

（案）

## 農薬評価書

# ビフェナゼート

（第 4 版）

2012年9月27日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目次

1	目次	頁
2		
3	○ 審議の経緯.....	4
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
6	○ 要約.....	9
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	10
9	1. 用途.....	10
10	2. 有効成分の一般名.....	10
11	3. 化学名.....	10
12	4. 分子式.....	10
13	5. 分子量.....	10
14	6. 構造式.....	10
15	7. 開発の経緯.....	10
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	11
18	1. 動物体内運命試験.....	11
19	(1) ラット①<反復投与は今回追加された試験：2001年、GLP>.....	11
20	(2) ラット②.....	16
21	(3) 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.....	17
22	(4) 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... ..	17
23	(5) ヤギ [1999年、GLP] <今回追加された試験>.....	18
24	(6) ニワトリ [1999年、GLP] <今回追加された試験>.....	19
25	2. 植物体内運命試験.....	20
26	(1) 温州みかん (phe- <sup>14</sup> C-ビフェナゼート).....	20
27	(2) 温州みかん (phe- <sup>14</sup> C-ビフェナゼート及び car- <sup>14</sup> C-ビフェナゼート).....	20
28	(3) オレンジ.....	21
29	(4) りんご.....	21
30	(5) なす.....	22
31	(6) とうもろこし [2007年、GLP] <今回追加された試験>.....	23
32	(7) はつかだいこん [2002年、GLP] <今回追加された試験>.....	24
33	(8) わた [2000年、GLP] <今回追加された試験>.....	25
34	3. 土壌中運命試験.....	25
35	(1) 好氣的土壌中運命試験（日本土壌：phe- <sup>14</sup> C-ビフェナゼート）.....	25
36	(2) 好氣的土壌中運命試験（米国土壌）.....	26
37	(3) 好氣的土壌中運命試験（日本土壌：car- <sup>14</sup> C-ビフェナゼート）.....	27
38	(4) 嫌氣的湛水底質中運命試験.....	27

1	(5) 分解物 D の土壌吸着試験 (日本土壌)	28
2	(6) 土壌カラムリーチング試験 (米国土壌)	28
3	4. 水中運命試験	28
4	(1) 加水分解試験①	28
5	(2) 加水分解試験②	28
6	(3) 水中光分解試験	29
7	(4) 水中光分解試験 (pH 5 滅菌緩衝液)	29
8	(5) 自然水及び pH 7 滅菌緩衝液における水中光分解	29
9	(6) 水中光分解試験 (分解物 B)	30
10	5. 土壌残留試験	30
11	6. 作物残留試験<海外は今回追加された試験>	31
12	(1) 作物残留試験	31
13	(2) 推定摂取量	31
14	7. 一般薬理試験	32
15	8. 急性毒性試験	33
16	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	34
17	10. 亜急性毒性試験	34
18	(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	34
19	(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	35
20	(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	35
21	(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	36
22	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
23	(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	36
24	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	37
25	(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	37
26	12. 生殖発生毒性試験	38
27	(1) 2 世代繁殖試験① (ラット)	38
28	(2) 2 世代繁殖試験② (ラット)	39
29	(3) 発生毒性試験 (ラット)	39
30	(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	39
31	13. 遺伝毒性試験	40
32	14. その他の毒性試験	42
33	(1) ハイイツ小体確認試験	42
34	(2) 貧血確認試験	42
35		
36	Ⅲ. 食品健康影響評価	43
37		
38	・別紙 1: 代謝物/分解物略称	47

1	・別紙 2：検査値等略称	48
2	・別紙 3：作物残留試験成績（国内）	49
3	・別紙 4：作物残留試験成績（海外）	52
4	・別紙 5：推定摂取量	53
5	・参照	54
6		
7		

1 <審議の経緯>

2 ー第 1 版関係ー

- 2000 年 8 月 17 日 初回農薬登録
- 2003 年 10 月 9 日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び  
基準値設定依頼（適用拡大：イチゴ、イチジク）
- 2004 年 10 月 5 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（厚生労働省発食安第 1005001 号）、関係書類  
の接受（参照 2~65）
- 2004 年 10 月 7 日 第 64 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004 年 10 月 13 日 第 18 回農薬専門調査会
- 2004 年 11 月 25 日 第 71 回食品安全委員会（報告）
- 2004 年 11 月 25 日 から 12 月 22 日 国民からの御意見、情報の募集
- 2005 年 1 月 5 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
- 2005 年 1 月 6 日 第 76 回食品安全委員会  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 69）
- 2005 年 9 月 16 日 残留農薬基準告示（参照 70）

3

4 ー第 2 版関係ー

- 2005 年 3 月 24 日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び  
基準値設定依頼（適用拡大：うめ、ピーマン、やまいも、  
さといも等）
- 2005 年 10 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（厚生労働省発食安第 1021003 号）、関係書類  
の接受（参照 71~73）
- 2005 年 10 月 27 日 第 117 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 74）
- 2006 年 7 月 18 日 厚生労働大臣から残留基準設定（暫定基準）に係る食品健  
康影響評価について追加要請（参照 75）
- 2006 年 7 月 20 日 第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006 年 9 月 25 日 第 4 回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2006 年 10 月 4 日 第 4 回農薬専門調査会幹事会
- 2006 年 10 月 26 日 から 11 月 24 日 国民からの御意見、情報の募集
- 2006 年 12 月 5 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
- 2006 年 12 月 7 日 第 170 回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 76）
- 2007 年 4 月 26 日 残留農薬基準告示（参照 77）

5

6

1 ー第 3 版関係ー

- 2007 年 7 月 30 日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び  
基準値設定依頼（適用拡大：かんしょ）
- 2007 年 8 月 6 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（厚生労働省発食安第 0806010 号）、関係書類  
の接受（参照 78~80）
- 2007 年 8 月 9 日 第 202 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007 年 10 月 3 日 第 28 回農薬専門調査会幹事会
- 2007 年 10 月 9 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
- 2007 年 10 月 11 日 第 210 回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 81）
- 2008 年 6 月 30 日 残留農薬基準告示（参照 82）

2

3 ー第 4 版関係ー

- 2012 年 1 月 11 日 インポートトレランス設定の要請（ラズベリー等）
- 2012 年 3 月 23 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0323第1号）、関係書類の  
接受（参照83~90）
- 2012 年 3 月 29 日 第 425 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012 年 9 月 27 日 第 86 回農薬専門調査会幹事会

4

5 <食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 20 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\* : 2007 年 2 月 1 日から

\*\* : 2007 年 4 月 1 日から

(2012 年 6 月 30 日から)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)

熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	上安平列子
廣瀬雅雄	石井克枝
村田容常	村田容常

\* : 2011 年 1 月 13 日から

1

2 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006 年 3 月 31 日まで)

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

\* : 2005 年 10 月 1 日から

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林 真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明

上路雅子  
 臼井健二  
 江馬 眞  
 大澤貫寿  
 太田敏博  
 大谷 浩  
 小澤正吾  
 小林裕子

田村廣人  
 津田修治  
 津田洋幸  
 出川雅邦  
 長尾哲二  
 中澤憲一  
 納屋聖人  
 成瀬一郎\*\*\*

細川正清  
 松本清司  
 柳井徳磨  
 山崎浩史  
 山手丈至  
 與語靖洋  
 吉田 緑  
 若栗 忍

\* : 2007年4月11日から  
 \*\* : 2007年4月25日から  
 \*\*\* : 2007年6月30日まで  
 \*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）  
 林 眞（座長代理）  
 相磯成敏  
 赤池昭紀  
 浅野 哲\*\*  
 石井康雄  
 泉 啓介  
 上路雅子  
 臼井健二  
 太田敏博  
 小澤正吾  
 川合是彰  
 川口博明  
 桑形麻樹子\*\*\*  
 小林裕子  
 三枝順三

佐々木有  
 代田眞理子  
 高木篤也  
 玉井郁巳  
 田村廣人  
 津田修治  
 津田洋幸  
 長尾哲二  
 永田 清  
 長野嘉介\*  
 西川秋佳  
 布柴達男  
 根岸友恵  
 根本信雄  
 八田稔久

平塚 明  
 福井義浩  
 藤本成明  
 細川正清  
 堀本政夫  
 本間正充  
 増村健一\*\*  
 松本清司  
 柳井徳磨  
 山崎浩史  
 山手丈至  
 與語靖洋  
 義澤克彦  
 吉田 緑  
 若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで  
 \*\* : 2011年3月1日から  
 \*\*\* : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から) 事務局修正

・幹事会

納屋聖人（座長）  
 西川秋佳（座長代理）  
 赤池昭紀

三枝順三  
 永田 清  
 長野嘉介

松本清司  
 吉田 緑

上路雅子	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	根岸友恵	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）	代田眞理子	森田 健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

< 第 86 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿 >

小澤正吾                      林 真

1

2

## 要 約

ヒドラジン骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である「ビフェナゼート」（CAS No.149877-41-8）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。なお、今回、動物体内運命試験（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命試験（とうもろこし、はつかだいこん等）、海外作物残留試験（ラズベリー及びブラックベリー）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（温州みかん、なす等）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性（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）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ビフェナゼート投与による影響は主に血液（貧血）及び肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。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。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.9 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 1 年間慢性毒性試験における無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによるものと考えられ、ラットにおける無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量も 1.0 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤（殺ダニ剤）

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：ビフェナゼート

7 英名：bifenazate（ISO 名）

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 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

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

14 **CAS (No.149877-41-8)**

15 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)

16 -ヒドラジンカルボキシラート

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

18 -hydrazinecarboxylate

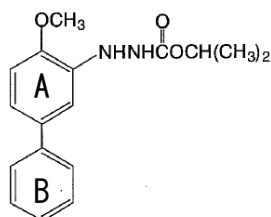
20 **4. 分子式**

21  $C_{17}H_{20}N_2O_3$

23 **5. 分子量**

24 300.36

26 **6. 構造式**



32 **7. 開発の経緯**

33 ビフェナゼートは、1992年に米国ユニロイヤル社により開発されたヒドラジン骨格  
34 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。

35 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  
36 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、  
37 茶等を対象に初めて登録された。

38 今回、インポートトレランス設定の要請（ラズベリー等）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、ビフェナゼートのビフェニルの A 環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([phe- $^{14}\text{C}$ ]-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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([car- $^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼート)、ビフェナゼートのヒドラジン酸化体 (代謝物 B) のビフェニルの A 環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([phe- $^{14}\text{C}$ ]-代謝物/分解物 B) 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ビフェナゼートに換算した。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) ラット①<反復投与は今回追加された試験：2001 年、GLP>

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼートを 10 mg/kg 体重 (以下 [1. (1) (2)] において「低用量」という。) 又は 1,000 mg/kg 体重 (以下 [1. (1) (2)] において「高用量」という。) で単回強制経口投与し、血漿中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。(参照 3)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ 永田専門委員修正

投与量 (mg/kg 体重)	10		1,000	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	5	6	18	24
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	6.37	5.58	119	71.4
$T_{1/2}$ (hr)	11.5	13.3	12.0	15.6
AUC (hr · $\mu\text{g/g}$ )	121	79	5,910	4,730

