

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、新規有効成分ブロフラニリド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

三井化学アグロ株式会社

1.2.2 登録名

ブロフラニリド

N-[2-ブromo-4-(ペフルオロプロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-
2-フルオロ-3-(*N*-メチルベンズアミド)ベンズアミド

1.2.3 一般名

broflanilide (ISO)

1.2.4 化学名

IUPAC名：

N-[2-bromo-4-(perfluoropropan-2-yl)-6-(trifluoromethyl)phenyl]-
2-fluoro-3-(*N*-methylbenzamido)benzamide

CAS名：

3-(benzoylmethylamino)-*N*-[2-bromo-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-
1-(trifluoromethyl)ethyl]-6-(trifluoromethyl)phenyl]-2-fluorobenzamide
(CAS No. 1207727-04-5)

1.2.5 コード番号

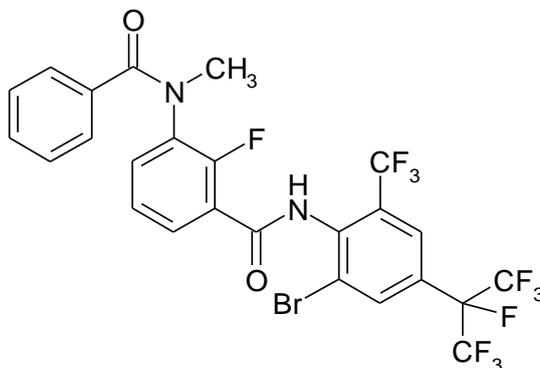
MCI-8007、MLP-8607、BAS 450 I、LS5672774、Reg.No.5672774

1.2.6 分子式、構造式、分子量

分子式

$C_{25}H_{14}BrF_{11}N_2O_2$

構造式



分子量

663.29

1.2.7 農薬原体中の有効成分の含有濃度

990 g/kg 以上

(参照) プロフラニリドの農薬原体の組成に係る評価報告書 (令和 2 年 6 月 23 日 農業資材
審議会農薬分科会検査法部会 (第 8 回))

(URL : <https://www.maff.go.jp/j/council/sizai/kensahou/08/attach/pdf/summary-1.pdf>)

1.3 製剤**1.3.1 申請者**

三井化学アグロ株式会社

1.3.2 名称及びコード番号

名称	コード番号
ブロフレア SC	MIE-1209フロアブル、RSA/FL-05E
ブロフレア 20SC	MIE-1405フロアブル、RSA/FL-20B

1.3.3 製造者

三井化学アグロ株式会社

(製造場)

ブロフレア SC、ブロフレア 20SC

宇都宮化成工業株式会社 新城工場
宇都宮化成工業株式会社 船岡工場
宇都宮化成工業株式会社 宇都宮工場

1.3.4 剤型

水和剤

1.3.5 用途

殺虫剤

1.3.6 組成**ブロフレア SC**

プロフラニリド	5.0 %
水、界面活性剤 等	95.0 %

ブロフレア 20SC

プロフラニリド	20.0 %
水、界面活性剤 等	80.0 %

1.4 農薬の使用方法

1.4.1 使用分野

農業用

1.4.2 適用害虫への効果

プロフラニリドはチョウ目、コウチュウ目、ハチ目等の害虫に対して高い活性を示す殺虫剤であり、神経細胞の GABA 受容体に作用してクロライドイオンの神経細胞への流入を阻害することで殺虫効果を示すと考えられており、IRAC (Insecticide Resistance Action Committee) によりメタジアミド系 (30) に分類されている。

1.4.3 申請された内容の要約

プロフレア SC (プロフラニリド 5.0 %水和剤)

適用作物	適用害虫
キャベツ	コナガ、アオムシ、ハスモンヨトウ、ヨトウムシ、オオタバコガ、ウワバ類、ハイマダラノメイガ
はくさい	コナガ、アオムシ、ハスモンヨトウ、ヨトウムシ、オオタバコガ、ハイマダラノメイガ
だいこん	コナガ、ヨトウムシ、ハイマダラノメイガ、キスジノミハムシ、カブラハバチ、アオムシ
かぶ	コナガ
ブロッコリー	コナガ、アオムシ、ハスモンヨトウ、ヨトウムシ、オオタバコガ
カリフラワー	コナガ、アオムシ
非結球あぶらな科葉菜類	コナガ、アオムシ、キスジノミハムシ
レタス	ハスモンヨトウ、ヨトウムシ、オオタバコガ、ウワバ類
非結球レタス	ハスモンヨトウ、ヨトウムシ、オオタバコガ、ウワバ類
ねぎ	ネギコガ、シロイチモジヨトウ
えだまめ	ハスモンヨトウ、オオタバコガ
かんしょ	ハスモンヨトウ、ナカジロシタバ
きく	ハスモンヨトウ、オオタバコガ

プロフレア 20SC (プロフラニリド 20.0 %水和剤)

適用作物	適用害虫
キャベツ	ハスモンヨトウ

1.4.4 諸外国における登録に関する情報

令和2年9月現在、韓国及びコロンビアで登録されている。

2. 審査結果

2.1 農薬の基本情報

2.1.1 農薬の基本情報

有効成分及び製剤の識別に必要な項目のすべてについて妥当な情報が提供された。

2.1.2 物理的・化学的性状

2.1.2.1 有効成分の物理的・化学的性状

表 2.1-1：有効成分の物理的・化学的性状試験の結果概要

試験項目	試験方法	試験結果		
色調・形状・臭気	官能法	白色・粉末・無臭(20℃)		
密度	OECD 109 比重びん法	1.66 g/cm ³ (23℃)		
融点	OECD 102 キャピラリー法	154~156℃		
沸点	OECD 103 Siwoloboff 法	測定不能 (約 180℃以上で分解するため)		
蒸気圧	OECD 104 蒸気圧天秤法	9×10 ⁻⁹ Pa (25℃)		
熱安定性	OECD 113 DSC 法	150~160℃で融解		
溶解度	水	OECD 105 カラム溶出法	7.1×10 ⁻⁴ g/L (20℃、精製水) 2.8×10 ⁻⁴ g/L (20℃、pH 4) 5.1×10 ⁻⁴ g/L (20℃、pH 7) 3.6×10 ⁻³ g/L (20℃、pH 10)	
	有機溶媒	<i>n</i> -ヘプタン	フラスコ法	9.6×10 ⁻² g/L (20℃)
		キシレン		6.0 g/L (20℃)
		1,2-ジクロロエタン		110 g/L (20℃)
		メタノール		>250 g/L (20℃)
		アセトン		>250 g/L (20℃)
		酢酸エチル		>250 g/L (20℃)
		<i>n</i> -オクタノール		7.4 g/L (20℃)
解離定数 (pKa)	OECD 112 分光光度法	8.8 (20℃)		
オクタノール/水分配係数 (log P _{ow})	OECD 107 フラスコ振とう法	5.2 (20℃、pH 4) 5.2 (20℃、pH 7) 4.4 (20℃、pH 10)		
加水分解性	12 農産第 8147 号	安定 (50℃、5 日間、pH 4、7、9)		
水中光分解性	12 農産第 8147 号	34~52 日 (pH 7、25℃、44~49 W/m ² 、300~400 nm)		

2.1.2.2 製剤の物理的・化学的性状

プロフレア SC (プロフラニリド 5.0%水和剤)

本製剤の代表的ロットを用いた試験結果を表 2.1-2 に示す。

表 2.1-2 : ブロフレア SC 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	黄色粘稠懸濁液体
原液安定性	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	室温、72 時間放置後、沈殿、分離は認められない。 -5 °C、72 時間放置後、外観、性状に変化はない。
希釈液安定性	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	沈殿、分離は認められない。
比重	比重びん法 (JIS K0061)	1.039 (20 °C)
粘度	B 型粘度計 ローター No.2 30 rpm	504 mPa s (20 °C)
懸垂率	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	99.3 % 15 分後懸濁液中には油状物、沈殿などは認められない。
pH	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	6.78 (1 %水溶液)

ブロフレア 20SC (プロフラニリド 20.0 %水和剤)

本製剤の代表的ロットを用いた試験結果を表 2.1-3 に示す。

表 2.1-3 : ブロフレア 20SC 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	淡黄色粘稠懸濁液体
原液安定性	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	室温、72 時間放置後、沈殿、分離は認められない。 -5 °C、72 時間放置後、外観、性状に変化はない。
希釈液安定性	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	沈殿、分離は認められない。
比重	比重瓶法 (JIS K0061)	1.128 (20 °C)
粘度	B 型粘度計 ローター No.2 30 rpm	403 mPa s (20 °C)
懸垂率	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	99.7 % 15 分後懸濁液中には油状物、沈殿などは認められない。
pH	昭和 35 年 2 月 3 日 農林省告示第 71 号	6.81 (1 %水溶液)

2.1.2.3 製剤の経時安定性

ブロフレア SC

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

ブロフレア 20SC

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

2.1.3 使用方法の詳細

プロフレア SC

表 2.1-4 : プロフレア SC 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	プロフラニリドを含む農薬の総使用回数
キャベツ	コナガ アオムシ ハスモンヨトウ ヨトウムシ オオタバコガ ウリハダ類 ハイマダラノメカイ	2000～ 4000 倍	100～ 300 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内
はくさい	コナガ アオムシ ハスモンヨトウ ヨトウムシ オオタバコガ ハイマダラノメカイ						
だいこん	コナガ ヨトウムシ ハイマダラノメカイ キスジノミハムシ カブラハダチ アオムシ						
かぶ	コナガ						
ブロッコリー	コナガ アオムシ ハスモンヨトウ ヨトウムシ オオタバコガ						
カリフラワー	コナガ アオムシ						
非結球あぶらな科 葉菜類	コナガ アオムシ キスジノミハムシ						
レタス	ハスモンヨトウ ヨトウムシ オオタバコガ ウリハダ類						
非結球レタス	ハスモンヨトウ ヨトウムシ オオタバコガ ウリハダ類						
ねぎ	ネギコガ シロイモシヨトウ						
えだまめ	ハスモンヨトウ オオタバコガ						
かんしょ	ハスモンヨトウ ナカジロシタバ						
きく	ハスモンヨトウ オオタバコガ						

プロフレア 20SC

表 2.1-5：プロフレア 20SC 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	プロフエリドを含む農薬の総使用回数
キャベツ	ハスモンヨトウ	8000～ 16000 倍	100～ 300 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内

2.1.4 分類及びラベル表示

プロフラニリド

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

プロフレア SC

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

危険物：消防法（昭和 23 年法律第 186 号）により危険物として規制されている品目の含有量からみて、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。

プロフレア 20SC

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

危険物：消防法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。

2.2 分析法

2.2.1 原体

プロフラニリドの農薬原体をアセトニトリル/水に溶解し、オクタデシルシリル化シリカゲル (C₁₈) カラムを用いて高速液体クロマトグラフ (HPLC) によりアセトニトリル/リン酸二水素カリウム水溶液で分離し、紫外吸収 (UV) 検出器 (検出波長 226 nm) によりプロフラニリドを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

2.2.2 製剤

製剤中のプロフラニリドはオクタシル化シリカゲル (C₈) カラムを用いて HPLC により分離し、UV 検出器 (検出波長 254 nm) により検出する。定量には内部標準法を用いる。

ブロフレア SC (プロフラニリド 5.0 %水和剤) 及びブロフレア 20SC (プロフラニリド 20.0 %水和剤) について、本分析法の性能は以下のとおりであり、製剤中のプロフラニリドの分析法として妥当であると判断した。

表 2.2-1: ブロフレア SC 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))	100.2 %
繰り返し精度 (RSD (n=5))	0.2 %

表 2.2-2: ブロフレア 20SC 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))	0.4 %

2.2.3 作物

2.2.3.1 分析法

プロフラニリド、代謝物 B 及び代謝物 C の分析法

分析法①

分析試料をアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) で抽出し、C₁₈ 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) で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-3 に示す。作物中のプロフラニリド、代謝物 B 及び代謝物 C 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 (%)
プロフラニリド	0.01	かんしょ (塊根)	0.01	8	93	3.0
			0.5	8	96	1.6

ブロフラニリド - II. 審査報告 - 2. 審査結果

ブロフラニリド	0.01	だいこん (根部)	0.01	6	93	4.5
			0.5	6	101	1.9
	0.01	だいこん (葉部)	0.01	6	98	7.9
			0.5	6	96	2.2
			5	6	97	1.8
	0.01	かぶ (根部)	0.01	6	86	3.3
			0.5	6	92	1.1
	0.01	かぶ (葉部)	0.01	6	105	5.7
			0.5	6	96	2.6
			3	6	94	1.2
	0.01	はくさい (葉球)	0.01	6	96	2.2
			0.5	6	95	3.0
	0.01	キャベツ (葉球)	0.01	6	103	3.3
			0.5	6	97	3.9
	0.01	こまつな (茎葉)	0.01	6	98	6.0
			0.5	6	93	2.1
			5	6	107	2.1
	0.01	ブロッコリー (花蕾)	0.01	6	102	7.5
			0.5	6	93	1.8
			1	6	94	2.4
	0.01	レタス (葉球)	0.01	6	103	2.9
			0.5	6	93	1.6
			1	6	93	1.3
			2	6	90	2.2
0.01	ねぎ (茎葉)	0.01	6	104	1.4	
		0.5	6	99	3.9	
		2	6	95	2.0	
0.01	えだまめ (さや)	0.01	6	101	3.6	
		0.5	6	88	2.6	
代謝物 B	0.01	かんしょ (塊根)	0.01	8	94	4.1
			0.5	8	98	1.9
	0.01	だいこん (根部)	0.01	6	90	6.6
			0.5	6	101	1.4
	0.01	だいこん (葉部)	0.01	6	98	3.3
			0.5	6	100	3.3
	0.01	かぶ (根部)	0.01	6	84	2.1
			0.5	6	91	1.3
0.01	かぶ (葉部)	0.01	6	100	3.9	
		0.5	6	95	2.5	

プロフラニリド - II. 審査報告 - 2. 審査結果

代謝物 B	0.01	はくさい (葉球)	0.01	6	89	1.7
			0.5	6	94	2.6
	0.01	キャベツ (葉球)	0.01	6	101	4.1
			0.5	6	99	3.9
	0.01	こまつな (茎葉)	0.01	6	97	2.4
			0.5	6	94	1.2
	0.01	ブロッコリー (花蕾)	0.01	6	92	7.3
			0.5	6	95	1.7
	0.01	レタス (葉球)	0.01	6	95	4.8
			0.5	6	93	1.0
	0.01	ねぎ (茎葉)	0.01	6	97	4.2
			0.5	6	95	2.6
	0.01	えだまめ (さや)	0.01	6	110	3.8
			0.5	6	87	2.3
代謝物 C	0.01	かんしょ (塊根)	0.01	8	94	1.7
			0.5	8	95	1.7
	0.01	だいこん (根部)	0.01	6	102	2.7
			0.5	6	101	1.6
	0.01	だいこん (葉部)	0.01	6	95	2.1
			0.5	6	95	2.0
	0.01	かぶ (根部)	0.01	6	88	4.0
			0.5	6	93	1.7
	0.01	かぶ (葉部)	0.01	6	92	3.7
			0.5	6	94	1.8
	0.01	はくさい (葉球)	0.01	6	96	3.1
			0.5	6	94	2.8
	0.01	キャベツ (葉球)	0.01	6	103	5.2
			0.5	6	99	1.9
	0.01	こまつな (茎葉)	0.01	6	92	0.9
			0.5	6	95	1.6
	0.01	ブロッコリー (花蕾)	0.01	6	95	7.8
			0.5	6	96	2.7
	0.01	レタス (葉球)	0.01	6	102	2.4
			0.5	6	94	1.8
0.01	ねぎ (茎葉)	0.01	6	113	1.7	
		0.5	6	100	4.4	
0.01	えだまめ (さや)	0.01	6	105	6.4	
		0.5	6	91	3.1	

分析法②

分析試料をアセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) で抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて酢酸エチルに転溶し、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 2.2-4 に示す。作物中のプロフラニリド、代謝物 B 及び代謝物 C の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-4：作物残留分析法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 (%)
プロフラニリド	0.01	だいこん (つまみ菜*1)	0.01	5	91	7.6
			0.5	5	83	5.4
			4	5	90	6.6
	0.01	だいこん (間引き菜*2)	0.01	5	85	6.0
			0.5	5	88	3.7
			2	5	90	0.9
	0.01	たかな (茎葉)	0.01	6	90	7.3
			0.5	6	97	4.8
			5	6	97	6.5
	0.01	みずな (茎葉)	0.01	6	86	9.4
			0.5	6	84	7.0
			5	6	84	4.0
	0.01	サラダ菜 (茎葉)	0.01	6	90	19
			0.5	6	84	6.1
			10	6	92	4.0
	0.01	リーフレタス (茎葉)	0.01	5	89	4.6
			0.5	5	89	2.9
			3	5	81	2.7
代謝物 B	0.01	だいこん (つまみ菜*1)	0.01	5	90	3.2
			0.5	5	81	2.6
	0.01	だいこん (間引き菜*2)	0.01	5	89	3.7
			0.5	5	91	5.3
	0.01	たかな (茎葉)	0.01	6	96	5.2
			0.5	6	96	5.1
	0.01	みずな (茎葉)	0.01	6	88	8.1
			0.5	6	86	9.2
	0.01	サラダ菜 (茎葉)	0.01	6	76	6.3
			0.5	6	83	6.7

代謝物 B	0.01	リーフレタス (茎葉)	0.01	5	83	9.2
			0.5	5	88	2.8
代謝物 C	0.01	だいこん (つまみ菜* ¹)	0.01	5	79	9.5
			0.5	5	83	8.4
	0.01	だいこん (間引き菜* ²)	0.01	5	79	8.2
			0.5	5	76	4.0
	0.01	たかな (茎葉)	0.01	6	87	8.8
			0.5	6	101	8.2
	0.01	みずな (茎葉)	0.01	6	88	5.7
			0.5	6	92	4.7
	0.01	サラダ菜 (茎葉)	0.01	6	83	4.6
			0.5	6	82	5.6
	0.01	リーフレタス (茎葉)	0.01	5	88	10
			0.5	5	88	2.5

*¹:本葉 1.5~2 葉期の茎葉 (根を含む)*²:本葉 4~5 葉期の茎葉 (根を含む)

2.2.3.2 保存安定性

かんしょ、だいこん、かぶ、はくさい、キャベツ、ブロッコリー、こまつな、たかな、みずな、レタス、リーフレタス、サラダ菜、ねぎ及びえだまめを用いて実施した-20℃におけるプロフラニリド、代謝物 B 及び代謝物 C の保存安定性試験の報告書を受領した。

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

結果を表 2.2-5 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、プロフラニリド、代謝物 B 及び代謝物 C は安定 (≧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 2.2-5 : 作物試料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)
プロフラニリド	かんしょ (塊根)	0.5	93	104	97	86
	だいこん (根部)	0.5	206	102	95	169
	だいこん (葉部)	0.5	206	104	86	169
	だいこん (つまみ菜* ²)	0.5	58	94	85	51
	だいこん (間引き菜* ³)	0.5	42	89	91	36
	かぶ (根部)	0.5	99	96	115	91

プロフラニリド - II. 審査報告 - 2. 審査結果

プロフラニリド	かぶ (葉部)	0.5	99	96	102	91
	はくさい (葉球)	0.5	236	99	103	186
	キャベツ (葉球)	0.5	129	99	95	93
	こまつな (茎葉)	0.5	79	104	109	60
	たかな (茎葉)	0.5	76	90	100	71
	みずな (茎葉)	0.5	34	90	97	34
	ブロッコリー (花蕾)	0.5	226	94	102	143
	レタス (葉球)	0.5	329	92	107	320
	サラダ菜 (茎葉)	0.5	39	88	95	18
	リーフレタス (茎葉)	0.5	34	84	89	20
	ねぎ (茎葉)	0.5	204	89	100	132
	えだまめ (さや)	0.5	51	94	103	43
代謝物 B	かんしょ (塊根)	0.5	93	90	97	86
	だいこん (根部)	0.5	188	102	91	169
	だいこん (葉部)	0.5	188	91	89	169
	だいこん (つまみ菜*2)	0.5	58	90	96	51
	だいこん (間引き菜*3)	0.5	42	85	104	36
	かぶ (根部)	0.5	99	88	119	91
	かぶ (葉部)	0.5	99	90	101	91
	はくさい (葉球)	0.5	216	100	102	186
	キャベツ (葉球)	0.5	129	97	95	93
	こまつな (茎葉)	0.5	79	98	107	60
	たかな (茎葉)	0.5	76	84	90	71
	みずな (茎葉)	0.5	34	93	99	34
	ブロッコリー (花蕾)	0.5	195	94	106	143
	レタス (葉球)	0.5	329	96	98	320
	サラダ菜 (茎葉)	0.5	39	90	93	18

代謝物 B	リーフレタス (茎葉)	0.5	34	82	91	20
	ねぎ (茎葉)	0.5	169	96	108	132
	えだまめ (さや)	0.5	51	88	105	43
代謝物 C	かんしょ (塊根)	0.5	93	90	106	86
	だいこん (根部)	0.5	176	93	96	169
	だいこん (葉部)	0.5	176	92	83	169
	だいこん (つまみ菜 ^{*2})	0.5	58	84	82	51
	だいこん (間引き菜 ^{*3})	0.5	42	84	87	36
	かぶ (根部)	0.5	99	88	107	91
	かぶ (葉部)	0.5	99	93	98	91
	はくさい (葉球)	0.5	188	96	101	186
	キャベツ (葉球)	0.5	129	97	97	93
	こまつな (茎葉)	0.5	79	93	99	60
	たかな (茎葉)	0.5	76	108	100	71
	みずな (茎葉)	0.5	34	89	97	34
	ブロッコリー (花蕾)	0.5	167	97	104	143
	レタス (葉球)	0.5	329	96	97	320
	サラダ菜 (茎葉)	0.5	39	88	94	18
	リーフレタス (茎葉)	0.5	34	82	89	20
	ねぎ (茎葉)	0.5	141	102	102	132
	えだまめ (さや)	0.5	51	92	114	43

*1:添加濃度は 0.1 mg/kg

*2:本葉 1.5~2 葉期の茎葉 (根を含む)

*3:本葉 4~5 葉期の茎葉 (根を含む)

2.2.4 土壌

2.2.4.1 分析法

プロフラニリド、代謝物 C 及び代謝物 D の分析法

土壌試料をアセトニトリル/水 (7/3 (v/v)) 及びアセトニトリル/0.5 M 塩酸 (7/3 (v/v)) で抽出し、スチレンジビニルベンゼンポリマーゲルミニカラムで精製後、LC-MS-MS で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-6 に示す。畑地土壌中のプロフラニリド、代謝物 C 及び代謝物 D の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-6：土壤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 (%)
プロフラニリド	0.002	火山灰壤土	0.002	3	100	11
			0.1	3	90	6.1
			0.6	3	102	3.1
		沖積壤土	0.002	3	98	1.8
			0.1	3	102	2.0
			0.3	3	103	3.0
代謝物 C	0.002	火山灰壤土	0.002	3	86	13
			0.1	3	94	3.2
		沖積壤土	0.002	3	98	11
			0.1	3	104	4.8
代謝物 D	0.002	火山灰壤土	0.002	3	88	16
			0.1	3	92	4.4
		沖積壤土	0.002	3	85	7.2
			0.1	3	102	6.4

2.2.4.2 保存安定性

土壤残留試験では火山灰壤土及び沖積壤土の抽出液が 4℃で保存されており、各土壤の抽出液を用いて実施した 4℃におけるプロフラニリド、代謝物 C 及び代謝物 D 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 に示した土壤分析法を用いた。

試験結果の概要を表 2.2-7 に示す。いずれの試料についても、プロフラニリド、代謝物 C 及び代謝物 D は安定 (≧70%) であった。

土壤残留試験におけるプロフラニリド、代謝物 C 及び代謝物 D の分析に用いた抽出液の保存期間には、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 2.2-7：土壤抽出液中における保存安定性試験の結果概要

分析対象	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 (%)	土壤残留試験における 最長保存期間 (日)
プロフラニリド	火山灰壤土	0.1	174	94	—	174
	沖積壤土	0.1	174	93	—	174
代謝物 C	火山灰壤土	0.1	174	94	—	174
	沖積壤土	0.1	174	102	—	174
代謝物 D	火山灰壤土	0.1	174	86	—	174
	沖積壤土	0.1	174	89	—	174

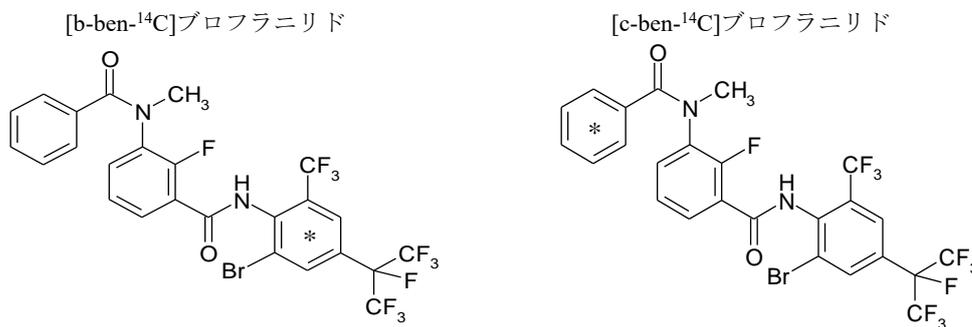
2.3 ヒト及び動物の健康への影響

2.3.1 ヒト及び動物の健康への影響

2.3.1.1 動物代謝

アニリンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したプロフラニリド（以下「[b-ben- ^{14}C]プロフラニリド」という。）及び安息香酸のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したプロフラニリド（以下「[c-ben- ^{14}C]プロフラニリド」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、プロフラニリド換算で表示した。



* : ^{14}C 標識の位置

食品安全委員会による評価（URL :

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190220026>）を以下（1）に転記する。

（1）ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移（単回投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に [b-ben- ^{14}C]プロフラニリドを 5 mg/kg 体重（以下 [2.3.1.1(1)] において「低用量」という。）で単回経口投与若しくは 1.6 mg/kg 体重で単回静脈内投与、又は [c-ben- ^{14}C]プロフラニリドを低用量若しくは 500 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、血中濃度推移について検討された。

全血及び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。

単回経口投与後の全血及び血漿中放射能は、[b-ben- ^{14}C]プロフラニリド投与群では投与 4~12 時間後、[c-ben- ^{14}C]プロフラニリド投与群では投与 0.5~2 時間後に C_{\max} に達した。 C_{\max} 及び AUC_t について用量比に応じた増加は認められなかった。

AUC_t の全血/血漿中放射能濃度比は 0.14~0.76 と算出された。

単回静脈内投与において、 AUC_t の全血/血漿中放射能濃度比は 0.72~0.78 と算出された。投与放射能の血中動態について、単回経口投与群との顕著な差は認められな

