B の半減期は東京春の太陽光換算値で 5.2~7.0 日及び 24~36 日であった。(参照 1、11)

表 18 滅菌緩衝液における光分解物 (%TAR)

標識体	分解物	処理後日数 (日)						
		0	1	6	10	14	30	30 (遮光)
[pyr- ¹⁴ C] ピフルブ ミド	ピフルブミド	97.4	50.2	3.3	2.3	6.5	0.4	67.8
	B	1.0	24.2	39.5	25.3	15.1	1.1	28.7
	C	—	—	2.7	3.7	2.7	0.9	—
	H	—	21.0	47.8	50.0	58.7	49.3	3.5
	I	—	—	0.8	1.8	0.7	2.7	—
	K	—	—	2.0	6.8	4.5	11.5	—
	¹⁴ CO ₂	/	0.1	0.5	1.1	1.7	2.4	—
[phe- ¹⁴ C] ピフルブ ミド	ピフルブミド	99.4	48.3	1.4	0.3	0.1	0.1	42.6
	B	0.6	21.5	24.6	9.0	6.6	1.9	38.3
	C	—	0.2	1.5	1.9	1.5	1.4	—
	L	0.3	29.1	47.3	42.4	36.9	20.4	17.9
	M	—	0.3	1.7	1.8	1.6	1.3	—
	¹⁴ CO ₂	/	—	1.2	6.2	13.0	18.2	0.2

— : 検出限界未満、 / : 該当なし

表 19 水中光分解試験 (緩衝液) における半減期 (日)

標識体	ピフルブミド	分解物 B	ピフルブミド*	分解物 B*
[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド	1.3	6.6	7.0	36
[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド	1.0	4.6	5.2	24

* : 北緯 35 度 (東京)、春 (4 月~6 月) 太陽光換算値

(3) 水中光分解試験 (自然水)

滅菌河川水 (大阪、pH 6.69) に [pyr-¹⁴C]ピフルブミド又は [phe-¹⁴C]ピフルブミドを 0.10 mg/L となるように添加した後、キセノンランプ (光強度 : 3.54 MJ/m²/d、290 nm 以下フィルターでカット) 照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌河川水における光分解物は表 20、半減期は表 21 に示されている。

ピフルブミドは速やかに分解され、光照射による主な分解物は H、L 及び B で、それぞれ最大 54.0%TAR、47.8%TAR 及び 35.1%TAR であった。ほかに K が最大 11.4%TAR、C が最大 4.2%TAR、I が最大 2.7%TAR、M が最大 1.0%TAR であった。気相中にはフェニル基の分解による ¹⁴CO₂ が最大 12.3%TAR 認められた。

遮光区では、ピフルブミドの分解は緩徐で、[pyr-¹⁴C]ピフルブミド及び [phe-¹⁴C]ピフルブミド処理区において、未変化のピフルブミドは 30 日後に 22.8%TAR 及び 5.0%TAR となり、分解物として B、L 及び H がそれぞれ 37.8~57.5%TAR、54.1%TAR 及び 15.7%TAR 認められた。

ピフルブミド及び分解物 B の半減期は、東京春の太陽光換算値で 5.1~6.0 日及び 44~76 日であった。(参照 1、12)

表 20 滅菌河川水における光分解物 (%TAR)

標識体	分解物	処理後日数 (日)						
		0	2	4	6	14	30	30 (遮光)
[pyr- ¹⁴ C] ピフルブ ミド	ピフルブミド	98.2	16.2	5.6	1.1	0.2	0.2	22.8
	B	0.8	29.5	31.1	24.9	22.9	3.4	57.5
	C	—	0.5	1.1	1.9	4.2	1.4	—
	H	—	37.6	47.7	54.0	42.2	45.4	15.7
	I	—	0.2	0.5	0.6	2.7	1.5	—
	K	—	0.4	1.5	2.5	4.3	11.4	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	—	2.2	1.5	—
[phe- ¹⁴ C] ピフルブ ミド	ピフルブミド	100	10.9	4.9	0.9	0.2	0.3	5.0
	B	0.8	35.1	29.6	24.8	22.1	8.6	37.8
	C	—	0.8	1.1	3.0	1.7	2.9	—
	L	0.7	41.0	47.8	39.9	37.9	12.5	54.1
	M	—	0.6	0.3	1.0	0.4	0.6	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	0.1	0.1	1.3	12.3	—

—: 検出限界未満 /: 該当なし

表 21 水中光分解試験 (河川水) における半減期 (日)

標識体	ピフルブミド	分解物 B	ピフルブミド*	分解物 B*
[pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド	1.1	14.7	6.0	76
[phe- ¹⁴ C]ピフルブミド	1.0	8.4	5.1	44

*: 北緯 35 度 (東京)、春 (4 月~6 月) 太陽光換算値

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土 (茨城) 及び沖積・壤土 (高知) を用いて、ピフルブミド及び分解物 B、L、H 及び K を分析対象化合物とした土壌残留試験 (圃場試験、畑地状態) が実施された。推定半減期は表 22 に示されている。(参照 1、13)

表 22 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^{a)}	土壌	推定半減期 (日)	
			ピフルブミド	ピフルブミド +分解物
圃場試験	700 g ai/ha (1 回)	火山灰・壤土	1	29
		沖積・壤土	<1	3

a)フロアブル剤 (20%) 使用

分解物 K は全試験期間で検出されなかったため、合計への算出には使用されなかった。

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実及び茶を用いて、ピフルブミド及び代謝物 B を分析対象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。ピフルブミド及び代謝物 B の最大残留値は、それぞれ最終散布 7 日後に収穫された茶（荒茶）の 26.3 mg/kg 及び 13.8 mg/kg であった。（参照 1、14）

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いてピフルブミドを暴露対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 23 に示されている。詳細は別紙 4 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からピフルブミ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 23 食品中より摂取されるピフルブミドの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児(1～6 歳) (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	113	64.2	117	146

7. 一般薬理試験

ピフルブミ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 24 に示されている。（参照 1、16、17）

表 24 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 (匹/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
中枢 神経系	一般状態 (FOB)	Fischer ラット 雌 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影 響なし
	自発運動量	Fischer ラット 雌 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影 響なし

	電撃痙攣	ICR マウス	雌 8	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影 響なし
循 環 器 系	血圧、心拍数	Fischer ラット	雌 5	0、80、400、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影 響なし
腎 機 能	尿量、尿中電 解質排泄量、 浸透圧	Fischer ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	—	200	尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄量 の減少、Na ⁺ /K ⁺ 比の低下
	尿量、尿中電 解質排泄量、 浸透圧、血清 中電解質 濃度	Fischer ラット	雄 5	0、6、20、60、 200 (経口)	20	60	尿量、尿中 Na ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄量 の減少、Na ⁺ /K ⁺ 比の低下、血中 K ⁺ 濃度の軽微 な上昇
血 液 系	赤血球、白血 球、血小板、 凝固能	Fischer ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影 響なし

注：検体は 0.2%Tween80 含有 0.5%CMCNa 水溶液に懸濁。

—：無作用量又は最少作用量を設定できなかった。

8. 急性毒性試験

ピフルブミド原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 25 に示されて
いる。(参照 1、18、19、20)

表 25 急性毒性試験結果概要

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)、1)	Fischer ラット 雌 3 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
経皮 a)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 b)	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		異常呼吸音 死亡例なし
		>5.23	>5.23	

a)：0.2%Tween80 含有 0.5%CMCNa 水溶液に懸濁

b)：ホワイトカーボンに混合 (20%ホワイトカーボンを含む)

1)：毒性等級法による評価

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、

ウサギの眼粘膜及び皮膚に対する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（マウス局所リンパ節増殖試験法）が実施された。その結果、皮膚感作性は陰性であった。（参照 1、21、22、23）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 1,200 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 1,200 ppm 投与群については、90 日間投与後に 4 週間の回復期間が設けられた。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		20	200	1,200(主群)	1,200(回復群)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.20	11.9	71.5	71.7
	雌	1.37	13.7	80.7	81.2

各投与群で認められた毒性所見は表 27、回復群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

1,200 ppm 投与群の雌雄で RBC 減少、200 ppm 以上投与群の雌雄で Hb 及び Ht の減少が認められ、これらの影響は回復群でも同等に認められた。1,200 ppm 投与群の雄の APTT 及び PT の延長は回復期に消失し、可逆的な変化と考えられた。

