資料１－１

（案）

農薬評価書

ビシクロピロン

（第２版）

２０１７年９月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 4
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 4
○　要　約 7

Ⅰ．評価対象農薬の概要 9
１．用途 9
２．有効成分の一般名 9
３．化学名 9
４．分子式 9
５．分子量 9
６．構造式 9
７．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 11
１．動物体内運命試験 11
（１）吸収（ラット） 11
（２）分布（ラット） 12
（３）代謝（ラット） 14
（４）排泄（ラット） 16
（５）畜産動物（ヤギ） 18
（６）畜産動物（ニワトリ） 20
２．植物体内運命試験 21
（１）とうもろこし 21
（２）さとうきび 24
３．土壌中運命試験 26
（１）好気的土壌中運命試験① 26
（２）好気的土壌中運命試験② 26
（３）好気的土壌中運命試験③ 26
（４）好気的/嫌気的及び嫌気的土壌中運命試験 27
（５）土壌吸脱着試験① 28
（６）土壌吸脱着試験② 28
（７）土壌吸脱着試験③ 29
（８）土壌吸脱着試験④ 29
４．水中運命試験 29
（１）加水分解試験 29
（２）水中光分解試験（自然水、緩衝液） 30

５．土壌残留試験 31
６．作物等残留試験 31
（１）作物残留試験（海外） 31
（２）畜産物残留試験（乳牛） 31
７．一般薬理試験 32
８．急性毒性試験 32
（１）急性毒性試験（ラット） 32
（２）急性神経毒性試験（ラット） 32
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 33
１０．亜急性毒性試験 33
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）① 33
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）② 34
（３）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 35
（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 36
（５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 36
（６）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 36
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 37
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 37
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 38
（３）18 か月間発がん性試験（マウス） 39
１２．生殖発生毒性試験 40
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 40
（２）発生毒性試験（ラット） 42
（３）発生毒性試験（ウサギ）① 42
（４）発生毒性試験（ウサギ）② 43
（５）発生毒性試験（ウサギ）③ 44
１３．遺伝毒性試験 45
１４．その他の試験 46
（１）14 日間反復経口投与試験（ラット） 46
（２）甲状腺ペルオキシダーゼ活性（ラット） 47
（３）肝臓及び甲状腺機能への影響試験（ラット） 47
（４）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞ 48
（５）28 日間免疫毒性試験（マウス） 49

Ⅲ．食品健康影響評価 50

・別紙 1：代謝物/分解物略称 59
・別紙 2：検査値等略称 61
・別紙 3：作物残留試験成績－海外 62

・別紙 4：畜産物残留試験成績 65
・参照..... 66

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2014 年　12 月　19 日 インポートトレランス設定の要請（とうもろこし）
2015 年　 2 月　13 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0213 第 3 号）
2015 年　 2 月　16 日 関係書類の接受（参照 1～66）
2015 年　 2 月　24 日 第 550 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　 6 月　 4 日 第 45 回農薬専門調査会評価第三部会
2015 年　 7 月　 8 日 第 125 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　 7 月　28 日 第 571 回食品安全委員会（報告）
2015 年　 7 月　29 日 から 8 月 27 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年　10 月　22 日 第 128 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　11 月　 4 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015 年　11 月　10 日 第 583 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
2017 年　 2 月　23 日 残留農薬基準告示（参照 67）

－第 2 版関係－

2016 年　12 月　26 日 インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
2017 年　 7 月　21 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0721 第 5 号）、関係書類の接受（参照 68、69）
2017 年　 7 月　25 日 第 659 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年　 9 月　26 日 第 667 回食品安全委員会（審議）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2017 年 1 月 6 日まで）	（2017 年 1 月 7 日から）
熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）	佐藤　洋（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
山添　康（委員長代理）	熊谷　進	吉田　緑
三森国敏（委員長代理）	吉田　緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平洌子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**

三枝順三（座長代理**）　長野嘉介　吉田　緑
赤池昭紀　本間正充

・評価第一部会
上路雅子（座長）　津田修治　山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）　福井義浩　義澤克彦
相磯成敏　堀本政夫　若栗　忍

・評価第二部会
吉田　緑（座長）　桑形麻樹子　藤本成明
松本清司（座長代理）　腰岡政二　細川正清
泉　啓介　根岸友惠　本間正充

・評価第三部会
三枝順三（座長）　小野　敦　永田　清
納屋聖人（座長代理）　佐々木有　八田稔久
浅野　哲　田村廣人　増村健一

・評価第四部会
西川秋佳*（座長）　川口博明　根本信雄
長野嘉介（座長代理*;　代田眞理子　森田　健
座長**）
山手丈至（座長代理**）　玉井郁巳　與語靖洋
井上　薫**

*：2013 年 9 月 30 日まで
**：2013 年 10 月 1 日から

（2014 年 4 月 1 日から）

・幹事会
西川秋佳（座長）　小澤正吾　林　　真
納屋聖人（座長代理）　三枝順三　本間正充
赤池昭紀　代田眞理子　松本清司
浅野　哲　永田　清　與語靖洋
上路雅子　長野嘉介　吉田　緑*

・評価第一部会
上路雅子（座長）　清家伸康　藤本成明
赤池昭紀（座長代理）　林　　真　堀本政夫
相磯成敏　平塚　明　山崎浩史
浅野　哲　福井義浩　若栗　忍
篠原厚子

・評価第二部会
吉田　緑（座長）*　腰岡政二　本間正充
松本清司（座長代理）　佐藤　洋　根岸友惠
小澤正吾　杉原数美　山本雅子
川口博明　細川正清　吉田　充

桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで

**：2015 年 9 月 30 日まで

要　約

トリケトン系除草剤「ビシクロピロン」（CAS No. 352010-68-5）について各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（小麦及び大麦）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（とうもろこし及びさとうきび）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、免疫毒性（マウス）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ビシクロピロン投与による影響は、主に眼（角膜混濁等）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大等）に認められた。繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において、後根神経節の神経細胞にニッスル小体消失/腫脹が認められたが、明らかな神経毒性を示す臨床症状はいずれの試験でも認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、胎児に肋軟骨奇形、心室中隔欠損、頸椎異常等が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

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、雄で角膜における扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をビシクロピロン（親化合物のみ）と設定した。

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最小毒性量 0.28 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、最小毒性量で認められた所見は甲状腺限局性ろ胞細胞過形成であること、本試験における用量設定の間隔が大きく、用量反応性に関する情報が十分でないことから、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数を 10 とすることが妥当であると判断した。

以上より、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量 0.28 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 1,000（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：10）で除した 0.00028 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ビシクロピロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験③の無毒性量 1 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量における胎児の過剰肋骨等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重

と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である 200 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 2 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：ビシクロピロン

英名：bicyclopyrone （ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：4-ヒドロキシ-3-{2-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジルカルボニル}ビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-2-オン

英名：4-hydroxy-3-{2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-6-(trifluoromethyl)-3-pyridylcarbonyl}bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one

CAS（No. 352010-68-5）

和名：ビシクロ[3.2.1] オクト-3-エン-2-オン,4-ヒドロキシ-3-[[2-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]カルボニル]-

英名：Bicyclo[3.2.1] oct-3-en-2-one, 4-hydroxy-3-[[2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-

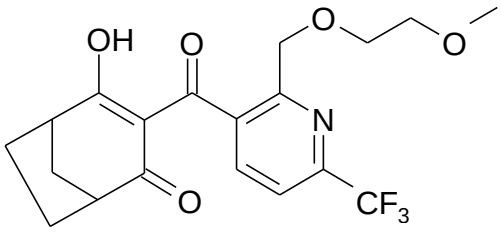
４．分子式

$C_{19}H_{20}F_3NO_5$

５．分子量

399.4

６．構造式



７．開発の経緯

ビシクロピロンは、ノバルティスクロッププロテクション AG により開発された

トリケトン系除草剤で、プラストキノン生合成経路に関与する 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害により除草効果を示すと考えられている。

国内での農薬登録はなされていない。今回、インポートトレランス設定（小麦、大麦等）の要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、ビシクロピロンのピリジニル環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]ビシクロピロン」という。）及びビシクロオクテノンの 6 及び 7 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[bic-^{14}C]ビシクロピロン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からビシクロピロンの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）吸収（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを 2 mg/kg 体重（以下[1.(1)～(4)]において「低用量」という。）若しくは 200 mg/kg 体重（以下[1.(1)～(4)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で静脈内投与して動物体内運命試験が実施された。

a.　血中濃度推移

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中濃度は概して血中濃度より高く、赤血球への取り込みは示唆されなかった。（参照 2、3）

表 1　薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口				静脈内	
投与量 (mg/kg 体重)		2		200		2	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{max} (hr)	1.40	1.30	2.30	1.30		
	C_{max} (μg/g)	3.33	2.93	425	441	6.08[a]	6.57[a]
	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	2.74	2.45	3.20	1.83	1.96	1.42
	$T_{1/2\beta}$ (hr)	NC	NC	12.5	68.6		
	$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/g)	13.3	8.41	2,770	1,990	13.7	9.95
血液	T_{max} (hr)	0.88	0.92	2.30	1.40		
	C_{max} (μg/g)	2.38	2.21	330	332	3.86[a]	4.24[a]
	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	2.83	1.61	2.91	1.70	2.00	1.37
	$T_{1/2\beta}$ (hr)			17.7	194		
	$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/g)	8.96	5.26	2,140	1,480	9.74	6.84

NC：放射能濃度が検出限界以下のため算出できず
／：該当なし
[a]：投与開始時点に外挿した血中放射能濃度(μg/g)

b.　吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]から得られた投与後 48 時間の尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス [1]の放射能の合計より、ビシクロピロンの経口投与後の吸収率は少なくとも雄で 85.0%、雌で 90.0%と算出された。

（2）分布（ラット）

①　単回経口投与及び静脈内投与

排泄試験[1. (4)①]における、投与 168 時間後の臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

大部分の臓器及び組織において投与 168 時間後の残留放射能は僅かであり、組織分布に雌雄差は認められなかった。投与経路及び投与量にかかわらず、肝臓、腎臓及び甲状腺に最も高い放射能が検出された。（参照 2、4）

表 2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
単回経口	2	雄	肝臓(2.01)、腎臓(0.657)、甲状腺(0.074)、副腎(0.049)、脾臓(0.019)、肺(0.015)、心臓(0.014)、膵臓(0.005)、骨（脛骨+腓骨）(0.003)、筋肉（大腿四頭筋）(0.002)、腎臓脂肪(0.001)、血漿(ND)、血液(ND)
		雌	肝臓(1.39)、腎臓(1.01)、甲状腺(0.089)、副腎(0.035)、卵巣(0.020)、脾臓(0.020)、肺(0.017)、膵臓(0.010)、胸腺(0.005)、心臓(0.003)、腎臓脂肪(0.002)、血漿(ND)、血液(ND)
	200	雄	甲状腺(5.63)、肝臓(4.62)、副腎(3.54)、脾臓(3.23)、腎臓(1.95)、心臓(1.85)、膵臓(1.76)、肺(1.75)、胸腺(1.23)、脳(0.386)、筋肉（大腿四頭筋）(0.096)、血漿(ND)、血液(ND)
		雌	甲状腺(7.51)、肝臓(3.97)、副腎(3.36)、胸腺(3.29)、心臓(2.41)、脾臓(2.39)、腎臓(2.37)、子宮(1.82)、膵臓(1.62)、肺(1.38)、卵巣(1.27)、脳(0.614)、筋肉（大腿四頭筋）(0.579)、血漿(ND)、血液(ND)
静脈内	2	雄	肝臓(2.29)、腎臓(0.700)、甲状腺(0.076)、副腎(0.040)、脾臓(0.016)、肺(0.009)、胸腺(0.006)、腎臓脂肪(0.005)、血漿(ND)、血液(ND)
		雌	肝臓(1.83)、腎臓(1.01)、甲状腺(0.078)、副腎(0.030)、脾臓(0.025)、卵巣(0.023)、膵臓(0.019)、心臓(0.014)、肺(0.013)、胸腺(0.006)、筋肉（大腿四頭筋）(0.002)、腎臓脂肪(0.002)、血漿(ND)、血液(ND)

ND：検出されず

[1] 組織及び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　単回経口投与

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 3 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを低用量又は高用量で単回経口投与し、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 3 に示されている。

放射能濃度は雄の消化管及び内容物で投与後 6 時間に最高濃度に達したほかは、雌雄とも全ての臓器及び組織で投与後 2 時間に最高濃度に達した後、急速に減少し、投与後 24～48 時間に大部分の臓器及び組織で 5%TAR 未満となった。投与後 144 時間では、肝臓及び腎臓に比較的高い放射能が認められたが、ほとんどの臓器及び組織の放射能濃度は定量限界未満又は定量限界に近い値を示した。（参照 2、5）

