

(案)

農薬評価書

ブプロフェジン

(第3版)

2016年10月

食品安全委員会農薬専門調査会

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.....	6
○ 要 約.....	11
 I. 評価対象農薬の概要.....	 12
1. 用途.....	12
2. 有効成分の一般名.....	12
3. 化学名.....	12
4. 分子式.....	12
5. 分子量.....	12
6. 構造式.....	12
7. 開発の経緯.....	12
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 14
1. 動物体内運命試験.....	14
(1) ラット①.....	14
(2) ラット②.....	17
(3) ラット③.....	20
(4) 泌乳牛.....	21
(5) 産卵鶏.....	22
2. 植物体内運命試験.....	23
(1) 水稻①.....	23
(2) 水稻②.....	24
(3) レタス.....	25
(4) トマト.....	25
(5) レモン.....	26
(6) わた.....	27
(7) 5植物種における代謝比較試験.....	27
3. 土壌中運命試験.....	28
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	28
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	28
(3) 土壌吸着試験.....	29
4. 水中運命試験.....	29
(1) 加水分解試験.....	29
(2) 水中光分解試験（自然水：フミン酸溶液）.....	29

(3) 水中光分解試験 (蒸留水)	30
(4) 水中光分解試験 (自然水：池水)	30
5. 土壌残留試験	30
6. 作物等残留試験	31
(1) 作物残留試験	31
(2) 後作物残留試験	31
(3) 畜産物残留試験 (泌乳牛)	32
(4) 乳汁移行試験	32
(5) 魚介類における最大推定残留値	33
(6) 推定摂取量	33
7. 一般薬理試験	33
8. 急性毒性試験	34
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	39
10. 亜急性毒性試験	39
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	39
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	40
(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	41
(4) 24 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	41
(5) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 O)	42
(6) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 P)	43
(7) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 Q)	43
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	43
(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	43
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	44
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) における肝臓及び甲状腺の病理組織学的再検査	44
(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	45
12. 生殖発生毒性試験	46
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①	46
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②	47
(3) 発生毒性試験 (ラット)	48
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	48
13. 遺伝毒性試験	49
14. その他の試験	51
(1) 十二指腸に及ぼす影響に関する試験	51
(2) 甲状腺に及ぼす影響に関する試験	53
(3) 周産期及び出産後の発育に及ぼす影響試験 (ラット)	55

Ⅲ. 食品健康影響評価.....	56
▪ 別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称	67
▪ 別紙 2：検査値等略称	69
▪ 別紙 3：作物残留試験成績（国内）	71
▪ 別紙 4：作物残留試験成績（海外）	83
▪ 別紙 5：畜産物残留試験成績（泌乳牛）	84
▪ 別紙 6：推定摂取量	85
▪ 参照.....	87

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

＜清涼飲料水関連＞

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

＜ポジティブリスト制度及び魚介類の残留基準設定関連＞

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照3)
2007年	8月	2日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
2007年	8月	21日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0821002号)、 関係書類の接受(参照4～10、12、13)
2007年	8月	23日	第203回食品安全委員会(要請事項説明)
2007年	9月	10日	第7回農薬専門調査会確認評価第二部会
2008年	3月	31日	第38回農薬専門調査会幹事会
2008年	4月	10日	第233回食品安全委員会(報告)
2008年	4月	10日	から5月9日まで 国民からの御意見・情報の募集
2008年	5月	14日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2008年	5月	15日	第238回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照14)
2010年	5月	19日	残留農薬基準告示(参照15)

－第2版関係－

2012年	2月	8日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:ネクタリン、うめ等)
2012年	5月	16日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安0516第3号)
2012年	5月	21日	関係書類の接受(参照16～18)
2012年	5月	24日	第432回食品安全委員会(要請事項説明)
2012年	11月	20日	第88回農薬専門調査会幹事会

2012 年 12 月 5 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
 2012 年 12 月 10 日 第 457 回食品安全委員会（報告）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 19）
 2014 年 8 月 8 日 残留農薬告示（参照 20）

－第 3 版関係－

2015 年 11 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（適用拡大：ねぎ、にら等）
 2015 年 12 月 11 日 インポートトレランス設定の要請（だいず、ペカン等）
 2016 年 5 月 10 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 0510 第 6 号）
 2016 年 5 月 11 日 関係書類の接受（参照 21～30）
 2016 年 5 月 17 日 第 606 回食品安全委員会（要請事項説明）
 2016 年 9 月 7 日 第 56 回農薬専門調査会評価第二部会
 2016 年 9 月 28 日 第 140 回農薬専門調査会幹事会
 2016 年 10 月 11 日 第 625 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)
寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
小泉直子	長尾 拓	長尾 拓
坂本元子	野村一正	野村一正
中村靖彦	畑江敬子	畑江敬子
本間清一	廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄
見上 彪	本間清一	村田容常
	*：2007 年 2 月 1 日から	*：2011 年 1 月 13 日から
	**：2007 年 4 月 1 日から	

(2015 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 7 月 1 日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006 年 3 月 31 日まで)

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

* : 2005 年 10 月 1 日から

(2007 年 3 月 31 日まで)

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

(2008 年 3 月 31 日まで)

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

小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎***

吉田 緑
若栗 忍

* : 2007 年 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

(2012 年 3 月 31 日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

(2014 年 3 月 31 日まで)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・ 評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博昭
代田眞理子

玉井郁巳

根本信雄
森田 健

與語靖洋

* : 2013 年 9 月 30 日まで

** : 2013 年 10 月 1 日から

(2016 年 3 月 31 日まで)

・ 幹事会

西川秋佳 (座長)

小澤正吾

林 真

納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015年6月30日まで

**：2015年9月30日まで

（2016年4月1日から）

・幹事会		
西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久

小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田真理子	吉田 充

<第 88 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第 56 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

永田 清 松本清司

<第 140 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀 永田 清 松本清司
上路雅子

要 約

チアジアジン環を有する殺虫剤であるブプロフェジン (CAS No. 953030-84-7) について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験 (ねぎ、にら等)、周産期及び出産後の発育に及ぼす影響試験 (ラット) の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット、泌乳牛及び産卵鶏)、植物体内運命 (水稻、レタス等)、作物等残留、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性 (ラット)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

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

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類における暴露評価対象物質をブプロフェジン (親化合物のみ) と設定した。

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

また、ブプロフェジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験の 50 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 0.5 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ブプロフェジン

英名：buprofezin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 953030-84-7)

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

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

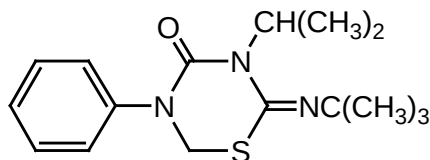
4. 分子式

C₁₆H₂₃N₃OS

5. 分子量

305.44

6. 構造式



7. 開発の経緯

ブプロフェジンは、1977 年に日本農薬株式会社により開発されたチアジアジン環を有する殺虫剤である。作用機構は脱皮異常による殺幼虫作用及び産下卵の不孵化である。我が国では 1983 年に初回農薬登録がなされて以来、稲、野菜、果樹、

茶等を対象に登録されている。海外でも使用されており、2014 年 9 月現在、世界 62 か国で登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ねぎ、にら等）及びインポートトレランス設定の要請（だいず、ペカン等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、ブプロフェジンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -ブプロフェジン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からブプロフェジンの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）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。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

試験群の構成は表1に示されている。

表1 試験群構成

試験群		性別 動物数	投与量 ^a (mg/kg 体重)	採取試料及び採取時間
試験群 1	血中濃度推移試験	雄 3	10	血液：投与 0.5、1、2、4、6、9、12、15、24、48 及び 96 時間後
		雄 4	100	
試験群 2	吸収率試験	雌雄各 3	10	尿、胆汁、肝臓、カーカス ¹ 及びケージ洗浄液：投与 24 時間
試験群 3	分布試験	雄 4	10、100	血液及び臓器：投与 2、5、9、24 及び 96 時間後
試験群 4	分布試験	雌雄各 5	10、100	血液、臓器及びカーカス：投与 168 時間後
	排泄試験			尿及び糞：投与後 168 時間 呼気(雌雄各 1 匹)：投与後 48 時間
試験群 5	分布試験	雄 5	100	血液、臓器及びカーカス：投与 72 時間後
	代謝試験			尿及び糞：投与後 72 時間
	排泄試験			尿、糞及びケージ洗浄液：投与後 72 時間
試験群 6	分布試験	雄 5	10	全身オートラジオグラフィー：投与 2、5、9、24 及び 96 時間後
試験群 7	代謝試験	雄 2	10	胆汁：投与後 24 時間
	排泄試験			尿及び糞：投与後 24 時間
	排泄試験	雄 3	100	尿、糞及び呼気：投与後 96 時間

^a：全て単回経口投与

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雄 3~4 匹）に、 ^{14}C -ブプロフェジンを 10 mg/kg 体重（以下 [1. (1) 及び (2)] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1.

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

(1) 及び (2)]において「高用量」という。) で単回経口投与 (試験群 1) し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

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

表 2 薬物動態学的パラメータ

投与量		10 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重
$T_{\max}$ (hr)		9	9
$C_{\max}$ (µg/g)		1.16	13.8
$T_{1/2}$ (hr)	分布相 ^a	13	13
	消失相 ^b	60	60
AUC (hr · µg/g)	0-96 hr	45.1	486
	0-∞	65.9	690

^a : 投与後 9～24 時間

^b : 投与後 24～96 時間

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④ b.] における試験群 2 の胆汁、尿、肝臓、カーカス及びケージ洗浄液中排泄率の合計より、ブプロフェジンの経口投与後 24 時間の吸収率は少なくとも雄で 40.3%、雌で 48.0%と算出された。(参照 4)

② 分布

SD ラット (一群雄 4 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量若しくは高用量で単回経口投与 (試験群 3)、SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量若しくは高用量で単回経口投与 (試験群 4) 又は SD ラット (雄 5 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを高用量で単回経口投与 (試験群 5) して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。また、SD ラット (雄 5 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量単回経口投与 (試験群 6) して、全身オートラジオグラフィによる分析が行われた。

試験群 3 において、投与量にかかわらず、いずれの臓器及び組織中の放射能濃度も投与 5～9 時間後に最高値に達した。低用量投与群では肝臓 (11.2 µg/g) で最も濃度が高く、次いで脂肪 (4.17 µg/g)、副腎 (2.34 µg/g)、腎臓 (2.51 µg/g) で高かった。高用量投与群では、脂肪 (115 µg/g) 及び肝臓 (85.5 µg/g) で高濃度であった。投与 96 時間後にはいずれの臓器及び組織においても放射能は減衰した。各臓器及び組織における減衰には、血液中と同様に二相性が認められた。

試験群 4 において、投与 168 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は、雌雄ともに肝臓、甲状腺及び血球で比較的高かった。これらの臓器及び組織中に分布した放射能濃度は低用量投与群で 0.14～0.36 µg/g、高用量投与群で 1.83～2.34

μg/g であったが、最高値を示した肝臓においても残留放射能は 0.2%TAR 以下であった。

試験群 5 における高用量単回経口投与 72 時間後の臓器及び組織中の総残留放射能は、1.0%TAR 以下であった。最大残留放射能濃度は肝臓 (7.15 μg/g) に認められ、次いで甲状腺 (1.64 μg/g)、血液 (1.55 μg/g) で高かった。

試験群 6 におけるオートラジオグラフィーでは、投与 5 時間後に全身の放射能は最大値を示し、胃及び腸管に最も高い放射能がみられ、次いで肝臓、脂肪、肺、血液で高かった。その後体内放射能は減衰し、投与 96 時間後に体内に残存した放射能は 4%TAR 以下であった。(参照 4)

③ 代謝

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

糞中の主要成分は未変化のブプロフェジンであり、試験群 7 の低用量投与群の雄における投与後 24 時間の糞中で 11.6%TAR、試験群 5 の高用量投与群の雄における投与後 48 時間の糞中では 45.4%TAR 検出された。代謝物として B、C の硫酸抱合体、D、E、G、H、J、R が少量 (7.2%TAR 以下) 認められた。尿中では未変化のブプロフェジンは検出されず、代謝物として C の硫酸抱合体、H、L、R が 5%TAR 未満検出された。胆汁中には代謝物 C 及び C のグルクロン酸抱合体が検出された (試験群 7)。

胆汁中にはグルクロン酸抱合体が認められ、糞中にはグルクロン酸抱合体が認められなかったことから、胆汁を介して腸管内に排泄された抱合体は腸管内で脱抱合されることが示唆された。(参照 4)

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

SD ラット (一群雄 2~3 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量若しくは高用量で単回経口投与 (試験群 7)、SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量若しくは高用量で単回経口投与 (試験群 4) 又は SD ラット (雄 5 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを高用量で単回経口投与 (試験群 5) して、排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 3 に示されている。

いずれの試験群においても、経口投与されたブプロフェジンは速やかに糞中及び尿中に排泄され、投与後 96 時間で 96%TAR が排泄された。主に糞中に排泄された。雄では尿中への排泄、雌では糞中への排泄が高い傾向にあった。(参照 4)

表 3 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

試験群	試験群 7 (投与後 96 時間)		試験群 4 (投与後 168 時間、呼気のみ投与後 48 時間)				試験群 5 (投与後 72 時間)
	10 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重
性別	雄	雄	雄	雌	雄	雌	雄
尿	21.9	25.2	20.9	13.4	21.7	14.6	12.9
糞	74.0	70.5	72.8	79.2	72.8	85.1	79.0
呼気	0.21	0.21	0.40	0.08	0.18	0.10	

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雄 2 匹) に ^{14}C -ブプロフェジン を低用量で単回経口投与 (試験群 7)、同様に胆管カニューレを挿入した SD ラット (雌雄各 3 匹) に ^{14}C -ブプロフェジン を低用量で単回経口投与 (試験群 2) し、胆汁中排泄試験が実施された。

試験群 7 では、投与後 24 時間の胆汁中排泄率は 31.7%TAR～38.4%TAR であった。試験群 2 では、投与後 24 時間の胆汁中排泄率は雄で 29.8%TAR、雌で 38.2%TAR であり、尿中排泄率は雄で 5.5%TAR、雌で 2.6%TAR、糞中排泄率は雄で 34.0%TAR、雌で 19.0%TAR であった。(参照 4)

