

（案）

農薬評価書

ピフルブミド

（第2版）

2017年8月24日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

| 1 | 目次 | 頁 |
|----|------------------------------|----|
| 2 | | |
| 3 | ○ 審議の経緯..... | 3 |
| 4 | ○ 食品安全委員会委員名簿..... | 3 |
| 5 | ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 4 |
| 6 | ○ 要約..... | 6 |
| 7 | | |
| 8 | I. 評価対象農薬の概要..... | 8 |
| 9 | 1. 用途..... | 8 |
| 10 | 2. 有効成分の一般名..... | 8 |
| 11 | 3. 化学名..... | 8 |
| 12 | 4. 分子式..... | 8 |
| 13 | 5. 分子量..... | 8 |
| 14 | 6. 構造式..... | 9 |
| 15 | 7. 開発の経緯..... | 9 |
| 16 | | |
| 17 | II. 安全性に係る試験の概要..... | 10 |
| 18 | 1. 動物体内運命試験..... | 10 |
| 19 | (1) ラット①..... | 10 |
| 20 | (2) ラット②..... | 15 |
| 21 | 2. 植物体内運命試験..... | 16 |
| 22 | (1) なす..... | 16 |
| 23 | (2) ほうれんそう..... | 18 |
| 24 | (3) りんご..... | 19 |
| 25 | 3. 土壌中運命試験..... | 21 |
| 26 | (1) 好氣的土壌中運命試験..... | 21 |
| 27 | (2) 土壌吸脱着試験..... | 22 |
| 28 | 4. 水中運命試験..... | 22 |
| 29 | (1) 加水分解試験..... | 22 |
| 30 | (2) 水中光分解試験（緩衝液）..... | 23 |
| 31 | (3) 水中光分解試験（自然水）..... | 24 |
| 32 | 5. 土壌残留試験..... | 25 |
| 33 | 6. 作物残留試験..... | 26 |
| 34 | (1) 作物残留試験..... | 26 |
| 35 | (2) 推定摂取量..... | 26 |
| 36 | 7. 一般薬理試験..... | 26 |
| 37 | 8. 急性毒性試験..... | 27 |
| 38 | 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 28 |

| | | |
|----|---|----|
| 1 | 10. 亜急性毒性試験..... | 28 |
| 2 | (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）..... | 28 |
| 3 | (2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）..... | 30 |
| 4 | (3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）..... | 30 |
| 5 | 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験..... | 32 |
| 6 | (1) 1年間慢性毒性試験（ラット）..... | 32 |
| 7 | (2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）..... | 33 |
| 8 | (3) 2年間発がん性試験（ラット）..... | 34 |
| 9 | (4) 18か月間発がん性試験（マウス）..... | 35 |
| 10 | 12. 生殖発生毒性試験..... | 35 |
| 11 | (1) 2世代繁殖試験（ラット）..... | 35 |
| 12 | (2) 発生毒性試験（ラット）..... | 37 |
| 13 | (3) 発生毒性試験（ウサギ）..... | 38 |
| 14 | 13. 遺伝毒性試験..... | 38 |
| 15 | 14. その他の試験..... | 39 |
| 16 | (1) ラットを用いた甲状腺ホルモン合成に対するピフルブミド投与の影響検討試験 | 39 |
| 17 | (2) ラットTPOに対する <i>in vitro</i> 阻害活性検討試験..... | 40 |
| 18 | (3) 麻酔ラットを用いたピフルブミドの心拍数及び血圧に対する作用検討試験... | 41 |
| 19 | (4) ラットの摘出右心房及び血管を用いた薬理的試験..... | 41 |
| 20 | (5) 肺病変発生に関する検討試験①（母動物に対する投与試験）..... | 41 |
| 21 | (6) 肺病変発生に関する検討試験②（児動物に対するピフルブミド及び代謝物投与試 | |
| 22 | 験）..... | 42 |
| 23 | (7) 肺病変発生に関する検討試験③（児動物に対する2日間投与試験）..... | 43 |
| 24 | | |
| 25 | III. 食品健康影響評価..... | 45 |
| 26 | | |
| 27 | ・別紙1：代謝物/分解物略称..... | 51 |
| 28 | ・別紙2：検査値等略称 代田専門委員コメントに基づき事務局追記 | 53 |
| 29 | ・別紙3：作物残留試験成績..... | 55 |
| 30 | ・別紙4：推定摂取量..... | 69 |
| 31 | ・参照..... | 70 |
| 32 | | |

1 <審議の経緯>

2 ー第1版関係ー

- 2013年 4月 16日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：なす、りんご等）
- 2013年 6月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0611第7号）
- 2013年 6月 12日 関係書類の接受（参照1～43）
- 2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 8月 27日 第28回農薬専門調査会評価第三部会
- 2013年 11月 19日 第98回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 11月 25日 第495回食品安全委員会（報告）
- 2013年 11月 26日 から12月25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 1月 16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 1月 20日 第500回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照44）
- 2015年 2月 20日 残留農薬基準告示（参照45）

3

4 ー第2版関係ー

- 2016年 11月 10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：みょうが（花穂）及びみょうが（茎葉）〕
- 2017年 3月 15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0315第7号）、関係書類の接受（参照46～53）
- 2017年 3月 21日 第643回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 6月 23日 第65回農薬専門調査会評価第二部会
- 2017年 7月 28日 第66回農薬専門調査会評価第二部会
- 2017年 8月 24日 第152回農薬専門調査会幹事会

5

6 <食品安全委員会委員名簿>

| (2015年6月30日まで) | (2017年1月7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) | 吉田 緑 |
| 三森国敏 (委員長代理) | 山本茂貴 |
| 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 |

1

2 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

| | | |
|----------------------|-------|------|
| 西川秋佳*（座長） | 川口博明 | 根本信雄 |
| 長野嘉介（座長代理*； 座長**） | 代田眞理子 | 森田 健 |
| 山手丈至（座長代理**） | 玉井郁巳 | 與語靖洋 |
| 井上 薫** | | |

* : 2013年9月30日まで
** : 2013年10月1日から

3

(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 |

1 要 約

2
3 殺虫剤（殺ダニ剤）「ピフルブミド」（CAS No. 926914-55-8）について、各種資
4 料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（みょうが（花
5 穂））、急性毒性試験、遺伝毒性試験、肺病変発生に関する検討試験の成績等が新た
6 に提出された。

7
【代田専門委員より】

（網掛け部分）試験の内容を要約に加えてはいかがですか？

【事務局より】

追記案を作成しましたが扱いについてご検討ください。

<追記案>

肺胞拡張及び出血は肺病変に関する検討試験の結果、ラットにおいては出生後の乳汁を介した暴露により惹起されると考えられた。

【三枝専門委員より】

<追記案>は検討試験のまとめとして、その他の試験 [14.] の末尾に記載するのが良いと考えます。

【小野専門委員より】

検討試験の結果を食品健康影響評価の項にどこまで詳しく書くかについては、私も特にこだわりはありません。記載しなくても良いようにも思いますが、記載するとすれば、「ラットを用いた繁殖試験において、…認められた。」の Paragraph に続けて

「また、F₁雌雄親動物、児動物において肺胞拡張及び出血が認められ、追加で実施された検討試験の結果、出生後の乳汁を介した暴露により惹起されると考えられた。」

のような感じではどうでしょうか。

代謝物 B、D の話はあえて記載しなくてもよいと思います。

8
9 評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（なす、りんご
10 等）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイ
11 ヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及
12 びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

13 各種毒性試験結果から、ピフルブミド投与による影響は、主に甲状腺（ろ胞上皮細
14 胞過形成等）、肝臓（肝細胞肥大等）、肺 [肺胞拡張及び出血：ラット（F₁雌雄親動
15 物、児動物）] 及び心臓（心筋線維化等）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認
16 められなかった。代田専門委員修文

17
【三枝専門委員より】

代田先生のご提案を受け、要約・食品健康影響評価に「出血」を追加することに異議はありません。

【小野専門委員より】

主な所見への「出血」の追加について同意します。

1
2 マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が
3 認められたが、遺伝毒性試験において遺伝毒性は認められなかったことから、腫瘍の
4 発生機序は遺伝毒性によるとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能で
5 あると考えられた。

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

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

10 各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間発がん性試験の
11 0.735 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した
12 0.0073 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

13 また、ピフルブミ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に対する
14 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 1 年間慢性毒性
15 試験の総合評価において得られた 9.06 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠
16 として、安全係数 100 で除した 0.09 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

17
18

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤（殺ダニ剤）

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：ピフルブミド

7 英名：pyflubumide

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：3'-イソブチル-*N*-イソブチリル-1,3,5-トリメチル-4'-[2,2,2-トリフルオロ
12 1-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピラゾール-4-
13 カルボキサニリド

14 英名：3'-isobutyl-*N*-isobutyryl-1,3,5-trimethyl-4'-[2,2,2-trifluoro-
15 1-methoxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]pyrazole-4-
16 carboxanilide

17

18 **CAS (No. 926914-55-8)**

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

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

27

28 **4. 分子式**

29 $C_{25}H_{31}F_6N_3O_3$

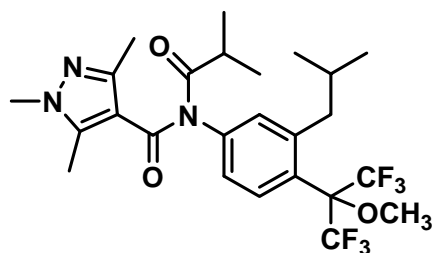
30

31 **5. 分子量**

32 535.52

33

1 6. 構造式



2

3 7. 開発の経緯

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

7 今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請〔適用拡大：みょうが（花穂）及びみよ
8 うが（茎葉）〕がなされている。海外での登録はなされていない。

9

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II. 1～4〕は、ピフルブミドのピラゾール環の3位及び5位を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]ピフルブミド」という。）又はフェニル環を均一に標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]ピフルブミド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からピフルブミドの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

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

血液及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

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

表1 血液及び血漿中薬物動態学的パラメータ

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

b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔1. (1)④b.〕で得られた胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス¹中の残留放射能から、吸収率は少なくとも52.2%であると算出された。

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

② 分布

Fischer ラット ([pyr-¹⁴C]ピフルブミド投与群：一群雌雄各4匹、[phe-¹⁴C]ピフルブミド投与群：一群雄4匹)に[pyr-¹⁴C]ピフルブミドを低用量若しくは高用量又は[phe-¹⁴C]ピフルブミドを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

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

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度(μg/g)