血液生化学的変化、尿量及び臓器重量（脾臓を除く）については、回復試験終了後に有意差が消失するか、有意差があっても変動幅が減少しており可逆性の変化と考えられた。また、甲状腺及び肝臓への影響も可逆的変化であると考えられた。

本試験において、200 ppm 投与群雄で Hb 及び Ht の減少等、同投与群雌で肝絶対及び比重量²増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：1.20 mg/kg 体重/日、雌：1.37 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、24）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 27 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
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ HDW 増加 ・ PT 及び APTT 延長 ・ カルシウム増加 ・ 尿量増加 ・ 甲状腺、肝及び脾[§]絶対及び比重量増加 ・ 精巢上体絶対及び比重量減少 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ APTT 延長 ・ 骨髄有核細胞数、赤芽球系細胞増加 ・ GGT 及び Glu 増加 ・ クロール減少 ・ 甲状腺及び脾絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞過形成
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 及び Neu 減少 ・ TG 減少 ・ 心絶対及び比重量増加 ・ 精巢絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ RDW、HDW 増加 ・ 骨髄 Lym 増加 ・ T. Chol 増加 ・ カリウム、無機リン減少 ・ カルシウム増加 ・ 肝、心及び卵巣絶対及び比重量増加
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 比重量については統計学的有意差なし

表 28 90日間亜急性毒性試験（ラット）の回復群で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ PLT、RDW 及び HDW 増加 ・ 甲状腺、肝、心及び脾絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞大小不同及び形態不均一 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ RDW 及び HDW 増加 ・ 骨髄有核細胞数、赤芽球系細胞減少 ・ Glu 増加 ・ 甲状腺、肝、心及び脾絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞大小不同及び形態不均一 ・ 脾褐色色素沈着

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、400 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 90日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		40	400	4,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.29	51.0	505
	雌	6.43	64.4	596

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等、400 ppm 投与群の雌で脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm (51.0 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm (6.43 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、25)

表 30 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
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 及び ALT 増加 ・ TG 及び Cre 増加 ・ T.Chol、Alb、A/G 減少 ・ 脾、肝絶対及び比重量増加 ・ 単細胞性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCV 及び Eos 減少 ・ PLT 及び HDW 増加 ・ AST 及び ALT 増加 ・ TG 及び T.Bil 増加 ・ T.Chol 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 単細胞性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 副腎皮質束状帯細胞好酸性化
400 ppm 以上	400 ppm 以下	・ 脾絶対及び比重量増加
40 ppm	毒性所見なし	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 4 匹)を用いた混餌(原体:0、40、300 及び 2,500 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		40	300	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.24	9.06	77.4
	雌	1.30	9.54	75.3

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 40 ppm (雄:1.24 mg/kg 体重/日、雌:1.30 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、26)

表 32 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・頻脈(全例:投与 6~17 日)[#] ・心拍数増加(1~2 週) ・QT 間隔短縮、QTc 延長 ・拡張期血圧及び平均血圧低下(投与 1 週のみ) ・Hb 及び Ht 減少(4 週)[§] ・MCV 及び MCH 減少(4~13 週) ・網状赤血球数・比率(4 週)及び PLT 増加(4~13 週) ・T.Chol(4~13 週)及び TG 増加(13 週) ・血中カリウム(4~13 週)及びカルシウム減少(8~13 週) ・尿量増加 (8~13 週)、尿浸透圧減少(2~13 週)及び尿中カリウム減少(1~2 週) ・肝、心及び副腎絶対及び比重量増加 ・右心房水腫[#]、右心房出血[#]、右心房褐色色素[#]、右心房細胞浸潤[#]、右心房血管新生[#]、右心房外膜増生[#]、左心室心筋線維化[#] ・腎輸入細動脈壁肥厚[#] ・副腎皮質束状帯脂肪滴減少[#]、皮質球状帯肥厚[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・頻脈(全例:投与 6~17 日)[#] ・心拍数増加(1~2 週) ・QT 間隔短縮 ・拡張期血圧及び平均血圧低下[§] (投与 1 週のみ) ・Hb 及び Ht 減少(4 週)[§] ・MCV 及び MCH 減少(4~13 週)[§] ・網状赤血球数・比率(4 週)及び PLT[§] 増加(4~13 週) ・T.Chol 増加(4~13 週)[§] ・血中カリウム減少(4~13 週) ・尿量増加(8~13 週)、尿浸透圧減少(4~13 週)[§]、尿中カリウム減少(2~4 週)[§] 及びナトリウム増加(13 週) ・肝絶対及び比重量増加 ・心比重量増加、右心房水腫[#]、右心房出血[#]、右心房褐色色素[#]、右心房細胞浸潤[#]、右心房血管新生[#]、右心房心外膜線維化[#]、右心房外膜増生[#]、左心室心筋線維化[#] ・腎輸入細動脈壁肥厚[#] ・副腎皮質束状帯脂肪滴減少[#]、皮質球状帯肥厚[#] ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[#]
300 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大 [#]	・小葉中心性肝細胞肥大 [#]
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

: 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

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 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、20、120 及び 600 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 33 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		10	20	120	600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.421	0.850	5.12	25.7
	雌	0.531	1.07	6.36	32.4

各投与群における毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、120 ppm 以上投与群の雌雄で心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 20 ppm (雄: 0.850 mg/kg 体重/日、雌: 1.07 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、27)

表 34 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht、MCH 及び MCV 減少 ・ RDW 及び HDW 増加 ・ 網状赤血球数増加 ・ Neu 減少 ・ PT 延長 ・ T.Chol、カルシウム増加 ・ TG 及びカリウム減少 ・ 尿タンパク増加、尿比重減少 ・ 尿量増加 ・ 肝、脾及び甲状腺[§]絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対重量増加 ・ 甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞過形成 ・ 膀胱粘膜固有層単核細胞集簇 ・ 心筋線維化 ・ 胆管過形成^{a)} ・ 肺炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht、MCH 及び MCV 減少 ・ RDW 及び HDW 増加 ・ GGT、T.Chol 及び Glu 増加 ・ TG 減少 ・ 肝、脾及び卵巣絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対重量増加 ・ 甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞過形成 ・ 膀胱粘膜固有層単核細胞集簇 ・ 肺胞内泡沫細胞集簇
120 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心絶対及び比重量増加 ・ 腎臓尿円柱及び尿細管上皮細胞好塩基性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ カリウム減少 ・ 尿量増加 ・ 心絶対及び比重量増加 ・ 肝胆管過形成
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a) : 発生頻度に差は認められないが、病変の重篤化が認められた。

§ : 比重量については統計学的有意差なし

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体: 0、40、300 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 35 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		40	300	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.09	8.12	53.7
	雌	1.14	7.96	54.1

各投与群における毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄：1.09 mg/kg 体重/日、雌：1.14 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、28)

表 36 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・頻脈(4~27 日 3/4 例)# ・網状赤血球数・比率(39、52 週)増加 ・Alb、カルシウム減少 ・T.Chol 増加 ・尿浸透圧低下(13 週) ・肝及び副腎絶対及び比重量増加 ・心絶対重量増加 ・心臓左心室乳頭筋線維化# ・小葉中心性肝細胞肥大# ・副腎皮質束状帯肥大/過形成# 	<ul style="list-style-type: none"> ・頻脈(4~27 日 3/4 例)# ・PLT 増加 ・Alb、カルシウム減少 ・T.Chol 増加[§] ・LDH 増加 ・尿量増加、尿浸透圧低下(13、26 週) ・肝及び副腎絶対及び比重量増加 ・心臓右心房/右心耳#水腫、出血、褐色色素、細胞浸潤、血管新生、心外膜線維化、心筋線維化 (1/4 例：同一個体) ・左心室乳頭筋線維化(1/4 例：右心房に所見の認められた個体とは別個体)# ・小葉中心性肝細胞肥大# ・腎輸入細動脈壁肥厚# ・副腎皮質球状帯肥厚#
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・副腎皮質球状帯肥厚#、皮質束状帯脂肪滴減少# 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・副腎皮質束状帯肥大/過形成#
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§：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) 2 年間発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、10、20、120 及び 600 ppm、平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 37 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		10	20	120	600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.366	0.735	4.45	22.5
	雌	0.470	0.940	5.64	29.3