(2) ラット②

① 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (2)③ b.] における尿、胆汁、カーカス及びケージ洗浄液の合計から、ブプロフェジンの投与後 24 時間における体内吸収率は 15.3%～46.0%と算出された。(参照 15)

② 代謝

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

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 4 に示されている。

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

酵素加水分解処理により、フェーズ 1 試験における尿中のグルクロン酸抱合体は雄で 9.8%TAR 及び雌で 3.4%TAR、硫酸抱合体は雄で 2.7%TAR 及び雌で

0.7%TAR で、いずれも代謝物 H、I、L 及び M が検出された。糞中のグルクロン酸抱合体は雄で 14.5%TAR、雌で 5.8%TAR であり、代謝物 A、B、L 及び M が検出され、硫酸抱合体は雌雄とも少量であった。胆汁中のグルクロン酸抱合体は雄で 12.2%TAR、雌で 9.4%TAR で、代謝物 B、H 及び M が検出され、硫酸抱合体は雄で 0.1%TAR、雌で 0.9%TAR であった。（参照 15）

表 4 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

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

P1：フェーズ 1、P2：フェーズ 2

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

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

NP：No Peak

③ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

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

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

雌雄とも排泄は速やかで、投与 48 時間後までに尿及び糞中に約 95%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。雄において、全排泄期間を通じて雌より多くの尿中排泄が認められた。（参照 15）

表 5 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

^a : 投与 48 時間後に採取
()内 : 放射能濃度 (μg/g)

b. 胆汁中排泄

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

投与後 24 時間における胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

消化管内に残存する放射能がと殺時の体内放射能の大部分を占めた。（参照 15）

表 6 投与後 24 時間における胆汁中排泄率（%TAR）

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

^a : 投与 24 時間後に採取、()内 : 放射能濃度 (μg/g)

(3) ラット③

① *In vitro*代謝試験

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

ブプロフェジンは雌雄ラットの肝ミクロソームにより代謝され、主な代謝物として B 及び P が認められたほか、少量の代謝物 O、F 及び J が認められた。また、代謝物 P の生成量に性差が認められた。（参照 15）

② *In vivo*代謝試験

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に ¹⁴C-ブプロフェジンを高用量で単回経口投与して *in vivo*代謝試験が実施された。

肝臓、腎臓、心臓、消化管内容物及び糞中の代謝物は表 7 に示されている。

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

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

代謝物 P は分子内転移及びその後の加水分解により非酵素的に代謝物 Q を經由して代謝物 J 及び G に変換されると考えられた。また、代謝物 O 及び F の存在が確認され、これらの代謝物はチアジアジン環のメチレン基の水酸化及びその後の脱離・開環により生成されると考えられた。（参照 15）

表 7 肝臓、腎臓、心臓、消化管内容物及び糞中の代謝物（%TRR）

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

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

ラットにおける主要代謝経路は、フェニル基の水酸化による代謝物 B の生成、*tert*-ブチル基の水酸化による代謝物 P の生成、チアジアジン環イオウの酸化による代謝物 E の生成及びチアジアジン環の開裂による代謝物 G の生成であり、多くの高極性代謝物を生成し、これらがさらに抱合を受ける経路と考えられた。

(4) 泌乳牛

① 分布

泌乳牛（ジャージー種、1 頭）に、 ^{14}C -ブプロフェジン を 0.38 mg/kg 体重/日（26.6 mg/kg 乾燥飼料相当）の用量で 1 日 2 回、7 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は投与期間中 1 日 2 回、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血液は最終投与 15 時間後にと殺して採取した。また、乳汁から脱脂乳及びクリームを調製した。

主要組織、乳汁、血液及び排泄物における放射能分布は表 8 に示されている。

投与放射能の 45.6%TAR は糞中に、18.8%TAR は尿中に認められた。残留放射能濃度は肝臓で最も高く、乳汁及び筋肉では 0.03 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。乳汁中の残留放射能は、投与 5 日後までに 0.026 $\mu\text{g/g}$ を示し定常状態となった。クリーム中の残留放射能（0.002～0.044 $\mu\text{g/g}$ ）は脱脂乳（0.001～0.026 $\mu\text{g/g}$ ）の約 1.5 倍であった。（参照 30、32）

表 8 主要組織、乳汁、血液及び排泄物における放射能分布（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	残留放射能
肝臓	1.21 (0.66)
腎臓	0.41 (0.04)
筋肉	0.018 (0.24)
脂肪	0.02 (0.15)
乳汁	0.028 ^a (0.087)
血液	0.23 (0.49)
糞	5.4-12 ^b (45.6)
尿	4.9-10.5 ^c (18.8)

残留放射能の()内は%TAR

^a : 投与開始 5 日後までの最高値

^b : 投与開始 3 日後の値

^c : 投与開始 2 日後の値

② 代謝

分布試験 [1. (4)①] で得られた肝臓、腎臓、乳汁及び排泄物を試料として、有機溶媒相抽出画分について代謝物同定・定量試験が実施された。

肝臓、腎臓、乳汁及び排泄物中における代謝物は表 9 に示されている。

未変化のブプロフェジンは有機溶媒抽出及び加水分解処理した乳汁にのみ認められた。可食部において 10%TRR を超える代謝物として B（肝臓及び腎臓）及び L（乳汁）が認められた。（参照 30、32）

表 9 肝臓、腎臓、乳汁及び排泄物中における代謝物（%TRR）

試料	有機溶媒相抽出率		
		ブプロフェジン	代謝物
肝臓	28.7	ND	B(10.9)、G(3.5)、H(2.5)、L(2.2)、未同定化合物(9.6 ^a)
腎臓	43.5	ND	B(18.0)、L(7.7)、G(3.9)、H(3.1)、未同定化合物(10.8 ^b)
乳汁	25.9	ND	L(9.2)、H(2.6)、G(2.1)、B(1.0)、未同定化合物(11.0 ^c)
乳汁	34.0	2.2	L(13.7)、G(3.6)、B(2.4)、未同定化合物(12.1 ^d)
糞	—	12.6	B(48.4)、未同定化合物(11)
尿 ^e	—	ND	G(16.6)、L(4.9)、未同定化合物(9)
尿 ^f	—	ND	G(14.5)、B(7.7)、L(6.4)、H(5.4)、J(1.3)、未同定化合物(13)

注）肝臓、腎臓及び乳汁試料は、有機溶媒画分をさらに β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼで加水分解した。

ND：検出されず

^a：13 化合物を含む（いずれも 5.9%TRR 未満）、^b：5 化合物を含む（いずれも 4.5%TRR 未満）、

^c：6 化合物を含む（いずれも 4.9%TRR 未満）、^d：7 化合物を含む（いずれも 2.9%TRR 未満）、

^e：0.5 M HCl で 30 分間処理、^f：dioxane/HCl (50℃)で一晩処理

—：データなし

（5）産卵鶏

① 分布

産卵鶏（白色レグホン、6 羽）に、¹⁴C-ブプロフェジンを 0.80 mg/kg 体重/日（11.8 mg/kg 飼料相当）で 14 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は投与期間中毎日採取し、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、消化管内容物、胆汁及び血液は最終投与 13～14 時間後にと殺して採取した。

投与放射能の 79.6%TAR は排泄物（消化管内容物及びケージ洗浄液を含む）及び胆汁中に認められた。主要組織及び血液中には 0.2%TAR が認められ、肝臓で 0.15 µg/g、腎臓で 0.14 µg/g、脂肪で 0.035 µg/g 及び筋肉で 0.019 µg/g であった。卵における放射能濃度は 0.1%TAR 未満であり、卵黄で投与後 12 日及び卵白で投与後 3 日に定常状態に達し、それぞれ 0.11 µg/g 及び 0.018 µg/g となった。（参照 32）

② 代謝

分布試験 [1. (5)①] で得られた肝臓、卵黄及び卵白を試料として、有機溶媒相抽出画分について代謝物同定・定量試験が実施された。

肝臓、卵黄及び卵白における代謝物は表 10 に示されている。

未変化のブプロフェジンはいずれの臓器組織においても 1%TRR 未満であった。

代謝物として肝臓及び卵黄では J、卵白では G が最も多く認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 32）

表 10 肝臓、卵黄及び卵白における代謝物（%TRR）

組織	有機溶媒相抽出率		
		ブプロフェジン	代謝物
肝臓	17.4	0.5	J(3.8)、G(3.0)、H(0.6)、未同定化合物(9.5 ^a)
卵黄	14.2	0.3	J(2.9)、G(1.7)、未同定化合物(9.3 ^b)
卵白	40.5	0.9	G(5.1)、J(3.3)、未同定化合物(31.2 ^c)

注) 全ての試料は、有機溶媒画分を β -グルクロニダーゼ及びスルファターゼで加水分解した。
単一化合物の最大値は、a: 2.4%TRR 又は 0.004 $\mu\text{g/g}$ 、b: 3.0 %TRR 又は 0.003 $\mu\text{g/g}$ 、c: 8.7 %TRR 又は 0.01 $\mu\text{g/g}$

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻①

6～8 葉期の水稻（品種：金南風）を用いて、水耕栽培及び土耕栽培による植物体内運命試験が実施された。水耕栽培では、 ^{14}C -ブプロフェジンを 1.13 mg/L となるように水耕液に添加し、処理 16 時間～92 日後に稲体を採取した。土耕栽培では、 ^{14}C -ブプロフェジンを 400 g ai/ha の用量で田面水に添加し、処理 16 時間～119 日後（収穫期）に稲体を採取した。また、水耕栽培及び土耕栽培ともにオートラジオグラフィー分析が実施された。

生育初期の稲体各部における残留放射能分布は表 11 に、土耕栽培の稲体各部における残留放射能分布は表 12 に示されている。

水耕液及び土壌中の放射能は速やかに吸収され、処理 16 時間後には葉鞘下部に主として分布し、時間の経過と共に葉身へ移行した。この結果は、オートラジオグラフィーによる結果と一致していた。稲体の生長とともに茎葉部全体に放射能が分布し、水耕栽培の処理 92 日後の時点で穂にも放射能の分布が観察された。土耕栽培においても同様の傾向が観察され、処理 119 日後の玄米中に 0.13%TRR (0.02 mg/kg) が検出された。

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

土耕栽培の葉身及び葉鞘中の未変化のブプロフェジンの残留量は、処理 7 日後には 16.4%TRR であったが、処理 119 日後では 0.8%TRR に減衰した。代謝物として B、E、F 及び G が同定されたが、生成量は 5%TRR 未満であった。土耕栽培の収穫期における玄米中残留放射能量が少ないために代謝物分析は実施されなかった。（参照 4）

表 11 生育初期の稲体各部における残留放射能分布 (%TRR)

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

表 12 土耕栽培の稲体各部における残留放射能分布 (%TRR)

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

()内：放射能濃度 (mg/kg)

／：試料なし

(2) 水稻②

水稻（品種：日本晴）に ^{14}C -ブプロフェジン を 2.1 mg/株 の用量で出穂期及び収穫 7 日前にそれぞれ散布処理し、黄熟期及び成熟期に稲体を採取して植物体内運命試験が実施された。

黄熟期の残留放射能分布は表 13 に、成熟期の残留放射能分布は表 14 に示されている。

成熟期において、残留放射能の多くは稲わら及び籾殻で認められ、玄米への移行は僅かであった。玄米中の主な残留放射能は未変化のブプロフェジン (38.6%TRR) として認められ、代謝物としては B が認められたが 10%TRR 未満であった。黄熟期の各試料並びに成熟期の籾殻及び稲わらにおいても、主な残留放射能は未変化のブプロフェジン (28.6%TRR～56.8%TRR) として認められたほか、代謝物として B (1.6%TRR～9.1%TRR) 及び F (0.1%TRR～0.6%TRR) が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 15）

表 13 黄熟期の残留放射能分布

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

^a : メタノール/蒸留水=1/1

表 14 成熟期の残留放射能分布

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

^a : メタノール/蒸留水=1/1

ND : 検出されず

(3) レタス

レタス（品種：Black-seeded Simpson）に ^{14}C -ブプロフェジン を 1,740 g ai/ha（最大慣行量に相当）の用量を 12 日間隔で 2 回に分けて散布処理し、最終処理 14 日後（移植 65 日後）に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

植物体全体の残留放射能濃度は 42.6 mg/kg であった。残留放射能の大部分が葉表面に存在（88.6%TRR）し、葉表面から内部への浸透は僅かであった。植物体及び土壌表面からの揮発性成分の残留放射能量は、処理 14 日後においても微量（0.4%TRR）であった。表面洗浄液及び有機溶媒可溶性残留液中の成分の大部分が未変化のブプロフェジンであり（89.3%TRR）、葉表面に存在したと考えられた。代謝物として G、J 及び Q が同定され、高極性未同定代謝物も検出されたが、いずれも 1%TRR 未満であった。（参照 4）

(4) トマト

種々の熟成段階にあるトマト（品種：Marathon）の果実表面に、 ^{14}C -ブプロフェジン を果実 1 個当たり 42.5 μg の用量で塗布処理し、処理 1 時間、1、3 及び 7 日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。また、オートラジオグラフィによる放射能分布の分析が実施された。

果実表面の洗浄液及び洗浄後の果実中の放射能を定量した結果、処理 7 日後の残留放射能は主として洗浄液に分布 (0.19 mg/kg) し、果実では 0.092 mg/kg であった。果実の放射能の大半は果皮にとどまり、果肉への移行はごく僅かであった。検出された放射能の大部分が未変化のブプロフェジンであり、洗浄液で 75.3%TRR、果実で 14.8%TRR 検出された。

オートラジオグラフィ分析でも処理 1 時間後には放射能のほとんどが果実表面に存在した。処理 7 日後においても大半が果実表面に存在したが、一部が果実内部に浸透した。種子内部への浸透は認められなかった。(参照 4)

(5) レモン

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

レモン果実における残留放射能分布は表 15 に、レモン果皮における代謝物は表 16 に示されている。

いずれの採取時期においても、果皮に 98.8%TRR を超える残留放射能が認められた。果汁及び搾りかすの残留放射能は僅かであったため、更なる分析は実施されなかった。