表 3　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 2 時間後	投与 144 時間後
2	雄	肝臓(8.07)、腎臓(4.40)、血漿(2.49)、血液(1.62)	肝臓(2.07)、腎臓(0.727)、脾臓(0.017)、膵臓(0.013)、心臓(0.009)、肺(0.008)、胸腺(0.005)、副腎(0.004)、血漿(0.002)、血液(ND)
	雌	肝臓(6.32)、腎臓(3.52)、血漿(1.74)、血液(1.12)	肝臓(1.96)、腎臓(1.31)、胸腺(0.014)、脾臓(0.012)、肺(0.009)、甲状腺(0.006)、副腎(0.005)、腎臓脂肪(0.002)、血漿(ND)、血液(ND)
200	雄	血漿(301)、血液(211)、肝臓(202)、肺(149)、心臓(143)、腎臓(137)、甲状腺(137)	肝臓(5.12)、腎臓(1.71)、脾臓(1.65)、胸腺(1.42)、心臓(0.807)、肺(0.717)、筋肉(0.144)、血漿(ND)、血液(ND)
	雌	血漿(207)、肝臓(177)、血液(147)、腎臓(110)、肺(104)、子宮(97.5)、甲状腺(95.7)	肝臓(3.88)、腎臓(2.24)、子宮(1.31)、脾臓(1.21)、胸腺(1.09)、肺(1.08)、膵臓(0.656)、心臓(0.383)、血漿(ND)、血液(ND)

ND：検出されず

③　反復経口投与

Wistar Hannover ラット（一群雄各 3 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを低用量で 7、10、21 又は 28 日間反復経口投与して、各採取時点の臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

大部分の組織において 10 回目の投与までに放射能濃度は定常状態に達した。全ての試料採取時点において放射能濃度は肝臓、次いで腎臓で高く、その他の組織では放射能濃度は 0.1 μg/g（0.001%TAR）以下であった。放射能の蓄積は認められなかった。（参照 2、6）

表 4　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与回数(回)		7	10	21	28					
最終投与後時間(時間)		24	24	24	24	72	168	336	672	840
臓器及び組織	血液	0.022	0.015	0.024	0.021	0.017	0.014	ND	ND	ND
	血漿	0.026	0.016	0.025	0.017	0.007	ND	ND	ND	ND
	胸腺	0.053	0.046	0.078	0.083	0.065	0.100	0.094	0.100	0.093
	肺	0.052	0.049	0.064	0.071	0.042	0.054	0.090	0.072	0.049
	心臓	0.045	0.041	0.058	0.072	0.061	0.062	0.058	0.054	0.046
	肝臓	3.66	3.95	4.30	3.84	3.43	2.94	2.60	1.74	1.43
	腎臓	0.961	0.900	0.940	0.949	0.935	0.813	0.749	0.622	0.570
	脾臓	0.084	0.060	0.079	0.098	0.100	0.103	0.105	0.102	0.086
	膵臓	0.092	0.050	0.068	0.117	0.063	0.078	0.073	0.093	0.043

（3）代謝（ラット）

吸収試験[1. (1)]で採取された血漿、排泄試験[1. (4)①、②、③]で採取された尿、糞及び胆汁並びに分布試験[1. (2)②]で採取された肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の主要代謝物は表 5 に示されている。

単回経口投与群では低及び高用量のいずれにおいても尿中の主要成分は未変化のビシクロピロンであり、そのほか雌雄で代謝物 A、G 及び H が、雄のみで E 及び F が認められた。糞中の主要代謝物は G であり、そのほか複数の代謝物が検出されたが、いずれも 5%TAR 未満であった。胆汁中の主要成分は未変化のビシクロピロン及び代謝物 G であり、そのほか複数の代謝物が検出されたが、いずれも 5%TAR 未満であった。代謝物 L は、放射性標識部位を含まない部分に由来するため、検出されたが定量はできなかった。

肝臓中では主要成分は未変化のビシクロピロンであり、代謝物は A、G 及び H が認められた。

単回経口投与及び静脈内投与群の血漿中の主要成分はいずれも未変化のビシクロピロンであった。そのほか経口投与群では雄のみで代謝物 G 及び H が、静脈内投与群では雌で代謝物 I が検出された。

反復経口投与群では尿中の主要成分は未変化のビシクロピロンであった。尿及び糞中の代謝プロファイルに単回経口投与群と反復経口投与群で差は認められなかった。

ビシクロピロンのラットにおける主要代謝経路は、①メトキシエトキシメチル側鎖の *O*-脱メチル化による代謝物 A の生成、ピリジニル及びビシクロオクテノン環の開裂又はグリシン抱合化による代謝物 B、L 及び N の生成、②ビシクロオクテノン環のヒドロキシル化による代謝物 G、H 及び Q の生成とその後の *O*-脱メチル化による代謝物 E、F、I 及び R の生成であると考えられた。（参照 2、7）

表 5　各試料中の主要代謝物（%TAR、血漿及び肝臓ではμg/g）

投与方法[試験]	投与量(mg/kg体重)	性別	試料	ビシクロピロン	代謝物
単回経口[1.(4)①]	2	雄	尿	41.0	A(9.93)、G(5.01)、E(3.80)、H(2.72)、F(1.13)
			糞	1.18	G(10.7)、E(3.41)、H(3.33)、A(3.11)、F(1.02)、B2(0.67)、P-gly[b](0.18)、N+Q(0.17)[b]
			ケージ洗浄液	1.50	G(0.42)、A(0.21)、R1(0.14)、R2(0.05)[c]、H(0.02)[c]
		雌	尿	79.3	A(2.15)、G(1.22)、H(0.66)[c]
			糞	0.56	G(2.05)、H(0.52)、B2(0.15)、E(0.09)
			ケージ洗浄液	5.01	G(0.15)、F(0.05)[c]、A(0.05)[c]
	200	雄	尿	39.9	A(11.1)、G(7.59)、H(4.43)、E(3.36)、F(1.31)
			糞	2.11	G(8.06)、H(2.53)、A(2.14)、E(2.07)、F(0.67)[c]
			ケージ洗浄液	4.19	G(0.14)、A(0.09)、H(0.02)[c]
		雌	尿	82.4	A(2.36)、G(1.61)、H(1.24)
			糞	1.79	G(2.20)、H(0.80)、A(0.38)、N+Q(0.12)[c]、B2(0.11)[c]
			ケージ洗浄液	1.58	G(0.59)、A(0.26)、H(0.08)、R2(0.07)、F(0.03)、B1(0.02)[c]、B2(ND)
単回経口[a][1.(4)②]	2	雄	尿	30.8	A(5.22)、G(3.69)、H(1.51)、E(1.27)
			糞	9.0	A(0.63)、G(0.49)、B2(0.26)、I(0.22)[c]、E(0.14)[c]、H(0.14)
			胆汁	2.32	G(7.16)、A(2.78)、H(2.11)、E(1.48)、B1(0.25)[c]、F(0.11)[c]、B2(ND)
			ケージ洗浄液	10.4	G(1.75)、R2(1.38)、A(0.86)、I(0.20)、F(0.16)、N+Q(0.10)
		雌	尿	54.4	A(0.53)、G(0.23)[c]
			糞	3.38	I(0.27)、B(0.13)、A(0.13)、G(0.10)、N+Q(0.07)[c]
			胆汁	0.95	G(0.54)、H(0.15)、A(0.08)、F(0.03)[c]、B(0.01)[c]
			ケージ洗浄液	12.0	G(0.25)、F(0.09)、A(0.06)
	200	雄	尿	35.9	A(4.63)、G(2.74)、H(1.54)、E(0.67)[c]、F(0.29)[c]
			糞	4.93	A(0.33)、G(0.30)、H(0.17)、I(0.14)
			胆汁	9.87	G(4.91)、A(2.39)、H(1.43)、E(0.45)、F(0.15)[c]
			ケージ	9.63	G(1.23)、A(0.58)、R2(0.45)

			洗浄液		
		雌	尿	65.9	A(2.01)、G(1.57)、H(0.83)[c]
			糞	4.79	N+Q(0.17)、I(0.16)[c]、G(0.15)、B(0.12)[c]、A(0.08)、H(0.08)[c]
			胆汁	4.48	G(1.08)、A(0.33)、H(0.31)
			ケージ洗浄液	11.6	G(0.37)、A(0.12)、F(0.06)
反復経口[1.(4)③]	2	雄	尿	60.3	A(5.88)、G(2.85)、E(1.77)、H(1.40)、F(0.70)
			糞	2.09	A(3.84)、E(1.03)、H(0.88)、F(0.31)、B(0.18)
単回経口[1.(1)]	2	雄	血漿	3.70	A(0.180)、G(0.044)
		雌		1.17	A(0.009)
静脈内[1.(1)]		雄		6.68	ND
		雌		6.34	I(0.127)
単回経口[1.(1)]	200	雄		274	A(9.77)、G(4.36)、H(2.25)
		雌		143	A(1.32)
単回経口[1.(2)②]	2	雄	肝臓	2.90	A(0.312)、G(0.141)、H(0.078)
		雌		1.89	H(0.033)、A(0.024)
	200	雄		99.4	H(8.02)、A(5.00)
		雌		81.3	H(1.62)

ND：検出されず
B1、B2：代謝物 B の保持時間の異なるピーク
R1、R2：代謝物 R の保持時間の異なるピーク（異性体）
[a]：胆管カニューレを挿管
[b]：ビシクロピロン-グリシン抱合体
[c]：定量限界以下

（4）排泄（ラット）

①　尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で静脈内投与して排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中への排泄率は表 6 に示されている。

雌雄とも排泄は速やかで、投与 24 時間以内に 76.3%TAR～91.7%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の放射能の割合は雄と比較して雌で高かった。

静脈内投与における雌雄の糞中排泄率は、経口投与と同様であったことから、経口投与したラットの糞中の放射能の大部分は吸収されたビシクロピロンが胆汁排泄されたものと考えられた。（参照 2、4）

表 6　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口				静脈内	
投与量 (mg/kg 体重)	2		200		2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	64.2	85.0	68.4	88.0	62.7	86.7
糞	27.3	4.60	23.1	5.81	28.6	4.62
呼気 a	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ケージ洗浄液 b	3.64	5.66	5.25	4.00	3.12	5.22
組織	4.49	3.51	0.141	0.151	5.30	4.72
カーカス	0.303	0.338	0.391	0.325	0.285	0.635
合計	100	99.1	97.3	98.3	100	102

ND：検出されず
a：投与後 24 時間の排泄率
b：ケージ屑を含む

②　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 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 7 に示されている。

性別又は投与量にかかわらず、投与放射能は主に尿中に排泄された。尿中の放射能の割合は雄と比較して雌で、胆汁中の放射能の割合は雌と比較して雄で高かった。（参照 2、8）

表 7　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

試料	2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
	雄	雌 a	雄	雌
尿	41.7	55.4	45.8	69.4
糞	14.3	5.13	7.62	7.51
胆汁	16.1	1.84	19.4	7.09
ケージ洗浄液 b	22.2	28.4	16.6	13.0
カーカス	5.02	4.96	6.05	0.486
消化管	1.19	0.415	3.01	0.256
合計	100	96.2	98.5	97.8

a：3 匹の平均値
b：ケージ屑を含む

③　反復経口投与による尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雄各 3 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを低用

量で 28 日間反復経口投与し、1 及び 28 回投与後 24 時間の尿及び糞を採取して、排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。反復経口投与後の排泄パターンは単回投与後と同様であり、投与放射能は尿中に 70%TAR 以上が排出され、糞中には約 6%TAR～11%TAR、ケージ洗浄液中には約 5%TAR 未満が認められた。（参照 2、6）

表 8　投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与回数(回)	1	28
尿	71.3	72.9
糞	6.28	10.9
ケージ洗浄液	2.56	4.91

（５）畜産動物（ヤギ）

泌乳ヤギ（トッケンブルグ種及びブリティッシュアルパイン種、一群雌各 1 頭）に、[pyr-^{14}C]ビシクロピロン又は[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 1.3 mg/kg 体重/日（30 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与し、投与期間中毎日乳汁を午前、午後の 2 回、尿及び糞を 1 回採取し、最終投与 11 時間後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能及び代謝物は表 9 に、胆汁及び尿における残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 7 日間の排泄率は尿中に 59.8%TAR～62.4%TAR、糞中に 6.24%TAR～6.50%TAR であった。乳汁中の残留放射能濃度は投与開始約 2～3 日後に定常状態に達した。

組織（肝臓、腎臓、混合筋肉、皮下脂肪及び腎臓周囲脂肪）中への残留は 0.697%TAR～0.808%TAR であった。組織及び乳汁中における代謝物プロファイルに両標識間で差は認められなかった。組織及び乳汁中において主要成分は未変化のビシクロピロン及び代謝物 A であり、それぞれ 16.5%TRR～50.1%TRR（0.004～0.683 μg/g）及び 27.6%TRR～74.0%TRR（0.004～2.02 μg/g）であった。ほかに代謝物 E、F、K 及び R が認められた。尿中ではそのほか代謝物 G、H 及び I が、胆汁中で代謝物 A のグルクロン酸抱合体が検出されたが、いずれも 3%TRR 未満と僅かであった。未同定画分には複数の代謝物が検出されたが、5%TRR を超える成分は認められなかった。

ビシクロピロンの泌乳ヤギにおける主要代謝経路は①メトキシエトキシメチル側鎖の *O*-脱メチル化による代謝物 A の生成とその後のビシクロオクテノン環の開裂による K の生成とビシクロオクテノン環のモノヒドロキシル化による代謝物 E、F 及び R の生成、②ビシクロオクテノン環のヒドロキシル化による代謝物 G 及び H の生成とその後の *O*-脱メチル化による代謝物 E、F 及び I の生成で

