

II. 審査報告

1. 審査報告書の対象農薬及び作成目的

1.1 審査報告書作成の目的

本審査報告書は、新規有効成分インピルフルキサムを含む製剤の登録に当たって実施した審査結果をとりまとめた。

1.2 有効成分

1.2.1 申請者 住友化学株式会社

1.2.2 登録名 インピルフルキサム
3-(ジフルオロメチル)-N-[(R)-2,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチル-1H-インデン-4-イル]-1-メチルピラゾール-4-カルボキサミド

1.2.3 一般名 inpyrfluxam (ISO)

1.2.4 化学名

IUPAC名 : 3-(difluoromethyl)-N-[(R)-2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-1H-inden-4-yl]-1-methylpyrazole-4-carboxamide

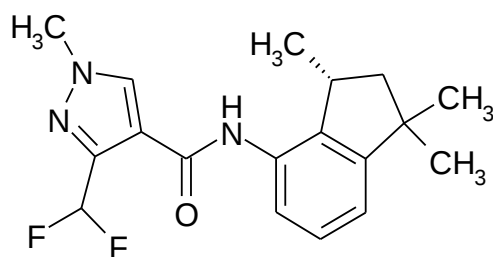
CAS名 : 3-(difluoromethyl)-N-[(3R)-2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-1H-inden-4-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide
(CAS No. 1352994-67-2)

1.2.5 コード番号 S-2399

1.2.6 分子式、構造式、分子量

分子式 $C_{18}H_{21}F_2N_3O$

構造式



分子量 333.38

1.2.7 農薬原体中の有効成分の含有濃度

950 g/kg 以上

1.3 製剤

1.3.1 申請者

住友化学株式会社

1.3.2 名称及びコード番号

名称	コード番号
カナメフロアブル	該当なし
モンガレス箱粒剤3	該当なし

1.3.3 製造者

住友化学株式会社

(製造場)

カナメフロアブル

住化アグロ製造株式会社 下松工場

モンガレス箱粒剤 3

住化アグロ製造株式会社 庄原工場

1.3.4 剤型

水和剤 (カナメフロアブル)

粒剤 (モンガレス箱粒剤 3)

1.3.5 用途

殺菌剤

1.3.6 組成

カナメフロアブル

インピルフルキサム 37.0 %

水、界面活性剤等 63.0 %

モンガレス箱粒剤 3

インピルフルキサム 3.0 %

界面活性剤、鉍物質微粉等 97.0 %

1.4 農薬の使用方法

1.4.1 使用分野

農業用

1.4.2 適用病害への効果

インピルフルキサムは、担子菌類および子のう菌類を中心とした植物病原菌のミトコンドリア内膜に存在するコハク酸脱水素酵素（複合体 II）からユビキノンへの電子伝達を阻害する殺菌剤であり、FRAC（Fungicide Resistance Action Committee）によりコハク酸脱水素酵素阻害剤（C2）（FRAC コード 7）に分類されている。

1.4.3 申請された内容の要約

カナメフロアブル（インピルフルキサム 37.0 %水和剤）

適用作物	適用病害
麦類	赤さび病、雪腐小粒菌核病
豆類（種実）	菌核病、灰色かび病
ばれいしょ	黒あざ病
てんさい	根腐病、葉腐病
たまねぎ	小菌核病、灰色かび病、灰色腐敗病
ねぎ	さび病、白絹病
豆類（未成熟）	菌核病、灰色かび病
かんきつ	そうか病、灰色かび病
りんご	黒星病、すす点病、すす斑病、斑点落葉病
なし	赤星病、黒星病、黒斑病
もも	灰星病
ネクタリン	灰星病
ぶどう	黒とう病、さび病、灰色かび病
かき	うどんこ病
きく	白さび病

モンガレス箱粒剤 3（インピルフルキサム 3.0 %粒剤）

適用作物	適用病害
稲（箱育苗）	紋枯病

1.4.4 諸外国における登録に関する情報

令和元年 9 月現在、諸外国での登録はない。

2. 審査結果

2.1 農薬の基本情報

2.1.1 農薬の基本情報

有効成分及び製剤の識別に必要な項目のすべてについて妥当な情報が提供された。

2.1.2 物理的・化学的性状

2.1.2.1 有効成分の物理的・化学的性状

表 2.1-1：有効成分の物理的・化学的性状試験の結果概要

試験項目			試験方法	試験結果
色調			OCSPP 830.6302	ベージュ色
形状			OCSPP 830.6303	顆粒
臭気			OCSPP 830.6304	無臭
密度			OECD 109 空気比較比重法	1.24 g/cm ³ (20 °C)
融点			OECD 102 キャピラリー法	104 °C
沸点			OECD 103 Siwoloboff法	測定不能 (約237 °Cで分解)
蒸気圧			OECD 104 蒸気圧天秤法	3.8 × 10 ⁻⁸ Pa (20 °C) 1.7 × 10 ⁻⁷ Pa (25 °C)
熱安定性			OECD 113 示差走査熱量分析法	約250 °Cまで安定
溶解度	水		OECD 105 フラスコ法	1.64 × 10 ⁻² g/L (20 °C)
	有機溶媒	アセトン	OECD 105 フラスコ法	621 g/L (20 °C)
		ジクロロメタン		353 g/L (20 °C)
		酢酸エチル		396 g/L (20 °C)
		n-ヘキサン		0.982 g/L (20 °C)
		メタノール		368 g/L (20 °C)
		n-オクタノール		84.6 g/L (20 °C)
		トルエン		67.9 g/L (20 °C)
	解離定数 (pK _a)		試験省略 (酸性及びアルカリ性でUV/VISスペクトルに変化が認められないため)	
オクタノール/水分配係数 (log P _{ow})		OECD 107 フラスコ振盪法	3.65 (25 °C、pH 7.1～7.3)	
加水分解性		OECD 111	安定 (50 °C、5 日間、pH 4、7 及び 9)	
水中光分解性		OECD 316	安定 (pH 7、25 °C、15 日間、497 W/m ² 、290～800 nm)	

2.1.2.2 製剤の物理的・化学的性状

カナメフロアブル（インピルフルキサム 37.0 %水和剤）

本剤の代表的ロットを用いた試験結果を表 2.1-2 に示す。

表 2.1-2：カナメフロアブルの物理的・化学的性状試験の結果概要

試験項目	試験方法	試験結果
外観	13 生産第 3987 号 官能検査	類白色粘稠懸濁液体
原液安定性	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示 71 号	室温、72 時間放置後、沈殿、分離は認められない -5℃、72 時間放置後、外観、性状に変化はない
希釈液安定性	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示 71 号	沈殿、分離は認められない。
比重	CIPAC MT3.3.2	1.08 (20 °C)
粘度	B 型粘度計 (ローター No.2 6 rpm)	1,593 mPa s (25 °C)
懸垂率	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示 71 号	98.4 % 15 分後懸濁液中に油状物、沈殿などは認められない
pH	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示 71 号に準ずる方法	7.9

モンガレス箱粒剤 3（インピルフルキサム 3.0 %粒剤）

本剤の代表的ロットを用いた試験結果を表 2.1-3 に示す。

表 2.1-3：モンガレス箱粒剤 3 の物理的・化学的性状試験の結果概要

試験項目	試験方法	試験結果		
外観	13 生産第 3987 号 官能検査	類白色細粒		
粒度	昭和 50 年 7 月 25 日 農林省告示 750 号	1,700 μm 以上	0.0 %	
		850-1,700 μm	98.3 %	
		500-850 μm	1.2 %	
		300-500 μm	0.0 %	
		63-300 μm	0.1 %	
		63 μm 以下	0.4 %	
見掛け比重	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示 71 号	0.99		
崩壊性	13 生産第 3987 号	ふるい分け時間		
			10 分	20 分
		1700 μm 以上	0.0 %	0.0 %
		300-1700 μm	99.6 %	99.5 %
		106-300 μm	0.1 %	0.1 %
		45-106 μm	0.0 %	0.0 %
		45 μm 以下	0.3 %	0.4 %
水分	13 生産第 3987 号	0.6 %		
pH	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示 71 号に準ずる方法	10.3		

2.1.2.3 製剤の経時安定性

カナメフロアブル

室温における 3 年間の経時安定性試験の結果、有効成分の減衰、製剤の外観及び容器の状態に変化は認められなかった。

モンガレス箱粒剤 3

室温における 3 年間の経時安定性試験の結果、有効成分の減衰、製剤の外観及び容器の状態に変化は認められなかった。

2.1.3 使用方法の詳細

カナメフロアブル

表 2.1-4：カナメフロアブルの「適用病害虫の範囲及び使用方法」

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	インピルフルキサムを 含む農薬の 総使用回数																																								
麦類	雪腐小粒菌核病	2000～ 4000倍	60～150 L/10 a	根雪前	2回以内	散布	4回以内 (根雪前は2回以 内、根雪後は2回 以内)																																								
	赤さび病	4000～ 8000倍		収穫7日前 まで																																											
豆類 (種実、 ただし、らっか せいを除く)	菌核病 灰色かび病	4000倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	4回以内		4回以内																																								
ばれいしょ	黒あざ病	400倍	—	植付前	1回	種いも 瞬間浸漬	1回																																								
てんさい	根腐病	800～ 1600倍	1 L/ハ°ーハ°ーポット1冊 (3 L/m ²)	定植前	1回	灌注	5回以内 (灌注は1回以内、 散布は4回以内)																																								
	葉腐病	4000～ 8000倍	100～300 L/10 a	収穫7日前 まで	4回以内	散布		4回以内																																							
たまねぎ	灰色かび病 小菌核病	4000倍		収穫前日 まで			4回以内		散布																																						
	ねぎ	灰色腐敗病				4000～ 8000倍				株元散布																																					
さび病		4000～ 8000倍							株元散布																																						
白絹病	4000～ 8000倍					株元散布																																									
豆類 (未成熟)		菌核病 灰色かび病	4000倍		200～700 L/10 a			収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内																																				
かんきつ	灰色かび病	4000～ 8000倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで		3回以内	散布					3回以内																																			
	りんご	そうか病											4000倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内																													
なし		黒星病 すす点病 すす斑病 斑点落葉病																	4000倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内																							
	もも ネクタリン	黒星病 赤星病											4000～ 8000倍												200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内																		
ぶどう		黒斑病											4000倍						200～700 L/10 a											収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内														
	かき	黒とう病 さび病											4000倍																					200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内									
きく		灰色かび病											4000～ 8000倍																										200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内				
	きく	うどんこ病											4000倍																															200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布
きく		白さび病											4000～ 8000倍																																		

モンガレス箱粒剤 3

表 2.1-5：モンガレス箱粒剤 3 の「適用病害虫の範囲及び使用方法」

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	インピルフルキサムを 含む農薬の 総使用回数
稲 (箱育苗)	紋枯病	育苗箱 (30×60×3 cm、 使用土壌約 5 L) 1箱当り 50 g	は種時(覆土前) ～移植当日	1回	育苗箱の上から 均一に散布する	1回

2.1.4 分類及びラベル表示**インピルフルキサム**

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

カナメフロアブル

毒劇物：急性毒性試験の結果（2.3.1.2 及び 2.3.1.12 参照）から、毒物及び劇物取締法による医薬用外劇物に該当する。

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

モンガレス箱粒剤 3

毒劇物：急性毒性試験の結果（2.3.1.2 及び 2.3.1.12 参照）から、インピルフルキサムの含有量が 3.0 %以下の製剤は、毒物及び劇物取締法に規定する医薬用外劇物から除外する指定*がなされており、同法に規定する医薬用外毒物及び劇物に該当しない。

危険物：消防法により危険物として規制されている品目の含有量からみて、危険物の除外規定を満たすことから、同法に規定する危険物に該当しない。

*：毒物及び劇物指定令（昭和 40 年政令第 2 号）において指定されている。

2.2 分析法

2.2.1 原体

原体中のインピルフルキサムはキラルカラムを用いて高速液体クロマトグラフ (HPLC) により水/アセトニトリルで分離し、紫外吸収 (UV) 検出器 (検出波長: 240 nm) により検出する。定量には絶対検量線法を用いる。

2.2.2 製剤

製剤中のインピルフルキサムはオクタデシルシリル化シリカゲル (C₁₈) カラム及びキラルカラムを用いて HPLC により分離し、UV 検出器 (検出波長: 240 nm 及び 254 nm) により検出する。定量には内部標準法を用いる。

カナメフロアブル (インピルフルキサム 37.0 %水和剤) 及びモンガレス箱粒剤 3 (インピルフルキサム 3.0 %粒剤) について、分析法の性能は以下のとおりであり、製剤中のインピルフルキサムの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-1: カナメフロアブルの分析法の性能

選択性	妨害ピークは認められない。
直線性 (r)	1.000
精確性 (平均回収率 (n=5))	99.7 %
繰り返し精度 (RSD (n=5))	0.0 %

表 2.2-2: モンガレス箱粒剤 3 の分析法の性能

選択性	妨害ピークは認められない。
直線性 (r)	1.000
精確性 (平均回収率 (n=5))	100.1 %
繰り返し精度 (RSD (n=5))	0.6 %

2.2.3 作物

2.2.3.1 分析法

(1) インピルフルキサム及び代謝物 B の分析法 (分析法①及び分析法②)

分析試料をアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で抽出し、ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体 (HLB) ミニカラムで精製後、液体クロマトグラフタンデム型質量分析計 (LC-MS-MS) で分析する。定量には絶対検量線法又は内部標準法 (インピルフルキサム及び代謝物 B の重水素標識体) を用いる。

水稻、小麦、大麦、だいず及びいんげんまめはアセトニトリル/水で膨潤後、抽出する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-3 及び表 2.2-4 に示す。作物中のインピルフルキサム及び代謝物 B の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-3：作物残留分析法①（絶対検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
インピルフルキサム	0.01	水稻 (玄米)	0.01	6	87	5.8
			0.5	6	88	4.1
		水稻 (稻わら)	0.01	6	94	6.2
			0.5	6	94	1.6
			1	6	94	3.8
		水稻 (もみ米)	0.01	6	93	4.5
			0.5	6	100	1.9
		小麦 (玄麦)	0.01	6	97	3.5
			0.5	6	90	3.3
		大麦 (脱穀種子)	0.01	6	91	3.0
			0.5	6	91	2.8
			2	6	96	6.3
		だいず (乾燥子実)	0.01	6	87	3.2
			0.5	6	84	3.8
		いんげんまめ (乾燥子実)	0.01	5	86	9.6
			0.5	5	101	4.0
		ばれいしょ (塊茎)	0.01	6	95	6.3
			0.5	6	95	1.2
		てんさい (根部)	0.01	6	84	4.9
			0.5	6	91	4.7
		たまねぎ (鱗茎)	0.01	6	85	7.6
			0.5	6	86	3.4
		ねぎ (茎葉)	0.01	6	81	4.0
			0.5	6	87	1.7
			1	6	100	2.7
		りんご (果実)	0.01	6	96	2.7
			0.5	6	91	4.4
			1	6	90	4.1
代謝物 B	0.01	水稻 (玄米)	0.01	6	93	4.5
			0.5	6	98	5.4
		水稻 (稻わら)	0.01	6	90	3.9
			0.5	6	99	2.4
		水稻 (もみ米)	0.01	6	91	5.5
			0.5	6	105	2.0
		小麦 (玄麦)	0.01	6	86	3.9
			0.5	6	91	2.0

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
		大麦 (脱穀種子)	0.01	6	93	3.4
			0.5	6	93	2.0
		だいず (乾燥子実)	0.01	6	74	4.0
			0.5	6	84	2.5
		いんげんまめ (乾燥子実)	0.01	5	99	5.2
			0.5	5	101	3.8
		ばれいしょ (塊茎)	0.01	6	81	4.7
			0.5	6	92	1.1
		てんさい (根部)	0.01	6	89	2.2
			0.5	6	93	3.6
		たまねぎ (鱗茎)	0.01	6	90	8.5
			0.5	6	86	2.2
		ねぎ (茎葉)	0.01	6	90	5.7
			0.5	6	91	2.0
		りんご (果実)	0.01	6	94	1.9
			0.5	6	93	6.3

表 2.2-4：作物残留分析法②（内部標準法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
インピルフルキサム	0.01	水稻 (玄米)	0.01	6	96	5.1
			0.5	6	88	1.6
		水稻 (稲わら)	0.01	6	104	3.3
			0.5	6	86	2.3
		水稻 (もみ米)	0.01	6	97	3.2
			0.5	6	92	1.5
		小麦 (玄麦)	0.01	5	86	6.3
			0.5	5	85	8.6
		だいず (乾燥子実)	0.01	8	96	3.5
			0.5	8	85	9.4
		ばれいしょ (塊茎)	0.01	5	106	5.1
			0.5	5	84	5.0
		たまねぎ (鱗茎)	0.01	5	92	7.7
			0.5	5	78	2.3
		ねぎ (茎葉)	0.01	5	85	3.4
			0.5	5	82	2.0
			1	5	85	3.0

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
インピルフルキサム	0.01	さやえんどう (さや)	0.01	6	87	6.8
			0.5	6	94	2.9
			2	6	92	1.1
		さやいんげん (さや)	0.01	6	88	7.6
			0.5	6	89	3.2
			2	6	81	3.3
		えだまめ (さや)	0.01	6	104	12
			0.5	6	87	2.4
			2	6	89	3.7
		みかん (果肉)	0.01	6	92	6.1
			0.5	6	87	2.0
		みかん (果皮)	0.01	6	107	7.2
			0.5	6	84	3.9
			10	6	89	3.7
		なつみかん (果実)	0.01	6	97	6.2
			0.5	6	92	1.5
			1	6	92	3.6
		すだち (果実)	0.01	5	101	3.3
			0.5	5	82	7.4
			3	5	85	2.3
		かぼす (果実)	0.01	5	94	4.5
			0.5	5	84	4.2
			2	5	82	3.6
		りんご (果実)	0.01	5	85	2.6
			0.5	5	98	3.3
			1	5	89	3.0
			2	5	92	2.7
		りんご (可食部) ¹⁾	0.01	5	91	4.1
			0.5	5	95	3.3
			2	5	94	3.6
		日本なし (果実)	0.01	6	89	4.3
			0.5	6	87	2.7
			1	6	85	4.1
		日本なし (可食部) ¹⁾	0.01	6	98	5.9
			0.5	6	83	2.9
			1	6	84	4.2

