

II. 審査報告

1. 審査報告書の対象農薬及び作成目的

1.1 審査報告書作成の目的

本審査報告書は、新規有効成分ピジフルメトフェンを含む製剤の登録に当たって実施した審査結果をとりまとめた。

1.2 有効成分

1.2.1 申請者 シンジェンタジャパン株式会社

1.2.2 登録名 ピジフルメトフェン
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]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

1.2.3 一般名 pydiflumetofen (ISO)

1.2.4 化学名

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

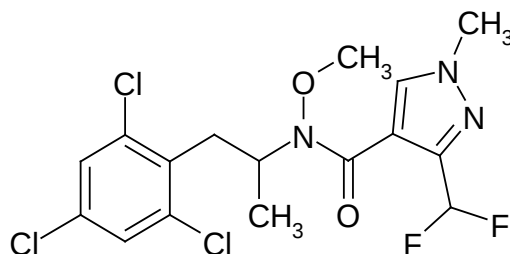
CAS名 : 3-(difluoromethyl)-N-methoxy-1-methyl-N-[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)ethyl]-1H-pyrazole-4-carboxamide
(CAS No. 1228284-64-7)

1.2.5 コード番号 SYN545974

1.2.6 分子式、構造式、分子量

分子式 $C_{16}H_{16}Cl_3F_2N_3O_2$

構造式



分子量 426.67

1.2.7 農薬原体中の有効成分の含有濃度

980 g/kg 以上

(参照) ピジフルメトフェンの農薬原体の組成に係る評価報告書（令和2年8月25日 農業
資材審議会農薬分科会検査法部会（第9回））

(URL : <https://www.maff.go.jp/j/council/sizai/kensahou/09/attach/pdf/summary-1.pdf>)

1.3 製剤**1.3.1 申請者**

シンジェンタジャパン株式会社

1.3.2 名称及びコード番号

名称

ミラビスフロアブル

コード番号

SYJ-264、SYJ-264SC

1.3.3 製造者

シンジェンタジャパン株式会社

(製造場)

シンジェンタ クロップ プロテクション社 オマハ工場

シンジェンタ リミテッド グレンジマス工場

1.3.4 剤型

水和剤

1.3.5 用途

殺菌剤

1.3.6 組成

ミラビスフロアブル

ピジフルメトフェン	18.3 %
-----------	--------

水、界面活性剤等	81.7 %
----------	--------

1.4 農薬の使用方法**1.4.1 使用分野**

農業用

1.4.2 適用病害への効果

ピジフルメトフェンは、植物病原菌の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殺菌剤であり、FRAC（Fungicide Resistance Action Committee）によりコハク酸脱水素酵素阻害剤（C2）（FRAC コード 7）に分類されている。

1.4.3 申請された内容の要約

ミラビスフロアブル（ピジフルメトフェン 18.3 %水和剤）

適用作物

適用病害

小麦

赤かび病、赤さび病

1.4.4 諸外国における登録に関する情報

令和 2 年 11 月現在、米国、カナダ、豪州などで登録されている。

2. 審査結果

2.1 農薬の基本情報

2.1.1 農薬の基本情報

有効成分及び製剤の識別に必要な項目のすべてについて妥当な情報が提供された。

2.1.2 物理的・化学的性状

2.1.2.1 有効成分の物理的・化学的性状

表 2.1-1：有効成分の物理的・化学的性状試験の結果概要

試験項目			試験方法	試験結果
色調・形状・臭気			官能法	類白色・粉末・無臭
密度			OECD 109 空気比較比重法	1.55 g/cm ³ (20 ℃)
融点			OECD 102 示差走査熱量分析	113 ℃
沸点			OECD 103 示差走査熱量分析	測定不能 (約283 ℃から熱分解)
蒸気圧			OECD 104 ガス飽和法	1.84 × 10 ⁻⁸ Pa (20 ℃) 5.30 × 10 ⁻⁸ Pa (25 ℃)
熱安定性			OECD 113 DSC/TGA法	約283 ℃から熱分解
溶解度	水		OECD 105 カラム溶出法	1.5 mg/L (25 ℃)
	有機溶媒	n-ヘキサン	CIPAC MT157.3 フラスコ法	0.27 g/L (25 ℃)
		トルエン		67 g/L (25 ℃)
		アセトン		220 g/L (25 ℃)
		メタノール		26 g/L (25 ℃)
		n-オクタノール		7.2 g/L (25 ℃)
		ジクロロメタン		>500 g/L (25 ℃)
		酢酸エチル		130 g/L (25 ℃)
酸解離定数			OECD 112 分光光度法	解離せず
1-オクタノール／水分配係数 (log P _{ow})			OECD 107 フラスコ振とう法	3.8 (25 ℃)
加水分解性			OECD 111	pH 4、pH 7、pH 9：安定 (50 ℃、5日間)
水中光分解性			OECD 316	半減期 75-128 日 (pH 7、25 ℃、26 W/m ² 、300～400 nm)

2.1.2.2 製剤の物理的・化学的性状

ミラビスフロアブル（ピジフルメトフェン 18.3 %水和剤）

本製剤の代表的ロットを用いた試験結果を表 2.1-2 に示す。

表 2.1-2：ミラビスフロアブルの物理的・化学的性状試験の結果概要

試験項目	試験方法	試験結果
外観	13生産第3987号 官能検査	類白色粘稠懸濁液体
原液安定性	昭和35年2月3日 農林省告示第71号	室温、72時間放置後、沈殿、分離は認められない。 -5℃、72時間放置後、外観、性状に変化はない。
希釈液安定性	昭和35年2月3日 農林省告示第71号	わずかに沈殿と浮遊物が認められたが、容易に再分散する。
比重	密度比重計 DA-500 (固有振動周期測定法)	1.09 (20℃)
粘度	B型粘度計 ローターNo.2 30 rpm	740 mPa s (20℃)
懸垂率	昭和35年2月3日 農林省告示第71号	99.8 % 15分後懸濁液中には油状物、沈殿などは認められない。
pH	昭和35年2月3日 農林省告示第71号	8.2

2.1.2.3 製剤の経時安定性

ミラビスフロアブル

40℃における3か月間の経時安定性試験の結果、有効成分の減衰、製剤の外観及び容器の状態に変化は認められなかった。40℃における1か月間は、室温における1年間と同等としており、本剤が室温において3年間は安定であると判断した。

2.1.3 使用方法の詳細

ミラビスフロアブル

表 2.1-3：ミラビスフロアブルの「適用病虫害の範囲及び使用方法」

作物名	適用病虫害名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ピジフルメトフェンを含む農薬の総使用回数
小麦	赤かび病 赤さび病	1500～ 2000 倍	60～ 150 L/10 a	収穫 7 日前まで	2 回以内	散布	2 回以内

2.1.4 分類及びラベル表示

ピジフルメトフェン

毒劇物：急性毒性試験の結果（2.3.1.2 参照）から、毒物及び劇物取締法（昭和25年法律第303号）による医薬用外劇物に該当しない。

ミラビスフロアブル

毒劇物：急性毒性試験の結果（2.3.1.10 参照）から、毒物及び劇物取締法による医薬用外劇物に該当しない。

危険物：消防法（昭和23年法律第186号）により危険物として規制されている品目の含有量からみて、同法に規定する危険物に該当しない。

2.2 分析法

2.2.1 原体

ピジフルメトフェンの農薬原体をアセトニトリルで溶解し、オクタデシルシリル化シリカゲル (C₁₈) カラムを用いて高速液体クロマトグラフ (HPLC) によりアセトニトリル及び 0.1 % リン酸水溶液の濃度勾配で分離し、紫外吸収 (UV) 検出器 (検出波長 : 230 nm) により検出及び定量する。定量には絶対検量線法を用いる。

2.2.2 製剤

製剤中のピジフルメトフェンは C₁₈ カラムを用いて HPLC により分離し、UV 検出器 (検出波長 : 230 nm) により検出する。定量には内部標準法を用いる。

ミラビスフロアブル (ピジフルメトフェン 18.3 % 水和剤) について、本分析法の性能は以下のとおりであり、製剤中のピジフルメトフェンの分析法として妥当であると判断した。

表 2.2-1 : ミラビスフロアブルの分析法の性能

選択性	妨害ピークは認められない。
直線性 (r)	1.000
精確性 (平均回収率 (n=5))	100 %
繰り返し精度 (RSD (n=5))	0.1 %

2.2.3 作物

2.2.3.1 分析法

分析法①

分析試料を水で膨潤後、アセトニトリルで抽出し、ヘキサンに転溶後、シリカゲルミニカラムで精製し、液体クロマトグラフタンデム型質量分析計 (LC-MS-MS) で分析する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-2 に示す。作物中のピジフルメトフェンの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-2 : 作物中のピジフルメトフェンの残留分析法のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ピジフルメトフェン	0.005	小麦 (玄麦)	0.005	8	104	3.3
			0.005	6	87	6.9
			0.25	8	93	11
			0.25	6	84	3.3
			0.5	5	98	2.3

分析法②

分析試料をアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) で抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体ミニカラム及びグラファイトカーボンミニカラムで精製後、LC-MS-MS で分析する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-3 に示す。作物中のピジフルメトフェンの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-3：作物中のピジフルメトフェンの残留分析法のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ピジフルメトフェン	0.01	かぶ (葉部)	0.01	5	109	7.0
			1	5	95	6.0
		かぶ (根部)	0.01	5	98	8.5
			1	5	96	7.7
		ほうれんそう (茎葉)	0.01	5	97	3.6
			1	5	92	2.7

2.2.3.2 保存安定性

小麦、ほうれんそう及びかぶ（葉部及び根部）を用いて実施した-20℃におけるピジフルメトフェンの保存安定性試験の報告書を受領した。

試験には粉碎試料を用いた。分析法は2.2.3.1に示した作物残留分析法を用いた。

結果概要を表2.2-4に示す。残存率は添加回収率による補正を行っていない。いずれの試料についても、ピジフルメトフェンは安定（ $\geq 70\%$ ）であった。

作物残留試験及び後作物残留試験における各試料の保存期間には、保存安定性試験における保存期間を超えるものはなかった。

表 2.2-4：作物中における保存安定性試験の結果概要

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 ¹⁾ (%)	作物残留試験における 最長保存期間 (日)
ピジフルメトフェン	小麦 (玄麦)	0.5	112	95	106	102
	かぶ (葉部)	0.5	19	97	97	11
	かぶ (根部)	0.5	19	90	87	11
	ほうれんそう (茎葉)	0.5	27	92	90	5

¹⁾：添加回収試験の添加濃度は、小麦（玄麦）は0.05 mg/kg、その他は0.1 mg/kg

2.2.4 家畜

2.2.4.1 分析法

（1）ピジフルメトフェンの分析法

分析法①

分析試料をアセトニトリル/水（4/1（v/v））で抽出し、LC-MS-MSで定量する。定量には絶対検量線法又はマトリックス検量線法を用いる。

分析法②

分析試料をヘキサンで抽出し、アセトニトリル/水（4/1（v/v））分配後、LC-MS-MSで定量する。定量には絶対検量線法又はマトリックス検量線法を用いる。

分析法③

分析試料をアセトニトリル/水（4/1（v/v））で抽出し、ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体（HLB）ミニカラムで精製後、LC-MS-MS で定量する。定量には絶対検量線法又はマトリック検量線法を用いる。

分析法④

分析試料をヘキサンで抽出し、アセトニトリル/水（4/1（v/v））分配後、HLB ミニカラムで精製し、LC-MS-MS で定量する。定量には絶対検量線法又はマトリックス検量線法を用いる。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-5～表 2.2-12 に示す。畜産物中のピジフルメトフェンの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-5：家畜残留分析法①（絶対検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ピジフルメトフェン	0.01	泌乳牛 (筋肉)	0.01	5	111	3.9
			0.1	5	108	16
		泌乳牛 (肝臓)	0.01	5	108	2.6
			0.1	5	115	2.6
		泌乳牛 (腎臓)	0.01	5	105	3.5
			0.1	5	104	2.6
		泌乳牛 (乳)	0.01	5	104	4.9
			0.1	5	109	3.0
		産卵鶏 (卵)	0.01	5	101	2.7
			0.1	5	104	2.6

表 2.2-6：家畜残留分析法①（マトリックス検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ピジフルメトフェン	0.01	泌乳牛 (筋肉)	0.01	5	104	3.8
			0.1	5	101	16
		泌乳牛 (肝臓)	0.01	5	102	2.7
			0.1	5	104	2.5
		泌乳牛 (腎臓)	0.01	5	107	3.7
			0.1	5	109	2.7
		泌乳牛 (乳)	0.01	5	97	5.0
			0.1	5	101	2.8
		産卵鶏 (卵)	0.01	4 ¹⁾	102	2.6
			0.1	5	102	2.5

¹⁾：5 分析のうち 1 分析について、統計処理の結果、外れ値として除外した。

表 2.2-7：家畜残留分析法②（絶対検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ピジフルメトフェン	0.01	泌乳牛 (脂肪)	0.01	5	88	5.3
			0.1	5	102	6.9

表 2.2-8：家畜残留分析法②（マトリックス検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ピジフルメトフェン	0.01	泌乳牛 (脂肪)	0.01	5	86	5.4
			0.1	5	103	7.0

表 2.2-9：家畜残留分析法③（絶対検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ピジフルメトフェン	0.01	泌乳牛 (筋肉)	0.01	5	93	7.6
			0.1	5	87	12
		泌乳牛 (肝臓)	0.01	5	97	5.4
			0.1	5	103	1.9
		泌乳牛 (腎臓)	0.01	5	92	9.7
			0.1	5	91	7.0
		泌乳牛 (乳)	0.01	5	93	11
			0.1	5	90	8.0
		産卵鶏 (卵)	0.01	5	95	5.9
			0.1	5	97	2.8

表 2.2-10：家畜残留分析法③（マトリックス検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ピジフルメトフェン	0.01	泌乳牛 (筋肉)	0.01	5	92	7.8
			0.1	5	90	12
		泌乳牛 (肝臓)	0.01	5	93	5.2
			0.1	5	100	2.0
		泌乳牛 (腎臓)	0.01	5	90	10
			0.1	5	92	7.1
		泌乳牛 (乳)	0.01	5	87	12
			0.1	5	90	8.0
		産卵鶏 (卵)	0.01	5	88	5.9
			0.1	5	90	2.8

表 2.2-11：家畜残留分析法④（絶対検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ピジフルメトフェン	0.01	泌乳牛 (脂肪)	0.01	5	81	5.4
			0.1	5	89	2.3

表 2.2-12：家畜残留分析法④（マトリックス検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ピジフルメトフェン	0.01	泌乳牛 (脂肪)	0.01	5	80	5.6
			0.1	5	89	2.3

(2) 代謝物 H（抱合体を含む）の分析法

分析法⑤

分析試料をアセトニトリル/水（4/1（v/v））で抽出し、β-グルクロニダーゼで加水分解（37℃、1晩）後、HLB カラムで精製し、LC-MS-MS で定量する。定量にはマトリックス検量線法を用いる。

分析法⑥

分析試料をヘキサンで抽出し、アセトニトリル/水（4/1（v/v））分配後、β-グルクロニダーゼで加水分解（37℃、1晩）、HLB カラムで精製し、LC-MS-MS で定量する。定量にはマトリックス検量線法を用いる。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-13～表 2.2-14 に示す。畜産物中の代謝物 H の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

本分析法は酵素加水分解を家畜代謝試験（2.4.1.2 参照）と同等の反応条件により行っており、代謝物 H 抱合体についても代謝物 H として定量される分析法となる。

表 2.2-13：家畜残留分析法⑤のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 H	0.01	泌乳牛 (筋肉)	0.01	5	87	5.9
			0.1	5	85	4.3
		泌乳牛 (肝臓)	0.01	5	81	3.6
			0.1	5	87	1.5
		泌乳牛 (腎臓)	0.01	5	85	2.9
			0.1	5	86	3.0
		泌乳牛 (乳)	0.01	5	86	3.8
			0.1	5	91	3.3
		産卵鶏 (卵)	0.01	5	80	1.6
			0.1	5	83	1.6

表 2.2-14：家畜残留分析法⑥のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 H	0.01	泌乳牛 (脂肪)	0.01	5	86	1.4
			0.1	5	90	4.1

(3) 代謝物 F 及び代謝物 N の分析法

分析法⑦

分析試料をアセトニトリルで抽出し、LC-MS-MS で定量する。定量には絶対検量線法又はマトリックス検量線法を用いる。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-15～表 2.2-16 に示す。畜産物中の代謝物 F 及び代謝物 N の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-15：家畜残留分析法⑦（絶対検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 F	0.01	泌乳牛 (乳)	0.01	5	85	9.1
			0.1	5	85	7.7
代謝物 N	0.01	泌乳牛 (乳)	0.01	5	89	6.1
			0.1	5	95	4.5

表 2.2-16：家畜残留分析法⑦（マトリックス検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 F	0.01	泌乳牛 (乳)	0.01	5	91	9.4
			0.1	5	93	7.8
代謝物 N	0.01	泌乳牛 (乳)	0.01	5	84	6.0
			0.1	5	87	4.6

(4) 代謝物 Ah2（抱合体を含む）及び代謝物 L（抱合体を含む）の分析法

分析法⑧

分析試料をアセトニトリル/水（4/1（v/v））で抽出、C₁₈ ミニカラムで精製後、β-グルクロニダーゼで加水分解（37℃、18 時間）、強陰イオン交換（MAX）ミニカラムで精製し、LC-MS-MS で定量する。定量にはマトリックス検量線法を用いる。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-17 に示す。畜産物中の代謝物 Ah2 及び代謝物 L の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

本分析法は酵素加水分解を家畜代謝試験（2.4.1.2 参照）と同等の反応条件により行っており、代謝物 Ah2 抱合体及び代謝物 L 抱合体についてもそれぞれ代謝物 Ah2 及び代謝物 L として定量される分析法となる。

表 2.2-17：家畜残留分析法⑧のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ah2	0.01	泌乳牛 (肝臓)	0.01	5	108	16
			0.1	5	94	4.5
		泌乳牛 (腎臓)	0.01	5	106	6.7
			0.1	5	113	3.5
代謝物 L	0.01	泌乳牛 (肝臓)	0.01	5	85	2.3
			0.1	5	91	2.2
		泌乳牛 (腎臓)	0.01	5	78	5.2
			0.1	5	80	4.5

2.2.4.2 保存安定性

泌乳牛の筋肉、脂肪、肝臓及び乳並びに産卵鶏の卵を用いて実施したピジフルメトフェン及び代謝物 H の保存安定性試験、泌乳牛の肝臓及び腎臓を用いて実施した代謝物 Ah2 の保存安定性試験、泌乳牛の乳を用いて実施した代謝物 F 及び代謝物 N の保存安定性試験並びに泌乳牛の腎臓を用いて実施した代謝物 L の保存安定性試験の報告書を受領した。なおいずれも冷凍保存（＜ -18 ℃）下で実施し、代謝物 H の保存安定性試験については代謝物 H 硫酸抱合体の添加により実施した。

分析法は 2.2.4.1 に示した家畜残留分析法を用いた。

結果概要を表 2.2-18 に示す。残存率は添加回収率による補正を行っていない。いずれの試料についてもピジフルメトフェン、代謝物 H、代謝物 F、代謝物 N 及び代謝物 L は安定（≧ 70 %）であった。泌乳牛の腎臓中の代謝物 Ah2 は安定（≧ 70 %）であり、肝臓中の代謝物 Ah2 は保存期間 335 日において残存率が 68 %であったが、添加回収率が 92 %であることから、保存安定性は問題ないと判断した。

家畜残留試験における各試料の保存期間には、保存安定性試験における保存期間を超えるものはなかった。

表 2.2-18：畜産物中におけるピジフルメトフェンの保存安定性試験の結果概要

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 (%)	家畜残留試験における 最長保存期間 ⁵⁾ (日)
ピジフルメトフェン	泌乳牛 (筋肉)	0.1	365	106	100 ²⁾	182／203
	泌乳牛 (脂肪)	0.1	365	95	81 ²⁾	184／301
	泌乳牛 (肝臓)	0.1	364	110	103 ²⁾	192／210
	泌乳牛 (乳)	0.1	365	107	103 ²⁾	－／303
	産卵鶏 (卵)	0.1	365	101	100 ²⁾	202／－

代謝物 H	泌乳牛 (筋肉)	0.5 ¹⁾	358	85	83 ³⁾	182／258
	泌乳牛 (脂肪)	0.5 ¹⁾	358	84	85 ³⁾	184／316
	泌乳牛 (肝臓)	0.5 ¹⁾	358	79	72 ³⁾	190／287
	泌乳牛 (腎臓)	0.5 ¹⁾	358	79	72 ³⁾	192／287
	泌乳牛 (乳)	0.5 ¹⁾	358	90	86 ³⁾	－／310
	産卵鶏 (卵)	0.5 ¹⁾	358	79	74 ³⁾	202／－
代謝物 Ah2	泌乳牛 (肝臓)	0.2	335	68	92 ⁴⁾	326
			369	62	106 ⁴⁾	
	泌乳牛 (腎臓)	0.2	369	70	112 ⁴⁾	326
代謝物 F	泌乳牛 (乳)	0.2	367	99	104 ⁴⁾	308
代謝物 L	泌乳牛 (腎臓)	0.2	369	125	116 ⁴⁾	326
代謝物 N	泌乳牛 (乳)	0.2	367	121	115 ⁴⁾	317

¹⁾: 添加濃度は、代謝物 H 硫酸抱合体 0.62 mg/kg (代謝物 H 等量として 0.50 mg/kg)

²⁾: 添加回収試験の添加濃度は、0.01 mg/kg 及び 0.1 mg/kg であり、平均値を記載した。

³⁾: 添加回収試験の添加濃度は、代謝物 H 硫酸抱合体として 0.62 mg/kg (代謝物 H 等量として 0.50 mg/kg)

⁴⁾: 添加回収試験の添加濃度は、0.1 mg/kg

⁵⁾: 産卵鶏の家畜残留試験における最長保存期間／泌乳牛の家畜残留試験における最長保存期間。

2.2.5 土壌

2.2.5.1 分析法

ピジフルメトフェンの分析法

分析試料をアセトニトリル/0.1M 酢酸アンモニウム (8/2 (v/v)) 及びアセトニトリル/0.1 % 酢酸 (8/2 (v/v)) で抽出し、HLB ミニカラムで精製後、LC-MS-MS で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-19 に示す。土壌中のピジフルメトフェンの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-19：土壌分析法のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ピジフルメトフェン	0.01	火山灰 壤土	1	3	102	6.0
			0.1	3	88	6.0
			0.01	3	93	4.8
		沖積 壤土	1	3	99	5.1
			0.1	3	88	5.1
			0.01	3	90	7.7

2.2.5.2 保存安定性

火山灰壤土及び沖積壤土を用いて実施した-20 °Cにおけるピジフルメトフェンの保存安定性試験の報告書を受領した。

分析法は2.2.5.1に示した土壤分析法を用いた。

試験結果の概要を表2.2-20に示す。いずれの試料についても、ピジフルメトフェンは安定（ $\geq 70\%$ ）であった。

土壤残留試験における各試料の保存期間には、保存安定性試験における保存期間を超えるものはなかった。

表 2.2-20：土壤試料中における保存安定性試験の結果概要

分析対象	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 (%)	土壤残留試験における 最長保存期間 (日)
ピジフルメトフェン	火山灰壤土	0.25	14	100	—	14
	沖積壤土	0.25	14	98	—	12

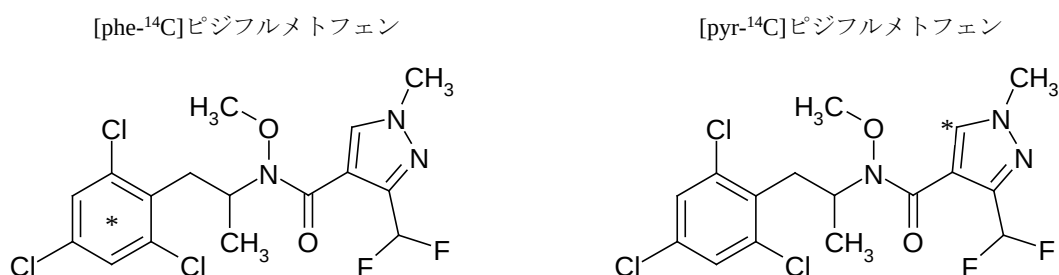
2.3 ヒト及び動物の健康への影響

2.3.1 ヒト及び動物の健康への影響

2.3.1.1 動物代謝

フェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したピジフルメトフェン（以下「[phe- ^{14}C]ピジフルメトフェン」という。）及びピラゾール環の5位の炭素を ^{14}C で標識したピジフルメトフェン（以下「[pyr- ^{14}C]ピジフルメトフェン」という。）を用いて実施した動物代謝試験の報告書を受領した。

放射性物質濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合には、ピジフルメトフェン換算で表示した。



* : ^{14}C 標識の位置

食品安全委員会による評価（URL :

<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20190417076>）を以下（1）から（5）に転記する。

（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}C]ピジフルメトフェン若しくは [pyr- ^{14}C]ピジフルメトフェンを5 mg/kg体重（以下[2.3.1.1]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[2.3.1.1]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2.3-1に示されている。

血漿及び全血中放射性物質には、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 $C_{\max}$ 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。

