

# 農薬評価書

## ピジフルメトフェン (第2版)

令和5年(2023年)1月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 物理的・化学的性状.....	9
8. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 土壌中動態試験.....	10
(1) 好氣的土壌中動態試験.....	10
(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中動態試験.....	10
(3) 土壌表面光分解試験.....	11
(4) 土壌吸脱着試験.....	11
2. 水中動態試験.....	11
(1) 加水分解試験.....	11
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	12
3. 土壌残留試験.....	12
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	12
(1) 植物代謝試験.....	12
(2) 作物残留試験.....	15
(3) 後作物残留試験.....	15
(4) 家畜代謝試験.....	16
(5) 畜産物残留試験.....	19
(6) 推定摂取量.....	20
5. 動物体内動態試験.....	20
(1) ラット①.....	20
(2) ラット②.....	28

(3) マウス①	30
(4) マウス②	32
(5) ウサギ	34
(6) 肝ミクロソームによる代謝 ( <i>in vitro</i> )	35
6. 急性毒性試験等	36
(1) 急性毒性試験 (経口投与)	36
(2) 一般薬理試験	36
7. 亜急性毒性試験	38
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)	38
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	39
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	41
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	42
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	43
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	43
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	43
(3) 80 週間発がん性試験 (マウス)	45
9. 神経毒性試験	46
(1) 急性神経毒性試験 (ラット) ①	46
(2) 急性神経毒性試験 (ラット) ②	47
10. 生殖発生毒性試験	47
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	47
(2) 発生毒性試験 (ラット)	48
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	49
11. 遺伝毒性試験	49
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	50
(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)	50
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	51
(3) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	51
13. その他の試験	51
(1) マウスを用いた発がん性作用機序検討試験	51
(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	52
(3) ヒト培養肝細胞を用いた発がん性作用機序検討試験	53
(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	54
(5) マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験	54
(6) 肝ミクロソーム UDPGT への影響に関する試験 (ラット)	56
(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)	56
III. 安全性に係る試験の概要 (代謝物)	57

1. 急性毒性試験等.....	57
(1) 急性毒性試験（経口投与、代謝物 F 及び G）.....	57
2. 亜急性毒性試験（代謝物 F、G 及び H）.....	57
(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 F）.....	57
(2) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）.....	58
(3) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 H）.....	58
(4) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）.....	59
3. 生殖発生毒性試験（代謝物 G）.....	60
(1) 発生毒性試験（ウサギ、代謝物 G）.....	60
4. 遺伝毒性試験（代謝物 F、G 及び H）.....	60
 IV. 食品健康影響評価.....	 62
・ 別紙 1：代謝物/分解物略称.....	70
・ 別紙 2：検査値等略称.....	72
・ 別紙 3：作物残留試験成績（国内）.....	74
・ 別紙 4：作物残留試験成績（海外）.....	78
・ 別紙 5：畜産物残留試験成績（泌乳牛）.....	100
・ 別紙 6：畜産物残留試験成績（産卵鶏）.....	102
・ 別紙 7：推定摂取量.....	104
・ 参照.....	105

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 2018年 11月 22日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：小麦）
- 2018年 12月 4日 インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
- 2019年 4月 17日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0417第11号）、関係書類の接受（参照1～79）
- 2019年 4月 23日 第740回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 7月 1日 第83回農薬専門調査会評価第二部会
- 2019年 8月 9日 第174回農薬専門調査会幹事会
- 2019年 8月 27日 第754回食品安全委員会（報告）
- 2019年 8月 28日 から9月26日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2019年 10月 25日 第176回農薬専門調査会幹事会
- 2019年 11月 6日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2019年 11月 12日 第763回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照84）
- 2020年 11月 16日 残留農薬基準告示（参照85）、初回農薬登録

### －第2版関係－

- 2022年 4月 28日 インポートトレランス設定の要請（てんさい、こまつな等）
- 2022年 7月 1日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：かんきつ及びりんご）
- 2022年 10月 19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食1019第8号）、関係書類の接受（参照86～120）
- 2022年 10月 25日 第877回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 11月 21日 第19回農薬第三専門調査会
- 2023年 1月 10日 農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2023年 1月 17日 第885回食品安全委員会（報告）  
（1月19日付け厚生労働大臣へ通知）

## <食品安全委員会委員名簿>

（2021年6月30日まで）

佐藤 洋（委員長）

山本茂貴（委員長代理）

（2021年7月1日から）

山本茂貴（委員長）

浅野 哲（委員長代理 第一順位）

川西 徹  
吉田 緑  
香西みどり  
堀口逸子  
吉田 充

川西 徹 (委員長代理 第二順位)  
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)  
香西みどり  
松永和紀  
吉田 充

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2018年4月1日から)

#### ・幹事会

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

#### ・評価第一部会

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

#### ・評価第二部会

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

#### ・評価第三部会

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

#### ・評価第四部会

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

\* : 2018年6月30日まで

**<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>**

(2022年4月1日から)

平林容子 (座長)	小嶋五百合	安彦行人
義澤克彦 (座長代理)	古武弥一郎	山手丈至
小澤正吾	杉山圭一	渡邊栄喜
久野壽也	八田稔久	渡辺雅彦
栗形麻樹子		

**<第174回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

三枝順三	林 真
------	-----

**<第176回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

三枝順三	林 真
------	-----

**<第19回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>**

中島美紀 (金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所教授)

## 要 約

N-メトキシ-ピラゾール-カルボキサミド系の殺菌剤である「ピジフルメトフェン」(CAS No. 1228284-64-7) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験(国内:温州みかん、りんご等、海外:てんさい、こまつな等)、動物体内動態試験(肝ミクロソームによる *in vitro* 代謝試験)、28日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物 H)、遺伝毒性試験(代謝物 H)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(小麦、トマト等)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留(ウシ及びニワトリ)、動物体内動態(ラット、マウス、ウサギ等)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、急性神経毒性(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

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

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

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

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

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



## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ピジフルメトフェン

英名：pydiflumetofen (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

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

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

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

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

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

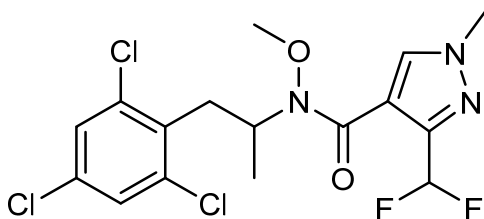
### 4. 分子式

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

### 5. 分子量

426.7

### 6. 構造式



## 7. 物理的・化学的性状

融点	: 113°C
沸点	: 約 283°Cから熱分解
密度	: 1.55 g/cm <sup>3</sup> (20.0±1.0°C)
蒸気圧	: 1.84×10 <sup>-8</sup> Pa (20°C) 5.30×10 <sup>-8</sup> Pa (25°C)
外観(色調及び形状)、臭気	: 類白色固体(粉末)、無臭
水溶解度	: 1.5 mg/L (25°C)
オクタノール/水分配係数	: log P <sub>ow</sub> = 3.8 (25°C)
解離定数	: 解離せず

## 8. 開発の経緯

ピジフルメトフェンは、シンジェンタ社により開発された *N*-メトキシ-ピラゾール-カルボキサミド系殺菌剤で、ミトコンドリア内膜に存在するコハク酸脱水素酵素（複合体II）からユビキノンへの電子伝達を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。我が国では2020年に初めて農薬登録され、海外では米国、カナダ、欧州等で登録されている。

第2版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：かんきつ及びりんご）及びインポートトレランス設定（てんさい、こまつな等）の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験〔II. 1、2、4及び5〕は、ピジフルメトフェンのフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェン」という。）及びピラゾリル基 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からピジフルメトフェンの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 土壌中動態試験<sup>1</sup>

#### (1) 好氣的土壌中動態試験

[phe- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェン又は[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェンを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 2、16）

表 1 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.33 mg/kg 乾土、 20±2°C、暗所、 最長 365 日間イ ンキュベート	壤土(スイス) <sup>a,b</sup> 、砂質埴壤土(英 国) <sup>a</sup> 、シルト質埴壤土(米国) <sup>a</sup> 、 砂壤土(英国) <sup>a</sup> 、埴壤土(米国) <sup>a</sup>	B、 $^{14}\text{CO}_2$	384~1,750 日

a : [phe- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェン処理、b : [pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェン処理

#### (2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中動態試験

[phe- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェン又は[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェンを用いて、好氣的/嫌氣的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 2、17）

表 2 好氣的/嫌氣的湛水土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.33 mg/kg 乾土、20±2°C、 暗所、30 日間空気+湛水状 態で 90 日間窒素通気下イ ンキュベート	壤土(スイス) <sup>a,b</sup> 、砂質 埴壤土(英国) <sup>a</sup> 、シルト 質埴壤土(米国) <sup>a</sup> 、埴壤 土(米国) <sup>a</sup>	B、 $^{14}\text{CO}_2$	313~1,970 日

a : [phe- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェン処理、b : [pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピジフルメトフェン処理

<sup>1</sup> 土壌中動態試験における土性は、米国農務省（USDA）分類に基づく。

### (3) 土壤表面光分解試験

[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを用いて、土壤表面光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 2、18)

表 3 土壤表面光分解試験の概要及び結果

試験条件		土壤	認められた分解物	推定半減期 <sup>a</sup>
250 g ai/ha、20±2°C、キセノン光(光強度：50 W/m <sup>2</sup> )、最長16日連続照射	乾燥	砂質埴壤土(英国)	B	65日(437日) <sup>b</sup> 89日(550日) <sup>c</sup>
	湿潤			134日(788日) <sup>b</sup> 387日(2,310日) <sup>c</sup>

a：括弧内は、東京(北緯35度)の春季自然太陽光換算値

b：[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン処理

c：[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン処理

### (4) 土壤吸脱着試験

ピジフルメトフェンを用いて、土壤吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 2、19、20)

表 4 土壤吸脱着試験の概要及び結果

供試土壤	K <sub>ads</sub>	K <sub>ads<sub>oc</sub></sub>	K <sub>des</sub>	K <sub>des<sub>oc</sub></sub>
砂質埴壤土(英国)、シルト質埴壤土(米国)、壤質砂土(米国)、埴壤土①及び②(米国)、壤土①(スイス)、壤土②(埼玉)	6.45~36.1	292~2,210	15.4~45.1	1,330~2,820

K<sub>ads</sub>：Freundlichの吸着係数

K<sub>ads<sub>oc</sub></sub>：有機炭素含有率により補正した吸着係数

K<sub>des</sub>：Freundlichの脱着係数

K<sub>des<sub>oc</sub></sub>：有機炭素含有率により補正した脱着係数

## 2. 水中動態試験

### (1) 加水分解試験

[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。(参照 2、21)

表5 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期 <sup>a</sup>
0.6 mg/L、50±0.5℃、暗所、5日間インキュベート	pH 4 (フタル酸緩衝液)	—	1年以上
	pH 7 (リン酸緩衝液)		
	pH 9 (ホウ酸緩衝液)		

—：該当なし

<sup>a</sup>：25℃での半減期が推定された。

## (2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン及び[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを用いた、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表6に示されている。（参照2、22）

