

府 食 第 6 1 4 号
令和 5 年 10 月 4 日

厚生労働大臣
武見 敬三 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 5 年 3 月 8 日付け厚生労働省発生食0308第 9 号をもって厚生労働大臣から当委員会に意見を求められたブロフラニリドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

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

別添

農薬・動物用医薬品評価書

ブロフラニリド
(第2版)

令和5年(2023年)10月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	9
7. 物理的・化学的性状.....	9
8. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 土壌中動態試験.....	10
(1) 好氣的土壌中動態試験①.....	10
(2) 好氣的土壌中動態試験②.....	10
(3) 土壌吸脱着試験.....	11
2. 水中動態試験.....	11
(1) 加水分解試験.....	11
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	11
3. 土壌残留試験.....	12
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	12
(1) 植物代謝試験.....	12
(2) 作物残留試験.....	20
(3) 家畜における薬物動態試験.....	20
(4) 家畜等代謝試験.....	28
(5) 家畜残留試験.....	30
(6) 推定摂取量.....	39
5. 動物体内動態試験.....	39
(1) ラット.....	39
6. 急性毒性試験等.....	51

(1) 急性毒性試験（経口投与）	51
(2) 一般薬理試験	51
7. 亜急性毒性試験	54
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	54
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	55
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	56
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	57
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	57
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	58
(3) 78週間発がん性試験（マウス）	61
9. 神経毒性試験	62
(1) 急性神経毒性試験（ラット）	62
(2) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	62
10. 生殖発生毒性試験	63
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	63
(2) 発生毒性試験（ラット）	64
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	65
11. 遺伝毒性試験	65
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	65
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）	65
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	66
(3) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	66
(4) 28日間亜急性吸入毒性試験（ラット）	66
13. その他の試験	67
(1) 精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序検討試験	67
(2) 28日間免疫毒性試験（ラット）	74
III. 安全性に係る試験の概要（代謝物/分解物及び原体混在物）	74
1. 急性毒性試験等	74
(1) 急性毒性試験（代謝物/分解物及び原体混在物）	74
2. 亜急性毒性試験（原体混在物）	75
(1) 28日間亜急性毒性試験（原体混在物4、ラット）	75
3. 遺伝毒性試験（代謝物/分解物及び原体混在物）	75
IV. 食品健康影響評価	78
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	83
・別紙2：検査値等略称	84

・別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内)	86
・別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外)	102
・別紙 5 : 家畜残留試験成績	104
・別紙 6 : 推定摂取量	107
・参照	109

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 2018年 7月 18日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：キャベツ、はくさい等）
- 2018年 12月 11日 インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ）
- 2019年 2月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0220 第6号）、関係書類の接受（参照 1～85）
- 2019年 2月 26日 第732回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 6月 7日 第82回農薬専門調査会評価第一部会
- 2019年 7月 12日 第173回農薬専門調査会幹事会
- 2019年 8月 6日 第752回食品安全委員会（報告）
- 2019年 8月 7日 から9月5日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2019年 10月 2日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2019年 10月 8日 第760回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 87）
- 2020年 9月 14日 残留農薬基準告示（参照 88）、初回農薬登録
- 2020年 12月 8日 インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ）
- 2021年 5月 19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0519 第4号）（参照 89）
- 2021年 5月 25日 第817回食品安全委員会（要請事項説明及び審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 90）
- 2021年 6月 16日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0616 第3号）（参照 91）
- 2021年 6月 22日 第821回食品安全委員会（要請事項説明及び審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 92）
- 2021年 12月 17日 残留農薬基準告示（参照 93）
- 2022年 5月 20日 残留農薬基準告示（参照 94）

－第2版関係－

- 2023年 1月 16日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：未成熟とうもろこし、だいず等）並びに畜産物への基準値設定依頼
- 2023年 3月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0308 第9号）、関係書類の接受（参照 95～118）
- 2023年 3月 14日 第893回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 4月 21日 第262回動物用医薬品専門調査会

2023年 7月 26日 第26回農薬第二専門調査会

2023年 9月 27日 農薬第二専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長
から食品安全委員会委員長へ報告

2023年 10月 3日 第915回食品安全委員会（報告）
（10月4日付で厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2021年6月30日まで）

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

（2021年7月1日から）

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西みどり
松永和紀
吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2020年3月31日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

浅野 哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚 明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司（座長）	栗形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野 敦 (座長)	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏 (座長代理)	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充 (座長)	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	中島裕司
與語靖洋 (座長代理)	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

* : 2018年6月30日まで

<食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿>

(2022年4月1日から)

堀本政夫 (座長)	清家伸康
平塚 明 (座長代理 第一順位)	田中徹也
豊田武士 (座長代理 第二順位)	中塚敏夫
稲見圭子	野村崇人
佐藤順子	藤本成明
篠原厚子	森田 健

<第173回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝順三	林 真
------	-----

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2021年10月1日から)

青山博昭 (座長*)	島田章則	宮田昌明
石塚真由美 (座長代理*)	島田美樹	山本昌美
青木博史	須永藤子	伊吹裕子
稲見圭子	寺岡宏樹	内木 綾
桑村 充	中西 剛	

* : 2021年11月15日から

要 約

殺虫剤「プロフラニリド」(CAS No. 1207727-04-5)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験(未成熟とうもろこし、だいず等)、家畜における薬物動態試験(鶏¹)、家畜代謝試験(ヤギ)、家畜残留試験(ウシ及び鶏)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(水稻、だいず等)、作物残留、家畜における薬物動態試験(鶏)、家畜代謝試験(ヤギ)、家畜残留、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)、発がん性試験(マウス)、亜急性神経毒性(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性(ラット)等である。

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

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

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をプロフラニリド(親化合物のみ)、畜産物中のばく露評価対象物質をプロフラニリド及び代謝物Bと設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性群の無毒性量1.7 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.017 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

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

¹ 本評価書において、原則として実験動物種はカタカナ、評価対象動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤、外部寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：ブロフラニリド

英名：broflanilide

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 1207727-04-5)

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

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

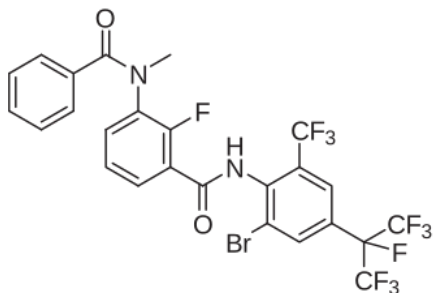
4. 分子式

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

5. 分子量

663.29

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 154~156°C
沸点	: 測定不能 (約 180°C超で分解のため)
密度	: 1.66 g/cm ³ (23°C)
蒸気圧	: 9×10 ⁻⁹ Pa (25°C)
外観(色調及び形状)、臭気	: 白色粉末 (20°C)、無臭
水溶解度	: 0.71 mg/L (20°C、純水) 0.28 mg/L (20°C、pH 4) 0.51 mg/L (20°C、pH 7) 3.6 mg/L (20°C、pH 10)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 5.2 (20°C、pH 4) : log P _{ow} = 5.2 (20°C、pH 7) : log P _{ow} = 4.4 (20°C、pH 10)
解離定数	: pKa = 8.8 (20°C)

8. 開発の経緯

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

日本では 2020 年に初回農薬登録された。海外においては米国、カナダ等で農薬登録されている。

日本では、2021 年にブロフラニリドを有効成分とする防除用医薬品が承認及び上市されているが、動物用医薬品の承認はない。（参照 92）

第 2 版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：未成熟とうもろこし、だいず等）及び畜産物への基準値設定の要請がなされている。また、鶏体に寄生するワクモ駆除を目的としたブロフラニリドを有効成分とする噴霧剤（リプケア FL）の承認申請がなされたことに伴い、厚生労働省からブロフラニリドに対する残留基準設定に係る食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験 [II. 1、2、4 及び 5] は、表 1 に示す標識体を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からブロフラニリドの濃度 (mg/kg 又は µg/g) に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

表 1 標識体の略称及び標識位置

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

1. 土壌中動態試験²

(1) 好氣的土壌中動態試験①

[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 2、13）

表 2 好氣的土壌中動態試験①の概要及び結果

標識体	試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
[b-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	0.10 mg/kg 乾土、 25℃、暗所、最長 182 日間インキュベート	シルト質壤土 (茨城)	揮発性有機化合物	137 日
[c-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド			¹⁴ CO ₂	269 日

(2) 好氣的土壌中動態試験②

[a-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。（参照 2、14）

表 3 好氣的土壌中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.10 mg/kg 乾土、 25℃、暗所、最長 182 日間インキュベート	壤土(茨城)	揮発性有機化合物、 ¹⁴ CO ₂	348 日

² いずれの試験においても、土性は USDA 分類に基づく。

(3) 土壌吸脱着試験

[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 2、15)

表 4 土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	K_{ads_F}	$K_{ads_{Foc}}$	K_{des_F}	$K_{des_{Foc}}$
壤土①(米国)	250	6,580	278	7,320
壤土②(米国)	117	5,850	324	16,200
壤土③(米国)	268	3,880	480	6,960
砂壤土①(米国)	147	26,300	539	96,300
砂壤土②(埼玉)	99	3,300	184	6,130
シルト質土壌(英国)	191	4,900	374	9,590
埴壤土(米国)	163	5,090	184	5,750

K_{ads_F} : Freundlich の吸着係数、 $K_{ads_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数
 K_{des_F} : Freundlich の脱着係数、 $K_{des_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した脱着係数

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを用いて、加水分解試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 5 に示されている。

ブロフラニリドは加水分解に対して安定であると考えられた。(参照 2、16)

表 5 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
0.01 mg/L、50±0.5℃、暗所、5 日間インキュベート	pH 4(フタル酸緩衝液)	—	—
	pH 7(リン酸緩衝液)	—	—
	pH 9(ホウ酸緩衝液)	—	—

— : 該当なし

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを用いた、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 6 に示されている。

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

表 6 水中光分解試験の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
[b-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	0.010～0.011 mg/L、 25±1℃、キセノンランプ (光強度:46.7 W/m ²)、 最長 16 日間照射	pH 7(リン酸緩衝液)	C、D、 ¹⁴ CO ₂	845 時間 (222 日)
[c-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド				1,220 時間 (287 日)

^a: 括弧内は、東京(北緯 35 度)の春季自然太陽光換算値

・暗所対照区ではブロフラニリドの分解は認められなかった。

3. 土壌残留試験

ブロフラニリド並びに分解物 C 及び D を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 7 に示されている。(参照 2、18)

表 7 土壌残留試験成績

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

^a: 5.0%顆粒水和剤を使用

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① 水稻

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

水稻各試料における放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

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

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

表 8 水稻各試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

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

(): %TRR、/ : 該当なし、— : 分析されず

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

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

② だいず

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

だいず各試料における放射能分布及び代謝物は表 9 に示されている。

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

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

表9 だいず各試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

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

() : %TRR、 / : 該当なし、 — : 分析されず

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

③ だいこん

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

だいこん各試料における放射能分布及び代謝物は表 10 に示されている。

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

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

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

表 10 だいこん各試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

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

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	表面洗淨液	抽出液	表面洗淨液+抽出液			抽出残渣
						ブロフラニリド	B	C	
	散布 29日後	葉部	3.61	3.25 (90.2)	0.304 (8.38)	2.76 (76.6)	0.118 (3.26)	0.0886 (2.47)	0.0529 (1.46)
		根皮部	0.0034	/	0.0033 (95.9)	-			0.0001 (4.1)
		根内部	0.0085	/	0.0030 (37.5)	-			0.0055 (62.5)

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

④ キャベツ

屋外栽培のキャベツ (品種: コペンハーゲンマーケット、BBCH: 45~46) に、フロアブル剤に調製した[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを 25 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 2 回茎葉散布して、植物代謝試験が実施された。試料は、1 回目散布 6 日後 (未成熟期) 及び最終散布 21 日後 (成熟期) に、外葉部及び内葉部がそれぞれ採取された。

キャベツ各試料における放射能分布及び代謝物は表 11 に示されている。

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

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

表 11 キャベツ各試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

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

(): %TRR、/ : 該当なし、- : 分析されず

⑤ トマト

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

トマト各試料における放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

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

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

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

表 12 トマト各試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

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

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

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

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

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

⑥ 茶

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

葉部試料における放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

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

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

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

表 13 葉部試料における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

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

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	ブロフラニリド	B	C	抽出残渣
	最終散布 14日後	合計	15.0	14.4 (96.2)	0.108 (0.72)	0.143 (0.95)	0.106 (0.71)
表面洗浄液		14.5 (97.0)	14.2	0.093	0.143	/	
抽出液		0.352 (2.35)	0.253	0.015	ND	0.106	

(): %TRR、ND : 検出されず、/ : 該当なし

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

(2) 作物残留試験

国内において、キャベツ、はくさい等を用いて、ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

ブロフラニリドの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したサラダ菜の 6.13 mg/kg、代謝物 B の最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したねぎ（茎葉）及び最終散布 7 日後に収穫しただいこん（葉部）の 0.02 mg/kg、代謝物 C の最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫しただいこん（葉部）及びあずき（乾燥子実）の 0.01 mg/kg であった。

海外において、ばれいしょを用いて、ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

ばれいしょ（塊茎）におけるブロフラニリド及び代謝物 B の最大残留値は、植溝処理 102 日後の 0.039 及び 0.0018 mg/kg であり、代謝物 C はいずれの試料においても検出限界 (0.0002 mg/kg) 未満であった。（参照 2、19～39、101～113）

(3) 家畜における薬物動態試験

① 鶏

a. 吸収（単回経口投与）

産卵鶏（*Gallus gallus domesticus*、36 週齢、雌 2 羽/群）に、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを添加したセルロースをゼラチンカプセルに充填して単回経口投与（ブロフラニリドとして、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群は 0.86 mg/kg 体重、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群は 0.84 mg/kg 体重）し、経時的に採取した全血中の放射能濃度を LSC で測定した。

全血中放射能濃度は、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群で投与 2 時間後に C_{max} (0.285 mg/kg) を示し、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では投与 4 時間後に C_{max} (0.171 mg/kg) を示した。

以上の結果から、後述の反復経口投与試験[4.(3)①b.]における測定試料組織の採取時間を最終投与 6 時間後とした。(参照 96、97、114)

b. 分布及び排泄（反復経口投与）

産卵鶏 (*Gallus gallus domesticus*、36 週齢、雌 10 羽/群) に、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを添加したセルロースをゼラチンカプセルに充填して 1 日 1 回、14 日間反復経口投与（ブロフラニリドとして、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド群は 0.86 mg/kg 体重/日、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド群は 0.84 mg/kg 体重/日）し、経時的³に採取した鶏卵（卵白及び卵黄）、排泄物及びケージ洗浄液⁴並びに最終投与 6 時間後に採取した胸筋、大腿筋、腹部脂肪、皮下脂肪、肝臓及び消化管（内容物を含む）について放射能濃度を測定した。

結果を表 14 及び表 15 に示した。

[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群及び[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群の総回収率はそれぞれ 73.1%TAR 及び 79.4%TAR（推定等価質量パーセントに基づいた補正值はそれぞれ 92.0%TAR 及び 94.7%TAR）であった。放射能分布は可食部位で 0.1%TAR～21.6%TAR を示し、両標識体投与群とも脂肪組織で最も高く、以下、卵黄、大腿筋、肝臓、胸筋の順で高値を示した。臓器、組織及び排泄物の TRR 及び%TAR とも両標識体投与群間で顕著な差はみられなかった。排泄物は、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群で 56.0%TAR、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群で 65.0%TAR を示し、主要排泄経路は排泄物であることが示唆された。卵黄中放射能は[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群で最大 0.89%TAR（投与開始 10 日後）、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群で最大 0.45%TAR（投与開始 14 日後）であった。投与開始 14 日後の TRR はそれぞれ 12.8 µg/g 及び 12.5 µg/g であった。卵白は両標識体投与群とも 0.1%TAR 未満であった。(参照 96、97、101、114)