表 2.3-1：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- ¹⁴ C] ピジフル メトフェン	血漿	T _{max} (hr)	2	1	8	8		
		C _{max} (µg/g)	1.13	1.17	13.0	5.8		
		T _{1/2} (hr)	56.6	149	85.3	42.2		
		AUC _{0→∞} (hr µg/g)	9.77	10.0	433	121		
	全血	T _{max} (hr)	2	1	8	8	0.463 ^a	0.366 ^a
		C _{max} (µg/g)	0.63	0.72	8.1	3.8		
		T _{1/2} (hr)	116	82.1	163	160		
		AUC _{0→∞} (hr µg/g)	12.2	11.7	488	165		
[pyr- ¹⁴ C] ピジフル メトフェン	血漿	T _{max} (hr)	2	0.5	8	2		
		C _{max} (µg/g)	0.49	0.67	7.1	3.1		
		T _{1/2} (hr)	56.6	30.4	18.6	10.6		
		AUC _{0→∞} (hr µg/g)	7.45	5.81	197	56.2		
	全血	T _{max} (hr)	2	0.5	8	8	0.439 ^a	0.341 ^a
		C _{max} (µg/g)	0.27	0.45	4.7	2.1		
		T _{1/2} (hr)	75.3	68.5	196	—		
		AUC _{0→∞} (hr µg/g)	8.05	7.84	358	—		

注) T_{max} 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性物質濃度

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[2.3.1.1 (1) ④b.]における尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス*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。

*：組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

② 分布

Wistar Hannoverラット（一群雌雄各4匹）に、[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン又は[pyr-¹⁴C]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性物質濃度は表2.3-2に示されている。

残留放射性物質濃度は、いずれの投与群においても、T_{max}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。残留放射性物質の分布に雌雄、標識体及び投与量による顕著な差は認められなかった。

表 2.3-2：主要臓器及び組織における残留放射性物質濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与96又は120時間後 ^b
[phe- ¹⁴ 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)、脾臓(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)、脾臓(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- ¹⁴ 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)、腎(3.08)、臓(2.79)、臓(1.61)、甲状腺(1.60)、臓(1.49)、(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)、脾臓(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)、脾臓(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)、脾臓(0.2)、血漿(0.2)

^a : [phe-¹⁴C]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-¹⁴C]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。

^b : [phe-¹⁴C]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[2.3.1.1 (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[2.3.1.1 (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 2.3-3 に、血漿中の主要代謝物は表 2.3-4 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。

表2.3-3：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 ^a
[phe- ¹⁴ 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)
	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- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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	-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	D	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)

[phe- ¹⁴ C] ピジフル メトフェン	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- ¹⁴ C] ピジフル メトフェン	5 mg/kg 体重	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)
			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)
	300 mg/kg 体重	雄	尿	0-2	ND	L(1.3)、N(0.4)、J-glu(0.2)、O(0.1)、未同定(0.6)
			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)
	100 mg/kg 体重	雌	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)
			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)

ND：検出されず

a：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2.3-4：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 ^a
[phe- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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)

^a : 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-¹⁴C]ピジフルメトフェン又は[pyr-¹⁴C]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2.3-5に示されている。

投与放射性物質は、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時間には投与放射性物質の95 %以上が排出された。

表2.3-5 : 投与後168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取 時間 (h)	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				[pyr- ¹⁴ 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 ^a		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-¹⁴C]ピジフルメトフェン又は[pyr-¹⁴C]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2.3-6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。

表2.3-6：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- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				[pyr- ¹⁴ 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 ^a		95.8	98.5	101	99.2	99.9	101	98.0	97.3

^a：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2.3-7及び2.3-8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→∞}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。

表2.3-7：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} (µg/g)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0→∞} (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
静脈内	3 mg/kg体重	雄	/	727 ^a	1.26	266	/
		雌	/	411 ^a	1.75	361	/

／：該当なし ―：算出できず

^a：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(%)=[AUC_{経口×投与量 静脈内}]/[AUC_{静脈内×投与量 経口}]×100

表2.3-8：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 _{max} (hr)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0→∞} (hr ng/mL)	蓄積率 ^a
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

^a：投与 1 及び 7 日における AUC_{0-24h} 比

(3) マウス①

① 代謝

ICRマウス（一群雌雄各4匹）に[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン又は[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンを10 mg/kg体重（以下[2.3.1.1 (3)]において「低用量」という。）又は300 mg/kg体重（以下[2.3.1.1 (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2.3-9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。

表2.3-9：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 ^a
[phe- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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)

[pyr- ¹⁴ C] ピジフル メトフェン	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

a：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-¹⁴C]ピジフルメトフェン又は[pyr-¹⁴C]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2.3-10に示されている。

投与放射性物質は雌雄、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。

表2.3-10：投与後168時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	採取時間 (h)	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				[pyr- ¹⁴ 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 ^a		96.5	97.0	95.3	98.3	101	103	110	97.1

a：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2.3-11及び2.3-12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。

表2.3-11：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
静脈内	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
	1 mg/kg体重	雄	0.0833	236	0.634	156	／：該当なし
		雌	0.0958	214	1.39	167	

／：該当なし

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

表2.3-12：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	$T_{\max}$ (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 (%)
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_{経口×投与量 静脈内}]/[AUC_{静脈内×投与量 経口}] $\times$ 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2.3-13に示されている。

C_{max}及びAUC₀₋₂₄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_{max}は2～24時間であった。

表2.3-13：全血中薬物動態学的パラメータ

試料採取日	投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/g)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (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

2.3.1.2 急性毒性

ピジフルメトフェン原体を用いて実施した急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸

入毒性試験、急性神経毒性試験、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190417076>）を以下（１）から（４）に転記する。

（１）急性毒性試験

ピジフルメトフェン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 2.3-14 に示されている。

表 2.3-14：急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistarラット 雌3匹		>5,000	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 ^b	Wistarラット 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg体重 活動性低下(全例) 死亡例なし
吸入 ^c	Wistarラット 雌雄各5匹	LC ₅₀ (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）

（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*、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2.3-15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。

* ラットを用いた動物体内運命試験〔2.3.1.1(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。

表 2.3-15：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		・円背位 ・体温低下（投与 6 時間後）
1,000 mg/kg 体重以上	・体重減少/増加抑制（投与後 1～2 日）	・立毛、活動性低下及び異常歩行（投与 6 時間後） ・反復咀嚼（投与 1 日後） ・自発運動量減少（投与 6 時間後）
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*

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2.3-16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。

* 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[2.3.1.2（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 2.3-16：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）^a
100 mg/kg 体重	毒性所見なし

a：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。

（4）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。

2.3.1.3 短期毒性

ピジフルメトフェン原体を用いて実施した 90 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間反復経皮投与毒性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190417076>）を以下（1）から（4）に転記する。

＜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 [2.3.1.1 (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 [2.3.1.3 (1) ～ (3)] 並びにウサギを用いた発生毒性試験 [2.3.1.6 (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 [2.3.1.5 (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 [2.3.1.6 (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。

(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 2.3-17 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。

表 2.3-17 : 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 2.3-18 : 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 2.3-19 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*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。

(甲状腺ろ胞上皮細胞肥大に関するメカニズム試験は[2.3.1.8 (6) 及び (7)]を参照)

* 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。)

表2.3-19：90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	・ 体重増加抑制（投与1日以降） ・ 摂餌量減少（投与1日以降）	・ 体重増加抑制（投与1日以降） ・ 摂餌量減少（投与1～3日） ・ Chol増加 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
1,500 ppm以上	・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§]	1,500 ppm以下 毒性所見なし
250 ppm	毒性所見なし	

[§]：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。

（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 2.3-20 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 2.3-21 参照）。

表2.3-20：90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 2.3-21：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 2.3-22 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。

表2.3-22：90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 [§]	4,000 ppm以下 毒性所見なし
500 ppm以下	毒性所見なし	

[§]：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2.3-23 参照）。

表 2.3-23：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 _{max} (hr)	1-2	4-12	4-8	1-4	2-12	4-8
	C _{max} (ng/mL)	24.6	832	3,510	19.4	529	2,890
	T _{1/2} (hr)	—	4.2	4.4	—	4.5	4.3
	AUC ₀₋₂₄ (hr ng/mL)	85.3	6,710	31,400	79.9	3,430	26,800
投与28日	T _{max} (hr)	1.5-2	4-12	4-8	1.5-12	1.5-4	4-8
	C _{max} (ng/mL)	36.6	629	1,940	28.6	159	1,820
	T _{1/2} (hr)	—	4.9	3.3	2.7	2.7	3.3
	AUC ₀₋₂₄ (hr ng/mL)	210	6,230	14,700	175	795	14,300
投与91日	T _{max} (hr)	1.5-2	2-8	2-8	0.5-4	1.5-4	2-4
	C _{max} (ng/mL)	38.3	638	2,070	21.0	150	961
	T _{1/2} (hr)	2.8	3.3	2.6	—	2.4	4.1
	AUC ₀₋₂₄ (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 2.3-24 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。

表2.3-24：90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	・体重減少/増加抑制(投与1週以降) ・摂餌量減少(投与1～13週の累積) ・肝細胞肥大	・摂餌量減少(投与1週以降) ・リン減少 ・ALP 増加 ・肝絶対、比[§]及び補正重量増加 ・肝細胞肥大
300 mg/kg体重/日以上	・ALP 及び TG 増加 ・肝絶対、比[§]及び補正重量増加	・体重減少/増加抑制(投与1週以降)
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。

* 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

（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。

2.3.1.4 遺伝毒性

ピジフルメトフェン原体を用いて実施した復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験

及び遺伝子突然変異試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：
<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20190417076>）を以下（１）に転記する。

（１）遺伝毒性

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 2.3-25 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。

表2.3-25：遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>Escherichia coli</i> [WP2(pKM101)、WP2uvrA(pKM101)株]	3～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>E. coli</i> [WP2(pKM101)、WP2uvrA(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 ^{+/+})	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) 5.3～16.1 µg/mL(-S9) (22時間処理) ③3.0～40.0 µg/mL(-S9) (22時間処理)	陽性 ^a
<i>in vivo</i>	小核試験 NMRIマウス (骨髄細胞) (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 NMRIマウス (骨髄細胞) (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

^a：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。

2.3.1.5 長期毒性及び発がん性

ピジフルメトフェン原体を用いて実施した 1 年間反復経口投与毒性試験、1 年間反復経口

投与毒性／発がん性併合試験及び発がん性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190417076>）を以下（１）から（３）に転記する。

（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 2.3-26 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。

表2.3-26：１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	・ ALP、GGT及びTG増加 ・ 肝絶対^{§§}、比[§]及び補正重量増加 ・ 甲状腺絶対、比[§]及び補正重量増加	・ ALP増加 ・ 肝絶対^{§§}、比[§]及び補正重量増加^{§§}
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 6,000ppm、雌：0、150、450 及び 1,500 ppm*：平均検体摂取量は表 2.3-27 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2.3-27：２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 2.3-28 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。

* ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[2.3.1.3 (1)]及び動物体内運命試験[2.3.1.1 (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。

表2.3-28-1：2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	• GGT増加 • 肝絶対及び補正重量増加 • 肝細胞細胞質内好酸性封入体 • 肝細胞肥大	
1,500 ppm		
1,000 ppm以上	• 体重増加抑制（投与2週以降）^a • 摂餌量減少（投与2週以降）	
450 ppm以上		• 体重増加抑制（投与4週以降） • 摂餌量減少（投与4週以降）
200 ppm	毒性所見なし	
150 ppm		毒性所見なし

／：該当なし

^a：6,000 ppm 投与群では投与 1 週以降。

表2.3-28-2：1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	• GGT増加 • 肝絶対及び補正重量増加 • 肝細胞肥大	
1,500 ppm		
1,000 ppm以上	• 体重増加抑制（投与2週以降）^a • 摂餌量減少（投与2週以降）	
450 ppm以上		• 体重増加抑制（投与4週以降） • 摂餌量減少（投与4週以降）
200 ppm	毒性所見なし	
150 ppm		毒性所見なし

／：該当なし

^a：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 2,250ppm、平均検体摂取量は表 2.3-29 参照）投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表2.3-29：80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 2.3-30 に、肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 2.3-31 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。

（雄の肝細胞腫瘍に関するメカニズム試験は[2.3.1.8（1）～（5）]を参照。）

表2.3-30：80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	・ 体重増加抑制（投与1週以降） ・ 摂餌量減少（投与43週以降） ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 好酸性変異肝細胞巣	・ 体重増加抑制（投与32週以降） ・ 摂餌量減少（投与31週以降）
375 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表2.3-31：肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄				雌			
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 ^a	4	6	9	22**	0	0	0	1
肝細胞癌 ^a	2	3	4	10*	0	0	0	0

*：p<0.05、**：p<0.01（Fisher 直接確率検定）

^a：多巣性を含む。

2.3.1.6 生殖毒性

ピジフルメトフェン原体を用いて実施した繁殖毒性試験及び催奇形性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：
<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20190417076>）を以下（1）から（3）に転記する。

（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^{*1}：平均検体摂取量は表 2.3-32 参照）投与による 2

世代繁殖試験が実施された。

表2.3-32：2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			150 ppm	450 ppm	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	/	277
		雌	11.9	36.1	/	116	/
	F ₁ 世代	雄	11.9	/	59.1	/	364
		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び慢性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮肥大が、F₁ 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び慢性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮肥大が認められ^{*2}、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 F₁ 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 F₁ 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 F₁ 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、び慢性肝細胞肥大^{*3} 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 [2.3.1.3(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、F₁：59.1 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 1,500 ppm（P：116 mg/kg 体重、F₁：141 mg/kg 体重）、児動物の雄で 750 ppm（P：46.1 mg/kg 体重/日、F₁：59.1 mg/kg 体重/日）、雌で 450 ppm（P：36.1 mg/kg 体重/日、F₁：42.4 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。

*1 ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [2.3.1.3(1)] 及び動物体内運命試験 [2.3.1.1(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。

*2 P 及び F₁ 親動物の雄でみられたび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。

*3 統計検定は実施されていない。

（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。

(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*、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 2.3-33 参照)。

* 動物体内運命試験 (ウサギ) [2.3.1.1 (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。

表2.3-33：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 _{max} (ng/mL)		33.0	51.9	103
T _{max}		2	6	6
AUC _{0-t} (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。

2.3.1.7 生体機能への影響

ピジフルメトフェン原体を用いて実施した生体機能への影響に関する試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価 (URL :

<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20190417076>) を以下 (1) に転記する。

(1) 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 2.3-34 に示されている。

表 2.3-34：一般薬理試験の結果概要

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	Wistar ラット	雌 6	0、100、300、2,000 (経口) ^a	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
	自発 運動量				—	100	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）
	体温				100	300	100 mg/kg 体重以上： 自発運動量減少（投与 1～6 時間後）
		Wistar ラット	雌 6	0、100、200 (経口) ^a	100	300	300 mg/kg 体重以上： 体温低下（投与 1～6 時間後） 200 mg/kg 体重： 体温低下（投与 2 時間後以 降）
呼吸器・ 循環器系	呼吸数 換気量	Wistar ラット	雌 6	0、100、200 (経口) ^a	200	-	影響なし
	心電図 血圧 心拍数				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。

^a：溶媒として 1%CMC 水溶液を用いた。

2.3.1.8 その他の試験

ピジフルメトフェン原体を用いて実施した肝臓への影響検討試験、肝酵素活性及び肝細胞増殖への影響検討試験、遺伝子レポーターアッセイ、肝酵素発現影響検討試験、肝 UDP グルクロン酸転移酵素活性測定試験並びに甲状腺ペルオキシダーゼ活性測定試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価 (URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190417076>) を以下 (1) から (7) に転記する。

(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 2.3-35 参照) 投与による肝臓への影響試験が実施された。

表2.3-35：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 2.3-36 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。

表2.3-36：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	- 小葉中心性肝細胞肥大 - 有糸分裂細胞増加 - BrdU標識率増加 - 総P450量増加 - PROD活性増加	- 肝絶対及び比重量増加 - 小葉中心性肝細胞肥大 - 総P450量増加 - PROD活性増加	- 肝絶対及び比重量増加 - 小葉中心性肝細胞肥大 - 総P450量増加 - PROD活性増加
75 ppm以上	75 ppm 影響なし	BrdU 標識率増加	BrdU標識率増加

（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 2.3-37 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。

表2.3-37：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
投与量		5 µmol/L	10 µmol/L	25 µmol/L	35 µmol/L	100 µmol/L	1,000 µmol/L	25 ng/mL
ATP ^a	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 ^b	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 ^b	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）

^a：単位 luminescence unit released、^b：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 2.3-38 及び 2.3-39 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 $\mu\text{mol/L}$ 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。

表2.3-38：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 $\mu\text{mol/L}$	10 $\mu\text{mol/L}$	25 $\mu\text{mol/L}$	35 $\mu\text{mol/L}$	100 $\mu\text{mol/L}$	1,000 $\mu\text{mol/L}$
ATP ^a	383,000 (100)	362,000 (95)	336,000↓ (88)	217,000↓ (57)	216,000↓ (57)	417,000 (109)	352,000 (92)
PROD活性 ^b	0.11 (100)	0.32↑ (294)	0.37↑ (332)	0.28↑ (255)	0.29↑ (267)	0.21↑ (190)	0.37↑ (332)
BROD活性 ^b	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)

^a : 単位 luminescence unit released、^b : 単位 pmol resorufin/min/mg

表2.3-39：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 $\mu\text{mol/L}$	10 $\mu\text{mol/L}$	25 $\mu\text{mol/L}$	35 $\mu\text{mol/L}$	100 $\mu\text{mol/L}$	1,000 $\mu\text{mol/L}$	25 ng/mL
ATP ^a	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)

^a : 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 2.3-40 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。

表2.3-40 : 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 2.3-41 及び 2.3-42 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。

表2.3-41 : 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 ^a	0.51	0.78↑	0.84↑	0.84↑	0.90↑
	PCO活性 ^b	15.5	9.97↓	13.0	11.2↓	10.7↓
	EROD活性 ^c	25.6	18.0↓	18.4	21.2	34.8
	PROD活性 ^c	2.77	32.7↑	25.6↑	25.0↑	42.5↑
	BQ活性 ^b	1.73	2.58↑	2.05	4.63↑	6.13↑
	LAH活性 ^b	4.12	5.39	10.4↑	10.2↑	14.5↑
雌	P450量 ^a	0.55	0.65	0.74↑	0.95↑	0.87↑
	PCO活性 ^b	14.1	8.31	7.16↓	7.97↓	6.78↓
	EROD活性 ^c	23.8	26.2	19.1	32.8↑	33.1↑
	PROD活性 ^c	7.50	38.8↑	40.3↑	31.7↑	23.6↑
	BQ活性 ^b	4.31	4.28	6.38	10.8↑	10.8↑
	LAH活性 ^b	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2.3-42：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 ^a	0.47	0.97↑	0.49.	0.99↑	0.51	0.90↑
	PCO活性 ^b	12.5	8.85↓	15.5	10.5↓	15.8	10.7↓
	EROD活性 ^c	17.6	63.0↑	30.3	59.9↑	25.6	34.8
	PROD活性 ^c	2.21	22.2↑	1.70	35.3↑	2.77	42.5↑
	BQ活性 ^b	1.70	7.55↑	1.76	9.54↑	1.73	6.13↑
	LAH活性 ^b	5.51	9.90↑	6.31	12.4	4.12	14.5↑
雌	P450量 ^a	0.42	0.76↑	0.44	0.77↑	0.55	0.87↑
	PCO活性 ^b	12.2	9.25	18.1	7.59↓	14.1	6.78↓
	EROD活性 ^c	43.8	85.7↑	51.7	68.2	23.8	33.1↑
	PROD活性 ^c	4.76	61.1↑	5.85	63.8↑	7.50	23.6↑
	BQ活性 ^b	2.46	8.67↑	4.07	10.1↑	4.31	10.8↑
	LAH活性 ^b	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＞

[2.3.1.8 (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[2.3.1.3 (1)]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。

(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 μ 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。

＜ラット甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発生機序のまとめ＞

[2.3.1.8 (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。

2.3.1.9 代謝物の毒性

ピジフルメトフェンの代謝物 F 及び G を用いて実施した急性経口毒性試験、28 日間反復経口投与毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、並びに代謝物 F を用いた小核試験、並びに代謝物 G を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験及び催奇形性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：
<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20190417076>）を以下（１）～（４）に転記する。

（１）急性毒性試験

ピジフルメトフェンの代謝物 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 2.3-43 に示されている。

表 2.3-43：急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg体重)		観察された症状
			雄	雌	
F	経口 ^a	Wistarラット 雌9匹 ^c	／	500～ 2,000	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 ^b	SDラット 雌雄各2匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

／：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）短期毒性試験

① 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 2.3-44 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 2.3-44：28 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	／	

／：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-45 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。

表2.3-45：28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	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・WBC、Neu及びMon増加 ・AST及びA/G比増加 ・Glob減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・WBC、Neu及びLym増加 ・AST及びA/G比増加 ・Glob減少
2,000 ppm		
500 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：該当なし

② 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 2.3-46 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2.3-46：28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。

③ 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 2.3-47 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2.3-47：90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。

（３）遺伝毒性試験

ピジフルメトフェンの代謝物 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 2.3-48 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。

表 2.3-48：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 ^{+/+})	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 ^a
	<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 ^{+/+})	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

^a：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。

（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。

2.3.1.10 製剤の毒性

ミラビスフロアブル（ピジフルメトフェン 18.3 %水和剤）を用いて実施した急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、皮膚刺激性試験、眼刺激性試験及び皮膚感作性試験の報告書を受領した。

結果の概要を表 2.3-49 に示す。

表 2.3-49：ミラビスフロアブルの急性毒性試験の結果概要

試験	動物種	結果概要
急性経口毒性	Wistar ラット	LD ₅₀ 雌：2,958 mg/kg 体重 (95 %信頼限界：1,750～5,000 mg/kg 体重) 5,000 mg/kg 体重で 3/3 例死亡 観察された症状： 死亡例で円背位、腹臥位、立毛、協調運動障害、呼吸困難 1,750 mg/kg 体重で活動低下、円背位、強調運動障害、立毛
急性経皮毒性	Wistar ラット	LD ₅₀ 雌雄：>5,000 mg/kg 体重 毒性徴候なし
皮膚刺激性	NZW ウサギ	刺激性なし
眼刺激性	NZW ウサギ	弱い刺激性あり 結膜発赤が認められたが、24 時間以内に症状は回復
皮膚感作性 (LLNA 法)	CBA/J Rj マウス	感作性なし

2.3.2 ADI 及び ARfD

食品安全委員会による評価結果（URL：
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190417076>）を以下に転記する。（本項
末まで）

各試験における無毒性量等は表 2.3-50 に、単回経口投与群により惹起されと考えられる
毒性影響等は表 2.3-51 にそれぞれ示されている。

表 2.3-50：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、16,000ppm 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：0、9.9、51.0、319 雌：0、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 ₁ 雄：0、11.9、59.1、364 F ₁ 雌：0、14.1、42.4、141	親動物 P 雄：46.1 P 雌：116 F ₁ 雄：59.1 F ₁ 雌：141 児動物 P 雄：46.1 P 雌：36.1 F ₁ 雄：59.1 F ₁ 雌：42.4	親動物 P 雄：277 P 雌：－ F ₁ 雄：364 F ₁ 雌：－ 児動物 P 雄：277 P 雌：116 F ₁ 雄：364 F ₁ 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*)
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。

*：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。

表 2.3-51：単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重又はmg/kg体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg体重又はmg/kg体重/日)
ラット	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。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

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)	混餌投与
(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)	強制経口投与
(無毒性量)	30 mg/kg 体重
(安全係数)	100

2.3.3 水質汚濁に係る農薬登録保留基準

2.3.3.1 農薬登録保留基準値

中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会による評価結果（URL：
<http://www.env.go.jp/water/pydiflumetofen.pdf>）を以下に転記する。（本項末まで）

表 2.3-52 水質汚濁に係る農薬登録保留基準値

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	0.26 mg/L
以下の算出式により農薬登録保留基準値を算出した。 ¹⁾	
$0.099 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ (L/人/日)} \div 2 \text{ (L/人/日)} = 0.263\dots \text{ (mg/L)}$	
ADI	平均体重 10 %配分 飲料水摂取量

¹⁾農薬登録保留基準値は、体重を 53.3kg、飲用水を 1 日 2L、有効数字は 2 桁（ADI の有効数字桁数）とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

2.3.3.2 水質汚濁予測濃度と農薬登録保留基準値の比較

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき算定した水質汚濁予測濃度（水濁 PEC_{tier1}）は、 6.2×10^{-6} mg/L（2.5.3.4 参照）であり、農薬登録保留基準値 0.26 mg/L を下回っている。

2.3.4 使用時安全性

ミラビスフロアブル（ピジフルメトフェン 18.3 %水和剤）

ミラビスフロアブルを用いた急性経口毒性試験（ラット）における LD₅₀ は 2,958 mg/kg 体重であることから、急性経口毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

ミラビスフロアブルを用いた急性経皮毒性試験（ラット）における LD₅₀ は >5,000 mg/kg 体重であり、供試動物に毒性徴候が認められなかったことから、急性経皮毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

ピジフルメトフェン原体を用いた急性吸入毒性試験（ラット）における半数致死濃度（LC₅₀）は >5.11 mg/L であり、供試動物に毒性徴候が認められた。推定無毒性量は、農薬散布時の推定吸入量よりも十分大きいと、急性吸入毒性に係る注意事項の記載は必要ないと

判断した。

ミラビスフロアブルを用いた眼刺激性試験（ウサギ）の結果、刺激が認められたが、24時間以内に回復し、刺激の程度が弱いことから、眼刺激性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