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
インピルフルキサム	0.01	もも (果肉)	0.01	6	95	4.9
			0.5	6	94	1.7
		もも (果実) ²⁾	0.01	6	96	3.6
			0.5	6	92	2.4
			1	6	90	2.5
		ぶどう (果実)	0.01	6	105	3.7
			0.5	6	93	2.5
			2	6	93	3.6
		かき (果実)	0.01	6	90	3.9
			0.5	6	80	2.3
代謝物 B	0.01	水稻 (玄米)	0.01	6	90	7.4
			0.5	6	91	1.8
		水稻 (稲わら)	0.01	6	98	3.8
			0.5	6	87	4.9
		水稻 (もみ米)	0.01	6	92	2.8
			0.5	6	92	2.3
		小麦 (玄麦)	0.01	5	97	4.1
			0.5	5	87	1.9
		だいず (乾燥子実)	0.01	8	88	4.4
			0.5	8	84	7.4
		ばれいしょ (塊茎)	0.01	5	93	3.2
			0.5	5	86	3.0
		たまねぎ (鱗茎)	0.01	5	92	8.3
			0.5	5	78	2.8
		ねぎ (茎葉)	0.01	5	100	2.8
			0.5	5	84	5.0
		さやえんどう (さや)	0.01	6	98	4.1
			0.5	6	96	4.7
		さやいんげん (さや)	0.01	6	102	5.1
			0.5	6	87	2.6
		えだまめ (さや)	0.01	6	89	3.3
			0.5	6	88	1.7
		みかん (果肉)	0.01	6	94	3.2
			0.5	6	81	0.6
		みかん (果皮)	0.01	6	97	6.5
			0.5	6	85	5.3

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 B	0.01	なつみかん (果実)	0.01	6	105	7.2
			0.5	6	91	2.0
		すだち (果実)	0.01	5	98	2.3
			0.5	5	84	6.3
		かぼす (果実)	0.01	5	79	3.9
			0.5	5	89	6.2
		りんご (果実)	0.01	5	88	3.8
			0.5	5	93	3.1
		りんご (可食部) ¹⁾	0.01	5	87	1.7
			0.5	5	93	2.8
		日本なし (果実)	0.01	6	90	2.9
			0.5	6	86	3.5
		日本なし (可食部) ¹⁾	0.01	6	91	6.2
			0.5	6	86	1.4
		もも (果肉)	0.01	6	86	3.9
			0.5	6	92	2.3
		もも (果実) ²⁾	0.01	6	81	4.4
			0.5	6	91	2.7
		ぶどう (果実)	0.01	6	100	3.7
			0.5	6	91	1.1
		かき (果実)	0.01	6	89	5.0
			0.5	6	81	1.7

¹⁾: 非可食部（花おち、しん及び果梗の基部）を除去したもの

²⁾: 種子を除去したもの

(2) 代謝物 D (抱合体を含む)、代謝物 Ja (抱合体を含む) 及び代謝物 Jb (抱合体を含む) の分析法 (分析法③及び分析法④)

分析試料をアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で抽出し、2 M 塩酸による加水分解 (105 °C、2 時間) 後、HLB ミニカラム及びベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲル (SCX) ミニカラムで精製し、LC-MS-MS で分析する。定量には絶対検量線法又は内部標準法 (代謝物 D、代謝物 Ja 及び代謝物 Jb の重水素標識体) を用いる。

いんげんまめはアセトニトリル/水で膨潤後、抽出する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-5 及び表 2.2-6 に示す。作物中の代謝物 D、代謝物 Ja 及び代謝物 Jb の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

本分析法は酸加水分解を植物代謝試験 (2.4.1.1 参照) と同等の反応条件により行っており、代謝物 D 抱合体、代謝物 Ja 抱合体及び代謝物 Jb 抱合体についても、それぞれ代謝物 D、代謝物 Ja 及び代謝物 Jb として定量される分析法となる。

表 2.2-5：作物残留分析法③（絶対検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 D	0.01	いんげんまめ (乾燥子実)	0.01	6	87	3.4
			0.5	6	81	2.6
		ばれいしょ (塊茎)	0.01	6	98	6.1
			0.5	6	96	1.7
		てんさい (根部)	0.01	6	92	5.2
			0.5	6	86	1.2
		たまねぎ (鱗茎)	0.01	6	96	0.8
			0.5	6	92	1.7
		ねぎ (茎葉)	0.01	5	96	2.7
			0.5	5	93	2.1
代謝物 Ja	0.005	いんげんまめ (乾燥子実)	0.005	6	83	4.3
			0.25	6	91	3.3
		ばれいしょ (塊茎)	0.005	6	99	11
			0.25	6	87	2.5
		てんさい (根部)	0.005	6	89	5.0
			0.25	6	81	4.4
		たまねぎ (鱗茎)	0.005	6	95	7.2
			0.25	6	89	3.0
		ねぎ (茎葉)	0.005	5	95	5.2
			0.25	5	98	3.3
代謝物 Jb	0.005	いんげんまめ (乾燥子実)	0.005	6	90	3.2
			0.25	6	92	1.5
		ばれいしょ (塊茎)	0.005	6	85	5.0
			0.25	6	87	2.8
		てんさい (根部)	0.005	6	89	6.0
			0.25	6	80	4.9
		たまねぎ (鱗茎)	0.005	6	94	6.3
			0.25	6	89	2.4
		ねぎ (茎葉)	0.005	5	103	3.0
			0.25	5	100	5.5

表 2.2-6：作物残留分析法④（内部標準法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 D	0.01	ばれいしょ (塊茎)	0.01	5	100	5.7
			0.5	5	88	2.0

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 D	0.01	たまねぎ (鱗茎)	0.01	5	96	4.3
			0.5	5	98	3.3
		ねぎ (茎葉)	0.01	5	97	6.6
			0.5	5	98	9.9
		みかん (果肉)	0.01	5	113	3.8
			0.5	5	98	4.0
		みかん (果皮)	0.01	5	97	4.0
			0.5	5	73	11
		日本なし (果実)	0.01	5	110	4.4
			0.5	5	88	2.8
		日本なし (可食部) ¹⁾	0.01	5	107	5.7
			0.5	5	91	0.9
		かき (果実)	0.01	5	107	6.8
			0.5	5	93	1.4
代謝物 Ja	0.005	ばれいしょ (塊茎)	0.005	5	91	1.7
			0.25	5	84	5.6
		たまねぎ (鱗茎)	0.005	5	95	3.5
			0.25	5	78	2.3
		ねぎ (茎葉)	0.005	5	89	6.9
			0.25	5	91	9.5
		みかん (果肉)	0.005	5	91	9.3
			0.25	5	88	2.5
		みかん (果皮)	0.005	5	97	8.7
			0.25	5	75	11
		日本なし (果実)	0.005	5	75	2.0
			0.25	5	86	5.7
		日本なし (可食部) ¹⁾	0.005	5	82	11
			0.25	5	89	2.2
		かき (果実)	0.005	5	101	5.1
			0.25	5	87	3.4
代謝物 Jb	0.005	ばれいしょ (塊茎)	0.005	5	93	14
			0.25	5	83	4.5
		たまねぎ (鱗茎)	0.005	5	85	8.2
			0.25	5	86	3.4
		ねぎ (茎葉)	0.005	5	99	6.7
			0.25	5	93	6.9

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Jb	0.005	みかん (果肉)	0.005	5	101	6.5
			0.25	5	87	2.7
		みかん (果皮)	0.005	5	104	5.9
			0.25	5	75	9.3
		日本なし (果実)	0.005	5	106	8.6
			0.25	5	86	4.7
		日本なし (可食部) ¹⁾	0.005	5	111	2.2
			0.25	5	92	1.9
		かき (果実)	0.005	5	95	3.4
			0.25	5	92	2.4

¹⁾: 非可食部（花おち、しん及び果梗の基部）を除去したもの

（３）代謝物 E（抱合体を含む）の分析法（分析法⑤及び分析法⑥）

分析試料をアセトニトリル/水（1/1（v/v））で抽出し、6 M 塩酸による加水分解（105 °C、6 時間）後、多孔性ケイソウ土カラム及び SCX ミニカラムで精製し、LC-MS-MS で分析する。定量には絶対検量線法又は内部標準法（代謝物 E の ¹³C 標識体）を用いる。

水稻、小麦、大麦、だいず及びいんげんまめはアセトニトリル/水で膨潤後、抽出する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-7 及び表 2.2-8 に示す。作物中の代謝物 E の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

本分析法は酸加水分解を植物代謝試験（2.4.1.1 参照）と同等の反応条件により行っており、代謝物 E 抱合体についても、代謝物 E として定量される分析法となる。

表 2.2-7：作物残留分析法⑤（絶対検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 E	0.01	水稻 (玄米)	0.01	6	89	4.1
			0.5	6	88	1.2
		水稻 (稲わら)	0.01	6	87	5.6
			0.5	6	80	6.9
		水稻 (もみ米)	0.01	6	91	5.2
			0.5	6	90	1.3
		小麦 (玄麦)	0.01	6	86	9.8
			0.5	6	85	3.9
		大麦 (脱穀種子)	0.01	6	78	5.7
			0.5	6	91	1.3
		だいず (乾燥子実)	0.01	6	86	4.4
			0.5	6	88	2.5
		いんげんまめ (乾燥子実)	0.01	6	85	3.9
			0.5	6	85	3.5

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 E	0.01	ばれいしょ (塊茎)	0.01	6	99	2.9
			0.5	6	99	1.5
		てんさい (根部)	0.01	6	84	2.2
			0.5	6	82	4.7
		たまねぎ (鱗茎)	0.01	6	95	1.1
			0.5	6	90	2.8
		ねぎ (茎葉)	0.01	6	94	3.5
			0.5	6	94	1.6
		りんご (果実)	0.01	6	86	4.3
			0.5	6	89	1.7

表 2.2-8：作物残留分析法⑥（内部標準法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 E	0.01	水稻 (玄米)	0.01	6	92	7.0
			0.5	6	87	3.4
		水稻 (稲わら)	0.01	6	96	3.6
			0.5	6	90	5.2
		水稻 (もみ米)	0.01	6	90	2.5
			0.5	6	105	1.6
		小麦 (玄麦)	0.01	5	88	1.5
			0.5	5	80	1.7
		だいず (乾燥子実)	0.01	8	88	5.4
			0.5	8	78	4.7
		ばれいしょ (塊茎)	0.01	5	96	4.7
			0.5	5	85	3.8
		たまねぎ (鱗茎)	0.01	5	91	3.6
			0.5	5	80	1.9
		ねぎ (茎葉)	0.01	5	99	3.1
			0.5	5	84	1.0
		さやえんどう (さや)	0.01	6	105	1.9
			0.5	6	96	2.3
		さやいんげん (さや)	0.01	6	85	6.5
			0.5	6	83	4.4
		えだまめ (さや)	0.01	6	104	2.2
			0.5	6	93	3.6
		みかん (果肉)	0.01	6	81	7.8
			0.5	6	83	6.4

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 E	0.01	みかん (果皮)	0.01	6	88	4.9
			0.5	6	84	7.0
		なつみかん (果実)	0.01	6	88	2.4
			0.5	6	92	2.1
		すだち (果実)	0.01	5	96	3.5
			0.5	5	84	5.4
		かぼす (果実)	0.01	5	88	4.5
			0.5	5	84	3.4
		りんご (果実)	0.01	5	91	4.1
			0.5	5	85	3.8
		りんご (可食部) ¹⁾	0.01	5	88	2.6
			0.5	5	87	8.4
		日本なし (果実)	0.01	6	85	6.6
			0.5	6	87	3.4
		日本なし (可食部) ¹⁾	0.01	6	104	2.8
			0.5	6	88	2.8
		もも (果肉)	0.01	6	88	4.5
			0.5	6	91	2.4
		もも (果実) ²⁾	0.01	6	87	6.2
			0.5	6	90	1.9
		ぶどう (果実)	0.01	6	91	5.3
			0.5	6	84	5.1
		かき (果実)	0.01	6	74	3.2
			0.5	6	78	3.7

¹⁾: 非可食部（花おち、しん及び果梗の基部）を除去したもの

²⁾: 種子を除去したもの

（４）代謝物 F の分析法（分析法⑦及び分析法⑧）

分析試料をアセトニトリル/水（1/1（v/v））で抽出し、グラファイトカーボンミニカラムで精製後、LC-MS-MS で分析する。定量には絶対検量線法又は内部標準法（代謝物 F の重水素標識体）を用いる。

水稻、小麦、大麦、だいず及びいんげんまめはアセトニトリル/水で膨潤後、抽出する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-9 及び表 2.2-10 に示す。作物中の代謝物 F の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-9：作物残留分析法⑦（絶対検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 F	0.01	水稻 (玄米)	0.01	6	98	1.4
			0.5	6	98	2.0
		水稻 (稲わら)	0.01	6	93	5.1
			0.5	6	96	2.2
		水稻 (もみ米)	0.01	6	99	5.2
			0.5	6	103	1.8
		小麦 (玄麦)	0.01	6	91	5.3
			0.5	6	86	2.0
		大麦 (脱穀種子)	0.01	6	92	4.9
			0.5	6	88	1.2
		だいず (乾燥子実)	0.01	6	90	5.4
			0.5	6	91	3.3
		いんげんまめ (乾燥子実)	0.01	5	94	7.4
			0.5	5	102	1.1
		ばれいしょ (塊茎)	0.01	6	92	4.0
			0.5	6	93	1.7
		てんさい (根部)	0.01	6	94	1.9
			0.5	6	95	1.6
		たまねぎ (鱗茎)	0.01	6	92	7.3
			0.5	6	92	1.3
		ねぎ (茎葉)	0.01	6	93	4.6
			0.5	6	93	1.6
		りんご (果実)	0.01	6	99	0.0
			0.5	6	97	1.4

表 2.2-10：作物残留分析法⑧（内部標準法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 F	0.01	水稻 (玄米)	0.01	6	105	5.4
			0.5	6	91	2.9
		水稻 (稲わら)	0.01	6	87	7.0
			0.5	6	87	4.0
		水稻 (もみ米)	0.01	6	93	3.8
			0.5	6	90	2.0
		小麦 (玄麦)	0.01	5	111	5.0
			0.5	5	83	3.0

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 F	0.01	だいず (乾燥子実)	0.01	8	91	4.1
			0.5	8	86	2.5
		ばれいしょ (塊茎)	0.01	5	87	6.8
			0.5	5	86	5.4
		たまねぎ (鱗茎)	0.01	5	96	3.9
			0.5	5	86	2.8
		ねぎ (茎葉)	0.01	5	94	5.0
			0.5	5	86	3.5
		さやえんどう (さや)	0.01	6	108	4.0
			0.5	6	98	2.9
		さやいんげん (さや)	0.01	6	103	3.4
			0.5	6	96	2.3
		えだまめ (さや)	0.01	6	105	4.2
			0.5	6	95	3.0
		みかん (果肉)	0.01	6	103	5.2
			0.5	6	88	1.8
		みかん (果皮)	0.01	6	100	7.7
			0.5	6	90	4.9
		なつみかん (果実)	0.01	6	93	4.2
			0.5	6	97	1.8
		すだち (果実)	0.01	5	99	3.5
			0.5	5	87	3.9
		かぼす (果実)	0.01	5	95	4.2
			0.5	5	94	3.9
		りんご (果実)	0.01	5	99	3.9
			0.5	5	98	5.1
		りんご (可食部) ¹⁾	0.01	5	98	5.8
			0.5	5	99	1.9
		日本なし (果実)	0.01	6	84	2.9
			0.5	6	92	5.8
		日本なし (可食部) ¹⁾	0.01	6	99	3.2
			0.5	6	90	1.5
		もも (果肉)	0.01	6	107	5.9
			0.5	6	92	4.9
		もも (果実) ²⁾	0.01	6	106	4.0
			0.5	6	88	3.2

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 F	0.01	ぶどう (果実)	0.01	6	105	4.8
			0.5	6	95	4.1
		かき (果実)	0.01	6	77	9.8
			0.5	6	85	3.2

1) : 非可食部（花おち、しん及び果梗の基部）を除去したもの

2) : 種子を除去したもの

（５）代謝物 Ia（抱合体を含む）及び代謝物 Ib（抱合体を含む）の分析法

分析法⑨

分析試料をアセトニトリル/水（1/1（v/v））で抽出し、4 M 塩酸による加水分解（105 °C、4 時間）後、HLB ミニカラムで精製し、LC-MS-MS で分析する。定量には内部標準法（代謝物 Ia 及び代謝物 Ib の重水素標識体）を用いる。

水稻、小麦、だいず及びいんげんまめはアセトニトリル/水で膨潤後、抽出する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-11 に示す。作物中の代謝物 Ia 及び代謝物 Ib の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

稲を用いた植物代謝試験（2.4.1.1（１）参照）の[pyr-¹⁴C]インピルフルキサム処理群の稲わら試料を用いて本分析法における加水分解の妥当性を確認した。稲わらをアセトニトリル/水及びアセトニトリルで抽出し、混合した画分を上記条件により加水分解した結果、抽出画分中の放射性物質に対する代謝物 Ia 及び代謝物 Ib の割合は、それぞれ 26 %及び 44 %、合計 70 %であり、植物代謝試験における混合抽出画分中の放射性物質（64 %TRR）に対する代謝物 Ia（12 %TRR）、代謝物 Ib（9.4 %TRR）及び代謝物 I 抱合体（30 %TRR）の合計の割合 80 %と同等であった。