あると考えられた。（参照 2、9）

表 9　各試料における残留放射能及び代謝物（μg/g）

標識体	試料	総残留放射能	ビシクロピロン	A	E	F	K	R	未同定画分	抽出残渣
[pyr-^{14}C]ビシクロピロン	乳汁	0.017	0.004 (22.9)	0.010 (57.2)	ND	ND	ND	ND	ND	0.001 (3.1)
	肝臓 [a]	2.73	0.449 (16.5)	2.02 (74.0)	0.038 (1.4)	0.044 (1.6)	0.030 (1.1)	0.022 (0.8)	ND	0.064 (2.4)
	腎臓	1.32	0.572 (43.5)	0.660 (50.2)	ND	ND	ND	ND	ND	0.029 (2.2)
	混合筋肉	0.025	0.010 (41.0)	0.012 (46.0)	ND	ND	ND	ND	0.001 (2.0)	0.001 (5.1)
	皮下脂肪	0.029	0.013 (41.4)	0.013 (41.9)	ND	ND	ND	ND	<0.001 (1.5)	<0.001 (1.2)
	腎周囲脂肪	0.014	0.004 (29.4)	0.004 (27.6)	ND	ND	ND	ND	<0.001 (0.9)	<0.001 (0.8)
[bic-^{14}C]ビシクロピロン	乳汁	0.017	0.005 (27.0)	0.010 (59.5)	ND	ND	ND	ND	ND	0.001 (4.4)
	肝臓 [a]	2.97	0.683 (23.1)	1.86 (62.8)	0.047 (1.6)	0.073 (2.5)	ND	0.050 (1.7)	ND	0.092 (3.1)
	腎臓	1.28	0.641 (50.1)	0.606 (47.4)	ND	ND	ND	ND	ND	0.037 (2.9)
	混合筋肉	0.024	0.009 (39.2)	0.011 (43.0)	ND	ND	ND	ND	<0.001 (3.0)	0.001 (5.6)
	皮下脂肪	0.026	0.012 (43.6)	0.011 (40.4)	ND	ND	ND	ND	ND	0.001 (2.4)
	腎周囲脂肪	0.022	0.006 (27.9)	0.007 (31.7)	ND	ND	ND	ND	<0.001 (1.3)	<0.001 (1.2)

ND：検出されず
下段（）：%TRR
[a]：抽出残渣の追加抽出が実施された。

表 10　胆汁及び尿における残留放射能及び代謝物（μg/g）

標識体	試料	総残留放射能	ビシクロピロン	A	E	F	G	H	I	K	R	A-gluc
[pyr-^{14}C]ビシクロピロン	胆汁	2.23	0.179 (<0.1)	1.61 (<0.1)	0.080 (<0.1)	0.049 (<0.1)	ND	ND	ND	ND	ND	0.225 (<0.1)
	尿[a]	57.6	28.7 (5.5)	27.0 (5.2)	0.730 (0.1)	0.315 (0.1)	0.075 (<0.1)	0.049 (<0.1)	<LOQ	0.109 (<0.1)	0.033 (<0.1)	0.044 (<0.1)
[bic-^{14}C]ビシクロピロン	胆汁	2.87	0.102 (<0.1)	1.51 (<0.1)	0.109 (<0.1)	0.057 (<0.1)	ND	ND	ND	ND	ND	0.867 (<0.1)
	尿[a]	33.5	17.1 (4.9)	14.3 (4.1)	0.510 (0.2)	0.229 (0.1)	0.073 (<0.1)	0.012 (<0.1)	<LOQ	ND	0.041 (<0.1)	0.041 (<0.1)

ND：検出されず
LOQ：定量限界
下段（）：%TRR
A-gluc：代謝物 A のグルクロン酸抱合体
[a]：投与 4 日に採取された。

（6）畜産動物（ニワトリ）

産卵鶏（品種：イサブラウン、一群 5 羽）に、[pyr-^{14}C]ビシクロピロン又は[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 20 mg/kg 飼料相当で 1 日 1 回、10 日間カプセル経口投与し、卵を 1 日 2 回、排泄物を 1 日 1 回及びと殺時に採取し、最終投与 11 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

投与放射能は、最終投与後 11 時間に約 76%TAR が排泄物中に検出された。卵中残留放射能は投与開始 6～8 日後に定常状態に達した。

卵及び組織における主な成分は未変化のビシクロピロンであった。代謝物は A、E、G、H 及び I が検出されたが、いずれも 5%TAR 以下であった。

排泄物中では主要成分は未変化のビシクロピロンであった。代謝物は A、E、F、G 及び H が検出されたが、いずれも 0.5%TAR 未満であった。

ビシクロピロンの産卵鶏における主要代謝経路は①メトキシエトキシメチル側鎖の *O*-脱メチル化による代謝物 A の生成とその後のヒドロキシル化による代謝物 E、F 及び I の生成、②ビシクロオクテノン環のヒドロキシル化による代謝物 G 及び H の生成とその後の *O*-脱メチル化による代謝物 E、F 及び I の生成であると考えられた。（参照 2、10）

表 11　各試料における残留放射能及び代謝物（μg/g）

標識体	試料	総残留放射能	ビシクロピロン	A	E	G	H	I	未同定画分	抽出残渣
[pyr-^{14}C]ビシクロピロン	卵黄	0.104	0.080 (76.4)	0.001 (1.0)	0.002 (2.2)	ND	ND	ND	0.002 (2.3)	0.009 (9.0)
	卵白	0.127	0.119 (94.8)	0.003 (2.0)	ND	ND	ND	ND	ND	0.001 (0.5)
	肝臓 [a]	1.75	1.60 (91.1)	0.046 (2.6)	ND	ND	ND	ND	ND	0.034 (1.9)
	混合筋肉	0.136	0.112 (83.4)	0.004 (3.0)	ND	ND	ND	ND	ND	0.001 (0.7)
	腹膜脂肪	0.160	0.147 (91.9)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.008 (5.1)
	皮膚及び皮下脂肪	0.536	0.461 (85.9)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.041 (7.7)
[bic-^{14}C]ビシクロピロン	卵黄	0.101	0.080 (79.3)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.010 (10.1)
	卵白	0.086	0.080 (93.2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.001 (0.2)
	肝臓 [a]	1.78	1.49 (83.8)	0.054 (3.1)	ND	0.033 (1.8)	0.035 (2.0)	<LOQ	0.006 (<0.3)	0.062 (3.5)
	混合筋肉	0.084	0.070 (83.5)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.002 (2.8)
	腹膜脂肪	0.178	0.166 (93.3)	0.004 (2.4)	0.01 (5.4)	ND	ND	ND	0.008 (4.7)	0.003 (1.9)
	皮膚及び皮下脂肪	0.416	0.371 (89.3)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.038 (9.1)

ND：検出されず
LOQ：定量限界
下段（）：%TRR
[a]：抽出残渣のアセトニトリル/酸性水（pH 2）による追加抽出が実施された。

２．植物体内運命試験

（１）とうもろこし

容器内にとうもろこし（品種：Carella 2910）を播種し、製剤に調製した[pyr-^{14}C]ビシクロピロン又は[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 200 g ai/ha の用量で播種 1 日後に単回散布処理（出芽前処理）又は出芽前処理及び播種 57 日後（出芽後処理）に 2 回散布処理し、出芽後処理 28 日後（初期）に茎葉部を、出芽後処理 54 日後（未成熟期）及び 98 日後（成熟期）に茎葉部、穂部及び穀粒をそれぞれ採取して植物体内運命試験が実施された。

茎葉中、穂軸中及び穀粒中の代謝物はそれぞれ表 12、13 及び 14 に示されている。

ビシクロピロンはとうもろこしにおいて広範囲に代謝され、未変化のビシクロピロンは初期茎葉、未成熟茎葉及び未成熟穂軸（出芽前及び出芽後処理のみ）中で最大 4.5%TRR 認められたが、穀粒中では検出されなかった。

出芽前及び出芽後処理の茎葉試料（初期、未成熟及び成熟茎葉）において10%TRRを超えて認められた代謝物は、Dの抱合体、E、F、G/H（グリコシドを含む。）、I、L及びSで、それぞれ最大10.3%TRR（0.004 mg/kg）、15.8 %TRR（0.004 mg/kg）、14.9%TRR（0.005 mg/kg）、15.3%TRR（0.067 mg/kg）、20.6%TRR（0.191 mg/kg）、11.6%TRR（0.041 mg/kg）及び15.1%TRR（0.140 mg/kg）であった。

穂軸中の代謝物として代謝物Lが12.6%TRR～32.4%TRR（0.005～0.010 mg/kg）認められた。

穀粒（未成熟及び成熟）中の主要代謝物として代謝物E、F、G/H（グリコシドを含む）及びLがそれぞれ22.7%TRR（0.006 mg/kg）、2.3%TRR～10.9%TRR（0.001～0.002 mg/kg）、5.0%TRR～29.0%TRR（0.002～0.006 mg/kg）及び41.7%TRR～49.4%TRR（0.019～0.024 mg/kg）認められた。（参照2、11）

表12　茎葉中の代謝物（mg/kg）

標識体		[pyr-^{14}C]ビシクロピロン			[bic-^{14}C]ビシクロピロン		
採取時期		初期	未成熟	成熟	初期	未成熟	成熟
単回散布処理	ビシクロピロン	ND	ND	ND	0.001 (3.6)	0.001 (4.3)	ND
	D抱合体	0.004 (10.3)	0.008 (10.1)				
	Nグリコシド	0.003 (7.7)	0.007 (8.0)				
	Kグリコシド	0.002 (5.3)	ND				
	L				0.004 (11.0)	0.001 (4.8)	
	I	0.003 (6.0)	0.008 (9.7)		0.002 (6.2)	0.002 (7.7)	
	S	0.002 (5.9)	0.005 (5.6)		0.002 (5.2)	0.001 (4.9)	
	E	0.003 (7.9)	0.007 (8.5)		0.004 (11.7)	0.004 (15.8)	
	Eグリコシド	0.001 (1.7)	0.005 (6.1)		ND	0.001 (4.8)	
	F	0.005 (10.9)	0.008 (9.6)		0.005 (14.9)	0.003 (13.7)	
	G/H(グリコシドを含む)	0.003 (8.0)	0.006 (7.5)		0.004 (11.8)	0.003 (14.6)	
	J	0.001 (1.7)	ND		ND	ND	
	未同定画分	0.006	0.013	0.050	ND	0.004	0.019

		(14.1)	(15.8)	(66.3)		(17.4)	(62.9)
2回散布処理	ビシクロピロン	0.004 (0.9)	ND	ND	0.016 (4.5)	0.007 (1.6)	ND
	N	0.008 (1.9)	ND	0.016 (2.2)			
	N グリコシド	0.023 (5.2)	0.042 (4.6)	0.030 (3.9)			
	K グリコシド	0.011 (2.4)	0.017 (1.8)	0.024 (3.1)			
	O	ND	0.027 (3.0)	0.006 (0.8)			
	L				0.041 (11.6)	0.020 (4.3)	0.017 (3.8)
	I[a]	0.048 (10.8)	0.191 (20.6)	0.091 (12.0)	0.016 (4.6)	0.038 (8.3)	0.027 (6.0)
	S[b]	0.031 (7.1)	0.140 (15.1)	0.072 (9.4)	0.009 (2.6)	0.032 (7.1)	0.024 (5.3)
	E	0.049 (11.1)	0.052 (5.6)	0.018 (2.4)	0.027 (7.5)	0.018 (3.8)	0.011 (2.4)
	E グリコシド	0.019 (4.2)	0.078 (8.5)	0.049 (6.4)	0.010 (2.9)	0.030 (6.5)	0.023 (5.1)
	F	0.059 (13.4)	0.070 (7.6)	0.022 (2.9)	0.034 (9.5)	0.023 (5.0)	0.016 (3.5)
	G/H(グリコシドを含む)	0.067 (15.3)	0.022 (2.4)	0.034 (4.5)	0.032 (9.1)	0.019 (4.1)	0.010 (2.1)
	J	0.012 (2.6)	0.017 (1.8)	ND	ND	ND	0.007 (1.6)
	M	0.013 (2.9)	ND	0.020 (2.6)	ND	0.009 (2.0)	0.010 (2.2)
	未同定画分	0.074 (16.6)	0.176 (19.3)	0.174 (23.1)	0.071 (20.7)	0.128 (28.4)	0.127 (27.8)

ND：検出されず　／：該当なし
下段（ ）：%TRR
[a]：他の脱メチルヒドロキシビシクロピロン異性体を含んでいる可能性あり
[b]：立体構造不明の異性体を含む

表 13　穂軸中の代謝物（mg/kg）

	標識体	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン		[bic-^{14}C]ビシクロピロン	
2回散布処理	採取時期	未成熟	成熟	未成熟	成熟
	ビシクロピロン	<0.001 (0.9)	ND	ND	ND
	L	／	／	0.010 (32.4)	0.005 (12.6)
	未同定画分	ND	0.011 (56.1)	0.007 (28.7)	0.012 (33.6)

ND：検出されず　／：該当なし
下段（ ）：%TRR

表 14　穀粒中の代謝物（mg/kg）

	標識体	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン		[bic-^{14}C]ビシクロピロン	
2回散布処理	採取時期	未成熟	成熟	未成熟	成熟
	L	／	／	0.019 (49.4)	0.024 (41.7)
	I[a]	0.001 (6.3)	ND	ND	ND
	S[b]	0.002 (9.1)	ND	ND	ND
	E	ND	0.006 (22.7)	ND	ND
	F	0.002 (10.9)	0.001 (5.2)	0.001 (2.3)	ND
	G/H(グリコシドを含む)	0.006 (29.0)	0.004 (19.3)	0.002 (5.0)	ND
	M	ND	0.001 (5.9)	ND	ND
	K グリコシド	<0.001 (1.7)	ND	／	／
	未同定画分	0.003 (16.8)	0.003 (14.8)	0.006 (15.1)	0.006 (9.8)