³ 鶏卵及び排泄物は 1 日 2 回、毎日採取

⁴ 飼育終了後の排泄物採取皿を 200 mL 以上のアセトニトリルで洗浄し、ケージ洗浄液とした。

表 14 産卵鶏における臓器、組織、鶏卵及び排泄物中の放射能濃度

測定対象	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド投与		[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド投与	
	TRR (µg/g)	%TAR	TRR (µg/g)	%TAR
肝臓	2.631	0.5	1.843	0.4
大腿筋	2.140	0.8	1.397	0.5
胸筋	0.330	0.1	0.240	0.1
筋肉		3.6 ^a		2.5 ^a
腹部脂肪	19.132	3.9	15.770	3.4
皮下脂肪	18.549	1.5	14.579	1.1
脂肪		21.6 ^a		17.9 ^a
卵白	0.014	0.0	0.012	0.0
卵黄	3.605	4.1	3.365	2.8
排泄物	4.782	56.0	5.490	65.0
消化管	6.581	6.1	6.715	6.0
ケージ洗浄液	0.139	0.1	0.152	0.1
総回収量		73.1 (92.0 ^a)		79.4 (94.7 ^a)

^a : 鶏の筋肉及び脂肪の等価質量%に基づいて正規化した値

表 15 鶏卵中の放射能濃度

投与後 日数	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド投与				[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド投与			
	卵白		卵黄		卵白		卵黄	
	TRR (µg/g)	%TAR	TRR (µg/g)	%TAR	TRR (µg/g)	%TAR	TRR (µg/g)	%TAR
1	0.000	0.0	0.000	0.0	0.000	0.0	0.000	0.0
2	0.009	0.0	0.008	0.0	0.005	0.0	0.021	0.0
3	0.016	0.0	0.727	0.03	0.019	0.0	0.592	0.02
4	0.025	0.0	2.003	0.08	0.020	0.0	1.685	0.07
5	0.027	0.0	3.671	0.12	0.020	0.0	3.252	0.11
6	0.034	0.0	5.120	0.19	0.023	0.0	4.597	0.17
7	0.028	0.0	6.838	0.26	0.025	0.0	6.621	0.21
8	0.029	0.0	8.670	0.27	0.021	0.0	7.213	0.20
9	0.030	0.0	8.949	0.37	0.035	0.0	7.677	0.25
10	0.033	0.0	10.129	0.89	0.029	0.0	9.267	0.33
11	0.036	0.0	10.663	0.41	0.026	0.0	9.235	0.31
12	0.032	0.0	11.464	0.50	0.031	0.0	10.988	0.38
13	0.032	0.0	12.709	0.50	0.023	0.0	10.441	0.32
14	0.032	0.0	12.772	0.46	0.029	0.0	12.530	0.45
計	0.363	0.0	93.723	4.10	0.306	0.0	84.120	2.8

c. 代謝（反復経口投与）

分布試験[4.(3)①b.]で得られた臓器、組織、卵黄、卵白、排泄物及びケージ洗浄液の TRR 分析後の試料について HPLC、TLC 及び LC-MS による代謝物分析が実施された。

臓器、組織及び鶏卵並びに排泄物中の代謝物分析の結果を表 16～表 19 に示した。

肝臓試料は繰り返し中性溶媒（アセトニトリル/水混液×3回及びアセトニトリル）を用いて抽出し、その後、酵素処理、酸処理及び塩基処理を行い、抽出不能な残留物の特性を検討した。一連の処理後に抽出不能な残留物は残らず、試料容器にシンチレーションカクテルを加えたところ、検出可能な放射性残留物は確認されなかった。

肝臓の中性溶媒（アセトニトリル/水混液（1:1）及びアセトニトリル）抽出液における同定された主要な代謝物は、両標識体投与群において代謝物 B ($[b\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群で 57.2%TRR 及び $[c\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群で 69.1%TRR) であり、その他の同定された代謝物として $[b\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群から代謝物 E が低濃度 (1.7%TRR) 検出された。また、そのほかに、未同定代謝物として $[b\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群から U34 (1.7%TRR) が、両標識投与群から U40 (2.4%TRR 及び 2.5%TRR) が検出された。酵素処理（プロテアーゼ及びリパーゼ）及び酸処理した抽出液において、 $[b\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群からは代謝物 J (5.0%TRR) が主に検出された。未同定代謝物が複数認められたが、いずれも 6%TRR 未満であった。塩基処理抽出液において、 $[b\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群から代謝物 E (0.9%TRR)、B (0.3%TRR) 及び J (0.3%TRR) が、 $[c\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群からは代謝物 B (0.9%TRR) 及び未同定代謝物 H-U27C (0.2%TRR) が検出された。その他の未同定代謝物はいずれも $[b\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群で 0.0402 $\mu\text{g/g}$ (1.6%TRR 未満)、 $[c\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群で 0.0405 $\mu\text{g/g}$ (2.2%TRR 以下) であった。未変化のプロフラニリドはいずれの処理層においても認められなかった。

胸筋及び大腿筋において同定された代謝物は、両標識体投与群とも、代謝物 B (91.3%TRR～95.3%TRR) であり、その他同定された代謝物として、 $[b\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群から、代謝物 E が低濃度 (0.8%TRR～1.1%TRR) 検出された。両標識体投与群とも未変化のプロフラニリドは認められなかった。

卵黄及び卵白において同定された代謝物は、両標識体投与群とも、代謝物 B (卵黄：89.3%TRR 及び 93.2%TRR、卵白：68.4%TRR 及び 84.4%TRR) で、その他の同定された代謝物として、 $[b\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群から代謝物 E (卵黄：2.1%TRR、卵白：15.8%TRR) が検出されたほか、卵白からは未変化のプロフラニリドが低濃度検出された (2.1%TRR)。 $[c\text{-ben-}^{14}\text{C}]$ プロフラニリド投与群の卵白及び両標識体投与群の卵黄からは、未変化のプロフラニリドは検出されなかった。

腹部脂肪及び皮下脂肪において同定された代謝物は、両標識体投与群とも、代謝物 B (96.9%TRR~100.0%TRR) で、その他の同定された代謝物として、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群から代謝物 E が低濃度 (2.5%TRR~3.0%TRR) 検出された。両標識体投与群とも未変化のブロフラニリドは認められなかった。

胸筋、大腿筋、卵黄、卵白、腹部脂肪及び皮下脂肪において、その他の代謝物は、10%TRR 未満であった。

排泄物について、両標識体投与群において同定された成分は、未変化のブロフラニリドが[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群で 0.588 µg/g (12.5%TRR) 及び[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群で 0.957 µg/g (17.4%TRR) 検出され、代謝物として[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群から E (15.7%TRR)、B (9.8%TRR) 及び G (3.0%TRR) が、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群から H (16.7%TRR)、B (9.7%TRR)、C (7.9%TRR) 及び G (4.6%TRR) が検出された。

また、未同定代謝物について、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では、U2-3 が 13.9%TRR 検出されたが、両標識体投与群ともにその他の未同定代謝物はそれぞれ 10%TRR 未満であった。

ケージ洗浄液について、両標識体投与群において同定された物質は、未変化のブロフラニリドが[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群で 0.059 µg/g (42.4%TRR) 及び[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群で 0.040 µg/g (26.3%TRR) 検出され、代謝物として[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群から B (15.8%TRR)、E (12.9%TRR) 及び G (12.9%TRR) が、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群から B (13.8%TRR)、H (13.8%TRR) 及び C (7.9%TRR) が検出された。また、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドでは、その他の未同定代謝物が 2 種類検出されたが、単一成分では最大 0.015 µg/g、10.8%TRR であった。[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では 7 種類の代謝物が検出されたが、0.008 µg/g、5.3%TRR 未満であった。

以上の結果から、産卵鶏の可食部から検出された代謝物は、B、E 及び J であり、そのうち代謝物 B が大半を占めており主要代謝物であると考えられた。代謝物 E は、卵白からは 15.8%TRR 検出されたが、その他の臓器等からは低濃度検出されるに留まった。代謝物 J は肝臓でのみ認められその量は僅か (0.1309 µg/g, 5.3%TRR) であった。未変化のブロフラニリドは卵白でのみ低濃度 (2.1%TRR) 認められた。(参照 96、97、101、114)

表 16 鶏における [b-ben-¹⁴C] プロフラニリド投与時の肝臓中代謝物

代謝物	μg/g (%TRR)								
	ACN/ 水	プロテアーゼ 処理		リパーゼ処理		1 mol/L HCl	小計 ^a	1 mol/L NaOH	合計
		有機層	水層	有機層	水層				
E	0.043 (1.7)	ND	ND	ND	ND	0.0187 (0.8)	0.0617 (2.5)	0.0233 (0.9)	0.0844 (3.4)
B	1.424 (57.2)	ND	ND	ND	ND	0.0152 (0.6)	1.4392 (57.8)	0.0084 (0.3)	1.4474 (58.1)
J	ND	0.0476 (1.91)	0.0206 (0.83)	0.0200 (0.80)	0.0158 (0.63)	0.0201 (0.8)	0.1241 (5.0)	0.0068 (0.3)	0.1309 (5.3)
小計	1.467 (58.9)	0.0476 (1.91)	0.0206 (0.83)	0.0200 (0.80)	0.0158 (0.63)	0.054 (2.2)	1.625 (65.3)	0.0375 (1.5)	1.6627 (66.8)
U30	ND	0.0057 (0.23)	0.0406 (1.63)	0.0016 (0.06)	ND	ND	0.0479 (1.9)	0.0321 (1.3)	0.0800 (3.2)
U32	ND	0.0052 (0.21)	0.0428 (1.72)	0.0041 (0.16)	ND	ND	0.0521 (2.1)	ND	0.0521 (2.1)
U34	0.042 (1.7)	0.0029 (0.12)	0.0395 (1.59)	0.0025 (0.10)	0.0053 (0.21)	ND	0.0922 (3.7)	ND	0.0920 (3.7)
U40	0.061 (2.4)	ND	ND	ND	ND	ND	0.0611 (2.4)	ND	0.0611 (2.5)
その他	0.037 (1.5) ^b	0.0207 (0.84) ^c	0.0386 (1.55) ^d	0.0319 (1.28) ^e	0.2219 (8.95) ^f	0.0340 (1.4) ^g	0.3841 (15.5)	0.1582 (6.4) ^h	0.5423 (21.9)
合計	1.607 (64.5)	0.082 (3.3)	0.182 (7.3)	0.060 (2.4)	0.243 (9.8)	0.088 (3.6)	2.262 (90.9)	0.228 (9.2)	2.490 (100.0)

ND : 検出せず、ACN : アセトニトリル

a : ACN/水、プロテアーゼ処理、リパーゼ処理及び 1 mol/L HCl 抽出の合計

b : HPLC 分析において代謝物は検出されなかった。

c : 代謝物 6 種 (単一成分では 0.0075 μg/g、0.3%TRR 未満)

d : 代謝物 4 種 (単一成分では 0.0160 μg/g、0.6%TRR 未満)

e : 代謝物 4 種 (単一成分では 0.0164 μg/g、0.7%TRR 未満)

f : 代謝物 15 種 (単一成分では 0.0121 μg/g、0.5%TRR)、酵素処理後洗浄液中 TRR を含む (0.038 μg/g、1.5%TRR)

g : 代謝物 2 種 (単一成分では最大 0.0173 μg/g、0.7%TRR)

h : 代謝物 5 種 (単一成分では 0.0402 μg/g、1.6%TRR 未満)

表 17 鶏における [c-ben-¹⁴C] プロフラニリド投与時の肝臓中代謝物

代謝物	μg/g (%TRR)								
	ACN/ 水	プロテアーゼ 処理		リパーゼ処理		1mol/L HCl	小計 ^a	1mol/L NaOH	合計
		有機層	水層	有機層	水層				
B	1.271 (69.1)	ND	ND	ND	ND	ND	1.271 (69.1)	0.0168 (0.9)	1.2868 (70.0)
H- U27C	ND	0.0372 (2.02)	0.0073 (0.40)	0.0132 (0.72)	ND	ND	0.0577 (3.1)	0.0033 (0.2)	0.061 (3.3)
合計	1.271 (69.1)	0.0372 (2.02)	0.0073 (0.40)	0.0132 (0.72)	ND	ND	1.3287 (72.2)	0.0201 (1.1)	1.3488 (73.3)
U30	ND	0.0058 (0.32)	0.0127 (0.7)	ND	ND	ND	0.0185 (1.0)	0.0091 (0.5)	0.0276 (1.5)
U40	0.046 (2.5)	ND	ND	ND	ND	ND	0.046 (2.5)	ND	0.0460 (2.5)
その他	ND	0.0100 (0.54) ^b	0.0910 (4.9) ^c	0.0358 (1.94) ^d	0.1100 (6.0) ^e	0.055 (3.0) ^f	0.3018 (16.4)	0.1157 (6.3) ^g	0.4175 (22.7)
合計	1.317 (71.6)	0.053 (2.9)	0.111 (6.0)	0.049 (2.7)	0.11 (6.0)	0.055 (3.0)	1.695 (92.1)	0.145 (7.9)	1.840 (100.0)

ND : 検出せず、ACN : アセトニトリル

a : ACN/水、プロテアーゼ処理、リパーゼ処理及び 1 mol/L HCl 抽出の合計

b : 代謝物 3 種 (単一成分では 0.0055 μg/g、0.3%TRR 未満)

c : 代謝物 7 種 (単一成分では 0.0188 μg/g、1.0%TRR 未満)

d : 代謝物 4 種 (単一成分では 0.0104 μg/g、0.6%TRR 未満)

e : 代謝物 1 種 (0.0940 μg/g、5.10%TRR)、酵素処理後洗浄液中 TRR を含む (0.016 μg/g、0.9%TRR)

f : HPLC 分析において代謝物は検出されなかった。

g : 代謝物 5 種 (単一成分では 0.0405 μg/g、2.2%TRR 以下)

表 18 鶏における[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与時の組織（肝臓以外）、鶏卵及び排泄物中の代謝物

代謝物	胸筋		大腿筋		腹部脂肪		皮下脂肪	
	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR
プロフラニリド	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
E	(0.003) ^a	(0.8)	0.025	1.1	0.485	2.5	0.555	3.0
B	0.334	91.3	2.052	94.3	18.897	97.5	17.951	96.9
小計	0.334	91.3	2.077	95.4	19.382	100.0	18.358	99.9
その他	0.011 ^b	3.0	0.017 ^c	0.8	ND	0.0	ND	0.0
残渣	0.021	5.7	0.083	3.8	0.006	0.0	0.014	0.1
合計	0.366	100.0	2.177	100.0	19.388	100.0	18.52	100.0
代謝物	卵黄		卵白		排泄物		ケージ洗浄液	
	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR
プロフラニリド	ND	ND	(0.0004) ^a	(2.1)	0.588	12.5	0.059	42.4
G	ND	ND	ND	ND	0.141	3.0	0.018	12.9
E	0.133	2.1	0.003	15.8	0.737	15.7	0.018	12.9
B	5.645	89.3	0.013	68.4	0.460	9.8	0.022	15.8
小計	5.778	91.4	0.016	84.2	1.926	41.0	0.117	84.2
その他	0.285 ^d	4.5	0.001 ^e	5.3	2.334 ^f	49.6	0.022 ^g	15.8
残渣	0.256	4.1	0.002	10.5	0.445	9.5	NA	NA
合計	6.319	100.0	0.019	100.0	4.705	100.0	0.139	100.0