このことから、本分析法は、代謝物 Ia 抱合体及び代謝物 Ib 抱合体についても、それぞれ代謝物 Ia 及び代謝物 Ib として定量される分析法となる。

表 2.2-11 : 作物残留分析法⑨のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ia	0.005	水稻 (玄米)	0.005	5	92	2.5
			0.25	5	74	2.0
		水稻 (稲わら)	0.005	5	92	4.5
			0.25	5	74	2.8
			2	5	75	7.5
		水稻 (もみ米)	0.005	5	91	1.7
			0.25	5	73	2.3
		小麦 (玄麦)	0.005	5	70	2.1
			0.25	5	72	5.4

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ia	0.005	だいず (乾燥子実)	0.005	5	77	8.6
			0.25	5	80	7.5
		いんげんまめ (乾燥子実)	0.005	5	76	4.9
			0.25	5	72	2.9
		ばれいしょ (塊茎)	0.005	5	73	4.0
			0.25	5	78	2.8
		てんさい (根部)	0.005	5	70	7.5
			0.25	5	73	2.5
		たまねぎ (鱗茎)	0.005	5	88	10
			0.25	5	71	1.2
		ねぎ (茎葉)	0.005	5	88	7.2
			0.25	5	76	2.2
		さやいんげん (さや)	0.005	5	83	4.1
			0.25	5	75	4.6
		えだまめ (さや)	0.005	5	84	3.4
			0.25	5	82	1.1
		みかん (果肉)	0.005	5	74	8.3
			0.25	5	70	6.8
		みかん (果皮)	0.005	5	80	4.5
			0.25	5	75	1.9
		なつみかん (果実)	0.005	5	74	5.5
			0.25	5	76	2.9
		りんご (果実)	0.005	5	78	18
			0.25	5	84	2.8
		りんご (可食部) ¹⁾	0.005	5	76	6.7
			0.25	5	86	2.4
		日本なし (果実)	0.005	5	76	3.9
			0.25	5	71	1.3
		日本なし (可食部) ¹⁾	0.005	5	80	6.0
			0.25	5	72	2.3
		もも (果肉)	0.005	5	71	3.7
			0.25	5	75	4.5
		もも (果実) ²⁾	0.005	5	72	6.5
			0.25	5	74	4.9
		ぶどう (果実)	0.005	5	70	4.4
			0.25	5	74	4.5

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ia	0.005	かき (果実)	0.005	5	73	4.5
			0.25	5	73	3.5
代謝物 Ib	0.005	水稻 (玄米)	0.005	5	105	3.5
			0.25	5	73	2.8
		水稻 (稲わら)	0.005	5	105	4.4
			0.25	5	75	3.8
			0.5	5	75	1.2
			2	5	83	9.0
		水稻 (もみ米)	0.005	5	102	1.6
			0.25	5	74	0.7
		小麦 (玄麦)	0.005	5	70	4.0
			0.25	5	77	2.4
		だいず (乾燥子実)	0.005	5	78	9.6
			0.25	5	80	5.0
		いんげんまめ (乾燥子実)	0.005	5	80	3.2
			0.25	5	72	3.0
		ばれいしょ (塊茎)	0.005	5	86	4.4
			0.25	5	74	1.9
		てんさい (根部)	0.005	5	78	5.4
			0.25	5	76	1.1
		たまねぎ (鱗茎)	0.005	5	74	6.7
			0.25	5	72	2.7
		ねぎ (茎葉)	0.005	5	79	10
			0.25	5	75	2.1
		さやいんげん (さや)	0.005	5	75	5.1
			0.25	5	88	4.2
		えだまめ (さや)	0.005	5	78	2.8
			0.25	5	80	1.9
		みかん (果肉)	0.005	5	84	9.9
			0.25	5	70	7.7
		みかん (果皮)	0.005	5	94	5.7
			0.25	5	81	2.2
		なつみかん (果実)	0.005	5	78	6.4
			0.25	5	77	2.6
		りんご (果実)	0.005	5	88	12
			0.25	5	85	3.4

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ib	0.005	りんご (可食部) ¹⁾	0.005	5	94	7.2
			0.25	5	86	4.4
		日本なし (果実)	0.005	5	80	1.9
			0.25	5	76	1.5
		日本なし (可食部) ¹⁾	0.005	5	84	3.6
			0.25	5	79	2.7
		もも (果肉)	0.005	5	89	9.6
			0.25	5	73	4.9
		もも (果実) ²⁾	0.005	5	88	5.9
			0.25	5	73	2.6
		ぶどう (果実)	0.005	5	83	6.1
			0.25	5	75	5.5
		かき (果実)	0.005	5	84	5.9
			0.25	5	78	3.6

¹⁾: 非可食部（花おち、しん及び果梗の基部）を除去したもの

²⁾: 種子を除去したもの

分析法⑩及び分析法⑪

分析試料をアセトニトリル/水（1/1（v/v））で抽出し、0.06 M 水酸化ナトリウムによる加水分解（室温、1 時間）及びβ-グルコシダーゼによる加水分解（37 °C、3 時間）後、HLB ミニカラムで精製し、LC-MS-MS で分析する。定量には絶対検量線法又は内部標準法（代謝物 Ia 及び代謝物 Ib の重水素標識体）を用いる。

小麦、大麦及びだいはアセトニトリル/水で膨潤後、抽出する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-12 及び表 2.2-13 に示す。

本分析法は、植物代謝試験（2.4.1.1 参照）と同等の脱抱合化条件により加水分解を行っているが、一部の作物残留試験において、代謝物 Ia 抱合体及び代謝物 Ib 抱合体の遊離体への脱抱合が不十分な事例があったことから、作物残留試験の試料を用いて、分析法⑨及び分析法⑪により分析し、作物中の代謝物 Ia＋代謝物 Ib の残留濃度を比較検討した。

結果概要を表 2.2-14 に示す。小麦については、分析法⑨による残留濃度に対する分析法⑪による残留濃度の割合は平均 91 %であった。その他の作物については、残留濃度の比較検討に十分な数のデータが得られなかった。

このことから、小麦及び同じ穀類の大麦については、作物中の代謝物 Ia（抱合体を含む）及び代謝物 Ib（抱合体を含む）の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。その他の作物については、妥当性は確認できないと判断した。

表 2.2-12：作物残留分析法⑩（絶対検量線法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ia	0.005	小麦 (玄麦)	0.005	6	93	4.6
			0.25	6	89	6.2
		大麦 (脱穀種子)	0.005	6	90	3.3
			0.25	6	95	1.2
		だいず (乾燥子実)	0.005	6	102	5.4
			0.25	6	102	2.1
		りんご (果実)	0.005	6	96	3.9
			0.25	6	99	2.3
代謝物 Ib	0.005	小麦 (玄麦)	0.005	6	95	5.2
			0.25	6	90	5.3
		大麦 (脱穀した 種子)	0.005	6	76	4.8
			0.25	6	95	1.5
		だいず (乾燥子実)	0.005	6	104	4.5
			0.25	6	103	2.1
		りんご (果実)	0.005	6	102	4.4
			0.25	6	97	2.1

表 2.2-13：作物残留分析法⑪（内部標準法）のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ia	0.005	小麦 (玄麦)	0.005	5	97	4.5
			0.25	5	85	2.1
		大麦 (脱穀種子)	0.005	8	92	6.1
			0.25	8	86	9.1
		さやえんどう (さや)	0.005	6	88	5.6
			0.25	6	93	3.6
		さやいんげん (さや)	0.005	6	94	7.7
			0.25	6	87	3.6
		なつみかん (果実全体)	0.005	6	93	2.6
			0.25	6	92	4.0
		すだち (果実)	0.005	5	86	5.3
			0.25	5	84	6.9
		かぼす (果実)	0.005	5	90	3.5
			0.25	5	87	7.0
		りんご (果実)	0.005	5	94	3.1
			0.25	5	90	1.7

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ia	0.005	りんご (可食部) ¹⁾	0.005	5	94	3.2
			0.25	5	89	3.3
代謝物 Ib	0.005	小麦 (玄麦)	0.005	5	96	7.1
			0.25	5	86	2.3
		大麦 (脱穀種子)	0.005	8	101	7.7
			0.25	8	85	7.5
		さやえんどう (さや)	0.005	6	91	5.5
			0.25	6	89	11
		さやいんげん (さや)	0.005	6	86	2.8
			0.25	6	87	3.2
		なつみかん (果実全体)	0.005	6	98	4.9
			0.25	6	91	4.7
		すだち (果実)	0.005	5	93	4.6
			0.25	5	86	6.4
		かぼす (果実)	0.005	5	90	2.3
			0.25	5	88	6.7
		りんご (果実)	0.005	5	92	6.5
			0.25	5	88	2.6
		りんご (可食部) ¹⁾	0.005	5	98	2.1
			0.25	5	88	2.9

¹⁾：非可食部（花おち、しん及び果梗の基部）を除去したもの

表 2.2-14：作物残留分析法⑨及び作物残留分析法⑩による代謝物 Ia＋代謝物 Ib 残留濃度の比較検討結果

試料名	試料数	結果
小麦 (玄麦)	16	分析法⑨による残留濃度に対する分析法⑩の残留濃度の割合は平均91 %であった。
だいず (乾燥子実)	56	全ての試料について、残留濃度が定量限界未満であり、残留濃度の比較はできなかった。
さやいんげん (さや)	15	2試料について、分析法⑨による残留濃度に対する分析法⑩の残留濃度の割合は平均50 %であった。 13試料について、残留濃度が定量限界未満であり、残留濃度の比較はできなかった。
なつみかん (果実全体)	21	全ての試料について、分析法⑩による残留濃度が定量限界未満であり、残留濃度の比較はできなかった。
りんご (果実)	28	全ての試料について、残留濃度が定量限界未満であり、残留濃度の比較はできなかった。

2.2.3.2 保存安定性

水稻、小麦、大麦、だいず、いんげんまめ、ばれいしょ、てんさい、たまねぎ、ねぎ、さやえんどう、さやいんげん、えだまめ、みかん、なつみかん、すだち、かぼす、りんご、日本なし、もも、ぶどう及びかきを用いて実施した-20℃におけるインピルフルキサム、代謝物

B、代謝物 E、代謝物 F、代謝物 Ia 及び代謝物 Ib の保存安定性試験の報告書並びにいんげんまめ、ばれいしょ、てんさい、たまねぎ、ねぎ、みかん、日本なし及びかきを用いて実施した-20℃における代謝物 D、代謝物 Ja 及び代謝物 Jb の保存安定性試験の報告書を受領した。

試験には磨砕試料を用いた。分析法は 2.2.3.1 に示した作物残留分析法を用いた。なお、分析法⑩及び分析法⑪は、抱合体の存在しない試料に代謝物 Ia 及び代謝物 Ib を添加した場合には、代謝物 Ia 及び代謝物 Ib の分析法として妥当であると判断できることから、当該分析法を用いた代謝物 Ia 及び代謝物 Ib の保存安定性についても審査した。

結果概要を表 2.2-14 に示す。残存率は添加回収率による補正を行っていない。いずれの試料についても、インピルフルキサム、代謝物 B、代謝物 D、代謝物 E、代謝物 F、代謝物 Ia、代謝物 Ib、代謝物 Ja 及び代謝物 Jb は安定（ $\geq 70\%$ ）であった。

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

表 2.2-14：作物中における保存安定性試験の結果概要

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 ¹⁾ (%)	作物残留試験における 最長保存期間 (日)
インピルフルキサム	水稻 (玄米)	0.5	270	94	87	258
	水稻 (稲わら)	0.5	271	87	119	258
	水稻 (もみ米)	0.5	270	98	91	258
	小麦 (玄麦)	0.5	112	94	81	105
	大麦 (脱穀種子)	0.5	75	91	84	54
	だいす (乾燥子実)	0.5	207	76	74	193
	いんげんまめ (乾燥子実)	0.5	49	99	95	32
	ばれいしょ (塊茎)	0.5	465	85	94	437
	てんさい (根部)	0.5	173	96	101	157
	たまねぎ (鱗茎)	0.5	497	87	87	477
	ねぎ (茎葉)	0.5	465	87	86	451
	さやえんどう (さや)	0.5	140	94	95	133
	さやいんげん (さや)	0.5	425	82	85	411
	えだまめ (さや)	0.5	302	91	86	295
	みかん (果肉)	0.5	258	84	87	243
	みかん (果皮)	0.5	258	99	89	243

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 ¹⁾ (%)	作物残留試験における 最長保存期間 (日)
	なつみかん (果実)	0.5	197	96	96	183
インピルフルキサム	すだち (果実)	0.5	208	86	90	195
	かぼす (果実)	0.5	216	84	86	197
	りんご (果実)	0.5	332	94	91	304
	りんご (可食部) ²⁾	0.5	345	102	97	312
	なし (果実)	0.5	319	86	92	298
	なし (可食部) ²⁾	0.5	319	82	86	298
	もも (果肉)	0.5	436	89	89	408
	もも (果実) ³⁾	0.5	443	88	90	414
	ぶどう (果実)	0.5	370	95	94	356
	かき (果実)	0.5	278	83	91	250
代謝物 B	水稻 (玄米)	0.5	270	90	88	258
	水稻 (稲わら)	0.5	271	86	119	258
	水稻 (もみ米)	0.5	270	90	88	258
	小麦 (玄麦)	0.5	112	100	87	105
	大麦 (脱穀種子)	0.5	75	94	82	54
	だいす (乾燥子実)	0.5	207	98	72	193
	いんげんまめ (乾燥子実)	0.5	49	96	93	34
	ばれいしょ (塊茎)	0.5	465	84	90	437
	てんさい (根部)	0.5	173	99	100	157
	たまねぎ (鱗茎)	0.5	497	86	90	477
	ねぎ (茎葉)	0.5	465	85	86	451
	さやえんどう (さや)	0.5	140	95	97	133
	さやいんげん (さや)	0.5	425	86	91	411
	えだまめ (さや)	0.5	302	95	88	295
	みかん (果肉)	0.5	258	84	88	243

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 ¹⁾ (%)	作物残留試験における 最長保存期間 (日)
	みかん (果皮)	0.5	258	91	85	243
インピルフルキサム	なつみかん (果実)	0.5	197	96	98	183
	すだち (果実)	0.5	208	84	92	195
	かぼす (果実)	0.5	216	78	88	197
	りんご (果実)	0.5	332	92	94	304
	りんご (可食部) ²⁾	0.5	345	98	96	312
	なし (果実)	0.5	319	84	85	298
	なし (可食部) ²⁾	0.5	319	84	85	298
	もも (果肉)	0.5	436	90	89	408
	もも (果実) ³⁾	0.5	443	88	88	414
	ぶどう (果実)	0.5	370	94	97	356
	かき (果実)	0.5	278	84	89	250
代謝物 D	いんげんまめ (乾燥子実)	0.5	467	84	76	448
	ばれいしょ (塊茎)	0.5	451	88	89	437
	てんさい (根部)	0.5	462	88	93	450
	たまねぎ (鱗茎)	0.5	481	94	89	477
	ねぎ (茎葉)	0.5	469	90	85	467
	みかん (果肉)	0.5	165	96	93	163
	みかん (果皮)	0.5	193	82	92	191
	なし (果実)	0.5	88	81	93	82
	なし (可食部) ²⁾	0.5	88	81	112	82
	かき (果実)	0.5	81	88	114	60
代謝物 E	水稻(玄米)	0.5	311	81	76	272
	水稻 (稲わら)	0.5	315	75	71	279
	水稻 (もみ米)	0.5	313	86	79	278
	小麦 (玄麦)	0.5	112	83	78	105
	大麦	0.5	75	84	72	54

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 ¹⁾ (%)	作物残留試験における 最長保存期間 (日)
	(脱穀種子)					

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 ¹⁾ (%)	作物残留試験における 最長保存期間 (日)
代謝物 E	だいす (乾燥子実)	0.5	242	78	80	236
	いんげんまめ (乾燥子実)	0.5	285	78	74	278
	ばれいしょ (塊茎)	0.5	465	84	81	437
	てんさい (根部)	0.5	265	77	79	261
	たまねぎ (鱗茎)	0.5	497	86	74	477
	ねぎ (茎葉)	0.5	465	87	80	451
	さやえんどう (さや)	0.5	140	94	91	133
	さやいんげん (さや)	0.5	425	84	88	411
	えだまめ (さや)	0.5	302	93	90	295
	みかん (果肉)	0.5	258	86	86	243
	みかん (果皮)	0.5	258	83	89	243
	なつみかん (果実)	0.5	197	92	88	183
	すだち (果実)	0.5	208	83	85	195
	かぼす (果実)	0.5	216	78	83	197
	りんご (果実)	0.5	332	82	84	304
	りんご (可食部) ²⁾	0.5	345	86	80	312
	なし (果実)	0.5	319	89	80	298
	なし (可食部) ²⁾	0.5	319	90	82	298
	もも (果肉)	0.5	436	81	84	408
	もも (果実) ³⁾	0.5	443	88	89	414
	ぶどう (果実)	0.5	370	90	84	356
	かき (果実)	0.5	278	82	79	250
代謝物 F	水稻 (玄米)	0.5	270	99	89	258