ミラビスフロアブルを用いた皮膚刺激性試験（ウサギ）の結果は刺激性なしであったことから、皮膚刺激性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

ピジフルメトフェン原体を用いた皮膚感作性試験（マウス）及びミラビスフロアブルを用いた皮膚感作性試験（マウス）の結果は、陰性であったことから、皮膚感作性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

以上の結果から、使用時安全に係る注意事項（農薬登録申請書第9項 人畜に有毒な農薬については、その旨及び解毒方法）は、次のとおりと判断した。

通常的使用方法ではその該当がない。

なお、これらの内容は、令和元年11月22日に開催された農薬使用時安全性検討会において了承された。（URL: http://www.acis.famic.go.jp/shinsei/gijigaiyou/shiyoujiR1_2.pdf）

農薬登録申請者より、次の注意事項を記載したいとの提案があった。この内容については、安全な取扱いについてより一層の注意喚起を求める内容であり、農薬のラベルに記載することは問題ないと判断した。

- ・ 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

2.4 残留

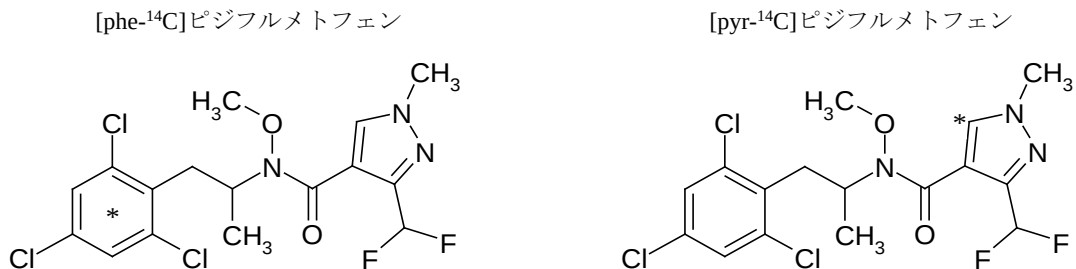
2.4.1 残留農薬基準値の対象となる化合物

2.4.1.1 植物代謝

本項には、残留の観点から実施した植物代謝の審査を記載した。

フェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したピジフルメトフェン（以下「[phe- ^{14}C]ピジフルメトフェン」という。）及びピラゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したピジフルメトフェン（以下「[pyr- ^{14}C]ピジフルメトフェン」という。）を用いて実施した小麦、トマト及びなたねにおける植物代謝試験の報告書を受領した。

放射性物質濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はピジフルメトフェン換算で表示した。



* : ^{14}C 標識の位置

(1) 小麦

小麦（品種：Paragon）における植物代謝試験は、砂壤土（pH 5.6（ CaCl_2 ）、有機炭素含有量（OC）3.0 %）を充填した容器を用いて、屋外で実施した。

[phe- ^{14}C]ピジフルメトフェン及び[pyr- ^{14}C]ピジフルメトフェンをそれぞれフロアブル（SC）剤の白試料と水に溶解（25 % 製剤の 600 倍希釈液に相当）し、125 g ai/ha の用量で節間伸長期（BBCH 32～34）及び出穂期（BBCH 58）に合計 2 回茎葉処理した。1 回目処理 10 日後（止葉展開期、BBCH 39）及び 2 回目処理 29 日後（穀粒発達期、BBCH 77）に茎葉を、2 回目処理 50 日後（成熟期、BBCH 89）に穀粒及びわらを採取した。2 回目処理 29 日後の茎葉はガラス温室内で 48 時間乾燥させて干し草とした。

穀粒、わら、茎葉及び干し草はアセトニトリル/水（4/1（v/v））で抽出し、液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能を測定後、高速液体クロマトグラフ（HPLC）及び薄層クロマトグラフ（TLC）で放射性物質を定量及び同定した。わらの抽出残渣はアセトニトリル/水（1/1（v/v））で抽出し、LSC で放射能を測定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

小麦における放射性物質濃度の分布を表 2.4-1 に示す。

穀粒中の総残留放射性物質濃度（TRR）は 0.037～0.057 mg/kg であり、アセトニトリル/水（4/1（v/v））抽出により 85～90 %TRR が回収された。

わら中の TRR は 1.3～1.5 mg/kg であり、アセトニトリル/水（4/1（v/v））抽出により 93

～94 %TRR が回収された。

茎葉中の TRR は 0.34～0.46 mg/kg であり、アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 抽出により 96 %TRR が回収された。

干し草中の TRR は 0.98～1.4 mg/kg であり、アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 抽出により 94 %TRR が回収された。

表 2.4-1：小麦における放射性物質濃度の分布

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン							
	1回目処理10日後		2回目処理29日後		2回目処理50日後			
	茎葉		干し草		穀粒		わら	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/水 (4/1) 画分	0.327	96.5	0.920	94.2	0.033	90.4	1.21	93.9
アセトニトリル/水 (1/1) 画分	NA	—	NA	—	NA	—	0.024	1.9
抽出残渣	0.012	3.5	0.057	5.8	0.004	9.6	0.059	4.6
TRR	0.338	—	0.977	—	0.037	—	1.29	—
	[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン							
	1回目処理10日後		2回目処理29日後		2回目処理50日後			
	茎葉		干し草		穀粒		わら	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/水 (4/1) 画分	0.445	95.6	1.31	94.2	0.048	84.9	1.42	93.0
アセトニトリル/水 (1/1) 画分	NA	—	NA	—	NA	—	0.023	1.5
抽出残渣	0.020	4.4	0.079	5.7	0.009	15.2	0.093	6.1
TRR	0.465	—	1.39	—	0.057	—	1.53	—

NA：分析せず —：算出せず

小麦におけるピジフルメトフェン及び代謝物の定量結果を表 2.4-2 に示す。

小麦における主要な残留成分はピジフルメトフェンであり、穀粒、わら、茎葉及び干し草において、それぞれ 82 %TRR、76～84 %TRR、84～91 %TRR 及び 71～84 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 C が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS) によるキラル分析の結果、穀粒及びわら中のピジフルメトフェンの異性体比に変化は認められなかった。

表 2.4-2：小麦におけるピジフルメトフェン及び代謝物の定量結果

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン							
	1回目処理10日後		2回目処理29日後		2回目処理50日後			
	茎葉		干し草		穀粒		わら	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ピジフルメトフェン	0.307	91.0	0.821	84.1	0.030	81.5	1.08	83.6
代謝物B	0.005	1.4	0.023	2.4	0.001	2.9	0.036	2.8
代謝物C	0.004	1.2	0.029	3.0	0.003	8.3	0.032	2.4
未同定代謝物の合計	ND	—	0.041	4.2	ND	—	ND	—
	[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン							
	1回目処理10日後		2回目処理29日後		2回目処理50日後			
	茎葉		干し草		穀粒		わら	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ピジフルメトフェン	0.392	84.3	0.981	70.5	0.046	81.6	1.17	76.4
代謝物B	0.012	2.7	0.034	2.4	0.001	2.6	0.059	3.9
代謝物C	0.011	2.4	0.049	3.6	0.004	7.8	0.065	4.3
未同定代謝物の合計	0.012	2.5	0.189 ¹⁾	13.8 ¹⁾	0.002	3.3	ND	—

ND：検出限界未満 ―：算出せず

¹⁾：少なくとも 12 種類の代謝物の合計（個々の成分は 0.036 mg/kg、2.6 %TRR 以下）

（2）トマト

トマト（品種：F1 Shirley）における植物代謝試験は、土壌処理区及び茎葉処理区を設け、砂壤土（pH 5.6（CaCl₂）、OC 3.0 %）を充填した容器（直径 31 cm、深さ 30 cm）を用いて、屋外で実施した。

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン及び[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンをそれぞれ SC 剤の白試料と水に溶解（土壌処理区では 20 %製剤の 200 倍希釈液、茎葉処理区では 40 %製剤の 300 倍希釈液に相当）し、処理に用いた。

土壌処理区では、20 mg ai/株の用量で第一葉期（BBCH 10～11）に 1 回土壌処理し、処理 103 日後（成熟期、BBCH 89）に果実を採取した。

果実は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン処理区の果実はアセトニトリル/水（4/1（v/v））及びアセトニトリル/水（1/1（v/v））で抽出し、LSC で放射能を測定後、HPLC 及び TLC で放射性物質を定量及び同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

茎葉処理区では、200 g ai/ha の用量で成熟期（BBCH 83～86）に 7 日間隔で合計 2 回茎葉処理し、2 回目処理 1 日後（BBCH 86）及び 14 日後（BBCH 89）に果実を採取した。

果実はアセトニトリルで表面洗浄後、アセトニトリル/水（4/1（v/v））及びアセトニトリル/水（1/1（v/v））で抽出し、LSC で放射能を測定後、HPLC 及び TLC で放射性物質を定量

及び同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

トマトの果実中の放射性物質濃度の分布を表 2.4-3 に示す。

土壌処理区で果実中の TRR は 0.007～0.013 mg/kg であり、アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 抽出により 98 %TRR が回収された。

茎葉処理区では、果実中の TRR は 0.48～0.64 mg/kg であり、アセトニトリル表面洗浄及びアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 抽出により 98～100 %TRR が回収された。

表 2.4-3：トマトの果実中の放射性物質濃度の分布

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン					
	土壌処理		茎葉処理			
	処理103日後		2回目処理1日後		2回目処理14日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル表面洗浄画分	NA	—	0.503	96.8	0.571	88.9
アセトニトリル/水 (4/1) 画分	NA	—	0.017	3.2	0.067	10.5
アセトニトリル/水 (1/1) 画分	NA	—	ND	—	0.002	0.3
抽出残渣	NA	—	0.001	0.1	0.002	0.3
TRR	0.007	—	0.519	—	0.642	—
	[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン					
	土壌処理		茎葉処理			
	処理103日後		2回目処理1日後		2回目処理14日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル表面洗浄画分	NA	—	0.473	98.4	0.601	95.0
アセトニトリル/水 (4/1) 画分	0.013	97.5	NA	—	0.030	4.8
アセトニトリル/水 (1/1) 画分	ND	—	NA	—	0.001	0.2
抽出残渣	<0.001	2.6	0.008	1.6	0.001	0.1
TRR	0.013	—	0.481	—	0.633	—

ND：検出限界未満 NA：分析せず —：算出せず

トマトの果実中のピジフルメトフェン及び代謝物の定量結果を表 2.4-4 に示す。

土壌処理区では、果実中のピジフルメトフェンは 4.1 %TRR であった。その他に代謝物 B 検出されたが、0.4 %TRR であった。

茎葉処理区では、果実中の主要な残留成分はピジフルメトフェンであり、92～97 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 C が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

LC-MS によるキラル分析の結果、果実中でピジフルメトフェンの異性体比に変化は認められなかった。

表 2.4-4：トマトの果実中のピジフルメトフェン及び代謝物の定量結果

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン					
	土壌処理		茎葉処理			
	処理103日後		2回目処理1日後		2回目処理14日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ピジフルメトフェン	NA	—	0.477	91.7	0.592	92.2
代謝物B	NA	—	0.019	3.6	0.021	3.3
代謝物C	NA	—	0.007	1.4	0.011	1.6
未同定代謝物の合計	NA	—	0.010	2.1	0.015	2.5
	[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン					
	土壌処理		茎葉処理			
	処理103日後		2回目処理1日後		2回目処理14日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ピジフルメトフェン	0.001	4.1	0.461	95.9	0.611	96.6
代謝物B	<0.001	0.4	0.009	1.8	0.009	1.4
代謝物C	ND	—	0.003	0.6	0.006	1.0
未同定代謝物の合計	0.008	88.9 ¹⁾	ND	—	0.006	1.0

ND：検出限界未満 NA：分析せず —：算出せず

¹⁾：少なくとも 25 種類の代謝物の合計（個々の成分は 11.9%TRR 以下）

（3）なたね

なたね（品種：Ability）における植物代謝試験は、砂壤土（pH 5.6（CaCl₂）、OC 3.0 %）を充填した容器を用いて、屋外で実施した。

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン及び[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンをそれぞれ SC 剤の白試料と水に溶解（20 %製剤の 500 倍希釈液に相当）し、150 g ai/ha の用量で開花盛期（BBCH 65）に 1 回茎葉処理した。処理 62 日後（成熟期、BBCH 89）に種子及びトラッシュ（さや及び茎の混合物）を採取した。

種子はアセトニトリル/水/ヘキサン（8/2/5（v/v/v））で抽出し、水面分とヘキサン画分に分離した。抽出残渣はアセトニトリル/水（4/1（v/v））で抽出し、水面分と混合した（アセトニトリル/水面分）。アセトニトリル/水面分及びヘキサン画分は LSC で放射能を測定し、アセトニトリル/水面分は HPLC 及び TLC で放射性物質を定量及び同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

トラッシュはアセトニトリル/水（4/1（v/v））で抽出後、ジエチルエーテルで液々分配し、水面分は pH 3 未満に調整し、ジエチルエーテルで再度液々分配し（酸性ジエチルエーテル画分及び酸性水面分）、LSC で放射能を測定した。ジエチルエーテル画分及び[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン処理区の酸性水面分は HPLC 及び TLC で放射性物質を定量及び同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定し、1 M 塩酸（HCl）及び 1 M 水酸化ナトリウム（NaOH）で抽出後、水洗浄し、LSC で放射能を測定した。最終残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

なたねにおける放射性物質濃度の分布を表 2.4-5 に示す。

種子中の TRR は 0.019～0.020 mg/kg であり、アセトニトリル/水抽出により 72～75 %TRR が回収された。

トラッシュ中の TRR は 0.061～0.062 mg/kg であり、アセトニトリル/水抽出により 76～81 %TRR が回収された。

表 2.4-5：なたねにおける放射性物質濃度の分布

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			
	種子		トラッシュ		種子		トラッシュ	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/水画分	0.015	74.5	0.051	81.3	0.014	71.8	0.046	75.6
ジエチルエーテル画分	NA	—	0.037	59.7	NA	—	0.034	55.2
酸性ジエチルエーテル画分	NA	—	0.004	6.7	NA	—	0.001	1.2
酸性水画分	NA	—	0.006	9.2	NA	—	0.010	17.1
ヘキサン画分	ND	—	NA	—	ND	—	NA	—
抽出残渣	0.005	25.5	0.012	18.7	0.005	28.2	0.015	24.4
1 M HCl	NA	—	<0.001	0.9	NA	—	0.001	1.6
1 M NaOH	NA	—	0.003	4.2	NA	—	0.004	6.8
水洗浄	NA	—	0.002	2.7	NA	—	0.003	4.0
最終残渣	NA	—	0.004	6.5	NA	—	0.004	7.1
TRR	0.020	—	0.062	—	0.019	—	0.061	—

ND：検出限界未満 NA：分析せず —：算出せず

なたねにおけるピジフルメトフェン及び代謝物の定量結果を表 2.4-6 に示す。

なたねにおける主要な残留成分はピジフルメトフェンであり、種子及びトラッシュにおいて、それぞれ 39～63 %TRR 及び 30～51 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 C が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

表 2.4-6：なたねにおけるピジフルメトフェン及び代謝物の定量結果

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			
	種子		トラッシュ		種子		トラッシュ	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ピジフルメトフェン	0.012	62.6	0.032	50.9	0.007	39.2	0.018	30.0
代謝物B	ND	—	0.002	3.7	0.001	6.1	0.002	2.8
代謝物C	0.001	2.7	0.003	5.1	ND	—	0.002	3.3
未同定代謝物の合計	0.001	6.0	0.004	6.2	0.002	8.6	0.022	34.9 ¹⁾

ND：検出限界未満 —：算出せず

¹⁾：少なくとも 10 種類の代謝物の合計（個々の成分は 8.4 %TRR 以下）

(4) 植物代謝のまとめ

小麦、トマト、及びなたねを用いた植物代謝試験の結果、全作物に共通する主要な残留成分はピジフルメトフェンであった。

植物に処理されたピジフルメトフェンの主要な代謝経路は、メトキシ基の脱離による代謝物 B の生成、ピラゾール環の *N*-脱メチル化による代謝物 C の生成と考えられた。

2.4.1.2 家畜代謝

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン及び[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンを用いて実施した産卵鶏及び泌乳山羊における家畜代謝試験の報告書を受領した。

放射性物質濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はピジフルメトフェン換算で表示した。

(1) 産卵鶏

各群 6 羽の産卵鶏（約 49 週齢、体重 1.7 kg - 1.8 kg（投与開始時 - と殺時）及び 1.8 kg - 1.9 kg）に、飼料中濃度として 56 mg/kg に相当する [phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン又は 57 mg/kg に相当する[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンを、ゼラチンカプセルを用いて 14 日間連続強制経口投与した。卵は 1 日 2 回、排泄物及びケージ洗浄液は 1 日 1 回採取した。最終投与 11 時間後にと殺し、肝臓、筋肉（脚筋及び胸筋）、脂肪（腹部脂肪及び皮下脂肪）、消化管内容物、血液、胆汁及び未形成卵を採取した。

肝臓、筋肉及び脂肪はドライアイス下で均質化した。卵は卵白及び卵黄に分離後、それぞれ攪拌し均質化した。卵白、卵黄、腹部脂肪、胆汁及びケージ洗液は直接、肝臓、筋肉、皮下脂肪、血液及び消化管内容物は燃焼後、LSC で放射能を測定した。排泄物はメタノール/水（1/1（v/v））及びアセトンを加え均質化し、燃焼後、LSC で放射能を測定した。

肝臓は群ごとに混合後、アセトニトリル/水（4/1（v/v））及びアセトニトリル/水（1/1（v/v））で抽出し、LSC で放射能を測定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群のアセトニトリル/水（4/1（v/v））画分はジエチルエーテル/ヘキサン（1/1（v/v））で液々分配後、ジエチルエーテル/ヘキサン画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。水画分はβ-グルクロニダーゼで酵素加水分解（pH 5、18 時間、37 °C）後、酢酸エチルで液々分配し、酢酸エチル画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。

[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群のアセトニトリル/水（4/1（v/v））画分及びアセトニトリル/水（1/1（v/v））画分は混合し、ヘキサン洗浄後、ジエチルエーテル/ヘキサン（1/1（v/v））及び酸性（pH 2）下ジエチルエーテル/ヘキサンで液々分配し、ジエチルエーテル/ヘキサン画分は混合後、TLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。水画分はβ-グルクロニダーゼで酵素加水分解（pH 5、18 時間、37 °C）後、ジエチルエーテル/ヘキサン及び酸性（pH 2）下酢酸エチルで分配し、ジエチルエーテル/ヘキサン画分及び酢酸エチル画分は混合後、TLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。

筋肉は群ごとに各個体の脚筋及び胸筋の等量を混合後、アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 及びアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で抽出し、LSC で放射能を測定した。アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 画分はヘキサン洗浄後、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

脂肪は群ごとに各個体の腹部脂肪及び皮下脂肪の等量を混合後、アセトニトリル/水 (4/1 (v/v))、ヘキサン及びアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) で抽出し、LSC で放射能を測定した。1 回目のアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

卵白は群ごとに混合 ([phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群では投与 6～13 日、[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群では投与 7～13 日の試料) 後、アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 及びアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で抽出し、LSC で放射能を測定した。アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

卵黄は群ごとに混合 ([phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群では投与 10～13 日、[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群では投与 7～13 日の試料) 後、アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 及びアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で抽出し、LSC で放射能を測定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群のアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 画分はヘキサン洗浄後、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC、TLC 及び LC-MS で同定した。

[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群のアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 画分はヘキサン洗浄後、酸性 (pH 2) 下ジエチルエーテル/ヘキサン (1/1 (v/v)) 分配し、ジエチルエーテル/ヘキサン画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。水画分はβ-グルクロニダーゼで酵素加水分解 (pH 5、18 時間、37 °C) 後、ジエチルエーテル/ヘキサン及び酸性 (pH 2) 下酢酸エチルで分配し、ジエチルエーテル/ヘキサン画分及び酢酸エチル画分は混合後、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。

肝臓及び卵黄の抽出残渣は以下の特徴付けをそれぞれ行った。

2 %ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) で処理 (65 °C) 後、ジエチルエーテル/エタノール (1/1 (v/v)) を加えて沈殿物を遠心分離後、LSC で放射能を測定した。沈殿物は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

プロテアーゼで酵素加水分解 (pH 7、24 時間、37 °C) 後、アセトニトリルで抽出し、LSC で放射能を測定後、TLC で放射性物質を定量及び同定した。残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

組織、臓器及び排泄物中の放射性物質濃度の分布を表 2.4-7 に示す。

と殺時点において総投与量（TAR）の 84～99 %が排泄物中に排泄され、卵白及び卵黄中への排泄は 0.1 %未満であった。放射性物質は肝臓中に 0.20～0.38 mg/kg、筋肉中に 0.019～0.032 mg/kg、脂肪中に 0.020～0.11 mg/kg が残留していた。

表 2.4-7：組織、臓器及び排泄物中の放射性物質濃度の分布

試料		[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン		[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン	
		mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
肝臓		0.379	<0.1	0.204	<0.1
筋肉	胸筋	0.019	<0.1	0.019	<0.1
	脚筋及び大腿筋	0.032	<0.1	0.022	<0.1
脂肪	皮下脂肪	0.106	<0.1	0.040	<0.1
	腹部脂肪	0.081	<0.1	0.020	<0.1
卵白		—	<0.1	—	<0.1
卵黄		—	<0.1	—	<0.1
未形成卵		—	<0.1	—	<0.1
血液		—	<0.1	—	<0.1
排泄物		—	99.1	—	84.3
ケージ洗浄		—	3.6	—	3.2
消化管及びその内容物		—	0.7	—	0.5
回収率		—	103	—	88.0

数値は 6 羽の平均を示した。 —：算出せず

卵中の放射性物質濃度の推移を表 2.4-8 に示す。

卵中の放射性物質濃度は投与 6 日には定常状態に達し、[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群では 0.12～0.15 mg/kg、[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群では 0.063～0.093 mg/kg であった。

表 2.4-8：卵中の放射性物質濃度の推移

初回投与後 日数	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン		
	卵白 (mg/kg)	卵黄 (mg/kg)	全卵 ¹⁾ (mg/kg)	卵白 (mg/kg)	卵黄 (mg/kg)	全卵 ¹⁾ (mg/kg)
1	0.015	0.035	0.021	0.014	0.005	0.011
2	0.058	0.034	0.051	0.055	0.015	0.043
3	0.088	0.100	0.092	0.061	0.033	0.052
4	0.072	0.161	0.098	0.055	0.051	0.054
5	0.087	0.218	0.127	0.071	0.073	0.072
6	0.064	0.269	0.126	0.092	0.094	0.093
7	0.060	0.284	0.123	0.062	0.116	0.078
8	0.052	0.311	0.128	0.053	0.085	0.063

ピジフルメトフェン ― II. 審査報告 ― 2. 審査結果

9	0.063	0.322	0.139	0.062	0.114	0.077
10	0.060	0.344	0.140	0.064	0.105	0.077
11	0.061	0.355	0.147	0.058	0.119	0.077
12	0.061	0.359	0.150	0.055	0.108	0.071
13	0.049	0.331	0.130	0.073	0.106	0.084
14				0.061	0.093	0.070

数値は6羽の平均を示した。／：試料採取なし

1)：卵白及び卵黄の残留濃度及び試料重量から算出した。

肝臓、筋肉、脂肪及び卵中の放射性物質濃度の分布を表 2.4-9 に示す。

肝臓、筋肉、脂肪、卵白及び卵黄中の放射性物質はアセトニトリル/水（4/1（v/v））抽出によりそれぞれ 45～47%TRR、84～90 %TRR、84～92 %TRR、98～99 %TRR 及び 77～84%TRR が回収された。

表 2.4-9：肝臓、筋肉、脂肪及び卵中の放射性物質濃度の分布

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン									
	肝臓		筋肉		脂肪		卵白		卵黄	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/水（4/1）画分	0.182	45.0	0.023	84.2	0.082	81.5	0.052	97.7	0.300	83.8
ヘキサン画分					0.012	12.3				
アセトニトリル/水（1/1）画分 ¹⁾	0.027	6.7	<LOQ	—	0.002	2.0	<LOQ	—	0.011	3.2
抽出残渣	0.195	48.3	0.004	15.8	0.004	4.3	0.001	2.3	0.047	13.0
TRR	0.404	—	0.027	—	0.101	—	0.053	—	0.358	—
	[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン									
	肝臓		筋肉		脂肪		卵白		卵黄	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/水（4/1）画分	0.100	47.3	0.018	90.1	0.028	88.8	0.051	98.8	0.082	76.9
ヘキサン画分					<LOQ	-				
アセトニトリル/水（1/1）画分 ¹⁾	0.011	5.2	<LOQ	—	0.001	2.7	<LOQ	—	0.005	4.3
抽出残渣	0.100	47.5	0.002	9.9	0.003	8.4	0.001	1.2	0.020	18.7
TRR	0.210	—	0.021	—	0.032	—	0.052	—	0.106	—

<LOQ：定量限界未満 ／：該当せず —：算出せず

1)：脂肪については、アセトニトリル/水（4/1）画分

肝臓、筋肉、脂肪及び卵中のピジフルメトフェン及び代謝物の定量結果を表 2.4-10 に示す。

肝臓中のピジフルメトフェンは 0.5～5.3 %TRR であった。その他に代謝物 B（抱合体を含む）、代謝物 Ah1、代謝物 Ah2（抱合体を含む）、代謝物 F 抱合体及び代謝物 C 抱合体が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