ND：検出せず、NA：測定なし

a：TLC分析で検出

b：代謝物2種（単一成分では0.006 µg/g、1.6%TRR未満）

c：代謝物1種

d：代謝物3種（単一成分では0.139 µg/g、2.2%TRR未満）

e：代謝物2種（単一成分では0.001 µg/g、5.3%TRR未満）

f：代謝物18種（単一成分では0.405 µg/g、8.6%TRR未満。最大の成分は、参照標準品の保持時間から代謝物Iと推定された。）

g：代謝物2種（0.015 µg/g、10.8%TRR）

表 19 鶏における[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与時の組織（肝臓以外）、鶏卵及び排泄物中の代謝物

代謝物	胸筋		大腿筋		腹部脂肪		皮下脂肪	
	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR
プロフラニリド	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
B	0.261	93.5	1.489	95.3	15.812	100.0	14.763	99.3
小計	0.261	93.5	1.489	95.3	15.812	100.0	14.763	99.3
その他	0.006 ^b	2.2	0.034 ^c	2.2	ND	0.0	0.104 ^d	0.7

残渣	0.012	4.3	0.040	2.6	0.006	0.0	0.005	0.0
合計	0.279	100.0	1.563	100.1	15.818	100.0	14.872	100.0
代謝物	卵黄		卵白		排泄物		ケージ洗浄液	
	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR
ブロフラニリド	ND	ND	ND	ND	0.957	17.4	0.040	26.3
C	ND	ND	ND	ND	0.436	7.9	0.012	7.9
G ^a	ND	ND	ND	ND	0.251	4.6	ND	ND
H	ND	ND	ND	ND	0.917	16.7	0.021	13.8
B	6.300	93.2	0.0151	84.4	0.536	9.7	0.021	13.8
小計	6.300	93.2	0.0151	84.4	3.097	56.3	0.094	61.8
U2-3	ND	ND	0.0004	2.2	0.767	13.9	ND	ND
K	ND	ND	ND	ND	0.361	6.6	ND	ND
その他	0.249 ^e	3.7	0.0004 ^f	2.2	0.787 ^g	14.3	0.058 ^h	38.2
残渣	0.211	3.1	0.0020	11.2	0.490	8.9	NA	NA
合計	6.760	100.0	0.018	100.0	5.502	100.0	0.152	100.0

ND：検出せず、NA：測定なし

a：グルクロナイド

b：代謝物 1 種

c：代謝物 1 種

d：代謝物 3 種（単一成分では 0.059 µg/g、0.4%TRR 未満）

e：代謝物 3 種（単一成分では 0.151 µg/g、2.2%TRR 未満）

f：代謝物 2 種（単一成分では 0.0002 µg/g、1.1%TRR 未満）

g：代謝物 6 種（単一成分では 0.201 µg/g、3.7%TRR 未満）

h：代謝物 7 種（単一成分では 0.008 µg/g、5.3%TRR 未満）

(4) 家畜等代謝試験

① ヤギ

泌乳ヤギ（系統不明、雌 1 頭/群）に、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを 0.62 mg/kg 体重/日（19.5 mg/kg 飼料相当）又は[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを 0.73 mg/kg 体重/日（20.2 mg/kg 飼料相当）の用量で、ゼラチンカプセルを用いて 1 日 1 回 10 日間強制経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁及び排泄物（尿及び糞）は投与期間中に 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 12 時間後（[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド）又は最終投与 8 時間後（[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド）に、それぞれ採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 20、代謝物は表 21 に示されている。

投与放射能は、尿中に 0.7%^{TAR}～23.6%^{TAR}、糞中に 51.0%^{TAR}～75.4%^{TAR} 排泄され、ケージ洗浄液中には 0.8%^{TAR} 認められた。臓器、組織及び乳中残留放射能濃度は脂肪、乳脂肪及び肝臓で高く認められた。

未変化のブロフラニリドは肝臓、腎臓及び筋肉に認められ、いずれも 6.7%TRR 以下であった。臓器、組織及び乳中の主要成分として、代謝物 B 及び E が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに、代謝物 F、K、L 及び M が肝臓において、代

謝物 F が腎臓及び脱脂乳において 10%TRR を超えて認められた。(参照 101、116)

表 20 各試料中の残留放射能分布

試料		[b-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド		[c-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
肝臓		2.20	0.7	0.457	0.1
腎臓		0.250	0.0	0.265	0.0
筋肉	脇腹	0.300	0.0	0.370	0.0
	腰部	0.216	0.0	0.228	0.0
脂肪	大網膜	3.41	0.9	3.42	0.8
	皮下	2.60	0.1	2.83	0.1
	腎周囲	3.07	0.2	3.29	0.3
乳	脱脂乳 ^{a)}	0.017	0.0	0.028	0.1
	乳脂肪 ^{a)}	2.97	0.7	1.63	0.6
	全乳 ^{b)}	(0.254)	(0.7)	(0.269)	(0.7)
血液		0.095	0.0	0.071	0.0
尿		0.068	0.7	4.19	23.6
胆汁		6.51	0.0	1.12	0.0
糞		19.2	75.4	9.06	51.0
ケージ洗液		0.045	0.0	0.513	0.8
消化管(内容物を含む)		3.18	13.0	2.80	9.6
総回収率			91.7		87.0

a) 被験物質投与期間中の各試料の放射能(dpm/g)の平均に基づき算出された。

b) 脱脂乳と乳脂肪の合計

表 21 各試料中の代謝物 (µg/g)

試料	肝臓	腎臓	筋肉		脂肪			脱脂乳	乳脂肪	
			脇腹	腰部	大網膜	皮下	腎周囲			
[b-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	ブロフラニリド	0.0108 (0.5)	ND	0.005 (1.5)	0.005 (2.45)	ND	ND	ND	ND	
	B	0.0983 (4.5)	0.0529 (21.3)	0.111 (33.8)	0.076 (37.3)	1.33 (39.3)	0.854 (33.1)	1.07 (34.8)	0.010 (37.0)	1.93 (45.9)
	E	0.6380 (29.2)	0.105 (42.4)	0.183 (55.8)	0.098 (48.0)	2.04 (60.2)	1.72 (66.6)	1.98 (64.6)	0.017 (63.0)	2.26 (53.9)
	K	0.0893 (4.1)	0.0068 (2.7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	L	0.320 (14.7)	0.0186 (7.5)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	M	0.236 (10.8)	0.0116 (4.7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
[c-ben- ¹⁴ C] ブロフラニリド	ブロフラニリド	0.0219 (4.8)	0.008 (2.9)	0.018 (5.23)	0.016 (6.7)	ND	ND	ND	ND	ND
	B	0.161 (35.3)	0.122 (44.7)	0.318 (92.4)	0.213 (89.5)	3.44 (99.9)	2.82 (99.9)	3.35 (99.8)	0.007 (26.9)	2.12 (99.8)
	F	0.0871 (19.1)	0.131 (48.0)	ND	ND	ND	ND	ND	0.018 (69.2)	ND
	K	0.0779 (17.1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

(): %TRR

ND : 検出せず

(5) 家畜残留試験

① 残留試験 (ウシ、経口投与)

泌乳牛 (ホルスタイン種、投与群 : 雌 3 頭/群) にブロフラニリドを最長 43 日間カプセル経口投与 (0、0.015、0.150、1.5 及び 10 mg/kg 飼料相当⁵、1 日 1 回) して、ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回採取、各臓器及び組織 (肝臓、胸及び脚の筋肉、腹部及び皮下の脂肪) は最終投与後 24 時間以内に採取された。10 mg/kg 飼料相当群については 3、7 及び 14 日間の休薬期間 (乳汁は休薬 2 日、6 日及び 13 日後に採取された) が設けられた。

結果は別紙 5 に示されている。

ブロフラニリド、代謝物 B 及び E の最大の平均残留値は、10 mg/kg 飼料投与群の投与開始 22 日後に採取された乳脂肪で認められ、ブロフラニリドで 0.014

⁵ 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量(0.058 mg/kg 飼料相当)の 0.26、2.6、26 及び 172 倍相当量が設定された。

mg/kg、代謝物 B で 0.884 mg/kg、代謝物 E で 0.014 mg/kg であった。(参照 101、118)

② 残留試験(鶏、単回噴霧)

産卵鶏(ジュリアライト、体重:1.452~2.317 kg、3羽/対照群、42羽/採材群(6羽/時点)、15羽/採卵群、6羽/採血群)を1ケージに1羽ずつ収容し、ブロフラニリドとして0.025%の懸濁液⁶を単回噴霧投与⁷(約37 mL/ケージ)した。調製量はケージ床面積1 m²当たり400 mLを単回噴霧することとし、2.7 Lとした。

投与0、1、3、6、9、12、15、20、30及び42日後に、各採取日14時まで産出された卵を15羽から10個採取した。各時点で採取した全卵を十分に混合・均質化した。また、投与2時間後及び投与1、7、14、21、28及び42日後に、各時点6羽ずつ、皮膚、筋肉、筋胃、肝臓、腎臓及び心臓を採取した。対照群は、投与前日に3羽から試料を採取した。また、採血を投与1、2、4、8、24、48、72、120及び168時間後に行った。これらの試料中のブロフラニリド、代謝物 B 及び E の濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果を表 22~表 24 に示した。

ブロフラニリドは、皮膚において全時点で検出され、最大平均残留値は投与1日後の0.05 µg/g であった。血漿では投与24時間後に1例のみに検出(0.001 µg/mL)された。全卵、筋肉、肝臓、腎臓、心臓及び筋胃では、全時点で全例が LOQ 未満であった。

代謝物 B は、全卵中で投与3日後から投与42日後まで検出され、投与9~20日後に最大平均残留値0.04 µg/g を示した。皮膚及び肝臓では全時点で検出され、それぞれ投与7日後又は1日後に、最大平均残留値0.28 µg/g 又は0.09 µg/g を示した。腎臓では投与7~28日後まで検出され最大平均残留値0.01 µg/g を示したが、投与42日後には LOQ 未満となった。心臓では投与2時間後から28日後まで、筋胃では投与1~28日後まで検出され、心臓で1~14日後、筋胃で1日後に最大平均残留値は0.02 µg/g を示したが、いずれも投与42日後には LOQ 未満となった。筋肉では全時点で全例が LOQ 未満であった。血漿では全時点で検出され、投与168時間後に最大平均濃度0.017 µg/mL を示した。

代謝物 E は、全ての測定試料において全時点で LOQ 未満であった。(参照 96、98)

⁶ ブロフラニリド5%フロアブル製剤を水道水で200倍希釈した。

⁷ ケージの上面、ケージの上面、前面、下面及び後面の4面を中心に、ワクモの生息しやすい場所(ケージの継ぎ目、餌桶の保護金具等)に重点をおく通常の噴霧を模倣し、各面ごとに噴霧器を用いて噴霧した。

表 22 全卵中のプロフラニリド及び代謝物濃度 (µg/g) ^{a, b}

投与後日数	測定対象		
	プロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
0	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
3	<LOQ	0.01 (0.00)	<LOQ
6	<LOQ	0.03 (0.02)	<LOQ
9	<LOQ	0.04 (0.01)	<LOQ
12	<LOQ	0.04 (0.01)	<LOQ
15	<LOQ	0.04 (0.01)	<LOQ
20	<LOQ	0.04 (0.01)	<LOQ
30	<LOQ	0.02 (0.01)	<LOQ
42	<LOQ	0.01 (0.00)	<LOQ

a : 10 試料の平均値 (括弧内は標準偏差)

b : 時点内全て<LOQ の場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQ を 0.01 として算出した。
<LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

表 23 臓器、組織中のプロフラニリド及び代謝物濃度 (µg/g) ^{a, b}

臓器、組織	投与後 (時間)日数	測定対象		
		プロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
皮膚	2(時間)	0.03(0.02)	0.01(0.01)	<LOQ
	1	0.05(0.03)	0.09(0.02)	<LOQ
	7	0.03(0.01)	0.28(0.05)	<LOQ
	14	0.04(0.01)	0.22(0.04)	<LOQ
	21	0.03(0.01)	0.19(0.04)	<LOQ
	28	0.02(0.01)	0.13(0.05)	<LOQ
	42	0.01(0.01)	0.06(0.01)	<LOQ
筋肉	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	7	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	14	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	21	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓	2(時間)	<LOQ	0.04(0.02)	<LOQ
	1	<LOQ	0.09(0.02)	<LOQ
	7	<LOQ	0.06(0.02)	<LOQ
	14	<LOQ	0.05(0.03)	<LOQ
	21	<LOQ	0.0(0.01)	<LOQ
	28	<LOQ	0.03(0.02)	<LOQ
	42	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
腎臓	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ

臓器、 組織	投与後 (時間)日数	測定対象		
		プロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	7	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	14	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	21	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	28	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	心臓	2(時間)	<LOQ	0.01(0.00)
1		<LOQ	0.02(0.00)	<LOQ
7		<LOQ	0.02(0.00)	<LOQ
14		<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
21		<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
28		<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
42		<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋胃	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	7	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	14	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	21	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	28	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : 6羽の平均値 (括弧内は標準偏差)

b : 時点内全て<LOQの場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQを0.01として算出した。

<LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

表 24 血漿中のプロフラニリド及び代謝物濃度 (µg/mL) ^a

投与後時間	測定対象		
	プロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
1	<LOQ	0.002(0.002)	<LOQ
2	<LOQ	0.004(0.001)	<LOQ
4	<LOQ	0.006(0.001)	<LOQ
8	<LOQ	0.007(0.001)	<LOQ
24	0.001(0.000)	0.011(0.001)	<LOQ
48	<LOQ	0.014(0.002)	<LOQ
72	<LOQ	0.016(0.003)	<LOQ
120	<LOQ	0.014(0.001)	<LOQ
168	<LOQ	0.017(0.002)	<LOQ

a : 個体番号順に 2 個体の試料を等量混合して得られた 3 つの分析用試料の平均値 (括弧内は標準偏差)

<LOQ : 定量限界 (0.001 µg/mL) 未満

③ 残留試験（鶏、単回噴霧）

産卵鶏（ジュリア、27 週齢、体重：1.355～1.945 kg、3 羽/対照群、42 羽/採材群（6 羽/時点）、10 羽/採卵群）を 1 ケージに 1 羽ずつ収容し、ブロフラニリドとして 0.025% の懸濁液⁸を単回噴霧投与（約 38 mL/ケージ）した。

投与 0、1、3、6、9、12、15、20、30 及び 42 日後に、各採取日の 14～15 時に 15 羽から産出された卵を 10 個採取した。各時点で採取した全卵を十分に混合・均質化した。また、投与 2 時間後並びに投与 1、7、14、21、28 及び 42 日後に、各時点 6 羽ずつ、皮膚、筋肉、筋胃、肝臓、腎臓及び心臓を採取した。対照群は、投与前日に 3 羽から試料を採取した。これらの試料中のブロフラニリド並びに代謝物 B 及び E の濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果を表 25 及び表 26 に示した。

ブロフラニリドは、皮膚において全時点で検出され、最大平均残留値は投与 1 日後の 0.03 µg/g であった。全卵、筋肉、肝臓、腎臓、心臓及び筋胃では、全時点で全例が LOQ 未満であった。

代謝物 B は、全卵中で投与 3 日後から投与 42 日後まで検出され、投与 6 日後に最大平均最大残留値 0.04 µg/g を示した。皮膚では投与 1～42 日後まで全例で検出され、投与 7 日後に最大平均残留値 0.26 µg/g を示した。肝臓では全時点で検出され、投与 1 及び 7 日後に最大平均残留値 0.06 µg/g を示した。腎臓及び心臓では、投与 1～14 日後に検出され、投与 1 及び 7 日後に最大平均残留値 0.02 µg/g を示したが、投与 21 日後以降はいずれも LOQ 未満となった。筋胃では投与 1 及び 7 日後に検出され、最大平均残留値 0.02 µg/g を示したが、投与 14 日後以降は LOQ 未満となった。筋肉では全時点で全例が LOQ 未満であった。