った。

表 2.3-1：全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	標識体	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド				[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド			
	投与経路	単回経口投与		単回静脈内投与		単回経口投与			
	投与量	5 mg/kg体重		1.6 mg/kg体重		5 mg/kg体重		500 mg/kg体重	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T _{max} (hr)	4	12	0.25	0.25	2	1	1	0.5
	C _{max} (µg/g)	0.132	0.095	0.973	0.667	0.135	0.271	2.18	2.29
	T _{1/2} (hr)	52.4	(107)	59.1	(115)	(51.8)	44.2	(9.2)	(8.4)
	AUC _t (hr µg/g)	6.09	7.30	16.0	17.7	4.37	7.80	17.0	15.6
血漿	T _{max} (hr)	4	4	0.25	0.25	2	1	1	0.5
	C _{max} (µg/g)	0.223	0.148	1.69	1.30	0.230	0.470	3.25	3.32
	T _{1/2} (hr)	(78.5)	62.0	45.7	75.3	45.4	42.0	(57.5)	(10.1)
	AUC _t (hr µg/g)	10.2	9.61	22.2	22.8	7.67	12.9	120	23.9

注) ()内の数字は、パラメータ算出に係る許容基準を満たしていない。

AUC_t：定量可能な最終採取時点までの AUC

b. 血中濃度推移（反復経口投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 2.3-2 に示されている。

全血及び血漿中放射能は、投与 4 時間後に C_{max} となり、投与放射能の血中動態に顕著な性差は認められなかった。AUC_t の全血/血漿中放射能濃度比は 1.0~1.1 と算出され、投与放射能は血漿及び赤血球中に均等に分布すると考えられた。

表 2.3-2：全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	標識体	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド	
	投与量	5 mg/kg体重	
	性別	雄	雌
全血	T _{max} (hr)	4	4
	C _{max} (µg/g)	0.353	0.405
	T _{1/2} (hr)	(110)	(149)
	AUC _t (hr g/g)	24.5	34.3
血漿	T _{max} (hr)	4	4
	C _{max} (µg/g)	0.503	0.426
	T _{1/2} (hr)	(45.9)	34.7
	AUC _t (hr µg/g)	23.8	31.2

注) ()内の数字は、パラメータ算出に係る許容基準を満たしていない。

AUC_t：定量可能な最終採取時点までの AUC

c. 吸収率

胆汁中排泄試験 [2.3.1.1(1)④c.] における胆汁、尿、ケージ洗浄液、肝臓及びカーカス*中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では 16.3 %～22.9 %、[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では低用量投与群で 14.2 %～18.8 %、高用量投与群で 2.27 %と算出された。

* 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

② 分布

a. 分布（単回経口投与①）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 8 匹）に[b-ben-¹⁴C]プロフラニリドを低用量又は[c-ben-¹⁴C]プロフラニリドを高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2.3-3 に示されている。

残留放射能の分布に、標識体及び性別の違いによる顕著な差は認められなかった。いずれの標識体投与群においても、残留放射能濃度は腹部脂肪、副腎、甲状腺、肝臓、膵臓、精巣上体及び卵巣で比較的高く認められた。

[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群の腹部脂肪、精巣上体及び卵巣中の残留放射能濃度並びに[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群の腹部脂肪並びに雄の副腎、膵臓、下垂体、精巣及び精巣上体中の残留放射能濃度について、それぞれ T_{max} 付近に比べて、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では投与 24 時間後、[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では 8 時間後で高かった。

[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では、投与 72 時間後に主要臓器及び組織中の放射能濃度はいずれも減少した。[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では、腹部脂肪、膵臓及び精巣上体中の放射能濃度は、いずれも投与 8 時間後に比べて投与 24 時間後で高かった。

表 2.3-3：主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

標識体	投与量	性別	投与4時間後	投与24時間後	投与72時間後
[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(3.55)、副腎(2.34)、甲状腺(2.30)、肝臓(1.66)、膵臓(1.62)、精巣上体(1.12)、カーカス(1.00)、肺(0.838)、腎臓(0.708)、骨髄(0.667)、心臓(0.605)、下垂体(0.450)、血漿(0.403)、骨格筋(0.395)、脾臓(0.304)、精巣(0.273)、全血(0.244)、脳(0.180)、骨(0.086)、血球(0.052)	腹部脂肪(6.88)、精巣上体(1.56)、副腎(1.40)、膵臓(1.16)、甲状腺(0.881)、カーカス(0.864)、肝臓(0.857)、腎臓(0.427)、肺(0.408)、心臓(0.257)、骨格筋(0.214)、血漿(0.209)、脾臓(0.198)、下垂体(0.197)、骨髄(0.192)、精巣(0.164)、全血(0.136)、脳(0.096)、血球(0.048)	腹部脂肪(3.42)、精巣上体(1.36)、副腎(0.504)、膵臓(0.459)、肝臓(0.412)、カーカス(0.337)、甲状腺(0.329)、腎臓(0.209)、精巣(0.148)、肺(0.148)、心臓(0.083)、脾臓(0.080)、血漿(0.065)、骨髄(0.058)、骨格筋(0.057)、全血(0.051)、血球(0.034)

[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	5 mg/kg 体重	雌	腹部脂肪(4.14)、副腎(2.50)、甲状腺(2.13)、膵臓(1.86)、肝臓(1.83)、卵巣(1.69)、カーカス(1.19)、肺(0.946)、腎臓(0.831)、心臓(0.693)、骨格筋(0.435)、脾臓(0.387)、血漿(0.375)、子宮(0.322)、全血(0.235)、脳(0.219)、下垂体(0.076)、骨(0.065)、血球(0.048)	腹部脂肪(10.1)、卵巣(2.18)、膵臓(1.66)、カーカス(1.32)、副腎(1.27)、肝臓(1.21)、子宮(0.800)、肺(0.637)、腎臓(0.412)、心臓(0.379)、脾臓(0.301)、血漿(0.228)、全血(0.154)、骨格筋(0.103)、血球(0.055)	腹部脂肪(4.88)、卵巣(0.967)、副腎(0.852)、膵臓(0.738)、子宮(0.649)、肝臓(0.576)、カーカス(0.551)、甲状腺(0.515)、肺(0.252)、腎臓(0.231)、心臓(0.166)、脾臓(0.162)、骨髄(0.132)、下垂体(0.093)、血漿(0.092)、全血(0.076)、脳(0.064)、血球(0.054)
[c-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	500 mg/kg 体重	雄	腎臓(13.4)、肝臓(11.3)、副腎(6.47)、甲状腺(5.03)、肺(3.74)、膵臓(3.54)、カーカス(3.54)、血漿(3.40)、腹部脂肪(3.27)、下垂体(2.97)、心臓(2.81)、全血(2.56)、精巣上体(2.11)、骨髄(1.82)、脾臓(1.75)、骨(1.68)、血球(1.55)	カーカス(51.3)、腹部脂肪(16.8)、副腎(10.7)、肝臓(8.43)、膵臓(5.12)、精巣上体(4.96)、甲状腺(4.41)、下垂体(4.20)、腎臓(4.03)、肺(2.47)、心臓(2.42)、血漿(1.83)、骨髄(1.72)、骨格筋(1.44)、脾臓(1.28)、全血(1.27)、精巣(1.24)、血球(0.600)	腹部脂肪(32.0)、カーカス(11.3)、副腎(10.0)、精巣上体(7.31)、膵臓(6.53)、肝臓(4.75)、甲状腺(4.41)、腎臓(2.48)、肺(2.16)、心臓(1.28)、血漿(1.16)、骨格筋(0.975)、脾臓(0.963)、全血(0.852)、骨髄(0.699)、精巣(0.652)、血球(0.477)
		雌	肝臓(10.6)、腎臓(7.88)、副腎(6.73)、卵巣(5.18)、甲状腺(4.28)、膵臓(4.00)、肺(3.09)、血漿(2.90)、心臓(2.89)、骨髄(2.61)、腹部脂肪(2.41)、子宮(2.22)、脾臓(2.09)、全血(1.96)、カーカス(1.55)、骨格筋(1.35)、骨(1.22)、脳(0.905)、血球(0.715)	カーカス(29.1)、肝臓(8.90)、腹部脂肪(7.01)、副腎(5.13)、卵巣(3.33)、甲状腺(3.16)、腎臓(2.88)、膵臓(2.78)、肺(1.88)、心臓(1.84)、骨髄(1.25)、血漿(1.20)、脾臓(0.959)、子宮(0.929)、全血(0.882)、骨格筋(0.800)、血球(0.464)	腹部脂肪(17.6)、カーカス(12.9)、肝臓(4.98)、副腎(4.97)、卵巣(3.84)、膵臓(3.53)、甲状腺(2.40)、腎臓(1.54)、肺(1.26)、子宮(1.22)、心臓(0.835)、血漿(0.747)、全血(0.550)、骨格筋(0.542)、脾臓(0.538)、血球(0.288)

b. 分布 (単回経口投与②)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に [b-ben-¹⁴C] プロフラニリド を低用量又は [c-ben-¹⁴C] プロフラニリド を低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2.3-4 に示されている。

主要臓器及び組織における残留放射能の合計は、[b-ben-¹⁴C] プロフラニリド 投与群では 0.33 %TAR ~ 0.49 %TAR、[c-ben-¹⁴C] プロフラニリド 投与群では低用量投与群で 0.71 %TAR ~ 1.45 %TAR、高用量投与群で 0.10 %TAR であった。いずれの投与群においても残留放射能の分布に顕著な差は認められず、残留放射能濃度は腹部脂肪で比較的高かった。各臓器及び組織への残留濃度は、雄に比べて雌で高い傾向が認められた。

表 2.3-4 : 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	投与168時間後
[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(0.314)、肝臓(0.092)、精巣上体(0.081)、甲状腺(0.074)、腎臓(0.050)、副腎(0.041)、膵臓(0.035)、カーカス(0.029)、脾臓(0.019)、肺(0.018)、血球(0.017)、心臓(0.012)、全血(0.012)、骨格筋(0.011)、精巣(0.009)、血漿(0.009)
		雌	腹部脂肪(0.630)、肝臓(0.126)、卵巣(0.121)、甲状腺(0.104)、副腎(0.097)、膵臓(0.086)、子宮(0.081)、カーカス(0.059)、腎臓(0.056)、脾臓(0.052)、肺(0.037)、骨髄(0.030)、血球(0.030)、心臓(0.029)、全血(0.022)、骨格筋(0.019)、血漿(0.016)

[c-ben- ¹⁴ C] プロフラ ニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(0.345)、精巣上体(0.093)、腎臓(0.037)、カーカス(0.031)、膵臓(0.030)、副腎(0.026)、肝臓(0.023)、脾臓(0.012)、肺(0.011)、心臓(0.006)、骨髄(0.006)、骨格筋(0.006)、全血(0.004)、血漿(0.004)、精巣(0.003)、血球(0.003)
		雌	腹部脂肪(0.770)、膵臓(0.074)、カーカス(0.070)、副腎(0.068)肝臓(0.059)、卵巣(0.056)、甲状腺(0.049)、腎臓(0.046)、子宮(0.029)、脾臓(0.028)、骨髄(0.023)、肺(0.022)、心臓(0.016)、骨格筋(0.012)、血漿(0.011)、全血(0.009)、血球(0.005)
[c-ben- ¹⁴ C] プロフラ ニリド	500 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(4.00)、精巣上体(1.53)、腎臓(0.580)、カーカス(0.417)、肝臓(0.416)、膵臓(0.347)、精巣(0.167)、全血(ND)、血漿(ND)、血球(ND)
		雌	腹部脂肪(6.55)、卵巣(1.15)、肝臓(0.811)、副腎(0.745)、膵臓(0.661)、カーカス(0.622)、腎臓(0.431)、子宮(0.347)、肺(0.221)、心臓(0.187)、全血(ND)、血漿(ND)、血球(ND)

c. 分布 (反復経口投与)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に[b-ben-¹⁴C]プロフラニリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、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能濃度は表 2.3-5 に示されている。

残留放射能の分布に顕著な性差は認められなかった。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は最終投与後に経時的に減少し、最終投与 168 時間後における残留放射能の合計は 2.50 %TAR~4.43 %TAR であった。残留放射能濃度は、腹部脂肪、肝臓、膵臓、副腎、甲状腺、精巣上体及び卵巣で比較的高く認められた。

表 2.3-5 : 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	最終投与24時間後	最終投与168時間後
[b-ben- ¹⁴ C] プロフラ ニリド	5 mg/kg 体重	雄	腹部脂肪(14.7)、精巣上体(4.16)、副腎(2.49)、甲状腺(2.02)、肝臓(1.90)、膵臓(1.89)、腎臓(0.903)、肺(0.529)、心臓(0.476)、脾臓(0.400)、骨髄(0.384)、血漿(0.346)、骨格筋(0.336)、全血(0.282)、精巣(0.238)、血球(0.204)	腹部脂肪(1.63)、甲状腺(0.642)、精巣上体(0.455)、肝臓(0.422)、腎臓(0.244)、副腎(0.223)、膵臓(0.202)、カーカス(0.181)、血球(0.144)、脾臓(0.140)、肺(0.097)、全血(0.087)、心臓(0.066)、血漿(0.040)
		雌	腹部脂肪(15.1)、膵臓(2.17)、副腎(2.13)、肝臓(2.01)、卵巣(1.86)、甲状腺(1.41)、腎臓(0.922)、子宮(0.830)、脾臓(0.724)、心臓(0.693)、肺(0.638)、下垂体(0.551)、骨髄(0.479)、骨格筋(0.446)、血球(0.377)、血漿(0.344)、全血(0.333)	腹部脂肪(2.86)、甲状腺(0.740)、肝臓(0.693)、脾臓(0.460)、副腎(0.458)、卵巣(0.378)、膵臓(0.346)、カーカス(0.292)、腎臓(0.280)、血球(0.259)、子宮(0.213)、肺(0.194)、心臓(0.178)、全血(0.154)、骨格筋(0.099)、血漿(0.081)

③ 代謝

a. 代謝 (単回経口投与)

分布試験 [2.3.1.1(1)②a.] で得られた血漿、肝臓、腎臓及び脂肪、尿及び糞中排泄試験 [2.3.1.1(1)④a.] で得られた投与後96時間の尿及び糞、並びに胆汁中排泄試験 [2.3.1.1(1)④c.] で得られた投与後48時間の胆汁、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。

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物は表2.3-6、胆汁、尿及び糞中の主要代謝物は表2.3-7に示されている。

代謝物プロファイルに標識体、投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中における主要成分として、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投

与群では、未変化のプロフラニリドのほか、代謝物B、E等が認められた。

[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では、肝臓で未変化のプロフラニリドが認められたほか、代謝物B、C/I及びG/Hが認められた。また、血漿及び腎臓中において、代謝物B及びC/Iのほか、極性成分が29.8 % TRR～48.8 % TRR認められた。

尿及び胆汁中に未変化のプロフラニリドは認められず、尿中で代謝物Fが認められた。糞中の主要成分として、未変化のプロフラニリドのほか、代謝物B及びCが認められた。

表 2.3-6：血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物 (%TRR)

標識体	投与量	性別	試料	採取時間 (hr)	プロフラニリド	代謝物
[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	血漿	4	1.2	B(54.1)、E(8.3)、C/I(7.6)、G/H(3.2)
			肝臓	4	2.1	B(43.2)、E(17.2)、C/I(8.8)
			腎臓	4	2.9	B(44.1)、E(12.2)、C/I(5.2)、G/H(2.7)
			脂肪	24	3.2	B(44.1)、C/I(10.8)、E(10.1)
		雌	血漿	4	2.5	B(58.0)、E(7.6)、C/I(5.6)、G/H(1.5)
			肝臓	4	7.3	B(42.1)、E(9.4)、C/I(5.9)、G/H(3.1)
			腎臓	4	5.4	B(45.3)、E(9.0)、C/I(4.0)、G/H(0.9)
			脂肪	24	7.4	B(46.6)、C/I(13.1)、E(2.8)
[c-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	500 mg/kg 体重	雄	血漿	1	ND	B(34.4)、C/I(7.5)、極性成分(44.1)
			肝臓	1	5.5	B(49.6)、G/H(13.5)、C/I(11.2)
			腎臓	1	ND	B(7.7)、C/I(1.6)、極性成分(29.8)
			脂肪	24	NA	NA
		雌	血漿	1	ND	B(37.8)、C/I(11.4)、極性成分(48.8)
			肝臓	1	8.5	B(33.8)、G/H(15.3)、C/I(9.5)
			腎臓	1	ND	B(12.1)、C/I(2.9)、極性成分(32.3)
			脂肪	24	ND	B(37.8)

ND：検出されず、NA：抽出液中放射能が少ないため分析されず

表 2.3-7：胆汁、尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試験	試料	採取時間 (hr)	プロフラニリド	代謝物
[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	①	糞	0-96	66.5	B(5.4)、C(1.6)、未同定代謝物(6.1)
				糞		66.6	B(3.3)、未同定代謝物(3.9)
			胆汁	0-48	ND	未同定代謝物(9.0)	
		雌	①	糞	0-96	75	B(5.2)、C(1.8)、未同定代謝物(4.7)
				糞		60.4	B(3.3)、未同定代謝物(3.0)
			胆汁	0-48	ND	未同定代謝物(7.6)	
[c-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	5 mg/kg 体重	雄	①	尿	0-96	ND	F(6.4)
				糞		74.9	B(3.4)、C(1.6)、未同定代謝物(3.8)
			②	尿	0-48	ND	F(6.9)
				糞		70.9	B(3.2)、未同定代謝物(3.0)
		胆汁	0-48	ND	未同定代謝物(2.5)		

[c-ben- ¹⁴ C] プロフラ ニリド	5 mg/kg 体重	雌	①	尿	0-96	ND	F(11.3)
				糞		51.6	B(4.5)、C(2.6)、未同定代謝物(9.2)
			②	尿	0-48	ND	F(8.6)
		糞		61.3		B(4.6)、未同定代謝物(2.3)	
		胆汁		ND		未同定代謝物(2.4)	
		500 mg/kg 体重	雄	①	尿	12-24	ND
	糞				0-96	91	B(0.9)、C(1.9)
	雌		①	尿	12-24	ND	F(0.7)
				糞	0-96	94	B(2.2)、C(1.8)

注) ・ ①：尿及び糞中排泄試験、②：胆汁中排泄試験

- ・ [b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群の尿並びに胆汁中排泄試験における[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド高用量投与群の尿及び胆汁は、分析されず。

ND：検出されず

試験①における未同定代謝物：代謝物Bの水酸化体又は水付加体のシステイン抱合体、並びに代謝物Bのベンゾイル基が脱離したと考えられる代謝物及びそのシステイン抱合体を含む。

試験②における未同定代謝物：代謝物Bの水酸化体又は水付加体、及びそれらのシステイン、グリシン又はグルクロン酸抱合体、並びに代謝物Bのベンゾイル基が脱離後に水酸化、グルクロン酸抱合化又はアセチル化されたと考えられる代謝物を含む。

b. 代謝（反復経口投与）

尿及び糞中排泄試験 [2.3.1.1(1)④b.] で得られた糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中の主要代謝物は表 2.3-8 に示されている。

主要成分として、未変化のプロフラニリドのほか、代謝物 B 及び C が認められた。

表 2.3-8：糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与量	性別	採取日及び採取時間 ^a (hr)	プロフラニリド	代謝物
5 mg/kg 体重	雄	投与1日(0-24)	75.0	B(4.9)、未同定代謝物(4.5)
		投与7日(0-24)	61.4	B(2.9)、未同定代謝物(4.3)
		投与14日(0-96)	64.7	B(2.5)、C(0.6)、未同定代謝物(5.3)
	雌	投与1日(0-24)	52.9	B(2.0)
		投与7日(0-24)	76.6	B(2.8)、未同定代謝物(4.2)
		投与14日(0-24)	56.9	B(3.0)、C(0.5)、未同定代謝物(9.4)

a：投与後経過時間

未同定代謝物：代謝物 B の水酸化体又は水付加体のシステイン抱合体並びに代謝物 B のベンゾイル基が脱離したと考えられる代謝物及びそのシステイン抱合体を含む。

ラットにおけるプロフラニリドの主要代謝経路は、①N-メチル基の脱離による代謝物 B の生成及び代謝物 B のアミド結合の開裂による代謝物 F の生成、②ペルフルオロプロピル基フッ素の水酸化による代謝物 C の生成であると考えられた。また、代謝物 B の水酸化又は水の付加により複数の微量代謝物を生成し、その一部はシステイン抱合体を形成すると考えられた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄（単回経口投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[b-ben-¹⁴C]プロフラニリドを低用量又は[c-ben-¹⁴C]プロフラニリドを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2.3-9 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は比較的速やかで、投与放射能は[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では 94.1 %TAR～96.5 %TAR、[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では 90.2 %TAR～98.8 %TAR が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。投与後 24 時間の呼気中排泄率は、いずれの投与群においても 0.02 %TAR 以下であった。

表 2.3-9：投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	採取時間 (hr)	[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド		[c-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド			
		5 mg/kg体重		5 mg/kg体重		500 mg/kg体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-12	0.07	0.15	4.30	7.24	1.06	0.95
	0-72	0.21	0.36	6.83	12.0	1.44	1.30
	0-168	0.25	0.47	7.6	13.6	1.53	1.4
糞	0-12	26.1	14.1	16.5	6.89	14.4	19.6
	0-72	90.5	92.1	89.1	71.3	95.5	94.8
	0-168	93.8	96.0	91.2	76.6	96.3	95.5
ケージ洗浄液 ^a	0-168	0.05	0.09	0.61	0.69	0.18	0.08
呼気	0-24	<0.01	ND	ND	0.02	<0.01	ND
肝臓	168	0.09	0.10	0.02	0.04	<0.01	0.01
消化管 (内容物を含む)		0.14	0.26	0.12	0.23	0.01	0.02
カーカス		0.48	0.87	0.53	0.98	0.07	0.10

ND：検出されず

a：水及びエタノール洗浄液の合計

b. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリドを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 2.3-10 に示されている。

投与放射能は、最終投与後 168 時間で 87.5 %TAR～90.3 %TAR が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。

表 2.3-10 : 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取日及び採取時間 ^a (hr)	[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド	
		5 mg/kg体重	
		雄	雌
尿	投与1日(0-24)	0.09	0.21
	投与7日(0-24)	0.12	0.32
	投与14日(0-168)	0.25	0.80
糞	投与1日(0-24)	88.9	57.0
	投与7日(0-24)	74.8	86.4
	投与14日(0-168)	87.2	89.5
ケージ洗浄液	投与1日(0-24)	0.04	0.02
	投与7日(0-24)	0.02	0.06
	投与14日(0-168)	0.03	0.20
カーカス及び組織	最終投与168時間後	5.27	8.79

注) 各投与日当たりの投与量に対する回収率

a : 投与後経過時間

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したWistar Hannoverラット（一群雌雄各4～5匹）に、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリドを低用量又は[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド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。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表2.3-11に示されている。

投与放射能は、投与後48時間で[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では雄で10.1 %TAR、雌で8.92 %TAR、[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群では雄で0.37 %TAR～3.73 %TAR、雌で3.14 %TARが胆汁中に排泄され、胆汁中排泄率は[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群に比べて[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド投与群で高かった。

本試験並びに尿及び糞中排泄試験 [2.3.1.1(1)④a.] における糞中排泄率から、投与放射能は主に胆汁を介することなく糞中排泄されると考えられた。

表 2.3-11 : 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (hr)	[b-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド		[c-ben- ¹⁴ C] プロフラニリド			
		5 mg/kg体重		5 mg/kg体重		500 mg/kg体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	0-12	4.38	4.01	1.71	1.32	0.26	
	0-24	7.02	6.21	2.76	2.3	0.32	
	0-48	10.1	8.92	3.73	3.14	0.37	
尿	0-12	0.26	0.90	5.49	6.38	1.26	
	0-24	0.35	1.72	6.64	8.08	1.39	
	0-48	0.44	3.12	7.71	10	1.49	

糞	0-12	25.7	8.80	7.95	6.21	14.9
	0-24	69.1	54.4	67	40.1	73.6
	0-48	79.2	73.8	80.2	71.3	97.6
ケージ洗浄液 ^a	0-48	0.05	0.30	0.16	0.11	0.04
肝臓	48	0.40	0.80	0.10	0.27	0.02
消化管 (内容物を含む)		1.25	2.32	1.36	1.57	1.25
カーカス		5.32	9.79	2.46	5.32	0.35

ND：検出されず

a：水及びエタノール洗浄液の合計

2.3.1.2 急性毒性

ブロフラニリド原体を用いて実施した急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験、急性神経毒性試験、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190220026>）を以下（1）から（3）に転記する。

（1）急性毒性試験

ブロフラニリド原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 2.3-12 に示されている。

表 2.3-12：急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar Hannover ラット 雌5匹	/		投与量：550、1,750、5,000 mg/kg体重 症状及び死亡例なし
経皮 ^b	Wistar Hannover ラット 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	Fischer ラット 雌雄各6匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：体重減少（投与2日） 死亡例なし
		>2.20	>2.20	

/：該当なし

^a：上げ下げ法による評価。溶媒として 1%CMC 水溶液が用いられた。550 及び 1,750 mg/kg 体重：各 1 匹、5,000 mg/kg 体重：3 匹。

^b：24 時間半閉塞貼付

^c：4 時間暴露（ダスト）

（2）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、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5% CMC 水溶液）投与による急性神経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ため、無毒性量は本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。

(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

プロフラニリド原体の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、眼刺激性試験では、投与 0.5～4 時間後に結膜浮腫、発赤及び分泌物が認められたが、24 時間後には全て消失した。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 (LLNA 法) 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果はいずれも陰性であった。

2.3.1.3 短期毒性

プロフラニリド原体を用いて実施した 90 日間反復経口投与毒性試験、21 日間反復経皮投与毒性試験、28 日間反復吸入投与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/kya20190220026>) を以下 (1) から (6) に転記する。

<反復投与試験におけるプロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度について>

動物体内運命試験 [2.3.1.1(1)] でもみられたように、ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [2.3.1.3(1)～(3)]、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [2.3.1.5(2)] 並びにマウスを用いた 78 週間発がん性試験 [2.3.1.5(3)] において、投与量とプロフラニリド及び代謝物 B の血漿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考えられた。いずれの試験においても、プロフラニリドに比べて代謝物 B の血漿中濃度が高かったことから、プロフラニリドは生体内で迅速に代謝されると考えられた。プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度について、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験でプロフラニリドが雄に比べて雌で高く認められたことを除いて、顕著な性差は認められなかった。

一方、生殖発生毒性試験においては、プロフラニリド等の血漿中濃度は測定されていないことから、吸収の飽和の有無については明らかとならなかった。

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット [主群 : 一群雌雄各 10 匹、回復群 (0 及び 15,000 ppm 投与群) : 一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌 (原体 : 0、500、1,500、5,000 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 2.3-13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 14、42 及び 72 日に主群の各投与群の全動物から採血して、プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された (結果は表 2.3-14 参照)。

また、投与 13 週に、全動物を対象とした FOB 並びに対照群及び 15,000 ppm 投与群を対象とした骨髄検査がそれぞれ実施された。

対照群及び 15,000 ppm 投与群については、投与期間終了後に 4 週間の回復期間が設定された。

表 2.3-13：90 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	1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm	15,000 ppm (回復群)
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	35	104	345	1,110	1,010
	雌	41	126	418	1,240	1,210