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 1) (%)	作物残留試験における 最長保存期間 (日)
	水稻 (稲わら)	0.5	271	93	87	258
	水稻 (もみ米)	0.5	270	98	93	258
	小麦 (玄麦)	0.5	112	89	82	105
	大麦 (脱穀種子)	0.5	75	94	92	54
代謝物 F	だいす (乾燥子実)	0.5	207	92	88	193
	いんげんまめ (乾燥子実)	0.5	49	100	100	32
	ばれいしょ (塊茎)	0.5	465	86	89	437
	てんさい (根部)	0.5	173	96	95	157
	たまねぎ (鱗茎)	0.5	497	89	84	477
	ねぎ (茎葉)	0.5	465	84	85	451
	さやえんどう (さや)	0.5	140	90	88	133
	さやいんげん (さや)	0.5	425	91	88	411
	えだまめ (さや)	0.5	302	100	93	295
	みかん (果肉)	0.5	258	88	82	243
	みかん (果皮)	0.5	258	86	85	243
	なつみかん (果実)	0.5	197	99	102	183
	すだち (果実)	0.5	208	89	90	195
	かぼす (果実)	0.5	216	87	90	197
	りんご (果実)	0.5	332	94	93	304
	りんご (可食部) ²⁾	0.5	345	102	92	312
	なし (果実)	0.5	319	94	89	298
	なし (可食部) ²⁾	0.5	319	96	87	298
	もも (果肉)	0.5	436	94	87	408
	もも (果実) ³⁾	0.5	443	97	85	414
	ぶどう (果実)	0.5	370	100	101	356
	かき (果実)	0.5	278	86	90	250

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 1) (%)	作物残留試験における 最長保存期間 (日)
代謝物 Ia	水稻 (玄米)	0.25	923	77	81	917
	水稻 (稲わら)	0.25	923	72	76	916
	水稻 (もみ米)	0.25	923	74	78	918
代謝物 Ia	小麦 (玄麦)	0.25	251	74	78	246
	大麦 (脱穀種子)	0.25	75	92	87	54
	だいす (乾燥子実)	0.25	466	72	71	454
	いんげんまめ (乾燥子実)	0.25	931	76	71	924
	ばれいしょ (塊茎)	0.25	781	82	81	775
	てんさい (根部)	0.25	850	74	70	843
	たまねぎ (鱗茎)	0.25	683	70	70	676
	ねぎ (茎葉)	0.25	869	75	78	861
	さやえんどう (さや)	0.25	140	92	95	133
	さやいんげん (さや)	0.25	624	70	73	614
	えだまめ (さや)	0.25	576	75	72	569
	みかん (果肉)	0.25	495	74	77	488
	みかん (果皮)	0.25	495	74	70	488
	なつみかん (果実)	0.25	436	80	70	427
	すだち (果実)	0.25	208	83	88	195
	かぼす (果実)	0.25	216	78	86	197
	りんご (果実)	0.25	471	72	79	453
	りんご (可食部) ²⁾	0.25	471	72	75	460
	なし (果実)	0.25	572	76	76	565
	なし (可食部) ²⁾	0.25	572	80	76	565
	もも (果肉)	0.25	626	79	92	612
	もも (果実) ³⁾	0.25	626	76	84	610
	ぶどう (果実)	0.25	603	84	84	593

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 1) (%)	作物残留試験における 最長保存期間 (日)
	かき (果実)	0.25	510	73	78	498
代謝物 Ib	水稻 (玄米)	0.25	923	70	77	917
	水稻 (稲わら)	0.25	923	70	72	916
代謝物 Ib	水稻 (もみ米)	0.25	923	70	77	918
	小麦 (玄麦)	0.25	251	78	78	246
	大麦 (脱穀種子)	0.5	75	92	84	54
	だいす (乾燥子実)	0.25	466	76	73	454
	いんげんまめ (乾燥子実)	0.25	931	70	74	924
	ばれいしょ (塊茎)	0.25	781	80	81	775
	てんさい (根部)	0.25	850	74	77	843
	たまねぎ (鱗茎)	0.25	683	73	78	676
	ねぎ (茎葉)	0.25	869	72	74	861
	さやえんどう (さや)	0.25	140	94	100	133
	さやいんげん (さや)	0.25	624	82	84	614
	えだまめ (さや)	0.25	576	76	76	569
	みかん (果肉)	0.25	495	76	74	488
	みかん (果皮)	0.25	495	74	71	488
	なつみかん (果実)	0.25	436	75	70	427
	すだち (果実)	0.25	208	84	91	195
	かぼす (果実)	0.25	216	82	90	197
	りんご (果実)	0.25	471	78	85	453
	りんご (可食部) ²⁾	0.25	471	80	86	460
	なし (果実)	0.25	572	78	75	565
	なし (可食部) ²⁾	0.25	572	83	76	565
	もも (果肉)	0.25	626	74	74	612
	もも (果実) ³⁾	0.25	626	73	76	610

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 ¹⁾ (%)	作物残留試験における 最長保存期間 (日)
	ぶどう (果実)	0.25	603	81	77	593
	かき (果実)	0.25	510	76	81	498
代謝物 Ja	いんげんまめ (乾燥子実)	0.25	467	89	78	448
代謝物 Ja	ばれいしょ (塊茎)	0.25	451	88	83	437
	てんさい (根部)	0.25	462	82	88	450
	たまねぎ (鱗茎)	0.25	481	89	90	477
	ねぎ (茎葉)	0.25	469	81	81	467
	みかん (果肉)	0.25	165	92	92	163
	みかん (果皮)	0.25	193	83	90	191
	なし (果実)	0.25	88	82	85	82
	なし (可食部) ²⁾	0.25	88	82	91	82
	かき (果実)	0.25	81	82	88	60
代謝物 Jb	いんげんまめ (乾燥子実)	0.25	467	81	85	448
	ばれいしょ (塊茎)	0.25	451	73	85	437
	てんさい (根部)	0.25	462	71	86	450
	たまねぎ (鱗茎)	0.25	481	78	85	477
	ねぎ (茎葉)	0.25	469	74	89	467
	みかん (果肉)	0.25	165	99	102	163
	みかん (果皮)	0.25	193	86	95	191
	なし (果実)	0.25	88	84	91	82
	なし (可食部) ²⁾	0.25	88	88	91	82
	かき (果実)	0.25	81	86	90	60

¹⁾: 添加回収試験の添加濃度は、インピルフルキサム、代謝物 B、代謝物 D、代謝物 E 及び代謝物 F は 0.1 mg/kg、代謝物 Ia、代謝物 Ib、代謝物 Ja 及び代謝物 Jb は 0.05 mg/kg

²⁾: 非可食部（花おち、しん及び果梗の基部）を除去したもの

³⁾: 種子を除去したもの

2.2.4 家畜

2.2.4.1 分析法

(1) インピルフルキサム、代謝物 Ja 及び代謝物 Jb の分析法

分析法①

分析試料をアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) 及びアセトニトリルで抽出し、LC-MS-MS で定量する。

分析法②

分析試料をアセトン及びアセトン/水 (1/1 (v/v)) で抽出し、LC-MS-MS で定量する。

分析法③

分析試料をヘキサン/アセトン (1/1 (v/v)) 及びアセトンで抽出し、アセトニトリル転溶後、LC-MS-MS で定量する。

分析法④

分析試料をヘキサン/アセトン (4/1 (v/v)) 及びアセトンで抽出し、アセトニトリル転溶後、LC-MS-MS で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-15～表 2.2-18 に示す。畜産物中のインピルフルキサム、代謝物 Ja 及び代謝物 Jb の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-15：家畜残留分析法①のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
インピルフルキサム	0.01	泌乳牛 (筋肉)	0.01	5	85	18
			0.5	5	102	1.5
		泌乳牛 (肝臓)	0.01	5	80	3.7
			0.5	5	85	1.0
		泌乳牛 (腎臓)	0.01	5	82	2.1
			0.5	5	88	4.5
		産卵鶏 (筋肉)	0.01	5	86	1.9
			0.5	5	102	4.5
		産卵鶏 (肝臓)	0.01	5	77	2.1
			0.5	5	75	7.4
代謝物 Ja	0.005	泌乳牛 (筋肉)	0.005	5	80	4.4
			0.25	5	108	1.7
		泌乳牛 (肝臓)	0.005	5	90	3.1
			0.25	5	101	0.7
		泌乳牛	0.005	5	84	2.5

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
		(腎臓)	0.25	5	97	4.2
		産卵鶏 (筋肉)	0.005	5	76	3.9
			0.25	5	88	4.3
		産卵鶏 (肝臓)	0.005	5	91	4.0
			0.25	5	85	7.0

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Jb	0.005	泌乳牛 (筋肉)	0.005	5	85	3.3
			0.25	5	108	1.1
		泌乳牛 (肝臓)	0.005	5	93	8.7
			0.25	5	101	1.1
		泌乳牛 (腎臓)	0.005	5	86	6.2
			0.25	5	97	2.7
		産卵鶏 (筋肉)	0.005	5	88	4.5
			0.25	5	104	3.8
		産卵鶏 (肝臓)	0.005	5	90	3.1
			0.25	5	86	7.7

表 2.2-16：家畜残留分析法②のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
インピルフルキサム	0.01	泌乳牛 (乳)	0.01	5	77	2.2
			0.5	5	83	3.9
代謝物 Ja	0.005	泌乳牛 (乳)	0.005	5	77	2.5
			0.25	5	89	3.7
代謝物 Jb	0.005	泌乳牛 (乳)	0.005	5	81	4.2
			0.25	5	89	4.8

表 2.2-17：家畜残留分析法③のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
インピルフルキサム	0.01	泌乳牛 (脂肪)	0.01	5	105	5.3
			0.5	5	104	2.9
		産卵鶏 (卵)	0.01	5	87	7.7
			0.5	5	95	2.7
代謝物 Ja	0.005	泌乳牛 (脂肪)	0.005	5	103	4.0
			0.25	5	103	3.8
		産卵鶏	0.005	5	68	8.8

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
		(卵)	0.25	5	79	1.1
代謝物 Jb	0.005	泌乳牛 (脂肪)	0.005	5	100	5.5
			0.25	5	101	2.5
		産卵鶏 (卵)	0.005	5	78	4.9
			0.25	5	90	2.1

表 2.2-18：家畜残留分析法④のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
インピルフルキサム	0.01	産卵鶏 (脂肪)	0.01	5	87	6.5
			0.5	5	98	6.0
代謝物 Ja	0.005	産卵鶏 (脂肪)	0.005	5	71	13
			0.25	5	80	8.0
代謝物 Jb	0.005	産卵鶏 (脂肪)	0.005	5	95	11
			0.25	5	96	7.7

(2) 代謝物 Ia (抱合体を含む) 及び代謝物 Ib (抱合体を含む) の分析法

分析法⑤

分析試料をアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) 及びアセトニトリルで抽出し、1 M 塩酸で加水分解 (100 °C、4 時間) 後、HLB カラムで精製し、LC-MS-MS で定量する。

分析法⑥

分析試料をアセトン及びアセトン/水 (1/1 (v/v)) で抽出し、1 M 塩酸で加水分解 (100 °C、4 時間) 後、HLB カラムで精製し、LC-MS-MS で定量する。

分析法⑦

分析試料をヘキサン/アセトン (1/1 (v/v)) 及びアセトンで抽出し、アセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) 転溶後、1 M 塩酸で加水分解 (100 °C、4 時間)、HLB カラムで精製し、LC-MS-MS で定量する。

分析法⑧

分析試料をヘキサン/アセトン (4/1 (v/v)) 及びアセトンで抽出し、アセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) 転溶後、1 M 塩酸で加水分解 (100 °C、4 時間)、HLB カラムで精製し、LC-MS-MS で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-19～表 2.2-22 に示す。畜産物中の代謝物 Ia 及び代謝物 Ib の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

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

表 2.2-19：家畜残留分析法⑤のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ia	0.005	泌乳牛 (筋肉)	0.005	5	91	5.4
			0.25	5	100	1.6

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ia	0.005	泌乳牛 (肝臓)	0.005	5	84	4.2
			0.25	5	93	2.8
		泌乳牛 (腎臓)	0.005	5	82	2.5
			0.25	5	93	4.3
		産卵鶏 (筋肉)	0.005	5	76	2.3
			0.25	5	89	2.8
		産卵鶏 (肝臓)	0.005	5	81	14
			0.25	4 ¹⁾	73	8.7
代謝物 Ib	0.005	泌乳牛 (筋肉)	0.005	5	88	6.2
			0.25	5	97	1.7
		泌乳牛 (肝臓)	0.005	5	80	2.4
			0.25	5	91	2.7
		泌乳牛 (腎臓)	0.005	5	81	4.6
			0.25	5	90	5.0
		産卵鶏 (筋肉)	0.005	5	77	3.5
			0.25	5	90	2.3
		産卵鶏 (肝臓)	0.005	5	85	16
			0.25	4 ¹⁾	72	8.4

¹⁾ : 5 分析のうち 1 分析について、Dixon Q-test の結果、外れ値として除外した。

表 2.2-20 : 家畜残留分析法⑥のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ia	0.005	泌乳牛 (乳)	0.005	5	80	6.4
			0.25	5	90	3.4
代謝物 Ib	0.005	泌乳牛 (乳)	0.005	5	77	8.5
			0.25	5	88	3.5

表 2.2-21 : 家畜残留分析法⑦のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ia	0.005	泌乳牛 (脂肪)	0.005	5	77	5.3
			0.25	5	92	8.3
		産卵鶏 (卵)	0.005	5	77	7.6
			0.25	5	78	9.5
代謝物 Ib	0.005	泌乳牛 (脂肪)	0.005	5	75	4.8
			0.25	5	92	8.7
		産卵鶏 (卵)	0.005	5	75	3.6
			0.25	5	79	8.7

表 2.2-22：家畜残留分析法⑧のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物 Ia	0.005	産卵鶏 (脂肪)	0.005	5	74	6.4
			0.25	5	80	8.7
代謝物 Ib	0.005	産卵鶏 (脂肪)	0.005	5	79	5.1
			0.25	5	82	8.5

2.2.4.2 保存安定性

泌乳牛の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳並びに産卵鶏の筋肉、脂肪、肝臓及び卵を用いて実施した冷凍保存（＜0℃）下におけるインピルフルキサム、代謝物 Ia、代謝物 Ib、代謝物 Ja 及び代謝物 Jb の保存安定性試験の報告書を受領した。

分析法は 2.2.4.1 に示した家畜残留分析法を用いた。

結果概要を表 2.2-23 に示す。残存率は添加回収率による補正を行っていない。いずれの試料についてもインピルフルキサム、代謝物 Ia、代謝物 Ja 及び代謝物 Jb は安定（≥ 70 %）であった。代謝物 Ib については、産卵鶏の筋肉において残存率が 69 %と 70 %を下回ったが、その程度は小さく、家畜残留試験の結果に影響を与えるものではないと判断した。

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

表 2.2-23：畜産物中における保存安定性試験の結果概要

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 ¹⁾ (%)	家畜残留試験における 最長保存期間 (日)
インピルフルキサム	泌乳牛 (筋肉)	0.1	29	85	92	21
	泌乳牛 (脂肪)	0.1	31	92	99	30
	泌乳牛 (肝臓)	0.1	29	78	84	19
	泌乳牛 (腎臓)	0.1	29	78	88	19
	泌乳牛 (乳)	0.1	75	83	101	67
	産卵鶏 (筋肉)	0.1	40	85	92	35
	産卵鶏 (脂肪)	0.1	49	79	82	45
	産卵鶏 (肝臓)	0.1	40	79	82	37
	産卵鶏 (卵)	0.1	90	78	94	85
代謝物 Ia	泌乳牛 (筋肉)	0.05	29	86	89	21
	泌乳牛 (脂肪)	0.05	31	81	87	30

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 ¹⁾ (%)	家畜残留試験における 最長保存期間 (日)
代謝物 Ia	泌乳牛 (肝臓)	0.05	29	77	81	19
	泌乳牛 (腎臓)	0.05	29	77	87	19
	泌乳牛 (乳)	0.05	75	86	93	67
	産卵鶏 (筋肉)	0.05	40	77	85	35
	産卵鶏 (脂肪)	0.05	49	78	71	45
	産卵鶏 (肝臓)	0.05	40	87	94	37
	産卵鶏 (卵)	0.05	90	86	97	85
代謝物 Ib	泌乳牛 (筋肉)	0.05	29	84	86	21
	泌乳牛 (脂肪)	0.05	31	80	86	30
	泌乳牛 (肝臓)	0.05	29	74	76	19
	泌乳牛 (腎臓)	0.05	29	72	83	19
	泌乳牛 (乳)	0.05	75	78	85	67
	産卵鶏 (筋肉)	0.05	40	69	82	35
	産卵鶏 (脂肪)	0.05	49	77	67	45
	産卵鶏 (肝臓)	0.05	40	82	92	37
	産卵鶏 (卵)	0.05	90	83	95	85
代謝物 Ja	泌乳牛 (筋肉)	0.05	29	91	99	21
	泌乳牛 (脂肪)	0.05	31	93	101	30
	泌乳牛 (肝臓)	0.05	29	85	96	19
	泌乳牛 (腎臓)	0.05	29	86	100	19
	泌乳牛 (乳)	0.05	75	90	112	67
	産卵鶏 (筋肉)	0.05	40	88	92	35
	産卵鶏 (脂肪)	0.05	49	91	93	45
	産卵鶏 (肝臓)	0.05	40	90	91	37
	産卵鶏 (卵)	0.05	90	74	89	85
代謝物 Jb	泌乳牛 (筋肉)	0.05	29	92	98	21

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 ¹⁾ (%)	家畜残留試験における 最長保存期間 (日)
代謝物 Jb	泌乳牛 (脂肪)	0.05	31	92	100	30
	泌乳牛 (肝臓)	0.05	29	89	95	19
	泌乳牛 (腎臓)	0.05	29	90	99	19
	泌乳牛 (乳)	0.05	75	90	112	67
	産卵鶏 (筋肉)	0.05	40	87	94	35
	産卵鶏 (脂肪)	0.05	49	94	92	45
	産卵鶏 (肝臓)	0.05	40	90	92	37
	産卵鶏 (卵)	0.05	90	70	82	85

