

平成 31 年 4 月 11 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬専門調査会

座 長 西川 秋佳

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 30 年 8 月 8 日付け厚生労働省発生食 0808 第 11 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたビフェントリンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書

ビフェントリン

(第6版)

2019年4月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	6
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	7
○ 要 約	10
 I. 評価対象農薬の概要	 11
1. 用途	11
2. 有効成分の一般名	11
3. 化学名	11
4. 分子式	11
5. 分子量	11
6. 構造式	11
7. 開発の経緯	12
 II. 安全性に係る試験の概要	 13
1. 動物体内運命試験	13
(1) ラット①	13
(2) ラット②	17
(3) ラット③	18
(4) ラットにおけるオートラジオグラフィー	19
(5) ラットにおける血漿中代謝物の分析	19
(6) ヤギ①	20
(7) ヤギ②	20
(8) ニワトリ①	22
(9) ニワトリ②	23
2. 植物体内運命試験	25
(1) りんご	25
(2) わた	26
(3) とうもろこし	27
3. 土壌中運命試験	28
(1) 好氣的土壌中運命試験①	28
(2) 好氣的土壌中運命試験②	28
(3) 好氣的土壌中運命試験③	28
(4) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験	29
(5) 土壌表面光分解試験	29
(6) 土壌吸脱着試験（米国土壌）	29

(7) 土壌吸着試験 (国内土壌)	30
(8) 土壌中移行性試験	30
4. 水中運命試験	30
(1) 加水分解試験	30
(2) 水中光分解試験	31
5. 土壌残留試験	31
6. 作物等残留試験	32
(1) 作物残留試験 (国内)	32
(2) 作物残留試験 (海外)	32
(3) 畜産物残留試験	32
(4) 推定摂取量	33
7. 一般薬理試験	34
8. 急性毒性試験	36
(1) 急性毒性試験	36
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	37
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	37
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	38
10. 亜急性毒性試験	38
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	38
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	38
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	39
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	39
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	40
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	41
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	41
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	41
(3) 2年間発がん性試験 (マウス)	42
12. 生殖発生毒性試験	44
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	44
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	45
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	45
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	46
(5) 発達神経毒性試験 (ラット)	46
13. 遺伝毒性試験	47
14. その他の試験	49
(1) 細胞形質転換試験	49
III. 食品健康影響評価	50

・ 別紙 1：代謝物/分解物略称.....	60
・ 別紙 2：検査値等略称.....	62
・ 別紙 3：作物残留試験成績.....	63
・ 別紙 4：畜産物残留試験成績（ウシ）	73
・ 別紙 5：推定摂取量.....	75
・ 参照	78

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

- 1992 年 4 月 1 日 初回農薬登録
- 2005 年 7 月 11 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ及びりんご）
- 2005 年 7 月 25 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 0725002 号）
- 2005 年 7 月 26 日 関係書類の接受（参照 1～79）
- 2005 年 7 月 28 日 第 105 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005 年 9 月 21 日 第 36 回農薬専門調査会
- 2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 80）
- 2006 年 7 月 18 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追加要請、関係書類の接受（厚生労働省発食安第 0718013 号）（参照 81）
- 2006 年 7 月 20 日 第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006 年 8 月 21 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：日本なし等）
- 2006 年 9 月 6 日 追加資料受理（参照 82）
- 2007 年 2 月 7 日 第 8 回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007 年 3 月 7 日 第 12 回農薬専門調査会幹事会
- 2007 年 3 月 22 日 第 183 回食品安全委員会（報告）
- 2007 年 3 月 22 日 から 4 月 20 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007 年 5 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 5 月 10 日 第 189 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 83）
- 2007 年 12 月 28 日 残留農薬基準告示（参照 84）

－第 2 版関係－

- 2008 年 12 月 24 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：エンサイ及びすもも）
- 2009 年 1 月 20 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 0120005 号）、関係書類の接受（参照 85～87）
- 2009 年 1 月 22 日 第 270 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009 年 6 月 12 日 第 52 回農薬専門調査会幹事会
- 2009 年 6 月 23 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
- 2009 年 6 月 25 日 第 291 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 88）

2010年 12月 13日 残留農薬基準告示（参照 89）

－第3版関係－

2010年 4月 20日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡
及び基準値設定依頼（適用拡大：パセリ）
2010年 8月 11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 0811 第 9 号）
2010年 8月 12日 関係書類の接受（参照 90～92）
2010年 8月 16日 第 344 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 6月 16日 第 386 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 93）
2012年 8月 20日 残留農薬基準告示（参照 99）

－第4版関係－

2012年 3月 23日 インポートトレランス申請（ブルーベリー）
2012年 4月 4日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡
及び基準値設定依頼（適用拡大：キウイフルーツ）
2012年 7月 18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 0718 第 5 号）
2012年 7月 18日 関係書類の接受（参照 94～97）
2012年 7月 23日 第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 11月 12日 第 453 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 100）
2014年 4月 24日 残留農薬基準告示（参照 105）

－第5版関係－

2012年 11月 12日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡
及び基準値設定依頼（適用拡大：だいこん）
2013年 6月 11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 0611 第 6 号）
2013年 6月 12日 関係書類の接受（参照 101～103）
2013年 6月 17日 第 478 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 7月 29日 第 483 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 104）
2014年 10月 3日 残留農薬基準告示（参照 106）

－第6版関係－

2018年 8月 8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 0808 第 11 号）、
関係書類の接受（参照 107～120）

2018 年 8 月 21 日 第 708 回食品安全委員会（要請事項説明）

2018 年 10 月 29 日 第 77 回農薬専門調査会評価第一部会

2018 年 12 月 12 日 第 166 回農薬専門調査会幹事会

2019 年 1 月 29 日 第 728 回食品安全委員会（報告）

2019 年 1 月 30 日から 2 月 28 日まで 国民からの意見・情報の募集

2019 年 3 月 29 日 第 169 回農薬専門調査会幹事会

2019 年 4 月 11 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

＜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

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 6 月 30 日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2009 年 7 月 9 日から

*：2011 年 1 月 13 日から

(2018 年 7 月 1 日から)

佐藤 洋（委員長）

山本茂貴（委員長代理）

川西 徹

吉田 緑

香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<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	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨

大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

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

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
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
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
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

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

(2018 年 4 月 1 日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
小野 敦

代田眞理子
清家伸康
中島美紀
永田 清
長野嘉介

本間正充
松本清司
森田 健
與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚 明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		
・評価第二部会		
松本清司（座長）	栗形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		
・評価第三部会		
小野 敦（座長）	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		
・評価第四部会		
本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

*：2018年6月30日まで

<第166回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

上路雅子	三枝順三	林 真
------	------	-----

<第166回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝順三

要 約

ピレスロイド系殺虫剤である「ビフェントリン」(CAS No. 82657-04-3)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、動物体内運命試験(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留試験(ウシ及びニワトリ)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(りんご、わた等)、作物等残留、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ビフェントリン投与による影響は、主に神経系(振戦等)に認められた。遅発性神経毒性、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。