表 2.3-14：プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

性別	化合物	プロフラニリド				代謝物B			
		投与量	500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm	500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
雄	投与14日	0.027～ 0.060	0.050～0.11	0.058～0.12	0.055～0.20	4.0～9.6	8.0～19	9.2～20	10～20
	投与42日	0.022～ 0.079	0.028～ 0.062	0.048～ 0.093	0.077～0.33	5.1～15	5.2～8.2	6.5～15	6.6～25
	投与72日	0.022～ 0.040	0.030～ 0.054	0.052～ 0.089	0.072～0.16	4.9～13	7.2～22	8.3～28	13～34
雌	投与14日	0.070～0.26	0.17～0.32	0.21～0.56	0.22～0.57	2.1～10	5.4～12	6.5～18	5.8～15
	投与42日	0.082～0.45	0.17～0.32	0.20～0.51	0.23～0.69	10～58	25～73	19～42	15～84
	投与72日	0.094～0.28	0.14～0.40	0.21～0.70	0.23～0.38	5.0～10	6.2～29	6.1～42	5.7～22

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。

FOB 及び骨髄検査では検体投与による影響は認められなかった。

1,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量*増加、500 ppm 以上投与群の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ず、また、これらは回復群で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。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞空胞化（束状帯及び球状帯）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm 未満（雄：35 mg/kg 体重/日未満、雌：41 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。

* 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 2.3-15：90 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
15,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与0～7日以降) ^a	・ 体重増加抑制(投与期間累積) ^{§2, a} ・ 卵巣比重量増加 ^a
5,000 ppm以上		
1,500 ppm 以上		・ 心絶対及び比重量増加 ・ 脾髄外造血亢進 ^{§2}

500 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ret増加 ・副腎絶対及び比重量増加^a、脾比重量増加^{§1、b} ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)^c ・脾髄外造血亢進^{§2} 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ret増加 ・副腎及び脾絶対及び比重量増加^b ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)^c及び細胞肥大(び漫性) ・卵巣間質腺細胞空胞化^d
-----------	---	---

注) 回復期間終了時の血液学的検査は行われなかった。

§1: 15,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a: 回復群では認められなかった。

b: 回復群においても増加(副腎)又は増加傾向(脾臓)が認められた。

c: 主群では、いずれの投与群においても全例で認められた。回復群において、雄では5例に球状帯空胞化が認められたが、所見の程度軽減が認められた。雌では1例のみに認められた。

d: 主群では、いずれの投与群においても全例で認められた。回復群では6例に認められたが、主群に比べて所見の程度軽減が認められた。

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス(主群: 一群雌雄各10匹、血漿中濃度測定群: 一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体: 0、200、1,500及び7,000 ppm: 平均検体摂取量は表2.3-16参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。投与90日に血漿中濃度測定群の各投与群雌雄各4匹から採血して、プロフラニリド及び代謝物Bの血漿中濃度が測定された(結果は表2.3-17参照)。

表 2.3-16: 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	1,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	26.3	199	955
	雌	32.3	230	1,150

表 2.3-17: プロフラニリド及び代謝物Bの血漿中濃度(mg/L)

性別	化合物 投与量	プロフラニリド			代謝物B		
		200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm	200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm
雄	投与13週	0.0136	0.0503	0.128	0.486	2.20	4.14
雌	投与13週	<0.0100	0.0310	0.536	0.336	2.96	5.62

各投与群で認められた毒性所見は表2.3-18に示されている。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、7,000 ppm 投与群の雌で副腎皮質細胞空胞化(束状帯)等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量7,000 ppm(955 mg/kg 体重/日)、雌で1,500 ppm(230 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

表 2.3-18: 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	7,000 ppm以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯)
1,500 ppm以下		毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 22、44 及び 71 日に各投与群の雌雄各 5 匹から採血して、プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された（結果は表 2.3-19 参照）。

表 2.3-19：プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

性別	化合物	プロフラニリド				代謝物B			
	投与量	0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	0 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
雄	投与22日	—	—	0.0111	0.0558	—	5.37	8.05	22.3
	投与44日	—	—	0.0489	0.0408	0.0356	5.55	10.4	17.3
	投与71日	—	0.00519	0.0194	0.0460	0.0267	6.43	11.4	17.2
雌	投与22日	—	—	0.0832	0.0911	0.00438	3.80	13.9	16.4
	投与44日	—	0.00911	0.0613	0.126	0.0391	7.56	14.4	18.8
	投与71日	—	0.00856	0.111	0.131	0.0313	8.52	15.9	18.4

—：検出されず

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。

300 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝比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、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 2.3-20：90 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	・ TG増加 ・ 肝絶対 [§] 及び比重量増加	・ ALP増加 ・ 肝絶対 [§] 及び比重量増加
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(4) 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、1,500、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 2.3-21 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 2.3-21：90 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		1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	99	320	1,040
	雌	118	423	1,140

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ため、無毒性量は本試験の最高用量 15,000 ppm（雄：1,040 mg/kg 体重/日、雌：1,140 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。

(5) 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット [主群：一群雌雄各 10 匹、回復群（0 及び 1 mg/L 投与群：一群雌雄各 5 匹）] を用いた吸入（原体：0、0.03、0.2 及び 1 mg/L、6 時間/日、5 日/週、鼻部暴露）暴露による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。対照群及び 1 mg/L 投与群については、暴露期間終了後に 4 週間の回復期間が設けられた。

各暴露群で認められた毒性所見は表 2.3-22 に示されている。

0.2 mg/L 暴露群の雌で肝比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、0.03 mg/L 以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 0.03 mg/L 未満であると考えられた。

表 2.3-22：28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
1 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少/増加抑制^a ・ Chol増加 ・ 肺比重量増加 ・ 肺胞組織球集簇^{§1} ・ 脾色素沈着^{a, d} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少/増加抑制^a ・ GGT、Chol及びT.Bil増加 ・ 肝及び肺比重量増加 ・ 肺胞組織球集簇
0.2 mg/L以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ret増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(全領域)^b ・ 喉頭蓋基部下皮変化^{a, c} ・ 脾髄外造血充進^{§3, a} ・ 肺気管支上皮再生性過形成^{§3, a, e} 及び気管支腔内細胞残屑^{§1, a} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb減少 ・ MCV^{§2} 及びRet増加 ・ 卵巣比重量増加、心絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(全領域)^a ・ 脾色素沈着^{a, d} 及び髄外造血充進^a ・ 肺気管支上皮再生性過形成^{a, e} 及び気管支腔内細胞残屑^{§3, a} ・ 卵巣間質腺細胞空胞化^f
0.03 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 喉頭蓋基部下皮変化^a

§1：統計学的有意差はないが、検体暴露の影響と考えられた。

§2：1 mg/L 暴露群では統計学的有意差はないが、検体暴露の影響と考えられた。

§3：0.2 mg/L 暴露群では統計学的有意差はないが、検体暴露の影響と考えられた。

a：回復群では認められなかった。

b：回復群において、発生頻度の低下及び所見の程度軽減が認められた。

c：絨毛消失及び上皮細胞平坦化が認められた。

d：褐色フレーク状の外観を伴い、ヘモジデリンであると考えられた。

e：絨毛の限局性消失を伴う好塩基性上皮及び炎症細胞の軽微な浸潤を伴う。

f：回復群では、発生頻度の低下及び所見の程度軽減が認められた。

(6) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週、溶媒：1% CMC 溶液）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試

験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、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

プロフラニリド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/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190220026>）を以下（1）に転記する。

（1）遺伝毒性試験

プロフラニリド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卵巣由来細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 2.3-23 に示されているとおり全て陰性であったことから、プロフラニリドに遺伝毒性はないものと考えられた。

表 2.3-23：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 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①33～10,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②33～10,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	①39.1～5,000 µg/mL (-S9) 39.1～312.5 µg/mL (+S9) ②10.0～80.0 µg/mL (+/-S9) (いずれも 4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター 肺由来線維芽細胞(CHL/IU)	① 72.0～3,000 µg/mL(-S9) 72.0～648 µg/mL(+S9) (6 時間処理) ② 43.8～350 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験 NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500, 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 時間後に標本作製。 2,000 mg/kg 体重群については、48 時間後にも標本作製。)	陰性 ^b

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

2.3.1.5 長期毒性及び発がん性

プロフラニリド原体を用いて実施した 1 年間反復経口投与毒性試験、1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験及び発がん性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190220026>）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 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-24 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎皮質細胞肥大 (束状帯、び漫性) 等、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日未満、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 2.3-24 : 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
1,000 mg/kg体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与0~21日以降) ・WBC[§]及びNeu増加 ・ALT増加 ・副腎皮質細胞肥大(束状帯、び漫性)[§]
300 mg/kg体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP増加 ・副腎絶対及び比重量増加[§]
100 mg/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞肥大(束状帯、び漫性)^{§、a} 	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : いずれの投与群においても、1 例に認められ、所見の程度は軽微であった。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (慢性毒性群 : 一群雌雄各 10 匹、発がん性群 : 一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、30 (慢性毒性群のみ)、100、300、1,500 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 2.3-25 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 2、12、25、38 及び 51 週に慢性毒性群の各投与群雌雄各 10 匹から採血して、プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された (結果は表 2.3-26 参照)。

表 2.3-25 : 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(ppm)		30	100	300	1,500	15,000	
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	慢性毒性群	雄	1.7	5.7	16	84	822
		雌	2.1	7.2	20	104	1,130
	発がん性群	雄	/	4.5	14	70	709
		雌	/	5.9	19	95	953

/ : 該当なし

表 2.3-26 : プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

性別	化合物	代謝物B				
	投与量	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
雄	投与2週	0.169	1.11	3.32	4.29	7.62
	投与12週	0.216	0.847	2.61	4.71	4.98
	投与25週	0.228	0.915	2.50	8.44	10.4
	投与38週	0.183	0.794	2.44	4.74	6.78
	投与51週	0.155	0.657	1.86	1.85	3.49
雌	投与2週	0.185	0.577	1.95	3.20	2.22
	投与12週	0.417	3.07	6.95	12.4	19.9
	投与25週	0.187	0.914	3.25	6.01	8.81
	投与38週	0.130	0.753	2.26	2.77	4.42
	投与51週	0.191	0.812	4.31	5.74	10.1

注) プロフラニリドは、いずれの投与群及び採取時期においても定量限界(0.005 mg/L)未満であった。

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 2.3-27、精巣、子宮及び卵巣における腫瘍性病変の発生頻度は表 2.3-28 に示されている。

腫瘍性病変として、15,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫、1,500 ppm 以上投与群の雌で子宮内膜腺癌の発生頻度増加が認められた。子宮内膜腺癌について、1,500 ppm 投与群では統計学的有意差はなく、発生頻度(11/50 例)は試験実施施設における背景データ[2%~30%(平均16.5%)、11 試験]の範囲内であったが、300 ppm 以上投与群の雌で子宮腺過形成が認められている。また、1,500 ppm 以上投与群の雌で、卵巣の生殖索間質由来腫瘍(黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍)の合計及びいずれかの腫瘍を有する動物数の増加傾向が認められ、統計学的有意差はないが、1,500 ppm 投与群における顆粒膜細胞腫及び15,000 ppm 投与群における各腫瘍の発生頻度は背景データ[黄体腫:0%、莢膜細胞腫:0%~2%(平均0.4%)、顆粒膜細胞腫:0%~2%(平均0.2%)、生殖索間葉腫瘍:0%~6%(平均1.3%):11 試験]の範囲の上限であったか、又は超えていた。

300 ppm 以上投与群においては代謝物 B の血漿中濃度に線形性が認められないことも考慮して、1,500 ppm 以上投与群の雌で認められたこれらの腫瘍性病変について、検体投与による影響であると考えられた。

本試験において、雄では100 ppm 以上投与群の慢性毒性群において副腎皮質細胞空胞化(全領域)が認められ、雌では100 ppm 以上投与群の発がん性群において卵巣間質腺細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雄で30 ppm(1.7 g/kg 体重/日)、雌で100 ppm 未満(5.9 mg/kg 体重/日未満)であると考えられた。

(精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生メカニズムに関しては[2.3.1.8.(1)①及び②]を参照)

表 2.3-27 : 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
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質脂肪化(多発性)及びのう胞状変性 肺胞組織球集簇 	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb及びHt減少 Ret増加 多核肝細胞
1,500 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> Chol増加 肝絶対^{§1}及び比重量増加 精巣限局性間細胞過形成 肉芽腫性反応(炎症)を伴う肺コレステロール裂 	<ul style="list-style-type: none"> GGT及びChol増加 心及び肝絶対及び比重量増加 副腎皮質脂肪化(多発性) 肉芽腫性反応(炎症)を伴う肺コレステロール裂 卵巣卵胞のう腫
300 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重量増加 副腎皮質細胞空胞化(全領域) 子宮腺過形成^{§2}
100 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質細胞空胞化(全領域)^{§3} 	<ul style="list-style-type: none"> 卵巣間質腺細胞空胞化^{§4}
30 ppm*	毒性所見なし	毒性所見なし

* : 慢性毒性群のみで設定された。

§1 : 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 : 1,500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§3 : 発がん性群では 300 ppm 以上投与群で認められた。

§4 : 所見の程度は、100~1,500 ppm 投与群 : 軽微~中等度、15,000 ppm 投与群 : 軽微~顕著であった。100 ppm 投与群では 19/50 例に認められた。

表 2.3-28 : 慢性毒性群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
15,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb及びHt減少 Ret 増加
1,500 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> Chol増加 肝絶対^{§1}及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> GGT及びChol増加 心及び肝^{§2}絶対及び比重量増加 副腎皮質細胞肥大(び慢性)
300 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重量増加 副腎皮質細胞空胞化(全領域) 卵巣間質腺細胞空胞化
100 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質細胞空胞化(全領域) 	100 ppm以下毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	

§1 : 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 : 1,500 ppm 投与群では比重量に統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 2.3-29 : 精巣、子宮及び卵巣における腫瘍性病変の発生頻度

組織	投与群		0 ppm	100 ppm	300 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
	精巣	切迫・途中 死亡動物	検査動物数	16	6	8	8
間細胞腫			0	0	0	0	0
最終と殺動物		検査動物数	34	44	42	42	43
		間細胞腫	1	2	5	4	14
全動物		検査動物数	50	50	50	50	50
		間細胞腫	1	2	5	4	14**

子宮	切迫・途中死亡動物	検査動物数	8	14	12	22	10
		腺癌(内膜)	2	2	2	5	4
	最終と殺動物	検査動物数	42	36	38	28	40
		腺癌(内膜)	4	2	4	6	10
	全動物	検査動物数	50	50	50	50	50
		腺癌(内膜)	6	4	6	11 [§]	14*
卵巣 ^a	切迫・途中死亡動物	検査動物数	8	14	12	22	10
		黄体腫	0	0	0	0	1
		莢膜細胞腫	0	0	0	0	0
		顆粒膜細胞腫	0	0	0	4	0
		生殖索間葉腫瘍	0	1	0	0	0
	最終と殺動物	検査動物数	42	36	38	28	40
		黄体腫	0	1	0	0	2
		莢膜細胞腫	2	0	0	0	2
		顆粒膜細胞腫	1	1	3	7	6
		生殖索間葉腫瘍	0	1	0	0	3
	全動物	検査動物数	50	50	50	50	50
		黄体腫	0	1	0	0	3
		莢膜細胞腫	2	0	0	0	2
		顆粒膜細胞腫	1	1	3	11**	6
		生殖索間葉腫瘍	0	2	0	0	3
		合計(動物数) ^b	3	3	3	11 [§]	12 [§]
		合計(腫瘍数) ^c	3	4	3	11 [§]	14 [§]

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

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 認められた腫瘍は、いずれも良性。

^b : 生殖索間質由来腫瘍のいずれかを有する動物数

^c : 生殖索間質由来腫瘍の合計数

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群 : 一群雌雄各 51 匹、血漿中濃度測定群 : 一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 2.3-30 参照) 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。投与 4、24、52 及び 78 週に血漿中濃度測定群の各投与群雌雄各 5 匹から採血して、プロフラニリド及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された (結果は表 2.3-31 参照)。

表 2.3-30 : 78 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	21	157	745
	雌	22	172	820

表 2.3-31 : プロフラニド及び代謝物 B の血漿中濃度 (mg/L)

性別	化合物	プロフラニド			代謝物B		
		投与量	200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm	200 ppm	1,500 ppm
雄	投与4週	0.02	0.09	0.15	0.95	5.96	10.2
	投与24週	0.02	0.04	0.11	0.55	3.14	7.41
	投与52週	0.02	0.07	0.17	0.60	4.27	8.46
	投与78週	0.01	0.04	0.11	0.28	1.90	3.98
雌	投与4週	0.01	0.09	0.20	1.15	6.37	13.0
	投与24週	<0.01	0.04	0.09	0.51	3.50	7.49
	投与52週	0.01	0.11	0.19	0.53	4.42	7.79
	投与78週	<0.01	0.03	0.14	0.24	1.79	5.69

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、7,000 ppm 投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 7,000 ppm (雄 : 745 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (172 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。

2.3.1.6 生殖・発生毒性

プロフラニド原体を用いて実施した繁殖毒性試験及び発生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/kya20190220026>) を以下 (1) から (3) に転記する。

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、100、300、1,500 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 2.3-32 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 2.3-32 : 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 ^a (ppm)				30	100	300	1,500	15,000
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	P世代	雄	交配前	2.3	7.5	22.6	112	1,150
		雌	交配前	2.5	8.3	26.7	126	1,260
	F ₁ 世代	雄	交配前	2.6	8.6	25.6	128	1,290
		雌	交配前	2.7	9.1	28.7	137	1,390

a : 検体摂取量を一定に保つため、雌については P 及び F₁ 世代とも哺育期間中の飼料中濃度が半分にされた。

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-33 に示されている。

本試験において、親動物では 100 ppm 以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞空胞化 (束状帯及び球状帯) 等、児動物では 1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたの

で、無毒性量は親動物で 30 ppm (P 雄 : 2.3 mg/kg 体重/日、P 雌 : 2.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 2.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 2.7 mg/kg 体重/日)、児動物で 300 ppm (P 雄 : 22.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 26.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 25.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 28.7 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 2.3-33 : 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	15,000 ppm		・ GGT増加	・ 体重増加抑制 ・ RBC 及びHb減少 ・ 肝絶対重量増加
	1,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与0~7日及び63~70日) ・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性)	・ 体重増加抑制(哺育7~14日) ・ RBC、Hb及びHt減少 ・ Ret増加 ・ T.Bil増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾臓絶対及び比重量増加	・ Chol増加 ・ 肝比重量増加 ・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性)
	300 ppm 以上	・ 副腎絶対重量増加	・ Chol 加 ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性)	・ 副腎皮質細胞肥大(び漫性) ・ Chol増加 ・ 肝比重量増加、卵巣絶対及び比重量増加 ・ 卵巣間質腺細胞空胞化
	100 ppm 以上	・ 副腎比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)	・ 副腎、卵巣絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯) ・ 卵巣間質腺細胞空胞化	・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯) ・ 副腎絶対及び比重量増加 [§] ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)
	30 ppm	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	15,000 ppm			
	1,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 胸腺絶対及び比重量減少	・ 体重増加抑制 ・ 胸腺絶対及び比重量減少
	300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見について、統計検定は実施されていない。

§ : 100 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1 % CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児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。催奇形性は認められなかった。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 25 匹)の妊娠 6~28 日に強制経口(原体:0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:1% CMC 水溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児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。催奇形性は認められなかった。

2.3.1.7 生体機能への影響

プロフラニリド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/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190220026>) を以下 (1) に転記する。

(1) 一般薬理試験

プロフラニリドのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 2.3-34 に示されている。

表 2.3-34 : 一般薬理試験の結果概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般 状態	多次元 観察法 (FOB 法)	Wistar Hannover (GALAS) ラット	雌雄 各 5	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	多次元 観察法 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼 吸 器 系	呼吸状態 呼吸数	Wistar Hannover (GALAS) ラット	雄 5	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循 環 器 系	血圧 心拍数	Wistar Hannover (GALAS) ラット	雄 5	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

注) 溶媒として 1% MC 水溶液が用いられた。

— : 最小作用量は設定されなかった。

2.3.1.8 その他の試験

プロフラニリド原体を用いて実施した精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序検討試験、下垂体免疫組織化学染色、免疫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/kya20190220026>) を以下 (1) から (2) に転記する。

(1) 精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序検討試験

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [2.3.1.5(2)] において、15,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫、1,500 ppm 以上投与群の雌で子宮内膜腺癌及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍（黄体腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍）の合計の発生頻度増加が認められたことから、発生機序検討試験が行われた。

① 血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（主群：一群雌雄各 16 匹、衛星群：一群雌雄各 8 匹）に 90 日間混餌（原体：0、500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 2.3-35 参照）投与して、主群では投与 10、45 及び 91 日に血中ホルモン濃度、投与 8、42 及び 85/88 日に尿中アルドステロン及びクレアチニン濃度がそれぞれ測定され、衛星群では投与 6 及び 90 日に ACTH 刺激試験*が実施された。

*ACTH を単回筋肉内注射し、投与 6 日では ACTH 投与 45 分後、投与 90 日では ACTH 投与前及び投与 45 分後にそれぞれ採血して、血中コルチコステロン濃度が測定された。

表 2.3-35：血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	32	972
	雌	36	1,130

各投与群で認められた影響は表 2.3-36、血中 FSH、LH、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、プロラクチン及びコルチコステロン濃度は表 2.3-37、尿中アルドステロン/クレアチニン比は表 2.3-38、ACTH 刺激試験結果は表 2.3-39 にそれぞれ示されている。

500 ppm 以上投与群の雌雄で認められた副腎皮質細胞（束状帯及び球状帯）並びに卵巣間質腺細胞及び莢膜細胞の空胞化は、オイルレッド O 染色により脂質の蓄積によるものであることが確認された。また、Filipin 染色（コレステロール染色）の結果、副腎では明確な用量相関性はないが陽性の発生頻度増加及び程度増強が認められ、卵巣では対照群との間に染色性の差は認められなかった。

血中ホルモン濃度測定の結果、15,000 ppm 投与群の雄及び雌（発情休止期）並びに 500 ppm 以上投与群の雌で LH 増加、500 ppm 以上投与群の雄で投与 10 日にテストステロン増加、投与 45 及び 91 日にテストステロン減少、500 ppm 以上投与群の雌雄で尿中アルドステロン/クレアチニン比増加が、それぞれ認められた。FSH、プロゲステロン、エストラジオール、プロラクチン及びコルチコステロン濃度に検体投与の影響は認められなかった。

ACTH 刺激試験の結果、血中コルチコステロン濃度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の結果、プロフラニリド投与により雌雄で軽度の LH 増加が認められた。また、プロフラニリドはラット副腎皮質束状帯における糖質コルチコイド（コルチコステロン）産生に影響を及ぼさず、副腎皮質球状帯における鉱質コルチコイド（アルドステロン）産生を抑制しないと考えられた。

表 2.3-36：血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験（ラット）で認められた影響

投与群	雄	雌
15,000 ppm		・ 体重増加抑制(投与1～15日以降)
500 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与1～15日以降)^a ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎及び卵巣[§]絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯)、細胞肥大 ・ 卵巣間質腺細胞及び莖膜細胞空胞化

[§] : 5,000 ppm 投与群の絶対重量について、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 15,000 ppm 投与群は、投与 1～8 日以降

表 2.3-37：血中 FSH、LH、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、プロラクチン及びコルチコステロン濃度

測定項目	性別 ^a	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
FSH (ng/mL)	雌	投与10日	5.82±5.01	3.77±2.28(65)	5.19±2.97(89)
		投与45日	4.85±2.95	5.46±3.80(113)	4.02±2.54(83)
		投与91日	4.61±3.19	6.83±6.91(148)	4.13±3.32(90)
	雌 (発情休止期)	投与10日	3.64±1.23	3.02±0.40(83)	3.19±0.66(88)
		投与45日	3.42±1.10	4.45±3.21(130)	3.31±1.77(97)
		投与91日	3.01±1.12	2.87±0.95(95)	2.74±1.11(91)
LH (ng/mL)	雄	投与10日	2.3±0.3	2.5±0.3(109)	2.6±0.4(113)
		投与45日	2.0±0.4	2.3±0.5(115)	2.6±0.8(130*)
		投与91日	1.2±0.5	1.2±0.4(100)	1.8±1.0(150)
	雌	投与10日	2.2±0.7	1.9±0.5(86)	2.1±0.5(95)
		投与45日	1.8±0.3	2.2±0.6(130*)	2.4±0.5(133*)
		投与91日	1.8±0.8	1.9±0.4(106)	2.6±0.7(144*)
	雌 (発情休止期)	投与10日	2.2±0.7	1.9±0.4 (86)	2.2±0.5(100)
		投与45日	1.8±0.4	2.3±0.7(128)	2.4±0.5(133*)
		投与91日	1.9±0.9	2.1±0.4(111)	2.8±0.7(147*)
プロゲステロン (nmol/mL)	雌	投与10日	44.8±20.1	37.3±21.2(83)	32.3±15.8(72*)
		投与45日	53.7±21.2	58.8±20.1(109)	41.2±18.0(77)
		投与91日	61.5±30.9	55.2±27.9(90)	52.1±27.9(85)
	雌 (発情休止期)	投与10日	47.0±21.8	37.0±22.7(79)	33.0±18.7(70)
		投与45日	59.0±22.0	64.2±20.3(109)	41.3±16.6(70)
		投与91日	66.4±33.6	53.2±29.3(80)	55.6±30.0(84)

テストステロン (nmol/L)	雄	投与10日	11.3±4.4	29.4±27.3(260*)	29.4±28.1(260*)
		投与45日	16.2±12.7	13.0±7.0(80)	12.5±5.8(77)
		投与91日	15.7±11.3	9.8±2.6(62)	12.1±7.2(77)
エストラジオール (pmol/L)	雌	投与10日	203±51	196±31(97)	189±26(93)
		投与45日	207±69	206±73(99)	217±59(105)
		投与91日	205±87	242±96(118)	226±69(111)
	雌 (発情休止期)	投与10日	208±55	196±33(94)	197±29(94)
		投与45日	216±77	205±75(95)	218±66(101)
		投与91日	219±97	274±99(125)	234±74(107)
プロラクチン (ng/mL)	雄	投与91日	3.9±4.0	6.7±11.7(172)	8.2±12.9(210)
	雌	投与10日	15.5±19.9	9.3±10.8(60)	21.4±34.4(138)
		投与45日	22.2±41.5	14.3±16.6(64)	39.2±88.1(177)
		投与91日	11.0±10.1	15.8±24.9(144)	7.5±15.5(68*)
	雌 (発情休止期)	投与10日	12.2±13.7	6.5±6.7(53)	14.5±16.9(119)
		投与45日	22.1±46.7	10.9±8.2(49)	9.7±12.1(44)
投与91日		11.6±10.9	6.6±6.3(57)	8.0±17.1(69*)	
コルチコステロン (ng/mL)	雄	投与10日	143±101	141±107(99)	156±115(109)
		投与45日	212±75	188±81(88)	145±77(69*)
		投与91日	129±83	190±107(147)	154±83(119)
	雌	投与10日	345±175	250±135(73)	281±151(119)
		投与45日	422±200	471±240(112)	357±245(85)
		投与91日	345±185	391±231(113)	470±292(136)
	雌 (発情休止期)	投与10日	327±189	259±132(79)	346±139(106)
		投与45日	472±190	460±228(98)	341±257(72)
		投与91日	345±185	346±202(100)	524±297(152)