#### 【永田専門委員より】

表 1 の AUC の値は雄と雌で入れ替わっていませんか。なぜなら  $T_{1/2}$  (hr) は、雄の方が雌より速いからです。代謝が速い方が AUC は低くなります。ピリオフェノンの表 1 ではそうなっています。

#### 【事務局より】

報告書を再確認しましたが、表 1 に記載のとおりでした。

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b] で得られた投与後 72 時間の胆汁及び尿中排泄率から、吸収率は低用量投与群で 79.2~84.9%、高用量投与群で 22.1~29.1%と算出された。

## ② 分布

## a. 分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は SD ラット（一群雌雄各 5 匹）にビフェナゼートを低用量で 14 日間反復経口投与後[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

反復投与の投与 168 時間後において、血液（雄 0.218 µg/g、雌 0.213 µg/g）より高い放射能濃度が認められたのは雄で肝臓（0.274 µg/g）及び腎臓（0.229 µg/g）、雌で肝臓（0.231 µg/g）のみであり、反復投与による蓄積は認められなかった。

（参照 3、84）

（追加試験：動物代謝 M-22）

表 2 単回投与における主要組織の残留放射能濃度（µg/g）永田専門委員修正

投与条件		T <sub>max</sub> 付近※	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重	雄	肝臓(7.61)、血漿(6.29)、膀胱(5.04)、全血(4.09)、腎臓(3.96)、赤血球(3.40)	全ての組織で 0.420 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)	
1,000 mg/kg 体重	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(73.0)、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

## b. 組織内濃度

SD ラット（一群雌各 2 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 1,000 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、組織内濃度（脾、血液、血漿、血球及び肝）が測定された。

高用量投与群の雌の脾臓において、投与 168 時間後まで経時的に放射能濃度が増加したため（1. (1)②a 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組織内濃度が 30 日後まで調べられ、脾臓では 14 日後の 47 µg/g を最高値として、21 日及び 30 日後にはそれぞれ 36 µg/g、13 µg/g に減少した。血液、血漿、血球及び肝臓では投与 1 日後に最高濃度となり、

30 日後には肝臓で 1.3 µg/g、血液、血漿及び血球では検出限界未満に減少した。  
（参照 4）

### ③ 代謝物同定・定量

#### a. 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a]で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (1)④b]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

単回投与の尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 3、反復投与の尿及び糞中における代謝物は表 4 に示されている。

反復投与の糞（酢酸ナトリウム緩衝液抽出液）中で認められた未変化のビフェナゼートは、抽出に用いた酸性緩衝液によりグルクロン酸抱合体が加水分解されて生成したものと考えられた。反復投与（アセトニトリル抽出液）の糞中に認められた未変化のビフェナゼートは単回投与より低く、反復投与による酵素誘導又は腸肝循環が示唆されたが、単回投与と反復投与で大きな代謝プロファイルの違いはみられなかった。永田専門委員修文

#### 【永田専門委員より】

「反復投与の糞（酢酸ナトリウム緩衝液抽出液）中で認められた未変化のビフェナゼートは、抽出に用いた酸性緩衝液によりグルクロン酸抱合体が加水分解されて生成したものと考えられた。」についてはよく理解できません。評価書 16 ページの 19 行目に単回低用量を投与した時には、ビフェナゼートが糞中に未吸収のまま 7.1% TAR 排出されると記載されています。そうすると上記の内容は矛盾しておりますので、この部分はあえて必要が無いと判断します。

ビフェナゼートは、速やかなヒドラジン部位のグルクロン酸抱合化及び B 環の水酸化と共に、ヒドラジン酸化（以下「アゾ化」という。）され、O-脱メチル化、A 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反応を受け体外に排泄されると考えられた。（参照 3、84）

（追加試験：動物代謝 M-22）

表 3 尿、糞及び胆汁中における代謝物（%TAR）

投与量	試料	採取時間 (hr)	ビフェナゼート	代謝物
10 m/kg 体重	尿	96	ND	V(9.0~12)、U(4.2~9.5)、W(0.2~4.8)
	糞	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	24	ND	E(17~20)、F(17~19)、R*(9.2~12.1)、G、X 及び Y(7.6 未満)

1,000 mg/kg 体重	尿	96	ND	U(4.4~5.4)、その他(2.3 未満)
	糞	96	48~61	X(2.4~6.6)、R(4.7~5.6)、その他(2.1 未満)
	胆汁	72	0.4~0.6	R(9.0~13.4)、F、E、G 及び X(2.8 未満)、 Y(N.D.)

1 ND : 検出されず

2  
3 表 4 反復投与の投与後 24 時間の尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

試料		ビフェナゼート	代謝物
尿		ND	V(8.33~10.7)、U(5.00~7.81)、W(5.13~6.79)
糞	アセトニトリル 抽出液	1.36~1.67	R (11.3~12.1)、Y (4.89~5.10)、Aa (3.58~3.70)、 B (1.28~1.51)、D (0.762~0.914)
	緩衝液抽出液	3.79~5.38	R (0.978~1.51)、Aa (0.347~0.736)

4 ND : 検出されず

5 【永田専門委員より】

反復投与の糞中代謝産物の同定法と代謝産物 (W と E が反復投与にはなく逆に単回投与にない Aa が反復投与で同定されている) が単回投与と何故異なっているのか。

【事務局より】

試験実施年が異なること等が考えられますが詳細は不明です。なお W については、単回投与及び反復投与ともに尿において同定されています。

6  
7 b. 血漿、赤血球及び脾臓中代謝物

8 SD ラット (一群雄 4 匹、雌 3~4 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 10 mg/kg  
9 体重又は 200 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、組織 (血漿、赤血球、脾  
10 臓) 中の代謝物が分析された。

11 血漿、赤血球及び脾臓中の残留濃度は、10 mg/kg 体重投与群でそれぞれ  
12 5.7~8.96、0.7~1.3 及び 0.6~1.2 µg/g、200 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 45~68、  
13 10~12 及び 5.8~12 µg/g であった。血漿、赤血球及び脾臓中における放射能分布  
14 は表 5 に示されている。

15  
16 表 5 血漿、赤血球及び脾臓中における放射能分布 (%TRR)

	10 mg/kg 体重 (投与 4 時間後)			200 mg/kg 体重 (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	ND	35~36	45~49
E	55~59	ND	32~51	47~49	ND	27~28
X	0.2	25~28	9.0~12	ND	2.9~6.0	2.6~4.8

水画分	34~37	8.5~13	4.1	44~48	25~32	ND
抽出残渣	—	11~13	5.7~7.7	—	27~33	11

1 ND：検出されず —：該当なし

2  
3 血漿中の中性水画分について酵素分解処理したところ、10 及び 200 mg/kg 体  
4 重投与群でそれぞれ血漿中放射能の 84%TRR 及び 91%TRR が代謝物 E として  
5 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  
6 と考えられた。

7 赤血球では 200 mg/kg 体重投与群で水画分に赤血球中放射能の 25~32%TRR、  
8 抽出残渣に 27~33%TRR が認められた。水画分はプロテアーゼ分解及び凍結乾燥  
9 /メタノール抽出を、抽出残渣は酸性/アルカリ性下加熱加水分解を試みたが、い  
10 ずれの処理においても放射性化合物はほとんど遊離しなかったことから、赤血球  
11 成分に強固に結合していると考えられた。

12 また、[phe-<sup>14</sup>C]ビフェナゼート投与による赤血球中未知代謝物の性質を調べる  
13 ため、SD ラット（雄 2 匹）に[car-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 200 mg/kg 体重で投与  
14 し 6 時間後に赤血球中放射能に対する代謝物の比率が分析された。本試験におい  
15 ては、ビフェナゼートが赤血球中放射能の 85.4%TRR、代謝物 X が 4.4%TRR、  
16 水画分に 4.8%TRR、残渣に 4.1%TRR 認められた。

17 [phe-<sup>14</sup>C]-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%）  
18 が[car-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼート投与後よりも高いことから、[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼート  
19 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  
20 フェニル代謝物に由来するものと考えられた。（参照 5、6）

#### 21 ④ 排泄

##### 22 a. 尿及び糞中排泄

23 SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に phe-<sup>14</sup>C-ビフェナゼートを低用量若しくは高  
24 用量で単回経口投与し、又は SD ラット（一群雌雄各 5 匹）にビフェナゼートを  
25 反復投与して、排泄試験が実施された。

26 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

27 単回投与及び反復投与いずれにおいても主要排泄経路は糞中であつた。排泄は  
28 速やかで、単回投与の低用量投与群では投与後 48 時間、高用量投与群では投与  
29 後 96 時間でほぼ終了し、反復投与では投与後 24 時間以内に尿中排泄放射能の約  
30 75%、投与 48 時間以内に糞中排泄放射能の約 90%が排泄された。（参照 3、84）

31 （追加試験：動物代謝 M-22）

1 表 6 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

群	単回投与								反復投与			
	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
排泄率	66.1	24.3	66.4	24.7	82.0	7.88	82.8	9.36	53.9	33.9	56.6	29.8

2  
3 **b. 胆汁中排泄**

4 胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]-ビフェ  
5 ナゼートを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。  
6 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。（参照 3）

7  
8 表 7 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	10		1,000	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	11.3	10.6	3.36	1.42
糞	7.35	7.94	56.7	64.2
胆汁	73.6	68.6	25.7	20.7
ケージ洗液	1.94	4.17	1.68	1.63

9  
10 **(2) ラット②**

11 SD ラットに[ $\text{car-}^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼートを低用量又は高用量で単回強制経口投与  
12 し、動物体内運命試験が実施された。

14 72 時間後の組織残留濃度は、肝臓において低用量投与群で 0.27  $\mu\text{g/g}$ 、高用量  
15 投与群で 4.2  $\mu\text{g/g}$  であり最も高かったが、他の組織での残留濃度は低く、組織残  
16 留性は認められなかった。

17 投与後 24 時間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  
18 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 時間の低用量投与  
19 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  
20 ぞれ 7.4%TAR、5.9%TAR、その他の代謝物として B、Y 等が認められたが、い  
21 ずれも 1.3%TAR 未満であった。投与後 48 時間の高用量投与群の糞中への排泄  
22 は、ビフェナゼートが 77.0%TAR、代謝物として B、X、Y 及び Z 等が認められ  
23 たが、いずれも 1.6%TAR 以下であった。

24 投与後 48 時間に低用量投与群では呼気中、糞中及び尿中にそれぞれ  
25 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  
26 尿中にそれぞれ 4.9%TAR、85.8%TAR 及び 0.6%TAR が排泄された。

カルボニル部分は代謝分解により CO<sub>2</sub> となり、呼気中に排泄されると考えられた。（参照 7）

### （3）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 10 mg/kg 体重で強制経口投与した SD ラット（雄、匹数不明）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及び代謝物 B の合計に占める代謝物 B の割合が 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た。

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た。（参照 8）

### （4）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

SD ラット（一群雄 2 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼート又は [phe-<sup>14</sup>C]-代謝物 B を 10 mg/kg 体重で強制経口投与し、ビフェナゼート及び代謝物 B の動物体内運命試験が実施された。

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 8 に示されている。

ビフェナゼート投与では、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ることが考えられた。ビフェナゼートは、① N-抱合化又は B 環 4 位の水酸化（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 O-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ることが考えられた。

代謝物 B 投与では、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ことが考えられた。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た。（参照 9）