マウスの発がん性試験において、雄の膀胱で平滑筋肉腫(粘膜下腫瘍)の発生頻度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フェントリン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験①の1.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ビフェントリ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及び最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日亜急性毒性試験の無毒性量5.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ビフェントリン

英名：bifenthrin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-メチルビフェニル-3-イルメチル(*Z*)-(1*RS*,3*RS*)-3-(2-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート

英名：2-methylbiphenyl-3-ylmethyl(*Z*)-(1*RS*,3*RS*)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate

CAS (No. 82657-04-3)

和名：[1*α*,3*α*(*Z*)]-(±)-(2-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル-3-[2-クロロ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル]-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート

英名：[1*α*,3*α*(*Z*)]-(±)-(2-methyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-3-[2-chloro-3,3,3-trifluoro-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate

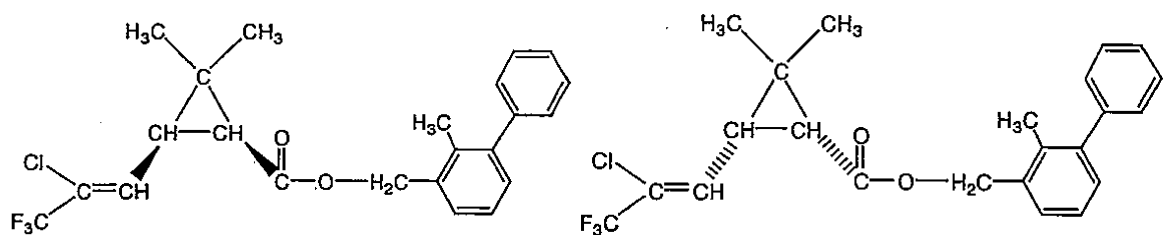
4. 分子式



5. 分子量

422.87

6. 構造式



7. 開発の経緯

ビフェントリンは、1977年に米国 FMC 社により開発されたピレスロイド系殺虫剤である。昆虫の神経軸索の神経膜に作用し、ナトリウムチャネルの働きを乱し、神経興奮の軸索伝導を阻害し、昆虫を死に至らしめる。

我が国では、1992年にキャベツ、はくさい等を対象に初めて登録されている。また、米国等約 60 か国で食用農作物、樹木等に登録がなされている。

今回、キャベツ、りんご等の残留基準値変更に係る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、ビフェントリンのビフェニル上の末端ベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[ben- ^{14}C]ビフェントリン」という。）及びシクロプロパン環 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[cyc- ^{14}C]ビフェントリン」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）からビフェントリンに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。

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) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雄 5 匹）に[ben- ^{14}C]ビフェントリンを 4 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）又は 35 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

単回経口投与されたビフェントリンは緩やかに吸収され、全血中及び血漿中濃度は投与 4~6 時間後でピークに達した。（参照 2）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与群		4 mg/kg 体重		35 mg/kg 体重	
実平均投与量(mg/kg 体重)		5.4	4.2	37.0	36.6
試料		血液	血漿	血液	血漿
平均濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	投与 1 時間後	0.15	0.26 ^a	0.58	3.71 ^b
	投与 4 時間後	0.66	1.89	2.49	
	投与 6 時間後	0.61		3.29	8.78
	投与 24 時間後	0.11	0.16	1.27	1.99
	投与 72 時間後	0.06		0.52	
$T_{1/2}(\text{hr})$		6.0		8.7	

/: 分析せず

a: 投与 2 時間後の値 b: 投与 3 時間後の値

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]から得られた尿及び胆汁中排泄率並びに組織中残留放射エネルギーの合計から、ビフェントリンの単回経口投与における吸収率は、5.0 mg/kg 体重投与群の雄で少なくとも 35.6%、2.5 mg/kg 体重投与群の雌で少なくとも 49.8%と算出された。（参照 3）

② 分布

SD ラット（一群雌雄 5 匹）に[cyc-¹⁴C]ビフェントリン若しくは[ben-¹⁴C]ビフェントリ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反復経口投与（非標識ビフェントリンを低用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後、[cyc-¹⁴C]ビフェントリン又は[ben-¹⁴C]ビフェントリンを低用量で単回経口投与）し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、最も残留濃度が高い組織は脂肪であった。標識部位及び投与方法の違いによる影響は認められなかった。（参照 4、5）

表 2 主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	投与方法	標識体	性別	投与 7 日後
4 mg/kg 体重	単回 経口	[cyc- ¹⁴ C] ビフェン トリン	雄	脂肪(1.09)、腭臓(0.27)、皮膚(0.25)、カーカス ¹ (0.20)、前立腺(0.17)、肺(0.17)、肝臓(0.14)、その他(0.08 未満)
			雌	脂肪(1.18)、カーカス(0.21)、皮膚(0.18)、腭臓(0.12)、卵巣(0.12)、肺(0.11)、その他(0.1 未満)
		[ben- ¹⁴ C] ビフェン トリン	雄	脂肪(1.12)、皮膚(0.14)、カーカス(0.14)、肝臓(0.08)、肺(0.06)、毛(0.06)、前立腺(0.06)、腭臓(0.06)、その他(0.05 未満)
			雌	脂肪(1.50)、皮膚(0.76)、卵巣(0.36)、腭臓(0.34)、子宮(0.13)、カーカス(0.12)、肝臓(0.12)、骨(0.10)、その他(0.09 未満)
	反復 経口	[cyc- ¹⁴ C] ビフェン トリン	雄	脂肪(1.09)、腭臓(0.34)、前立腺(0.19)、肝臓(0.15)、皮膚(0.15)、カーカス(0.10)、その他(0.10 未満)
			雌	脂肪(1.27)、カーカス(0.26)、皮膚(0.21)、腭臓(0.12)、肺(0.12)、肝臓(0.11)、その他(0.1 未満)
		[ben- ¹⁴ C] ビフェン トリン	雄	脂肪(1.43)、皮膚(0.19)、カーカス(0.17)、肝臓(0.11)、その他(0.1 未満)
			雌	脂肪(2.53)、腭臓(0.35)、卵巣(0.34)、皮膚(0.27)、肝臓(0.14)、カーカス(0.13)、その他(0.10 未満)
35 mg/kg 体重	単回 経口	[cyc- ¹⁴ C] ビフェン トリン	雄	脂肪(4.38)、皮膚(1.75)、肝臓(0.83)、カーカス(0.77)、前立腺(0.67)、体毛(0.65)、腭臓(0.44)、肺(0.39)、その他(0.3 未満)
			雌	脂肪(15.6)、カーカス(2.20)、皮膚(2.16)、肺(1.41)、毛(1.04)、その他(0.9 以下)
		[ben- ¹⁴ C] ビフェン トリン	雄	脂肪(7.66)、毛(1.12)、カーカス(0.90)、皮膚(0.73)、肝臓(0.51)、その他(0.4 未満)
			雌	脂肪(23.9)、皮膚(3.92)、卵巣(3.37)、腭臓(3.06)、子宮(2.07)、カーカス(1.33)、その他(1.0 未満)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