平均値±標準偏差

() : 対照群を 100 とした場合の値

* : $p < 0.05$ (Wilcoxon rank 検定)

^a : 発情周期 (発情休止期) は、採血前の膣スミア確認結果に基づき分類された。

表 2.3-38 : 尿中アルドステロン/クレアチニン比

測定項目	性別 ^a	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
アルドステロン/ クレアチニン比	雄	投与8日	1.8±0.6	2.0±0.5(111)	2.1±0.7(117)
		投与42日	1.2±0.3	1.4±0.4(117)	1.8±0.8(150)
		投与85日	1.2±0.4	1.5±0.4(125)	2.1±1.1(175*)
	雌	投与8日	4.1±1.6	6.4±2.3(156*)	5.0±2.0(122)
		投与42日	3.2±1.1	4.0±1.0(125*)	4.6±2.0(144)
		投与85/88日	3.2±1.4	3.6±1.3(112)	3.5±1.2(109*)
	雌 (発情休止期)	投与8日	3.6±1.1	4.1±0.6(114)	4.0±1.5(111)
		投与42日	3.1±1.1	3.9±0.8(126*)	3.6±1.2(116)
		投与85/88日	2.6±0.7	3.4±1.4(131)	3.2±1.1(123)

平均値±標準偏差

(): 対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05 (Wilcoxon rank 検定)

^a : 発情周期 (発情休止期) は、採尿前の膣スミア確認結果に基づき分類された。

表 2.3-39 : ACTH 刺激試験における血中コルチコステロン濃度

測定項目	性別	検査日	投与群		
			0 ppm	500 ppm	15,000 ppm
コルチコステロン (ng/mL)	雄	投与6日 (ACTH投与後)	210±70	162±117(77)	160±73(76)
		投与90日 (ACTH投与前)	109±5	124±120(114)	123±63(113)
		投与90日 (ACTH投与後)	420±188	618±282(147)	738±180(176*)
	雌	投与6日 (ACTH投与後)	223±172	314±220(141)	237±113(106)
		投与90日 (ACTH投与前)	454±196	446±252(98)	636±399(140)
		投与90日 (ACTH投与後)	667±156	873±354(131)	1,200±377(178*)

平均値±標準偏差

(): 対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05 (Wilcoxon rank 検定)

② 下垂体の免疫組織化学的検査

ラットを用いた血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎機能検討試験[2.3.1.8(1)①]から得られた下垂体組織標本を用いて、免疫組織化学的染色により、下垂体前葉における LH の発現状態が確認された。また、免疫染色標本についてピアレビューが実施された。

下垂体前葉における LH 陽性細胞の割合は表 2.3-40、ピアレビュー結果は表 2.3-41 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雄で LH 陽性細胞の割合及び陽性反応の強度の低下が認められた。ピアレビューの結果、500 ppm 以上投与群の雄で LH 薄染細胞増加及び LH 濃染細胞

減少、15,000 ppm 投与群で LH 陽性細胞における細胞質空胞化の程度増加が認められた。雌では、いずれの投与群においても LH 細胞に検体投与の影響は認められなかった。

下垂体ホルモン分泌が盛んな場合、産生細胞でのホルモンの染色性低下がしばしば認められることから、本試験の結果、プロフラニリド投与により、雄ラットでは用量反応を伴い下垂体前葉の LH 合成及び分泌が亢進される可能性が考えられた。

表 2.3-40：下垂体前葉における LH 陽性細胞の割合

性別	投与量	LH 陽性細胞の割合		
		5 %～25 %	25 %～50 %	50 %～75 %
雄	検査標本数	12	12	12
	0 ppm	0	0	12
	500 ppm	2	2	8
	15,000 ppm	2	3	7
雌	検査標本数	12	12	12
	0 ppm	0	1	11
	500 ppm	0	1	11
	15,000 ppm	0	0	12

表 2.3-41：ピアレビュー結果

性別	投与量	濃染細胞の比率(%)	陽性細胞の出現率(%)	空胞化グレード ^a
雄	0 ppm	66.7	19.6	1.4
	500 ppm	60.8	16.7	1.8
	15,000 ppm	37.5	16.7	2.3
雌	0 ppm	75.0	14.6	1.0
	500 ppm	73.8	13.5	1.0
	15,000 ppm	79.2	15.8	1.0

注) いずれも平均値 (n=12)

^a: 0=所見なし、1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=顕著

<精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序のまとめ>

[2.3.1.8(1)①及び②]の結果から、雄ラットにおける精巣間細胞腫の発生頻度増加は、ステロイド合成阻害によるテストステロン減少及びこれに伴うネガティブフィードバックによる LH 分泌増加によるものと考えられた。

雌ラットにおける卵巣の生殖索間質由来腫瘍の発生頻度増加は、卵巣間質に脂肪変性が認められていることから、ステロイド合成阻害等の関与が考えられた。

また、子宮内膜腺癌の発生頻度増加は、副腎皮質細胞及び卵巣間質腺細胞空胞化並びに卵巣卵胞のう胞増加を伴い認められていることから、検体投与による持続的なホルモン不均衡に起因する可能性が考えられた。

(2) 28日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雄 10 匹）を用いて、プロフラニリドを混餌（原体：0、1,200、4,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 2.3-42 参照）投与し、投与 23 日にヒツジ赤血球を単回腹腔内投与して、28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 2.3-42：28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,200 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	104	344	1,020

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。

2.3.1.9 代謝物及び原体混在物の毒性

プロフラニリドの代謝物 B、代謝物 C 及び代謝物 D 並びに原体混在物 1、原体混在物 2、原体混在物 3 及び原体混在物 4 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、原体混在物 4 を用いて実施した 28 日間亜急性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/fscis/evaluationDocument/show/kya20190220026>）を以下（1）から（3）に転記する。

(1) 急性毒性試験

代謝/分解物 B、C 及び D 並びに原体混在物 1、2、3 及び 4 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 2.3-43 に示されている。

表 2.3-43：急性経口毒性試験結果概要（代謝/分解物及び原体混在物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg体重)	観察された症状
		雌	
B ^a	Wistar Hannoverラット 雌5匹	>2,000	症状及び死亡例なし
C ^a	Wistar Hannoverラット 雌5匹	>2,000	白色便 死亡例なし
D ^b	Wistar Hannoverラット 雌6匹	>2,000	全身状態悪化及び立毛（投与2～4時間後） 死亡例なし
原体混在物 1 ^a	Wistar Hannoverラット 雌6匹	>2,000	白色便 死亡例なし
原体混在物 2 ^a	Wistar Hannoverラット 雌6匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 3 ^a	Wistar Hannoverラット 雌6	>2,000	白色便 死亡例なし
原体混在物 4 ^a	Wistar Hannoverラット 雌6匹	>2,000	症状及び死亡例なし

^a：上げ下げ法による評価。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。溶媒としてコーン油が用いられた。

(2) 遺伝毒性試験

代謝物 B (動物及び植物由来)、代謝/分解物 C (動物、植物及び水中由来) 及び分解物 D (水中由来)、原体混在物 1、2、3 及び 4 の細菌を用いた復帰突然変異試験、原体混在物 4 のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験並びにラットを用いた小核試験が実施された。

結果は表 2.3-44 に示されている。

代謝/分解物 B、C 及び D 並びに原体混在物 1、2 及び 3 については、全て陰性であった。原体混在物 4 については染色体異常試験で陽性 (構造異常誘発) であったが、復帰突然変異試験及び小核試験ではいずれも陰性であった。

表 2.3-44 : 遺伝毒性試験結果概要 (代謝/分解物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	in vitro	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101株)	プレインキュベーション法 <i>S. typhimurium</i> TA98株 : 2.44~78.1 µg/プレート(-S9) 313~5,000 µg/プレート(+S9) TA100株 : 39.1~1,250 µg/プレート(-S9) 313~5,000 µg/プレート(+S9) TA1535株 : 313~5,000 µg/プレート(+/-S9) TA1537株 : 9.77~313 µg/プレート(-S9) 313~5,000 µg/プレート(+S9) <i>E. coli</i> : 313~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
C			プレインキュベーション法 <i>S. typhimurium</i> TA100株 : 9.77~313 µg/プレート(-S9) 313~5,000 µg/プレート(+S9) TA98, 1535, 1537株 : 313~5,000 µg/プレート(+/-S9) <i>E. coli</i> : 313~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
D			<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①33~5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②33~5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)
原体混在物1	in vitro	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101株)	プレインキュベーション法 19.5~313 µg/プレート(-S9) 78.1~1,250 µg/プレート(+S9)	陰性
原体混在物2			プレインキュベーション法 156~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物3			プレインキュベーション法 4.88~78.1 µg/プレート(-S9) 78.1~1,250 µg/プレート(+S9)	陰性

原体混在物4	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101株)	プレインキュベーション法 313~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来線維芽細胞 (CHL/IU)	① 1,000~2,000 µg/mL(-S9) 1,250~1,750 µg/mL(+S9) (6 時間処理) ② 1,500~2,000 µg/mL(-S9) (24 時間処理) ③ 1,500~2,000 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陽性 ^a
	in vivo	小核試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雄5匹)	500, 1,000及び2,000 mg/kg 体重 (24時間間隔で2回経口投与、最終投与24時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : -S9 の 24 時間処理条件下、1,500 µg/mL 以上の沈殿用量で染色体の構造異常の軽度増加 (最大頻度 6.3 %) が認められた。

(3) 短期毒性試験

① 28 日間亜急性毒性試験 (原体混在物 4、ラット)

SD ラット [主群 : 一群雌雄各 5 匹、回復群 (0 及び 1,000 mg/kg 体重投与群) : 一群雌雄各 5 匹] を用いた強制経口 (原体混在物 4 : 0、110、330 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5 % MC 水溶液) 投与による 28 日間亜急性経口毒性試験が実施された。対照群及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群については、投与期間終了後に 2 週間の回復期間が設けられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で前胃境界縁扁平上皮過形成が認められたが、回復群で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においても毒性影響は認められず、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で前胃境界縁扁平上皮過形成が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 330 mg/kg 体重/日であると考えられた。

2.3.1.10 製剤の毒性

ブロフレア SC (プロフラニリド 5.0 % 水和剤) 及びブロフレア 20SC (プロフラニリド 20.0 % 水和剤) を用いて実施した急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験、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 2.3-45 及び表 2.3-46 に示す。

表 2.3-45 : ブロフレア SC 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 >2,000 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
急性吸入毒性	ラット	LC ₅₀ 雌雄 : >2.33 mg/L 自発運動低下、不規則呼吸、被毛の汚れ、液状便 等
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 2.3-46：プロフレア 20SC 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>2,000 mg/kg 体重 観察された症状：粘液便
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
急性吸入毒性	ラット	LC ₅₀ 雌雄：>5.41 mg/L 体重低下
皮膚刺激性	ウサギ	弱い刺激性あり 紅斑が認められたが、症状は 72 時間以内に消失
眼刺激性	ウサギ	弱い刺激性あり 虹彩の充血、結膜の発赤及び浮腫が認められたが、症状は 24 時間以内に消失
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 (URL :

<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20190220026>) 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2.3-47に示されている。

表2.3-47：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 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,500、5,000、15,000 ppm	雄：－ 雌：－	雄：35 雌：41	雌雄：副腎皮質細胞空胞化 (束状帯及び球状帯) 等
		雄：0、35、104、345、1,110 雌：0、41、126、418、1,240			
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,500、5,000、15,000 ppm	雄：1,040 雌：1,140	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)
		雄：0、99、320、1,040 雌：0、118、423、1,140			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	慢性毒性群： 0、30、100、300、1,500、15,000 ppm	雄：1.7 雌：－	雄：5.7 雌：5.9	雄：副腎皮質細胞空胞化 (全領域) 雌：卵巣間質腺細胞空胞化 (雄で精巣間細胞腫、雌 で卵巣生殖索間質由来 腫瘍の合計及び子宮内 膜腺癌) ²⁾
		発がん性群： 0、100、300、1,500、15,000 ppm	(発がん性群) 雄：4.5 雌：－	(発がん性群) 雄：14 雌：5.9	
慢性毒性群： 雄：0、1.7、5.7、16、84、822 雌：0、2.1、7.2、20、104、1,130		(慢性毒性群) 雄：1.7 雌：7.2	(慢性毒性群) 雄：5.7 雌：20		
	発がん性群： 雄：0、4.5、14、70、709 雌：0、5.9、19、95、953				

ラット	2世代繁殖試験	0, 30, 100, 300, 1,500, 15,000 ppm P 雄 : 0, 2.3, 7.5, 22.6, 112, 1,150 P 雌 : 0, 2.5, 8.3, 26.7, 126, 1,260 F ₁ 雄 : 0, 2.6, 8.6, 25.6, 128, 1,290 F ₁ 雌 : 0, 2.7, 9.1, 28.7, 137, 1,390	親動物 P 雄 : 2.3 P 雌 : 2.5 F ₁ 雄 : 2.6 F ₁ 雌 : 2.7 児動物 P 雄 : 22.6 P 雌 : 26.7 F ₁ 雄 : 25.6 F ₁ 雌 : 28.7	親動物 P 雄 : 7.5 P 雌 : 8.3 F ₁ 雄 : 8.6 F ₁ 雌 : 9.1 児動物 P 雄 : 112 P 雌 : 126 F ₁ 雄 : 128 F ₁ 雌 : 137	親動物 : 雌雄 : 副腎皮質細胞空胞化(束状帯及び球状帯) 児動物 : 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0, 100, 300, 1,000	母動物 : 1,000 胎児 : 1,000	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)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0, 200, 1,500, 7000 雄 : 0, 26.3, 199, 955 雌 : 0, 32.3, 230, 1,150	雄 : 955 雌 : 230	雄 : - 雌 : 1,150	雄 : 毒性所見なし 雌 : 副腎皮質細胞空胞化(束状帯)等
	78週間発がん性試験	0, 200, 1,500, 7,000 ppm 雄 : 0, 21, 157, 745 雌 : 0, 22, 172, 820	雄 : 745 雌 : 172	雄 : - 雌 : 820	雄 : 毒性所見なし 雌 : 副腎絶対及び比重量増加 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0, 100, 300, 1,000	母動物 : 1,000 胎児 : 1,000	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, 100, 300, 1,000	雄 : 300 雌 : 300	雄 : 1,000 雌 : 1,000	雌雄 : 肝絶対及び比重量増加等
	1年間慢性毒性試験	0, 100, 300, 1,000	雄 : - 雌 : 100	雄 : 100 雌 : 300	雄 : 副腎皮質細胞肥大(束状帯、び慢性)等 雌 : 副腎絶対及び比重量増加等
ADI			NOAEL : 1.7 SF : 100 ADI : 0.017		
ADI設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験のうち慢性毒性群		

ADI : 許容一日摂取量、NOAEL : 無毒性量、SF : 安全係数

- : 無毒性量又は最小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。

2) : ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で精巢間細胞腫、雌で子宮内膜腺癌及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍(黄体腫、莖膜細胞腫、顆粒膜細胞腫及び生殖索間葉腫瘍)の合計の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性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。

各試験で得られた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2年間慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性群の無毒性量 1.7 mg/kg 体重/日であり、これを根拠とした場合、許容一日摂取量(ADI)は安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日と算出され

る。一方、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の発がん性群の雌において無毒性量が設定できず、最小毒性量は 5.9 mg/kg 体重/日であった。最小毒性量で認められた卵巣間質腺細胞空胞化の程度（軽微～中等度）及び発生頻度から、この最小毒性量を根拠に ADI を設定した場合の追加の安全係数には 3 が適当であると考えられ、ADI は 0.019 mg/kg 体重/日と算出される。また、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の雄において無毒性量が設定できず、最小毒性量は 100 mg/kg 体重/日であった。この最小毒性量はラットを用いた反復投与試験で得られた無毒性量又は最小毒性量と比べて高用量であり、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の雄の最小毒性量で認められた副腎皮質細胞肥大（束状帯、び漫性）等の程度は軽微であり、病理組織学的所見は1例のみに認められたものであった。これらのことから、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性群の無毒性量を根拠として、ADI を 0.017 mg/kg 体重/日と設定しても安全性は担保されるものと考えられた。

以上から、食品安全委員会は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性群の無毒性量1.7 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.017 mg/kg体重/日をADIと設定した。

また、ブロフラニリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.017 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性／発がん性併合試験のうち慢性毒性群
（動物種）	ラット
（期間）	1年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.7 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

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/var/www/html/iq_import/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/rv/broflanilide.pdf）を以下に転記する。（本項末まで）

表 2.3-48：水質汚濁に係る農薬登録保留基準値

農薬登録保留基準値	0.045 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⁾	
$0.017 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ (10\%配分)} / 2 \text{ (L/人/日)} = 0.0453\dots \text{ (mg/L)}$	
ADI	平均体重 飲料水摂取量

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

2.3.3.2 水質汚濁予測濃度と農薬登録保留基準値の比較

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき算定した水質汚濁予測濃度（水濁 PEC_{tier1}）は、 3.5×10^{-6} mg/L（2.5.3.4 参照）であり、農薬登録保留基準値 0.045 mg/L を下回っている。

2.3.4 使用時安全性

(1) プロフレア SC（プロフラニリド 5.0%水和剤）

プロフレア SC を用いた急性経口毒性試験（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。

プロフレア SC 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。

プロフレア SC 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 >2.33 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。

プロフレア SC を用いた皮膚刺激性試験（ウサギ）の結果、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。

プロフレア SC を用いた眼刺激性試験（ウサギ）の結果、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。

プロフラニリド原体を用いた皮膚感作性試験（モルモット及びマウス）及びプロフレア SC 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、令和元年 11 月 22 日に開催された農薬使用時安全性検討会において了承された。

(URL: http://www.acis.famic.go.jp/shinsei/gijigaiyou/shiyoujiR1_2.pdf)

(2) プロフレア 20SC (プロフラニリド 20.0 %水和剤)

プロフレア 20SC を用いた急性経口毒性試験 (ラット) における LD₅₀ は>2,000 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。

プロフレア 20SC 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。

プロフレア 20SC を用いた急性吸入毒性試験 (ラット) における LC₅₀ は>5.41 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。

プロフレア 20SC を用いた皮膚刺激性試験 (ウサギ) の結果、刺激性があり、72 時間以内に回復したことから、皮膚に付着しないように注意すること、皮膚に付着した場合の処置 (石けんでよく洗う) についての注意事項の記載が必要であると判断した。

プロフレア 20SC を用いた眼刺激性試験 (ウサギ) の結果、刺激性が認められたが、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。

プロフラニリド原体を用いた皮膚感作性試験 (モルモット及びマウス) 及びプロフレア 20SC 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。

本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

なお、これらの内容は、令和元年 11 月 22 日に開催された農薬使用時安全性検討会において了承された。

(URL: http://www.acis.famic.go.jp/shinsei/gijigaiyou/shiyoujiR1_2.pdf)

2.4 残留

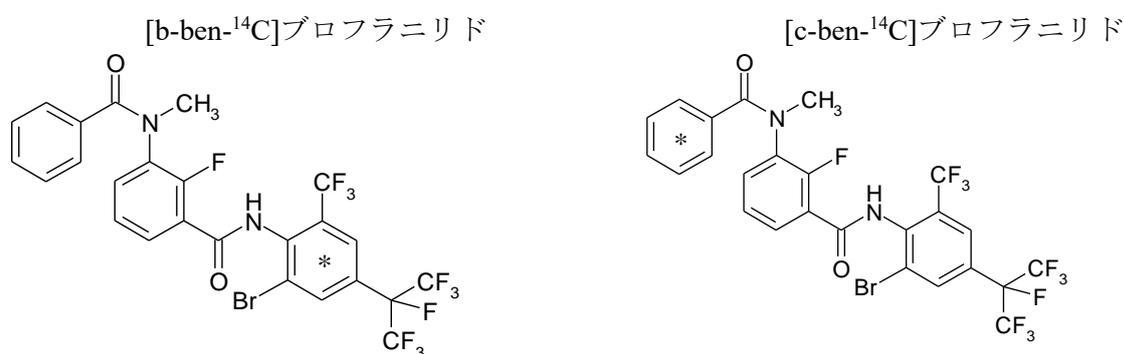
2.4.1 残留農薬基準値の対象となる化合物

2.4.1.1 植物代謝

本項には、残留の観点から実施した植物代謝の審査を記載した。

アニリンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したプロフラニリド（以下「[b-ben- ^{14}C]プロフラニリド」という。）及び安息香酸のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したプロフラニリド（以下「[c-ben- ^{14}C]プロフラニリド」という。）を用いて実施した水稲、だいず、だいこん、キャベツ、トマト及び茶における植物代謝試験の報告書を受領した。

放射性物質濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はプロフラニリド換算で表示した。



* : ^{14}C 標識の位置

(1) 水稲

水稲（品種：コシヒカリ）における植物代謝試験は壤土（pH 4.3（ CaCl_2 ）、有機炭素含有量（OC）0.63%）を充填した容器（ 0.05 m^2 、土壌深さ 20 cm）を用いて温室内で実施した。容器当たり 5 株を移植し、最終採取の 1 月前まで水深 3 cm に湛水状態を維持した。

[b-ben- ^{14}C]プロフラニリド及び[c-ben- ^{14}C]プロフラニリドをそれぞれ 5%フロアブルに調製し、移植時（2 葉期）に 300 g/ha の用量で田面水に処理し、移植 73 日後（生育期）に 150 g/ha の用量で茎葉に散布した。茎葉処理 13 日後（登熟期）に茎葉を、32 日後（収穫期）に玄米、もみ殻及び稲わらを採取した。

茎葉はアセトニトリルで表面洗浄後、玄米、もみ殻及び稲わらは直接、ドライアイス中で均質化し、アセトニトリル/水（4/1（v/v））で抽出した。表面洗浄画分及び抽出画分は液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能を測定後、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で放射性物質を定量し、HPLC 及び薄層クロマトグラフィー（TLC）で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

玄米の抽出残渣はリン酸緩衝液（pH 6.9）で洗浄後、 α -アミラーゼ、プロテアーゼ及び 3 M 硫酸（ H_2SO_4 ）で処理し、LSC で放射能を測定した。もみ殻及び稲わらの抽出残渣は 0.1 M 塩酸（HCl）、1%エチレンジアミン四酢酸ナトリウム（ Na_2EDTA ）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、24%水酸化カリウム（KOH）及び 72% H_2SO_4 で処理し、LSC で放射能を測定した。全ての試料の最終的な残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

稲における放射性物質濃度の分布を表 2.4-1 に示す。

茎葉中の総残留放射性物質濃度 (TRR) は 1.2~1.9 mg/kg であり、アセトニトリル表面洗浄により 66~81 %TRR、アセトニトリル/水抽出により 17~30 %TRR が回収された。

玄米中の TRR は、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド処理では 0.021 mg/kg、[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド処理では 0.11 mg/kg であり、アセトニトリル/水抽出によりそれぞれ 18 %TRR 及び 85 %TRR が回収された。[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド処理の抽出残渣中の放射性物質は α-アミラーゼ処理画分及び H₂SO₄ 処理画分に分布しており、[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド由来の ¹⁴C はデンプン等の天然成分に取り込まれていると考えられた。

もみ殻中の TRR は 5.5~6.8 mg/kg であり、アセトニトリル/水抽出により 96~98 %TRR が回収された。

稲わら中の TRR は 4.2~4.9 mg/kg であり、アセトニトリル/水抽出により 97~98 %TRR が回収された。

表 2.4-1：稲における放射性物質濃度の分布

茎葉(茎葉処理13日後)				
	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド		[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄画分	0.929	80.8	1.26	66.0
抽出画分	0.198	17.2	0.567	29.7
抽出残渣	0.022	2.0	0.083	4.3
TRR	1.15	—	1.91	—
玄米(茎葉処理32日後)				
	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド		[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
抽出画分	0.018	85.4	0.020	18.1
抽出残渣	0.003	14.6	0.091	81.9
洗浄緩衝液	ND	—	0.003	2.9
α-アミラーゼ処理画分	0.001	2.9	0.024	21.4
プロテアーゼ処理画分	ND	—	0.008	7.2
H ₂ SO ₄ 還流画分	ND	—	0.046	41.6
残渣	0.001	4.8	0.009	8.3
TRR	0.021	—	0.111	—

もみ殻(茎葉処理32日後)				
	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド		[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド	
	mg/kg	mg/kg	mg/kg	%TRR
抽出画分	5.38	97.6	6.45	95.6
抽出残渣	0.134	2.4	0.295	4.4
HCl処理画分	0.007	0.1	0.014	0.2
Na ₂ EDTA処理画分	0.003	0.1	0.007	0.1
DMSO処理画分	0.087	1.6	0.133	2.0
KOH処理画分	0.039	0.7	0.065	1.0
H ₂ SO ₄ 処理画分	ND	—	0.042	0.6
残渣	0.020	0.4	0.047	0.7
TRR	5.51	—	6.75	—
稲わら(茎葉処理32日後)				
	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド		[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド	
	mg/kg	mg/kg	mg/kg	%TRR
抽出画分	4.79	98.0	4.03	96.6
抽出残渣	0.099	2.0	0.140	3.4
HCl処理画分	0.003	0.1	0.005	0.1
Na ₂ EDTA処理画分	0.001	0.0	0.002	0.1
DMSO処理画分	0.036	0.7	0.040	1.0
KOH処理画分	0.031	0.6	0.041	1.0
H ₂ SO ₄ 処理画分	0.006	0.1	0.023	0.5
残渣	0.010	0.2	0.022	0.5
TRR	4.89	—	4.17	—

ND：検出限界未満 —：算出せず

稲におけるプロフラニリド及び代謝物の定量結果を表 2.4-2 に示す。

稲における主要な残留成分はプロフラニリドであり、玄米で 13~64 %TRR、もみ殻で 83~90 %TRR、稲わらで 85~87 %TRR、茎葉で 84~87 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 C が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

表 2.4-2：稲におけるプロフラニリド及び代謝物の定量結果

[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド								
	茎葉		玄米		もみ殻		稲わら	
	(茎葉処理13日後)		(茎葉処理32日後)					
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
プロフラニリド	0.996	86.7	0.013	63.6	4.57	82.9	4.13	84.7
代謝物B	0.043	3.8	0.001	5.0	0.214	3.9	0.264	5.4
代謝物C	0.045	3.9	0.002	8.5	0.251	4.6	0.229	4.7
未同定代謝物	0.045	3.9	ND	—	0.256	4.6	0.162	3.3