¹⁾：添加回収試験の添加濃度は、インピルフルキサムは 0.1 mg/kg、代謝物 Ia、代謝物 Ib、代謝物 Ja 及び代謝物 Jb は 0.05 mg/kg

2.2.5 土壌

2.2.5.1 分析法

(1) 水田土壌

分析試料をアセトン/水 (4/1 (v/v)) 及びアセトン/0.5 M 塩酸 (4/1 (v/v)) で抽出し、酢酸エチル及び 5 %塩化ナトリウムで液々分配後、酢酸エチル相を分取し、LC-MS-MS で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-24 に示す。水田土壌中のインピルフルキサムの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-24：水田土壌分析法のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
インピルフルキサム	0.005	壤土	0.005	3	96	1.8
			0.05	3	90	0.0
			5	3	95	0.6
		シルト質 壤土	0.005	3	97	2.1
			0.05	3	92	1.3
			5	3	88	1.7

(2) 畑地土壌

分析試料をアセトン/水 (4/1 (v/v)) 及びアセトン/0.5 M 塩酸 (4/1 (v/v)) で抽出し、酢酸エチル及び 5 %塩化ナトリウムで液々分配後、酢酸エチル相を分取し、LC-MS-MS で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-25 に示す。畑地土壌中のインピルフルキサムの

分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-25：畑地土壌分析法のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
インピルフルキサム	0.01	火山灰壤土	0.01	3	106	1.4
			0.1	3	96	0.6
			3	3	99	2.7
		沖積壤土	0.01	3	106	1.4
			0.1	3	96	1.8
			2	3	100	1.0
		風積砂土	0.01	3	117	1.7
			0.1	3	97	3.3
			1	3	98	1.0
		火山灰 埴壤土	0.01	3	102	1.7
			0.1	3	95	2.2
			2	3	97	0.6
		洪積埴壤土	0.01	3	100	3.5
			0.1	3	99	0.6
			1	3	97	1.0

2.2.5.2 保存安定性

(1) 水田土壌

壤土及びシルト質壤土を用いて実施した-20℃におけるインピルフルキサムの保存安定性試験の報告書を受領した。

分析法は2.2.5.1に示した水田土壌分析法を用いた。

試験結果の概要を表2.2-26に示す。いずれの試料についても、インピルフルキサムは安定(≥70%)であった。

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

表 2.2-26：水田土壌試料中における保存安定性試験の結果概要

分析対象	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 (%)	土壌残留試験における 最長保存期間 (日)
インピルフルキサム	壤土	0.05	60	88	—	49
	シルト質壤土	0.05	24	90	—	14

(2) 畑地土壌

火山灰壤土、沖積壤土、風積砂土、火山灰埴壤土及び洪積埴壤土を用いて実施した-20℃におけるインピルフルキサムの保存安定性試験の報告書を受領した。

分析法は 2.2.5.1 に示した畑地土壌分析法を用いた。

試験結果の概要を表 2.2-27 に示す。いずれの試料についても、インピルフルキサムは安定 ($\geq 70\%$) であった。

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

表 2.2-27：畑地土壌試料中における保存安定性試験の結果概要

分析対象	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 (%)	土壌残留試験における 最長保存期間 (日)
インピル フルキサム	火山灰壤土	0.1	61	92	—	36
	沖積壤土	0.1	63	92	—	44
	風積砂土	0.1	30	98	—	28
	火山灰埴壤土	0.1	35	96	—	30
	洪積埴壤土	0.1	33	94	—	27

2.2.6 田面水

2.2.6.1 分析法

分析試料を HLB ミニカラムで精製し、液体クロマトグラフ質量分析 (LC-MS) で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-28 に示す。田面水中のインピルフルキサムの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-28：田面水分析法のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/L)	分析試料	添加濃度 (mg/L)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
インピルフルキサム	0.001	田面水 (砂質埴壤土)	0.001	3	90	8.3
			0.05	3	96	1.6
			0.6	3	97	0.6
		田面水 (シルト質壤土)	0.001	3	90	4.8
			0.05	3	97	1.0
			0.6	3	96	2.2

2.2.6.2 保存安定性

水質汚濁性試験においては、試料採取当日に分析が行われていることから、保存安定性試験は不要と判断した。

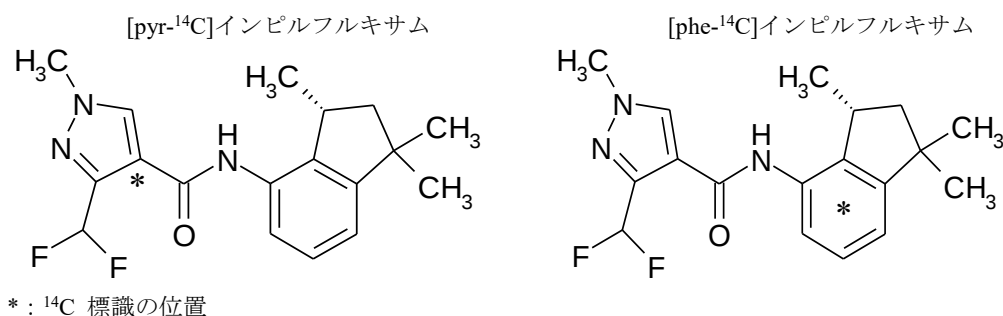
2.3 ヒト及び動物の健康への影響

2.3.1 ヒト及び動物の健康への影響

2.3.1.1 動物代謝

ピラゾリル基の4位の炭素を ^{14}C で標識したインピルフルキサム（以下「[pyr- ^{14}C]インピルフルキサム」という。）及びフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したインピルフルキサム（以下「[phe- ^{14}C]インピルフルキサム」という。）を用いて実施した動物代謝試験の報告書を受領した。

放射性物質濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合には、インピルフルキサム換算で表示した。



食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20180621045>）を以下（１）及び（２）に転記する。

（１）ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に [pyr- ^{14}C]インピルフルキサムを 1 mg/kg 体重（以下 [2.3.1.1（１）及び（２）] において「低用量」という。）又は 150 mg/kg 体重（以下 [2.3.1.1（１）] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 2.3-1 に示されている。

血漿中放射性物質は、低用量群においては投与 1 時間後、高用量群においては投与 8～24 時間後に $C_{\max}$ に達した。高用量投与群において、雄に比べて雌で $T_{\max}$ 及び $T_{1/2}$ が長く、AUC の値が高かった。

表 2.3-1：血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg体重		150 mg/kg体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	1	1	8	24
C _{max} (µg/g)	0.161	0.144	8.0	7.2
T _{1/2} (hr)	13	12	14	17
AUC _t (hr µg/g)	1.77	1.63	270	382

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [2.3.1.1 (1) ④ b.] における尿及び胆汁中排泄率から、投与後 72 時間の吸収率は、低用量単回投与群の雄で 96.5 %、雌で 95.3 %と算出された。

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]インピルフルキサムを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射性物質濃度は表 2.3-2 に示されている。

残留放射性物質濃度は、いずれの投与群においても T_{max} 付近では消化管、肝臓及び腎臓に高く認められたが、投与 168 時間後には全ての臓器及び組織で顕著に低下した。

表 2.3-2：主要臓器及び組織における残留放射性物質濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与168時間後
1 mg/kg体重	雄	小腸(3.38)、胃(3.18) ^b 、肝臓(1.51)、腎臓(1.04)、副腎(0.769)、脾臓(0.365)、心臓(0.358)、肺(0.318)、顎下腺(0.304)、下垂体(0.295)、盲腸(0.274)、甲状腺(0.262)、血漿(0.260)	体毛及び皮膚(0.008)、骨(0.006)、血球(0.005)、肝臓(0.005)、その他(<LOQ)
	雌	胃(5.37)、小腸(1.93)、肝臓(1.69)、腎臓(1.12)、副腎(1.06)、心臓(0.678)、脾臓(0.578)、甲状腺(0.531)、顎下腺(0.506)、肺(0.457)、卵巣(0.417)、下垂体(0.350)、筋肉(0.339)、大腸(0.320)、脾臓(0.306)、脂肪(0.305)、脊髓(0.281)、脳(0.279)、子宮(0.263)、胸腺(0.241)、骨髓(0.237)、体毛及び皮膚(0.234)、盲腸(0.229)、血漿(0.205)	骨(0.014)、体毛及び皮膚(0.008)、血球(0.003)、肝臓(0.003)、その他(<LOQ)
150 mg/kg体重	雄	小腸(158)、胃(140)、盲腸(73.3)、肝臓(54.1)、腎臓(48.5)、副腎(37.0)、大腸(36.8)、脂肪(18.8)、脾臓(18.1)、肺(15.0)、心臓(14.0)、甲状腺(13.4)、顎下腺(13.1)、下垂体(12.7)、血漿(10.6)	肝臓(0.7)、血球(0.5)、体毛及び皮膚(0.3)、その他(<LOQ)
	雌	小腸(182)、胃(160)、盲腸(146)、大腸(78.4)、肝臓(44.6)、脂肪(27.4)、副腎(25.1)、腎臓(21.1)、脾臓(15.0)、肺(13.8)、心臓(12.1)、卵巣(11.4)、顎下腺(10.8)、甲状腺(10.4)、下垂体(10.2)、体毛及び皮膚(7.8)、脊髓(7.8)、脾臓(7.3)、骨髓(7.0)、血漿(6.4)	肝臓(0.5)、その他(<LOQ)

<LOQ：定量限界未満

a：低用量投与群では雌雄とも 1 時間後、高用量投与群では雄で 8 時間後、雌で 24 時間後

b：3 匹の平均値

③ 代謝

排泄試験 [2.3.1.1 (1) ④ a.及び b.]で得られた尿、糞及び胆汁並びに分布試験 [2.3.1.1 (1) ②] で得られた血漿、肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 2.3-3 に、血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 2.3-4 に示されている。

尿、糞及び胆汁中において、未変化のインピルフルキサムは糞中でのみ最大 1.7 %TAR 認められた。いずれの試料においても多くの代謝物が認められ、主要代謝物は尿では J、L、M 及び N、糞では L、胆汁では I、K 及び O のグルクロン酸抱合体であった。

血漿、肝臓及び腎臓においては、未変化のインピルフルキサムのほか、代謝物 A、B、I、J、K、O 等多くの代謝物が認められた。

インピルフルキサムの異性化は認められなかった。

ラットにおけるインピルフルキサムの主要代謝経路は、①インダン環 1 位のメチル基の水酸化による代謝物 I、N の生成及びそれに続く代謝物 I のカルボン酸への酸化による代謝物 J の生成、②代謝物 J、N の N-脱メチル化による代謝物 L、M の生成であり、その後グルクロン酸抱合を受けると考えられた。ほかにインダン環 3 及び 7 位の水酸化も考えられた。

表 2.3-3 : 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	採取時間 (日)	試料	インピル フルキサム	代謝物 ^a
[pyr- ¹⁴ C] インピル フルキサム	1 mg/kg 体重	雄	0-2	尿	ND	J(15.0)、N(11.0)、M(10.5)、L(10.2)、P(3.0)、K/O(1.9)、Iグルクロン酸抱合体(0.9)、Kグルクロン酸抱合体(0.7)、未同定(5.9)
			0-3	糞	0.8	M(6.8)、L(3.5)、P(2.8)、K/O(2.6)、Kグルクロン酸抱合体(2.2)、I(2.1)、N(2.0)、Iグルクロン酸抱合体(1.8)、J(1.7)、A(1.1)、C(1.1)、未同定(4.6)
		雌	0-2	尿	ND	L(21.1)、J(10.5)、M(7.2)、N(6.3)、Kグルクロン酸抱合体(4.8)、P(3.4)、Iグルクロン酸抱合体(1.8)、K/O(1.8)、未同定(2.8)
			0-3	糞	1.2	K/O(6.3)、M(4.7)、Iグルクロン酸抱合体(4.6)、Kグルクロン酸抱合体(4.6)、L(4.5)、P(3.0)、I(0.8)、J(0.7)、N(0.5)、C(0.3)、A(0.2)、未同定(3.2)
	150 mg/kg 体重	雄	0-3	尿	ND	L(13.4)、J(13.0)、K/O(3.4)、P(3.1)、N(3.0)、M(1.6)、Kグルクロン酸抱合体(1.4)、Iグルクロン酸抱合体(1.1)、未同定(7.9)
			0-5	糞	0.9	L(10.6)、K/O(7.8)、I(4.1)、P(3.0)、J(2.4)、Iグルクロン酸抱合体(1.7)、N(1.7)、M(1.1)、A(1.0)、C(0.8)、Kグルクロン酸抱合体(0.8)、未同定(5.9)
		雌	0-3	尿	ND	L(17.5)、J(8.8)、Kグルクロン酸抱合体(6.3)、P(3.8)、M(3.1)、N(2.9)、Iグルクロン酸抱合体(2.6)、K/O(2.1)、未同定(5.0)
			0-5	糞	0.7	N(7.3)、K/O(5.3)、L(5.2)、Iグルクロン酸抱合体(4.9)、M(2.3)、A(2.2)、Kグルクロン酸抱合体(2.2)、P(2.1)、I(1.0)、J(1.0)、C(0.5)、未同定(3.4)

[phe- ¹⁴ C] インピルフルキサム	1 mg/kg 体重	雄	0-2	尿	ND	J(14.0)、L(8.4)、N(8.0)、M(7.2)、P(2.5)、K/O(2.0)、Iグルクロン酸抱合体(1.3)、Kグルクロン酸抱合体(0.9)、未同定(4.4)
			0-3	糞	0.5	L(5.2)、M(4.9)、P(4.3)、I(2.9)、K/O(2.9)、N(2.3)、J(2.1)、Kグルクロン酸抱合体(2.1)、Iグルクロン酸抱合体(1.9)、C(1.0)、A(0.7)、未同定(3.7)
		雌	0-2	尿	ND	L(21.2)、J(12.3)、M(6.8)、N(6.1)、K/O(4.1)、Kグルクロン酸抱合体(2.1)、P(1.7)、Iグルクロン酸抱合体(0.7)、未同定(2.9)
			0-2	糞	1.7	L(8.7)、K/O(8.6)、M(4.6)、J(2.4)、Iグルクロン酸抱合体(1.4)、N(0.8)、I(0.7)、P(0.7)、Kグルクロン酸抱合体(0.3)、未同定(1.3)
[pyr- ¹⁴ C] インピルフルキサム	1 mg/kg 体重	雄	0-1	尿	ND	J(5.7)、N(5.6)、M(3.7)、P(3.6)、L(2.2)、Kグルクロン酸抱合体(1.4)、Iグルクロン酸抱合体(1.3)、K/O(0.6)、未同定(2.4)
			0-2	糞	ND	M(0.7)、N(0.7)、未同定(0.8)
			0-1	胆汁	ND	Iグルクロン酸抱合体(29.0)、Kグルクロン酸抱合体/Oグルクロン酸抱合体(20.2)、M(4.2)、J(3.2)、L(2.5)、K/O(1.9)、I(1.1)、N(0.5)、P(0.4)、未同定(5.5)
		雌	0-1	尿	ND	J(8.7)、L(7.5)、Kグルクロン酸抱合体(7.3)、N(6.4)、M(6.0)、P(5.5)、Iグルクロン酸抱合体(3.1)、K/O(0.7)、未同定(2.6)
			0-5	糞	ND	M(1.9)、N(0.4)
			0-1	胆汁	ND	Kグルクロン酸抱合体/Oグルクロン酸抱合体(21.1)、Iグルクロン酸抱合体(14.5)、M(2.0)、L(1.9)、K/O(0.8)、J(0.6)、I(0.5)、P(0.1)、未同定(5.2)

ND：検出されず

a：代謝物 I は異性体（代謝物 Ia 及び Ib）の合計、代謝物 J は異性体（代謝物 Ja 及び Jb）の合計

表 2.3-4：血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物（μg/g）

標識体	投与量	性別	採取時間 (時間)	試料	総放射性 物質	インピル フルキサム	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] インピルフルキサム	1 mg/kg 体重	雄	1	血漿	0.26	0.01	J(0.08)、K/O(0.06)、I(0.04)、N(0.03)、L(0.02)、A(0.01)、B(0.01)
				肝臓	1.51	0.24	K/O(0.26)、I(0.24)、J(0.19)、N(0.08)、A(0.07)、M(0.06)、C(0.05)、L(0.05)、P(0.05)、B(0.04)、Kグルクロン酸抱合体(0.04)、未同定(0.08)
				腎臓	1.04	0.09	J(0.25)、K/O(0.12)、L(0.09)、I(0.08)、N(0.08)、P(0.05)、A(0.04)、C(0.04)、Iグルクロン酸抱合体(0.04)、B(0.02)、M(0.02)、未同定(0.07)
		雌	1	血漿	0.20	0.03	J(0.06)、I(0.05)、A(0.02)、K/O(0.02)、N(0.02)
				肝臓	1.69	0.40	K/O(0.25)、A(0.23)、I(0.23)、J(0.11)、Kグルクロン酸抱合体(0.07)、P(0.06)、N(0.05)、C(0.04)、B(0.03)、未同定(0.17)
				腎臓	1.12	0.26	A(0.17)、J(0.15)、K/O(0.13)、L(0.09)、I(0.07)、N(0.05)、C(0.04)、M(0.04)、未同定(0.08)
	150 mg/kg 体重	雄	8	血漿	11	ND	J(11)
				肝臓	54	14	I(10)、J(10)、K/O(8)、C(5)、A(4)
				腎臓	48	6	J(24)、L(11)、K/O(6)
		雌	24	血漿	6	6	—
				肝臓	45	18	K/O(14)、A(11)
				腎臓	21	8	J(7)、A(6)

