



府食第450号  
令和元年11月12日

厚生労働大臣  
加藤 勝信 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成31年4月17日付け厚生労働省発生食0417第11号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピジフルメトフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

### 記

ピジフルメトフェンの許容一日摂取量を0.099 mg/kg 体重/日、急性参照用量を0.3 mg/kg 体重と設定する。

# 農薬評価書

# ピジフルメトフェン

2019年11月  
食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	18
(3) マウス①.....	19
(4) マウス②.....	21
(5) ウサギ.....	23
(6) ヤギ.....	24
(7) ニワトリ.....	26
2. 植物体内運命試験.....	27
(1) 小麦.....	27
(2) トマト.....	28
(3) なたね.....	29
3. 土壌中運命試験.....	30
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	30
(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	32
(3) 土壌表面光分解試験.....	33
(4) 土壌吸脱着試験.....	34
4. 水中運命試験.....	34
(1) 加水分解試験.....	34
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	35
5. 土壌残留試験.....	35

6. 作物等残留試験	35
(1) 作物残留試験	35
(2) 後作物残留試験	36
(3) 畜産物残留試験	36
(4) 推定摂取量	37
7. 一般薬理試験	38
8. 急性毒性試験	39
(1) 急性毒性試験	39
(2) 急性神経毒性試験 (ラット) ①	40
(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ②	40
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	41
10. 亜急性毒性試験	41
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	41
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	43
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	44
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	45
(5) 28日間亜急性毒性試験 (代謝物 F、ラット)	45
(6) 28日間亜急性毒性試験 (代謝物 G、ラット)	46
(7) 90日間亜急性毒性試験 (代謝物 G、ラット)	46
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	47
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	47
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	47
(3) 80週間発がん性試験 (マウス)	48
12. 生殖発生毒性試験	50
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	50
(2) 発生毒性試験 (ラット)	51
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	51
(4) 発生毒性試験 (代謝物 G、ウサギ)	52
13. 遺伝毒性試験	52
14. その他の試験	54
(1) マウスを用いた発がん性作用機序検討試験	55
(2) マウス培養肝細胞を用いた発がん性作用機序検討試験	55
(3) ヒト培養肝細胞を用いた発がん性作用機序検討試験	56
(4) ヒト、マウス及びラット CAR3 を用いたレポーターアッセイ	57
(5) マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験	57
(6) 肝ミクロソーム UDPGT への影響に関する試験 (ラット)	59
(7) 甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響に関する試験 (ラット)	59

Ⅲ. 食品健康影響評估.....	60
・別紙1：代謝物/分解物略称.....	67
・別紙2：検査値等略称.....	69
・別紙3：作物残留試験成績（国内）.....	70
・別紙4：作物残留試験成績（海外）.....	71
・別紙5：畜産物残留試験成績（泌乳牛）.....	83
・別紙6：畜産物残留試験成績（産卵鶏）.....	85
・別紙7：推定摂取量.....	87
・参照.....	88

## ＜審議の経緯＞

- 2018年 11月 22日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：小麦）
- 2018年 12月 4日 インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
- 2019年 4月 17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 0417 第 11 号）、関係書類の接受（参照 1～79）
- 2019年 4月 23日 第 740 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 7月 1日 第 83 回農薬専門調査会評価第二部会
- 2019年 8月 9日 第 174 回農薬専門調査会幹事会
- 2019年 8月 27日 第 754 回食品安全委員会（報告）
- 2019年 8月 28日 から 9月 26 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2019年 10月 25日 第 176 回農薬専門調査会幹事会
- 2019年 11月 6日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2019年 11月 12日 第 763 回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

## ＜食品安全委員会委員名簿＞

（2018年7月1日から）

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

## ＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2018年4月1日から）

### ・幹事会

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

### ・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	篠原厚子	福井義浩
平塚 明 (座長代理)	清家伸康	藤本成明
堀本政夫 (座長代理)	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		
・評価第二部会		
松本清司 (座長)	栞形麻樹子	山手丈至
平林容子 (座長代理)	中島美紀	山本雅子
義澤克彦 (座長代理)	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		
・評価第三部会		
小野 敦 (座長)	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏 (座長代理)	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		
・評価第四部会		
本間正充 (座長)	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	中島裕司
與語靖洋 (座長代理)	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

\* : 2018年6月30日まで

<第174回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝順三 林 真

<第176回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝順三 林 真

## 要 約

殺菌剤「ピジフルメトフェン」(CAS No. 1228284-64-7) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス、ウサギ等)、植物体内運命(小麦、トマト等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ピジフルメトフェン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)及び甲状腺(重量増加)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加が認められたが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。また、メカニズム試験の結果から、ピジフルメトフェンによる肝細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をピジフルメトフェン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の 9.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.099 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、ピジフルメトフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である 30 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。



## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ピジフルメトフェン

英名：pydiflumetofen

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：3-(ジフルオロメチル)-*N*-メトキシ-1-メチル-*N*-[(*RS*)-1-メチル-2-(2,4,6-トリクロロフェニル)エチル]-1*H*ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：3-(difluoromethyl)-*N*-methoxy-1-methyl-*N*-[(*RS*)-1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)ethyl]-1*H*pyrazole-4-carboxamide

#### CAS (No. 1228284-64-7)

和名：3-(ジフルオロメチル)-*N*-メトキシ-1-メチル-*N*-[1-メチル-2-(2,4,6-トリクロロフェニル)エチル]-1*H*ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：3-(difluoromethyl)-*N*-methoxy-1-methyl-*N*-[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)ethyl]-1*H*pyrazole-4-carboxamide

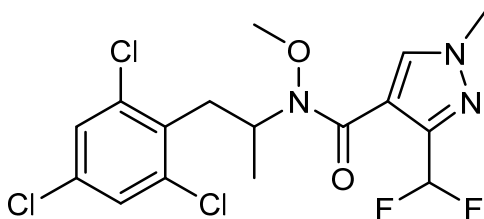
### 4. 分子式

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

### 5. 分子量

426.7

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ピジフルメトフェンは、シンジェンタ社により開発された *N*-メトキシ-ピラゾール-カルボキサミド系殺菌剤で、ミトコンドリア内膜に存在するコハク酸脱水素酵素（複合体II）からユビキノンへの電子伝達を阻害することにより殺菌作用を示す

と考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：小麦）及びインポートトレランス設定（小麦、大麦等）の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [ II. 1~4 ] は、ピジフルメトフェンのフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェン」という。）及びピラゾリル基 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からピジフルメトフェンの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物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

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェン若しくは[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェンを 5 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）若しくは雄に 300 mg/kg 体重若しくは雌に 100 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は 1 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、血中濃度推移が検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿及び全血中放射能には、標識体による差は認められず、低用量群においては投与 0.5~2 時間後、高用量群においては投与 2~8 時間後に  $C_{\text{max}}$  に達した。また、経口投与低用量群及び静脈内投与群において顕著な雌雄差は認められなかった。（参照 2、3）

表 1 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法		経口				静脈内				
投与量(mg/kg 体重)		5		300	100	1				
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌			
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	血漿	T <sub>max</sub> (hr)	2	1	8	8	/	/		
		C <sub>max</sub> (µg/g)	1.13	1.17	13.0	5.8				
		T <sub>1/2</sub> (hr)	56.6	149	85.3	42.2				
		AUC <sub>0→∞</sub> (hr・µg/g)	9.77	10.0	433	121				
	全血	T <sub>max</sub> (hr)	2	1	8	8	/	/		
		C <sub>max</sub> (µg/g)	0.63	0.72	8.1	3.8			0.463 <sup>a</sup>	0.366 <sup>a</sup>
		T <sub>1/2</sub> (hr)	116	82.1	163	160			39.4	182
		AUC <sub>0→∞</sub> (hr・µg/g)	12.2	11.7	488	165			2.60	5.96
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	血漿	T <sub>max</sub> (hr)	2	0.5	8	2	/	/		
		C <sub>max</sub> (µg/g)	0.49	0.67	7.1	3.1				
		T <sub>1/2</sub> (hr)	56.6	30.4	18.6	10.6				
		AUC <sub>0→∞</sub> (hr・µg/g)	7.45	5.81	197	56.2				
	全血	T <sub>max</sub> (hr)	2	0.5	8	8	/	/		
		C <sub>max</sub> (µg/g)	0.27	0.45	4.7	2.1			0.439 <sup>a</sup>	0.341 <sup>a</sup>
		T <sub>1/2</sub> (hr)	75.3	68.5	196	—			25.3	20.7
		AUC <sub>0→∞</sub> (hr・µg/g)	8.05	7.84	358	—			1.93	1.91

注) T<sub>max</sub> は中央値、それ以外は平均値。

— : 算出できず / : 該当なし

a : ゼロ時点に外挿した血中放射能濃度

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]における尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス<sup>1</sup>中排泄率から、投与後 72 時間の吸収率は、低用量単回投与群の雄で 81.3%~86.7%、雌で 87.0%~88.3%、高用量単回投与群の雄で 18.4%~25.3%、雌で 48.6%~55.9%と算出された。

## ② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

残留放射能濃度は、いずれの投与群においても、T<sub>max</sub> 付近では肝臓、腎臓及び副腎に高く認められたが、投与 96 又は 120 時間後には全ての臓器及び組織で低下した。残留放射能の分布に雌雄、標識体及び投与量による顕著な差は認められなかった。（参照 2、5）

<sup>1</sup> 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。）。

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	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 96 又は 120 時間後 <sup>b</sup>
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	5 mg/kg 体重	雄	肝臓(8.56)、腎臓(2.45)、血漿 (1.46)	肝臓(0.203)、腎臓(0.061)、全血 (0.038)、肺(0.025)、脾臓(0.017)、 甲状腺(0.014)、血漿(0.009)
		雌	肝臓(10.9)、副腎(5.29)、腎臓 (3.50)、甲状腺(2.54)、心臓(2.32)、 膵臓(2.32)、肺(2.20)、腎臓脂肪 (1.79)、卵巣(1.67)、血漿(1.30)	肝臓(0.082)、全血(0.051)、肺 (0.039)、腎臓(0.036)、脾臓 (0.020)、甲状腺(0.009)、心臓 (0.007)、腎臓脂肪(0.006)、副腎 (0.006)、卵巣(0.005)、血漿(0.005)
	300 mg/kg 体重	雄	肝臓(77.5)、腎臓(28.5)、副腎 (15.5)、血漿(13.0)	肝臓(6.3)、腎臓(1.7)、全血(0.8)、 肺(0.7)、脾臓(0.4)、血漿(0.4)
	100 mg/kg 体重	雌	肝臓(40.1)、腎臓脂肪(24.7)、副腎 (20.2)、腎臓(13.5)、膵臓(11.6)、 卵巣(10.6)、甲状腺(8.9)、肺(8.5)、 心臓(7.6)、血漿(6.2)	肝臓(2.7)、腎臓(0.7)、全血(0.6)、 肺(0.5)、脾臓(0.2)、血漿(0.2)
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	5 mg/kg 体重	雄	肝臓(9.46)、腎臓(2.28)、副腎 (0.905)、血漿(0.686)	肝臓(0.318)、腎臓(0.057)、全血 (0.034)、肺(0.018)、血漿(0.013)
		雌	肝臓(12.6)、副腎(3.08)、腎臓 (2.79)、膵臓(1.61)、甲状腺(1.60)、 心臓(1.49)、肺(1.28)、胸腺(1.27)、 卵巣(1.00)、血漿(0.888)	肝臓(0.199)、全血(0.042)、肺 (0.035)、腎臓(0.034)、脾臓 (0.011)、心臓(0.010)、副腎 (0.009)、血漿(0.009)
	300 mg/kg 体重	雄	肝臓(80.9)、腎臓(22.4)、副腎 (21.5)、腎臓脂肪(19.3)、膵臓 (13.3)、肺(9.7)、甲状腺(9.5)、心 臓(7.7)、胸腺(6.4)、血漿(6.0)	肝臓(5.1)、腎臓(1.0)、全血(0.4)、 甲状腺(0.4)、肺(0.3)、血漿(0.3)
	100 mg/kg 体重	雌	肝臓(41.9)、腎臓脂肪(17.9)、副腎 (16.7)、膵臓(16.7)、腎臓(13.5)、 卵巣(10.5)、甲状腺(7.9)、肺(7.7)、 胸腺(7.1)、心臓(6.8)、子宮(5.5)、 脾臓(4.4)、血漿(4.4)	肝臓(3.0)、甲状腺(0.7)、腎臓(0.5)、 全血(0.5)、肺(0.3)、脾臓(0.2)、副 腎(0.2)、膵臓(0.2)、血漿(0.2)

<sup>a</sup> : [phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン投与群においては、低用量投与群で雄では投与 2 時間後、雌では投与 1 時間後、高用量投与群で雌雄とも投与 8 時間後。[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン投与群においては、低用量投与群では雌雄とも投与 0.5 時間後、高用量投与群では雌雄とも投与 8 時間後。

<sup>b</sup> : [phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン低用量投与群においては投与 120 時間後、その他の投与群では投与 96 時間後。

### ③ 代謝

排泄試験[1. (1)④a. 及び b.]で得られた尿、糞及び胆汁並びに血中濃度推移検討[1. (1)①a.]で得られた血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3 に、血漿中の主要代謝物は表 4 に示されている。

未変化のピジフルメトフェンは糞中で最大 63.1%TAR 認められ、尿、胆汁及び血漿中ではほとんど認められなかった。いずれの試料においても多くの代謝物が認められ、主要代謝物として尿では、Ah-glu、C-glu、L、H 及び H-sul、糞では Ad、Ah2、D、L、P 及び Uh、胆汁では Ah-glu、C-glu、Ch-glu、D-glu、Md2-cys、Mh-glu、R-glu 及び S-glu、血漿では C-glu、F、H、H-sul、I-sul 及び L がそれぞれ認められた。

ラットにおけるピジフルメトフェンの主要代謝経路は、①ベンジル位メチレン基及びフェニル基の水酸化による代謝物 Ah1 及び Ah2 の生成、②メトキシ基の脱離による代謝物 B の生成、③脱メチル化による代謝物 C 及び D の生成、④脱クロル化を伴う水酸化による代謝物 E の生成、⑤ベンジル位メチレン基の開裂による代謝物 H、J、L 及び N の生成、⑥アミド結合の開裂による代謝物 F の生成と、それらに引き続くグルクロン酸又は硫酸抱合と考えられた。(参照 2、6)

表 3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	採取時間 (日)	ピジフルメトフェン	代謝物 <sup>a</sup>
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフルメトフェン	5 mg/kg 体重	雄	尿	0 - 3	ND	H-sul(14.9)、H(4.0)、K-glu(1.7)、Ch-sul(0.1)、未同定(0.8)
			糞	0 - 4	2.2	Uh(8.1)、Ah2(5.2)、Ad(4.4)、Ah1(2.7)、D(2.3)、E(2.1)、P(1.9)、B(1.3)、未同定(27.4)
		雌	尿	0 - 3	ND	H-sul(7.8)、H(6.6)、C-glu(0.4)、Ad(0.2)、Ah-sul(0.2)、Ah2(0.1)、未同定(3.2)
			糞	0 - 4	3.9	Ah2(8.2)、P(6.3)、D(5.9)、Uh(5.0)、Ah(4.4)、E(3.4)、Bh1(2.1)、Ad(2.0)、Ph(1.9)、B(0.9)、未同定(17.0)
	300 mg/kg 体重	雄	尿	0 - 3	0.1	H(3.1)、H-sul(2.5)、K-glu(0.4)、Ch-sul(0.2)、I-sul(0.1)、未同定(0.1)
			糞	0 - 4	44.3	Ah2(5.3)、Ad(3.0)、Uh(2.9)、S(2.7)、Ah(1.5)、Ch1(1.3)、D(1.1)、P(1.0)、Bh1(1.0)、E(0.9)、Md1(0.5)、Mh2(0.4)、未同定(10.5)
		雌	尿	0 - 3	0.1	H(6.2)、H-sul(4.6)、Ad(0.6)、Ah2(0.5)、C-glu(0.4)、K-glu(0.3)、Ch-sul(0.3)、Ch-glu(0.2)、I-sul(0.1)、Bh1(0.1)、未同定(1.7)
			糞	0 - 4	31.1	Ah2(10.5)、D(5.3)、Ad(4.6)、Ah(2.5)、Uh(2.1)、P(2.1)、E(1.7)、Bh1(1.1)、Ph(0.8)、Md1(0.6)、Ch1(0.6)、B(0.5)、未同定(6.1)
100 mg/kg 体重	雌	尿	0 - 3	0.1	H(6.2)、H-sul(4.6)、Ad(0.6)、Ah2(0.5)、C-glu(0.4)、K-glu(0.3)、Ch-sul(0.3)、Ch-glu(0.2)、I-sul(0.1)、Bh1(0.1)、未同定(1.7)	
		糞	0 - 4	31.1	Ah2(10.5)、D(5.3)、Ad(4.6)、Ah(2.5)、Uh(2.1)、P(2.1)、E(1.7)、Bh1(1.1)、Ph(0.8)、Md1(0.6)、Ch1(0.6)、B(0.5)、未同定(6.1)	
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフルメトフェン	5 mg/kg 体重	雄	尿	0 - 3	ND	L(8.9)、N(2.2)、O(2.0)、J-glu(1.4)、Ch-sul(0.5)、Q-glu(0.4)、J(0.2)、C-glu(0.1)、未同定(10.3)
			糞	0 - 4	2.6	Ad(6.0)、L(5.1)、Ah2(3.0)、Ch1(2.6)、D(2.5)、Uh(2.1)、Bh1(1.6)、E(1.4)、P(1.4)、B(0.7)、未同定(21.7)

		雌	尿	0 - 3	ND	L(4.3)、J-glu(1.4)、O(1.3)、N(0.7)、Q-glu(0.5)、J(0.1)、未同定(10.0)
			糞	0 - 4	3.1	P(5.9)、Ah2(4.8)、D(4.4)、E(3.9)、Uh(2.7)、Ah1(2.5)、Md1(1.9)、Ad(1.4)、Ph(1.0)、Bh1(0.6)、未同定(24.8)
	300 mg/kg 体重	雄	尿	0 - 3	ND	L(2.1)、N(0.5)、J-glu(0.4)、O(0.3)、Q-glu(0.1)、未同定(1.7)
			糞	0 - 4	48.2	L(5.8)、Ah2(3.9)、Ad(3.4)、D(2.5)、Uh(2.3)、Ah(1.1)、Ch1(1.1)、Bh1(0.7)、P(1.0)、S(0.8)、Md1(0.6)、B(0.3)、未同定(7.7)
	100 mg/kg 体重	雌	尿	0 - 3	ND	L(2.9)、J-glu(0.8)、O(0.5)、N(0.5)、Q-glu(0.2)、C-glu(0.2)、Ah2(0.2)、J(0.1)、Ch-sul(0.1)、Bh1(0.1)、Ah-glu(0.1)、Ad(0.1)、未同定(3.1)
			糞	0 - 4	31.2	Ah2(7.5)、D(4.3)、Uh(3.1)、Ad(3.0)、P(2.5)、L(1.4)、E(1.4)、Md1(1.0)、Bh1(0.9)、Ah(0.8)、B(0.6)、Ch1(0.6)、Ph(0.4)、未同定(8.2)
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	5 mg/kg 体重	雄	尿	0 - 3	ND	H(5.8)、H-sul(5.6)、K-glu(0.5)、未同定(0.4)
			糞	0 - 2	7.3	D(0.7)、未同定(4.0)
			胆汁	0 - 1	ND	Ah-glu(20.2)、Ch-glu(8.6)、Mh-glu(6.5)、C-glu(4.6)、Md2-cys(3.6)、D-glu(1.5)、Md-glu(1.4)、未同定(19.5)
		雌	尿	0 - 3	ND	Ah-glu(3.9)、C-glu(3.1)、H-sul(1.0)、D-glu(1.0)、Ch-glu(0.9)、H(0.7)、Ah2(0.5)、Mh-glu(0.2)、Ah-sul(0.2)、未同定(10.0)
			糞	0 - 2	5.9	D(1.2)、未同定(0.7)
			胆汁	0 - 2	ND	Ah-glu(10.7)、Ch-glu(9.9)、R-glu(9.9)、C-glu(9.7)、Md2-cys(8.6)、D-glu(6.3)、Md-glu(1.2)、未同定(24.8)
	300 mg/kg 体重	雄	尿	0 - 3	ND	H-sul(2.6)、H(0.9)、Ah2(0.1)、K-glu(0.1)、C-glu(0.1)、Ch-glu(0.1)、I-sul(0.1)、Ah-glu(0.1)、未同定(0.1)
			糞	0 - 3	63.1	B(0.7)、M(0.3)、未同定(2.1)
			胆汁	0 - 2	0.2	Ah-glu(5.9)、C-glu(1.9)、Ch-glu(1.8)、D-glu(0.9)、Mh-glu(0.8)、R-glu(0.6)、Md2-cys(0.5)、Md-glu(0.5)、P-glu(0.4)、S-glu(0.4)、未同定(3.8)
	100 mg/kg 体重	雌	尿	0 - 2	ND	H(3.1)、H-sul(2.9)、Ah-glu(2.1)、C-glu(1.1)、Ch-glu(1.1)、Ah2(0.9)、D-glu(0.4)、Ad(0.3)、Mh-glu(0.3)、Bh1(0.2)、Ah-sul(0.2)、E(0.1)、D(0.1)、未同定(2.3)
			糞	0 - 2	35.6	D(0.9)、B(0.4)、未同定(1.8)
			胆汁	0 - 2	ND	Ah-glu(11.8)、C-glu(6.0)、Ch-glu(3.5)、D-glu(2.0)、Ad-glu(1.6)、Mh-glu(1.3)、Md2-cys(1.3)、Md-glu(1.2)、S-glu(0.4)、未同定(4.4)
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフル	5 mg/kg	雄	尿	0 - 2	ND	L(6.5)、N(1.6)、J-glu(1.1)、O(0.9)、Q-glu(0.2)、未同定(2.0)