各投与群における毒性所見は表 38 に示されている。

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、120 ppm 以上投与群の雌雄で心絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄: 0.735 mg/kg 体重/日、雌: 0.940 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 1、29)

表 38 2年間発がん性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC、Lym、Neu 及び Mon 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対重量増加 ・ 肝比重量増加 ・ 慢性腎症^{a)} ・ 甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脱毛 ・ Neu、Mon 増加 ・ 肝及び卵巣絶対及び比重量増加 ・ 腎及び副腎絶対重量増加 ・ 皮膚毛嚢周囲炎 ・ 慢性腎症 ・ 甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞過形成 ・ 副腎限局性皮質脂肪化
120 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心絶対及び比重量増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 心筋線維化 ・ 肝胆管過形成^{a)} ・ 副腎髓質過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心絶対及び比重量増加 ・ 心筋線維化 ・ 肝胆管過形成
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a) : 発生頻度に差は認められないが、病変の重篤化が認められた。

(4) 18 か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 52 匹)を用いた混餌(原体: 0、40、400 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は表 39 参照)投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 39 18 か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与量(ppm)		40	400	1,600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.39	45.2	176
	雌	4.00	42.9	178

各投与群における毒性所見(非腫瘍性病変)は表 40、肝腫瘍の発生頻度は表 41 に示されている。

1,600 ppm 投与群の雄において、肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で脾髄外造血の亢進、雌で脾絶対及

び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 4.39 mg/kg 体重/日、4.00 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、30)

表 40 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Neu 及び Mon 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 変異肝細胞巣 (好酸性細胞)、肝炎、小葉周辺性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 変異肝細胞巣 (好酸性細胞)、肝炎、び慢性肝細胞脂肪化 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 副腎皮質束状帯細胞好酸性化
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾絶対及び比[§]重量増加
40 ppm	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。

表 41 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	40	400	1,600	0	40	400	1,600
投与群 (ppm)	0	40	400	1,600	0	40	400	1,600
肝細胞腺腫	10/52	15/52	16/52	27/52*	2/52	2/52	3/52	4/52
肝細胞癌	9/52	1/52*	4/52	7/52	0/52	0/52	0/52	0/52

* : $p < 0.01$ (Fisher 直接確率検定)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、7.5、15、100 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 42 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 42 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		7.5	15	100	500	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.405	0.781	5.27	26.0
		雌	0.651	1.28	8.59	42.1
	F ₁ 世代	雄	0.461	0.919	6.22	31.0
		雌	0.677	1.36	9.23	44.8

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の親動物で心絶対及び比重量の増加等、児動物で肺胞拡張等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物とも 15 ppm (P 雄: 0.781 mg/kg 体重/日、P 雌: 1.28 mg/kg 体重/日、

F₁雄：0.919 mg/kg 体重、F₁雌：1.36 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また、500 ppm 投与群の P 世代で妊娠期間の延長、同投与群 F₁ で死産児数増加が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 100 ppm (P 雄：5.27 mg/kg 体重/日、P 雌：8.59 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：6.22 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：9.23 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、31)

(肺胞拡張に関する検討試験は[14. (5) 及び(6)]を参照)

表 43 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F _{2a}		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺絶対重量増加 妊娠期間延長 甲状腺コロイド減少 	<ul style="list-style-type: none"> 心肥大 肺出血、肺胞内/間質褐色色素 貪食細胞集簇及び肺胞拡張 	<ul style="list-style-type: none"> 子宮絶対及び比重量増加 心肥大 甲状腺絶対重量増加 肺出血、肺胞内/間質褐色色素 貪食細胞集簇、肺胞壁肥厚及び肺胞拡張 甲状腺コロイド減少
	100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 心絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝、卵巣及び心絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 心絶対及び比重量増加 肺胞壁肥厚 	<ul style="list-style-type: none"> 肝、卵巣及び心絶対及び比重量増加[§]
	15 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
児動物	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 死産児数増加 生存率低下 (哺育 0 日) 			
		<ul style="list-style-type: none"> 胸腺絶対及び比重量減少 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 胸腺絶対及び比重量減少 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 胸腺絶対及び比重量減少 肝絶対及び比重量増加 	
	100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 心絶対及び比重量増加 肺胞拡張 	<ul style="list-style-type: none"> 心絶対及び比重量増加 肺胞拡張 	<ul style="list-style-type: none"> 心絶対及び比重量増加 肺胞拡張 	<ul style="list-style-type: none"> 胸腺絶対及び比重量減少 心絶対及び比重量増加 肺胞拡張
15 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	

§：100 ppm は統計学的有意差なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体：0、5、30 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMCNa 水溶液) 投与し、妊娠 20 日に帝王切開

して発生毒性試験が実施された。

母動物において、200 mg/kg 体重/日投与群で統計学的に有意ではないが体重増加抑制が認められたほか、統計学的に有意な摂餌量減少及び胎盤重量増加が認められた。

胎児においては、200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加及び腹ごとの内臓変異（胸腺頸部残留、腎盂拡張及び左臍動脈）を有した胎児数の増加が統計学的有意差をもって認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、32）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMCNa 水溶液）投与し、妊娠 28 日に帝王切開して発生毒性試験が実施された。

母動物においては、80 mg/kg 体重/日投与群で早産（4 例）及び生存胎児の得られた母動物数の減少が有意差をもって認められたほか、統計学的に有意ではないが流産（3 例）が認められた。また、80 mg/kg 体重/日投与群で統計学的に有意ではないが体重増加抑制が認められたほか、統計学的に有意な摂餌量減少及び胎盤重量増加が認められた。

胎児においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日及び胎児で本試験最高用量の 80 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 1、33）

13. 遺伝毒性試験

ピフルブミド（原体）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肺由来細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 44 に示されている。

全ての試験結果が陰性であり、ピフルブミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 1、34、35、36）

表 44 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 _{urvA} 株)	①61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313~5,000 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細胞 (CHL/IU)	①6 時間処理: 6.3~25 µg/mL(-S9)、10~40 µg/mL(+S9) ②23 時間処理: 3.0~12 µg/mL (-S9) ③45 時間処理: 3.0~10 µg/mL(-S9)	陰性
in vivo	小核試験 ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (2 回、強制経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) ラットを用いた甲状腺ホルモン合成に対するピフルブミド投与の影響検討試験

90 日間亜急性毒性試験 (ラット、マウス及びイヌ) で認められた甲状腺ろ胞上皮細胞肥大又は過形成の原因を解明するため、Fischer ラット (一群雄 6 匹) にピフルブミドを混餌 (0、20、120、600 及び 1,200 ppm) 投与し、血中甲状腺ホルモン及び TSH 濃度並びに TPO 活性に対する影響が検討された。

ピフルブミドは、20、120 及び 600 ppm 投与群では 7 日間、1,200 ppm 投与群では 3、7 及び 28 日間投与された。

1,200 ppm 投与群において、投与 7 日後に T₃、投与 7 及び 28 日後に T₄ の有意な減少が認められ、投与 3、7 及び 28 日後に TSH の有意な増加が認められた。600 ppm 投与群では T₃ の減少傾向及び TSH の増加傾向が認められたが、120 ppm 以下では影響は認められなかった。

1,200 ppm 投与群においては投与 7 日及び 28 日後には甲状腺腫大が認められた。投与 3 日後には有意な甲状腺絶対及び比重量の減少が認められ、また、投与 7 日後には 600 ppm 以上で甲状腺重量の有意な増加が認められた。

1,200 ppm 投与群において、投与 3 日後から明らかな TPO 活性の低下が認められ、投与 28 日後においても総活性が対照群の 22%、比活性が 36%であった。投与 7 日後の TPO 活性の低下は 120 ppm 以上投与群で認められ、600 ppm 以上投与群で顕著であった。

ピフルブミドによる甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成 (ラット、マウス及びイヌ) は、TPO 活性の低下によって甲状腺ホルモンの合成が抑制され、その結果、甲状腺ホルモン濃度が低下することに対応したフィードバック機構により下垂体

における TSH 産生が亢進し、甲状腺のろ胞上皮細胞が持続的な刺激を受けた影響であると考えられた。(参照 1、37)