注) 定量限界値は各用量群で異なる。

ND：検出されず —：代謝物は検出されなかった。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]インピルフルキサムを低用量若しくは高用量又は[phe-¹⁴C]インピルフルキサムを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2.3-5 に示されている。

投与放射性物質は、いずれの投与群においても投与後 72 時間以内に約 90 %以上が尿及び糞中に排泄された。

[pyr-¹⁴C]インピルフルキサム低用量投与群では、投与後 1 日の呼気中排泄が測定されたが、雌雄とも呼気中に放射性物質は検出されなかった。

表 2.3-5：投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	投与量	採取時間	雄		雌	
			尿	糞	尿	糞
[pyr- ¹⁴ C] インピルフルキサム	1 mg/kg 体重	0-6時間	29.5	NA	23.6	NA
		0-12時間	43.3	NA	41.3	NA
		0-1日	56.4	15.9	54.6	12.9
		0-3日	59.5	41.2	60.6	39.7
		0-7日	59.7	42.2	61.0	40.7
[pyr- ¹⁴ C] インピルフルキサム	150 mg/kg 体重	0-6時間	4.6	NA	2.9	NA
		0-12時間	10.2	NA	6.8	NA
		0-1日	30.9	8.0	20.0	2.5
		0-3日	47.8	43.2	52.0	37.1
		0-7日	49.5	49.3	53.3	43.6
[phe- ¹⁴ C] インピルフルキサム	1 mg/kg 体重	0-6時間	26.3	NA	33.7	NA
		0-12時間	38.3	NA	45.7	NA
		0-1日	46.3	28.8	55.1	24.1
		0-3日	49.1	47.1	58.4	39.0
		0-7日	49.2	47.9	58.5	39.4

NA：分析されず

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[pyr-¹⁴C]インピルフルキサムを低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 時間の胆汁中排泄率は表 2.3-6 に示されている。

投与放射性物質は、投与後 72 時間において雄で 73.6 %TAR、雌で 46.9 %TAR が胆汁中に排泄された。

表 2.3-6：投与後 72 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

採取時間	雄			雌		
	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
0-6時間	33.7	13.7	NA	36.5	29.5	NA
0-12時間	61.6	23.5	NA	45.6	44.0	NA
0-1日	68.6	26.5	1.6	46.6	47.8	1.5
0-3日	73.6 ^a	22.9 ^a	2.6 ^a	46.9	48.4	2.8

NA：分析されず

a：3 匹の平均値

(2) ラット②

① 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]インピルフルキサムを低用量で 14 日間経口投与（以下 [2.3.1.1 (2)] において「反復経口投与」という。）して、血中濃度推移が検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 2.3-7 に示されている。

血漿中放射性物質は、最終投与 1～2 時間後に C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 9～12 時間であった。

表 2.3-7：血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg体重	
性別	雄	雌
T_{max} (hr)	1	2
C_{max} (μg/g)	0.198	0.214
$T_{1/2}$ (hr)	12	9
AUC_t (hr μg/g)	2.04	2.10

注) 最終投与後の結果

② 分布

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]インピルフルキサムを低用量で反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射性物質濃度は表 2.3-8 に示されている。

残留放射性物質は肝臓及び消化管で認められたが、最大で 0.035 μg/g であった。

表 2.3-8：主要臓器及び組織における残留放射性物質濃度 (μg/g)

投与量	性別	投与7日後
1 mg/kg体重	雄	肝臓(0.035)、血球(0.026)、盲腸(0.019)、体毛及び皮膚(0.011)、その他(<LOQ)
	雌	盲腸(0.024)、肝臓(0.020)、大腸(0.020)、胃(0.013)、小腸(0.007)、その他(<LOQ)

<LOQ：定量限界未満

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [2.3.1.1 (2) ④] で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 2.3-9 に示されている。

未変化のインピルフルキサムは尿中では認められず、糞中で最大 0.3 %TAR 認められた。いずれの試料においても単回経口投与と同様に多くの代謝物が認められ、代謝物のプロファイルは雌雄とも投与後 0～3 日と 11～14 日で類似していた。

表 2.3-9：尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	採取時間 (日)	性別	試料	インピル フルキサム	代謝物 ^a
[pyr- ¹⁴ C] インピル フルキサム	0-3	雄	尿	ND	J(1.6)、L(0.8)、N(0.7)、P(0.5)、K/O(0.4)、M(0.3)、Kグルクロン酸抱合体(0.2)、Iグルクロン酸抱合体(0.1)、未同定(1.1)
			糞	0.1	K/O(1.4)、Iグルクロン酸抱合体(0.8)、I(0.7)、J(0.6)、L(0.6)、N(0.5)、P(0.5)、M(0.4)、C(0.3)、A(0.1)、Kグルクロン酸抱合体(0.1)、未同定(2.0)
		雌	尿	ND	L(2.7)、J(1.5)、M(0.9)、Kグルクロン酸抱合体(0.6)、N(0.6)、P(0.4)、K/O(0.3)、Iグルクロン酸抱合体(0.2)、未同定(2.6)
			糞	0.1	K/O(1.8)、Iグルクロン酸抱合体(1.5)、L(1.1)、Kグルクロン酸抱合体(0.9)、M(0.7)、A(0.5)、N(0.4)、J(0.1)
	11-14	雄	尿	ND	J(2.0)、L(1.4)、N(0.9)、K/O(0.7)、P(0.6)、M(0.4)、Iグルクロン酸抱合体(0.2)、Kグルクロン酸抱合体(0.1)、未同定(2.7)
			糞	0.3	Iグルクロン酸抱合体(1.7)、L(1.5)、K/O(1.2)、J(0.8)、I(0.6)、M(0.5)、N(0.5)、P(0.4)、C(0.3)、Kグルクロン酸抱合体(0.3)、A(0.2)、未同定(2.3)
		雌	尿	ND	L(3.1)、J(1.6)、Kグルクロン酸抱合体(1.0)、M(0.9)、P(0.9)、N(0.8)、K/O(0.7)、未同定(3.1)
			糞	ND	Iグルクロン酸抱合体(2.0)、Kグルクロン酸抱合体(1.7)、L(1.7)、K/O(1.4)、M(0.9)、A(0.3)、J(0.3)、I(0.2)、未同定(0.3)

ND：検出されず

a：代謝物 I は異性体（代謝物 Ia 及び Ib）の合計、代謝物 J は異性体（代謝物 Ja 及び Jb）の合計

④ 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]インピルフルキサムを低用量で反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与開始後 20 日の尿及び糞中排泄率は表 2.3-10 に示されている。

投与開始後 20 日で雄では尿中に 33.0 %TAR、糞中に 61.5 %TAR、雌では尿中に 51.6 %、糞中に 44.8 %TAR 排泄された。

表 2.3-10：投与開始後 20 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

採取時間	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
0-1日	1.8	1.7	3.2	1.4
0-3日	5.7	9.5	9.9	8.0
0-7日	12.6	26.5	23.5	20.2
0-14日	32.3	57.3	51.2	43.0
0-20日	33.0	61.5	51.6	44.8

2.3.1.2 急性毒性

インピルフルキサム原体を用いて実施した急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20180621045>）を以下（１）及び（２）に転記する。

（１）急性毒性試験

インピルフルキサム（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。
 結果は表 2.3-11 に示されている。

表 2.3-11：急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar Hannover ラット 雌3匹 ^b		50～300	投与量：50、300 mg/kg体重 300 mg/kg体重：失調性歩行(投与2～4時間) 50 mg/kg体重以上：自発運動低下(投与2時間) 300 mg/kg体重で死亡例
	Wistar Hannover ラット 雌6匹 ^c		180	投与量：57、180、570 mg/kg体重 180 mg/kg体重以上：自発運動低下及び失調性歩行(投与30分～4時間) 180 mg/kg体重以上で死亡例
経皮 ^d	Wistar Hannover ラット 雌雄各5匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^e	Wistar Hannover ラット 雌雄各5匹	LC ₅₀ (mg/L)		雄：症状なし 雌：歩行失調、側臥位、自発運動低下
		>2.61	>2.61	雄：死亡例なし 雌：2.61 mg/L で死亡例

／：実施されず

a：溶媒として、0.5%MC 水溶液が用いられた。

b：毒性等級法による評価

c：上げ下げ法による評価

d：24 時間閉塞貼付

e：4 時間鼻部暴露

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

インピルフルキサム（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。眼刺激性試験では、投与 24 時間後に結膜の軽度の発赤及び浮腫並びに眼脂が認められたが、48 時間後には消失した。皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性（Maximization 法）試験が実施され、皮膚感作性は陰性であった。

2.3.1.3 短期毒性

インピルフルキサム原体を用いて実施した 90 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間反復経皮投与毒性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20180621045>) を以下 (1) から (4) に転記する。

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、500、2,000 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 2.3-12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 2.3-12 : 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	9.72	31.7	123	255
	雌	11.5	37.5	144	292

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-13 に示されている。

2,000 ppm 以上投与群の雄で近位尿細管上皮硝子滴沈着が認められたが、免疫組織学的検査において α_{2u} -グロブリンの沈着であることが確認されており、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

2,000 ppm 以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄 : 31.7 mg/kg 体重/日、雌 : 37.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 2.3-13 : 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
4,000 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・P増加 ・尿pH低下	・切迫と殺(1例:投与9週)[自発運動低下、ひきずり歩行、呼吸緩徐、立毛及び四肢拘縮] ・前肢握力低下 ・尿pH低下 ・肝絶対重量増加 ・副腎皮質空胞化 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
2,000 ppm以上	・GGT増加 ・肝比重量*増加 ・び慢性肝細胞肥大^a	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・GGT増加 ・肝比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・卵巣間質腺空胞化
500 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[] : 切迫と殺で認められた所見

a : 2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

* : 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、800、3,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 2.3-14 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 2.3-14：90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	27.2	111	491	973
	雌	31.7	130	559	1,100

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-15 に示されている。

3,500 ppm 投与群の雌で肝比重量増加及びび慢性肝細胞肥大が認められたが、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ため、適応性変化であると考えられた。

3,500 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化等が、雌で Alb 減少等が認められたため、本試験における無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：111 mg/kg 体重/日、雌：130 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 2.3-15：90 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	・ A/G比低下 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・ Glob及びT.Chol増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大
3,500 ppm以上	・ Glob増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化^a	・ Alb減少 ・ A/G比低下
800 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、40、160 及び 700/500 mg/kg 体重/日*）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

*：最高用量群は 700 mg/kg 体重/日の用量で開始したが、体重増加抑制が著しく、摂餌量減少及び嘔吐も認められたため、投与 3 週で検体投与が中止され、投与 4 週から 500 mg/kg 体重/日に変更された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-16 に示されている。

40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加並びにび慢性肝細胞肥大が認められたが、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ため、適応性変化であると考えられた。

160 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められたため、本試験における無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 2.3-16：90 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
700/500 mg/kg体重/日	・切迫と殺(1例：投与9週)[斜頸、起立不能、自発運動低下、よろめき歩行、痙攣、嘔吐] ・よろめき歩行(投与6週以降) ・体重減少/増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・T.Chol減少 ・Na増加 ・尿pH低下 ・脾臓うっ血^a ・腎近位尿細管上皮空胞化^a ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・視神経線維変性^{a,b}	・切迫と殺(2例：8及び9週)[よろめき歩行、痙攣、嘔吐、赤色尿、眼球黄色化、口腔粘膜黄色化、尿黄褐色化、尿Bil増加] ・よろめき歩行(投与16週以降) ・体重減少/増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・Ca減少 ・脾臓うっ血^a ・び慢性肝細胞単細胞壊死^a ・肝外胆管炎^a ・クッパー細胞褐色色素沈着^{a,c} ・胆嚢結石^a ・副腎束状帯細胞空胞化^a ・視神経線維変性^b
160 mg/kg体重/日以上	・嘔吐(投与1日以降) ・Ret減少^a ・PT延長 ・ALP、ALT_a及びGGT増加 ・TP、Alb、Glob、Glc及びCa減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・前立腺絶対及び比^d重量減少 ・胆嚢結石^a ・び慢性肝細胞肥大^d ・腎近位尿細管上皮肥大^a ・腎近位尿細管上皮細胞質内好酸性封入体^a ・副腎束状帯細胞空胞化^a	・嘔吐(投与1日以降) ・Ret減少^e ・ALP、ALT^a及びGGT増加 ・TP、Alb及びGlc減少 ・A/G比低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大^d ・肝細胞細胞質内好酸性封入体^a
40 mg/kg体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[]：切迫と殺で認められた所見

a：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

b：700/500 mg/kg 体重/日投与群の雄3例、雌4例、160 mg/kg 体重/日投与群の雌1例で認められたが、1年間慢性毒性試験 [2.3.1.5 (1)] の対照群でも1例認められることから、160 mg/kg 体重/日投与群の変化は検体投与の影響ではないと判断した。また、700/500 mg/kg 体重/日投与群の変化は軽微であり、眼球の病理組織学的検査において視神経以外に変化が認められないこと及び眼科学的検査で変化が認められないことから、機能的な影響を及ぼさなかったと判断した。

c：鉄染色でヘモジデリンであることを確認

d：700/500 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

e：160 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

2.3.1.4 遺伝毒性

インピルフルキサム原体を用いて実施した復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験及び遺伝子突然変異試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20180621045>）を以下（1）に転記する。

(1) 遺伝毒性試験

インピルフルキサム（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 2.3-17 に示されているとおり全て陰性であったことから、インピルフルキサムに遺伝毒性はないものと考えられた。

表 2.3-17：遺伝毒性試験の結果概要（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 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA株)	19.5～625 µg/プレート (+/-S9) (TA100, TA1535, TA1537) ^a 313～5,000 µg/プレート (+/-S9) (TA98, WP2 uvrA)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)	①32.5～130 µg/mL(-S9) 42.5～170 µg/mL(+S9) (6時間処理、18時間培養後標本作製) ②0.188～1.50 µg/mL(-S9) (24時間処理後標本作製) 42.5～170 µg/mL(+S9) (6時間処理、18時間培養後標本作製)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) (Hprt遺伝子)	①6.5～39.0 µg/mL(-S9) 13.0～78.0 µg/mL(+S9) (4時間処理) ②13.0～78.0 µg/mL(-S9) (4時間処理) 6.5～65.0 µg/mL(+S9) (24時間処理)	陰性
in vivo	小核試験 ICRマウス (骨髄細胞) (一群雌雄各5匹)	200、400、800 mg/kg体重 (単回経口投与24時間後に採取、800 mg/kg体重 投与群では投与24及び48時間後に採取)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：用量設定試験において生育阻害が認められた用量に基づき、最高用量が設定された。

2.3.1.5 長期毒性及び発がん性

インピルフルキサム原体を用いて実施した 1 年間反復経口投与毒性試験、1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験及び発がん性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fscii/evaluationDocument/show/kya20180621045>）を以下（1）から（3）に転記する。

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、6、30 及び 160 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。投与 1 日並びに投与 13、26 及び 52 週に採血して、インピルフルキサムの血漿中濃度が測定された（結果は表 2.3-18 及び表 2.3-19 参照）。

表 2.3-18 : インピルフルキサムの血漿中濃度 (µg/mL)

採取日	投与後 時間 (hr)	投与群 (mg/kg体重/日)							
		雄				雌			
		2	6	30	160	2	6	30	160
投与 1日	投与前	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	2	<0.004	0.009	0.173	0.917	<0.004	0.007	0.252	0.534
	4	<0.004	0.009	0.652	0.630	<0.004	<0.004	0.166	0.748
	7	<0.004	0.005	0.409	0.806	<0.004	0.096	0.202	0.794
	24	<0.004	<0.004	0.004	0.025	<0.004	<0.004	<0.004	0.050
投与 13週	投与前	<0.004	<0.004	0.013	0.110	<0.004	<0.004	0.009	0.135
	2	<0.004	0.050	0.293	0.072	<0.004	0.006	0.008	0.265
	4	<0.004	0.014	0.130	0.397	<0.004	0.004	0.034	0.555
	7	<0.004	<0.004	0.081	0.936	<0.004	0.006	0.025	0.331
	24	<0.004	<0.004	0.005	0.057	<0.004	<0.004	<0.004	0.014
投与 26週	投与前	<0.004	<0.004	0.027	0.093	<0.004	<0.004	0.007	0.061
	2	<0.004	0.041	0.030	0.057	<0.004	0.062	0.009	0.280
	4	<0.004	0.019	0.134	0.556	<0.004	0.020	0.028	0.892
	7	<0.004	<0.004	0.159	1.06	<0.004	0.005	0.020	0.754
	24	<0.004	<0.004	0.012	0.080	<0.004	<0.004	<0.004	0.019
投与 52週	投与前	<0.004	<0.004	0.059	0.135	<0.004	<0.004	0.016	0.152
	2	<0.004	0.036	0.015	0.075	<0.004	0.042	0.148	0.791
	4	<0.004	0.020	0.018	0.315	<0.004	0.042	0.078	1.04
	7	<0.004	0.005	0.262	0.721	<0.004	0.014	0.079	0.608
	24	<0.004	<0.004	0.017	0.036	<0.004	<0.004	<0.004	0.038

表 2.3-19 : インピルフルキサムの血漿中動態学的パラメータ

採取日	投与群 (mg/kg体重/日)	投与群 (mg/kg体重/日)							
		雄				雌			
		2	6	30	160	2	6	30	160
投与 1日	T _{max} (hr)	—	2	4	2	—	7	2	7
	C _{max} (µg/g)	<0.004	0.009	0.652	0.917	<0.004	0.096	0.252	0.794
	AUC (hr µg/g)	—	0.048	6.10	11.7	—	0.158	1.22	11.3
投与 13週	T _{max} (hr)	—	2	2	7	—	2	4	4
	C _{max} (µg/g)	<0.004	0.050	0.293	0.936	<0.004	0.006	0.034	0.555
	AUC (hr µg/g)	—	0.114	1.78	11.1	—	0.031	0.148	5.48
投与 26週	T _{max} (hr)	—	2	7	7	—	2	4	4
	C _{max} (µg/g)	<0.004	0.041	0.159	1.06	<0.004	0.062	0.028	0.892
	AUC (hr µg/g)	—	0.101	2.11	12.9	—	0.182	0.125	10.6
投与 52週	T _{max} (hr)	—	2	7	7	—	2	2	4
	C _{max} (µg/g)	<0.004	0.036	0.262	0.721	<0.004	0.042	0.148	1.04
	AUC (hr µg/g)	—	0.130	2.90	8.59	—	0.210	0.626	10.7