メトフェン	体重		糞	0 - 2	7.9	D(0.8)、L(0.4)、P(0.2)、Ah2(0.2)、未同定(0.5)
			胆汁	0 - 1	ND	Ah-glu(20.9)、Md2-cys(6.5)、C-glu(6.0)、Mh-glu(5.5)、Ad-glu(4.0)、J-glu(3.6)、Md-glu(2.9)、D-glu(2.1)、Ch-glu(2.1)、L(1.7)、S-glu(1.6)、N(0.9)、未同定(13.7)
		雌	尿	0 - 2	ND	L(2.4)、N(0.7)、J-glu(0.6)、O(0.4)、C-glu(0.3)、Q-glu(0.1)、J(0.1)、Ah-glu(0.1)、Ch-sul(0.1)、Ah2(0.1)、未同定(1.8)
			糞	0 - 2	6.1	D(1.1)、L(0.8)、Ah2(0.2)、P(0.2)、未同定(1.0)
			胆汁	0 - 1	ND	Ah-glu(21.5)、C-glu(14.0)、S-glu(6.4)、Mh-glu(6.4)、D-glu(4.7)、Ad-glu(3.9)、J-glu(3.1)、Ch-glu(1.4)、P-glu(1.0)、未同定(15.1)
			尿	0 - 2	ND	L(1.3)、N(0.4)、J-glu(0.2)、O(0.1)、未同定(0.6)
	300 mg/kg 体重	雄	糞	0 - 2	24.5	P(2.9)、M(2.0)、未同定(27.2)
			胆汁	0 - 1	ND	Ah-glu(4.9)、Ch-glu(1.7)、C-glu(1.0)、Md2-cys(0.6)、D-glu(0.5)、Md-glu(0.5)、J-glu(0.3)、L(0.2)、S-glu(0.2)、N(0.1)、P-glu(0.1)、Mh-glu(0.1)、Ad-glu(0.1)、未同定(5.0)
			尿	0 - 2	ND	L(3.4)、J-glu(0.7)、N(0.4)、Ah-glu(0.3)、C-glu(0.2)、Q-glu(0.1)、J(0.1)、未同定(1.3)
	100 mg/kg 体重	雌	糞	0 - 2	32.6	L(1.7)、未同定(14.7)
			胆汁	0 - 1	ND	Ah-glu(11.4)、C-glu(5.7)、D-glu(4.1)、Ch-glu(3.8)、Mh-glu(3.5)、Md2-cys(2.3)、J-glu(1.6)、Md-glu(0.8)、S-glu(0.7)、P-glu(0.4)、Q-glu(0.1)、L(0.1)、未同定(6.6)
			尿	0 - 2	ND	L(3.4)、J-glu(0.7)、N(0.4)、Ah-glu(0.3)、C-glu(0.2)、Q-glu(0.1)、J(0.1)、未同定(1.3)

ND：検出されず

<sup>a</sup>：代謝物 Ad は 3 種類、Ah は 2 種類、Ah-glu は 6 種類、Bh1 は 2 種類、Ch-glu は 6 種類、Ch-sul は 4 種類、D-glu は 3 種類、J-glu は 2 種類、Md1 は 2 種類、Md-glu は 3 種類、Md2-cys は 2 種類、Mh-glu は 5 種類、R-glu は 2 種類、S-glu は 2 種類、Uh は 3 種類、の異性体の合算値。



表 4 投与後 96 時間における血漿中の主要代謝物 (%AUC)

標識体	投与量	性別	ピジフルメトフェン	代謝物 <sup>a</sup>
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	5 mg/kg 体重	雄	1.9	H-sul(41.1)、I-sul(6.1)、H(4.3)、K-glu(3.4)、C-glu(2.7)、Md-glu(2.2)、Ah-glu(1.0)、Ah2(0.8)、未同定(11.3)
		雌	2.8	H-sul(41.0)、I-sul(9.3)、H(5.2)、Ah2(4.3)、C-glu(3.6)、Ah1(2.5)、Ah-glu(1.6)、Ad-glu(1.4)、Md-glu(1.2)、K-glu(0.9)、未同定(10.9)
	300 mg/kg 体重	雄	1.3	H-sul(44.1)、I-sul(4.8)、K-glu(3.4)、Ah-glu(3.1)、H(2.4)、Md-glu(1.9)、Ch-sul(1.8)、C-glu(1.8)、Ah2(1.5)、Ad-glu(0.9)、未同定(4.7)
	100 mg/kg 体重	雌	5.0	H-sul(32.2)、I-sul(9.2)、H(5.3)、Ah1(3.6)、Ah2(2.5)、K-glu(2.4)、C-glu(1.8)、Ad-glu(1.0)、Ah-glu(1.0)、Md-glu(0.9)、未同定(8.3)
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	5 mg/kg 体重	雄	0.5	F(9.5)、L(7.7)、C-glu(3.9)、J-glu(2.9)、N(2.6)、Ah-glu(2.3)、Md-glu(1.8)、Ah2(1.7)、Ah1(1.4)、Ad-glu(1.1)、未同定(36.9)
		雌	5.2	F(14.7)、L(8.1)、C-glu(7.8)、J-glu(6.7)、Ah2(4.0)、Ah1(3.3)、N(2.0)、Ad-glu(1.4)、未同定(39.6)
	300 mg/kg 体重	雄	1.9	F(13.0)、L(6.9)、Ah-glu(3.2)、N(2.5)、J-glu(2.5)、C-glu(2.3)、Ah2(1.8)、Md-glu(1.6)、Ah1(1.2)、Ad-glu(0.7)、未同定(27.1)
	100 mg/kg 体重	雌	4.9	F(14.8)、L(7.0)、J-glu(6.2)、Ah1(3.5)、Ah2(3.5)、C-glu(2.0)、N(1.9)、Ah-glu(1.7)、Md-glu(1.4)、Ad-glu(1.2)、未同定(21.0)

<sup>a</sup> : 代謝物 Md-glu は 2 種類の異性体の合算値

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能は、雌雄、標識体及び投与量に関わらず、主に糞中に排泄された。投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ低用量投与群で 16.1%TAR～22.3%TAR 及び 43%TAR～62%TAR、高用量投与群で 5.7%TAR～13.3%TAR 及び 70%TAR～83%TAR であった。いずれの投与群においても、投与後 168 時間には投与放射能の 95%以上が排出された。（参照 2、4）

表 5 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (h)	[phe- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン				[pyr- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン			
		5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-24	19.7	16.1	5.7	13.3	22.3	16.5	6.8	12.4
	0-72	21.1	17.9	6.7	14.9	26.2	18.3	7.7	13.8
	0-168	21.2	18.1	6.7	15.0	26.5	18.4	7.7	13.9
糞	0-24	62	59	83	70	43	46	83	74
	0-72	73.3	75.4	91.8	83.5	66.4	68.9	90.7	85.1
	0-168	73.8	76.4	92.2	83.9	67.4	69.8	91.0	85.5
ケージ洗浄液	0-168	3.9	3.7	4.0	2.2	2.8	8.3	2.8	1.6
組織	168	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1
消化管	168	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
消化管内容物	168	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
カーカス	168	0.1	<0.1	0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
合計 <sup>a</sup>		99.0	98.2	103	101	96.8	96.6	102	101

a : 投与後 168 時間の各試料の合計。

## b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット(雌雄各 4 匹)に [phe-<sup>14</sup>C] ピジフルメトフェン又は [pyr-<sup>14</sup>C] ピジフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁中排泄率について、低用量投与群では、65.7%TAR~80.5%TAR であり、標識体及び雌雄による差は認められなかった。高用量投与群では、雄で 15.1%TAR~19.3%TAR、雌で 35.8%TAR~40.7%TAR であった。(参照 2、4)

表 6 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (h)	[phe- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン				[pyr- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン			
		5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-24	12.1	6.0	3.2	14.3	12.5	6.8	2.2	6.8
	0-72	12.3	6.4	4.3	15.4	12.8	6.9	2.4	7.1
糞	0-24	14	10	60	39	13	13	76	46
	0-72	14.5	10.2	76.0	43.3	13.2	13.5	79.6	48.7
胆汁	0-24	65.2	79.5	17.3	35.0	71.7	78.5	13.6	39.9
	0-72	65.7	80.5	19.3	35.8	72.0	78.9	15.1	40.7
ケージ洗浄液	0-72	3.0	1.2	1.6	4.6	1.7	1.1	0.8	0.7
消化管	72	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
消化管内容物	72	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
カーカス	72	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
合計 <sup>a</sup>		95.8	98.5	101	99.2	99.9	101	98.0	97.3

<sup>a</sup>: 投与後 72 時間の各試料の合計。

## (2) ラット②

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹）に非標識体ピジフルメトフェンを 3、10、30、100、300、500 及び 1,000（雄のみ）mg/kg 体重の用量で単回若しくは 7 日間強制経口投与又は 3 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、ピジフルメトフェンの血中濃度が測定された。

単回経口及び静脈内投与並びに 7 日間反復経口投与における全血中薬物動態学的パラメータは表 7 及び 8 にそれぞれ示されている。

$T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  は雌雄とも投与量の増加に伴い増加したが、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  は非線形を示した。絶対的バイオアベイラビリティは雌雄とも低く、雄で 2.3%～6.3%、雌で 4.8%～36.8%であり、顕著な雌雄差が認められた。またピジフルメトフェンの反復投与による蓄積率は低かった。（参照 2、7）

表 7 全血中薬物動態学的パラメータ（単回経口及び静脈内投与）

投与方法	投与量	性別	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (hr · ng/mL)	絶対的バイオア ベイラビリティ (%)
経口	3 mg/kg 体重	雄	2.00	7.86	—	—	—
		雌	1.00	76.0	2.74	296	23.0
	10 mg/kg 体重	雄	2.00	12.4	—	—	2.8
		雌	2.00	178	2.96	820	21.0
	30 mg/kg 体重	雄	2.00	38.9	2.76	324	3.0
		雌	3.00	527	3.00	4,490	36.8
	100 mg/kg 体重	雄	4.00	242	3.17	1,800	6.0
		雌	5.00	674	3.15	8,270	20.8
	300 mg/kg 体重	雄	6.00	602	3.53	6,360	6.3
		雌	7.00	639	5.69	10,700	7.6
	500 mg/kg 体重	雄	6.00	380	3.76	3,740	2.3
		雌	8.00	640	7.02	11,100	4.8
1,000 mg/kg 体重	雄	7.00	612	4.08	7,860	2.6	
	雌	—	—	—	—	—	
静脈 内	3 mg/kg 体重	雄	—	727 <sup>a</sup>	1.26	266	—
		雌	—	411 <sup>a</sup>	1.75	361	—

／：該当なし —：算出できず

<sup>a</sup>：ゼロ時点に外挿した血液中濃度

絶対的バイオアベイラビリティ(%) =  $\frac{[AUC_{\text{経口}} \times \text{投与量}_{\text{静脈内}}]}{[AUC_{\text{静脈内}} \times \text{投与量}_{\text{経口}}]} \times 100$

表 8 全血中薬物動態学的パラメータ（7日間反復経口投与）

投与方法	投与量	性別	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/g)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0→∞</sub> (hr・ng/mL)	蓄積率 <sup>a</sup>
経口	3 mg/kg 体重	雄	2.3	8.5	—	—	—
		雌	1.00	76.5	2.19	264	0.9
	10 mg/kg 体重	雄	2.00	14.9	—	—	—
		雌	2.00	146	2.99	768	1.1
	30 mg/kg 体重	雄	2.00	17.2	—	—	—
		雌	3.00	272	4.43	1,870	0.4
	100 mg/kg 体重	雄	6.00	34.3	3.57	391	0.2
		雌	4.00	259	2.89	2,050	0.3
	300 mg/kg 体重	雄	10.0	63.3	6.34	2,730	0.2
		雌	9.00	252	3.46	2,540	0.3
	500 mg/kg 体重	雄	7.00	41.9	3.37	429	0.1
		雌	10.0	286	3.24	3,440	0.3
	1,000 mg/kg 体重	雄	9.00	64.5	5.85	1,100	0.1

注) 最終投与後の結果

—: 算出できず

<sup>a</sup>: 投与 1 及び 7 日における AUC<sub>0-24h</sub> 比

### (3) マウス①

#### ① 代謝

ICR マウス（一群雌雄各 4 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 10 mg/kg 体重（以下[1. (3)]において「低用量」という。）又は 300 mg/kg 体重（以下[1. (3)]において「高用量」という。）で単回経口投与して、代謝物の同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 9 に示されている。

尿中においては未変化のピジフルメトフェンは認められず、主要な代謝物として、Ah-glu、Ch-glu、H-sul、I-sul 及び L が認められた。

糞中においては、主要成分として未変化のピジフルメトフェンが認められ、主要な代謝物として Ad、Ah2、D、Sh、Uh 等が認められた。

マウスにおけるピジフルメトフェンの主要代謝経路は、①フェニル基等の水酸化による代謝物 Ah 及び Ah2 の生成、②メトキシ基の脱離による代謝物 B の生成、③脱メチル化による代謝物 D 及び U の生成、④ベンジル位メチレン基の酸化的開裂による代謝物 H 及び L の生成と、それらに引き続くグルクロン酸及び硫酸抱合と考えられた。（参照 2、8）

表9 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	採取時間 (日)	試料	ピジフルメトフェン	代謝物 <sup>a</sup>
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	10 mg/kg 体重	雄	0 - 2	尿	ND	H-sul(5.32)、Ah-glu(2.05)、 Ch-glu+Ad-glu(1.53)、I-sul(1.3)、T(0.77)、 Ch-gul(0.37)、Ch-sul(0.34)、Sh(0.3)、Uh(0.29)、 Ad(0.22)、未同定(2.04)
			0 - 2	糞	4.42	Uh(11.2)、Ah2(7.2)、S+Mh1(4.18)、Sh(4.09)、 Ad(4.64)、Sd(2.62)、D(2.48)、Bh(1.32)、S(1.22)、 未同定(15.9)
		雌	0 - 2	尿	ND	H-sul(6.38)、I-sul(4.06)、Ah-glu+Ch-glu (2.67)、Ch-glu+Ad-glu(1.72)、Ch-glu(1.00)、 Ch-sul(0.85)、Sh(0.5)、Bh(0.22)、Ad(0.21)、 T(0.16)、未同定(4.65)
			0 - 2	糞	1.08	Uh(10.7)、Sd(7.32)、Sh(6.22)、Ah2(5.77)、 Ad(4.41)、S+Mh1(2.55)、D(2.01)、未同定(5.73)
	300 mg/kg 体重	雄	0 - 3	尿	ND	H-sul(2.28)、H-glu(1.06)、T(0.61)、 Ch-glu+Ad-glu(0.46)、Ch-sul(0.42)、 Ch-glu(0.42)、I-sul(0.23)、Uh(0.21)、 Ah-glu(0.09)、未同定(1.32)
			0 - 2	糞	48.8	Uh(8.08)、Ah2(4.19)、Sh(2.99)、D(1.91)、 Ad(0.99)、S+Mh1(0.75)
		雌	0 - 3	尿	ND	H-sul(3.59)、H-glu(3.24)、Ch-glu(1.72)、 Ch-glu+Ah-glu(1.45)、Ch-glu+Ad-glu(0.91)、 Ch-sul(0.64)、T(0.4)、Bh(0.38)、未同定(1.52)
			0 - 2	糞	47	Uh(4.88)、Ah2(2.9)、D(1.92)、Sh(1.73)、 Ad(0.84)、S+Mh1(0.76)、Sd(0.5)
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	10 mg/kg 体重	雄	0 - 2	尿	ND	L(6.19)、Ch-glu(1.75)、Ah-glu(1.09)、 Ch-sul(0.32)、未同定(5.67)
			0 - 2	糞	1.14	Uh(13.1)、Ah2(11.4)、Sh(6.66)、D(5.96)、 Ad(5.76)、L(2.41)、S+Mh1(2.48)、Bh(1.7)、未 同定(8.73)
		雌	0 - 2	尿	ND	L(9.35)、Ah-glu(3.11)、Ch-glu(2.27)、 Ch-sul(0.7)、未同定(14.0)
			0 - 2	糞	0.58	Uh(14.0)、Sh(9.26)、Ah2(5.35)、Ad(3.75)、 S+Mh1(2.25)、D(1.99)、L(1.48)、Bh(0.97)、 未同定(9.95)
	300 mg/kg 体重	雄	0 - 3	尿	ND	L(2.17)、Ch-glu+Ah-glu(0.39)、 Ad-glu+Ch-glu(0.36)、Ah-glu(0.12)、未同定 (5.12)
			0 - 2	糞	44.3	Uh(15.6)、Ah2(6.73)、D(5.01)、L(4.74)、 Ad(4.65)、Sh(3.84)、S+Mh1(0.9)
		雌	0 - 3	尿	ND	L(3.91)、Ch-glu+Ah-glu(1.26)、 Ad-glu+Ch-glu(0.56)、Ah-glu(0.38)、 Ch-sul(0.38)、未同定(3.55)
			0 - 2	糞	36.9	Uh(9.76)、Sh(5.84)、Ah2(4.15)、L(3.72)、 D(2.55)、Ad(2.32)、未同定(6.94)

ND：検出されず

<sup>a</sup>：代謝物 Ah-glu は 3 種類、Ch-glu は 4 種類、Ch-sul は 3 種類、Sh は 2 種類、Uh は 5 種類、の異性体の合計値。各代謝物の異性体のうち、ほかの代謝物と分離できなかったものは、その代謝物との合計値として示した。

## ② 排泄

ICR マウス（一群雌雄各 4 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

投与放射能は雌雄、標識体及び投与量に関わらず、主に糞中に排泄された。投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ低用量投与群で 13.2%TAR～29.3%TAR 及び 59%TAR～68%TAR、高用量投与群で 6.4%TAR～11.7%TAR 及び 71%TAR～90%TAR であった。雌雄及び標識体による差は認められなかった。

（参照 2、8）

表 10 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	採取時間 (h)	[phe- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン				[pyr- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン			
		10 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-24	13.2	21	6.4	11.7	13.8	29.3	7.1	8.8
	0-72	15.0	22.4	7.2	14.1	15.3	30.1	8.2	10.2
	0-168	15.0	22.7	7.2	14.8	15.4	30.1	8.2	10.3
糞	0-24	68	59	82	71	68	59	90	78
	0-72	73.4	62.0	84.5	75.0	78.1	62.7	94.6	80.3
	0-168	73.8	63.2	84.6	76.0	78.4	62.9	94.7	80.6
ケージ洗浄液	0-168	8.4	11	4.0	7.1	6.5	10	7.2	6.8
消化管	168	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
消化管内容物	168	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
カーカス	168	0.1	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3
合計 <sup>a</sup>		96.5	97.0	95.3	98.3	101	103	110	97.1

