

農薬評価書

ブプロフェジン

2008年5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..... | 4 |
| ○ 要 約..... | 5 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 7 |
| 1. 用途..... | 7 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 7 |
| 3. 化学名..... | 7 |
| 4. 分子式..... | 7 |
| 5. 分子量..... | 7 |
| 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) 血中濃度推移..... | 8 |
| (2) 排泄..... | 8 |
| (3) 胆汁中排泄..... | 9 |
| (4) 体内分布..... | 9 |
| (5) 代謝物同定・定量..... | 10 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 10 |
| (1) イネ..... | 10 |
| (2) 5 植物種における代謝比較試験..... | 11 |
| (3) トマト..... | 12 |
| (4) レタス..... | 12 |
| (5) ワタ..... | 13 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 13 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験..... | 13 |
| (2) 好氣的湛水土壌中運命試験..... | 13 |
| (3) 土壌吸着試験..... | 14 |
| 4. 水中運命試験..... | 14 |
| (1) 加水分解試験..... | 14 |
| (2) 水中光分解試験(自然水:フミン酸溶液)..... | 14 |
| (3) 水中光分解試験(蒸留水)..... | 15 |
| (4) 水中光分解試験(自然水:池水)..... | 15 |
| 5. 土壌残留試験..... | 15 |
| 6. 作物等残留試験..... | 16 |

| | |
|--|----|
| (1) 作物残留試験 | 16 |
| (2) 魚介類における最大推定残留値 | 16 |
| 7. 後作物残留試験 | 16 |
| 8. 乳汁移行試験 | 16 |
| 9. 一般薬理試験 | 17 |
| 10. 急性毒性試験 | 18 |
| 11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 19 |
| 12. 亜急性毒性試験 | 19 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) | 19 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 20 |
| (3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) | 20 |
| (4) 24日間亜急性経皮毒性試験(ラット) | 21 |
| 13. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 21 |
| (1) 2年間慢性毒性試験(イヌ) | 21 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 21 |
| (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)における肝臓及び甲状腺の 病理組織学的再検査 | 22 |
| (4) 2年間発がん性試験(マウス) | 23 |
| 14. 生殖発生毒性試験 | 24 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット)① | 24 |
| (2) 2世代繁殖試験(ラット)② | 24 |
| (3) 発生毒性試験(ラット) | 24 |
| (4) 発生毒性試験(ウサギ) | 25 |
| 15. 遺伝毒性試験 | 25 |
| 16. その他の試験 | 26 |
| (1) 十二指腸潰瘍形成性試験 | 26 |
| (2) 甲状腺に及ぼす影響に関する試験 | 27 |
| ① ラットの血清中 T_3 及び T_4 に及ぼす影響 | 27 |
| ② ラットの甲状腺重量及び過酸化酵素活性に対する影響 | 27 |
| ③ ラットの甲状腺過酸化酵素活性に対する阻害作用 (<i>in vitro</i>) | 27 |
| ④ 多種の動物種における血清中 PBI(蛋白質結合性ヨード)濃度に対する影響 | 28 |
| Ⅲ. 食品健康影響評価 | 29 |
| ・別紙 1: 代謝物/分解物等略称 | 34 |
| ・別紙 2: 検査値等略称 | 35 |
| ・別紙 3: 作物残留試験成績 | 36 |
| ・参照 | 46 |

<審議の経緯>

清涼飲料水関連

- 1983年 12月16日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）（参照1）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受
- 2003年 7月18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照3）
（ブプロフェジンを含む要請対象93農薬を特定）
- 2004年 10月27日 第1回農薬専門調査会（参照4）
- 2004年 1月28日 第6回農薬専門調査会（参照5）
- 2004年 1月12日 第22回農薬専門調査会（参照6）

魚介類の残留基準設定関連

- 2005年 11月29日 残留農薬基準告示（参照7）
- 2007年 8月 2日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 8月21日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0821002号）、関係書類の接受（参照8~14、16、17）
- 2007年 8月23日 第203回食品安全委員会（要請事項説明）（参照18）
- 2007年 9月10日 第7回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照19）
- 2008年 3月31日 第38回農薬専門調査会幹事会（参照20）
- 2008年 4月10日 第233回食品安全委員会（報告）
- 2008年 4月10日 より5月9日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 5月14日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 5月15日 第238回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2006年6月30日まで）

寺田雅昭（委員長）

寺尾允男（委員長代理）

小泉直子

坂本元子

中村靖彦

本間清一

見上 彪

（2006年12月20日まで）

寺田雅昭（委員長）

見上 彪（委員長代理）

小泉直子

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

本間清一

（2006年12月21日から）

見上 彪（委員長）

小泉直子（委員長代理*）

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄**

本間清一

* : 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

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

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

(2008年3月31日まで)

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

チアジアジン環を有する殺虫剤である「ブプロフェジン」(CAS No. 69327-76-0)について、各種評価書等(農薬抄録、JMPR Monograph、米国 EPA Federal Register、豪州 NRA 評価書等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(イネ、トマト、レタス及びワタ等)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス等)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ブプロフェジン投与による影響は、主に肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

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

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ブプロフェジン

英名：buprofezin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 69327-76-0)

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

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

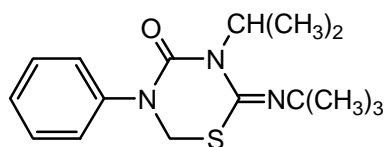
4. 分子式

C₁₆H₂₃N₃OS

5. 分子量

305.44

6. 構造式



7. 開発の経緯

ブプロフェジンは、1977年に日本農薬株式会社により開発されたチアジアジン環を有する殺虫剤である。作用機構は脱皮異常による殺幼虫作用及び産下卵の不孵化である。我が国では1983年に初回農薬登録がなされて以来、イネ、野菜、果樹、茶等を対象に登録されている。海外でも使用されており、2007年6月現在、世界88カ国で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。また、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）、JMPR Monograph（1991年）、米国 EPA Federal Register（2001~2006年）及び豪州 NRA 評価書（2001年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 8~14）

各種運命試験[II. 1~4]は、ブプロフェジンのフェニル環炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（ ^{14}C -ブプロフェジン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合ブプロフェジンに換算した。代謝物/分解物等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) 血中濃度推移

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

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

ブプロフェジンは投与後速やかに吸収され、低用量及び高用量投与群ともに、血中濃度は投与 9 時間後に最高値に達し、以降は投与 24 時間後までは急速に、その後は緩やかに減衰する二相性の減衰が認められた。（参照 8）

表 1 血中放射能濃度推移

| パラメーター | 低用量 | 高用量 |
|-----------------------------------|------|------|
| T_{\max} (時間) | 9 | 9 |
| C_{\max} ($\mu\text{g/g}$) | 1.16 | 13.8 |
| $T_{1/2}$ (時間) (分布相：投与後 9~24 時間) | 13 | 13 |
| $T_{1/2}$ (時間) (消失相：投与後 24~96 時間) | 60 | 60 |

(2) 排泄

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

尿、糞及び呼気中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、経口投与されたブプロフェジンは速やかに糞中及び尿中に排泄され、投与後 96 時間で総投与放射能 (TAR) の 96% が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、排泄パターンに雌雄差はみられなかった。（参照 8）