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

| 標識体 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | T _{max} 付近* | 投与 24 時間後 |
|--------------------------------------|-------------------|----|--|---|
| | | | (10.4)、骨(9.5)、血液(8.6) | |
| | | 雌 | 白色脂肪(146)、肝臓(113)、副腎(88.2)、小腸(74.9)、骨髓(74.6)、大腸(61.5)、胃(59.1)、腎臓(48.4)、膵臓(48.2)、肺(40.3)、卵巣(37.7)、唾液腺(35.3)、心臓(32.1)、子宮(31.6)、甲状腺(27.5)、脾臓(20.3)、膀胱(19.9)、筋肉(17.7)、下垂体(17.7)、胸腺(17.3)、脳(13.4)、骨(12.5)、血漿(9.5)、血液(8.1) | 肝臓(44.8)、白色脂肪(26.2)、大腸(21.8)、小腸(19.3)、腎臓(16.8)、副腎(14.4)、膵臓(13.1)、肺(11.7)、子宮(11.5)、骨髓(9.9)、唾液腺(9.5)、胃(9.4)、心臓(8.8)、卵巣(7.8)、下垂体(6.7)、膀胱(5.5)、脾臓(5.4)、筋肉(5.4)、胸腺(4.9)、甲状腺(4.5)、血漿(3.4)、血液(3.0) |
| [phe- ¹⁴ C] ピフルブ ミド | 1 | 雄 | 肝臓(3.57)、白色脂肪(1.89)、大腸(1.84)、小腸(1.73)、副腎(1.59)、腎臓(1.29)、胃(1.20)、肺(1.12)、膵臓(1.09)、唾液腺(0.787)、心臓(0.736)、骨髓(0.732)、前立腺(0.608)、下垂体(0.476)、甲状腺(0.458)、脾臓(0.440)、胸腺(0.405)、筋肉(0.394)、膀胱(0.307)、精巣(0.288)、血漿(0.258)、血液(0.213) | 肝臓(0.843)、腎臓(0.328)、副腎(0.309)、大腸(0.309)、小腸(0.280)、白色脂肪(0.245)、膵臓(0.233)、肺(0.224)、胃(0.172)、唾液腺(0.166)、心臓(0.153)、前立腺(0.149)、下垂体(0.127)、甲状腺(0.126)、骨髓(0.110)、胸腺(0.105)、脾臓(0.093)、筋肉(0.081)、膀胱(0.076)、精巣(0.067)、血漿(0.049)、血液(0.044) |

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

③ 代謝

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

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

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

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

[phe-¹⁴C]ピフルブミド投与群においては、尿中には Q が最大で 0.63% TAR 認

められ、ほかに R、S 等が認められた。糞中には Q が最大で 10.4%TAR 認められ、ほかに O、R 等が認められた。また、ピラゾール環を欠いた代謝物 N が 1.11%TAR 認められた。血漿中の代謝物は [pyr-¹⁴C]ピフルブミド投与群と同様であった。消化管内容物には代謝物 L が 0.005 μg/g 認められたほかは糞中と同様であった。

ピフルブミドは、主としてイソブチルアニリドの加水分解、ピラゾール環 1 位メチル基の脱メチル化、メトキシ基の脱メチル化、イソブチル基 2 位の水酸化、イソブチル基 3 位の水酸化及びさらなる酸化、ピラゾール環 5 位メチル基の水酸化、さらにこれらの組み合わせ又はグルクロン酸抱合等の代謝を受け主に胆汁中に排泄されると考えられた。

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

表3 各投与群の尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

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

| | | | | | |
|--|--|--|---|------|---|
| | | | 糞 | 7.73 | B(12.1)、R(2.80)、F(1.77)、P(1.37)、O(1.25)、G(0.73) |
|--|--|--|---|------|---|

— : 検出限界未満、-GA : グルクロン酸抱合体

1
2
3

表4 各投与群の血漿及び消化管内容物中の主要代謝物(μg/g)

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

— : 検出限界未満

^a : 投与6時間後、^b : 投与9時間後

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

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

投与後72及び168時間の尿及び糞中排泄率は表5に示されている。

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

表5 投与後72及び168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

| 投与後時間 (hr) | 標識体 | [pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド | | [phe- ¹⁴ C]ピフルブミド |
|---------------|-------------------|------------------------------|-----|------------------------------|
| | 投与量 (mg/kg 体重) | 1 | 100 | 1 |
| | | | | |

| | 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 |
|-----|---------|------|------|------|------|------|
| 72 | 尿 | 3.22 | 4.30 | 2.13 | 2.73 | 3.21 |
| | 糞 | 90.8 | 93.7 | 91.0 | 88.7 | 89.8 |
| 168 | 尿 | 3.29 | 4.35 | 2.21 | 2.77 | 3.31 |
| | 糞 | 92.5 | 95.0 | 92.8 | 89.7 | 92.0 |
| | ケージ洗浄液* | 0.03 | 0.07 | 0.08 | 0.07 | 0.04 |
| | 総回収率 | 95.8 | 99.4 | 95.1 | 92.5 | 95.3 |

*：ケージ洗浄液：投与 168 時間後に採取

b. 胆汁中排泄

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

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中への排泄率は表 6 に示されている。

本剤は主に胆汁中に排泄された。（参照 1、4）

表 6 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

(2) ラット②

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

血漿及び乳汁中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

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

乳汁中には、1 mg/kg 体重投与群において、投与 6 時間後に未変化のピフルブミドが 2.66%TRR（0.049 µg/g）、代謝物 F が 29.0%TRR（0.541 µg/g）、B が 13.4%TRR（0.247 µg/g）、R が 12.8%TRR（0.240 µg/g）、G が 8.30%TRR（0.157 µg/g）、D が 7.62%TRR（0.139 µg/g）及び C が 5.83%TRR（0.109 µg/g）認められ、100 mg/kg 体重投与群において、未変化のピフルブミドが最大 14.9%TRR（17.3 µg/g）、代謝物 B が最大 63.0%TRR（73.2 µg/g）、D が最大 19.6%TRR

(8.7 µg/g)、Cが最大13.4%TRR(17.8 µg/g)、Fが最大9.23%TRR(11.8 µg/g)、Oが5.42%TRR(2.3 µg/g)、Rが4.69%TRR(2.1 µg/g)、Gが2.15%TRR(0.9 µg/g)及びPが1.91%TRR(0.7 µg/g)認められた。

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

表7 血漿及び乳汁中薬物動態学的パラメータ

| 試料 | 血漿 | | 乳汁 | |
|-------------------------|------------|--------------|------------|--------------|
| | 1 mg/kg 体重 | 100 mg/kg 体重 | 1 mg/kg 体重 | 100 mg/kg 体重 |
| T _{max} (hr) | 6 | 12 | 9 | 9 |
| C _{max} (µg/g) | 0.237 | 9.9 | 2.00 | 132 |
| T _{1/2} (day) | 0.66 | 0.78 | 0.48 | 0.57 |
| AUC (hr · µg/g) | 5.91 | 405 | 40.5 | 3,050 |

2. 植物体内運命試験

(1) なす

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

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

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

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

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

表8 各試料中の残留放射能分布(mg/kg)

| 標識体 | | [pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド | | | [phe- ¹⁴ C]ピフルブミド | | |
|-----|------|------------------------------|----------------|----------------|------------------------------|----------------|----------------|
| | | 0 | 7 | 14 | 0 | 7 | 14 |
| 果実 | 表面洗浄 | 0.72 (99.0) | 0.85 (97.5) | 0.96 (95.0) | 1.37 (97.7) | 0.64 (96.9) | 0.94 (93.3) |
| | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | アセトン抽出 | <0.01 ^a (0.8) | 0.01 ^a (1.4) | 0.02 (1.8) | 0.02 (1.6) | 0.01 (1.9) | 0.02 (1.6) |
| | アセトン/蒸留水 | <0.01 ^a (0.1) | <0.01 ^a (0.1) | <0.01 (0.7) | <0.01 ^a (0.5) | <0.01 ^a (0.4) | <0.01 ^a (<0.1) |
| | 抽出残渣 | — | <0.01 (1.0) | 0.03 (2.5) | <0.01 (0.2) | <0.01 (0.8) | 0.04 (5.0) |
| | 総残留放射能 | 0.73 | 0.88 | 1.02 | 1.41 | 0.66 | 1.00 |
| 葉 | 表面洗浄 | 52.9 (95.6) | 28.6 (94.1) | 18.3 (92.5) | 69.2 (93.1) | 40.8 (85.7) | 37.4 (85.6) |
| | アセトン抽出 | 2.33 (4.2) | 1.71 (5.2) | 0.97 (4.9) | 5.00 (6.6) | 5.27 (10.8) | 3.75 (8.6) |
| | アセトン/蒸留水 | 0.11 (0.2) | 0.16 (0.5) | 0.11 (0.6) | 0.22 (0.3) | 0.47 (1.0) | 0.28 (0.6) |
| | 抽出残渣 | 0.02 (<0.1) | 0.07 (0.2) | 0.40 (2.0) | 0.02 (<0.1) | 1.18 (2.5) | 2.23 (5.2) |
| | 総残留放射能 | 55.4 | 30.6 | 19.8 | 74.5 | 47.7 | 43.7 |

—：検出限界未満、（ ）：%TRR

a：放射能分析に供試せず。

1
2
3
4

表9 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

| 標識体 | | [pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド | | | [phe- ¹⁴ C]ピフルブミド | | |
|----------|--------|------------------------------|----------------|-----------------|------------------------------|----------------|-----------------|
| 処理後日数(日) | | 0 | 7 | 14 | 0 | 7 | 14 |
| 果実 | ピフルブミド | 0.72 (98.4) | 0.83 (95.4) | 0.98 (96.0) | 1.38 (98.2) | 0.63 (95.9) | 0.90 (89.6) |
| | B | <0.01 (0.4) | <0.01 (0.5) | <0.01 (0.5) | <0.01 (0.4) | <0.01 (0.8) | <0.01 (1.2) |
| | D | — | — | — | — | — | <0.01 (<0.1) |
| | E | — | — | — | — | — | — |
| | H | <0.01 (0.3) | <0.01 (0.1) | <0.01 (0.1) | / | / | / |
| | L | / | / | / | <0.01 (0.6) | <0.01 (0.9) | <0.01 (1.0) |
| 葉 | ピフルブミド | 55.0 (99.3) | 27.5 (91.3) | 19.0 (95.8) | 73.7 (99.0) | 44.2 (92.6) | 39.3 (89.9) |
| | B | 0.21 (0.4) | 0.24 (0.8) | 0.15 (0.7) | 0.34 (0.5) | 0.49 (1.0) | 0.59 (1.3) |
| | D | — | — | <0.01 (<0.1) | — | 0.03 (<0.1) | 0.06 (0.1) |
| | E | — | — | <0.01 (<0.1) | — | — | — |
| | H | 0.06 | 0.06 | 0.02 | / | / | / |

| | | | | | | | |
|--|---|-------|-------|--------|---------------|---------------|---------------|
| | | (0.1) | (0.3) | (<0.1) | / | / | / |
| | L | / | / | / | 0.42 (0.6) | 0.39 (0.8) | 0.20 (0.4) |

1 - : 検出限界未満、(): %TRR

2 / : 該当なし

3 (2) ほうれんそう

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

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

12 放射能分布に標識体の違いによる差は認められなかった。残留放射能の大部分
13 (80.1%TRR以上)は表面洗浄画分にみられ、日数の経過とともに減少する傾向
14 が認められた。アセトン及びアセトン/蒸留水画分は最大2.07及び0.09 mg/kg
15 であった。根部及び新展開葉からは、最大で0.01及び0.03 mg/kgの放射能が検
16 出されたのみであり、ピフルブミド及び代謝物の植物体内移行性は限定的である
17 と考えられた。