(2) ラット TPO に対する *in vitro* 阻害活性検討試験

ピフルブミド投与による TPO 活性低下が TPO の直接阻害によるものか否かを解明するため、Fischer ラット (雄) の甲状腺から調製されたミクロソーム画分にピフルブミド及びラットの代謝物 (B、C、D、F 及び U) を 10 μM の濃度で添加し、ラット TPO 阻害活性が *in vitro* で検討された。

TPO 活性は代謝物 U 添加により 37%、代謝物 D 添加により 64% に低下した。

代謝物 U は用量相関的に TPO 活性を阻害し、 IC_{50} は基質にグアヤコールを用いた場合は 0.34 μM 、 ^{125}I -チログロブリンを用いた場合は 0.10 μM であった。代謝物 D の IC_{50} は 10 μM 超であった。

ピフルブミド投与によるラット TPO 活性の低下は、主として代謝物 U による TPO 阻害に基づくと考えられ、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大過形成は、主として代謝物 U が TPO を阻害することで甲状腺ホルモンの合成が抑制され、結果として血中甲状腺ホルモン濃度が低下することに対応したフィードバック機構を介して、下垂体から TSH 分泌が亢進し、甲状腺ろ胞上皮細胞が持続的な刺激を受けた影響であると考えられた。(参照 1、38)

(3) 麻酔ラットを用いたピフルブミドの心拍数及び血圧に対する作用検討試験

90 日間亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ) で認められた心重量の増加、心拍数の増加、拡張期及び平均血圧の低下並びに心臓の病理組織学的変化に対する作用を解明するため、麻酔した Fischer ラット (一群雄 4 匹) にピフルブミドを 5 mg/kg 体重の用量で外頸静脈から静脈内投与し、麻酔ラットの心拍数及び血圧に対するピフルブミドの影響が検討された。

投与 2 時間後以降に経時的に心拍数が対照群を上回って増加し、収縮期及び拡張期血圧の有意な低下又は低下傾向が認められ、血圧の低下は拡張期血圧で顕著であった。

ピフルブミド投与により心臓の負荷が増大し、結果的に心臓重量の増加 (心肥大) がもたらされていると考えられた。(参照 1、39)

(4) ラットの摘出右心房及び血管を用いた薬理学的試験

ピフルブミドの循環器系への影響が心重量の増加の一因であると考えられたことから、ピフルブミドの循環器系に対する作用機序を解明するため、Fischer ラットから摘出した右心房又は胸部大動脈に、ピフルブミド及びラットにおける代謝物 (B、C、D、F 及び U) を 10 μM 又は 0.3~30 μM に濃度を累積的に順次上昇させて添加し、右心房の自律拍動及び血管の張力に与える作用が検討された。

なお、胸部大動脈はフェニレフリン塩酸塩 (1 μM) によりあらかじめ収縮させた状態で検体が添加された。

ピフルブミド及び代謝物は右心房の自律拍動の頻度を増加させることはなく、ピフルブミド及び代謝物が心臓に直接作用して心拍数を増加させることはないと考えられた。

ピフルブミド及び代謝物は、いずれも 10 μM の濃度で胸部大動脈の張力を減少させ (血管弛緩)、代謝物 D に最も強い弛緩作用 (相対的張力: 19%) が認められた。

ピフルブミド、代謝物 B 及び代謝物 D を用いて胸部大動脈の張力に対する用量相関性が検討され、いずれも張力を減少させたが、代謝物 D が最も顕著に張力を減少させ、 IC_{50} は 0.9 μM であった。

ピフルブミドによる心拍数及び心重量の増加は心臓に対する直接作用ではなく、ピフルブミド及び代謝物 B、D 等による血管弛緩作用等によってもたらされた 2 次的な作用と考えられた。(参照 1、40)

(5) 肺病変を発生する暴露時期検討試験

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] の児動物に認められた肺胞拡張等が、胎生期又は生後のいずれの暴露によるものであるかを解明するため、ピフルブミドの暴露時期と肺病変発生との関連性について検討された。

SD ラットを用い、表 45 に示す各群より得られた児動物 (生後 4 日に同腹児を雄 4 匹、雌 4 匹に調整) について肺病変を発生する暴露時期が検討された。なお、ピフルブミドは混餌 (500 ppm) 投与された。

表 45 試験群

群名	親動物数	母動物に投与された飼料	
		妊娠期間	哺育期間
対照群	8	基礎飼料	基礎飼料
胎児/乳児期暴露群	4	ピフルブミド	ピフルブミド
胎生期暴露群	8	ピフルブミド	基礎飼料
乳児期暴露群	8	基礎飼料	ピフルブミド

ピフルブミドの母動物に対する影響は認められなかった。

児動物について、対照群では肺胞拡張及び出血がそれぞれ 8/62 例に観察され、胎生/乳児期暴露群及び乳児期暴露群で肺胞拡張 (24/26 例及び 47/49 例) 及び出血 (17/26 例及び 19/49 例) の発生頻度が有意に増加した。一方胎生期暴露群における発生頻度は対照群と同等であった。

ラット 2 世代繁殖試験で認められた肺病変は胎生期の暴露によって引き起こされたものではなく、出生後の暴露によるものと考えられた。ラットの肺は乳児

期に二次肺胞中隔の形成による肺胞分割が進行するとされており、ピフルブミドによる肺胞中隔形成の阻害によって肺胞拡張が誘発され、出血と肺胞拡張は関連している可能性が考えられた。(参照 1、41)

(6) ラット乳児へのピフルブミドの反復経口投与による肺病変の検討試験

ピフルブミド投与による肺病変の発生が乳汁中のピフルブミド又は代謝物の暴露により生じることを確認するため、SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に生後 4 日から 13 日までピフルブミド (0、0.4、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日) 並びに代謝物 B、C 及び D (2 及び 50 mg/kg 体重/日) を強制経口投与して肺病変の発生が検討された。児動物は、生後 21 日まで母動物に哺育させた後、離乳させて 26 日まで飼育した。

ピフルブミド及び代謝物 D の 50 mg/kg 体重/日投与群において有意な体重増加抑制が認められた。

ピフルブミドの 10 mg/kg 体重/日以上投与群並びに代謝物 B 及び D の 50 mg/kg 体重/日投与群で肺胞拡張の有意な増加が認められた。いずれの投与群においても肺胞出血の発生頻度に有意な変化は認められなかった。

ピフルブミド並びに代謝物 B 及び D は乳汁中に検出されることから、2 世代繁殖試験で認められた肺胞拡張は生後の乳汁を介したピフルブミド及び代謝物の暴露による影響であると考えられた。(参照 1、42)

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピフルブミド」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたピフルブミドを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたピフルブミドの体内吸収率は少なくとも 51.9% であり、投与後 3~12 時間後に最高濃度に達した。投与後 72 時間で 91.4% TAR 以上が排泄され、主に糞中に排泄された。糞中の主要成分はピフルブミドであり、代謝物として B、F、Q 等が認められた。ピフルブミド及び代謝物は乳汁への高い移行が認められた。

¹⁴C で標識されたピフルブミドを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の大部分は表面洗浄画分から検出された。なす、ほうれんそう及びりんごにおける主要成分はピフルブミドであり、主要代謝物として B が 10% TRR 以上認められた。

野菜、果実及び茶を用いてピフルブミド及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ピフルブミド及び代謝物 B の最大残留値はそれぞれ茶(荒茶)の 26.3 mg/kg 及び 13.8 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ピフルブミド投与による影響は、主に血液(貧血)、甲状腺(ろ胞上皮過形成等)、肝臓(肝細胞肥大等)、肺(肺胞拡張:ラット(児動物))及び心臓(心筋線維化等)に認められた。

催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められたが、遺伝毒性試験において遺伝毒性は認められなかったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるとは考え難く、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。