表 2 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

| 試料 | 投与後 96 時間 | | 投与後 168 時間 (呼気のみ投与後 48 時間) | | | | 投与後 72 時間 |
|----|-----------|------|-------------------------------|------|------|------|--------------|
| | 低用量 | 高用量 | 低用量 | | 高用量 | | 高用量 |
| | 雄 | 雄 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 |
| 尿 | 21.9 | 25.2 | 20.9 | 13.4 | 21.7 | 14.6 | 12.9 |
| 糞 | 74.0 | 70.5 | 72.8 | 79.2 | 72.8 | 85.1 | 79.0 |
| 呼気 | 0.21 | 0.21 | 0.40 | 0.08 | 0.18 | 0.10 | |

(3) 胆汁中排泄

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

雄の SD ラットを用いた試験では、投与後 24 時間の胆汁中排泄は 31.7～38.4%TAR であった。雌雄の SD ラットを用いた試験では、投与後 24 時間の胆汁中排泄は雄で 29.8%TAR、雌で 38.2%TAR であり、尿中排泄は雄で 5.5%TAR、雌で 2.6%TAR、糞中排泄は雄で 34.0%TAR、雌で 19.0%TAR であった。(参照 8)

(4) 体内分布

SD ラット (一群雄 4 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量または高用量で単回経口投与、SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量または高用量で単回経口投与、SD ラット (雄 5 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを高用量単回経口投与して、臓器・組織中放射能濃度が測定された。また、SD ラット (雄 5 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量単回経口投与して、全身オートラジオグラフィ (ARG) による分析が行われた。

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

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

雌雄の SD ラットを用いた試験における投与 168 時間後の臓器・組織中残留放射能濃度は、雌雄ともに肝臓、甲状腺及び血球で比較的高かった。これらの臓器・組織中に分布した放射能濃度は低用量投与群で 0.14～0.36 µg/g、高用量投与群で

1.83～2.34 $\mu\text{g/g}$ であったが、最高値を示した肝臓においても残留放射能は 0.2%TAR 以下であった。

雄の SD ラットに高用量を投与した試験における投与 72 時間後の臓器・組織中の総残留放射能は、1.0%TAR 以下であった。最大残留放射能濃度は肝臓 (7.15 $\mu\text{g/g}$) に認められ、次いで甲状腺 (1.64 $\mu\text{g/g}$)、血液 (1.55 $\mu\text{g/g}$) で高かった。(参照 8)

(5) 代謝物同定・定量

前述の排泄試験[1. (2)、(3)]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

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

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

主要代謝経路は、フェニル環の水酸化、*tert*-ブチル基の酸化、チアジアジン環イオウの酸化及びチアジアジン環の開裂であり、多くの高極性代謝物を生成し、これらがさらに抱合を受ける経路と考えられた。(参照 8)

2. 植物体内運命試験

(1) イネ

6～8 葉期のイネ (品種：金南風) を用いて、水耕栽培及び土耕栽培による植物体内運命試験が実施された。水耕栽培では、 ^{14}C -ブプロフェジンを 1.13 mg/L の用量で水耕液に添加し、処理 16 時間～92 日後にイネ体を採取した。土耕栽培では、 ^{14}C -ブプロフェジンを 400 g ai/ha の用量で田面水に添加し、処理 16 時間～119 日後 (収穫期) にイネ体を採取した。また、水耕栽培では処理 16 時間～92 日後、土耕栽培では処理 16 時間～128 日後に ARG 分析が実施された。

生育初期のイネ体各部における残留放射能分布は表 3 に、土耕栽培のイネ体各部における残留放射能分布は表 4 に示されている。

水耕液及び土壌中の放射能は速やかに吸収され、処理 16 時間後には葉鞘下部に主として分布し、時間の経過と共に葉身へ移行した。イネ体の生長とともに茎葉部全体に放射能が分布し、水耕栽培の処理 92 日後の時点で穂にも放射能の分

布が観察された。土耕栽培においても同様の傾向が観察され、処理 119 日後の玄米中に総残留放射能 (TRR) の 0.13% (0.02 mg/kg) が検出された。

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

土耕栽培の葉身及び葉鞘中のブプロフェジンの残存量は、処理 7 日後で 16.4%TRR であったが、処理 119 日後では 0.8%TRR に減衰した。代謝物として B、E、F (ビウレット体) 及び G が同定されたが、生成量は 5%TRR 未満と少なかった。土耕栽培の収穫期における玄米中放射エネルギーが少ないために代謝物分析は実施されなかったが、玄米中の抽出性画分は 0.13%TRR であったことから、ブプロフェジン及び非極性代謝物も僅かであると考えられた。(参照 8)

表 3 生育初期のイネ体各部における残留放射能分布 (%TRR)

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

表 4 土耕栽培のイネ体各部における残留放射能分布 (%TRR)

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

()内：放射能濃度 (mg/kg)

(2) 5 植物種における代謝比較試験

^{14}C -ブプロフェジンを 0.3 mg/L の用量で水耕液に添加し、イネ (3~5 葉期；品種：金南風)、タイヌビエ (3 葉期)、トマト (4 葉期；品種：ポンテローザ)、大豆 (2 葉期；品種：グリーンホーム) 及びはくさい (2~3 葉期；品種：愛知) の幼植物を水耕栽培して、代謝比較試験が実施された。試料は処理 0.5、1、2、4 及び 8 日後に茎葉部及び根部を採取し、ARG 及び放射能分析が行われた。

各植物の各部における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

ARG 分析において、はくさいでは処理 1 日後に、他の植物では処理 2 日後に植物体全体に放射能分布が認められた。処理 4 日後の放射能濃度は、はくさいで

最も高かった。いずれの植物種においても代謝は質的に同等であると考えられ、主たる代謝部位は、フェニル環 4 位の水酸化とチアジアジン環イオウの酸化であった。

主要代謝物として、5 種類の植物に代謝物 B、E 及び F が認められ、イネ及びはくさいでは G も微量検出された。また、高極性代謝物には、ブプロフェジンのグルコース抱合体の存在が示唆された。(参照 8)

表 5 水耕液処理 4 日後の各植物の各部における残留放射能濃度 (mg/kg)

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

(3) トマト

¹⁴C-ブプロフェジンを果実 1 個当り 42.5 µg の用量で、種々の熟成段階にあるトマト (品種 : Marathon) の果実表面に塗布して植物体内運命試験が実施された。試料は処理 1 時間後、1 日、3 日及び 7 日後に果実を採取した。

ARG 分析では処理 1 時間後で放射能の殆どが果実表面に存在した。7 日後においても大半が表面に存在したが、一部が果実内部に浸透した。種子内部への浸透はみられなかった。

処理 7 日後の果実における残留放射能は主として果実表面の洗浄液に分布し、洗浄液で 0.19 mg/kg、果実で 0.092 mg/kg であった。果実の放射能の大半は果皮にとどまり、果肉内部への移行は極わずかであった。検出された放射能の大部分が親化合物であり、洗浄液で 75.3%TRR、果実で 14.8%TRR 検出された。(参照 8)