— : 算出されず^a

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-20 に示されている。

30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で副腎束状帯細胞空胞化等が認められたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 6 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 2.3-20：1 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
160 mg/kg体重/日	- 嘔吐(投与1日以降) - ALT 増加 - Alb及びCa減少 - A/G比低下 - T.Chol及びTP減少^a - 尿比重増加 - 肝細胞細胞質内好酸性封入体^a	- 嘔吐(投与1日以降) - ALT及びGGT増加 - T.Chol減少^a - TG及びK減少 - 尿比重増加 - 肝及び副腎絶対及び比重量増加 - 肝細胞細胞質内好酸性封入体^a及びび慢性肝細胞肥大^a - 視神経線維変性^{a,c}
30 mg/kg体重/日以上	- ALP及びGGT増加 - 肝絶対及び比重量増加 - び慢性肝細胞肥大^a - 副腎束状帯細胞空胞化^a	- ALP増加^b - 副腎束状帯細胞空胞化^a
6 mg/kg体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

b：30 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

c：軽微な変化であること、眼球の病理組織学的検査において視神経以外に変化が認められないこと及び眼科学的検査で変化が認められないことから、機能的な影響を及ぼさなかったと判断した。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 21 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌 [原体：0、150、500、1,500/1,000（雌）及び 2,000（雄）ppm*：平均検体摂取量は表 2.3-21 参照] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与 14、26 及び 51 週に慢性毒性試験群の一群雌雄各 4 匹から採血して、インピルフルキサムの血漿中濃度が測定された（結果は表 2.3-22 参照）。

*：雌の最高用量群は 1,500 ppm の用量で開始したが、体重増加抑制が著しかったため、投与 46 週から 1,000 ppm に変更された。

表 2.3-21：2 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	500 ppm	1,500/1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	慢性毒性 試験群	雄	6.77	22.8	86.4	95.9
		雌	8.84	30.1		
	発がん性 試験群	雄	5.85	19.4	65.8	78.4
		雌	7.47	25.5		

／：実施されず

表 2.3-22：インピルフルキサムの血漿中濃度 (µg/mL)

投与群	投与週	150 ppm	500 ppm	1,500/1,000 ppm	2,000 ppm
雄	14	<0.01	<0.01		0.06
	26	<0.01	<0.01		0.07
	52	<0.01	<0.01		0.04
雌	14	0.02	0.15	0.24	
	26	0.03	0.17	0.31	
	52	0.02	0.11	0.22	

／：実施されず

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-23 及び表 2.3-24 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。

2,000 ppm 投与群の雄及び 1,500/1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので本試験における無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：19.4 mg/kg 体重/日、雌：25.5 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。

表 2.3-23：2 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
2,000 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・WBC^a、Neu及びMon減少 ・GGT増加 ・A/G比上昇 ・Glob減少	
1,500/1,000 ppm		・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・WBC、Neu及びMon減少 ・GGT及びBUN増加 ・TP減少 ・脾へモジデリン^b沈着
500 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：実施されず

a：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

b：鉄染色で確認

表 2.3-24：1 年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・GGT増加 ・A/G比上昇 ・Glob減少	
1,500/1,000 ppm		・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・Neu及びMon減少 ・GGT及びBUN増加 ・TP減少 ・脾へモジデリン^a沈着
500 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：実施されず

a：鉄染色で確認

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群: 一群雌雄各 52 匹、衛星群: 一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、700、2,000 及び 7,000/5,000 ppm*: 平均検体摂取量は表 2.3-25 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。投与 52 週に衛星群の一群雌雄各 4 匹から採血して、インピルフルキサムの血漿中濃度が測定された (結果は表 2.3-26 参照)。

*: 最高用量群は 7,000 ppm の用量で開始したが、体重増加抑制が著しかったため、雄は投与 53 週、雌は投与 52 週から 5,000 ppm に変更された。

表 2.3-25: 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		700 ppm	2,000 ppm	7,000/5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	77.0	224	775
	雌	69.3	210	701

表 2.3-26: インピルフルキサムの血漿中濃度 (µg/mL)

投与群	700 ppm	2,000 ppm	7,000/5,000 ppm
雄	<0.004	0.006	0.092
雌	<0.004	0.004	0.017

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-27 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。

7,000/5,000 ppm 投与群の雄で全身性アミロイドーシス等が、2,000 ppm 以上投与群の雌で頸部リンパ節及び腺胃のアミロイドーシスが認められたので、本試験における無毒性量は雄で 2,000 ppm (224 mg/kg 体重/日)、雌で 700 ppm (69.3 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。

表 2.3-27: 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
7,000/5,000 ppm	・ 消瘦(投与41週以降) ・ 皮膚蒼白化(投与55週以降) ・ 眼球退色(投与55週以降) ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・ 肝絶対及び比重量増加^a ・ 小葉中心性肝細胞肥大^a ・ 腎び慢性近位尿細管腔拡張 ・ 全身性アミロイドーシス	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・ 肝比重量増加^a ・ び慢性肝細胞肥大^a ・ 全身性アミロイドーシス
2,000 ppm以上	2,000 ppm 以下	・ 頸部リンパ節及び腺胃のアミロイドーシス
700 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a: 血液生化学的パラメータの測定はされていないが、ほかのマウスを用いた試験で認められた影響を考慮して、毒性所見と判断した。

2.3.1.6 生殖毒性

インピルフルキサム原体を用いて実施した繁殖毒性試験及び催奇形性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価 (URL :

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20180621045>) を以下 (1) から (4) に転記する。

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、150、500 及び 2,000 (雄) /1,250 (雌) ppm* : 平均検体摂取量は表 2.3-28 参照] 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

*: 予備試験において 4,000 ppm 投与群の P 親動物雄及び 2,000 ppm 以上投与群の P 親動物雌で体重増加抑制等が、2,000 ppm 以上投与群の P 親動物雄で肝臓への影響が、2,000 ppm 以上投与群の F₁ 児動物で低体重が認められたこと、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [2.3.1.5 (2)] において投与 13 週までに 2,000 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められ、影響の程度が雌で顕著であったことから、十分な児動物数が得られると考えられる用量として、最高用量が雄で 2,000 ppm、雌で 1,250 ppm に設定された。最高用量群の雌雄の交配時には、雌雄 1 対 1 で夜間のみ同居させ、この間は 2,000 ppm の飼料が給餌された。

表 2.3-28 : 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			150 ppm	500 ppm	2,000(雄)/1,250(雌)ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	P世代	雄	9.38	31.3	124
		雌	10.9	35.5	86
	F ₁ 世代	雄	11.6	38.7	156
		雌	12.2	41.4	103

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-29 に示されている。

2,000/1,250 ppm 投与群の F₁ 児動物雄で包皮分離遅延が認められたが、哺育期間中の体重増加抑制に伴う二次的な影響と考えられた。

500 ppm 投与群の F₁ 親動物雌で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったため、適応性変化であると考えられた。

2,000 ppm 投与群の F₁ 親動物雄で近位尿細管硝子滴沈着の増加が認められたが、雄ラット特異的な α_{2u} -グロブリンに起因すると考えられ、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雄及び 1,250 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が、児動物では 2,000/1,250 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 500 ppm (P 雄: 31.3 mg/kg 体重/日、P 雌: 35.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 38.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 41.4 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。

表 2.3-29 : 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,000(雄)/ 1,250(雌) ppm	- 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) - 肝絶対及び比重量増加 - び慢性肝細胞肥大	- 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) - 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 - 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	- 体重増加抑制及び摂餌量減少 - 肝絶対及び比重量増加 - び慢性肝細胞肥大	- 体重増加抑制及び摂餌量減少 - 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 - 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
	500 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,000/ 1,250 ppm	- 体重増加抑制 - 包皮分離遅延	体重増加抑制	体重増加抑制	体重増加抑制
	500 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar Hannover ラット (一群雌 22~24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、10、25 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5 %MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

80 mg/kg 体重/日投与群の胎児において 1 例に長鼻を伴う単眼症が認められたが、より高用量で動物数を増やして実施された発生毒性試験② [2.3.1.6 (3)] において単眼症は認められず、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、80 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少 (妊娠 6~9 日以降) が、胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②<補足試験>

発生毒性試験 (ラット) ① [2.3.1.6 (2)] において、80 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例で単眼症が認められたことから、Wistar Hannover ラット (検体投与群 : 雌 40 匹、対照群 : 雌 39 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5 %MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。胎児の内臓及び骨格検査は行われなかった。

胎児の外表検査において、単眼症は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

90 mg/kg 体重/日投与群の母動物でよろめき歩行 (1 例、妊娠 12 日)、体重減少/増加抑制及び摂餌量減少 (妊娠 6~9 日以降) が、胎児で低体重が認められた。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 23~25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体 : 0、20、60 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5 %MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産 (2 例 : 妊娠 21 及び 23 日)、体重減少/増加抑制及び摂餌量減少 (妊娠 6~9 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所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 200 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

2.3.1.7 神経毒性

インピルフルキサム原体を用いて実施した急性神経毒性試験及び反復経口投与神経毒性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20180621045>）を以下（１）及び（２）に転記する。

（１）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、30、100 及び 200 mg/kg 体重、溶媒：0.5 %MC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-30 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、雄ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、100 mg/kg 体重以上投与群の雌で自発運動量減少等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 200 mg/kg 体重、雌で 30 mg/kg 体重と考えられた。

表 2.3-30：急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg体重	200 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	・筋緊張低下(2 例：投与1 日)
100 mg/kg体重以上		・体温低下(投与2 時間後)
30 mg/kg体重		・自発運動量減少(投与2 時間後)
		毒性所見なし

（２）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌〔原体：0、500、1,000（雌）、2,000 及び 4,000（雄）ppm：平均検体摂取量は表 2.3-31 参照〕投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 2.3-31：90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	30.0	68.0	119	240
	雌	35.2		133	

／：実施されず

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-32 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。

4,000 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 以上の投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (119 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (35.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。

表 2.3-32：90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1 週以降) ・ 前肢握力低下(投与13週)	
2,000 ppm	2,000 ppm以下 毒性所見なし	
1,000 ppm以上		・ 体重増加抑制(投与8及び13週) ^a 及び摂餌量減少(投与1週)
500 ppm		毒性所見なし

／：実施されず

a：2,000 ppm 投与群では投与 6 週以降

2.3.1.8 その他の試験

インピルフルキサム原体を用いて実施した肝臓及び甲状腺に対する影響メカニズム試験、テストステロン及びエストラジオール合成に対する影響検討試験、エストロゲン及びアンドロゲン受容体結合アッセイ並びに光毒性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20180621045>）を以下（1）から（5）に転記する。

（1）肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）

インピルフルキサムの肝臓及び甲状腺に対する影響を検討するため、Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 30 匹、投与 7、14 及び 28 日に各 10 匹と殺）を用いた 28 日間混餌〔原体：0、1,500（雌）及び 2,000（雄）ppm：平均検体摂取量は表 2.3-33 参照〕投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。陽性対照として、フェノバルビタール（PB）を 1,000 ppm で混餌投与する群が設定された。

表 2.3-33：肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		7日間投与	14日間投与	28日間投与
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	179	187	177
	雌	107	118	120

血清中甲状腺ホルモン濃度は表 2.3-34 に、肝薬物代謝酵素の mRNA 解析結果は表 2.3-35 に、肝薬物代謝酵素活性は表 2.3-36 にそれぞれ示されている。

検体投与群の雄で肝絶対及び比重量増加(投与 14 日、投与 7 及び 28 日は肝比重量増加)、び慢性肝細胞肥大(投与 14 日)並びに甲状腺ろ胞上皮細胞肥大(投与 14 日)が、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 3 日以降)並びに肝比重量増加(投与 14 及び 28 日)が認められた。

T₃、T₄ 及び TSH 濃度に検体投与による影響は認められなかった。検体投与群の雌雄で CYP2B1/2、CYP3A1、CYP3A2、UGT1A1 及び UGT2B1 の mRNA 発現の亢進が認められ、雌では T₄ グルクロン酸抱合酵素活性の亢進が認められた。

インピルフルキサムは、PB と同様にラットにおいて CYP、UGT 等の肝薬物代謝酵素を

誘導する可能性が示唆された。

表 2.3-34：血清中甲状腺ホルモン濃度

検査項目	投与期間 (日)	雄			雌		
		0 ppm	2,000 ppm	PB	0 ppm	1,500 ppm	PB
TSH (ng/mL)	7	6.8±2.7	6.3±1.6 (93)	9.4±3.6 (138)	4.5±0.8	3.8±0.9 (84)	6.6±2.1 (147)*
	14	5.3±1.6	7.0±3.0 (132)	10.0±5.6 (189)*	4.1±1.0	4.3±0.4 (105)	6.8±1.9 (166)**
	28	6.0±2.5	8.4±4.1 (140)	13.9±9.9 (232)*	5.2±1.5	5.5±1.0 (106)	6.3±1.5 (121)
T ₃ (ng/mL)	7	0.7±0.1	0.7±0.1 (100)	0.7±0.1 (100)	0.7±0.1	0.7±0.1 (100)	0.7±0.1 (100)
	14	0.7±0.1	0.7±0.1 (100)	0.6±0.1 (86)	0.7±0.1	0.7±0.1 (100)	0.7±0.2 (100)
	28	0.6±0.1	0.6±0.1 (100)	0.6±0.1 (100)	0.7±0.1	0.7±0.1 (100)	0.7±0.2 (100)
T ₄ (ng/mL)	7	3.91±0.74	3.75±0.64 (96)	3.63±0.42 (93)	2.52±0.81	2.47±0.88 (98)	2.38±0.41 (94)
	14	4.12±0.92	4.13±0.63 (100)	4.49±0.60 (109)	2.95±1.00	2.79±0.62 (95)	3.22±0.91 (109)
	28	4.31±1.02	4.20±0.54 (97)	4.76±1.01 (110)	2.99±0.51	2.96±0.61 (99)	3.34±0.95 (112)

注) 数値は平均値±標準偏差、()内は対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05、** : p<0.01 (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

表 2.3-35：肝薬物代謝酵素の mRNA 解析結果

検査項目	投与期間 (日)	雄		雌	
		2,000 ppm	PB	1,500 ppm	PB
CYP2B1/2	7	324**	34,700**	335	17,900**
	14	207**	17,900**	172*	16,700**
	28	365**	57,900**	268*	96,500**
CYP3A1	7	588*	1,190**	832*	1,020**
	14	704**	1,040**	700**	907**
	28	413**	804**	882**	1,040**
CYP3A2	7	139**	225**	394	3,190*
	14	148**	240**	174	4,270*
	28	137	222*	327**	4,450**
UGT1A1	7	194**	184**	223**	154*
	14	180**	188**	196**	126
	28	235**	230**	225**	136
UGT2B1	7	320**	1,100**	128	273**
	14	270**	1,350**	172**	392**
	28	640**	2,020**	192**	356**

注) 数値は平均値±標準偏差、()内は対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05、** : p<0.01 (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

表 2.3-36：肝薬物代謝酵素活性

検査項目		雄			雌		
		0 ppm	2,000 ppm	PB	0 ppm	1,500 ppm	PB
S9蛋白(mg/g liver)		166	162 (98)	167 (101)	160	166 (104)	158 (99)
T ₄ -glu活性	(pmol/min/mg S9 protein)	0.17	0.19 (112)	0.42 (247)**	0.12	0.36 (300)**	0.18 (150)*
	(pmol/min/g liver)	28.8	31.1 (108)	69.8 (242)**	19.1	60.8 (318)**	28.7 (150)*
	(pmol/min/liver)	354	407 (115)	1,150 (325)**	133	440 (330)**	288 (216)**

注) T₄-glu：T₄ グルクロン酸抱合酵素、()内は対照群を 100 とした場合の値

*：p<0.05、**：p<0.01 (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

インピルフルキサムの肝臓及び甲状腺に対する影響を検討するため、ICR マウス（一群雌雄各 20 匹、投与 7 及び 14 日に各 10 匹と殺）を用いた 14 日間混餌（原体：7,000 ppm：平均検体摂取量は表 2.3-37 参照）投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 2.3-37：肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		7日間投与	14日間投与
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	740	885
	雌	789	980

血清中甲状腺ホルモン濃度は表 2.3-38 に、肝薬物代謝酵素の mRNA 解析結果は表 2.3-39 に、肝薬物代謝酵素活性は表 2.3-40 にそれぞれ示されている。

検体投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加（投与 7 及び 14 日）並びに小葉中心性肝細胞肥大（雄：投与 7 及び 14 日、雌：投与 14 日）が認められた。

TSH 濃度に検体投与による影響は認められず、検体投与群の雄で T₄（投与 14 日）、雌で T₃（投与 7 日）及び T₄（投与 7 及び 14 日）濃度の減少が認められた。また、検体投与群の雌雄で Cyp2b10、Ugt1a1 及び Ugt2b1 の mRNA 発現及び T₄ グルクロン酸抱合酵素活性の亢進が認められた。