18 ほうれんそうにおける主要成分は未変化のピフルブミドで最大100%TRR
19 (12.7 mg/kg)であり、ほかに代謝物B及びHが最大で3.2%TRR(0.19 mg/kg)
20 及び0.8%TRR(0.05 mg/kg)、Hのグルコース抱合体と想定される極性代謝物
21 が最大6.3%TRR(0.36 mg/kg)認められたが、10%TRRを超える代謝物は認め
22 られなかった。(参照1、6)

23 表10 各試料中の残留放射能分布(mg/kg)

| 標識体 | [pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド | | | | | [phe- ¹⁴ C]ピフルブミド | | |
|----------------|------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------|----------------|----------------|
| | 0 | 1 | 7 | 14 | 21 | 0 | 14 | 21 |
| 処理後日数(日) | 0 | 1 | 7 | 14 | 21 | 0 | 14 | 21 |
| 表面洗浄 | 10.7 (87.1) | 11.6 (83.8) | 7.02 (85.3) | 4.69 (80.1) | 4.97 (83.1) | 11.7 (91.9) | 4.05 (86.1) | 6.25 (87.1) |
| アセトン抽出 | 1.63 (12.3) | 2.07 (15.6) | 1.14 (13.8) | 1.04 (17.9) | 0.87 (15.2) | 0.97 (7.8) | 0.59 (12.7) | 0.78 (11.6) |
| アセトン/蒸留 水抽出 | 0.06 (0.5) | 0.08 (0.6) | 0.06 (0.8) | 0.09 (1.5) | 0.08 (1.4) | 0.03 (0.3) | 0.05 (1.0) | 0.07 (1.0) |
| 抽出残渣 | <0.01 (<0.1) | <0.01 (<0.1) | 0.02 (0.2) | 0.02 (0.4) | 0.02 (0.4) | <0.01 (<0.1) | 0.01 (0.3) | 0.02 (0.2) |
| 総残留放射能 | 12.4 | 13.8 | 8.24 | 5.83 | 5.95 | 12.7 | 4.70 | 7.11 |

24 (): %TRR

1
2

表11 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

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

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30— : 検出限界未満、(): %TRR
/ : 該当なし

(3) りんご

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

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

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

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

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

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

1
2

表12 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

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

3 —: 検出限界未満、(): %TRR

4 a: 放射能分析に供試せず

5 /: 分析せず

6
7

表13 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

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

8 (): %TRR /: 該当なし

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

10 b: B画分の二次元順相TLCにより測定されたBの濃度

11

12 植物におけるピフルブミドの主要代謝経路は、イソブチルアニリドの加水分解、
13 メトキシ基の脱メチル化、ピラゾール環5位のメチル基の水酸化等であると考
14 られた。(参照1、5、6、7)

15

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

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

各採取時期における各試料中及び分解物中の残留放射能は表14に示されている。

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

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

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

ピフルブミドの主要分解経路は、イソブチルアニリドの加水分解による分解物Bの生成、Bのメトキシ基の脱メチル、ピラゾール環の3位及び5位メチル基の水酸化、アニリド結合の加水分解等であると考えられた。

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

表14 アセトン抽出画分中及び分解物中残留放射能（%TAR）

| 標識体 | 処理後日数 (日) | 非滅菌 | | | | | | 滅菌 |
|------------------------------|--------------|-----|------|------|------|------|------|------|
| | | 0 | 14 | 28 | 56 | 112 | 180 | 180 |
| [pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド | ピフルブミド | 105 | 51.6 | 40.1 | 20.1 | 6.6 | 4.0 | 34.6 |
| | B | 0.4 | 43.2 | 55.3 | 70.6 | 82.0 | 75.2 | 60.4 |
| | D | — | 0.1 | 0.3 | 0.7 | 0.9 | 1.5 | — |
| | E | — | 0.5 | 1.1 | 2.3 | 2.9 | 6.6 | — |
| | H | — | 0.4 | 0.4 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 2.6 |
| | T | — | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.7 | — |
| [phe- ¹⁴ C]ピフルブミド | ピフルブミド | / | / | 37.3 | 18.6 | / | 5.0 | 33.4 |
| | B | / | / | 57.3 | 72.1 | / | 76.6 | 60.1 |
| | D | / | / | 0.2 | 0.5 | / | 1.1 | — |
| | E | / | / | 0.7 | 2.3 | / | 6.0 | — |
| | L | / | / | 1.3 | 1.5 | / | 0.8 | 5.4 |
| | T | / | / | — | 0.2 | / | 0.9 | — |

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

1 - : 検出限界未満

3 (2) 土壌吸脱着試験

4 5種類の海外土壌〔砂土（ドイツ）、壤質砂土（ドイツ）、砂壤土①（ドイツ）、
5 砂壤土②（ドイツ）及び埴土（ドイツ）〕及び1種類の国内土壌〔壤土（埼玉）〕
6 を用いて、[pyr-¹⁴C]ピフルブミドの土壌吸着試験が実施された。

7 各土壌における吸着及び脱着係数は表15に示されている。

8 ピフルブミドの土壌中における移行性はないと考えられた。（参照1、9）

10 表15 各土壌における吸着及び脱着係数

| 土壌 | 砂土 | 壤質砂土 | 砂壤土① | 砂壤土② | 埴土 | 壤土 |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| K_F^{ads} | 45.2 | 149 | 85.8 | 69.5 | 115 | 191 |
| K_F^{des} | 42.8 | 171 | 92.2 | 47.8 | 138 | 212 |
| K_{Foc}^{ads} | 6,100 | 7,150 | 8,840 | 5,650 | 6,820 | 6,470 |
| K_{Foc}^{des} | 5,780 | 8,160 | 9,510 | 3,890 | 8,180 | 7,160 |

11 K_F^{ads} 及び K_F^{des} : Freundlich の吸着係数及び脱着係数

12 K_{Foc}^{ads} 及び K_{Foc}^{des} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

14 4. 水中運命試験

15 (1) 加水分解試験

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

20 加水分解における分解物は表16、半減期は表17に示されている。

21 ピフルブミドは塩基性条件下で速やかに減衰することが認められた。

22 分解物として B が最大 80.7%TAR、L が最大 25.1%TAR 及び H が最大
23 14.8%TAR 認められた。水性残渣中には最大 3.5%TAR の残留放射能が認められ
24 た。（参照1、10）

26 表16 加水分解における分解物（%TAR）

| 標識体 | pH | 分解物 | 処理後日数(日) | | | | | |
|------------------------------|----|--------|----------|------|------|------|------|------|
| | | | 0 | 1 | 3 | 10 | 21 | 30 |
| [pyr- ¹⁴ C]ピフルブミド | 4 | ピフルブミド | 99.7 | 98.2 | 96.5 | | 70.3 | 59.1 |
| | | B | 0.9 | 1.4 | 3.9 | | 18.0 | 25.4 |
| | | H | 0.2 | 0.3 | 1.1 | | 10.7 | 14.8 |
| | 7 | ピフルブミド | 100 | 97.5 | 92.1 | | 59.9 | 51.2 |
| | | B | 1.1 | 2.1 | 6.5 | | 24.9 | 32.9 |
| | | H | 0.2 | 0.6 | 1.2 | | 13.0 | 13.3 |
| | 9 | ピフルブミド | 99.7 | 73.9 | 54.2 | 25.9 | | 7.8 |

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

／：試料採取なし

1
2
3

表17 加水分解試験における半減期(日)

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

4
5

(2) 水中光分解試験(緩衝液)

6 pH 4の滅菌緩衝液(リン酸緩衝液)に[pyr-¹⁴C]ピフルブミド又は[phe-¹⁴C]ピフルブミドを0.10 mg/Lとなるように添加した後、25±1℃で最長30日間キセノンランプ(光強度:3.54 MJ/m²/d、波長:290 nm以下をフィルターでカット)を照射して、水中光分解試験が実施された。

10 滅菌緩衝液における光分解物は表18、半減期は表19に示されている。

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

16 遮光区では、ピフルブミドの分解は緩やかで、[pyr-¹⁴C]ピフルブミド及び
17 [phe-¹⁴C]ピフルブミド処理区において、未変化のピフルブミドは30日後におい
18 ても67.8% TAR及び42.6% TARであった。分解物としてB、L及びHが
19 28.7% TAR~38.3% TAR、17.9% TAR及び3.5% TAR認められた。

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

22
23

表18 滅菌緩衝液における光分解物(%TAR)

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

—: 検出限界未満、 /: 該当なし

表 19 水中光分解試験(緩衝液)における半減期(日)

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

*: 北緯 35 度(東京)、春(4月~6月)太陽光換算値

(3) 水中光分解試験(自然水)

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

滅菌河川水における光分解物は表 20、半減期は表 21 に示されている。

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

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

ピフルブミド及び分解物 B の半減期は、東京春の太陽光換算値で 5.1~6.0 日

及び44～76日であった。（参照1、12）

表20 滅菌河川水における光分解物（%TAR）

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

—：検出限界未満 /：該当なし

表21 水中光分解試験（河川水）における半減期（日）

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

*：北緯35度（東京）、春（4月～6月）太陽光換算値

5. 土壌残留試験

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

表 22 土壌残留試験成績

| 試験 | | 濃度 ^a | 土壌 | 推定半減期(日) | |
|------|----|---------------------|---------|----------|-----------------------------|
| | | | | ピフルブミド | ピフルブミド +分解物 ^b |
| ほ場試験 | 畑地 | 700 g ai/ha (1回) | 火山灰土・壤土 | 1 | 29 |
| | | | 沖積土・壤土 | <1 | 3 |

^a：フロアブル剤（20%）を使用

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

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実、茶等を用いて、ピフルブミド及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。ピフルブミド及び代謝物 B の最大残留値は、それぞれ最終散布 7 日後に収穫された茶(荒茶)の 26.3 及び 13.8 mg/kg であった。

(参照 1、14、47、48)

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いてピフルブミドを暴露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 23 に示されている（詳細は別紙 4）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からピフルブミドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 23 食品中より摂取されるピフルブミドの推定摂取量

| | 国民平均 (体重：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) | 205 | 56.9 | 135 | 286 |

7. 一般薬理試験

ピフルブミドのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 24 に示されている。（参照 1、16、17）

表 24 一般薬理試験

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数 (匹/群) | 投与量 (mg/kg 体重) (投与経路) | 最大 無作用量 (mg/kg 体重) | 最小 作用量 (mg/kg 体重) | 結果の概要 |
|-----------|---------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------|
| 中枢 神経系 | 一般状態 (FOB) | Fischer ラット 雌 5 | 0、200、600、 2,000 (経口) | 2,000 | — | 投与による影 響なし |
| | 自発運動量 | Fischer ラット 雌 5 | 0、200、600、 2,000 (経口) | 2,000 | — | 投与による影 響なし |

| | | | | | | | |
|------------------|--|----------------|-----|-----------------------------|-------|-----|---|
| | 電撃痙攣 | ICR マウス | 雌 8 | 0、200、600、 2,000 (経口) | 2,000 | — | 投与による影 響なし |
| 循 環 器 系 | 血圧、心拍数 | Fischer ラット | 雌 5 | 0、80、400、 2,000 (経口) | 2,000 | — | 投与による影 響なし |
| 腎 機 能 | 尿量、尿中電 解質排泄量、 浸透圧 | Fischer ラット | 雄 5 | 0、200、600、 2,000 (経口) | — | 200 | 尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄量 の減少、Na ⁺ /K ⁺ 比の低下(投与 6 及び 24 時間 後) |
| | 尿量、尿中電 解質排泄量、 浸透圧、血清 中電解質 濃度 | Fischer ラット | 雄 5 | 0、6、20、60、 200 (経口) | 20 | 60 | 尿量、尿中 Na ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄量 の減少、Na ⁺ /K ⁺ 比の低下(投与 6 及び 24 時間 後)、血中 K ⁺ 濃 度の軽微な上 昇(投与 6.5 及び 24.5 時間後) |
| 血 液 系 | 赤血球、白血 球、血小板、 凝固能 | Fischer ラット | 雄 5 | 0、200、600、 2,000 (経口) | 2,000 | — | 投与による影 響なし |