[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド								
	茎葉		玄米		もみ殻		稲わら	
	(茎葉処理13日後)		(茎葉処理32日後)					
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
プロフラニリド	1.60	83.7	0.014	12.5	6.09	90.2	3.63	87.2
代謝物B	0.066	3.5	0.001	0.8	0.184	2.7	0.194	4.7
代謝物C	0.075	4.0	0.002	1.4	0.276	4.1	0.166	4.0
未同定代謝物	0.093	4.9	0.002	1.5	0.059	0.9	0.087	2.1

ND：検出限界未満 -：算出せず

(2) だいち

だいち（品種：Woodruff）における植物代謝試験は砂壌土（pH 6.1、有機物含有量（OM）1.3%）の屋外ほ場で実施した。[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド及び[c-ben-¹⁴C]プロフラニリドをそれぞれ20%フロアブルに調製し、花芽形成期（BBCH 49～51）及び1回目処理77日後（子実肥大初期（BBCH 79～81））に25 g ai/haの用量で合計2回散布した。1回目処理21日後（BBCH 69（開花終期））及び35日後（BBCH 74（莢伸長期））に茎葉を、2回目処理12日後（成熟期）に種子を採取した。1回目処理35日後の茎葉は採取後、乾燥させた（乾燥茎葉）。

種子は燃焼後、LSCで放射能を測定した。

茎葉及び乾燥茎葉はアセトニトリルで表面洗浄後、ドライアイス中で均質化し、アセトニトリル及びアセトニトリル/水（1/1（v/v））で抽出後、混合した。表面洗浄画分及び抽出画分はLSCで放射能を測定後、HPLCで放射性物質を定量し、HPLC、液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）及びTLCで同定した。抽出残渣は燃焼後、LSCで放射能を測定した。

種子中のTRRは0.008 mg/kgであり、放射性物質の抽出、定量及び同定は行わなかった。

だいちにおける放射性物質濃度の分布を表2.4-3に示す。

茎葉中のTRRは0.43～0.45 mg/kgであり、アセトニトリル表面洗浄により67～69%TRR、アセトニトリル及びアセトニトリル/水抽出により25%TRRが回収された。

乾燥茎葉中のTRRは0.26～0.28 mg/kgであり、アセトニトリル表面洗浄により53%TRR、アセトニトリル及びアセトニトリル/水抽出により36～38%TRRが回収された。

表 2.4-3 : だいずにおける放射性物質濃度の分布

	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニド				[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニド			
	茎葉 (1回目処理21日後)		乾燥茎葉 (1回目処理35日後)		茎葉 (1回目処理21日後)		乾燥茎葉 (1回目処理35日後)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄画分	0.309	68.5	0.138	52.5	0.287	67.4	0.151	53.2
抽出画分	0.111	24.6	0.100	38.0	0.106	24.9	0.102	35.9
抽出残渣	0.031	6.9	0.025	9.5	0.033	7.7	0.031	10.9
TRR	0.451	—	0.263	—	0.426	—	0.284	—

— : 算出せず

だいずにおけるプロフラニド及び代謝物の定量結果を表 2.4-4 に示す。

茎葉及び乾燥茎葉中の主要な残留成分はプロフラニドであり、それぞれ 75~76 %TRR 及び 67~71 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 C が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

表 2.4-4 : だいずにおけるプロフラニド及び代謝物の定量結果

	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニド				[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニド			
	茎葉 (1回目処理21日後)		乾燥茎葉 (1回目処理35日後)		茎葉 (1回目処理21日後)		乾燥茎葉 (1回目処理35日後)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
プロフラニド	0.338	75.1	0.188	70.9	0.324	75.9	0.189	66.5
代謝物B	0.023	5.1	0.022	8.3	0.022	5.2	0.023	8.1
代謝物C	0.021	4.7	0.010	3.8	0.019	4.4	0.016	5.6
未同定代謝物	0.037	8.2	0.020	7.5	0.029	6.8	0.025	8.8

(3) だいこん

だいこん（品種：辛吉）における植物代謝試験は埴壤土（pH 6.1 (CaCl₂)、OC 4.3 %）を充填した容器（直径 30 cm、容積 19.2 L）を用いて温室内で実施した。

[b-ben-¹⁴C]プロフラニド及び[c-ben-¹⁴C]プロフラニドをそれぞれ 5 %フロアブルに調製し、は種時に 400 g ai/ha の用量で土壤に灌注し、は種 41 日後に 225 g ai/ha の用量で茎葉に散布した。土壤処理 40 日後、茎葉処理 14 日後及び 29 日後（収穫期）に茎葉及び根部を採取した。

根部は根皮部と根内部に分割後、土壤処理 40 日後の茎葉は直接、茎葉処理 14 日後及び 29 日後の茎葉はアセトリルで表面洗浄後、均質化し、アセトリル/水 (4/1 (v/v)) 及びアセトリル/0.1 M HCl (4/1 (v/v)) で抽出後、混合した。表面洗浄画分及び抽出画分は LSC で放射能を測定し、茎葉処理 14 日及び 29 日後の茎葉の表面洗浄画分及び抽出画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

だいこんにおける放射性物質濃度の分布を表 2.4-5 に示す。

茎葉中の TRR は、土壌処理 40 日後では 0.006~0.007 mg/kg であり、茎葉処理 14 日後及び 29 日後では 3.6~4.4 mg/kg であり、アセトニトリル表面洗浄並びにアセトニトリル/水及びアセトニトリル/HCl 抽出により 70~99 %TRR が回収された。

根部中の TRR は 0.004~0.012 mg/kg であり、アセトニトリル/水及びアセトニトリル/HCl 抽出により 54~96 %TRR が回収された。

表 2.4-5 : だいこんにおける放射性物質濃度の分布

[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド							
		茎葉 (土壌処理40日後)		茎葉 (茎葉処理14日後)		茎葉 (茎葉処理29日後)	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄画分		NA	—	3.57	92.3	3.81	91.1
抽出画分		0.006	94.6	0.249	6.4	0.314	7.5
抽出残渣		0.000	5.4	0.048	1.3	0.058	1.4
TRR		0.006	100	3.87	100	4.18	100
		根部 (土壌処理40日後)		根部 (茎葉処理14日後)		根部 (茎葉処理29日後)	
		mg/kg ¹⁾	%TRR	mg/kg ¹⁾	%TRR	mg/kg ¹⁾	%TRR
抽出画分	根皮部	0.002	50.7	0.009	75.5	0.003	84.4
	根内部	0.002	45.0	0.002	18.7	ND	—
抽出残渣	根皮部	0.000	2.5	0.001	4.2	0.000	9.6
	根内部	0.000	1.8	0.000	1.7	0.000	6.0
TRR		0.004	—	0.011	—	0.004	—
[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド							
		茎葉 (土壌処理40日後)		茎葉 (茎葉処理14日後)		茎葉 (茎葉処理29日後)	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄画分		NA	—	4.12	92.9	3.25	90.2
抽出画分		0.005	69.7	0.274	6.2	0.304	8.4
抽出残渣		0.002	30.3	0.044	1.0	0.053	1.5
TRR		0.007	—	4.44	—	3.61	—
		根部 (土壌処理40日後)		根部 (茎葉処理14日後)		根部 (茎葉処理29日後)	
		mg/kg ¹⁾	%TRR	mg/kg ¹⁾	%TRR	mg/kg ¹⁾	%TRR
抽出画分	根皮部	0.003	45.0	0.006	57.1	0.003	26.4
	根内部	0.003	34.6	0.003	25.7	0.003	27.2
抽出残渣	根皮部	0.000	5.0	0.001	4.6	0.000	1.1
	根内部	0.001	15.5	0.001	12.7	0.006	45.3
TRR		0.008	—	0.011	—	0.012	—

NA : 実施せず — : 算出せず ND : 検出限界未満

1) : 根部全体に対する濃度

だいこんの茎葉中のプロフラニリド及び代謝物の定量結果を表 2.4-6 に示す。

茎葉中の主要な残留成分はプロフラニリドであり、77~82 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 C が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

表 2.4-6：だいこんの茎葉中のプロフラニリド及び代謝物の定量結果

	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド				[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド			
	茎葉 (茎葉処理14日後)		茎葉 (茎葉処理29日後)		茎葉 (茎葉処理14日後)		茎葉 (茎葉処理29日後)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
プロフラニリド	3.12	80.7	3.33	79.8	3.64	82.0	2.76	76.6
代謝物B	0.106	2.7	0.133	3.2	0.112	2.5	0.117	3.3
代謝物C	0.067	1.7	0.120	2.8	0.103	2.3	0.089	2.5
未同定代謝物	0.490	12.7 ¹⁾	0.484	11.4 ²⁾	0.452	10.2 ³⁾	0.500	13.8 ⁴⁾

1): 14 種類の未同定代謝物の合計 (個々の成分は 3.3 %TRR 以下)

2): 15 種類の未同定代謝物の合計 (個々の成分は 3.6 %TRR 以下)

3): 7 種類の未同定代謝物の合計 (個々の成分は 3.2 %TRR 以下)

4): 15 種類の未同定代謝物の合計 (個々の成分は 3.5 %TRR 以下)

(4) キャベツ

キャベツ (品種: Copenhagen Market) における植物代謝試験は砂壌土 (pH 4.8、OM 0.67 %) の屋外ほ場で実施した。

[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド及び[c-ben-¹⁴C]プロフラニリドをそれぞれ 20 %水和剤に調製し、葉球肥大期 (BBCH 45 及び 46) に 25 g ai/ha の用量、7 日間間隔で合計 2 回散布した。1 回目処理 6 日後 (BBCH 46) に未成熟茎葉を、2 回目処理 21 日後 (BBCH 49: 収穫期) に成熟茎葉を採取し、外葉と内葉に分け、外葉はアセトニトリルで表面洗浄した。

内葉及び表面洗浄後の外葉はドライアイス中で均質化し、アセトニトリル及びアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で抽出後、混合した。表面洗浄画分及び抽出画分は LSC で放射能を測定後、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC、LC-MS 及び TLC で放射性物質を同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

キャベツにおける放射性物質濃度の分布を表 2.4-7 に示す。

成熟茎葉中の TRR は 0.15~0.27 mg/kg であり、アセトニトリル表面洗浄により 63~66 %TRR、アセトニトリル及びアセトニトリル/水抽出により 26~29 %TRR が回収された。

未成熟茎葉中の TRR は 0.26~0.31 g/kg であり、アセトニトリル表面洗浄により 47~55 %TRR が、アセトニトリル及びアセトニトリル/水抽出により 40~47 %TRR が回収された。

表 2.4-7: キャベツにおける放射性物質濃度の分布

	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド				[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド				
	未成熟茎葉 (1回目処理6日後)		成熟茎葉 (2回目処理21日後)		未成熟茎葉 (1回目処理6日後)		成熟茎葉 (2回目処理21日後)		
	mg/kg ¹⁾	%TRR	mg/kg ¹⁾	%TRR	mg/kg ¹⁾	%TRR	mg/kg ¹⁾	%TRR	
表面洗浄画分	0.167	54.6	0.097	66.4	0.125	47.3	0.168	63.2	
抽出画分	外葉部	0.075	24.5	0.038	26.0	0.044	16.7	0.076	28.6
	内葉部	0.047	15.4	NA	—	0.080	30.3	NA	—
抽出残渣	外葉部	0.013	4.2	0.011	7.5	0.008	3.0	0.017	6.4
	内葉部	0.004	1.3	0.000	0.0	0.007	2.7	0.005	1.9
TRR	0.306	—	0.146	—	0.264	100	0.266	—	

NA: 実施せず —: 算出せず

1): 茎葉全体に対する濃度

キャベツにおけるプロフラニリド及び代謝物の定量結果を表 2.4-8 に示す。

キャベツの茎葉中の主要な残留成分はプロフラニリドであり、66~83 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 C が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

表 2.4-8: キャベツにおけるプロフラニリド及び代謝物の定量結果

	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド				[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド			
	未成熟茎葉 (1回目処理6日後)		成熟茎葉 (2回目処理21日後)		未成熟茎葉 (1回目処理6日後)		成熟茎葉 (2回目処理21日後)	
	mg/kg ¹⁾	%TRR	mg/kg ¹⁾	%TRR	mg/kg ¹⁾	%TRR	mg/kg ¹⁾	%TRR
プロフラニリド	0.245	80.1	0.102	70.3	0.221	83.4	0.176	66.2
代謝物B	0.009	2.9	0.010	6.9	0.009	3.4	0.021	7.9
代謝物C	0.012	3.9	0.011	7.6	0.010	3.8	0.012	4.5
未同定代謝物	0.023	7.5	0.011	7.6	0.010	3.8	0.035	13.2 ⁵⁾

1): 茎葉全体に対する濃度

5): 14 種類の未同定代謝物の合計 (個々の成分は 1.9 %TRR 以下)

(5) トマト

トマト (品種: Marglobe) における植物代謝試験は砂壤土 (pH 6.1、OM 1.3 %) の屋外ほ場で実施した。

[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド及び[c-ben-¹⁴C]プロフラニリドをそれぞれ 20 %水和剤に調製し、25 g ai/ha の用量で脇芽出現前 (BBCH 49~50) 及び成熟初期 (BBCH 79~81) に散布した。1 回目処理 71 日後 (2 回目処理 12 日前) (果実肥大期 (BBCH 75)) に未成熟の果実及び葉を、2 回目処理 10 日後 (収穫期 (BBCH 88)) に果実及び葉を採取した。

果実及び葉はアセトニトリルで表面洗浄後、ドライアイス中で均質化し、アセトニトリル及びアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で抽出後、混合した。表面洗浄画分及び抽出画分は LSC で放射能を測定後、収穫期の表面洗浄画分及び抽出画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC、LC-MS 及び TLC で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

1 回目処理 71 日後の果実及び葉中の TRR は 0.001 mg/kg 以下であった。

2 回目処理 10 日後のトマトにおける放射性物質濃度の分布を表 2.4-9 に示す。

果実中の TRR は 0.01 mg/kg であり、アセトニトリル表面洗浄により 70~80 %TRR が回収され、抽出画分中に放射性物質は検出されなかった。葉中の TRR は 0.85~1.5 mg/kg であり、アセトニトリル表面洗浄により 70~80 %TRR、アセトニトリル及びアセトニトリル/水抽出により 19~26 %TRR が回収された。

表 2.4-9 : 2 回目処理 10 日後のトマトにおける放射性物質濃度の分布

	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニド				[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニド			
	果実		葉部		果実		葉部	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄画分	0.007	70.0	1.06	70.2	0.008	80.0	0.678	79.7
抽出画分	ND	—	0.388	25.8	ND	—	0.162	19.0
抽出残渣	0.003	30.0	0.060	4.0	0.002	20.0	0.011	1.3
TRR	0.010	—	1.51	—	0.010	—	0.851	—

ND : 検出限界未満 — : 算出せず

2 回目処理 10 日後のトマトにおけるプロフラニドの定量結果を表 2.4-10 に示す。

トマトにおける主要な残留成分はプロフラニドであり、果実で 60~68 %TRR、葉で 87~89 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 C が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

表 2.4-10 : 2 回目処理 10 日後のトマトにおけるプロフラニド及び代謝物の定量結果

	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニド				[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニド			
	果実		葉部		果実		葉部	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
プロフラニド	0.006	60.0	1.31	86.7	0.007	68.0	0.761	89.3
代謝物B	ND	—	0.060	4.0	ND	—	0.029	3.4
代謝物C	ND	—	0.051	3.4	0.000	3.0	0.029	3.4
未同定代謝物	0.010	10.0	0.029	1.9	0.001	9.0	0.022	2.6

ND : 検出限界未満 — : 算出せず

(6) 茶

茶における植物代謝試験は砂壤土 (pH 7.4、OM 0.58 %) の屋外ほ場で実施した。

[b-ben-¹⁴C]プロフラニド及び[c-ben-¹⁴C]プロフラニドをそれぞれ 5 %水和剤に調製し、100 g ai/ha の用量、14 日間隔で 2 回散布した。2 回目処理 7 日後及び 14 日後に葉を採取した。

葉はアセトニトリルで表面洗浄後、均質化し、アセトニトリル及びアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で抽出後、混合した。表面洗浄画分及び抽出画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC、LC-MS 及び TLC で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

茶の葉中の放射性物質濃度の分布を表 2.4-11 に示す。

葉中の TRR は 15~20 mg/kg であり、アセトニトリル表面洗浄により 97~98 %TRR、アセトニトリル及びアセトニトリル/水抽出により 1.3~2.4 %TRR が回収された。

表 2.4-11：茶の葉中の放射性物質濃度の分布

	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド				[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド			
	2回目処理7日後		2回目処理14日後		2回目処理7日後		2回目処理14日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄画分	19.0	98.3	16.5	97.2	19.9	98.1	14.5	97.0
抽出画分	0.259	1.3	0.375	2.2	0.296	1.5	0.352	2.4
抽出残渣	0.073	0.4	0.104	0.6	0.098	0.5	0.106	0.7
TRR	19.4	—	17.0	—	20.3	—	15.0	—

—：算出せず

茶の葉中のプロフラニリド及び代謝物の定量結果を表 2.4-12 に示す。

茶の葉中における主要な残留成分はプロフラニリドであり、96~97 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 C が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

表 2.4-12：茶（葉）におけるプロフラニリド及び代謝物の定量結果

	[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド				[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド			
	2回目処理7日後		2回目処理14日後		2回目処理7日後		2回目処理14日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
プロフラニリド	18.9	97.4	16.4	96.6	19.5	96.1	14.4	96.2
代謝物B	0.007	0.0	0.136	0.8	0.198	1.0	0.108	0.7
代謝物C	0.269	1.4	0.200	1.2	0.260	1.3	0.143	1.0
未同定代謝物	0.151	0.8	0.145	0.9	0.236	1.2	0.214	1.4

(7) 植物代謝のまとめ

水稻、だいず、だいこん、キャベツ、トマト及び茶を用いた植物代謝試験の結果、作物に共通する主要な残留成分はプロフラニリドであった。

プロフラニリドの植物中における主要な代謝経路は、脱メチル化による代謝物 B の生成及びヒドロキシル化による代謝物 C の生成と考えられた。

2.4.1.2 規制対象化合物

リスク評価の対象化合物

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190220026>）においては、農産物中の暴露評価対象物質をプロフラニリド（親化合物のみ）と設定している。

作物残留の規制対象化合物

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

(参考：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会報告

(URL：<https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000604333.pdf>)

残留の規制対象

プロフラニリドとする。

作物残留試験において、代謝物 B 及び代謝物 C の分析が行われているが、代謝物 B 及び代謝物 C の残留濃度はプロフラニリドと比較して十分に低いことから、規制対象として代謝物 B 及び代謝物 C を含めないこととした。

2.4.2 消費者の安全に関わる残留

2.4.2.1 作物

登録された使用方法 (GAP) の一覧を表 2.4-13 に示す。

表 2.4-13：プロフラニリドの GAP 一覧

作物名	剤型	使用方法	希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用液量 (L/10 a)	使用回数 (回)	PHI(日)
かんしょ	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
だいこん	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
かぶ	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
はくさい	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
キャベツ	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
	20.0%フロアブル	散布	8,000~16,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
非結球あぶらな科 葉菜類	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
ブロッコリー	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
カリフラワー	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
レタス	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
非結球レタス	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
ねぎ	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1
えだまめ	5.0%フロアブル	散布	2,000~4,000	0.00125-0.0025	100-300	3	1

*：有効成分濃度

かんしょ、だいこん、かぶ、はくさい、キャベツ、こまつな、みずな、たかな、ブロッコリー、レタス、リーフレタス、サラダ菜、ねぎ及びえだまめについて、プロフラニリド、代謝物 B 及び代謝物 C を分析対象として実施した作物残留試験成績を受領した。

これらの結果を表 2.4-14 から表 2.4-23 に示す。

分析法は 2.2.3.1 に示した作物残留分析法を用いた。残留濃度は同一試料を 2 回分析した値の平均値を示した。代謝物の残留濃度はブロフラニリド等量に換算して示した。GAP に従った使用によるブロフラニリドのそれぞれの試験における最大残留濃度には、下線を付した。

(1) かんしょ

かんしょの塊根を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-14 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（ブロフラニリド等量として、ブロフラニリド：0.01 mg/kg、代謝物 B：0.01 mg/kg、代謝物 C：0.01 mg/kg）未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP（5.0 %フロアブル、散布、2,000 倍、3 回、収穫前日）に適合する試験は 6 試験であった。

表 2.4-14：かんしょの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度(mg/kg) ²⁾		
		剤型	使用 方法	希積 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			ブロフラ ニリド	代謝物 B	代謝物 C
作物残留濃度が 最大となる GAP		5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025		3		1			
かんしょ (高系 14 号) (露地)	石川 H26 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	235	3	塊根	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
						235			3	<0.01	<0.01	<0.01
						235			7	<0.01	<0.01	<0.01
かんしょ (紅あずま) (露地)	福井 H26 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	200	3	塊根	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
						200			3	<0.01	<0.01	<0.01
						200			7	<0.01	<0.01	<0.01
かんしょ (紅あずま) (露地)	茨城 H26 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	242	3	塊根	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
						242			3	<0.01	<0.01	<0.01
						242			7	<0.01	<0.01	<0.01
かんしょ (ベニサツマ) (露地)	鹿児島 H26 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	231	3	塊根	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
						231			3	<0.01	<0.01	<0.01
						231			7	<0.01	<0.01	<0.01
かんしょ (高系 14 号) (露地)	石川 H27 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	250	3	塊根	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
						250			3	<0.01	<0.01	<0.01
						250			7	<0.01	<0.01	<0.01
かんしょ (べにはるか) (露地)	鹿児島 H27 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	231	3	塊根	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
						231			3	<0.01	<0.01	<0.01
						231			7	<0.01	<0.01	<0.01

¹⁾: 有効成分濃度 ²⁾: ブロフラニリド等量換算

かんしょの塊根におけるブロフラニリドの残留濃度は<0.01 mg/kg (6) であった。

かんしょの塊根におけるブロフラニリドの最大残留濃度は 0.01 mg/kg と推定した。

(2) だいこん

だいこんの根部、葉部、つまみ菜及び間引き菜を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-15 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（ブロフラニリド等量として、ブロフラニリド：0.01 mg/kg、代謝物 B：0.01 mg/kg、代謝物 C：0.01 mg/kg）未満であった。

だいこん（根部及び葉部）の作物残留濃度が最大となる GAP（5.0%フロアブル、散布、2,000倍、3回、収穫前日）に適合する試験は6試験であった。

つまみ菜及び間引き菜については、生育期間を考慮して、つまみ菜では1回、間引き菜では2回の使用回数で試験が実施され、それぞれ1試験であった。

表 2.4-15：だいこんの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度(mg/kg) ²⁾		
		剤型	使用 方法	希釈 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			プロフラ ニリド	代謝物 B	代謝物 C
作物残留濃度が 最大となる GAP		5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025		3		1			
だいこん (耐病総太り) (露地)	福井 H25年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	256 256 256	3	根部	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
									3	<0.01	<0.01	<0.01
									7	<0.01	<0.01	<0.01
								葉部	1	<u>1.53</u>	<0.01	<0.01
									3	0.68	<0.01	<0.01
									7	0.46	<0.01	<0.01
だいこん (耐病総太り) (露地)	奈良 H25年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	250 250 250	3	根部	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
									3	<0.01	<0.01	<0.01
									7	<0.01	<0.01	<0.01
								葉部	1	<u>3.46</u>	<0.01	<0.01
									3	2.94	<0.01	<0.01
									7	1.75	<0.01	<0.01
だいこん (耐病総太り) (露地)	和歌山 H25年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	200 200 200	3	根部	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
									3	<0.01	<0.01	<0.01
									7	<0.01	<0.01	<0.01
								葉部	1	<u>3.94</u>	<0.01	<0.01
									3	3.64	<0.01	<0.01
									7	3.26	0.02	<0.01
だいこん (耐病総太り) (露地)	福井 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	192 192 192	3	根部	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
									3	<0.01	<0.01	<0.01
									7	<0.01	<0.01	<0.01
								葉部	1	0.68	<0.01	<0.01
									3	<u>0.80</u>	<0.01	<0.01
									7	0.40	<0.01	<0.01
だいこん (耐病総太り) (露地)	奈良 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	222 222 222	3	根部	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
									3	<0.01	<0.01	<0.01
									7	<0.01	<0.01	<0.01
								葉部	1	<u>1.92</u>	<0.01	<0.01
									3	1.74	<0.01	<0.01
									7	1.44	<0.01	<0.01
だいこん (大師) (露地)	高知 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	220 220 220	3	根部	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01
									3	<0.01	<0.01	<0.01
									7	<0.01	<0.01	<0.01
								葉部	1	<u>4.40</u>	<0.01	<0.01
									3	3.98	<0.01	<0.01
									7	2.92	<0.01	<0.01

だいこん (耐病宮重) (露地)	茨城 H28年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	50	1	つまみ 菜 ³⁾	1	3.26	<0.01	<0.01
									3	2.30	<0.01	<0.01
									7	1.04	<0.01	<0.01
									3	2.54	<0.01	<0.01
									5	1.73	<0.01	<0.01
									9	0.72	<0.01	<0.01
だいこん (耐病宮重) (露地)	茨城 H28年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	50 50	2	間引き 菜 ⁴⁾	1	1.33	<0.01	<0.01
									3	0.90	<0.01	<0.01
									7	0.47	<0.01	<0.01
									3	1.24	<0.01	<0.01
									5	1.05	<0.01	<0.01
									9	0.54	<0.01	<0.01
									7	0.74	<0.01	<0.01
									9	0.52	<0.01	<0.01
									11	0.41	<0.01	<0.01

¹⁾: 有効成分濃度 ²⁾: プロフラニリド等量換算

³⁾: 本葉 1.5~2 葉期の茎葉 (根を含む) ⁴⁾: 本葉 4~5 葉期の茎葉 (根を含む)

だいこんにおけるプロフラニリドの残留濃度は根部で<0.01 mg/kg (6)、葉部で 0.80、1.5、1.9、3.5、3.9 及び 4.4 mg/kg であった。

だいこんにおけるプロフラニリドの最大残留濃度は根部で 0.01 mg/kg、葉部で 9 mg/kg と推定した。

だいこんのつまみ菜及び間引き菜中のプロフラニリドの残留濃度は、それぞれ 3.3 mg/kg 及び 1.3 mg/kg であり、葉部中の残留濃度と同等であった。

(3) かぶ

かぶの根部及び茎葉を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-16 に示す。なお、未処理区試料は定量限界 (プロフラニリド等量として、プロフラニリド: 0.01 mg/kg、代謝物 B: 0.01 mg/kg、代謝物 C: 0.01 mg/kg) 未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP (5.0%フロアブル、散布、2,000 倍、3 回、収穫前日) に適合する試験は 3 試験であった。