表6 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 <sup>a</sup>
1.0 mg/L、25±2℃、キセノン光(光強度：25.5～27.1 W/m <sup>2</sup> )、最長30日間照射	滅菌緩衝液(リン酸緩衝液)	B、G、V、W	89.1日 (299日)
	滅菌自然水(湖水、英国、pH 8.1)		33.3日 (113日)

<sup>a</sup>：括弧内は、東京（北緯35度）の春季自然太陽光換算値

## 3. 土壌残留試験

ピジフルメトフェンを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表7に示されている。（参照2、23）

表7 土壌残留試験の概要及び結果

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

<sup>a</sup>：18.3%水和剤

## 4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

### (1) 植物代謝試験

#### ①小麦

節間伸張期及び出穂期の春小麦（品種：Paragon）に、水和剤に調製した[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを125 g ai/haの用量で茎葉散布し、1回目処理10日後に青刈り、2回目処理29日後に干し草、

2 回目処理 50 日後に麦わら及び穀粒を採取して、植物代謝試験が実施された。

小麦における放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

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

表 8 小麦における放射能分布及び代謝物

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

## ②トマト

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

トマト成熟果実における放射能分布及び代謝物は表 9 に示されている。

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

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

表9 トマト成熟果実における放射能分布及び代謝物

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

／：分析せず ND：検出されず

<sup>a</sup>：直接燃焼分析による測定値

### ③なたね

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

なたねにおける放射能分布及び代謝物は表 10 に示されている。

種子及びトラッシュの残留放射能濃度は種子で 0.019～0.020 mg/kg、トラッシュで 0.061～0.062 mg/kg であった。

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

<sup>2</sup> 種子を取り出したさや及び茎を合わせたもの。

表 10 なたねにおける放射能分布及び代謝物

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

ND : 検出されず

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

## (2) 作物残留試験

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

結果は別紙 3 に示されている。

ピジフルメトフェンの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫された大麦（玄麦）の 1.69 mg/kg であった。

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

結果は別紙 4 に示されている。

ピジフルメトフェンの最大残留値は、最終散布当日に収穫されたからし菜（茎葉）の 28.6 mg/kg であった。（参照 2、24～27、87～116）

## (3) 後作物残留試験

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

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



#### (4) 家畜代謝試験

##### ①ヤギ

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

各試料中の残留放射能は表 11 に、放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

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

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

表 11 各試料中の残留放射能

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

注) 直接定量による分析値。

—: 算出されず

表 12 各試料における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

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

a : 抽出画分及び抽出残渣の合計

b : 抱合体を含む値

c : 投与開始後 79 時間の試料

d : 腹側部筋及び腰部筋の混合試料

e : 大網脂肪、腎周囲脂肪及び皮下脂肪の混合試料

f : 投与開始後 127 時間の試料

## ②ニワトリ

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

各試料中の残留放射能は表 13 に、放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

投与放射能は 84.3% TAR ~ 99.1% TAR が排泄物中に認められた。卵中の残留放射能は 0.1% TAR 未満であり、残留放射能濃度は卵白中で最大 0.092 µg/g、卵黄中で最大 0.359 µg/g であった。

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

表 13 各試料中の残留放射能

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

注) 直接定量による分析値。

a: 投与期間中に採取された試料の最大値と最小値。

表 14 各試料における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

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

a: 抽出画分及び抽出残渣の合計

b: 抱合体を含む値

c: 投与 10~13 日に採取、混合した試料

d: 投与 6~13 日に採取、混合した試料

e: 胸筋及び脚筋・大腿筋の混合試料

f: 内臓脂肪及び皮膚を含む皮下脂肪の混合試料

g: 投与 7~13 日に採取、混合した試料

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

## (5) 畜産物残留試験

### ① ウシ

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

結果は別紙5に示されている。

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

組織におけるピジフルメトフェン並びに代謝物 Ah2、H 及び L の最大残留値は、それぞれ150 mg/kg 飼料投与群における0.17 µg/g（ピジフルメトフェン：腸間膜脂肪）、0.59 µg/g（代謝物 Ah2：肝臓）、0.21 µg/g（代謝物 H：腎臓）及び0.10 µg/g（代謝物 L：腎臓）であった。15 mg/kg 飼料投与群における最大残留値は、ピジフルメトフェンで0.02 µg/g（腸間膜脂肪、皮下脂肪及び肝臓）、代謝物 Ah2 で0.06 µg/g（肝臓及び腎臓）、H で0.01 µg/g（腎臓）であり、代謝物 L についてはいずれも定量限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照2、32）

### ② ニワトリ

産卵鶏（テトラブラウン、一群雌10羽）にピジフルメトフェンを3、9及び30 mg/kg 飼料の用量<sup>4</sup>で、1日1回、28日間強制経口投与して、ピジフルメトフェン及び代謝物 H を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙6に示されている。

卵において、ピジフルメトフェン及び代謝物 H の最大残留値は、30 mg/kg 飼料投与群における0.04 µg/g（ピジフルメトフェン：卵白）及び0.07 µg/g（代謝

<sup>3</sup> 本試験における用量は作物残留試験から得られた飼料となる作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量と比較して高かった。

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

物 H : 卵黄) であった。3 mg/kg 飼料投与群では、ピジフルメトフェンは定量限界 (0.01 µg/g) 未満であり、代謝物 H の最大残留値は 0.01 µg/g (卵黄) であった。

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

## (6) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験並びに別紙 5 及び 6 の畜産物残留試験の分析値を用いて、ピジフルメトフェンをばく露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 15 に示されている (別紙 7 参照)。

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

表 15 食品中から摂取されるピジフルメトフェンの推定摂取量

	国民平均 (体重 : 55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重 : 16.5 kg)	妊婦 (体重 : 58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重 : 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	42.9	38.2	49.0	42.5

## 5. 動物体内動態試験

### (1) ラット①

#### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン若しくは[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 5 mg/kg 体重 (以下[5.(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[5.(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 16 に示されている。

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

表 16 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

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

注) T<sub>max</sub> は中央値、それ以外は平均値。

— : 算出できず / : 該当なし

a : ゼロ時点に外挿した血中放射能濃度

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験[5.(1)④b.]における尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス<sup>5</sup>中排泄率から、投与後 72 時間の吸収率は、低用量単回投与群の雄で 81.3%～86.7%、雌で 87.0%～88.3%、高用量単回投与群の雄で 18.4%～25.3%、雌で 48.6%～55.9%と算出された。

## ② 分布

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

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 17 に示されている。

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

<sup>5</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 17 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

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

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

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

### ③ 代謝

排泄試験[5.(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[5.(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 18 に、血漿中の主要代謝物は表 19 に示されている。

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

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

表 18 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

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



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

標識体	投与量	性別	試料	採取時間 (日)	ピジフル メト フェン	代謝物 <sup>a</sup>
			胆汁	0 - 2	ND	Ah-glu(11.8)、C-glu(6.0)、Ch-glu(3.5)、 D-glu(2.0)、Ad-glu(1.6)、Mh-glu(1.3)、 Md2-cys(1.3)、Md-glu(1.2)、S-glu(0.4)、未 同定(4.4)
[pyr- <sup>14</sup> C] ピジフル 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

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

表 19 投与後 96 時間における血漿中の主要代謝物 (%AUC)

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

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

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

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

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 20 に示されている。

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

表 20 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

a : 投与後 168 時間の各試料の合計。

## b. 胆汁中排泄

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

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 21 に示されている。

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

表 21 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

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

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 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 22 及び 23 にそれぞれ示されている。

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

表 22 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 <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/g)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0→∞</sub> (hr・ng/mL)	絶対的バイオア ベイラビリティ (%)
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	1 mg/kg 体重	雄	/	727 <sup>a</sup>	1.26	266
雌			/	411 <sup>a</sup>	1.75	361	/

/：該当なし —：算出できず

<sup>a</sup>：ゼロ時点に外挿した血液中濃度

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

表 23 全血中薬物動態学的パラメータ（7日間反復経口投与）

投与方法	投与量	性別	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/g)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0→∞</sub> (hr・ng/mL)	蓄積率 <sup>a</sup>
経口	3 mg/kg 体重/日	雄	2.3	8.5	—	—	—
		雌	1.00	76.5	2.19	264	0.9
	10 mg/kg 体重/日	雄	2.00	14.9	—	—	—
		雌	2.00	146	2.99	768	1.1
	30 mg/kg 体重/日	雄	2.00	17.2	—	—	—
		雌	3.00	272	4.43	1,870	0.4
	100 mg/kg 体重/日	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/日	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/日	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/日	雄	9.00	64.5	5.85	1,100	0.1

注) 最終投与後の結果

—: 算出できず

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

### (3) マウス①

#### ① 代謝

ICR マウス（一群雌雄各 4 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 10 mg/kg 体重（以下[5.(3)]において「低用量」という。）又は 300 mg/kg 体重（以下[5.(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 24 に示されている。

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

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

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

表 24 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

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



ND：検出されず

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

## ② 排泄

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

投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率は表 25 に示されている。

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

(参照 2、8)

表 25 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

<sup>a</sup>：投与後 168 時間の各試料の合計。

## (4) マウス②

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

単回経口及び静脈内投与並びに 7 日間反復経口投与における全血中薬物動態学的パラメータは、表 26 及び 27 に、それぞれ示されている。

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

表 26 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 $\cdot$ ng/mL)	絶対的バイオア ベイラビリティ (%)	
経口	10 mg/kg 体重	雄	1.00	47.9	1.25	104	6.60	
		雌	1.00	44.4	1.44	83.4	4.81	
	30 mg/kg 体重	雄	1.00	138	1.51	257	6.25	
		雌	1.00	113	0.916	138	3.27	
	100 mg/kg 体重	雄	1.00	601	1.22	1,590	9.51	
		雌	2.00	442	1.54	1,540	7.62	
	200 mg/kg 体重	雄	1.00	694	1.39	2,860	10.0	
		雌	2.00	577	1.41	2,100	7.87	
	300 mg/kg 体重	雄	1.00	598	2.28	3,630	7.54	
		雌	2.00	475	1.99	2,880	5.63	
	500 mg/kg 体重	雄	1.00	591	2.30	3,470	4.38	
		雌	1.00	447	2.47	2,570	3.07	
	750 mg/kg 体重	雄	0.667	798	2.55	6,040	5.79	
		雌	0.704	681	4.84	5,830	5.09	
	1,000 mg/kg 体重	雄	0.500	845	2.78	5,370	3.56	
		雌	0.500	809	6.52	4,390	2.79	
	静脈 内	1 mg/kg 体重	雄	0.0833	236	0.634	156	
			雌	0.0958	214	1.39	167	