筋肉中のピジフルメトフェンは 4.7～8.7 %TRR であった。主要な残留成分は代謝物 H 硫酸抱合体及び代謝物 F であり、それぞれ 48 %TRR 及び 46 %TRR であった。その他に代謝

物 Ah1 及び代謝物 Ah2 が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

脂肪中の主要な残留成分はピジフルメトフェン及び代謝物 H 硫酸抱合体であり、それぞれ 17～31 %TRR 及び 27 %TRR であった。その他に代謝物 F、代謝物 Ah1、代謝物 G 及び代謝物 Ah2 が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

卵白中の主要な残留成分はピジフルメトフェン、代謝物 F、代謝物 G 及び代謝物 H 硫酸抱合体であり、それぞれ 27～47 %TRR、34 %TRR、15 %TRR 及び 15 %TRR であった。その他に代謝物 Ah1 が検出されたが、10 %TRR 未満であった。

卵黄中の主要な残留成分はピジフルメトフェン及び代謝物 H 硫酸抱合体であり、それぞれ 3.0～11 %TRR 及び 68 %TRR であった。その他に代謝物 F (抱合体を含む)、代謝物 Ah2、代謝物 G (抱合体を含む)、代謝物 B、代謝物 C 及び代謝物 Ah1 が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

表 2.4-10：肝臓、筋肉、脂肪及び卵中のピジフルメトフェン及び代謝物の定量結果

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン									
	肝臓		筋肉		脂肪		卵白		卵黄	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ピジフルメトフェン	0.021	5.3	0.002	8.7	0.017	16.6	0.025	46.5	0.011	3.0
代謝物Ah1	0.003 (ND)	0.7 (—)	0.001	3.4	0.003	3.0	0.004	7.1	ND	—
代謝物Ah2	0.009 (0.001)	2.4 (0.4)	ND	—	0.002	1.7	ND	—	0.008	2.3
代謝物B	0.005 (0.003)	1.2 (0.6)	ND	—	ND	—	ND	—	ND	—
代謝物C	0.001 (0.001)	0.2 (0.2)	ND	—	ND	—	ND	—	ND	—
代謝物H	ND	—	ND	—	0.003	2.8	ND	—	ND	—
代謝物H硫酸抱合体	ND	—	0.013	48.4	0.027	26.5	0.008	14.5	0.242	67.8
未同定代謝物合計	0.118	29.6 ¹⁾	0.004	14.3 ³⁾	0.015	13.8 ⁵⁾	0.013	24.6 ⁷⁾	0.033	9.2

	[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン									
	肝臓		筋肉		脂肪		卵白		卵黄	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ピジフルメトフェン	0.001	0.5	0.001	4.7	0.010	30.6	0.014	26.6	0.012	11.0
代謝物Ah1	0.007 (ND)	3.2 (－)	<0.001	1.6	0.001	4.1	0.003	5.5	0.001 (ND)	1.3 (－)
代謝物Ah2	0.002 (0.002)	0.9 (0.9)	<0.001	1.1	0.001	2.6	ND	－	0.007 (ND)	6.7 (－)
代謝物B	0.007 (0.007)	3.3 (3.3)	ND	－	ND	－	ND	－	0.004 (ND)	3.9 (－)
代謝物C	ND	－	ND	－	ND	－	ND	－	0.003 (ND)	2.5 (－)
代謝物F	0.005 (0.005)	2.4 (2.4)	0.010	46.3	0.003	9.6	0.018	34.3	0.008 (0.003)	7.2 (2.6)
代謝物G	ND	－	ND	－	0.001	3.1	0.008	15.4	0.007 (0.001)	6.6 (0.8)
未同定代謝物合計	0.045	22.0 ²⁾	0.004	21.3 ⁴⁾	0.012	32.3 ⁶⁾	0.006	10.0 ⁸⁾	0.028	25.5 ⁹⁾

ND：検出限界未満 －：算出せず ／：該当せず

上段は各代謝物の遊離体及び抱合体の合計値、下段()内は各代謝物抱合体の値。代謝物 H 抱合体は、泌乳山羊における家畜代謝試験 ((2) 参照) において尿から単離した代謝物 H 硫酸抱合体とクロマトグラフにより同定したものの。

¹⁾：少なくとも 27 種類の成分の合計 (個々の成分は 2.3 %TRR 以下)

²⁾：少なくとも 9 種類の成分の合計 (個々の成分は 4.7 %TRR 以下)

³⁾：少なくとも 4 種類の成分の合計 (個々の成分は 5.0 %TRR 以下)

⁴⁾：少なくとも 6 種類の成分の合計 (個々の成分は 6.0 %TRR 以下)

⁵⁾：少なくとも 5 種類の成分の合計 (個々の成分は 3.7 %TRR 以下)

⁶⁾：少なくとも 9 種類の成分の合計 (個々の成分は 6.4 %TRR 以下)

⁷⁾：少なくとも 7 種類の成分の合計 (個々の成分は 12.3 %TRR 以下)

⁸⁾：少なくとも 3 種類の成分の合計 (個々の成分は 5.0 %TRR 以下)

⁹⁾：少なくとも 9 種類の成分の合計 (個々の成分は 5.9 %TRR 以下)

肝臓及び卵黄の抽出残渣の特徴付けの結果を表 2.4-11 及び表 2.4-12 に示す。

肝臓及び卵黄の抽出残渣中の放射性残留物質は、SDS 処理によりそれぞれ 27～32 %TRR 及び 7.8～12 %TRR が遊離した。

肝臓及び卵黄の抽出残渣中の放射性残留物質は、プロテアーゼ処理によりそれぞれ 32～46 %TRR 及び 6.1～11 %TRR が遊離した。

表 2.4-11：肝臓及び卵黄の抽出残渣の SDS 処理による特徴付け

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			
	肝臓		卵黄		肝臓		卵黄	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
SDS抽出画分	0.200	51.1	0.045	12.6	0.101	48.1	0.022	20.5
ジエチルエーテル/エタノール可溶画分	0.106	27.0	0.028	7.8	0.066	31.5	0.012	11.7
タンパク質沈殿物	0.123	31.5	0.024	6.8	0.053	25.0	0.011	10.5

表 2.4-12：肝臓及び卵黄の抽出残渣のプロテアーゼ処理による特徴付け

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			
	肝臓		卵黄		肝臓		卵黄	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/水可溶画分	0.127	32.4	0.022	6.1	0.096	45.6 ¹⁾	0.012	11.4
不溶性画分	0.100	25.6	0.026	7.3	0.050	23.6	0.011	10.6

¹⁾：少なくとも 14 種類の成分の合計（個々の成分は 7.6 %TRR 以下）

（2）泌乳山羊

各群 1 頭の泌乳山羊（2 年齢、体重 44 kg - 44 kg（投与開始時 - と殺時）及び 44 kg - 42 kg）に、飼料中濃度として 144 mg/kg に相当する [phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン又は 205 mg/kg に相当する [pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンを、ゼラチンカプセルを用いて 7 日間連続強制経口投与した。乳は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回採取した。最終投与 11 時間後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉（脇腹筋及び腰筋）、脂肪（大網脂肪、腎周囲脂肪及び皮下脂肪）、消化管内容物及び胆汁を採取した。

肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪はドライアイス下で均質化した。乳の一部は午前及び午後の試料を混合し、投与 4～7 日の混合試料の一部は乳脂肪及び無脂肪乳に分離した。乳、乳脂肪、無脂肪乳、脂肪、尿、胆汁及びケージ洗液は直接、肝臓、腎臓、筋肉及び消化管内容物は燃焼後、LSC で放射能を測定した。糞はメタノール/水（1/1（v/v））及びアセトンを加え均質化し、燃焼後、LSC で放射能を測定した。

肝臓は、アセトニトリル/水（4/1（v/v））及びアセトニトリル/水（1/1（v/v））で抽出し、LSC で放射能を測定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群のアセトニトリル/水（4/1（v/v））画分はジエチルエーテル/ヘキサン（1/1（v/v））で液々分配後、ジエチルエーテル/ヘキサン画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。水画分はβ-グルクロニダーゼで酵素加水分解（pH 5、18 時間、37 °C）後、ジエチルエーテル/ヘキサン及び酢酸エチルで液々分配し、ジエチルエーテル/ヘキサン画分及び酢酸エチル画分は混合後、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。

[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群のアセトニトリル/水（4/1（v/v））画分は、ジエチルエーテル/ヘキサン（1/1（v/v））及び酸性（pH 2）下ジエチルエーテル/ヘキサンの液々分配した。ジエチルエーテル/ヘキサン画分は混合後、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。水画分はβ-グルクロニダーゼで酵素加水分解（pH 5、18 時間、37 °C）後、酸性（pH 2）下ジエチルエーテル/ヘキサン及び酢酸エチルで分配し、ジエチルエーテル/ヘキサン画分及び酢酸エチル画分は混合後、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。

腎臓は、アセトニトリル/水（4/1（v/v））及びアセトニトリル/水（1/1（v/v））で抽出し、LSC で放射能を測定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群のアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 画分はヘキサン洗浄し、ジエチルエーテル/ヘキサン (1/1 (v/v)) で液々分配後、ジエチルエーテル/ヘキサン画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。水画分はβ-グルクロニダーゼで酵素加水分解 (pH 5、18 時間、37 °C) 後、酢酸エチルで分配し、酢酸エチル画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。

[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群のアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 画分は、ジエチルエーテル/ヘキサン (1/1 (v/v)) 及び酸性 (pH 2) 下ジエチルエーテル/ヘキサンで液々分配した。ジエチルエーテル/ヘキサン画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。水画分はβ-グルクロニダーゼで酵素加水分解 (pH 5、18 時間、37 °C) 後、酸性 (pH 2) 下酢酸エチルで液々分配し、酢酸エチル画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。

筋肉 (脇腹筋及び腰筋を 1～1.5 : 2 の重量比で混合) は、アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 及びアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で抽出し、LSC で放射能を測定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群のアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 画分は、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。

[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群のアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 画分は、酸性 (pH 2) 下ジエチルエーテル/ヘキサン (1/1 (v/v)) で液々分配し、各画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。

脂肪 (腎周囲脂肪、皮下脂肪及び大網脂肪を 1 : 1.2 : 2.3 の重量比で混合) は、アセトニトリル/水 (4/1 (v/v))、ヘキサン、アセトニトリル/水 (4/1 (v/v))、ヘキサン及びアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で抽出し、LSC で放射能を測定した。アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) 画分は混合後、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC、TLC 及び LC-MS で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

乳 ([phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群では投与 4 日午後、[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群では投与 6 日午後の試料) は、アセトニトリル及びヘキサンの混合液で、[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群の乳はさらにアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) で抽出し、LSC で放射能を測定した。アセトニトリル抽出画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC、TLC 及び LC-MS で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

肝臓、腎臓及び[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群の筋肉の抽出残渣は以下の特徴付けを行った。2 %ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) で処理 (65 °C) 後、ジエチルエーテル/エタノール (1/1 (v/v)) を加えて沈殿物を遠心分離後、LSC で放射能を測定し、沈殿物は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

肝臓及び腎臓の抽出残渣は以下の特徴付けを行った。プロテアーゼで酵素加水分解 (pH

7、24 時間、37 ℃) 後、アセトニトリルで抽出し、LSC で放射能を測定後、TLC で放射性物質を定量及び同定した。残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

組織、臓器及び排泄物中の放射性物質濃度の分布を表 2.4-13 に示す。

と殺時点において TAR の 46～53 %が糞中に、30～32 %が尿中に排泄され、乳中への排泄は 0.1 %未満であった。放射性物質は肝臓中に 7.0～9.4 mg/kg、腎臓中に 1.7～2.3 mg/kg、筋肉中に 0.07～0.15 mg/kg、脂肪中に 0.17～0.35 mg/kg が残留していた。

表 2.4-13：組織、臓器及び排泄物中の放射性物質濃度の分布

試料		[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン		[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン	
		mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
肝臓		6.97	0.4	9.37	0.4
腎臓		1.70	<0.1	2.28	<0.1
筋肉	脇腹筋	0.146	<0.1	0.144	<0.1
	腰筋	0.074	<0.1	0.097	<0.1
脂肪	大網脂肪	0.252	<0.1	0.354	<0.1
	腎周囲脂肪	0.218	<0.1	0.252	<0.1
	皮下脂肪	0.188	<0.1	0.172	<0.1
乳		—	<0.1	—	<0.1
胆汁		—	0.1	—	0.1
糞		—	52.7	—	46.4
尿		—	31.5	—	29.9
ケージ洗浄		—	1.4	—	1.3
消化管内容物		—	9.9	—	16.6
回収率		—	96.0	—	94.7

—：算出せず

乳中の放射性物質濃度の推移を表 2.4-14 に示す。

乳中の放射性物質濃度は投与 4 日には定常状態に達し、[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群では 0.079～0.11 mg/kg、[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群では 0.12～0.15 mg/kg であった。

表 2.4-14：乳中の放射性物質濃度の推移

初回投与後 日数		[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			
		乳			上段:無脂肪乳 下段:乳脂肪 (mg/kg)	乳			上段:無脂肪乳 下段:乳脂肪 (mg/kg)
		採取毎	24 時間毎			採取毎	24 時間毎		
			mg/kg	mg/kg			%TAR	mg/kg	
1	午後	0.110	0.093	0.010		0.048	0.076	0.006	
	午前	0.085				0.090			
2	午後	0.151	0.110	0.011		0.089	0.101	0.009	
	午前	0.092				0.108			
3	午後	0.150	0.106	0.011		0.114	0.105	0.008	
	午前	0.085				0.099			
4	午後	0.132	0.091	0.010	0.076 0.338	0.126	0.123	0.010	0.116 0.298
	午前	0.073				0.123			
5	午後	0.107	0.079	0.008	0.066 0.309	0.136	0.138	0.008	0.131 0.297
	午前	0.063				0.138			
6	午後	0.111	0.087	0.008	0.076 0.345	0.140	0.126	0.010	0.118 0.292
	午前	0.075				0.118			
7	午後	0.114	0.107	0.006	0.087 0.494	0.160	0.151	0.006	0.138 0.474
	午前	0.088				0.138			
計		—	—	0.064	—	—	—	0.057	—

／：実施せず —：算出せず

肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳中の放射性物質濃度の分布を表 2.4-15 に示す。

肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の放射性物質はアセトニトリル/水抽出（4/1（v/v））によりそれぞれ 41～43 %TRR、75～84 %TRR、83～93 %TRR 及び 95～97 %TRR が回収された。

乳中の放射性物質はアセトニトリル抽出により 88～94 %TRR が回収された。

表 2.4-15：肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳中の放射性物質濃度の分布

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン									
	肝臓		腎臓		筋肉		脂肪		乳(投与 4 日午後)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/水 (4/1 (v/v))画分	3.03	43.4	1.30	75.3	0.084	83.0	0.215 ¹⁾	96.9 ¹⁾		
アセトニトリル 画分									0.107	88.1
ヘキサン画分							0.004 ²⁾	1.9 ²⁾	0.004	3.5
アセトニトリル/水 (1/1 (v/v))画分	0.489	7.0	0.140	8.1	0.003	3.0			0.001 ³⁾	0.7 ³⁾
抽出残渣	3.47	49.7	0.287	16.6	0.014	14.0	0.002	1.1	0.009	7.7
TRR	6.98	—	1.73	—	0.102	—	0.221	—	0.122	—

	[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン									
	肝臓		腎臓		筋肉		脂肪		乳(投与6日午後)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/水 (4/1 (v/v))画分	3.61	40.9	1.98	84.5	0.128	93.0	0.265 ¹⁾	95.1 ¹⁾		
アセトニトリル 画分									0.124	93.9
ヘキサン画分							0.007 ²⁾	2.5 ²⁾	<LOQ	—
アセトニトリル/水 (1/1 (v/v))画分	0.574	6.5	0.145	6.2	0.002	1.3				
抽出残渣	4.64	52.6	0.215	9.2	0.008	5.7	0.007	2.4	0.008	6.1
TRR	8.83	—	2.34	—	0.138	—	0.279	—	0.132	—

<LOQ：定量限界未満 /：該当せず —：算出せず

¹⁾：1及び2回目のアセトニトリル/水（4/1（v/v））抽出画分の合計値。

²⁾：1及び2回目のヘキサン抽出画分の合計値。

³⁾：乳は、アセトニトリル/水（4/1（v/v））抽出画分。

肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳中のピジフルメトフェン及び代謝物の定量結果を表 2.4-16 に示す。

肝臓中のピジフルメトフェンは 2.0～8.2 %TRR であった。ピジフルメトフェンよりも残留濃度が高い成分として代謝物 Ah2 及び代謝物 G（抱合体を含む）、その他に代謝物 B（抱合体を含む）、代謝物 Ah1（抱合体を含む）、代謝物 C（抱合体を含む）及び代謝物 H 抱合体が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

腎臓中のピジフルメトフェンは 0.5～0.8 %TRR であった。主要な残留成分は代謝物 L（抱合体を含む）及び代謝物 G（抱合体を含む）であり、それぞれ 17 %TRR 及び 12 %TRR であった。ピジフルメトフェンよりも残留濃度が高い成分として、代謝物 B 抱合体、代謝物 Ah2（抱合体を含む）、代謝物 F（抱合体を含む）、代謝物 H 抱合体、代謝物 Ah1 及び代謝物 N 抱合体が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

筋肉中の主要な残留成分はピジフルメトフェン及び代謝物 F であり、それぞれ 13～24 %TRR 及び 18 %TRR であった。その他に代謝物 H（硫酸抱合体を含む）、代謝物 L、代謝物 Ah1、代謝物 G、代謝物 Ah2 及び代謝物 N が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

脂肪中の主要な残留成分はピジフルメトフェン及び代謝物 Ah であり、それぞれ 67～74 %TRR 及び 8.6～10 %TRR であった。その他に代謝物 Ah1、代謝物 L 及び代謝物 F が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

乳中のピジフルメトフェンは 8.7～16 %TRR であった。その他主要な残留成分は代謝物 H 硫酸抱合体、代謝物 N、代謝物 L 及び代謝物 F であり、それぞれ 42 %TRR、29 %TRR、14 %TRR 及び 11 %TRR であった。その他に代謝物 G、代謝物 Ah1 が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

表 2.4-16：肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳中のピジフルメトフェン及び代謝物の定量結果

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン									
	肝臓		腎臓		筋肉		脂肪		乳(投与4日午後)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ピジフルメトフェン	0.570	8.2	0.014	0.8	0.025	24.4	0.149	67.2	0.019	15.7
代謝物Ah1	0.180 (0.064)	2.6 (0.9)	0.016 (ND)	0.9 (—)	0.004	3.8	0.012	5.3	0.003	2.2
代謝物Ah2	0.136 (ND)	1.9 (—)	0.050 (0.050)	2.9 (2.9)	0.002	1.8	ND	—	ND	—
代謝物Ah	ND	—	ND	—	ND	—	0.019	8.6	ND	—
代謝物B	0.239 (0.188)	3.4 (2.7)	0.128 (0.128)	7.4 (7.4)	ND	—	ND	—	ND	—
代謝物C	0.100 (0.041)	1.4 (0.6)	ND	—	ND	—	ND	—	ND	—
代謝物H	0.037 (0.037)	0.5 (0.5)	0.021 (0.021)	1.2 (1.2)	0.009 (0.006)	9.0 (6.1)	ND	—	0.052 (0.051)	43.2 (42.2)
未同定代謝物合計	1.698	24.3 ¹⁾	0.768	44.1 ³⁾	0.042	39.7 ⁵⁾	0.024	10.9 ⁷⁾	0.020	16.3 ⁸⁾
	[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン									
	肝臓		腎臓		筋肉		脂肪		乳(投与6日午後)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ピジフルメトフェン	0.179	2.0	0.011	0.5	0.018	13.4	0.206	73.8	0.011	8.7
代謝物Ah1	0.170 (ND)	1.9 (—)	0.016 (ND)	0.7 (—)	0.002	1.1	0.009	3.3	0.001	0.7
代謝物Ah2	0.268 (ND)	3.0 (—)	0.063 (0.045)	2.7 (1.9)	0.002	1.2	ND	—	ND	—
代謝物Ah	ND	—	ND	—	ND	—	0.028	10.2	ND	—
代謝物B	0.160 (0.139)	1.8 (1.6)	ND	—	ND	—	ND	—	ND	—
代謝物C	0.038 (ND)	0.4 (—)	ND	—	ND	—	ND	—	ND	—
代謝物F	ND	—	0.036 (0.017)	1.5 (0.7)	0.024	17.7	0.003	1.0	0.014	11.0
代謝物G	0.248 (0.146)	2.9 (1.7)	0.275 (0.214)	11.7 (9.1)	0.005	3.6	ND	—	0.003	2.6
代謝物L	ND	—	0.389 (0.342)	16.6 (14.6)	0.007	4.9	0.012	4.3	0.019	14.2
代謝物N	ND	—	0.019 (0.019)	0.8 (0.8)	0.001	0.6	ND	—	0.038	28.7
未同定代謝物合計	2.39	27.3 ²⁾	0.770	33.0 ⁴⁾	0.052	36.4 ⁶⁾	0.009	3.4	0.025	18.3 ⁹⁾

ND：検出限界未満 —：算出せず /：該当せず

上段は各代謝物の遊離体及び抱合体の合計値、下段()内は各代謝物抱合体の値。筋肉及び乳において検出された代謝物 H 抱合体は、尿から単離した代謝物 H 硫酸抱合体とクロマトグラフにより同定したもの。

1)：少なくとも 12 種類の成分の合計（個々の成分は 7.0 %TRR 以下）

2)：少なくとも 9 種類の成分の合計（個々の成分は 6.5 %TRR 以下）

3)：少なくとも 11 種類の成分の合計（個々の成分は 6.3 %TRR 以下）

4)：少なくとも 11 種類の成分の合計（個々の成分は 5.4 %TRR 以下）

5)：少なくとも 9 種類の成分の合計（個々の成分は 7.4 %TRR 以下）

6)：少なくとも 23 種類の成分の合計（個々の成分は 5.6 %TRR 以下）

7)：少なくとも 4 種類の成分の合計（個々の成分は 3.7 %TRR 以下）

8)：少なくとも 7 種類の成分の合計（個々の成分は 7.4 %TRR 以下）

9)：少なくとも 7 種類の成分の合計（個々の成分は 7.1 %TRR 以下）

肝臓、腎臓及び筋肉の抽出残渣の特徴付けの結果を表 2.4-17 及び表 2.4-18 に示す。肝臓、腎臓及び[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン投与群の筋肉の抽出残渣中の放射性残留物質は、SDS 処理によりそれぞれ 24～36 %TRR、8.6～12 %TRR 及び 6.9 %TRR が遊離した。

肝臓及び腎臓の抽出残渣中の放射性残留物質は、プロテアーゼ処理によりそれぞれ 40～46 %TRR 及び 9.3～15 %TRR が遊離した。

表 2.4-17：肝臓、腎臓及び筋肉の抽出残渣の SDS 処理による特徴付け

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン						[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			
	肝臓		腎臓		筋肉		肝臓		腎臓	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
SDS抽出画分	3.42	48.9	0.301	17.4	0.019	15.7	5.48	62.1	0.246	10.5
ジ・エチルエーテル/エタノール可溶画分	1.70	24.3	0.208	12.0	0.008	6.9	3.22	36.5	0.201	8.6
タンパク質沈殿物	1.78	25.5	0.097	5.6	0.012	9.4	2.19	24.8	0.087	3.7

表 2.4-18：肝臓及び腎臓の抽出残渣のプロテアーゼ処理による特徴付け

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			
	肝臓		腎臓		肝臓		腎臓	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
アセトリル/水可溶画分	2.77	39.6 ¹⁾	0.260	15.0 ²⁾	4.09	46.3 ³⁾	0.218	9.3 ⁴⁾
不溶性画分	0.887	12.7	0.059	3.4	1.12	12.7	0.035	1.5

1)：少なくとも 8 種類の成分の合計（個々の成分は 7.4 %TRR 以下）

2)：少なくとも 5 種類の成分の合計（個々の成分は 5.0 %TRR 以下）

3)：少なくとも 12 種類の成分の合計（個々の成分は 6.5 %TRR 以下）

4)：少なくとも 5 種類の成分の合計（個々の成分は 3.1 %TRR 以下）

（3）家畜代謝のまとめ

産卵鶏及び泌乳山羊を用いた代謝試験の結果、共通する主要な残留成分はピジフルメトフェン、代謝物 H 硫酸抱合体及び代謝物 F であり、卵白においては代謝物 G、乳においては代謝物 N 及び代謝物 L、泌乳山羊の腎臓においては代謝物 L 抱合体も主要な残留成分であった。

ピジフルメトフェンの家畜における主要な代謝経路は、ベンジル位メチレン基の水酸化及び開裂による代謝物 H 及び代謝物 L の生成とその抱合化、メトキシ基の脱離及び開裂による代謝物 F の生成と考えられた。

2.4.1.3 規制対象化合物

リスク評価の対象化合物

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190417076>）においては、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と設定している。

作物残留の規制対象化合物

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において了承された規制対象化合物を下記に転記する。(本項末まで)

(参考：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会報告)

(URL：<https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000628859.pdf>)