<sup>a</sup>：投与後 168 時間の各試料の合計。

## (4) マウス②

ICR マウス（雌雄各 8 匹）に非標識体のピジフルメトフェンを 10、30、100、200、300、500、750 及び 1,000 mg/kg 体重の用量で単回若しくは 7 日間強制経口投与し、又は 1 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、ピジフルメトフェンの血中濃度が測定された。

単回経口及び静脈内投与並びに 7 日間反復経口投与における全血中薬物動態学的パラメータは、表 11 及び 12 に、それぞれ示されている。

$T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  は雌雄とも投与量の増加に伴い増加したが、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  は非線形を示した。絶対的バイオアベイラビリティは雌雄とも低かった。(参照 2、9)

表 11 全血中薬物動態学的パラメータ (単回経口及び静脈内投与)

投与方法	投与量	性別	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (hr · ng/mL)	絶対的バイオア ベイラビリティ (%)	
経口	10 mg/kg 体重	雄	1.00	47.9	1.25	104	6.60	
		雌	1.00	44.4	1.44	83.4	4.81	
	30 mg/kg 体重	雄	1.00	138	1.51	257	6.25	
		雌	1.00	113	0.916	138	3.27	
	100 mg/kg 体重	雄	1.00	601	1.22	1,590	9.51	
		雌	2.00	442	1.54	1,540	7.62	
	200 mg/kg 体重	雄	1.00	694	1.39	2,860	10.0	
		雌	2.00	577	1.41	2,100	7.87	
	300 mg/kg 体重	雄	1.00	598	2.28	3,630	7.54	
		雌	2.00	475	1.99	2,880	5.63	
	500 mg/kg 体重	雄	1.00	591	2.30	3,470	4.38	
		雌	1.00	447	2.47	2,570	3.07	
	750 mg/kg 体重	雄	0.667	798	2.55	6,040	5.79	
		雌	0.704	681	4.84	5,830	5.09	
	1,000 mg/kg 体重	雄	0.500	845	2.78	5,370	3.56	
		雌	0.500	809	6.52	4,390	2.79	
	静脈 内	1 mg/kg 体重	雄	0.0833	236	0.634	156	
			雌	0.0958	214	1.39	167	

／：該当なし

$$\text{絶対的バイオアベイラビリティ(\%)} = \frac{[\text{AUC}_{\text{経口}} \times \text{投与量}_{\text{静脈内}}]}{[\text{AUC}_{\text{静脈内}} \times \text{投与量}_{\text{経口}}]} \times 100$$



表 12 全血中薬物動態学的パラメータ（7日間反復経口投与）

投与量	性別	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/g)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0→∞</sub> (hr・ng/mL)	絶対的バイオア ベイラビリティ (%)
10 mg/kg 体重	雄	1.00	14.7	—	—	—
	雌	1.00	11.6	2.43	37.6	2.28
30 mg/kg 体重	雄	1.00	41.8	0.56	67.5	1.74
	雌	1.00	28.1	0.604	57.4	1.34
100 mg/kg 体重	雄	0.50	80.8	2.33	358	2.18
	雌	1.00	85.7	2.31	334	2.13
200 mg/kg 体重	雄	4.00	35.5	2.98	289	1.03
	雌	1.00	50.2	2.85	415	1.37
300 mg/kg 体重	雄	2.00	54.7	2.19	384	0.818
	雌	8.00	96.8	—	—	—
500 mg/kg 体重	雄	2.00	46.2	4.15	406	0.518
	雌	4.00	68.8	5.35	789	0.946
750 mg/kg 体重	雄	8.00	47.9	—	—	—
	雌	12.0	178	—	—	—
1,000 mg/kg 体重	雄	4.00	88.3	25.9	3,390	2.35
	雌	12.0	108	—	—	—

注) 最終投与後の結果

—: 算出できず

絶対的バイオアベイラビリティ(%)=[AUC<sub>経口</sub>×投与量<sub>静脈内</sub>]/[AUC<sub>静脈内</sub>×投与量<sub>経口</sub>]×100

## (5) ウサギ

妊娠 NZW ウサギ（一群 4 頭）に非標識体ピジフルメトフェンを 100、300、750 及び 1,000 mg/kg 体重の用量で妊娠 6～27 日に強制経口投与して、ピジフルメトフェンの血中濃度が測定された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 13 に示されている。

C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の増加は投与量の増加より小さく、300 mg/kg 体重以上投与群では非線形を示した。T<sub>max</sub> は 2～24 時間であった。（参照 2、10）

表 13 全血中薬物動態学的パラメータ

試料採取日	投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/g)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (hr・ng/mL)
妊娠 6 日	100 mg/kg 体重	2~8	26.4	—	344
	300 mg/kg 体重	2~24	44.1	—	722
	750 mg/kg 体重	4~8	71.2	—	1,010
	1,000 mg/kg 体重	4~12	79.3	—	1,140
妊娠 13 日	100 mg/kg 体重	2~6	32.2	—	314
	300 mg/kg 体重	6~24	45.5	—	471
	750 mg/kg 体重	6~24	73.5	—	800
	1,000 mg/kg 体重	2~6	50.2	—	681
妊娠 27 日	100 mg/kg 体重	4~12	87.5	5.4	1,110
	300 mg/kg 体重	4.8	118	6.4	1,560
	750 mg/kg 体重	8.8	102	—	1,850
	1,000 mg/kg 体重	4.12	116	—	2,050

— : 算出できず

## (6) ヤギ

泌乳ヤギ（ザーネン種、一群雌 1 頭）に [phe-<sup>14</sup>C] ピジフルメトフェンを 144 mg/kg 飼料又は [pyr-<sup>14</sup>C] ピジフルメトフェンを 205 mg/kg 飼料の用量で 7 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回採取された。臓器及び組織は最終投与 11 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能は表 14 に、代謝物は表 15 に示されている。

投与放射能は、尿及び糞中において、29.9% TAR ~ 31.5% TAR 及び 46.4% TAR ~ 52.7% TAR 認められた。また、乳汁中では 0.057% TAR ~ 0.064% TAR 認められ、残留放射能濃度は最大 0.151 μg/g であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓で最も高く、最大 9.37 μg/g 認められた。

乳汁中の成分として未変化のピジフルメトフェンのほか、10% TRR を超える代謝物として、代謝物 F、H、L 及び N が認められた。臓器及び組織中では、未変化のピジフルメトフェンのほか、10% TRR を超える代謝物として、Ah (脂肪)、F (筋肉) 並びに G 及び L (いずれも抱合体を含む。) (腎臓) が認められた。(参照 2、11)

表 14 各試料中の残留放射能

試料		[phe- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン		[pyr- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン	
		%TAR	µg/g	%TAR	µg/g
乳汁	投与 1 日	0.010	0.093	0.006	0.076
	投与 2 日	0.011	0.110	0.009	0.101
	投与 3 日	0.011	0.106	0.008	0.105
	投与 4 日	0.010	0.091	0.010	0.123
	投与 5 日	0.008	0.079	0.008	0.138
	投与 6 日	0.008	0.087	0.010	0.126
	投与 7 日	0.006	0.107	0.006	0.151
	合計	0.064	—	0.057	—
肝臓		0.4	6.97	0.4	9.37
腎臓		<0.1	1.70	<0.1	2.28
筋肉	腹側部	<0.1	0.146	<0.1	0.144
	腰部	<0.1	0.074	<0.1	0.097
脂肪	大網	<0.1	0.218	<0.1	0.252
	腎周囲	<0.1	0.252	<0.1	0.354
	皮下	<0.1	0.188	<0.1	0.172

注) 直接定量による分析値。

— : 算出されず

表 15 各試料における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 <sup>a</sup> (µg/g)	抽出画分		抽出残渣
			ピジフルメトフェン	代謝物	
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフルメトフェン	乳汁 <sup>c</sup>	0.122	15.7	H(43.2) <sup>b</sup> 、Ah1(2.2)	7.7
	肝臓	6.98	8.2	B(3.4) <sup>b</sup> 、Ah1(2.6) <sup>b</sup> 、Ah2(1.9)、C(1.4) <sup>b</sup> 、H(0.5) <sup>b</sup>	49.7
	腎臓	1.73	0.8	B(7.4) <sup>b</sup> 、Ah2(2.9) <sup>b</sup> 、H(1.2)、Ah1(0.9)	16.6
	筋肉 <sup>d</sup>	0.102	24.4	H(9.0) <sup>b</sup> 、Ah1(3.8)、Ah2(1.8)	14.0
	脂肪 <sup>e</sup>	0.221	67.2	Ah (8.6)、Ah1(5.3)	1.1
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフルメトフェン	乳汁 <sup>f</sup>	0.132	8.7	N(28.7)、L(14.2)、F(11.0)、G(2.6)、Ah1(0.7)	6.1
	肝臓	8.83	2.0	Ah2(3.0)、G(2.9) <sup>b</sup> 、Ah1(1.9)、B(1.8) <sup>b</sup> 、C(0.4)	52.6
	腎臓	2.34	0.5	L(16.6) <sup>b</sup> 、G(11.7) <sup>b</sup> 、Ah2(2.7) <sup>b</sup> 、F(1.5) <sup>b</sup> 、N(0.8) <sup>b</sup> 、Ah1(0.7)	9.2
	筋肉 <sup>d</sup>	0.138	13.4	F(17.7)、L(4.9)、G(3.6)、Ah2(1.2)、Ah1(1.1)、N(0.6)	5.7
	脂肪 <sup>e</sup>	0.240	73.8	Ah (10.2)、L(4.3)、Ah1(3.3)、F(1.0)	2.4

a : 抽出画分及び抽出残渣の合計

b : 抱合体を含む値

c : 投与開始後 79 時間の試料

d : 腹側部筋及び腰部筋の混合試料

e : 大網脂肪、腎周囲脂肪及び皮下脂肪の混合試料

f : 投与開始後 127 時間の試料

## (7) ニワトリ

産卵鶏（Hyline Brown、一群雌 6 羽）に[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 56.3 mg/kg 飼料又は[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 56.9 mg/kg 飼料の用量で 14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵は 1 日 2 回、排泄物は 1 日 1 回採取された。臓器及び組織は最終投与 11 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能は表 16 に、代謝物は表 17 に示されている。

投与放射能は 84.3%TAR～99.1%TAR が排泄物中に認められた。卵中の残留放射能は 0.1%TAR 未満であり、卵白及び卵黄中の残留放射能濃度はそれぞれ最大で 0.092 及び 0.359 µg/g であった。

卵、臓器及び組織中の成分として、未変化のピジフルメトフェンが認められた。10%TRR を超える代謝物として、F（卵白及び筋肉）、G（卵白）及び H（抱合体を含む。）（卵黄、卵白、筋肉及び脂肪）が認められた。（参照 2、12）

表 16 各試料中の残留放射能

試料		[phe- <sup>14</sup> C] ピジフルメトフェン		[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフルメトフェン	
		%TAR	µg/g	%TAR	µg/g
卵白		<0.1	0.015～0.088 <sup>a</sup>	<0.1	0.014～0.092 <sup>a</sup>
卵黄		<0.1	0.034～0.359 <sup>a</sup>	<0.1	0.005～0.119 <sup>a</sup>
筋 肉	胸筋	<0.1	0.019	<0.1	0.019
	脚筋・大腿筋	<0.1	0.032	<0.1	0.022
皮膚及び脂肪		<0.1	0.106	<0.1	0.040
内臓脂肪		<0.1	0.081	<0.1	0.020
肝臓		<0.1	0.379	<0.1	0.204

注) 直接定量による分析値。

<sup>a</sup> : 投与期間中に採取された試料の最大値と最小値。

表 17 各試料における放射能分布及び代謝物(%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/g}$ )	抽出画分		抽出残渣
			ピジフル メトフェン	代謝物	
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	卵黄 <sup>c</sup>	0.358	3.0	H(67.8) <sup>b</sup> 、Ah2(2.3)	13.0
	卵白 <sup>d</sup>	0.053	46.5	H(14.5) <sup>b</sup> 、Ah1(7.1)、	2.3
	肝臓	0.404	5.3	Ah2(2.4) <sup>b</sup> 、B(1.2) <sup>b</sup> 、Ah1(0.7)、C(0.2) <sup>b</sup>	48.3
	筋肉 <sup>e</sup>	0.027	8.7	H(48.4) <sup>b</sup> 、Ah1(3.4)	15.8
	脂肪 <sup>f</sup>	0.101	16.6	H(29.3) <sup>b</sup> 、Ah1(3.0)、Ah2(1.7)、	4.3
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	卵黄 <sup>g</sup>	0.106	11.0	F(7.2) <sup>b</sup> 、Ah2(6.7)、G(6.6) <sup>b</sup> 、B(3.9)、 C(2.5)、Ah1(1.3)	18.7
	卵白 <sup>g</sup>	0.052	26.6	F(34.3)、G(15.4)、Ah1(5.5)	1.2
	肝臓	0.210	0.5	B(3.3) <sup>b</sup> 、Ah1(3.2)、Ah2(0.9) <sup>b</sup>	47.5
	筋肉 <sup>e</sup>	0.021	4.7	F(46.3)、Ah1(1.6)、Ah2(1.1)	9.9
	脂肪 <sup>f</sup>	0.032	30.6	F(9.6)、Ah1(4.1)、G(3.1)、Ah2(2.6)	8.4

a : 抽出画分及び抽出残渣の合計

b : 抱合体を含む値

c : 投与 10~13 日に採取、混合した試料

d : 投与 6~13 日に採取、混合した試料

e : 胸筋及び脚筋・大腿筋の混合試料

f : 内臓脂肪及び皮膚を含む皮下脂肪の混合試料

g : 投与 7~13 日に採取、混合した試料

畜産動物(ヤギ及びニワトリ)におけるピジフルメトフェンの主要代謝経路は、①ベンジル位メチレン基及びフェニル基の水酸化による代謝物 Ah1 及び Ah2 の生成、②メトキシ基の脱離による代謝物 B の生成、③ピラゾール環の N 脱メチル化による代謝物 C の生成、④ベンジル位メチレン基の開裂による代謝物 H、L 及び N の生成、⑤アミド結合の開裂による代謝物 F 及び G の生成と、それらに引き続くグルクロン酸及び硫酸抱合と考えられた。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 小麦

節間伸張期及び出穂期の春小麦(品種: Paragon)に、水和剤に調製した [pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 125 g ai/ha の用量で茎葉散布し、1 回目処理 10 日後に青刈り、2 回目処理 29 日後に干し草、2 回目処理 50 日後に麦わら及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦における放射能分布及び代謝物は表 18 に示されている。

残留放射能は麦わらで最も高く、次いで干し草、青刈り、穀粒の順であった。各試料における主要成分は未変化のピジフルメトフェンであり、代謝物として B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。ピジフルメトフェンの異性化は認められなかった。(参照 2、13)

表 18 小麦における放射能分布及び代謝物

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分						抽出残渣	
			ピジフルメトフェン		B		C			
			%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン	青刈り	0.338	91.0	0.307	1.4	0.005	1.2	0.004	3.5	0.012
	干し草	0.977	84.1	0.821	2.4	0.023	3.0	0.029	5.8	0.057
	麦わら	1.29	83.6	1.08	2.8	0.036	2.4	0.032	4.6	0.059
	穀粒	0.037	81.5	0.030	2.9	0.001	8.3	0.003	9.6	0.004
[pyr- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン	青刈り	0.465	84.3	0.392	2.7	0.012	2.4	0.011	4.4	0.020
	干し草	1.39	70.5	0.981	2.4	0.034	3.6	0.049	5.7	0.079
	麦わら	1.53	76.4	1.17	3.9	0.059	4.3	0.065	6.1	0.093
	穀粒	0.057	81.6	0.046	2.6	0.001	7.8	0.004	15.2	0.009

## (2) トマト

トマト（品種：F1 Shirley）に水和剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを、第一葉期に 20 mg ai/植物の用量で土壌処理し、処理 103 日後に果実を採取し、又は 30%～60%成熟期に 7 日間隔で 2 回、200 g ai/ha の用量で茎葉散布し、2 回目処理 1 及び 14 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマト成熟果実における放射能分布及び代謝物は表 19 に示されている。

果実中の残留放射能濃度は土壌処理で 0.007～0.013 mg/kg、茎葉処理で 0.481～0.642 mg/kg であり、土壌からの根を介したピジフルメトフェンの果実への吸収移行は少なかった。

果実における主要成分は未変化のピジフルメトフェンであり、土壌処理で 4.1%TRR、茎葉処理で 91.7%TRR～96.6%TRR であった。代謝物として B 及び C が認められたが、いずれも 4%TRR 未満であった。ピジフルメトフェンの異性化は認められなかった。（参照 2、14）

表 19 トマト成熟果実における放射能分布及び代謝物

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分						抽出残渣	
			ピジフルメトフェン		B		C			
			%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフルメトフェン	土壌処理 103 日後	0.007 <sup>a</sup>								
	茎葉処理 1 日後	0.521	91.7	0.477	3.6	0.019	1.4	0.007	0.1	0.001
	茎葉処理 14 日後	0.642	92.2	0.592	3.3	0.021	1.6	0.011	0.3	0.002
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフルメトフェン	土壌処理 103 日後	0.013	4.1	0.001	0.4	<0.001	ND	ND	2.6	<0.001
	茎葉処理 1 日後	0.481	95.9	0.461	1.8	0.009	0.6	0.003	1.6	0.008
	茎葉処理 14 日後	0.633	96.6	0.611	1.4	0.009	1.0	0.006	0.1	0.001

／：分析せず ND：検出されず

<sup>a</sup>：直接燃焼分析による測定値

### (3) なたね

開花盛期のなたね（品種：Ability）に水和剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 134 又は 147 g ai/ha の用量で茎葉散布し、処理 62 日後に種子及びトラッシュ<sup>2</sup>を採取して、植物体内運命試験が実施された。

なたねにおける放射能分布及び代謝物は表 20 に示されている。

種子及びトラッシュの残留放射能濃度はそれぞれ 0.019～0.020 mg/kg 及び 0.061～0.062 mg/kg であった。

種子及びトラッシュにおける主要成分は未変化のピジフルメトフェンであり、30.0%TRR～62.6%TRR であった。代謝物として B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。ピジフルメトフェンの異性化は認められなかった。（参照 2、15）

<sup>2</sup> 種子を取り出した莢及び茎を合わせたもの。

表 20なたねにおける放射能分布及び代謝物

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出液画分						抽出残渣	
			ピジフルメトフェン		B		C			
			%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン	種子	0.020	62.6	0.012	ND	ND	2.7	0.001	25.5	0.005
	トラッシュ	0.062	50.9	0.032	3.7	0.002	5.1	0.003	6.5	0.004
[pyr- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン	種子	0.019	39.2	0.007	6.1	0.001	ND	ND	28.2	0.005
	トラッシュ	0.061	30.0	0.018	2.8	0.002	3.3	0.002	13.6	0.008

ND：検出されず

植物におけるピジフルメトフェンの代謝経路は、①ピラゾール環の *N*-脱メチル化による代謝物 C の生成、②メトキシ基の脱離による代謝物 B の生成であると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験<sup>3</sup>

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

5種類の海外土壌 [壤土 (スイス)、砂質埴壤土 (英国)、シルト質埴壤土 (米国)、砂壤土 (英国) 及び埴壤土 (米国)] に [phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は壤土 (スイス) に [pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 0.33 mg/kg 乾土の用量で処理し、20±2°Cの暗所条件下で 365 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 21 に示されている。

土壌抽出画分中の放射能は経時的に減少し、処理 365 日後に 52.1%TAR～86.8%TAR となった。抽出残渣中の放射能は処理 365 日後に 12.3%TAR～46.2%TAR に増加した。

土壌抽出画分において、未変化のピジフルメトフェンは処理 365 日後に 49.6%TAR～84.3%TAR に減少した。分解物として B が最大 1.8%TAR 認められ、そのほかに多数の未同定代謝物 (最大で 2.8%TAR) が認められた。土壌からの揮発性物質は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> であり、最大で 16.5%TAR 認められた。ピジフルメトフェンの異性化は認められなかった。

好氣的土壌における推定半減期は 384～1,750 日と算出された。(参照 2、16)