／：該当なし

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

表 27 全血中薬物動態学的パラメータ（7日間反復経口投与）

投与量	性別	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/g)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0→∞</sub> (hr・ng/mL)	絶対的バイオア ベイラビリティ (%)
10 mg/kg 体重/日	雄	1.00	14.7	—	—	—
	雌	1.00	11.6	2.43	37.6	2.28
30 mg/kg 体重/日	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/日	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/日	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/日	雄	2.00	54.7	2.19	384	0.818
	雌	8.00	96.8	—	—	—
500 mg/kg 体重/日	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/日	雄	8.00	47.9	—	—	—
	雌	12.0	178	—	—	—
1,000 mg/kg 体重/日	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(%) =  $\frac{[AUC_{\text{経口}} \times \text{投与量}_{\text{静脈内}}]}{[AUC_{\text{静脈内}} \times \text{投与量}_{\text{経口}}]} \times 100$

## (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 28 に示されている。

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

表 28 全血中薬物動態学的パラメータ

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

— : 算出できず

#### (6) 肝ミクロソームによる代謝 (*in vitro*)

Wistar Hannover ラット (雌 100 個体、雄 200 個体) 及びヒト (男女混合 200 個体) に由来する肝ミクロソーム (0.5 mg たん白質/mL インキュベーション混合液) に、NADPH 存在下又は非存在下において、[phe-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェン又は[pyr-<sup>14</sup>C]ピジフルメトフェンを 5 μmol/L の用量で添加し、37°C で 60 分間インキュベートして、*in vitro* 代謝試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 29 に示されている。

ラット及びヒトの肝ミクロソームにおいて、ピジフルメトフェンの代謝物に質的な差は認められず、ヒト肝ミクロソームで検出された 14 種の代謝物は雄ラット肝ミクロソームで全て認められ、雌ラット肝ミクロソームでは 9 種の代謝物が検出された。(参照 87、117)

表 29 各試料中の代謝物 (%<sup>a</sup>)

代謝物 <sup>b</sup>	[phe- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン / [pyr- <sup>14</sup> C]ピジフルメトフェン		
	ヒト	ラット	
		雄	雌
P1	1.1 / 0.9	0.7 / ND	ND / ND
P2	ND / 8.8	ND / 9.2	ND / 1.1
P3	ND / 4.1	ND / 5.3	ND / 0.5
P4	ND / 2.6	ND / 2.9	ND / ND
P5	2.1 / 4.1	1.2 / 2.1	ND / ND
P6	12.8 / 10.9	7.0 / 6.3	0.6 / 0.4
P7	1.8 / 1.7	2.0 / 1.9	ND / ND
P8	6.5 / 5.2	11.8 / 11.1	1.0 / 0.9
P9	6.1 / 5.2	27.7 / 26.2	16.8 / 16.9
P10	5.4 / 5.5	3.6 / 2.3	ND / ND
P11	5.0 / 4.4	3.1 / 3.1	1.0 / 1.1
P12	26.4 / 29.1	17.5 / 18.2	11.8 / 13.3
P13	14.3 / ND	13.4 / ND	2.5 / ND
P14	9.9 / 11.6	7.0 / 6.9	6.7 / 7.2
ピジフルメトフェン	8.5 / 6.0	5.1 / 4.6	59.6 / 58.7

a : クロマトグラムの総放射能に対する割合 (4 反復の平均値)

b : P1~P14 は HPLC 分析におけるピークを示す。

ND : 検出されず

## 6. 急性毒性試験等

### (1) 急性毒性試験 (経口投与)

ピジフルメトフェン (原体) のラットを用いた急性毒性試験 (経口投与) が実施された。

結果は表 30 に示されている。(参照 2、36)

表 30 急性毒性試験概要 (経口投与、原体)

動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar ラット 雌 3 匹 <sup>a</sup>	/		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

/ : 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。

### (2) 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 31 に示されている。(参照 2、34、35)

表 31 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与方法)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雌 6	0、100、300、 2,000 (経口) <sup>a</sup>	100	300	300 mg/kg 体重以上：無気力、警戒性低下、驚愕反応低下、正面反射消失、異常呼吸、異常姿勢、異常歩行、立毛、体幹筋緊張低下、散瞳
							300 mg/kg 体重以上で切迫と殺(300 及び 1,000 mg/kg 体重で各 1 例)
							100 mg/kg 体重以上：自発運動量減少(投与 1～6 時間後)
	体温	Wistar ラット	雌 6	0、100、200 (経口) <sup>a</sup>	100	200	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・循環器系	呼吸数、換気量	Wistar ラット	雌 6	0、100、200 (経口) <sup>a</sup>	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。

<sup>a</sup>：溶媒として 1%CMC 水溶液を用いた。

<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>

動物体内動態試験 [5. (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 [7. (2)～(4)] 並びにウサギを用いた発生毒性試験 [10. (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 [8. (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 [10. (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。

## 7. 亜急性毒性試験

### (1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌投与（原体：0、250、1,500、8,000 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 4 及び 28 日に採血して、ピジフルメトフェンの濃度が測定された（結果は表 33 参照）。

表 32 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	43	343	677	1,320
	雌	40	322	619	1,170

表 33 ピジフルメトフェンの全血中濃度 (ng/mL)

性別		雄				雌				
投与量(ppm)		500	4,000	8,000	16,000	500	4,000	8,000	16,000	
試料採取時期	投与 4 日	8:30	38.8	68.7	77.1	96.0	75.4	70.6	84.9	81.2
		12:30	208	160	127	132	56.1	65.3	57.2	68.5
		15:30	206	53.1	47.8	53.9	136	88.1	47.7	56.8
		18:30	10.7	23.9	38.5	31.3	95.2	52.3	36.1	79.0
	投与 28 日	8:30	7.94	33.6	52.8	79.7	45.3	69.3	90.1	111
		12:30	7.45	35.2	59.7	58.4	35.3	64.3	52.3	89.1
		15:30	5.87	18.9	33.8	83.8	68.7	55.9	63.0	89.7
		18:30	15.9	15.9	58.5	93.0	31.7	61.6	57.5	101

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

雌において 500 ppm 以上投与群で肝臓の補正重量<sup>6</sup>増加が、4,000 ppm 以上投与群で肝臓の絶対重量増加が認められたが、500 ppm 及び 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学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雄及び 8,000 ppm 以上投与群の雌で肝炎症細胞巣、肝臓の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 (43 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (322 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 87、118)

<sup>6</sup> 体重を共変量として調整した値を補正重量という（以下同じ。）。

表 34 28 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
16,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 0～1 日以降、投与期間中)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 日以降)<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 0～1 日以降、0-7 日まで)</li> </ul>
8,000 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(投与 1 日以降)<sup>a</sup></li> <li>・肝絶対及び補正重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>b</sup></li> <li>・肝炎症細胞巣<sup>c</sup></li> </ul>
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び補正重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝炎症細胞巣<sup>c</sup></li> </ul>	4,000 ppm 以下 毒性所見なし
500 ppm	毒性所見なし	

a : 統計検定は実施されていない。

b : 8,000 ppm 投与群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。

c : 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（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、250、1,500、8,000 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 2、9、28 及び 91 日に採血して、ピジフルメトフェンの濃度が測定された（結果は表 36 参照）。

表 35 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 36 ピジフルメトフェンの全血中濃度 (ng/mL)

性別		雄				雌				
投与量(ppm)		250	1,500	8,000	16,000	250	1,500	8,000	16,000	
試料採取時期	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
	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
	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 37 に示されている。

1,500 ppm 以上投与群の雌で肝臓の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。(参照 2、46)

(甲状腺ろ胞上皮細胞肥大に関するメカニズム試験は[13. (6)及び(7)]を参照。)

表 37 90日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

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

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

### (3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、500、4,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）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 39 参照）。

表 38 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 39 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 40 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雄で肝臓の絶対及び補正重量増加が、4,000 ppm 以上投与群の雌で肝臓の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、肝臓の絶対及び補正重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm (81.6 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (846 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、47）

表 40 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

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

#### （４）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投与（原体：0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。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 41 参照）。

表 41 ピジフルメトフェンの全血中動態学的パラメータ

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

— : 算出できず

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

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

表 42 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少/増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1～13 週の累積)</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・リン減少</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対、比<sup>§</sup>及び補正重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 及び TG 増加</li> <li>・肝絶対、比<sup>7</sup> § 及び補正重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少/増加抑制(投与 1 週以降)</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

## 8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 43 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臓の絶対、比及び補正重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、53）

表 43 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

§：統計検定が実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット [発がん性試験群：一群雌雄各 52 匹、1 年間慢性毒性試験群：一群雌雄各 12 匹] を用いた混餌投与（原体、雄：0、200、1,000 及び 6,000 ppm、雌：0、150、450 及び 1,500 ppm<sup>8</sup>：平均検体摂取量は表 44 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

<sup>7</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

<sup>8</sup> ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7.(2)] 及び動物体内動態試験 [5.(2)] の結果において、高用量投与群では血中ばく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 44 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 45 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。(参照2、54)

表 45-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

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

/ : 該当なし

<sup>a</sup> : 6,000 ppm 投与群では投与 1 週以降。

表 45-2 1年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

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

／：該当なし

<sup>a</sup>：6,000 ppm 投与群では投与 1 週以降。

### (3) 80 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、75、375 及び 2,250 ppm、平均検体摂取量は表 46 参照) による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 46 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 47 に、肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 48 に示されている。

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

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

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

(雄の肝細胞腫瘍に関するメカニズム試験は [13. (1)～(5)] を参照。)

表 47 80 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

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

表 48 肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

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

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

<sup>a</sup> : 多巣性を含む。

## 9. 神経毒性試験

### (1) 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投与〔原体：0、100（雌のみ）、300（雄のみ）、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重<sup>9</sup>、溶媒：1%CMC 水溶液〕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 49 に示されている。

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

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

<sup>9</sup> ラットを用いた動物体内動態試験〔5.(2)〕の結果、高用量投与群では血中ばく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 49 急性神経毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

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

／：該当なし

## (2) 急性神経毒性試験（ラット）②<sup>10</sup>

Wistar Hannover ラット（一群雌 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒：1%CMC 水溶液）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 50 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

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

表 50 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 振戦(投与 6 時間後)</li> </ul>
300 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体温低下</li> <li>・ 自発運動量減少(投与 6 時間後)<sup>a</sup></li> </ul>
100 mg/kg 体重	毒性所見なし

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

## 10. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌投与（原体、雄：0、150、750 及び 4,500 ppm、雌：0、150、450 及び 1,500 ppm<sup>11</sup>：平均検体摂取量は表 51 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

<sup>10</sup> 本試験は雌のみで実施されているが、急性神経毒性試験（ラット）①[9.(1)]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。

<sup>11</sup> ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7.(2)] 及び動物体内動態試験 [5.(2)] の結果において、高用量投与群では血中ばく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 51 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 <sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 世代の雄において、体重増加抑制、摂餌量減少、肝及び甲状腺絶対及び補正重量増加並びにび慢性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮肥大が認められ<sup>12</sup>、雌においてはいずれの投与群においても毒性影響は認められなかった。児動物では、4,500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代の雄において、体重増加抑制及び包皮分離遅延が、1,500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代の雌において、体重増加抑制及び膈開口遅延が、それぞれ認められた。

1,500 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 親動物の雌において、肝臓の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<sup>13</sup>が認められた。本試験では血液生化学的検査は実施されていないものの、肝毒性を示唆する病理組織学的変化は認められず、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7.(2)] において、同用量投与群の雌で肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化は認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