残留の規制対象

ピジフルメトフェンとする。

畜産物については、家畜残留試験において代謝物 H (抱合体を含む。) の分析が行われ、一部の部位を除いて代謝物 Ah2 (抱合体を含む。)、代謝物 F、代謝物 L (抱合体を含む。) 及び代謝物 N の分析が行われているが、代謝物 F 及び代謝物 N は定量限界未満であることから、規制対象には含めないこととする。また、代謝物 Ah2 (抱合体を含む。)、代謝物 H (抱合体を含む。) 及び代謝物 L (抱合体を含む。) の残留濃度は、肝臓及び腎臓においてピジフルメトフェンと比較して同等又はそれ以上残留しているものの、規制の目的のために使用される分析法の実行可能性も考慮し、畜産物の規制対象には代謝物 Ah2 (抱合体を含む。)、代謝物 F、代謝物 H (抱合体を含む。)、代謝物 L (抱合体を含む。) 及び代謝物 N を含めず、ピジフルメトフェンのみとする。

2.4.2 消費者の安全に関わる残留

2.4.2.1 作物

登録された使用方法 (GAP) の一覧を表 2.4-19 に示す。

表 2.4-19：ピジフルメトフェンの GAP 一覧

作物	剤型	使用方法	希釈倍数 (倍)	使用濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用液量 ²⁾ (L/10a)	使用回数 (回)	使用時期 (PHI) (日)
小麦	18.3 % フロアブル	散布	1500-2000	0.0092-0.012	60-150	2	7

¹⁾：有効成分濃度

²⁾：散布液においては作物から滴る程度、満遍なく散布することと指導しており、農薬のラベルに記載されている使用液量は農薬の使用時の目安として示しているものである。

小麦について、ピジフルメトフェンを分析対象とした作物残留試験の報告書を受領した。これらの試験結果を表 2.4-20 に示す。

分析法は 2.2.3.1 に示した作物残留分析法を用いた。残留濃度は同一試料を 2 回分析した値の平均値を示した。作物残留濃度が最大となる GAP に従った使用によるピジフルメトフェンのそれぞれの試験における最大残留濃度には、下線を付した。

小麦

小麦の玄麦を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-20 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（0.005 mg/kg）未満であった。

作物残留試験が最大となる GAP（「18.3 %フロアブル、1500 倍、2 回、収穫 7 日前」）に適合する試験は 6 試験であった。

表 2.4-20：小麦の作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg)
		剤型	使用 方法	希釈 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10a)	使用 回数 (回)			ピジフル メトフェン
作物残留濃度が最大となる GAP		18.3% フロアブル	散布	1,500	0.012		2		7	
小麦 (ハルユタカ) (露地)	北海道 H27 年	18.3% フロアブル	散布	1,500	0.012	150 150	2	玄麦 (脱穀種子)	7 14 21	<u>0.120</u> 0.082 0.073
小麦 (ナツコムギ) (露地)	岩手 H27 年	18.3% フロアブル	散布	1,500	0.012	139 139	2	玄麦 (脱穀種子)	7 14 21	<u>0.358</u> 0.110 0.111
小麦 (さとのそら) (露地)	茨城 H27 年	18.3% フロアブル	散布	1,500	0.012	140 146 140 140	2	玄麦 (脱穀種子)	7 14 21	<u>0.198</u> 0.155 0.072
小麦 (ハルユタカ) (露地)	高知 H27 年	18.3% フロアブル	散布	1,500	0.012	141 141	2	玄麦 (脱穀種子)	7 14 21	<u>0.198</u> 0.124 0.068
小麦 (ハルユタカ) (露地)	北海道 H28 年	18.3% フロアブル	散布	1,500	0.012	150 150	2	玄麦 (脱穀種子)	7 14 21	<u>0.068</u> 0.022 0.022
小麦 (ナツコムギ) (露地)	岩手 H28 年	18.3% フロアブル	散布	1,500	0.012	139 139	2	玄麦 (脱穀種子)	7 14 21	<u>0.188</u> 0.098 0.088

¹⁾：有効成分濃度

小麦の玄麦におけるピジフルメトフェンの残留濃度は 0.068、0.12、0.19、0.20（2）及び 0.36 mg/kg であった。

小麦の玄麦におけるピジフルメトフェンの最大残留濃度を 0.6 mg/kg と推定した。また、ピジフルメトフェンの STMR^{*1}は 0.19 mg/kg であった。

^{*1}：作物残留試験の残留濃度の中央値

2.4.2.2 家畜

産卵鶏について、ピジフルメトフェン及び代謝物 H を分析対象とした家畜残留試験の報告書並びに泌乳牛について、ピジフルメトフェン、代謝物 Ah2、代謝物 F、代謝物 H、代謝物 L 及び代謝物 N を分析対象とした家畜残留試験の報告書を受領した。

(1) 産卵鶏

産卵鶏（約 44 週齢、平均体重 2.0 kg - 2.2 kg（剖検時））に、ピジフルメトフェンの含有濃度が 3.3 mg/kg（低投与量群）、9.9 mg/kg（中投与量群）及び 33 mg/kg（高投与量群）の飼料を 28 日間投与した。各群の動物数は対照群 14 羽、低投与量群 10 羽、中投与量群 10 羽及び高投与量群 20 羽であり、3～4 羽 1 グループであった。

卵は投与 0（投与前日）、1、3、7、10、14、17、21、24 及び 28 日並びに最終投与 3、7、10 及び 14 日後に採取し、採取日及びグループごとに混合し、投与 21 及び 28 日並びに最終投与 3、7、10 及び 14 日後の卵は、卵白及び卵黄に分離した。

最終投与 6 時間後までに対照群及び各投与群 3 グループを、3、7 及び 14 日後に高投与量群各 1 グループをと殺し、筋肉（大腿部及び胸部を混合）、皮下脂肪、腹部脂肪、肝臓及び腎臓を採取し、グループごとに混合した。

分析法は 2.2.4.1 に示した家畜残留分析法を用いた。

筋肉、皮下脂肪、腹部脂肪及び肝臓については、高投与量群において定量限界（ピジフルメトフェン等量として、ピジフルメトフェン：0.01 mg/kg、代謝物 H：0.022 mg/kg）未満であった。対照群の試料は、いずれも定量限界未満であった。

卵中のピジフルメトフェン及び代謝物 H の残留濃度推移を表 2.4-21 に示す。

表 2.4-21：卵中のピジフルメトフェン及び代謝物 H の残留濃度推移

初回 投与後 日数	投与量 (mg/kg 飼料)								
	3.3			9.9			33		
	残留濃度 (mg/kg) ¹⁾								
	ビシフル メトフェン (親)	代謝物 H	親 + H	ビシフル メトフェン (親)	代謝物 H	親 + H	ビシフル メトフェン (親)	代謝物 H	親 + H
0	<0.01 <0.01	<0.022 <0.022	<0.032 <0.032	ND	ND	ND ND	ND	ND	ND ND
1	<0.01 <0.01	<0.022 <0.022	<0.032 <0.032	<0.01 <0.01	<0.022 <0.022	<0.032 <0.032	<0.01 <0.01	<0.022 <0.022	<0.032 <0.032
3	<0.01 <0.01	<0.022 <0.022	<0.032 <0.032	<0.01 <0.01	0.022 0.022	0.032 0.032	0.027 0.025	0.032 0.026	0.059 0.051
7	<0.01 <0.01	<0.022 <0.022	<0.032 <0.032	<0.01 <0.01	0.024 0.023	0.034 0.033	0.025 0.024	0.065 0.058	0.090 0.082
10	<0.01 <0.01	<0.022 <0.022	<0.032 <0.032	<0.01 <0.01	0.026 0.024	0.036 0.034	0.026 0.020	0.078 0.060	0.10 0.080
14	<0.01 <0.01	<0.022 <0.022	<0.032 <0.032	0.011 0.010	0.024 0.022	0.035 0.032	0.025 0.020	0.091 0.071	0.12 0.091
17	<0.01 <0.01	<0.022 <0.022	<0.032 <0.032	0.011 0.010	0.028 0.024	0.039 0.034	0.027 0.020	0.084 0.071	0.11 0.091
24	<0.01 <0.01	<0.022 <0.022	<0.032 <0.032	<0.01 <0.01	0.024 0.022	0.034 0.032	0.026 0.019	0.093 0.069	0.12 0.088

ND：検出限界未満

¹⁾：ピジフルメトフェン等量換算、上段：グループごとの最大残留濃度、下段：全グループの平均残留濃度

卵白及び卵黄中のピジフルメトフェン及び代謝物 H の残留濃度推移を表 2.4-22 に示す。

表 2.4-22：卵白及び卵黄中のピジフルメトフェン及び代謝物 H の残留濃度推移

初回 投与後 日数	投与量 (mg/kg 飼料)								
	3.3			9.9			33		
	残留濃度 (mg/kg) ^{1) 2)}								
	ヒ°ジ°フル メトフェン (親)	代謝物 H	親＋H	ヒ°ジ°フル メトフェン (親)	代謝物 H	親＋H	ヒ°ジ°フル メトフェン (親)	代謝物 H	親＋H
卵白									
21	<0.01	<0.022	<0.032	0.015	<0.022	0.037	0.038	<0.022	0.060
	<0.01	<0.022	<0.032	0.012	<0.022	0.034	0.027	<0.022	0.049
28	<0.01	<0.022	<0.032	<0.01	<0.022	<0.032	0.034	<0.022	0.056
	<0.01	<0.022	<0.032	<0.01	<0.022	<0.032	0.026	<0.022	0.048
31(3) ³⁾							<0.01	<0.022	<0.032
							<0.01	<0.022	<0.032
35(7) ³⁾							ND	ND	ND
38(10) ³⁾							ND	ND	ND
42(14) ³⁾							ND	ND	ND
卵黄									
21	<0.01	<0.022	<0.032	<0.01	0.052	0.062	0.012	0.13	0.14
	<0.01	<0.022	<0.032	<0.01	0.037	0.047	0.011	0.12	0.13
28	<0.01	0.028	0.038	<0.01	0.056	0.066	0.012	0.15	0.16
	<0.01	0.024	0.034	<0.01	0.048	0.058	0.011	0.12	0.13
31(3) ³⁾							<0.01	0.11	0.12
							<0.01	0.095	0.10
35(7) ³⁾							<0.01	<0.022	<0.032
38(10) ³⁾							<0.01	ND	<0.032
42(14) ³⁾							<0.01	ND	<0.032

／該当せず ND：検出限界未満

¹⁾：ピジフルメトフェン等量換算、上段：グループごとの最大残留濃度、下段：全グループの平均残留濃度

²⁾：ピジフルメトフェン+代謝物 H の合計濃度は、一方が ND の場合は、0 を合計した。

³⁾：減衰試験。() 最終投与後日数

腎臓中のピジフルメトフェン及び代謝物 H の残留濃度を表 2.4-23 に示す。

表 2.4-23：腎臓中のピジフルメトフェン及び代謝物 H の残留濃度

初回 投与後 日数	投与量 (mg/kg 飼料)								
	3.3			9.9			33		
	残留濃度 (mg/kg) ¹⁾								
	ピジフル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H	ピジフル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H	ピジフル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H
28	<0.01	<0.022	<0.032	<0.01	0.041	0.051	<0.01	0.11	0.12
	<0.01	<0.022	<0.032	<0.01	0.037	0.047	<0.01	0.097	0.11
31(3) ²⁾							<0.01	<0.022	<0.032
35(7) ²⁾							<0.01	<0.022	<0.032
42(14) ²⁾							<0.01	<0.022	<0.032

/該当せず

¹⁾：ピジフルメトフェン等量換算、上段：グループごとの最大残留濃度、下段：全グループの平均残留濃度²⁾：減衰試験。() 最終投与後日数

(2) 泌乳牛

泌乳牛（体重 540 kg - 720 kg（投与開始時））に、ピジフルメトフェンを飼料中濃度として 16 mg/kg（低投与量群）、47 mg/kg（中投与量群）及び 152 mg/kg（高投与量群）に相当する投与量で、それぞれゼラチンカプセルを用いて 28 日間強制経口投与した。各群の動物数は対照群 1 頭及び各投与量群 3 頭であった。対照群の動物は、試験とは無関係な要因により健康状態が不良だったため、投与開始 11 日後に別の個体に変更された。

乳は 1 日 2 回採取し、投与 0（投与前日）、1、3、5、7、10、14、17、21、24 及び 28 日の乳を採取日及び個体ごと混合した。また、投与 14 及び 28 日の乳は無脂肪乳及び乳脂肪に分離した。

最終投与 22 時間 - 24 時間後にと殺し、筋肉（腰筋及び後脚筋を混合）、脂肪（腎周囲脂肪、大網脂肪及び皮下脂肪）、肝臓及び腎臓を採取した。

分析法は 2.2.4.1 に示した家畜残留分析法を用いた。

乳中のピジフルメトフェン及び代謝物の残留濃度を表 2.4-24 に示す。なお、代謝物 F 及び代謝物 N については、高投与量群においていずれも定量限界（ピジフルメトフェン等量として、代謝物 F：0.026 mg/kg、代謝物 N：0.017 mg/kg）未満であった。対照群の試料は分析しなかった。

表 2.4-24 : 乳中のピジフルメトフェン及び代謝物の残留濃度推移

初回 投与後 日数	投与量 (mg/kg 飼料)								
	16			47			152		
	残留濃度 (mg/kg) ^{1) 2)}								
	ヒ ⁺ シ ⁺ フル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H	ヒ ⁺ シ ⁺ フル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H	ヒ ⁺ シ ⁺ フル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H
0	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1	NA	<0.022	<0.022	<0.01	<0.022	<0.032	<0.01	0.13	0.14
3	NA	<0.022	<0.022	<0.01	0.022	0.032	0.01	0.19	0.20
5	NA	<0.022	<0.022	<0.01	0.022	0.032	0.01	0.17	0.18
7	NA	<0.022	<0.022	<0.01	0.043	0.053	0.01	0.19	0.20
10	NA	<0.022	<0.022	<0.01	0.022	0.032	0.01	0.19	0.20
14	NA	<0.022	<0.022	<0.01	0.043	0.053	0.01	0.17	0.18
17	NA	<0.022	<0.022	<0.01	0.022	0.032	0.01	0.17	0.18
21	NA	<0.022	<0.022	<0.01	0.022	0.032	0.01	0.19	0.20
24	NA	<0.022	<0.022	<0.01	0.043	0.053	0.01	0.19	0.20
28	NA	<0.022	<0.022	<0.01	0.022	0.032	0.01	0.15	0.16

NA : 分析せず ND : 検出限界未満

1) : ピジフルメトフェン等量換算、全個体の平均残留濃度

2) : ピジフルメトフェン+代謝物 H の合計濃度は、一方が ND もしくは NA の場合は、0 を合計した。

無脂肪乳及び乳脂肪中のピジフルメトフェン及び代謝物の残留濃度を表 2.4-25 に示す。
 なお、代謝物 F については、高投与量群において定量限界（ピジフルメトフェン等量として 0.026 mg/kg）未満であった。

表 2.4-25 : 無脂肪乳及び乳脂肪中のピジフルメトフェン及び代謝物の残留濃度推移

初回 投与後 日数	投与量 (mg/kg 飼料)											
	16				47				152			
	残留濃度 (mg/kg) ^{1) 2)}											
	ピジフル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H	代謝物 N	ピジフル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H	代謝物 N	ピジフル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H	代謝物 N
無脂肪乳												
14	NA	<0.022	<0.022	ND	NA	0.022	0.022	<0.017	<0.01	0.17	0.18	<0.017
28	NA	<0.022	<0.022	ND	NA	0.022	0.022	<0.017	ND	0.17	0.17	0.017
乳脂肪												
14	0.01	<0.022	0.032	NA	0.03	0.043	0.073	NA	0.13	0.13	0.26	<0.017
28	0.01	<0.022	0.032	NA	0.04	0.043	0.083	NA	0.16	0.11	0.27	<0.017

NA : 分析せず ND : 検出限界未満

1) : ピジフルメトフェン等量換算、全個体の平均残留濃度

2) : ピジフルメトフェン+代謝物 H の合計濃度は、一方が ND 又は NA の場合は、0 を合計した。

筋肉及び脂肪中のピジフルメトフェン及び代謝物 H の残留濃度を表 2.4-26 に示す。

表 2.4-26：筋肉及び脂肪中のピジフルメトフェン及び代謝物 H の残留濃度

投与量 (mg/kg 飼料)								
16			47			152		
残留濃度 (mg/kg) ¹⁾²⁾								
ピジフル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H	ピジフル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H	ピジフル メトフェン (親)	代謝物 H	親+H
筋肉								
NA	NA	NA	<0.01 <0.01	NA	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.022 <0.022	<0.032 <0.032
腎周囲脂肪								
0.01 0.01	ND	0.01 0.01	0.06 0.05	0.022 0.022	0.082 0.072	0.11 0.08	0.022 0.022	0.13 0.10
大網脂肪								
0.02 0.01	NA	0.02 0.01	0.06 0.05	NA	0.06 0.05	0.17 0.10	<0.022 <0.022	0.19 0.12
皮下脂肪								
0.02 0.01	NA	0.02 0.01	0.04 0.02	NA	0.04 0.02	0.11 0.05	<0.022 <0.022	0.13 0.072

NA：分析せず ND：検出限界未満

¹⁾：ピジフルメトフェン等量換算、上段：個体ごとの最大濃残留濃度、下段：全個体の平均残留濃度

²⁾：ピジフルメトフェン+代謝物 H の合計濃度は、一方が ND 又は NA の場合は、0 を合計した。

肝臓及び腎臓中のピジフルメトフェン及び代謝物の残留濃度を表 2.4-27 に示す。

表 2.4-27：肝臓及び腎臓中のピジフルメトフェン及び代謝物の残留濃度

投与量 (mg/kg 飼料)														
16					47					152				
残留濃度 (mg/kg) ¹⁾²⁾														
肝臓														
ビシフル メトフェン (親)	代謝 物 H	代謝 物 Ah2	親+H +Ah2	代謝 物 L	ビシフル メトフェン (親)	代謝 物 H	代謝 物 Ah2	親+H +Ah2	代謝 物 L	ビシフル メトフェン (親)	代謝 物 H	代謝 物 Ah2	親+H +Ah2	代謝 物 L
0.02	<0.022	0.058	0.10	NA	0.05	0.065	0.35	0.46	ND	0.12	0.17	0.57	0.86	<0.016
0.01	<0.022	0.038	0.070		0.04	0.065	0.21	0.32		0.09	0.15	0.54	0.78	<0.016
腎臓														
NA	0.022	0.058	0.090	<0.016	<0.01	0.11	0.23	0.35	0.031	0.03	0.45	0.56	1.0	0.15
	0.022	0.048	0.070	<0.016	<0.01	0.11	0.16	0.28	0.031	0.02	0.37	0.39	0.78	0.12

NA：分析せず ND：検出限界未満

¹⁾：ピジフルメトフェン等量換算、上段：個体ごとの最大濃残留濃度、下段：全個体の平均残留濃度

²⁾：ピジフルメトフェン+代謝物 H+代謝物 Ah2 の合計濃度は、いずれか一つの値が NA の場合は、0 を合計した。

(3) 畜産物中の残留濃度の推定

国内において生産される飼料作物中の残留に由来する畜産物中の残留濃度を推定した。

農薬登録申請された飼料作物におけるピジフルメトフェンの残留濃度（最大残留濃度及

び平均残留濃度) とわが国における家畜への飼料の最大給与割合から予想される飼料中の最大残留濃度 (予想飼料最大負荷量) は、乳牛 0.28 mg/kg、肉牛 0.37 mg/kg、豚 0.16 mg/kg、産卵鶏 0.17 mg/kg 及び肉用鶏 0.05 mg/kg であった。

泌乳牛及び産卵鶏を用いた家畜残留試験から推定した予想飼料最大負荷量に相当する畜産物中のピジフルメトフェンの最大残留濃度は、いずれも 0.01 mg/kg 未満であった。

表 2.4-28：ピジフルメトフェンの予想飼料最大負荷量

飼料 作物等	残留濃度 (mg/kg)		DM ¹⁾ (%)	給与割合 (%)					負荷量 (mg/kg)				
				乳牛	肉牛	豚	産卵鶏	肉用鶏	乳牛	肉牛	豚	産卵鶏	肉用鶏
ふすま (小麦)	0.965	STMR-P ²⁾	88	45	55	15	30	5	0.257	0.314	0.086	0.171	0.029
小麦	0.193	STMR	89	10	25	35	—	10	0.022	0.054	0.076	—	0.022
合計									0.278	0.368	0.161	0.171	0.05

—：該当せず

¹⁾：乾物重量割合

²⁾：加工副産物であり、加工係数（ふすま：5）を加味した中央値

2.4.2.3 魚介類

ピジフルメトフェンの魚介類中の残留濃度について、水産動植物被害予測濃度第 1 段階（水産 PEC_{tier1}）及び生物濃縮係数（BCF）を用いて推定した。

ピジフルメトフェンを含有する製剤について、水田以外のみの使用が申請されているため、水田以外における水産 PEC_{tier1} を算定した結果、0.00072 µg/L であった（2.5.3.3 参照）。

ピジフルメトフェンの生物濃縮性試験の結果、BCF_{ss} は 15 であった（2.6.2.4 参照）。

下記の計算式を用いてピジフルメトフェンの魚介類中の推定残留濃度を算定した結果、 5.4×10^{-5} mg/kg であった（一律基準を超えない）。

$$\begin{aligned}
 \text{推定残留濃度} &= \text{水産 PEC}_{\text{tier1}} \times (\text{BCF} \times \text{補正値}) \\
 &= 0.00072 \text{ µg/L} \times (15 \times 5) \\
 &= 0.054 \text{ µg/kg} \\
 &= 5.4 \times 10^{-5} \text{ mg/kg}
 \end{aligned}$$

2.4.2.4 後作物

ピジフルメトフェンを分析対象として実施した後作物残留試験の報告書を受領した。

これらの結果を表 2-4-29 に示す。

裸地に 18.3 %フロアブルを散布（1,500 倍、150 L/10 a、7 日間隔 2 回、総散布量 366 g ai/ha）し、最終散布 30 日後にかぶ及びほうれんそうをは種した。かぶは 48 日後、ほうれんそうは 40 日後に試料を採取した。

分析法は 2.2.3.1 に示した作物残留分析法を用いた。なお、未処理区試料は定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

残留濃度は同一試料を 2 回分析した値の平均値を示した。

かぶ及びほうれんそうにおけるピジフルメトフェンの残留濃度は定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

表 2-4-29：後作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培 形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件							分析 部位	残留濃度 (mg/kg)
		剤型	使用 方法	希釈 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10a)	使用 回数 (回)	PBI ²⁾		ピジフルメト フェン
かぶ (CR もちばな) (露地)	茨城 H30 年	18.3% フロアブル	散布	1,500	0.012	150 150	2	30	根部	<0.01
									葉部	<0.01
ほうれんそう (アクティブ) (露地)		18.3% フロアブル	散布	1,500	0.012	150 150	2	30	茎葉	<0.01

¹⁾：有効成分濃度 ²⁾：処理から後作物を定植又は播種するまでの期間

2.4.2.5 暴露評価

理論最大 1 日摂取量 (TMDI)

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会における暴露評価 (TMDI 試算) を表 2.4-30 に示す。

表 2.4-30：ピジフルメトフェンの推定摂取量 (TMDI) (単位：μg/人/day)

(URL：<https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000628859.pdf>)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6 歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65 歳以上) TMDI
小麦	0.6	35.9	26.6	41.4	29.9
大麦	4	21.2	17.6	35.2	17.6
ライ麦	0.3	0.0	0.0	0.2	0.0
とうもろこし	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の穀類	4	0.6	0.3	0.3	0.9
大豆	0.4	19.5	10.2	15.7	23.1
小豆類	0.4	1.0	0.3	0.3	1.6
えんどう	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.4	0.3	0.1	0.3	0.3
らっかせい	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.02	0.8	0.7	0.8	0.7
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	40	384.0	176.0	456.0	368.0
セロリ	15	18.0	9.0	4.5	18.0
トマト	0.6	19.3	11.4	19.2	22.0
ピーマン	0.6	2.9	1.3	4.6	2.9
なす	0.6	7.2	1.3	6.0	10.3
その他のなす科野菜	0.6	0.7	0.1	0.7	0.7

きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	10.4	4.8	7.1	12.8
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5	4.7	1.9	4.0	6.5
メロン類果実(果皮を含む。)	0.5	1.8	1.4	2.2	2.1
まくわうり(果皮を含む。)	0.5	0.1	0.1	0.1	0.3
ほうれんそう	40	512.0	236.0	568.0	696.0
オクラ	0.6	0.8	0.7	0.8	1.0
ぶどう	2	17.4	16.4	40.4	18.0
その他の果実	2	2.4	0.8	1.8	3.4
なたね	0.9	5.3	3.3	4.9	4.1
陸棲哺乳類の肉類	0.03	1.7	1.3	1.9	1.2
陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)	0.03	0.0	0.0	0.1	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.03	7.9	10.0	10.9	6.5
計		1075.9	531.5	1227.6	1248.1
ADI 比 (%)		19.7	32.5	21.2	22.5

TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

推定 1 日摂取量 (EDI)

畜産物中の暴露評価対象が筋肉、脂肪及び乳においてはピジフルメトフェン及び代謝物 H（抱合体含む）、肝臓においてはピジフルメトフェン、代謝物 H（抱合体含む）及び代謝物 Ah2（抱合体含む）、腎臓においてはピジフルメトフェン、代謝物 H（抱合体含む）、Ah2（抱合体含む）及び代謝物 L（抱合体含む））であることから、畜産物については代謝物も含めた薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会における暴露評価（EDI 試算）を表 2.4-31 に示す。