注：検体は 0.2%Tween80 含有 0.5%CMC_{Na} 水溶液に懸濁。代田専門委員コメントに基づき事務局修正

—：無作用量又は最小作用量を設定できなかった。

8. 急性毒性試験

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

表 25 急性毒性試験結果概要（原体）

| 投与 経路 | 動物種 性別・匹数 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------------------|----------------------|-----------------------------|--------|-------------------------------------|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 ^{a,1} | Fischer ラット 雌 3 匹 | / | | 投与量：300、2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし |
| 経皮 ^a | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 ^b | SD ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 異常呼吸音 死亡例なし |
| | | >5.23 | >5.23 | |

1 /: 実施せず

2 a: 0.2%Tween80 含有 0.5%CMC₂-Na 水溶液に懸濁代田専門委員コメントに基づき事務局修正

3 b: ホワイトカーボンに混合（20%ホワイトカーボンを含む）

4 1: 毒性等級法による評価

6 ピフルブミドの代謝物 H 及び L の急性毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。（参照 47、49、50）

9 表 26 急性毒性試験結果概要（代謝物）

| 被験物質 | 投与経路 | 動物種 性別・匹数 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | 観察された症状 |
|------|--------|----------------------|-----------------------------|-----------|
| H | 経口 a,1 | Fischer ラット 雌 6 匹 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| L | | Fischer ラット 雌 6 匹 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |

10 a: 0.2%Tween80 含有 0.5%CMC₂-Na 水溶液に懸濁代田専門委員コメントに基づき事務局修正

11 1: 毒性等級法による評価

13 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

14 日本白色種ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、
15 ウサギの眼粘膜及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

16 CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（マウス局所リンパ節増殖試験法）が実施
17 された。その結果、皮膚感作性は陰性であった。（参照 1、21、22、23）

19 10. 亜急性毒性試験

20 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

21 Fischer ラット（主群：一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 10 匹）を用い
22 た混餌（原体：0、20、200 及び 1,200 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照）投与
23 による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 1,200 ppm 投与群に
24 ついては、90 日間投与後に 4 週間の回復期間が設けられた。

26 表 27 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

27
28 各投与群で認められた毒性所見は表 28、回復群で認められた毒性所見は表 29
29 に示されている。

30 1,200 ppm 投与群の雌雄で RBC 減少、200 ppm 以上投与群の雌雄で Hb 及び
31 Ht の減少が認められ、これらの影響は回復群でも同等に認められた。1,200 ppm

1 投与群の雄の APTT 及び PT の延長は回復期に消失し、可逆的な変化と考えられ
2 た。

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

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

11
12

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

13 [§]：比重量については統計学的有意差なし

14
15

表 29 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の回復群で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|--|
| 1,200 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ PLT、RDW 及び HDW 増加 ・ 甲状腺、肝、心及び脾絶対及び比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ RDW 及び HDW 増加 ・ 骨髄有核細胞数、赤芽球系細胞減少 ・ Glu 増加 |

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

| | | |
|--|-------------------|---|
| | ・甲状腺ろ胞大小不同及び形態不均一 | ・甲状腺、肝、心及び脾絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞大小不同及び形態不均一 ・脾褐色色素沈着 |
|--|-------------------|---|

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、400 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

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

表 31 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|---|
| 4,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・AST 及び ALT 増加 ・TG 及び Cre 増加 ・T.Chol、Alb、A/G 減少 ・脾、肝絶対及び比重量増加 ・単細胞性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化 | <ul style="list-style-type: none"> ・Hb、Ht、MCV 及び Eos 減少 ・PLT 及び HDW 増加 ・AST 及び ALT 増加 ・TG 及び T.Bil 増加 ・T.Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・単細胞性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・副腎皮質束状帯細胞好酸性化 |
| 400 ppm 以上 | 400 ppm 以下 毒性所見なし | ・脾絶対及び比重量増加 |
| 40 ppm | | 毒性所見なし |

(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、40、300 及び 2,500 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

表32 90日間亜急性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表33に示されている。

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

表33 90日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|--|
| 2,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・頻脈(全例:投与6~17日)[#] ・心拍数増加(投与1及び2週) ・QT間隔短縮(投与1及び2週)、QTc延長(投与2週) ・拡張期血圧及び平均血圧低下(投与1週のみ) ・Hb及びHt減少(投与4週)[§] ・MCV及びMCH減少(投与4~13週) ・網状赤血球数及び比率(投与4週)並びにPLT増加(投与4~13週) ・T.Chol(投与4~13週)及びTG増加(投与13週) ・血中カリウム(投与4~13週)及びカルシウム減少(投与8~13週) ・尿量増加(投与8~13週)、尿浸透圧減少(投与2~13週)及び尿中カリウム減少(投与1~2週) ・肝、心及び副腎絶対及び比重量増加 ・右心房水腫[#]、右心房出血[#]、右心房褐色色素[#]、右心房細胞浸潤[#]、右心房血管新生[#]、右心房外膜増生[#]及び左心室心筋線維化[#] ・腎輸入細動脈壁肥厚[#] ・副腎皮質束状帯脂肪滴減少[#]及び皮質球状帯肥厚[#] | <ul style="list-style-type: none"> ・頻脈(全例:投与6~14日)[#] ・心拍数増加(投与1、2、4及び8週) ・QT間隔短縮(投与1、2、4及び8週) ・拡張期血圧及び平均血圧低下[§](投与1週のみ) ・Hb及びHt減少(投与4週)[§] ・MCV及びMCH減少(投与4~13週)[§] ・網状赤血球数及び比率(投与4週)並びにPLT[§]増加(投与4~13週) ・T.Chol増加(投与4~13週)[§] ・血中カリウム減少(投与4~13週) ・尿量増加(投与8~13週)、尿浸透圧減少(投与4~13週)[§]、尿中カリウム減少(投与2~4週)[§]及びナトリウム増加(投与13週) ・肝絶対及び比重量増加 ・心比重量増加、右心房水腫[#]、右心房出血[#]、右心房褐色色素[#]、右心房細胞浸潤[#]、右心房血管新生[#]、右心房心外膜線維化[#]、右心房外膜増生[#]及び左心室心筋線維化[#] ・腎輸入細動脈壁肥厚[#] ・副腎皮質束状帯脂肪滴減少[#]及び皮質球状帯肥厚[#] ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[#] |
| 300 ppm以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大[#] | <ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大[#] |

| | | |
|--------|--------|--------|
| 40 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
|--------|--------|--------|

: 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、120 及び 600 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 34 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群における毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、120 ppm 以上投与群の雌雄で心絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 20 ppm（雄：0.850 mg/kg 体重/日、雌：1.07 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、27）

表 35 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

| | | |
|-----------|--------|------------------------|
| | 塩基性化 | ・心絶対及び比重量増加 ・肝胆管過形成 |
| 20 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

^a : 発生頻度に差は認められないが、病変の重篤化が認められた。

[§] : 比重量については統計学的有意差なし

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：0、40、300及び2,000 ppm、平均検体摂取量は表36参照）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表36 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

各投与群における毒性所見は表37に示されている。

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

表37 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

| | | |
|--------|---------|--------|
| | 帯脂肪滴減少# | |
| 40 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

#：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、120 及び 600 ppm、平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 38 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群における毒性所見は表 39 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、120 ppm 以上投与群の雌雄で心絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.735 mg/kg 体重/日、雌：0.940 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、29）

表 39 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

^a：発生頻度に差は認められないが、病変の重篤化が認められた。

1 (4) 18か月間発がん性試験(マウス)

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

6 表40 18か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

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

7
8 各投与群における毒性所見(非腫瘍性病変)は表41に、肝腫瘍の発生頻度は
9 表42に示されている。

10 1,600 ppm投与群の雄において、肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。

11 本試験において、400 ppm以上投与群の雄で脾髄外造血の亢進、雌で脾絶対及
12 び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも40 ppm(雄:4.39 mg/kg
13 体重/日、雌:4.00 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照1、30)

15 表41 18か月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|--|
| 1,600 ppm | <ul style="list-style-type: none"> • Neu 及び Mon 増加 • 肝絶対及び比重量増加 • 変異肝細胞巢(好酸性細胞)、肝炎、小葉周辺性肝細胞脂肪化 | <ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制(投与32~78週) • 肝絶対及び比重量増加 • 変異肝細胞巢(好酸性細胞)、肝炎、び慢性肝細胞脂肪化 • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 • 副腎皮質束状帯細胞好酸性化 |
| 400 ppm 以上 | • 脾髄外造血亢進 | • 脾絶対及び比 [§] 重量増加 |
| 40 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

16 [§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

18 表42 肝腫瘍の発生頻度

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

19 *: p<0.01 (Fisher 直接確率検定)

21 12. 生殖発生毒性試験

22 (1) 2世代繁殖試験(ラット)

23 SDラット(一群雌雄各24匹)を用いた混餌(原体:0、7.5、15、100及び

1 500 ppm、平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施され
 2 た。

3
 4 表 43 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

5
 6 各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

7 本試験において、100 ppm 以上投与群の親動物で心絶対及び比重量の増加等、
 8 児動物で肺胞拡張等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び
 9 児動物とも 15 ppm（P 雄：0.781 mg/kg 体重/日、P 雌：1.28 mg/kg 体重/日、
 10 F₁ 雄：0.919 mg/kg 体重、F₁ 雌：1.36 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