③ 代謝

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

尿及び糞中代謝物は表 3 に示されている。

尿中では、ビフェントリンの構造を持った化合物はほとんど認められず、[cyc-¹⁴C]ビフェントリン投与群からは代謝物 F/G 及び H の抱合体と非抱合体の両方が認められ、[ben-¹⁴C]ビフェントリン投与群からは代謝物 K、M、N/O、P/Q 及び R/S が認められた。

糞中の主要成分は未変化のビフェントリンであった。代謝物として、ビフェントリンのモノヒドロキシ及びジヒドロキシ化合物 (B、C、D、E 等)、I/J、F/G のほか、モノ及びジヒドロキシ化合物の加水分解物 (P、N、O 等) が主に抱合されない形で排泄された。

ビフェントリンのラット体内における代謝は、ほかのピレスロイド系殺虫剤と同様、加水分解、酸化及び抱合であると考えられた。(参照 6、7)

表 3 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量	投与方法	標識体	性別	試料	ビフェントリン	代謝物
4 mg/kg 体重	単回 経口	[cyc- ¹⁴ C] ビフェン トリン	雄	尿	0.005	F+G(1.8)、H(1.3)、未同定(8.0)
				糞	44.2	I+J(6.4)、B+C(4.3)、F+G(3.3)、H(2.1)、E(1.2)、D(0.7)、未同定(2.0)
			雌	尿	0.0	H(1.9)、F+G(1.4)、未同定(4.7)
				糞	31.2	D(4.1)、E(4.0)、B+C(3.8)、I+J(3.8)、H(1.5)、F+G(1.1)、未同定(20.3)
		[ben- ¹⁴ C] ビフェン トリン	雄	尿	0.0	P+Q(1.7)、M(1.0)、N+O(0.3)、K(0.1)、未同定(3.8)
				糞	39.2	I+J(2.3)、E(1.8)、N+O(1.5)、D(0.9)、M(0.9)、B+C(0.8)、P(0.7)、未同定(25.8)
			雌	尿	0.01	M(1.4)、P+Q(1.3)、N+O(1.0)、R+S(0.7)、K(0.4)、未同定(12.7)
				糞	26.4	I+J(9.2)、E(7.4)、B+C(7.2)、D(4.1)、N+O(1.5)、K(1.3)、未同定(1.0)
	反復 経口	[cyc- ¹⁴ C] ビフェン トリン	雄	尿	0.005	H(1.8)、F+G(1.4)、未同定(13.0)
				糞	25.3	F+G(7.2)、B+C(6.1)、I+J(4.2)、E(3.2)、H(3.1)、D(2.5)、未同定(4.2)
			雌	尿	0.0	F+G(2.3)、H(1.6)、未同定(7.4)
				糞	21.8	D(6.7)、B+C(6.5)、I+J(6.2)、E(5.6)、H(1.7)、F+G(1.3)、未同定(18.8)

投与量	投与方法	標識体	性別	試料	ビフェントリン	代謝物
		[ben- ¹⁴ C] ビフェントリン	雄	尿	0.0	P+Q(2.2)、M(1.1)、N+O(0.4)、K(0.1)、未同定(6.2)
				糞	25.5	N+O(4.3)、I+J(3.6)、B+C(3.4)、E(2.9)、D(2.1)、M(1.3)、P(1.3)、未同定(28.1)
			雌	尿	0.02	P+Q(1.9)、M(1.6)、R+S(1.3)、N+O(1.0)、K(0.5)、未同定(14.8)
				糞	17.2	I+J(9.1)、B+C(8.1)、E(7.1)、D(3.5)、N+O(2.3)、K(2.1)、L(0.6)、M(0.5)、未同定(1.2)
35 mg/kg 体重	単回 経口	[cyc- ¹⁴ C] ビフェントリン	雄	尿	0.09	H(3.7)、F+G(2.9)、未同定(11.7)
				糞	33.1	F+G(5.0)、I+J(3.7)、B+C(3.6)、H(2.2)、E(1.8)、D(0.7)、未同定(4.8)
			雌	尿	0.0	H(2.1)、F+G(1.7)、未同定(5.1)
				糞	35.3	I+J(4.7)、B+C(4.2)、D(3.5)、E(3.3)、H(1.3)、F+G(1.1)、未同定(14.0)
		[ben- ¹⁴ C] ビフェントリン	雄	尿	0.01	P+Q(1.7)、M(0.9)、N+O(0.4)、K(0.1)、未同定(3.7)
				糞	38.3	I+J(2.2)、N+O(1.8)、E(1.5)、B+C(1.4)、D(1.0)、M(0.8)、P(0.7)、未同定(18.7)
			雌	尿	0.03	R+S(1.6)、N+O(1.4)、P+Q(1.2)、M(1.1)、K(0.6)、未同定(9.4)
				糞	22.5	I+J(9.2)、B+C(8.5)、E(4.9)、D(2.4)、N+O(1.9)、K(1.5)、L(1.0)、M(0.6)、未同定(2.9)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット(一群雌雄 5 匹)に、[cyc-¹⁴C]ビフェントリン若しくは[ben-¹⁴C]ビフェントリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかであった。投与後 7 日間の尿及び糞中に 85.7%TAR～96.2%TAR が排泄され、その大部分が投与後 72 時間に排泄された。いずれの投与群においても、主に糞中に排泄された。また、呼気中に放射能はほとんど検出されなかった。(参照 4、5)

表 4 投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体		[cyc- ¹⁴ C]ビフェントリン						[ben- ¹⁴ C]ビフェントリン					
投与量		4 mg/kg 体重				35 mg/kg 体重		4 mg/kg 体重				35 mg/kg 体重	
投与方法		単回経口		反復経口		単回経口		単回経口		反復経口		単回経口	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試料	尿	13.4	12.1	18.4	14.3	21.6	14.5 ^a	9.4	19.7	12.0	25.0	12.4	21.8
	糞	82.8	74.4	73.2	74.0	68.9	71.2 ^a	83.4	73.3	83.5	65.8	75.7	70.9
	合計	96.2	86.5	91.6	88.3	90.5	85.7	92.8	93.0	95.5	90.8	88.1	92.7

^a : 再試験結果

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラットに[ben-¹⁴C]ビフェントリンを 5.0 mg/kg 体重（雄 4 匹）又は 2.5 mg/kg 体重（雌 4 匹）で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

ビフェントリンを経口投与したときの排泄割合は、糞、胆汁、尿の順で高かった。

表 5 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	雄	雌
尿	10.7	15.0
糞	24.9	48.7
胆汁	18.6	30.0

糞中代謝物のほとんどは未変化のビフェントリンであったが、胆汁中では大部分が抱合体（雌雄平均 96.0%）であり、未変化のビフェントリンは僅かであった。胆汁中代謝物を β -グルクロニダーゼ/スルファターゼを用い酵素的に加水分解すると、代謝物 D、E、I/J、ジヒドロキシビフェントリン（B 及び C）、M 及び K が認められた。（参照 3）

（2）ラット②

SD ラット（一群雌雄 3 匹）に[ben-¹⁴C]ビフェントリンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与する動物体内運命試験が実施された。