ND：検出されず　／：該当なし
下段（ ）：%TRR
[a]：他の脱メチルヒドロキシビシクロピロン異性体を含んでいる可能性あり
[b]：立体構造不明の異性体を含む

（2）さとうきび

容器内にさとうきび（品種：NC 0310）を播種し、[pyr-^{14}C]ビシクロピロン又は[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 300 g ai/ha の用量で 7-8 葉期に単回散布処理を行い、処理 42 日後（未成熟期）に茎葉、処理 301 日後（成熟期）に葉部及び茎部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は表 15、未成熟茎葉中の代謝物は表 16 に示されている。

未成熟茎葉において未変化のビシクロピロンは検出されず、主要代謝物として代謝物 F、K グリコシド、H グリコシド及び E がそれぞれ最大で 18.4%TRR（0.163 mg/kg）、17.0%TRR（0.151 mg/kg）、13.5%TRR（0.105 mg/kg）及び 12.6%TRR（0.098 mg/kg）認められた。（参照 2、12）

表 15　各試料中の残留放射能濃度（mg/kg）

標識体		[pyr-^{14}C]ビシクロピロン		[bic-^{14}C]ビシクロピロン	
残留放射能		直接燃焼分析	抽出液及び抽出残渣の合計	直接燃焼分析	抽出液及び抽出残渣の合計
未成熟期	茎葉	1.05	0.888	0.809	0.779
成熟期	葉部	0.003	抽出せず[a]	0.004	抽出せず[a]
	茎部	0.004	抽出せず[a]	0.002	抽出せず[a]

[a]：残留放射能濃度が 0.01 mg/kg 未満であったため抽出せず

表 16　未成熟茎葉中の代謝物（mg/kg）

標識体	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン	[bic-^{14}C]ビシクロピロン
I	0.058 (6.5)	0.043 (5.5)
K	0.024 (2.7)	ND
K グリコシド	0.151 (17.0)	ND
O	0.057 (6.4)	ND
J	0.072 (8.1)	0.072 (9.3)
E	0.088 (9.9)	0.098 (12.6)
F	0.163 (18.4)	0.136 (17.4)
F グリコシド	0.050 (5.6)	0.055 (7.1)
H	0.051 (5.7)	0.036 (4.6)
H グリコシド	0.095 (10.7)	0.105 (13.5)
モノヒドロキシビシクロピロングリコシド[a]	0.018 (2.0)	0.033 (4.2)

モノヒドロキシビシクロピロン グリコシド[a]	0.020 (2.3)	0.027 (3.5)

ND：検出されず
下段（ ）：%TRR
[a]：この 2 種類の代謝物のうち 1 種類は G グリコシドと特徴づけられた。

植物におけるビシクロピロンの代謝経路は、①ビシクロオクテノン環の水酸化による代謝物 G、H 及び J の生成とその後の *O*-脱メチル化による代謝物 E、F、I 及び S の生成、②メトキシエトキシメチル側鎖の *O*-脱メチル化による代謝物 A の生成及びその後の水酸化体の生成、③カルボキシル体及びアルコール代謝物の生成、並びに④ピリジニル環とビシクロオクテノン環の間の開裂による代謝物 K 及び L の生成であると考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験①

壌土（スイス）に[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 0.278 mg ai/kg 乾土（208 g ai/ha 相当）となるように処理し、20±2℃、暗条件下で最長 365 日間インキュベートして好気的土壌中運命試験が実施された。

ビシクロピロンの好気的条件下における推定半減期は 19.8 日であった。

土壌中の残留放射能は処理当日の 101%TAR から試験終了時（365 日後）に 22.2%TAR へと低下し、CO_2 は試験終了時に 75.8%TAR となった。また、ビシクロピロンは経時的に分解し 1.3%TAR となった。5%TAR 以上生成した分解物は認められなかった。（参照 2、13）

（２）好気的土壌中運命試験②

5 種類の土壌 [壌土（スイス）、砂質埴壌土（英国）、シルト質埴土（フランス）、シルト質壌土（米国）及び砂質埴壌土（米国）]に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを 0.271 mg /kg 乾土（203 g ai/ha 相当）となるように処理し、20±2℃、暗条件下で、砂質埴壌土では最長 365 日間、その他の土壌では最長 120 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

ビシクロピロンの好気的条件下における推定半減期は 20.5 日（壌土）～153 日（砂質埴壌土）であった。

ビシクロピロンは経時的に分解し、5%TAR を超える主要分解物として D 及び M がそれぞれ最大で 14.4%TAR 及び 6.0%TAR 認められた。そのほか分解物 B、C 及び P 並びに複数の未同定化合物が検出されたが、いずれも 5%TAR 未満であった。また、CO_2 は経時的に増加し試験終了時に最大となり、10.7%TAR～65.8%TAR 認められた。（参照 2、14）

（３）好気的土壌中運命試験③

7 種類の米国土壌 （砂壌土 2 種、シルト質埴壌土、壌質砂土 2 種、埴壌土及

び壌土）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを 0.269～0.272 mg/kg 乾土（202～204 g ai/ha 相当）となるように処理し、20±2℃、暗条件下で砂壌土 1 種では最長 365 日間、その他の土壌では最長 120 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

ビシクロピロンの好気的条件下における推定半減期は 59 日（壌土）～357 日（砂壌土）であった。

ビシクロピロンは経時的に分解し、主要分解物として B、D 及び M がそれぞれ最大で 6.3%TAR 、9.8%TAR 及び 5.9%TAR 認められた。そのほか C 及び P 並びに複数の未同定化合物が検出されたが、いずれも 5%TAR 未満であった。また、CO_2 は経時的に増加し、試験終了時に最大となり、4.8%TAR～44.1%TAR 認められた。（参照 2、15）

好気的土壌における分解経路はビシクロオクテノン環の開裂による分解物 B の生成、メトキシエトキシメチル側鎖の酸化による分解物 M の生成、さらにそれらの代謝による分解物 C、D 及び P の生成を経た CO_2 への無機化であると考えられた。

（4）好気的/嫌気的及び嫌気的土壌中運命試験

3 種類の試験法による砂質埴壌土を用いた好気的/嫌気的及び嫌気的土壌中運命試験が実施された。試験群の構成は表 17 に示されている。

表 17　試験群の構成

試験群	標識体	処理量[a] (mg/kg)	試験条件(期間)
1	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	0.267	被験物質添加後、好気的条件下 30 日間に続き、窒素ガス通気により嫌気的条件下 119 日(149 日間)（好気的/嫌気的土壌中運命試験）
2	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	0.268	空気除去密閉系による嫌気的条件確立後、被験物質添加(120 日間)（嫌気的土壌中運命試験）
	[bic-^{14}C] ビシクロピロン	0.269	
3	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	0.266	被験物質添加後、窒素ガス通気により嫌気的条件(61 日間)（好気的/嫌気的土壌中運命試験）
	[bic-^{14}C] ビシクロピロン	0.268	

[a]：ほ場使用量約 200 g ai/ha に相当

何れの試験においてもビシクロピロンは経時的に分解し、好気的/嫌気的及び嫌気的条件下における推定半減期は試験群 1 で 1,000 日超、試験群 2 で 75.5～91.7 日及び試験群 3 で 313～400 日であった。

試験群 1 では分解物 B、M 及び N が最大で 3%TAR 認められた。試験群 2 では分解物 N が最大 20.5%TAR 認められ、ほかに分解物 B 及び C が最大 5%TAR 認められた。試験群 3 では分解物 B 及び C が認められたが 1%TAR 未満であった。

揮発性成分は試験群 1、2 及び 3 でそれぞれ最大 8.7%TAR、1.2%TAR 及び 0.4%TAR 認められた。

好気的/嫌気的及び嫌気的土壌における分解経路はビシクロオクテノン環の開裂による分解物 B の生成、メトキシエトキシメチル側鎖の酸化による分解物 M の生成、さらにそれらから生成する分解物 C 及び N の生成を経た CO_2 への無機化であると考えられた。（参照 2、16）

（５）土壌吸脱着試験①

5 種類の土壌 [砂質埴壌土 2 種（英国及び米国）、壌土（スイス）、シルト質埴土（フランス）及びシルト質壌土（米国）]を用いたビシクロピロンの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着及び脱着係数は表 18 に示されている。（参照 2、17）

表 18　各土壌における吸着及び脱着係数(mL/g)

土壌(採取地)	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}	K^{des}_{F}	K^{des}_{Foc}
砂質埴壌土(英国)	1.34	46	1.47	51
砂質埴壌土(米国)	0.25	18	0.29	21
壌土(スイス)	0.20	10	0.21	10
シルト質埴土(フランス)	0.14	14	0.15	15
シルト質壌土(米国)	0.24	15	0.28	17

K^{ads}_{F} 及び K^{des}_{F}：Freundlich の吸着係数及び脱着係数
K^{ads}_{Foc} 及び K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

（６）土壌吸脱着試験②

7 種類の米国土壌 （砂壌土 2 種、シルト質埴壌土、壌質砂土 2 種、埴壌土及び壌土）を用いたビシクロピロンの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着及び脱着係数は表 19 に示されている。（参照 2、18）

表 19　各土壌における吸着及び脱着係数(mL/g)

土壌	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}	K^{des}_{F}	K^{des}_{Foc}
砂壌土①	0.24	39	0.39	65
砂壌土②	1.39	32	1.74	40
シルト質埴壌土	0.83	35	1.05	44
壌質砂土①	0.37	31	0.56	46
壌質砂土②	0.22	28	0.34	43
埴壌土	0.45	11	0.52	13
壌土	0.35	11	0.41	13

K^{ads}_{F} 及び K^{des}_{F}：Freundlich の吸着係数及び脱着係数
K^{ads}_{Foc} 及び K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

（７）土壌吸脱着試験③

5 種類の土壌 [壌土（ハンガリー）、埴壌土 2 種（フランス及びイタリア）、砂壌土（フランス）及び埴土（イタリア）]を用いたビシクロピロンの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着及び脱着係数は表 20 に示されている。（参照 2、19）

表 20　各土壌における吸着及び脱着係数(mL/g)

土壌(採取地)	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}	K^{des}_{F}	K^{des}_{Foc}
壌土(ハンガリー)	0.11	7	0.13	8
埴壌土(フランス)	0.48	24	0.61	31
砂壌土(フランス)	0.29	59	0.43	86
埴土(イタリア)	0.13	11	0.16	14
埴壌土(イタリア)	0.91	61	1.08	72

K^{ads}_{F} 及び K^{des}_{F}：Freundlich の吸着係数及び脱着係数
K^{ads}_{Foc} 及び K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

（８）土壌吸脱着試験④

2 種類の砂壌土 （ドイツ）を用いたビシクロピロンの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着及び脱着係数は表 21 に示されている。（参照 2、20）

表 21　各土壌における吸着及び脱着係数(mL/g)

土壌	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}	K^{des}_{F}	K^{des}_{Foc}
砂壌土①	0.321	29.2	0.606	55.1
砂壌土②	1.66	97.4	2.44	144

K^{ads}_{F} 及び K^{des}_{F}：Freundlich の吸着係数及び脱着係数
K^{ads}_{Foc} 及び K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び

pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを 1.3 mg/L となるように添加し、50℃の暗条件下で 5 日間（予備試験）、さらに pH 5、pH 7 及び pH 9 では 25℃の暗条件下で 31 日間（確認試験）インキュベートして、加水分解試験が実施された。

ビシクロピロンの加水分解は pH 4～9 のいずれの条件でも認められず、半減期は全て 1 年を超えると推定され、ビシクロピロンは加水分解に対して安定と考えられた。（参照 2、21）

（２）水中光分解試験（自然水、緩衝液）

滅菌自然水（英国、pH 7.33）並びに pH 5（クエン酸緩衝液）及び pH 7（リン酸緩衝液）の緩衝液に[pyr-^{14}C]ビシクロピロン又は[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 2.5 mg/L となるように添加した後、25±1℃で最長 30 日間キセノンランプ（光強度：25.9 W/m^2、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 22 に示されている。

ビシクロピロンは、処理直後の 98.9%TAR～101%TAR から光照射 30 日後には 3.4%TAR（pH 5 緩衝液）～73.8%TAR（自然水）に減少した。

主要光分解物として、pH 5 緩衝液中に分解物 C 及び L がそれぞれ最大で 19.0%TAR（照射 30 日後）及び 26.3%TAR（照射 18 日後）認められた。自然水及び pH 7 緩衝液中には分解物 L がそれぞれ最大で 14.5%TAR 及び 18.7%TAR（いずれも照射 30 日後）認められた。$C_{11}H_{11}F_3NO_4$ の組成を有する未同定化合物が自然水及び pH 7 緩衝液中にそれぞれ最大で 13.7%TAR 及び 14.1%TAR（いずれも照射 18 日後）認められたが、構造決定はできなかった。そのほか分解物 B 及び N 並びに複数の未同定分解物が検出されたがいずれも 10%TAR 未満であった。

ビシクロピロンの水中光分解経路は、ピリジニル及びビシクロオクテノン環の開裂による分解物 B 及び L の生成、その後の分解による分解物 C、N 及び $C_{11}H_{11}F_3NO_4$ の組成を有する未同定化合物の生成を経た、多数の分解物の生成及び一部 CO_2 への無機化であると考えられた。（参照 2、22）

