

農薬専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたビフェナゼートに係る食品健康影響評価（平成 16 年 10 月 5 日厚生労働省発食安第 1005001 号）については、平成 16 年 10 月 13 日に開催された第 18 回農薬専門調査会（座長：鈴木勝士）において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. ビフェナゼートに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

第 18 回農薬専門調査会の審議結果（案）を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。その際、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）も合わせて公開する。

1) 募集期間

平成 16 年 11 月 25 日（木）開催の食品安全委員会（第 71 回会合）終了後、平成 16 年 12 月 22 日（水）までの 4 週間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

ビフェナゼートに係る食品健康影響評価に関する審議結果について(案)

平成 16 年 10 月 5 日付け厚生労働省発食安第 1005001 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会委員長に意見を求められたビフェナゼートに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

記

ビフェナゼートの一日摂取許容量を 0.01mg/kg 体重/日と設定する。

(案)

農薬評価書

ビフェナゼート

2004年11月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・ 目次	1
・ 検討の経緯	3
・ 食品安全委員会委員名簿	3
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
・ 要約	4
I. 評価対象農薬の概要	
1. 用途	5
2. 有機成分の一般名	5
3. 化学式	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
II. 試験結果概要	
1. ラットにおける動物体内運命試験	
(1) 吸収・分布・代謝・排泄 Ph- ¹⁴ C ビフェナゼート)	6
(2) 雌ラットにおける組織内濃度 Ph- ¹⁴ C ビフェナゼート)	7
(3) 血漿、赤血球及び脾臓中代謝物	8
(4) 吸収・分布・代謝・排泄 Car- ¹⁴ C ビフェナゼート)	9
(5) ラット門脈血漿中のビフェナゼート及び代謝物 B の分析	9
(6) ビフェナゼート及び代謝物 B のラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄	9
2. 植物体内運命試験	
(1) 温州みかん Ph- ¹⁴ C ビフェナゼート)	11
(2) 温州みかん Ph- ¹⁴ C ビフェナゼート及び Car- ¹⁴ C ビフェナゼート)	11
(3) オレンジ	11
(4) りんご	12
(5) なす	
①なす幼植物における代謝試験	13
②土壌処理のなすへの吸収、移行及び代謝	13
3. 土壌中運命試験	
(1) 好気的土壌運命試験 (日本土壌 :Ph- ¹⁴ C ビフェナゼート)	13
(2) 好気的土壌運命試験 (米国土壌)	14
(3) 好気的土壌運命試験 (日本土壌 :Car- ¹⁴ C ビフェナゼート)	14
(4) 嫌気性湛水底質運命試験	15
(5) 分解物 D の土壌吸着試験 (日本土壌)	15
(6) 土壌カラムリーチング試験 (米国土壌)	15

4. 水中運命試験	
(1) 加水分解試験①	16
(2) 加水分解試験②	16
(3) 光分解試験	16
(4) 水中光分解試験 (pH5 滅菌緩衝液)	16
(5) 自然水及び pH7 滅菌緩衝液における水中光分解	17
(6) 光分解試験 (代謝物 B)	17
5. 作物残留試験	17
6. 土壌残留試験	19
7. 急性毒性試験	19
8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	19
9. 亜急性毒性試験	
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)	19
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	20
(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	21
10. 慢性毒性試験及び発がん性試験	
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	21
(2) 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	22
(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)	22
11. 生殖発生毒性試験	
(1) 2 世代繁殖試験①	22
(2) 2 世代繁殖試験②	22
(3) 発生毒性試験 (ラット)	23
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	23
12. 遺伝毒性試験	23
13. 一般薬理試験	26
14. その他の毒性試験	
(1) ハイネツ小体確認試験	27
(2) 貧血確認試験	27
III. 総合評価	28
・ 別紙 1 :代謝物/分解物略称	32
・ 別紙 2 :作物残留試験成績	33
・ 別紙 3 :検査値等略称	35
・ 参照 試験一覧表	36

＜検討の経緯及び予定＞

2000 年 8 月 17 日 初回農薬登録
2003 年 10 月 9 日 農薬登録申請（適用拡大：イチゴ、イチジク）
2004 年 10 月 5 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1005001 号）（参照 1）
2004 年 10 月 7 日 食品安全委員会第 64 回会合（要請事項説明）（参照 2）
2004 年 10 月 13 日 農薬専門調査会第 18 回会合（参照 3）
2004 年 11 月 25 日 食品安全委員会第 71 回会合（報告）

＜食品安全委員会委員＞

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員＞

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬 真
太田敏博
小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林 真
平塚 明
吉田 緑

要約

ヒドラジン骨格を有する殺虫剤である「ビフェナゼート」(IUPAC: イソプロピル=2-(4-メトキシビフェニル-3-イル)ヒドラジノホルマート)について、各種毒性試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物代謝(ラット)、植物代謝(温州みかん、オレンジ、りんご、なす)、土壌代謝、加水分解、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(ラット、マウス)、亜急性毒性(マウス、ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値はイヌを用いた慢性毒性試験及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の 1.0mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

I 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤(殺ダニ剤)

2. 有効成分の一般名

和名：ビフェナゼート

英名：bifenazate (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：イソプロピル=2-(4-メトキシビフェニル-3-イル) ヒドラジノホルマート

英名：isopropyl 2-(4-methoxybiphenyl-3-yl)hydrazinoformate

CAS(No.149877-41-8)

和名：1-メチルエチル=2-(4-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-3-イル) ヒドラジノカルボキシレート

英名：1-methylethyl 2-(4-methoxy[1,1'-biphenyl]-3-yl)-hydrazinecarboxylate

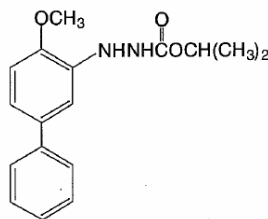
4. 分子式



5. 分子量

300.36

6. 構造式



7. 開発の経緯

ビフェナゼートは、1992年に米国ユニロイヤル社により発見されたヒドラジン骨格を有する殺虫剤(殺ダニ剤)であり、ハダニやサビダニに対し速効的な効果を示す。

ビフェナゼートは、米国、オーストラリア、韓国、アルゼンチン、チリ等で、果樹類、野菜類等に登録されており、我が国では2000年8月17日に果実、野菜、茶等を対象に初めて登録され、原体ベースで年間47.5トン(平成14農薬年度)輸入されている。(参照4)

また、2003年10月9日に日産化学工業株式会社(以下「申請者」という。)より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請がなされ、参照5～33、37～70の資料が提出されている。(参照5)

II. 試験結果概要

ビフェナゼートのビフェニルの A 環を ^{14}C で標識したもの (Ph- ^{14}C ビフェナゼート)、ヒドラジンカルボン酸エステル部分のカルボニル基炭素を ^{14}C で標識したもの (Car- ^{14}C ビフェナゼート)、ビフェナゼートのヒドラジン酸化体 (以下「アゾ体」又は「代謝物 B¹」という。) のビフェニルの A 環を ^{14}C で標識したもの (Ph- ^{14}C 代謝物 B) を用いて各種試験が実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合ビフェナゼートに換算した。(他の代謝試験も同様)

1. ラットにおける動物体内運命試験

(1) 吸収・分布・代謝・排泄 (Ph- ^{14}C ビフェナゼート)

Ph- ^{14}C ビフェナゼートを 10mg/kg 体重 (低用量)、1000mg/kg 体重 (高用量) の用量で単回強制経口投与し、ビフェナゼートの SD ラットを用いた吸収・分布・代謝・排泄試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移については、血漿中最高濃度到達時間 ($T_{\max}$) が低用量投与群で 5～6 時間、高用量投与群で 18～24 時間、血漿中放射能最高濃度 ($C_{\max}$) が低用量投与群で 5.6～6.4 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で 71～119 $\mu\text{g/g}$ 、消失半減期 ($T_{1/2}$) が低用量投与群で 12～13 時間、高用量投与群で 12～16 時間であった。

投与後 168 時間までの糞及び尿中排泄率はそれぞれ低用量投与群で投与放射能 (TAR) の 66% 及び 24～25%、高用量投与群でそれぞれ 82～83% TAR 及び 8～9% TAR であった。胆汁排泄率は、投与後 72 時間までで低用量投与群で 69～74% TAR、高用量投与群で 21～26% TAR であった。吸収率²は低用量投与群で 79～85% TAR、高用量投与で 22～29% TAR であった。性差は認められなかった。

単回投与における主要組織の残留放射能は表 1 に示すとおり。

表 1 単回投与における主要組織の残留放射能 ($\mu\text{g/g}$ 臓器)

投与条件		$T_{\max}$ 時付近※	投与 168 時間後
Ph- ^{14}C 低用量	雄	肝臓(7.61), 血漿 (6.39), 膀胱(5.04), 全血(4.09), 腎臓(3.96), 赤血球(3.40)	全ての組織で 0.42 以下
	雌	血漿 (4.83), 肝臓(4.71), 膀胱(4.12), 腎臓 (3.90), 全血 (3.78), 赤血球(2.61)	

¹ 代謝物の略称は別紙 1 を参照 (以下同じ)

² 吸収率 = 胆汁中排泄率 + 尿中排泄率

Ph- ¹⁴ C 高用量	雄	腸間膜脂肪(114), 血漿(105), 全血(81.2), 腎臓(73.6), 肝臓(66.8), 赤血球(57.4), 膀胱(57.4), 肺(36.0), 心臓(28.8), 脾臓(17.8)	赤血球(28.9), 脾臓(25.3), 全血(15.4), 肝臓(11.1), 腎臓(10.8), 心臓(4.86), 肺(4.49)
	雌	膀胱(73.1), 血漿(48.9), 全血(45.0), 赤血球(38.1), 肝臓(35.5), 腎臓(33.5), 肺(21.2), 心臓(16.6), 脾臓(9.86)	脾臓(68.2), 赤血球(47.2), 肝臓(18.0), 全血(14.8), 腎臓(14.6), 心臓(7.88), 肺(6.08)

※低用量：投与 6 時間後、高用量：投与 18 時間後

尿、糞及び胆汁中で認められた代謝物は表 2 に示すとおり。

表 2 尿、糞及び胆汁中における代謝物

投与条件及び排泄箇所		時間 (hr)	ビフェナゼート (%TAR)	代謝物 (%TAR)
Ph- ¹⁴ C 低用量 10mg/kg 体重	尿	0～96	N.D.	V(9.0～12), U(4.2～9.5), W(0.2～4.8)
	糞	0～96	4.8～7.2	R※(6.3～8.9), E(5.5～7.1), X(3.6～6.8), Y(2.4～5.6), B(4.2～5.0), その他(3.5 未満)
	胆汁	0～24	N.D.	E(17～20), F(17～19), R※(9.2～12.1), G, X 及び Y(7.6 未満)
Ph- ¹⁴ C 高用量 1000mg/kg 体重	尿	0～96	N.D.	U(4.4～5.4), その他(2.3 未満)
	糞	0～96	48～61	X(2.4～6.6), R(4.7～5.6), その他(2.1 未満)
	胆汁	0～72	0.4～0.6	R※(9.0～13.4), F, E, G 及び X(2.8 未満), Y(N.D.)