① 分布

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

雌雄ともに、最も残留放射能濃度が高い組織は脂肪であった。組織中への残留は極めて微量であった。（参照 8）

表 6 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

性別	投与 7 日後
雄	脂肪(0.78)、皮膚(0.17)、肝臓(0.07)、その他(0.03 以下)
雌	脂肪(1.65)、生殖腺(0.50)、皮膚(0.40)、肝臓(0.12)、骨(0.09)、腎臓(0.05)、その他(0.04 以下)

② 代謝

糞中代謝物は表 7 に示されている。

ほとんどは未変化のビフェントリンであり、ほかに少量の代謝物 K 及び M が同定された。尿中代謝物は同定されなかったが、極性の高い抱合体であった。(参照 8)

表 7 糞中代謝物 (%TAR)

性別	ビフェントリン	代謝物
雄	46.2	M(1.5)、K(1.4)
雌	27.5	K(1.6)、M(1.3)

③ 排泄

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与放射能は雌雄ともに主に糞中に排泄され、その大部分が投与後 48 時間に排泄された。性差は認められなかった。(参照 8)

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	3.6	66.1	4.4	52.2
投与後 168 時間	7.5	83.2	8.3	83.5

(3) ラット③

SD ラット (雌 3 匹) に、[ben-¹⁴C]ビフェントリンを 0.5 mg/kg 体重で最長 70 日間反復経口投与する代謝試験が実施された。また、投与終了後、最長 85 日間の回復期間が設定された。

主要組織における残留放射能濃度及び消失半減期は表 9 に示されている。

放射能濃度は脂肪中で最も高く、肝臓、腎臓、皮膚及び卵巣ではいずれの時点においても血漿中濃度より高かった。また、全血中と血漿中の放射能濃度が類似していたことから、血球中への取り込みがほとんどなく、血球の特定部位への蓄積がないことが示唆された。

脂肪中の主要成分は未変化のビフェントリン (65%~85%) であり、ほ

かに 3 種類の代謝物が認められた。（参照 9）

表 9 主要組織における残留放射能濃度及び消失半減期（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与開始後日数	肝臓	腎臓	脂肪	皮膚	卵巣	全血	血漿
1 日	0.07	0.04	0.33	0.08	0.11	0.01	0.01
70 日	0.40	0.28	9.62	1.72	1.69	0.06	0.06
155 日 ^a	0.01	0.03	2.74	0.50	0.30	<0.01	<0.01
消失半減期(日)	19	28	51	50	40	—	—

^a：回復期間最終日 —：算出されず

（４）ラットにおけるオートラジオグラフィー

SD ラット（雌 8 匹）に[ben-¹⁴C]ビフェントリンを 0.5 mg/kg 体重で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより組織内の放射能濃度が測定された。

消化管からの吸収は遅く、組織内放射能濃度は投与 6 時間後に最高となった。消化管及び肝臓（胆管も含む）の濃度が高く、血液、骨髄、内分泌系臓器及び脂肪にも分布が認められた。脂肪では投与 192 時間後でも分布が認められた。下垂体以外の中樞神経系では放射能が検出されなかったことから、放射能が血液 - 脳関門をほとんど通過しないことが示唆された。（参照 10）

（５）ラットにおける血漿中代謝物の分析

SD ラット（一群雄 5 匹）に[ben-¹⁴C]ビフェントリンを 4 又は 35 mg/kg 体重で単回経口投与し、血漿中代謝物について検討された。

血漿中の代謝物分布は表 10 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後時間経過とともに、抽出物中の放射能は減少し、それに伴って血漿タンパクに結合した非抽出放射能の量が増加する傾向が認められた。いずれの投与群においても、主要成分は未変化のビフェントリン、代謝物 K 及び M であった。35 mg/kg 体重投与群では、代謝物 K が投与 3 時間後の 42.9%（抽出放射能に対する割合。以下同じ）から投与 24 時間後には 12.7%に減少し、M は 29.4%から 47.6%に増加した。未変化のビフェントリンの量も 22.2%から 12.2%に減少したことから、この期間に加水分解がさらに進行し、同時に代謝物 K の M への酸化が促進されたと考えられた。

ラットの血漿中におけるビフェントリンの動態は、主として加水分解及び酸化であると推察された。（参照 11）

表 10 血漿中の代謝物分布

投与群		4 mg/kg 体重			35 mg/kg 体重			
試料採取時間 (投与後経過時間)		2 時間	4 時間	10 時間	3 時間	6 時間	10 時間	24 時間
抽出放射能 ^a		91.0	88.3	64.6	89.0	81.6	60.3	53.0
化合物 ^b	ビフェントリン	43.2	40.7	39.7	22.2	46	15.2	12.2
	E	ND	0.5	5.1	0.85	0.5	ND	ND
	K	41.1	33.3	27.9	42.9	40	25.1	12.7
	L	ND	1.1	ND	ND	0.8	ND	ND
	M	15.7	19	17.2	29.4	8.9	39.7	47.6
未同定		ND	5.5	10.1	5.7	3.7	19.9	29.5
非抽出放射能 ^a		9.0	8.85	34.2	9.7	15.0	38.1	43.7

^a : 回収放射能に対する割合 (%)。 ^b : 抽出放射能に対する割合 (%)。

ND : 検出されず

(6) ヤギ①

泌乳中のヤギ（品種不明、雌 2 頭）に [$\text{cyc-}^{14}\text{C}$] ビフェントリン又は [$\text{ben-}^{14}\text{C}$] ビフェントリンを 2 mg/kg 体重/日（50 mg/kg 飼料相当量）で 7 日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

乳汁中への移行は、投与開始から 4 日間で平衡状態となり、残留放射能は 0.7～1.5 $\mu\text{g/g}$ であった。心臓、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪ではそれぞれ 0.4～0.6、0.3～1.0、1.6～3.9、0.2～0.5 及び 0.7～2.8 $\mu\text{g/g}$ であった。投与経路は主に糞中に排泄された。標識位置の違いによる相違は認められなかった。乳汁中放射能の大部分は未変化のビフェントリンであり、4～5 種の微量代謝物が認められたが、K、M、H 等ではなかった。（参照 12、13）

(7) ヤギ②

泌乳ヤギ（品種不明、一群雌 2 頭）に [$\text{cyc-}^{14}\text{C}$] ビフェントリン又は [$\text{ben-}^{14}\text{C}$] ビフェントリンを 2 mg/kg 体重/日（約 80 mg/kg 飼料相当量）で 7 日間反復経口投与し、乳汁は 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 15 時間後に採取し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 15 時間後の乳汁、主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 11、代謝物は表 12 にそれぞれ示されている。

乳汁中の総残留放射能は投与 4～7 日で大きな変化が認められず、0.869～1.29 $\mu\text{g/g}$ の範囲にあった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は脂肪及び肝臓で高かった。