果皮における残留放射能の主要成分は未変化のブプロフェジン及び TLC 原点に認められた極性代謝物であった。酸加水分解残物の分析では、極性代謝物の大部分が代謝物 J 及び G の抱合体で構成されることが示された。さらに少量の代謝物 O 及び Q が抱合体としてみられた。(参照 15)

表 15 レモン果実における残留放射能分布

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

表 16 レモン果皮における代謝物

化合物	処理 7 日後		処理 35 日後		処理 70 日後	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
ブプロフェジン	47.0	0.10	18.9	0.05	9.0	0.01
代謝物 F	0.1	<0.01	0.4	<0.01	0.3	<0.01
代謝物 G	ND	ND	ND	ND	0.2	<0.01
代謝物 Q	ND	ND	ND	ND	0.7	<0.01
その他	4.8	<0.01	2.8	<0.01	4.9	<0.01
TLC 原点+残渣から 遊離した放射能	43.1	0.09	71.9	0.18	78.2	0.11
代謝物 J ^a	20.3	0.05	28.6	0.07	26.9	0.04
代謝物 G ^a	5.2	0.01	9.0	0.02	10.8	0.01
代謝物 O ^a	ND	ND	ND	ND	0.2	<0.01
代謝物 Q ^a	1.4	<0.01	3.0	<0.01	4.5	<0.01
その他	0.1	<0.01	0.3	<0.01	6.0	<0.01
極性代謝物	5.6	0.01	13.5	0.03	14.3	0.02
水性残渣	10.4	0.02	17.6	0.04	15.5	0.02
抽出残渣	4.7	0.01	4.7	0.01	5.4	<0.01

^a：極性代謝物を加水分解後検出

ND：検出されず

(6) わた

わた（品種：Delta Pine 50）に ^{14}C -ブプロフェジンを 1,710 g ai/ha（最大慣行量に相当）の用量を 42 日間隔で 2 回に分けて散布処理し、最終処理 27 日後（成熟期）に植物体を採取して植物体内運命試験が実施された。採取された試料はジントラッシュと綿実に分離した。

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

(7) 5 植物種における代謝比較試験

4～5 葉期の水稻（品種：金南風）、3 葉期のタイヌビエ、4 葉期のトマト（品種：ポンテローザ）、2 葉期の大豆（品種：グリーンホーマー）及び 2～3 葉期のはくさい（品種：愛知）の幼植物を水耕栽培し、 ^{14}C -ブプロフェジンを 0.3 mg/L の用量で水耕液に添加して、代謝比較試験が実施された。

水耕液処理 4 日後の各植物の各部における残留放射能濃度は表 17 に示されている。

オートラジオグラフィ分析において、はくさいでは処理 1 日後に、ほかの植物では処理 2 日後に植物体全体に放射能分布が認められた。処理 4 日後の放射能濃度は、はくさいで最も高かった。

5 種類の植物における主な成分は未変化のブプロフェジンであった。代謝物として B、E 及び F が認められ、水稻及びはくさいでは代謝物 G も僅かに検出された。また、高極性代謝物として、ブプロフェジンのグルコース抱合体の存在が示唆された。いずれの植物種においても代謝は質的に同等であると考えられた。(参照 4)

表 17 水耕液処理 4 日後の各植物の各部における残留放射能濃度 (mg/kg)

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

ブプロフェジンの植物体内における主な代謝経路は、①*tert*-ブチル基の水酸化による代謝物 P の生成とそれに続く代謝物 J 及び G の生成、②フェニル環 4 位の水酸化による代謝物 B の生成、③チアジアジン環のメチレン基の脱離・開環による代謝物 O の生成又はチアジアジン環イオウの酸化による代謝物 E の生成と考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

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

ブプロフェジンの推定半減期は、シルト質埴壌土で 220 日、砂壌土で 80 日であった。土壌抽出液中の放射能の大部分は未変化のブプロフェジンであり、処理 150 日後においてシルト質埴壌土で 64.1%TAR、砂壌土で 30.5%TAR 検出された。主要分解物として B、E、F 及び G が同定され、さらに多種の未同定分解物も検出されたが、5%TAR を超える分解物はなかった。処理 150 日後の揮発性有機物の生成量は、シルト質埴壌土及び砂壌土でそれぞれ 0.7%TAR 及び 3.1%TAR であった。(参照 4)

(2) 好氣的湛水土壤中運命試験

洪積土・シルト質埴壌土（大阪）、沖積土・シルト質埴壌土（愛媛）及び火山灰土・シルト質埴壌土（栃木）の 3 種類の水田土壌を、好氣的湛水条件（水深 1.5 cm）で 25℃、2 週間プレインキュベート後、¹⁴C-ブプロフェジンを 1.6 mg/kg 土壌の用量で添加し、25℃で最長 150 日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命

試験が実施された。また、シルト質埴壤土（大阪）における ^{14}C -ブプロフェジンの二酸化炭素への分解生成量が測定された。

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

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

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

（3）土壌吸着試験

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

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

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

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

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

（2）水中光分解試験（自然水：フミン酸溶液）

滅菌自然水（pH 7 のリン酸緩衝液にフミン酸ナトリウムを溶解して調製した

フミン酸溶液)に、 ^{14}C -ブプロフェジン を 0.193 mg/L の用量で添加し、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ で 6 日間キセノン光照射 (光強度 : 528 W/m^2 、波長 : 290 nm 以下をフィルターでカット) して水中光分解試験が実施された。

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

(3) 水中光分解試験 (蒸留水)

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

ブプロフェジンは、照射 30 日後には 55% TAR に減衰し、太陽光下の蒸留水中での推定半減期は 33 日であった。主要分解物として N が生成され、30 日後に最大で 9.7% TAR 検出された。暗条件下でも分解物 N が最大 4.2% TAR 検出された。その他の分解物として B、E、F、G、I、J、M 及び O が微量検出された。(参照 4)

(4) 水中光分解試験 (自然水 : 池水)

pH 7.3 の滅菌自然水 (池水 : 大阪) に非標識ブプロフェジン を 0.202 mg/L の用量で添加し、 $25\pm 3^{\circ}\text{C}$ で 7 日間キセノン光照射 (光強度 : $15.9\sim 22.1\text{ W/m}^2$ 、波長 : 280 nm 未満をフィルターでカット) して水中光分解試験が実施された。

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

5. 土壌残留試験

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

結果は表 18 に示されている。(参照 4)

表 18 土壌残留試験成績

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

注) a: 純品、b: 4%粒剤、c: 50%水和剤、d: 25%水和剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において果実、野菜等を用いて、ブプロフェジンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。ブプロフェジンの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した稲わらの 32 mg/kg であった。また、可食部における最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 12.4 mg/kg であった。

海外において、だいち、ペカン等を用いてブプロフェジン並びに代謝物 G 及び J 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。

ブプロフェジンの最大残留値は、最終散布 10 日後に収穫しただいちで認められた 0.02 mg/kg であった。代謝物 G 及び J は、全て定量限界未満であった。（参照 15、20～28）

(2) 後作物残留試験

ブプロフェジンの 2%粒剤を 800 g ai/ha の用量で 4 回湛水散布した後、2%粉剤 DL を 800 g ai/ha の用量で 2 回散布した水稻ほ場でのだいち（根、葉部）及び小麦（玄麦）の後作物残留試験が実施された。

後作物残留試験結果は表 19 に示されている。

いずれの作物においても、ブプロフェジンの残留値は定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 4）

表 19 後作物残留試験結果

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

^a：2%粒剤を4回湛水散布、^b：2%粉剤DLを2回散布

（3）畜産物残留試験（泌乳牛）

泌乳牛（ホルスタイン、一群3頭）に、ブプロフェジンを0、119、357及び1,190 mg/頭/日（0、5.0、15及び50 mg/kg 乾燥飼料相当）の用量で1日2回、28日間カプセル経口投与し、ブプロフェジン並びに代謝物B、G及びLを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は1～3日間隔で搾乳し、投与後28日の乳汁からは脱脂乳及びクリームを調製した。最終投与後24時間以内に全ての動物をと殺して肝臓、腎臓、脂肪（腎臓周囲）及び筋肉（臀部）を採取して試料とした。

結果は別紙5に示されている。

乳汁及び脱脂乳中のブプロフェジン並びに代謝物G及びLは、全ての投与群で投与期間中、定量限界（0.01 µg/g）未滿又は定量限界付近の値であった。クリームにおける最大残留値は、1,190 mg/頭/日投与群でブプロフェジンが0.04 µg/gであった。

1,190 mg/頭/日投与群で腎臓周囲の脂肪にブプロフェジンが0.10 µg/g認められた。その他の臓器ではブプロフェジン、代謝物B及びGは定量限界（0.05 µg/g）未滿であった。（参照32）

（4）乳汁移行試験

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

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

（５）魚介類における最大推定残留値

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

ブプロフェジンの水産 PEC は 0.22 µg/L、BCF（試験魚種：ブルーギル）は 476、魚介類における最大推定残留値は 0.524 mg/kg であった。（参照 15）

（６）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び別紙 5 の畜産物残留試験の分析値並びに魚介類における最大推定残留値 [6. (5)] を用いて、ブプロフェジンを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 20 に示されている（別紙 6 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法から、ブプロフェジンが最大の残留を示す使用条件で、全ての作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大残留値を示し、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 20 食品中より摂取されるブプロフェジンの推定摂取量

	国民平均 (体重: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)
推定摂取量 (µg/人/日)	220	95	160	274

注）畜産物における推定摂取量については、農薬登録の使用条件の範囲内での計算が困難であることから、試験結果のうち最大残留値を用いたため、農産物に比べて過大評価となっている可能性がある。

7. 一般薬理試験

ブプロフェジンのラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 21 に示されている。（参照 4）

表 21 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最少 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 枢 神 経	一般状態	dd マウス	雄 5	0、100、300、 1,000、3,000 (経口) ¹⁾	300	1,000	3,000 mg/kg 体重で握力減少 傾向 1,000 mg/kg 体重以上で自発 運動低下傾向、尿量・糞量増 加傾向

系	ヘキソバル ビタール 睡眠時間	dd マウス	雄 5	0、300、 1,000 (経口) ¹⁾	—	300	300 mg/kg 体重で投与 1～2 時間後に睡眠時間延長、投与 24～48 時間後に睡眠時間短縮
				0、3、10、30、 100、300 (経口) ¹⁾	30	100	100 mg/kg 体重以上で投与 2 時間後に睡眠時間延長
				0、10、30、 100、300、 1,000 (経口) ¹⁾	100	300	300 mg/kg 体重で投与 48 時 間後に睡眠時間短縮
	体温	dd マウス	雄 5	0、300、 1,000、3,000 (経口) ¹⁾	300	1,000	1,000 mg/kg 体重以上で投与 2～3 時間後に 1.5℃低下
呼吸循環 器系	呼吸、血圧	日本白色 種ウサギ	雄 3	0、1、3、10、 30 (静脈内) ²⁾	10	30	30 mg/kg 体重で呼吸抑制及 び血圧低下
消化器 系	小腸炭末 輸送能	dd マウス	雄 5	0、600、 1,000 (経口) ¹⁾	1,000	—	影響なし
				0、100、300、 1,000、3,000 (経口) ¹⁾	3,000	—	影響なし
	摘出回腸 (自動運動)	Hartley モルモ ット	雄	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ³⁾	—	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL 以上で自動運動及 び筋緊張亢進 テトロドトキシン前処理に より自動運動に影響なし
	摘出回腸 (対収縮薬 反応)	Hartley モルモ ット	雄	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ³⁾	—	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL 以上でアセチルコ リン及びニコチンによる最 大収縮を僅かに抑制、ヒスタ ミンによる収縮には影響な し
	胃液分泌	SD ラット	雄 4～5	0、3、10、30 (静脈内) ⁴⁾	30	—	影響なし
腎機 能	尿量	SD ラット	雄 5	0、100、300、 1,000 (経口) ¹⁾	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で尿量減少

—：最少作用量又は最大無作用量が設定できない。

溶媒として ¹⁾：オリーブ油、²⁾：5%アラビアゴム液と少量のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40(HCO-40)の混合液、³⁾：アセトン、⁴⁾：HCO-40：生理食塩水の 1：9 混合液が用いられた。

8. 急性毒性試験

ブプロフェジン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。（参照 4、5、10、15）

表 22 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	2,200	2,360	投与量：1,410、1,770、2,210、2,760、3,450 mg/kg 体重 3,450 mg/kg 体重 雄：下痢及び異常呼吸 2,760 mg/kg 体重以上 雌：紅涙 1,410 mg/kg 体重以上 雌雄：自発運動低下及び流涙 死亡例： 3,450 mg/kg 体重：雌雄各全例 2,760 mg/kg 体重：雌雄各 8 例 2,210 mg/kg 体重：雄 6 例、雌 3 例 1,770 mg/kg 体重：雌雄各 1 例死亡動物に十二指腸潰瘍（一部穿孔性潰瘍を含む）
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,640	2,020	投与量：雌雄 1,020、1,430、2,000、2,800、3,920 及び雄 5,490 mg/kg 体重 2,800 mg/kg 体重以上 雌雄：横臥、流涎（血液混入）、血涙及び血尿 1,020 mg/kg 体重以上 雌雄：自発運動低下、流涎、流涙、尿失禁、下痢及び下痢による被毛汚れ 死亡例： 5,490 mg/kg 体重：雄 8 例 2,800、3,920 mg/kg 体重：雄 9 例、雌全例 2,000 mg/kg 体重：雄 7 例、雌 4 例 1,430 mg/kg 体重：雄 5 例、雌 1 例 1,020 mg/kg 体重：雄 1 例 死亡動物に十二指腸潰瘍（一部穿孔性潰瘍）
経口 ³⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>3,840	>3,840	投与量：1,000、1,400、1,960、2,740、3,840 mg/kg 体重 3,840 mg/kg 体重 雄：流涙 2,740 mg/kg 体重以上 雄：軟便 1,960 mg/kg 体重 雌：立毛 1,400 mg/kg 体重以上 雄：自発運動低下及び振戦(1,400 及び 2,740 mg/kg 体重のみ) 雌：流涙(1,400、1,960 及び 2,740 mg/kg 体重のみ) 1,000 mg/kg 体重以上 雌雄：眼又は鼻の分泌物及び肛門生殖器周囲の被毛