表 2.4-31：ピジフルメトフェンの推定摂取量（EDI）（単位：μg/人/day）

(URL : <https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000628859.pdf>)

食品名	暴露評価に 用いた数値 ¹⁾ (ppm)	国民平均 (1 歳以上) EDI	幼小児 (1～6 歳) EDI	妊婦 EDI	高齢者 (65 歳以上) EDI
小麦	0.188	11.2	8.3	13.0	9.4
大麦	0.599	3.2	2.6	5.3	2.6
ライ麦	0.078	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.010	0.0	0.1	0.1	0.0
その他の穀類	0.599	0.1	0.0	0.0	0.1
大豆	0.054	2.1	1.1	1.7	2.5
小豆類	0.062	0.1	0.0	0.0	0.2
えんどう	0.062	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.062	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.011	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.062	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.01	0.4	0.3	0.4	0.4

レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	11.855	67.0	30.7	79.6	64.2
セロリ	4.534	5.4	2.7	1.4	5.4
トマト	0.166	4.6	2.7	4.5	5.2
ピーマン	0.166	0.7	0.3	1.1	0.7
なす	0.166	1.7	0.3	1.4	2.4
その他のなす科野菜	0.166	0.2	0.0	0.2	0.2
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.155	2.9	1.3	2.0	3.6
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.155	1.3	0.5	1.1	1.8
メロン類果実(果皮を含む。)	0.155	0.5	0.4	0.6	0.6
まくわうり(果皮を含む。)	0.155	0.0	0.0	0.0	0.1
ほうれんそう	11.855	89.4	41.2	99.1	121.5
オクラ	0.166	0.2	0.2	0.2	0.2
ぶどう	0.29	2.5	2.4	5.9	2.6
その他の果実	0.29	0.3	0.1	0.3	0.5
なたね	0.141	0.8	0.5	0.8	0.6
陸棲哺乳類の肉類	筋肉 0.032 脂肪 0.038	1.9	1.4	2.1	1.4
陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)	0.131	0.2	0.1	0.6	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.032	8.5	10.6	11.7	6.9
計		205.3	108.1	233.1	233.4
ADI 比 (%)		3.8	6.6	4.0	4.2

EDI 試算法：平均残留濃度（農産物は STMR、畜産物は推定平均残留濃度）×各食品の平均摂取量

り：農産物にあってはピジフルメトフェンのみを、畜産物にあっては筋肉、脂肪及び乳においては、ピジフルメトフェン及び代謝物 H（抱合体を含む。）をピジフルメトフェンに換算したものの和を、肝臓においてはピジフルメトフェン、代謝物 H（抱合体を含む。）及び代謝物 Ah2（抱合体を含む。）をピジフルメトフェンに換算したものの和を、腎臓においてはピジフルメトフェン、代謝物 H（抱合体を含む。）、代謝物 Ah2（抱合体を含む。）及び代謝物 L（抱合体を含む。）をピジフルメトフェンに換算したものの和を用いた。

短期推定摂取量（ESTI）

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会における暴露評価の抜粋を表 2.4-32 に示す。

表 2.4-32：ピジフルメトフェンの推定摂取量（短期）

食品名 (ESTI 推定対象)	一般 (1 歳以上)		幼小児 (1～6 歳)	
	暴露評価に用いた 数値(ppm)	ESTI/ARfD (%)	暴露評価に用いた 数値(ppm)	ESTI/ARfD (%)
小麦	0.193 ¹⁾	0	0.193 ¹⁾	0
大麦	0.432 ¹⁾	0	0.432 ¹⁾	0
スイートコーン	0.012 ²⁾	0	0.012 ²⁾	0
大豆	0.027 ¹⁾	0	0.027 ¹⁾	0
いんげん	0.053 ¹⁾	0	—	—
らっかせい	0.010 ¹⁾	0	0.010 ¹⁾	0

ばれいしょ	0.014 ²⁾	0	0.014 ²⁾	0
レタス類	15.6 ²⁾	30	15.6 ²⁾	50
セロリ	8.12 ²⁾	10	—	—
トマト	0.366 ²⁾	1	0.366 ²⁾	3
ピーマン	0.366 ²⁾	0	0.366 ²⁾	1
なす	0.366 ²⁾	1	0.366 ²⁾	2
とうがらし(生)	0.366 ²⁾	0	—	—
ししとう	0.366 ²⁾	0	—	—
きゅうり	0.264 ²⁾	1	0.264 ²⁾	1
かぼちゃ	0.264 ²⁾	1	0.264 ²⁾	1
ズッキーニ	0.264 ²⁾	1	—	—
メロン	0.264 ²⁾	2	0.264 ²⁾	3
ほうれんそう	15.6 ²⁾	30	15.6 ²⁾	60
オクラ	0.366 ²⁾	0	0.366 ²⁾	1
ぶどう	0.85 ²⁾	4	0.85 ²⁾	9
いちじく	0.85 ²⁾	2	—	—

— : 該当せず

1) : ピジフルメトフェンの STMR を用いて短期摂取量を推計した

2) : ピジフルメトフェンの HR を用いて短期摂取量を推計した

2.4.3 残留農薬基準値

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において了承された基準値案を表 2.4-33 に示す。

表 2.4-33 : ピジフルメトフェンの残留農薬基準値案

(URL : <https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000628859.pdf>)

食品名	残留基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無 ¹⁾
小麦	0.6	—	申・IT
大麦	4	—	IT
ライ麦	0.3	—	IT
とうもろこし	0.02	—	IT
その他の穀類	4	—	IT
大豆	0.4	—	IT
小豆類	0.4	—	IT
えんどう	0.4	—	IT
そら豆	0.4	—	IT
らっかせい	0.02	—	IT
その他の豆類	0.4	—	IT

ピジフルメトフェン ― II. 審査報告 ― 2. 審査結果

ばれいしょ	0.02	—	IT
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	40	—	IT
セロリ	15	—	IT
トマト	0.6	—	IT
ピーマン	0.6	—	IT
なす	0.6	—	IT
その他のなす科野菜	0.6	—	IT
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	—	IT
かぼちや(スカッシュを含む。)	0.5	—	IT
メロン類果実(果皮を含む。)	0.5	—	IT
まくわうり(果皮を含む。)	0.5	—	IT
ほうれんそう	40	—	IT
オクラ	0.6	—	IT
ぶどう	2	—	IT
その他の果実	2	—	
なたね	0.9	—	IT
牛の筋肉	0.01	—	IT
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	—	IT
牛の脂肪	0.03	—	IT
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.03	—	IT
牛の肝臓	0.03	—	IT
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.03	—	IT
牛の腎臓	0.03	—	IT
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.03	—	IT
牛の食用部分	0.03	—	IT
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.03	—	IT
乳	0.03	—	IT

¹⁾ 申：登録申請（平成 30 年 1 月 31 日）に伴い残留農薬基準設定を要請した食品

IT：インポートトレランス申請により残留農薬基準設定がなされた食品

2.5 環境動態

2.5.1 環境中動態の評価対象となる化合物

2.5.1.1 土壤中

ピジフルメトフェンの好氣的土壤中動態試験、嫌氣的土壤中動態試験及び加水分解動態試験において主要分解物は認められなかった。

以上のことから、畑地ほ場の表層土における評価対象化合物は、ピジフルメトフェンとすることが妥当であると判断した。

2.5.1.2 水中

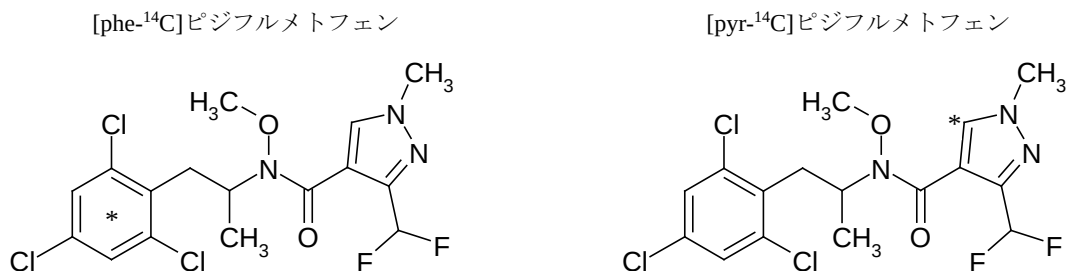
ピジフルメトフェンの加水分解動態試験及び水中光分解動態試験において主要分解物は認められなかった。

以上のことから、水中の評価対象化合物は、ピジフルメトフェンとすることが妥当であると判断した。

2.5.2 土壤中における動態

2.5.2.1 土壤中動態

フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したピジフルメトフェン（以下「[phe- ^{14}C]ピジフルメトフェン」という。）及びピラゾール基の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したピジフルメトフェン（以下「[pyr- ^{14}C]ピジフルメトフェン」という。）を用いて実施した好氣的土壤中動態試験及び嫌氣的土壤中動態試験を受領した。



* : ^{14}C 標識の位置

2.5.2.1.1 好氣的土壤

壤土（スイス、pH 6.9 (CaCl_2)、有機炭素含有量 (OC) 1.9 %)、砂質埴壤土（英国、pH 5.5 (CaCl_2)、OC 2.8 %)、シルト質埴壤土（米国、pH 6.2 (CaCl_2)、OC 2.0 %)、砂壤土（英国、pH 7.1 (CaCl_2)、OC 2.4 %）及び埴壤土（米国、pH 7.6 (CaCl_2)、OC 0.9 %）に、[phe- ^{14}C]ピジフルメトフェンを乾土あたり 0.33 mg/kg（施用量として 330 g ai/ha）となるように添加し、好気条件、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿潤条件 (pF 2)、暗所で 365 日間インキュベートした。埴壤土については、[pyr- ^{14}C]ピジフルメトフェンの処理区も設けた。揮発性物質は 2 M 水酸化ナトリウム (NaOH) 及びエタンジオールで捕集した。処理 0、7、14、29、60、90、120、239 及び 365 日後に試料を採取した。

土壌はアセトニトリル/0.1 M 酢酸アンモニウム (4/1 (v/v)) 及びアセトニトリル/ギ酸水溶液 (pH 3) (4/1 (v/v)) で抽出し、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。抽出画分は高速液体クロマトグラフ (HPLC) で放射性物質を定量し、薄層クロマトグラフ (TLC)、液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS) 及び HPLC で同定した。

抽出残渣はサンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC で放射能を測定した。10 %TAR を超える抽出残渣及び 90 日後以降の抽出残渣はアセトニトリル/ギ酸水溶液 (pH 3) (4/1 (v/v)) で還流抽出し、LSC で放射能を測定後、HPLC で放射性物質を定量及び同定した。壤土、シルト質壤土及び埴壤土の 365 日後の還流抽出残渣はフミン、フミン酸及びフルボ酸に分画し、その化学的特性を調べた。

揮発性物質の捕集液は LSC で放射能を測定した。

土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-1 に示す。

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン及び[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンを用いた壤土において、土壌中の放射性物質濃度の分布に標識位置による違いは認められなかった。抽出画分中の放射性物質は経時的に減少し、365 日後に 61～67 %TAR であった。抽出残渣中の放射性物質は経時的に増加し、365 日後に 17～19 %TAR であった。CO₂ は経時的に増加し、365 日後に 14～16 %TAR であった。揮発性有機物質の生成は認められなかった。

砂質埴壤土、シルト質壤土、砂壤土及び埴壤土においては、抽出画分中の放射性物質は経時的に減少し、365 日後に 52～87 %TAR であった。抽出残渣中の放射性物質は経時的に増加し、365 日後に 12～46 %TAR であった。CO₂ の生成は 5.2 %TAR 以下であった。揮発性有機物質の生成は認められなかった。

表 2.5-1：土壌中の放射性物質濃度の分布 (%TAR)

[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン					
壤土					
経過日数	土壌			¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分	抽出残渣		
0	99.5	98.6	0.9	—	99.5
7	100	98.0	2.2	ND	100
14	101	98.4	2.7	0.1	101
29	99.5	95.1	4.4	0.2	99.7
60	99.9	93.0	6.9	1.5	101
90	98.5	91.5	7.0	2.2	101
120	98.1	90.0	8.1	3.2	101
239	87.4	74.4	13.0	8.4	95.7
365	84.4	67.1	17.3	14.5	98.8

[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン					
壤土					
経過日数	土壌			¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分	抽出残渣		
0	98.3	97.4	0.9	—	98.3
7	101	98.9	2.1	0.1	101
14	98.9	96.4	2.5	0.2	99.0
29	97.6	93.0	4.6	0.6	98.1
60	98.3	88.8	9.5	1.9	100
90	95.3	87.1	8.2	2.9	98.2
120	93.7	82.5	11.2	5.3	98.9
239	86.4	70.4	16.0	11.7	98.1
365	80.2	61.2	19.0	16.5	96.7
砂質埴壤土					
経過日数	土壌			¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分	抽出残渣		
0	99.5	99.0	0.5	—	99.4
7	99.7	97.8	1.9	0.1	99.8
14	101	98.9	2.4	0.2	101
29	100	96.0	4.4	0.1	100
60	99.9	93.1	6.8	0.3	100
90	99.8	93.2	6.6	0.3	100
120	99.3	91.9	7.4	0.3	99.5
239	99.5	89.7	9.8	0.3	99.8
365	99.1	86.8	12.3	0.4	99.5
シルト質壤土					
経過日数	土壌			¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分	抽出残渣		
0	99.5	98.9	0.6	—	99.5
7	95.0	88.9	6.1	0.1	95.1
14	94.9	87.7	7.2	0.3	95.1
29	92.2	83.2	9.0	0.6	92.8
60	89.9	66.9	23.0	1.3	91.2
90	89.0	71.8	17.2	2.3	91.2
120	89.0	71.5	18.4	2.5	92.4
239	87.3	64.6	22.7	4.1	91.3
365	85.7	58.5	27.2	5.2	90.9

砂壤土					
経過日数		土壌		¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分	抽出残渣		
0	100	99.6	0.4	—	100
7	96.1	93.9	2.3	0.1	96.3
14	96.8	94.0	2.8	0.1	96.8
29	97.3	92.5	4.8	0.2	97.5
60	96.8	88.4	8.4	0.4	97.1
90	96.0	88.1	7.9	0.7	96.7
120	95.5	86.9	8.6	0.8	96.3
239	95.4	84.0	11.4	1.7	97.0
365	94.7	79.8	14.9	2.5	97.2
埴壤土					
経過日数		土壌		¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分	抽出残渣		
0	99.8	99.2	0.6	—	99.8
7	100	88.8	11.4	ND	100
14	98.6	84.9	13.7	ND	98.6
29	97.3	75.9	21.4	ND	97.2
60	99.0	62.3	36.7	0.1	99.1
90*	97.2	64.7	32.5	0.1	97.3
120	97.2	63.8	33.4	0.2	97.4
239	98.4	59.7	38.7	0.2	98.6
365	98.3	52.1	46.2	0.2	98.4

—：試料採取せず ND：検出限界未満

*：抽出時のミスにより、通常の抽出操作前にアセトニトリル抽出が行われた

抽出画分中のピジフルメトフェン及び分解物の定量結果を表 2.5-2 に示す。

ピジフルメトフェンは経時的に減少し、365 日後に 50～84 %TAR であった。365 日後の壤土の抽出画分をキラル分析した結果、ピジフルメトフェンの異性体比に変化は認められなかった。代謝物 B は処理 0 日から生成が認められ、試験期間中 ND～1.8 %TAR で推移した。その他に種々の未同定分解物の生成が認められたが、最大で 2.8 %TAR であった。

表 2.5-2 : 抽出画分中のピジフルメトフェン及び分解物の定量結果 (%TAR)

[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			
壤土							
経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物 ²⁾	経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物 ³⁾
0	96.9	ND	0.5	0	96.9	0.2	1.5
7	97.1	0.2	1.6	7	96.2	ND	1.8
14	94.7	ND	1.6	14	96.8	0.2	1.3
29	90.4	0.9	1.7	29	92.6	0.7	1.9
60	85.8	0.8	2.1	60	89.2	1.2	2.7
90	82.9	1.1	3.1	90	87.4	0.7	3.3
120	77.2	1.3	4.0	120	84.6	1.4	3.9
239	63.0	1.2	6.3	239	60.3	1.3	12.8
365	53.4	1.8	6.0	365	52.6	1.5	12.9
[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン							
砂質埴壤土				シルト質埴壤土			
経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物 ⁴⁾	経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物 ⁵⁾
0	97.4	ND	1.5	0	97.0	0.4	1.5
7	96.8	0.1	0.9	7	87.9	0.5	0.4
14	96.5	1.0	1.4	14	86.4	0.4	0.9
29	94.1	0.7	1.2	29	80.8	0.8	1.6
60	91.2	0.7	1.2	60	64.9	0.6	1.4
90	91.5	0.7	1.0	90	69.1	0.7	2.0
120	89.8	0.7	1.4	120	68.6	0.9	2.0
239	86.8	0.6	2.2	239	61.4	0.5	2.7
365	84.3	1.1	1.4	365	55.4	1.1	1.9
砂壤土				埴壤土			
経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物 ⁶⁾	経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物 ⁷⁾
0	98.1	0.6	1.0	0	97.7	ND	1.5
7	92.8	0.5	0.6	7	87.8	ND	1.0
14	91.6	0.7	1.7	14	83.4	0.3	1.1
29	90.7	0.6	1.2	29	74.9	ND	0.9
60	86.4	0.8	1.0	60	61.4	ND	0.9
90	84.8	1.3	2.0	90 ¹⁾	64.3	ND	0.4
120	84.2	1.0	1.7	120	63.1	0.4	0.3
239	79.4	0.8	3.8	239	58.3	0.1	1.3
365	76.3	1.4	2.1	365	49.6	0.2	2.3

ND : 検出限界未満

¹⁾ : 抽出中の誤操作が認められたため、半減期算定からは除外した²⁾ : 個々の成分は 2.8 %TAR 以下 ³⁾ : 個々の成分は 2.5 %TAR 以下 ⁴⁾ : 個々の成分は 1.2 %TAR 以下⁵⁾ : 個々の成分は 1.2 %TAR 以下 ⁶⁾ : 個々の成分は 1.9 %TAR 以下 ⁷⁾ : 個々の成分は 1.9 %TAR 以下

還流抽出画分中のピジフルメトフェン及び分解物の定量結果を表 2.5-3 に示す。

還流抽出画分のほとんどがピジフルメトフェンであった。代謝物 B が認められたが、1 %TAR 未満であった。その他に未同定分解物の生成が認められたが、最大で 0.8 %TAR であった。

表 2.5-3：還流抽出画分中の分解物の定量結果（%TAR）

[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン					[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				
壤土									
経過 日数	還流抽出 画分	ピジフル メトフェン	代謝物 B	未同定 分解物 1)	経過 日数	還流抽出 画分	ピジフル メトフェン	代謝物 B	未同定 分解物 2)
90	3.5	3.3	0.1	0.3	90	3.7	3.1	0.1	0.3
120	4.4	3.5	0.1	0.4	120	4.0	3.8	0.1	0.5
239	5.0	3.4	0.2	1.0	239	4.8	3.9	0.3	0.6
365	5.7	4.9	0.2	0.6	365	5.7	4.8	0.2	0.6
[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン									
砂質埴壤土					シルト質壤土				
経過 日数	還流抽出 画分	ピジフル メトフェン	代謝物 B	未同定 分解物 3)	経過 日数	還流抽出 画分	ピジフル メトフェン	代謝物 B	未同定 分解物 4)
60	—	—	—	—	60	16.2	15.6	0.2	0.2
90	4.1	3.9	ND	0.1	90	11.4	11.0	0.1	0.2
120	4.6	4.4	ND	0.1	120	11.5	11.0	0.2	0.2
239	5.4	5.2	0.1	ND	239	12.5	12.0	0.2	0.2
365	7.1	6.9	0.2	ND	365	17.2	16.9	0.3	ND
砂壤土					埴壤土				
経過 日数	還流抽出 画分	ピジフル メトフェン	代謝物 B	未同定 分解物 5)	経過 日数	還流抽出 画分	ピジフル メトフェン	代謝物 B	未同定 分解物 6)
7	—	—	—	—	7	8.1	7.8	0.1	0.2
14	—	—	—	—	14	9.7	9.6	0.1	ND
29	—	—	—	—	29	15.9	15.7	0.1	0.1
60	—	—	—	—	60	25.4	24.7	0.3	0.1
90	4.7	4.4	0.1	0.2	90	21.8	21.4	0.1	0.1
120	4.8	4.6	ND	0.2	120	21.5	21.1	0.2	0.1
239	6.3	5.9	0.1	0.1	239	26.5	26.0	0.2	ND
365	8.3	7.9	0.2	0.2	365	31.3	30.7	0.3	0.2

ND：検出限界未満

¹⁾：個々の成分は 0.7 %TAR 以下 ²⁾：個々の成分は 0.8 %TAR 以下 ³⁾：個々の成分は 0.1 %TAR 以下

⁴⁾：個々の成分は 0.2 %TAR 以下 ⁵⁾：個々の成分は 0.3 %TAR 以下 ⁶⁾：個々の成分は 0.2 %TAR 以下

365 日後の抽出残渣中の放射性物質の化学的特性を表 2.5-4 に示す。

フミン、フルボ酸及びフミン酸画分中の放射性物質はそれぞれ 6.2～9.0 %TAR、0.4～2.5 %TAR 及び 0.4～2.9 %TAR であり、フミン画分に高い分布が認められた。

表 2.5-4 : 365 日後の抽出残渣中の放射性物質の化学的特性 (%TAR)

[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			
土壌	フミン	フルボ酸	フミン酸
壤土	7.3	2.1	2.9
[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			
壤土	6.2	2.5	2.1
シルト質壤土	7.7	0.7	0.4
埴壤土	9.0	0.4	0.6

好氣的土壌中におけるピジフルメトフェンの 50 %消失期 (DT₅₀) を表 2.5-5 に示す。

ピジフルメトフェンの DT₅₀ は SFO モデル (Simple First Order Model) を用いて算出すると、390～1,500 日であった。

表 2.5-5 : 好氣的土壌中におけるピジフルメトフェンの DT₅₀ (日)

[pyr- ¹⁴ C] ピジフルメトフェン	[phe- ¹⁴ C] ピジフルメトフェン				
壤土	壤土	砂質埴壤土	シルト質壤土	砂壤土	埴壤土
421	398	1,470	462	1,120	394

好氣的土壌中におけるピジフルメトフェン及びその分解物は、土壌成分との結合性残留物または二酸化炭素まで無機化されると考えられた。

2.5.2.1.2 嫌氣的土壌

壤土 (スイス、pH 7.5 (CaCl₂)、OC 1.4 %)、砂質埴壤土 (英国、pH 6.1 (CaCl₂)、OC 2.7 %) シルト質埴土 (米国、pH 6.7 (CaCl₂)、OC 1.6 %) 及び埴壤土 (米国、pH 6.7 (CaCl₂)、OC 0.8 %) に、[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェンを乾土あたり 0.33 mg/kg (施用量として 330 g ai/ha) となるように添加し、好気条件、20±2 °C、湿潤条件 (pF 2)、暗所で 30 日間インキュベートした後、湛水条件として 90 日間インキュベートした。壤土については、[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンの処理区も設けた。揮発性物質は 2 M NaOH で捕集した。処理 0、30 (湛水前)、37、44、61、76、90 及び 120 日後に試料を採取した。

水層を含む土壌は、アセトニトリル/0.1M 酢酸アンモニウム (4/1 (v/v)) 及びアセトニトリル/ギ酸水溶液 (pH 3) (4/1 (v/v)) で抽出し、LSC で放射能を測定した。抽出画分は放射性物質を HPLC で定量、TLC、LC-MS 及び HPLC で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。一部の試料についてはアセトニトリル/ギ酸水溶液 (pH 3) (4/1 (v/v)) で還流抽出し、LSC で放射能を測定後、HPLC で放射性物質を定量及び同定した。埴壤土の 61 及び 120 日後の抽出残渣はフミン、フミン酸及びフルボ酸に分画し、その化学的特性を調べた。

揮発性物質の捕集液は LSC で放射能を測定した。

水及び土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-6 に示す。

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン及び[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンを用いた壤土において、土壌中の放射性物質濃度の分布に標識位置による違いは認められなかった。抽出画分中の放射性物質は経時的に減少し、120 日後に 91～93 %TAR であった。抽出残渣中の放射性物質は経時的に増加し、120 日後に 7.8～8.3 %TAR であった。CO₂ の生成は 1 %TAR 以下であった。

砂質埴壤土、シルト質壤土及び埴壤土において、土壌抽出画分中の放射性物質は 30 日後（湛水前）に 80～94 %TAR であり、湛水後は経時的に減少し、処理 120 日後に 64～90 %TAR であった。土壌抽出残渣中の放射性物質は 30 日後（湛水前）に 4.3～22 %TAR であり、湛水後は経時的に増加し、処理 120 日後に 11～33 %TAR となった。CO₂ の生成は 1 %TAR 以下であった。