表 22　ビシクロピロンの推定半減期（日）

供試水	標識体	試験系	欧州・北米 夏季	東京　春季
自然水	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	44.1		
	[bic-^{14}C] ビシクロピロン	57.0		
	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン +[bic-^{14}C]ビシクロピロン	49.7	49.7	166
pH 5 緩衝液	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	11.2		
	[bic-^{14}C] ビシクロピロン	9.5		
	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン +[bic-^{14}C]ビシクロピロン	10.2	10.2	34.0
pH 7 緩衝液	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	58.2		
	[bic-^{14}C] ビシクロピロン	44.2		
	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン +[bic-^{14}C]ビシクロピロン	50.1	50.1	167

／：単独の標識体では算出していないため該当なし

５．土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験（海外）

海外において、とうもろこし、小麦及び大麦を用いて代謝物 B 又は K の構造を有する化合物及び代謝物 L を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

代謝物 B の構造を有する化合物の最大残留値は、散布 61 日後に収穫した大麦（穀粒）における 0.0398 mg/kg であった。代謝物 K の構造を有する化合物の最大残留値は、散布 61 日後に収穫した大麦（穀粒）における 0.0230 mg/kg であった。代謝物 L の最大残留値は、散布 100 日後に収穫したとうもろこし（子実）における 0.0258 mg/kg であった。（参照 23、69）

（２）畜産物残留試験（乳牛）

ホルスタイン種泌乳牛（一群雌 3 頭）に、ビシクロピロンを 28 日間カプセル経口（原体：0、0.15、0.90 及び 3.0 mg/kg 飼料）投与し、乳汁を投与 1 日前、投与 1、3、7、10、14、17、21、24 及び 28 日に午前、午後の 2 回採取し、最終投与 22~24 時間後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、乳汁及び組織中のビシクロピロン及び代謝物 B 又は K の構造を有する代謝物の残留濃

度が測定された。結果は別紙 4 に示されている。

ビシクロピロンの組織及び臓器における最大残留値は 0.90 mg/kg 飼料投与群における 1.67 μg/g（肝臓、投与 28 日後）であり、代謝物 B の構造を有する代謝物では最大残留値は 0.90 mg/kg 飼料投与群における 1.40 μg/g（肝臓、投与 28 日後）、代謝物 K の構造を有する代謝物で 0.90 及び 3.0 mg/kg 乾燥飼料投与群における 0.19 μg/g（肝臓、投与 28 日後）であった。

乳汁中の残留濃度はいずれの分析対象化合物も投与期間を通して定量限界未満であり、乳汁中への蓄積はないと考えられた。（参照 2、24）

７．一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験（ラット）

ビシクロピロン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 2、25～27）

表 23　急性毒性試験結果概要

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 3 匹	／	>5,000	立毛(投与 30 分後～3 日後)、円背位(投与 1～5 時間後)、鎮静(投与 1～5 時間後) 死亡例なし
経皮	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：投与部位皮膚に軽微な紅斑(雄：1 例で 24 時間暴露直後のみ、雌：全例で 24 時間暴露直後から最長 7 日後まで) 死亡例なし
吸入	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50} (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.21	>5.21	

／：実施せず

[a]：上げ下げ法による評価

（２）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で投与 1 時間後に総運動量及び移動運動量が減少し、雌で投与 0-10 分後の移動運動量が減少した。神経病理学的検査においては、検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で自発運動量減少が認められ

たので、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、29）

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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、ウサギの眼に対して軽度から中等度の刺激性が一過性に認められたが、72 時間後には全て消失した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/Ca マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 2、30～32）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar（Alpk:APfSD）ラット（一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌［原体：0、500、2,000 及び 5,000 ppm（高純度品及び工業品）：平均検体摂取量は表 24 参照］投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24　90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量(ppm)		500[a]	2,000[a]	5,000[a]	5,000[b]
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	51.2	208	503	518
	雌	50.5	202	495	500

[a]：高純度品
[b]：工業品

各投与群の血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度は表 25 に、各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

血漿中チロシン濃度が 500 ppm 以上投与群の雌雄で有意に増加した。また、工業品投与群と高純度品投与群の結果に差は認められなかった。関連する所見として、一般状態、眼科学的検査及び病理学的検査で雌雄とも眼（角膜等）に変化が認められた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：51.2 mg/kg 体重/日、雌：50.5 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 2、33）

表 25　血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度

投与量(ppm)		0	500[a]	2,000[a]	5,000[a]	5,000[b]
血漿中チロシン濃度 (n mol/mL)	雄	133	2,480	2,180	2,430	2,640
	雌	108	2,020	2,100	1,800	1,890
血漿中ビシクロピロン濃度 (μg/mL)	雄	0.01	10.9	43.2	106	102
	雌	0.01	1.50	5.88	24.7	32.2

[a]：高純度品
[b]：工業品

表 26　90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群		雄	雌
工業品	5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎 ・TG 減少	・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎 ・瞳孔反射消失# ・TG 増加
高純度品	5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 2 日以降)及び摂餌量減少(投与 1 日以降) ・胸腺絶対及び補正重量[2]減少 ・TG 減少	・TG 増加
	2,000 ppm 以上		・胸腺絶対及び補正重量減少
	500 ppm 以上	・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎	・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎

#：統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2.5、10、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量(ppm)		2.5	10	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.18	0.72	183	363
	雌	0.22	0.88	229	442

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.72 mg/kg 体重/日、雌：0.88 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、34）

[2]最終体重を共変量として補正した値をいう（以下同じ。）。

表 28　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm		・体重増加抑制(投与 1 週以降)
2,500 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・瞳孔反射消失 ・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎§	・瞳孔反射消失 ・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎§
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。
§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

ラットを用いた亜急性毒性試験①及び② [10. (1)及び(2)] の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄 : 0.72 mg/kg 体重/日、雌 : 0.88 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（3）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体 : 0、100、3,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.4	523	1,130
	雌	20.8	809	1,340

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雄及び 7,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（15.4 mg/kg 体重/日）、雌で 3,500 ppm（809 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、35）

表 30　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		・小葉中心性肝細胞肥大§
3,500 ppm 以上	・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	3,500 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	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 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、25 及び 125 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。

尿検査において、検体投与群の全動物で尿ケトン体が認められたが、検体投与によって尿中にチロシンの代謝物 4-HPPA が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、125 mg/kg 体重/日投与群雌雄で Chol 減少が、雌で網状赤血球数増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、37）

（5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体:0、50、500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 31　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		50	500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	35	336
	雌	4	42	415

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群雄及び 5,000 ppm 投与群雌で角膜混濁等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm（4 mg/kg 体重/日）未満、雌で 500 ppm（42 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。（参照 2、39）

表 32　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 8 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・脳絶対及び補正重量減少	・体重増加抑制(投与 5 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・角膜混濁(眼科学的検査)
500 ppm		500 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm 以上	・角膜混濁(眼科学的検査)	

（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、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、5 日/週、6 時間/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

尿検査において、検体投与群の全動物で尿ケトン体が認められたが、検体投与

によって尿中にチロシンの代謝物 4-HPPA が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群雌雄で角膜変性が、1,000 mg/kg 体重/日投与群雄で腎絶対及び補正重量増加並びに角膜炎が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、40）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2.5、25 及び 125 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。

各投与群の血漿中チロシン、ビシクロピロン及び代謝物 A の暴露量（AUC）は表 33 に、各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

全ての投与群において反復投与後の親化合物、代謝物及びチロシンの暴露量は類似していた。

尿検査において、検体投与群の全動物で尿ケトン体が認められたが、検体投与によって尿中にチロシンの代謝物 4-HPPA が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で後根神経節の神経細胞にニッスル小体消失/腫脹が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2、41、42）

表 33　血漿中チロシン、ビシクロピロン及び代謝物Ａの暴露量

投与量(mg/kg 体重/日)		0	2.5	25	125
血漿中チロシン	雄	717	6,440	6,960	7,480
$AUC_{0\text{-}24}$[a]（hr・μg/ mL）	雌	516	6,420	7,050	8,130
血漿中ビシクロピロン	雄	－	80.5	503	2,110
$AUC_{0\text{-}24}$[a]（hr・μg/ mL）	雌	－	72.9	502	1,520
血漿中代謝物 A	雄	－	1.07	11.2	35.8
$AUC_{0\text{-}24}$[a]（hr・μg/ mL）	雌	－	0.707	9.10	32.0

[a]：52 週時の値
－：データなし

表 34　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
125 mg/kg 体重/日	・死亡(投与 336 日に 1 例)[a] ・Chol 減少	・Chol 減少
25 mg/kg 体重/日以上	・角膜混濁[#](眼科学的検査)	・角膜混濁[#](眼科学的検査)
2.5 mg/kg 体重/日以上	・後根神経節神経細胞ニッスル小体消失/腫脹	・後根神経節神経細胞ニッスル小体消失/腫脹

[#]：統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。
[a]：死因不明

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（主群：一群雌雄各 52 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、5、500、2,500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 35　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

投与量(ppm)		5	500	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.28	28.4	141	280
	雌	0.35	35.8	178	368

各投与群に認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 36 に、角膜の腫瘍発生頻度は表 37 に示されている。

尿検査において、検体投与群の全動物で尿ケトン体が認められたが、検体投与によって尿中にチロシンの代謝物 4-HPPA が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

500 ppm 以上投与群雄の少数で角膜における扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫が認められた。

雄で認められた角膜腫瘍発生のメカニズムは、本剤投与による血漿中チロシンの増加に起因したものと考えられた。

本試験において、5 ppm 以上投与群雄で甲状腺限局性ろ胞細胞過形成が、500 ppm 以上投与群雌で角膜炎、角膜上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 5 ppm（0.28 mg/kg 体重/日）未満、雌で 5 ppm（雌：0.35 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、43）

表 36　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
5,000 ppm	・ハーダー腺変化 ・Glu 増加	・心臓絶対及び補正重量減少 ・Glu 増加
2,500 ppm 以上	・体重増加抑制 [a] ・後肢握力低下 ・膵腺房細胞萎縮 ・外涙腺炎症/炎症細胞浸潤	・体重増加抑制(投与 3~4 週以降)及び摂餌量減少 [b](投与 3 週以降) ・甲状腺ろ胞細胞肥大 [c]
500 ppm 以上	・瞳孔反射消失[#] ・角膜混濁[#](眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少 ・角膜炎及び角膜上皮過形成 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・瞳孔反射消失[#] ・角膜混濁[#](眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少 ・角膜炎及び角膜上皮過形成
5 ppm	・甲状腺限局性ろ胞細胞過形成	毒性所見なし

[#]：統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。
[a]：2,500 ppm 投与群では投与 3 週以降、5,000 ppm 投与群では投与 2 週以降。
[b]：統計学的に有意な減少が断続的に認められた。
[c]：雌のみ、投与 53 週では統計学的に有意な毒性所見が認められたが、投与 104 週では影響が認められなかった。

表 37　角膜の腫瘍発生頻度

性別	雄					雌				
投与群 (ppm)	0	5	500	2,500	5,000	0	5	500	2,500	5,000
検査動物数	52	50	52	52	52	52	52	51	52	51
扁平上皮癌	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
扁平上皮乳頭腫	0[#]	0	1	1	3	0	0	0	0	0

Fisher 直接確率検定において統計学的有意差なし。
[#]：Peto 検定　($p<0.05$)

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（0、70、1,700 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 38　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		70	1,700	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.7	233	940
	雌	9.2	242	1,030

各投与群における毒性所見は表 39 に示されている。

7,000 ppm 投与群雄で肺胞腺腫（良性）の発現頻度に増加傾向が認められたが、雌には認められず、関連した非腫瘍性病変も認められないことから、加齢に伴う変化であると考えられた。

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、7,000 ppm 投与群の雄及び 1,700 ppm 以上投与群の雌で、肝絶対及び補正重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 1,700 ppm（233 mg/kg 体重/日）、雌で 70 ppm（9.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、44）

表 39　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・体重増加抑制 ・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・WBC 増加
1,700 ppm 以上	1,700 ppm 以下	・肝絶対及び補正重量増加
70 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、25、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 40　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)			25	500	5,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	1.9	38.4	377
		雌	2.1	42.4	410
	F_1 世代	雄	2.4	48.9	494
		雌	2.5	49.9	507

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、親動物では 25 ppm 以上投与群の雌雄で角膜混濁、甲状腺コロイド変化、ろ胞拡張等が、児動物では 25 ppm 以上投与群の雄で包皮分離日齢遅延、500 ppm 以上投与群の雌で角膜混濁、角膜炎等が認められたので、無毒性量は親動物で 25 ppm（P 雄：1.9 mg/kg 体重/日、P 雌：2.1 mg/kg 体重/日、F_1 雄：2.4 mg/kg 体重/日、F_1 雌：2.5 mg/kg 体重/日）未満、児動物の雄で 25 ppm（P 雄：1.9 mg/kg 体重/日、F_1 雄：2.4 mg/kg 体重/日）未満、雌で 25 ppm（P 雌：2.1 mg/kg 体重/日、F_1 雌：2.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、46）