				汚れ 雌：自発運動低下、振戦及び軟便(1,000、1,960 及び 2,740 mg/kg 体重のみ) 死亡例： 3,840 mg/kg 体重：雄 1 例
		3,850	2,280	投与量：2,960、3,850、5,000、6,500、8,450 mg/kg 体重 8,450 mg/kg 体重 雄：削瘦 雌：立毛 6,500 mg/kg 体重以上 雄：眼球の変色 2,960 mg/kg 体重以上 雌雄：自発運動低下及び消失、眼又は鼻の分泌物、異常歩行、うずくまり姿勢、横臥位、流涙、肛門生殖器周囲の被毛汚れ、失禁及び軟便・下痢 雌：削瘦、眼球の変色、粗毛及び低体温 死亡例： 8,450 mg/kg 体重：雄 2 例、雌全例 6,500 mg/kg 体重：雄 2 例、雌 4 例 5,000 mg/kg 体重：雄 3 例、雌全例 3,850 mg/kg 体重：雄 3 例、雌 1 例 2,960 mg/kg 体重：雄 2 例、雌 4 例 死亡動物に十二指腸潰瘍、胃潰瘍
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	投与量：2,500、5,000、10,000 mg/kg 体重 10,000 mg/kg 体重 雌雄：軟便 2,500 mg/kg 体重以上 雌雄：自発運動低下 死亡例：なし 生存動物の雄 1 例に十二指腸潰瘍
経口	ゴールデン ハムスター 雄 10 匹	>10,000		投与量：7,690、10,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例：なし
経口	日本白色種 ウサギ 雄 2 匹	>5,000		投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例：なし
経皮 ¹⁾	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例：なし
皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例：なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例：なし

腹腔内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例：なし 生存動物に肝腫大、脾腫、肺点状出血
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例：なし 生存動物の雌雄に肝腫大
吸入 ²⁾	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		暴露濃度：3.57、4.57 mg/L
		>4.57	>4.57	3.57 mg/L の雄及び 4.57 mg/L の雌で肺に散在性暗赤色斑 死亡例： 4.57 mg/L：雌 1 例

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

代謝物 B、F、G、J、O、P 及び Q 並びに原体混在物 S を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 23 に示されている。(参照 4、5、10、15)

表 23 急性経口毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

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

代謝物 J	経口	Fischer ラット 雌 3 匹		300~ 2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重：体温低下、横臥、呼吸音の異常、音刺激に対する反応消失、流涎、削瘦、無呼吸及び被毛の汚れ 300 mg/kg 体重以上：流涙、よろめき歩行、自発運動の低下及び消失及び立毛 死亡例： 2,000 mg/kg 体重：3 例 死亡動物に腺胃のびらん
代謝物 O	経口	Fischer ラット 雌 3 匹		300~ 2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重：自発運動の低下及び消失、うずくまり、流涙、立毛、体温低下及び被毛の汚れ 死亡例： 2,000 mg/kg 体重：3 例 死亡動物に穿孔を伴う十二指腸潰瘍
代謝物 P	経口	SD ラット 雌 3 匹		300~ 2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重：横臥、自発運動の低下及び消失並びにラッセル音 300 mg/kg 体重以上：被毛の汚れ、流涙及び下痢 死亡例： 2,000 mg/kg 体重：3 例 死亡動物に肺のうっ血
代謝物 Q	経口	SD ラット 雌 3 匹		50~300	投与量：50、300 mg/kg 体重 300 mg/kg 体重：横臥、痙攣及び被毛の汚れ 死亡例： 300 mg/kg 体重：3 例 死亡動物に気管支及び肺胞の出血等
原体 混在物 S	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 10 匹	268	154	投与量： 雄：115、150、195、254、330 雌：89、115、150、195、254 雌雄：自発運動低下、流涎、流涙、尿失禁及び下腹部被毛汚染 死亡例： 330 mg/kg 体重：雄 9 例 254 mg/kg 体重：雄 4 例、雌 10 例 195 mg/kg 体重：雌 8 例

					150 mg/kg 体重：雌 5 例 115 mg/kg 体重：雌 1 例 死亡動物に十二指腸潰瘍（一部穿孔性潰瘍）及び消化管内出血
--	--	--	--	--	--

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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄に Glu 減少が、1,000 ppm 以上投与群の雌に甲状腺ろ胞上皮細胞の増生等が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm（3.4 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（16.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少 ・ Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ APTT 延長 ・ TG 減少 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ カルシウム及び無機リン増加 ・ TP、Alb、α1-Glob 及びβ-Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量²、甲状腺絶対重量増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 小葉中心部及び中間帯肝細胞肥大 ・ 下垂体前葉好塩基性細胞の空胞化	・ Ht 減少 ・ APTT 延長 ・ Glu 及び TG 減少 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ カルシウム増加 ・ TP、Alb、α2-Glob 及びα3-Glob 増加 ・ 肝絶対重量、甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 小葉中心部及び中間帯肝細胞肥大 ・ 肝細胞核及び核小体肥大 ・ 肝細胞巣状壊死
1,000 ppm 以上	・ 甲状腺比重量増加 ・ 肝細胞核及び核小体肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞の増生及び丈の増加 ・ 下垂体前葉好塩基性細胞の増加	・ 体重増加抑制^a及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ α1-Glob 及びβ-Glob 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞の増生及び丈の増加
200 ppm 以上	・ Glu 減少	200 ppm 以下
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

病理組織学的検査結果は統計学的検定を行っていないが、検体投与による影響と判断した。

^a: 1,000 ppm 投与群では有意差は認められないが、投与期間を通して体重増加抑制傾向が認められ、5,000 ppm 投与群では投与 1～13 週に有意な体重増加抑制が認められた。

（2）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

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

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	・鎮静^a(投与 1 週)、軽度歩行失調^a(投与 1 週)及び軽度腹部膨満^a(投与 1 週) ・体重増加抑制及び摂餌量減少^a(投与 1 週) ・ALT 増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞質内の好酸化体^a	・鎮静^a(投与 1 週)、軽度歩行失調^a(投与 1 週)及び軽度腹部膨満^a(投与 1 週) ・体重増加抑制及び摂餌量減少^a(投与 1 週以降) ・PT 延長、 ・ALP 及び ALT 増加 ・腎及び甲状腺比重量増加
50 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝細胞細胞質の均質化^a	・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞細胞質の均質化^a ・肝細胞質内の好酸化体^a
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計学的検定は行っていないが、検体投与による影響と判断した。

（３）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 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 27 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

5,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制（雄：投与 1 週、雌：投与 0～13 週の総増加量）、雄に摂餌量の減少（投与 1 週）が認められた。500 ppm 投与群の雄においても統計学的有意差はないが体重増加抑制傾向がみられ、検体投与の影響と考えられた。

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

（４）24 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、試験部位の皮膚に僅かな病理組織学的変化（雄：皮膚の有棘細胞離開及び角化亢進、雌：軽度炎症性反応）が認められたが、いずれも有意な毒性学的影響を示すものではないと考えられたので、本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

（５）28 日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 0）

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口〔代謝物 0：0、2、10、100、200（雌のみ）及び 200/500（雄のみ）mg/kg 体重/日〕投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、用量を 0、10、100 及び 500 mg/kg 体重/日に設定して雄動物への投与を開始したところ、500 mg/kg 体重/日投与群で初回投与の翌日に自発運動減少、被毛汚染等の中毒症状が認められたため、最高用量が 200 mg/kg 体重/日に引き下げられ、雌では 200 mg/kg 体重/日を最高用量として投与が開始された。さらに、雄では 2 日、雌では 1 日遅れで 2 mg/kg 体重/日投与群が追加設定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 15）

表 28 28 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見（代謝物 0）

投与群	雄	雌
雄：500/200 mg/kg 体重/日 雌：200 mg/kg 体重/日	・全例死亡（投与開始 2 日後） 【自発運動減少/消失、被毛汚染、流涙、低体温及び糞の減少】	・1 例死亡（投与開始 4 日後） 【被毛汚染】 ・眼球褪色 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・RBC、Ht、Hb 及び MCV 減少 ・BUN 及びナトリウム増加 ・A/G 比、Glu 及びクロール減少 ・副腎絶対及び比重量減少 ・脾髄外造血増加 ・子宮及び卵巣萎縮、膣変化^a
雄：100 mg/kg 体重/日 雌：100 mg/kg 体重/日 以上	・Cre、TP、Alb、T.Chol、カルシウム、及びナトリウム増加 ・A/G 比及びクロール減少 ・尿中 WBC 増加 ・尿タンパク低下 ・甲状腺及び肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎尿細管上皮好酸性小体増加	・自発運動量減少 ・TP、Alb、T.Chol 及びカルシウム増加 ・T.Bil 減少 ・尿タンパク低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞管腔内出血

10 mg/kg 体重/日以上	・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・甲状腺ろ胞管腔内出血	・後肢握力低下 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[]内は死亡動物の所見

a: ムチン含有上皮細胞及び上皮細胞のアポトーシスの増加

(6) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 P）

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

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺絶対及び比重量増加が、同群の雌雄各 2 例で甲状腺ろ胞細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 15）

(7) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 Q）

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

いずれの投与群でも投与の影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 75 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 15）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

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

表 29 2 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	・甲状腺比重量増加	・体重増加抑制(投与 52～78 週) ・ALT 増加 ・T₄ 減少 ・甲状腺比重量増加 ・小葉周辺性肝細胞肥大
20 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 ・小葉周辺性肝細胞肥大	・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加

	・胆管増生	・胆管増生
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 55 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 30 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.26	0.90	8.71	89.5
	雌	0.33	1.12	11.2	115

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

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

（参照 4、5、6、10）

表 31 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週) ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺 C 細胞増生	・体重増加抑制(投与 2 週) ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺 C 細胞増生
200 ppm 以上	・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び増生	・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び増生
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

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

ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において認められた肝臓及び甲状腺の病変について再評価するために、米国 EPA の安全性評価手法に準じて病理組織標本の再検査が実施された。

肝臓及び甲状腺における肥大、過形成及び腫瘍性病変の発生頻度は表 32 に示されている。

肝臓では、2,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、雄でび慢性肝細胞肥大の発生頻度が有意に増加したが、腫瘍性病変の有意な増加はみられなかった。

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

表 32 肝臓及び甲状腺における肥大、過形成及び腫瘍性病変の発生頻度

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

* : p<0.05 (カイ二乗検定)

(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、200、2,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 33 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 34 に、肝腫瘍及び肺腫瘍の発生頻度は表 35 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、肝細胞腺腫の発生頻度 [8/80 (10%)] は背景データの範囲 [1/80 (1.3%) ~ 10/80 (12.5%)]

内であり、肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計発生頻度に有意差は認められなかった。また、5,000 及び 200 ppm 投与群の雄では、肺腫瘍（腺腫+腺癌）の総発生頻度 [それぞれ 30/80 (37.5%) 及び 29/80 (36.3%)] が有意に増加したが、用量相関性は認められず、背景データの範囲 [17/80 (21.3%) ~ 35/80 (43.8%)] 内にあったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm (1.82 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (17.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4)

表 34 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	- 尿比重低下 - PLT、Lym 増加 - び慢性肝細胞肥大 - 変異肝細胞巣	- RBC、Hb、Ht 減少 - PLT、Lym 増加 - び慢性肝細胞肥大
2,000 ppm 以上	- 体重増加抑制^a - 小葉中心性肝細胞肥大	- 体重増加抑制^b - 尿比重低下 - 肝絶対及び比重量増加 - 小葉中心性肝細胞肥大 - 変異肝細胞巣
200 ppm 以上	肝絶対及び比重量増加	200 ppm 以下
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 2,000 ppm 投与群: 投与 7~9 週、5,000 ppm 投与群: 投与 6~84 週

^b: 2,000 ppm 投与群: 投与 12、16、19 週、5,000 ppm 投与群: 投与 9~100 週

表 35 肝腫瘍及び肺腫瘍の発生頻度

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

*: p<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）①

Wistar-Imamichi ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、10、

100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

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

親動物では、1,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の雌雄に体重増加抑制（P 雄：投与 1、3 及び 5 週、P 雌：投与 1～2 週）が、100 ppm 以上投与群の F₁ 世代の第 2 産で生存産児数の減少が認められた。児動物では、10 及び 1,000 ppm 投与群の F_{1a} 児動物で哺育 4 日生存率の低下、10 ppm 以上投与群の両世代で哺育期の体重増加抑制が認められた。

本試験において、親動物では 100 ppm 以上投与群で生存産児数の減少が認められ、児動物では 10 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められた。しかし、同用量で実施された 2 世代繁殖試験（ラット）②[12. (2)]の試験成績を考慮すると、100 ppm 以上投与群の生存産児数の減少、10 及び 100 ppm 投与群の児動物における体重増加抑制は偶発的な要因によるものと推察された。したがって、本試験における無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 100 ppm（P 雄：6.3 mg/kg 体重/日、P 雌：8.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：6.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：7.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 4）

（2）2 世代繁殖試験（ラット）②

Wistar-Imamichi ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験は、2 世代繁殖試験①[12. (1)]において認められた、児動物への影響を確認する目的で行われた。

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

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

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

本試験における無毒性量は、親動物の雄で 100 ppm (P 雄 : 6.46 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 7.42 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P 雌 : 93.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 99.6 mg/kg 体重/日)、児動物で 100 ppm (P 雄 : 6.46 mg/kg 体重/日、P 雌 : 9.21 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 7.42 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 10.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

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

母動物では、800 mg/kg 体重/日投与群で一般状態の変化 (軟便、生殖・泌尿器官周囲の被毛汚染、嗜眠、円背位、削瘦、立毛、眼瞼半閉 : 妊娠 10 日以降)、摂餌量の減少 (妊娠 7 日以降)、摂水量の増加 (妊娠 7 日以降)、体重増加抑制 (妊娠 8 日以降)、着床後初期の死亡胚数の増加が認められた。同群では妊娠 12 日に 1 匹が切迫と殺された。200 mg/kg 体重/日投与群では摂水量の増加 (妊娠 8 日以降) が認められた。

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

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に摂水量の増加が、胎児に骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物に摂餌量の減少傾向 (妊娠 6~12 日) 及び体重減少 (妊娠 6~10 日) が認められ、胎児には検体投与に起因すると思われる影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4、5、6、10)

1 3. 遺伝毒性試験

ブプロフェジン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター由来 CHL/IU 細胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 38 に示されている。