代謝物 E は、全ての測定試料において全時点で LOQ 未満であった。（参照 96、99）

⁸ ブロフラニリド 5%フロアブル製剤を井水で 200 倍希釈した。

表 25 全卵中のプロフラニド及び代謝物濃度 (µg/g) ^{a, b}

投与後日数	測定対象		
	プロフラニド	代謝物 B	代謝物 E
0	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
3	<LOQ	0.01(0.01)	<LOQ
6	<LOQ	0.04(0.01)	<LOQ
9	<LOQ	0.03(0.01)	<LOQ
12	<LOQ	0.03(0.01)	<LOQ
15	<LOQ	0.03(0.01)	<LOQ
20	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
30	<LOQ	0.02(0.00)	<LOQ
42	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ

a : 10 試料の平均値 (括弧内は標準偏差)

b : 時点内全て<LOQ の場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQ を 0.01 として算出した。
<LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

表 26 臓器、組織中のプロフラニド及び代謝物濃度 (µg/g) ^{a, b}

臓器、組織	投与後 (時間)日数	測定対象		
		プロフラニド	代謝物 B	代謝物 E
皮膚	2(時間)	0.02(0.01)	<LOQ	<LOQ
	1	0.03(0.01)	0.15(0.09)	<LOQ
	7	0.02(0.01)	0.26(0.08)	<LOQ
	14	0.02(0.01)	0.15(0.01)	<LOQ
	21	0.02(0.01)	0.10(0.02)	<LOQ
	28	0.01(0.00)	0.11(0.03)	<LOQ
	42	0.01(0.00)	0.07(0.02)	<LOQ
筋肉	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	7	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	14	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	21	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓	2(時間)	<LOQ	0.03(0.01)	<LOQ
	1	<LOQ	0.06(0.02)	<LOQ
	7	<LOQ	0.06(0.03)	<LOQ
	14	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	21	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	28	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	42	<LOQ	0.01(0.01)	<LOQ
腎臓	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ

臓器、組織	投与後 (時間)日数	測定対象		
		プロフラニリド	代謝物 B	代謝物 E
	1	<LOQ	0.02 (0.01)	<LOQ
	7	<LOQ	0.02 (0.01)	<LOQ
	14	<LOQ	0.01 (0.00)	<LOQ
	21	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
心臓	1	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	7	<LOQ	0.02(0.01)	<LOQ
	14	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	21	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋胃	1	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	7	<LOQ	0.01(0.00)	<LOQ
	14	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	21	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2(時間)	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : 6羽の平均値 (括弧内は標準偏差)

b : 時点内全て<LOQの場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQを0.01として算出した。
<LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

④ 残留試験 (鶏、経口投与)

産卵鶏 (イサブラウン種、12羽/群) に、プロフラニリドを 0.02、0.10 又は 0.51 mg/kg 飼料相当⁹ (0.00117、0.00551 及び 0.02734 mg/kg 体重/日に相当) の用量で 1 日 1 回カプセル経口投与する残留試験が実施された。投与期間は、0.02 mg/kg 飼料相当投与群は 29 日間、0.10 mg/kg 飼料相当投与群は 36 日間、0.51 mg/kg 飼料相当投与群は 50 日間であり、対照群は空のカプセルが 29 日間投与された。また、0.51 mg/kg 飼料相当投与群では最終投与後、14 日間の休薬期間を設ける回復群が設定された。投与開始 1、4、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46 及び 49 日後に、前日午後に採卵し当日まで冷蔵保存したものと当日午前採卵したものを 1 ケージ (4 羽分) ごとに合わせ、十分に混合・均質化した。また、対照群及び各投与群は最終投与 6 時間以内に、肝臓、筋肉 (胸及び脚から等量採取) 並びに脂肪 (腹部及び皮下) を採取した。回

⁹ 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量 (0.008 mg/kg 飼料相当) と比較して高かった。

復群は最終投与 3、7 及び 14 日後にそれぞれ 4 羽ずつから、各臓器、組織を採取した。これらの試料中のブロフラニリド並びに代謝物 B 及び代謝物 E の濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果を表 27～表 29 に示した。

ブロフラニリド及び代謝物 E は、全ての投与群の全ての組織、臓器及び全卵中において LOQ 未満であった。代謝物 B については、0.02 mg/kg 飼料相当投与群において、平均残留濃度は脂肪で 0.0103 µg/g、全卵、肝臓、筋肉では LOQ 未満であった。0.10 mg/kg 飼料相当投与群においては、脂肪で 0.0338 µg/g、全卵、肝臓、筋肉では LOQ 未満であった。0.51 mg/kg 飼料相当投与群においては、脂肪で 0.137 µg/g、肝臓で 0.0185 µg/g、筋肉では LOQ 未満であり、全卵では投与開始 49 日後に平均残留濃度が最高 (0.0183 µg/g) となった。

回復群において、最終投与後のブロフラニリド及び代謝物 E は、全ての組織、臓器及び全卵中において LOQ 未満であった。代謝物 B について、脂肪中濃度は最終投与 14 日後に 0.0351 µg/g まで減衰した。全卵では最終投与 9 日後、肝臓では最終投与 7 日後で LOQ 未満となった。筋肉では全ての時点で LOQ 未満であった。(参照 101、117)

表 27 投与群及び回復群における全卵中の代謝物 B の残留濃度 (µg/g) ^{a, b}

投与後 日数 (最終投与 後日数)	投与量(mg/kg 飼料相当)							
	0.02 ^c		0.10 ^c		0.51 ^d		0.51(回復群) ^e	
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NA	NA
4	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NA	NA
7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NA	NA
10	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0103	0.0101	NA	NA
13	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0124	0.0112	NA	NA
16	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0167	0.0138	NA	NA
19	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0192	0.0145	NA	NA
22	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0164	0.0145	NA	NA
25	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0156	0.0146	NA	NA
28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0209	0.0156	NA	NA
31	NA	NA	<LOQ	<LOQ	0.0226	0.0169	NA	NA
34	NA	NA	<LOQ	<LOQ	0.0224	0.0178	NA	NA
37	NA	NA	NA	NA	0.0214	0.0164	NA	NA
40	NA	NA	NA	NA	0.0198	0.0161	NA	NA
43	NA	NA	NA	NA	0.0177	0.0159	NA	NA
46	NA	NA	NA	NA	0.0206	0.0179	NA	NA
49	NA	NA	NA	NA	0.0189	0.0182	0.0221	0.0183
52(2)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0218	0.0195
56(6)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0132	0.0116
59(9)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<LOQ	<LOQ
63(13)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<LOQ	<LOQ

a: プロフラニド及び代謝物 E は、全ての投与群の全卵中において LOQ 未満であった。

b: 時点内全て<LOQ の場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQ を 0.01 として算出した。

c: 1 ケージ (4 羽) 分を混合して得られた 3 つの分析用試料の平均値。

d: 1 ケージ (4 羽) 分を混合して得られた 6 つ (1~46 日) または 3 つ (49 日) の分析用試料の平均値。

e: 1 ケージ (4 羽) 分を混合して得られた 3 つ (49 及び 52 日) または 2 つ (56 日) の分析用試料の平均値もしくは 1 つの分析用試料の分析値 (59 及び 63 日)。

<LOQ: 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

NA: 分析せず

表 28 投与群における臓器、組織中の代謝物 B の残留濃度 (µg/g) ^{a, b}

用量(mg/kg 飼料相当)	0.02		0.10		0.51	
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
肝臓	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0211	0.0185
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	0.0108	0.0103	0.0392	0.0338	0.152	0.137

a: 1 ケージ (4 羽) 分を混合して得られた 3 つの分析用試料の平均値。

b: 時点内全て<LOQ の場合は<LOQ、時点内に定量値がある場合は<LOQ を 0.01 として算出した。

<LOQ: 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

表 29 回復群における臓器、組織中の代謝物 B の残留濃度 (µg/g) ^a

最終投与後日数	肝臓		筋肉		脂肪	
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
3	0.0101	0.0101	<LOQ	<LOQ	0.104	0.104
7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0941	0.0941
14	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0351	0.0351

^a : 1 ケージ (4 羽) 分を混合して得られた分析用試料の分析値。

<LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

(6) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び家畜残留試験 [Ⅱ. 4. (5)] の分析値を用いて、農産物についてはブロフラニリド (親化合物のみ)、畜産物についてはブロフラニリド及び代謝物 B をばく露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 30 に示されている (別紙 6 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請又は登録された使用方法から、ブロフラニリド及び代謝物 B 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 30 食品中から摂取されるブロフラニリド及び代謝物 B の推定摂取量

	国民平均 (体重 : 55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重 : 16.5 kg)	妊婦 (体重 : 58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重 : 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	136	58.9	140	152

5. 動物体内動態試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移 (単回投与)

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

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 31 に示されている。

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

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

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

表 31 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

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

注) ()内の数字は、パラメータ算出に係る許容基準を満たしていない。

AUC_t : 定量可能な最終採取時点までの AUC

b. 血中濃度推移 (反復経口投与)

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

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 32 に示されている。

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

表 32 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

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

注) ()内の数字は、パラメータ算出に係る許容基準を満たしていない。

AUC_t: 定量可能な最終採取時点までの AUC

c. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5.(1)④c.] における胆汁、尿、ケージ洗浄液、肝臓及びカーカス¹⁰中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では 16.3%~22.9%、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では低用量投与群で 14.2%~18.8%、高用量投与群で 2.27%と算出された。

② 分布

a. 分布 (単回経口投与①)

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

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 33 に示されている。

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

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

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

¹⁰ 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。)

24 時間後で高かった。(参照 2、5)

表 33 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	投与 4 時間後	投与 24 時間後	投与 72 時間後
[b-ben- ¹⁴ C] ブロフラ ニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(3.55)、副腎(2.34)、甲状腺(2.30)、肝臓(1.66)、膵臓(1.62)、精巣上体(1.12)、カーカス(1.00)、肺(0.838)、腎臓(0.708)、骨髄(0.667)、心臓(0.605)、下垂体(0.450)、血漿(0.403)、骨格筋(0.395)、脾臓(0.304)、精巣(0.273)、全血(0.244)、脳(0.180)、骨(0.086)、血球(0.052)	腹部脂肪(6.88)、精巣上体(1.56)、副腎(1.40)、膵臓(1.16)、甲状腺(0.881)、カーカス(0.864)、肝臓(0.857)、腎臓(0.427)、肺(0.408)、心臓(0.257)、骨格筋(0.214)、血漿(0.209)、脾臓(0.198)、下垂体(0.197)、骨髄(0.192)、精巣(0.164)、全血(0.136)、脳(0.096)、血球(0.048)	腹部脂肪(3.42)、精巣上体(1.36)、副腎(0.504)、膵臓(0.459)、肝臓(0.412)、カーカス(0.337)、甲状腺(0.329)、腎臓(0.209)、精巣(0.148)、肺(0.148)、心臓(0.083)、脾臓(0.080)、血漿(0.065)、骨髄(0.058)、骨格筋(0.057)、全血(0.051)、血球(0.034)
		雌	腹部脂肪(4.14)、副腎(2.50)、甲状腺(2.13)、膵臓(1.86)、肝臓(1.83)、卵巣(1.69)、カーカス(1.19)、肺(0.946)、腎臓(0.831)、心臓(0.693)、骨格筋(0.435)、脾臓(0.387)、血漿(0.375)、子宮(0.322)、全血(0.235)、脳(0.219)、下垂体(0.076)、骨(0.065)、血球(0.048)	腹部脂肪(10.1)、卵巣(2.18)、膵臓(1.66)、カーカス(1.32)、副腎(1.27)、肝臓(1.21)、子宮(0.800)、肺(0.637)、腎臓(0.412)、心臓(0.379)、脾臓(0.301)、血漿(0.228)、全血(0.154)、骨格筋(0.103)、血球(0.055)	腹部脂肪(4.88)、卵巣(0.967)、副腎(0.852)、膵臓(0.738)、子宮(0.649)、肝臓(0.576)、カーカス(0.551)、甲状腺(0.515)、肺(0.252)、腎臓(0.231)、心臓(0.166)、脾臓(0.162)、骨髄(0.132)、下垂体(0.093)、血漿(0.092)、全血(0.076)、脳(0.064)、血球(0.054)
標識体	投与量	性別	投与 1 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
[c-ben- ¹⁴ C] ブロフラ ニリド	500 mg/kg 体重	雄	腎臓(13.4)、肝臓(11.3)、副腎(6.47)、甲状腺(5.03)、肺(3.74)、膵臓(3.54)、カーカス(3.54)、血漿(3.40)、腹部脂肪(3.27)、下垂体(2.97)、心臓(2.81)、全血(2.56)、精巣上体(2.11)、骨髄(1.82)、脾臓(1.75)、骨(1.68)、血球(1.55)	カーカス(51.3)、腹部脂肪(16.8)、副腎(10.7)、肝臓(8.43)、膵臓(5.12)、精巣上体(4.96)、甲状腺(4.41)、下垂体(4.20)、腎臓(4.03)、肺(2.47)、心臓(2.42)、血漿(1.83)、骨髄(1.72)、骨格筋(1.44)、脾臓(1.28)、全血(1.27)、精巣(1.24)、血球(0.600)	腹部脂肪(32.0)、カーカス(11.3)、副腎(10.0)、精巣上体(7.31)、膵臓(6.53)、肝臓(4.75)、甲状腺(4.41)、腎臓(2.48)、肺(2.16)、心臓(1.28)、血漿(1.16)、骨格筋(0.975)、脾臓(0.963)、全血(0.852)、骨髄(0.699)、精巣(0.652)、血球(0.477)

標識体	投与量	性別	投与 1 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
		雌	肝臓(10.6)、腎臓(7.88)、副腎(6.73)、卵巣(5.18)、甲状腺(4.28)、膵臓(4.00)、肺(3.09)、血漿(2.90)、心臓(2.89)、骨髄(2.61)、腹部脂肪(2.41)、子宮(2.22)、脾臓(2.09)、全血(1.96)、カーカス(1.55)、骨格筋(1.35)、骨(1.22)、脳(0.905)、血球(0.715)	カーカス(29.1)、肝臓(8.90)、腹部脂肪(7.01)、副腎(5.13)、卵巣(3.33)、甲状腺(3.16)、腎臓(2.88)、膵臓(2.78)、肺(1.88)、心臓(1.84)、骨髄(1.25)、血漿(1.20)、脾臓(0.959)、子宮(0.929)、全血(0.882)、骨格筋(0.800)、血球(0.464)	腹部脂肪(17.6)、カーカス(12.9)、肝臓(4.98)、副腎(4.97)、卵巣(3.84)、膵臓(3.53)、甲状腺(2.40)、腎臓(1.54)、肺(1.26)、子宮(1.22)、心臓(0.835)、血漿(0.747)、全血(0.550)、骨格筋(0.542)、脾臓(0.538)、血球(0.288)

b. 分布（単回経口投与②）

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

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 34 に示されている。

主要臓器及び組織における残留放射能の合計は、[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では 0.33%TAR~0.49%TAR、[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリド投与群では低用量投与群で 0.71%TAR~1.45%TAR、高用量投与群で 0.10%TAR であった。いずれの投与群においても残留放射能の分布に顕著な差は認められず、残留放射能濃度は腹部脂肪で比較的高かった。各臓器及び組織への残留濃度は、雄に比べて雌で高い傾向が認められた。（参照 2、3）