(4) レタス

¹⁴C-ブプロフェジンを 1,740 g ai/ha (最大慣行量に相当) の用量で、レタス (品種 : Black-seeded Simpson) に 12 日間隔で 2 回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 14 日後 (移植 65 日後) に採取した。

葉レタス全体の残留放射能濃度は 42.6 mg/kg であった。残留放射能の大部分が葉表面に存在 (88.6%TRR) し、葉表面から内部への浸透はわずかであった。植物体及び土壌表面からの揮発性成分の放射エネルギーは、処理 14 日後においても極微量 (0.4%TRR) であった。表面洗浄液及び有機溶媒可溶性残留液の大部分が親化合物であり (89.3%TRR)、葉表面に存在したと考えられた。代謝物として G、J 及び Q (アロファネート体) が同定され、高極性未同定代謝物も検出されたが、いずれも 1%TRR 未満であった。(参照 8)

(5) ワタ

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

成熟期に採取した残渣及び綿実の残留放射能は、それぞれ15.6及び0.37 mg/kgであった。残渣及び綿実のいずれにおいても、残留放射能の大部分は植物体表面に留まり、その殆どが親化合物(58.8~59.1%TRR)であった。代謝物として、G、J及びQが検出されたが、残渣ではいずれも約6%TRR未満、綿実ではいずれも1.5%TRR未満であった。(参照8)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

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

ブプロフェジンの推定半減期は、大阪土壌で220日、愛媛土壌で80日であった。土壌抽出液中の放射能の大部分は親化合物であり、処理150日後において大阪土壌で総処理放射能(TAR)の64.1%、愛媛土壌で30.5%TAR 検出された。主要分解物としてB、E、F及びGが同定され、さらに多種の未同定分解物も検出されたが、5%TARを超える分解物はなかった。処理150日後の揮発性有機物の生成量は、大阪土壌及び愛媛土壌で0.7%TAR 及び3.1%TAR であった。(参照8)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

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

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

ブプロフェジンは、好氣的湛水条件下で二酸化炭素へと分解された。大阪土壌における二酸化炭素の生成量は経時的に増加し、処理後150日で17.4%TARに

達した。(参照 8)

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

(3) 土壌吸着試験

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

鹿児島土壌を除く 3 種類の土壌では土壌吸着性が強く、高次試験の実施は不可能であった。鹿児島土壌における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 39.1 であり、有機炭素含有率により補正した 25°C での吸着係数 K_{oc} は 2,230 であった。(参照 8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -ブプロフェジンを pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 0.32 mg/L の用量で添加し、 $25 \pm 1^\circ C$ の暗所で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5、pH 7 及び pH 9 における推定半減期は、それぞれ 51 日、378 日及び 396 日であった。ブプロフェジンは pH 5 の酸性条件下で加水分解されやすく、主要分解物として O（チオビウレット体）が 30 日後に最大で 19% TAR 検出された。その他に O がさらに分解を受けたと考えられる F 及び G が同定されたが、いずれも 10% TAR 未満であった。中性及びアルカリ性条件下では、30 日後でも親化合物が 90% TAR 以上検出され、ブプロフェジンは安定であると考えられた。(参照 8)

(2) 水中光分解試験（自然水：フミン酸溶液）

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

ブプロフェジンは、照射 6 日後（太陽光換算で 32.0 日）には 74.7% TAR に減衰し、自然水中での推定半減期は 13.7 日（東京春の太陽光換算値：73 日）であった。主要分解物として N（フェニルホルムアミド）が生成され、6 日後に最大で 4.9% TAR 検出された。その他の分解物として E、F、J、M（脱イソプロピル体）及び 5 種類の未同定分解物が検出されたが、いずれも微量であった。暗条件下ではいずれの分解物も生成されなかった。(参照 8)

(3) 水中光分解試験（蒸留水）

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

ブプロフェジンは、照射 30 日後には 55%TAR に減衰し、太陽光下の蒸留水中での推定半減期は 33 日であった。主要分解物として N が生成され、30 日後に最大で 9.7%TAR 検出された。暗条件下でも分解物 N が検出されたが、太陽光照射で生成が促進された。その他の分解物として B、E、F、G、I（フェニルウレア）、J、M 及び O が微量検出された。（参照 8）

(4) 水中光分解試験（自然水：池水）

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

ブプロフェジンは、照射 7 日後には 70.4%TAR に減衰し、池水における推定半減期は 14 日であった。暗条件下では分解はみられなかった。（参照 8）

5. 土壌残留試験

沖積・埴壤土（和歌山、愛媛）、火山灰・埴壤土（茨城、神奈川）、火山灰・壤土（栃木）、洪積・埴壤土（愛媛）及び火山灰・埴土（茨城）を用いて、ブプロフェジンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。推定半減期は表 6 に示されている。（参照 8）

表 6 土壌残留試験成績（推定半減期）

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

a：純品、b：4%粒剤、c：50%水和剤、d：25%水和剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

ブプロフェジンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。ブプロフェジンの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 73.6 mg/kg であった。（参照 8）

(2) 魚介類における最大推定残留値

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

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

7. 後作物残留試験

ブプロフェジンの 2%粒剤を 800 g ai/ha の用量で 4 回湛水散布した後、2%粉剤 DL を 800 g ai/ha の用量で 2 回散布した水稻圃場でのだいこん（根、葉部）及び小麦（玄麦）の後作物残留試験が実施された。結果は表 7 に示されている。いずれの作物においても、ブプロフェジンの残留値は定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。（参照 8）

表 7 後作物残留試験成績

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

a：2%粒剤（4回湛水散布）、b：2%粉剤 DL（2回散布）

8. 乳汁移行試験

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

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

限界未満 (<0.01 mg/kg) となった。(参照 8)

9. 一般薬理試験

ブプロフェジンのラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 8)

表 8 一般薬理試験概要

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

ー：作用量または無作用量が設定できない。

10. 急性毒性試験

ブプロフェジンのラット、マウス、ハムスター及びウサギを用いた急性毒性試験、代謝物 B 及び原体混在物 (IBTU) のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 8、9、14)