マウスを用いた小核試験 2 試験のうち 1 試験において陽性結果が得られたが、軽度な骨髄細胞毒性が示唆される高用量(2,000 mg/kg 体重)での結果であり、*in vitro* 試験では全て陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4、5、6、10、15)

表 38 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	20~5,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺ 3.7.2c 株)	13.3~42.2 µg/mL (-S9) 17.8~100 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	Alpk ラット肝初代培養細胞	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	①6 時間処理 64.1~77.9 µg/mL (+S9) 26.5~38.2 µg/mL (-S9) ②20 時間処理 10.9~21.4 µg/mL (-S9) ③40 時間処理 7.79~15.3 µg/mL (-S9)	陰性
		ヒトリンパ球	10~100 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF ₁ マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 6~8 匹)	6,400、8,000、10,000 mg/kg 体重(単回経口投与) 10,000 mg/kg 体重(24 時間間隔で 4 回経口投与) ^a	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与)	陽性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : 10,000 mg/kg 体重投与後 24 時間で 8 匹中 1 匹、48 及び 72 時間で 8 匹中各 1 匹が死亡

代謝物 B、F、G 及び J (動物、植物及び土壌由来)、代謝物 O、P 及び Q (動物及び植物由来) 並びに原体混在物 S、T、U 及び V の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 39 に示されているとおり、全て陰性であった。(参

照 4、9、10、15)

表 39 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
F		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.4~1,250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
G		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
J		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	5.14~1,250 µg/プレート (+/-S9) 20.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
O		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	1.29~313 µg/プレート (+/-S9) 5.14~1,250 µg/プレート (+S9) 20.6~5,000 µg/プレート (-S9)	陰性
P		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	15.4~1,250 µg/プレート (-S9) 61.7~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
Q		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
S		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	5~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

T	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.4~1,250 µg/プレート (-S9) 61.7~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
U	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.965~78.1 µg/プレート (-S9) 3.86~313 µg/プレート (+S9) 20.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
V	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.4~1,250 µg/プレート (-S9) 61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

各検体において、菌株の種類や代謝活性化系存在下又は非存在下等の条件により、高濃度で検体の析出及び菌の生育阻害が認められた。

14. その他の試験

(1) 十二指腸に及ぼす影響に関する試験

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

① 十二指腸潰瘍形成試験

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）にブプロフェジン（原体：0、613、1,040、1,750、2,960 及び 5,000 mg/kg 体重、溶媒：オリーブ油）投与し、4 日後にと殺して十二指腸の病理学的検査を実施し、病変の確認が行われた。

投与当日に 613 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で振戦、投与翌日以降に 1,750 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で行動の不活発化、下痢及び流涙並びに雌で鎮静及び立毛、2,960 mg/kg 体重以上投与群の雄で鎮静、立毛及び歩行困難並びに雌で歩行困難が認められた。

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

② ラットにおける十二指腸潰瘍発現濃度の確認

Fischer ラット（一群雄 6 匹）にブプロフェジンを単回経口（原体：0、1,500、2,000 及び 2,600 mg/kg 体重、溶媒：オリーブ油）投与し、48 時間後にと殺して病理学的検査を行い、潰瘍発現濃度の確認が行われた。

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

1,500 mg/kg 体重以上投与群で鎮静及び自発運動の低下、2,000 mg/kg 体重以上投与群で筋力低下、眼周囲部被毛の汚れ、肛門周囲部の汚れ及び軟便、2,600 mg/kg 体重投与群で肛門周囲部の湿潤が認められた。病理組織学的変化として、1,500 mg/kg 体重以上投与群で前胃部のびらん/潰瘍形成及び扁平上皮細胞過形成、2,000 mg/kg 体重以上投与群で腺胃部のびらん/潰瘍形成及び粘膜下水腫並びに十二指腸のびらん/潰瘍形成及び漿膜炎等が認められた。

（参照 15）

③ ラットにおける十二指腸潰瘍発現の経時的観察

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

十二指腸潰瘍形成関連項目の観察結果概要は表 40 に示されている。

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

投与後 6 時間でガストリン分泌が増加し、その結果胃酸分泌の亢進と胃内 pH 低下が引き起こされたことにより、pH の低い胃液が十二指腸内に流入した結果、投与後 24 時間で十二指腸内液量増加及び酸性化が誘起され、十二指腸の潰瘍形成に至ったものと考えられた。（参照 15）

表 40 十二指腸潰瘍形成関連項目の観察結果概要

検査項目		投与後時間			
		6 時間	12 時間	24 時間	36 時間
消化管ホルモン	ガストリン	↑↑			↓↓
	セクレチン			↑↑	
胃液・十二指腸内液量及び pH 測定	胃液量		↑↑	↑↑	↑↑
	胃液の pH		↓		
	十二指腸内液量			↑	
	十二指腸内液の pH			↓↓	
剖検	腺胃：暗赤色斑			↑↑	↑
	十二指腸上部：暗赤色斑又は穿孔形成			↑	

病理組織学的検査	腺胃：粘膜下水腫			↑	
	腺胃：びらん/潰瘍形成			↑↑	↑
	十二指腸：びらん/潰瘍形成			↑↑	↑

↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01

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

（２）甲状腺に及ぼす影響に関する試験

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

① ラットの血清中 T_3 及び T_4 に及ぼす影響

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

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

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

② ラットの甲状腺重量及び過酸化酵素活性に対する影響

雄の SD ラットにブプロフェジンを 500 mg/kg 体重/日、又は甲状腺過酸化酵素活性阻害剤であるプロピルチオウラシル (PTU) を 30 mg/kg 体重/日の用量で 15、30 又は 60 日間反復強制経口投与し、最終投与 24 時間後にと殺して、甲状腺重量、血清中 T_4 濃度及び甲状腺過酸化酵素活性が測定された。

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

③ ラットの甲状腺過酸化酵素活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

ブプロフェジン又は抗甲状腺薬である PTU 及びシアン化カリウム (KCN) を

甲状腺過酸化酵素の反応液に添加し、甲状腺過酸化酵素活性に対する直接的影響が調べられた。

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

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

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

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

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

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

⑤ 甲状腺肥大解明試験

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

100 及び 500 mg/kg 体重/日投与群において、肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝ミクロソームの PROD 活性及び 4NP-UGT 活性の上昇が認められ、500 mg/kg 体重/日投与群では血清中の T_4 濃度の明らかな低下と T_3 濃度の低下傾向が認められたことから、甲状腺ホルモンの代謝亢進が示唆された。血清中 TSH 濃度は、500 mg/kg 体重/日投与群では最大で対照群の 4.4 倍、100 mg/kg 体重/日投与群では 2.7 倍に増加したことから、これらの投与群で見られた甲状腺重量の増加及びろ胞上皮細胞の肥大は、フィードバック機構による TSH を介した甲状腺刺激によるものと考えられた。（参照 15）

以上のように、ブプロフェジンを強制経口投与したラットでは、甲状腺ホルモン濃度の低下、甲状腺重量の増加、甲状腺過酸化酵素の上昇がみられ、下垂体前葉細胞空胞化の発生頻度が増加した。これらの変化は、抗甲状腺薬である PTU

投与でも認められたが、ブプロフェジン投与による変化の程度は PTU 投与による場合より明らかに軽度であり、回復が速やかであった。一方、ラット及びマウスではブプロフェジン投与により肝細胞肥大が生じていることから、肝の薬物代謝酵素誘導が示唆され、血中の甲状腺ホルモンが低下している事実から、肝臓における T_4 から T_3 への変換が増加している可能性が高いと考えられた。肝臓における T_4 から T_3 への代謝亢進により血中の甲状腺ホルモンが低下し、負のフィードバックによって下垂体からの TSH の分泌が増加することにより甲状腺が刺激され、甲状腺肥大が惹起されることが示唆された。本剤の甲状腺に対する影響は、PTU のように甲状腺に直接作用するものではなく、肝臓に対する作用の二次的影響と考えられた。

(3) 周産期及び出産後の発育に及ぼす影響試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 15 日から哺育 24 日まで混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による周産期及び出産後の発育に及ぼす影響試験が実施された。妊娠期間、出生率、生存率及び哺育率のほか、母動物の一般状態、体重、摂餌及び摂水量について分娩 1 から 25 日まで、児動物の一般状態、体重、性比、身体発育、聴覚及び視覚機能、自発運動量、学習能力、神経筋機能及び剖検所見について生後 1 日から 7 週にそれぞれ検査が行われた。

表 41 周産期及び出産後の発育試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	0.79	8.02	79.6
	哺育期間	2.02	19.3	196

本試験において、母動物及び児動物のいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。（参照 20、29）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ブプロフェジン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ねぎ、にら等）、周産期及び出産後の発育に及ぼす影響試験（ラット）の成績が新たに提出された。

¹⁴C で標識したブプロフェジンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与されたブプロフェジンの体内吸収率は 15.3%～48.0%と算出された。投与放射能は投与後 96 時間で低用量及び高用量投与群とも 96%**TAR** が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。臓器及び組織への蓄積性は認められなかった。糞中で認められた放射能の大部分は未変化のブプロフェジンであった。代謝物として、尿、糞及び胆汁中で B、C、H、K、L 及び M が認められたほか、糞中で D、E、G、I、J、P 及び R、尿中で R、胆汁中で I が認められた。これらの代謝物の多くが硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体として認められた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、可食部における未変化のブプロフェジンの残留量は僅かで、10%**TRR** を超える代謝物として、泌乳牛で B（肝臓及び腎臓）及び L（乳汁）が認められた。

¹⁴C で標識したブプロフェジンを用いた植物体内運命試験の結果、植物体で認められた残留放射能の大部分は未変化のブプロフェジンであった。代謝物として B、E、F、G、J 及び Q が検出されたが、10%**TRR** を超えるものはなかった。

ブプロフェジンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ブプロフェジンの可食部における最大残留値は、国内では茶（荒茶）の 12.4 mg/kg、海外ではだいたいの 0.02 mg/kg であった。

ブプロフェジン並びに代謝物 B、G 及び L を分析対象とした畜産物残留試験の結果、ブプロフェジンの最大残留値は泌乳牛の脂肪（腎臓周囲）で認められた 0.10 µg/g であった。代謝物の最大残留値は、乳汁で認められた代謝物 L の 0.01 µg/g であった。

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

畜産動物体内運命試験の結果、代謝物 B 及び L が 10%**TRR** を超えて認められたが、これらの代謝物はラットにおいても認められていることから、農産物、畜産物及び魚介類における暴露評価対象物質をブプロフェジン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 42、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 43 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.90 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 0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取

許容量（ADI）と設定した。

また、ブプロフェジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験の 50 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 0.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

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

ARfD	0.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）	亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	90 日
（投与方法）	カプセル経口

（ARfD 設定根拠資料②）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～19 日
（投与方法）	強制経口

（無毒性量）	50 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

参考

<JMPR（2008 年）>

ADI	0.009 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 米国 (2012 年) >

cRfD	0.0033 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
(FQPA 安全係数 ³⁾)	3

aRfD	2 mg/kg 体重 (女性 13~49 歳)
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6~15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	200 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

< EFSA (2010 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

³ Food Quality Protection Act (米国食品品質保護法) による係数

ARfD	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6~15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 豪州 (2001 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(ADI 設定根拠資料②)	2 世代繁殖試験総合評価
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 10、33~35)

表 42 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会 農薬専門調査会	農薬抄録
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、1,000、 5,000 ppm	雄：3.4 雌：4.1	雄：13.0 雌：16.3	13	雄：3.4 雌：4.1	雄：3.4 雌：16.3	雄：3.4 雌：16.3
		雄：0、3.4、13.0、68.6、 316 雌：0、4.1、16.3、81.6、 362	雄：Glu 減少等	雌雄：肝重量増加 等	肝及び甲状腺重 量増加	雄：Glu 減少	雄：Glu 減少 雌：甲状腺ろ胞細 胞の増生等	雄：Glu 減少 雌：肝比重量増加 等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、50、500、5,000 ppm					雄：3.5 雌：42.8	雄：3.5 雌：42.8
		雄：0、3.5、35.3、358 雌：0、4.4、42.8、433					雌雄：体重増加抑 制 (亜急性神経毒性 は認められない)	雌雄：体重増加抑 制 (神経毒性は認め られない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、20、200、2,000 ppm	雄：0.90 雌：1.12	1	雄：0.9 雌：1.12	雄：0.9 雌：1.1	雄：0.90 雌：1.12	雄：0.90 雌：1.12
		雄：0、0.26、0.90、 8.71、89.5 雌：0、0.33、1.12、 11.2、115	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大及 び増生 (発がん性は認め られない)	雄：甲状腺ろ胞上 皮細胞増生及び 肥大	肝細胞肥大、甲状 腺ろ胞上皮細胞 肥大及び増生等 (発がん性は認め られない)	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大及 び増生 (発がん性は認め られない)	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大及 び増生 (発がん性は認め られない)	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大及 び増生 (発がん性は認め られない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会 農薬専門調査会	農薬抄録
	2 世代 繁殖試験① ²⁾	0、10、100、1,000 ppm	— 児動物：体重増加抑制			雄：0.6 雌：0.9 F _{2b} 出生児数減少	親動物及び児動物 P 雄：6.3 P 雌：8.0 F ₁ 雄：6.0 F ₁ 雌：7.8	親動物 P 雄：0.7 P 雌：0.9 F ₁ 雄：0.6 F ₁ 雌：0.8 児動物：—
		P 雄：0、0.7、6.3、66.3 P 雌：0、0.9、8.0、79.5 F ₁ 雄：0、0.6、6.0、62.5 F ₁ 雌：0、0.8、7.8、79.7	(繁殖能に対する影響は認められない)			(繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物：生存産児数減少 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	2 世代 繁殖試験②	0、10、100、1,000 ppm	雄：6.4 雌：8.9 親動物：肝比重量増加 児動物：体重増加抑制	親動物：7.89 児動物：7.89 親動物：体重増加量減少、臓器重量変化 児動物：体重増加抑制	親動物：6.46 児動物：9.21 P 雄：肝及び腎重量増加 P 雌：肝、副腎及び下垂体重量増加	雄：6.4 雌：8.9 親動物：肝比重量増加 児動物：体重増加抑制	親動物 P 雄：6.46 P 雌：93.1 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：99.6 児動物 P 雄：6.46 P 雌：9.21 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：10.2	親動物 P 雄：6.46 P 雌：93.1 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：99.6 児動物 P 雄：6.46 P 雌：9.21 F ₁ 雄：7.42 F ₁ 雌：10.2
			(繁殖能に対する影響は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雄：肝絶対及び比	親動物 雄：肝絶対及び比