ラットを用いた繁殖試験において、P 世代で妊娠期間の延長及び死産児数の増加が認められた。

植物体内運命試験において 10% TRR を超える代謝物として B が認められたが、代謝物 B はラットにおいても認められる代謝物であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をピフルブミド(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 46 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間発がん性試験の 0.735 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 0.0073 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.0073 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.735 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 46 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、20、200、1,200 ppm 雄：0、1.20、11.9、71.5 雌：0、1.37、13.7、80.7	雄：1.20 雌：1.37	雄：11.9 雌：13.7	雄：Hb 及び Ht 減少等 雌：肝絶対及び比重量増加等
	1年間慢性毒性試験	0、10、20、120、600 ppm 雄：0、0.421、0.850、5.12、25.7 雌：0、0.531、1.07、6.36、32.4	雄：0.850 雌：1.07	雄：5.12 雌：6.36	雌雄：心絶対及び比重量増加等
	2年間発がん性試験	0、10、20、120、600 ppm 雄：0、0.366、0.735、4.45、22.5 雌：0、0.470、0.940、5.64、29.3	雄：0.735 雌：0.940	雄：4.45 雌：5.64	雌雄：心絶対及び比重量の増加等 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	0、7.5、15、100、500 ppm P 雄：0、0.405、0.781、5.27、26.0 P 雌：0、0.651、1.28、8.59、42.1 F ₁ 雄：0、0.461、0.919、6.22、31.0 F ₁ 雌：0、0.677、1.36、9.23、44.8	親動物及び児動物 P 雄：0.781 P 雌：1.28 F ₁ 雄：0.919 F ₁ 雌：1.36 繁殖能 P 雄：5.27 P 雌：8.59 F ₁ 雄：6.22 F ₁ 雌：9.23	親動物及び児動物 P 雄：5.27 P 雌：8.59 F ₁ 雄：6.22 F ₁ 雌：9.23 繁殖能 P 雄：26.0 P 雌：42.1 F ₁ 雄：31.0 F ₁ 雌：44.8	親動物及び児動物とも：心絶対及び比重量増加 繁殖能 妊娠期間延長、死産児数増加
	発生毒性試験	0、5、30、200	母動物及び胎児：30	母動物及び胎児：200	母動物：体重増加抑制等 胎児：腹ごとの内臓変異を有した胎児数の増加等
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、40、400、4,000 ppm 雄：0、5.29、51.0、505 雌：0、6.43、64.4、596	雄：51.0 雌：6.43	雄：505 雌：64.4	雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：脾絶対及び比重量増加等

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⁾
	18 か月発がん性試験	0、40、400、1,600 ppm 雄：0、4.39、45.2、176 雌：0、4.00、42.9、178	雄：4.39 雌：4.00	雄：45.2 雌：42.9	雄：脾臓髓外造血の亢進 雌：脾絶対及び比重量増加 肝臓腺腫の発生頻度増加
ウサギ	発生毒性試験	0、5、20、80	母動物：20 胎児：80	母動物：80 胎児：-	母動物：流産等 胎児：毒性所見なし
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、40、300、2,500 ppm 雄：0、1.24、9.06、77.4 雌：0、1.30、9.54、75.3	雄：1.24 雌：1.30	雄：9.06 雌：9.54	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大
	1年間慢性毒性試験	0、40、300、2,000 ppm 雄：0、1.09、8.12、53.7 雌：0、1.14、7.96、54.1	雄：1.09 雌：1.14	雄：8.12 雌：7.96	雌雄：RBC、Hb及びHtの減少等

—：無毒性量は設定できない

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/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	[NH]	3'-イソブチル-1,3,5-トリメチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド
C	[NH-1-H]	3'-イソブチル-3,5-ジメチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド
D	[NH-RfOH]	3'-イソブチル-1,3,5-トリメチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド
E	[NH-5-CH ₂ OH]	5-(ヒドロキシメチル)-3'-イソブチル-1,3-ジメチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド
F	[NH-1-H-RfOH]	3'-イソブチル-3,5-ジメチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド
G	[NH-1-H-5-CH ₂ OH-RfOH]	5-(ヒドロキシメチル)-3'-イソブチル-3-メチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド
H	[Acid]	1,3,5-トリメチルピラゾール-4-カルボン酸
I	[Acid-1-H]	3,5-ジメチルピラゾール-4-カルボン酸
J	[Acid-5-CH ₂ OH]	5-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボン酸
K	[Amide]	1,3,5-トリメチルピラゾール-4-カルボキサミド
L	[Aniline-isobutyryl]	3'-イソブチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]イソブチルアニリド
M	[Aniline]	3-イソブチル-4-[2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]アニリン
N	[Aniline-RfOH]	2-(4-アミノ-2-イソブチルフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール
O	[NH-1-H-3'-(2-OH)-RfOH]	3'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジメチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド
P	[NH-1-H-5-CH ₂ OH-3'-(2-OH)-RfOH]	5-(ヒドロキシメチル)-3'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-メチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド
Q	[NH-1-H-3'-(2-COOH)-RfOH]	3-[5-(3,5-ジメチルピラゾール-4-カルボニルアミノ)]-2-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-2-メチルプロピオン酸
R	[NH-1-H-3'-(3-OH)-RfOH]	3'-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジメチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド
S	[NH-5-CH ₂ OH-3'-(2-COOH)-RfOH]	3-[5-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボニルアミノ]-2-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル]-2-メチルプロピオン酸
T	[NH-3-CH ₂ OH]	3-(ヒドロキシメチル)-3'-イソブチル-1,5-ジメチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]

		ピラゾール-4-カルボキサニリド
U	[RfOH]	3'-イソブチル-N-イソブチル-1,3,5-トリメチル-4-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-カルボキサニリド

略称	名称
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TPO	甲状腺ペルオキシダーゼ
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
Bil	ビリルビン
CMCNa	カルボキシメチルセルロースナトリウム
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T. Chol	総コレステロール

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計		ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
あずき (露地) [乾燥子実] 2010年度	1	128SC	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
	1	135SC	1	1	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.06	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06	
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
				1	0.46	0.46	<0.02	<0.02	0.48	0.48	0.30	0.30	0.02	0.02	0.32	
ピーマン (施設) [果実] 2010年度	1	173SC	1	3	0.34	0.34	<0.02	<0.02	0.36	0.36	0.20	0.20	<0.02	<0.02	0.22	
				7	0.12	0.12	<0.02	<0.02	0.14	0.14	0.13	0.12	<0.02	<0.02	0.14	
				1	0.47	0.47	0.02	0.02	0.49	0.49	0.34	0.34	0.02	0.02	0.36	
	1	174SC	1	3	0.38	0.38	<0.02	<0.02	0.40	0.40	0.42	0.41	0.02	0.02	0.43	
				7	0.28	0.28	0.02	0.02	0.30	0.30	0.24	0.24	0.02	0.02	0.26	
				1	0.14	0.14	<0.02	<0.02	0.16	0.16	0.12	0.12	<0.02	<0.02	0.14	
				3	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.12	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07	
なす (施設) [果実] 2010年度	1	225SC	1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
				1	0.19	0.19	<0.02	<0.02	0.21	0.21	0.09	0.08	<0.02	<0.02	0.10	
				3	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.12	0.07	0.07	0.02	0.02	0.09	
	1	181SC	1	7	0.05	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.06	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年		試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計		ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
きゅうり (施設) [果実] 2010年度	1	188SC	1	1	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.08	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.06	
				3	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
	1	216SC	1	1	0.14	0.14	<0.02	<0.02	0.16	0.16	0.11	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.12	
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07	0.07	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.06	
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
				1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
すいか (施設) [果肉] 2010年度	1	188SC	1	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
				1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
	1	191SC	1	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
				1	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.18	0.07	0.07	<0.02	<0.02	0.09	0.09	
				3	0.21	0.21	<0.02	<0.02	0.23	0.23	0.05	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.06	
すいか (施設) [果皮] 2010年度	1	188SC	1	7	0.14	0.14	<0.02	<0.02	0.16	0.16	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.08	
				1	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.08	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.06	
				3	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.08	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07	0.07	
	1	191SC	1	7	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												
					公的分析機関						社内分析機関						
					ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計		ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
メロン (施設) [果肉] 2010年度	1	222SC	1	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
					3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
					7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
	1	210SC	1	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
					3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
					7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
					1	1.27	1.24	0.03	0.03	1.27	1.27	0.11	0.11	<0.02	<0.02	0.13	0.13
メロン (施設) [果皮] 2010年度	1	222SC	1	1	3	1.28	1.25	0.05	0.05	1.30	1.30	0.13	0.13	<0.02	<0.02	0.15	0.15
					7	0.76	0.76	0.06	0.06	0.82	0.82	0.12	0.12	<0.02	<0.02	0.14	0.14
					1	0.97	0.96	0.02	0.02	0.98	0.98	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.18
	1	210SC	1	1	3	1.15	1.14	0.06	0.06	1.20	1.20	0.21	0.21	0.02	0.02	0.22	0.22
					7	0.95	0.94	0.08	0.08	1.01	1.01	0.15	0.15	0.02	0.02	0.16	0.16
					1	0.38	0.38	0.02	0.02	0.40	0.40	0.30	0.30	0.02	0.02	0.32	0.32
					3	0.27	0.27	0.03	0.03	0.30	0.30	0.20	0.20	0.03	0.03	0.23	0.23
さやいんげん (施設) [さや] 2010年度	1	139SC	1	1	7	0.14	0.14	0.05	0.05	0.19	0.19	0.10	0.10	0.05	0.05	0.15	0.15
					1	0.56	0.55	0.03	0.03	0.58	0.58	0.36	0.36	0.02	0.02	0.38	0.38
					3	0.43	0.42	0.03	0.03	0.45	0.45	0.26	0.26	0.02	0.02	0.28	0.28
	1	135SC	1	1	7	0.33	0.32	0.05	0.05	0.37	0.37	0.22	0.22	0.05	0.05	0.27	0.27