表 9 急性毒性試験概要

| | 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------|------------------|--------------------------|-----------------------------|---------|---|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 原体 | 経口 | Fischer ラット 雌雄各 10 匹 | 2,200 | 2,360 | 自発運動低下、流涙、軟便 死亡動物に十二指腸潰瘍 (一部穿孔性潰瘍) 生存動物に十二指腸(穿孔 部位)と肝癒着 |
| | | SD ラット 雌雄各 10 匹 | 1,640 | 2,020 | 自発運動低下、流涎、流涙、 尿失禁、下痢、被毛汚染 死亡動物に十二指腸潰瘍 (一部穿孔性潰瘍) |
| | | ICR マウス 雌雄各 10 匹 | >10,000 | >10,000 | 症状及び死亡例なし (生存動物の雄 1 例に 十二指腸潰瘍) |
| | | ゴールデンハムスタ ー 雄 10 匹 | >10,000 | | 症状及び死亡例なし |
| | | 日本白色種ウサギ 雄 2 匹 | >5,000 | | 症状及び死亡例なし |
| | 経皮 ¹⁾ | Fischer ラット 雌雄各 10 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| | 皮下 | Fischer ラット 雌雄各 10 匹 | >10,000 | >10,000 | 症状及び死亡例なし |
| | | ICR マウス 雌雄各 10 匹 | >10,000 | >10,000 | 症状及び死亡例なし |
| | 腹腔内 | Fischer ラット 雌雄各 10 匹 | >10,000 | >10,000 | 症状及び死亡例なし (生存動物に肝腫大、 脾腫、肺点状出血) |
| | | ICR マウス 雌雄各 10 匹 | >10,000 | >10,000 | 症状及び死亡例なし (生存動物の雌雄に 肝腫大) |
| | 吸入 ²⁾ | Fischer ラット 雌雄各 10 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 肺に散在性暗赤色斑 雌 1 例死亡 |
| >4.57 | | | >4.57 | | |
| B | 経口 | SD ラット 雌雄各 10 匹 | >5,000 | >5,000 | 自発運動低下、下痢 死亡例なし |
| | 経皮 | SD ラット 雌雄各 10 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| IBTU | 経口 | SD ラット | 268 | 154 | 自発運動低下、流涎、流涙、 |

| | | | | | |
|--|--|----------|--|--|--|
| | | 雌雄各 10 匹 | | | 尿失禁、下腹部被毛汚染 死亡動物に十二指腸潰瘍 (一部穿孔性潰瘍)、消化 管内出血 |
|--|--|----------|--|--|--|

注) 溶媒として¹⁾は蒸留水を、²⁾はホワイトカーボンを、それ以外はオリーブ油を用いた。

1 1. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) 及び CBA マウスを用いた皮膚感作性試験 (局所リンパ節法) が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった。(参照 8)

1 2. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm) 投与による 90 日間亜急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 10 に示されている。

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

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄に Glu 減少が、1,000 ppm 以上投与群の雌に肝比重量¹⁾増加等が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (3.4 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (16.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

表 10 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|---|
| 5,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ Ht、Hb、RBC 減少 ・ APTT 延長 ・ TG 減少 ・ T.Chol、PL 増加 ・ カルシウム、無機リン、TP 増加 ・ Alb、α1-及びβ-Glob 増加 ・ 肝絶対・比重量、甲状腺絶対重量増加 ・ 脾絶対・比重量減少 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心部及び中間帯肝細胞肥大 ・ 下垂体前葉好塩基細胞の空胞化 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht 減少 ・ APTT 延長 ・ Glu、TG 減少 ・ T.Chol、PL 増加 ・ カルシウム、TP 増加 ・ Alb、α2-、α3-及びβ-Glob 増加 ・ 肝絶対重量、甲状腺絶対・比重量増加 ・ 脾絶対・比重量減少 ・ 甲状腺腫大 ・ 小葉中心部及び中間帯肝細胞肥大 ・ 肝細胞核、核小体肥大 |

¹⁾ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

| | | |
|--------------|---|--|
| | | ・肝細胞巣状壊死 |
| 1,000 ppm 以上 | ・甲状腺比重量増加 ・甲状腺腫大 ・肝細胞核、核小体大型化 ・甲状腺濾胞上皮細胞の増生、丈の増加 ・下垂体前葉好塩基細胞の増加 | ・摂餌量減少 ・ $\alpha 1$ -及び β -Glob 増加 ・肝比重量増加 ・甲状腺濾胞上皮細胞の増生、丈の増加 |
| 200 ppm 以上 | ・Glu 減少 | 200 ppm 以下 |
| 40 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、2、10、50 及び 300 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 11 に示されている。

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

(参照 8、9、10、14)

表 11 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------------|---|---|
| 300 mg/kg 体重/日 | ・鎮静、軽度歩行失調、軽度腹部膨満 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・ALT 増加 ・腎絶対・比重量増加 ・好酸性変異肝細胞巣 | ・鎮静、軽度歩行失調、軽度腹部膨満 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・PT 延長、 ・ALP、ALT 増加 ・腎、甲状腺比重量増加 |
| 50 mg/kg 体重/日以上 | ・ALP 増加 ・肝、甲状腺絶対・比重量増加 ・肝細胞細胞質の均質化 | ・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞細胞質の均質化 ・好酸性変異肝細胞巣 |
| 10 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

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

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

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄に体重増加抑制が、5,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (3.5 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (42.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 8)

(4) 24 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

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

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、試験部位の皮膚にわずかな病理組織学的変化 (雄：皮膚の有棘細胞離開及び角化亢進、雌：軽度炎症性反応) が認められたが、いずれも有意な毒性学的影響を示すものではないと考えられたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8)

1 3. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8、9、10、14)

表 12 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

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

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 55 匹) を用いた混餌 (原体：0、5、20、200 及び 2,000 ppm) 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄に甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大及び増生が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄：0.90 mg/kg 体重/日、雌：1.12 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8、9、10、14)

表 13 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|--|--|
| 2,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝、甲状腺腫大 ・肝絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・C細胞増生 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対・比重量増加 ・甲状腺絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・C細胞増生 |
| 200 ppm 以上 | ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び増生 | ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び増生 |
| 20 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）における肝臓及び甲状腺の病理組織学的再検査

ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験[13. (2)]において認められた肝臓及び甲状腺の病変について再評価するために、米国 EPA の安全性評価法に準じて病理組織標本の再検査が実施された。

肥大性、過形成性及び腫瘍性病変の発生頻度は表 14 に示されている。

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

甲状腺では、200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で、ろ胞上皮細胞肥大、2,000 ppm 投与群の雌雄で C 細胞過形成の発生頻度が有意に増加した。発がん性は認められなかった。（参照 8）

表 14 肝臓及び甲状腺における肥大性、過形成性及び腫瘍性病変の発生頻度

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

* : カイ二乗検定、 $p < 0.05$

(4) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、2,000 及び 5,000 ppm）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 15 に、肝腫瘍及び肺腫瘍の発生頻度は表 16 に示されている。

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

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm（1.82 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（17.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 8）

表 15 2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

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

表 16 肝腫瘍及び肺腫瘍の発生頻度

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

* : Fisher の直接確率計算法、 $p < 0.05$

14. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)①

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

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

本試験において、親動物では 100 ppm 以上投与群で生存産児数の減少が認められ、児動物では 10 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 10 ppm (P 雄:0.7 mg/kg 体重/日、P 雌:0.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:0.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:0.8 mg/kg 体重/日) であると考えられ、児動物では無毒性量は設定できなかった。しかし、同用量で実施された 2 世代繁殖試験②[14. (2)]の試験成績を考慮すると、100 ppm 以上投与群の生存産児数の減少、10 及び 100 ppm 投与群の児動物における体重増加抑制は偶発的な要因によるものと推察された。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 8)

(2) 2世代繁殖試験(ラット)②

Wistar-Imamichi ラット(一群雌雄各 26 匹)を用いた混餌(原体:0、10、100 及び 1,000 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験は、前述の 2 世代繁殖試験①[14. (1)]において児動物に対する無毒性量が設定できなかったため、児動物への影響を確認する目的で行われた。