乳汁中の主要成分は未変化のビフェントリンであり、代謝物として D、E、K 及び M が認められたが、いずれも 2.7%TRR 以下であった。臓器及

び組織中では未変化のビフェントリンのほか、主要成分として代謝物 M が腎臓及び肝臓でそれぞれ 35.1%TRR 及び 28.5%TRR 認められた。ほかに代謝物 D、E、F/G、H、K 及び O が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 108、109）

表 11 乳汁、主要臓器及び組織中の残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料 \ 投与群	[cyc- ^{14}C] ビフェントリン	[ben- ^{14}C] ビフェントリン
乳汁	0.869～1.29	0.913～0.975
脂肪(大網)	1.85	1.50
脂肪(腎周囲)	2.05	2.30
脂肪(皮下)	0.980	1.00
筋肉(三角筋)	0.245	0.220
筋肉(腹側筋)	0.285	0.250
筋肉(大腿四頭筋)	0.375	0.220
心臓	0.580	0.475
腎臓	0.390	0.765
肝臓	2.05	3.60

注：乳汁は投与 4～7 日間の毎日午前及び午後に採取された。

表 12 乳汁、主要臓器及び組織中の代謝物 (μg/g)

標識 化合物	成分	試料	乳汁 ^a	脂肪 (腎周囲)	筋肉 (大腿四 頭筋)	心臓	腎臓	肝臓
[cyc- ¹⁴ C] ビフェン トリン	ビフェントリン		1.06 (82.4)	1.64 (80.2)	0.328 (87.6)	0.448 (77.2)	0.082 (21.5)	0.901 (44.1)
	D		0.020 (1.5)	0.040 (1.9)	0.018 (4.5)	0.015 (2.5)	0.004 (1.0)	0.083 (3.9)
	E		ND	0.021 (1.0)	ND	0.001 (0.2)	0.011 (2.7)	
	F/G						0.006 (2.7)	0.020 (1.6)
	H			0.008 (0.7)		0.003 (0.8)	0.009 (4.3)	0.019 (1.6)
[ben- ¹⁴ C] ビフェン トリン	ビフェントリン		0.697 (71.5)	1.79 (77.6)	0.178 (74.2)	0.362 (76.3)	0.124 (16.2)	0.691 (19.2)
	D		0.027 (2.7)	0.038 (1.6)	0.012 (5.0)	0.019 (3.8)	ND	0.075 (2.0)
	E		0.013 (1.3)	0.035 (1.5)	0.002 (1.0)	0.008 (1.1)	ND	
	K		0.003 (0.6)	0.013 (1.2)	0.002 (1.3)	<0.001 (0.1)	0.016 (2.1)	0.030 (1.8)
	M		0.003 (0.6)				0.135 (35.1)	0.515 (28.5)
	O						0.002 (0.4)	

(): %TRR ND: 検出されず /: 分析せず

^a: [cyc-¹⁴C]ビフェントリン投与群では投与 5 日目の乳汁を、[ben-¹⁴C]ビフェントリン投与群では投与 7 日目の乳汁のアセトニトリル画分の分析結果を示す。

ヤギにおけるビフェントリンの代謝経路は、主にシクロプロパン環のメチル基の酸化による代謝物 D の生成であり、さらに D のエステル結合の加水分解により代謝物 K、F 及び G が生成されたと考えられた。

(8) ニワトリ①

産卵鶏（白色レグホン種、一群雌 20 羽）に[cyc-¹⁴C]ビフェントリン又は[ben-¹⁴C]ビフェントリンを約 40 mg/kg 飼料相当量で 1 日 1 回 10 日間カプセル経口投与し、最終投与 24 時間後に臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

卵、主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 13 に示されている。

投与 3 日間(投与 8～10 日)において、同期間の投与放射能の 92%～97%

が排泄物中に排泄された。卵黄及び卵白中の放射能濃度は投与 2 日から徐々に増加し、投与 7～9 日に最高濃度に達した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は脂肪及び肝臓で高かった。（参照 108、110）

表 13 卵、主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (μg/g)

試料			[cyc- ¹⁴ C] ビフェントリン	[ben- ¹⁴ C] ビフェントリン
卵	投与 1 日	卵黄	<0.0004	<0.0004
		卵白	<0.003	<0.003
	投与 2 日	卵黄	0.0912	0.0597
		卵白	0.0257	0.0133
	投与 3 日	卵黄	1.40	0.582
		卵白	0.0310	0.0174
	投与 5 日	卵黄	1.64	1.98
		卵白	0.0410	0.0167
	投与 7 日	卵黄	2.86	3.18
		卵白	0.0452	0.0164
投与 9 日	卵黄	3.29	3.32	
	卵白	0.0421	0.0155	
排泄物	投与 8 日		32.9	34.0
	投与 9 日		44.5	43.1
	投与 10 日		55.0	48.2
内転筋			0.144	0.102
胸肉			0.0631	0.0346
肝臓			1.94	1.37
脂肪			2.09	2.17

(9) ニワトリ②

産卵鶏（白色レグホン種、一群雌 20 羽）に[cyc-¹⁴C]ビフェントリン又は[ben-¹⁴C]ビフェントリンを 2 mg/kg 体重/日（約 31 mg/kg 飼料相当量）の用量で 1 日 1 回 10 日間経口投与し、卵は毎日採取し、臓器及び組織は最終投与 24 時間後に採取して、動物体内運命試験が実施された。

卵、主要臓器及び組織中の代謝物は表 14 に、肝臓中の代謝物は表 15 にそれぞれ示されている。

卵黄、腹部脂肪及び内転筋中の主要成分は未変化のビフェントリンであった。ほかに、卵黄及び腹部脂肪で代謝物 D の脂肪酸抱合体が、内転筋で代謝物 D/K が 10%TRR を超えて認められた。

肝臓の抽出画分で未変化のビフェントリンが僅かに検出され、代謝物として D、D 脂肪酸抱合体及び H が 10%TRR を超えて認められた。（参照

108、111～113)

表 14 卵、主要臓器及び組織中の代謝物 (μg/g)

標識 化合物	試料 成分	卵黄		腹部脂肪	内転筋
		投与 5 日	投与 10 日		
[cyc- ¹⁴ C] ビフェン トリン	ビフェントリン	0.73(44.6)	1.44(43.6)	1.0(51.5)	0.066(44.2)
	D		0.15(4.6)	0.09(4.63)	0.009(6.3)
	D 脂肪酸抱合体 ^a	0.55(33.8)	1.12(33.8)	0.42(21.8)	0.01(6.9)
	E				0.008(5.4)
	F/G	0.05 (3.0)		0.00097 (0.05)	
	H	ND	0.0013 (0.038)	0.00072 (0.037)	
	H ラクトン	0.009(0.57)			
[ben- ¹⁴ C] ビフェン トリン	ビフェントリン	0.88(45.5)	1.38(38.8)	1.2(53.0)	0.06(43.9)
	D		0.12(3.5)	0.15(6.5)	
	D 脂肪酸抱合体 ^a	0.52(27.2)	1.30(36.4)	0.42(19.2)	0.009(6.6)
	D/K				0.019(14.3)
	F/G	0.05(2.5)			
	K	0.06(3.3)	0.15(4.2)	0.04(1.8)	
	O	ND	0.00043 (0.012)	0.00017 (0.0075)	
	P	ND	0.00014 (0.0039)	0.00017 (0.0075)	