表 34 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

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

ND：検出されず

c. 分布（反復経口投与）

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹/群）に [b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、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 35 に示されている。

残留放射能の分布に顕著な性差は認められなかった。

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

表 35 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

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

③ 代謝

a. 代謝 (単回経口投与)

分布試験 [5.(1)②a.] で得られた血漿、肝臓、腎臓及び脂肪、尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④a.] で得られた投与後 96 時間の尿及び糞、並びに胆汁中排泄試験 [5.(1)④c.] で得られた投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物は表 36、胆汁、尿及び糞中の主要代謝物は表 37 に示されている。

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

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

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

表 36 血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物 (%TRR)

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

ND：検出されず、NA：抽出液中放射能が少ないため分析されず

表 37 胆汁、尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

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

注) ・①：尿及び糞中排泄試験、②：胆汁中排泄試験

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

ND：検出されず

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

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

b. 代謝（反復経口投与）

尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④b.] で得られた糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中の主要代謝物は表 38 に示されている。

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

表 38 糞中の主要代謝物 (%TAR)

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

^a : 投与後経過時間

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

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

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄（単回経口投与）

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

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 39 に示されている。

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

表 39 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

ND：検出されず

^a：水及びエタノール洗浄液の合計

b. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

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

尿及び糞中排泄率は表 40 に示されている。

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

表 40 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

注) 各投与日当たりの投与量に対する回収率

^a：投与後経過時間

c. 胆汁中排泄

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

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 41 に示されている。

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

本試験並びに尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④a.] における糞中排泄率から、投
与放射能は主に胆汁を介することなく糞中排泄されると考えられた。(参照 2、
6)

表 41 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

/: 該当なし

a: 水及びエタノール洗浄液の合計

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）

ブロフラニリド（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 42 に示されている。（参照 2、41）

表 42 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar Hannover ラット ^a 雌 5 匹	>5,000		投与量：550、1,750、5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

／：該当なし

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

(2) 一般薬理試験

ブロフラニリドのラット、マウス、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 43 に示されている。（参照 2、40、96、100）

表 43 一般薬理試験結果概要

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

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
呼吸器系及び循環器系	呼吸数、1 回換気 量、分時 換気量 血圧（収 縮期、拡 張期、平 均血 圧）、心 拍数、心 電図(PQ、 QRS、 QT、QTc)	ビーグル犬	雄 4	0、100、 300、1,000 (経口) ^b	1,000	—	影響なし
中枢神経系	自発運動 量	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 5	0、125、 500、2,000 (経口) ^a	2,000	—	影響なし
	ペンチレ ンテトラ ゾール誘 発痙攣作 用 (拮抗作用)	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 10	0、125、 500、2,000 (経口) ^a	2,000	—	影響なし
	ペンチレ ンテトラ ゾール誘 発痙攣作 用 (協力作用)	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 10	0、125、 500、2,000 (経口) ^a	500	2,000	2,000 mg/kg : 強直性痙攣又は 死亡の発現例数 が減少
	睡眠作用 ペントバ ルビター ル誘発	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 10	0、125、 500、2,000 (経口) ^a	2,000	—	影響なし
	疼痛閾値 (Randall- Selitto 法)	Wistar (Crlj:WI) ラット	雄 10	0、125、 500、2,000 (経口) ^a	2,000	—	影響なし
	体温（テ レメトリ ー）	ビーグル犬	雄 4	0、100、 300、1,000 (経口) ^b	1,000	—	影響なし

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
水及び電解質代謝	Wistar (CrIj:WI) ラット	雄 10	0、125、500、2,000 (経口) ^a	500	2,000	2,000 mg/kg : カリウム排泄量増加
消化器系	Wistar (CrIj:WI) ラット	雄 10	0、125、500、2,000 (経口) ^a	2000	—	影響なし
自律神経系	薬物誘発収縮 (摘出回腸) アセチルコリン塩化バリウム	Hartley モルモット	雄 5 <i>in vitro</i> マグヌス法 ^c 6×10 ⁻⁵ 、6×10 ⁻⁴ 、6×10 ⁻³ mg/mL	6×10 ⁻⁴ mg/mL	6×10 ⁻³ mg/mL	6×10 ⁻³ mg/mL : アセチルコリン、塩化バリウム収縮を抑制
	薬物誘発収縮 (摘出回腸) ヒスタミン セロトニン	Hartley モルモット	雄 5 <i>in vitro</i> マグヌス法 ^c 6×10 ⁻⁵ 、6×10 ⁻⁴ 、6×10 ⁻³ mg/mL	6×10 ⁻³ mg/mL ^d	—	影響なし

— : 最小作用量は設定されなかった。

a : 溶媒 (1%メチルセルロース)

b : ゼラチンカプセル投与

c : 溶媒 (1%DMSO [ジメチルスルホキシド]水溶液)

d : 参照 96 では 6×10⁻⁵、参照 100 では 6×10⁻³ と記載されているが、後者が正しいと考えた。

<反復投与試験におけるプロフラニド及び代謝物 B の血漿中濃度について>

動物体内動態試験 [5. (1)] でもみられたように、ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7. (1)~(3)]、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8. (2)] 並びにマウスを用いた 78 週間発がん性試験 [8. (3)] において、投与量とプロフラニド及び代謝物 B の血漿中濃度に一貫した線形性はなく、投与量の増加による吸収の飽和が考えられた。いずれの試験においても、プロフラニドに比べて代謝物 B の血漿中濃度が高かったことから、プロフラニドは生体内で迅速に代謝されると考えられた。プロフラニド及び代謝物 B の血漿中濃度について、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験でプロフラニドが雄に比べて雌で高く認められたことを除いて、顕著な性差は認められなかった。

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

7. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット [主群：一群雌雄各 10 匹、回復群（0 及び 15,000 ppm 投与群）：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌投与（原体：0、500、1,500、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 14、42 及び 72 日に主群の各投与群の全動物から採血して、プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 45 参照）。また、投与 13 週に、全動物を対象とした FOB 並びに対照群及び 15,000 ppm 投与群を対象とした骨髄検査がそれぞれ実施された。

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

表 44 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

表 45 プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

FOB 及び骨髓検査では検体投与による影響は認められなかった。

1,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量¹¹増加、500 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められず、また、これらは回復群では認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

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

表 46 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与 0～7 日以降) ^a	・ 体重増加抑制(投与期間累積) ^{§1, a} ・ 卵巣比重量増加 ^a
5,000 ppm 以上		
1,500 ppm 以上		・ 心絶対及び比重量増加 ・ 脾髄外造血亢進 ^{§1}
500 ppm 以上	・ Ret 増加 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ^b 、脾比重量増加 ^{§2, b} ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯) ^c ・ 脾髄外造血亢進 ^{§1}	・ Ret 増加 ・ 副腎及び脾絶対及び比重量増加 ^b ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯) ^c 及び細胞肥大(び漫性) ・ 卵巣間質腺細胞空胞化 ^d

注) 回復期間終了時の血液学的検査は行われなかった。

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：15,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：回復群では認められなかった。

b：回復群においても増加（副腎）又は増加傾向（脾臓）が認められた。

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

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 10 匹、血漿中濃度測定群：一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 90 日に血漿中濃度測定群の各投与群雌雄各 4 匹から採血して、ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 48 参照）。

¹¹ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 47 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

表 48 ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、7,000 ppm 投与群の雌で副腎皮質細胞空胞化（束状帯）等が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 7,000 ppm（955 mg/kg 体重/日）、雌で 1,500 ppm（230 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、58）

表 49 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 22、44 及び 71 日に各投与群の雌雄各 5 匹から採血して、ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 50 参照）。

表 50 ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

性別	化合物	ブロフラニリド				代謝物 B			
		0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
雄	投与 22 日	—	—	0.0111	0.0558	—	5.37	8.05	22.3
	投与 44 日	—	—	0.0489	0.0408	0.0356	5.55	10.4	17.3
	投与 71 日	—	0.00519	0.0194	0.0460	0.0267	6.43	11.4	17.2

性別	化合物 投与量	プロフラニリド				代謝物 B			
		0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
雌	投与 22 日	—	—	0.0832	0.0911	0.00438	3.80	13.9	16.4
	投与 44 日	—	0.00911	0.0613	0.126	0.0391	7.56	14.4	18.8
	投与 71 日	—	0.00856	0.111	0.131	0.0313	8.52	15.9	18.4

—：検出されず

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

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

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、59）

表 51 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ TG 増加 ・ 肝絶対 [§] 及び比重量増加	・ ALP 増加 ・ 肝絶対 [§] 及び比重量増加
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎皮質細胞肥大（束状帯、び漫性）等、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日未満、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、64）

表 52 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：いずれの投与群においても、1例に認められ、所見の程度は軽微であった。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹、発がん性群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与〔原体：0、30（慢性毒性群のみ）、100、300、1,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 53 参照〕による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与 2、12、25、38 及び 51 週に慢性毒性群の各投与群雌雄各 10 匹から採血して、プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 54 参照）。

表 53 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

/：該当なし

表 54 プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

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

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

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 55、精巣、子宮及び卵巣における腫瘍性病変の発生頻度は表 56 に示されている。

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

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

本試験において、雄では 100 ppm 以上投与群の慢性毒性群において副腎皮質細胞空胞化(全領域)が認められ、雌では 100 ppm 以上投与群の発がん性群において卵巣間質腺細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雄で 30 ppm (1.7 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm 未満 (5.9mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 2、65)

(精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生メカニズムに関しては [13. (1)①及び②] を参照)

表 55-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

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

*：慢性毒性群のみで設定された。

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

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

§3：発がん性群では 300 ppm 以上投与群で認められた。

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

表 55-2 慢性毒性群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

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

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

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

表 56 精巣、子宮及び卵巣における腫瘍性病変の発生頻度

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

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

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 認められた腫瘍は、いずれも良性。

b : 生殖索間質由来腫瘍のいずれかを有する動物数

c : 生殖索間質由来腫瘍の合計数

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群 : 一群雌雄各 51 匹、血漿中濃度測定群 : 一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、200、1,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 57 参照) による 78 週間発がん性試験が実施された。投与 4、24、52 及び 78 週に血漿中濃度測定群の各投与群雌雄各 5 匹から採血して、プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された (結果は表 58 参照)。

表 57 78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

表 58 ブロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

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

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、7,000 ppm 投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 7,000 ppm (雄：745 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (172 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、66)

9. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験（ラット）

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

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

(2) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 59 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 59 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	99	320	1,040
	雌	118	423	1,140

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

10. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、100、300、1,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 60 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 60 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

各投与群で認められた毒性所見は表 61 に示されている。

本試験において、親動物では 100 ppm 以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞空胞化（束状帯及び球状帯）等、児動物では 1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物で 30 ppm（P 雄：2.3 mg/kg 体重/日、P 雌：2.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：2.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：2.7 mg/kg 体重/日）、児動物で 300 ppm（P 雄：22.6 mg/kg 体重/日、P 雌：26.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：25.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：28.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、67）

表 61 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	15,000 ppm		・ GGT 増加	・ 体重増加抑制 ・ RBC 及び Hb 減少 ・ 肝絶対重量増加	
	1,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制（投与 0～7 日及び 63～70 日） ・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性)	・ 体重増加抑制（哺育 7～14 日） ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ Ret 増加 ・ T.Bil 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾臓絶対及び比重量増加	・ Chol 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性)	
	300 ppm 以上	・ 副腎絶対重量増加	・ Chol 増加 ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性)	・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性) ・ Chol 増加 ・ 肝比重量増加、卵巣絶対及び比重量増加 ・ 卵巣間質腺細胞空胞化	
	100 ppm 以上	・ 副腎比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)	・ 副腎、卵巣絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯) ・ 卵巣間質腺細胞空胞化	・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)	・ 副腎絶対及び比重量増加 [§] ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)
	30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
	児動物	15,000 ppm			
1,500 ppm 以上		・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 胸腺絶対及び比重量減少	・ 体重増加抑制 ・ 胸腺絶対及び比重量減少	・ 体重増加抑制 ・ 胸腺絶対及び比重量減少
300 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見について、統計検定は実施されていない。

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

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、68）

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口投与 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、69)

1 1. 遺伝毒性試験

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

結果は表 62 に示されているとおり全て陰性であったことから、ブロフラニリドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、70~73)

表 62 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①33~10,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②33~10,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	①39.1~5,000 µg/mL (-S9) 39.1~312.5 µg/mL (+S9) ②10.0~80.0 µg/mL (+/-S9) (いずれも 4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(CHL/IU)	① 72.0~3,000 µg/mL(-S9) 72.0~648 µg/mL(+S9) (6 時間処理) ② 43.8~350 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験 NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 時間後に標本作製。2,000 mg/kg 体重群については、48 時間後にも標本作製。)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)

ブロフラニリド原体のラットを用いた急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)

が実施された。

結果は表 63 に示されている。(参照 2、42、43)

表 63 急性毒性試験結果概要 (経皮投与及び吸入ばく露、原体)

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

a : 24 時間半閉塞貼付

b : 4 時間ばく露 (ダスト)

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

CBA マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果はいずれも陰性であった。(参照 2、52~55)

(3) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮投与 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週、溶媒 : 1%CMC 溶液) による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、62)

(4) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

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

各ばく露群で認められた毒性所見は表 64 に示されている。

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

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

表 64 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

§1：統計学的有意差はないが、検体ばく露の影響と考えられた。

§2：0.2 mg/L ばく露群では統計学的有意差はないが、検体ばく露の影響と考えられた。

§3：1 mg/L ばく露群では統計学的有意差はないが、検体ばく露の影響と考えられた。

a：回復群では認められなかった。

b：褐色フレーク状の外観を伴い、ヘモジデリンであると考えられた。

c：回復群において、発生頻度の低下及び所見の程度軽減が認められた。

d：繊毛消失及び上皮細胞平坦化が認められた。

e：繊毛の限局性消失を伴う好塩基性上皮及び炎症細胞の軽微な浸潤を伴う。

f：回復群では、発生頻度の低下及び所見の程度軽減が認められた。

1 3. その他の試験

(1) 精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序検討試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8. (2)] において、15,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫、1,500 ppm 以上投与群の雌で子宮内膜腺癌及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍（黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍）の合計の発生頻度増加が認められたことから、発生機序検討試験が行われた。

① 血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（主群：一群雌雄各 16 匹、衛星群：一群雌雄各 8 匹）に 90 日間混餌投与（原体：0、500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 65 参照）して、主群では投与 10、45 及び 91 日に血中ホルモン濃度、投与 8、42 及び 85/88 日に尿中アルドステロン及びクレアチニン濃度がそれぞれ測定され、衛

星群では投与 6 及び 90 日に ACTH 刺激試験¹²が実施された。

表 65 血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験（ラット）の
平均検体摂取量

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

各投与群で認められた影響は表 66、血中 FSH、LH、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、プロラクチン及びコルチコステロン濃度は表 67、尿中アルドステロン/クレアチニン比は表 68、ACTH 刺激試験結果は表 69 にそれぞれ示されている。

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

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

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

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

¹² ACTH を単回筋肉内注射し、投与 6 日では ACTH 投与 45 分後、投与 90 日では ACTH 投与前及び投与 45 分後にそれぞれ採血して、血中コルチコステロン濃度が測定された。

表 66 血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験（ラット）で認められた影響

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

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

a : 15,000 ppm 投与群は、投与 1~8 日以降。

表 67 血中 FSH、LH、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、プロラクチン及びコルチコステロン濃度