以上のことから、本試験における無毒性量は、親動物の雄で 750 ppm (P: 46.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>: 59.1 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,500 ppm (P: 116 mg/kg 体重、F<sub>1</sub>: 141 mg/kg 体重)、児動物の雄で 750 ppm (P: 46.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>: 59.1 mg/kg 体重/日)、雌で 450 ppm (P: 36.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>: 42.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、56)

## (2) 発生毒性試験（ラット）

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

本試験において、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

<sup>12</sup> P 及び F<sub>1</sub> 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。

<sup>13</sup> 統計検定は実施されていない。

れなかったことから、本試験の無毒性量は、母動物では 30 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、57）

### （3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口投与（原体：0、10、100 及び 500 mg/kg 体重/日<sup>14</sup>、溶媒：1%CMC 水溶液）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 52 参照）。

表 52 ピジフルメトフェンの血中濃度及び薬物動態パラメータ

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

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

#### 1 1. 遺伝毒性試験

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

結果は表 53 に示されている。

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

<sup>14</sup> 動物体内動態試験（ウサギ） [5. (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ばく露量が考えられる 500 mg/kg 体重/日と設定された。

表 53 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 (参照 60) <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> [WP2(pKM101)、WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株]	3~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 61) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> [WP2(pKM101)、WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株]	3~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK <sup>+</sup> )	①7.5~60.0 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理) ②7.5~90.0 µg/mL(+S9) 7.5~60.0 µg/mL(-S9) (4 時間処理) ③40.0~110 µg/mL(+S9) (4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 ヒトリンパ球	①16.1~49.2 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間培養) 16.1~151 µg/mL(-S9) (4 時間処理、18 時間培養) ②9.2~4,330 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間培養) 5.3~16.1 µg/mL(-S9) (22 時間処理) ③3.0~40.0 µg/mL(-S9) (22 時間処理)	陽性 <sup>a</sup>
in vivo	小核試験 (参照 64) 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 (参照 65) 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。

## 12. 経皮投与、吸入ばく露等試験

### (1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

ピジフルメトフェン（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 54 に示されている。（参照 2、37、38）

表 54 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：努力性呼吸、喘ぎ呼吸、喘鳴呼吸、くしゃみ、活動低下、不活発、運動失調  雄：死亡例なし 雌：1 例死亡
		>5.11	>5.11	

a：24 時間閉塞貼付

b：4 時間ばく露（エアロゾル）

## （2）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

## （3）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）を用いた経皮投与（原体：0、10、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

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

## 13. その他の試験

マウスを用いた 80 週間発がん性試験 [8. (3)] において、雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加が認められたことから、そのメカニズムを明らかにするための検討試験（メカニズム試験） [13. (1)～(5)] が実施された。

### （1）マウスを用いた発がん性作用機序検討試験

ピジフルメトフェンの肝臓に対する影響を検討するため、ICR マウス（一群雄各 30 匹、投与 2 及び 7 日に各 10 匹と殺）を用いた 28 日間混餌投与（原体：0、75 及び 2,250 ppm：平均検体摂取量は表 55 参照）による肝臓への影響試験が実施された。

表 55 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 56 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臓の絶対及び比重量増加、BrdU 標識率増加、総 P450 量増加及び PROD 活性増加が認められた。BrdU 標識率増加は投与 7 日以降 75 ppm 投与群でも認められた。（参照 2、73）

表 56 肝臓への影響試験（マウス）で認められた影響

投与期間	2 日	7 日	28 日
2,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・有糸分裂細胞増加</li> <li>・BrdU 標識率増加</li> <li>・総 P450 量増加</li> <li>・PROD 活性増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・総 P450 量増加</li> <li>・PROD 活性増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・総 P450 量増加</li> <li>・PROD 活性増加</li> </ul>
75 ppm 以上	75 ppm 影響なし	・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57に示されている。

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

表 57 発がん性作用機序検討試験の結果概要

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

( ) : 対照群平均値を 100 とした値 / : 該当なし

↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : p<0.01 (Dunnett 検定)

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

### (3) ヒト培養肝細胞を用いた発がん性作用機序検討試験

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

結果は表58及び59に示されている。

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

表 58 ヒト培養肝細胞での酵素活性試験結果

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

( ) : 対照群平均値を 100 とした値 / : 該当なし

↑↓ : P<0.05、↑↑↓ : P<0.01 (Dunnett 検定)

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

表 59 ヒト培養肝細胞での複製的 DNA 合成試験結果

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

( ) : 対照群平均値を 100 とした値 / : 該当なし

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (Dunnett 検定)

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

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

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

ピジフルメトフェン及びモデルリガンド (ヒト、マウス及びラット CAR3 に対し、それぞれ CITCO、TCPOBOP 及び クロトリマゾール) を用いた CAR3 レポーターアッセイの結果は表 60 に示されている。

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

表 60 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 日間混餌投与 (原体 : 0、500、1,500、4,000 及び 7,000 ppm) 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 61 及び 62 に示されている。

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

表 61 マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験結果 (28 日間投与)

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

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

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

表 62 マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験結果 (3、7 及び 28 日間投与)

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

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

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



<マウス肝細胞腫瘍発生機序のまとめ>

[13.(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[7.(2)]の雄ラットの肝臓サンプルを用いて、チロキシンを基質とした肝ミクロソーム UDPGT 活性への影響について検討された。

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

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

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

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

<ラット甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発生機序のまとめ>

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

### Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

#### 1. 急性毒性試験等

##### （1）急性毒性試験（経口投与、代謝物 F 及び G）

代謝物 F 及び G のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。結果は表 63 に示されている。（参照 2、39、40）

表 63 急性毒性試験概要（経口投与、代謝物）

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
F <sup>a</sup>	Wistar ラット 雌 9 匹 <sup>b</sup>	/	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 <sup>c</sup>	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：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。

c：溶媒として、DMSO が用いられた。

#### 2. 亜急性毒性試験（代謝物 F、G 及び H）

##### （1）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 F）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与 [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 64 参照] 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 64 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 F）の平均検体摂取量

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

/：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 65 に示されている。

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

表 65 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 F）で認められた毒性所見

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

／：該当なし

### （2）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（代謝物 G：0、2,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 66 参照）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 66 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）の平均検体摂取量

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

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

### （3）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 H）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口投与（代謝物 H：0、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）による代謝物 H の 28 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 2 及び 22 日に採血して、代謝物 H の濃度が測定された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 67 に示されている。

21 日間反復投与後、投与量の増加に伴い  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  が増加したが、投与量との相関は認められなかった。反復投与による蓄積性は認められなかった。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に鼻咽頭内腔の炎症性滲出液を伴う嗅上皮の変性が認められた。これは鼻腔内異物に起因すると考えられ、250 及び 500 mg/kg 体重/日に認められた引っ掻き行動が異物の吸入につながったと考えられた。

500 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝補正重量増加が、500 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の絶対重量増加が認められた。

が、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、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 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。  
(参照 87、119)

表 67 代謝物 H 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		
		100	250	500	100	250	500
投与 2 日	T <sub>max</sub> (hr)	2.0-2.0	2.0-4.0	2.0-2.0	2.0-6.0	2.0-2.0	2.0-4.0
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	2,880	14,900	53,100	2,810	14,200	33,200
	AUC <sub>0-24</sub> (hr・ng/mL)	16,700	76,300	365,000	22,100	71,200	246,000
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・ng/mL)	16,800	76,400	366,000	18,900	71,700	250,000
	C <sub>max</sub> /Dose	28.8	59.4	106	28.1	56.8	66.3
	AUC <sub>0-24</sub> /Dose	167	305	730	221	285	491
投与 22 日	T <sub>max</sub> (hr)	2.0-4.0	2.0-2.0	2.0-2.0	2.0-6.0	2.0-2.0	2.0-4.0
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	3,980	19,000	54,600	8,170	14,800	48,300
	AUC <sub>0-24</sub> (hr・ng/mL)	20,900	76,900	418,000	46,100	74,400	377,000
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・ng/mL)	18,800	77,200	419,000	42,600	64,400	378,000
	C <sub>max</sub> /Dose	39.8	75.8	109	81.7	59.2	96.6
	AUC <sub>0-24</sub> /Dose	209	308	836	461	297	753

#### (4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 G)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (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 68 参照) 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 68 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 G、ラット) の平均検体摂取量

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

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

### 3. 生殖発生毒性試験（代謝物 G）

#### （1）発生毒性試験（ウサギ、代謝物 G）

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

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

### 4. 遺伝毒性試験（代謝物 F、G 及び H）

代謝物 F（動物由来）、G（動物及び水中由来）及び H（動物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、代謝物 F 及び G のマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 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 69 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、ラット骨髓細胞を用いた *in vivo* 小核試験を含むその他の試験においては陰性であった。（参照 2、66～72、87、120）

表 69 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	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
	<i>in vitro</i> マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK <sup>+/+</sup> )	116～1,860 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①607～1,860 µg/mL(-S9) 347～1,860 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間培養) ②347～1,060 µg/mL(-S9) (22 時間処理) 198～1,060 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間培養)	陽性 <sup>a</sup>
	<i>in vivo</i> 小核試験	Wistar ラット (骨髓細胞) (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	in vitro	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
		マウスリンフォームTK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK <sup>+/+</sup> )	113~1,810 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理)	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球	①591~1,810 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理、18 時間培養) ②591~1,810 µg/mL(-S9) (22 時間培処理) 591~1,810 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間培養)	陰性
H	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (①TA100、TA1535 株、 ②TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> ③[WP2 (pKM101)、WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株]	プレート法 : 3~5,000 µg/プレート(+/-S9)  プレインキュベーション法 : ①3~2,500 µg/プレート (+/-S9) ②1~2,500 µg/プレート (+/-S9) ③1~1,000 µg/プレート (+/-S9)	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。

#### IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピジフルメトフェン」の食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（国内：温州みかん、りんご等、海外：てんさい、こまつな等）、動物体内動態試験（肝ミクロソームによる *in vitro* 代謝試験）、28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 H）、遺伝毒性試験（代謝物 H）の成績等が新たに提出された。

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

ピジフルメトフェンを分析対象化合物とした国内における作物残留試験の結果、ピジフルメトフェンの最大残留値は大麦（玄麦）の1.69 mg/kgであった。ピジフルメトフェンを分析対象化合物とした海外における作物残留試験の結果、ピジフルメトフェンの最大残留値はからし菜（茎葉）の28.6 mg/kgであった。ピジフルメトフェンを分析対象化合物とした後作物残留試験の結果、いずれの試料においても定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

14Cで標識したピジフルメトフェンの家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）の結果、可食部における主な成分として未変化のピジフルメトフェンのほか、10%TRRを超える代謝物としてAh、F、G（抱合体を含む。）、H（抱合体を含む。）、L（抱合体を含む。）及びNが認められた。

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

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

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

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

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

各試験における無毒性量等は表 70 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 71 に示されている。