<sup>3</sup> 土壌中運命試験における土性は、米国農務省 (USDA) 分類に基づく。



表 21 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	試験土壤	処理後 日数(日)	土壤抽出 画分	放射能分布			<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出 残渣
				ピジフル メトフェン	B	その他		
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフル メト フェン	壤土 (スイス)	0	97.4	96.9	ND	ND	/	0.9
		14	96.4	94.7	ND	ND	0.2	2.5
		60	88.8	85.8	0.8	1.1	1.9	9.5
		120	82.5	77.2	1.3	3.4	5.3	11.2
		239	70.4	63.0	1.2	6.2	11.7	16.0
		365	61.2	53.4	1.8	5.7	16.5	19.0
	砂質 埴壤土 (英国)	0	99.0	97.4	ND	ND	/	0.5
		14	98.9	96.5	1.0	ND	0.2	2.4
		60	93.1	91.2	0.7	0.3	0.3	6.8
		120	91.9	89.8	0.7	0.5	0.3	7.4
		239	89.7	86.8	0.6	1.4	0.3	9.8
		365	86.8	84.3	1.1	0.8	0.4	12.3
	シルト質 埴壤土 (米国)	0	98.9	97.0	0.4	ND	/	0.6
		14	87.7	86.4	0.4	ND	0.3	7.2
		60	66.9	64.9	0.6	0.3	1.3	23.0
		120	71.5	68.6	0.9	1.2	2.5	18.4
		239	64.6	61.4	0.5	2.0	4.1	22.7
		365	58.5	55.4	1.1	1.5	5.2	27.2
	砂壤土 (英国)	0	99.6	98.1	0.6	0.6	/	0.4
		14	94.0	91.6	0.7	ND	0.1	2.8
		60	88.4	86.4	0.8	0.7	0.4	8.4
		120	86.9	84.2	1.0	1.0	0.8	8.6
		239	84.0	79.4	0.8	3.4	1.7	11.4
		365	79.8	76.3	1.4	1.9	2.5	14.9
埴壤土 (米国)	0	99.2	97.7	ND	ND	/	0.6	
	14	84.9	83.4	0.3	ND	ND	13.7	
	60	62.3	61.4	ND	ND	0.1	36.7	
	120	63.8	63.1	0.4	0.2	0.2	33.4	
	239	59.7	58.3	0.1	0.9	0.2	38.7	
	365	52.1	49.6	0.2	1.9	0.2	46.2	
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフ ルメト フェン	壤土 (スイス)	0	98.6	96.9	0.2	0.5	/	0.9
		14	98.4	96.8	0.2	0.8	0.1	2.7
		60	93.0	89.2	1.2	2.2	1.5	6.9
		120	90.0	84.6	1.4	3.2	3.2	8.1
		239	74.4	60.3	1.3	12.2	8.4	13.0
		365	67.1	52.6	1.5	12.3	14.5	17.3

/ : 該当なし、ND : 検出されず

## (2) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

4種類の外洋土壌〔壤土（スイス）、砂質埴壤土（英国）、シルト質埴壤土（米国）及び埴壤土（米国）〕に[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は壤土（スイス）に[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 0.33 mg/kg 乾土（250 g ai/ha に相当）の用量で処理し、20±2℃の暗所条件下で、30 日間空気を通気しインキュベートした後、湛水状態で窒素を通気し 90 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

好氣的/嫌氣的湛水土壤中における放射能分布及び分解物は表 22 に示されている。

土壌抽出画分中の放射能は経時的に減少し、処理 120 日後に 64.3%TAR～92.6%TAR となった。抽出残渣の放射能は 7.8%TAR～32.6%TAR に増加した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成量は微量で 0.1%TAR～0.7%TAR であった。土壌抽出画分中の主要成分は未変化のピジフルメトフェンであり、分解物 B が最大 1.6%TAR 認められた。ピジフルメトフェンの異性化は認められなかった。

好氣的/嫌氣的湛水土壤中におけるピジフルメトフェンの半減期は 313～1,970 日であった。（参照 2、17）

表 22 好氣的/嫌氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	試験土壌	試験条件	処理後日数(日)	土壌抽出画分	放射能分布			<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出残渣			
					ピジフルメトフェン	B	その他					
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフルメトフェン	壤土 (スイス)	好氣	0	99.7	96.0	0.6	2.4	/	0.9			
			30	96.0	92.5	1.3	1.5	0.7	4.8			
		嫌氣	61	92.4	89.5	1.2	1.0	0.6	6.3			
			90	93.1	89.7	1.3	0.8	0.5	7.3			
			120	90.6	88.1	1.0	0.7	0.4	7.8			
	砂質 埴壤土 (英国)	好氣	0	101	96.9	1.3	1.2	/	0.7			
			30	94.1	89.5	1.3	2.6	0.4	4.3			
		嫌氣	61	92.0	88.8	1.5	0.8	0.5	6.4			
			90	91.0	88.1	1.6	0.4	0.3	8.0			
	シルト質 埴壤土 (米国)	好氣	0	98.9	95.5	1.2	1.3	/	1.0			
			30	81.4	77.7	0.7	1.8	0.4	13.2			
		嫌氣	61	79.7	77.3	0.8	0.7	0.2	15.7			
			90	69.9	68.3	0.9	0.4	0.3	25.2			
	埴壤土 (米国)	好氣	0	98.4	94.5	1.0	2.1	/	1.4			
			30	80.0	77.6	0.9	0.9	0.1	22.2			
		嫌氣	61	70.5	69.1	0.7	0.4	0.2	26.4			
90			69.2	67.6	0.8	0.5	0.1	28.6				
			120	64.3	62.6	0.5	0.7	0.1	32.6			
			[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフルメトフェン	壤土 (スイス)	好氣	0	101	96.1	1.3	2.5	/	0.7
						30	97.1	92.4	1.3	2.3	0.1	4.4
					嫌氣	61	93.6	89.9	1.4	1.4	0.1	5.9
90	93.8	—				—	—	0.1	7.1			
			120	92.6	88.6	1.2	2.3	0.1	8.3			

/: 該当なし —: 分析できず

### (3) 土壌表面光分解試験

異なる水分条件下の砂質埴壤土(英国)に、[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は [phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 250 g ai/ha の用量で処理し、20±2°Cで最長 16 日間キセノンランプ(光強度: 50 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット)を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

ピジフルメトフェンの推定半減期は表 23 に示されている。

ピジフルメトフェンは照射区で処理直後の 93.8%TAR~95.7%TAR から試験終了時の 80.3%TAR~90.2%TAR に緩やかに減少した。分解物として B が最大

で 2.3%TAR 認められた。また、ピジフルメトフェンの異性化は認められなかった。暗所対照区では、試験終了時にピジフルメトフェンが 89.3%TAR～97.9%TAR 認められた。(参照 2、18)

表 23 ピジフルメトフェンの推定半減期

標識体	試験区			推定半減期(日)
[phe- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	乾燥	人工光 照射	光照射区	65
			東京春季太陽光換算	437
		暗所対照区	>1,000	
	湿潤	人工光 照射	光照射区	134
			東京春季太陽光換算	788
		暗所対照区	245	
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフル メトフェン	乾燥	人工光 照射	光照射区	89
			東京春季太陽光換算	550
		暗所対照区	236	
	湿潤	人工光 照射	光照射区	387
			東京春季太陽光換算	2,310
		暗所対照区	747	

#### (4) 土壌吸脱着試験

6 種類の海外土壌 [砂質埴壤土 (英国)、シルト質壤土 (米国)、壤質砂土 (米国)、埴壤土①及び② (米国)、壤土① (スイス)] 及び 1 種類の国内土壌 [壤土② (埼玉)] を用いて、ピジフルメトフェンの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸脱着係数は表 24 に示されている。(参照 2、19、20)

表 24 各土壌における吸脱着係数

土壌	砂質 埴壤土	シルト質 壤土	壤質砂土	埴壤土①	埴壤土②	壤土①	壤土②
$K^{ads}$	36.1	30.4	11.8	16.7	35.3	21.0	6.45
$K^{ads}_{oc}$	1,640	1,790	1,960	1,670	2,210	1,170	292
$K^{des}$	41.8	36.9	15.4	20.4	45.1	23.9	／
$K^{des}_{oc}$	1,900	2,170	2,560	2,040	2,820	1,330	／

$K^{ads}$  及び  $K^{des}$  : Freundlich の吸着係数及び脱着係数

$K^{ads}_{oc}$  及び  $K^{des}_{oc}$  : 有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

／ : 算出されず

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に [pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 0.6 mg/L となるよう添加し、

50±0.5°Cの暗所条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

ピジフルメトフェンは、いずれの緩衝液においても安定であった。また、ピジフルメトフェンの異性化は認められなかった。

25°Cでのピジフルメトフェンの半減期は、いずれの pH においても 1 年以上と推定された。（参照 2、21）

## （2）水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

pH 7 の滅菌緩衝液（リン酸緩衝液）及び滅菌自然水（英国、湖水、pH 8.1）に[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン及び[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 1.0 mg/L と なるよう添加し、25±2°Cで 30 日間キセノンランプ（光強度：25.5～27.1 W/m<sup>2</sup>、波長：290 nm 未満をフィルターでカット）を連続照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

ピジフルメトフェンは処理後経時的に減少し、処理 30 日後には 52.3%TAR～78.8%TAR まで減少した。主な分解物として、光照射区では B、G、V 及び W がそれぞれ最大で 2.6%TAR、5.4%TAR、7.3%TAR 及び 1.7%TAR 認められた。また、ピジフルメトフェンの異性化は認められなかった。暗所対照区ではピジフルメトフェンの分解はほとんど認められなかった。

ピジフルメトフェンの推定半減期は、緩衝液中では 89.1 日（東京、春太陽光換算で 299 日）、自然水中では 33.3 日（東京、春太陽光換算で 113 日）と算出された。（参照 2、22）

## 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、ピジフルメトフェンを分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場）が実施された。

結果は表 25 に示されている。（参照 2、23）

表 25 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期(日)
ほ場試験 (畑地)	200 g ai/ha <sup>a</sup> (2 回)	火山灰土・壤土	131
		沖積土・壤土	57.3

<sup>a</sup> : 18.3%水和剤

## 6. 作物等残留試験

### （1）作物残留試験

国内において、小麦を用いてピジフルメトフェンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

ピジフルメトフェンの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫された小麦(玄麦)の 0.368 mg/kg であった。

また、海外において、小麦、トウモロコシ等を用いてピジフルメトフェンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

ピジフルメトフェンの最大残留値は、最終散布当日に収穫されたほうれんそう(茎葉)の 16 mg/kg であった。(参照 2、24~27)

## (2) 後作物残留試験

ピジフルメトフェンを土壌表面に 183 g ai/ha の用量で 1 回又は 2 回散布した後のほ場で栽培した、かぶ又はほうれんそうを用いて、ピジフルメトフェンを分析対象とした後作物残留試験が実施された。

かぶ(根部及び葉部)及びほうれんそう(茎葉)におけるピフルメトフェンは、いずれも定量限界(0.01 mg/kg)未満であった。(参照 2、28~31)

## (3) 畜産物残留試験

### ① ウシ

泌乳牛(エアシャー種又はホルスタイン・フリージアン種、一群雌 3 頭)にピジフルメトフェンを 15、45 及び 150 mg/kg 飼料の用量<sup>4</sup>で 1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与して、ピジフルメトフェン並びに代謝物 Ah2、F、H、L 及び N を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

乳汁中におけるピジフルメトフェン並びに代謝物 H 及び N の最大残留値は、それぞれ 150 mg/kg 飼料投与群における 0.02、0.10 及び 0.01 µg/g であり、代謝物 F はいずれも定量限界(0.01 µg/g)未満であった。15 mg/kg 飼料投与群では、いずれの分析対象化合物も定量限界(0.01 µg/g)未満であった。無脂肪乳及びクリーム中でのピジフルメトフェン並びに代謝物 H 及び N の最大残留値は、それぞれ 150 mg/kg 飼料投与群における 0.20 (クリーム)、0.09 (無脂肪乳)及び 0.01 (無脂肪乳) µg/g であった。代謝物 F はいずれも定量限界(0.01 µg/g)未満であった。15 mg/kg 飼料投与群では、ピジフルメトフェン及び代謝物 H の最大残留値は、0.01 及び 0.02 (いずれもクリーム) µg/g であり、代謝物 F 及び N はいずれも定量限界(0.01 µg/g)未満であった。

組織におけるピジフルメトフェン並びに代謝物 Ah2、H 及び L の最大残留値は、それぞれ 150 mg/kg 飼料投与群における 0.17 (腸間膜脂肪)、0.59 (肝臓)、0.21 (腎臓) 及び 0.10 (腎臓) µg/g であった。15 mg/kg 飼料投与群では、ピジ

<sup>4</sup> 本試験における用量は作物残留試験から得られた飼料となる作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量と比較して高かった。

フルメトフェン並びに代謝物 Ah2 及び H の最大残留値は、それぞれ 0.02（腸間膜脂肪、皮下脂肪及び肝臓）、0.06（肝臓及び腎臓）及び 0.01（腎臓） $\mu\text{g/g}$  であり、代謝物 L についてはいずれも定量限界（0.01  $\mu\text{g/g}$ ）未満であった。（参照 2、32）

## ② ニワトリ

産卵鶏（テトラブラウン、一群雌 10 羽）にピジフルメトフェンを 3、9 及び 30 mg/kg 飼料の用量<sup>5</sup>で、1 日 1 回、28 日間強制経口投与して、ピジフルメトフェン及び代謝物 H を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 6 に示されている。

卵において、ピジフルメトフェン及び代謝物 H の最大残留値は、30 mg/kg 飼料投与群における 0.04（卵白）及び 0.07  $\mu\text{g/g}$ （卵黄）であった。3 mg/kg 飼料投与群では、ピジフルメトフェンは定量限界（0.01  $\mu\text{g/g}$ ）未満であり、代謝物 H の最大残留値は 0.01  $\mu\text{g/g}$ （卵黄）であった。

組織中において、ピジフルメトフェンはいずれの投与群においても定量限界（0.01  $\mu\text{g/g}$ ）未満であった。代謝物 H は腎臓以外の組織ではいずれも定量限界（0.01  $\mu\text{g/g}$ ）未満であり、腎臓における最大残留値は 30 mg/kg 飼料投与群における 0.05  $\mu\text{g/g}$  で、3 mg/kg 飼料投与群では定量限界（0.01  $\mu\text{g/g}$ ）未満であった。（参照 2、33）

## （4）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び別紙 5 及び 6 の畜産物残留試験の分析値を用いて、ピジフルメトフェンを暴露評価対象物質として、食品中から摂取される推定摂取量が表 26 に示されている（別紙 7 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、ピジフルメトフェンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された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 26 食品中から摂取されるピジフルメトフェンの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	21.7	16.1	25.2	18.1

<sup>5</sup> 本試験における用量は作物残留試験から得られた飼料となる作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量と比較して高かった。

## 7. 一般薬理試験

ピジフルメトフェンのラットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 27 に示されている。(参照 2、34、35)

表 27 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与方法)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果概要
中枢神経系	Wistar ラット	雌 6	0、100、300、 2,000 (経口) <sup>a</sup>	100	300	300 mg/kg 体重以上：無気力、警戒性低下、驚愕反応低下、正面反射消失、異常呼吸、異常姿勢、異常歩行、立毛、体幹筋緊張低下、散瞳
						300 mg/kg 体重以上で切迫と殺(300 及び 1,000 mg/kg 体重で各 1 例)
						100 mg/kg 体重以上：自発運動量減少(投与 1～6 時間後)
体温	Wistar ラット	雌 6	0、100、200 (経口) <sup>a</sup>	100	300	300 mg/kg 体重以上：体温低下(投与 1～6 時間後)
呼吸・循環器系	Wistar ラット	雌 6	0、100、200 (経口) <sup>a</sup>	200	—	影響なし
				100	200	200 mg/kg 体重：QT 間隔延長(投与 30 分～6 時間後)、心拍数減少(投与 3～4 時間後)、血圧上昇(投与 30 分～5 時間後)

—：最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

<sup>a</sup>：溶媒として 1%CMC 水溶液を用いた。



## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ピジフルメトフェン（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。  
結果は表 28 に示されている。（参照 2、36～38）

表 28 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>a</sup>	Wistar ラット 雌 3 匹	/		投与量：5,000 mg/kg 体重 活動性低下(1 例、投与 2～3 時間後)  死亡例なし
経皮 <sup>b</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹			>5,000
吸入 <sup>c</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：努力性呼吸、喘ぎ呼吸、喘鳴呼吸、くしゃみ、活動低下、不活発、運動失調  雄：死亡例なし 雌：1 例死亡
		>5.11	>5.11	

/：該当なし

a：上げ下げ法により実施。溶媒として、0.5%CMC 水溶液が用いられた。

b：24 時間閉塞貼付

c：4 時間暴露（エアロゾル）

代謝物 F 及び G のラットを用いた急性毒性試験が実施された。  
結果は表 29 に示されている。（参照 2、39、40）

表 29 急性毒性試験概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
F	経口 <sup>a</sup>	Wistar ラット 雌 9 匹 <sup>c</sup>	/		投与量：500、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重：呼吸困難、歩行失調、振戦(1 例のみ)、よろめき歩行、筋攣縮、腹臥位(2 例のみ)、立毛  2,000 mg/kg 体重で全例死亡
G	経口 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 2 匹			>2,000

/：該当なし

a：毒性等級法により実施。溶媒として、0.5%CMC 水溶液が用いられた。

b：溶媒として、DMSO が用いられた。

c：500 mg/kg 体重投与群 6 匹及び 2,000 mg/kg 体重投与群 3 匹に、それぞれ投与された。

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット) ①

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 [原体 : 0、100 (雌のみ)、300 (雄のみ)、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重<sup>6</sup>、溶媒 : 1%CMC 水溶液] 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

1,000 mg/kg 体重投与群の雌 1 例で、投与 3.25 時間に、瀕死状態のため切迫と殺された。神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重以上投与群の雄で体重減少/増加抑制、同投与群の雌で自発運動量減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重、雌で 100 mg/kg 体重と考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、41)

表 30 急性神経毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 円背位</li> <li>・ 体温低下(投与 6 時間後)</li> </ul>
1,000 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少/増加抑制(投与後 1~2 日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 立毛、活動性低下及び異常歩行(投与 6 時間後)</li> <li>・ 反復咀嚼(投与 1 日後)</li> <li>・ 自発運動量減少(投与 6 時間後)</li> </ul>
300 mg/kg 体重	毒性所見なし	
100 mg/kg 体重		毒性所見なし

／：該当なし

## (3) 急性神経毒性試験 (ラット) ②<sup>7</sup>

Wistar Hannover ラット (一群雌 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重以上投与群で自発運動量減少等が認められたことから、無毒性量は 100 mg/kg 体重と考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、42)

<sup>6</sup> ラットを用いた動物体内運命試験 [1. (2)] の結果、高用量投与群では血中暴露量が非線形となることが示唆されたことから、投与量と血中濃度の比例関係が認められる範囲を考慮し、雄では 300~2,000 mg/kg 体重、雌では 100~2,000 mg/kg 体重の投与量が設定された。

<sup>7</sup> 本試験は雌のみで実施されているが、急性神経毒性試験 (ラット) ①[8. (2)]の結果を確認する目的で実施された追加試験であることから、評価資料とした。

表 31 急性神経毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雌
1,000 mg/kg 体重	・振戦(投与 6 時間後)
300 mg/kg 体重以上	・体温低下 ・自発運動量減少(投与 6 時間後) <sup>a</sup>
100 mg/kg 体重	毒性所見なし

<sup>a</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ピジフルメトフェン（原体）のNZWウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対して、投与1時間後に結膜の軽度の発赤（全例）及び結膜分泌物が認められたが、72時間後には消失した。皮膚刺激性は認められなかった。

CBA マウスを用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、43～45）

<反復投与試験におけるピジフルメトフェンの血中濃度について>

動物体内運命試験 [1. (2)、(4)及び(5)] でもみられたように、ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)～(3)] 並びにウサギを用いた発生毒性試験 [12. (3)] において、投与量とピジフルメトフェンの血中濃度に一貫した線形性はなく、投与量の増加による吸収の飽和が認められるものもあったが、動物種によって程度に差が認められた。ピジフルメトフェンの血中濃度について、イヌを除き、雄と比べて雌で高くなる傾向が認められた。

なお、慢性毒性試験及び発がん性試験 [11. (1)～(3)] 並びにラットを用いた 2 世代繁殖試験及び発生毒性試験 [12. (1)及び(2)] においては、ピジフルメトフェンの血中濃度は測定されていない。

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,500、8,000 及び 16,000 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。また、投与 2、9、28 及び 91 日に採血して、ピジフルメトフェンの濃度が測定された（結果は表 33 参照）。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,500 ppm	8,000 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.6	111	578	1,190
	雌	21.6	127	727	1,330