表 8 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

		ビフェナゼート	代謝物 B
推移 血漿中濃度	C <sub>max</sub> (µg/g)	6.96	13.2
	T <sub>max</sub> (hr)	5.77	5.81
	T <sub>1/2</sub> (hr)	6.52	7.23

	AUC(hr・μg/g)	122	240
組織分布	6 hr 後 (μg/g)	血漿(8.32)、肝(6.55)、血液(6.23)、 副腎(3.61)、腎(3.51)、脂肪(2.75)、 肺(2.59)、その他 (1.7 未満)	
	72 hr 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(%TAR) 0~48 hr	G のグルクロン酸又は硫酸抱合体 (10.6)、E の抱合体(2.0)	G のグルクロン酸又は硫酸抱合体 (20.7)
	糞(%TAR) 0~48 hr		D、G(それぞれ 4 程度)
	糞(%TAR) 0~72 hr	Z(6.6)、ビフェナゼート(5.8)、E 及び X(それぞれ 3.0 程度)、その他 の代謝物(<2)	
	胆汁(%TAR) 0~24 hr	E のグルクロン酸又は硫酸抱合体 (11.6)、F、G、ビフェナゼート、 Y の抱合体(それぞれ 3~5 程度)、 その他の代謝物(<2 未満)	G のグルクロン酸又は硫酸抱合体 (7.5)、E のグルクロン酸又は硫酸 抱合体(3.6)
	血漿 (%TRR) 4 hr 後	残留放射能=8.94 μg/g ビフェナゼート(0.5)、E(47.3)	残留放射能=11.3 μg/g ビフェナゼート(<0.1)、E(30.1)
	肝臓(%TRR) 4 hr 後	残留放射能=7.66 μg/g ビフェナゼート(5.3)、E(10)、 X(5.6)	残留放射能=4.5 μg/g ビフェナゼート(1.3)、E(30.1)、 G(9.3)
	脾臓(%TRR) 4 hr 後	残留放射能=1.37 μg/g ビフェナゼート(22.9)、E(26.8)、 X(7.0)	残留放射能=0.89 μg/g ビフェナゼート(0.3)、E(71.5)
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

1

2

### (5) ヤギ [1999 年、GLP] <今回追加された試験>

3

泌乳期ヤギ（品種：Capra hircus、一群雌 1 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを飼料中濃度 10 ppm となるように 4 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

6

19.5%TAR が尿中に、46.5%TAR が糞中に排泄され、乳汁中放射能濃度は 0.025 ~0.047 μg/g であった。組織、臓器中放射能濃度は肝臓 (1.77 μg/g) で高く、そのほか腎臓で 0.263 μg/g、腎周囲脂肪で 0.125 μg/g、血液（全血液量換算値）で 0.120 μg/g、大網脂肪で 0.104 μg/g であった。

10

乳汁及び各組織中の代謝物は表 9 に示されている。

11

10%TRR を超えて検出された代謝物は乳汁及び腎臓中の U 並びに筋肉中の E

であった。肝臓及び腎臓の抽出残渣から代謝物 G 及び E 並びに G のスレオニル  
チロシン及びチロシン付加体が確認された。代謝経路はラットと同様であると考  
えられた。（参照 85）

（追加試験：家畜代謝 M-26）

表 9 乳汁及び各組織中の代謝物

試料	総残留放射能 ( $\mu\text{g/g}$ )	ビフェナゼート (%TRR)	代謝物 (%TRR)
乳汁	0.032~0.047	0.54 <sup>a</sup>	U(38.2~40.7) <sup>b</sup> 、B(8.16) <sup>a</sup> 、D(3.58) <sup>a</sup> 、E(1.61) <sup>a</sup>
腰部筋肉	0.013	4.25	E(13.6)、B(4.46)、D(4.00)
後肢筋肉	0.014	ND	E(11.6)、D(3.78)、B(2.72)
大網脂肪	0.104	58.5	B(8.77)、E(6.19)、D(2.67)
腎周囲脂肪	0.125	53.1	E(5.50)、B(4.88)、D(2.85)
肝臓	1.77	0.62	Ab(0.93)、E(0.66)、B(0.36)、D(0.35)、R(0.29)、 U(0.28)
腎臓	0.263	1.30	U/Ab(14.6) <sup>d</sup> 、E(3.30)、D/B(1.87)

ND：検出限界未満 a：投与 4 日のヘキサン画分 b：投与 3 日及び 4 日

c：代謝物 U、Ab、R、他の組織で類似のその他ピークを含む。

d：U 11.1%TRR 以上、Ab 1.60%TRR 以上。

#### （6）ニワトリ [1999 年、GLP] <今回追加された試験>

ニワトリ（品種：白色レグホン、一群雌 10 羽）に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを  
飼料中濃度 10 ppm となるように 4 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命  
試験が実施された。

81.0%TAR が排泄物中に排泄され、肝臓、皮膚、筋肉、及び血液（全血液量換  
算値）における総残留放射能濃度は、それぞれ 0.613、0.048、0.006 及び 0.210  $\mu\text{g/g}$   
であった。試験終了時に採取した卵では、卵黄で 0.025  $\mu\text{g/g}$  認められたが、卵白  
では検出限界未満であった。

卵黄及び各組織中の代謝物は表 10 に示されている。

卵黄中の主要成分は未変化のビフェナゼートであり、10%TRR を超える代謝  
物は卵黄及び皮膚中の B 並びに皮膚中の D であった。代謝経路はラットと同様  
であると考えられた。（参照 86）

（追加試験：家畜代謝 M-27）

1 表 10 卵黄及び各組織中の代謝物

試料	総残留放射能 ( $\mu\text{g/g}$ )	ビフェナゼート (%TRR)	代謝物 (%TRR)
卵黄	0.014~0.025	13.9~19.9	B(2.61~10.4)、D(5.05~5.76)、E(2.31~4.91)
皮膚	0.048	2.85	B(15.7)、D(10.4)、E(2.67)
筋肉	0.006	ND	B(2.75)、E(1.61)
肝臓	0.613	0.28	E(2.13)、B(0.37)、D(0.18)

2 ND：検出限界未満

3

## 4 2. 植物体内運命試験

5 (1) 温州みかん ([ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼート) 上路専門委員修文

6 温州みかんに [ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼートを 5 年生の果実肥大後期~着色初期の  
7 みかん樹全面に 420 g ai/ha で散布し、散布 0、28、56 及び 84 日後に検体とし  
8 て果実及び葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

9 84 日後のみかん果実の残留放射能濃度は 0.28 mg/kg で、その分布は果皮で  
10 41%TRR、果肉で 4.1%TRR、表面洗浄液に 55%TRR であった。果皮と表面洗浄  
11 液でビフェナゼートが 50%TRR (0.14 mg/kg)、代謝物として B、C、D 及び H  
12 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  
13 はビフェナゼートが 0.42%TRR (0.001 mg/kg)、水溶性物質が 2.6%TRR 認め  
14 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)。

15 84 日後のみかん葉の残留放射能濃度は 16.5 mg/kg で、そのうち表面洗浄液に  
16 71%であり、みかん葉に処理された  $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ビフェナゼートの浸透移行速度は果  
17 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  
18 ェナゼートが 55%TRR (9.15 mg/kg)、代謝物として B、C、D 及び H が認め  
19 られたが、いずれも 3.4%TRR 未満であった。

20 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  
21 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  
22 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他、植物体構成成分に取  
23 り込まれると考えられた。(参照 10)

24

25 (2) 温州みかん ([ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼート及び [ $\text{car-}^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼート) 上路  
26 専門委員修文

27 温州みかんの果実表面に [ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]-及び [ $\text{car-}^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼートを処理し、14  
28 日後に検体として果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

29 各試料中における放射能分布は表 11 に示されている。標識位置による大きな  
30 違いは認められなかった。その他の代謝物は標識位置の違いによる差はなく、た  
31 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

1 酸エステル部分のみの代謝物は認められなかった。（参照 6、11）

3 表 11 各試料中における放射能分布（%TAR）

標識体		[phe- <sup>14</sup> C]ビフェナゼート	[car- <sup>14</sup> 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	ビフェナゼート	68	66
及び果皮中	代謝物	B(2.0)、D(<0.1)	B(1.6)、D(<0.1)

4  
5 **(3) オレンジ**

6 4 回目の結実期を迎えるオレンジ樹（品種：バレンシアオレンジ種）に[phe-<sup>14</sup>C]-  
7 ビフェナゼートを 420 g ai/ha（通常施用区）又は 2,240 g ai/ha（過剰施用区）  
8 となるように散布し、散布 0、43、184、274 及び 442 日後に検体として成熟果  
9 実及び葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

10 43 日後の成熟オレンジ果実の残留放射エネルギーは通常施用区で 0.35 mg/kg、過剰  
11 施用区で 1.47 mg/kg であった。通常処理区では、表面洗浄液中で 77.8%TRR、  
12 果皮で 20.2%TRR、果肉で 0.9%TRR、ジュース（果汁）で 1.2%TRR であり、  
13 果皮と表面洗浄液での含量としてビフェナゼートが 74.2%TRR (0.26 mg/kg)、  
14 主要代謝物として B が 7.4%TRR (0.026 mg/kg)、微量代謝物として C、D 及  
15 び H が同定されたが、いずれも 1%TRR 未満であった。果肉及びジュース（果  
16 汁）からはビフェナゼートのみが認められ、0.2%TRR (0.001 mg/kg) 及び  
17 0.7%TRR (0.003 mg/kg) であった。過剰施用区についても、通常施用区と同様  
18 の傾向が認められた。

19 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  
20 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  
21 て存在すると考えられた。（参照 12）

22  
23 **(4) りんご**

24 移植 9 年後のりんご樹（品種：Granny Smith 種）に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼー  
25 トを 420 g ai/ha（通常施用区）及び 2,240 g ai/ha（過剰施用区）となるように  
26 茎葉散布し、散布 0、31 及び 101 日後に検体として果実及び葉を採取し、植物  
27 体内運命試験が行われた。

28 101 日後の通常施用区の全果実における放射能分布は表 12 に示されている。

1 表 12 101 日後の全果実における放射能分布（通常施用区）

試料部位	部位別分布 (%)	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)
絞りかす	34.9	0.6	B(0.8)、C 及び D(0.1 未満)
ジュース (果汁)	10.4	0.1 未満	B、C 及び D(0.1 未満)

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

3

4 101 日後の通常施用区の葉では、総残留放射能が 9.3 mg/kg であり、ビフェナ  
5 ゼートと代謝物 B が認められた。

6 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  
7 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 (0.001 mg/kg)  
8 認められた。

9 ビフェナゼートの果実中への浸透はきわめて少量であり、果実中に浸透した少  
10 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代謝物及び結合  
11 体残留物へと広範に代謝されると考えられた。(参照 13)

12

## 13 (5) なす

## 14 ①なす幼植物における植物体内運命試験

15 6 葉期なす (品種: 千両 2 号) に [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートの 200 µg/ml アセト  
16 ニトリル溶液 100 µL を、第 4 葉の表側に処理し、処理 3、7 及び 14 日後に処理  
17 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、植物体内運命試験  
18 が実施された。