(): %TRR ND: 検出されず /: 分析せず

^a: 代謝物 D の 2-パルミトイル及び 2-オレオイルエステルの混合物

表 15 肝臓中の代謝物 (μg/g)

標識 化合物	試料 成分	抽出画分 ^b	抽出残渣
[cyc- ¹⁴ C] ビフェン トリン	ビフェントリン	0.05(2.2)	<0.01(0.05)
	D	0.27(12.1)	<0.01(0.02)
	D 脂肪酸抱合体 ^a	0.54(24.8)	
	E		<0.01(0.02)
	F/G	0.13(5.8)	0.19(8.55)
	F/G ラクトン	0.02(0.9)	
	H	0.54(24.5)	<0.01(0.13)
	T		<0.01(0.04)
	U		<0.01(0.05)
[ben- ¹⁴ C] ビフェン トリン	ビフェントリン	0.05(4.1)	ND
	D	0.25(18.4)	<0.01(0.09)
	D 脂肪酸抱合体 ^a	0.39(51.4)	
	E		<0.01(0.09)
	K		0.03(2.17)
	L		<0.01(0.11)
	T		<0.01(0.06)
	U		<0.01(0.29)
	V		0.02(1.22)
	X/M		0.03(2.53)
	Y		0.12(8.55)
	W		0.01(0.79)

(): %TRR ND: 検出されず /: 分析せず

^a: 代謝物 D の 2-パルミトイル及び 2-オレオイルエステルの混合物^b: アセトニトリル/ヘキサン抽出

ニワトリにおけるビフェントリンの代謝経路は、主にシクロプロパン環のメチル基の酸化による代謝物 D の生成であり、さらに D はパルミチン酸及びオレイン酸とのエステル化により抱合化されたと考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

りんご（品種：デリシャス）果実に、[ben-¹⁴C]ビフェントリンを 476 μg ai/g で 3 回、ピペットで施用し、処理 0、7、14 及び 21 日後に採取された果実を試料とした植物体内運命試験が実施された。

処理直後の果実全体における総残留放射能は、0.81 mg/kg であった。処理 7 日後には 0.74 mg/kg となり、そのうち果皮及び果実でそれぞれ 0.64 及び 0.07 mg/kg であった。その後は経時的に漸減し、処理 21 日後には果

実全体で 0.61 mg/kg となり、そのうち果皮及び果実でそれぞれ 0.55 及び 0.04 mg/kg であった。

果皮では、処理直後に未変化のビフェントリンが 96.0%TRR (0.58 mg/kg)、その他未同定代謝物が 2.2%TRR (0.01 mg/kg) 認められた。処理 21 日後には未変化のビフェントリンが 98.0%TRR (0.54 mg/kg)、その他未同定代謝物が 1.4%TRR (0.008 mg/kg) 認められた。

果肉では、処理直後には未変化のビフェントリン及び代謝物ともに検出されなかったが、処理 21 日後には未変化のビフェントリンが 88.7%TRR (0.04 mg/kg)、その他未同定代謝物が 3.0%TRR (0.001 mg/kg)、水溶性代謝物が 5.0%TRR (0.002 mg/kg) 検出された。

果肉及び果皮中の残留物の大部分は未変化のビフェントリンであり、シス型からトランス型への有意な異性化は認められなかった。残留物の大部分は果皮に存在しており、有意な移行はなかった。(参照 14)

(2) わた

わた(品種: Stoneville 213)に、乳剤に調製した[cyc-¹⁴C]ビフェントリン又は[ben-¹⁴C]ビフェントリンを、[cyc-¹⁴C]ビフェントリンは 37.2 µg ai/葉、[ben-¹⁴C]ビフェントリンは 25.2 µg ai/葉、わた 1 本当たり 5~12 葉に塗布(44~158 g ai/ha に相当)する植物体内運命試験が実施された。また、土壌に 242~264 g ai/10a を処理する植物体内運命試験も実施された。わた試料は処理 0、14 及び 28 日後並びに成熟期に採取し、土壌は表面から 2.5~3.0 cm の深度で採土された。

各試料における回収放射能は表 16 に示されている。

表 16 各試料における回収放射能(%TAR)

標識体	[cyc- ¹⁴ C]ビフェントリン		[ben- ¹⁴ C]ビフェントリン	
試料	処理葉	土壌	処理葉	土壌
処理直後 ^a	89.1 (14.9 mg/kg)	93.1 (7.3 mg/kg)	106 (15 mg/kg)	102 (7.8 mg/kg)
処理 28 日後	68.0	77.2	65.4	65.8
成熟期	59.7	74.4	57.8	59.6

^a: () 内は総残留放射能濃度

成熟期の処理葉では、未変化のビフェントリンが[cyc-¹⁴C]ビフェントリン及び[ben-¹⁴C]ビフェントリン処理葉でそれぞれ 64.6%TRR 及び 62.5%TRR 認められた。代謝物として H、K 及び M がそれぞれ 0.2%TRR~0.4%TRR、その他非極性未同定物質が 11.9%TRR~12.0%TRR、極性未同定物質が 7.6%TRR~11.5%TRR 認められた。シス型からトランス型へ

の異性化は認められなかった。

成熟期に採土した土壌中では、未変化のビフェントリンが[cyc-¹⁴C]ビフェントリン及び[ben-¹⁴C]ビフェントリン処理土壌でそれぞれ 75.1%TRR 及び 66.8%TRR 認められた。ほかに代謝物 E、H 及び K がそれぞれ 0.4%TRR～6.9%TRR、非極性未同定物質が 5.2%TRR～5.7%TRR、極性未同定物質が 1.5%TRR～4.0%TRR 認められた。

わたの処理葉から他の部位への移行及び土壌処理した場合の植物体への移行（成熟期）は、ほとんど認められなかった。（参照 15）

（３）とうもろこし

とうもろこし（品種：Agway 425X）に[cyc-¹⁴C]ビフェントリン又は[ben-¹⁴C]ビフェントリンを処理し、最終処理直後並びに 7、14 及び 30 日後に採取された子実及び葉を用いた植物体内運命試験が実施された。なお、土壌処理区においては、播種 96 日後（サイレージ期）及び 116 日後（成熟期）のとうもろこしについても実施された。試験設計は表 17 に示されている。

表 17 植物体内運命試験（とうもろこし）の試験設計

処理方法	標識体	処理日 (播種後経過日数) (日)	処理 回数 (回)	処理量 (kg ai/ha)
葉面塗布 (5 葉/株)	[cyc- ¹⁴ C]ビフェントリン	40、62	2	0.48
	[ben- ¹⁴ C]ビフェントリン	40、60	2	0.38
苞皮塗布 ¹⁾	[cyc- ¹⁴ C]ビフェントリン	79	1	0.47
	[ben- ¹⁴ C]ビフェントリン	74	1	0.43
土壌処理	[cyc- ¹⁴ C]ビフェントリン	40 ²⁾ 、62 ³⁾ 、79 ⁴⁾	3	2.03
	[ben- ¹⁴ C]ビフェントリン	40、60、74	3	2.02