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					ピフルブミド		代謝物 B		の合計		ピフルブミド		代謝物 B		の合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (施設) [果肉] 2009年度	1	633SC	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
	1	700SC	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
みかん (施設) [果皮] 2009年度	1	633SC	1	1	0.62	0.62	0.02	0.02	0.64	0.64	0.65	0.62	0.02	0.02	0.64	0.64
				3	1.07	1.07	0.02	0.02	1.09	1.44	1.42	0.03	0.02	1.44	1.44	
				7	0.79	0.77	0.02	0.02	0.79	0.43	0.42	0.02	0.02	0.44	0.44	
				14	1.18	1.18	0.03	0.03	1.21	0.34	0.30	<0.02	<0.02	0.32	0.32	
				21	0.63	0.62	0.02	0.02	0.64	0.68	0.68	0.02	0.02	0.70	0.70	
	1	700SC	1	1	2.88	2.87	0.05	0.05	2.92	2.16	2.14	0.03	0.03	2.17	2.17	
				3	2.88	2.81	0.06	0.05	2.86	1.80	1.80	0.05	0.05	1.85	1.85	
				7	2.09	2.06	0.06	0.05	2.11	1.84	1.76	0.05	0.05	1.81	1.81	
				14	1.74	1.74	0.06	0.06	1.80	1.44	1.42	0.06	0.06	1.48	1.48	
				21	2.01	2.01	0.07	0.07	2.08	1.60	1.56	0.07	0.07	1.63	1.63	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年		試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計		ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
みかん (施設) [果肉] 2010 年度	1	500 ^{sc}	1	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
						<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
						<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
						<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
	3	500 ^{sc}	1	3	1	1.37	1.32	0.06	0.06	1.38	1.38	1.28	1.22	0.05	0.05	1.27	1.27
						1.34	1.32	0.07	0.07	1.39	1.39	1.04	1.04	0.06	0.06	1.10	1.10
						1.09	1.08	0.08	0.08	1.16	1.16	1.68	1.62	0.14	0.13	1.75	1.75
						0.76	0.74	0.14	0.14	0.88	0.88	1.18	1.18	0.22	0.21	1.39	1.39
	7	500 ^{sc}	1	7	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
						<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
						<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
						<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
21	500 ^{sc}	1	21	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
					<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
					<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
					<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計		ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (露地) [果実全体] 2010年	1	637SC	1	1	0.57	0.57	0.02	0.02	0.59	0.59	0.27	0.27	<0.02	<0.02	0.29	
				3	0.42	0.42	0.02	0.02	0.44	0.44	0.46	0.46	0.02	0.02	0.47	
				7	0.33	0.32	0.02	0.02	0.34	0.34	0.46	0.46	0.02	0.02	0.46	
				21	0.42	0.42	0.02	0.02	0.44	0.44	0.34	0.34	0.02	0.02	0.36	
かぼす (露地) [果実全体] 2010年度	1	500SC	1	1	0.50	0.50	0.02	0.02	0.52	0.52	0.36	0.36	0.02	0.02	0.36	
				3	0.34	0.34	0.02	0.02	0.36	0.36	0.37	0.37	0.02	0.02	0.39	
				7	0.28	0.28	0.02	0.02	0.30	0.30	0.23	0.23	<0.02	<0.02	0.24	
				21	0.22	0.22	0.02	0.02	0.24	0.24	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.18	
かぼす (露地) [果実全体] 2010年度	1	617SC	1	1	0.19	0.18	<0.02	<0.02	0.20	0.20						
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03						
				7	0.05	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.06						
				21	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.06						
すだち (露地) [果実全体] 2010年度	1	500SC	1	1	0.31	0.30	0.02	0.02	0.32	0.32						
				3	0.22	0.22	0.02	0.02	0.24	0.24						
				7	0.10	0.10	0.02	0.02	0.12	0.12						
				21	0.08	0.08	0.02	0.02	0.10	0.10						

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)													
					公的分析機関						社内分析機関							
					ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計		ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
りんご (露地) [果実] 2010年度	1	450SC	1	1	0.12	0.12	<0.02	<0.02	0.14	0.13	0.13	<0.02	<0.02	0.15	0.13	<0.02	<0.02	0.15
				3	0.13	0.13	<0.02	<0.02	0.15	0.14	0.14	<0.02	<0.02	0.16	0.14	<0.02	<0.02	0.16
				7	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.04	<0.02	<0.02	0.06
				21	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01
	1	450SC	1	1	0.47	0.46	0.02	0.02	0.48	0.46	0.44	0.02	0.02	0.46	0.44	0.02	0.02	0.46
				3	0.32	0.32	<0.02	<0.02	0.34	0.33	0.33	<0.02	<0.02	0.35	0.33	0.02	0.02	0.35
				7	0.25	0.24	<0.02	<0.02	0.26	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.16	<0.02	<0.02	0.18
				21	0.11	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.15	0.15	<0.02	<0.02	0.17	0.15	0.02	0.02	0.17
	1	500SC	1	1	0.17	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.11	0.11	<0.02	<0.02	0.13	0.11	<0.02	<0.02	0.13
				3	0.09	0.09	<0.02	<0.02	0.11	0.06	0.08	<0.02	<0.02	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.08
				7	0.13	0.12	<0.02	<0.02	0.14	0.09	0.08	<0.02	<0.02	0.10	0.09	<0.02	<0.02	0.10
				21	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.02	<0.02	<0.02	0.04
1	465SC	1	1	0.25	0.24	<0.02	<0.02	0.26	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.16	<0.02	<0.02	0.18	
			3	0.24	0.24	<0.02	<0.02	0.26	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.16	<0.02	<0.02	0.18	
			7	0.20	0.20	0.02	0.02	0.22	0.15	0.14	<0.02	<0.02	0.16	0.14	<0.02	<0.02	0.16	
			21	0.11	0.11	0.02	0.02	0.13	0.13	0.12	0.02	0.02	0.14	0.12	0.02	0.02	0.14	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年		試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						ピフルブミド		代謝物 B		の合計		ピフルブミド		代謝物 B		の合計	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地) [果肉]	1	300SC	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03			
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03			
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03			
	1	400SC	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03			
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03			
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03			
				21	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.02	0.02	<0.02	0.04	0.02			
もも (露地) [果皮] 2010年度	1	300SC	1	1	1.09	1.08	0.02	0.02	1.10	0.78	0.78	0.02	0.02	0.80			
				3	0.60	0.60	0.02	0.02	0.62	0.49	0.48	0.02	0.02	0.50			
				7	0.62	0.62	0.02	0.02	0.64	0.97	0.96	0.06	0.06	1.02			
	1	40SC	1	1	3.06	3.02	0.09	0.09	3.11	7.04	6.93	0.26	0.25	7.18			
				3	0.96	0.95	0.03	0.03	0.98	1.52	1.44	0.08	0.07	1.51			
				7	0.57	0.57	0.03	0.03	0.60	0.55	0.52	0.03	0.03	0.55			
				21	0.14	0.14	<0.02	<0.02	0.16								
ネクタリン (露地) [果実] 2010年度	1	350SC	1	3	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.10								
				7	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.12								
				21	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04								
	1	357SC	1	1	0.26	0.25	0.02	0.02	0.27								
1	357SC	1	3	0.23	0.23	<0.02	<0.02	0.25									
			7	0.18	0.18	0.02	0.02	0.20									
			21	0.11	0.11	0.02	0.02	0.13									