※代謝物 R：ビフェナゼートのグルクロン酸抱合体

ビフェナゼートは速やかなヒドラジン酸化（以下「アゾ化」という。）の後、O-脱メチル化、ベンゼン環の水酸化及びジアゾカルボン酸エステル側鎖の脱離による分子開裂及びグルクロン酸または硫酸抱合反応を受け体外に排泄され则认为られる。（参照 6）

（2）雌ラットにおける組織内濃度（Ph-¹⁴C ビフェナゼート）

Ph-¹⁴C ビフェナゼートを 1000mg/kg 体重（高用量）の用量で SD ラットの雌（一群各 2 匹）に単回強制経口投与し、雌ラットにおける組織内濃度（脾、血液、血漿、血球及び肝）の測定が実施された。

高用量投与群の雌の脾臓において、投与後 168 時間まで経時的に放射能濃度が増加し

たため（１．（１）参照）、脾臓及び投与 168 時間後の残留濃度が高い血液、血漿、血球及び肝臓についての組織内濃度が 30 日後まで調べられたところ、脾臓では 14 日後の 47 $\mu\text{g/g}$ を最高値として 21 日及び 30 日後にはそれぞれ 36 $\mu\text{g/g}$ 、13 $\mu\text{g/g}$ に減少し、その他については投与 1 日後が最高濃度となり、30 日後には肝臓で 1.3 $\mu\text{g/g}$ 、血液、血漿及び血球については検出限界以下に減少した。（参照 7）

（３）血漿、赤血球及び脾臓中代謝物

Ph-¹⁴C ビフェナゼートを 10mg/kg 体重（低用量）及び 200mg/kg 体重（高用量）の用量で単回強制経口投与し、SD ラットにおける組織（血漿、赤血球、脾）中の代謝物が分析された。

血漿、赤血球及び脾臓中の組織中残留濃度は、低用量投与群でそれぞれ 5.7～8.96、0.7～1.3 及び 0.6～1.2 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群でそれぞれ 45～68、10～12 及び 5.8～12 $\mu\text{g/g}$ であった。代謝物等の比率は表 3 に示すとおり。

表 3 血漿、赤血球及び脾臓中における代謝（試料中放射能に対する割合, %）

	低用量（投与 4 時間後）			高用量（投与 6 時間後）		
	血漿	赤血球	脾臓	血漿	赤血球	脾臓
酢酸エチル画分 ビフェナゼート	0.4～0.8	48～50	17～27	N.D.	35～36	45～49
E	55～59	N.D.	32～51	47～49	N.D.	27～28
X	0.2	25～28	9.0～12	N.D.	2.9～6.0	2.6～4.8
水画分	34～37	8.5～13	4.1	44～48	25～32	N.D.
抽出残渣	—	11～13	5.7～7.7	—	27～33	11

N.D.：検出されず —：該当なし

血漿中の中性水画分について酵素分解したところ、低及び高用量投与群でそれぞれ血漿中放射能の 84%及び 91%が代謝物 E として遊離したことから、血漿中代謝物の多くが E のグルクロン酸/硫酸抱合体であると考えられる。

赤血球では高用量投与群で水分画に赤血球中放射能の 25～32%、残渣に 27～33%認められたが、水画分はプロテアーゼ分解及び凍結乾燥／メタノール抽出を、残渣は酸性／アルカリ性下加熱加水分解を試みたが、いずれの処理においても放射能化合物はほとんど遊離しないことから、赤血球成分に強固に結合していると考えられる。また、Car-¹⁴C ビフェナゼートを高用量投与し 6 時間後に赤血球中の代謝物比率が分析されたところ、ビフェナゼートが赤血球中放射能の 85.4%、代謝物 X が 4.4%、水分画に 4.8%、残渣に 4.1%認められた。Ph-¹⁴C ビフェナゼート投与後の水画分及び抽出残渣比率（それぞれ約 30%）が Car-¹⁴C ビフェナゼート投与後よりも高いことから、Ph-¹⁴C ビフェナゼート投与後の赤血球中水画分及び抽出残渣中代謝物はカルボニル部位を有しないビフェニル代謝物に由来するものと考えられる。（参照 8～9）

(4) 吸収・分布・代謝・排泄 (Car-¹⁴C ビフェナゼート)

Car-¹⁴C ビフェナゼートを 10mg/kg 体重 (低用量)、1000mg/kg 体重 (高用量) の用量で単回強制経口投与し、ビフェナゼートの SD ラットを用いた吸収・分布・代謝・排泄試験が実施された。

投与 48 時間後までに低用量投与群では呼気中、糞中及び尿中にそれぞれ 36.8%TAR、48.2%TAR 及び 4.5%TAR が、高用量投与群では呼気中、糞中及び尿中にそれぞれ 4.9%TAR、85.8%TAR 及び 0.6%TAR が排泄された。

72 時間後の組織残留量は、肝臓において低用量投与群で 0.27µg /g、高用量投与群で 4.2µg /g であり最も組織内濃度が高かったが、他の組織での残留濃度は低く、組織残留性は認められなかった。

投与後 24 時間までの低及び高用量投与群における尿中への排泄は、ビフェナゼート及び代謝物ともに、ほとんど認められなかった。投与後 48 時間までの低用量投与群の糞中への排泄は、ビフェナゼートが 7.1%TAR、代謝物として X、Z がそれぞれ 7.4%TAR、5.9%TAR、その他の代謝物として Y、B 等が認められたが、いずれも 1.3%TAR 未満であった。投与後 48 時間までの高用量投与群の糞中への排泄は、ビフェナゼートが 77.0%TAR、代謝物として X、B、Z 及び Y 等が認められたが、いずれも 1.6%TAR 以下であった。

カルボニル部分は代謝分解により CO₂ となり、呼気中に排泄されと考えられる。(10 参照)

(5) ラット門脈血漿中のビフェナゼート及び代謝物 B の分析

ビフェナゼート又は代謝物 B を 10mg/kg 体重の用量で強制経口投与した SD ラットの門脈中の血漿を採取し、ビフェナゼート及び代謝物 B の分析が行われた。

ビフェナゼート投与 0.5～2 時間後にビフェナゼートと代謝物 B の合計にしめる代謝物 B の存在率 2%以上を示す試料が 18 試料中 6 試料認められた。これは、ラット体内でビフェナゼートから代謝物 B への変換を示していると考えられる。

代謝物 B 投与 1 時間後の門脈血漿中からビフェナゼート及び代謝物 B は認められなかった。これは、代謝物 B が腸管吸収時に分解されたためと考えられる。(参照 11)

(6) ビフェナゼート及び代謝物 B のラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄

Ph-¹⁴C ビフェナゼート又は Ph-¹⁴C 代謝物 B を 10mg/kg 体重の用量で強制経口投与し、ビフェナゼート及び代謝物 B の SD ラット (一群雄 2 匹) を用いた吸収、分布、代謝及び排泄試験が実施された。

ビフェナゼート及び代謝物 B の吸収、分布、代謝及び排泄の結果は表 4 に示すとおり。

ビフェナゼート投与の場合、血漿、肝及び脾からビフェナゼート及び代謝物 X (ベンゼン環の水酸化) が認められたことから、ビフェナゼートとして吸収されと考えられる。ビフェナゼートは、①N-抱合化又はベンゼン環水酸化 (X) に続く抱合体形成後、胆汁を介し糞中へ排泄、②アゾ化 (B) を経た脱メチル体 (Z) として糞中へ排泄、③ヒドラジンカルボン酸エステルの脱離により生成したビフェニル関連代謝物が抱合体形成後、尿及び糞中に排泄されと考えられる。

代謝物 B 投与の場合、アゾカルボン酸エステル部分を有する代謝物はほとんど認めら

れず、分子開裂が速やかに起こると考えられる。ビフェナゼートの場合と比べ、生成したビフェニル関連代謝物のうち G の生成比率が増加し、その抱合体が尿中に多く排泄されたことから、ビフェナゼート及び代謝物 B における尿及び糞の排泄比率に違いが生じたと考えられる。（参照 12）

表 4 ビフェナゼート及び代謝物 B の吸収、分布、代謝及び排泄

		ビフェナゼート	代謝物 B
排泄	糞中(%TAR) 0～72hr	62.8	44.3
	尿中(%TAR) 0～72hr	28.8	46.8
	胆汁中(%TAR) 0～24hr	55.4	22.9
血漿濃度推移	C _{max} (μg /g)	6.96	13.2
	T _{max} (hr)	5.77	5.81
	T _{1/2} (hr)	6.52	7.23
組織分布	6hr 後 (μg /g)	血漿(8.32)、肝(6.55)、血液(6.23)、副腎(3.61)、腎(3.51)、脂肪(2.95)及び肺(2.59)、その他 (1.7 未満)	
	72hr 後 (μg /g)	肝(0.72)、腎(0.34)、肺(0.18)、血液(0.17)、その他 (0.1 未満)	肝(0.28)、副腎(0.25)、腎(0.13)、血液(0.12)、その他(0.1 未満)
代謝	尿中 0～48hr	G のグルクロン酸又は硫酸抱合体 (10.6%TAR)、E の抱合体(2.0%TAR)	G のグルクロン酸又は硫酸抱合体 (20.7%TAR)
	糞中 0～72hr (代謝物Bは0～48hr)	Z (6.6%TAR) 、A (5.8%TAR) 、E 及び X(それぞれ 3.0%TAR 程度)、その他の代謝物 (2%TAR 未満)	D、G (それぞれ 4%TAR 程度)
	胆汁中 0～24hr	E のグルクロン酸又は硫酸抱合体 (11.6%TAR)、F、G、A、Y の抱合体(それぞれ 3～5%TAR 程度)、その他の代謝物 (2%TAR 未満)	G 及び E のグルクロン酸又は硫酸抱合 (それぞれ 7.5%TAR、3.6%TAR)
	血漿中 4hr 後	TRR=8.94μg/g：ビフェナゼート (0.5%TRR)、E (47.3%TRR)	TRR=11.3μg/g：ビフェナゼート (<0.1%TRR)、E(30.1%TRR)
	肝中 4hr 後	TRR=7.66μg/g：ビフェナゼート (5.3%TRR)、E(10%TRR)、X(5.6%TRR)	TRR=4.5μg/g：ビフェナゼート (1.3%TRR)、E(30.1%TRR)、G(9.3%TRR)
	脾中 4hr 後	TRR=1.37μg/g：ビフェナゼート (22.9% TRR)、E (26.8%TRR) 、X(7.0%TRR)	TRR=0.89μg/g：ビフェナゼート (0.3% TRR)、E(71.5%TRR)