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

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



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

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

<参考>

<JMPR (2018 年) >

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

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

<EPA (2018 年) >

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

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

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

< EFSA (2019 年) >

ADI	0.09 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

< APVMA (2018 年) >

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

(不確実係数)	100
ARfD	設定の必要なし
<HC (2018年) >	
ADI	0.09 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	1.0 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100

(参照 80～82、121、122)

表 70 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	28 日間 亜急性 毒性試験	0、500、4,000、 8,000、16,000 ppm	雄：43 雌：322	雄：343 雌：619	雌雄：肝炎症細胞巣、 肝絶対及び補正重量 増加等
		雄：0、43、343、 677、1,320 雌：0、40、322、 619、1,170			
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、250、1,500、 8,000、16,000 ppm	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
		雄：0、18.6、111、 578、1,190 雌：0、21.6、127、 727、1,330			
2 年間 慢性毒性 /発がん 性併合試 験	雄：0、200、1,000、 6,000 ppm 雌：0、150、450、 1,500 ppm	雄：9.9 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)	
	雄：9.9、51.0、319 雌：10.2、31.0、 102				
2 世代 繁殖試験	雄：0、150、750、 4,500 ppm 雌：0、150、450、 1,500 ppm	親動物 P 雄：46.1 P 雌：116 F <sub>1</sub> 雄：59.1 F <sub>1</sub> 雌：141	親動物 P 雄：277 P 雌：— F <sub>1</sub> 雄：364 F <sub>1</sub> 雌：—	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)	
	P 雄：0、9.1、46.1、 277 P 雌：0、11.9、 36.1、116 F <sub>1</sub> 雄：0、11.9、 59.1、364 F <sub>1</sub> 雌：0、14.1、 42.4、141	児動物 P 雄：46.1 P 雌：36.1 F <sub>1</sub> 雄：59.1 F <sub>1</sub> 雌：42.4	児動物 P 雄：277 P 雌：116 F <sub>1</sub> 雄：364 F <sub>1</sub> 雌：141		
	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)

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
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。

表 71 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

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

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

—：無毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

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

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



<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン- <i>O</i> -デベンジラーゼ
BQ	ベンジルオキシキノリン- <i>O</i> -デベンジラーゼ
CAR	恒常性アンドロスタン受容体の同義語 (constitutively active receptor)
Chol	コレステロール
CITCO	6-(4-クロロフェニル)イミダゾ[2,1- <i>b</i> ][1,3]チアゾール-5-カルバルデヒド - <i>O</i> -(3,4-ジクロロベンジル)オキシム
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
EFSA	欧州食品安全機関
EGF	上皮成長因子
EPA	米国環境保護庁
EROD	エトキシレゾルフィン- <i>O</i> -デエチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) ]
Glob	グロブリン
HC	カナダ保険省
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LAH	ラウリン酸 12-水酸化酵素
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
Mon	単球数
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PCO	パルミトイル CoA オキシダーゼ
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン- <i>O</i> -デペンチラーゼ
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TCPOBOP	1,4-ビス[2-(3,5-ジクロロピリジロキシ)]ベンゼン
TG	トリグリセリド

T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TPO	甲状腺ペルオキシダーゼ
TRR	総残留放射能
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ピジフルメトフェン	
					最大値	平均値
小麦 (露地) (玄麦) 平成 27 年度	4	183 <sup>FL</sup>	2	7	0.126	0.120
				14	0.084	0.082
				21	0.073	0.073
		170 <sup>FL</sup>	2	7	0.368	0.358
				14	0.111	0.110
				21	0.112	0.111
		171~178 <sup>FL</sup>	2	7	0.203	0.198
				14	0.156	0.155
				21	0.075	0.072
		183 <sup>FL</sup>	2	7	0.203	0.198
				14	0.124	0.124
				21	0.069	0.068
小麦 (露地) (玄麦) 平成 28 年度	2	183 <sup>FL</sup>	2	7	0.069	0.068
				14	0.023	0.022
				21	0.022	0.022
		170 <sup>FL</sup>	2	7	0.191	0.188
				14	0.100	0.098
				21	0.089	0.088
大麦 (露地) (玄麦) 平成 28 年度	1	162~179 <sup>FL</sup>	2	7 <sup>a</sup>	1.66	1.65
				14	1.03	1.02
				21	0.706	0.700
大麦 (露地) (玄麦) 平成 27 年度	2	183 <sup>FL</sup>	2	7 <sup>a</sup>	3.78	3.70
				14	0.756	0.726
				21	0.340	0.340
		171 <sup>FL</sup>	2	7 <sup>a</sup>	1.96	1.96
				14	1.69	1.64
				21	0.902	0.900

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					ピジフルメトフェン		
					最大値	平均値	
温州みかん (施設、露地) (果肉) 令和3年度	6	147 <sup>FL</sup>	2	7	<0.01	<0.01	
				14	<0.01	<0.01	
				21	<0.01	<0.01	
				28	<0.01	<0.01	
		138 <sup>FL</sup>	2	7	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01
					21	<0.01	<0.01
					28	<0.01	<0.01
		136 <sup>FL</sup>	2	7	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01
					21	<0.01	<0.01
					28	<0.01	<0.01
		151 <sup>FL</sup>	2	7	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01
					21	<0.01	<0.01
					28	<0.01	<0.01
		145 <sup>FL</sup>	2	7	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01
					21	<0.01	<0.01
					28	<0.01	<0.01
		145 <sup>FL</sup>	2	7	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01
					21	<0.01	<0.01
					28	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ピジフルメトフェン	
					最大値	平均値
温州みかん (施設、露地) (果皮) 令和3年度	6	147 <sup>FL</sup>	2	7	0.92	0.90
				14	0.75	0.74
				21	0.77	0.76
				28	0.93	0.90
		138 <sup>FL</sup>	2	7	0.67	0.66
				14	0.51	0.50
21	0.49			0.48		
28	0.46			0.46		
136 <sup>FL</sup>	2	7	0.34	0.34		
		14	0.28	0.27		
		21	0.27	0.26		
		28	0.25	0.25		
151 <sup>FL</sup>	2	7	0.78	0.76		
		14	0.65	0.64		
		21	0.62	0.62		
		28	0.58	0.56		
145 <sup>FL</sup>	2	7	1.39	1.38		
		14	1.13	1.12		
		21	1.07	1.07		
		28	0.99	0.98		
145 <sup>FL</sup>	2	7	1.01	1.00		
		14	0.70	0.70		
		21	0.69	0.68		
		28	0.63	0.62		
かぼす (露地) (果実) 令和2年度	1	158 <sup>FL</sup>	2	7	0.21	0.21
				14	0.18	0.18
				21	0.12	0.12
				28	0.06	0.06
すだち (露地) (果実) 令和2年度	1	159 <sup>FL</sup>	2	7	0.15	0.15
				14	0.14	0.14
				21	0.12	0.12
				28	0.12	0.12
ゆず (露地) (果実) 令和2年度	1	159 <sup>FL</sup>	2	7	0.10	0.10
				14	0.09	0.09
				21	0.08	0.08
				28	0.06	0.06

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ピジフルメトフェン	
					最大値	平均値
りんご (露地) (果実) 令和2年度	3	165 <sup>FL</sup>	2	1	0.35	0.34
				3	0.34	0.34
				7	0.03	0.03
		153 <sup>FL</sup>	2	1	0.46	0.46
				3	0.42	0.42
				7	0.40	0.40
		171 <sup>FL</sup>	2	1	0.15	0.15
				3	0.10	0.10
				7	0.10	0.10
りんご (露地) (果実) 令和3年度	3	165 <sup>FL</sup>	2	1	0.16	0.16
				3	0.15	0.15
				7	0.12	0.12
		160 <sup>FL</sup>	2	1	0.32	0.32
				3	0.30	0.29
				7	0.29	0.29
		153 <sup>FL</sup>	2	1	0.18	0.18
				3	0.21	0.20
				7	0.15	0.14

<sup>FL</sup>:フロアブル剤

- ・農薬の使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHIに a を付した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
小麦 (米国) (玄麦) 2015年	20	150 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	20	0.07
				23	0.12
				45	0.02
				44、48、 <u>53</u> 、58、62	0.06
				29	0.04
				33	0.07
				32	0.05
				33	0.19
				16	0.12
				52	0.07
				22	0.09
				29	0.05
				16	0.16
				47	0.04
				21、27、32、36、 <u>42</u>	0.13
				19	0.22
				40	0.06
28	0.10				
33	0.08				
74	0.02				
小麦 (米国) (玄麦) 2015年	20	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	20	0.17
				23	0.11
				45	0.05
				53	0.05
				29	0.03
				33	0.11
				32	0.04
				33	0.12
				16	0.15
				52	0.04
				22	0.08
				29	0.10
				16	0.18
				47	0.06
				32	0.09
				19	0.23
				40	0.06
28	0.12				
33	0.16				
74	<0.01				

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
小麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	12	150 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	41	0.12
				39	0.06
				38	0.06
				48	0.07
				44	0.06
				44	0.04
				41	0.10
				47	0.03
				40	0.03
				46	0.12
				48	0.06
45	0.04				
小麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	13	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	29、36、41、 <u>47</u> 、51	0.23
				39	0.05
				38	0.04
				48	0.06
				44	0.04
				44	0.02
				41	0.10
				47	0.02
				40	0.04
				56	0.12
				46	0.04
48	0.06				
<u>35</u> 、40、45、49、54	0.05				
大麦 (米国) (玄麦) 2015年	12	150 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	36	0.82
				<u>49</u> 、54、59、63、68	0.52
				21	1.1
				28	1.7
				16	1.9
				27	0.43
				52	0.08
				24、29、 <u>34</u> 、39、45	0.26
				45	0.04
				21	2.6
				26	0.59
44	0.19				



作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
大麦 (米国) (玄麦) 2015年	12	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	36	0.76
				59	0.18
				21	0.98
				28	3.0
				16	1.9
				27	0.22
				52	0.08
				34	0.31
				45	0.08
				21	2.2
				26	0.72
				44	0.10
大麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	9	150 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	36	0.55
				47	0.20
				42	0.09
				41	0.46
				50	0.23
				40	0.15
				48	0.58
				42	0.07
				48	0.11
大麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	9	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	36	0.46
				47	0.11
				42	0.20
				41	0.66
				50	0.15
				40	0.14
				48	0.30
				31、38、 <u>42</u> 、46、51	0.06
				38、43、48、 <u>52</u> 、57	0.07

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
オート麦 (米国) (玄麦) 2015年	16	150 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	30	0.08
				43	0.39
				18	0.08
				28	0.14
				22	0.21
				24、29、34、39、44	0.06
				7、11、16、21、25	0.30
				46	0.10
				23	2.1
				33	<0.01
				19	0.73
				16	1.3
				52	0.24
				29	0.39
				27	0.42
				28	0.20
オート麦 (米国) (玄麦) 2015年	16	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	30	0.12
				43	0.51
				18	0.08
				28	0.12
				22	0.16
				34	0.06
				16	0.27
				46	0.14
				23	1.5
				33	0.41
				19	0.94
				16	1.5
				52	0.24
				29	0.48
				27	0.54
				28	0.36