表 33 ピジフルメトフェンの全血中濃度 (ng/mL)

性別		雄				雌				
投与量(ppm)		250	1,500	8,000	16,000	250	1,500	8,000	16,000	
試料採取時期	投与 2日	7:00	14.8	44.1	47.5	58.2	23.9	86.7	70.6	107
		11:00	3.4	26.5	31.6	35.1	28.9	69.1	68.4	77.3
		15:00	1.6	16.8	21.4	25.7	17.0	36.9	42.6	53.0
		18:00	2.4	15.6	29.8	31.3	21.8	49.1	43.2	50.0
	投与 28日	7:00	2.4	15.0	32.8	54.1	20.7	64.6	83.1	103
		11:00	<LOQ	10.5	23.4	62.3	23.3	48.6	84.5	102
		15:00	0.9	9.8	30.3	90.2	14.7	37.7	63.9	67.8
		18:00	<LOQ	8.3	27.7	38.3	18.1	38.2	73.8	67.2
	投与 91日	7:00	10.4	27.5	34.8	52.8	18.9	76.9	90.5	89.8
		11:00	1.0	10.8	23.2	33.0	17.6	50.3	72.1	65.0
		15:00	1.7	9.1	21.1	32.2	17.0	41.1	85.0	60.3
		18:00	1.1	12.8	42.5	34.6	22.4	45.8	72.9	66.2

<LOQ : 定量限界未満

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

1,500 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び補正重量<sup>8</sup>増加が認められたが、1,500 ppm 投与群では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織的变化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雄及び 8,000 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 250 ppm (18.6 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (127 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、46)

(甲状腺ろ胞上皮細胞肥大に関するメカニズム試験は[14. (6) 及び(7)]を参照。)

表 34 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
8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 日以降)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 日以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 日以降)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 1~3 日)</li> <li>・ Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び補正重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び補正重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	1,500 ppm 以下 毒性所見なし
250 ppm	毒性所見なし	

<sup>§</sup> : 1,500 ppm では統計学的有意差が認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>8</sup> 体重を共変量として調整した値を補正重量という (以下同じ。)

## (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、100、500、4,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 2、16、30 及び 91 日に採血して、ピジフルメトフェンの濃度が測定された（結果は表 36 参照）。

表 35 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	4,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.5	81.6	630	1,160
	雌	20.4	106	846	1,480

表 36 ピジフルメトフェンの全血中濃度 (ng/mL)

性別		雄				雌				
投与量(ppm)		100	500	4,000	7,000	100	500	4,000	7,000	
試料 採取 時期	投与 2 日	7:00	<LOQ	<LOQ	<LOQ	98.0	12.0	21.9	1.9	103
		11:00	<LOQ	<LOQ	20.3	50.9	<LOQ	16.3	73.5	248
		15:00	1.1	3.9	27.2	102	5.9	8.5	117	142
		18:00	4.1	6.2	31.6	66.5	5.3	14.7	105	390
	投与 30 日	7:00	5.7	2.2	21.7	52.0	<LOQ	14.6	36.2	109
		11:00	149	5.4	30.6	64.3	3.6	3.7	44.5	311
		15:00	<LOQ	2.9	25.6	43.3	1.5	15.5	27.3	53.1
		18:00	2.8	1.9	17.3	38.9	1.9	32.3	42.2	217
	投与 91 日	7:00	<LOQ	4.3	65.0	118	1.1	21.8	140	770
		11:00	1.7	<LOQ	111	45.2	3.4	11.1	138	194
		15:00	<LOQ	3.8	13.1	122	1.1	21.5	46.9	132
		18:00	<LOQ	<LOQ	28.4	60.6	1.3	8.7	191	122

<LOQ：定量限界未満

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び補正重量増加が、4,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び補正重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大がみられたが、雄の 500 ppm 投与群及び雌の 4,000 ppm 投与群では、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織的变化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雄及び 7,000 ppm 投与群の雌で Chol 増加、肝絶対及び補正重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm (81.6 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (846 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、47)

表 37 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・ TG 増加	・ Chol 及び TG 増加 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
4,000 ppm 以上	・ Chol 増加 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 <sup>§</sup>	4,000 ppm 以下 毒性所見なし
500 ppm 以下	毒性所見なし	

<sup>§</sup> : 4,000 ppm では統計学的有意差が認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

### (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）を用いたカプセル経口（原体：0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 1、28 及び 91 日に採血して、ピジフルメトフェンの濃度が測定された（結果は表 38 参照）。

表 38 ピジフルメトフェンの全血中動態学的パラメータ

採取日	投与量 (mg/kg 体重/日)	雄			雌		
		30	300	1,000	30	300	1,000
投与 1 日	T <sub>max</sub> (hr)	1-2	4-12	4-8	1-4	2-12	4-8
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	24.6	832	3,510	19.4	529	2,890
	T <sub>1/2</sub> (hr)	—	4.2	4.4	—	4.5	4.3
	AUC <sub>0-24</sub> (hr・ng/mL)	85.3	6,710	31,400	79.9	3,430	26,800
投与 28 日	T <sub>max</sub> (hr)	1.5-2	4-12	4-8	1.5-12	1.5-4	4-8
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	36.6	629	1,940	28.6	159	1,820
	T <sub>1/2</sub> (hr)	—	4.9	3.3	2.7	2.7	3.3
	AUC <sub>0-24</sub> (hr・ng/mL)	210	6,230	14,700	175	795	14,300
投与 91 日	T <sub>max</sub> (hr)	1.5-2	2-8	2-8	0.5-4	1.5-4	2-4
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	38.3	638	2,070	21.0	150	961
	T <sub>1/2</sub> (hr)	2.8	3.3	2.6	—	2.4	4.1
	AUC <sub>0-24</sub> (hr・ng/mL)	191	6,270	17,400	94.8	804	7,020

— : 算出できず

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において 300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ALP 及び TG 増加等、雌で体重減少/増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、48）

表 39 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少/増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1~13 週の累積)</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・リン減少</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対、比<sup>§</sup>及び補正重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 及び TG 増加</li> <li>・肝絶対、比<sup>§</sup>及び補正重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少/増加抑制(投与 1 週以降)</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計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。

#### (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、49）

#### (5) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 F、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌 [代謝物 F：0、100、500、2,000（雄のみ）及び 4,000（雌のみ）ppm：平均検体摂取量は表 40 参照] 投与による代謝物 F の 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 F、ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.3	37.4	143	/
	雌	7.8	42.5	/	244

/：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雄及び 4,000 ppm 投与群の雌で、体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.4 mg/kg 体重/日、雌：42.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、50）

<sup>9</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 41 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 F、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ WBC、Neu 及び Lym 増加</li> <li>・ AST 及び A/G 比増加</li> <li>・ Glob 減少</li> </ul>
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ WBC、Neu 及び Mon 増加</li> <li>・ AST 及び A/G 比増加</li> <li>・ Glob 減少</li> </ul>	
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：該当なし

#### (6) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 G、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 G：0、2,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による代謝物 G の 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 42 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 G、ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	167	511	1,010
	雌	175	572	1,040

本試験において、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 12,000 ppm（雄：1,010 mg/kg 体重/日、雌：1,040 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、51）

#### (7) 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 G、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 G：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による代謝物 G の 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 43 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 G、ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	94.6	286	954
	雌	98.8	295	983

本試験において、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日（雄：954 mg/kg 体重/日、雌：983 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、52）



## 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（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対、比及び補正重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、53）

表 44 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
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP、GGT 及び TG 増加</li> <li>・ 肝絶対<sup>§§</sup>、比<sup>§</sup>及び補正重量増加</li> <li>・ 甲状腺絶対、比<sup>§</sup>及び補正重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝絶対<sup>§§</sup>、比<sup>§</sup>及び補正重量増加<sup>§§</sup></li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計検定が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。

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット [発がん性試験群：一群雌雄各 52 匹、1 年間慢性毒性試験群：一群雌雄各 12 匹] を用いた混餌（原体、雄：0、200、1,000 及び 6,000 ppm、雌：0、150、450 及び 1,500 ppm<sup>10</sup>：平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 45 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	200 ppm	450 ppm	1,000 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	/	9.9	/	51.0	/	319
	雌	10.2	/	31.0	/	102	/

/：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 46 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。

1 年間慢性毒性試験群において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大が認められたが、1,000 ppm 投与群では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの

<sup>10</sup> ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び動物体内運命試験 [1. (2)] の結果において、高用量投与群では血中暴露量が非線形となることが示唆されたことから、投与量と血中濃度の比例関係が認められる範囲を考慮し、雄では 300 mg/kg 体重/日、雌では 100 mg/kg 体重/日を最高用量として投与量が設定された。

変化及び病理組織的变化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 ppm以上投与群の雄及び450 ppm以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、本試験における無毒性量は雄で200 ppm (9.9 mg/kg体重/日)、雌で150 ppm (10.2 mg/kg体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照2、54)

表 46-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対及び補正重量増加</li> <li>・ 肝細胞細胞質内好酸性封入体</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> </ul>	
1,500 ppm		
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・ 摂餌量減少(投与 2 週以降)</li> </ul>	
450 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 4 週以降)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 4 週以降)</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	
150 ppm		毒性所見なし

／：該当なし

<sup>a</sup>：6,000 ppm 投与群では投与 1 週以降。

表 46-2 1年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対及び補正重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> </ul>	
1,500 ppm		
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・ 摂餌量減少(投与 2 週以降)</li> </ul>	
450 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 4 週以降)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 4 週以降)</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	
150 ppm		毒性所見なし

／：該当なし

<sup>a</sup>：6,000 ppm 投与群では投与 1 週以降。

### (3) 80 週間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体：0、75、375 及び 2,250 ppm、平均検体摂取量は表 47 参照)投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 47 80 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		75 ppm	375 ppm	2,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.2	45.4	288
	雌	9.7	48.4	306

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 48 に、肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 49 に示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として、2,250 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加が認められた。

375 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、375 ppm 投与群では肝毒性を示唆する他の病理組織学的所見が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、2,250 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 375 ppm（雄：45.4 mg/kg 体重/日、雌：48.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、55）

（雄の肝細胞腫瘍に関するメカニズム試験は [14. (1)～(5)] を参照。）

表 48 80 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 43 週以降)</li> <li>・ 肝絶対及び補正重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 好酸性変異肝細胞巣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 32 週以降)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 31 週以降)</li> </ul>
375 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 49 肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	75	375	2,250	0	75	375	2,250
投与量(ppm)	0	75	375	2,250	0	75	375	2,250
検査動物数	50	50	49	50	48	50	50	48
肝細胞腺腫 <sup>a</sup>	4	6	9	22**	0	0	0	1
肝細胞癌 <sup>a</sup>	2	3	4	10*	0	0	0	0

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

<sup>a</sup> : 多巣性を含む。

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体、雄：0、150、750 及び 4,500 ppm、雌：0、150、450 及び 1,500 ppm<sup>11</sup>：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 50 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 pm	750 ppm	1,500 ppm	4,500 ppm
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	9.1	/	46.1	/
		雌	11.9	36.1	/	116
	F <sub>1</sub> 世代	雄	11.9	/	59.1	/
		雌	14.1	42.4	/	141

/：該当なし

親動物では、4,500 ppm 投与群の P 世代の雄において、体重増加抑制（投与 0～1 週以降）、肝及び甲状腺絶対及び補正重量増加並びに慢性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮肥大が、F<sub>1</sub> 世代の雄において、体重増加抑制、摂餌量減少、肝及び甲状腺絶対及び補正重量増加並びに慢性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮肥大が認められ<sup>12</sup>、雌においてはいずれの投与群においても毒性影響は認められなかった。児動物では、4,500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代の雄において、体重増加抑制及び包皮分離遅延が、1,500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代の雌において、体重増加抑制及び膈開口遅延が、それぞれ認められた。

1,500 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 親動物の雌において、肝絶対及び補正重量増加が、P 親動物の雌において、慢性肝細胞肥大<sup>13</sup>が認められた。本試験では血液生化学的検査は実施されていないものの、肝毒性を示唆する病理組織学的変化は認められず、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] において、同用量投与群の雌で肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化は認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

以上のことから、本試験における無毒性量は、親動物の雄で 750 ppm (P : 46.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> : 59.1 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,500 ppm (P : 116 mg/kg 体重、F<sub>1</sub> : 141 mg/kg 体重)、児動物の雄で 750 ppm (P : 46.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> : 59.1 mg/kg 体重/日)、雌で 450 ppm (P : 36.1 mg/kg 体重/日、

<sup>11</sup> ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び動物体内運命試験 [1. (2)] の結果において、高用量投与群では血中暴露量が非線形となることが示唆されたことから、投与量と血中濃度の比例関係が認められる範囲を考慮し、雄では 300 mg/kg 体重/日、雌では 100 mg/kg 体重/日を最高用量として投与量が設定された。

<sup>12</sup> P 及び F<sub>1</sub> 親動物の雄でみられた慢性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮肥大について、統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と判断した。

<sup>13</sup> 統計検定は実施されていない。

F<sub>1</sub> : 42.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、56)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制 (妊娠 6~7 日以降) が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、本試験の無毒性量は、母動物では 30 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、57)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体 : 0、10、100 及び 500 mg/kg 体重/日<sup>14</sup>、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。また、妊娠 27 日に採血して、ピジフルメトフェンの濃度が測定された (結果は表 51 参照)。

表 51 ピジフルメトフェンの血中濃度及び薬物動態パラメータ

投与量		10 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日
血中濃度 (ng/mL)	投与 2 時間後	32.4	33.1	61.9
	投与 6 時間後	17.5	51.9	103
	投与 12 時間後	3.33	21.1	78.4
	投与 25 時間後	<5.00	<5.00	20.0
C <sub>max</sub> (ng/mL)		33.0	51.9	103
T <sub>max</sub>		2	6	6
AUC <sub>0-t</sub> (hr・ng/mL)		358	443	1,520

本試験において、母動物及び胎児ともいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、58)

<sup>14</sup> 動物体内運命試験 (ウサギ) [1. (5)] の結果、300 mg/kg 体重/日以上投与群ではピジフルメトフェンの血中濃度が非線形を示すことから、最高用量は十分な体内暴露量が考えられる 500 mg/kg 体重/日と設定された。

#### (4) 発生毒性試験（代謝物 G、ウサギ）

NZW 雌ウサギ（一群 31～32 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（代謝物 G：0、40、100 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも母動物及び胎児に毒性所見は認められなかったことから、本試験の無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、59）

### 1 3. 遺伝毒性試験

ピジフルメトフェン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 52 に示されている。

ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下で構造異常が認められた。しかし、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験を含むその他の試験においては陰性であり、ピジフルメトフェンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、60～65）

表 52 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 (参照 60)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> [WP2(pKM101)、 WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株]	3~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 61)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> [WP2(pKM101)、 WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株]	3~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK <sup>+</sup> )	①7.5~60.0 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理) ②7.5~90.0 µg/mL(+S9) 7.5~60.0 µg/mL(-S9) (4 時間処理) ③40.0~110 µg/mL(+S9) (4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①16.1~49.2 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間培養) 16.1~151 µg/mL(-S9) (4 時間処理、18 時間培養) ②9.2~4,330 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間培養) 5.3~16.1µg/mL(-S9) (22 時間処理) ③3.0~40.0 µg/mL(-S9) (22 時間処理)	陽性 <sup>a</sup>
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 64)	NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雄 7 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 [単回経口投与 24 及び 48 時間後 (2,000 mg/kg 体重投与群のみ)に採 取]	陰性
	小核試験 (参照 65)	NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雄 7 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 [単回経口投与 24 及び 48 時間後 (2,000 mg/kg 体重投与群のみ)に採 取]	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>a</sup>：代謝活性化系非存在下、22 時間処理において、構造異常が認められた。

代謝物 F（動物由来）及び G（動物及び水中由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験並びに代謝物 F のラットを用いた小核試験が実施された。

結果は表 53 に示されている。

代謝物 F では、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活

性化系非存在下で構造異常が認められたが、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験を含むその他の試験においては陰性であった。（参照 2、66～72）

表 53 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
F	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> [WP2(pKM101)、WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株]	3～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK <sup>+/+</sup> )	116～1,860 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理)	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球	①607～1,860 µg/mL(-S9) 347～1,860 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間培養) ②347～1,060 µg/mL(-S9) (22 時間処理) 198～1,060 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間培養)	陽性 <sup>a</sup>
	<i>in vivo</i>	小核試験	Wistar ラット (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	313、625、1,250 mg/kg 体重 [単回経口投与 24 及び 48 時間 後(1,250 mg/kg 体重投与群の み)に採取]	陰性
G	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> [WP2(pKM101)、WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株]	3～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK <sup>+/+</sup> )	113～1,810 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理)	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球	①591～1,810 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理、18 時間培養) ②591～1,810 µg/mL(-S9) (22 時間培養処理) 591～1,810 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間培養)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>a</sup> : 代謝活性化系非存在下、22 時間処理において、構造異常が認められた。

#### 14. その他の試験

マウスを用いた 80 週間発がん性試験 [11. (3)] において、雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加が認められたことから、そのメカニズムを明らかにするための検討試験（メカニズム試験） [14. (1)～(5)] が実施された。



### (1) マウスを用いた発がん性作用機序検討試験

ピジフルメトフェンの肝臓に対する影響を検討するため、ICR マウス（一群雄各 30 匹、投与 2 及び 7 日に各 10 匹と殺）を用いた 28 日間混餌（原体：0、75 及び 2,250 ppm：平均検体摂取量は表 54 参照）投与による肝臓への影響試験が実施された。

表 54 肝臓への影響試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	75 ppm	2,250 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	10.0	324

各投与群で認められた影響は表 55 に示されている。

本試験において、2,250 ppm 投与群では投与 2 日後から小葉中心性肝細胞肥大を伴った肝絶対及び比重量増加、BrdU 標識率増加、総 P450 量増加及び PROD 活性増加が認められた。BrdU 標識率増加は投与 7 日以降 75 ppm 投与群でも認められた。（参照 2、73）

表 55 肝臓への影響試験（マウス）で認められた影響

投与期間	2 日	7 日	28 日
2,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・有糸分裂細胞増加</li> <li>・BrdU 標識率増加</li> <li>・総 P450 量増加</li> <li>・PROD 活性増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・総 P450 量増加</li> <li>・PROD 活性増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・総 P450 量増加</li> <li>・PROD 活性増加</li> </ul>
75 ppm 以上	75 ppm 影響なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・BrdU 標識率増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・BrdU 標識率増加</li> </ul>

### (2) マウス培養肝細胞を用いた発がん性作用機序検討試験

ICRマウスの培養肝細胞を用いて、ピジフルメトフェンの肝臓における発がん性作用機序検討試験として、ATP含有量、BrdU標識率（細胞増殖観察）、PROD活性及びBROD活性が測定された。陽性対照として、PB及びEGFが用いられた。

結果は表56に示されている。

ピジフルメトフェン投与群において、ATP含有量の減少、BrdU標識率の増加並びにPROD活性及びBROD活性の増加が認められ、陽性対照のPB投与群と同様の結果が得られた。ピジフルメトフェンの高用量処理群ではPROD活性及びBROD活性の減少がみられ、ピジフルメトフェンがPROD活性及びBROD活性を阻害したためと考えられた。（参照2、74）

表 56 発がん性作用機序検討試験の結果概要

検体	溶媒対照 DMSO	ピジフルメトフェン				PB		EGF
		5 μmol/L	10 μmol/L	25 μmol/L	35 μmol/L	100 μmol/L	1,000 μmol/L	25 ng/mL
ATP <sup>a</sup>	674,000 (100)	588,000↓ (87.0)	612,000↓ (91.0)	567,000↓ (84.0)	556,000↓ (82.0)	595,000↓ (88.0)	548,000↓ (81.0)	/
BrdU 標識率(%)	2.65 (100)	3.54 (134)	3.54 (134)	5.03↑ (190)	3.99↑ (151)	3.39↑ (128)	4.41↑ (166)	19.7↑ (744)
PROD 活性 <sup>b</sup>	21.3 (100)	39.3↑ (185)	36.4↑ (171)	11.5 (54.3)	3.34 (15.7)	40.4↑ (190)	77.1↑ (363)	/
BROD 活性 <sup>b</sup>	86.4 (100)	171↑ (199)	170↑ (197)	63.1 (73.1)	16.8 (19.4)	161↑ (186)	274↑ (318)	/