2. 植物体内運命試験

(1) 温州みかん (Ph-¹⁴C ビフェナゼート)

Ph-¹⁴C ビフェナゼートを 5 年生の果実肥大後期～着色初期のみかん樹全面に 420g ai/ha で散布し、散布後 0、28、56、84 日後に検体として果実及び葉を採取し、ビフェナゼートの温州みかん (品種: *C. unshiu Marcovitch*) における代謝試験が実施された。

84 日後のみかん果実の総残留放射能 (TRR) は 0.28mg/kg で、その分布は果皮で 41%、果肉で 4.1%、表面洗浄液に 55%であった。果皮と表面洗浄液でビフェナゼートが 50%TRR(0.14mg/kg)、代謝物として D、B、H 及び C がいずれも 2.6%TRR 未満、果皮で水溶性物質が 3.3%TRR 認められた。果肉ではビフェナゼートが 0.42%TRR(0.001mg/kg)、水溶性物質が 2.6%TRR 認められたほか、代謝物はほとんど認められなかった (0.01%TRR 以下)。

84 日後のみかん葉の TRR は 16.5mg/kg で、そのうち表面洗浄液に 71%であり、みかん葉に処理された Ph-¹⁴C ビフェナゼートの浸透移行速度は果実より遅かった。葉における代謝は果実中と同様であり、葉と表面洗浄液でビフェナゼートが 55%TRR(9.15mg/kg)、代謝物として B、D、C 及び H が認められたがいずれも 3.4%TRR 未満であった。

ビフェナゼートはみかん果実において、代謝物 B 及び C に酸化され、代謝物 B はさらに D 及び H に代謝され、これらは水酸化ビフェニル誘導体やその一部は糖抱合体に変換され高極性の水溶性代謝物に代謝されるほか、植物体構成成分に取り込まれると考えられる。(参照 13)

(2) 温州みかん (Ph-¹⁴C ビフェナゼート及び Car-¹⁴C ビフェナゼート)

Ph-¹⁴C 及び Car-¹⁴C ビフェナゼートをみかん果実表面に処理し、14 日後に検体として果実を採取し、ビフェナゼートの温州みかんにおける代謝試験が実施された。

試験結果は表 5 に示すとおり標識位置による大きな違いは認められなかった。その他の代謝物は標識体間に差はなく、ただビフェニル部分のみを有する代謝物 D が微量検出された。ヒドラジンカルボン酸エステル部分のみの代謝物は認められなかった。(参照 14、9)

表 5 みかんにおける Ph-¹⁴C 及び Car-¹⁴C ビフェナゼートの代謝比較 (数値は TAR%)

	Ph- ¹⁴ C ビフェナゼート	Car- ¹⁴ C ビフェナゼート
表面洗浄液	76	81
果皮	18	9.5
果肉	<0.1	<0.1
表面洗浄液及び果皮中 ビフェナゼート	68	66
代謝物	B(2.0), D(<0.1)	B(1.6), D (<0.1)

(3) オレンジ

Ph-¹⁴C ビフェナゼートを 4 回目の結実期を迎えるオレンジ樹に 420g ai/ha (通常施用

区) 及び 2240g ai/ha (過剰施用区) となるように散布し、散布後 0、43、184、274、442 日に検体として成熟果実及び葉を採取し、ビフェナゼートのオレンジにおける代謝試験が実施された。

43 日後の成熟オレンジ果実の TRR は通常施用区で 0.35mg/kg、過剰施用区で 1.47mg/kg であった。通常処理区では、表面洗浄液中で 77.8%、果皮で 20.2%、果肉で 0.9%、ジュースで 1.2% であり、果皮と表面洗浄液ではビフェナゼートが 75%TRR(0.266mg/kg)、主要代謝物として B が 7.4%TRR(0.026mg/kg)、果肉及びジュースからはビフェナゼートのみが認められ、0.2%TRR(0.001mg/kg) 及び 0.7%TRR(0.003mg/kg) であった。微量代謝物として C、D 及び H が同定されたが、いずれも 1%TRR 未満であった。過剰施用区についても、通常施用区と同様の傾向が認められた。

施用されたビフェナゼートは大部分が果実表面に残留し、少量が緩やかに果実内部に浸透し、代謝物 B に酸化され、最終的に極性代謝物及び結合体残留物として存在すると考えられる。(参照 15)

(4) りんご

Ph-¹⁴C ビフェナゼートを 1987 年に移植したりんご樹(Granny Smith 種)に 420g ai/ha (通常施用区) 及び 2240g ai/ha (過剰施用区) となるように茎葉散布し、散布後 0、31、101 日後に検体として果実及び葉を採取し、ビフェナゼートのりんご樹における代謝試験が行われた。

101 日後の通常施用区の全果実における残留放射能及びその内容については表 6 に示すとおり。

表 6 101 日後の果実における残留放射能(通常施用区)

試料部位	残留放射能 (%)	ビフェナゼート (%TRR)	代謝物 (%TRR)
表面洗浄液	54.8	33.0	B(4.8), C 及び D(1.0 未満)
絞るかす	34.9	0.6	B(0.8), C 及び D(0.1 以下)
ジュース	10.4	0.1 未満	B, C 及び D (0.1 以下)

※果実全体の TRR は 0.088mg/kg (2 本の果樹から得られた値の平均値)

101 日後の通常施用区の葉では、TRR が 9.3mg/kg であり、ビフェナゼートと代謝物 B が認められた。

過剰施用区でも、残留放射能及びその内容については通常施用区と同様の傾向が認められたが、全果実中から微量代謝物として I が 0.3%TRR (0.001mg/kg) 認められた。

ビフェナゼートのりんご中への浸透はきわめて少量であり、果実中に浸透した少量のビフェナゼートは代謝物 B に酸化され、最終的に多数の極性産物及び結合体残留物へと広範に代謝されると考えられる。(参照 16)

(5) なす

①なす幼植物における代謝試験

Ph-¹⁴C ビフェナゼートをアセトニトリル溶液 200μg/ml に調製したもの 100μL を、6 葉期まで栽培したなす(品種：千両 2 号)の第 4 葉の表側に処理し、処理後 3、7、14 日後に処理葉、処理葉より上部、処理葉より下部及び根部を検体として、ビフェナゼートのなす幼植物における代謝試験が実施された。

14 日後の検体全体の TRR は 4.4mg/kg であり、処理葉の表面洗浄液画分で 71.7%、有機溶媒抽出画分で 15.5%、水画分及び残渣でそれぞれ 5.95%、11.7%認められた。また、処理葉以外の合計で 1.04%であったことから、処理葉からそれ以外の植物体へ移行するビフェナゼート及び代謝物の量は極めて少ないと考えられる。

14 日後の処理葉で、ビフェナゼートが 12.0%TRR (0.50mg/kg)、代謝物として B、K、C、G、D、F 及び少なくとも 8 種類の未知代謝物が認められたが、いずれも 6%TRR 未満であった。(参照 17)

②土壌処理後のなすへの吸収、移行及び代謝

Ph-¹⁴C ビフェナゼートを 100g ai/10a となるようになす(品種：千両 2 号)を栽培しているポットの土壌表面に灌注し、散布後 7、14、21、28 日後に検体として果実、へた、花、葉及び茎を採取し、土壌表面に落下したビフェナゼートのなすにおける吸収、移行及び代謝試験が実施された。

28 日後のなすにおける放射能濃度は果実中で 5.3μg/kg、葉及び茎で 52μg/kg、花で 12.9μg/kg といずれも 0.3%TAR 以下であり、なすの根からの土壌中のビフェナゼート及びその代謝物の地上部への移行は少ないと考えられる。なお、なす採取後の土壌には残留放射能が 72mg/kg 認められ、アセトニトリル、アセトニトリル塩酸抽出により 7.5%TAR が抽出された。抽出液からビフェナゼート、代謝物 B、D、H 及び E が認められた。(参照 18)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌運命試験 (日本土壌：Ph-¹⁴C ビフェナゼート)

好氣的土壌(軽埴土：静岡、滅菌及び非滅菌)において Ph-¹⁴C ビフェナゼートを、乾土当たり約 0.4mg/kg となるように均一に分布させて、25℃の暗条件下で 28 日間インキュベートし、ビフェナゼートの軽埴土における好気土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌において、抽出可能画分は添加直後の 99.6%TAR から 28 日後には 13.6%TAR に減少し、抽出残渣は 28 日後で 72.8%TAR となった。

施用直後でビフェナゼートは 85.0%TAR であり、0.5 時間後には 8.37%TAR に減少した。ビフェナゼートの分解に伴い、分解物 B が急速に増加し、0.5 時間後には 77.7%TAR と最高濃度に達した後、急速に分解し、28 日後には 1.19%TAR となった。分解物 D、H 及び J が 1 日後にそれぞれ 22.8%TAR、7.9%TAR 及び 5.59%TAR と最高濃度に達した後、28 日後にそれぞれ 1.93%TAR、0.84%TAR 及び 0.48%TAR に減少した。土壌から発生する放射性気体については、28 日後までに CO₂として 17.1%TAR 認められた。