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会 農薬専門調査会	農薬抄録
		P 雄 : 0、0.64、6.46、 66.0 P 雌 : 0、0.92、9.21、 93.1 F ₁ 雄 : 0、0.75、7.42、 74.0 F ₁ 雌 : 0、1.02、10.2、 99.6					重量増加 雌: 毒性所見なし 児動物: 体重増加 抑制 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	重量増加 雌: 毒性所見なし 児動物: 体重増加 抑制 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	発生毒性 試験	0、50、200、800	母動物 : 50 胎児 : 166~188 母動物: 摂水量増 加 胎児: 低体重等 (催奇形性は認め られない)	母動物 : 200 胎児 : 200 母動物: 死亡、妊 娠率低下、胚吸収 率増加 胎児: 骨化遅延、 低体重、浮腫 (催奇形性は認め られない)	母動物 : 50 胎児 : 50 母動物: 摂餌量減 少、摂水量増加 胎児: 低体重、浮 腫、骨化遅延 (催奇形性は認め られない)	母動物 : 38 胎児 : 175 母動物: 摂水量増 加 胎児: 低体重等 (催奇形性は認め られない)	母動物 : 50 胎児 : 50 母動物: 摂水量増 加 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認め られない)	母動物 : 50 胎児 : 50 母動物: 摂水量増 加 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認め られない)
マ ウ ス	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、20、200、2,000、 5,000 ppm	1.82 雄: 肝重量増加 (発がん性は認め られない)	雄: 1.82 雌: 17.4 雄: 肝絶対重量増 加	1.82 肝重量増加	雄: 1.82 雌: 1.89 雄: 肝重量増加	雄: 1.82 雌: 17.9 雌雄: 肝絶対及び 比重量増加等	雄: 1.82 雌: 17.9 雌雄: 肝絶対及び 比重量増加等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会 農薬専門調査会	農薬抄録
		雄 : 0、1.82、17.4、 190、481 雌 : 0、1.89、17.9、 191、493	られない)	雌 : 肝細胞腺腫増 加、腺腫＋癌の増 加		(発がん性は認め られない)	(発がん性は認め られない)	(発がん性は認め られない)
ウ サ ギ	発生毒性 試験	0、10、50、250	母動物 : 50 胎児 : 250 母動物 : 体重増加 抑制等 (催奇形性は認め られない)	母動物 : 50 胎児 : 250 母動物 : 摂餌量減 少、体重減少 (催奇形性は認め られない)		母動物 : 50 胎児 : 250 母動物 : 体重増加 抑制等 (催奇形性は認め られない)	母動物 : 50 胎児 : 250 母動物 : 摂餌量減 少傾向及び体重 減少等 胎児 : 毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母動物 : 50 胎児 : 250 母動物 : 体重減少 等 胎児 : 毒性所見な し (催奇形性は認め られない)
		0、2、10、50、300	10 肝の変化		10 肝及び甲状腺重 量増加	10 肝絶対及び比重 量増加等等	雌雄 : 10 雌雄 : 肝絶対及び 比重量増加等	雌雄 : 10 雌雄 : 肝絶対及び 比重量増加等
イ ヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、2、10、50、300	10 肝の変化		10 肝及び甲状腺重 量増加	10 肝絶対及び比重 量増加等等	雌雄 : 10 雌雄 : 肝絶対及び 比重量増加等	雌雄 : 10 雌雄 : 肝絶対及び 比重量増加等
	2 年間 慢性毒性 試験	0、2、20、200	2 小葉中心性肝細胞 肥大等	2 雌雄 : 胆管増生、 ALP 増加	2 肝及び甲状腺重 量増加	2 小葉中心性肝細胞 肥大等	雌雄 : 2 雌雄 : ALP 増加 等	雌雄 : 2 雌雄 : ALP 増加等
ADI (cRfD)			NOAEL : 0.9 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 1.0 UF : 100 cRfD : 0.01 (2001 年)	NOAEL : 0.9 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 0.90 SF : 100 ADI : 0.009	NOAEL : 0.90 SF : 100 ADI : 0.009

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会 農薬専門調査会	農薬抄録
				NOAEL : 1.0 UF : 300 cRfD : 0.0033 (2006 年)				
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	・ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 ・ラット 2 世代繁殖試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

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

— : 無毒性量は設定できない / : 記載なし

¹⁾ : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

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

表 43 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連 するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験 (強制経口)	1,410、1,770、2,210、 2,760、3,450	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、流涙
	急性毒性試験 (強制経口)	1,020、1,430、2,000、 2,800、3,920、5,490 (雄 のみ)	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、流涙等
	急性毒性試験 (強制経口)	1,000、1,400、1,960、 2,740、3,840	雌雄：－ 雄：眼又は鼻の分泌物、肛門生殖器周囲 の被毛の汚れ 雌：自発運動低下、眼又は鼻の分泌物、 肛門生殖器周囲の被毛汚れ等
	急性毒性試験 (強制経口)	2,960、3,850、5,000、 6,500、8,450	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下及び消失、眼又は鼻 の分泌物、異常歩行等
	発生毒性試験 (強制経口)	0、50、200、800	母動物：200 母動物：摂餌量減少、摂水量増加、体重 増加抑制
	十二指腸潰瘍形成 試験 (強制経口)	0、613、1,040、1,750、 2,960、5,000	雌雄：－ 雌雄：振戦
	十二指腸潰瘍発現 濃度の確認 (強制経口)	0、1,500、2,000、2,600	雄：－ 雄：鎮静及び自発運動低下
	ラットにおける十二指腸 潰瘍発現の経時的観察 (強制経口)	0、2,600	雄：－ 雄：円背位、鎮静、筋力低下、低体温、 立毛、肛門周囲部被毛汚れ、腹部膨満及 び軟便
マウス	一般薬理試験 (一般状態) (強制経口)	0、100、300、1,000、 3,000	雄：300 自発運動低下傾向
	一般薬理試験 (体温) (強制経口)	0、100、300、1,000、 3,000	雄：300 体温低下
	急性毒性試験 (強制経口)	2,500、5,000、10,000	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下
ウサギ	発生毒性試験 (強制経口)	0、10、50、250	母動物：50 母動物：体重減少、摂餌量減少傾向
イヌ	90 日間亜急性毒性試験 (カプセル経口)	0、2、10、50、300	雌雄：50 雌雄：鎮静、軽度歩行失調等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連 するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
	2年間慢性毒性試験 (カプセル経口)	0、2、20、200	雌雄：200 雌雄：影響なし
ARfD			NOAEL: 50 SF:100 ARfD: 0.5
ARfD 設定根拠資料			イヌ 90 日間亜急性毒性試験及びウサギ 発生毒性試験

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

V	原体混在物4	—
---	--------	---

<別紙 2：検査値等略称>

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

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

<別紙 3：作物残留試験成績（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)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
水稻 (玄米) 1979年度	2	750-1,000 ^{WP}	4	7 14 20-21 31	0.130 0.117 0.113 0.100	0.08 0.07 0.06 0.05
水稻 (稲わら) 1979年度	2	750-1,000 ^{WP}	4	7 14 20-21 31	32 18.3 6.16 6.20	17 12 5.5 3.7
水稻 (玄米) 1981年度	2	800 ^G	4	21 30 45 60	0.02 <0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01 <0.01
水稻 (稲わら) 1981年度	2	800 ^G	4	21 30 45 60	3.0 2.86 2.72 0.25	2.0 1.7 1.4 0.19
水稻 (玄米) 1983年度	2	300 ^{SC}	1	83-86	<0.005	<0.005
水稻 (玄米) 1983年度	2	300 ^{WP}	1	77-83	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 1983年度	2	300 ^{SC}	1	83-86	0.19	0.08*
水稻 (稲わら) 1983年度	2	300 ^{WP}	1	77-83	0.01	0.01*
水稻 (玄米) 1985年度	2	600 ^D	4	7 13-14 20-21	0.031 0.026 0.016	0.025 0.020 0.010
水稻 (稲わら) 1985年度	2	600 ^D	4	7 13-14 20-21	18.0 9.35 6.62	10.9 6.34 3.92
水稻 (玄米) 1986年度	2	200 ^{SC}	1	47-52	<0.005	<0.005
水稻 (玄米) 1986年度	2	200 ^{WP}	1	47-52	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 1986年度	2	200 ^{SC}	1	47-52	2.15	1.18
水稻 (稲わら) 1986年度	2	200 ^{WP}	1	47-52	0.30	0.16

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)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
水稻 (玄米) 1990年度	1	200 ^{SC}	3	21	0.028	0.026
水稻 (玄米) 1990年度	1	200 ^{SC}	2	35	0.019	0.018
水稻 (玄米) 1990年度	2	200 ^{SC}	1	30	0.023	0.019
水稻 (玄米) 1993年度	1	446 ^{WP}	4	7	0.10	0.10
水稻 (玄米) 1993年度	1	209 ^{WP}	4	7	0.05	0.05
水稻 (玄米) 1993年度	1	446 ^{WP}	3	7	0.03	0.03
水稻 (玄米) 1993年度	1	209 ^{WP}	3	7	0.05	0.05
水稻 (玄米) 2007年度	2	800 ^G	4	7 14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
水稻 (玄米) 2008年度	2	200 ^{WP}	4	7 14 21	0.04 0.05 0.04	0.05 0.03 0.03
水稻 (稲わら) 1993年度	1	446 ^{WP}	4	7	12.00	11.75
水稻 (稲わら) 1993年度	1	209 ^{WP}	4	7	5.25	5.22
水稻 (稲わら) 1993年度	1	446 ^{WP}	3	7	1.19	1.11
水稻 (稲わら) 1993年度	1	209 ^{WP}	3	7	2.63	2.36
水稻 (玄米) 1994年度	2	600 ^G ×1 600-800 ^G ×3	4	21	<0.01	<0.01
水稻 (稲わら) 1994年度	2	600 ^G ×1 600-800 ^G ×3	4	21	4.38	3.96

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)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
水稻 (玄米) 1996年度	2	300 ^{SC}	4	7	0.126	0.091
水稻 (玄米) 1996年度	2	375 ^{WP}	4	7	0.164	0.123
水稻 (稲わら) 1996年度	2	300 ^{SC}	4	7	5.45	4.59
水稻 (稲わら) 1996年度	2	375 ^{WP}	4	7	10.5	7.77
水稻 (玄米) 1996年度	2	167 ^{SC}	4	7	0.082	0.048
水稻 (稲わら) 1996年度	2	167 ^{SC}	4	7	2.27	1.75
水稻 (玄米) 1996, 1997年度	2	375 ^{WP} ×3 200 ^{SC} ×1	4	7 14	0.112 0.113	0.065 0.059
水稻 (玄米) 1996, 1997年度	2	200 ^{SC}	1	20-21	0.028	0.018
水稻 (玄米) 1996, 1997年度	2	300 ^{SC}	1	20-21	0.047	0.034
水稻 (玄米) 1996, 1997年度	2	375 ^{WP}	1	20-21	0.052	0.041
水稻 (稲わら) 1996, 1997年度	2	375 ^{WP} ×3 200 ^{SC} ×1	4	7 14	7.51 4.75	4.40 2.48
水稻 (稲わら) 1996, 1997年度	2	200 ^{SC}	1	20-21	1.35	0.81
水稻 (稲わら) 1996, 1997年度	2	300 ^{SC}	1	20-21	1.39	0.96
水稻 (稲わら) 1996, 1997年度	2	375 ^{WP}	1	20-21	2.02	1.50
水稻 (稲わら) 2007年度	2	800 ^G	4	7 14 21 28	3.72 3.16 7.05 1.87	2.23 1.84 3.40 1.20

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)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
水稻 (稲わら) 2008年度	2	200 ^{WP}	4	7 14 21	12.9 5.5 2.0	6.85 3.43 1.6
小麦 (子実) 1981年度	2	500 ^{WP}	3	7-10 14-18 21-25 30-32	0.094 0.040 0.018 0.013	0.07 0.02 0.01 0.01*
小麦 (子実) 1983年度	1	300 ^{SC}	1	19	0.068	0.062
小麦 (子実) 1983年度	1	300 ^{WP}	1	19	0.046	0.034
小麦 (子実) 1983年度	1	300 ^{SC}	1	31	0.006	0.006
小麦 (子実) 1983年度	1	300 ^{WP}	1	31	0.009	0.007
小麦 (子実) 1992年度	2	200 ^{SC}	1	28-30	0.005	0.005*
小麦 (子実) 1992年度	2	208-375 ^{WP}	1	28-30	0.005	0.005*
ふき (施設・葉柄) 1997年度	2	375 ^{WP}	3	14 ^a 21 42	1.12 1.34 0.330	0.87 0.72 0.16
ねぎ (露地・茎葉) 2013年度	3	12,000 ^{WP}	1	14 21 28	1.65 0.55 0.24	0.55 0.21 0.09
にら (施設・茎葉) 2013年度	3	12,000 ^{WP}	1	14 21 28	0.50 0.23 0.39	0.21 0.10 0.15
トマト (施設・果実) 1981年度	2	2,000 ^{WP}	3	1 3 7 14 21	1.04 1.32 1.14 0.941 0.710	0.714 0.662 0.643 0.528 0.383
トマト (施設・果実) 1983年度	2	1,000 ^{WP}	3	1 3 7 14	0.409 0.284 0.275 0.370	0.334 0.210 0.202 0.213
トマト (施設・果実) 1993年度	2	625-750 ^{WP}	1	1 3 7	0.358 0.251 0.098	0.199 0.131 0.059
トマト (施設・果実)	4	625-750 ^{WP}	3	1 3	0.741 0.582	0.414 0.337