表 41　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	5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 36 日以降)及び摂餌量減少 ・角膜炎及び角膜上皮過形成#[a]	・体重増加抑制(投与 36 日以降)及び摂餌量減少 ・授乳期発情休止期発現頻度の増加#	・角膜炎及び角膜上皮過形成#[a]	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・角膜炎及び角膜上皮過形成#[a]
	500 ppm 以上	・甲状腺絶対重量増加	・角膜混濁、角膜炎#(眼科学的検査) ・角膜炎及び角膜上皮過形成#[a]	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・脳絶対及び補正重量減少 ・腎盂拡張#	・脳絶対及び補正重量減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞剥離# ・腎盂拡張# ・角膜炎(眼科学的検査)
	25 ppm 以上	・角膜混濁、角膜炎#(眼科学的検査) ・甲状腺絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大# ・甲状腺コロイド変化(好塩基性)、ろ胞拡張、上皮細胞剥離及びろ胞内出血#	・甲状腺コロイド変化(好塩基性)、ろ胞拡張、上皮細胞剥離、コロイド内鉱質沈着及びろ胞内出血#	・角膜炎(眼科学的検査) ・小葉中心性肝細胞肥大# ・甲状腺コロイド変化(好塩基性)、ろ胞拡張、上皮細胞剥離及びろ胞内出血#	・小葉中心性肝細胞肥大# ・甲状腺コロイド変化(好塩基性)、ろ胞拡張、及びろ胞内出血#
児動物	5,000 ppm		・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・角膜混濁/粗面及び角膜炎#(眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少	・角膜混濁及び角膜炎#(眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少	・角膜混濁及び角膜炎#(眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少	・角膜混濁及び角膜炎#(眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少
	25 ppm 以上	・包皮分離日齢遅延	毒性所見なし	・包皮分離日齢遅延	毒性所見なし

#：統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。
§：P 世代では 25 及び 5,000 ppm 投与群並びに F1 世代では 5,000 ppm 投与群で絶対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。
[a]：P 世代雄、F_1 世代雌雄では 5,000 ppm 投与群のみ、P 世代雌では対照群、500 ppm 以上投与群において病理組織学的検査が実施された。

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% CMC 水溶液）投与して、発生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 42 に示されている。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で後肢帯位置異常等が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、48）

表 42　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日		・肋軟骨胸骨部非対称配列 ・胸骨分節非対称骨化部及び二分骨化 ・一部尾椎未骨化 ・後肢中足骨未骨化
500 mg/kg 体重/日以上		・低体重 ・過剰肋骨 ・肋軟骨過剰 ・肝中間裂過剰葉
100 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 6~7 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 6~9 日以降)	・後肢帯位置異常 ・頸椎未骨化、胸骨分節不完全骨化及び未骨化、前及び後肢基節骨並びに後肢距骨の未骨化又は痕跡状過剰肋骨 ・第 11 肋軟骨伸長及び分裂

（３）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、10、50、及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% CMC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

各投与群の血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度は表 43 に示されている。

200 mg/kg 体重/日投与群の 7 例が妊娠 22～28 日に死亡又は切迫と殺された。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡又は切迫と殺並びに統計学的に有意ではないが、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児においては、50 mg/kg 体重/日以上投与群で肋軟骨奇形（癒合、分岐及び位置異常）が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で第 13 肋骨及び仙椎前椎骨数 27 が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2、52）

表 43　血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度（妊娠 28 日）

投与量(mg/kg 体重/日)	0	10	50	200
血漿中チロシン濃度(μg/mL)	<LOQ	29.7～150	40.6～92.0	51.1～157
血漿中ビシクロピロン濃度(μg/mL)	<LOQ	0.116～31	1.09～112	9.77～325

LOQ：定量下限（チロシンは 9.00 μg/mL、ビシクロピロンは 100 ng/mL）

（4）発生毒性試験（ウサギ）②

ヒマラヤウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% CMC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

各投与群の血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度は表 44 に、各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物で胃壁に発赤、赤色線条及びクレーター状隆起が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で過剰肋骨及び肋軟骨過剰が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。母動物に影響のみられる用量で内臓異常（卵巣/子宮角又は精巣/輸精管の欠損/変形/位置異常）及び頸椎異常が認められた。（参照 2、54）

表 44　血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度（妊娠 27 日）

投与量(mg/kg 体重/日)	0	10	50	250
血漿中チロシン濃度(μg/mL)	10.8±2.52	46.6±15.3	81.8±24.1	112±25.5
血漿中ビシクロピロン濃度(μg/mL)	<LOQ	0.385±0.318	11.0±30.1	97.1±76.7

LOQ：定量下限（チロシンは 9.00 μg/mL、ビシクロピロンは 100 ng/mL）

表 45　発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	・胃発赤、赤色線条及びクレーター状隆起	・低体重 ・卵巣/子宮角又は精巣/輸精管の欠損/変形/位置異常 ・総頸動脈過剰分枝 ・無名動脈分枝 ・心室中隔変異(中隔欠損) ・臍帯動脈欠損 ・頸椎異常(椎体又は椎弓の欠損、癒合、変形)及び変異(未骨化) ・肋骨/肋軟骨異常(短小、分裂、欠損)
50 mg/kg 体重/日以上	50 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・角膜及び水晶体混濁 ・心室中隔変異(表面外観異常) ・骨格変異(後肢帯位置異常) ・仙椎前椎骨数 27 ・肋軟骨胸骨部非対称配列
10 mg/kg 体重/日以上		・過剰肋骨 ・肋軟骨過剰

（５）発生毒性試験（ウサギ）③

ヒマラヤウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、1、10、及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% CMC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

各投与群の血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度は表 46 に、各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

250 mg/kg 体重/日投与群の 2 例で全身状態悪化、活動性低下及び横臥位が認められたため、妊娠 22 日に切迫と殺した。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物で着床後損失率及び吸収胚率の増加並びに平均胎児数の減少が認められ、10 mg/kg 体重/日投与群の胎児で過剰肋骨及び肋軟骨過剰が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に影響がみられた用量で外表異常（顎/口蓋裂）、内臓異常（心室中隔欠損、子宮角欠損/卵巣変形）及び頸椎異常が認められた。（参照 2、55）

表 46　血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度（妊娠 27 日）

投与量(mg/kg 体重/日)	0	1	10	250
最終投与 1 時間後				
血漿中チロシン濃度(μg/mL)	／	／	／	／
血漿中ビシクロピロン濃度(μg/mL)	<LOQ	0.896±0.44	10.9±7.01	227±80.2
最終投与 6 時間後				
血漿中チロシン濃度(μg/mL)	10.3±1.75	26.3±11.2	57.6±23.4	112±28.7
血漿中ビシクロピロン濃度(μg/mL)	<LOQ	0.294±0.17	2.18±5.74	105±105

LOQ：定量下限（チロシンは 9.00 μg/mL、ビシクロピロンは 100 ng/mL）
／：分析せず

表 47　発生毒性試験（ウサギ）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	・切迫と殺(2 例、妊娠 22 日)[胃発赤又は暗赤色巣] ・着床後損失率及び吸収胚率増加、平均胎児数減少	・低体重 ・顎/口蓋裂 ・心室中隔欠損 ・子宮角欠損/卵巣変形 ・大動脈弓過剰分枝 ・食道位置異常§ ・網膜雛壁§ ・頸椎異常(椎体又は椎弓の癒合、変形、短小)及び変異(横孔欠損、腹側過剰部位、未骨化等) ・肋骨/肋軟骨異常(短小、分裂、短小) ・後肢帯位置異常
10 mg/kg 体重/日以上	10 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・過剰肋骨 ・肋軟骨過剰
1 mg/kg 体重/日		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。

＜発生毒性試験（ウサギ）における無毒性量について＞

発生毒性試験（ウサギ）①[12. (3)]の胎児において、第 13 肋骨及び仙椎前椎骨数 27 が、②[12. (4)]において過剰肋骨及び肋軟骨過剰が最小用量である 10 mg/kg 体重/日投与群で認められたことから、胎児に対する無毒性量は 10 mg/kg 体重/日未満と判断された。また、③[12. (5)]では 10 mg/kg 体重/日投与群において同様に過剰肋骨及び肋軟骨過剰の所見が認められたものの、1 mg/kg 体重/日投与群においては、本剤による毒性影響は認められなかったことから、食品安全委員会は以上の 3 試験を総合的に評価して、ウサギの胎児における無毒性量を 1 mg/kg 体重/日と判断した。

１３．遺伝毒性試験

ビシクロピロン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用

いた小核試験及び *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験が実施された。

試験結果は表 48 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ビシクロピロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、56～61）

表 48　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	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2(pKM101)、WP2*uvrA*(pKM101)株)	①100～5,000 μg/プレート (+/-S9) ②3～5,000 μg/プレート (+/-S9) 33～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y TK$^{+/-}$)	125～3,994 μg/mL (+/−S9) 500～3,994 μg/mL (+/−S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①500～1,250 μg/mL (+/−S9)(3 時間処理) ②1,250～1,500 μg/mL (+S9)(3 時間処理) 125～500 μg/mL (−S9)(20 時間処理)	
in vivo	小核試験	Wistar ラット(骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	UDS 試験	Wistar Hannover ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	

注）+/-S9：代謝活性系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）14 日間反復経口投与試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雄 4 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、1、2.5、5 及び 10 ppm）投与による 14 日間反復経口投与試験が実施された。

血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度は表 49 に示されている。

検体投与量の増加に伴い、血漿中のチロシン及びビシクロピロン濃度に用量相関性のある増加が認められた。（参照 2、63）

表 49　血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度

投与量(ppm)	0	0.5	1	2.5	5	10
血漿中チロシン濃度(nmol/mL)	134	295	306	655	930	1,700
血漿中ビシクロピロン濃度(ng/mL)	<5	17.5	12.9	72.5	108	200

（２）甲状腺ペルオキシダーゼ活性（ラット）

Wistar Hannover ラットの雄 5 匹から甲状腺ミクロソームを調製し、ラット甲状腺ペルオキシダーゼ活性に対するビシクロピロン（0、0.1、10 及び 100 μM）の影響が *in vitro* で検討された。

試験したいずれの濃度においても、ビシクロピロン処理によるラット甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響は認められなかった。なお、10 μM の 6-プロピル-2-チオウラシル（陽性対照）処理により、甲状腺ペルオキシダーゼ活性は 100%阻害された。（参照 2、64）

（３）肝臓及び甲状腺機能への影響試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雄 75 匹、陽性対照群：雄 30 匹）を用いた 28 日間混餌（原体：0、5、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与により、肝臓及び甲状腺機能への影響試験が実施された。陽性対照群には PB を 1,200 ppm の濃度で 7 日間混餌投与した。なお、ビシクロピロン投与群（0～5,000 ppm）は投与 2、4、8、15 及び 29 日後に、PB 投与群は投与 4 及び 8 日後にそれぞれ 15 匹が計画と殺され、各種の検査が行われた。

表 50　肝臓及び甲状腺機能への影響試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)	ビシクロピロン			PB
	5	500	5,000	1,200(7 日間)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.5	41.5	400	105

各投与群で認められた変化は表 51 に示されている。

血清中チロシン濃度はビシクロピロン投与群の全ての測定時点で対照群と比較して増加し、平均増加率はビシクロピロン 5、500 及び 5,000 ppm 投与群でそれぞれ 6、14 及び 15 倍であった。

本試験の結果、血清チロシンの増加、T_3 及び T_4 の減少、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加並びに肝 UGT 活性の増加を伴う肝臓重量の増加が認められた。（参照 2、65）

表 51　肝臓及び甲状腺機能への影響試験（ラット）で認められた変化

投与群	雄
5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 日後から 14 日後) ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm 以上	・摂餌量減少(投与 1 日後から 13 日後) ・T_3 減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・肝ミクロソーム蛋白量増加 ・肝 UGT 活性上昇
5 ppm 以上	・T_4 減少 ・肝補正重量増加
PB 1,200 ppm(7 日間)	・呼吸促迫、横転又は失調性歩行、活動性の亢進と低下及び低姿勢 ・体重増加抑制 ・T_4 減少及び TSH 増加 ・肝絶対及び補正重量増加 ・甲状腺補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大

（4）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料 [3]＞

ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施され、血漿中チロシン濃度測定等が行われた。

各投与群の血漿中ビシクロピロンの AUC 値は表 52 に、血漿中チロシン濃度は表 53 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 7 日に自発運動抑制、不安定歩行、不安定、心拍数増加、嘔吐等が認められ、切迫と殺された。同投与群雌及び 100 mg/kg 体重/日以下投与群雌雄に検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、36）

表 52　血漿中ビシクロピロンの AUC 値(hr・μg/mL)

投与群（mg/kg 体重/日）		10	100	250
投与 1 日	雄	176	662	3,140
	雌	151	565	2,190
投与 26 日	雄	160	917	
	雌	208	638	

／：該当せず

[3] 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

表 53　血漿中チロシン濃度(nmol/mL)

採取時期	性別	投与群（mg/kg 体重/日）			
		0	10	100	250
投与 1 日 24 時間後	雄	<55	1,300	1,170	1,370
	雌	<55	1,550	1,490	1,370
投与 26 日 1 時間後	雄	533	1,430	1,430	
	雌	1,120	1,670	1,740	
投与 26 日 24 時間後	雄	118	1,070	1,510	
	雌	878	1,490	1,570	

／：試料なし

（５）28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 54 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミドを投与 24 日から 27 日まで 1 日 1 回腹腔内投与する群が設定された。

表 54　28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		50	500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	10.6	107	1,190