測定項目	性別 ^a	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
FSH (ng/mL)	雌	投与 10 日	5.82±5.01	3.77±2.28(65)	5.19±2.97(89)
		投与 45 日	4.85±2.95	5.46±3.80(113)	4.02±2.54(83)
		投与 91 日	4.61±3.19	6.83±6.91(148)	4.13±3.32(90)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	3.64±1.23	3.02±0.40(83)	3.19±0.66(88)
		投与 45 日	3.42±1.10	4.45±3.21(130)	3.31±1.77(97)
		投与 91 日	3.01±1.12	2.87±0.95(95)	2.74±1.11(91)
LH (ng/mL)	雄	投与 10 日	2.3±0.3	2.5±0.3(109)	2.6±0.4(113)
		投与 45 日	2.0±0.4	2.3±0.5(115)	2.6±0.8(130*)
		投与 91 日	1.2±0.5	1.2±0.4(100)	1.8±1.0(150)
	雌	投与 10 日	2.2±0.7	1.9±0.5(86)	2.1±0.5(95)
		投与 45 日	1.8±0.3	2.2±0.6(130*)	2.4±0.5(133*)
		投与 91 日	1.8±0.8	1.9±0.4(106)	2.6±0.7(144*)
	雌 (発情休止期)	投与 10 日	2.2±0.7	1.9±0.4 (86)	2.2±0.5(100)

測定項目	性別 ^a	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
		投与 45 日	1.8±0.4	2.3±0.7(128)	2.4±0.5(133*)
		投与 91 日	1.9±0.9	2.1±0.4(111)	2.8±0.7(147*)
		投与 10 日	44.8±20.1	37.3±21.2(83)	32.3±15.8(72*)
プロゲステロン (nmol/mL)	雌	投与 45 日	53.7±21.2	58.8±20.1(109)	41.2±18.0(77)
		投与 91 日	61.5±30.9	55.2±27.9(90)	52.1±27.9(85)
		投与 10 日	47.0±21.8	37.0±22.7(79)	33.0±18.7(70)
	雌 (発情休止期)	投与 45 日	59.0±22.0	64.2±20.3(109)	41.3±16.6(70)
		投与 91 日	66.4±33.6	53.2±29.3(80)	55.6±30.0(84)
		投与 10 日	47.0±21.8	37.0±22.7(79)	33.0±18.7(70)
テストステロン (nmol/L)	雄	投与 45 日	16.2±12.7	13.0±7.0(80)	12.5±5.8(77)
		投与 91 日	15.7±11.3	9.8±2.6(62)	12.1±7.2(77)
		投与 10 日	11.3±4.4	29.4±27.3(260*)	29.4±28.1(260*)
エストラジオール (pmol/L)	雌	投与 45 日	207±69	206±73(99)	217±59(105)
		投与 91 日	205±87	242±96(118)	226±69(111)
		投与 10 日	203±51	196±31(97)	189±26(93)
	雌 (発情休止期)	投与 45 日	216±77	205±75(95)	218±66(101)
		投与 91 日	219±97	274±99(125)	234±74(107)
		投与 10 日	208±55	196±33(94)	197±29(94)
プロラクチン (ng/mL)	雄	投与 45 日	22.2±41.5	14.3±16.6(64)	39.2±88.1(177)
		投与 91 日	3.9±4.0	6.7±11.7(172)	8.2±12.9(210)
		投与 10 日	15.5±19.9	9.3±10.8(60)	21.4±34.4(138)

測定項目	性別 ^a	検査日	投与群			
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm	
コルチコステロン (ng/mL)		投与 91 日	11.0±10.1	15.8±24.9(144)	7.5±15.5(68*)	
		雌 (発情休止期)	投与 10 日	12.2±13.7	6.5±6.7(53)	14.5±16.9(119)
			投与 45 日	22.1±46.7	10.9±8.2(49)	9.7±12.1(44)
		投与 91 日	11.6±10.9	6.6±6.3(57)	8.0±17.1(69*)	
	雄	投与 10 日	143±101	141±107(99)	156±115(109)	
		投与 45 日	212±75	188±81(88)	145±77(69*)	
		投与 91 日	129±83	190±107(147)	154±83(119)	
	雌	投与 10 日	345±175	250±135(73)	281±151(119)	
		投与 45 日	422±200	471±240(112)	357±245(85)	
投与 91 日		345±185	391±231(113)	470±292(136)		
雌 (発情休止期)	投与 10 日	327±189	259±132(79)	346±139(106)		
	投与 45 日	472±190	460±228(98)	341±257(72)		
	投与 91 日	345±185	346±202(100)	524±297(152)		

平均値±標準偏差

() : 対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05 (Wilcoxon rank 検定)

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

表 68 尿中アルドステロン/クレアチニン比

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

平均値±標準偏差

(): 対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05 (Wilcoxon rank 検定)

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

表 69 ACTH 刺激試験における血中コルチコステロン濃度

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

平均値±標準偏差

(): 対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05 (Wilcoxon rank 検定)

② 下垂体の免疫組織化学的検査

ラットを用いた血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験 [13. (1)①] から得られた下垂体組織標本を用いて、免疫組織化学的染色により、下垂体前葉における LH の発現状態が確認された。また、免疫染色標本についてピアレビューが実施された。

下垂体前葉における LH 陽性細胞の割合は表 70、ピアレビュー結果は表 71 に示されている。

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

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

表 70 下垂体前葉における LH 陽性細胞の割合

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

表 71 ピアレビュー結果

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

注) いずれも平均値 (n=12)

a: 0=所見なし、1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=顕著

<精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序のまとめ>

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

雌ラットにおける卵巣の生殖索間質由来腫瘍の発生頻度増加は、卵巣間質に脂

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

(2) 28日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雄 10 匹）を用いて、プロフラニリドを混餌投与（原体：0、1,200、4,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 72 参照）し、投与 23 日にヒツジ赤血球を単回腹腔内投与して、28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 72 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。（参照 2、85）

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物/分解物及び原体混在物）

1. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（代謝物/分解物及び原体混在物）

代謝/分解物 B、C 及び D 並びに原体混在物 1、2、3 及び 4 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 73 に示されている。（参照 2、44～50）

表 73 急性経口毒性試験結果概要（代謝/分解物及び原体混在物）

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

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

b : 毒性等級法による評価。溶媒としてコーン油が用いられた。

2. 亜急性毒性試験（原体混在物）

（1）28 日間亜急性毒性試験（原体混在物 4、ラット）

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

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

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で前胃境界縁扁平上皮過形成が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 330 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、63）

3. 遺伝毒性試験（代謝物/分解物及び原体混在物）

代謝物 B（動物及び植物由来）、代謝/分解物 C（動物、植物及び水中由来）及び分解物 D（水中由来）、原体混在物 1、2、3 及び 4 の細菌を用いた復帰突然変異試験、原体混在物 4 のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用い

た染色体異常試験並びにラットを用いた小核試験が実施された。

結果は表 74 に示されている。

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

表 74 遺伝毒性試験結果概要（代謝/分解物及び原体混在物）

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

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 2		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	プレインキュベーション法 156～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 3		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	プレインキュベーション法 4.88～78.1 µg/プレート(-S9) 78.1～1,250 µg/プレート(+S9)	陰性
原体混在物 4	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株/pKM101)	プレインキュベーション法 313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU)	① 1,000～2,000 µg/mL(-S9) 1,250～1,750 µg/mL(+S9) (6 時間処理) ② 1,500～2,000 µg/mL(-S9) (24 時間処理) ③ 1,500～2,000 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陽性 ^a
	<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与、最終投与 24 時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

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

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「ブロフラニリド」の食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（未成熟とうもろこし、だいず等）、家畜における薬物動態試験（鶏）、家畜代謝試験（ヤギ）、家畜残留試験（ウシ及び鶏）の成績等が新たに提出された。

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

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

¹⁴C で標識したブロフラニリドを産卵鶏に単回経口投与した薬物動態試験では、投与 2 から 4 時間後までに最高血中濃度を示した。産卵鶏に ¹⁴C で標識したブロフラニリドを 14 日間反復経口投与した薬物動態試験の結果、放射能濃度は、最終投与 6 時間後の可食部で 0.1%TAR~21.6%TAR を示し、脂肪組織で最も高く、以下卵黄、筋肉、肝臓の順で高値を示した。排泄物は 56%TAR~65%TAR を示し、主要排泄経路は排泄物であることが示唆された。また、同試験の結果 10%TRR を超えて可食部より検出された代謝物は、代謝物 B 及び E であり、そのうち代謝物 B が大半を占めており主要代謝物であると考えられた。代謝物 E は卵白で 15.8%TRR 検出されたが、その他の臓器等からは低濃度検出されるに留まった。

ヤギに ¹⁴C で標識したブロフラニリドを 10 日間反復経口投与した家畜代謝試験の結果、代謝物 B、E、F、K、L 及び M が 10%TRR を超えて認められた。

ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物とした泌乳牛を用いた家畜残留試験の結果、いずれも乳脂肪で最も高い残留が認められ、最大の平均残留値はブロフラニリドで 0.014 mg/kg、代謝物 B で 0.884 mg/kg、代謝物 E で 0.014 mg/kg であった。

ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物とし、産卵鶏にブロフラニリド 0.025%の懸濁液を単回噴霧投与した残留試験の結果、ブロフラニリドは皮膚からのみ検出され最大平均残留値は 0.05 µg/g であった。代謝物 B は各種臓器より検出されたが筋肉からは検出されず、その最大平均残留値は皮膚で 0.28 µg/g であった。代謝物 E は、全ての測定試料において検出されなかった。

ブロフラニリド並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物とした産卵鶏を用いた反復経口投与による家畜残留試験の結果、ブロフラニリド及び代謝物 E の残留値

は、投与群及び休薬群を含む全ての組織、臓器及び卵において定量限界未満であった。代謝物 B の最大平均残留値は脂肪で 0.137 mg/kg であった。

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

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

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

植物代謝試験において 10%TRR を超える代謝物は認められなかったことから、農産物中のばく露評価対象物質をプロフラニリド(親化合物のみ)と設定した。

家畜における薬物動態試験及び家畜代謝試験において、10%TRR を超える代謝物として、B、E、F、K、L 及び M が認められた。代謝物 B はラットでも認められており、急性毒性は弱く(LD₅₀：2,000 mg/kg 体重超)、復帰突然変異試験の結果は陰性であったが、家畜残留試験の結果、プロフラニリドよりも可食部への残留値が高いと考えられた。代謝物 E はラットでも認められており、噴霧投与及び経口投与(予想飼料最大負荷量)した家畜残留試験の結果、いずれの試料からも検出されなかった。代謝物 F もラットで認められた。一方、K、L 及び M はラットで認められないが、いずれも代謝物 B 又は E の水酸化体のグルクロン酸抱合体であり、また、家畜代謝試験において 10%TRR を超えたのは肝臓のみであった。以上のことから、畜産物中のばく露評価対象物質をプロフラニリド及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 75 に示されている。

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

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

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

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

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

表 75 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,500、 5,000、15,000 ppm	雄：－ 雌：－	雄：35 雌：41	雌雄：副腎皮質細胞空 胞化(束状帯及び球状 帯)等
		雄：0、35、104、345、 1,110 雌：0、41、126、418、 1,240			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 試験	慢性毒性群： 0、30、100、300、 1,500、15,000 ppm 発がん性群： 0、100、300、1,500、 15,000 ppm	雄：1.7 雌：－ (発がん性群) 雄：4.5 雌：－	雄：5.7 雌：5.9 (発がん性群) 雄：14 雌：5.9	雄：副腎皮質細胞空胞 化(全領域) 雌：卵巢間質腺細胞空 胞化 (雄で精巣間細胞腫、 雌で卵巢生殖索間質 由来腫瘍の合計及び 子宮内膜腺癌)
		慢性毒性群： 雄：0、1.7、5.7、16、 84、822 雌：0、2.1、7.2、20、 104、1,130 発がん性群： 雄：0、4.5、14、70、 709 雌：0、5.9、19、95、 953	(慢性毒性群) 雄：1.7 雌：7.2	(慢性毒性群) 雄：5.7 雌：20	
90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,500、5,000、 15,000 ppm	雄：1,040 雌：1,140	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認 められない)	
	雄：0、99、320、 1,040 雌：0、118、423、 1,140				
2世代繁殖 試験	0、30、100、300、 1,500、15,000 ppm	親動物 P雄：2.3 P雌：2.5	親動物 P雄：7.5 P雌：8.3	親動物： 雌雄：副腎皮質細胞空 胞化(束状帯及び球状 帯)等	
	P雄：0、2.3、7.5、 22.6、112、1,150 P雌：0、2.5、8.3、 26.7、126、1,260 F ₁ 雄：0、2.6、8.6、 25.6、128、1,290 F ₁ 雌：0、2.7、9.1、 28.7、137、1,390	F ₁ 雄：2.6 F ₁ 雌：2.7 児動物 P雄：22.6 P雌：26.7 F ₁ 雄：25.6 F ₁ 雌：28.7	F ₁ 雄：8.6 F ₁ 雌：9.1 児動物 P雄：112 P雌：126 F ₁ 雄：128 F ₁ 雌：137	児動物： 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響 は認められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性 所見なし (催奇形性は認められ ない)
マウス	90 日間 亜急性毒性 試験	0、200、1,500、7000 雄：0、26.3、199、 955 雌：0、32.3、230、 1,150	雄：955 雌：230	雄：－ 雌：1,150	雄：毒性所見なし 雌：副腎皮質細胞空胞 化(束状帯)等
	78 週間 発がん性 試験	0、200、1,500、 7,000 ppm 雄：0、21、157、745 雌：0、22、172、820	雄：745 雌：172	雄：－ 雌：820	雄：毒性所見なし 雌：副腎絶対及び比重 増加 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性 所見なし (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90 日間亜 急性毒性 試験	0、100、300、1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：肝絶対及び比重 増加等
	1 年間慢性 毒性試験	0、100、300、1,000	雄：－ 雌：100	雄：100 雌：300	雄：副腎皮質細胞肥大 (束状帯、び慢性)等 雌：副腎絶対及び比重 増加等
ADI			NOAEL：1.7 SF：100 ADI：0.017		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験のうち慢性 毒性群		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	DM-8007	3-ベンズアミド- <i>N</i> [2-ブromo-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド
C	S(PFP-OH)-8007	<i>N</i> [2-ブromo-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(<i>N</i> -メチルベンズアミド)ベンズアミド
D	AB-oxa	<i>N</i> {2-フルオロ-3-[6-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]フェニル}- <i>N</i> -メチルベンズアミド
E	DC-DM-8007	3-アミノ- <i>N</i> [2-ブromo-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロベンズアミド
F	馬尿酸	馬尿酸
G	DM-(C4-OH)-8007	<i>N</i> [2-ブromo-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(4-ヒドロキシベンズアミド)ベンズアミド
H	S(Br-OH)-8007	2-フルオロ- <i>N</i> [2-ヒドロキシ-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(<i>N</i> -メチルベンズアミド)ベンズアミド
I	DM-(C34-diOH)-8007	<i>N</i> [2-ブromo-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(3,4-ジヒドロキシベンズアミド)-2-フルオロベンズアミド
J	DM-8007 ヒドロキシシステイン抱合体	代謝物 B ヒドロキシシステイン抱合体
K	DM-(C2-OH)-8007-GA	<i>N</i> [2-ブromo-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-3-(2-ヒドロキシベンズアミド)ベンズアミドグルクロン酸抱合体
L	DC-DM-(A4-OH)-8007-GA	3-アミノ- <i>N</i> [2-ブromo-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアミドグルクロン酸抱合体
M	DC-DM-(A6-OH)-8007-GA	3-アミノ- <i>N</i> [2-ブromo-4-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミドグルクロン酸抱合体
原体混在物 1	-	-
原体混在物 2	-	-
原体混在物 3	-	-
原体混在物 4	-	-