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)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
1993年度				7	0.420	0.265
トマト (施設・果実) 1994年度	4	625-750 ^{WP}	3	1 3 7	0.61 0.54 0.45	0.41 0.32 0.29
トマト (施設・果実) 1995年度	2	215-300 ^{SC}	3	1 3 7	0.40 0.32 0.26	0.32 0.22 0.18
トマト (施設・果実) 1995年度	2	430-600 ^{SC}	3	1 3 7	0.56 0.51 0.36	0.43 0.37 0.28
トマト (施設・果実) 1996, 1997年度	2	600 ^{SC}	3	1	0.53	0.49
ピーマン ^a (施設・果実) 2006年度	2	500-625 ^{WP}	3	1 3 7	1.25 1.06 0.82	0.85 0.72 0.38
なす (施設・果実) 1986年度	2	375 ^{WP}	3	1 3	0.230 0.171	0.125 0.109
なす (施設・果実) 1986年度	2	500 ^{WP}	3	1 3	0.372 0.356	0.181 0.177
なす (施設・果実) 1986年度	2	750 ^{WP}	3	1 3	0.439 0.210	0.216 0.139
なす (施設・果実) 1996年度	2	500-600 ^{SC}	3	1 3 7	0.50 0.27 0.10	0.42 0.22 0.07
なす (施設・果実) 1996年度	2	600 ^{SC}	3	1	0.27	0.15
ししとう (施設・果実) 2007年度	1	600 ^{SC}	2	1 3 7	2.98 1.49 0.45	2.98 1.48 0.44
ししとう (施設・果実) 2009年度	1	600 ^{SC}	2	1 3 7	3.73 3.52 1.21	3.64 3.43 1.20
甘長とうがらし (施設・果実) 2006年度	1	600 ^{SC}	2	1 3 7	1.08 0.74 0.50	1.06 0.72 0.50
甘長とうがらし (施設・果実) 2006年度	1	600 ^{SC}	3	1 3 7	2.12 0.95 0.64	2.10 0.92 0.62
甘長とうがらし (施設・果実) 2007年度	1	600 ^{SC}	1	1 3 7	2.38 1.69 0.77	2.35 1.67 0.76

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)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
甘長とうがらし (施設・果実) 2007年度	1	600 ^{SC}	2	1 3 7	2.59 2.04 1.43	2.48 2.04 1.38
きゅうり (施設・果実) 1981年度	2	575-2,000 ^{WP}	3	1 3 7 14 21	0.740 0.540 0.118 0.046 0.030	0.406 0.287 0.090 0.038 0.021
きゅうり (施設・果実) 1992年度	1	550-750 ^{WP}	3	1 3 7	0.80 0.25 0.09	0.75 0.25 0.08
きゅうり (施設・果実) 1992年度	3	750 ^{WP}	3	1 3 7	0.75 0.30 0.09	0.46 0.20 0.08
きゅうり (施設・果実) 1994年度	2	605-625 ^{WP}	3	1 3 7	0.53 0.22 0.06	0.45 0.18 0.06
きゅうり (施設・果実) 1996年度	2	600 ^{SC}	3	1 3 7	0.46 0.19 0.04	0.40 0.13 0.04
きゅうり (施設・果実) 1996年度	2	600 ^{SC}	3	1	0.45	0.42
すいか (施設・果実) 2008年度	2	600 ^{SC}	3	1 7 14	0.01 0.02 0.02	0.01 0.01 0.01
メロン (施設・果実) 2008年度	2	600 ^{SC}	3	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
みかん (果肉) 1981年度	2	2,500 ^{WP}	5	7 ^a 14 21 30-31	0.24 0.072 0.06 0.05	0.12 0.05 0.03 0.03
みかん (果皮) 1981年度	2	2,500 ^{WP}	5	7 ^a 14 21 30-31	2.7 0.85 0.74 0.63	1.42 0.73 0.55 0.46
みかん (ジュース) 1981年度	2	2,500 ^{WP}	5	7 ^a	0.02	0.02
みかん (施設・果肉) 1993年度	2	1,750 ^{WP} ×4 933 ^{EC} ×1	5	14 28 42	0.24 0.17 0.14	0.11 0.06 0.08
みかん (施設・果皮) 1993年度	2	1,750 ^{WP} ×4 933 ^{EC} ×1	5	14 28 42	11.3 8.01 7.66	5.00 3.48 2.92
みかん (施設・果肉)	2	1,750 ^{WP} ×3 933 ^{EC} ×2	5	14 28	0.10 0.20	0.05 0.07

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
1993年度				42	0.09	0.05
みかん (施設・果皮) 1993年度	2	1,750 WP×3 933 EC×2	5	14 28 42	3.39 5.44 3.13	1.99 2.97 1.35
みかん (施設・果肉) 1994年度	2	1,750 WP×2 933 EC×1	3	14 28 42	0.02 0.02 <0.01	0.01* 0.01* <0.01
みかん (施設・果皮) 1994年度	2	1,750 WP×2 933 EC×1	3	14 28 42	0.64 0.43 0.34	0.48 0.37 0.23
みかん (施設・果肉) 1994年度	2	1,750 WP×1 933 EC×1	2	14 28 42	0.01 <0.01 0.01	0.01* <0.01 0.01*
みかん (施設・果皮) 1994年度	2	1,750 WP×1 933 EC×1	2	14 28 42	0.62 0.38 0.46	0.45 0.25 0.28
みかん (施設・果肉) 1994年度	2	1,750 WP	2	14 28 42	0.02 0.02 <0.01	0.01 0.01 <0.01
みかん (施設・果皮) 1994年度	2	1,750 WP	2	14 28 42	1.71 0.89 0.31	0.70 0.35 0.16
みかん (施設・果肉) 1994年度	2	1,750 WP	3	14 28 42	0.02 0.03 <0.01	0.01 0.01 <0.01
みかん (施設・果皮) 1994年度	2	1,750 WP	3	14 28 42	1.62 0.90 0.50	0.80 0.52 0.24
みかん (施設・果肉) 1996年度	2	1,400 SC	3	14 28-30 42	0.081 0.077 0.035	0.059 0.051 0.027
みかん (施設・果皮) 1996年度	2	1,400 SC	3	14 28-30 42	1.56 1.20 0.58	1.06 0.89 0.44
なつみかん (果肉) 1994年度	2	1,250-1,500 WP	3	45 60 89-90	0.011 <0.01 <0.01	0.009 <0.01 <0.01
なつみかん (果皮) 1994年度	2	1,250-1,500 WP	3	45 60 89-90	0.27 0.24 0.19	0.20 0.19 0.10*
なつみかん (果実全体) 1994年度	2	1,250-1,500 WP	3	45 60 89-90	0.10 0.08 0.07	0.07 0.065 0.04*
なつみかん (果肉) 1994年度	2	1,250-1,500 WP×2 667-800 EC×1	3	45 60 89-90	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01

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)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
なつみかん (果皮) 1994年度	2	1,250-1,500 ^{WP} ×2 667-800 ^{EC} ×1	3	45 60 89-90	0.23 0.20 0.13	0.14 0.13 0.08*
なつみかん (果実全体) 1994年度	2	1,250-1,500 ^{WP} ×2 667-800 ^{EC} ×1	3	45 60 89-90	0.09 0.06 0.05	0.055 0.053 0.033*
なつみかん (果肉) 1996年度	2	1,400 ^{SC}	3	42-44 ^a 56-57 86-87	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
なつみかん (果皮) 1996年度	2	1,400 ^{SC}	3	42-44 ^a 56-57 86-87	0.16 0.11 0.03	0.13 0.08 0.03*
なつみかん (果実全体) 1996年度	2	1,400 ^{SC}	3	42-44 ^a 56-57 86-87	0.05 0.035 0.01	0.04 0.027 0.01*
レモン (果実) 1994年度	1	1,250 ^{WP}	3	42 ^a 56 84	0.48 0.70 0.29	0.48 0.69 0.29
レモン (果実) 1994年度	1	1,250 ^{WP} ×2 667 ^{EC} ×1	3	42 ^a 56 84	0.30 0.20 0.11	0.28 0.20 0.10
スイートオレンジ (果実) 1995年度	1	1,250 ^{WP}	3	42 ^a 56 84	0.64 0.54 0.63	0.62 0.54 0.60
スイートオレンジ (果実) 1995年度	1	1,250 ^{WP} ×2 667 ^{EC} ×1	3	42 ^a 56 84	0.37 0.26 0.23	0.36 0.26 0.22
だいたい (果実) 1994年度	2	1,250 ^{WP}	3	42 ^a 56-75 86-89	0.53 0.19 0.16	0.27 0.10* 0.09*
だいたい (果実) 1994年度	2	1,250 ^{WP} ×2 667 ^{EC} ×1	3	42 ^a 56-75 86-89	0.07 0.09 0.07	0.04* 0.05* 0.04*
ゆず (果実) 1990年度	1	1,250 ^{WP}	1	14 ^a 28 ^a 98	0.07 0.02 <0.01	0.06 0.02 <0.01
ゆず (果実) 1990年度	1	1,250 ^{WP}	2	14 ^a 28 ^a 56	0.05 0.03 <0.01	0.05 0.03 <0.01
ゆず (果実) 1993年度	1	600 ^{EC}	1	14 ^a 28 ^a 102	0.11 0.09 0.02	0.10 0.07 0.02
ゆず (果実) 1993年度	1	600 ^{EC}	2	13 ^a 28 ^a 51	0.03 0.05 0.03	0.03 0.04 0.02

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)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
すだち (果実) 1994年度	1	1,250 ^{WP}	3	14 ^a 28 ^a 42	0.23 0.09 0.02	0.22 0.08 0.02
すだち (果実) 1994年度	1	1,250 ^{WP} ×2 667 ^{EC} ×1	3	14 ^a 28 ^a 42	0.04 0.01 0.01	0.04 0.01 0.01
すだち (果実) 1998年度	1	1,400 ^{SC}	3	28 ^a 42 ^a 56	0.053 0.012 0.014	0.052 0.012 0.013
かぼす (果実) 1998年度	1	1,400 ^{SC}	3	28 ^a 42 ^a 65	0.179 <0.005 <0.005	0.178 <0.005 <0.005
りんご (果実) 1998年度	2	1,400 ^{SC}	2	14 ^a 28-29 ^a 42-44	0.35 0.178 0.19	0.21 0.12 0.10
なし (果実) 1988年度	2	500 ^{WP}	2	45 60	0.024 0.023	0.020 0.015
なし (果実) 1988年度	2	1,000 ^{WP}	2	30 45 60	0.172 0.111 0.049	0.145 0.082 0.034
なし (果実) 1991年度	2	1,000 ^{WP}	2	29 ^a -30 43-44	0.095 0.056	0.078 0.053
なし (果実) 1997年度	2	800-1,250 ^{SC}	2	28 ^a 41-42 56	0.863 0.521 0.081	0.623 0.299 0.057
びわ (施設・有袋・果実) 1991年度	2	1,000 ^{WP}	2	14 28 42	0.088 0.100 0.051	0.069 0.064 0.043
もも (果肉) 1992年度	2	345-1,250 ^{WP}	3	14 21 28	0.205 0.079 0.077	0.127 0.040 0.063
もも (果皮) 1992年度	2	345-1,250 ^{WP}	3	14 21 28	7.32 3.69 2.52	4.19 1.16 1.62
もも (果肉) 1997年度	2	1,000 ^{SC}	3	7 ^a 14 21	0.499 0.535 0.352	0.319 0.286 0.155*
もも (果皮) 1997年度	2	1,000 ^{SC}	3	7 ^a 14 21	20.8 23.7 11.9	10.2 9.4 4.3
もも (果肉) 1999年度	2	600-1,000 ^{SC}	3	14 21 28 41-42	0.37 0.35 0.22 0.08	0.26 0.23 0.15 0.06

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)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
もも (果皮) 1999年度	2	600-1,000 ^{SC}	3	14 21 28 41-42	11.6 8.15 6.37 3.14	7.66 6.07 3.55 1.60
ネクタリン (果実) 2004年度	2	800 ^{SC}	2	21 28 42	1.20 0.32 0.14	0.85 0.24 0.12
ネクタリン (果実) 2009年度	2	800 ^{SC}	2	7 14 19	2.04 2.70 1.24	1.72 1.85 0.85
あんず (果実) 2004年度	2	400-700 ^{SC}	1	14 ^a 30 45	1.21 0.25 0.31	1.05 0.18 0.25
すもも (果実) 1993年度	2	1,000 ^{WP}	2	13 ^a -14 20-21 27-28 42-45	0.563 0.267 0.14 0.13	0.27 0.15 0.07 0.07
すもも (果実) 1994年度	2	1,000 ^{WP}	2	21 28 42	0.09 0.08 0.11	0.08 0.07 0.08
すもも (果実) 1998年度	2	800 ^{SC}	2	21-23 30-36 45-51	0.055 0.032 0.057	0.046 0.027 0.042
すもも (果実) 2000年度	1	800 ^{SC}	2	21 42 84	0.18 0.06 <0.01	0.16 0.05 <0.01
すもも (露地・果実) 2009年度	2	700-800 ^{SC}	2	7 ^a 14 19-21	0.43 0.33 0.19	0.43 0.30 0.19
うめ (果実) 1990年度	2	1,250-2,000 ^{WP}	4	106-136	<0.005	<0.005
うめ (果実) 1998年度	2	1,000 ^{SC}	4	104-132	0.01	0.01*
うめ (果実) 1999年度	2	750-800 ^{SC}	2	43-45 56-59 84-88 112-114	0.135 0.014 <0.005 <0.005	0.091 0.010 <0.005 <0.005
うめ (果実) 2008年度	2	800 ^{SC}	2	7 14 21	2.77 1.80 0.80	2.15 1.21 0.65
おうとう (施設・果実) 1998年度	2	800 ^{SC}	2	21 28-30 42-43	0.763 0.50 0.03	0.36 0.28 0.02
おうとう (施設・果実) 2009年度	2	900-1110 ^{SC}	2	7 14 21	1.50 1.83 1.48	1.32 1.56 1.04