羊赤血球静脈内投与による一次液性免疫反応では、いずれの用量においても対照群との間に有意差は認められなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群で肝絶対及び補正重量増加が認められたので、無毒性量は 500 ppm（107 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。（参照 2、62）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ビシクロピロン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（小麦及び大麦）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識されたビシクロピロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、ビシクロピロン経口投与後 48 時間の吸収率は少なくとも雄で 85.0%、雌で 90.0%と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与 24 時間以内に 76.3%TAR～91.7%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主要成分は未変化のビシクロピロンであり、主な代謝物として A、E、F、G 及び H が認められた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、主要成分として泌乳ヤギの乳汁及び組織で未変化のビシクロピロン及び代謝物 A が 16.0%TRR～50.1%TRR 及び 27.6%TRR～70.4%TRR、産卵鶏では鶏卵及び各組織で未変化のビシクロピロンが 76.4%TRR～94.8%TRR 認められた。そのほか複数の代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

^{14}C で標識されたビシクロピロンの植物体内運命試験の結果、とうもろこしにおいて、茎葉部及び穂軸では代謝物 D の抱合体並びに代謝物 E、F、G/H（グリコシドを含む）、I、L 及び S が、穀粒では代謝物 E、F、G/H（グリコシドを含む）及び L が、さとうきび茎葉では、代謝物 E、F、H グリコシド及び K グリコシドが 10%TRR を超えて認められた。

海外においてとうもろこしを用いて代謝物 B 又は K の構造を有する化合物及び代謝物 L を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、代謝物 B の構造を有する化合物の最大残留値は、0.0398 mg/kg（大麦穀粒）であった。代謝物 K の構造を有する化合物の最大残留値は、0.0230 mg/kg（大麦穀粒）であった。代謝物 L の最大残留値は、0.0258 mg/kg（とうもろこし子実）であった。

ビシクロピロン及び代謝物 B 又は K の構造を有する代謝物を分析対象化合物とした畜産物残留試験（泌乳牛）が実施された。組織及び臓器における代謝物 B の構造を有する代謝物の最大残留値は 1.40 μg/g（肝臓）、代謝物 K の構造を有する代謝物の最大残留値は 0.19 μg/g（肝臓）であった。乳汁中ではいずれの分析対象化合物も検出限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ビシクロピロン投与による影響は、主に眼（角膜混濁等）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大等：ラット）に認められた。

繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において、後根神経節の神経細胞にニッスル小体消失/腫脹が認められたが、明らかな神経毒性を示す臨床症状はいずれの試験でも認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、胎児に肋軟骨奇形、心室中隔欠損、頸椎異常等が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

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、雄の少数で角膜に

おける扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、代謝物 A が 10%TRR を超え、植物体内運命試験の結果、可食部又は家畜用の飼料として利用される部位（とうもろこし穀粒、成熟茎葉及び穂軸並びにさとうきび成熟茎葉）において代謝物 E、F 、G/H（グリコシドを含む）及び L が 10%TRR を超えて認められた。代謝物 G 及び H グリコシドはラットにおいて認められなかったが、代謝物 G 及び H はラットで認められたことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をビシクロピロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 55 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 56 に示されている。

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最小毒性量 0.28 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、最小毒性量で認められた所見は甲状腺限局性ろ胞細胞過形成であること、本試験における用量設定の間隔が大きく、用量反応性に関する情報が十分でないことから、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数を 10 とすることが妥当であると判断した。

ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験、2 世代繁殖試験及び発生毒性試験並びにイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において無毒性量が得られなかったが、食品安全委員会は各試験の最小毒性量、認められた所見の程度等から、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量を根拠として、安全係数 1,000 で除した値を一日摂取許容量（ADI）と設定することで安全性は確保できると判断した。

以上より、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量 0.28 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 1,000（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：10）で除した 0.00028 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ビシクロピロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験③の無毒性量 1 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量における胎児の過剰肋骨等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である 200 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 2 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.00028 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（最小毒性量）	0.28 mg/kg 体重/日
（安全係数）	1,000（種差：10、個体差：10、追加の安全係数：10）

ARfD	2 mg/kg 体重
※一般の集団	
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	200 mg/kg 体重
（安全係数）	100

ARfD	0.01 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験③
（動物種）	ウサギ
（投与方法）	強制経口
（期間）	妊娠 6～27 日
（無毒性量）	1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

参考

＜米国 EPA （2015 年）＞

cRfD	0.00028 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（最小毒性量）	0.28 mg/kg 体重/日
（安全係数）	1,000（種差：10、個体差：10、追加の不確実係数：10）

ARfD（13～49 歳の女性）	0.01 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 7～28 日
（投与方法）	強制経口
（最小毒性量）	10 mg/kg 体重/日
（安全係数）	1,000（種差：10、個体差：10、追加の不確実係数：10）
ARfD（一般の集団）	設定の必要なし

表 55　各試験における無毒性量及び最小毒性量

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①	0、500、2,000、5,000 ppm 雄：0、51.2、208、503、518 雌：0、50.5、202、495、500	雄：－ 雌：－	雄：51.2 雌：50.5	雌雄：角膜炎等
	90 日間亜急性毒性試験②	0、2.5、10、2,500、5,000 ppm 雄：0、0.18、0.72、183、363 雌：0、0.22、0.88、229、442	雄：0.72 雌：0.88	雄：183 雌：229	雌雄：角膜炎等
	90 日間亜急性毒性試験①及び②の総合評価		雄：0.72 雌：0.88	雄：51.2 雌：50.5	
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、50、500、5,000 ppm 雄：0、4、35、336 雌：0、4、42、415	雄：－ 雌：42	雄：4 雌：415	雌雄：角膜炎等 （亜急性神経毒性は認められない）
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、5、500、2,500、5,000 ppm 雄：0、0.28、28.4、141、280 雌：0、0.35、35.8、178、368	雄：－ 雌：0.35	雄：0.28 雌：35.8	雄：甲状腺限局性ろ胞細胞過形成 雌：角膜炎、角膜上皮過形成等 （雄：角膜扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫）
	2 世代繁殖試験	0、25、500、5,000 ppm P 雄：0、1.9、38.4、377 P 雌：0、2.1、42.4、410 F_1 雄：0、2.4、48.9、494 F_1 雌：0、2.5、49.9、507	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1 雄：－ F_1 雌：－ 児動物 雄 P 雄：－ F_1 雄：－ 雌 P 雌：2.1 F_1 雌：2.5	親動物 P 雄：1.9 P 雌：2.1 F_1 雄：2.4 F_1 雌：2.5 児動物 雄 P 雄：1.9 F_1 雄：2.4 雌 P 雌：42.4 F_1 雌：49.9	親動物 雌雄：角膜混濁、甲状腺コロイド変化、ろ胞拡張等 児動物 雄：包皮分離日齢遅延 雌：角膜混濁、角膜炎等 （繁殖能に対する影響は認められない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
	発生毒性試験	0、100、500、1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物：100 胎児：100	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：後肢帯位置異常等 （催奇形性は認められない）
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、100、3,500、7,000 ppm 雄：0、15.4、523、1,130 雌：0、20.8、809、1,340	雄：15.4 雌：809	雄：523 雌：1,340	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	18 か月発がん性試験	0、70、1,700、7,000 ppm 雄：0、8.7、233、940 雌：0、9.2、242、1,030	雄：233 雌：9.2	雄：940 雌：242	雌雄：肝絶対及び補正重量増加 （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性試験①	0、10、50、200	母動物：50 胎児：－	母動物：200 胎児：10	母動物：死亡、体重増加抑制及び摂餌量減少等 胎児：第 13 肋骨、仙椎前椎骨数 27 （肋軟骨奇形が認められた）
	発生毒性試験②	0、10、50、250	母動物：50 胎児：－	母動物：250 胎児：10	母動物：胃発赤、赤色線条、クレーター状隆起 胎児：過剰肋骨及び肋軟骨過剰 （内臓異常等が認められた）
	発生毒性試験③	0、1、10、250	母動物：10 胎児：1	母動物：250 胎児：10	母動物：死亡、吸収胚率増加等 胎児：過剰肋骨及び肋軟骨過剰 （内臓異常等が

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)
					認められた)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、5、25、125	雄：25 雌：25	雄：125 雌：125	雌雄：Chol 減少等
	1 年間慢性毒性試験	0、2.5、25、125	雄：－ 雌：－	雄：2.5 雌：2.5	雌雄：後根神経節神経細胞ニッスル小体消失/腫脹

－：無毒性量が設定できなかった。

1)：備考欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 56-1 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

（一般の集団）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント 1) (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性	雌：5,000	雌：－ 雌：立毛（投与 30 分～3 日後）、円背位（投与 1～5 時間後）、鎮静（投与 1～5 時間後）
	急性神経毒性	0、20、200、2,000	雌雄：200 雄：総運動量及び移動運動量減少（投与 1 時間後） 雌：移動運動量減少（投与 0～10 分後）
ARfD			NOAEL：200 SF：100 ARfD：2
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量　－：無毒性量は設定できない

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 56-2　単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等
（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント[1)] (mg/kg 体重/日)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、10、50、200	胎児：－ 胎児：第 13 肋骨、仙椎前椎骨数 27
	発生毒性 試験②	0、10、50、250	胎児：－ 胎児：過剰肋骨、肋軟骨過剰
	発生毒性 試験③	0、1、10、250	胎児：1 胎児：過剰肋骨、肋軟骨過剰
ARfD			NOAEL：1 SF：100 ARfD：0.01
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験①~③

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量　－：無毒性量は設定できない

[1)]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
ビシクロピロン	NOA449280	4-hydroxy-3-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-6-(trifluoromethyl)-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one
A	CSAA915194	3-[2-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione
B	SYN503780	2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-nicotinic acid
C	CSCC163768	6-trifluoromethyl-pyridine-2,3-dicarboxylic acid
D	CSCD656832	3-hydroxy-6-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid
E	CSCD675162	6-hydroxy-3-[2-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1*R*,5*S*,6*S*)-rel
F	CSCD677693	8-hydroxy-3-[2-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1*R*,5*S*,8*R*)-rel
G	CSCD675164	6-hydroxy-3-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1*R*,5*S*,6*S*)-rel
H	CSCD677306	8-hydroxy-3-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1*R*,5*S*,8*R*)-rel
I	CSCD677692	6,8-dihydroxy-3-[2-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1*S*,5*R*,6*S*,8*R*)-rel
J	CSCD677694	6,8-dihydroxy-3-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1*S*,5*R*,6*S*,8*R*)-rel
K	CSCD686480	2-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-nicotinic acid
L	CSAA589691 norcamphorie acid	Cyclopentane-1,3-dicarboxylic acid, (1*S*,3*R*)-rel
M	CSCD642512	[3-(2,4-dioxo-bicyclo[3.2.1]octane-3-carbonyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-2-ylmethoxy]-acetic acid
N	CSAA806573	2-hydroxymethoxy-6-trifluoromethyl-nicotinic acid
O	CSCD686481	2-(carboxymethyloxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carboxylic acid
P	CSAA757083	2-hydroxy-6-trifluoromethyl-nicotinic acid
Q	ヒドロキシビシクロ	Hydroxy-NOA449280

	ピロン	
R	脱メチルモノヒドロキシビシクロピロン	Desmethyl monohydroxy-NOA449280
S	脱メチルジヒドロキシビシクロピロン	Desmethyl dihydroxy-NOA449280

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
AUC	薬物濃度曲線下面積
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
C_{max}	最高濃度
Glu	グルコース（血糖）
4-HPPA	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
$T_{1/2\alpha}$	第一相消失半減期
$T_{1/2\beta}$	第二相消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能
UGT	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績－海外＞

作物名 （分析部位） 実施国 （実施年）	試験 ほ場数	試験条件				残留値 1) （mg/kg）		最大残留値 4) （mg/kg）
		剤型	使用量・使用方法	回数	PHI （日）	B2)	K 3)	
未成熟とうもろこし （穂軸及び子実） 米国 （2012年）	1	18.5% w/w水溶液剤（20.0% w/v水溶液剤）	50.4 g ai/ha 雑草茎葉散布	1	39a	<0.005	<0.01	0.015
	1				37 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				54	<0.005	<0.01	0.015
	1				40 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				40 a	<0.005	<0.005	0.01
	1				39 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				42 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				26 a	<0.01	0.0255	0.0355
	1				43 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				25 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				34 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				38 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				45	<0.01	<0.01	0.02
	1				51	<0.005	0.0131	0.0181

1)：定量限界未満は<0.01 mg/kg、検出されない場合は<0.005 mg/kg と記載した。
2)：代謝物 B の構造を有する化合物のビシクロピロン換算値
3)：代謝物 K の構造を有する化合物の代謝物 A 換算値
4)：検出されない場合には定量限界である 0.01 mg/kg の半分の 0.005 mg/kg とし、定量限界未満の場合には 0.01 mg/kg として合計した。
・PHI が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合には、PHI に a を付した。

作物名 （分析部位） 実施国 （実施年）	試験 ほ場数	試験条件				残留値 1) （mg/kg）		最大残留値 4) （mg/kg）
		剤型	使用量・使用方法	回数	PHI （日）	B2)	K 3)	
小麦（穀粒） 米国 （2012年）	1	3.41% w/w乳剤（3.75% w/v乳剤）	50 g ai/ha 雑草茎葉散布	1	58 a	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				60	<0.005	0.00655	0.0116
	1				57 a	<0.005	0.00941	0.0144
	1				58 a	<0.005	0.00790	0.0129
	1				61	<0.005	0.0112	0.0162
	1				60	<0.005	<0.005	<0.01
	1				59 a	<0.005	<0.005	<0.01
	1				60	<0.005	<0.005	<0.01
	1				57 a	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				59 a	<0.005	0.00624	0.0112
	1				60	<0.0025	<0.0025	<0.005