( ) : 対照群平均値を 100 とした値 / : 該当なし

↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : p<0.01 (Dunnett 検定)

<sup>a</sup> : 単位 luminescence unit released、<sup>b</sup> : 単位 pmol resorufin/min/mg

### (3) ヒト培養肝細胞を用いた発がん性作用機序検討試験

男性ヒトの培養肝細胞を用いて、ピジフルメトフェンの肝臓における発がん性作用機序検討試験として、ATP含有量、BrdU標識率（細胞増殖観察）、PROD活性及びBROD活性が測定された。陽性対照として、PB及びEGFが用いられた。

結果は表57及び58に示されている。

ヒト培養肝細胞に対しピジフルメトフェンは、10 μmol/L まで PB と同様に PROD 活性及び BROD 活性を誘導した。高濃度においては、細胞毒性のため酵素活性の増加は軽度であった。BrdU 標識率の増加は認められず、細胞増殖は認められなかった。（参照 2、75）

表 57 ヒト培養肝細胞での酵素活性試験結果

検体	溶媒対照 DMSO	ピジフルメトフェン				PB	
		5 μmol/L	10 μmol/L	25 μmol/L	35 μmol/L	100 μmol/L	1,000 μmol/L
ATP <sup>a</sup>	383,000 (100)	362,000 (95)	336,000↓ (88)	217,000↓ (57)	216,000↓ (57)	417,000 (109)	352,000 (92)
PROD 活性 <sup>b</sup>	0.11 (100)	0.32↑ (294)	0.37↑ (332)	0.28↑ (255)	0.29↑ (267)	0.21↑ (190)	0.37↑ (332)
BROD 活性 <sup>b</sup>	1.15 (100)	3.87↑ (337)	6.80↑ (593)	4.90↑ (427)	3.66 (319)	3.05↑ (266)	8.53↑ (744)

( ) : 対照群平均値を 100 とした値 / : 該当なし

↑↓ : P<0.05、↑↑↓ : P<0.01 (Dunnett 検定)

<sup>a</sup> : 単位 luminescence unit released、<sup>b</sup> : 単位 pmol resorufin/min/mg

表 58 ヒト培養肝細胞での複製的 DNA 合成試験結果

検体	溶媒対照 DMSO	ピジフルメトフェン				PB		EGF
		5 μmol/L	10 μmol/L	25 μmol/L	35 μmol/L	100 μmol/L	1,000 μmol/L	25 ng/mL
ATP <sup>a</sup>	268,000 (100)	330,000↑ (123)	285,000 (106)	205,000↓ (76.4)	178,000↓ (66.5)	353,000↑ (132)	291,000 (109)	
BrdU 標識率 (%)	0.27 (100)	0.26 (97.9)	0.32 (120)	0.10↓ (36.1)	0.07↓ (25.6)	0.30 (109)	0.31 (116)	1.76↑ (650)

( ) : 対照群平均値を 100 とした値 / : 該当なし

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (Dunnett 検定)

<sup>a</sup> : 単位 luminescence unit released

#### (4) ヒト、マウス及びラット CAR3 を用いたレポーターアッセイ

ピジフルメトフェンのヒト、マウス及びラット CAR3 への結合性を検討するために、ヒト、マウス及びラットの CAR3 発現プラスミド及び CYP2B6 の CAR 応答配列が組み込まれたレポーターベクターを哺乳類 COS-1 細胞に導入したレポーターアッセイが実施された。

ピジフルメトフェン及びモデルリガンド (ヒト、マウス及びラット CAR3 に対し、それぞれ CITCO、TCPOBOP 及び クロトリマゾール) を用いた CAR3 レポーターアッセイの結果は表 59 に示されている。

ピジフルメトフェンの添加により、ヒト、マウス及びラットの CAR3 の直接的活性化を介した CYP2B6 プロモーター活性化による転写活性の上昇が認められ、ピジフルメトフェンはヒト、マウス及びラット由来 CAR の直接活性化物質であることが示唆された。(参照 2、76)

表 59 CAR3 レポーターアッセイの結果 (変化率)

コンストラクト	モデル リガンド	ピジフルメトフェン			
		1 μmol/L	3 μmol/L	10 μmol/L	30 μmol/L
ヒト CAR3	10.3	1.47	4.78	12.6	14.8
マウス CAR3	45.3	24.0	33.7	31.8	20.0
ラット CAR3	95.4	2.85	14.3	36.8	41.9

注) 表中の数字は、溶媒対照群の値を 1 とした場合の変化率

#### (5) マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験

肝薬物代謝酵素誘導の関与について検討するため、ICR マウス [一群雌雄各 6 匹、衛星群 : 一群雌雄各 6 匹 (0 及び 7,000 ppm 投与群のみ 3 及び 7 日で中間と殺)] を用いた 28 日間混餌 (原体 : 0、500、1,500、4,000 及び 7,000 ppm) 投与による肝酵素誘導検討試験が実施された。

結果の概要は表 60 及び 61 に示されている。

ピジフルメトフェン投与群において、P450量並びにPROD活性及びBQ活性の増加が認められ、PROD活性の増加が顕著であった。一方で、PCO活性、EROD活性及びLAH活性の明確な増加は認められなかった。また、P450量並びにEROD活性、PROD活性及びBQ活性においては雌雄とも経時的な増加が認められた。以上の結果から、ピジフルメトフェンはPB様誘導物質と共通する特性を示していると考えられた。(参照2、77)

表 60 マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験結果 (28 日間投与)

投与量		0 ppm	500 ppm	1,500 ppm	4,000 ppm	7,000 ppm
雄	P450 量 <sup>a</sup>	0.51	0.78↑	0.84↑	0.84↑	0.90↑
	PCO 活性 <sup>b</sup>	15.5	9.97↓	13.0	11.2↓	10.7↓
	EROD 活性 <sup>c</sup>	25.6	18.0↓	18.4	21.2	34.8
	PROD 活性 <sup>c</sup>	2.77	32.7↑	25.6↑	25.0↑	42.5↑
	BQ 活性 <sup>b</sup>	1.73	2.58↑	2.05	4.63↑	6.13↑
	LAH 活性 <sup>b</sup>	4.12	5.39	10.4↑	10.2↑	14.5↑
雌	P450 量 <sup>a</sup>	0.55	0.65	0.74↑	0.95↑	0.87↑
	PCO 活性 <sup>b</sup>	14.1	8.31	7.16↓	7.97↓	6.78↓
	EROD 活性 <sup>c</sup>	23.8	26.2	19.1	32.8↑	33.1↑
	PROD 活性 <sup>c</sup>	7.50	38.8↑	40.3↑	31.7↑	23.6↑
	BQ 活性 <sup>b</sup>	4.31	4.28	6.38	10.8↑	10.8↑
	LAH 活性 <sup>b</sup>	4.19	2.91	4.13	2.14↓	4.22

↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Student の t 検定)

a : 単位 nmol/mg protein、b : 単位 nmol/min/mg protein、c : 単位 pmol/min/mg protein

表 61 マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験結果 (3、7 及び 28 日間投与)

投与期間		3 日		7 日		28 日	
投与量		0 ppm	7,000 ppm	0 ppm	7,000 ppm	0 ppm	7,000 ppm
雄	P450 量 <sup>a</sup>	0.47	0.97↑	0.49	0.99↑	0.51	0.90↑
	PCO 活性 <sup>b</sup>	12.5	8.85↓	15.5	10.5↓	15.8	10.7↓
	EROD 活性 <sup>c</sup>	17.6	63.0↑	30.3	59.9↑	25.6	34.8
	PROD 活性 <sup>c</sup>	2.21	22.2↑	1.70	35.3↑	2.77	42.5↑
	BQ 活性 <sup>b</sup>	1.70	7.55↑	1.76	9.54↑	1.73	6.13↑
	LAH 活性 <sup>b</sup>	5.51	9.90↑	6.31	12.4	4.12	14.5↑
雌	P450 量 <sup>a</sup>	0.42	0.76↑	0.44	0.77↑	0.55	0.87↑
	PCO 活性 <sup>b</sup>	12.2	9.25	18.1	7.59↓	14.1	6.78↓
	EROD 活性 <sup>c</sup>	43.8	85.7↑	51.7	68.2	23.8	33.1↑
	PROD 活性 <sup>c</sup>	4.76	61.1↑	5.85	63.8↑	7.50	23.6↑
	BQ 活性 <sup>b</sup>	2.46	8.67↑	4.07	10.1↑	4.31	10.8↑
	LAH 活性 <sup>b</sup>	2.47	3.20	5.49	4.05	4.19	4.22

↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Student の t 検定)

a : 単位 nmol/mg protein、b : 単位 nmol/min/mg protein、c : 単位 pmol/min/mg protein

<マウス肝細胞腫瘍発生機序のまとめ>

[14. (1)～(5)] の結果から、マウスの肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加は、マウスへのピジフルメトフェン投与により、CARの活性化による細胞増殖の亢進が起こり、それに起因したものと考えられた。しかし、ヒトにおいては、CARを活性化させるが、培養肝細胞における細胞増殖亢進は認められず、ピジフルメトフェンによる肝細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

#### (6) 肝ミクロソーム UDPGT への影響に関する試験 (ラット)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] の雄ラットの肝臓サンプルを用いて、チロキシンを基質とした肝ミクロソーム UDPGT 活性への影響について検討された。

250 ppm以上投与群において、UDPGT活性の増加が認められた。(参照2、78)

#### (7) 甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響に関する試験 (ラット)

Wistar Hannover ラットから調製した甲状腺ミクロソームにピジフルメトフェンを 0.007、0.1、1.5 及び 10  $\mu\text{M}$  の用量で添加して、TPO 活性に対する影響が検討された。

いずれの処理区においてもTPO活性に対する影響は認められなかった。(参照2、79)

<ラット甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発生機序のまとめ>

[14. (6)及び(7)] の結果から、ラットで認められた甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は、ピジフルメトフェン投与による甲状腺への直接的な影響によるものではなく、ピジフルメトフェンの肝臓におけるUDPGT活性の誘導による甲状腺ホルモンの代謝亢進及びそれに伴う甲状腺への刺激増加による二次的影響と考えられた。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピジフルメトフェン」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したピジフルメトフェンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は少なくとも低用量単回投与群の雄で 81.3%、雌で 87.0%、高用量単回投与群の雄で 18.4%、雌で 48.6%であった。残留放射能濃度は、肝臓、腎臓及び副腎で高く認められた。投与放射能は主に糞中に排泄され、胆汁中排泄率は低用量単回投与群で 65.7% $\text{TAR}$  ~ 80.5% $\text{TAR}$ 、高用量単回投与群では雄で 15.1% $\text{TAR}$  ~ 19.3% $\text{TAR}$ 、雌で 35.8% $\text{TAR}$  ~ 40.7% $\text{TAR}$  であった。未変化のピジフルメトフェンは主に糞中で認められ、尿、胆汁及び血漿中にはほとんど認められなかった。各試料の主要代謝物として、尿では Ah-glu、C-glu、L、H 及び H-sul、糞では Ad、Ah2、D、L、P 及び Uh、胆汁では Ah-glu、C-glu、Ch-glu、D-glu、Md2-cys、Mh-glu、R-glu 及び S-glu、血漿では C-glu、F、H、H-sul、I-sul 及び L が、それぞれ認められた。

畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、可食部における主な成分として未変化のピジフルメトフェンのほか、10% $\text{TRR}$  を超える代謝物として Ah、F、G（抱合体を含む。）、H（抱合体を含む。）、L（抱合体を含む。）及び N が認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識したピジフルメトフェンの植物体内運命試験の結果、残留放射能の主な成分は未変化のピジフルメトフェンであり、代謝物として B 及び C が認められたが、いずれも 10% $\text{TRR}$  未満であった。

ピジフルメトフェンを分析対象化合物とした国内における作物残留試験の結果、ピジフルメトフェンの最大残留値は小麦（玄麦）の 0.368 mg/kg であった。ピジフルメトフェンを分析対象化合物とした海外における作物残留試験の結果、ピジフルメトフェンの最大残留値はほうれんそう（茎葉）の 16 mg/kg であった。ピジフルメトフェンを分析対象化合物とした後作物残留試験の結果、いずれの試料においても定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

ピジフルメトフェン並びに代謝物 Ah2、F、H、L 及び N を分析対象化合物とした畜産物残留試験（ウシ）の結果、15 mg/kg 飼料投与群におけるピジフルメトフェン並びに代謝物 Ah2 及び H の最大残留値は、それぞれ 0.02（腸間膜脂肪、皮下脂肪及び肝臓）、0.06（肝臓及び腎臓）、0.02（クリーム） $\mu\text{g/g}$  であり、代謝物 F、N 及び L はいずれの試料においても定量限界（0.01  $\mu\text{g/g}$ ）未満であった。また、ピジフルメトフェン及び代謝物 H を分析対象化合物とした畜産物残留試験（ニワトリ）の結果、3 mg/kg 飼料投与群におけるピジフルメトフェンはいずれの試料においても定量限界（0.01  $\mu\text{g/g}$ ）未満であり、代謝物 H の最大残留値は 0.01  $\mu\text{g/g}$ （卵黄）であった。

各種毒性試験結果から、ピジフルメトフェン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び甲状腺（重量増加）に認められた。

繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加が認められたが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。また、メカニズム試験の結果から、ピジフルメトフェンによる肝細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

植物体内運命試験の結果、可食部及び飼料に利用する部位において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として Ah、F、G (抱合体を含む。)、H (抱合体を含む。)、L (抱合体を含む。 ) 及び N が認められたが、Ah、L 及び N はラットにおいて認められた。代謝物 G はラットにおいて認められなかったが、急性毒性試験、90 日間亜急性毒性試験及び発生毒性試験の結果、毒性はピジフルメトフェンと同等又はそれ以下であり、遺伝毒性試験は陰性であった。代謝物 F 及び H は畜産動物を用いた運命試験の結果、ピジフルメトフェンよりも残留値が高いものがあり、代謝物 F については急性毒性がピジフルメトフェンと比べてやや強いものの、28 日間亜急性毒性試験においてピジフルメトフェンと比べて重篤な影響は認められず、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。また、代謝物 F 及び H はラットにおいて認められ、畜産動物を用いた体内運命試験及び畜産物残留試験の結果から残留値は僅かと考えられた。以上から、農産物及び畜産物の暴露評価対象物質をピジフルメトフェン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 62 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 63 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の 9.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.099 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、ピジフルメトフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量 30 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた一般薬理試験において、最小毒性量 100 mg/kg 体重で自発運動量減少が認められたが、ラットを用いた急性神経毒性試験において、当該所見の無毒性量 100 mg/kg 体重が得られていることを総合的に判断して、食品安全委員会は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量 30 mg/kg 体重/日を急性参照用量 (ARfD) の設定根拠とすることが妥当と考えた。したがって、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.099 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<参考>

<JMPR (2018 年) >

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

aRfD	0.3 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

<EPA (2018 年) >

cRfD	0.092 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発がん性試験



(動物種)	マウス
(期間)	80 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.2 mg/kg 体重/日
(不确实係数)	100

aRfD	1 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(不确实係数)	100

<APVMA (2018 年) >

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性試験
(動物種)	ラット
(期間)	52 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(不确实係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

(参照 80~82)

表 62 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、250、1,500、 8,000、16,000 ppm 雄：0、18.6、111、 578、1,190 雌：0、21.6、127、 727、1,330	雄：18.6 雌：127	雄：111 雌：727	雌雄：肝細胞肥大、 甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等
	2 年間 慢性毒性 /発がん 性併合試 験	雄：0、200、1,000、 6,000 ppm 雌：0、150、450、 1,500 ppm 雄：9.9、51.0、319 雌：10.2、31.0、 102	雄：9.9 雌：10.2	雄：51.0 雌：31.0	雌雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少  (発がん性は認められ ない)
	2 世代 繁殖試験	雄：0、150、750、 4,500 ppm 雌：0、150、450、 1,500 ppm P 雄：0、9.1、46.1、 277 P 雌：0、11.9、 36.1、116 F <sub>1</sub> 雄：0、11.9、 59.1、364 F <sub>1</sub> 雌：0、14.1、 42.4、141	親動物 P 雄：46.1 P 雌：116 F <sub>1</sub> 雄：59.1 F <sub>1</sub> 雌：141  児動物 P 雄：46.1 P 雌：36.1 F <sub>1</sub> 雄：59.1 F <sub>1</sub> 雌：42.4	親動物 P 雄：277 P 雌：— F <sub>1</sub> 雄：364 F <sub>1</sub> 雌：—  児動物 P 雄：277 P 雌：116 F <sub>1</sub> 雄：364 F <sub>1</sub> 雌：141	親動物 雄：肝絶対及び補正 重量増加等 雌：毒性所見なし 児動物：体重増加抑 制等  (繁殖能に対する影響 は認められない)
	発生毒性 試験	0、10、30、100	母動物：30 胎児：100	母動物：100 胎児：—	母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 4,000、7,000 ppm 雄：0、17.5、81.6、 630、1,160 雌：0、20.4、106、 846、1,480	雄：81.6 雌：846	雄：630 雌：1,480	雌雄：Chol 増加、肝 絶対及び補正重量増 加等
	80 週間発 がん性試 験	0、75、375、2,250 ppm 雄：0、9.2、45.4、 288 雌：0.9.7、48.4、 306	雄：45.4 雌：48.4	雄：288 雌：306	雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少等  (雄で肝細胞腺腫及び 癌の発現頻度増加)

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
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、100、500	母動物：500 胎児：500	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒 性所見なし  (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、300、1,000	雌雄：30	雌雄：300	雄：ALP 及び TG 増 加等 雌：体重減少/増加抑 制
	1年間 慢性毒性 試験	0、30、100、300	雌雄：100	雌雄：300	雌雄：肝絶対、比及 び補正重量増加等
ADI			NOAEL：9.9 SF：100 ADI：0.099		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：最小毒性量は設定できなかった。

表 63 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	雌：0、100、300、 2,000	100 雌雄：異常歩行、異常姿勢等
	一般薬理試験 (自発運動量)	雌：0、100、300、 2,000	— 自発運動量減少
	一般薬理試験 (体温)	雌：0、100、300、 2,000	100 体温低下
	急性神経毒性 試験①	雌雄：0、100(雌)、 300(雄)、1,000、 2,000	雄：300 雌：100 雄：体重減少/増加抑制 雌：自発運動量減少等
	急性神経毒性 試験②	雌：0、100、300、 1,000	100 自発運動量減少及び体温低下
	発生毒性試験	雌：0、10、30、100	母動物：30 母動物：体重増加抑制
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

—：無毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
Ah	ピジフルメトフェンのヒドロキシ体
Ah1	3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -[hydroxyl-1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)ethyl]- <i>N</i> -methoxy-1-methylpyrazole-4-carboxamide
Ah2	3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -methoxy-1-methyl- <i>N</i> -[1-methyl-2-(2,4,6-trichloro-3-hydroxyphenyl)ethyl]pyrazole-4-carboxamide
Ad	ピジフルメトフェンのジヒドロキシ体
Ah-sul	Ah の硫酸抱合体
Ah-glu	Ah のグルクロン酸抱合体
Ad-glu	Ad のグルクロン酸抱合体
B	3-(difluoromethyl)-1-methyl- <i>N</i> -[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)ethyl]pyrazole-4-carboxamide
Bh	B のヒドロキシ体
Bh1	B のフェニルエチル部位のヒドロキシ体
C	3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -methoxy- <i>N</i> -[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)ethyl]-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
Ch	C のヒドロキシ体
Ch1	C のフェニルエチル部位のヒドロキシ体
C-glu	C のグルクロン酸抱合体
Ch-sul	Ch の硫酸抱合体
Ch-glu	Ch のグルクロン酸抱合体
D	3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -hydroxy-1-methyl- <i>N</i> -[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)ethyl]pyrazole-4-carboxamide
D-glu	D のグルクロン酸抱合体
E	<i>N</i> -[2-(2,6-dichloro-4-hydroxy)-phenyl-1-methyl-ethyl]-3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -methoxy-1-methylpyrazole-4-carboxamide
F	3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxamide
G	3-(difluoromethyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxylic acid
H	2,4,6-trichlorophenol
H-sul	2,4,6-trichlorophenyl sulfate
H-glu	3,4,5-trihydroxy-6-(2,4,6-trichlorophenoxy)oxane-2-carboxylic acid
I	2,4,6-trichloro-3-hydroxyphenol
I-sul	2,4,6-trichloro-3-hydroxyphenyl sulfate
J	3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)- <i>N</i> -methoxy-1-methylpyrazole-4-carboxamide
J-glu	J のグルクロン酸抱合体
K	2,4,6-trichlorobenzyl alcohol
K-glu	3,4,5-trihydroxy-6-(2,4,6-trichlorobenzoy)oxane-2-carboxylic acid
L	2-[[3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carbonyl]-methoxy-amino]propanoic acid
M	<i>N</i> -[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methylethyl]-3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -methoxy-1-methylpyrazole-4-carboxamide
Mh	ピジフルメトフェンの脱クロロ、ヒドロキシ体
Mh1	M のヒドロキシ体
Mh2	<i>N</i> -[2-(2,4-dichloro-6-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -methoxy-1-methylpyrazole-4-carboxamide