19 14 日後の検体全体の残留放射能濃度は 4.4 mg/kg であり、処理葉の表面洗浄  
20 液画分で 71.7%TRR、有機溶媒抽出画分で 15.5%TRR、水画分及び残渣でそれぞ  
21 れ 6.0% TRR、11.7%TRR 認められた。また、処理葉以外の合計で 1.0%TRR で  
22 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  
23 謝物の量は極めて少ないと考えられた。

24 14 日後の処理葉で、ビフェナゼートが 12.0%TRR (0.50 mg/kg)、代謝物と  
25 して B、C、D、F、G、K 及び少なくとも 8 種類の未知代謝物が認められたが、  
26 いずれも 6%TRR 未満であった。(参照 14)

27

## 28 ②土壌処理後のなすへの吸収、移行及び代謝

29 なす (品種: 千両 2 号) に [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 1000 g ai/ha となるよ  
30 うにポットの土壌表面に灌注し、処理 7、14、21 及び 28 日後に検体として果実、  
31 へた、花、葉及び茎を採取し、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残留放射能濃度は果実で 5.3 mg/kg、葉及び茎で 52.0mg/kg、花で 12.9 mg/kg といずれも 0.3%TAR 以下であり、根から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た。なお、なす採取後の土壤中残留放射能濃度は 72.2%TAR あり、アセトニトリル及び塩酸酸性アセトニトリルにより 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、E 及び H が認められた。（参照 15）

#### (6) とうもろこし [2007 年、GLP] <今回追加された試験>

とうもろこし（品種：Hybrid N8214）の生育期に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 840 g ai/ha（以下 [2. (6)] において「通常処理」という。）又は 5,600 g ai/ha（以下 [2. (6)] において「過剰処理」という。）で茎葉散布し、処理 5 日後に生育期の地上部（茎葉）、処理 104 日後に完熟期の地上部（茎葉及び穀粒）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分布は表 13 に示されている。

穀粒中の残留放射能濃度は微量であり、可食部への移行は僅かであった。

茎葉試料中及び穀粒試料中において、代謝物 B（生育期茎葉・過剰処理区で 11.8%TRR、完熟期茎葉・過剰処理区で 10.0%TRR）、I（生育期茎葉・過剰処理区で 13.0%TRR、完熟期茎葉・過剰処理区で 14.3%TRR）及び U（完熟期茎葉・通常処理区で 11.8%TRR）が 10%TRR を超えて認められたほか、茎葉では C、D、E、J、K 及び L が認められた。穀粒中では過剰処理区で U が 1.44%TRR 認められた。

とうもろこしにおける代謝経路は、①酸化により B が生成し、続いて加水分解 (D) さらに脱メチル化 (E) を受け、硫酸抱合体 (U) を生成する、②B から酸化 (C) 又は分解 (K) を受け、K の脱メチル化 (L) を経て酸化体 (J) を生成すると推定された。（参照 87）上路専門委員修文

（追加試験：植物代謝 M-23）

表 13 各試料中の放射能分布

処理区		通常処理区		過剰処理区	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
生育期茎葉	燃焼法	8.52		65.3	
	抽出液	7.19	84.4	52.6	80.6
	抽出残渣	1.08	12.7 <sup>a</sup>	9.27	14.2
完熟期茎葉	燃焼法	0.492		3.16	
	抽出液	0.388	78.9	2.48	80.1
	抽出残渣	0.079	16.1	0.489	15.8
穀粒	燃焼法	0.0117		0.0947	
	抽出液	0.005	45.3	0.023	24.0
	抽出残渣	NA	—	0.074	78.1

NA:分析せず      —: 該当なし      a: ソックスレー抽出画分 2.93%TRR を含む

**(7) はつかだいこん [2002 年、GLP] <今回追加された試験>**

はつかだいこん（品種：French Breakfast）の成熟期に  $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ビフェナゼートを 1,120 g ai/ha（以下 [2. (7)] において「通常処理」という。）若しくは 2,240 g ai/ha（以下 [2. (7)] において「過剰処理」という。）で茎葉散布し、処理 7 日後の成熟期に地上部及び根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分布は表 14、地上部試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 15 に示されている。

根部への移行は少なく、地上部における被験物質の半量以上が吸収されずに植物体表面に付着していることが示された。抽出残渣は 9%TRR 以下であった。

地上部試料において、10%TRR を超える代謝物として、B が通常処理区・非洗浄の抽出液及び洗浄後の抽出液で、それぞれ 42.5%TRR 及び 12.7%TRR 検出された。

はつかだいこんにおける代謝経路は、B に酸化された後、ビフェニル環の水酸化体が生成すると考えられた。（参照 88）

（追加試験：植物代謝 M-24）

表 14 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理区		通常処理区	過剰処理区
地上部（洗浄なし）		13.4	20.9
地上部 （洗浄処理）	洗浄液	7.87	17.3
	地上部	5.73	10.0
根部		0.0023	0.0043

表 15 地上部試料中の残留放射能分布及び代謝物

試料	総残留放射能 (mg/kg)	ビフェナゼート		代謝物 (%TRR)	
		mg/kg	%TRR		
通常処理	非洗浄抽出液	14.0	1.7	12.5	B(42.5)、B-OH(8.7)
	洗浄後抽出液	4.76	0.9	6.5	B(12.7)、B-OH(3.2)
	洗浄液	7.87	7.3	53.4	B(1.8)
過剰処理	非洗浄抽出液	20.1	14.2	68.0	B(4.8)、B-OH(6.1)
	洗浄後抽出液	7.71	4.0	14.6	B(2.9)、B-OH(3.2)
	洗浄液	17.3	14.9	54.8	B(4.8)

B-OH : B ビフェニル環の水酸化体

**(8) わた [2000 年、GLP] <今回追加された試験>**

わた（品種：Maxxa）の開花後期から蒴果形成初期にあたる時期に[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼートを 560 g ai/ha（以下 [2. (8)] において「通常処理」という。）若しくは 2,240 g ai/ha（以下 [2. (8)] において「過剰処理」という。）で茎葉散布し、散布直後に葉、処理 112 日後の成熟期に綿実及び地上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分布は表 16 に示されている。

種子において 10%TRR を超える代謝物は認められず、21.1~22.7%TRR が植物体構成成分であるトリグリセリド中に取り込まれていた。ジントラッシュ<sup>1</sup>における主要成分は未変化のビフェナゼート（通常処理区で 37.6%TRR、過剰処理区で 40.3%TRR）であった。いずれの試料においても 10%TRR を超える代謝物は認められず、B が 4.4~6.1%TRR 認められたほか、C、D、E 及び H が僅かに検出された。

わたにおける代謝経路は、オレンジ及びりんごと類似していると考えられた。（参照 89）

（追加試験：植物代謝 M-25）

表 16 各試料中の残留放射能分布

試料		通常処理区		過剰処理区	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
葉	全体 <sup>a</sup>	32.2		74.9	
全粒種子	全体 <sup>a</sup>	0.067		0.147	
種子（有毛）	全体	0.075		0.125	
	抽出画分 <sup>c</sup>	0.026	34.8	0.046	37.2
	非抽出画分 <sup>c</sup>	0.049	65.2	0.079	62.8
ジントラッシュ	全体 <sup>a</sup>	0.410		0.838	
	抽出画分 <sup>c</sup>	0.317	77.2	0.685	81.8
	非抽出画分 <sup>c</sup>	0.150	36.6	0.288	34.4

a：燃焼法

b：燃焼法用の均一の試料が得られなかったため、抽出画分と非抽出画分の合計値を用いた

c：液体シンチレーションカウンター分析

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験（日本土壌： $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ビフェナゼート）上路専門委員

##### 修文

好氣的土壌（軽埴土：静岡、滅菌及び非滅菌）において[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼートを、約 0.4 mg/kg 乾土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、好氣的土壌中運命試験が実施された。

<sup>1</sup> 葉、葉柄、がく、未開花の未成熟綿花をいう。

1 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  
2 13.6%TAR に減少し、抽出残渣は 28 日後で 72.8%TAR となった。

3 処理直後でビフェナゼートは 85.0%TAR であり、0.5 時間後には 8.4%TAR に  
4 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  
5 には最高濃度（77.7%TAR）に達した後、急速に分解し、28 日後には 1.2%TAR  
6 となった。分解物 D、H 及び J が 1 日後に最高濃度（22.8%TAR、7.9%TAR 及  
7 び 5.6%TAR）に達した後、28 日後にそれぞれ 1.9%TAR、0.9%TAR 及び 0.5%TAR  
8 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 CO<sub>2</sub> とし  
9 て 17.1%TAR 認められた。

10 推定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  
11 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  
12 物 D で 5.2 日であった。

13 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  
14 65.7%TAR に減少し、抽出残渣は 28 日後で 34.1%TAR となった。

15 滅菌土壌において、ビフェナゼートは処理直後で 93.8%TAR であり、0.5 時間  
16 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  
17 に増加し、処理直後の 4.6%TAR から 0.5 時間後には最高濃度（73.5%TAR）に  
18 達した後、速やかに分解し、28 日後には 34.6%TAR となった。非滅菌土壌と分  
19 解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 の推  
20 定半減期は 12.6 日であった。分解物 D 及び H は処理直後から緩やかに増加し、  
21 14 日後には 8.6%TAR 及び 3.1%TAR 認められた。土壌から発生する放射性気体  
22 は認められなかった。

23 ビフェナゼートは主に非生物的反応により分解物 B に酸化され、次いで主に  
24 生物的反応により分解物 D に分解され、H や J を生成し、これらのビフェニ  
25 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 CO<sub>2</sub> に無機  
26 化されるか、腐植物質中に取り込まれるか、若しくは腐植物質自体に代謝されて  
27 結合性残留物となると考えられた。（参照 16）

## 28 29 (2) 好氣的土壌中運命試験（米国土壌）

30 好氣的土壌（砂壤土：米国）において [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを、約 0.4 mg/kg  
31 乾土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  
32 ートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

33 処理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  
34 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  
35 最高濃度（92%TAR）に達した後、急速に分解し、28 日後には 2.8%TAR となっ  
36 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 CO<sub>2</sub> として 1.1%TAR  
37 が認められた。

38 推定半減期はビフェナゼートで 0.5 時間以内、分解物 B で 7.3 時間、分解物 D

1 で 60 日であった。

2 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、  
3 分解物 D を生成するほか、腐植物質に取り込まれて結合性残留物を生成すると考  
4 えられた。（参照 17）

### 6 (3) 好氣的土壤中運命試験（日本土壌：[car-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼート）上路専門委員

#### 7 修文

8 好氣的土壌（埴壤土：岩手）において[car-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 1.2 mg/kg  
9 乾土となるように均一に分布させて、25℃の暗条件下で 144 時間インキュベート  
10 し、[car-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートの土壌中運命試験が実施された。

11 ビフェナゼートは添加直後で 88.9%TAR、24 時間後で 2.4%TAR、144 時間後  
12 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。

13 分解物 B は添加直後で 7.1%TAR、24 時間後で 5.5%TAR、144 時間後で  
14 1.7%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、いずれも  
15 3.1%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  
16 0.2%TAR、24 時間後に 3.3%TAR に増加した後、144 時間後には 2.1%TAR に減  
17 少したので、ビフェナゼートあるいはカルボニル基を有する分解物が土壌中に残  
18 留することは少ないと考えられた。CO<sub>2</sub>が 24 時間後までで 77.5%TAR、144 時  
19 間後までで 86.2%TAR 認められたので、ビフェナゼートのカルボニル部分は土  
20 壌中で速やかに脱離し、CO<sub>2</sub>になると考えられた。（参照 18）