半減期はビフェナゼートのみでは分解が急速であったため求められず、ビフェナゼート

と分解物 B を合わせたもので 8.6 時間、分解物 B で 8.0 時間、分解物 D で 5.2 日であった。

滅菌土壌において、抽出可能画分は添加直後の 102% TAR から 28 日後には 65.7% TAR に減少し、抽出残渣は 28 日後で 34.1% TAR となった。

滅菌土壌において、ビフェナゼートは施用直後で 93.8% TAR であり、0.5 時間後には 20.7% TAR に減少した。ビフェナゼートの分解に伴い、分解物 B が急速に増加し、施用直後の 4.6% TAR から 0.5 時間後には 73.5% TAR と最高濃度に達した後、速やかに分解し、28 日後には 34.6% TAR となった。非滅菌土壌と代謝物生成のパターンが類似していたが、全体的な分解速度は遅く、分解物 B の半減期は 12.6 日であった。分解物 D 及び H は施用直後から緩やかに増加し 14 日後には 8.59% TAR 及び 3.13% TAR 認められた。土壌から発生する放射性気体は認められなかった。

ビフェナゼートは主に非生物的な機構により分解物 B に酸化され、次いで主に生物的な反応により分解物 D に分解され、H や J を生成し、これらのビフェニル基を有する主要分解物はさらに微生物によって分解され、最終的に CO₂ に無機化されるか、腐食物質中に取り込まれるか、もしくは腐食物質自体に代謝されて結合性残留物となると考えられる。(参照 19)

(2) 好氣的土壌運命試験 (米国土壌)

好氣的土壌(砂壤土:米国)において Ph-¹⁴C ビフェナゼートを、乾土当たり約 0.4mg/kg となるように均一に分布させて、25±1°C の暗条件下で 28 日間インキュベートし、ビフェナゼートの砂壤土における好気土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌においては、施用直後でビフェナゼートは 93.2% TAR であり、0.5 時間後には 2.8% TAR に減少した。ビフェナゼートの分解に伴い分解物 B が急速に増加し、0.5 時間後には 92% TAR と最高濃度に達した後、急速に分解し、28 日後には 2.8% TAR となった。土壌から発生する放射性気体については、28 日後までに CO₂ として 1.1% TAR が認められた。

半減期はビフェナゼートで 0.5 時間未満、分解物 B で 7.3 時間、分解物 D で 60 日であった。

ビフェナゼートは分解物 B に酸化された後、芳香族ラジカル中間体に分解し、分解物 D を生成するほか、腐植質に取り込まれて結合性残留物を生成すると考えられる。(参照 20)

(3) 好氣的土壌運命試験 (日本土壌: Car-¹⁴C ビフェナゼート)

好氣的土壌(埴壤土:岩手)において Car-¹⁴C ビフェナゼートを土壌当たり 1.2mg/kg となるように均一に分布させて、25°C の暗条件下で 144 時間インキュベートし、Car-¹⁴C ビフェナゼートの土壌中運命試験が実施された。

ビフェナゼートは添加直後で 88.9% TAR、24 時間後で 2.38% TAR、144 時間後で 1% TAR 未満に減少した。5% TAR を超えて生成した分解物は B のみであった。

分解物 B は添加直後で 7.08% TAR、24 時間後で 5.50% TAR、144 時間後で 1.66% TAR と減少した。その他 9 種類以上の分解物が認められたが、3.10% TAR 以下であり、これらは経時的に減少した。残渣中放射能は添加直後で 0.15% TAR、24 時間後に 3.31% TAR

に増加した後、144 時間後には 2.14% TAR に減少したことから、ビフェナゼートあるいはカルボニル基を有する代謝物が土壤中に残留することは少ないと考えられる。CO₂ が 24 時間後までで 77.5% TAR、144 時間後までで 86.2% TAR 認められたことから、ビフェナゼートのカルボニル部分は土壤中ですやかに脱離し、CO₂ になると考えられる。(参照 21)

(4) 嫌気性湛水底質運命試験

米国オハイオ州の池より採取した表面水と低質の実験系（水／低質＝3：1）を窒素雰囲気中において嫌気状態とし、その水相に Ph-¹⁴C ビフェナゼートを約 1 mg/kg となるように添加した後、攪拌して水と底質に分布させ、25±1℃の暗条件下で 12 ヶ月インキュベートし、嫌気性湛水底質（米国底質土）における運命試験が実施された。

12 ヶ月後には可溶性画分は 47.2% TAR に減少し、結合性残留物は 51.5% TAR に増加した。CO₂ と揮発性物質は 12 ヶ月の試験期間中に少量(0.5% TAR 未満)認められた。

ビフェナゼートは、28 日後で 70.5% TAR、12 ヶ月後で 4.8% TAR が残存し、半減期は 77.9 日であった。分解物としては Z（B の脱メチル体）、E が認められ、それぞれ 8 ヶ月後、10 ヶ月後に最高濃度に達し 14.7% TAR、24.8% TAR であり、12 ヶ月後には 11.4% TAR 及び 21.6% TAR に減少した。

結合性残留物を酸加水分解したところ、分解物 E 等が認められたが、個別の放射能領域では 10% TRR 以下であった。有機物分画の中では放射能の多く（40% TAR）がフミンに認められた。

嫌気条件下で、ビフェナゼートはメチル基の脱離と N=N 結合の形成により、分解物 Z が生成し、分解物 E 又は底質の結合性残留物を生成したと考えられる。（参照 22）

(5) 分解物 D の土壌吸着試験（日本土壌）

ビフェナゼート及びその主要代謝物 B は土壌中の半減期が短いため、土壌中で比較的安定な主要分解物 D について、重植土、砂質植壤土、シルト質植壤土及び壤質砂土を用いて土壌吸着試験が実施された。

K=31～2518、K_{oc}=2793～19384 であった。分解物 D の土壌中での移動性は極めて小さいと考えられる。（参照 23）

(6) 土壌カラムリーチング試験（米国土壌）

米国 4 土壌（シルト質壤土、砂壤土×2、シルト質植壤土）を用いて土壌カラムリーチング試験が実施された。

内径 4.8cm×高さ 30cm の土壌カラムに 520g ai/ha の割合で Ph-¹⁴C ビフェナゼートを処理後、25±1℃の暗条件下、雨量換算 100mm/日で 5 日間溶出したところ、いずれの土壌カラムにおいても全溶出液中で 3% TAR 未満であり、放射能の多くは土壌カラムの 0～6cm 部分に存在したことから、ビフェナゼートの土壌中でのリーチング性は低いと考えられる。（参照 24）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

Ph-¹⁴C ビフェナゼートを pH4、7 及び 9 の滅菌緩衝液に 1mg/L となるように加えた後、25 及び 35℃でインキュベートし、ビフェナゼートの加水分解試験が実施された。

ビフェナゼートの半減期は pH4、25 及び 35℃でそれぞれ 21.5 日、13.1 日、pH7、25 及び 35℃で 50.7 時間、16.1 時間、pH9、25 及び 35℃で 50.7 時間、16.1 時間であり、主要分解物として B 及び J が認められた

加水分解反応は試験を行った全ての pH で 2 相性が認められ、試験の前半の分解速度は緩やかで、後半の分解速度が上昇する現象が観察された。(参照 25)

(2) 加水分解試験②

Ph-¹⁴C ビフェナゼートを pH4、5、7 及び 9 の滅菌緩衝液中、暗所、25℃でインキュベーションし、ビフェナゼートの加水分解試験が実施された。

pH4、5、7 及び 9 のそれぞれの半減期は 218 時間、130 時間、20 時間、1.6 時間、90% 分解時間は 504 時間、264 時間、28 時間、2.0 時間であった。分解過程は 2 相性を示し、第 1 相は緩やかに、第 2 相は速やかに進んだ。第 1 相では各 pH に共通の分解物 B、J 及び D が生成した。その他、10%を超えて認められた分解物は pH7 と 9 の緩衝液中で J の 2 量体であった。また、第 2 相では pH4 以外で H が 7% TAR 未満認められた。(参照 26)

(3) 水中光分解試験

Ph-¹⁴C ビフェナゼートを滅菌蒸留水及び河川水に濃度 1mg/L となるように加えた後、25℃で滅菌蒸留水については 12 時間、河川水については 2 時間キセノン光照射 (290 ~ 800nm の範囲で $450 \pm 10 \text{ W/m}^2$) し、ビフェナゼートの水中光分解試験が実施された。

半減期は光照射区で滅菌蒸留水が 4.8 時間、河川水が 0.2 時間、春期における東京 (北緯 35°) の太陽光換算でそれぞれ、21.8 時間及び 0.9 時間であり、暗所区で 12 時間以上及び 2 時間以上であった。

2 時間後の河川水中のビフェナゼートは 1.9% TAR であり、主要分解物として B が 72.3% TAR、その他の分解物 H、D 及び C は 2% TAR 未満であった。

12 時間後の滅菌蒸留水中のビフェナゼートは 5.0% TAR であり、主要分解物として B が 55.8% TAR、その他、分解物 WS-3 が 5.5% TAR、分解物 H、D 及び C は 3% TAR 未満であった。

光照射によりビフェナゼートは水中で速やかに消失し、B に光分解され、さらに D、C、H 及び WS-3 へと分解され则认为られる。(参照 27)

(4) 水中光分解試験 (pH5 滅菌緩衝液)

Ph-¹⁴C ビフェナゼートを pH5 の酢酸緩衝液に 1mg/L となるように加えた後、25℃、150 時間 (12 時間間隔) キセノンランプの疑似太陽光を照射し、ビフェナゼートの pH5 滅菌緩衝液における水中加水分解試験が実施された。

ビフェナゼートの半減期及び 90% 消失時間は光照射区で 17 時間及び 41 時間、暗所で

58 時間及び 96 時間であった。初期主分解物 B は、78 時間後最大の 54.3% TAR に達した後減衰した。分解物 B の半減期は光照射区で 41 時間、暗所で 43 時間であった。分解物 J 及び D は 24 時間後に 5.4% TAR 及び 3.5% TAR が認められた。分解物 J は 150 時間後に 15.8% TAR に増加した。D は 54 時間後に 13.1% TAR に増加し、150 時間後に 2.1% TAR に減衰した。H は徐々に増加して 150 時間後に 30.4% TAR に達した。CO₂ が 4% TAR 認められた。（参照 28）