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	B iologische B undesanstalt B undessortenamt and C hemical industry 植物成長の段階を表す
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
C _{max}	最高濃度
FOB	機能観察総合検査
FSH	卵胞刺激ホルモン
GABA	γ-アミノ酪酸
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LC-MS	液体クロマトグラフィー/質量分析法
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
LLNA	局所リンパ節法 (Local Lymph Node Assay)
LOQ	定量限界
LSC	液体シンチレーションカウンター
MC	メチルセルロース
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィー

略称	名称
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
未成熟 とうもろこし (露地) [種子] 平成30年度	1	47.3 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
未成熟 とうもろこし (露地) [種子] 平成30年度	1	47.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
未成熟 とうもろこし (露地) [種子] 平成30年度	1	48.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいず (露地) [乾燥子実] 平成26年度	1	45.8 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいず (露地) [乾燥子実] 平成26年度	1	47.5 ^{SC}	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04
				3	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
だいず (露地) [乾燥子実] 平成26年度	1	47.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいず (露地) [乾燥子実] 平成 26 年度	1	45 ^{SC}	3	1	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				3	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
				7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
だいず (露地) [乾燥子実] 平成 27 年度	1	50 ^{SC}	3	1	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				3	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
だいず (露地) [乾燥子実] 平成 27 年度	1	47 ^{SC}	3	1	0.01	0.01	0.01	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
あずき (露地) [乾燥子実] 令和 2 年度	1	75 ^{SC}	3	1	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
あずき (露地) [乾燥子実] 令和 2 年度	1	74.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
あずき (露地) [乾燥子実] 令和 2 年度	1	73.3 ^{SC}	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.01	0.01	0.04*
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
えんどうまめ (露地) [乾燥子実] 令和 2 年度	1	74.8 ^{SC}	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				3	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
えんどうまめ (露地) [乾燥子実] 令和2年度	1	75 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
えんどうまめ (露地) [乾燥子実] 令和2年度	1	74 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
さといも (露地) [塊茎] 平成28年度	1	44.8 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
さといも (露地) [塊茎] 平成28年度	1	44.8 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
さといも (露地) [塊茎] 平成28年度	1	45.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成26年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成26年度	1	60.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
かんしょ (露地) [塊根] 平成 26 年度	1	57.8 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 26 年度	1	57.8 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 27 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かんしょ (露地) [塊根] 平成 27 年度	1	57.8 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
てんさい (露地) [根部] 平成 30 年度	1	50 ^{SC}	3	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
てんさい (露地) [根部] 平成 30 年度	1	50 ^{SC}	3	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
てんさい (露地) [根部] 平成 30 年度	1	50 ^{SC}	3	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04

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

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいこん (露地) [葉部] 平成 25 年度	1	55.5 ^{SC}	3	1	3.51	3.46	<0.02	<0.02	0.01	0.01	3.49*
				3	2.95	2.94	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.97*
				7	1.76	1.75	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.78*
だいこん (露地) [葉部] 平成 25 年度	1	55.0 ^{SC}	3	1	3.97	3.94	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.97*
				3	3.64	3.64	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.67*
				7	3.27	3.26	0.02	0.02	<0.01	<0.01	3.29*
だいこん (露地) [葉部] 平成 26 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	0.69	0.68	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.71*
				3	0.81	0.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.83*
				7	0.40	0.40	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.43*
だいこん (露地) [葉部] 平成 26 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	1.95	1.92	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.95*
				3	1.83	1.74	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.77*
				7	1.45	1.44	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.47*
だいこん (露地) [葉部] 平成 26 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	4.48	4.40	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	4.43*
				3	4.01	3.98	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	4.01*
				7	2.95	2.92	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.95*
だいこん (露地) [つまみ菜] 平成 28 年度	1	12.5 ^{SC}	1	1	3.28	3.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.29*
				3	2.33	2.30	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.33*
				7	1.05	1.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.07*
だいこん (露地) [つまみ菜] 平成 28 年度	1	12.5 ^{SC}	1	3	2.58	2.54	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.57*
				5	1.76	1.73	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.76*
				9	0.74	0.72	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.75*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいこん (露地) [間引き菜] 平成 28 年度	1	12.5 ^{SC}	2	1	1.34	1.33	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.36*
				3	0.91	0.90	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.93*
				7	0.47	0.47	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.50*
だいこん (露地) [間引き菜] 平成 28 年度	1	12.5 ^{SC}	2	3	1.27	1.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.27*
				5	1.09	1.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.08*
				9	0.56	0.54	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.57*
だいこん (露地) [間引き菜] 平成 28 年度	1	12.5 ^{SC}	2	7	0.76	0.74	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.77*
				9	0.55	0.52	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.55*
				11	0.42	0.41	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.44*
かぶ (施設) [根部] 平成 26 年度	1	60.5 ^{SC}	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				3	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
かぶ (施設) [根部] 平成 26 年度	1	47.0 ^{SC}	3	1	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かぶ (施設) [根部] 平成 26 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
かぶ (施設) [葉部] 平成 26 年度	1	60.5 ^{SC}	3	1	2.64	2.58	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.61*
				3	2.32	2.29	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.32*
				7	2.06	2.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.07*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
かぶ (施設) [葉部] 平成 26 年度	1	47.0 ^{SC}	3	1	1.96	1.95	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.98*
				3	1.64	1.62	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.65*
				7	1.49	1.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.51*
かぶ (施設) [葉部] 平成 26 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	1.42	1.42	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.45*
				3	1.00	0.99	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.02*
				7	0.91	0.90	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.93*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.12	0.12	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.15*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	54.5 ^{SC}	3	1	0.38	0.38	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.41*
				3	0.36	0.34	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.37*
				7	0.11	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	47.5 ^{SC}	3	1	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
				3	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
はくさい (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	61.5 ^{SC}	3	1	0.48	0.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.51*
				3	0.34	0.34	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.37*
				7	0.43	0.43	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.46*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
はくさい (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	73.8 ^{SC}	3	1	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 25 年度	1	61.3 ^{SC}	3	1	0.13	0.13	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.16*
				3	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				7	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 25 年度	1	55.5 ^{SC}	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.08	0.08	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.11*
				7	0.17	0.17	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.20*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 25 年度	1	70.0 ^{SC}	3	1	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.19*
				3	0.18	0.18	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.21*
				7	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
キャベツ (露地) [葉球] 平成 26 年度	1	73.3 ^{SC}	3	1	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
				3	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
				7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
キャベツ (露地) [葉球] 平成 26 年度	1	52.0 ^{SC}	3	1	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
				3	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
				7	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.19*
				14	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
キャベツ (露地) [葉球] 平成 26 年度	1	59.5 ^{SC}	3	1	0.09	0.08	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.11*
				3	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
				14	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
こまつな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	63.5 ^{SC}	3	1	1.06	1.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.07*
				3	1.22	1.20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.23*
				7	0.82	0.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.83*
こまつな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	55.0 ^{SC}	3	1	2.36	2.28	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.31*
				3	1.48	1.46	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.49*
				7	1.01	0.98	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.01*
こまつな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	40.8~ 43.8 ^{SC}	3	1	1.71	1.70	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.73*
				3	1.26	1.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.27*
				7	0.95	0.94	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.97*
みずな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	50.0 ^{SC}	3	1	2.30	2.30	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.33*
				3	1.90	1.88	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.91*
				7	1.08	1.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.09*
みずな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	41.8 ^{SC}	3	1	2.05	2.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.05*
				3	2.10	2.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.09*
				7	1.49	1.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.51*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
ブロッコリー (露地) [花蕾] 平成 25 年度	1	60.5 ^{SC}	3	1	0.33	0.33	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.36*
				3	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
				7	0.13	0.12	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.15*
ブロッコリー (露地) [花蕾] 平成 25 年度	1	71.5 ^{SC}	3	1	0.36	0.36	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.39*
				3	0.20	0.20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.23*
				7	0.08	0.08	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.11*
ブロッコリー (露地) [花蕾] 平成 25 年度	1	61.0 ^{SC}	3	1	0.73	0.73	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.76*
				3	0.50	0.50	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.53*
				7	0.25	0.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.27*
たかな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	448 ^{SC}	3	1	1.29	1.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.29*
				3	1.26	1.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.29*
				7	0.92	0.90	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.93*
たかな (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	40.3~ 45.5 ^{SC}	3	1	3.62	3.61	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.64*
				3	2.77	2.75	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.78*
				7	1.98	1.93	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.96*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 25 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	0.22	0.21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.24*
				3	0.54	0.52	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.55*
				7	0.21	0.21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.24*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 25 年度	1	52.8~ 70.5 ^{SC}	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.16	0.15	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.18*
				7	0.09	0.09	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.12*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 25 年度	1	52.0 ^{SC}	3	1	0.73	0.72	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.75*
				3	0.42	0.41	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.44*
				7	0.22	0.22	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.25*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	44.5~ 58.3 ^{SC}	3	1	0.44	0.44	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.47*
				3	0.49	0.48	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.51*
				7	0.26	0.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.29*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	53.5 ^{SC}	3	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.04*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
結球レタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	55.3~ 57.3 ^{SC}	3	1	1.29	1.28	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.31*
				3	0.81	0.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.83*
				7	0.37	0.37	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.40*
サラダ菜 (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	49.5 ^{SC}	3	1	6.13	6.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	6.10*
				3	5.87	5.75	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	5.78*
				7	2.77	2.72	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.75*
サラダ菜 (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	44.8 ^{SC}	3	1	3.26	3.22	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	3.25*
				3	2.78	2.70	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.73*
				7	2.47	2.46	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.49*
リーフレタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	41.7 ^{SC}	3	1	1.56	1.54	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.57*
				3	1.41	1.39	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.42*
				7	1.03	1.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.05*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
リーフレタス (施設) [茎葉] 平成 26 年度	1	49.5 ^{SC}	3	1	2.81	2.80	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.83*
				3	2.34	2.29	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	2.32*
				7	1.41	1.41	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	1.44*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	47.8 ^{SC}	3	1	0.20	0.20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.23*
				3	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.19*
				7	0.15	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	45.3 ^{SC}	3	1	0.32	0.31	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.34*
				3	0.38	0.38	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.41*
				7	0.13	0.13	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.16*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 25 年度	1	40.8 ^{SC}	3	1	0.41	0.40	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.43*
				3	0.47	0.46	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.49*
				7	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	73.3 ^{SC}	3	1	0.23	0.22	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.25*
				3	0.14	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
				7	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	62.5 ^{SC}	3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.13*
				3	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
				7	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.07*
ねぎ (露地) [茎葉] 平成 26 年度	1	71.5 ^{SC}	3	1	1.33	1.32	0.02	0.02	<0.01	<0.01	1.35*
				3	0.78	0.77	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.80*
				7	0.28	0.28	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.31*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						合量
					プロフラニリド		B		C		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
アスパラガス (施設) [若茎] 平成30年度	1	200 ^{SC}	3	1	0.14	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
				3	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.06*
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
アスパラガス (施設) [若茎] 平成30年度	1	200 ^{SC}	3	1	0.25	0.25	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.28*
				3	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
さやえんどう (施設) [さや] 平成30年度	1	75 ^{SC}	3	1	0.26	0.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.29*
				3	0.20	0.20	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.23*
				7	0.15	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
さやえんどう (施設) [さや] 平成30年度	1	71 ^{SC}	3	1	0.50	0.50	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.53*
				3	0.45	0.44	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.47*
				7	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
さやいんげん (露地) [さや] 平成30年度	1	43 ^{SC}	3	1	0.19	0.19	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.22*
				3	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.19*
				7	0.14	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*
さやいんげん (露地) [さや] 平成30年度	1	42 ^{SC}	3	1	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.10*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.05*
さやいんげん (露地) [さや] 平成30年度	1	42.5 ^{SC}	3	1	0.25	0.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.27*
				3	0.19	0.18	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.21*
				7	0.15	0.14	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.17*

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					プロフラニリド		B		C		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
えだまめ (露地) [さや] 平成 26 年度	1	48.3 ^{SC}	3	1	0.11	0.11	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.14*
				3	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.08*
				7	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.09*
えだまめ (露地) [さや] 平成 26 年度	1	40.8 ^{SC}	3	1	0.27	0.27	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.30*
				3	0.24	0.24	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.27*
				7	0.26	0.26	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.29*
えだまめ (露地) [さや] 平成 26 年度	1	38.5 ^{SC}	3	1	0.35	0.34	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.37*
				3	0.23	0.23	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.26*
				7	0.18	0.18	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.21*
未成熟そらまめ (露地) [未成熟子実] 令和 2 年度	1	75 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
未成熟そらまめ (露地) [未成熟子実] 令和 2 年度	1	75 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
未成熟そらまめ (露地) [未成熟子実] 令和 2 年度	1	74 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04

- ・ SC：フロアブル剤
- ・ 代謝物の測定値は、親化合物換算値（換算係数は代謝物 B：1.02、代謝物 C：1.00）。
- ・ データが定量限界未満の場合は、定量限界値に<を付して記載した。

- 一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- 合量は平均値の合計値

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

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

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

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

・SC : フロアブル剤

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

<別紙5：家畜残留試験成績>

① ウシ

試料	投与量 (mg/kg)	試料採取日 (日)	残留値(mg/kg) ^{a),b),c)}					
			ブロフラニリド		代謝物 B		代謝物 E	
			最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
乳汁	0.015	1	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		4	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		7	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		10	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		13	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		16	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		20	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
		22	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		25	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		27	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		34	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		37	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		41	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
	0.15	1	<0.0002	<0.0002	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		4	<0.0002	<0.0002	0.0012	0.0011	<0.0002	<0.0002
		7	<0.0002	<0.0002	0.0013	0.0012	<0.0002	<0.0002
		10	<0.0002	<0.0002	0.0024	0.0017	<0.0002	<0.0002
		13	<0.0002	<0.0002	0.0025	0.0016	<0.0002	<0.0002
		16	<0.0002	<0.0002	0.0018	0.0015	<0.0002	<0.0002
		20	<0.0002	<0.0002	0.0014	0.0012	<0.0002	<0.0002
		22	<0.0002	<0.0002	0.0011	0.001	<0.0002	<0.0002
		25	<0.0002	<0.0002	0.0015	0.0012	<0.0002	<0.0002
		27	<0.001	<0.001	0.0018	0.0016	<0.0002	<0.0002
		30	<0.0002	<0.0002	0.0017	0.0015	<0.0002	<0.0002
		34	<0.0002	<0.0002	0.0023	0.0017	<0.0002	<0.0002
		37	<0.001	<0.001	0.0014	0.0014	<0.0002	<0.0002
		41	<0.0002	<0.0002	0.0021	0.0015	<0.0002	<0.0002
	1.5	1	<0.0002	<0.0002	0.0024	0.0018	<0.0002	<0.0002
		4	<0.0002	<0.0002	0.007	0.0057	<0.0002	<0.0002
		7	<0.001	<0.001	0.01	0.0093	<0.0002	<0.0002
		10	<0.001	<0.001	0.011	0.010	<0.001	<0.001
		13	<0.001	<0.001	0.012	0.0096	<0.0002	<0.0002
		16	<0.0002	<0.0002	0.0092	0.0084	<0.0002	<0.0002
		20	<0.0002	<0.0002	0.01	0.0079	<0.0002	<0.0002
		22	<0.0002	<0.0002	0.0096	0.0082	<0.0002	<0.0002
25		<0.0002	<0.0002	0.0081	0.0056	<0.0002	<0.0002	
27		<0.001	<0.001	0.014	0.012	<0.0002	<0.0002	
30		<0.001	<0.001	0.014	0.011	<0.0002	<0.0002	
34		<0.001	<0.001	0.014	0.013	<0.0002	<0.0002	
37		<0.0002	<0.0002	0.013	0.011	<0.0002	<0.0002	
41		<0.001	<0.001	0.016	0.014	<0.0002	<0.0002	