	1				59[a]	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				62	<0.005	0.00653	0.0115
	1				60	<0.005	<0.005	<0.01
	1				57[a]	<0.005	0.0113	0.0163
	1				60	0.00545	0.0121	0.0175
	1				60	<0.005	<0.005	<0.01
	1				58[a]	0.00812	0.00918	0.0173
	1				61	0.0169	0.0200	0.0370
	1				63	<0.005	0.00820	0.0132
大麦（穀粒） 米国 （2012年）	1	3.41% w/w 乳剤（3.75 %w/v 乳剤）	50 g ai/ha 雑草茎葉散布	1	62	<0.005	0.0161	0.0210
	1				61	0.0398	0.0123	0.0522
	1				61	<0.005 （66 日）	0.0123 （66 日）	0.0173 （66 日）
	1				63	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				59[a]	<0.005	<0.005	<0.01
	1				57[a]	<0.005	<0.005	<0.01
	1				59[a]	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				60	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				59[a]	0.0130	0.0125	0.0254
	1				58[a]	0.0200	0.00930	0.0293
	1				58[a]	0.0107	0.0117	0.0223
	1				61	0.0124	0.0230	0.0353

1)：定量限界未満は<0.005 mg/kg、検出されない場合は<0.0025 mg/kg と記載した。
2)：代謝物 B の構造を有する化合物のビシクロピロン換算値
3)：代謝物 K の構造を有する化合物のビシクロピロン換算値
4)：検出されない場合には定量限界である 0.005 mg/kg の半分の 0.0025 mg/kg とし、定量限界未満の場合には 0.005 mg/kg として合計した。
・PHI が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合には、PHI に a を付した。
・表中、最大使用条件下の作物残留試験条件を記載しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、経過日数について（　）内に記載した。

作物名 （分析部位） 実施国 （実施年）	試験 ほ場数	試験条件				代謝物 L 最大残留値 （mg/kg）	代謝物 L 無処理区（参考） （mg/kg）
		剤型	使用量・使用方法	回数	PHI （日）		
とうもろこし （子実） 米国 （2012年）	1	18.5% w/w水溶液剤（20.0% w/v水溶液剤）	50.4 g ai/ha 雑草茎葉散布	1	100	<0.01	<0.01
	1				94	0.0180	<0.01
	1				90	<0.01	<0.01
	1				110	<0.01	<0.01
	1				92	0.0116	<0.01
	1				79	0.0151	0.0168
	1				112	<0.01	<0.01
	1				100	0.0133	<0.01
	1				100	0.0117	0.0109
	1				98	<0.01	<0.01
	1				103	0.0111	<0.01
	1				100	0.0176	0.0131
	1				100	0.0258	0.0147
	1				80	0.0172	0.0168
	1				80	<0.01	<0.01
	1				99	<0.01	<0.01
	1				106	<0.01	<0.01
	1				113	<0.01	<0.01
	1				98	<0.01	<0.01
	1				86	<0.01	<0.01
	1				109	<0.01	<0.01
	1				96	<0.01	<0.01

＜別紙 4：畜産物残留試験成績＞

①乳牛

乳汁残留量

投与群 (mg/kg 飼料)	残留量（μg/g）		
	ビシクロピロン	B[1)]	K[2)]
対照	ND	ND	ND
0.15			
0.90			
3.0	ND [3)]	ND [3)]	ND [3)]

ND：検出されず

／：算出せず（3.0 mg/kg 飼料投与群で残留が認められなかったことから測定しなかった）

[1)]：代謝物 B の構造を有する代謝物のビシクロピロン換算値

[2)]：代謝物 K の構造を有する代謝物の代謝物 A 換算値

[3)]：各測定時点全てで、検出されなかった。

臓器及び組織残留量（投与 28 日後）

投与群 (mg/kg 飼料)		残留量（μg/g）		
		ビシクロピロン	B[1)]	K[2)]
脂肪	対照	ND	ND	ND
	0.15			
	0.90			
	3.0	ND	ND	ND
筋肉	対照	ND	ND	ND
	0.15			
	0.90			
	3.0	ND	ND	ND
肝臓	対照	ND	ND	ND
	0.15	0.76	0.79	0.11
	0.90	1.67	1.40	0.19
	3.0	1.19	1.17	0.19
腎臓	対照	ND	ND	ND
	0.15	0.27	0.28	0.01
	0.90	0.34	0.35	0.02
	3.0	0.31	0.34	0.03

ND：検出されず

／：算出せず（3.0 mg/kg 飼料投与群で残留が認められなかったことから測定しなかった）

[1)]：代謝物 B の構造を有する代謝物のビシクロピロン換算値

[2)]：代謝物 K の構造を有する代謝物の代謝物 A 換算値

＜参照＞

1. 食品健康影響評価について（平成 27 年 2 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0213 第 3 号）
2. 農薬ドシエ　ビシクロピロン（除草剤）（2014 年）：シンジェンタ　ジャパン株式会社、一部公表
3. [^{14}C]-NOA449280- An Investigation into the Pharmacokinetics Following Single Oral and Intravenous Administration to the Rat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2009 年、未公表
4. [^{14}C]-NOA449280- Excretion and Tissue Distribution Following Single Oral or Intravenous Administration to the Rat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2009 年、未公表
5. [^{14}C]-NOA449280- Tissue Depletion in the Rat Following a single Oral Administration（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
6. [^{14}C]-NOA449280- Excretion and Tissue Distribution Following Repeated Oral Administration to the Rat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
7. [^{14}C]-NOA449280- Biotransformation in the Rat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2012 年、未公表
8. [^{14}C]-NOA449280- An Investigation into Absorption, Distribution, Metabolism and Biliary Excretion Following a Single Oral Administration to the Rat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
9. [^{14}C]-NOA449280- Metabolism in the lactating goat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
10. Metabolism of [^{14}C]-NOA449280 in the Laying Hen（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
11. NOA449280- The Metabolism of NOA449280 in Maize（GLP）：Charles River Laboratories、2010 年、未公表
12. NOA449280- The Metabolism of NOA449280 in Sugar Cane（GLP）：Charles River　Laboratories、2009 年、未公表
13. NOA449280- Metabolism and Rate of Degradation of ^{14}C-bicyclooctenone Labelled NOA449280 under Aerobic Laboratory Conditions, in One Soil, at 20℃（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
14. NOA449280- Metabolism and Rate of Degradation of ^{14}C-Pyridine Labelled NOA449280 under Aerobic Laboratory Conditions, in Five Soils, at 20℃（GLP）：Covance Laboratories Limited、2009 年、未公表
15. NOA449280- Metabolism and Rate of Degradation of ^{14}C-Pyridine Labelled NOA449280 under Aerobic Laboratory Conditions, in Seven US Soils, at 20℃（GLP）：Covance Laboratories Limited、2009 年、未公表

16. NOA449280- Metabolism and Rate of Degradation of ^{14}C-Pyridinyl and ^{14}C-bicyclooctenone Labelled NOA449280 under Aerobic Laboratory Conditions, in One Soil, at 20℃（GLP）: Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
17. NOA449280- Adsorption and Desorption Properties in Five Soils（GLP）: Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
18. NOA449280- Adsorption and Desorption Properties in Seven Soils（GLP）: Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
19. NOA449280- Adsorption and Desorption Properties in Five Soils Taken from Field Study Sites（GLP）: Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
20. [^{14}C]-NOA449280- Adsorption and Desorption Properties of Two Soils（GLP）: Battelle UK Ltd.、2009 年、未公表
21. [Pyridinyl-^{14}C]- Labelled NOA449280- Hydrolysis at Four Different pH Values（GLP）: RCC Ltd.、2008 年、未公表
22. NOA449280- Photodegradation and Quantum Yield in Sterile, Aqueous Solution（GLP）: Covance Laboratories Limited、2009 年、未公表
23. Bicyclopyrone SL(A16003E)- Magnitude of the Residues in or on Corn USA 2012（GLP）: Syngenta Crop Protection, LLC、2013 年、未公表
24. Magnitude of Residues in Milk and Tissues of Daily Cows Following Multiple Oral Administrations of NOA449280（GLP）: Syngenta Crop Protection, LLC、2012 年、未公表
25. NOA449280: Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure)（GLP）: RCC Ltd.、2007 年、未公表
26. NOA449280: Acute Dermal Toxicity Study in Rats（GLP）: RCC Ltd.、2007 年、未公表
27. NOA449280- 4-Hour Acute Inhalation Toxicity Study In Rats（GLP）: RCC Ltd.、2008 年、未公表
28. NOA449280 Technical- A Preliminary Acute Neurotoxicity Study of NOA449280 Technical in Rats (GLP): WIL Research Laboratories, LLC、2009 年、未公表
29. NOA449280- An Oral (Gavage) Acute Neurotoxicity Study of in Rats（GLP）: WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
30. NOA449280: Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4-Hour Semi-Occlusive Application)（GLP）: RCC Ltd.、2007 年、未公表
31. NOA449280: Primary Eye Irritation Study in Rabbits (GLP): RCC Ltd.、2007 年、未公表
32. NOA449280- Local Lymph Node Assay in the Mouse（GLP）: Safepharm Laboratories Limited、2008 年、未公表

33. NOA449280: 90 Day Dietary Toxicity Study in Rats (GLP) : Central Toxicology Laboratory、2003 年、未公表
34. NOA449280- 13 Week Rat Dietary Toxicity Study（GLP）: Charles River Laboratories、2009 年、未公表
35. NOA449280- 90 Day Mouse Preliminary Carcinogenicity Study（GLP）: Charles River Laboratories、2009 年、未公表
36. NOA449280: 28 Day Oral Toxicity Study in Dogs（GLP）: Central Toxicology Laboratory、2003 年、未公表
37. NOA449280- 13-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog（GLP）: Harlan Laboratories Ltd.、2009 年、未公表
38. NOA449280 A 28-Day Preliminary Study of NOA449280 in Rats（GLP）: WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
39. NOA449280- 90 Day Dietary Neurotoxicity Study in Rats（GLP）: WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
40. NOA449280- 28-Day Dermal Toxicity Study in the Wistar Rat (GLP) : Harlan Laboratories Ltd.、2009 年、未公表
41. NOA449280- 52-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog（GLP）: Harlan Laboratories Ltd.、2010 年、未公表
42. NOA449280- Histopathology Changes in the Dorsal Root Ganglion of the Dog Following Dosing for 52 Weeks（非 GLP）: Syngenta Ltd.、2012 年、未公表
43. NOA449280- 104 Week Rat Dietary Carcinogenicity Study with Combined 52 Week Toxicity Study（GLP）: Charles River Laboratories、2012 年、未公表
44. NOA449280- 80 Week Mouse Dietary Carcinogenicity Study（GLP）: Charles River Laboratories、2012 年、未公表
45. NOA449280- Oral (Dietary) Multigeneration Range Finding Study in the Rat（GLP）: Sequani Limited、2009 年、未公表
46. NOA449280- Oral (Dietary) Multigeneration Study in the Rat (GLP) : Sequani Limited、2012 年、未公表
47. NOA449280- Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat（GLP）: Harlan Laboratories Ltd.、2011 年、未公表
48. NOA449280- Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat（GLP）: Harlan Laboratories Ltd.、2011 年、未公表
49. NOA449280 Dose Range Finding Study In The Pregnant Rabbit（GLP）: Syngenta Ltd.、2007 年、未公表
50. NOA449280- A Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits（GLP）: WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
51. NOA449280- A Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study

in New Zealand White Rabbits（GLP）：WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
52. NOA449280- A Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits（GLP）：WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
53. NOA449280- Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit（GLP）：Harlan Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
54. NOA449280- Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit（GLP）：Harlan Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
55. NOA449280- Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit（GLP）：Harlan Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
56. NOA449280 Bacterial Mutation Assay In *S.typhimurium* And *E.coli*（GLP）：Syngenta Ltd.、2007 年、未公表
57. Bicyclopyrone- Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay（GLP）：Harlan Laboratories Ltd.、2010 年、未公表
58. NOA449280 L5178Y TK+/- Mouse Lymphoma Mutation Assay（GLP）：Syngenta Ltd.、2006 年、未公表
59. NOA449280 In Vitro Cytogenetic Assay In Human Lymphocytes（GLP）：Syngenta Ltd.、2006 年、未公表
60. NOA449280- Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Rat（GLP）：RCC Cytotest Cell Research GmbH、2008 年、未公表
61. NOA449280 In Vitro Rat Liver Unscheduled DNA synthesis Assay（GLP）：Syngenta Ltd.、2007 年、未公表
62. NOA449280- A 28-Day Dietary Immunotoxicity Study in CD-1 Female Mice（GLP）：WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
63. NOA449280 14 Day Preliminary Dietary Toxicity Study In Rats（GLP）：Syngenta Ltd.、2007 年、未公表
64. Bicyclopyrone- Effect on Rat Thyroid Peroxidase Activity *In Vitro*（非 GLP）：Leatherhead Food Research (LFR)、2012 年、未公表
65. Bicyclopyrone- 28 Day Dietary Thyroid Mode of Action Study in Rats（GLP）：Charles River　Laboratories、2012 年、未公表
66. ビシクロピロンの海外における残留基準値および適正農業規範、未公表
67. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 29 年 2 月 23 日付け平成 29 年厚生労働省告示第 49 号）
68. 食品健康影響評価について（平成 29 年 7 月 21 日付け厚生労働省発生食第 0721 第 5 号）
69. ビシクロピロンの海外における残留基準値および適正農業規範、未公表