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年		試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計		ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
すもも (露地) [果実] 2010 年度	1	400 ^{SC}	1	1	1	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.06	1.04	1.04	0.03	0.03	1.07	
					3	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.04	1.36	1.28	0.06	0.06	1.34	
					7	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.65	0.64	0.03	0.03	0.67	
					21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	0.35	0.34	0.02	0.02	0.36	
	1	360 ^{SC}	1	1	1	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.08	0.89	0.87	0.02	0.02	0.89	
					3	0.07	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.08	1.25	1.24	0.02	0.02	1.26	
					7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.46	0.46	0.02	0.02	0.48	
					21	0.05	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.06	0.32	0.32	0.02	0.02	0.34	
	うめ (露地) [果実] 2010 年度	1	455 ^{SC}	1	1	1	1.11	1.10	0.03	0.03	1.13	1.13	0.89	0.88	0.05	0.05	0.93
						3	0.41	0.40	0.02	0.02	0.42	0.42	0.40	0.38	0.03	0.03	0.41
						7	0.33	0.32	0.02	0.02	0.34	0.34	0.36	0.36	0.02	0.02	0.38
						21	0.25	0.24	0.02	0.02	0.26	0.26	0.26	0.25	0.02	0.02	0.27

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)																		
					公的分析機関					社内分析機関													
					ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計	ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計									
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値										
おうとう (施設) [果実] 2010年度	1	469SC	1	1	0.68	0.68	0.03	0.03	0.71														
				3	0.44	0.44	0.02	0.02	0.46														
				7	0.38	0.38	0.02	0.02	0.40														
				21	0.21	0.20	0.03	0.03	0.23														
	1	460SC	1	1	0.97	0.97	0.05	0.05	1.02														
				3	0.91	0.90	0.05	0.05	0.95														
				7	0.22	0.22	0.02	0.02	0.24														
				21	0.17	0.16	0.02	0.02	0.18														
	1	139SC	1	1	0.33	0.33	<0.02	<0.02	0.35	0.34	0.33	0.02	0.02	0.35	0.34	0.33	0.02	0.02	0.35	0.34	0.33	0.02	
				3	0.37	0.37	<0.02	<0.02	0.39	0.31	0.30	<0.02	<0.02	0.32	0.31	0.30	<0.02	<0.02	0.32	0.31	0.30	<0.02	
				7	0.30	0.30	<0.02	<0.02	0.32	0.26	0.25	<0.02	<0.02	0.27	0.26	0.25	<0.02	<0.02	0.27	0.26	0.25	<0.02	
				1	0.48	0.47	<0.02	<0.02	0.49	0.34	0.34	<0.02	<0.02	0.36	0.34	0.34	0.02	0.02	0.36	0.34	0.34	0.02	0.02
1	150SC	1	3	0.35	0.35	<0.02	<0.02	0.37	0.23	0.22	<0.02	<0.02	0.24	0.23	0.22	<0.02	<0.02	0.24	0.23	0.22	<0.02		
			7	0.15	0.14	<0.02	<0.02	0.16	0.15	0.15	<0.02	<0.02	0.17	0.15	0.15	<0.02	<0.02	0.17	0.15	0.15	<0.02		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計		ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (施設) [果実] 2010年度	1	300~ 303SC	1	1	0.50	0.50	0.02	0.02	0.52	0.52	0.24	0.24	<0.02	<0.02	0.26	
				3	0.65	0.64	0.02	0.02	0.66	0.66	0.34	0.34	0.02	0.02	0.36	
				7	0.52	0.51	0.02	0.02	0.53	0.53	0.52	0.50	0.02	0.02	0.52	
				21	0.43	0.42	0.02	0.02	0.44	0.44	0.47	0.46	0.02	0.02	0.48	
	1	300SC	1	1	0.52	0.51	0.02	0.02	0.53	0.53	0.29	0.28	0.02	0.02	0.30	
				3	0.78	0.77	0.02	0.02	0.79	0.79	0.36	0.36	0.02	0.02	0.38	
				7	0.51	0.50	0.02	0.02	0.52	0.52	0.36	0.35	0.02	0.02	0.37	
				21	0.15	0.15	<0.02	<0.02	0.17	0.17	0.09	0.09	<0.02	<0.02	0.11	
	かき (露地) [果実] 2010年度	1	471SC	1	1	0.14	0.14	<0.02	<0.02	0.16	0.16	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.12
					3	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.12	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05
					7	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07	0.07	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07
					21	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06
1		500SC	1	1	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06	
				3	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07	
				7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	
				21	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					ピフルブミド			代謝物 B			ピフルブミド			代謝物 B		
					最高値	平均値	の合計	最高値	平均値	の合計	最高値	平均値	の合計	最高値	平均値	の合計
いちじく (露地) [果肉] 2010年度	1	320 ^{SC}	1	1	0.49	0.44	0.02	0.02	0.02	0.46	/					
				3	0.18	0.18	0.02	0.02	0.20							
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05							
				21	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03							
茶 (露地) [荒茶] 2009年度	1	400 ^{SC}	1	1	0.27	0.26	<0.02	<0.02	<0.02	0.28	/					
				3	0.17	0.17	0.02	0.02	0.19							
				7	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07							
				21	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03							
茶 (露地) [荒茶] 2009年度	1	400 ^{SC}	1	7	23.0	23.0	10.7	10.6	33.6	24.6	22.6	8.02	7.50	30.1		
				14	1.65	1.65	3.45	3.45	5.10	1.61	1.50	3.44	3.39	4.94		
				21	<0.05	<0.05	0.26	0.25	0.30	<0.05	<0.05	0.25	0.21	0.26		
				7	11.8	11.8	4.77	4.76	16.6	12.6	11.8	3.00	2.90	14.7		
茶 (露地) [浸出液] 2009年度	1	400 ^{SC}	1	14	3.92	3.92	2.96	2.94	6.86	4.10	4.01	2.79	2.53	6.54		
				21	0.10	0.10	0.29	0.29	0.39	0.11	0.10	0.25	0.24	0.34		
				7	/						<0.05	<0.05	0.46	0.41	0.46	
				14							<0.05	<0.05	0.07	0.07	0.12	
21	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06							<0.11					
7	<0.05	<0.05	0.15	0.14							0.19					
茶 (露地) [浸出液] 2009年度	1	400 ^{SC}	1	14	/						<0.05	<0.05	0.07	0.07	0.12	
				21							<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11	
				7							<0.05	<0.05	0.15	0.14	0.19	
茶 (露地) [浸出液] 2009年度	1	400 ^{SC}	1	14	/						<0.05	<0.05	0.07	0.07	0.12	
				21							<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11	
				7							<0.05	<0.05	0.15	0.14	0.19	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年		試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												
						公的分析機関						社内分析機関						
						ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計		ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計		
茶 (露地) [荒茶] 2009年度	1	400 ^{SC}	1	7	21	最高値	0.85	2.27	2.23	3.08	0.97	0.86	1.82	1.67	2.53			
						平均値	<0.05	0.29	0.28	0.34	<0.05	<0.05	0.25	0.25	0.30			
						最低値	<0.05	0.23	0.23	0.28	<0.05	<0.05	0.17	0.17	0.22			
	1	400 ^{SC}	1	7	21	最高値	25.3	8.89	8.89	34.1	26.3	23.5	6.59	6.26	29.9			
						平均値	0.44	1.43	1.40	1.84	0.42	0.41	1.38	1.33	1.74			
						最低値	<0.05	0.18	0.18	0.23	<0.05	<0.05	0.18	0.18	0.23			
	茶 (露地) [浸出液] 2009年度	1	400 ^{SC}	1	7	21	/						最高値	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11
							/						平均値	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11
							/						最低値	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11
1		400 ^{SC}	1	7	21	最高値	1.69	1.64	1.61	3.27	1.08	1.08	1.24	1.22	2.30			
						平均値	0.30	0.32	0.32	0.62	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.11			
						最低値	0.01	0.06	0.06	0.07	<0.05	<0.05	0.06	0.06	0.07			
1		400 ^{SC}	1	7	21	最高値	19.8	7.97	7.82	27.2	15.2	14.8	13.8	13.8	28.6			
						平均値	2.22	1.66	1.62	3.77	1.76	1.68	2.58	2.51	4.19			
						最低値	0.03	0.41	0.40	0.43	0.03	0.02	0.40	0.46	0.48			