(5) 自然水及び pH7 滅菌緩衝液における水中光分解

Ph-¹⁴C ビフェナゼートを濾過滅菌した自然水及び pH7 の緩衝液にそれぞれ 1mg/L となるように加えた後、25°C、12 時間キセノンランプの疑似太陽光を照射し、自然水及び pH7 滅菌緩衝液における水中光分解が実施された。

半減期及び 90% 消失時間は光照射区の自然水で 0.7 時間及び 2.5 時間、緩衝液で 9.8 時間及び 11.8 時間、暗所区の自然水で 9.9 時間及び 11.7 時間、緩衝液で 11.8 時間であった。なお、暗所区の 90% 消失時間は 12 時間照射で 40% TAR が残存したため計算しなかった。

自然水中及び緩衝液中の主要分解物として B が最大でそれぞれ 58.4% TAR (2 時間後) 及び 66% TAR (12 時間後)、D が 12.8% TAR (9 時間後)、2.8% TAR (12 時間後)、J が 11.7% TAR (4 時間後)、2.1% TAR (12 時間後)、H が 17.2% TAR (12 時間後) であった。CO₂ は投与 12 時間後までに、光照射区の自然水で 1.16% TAR、緩衝液で 0.40% TAR 認められた。（参照 29）

(6) 水中光分解試験（代謝物 B）

Ph-¹⁴C 代謝物 B を滅菌蒸留水及び河川水に濃度 1mg/L となるように加えた後、25°C で滅菌蒸留水については 48 時間、河川水については 5 時間キセノン光照射 (290~800nm の範囲で 450±10W/m²) し、分解物 B の水中光分解試験が実施された。

半減期は光照射区で滅菌蒸留水が 20.1 時間、河川水が 2.2 時間、春期における東京（北緯 35°）の太陽光換算でそれぞれ、91.5 時間及び 10.0 時間であり、暗所区で 43.0 時間及び 4.6 時間であった。

5 時間後の滅菌蒸留水中の分解物 B は 19.9% TAR であり、主要分解物として H が 5.2% TAR、その他ビフェナゼート、分解物 D 及び H がいずれも 5.0% TAR 未満、未知分解物が最大で 7.9% TAR 認められた。CO₂ が 5 時間後で 1.0% TAR 認められた。

48 時間後の滅菌蒸留水中の分解物 B は 17.6% TAR であり、主要分解物として D が 5.2% TAR、その他ビフェナゼート、分解物 C 及び H が認められたが、いずれも 5.0% TAR 未満であった。CO₂ が 48 時間後で 5.4% TAR 認められた。

光照射により分解物 B は水中で D、C、H 及び CO₂ に分解されと考えられる。（参照 30）

5. 作物残留試験

果実、野菜、及び茶を用いて、ビフェナゼート及び代謝物 B 又はその含量を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法は磨砕抽出、アスコルビン酸による還元、精製後、蛍光検出器付き HPLC で定量するものであるが、還元前に分離することによりビフェナ

ゼートと代謝物 B の個別定量も可能である。

ビフェナゼートで最高値は 800g ai/ha で 1 回散布し、最終散布後 7 日目に収穫した茶（荒茶）の 22.7mg/kg であったが、14 日目及び 21 日目には、それぞれ 0.78mg/kg 及び 0.05mg/kg と減衰した。代謝物 B は最高で、最終散布 7 日後の茶（荒茶）で 1.43 mg/kg（ビフェナゼートの 6.3%）検出された。（別紙 2）（参照 31～33）

作物残留試験の含量分析値を用いて、ビフェナゼート及びそのアゾ体（代謝物 B）を暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量を表 7 に示した。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からビフェナゼート及びそのアゾ体の含量が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

表 7 食品中より摂取されるビフェナゼート及びそのアゾ体の含量の推定摂取量（単位: µg/人/日）

作物名	残留値 (ppm)	国民平均		小児 (1~6 歳)		妊婦		高齢者 (65 歳以上)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
トマト	0.17	24.3	4.13	16.9	2.87	24.5	4.17	18.9	3.21
ナス	0.5	4	2	0.9	0.45	3.3	1.65	5.7	2.85
きゅうり	0.1	16.3	1.63	8.2	0.82	10.1	1.01	16.6	1.66
みかん	0.02	41.6	0.83	35.4	0.71	45.8	0.92	42.6	0.85
みかん以外 のかんきつ	0.3	2.7	0.81	1.7	0.51	3.7	1.11	2.5	0.75
りんご	0.72	35.3	25.4	36.2	26.1	30	21.6	35.6	25.6
なし	0.9	5.2	4.68	4.5	4.05	5.4	4.86	5.2	4.68
もも	0.01	0.5	0.01	0.7	0.01	4	0.04	0.1	0.00
すもも	0.15	0.2	0.03	0.1	0.015	1.4	0.21	0.2	0.03
おうとう	0.38	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04
イチゴ	1.11	0.3	0.33	0.4	0.44	0.1	0.11	0.3	0.33
ぶどう	0.93	5.8	5.39	4.4	4.09	1.6	1.49	3.8	3.53
その他の果実 (いちじく)	0.54	3.9	2.11	5.9	3.19	1.4	0.76	1.7	0.92
茶	0.54	3	1.62	1.4	0.756	3.5	1.89	4.3	2.32
合計			49.0		44.1		39.9		46.8

注) ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちビフェナゼート及びそのアゾ体の含量の最大値を用いた（参照 別紙 2）。

- ・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 34～36）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたビフェナゼートの推定摂取量（µg/人/日）
- ・その他のかんきつにはなつみかん、カボス、スダチが含まれるが、残留値の最も高かったカボスの 0.30mg/kg を用いた。
- ・スイカ及びメロンは全データが検出限界以下であったため摂取量の計量はしていない。
- ・その他の果実にはいちじくの残留値を用いた。

6. 土壌残留試験

火山灰埴壤土及び洪積埴壤土を用いて、ビフェナゼートと分解物 B の含量及び分解物 D を分析対象としたビフェナゼートの土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は各条件で表 8 のとおりであり、ビフェナゼートと分解物 B の含量としては 2 時間～2 日、分解物 D で 4～19 日、3 成分の合計では 5 時間～10 日であった。（参照 37）

表 8 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度※	土壌	ビフェナゼートと 分解物 B の含量	分解物 D	3成分合計
容器内試験	1.2mg/kg	火山灰埴壤土	2 日	12 日	10 日
		洪積埴壤土	2 日	4 日	3 日
圃場試験	1.2kg ai/ha	火山灰埴壤土	2 時間	7 日	5 時間
		洪積埴壤土	2 時間	19 日	5 時間

※容器内試験で純品、圃場試験で SC を使用

7. 急性毒性試験

ビフェナゼートの SD ラットを用い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、ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。急性経口 LD₅₀ はラットの雌雄で >4946mg/kg 体重、マウスの雌雄で >4946mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で >5000mg/kg 体重、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で >4.4mg/L であった。（参照 38～41）

代謝物 B 及び D について ICR マウス用いた急性経口毒性試験が実施された。

代謝物 B 及び D の急性経口 LD₅₀ は、ともに ICR マウスの雌雄で >5000mg/kg 体重であった。（参照 42～43）

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、ビフェナゼート原体の眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 44～45）

ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施されており、ビフェナゼート原体に軽度の皮膚感作性が認められた。（参照 46）

9. 亜急性毒性試験

（1）13 週間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄 10 匹）を用いた混餌（原体: 0、50、100、150 ppm）投与による 13 週間の亜急性毒性試験が実施された。

100ppm 以上投与群の雌で、脾での色素沈着の発生頻度及び程度の増加が認められた。
本試験における無毒性量は雄で 150ppm(24.0mg/kg 体重/日)、雌で 50ppm(10.3mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 47)

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、200、400 ppm) 投与による 13 週間の亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 9 に示すとおり。

なお、神経行動学的検査として投与 8 週及び 13 週に全動物を対象として、苦悶反応、旋回、振戦等の機能観察検査を実施したところ、検体投与と考えられる影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄で 40ppm (雄: 2.7mg/kg 体重/日、雌: 3.2mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 48)

表 9 ラット 13 週間亜急性毒性試験で認められた所見

400ppm 投与群	雄	体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数及びヘモグロビンの減少、脳(脳幹を含む)、脾、精巣 (精巣上体を含む) 及び腎体重比重量 (以下「比重量」という) 増加、肝及び脾の髄外造血亢進、肝クッパー細胞色素沈着
	雌	Ht ³ 減少、副腎比重量増加、赤脾髄色素沈着増加
200ppm 以上投与群	雌雄	小葉中心性肝細胞肥大
	雄	肝単細胞壊死、リンパ組織球性細胞浸潤、赤脾髄色素沈着増加、副腎皮質束状帯の空胞化
	雌	体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数及びヘモグロビンの減少、脳(脳幹を含む)、脾、腎及び肝比重量増加

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 40、400、1000 ppm) 投与による 13 週間の亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 10 に示すとおり。

本試験における無毒性量は雌雄で 40ppm (雄: 0.9mg/kg 体重/日、雌: 1.3mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 49)

³ 検査値等の略称は別紙 3 参照 (以下同じ)

表 10 イヌ 13 週間亜急性毒性試験で認められた所見

1000ppm 投与群	雌雄	体重増加抑制
	雄	網状赤血球数の増加、血漿中コレステロール及び ALP の増加、肝細胞の小葉中心性又はびまん性の肥大
400ppm 以上投与群	雌雄	赤血球数、ヘモグロビン及び Ht の減少、MCV、MCH 及び血小板数の増加、 β 1-グロブリン減少、肝比重量増加、クッパー細胞褐色色素沈着
	雄	尿の褐色化及びビリルビンの増加
	雌	摂餌量減少、網状赤血球数増加、肝細胞の小葉中心性又はびまん性の肥大

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 80、400、1000 mg/kg 体重) 投与による 21 日間の亜急性毒性試験が実施された。

剪毛・剃毛したラットの背部皮膚に、蒸留水で湿らせたビフェナゼート原体を塗布し、投与部位をガーゼで閉塞貼附し、6 時間後に投与部位を湯で洗浄した。

1000mg/kg 体重/日投与群の雌雄でヘモグロビン減少、脾比重量増加が、雄で体重増加抑制、血小板数増加、尿比重増加、副腎比重量増加、脾の髄外造血亢進が、雌で赤血球数及び Ht の減少、血漿中総ビリルビンの増加が認められた。

400mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で摂餌量減少が、雄で尿量減少が、雌で体重増加抑制、脾の髄外造血亢進が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄で 80mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 50)

10. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 40、400、1000 ppm) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

1000ppm 投与群の雄でヘモグロビン及び Ht 減少、血漿中 α 2-グロブリン増加が、雌で白血球数及びリンパ球数増加、肝比重量増加が認められた。

400ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制傾向、赤血球数減少、網状赤血球数、MCV、有核赤血球数及び血小板数増加、血漿中総ビリルビン増加、 β 1-グロブリン減少、尿の褐色化及びビリルビン増加、大腿骨、肋骨及び胸骨の骨髓過形成、腎の近位尿細管上皮褐色色素沈着、肝クッパー細胞内褐色色素沈着が、雄で摂餌量減少傾向、白血球数、分葉好中球数及びリンパ球数の増加が、雌で MCH 増加、ヘモグロビン及び Ht 減少が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄で 40ppm (雄: 1.0mg/kg 体重/日、雌: 1.1mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 51)

(2) 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、80、200 (雄)、160 (雌) ppm) 投与による 104 週間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

200ppm 投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中総コレステロール減少が、160ppm 投与群の雌でヘモグロビン及び Ht 減少、脾色素沈着の程度の増強が認められ、80ppm 以上投与群の雄で脾色素沈着の程度の増強が、雌で体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数の減少が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄で 20ppm (雄: 1.0mg/kg 体重/日、雌: 1.2mg/kg 体重/日) であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 52)

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、225 (雄)、175 (雌) ppm) 投与による 78 週間の発がん性試験が実施された。

225ppm 投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数減少、肝比重量増加が、175ppm 投与群の雌で肝比重量増加が、100ppm 投与群の雄で白血球及びリンパ球数減少、腎比重量減少が、雌で体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄で 10ppm (雄: 1.5mg/kg 体重/日、雌: 1.9mg/kg 体重/日) であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 53)

1 1. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験①

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、80、200 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、200ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制(P)、雌で脳、腎、脾、卵巣及び副腎比重量増加 (P 及び F₁) が、80ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制 (F₁) が、20ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制 (F₁) が認められた。

児動物ではビフェナゼート投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は親動物の雄で 20ppm(P 雄: 1.5mg/kg 体重/日、F₁雄: 1.7mg/kg 体重/日)、雌で 20ppm 未満 (P 雌: 1.7mg/kg 体重/日未満、F₁雌: 1.9mg/kg 体重/日未満)、児動物の雌雄で 200ppm(F₁雄: 15.3mg/kg 体重/日、F₁雌: 17.2mg/kg 体重/日、F₂雄: 17.4mg/kg 体重/日、F₂雌: 19.4mg/kg 体重/日)であると考えられる。繁殖に対する影響は認められない。(参照 54)

(2) 2 世代繁殖試験②

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、7.5、15、20ppm) 投与により、2 世代繁殖追加試験が実施された。本試験は 2 世代繁殖試験① (1 1. (1) 参照) で認められた親動物の 20ppm 投与群の F₁ 雌で認められた体重への影響を確認するために実施されたものである。

親動物では、20ppm 投与群の雄で肝及び精巣上体尾部比重量増加(P)、雌で胸腺比重量の増加(P)が認められた。体重への影響は認められなかった。

児動物ではビフェナゼート投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は親動物の雌雄で 15ppm(P 雄：1.1mg/kg 体重/日、P 雌：1.3mg/kg 体重/日、F₁雄：1.1mg/kg 体重/日、F₁雌：1.2mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 20ppm(F₁雄：1.5mg/kg 体重/日、F₁雌：1.7mg/kg 体重/日、F₂雄：1.5mg/kg 体重/日、F₂雌：1.7mg/kg 体重/日)であると考えられる。(参照 55)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6～15 日に強制経口 (原体：0、10、100、500 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、500mg/kg 体重/日投与群で、四肢の退色、糞量減少、膣からの褐色流出物が、100mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、鼻周囲の赤色汚れ・付着物が認められた。胎児ではビフェナゼート投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 10mg/kg 体重/日、胎児で 500mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 56)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

ニュージーランドホワイトウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7～19 日に強制経口 (原体：0、10、50、200 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。ビフェナゼート投与の影響は親動物、胎児ともに認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児で 200mg/kg 体重/日と考えられる。催奇形性は認められない。(参照 57)

12. 遺伝毒性試験

ビフェナゼートの細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来培養細胞(L5178Y)を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 肝不定期 DNA 合成(UDS) 試験、マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった。

従って、ビフェナゼートに遺伝毒性はないものと考えられる。(表 11) (参照 58～63)

表 11 遺伝毒性試験結果概要（ビフェナゼート原体）

試験	対象	投与量（mg/kg 体重）	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験（±S9）	<i>B. subtilis</i> H17, M45 株	陰性
	復帰突然変異試験（±S9）	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	陰性
	遺伝子突然変異試験（±S9）	マウスリンパ腫由来培養細胞(L5178Y)	陰性
	染色体異常試験（±S9）	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞株(CHO)	陰性
<i>in vivo</i>	肝 UDS 試験	SD ラット （一群雄 3 匹）	0、500、2000 (単回強制経口投与) 陰性
	小核試験	ICR マウス （一群雌雄各 5 匹）	雄：0、96、192、384 雌：0、50、100、200 (単回腹腔内投与) 陰性

注）±S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B に関して細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来培養細胞(L5178Y)を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験で S9mix 存在下の TA98 株で弱い陽性反応が認められたが、その他の試験は全て陰性であった。（表 12）

代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性反応が認められたが、マウスリンパ腫由来培養細胞(L5178Y)を用いた遺伝子突然変異試験で陰性であったこと及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験の結果が陰性であったことを考え合わせると、生体において問題となるような遺伝毒性が発現することはないものと考えられる。

代謝物 D に関しても細菌を用いた復帰突然変異試験が行われており、結果は陰性であった。（表 12）（参照 64～67）

表 12 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	投与量 (mg/kg 体重/日)	結果
B	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株		陽性 (+S9) TA98 株
	遺伝子突然変異試験 (±S9)	マウスリンパ腫由来培養 細胞(L5178Y)		陰性
	小核試験	ICR マウス (一群雄 5 匹)	0、164、260 (単回腹腔内投与)	陰性
D	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株		陰性

注) ±S9：代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9：代謝活性下系存在下

13. 一般薬理試験

マウス又はラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示すとおり。（参照 68）

表 13 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	結果概要
中 枢 神 経 系	一般状態	マウス	雄 3 雌 3	0, 320, 800,2000, 5000	5000	2000	興奮性症状と抑制性症状を混在した非特異的症状。雌 1 例 8 日に死亡。
	体重				800	320	軽度な減少、14 日までに回復
	一般状態	ラット	雄 5	0, 800, 2000, 5000	—	5000	影響なし
	体重				2000	800	軽度な減少、3 日までに回復
	体温				—	5000	影響なし
	ヘキソバルビ タル睡眠		マウス	雄 8	0, 3.28, 8.19,20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	20.5-320 2000-5000	8.19
循環器系 血圧・心拍数		ラット	雄 5	0,800, 2000, 5000	—	5000	影響なし
自律神経系 瞳孔径							
消化器系 小腸炭末輸 送能		マウス	雄 8	0, 128, 320,800 2000, 5000	800	320	炭末輸送能低下
骨格筋 握力		ラット	雄 5	0, 800, 2000,5000	—	5000	影響なし
血 液	溶血		雄 5	0, 320, 800, 2000, 5000			投与後 1 日に 測定した結果に おいて、影響なし
	凝固		雌 5	5000			

・検体はピフェナゼート原体を 0.5%CMC に懸濁したものを単回経口投与した。

14. その他の毒性試験

(1) ハイנטツ小体確認試験

ICR マウス（一群雌雄各5匹）を用いた混餌（原体：0、500ppm）投与による2週間の溶血性貧血機序解明を目的としたハイנטツ小体確認試験が実施された。

500ppm 投与群の雌雄で赤血球中にハイנטツ小体形成、赤血球浸透圧抵抗性の減弱傾向及び脾鉄沈着が、雌の1例で赤血球数、ヘモグロビン及びHt減少、網状赤血球数増加、巨赤血球、涙滴赤血球及び大小不同等の形態異常、脾腫大及び比重量増加、が認められた。ビフェナゼート投与により認められた溶血性貧血の機序は、ヘモグロビンの酸化により形成されるハイנטツ小体が赤血球中で認められたことから、赤血球に対する酸化作用の関与が考えられる。(参照 69)

(2) 貧血確認試験

SD ラット（一群雌雄各5匹）を用いた強制経口（原体：0、200mg/kg 体重/日）投与による1週間の貧血確認試験が実施された。

200mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、ハイנטツ小体及びメトヘモグロビンの増加、脾鉄染色陽性領域の増加が、雄でHt値の減少及び脾比重量増加が、雌でMCHC及び網状赤血球数の増加が認められた。200mg/kg 体重/日は溶血性貧血を誘発する用量と考えられる。(参照 70、9)

III. 総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「ビフェナゼート」の評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、単回投与後の血中濃度は低用量群で 5～6 時間後に、高用量群で 18～24 時間後に最高に達した。組織内では T_{max} 付近で肝、血漿、全血、膀胱及び腎で比較的高濃度に認められた。主な排泄経路は糞中であつた。尿中からはビフェナゼートは認められず、代謝物として V、U 及び W が認められた。糞中からはビフェナゼート及び代謝物として R、E、X、Y 及び B 等が認められた。胆汁中からはビフェナゼートは認められず、代謝物として E、F 及び R 等が認められた。主要代謝経路はアゾ化の後、O-脱メチル化、ベンゼン環の水酸化及びヒドラジンカルボン酸部位の脱離による分子開裂及びグルクロン酸又は硫酸抱合であると考えられる。

みかん、オレンジ、りんご及びなすを用いた植物体内運命試験が実施されており、ビフェナゼート、代謝物として B、C 及び D 等が認められた。

土壌中運命試験が実施されており、ビフェナゼートの土壌中半減期は好氣的条件下で 0.5 時間未満、嫌氣的条件下で 77.9 日であり、好氣的条件下での主要分解物は B 及び D、嫌氣的条件下で Z 及び E であつた。好氣的条件下の滅菌土壌で、主要分解物として B 及び D が認められた。