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

2 世代繁殖試験①[14. (1)]と、同用量で実施された本試験の結果を総合すると、ラットの 2 世代繁殖試験における無毒性量は、親動物の雄で 100 ppm (P 雄:6.46 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:7.42 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P 雌:93.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:99.6 mg/kg 体重/日)、児動物で 100 ppm (P 雄:6.46 mg/kg 体重/日、P 雌:9.21 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:7.42 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:10.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 8)

(3) 発生毒性試験(ラット)

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

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

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

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に摂水量の増加が、胎児に骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 8）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

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

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物に摂餌量の減少傾向及び体重減少（投与開始時から 4 日目まで）が認められ、胎児には検体投与に起因すると思われる影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 8、9、10、14）

15. 遺伝毒性試験

ブプロフェジン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。また、ブプロフェジンの代謝物（B）及び原体混在物（IBTU）の細菌を用いた復帰突然変異試験も実施された。

試験結果は表 17 に示されている通り全て陰性であった（参照 8、9、10、14）。

この他に、ブプロフェジンのシリアンハムスター胚培養細胞を用いた試験（処理濃度：12.5～100 μ M）が実施されており、高濃度で細胞の形態変化と動原体を有する小核が有意に誘導され、細胞傷害性が認められたが、DNA 損傷性はみられなかった（参照 15）。

以上のように、*in vitro* の 1 試験において高濃度で細胞傷害性が認められたが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験結果はすべて陰性であったことから、ブプロフェジンに遺伝毒性はないものと考えられた。

表 17 遺伝毒性試験概要

| 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 | |
|------|-----------------|-----------|--|--|----|
| 原体 | <i>in vitro</i> | DNA 修復試験 | <i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株) | 20～5,000 µg/ディスク | 陰性 |
| | | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) | 10～5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | | | <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株) | | |
| | | | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) | 1.6～5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺ 3.7.2c 株) | 13.3～42.2 µg/mL (-S9) 17.8～100 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| | | UDS 試験 | Alpk ラット 肝初代培養細胞 | 10 ⁻⁸ ～10 ⁻⁵ M | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | ヒトリンパ球 | 10～100 µg/mL (+/-S9) | 陰性 | |
| | <i>in vivo</i> | 小核試験 | BDF ₁ マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 6～8 匹) | 単回投与：6,400～10,000 mg/kg 体重 反復投与：10,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 4 回経口投与) | 陰性 |
| B | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) | 5～5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| IBTU | | | <i>E. coli</i> (WP2hcr 株) | 5～10,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

16. その他の試験

(1) 十二指腸潰瘍形成性試験

ラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験[Ⅱ. 10]において十二指腸に潰瘍性病変が観察されたため、本試験はこの病変を確認する目的で実施された。Fischer ラット(一群雌雄各 10 匹)に、ブプロフェジンを 0、613、1,040、1,750、2,960 または 5,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、4 日後にと殺して十二指腸の病理学的検査が行われた。

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

細胞の壊死性変化で消化性潰瘍と判定された。無作用量は雄で 1,040 mg/kg 体重、雌で 1,750 mg/kg 体重と考えられた。(参照 8、9、14)

(2) 甲状腺に及ぼす影響に関する試験

ブプロフェジンの経口投与により、ラットの 90 日間亜急性毒性試験[12. (1)] 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[13. (2)]において、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大及び増生が認められたため、本試験は本剤の甲状腺に対する影響を調べる目的で実施された。

①ラットの血清中 T₃ 及び T₄ に及ぼす影響

雄の SD ラットにブプロフェジンを 500 mg/kg 体重/日の用量で 1、2、4 または 7 日間強制経口投与した結果、血清中 T₃ 濃度は 4 回投与で、T₄ 濃度は 2 回以上の投与で低下した。

雄の SD ラットにブプロフェジンを 100、300、500 または 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間連続強制経口投与した結果、T₃ 及び T₄ 濃度は 100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で用量に依存して低下した。

雄の SD ラットにブプロフェジンを 1,000 及び 5,000 ppm の用量で 1、3 または 6 カ月間混餌投与した結果、T₃ 濃度は、5,000 ppm 投与群では 1 カ月で対照群の 70% に低下したが、3 及び 6 カ月では対照群の濃度に回復した。T₄ 濃度は 1、3、6 カ月でそれぞれ対照群の 30、50、90% であり、投与期間の延長に伴い回復傾向がみられた。(参照 8、9、14)

②ラットの甲状腺重量及び過酸化酵素活性に対する影響

雄の SD ラットにブプロフェジンを 500 mg/kg 体重/日、または甲状腺過酸化酵素活性阻害剤であるプロピルチオウラシル (PTU) を 30 mg/kg 体重/日の用量で 15、30 または 60 日間連続強制経口投与し、最終投与 24 時間後にと殺して、甲状腺重量、血清中 T₄ 濃度及び甲状腺過酸化酵素活性が測定された。

ブプロフェジン及び PTU のいずれの投与群においても、甲状腺絶対・比重量の増加、血清中 T₄ 濃度の低下及び甲状腺過酸化酵素活性の上昇が認められたが、ブプロフェジン投与による変化の程度は PTU 投与より軽度であった。下垂体の病理組織学的検査では、ブプロフェジン及び PTU 投与群で前葉細胞に空胞化がみられ、その程度及び頻度は同様であった。(参照 8、9、14)

③ラットの甲状腺過酸化酵素活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

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

PTU 及び KCN 添加では、明らかな阻害作用がみられたが、ブプロフェジン添

加では、水溶解度以上の濃度である $7.2 \times 10^{-5} \text{ M}$ でも影響はみられなかった。(参照 8、9、14)

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

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

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

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

雄の日本白色種ウサギにブプロフェジンを 300 または 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間連続強制経口投与した結果、血清中 PBI 濃度は 1,000 mg/kg 体重/日投与群では投与期間中低下した。300 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 日まで低下したが、7 日には回復傾向がみられた。(参照 8、9、14)

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

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ブプロフェジン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、ブプロフェジンは速やかに吸収及び排泄された。主要排泄経路は糞中で、投与後 96 時間で 96% TAR が排泄された。臓器及び組織への蓄積性は認められなかった。糞中で認められた成分の大部分は親化合物であった。代謝物として、糞中に B、C の硫酸抱合体、D、E、G、H、J、R が、尿中に C の硫酸抱合体、G、H、L、R が検出された。胆汁中には C、C のグルクロン酸抱合体、G が検出された。胆管カニューレにより体外に胆汁を排泄させたラットの糞にはグルクロン酸抱合体は認められず、胆汁を介して腸管内に排泄された抱合体は腸管内で脱抱合されることが示唆された。主要代謝経路は、フェニル環の水酸化、*tert*-ブチル基の酸化、チアジアジン環イオウの酸化及びチアジアジン環の開裂であり、多くの高極性代謝物を生成し、これがさらに抱合を受ける経路と考えられた。