### 22 (4) 嫌氣的湛水底質中運命試験

23 米国オハイオ州の池より採取した表面水と底質による実験系（水：底質=3：1）  
24 を窒素雰囲気中において嫌気状態とし、その水相に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを  
25 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  
26 暗条件下で 12 か月間インキュベートし、嫌氣的湛水底質中運命試験が実施され  
27 た。

28 12 か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  
29 に増加した。CO<sub>2</sub>と揮発性物質は 12 か月の試験期間中に少量（0.5%TAR 未満）  
30 認められた。

31 ビフェナゼートは、28 日後で 70.5%TAR、12 か月後で 4.8%TAR が残存し、  
32 推定半減期は 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  
33 られ、それぞれ 8 か月後、10 か月後に最高濃度に達し 14.7%TAR 及び 24.8%TAR  
34 であり、12 か月後には 11.4%TAR 及び 21.6%TAR に減少した。

35 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  
36 射能領域では 10%TAR 以下であった。有機物画分では放射能の多く（40%TAR）  
37 がフミン画分に認められた。

38 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

1 分解物 Z が生成した。また、分解物 E や底質の結合性残留物の生成も考えられた。  
2 (参照 19)

#### 4 (5) 分解物 D の土壤吸着試験（日本土壤）

5 ビフェナゼート及びその主要代謝物 B は土壤中の半減期が短いため、土壤中で  
6 比較的安定な主要分解物 D について、重埴土（茨城）、砂質埴壤土（愛知）、シ  
7 ルト質埴壤土（熊本）及び壤質砂土（宮崎）を用いて土壤吸着試験が実施された。

8 Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 31~2520、有機炭素補正による吸着係数  $K_{oc}$  は  
9 2,790~19,400 であった。分解物 D の土壤中での移動性は極めて小さいと考えら  
10 れた。（参照 20）

#### 4 (6) 土壤カラムリーチング試験（米国土壤）

13 米国 4 土壤（シルト質壤土、砂壤土×2、シルト質埴壤土）を用いて土壤カ  
14 ムリーチング試験が実施された。

15 内径 4.8 cm×高さ 30 cm の土壤カラムに 520 g ai/ha の割合で  $phe-^{14}C$ -ビフェ  
16 ナゼートを処理後、 $25 \pm 1^\circ C$  の暗条件下、雨量換算 100 mm/日 で 5 日間溶出した  
17 ところ、いずれの土壤カラムにおいても全溶出液中で 3% TAR 未満であり、放射  
18 能の多くは土壤カラムの 0~6 cm 部分に存在したことから、ビフェナゼートの土  
19 壤中でのリーチング性は低いと考えられた。（参照 21）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験①

23  $[phe-^{14}C]$ -ビフェナゼートを pH 4（フタル酸）、7（リン酸）及び 9（ホウ酸）  
24 の各滅菌緩衝液に 1 mg/L となるように加えた後、25 及び 35°C でインキュベ  
25 ートし、ビフェナゼートの加水分解試験が実施された。

26 ビフェナゼートの半減期は pH 4 では 25 及び 35°C でそれぞれ 21.5 日及び 13.1  
27 日、pH 7 ではそれぞれ 50.7 時間及び 16.1 時間、pH 9 ではそれぞれ 6.7 時間及  
28 び 3.1 時間であり、主要分解物として B 及び J が認められた

29 加水分解によるビフェナゼートの減衰は全ての pH で 2 相性を示し、試験の前  
30 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  
31 22）

#### (2) 加水分解試験②

34  $[phe-^{14}C]$ -ビフェナゼートをアセトニトリルに溶解し 1  $\mu g/mL$  となるように  
35 pH 4、5（酢酸緩衝液）、7（リン酸緩衝液）及び 9（ホウ酸緩衝液）の滅菌緩衝  
36 液に添加し、暗所、25°C でインキュベートし、ビフェナゼートの加水分解試験が  
37 実施された。

38 pH 4、5、7 及び 9 のそれぞれの推定半減期は 218 時間、130 時間、20 時間、

1 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  
2 解過程は 2 相性を示し、 $\alpha$ 相は緩やかに、 $\beta$ 相は速やかに進んだ。 $\alpha$ 相では各 pH  
3 に共通の分解物 B、D 及び J が生成した。そのほか、10%TRR を超えて認めら  
4 れた分解物は pH 7 と 9 の緩衝液中で J の 2 量体であった。また、 $\beta$ 相では pH 4  
5 以外で H が 7%TRR 未満認められた。（参照 23）  
6

### 7 (3) 水中光分解試験

8 [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを滅菌蒸留水及び河川水（元荒川：埼玉県蓮田市）  
9 に 1 mg/L となるように加えた後、25°C で滅菌蒸留水については 12 時間、河川  
10 水については 2 時間キセノン光照射（450±10 W/m<sup>2</sup>、波長範囲：290~800 nm）  
11 し、ビフェナゼートの水中光分解試験が実施された。

12 推定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  
13 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、  
14 暗所区で 12 時間以上及び 2 時間以上であった。

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

17 滅菌蒸留水中における 12 時間後のビフェナゼートは 5.0% TAR であり、主要  
18 分解物として B が 55.8% TAR、そのほか、分解物 WS-3 が 5.5% TAR、分解物 C、  
19 D 及び H は 3% TAR 未満であった。

20 光照射によりビフェナゼートは水中で速やかに B に光分解され、さらに C、D、  
21 H 及び WS-3 へと分解されると考えられた。（参照 24）  
22

### 23 (4) 水中光分解試験（pH 5 滅菌緩衝液）

24 [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを pH 5 の滅菌酢酸緩衝液に 1 mg/L となるように加  
25 えた後、25°C、150 時間（明暗各 12 時間間隔）キセノンランプの疑似太陽光（7,000  
26 W、波長範囲：250~400 nm、380~750 nm）を照射し、ビフェナゼートの水中  
27 光分解試験が実施された。

28 ビフェナゼートの推定半減期及び 90%消失時間は光照射区で 17 時間及び 41  
29 時間、暗所区で 58 時間及び 96 時間であった。初期主要分解物 B は、78 時間後  
30 に暗所区で最大の 54.3% TAR に達した後減衰した。分解物 B の半減期は光照射  
31 区で 41 時間、暗所区で 43 時間であった。光照射区では分解物 D 及び J が 24 時  
32 間後に 3.5% TAR 及び 5.4% TAR が認められた。分解物 J は 150 時間後に  
33 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  
34 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。  
35 CO<sub>2</sub> が 4% TAR 認められた。（参照 25）  
36

### 37 (5) 自然水及び pH 7 滅菌緩衝液における水中光分解

38 [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを濾過滅菌した自然水（河川水、米国オハイオ州）

1 及び pH 7 のリン酸緩衝液にそれぞれ 1 mg/L となるように加えた後、25°C、12  
2 時間キセノンランプ（7,000 W、波長範囲：250~400 nm、380~750 nm）の疑似  
3 太陽光を照射し、自然水及び pH 7 滅菌緩衝液における水中光分解試験が実施さ  
4 れた。

5 推定半減期及び 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  
6 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  
7 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  
8 が残存したため計算しなかった。

9 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  
10 時間後）及び 66%TAR（12 時間後）、D が 12.8%TAR（9 時間後）及び 2.8%TAR  
11 （12 時間後）、J が 11.7%TAR（4 時間後）及び 2.1%TAR（12 時間後）、H が  
12 17.2%TAR（12 時間後）であった。CO<sub>2</sub>は投与 12 時間後までに、光照射区の自  
13 然水で 1.2%TAR、緩衝液で 0.40%TAR 認められた。（参照 26）

#### 14 15 (6) 水中光分解試験（分解物 B）

16 [phe-<sup>14</sup>C]-分解物 B を滅菌蒸留水及び河川水（元荒川：埼玉県蓮田市）に 1 mg/L  
17 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  
18 は 5 時間キセノン光照射（450±10 W/m<sup>2</sup>、波長範囲：290~800 nm）し、分解  
19 物 B の水中光分解試験が実施された。

20 推定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  
21 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、  
22 暗所区で 43.0 時間及び 4.6 時間であった。

23 5 時間後の河川水の分解物 B は 19.9%TAR であり、主要分解物として H が  
24 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、  
25 未知分解物が最大で 7.9%TAR 認められた。CO<sub>2</sub>が 5 時間後で 1.0%TAR 認めら  
26 れた。

27 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  
28 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  
29 れも 5.0%TAR 未満であった。CO<sub>2</sub>が 48 時間後で 5.4%TAR 認められた。

30 光照射により分解物 B は水中で C、D、H 及び CO<sub>2</sub>に分解されると考えられ  
31 た。（参照 27）

#### 32 33 5. 土壌残留試験

34 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  
35 び分解物 D を分析対象化合物としたビフェナゼートの土壌残留試験（容器内及び圃  
36 場）が実施された。

37 推定半減期は、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  
38 D で 4~19 日、3 成分の合計では 5 時間~10 日であった（表 17）。（参照 28）

1  
2

表 17 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	1.2 mg/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	1,200 g 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

3 ※容器内試験で純品、圃場試験でフロアブルを使用

4

5 **6. 作物残留試験**6 **(1) 作物残留試験**

7 国内及び海外において、果実、野菜、茶等を用いて、ビフェナゼート及び代謝  
8 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。  
9 結果は別紙 3、4 に示されている。

10 国内の試験におけるビフェナゼート及び代謝物 B の最大残留値は、それぞれ最  
11 終散布 14 日後に収穫した温州みかん（果皮）の 3.62 mg/kg 及び最終散布 7 日後  
12 に収穫した温州みかん（果皮）の 0.69 mg/kg であった。海外の試験におけるビ  
13 フェナゼート及び代謝物 B の含量の最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したブ  
14 ラックベリー（果実）の 4.63 mg/kg であった。

15

16 **(2) 推定摂取量**

17 別紙 3 の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代謝物 B を  
18 暴露評価対象物質として、国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が  
19 表 18 に示されている（別紙 5 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録され  
20 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代謝物 B の含量が最大  
21 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  
22 薬の増減が全くないと仮定の下に行った。（参照 29、30、31、73、80、90）

23

24 表 18 食品中より摂取されるビフェナゼート及び代謝物 B の含量の推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	51.6	45.3	41.3	49.5

25

## 1 7. 一般薬理試験

2 マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 19 に示されて  
3 いる。（参照 32）

4

5

表 19 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果概要			
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス 雄 3 雌 3	0、320、 800、2,000、 5,000 (経口投与)	2,000	5,000	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						320	800	軽度な減少、14 日 までに回復
	一般状態	SD ラット 雄 5	0、800、 2,000、5,000 (経口投与)	5,000	—	影響なし			
	体重						800	2,000	軽度な減少、3 日 までに回復
	体温						5,000	—	影響なし
ヘキソバルビタ ール睡眠	ICR マウス 雄 8	0、3.28、 8.19、20.5、 51.2、128、 320、800、 2,000、5,000 (経口投与)	8.19	20.5-320 2,000-5,000	中間量で短縮 高用量で延長				
循環 器 系	SD ラット 雄 5	0、800、 2,000、5,000 (経口投与)	5,000	—	影響なし				
自律 神 経 系						瞳孔径			
消 化 器 系	小腸炭末 輸送能	ICR マウス 雄 8	0、128、320、 800、2,000、 5,000 (経口投与)	320	800	炭末輸送能低下			