表 2.4-16: かぶの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度(mg/kg) ²⁾		
		剤型	使用 方法	希積 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			プロフラ ニリド	代謝物 B	代謝物 C
作物残留濃度が 最大となる GAP		5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025		3		1			
かぶ (耐病ひかり) (施設)	茨城 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	242 242 242	3	根部	1	0.01	<0.01	<0.01
									3	0.01	<0.01	<0.01
									7	0.01	<0.01	<0.01
								葉部	1	2.58	<0.01	<0.01
									3	2.29	<0.01	<0.01
									7	2.04	<0.01	<0.01

かぶ (耐病ひかり) (施設)	三重 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	188 188 188	3	根部	1	<u>0.02</u>	<0.01	<0.01	
									3	<0.01	<0.01	<0.01	
									7	<0.01	<0.01	<0.01	
									葉部	1	<u>1.95</u>	<0.01	<0.01
										3	1.62	<0.01	<0.01
										7	1.48	<0.01	<0.01
かぶ (耐病ひかり) (施設)	宮崎 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	200 200 200	3	根部	1	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01	
									3	<0.01	<0.01	<0.01	
									7	<0.01	<0.01	<0.01	
									葉部	1	<u>1.42</u>	<0.01	<0.01
										3	0.99	<0.01	<0.01
										7	0.90	<0.01	<0.01

1): 有効成分濃度 2): プロフラニリド等量換算

かぶにおけるプロフラニリドの残留濃度は根部で<0.01、0.01及び0.02 mg/kg、葉部で1.4、2.0及び2.6 mg/kgであった。

かぶにおけるプロフラニリドの最大残留濃度は根部で0.04 mg/kg、葉部で6 mg/kgと推定した。

(4) はくさい

はくさいの茎葉を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-17 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（プロフラニリド等量として、プロフラニリド：0.01 mg/kg、代謝物 B：0.01 mg/kg、代謝物 C：0.01 mg/kg）未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP（5.0%フロアブル、散布、2,000倍、3回、収穫前日）に適合する試験は6試験であった。

表 2.4-17：はくさいの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度(mg/kg) ²⁾		
		剤型	使用 方法	希積 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			プロフラ ニリド	代謝物 B	代謝物 C
作物残留濃度が 最大となる GAP		5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025		3		1			
はくさい (黄ごころ 85) (露地)	茨城 H25年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	250 250 250	3	葉球	1	<u>0.06</u>	<0.01	<0.01
									3	0.05	<0.01	<0.01
									7	0.03	<0.01	<0.01
はくさい (極意) (露地)	群馬 H25年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	200 200 200	3	葉球	1	0.10	<0.01	<0.01
									3	<u>0.12</u>	<0.01	<0.01
									7	0.03	<0.01	<0.01
はくさい (黄楽 70) (露地)	宮崎 H25年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	218 218 218	3	葉球	1	<u>0.38</u>	<0.01	<0.01
									3	0.34	<0.01	<0.01
									7	0.10	<0.01	<0.01
はくさい (黄ごころ 75) (露地)	福井 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	190 190 190	3	葉球	1	<u>0.07</u>	<0.01	<0.01
									3	0.07	<0.01	<0.01
									7	0.03	<0.01	<0.01
はくさい (極意) (露地)	群馬 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	246 246 246	3	葉球	1	<u>0.48</u>	<0.01	<0.01
									3	0.34	<0.01	<0.01
									7	0.43	<0.01	<0.01

はくさい (みねぶき 505) (露地)	長野 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	295 295 295	3	葉球	1 3 7	<u>0.06</u> 0.05 0.04	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
-------------------------------	------------	---------------	----	-------	--------	-------------------	---	----	-------------	-----------------------------	-------------------------	-------------------------

1): 有効成分濃度 2): プロフラニリド等量換算

はくさいの茎葉におけるプロフラニリドの残留濃度は 0.06 (2)、0.07、0.12、0.38 及び 0.48 mg/kg であった。

はくさいの茎葉におけるプロフラニリドの最大残留濃度は 1 mg/kg と推定した。

(5) キャベツ

キャベツの葉球を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-18 に示す。なお、未処理区試料は定量限界 (プロフラニリド等量として、プロフラニリド: 0.01 mg/kg、代謝物 B: 0.01 mg/kg、代謝物 C: 0.01 mg/kg) 未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP (5.0%フロアブル、散布、2,000 倍、3 回、収穫前日) に適合する試験は 6 試験であった。

表 2.4-18: キャベツの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度(mg/kg) ²⁾		
		剤型	使用 方法	希釈 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			プロフラ ニリド	代謝物 B	代謝物 C
作物残留濃度が 最大となる GAP		5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025		3		1			
キャベツ (彩音) (露地)	新潟 H25年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	245	3	葉球	1	<u>0.13</u>	<0.01	<0.01
						245			3	0.10	<0.01	<0.01
						245			7	0.04	<0.01	<0.01
キャベツ (夢ごころも) (露地)	群馬 H25年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	222	3	葉球	1	0.10	<0.01	<0.01
						222			3	0.08	<0.01	<0.01
						222			7	<u>0.17</u>	<0.01	<0.01
キャベツ (金系 201 号) (露地)	高知 H25年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	280	3	葉球	1	0.16	<0.01	<0.01
						280			3	<u>0.18</u>	<0.01	<0.01
						280			7	0.04	<0.01	<0.01
キャベツ (みくに) (露地)	青森 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	293	3	葉球	1	<u>0.04</u>	<0.01	<0.01
						293			3	0.02	<0.01	<0.01
						293			7	0.01	<0.01	<0.01
									14	<0.01	<0.01	<0.01
キャベツ (YR 青春 2 号) (露地)	岩手 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	208	3	葉球	1	<u>0.19</u>	<0.01	<0.01
						208			3	0.19	<0.01	<0.01
						208			7	0.16	<0.01	<0.01
									14	0.05	<0.01	<0.01
キャベツ (彩峰) (露地)	宮崎 H26年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	238	3	葉球	1	<u>0.08</u>	<0.01	<0.01
						238			3	0.06	<0.01	<0.01
						238			7	0.03	<0.01	<0.01
									14	0.02	<0.01	<0.01

1): 有効成分濃度 2): プロフラニリド等量換算

キャベツの葉球におけるプロフラニリドの残留濃度は 0.04、0.08、0.13、0.17、0.18 及び 0.19 mg/kg であった。

キャベツの葉球におけるプロフラニリドの最大残留濃度は0.4 mg/kgと推定した。

(6) 非結球あぶらな科葉菜類

こまつな、みずな及びたかなの茎葉を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-19 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（プロフラニリド等量として、プロフラニリド：0.01 mg/kg、代謝物 B：0.01 mg/kg、代謝物 C：0.01 mg/kg）未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP（5.0%フロアブル、散布、2,000 倍、3 回、収穫前日）に適合する試験はこまつな 3 試験、みずな 2 試験、たかな 2 試験であった。

表 2.4-19：非結球あぶらな科葉菜類の作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度(mg/kg) ²⁾		
		剤型	使用 方法	希釈 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			プロフラ ニリド	代謝物 B	代謝物 C
作物残留濃度が 最大となる GAP		5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025		3		1			
こまつな (きよすみ) (施設)	福島 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	254	3	茎葉	1	1.04	<0.01	<0.01
						254			3	<u>1.20</u>	<0.01	<0.01
						254			7	0.80	<0.01	<0.01
こまつな (菜々美) (施設)	福井 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	220	3	茎葉	1	<u>2.28</u>	<0.01	<0.01
						220			3	1.46	<0.01	<0.01
						220			7	0.98	<0.01	<0.01
こまつな (夏楽天) (施設)	茨城 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	163	3	茎葉	1	<u>1.70</u>	<0.01	<0.01
						163			3	1.24	<0.01	<0.01
						175			7	0.94	<0.01	<0.01
みずな (京みぞれ) (施設)	和歌山 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	200	3	茎葉	1	<u>2.30</u>	<0.01	<0.01
						200			3	1.88	<0.01	<0.01
						200			7	1.06	<0.01	<0.01
みずな (京みぞれ) (施設)	宮崎 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	167	3	茎葉	1	2.02	<0.01	<0.01
						189			3	<u>2.06</u>	<0.01	<0.01
						189			7	1.48	<0.01	<0.01
たかな (三池大葉縮 緬高菜) (施設)	茨城 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	179	3	茎葉	1	<u>1.26</u>	<0.01	<0.01
						179			3	1.26	<0.01	<0.01
						179			7	0.90	<0.01	<0.01
たかな (三池高菜) (施設)	高知 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	161	3	茎葉	1	<u>3.61</u>	<0.01	<0.01
						161			3	2.75	<0.01	<0.01
						182			7	1.93	<0.01	<0.01

¹⁾: 有効成分濃度 ²⁾: プロフラニリド等量換算

こまつなの茎葉におけるプロフラニリドの残留濃度は 1.2、1.7 及び 2.3 mg/kg であった。

みずなの茎葉におけるプロフラニリドの残留濃度は 2.1 及び 2.3 mg/kg であった。

たかなの茎葉におけるプロフラニリドの残留濃度は 1.3 及び 3.6 mg/kg であった。

こまつな、みずな及びたかなの作物残留試験成績が得られていることから、非結球あぶらな科葉菜類の最大残留濃度を推定することが可能であると判断した。

こまつなの茎葉におけるブロフラニリドの最大残留濃度は 6 mg/kg と推定した。

みずなの茎葉におけるブロフラニリドの最大残留濃度は 5 mg/kg と推定した。

ケール、チンゲンサイ及びその他の非結球あぶらな科葉菜類の茎葉におけるブロフラニリドの最大残留濃度は、非結球あぶらな科葉菜類の中で最大濃度を示したたかなの結果を用いて 10 mg/kg と推定した。

(7) ブロッコリー、カリフラワー

ブロッコリーの花蕾を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-20 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（ブロフラニリド等量として、ブロフラニリド：0.01 mg/kg、代謝物 B：0.01 mg/kg、代謝物 C：0.01 mg/kg）未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP（5.0 %フロアブル、散布、2,000 倍、3 回、収穫前日）に適合する試験は 3 試験であった。

表 2.4-20：ブロッコリーの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度(mg/kg) ²⁾		
		剤型	使用 方法	希釈 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			ブロフラ ニリド	代謝物 B	代謝物 C
作物残留濃度が 最大となる GAP		5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025		3		1			
ブロッコリー (ピクセル) (露地)	岩手 H25 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	242	3	花蕾	1	0.33	<0.01	<0.01
						242			3	0.19	<0.01	<0.01
						242			7	0.12	<0.01	<0.01
ブロッコリー (ハイツ SP) (露地)	福井 H25 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	286	3	花蕾	1	0.36	<0.01	<0.01
						286			3	0.20	<0.01	<0.01
						286			7	0.08	<0.01	<0.01
ブロッコリー (ハイツ SP) (露地)	茨城 H25 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	244	3	花蕾	1	0.73	<0.01	<0.01
						244			3	0.50	<0.01	<0.01
						244			7	0.24	<0.01	<0.01

¹⁾: 有効成分濃度 ²⁾: ブロフラニリド等量換算

ブロッコリーの花蕾におけるブロフラニリドの残留濃度は 0.33、0.36 及び 0.73 mg/kg であった。

ブロッコリーの花蕾におけるブロフラニリドの最大残留濃度は 2 mg/kg と推定した。

ブロッコリーの作物残留試験成績が得られていることから、カリフラワーの最大残留濃度を推定することが可能と判断した。

カリフラワーの花蕾におけるブロフラニリドの最大残留濃度は、ブロッコリーの結果を用いて 2 mg/kg と推定した。

(8) その他のあぶらな科野菜

その他のあぶらな科野菜におけるブロフラニリドの最大残留濃度は、非結球あぶらな科葉菜類の中で最大濃度を示したたかなの結果を用いて 10 mg/kg と推定した。

(9) レタス、非結球レタス

レタスの葉球及び非結球レタス（リーフレタス、サラダ菜）の茎葉を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-21 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（プロフラニリド等量として、プロフラニリド：0.01 mg/kg、代謝物 B：0.01 mg/kg、代謝物 C：0.01 mg/kg）未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP（5.0%フロアブル、散布、2,000 倍、3 回、収穫前日）に適合する試験はレタス 6 試験、リーフレタス 2 試験、サラダ菜 2 試験であった。

表 2.4-21：レタス及び非結球レタスの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度(mg/kg) ²⁾		
		剤型	使用 方法	希釈 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			プロフラ ニリド	代謝物 B	代謝物 C
作物残留濃度が 最大となる GAP		5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025		3		1			
レタス (シスコ) (施設)	群馬 H25 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	250	3	葉球	1	0.21	<0.01	<0.01
						250			3	<u>0.52</u>	<0.01	<0.01
						250			7	0.21	<0.01	<0.01
レタス (マリーナ) (施設)	和歌山 H25 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	211	3	葉球	1	0.10	<0.01	<0.01
						282			3	<u>0.15</u>	<0.01	<0.01
						282			7	0.09	<0.01	<0.01
レタス (コンスタント) (施設)	宮崎 H25 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	208	3	葉球	1	<u>0.72</u>	<0.01	<0.01
						208			3	0.41	<0.01	<0.01
						208			7	0.22	<0.01	<0.01
レタス (シスコ) (施設)	茨城 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	178	3	葉球	1	0.44	<0.01	<0.01
						207			3	<u>0.48</u>	<0.01	<0.01
						233			7	0.26	<0.01	<0.01
レタス (ツララ) (施設)	群馬 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	214	3	葉球	1	0.01	<0.01	<0.01
						214			3	<u>0.05</u>	<0.01	<0.01
						214			7	0.03	<0.01	<0.01
レタス (シスコ) (施設)	高知 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	221	3	葉球	1	<u>1.28</u>	<0.01	<0.01
						229			3	0.80	<0.01	<0.01
						229			7	0.37	<0.01	<0.01
サラダ菜 (岡山サラダ菜) (施設)	福井 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	198	3	茎葉	1	<u>6.07</u>	<0.01	<0.01
						198			3	5.75	<0.01	<0.01
						198			7	2.72	<0.01	<0.01
サラダ菜 (岡山サラダ菜) (施設)	高知 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	179	3	茎葉	1	<u>3.22</u>	<0.01	<0.01
						179			3	2.70	<0.01	<0.01
						179			7	2.46	<0.01	<0.01
リーフレタス (リーフレタスグ リーン) (施設)	福島 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	167	3	茎葉	1	<u>1.54</u>	<0.01	<0.01
						167			3	1.39	<0.01	<0.01
						167			7	1.02	<0.01	<0.01
リーフレタス (マザーレッド) (施設)	福井 H26 年	5.0% フロアブル	散布	2,000	0.0025	198	3	茎葉	1	<u>2.80</u>	<0.01	<0.01
						198			3	2.29	<0.01	<0.01
						198			7	1.41	<0.01	<0.01

¹⁾: 有効成分濃度 ²⁾: プロフラニリド等量換算

レタスの葉球におけるプロフラニリドの残留濃度は 0.05、0.15、0.48、0.52、0.72 及び 1.3 mg/kg であった。

非結球レタスの茎葉におけるプロフラニリドの残留濃度は1.5、2.8、3.2及び6.1 mg/kgであった。

レタス（レタス（葉球）及び非結球レタス（茎葉））におけるプロフラニリドの最大残留濃度は、レタス及び非結球レタスのうち最大残留濃度を示した非結球レタスの結果を用いて15 mg/kgと推定した。

(10) ねぎ

ねぎの茎葉をを分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-22 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（プロフラニリド等量として、プロフラニリド：0.01 mg/kg、代謝物 B：0.01 mg/kg、代謝物 C：0.01 mg/kg）未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP（5.0 %フロアブル、散布、2,000 倍、3 回、収穫前日）に適合する試験は6 試験であった。

表 2.4-22：ねぎの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度(mg/kg) ²⁾		
		剤型	使用 方法	希積 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			プロフラ ニリド	代謝物 B	代謝物 C
作物残留濃度が 最大となる GAP		5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025		3		1			
ねぎ (秀逸) (露地)	茨城 H25 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025		3	茎葉	1	<u>0.20</u>	<0.01	<0.01
									3	0.16	<0.01	<0.01
									7	0.14	<0.01	<0.01
ねぎ (九条太) (露地)	高知 H25 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025		3	茎葉	1	0.31	<0.01	<0.01
									3	<u>0.38</u>	<0.01	<0.01
									7	0.13	<0.01	<0.01
ねぎ (九条太) (露地)	宮崎 H25 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025		3	茎葉	1	0.40	<0.01	<0.01
									3	<u>0.46</u>	<0.01	<0.01
									7	0.19	<0.01	<0.01
ねぎ (夏扇パワー) (露地)	青森 H26 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025		3	茎葉	1	<u>0.22</u>	<0.01	<0.01
									3	0.14	<0.01	<0.01
									7	0.07	<0.01	<0.01
ねぎ (ホワイトスター) (露地)	石川 H26 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025		3	茎葉	1	<u>0.10</u>	<0.01	<0.01
									3	0.07	<0.01	<0.01
									7	0.04	<0.01	<0.01
ねぎ (浅黄系九条) (露地)	鹿児 島 H26 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025		3	茎葉	1	<u>1.32</u>	0.01	<0.01
									3	0.77	<0.01	<0.01
									7	0.28	<0.01	<0.01

¹⁾: 有効成分濃度 ²⁾: プロフラニリド等量換算

ねぎの茎葉におけるプロフラニリドの残留濃度は0.10、0.20、0.22、0.38、0.46及び1.3 mg/kgであった。

ねぎの茎葉におけるプロフラニリドの最大残留濃度は3 mg/kgと推定した。

(11) えだまめ

えだまめのさやを分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-23 に示す。なお、未処理区試料は定量限界（プロフラニリド等量として、プロフラニリド：0.01 mg/kg、代謝物 B：0.01 mg/kg、代謝物 C：0.01 mg/kg）未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP（5.0 %フロアブル、散布、2,000 倍、3 回、収穫前日）に適合する試験は 3 試験であった。

表 2.4-23：えだまめの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度(mg/kg) ²⁾		
		剤型	使用 方法	希釈 倍数 (倍)	散布 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			プロフラ ニリド	代謝物 B	代謝物 C
作物残留濃度が 最大となる GAP		5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025		3		1			
えだまめ (青森みどり) (露地)	青森 H26 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	193	3	さや	1	0.11	<0.01	<0.01
						193			3	0.05	<0.01	<0.01
						193			7	0.06	<0.01	<0.01
えだまめ (エンレイ) (露地)	石川 H26 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	163	3	さや	1	0.27	<0.01	<0.01
						163			3	0.24	<0.01	<0.01
						163			7	0.26	<0.01	<0.01
えだまめ (濃姫) (露地)	福井 H26 年	5.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0025	154	3	さや	1	0.34	<0.01	<0.01
						154			3	0.23	<0.01	<0.01
						154			7	0.18	<0.01	<0.01

¹⁾: 有効成分濃度 ²⁾: プロフラニリド等量換算

えだまめのさやにおけるプロフラニリドの残留濃度は 0.11、0.27 及び 0.34 mg/kg であった。

えだまめのさやにおけるプロフラニリドの最大残留濃度は 0.8 mg/kg と推定した。

(12) その他のハーブ

その他のハーブにおけるプロフラニリドの最大残留濃度は、非結球あぶらな科葉菜類の中で最大残留を示したたかなの結果を用いて 10 mg/kg と推定した。

2.4.2.2 家畜

プロフラニリドは、国内における家畜の飼料の用に供される作物への使用はないため、試験実施は不要であると判断した。

2.4.2.3 魚介類

プロフラニリドの魚介類中の残留濃度について、第 1 段階水産動植物被害予測濃度（水産 PEC_{tier1}）及び生物濃縮係数（BCF）を用いて推定した。

プロフラニリドを含有する製剤について、水田以外の使用が申請されているため、水田以外使用における第 1 段階水産動植物被害予測濃度（水産 PEC_{tier1}）を算出した結果、 3.0×10^{-4} µg/L であった（2.5.3.3 参照）。

ブロフラニリドの生物濃縮性試験の結果、総ブロフラニリド*の BCF_{ss} は高濃度処理区 (10 µg/L) で 279、低濃度処理区 (1 µg/L) で 357 であった。ブロフラニリドの BCF_{ss} は高濃度処理区 (10 µg/L) で 102、低濃度処理区 (1.0 µg/L) で 123 であった (2.6.2.4 参照)。最大となる魚介類中の推定残留量を算定するため、ブロフラニリドの BCF として 357 を選択した。

下記の計算式を用いてブロフラニリドの魚介類中の推定残留濃度を算定した結果、 5.3×10^{-4} mg/kg であった。(一律基準を超えない)

$$\begin{aligned} \text{推定残留濃度} &= \text{水産 PEC}_{\text{tier1}} \times (\text{BCF} \times \text{補正値}) \\ &= 0.0003 \text{ } \mu\text{g/L} \times (357 \times 5) \\ &= 0.5355 \text{ } \mu\text{g/kg} \\ &= 5.3 \times 10^{-4} \text{ mg/kg} \end{aligned}$$

*: ブロフラニリド及び代謝物 B が魚体中における主要な残留物であることから、ブロフラニリド及び代謝物 B の合計値とした。

2.4.2.4 後作物

ほ場土壌残留試験 (2.5.2.2 参照) におけるブロフラニリドの 50% 消失期 (DT₅₀) は、火山灰壤土で 29 日、沖積壤土で 25 日であり、100 日を超えないため、試験実施は不要であると判断した。

2.4.2.5 暴露評価

理論最大 1 日摂取量 (TMDI)

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会における暴露評価を表 2.4-31 に示す。各食品について基準値案の上限までブロフラニリドが残留していると仮定した場合、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量に基づき試算されるブロフラニリドの国民平均、幼小児 (1~6 歳)、妊婦及び高齢者 (65 歳以上) における TMDI の ADI に対する比 (TMDI/ADI) はそれぞれ 35.6、46.6、33.1 及び 39.9% であり、今回申請された使用方法に従えば、消費者の健康に影響がないことを確認した。

表 2.4-31 : ブロフラニリドの推定摂取量 (TMDI) (単位 : µg/人/day)

(URL : <https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000604333.pdf>)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6 歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65 歳以上) TMDI
かんしょ	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の根	0.01	0.3	0.1	0.2	0.5
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の葉	9	15.3	5.4	27.9	25.2
かぶ類の根	0.04	0.1	0.0	0.0	0.2
かぶ類の葉	6	1.8	0.6	0.6	3.6
はくさい	1	17.7	5.1	16.6	21.6
キャベツ	0.4	9.6	4.6	7.6	9.5

ケール	10	2.0	1.0	1.0	2.0
こまつな	6	30.0	10.8	38.4	38.4
きょうな	5	11.0	2.0	7.0	13.5
チンゲンサイ	10	18.0	7.0	18.0	19.0
カリフラワー	2	1.0	0.4	0.2	1.0
ブロッコリー	2	10.4	6.6	11.0	11.4
その他のあぶらな科野菜	10	34.0	6.0	8.0	48.0
レタス（サラダ菜及びちししゃを含む。）	15	144.0	66.0	171.0	138.0
ねぎ（リーキを含む。）	3	28.2	11.1	20.4	32.1
えだまめ	0.8	1.4	0.8	0.5	2.2
その他のハーブ	10	9.0	3.0	1.0	14.0
計		333.9	130.6	329.5	380.2
ADI 比(%)		35.6	46.6	33.1	39.9

TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

短期推定摂取量（ESTI）

プロフラニリドについては、ARfD の設定は必要なし（2.3.2 参照）とされており、ESTI は算出しなかった。

2.4.3 残留農薬基準値

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において了承された基準値案を表 2.4-32 に示す。

表 2.4-32：プロフラニリドの残留農薬基準値案

(URL : <https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000604333.pdf>)

食品名	残留基準値案 (ppm)	基準値現行 (ppm)	登録有無 ¹⁾
かんしょ	0.01	—	申
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.01	—	申
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	9	—	申
かぶ類の根	0.04	—	申
かぶ類の葉	6	—	申
はくさい	1	—	申
キャベツ	0.4	—	申
ケール	10	—	申
こまつな	6	—	申
きょうな	5	—	申
チンゲンサイ	10	—	申
カリフラワー	2	—	申
ブロッコリー	2	—	申
その他のあぶらな科野菜	10	—	申

プロフラニリド - II. 審査報告 - 2. 審査結果

レタス（サラダ菜及びちしやを含む。）	15	—	申
ねぎ（リーキを含む。）	3	—	申
えだまめ	0.8	—	申
その他のハーブ	10	—	申

リ：申：登録申請（平成30年2月27日付け）に伴い残留農薬基準値設定を要請した食品

2.5 環境動態

2.5.1 環境中動態の評価対象となる化合物

2.5.1.1 土壌中

プロフラニドの好氣的土壌中動態試験及び加水分解動態試験において、主要分解物は認められなかったことから、畑地ほ場の表層土における評価対象物質は、プロフラニドとすることが妥当であると判断した。

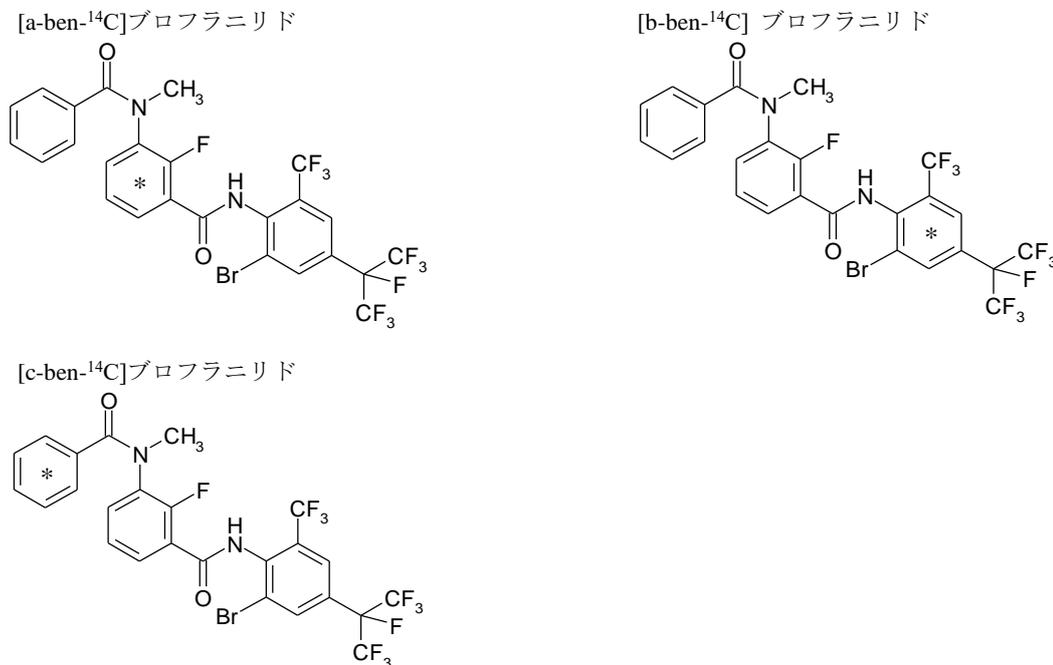
2.5.1.2 水中

プロフラニドの加水分解動態試験及び水中光分解動態試験において、主要分解物は認められなかったことから、水中における評価対象物質は、プロフラニドとすることが妥当であると判断した。