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
オート麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	12	150 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	40	0.17
				28	0.68
				51	0.13
				37	0.59
				54	0.09
				39	0.44
				52	0.14
				46	0.22
				36	0.14
				56	0.28
				61	0.19
				42	0.11
オート麦 (カナダ) (玄麦) 2015年	12	150 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	40	0.23
				28	0.66
				51	0.15
				37	0.66
				54	0.09
				39	0.26
				52	0.20
				36、42、46、 <u>51</u> 、56	0.16
				36	0.15
				56	0.32
				61	0.18
				33、38、 <u>42</u> 、47、53	0.09

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
飼料用 とうもろこし (米国) (子実) 2015年	20	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	28	<0.01
				28	<0.01
				31	<0.01
				31	<0.01
				28	<0.01
				31	<0.01
				31	<0.01
				29	<0.01
				28	<0.01
				28	<0.01
				30	<0.01
				31	<0.01
				30	<0.01
				30	<0.01
				29	<0.01
				32	<0.01
				30	0.01
				<i>19、25、29、33、38</i>	<0.01
<i>20、26、30、34、40</i>	<0.01				
29	<0.01				
飼料用 とうもろこし (米国) (子実) 2015年	20	125 <sup>EC</sup> + 125 <sup>EC</sup>	2	28	<0.01
				28	<0.01
				31	<0.01
				31	<0.01
				28	<0.01
				31	<0.01
				31	<0.01
				29	<0.01
				28	<0.01
				28	<0.01
				30	<0.01
				31	<0.01
				30	<0.01
				30	<0.01
				29	<0.01
				32	<0.01
				30	<0.01
				29	<0.01
30	<0.01				
<i>20、24、29、35、42</i>	<0.01				

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
ポップコーン (米国) (子実) 2015年	3	150 <sup>FL</sup> + 150 <sup>FL</sup>	2	31	<0.01
				30	<0.01
				28	<0.01
ポップコーン (米国) (子実) 2015年	3	150 <sup>EC</sup> + 150 <sup>EC</sup>	2	31	<0.01
				30	<0.01
				28	<0.01
未成熟 とうもろこし (米国) (子実+穂軸) 2015年	12	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	7	<0.01
				<u>1</u> 、 <u>3</u> 、 <u>7</u> 、10、14	<0.01
				7	<0.01
				6	<0.01
				7	<0.01
				<u>1</u> 、 <u>3</u> 、 <u>7</u> 、10、15	<0.01
				8	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
だいず (米国) (子実) 2015年	21	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	14	<0.01
				14	0.02
				14	<0.01
				14	<0.01
				14	0.03
				<u>7</u> 、 <u>10</u> 、14、18、 <u>21</u>	0.37
				14	0.29
				14	0.01
				14	0.09
				14	0.06
				14	0.01
				14	0.03
				14	0.03
				14	0.01
				14	0.04
				14	0.03
				<u>7</u> 、 <u>10</u> 、14、18、 <u>21</u>	0.02
				14	<0.01
14	0.01				
14	0.03				
14	0.03				

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
だいで (米国) (子実) 2015年	21	200 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	14	<0.01
				14	<0.01
				14	<0.01
				7、10、 <u>14</u> 、18、21	<0.01
				14	0.01
				14	0.17
				14	0.13
				14	<0.01
				14	0.06
				14	0.05
				14	0.04
				14	0.01
				14	0.02
				14	<0.01
				14	0.02
				14	0.01
				14	0.02
				えんどう (米国) (乾燥子実) 2015年	5
14	0.04				
14	0.05				
7、10、 <u>14</u> 、17、21	0.09				
14	0.06				
えんどう (米国) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	14	0.05
				14	0.04
				14	0.06
				14	0.10
				14	0.02
えんどう (カナダ) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	14	0.05
				15	0.06
				15	0.03
				15	0.05
				14	0.02
えんどう (カナダ) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	14	0.03
				15	0.06
				15	0.01
				15	0.02
				7、10、14、17、 <u>21</u>	0.02

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
豆類 (米国) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	7、10、14、17、21	<0.01
				14	0.24
				14	0.06
				14	<0.01
				14	<0.01
豆類 (米国) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	14	<0.01
				14	0.22
				14	0.03
				14	0.02
				14	<0.01
豆類 (カナダ) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	14	<0.01
				15	<0.01
				14	<0.01
				15	0.01
				15	0.09
豆類 (カナダ) (乾燥子実) 2015年	5	200 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	7、10、14、17、21	<0.01
				15	<0.01
				14	<0.01
				15	<0.01
				15	0.10
らっかせい (米国) (仁) 2015年	12	50 <sup>FL</sup> + 50 <sup>FL</sup> + 50 <sup>FL</sup> + 50 <sup>FL</sup>	4	14	<0.01
				14	<0.01
				7、10、14、17、21	<0.01
				14	<0.01
				14	<0.01
				15	<0.01
				14	<0.01
				12	<0.01
				14	<0.01
				14	0.02
				15	<0.01
				15	<0.01

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
らっかせい (米国) (仁) 2015年	12	50 <sup>EC</sup> + 50 <sup>EC</sup> + 50 <sup>EC</sup> + 50 <sup>EC</sup>	4	7、10、14、17、21	<0.01
				14	<0.01
				14	0.02
				14	<0.01
				14	<0.01
				15	<0.01
				14	<0.01
				12	<0.01
				14	<0.01
				14	0.01
				15	<0.01
				15	0.01
ばれいしょ (米国) (塊茎) 2015年	16	117 <sup>FL</sup> + 117 <sup>FL</sup> + 117 <sup>FL</sup>	3	7	<0.01
				7	<0.01
				6	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				0、3、7、14	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				6	<0.01
				6	<0.01
				7	<0.01
				6	<0.01
				7	<0.01
				0、3、8、14	<0.01
6	<0.01				
ばれいしょ (カナダ) (塊茎) 2015年	10	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	3	6	<0.01
				6	<0.01
				0、3、7、10、14	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				0、3、7、11、13	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01
				7	<0.01



作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
てんさい (米国) (根部) 2018年	9	75 FL	4	7	0.06
				7	0.04
				0, 7, 14, 21, 28	0.08
				7	0.04
				7	0.17
				7	0.09
				7	0.06
				7	0.02
てんさい (カナダ) (根部) 2018年	8	75 FL	4	7	0.10
				7	0.02
				7	0.15
				0, 7, 13, 21, 29	0.06
				7	0.09
				7	0.15
				7	0.09
				7	0.10
てんさい (米国) (葉部) 2018年	9	75 FL	4	7	1.02
				7	6.37
				0, 7, 14, 21, 28	5.68
				7	1.59
				7	2.08
				7	0.83
				7	0.94
				7	1.26
てんさい (カナダ) (葉部) 2018年	8	75 FL	4	7	1.1
				7	1.6
				7	1.6
				0, 7, 13, 21, 29	1.5
				7	1.6
				7	3.7
				7	0.98
				7	3.8
ラディッシュ (米国) (根部) 2018年	5	75 FL	4	7	0.15
				7	0.18
				7	0.17
				7	0.01
				7	0.03

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
ラディッシュ (米国) (葉部) 2018年	5	75 <sup>FL</sup>	4	7	5.57
				7	3.24
				7	3.10
				7	0.94
				7	0.14
キャベツ (米国) (茎葉) 2018年	6	125 <sup>FL</sup>	3	0、3、7、10、14	1.20
				0	0.39
				0	0.43
				0	1.09
				0	0.36
				0	1.14
カリフラワー (米国) 2018年	4	125 <sup>FL</sup>	3	0	0.34
				0	0.37
				0、3、7、9、13	0.07
				0	0.04
ブロッコリー (米国) 2018年	4	125 <sup>FL</sup>	3	0	1.51
				0	0.70
				0	0.43
				0、4、7、10、14	1.04
レタス (米国) (茎葉) 2015年	8	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	0	0.78
				0	2.3
				0	2.4
				0	0.51
				0	2.6
				0	4.5
				0	1.2
0	3.0				
リーフレタス (米国) (茎葉) 2015年	8	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	0	4.4
				0	5.5
				0	1.7
				0	7.7
				0	3.5
				0、1、3、7、10	9.7
				0	11
0	12				
たまねぎ (米国) (鱗茎) 2018年	8	125 <sup>FL</sup>	3	7	0.13
				7	<0.01
				7	<0.01
				6	0.05
				6	0.06
				0、3、7、10、14	0.01
				8	0.06
				7	0.06

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
ねぎ (米国) (茎葉) 2018年	4	125 <sup>FL</sup>	3	7	0.39
				0、3、7、10、14	1.32
				7	0.30
				7	0.36
にんじん (米国) (根部) 2018年	6	75 <sup>FL</sup>	4	7	0.08
				7	0.06
				7	0.11
				7	0.02
				0、7、14、21、28	0.03
				7	0.10
カンタロープ (米国) (果実) 2015年	6	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.11
				0	0.16
				0	0.07
				0	0.15
				0	0.08
				0、1、2、6、9	0.17
カンタロープ (米国) (果実) 2020年	8	202 <sup>FL</sup> + 101 <sup>FL</sup>	1+2	0	0.05
				0	0.17
				0	0.06
				0	0.11
				0	0.12
				0	0.06
				0	0.06
				0	0.15
ほうれんそう (米国) (茎葉) 2015年	8	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	0	9.2
				0	13
				0	16
				0	13
				0	14
				0	12
				0	7.5
				0	9.7
セロリ (米国) (茎葉) 2015年	8	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	0	4.8
				0	5.4
				0	3.9
				0	4.3
				0	4.5
				0	2.6
				0	2.7
				0	8.1

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
トマト (米国) (果実) 2015年	12	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.08
				0	0.11
				0	0.27
				0	0.28
				0	0.08
				0	0.08
				0	0.16
				0	0.20
				0、 <u>3</u> 、7、10、14	0.23
				0、3、7、 <u>10</u> 、14	0.08
				0	0.04
0	0.13				
ピーマン (米国) (果実) 2015年	6	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.08
				0	0.37
				0	0.17
				0	0.06
				0	0.26
0、3、7、11、14	0.08				
とうがらし (米国) (果実) 2015年	3	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.09
				0	0.14
				0	0.26
				0、1、2、6、9	0.17
きゅうり (米国) (果実) 2015年	10	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.14
				0	0.11
				0	0.11
				0	0.16
				0	0.11
				0	0.26
				0、1、3、6、9	0.12
				0	0.11
				0	0.23
0	0.19				