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

15
 16 （肺胞拡張に関する検討試験は [14. (5)～(7)] を参照）

17
 18 表 44 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 親：P、児：F ₁ | | 親：F ₁ 、児：F _{2a} | | |
|-----|----------------------|---|---|--|--|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 親動物 | 500 ppm | | <ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対重量増加 ・妊娠期間延長 ・甲状腺コロイド減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・心肥大 ・肺出血、肺胞内/間質褐色色素食細胞集簇及び肺胞拡張 | <ul style="list-style-type: none"> ・子宮絶対及び比重量増加 ・心肥大 ・甲状腺絶対重量増加 ・肺出血、肺胞内/間質褐色色素食細胞集簇、肺胞壁肥厚及び肺胞拡張 ・甲状腺コロイド減少 |
| | 100 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・心絶対及び比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝、卵巣及び心絶対及び比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・心絶対及び比重量増加[§] ・肺胞壁肥厚 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝、卵巣及び心絶対及び比重量増加[§] |
| | 15 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

| | | | | | |
|-----|-----------|---|---|---|--|
| 児動物 | 500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・死産児数増加 ・生存率低下(哺育0日) | | | |
| | | <ul style="list-style-type: none"> ・胸腺絶対及び比重量減少 ・肝絶対及び比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・胸腺絶対及び比重量減少 ・肝絶対及び比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・胸腺絶対及び比重量減少 ・肝絶対及び比重量増加 | |
| | 100 ppm以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・心絶対及び比重量増加 ・肺胞拡張 | <ul style="list-style-type: none"> ・心絶対及び比重量増加 ・肺胞拡張 | <ul style="list-style-type: none"> ・心絶対及び比重量増加 ・肺胞拡張 | <ul style="list-style-type: none"> ・胸腺絶対及び比重量減少 ・心絶対及び比重量増加 ・肺胞拡張 |
| | 15 ppm以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§ : 100 ppm は統計学的有意差なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、5、30 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC_{Na} 水溶液）投与し、妊娠 20 日に帝王切開して発生毒性試験が実施された。

母動物において、200 mg/kg 体重/日投与群で統計学的に有意ではないが体重増加抑制（妊娠 6～9 日）が認められたほか、統計学的に有意な摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）及び胎盤重量増加が認められた。統計学的に有意ではないが体重増加抑制（妊娠 6～9 日）が認められた。

胎児においては、200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加及び腹ごとの内臓変異（胸腺頸部残留、腎盂拡張及び左臍動脈）を有した有する胎児の割合数の増加が統計学的有意差をもって認められた増加した。代田専門委員修文

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

【代田専門委員より】

①CMCNa について、略記する場合は、CMC と Na との間にスペース又はハイフンを入れた方が良いのではないのでしょうか？これまでの評価書ではどのように記載されていましたか？

【事務局より】

CMC-Na とハイフンを統一して入れました。

②（網掛け部分）胎盤重量増加について、評価の対象に含まれていない胎盤重量が毒性影響とされていますが、理由はありますか？

【事務局より】

初版の審議では毒性所見とすることについて特に議論はありませんでしたが、これまで胎盤重量を毒性所見とした評価書もございます。扱いについてご検討ください。

③（網掛け部分）胎児体重について、妊娠 20 日のみに測定しているのので、「増加」は削除しました。

④（網掛け部分）割合について、腹ごとに総胎児数は異なるので、「割合の増加」ではないでしょうか？数の比較でしたら、リーターユニットでの比較をお願いします。

【事務局より】

割合であることを確認しました。

⑤評価書では、統計学的有意差の有無は有意差がなくても意味のある所見を影響と判断した場合、それについて言及しているもので、有意差の有無を全ての所見に記載する必要はないと考えられます。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC₂-Na 水溶液）投与し、妊娠 28 日に帝王切開して発生毒性試験が実施された。

母動物においては、80 mg/kg 体重/日投与群で流産（3 例：妊娠 18、25 及び 27 日）及び早産（4 例）、及び生存胎児の得られた母動物数の減少が有意差をもって認められたほか、統計学的に有意ではないが流産（3 例：妊娠 18、25 及び 27 日）が認められた。また、80 mg/kg 体重/日投与群で統計学的に有意ではないが体重増加抑制（妊娠 6～24 日）が認められたほか、統計学的に有意な摂餌量減少（妊娠 9～12 日及び 21～27 日）及び胎盤重量増加が認められた。また統計学的に有意ではないが体重増加抑制（妊娠 6～24 日）が認められた。

代田専門委員修文

胎児においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日及び胎児で本試験の最高用量 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、33）

【代田専門委員より】

生存胎児を有する母動物数の減少は、評価可能な胎児の腹数の減少を意味するので。

19
20
21
22
23
24
25
26
27

1 3. 遺伝毒性試験

ピフルブミド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 45 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ピフルブミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 1、34、35、36）

表 45 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> | 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) | ①61.7～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU) | ①6時間処理、17時間培養後標本作製：6.3～25 µg/mL(-S9)、10～40 µg/mL(+S9) ②23時間処理後標本作製：3.0～12 µg/mL(-S9) ③45時間処理後標本作製：3.0～10 µg/mL(-S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹) | 500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (2回、強制経口投与) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

主として動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 H 及び L 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 46 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 47、51、52)

表 46 遺伝毒性試験概要（代謝物）**林専門委員コメントに基づき事務局修正**

| 被験物質 | 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|------|-----------------|---|----------------------------------|----|
| H | <i>in vitro</i> | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313～5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| L | | <u><i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)</u> <u><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)</u> | <u>313～5,000 µg/プレート (+/-S9)</u> | 陰性 |

【林専門委員より】

被験物質が異なる場合は、対象、処理濃度・投与量も 2 行で表示していたと思います。それとも 1 つの試験で共通対象を用いたのでしょうか。もしそうであれば、その旨を注) として記載するのが良いと思います。

【事務局より】

これまでの記載方法に従い、2 行に修正しました。

14. その他の試験

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

90 日間亜急性毒性試験（ラット、マウス及びイヌ）で認められた甲状腺ろ胞上皮細胞肥大又は過形成の原因を解明するため、Fischer ラット（一群雄 6 匹）

1 にピフルブミドを混餌(0、20、120、600及び1,200 ppm)投与し、血中甲状腺ホルモン及びTSH濃度並びにTPO活性に対する影響が検討された。

2
3 ピフルブミドは、20、120及び600 ppm投与群では7日間、1,200 ppm投与
4 群では3、7及び28日間投与された。

5 1,200 ppm投与群において、投与7日後に T_3 、投与7及び28日後に T_4 の有
6 意な減少が認められ、投与3、7及び28日後にTSHの有意な増加が認められた。
7 600 ppm投与群では T_3 の減少傾向及びTSHの増加傾向が認められたが、120
8 ppm以下では影響は認められなかった。

9 1,200 ppm投与群においては投与7及び28日後には甲状腺腫大が認められた。
10 投与3日後には有意な甲状腺絶対及び比重量の減少が認められ、また、投与7日
11 後には600 ppm以上で甲状腺重量の有意な増加が認められた。

12 1,200 ppm投与群において、投与3日後から明らかなTPO活性の低下が認め
13 られ、投与28日後においても総活性が対照群の22%、比活性が36%であった。
14 投与7日後のTPO活性の低下は120 ppm以上投与群で認められ、600 ppm以
15 上投与群で顕著であった。

16 ピフルブミドによる甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成(ラット、マウス及びイヌ)
17 は、TPO活性の低下によって甲状腺ホルモンの合成が抑制され、その結果、甲
18 状腺ホルモン濃度が低下することに対応したフィードバック機構により下垂体
19 におけるTSH産生が亢進し、甲状腺のろ胞上皮細胞が持続的な刺激を受けた影
20 響であると考えられた。(参照1、37)

21 22 (2) ラットTPOに対する *in vitro* 阻害活性検討試験

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

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

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

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

1 **（3）麻酔ラットを用いたピフルブミドの心拍数及び血圧に対する作用検討試験**

2 90日間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）で認められた心重量の増加、心拍
3 数の増加、拡張期及び平均血圧の低下並びに心臓の病理組織学的変化に対する作
4 用を解明するため、麻酔した Fischer ラット（一群雄4匹）にピフルブミドを5
5 mg/kg 体重の用量で外頸静脈から静脈内投与し、麻酔ラットの心拍数及び血圧に
6 対するピフルブミドの影響が検討された。

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

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

12
13 **（4）ラットの摘出右心房及び血管を用いた薬理学的試験**

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

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

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

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

28 ピフルブミド並びに代謝物B及びDを用いて胸部大動脈の張力に対する用量
29 相関性が検討され、いずれも張力を減少させたが、代謝物Dが最も顕著に張力を
30 減少させ、IC₅₀は0.9 µMであった。

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

34
35 **（5）肺病変発生に関する検討試験①（母動物に対する投与試験）**

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

SD ラットを用い、表 47 に示す各群から得られた児動物（生後 4 日に同腹児を雄 4 匹、雌 4 匹に調整）について肺病変を発生する暴露時期が検討された。なお、ピフルブミドは胎児/乳児期暴露群では妊娠期間及び哺育期間を通じて、胎生期暴露群では妊娠期間（妊娠 0 日～分娩日）に、乳児期暴露群では哺育期間（哺育 0～21 日）に母動物に混餌（500 ppm）投与され、胎児/乳児期暴露群及び乳児期暴露群では児動物にも離乳から生後 26 日まで混餌（500 ppm）投与された。全ての群の児動物を生後 26 日にと殺して肺の病理標本を作製した。

表 47 試験群

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

ピフルブミドの母動物に対する影響は認められなかった。

児動物について、対照群では肺胞拡張及び出血がそれぞれ 8/62 例に観察され、胎生/乳児期暴露群及び乳児期暴露群で肺胞拡張（24/26 例及び 47/49 例）及び出血（17/26 例及び 19/49 例）の発生頻度が有意に増加した。一方、胎生期暴露群における発生頻度は対照群と同等（肺胞拡張 8/57 例、出血 5/57 例）であった。

ラット 2 世代繁殖試験で認められた肺病変は胎生期の暴露によって引き起こされたものではなく、出生後の暴露によるものと考えられた。ラットの肺は乳児期に二次肺胞中隔の形成による肺胞分割が進行するとされており、ピフルブミドによる肺胞中隔形成の阻害によって肺胞拡張が誘発され、出血と肺胞拡張は関連している可能性が考えられた。（参照 1、41）

（6）肺病変発生に関する検討試験②（児動物に対するピフルブミド及び代謝物投与試験）

ピフルブミド投与による肺病変の発生が乳汁中のピフルブミド又は代謝物の暴露により生じることを確認するため、SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に生後 4 日から 13 日までピフルブミド（0、0.4、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1% Tween80 含有 0.5% CMC-Na 水溶液）並びに代謝物 B、C 及び D（2 及び 50 mg/kg 体重/日）を強制経口投与して肺病変の発生が検討された。児動物は、生後 21 日まで母動物に哺育させた後、離乳させて 26 日まで飼育した。代田専門委員コメントに基づき事務局追記

ラット乳児における肺胞拡張及び肺胞出血発生頻度は表 48 に示されている。

ピフルブミド及び代謝物 D の 50 mg/kg 体重/日投与群において有意な体重増加

1 抑制が認められた。

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

5 ピフルブミド並びに代謝物 B 及び D は乳汁中に検出されることから、2 世代
6 繁殖試験で認められた肺胞拡張は生後の乳汁を介したピフルブミド及び代謝物
7 の暴露による影響であると考えられた。（参照 1、42）
8

【代田専門委員より】
(網掛け部分) 溶媒の名称は？

9
10 表 48 ラット乳児における肺胞拡張及び肺胞出血発生頻度

| 投与群 | ピフルブミド | | | | | 代謝物 | | | | | |
|---------------------|----------------|-----|---|----|-----|-----|----|---|----|---|----|
| | | | | | | B | | C | | D | |
| 投与量 (mg/kg 体重/日) | 0 ^a | 0.4 | 2 | 10 | 50 | 2 | 50 | 2 | 50 | 2 | 50 |
| 検査動物数 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 5 | 6 | 8 | 8 | 8 | 7 |
| 肺胞拡張 | 1 | 0 | 2 | 7* | 8** | 0 | 5* | 0 | 0 | 1 | 5* |
| 肺胞出血 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |

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

12 ^a : 溶媒 : 0.1%Tween80 含有 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁 代田専門委員コメントに基づき
13 事務局修正

14
15 (7) 肺病変発生に関する検討試験③（児動物に対する 2 日間投与試験）

16 肺病変発生に関する検討試験①及び② [14. (5) 及び(6)] において、ピフルブ
17 ミド及び代謝物の肺胞形成期(生後 4~13 日)投与により、肺胞拡張が観察され、
18 代謝物よりもピフルブミドでより強い影響が認められたため、SD ラット（一群
19 雌雄各 4 匹、対照群雌雄各 8 匹）に生後 4~5 日、生後 6~7 日、生後 8~9 日、
20 生後 10~11 日及び生後 12~13 日のそれぞれ 2 日間、ピフルブミド（0、10 及
21 び 50 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.1% Tween80 含有 0.5%CMC-Na 水溶液）を強制
22 経口投与して肺病変の発生が短期暴露で生じるか検討された。代田専門委員コメ
23 ントに基づき事務局追記

24 児動物は生後 4 日に 1 腹当たり 8 匹となるように調整し、生後 21 日まで母動
25 物に哺育させた後、離乳させて 26 日まで飼育した。

26 ラット乳児における肺胞拡張及び肺胞内出血発生頻度は表 49 に示されている。

27 50 mg/kg 体重/日投与群の生後 4~5 日及び 6~7 日で肺胞拡張の有意な増加が
28 認められた。いずれの投与群においても肺胞内出血の発生頻度に有意な変化は認
29 められなかった。（参照 47、53）
30

1 表 49 ラット乳児における肺胞拡張及び肺胞内出血発生頻度

| 投与期間 (生後日齢) | | 4~5 | | 6~7 | | 8~9 | | 10~11 | | 12~13 | |
|---------------------|----------------|-----|----|-----|----|-----|----|-------|----|-------|----|
| | | 10 | 50 | 10 | 50 | 10 | 50 | 10 | 50 | 10 | 50 |
| 投与量 (mg/kg 体重/日) | 0 ^a | 10 | 50 | 10 | 50 | 10 | 50 | 10 | 50 | 10 | 50 |
| 検査動物数 | 16 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| 肺胞拡張 | 3 | 1 | 5* | 0 | 5* | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| 肺胞内出血 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |

2 * : p<0.05 (Fisher の直接確率検定、片側)

3 a : 溶媒 : 0.1%Tween80 含有 0.5%CMC₂-Na 水溶液に懸濁代田専門委員コメントに基づき事務局
4 修正

5
6 代田専門委員、三枝専門委員コメントに基づき事務局作成

7 肺病変発生に関する検討試験①~③ [14. (5)~(7)] の結果、ラットの F₁ 雌雄親
8 動物及び児動物で認められた肺胞拡張及び出血は出生後の乳汁を介した暴露によ
9 り惹起されると考えられた。・

10

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピフルブミド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（みょうが（花穂））、急性毒性試験、遺伝毒性試験、肺病変に関する検討試験の成績等が新たに提出された。

【代田専門委員より】

（網掛け部分）検討試験の成績がここに記載されていません。各種毒性試験の結果について述べている箇所に、検討試験の結果、肺胞拡張／出血は出生後の親動物への暴露を介して発生し、代謝物 B あるいは D の暴露によっても同様の病変が発生することを記載してはいかがでしょうか？

【事務局より】

追記案を作成しましたが扱いについてご検討ください。

<追記案>

肺胞拡張及び出血は肺病変に関する検討試験の結果、ラットにおいては出生後の乳汁を介した暴露により惹起されると考えられた。

【三枝専門委員より】

<追記案>は検討試験のまとめとして、その他の試験 [14.] の末尾に記載するのが良いと考えます。

【小野専門委員より】

検討試験の結果を食品健康影響評価の項にどこまで詳しく書くかについては、私も特にこだわりはありません。記載しなくても良いようにも思いますが、記載するとすれば、「ラットを用いた繁殖試験において、…認められた。」の Paragraph に続けて

「また、F₁雌雄親動物、児動物において肺胞拡張及び出血が認められ、追加で実施された検討試験の結果、出生後の乳汁を介した暴露により惹起されると考えられた。」

のような感じではどうでしょうか。

代謝物 B、D の話はあえて記載しなくてもよいと思います。

¹⁴C で標識されたピフルブミドを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたピフルブミドの体内吸収率は少なくとも 52.2% であり、投与後 3~12 時間後に最高血漿中濃度に達した。投与後 72 時間で 91.4% TAR 以上が排泄され、主に糞中に排泄された。糞中の主要成分はピフルブミドであり、代謝物として B、F、Q 等が認められた。ピフルブミド及び代謝物は乳汁への高い移行が認められた。

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

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

各種毒性試験結果から、ピフルブミド投与による影響は、主に甲状腺（ろ胞上皮過形成等）、肝臓（肝細胞肥大等）、肺〔肺胞拡張及び出血：ラット（F₁雌雄親動

1 物、児動物)] 及び心臓（心筋線維化等）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は
 2 認められなかった。代田専門委員修文

3
 【三枝専門委員より】
 代田先生のご提案を受け、要約・食品健康影響評価に「出血」を追加することに異議はありません。

【小野専門委員より】
 主な所見への「出血」の追加について同意します。

4
 5 マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加
 6 が認められたが、遺伝毒性試験において遺伝毒性は認められなかったことから、腫
 7 瘍の発生機序は遺伝毒性によるとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは
 8 可能であると考えられた。

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

11 植物体内運命試験において10%TRRを超える代謝物としてBが認められたが、
 12 代謝物Bはラットにおいても認められる代謝物であったことから、農産物中の暴露
 13 評価対象物質をピフルブミド（親化合物のみ）と設定した。

14 各試験における無毒性量等は表50に、単回経口投与等により惹起されると考え
 15 られる毒性影響等は表51に示されている。

16 食品安全委員会農薬専門委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラ
 17 ットを用いた2年間発がん性試験の0.735 mg/kg 体重/日であったことから、これ
 18 を根拠として、安全係数100で除した0.0073 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量
 19 (ADI)と設定した。

20 また、ピフルブミ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に対す
 21 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1年間慢性
 22 毒性試験の総合評価において得られた9.06 mg/kg 体重/日であったことから、これ
 23 を根拠として、安全係数100で除した0.09 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD)と
 24 設定した。

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

| | |
|---------------|----------------------|
| ARfD | 0.09 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料) | 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の総合評価 |
| (動物種) | イヌ |
| (期間) | 90 日間及び 1 年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 9.06 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

1

1 表50 各試験における無毒性量及び最小毒性量 代田専門委員修正

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

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ¹⁾ |
|-----------|-------------|--|-------------------------------------|-----------------------|--|
| | 18か月発がん性試験 | 0、40、400、1,600 ppm 雄：0、4.39、45.2、176 雌：0、4.00、42.9、178 | 雄：4.39 雌：4.00 | 雄：45.2 雌：42.9 | 雄：脾臓髓外造血の亢進 雌：脾絶対及び比重量増加 肝臓腺腫の発生頻度増加 |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 0、5、20、80 | 母動物：20 胎児：80 | 母動物：80 胎児：－ | 母動物：流産早産等 胎児：毒性所見なし |
| イヌ | 90日間亜急性毒性試験 | 0、40、300、2,500 ppm 雄：0、1.24、9.06、77.4 雌：0、1.30、9.54、75.3 | 雄：1.24 雌：1.30 | 雄：9.06 雌：9.54 | 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大 |
| | 1年間慢性毒性試験 | 0、40、300、2,000 ppm 雄：0、1.09、8.12、53.7 雌：0、1.14、7.96、54.1 | 雄：1.09 雌：1.14 | 雄：8.12 雌：7.96 | 雌雄：RBC、Hb及びHtの減少等 |
| ADI | | | NOAEL：0.735 SF：100 ADI：0.0073 | | |
| ADI設定根拠資料 | | | ラット2年間発がん性試験 | | |

1 ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

2 ー：無毒性量は設定できない。

3 ¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

4

【代田専門委員より】

(網掛け部分) 有意差の認められた所見を記載する方が良いのでは？

5

6

7

1
2

表 51 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

| 動物種 | 試験 | 投与量 (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/日) |
|-------------|---------------------------------|--|--|
| ラット | 肺病変発生に 関する検討試 験③ | 児動物：0、10、50 | 児動物：10 児動物：肺胞拡張 |
| イヌ | 90日間亜急 性毒性試験 | 雄：0、1.24、9.06、77.4 雌：0、1.30、9.54、75.3 | 雄：9.06 雌：9.54 雌雄：頻脈、心拍数増加、血圧低下 |
| | 1年間慢性毒 性試験 | 雄：0、1.09、8.12、53.7 雌：0、1.14、7.96、54.1 | 雄：8.12 雌：7.96 雌雄：頻脈 |
| | 90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性 毒性試験の総合評価 | | 雄：9.06 雌：9.54 |
| ARfD | | | NOAEL：9.06 SF：100 ARfD：0.09 |
| ARfD 設定根拠資料 | | | イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及 び 1 年間慢性毒性試験の総合評価 |

3 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

4 ¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

5
6
7

1 <別紙1:代謝物/分解物略称>

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

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

1
2

1 <別紙2：検査値等略称> 代田専門委員コメントに基づき事務局追記

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

| 略称 | 名称 |
|------------------|-------------|
| T.Bil | 総ビリルビン |
| 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 |
| TPO | 甲状腺ペルオキシダーゼ |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |
| TRR | 総残留放射能 |
| WBC | 白血球数 |