2.5.2 土壌中における動態

2.5.2.1 土壌中動態

フルオロベンゼンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したプロフラニド（以下「[a-ben- ^{14}C]プロフラニド」という。）、アニリンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したプロフラニド（以下「[b-ben- ^{14}C]プロフラニド」という。）及び安息香酸のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したプロフラニド（以下「[c-ben- ^{14}C]プロフラニド」という。）を用いて実施した好氣的土壌中動態試験の報告書を受領した。



* : ^{14}C 標識の位置

2.5.2.1.1 好氣的土壤

(1) シルト質壤土

シルト質壤土（茨城、pH 5.3 (CaCl₂)、有機炭素含有量 (OC) 3.5 %) に、[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド又は[c-ben-¹⁴C]プロフラニリドを乾土あたり 0.1 mg/kg (施用量として 100 g ai/ha) となるように添加し、好氣的条件、25 °C、湿潤条件 (最大容水量の約 55 %)、暗所でインキュベートした。揮発性物質は 1 M NaOH 及びエチレングリコールで捕集した。処理 0、7、14、28、56、84、126 及び 182 日後に試料を採取した。また、滅菌土壤を用いた試験区を設けた。

土壤はアセトニトリル/水 (7/3 (v/v))、アセトニトリル/0.5 mol/L 塩酸 (7/3 (v/v)) で抽出し、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定後、液体クロマトグラフィー (HPLC) で放射性物質を定量し、HPLC 及び薄層クロマトグラフィー (TLC) で同定した。抽出残渣はサンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC で放射能を測定した。[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド処理 126 日後の抽出残渣はアセトニトリル/0.5 M 塩酸 (7/3 (v/v)) でソックスレー抽出後、フミン、フルボ酸及びフミン酸に分画し、その化学的特徴付けを行った。揮発性物質の捕集液は LSC で放射能を測定した。

土壤中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-1 に示す。

[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド処理においては、土壤中の放射性物質は総処理放射性物質 (TAR) の 100~103 % の範囲で推移した。CO₂ の生成は認められなかった。揮発性有機物質の生成は 1 % TAR 未満であった。土壤抽出画分中の放射性物質は経時的に減少し、182 日後に 78 % TAR であった。抽出残渣中の放射性物質は経時的に増加し、182 日後に 22 % TAR であった。滅菌土壤では、土壤中の放射性物質の分布に変化は認められなかった。

[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド処理においては、土壤中の放射性物質は経時的に減少し、182 日後に 72 % TAR であった。CO₂ は経時的に増加し、182 日後に 26 % TAR であった。揮発性有機物質の生成は認められなかった。土壤抽出画分中の放射性物質は経時的に減少し、182 日後に 62 % TAR であった。抽出残渣中の放射性物質は経時的に増加し、182 日後に 10 % TAR であった。滅菌土壤では、土壤中の放射性物質の分布に変化は認められなかった。

表 2.5-1 : 土壌中の放射性物質濃度の分布 (%TAR)

[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・非滅菌						
経過 日数	土壌		¹⁴ CO ₂	揮発性 有機物質	合計	
	抽出画分	抽出残渣				
0	103	102	0.7	—	—	103
7	103	101	1.6	ND	<0.1	103
14	103	99.4	4.1	ND	<0.1	104
28	102	94.0	7.8	ND	0.1	102
56	102	88.7	12.8	ND	0.2	102
84	100	82.6	17.6	ND	0.3	100
126	102	80.4	21.5	ND	0.3	102
182	100	77.9	22.4	ND	0.4	101
[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・滅菌						
経過 日数	土壌		¹⁴ CO ₂	揮発性 有機物質	合計	
	抽出画分	抽出残渣				
28	108	106	1.5	—	—	108
84	106	105	1.5	—	—	106
[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・非滅菌						
経過 日数	土壌		¹⁴ CO ₂	揮発性 有機物質	合計	
	抽出画分	抽出残渣				
0	100	100	ND	—	—	100
7	99.4	96.7	2.6	1.8	ND	101
14	95.1	90.6	4.5	4.6	ND	99.7
28	92.0	86.0	6.0	8.4	ND	100
56	84.7	76.5	8.2	13.6	ND	98.4
84	82.5	74.1	8.4	17.2	ND	99.7
126	78.0	68.0	10.0	21.2	ND	99.2
182	72.1	61.7	10.3	25.6	ND	97.7
[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・滅菌						
経過 日数	土壌		¹⁴ CO ₂	揮発性 有機物質	合計	
	抽出画分	抽出残渣				
28	106	105	1.0	—	—	106
84	109	107	1.7	—	—	109

— : 試料採取せず

抽出画分中のプロフラニリド及び分解物の定量結果を表 2.5-2 に示す。

プロフラニリドは経時的に減少し、182 日後に 46~56 %TAR であった。多数の未同定分解物の生成が認められたが、最大で 3.9 %TAR であった。滅菌土壌では、プロフラニリドの減少は認められなかった。

表 2.5-2 : 抽出画分中のプロフラニリド及び分解物の定量結果 (%TAR)

[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・非滅菌		
経過日数	プロフラニリド	未同定分解物
0	97.2	5.0
7	93.5	7.8
14	87.0	12.4
28	76.9	17.1
56	66.6	22.1
84	56.1	26.5
126	50.9	29.4
182	45.5	32.3*
[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・滅菌		
経過日数	プロフラニリド	未同定分解物
28	103	2.8
84	102	2.4
[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・非滅菌		
経過日数	プロフラニリド	未同定分解物
0	94.3	5.8
7	91.9	4.9
14	84.8	5.8
28	81.0	5.0
56	71.0	5.6
84	69.0	5.1
126	61.4	6.6
182	55.8	6.0
[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・滅菌		
経過日数	プロフラニリド	未同定分解物
28	100	5.3
84	102	5.5

- : 試料採取せず * : 少なくとも 22 種類の未同定分解物の合計 (各成分は 3.9 %TAR 以下)

126 日後の抽出残渣中の放射性物質の化学的特徴付けを表 2.5-3 に示す。

抽出残渣中の放射性物質はソックスレー抽出により 7.9 %TAR が抽出された。ソックスレー抽出後の抽出残渣中の放射性物質はフミン酸画分に 6.5 %TAR、フミン画分に 5.2 %TAR、フルボ酸画分に 3.4 %TAR が分布していた。

表 2.5-3 : 126 日後の抽出残渣中の放射性物質の特徴付け (%TAR)

[b-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド・非滅菌			
ソックスレー抽出	フミン酸	フミン	フルボ酸
7.9	6.5	5.2	3.4

好氣的土壤中におけるブロフラニリドの DT₅₀ を表 2.5-4 に示す。

好氣的土壤中におけるブロフラニリドの DT₅₀ は FOMC モデル (First Order Multi Compartment Model) を用いて算出すると、137~352 日であった。滅菌土壌ではブロフラニリドの減衰が認められなかったことから、半減期の算出は行わなかった。

表 2.5-4 : 好氣的土壤中におけるブロフラニリドの DT₅₀

[b-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド	[c-ben- ¹⁴ C]ブロフラニリド
137 日	352 日

(2) 壤土

壤土 (茨城、pH 5.2 (CaCl₂)、OC 2.1 %) に、[a-ben-¹⁴C] ブロフラニリドを、乾土あたり 0.1 mg/kg (施用量として 100 g ai/ha) となるように添加し、好氣的条件、25 °C、湿潤条件 (最大容水量の約 50 %)、暗所でインキュベートした。揮発性物質は 1 M NaOH 及びエチレングリコールで捕集した。処理 0、14、28、56、112 及び 182 日後に試料を採取した。

土壌はアセトニトリル/水 (7/3 (v/v))、アセトニトリル/0.5 mol/L 塩酸 (7/3 (v/v)) で抽出し、LSC で放射能を測定後、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

揮発性物質の捕集液は LSC で放射能を測定した。

土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-5 に示す。

土壌中の放射性物質は 100~103 %TAR の範囲で推移した。CO₂ の生成が認められ、182 日後に 1.3 %TAR であった。揮発性有機物質の生成は 0.1 %TAR 未満であった。土壌抽出画分中の放射性物質は経時的に減少し、182 日後に 91 %TAR であった。抽出残渣中の放射性物質は経時的に増加し、182 日後に 9.2 %TAR であった。

表 2.5-5：土壌中の放射性物質濃度の分布（%TAR）

[a-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・非滅菌						
経過 日数	土壌		¹⁴ CO ₂	揮発性 有機物質	合計	
	抽出画分	抽出残渣				
0	103	102	0.5	—	103	
14	103	101	1.3	ND	103	
28	103	101	1.8	ND	103	
56	102	98.2	3.4	<0.1	102	
112	100	94.8	5.6	<0.1	101	
182	100	90.9	9.2	<0.1	101	

—：試料採取せず

抽出画分中のプロフラニリド及び分解物の定量結果を表 2.5-6 に示す。

プロフラニリドは経時的に減少し、182 日後に 63 %TAR であった。多くの未同定分解物の生成が認められたが、最大で 5.0 %TAR であった。

表 2.5-6：抽出画分中のプロフラニリド及び分解物の定量結果（%TAR）

[a-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・非滅菌		
経過日数	プロフラニリド	未同定分解物
0	92.7	9.8
14	90.5	10.7
28	88.7	12.1
56	82.6	15.6
112	78.2	16.6
182	62.7	28.2*

*：少なくとも 20 種類の未同定分解物の合計（各成分は 5.0 %TAR 以下）

好氣的土壌中におけるプロフラニリドの DT₅₀ は SFO モデル（Simple First Order Model）を用いて算出すると、359 日であった。

（3）好氣的土壌まとめ

好氣的条件下において、プロフラニリドは多数の未同定分解物を生成し、最終的には土壌成分との結合性残留物となると考えられる。また、安息香酸のベンゼン環由来の分解物の一部は CO₂ まで無機化されることが考えられる。

2.5.2.2 土壌残留

プロフラニリド、代謝物 C 及び代謝物 D を分析対象として実施した畑地ほ場土壌残留試験の報告書を受領した。

火山灰壤土（茨城、pH 5.8 (CaCl₂)、OC 5.3 %) 及び沖積壤土（高知、pH 4.9 (KCl)、OC 1.9 %) の畑地ほ場（裸地）に、プロフラニリド 5.0 %水和剤を 300 g ai/ha 土壌表面散布（2,000 倍、

400 L/10 a、3 回 (6~8 日間間隔) した。処理 0、1、3、14、21、30、60 (沖積壤土では 63)、90 (沖積壤土では 92)、150、210 (沖積壤土では 211)、270 及び 360 日後に土壌を採取した。分析法は 2.2.4.1 に示した土壌分析法を用いた。

畑地ほ場における土壌残留試験の結果を表 2.5-7 に示す。

プロフラニリドは 0 日に火山灰壤土で 0.43 mg/kg、沖積壤土で 0.20 g/kg であり、経時的に減少し、360 日後にそれぞれ 0.03 g/kg であった。

代謝物 C は最大で 0.003 mg/kg (プロフラニリド等量として) であり、プロフラニリドと比較して低い濃度で推移した。

代謝物 D は試験期間をとおして定量限界 (プロフラニリド等量として 0.003 g/kg) 未満であった。

畑地土壌中におけるプロフラニリドの DT_{50} は FOMC モデルを用いて算定すると、火山灰壤土で 29 日、沖積壤土で 25 日であった。

表 2.5-7：畑地ほ場土壌残留試験の結果

火山灰壤土			沖積壤土		
経過日数	残留濃度 (mg/kg)*		経過日数	残留濃度 (mg/kg)*	
	プロフラニリド	代謝物 C		プロフラニリド	代謝物 C
0	0.430	0.002	0	0.204	<0.002
1	0.425	0.002	1	0.274	<0.002
3	0.450	0.003	3	0.220	<0.002
14	0.350	0.003	14	0.136	<0.002
21	0.206	0.002	21	0.148	<0.002
30	0.222	0.002	30	0.118	<0.002
60	0.142	0.002	63	0.044	<0.002
90	0.124	0.002	92	0.048	<0.002
150	0.051	<0.002	150	0.030	<0.002
210	0.060	0.002	211	0.030	<0.002
270	0.034	<0.002	270	0.034	<0.002
360	0.028	<0.002	360	0.034	<0.002

*：プロフラニリド等量換算

2.5.2.3 土壌吸着

[b-ben-¹⁴C]プロフラニリドを用いて実施した土壌吸着試験の報告書を受領した。

25 °C、暗条件で土壌吸着試験を実施し、Freundlich の吸着平衡定数を求めた。試験土壌の特性を表 2.5-8 に、Freundlich の吸着平衡定数を表 2.5-9 に示す。

表 2.5-8 : 試験土壌の特性

採取地	米国①	米国②	米国③	英国①	米国④	埼玉*	米国⑤
土性 (USDA 法)	壤土	砂壤土	壤土	シルト質 壤土	壤土	砂壤土	埴壤土
pH (H ₂ O)	7.5	5.5	6.9	5.6	6.4	5.5	7.8
有機炭素含有量 (OC%)	3.8	0.56	2.0	3.9	6.9	3.0	3.2

* : 火山灰土壌

表 2.5-9 : 試験土壌における Freundlich の吸着平衡定数

採取地	米国①	米国②	米国③	英国①	米国④	埼玉	米国⑤
吸着指数 (1/n)	1.024	0.9979	0.9240	0.9129	0.9413	0.9966	0.8681
K ^{ads_F}	250	147	117	191	268	99	163
決定係数 (r ²)	0.9943	0.9715	0.8874	0.9684	0.9692	0.9608	0.9320
K ^{ads_{Foc}}	6,580	26,200	5,850	4,900	3,880	3,300	5,090

2.5.3 水中における動態

[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを用いて実施した加水分解動態試験並びに[b-ben-¹⁴C]ブロフラニリド及び[c-ben-¹⁴C]ブロフラニリドを用いて実施した水中光分解動態試験の報告書を受領した。

2.5.3.1 加水分解

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の滅菌緩衝液を用い、[b-ben-¹⁴C] ブロフラニリドの試験溶液 (0.01 mg/L) をそれぞれ調製し、50±0.5 °C、5 日間、暗所でインキュベートした。処理 0 及び 5 日後に試料を採取した。

緩衝液は LSC で放射能を測定後、HPLC で放射性物質を定量及び同定した。

全ての pH において、緩衝液中のブロフラニリドは 92~102 %TAR であり、加水分解は認められなかった。

2.5.3.2 水中光分解

滅菌緩衝液 (pH 7) を用い、[b-ben-¹⁴C] ブロフラニリド及び[c-ben-¹⁴C] ブロフラニリドの試験溶液 (0.01 mg/L) を調製し、25±1 °C で UV フィルター (<290 nm カット) 付きキセノンランプ (44.3~49.1 W/m²、波長範囲 : 300~400 nm) を 16 日間連続照射した。揮発性物質は 10 % NaOH 及びエチレングリコールで捕集した。照射開始 0、1、2、5、7、12 及び 16 日後に試料を採取した。

緩衝液は 6 M 塩酸/酢酸エチル (1/1,500 (v/v)) で抽出し、LSC で放射能を測定した。試験容器はアセトニトリルで洗浄し、LSC で放射能を測定した。抽出画分及び洗浄画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。

揮発性物質の捕集液は LSC で放射能を測定した。

滅菌緩衝液中のプロフラニリド及び分解物の定量結果を表 2.5-10 に示す。

プロフラニリドは経時的に減少し、16 日後に 74~76 %TAR であった。代謝物 C 及び代謝物 D の生成が認められ、それぞれ最大で 5.0 %TAR 及び 6.1 %TAR であった。[b-ben-¹⁴C]プロフラニリド処理では CO₂ の生成が認められ、16 日後に 4.2 %TAR であった。

暗所区では、プロフラニリドは 16 日後に 94~96 %TAR であり、分解は認められなかった。

表 2.5-10：緩衝液中のプロフラニリド及び分解物の定量結果 (%TAR)

[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・照射区							
経過 日数	プロフラ ニリド	代謝物 C	代謝物 D	未同定 分解物	CO ₂	揮発性 有機物質	合計
0	104	0.0	0.0	0.0	—	—	104
1	99.9	0.4	1.3	0.0	0.0	0.0	102
2	96.2	0.0	2.1	0.7	0.7	0.4	99.9
5	88.9	0.0	3.1	3.3	0.7	0.2	96.1
7*	107	3.8	3.3	1.2	1.9	0.2	117
12	79.7	1.2	6.1	0.6	3.3	0.4	91.1
16	73.8	5.0	4.7	2.6	4.2	0.0	90.1
[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・暗所区							
経過 日数	プロフラ ニリド	代謝物 C	代謝物 D	未同定 分解物	CO ₂	揮発性 有機物質	合計
1	98.2	1.0	0.0	0.4	0.0	0.0	99.5
2	96.2	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	97.4
5	97.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	97.7
7	111	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	112
12	98.0	0.0	0.0	1.2	0.4	0.0	99.5
16	96.1	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	96.2
[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・照射区							
経過 日数	プロフラ ニリド	代謝物 C	代謝物 D	未同定 分解物**	CO ₂	揮発性 有機物質	合計
0	95.0	0.0	0.0	1.9	—	—	97.9
1	93.5	1.1	0.2	3.7	0.0	0.0	98.4
2	92.5	2.8	0.7	4.9	0.0	0.0	101
5	88.7	1.4	1.1	5.3	0.0	0.0	96.5
7	91.8	1.6	0.7	2.1	0.0	0.0	96.0
12	81.4	3.4	1.6	10.4	0.4	0.0	96.8
16	75.5	2.5	1.5	12.4	0.5	0.0	92.3

[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド・暗所区					
経過 日数	プロフラ ニリド	未同定分解物	CO ₂	揮発性 有機物質	合計
1	93.4	4.0	0.0	0.0	97.4
2	99.7	1.8	0.0	0.0	102
5	93.3	3.6	0.0	0.0	96.7
7	95.2	2.8	0.0	0.0	98.0
12	96.3	3.5	0.0	0.0	99.7
16	94.1	4.1	0.0	0.0	98.1

－：試料採取せず

*：経時的な傾向及び[c-ben-¹⁴C]プロフラニリド添加区の結果との乖離から異常値を判断した

**：3種類の未同定分解物の合計（各成分は5.5%TAR以下）

滅菌緩衝液中におけるプロフラニリドの光照射によるDT₅₀を表2.5-11に示す。

滅菌緩衝液中におけるプロフラニリドの光照射によるDT₅₀はSFOモデルを用いて算出すると、34～52（東京春換算209～297）日であった。

表2.5-11：滅菌緩衝液中におけるプロフラニリドの光照射によるDT₅₀

[b-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド	[c-ben- ¹⁴ C]プロフラニリド
33.6日(209日)*	52.2日(297日)

()内は東京春換算

*：7日後の試料は異常値と判断したため、DT₅₀の算出には用いなかった

光照射下の水中においてプロフラニリドは、ペルフルオロプロピル基フッ素の水酸基への置換により代謝物C、ベンゾオキサゾール環の形成により代謝物D等に変換され、一部はCO₂になると考えられた。

2.5.3.3 水産動植物被害予測濃度

環境大臣の定める水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準値と比較(2.6.2.2.2参照)するため、プロフレアSC(プロフラニリド5.0%水和剤)及びプロフレア20SC(プロフラニリド20%水和剤)について、プロフラニリドの水産動植物被害予測濃度第1段階(水産PEC_{tier1})を算定¹⁾した。

その結果、最大となるプロフラニリドの水産PEC_{tier1}は、プロフレアSC及びプロフレア20SCにおける3.0×10⁻⁴µg/Lであった。

1) 水産動植物被害予測濃度の算定に用いる計算シートは、環境省がホームページにおいて提供している。

(URL：<http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html>)

(1) プロフレアSC

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき、表2.5-12に示すパラメータを用いて水産PEC_{tier1}を算定した結果、3.0×10⁻⁴µg/Lであった。

表 2.5-12：プロフレア SC の水産 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメータ

剤型	5.0%水和剤
適用作物	野菜
単回の農薬散布量	150 g/10a (2,000 倍、300 L/10 a)
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
単回の有効成分投下量	75 g/ha
地表流出率	0.02 %
ドリフト	あり (ドリフト率 0.1 %)
施用方法により農薬流出補正係数	1

(2) プロフレア 20SC

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき、表 2.5-13 に示すパラメータを用いて水産 PEC_{tier1} を算定した結果、 3.0×10^{-4} µg/L であった。

表 2.5-13：プロフレア 20SC の水産 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメータ

剤型	20.0%水和剤
適用作物	野菜
単回の農薬散布量	37.5 g/10a (8,000 倍、300 L/10 a)
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
単回の有効成分投下量	75 g/ha
地表流出率	0.02 %
ドリフト	あり (ドリフト率 0.1 %)
施用方法により農薬流出補正係数	1

2.5.3.4 水質汚濁予測濃度

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

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき、表 2.5-14 に示すパラメータを用いて水濁 PEC_{tier1} を算定¹⁾した結果、 3.5×10^{-6} mg/L であった。

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

表 2.5-14：水田以外使用における水濁 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメータ

剤型	5.0%水和剤
適用作物	野菜
単回の農薬散布量	150 g/10 a (希釈倍数 2,000 倍、300 L/10 a)
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
総使用回数	3 回
単回の有効成分投下量	75 g/ha
地上流出率	0.02 %
ドリフト	あり(ドリフト率 0.2 %)
施用方法による農薬流出補正係数	1

2.6 標的外生物への影響

2.6.1 鳥類への影響

ブロフラニリド原体を用いて実施した鳥類への影響試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-1 に示す。

鳥類への毒性は低く、ブロフラニリドの鳥類への影響は認められなかった。

表 2.6-1：ブロフラニリドの鳥類への影響試験の結果概要

生物種	1 群当りの 供試数	投与方法	投与量	結果	観察された症状
コリン ウズラ	雄 5、雌 5	強制経口 投与	0、2,000 mg/kg 体重	LD ₅₀ : >2,000 mg/kg 体重 NOEL : 2,000 mg/kg 体重	なし
	30	5 日間 混餌投与	0、5,000 ppm	LC ₅₀ : >5,000 ppm	なし
マガモ	雄 5、雌 5	強制経口 投与	0、2,000 mg/kg 体重	LD ₅₀ : >2,000 mg/kg 体重 NOEL : 2,000 mg/kg 体重	なし
	30 (5,000 ppm 群) 20 (0 ppm 群)	5 日間 混餌投与	0、5,000 ppm	LC ₅₀ : >5,000 ppm	一時的な摂餌量の低下、 体重減少

2.6.2 水生生物への影響

2.6.2.1 原体の水産動植物への影響

ブロフラニリド原体を用いて実施した魚類急性毒性試験、ミジンコ類急性遊泳阻害試験及び藻類生長阻害試験の報告書を受領した。

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

魚類

魚類急性毒性試験 [i] (コイ)

コイを用いた魚類急性毒性試験が実施され、96 hLC₅₀ >494 g/L であった。

表 2.6-2：コイ急性毒性試験結果

被験物質	原体						
供試生物	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) 20 尾/群						
暴露方法	半止水式 (暴露開始 24 時間毎に換水)						
暴露期間	96 h						
設定濃度 (µg/L) (有効成分換算値)	0	75	150	300	600	1,200	
実測濃度 (µg/L) (時間加重平均値、有効成分換算値)	0	49	95	125	239	494	
死亡数/供試生物数 (96 h 後; 尾)	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	
助剤	DMF 0.1 mL/L						
LC ₅₀ (µg/L)	>494 (実測濃度 (有効成分換算値) に基づく)						

魚類急性毒性試験 [ii] (ブルーギル)

ブルーギルを用いた魚類急性毒性試験が実施され、96 hLC₅₀=246 µg/L であった。

表 2.6-3 : ブルーギル急性毒性試験結果

被験物質	原体						
供試生物	ブルーギル (<i>Lepomis macrochirus</i>) 20 尾/群						
暴露方法	半止水式 (暴露開始 24 時間毎に換水)						
暴露期間	96 h						
設定濃度 (µg/L) (有効成分換算値)	0	75	150	300	600	1,200	
実測濃度 (µg/L) (時間加重平均値、有効成分換算値)	0	50	95	158	290	563	
死亡数/供試生物数 (96 h 後; 尾)	0/20	0/20	0/20	0/20	15/20	20/20	
助剤	DMF 0.1 mL/L						
LC ₅₀ (µg/L)	246 (95 % 信頼限界 158-290) (実測濃度 (有効成分換算値) に基づく)						

魚類急性毒性試験 [iii] (ニジマス)

ニジマスを用いた魚類急性毒性試験が実施され、96 hLC₅₀=359 µg/L であった。

表 2.6-4 : ニジマス急性毒性試験結果

被験物質	原体						
供試生物	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) 20 尾/群						
暴露方法	半止水式 (暴露開始 24 時間毎に換水)						
暴露期間	96 h						
設定濃度 (µg/L) (有効成分換算値)	0	75	150	300	600	1,200	
実測濃度 (µg/L) (時間加重平均値、有効成分換算値)	0	46	90	132	260	649	
死亡数/供試生物数 (96 h 後; 尾)	0/20	0/20	0/20	0/20	3/20	20/20	
助剤	DMF 0.1 mL/L						
LC ₅₀ (µg/L)	359 (95 % 信頼限界 260-649) (実測濃度 (有効成分換算値) に基づく)						

甲殻類等

ミジンコ類急性遊泳阻害試験 [i] (オオミジンコ)

オオミジンコを用いたミジンコ類急性遊泳阻害試験が実施され、48 hEC₅₀>332 µg/L であった。

表 2.6-5 : オオミジンコ急性遊泳阻害試験結果

被験物質	原体						
供試生物	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) 20 頭/群						
暴露方法	半止水式 (暴露開始 24 時間毎に換水)						
暴露期間	48 h						
設定濃度 (µg/L) (有効成分換算値)	0	25	50	100	200	400	
実測濃度 (µg/L) (時間加重平均値)	0	21	39	68	147	332	
遊泳阻害数/供試生物数 (48 h 後 ; 頭)	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	
助剤	DMF 0.1 mL/L						
EC ₅₀ (µg/L)	>332 (実測濃度 (有効成分換算値) に基づく)						

ユスリカ幼虫急性遊泳阻害試験 [ii] (セスジユスリカ)

セスジユスリカを用いたユスリカ幼虫急性遊泳阻害試験が実施され、48 hEC₅₀=0.16 µg/L であった。

表 2.6-6 : ユスリカ幼虫急性遊泳阻害試験結果

被験物質	原体							
供試生物	セスジユスリカ (<i>Chironomus yoshimatsui</i>) 20 頭/群							
暴露方法	止水式							
暴露期間	48 h							
設定濃度 (µg/L) (有効成分換算値)	0	0.019	0.043	0.094	0.21	0.45	1.0	
実測濃度 (µg/L) (時間加重平均値、有効成分換算値)	0	0.017	0.034	0.068	0.17	0.33	0.72	
遊泳阻害数/供試生物数 (48 h 後 ; 頭)	0/20	0/20	0/20	5/20	11/20	13/20	20/20	
助剤	DMF 0.1 mL/L							
EC ₅₀ (µg/L)	0.16 (95 % 信頼限界 0.12-0.22) (実測濃度 (有効成分換算値) に基づく)							