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)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
ぶどう (大粒種) (施設・果実) 1984年度	1	188 ^{WP}	2	31 60	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
ぶどう (大粒種) (施設・果実) 1984年度	1	375 ^{WP}	2	31 60	0.011 <0.005	0.008* <0.005
ぶどう (大粒種) (施設・果実) 1984年度	1	750 ^{WP}	2	31 60	0.088 <0.005	0.079 <0.005
ぶどう (小粒種) (施設・果実) 1985年度	2	500 ^{WP}	2	30-31 45 60-61	0.297 0.163 0.116	0.246 0.134 0.089
ぶどう (小粒種) (施設・果実) 1985年度	2	333 ^{WP}	2	30-31 45 60-61	0.229 0.113 0.079	0.179 0.094 0.049
ぶどう (大粒種) (施設・果実) 2000年度	1	400 ^{SC}	2	30 44 58	0.19 0.06 0.06	0.21 0.06 0.03*
ぶどう (小粒種) (施設・果実) 2000年度	1	600 ^{SC}	2	30 42 57	0.26 0.09 <0.01	0.24 0.07 <0.01
かき (果実) 1988年度	2	1,250 ^{WP}	2	21 ^a 30-32 ^a 44-45 60	0.276 0.255 0.189 0.074	0.172 0.134 0.095 0.040
キウイフルーツ (果肉) 1989, 1990年度	2	1,000 ^{WP}	2	7 14 21	0.028 0.014 0.034	0.017 0.011 0.020
キウイフルーツ (果皮) 1989, 1990年度	2	1,000 ^{WP}	2	7 14 21	43.3 32.3 29.3	26.6 23.3 25.0
キウイフルーツ (果肉) 2006年度	2	800-1,000 ^{SC}	2	1 7 27-28	0.16 0.09 0.02	0.10 0.09 0.02
キウイフルーツ (果肉) 2006年度	2	800-1,000 ^{WP}	2	1 7 27-28	0.10 0.06 0.04	0.06 0.06 0.04
マンゴー (施設・果実) 2011年度	2	720-730 ^{SC}	2	3 7 14	0.25 0.05 0.11	0.135 0.04 0.085
パッションフルーツ (施設・果実) 2011, 2012年度	2	722-1,250 ^{SC}	2	7 ^a 14 21	1.2 0.9 0.7	0.95 0.725 0.48
いちじく (施設・果実) 2003年度	2	880-1,100 ^{SC}	2	7 ^a 14 21 42-44	0.85 0.25 0.18 0.09	0.58 0.20 0.13 0.06

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)	
					ブプロフェジン	
					最高値	平均値
くり (果実) 1988年度	2	875-1,250 ^{WP}	2	7 14-15	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
くるみ (露地・果仁) 2008年度	1	1,000 ^{SC}	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
くるみ (露地・果仁) 2009年度	1	1,000 ^{SC}	2	1 ^a 3 ^a 7	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002
茶 (製茶) 1981年度	2	2,500 ^{WP}	2	7 ^a 14 21	51.8 10.2 2.25	46.1 7.59 1.38
茶 (浸出液) 1981年度	2	2,500 ^{WP}	2	7 ^a 14 21	1.62 0.242 0.06	1.22 0.20 0.05
茶 (荒茶) 1996年度	2	500-2,500 ^{WP}	2	7 ^a 14 21 28	73.6 12.4 3.13 0.95	53.9 9.82 2.48 0.73
茶 (浸出液) 1996年度	2	500-2,500 ^{WP}	2	7 ^a 14 21 28	3.22 0.38 0.13 <0.05	2.66 0.36 0.10 <0.05
茶 (荒茶) 1996年度	2	1,000-2,000 ^{SC}	2	7 ^a 14 21 28	55.4 11.0 2.53 0.55	43.7 7.83 1.71 0.48
茶 (浸出液) 1996年度	2	1,000-2,000 ^{SC}	2	7 ^a 14 21 28	1.55 0.38 0.07 <0.05	1.30 0.27 0.07 <0.05

WP：水和剤、SC：フロアブル剤、ゾル、G：粒剤、D：粉剤、EC：乳剤

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・適用作物及び農薬の使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、作物名及び PHI に^aを付した。

<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)			
					プロフェジン		代謝物G	代謝物J
					最高値	平均値	最高値	最高値
だいず (露地) (子実) 2008年度	1	500 ^{WP}	3	20	<0.01	—	/	/
	1		3	20	<0.01	—	/	/
	1		3	10 20 30 40	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	—	/	/
	1		3	10 20 30 40	<0.01 <0.01 <0.02 ^a <0.02 ^a	—	/	/
だいず (露地) (子実) 2015年度	1	500 ^{WP}	3	20	<0.01	<0.01	/	/
	1		3	20	<0.01	<0.01	/	/
	1		3	10 20 30	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	/	/
	1		3	10 20 30	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	/	/
ペカン (露地) (殻及び外果 皮を除いた 全ての部位) 2009年度	1	1,726 ^{WP}	1	61	<0.01	<0.01	/	/
	1	1,678 ^{WP}	1	40 49 60 70 80 84	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 ^b <0.01 ^b <0.01 <0.01 ^b <0.01 ^b <0.01 ^b	/	/
	1			60	<0.01	<0.01	/	/
	1			60	<0.01	<0.01	/	/
	1			60	<0.01	<0.01	/	/
	1	1,715 ^{WP}	1	60	<0.01	<0.01	/	/
	1	1,689 ^{WP}	1	60	<0.01	<0.01	/	/
アーモンド (露地) (殻及び外果 皮を除いた 全ての部位) 1996年度	1	2,242 ^{WP}	1	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		1	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		1	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		1	59	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		1	59	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		1	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

WP：水和剤

a：定量限界未満

b：連制なし

/：分析せず

—：算出せず

<別紙 5：畜産物残留試験成績（泌乳牛）>

・乳汁

分析対象	残留値 (μg/g)								
	ブプロフェジン			代謝物 G			代謝物 L		
投与量 (mg/頭/日)	119	357	1,190	119	357	1,190	119	357	1,190
投与前日			<0.01			<0.01			
2 日			0.01			<0.01			
4 日			0.01			<0.01			
7 日			0.01			<0.01			
10 日			0.01			<0.01			
14 日			0.01			<0.01			
17 日			0.01			<0.01			
21 日			0.01			<0.01			
24 日	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
28 日	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
28 日 (脱脂乳)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
28 日 (クリーム)	<0.01	0.01	0.04	<0.01	<0.01	<0.01			

／：分析せず

・主要臓器

分析対象	残留値 (μg/g)								
	ブプロフェジン			代謝物 B			代謝物 G		
投与量 (mg/頭/日)	119	357	1,190	119	357	1,190	119	357	1,190
肝臓	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪 (腎臓周囲)	<0.05	<0.05	0.10	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
筋肉 (臀部)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

＜別紙 6：推定摂取量＞

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:55.1 kg)		小児 (1~6 歳) (体重:16.5kg)		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)
米 (玄米)	0.123	164.2	20.2	85.7	10.5	105.3	12.95	180.2	22.16
小麦	0.07	59.8	4.19	44.3	3.10	69.0	4.83	49.9	3.49
その他のきく科野菜	0.87	1.5	1.31	0.1	0.09	0.6	0.52	2.6	2.26
ねぎ	0.55	9.4	5.17	3.7	2.04	6.8	3.74	10.7	5.89
にら	0.21	2.0	0.42	0.9	0.19	1.8	0.38	2.1	0.44
トマト	0.714	32.1	22.92	19.0	13.57	32.0	22.85	36.6	26.13
なす	0.42	12.0	5.04	2.1	0.88	10.0	4.20	17.1	7.18
その他の なす科野菜	3.64	1.1	4.00	0.1	0.36	1.2	4.37	1.2	4.37
きゅうり	0.75	20.7	15.53	9.6	7.20	14.2	10.65	25.6	19.2
すいか	0.01	7.6	0.08	5.5	0.06	14.4	0.14	11.3	0.11
みかん	0.11	17.8	1.96	16.4	1.8	0.6	0.07	26.2	2.88
なつみかんの果皮	0.2	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
なつみかんの 果実全体	0.1	1.3	0.13	0.7	0.07	4.8	0.48	2.1	0.21
レモン	0.69	0.5	0.35	0.1	0.07	0.2	0.14	0.6	0.41
オレンジ	0.6	7.0	4.2	14.6	8.76	12.5	7.5	4.2	2.52
その他の かんきつ類果実	0.1	5.9	0.59	2.7	0.27	2.5	0.25	9.5	0.95
りんご	0.1	24.2	2.42	30.9	3.09	18.8	1.88	32.4	3.24
日本なし	0.623	6.4	3.99	3.4	2.12	9.1	5.67	7.8	4.86
びわ	0.069	0.5	0.03	0.3	0.02	1.9	0.13	0.4	0.03
もも	0.286	3.4	0.97	3.7	1.06	5.3	1.52	4.4	1.26
ネクタリン	1.72	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17
あんず	0.25	0.2	0.05	0.1	0.03	0.1	0.03	0.4	0.1
すもも	0.3	1.1	0.33	0.7	0.21	0.6	0.18	1.1	0.33
うめ	2.15	1.4	3.01	0.3	0.65	0.6	1.29	1.8	3.87
おうとう	1.56	0.4	0.62	0.7	1.09	0.1	0.16	0.3	0.47
ぶどう	0.246	8.7	2.14	8.2	2.02	20.2	4.97	9.0	2.21
かき	0.095	9.9	0.94	1.7	0.16	3.9	0.37	18.2	1.73
キウイ	0.1	2.2	0.22	1.4	0.14	2.3	0.23	2.9	0.29
マンゴー	0.135	0.3	0.04	0.3	0.04	0.1	0.01	0.3	0.04
パッションフルーツ	0.725	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
その他の果実	0.2	1.2	0.24	0.4	0.08	0.9	0.18	1.7	0.34
茶	9.82	6.6	64.81	1.0	9.82	3.7	36.33	9.4	92.31
その他のスパイス	5	0.1	0.50	0.1	0.50	0.1	0.50	0.1	1.0
牛・筋肉と脂肪	0.1	15.3	1.53	9.7	0.97	20.9	2.09	9.9	0.99
牛・肝臓	0.05	0.1	0.01	0.0	0.00	1.4	0.07	0.0	0.00
乳	0.01	264.1	2.64	332.0	3.32	364.6	3.65	216	2.16
魚介類	0.524	93.1	48.8	39.6	20.75	53.2	27.88	115.0	60.16
合計			220		95		160		274

注) ・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平均値のうち最大値を用いた (参照 別紙 3)。
・畜産物の残留値は最大値を用いた。

- ・「ff」：平成 17 年～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 36）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ブプロフェジンの推定摂取量（μg/人/日）
- ・小粒ぶどうと大粒ぶどうの摂取量はぶどうとしてまとめて算出されているため、残留値の高い小粒ぶどうの値を用いた。
- ・その他のきく科野菜の値にはふきの値を、その他のなす科野菜の値にはししとうの値を、その他のかんきつの値にはだいだいの値を、その他の果実の値にはいちじくの値を、その他のスパイスの値にはみかんの皮を用いた。
- ・メロン、くり、くるみ及び牛・腎臓は全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：食品安全委員会農薬専門調査会第 1 回会合資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録 ブプロフェジン（殺虫剤）（平成 19 年 8 月 9 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
- 5 JMPR Monographs of toxicological evaluations: 821_Buprofezin (Pesticide residues in food: 1991 evaluation Part II Toxicology)
- 6 US EPA: Federal Register/Vol.66, No.172, 46381-46390 (2001)
- 7 US EPA: Federal Register/Vol.68, No.122, 37765-37771 (2003)
- 8 US EPA: Federal Register/Vol.69, No.245, 76719-76724 (2004)
- 9 US EPA: Federal Register/Vol.71, No.184, 55307-55313 (2006)
- 10 Australia NRA (National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals): Evaluation of the new active BUPROFEZIN (2001)
- 11 ブプロフェジンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 12 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0821002 号）
- 13 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 5 月 15 日付け府食第 527 号）
- 14 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 22 年 5 月 19 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 216 号）
- 15 農薬抄録ブプロフェジン（殺虫剤）：平成 23 年 6 月 21 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表
- 16 ブプロフェジンの安全性評価資料追加試験成績：日本農薬株式会社、未公表
- 17 食品健康影響評価について（平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 11 号）
- 18 食品健康影響評価について（平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 11 号）
- 19 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 26 年 8 月 8 日食安 0808 第 1 号）
- 20 農薬抄録ブプロフェジン（殺虫剤）：平成 23 年 6 月 21 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表
- 21 ブプロフェジン（アプロード）フロアブル作物残留試験（ねぎ、にら）：一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
- 22 ブプロフェジンフロアブル作物残留試験（くるみ）：長野県農業試験場、2009 年、未公表
- 23 Determination of residues of the commercial product APPLAUD 250

- (Buprofezin) in the soybean crop – Londrina/PR. BIOAGRI Laboratories Ltda., 2008 年、未公表
- 24 Determination of residues of the commercial product APPLAUD 250
(Buprofezin) in the soybean crop – Maringa/PR. BIOAGRI Laboratories Ltda., 2008 年、未公表
- 25 Determination of residues of the commercial product APPLAUD 250
(Buprofezin) in the soybean crop – Pereiras/SP. BIOAGRI Laboratories Ltda., 2008 年、未公表
- 26 Determination of residues of the commercial product APPLAUD 250
(Buprofezin) in the soybean crop – Uberlandia/MG. BIOAGRI Laboratories Ltda., 2008 年、未公表
- 27 Magnitude of residues of Buprofezin after application of commercial product APPLAUD 250 in soybean seeds. BIOAGRI Laboratories Ltda., 2015, 未公表
- 28 RAW AGRICULTURAL COMMODITY (RAC) RESIDUE EVALUATION OF BUPROFEZIN APPLIED TO PECANS. LANDIS INTERNATIONAL, INC. 2010 年、未公表
- 29 ブプロフェジン：ラットにおける混餌投与による周産期および出産後の発育試験：Pharmaco-LSR、1993 年、未公表
- 30 JMPR①：“BUPROFEZIN” Pesticide residues in food-1995 evaluations. 18～48 (1995)
- 31 JMPR②：“BUPROFEZIN” Pesticide residues in food-1999 evaluations. 95～112 (1999)
- 32 JMPR③：Pesticide residues in food-2008. Part I-Residues: Buprofezin, 213-352 (2008)
- 33 JMPR④：Pesticide residues in food-2008. Part II-Toxicological: Buprofezin, 35-80 (2008)
- 34 US EPA: Buprofezin; Pesticide Tolerances. Federal Registers 77: 63745 (2012)
- 35 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance buprofezin. EFSA Journal 8: 1624 (2010)
- 36 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）