試料	投与量 (mg/kg)	試料採取日 (日)	残留値(mg/kg) ^{a),b),c)}						
			ブロフラニリド		代謝物 B		代謝物 E		
			最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
	10	1	<0.001	<0.001	0.022	0.016	<0.001	<0.001	
		4	0.0017	0.0011	0.074	0.049	<0.001	<0.001	
		7	0.0031	0.0014	0.13	0.077	0.0018	0.0011	
		10	0.0012	0.0011	0.094	0.082	0.0013	0.0011	
		13	0.0014	0.0011	0.12	0.078	0.0013	0.0011	
		16	0.0018	0.0013	0.089	0.073	0.0015	0.0012	
		20	0.0015	0.0011	0.085	0.073	0.0011	0.0010	
		22	0.0011	0.0010	0.084	0.048	<0.001	<0.001	
		25	0.0014	0.0011	0.096	0.070	0.0012	0.0010	
		27	0.0018	0.0014	0.1	0.086	0.0012	0.0011	
		30	0.0015	0.0012	0.1	0.078	0.0011	0.0010	
		34	0.0013	0.0011	0.095	0.089	0.0011	0.0011	
		37	0.0012	0.0010	0.0097	0.086	0.0013	0.0011	
		41	0.0013	0.0011	0.097	0.081	0.0011	0.0010	
		休薬 2	<0.0002	<0.0002	0.054	0.045	<0.001	<0.001	
		休薬 6	<0.0002	<0.0002	0.051	0.0293	<0.001	<0.001	
休薬 13	<0.0002	—	<0.0016	—	<0.0002	—			
乳脂肪	0.015	22	<0.001	<0.001	0.0044	0.0027	<0.0002	<0.0002	
		41	NA	—	NA	—	NA	—	
	0.15	22	<0.001	<0.001	0.022	0.020	<0.001	<0.001	
		41	NA	—	NA	—	NA	—	
	1.5	22	0.0051	0.0034	0.18	0.15	0.0023	0.0019	
		41	NA	—	NA	—	NA	—	
	10	22	0.016	0.014	1.2	0.884	0.015	0.014	
		41	0.015	0.012	1.1	1.1	0.013	0.012	
		休薬 2	0.0017	—	0.46	—	0.0078	—	
		休薬 6	<0.0002	—	0.42	—	0.0053	—	
	休薬 13	<0.0002	—	0.027	—	<0.001	—		
	脱脂乳	0.015	22	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
41			NA	—	NA	—	NA	—	
0.15		22	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	
		41	NA	—	NA	—	NA	—	
1.5		22	<0.0002	<0.0002	0.0016	0.0013	<0.0002	<0.0002	
		41	NA	—	NA	—	NA	—	
10		22	<0.0002	<0.0002	0.014	0.0067	<0.0002	<0.0002	
		41	<0.0002	<0.0002	0.0028	0.0025	<0.0002	<0.0002	
		休薬 2	<0.0002	—	0.0029	—	<0.0002	—	
		休薬 6	<0.0002	—	0.0022	—	<0.0002	—	
休薬 13		<0.0002	—	<0.001	—	<0.0002	—		
肝臓		0.015	43	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	0.15	<0.002		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	
	1.5	<0.002		<0.002	0.013	0.011	<0.002	<0.002	
	10	<0.01		<0.01	0.078	0.074	<0.01	<0.01	
		休薬 3		<0.002	—	0.034	—	<0.002	—
		休薬 7		<0.002	—	0.033	—	<0.002	—
		休薬 14		<0.002	—	<0.01	—	<0.002	—

試料	投与量 (mg/kg)	試料採取日 (日)	残留値(mg/kg) ^{a),b),c)}					
			ブロフラニリド		代謝物 B		代謝物 E	
			最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
腎臓	0.015	43	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	0.15		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1.5		<0.002	<0.002	0.01	0.01	<0.002	<0.002
			<0.002	<0.002	0.08	0.066	<0.002	<0.002
	10	休薬 3	<0.002	—	0.035	—	<0.002	—
		休薬 7	<0.002	—	0.069	—	<0.002	—
		休薬 14	<0.002	—	<0.002	—	<0.002	—
筋肉	0.015	43	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	0.15		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1.5		<0.002	<0.002	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002
			<0.01	<0.01	0.038	0.026	<0.002	<0.002
	10	休薬 3	<0.002	—	0.026	—	<0.002	—
		休薬 7	<0.002	—	0.026	—	<0.002	—
		休薬 14	<0.002	—	<0.002	—	<0.002	—
脂肪 (腸間膜)	0.015	43	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002
	0.15		<0.002	<0.002	0.016	0.014	<0.002	<0.002
	1.5		<0.01	<0.01	0.016	0.12	<0.01	<0.01
			0.011	0.011	0.79	0.72	<0.01	<0.01
	10	休薬 3	<0.01	—	0.56	—	<0.01	—
		休薬 7	<0.01	—	0.67	—	<0.01	—
		休薬 14	<0.002	—	0.02	—	<0.002	—
脂肪 (皮下)	0.015	43	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002
	0.15		<0.002	<0.002	0.01	0.01	<0.002	<0.002
	1.5		<0.01	<0.01	0.11	0.09	<0.002	<0.002
			<0.01	<0.01	0.55	0.51	<0.01	<0.01
	10	休薬 3	<0.01	—	0.46	—	<0.01	—
		休薬 7	<0.01	—	0.40	—	<0.01	—
		休薬 14	<0.002	—	0.022	—	<0.002	—
脂肪 (腎周囲)	0.015	43	<0.002	<0.002	0.01	0.01	<0.002	<0.002
	0.15		<0.002	<0.002	0.013	0.011	<0.002	<0.002
	1.5		<0.002	<0.002	0.11	0.10	<0.01	<0.01
			<0.01	<0.01	0.61	0.49	<0.01	<0.01
	10	休薬 3	<0.002	—	0.37	—	<0.01	—
		休薬 7	<0.002	—	0.32	—	<0.01	—
		休薬 14	<0.002	—	0.018	—	<0.002	—

a : 10 mg/kg 飼料投与群の乳汁、乳脂肪及び脱脂乳の分析数は 6 例、その他の群は 3 例

b : 各臓器及び組織の数値は各 3 頭の値

c : 休薬期間を設けた回復群の数値は各 1 頭の値

NA : 分析せず

— : 該当せず

- ・ 平均値は、各分析時における全ての分析値が検出限界未満の場合は<0.0002 mg/kg (乳汁) 又は<0.002 mg/kg (臓器及び組織)、全ての分析点が定量限界未満である場合は<0.001 mg/kg (乳汁) 又は<0.01 mg/kg (臓器及び組織) とされ、各分析時において定量値が 1 つ以上ある場合は、定量限界未満を定量限界値 (乳汁は 0.001 mg/kg 又は臓器及び組織は 0.01 mg/kg) として算出した。

<別紙6：推定摂取量>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
大豆	0.05	39	1.95	20.4	1.02	31.3	1.57	46.1	2.31
小豆類	0.02	2.4	0.05	0.8	0.02	0.8	0.02	3.9	0.08
えんどう	0.01	0.1	0	0.1	0	0.1	0	0.1	0
だいこん類 (ラディシュ を含む。)(葉)	4.40	1.7	7.48	0.6	2.64	3.1	13.6	2.8	12.3
かぶの根	0.02	2.8	0.06	0.8	0.02	0.1	0.00	5.0	0.10
かぶの葉	2.58	0.3	0.77	0.1	0.26	0.1	0.26	0.6	1.55
はくさい	0.48	17.7	8.50	5.1	2.45	16.6	7.97	21.6	10.4
キャベツ	0.19	24.1	4.58	11.6	2.20	19.0	3.61	23.8	4.52
こまつな	2.28	5.0	11.4	1.8	4.10	6.4	14.6	6.4	14.6
きょうな	2.30	2.2	5.06	0.4	0.92	1.4	3.22	2.7	6.21
ブロッコリー	0.73	5.2	3.80	3.3	2.41	5.5	4.02	5.7	4.16
その他の あぶらな科 野菜	3.61	3.4	12.3	0.6	2.17	0.8	2.89	4.8	17.3
レタス (サラダ菜及 びちしゃを 含む。)	6.07	9.6	58.3	4.4	26.7	11.4	69.2	9.2	55.8
ねぎ	1.32	9.4	12.4	3.7	4.88	6.8	8.98	10.7	14.1
アスパラガス	0.25	1.7	0.43	0.7	0.18	1.0	0.25	2.5	0.63
未成熟えん どう	0.5	1.6	0.8	0.5	0.25	0.2	0.10	2.4	1.2
未成熟いん げん	0.19	2.4	0.46	1.1	0.21	0.1	0.02	3.2	0.61
えだまめ	0.34	1.7	0.58	1.0	0.34	0.6	0.20	2.7	0.92
牛・筋肉と 脂肪	0.016	15.3	0.24	9.7	0.16	20.9	0.33	9.9	0.16
牛・その他 食用部分	0.016	0.5	0.01	0	0	3.4	0.05	0.4	0.01
豚・筋肉と 脂肪	0.016	42	0.67	33.4	0.53	43.2	0.69	30.6	0.49
豚・その他 食用部分	0.016	0.6	0.01	0.3	0	0.1	0	0.4	0.01

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.016	0.4	0.01	0.1	0	0.4	0.01	0.4	0.01
鶏・筋肉と脂肪	0.011	18.7	0.21	13.6	0.15	19.8	0.22	13.9	0.15
鶏・その他食用部分	0.011	1.9	0.02	1.2	0.01	2.9	0.03	1.4	0.02
その他家きん・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.011	0.1	0	0	0	0	0	0.1	0
乳	0.022	264.1	5.81	332	7.30	364.6	8.02	216	4.75
合計			136		58.9		140		152

- ・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数による各試験区のブロフラニリドの平均値のうち最大値を用いた（別紙3参照）。
- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照86）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めた、農産物ではブロフラニリド、畜産物ではブロフラニリド及び代謝物Bの親化合物換算値（換算係数：1.02）の含量の推定摂取量（μg/人/日）・『その他のあぶらな科野菜』について、たかなの値を用いた。
- ・『レタス(サラダ菜及びちしやを含む。』について、結球レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・『とうもろこし』、『かんしょ』、『だいこん(ラディシュを含む。)(根)』、『さといも類』、『てんさい』及び『その他の野菜』については、全データが定量限界未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。
- ・畜産物の残留値は、飼料として利用される作物におけるブロフラニリドの残留値を考慮して、泌乳牛の0.15 mg/kg 飼料相当投与群及び産卵鶏の0.02 mg/kg 飼料相当投与群におけるブロフラニリド及び代謝物Bの最大残留値の含量を用いた（別紙5参照）。
- ・『牛・筋肉と脂肪』については、牛の各臓器及び組織のうち残留値の高い脂肪（腸間膜）の値を用いた。
- ・『牛・肝臓』及び『牛・腎臓』については、ブロフラニリド及び代謝物Bの残留値が定量限界未満であったため、推定摂取量の計算に用いなかった。
- ・『乳』については、乳汁、乳脂肪、脱脂乳のうち残留値の高い乳脂肪の値を用いた。
- ・『牛・その他食用部分』については脂肪（腸間膜）の値を用いた。
- ・豚の残留値は、牛の推定摂取量の算出に用いた残留値を豚の同じ種類の組織に用いた。
- ・『その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、牛の推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値を用いた。
- ・『鶏・筋肉と脂肪』については、鶏の各臓器及び組織のうち残留値の高い脂肪の値を用いた。
- ・『鶏・その他食用部分』については、脂肪の値を用いた。
- ・『鶏卵』、『鶏・肝臓』及び『鶏・腎臓』については、ブロフラニリド及び代謝物Bの残留値が定量限界未満であったため、推定摂取量の計算に用いなかった。
- ・『その他家きん・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、脂肪の値を用いた。

<参照>

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

Laboratories、2017年、未公表

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

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

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

表

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

87. 食品健康影響評価の結果の通知について(令和元年 10 月 8 日付け府食第 370 号)
88. 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(令和 2 年 9 月 14 日付け、厚生労働省告示第 310 号)
89. 食品健康影響評価について(令和 3 年 5 月 19 日付け厚生労働省発生食 0519 第 4 号)
90. 食品健康影響評価の結果の通知について(令和 3 年 5 月 25 日付け府食第 306 号)
91. 食品健康影響評価について(令和 3 年 6 月 16 日付け厚生労働省発生食 0616 第 3 号)
92. 食品健康影響評価の結果の通知について(令和 3 年 6 月 22 日付け府食第 380 号)
93. 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(令和 3 年 12 月 17 日付け令和 3 年厚生労働省告示第 408 号)
94. 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(令和 4 年 5 月 20 日付け令和 4 年厚生労働省告示第 181 号)
95. 食品健康影響評価について(令和 5 年 3 月 8 日付け厚生労働省発生食 0308 第 9 号)
96. 宇都宮化成工業株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「リブケア FL」添付資料概要(非公表)
97. 宇都宮化成工業株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「リブケア FL」添付資料 15.1(非公表)
98. 宇都宮化成工業株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「リブケア FL」添付資料 15.2(非公表)
99. 宇都宮化成工業株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「リブケア FL」添付資料 15.3(非公表)
100. 宇都宮化成工業株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「リブケア FL」添付資料 11.2(非公表)
101. 三井化学クロップ&ライフソリューション株式会社 プロフラニリド試験成績の概要及び考察(一部公表)
102. MCI-8007 5%フロアブル 未成熟とうもろこし作物残留試験(GLP 対応):一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
103. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル だいず作物残留試験(GLP 対応):一般社団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
104. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル だいず作物残留試験(GLP 対応):一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
105. MCI-8007 5%フロアブル あずき作物残留試験(GLP 対応):一般社団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
106. MCI-8007 5%フロアブル あずき作物残留試験(GLP 対応):一般社団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
107. MCI-8007 5%フロアブル えんどうまめ作物残留試験(GLP 対応):一般社団

- 法人日本植物防疫協会 2021年、未公表
108. MCI-8007 (MIE-1209)フロアブル さといも作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017年、未公表
109. MCI-8007 5%フロアブル てんさい作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2019年、未公表
110. MCI-8007 5%フロアブル アスパラガス作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表
111. MCI-8007 5%フロアブル さやえんどう作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2019年、未公表
112. MCI-8007 5%フロアブル さやいんげん作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2019年、未公表
113. MCI-8007 5%フロアブル 未成熟そらまめ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2020年、未公表
114. A Metabolism Study with [¹⁴C]Broflanilide also known as [¹⁴C]MCI-8007 and [¹⁴C]BAS 450 I (2 Radiolabels) in Laying Hens (GLP 対応) : EAG Laboratories、2017年、未公表
115. N. G. Gregory & J. K. Robins (1998) A body condition scoring system for layer hens, *New Zealand Journal of Agricultural Research*, 41:4, 555-559
116. A Metabolism Study with [¹⁴C]Broflanilide also known as [¹⁴C]MCI-8007 and [¹⁴C]BAS 450 I (2 Radiolabels) in Lactating Goat (GLP 対応) : EAG Laboratories、2017年、未公表
117. Magnitude of the Residues in Eggs and Tissues of Laying Hens following Oral Administration of BAS 450 I (GLP 対応) : Symbiotic Research, LLC、2017年、未公表
118. A Meat and Milk Magnitude of the Residue Study with BAS 450 I in Lactating Dairy Cows (GLP 対応) : Primera Analytical Solutions Corp.、2017年、未公表