記号	化学名
Md	ピジフルメトフェンの脱クロロ、ジヒドロキシ体
Md1	M のフェニルエチル部位のジヒドロキシ体
Md2	M のジヒドロキシ体
Mh-glu	Mh のグルクロン酸抱合体
Md-glu	Md のグルクロン酸抱合体
Md2-cys	Md2 のシステイン抱合体
N	2-{{3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carbonyl}- amino}propanoic acid
O	2-[3-(difluoromethyl)-1 <i>H</i> pyrazole-4-carbonyl]- methoxy-amino]propanoic acid
P	ピジフルメトフェンの脱クロロ、ヒドロキシ、チオメチル体
Ph	P のヒドロキシ体
P-glu	P のグルクロン酸抱合体
Q	3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)- <i>N</i> -methoxy-pyrazole-4-carboxamide
Q-glu	Q のグルクロン酸抱合体
R	C の脱クロロ、ヒドロキシ体
R-glu	R のグルクロン酸抱合体
S	3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -hydroxy- <i>N</i> -[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)ethyl]pyrazole-4-carboxamide
Sh	S のヒドロキシ体
Sd	S のジヒドロキシ体
S-glu	S のグルクロン酸抱合体
T	ピジフルメトフェンの脱クロロ、デスメチル、ヒドロキシ体
U	ピジフルメトフェンのデスメチル体
Uh	U のヒドロキシ体
V	3-{{3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carbonyl}-methoxy-amino}-butanoic acid
W	3-{{3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carbonyl]amino}-butanoic acid

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
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) ]
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン- <i>O</i> -デベンジラーゼ
BQ	ベンジルオキシキノリン- <i>O</i> -デベンジラーゼ
CAR	恒常性アンドロスタン受容体の同義語 (constitutively active receptor)
Chol	コレステロール
CITCO	6-(4-クロロフェニル)イミダゾ[2,1- <i>b</i> ][1,3]チアゾール-5-カルバルデヒド - <i>O</i> -(3,4-ジクロロベンジル)オキシム
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
EGF	上皮成長因子
EROD	エトキシレゾルフィン- <i>O</i> -デエチラーゼ
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) ]
Glob	グロブリン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LAH	ラウリン酸 12-水酸化酵素
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
Mon	単球数
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PCO	パルミトイル CoA オキシダーゼ
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン- <i>O</i> -デペンチラーゼ
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TCPOBOP	1,4-ビス[2-(3,5-ジクロロピリジロキシ)]ベンゼン
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TPO	甲状腺ペルオキシダーゼ
TRR	総残留放射能
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内) >

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ピジフルメトフェン	
					最大値	平均値
小麦 (露地) (玄麦) 平成 27 年度	4	183 <sup>FL</sup>	2	7	0.126	0.120
				14	0.084	0.082
				21	0.073	0.073
		170 <sup>FL</sup>	2	7	0.368	0.358
				14	0.111	0.110
				21	0.112	0.111
	171~178 <sup>FL</sup>	2	7	0.203	0.198	
			14	0.156	0.155	
			21	0.075	0.072	
	183 <sup>FL</sup>	2	7	0.203	0.198	
			14	0.124	0.124	
			21	0.069	0.068	
小麦 (露地) (玄麦) 平成 28 年度	2	183 <sup>FL</sup>	2	7	0.069	0.068
				14	0.023	0.022
				21	0.022	0.022
	170 <sup>FL</sup>	2	7	0.191	0.188	
			14	0.100	0.098	
			21	0.089	0.088	

FL : フロアブル剤



<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
小麦 (米国) (玄麦) 2015年	20	150 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	20	0.07
				23	0.12
				45	0.02
				44、48、 <u>53</u> 、58、62	0.06
				29	0.04
				33	0.07
				32	0.05
				33	0.19
				16	0.12
				52	0.07
				22	0.09
				29	0.05
				16	0.16
				47	0.04
				21、27、32、36、 <u>42</u>	0.13
				19	0.22
				40	0.06
				28	0.10
33	0.08				
74	0.02				
小麦 (米国) (玄麦) 2015年	20	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	20	0.17
				23	0.11
				45	0.05
				53	0.05
				29	0.03
				33	0.11
				32	0.04
				33	0.12
				16	0.15
				52	0.04
				22	0.08
				29	0.10
				16	0.18
				47	0.06
				32	0.09
				19	0.23
				40	0.06
				28	0.12
33	0.16				
74	<0.01				

作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
小麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	12	150 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	41	0.12
				39	0.06
				38	0.06
				48	0.07
				44	0.06
				44	0.04
				41	0.10
				47	0.03
				40	0.03
				46	0.12
				48	0.06
45	0.04				
小麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	13	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	29、36、41、 <u>47</u> 、51	0.23
				39	0.05
				38	0.04
				48	0.06
				44	0.04
				44	0.02
				41	0.10
				47	0.02
				40	0.04
				56	0.12
				46	0.04
48	0.06				
35、40、45、49、54	0.05				
大麦 (米国) (玄麦) 2015年	12	150 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	36	0.82
				<u>49</u> 、54、59、63、68	0.52
				21	1.1
				28	1.7
				16	1.9
				27	0.43
				52	0.08
				24、29、 <u>34</u> 、39、45	0.26
				45	0.04
				21	2.6
				26	0.59
44	0.19				
大麦 (米国) (玄麦) 2015年	12	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	36	0.76
				59	0.18
				21	0.98
				28	3.0
				16	1.9
27	0.22				

作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
				52	0.08
				34	0.31
				45	0.08
				21	2.2
				26	0.72
				44	0.10
大麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	9	150 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	36	0.55
				47	0.20
				42	0.09
				41	0.46
				50	0.23
				40	0.15
				48	0.58
				42	0.07
				48	0.11
大麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	9	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	36	0.46
				47	0.11
				42	0.20
				41	0.66
				50	0.15
				40	0.14
				48	0.30
				31、38、 <u>42</u> 、46、51	0.06
				38、43、48、 <u>52</u> 、57	0.07
				オート麦 (米国) (玄麦) 2015年	16
43	0.39				
18	0.08				
28	0.14				
22	0.21				
24、29、 <u>34</u> 、39、44	0.06				
7、 <u>11</u> 、16、21、25	0.30				
46	0.10				
23	2.1				
33	<0.01				
19	0.73				
16	1.3				
52	0.24				
29	0.39				
27	0.42				
28	0.20				

作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
オート麦 (米国) (玄麦) 2015年	16	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	30	0.12
				43	0.51
				18	0.08
				28	0.12
				22	0.16
				34	0.06
				16	0.27
				46	0.14
				23	1.5
				33	0.41
				19	0.94
				16	1.5
				52	0.24
				29	0.48
				27	0.54
				オート麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	12
40	0.17				
28	0.68				
51	0.13				
37	0.59				
54	0.09				
39	0.44				
52	0.14				
46	0.22				
36	0.14				
56	0.28				
61	0.19				
42	0.11				
オート麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	12	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	40	0.23
				28	0.66
				51	0.15
				37	0.66
				54	0.09
				39	0.26
				52	0.20
				36、42、46、 <u>51</u> 、56	0.16
				36	0.15
				56	0.32
				61	0.18
				33、38、 <u>42</u> 、47、53	0.09

作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
飼料用 とうもろこし (米国) (子実) 2015年	20	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	28	<0.01
				28	<0.01
				31	<0.01
				31	<0.01
				28	<0.01
				31	<0.01
				31	<0.01
				29	<0.01
				28	<0.01
				28	<0.01
				30	<0.01
				31	<0.01
				30	<0.01
				30	<0.01
				29	<0.01
				32	<0.01
				30	0.01
				<i>19、25、29、33、38</i>	<0.01
<i>20、26、30、34、40</i>	<0.01				
29	<0.01				
飼料用 とうもろこし (米国) (子実) 2015年	20	125 <sup>EC</sup> + 125 <sup>EC</sup>	2	28	<0.01
				28	<0.01
				31	<0.01
				31	<0.01
				28	<0.01
				31	<0.01
				31	<0.01
				29	<0.01
				28	<0.01
				28	<0.01
				30	<0.01
				31	<0.01
				30	<0.01
				30	<0.01
				29	<0.01
				32	<0.01
				30	<0.01
				29	<0.01
30	<0.01				
<i>20、24、29、35、42</i>	<0.01				

作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
ポップコーン (米国) (子実) 2015年	3	150 <sup>FL</sup> + 150 <sup>FL</sup>	2	31	<0.01
				30	<0.01
				28	<0.01
ポップコーン (米国) (子実) 2015年	3	150 <sup>EC</sup> + 150 <sup>EC</sup>	2	31	<0.01
				30	<0.01
				28	<0.01
未成熟 とうもろこし (米国) (子実+穂軸) 2015年	12	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	7	<0.01
				<u>1</u> 、 <u>3</u> 、 <u>7</u> 、10、14	<0.01
				7	<0.01
				6	<0.01
				7	<0.01
				<u>1</u> 、 <u>3</u> 、 <u>7</u> 、10、15	<0.01
				8	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
だいず (米国) (子実) 2015年	21	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	14	<0.01
				14	0.02
				14	<0.01
				14	<0.01
				14	0.03
				<u>7</u> 、 <u>10</u> 、14、18、 <u>21</u>	0.37
				14	0.29
				14	0.01
				14	0.09
				14	0.06
				14	0.01
				14	0.03
				14	0.03
				14	0.01
				14	0.04
				14	0.03
				<u>7</u> 、 <u>10</u> 、14、18、 <u>21</u>	0.02
				14	<0.01
14	0.01				
14	0.03				
14	0.03				

作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
だいず (米国) (子実) 2015年	21	200 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	14	<0.01
				14	<0.01
				14	<0.01
				7、10、 <u>14</u> 、18、21	<0.01
				14	0.01
				14	0.17
				14	0.13
				14	<0.01
				14	0.06
				14	0.05
				14	0.04
				14	0.01
				14	0.02
				14	<0.01
				14	0.02
				14	0.01
				14	0.02
				えんどう (米国) (乾燥子実) 2015年	5
14	0.04				
14	0.05				
7、10、 <u>14</u> 、17、21	0.09				
14	0.06				
えんどう (米国) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	14	0.05
				14	0.04
				14	0.06
				14	0.10
				14	0.02
えんどう (カナダ) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	14	0.05
				15	0.06
				15	0.03
				15	0.05
				14	0.02
えんどう (カナダ) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	14	0.03
				15	0.06
				15	0.01
				15	0.02
				7、10、14、17、 <u>21</u>	0.02

作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
豆類 (米国) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	7、10、 <u>14</u> 、17、21	<0.01
				14	0.24
				14	0.06
				14	<0.01
				14	<0.01
豆類 (米国) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	14	<0.01
				14	0.22
				14	0.03
				14	0.02
				14	<0.01
豆類 (カナダ) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	14	<0.01
				15	<0.01
				14	<0.01
				15	0.01
				15	0.09
豆類 (カナダ) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	7、10、 <u>14</u> 、17、21	<0.01
				15	<0.01
				14	<0.01
				15	<0.01
				15	0.10
らっかせい (米国) (仁) 2015年	12	50 <sup>FL</sup> + 50 <sup>FL</sup> + 50 <sup>FL</sup> + 50 <sup>FL</sup>	4	14	<0.01
				14	<0.01
				7、10、 <u>14</u> 、17、21	<0.01
				14	<0.01
				14	<0.01
				15	<0.01
				14	<0.01
				12	<0.01
				14	<0.01
				14	0.02
				15	<0.01
らっかせい (米国) (仁) 2015年	12	50 <sup>EC</sup> + 50 <sup>EC</sup> + 50 <sup>EC</sup> + 50 <sup>EC</sup>	4	7、10、14、17、21	<0.01
				14	<0.01
				14	0.02
				14	<0.01
				14	<0.01
				15	<0.01
				14	<0.01
				12	<0.01
				14	<0.01
				14	0.01
				15	<0.01



作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
				15	0.01
ばれいしょ (米国) (塊茎) 2015年	16	117 <sup>FL</sup> + 117 <sup>FL</sup> + 117 <sup>FL</sup>	3	7	<0.01
				7	<0.01
				6	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				0、3、 <u>7</u> 、14	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				6	<0.01
				6	<0.01
				7	<0.01
				6	<0.01
				7	<0.01
				0、3、 <u>8</u> 、14	<0.01
6	<0.01				
ばれいしょ (カナダ) (塊茎) 2015年	10	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	3	6	<0.01
				6	<0.01
				0、3、7、 <u>10</u> 、 <u>14</u>	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				0、3、7、 <u>11</u> 、 <u>13</u>	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
レタス (米国) (茎葉) 2015年	8	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	0	0.78
				0	2.3
				0	2.4
				0	0.51
				0	2.6
				0	4.5
				0	1.2
リーフレタス (米国) (茎葉) 2015年	8	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	0	4.4
				0	5.5
				0	1.7
				0	7.7
				0	3.5
				<u>0</u> 、1、3、7、10	9.7
				0	11
				0	12

作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
ほうれんそう (米国) (茎葉) 2015年	8	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	0	9.2
				0	13
				0	16
				0	13
				0	14
				0	12
				0	7.5
				0	9.7
セロリ (米国) (茎葉) 2015年	8	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	0	4.8
				0	5.4
				0	3.9
				0	4.3
				0	4.5
				0	2.6
				0	2.7
				0	8.1
トマト (米国) (果実) 2015年	12	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.08
				0	0.11
				0	0.27
				0	0.28
				0	0.08
				0	0.08
				0	0.16
				0	0.20
				0、 <u>3</u> 、7、10、14	0.23
				0、3、7、 <u>10</u> 、14	0.08
				0	0.04
				0	0.13
ピーマン (米国) (果実) 2015年	6	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.08
				0	0.37
				0	0.17
				0	0.06
				0	0.26
				<u>0</u> 、3、7、11、14	0.08
とうがらし (米国) (果実) 2015年	3	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.09
				0	0.14
				0	0.26

作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
カンタロープ (米国) (果実) 2015年	6	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.11
				0	0.16
				0	0.07
				0	0.15
				0	0.08
				<u>0</u> 、1、2、6、9	0.17
サマースカッ シュ (米国) (果実) 2015年	6	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.16
				0	0.06
				0	0.10
				0	0.21
				0	0.18
				<u>0</u> 、1、4、6、9	0.06
きゅうり (米国) (果実) 2015年	10	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.14
				0	0.11
				0	0.11
				0	0.16
				0	0.11
				<u>0</u>	0.26
				<u>0</u> 、1、3、6、9	0.12
				<u>0</u>	0.11
				<u>0</u>	0.23
				<u>0</u>	0.19
ぶどう (米国) (果実) 2015年	12	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	14	0.37
				<u>7</u> 、 <u>9</u> 、 <u>14</u> 、19、21	0.39
				14	<0.01
				14	0.16
				14	0.61
				14	0.37
				14	0.05
				14	0.51
				<u>7</u> 、 <u>10</u> 、 <u>14</u> 、18、21	0.20
				14	0.30
				14	0.77
				13	0.16
なたね (米国) (種子) 2015年	8	125 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	<u>20</u> 、 <u>25</u> 、30、35、40	0.19
				25	0.03
				30	0.18
				31	0.09
				31	0.03
				29	0.17
				32	0.02
				<u>20</u> 、 <u>25</u> 、 <u>30</u> 、35、40	0.04

作物名 (国) (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)
					ピジフルメトフェン (最大値)
なたね (米国) (種子) 2015年	8	125 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	30	0.05
				25	0.05
				30	0.18
				31	0.10
				31	0.02
				29	0.17
				32	0.02
				30	0.02
なたね (カナダ) (種子) 2015年	13	125 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	29	0.05
				29	0.19
				31	0.69
				31	0.14
				30	0.02
				29	0.46
				31	0.05
				30	0.04
				31	0.09
				30	0.35
				29	0.15
				30	0.10
なたね (カナダ) (種子) 2015年	13	125 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	29	0.06
				29	0.05
				31	0.06
				31	0.12
				<i>21、25、30、<u>35</u>、41</i>	0.03
				29	0.33
				31	0.03
				30	0.05
				31	0.07
				30	0.24
				29	0.06
				<i>20、24、30、35、<u>41</u></i>	0.11
30	0.01				

FL：フロアブル剤、EC：乳剤

下線：複数の PHI のうち、最大残留値を認めた日数。

斜体：申請中の適用範囲から大幅に外れる経過日数。

<別紙 5 : 畜産物残留試験成績 (泌乳牛) >

① 乳汁及び乳製品中残留値

試料	投与群	試料採取日 (日)	残留値(μg/g)							
			ピジフルメトフェン		F		H		N	
			最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
乳汁	15 mg/kg 飼料	1	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—
		3	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—
		5	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—
		7	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—
		10	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—
		14	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—
		17	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—
		21	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—
		24	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—
		28	—	—	—	—	<0.01	<0.01	—	—
	45 mg/kg 飼料	1	<0.01	<0.01	—	—	<0.01	<0.01	—	—
		3	<0.01	<0.01	—	—	0.01	<0.01	—	—
		5	<0.01	<0.01	—	—	0.02	0.01	—	—
		7	<0.01	<0.01	—	—	0.02	0.02	—	—
		10	<0.01	<0.01	—	—	0.02	0.01	—	—
		14	<0.01	<0.01	—	—	0.02	0.02	—	—
		17	<0.01	<0.01	—	—	0.02	0.01	—	—
		21	<0.01	<0.01	—	—	0.02	0.01	—	—
		24	<0.01	<0.01	—	—	0.02	0.02	—	—
		28	<0.01	<0.01	—	—	0.02	0.01	—	—
	150 mg/kg 飼料	1	<0.01	<0.01	ND	ND	0.06	0.06	<0.01	<0.01
		3	0.01	0.01	ND	ND	0.09	0.09	<0.01	<0.01
		5	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.08	<0.01	<0.01
		7	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.09	<0.01	<0.01
		10	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.09	0.09	<0.01	<0.01
		14	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.09	0.08	<0.01	<0.01
		17	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.09	0.08	<0.01	<0.01
		21	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.09	<0.01	<0.01
		24	0.02	0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.09	<0.01	<0.01
		28	0.02	0.01	<0.01	<0.01	0.08	0.07	0.01	<0.01
無脂肪 乳	15 mg/kg 飼料	14	—	—	—	—	<0.01	<0.01	ND	ND
		28	—	—	—	—	<0.01	<0.01	ND	ND
	45 mg/kg 飼料	14	—	—	—	—	0.01	0.01	<0.01	<0.01
		28	—	—	—	—	0.01	0.01	<0.01	<0.01

試料	投与群	試料 採取日 (日)	残留値(μg/g)							
			ピジフルメト フェン		F		H		N	
			最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
	150 mg/kg 飼料	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.08	0.08	<0.01	<0.01
		28	ND	ND	<0.01	<0.01	0.09	0.08	0.01	<0.01
クリーム	15 mg/kg 飼料	14	0.01	0.01	—	—	0.02	<0.01	—	—
		28	0.01	0.01	—	—	0.01	<0.01	—	—
	45 mg/kg 飼料	14	0.04	0.03	—	—	0.02	0.02	—	—
		28	0.04	0.04	—	—	0.02	0.02	—	—
	150 mg/kg 飼料	14	0.14	0.13	ND	ND	0.06	0.06	<0.01	<0.01
		28	0.20	0.16	ND	ND	0.05	0.05	<0.01	<0.01