加水分解及び水中光分解試験が実施されており、加水分解試験でのビフェナゼートの半減期は pH7、25 及び 35℃でそれぞれ 50.7 時間及び 16.1 時間であり、主要分解物として B 及び J が認められ、水中光分解試験でのビフェナゼートの半減期は滅菌蒸留水及び河川水でそれぞれ春期における東京（北緯 35°）の太陽光換算で 21.8 時間及び 0.9 時間であり、主要分解物として B が認められた。

果実、野菜及び茶を用いて、ビフェナゼート及び代謝物 B 又はその含量を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、最高値は 800g ai/ha で 1 回散布し、最終散布後 7 日目に収穫した茶（荒茶）の 22.7mg/kg であつたが、14 日目及び 21 日目には、それぞれ 0.78mg/kg 及び 0.05mg/kg と減衰した。代謝物 B は最高で、最終散布 7 日後の茶（荒茶）で 1.43 mg/kg（ビフェナゼートの 6.3%）検出された。

火山灰埴壤土及び洪積埴壤土を用いて、ビフェナゼートと分解物 B の含量及び分解物 D を対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施されており、半減期はビフェナゼートと分解物 B の含量としては 2 時間～2 日、分解物 D で 4～19 日、3 成分の合計では 5 時間～10 日であつた。

各種代謝及び残留試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をビフェナゼート及びそのアゾ体（代謝物 B）と設定した。

ビフェナゼートの急性経口 LD_{50} はラットの雌雄で >4946mg/kg 体重、マウスの雌雄で >4946mg/kg、経皮 LD_{50} はラットの雌雄で >5000mg/kg、吸入 LC_{50} はラットの雌雄で >4.4mg/L であつた。

代謝物 B 及び D の急性経口 LD_{50} は、ともにマウスの雌雄で >5000mg/kg であつた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで 10.3mg/kg 体重/日、ラットで 2.7mg/kg 体重/日、イヌで 0.9mg/kg 体重/日であつた。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、イヌで 1mg/kg 体重/日、マウスで

1.5mg/kg 体重/日、ラットで 1.0mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められない。

各種毒性試験で認められた貧血については、骨髄で過形成像が認められ骨髄機能に対する抑制作用がないこと、脾又は肝で髄外造血像が認められたこと、マウスを用いたハインツ小体確認試験において、投与期間の経過に伴いハインツ小体の出現頻度が明瞭に増加したことから、ビフェナゼートにおける貧血機序は赤血球に対する酸化作用に起因する溶血性貧血に関連する変化であると考えられる。

2 世代繁殖試験については、ラットで 2 つの試験が実施されており、一方の試験の一部で無毒性量が求められていないものの、両試験を総合的に考慮して無毒性量を親動物で 1.1mg/kg 体重/日、児動物で 15.3 mg/kg 体重/日とした。繁殖能に対する影響は認められない。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 10mg/kg 体重/日、胎児で 500mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児で 200mg/kg 体重/日であった。いずれも催奇形性は認められない。

遺伝毒性試験は細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来培養細胞(L5178Y)を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞(CHO)を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験、マウスを用いた小核試験が実施されており、試験結果は全て陰性であった。

代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来培養細胞(L5178Y)を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施されており、細菌を用いた復帰突然変異試験で弱い陽性反応が認められたが、マウスリンパ腫由来培養細胞(L5178Y)を用いた遺伝子突然変異試験で陰性であったこと及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験の結果が陰性であったことを考え合わせると、生体において問題となるような遺伝毒性が発現することはないものと考えられる。

代謝物 D に関しても細菌を用いた復帰突然変異試験が行われており、結果は陰性であった。

各試験における無毒性量は表 14 のとおりである。イヌの 13 週間亜急性毒性試験における 0.9mg/kg 体重/日が最小値であるものの、より長期のイヌの慢性毒性試験で 1.0mg/kg 体重/日であること及びラット 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験でも同じ 1.0mg/kg 体重/日であることから、1.0mg/kg 体重/日を ADI 設定根拠とする。

表 14 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量	備考
マウス	13 週間日間亜急性毒性試験	雄： 24.0mg/kg 体重/日 雌： 10.3mg/kg 体重/日	
	78 週間発がん性試験	雄： 1.5 mg/kg 体重/日 雌： 1.9 mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
ラット	13 週間亜急性毒性試験	雄： 2.7mg/kg 体重/日 雌： 3.2mg/kg 体重/日	
	104 週間慢性毒性/発がん性併合試験	雄： 1.0 mg/kg 体重/日 雌： 1.2 mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
	2 世代繁殖試験①	親動物： P 雄：1.5mg/kg 体重/日 P 雌：1.7mg/kg 体重/日未満 F ₁ 雄：1.7mg/kg 体重/日 F ₁ 雌：1.9mg/kg 体重/日未満 児動物： F ₁ 雄：15.3mg/kg 体重/日 F ₁ 雌：17.2mg/kg 体重/日 F ₂ 雄：17.4mg/kg 体重/日 F ₂ 雌：19.4mg/kg 体重/日	繁殖能に対する影響は認められない
	2 世代繁殖試験②	親動物： P 雄：1.1 mg/kg 体重/日 P 雌：1.3mg/kg 体重/日 F ₁ 雄：1.1 mg/kg 体重/日 F ₁ 雌：1.2mg/kg 体重/日 児動物： F ₁ 雄：1.5mg/kg 体重/日 F ₁ 雌：1.7mg/kg 体重/日 F ₂ 雄：1.5mg/kg 体重/日 F ₂ 雌：1.7mg/kg 体重/日	繁殖能に対する影響は認められない
	発生毒性試験	母動物： 10mg/kg 体重/日 胎児： 500mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	母動物及び胎児： 200mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
イヌ	13 週間亜急性毒性試験	雄： 0.9mg/kg 体重/日 雌： 1.3 mg/kg 体重/日	
	1 年間慢性毒性試験	雄： 1.0 mg/kg 体重/日 雌： 1.1 mg/kg 体重/日	

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日許容摂取量（ADI）を設定した。

ADI	0.01mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料 1）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	1.0mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
（ADI 設定根拠資料 2）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	104 週間
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	1.0mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	イソプロピル= (4-メトキシビフェニル-3-イル) ジアゼニルホルマート
C	イソプロピル= (4-メトキシビフェニル-3-イル) ジアゼニルホルマート, 2-オキシド
D	4-メトキシビフェニル
E	4-ヒドロキシビフェニル
F	4-ヒドロキシ-4'-メトキシビフェニル
G	4, 4'-ジヒドロキシビフェニル
H	3-ヒドロキシ-4-メトキシビフェニル
J	3, 4-ジヒドロキシビフェニル
K	3-アミノ-4-メトキシビフェニル
R	イソプロピル=2-(4-メトキシビフェニル-3-イル) ヒドラジンノホルマート, 2-グルクロン酸抱合体
U	4-スルファトビフェニル
V	4-ヒドロキシ-4'-スルファトビフェニル
W	4, 4'-ジヒドロキシビフェニルの抱合体
X	イソプロピル=2-(4'-ヒドロキシ-4-メトキシビフェニル-3-イル) ヒドラジンノホルマート
Y	イソプロピル= (4'-ヒドロキシ-4-メトキシビフェニル-3-イル) ジアゼニルホルマート
Z	イソプロピル= (4-ヒドロキシビフェニル-3-イル) ジアゼニルホルマート
WS-3	メチルエチル (2-メトキシ-4-[(メチルエトキシ)カルボニルアミノ]-5-フェニルフェニル)ジアゼニル) ホルマート

<別紙 2：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					個別定量				一括定量	
					ビフェナゼート		代謝物B		ビフェナゼート及 び代謝物Bの含量	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (果実) 2001年	2	500	1	1 7 14					0.33 0.21 0.18	0.17 0.11 0.09
なす (果実) 2000年	2	400	1	1 3 7	0.43 0.30 0.08	0.35 0.20 0.04	0.19 0.13 0.05	0.11 0.06 0.02*	0.52 0.35 0.08	0.50 0.24 0.06
きゅうり (果実) 2001年	2	500-608	1	1 3 7					0.14 0.08 <0.01	0.10 0.04 <0.01
すいか (可食部) 1998年	2	400	1	1 3 7 14 21	0.02 0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.01* 0.01* <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
メロン (果実) 1999年	2	400	1	1 3 7 14	0.03 <0.01 <0.01 <0.01	0.02* <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
温州みかん (果肉) 1997年	2	1200	1	7 14 30 45	0.01 0.02 0.01 0.01	0.01* 0.01* 0.01* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.02 0.01 0.01	0.02 0.02* 0.01* 0.01*
温州みかん (果皮) 1997年	2	1000	1	7 14 30 45	3.40 3.62 2.99 2.60	2.44 2.12 2.06 1.70	0.69 0.65 0.47 0.41	0.38 0.29 0.27 0.27	4.04 4.07 3.01 2.60	2.84 2.60 2.29 2.00
夏みかん (果肉) 1997年	2	1000-1200	1	7 14 30 45	0.02 0.01 0.01 0.02	0.01* 0.01* 0.01* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 <0.01 <0.01
夏みかん (果皮) 1997年	2	1000-1200	1	7 14 30 45	0.86 0.57 0.39 0.36	0.60 0.48 0.31 0.22	0.09 0.10 0.12 0.08	0.07 0.08 0.06 0.05*	0.91 0.66 0.48 0.30	0.65 0.60 0.37 0.22
夏みかん (全果実) 1997年	2	1000-1200	1	7 14 30 45	0.29 0.20 0.12 0.12	0.20 0.16 0.10 0.12	0.03 0.03 0.04 0.02	0.02* 0.03* 0.03* 0.02*	0.31 0.23 0.15 0.09	0.22 0.20 0.12 0.07
すだち (果実) 1997年	1	1200	1	7 14 30 45	0.24 0.07 0.09 0.09	0.24 0.06 0.08 0.09	0.03 0.01 0.01 0.01	0.02 0.01 0.01 0.01	0.22 0.06 0.08 0.08	0.22 0.06 0.08 0.08
かぼす (果実) 1997年	1	1400	1	7 14 21 28	0.16 0.22 0.10 0.05	0.16 0.22 0.10 0.04	0.14 0.05 0.03 0.02	0.14 0.04 0.03 0.02	0.31 0.26 0.13 0.06	0.30 0.25 0.13 0.06
りんご (果実) 1997年	2	1200	1	7 14 21 28-30	0.70 0.40 0.13 0.12	0.45 0.26 0.11 0.10	0.07 0.03 0.02 0.02	0.04 0.02 0.02 0.01	0.74 0.19 0.15 0.13	0.52 0.19 0.14 0.10
りんご (果実) 2003年	2	1000-1200	1	1 3 7					0.84 0.47 0.33	0.72 0.38 0.26
日本なし (果実) 1998年 2000年	2 2 4 2 2 2	1200	1	1 3 7 14 21 28	1.12 0.71 0.45 0.21 0.14 0.04	0.64 0.47 0.28 0.16 0.07 0.03	0.27 0.23 0.23 0.16 0.13 0.08	0.15 0.14 0.14 0.13 0.07 0.05	1.24 0.87 0.48 0.34 0.24 0.08	0.90 0.62 0.39 0.24 0.17 0.06