イネ、タイヌビエ、大豆、はくさい、レタス、トマト及びワタを用いた植物体内運命試験において、植物体で認められた成分の大部分は親化合物であった。代謝物として B、E、F、G、J、Q が検出されたが、10% TRR を超えるものはなかった。代謝物 F は、動物でも確認されている E から G への代謝中間体であり、動物では F が速やかに G へ代謝されていることが考えられた。代謝物 Q は、植物のみに存在する代謝経路の生成物であるが、その量は僅かであった。

各種毒性試験結果から、ブプロフェジン投与による影響は、主に肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をブプロフェジン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 18 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最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.90 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

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

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 18 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) ¹⁾ | | | |
|-----|--------------------------------|---|---|--|--|--|
| | | | 農薬抄録 | JMPR | 米国 | 豪州 |
| ラット | 90日間 亜急性 毒性試験 | 0, 40, 200, 1,000, 5,000 ppm 雄:0, 3.4, 13.0, 68.6, 316 雌:0, 4.1, 16.3, 81.6, 362 | 雄: 3.4 雌: 16.3 雄: Glu 減少 雌: 肝比重量増加等 | 雄: 3.4 雌: 4.1 雄: Glu 減少等 | 雄: 13.0 雌: 16.3 雌雄: 肝重量増加等 | 雄: 3.4 雌: 4.1 雄: Glu 減少 |
| | 90日間 亜急性 神経毒性 試験 | 0, 50, 500, 5,000 ppm 雄: 0, 3.5, 35.3, 358 雌: 0, 4.4, 42.8, 433 | 雄: 3.5 雌: 42.8 雌雄: 体重増加抑制 (神経毒性は認められない) | | | |
| | 2年間 慢性毒性 発がん性 併合試験 | 0, 5, 20, 200, 2,000 ppm 雄: 0, 0.26, 0.90, 8.71, 89.5 雌: 0, 0.33, 1.12, 11.2, 115 | 雄: 0.90 雌: 1.12 雌雄: 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び増生 (発がん性は認められない) | 雄: 0.90 雌: 1.12 雌雄: 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び増生 (発がん性は認められない) | 1 雄: 甲状腺ろ胞上皮細胞増生及び肥大 | 雄: 0.9 雌: 1.1 雌雄: 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び増生 (発がん性は認められない) |
| | 2世代 繁殖試験 ① ²⁾ | 0, 10, 100, 1,000 ppm P雄: 0, 0.7, 6.3, 66.3 P雌: 0, 0.9, 8.0, 79.5 F ₁ 雄: 0, 0.6, 6.0, 62.5 F ₁ 雌: 0, 0.8, 7.8, 79.7 | 親動物 P雄: 0.7 P雌: 0.9 F ₁ 雄: 0.6 F ₁ 雌: 0.8 児動物: - 親動物: 生存産児数減少 児動物: 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない) | - 児動物: 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない) | | 雄: 0.6 雌: 0.9 F _{2b} 出生児数減少 (繁殖能に対する影響は認められない) |
| | 2世代 繁殖試験 ② | 0, 10, 100, 1,000 ppm P雄: 0, 0.64, 6.46, 66.0 P雌: 0, 0.92, 9.21, 93.1 F ₁ 雄: 0, 0.75, 7.42, 74.0 F ₁ 雌: 0, 1.02, 10.2, 99.6 | 親動物 P雄: 6.46 P雌: 93.1 F ₁ 雄: 7.42 F ₁ 雌: 99.6 児動物 P雄: 6.46 P雌: 9.21 F ₁ 雄: 7.42 F ₁ 雌: 10.2 親動物 雄: 肝絶対・比重量増加 | 雄: 6.4 雌: 8.9 親動物: 肝比重量増加 児動物: 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない) | 親動物: 7.89 児動物: 7.89 親動物: 体重増加量減少、臓器重量変化 児動物: 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない) | 雄: 6.4 雌: 8.9 親動物: 肝比重量増加 児動物: 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない) |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | |
|-------------------|-------------|--|--|---|--|---|
| | | | 農薬抄録 | JMPR | 米国 | 豪州 |
| | | | 雌：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない) | | | |
| | 発生毒性試験 | 0、50、200、800 | 母動物：50 胎児：50 母動物：摂水量増加 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない) | 母動物：50 胎児：166~188 母動物：摂水量増加 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない) | 母動物：200 胎児：200 母動物：死亡、妊娠率低下、胚吸収率増加 胎児：骨化遅延、低体重、浮腫 (催奇形性は認められない) | 母動物：38 胎児：175 母動物：摂水量増加 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない) |
| マウス | 2年間発がん性試験 | 0、20、200、2,000、5,000 ppm 雄：0、1.82、17.4、190、481 雌：0、1.89、17.9、191、493 | 雄：1.82 雌：17.9 雌雄：肝絶対・比重量増加等 (発がん性は認められない) | 1.82 雄：肝重量増加 (発がん性は認められない) | 雄：1.82 雌：17.4 雄：肝絶対重量増加 雌：肝細胞腺腫増加、腺腫+癌の増加 | 雄：1.82 雌：1.89 雄：肝重量増加 (発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 0、10、50、250 | 母動物：50 胎児：250 母動物：体重減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) | 母動物：50 胎児：250 母動物：体重増加抑制等 (催奇形性は認められない) | 母動物：50 胎児：250 母動物：摂餌量減少、体重減少 (催奇形性は認められない) | 母動物：50 胎児：250 母動物：体重増加抑制等 (催奇形性は認められない) |
| イヌ | 90日間亜急性毒性試験 | 0、2、10、50、300 | 雌雄：10 雌雄：肝絶対・比重量増加等 | 10 肝の変化 | / | 10 肝絶対・比重量増加等等 |
| | 2年間慢性毒性試験 | 0、2、20、200 | 雌雄：2 雌雄：ALP 増加等 | 2 小葉中心性肝細胞肥大等 | 2 雌雄：胆管増生、ALP 増加 | 2 小葉中心性肝細胞肥大等 |
| ADI (cRfD) | | | NOAEL : 0.90 SF : 100 ADI : 0.009 | NOAEL : 0.9 SF : 100 ADI : 0.01 | NOAEL : 1.0 UF : 100 cRfD : 0.01 (2001年) NOAEL : 1.0 UF : 300 cRfD : 0.0033 (2006年) | NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01 |
| ADI (cRfD) 設定根拠資料 | | | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | |
|-----|----|---------------------|---------------------------------|------|----|-------------------|
| | | | 農薬抄録 | JMPR | 米国 | 豪州 |
| | | | | | | ・ラット 2 世代 繁殖試験 |

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

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

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

— : 無毒性量は設定できなかった。

/ : 記載なし。

<別紙 1：代謝物/分解物等略称>

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

<別紙 2：検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|---|
| ACh | アセチルコリン |
| ai | 有効成分量 |
| Alb | アルブミン |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)) |
| APTT | 活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| ARG | オートラジオグラフィー |
| BCF | 生物濃縮係数 |
| C _{max} | 最高濃度 |
| Glob | グロブリン |
| Glu | グルコース (血糖) |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| Ht | ヘマトクリット |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| Lym | リンパ球数 |
| PBI | 蛋白質結合性ヨード |
| PEC | 環境中予測濃度 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PL | リン脂質 |
| PLT | 血小板数 |
| PT | プロトロンビン時間 |
| PTU | プロピルチオウラシル |
| RBC | 赤血球数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T ₃ | トリヨードサイロニン |
| T ₄ | サイロキシシン |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| T.Chol | 総コレステロール |
| TG | トリグリセリド |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| TP | 総蛋白質 |
| TRR | 総残留放射能 |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