— : 分析せず ND : 検出されず

## ② 組織及び脂肪中残留値

試料	投与群	残留値(μg/g)							
		ピジフルメト フェン		Ah2		H		L	
		最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
筋肉	15 mg/kg 飼料	—	—	—	—	—	—	—	—
	45 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	—	—	—	—	—	—
	150 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	—	—	<0.01	<0.01	—	—
腎臓周辺 脂肪	15 mg/kg 飼料	0.01	0.01	—	—	ND	ND	—	—
	45 mg/kg 飼料	0.06	0.05	—	—	0.01	<0.01	—	—
	150 mg/kg 飼料	0.11	0.08	—	—	0.01	<0.01	—	—
腸間膜 脂肪	15 mg/kg 飼料	0.02	0.01	—	—	—	—	—	—
	45 mg/kg 飼料	0.06	0.05	—	—	—	—	—	—
	150 mg/kg 飼料	0.17	0.10	—	—	<0.01	<0.01	—	—
皮下脂肪	15 mg/kg 飼料	0.02	<0.01	—	—	—	—	—	—
	45 mg/kg 飼料	0.04	0.02	—	—	—	—	—	—
	150 mg/kg 飼料	0.11	0.05	—	—	<0.01	<0.01	—	—
肝臓	15 mg/kg 飼料	0.02	0.01	0.06	0.04	<0.01	<0.01	—	—
	45 mg/kg 飼料	0.05	0.04	0.36	0.22	0.03	0.03	ND	ND
	150 mg/kg 飼料	0.12	0.09	0.59	0.56	0.08	0.07	<0.01	<0.01
腎臓	15 mg/kg 飼料	—	—	0.06	0.05	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	45 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	0.24	0.17	0.05	0.05	0.02	0.02
	150 mg/kg 飼料	0.03	0.02	0.58	0.41	0.21	0.17	0.10	0.08

— : 分析せず ND : 検出されず

<別紙 6 : 畜産物残留試験成績 (産卵鶏) >

試料	投与群	試料 採取日 <sup>a</sup> (日)	残留値(μg/g)			
			ピジフルメトフェン		H	
			最大値	平均値	最大値	平均値
全卵	3 mg/kg 飼料	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		17	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		24	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	9 mg/kg 飼料	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		3	<0.01	<0.01	0.01	0.01
		7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
		10	<0.01	<0.01	0.01	0.01
		14	0.01	0.01	0.01	0.01
		17	0.01	0.01	0.01	0.01
		24	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	30 mg/kg 飼料	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		3	0.03	0.03	0.02	0.01
		7	0.03	0.02	0.03	0.03
		10	0.03	0.02	0.04	0.03
		14	0.03	0.02	0.04	0.03
		17	0.03	0.02	0.04	0.03
		24	0.03	0.02	0.04	0.03
卵白	3 mg/kg 飼料	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	9 mg/kg 飼料	21	0.02	0.01	<0.01	<0.01
		28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	30 mg/kg 飼料	21	0.04	0.03	<0.01	<0.01
		28	0.03	0.03	<0.01	<0.01
		31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		38	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試料	投与群	試料 採取日 (日)	残留値(μg/g)			
			ピジフルメトフェン		H	
			最大値	平均値	最大値	平均値
卵黄	3 mg/kg 飼料	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		28	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	9 mg/kg 飼料	21	<0.01	<0.01	0.02	0.02
		28	<0.01	<0.01	0.03	0.02
	30 mg/kg 飼料	21	0.01	0.01	0.06	0.05
		28	0.01	0.01	0.07	0.05
		31	<0.01	<0.01	0.05	0.04
		35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		38	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
筋肉	3 mg/kg 飼料	28	—	—	—	—
	9 mg/kg 飼料	28	—	—	—	—
	30 mg/kg 飼料	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	3 mg/kg 飼料	28	—	—	—	—
	9 mg/kg 飼料	28	—	—	—	—
	30 mg/kg 飼料	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎臓	3 mg/kg 飼料	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	9 mg/kg 飼料	28	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	30 mg/kg 飼料	28	<0.01	<0.01	0.05	0.05
		31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	3 mg/kg 飼料	28	—	—	—	—
	9 mg/kg 飼料	28	—	—	—	—
	30 mg/kg 飼料	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

— : 分析せず      a : 投与開始後日数



<別紙 7：推定摂取量>

農畜産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.358	59.8	21.4	44.3	15.9	69.0	24.7	49.9	17.9
牛・筋肉と脂肪	0.02	15.3	0.31	9.7	0.19	20.9	0.42	9.9	0.20
牛・肝臓	0.02	0.1	0.00	0	0.00	1.4	0.03	0	0.00
牛・その他の 食用部分	0.02	0.5	0.01	0	0.00	3.4	0.07	0.4	0.01
その他陸棲哺乳 類・筋肉と脂肪 と肝臓と腎臓と 食用部分	0.02	0.4	0.01	0.1	0.00	0.4	0.01	0.4	0.01
合計			21.7		16.1		25.2		18.1

- ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数によるピジフルメトフェンの平均残留値のうち最大値を用いた（参照 別紙 3）。
- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 83）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたピジフルメトフェンの推定摂取量（μg/人/日）
- ・牛及びその他陸生哺乳類に関する畜産物残留値は、飼料として利用される作物におけるピジフルメトフェンの残留値を考慮して、畜産物残留試験（ウシ）の 15 mg/kg 飼料投与群におけるピジフルメトフェンの最大残留値を用いた（参照 別紙 5）。
- ・鶏及びその他家きんに関する畜産物残留値は、飼料として利用される作物におけるピジフルメトフェンの残留値を考慮して、畜産物残留試験（ニワトリ）の 3 mg/kg 飼料投与群におけるピジフルメトフェンの最大残留値を用いた（参照 別紙 6）。
- ・『牛・その他食用部分』及び『その他陸棲ほ乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、牛の推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値を用いた。
- ・牛・腎臓及び乳は、15 mg/kg 飼料投与群におけるピジフルメトフェンがいずれも定量限界（0.01 μg/g）未満であったため、摂取量の計算に用いなかった。
- ・鶏及びその他家きんに関する畜産物は、3 mg/kg 飼料投与群におけるピジフルメトフェンがいずれも定量限界（0.01 μg/g）未満であったため、摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

- 1 食品健康評価について（平成 31 年 4 月 17 日付け厚生労働省発生食 0417 第 11 号）
- 2 ピジフルメトフェン 試験成績の概要及び考察（平成 30 年 1 月 30 日）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 3 SYN545974 – Pharmacokinetics of [Phenyl-U-<sup>14</sup>C] and [Pyrazole-5-<sup>14</sup>C]-SYN545974 Following Single Oral and Intravenous Administration in the Rat (GLP) : Charles River (英国)、2015 年、未公表
- 4 SYN545974 – The Absorption and Excretion of [Phenyl-U-<sup>14</sup>C] and [Pyrazole-5-<sup>14</sup>C]-SYN545974 Following Single Oral Administration in the Rat (GLP) : Charles River (英国)、2015 年、未公表
- 5 SYN545974 – Tissue Depletion of [Phenyl-U-<sup>14</sup>C] and [Pyrazole-5-<sup>14</sup>C]-SYN545974 Following Single Oral Administration in the Rat (GLP) : Charles River (英国)、2015 年、未公表
- 6 SYN545974 – Biotransformation of [<sup>14</sup>C]-SYN545974 in Rat (GLP) : Charles River (英国)、2015 年、未公表
- 7 SYN545974 – Pharmacokinetics of SYN545974 in the Rat Following Multiple Oral and Single Intravenous Administration (GLP) : Charles River (英国)、2014 年、未公表
- 8 SYN545974 – The Excretion and Biotransformation of [Phenyl-U-<sup>14</sup>C] and [Pyrazole-5-<sup>14</sup>C]-SYN545974 Following Single Oral Administration in the Mouse (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2015 年、未公表
- 9 SYN545974 – Pharmacokinetics of SYN545974 in the Mouse Following Multiple Oral and Single Intravenous Administration (GLP) : Charles River (英国)、2014 年、未公表
- 10 SYN545974 – Oral (Gavage) Toxicokinetic Study in the Pregnant Rabbit (GLP) : Sequani Ltd. (英国)、2014 年、未公表
- 11 SYN545974 – Metabolism of [<sup>14</sup>C]-SYN545974 in the Lactating Goat (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2015 年、未公表
- 12 SYN545974 – Metabolism of [<sup>14</sup>C]-SYN545974 in the Laying Hen (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2015 年、未公表
- 13 SYN545974 – Metabolism of [<sup>14</sup>C]-SYN545974 in Wheat (GLP) : Charles River (英国)、2014 年、未公表
- 14 SYN545974 – Metabolism of [<sup>14</sup>C]-SYN545974 in Tomatoes (GLP) : Charles River、2014 年、未公表
- 15 SYN545974 – Metabolism of [<sup>14</sup>C]-SYN545974 in Oilseed Rape (GLP) : Charles River、2015 年、未公表

- 16 SYN545974 – Aerobic Soil Metabolism of [<sup>14</sup>C]-SYN545974 (GLP) : Smithers Viscient (ESG) Ltd. (英国) 、2015 年、未公表
- 17 SYN545974 – Anaerobic Soil Metabolism of <sup>14</sup>C-SYN545974 (GLP) : Smithers Viscient (ESG) Ltd. (英国) 、2015 年、未公表
- 18 SYN545974 – Soil Photolysis of <sup>14</sup>C-SYN545974 (GLP) : Smithers Viscient (ESG) Ltd. (英国) 、2014 年、未公表
- 19 SYN545974 – Adsorption and Desorption of <sup>14</sup>C-SYN545974 (GLP) : Smithers Viscient (ESG) Ltd. (英国) 、2013 年、未公表
- 20 SYN545974 の土壌吸着係数試験 (GLP) : 一般財団法人化学物質評価研究機構、2015 年、未公表
- 21 <sup>14</sup>C-SYN545974: Hydrolysis in Sterile Buffer at pH 4, 7 and 9 (GLP) : Smithers Viscient (ESG) Ltd. (英国) 、2015 年、未公表
- 22 SYN545974 – Aqueous Photolysis of [<sup>14</sup>C]SYN545974 (GLP) : Smithers Viscient (ESG) Ltd. (英国) 、2015 年、未公表
- 23 農薬の土壌残留試験報告書 (畑地状態の圃場試験) : シンジェンタ ジャパン株式会社、2016 年、未公表
- 24 SYN545974 SC 小麦 作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
- 25 SYN545974 SC 小麦 作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
- 26 ピジフルメトフェンの海外における残留基準値および適正農業規範 : シンジェンタジャパン株式会社、2018 年、一部公表
- 27 ピジフルメトフェン海外作物残留試験報告書 : シンジェンタ ジャパン株式会社、2015 年、未公表
- 28 後作残留試験 (ほうれんそう、かぶ) : 一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
- 29 農薬残留分析結果報告書 (後作残留試験 かぶ根部) : シンジェンタジャパン株式会社、2016 年、未公表
- 30 農薬残留分析結果報告書 (後作残留試験 かぶ葉部) : シンジェンタジャパン株式会社、2016 年、未公表
- 31 農薬残留分析結果報告書 (後作残留試験 ほうれんそう) : シンジェンタジャパン株式会社、2016 年、未公表
- 32 SYN545974 – Magnitude of Residues in Milk and Tissues of Dairy Cows Following Multiple Oral Administrations of SYN545974 (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国) 、2015 年、未公表
- 33 SYN545974 – Magnitude of the Residues in Tissue and Eggs Resulting from the Feeding of Three Dose Levels to Poultry 2014 (GLP) : Syngenta Crop Protection, LLC (米国) 、2015 年、未公表

- 34 SYN545974 – Modified Irwin Study in Female Rats (Single Oral Administration) (GLP) : Envigo CSR Ltd. (英国) 、2016年、未公表
- 35 SYN545974 – Evaluation of the Cardiovascular System and Respiratory Parameters in the Conscious Rat using Telemetry and Whole Body Bias Flow Plethysmography (Oral Administration) (GLP) : Envigo CSR Ltd. (英国) 、2016年、未公表
- 36 SYN545974 – Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP) : CiToxLAB Hungary Ltd. (ハンガリー) 、2012年、未公表
- 37 SYN545974 – Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP) : CiToxLAB Hungary Ltd. (ハンガリー) 、2013年、未公表
- 38 SYN545974 – Acute Inhalation Toxicity Study (Nose-Only) in the Rat (GLP) : CiToxLAB Hungary Ltd. (ハンガリー) 、2013年、未公表
- 39 代謝物 F – Acute oral toxicity study in rats (GLP) : Bioassay Labor fur biologische Analytik GmbH (ドイツ) 、2009年、未公表
- 40 代謝物 G – Screening Acute Oral Toxicity Study in the Rat (GLP) : Harlan Laboratories Ltd. (英国) 、2008年、未公表
- 41 SYN545974 – Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in the Wistar Rat (GLP) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス) 、2015年、未公表
- 42 SYN545974 – An Abbreviated Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in the Female Wistar Rat (GLP) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス) 、2015年、未公表
- 43 SYN545974 – Acute Eye Irritation Study in Rabbits (GLP) : CiToxLAB Hungary Ltd. (ハンガリー) 、2012年、未公表
- 44 SYN545974 – Primary Skin Irritation Study in Rabbits (GLP) : CiToxLAB Hungary Ltd. (ハンガリー) 、2012年、未公表
- 45 SYN545974 – Local Lymph Node Assay in the Mouse (GLP) : CiToxLAB Hungary Ltd. (ハンガリー) 、2013年、未公表
- 46 SYN545974 – A 13 Week Toxicity Study of SYN545974 by Oral (Dietary) Administration in Rats (GLP) : Charles River (英国) 、2015年、未公表
- 47 SYN545974 – A 13 Week Toxicity Study of SYN545974 by Oral (Dietary) Administration in Mice (GLP) : Charles River (英国) 、2015年、未公表
- 48 SYN545974 – 90 Day Oral (Capsule) Study in the Dog (GLP) : Sequani Ltd. (英国) 、2015年、未公表
- 49 SYN545974 – 28-Day Dermal Toxicity Study in the Wistar Rat (GLP) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス) 、2013年、未公表
- 50 代謝物 F – A 28 Day Dietary Toxicity Study in Rats (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services (英国) 、2015年、未公表
- 51 代謝物 G – 28-Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Wistar Rat (GLP) : Harlan

- Laboratories Ltd. (スイス)、2010年、未公表
- 52 代謝物 G – Repeated dose 90-day oral toxicity study in Wistar rats; Administration in the diet (GLP) : Experimental Toxicology and Ecology BASF SE (ドイツ)、2009年、未公表
- 53 SYN545974 – 52 Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog (GLP) : Sequani Ltd. (英国)、2015年、未公表
- 54 SYN545974 – 104 Week Rat Dietary Carcinogenicity Study with a Combined 52 Week Toxicity Study (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services (英国)、2015年、未公表
- 55 SYN545974 – 80 Week Mouse Dietary Carcinogenicity Study (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services (英国)、2015年、未公表
- 56 SYN545974 – Oral (Dietary) Two-Generation Reproduction Toxicity Study in the Rat (GLP) : Sequani Ltd. (英国)、2015年、未公表
- 57 SYN545974 – Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rat (GLP) : Sequani Ltd. (英国)、2015年、未公表
- 58 SYN545974 – Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rabbit (GLP) : Sequani Ltd. (英国)、2015年、未公表
- 59 代謝物 G – Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits Oral Administration (Gavage) (GLP) : Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE (ドイツ)、2009年、未公表
- 60 SYN545974 – *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* Reverse Mutation Assay (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2014年、未公表
- 61 SYN545974 – *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* Reverse Mutation Assay (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2012年、未公表
- 62 SYN545974 – Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP) : Envigo CRS GmbH (ドイツ)、2013年、未公表
- 63 SYN545974 – Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK<sup>+/+</sup>) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2013年、未公表
- 64 SYN545974 – Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Mouse (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2014年、未公表
- 65 SYN545974 – Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Mouse (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2012年、未公表
- 66 代謝物 F – *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* Reverse Mutation Assay (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2014年、未公表

- 67 代謝物 F – *In vitro* Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2013年、未公表
- 68 代謝物 F – Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK<sup>+/−</sup>) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2013年、未公表
- 69 代謝物 F – Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Rat (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2014年、未公表
- 70 代謝物 G – *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli Reverse* Mutation Assay (GLP) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2007年、未公表
- 71 代謝物 G – Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes *in Vitro* (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2009年、未公表
- 72 代謝物 G – Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK<sup>+/−</sup>) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2009年、未公表
- 73 SYN545974 – A 28-Day Dietary Liver Mode of Action Study in Male CD-1 Mices : CXR Biosciences Ltd. (英国)、2015年、未公表
- 74 SYN545974 – *In Vitro* Hepatocyte Proliferation Index and Enzyme Activity Measurements in Male CD-1 Mouse Hepatocyte Cultures : CXR Biosciences Ltd. (英国)、2015年、未公表
- 75 SYN545974 – *In Vitro* Hepatocyte Proliferation Index And Enzyme Activity Measurements in Male Human Hepatocyte Cultures : CXR Biosciences Ltd. (英国)、2015年、未公表
- 76 SYN545974 – CAR3 Transactivation Assay with Mouse, Rat and Human CAR : Department of Veterinary & Biomedical Sciences, Penn State University (米国)、2014年、未公表
- 77 EX-vivo Enzyme Analysis of Liver Samples Taken at Termination of a 28 Day Dietary Study of SYN545974 in the Mouse : CXR Biosciences Ltd. (英国)、2012年、未公表
- 78 SYN545974 – Effect on Hepatic UDPglucuronosyltransferase Activity Towards Thyroxine as Substrate After Dietary Administration for 90 Days to Male Rats : Leatherhead Food Research (英国)、2014年、未公表
- 79 SYN545974 – Effect on Rat Thyroid Peroxidase Activity *In Vitro* : Leatherhead Food Research (英国)、2014年、未公表
- 80 JMPR:"Pydiflumetofen", Pesticide residues in food-2018 evaluations. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p291-318 (2018)

- 81 US EPA: Pydiflumetofen. Human Health Risk Assessment for Foliar Uses on Cereals (Wheat, Triticale, Barley, Rye, and Oat), Quinoa, Corn (Field, Pop, and Sweet), Cucurbits Crop Group 9 (Including Greenhouse Use on Cucumber), Fruiting Vegetables Crop Group 8-10, Small Fruit Vine Climbing Subgroup 13-07F (Except Fuzzy Kiwifruit), Peas and Bean Dried Shelled Subgroup 6C, Leafy Greens Subgroup 4-16A, Leaf Petiole Vegetables Subgroup 22B, Peanuts, Rapeseed Subgroup 20A, Soybean, Tuberous and Corm Vegetable Subgroup 1C, Golf Course Turf, and Ornamentals (Including Greenhouse Use). (2018)
- 82 APVMA: Public Release Summary on the evaluation of pydiflumetofen in the product Miravis Fungicide. (2018)
- 83 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）

ピジフルメトフェンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和元年8月28日～令和元年9月26日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 2通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
<p><b>【意見1】</b>            淡々と法令に基づき、ADI等を設定されていますが、どれだけ残留農薬が許容された食品を国民に接種させるつもりでしょうか？総量規制をご検討ください。</p>	<p><b>【意見1について】</b>            食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。            食品安全委員会は、今回設定した許容一日摂取量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）に基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、残留した本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。            複数の化合物への暴露については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものはなく、検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えています。            FAO/WHOでは、JMPR（FAO/WHO合同残留農薬専門家会議）やJECFA（FAO/WHO合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物への暴露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。            農薬の規制に係る御意見は、リスク管理に関係すると考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。</p>



【意見2】

「主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)及び甲状腺(重量増加)に認められた。」「マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加が認められた」にもかかわらず「メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。また、メカニズム試験の結果から、ピジフルメトフェンによる肝細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。」としているが、「腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く」としている部分を明確に素人にもわかりやすくご説明ください。またヒトへの外挿性が低いとした根拠もわかりやくご説明お願いします。

【意見2について】

ピジフルメトフェン(原体)を用いた各種遺伝毒性試験の結果、ヒトリンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験において代謝活性化系非存在下で構造異常が認められましたが、マウス骨髄細胞を用いた*in vivo*小核試験を含むその他の試験においては陰性であり、ピジフルメトフェンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられました。

さらに、メカニズム試験[14.(1)~(5)]の結果から、マウスの肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加は、マウスへのピジフルメトフェン投与によって起きた、CAR (Constitutively Active Receptor)の活性化による細胞増殖亢進に起因したものと考えられました。

このことから、マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加が認められましたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられました。

また、ヒトにおいては、CARの活性化がマウスと同様に認められましたが、培養肝細胞での細胞増殖亢進は認められなかったことから、ヒトへの外挿性は低いと考えられました。

※頂いたものをそのまま掲載しています。