骨格筋	握力	SD ラット	雄 5	0、800、 2,000、5,000 (経口投与)	5,000	—	影響なし
	血液		雄 5 雌 5	0、320、800、 2,000、5,000 (経口投与)			投与後 1 日に測定した結果において、影響なし

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

2

3 **8. 急性毒性試験**

4 ビフェナゼート及び各種代謝物を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表  
5 20 及び 21 に示されている。（参照 33~38）

6

7

表 20 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 (溶媒)	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 (0.5% CMC-Na 水溶液)	>4,950	>4,950	症状及び死亡例なし
経口	ICR マウス 一群雌雄各 5 匹 (0.5% Tween80 水溶液)	>4,950	>4,950	雄：腹部膨満 雌：外陰部被毛湿潤 雄 1 匹で死亡例あり
経皮	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 (0.9% 生理食塩水)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		暴露終了直後には湿性ラッセル音と分泌物（紅涙、赤色/褐色鼻汁）が認められたが、これらの症状は暴露後 1 週間以内に全て消失した。  死亡例なし
		>4.4	>4.4	

8

9

表 21 急性毒性試験結果概要（代謝物）

検体	投与経路	動物種 (溶媒)	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	

代謝物 B	経口	SD ラット (0.5% CMC-Na 水溶液)	>5,000	>5,000	全動物で立毛、円背位、よろめき/ふらつき歩行、四肢退色及び眼球暗調化、部分的眼瞼閉鎖及び腹部膨満が認められた。 死亡例なし
代謝物 D	経口	SD ラット (0.5% CMC-Na 水溶液)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

1

2 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

3 NZW 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  
4 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  
5 39、40）

6 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施されて  
7 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 41）

8

9 **10. 亜急性毒性試験**10 **(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）**

11 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200 及び 400 ppm :  
12 平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

13 **表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量**

投与群		40 ppm	200 ppm	400 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.7	13.8	27.7
	雌	3.2	16.3	32.6

14

15 各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

16 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  
17 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  
18 影響は認められなかった。

19 本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認め  
20 られたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：2.7 mg/kg 体重/日、雌：3.2 mg/kg  
21 体重/日）であると考えられた。（参照 42）

22

23

24

25

1 表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた所見

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ RBC 及び Hb 減少</li> <li>・ 脳（脳幹を含む）、脾、精巣（精巣上部を含む）及び腎体比重量増加</li> <li>・ 肝及び脾の髓外造血亢進</li> <li>・ 肝クッパー細胞色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 赤脾髄色素沈着増加</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 肝単細胞壊死</li> <li>・ リンパ組織球性細胞浸潤</li> <li>・ 赤脾髄色素沈着増加</li> <li>・ 副腎皮質束状帯空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ RBC 及び Hb の減少</li> <li>・ 脳（脳幹を含む）、脾、腎及び肝比重量増加</li> </ul>
40 ppm	毒性所見無し	毒性所見無し

2

## 3 (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

4 ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100 及び 150 ppm：  
5 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。

6

7 表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	150 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.0	16.2	24.0
	雌	10.3	21.7	32.9

8

9 本試験において、いずれの投与群の雄からも検体投与による影響は認められず、  
10 100 ppm 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  
11 れたので、無毒性量は雄で 150 ppm（24.0 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（10.3  
12 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43）

13

## 14 (3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

15 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、40、400 及び 1,000 ppm：  
16 平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

17 表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	400 ppm	1,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.9	10.4	25.0
	雌	1.3	10.7	28.2

1  
2 各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。  
3 本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量増加等が認められたの  
4 で、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：0.9 mg/kg 体重/日、雌：1.3 mg/kg 体重/  
5 日）であると考えられた。（参照 44）  
6

7 表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・血漿中 Chol 及び ALP 増加</li> <li>・肝細胞小葉中心性又はび慢性肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・MCV、MCH 及び PLT 増加</li> <li>・<math>\beta</math>1-Glob 減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・クッパー細胞褐色色素沈着</li> <li>・尿の褐色化及び Bil 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・MCV、MCH 及び PLT 増加</li> <li>・<math>\beta</math>1-Glob 減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・クッパー細胞褐色色素沈着</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・肝細胞小葉中心性又はび慢性肥大</li> </ul>
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

8  
9 **（４）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）**

10 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、80、400 及び 1,000 mg/kg  
11 体重/日）投与による 21 日間亜急性毒性試験が実施された。

12 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  
13 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。

14 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb 減少、脾比重量増加が、雄で体重増加  
15 抑制、PLT 増加、尿比重増加、副腎比重量増加、脾の髓外造血亢進が、雌で RBC  
16 及び Ht の減少、血漿中 T.Bil の増加が認められた。

17 本試験において、400 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で摂餌量減少が、雄で  
18 尿量減少が、雌で体重増加抑制、脾の髓外造血亢進が認められたので、無毒性量  
19 は雌雄で 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 45）  
20

21 **1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

22 **（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）**

23 ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、40、400 及び 1,000 ppm：

1 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

3 表 27 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	400 ppm	1,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.01	8.95	23.9
	雌	1.05	10.4	29.2

4  
5 1,000 ppm 投与群の雄で Hb 及び Ht 減少、血漿中 $\alpha$ 2-Glob 増加が、雌で WBC  
6 及び Lym 増加、肝比重量増加が認められた。

7 本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制傾向、RBC 減少、  
8 網状赤血球数、MCV、有核赤血球数及び PLT 増加、血漿中 T. Bil 増加、 $\beta$ 1-Glob  
9 減少、尿の褐色化及び Bil 増加、大腿骨、肋骨及び胸骨の骨髓過形成、腎の近位  
10 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  
11 向、WBC、分葉 Neu 及び Lym の増加が、雌で MCH 増加、Hb 及び Ht 減少が  
12 認められたので、無毒性量は雌雄で 40 ppm（雄：1.01 mg/kg 体重/日、雌：1.05  
13 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 46）

## 15 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

16 SD ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、20、80 及び 200（雄）、  
17 160（雌）ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん  
18 性併合試験が実施された。

20 表 28 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	80 ppm	200/160 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	3.9	9.7
	雌	1.2	4.8	9.7

21  
22 200 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中 T. Chol 減少が、  
23 160 ppm 投与群の雌で Hb 及び Ht 減少、脾色素沈着程度の増加が認められた。

24 本試験において、80 ppm 以上投与群の雄で脾色素沈着程度の増加が、雌で体  
25 重増加抑制、摂餌量減少、RBC の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも  
26 20 ppm（雄：1.0 mg/kg 体重/日、雌：1.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。  
27 発がん性は認められなかった。（参照 47）

## 29 (3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

30 ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 225  
31（雄）、175（雌）ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 18 か月間

1 発がん性試験が実施された。

3 表 29 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	225/175 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.5	15.4	35.1
	雌	1.9	19.7	35.7

4  
5 225 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少、RBC 減少、肝比重量増加  
6 が、175 ppm 投与群の雌で肝比重量増加が認められた。

7 本試験において、100 ppm 投与群の雄で WBC 及び Lym 数減少、腎比重量減  
8 少が、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm（雄：1.5  
9 mg/kg 体重/日、雌：1.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認め  
10 られなかった。（参照 48）

## 12 1 2. 生殖発生毒性試験

### 13 (1) 2 世代繁殖試験①（ラット）

14 SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、20、80 及び 200 ppm：  
15 平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

16 表 30 2 世代繁殖試験①（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	80 ppm	200 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	P 世代	雄	1.5	6.1	15.3
		雌	1.7	6.9	17.2
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.7	6.9	17.4
		雌	1.9	7.8	19.4

18  
19 親動物では、200 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（P）、雌で脳、腎、脾、  
20 卵巣及び副腎比重量増加（P 及び F<sub>1</sub>）が認められた。

21 本試験において、80 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制（F<sub>1</sub>）が、20 ppm  
22 以上投与群の雌で体重増加抑制（F<sub>1</sub>）が認められ、児動物ではビフェナゼート投  
23 与の影響は認められなかったので、無毒性量は親動物の雄で 20 ppm（P 雄：1.5  
24 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1.7 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm 未満（P 雌：1.7 mg/kg  
25 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雌：1.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物の雌雄で 200 ppm（F<sub>1</sub> 雄：  
26 15.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：17.2 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄：17.4 mg/kg 体重/日、  
27 F<sub>2</sub> 雌：19.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められ  
28 なかった。（参照 49）

1 (2) 2 世代繁殖試験②（ラット）

2 SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、7.5、15 及び 20 ppm：  
3 平均検体摂取量は表 31 参照）投与により、2 世代繁殖試験（追加試験）が実施  
4 された。本試験は 2 世代繁殖試験①（12.（1）参照）で認められた親動物の  
5 20 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 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  
6 のであった。

7  
8 表 31 2 世代繁殖試験②（ラット）の平均検体摂取量

投与群		7.5 ppm	15 ppm	20 ppm	
検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	P 世代	雄	0.6	1.1	1.5
		雌	0.6	1.3	1.7
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.6	1.1	1.5
		雌	0.6	1.2	1.7

9  
10 本試験において、親動物では、20 ppm 投与群の雄で肝及び精巣上体尾部比重  
11 量増加（P）、雌で胸腺比重量の増加（P）が認められ、児動物ではビフェナゼ  
12 ート投与の影響は認められなかったため、無毒性量は親動物の雌雄とも 15 ppm  
13 （P 雄：1.1 mg/kg 体重/日、P 雌：1.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1.1 mg/kg 体重/  
14 日、F<sub>1</sub> 雌：1.2 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で 20 ppm（F<sub>1</sub> 雄：1.5 mg/kg 体  
15 重/日、F<sub>1</sub> 雌：1.7 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄：1.5 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌：1.7 mg/kg  
16 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  
17 50）

18  
19 (3) 発生毒性試験（ラット）

20 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 及  
21 び 500 mg/kg 体重/日 溶媒：0.5%CMC 溶液）投与して発生毒性試験が実施さ  
22 れた。

23 母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で、四肢の退色、糞量減少、膣からの  
24 褐色流出物が認められた。

25 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、  
26 摂餌量減少、鼻周囲の赤色汚れ・付着物が認められ、胎児ではビフェナゼート投  
27 与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児  
28 で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参  
29 照 51）

30  
31 (4) 発生毒性試験（ウサギ）

32 NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、10、50

1 及び 200 mg/kg 体重/日 溶媒：0.5%CMC 溶液）投与して発生毒性試験が実施  
2 された。

3 本試験において、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  
4 かったので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 200 mg/kg 体重/日と考えられた。  
5 催奇形性は認められなかった。（参照 52）

### 7 13. 遺伝毒性試験

8 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  
9 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  
10 ター卵巢由来培養細胞（CHO）を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo*  
11 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。