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

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

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

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

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

| | | | | | | |
|---------------------------------|---|--|---|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| レモン (果実) 1994年度 | 1 | 1,250 ^{WP} | 3 | 42 56 84 | 0.48 0.70 0.29 | 0.48 0.69 0.29 |
| レモン (果実) 1994年度 | 1 | 1,250 ^{WP} ×2 667 ^{EC} ×1 | 3 | 42 56 84 | 0.30 0.20 0.11 | 0.28 0.20 0.10 |
| スイートオレンジ (果実) 1995年度 | 1 | 1,250 ^{WP} | 3 | 42 56 84 | 0.64 0.54 0.63 | 0.62 0.54 0.60 |
| スイートオレンジ (果実) 1995年度 | 1 | 1,250 ^{WP} ×2 667 ^{EC} ×1 | 3 | 42 56 84 | 0.37 0.26 0.23 | 0.36 0.26 0.22 |
| びわ (施設・有袋・果 実) 1991年度 | 1 | 1,000 ^{WP} | 2 | 14 28 42 | 0.088 0.100 0.051 | 0.069 0.064 0.043 |
| キウイフルーツ (果肉) 1989, 1990年度 | 2 | 1,000 ^{WP} | 2 | 7 14 21 | 0.028 0.014 0.034 | 0.017 0.011 0.020 |
| キウイフルーツ (果皮) 1989, 1990年度 | 2 | 1,000 ^{WP} | 2 | 7 14 21 | 43.3 32.3 29.3 | 26.6 23.3 25.0 |
| キウイフルーツ (果肉) 2006年度 | 2 | 800-1,000 ^{SC} | 2 | 1 7 27-28 | 0.16 0.09 0.02 | 0.10 0.09 0.02 |
| キウイフルーツ (果肉) 2006年度 | 2 | 800-1,000 ^{WP} | 2 | 1 7 27-28 | 0.10 0.06 0.04 | 0.06 0.06 0.04 |
| もも (果肉) 1992年度 | 2 | 345-1,250 ^{WP} | 3 | 14 21 28 | 0.205 0.079 0.077 | 0.127 0.040 0.063 |
| もも (果皮) 1992年度 | 2 | 345-1,250 ^{WP} | 3 | 14 21 28 | 7.32 3.69 2.52 | 4.19 1.16 1.62 |
| もも (果肉) 1997年度 | 2 | 1,000 ^{SC} | 3 | 7 14 21 | 0.499 0.535 0.352 | 0.319 0.286 0.155* |
| もも (果皮) 1997年度 | 2 | 1,000 ^{SC} | 3 | 7 14 21 | 20.8 23.7 11.9 | 10.2 9.4 4.3 |
| もも (果肉) 1999年度 | 2 | 600-1,000 ^{SC} | 3 | 14 21 28 41-42 | 0.37 0.35 0.22 0.08 | 0.26 0.23 0.15 0.06 |
| もも (果皮) 1999年度 | 2 | 600-1,000 ^{SC} | 3 | 14 21 28 41-42 | 11.6 8.15 6.37 3.14 | 7.66 6.07 3.55 1.60 |
| なし (果実) 1988年度 | 2 | 500 ^{WP} | 2 | 45 60 | 0.024 0.023 | 0.020 0.015 |

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|---------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| なし (果実) 1988年度 | 2 | 1,000 ^{WP} | 2 | 30 45 60 | 0.172 0.111 0.049 | 0.145 0.082 0.034 |
| なし (果実) 1991年度 | 2 | 1,000 ^{WP} | 2 | 29-30 43-44 | 0.095 0.056 | 0.078 0.053 |
| なし (果実) 1997年度 | 2 | 800-1,250 ^{SC} | 2 | 28 41-42 56 | 0.863 0.521 0.081 | 0.623 0.299 0.057 |
| うめ (果実) 1990年度 | 2 | 1,250-2,000 ^{WP} | 4 | 106-136 | <0.005 | <0.005 |
| うめ (果実) 1998年度 | 2 | 1,000 ^{SC} | 4 | 104-132 | 0.01 | 0.01* |
| うめ (果実) 1999年度 | 2 | 750-800 ^{SC} | 2 | 43-45 56-59 84-88 112-114 | 0.135 0.014 <0.005 <0.005 | 0.091 0.010 <0.005 <0.005 |
| りんご (果実) 1998年度 | 2 | 1,400 ^{SC} | 2 | 14 28-29 42-44 | 0.35 0.178 0.19 | 0.21 0.12 0.10 |
| かき (果実) 1988年度 | 2 | 1,250 ^{WP} | 2 | 21 30-32 44-45 60 | 0.276 0.255 0.189 0.074 | 0.172 0.134 0.095 0.040 |
| すもも (果実) 1993年度 | 2 | 1,000 ^{WP} | 2 | 13-14 20-21 27-28 42-45 | 0.563 0.267 0.14 0.13 | 0.27 0.15 0.07 0.07 |
| すもも (果実) 1994年度 | 2 | 1,000 ^{WP} | 2 | 21 28 42 | 0.09 0.08 0.11 | 0.08 0.07 0.08 |
| すもも (果実) 1998年度 | 2 | 800 ^{SC} | 2 | 21-23 30-36 45-51 | 0.055 0.032 0.057 | 0.046 0.027 0.042 |
| すもも (果実) 2000年度 | 1 | 800 ^{SC} | 2 | 21 42 84 | 0.18 0.06 <0.01 | 0.16 0.05 <0.01 |
| ネクタリン (果実) 2004年度 | 2 | 800 ^{SC} | 2 | 21 28 42 | 1.20 0.32 0.14 | 0.85 0.24 0.12 |
| あんず (果実) 2004年度 | 2 | 400-700 ^{SC} | 2 | 14 30 45 | 1.21 0.25 0.31 | 1.05 0.18 0.25 |
| ぶどう (大粒種) (施設・果実) 1984年度 | 1 | 188 ^{WP} | 2 | 31 60 | <0.005 <0.005 | <0.005 <0.005 |
| ぶどう (大粒種) (施設・果実) 1984年度 | 1 | 375 ^{WP} | 2 | 31 60 | 0.011 <0.005 | 0.008* <0.005 |