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
きゅうり (米国) (果実) 2020年	10	202 <sup>FL</sup> + 101 <sup>FL</sup>	<u>1+2</u>	0	0.13
				0	0.13
				0	0.10
				0	0.14
				0	0.06
				0	0.08
				0	0.12
				0	0.06
				0	0.07
				0	0.11
サマースカッ シュ (米国) (果実) 2015年	6	125 <sup>FL</sup> + 125 <sup>FL</sup>	2	0	0.16
				0	0.06
				0	0.10
				0	0.21
				0	0.18
				<u>0</u> 、1、4、6、9	0.06
サマースカッ シュ (米国) (果実) 2020年	8	202 <sup>FL</sup> + 101 <sup>FL</sup>	<u>1+2</u>	0	0.14
				0	0.08
				0	0.12
				0	0.13
				0	0.06
				0	0.03
				0	0.13
				0	0.05
いんげん (米国) (未成熟種実) 2018年	6	202 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	15	0.08
				14	0.02
				14	0.04
				14	0.02
				<u>0</u> 、7、 <u>14</u> 、21、27	0.01
				14	0.01
いんげん (米国) (未成熟さや) 2018年	6	202 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	14	0.02
				14	0.03
				14	0.19
				13	0.09
				<u>0</u> 、7、 <u>14</u> 、21、28	0.02
				14	0.03

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
えんどう (米国) (未成熟種実) 2018年	6	202 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	14	0.01
				14	<0.01
				0、7、15、21、 <u>28</u>	0.01
				14	0.02
				14	<0.01
				15	<0.01
えんどう (米国) (未成熟さや) 2018年	3	202 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	14	0.01
				0、7、 <u>14</u> 、21、28	0.84
				14	0.05
タンジェリン (米国) (果実) 2018年	4	84 <sup>FL</sup>	<u>4</u>	0	0.60
				0	0.28
				0	0.25
				0	0.19
オレンジ (米国) (果実) 2018年	10	84 <sup>FL</sup>	<u>4</u>	0	0.31
				0	0.29
				0	0.18
				0	0.76
				0、7、 <u>14</u> 、20、28	0.24
				0	0.51
				0、7、 <u>14</u> 、21、28	0.21
				0	0.23
				0	0.12
				0	0.44
グレープフルーツ (米国) (果実) 2018年	7	84 <sup>FL</sup>	<u>4</u>	0	0.17
				0	0.17
				0	0.65
				0	0.14
				0	0.13
				0	0.10
				0	0.16
レモン (米国) (果実) 2018年	6	84 <sup>FL</sup>	<u>4</u>	0	0.42
				0	0.53
				0	0.31
				0	0.32
				0	0.04
				0	0.15

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
りんご (米国) (果実) 2017年	12	50 <sup>FL</sup>	4	0, <u>29</u>	0.09
				0, <u>29</u>	0.09
				0, <u>28</u>	0.13
				0, <u>29</u>	0.09
				0, <u>3</u> , 7, 10, 14, <u>30</u>	0.05
				0, <u>30</u>	0.06
				0, <u>30</u>	0.09
				0, <u>29</u>	0.05
				0, <u>30</u>	0.12
				0, <u>30</u>	0.07
				0, <u>30</u>	0.02
なし (米国) (果実) 2017年	6	50 <sup>FL</sup>	4	0, <u>29</u>	0.02
				0, <u>30</u>	0.08
				0, <u>3</u> , 7, 10, 14, <u>30</u>	0.10
				0, <u>30</u>	0.06
				0, <u>29</u>	0.04
				0, <u>30</u>	0.06
もも (米国) (果実) 2018年	9	75 <sup>FL</sup>	4	0	0.29
				0	0.21
				0	0.26
				0, 6, 13, 20, 27	0.23
				0	0.25
				0	0.25
				0	0.25
				0	0.09
もも (カナダ) (果実) 2018年	5	75 <sup>FL</sup>	4	0	0.26
				0, 1, <u>3</u> , 7, 10	0.24
				0	0.81
				0	0.73
				0	0.21
プラム (米国) (果実) 2018年	6	75 <sup>FL</sup>	4	0	0.35
				0, <u>6</u> , 13, 20, 27	0.15
				0	0.18
				0	0.37
				0	0.07
プラム (カナダ) (果実) 2018年	3	75 <sup>FL</sup>	4	0	0.12
				0, <u>1</u> , 2, 6, 9	0.17
				0	0.23

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
おうとう (カナダ) (果実) 2018年	5	75 <sup>FL</sup>	<u>4</u>	0	0.58
				0	0.67
				0	0.94
おうとう (米国) (果実) 2018年	13	75 <sup>FL</sup>	<u>4</u>	0	0.38
				0	0.23
				0、1、 <u>2</u> 、7、13	0.38
				0	0.38
				0	0.45
				0	0.77
				0	0.40
				0	1.72
				0	0.54
				0	0.15
				0	0.24
				0	0.20
				<u>0</u> 、1、3、7、13	0.20
0	0.43				
0	0.27				
いちご (米国) (果実) 2016年	8	150 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	0	0.51
				0	0.53
				<u>0</u> 、1、3、7、10	0.62
				0	0.18
				0	0.32
				0	0.10
				0	0.47
いちご (カナダ) (果実) 2016年	4	150 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	0	0.20
				0	0.20
				0	0.22
				0、1、 <u>3</u> 、6、9	0.10
ブラックベリー (米国) (果実) 2021年	4	150 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	0	0.72
				0	2.08
				0、 <u>1</u> 、4、7、10	1.68
				0	0.87
ブラックベリー (カナダ) (果実) 2021年	2	150 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	0	0.87
				0	0.94



作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
ラズベリー (米国) (果実) 2021年	4	150 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	0	1.51
				0	2.63
				0	0.60
				0、 <u>1</u> 、2、6、11	0.50
ラズベリー (カナダ) (果実) 2021年	2	150 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	0	1.44
				0	1.66
ブルーベリー (米国) (果実) 2017年	8	150 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	0	0.74
				<u>0</u> 、1、3、7、10	1.01
				0	0.88
				0	0.69
				0	0.45
				0	3.89
				0	0.75
				0	0.71
ブルーベリー (カナダ) (果実) 2018年	7	56 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	91	<0.01
				88	<0.01
				87	<0.01
				81	<0.01
				77	0.01
				98	<0.01
				96	<0.01
ブルーベリー (カナダ) (果実) 2018年	3	56 <sup>FL</sup> + 120 <sup>FL</sup>	2+2	0	1.2
				0	1.7
				0	2.2
ブルーベリー (カナダ) (果実) 2018年	4	56 <sup>FL</sup> + 120 <sup>FL</sup>	2+2	0	1.5
				0	1.5
				0	1.5
				0、 <u>1</u> 、3、6、10	0.87

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
ぶどう (米国) (果実) 2015年	12	200 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	14	0.37
				7、9、 <u>14</u> 、19、21	0.39
				14	<0.01
				14	0.16
				14	0.61
				14	0.37
				14	0.05
				14	0.51
				7、10、 <u>14</u> 、18、21	0.20
				14	0.30
				14	0.77
	13	0.16			
ひまわり (米国) (種子) 2018年	8	202 <sup>FL</sup>	2	20、25、30、35、 <u>40</u>	0.08
				32	0.07
				29	0.02
				31	0.08
				28	0.02
				21、24、 <u>30</u> 、36、39	0.41
				30	0.15
				28	0.08
ひまわり (カナダ) (種子) 2018年	3	200 <sup>FL</sup>	2	33	0.13
				30	0.25
				28	0.02
綿実 (米国) (種子及び綿) 2018年	12	126 <sup>FL</sup>	2	30	0.04
				28	0.02
				33	0.10
				19、25、 <u>29</u> 、34、39	<0.01
				30	0.09
				28	0.09
				29	0.10
				33	0.32
				20、24、31、 <u>38</u> 、40	0.04
				29	0.14
				30	0.06
32	<0.01				

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
なたね (米国) (種子) 2015年	8	125 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	20、 <u>25</u> 、30、35、40	0.19
				25	0.03
				30	0.18
				31	0.09
				31	0.03
				29	0.17
				32	0.02
				20、25、 <u>30</u> 、35、40	0.04
なたね (米国) (種子) 2015年	8	125 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	30	0.05
				25	0.05
				30	0.18
				31	0.10
				31	0.02
				29	0.17
				32	0.02
				30	0.02
なたね (カナダ) (種子) 2015年	13	125 <sup>FL</sup> + 200 <sup>FL</sup>	2	29	0.05
				29	0.19
				31	0.69
				31	0.14
				30	0.02
				29	0.46
				31	0.05
				30	0.04
				31	0.09
				30	0.35
				29	0.15
				30	0.10
なたね (カナダ) (種子) 2015年	13	125 <sup>EC</sup> + 200 <sup>EC</sup>	2	29	0.06
				29	0.05
				31	0.06
				31	0.12
				21、25、30、 <u>35</u> 、41	0.03
				29	0.33
				31	0.03
				30	0.05
				31	0.07
				30	0.24
				29	0.06
				20、24、30、35、 <u>41</u>	0.11
30	0.01				

作物名 (国) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピジフルメトフェン (最大値)
ペカン (米国) (種子) 2018年	5	101 <sup>FL</sup>	<u>3</u>	14	<0.01
				<i>7、10、<u>14</u>、17、21</i>	<0.01
				14	0.02
				14	<0.01
				14	<0.01
アーモンド (米国) (外皮を除いた 種子) 2018年	5	101 <sup>FL</sup>	<u>3</u>	<i>7、10、<u>14</u>、17、21</i>	<0.01
				14	0.03
				14	<0.01
				14	<0.01
				14	0.03
からし菜 (米国) (茎葉) 2018年	8	202 <sup>FL</sup>	<u>2</u>	0	28.6
				0	17.6
				0	14.5
				0	11.5
				0	15.1
				<u>0</u>	21.2
				<u>0</u>	1.14
				0、1、 <u>3</u> 、7、9	5.80

FL：フロアブル剤、EC：乳剤

下線：複数の PHI のうち、最大残留値を認めた日数。

斜体：登録又は申請された適用範囲内ではない試験条件。

<別紙5：畜産物残留試験成績（泌乳牛）>

① 乳汁及び乳製品中残留値

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

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

— : 分析せず ND : 検出されず

## ② 組織及び脂肪中残留値

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

— : 分析せず ND : 検出されず

<別紙6：畜産物残留試験成績（産卵鶏）>

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

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

— : 分析せず      a : 投与開始後日数



<別紙7：推定摂取量>

農畜産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.358	59.8	21.4	44.3	15.9	69.0	24.7	49.9	17.9
大麦	1.64	5.3	8.69	4.4	7.22	8.8	14.4	4.4	7.22
その他のかんきつ類果実	0.21	5.9	1.24	2.7	0.57	2.5	0.53	9.5	2.00
りんご	0.46	24.2	11.1	30.9	14.2	18.8	8.65	32.4	14.9
その他のスパイス	1.38	0.1	0.14	0.1	0.14	0.1	0.14	0.2	0.28
牛・筋肉と脂肪	0.02	15.3	0.31	9.7	0.19	20.9	0.42	9.9	0.20
牛・肝臓	0.02	0.1	0.00	0	0.00	1.4	0.03	0	0.00
牛・その他の食用部分	0.02	0.5	0.01	0	0.00	3.4	0.07	0.4	0.01
その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.02	0.4	0.01	0.1	0.00	0.4	0.01	0.4	0.01
合計			42.9		38.2		49.0		42.5