藻類

藻類生長阻害試験 [i] (ムレミカヅキモ)

Pseudokirchneriella subcapitata を用いた藻類生長阻害試験が実施され、72 hErC₅₀>710 µg/L であった。

表 2.6-7：藻類生長阻害試験結果

被験物質	原体					
供試生物	<i>P. subcapitata</i> 初期生物量 1.0×10^4 cells/mL					
暴露方法	振とう培養					
暴露期間	96 h					
設定濃度 ($\mu\text{g/L}$)	0	63	130	250	500	1,000
実測濃度 ($\mu\text{g/L}$) (時間加重平均値)	0	54	120	210	420	710
72 h 後生物量 ($\times 10^4$ cells/mL)	280	281	283	279	251	252
0-72 h 生長阻害率(%)		0	-1	1	11	10
助剤	DMF 0.1 mL/L					
ErC ₅₀ ($\mu\text{g/L}$)	>710 (実測濃度 (有効成分換算値) に基づく)					

2.6.2.2 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準

2.6.2.2.1 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/broflanilide.pdf>) を以下に転記する。(本項未まで)

水産動植物の被害防止に係る登録保留基準値

各生物種の LC₅₀、EC₅₀ は以下のとおりであった。

魚類 [i] (コイ急性毒性)	96 hLC ₅₀	>	494 $\mu\text{g/L}$
魚類 [ii] (ブルーギル急性毒性)	96 hLC ₅₀	=	246 $\mu\text{g/L}$
魚類 [iii] (ニジマス急性毒性)	96 hLC ₅₀	=	359 $\mu\text{g/L}$
甲殻類等 [i] (オオミジンコ急性遊泳阻害)	48 hEC ₅₀	>	332 $\mu\text{g/L}$
甲殻類等 [ii] (ユスリカ幼虫急性遊泳阻害)	48 hEC ₅₀	=	0.16 $\mu\text{g/L}$
藻類 [i] (ムレミカヅキモ生長阻害)	72 hErC ₅₀	>	710 $\mu\text{g/L}$

魚類急性影響濃度 (AECf) については、最小である魚類 [ii] の LC₅₀ (246 $\mu\text{g/L}$) を採用し、3 種 (3 上目 3 目 3 科) 以上の生物種試験が行われた場合に該当することから、不確実係数は通常の 10 ではなく、3 種の生物種のデータが得られた場合に使用する 4 を適用し、LC₅₀ を 4 で除した 61.5 $\mu\text{g/L}$ とした。

甲殻類等急性影響濃度 (AECd) については、甲殻類等 [ii] の EC₅₀ (0.16 $\mu\text{g/L}$) を採用し、不確実係数 10 で除した 0.016 $\mu\text{g/L}$ とした。

藻類急性影響濃度 (AECa) については、藻類 [i] の ErC₅₀ (>710 $\mu\text{g/L}$) を採用し、>710 $\mu\text{g/L}$ とした。

これらのうち最小の AECd より、登録保留基準値は 0.016 $\mu\text{g/L}$ とする。

2.6.2.2.2 水産動植物被害予測濃度と農薬登録保留基準値の比較

水田以外の使用について申請されている使用方法に基づき算定した水産動植物被害予測濃度（水産 PEC_{tier1}）の最大値は、 $3.0 \times 10^4 \mu\text{g/L}$ （2.5.3.3 参照）であり、農薬登録保留基準値 $0.016 \mu\text{g/L}$ を下回っている。

2.6.2.3 製剤の水産動植物への影響

ブロフレア SC（プロフラニリド 5.0%水和剤）及びブロフレア 20SC（プロフラニリド 20%水和剤）を用いて実施した魚類急性毒性試験、ミジンコ類急性遊泳阻害試験及び藻類生長阻害試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-8 に示す。

表 2.6-8：プロフラニリド製剤の水産動植物への影響試験の結果概要

被験物質	試験名	生物種	暴露方法	水温(°C)	暴露期間 (h)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ (mg/L)
ブロフレア SC	魚類急性毒性	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	止水	21.3~22.4	96	>1,000 (LC ₅₀)
	ミジンコ類急性遊泳阻害	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	止水	20.0~20.9	48	>1,000 (EC ₅₀)
	藻類生長阻害	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	振とう培養法	22.1~22.7	72	>1,000 (ErC ₅₀)
ブロフレア 20SC	魚類急性毒性	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	止水	21.3~22.2	96	>1,000 (LC ₅₀)
	ミジンコ類急性遊泳阻害	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	止水	20.2~20.9	48	>1,000 (EC ₅₀)
	藻類生長阻害	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	振とう培養法	22.1~22.7	72	>1,000 (ErC ₅₀)

プロフラニリドは GABA 受容体に作用する殺虫剤であり、原体を用いたユスリカ幼虫急性遊泳阻害試験が提出されている。その結果（2.6.2.1 参照）、甲殻類等の中でユスリカ幼虫に最も高い感受性が認められたことから、製剤についてユスリカ幼虫と同等の感受性を示す可能性のあるミジンコ類以外の甲殻類（エビ等）への影響を審査するため、原体のユスリカ幼虫への半数影響濃度（EC₅₀） $0.16 \mu\text{g/L}$ から製剤の EC₅₀ を推定した。その結果、ブロフレア SC では 0.0032 mg/L 、ブロフレア 20SC では 0.0008 mg/L であった。

ブロフレア SC

農薬使用ほ場の近隣にある河川等に流入した場合の水産動植物への影響を防止する観点から、ほ場からの流出水中の製剤濃度 3 mg/L （最大使用量 $150 \text{ mL}/10 \text{ a}$ （キャベツ等）、水量 $50,000 \text{ L}$ （面積 10 a 、水深 5 cm 相当））と製剤（ブロフレア SC）の水産動植物の LC₅₀ 又は EC₅₀ との比（LC₅₀ 又は EC₅₀/製剤濃度）を算定した。その結果、魚類において 0.1 を、藻類において 0.01 を超えており、甲殻類において 0.01 を下回っていたことから、甲殻類に対する注意事項が必要であると判断した。

甲殻類の EC₅₀ が 1.0 mg/L 以下であったことから、容器等の洗浄及び処理に関する注意事項

が必要であると判断した。

プロフレア 20SC

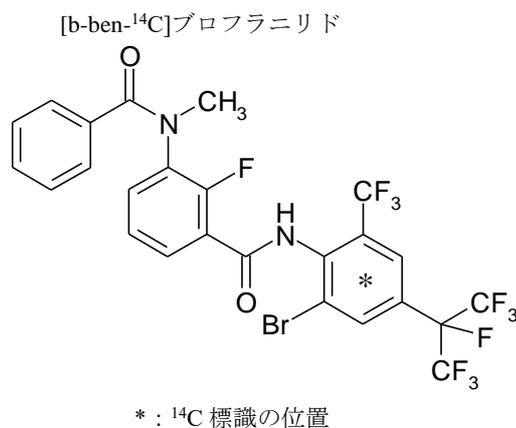
農薬使用ほ場の近隣にある河川等に流入した場合の水産動植物への影響を防止する観点から、ほ場からの流出水中の製剤濃度 0.75 mg/L (最大使用量 37.5 mL/10 a (キャベツ)、水量 50,000 L (面積 10 a、水深 5 cm 相当)) と製剤 (プロフレア 20SC) の水産動植物の LC₅₀ 又は EC₅₀ との比 (LC₅₀ 又は EC₅₀/製剤濃度) を算定した。その結果、魚類において 0.1 を、藻類において 0.01 を超えており、甲殻類において 0.01 を下回っていたことから、甲殻類に対する注意事項が必要であると判断した。

甲殻類の EC₅₀ が 1.0 mg/L 以下であったことから、容器等の洗浄及び処理に関する注意事項が必要であると判断した。

2.6.2.4 生物濃縮性

アニリンのベンゼン環の炭素を ¹⁴C で均一に標識したプロフラニド (以下「[b-ben-¹⁴C]プロフラニド」という。) を用いて実施した生物濃縮性試験の報告書を受領した。

放射性物質濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はプロフラニド換算で表示した。



ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*) を用いて、流水式装置により、[b-ben-¹⁴C]プロフラニドの高濃度処理区 (10 µg/L) 及び低濃度処理区 (1.0 µg/L) を設定し、取込期間 28 日間及び排泄期間 10 日間の試験を実施した。水は毎日、魚体は取込開始 1、3、7、14、21 及び 27 日後並びに排泄開始 1、3、7 及び 10 日後に採取した。

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

魚体と同日に採取した水は酢酸エチルで抽出し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で放射性物質を定量及び同定した。

魚体は可食部と非可食部に分画し、アセトニトリル及びアセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で超音波抽出後、混合し、HPLC で放射性物質を定量及び同定した。

取込期間における水及び魚体中の総放射性物質、ブロフラニリド及び代謝物濃度を表 2.6-9 に示す。

取込期間における総放射性物質の平均水中濃度は高濃度処理区で 9.5 µg/L、低濃度処理区で 0.95 g/L であった。魚体中の総放射性物質は高濃度処理区で取込開始 7 日後以降、低濃度処理区で取込開始 14 日後以降に定常状態となり、定常状態における平均魚体中濃度はそれぞれ 2,530 µg/kg 及び 349 µg/kg、生物濃縮係数 (BCF_{ss}) はそれぞれ 266 及び 367 であった。

取込期間におけるブロフラニリドの平均水中濃度は高濃度処理区で 8.6 µg/L、低濃度処理区で 0.90 g/L であった。魚体中のブロフラニリドは高濃度処理区で取込開始 7 日後以降、低濃度処理区で取込開始 14 日後以降に定常状態となり、定常状態における平均魚体中濃度はそれぞれ 893 µg/kg 及び 112 µg/kg、BCF_{ss} はそれぞれ 102 及び 123 であった。

定常状態 (高濃度処理区 7~27 日、低濃度処理区 14~27 日) における代謝物 B の平均魚体中濃度は高濃度処理区で 1,508 µg/kg、低濃度処理区で 209 µg/kg であり、ブロフラニリドよりも高く、魚体中に取り込まれたブロフラニリドは速やかに分解され、代謝物 B になると考えられた。このため、ブロフラニリドの水中平均濃度及びブロフラニリド+代謝物 B の魚体中平均濃度を用いて、ブロフラニリド+代謝物 B の BCF_{ss} を算定した結果、高濃度処理区で 279、低濃度処理区で 357 であった。

表 2.6-9: 取込期間における水及び魚体中の総放射性物質、ブロフラニリド及び代謝物濃度

高濃度処理区 (10 µg/L)								
取込期間(日)		0	1	3	7	14	21	27
水中濃度 (µg/L)	総放射性物質*	9.4	9.4	9.4	9.5	9.5	9.5	9.5
	ブロフラニリド	8.5	9.1	8.1	8.8	8.5	7.8	9.1
魚体中濃度 (µg/kg)	総放射性物質	—	950	1,990	2,450	2,780	2,600	2,300
	ブロフラニリド	—	505	853	898	909	984	782
	代謝物 B	—	362	1,010	1,390	1,760	1,450	1,430
低濃度処理区 (1 µg/L)								
取込期間(日)		0	1	3	7	14	21	27
水中濃度 (µg/L)	総放射性物質*	1.0	0.94	0.94	0.94	0.96	0.95	0.95
	ブロフラニリド	0.99	0.74	0.91	0.83	0.95	0.90	0.98
魚体中濃度 (µg/kg)	総放射性物質	—	31	141	282	352	406	289
	ブロフラニリド	—	11	59	109	117	131	89
	代謝物 B	—	16	74	158	206	238	184

—: 試料採取せず

*: 取込開始 0 日からの経過期間中の平均濃度

排泄期間において、水中に放射性物質は検出されなかった。

排泄期間における魚体中の総放射性物質、ブロフラニリド及び代謝物濃度を表 2.6-10 に示す。

魚体中の放射性物質は排泄開始 1 日後には約 50%、7 日後には 95%以上が排泄された。魚

体中のブロフラニリドは速やかに分解され、主に代謝物 B として排泄されると考えられた。

表 2.6-10: 排泄期間における魚体中の総放射性物質、ブロフラニリド及び代謝物濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

高濃度処理区 (10 $\mu\text{g}/\text{L}$)				
排泄期間(日)	1	3	7	10
総放射性物質	1,210	449	93	49
ブロフラニリド	144	15	NA	NA
代謝物 B	994	400	NA	NA
低濃度処理区 (1 $\mu\text{g}/\text{L}$)				
排泄期間(日)	1	3	7	10
総放射性物質	176	115	10	8
ブロフラニリド	25	1	NA	NA
代謝物 B	139	104	NA	NA

NA : 分析せず (総放射性物質濃度が低いため)

2.6.3 節足動物への影響

2.6.3.1 ミツバチ

ブロフラニリド原体を用いて実施した急性毒性 (経口及び接触) 試験の報告書を受領した。結果概要を表 2.6-14 に示す。

試験の結果、ミツバチへの影響が認められたことから、ブロフラニリドのミツバチへの影響を回避するための注意事項が必要であると判断した。

表 2.6-14 : ブロフラニリドのミツバチへの影響試験の結果概要

試験名	供試生物	供試虫数	供試薬剤	投与量 ($\mu\text{g ai}/\text{頭}$)	48 h 累積死亡率 (%)	48hLD ₅₀ ($\mu\text{g ai}/\text{頭}$)
急性毒性 (経口)	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) 成虫	1区 10頭 3反復	原体	0.0039	3.3	0.0163
				0.0065	3.3	
				0.0108	10.0	
				0.018	56.7	
				0.030	96.7	
急性毒性 (接触)				0.0019	3.3	0.0101
				0.0037	0.0	
				0.0075	6.7	
				0.015	96.7	
				0.030	100.0	

2.6.3.2 蚕

ブロフラニリド原体を用いて実施した急性毒性 (経口) 試験の報告書を受領した。結果概要を表 2.6-15 に示す。

試験の結果、蚕に対して影響が認められたことから、ブロフラニリドの蚕への影響を回避するための注意事項が必要であると判断した。

表 2.6-15 : プロフラニリドの蚕への影響試験の結果概要

試験名	供試生物	供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果
急性毒性 (経口)	蚕 朝日×東海 (<i>Bombyx mori</i>) 4 齢起蚕	1 区 20 頭 3 反復	原体	25 ppm の希釈液に桑葉を浸漬、風乾し、4 日間給餌。生死及び一般状態を観察し、5 齢脱皮率を調査。	脱皮率(4 d) 無処理区 : 100 % 処理区 : 0 % 死亡率(4 d) 無処理区 : 0 % 処理区 : 100 %

2.6.3.3 天敵昆虫等

プロフラニリド原体を用いて実施したニッポンクサカゲロウ、キイロタマゴバチ、タイリクヒメハナカメムシ及びウヅキコモリグモの急性毒性（接触）試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-16 に示す。試験の結果、ニッポンクサカゲロウ、キイロタマゴバチ及びタイリクヒメハナカメムシへの影響が認められた。

表 2.6-16 : プロフラニリドの天敵昆虫等への影響試験の結果概要

試験	供試生物	供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果
急性 毒性 (接触)	ニッポンクサカゲロウ (<i>Chrysoperla nipponensis</i>) 幼虫	1 区 4 頭 10 反復	原体	25 ppm の希釈液を 1 cm ² 当たり 2 µL の割合で散布した ガラス板に供試生物 を間接触暴露	死亡率(4 d) 無処理区 : 2.5 % 処理区 : 30.0 %
	キイロタマゴバチ (<i>Trichogramma dendrolimi</i>) 成虫	1 区 15 頭以上 4 反復			死亡率(3 d) 無処理区 : 1.4 % 処理区 : 98.8 %
	タイリクヒメハナカメムシ (<i>Orius strigicollis</i>) 成虫	1 区 4 頭 8 反復			死亡率(5 d) 無処理区 : 6.3 % 処理区 : 65.6 %
	ウヅキコモリグモ (<i>Pardosa astrigera</i>)	1 区 10 頭 3 反復			死亡率(3 d) 無処理区 : 0 % 処理区 : 3.3 %

2.7 薬効及び薬害

2.7.1 薬効

(1) プロフレア SC

キャベツ、はくさい、だいこん、かぶ、ブロッコリー、カリフラワー、こまつな、チンゲンサイ、みずな、レタス、ねぎ、だいず、かんしょ及びきくについてプロフレア SC (プロフラニリド 5.0%水和剤) を用いて実施した薬効・薬害試験の報告書を受領した。

試験設計概要を表 2.7-1 に示す。

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

表 2.7-1: プロフレア SC の薬効・薬害試験設計概要

作物名	対象害虫	試験条件			試験数		
		希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用方法			
キャベツ	コナガ	2,000	0.0025	散布	6		
		4,000	0.0013		3		
	アオムシ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	ハスモンヨトウ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	ヨトウムシ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	オオタバコガ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	ウリバ類(タマキシンウリバ、イラクサシンウリバ)	2,000	0.0025		7		
		4,000	0.0013		3		
	ハイマダラノメカイ	2,000	0.0025		7		
		4,000	0.0013		3		
	はくさい	コナガ	2,000		0.0025	散布	6
			4,000		0.0013		3
		アオムシ	2,000		0.0025		6
			4,000		0.0013		3
ハスモンヨトウ		2,000	0.0025	6			
		4,000	0.0013	3			
ヨトウムシ		2,000	0.0025	6			
		4,000	0.0013	3			
オオタバコガ		2,000	0.0025	6			
		4,000	0.0013	3			
ハイマダラノメカイ		2,000	0.0025	6			
		4,000	0.0013	3			

作物名	対象害虫	試験条件			試験数		
		希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用方法			
だいこん	コナガ	2,000	0.0025	散布	6		
		4,000	0.0013		3		
	ヨトウムシ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	ハイマダラノメイガ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	キスジノミハムシ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	カブラハバチ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	アオムシ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	かぶ	コナガ	2,000		0.0025	散布	7
			4,000		0.0013		3
ブロッコリー	コナガ	2,000	0.0025	散布	6		
		4,000	0.0013		3		
	アオムシ	2,000	0.0025		7		
		4,000	0.0013		3		
	ハスモンヨトウ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	ヨトウムシ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	オオタバコガ	2,000	0.0025		6		
		4,000	0.0013		3		
	カリフラワー	コナガ	2,000		0.0025	散布	6
			4,000		0.0013		3
アオムシ		2,000	0.0025	7			
		4,000	0.0013	3			
こまつな	コナガ	2,000	0.0025	散布	2		
		4,000	0.0013		2		
	アオムシ	2,000	0.0025		3		
		4,000	0.0013		2		
	キスジノミハムシ	2,000	0.0025		2		
		4,000	0.0013		3		

作物名	対象害虫	試験条件			試験数
		希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用方法	
チンゲンサイ	コナガ	2,000	0.0025	散布	2
		4,000	0.0013		2
	アオムシ	2,000	0.0025		2
		4,000	0.0013		2
	キスジノミハムシ	2,000	0.0025		3
		4,000	0.0013		2
みずな	コナガ	2,000	0.0025	散布	2
		4,000	0.0013		2
	アオムシ	2,000	0.0025		2
		4,000	0.0013		2
	キスジノミハムシ	2,000	0.0025		2
		4,000	0.0013		2
レタス	ハスモンヨトウ	2,000	0.0025	散布	6
		4,000	0.0013		3
	ヨトウムシ	2,000	0.0025		6
		4,000	0.0013		3
	オオタバコガ	2,000	0.0025		6
		4,000	0.0013		3
	ウワバ類(タマキシンウバ、イラクサシンウバ)	2,000	0.0025		6
		4,000	0.0013		3
ねぎ	ネギコガ	2,000	0.0025	散布	6
		4,000	0.0013		3
	シロイモシヨトウ	2,000	0.0025		6
		4,000	0.0013		3
だいず	ハスモンヨトウ	2,000	0.0025	散布	7
		4,000	0.0013		3
	オオタバコガ	2,000	0.0025		6
		4,000	0.0013		3
かんしょ	ハスモンヨトウ	2,000	0.0025	散布	7
		4,000	0.0013		3
	ナカジロシタバ	2,000	0.0025		6
		4,000	0.0013		3
きく	ハスモンヨトウ	2,000	0.0025	散布	7
		4,000	0.0013		3
	オオタバコガ	2,000	0.0025		6
		4,000	0.0013		3

*: 有効成分濃度

(2) プロフレア 20SC

キャベツについてプロフレア 20SC (プロフラニリド 20.0%水和剤) を用いて実施した薬効・薬害試験の報告書を受領した。

試験設計概要を表 2.7-2 に示す。

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

表 2.7-2: プロフレア 20SC の薬効・薬害試験設計概要

作物名	対象害虫	試験条件			試験数
		希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用方法	
キャベツ	ハスモンヨトウ	8,000	0.0025	散布	7
		16,000	0.0013		4

*: 有効成分濃度

2.7.2 対象作物への薬害

(1) プロフレア SC

プロフレア SC について、表 2.7-1 に示した薬効・薬害試験において薬害は認められなかった。

キャベツ、はくさい、だいこん、かぶ、ブロッコリー、カリフラワー、こまつな、チンゲンサイ、みずな、リーフレタス、レタス、ねぎ、だいず、かんしょ及びきくについて、プロフレア SC を用いて実施した限界薬量薬害試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.7-3 に示す。限界薬量薬害試験の結果、薬害は認められなかった。

以上から、申請作物に対する薬害について問題がないことを確認した。

表 2.7-3: プロフレア SC の限界薬量薬害試験結果概要

作物名	試験場所 実施年度	試験条件				結果
		希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用時期	使用方法	
キャベツ	千葉 H27	1,000	0.005	3-4 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025			
	滋賀 H27	1,000	0.005	結球始期		
		2,000	0.0025			
はくさい	千葉 H27	1,000	0.005	5-6 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025			
	滋賀 H26	1,000	0.005	2 葉期		
		2,000	0.0025			
	滋賀 H27	1,000	0.005	結球始期		
		2,000	0.0025			
だいこん	千葉 H27	1,000	0.005	4-5 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025			
	滋賀 H26	1,000	0.005	2 葉期		
		2,000	0.0025			

作物名	試験場所 実施年度	試験条件				結果
		希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用時期	使用方法	
かぶ	千葉 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	5 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H26	1,000 2,000	0.005 0.0025	3 葉期		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	2 葉期		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
ブロッコリー	千葉 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	3 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H26	1,000 2,000	0.005 0.0025	2.5-3 葉期		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	花蕾形成初期		いずれの試験区も花蕾及び茎葉に葉害は認められなかった。
カリフラワー	千葉 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	3-4 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H26	1,000 2,000	0.005 0.0025	3-3.5 葉期		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
こまつな	千葉 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	4-5 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H26	1,000 2,000	0.005 0.0025	3 葉期		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
チンゲンサイ	千葉 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	5-6 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H26	1,000 2,000	0.005 0.0025	3 葉期		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
みずな	千葉 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	6 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H26	1,000 2,000	0.005 0.0025	草丈 15cm		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
リーフレタス	千葉 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	3-4 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	2 葉期		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
レタス	千葉 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	4-5 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H26	1,000 2,000	0.005 0.0025	2 葉期		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
ねぎ	千葉 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	草丈 15cm	散布	いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H27	500 1,000 2,000	0.01 0.005 0.0025	草丈 20-40cm		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
だいず	千葉 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	草丈 25-30cm	散布	いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H26	1,000 2,000	0.005 0.0025	草丈 30cm		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
かんしょ	千葉 H27	1,000 2,000	0.005 0.0025	草丈 20-25cm	散布	いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。
	滋賀 H26	1,000 2,000	0.005 0.0025	草丈 50cm		いずれの試験区も茎葉に葉害は認められなかった。

作物名	試験場所 実施年度	試験条件				結果
		希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用時期	使用方法	
きく	千葉 H27	1,000	0.005	開花期	散布	いずれの試験区も花に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025			
	滋賀 H26	1,000	0.005	開花期		いずれの試験区も花に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025			

*：有効成分濃度

(2) プロフレア 20SC

プロフレア 20SC について、表 2.7-2 に示した薬効・薬害試験において薬害は認められなかった。

キャベツについて、プロフレア 20SC を用いて実施した限界薬量薬害試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.7-4 に示す。限界薬量薬害試験の結果、薬害は認められなかった。

以上から、申請作物に対する薬害について問題がないことを確認した。

表 2.7-4：プロフレア 20SC の限界薬量薬害試験結果概要

作物名	試験場所 実施年度	試験条件				結果
		希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用時期	使用方法	
キャベツ	千葉 H27	4,000	0.005	3-4 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		8,000	0.0025			
	滋賀 H27	4,000	0.005	2-2.5 葉期		いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		8,000	0.0025			

*：有効成分濃度

2.7.3 周辺農作物への薬害

(1) 漂流飛散による薬害

① プロフレア SC

いんげんまめ、きゅうり、たかな、なす及び稲について、プロフレア SC を用いて実施した漂流飛散による薬害試験を受領した。

結果概要を表 2.7-5 に示す。試験の結果、薬害は認められなかった。

以上から、漂流飛散による薬害について問題ないと判断した。

表 2.7-5：プロフレア SC の漂流飛散による薬害試験結果概要

作物名	試験場所 実施年度	試験条件				結果	
		希釈倍数 (倍)	処理濃度* (kg ai/hL)	処理時期	処理方法		
いんげんまめ	千葉 H27	1,000	0.005	草丈 30cm	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。	
		2,000	0.0025				
	滋賀 H27	1,000	0.005	2 葉期		散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025				
きゅうり	千葉 H27	1,000	0.005	3-4 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。	
		2,000	0.0025				
	滋賀 H27	1,000	0.005	1.5-2 葉期		散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025				

作物名	試験場所 実施年度	試験条件				結果
		希釈倍数 (倍)	処理濃度* (kg ai/hL)	処理時期	処理方法	
たかな	千葉 H27	1,000	0.005	4 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025			
	滋賀 H27	1,000	0.005	3.5-4 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025			
なす	千葉 H27	1,000	0.005	4 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025			
	滋賀 H27	1,000	0.005	草丈 150cm	散布	いずれの試験区も茎葉及び果実に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025			
稲	千葉 H27	1,000	0.005	2.5 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025			
	滋賀 H27	1,000	0.005	3 葉期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
		2,000	0.0025			

*: 有効成分濃度

② プロフレア 20SC

プロフレア 20SC の漂流飛散による薬害試験は、その組成及び使用方法からプロフレア SC の試験成績で評価可能と判断した。

このことから、漂流飛散による薬害について問題ないと判断した。

(2) 水田水の流出による薬害

プロフラニリドの用途は殺虫剤であるため、試験実施は不要と判断した。

(3) 揮散による薬害

プロフラニリドの用途は殺虫剤であるため、試験実施は不要と判断した。

2.7.4 後作物への薬害

ほ場土壌残留試験 (2.5.2.2 参照) におけるプロフラニリドの 50% 消失期 (DT₅₀) は畑地土壌では火山灰壤土で 29 日、沖積壤土で 25 日であり、100 日を超えないため、試験実施は不要と判断した。