¹⁾：葉面処理植物の苞皮に 1 回処理、サイレージ化の 30 日前

²⁾：植物高 2 フィート ³⁾：雄穂抽出期 ⁴⁾：サイレージ期の 30 日前

葉面、苞皮及び土壌処理区の子実中における総残留放射能は 0.06～0.07 mg/kg（無処理でも 0.05～0.06 mg/kg）と低く、ビフェントリンの葉面、苞皮及び土壌から子実への有意な移行は認められなかった。

土壌処理区でサイレージ期に収穫されたとうもろこし中の総残留放射能は 0.06 mg/kg であり、土壌中の総 ¹⁴C 濃度と同等であった。

処理葉における総残留放射能は、最終処理直後に約 29 mg/kg が検出され（シス型ビフェントリン 83%～87%）、処理 7 から 30 日後までの間は、ほぼ同じ濃度の 20～26 mg/kg（シス型ビフェントリン 65%～75%）が検出された。葉上のビフェントリンは徐々に分解し、主要代謝物は E（処理

30 日後で 9.1%TRR～12.3%TRR) であった。ほかに少量の代謝物 H、K、L 及び M が認められた。

葉上におけるビフェントリンのシス型からトランス型への異性化は認められなかった。(参照 16)

植物におけるビフェントリンの主要代謝経路は、ビフェントリンの水酸化による代謝物 E の生成であり、ほかに加水分解による代謝物 H、K、L 及び M への代謝が考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

[ben-¹⁴C]ビフェントリンを砂壤土(米国)に 1 mg/kg 乾土となるように添加し、25±3℃の暗条件下で 21 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

未変化のビフェントリンは、処理 1 日後で 94.5%TAR、処理 21 日後(試験終了時)で 86.9%TAR 認められ、4～6 種の非極性代謝物(それぞれ 1.3%TAR 未満)及び土壌結合型代謝物(3.6%TAR)を形成しながら、¹⁴CO₂(3.8%TAR)へと分解した。(参照 17)

(2) 好氣的土壌中運命試験②

[cyc-¹⁴C]ビフェントリンを 3 種の米国土壤(シルト質埴壤土、砂壤土及びシルト壤土)に 3 mg/kg 乾土となるように添加し、25±3℃の暗条件下で 180 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

未変化のビフェントリンは、処理 180 日後のシルト質埴壤土、砂壤土及びシルト壤土でそれぞれ 34.7%TAR、33.0%TAR 及び 54.8%TAR 認められ、¹⁴CO₂の総発生量は 13.4%TAR～36.9%TAR であった。それぞれの土壌での推定半減期は、125、50 及び 205 日であった。(参照 18)

(3) 好氣的土壌中運命試験③

[ben-¹⁴C]ビフェントリンを 3 種類の土壌(いずれも [3. (2)]の供試土壌)に 1.1 mg/kg 乾土となるように添加し、25±3℃の暗条件下で 120 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

未変化のビフェントリンは、処理 120 日後のシルト質埴壤土、砂壤土及びシルト壤土でそれぞれ 37.7%TAR、43.9%TAR 及び 54.8%TAR 認められ、¹⁴CO₂の総発生量は 15.6%TAR～28.8%TAR であった。推定半減期はそれぞれ 69、87 及び 135 日であった。

いずれの土壌においても、処理 120 日後の有機溶媒抽出画分における主要成分は未変化のビフェントリンであり(40%TRR～59%TRR)、主要分

解物として E が 3.4%TRR～8.4%TRR、M 及び K がそれぞれ 0.2%TRR～1.7%TRR 検出された。シルト壤土のみで、分解物 L が 0.2%TRR 検出された。（参照 19、20）

（４）好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

[cyc-¹⁴C]ビフェントリン又は[ben-¹⁴C]ビフェントリンを砂壤土（米国）に 2.4 又は 3 mg/kg 乾土となるように添加し、29 日間好氣的条件下でインキュベートした後、蒸留水 60 mL で湛水し、25±3℃の暗条件下で 61 日間インキュベートする好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

処理 90 日後において、未変化のビフェントリンは[cyc-¹⁴C]ビフェントリン及び[ben-¹⁴C]ビフェントリン処理区でそれぞれ 79.2%TRR 及び 75.3%TRR 認められ、推定半減期はそれぞれ 204 及び 169 日であった。分解物として、両標識体ともに E が 4.2%TRR～4.5%TRR 認められた。さらに、[cyc-¹⁴C]ビフェントリン処理区では H が 6.3%TRR、[ben-¹⁴C]ビフェントリン処理区では K、L 及び M がそれぞれ 0.3%TRR～0.7%TRR 認められた。（参照 21）

（５）土壌表面光分解試験

[cyc-¹⁴C]ビフェントリン又はシス-[ben-¹⁴C]ビフェントリンを、0.5 mm の厚さに敷いた土壌プレート（滅菌シルト壤土）に 1 プレート当たりそれぞれ 1.82 及び 0.65 µCi となるように処理し、自然光に 30 日間暴露させて、土壌表面における光分解試験が実施された。

ビフェントリンは太陽光線により徐々に分解され、照射 30 日後に 75.5%¹⁴C-TAR～80.4%¹⁴C-TAR が処理土壌に残っていた。シス型からトランス型への異性化が徐々に起こり、トランス型が 2%¹⁴C-TAR～3%¹⁴C-TAR 検出された。¹⁴CO₂ の発生はほとんどなかった。

分解物として E、H、K、L 及び M が同定され、照射 30 日後にはそれぞれ 0.3%¹⁴C-TAR～0.5%¹⁴C-TAR、3.8%¹⁴C-TAR、1.6%¹⁴C-TAR、1.3%¹⁴C-TAR 及び 1.4%¹⁴C-TAR 認められた。

本条件下における推定半減期は 104 日であった。（参照 22）

（６）土壌吸脱着試験（米国土壌）

4 種類の米国土壌（砂土、砂壤土、シルト壤土及び埴壤土）を用いた土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 992～5,430、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc} は 131,000～302,000、脱着係数 K^{des} は 3,340～11,600、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{des}_{oc} は 440,000～765,000 であった。（参照 23）

(7) 土壌吸着試験 (国内土壌)

4 種類の国内土壌〔軽埴土（茨城）、沖積鈣質土（高知）、褐色火山灰土（茨城）及び砂丘未熟土（宮崎）〕を用いた土壌吸着試験が実施された。

ビフェントリンの水溶解度は $0.013 \mu\text{g/L}$ であるが、本試験で用いた分析法の検出限界が $0.05 \mu\text{g/L}$ であり、試験溶液の濃度を水溶解度以下に設定することは不可能であったため、5%アセトニトリル溶液の試験溶液を調整し、ビフェントリン製剤を処理した場合の推定環境濃度である $140 \mu\text{g/L}$ での吸着挙動が予備的に調べられた。