表 2.5-6：水及び土壌中の放射性物質濃度の分布（%TAR）

[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン					
壤土					
経過日数	水及び土壌			¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分	抽出残渣		
0	102	101	0.7	—	102
30 (湛水前)	102	97.2	4.4	0.1	102
37	101	96.3	4.5	0.1	101
44	98.6	93.3	5.3	0.1	98.7
61	99.6	93.7	5.9	0.1	99.6
76	101	94.5	6.8	0.1	101
90	101	93.8	7.1	0.1	101
120	101	92.6	8.3	0.1	101
[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン					
壤土					
経過日数	水及び土壌			¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分	抽出残渣		
0	100	99.7	0.9	—	100
30 (湛水前)	101	96.0	4.8	0.7	101
37	100	95.6	4.8	0.4	101
44	96.6	90.9	5.7	0.5	97.1
61	98.7	92.4	6.3	0.6	99.2
76	99.4	92.6	6.8	0.5	99.8
90	100	93.2	7.3	0.5	101
120	98.5	90.7	7.8	0.4	98.7

砂質埴壌土					
経過日数		水及び土壌		¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分	抽出残渣		
0	101	101	0.7	—	101
30 (湛水前)	98.5	94.2	4.3	0.4	98.8
37	99.7	95.2	4.5	0.3	99.8
44	97.0	91.4	5.6	0.3	97.3
61	98.5	92.1	6.4	0.5	98.9
76	98.5	90.7	7.8	0.3	98.7
90	99.0	91.0*	8.0	0.3	99.2
120	99.1	87.9	11.2	0.3	99.2
シルト質埴壌土					
経過日数		水及び土壌		¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分	抽出残渣		
0	100	99.0	1.0	—	99.9
30 (湛水前)	94.7	81.5	13.2	0.4	94.9
37	95.8	84.1	11.7	0.3	96.1
44	94.5	79.7	14.8	0.3	94.7
61	95.5	79.8	15.7	0.2	95.5
76	96.2	78.3	17.9	0.2	96.2
90	95.1	69.9	25.2	0.3	95.3
120	96.4	80.0*	16.4	0.2	96.5
埴壌土					
経過日数		水及び土壌		¹⁴ CO ₂	合計
		抽出画分	抽出残渣		
0	99.9	98.5	1.4	—	99.8
30 (湛水前)	102	80.1	22.2	0.1	102
37	98.3	79.3	19.0	0.2	98.3
44	94.7	72.0	22.7	0.2	94.9
61	97.0	70.6	26.4	0.2	97.1
76	97.8	68.1	29.7	0.1	97.8
90	97.8	69.2	28.6	0.1	97.9
120	96.9	64.3	32.6	0.1	97.0

—：試料採取せず ND：検出限界未満

*：抽出が不十分と思われたため、アセトニトリル/ギ酸水溶液（pH 3）（4/1（v/v））で更に追加抽出した。

水及び土壌抽出画分中のピジフルメトフェン及び分解物の定量結果を表 2.5-7 に示す。

ピジフルメトフェンは経時的に減少し、120 日後に 63～89 %TAR であった。120 日後の埴土の抽出画分をキラル分析した結果、ピジフルメトフェンの異性体比に変化は認められなかった。代謝物 B は処理 0 日から生成が認められ、試験期間中 0.3～1.6 %TAR で推移した。そ

の他に未同定分解物の生成が認められたが、最大で 1.5 %TAR であった。

表 2.5-7：土壌抽出画分中の分解物の定量結果（%TAR）

[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン				[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン					
壤土									
経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物 ²⁾	経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物 ³⁾		
0	96.1	1.3	3.5	0	96.0	0.6	3.0		
30	92.4	1.3	3.3	30	92.5	1.3	2.2		
37	90.9	1.2	4.2	37	92.7	1.0	1.8		
44	88.8	1.0	3.5	44	87.5	1.2	2.2		
61	89.9	1.4	2.3	61	89.5	1.2	1.7		
76	91.2	1.5	1.7	76	89.8	1.1	1.6		
90	18.2 ¹⁾	0.3	0.3	90	89.7	1.3	1.2		
120	88.6	1.2	2.7	120	88.1	1.0	1.5		
[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン									
土性	砂質埴壤土			シルト質埴土			埴壤土		
経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物 ⁴⁾	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物 ⁵⁾	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物 ⁶⁾
0	96.9	1.3	2.3	95.5	1.2	2.2	94.5	1.0	2.8
30	89.5	1.3	3.3	77.7	0.7	2.9	77.6	0.9	1.4
37	92.9	1.1	1.0	81.4	1.3	1.4	75.8	1.0	2.4
44	89.0	1.2	1.2	77.1	1.0	1.5	69.9	0.8	1.3
61	88.8	1.5	1.7	77.3	0.8	1.5	69.1	0.7	0.7
76	87.9	1.3	1.4	76.5	0.8	0.9	66.0	0.7	1.3
90	88.1	1.6	1.3	68.3	0.9	0.7	67.6	0.8	0.8
120	84.7	1.6	1.4	78.2	0.9	0.9	62.6	0.5	1.1

¹⁾：抽出中の誤操作による異常値

²⁾：個々の成分は 1.5 %TAR 以下 ³⁾：個々の成分は 1.1 %TAR 以下 ⁴⁾：個々の成分は 1.1 %TAR 以下

⁵⁾：個々の成分は 1.3 %TAR 以下 ⁶⁾：個々の成分は 1.3 %TAR 以下

還流抽出画分中のピジフルメトフェン及び分解物の定量結果を表 2.5-8 に示す。

還流抽出画分のほとんどがピジフルメトフェンであった。代謝物 B が認められたが、1 %TAR 未満であった。その他に種々の未同定分解物の生成が認められたが、最大で 1.5 %TAR であった。

表 2.5-8：還流抽出画分中の分解物の定量結果（%TAR）

[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン												
土性	砂質埴壌土				シルト質埴壌土				埴壌土			
経過 日数	還流 抽出画分	ピジフル メトフェン	代謝物 B	未同定 分解物	還流 抽出画分	ピジフル メトフェン	代謝物 B	未同定 分解物	還流 抽出画分	ピジフル メトフェン	代謝物 B	未同定 分解物
30	—	—	—	—	9.9	9.5	0.2	0.1	14.4	14.0	0.2	0.1
37	—	—	—	—	9.6	9.2	0.2	0.1	12.0	11.6	0.2	0.1
44	—	—	—	—	10.0	9.6	0.2	ND	16.4	15.8	0.3	0.1
61	—	—	—	—	12.7	12.2	0.2	0.1	17.2	16.7	0.3	0.1
76	—	—	—	—	13.6	13.2	0.3	0.2	21.5	20.9	0.2	0.2
90	—	—	—	—	20.6	19.9	0.4	0.1	20.9	20.2	0.4	0.1
120	6.4	6.1	0.2	0.1	10.8	10.5	0.2	ND	22.7	22.0	0.4	0.2

—：還流抽出実施せず

埴壌土における抽出残渣中の放射性物質の化学的特性を表 2.5-9 に示す。

フミン、フルボ酸及びフミン酸画分中の放射性物質は、120 日後にそれぞれ 8.4 %TAR、4.1 %TAR 及び 0.4 %TAR であり、フミン画分に高い分布が認められた。

表 2.5-9：処理 61 及び 120 日後の抽出残渣中の放射性物質の化学的特性（%TAR）

経過日数	抽出残渣	フミン	フルボ酸	フミン酸
61	10.0	8.3	3.3	0.3
120	11.5	8.4	4.1	0.4

嫌氣的土壤中におけるピジフルメトフェンの DT₅₀ は SFO モデルを用いて算出すると、300 ～2,814 日であった。

表 2.5-10：嫌氣的土壤中におけるピジフルメトフェンの DT₅₀（日）

[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン			
埴土	埴土	砂質埴壌土	シルト質埴土	埴壌土
2,814	1,080	646	929	301

※湛水条件とした処理 30 日後以降のデータを用いて算出した。

嫌氣的土壤中においてピジフルメトフェンは、緩やかに土壌結合性残留物を生成すると考えられた。

2.5.2.1.3 土壌表面光分解 ＜参考データ＞

砂質埴壌土（英国、pH 6.8（H₂O）、OC 2.3 %）の薄層土壌（厚さ：湿潤条件 3 mm、乾燥条件 1 mm）に、[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン及び[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンを湿潤条件では 0.94 µg/cm²（施用量として 94 gai/ha）、乾燥条件では 2.8 µg/cm²（施用量として 280 gai/ha）となるように添加し、湿潤条件（pF 2.0）及び乾燥条件（pF 2.5）、20±2 °Cで、UV フィルター（<290 nm カット）付きキセノンランプ（光強度：[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン処理 46 W/m²

(湿潤条件) $\sim 48 \text{ W/m}^2$ (乾燥条件)、 $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ ピジフルメトフェン処理 46 W/m^2 (湿潤条件) $\sim 52 \text{ W/m}^2$ (乾燥条件)、波長範囲：300～400 nm) を 14～15 日間連続照射した。揮発性物質の捕集には 2 M NaOH を用いた。湿潤条件では照射開始 0、3、6、8、12 ($[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ ピジフルメトフェン処理は 11)、14 及び 15 日後に、乾燥条件では照射開始 0、3、5、8、10、12 及び 14 ($[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ ピジフルメトフェン処理は 16) 日後に試料を採取した。

土壌はアセトニトリル/0.1 M 酢酸アンモニウム (4:1 (v/v))、アセトニトリル/ギ酸水溶液 (pH 3) (4/1 (v/v)) で抽出した。各抽出液を LSC で放射能を測定した後混合し、HPLC で定量、HPLC、LC-MS 及び TLC で同定した。抽出残渣は燃焼後 LSC で放射能を測定した。揮発性物質の捕集液は LSC で放射能を測定した。

土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-11 に示す。

湿潤条件では、土壌中の放射性物質は経時的に減少し、15 日後に 95～96 %TAR であった。CO₂ は経時的に増加し、15 日後に 0.2～0.4 %TAR であった。抽出画分中の放射性物質は経時的に減少し、15 日後に 93 %TAR であった。抽出残渣中の放射性物質は経時的に増加し、15 日後に 2.6～3.2 %TAR であった。

暗所区では、 $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ ピジフルメトフェン処理区で CO₂ の生成が認められなかった以外、照射区と概ね同様の傾向であった。

乾燥条件では、土壌中の放射性物質は経時的に減少し、試験終了時に 91～92 %TAR であった。CO₂ は経時的に増加し、試験終了時に 0.2～1.5 %TAR であった。抽出画分中の放射性物質は経時的に減少し、試験終了時に 90 %TAR であった。抽出残渣中の放射性物質は経時的に増加し、試験終了時に 1.4～1.7 %TAR であった。

暗所区では、CO₂ の生成が認められなかった以外、照射区と概ね同様の傾向であった。

表 2.5-11：土壌中の放射性物質濃度の分布 (%TAR)

湿潤条件											
$[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ピジフルメトフェン											
照射区						暗所区					
経過 日数	土壌			CO ₂	合計	経過 日数	土壌			CO ₂	合計
	抽出画分		抽出残渣				抽出画分		抽出残渣		
0	98.2	98.0	0.2	—	98.2	0	98.2	98.0	0.2	NA	98.2
3	99.2	97.6	1.6	0.2	99.4	3	97.9	96.4	1.5	0.1	97.9
6	96.5	94.6	1.9	0.2	96.6	6	99.1	97.4	1.7	0.1	99.2
8	97.4	95.1	2.3	0.4	97.6	8	93.1	91.1	2.0	0.1	93.1
12	95.7	94.4	1.3	0.4	96.1	12	96.0	94.2	1.8	0.2	96.1
14	92.7	89.7	3.0	0.4	92.9	14	96.4	94.3	2.1	0.2	96.6
15	96.3	93.1	3.2	0.4	96.6	15	95.6	93.5	2.1	0.2	95.8

[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン											
照射区						暗所区					
経過 日数	土壌			CO ₂	合計	経過 日数	土壌			CO ₂	合計
	抽出画分	抽出残渣					抽出画分	抽出残渣			
0	98.3	98.2	0.1	—	98.3	0	98.3	98.2	0.1	NA	98.3
3	96.7	95.3	1.4	ND	96.6	3	94.4	93.2	1.2	ND	94.3
6	97.7	96.0	1.7	0.1	97.8	6	97.2	95.8	1.4	ND	97.2
8	96.6	94.8	1.8	0.1	96.6	8	98.5	96.7	1.8	ND	98.4
11	98.4	95.9	2.5	0.2	98.4	11	96.1	94.3	1.8	ND	96.1
14	98.3	96.1	2.2	0.2	98.3	14	95.3	93.4	1.9	ND	95.3
15	95.2	92.6	2.6	0.2	95.1	15	96.8	94.8	2.0	ND	96.8
乾燥条件											
[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン											
照射区						暗所区					
経過 日数	土壌			CO ₂	合計	経過 日数	土壌			CO ₂	合計
	抽出画分	抽出残渣					抽出画分	抽出残渣			
0	97.3	97.1	0.2	—	97.3	0	97.3	97.1	0.2	—	97.3
3	97.0	96.2	0.8	0.3	97.3	3	87.0	86.6	0.4	ND	87.0
5	97.7	96.8	0.9	0.6	98.3	5	87.7	87.1	0.6	ND	87.6
8	91.7	90.4	1.3	2.3	93.9	8	89.5	89.0	0.5	ND	89.5
10	91.5	89.9	1.6	4.2	95.6	10	98.3	97.8	0.5	ND	98.3
12	96.1	94.7	1.4	2.2	98.1	12	98.8	98.3	0.5	ND	98.8
14	91.8	90.1	1.7	1.5	93.1	14	100.7	100	0.6	ND	101
[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン											
照射区						暗所区					
経過 日数	土壌			CO ₂	合計	経過 日数	土壌			CO ₂	合計
	抽出画分	抽出残渣					抽出画分	抽出残渣			
0	97.1	97.1	ND	—	97.1	0	97.1	97.1	ND	—	97.1
3	96.0	95.5	0.5	0.1	96.1	3	95.4	95.2	0.2	ND	95.4
5	99.3	98.6	0.7	0.1	99.4	5	89.4	89.2	0.2	ND	89.4
8	98.6	97.5	1.1	0.3	98.9	8	92.7	92.5	0.2	ND	92.7
10	95.7	94.7	1.0	0.7	96.2	10	96.7	96.5	0.2	ND	96.7
12	96.2	94.9	1.3	0.5	96.6	12	88.0	87.8	0.2	ND	88.0
16	90.9	89.5	1.4	0.2	91.0	16	92.2	91.8	0.4	ND	92.2

—：試料採取せず ND：検出限界未満

抽出画分中のピジフルメトフェン及び分解物の定量結果を表 2.5-12 に示す。

湿潤条件では、ピジフルメトフェンは経時的に減少し、15 日後に 90 %TAR であった。

乾燥条件では、ピジフルメトフェンは経時的に減少し、試験終了時に 80～83 %TAR であっ

た。暗所区では、ピジフルメトフェンは試験期間中 85～98 %TAR で推移した。

湿潤条件及び乾燥条件ともに代謝物 B は処理 0 日から生成が認められ、試験期間中 0.8～2.3 %TAR で推移した。

表 2.5-12：抽出画分中の分解物の定量結果 (%TAR)

湿潤条件							
[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン							
照射区				暗所区			
経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物	経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物
0	95.7	1.3	0.4	0	95.7	1.3	0.4
3	95.5	1.2	ND	3	95.5	0.7	ND
6	91.9	1.1	0.5	6	94.3	1.8	ND
8	92.0	1.6	0.5	8	89.7	1.1	ND
12	91.7	1.2	0.4	12	92.1	1.4	ND
14	86.8	1.2	0.8	14	92.9	0.7	0.5
15	90.2	1.3	0.9	15	91.8	0.4	0.4
[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン							
照射区				暗所区			
経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物	経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物
0	94.2	0.9	1.7	0	94.2	0.9	1.7
3	92.2	1.7	0.9	3	90.0	1.0	1.3
6	93.3	1.5	0.4	6	93.4	1.1	1.2
8	92.1	0.8	0.6	8	92.7	0.8	2.3
11	91.7	1.7	1.6	11	91.4	1.0	0.9
14	93.8	1.4	0.7	14	91.0	0.4	1.1
15	89.3	1.2	1.3	15	92.3	1.1	0.5
乾燥条件							
[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン							
照射区				暗所区			
経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物	経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物
0	94.0	1.5	0.5	0	94.0	1.5	0.5
3	93.2	1.3	1.0	3	84.6	0.8	0.7
5	93.0	1.0	1.6	5	84.9	1.0	0.4
8	84.6	1.4	3.1	8	86.9	0.5	1.1
10	82.0	1.7	4.7	10	95.6	1.1	0.2
12	88.8	1.9	3.0	12	95.6	1.0	1.2
14	80.3	1.3	7.4	14	97.9	0.9	0.4

[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン							
照射区				暗所区			
経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物	経過日数	ピジフルメトフェン	代謝物 B	未同定分解物
0	93.8	1.4	1.1	0	93.8	1.4	1.1
3	90.7	1.5	2.2	3	91.9	1.2	1.2
5	94.3	1.9	1.4	5	85.9	1.2	0.9
8	91.5	1.9	2.7	8	89.3	1.3	1.2
10	87.6	1.5	4.1	10	93.1	1.1	1.5
12	86.1	2.3	6.2	12	85.0	1.0	1.4
16	82.6	1.6	4.3	16	89.3	0.6	1.1

ND：検出限界未満

湿潤条件及び乾燥条件における DT₅₀ は SFO モデルを用いて算出すると、それぞれ 198 日及び 73 日であった。なお、暗所区では相関係数が 0.2 以下と低かったことから、DT₅₀ は算定しなかった。

表 2.5-13：湿潤条件及び乾燥条件の土壤表面におけるピジフルメトフェンの光照射による DT₅₀（日）

湿潤条件	乾燥条件
198	73

*：[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン及び[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンの平均値を用いて算定した

土壤表面光分解におけるピジフルメトフェン及びその分解物は、土壤成分との結合性残留物または二酸化炭素まで無機化されと考えられた。

2.5.2.2 土壤残留

ピジフルメトフェンを分析対象として実施した畑地ほ場土壤残留試験の報告書を受領した。

火山灰壤土（茨城、pH 5.6 (KCl)、OC 3.9 %）及び沖積壤土（高知、pH 4.8 (KCl)、OC 1.7 %）の畑地ほ場（裸地）に、ピジフルメトフェン 18.3 %水和剤 366 g ai/ha を散布（1,500 倍、150 L/10 a、2 回（7 日間隔））した。最終処理 0、3、7、14、30、62、120、180（沖積壤土は 181）、240 及び 359 日後に土壤を採取した。分析法は 2.2.4.1 に示した土壤分析法を用いた。

畑地ほ場における土壤残留試験の結果を表 2.5-14 に示す。

ピジフルメトフェンは経時的に減少し、火山灰壤土では 120 日以降 0.26～0.30 mg/kg、沖積壤土では 120 日以降 0.06～0.18 mg/kg で推移した。

畑地土壤中におけるピジフルメトフェンの DT₅₀ は SFO モデルを用いて算定したところ、火山灰壤土で 202 日、沖積壤土で 96 日であった。

表 2.5-14：畑地ほ場における土壌残留試験の結果 (mg/kg)

経過日数	火山灰壤土	経過日数	沖積壤土
0	0.69	0	0.46
3	0.55	3	0.46
7	0.54	7	0.34
14	0.52	14	0.36
30	0.58	30	0.32
62	0.38	62	0.24
120	0.29	120	0.14
180	0.30	181	0.06
240	0.26	240	0.12
359	0.27	359	0.18

2.5.2.3 土壌吸着

[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン及び非標識のピジフルメトフェンを用いて実施した土壌吸着試験の報告書を受領した。

(1) 土壌吸着（海外土壌）

海外 6 土壌について、[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンを用いて、20±2 °C、暗条件で土壌吸着試験を実施し、Freundlich の吸着平衡定数を求めた。

試験土壌の特性を表 2.5-15 に、Freundlich の吸着平衡定数を表 2.5-16 に示す。

表 2.5-15：試験土壌の特性

採取地	英国	スイス	米国①	米国②	米国③	米国④
土性 (USDA 法)	砂質 埴壤土	壤土	シルト質 壤土	埴壤土	壤質 砂土	埴壤土
pH (CaCl ₂)	6.0	7.2	6.5	6.7	5.2	7.6
有機炭素含有量 (OC%)	2.2	1.8	1.7	1.0	0.6	1.6

表 2.5-16：試験土壌における Freundlich の吸着平衡定数

土性 (USDA 法)	砂質埴壤土	壤土	シルト質壤土	埴壤土	壤質砂土	埴壤土
吸着指数 (1/n)	0.879	0.873	0.837	0.898	0.888	0.882
K ^{ads} _F	36.1	21.0	30.4	16.7	11.8	35.3
決定係数(r ²)	0.9993	0.9988	0.9995	0.9983	0.9902	0.9783
K ^{ads} _{Foc}	1640	1160	1790	1670	1960	2210

(2) 土壌吸着（国内土壌）

国内 1 土壌について、非標識のピジフルメトフェンを用いて、25±1 °C、暗条件で土壌吸着試験を実施し、Freundlich の吸着平衡定数を求めた。

試験土壌の特性を表 2.5-17 に、Freundlich の吸着平衡定数を表 2.5-18 に示す。

表 2.5-17：試験土壌の特性

採取地	埼玉
土性 (USDA)	壤土
pH (CaCl ₂)	5.5
有機炭素含有量 (OC%)	2.21

*：火山灰土壌

表 2.5-18：試験土壌における Freundlich の吸着平衡定数

採取地	埼玉
吸着指数 (1/n)	0.798
K^{ads}_F	6.45
決定係数 (r^2)	0.997
K^{ads}_{Foc}	292

2.5.3 水中における動態

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン及び[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンを用いて実施した加水分解動態試験及び水中光分解動態試験の報告書を受領した。

2.5.3.1 加水分解

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液を用い、[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンの試験溶液（0.6 mg/L、アセトニトリル 0.3 %）を調製し、50±0.5 °C、5 日間、暗所でインキュベートした。処理 0、3 及び 5 日後に試料を採取した。

緩衝液は、LSC で放射能を測定し、HPLC で放射性物質を同定及び定量した。

全ての pH において、ピジフルメトフェンは 5 日後に 95～96 %であり、分解は認められなかった。

2.5.3.2 水中光分解

滅菌リン酸緩衝液（pH 7）及び滅菌自然水（英国、湖沼水、pH 8.1）を用い、[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン及び[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェンの試験溶液（1 mg/L、アセトニトリル 1 %未満）を調製し、25±2 °Cで UV フィルター（<290 nm カット）付きキセノンランプ（光強度：25.5～27.1 W/m²、波長範囲 300～400 nm）を 30 日間連続照射した。揮発性物質はポリウレタン栓及び 2 M NaOH で捕集した。照射開始 2、4、7、14、21 及び 30 日後に試料を採取した。

緩衝液及び自然水は LSC で放射能を測定後、LC-MS-MS で放射性物質を定量し、LC-MS-MS 及び TLC で同定した。

ポリウレタン栓はアセトニトリルで抽出し、LSC で放射能を測定した。2 M NaOH は LSC で放射能を測定した。

緩衝液中のピジフルメトフェン及び分解物の定量結果を表 2.5-19 に示す。

ピジフルメトフェンは経時的に減少し、30 日後に 72～79 %TAR であった。

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン処理区では代謝物 B 及び未同定分解物が認められたが、それぞれ最大で 2.6 %TAR 及び 5.6 %TAR であった。揮発性有機物質及び CO₂ の生成が認められ、それぞれ最大で 1.4 %TAR 及び 4.3 %TAR であった。

[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン処理区では代謝物 B、代謝物 G 及び未同定分解物が認められたが、それぞれ最大で 1.8 %TAR、2.6 %TAR 及び 3.2 %TAR であった。CO₂ の生成が認められ、最大で 0.3 %TAR であった。揮発性有機物質の生成は認められなかった。

暗所区においては、ピジフルメトフェンは 93～95 %TAR、代謝物 B は試験期間中 1.0～1.2 %TAR で推移し、明確な分解は認められなかった。

表 2.5-19：緩衝液中のピジフルメトフェン及び分解物の定量結果 (%TAR)

[phe- ¹⁴ C] ピジフルメトフェン									
経過 日数	照射区						暗対照区		
	ピジフル メトフェン	代謝物 B	未同定 分解物*	揮発性 有機物質	¹⁴ CO ₂	合計	ピジフル メトフェン	代謝物 B	
0	94.1	1.0	NA	—	—	96.8	94.1	1.0	
2	92.1	1.9	2.3	0.1	0.1	97.3	—	—	
4	93.8	1.2	2.7	0.2	0.2	99.3	—	—	
7	90.0	1.9	3.6	0.4	0.4	98.7	94.6	1.0	
14	81.2	1.6	7.5	1.4	1.3	97.3	93.1	1.2	
21	77.8	2.4	11.8	0.8	1.6	97.6	—	—	
30	72.5	2.6	11.9	0.9	4.3	95.6	95.1	1.1	
[pyr- ¹⁴ C] ピジフルメトフェン									
経過 日数	照射区							暗対照区	
	ピジフル メトフェン	代謝物 B	代謝物 G	未同定 分解物**	揮発性 有機物質	¹⁴ CO ₂	合計	ピジフル メトフェン	代謝物 B
0	93.8	1.2	NA	NA	—	—	96.9	93.8	1.2
2	96.2	1.0	ND	1.0	ND	ND	98.9	—	—
4	93.5	1.2	ND	1.0	ND	ND	98.3	—	—
7	94.6	1.5	ND	2.5	ND	0.1	100.1	95.0	1.0
14	92.1	1.4	0.7	3.6	ND	ND	99.4	95.0	1.1
21	88.4	1.8	1.6	7.0	ND	0.1	100.2	—	—
30	78.8	1.6	2.6	13.7	ND	0.3	99.2	94.8	1.2