1

<別紙3：作物残留試験成績>

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

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

| 作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 | 試験 ほ場 数 | 使用量 (g ai/ha) | 回 数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---------------|-------------------|---------------|------------|------------|-------|-------|-------|------------|--------|-------|-------|-------|------------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | |
| | | | | | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| メロン (施設) [果肉] 2010年度 | 1 | 222 ^{SC} | 1 | 1 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | | | | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | | | | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | 1 | 210 ^{SC} | 1 | 1 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | | | | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | | | | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| メロン (施設) [果皮] 2010年度 | 1 | 222 ^{SC} | 1 | 1 | 1.27 | 1.24 | 0.03 | 0.03 | 1.27 | 0.11 | 0.11 | <0.02 | <0.02 | 0.13 |
| | | | | 3 | 1.28 | 1.25 | 0.05 | 0.05 | 1.30 | 0.13 | 0.13 | <0.02 | <0.02 | 0.15 |
| | | | | 7 | 0.76 | 0.76 | 0.06 | 0.06 | 0.82 | 0.12 | 0.12 | <0.02 | <0.02 | 0.14 |
| | 1 | 210 ^{SC} | 1 | 1 | 0.97 | 0.96 | 0.02 | 0.02 | 0.98 | 0.16 | 0.16 | <0.02 | <0.02 | 0.18 |
| | | | | 3 | 1.15 | 1.14 | 0.06 | 0.06 | 1.20 | 0.21 | 0.20 | 0.02 | 0.02 | 0.22 |
| | | | | 7 | 0.95 | 0.94 | 0.08 | 0.07 | 1.01 | 0.15 | 0.14 | 0.02 | 0.02 | 0.16 |
| さやいんげん (施設) [さや] 2010年度 | 1 | 139 ^{SC} | 1 | 1 | 0.38 | 0.38 | 0.02 | 0.02 | 0.40 | 0.30 | 0.30 | 0.02 | 0.02 | 0.32 |
| | | | | 3 | 0.27 | 0.27 | 0.03 | 0.03 | 0.30 | 0.20 | 0.20 | 0.03 | 0.03 | 0.23 |
| | | | | 7 | 0.14 | 0.14 | 0.05 | 0.05 | 0.19 | 0.10 | 0.10 | 0.05 | 0.05 | 0.15 |
| | 1 | 135 ^{SC} | 1 | 1 | 0.56 | 0.55 | 0.03 | 0.03 | 0.58 | 0.36 | 0.36 | 0.02 | 0.02 | 0.38 |
| | | | | 3 | 0.43 | 0.42 | 0.03 | 0.03 | 0.45 | 0.26 | 0.26 | 0.02 | 0.02 | 0.28 |
| | | | | 7 | 0.33 | 0.32 | 0.05 | 0.05 | 0.37 | 0.22 | 0.22 | 0.05 | 0.05 | 0.27 |

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

| 作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 | 試験 ほ場 数 | 使用量 (g ai/ha) | 回 数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------|-------------------|---------------|------------|------------|-------|-------|-------|------------|--------|-------|-------|-------|------------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | |
| | | | | | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| みかん (施設) [果肉] 2010年度 | 1 | 500 ^{SC} | 1 | 1 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | | | | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | | | | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | | | | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | 1 | 500 ^{SC} | 1 | 1 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | | | | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | | | | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | | | | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| みかん (施設) [果皮] 2010年度 | 1 | 500 ^{SC} | 1 | 1 | 1.37 | 1.32 | 0.06 | 0.06 | 1.38 | 1.28 | 1.22 | 0.05 | 0.05 | 1.27 |
| | | | | 3 | 1.34 | 1.32 | 0.07 | 0.07 | 1.39 | 1.04 | 1.04 | 0.06 | 0.06 | 1.10 |
| | | | | 7 | 1.09 | 1.08 | 0.08 | 0.08 | 1.16 | 1.68 | 1.62 | 0.14 | 0.13 | 1.75 |
| | | | | 21 | 0.76 | 0.74 | 0.14 | 0.14 | 0.88 | 1.18 | 1.18 | 0.22 | 0.21 | 1.39 |
| | 1 | 500 ^{SC} | 1 | 1 | 1.55 | 1.52 | 0.03 | 0.03 | 1.55 | 0.88 | 0.88 | 0.10 | 0.09 | 0.97 |
| | | | | 3 | 1.17 | 1.15 | 0.03 | 0.03 | 1.18 | 0.49 | 0.48 | 0.02 | 0.02 | 0.50 |
| | | | | 7 | 1.10 | 1.08 | 0.03 | 0.03 | 1.11 | 0.68 | 0.68 | 0.02 | 0.02 | 0.70 |
| | | | | 21 | 0.62 | 0.62 | 0.02 | 0.02 | 0.64 | 0.36 | 0.36 | 0.02 | 0.02 | 0.38 |

| 作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 | 試験 ほ場 数 | 使用量 (g ai/ha) | 回 数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------|-------------------|---------------|------------|------------|-------|-------|-------|------------|--------|------|-------|-------|------------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | |
| | | | | | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| なつみかん (露地) [果実全体] 2010年度 | 1 | 637 ^{SC} | 1 | 1 | 0.57 | 0.57 | 0.02 | 0.02 | 0.59 | 0.27 | 0.27 | <0.02 | <0.02 | 0.29 |
| | | | | 3 | 0.42 | 0.42 | 0.02 | 0.02 | 0.44 | 0.46 | 0.45 | 0.02 | 0.02 | 0.47 |
| | | | | 7 | 0.33 | 0.32 | 0.02 | 0.02 | 0.34 | 0.46 | 0.44 | 0.02 | 0.02 | 0.46 |
| | | | | 21 | 0.42 | 0.42 | 0.02 | 0.02 | 0.44 | 0.34 | 0.34 | 0.02 | 0.02 | 0.36 |
| | 1 | 500 ^{SC} | 1 | 1 | 0.50 | 0.50 | 0.02 | 0.02 | 0.52 | 0.36 | 0.34 | 0.02 | 0.02 | 0.36 |
| | | | | 3 | 0.34 | 0.34 | 0.02 | 0.02 | 0.36 | 0.37 | 0.37 | 0.02 | 0.02 | 0.39 |
| | | | | 7 | 0.28 | 0.28 | 0.02 | 0.02 | 0.30 | 0.23 | 0.22 | <0.02 | <0.02 | 0.24 |
| | | | | 21 | 0.22 | 0.22 | 0.02 | 0.02 | 0.24 | 0.16 | 0.16 | <0.02 | <0.02 | 0.18 |
| かぼす (露地) [果実全体] 2010年度 | 1 | 617 ^{SC} | 1 | 1 | 0.19 | 0.18 | <0.02 | <0.02 | 0.20 | / | | | | |
| | | | | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | | | | | |
| | | | | 7 | 0.05 | 0.04 | <0.02 | <0.02 | 0.06 | | | | | |
| | | | | 21 | 0.04 | 0.04 | <0.02 | <0.02 | 0.06 | | | | | |
| すだち (露地) [果実全体] 2010年度 | 1 | 500 ^{SC} | 1 | 1 | 0.31 | 0.30 | 0.02 | 0.02 | 0.32 | / | | | | |
| | | | | 3 | 0.22 | 0.22 | 0.02 | 0.02 | 0.24 | | | | | |
| | | | | 7 | 0.10 | 0.10 | 0.02 | 0.02 | 0.12 | | | | | |
| | | | | 21 | 0.08 | 0.08 | 0.02 | 0.02 | 0.10 | | | | | |

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

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

| 作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 | 試験 ほ場 数 | 使用量 (g ai/ha) | 回 数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------|-------------------|---------------|------------|------------|-------|-------|-------|------------|--------|------|-------|------|------------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | |
| | | | | | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| すもも (露地) [果実] 2010年度 | 1 | 400 ^{SC} | 1 | 1 | 0.04 | 0.04 | <0.02 | <0.02 | 0.06 | / | | | | |
| | | | | 3 | 0.02 | 0.02 | <0.02 | <0.02 | 0.04 | | | | | |
| | | | | 7 | 0.03 | 0.02 | <0.02 | <0.02 | 0.04 | | | | | |
| | | | | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | | | | | |
| | 1 | 360 ^{SC} | 1 | 1 | 0.06 | 0.06 | <0.02 | <0.02 | 0.08 | | | | | |
| | | | | 3 | 0.07 | 0.06 | <0.02 | <0.02 | 0.08 | | | | | |
| | | | | 7 | 0.02 | 0.02 | <0.02 | <0.02 | 0.04 | | | | | |
| | | | | 21 | 0.05 | 0.04 | <0.02 | <0.02 | 0.06 | | | | | |
| うめ (露地) [果実] 2010年度 | 1 | 455 ^{SC} | 1 | 1 | 0.89 | 0.87 | 0.02 | 0.02 | 0.89 | 1.04 | 1.04 | 0.03 | 0.03 | 1.07 |
| | | | | 3 | 1.25 | 1.24 | 0.02 | 0.02 | 1.26 | 1.36 | 1.28 | 0.06 | 0.06 | 1.34 |
| | | | | 7 | 0.46 | 0.46 | 0.02 | 0.02 | 0.48 | 0.65 | 0.64 | 0.03 | 0.03 | 0.67 |
| | | | | 21 | 0.32 | 0.32 | 0.02 | 0.02 | 0.34 | 0.35 | 0.34 | 0.02 | 0.02 | 0.36 |
| | 1 | 500 ^{SC} | 1 | 1 | 1.11 | 1.10 | 0.03 | 0.03 | 1.13 | 0.89 | 0.88 | 0.05 | 0.05 | 0.93 |
| | | | | 3 | 0.41 | 0.40 | 0.02 | 0.02 | 0.42 | 0.40 | 0.38 | 0.03 | 0.03 | 0.41 |
| | | | | 7 | 0.33 | 0.32 | 0.02 | 0.02 | 0.34 | 0.36 | 0.36 | 0.02 | 0.02 | 0.38 |
| | | | | 21 | 0.25 | 0.24 | 0.02 | 0.02 | 0.26 | 0.26 | 0.25 | 0.02 | 0.02 | 0.27 |

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

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

| 作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 | 試験 ほ場 数 | 使用量 (g ai/ha) | 回 数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------|-------------------|---------------|------------|------------|-------|-------|-------|------------|--------|-------|-------|-------|------------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | |
| | | | | | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| いちじく (露地) [果肉] 2010年度 | 1 | 320 ^{SC} | 1 | 1 | 0.49 | 0.44 | 0.02 | 0.02 | 0.46 | / | | | | |
| | | | | 3 | 0.18 | 0.18 | 0.02 | 0.02 | 0.20 | | | | | |
| | | | | 7 | 0.03 | 0.03 | <0.02 | <0.02 | 0.05 | | | | | |
| | | | | 21 | 0.01 | 0.01 | <0.02 | <0.02 | 0.03 | | | | | |
| | 1 | 366 ^{SC} | 1 | 1 | 0.27 | 0.26 | <0.02 | <0.02 | 0.28 | | | | | |
| | | | | 3 | 0.17 | 0.17 | 0.02 | 0.02 | 0.19 | | | | | |
| | | | | 7 | 0.05 | 0.05 | <0.02 | <0.02 | 0.07 | | | | | |
| | | | | 21 | 0.01 | 0.01 | <0.02 | <0.02 | 0.03 | | | | | |
| 茶 (露地) [荒茶] 2009年度 | 1 | 400 ^{SC} | 1 | 7 | 23.0 | 23.0 | 10.7 | 10.6 | 33.6 | 24.6 | 22.6 | 8.02 | 7.50 | 30.1 |
| | | | | 14 | 1.65 | 1.65 | 3.45 | 3.45 | 5.10 | 1.61 | 1.50 | 3.44 | 3.39 | 4.94 |
| | | | | 21 | <0.05 | <0.05 | 0.26 | 0.25 | 0.30 | <0.05 | <0.05 | 0.25 | 0.21 | 0.26 |
| | 1 | 400 ^{SC} | 1 | 7 | 11.8 | 11.8 | 4.77 | 4.76 | 16.6 | 12.6 | 11.8 | 3.00 | 2.90 | 14.7 |
| | | | | 14 | 3.92 | 3.92 | 2.96 | 2.94 | 6.86 | 4.10 | 4.01 | 2.79 | 2.53 | 6.54 |
| | | | | 21 | 0.10 | 0.10 | 0.29 | 0.29 | 0.39 | 0.11 | 0.10 | 0.25 | 0.24 | 0.34 |
| 茶 (露地) [浸出液] 2009年度 | 1 | 400 ^{SC} | 1 | 7 | / | | | | | <0.05 | <0.05 | 0.46 | 0.41 | 0.46 |
| | | | | 14 | | | | | | <0.05 | <0.05 | 0.07 | 0.07 | 0.12 |
| | | | | 21 | | | | | | <0.05 | <0.05 | <0.06 | <0.06 | <0.11 |
| | 1 | 400 ^{SC} | 1 | 7 | / | | | | | <0.05 | <0.05 | 0.15 | 0.14 | 0.19 |
| | | | | 14 | | | | | | <0.05 | <0.05 | 0.07 | 0.07 | 0.12 |
| | | | | 21 | | | | | | <0.05 | <0.05 | <0.06 | <0.06 | <0.11 |