12 試験結果は表 32 に示されており全て陰性であった。ビフェナゼートに遺伝毒性  
13 はないものと考えられた。（参照 53~58）

14 表 32 遺伝毒性試験結果概要（ビフェナゼート原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	1,500~24,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	10~5,000 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培 養細胞(L5178Y)	15~50 µg/mL (-S9)、 25~500 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスタ ー卵巢由来培養細胞株 (CHO)	12~375 µg/mL (-S9)、 20~1,250 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	肝 UDS 試験	SD ラット (一群雄 3 匹)	0、500、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス骨髓細胞 (一群雌雄各 5 匹)	雄：0、96、192、384 mg/kg 体重 雌：0、50、100、200 mg/kg 体重 (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

1 主として動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 B に関して細菌を用いた復帰突  
 2 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  
 3 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  
 4 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  
 5 他の試験は全て陰性であった（表 23）。

6 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  
 7 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  
 8 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、  
 9 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た。

10 主として動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 D に関する細菌を用いた復帰  
 11 突然変異試験が行われており、結果は陰性であった（表 33）。（参照 59~62）

12  
13  
14  
15 表 33 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性 (+S9) TA98 株
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来 培養細胞(L5178Y)	5.0~200 µg/mL (-S9)、 30~100 µg/mL (+S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (一群雄 5 匹)	0、164、260 mg/kg 体 重 (単回腹腔内投与)	陰性
D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9 : 代謝活性下系存在下

1 **14. その他の毒性試験**

2 **(1) ハイנטツ小体確認試験**

3 ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 500 ppm）投与に  
4 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  
5 れた。

6 500 ppm 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  
7 減弱傾向及び脾鉄沈着が、雌の 1 例で RBC、Hb 及び Ht 減少、網状赤血球数増  
8 加、巨赤血球、涙滴赤血球及び大小不平等の形態異常、脾腫大及び比重量増加が  
9 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  
10 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、  
11 赤血球に対する酸化作用の関与が考えられた。（参照 63）

12

13 **(2) 貧血確認試験**

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

16 200 mg/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  
17 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  
18 加が、雌で MCHC 及び網状 RBC 増加が認められた。200 mg/kg 体重/日は溶血  
19 性貧血を誘発する用量と考えられた。（参照 6、64）

20

### 1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「ビフェナゼート」の食品健康影響評価を実施し  
3 た。なお、今回、動物体内運命試験（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命  
4 試験（とうもろこし、はつかだいこん等）、海外作物残留試験（ラズベリー及びブ  
5 ラックベリー）等が新たに提出された。

6 <sup>14</sup>C で標識したビフェナゼートのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回  
7 投与後の血漿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  
8 値に達した。吸収率は低用量投与群で 79.2~84.9%、高用量投与群で 22.1~29.1%と  
9 算出された。組織内では T<sub>max</sub> 付近で肝、血漿、全血、膀胱及び腎で比較的高濃度  
10 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  
11 れず、主要代謝物として U、V 及び W が認められた。糞中からはビフェナゼート  
12 及び主要代謝物として Aa、B、D、E、R、X 及び Y 等が認められた。胆汁中から  
13 は主要代謝物として E、F 及び R 等が認められた。

14 <sup>14</sup>C で標識したビフェナゼートのヤギ及びニワトリを用いた体内運命試験の結果、  
15 主要代謝物としてヤギでは U 及び E、ニワトリでは B 及び D が認められた。

16 <sup>14</sup>C で標識したビフェナゼートの植物体内運命試験の結果、主要成分としてビフ  
17 フェナゼート、代謝物 B、C、D 等が認められ、このうちはつかだいこんの地上部に  
18 においては代謝物 B が 10%TRR を超えて認められた。

19 果実、野菜、茶等を用いた作物残留試験の結果、国内におけるビフェナゼート及  
20 び代謝物 B の最大残留値は、それぞれ温州みかん（果皮）の 3.62 mg/kg 及び 0.69  
21 mg/kg であり、海外におけるビフェナゼート及び代謝物 B の含量の最大残留値は、  
22 ブラックベリーの 4.63 mg/kg であつた。

23 各種毒性試験結果から、ビフェナゼート投与による影響は主に血液（貧血）及び  
24 肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。貧血については、骨髄で過形成が  
25 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が認められ  
26 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  
27 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  
28 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  
29 られた。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つ  
30 た。

31 2 世代繁殖試験①（ラット）雌において無毒性量が求められなかったが、両試験  
32 を総合的に考慮して、無毒性量は親動物で 1.1 mg/kg 体重/日、児動物で 15.3 mg/kg  
33 体重/日と考えられた。

34 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フェナゼート  
35 （親化合物のみ）及び代謝物 B と設定した。上路専門委員修文

#### 【上路専門委員より】

代謝物 B はラットでの体内運命試験で検出され、また、毒性（急性毒性及び遺伝毒性）は低

く、暴露評価対象物質とする必要はないと考えられます。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

各試験における無毒性量等は表 34 に示されている。  
 各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.9 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 1 年間慢性毒性試験における無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによるものと考えられ、ラットにおける無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量も 1.0 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会農薬専門調査会は、これらを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) とした。

11  
12  
13  
14

ADI	0.01 mg/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)	1.0 mg/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)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

1 表 34 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 <sup>1</sup>
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、40、200、400 ppm	雄：2.7 雌：3.2	雄：13.8 雌：16.3	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
		雄：0、2.7、13.8、27.7 雌：0、3.2、16.3、32.6			
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、20、80、200/160 ppm	雄：1.0 雌：1.2	雄：3.9 雌：4.8	雄：脾色素沈着増加 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
		雄：0、1.0、3.9、9.7 雌：0、1.2、4.8、9.7			
	2 世代繁殖試験①	0、20、80、200 ppm	親動物： P 雄：1.5 P 雌：1.7 未満 F <sub>1</sub> 雄：1.7 F <sub>1</sub> 雌：1.9 未満 児動物： F <sub>1</sub> 雄：15.3 F <sub>1</sub> 雌：17.2 F <sub>2</sub> 雄：17.4 F <sub>2</sub> 雌：19.4	親動物： P 雄：6.1 P 雌：1.7 F <sub>1</sub> 雄：6.9 F <sub>1</sub> 雌：1.9 児動物： F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：— F <sub>2</sub> 雄：— F <sub>2</sub> 雌：—	親動物：体重増加抑制 児動物：毒性所見なし  (繁殖能に対する影響は認められない)
		P 雄：0、1.5、6.1、15.3 P 雌：0、1.7、6.9、17.2 F <sub>1</sub> 雄：0、1.7、6.9、17.4 F <sub>1</sub> 雌：0、1.9、7.8、19.4			
	2 世代繁殖試験②	0、7.5、15、20 ppm	親動物： P 雄：1.1 P 雌：1.3 F <sub>1</sub> 雄：1.1 F <sub>1</sub> 雌：1.2 児動物： F <sub>1</sub> 雄：1.5 F <sub>1</sub> 雌：1.7 F <sub>2</sub> 雄：1.5 F <sub>2</sub> 雌：1.7	親動物： P 雄：1.5 P 雌：1.7 F <sub>1</sub> 雄：1.5 F <sub>1</sub> 雌：1.7 児動物： F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：— F <sub>2</sub> 雄：— F <sub>2</sub> 雌：—	親動物： P 雄：肝及び精巣上体尾部比重量増加 P 雌：胸腺比重量増加 児動物：毒性所見なし  (繁殖能に対する影響は認められない)
		P 雄：0、0.6、1.1、1.5 P 雌：0、0.6、1.3、1.7 F <sub>1</sub> 雄：0、0.6、1.1、1.5 F <sub>1</sub> 雌：0、0.6、1.2、1.7			

	発生毒性試験	0、10、100、500	母動物：10 胎児：500	母動物：100 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間日間 亜急性毒性 試験	0、50、100、150 ppm 雄：0、8.0、16.2、 24.0 雌：0、10.3、21.7、 32.9	雄：24.0 雌：10.3	雄：－ 雌：21.7	雄：毒性所見なし 雌：脾色素沈着増加
	18 か月間発 がん性試験	0、10、100、 225/175 ppm 雄：0、1.5、15.4、 35.1 雌：0、1.9、19.7、 35.7	雄：1.5 雌：1.9	雄：15.4 雌：19.7	雄：白血球及びリンパ 球数減少等 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、50、200	母動物及び胎 児： 200	母動物及び胎 児：－	母動物及び胎児：毒性 所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急 性毒性試験	0、40、400、1,000 ppm 雄：0、0.9、10.4、 25.0 雌：0、1.3、10.7、 28.2	雄：0.9 雌：1.3	雄：10.4 雌：10.7	雌雄：肝比重量増加等
	1 年間慢性毒 性試験	0、40、400、1,000 ppm 雄：0、1.01、8.95、 23.9 雌：0、1.05、10.4、 29.2	雄：1.01 雌：1.05	雄：8.95 雌：10.4	雌雄：体重増加抑制傾 向等

1 1：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

2

## 1 &lt;別紙 1：代謝物/分解物略称&gt;

略称	化学名
Aa	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)ヒドラジノホルマート,2-グルクロン酸抱合体
Ab	4-ヒドロキシビフェニル,4-グルクロン酸抱合体
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
I	イソプロピル=(4-メトキシビフェニル-3-イル)カーバメート
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

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

## 1 &lt;別紙 2：検査値等略称&gt;

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	(血漿及び血中放射能) 最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット値
Lym	リンパ球
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
Neu	好中球
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板
RBC	赤血球
T <sub>1/2</sub>	半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T. Bil	総ビリルビン
T. Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	(血漿及び血液中) 最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

2  
3  
4  
5

## 1 &lt;別紙 3：作物残留試験成績（国内）&gt;

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
さといも (塊茎) 2003年	2	600	1	3 7 14					<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
かんしょ (塊根) 2005年	2	300	1	3 7					<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
やまいも (塊茎) 2003年	2	400-600	1	3 7 14					<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
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
ピーマン (果実) 2003年	2	500-600	1	1 3 7					0.59 0.66 0.34	0.41 0.41 0.25
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