NA：分析せず ND：検出限界未満 —：試料採取せず

*：少なくとも 13 種類の成分の合計（個々の生成量は 5.6 %以下）

**：少なくとも 14 種類の成分の合計（個々の生成量は 3.2 %以下）

自然水中のピジフルメトフェン及び分解物の定量結果を表 2.5-20 に示す。

ピジフルメトフェンは経時的に減少し、7 日後に 52～61 %TAR であった。

[phe-¹⁴C]ピジフルメトフェン処理区では代謝物 B 及び未同定分解物が認められたが、それぞれ最大で 1.7 %TAR 及び 9.3 %TAR であった。揮発性有機物質及び CO₂ の生成が認めら

れ、それぞれ最大で 1.1 %TAR 及び 12.6 %TAR であった。

[pyr-¹⁴C]ピジフルメトフェン処理区では代謝物 B、代謝物 G、代謝物 V 及び未同定分解物が認められたが、それぞれ最大で 1.2 %TAR、5.4 %TAR、7.3 %TAR 及び 4.6 %TAR であった。CO₂ の生成が認められ、最大で 1.0 %TAR であった。揮発性有機物質の生成は認められなかった。

暗所区においては、ピジフルメトフェンは 90～97 %TAR、代謝物 B は試験期間中 1.0～1.4 %TAR で推移し、明確な分解は認められなかった。

表 2.5-20：自然水中のピジフルメトフェン及び分解物の定量結果 (%TAR)

[phe- ¹⁴ C] ビジフルメトフェン										
経過 日数	照射区						暗対照区			
	ビ ¹⁴ ジフル メトフェン	代謝物 B	未同定分解物*			揮発性 有機物質	¹⁴ CO ₂	合計	ビ ¹⁴ ジフル メトフェン	代謝物 B
0	98.6	1.3	NA			—	—	98.6	95.0	1.3
2	87.8	0.8	4.4			0.1	0.1	96.8	—	—
4	85.2	1.0	5.9			0.2	0.2	95.4	—	—
7	69.9	1.2	19			0.5	1.6	95.9	89.5	1.0
14	65.7	1.3	19.6			0.9	4.9	95.7	92.1	1.0
21	57.6	1.5	22.3			1.1	10.1	95.8	—	—
30	52.3	1.7	26.4			1.0	12.6	96.0	92.3	1.4
[pyr- ¹⁴ C] ビジフルメトフェン										
経過 日数	照射区								暗対照区	
	ビ ¹⁴ ジフル メトフェン	代謝物 B	代謝物 G	代謝物 V	未同定 分解物 **	揮発性 有機 物質	¹⁴ CO ₂	合計	ビ ¹⁴ ジフル メトフェン	代謝物 B
0	95.2	1.2	NA	NA	NA	—	—	99.5	95.2	1.2
2	83.5	1.1	1.0	2.2	9.5	ND	ND	99.7	—	—
4	77.4	1.2	1.1	2.5	11.0	ND	ND	97.0	—	—
7	56.3	1.1	4.5	6.8	28.3	ND	0.2	99.0	93.5	1.2
14	60.8	0.9	3.1	6.7	25.2	ND	0.4	99.6	93.7	1.1
21	55.0	1.0	4.1	7.3	28.3	ND	1.0	99.6	—	—
30	61.2	1.0	5.4	6.4	22.7	ND	1.0	100.7	97.3	1.3

NA：分析せず ND：検出限界未満 —：試料採取せず

*：少なくとも 20 種類の成分の合計（個々の生成量は 9.3 %以下）

**：少なくとも 28 種類の成分の合計（個々の生成量は 4.6 %以下）

緩衝液中及び自然水中におけるピジフルメトフェンの光照射による DT₅₀ を表 2.5-21 に示す。

ピジフルメトフェンの DT₅₀ は SFO モデルにより算定すると、緩衝液では 75～128 日（東京春換算 246～435 日）、自然水では 31～41 日（東京春換算 108～134 日）であった。

表 2.5-21：緩衝液中及び自然水中におけるピジフルメトフェンの光照射による DT₅₀（日）

	[phe- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン	[pyr- ¹⁴ C]ピジフルメトフェン
緩衝液	74.6 日 (246 日)	127.6 日 (435 日)
自然水	31.3 日 (108 日)	40.7 日 (134 日)

() 内は東京春換算

水中におけるピジフルメトフェンの光照射による主要分解経路は、フェニル環の開環及び水酸化による代謝物 V の生成、O-脱メチル化及びアミド結合の開裂による代謝物 G の生成と考えられた。その後、種々の微量分解物を経て、特にフェニル環由来の分解物は最終的には CO₂ まで無機化されると考えられた。

2.5.3.3 水産動植物被害予測濃度

環境大臣の定める水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準値と比較(2.6.2.2.2 参照)するため、ミラビスフロアブル（ピジフルメトフェン 18.3 %水和剤）について、ピジフルメトフェンの水産動植物被害予測濃度第 1 段階（水産 PEC_{tier1}）を算定¹⁾した。

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき、表 2.5-22 に示すパラメータを用いてピジフルメトフェンの水産 PEC_{tier1} を算定した結果、0.00072 µg/L であった。

¹⁾ 水産動植物被害予測濃度の算定に用いる計算シートは、環境省がホームページにおいて提供している。
(URL : <http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html>)

表 2.5-22：ピジフルメトフェンの水産 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメータ

剤型	18.3 %水和剤
適用作物	小麦
単回の農薬散布量	希釈倍数 1,500 倍、150 L/10a
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
単回の有効成分投下量	183 g/ha
地表流出率	0.02 %
ドリフト	あり(ドリフト率 0.1 %)
施用方法による農薬流出補正係数	1

2.5.3.4 水質汚濁予測濃度

環境大臣の定める水質汚濁に係る農薬登録保留基準値と比較(2.3.3.2 参照)するため、水質汚濁予測濃度第 1 段階（水濁 PEC_{tier1}）を算定¹⁾した。

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき、表 2.5-23 に示すパラメータを用いてピジフルメトフェンの水濁 PEC_{tier1} を算定した結果、6.2 × 10⁻⁶ mg/L であった。

¹⁾ 水質汚濁予測濃度の算定に用いる計算シートは、環境省がホームページにおいて提供している。
(URL : http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/kijun.html)

表 2.5-23：ピジフルメトフェンの水濁 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメータ

剤型	18.3 %水和剤
適用作物	小麦
単回の農薬散布量	希釈倍数 1,500 倍、150 L/10a
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
総使用回数	2 回
単回の有効成分投下量	183 g/ha
地表流出率	0.02 %
ドリフト	あり (ドリフト率 0.2 %)
施用方法による農薬流出補正係数	1

2.6 標的外生物への影響

2.6.1 鳥類への影響

ピジフルメトフェン原体を用いて実施した鳥類への影響試験（強制経口投与及び混餌投与）の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-1 に示す。

試験の結果、鳥類への毒性は低く、申請された使用方法においては、ピジフルメトフェンの鳥類への影響はないと判断した。

表 2.6-1：ピジフルメトフェンの鳥類への影響試験の結果概要

生物種	1 群当りの 供試数	投与方法	投与量	結果	観察された症状等
コリン ウズラ	5	強制経口投与	2,000 mg /kg 体重	LD ₅₀ : >2,000 mg /kg 体重	羽の逆立て。
	10	混餌投与	0、562、1,000、 1,780、3,160、5,620 ppm	LC ₅₀ : >5,620 ppm	562 ppm 以上で初期の平均 体重増加量抑制。 1,000 ppm 以上で平均体重 増加量及び平均体重抑制。

2.6.2 水生生物への影響

2.6.2.1 原体の水産動植物への影響

ピジフルメトフェン原体を用いて実施した魚類急性毒性試験、ミジンコ類急性遊泳阻害試験及び藻類生長阻害試験の報告書を受領した。

中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会による評価（URL：
<http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun/rv/pydiflumetofen.pdf>）を以下に転記する。（本項末まで）

魚類

魚類急性毒性試験 [i]（コイ）

コイを用いた魚類急性毒性試験が実施され、96 hLC₅₀ = 330 µg/L であった。

表 2.6-2：コイ急性毒性試験結果

被験物質	原体					
供試生物	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) 7 尾/群					
暴露方法	流水式					
暴露期間	96 h					
設定濃度(µg/L) (有効成分換算値)	0	63	130	250	500	1,000
実測濃度(µg/L) (算術平均値、有効成分換算値)	0	60	130	260	510	1,000
死亡数/供試生物数 (96 h 後；尾)	0/7	1/7	0/7	1/7	7/7	7/7
助剤	DMF 0.1 mL/L					
LC ₅₀ (µg/L)	330(95%信頼限界 280-400)(実測濃度(有効成分換算値)に基づく)					

甲殻類等

ミジンコ類急性遊泳阻害試験 [i] (オオミジンコ)

オオミジンコを用いたミジンコ類急性遊泳阻害試験が実施され、48 hEC₅₀= 420 µg/L であった。

表 2.6-3 : オオミジンコ急性遊泳阻害試験結果

被験物質	原体					
供試生物	オオミジンコ(<i>Daphnia magna</i>) 20 頭/群					
暴露方法	止水式					
暴露期間	48 h					
設定濃度(µg/L) (有効成分換算値)	0	63	130	250	500	1,000
実測濃度(µg/L) (算術平均値、有効成分換算値)	0	57	110	220	480	960
遊泳阻害数/供試生物数 (48 h 後 ; 頭)	0/20	0/20	0/20	0/20	13/20	20/20
助剤	DMF 0.1 mL/L					
EC ₅₀ (µg/L)	420 (95%信頼限界 360-490)(実測濃度(有効成分換算値)に基づく)					

藻類

藻類生長阻害試験 [i] (ムレミカヅキモ)

Pseudokirchneriella subcapitata を用いた藻類生長阻害試験が実施され、72 hErC₅₀ >5,900 µg/L であった。

表 2.6-4 : 藻類生長阻害試験結果

被験物質	原体							
供試生物	<i>P. subcapitata</i> 初期生物量 1.0×10^4 cells/mL							
暴露方法	振とう培養							
暴露期間	96 h							
設定濃度(µg/L) (有効成分換算値)	0	9.3	30	95	310	980	3,100	10,000
実測濃度(µg/L) (算術平均値、有効成分換算値)	0	7.9	26	93	280	900	2,900	5,900
72 h 後生物量 ($\times 10^4$ cells/mL)	69.1	85.8	68.5	81.0	75.0	74.0	42.3	31.5
0-72 h 生長阻害率(%)		- 3	1	- 3	-1	-1	12	19
助剤	DMF 0.1 mL/L							
ErC ₅₀ (µg/L)	>5,900 (実測濃度(有効成分換算値)に基づく)							

2.6.2.2 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準

2.6.2.2.1 農薬登録保留基準値

中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会による評価結果 (URL : <http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun/rv/pydiflumetofen.pdf>) を以下に転記する。(本項末まで)

農薬登録保留基準値案

各生物種の LC₅₀、EC₅₀ は以下のとおりであった。

魚類 [i]	(コイ急性毒性)	96 hLC ₅₀	=	330	μg/L
甲殻類等 [i]	(オオミジンコ急性遊泳阻害)	48 hEC ₅₀	=	420	μg/L
藻類 [i]	(ムレミカヅキモ生長阻害)	72 hErC ₅₀	>	5,900	μg/L

魚類急性影響濃度 (AECf) については、魚類 [i] の LC₅₀ (330 μg/L) を採用し、不確実係数 10 で除した 33 μg/L とした。

甲殻類等急性影響濃度 (AECd) については、甲殻類等 [i] の EC₅₀ (420 μg/L) を採用し、不確実係数 10 で除した 42 μg/L とした。

藻類急性影響濃度 (AECa) については、藻類 [i] の ErC₅₀ (>5,900 μg/L) を採用し、>5,900 μg/L とした。

これらのうち最小の AECf より、農薬登録保留基準値は 33 μg/L とする。

2.6.2.2 水産動植物被害予測濃度と農薬登録保留基準値の比較

水田以外の使用について申請されている使用方法に基づき算定した水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC_{tier1}) の最大値は、0.00072 μg/L (2.5.3.3 参照) であり、農薬登録保留基準値 33 μg/L を下回っている。

2.6.2.3 製剤の水産動植物への影響

ミラビスフロアブル (ピジフルメトフェン 18.3 %水和剤) を用いて実施した魚類急性毒性試験、ミジンコ類急性遊泳阻害試験及び藻類生長阻害試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-5 に示す。

表 2.6-5：ミラビスフロアブルの水産動植物への影響試験の結果概要

試験名	供試生物	暴露方法	水温 (°C)	暴露期間 (h)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ (mg/L)
魚類急性毒性	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	止水	21	96	1.5(LC ₅₀)
ミジンコ類 急性遊泳阻害	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	止水	20～22	48	2.1(EC ₅₀)
藻類生長阻害	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	振とう 培養法	22	96*	>100(ErC ₅₀)

*：ErC₅₀ は、暴露 72 時間までの結果を用いて計算

ミラビスフロアブル

農薬使用ほ場の近隣にある河川等に流入した場合の水産動植物への影響を防止する観点から、ほ場からの流出水中の製剤濃度 2.0 mg/L (最大使用量 100 g/10 a、水量 50,000 L (面積 10 a、

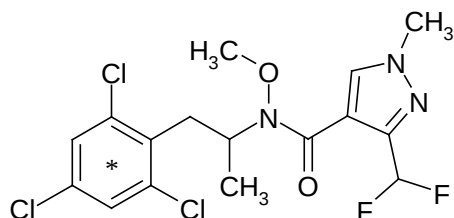
水深 5 cm 相当)) と製剤の水産動植物の LC_{50} 又は EC_{50} との比 (LC_{50} 又は EC_{50} /製剤濃度) を算定した。その結果、魚類において 0.1 を、甲殻類及び藻類においては 0.01 を超えたことから、水産動植物に対する注意事項は不要であると判断した。

LC_{50} 又は EC_{50} が 1.0 mg/L を超えていたことから、容器等の洗浄及び処理に関する注意事項は不要であると判断した。

2.6.2.4 生物濃縮性

フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したピジフルメトフェン (以下「[phe- ^{14}C]ピジフルメトフェン」という。) を用いて実施した生物濃縮性試験の報告書を受領した。

[phe- ^{14}C]ピジフルメトフェン



* : ^{14}C 標識の位置

ブルーギル (*Lepomis macrochirus*) を用いて、流水式装置により、[phe- ^{14}C]ピジフルメトフェン処理区 (4.9 $\mu\text{g/L}$) を設定し、取込期間 19 日間及び排泄期間 7 日間の試験を実施した。水は取込開始後 0、3、7、14 及び 19 日後及び排泄開始 0、1、3 及び 7 日後に採取した。魚体は取込開始 0、3、7、14 及び 19 日後及び排泄開始 1、3 及び 7 日後に採取した。

水は直接、魚体はサンプルオキシダイザーで燃焼後、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。

水は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で放射性物質を定量及び同定した。

取込開始 7 及び 19 日後の魚体はジクロロメタン/メタノール (1/1 (v/v)) で抽出後、HPLC で放射性物質を定量及び同定した。

取込期間における水及び魚体中の総放射性物質濃度及び水中のピジフルメトフェン濃度を表 2.6-6 に示す。

魚体中の総放射性物質濃度は取込開始 7 日以降に定常状態となった。定常状態 (7~19 日) における平均魚体中濃度は 777 $\mu\text{g/kg}$ 、平均水中濃度は 4.81 $\mu\text{g/L}$ 、生物濃縮係数 (BCFss) は 162 であった。

水中の放射性物質は 85~99 %TRR がピジフルメトフェンであり、定常状態における平均濃度は 4.5 $\mu\text{g/L}$ であった。

表 2.6-6：取込期間における水及び魚体中の総放射性物質濃度及びピジフルメトフェン濃度

総放射性物質 (ピジフルメトフェン等量換算)					
取込期間 (日)	0	3	7	14	19
水中濃度 (µg/L)	4.8	5.11	4.77	4.90	4.76
魚体中濃度 (µg/kg)	—	900.9	767.9	824.8	738.8
ピジフルメトフェン					
取込期間 (日)	0	3	7	14	19
水中濃度 (µg/L)	4.74	4.35	4.26	4.51	4.69

—：試料採取せず

排泄期間における魚体中の総放射性物質濃度を表 2.6-7 に示す。

魚体中の総放射性物質は排泄開始 7 日後までに 75 %以上が排泄された。

表 2.6-7：排泄期間における水中濃度及び魚体中の放射性物質濃度

総放射性物質 (ピジフルメトフェン等量換算)			
排泄期間 (日)	1	3	7
水中濃度 (µg/L)	<0.058	<0.058	<0.058
魚体中濃度 (µg/kg)	147.5	64.6	35.7

魚体中のピジフルメトフェンは取込開始後 7 及び 19 日にそれぞれ 7.0 %TRR 及び 10 %TRR (平均 8.7 %TRR) であった。

定常状態における水中及び魚体中の総放射性物質濃度並びに水中及び魚体中ピジフルメトフェン %TRR から、ピジフルメトフェンの BCF_{ss} を以下の式により算出した結果、15 であった。

ピジフルメトフェンの BCF_{ss}

$$\begin{aligned}
 &= \text{魚体中ピジフルメトフェン平均濃度} / \text{水中ピジフルメトフェン平均濃度} \\
 &= (\text{魚体中放射性物質平均濃度} \times \text{魚体中ピジフルメトフェン \%TRR}) \\
 &\quad / (\text{水中ピジフルメトフェン平均濃度}) \\
 &= (777 \mu\text{g/kg} \times 8.7 \% \text{TRR}) / (4.5 \mu\text{g/L}) \\
 &= 15
 \end{aligned}$$

取込速度定数 (k₁)、排泄速度定数 (k₂) 及び生物濃縮係数 (BCF_k) を表 2.6-8 に示す。

水中及び魚体中の総放射性物質濃度を用いて、非線形パラメータ推定法より、取込速度定数 (k₁) 及び排泄速度定数 (k₂) を算出し、BCF_k を求めた。

総放射性物質の BCF_k は 168 であった。

表 2.6-8: 総放射性物質の取込速度定数 (k1)、排泄速度定数 (k2) 及び生物濃縮係数 (BCFk)

総放射性物質			
	k1	k2	BCFk
高濃度処理区 (5 µg/L)	284	1.69	168

2.6.3 節足動物への影響

2.6.3.1 ミツバチ

ピジフルメトフェン原体を用いて実施した急性毒性（経口及び接触）試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-9 に示す。

試験の結果、ピジフルメトフェンのミツバチへの影響は認められなかった。

表 2.6-9: ピジフルメトフェンのセイヨウミツバチへの影響試験の結果概要

試験名	供試生物	供試虫数	供試薬剤	投与量(µg/頭)	48 h 累積死亡率(%)	48 h LD ₅₀ (µg/頭)
急性毒性 (経口)	セイヨウミツバチ <i>Apis mellifera</i> 成虫	1 区 10 頭 5 反復	原体	116	2.0 (0)*	>116
急性毒性 (接触)				100	0 (2.0)*	>100

*: ()内は対照区の死亡率

2.6.3.2 蚕

ピジフルメトフェン 18.3 %水和剤を用いて実施した急性毒性（経口）試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-10 に示す。

試験の結果、ピジフルメトフェンの蚕への影響は認められなかった。

表 2.6-10: ピジフルメトフェンの蚕への影響試験の結果概要

試験名	供試生物	供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果
急性毒性 (経口)	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 錦秋×鐘和 4 齢起蚕	1 区 20 頭 3 反復	18.3 % 水和剤	水和剤の 1,500 倍希釈液に桑葉を浸漬・乾燥し、4 齢期間中毎日給餌。	結繭までの死亡率： 処理区：0 % 対照区：3.3 % 死亡数、結繭蚕数、健蛹歩合、繭重及び繭層重に影響は認められなかった。

2.6.3.3 天敵昆虫等

ピジフルメトフェン原体を用いて実施したナミテントウ、コレマンアブラバチ及びスワルスキーカブリダニの急性毒性（接触）試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-11 に示す。

試験の結果、コレマンアブラバチへの影響が認められた。ナミテントウ及びスワルスキーカブリダニへの影響は認められなかった。

表 2.6-11：ピジフルメトフェンの天敵昆虫等への影響試験の結果概要

試験名	供試生物	供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果
急性毒性 (接触)	ナミテントウ <i>Harmonia axyridis</i> 3 齢幼虫	1 区 20 頭 1 反復	18.3 % 水和剤	水和剤の 1,500 倍希釈液に虫体を浸漬し、試験容器に放飼。	7 日後の死亡率 処理区：0 % 対照区：0 %
	コレマン アブラバチ <i>Aphidius colemani</i> 成虫	1 区 5 頭 6 反復		水和剤の 1,500 倍希釈液にインゲン葉を浸漬・乾燥して試験容器に入れ、虫を試験容器に放飼。	2 日後の死亡率 処理区：77 % 対照区：10 % 処理区 2 日後の生存虫に歩行困難及び瀕死の個体が確認された。
	スワルスキー カブリダニ <i>Amblyseius swirskii</i> 成虫	1 区 5 頭 6 反復		水和剤の 1,500 倍希釈液にインゲン葉を浸漬・乾燥して試験容器に入れ、虫を試験容器に放飼。	3 日後の死亡率 処理区：0 % 対照区：0 %

2.7 薬効及び薬害

2.7.1 薬効

ミラビスフロアブル

小麦について、ミラビスフロアブル（ピジフルメトフェン 18.3%水和剤）を用いて申請者が実施した薬効・薬害試験の報告書を受領した。

試験設計概要を表 2.7-1 に示す。

各試験区において、試験対象とした各病害に対して無処理区と比べて効果が認められた。

表 2.7-1 ミラビスフロアブルの薬効・薬害の試験設計概要

作物名	対象病害	試験条件			試験数
		希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg/hL)	使用方法	
小麦	赤かび病	1,500	0.012	散布	5
		2,000	0.0092	散布	6
	赤さび病	1,500	0.012	散布	5
		2,000	0.0092	散布	7

*：有効成分濃度

2.7.2 対象作物への薬害

ミラビスフロアブル

ミラビスフロアブルについて、表 2.7-1 に示した薬効・薬害試験において薬害は認められなかった。

小麦について、ミラビスフロアブルを用いて実施した限界薬量薬害試験の報告書を受領した。

結果の概要を表 2.7-2 に示す。限界薬量薬害試験の結果、薬害は認められなかった。

以上から、申請作物に対する薬害について問題ないことを確認した。

表 2.7-2 ミラビスフロアブルの限界薬量薬害試験結果概要

作物名	試験場所 実施年度	試験条件				結果
		希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg/hL)	使用時期	使用方法	
小麦 (秋まき)	北海道 H28	750 倍 1,500 倍	0.024 0.012	は種 203 日後 (生育期)	散布	薬害は認められなかった。
小麦 (秋まき)	福岡 H29	750 倍 1,500 倍	0.024 0.012	は種 52 日後 (分げつ期)	散布	薬害は認められなかった。

*：有効成分濃度

2.7.3 周辺農作物への薬害

(1) 漂流飛散による薬害

だいず、きゅうり、トマト及びはくさいについて、ミラビスフロアブルを用いて実施した漂流飛散による薬害試験を受領した。

結果概要を表 2.7-3 に示す。試験の結果、薬害は認められなかった。

以上から、漂流飛散による薬害について問題ないと判断した。

表 2.7-3 ミラビスフロアブルの漂流飛散による薬害試験結果概要

作物名	試験場所 実施年度	試験条件				結果
		希釈倍数 (倍)	処理濃度* (kg/hL)	処理時期	処理方法	
だいず	茨城 H28	1,500	0.012	1 葉期	散布	薬害は認められなかった。
きゅうり	茨城 H28	1,500	0.012	1 葉期	散布	薬害は認められなかった。
トマト	茨城 H28	1,500	0.012	2 葉期	散布	薬害は認められなかった。
はくさい	茨城 H28	1,500	0.012	2 葉期	散布	薬害は認められなかった。

*：有効成分濃度

(2) 水田水の流出による薬害

本有効成分の用途は殺菌剤であり、除草効果は見られないことから、水田水の流出による周辺作物への薬害が生ずるおそれがないものと考えられたため、試験実施は不要と判断した。

(3) 揮散による薬害

本有効成分の用途は殺菌剤であり、除草効果は見られないことから、揮散による周辺作物への薬害が生ずるおそれがないものと考えられたため、試験実施は不要と判断した。

2.7.4 後作物への薬害

たまねぎ、てんさい及びとうもろこしについて、ミラビスフロアブルを用いて実施した後作物薬害試験を受領した。

結果概要を表 2.7-4 に示す。試験の結果、薬害は認められなかった。

以上から、後作物に対する薬害について問題ないと判断した。

表 2.7-4 ミラビスフロアブルの後作物薬害試験結果概要

作物名	試験場所 実施年度	試験条件			結果
		処理量* (g ai/ha)	処理時期	処理方法	
たまねぎ	茨城 H28	360	は種前	土壌散布	薬害は認められなかった。
てんさい	茨城 H28	360	は種前	土壌散布	薬害は認められなかった。
とうもろこし	茨城 H28	360	は種前	土壌散布	薬害は認められなかった。

*：有効成分量