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃 場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					個別定量				一括定量	
					ビフェナゼート		代謝物B		ビフェナゼート及 び代謝物Bの含量	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (果実) 2001年	4	400-1000	1	1 3 7					0.60 0.51 0.29	0.38 0.34 0.18
もも (果肉) 1998年	2	800-1200	1	7 14 21 28	0.01 0.01 0.01 <0.01	0.01* 0.01* 0.01* <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01 <0.01
もも (果肉) 2003年	2	800-1400	1	1 3 7					<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
もも (果皮) 2003年	2	800-1400	1	1 3 7					9.19 9.81 3.86	6.83 5.96 3.20
すもも (果実) 2001年	2	800-1000	1	3 7 14					0.33 0.21 0.06	0.15 0.15 0.04*
おうとう (果実) 1998年	2	1200	1	14 21 28 42	0.44 0.28 0.19 0.15	0.28 0.21 0.07 0.06	0.11 0.05 0.04 0.05	0.08 0.04 0.02* 0.02*	0.49 0.33 0.21 0.09	0.38 0.24 0.13 0.06
いちご (果実) 1997年	2	400-500	1	1 3 7	0.86 1.08 0.67	0.81 0.79 0.44	0.06 0.11 0.05	0.04 0.05 0.03	0.92 0.93 0.69	0.81 0.84 0.61
いちご (果実) 2003年	2	500	2	1 3 7					2.00 1.34 0.99	1.11 0.75 0.48
いちご (果実) 2003年	2	くん煙剤 37.5mgai/m ³	2	1 3 7					0.24 0.13 <0.05	0.13 0.08* <0.05
ぶどう (果実) 1997年	2	800	1	7 14 21 30 44-45	2.03 2.39 0.94 1.21 1.41	1.13 0.98 0.55 0.76 0.73	0.19 0.23 0.14 0.13 0.14	0.09* 0.10 0.08 0.07 0.08	2.17 2.66 1.09 1.28 1.52	1.37 1.51 0.77 0.91 0.93
ぶどう (果実) 1999年	2	800	1	14 21 28 42	1.92 0.96 0.81 0.60	1.02 0.54 0.47 0.38	0.25 0.10 0.07 0.08	0.13 0.06 0.05 0.05	1.95 1.05 0.88 0.67	1.03 0.56 0.51 0.40
いちじく (果実) 2003年	2	600	1	1 3 7					0.56 0.31 0.17	0.54 0.26 0.12
茶 (荒茶) 1998年	2	800	1	7 14 21	22.7 0.78 0.05	13.3 0.58 0.05*	1.43 0.06 <0.05	0.68 0.05 0.05*	20.4 0.71 0.05	12.7 0.54 0.05*
茶 (抽出液) 1998年	2	800	1	7 13-14 20-21	4.69 0.17 <0.05	3.04 0.12 <0.05	0.67 <0.05 <0.05	0.38 <0.05 <0.05	4.63 0.18 <0.05	2.97 0.13 <0.05

注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数

- ・ビフェナゼートと代謝物Bは個別定量の測定値、含量については一括定量の測定値。
- ・記載した試験ではすべてフロアブル剤(SC)を用いた。
- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、※印を付した。
- ・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 3：検査値等略称>

略称	名称
ALP	アルカリフォスファターゼ
Ht	ヘマトクリット
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積

＜参照：試験一覧表＞

- 1 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 64 回会合資料 1-1（HP：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-161005-bifenazate.pdf>）
- 2 「ビフェナゼート」、「クロチアニジン」及び「カズサホス」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 64 回会合資料 1-5（HP：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai64/dai64kai-siryoku1-5.pdf>）
- 3 第 18 回食品安全委員会農薬専門調査会（HP：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai18/index.html>）
- 4 農薬要覧：日本植物防疫協会、2003 年
- 5 農薬抄録ビフェナゼート（殺虫剤）（平成 16 年 8 月 20 日改訂）：日産化学工業株式会社、2004 年、一部公表予定（HP：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>）
- 6 ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄（GLP 対応）：Ricerca, Inc.(米)、1999 年、未公表
- 7 雌ラットにおける組織内濃度：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 8 ラットにおける血漿、赤血球及び脾臓中代謝物（200 及び 10mg/kg）：日産化学工業（株）、2000 年、未公表
- 9 ビフェナゼートの安全性評価資料の追加提出（要望事項に対する回答資料）：日産化学工業（株）、2000 年、未公表
- 10 カルボニル標識 D2341 のラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 11 ラット門脈血漿中 D2341 及び D3598 の分析：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 12 D2341 及び D3598 のラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 13 温州みかんにおける代謝試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1998 年、未公表
- 14 温州みかんにおける代謝試験（カルボニル標識及びフェニル標識 D2341 の比較代謝）：日産化学工業（株）、2000 年、未公表
- 15 オレンジにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca, Inc.(米)、1999 年、未公表
- 16 りんごにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca, Inc.(米)、1998 年、未公表
- 17 なす幼植物における代謝試験：日産化学工業（株）、2004 年、未公表
- 18 土壌処理後のなすへの吸収、移行及び代謝：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 19 好気土壌における代謝（日本土壌）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1998 年、未公表
- 20 好気土壌における代謝（米国土壌）（GLP 対応）：Ricerca, Inc.(米)、1996 年、未公表
- 21 好気土壌における代謝（日本土壌）：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 22 嫌気性湛水底質における代謝（米国底質土）（GLP 対応）：Ricerca, Inc.(米)、1998 年、未公表
- 23 代謝分解物 D1989（記号 D）の土壌吸脱着（日本土壌）：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 24 土壌カラムリーチング試験（米国土壌）（GLP 対応）：Ricerca, Inc.(米)、1997 年、未公表

- 25 加水分解試験 (OECD111 準拠：pH4、7、9/25℃、35℃)：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 26 加水分解試験(pH4、5、7 及び 9/25℃)(GLP 対応)：Ricerca, Inc.(米)、1997 年、未公表
- 27 自然水及び滅菌蒸留水における水中光分解：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 28 pH5 滅菌緩衝液における水中光分解(GLP 対応)：Ricerca, Inc.(米)、1997 年、未公表
- 29 自然水及び pH7 滅菌緩衝液における水中光分解：Ricerca, Inc.(米)、1998 年、未公表
- 30 分解物 D3598（記号 B）の水中光分解：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 31 ビフェナゼートの作物残留試験成績：日産化学工業（株）、2003 年、未公表
- 32 ビフェナゼートの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 33 ビフェナゼートの作物残留試験成績：愛知県農業総合試験場、2003 年、未公表
- 34 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 35 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 36 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 37 ビフェナゼートの土壌残留試験成績：日産化学工業（株）、1998 年、未公表
- 38 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1998 年、未公表
- 39 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1998 年、未公表
- 40 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1996 年未公表
- 41 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1996 年、未公表
- 42 代謝物 B(D3598)のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1998 年、未公表
- 43 代謝物 D(D1989)のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）実医研、1998 年、未公表
- 44 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1996 年、未公表
- 45 ウサギを用いた粘膜一次刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1996 年、未公表
- 46 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1998 年、未公表
- 47 マウスを用いた亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Inc. (米)、1997 年、未公表
- 48 ラットを用いた亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Inc. (米)、1997 年、未公表
- 49 イヌを用いた亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：MPI Research (米)、1997 年、未公表
- 50 ラットを用いた亜急性経皮毒性試験（GLP 対応）：MPI Research (米)、1998 年、未公表
- 51 イヌにおける慢性毒性試験（GLP 対応）：MPI Research (米)、1998 年、未公表
- 52 ラットにおける慢性毒性／発がん性併合試験（GLP 対応）：Covance (米)、1999 年、未公表
- 53 マウスにおける発がん性試験（GLP 対応）：Covance (米)、1999 年、未公表
- 54 ビフェナゼートのラットにおける 2 世代繁殖試験(GLP 対応)：WIL Research Laboratories, Inc. (米)、1999 年、未公表

- 55 ビフェナゼートのラットにおける 2 世代繁殖試験(追加試験) (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米)、1999 年、未公表
- 56 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米)、1997 年、未公表
- 57 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米)、1997 年、未公表
- 58 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Microbiological Associates, Inc. (米)、1996 年、未公表
- 59 マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Microbiological Associates, Inc. (米)、1996 年、未公表
- 60 ハムスターの卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Microbiological Associates, Inc. (米)、1996 年、未公表
- 61 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Microbiological Associates, Inc. (米)、1996 年、未公表
- 62 細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、1998 年、未公表
- 63 ラットを用いた *in vivo* 肝不定期 DNA(UDS)試験 (GLP 対応) : (財) 食品薬品安全センター秦野研究所、1999 年、未公表
- 64 代謝物 B(D3598)の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Microbiological Associates, Inc. (米)、1991 年、未公表
- 65 代謝物 D(D1989)の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、1998 年、未公表
- 66 代謝物 B(D3598)のマウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Microbiological Associates, Inc. (米)、1992 年、未公表
- 67 代謝物 B(D3598)のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Microbiological Associates, Inc. (米)、1992 年、未公表
- 68 ビフェナゼートにおける薬理試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1998 年、未公表
- 69 ハイイツ小体確認試験 : 日産化学工業 (株)、1999 年、未公表
- 70 貧血確認試験 : 日産化学工業 (株)、2000 年、未公表