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
りんご (果実) 1997年	2	1200	1	7	0.70	0.45	0.07	0.04	0.74	0.52
				14	0.40	0.26	0.03	0.02	0.19	0.19
				21	0.13	0.11	0.02	0.02	0.15	0.14
				28-30	0.12	0.10	0.02	0.01	0.13	0.10
りんご (果実) 2003年	2	1000-1200	1	1	/	/	/	/	0.84	0.72
				3	/	/	/	/	0.47	0.38
				7	/	/	/	/	0.33	0.26
日本なし (果実) 1998年 2000年	2	1200	1	1	1.12	0.64	0.27	0.15	1.24	0.90
	2			3	0.71	0.47	0.23	0.14	0.87	0.62
	4			7	0.45	0.28	0.23	0.14	0.48	0.39
	2			14	0.21	0.16	0.16	0.13	0.34	0.24
	2			21	0.14	0.07	0.13	0.07	0.24	0.17
2	28	0.04	0.03	0.08	0.05	0.08	0.06			
日本なし (果実) 2001年	4	400-1000	1	1	/	/	/	/	0.60	0.38
				3	/	/	/	/	0.51	0.34
				7	/	/	/	/	0.29	0.18
もも (果肉) 1998年	2	800-1200	1	7	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.01	0.01*
				14	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
もも (果肉) 2003年	2	800-1400	1	1	/	/	/	/	<0.02	<0.02
				3	/	/	/	/	<0.02	<0.02
				7	/	/	/	/	<0.02	<0.02
もも (果皮) 2003年	2	800-1400	1	1	/	/	/	/	9.19	6.83
				3	/	/	/	/	9.81	5.96
				7	/	/	/	/	3.86	3.20
すもも (果実) 2001年	2	800-1000	1	3	/	/	/	/	0.33	0.15
				7	/	/	/	/	0.21	0.15
				14	/	/	/	/	0.06	0.04*
うめ (果実) 2003年	2	600-700	1	3	/	/	/	/	1.05	0.66
				7	/	/	/	/	0.92	0.49
				14	/	/	/	/	0.50	0.24
おうとう (果実) 1998年	2	1200	1	14	0.44	0.28	0.11	0.08	0.49	0.38
				21	0.28	0.21	0.05	0.04	0.33	0.24
				28	0.19	0.07	0.04	0.02*	0.21	0.13
				42	0.15	0.06	0.05	0.02*	0.09	0.06
いちご (果実) 1997年	2	400-500	1	1	0.86	0.81	0.06	0.04	0.92	0.81
				3	1.08	0.79	0.11	0.05	0.93	0.84
				7	0.67	0.44	0.05	0.03	0.69	0.61
いちご (果実) 2003年	2	500	2	1	/	/	/	/	2.00	1.11
				3	/	/	/	/	1.34	0.75
				7	/	/	/	/	0.99	0.48
いちご (果実) 2003年	2	くん煙剤 37.5mgai/m <sup>3</sup>	2	1	/	/	/	/	0.24	0.13
				3	/	/	/	/	0.13	0.08*
				7	/	/	/	/	<0.05	<0.05
ぶどう (果実) 1997年	2	800	1	21	0.94	0.55	0.14	0.08	1.09	0.77
				30	1.21	0.76	0.13	0.07	1.28	0.91
				44-45	1.41	0.73	0.14	0.08	1.52	0.93
ぶどう (果実) 1999年	2	800	1	21	0.96	0.54	0.10	0.06	1.05	0.56
				28	0.81	0.47	0.07	0.05	0.88	0.51
				42	0.60	0.38	0.08	0.05	0.67	0.40
いちじく (果実) 2003年	2	600	1	1	/	/	/	/	0.56	0.54
				3	/	/	/	/	0.31	0.26
				7	/	/	/	/	0.17	0.12
茶 (荒茶) 1998年	1	800	1	14	0.78	0.77	0.06	0.06	0.71	0.70
	2			20-21	0.05	0.05*	<0.05	0.05*	0.05	0.05*

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
茶 (抽出液) 1998年	1	800	1	14	0.17	0.16	<0.05	<0.05	0.18	0.17
	2			20-21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

- 1 ・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。
- 2 ・記載した試験では全てフロアブル剤（SC）を用いた。
- 3 ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界未満を検出したものとして計
- 4 算し、\*印を付した。
- 5 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- 6

1 <別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ビフェナゼート及び代謝物Bの 含量	
					最高値	平均値
ラズベリー (果実) [2004年]	1	549WS+560WS	2	1	2.20	1.91
	1	560WS+549WS	2	1	3.25	3.20
	1	583WS×2	2	1	1.75	1.59
	1	572WS×2	2	1	1.53	1.46
	1	628WS+549WS	2	1	2.64	2.01
	1	572WS×2	2	1	1.41	1.33
ブラックベリー (果実) [2004年]	1	560WS+549WS	2	1	2.29	2.28
	1	572WS×2	2	1	4.63	3.55

注) WS：水溶性パック入り水和剤。試験には oil dispersion を用いた。

2  
3  
4  
5

## 1 &lt;別紙 5：推定摂取量&gt;

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児(1~6 歳) (体重：16.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)
トマト	0.17	24.3	4.13	16.9	2.87	24.5	4.17	18.9	3.21
ピーマン	0.41	4.4	1.80	2	0.82	1.9	0.78	3.7	1.52
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
なつみかんの 皮	0.65	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
その他のかん 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	0.02	1.4	0.21	0.2	0.03
うめ	0.66	1.1	0.73	0.3	0.20	1.4	0.92	1.6	1.06
おうとう	0.38	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04
いちご	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	0.54	3.9	2.11	5.9	3.19	1.4	0.76	1.7	0.92
茶	0.7	3	2.10	1.4	0.98	3.5	2.45	4.3	3.01
みかんの皮	2.84	0.1	0.28	0.1	0.28	0.1	0.28	0.1	0.28
合計			51.6		45.3		41.3		49.5

- 2 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  
3 ート及び代謝物 B の含量の最大値を用いた（参照 別紙 3）。
- 4 ・「ff」：平成 10 年~12 年の国民栄養調査（参照 66~68）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
- 5 ・「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（ $\mu$ g/人/日）
- 6 ・その他のかんきつにはなつみかん、かぼす、すだちのうち、残留値の最も高かったかぼすの値
- 7 を用いた。
- 8 ・さといも、かんしょ、やまいも、スイカ及びメロンは全データが定量限界未満であったため摂
- 9 取量の計算はしていない。
- 10 ・その他の果実にはいちじくの残留値を用いた。
- 11
- 12
- 13

- 1 <参照>
- 2 1 農薬要覧：日本植物防疫協会、2003 年
- 3 2 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）、2004
- 4 年、一部公表
- 5 3 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
- 6 公表
- 7 4 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 5 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）、
- 9 2000 年、未公表
- 10 6 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
- 11 （株）、2000 年、未公表
- 12 7 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）、
- 13 1999 年、未公表
- 14 8 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
- 15 9 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
- 16 年、未公表
- 17 10 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
- 18 11 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
- 19 化学工業（株）、2000 年、未公表
- 20 12 オレンジにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca、 Inc.(米)、1999 年、未公表
- 21 13 りんごにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca、 Inc.(米)、1998 年、未公表
- 22 14 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
- 23 15 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
- 24 16 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
- 25 17 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
- 26 18 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
- 27 19 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、
- 28 未公表
- 29 20 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
- 30 公表
- 31 21 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
- 32 22 加水分解試験（OECD111 準拠：pH 4、7、9/25℃、35℃）：日産化学工業（株）、1999
- 33 年、未公表
- 34 23 加水分解試験(pH 4、5、7 及び 9/25℃)(GLP 対応)：Ricerca、 Inc.(米)、1997 年、未公表
- 35 24 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
- 36 25 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
- 37 26 自然水及び pH 7 滅菌緩衝液における水中光分解：Ricerca、 Inc.(米)、1998 年、未公表
- 38 27 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

- 1 28 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
- 2 29 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
- 3 30 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
- 4 31 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
- 5 32 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
- 6 33 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
- 7 34 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
- 8 35 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1996
- 9 年未公表
- 10 36 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1996
- 11 年、未公表
- 12 37 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
- 13 Ltd. (英)、1998 年、未公表
- 14 38 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、
- 15 未公表
- 16 39 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
- 17 年、未公表
- 18 40 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
- 19 年、未公表
- 20 41 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
- 21 42 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、
- 22 未公表
- 23 43 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、
- 24 未公表
- 25 44 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
- 26 45 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
- 27 46 イヌにおける慢性毒性試験（GLP 対応）：MPI Research (米)、1998 年、未公表
- 28 47 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
- 29 48 マウスにおける発がん性試験（GLP 対応）：Covance (米)、1999 年、未公表
- 30 49 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、
- 31 Inc. (米)、1999 年、未公表
- 32 50 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
- 33 Laboratories、 Inc. (米)、1999 年、未公表
- 34 51 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories、 Inc. (米)、1997
- 35 年、未公表
- 36 52 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories、 Inc. (米)、1997
- 37 年、未公表
- 38 53 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：Microbiological Associates、 Inc. (米)、1996 年、

- 1 未公表
- 2 54 マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Microbiological Associates、
- 3 Inc. (米)、1996 年、未公表
- 4 55 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) :
- 5 Microbiological Associates、 Inc (米)、1996 年、未公表
- 6 56 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Microbiological Associates、 Inc. (米)、1996 年、未公
- 7 表
- 8 57 細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、1998 年、未公表
- 9 58 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
- 10 ー秦野研究所、1999 年、未公表
- 11 59 代謝物 B(D3598)の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Microbiological Associates、
- 12 Inc. (米)、1991 年、未公表
- 13 60 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
- 14 公表
- 15 61 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) :
- 16 Microbiological Associates、 Inc. (米)、1992 年、未公表
- 17 62 代謝物 B(D3598)のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Microbiological Associates、 Inc.
- 18 (米)、1992 年、未公表
- 19 63 ハイイツ小体確認試験 : 日産化学工業 (株) 、1999 年、未公表
- 20 64 貧血確認試験 : 日産化学工業 (株) 、2000 年、未公表
- 21 65 食品健康影響評価について (平成 16 年 10 月 5 日付け厚生労働省発食安第 1005001 号)
- 22 66 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
- 23 67 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
- 24 68 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
- 25 69 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 17 年 1 月 6 日付け府食第 9 号)
- 26 70 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成
- 27 17 年 9 月 16 日付け、平成 17 年厚生労働省告示第 423 号)
- 28 71 食品健康影響評価について (平成 17 年 10 月 21 日付け厚生労働省発食安第 1021003 号)
- 29 72 農薬抄録ビフェナゼート (殺虫剤) (平成 17 年 8 月 2 日改訂) : 日産化学工業 (株) 、一部
- 30 公表
- 31 73 ビフェナゼート作物残留試験成績 : 日産化学工業 (株) 、2003 年、非公表
- 32 74 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成
- 33 17 年 11 月 29 日付け、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 34 75 食品健康影響評価について (平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718031 号)
- 35 76 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 18 年 12 月 7 日付け府食第 988 号)
- 36 77 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成
- 37 19 年 4 月 26 日付け、平成 19 年厚生労働省告示第 189 号)
- 38 78 食品健康影響評価について (平成 19 年 8 月 6 日付け厚生労働省発食安第 0806010 号)

- 1 79 農薬抄録ビフェナゼート（殺虫剤）（平成 19 年 7 月 19 日改訂）：日産化学工業株式会社、
- 2 一部公表
- 3 80 ビフェナゼート作物残留試験成績：日産化学工業（株）、2005 年、非公表
- 4 81 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 10 月 11 日付け府食第 997 号）
- 5 82 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成
- 6 20 年 6 月 30 日付け、平成 20 年厚生労働省告示第 351 号）
- 7 83 食品健康影響評価について（平成 24 年 3 月 23 日付け厚生労働省発食安 0323 第 1 号）
- 8 84 ラットにおける反復経口投与による吸収、排泄、分布、代謝試験（GLP 対応）：Chemtura
- 9 Corporation、2001 年、非公表
- 10 85 泌乳ヤギにおける代謝試験（GLP 対応）：Chemtura Corporation、1999 年、非公表
- 11 86 産卵鶏における代謝試験（GLP 対応）：Chemtura Corporation、1999 年、非公表
- 12 87 とうもろこしにおける代謝試験（GLP 対応）：Chemtura Corporation、2007 年、非公表
- 13 88 はつかだいこんにおける代謝試験（GLP 対応）：Chemtura Corporation、2002 年、非公表
- 14 89 綿における代謝試験（GLP 対応）：Chemtura Corporation、2000 年、非公表
- 15 90 ビフェナゼート海外作物残留試験：Chemtura Corporation、非公表