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計	ピフルブミド		代謝物 B		平均値 の合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
茶 (露地) 【浸出液】 2010 年度	1	400 ^{SC}	1	7	/									
				14										
				21										
	1	400 ^{SC}	1	7										
				14										
				21										

SC: フロアブル製剤、/ : 該当なし
代謝物 B からピフルブミドへの換算係数: 1.15

<別紙4：推定摂取量>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児(1～6歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
あずき	0.04	1.4	0.06	0.5	0.02	0.1	0.00	2.7	0.11
ピーマン	0.47	4.4	2.07	2	0.94	1.9	0.89	3.7	1.74
なす	0.19	4	0.76	0.9	0.17	3.3	0.63	5.7	1.08
きゅうり	0.14	16.3	2.28	8.2	1.15	10.1	1.41	16.6	2.32
その他のう り科野菜	1.25	0.5	0.63	0.1	0.13	2.3	2.88	0.7	0.88
さや いんげん	0.55	1.9	1.05	1.2	0.66	1.8	0.99	1.8	0.99
なつみかん	0.57	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06
その他の かんきつ	0.3	0.4	0.12	0.1	0.03	0.1	0.03	0.6	0.18
りんご	0.46	35.3	16.24	36.2	16.65	30	13.80	35.6	16.38
なし	0.24	5.1	1.22	4.4	1.06	5.3	1.27	5.1	1.22
ネクタリン	0.25	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
すもも	0.06	0.2	0.01	0.1	0.01	1.4	0.08	0.2	0.01
うめ	1.28	1.1	1.41	0.3	0.38	1.4	1.79	1.6	2.05
おうとう	0.97	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
いちご	0.47	0.3	0.14	0.4	0.19	0.1	0.05	0.1	0.05
ぶどう	0.77	5.8	4.47	4.4	3.39	1.6	1.23	3.8	2.93
かき	0.14	31.4	4.40	8	1.12	21.5	3.01	49.6	6.94
その他の 果実	0.44	3.9	1.72	5.9	2.60	1.4	0.62	1.7	0.75
茶	25.2	3	75.60	1.4	35.28	3.5	88.20	4.3	108.36
その他の スパイス	2.87	0.1	0.29	0.1	0.29	0.1	0.29	0.1	0.29
合計			113		64.2		117		146

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数ピフルブミドの平均残留値のうち最大のものを用いた(別紙3参照)。
 ・ff：平成10～12年の国民栄養調査(参照44～46)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
 ・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたピフルブミドの推定摂取量(μg/人/日)
 ・すいか、メロン、みかん及びもも(果肉)は全データが定量限界以下であったため、摂取量の計量はしていない。
 ・その他のうり科野菜にはメロンの皮の値、その他のかんきつにはすだちの値、その他の果実にはいちじくの値、その他のスパイスにはみかんの皮の値を用いた。

<参照>

1. 農薬抄録 ピフルブミド (殺虫剤) (2013年) : 日本農薬株式会社、一部公表
2. 雌雄ラット単回経口投与におけるピラゾール環標識体 NNI-0711 の吸収、分布、代謝及び排泄 (GLP) : 日本農薬株式会社、2010年、未公表
3. 雌雄ラット単回経口投与におけるフェニル環標識体 NNI-0711 の吸収、分布、代謝及び排泄 (GLP) : 日本農薬株式会社、2010年、未公表
4. 雄性ラット単回経口投与におけるピラゾール環標識体 NNI-0711 の胆汁排泄試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2010年、未公表
5. NNI-0711 のナスにおける代謝試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2011年、未公表
6. [¹⁴C]NNI-0711 のハウレンソウにおける代謝試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2011年、未公表
7. リンゴ (*Malus domestica*) における NNI-0711 (2種の放射性標識体) の代謝試験 (GLP) : PTRL West, Inc (米国)、2010年、未公表
8. NNI-0711 の好氣的土壤中運命試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2011年、未公表
9. NNI-0711 の土壌吸脱着試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2011年、未公表
10. NNI-0711 の加水分解運命試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2012年、未公表
11. NNI-0711 の緩衝液中光分解運命試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2012年、未公表
12. NNI-0711 の自然水中光分解運命試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2011年、未公表
13. 土壌残留試験成績 : 日本植物防疫協会研究所、日本農薬株式会社総合研究所、2011年、未公表
14. 作物残留試験成績 : (財)残留農薬研究所、2009~2010年、未公表
15. NNI-0711 のラット乳汁移行性試験 : 日本農薬株式会社、2012年、未公表
16. NNI-0711 の生体機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP) : 日精バイリス株式会社、2011~2012年、未公表
17. NNI-0711 の生体機能 (腎機能) に及ぼす影響に関する試験 (GLP) : 日精バイリス、2012年、未公表
18. NNI-0711 原体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2010年、未公表
19. NNI-0711 原体のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2010年、未公表
20. NNI-0711 : ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP) : (財)残留農薬研究所、2010年、未公表
21. NNI-0711 のウサギにおける皮膚刺激性試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2010

- 年、未公表
22. NNI-0711 のウサギにおける眼刺激性試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2010 年、未公表
 23. マウス局所リンパ節試験による NNI-0711 の皮膚感作性試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2011 年、未公表
 24. NNI-0711 : ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP) : (財)残留農薬研究所、2009 年、未公表
 25. NNI-0711 : マウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP) : (財)残留農薬研究所、2009 年、未公表
 26. NNI-0711 原体のビーグル犬を用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2010 年、未公表
 27. NNI-0711 : ラットにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP) : (財)残留農薬研究所、2011 年、未公表
 28. NNI-0711 原体のビーグル犬を用いた混餌投与による 52 週間反復経口投与毒性試験 (GLP) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2011 年、未公表
 29. NNI-0711 : ラットにおける発がん性試験 (GLP) : (財)残留農薬研究所、2012 年、未公表
 30. NNI-0711 : マウスにおける発がん性試験 (GLP) : (財)残留農薬研究所、2011 年、未公表
 31. NNI-0711 : ラットにおける繁殖毒性試験 (GLP) : (財)残留農薬研究所、2012 年、未公表
 32. NNI-0711 : ラットにおける催奇形性試験 (GLP) : (財)残留農薬研究所、2010 年、未公表
 33. NNI-0711 : ウサギにおける催奇形性試験 (GLP) : (財)残留農薬研究所、2010 年、未公表
 34. NNI-0711 : 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : (財)残留農薬研究所、2010 年、未公表
 35. NNI-0711 のチャイニーズハムスター培養細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2011 年、未公表
 36. NNI-0711 原体のマウス骨髄細胞を用いる小核試験 (GLP) : 日本農薬株式会社、2011 年、未公表
 37. ラット甲状腺ホルモン合成に及ぼす NNI-0711 投与の影響 : 日本農薬株式会社、2012 年、未公表
 38. NNI-0711 および代謝物のラット甲状腺パーオキシダーゼに対する *in vitro* 阻害活性 : 日本農薬株式会社、2012 年、未公表
 39. NNI-0711 およびその代謝物がラット循環器系へ及ぼす効果を検出できる実験系の確立—静脈内投与による検討 : 日本農薬株式会社、2009 年、未公表

40. NNI-0711 が心臓・血管へ及ぼす作用についての検討：日本農薬株式会社、2011年、未公表
41. NNI-0711 のラットにおける肺病変発生に関する暴露時期の特定：日本農薬株式会社、2012年、未公表
42. NNI-0711 および代謝物のラット乳児への反復経口投与による肺病変発生に関する検討：日本農薬株式会社、2012年、未公表
43. 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 7 号）
44. 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
45. 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
46. 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年