インピルフルキサムは、マウスで CYP、UGT 等の肝薬物代謝酵素を誘導する可能性が示唆された。

表 2.3-38 : 血清中甲状腺ホルモン濃度

検査項目	投与期間 (日)	雄		雌	
		0 ppm	7,000 ppm	0 ppm	7,000 ppm
TSH (ng/mL)	7	4.3±1.4	4.4±1.1	10.6±16.3	3.1±0.4
	14	3.8±0.5	3.7±0.4	5.5±5.9	2.9±0.3
T ₃ (ng/mL)	7	0.8±0.3	0.6±0.2 (75)	0.8±0.1	0.6±0.1 (75)*
	14	0.6±0.1	0.6±0.2 (100)	0.7±0.1	0.6±0.1 (86)
T ₄ (ng/mL)	7	12.2±3.0	9.9±3.3 (81)	13.5±3.0	8.9±2.0 (66)**
	14	15.8±3.1	11.0±3 (70)**	13.0±4.0	7.5±1.3 (58)**

注) 数値は平均値±標準偏差、()内は対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05、** : p<0.01 (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

表 2.3-39 : 肝薬物代謝酵素の mRNA 解析結果

検査項目	投与期間 (日)	雄	雌
		7,000 ppm	7,000 ppm
Cyp2b10	7	3,470**	212**
	14	3,700**	254**
Ugt1a1	7	131*	141**
	14	121*	124**
Ugt2b1	7	151*	134*
	14	154**	104

注) 数値は対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05、** : p<0.01 (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

表 2.3-40 : 肝薬物代謝酵素活性

検査項目		投与期間 (日)	雄		雌	
			0 ppm	7,000 ppm	0 ppm	7,000 ppm
S9蛋白(mg/g liver)		7	216	233 (108)**	229	219 (96)*
		14	222	222 (100)	226	234 (104)
T ₄ -glu活性	(pmol/min/mg S9 protein)	7	0.27	0.23 (85)**	0.30	0.23 (77)**
		14	0.19	0.18 (95)	0.19	0.19 (100)
	(pmol/min/g liver)	7	57.7	52.6 (91)	68.2	49.7 (73)**
		14	43.1	39.9 (93)	43.3	44.4 (102)
	(pmol/min/liver)	7	115	125 (109)	108	99.5 (92)
		14	91.5	97.1 (106)	72.3	90.8 (126)*

注) T₄-glu : T₄ グルクロン酸抱合酵素、()内は対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05、** : p<0.01 (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

<肝薬物代謝酵素誘導試験のまとめ>

血清中甲状腺ホルモン濃度測定及び肝薬物代謝酵素誘導試験の結果より、インピルフルキサムは、ラット、マウスともに CYP、UGT 等の肝薬物代謝酵素を誘導することが示された。また、血清中甲状腺ホルモンの変化はラットでは認められなかったが、UGT 活性の亢進によりマウスでは血清中 T₃ 及び T₄ 濃度が減少したと考えられた。

(3) テストステロン及びエストラジオール合成への影響 (*in vitro*)

インピルフルキサムのテストステロン及びエストラジオール合成への影響を検討するため、ヒト副腎皮質由来培養細胞 (NCI-H295R) の培養系にインピルフルキサムを 300 pmol/L ~ 3 µmol/L 添加し、48 時間処理して、上清中のテストステロン及び 17β-エストラジオール濃度が測定された。

いずれの試験区においても検体処理による影響は認められず、本試験条件下においてインピルフルキサムはテストステロン及びエストラジオール合成に影響を及ぼさないと考えられた。

(4) ヒトエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体への影響 (*in vitro*)

インピルフルキサムのエストロゲン及びアンドロゲン受容体に対する、アゴニスト及びアンタゴニスト作用の有無を検討するため、ヒトエストロゲン受容体 (hER) 及び ER 応答レポーターを導入した安定形質転換細胞 (hER-HeLa-9903) 並びにヒトアンドロゲン受容体 (hAR) 及び AR 応答レポーターを導入した安定形質転換細胞 (hAR-HeLa-4-11) の培養系にインピルフルキサムを 100 pmol/L ~ 1 µmol/L 添加し、hER-HeLa-9903 株は 24 時間、hAR-HeLa-4-11 株は 48 時間培養して、レポーター遺伝子アッセイが実施された。

いずれの受容体でもアゴニスト及びアンタゴニスト活性に検体処理による影響は認められず、本試験条件下においてインピルフルキサムは hER 及び hAR に作用しないと考えられた。

(5) 哺乳類培養細胞を用いた光毒性試験

インピルフルキサムの光毒性誘発性を検討するため、マウス胎児由来細胞 (Balb/3T3 A31) の培養系にインピルフルキサムを 0.586 ~ 75 µg/mL 添加し、キセノンアークランプ (光強度: 1.50 ~ 1.86 mW/cm²) を 50 分間照射して、光毒性試験が実施された。

平均光作用が 0.1 未満であったことから、本試験条件下においてインピルフルキサムは光毒性を誘発しないと考えられた。

2.3.1.9 代謝物の毒性

インピルフルキサムの代謝物 B、代謝物 D、代謝物 I 及び代謝物 J を用いて実施した急性経口毒性試験及び復帰突然変異試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価 (URL :

<http://www.fsc.go.jp/fscjis/evaluationDocument/show/kya20180621045>) を以下 (1) 及び (2)

に転記する。

(1) 急性毒性試験

代謝物 B、D、I 及び J を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 2.3-41 に示されている。

表 2.3-41：急性毒性試験概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg体重)	観察された症状
			雌	
B	経口 ^a	Wistar Hannover ラット 雌3匹 ^b	>2,000	症状及び死亡例なし
D		Wistar Hannover ラット 雌5匹 ^c	>2,000	症状及び死亡例なし
I		Wistar Hannover ラット 雌5匹 ^c	>2,000	失調性歩行、腹臥位、流涙及び尿失禁 死亡例なし
J		Wistar Hannover ラット 雌3匹 ^b	>2,000	症状及び死亡例なし

a：溶媒として、0.5%MC 水溶液が用いられた。

b：毒性等級法による評価

c：固定用量法による評価

(2) 遺伝毒性試験

代謝物 B（動物、植物、土壌及び水中由来）、D（動物及び水中由来）、I（動物及び植物由来）及び J（動物、植物及び土壌由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 2.3-42 に示されているとおり全て陰性であった。

表 2.3-42：遺伝毒性試験の結果概要（原体）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
D	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <参考資料*>	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
I	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78.1～5,000 µg/プレート (-S9) 156～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
J	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

*：各用量プレート 1 枚の実施で、確認試験も実施されていないことから、参考資料とした。

2.3.1.10 生体機能への影響

インピルフルキサム原体を用いて実施した生体機能への影響に関する試験の報告書を受領

した。

食品安全委員会による評価（URL：
<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20180621045>）を以下（1）に転記する。

（1）一般薬理試験

インピルフルキサムのラット、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。
結果は表 2.3-43 に示されている。

表 2.3-43：一般薬理試験の結果概要

試験の種類		動物種	動物数 匹／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	ペンテトゾール 誘発痙攣	SD ラット	雌 10	0、6、20、60 (経口) ^a	60	—	影響なし
呼吸・循 環器系	呼吸数 1 回換気量 分時換気量 血圧 心拍数 心電図	ビーグル犬	雄 4	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	1,000	—	影響なし
自律 神経系	摘出回腸	モルモット	雄 5	0、0.3、3、 30 µg/mL (<i>in vitro</i>) ^c	—	0.3 µg/mL	ACh、His 及び塩化バリウム誘発性の平滑筋収縮抑制、5-HT 誘発性の平滑筋収縮抑制

—：最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

a：溶媒として 0.5%MC 水溶液を用いた。

b：ゼラチンカプセルを用いた。

c：溶媒として DMSO を用いた。

2.3.1.11 救命処置法

インピルフルキサム原体を用いて実施した救命処置法の検索に関する試験の報告書を受領した。

インピルフルキサム原体を 300 及び 500 mg/kg 体重の用量で、1 群各 10 匹の Wistar Hannover 系雌ラットに胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。用量ごとに対照群（解毒処置を行わない群）、胃洗浄群及び活性炭反復処置群を設定した。

その結果、死亡率について、対照群と胃洗浄群（500 mg/kg 投与群）又は活性炭反復処置群（300 mg/kg 投与群）の間に有意差があり、処置による軽減効果が認められた。

2.3.1.12 製剤の毒性

カナメフロアブル（インピルフルキサム 37.0 %水和剤）及びモンガレス箱粒剤 3（インピルフルキサム 3.0 %粒剤）を用いて実施した急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、皮膚刺激性試験、眼刺激性試験及び皮膚感作性試験の報告書を受領した。

結果の概要を表 2.3-44 及び表 2.3-45 に示す。

表 2.3-44：カナメフロアブルの急性毒性試験の結果概要

試験	動物種	結果概要
急性経口毒性	ラット	LD ₅₀ 雌 >300 mg/kg 体重、<2,000 mg/kg 体重 雌 2,000 mg/kg 体重で 3/3 例死亡 観察された徴候： 死亡例で自発運動低下、腹臥位/側臥位及び強直性痙攣 雌 300 mg/kg 体重で自発運動の低下、失調性歩行及び腹臥位/側臥位
急性経皮毒性	ラット	LD ₅₀ 雌雄：>2,000 mg/kg 体重 毒性徴候なし
皮膚刺激性	ウサギ	刺激性なし
眼刺激性	ウサギ	刺激性なし
皮膚感作性(Buehler 法)	モルモット	感作性なし

表 2.3-45：モンガレス箱粒剤 3 の急性毒性試験の結果概要

試験	動物種	結果概要
急性経口毒性	ラット	LD ₅₀ 雌：>3,000 mg/kg 体重 毒性徴候なし
急性経皮毒性	ラット	LD ₅₀ 雌雄：>2,000 mg/kg 体重 毒性徴候なし
皮膚刺激性	ウサギ	刺激性なし
眼刺激性	ウサギ	弱い刺激性あり 結膜発赤が認められたが、24 時間以内に回復
皮膚感作性(Buehler 法)	モルモット	感作性なし

2.3.2 ADI 及び ARfD

食品安全委員会による評価結果（URL：
<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20180621045>）を以下に転記する。（本項
 末まで）

各試験における無毒性量等は表 2.3-46 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる
 毒性影響等は表 2.3-47 に示されている。

表 2.3-46：各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日)	最小毒性量 (mg/kg体重/日)	備考*
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、150、500、2,000、4,000 ppm 雄：0、9.72、31.7、123、255 雌：0、11.5、37.5、144、296	雄：31.7 雌：37.5	雄：123 雌：144	雌雄：び慢性肝細胞肥大等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、1,000(雌)、2,000、 4,000(雄)ppm 雄：0、30.0、119、240 雌：0、35.2、68.0、133	雄：119 雌：35.2	雄：240 雌：68.0	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減 少等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、150、500、1,500/1,000(雌)、 2,000(雄) ppm 雄：5.85、19.4、78.4 雌：7.47、25.5、65.8	雄：19.4 雌：25.5	雄：78.4 雌：65.8	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)

ラット	2世代繁殖試験	0、150、500、 2,000(雄)/1,250(雌)ppm P雄：0、9.38、31.3、124 P雌：0、10.9、35.5、86 F ₁ 雄：0、11.6、38.7、156 F ₁ 雌：0、12.2、41.4、103	親動物及び 児動物 P雄：31.3 P雌：35.5 F ₁ 雄：38.7 F ₁ 雌：41.4	親動物及び 児動物 P雄：124 P雌：86 F ₁ 雄：156 F ₁ 雌：103	親動物及び児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験①	0、10、25、80	母動物及び 胎児：25	母動物及び 胎児：80	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、90	母動物及び 胎児：－	母動物及び 胎児：90	母動物：よろめき歩行、体重減少/増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、800、3,500、7,000 ppm 雄：0、27.2、111、491、973 雌：0、31.7、130、559、1,100	雄：111 雌：130	雄：491 雌：559	雄：小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化等 雌：Alb減少等
	18か月間 発がん性 試験	0、700、2,000、 7,000/5,000 ppm 雄：0、77.0、224、775 雌：0、69.3、210、701	雄：224 雌：69.3	雄：775 雌：210	雄：全身性アミロイドーシス等 雌：頸部リンパ節及び腺胃アミロイドーシス (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、20、60、200	母動物：60 胎児：200	母動物：200 胎児：－	母動物：流産、体重減少/増加抑制及び摂餌量減少 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、40、160、700/500	雌雄：40	雌雄：160	雌雄：び慢性肝細胞肥大等
	1年間 慢性 毒性試験	0、2、6、30、160	雌雄：6	雌雄：30	雌雄：副腎束状帯細胞空胞化等
ADI			NOAEL：6 SF：100 ADI：0.06		
ADI設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 ー：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

表 2.3-47：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/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg体重)
ラット	急性毒性試験	雌：50、300	－ 自発運動低下
	急性毒性試験	雌：57、180、570	57 自発運動低下、失調性歩行
	急性神経毒性試験	雌雄：0、30、100、200	雌：30 雌：体温低下、自発運動量減少
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 ー：無毒性量は設定できなかった。

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 6 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 0.06 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、インピルフルキサム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、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量 30 mg/kg 体重であったことから、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。

ADI	0.06 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	1 年間反復経口投与毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 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)	30 mg/kg 体重
(安全係数)	100

2.3.3 水質汚濁に係る農薬登録保留基準

2.3.3.1 農薬登録保留基準値

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

表 2.3-13 水質汚濁に係る農薬登録保留基準値

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	0.1 mg/L
以下の算出式により農薬登録保留基準値を算出した。 ¹⁾	
$0.06 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ (10\%配分)} \div 2 \text{ (L/人/日)} = 0.15\ldots \text{ (mg/L)}$	
ADI	平均体重

¹⁾ 農薬登録保留基準値は有効数字 1 桁（ADI の有効数字）とし、2 桁目を切り捨てて算出した。

2.3.3.2 水質汚濁予測濃度と農薬登録保留基準値の比較

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき算定した水質汚濁予測濃度（水濁 PEC_{tier1}）は、 4.0×10^{-3} mg/L（2.5.3.5 参照）であり、農薬登録保留基準値 0.1 mg/L を下回って

いる。

2.3.4 使用時安全性

(1) カナメフロアブル（インピルフルキサム 37.0 %水和剤）

原体及びカナメフロアブルを用いた急性経口毒性試験（ラット）の結果から、原体及びカナメフロアブルは劇物に指定されている（毒物及び劇物指定令の一部を改正する政令（平成 30 年政令第 342 号））。このことから、散布の際の防護マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣の着用、作業後の処置（手足・顔の洗浄、うがい）、誤って飲み込んだ場合や身体に異常を感じた場合の処置（医師の手当）、施設内で使用する際の注意事項（窓を開放した後に入室）及び保管場所の施錠に関する注意事項の記載が必要であると判断した。

カナメフロアブルを用いた急性経皮毒性試験（ラット）における半数致死量（LD₅₀）は >2,000 mg/kg 体重であり、供試動物に毒性徴候が認められなかったことから、急性経皮毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

インピルフルキサム原体を用いた急性吸入毒性試験（ラット）における半数致死濃度（LC₅₀）は >2.61 mg/L であり、供試動物に毒性徴候が認められた。推定無毒性量は農薬散布時の推定吸入量よりも十分大きいため、急性吸入毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

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

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

インピルフルキサム原体を用いた皮膚感作性試験（モルモット）及びカナメフロアブルを用いた皮膚感作性試験（モルモット）の結果は、陰性であったことから、皮膚感作性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

本剤は、ばれいしょの種いも浸漬に使用するため、手への暴露が懸念されることから、不浸透性手袋の着用に関する注意事項の記載が必要であると判断した。

以上の結果から、使用時安全に係る注意事項（農薬登録申請書第 9 項「人畜に有毒な農薬については、その旨及び解毒方法」及び第 12 項「貯蔵上の注意事項」）は、次のとおりと判断した。

人畜に有毒な農薬については、その旨及び解毒方法

1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。

2) 使用の際は防護マスク、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。

3) 施設内で使用する場合、窓等を開放し十分に換気してから施設内に立ち入ること。

貯蔵上の注意事項

鍵のかかる場所に保管すること。

なお、これらの内容は、平成 30 年 11 月 27 日に開催された農薬使用時安全性検討会において了承された。(URL: http://www.acis.famic.go.jp/shinsei/gijigaiyou/shiyouji30_2.pdf)

(2) モンガレス箱粒剤 3 (インピルフルキサム 3.0 %粒剤)

モンガレス箱粒剤 3 を用いた急性経口毒性試験（ラット）における LD₅₀ は>3,000 mg/kg 体重であることから、急性経口毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

モンガレス箱粒剤 3 を用いた急性経皮毒性試験（ラット）における LD₅₀ は>2,000 mg/kg 体重であり、供試動物に毒性徴候が認められなかったことから、急性経皮毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

インピルフルキサム原体を用いた急性吸入毒性試験（ラット）における半数致死濃度（LC₅₀）は>2.61 mg/L であり、供試動物に毒性徴候が認められた。しかし、本剤の使用方法から、吸入経路からの使用者の暴露はないと考えられるため、急性吸入毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

モンガレス箱粒剤3を用いた皮膚刺激性試験（ウサギ）の結果は刺激性なしであったことから、皮膚刺激性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

モンガレス箱粒剤3を用いた眼刺激性試験（ウサギ）の結果、刺激が認められたが、24 時間以内に回復し、刺激の程度が弱いことから、眼刺激性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

インピルフルキサム原体を用いた皮膚感作性試験（モルモット）及びモンガレス箱粒剤3を用いた皮膚感作性試験（モルモット）の結果は、陰性であったことから、皮膚感作性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

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

通常の使用方法ではその該当がない。

なお、これらの内容は、平成 30 年 11 月 27 日に開催された農薬使用時安全性検討会において了承された。(URL: http://www.acis.famic.go.jp/shinsei/gijigaiyou/shiyouji30_2.pdf)