| 作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 | 試験 ほ場 数 | 使用量 (g ai/ha) | 回 数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------|-------------------|---------------|------------|------------|-------|-------|------|------------|--------|-------|-------|-------|------------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | |
| | | | | | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| 茶 (露地) [荒茶] 2009年度 | 1 | 200 ^{SC} | 1 | 7 | 0.85 | 0.85 | 2.27 | 2.23 | 3.08 | 0.97 | 0.86 | 1.82 | 1.67 | 2.53 |
| | | | | 14 | <0.05 | <0.05 | 0.29 | 0.28 | 0.34 | <0.05 | <0.05 | 0.25 | 0.25 | 0.30 |
| | | | | 21 | <0.05 | <0.05 | 0.23 | 0.23 | 0.28 | <0.05 | <0.05 | 0.17 | 0.17 | 0.22 |
| | 1 | 200 ^{SC} | 1 | 7 | 25.3 | 25.2 | 8.89 | 8.89 | 34.1 | 26.3 | 23.5 | 6.59 | 6.26 | 29.9 |
| | | | | 14 | 0.44 | 0.44 | 1.43 | 1.40 | 1.84 | 0.42 | 0.41 | 1.38 | 1.33 | 1.74 |
| | | | | 21 | <0.05 | <0.05 | 0.18 | 0.18 | 0.23 | <0.05 | <0.05 | 0.18 | 0.18 | 0.23 |
| 茶 (露地) [浸出液] 2009年度 | 1 | 200 ^{SC} | 1 | 7 | / | | | | | <0.05 | <0.05 | <0.06 | <0.06 | <0.11 |
| | | | | 14 | | | | | | <0.05 | <0.05 | <0.06 | <0.06 | <0.11 |
| | | | | 21 | | | | | | <0.05 | <0.05 | <0.06 | <0.06 | <0.11 |
| | 1 | 200 ^{SC} | 1 | 7 | / | | | | | 0.07 | 0.06 | 0.47 | 0.43 | 0.49 |
| | | | | 14 | | | | | | <0.05 | <0.05 | <0.06 | <0.06 | <0.11 |
| | | | | 21 | | | | | | <0.05 | <0.05 | <0.06 | <0.06 | <0.11 |
| 茶 (露地) [荒茶] 2010年度 | 1 | 400 ^{SC} | 1 | 7 | 1.69 | 1.66 | 1.64 | 1.61 | 3.27 | 1.08 | 1.08 | 1.24 | 1.22 | 2.30 |
| | | | | 14 | 0.30 | 0.30 | 0.32 | 0.32 | 0.62 | 0.23 | 0.22 | 0.25 | 0.25 | 0.47 |
| | | | | 21 | 0.01 | 0.01 | 0.06 | 0.06 | 0.07 | 0.01 | 0.01 | 0.06 | 0.06 | 0.07 |
| | 1 | 400 ^{SC} | 1 | 7 | 19.8 | 19.4 | 7.97 | 7.82 | 27.2 | 15.2 | 14.8 | 13.8 | 13.8 | 28.6 |
| | | | | 14 | 2.22 | 2.15 | 1.66 | 1.62 | 3.77 | 1.76 | 1.68 | 2.58 | 2.51 | 4.19 |
| | | | | 21 | 0.03 | 0.03 | 0.41 | 0.40 | 0.43 | 0.03 | 0.02 | 0.40 | 0.46 | 0.48 |

| 作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 | 試験 ほ場 数 | 使用量 (g ai/ha) | 回 数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------|--------------------|---------------|------------|------------|-------|-------|-------|------------|--------|-------|-------|-------|------------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | |
| | | | | | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 | ピフルブミド | | 代謝物 B | | 平均値 の合計 |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| 茶 (露地) [浸出液] 2010年度 | 1 | 400 ^{SC} | 1 | 7 | / | | | | | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.02 | 0.03 |
| | | | | 14 | | | | | | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | | | | 21 | | | | | | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| | 1 | 400 ^{SC} | 1 | 7 | / | | | | | 0.03 | 0.02 | 0.23 | 0.23 | 0.25 |
| | | | | 14 | | | | | | <0.01 | <0.01 | 0.06 | 0.06 | 0.07 |
| | | | | 21 | | | | | | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 |
| みょうが (施設) [花穂] 2015年度 | 1 | 350 ^{SC*} | 1 | 1 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | / | | | | |
| | | | | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | | | | | |
| | | | | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | | | | | |
| | 1 | 350 ^{SC*} | 1 | 1 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | / | | | | |
| | | | | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | | | | | |
| | | | | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 | <0.03 | | | | | |

SC：フロアブル製剤、/：該当なし

代謝物 B からピフルブミドへの換算係数：1.15

・農薬の使用量が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量に*を付した。

<別紙4:推定摂取量>

| 食品名 | 残留値 (mg/kg) | 国民平均 (体重:55.1kg) | | 小児(1~6歳) (体重:16.5kg) | | 妊婦 (体重:58.5kg) | | 高齢者(65歳以上) (体重:56.1kg) | |
|---------------|----------------|---------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
| | | ff (g/人/日) | 摂取量 (µg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (µg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (µg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (µg/人/日) |
| あずき | 0.04 | 2.4 | 0.10 | 0.8 | 0.03 | 0.8 | 0.03 | 3.9 | 0.16 |
| ピーマン | 0.47 | 4.8 | 2.26 | 2.2 | 1.03 | 7.6 | 3.57 | 4.9 | 2.30 |
| なす | 0.19 | 12.0 | 2.28 | 2.1 | 0.40 | 10.0 | 1.90 | 17.1 | 3.25 |
| きゅうり | 0.14 | 20.7 | 2.90 | 9.6 | 1.34 | 14.2 | 1.99 | 25.6 | 3.58 |
| その他のう り科野菜 | 0.21 | 2.7 | 0.57 | 1.2 | 0.25 | 0.6 | 0.13 | 3.4 | 0.71 |
| さや いんげん | 0.55 | 2.4 | 1.32 | 1.1 | 0.61 | 0.1 | 0.06 | 3.2 | 1.76 |
| なつみかん | 0.57 | 1.3 | 0.74 | 0.7 | 0.40 | 4.8 | 2.74 | 2.1 | 1.20 |
| その他の かんきつ | 0.3 | 5.9 | 1.77 | 2.7 | 0.81 | 2.5 | 0.75 | 9.5 | 2.85 |
| りんご | 0.46 | 24.2 | 11.1 | 30.9 | 14.2 | 18.8 | 8.65 | 32.4 | 14.9 |
| なし | 0.24 | 6.4 | 1.54 | 3.4 | 0.82 | 9.1 | 2.18 | 7.8 | 1.87 |
| ネクタリン | 0.25 | 0.1 | 0.03 | 0.1 | 0.03 | 0.1 | 0.03 | 0.1 | 0.03 |
| すもも | 0.06 | 1.1 | 0.07 | 0.7 | 0.04 | 0.6 | 0.04 | 1.1 | 0.07 |
| うめ | 1.28 | 1.4 | 1.79 | 0.3 | 0.38 | 0.6 | 0.77 | 1.8 | 2.30 |
| おうとう | 0.97 | 0.4 | 0.39 | 0.7 | 0.68 | 0.1 | 0.10 | 0.3 | 0.29 |
| いちご | 0.47 | 5.4 | 2.54 | 7.8 | 3.67 | 5.2 | 2.44 | 5.9 | 2.77 |
| ぶどう | 0.77 | 8.7 | 6.70 | 8.2 | 6.31 | 20.2 | 15.6 | 9.0 | 6.93 |
| かき | 0.14 | 9.9 | 1.39 | 1.7 | 0.24 | 3.9 | 0.55 | 18.2 | 2.55 |
| その他の 果実 | 0.44 | 1.2 | 0.53 | 0.4 | 0.18 | 0.9 | 0.40 | 1.7 | 0.75 |
| 茶 | 25.2 | 6.6 | 166 | 1.0 | 25.2 | 3.7 | 93.2 | 9.4 | 237 |
| その他の スパイス | 2.87 | 0.1 | 0.29 | 0.1 | 0.29 | 0.1 | 0.29 | 0.2 | 0.57 |
| 合計 | | | 205 | | 56.9 | | 135 | | 286 |

注)・残留値は、申請されている使用時期・回数 of ピフルブミドの平均残留値のうち最大のものを用いた(別紙3参照)。

- ・ff:平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照54)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・摂取量:残留値及び農産物摂取量から求めたピフルブミドの推定摂取量(µg/人/日)
- ・すいか、メロン、みかん、もも(果肉)及びみょうが(花穂)は全データが定量限界以下であったため、摂取量の計量はしていない。
- ・その他のうり科野菜にはすいかの皮の値、その他のかんきつにはすだちの値、その他の果実にはいちじくの値、その他のスパイスにはみかんの皮の値を用いた。

<参照>

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

年、未公表

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

40. NNI-0711 が心臓・血管へ及ぼす作用についての検討：日本農薬株式会社、2011年、未公表
41. NNI-0711 のラットにおける肺病変発生に関する暴露時期の特定：日本農薬株式会社、2012年、未公表
42. NNI-0711 および代謝物のラット乳児への反復経口投与による肺病変発生に関する検討：日本農薬株式会社、2012年、未公表
43. 食品健康影響評価について（平成25年6月11日付け厚生労働省発食安0611第7号）
44. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成26年1月20日付け府食第73号）
45. 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27年厚生労働省告示第30号）
46. 食品健康影響評価について（平成29年3月15日付け厚生労働省発食0315第7号）
47. 農薬抄録 ピフルブミド（殺虫剤）（平成28年7月21日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表予定
48. 作物残留試験：日本エコテック株式会社、2015年、未公表
49. NNI-0711-acid のラットにおける急性経口毒性試験（GLP）：一般財団法人化学物質評価研究機構、2013年、未公表
50. NNI-0711-aniline-isobutyryl のラットにおける急性経口毒性試験（GLP）：一般財団法人化学物質評価研究機構、2013年、未公表
51. NNI-0711-acid の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：一般財団法人化学物質評価研究機構、2013年、未公表
52. NNI-0711-aniline-isobutyryl の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：一般財団法人化学物質評価研究機構、2013年、未公表
53. ピフルブミドのラット乳児に対する短期強制経口投与による肺胞拡張誘発性：日本農薬株式会社、2015年、未公表
54. 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・動物用医薬品部会資料、2014年2月20日）