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|-------------------------|---|-------------------------|---|---|
| ぶどう (大粒種) (施設・果実) 1984年度 | 1 | 750 ^{WP} | 2 | 31 60 | 0.088 <0.005 | 0.079 <0.005 |
| ぶどう (小粒種) (施設・果実) 1985年度 | 2 | 500 ^{WP} | 2 | 30-31 45 60-61 | 0.297 0.163 0.116 | 0.246 0.134 0.089 |
| ぶどう (小粒種) (施設・果実) 1985年度 | 2 | 333 ^{WP} | 2 | 30-31 45 60-61 | 0.229 0.113 0.079 | 0.179 0.094 0.049 |
| ぶどう (大粒種) (施設・果実) 2000年度 | 2 | 400-600 ^{SC} | 2 | 30 42-44 57-58 | 0.26 0.09 0.06 | 0.21 0.06 0.03* |
| おうとう (施設・果実) 1998年度 | 2 | 800 ^{SC} | 2 | 21 28-30 42-43 | 0.763 0.50 0.03 | 0.36 0.28 0.02 |
| いちじく (施設・果実) 2003年度 | 2 | 880-1,100 ^{SC} | 2 | 7 14 21 42-44 | 0.85 0.25 0.18 0.09 | 0.58 0.20 0.13 0.06 |
| くり (果実) 1988年度 | 2 | 875-1,250 ^{WP} | 2 | 7 14-15 | <0.005 <0.005 | <0.005 <0.005 |
| きゅうり (施設・果実) 1981年度 | 2 | 575-2,000 ^{WP} | 3 | 1 3 7 14 21 | 0.740 0.540 0.118 0.046 0.030 | 0.406 0.287 0.090 0.038 0.021 |
| きゅうり (施設・果実) 1992年度 | 1 | 550-750 ^{WP} | 3 | 1 3 7 | 0.80 0.25 0.09 | 0.75 0.25 0.08 |
| きゅうり (施設・果実) 1992年度 | 3 | 750 ^{WP} | 3 | 1 3 7 | 0.75 0.30 0.09 | 0.46 0.20 0.08 |
| きゅうり (施設・果実) 1994年度 | 2 | 605-625 ^{WP} | 3 | 1 3 7 | 0.53 0.22 0.06 | 0.45 0.18 0.06 |
| きゅうり (施設・果実) 1996年度 | 2 | 600 ^{SC} | 3 | 1 3 7 | 0.46 0.19 0.04 | 0.40 0.13 0.04 |
| きゅうり (施設・果実) 1996年度 | 2 | 600 ^{SC} | 3 | 1 | 0.45 | 0.42 |
| トマト (施設・果実) 1981年度 | 2 | 2,000 ^{WP} | 3 | 1 3 7 14 21 | 1.04 1.32 1.14 0.941 0.710 | 0.714 0.662 0.643 0.528 0.383 |
| トマト (施設・果実) 1983年度 | 2 | 1,000 ^{WP} | 3 | 1 3 7 14 | 0.409 0.284 0.275 0.370 | 0.334 0.210 0.202 0.213 |

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|-------------------------|---|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| トマト (施設・果実) 1993年度 | 2 | 625-750 ^{WP} | 1 | 1 3 7 | 0.050 0.030 0.020 | 0.199 0.131 0.059 |
| トマト (施設・果実) 1993年度 | 4 | 625-750 ^{WP} | 3 | 1 3 7 | 0.741 0.582 0.420 | 0.414 0.337 0.265 |
| トマト (施設・果実) 1994年度 | 4 | 625-750 ^{WP} | 3 | 1 3 7 | 0.61 0.54 0.45 | 0.41 0.32 0.29 |
| トマト (施設・果実) 1995年度 | 2 | 215-300 ^{SC} | 3 | 1 3 7 | 0.40 0.32 0.26 | 0.32 0.22 0.18 |
| トマト (施設・果実) 1995年度 | 2 | 430-600 ^{SC} | 3 | 1 3 7 | 0.56 0.51 0.36 | 0.43 0.37 0.28 |
| トマト (施設・果実) 1996, 1997年度 | 2 | 600 ^{SC} | 3 | 1 | 0.53 | 0.49 |
| なす (施設・果実) 1986年度 | 2 | 375 ^{WP} | 3 | 1 3 | 0.230 0.171 | 0.125 0.109 |
| なす (施設・果実) 1986年度 | 2 | 500 ^{WP} | 3 | 1 3 | 0.372 0.356 | 0.181 0.177 |
| なす (施設・果実) 1986年度 | 2 | 750 ^{WP} | 3 | 1 3 | 0.439 0.210 | 0.216 0.139 |
| なす (施設・果実) 1996年度 | 2 | 500-600 ^{SC} | 3 | 1 3 7 | 0.50 0.27 0.10 | 0.42 0.22 0.07 |
| なす (施設・果実) 1996年度 | 2 | 600 ^{SC} | 3 | 1 | 0.27 | 0.15 |
| ふき (施設・葉柄) 1997年度 | 2 | 375 ^{WP} | 3 | 14 21 42 | 1.12 1.34 0.330 | 0.87 0.72 0.16 |
| 茶 (製茶) 1981年度 | 2 | 2,500 ^{WP} | 2 | 7 14 21 | 51.8 10.2 2.25 | 46.1 7.59 1.38 |
| 茶 (浸出液) 1981年度 | 2 | 2,500 ^{WP} | 2 | 7 14 21 | 1.62 0.242 0.06 | 1.22 0.20 0.05 |
| 茶 (荒茶) 1996年度 | 2 | 500-2,500 ^{WP} | 2 | 7 14 21 28 | 73.6 12.4 3.13 0.95 | 53.9 9.82 2.48 0.73 |
| 茶 (浸出液) 1996年度 | 2 | 500-2,500 ^{WP} | 2 | 7 14 21 28 | 3.22 0.38 0.13 <0.05 | 2.66 0.36 0.10 <0.05 |

| | | | | | | |
|----------------------|---|---------------------------|---|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 茶 (荒茶) 1996年度 | 2 | 1,000-2,000 ^{SC} | 2 | 7 14 21 28 | 55.4 11.0 2.53 0.55 | 43.7 7.83 1.71 0.48 |
| 茶 (浸出液) 1996年度 | 2 | 1,000-2,000 ^{SC} | 2 | 7 14 21 28 | 1.55 0.38 0.07 <0.05 | 1.30 0.27 0.07 <0.05 |

注) WP : 水和剤、SC : フロアブル剤、ゾル、G : 粒剤、D : 粉剤、EC : 乳剤

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf>)
- 2 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：食品安全委員会第3回会合資料
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>)
- 3 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
- 4 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
- 5 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
- 6 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
- 7 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 8 農薬抄録 ブプロフェジン（殺虫剤）（平成19年8月9日改訂）：日本農薬株式会社
- 9 JMPR Monographs of toxicological evaluations: 821_Buprofezin (Pesticide residues in food: 1991 evaluation Part II Toxicology)
- 10 米国 EPA: Federal Register/Vol.66, No.172, 46381-46390 (2001)
- 11 米国 EPA: Federal Register/Vol.68, No.122, 37765-37771 (2003)
- 12 米国 EPA: Federal Register/Vol.69, No.245, 76719-76724 (2004)
- 13 米国 EPA: Federal Register/Vol.71, No.184, 55307-55313 (2006)
- 14 豪州 NRA (National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals): Evaluation of the new active BUPROFEZIN (2001)
- 15 Herrera LA, et al. Mutation Res., 303, 121-5 (1993)
- 16 ブプロフェジンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 17 食品健康影響評価について：
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-buprofezin_190821.pdf)
- 18 第203回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai203/index.html>)
- 19 第7回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai7/index.html)
- 20 第38回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai38/index.html)