- ・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数によるピジフルメトフェンの平均残留値のうち最大値を用いた（参照 別紙3）。
- ・畜産物残留値は、飼料として利用される作物におけるピジフルメトフェンの残留値を考慮して、泌乳牛の15 mg/kg 飼料相当投与群及び産卵鶏の3 mg/kg 飼料相当投与群におけるピジフルメトフェンの最大残留値を用いた（参照 別紙5及び6）。
- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照83）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたピジフルメトフェンの推定摂取量（μg/人/日）
- ・『その他のかんきつ類果実』については、かぼす、すだち、ゆずのうち残留値の最も高いかぼすの値を用いた。
- ・『その他のスパイス』については、温州みかん（果皮）の値を用いた。
- ・『牛・その他食用部分』及び『その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、牛の推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値を用いた。
- ・温州みかん（果肉）については、全データが定量限界未満であったことから、摂取量の計算に含めていない。
- ・牛・腎臓及び乳は、15 mg/kg 飼料投与群におけるピジフルメトフェンがいずれも定量限界（0.01 μg/g）未満であったため、摂取量の計算に用いなかった。
- ・鶏及びその他家畜に関する畜産物は、3 mg/kg 飼料投与群におけるピジフルメトフェンがいずれも定量限界（0.01 μg/g）未満であったため、摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

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

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

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

- Laboratories Preclinical Services (英国)、2015年、未公表
- 51 代謝物 G – 28-Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Wistar Rat (GLP): Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2010年、未公表
  - 52 代謝物 G – Repeated dose 90-day oral toxicity study in Wistar rats; Administration in the diet (GLP): Experimental Toxicology and Ecology BASF SE (ドイツ)、2009年、未公表
  - 53 Pydiflumetofen – 52 Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog (GLP) : Sequani Ltd. (英国)、2015年、未公表
  - 54 Pydiflumetofen – 104 Week Rat Dietary Carcinogenicity Study with a Combined 52 Week Toxicity Study (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services (英国)、2015年、未公表
  - 55 Pydiflumetofen – 80 Week Mouse Dietary Carcinogenicity Study (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services (英国)、2015年、未公表
  - 56 Pydiflumetofen – Oral (Dietary) Two-Generation Reproduction Toxicity Study in the Rat (GLP) : Sequani Ltd. (英国)、2015年、未公表
  - 57 Pydiflumetofen – Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rat (GLP) : Sequani Ltd. (英国)、2015年、未公表
  - 58 Pydiflumetofen – Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rabbit (GLP) : Sequani Ltd. (英国)、2015年、未公表
  - 59 代謝物 G – Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits Oral Administration (Gavage) (GLP) : Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE (ドイツ)、2009年、未公表
  - 60 Pydiflumetofen – *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* Reverse Mutation Assay (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2014年、未公表
  - 61 Pydiflumetofen – *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* Reverse Mutation Assay (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2012年、未公表
  - 62 Pydiflumetofen – Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP) : Envigo CRS GmbH (ドイツ)、2013年、未公表
  - 63 Pydiflumetofen – Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK<sup>+/+</sup>) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2013年、未公表
  - 64 Pydiflumetofen – Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Mouse (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2014年、未公表
  - 65 Pydiflumetofen – Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Mouse (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2012年、未公表
  - 66 代謝物 F – *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* Reverse Mutation

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

- Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p291-318 (2018)
- 81 US EPA: Pydiflumetofen. Human Health Risk Assessment for Foliar Uses on Cereals (Wheat, Triticale, Barley, Rye, and Oat), Quinoa, Corn (Field, Pop, and Sweet), Cucurbits Crop Group 9 (Including Greenhouse Use on Cucumber), Fruiting Vegetables Crop Group 8-10, Small Fruit Vine Climbing Subgroup 13-07F (Except Fuzzy Kiwifruit), Peas and Bean Dried Shelled Subgroup 6C, Leafy Greens Subgroup 4-16A, Leaf Petiole Vegetables Subgroup 22B, Peanuts, Rapeseed Subgroup 20A, Soybean, Tuberous and Corm Vegetable Subgroup 1C, Golf Course Turf, and Ornamentals (Including Greenhouse Use). (2018)
  - 82 APVMA: Public Release Summary on the evaluation of pydiflumetofen in the product Miravis Fungicide. (2018)
  - 83 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
  - 84 食品健康影響評価の結果の通知について（令和元年 11 月 12 日付け府食第 450 号）
  - 85 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（令和 2 年 11 月 16 日付け令和 2 年厚生労働省告示第 356 号）
  - 86 食品健康影響評価について（令和 4 年 10 月 19 日付け厚生労働省発食 1019 第 8 号）
  - 87 ピジフルメトフェン 試験成績の概要及び考察（令和 3 年 1 月 27 日）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
  - 88 Pydiflumetofen SC 大麦 作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
  - 89 Pydiflumetofen SC りんご 作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
  - 90 Pydiflumetofen SC りんご 作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
  - 91 Pydiflumetofen / Difenconazole SC 温州みかん 作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
  - 92 Pydiflumetofen / Difenconazole SC かぼす、すだち、ゆず 作物残留試験：一般社団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
  - 93 Magnitude of the Residues of Pydiflumetofen and Difenconazole in Root Vegetables and Sugar Beet Processed Commodities Following Applications of A20259E (GLP) : Landis International, Inc. (米国)、2018 年、未公表
  - 94 Pydiflumetofen SC - Magnitude of the Residues in or on Sugarbeet Canada 2016 (GLP) : Syngenta Crop Protection, LLC (米国)、2018 年、未公表
  - 95 Pydiflumetofen SC - Magnitude of the Residue in or on Mustard Greens USA

- 2016 (GLP) : SynTech Research Laboratory Services, LLC (米国) 、2018年、未公表
- 96 Pydiflumetofen SC - Magnitude of the Residues in Brassica Head and Stem Raw Agricultural Commodities USA 2016 (GLP) : American Agricultural Services, Inc. (米国) 、2018年、未公表
- 97 Pydiflumetofen SC (A19649B) - Magnitude of the Residues in Onion (Green & Bulb) Raw Agricultural Commodities Following Foliar Application USA 2016 (GLP) : American Agricultural Services, Inc. (米国) 、2018年、未公表
- 98 Pydiflumetofen SC – Magnitude of the Residue on Cucumber (Field & Greenhouse) (GLP) : IR-4 Project Headquarters Rutgers, The State University of NJ (米国) 、2015年、未公表
- 99 Pydiflumetofen SC : MAGNITUDE OF THE RESIDUE ON SUMMER SQUASH (GLP) : IR-4 Project Headquarters Rutgers, The State University of NJ (米国) 、2015年、未公表
- 100 Pydiflumetofen SC – Magnitude of the Residue on Cantaloupe (GLP) : IR-4 Project Headquarters Rutgers, The State University of NJ (米国) 、2015年、未公表
- 101 Pydiflumetofen SC - Magnitude of the Residues in or on Cucurbit Vegetables (Crop Group 9) USA 2019 (GLP) : Global Agricultural Development Corporation (米国) 、2020年、未公表
- 102 Pydiflumetofen SC - Magnitude of the Residues in or on Representative Raw Agricultural Commodities of the Edible-Podded Legume Vegetables Crop Subgroup (6A) and the Succulent Shelled Pea and Bean Crop Subgroup (6B) USA 2016 (GLP) : The Carringers, Inc. (米国) 、2018年、未公表
- 103 Magnitude of the Residues of Pydiflumetofen in Citrus and Orange Processed Commodities Following Applications of A19649B (GLP) : Landis International, Inc. (米国) 、2018年、未公表
- 104 Pydiflumetofen SC – Magnitude of the Residues in or on Apple and Pear as Representative Commodities of Pome Fruits, Group 11 USA 2014 (GLP) : Syngenta Crop Protection, LLC (米国) 、2017年、未公表
- 105 Pydiflumetofen - Magnitude of the Residue on Peach (GLP) : Pest Management Centre, Agriculture and Agri-Food Canada (カナダ) 、2018年、未公表
- 106 Pydiflumetofen SC - Magnitude of the Residues in or on Representative Raw Agricultural and Processed Commodities of the Peach Crop Subgroup (12-12B) and the Plum Crop Subgroup (12-12C) USA 2016 (GLP) : The Carringers, Inc. (米国) 、2018年、未公表
- 107 Pydiflumetofen - Magnitude of the Residue on Plum (GLP) : Pest Management Centre, Agriculture and Agri-Food Canada (カナダ) 、2018年、未公表



- 108 Pydiflumetofen - Magnitude of the Residue on Cherry (GLP) : Pest Management Centre, Agriculture and Agri-Food Canada (カナダ)、2018年、未公表
- 109 Pydiflumetofen - Magnitude of the Residue on Strawberry (GLP) : IR-4 Project Headquarters, Rutgers, The State University of NJ (米国)、2016年、未公表
- 110 PYDIFLUMETOFEN : MAGNITUDE OF THE RESIDUE ON CANEBERRY (GLP) : IR-4 Project Headquarters, Rutgers, The State University of NJ (米国)、2021年、未公表
- 111 Pydiflumetofen - Magnitude of the Residue on Blueberry(GLP) : IR-4 Project Headquarters, Rutgers, The State University of NJ (米国)、2017年、未公表
- 112 Pydiflumetofen SC & Fludioxonil SC (A20560C) – Magnitude of the Residues in or on Blueberry Canada 2015 and 2016 (GLP) : Syngenta Crop Protection, LLC (米国)、2018年、未公表
- 113 Pydiflumetofen SC - Magnitude of the Residues in or on the Representative Raw Agricultural and Processed Commodities of the Sunflower Crop Subgroup (20B) USA 2016 (GLP) : The Carringers, Inc. (米国)、2018年、未公表
- 114 Pydiflumetofen SC - Magnitude of the Residues in or on Sunflower Canada 2016 (GLP) : Syngenta Crop Protection, LLC (米国)、2018年、未公表
- 115 Pydiflumetofen SC - Magnitude of the Residue in or on Cotton USA 2016 (GLP) : SynTech Research Laboratory Services, LLC (米国)、2018年、未公表
- 116 Pydiflumetofen SC – Magnitude of the Residues in or on Almonds and Pecans as Representative Crops of Tree Nuts, Group 14 USA 2014 (GLP) : Syngenta Crop Protection, LLC (米国)、2018年、未公表
- 117 Pydiflumetofen – In Vitro Comparative Metabolism of [Phenyl-U-14C] Pydiflumetofen and [Pyrazole-5-14C]Pydiflumetofen in Human and Rat Liver Microsomes (GLP)、Innovative Environmental Services Ltd (スイス)、2017年、未公表
- 118 Pydiflumetofen - 28 Day Dietary Toxicity Study in Rats (GLP)、Charles River (英国)、2017年、未公表
- 119 代謝物 H - 28 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat (GLP)、Sequani Limited (英国)、2021年、未公表
- 120 代謝物 H - Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP)、ICCR-Roßdorf GmbH (ドイツ)、2020年、未公表
- 121 EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pydiflumetofen. 2019;17(10):5821(2019)
- 122 HC: Pydiflumetofen, A19649 Fungicide, A19649TO Fungicide, A20259

Fungicide, A20560 Fungicide, and A21461 Fungicide: Proposed Registration Decision(2018)