水層からビフェントリンは検出されず（検出限界未満 $\sim 0.25 \mu\text{g/L}$ ）、ビフェントリンの大部分は土壌層 ($30.6 \sim 33.1 \mu\text{g/L}$) に存在していた。また、ガラス吸着も認められた。以上から、ビフェントリンは土壌吸着性が高く地下浸透性は小さいと考えられた。（参照 24）

(8) 土壌中移行性試験

好氣的土壌中運命試験②[3. (2)]における[cyc- ^{14}C]ビフェントリン処理 180 日後の土壌及び好氣的土壌中運命試験③[3. (3)]における[ben- ^{14}C]ビフェントリン処理 120 日後の土壌から、アセトニトリル：水（＝7：3）で抽出した土壌抽出物を、4 土壌（砂土、砂壤土、シルト壤土及び埴壤土）で土壌層を作ったクロマトグラフプレートにスポットし、蒸留水で TLC 展開した後、オートラジオグラフを得た。さらに、土壌残留物を、砂土を 30 cm の高さまで詰めたカラムに積層し、蒸留水で溶出して、ビフェントリン及び分解物の土壌移行性試験が実施された。

各種土壌プレートを用いた TLC で得られた土壌抽出物及びビフェントリンの R_f 値は、砂土でそれぞれ 0.26 及び 0.24、そのほかの土壌でそれぞれ 0.03～0.04 及び 0.02～0.05 であった。

土壌結合性の残留物質で実施された砂土のカラムクロマトグラフィーでは、抽出残留物層に 95.8%TAR～97.4%TAR、溶出画分に 4.2%TAR の放射能が認められた。

試験結果から、土壌中の抽出可能な分解物を含むビフェントリンの土壌移行性は、砂土の場合は低移行性であり、ほかの土壌では非移行性であると考えられた。また、土壌結合性残留物質中には水溶性成分が僅かながら認められるが、大部分の化合物は移行性を示さないことが示唆された。（参照 25）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

ビフェントリンを pH 5（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及

び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 0.5 又は 5.2 $\mu\text{g/mL}$ となるように加えた後、25℃、暗条件下で 49 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

ビフェントリンは処理 22 日後までに急速に減少したが、この減少は加水分解ではないことが推察された。すなわち、HPLC による分析で分解物のピークが認められず、ビフェントリンの減少が主にビフェントリン結晶の沈殿及び溶液表面への浮遊によるものと示唆された。また、試験終了時の回収率の低下も認められたが、この原因は試料採取時や抽出操作時における損失と考えられた。

以上から、ビフェントリンの加水分解はないと考えられた。(参照 26)

(2) 水中光分解試験

[cyc- ^{14}C]ビフェントリン又は[ben- ^{14}C]ビフェントリンを 30%アセトニトリル/水に溶解し、さらに水で 2 倍に希釈して 1 $\mu\text{g/mL}$ とした試験溶液をガラス製アンプルに密封した後、水浴中 (約 25℃) に設置し、自然太陽光 (米国ニュージャージー州) を 30 日間連続照射又は擬似太陽光 (太陽灯、光強度: 1,500 $\mu\text{W/m}^2$ 、波長: 300~400 nm) を 14 日間連続照射して、水中光分解試験が実施された。増感剤添加区では、アセトンをさらに添加した。

増感剤無添加区に自然太陽光を照射した場合、平均半減期は約 250 日であった。開始 30 日後でシス型は 89.8%TRR~90.6%TRR 残存し、それ以外はトランス型 (1.8%TRR~2.1%TRR) 及びエステル開裂した分解物 (E、H、K、L 及び M: それぞれ 0%TRR~1.7%TRR) に転換された。擬似太陽光を照射した場合は、増感剤無添加区及び添加区での平均半減期はそれぞれ 11.9 及び 0.31 日であった。開始 14 日後には、未変化のビフェントリンは増感剤無添加区及び添加区でそれぞれ 42.9%TRR 及び 44.2%TRR~47.2%TRR 認められ、トランス型 (増感剤無添加区及び添加区でそれぞれ 8.8%TRR 及び 45.0%TRR~48.3%TRR) 及びエステル開裂した分解物 (E、H、K、L 及び M: それぞれ 0.3%TRR~38.4%TRR) に転換された。

北緯 35 度、春の太陽光に換算した推定半減期は、自然太陽光下で 230 日、光照射区・増感剤無添加区で 23 日、光照射区・増感剤添加区で 0.6 日と算出された。(参照 27、28)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城)、沖積土・埴壌土 (高知) 及び洪積土・埴壌土 (和歌山) を用いて、ビフェントリンを分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。

推定半減期は表 18 に示されている。(参照 29)

表 18 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	推定半減期(日)	
		土壌	ビフェントリン
容器内試験	0.2 mg ai/kg	火山灰土・軽埴土	98
		洪積土・埴壤土	119
ほ場試験	160 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	78
		沖積土・埴壤土	95

^a : 容器内試験で標準品を、ほ場試験で 2%水和剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験 (国内)

野菜、果実、豆類、茶等を用いて、ビフェントリン及び代謝物 E 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。

ビフェントリンの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫された茶（荒茶）の 6.01 mg/kg であった。また、代謝物 E は、全ての試料で定量限界未満であった。（参照 30～33、91、92、96、97、102、103）

(2) 作物残留試験 (海外)

ブルーベリーを用いて、ビフェントリン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。

ビフェントリンの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したブルーベリーの 1.61 mg/kg であった。（参照 95）

(3) 畜産物残留試験

① ウシ①

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）にビフェントリンを 1 日 2 回、28 日間カプセル経口（0、5 及び 50 mg/kg 飼料相当）投与し、乳汁は 1 日 2 回、臓器及び組織は投与終了日に採取して、ビフェントリンを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-①に示されている。

ビフェントリンの最大残留値は、5.71 µg/g（腹膜脂肪）であった。乳汁中の残留値は 50 mg/kg 飼料投与群で投与 5～12 日で最大（1.00 µg/g）となり、それ以降定常状態となった。（参照 114）

② ウシ②

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）にビフェントリンを 1 日 2 回、28 日間カプセル経口（0、5 及び 50 mg/kg 飼料相当）投与し、乳汁は 1 日 2 回採取し、臓器及び組織は投与終了日に採取して、ビフェントリン並びに代謝物 E、K 及び M を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-②及び 4-③に示されている。

ビフェントリン並びに代謝物 K 及び M の最大残留値は、それぞれ 10.6 µg/g（乳脂肪）、1.14 µg/g（腹部脂肪）及び 0.14 µg/g（腎臓）であった。代謝物 E は全ての試料で検出限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照 115～117）

③ ニワトリ

産卵鶏（白色レグホン種、一群雌 24 羽）にビフェントリンを 28 日間カプセル経口（0、0.0025、0.025 及び 0.25 mg/kg 飼料相当）投与し、卵は投与開始 0～28、31 及び 35 日に採取し、臓器及び組織は最終投与日にと殺後採取して、ビフェントリン並びに代謝物 D 及び K を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

ビフェントリンは、0.25 mg/kg 飼料投与群の卵中で最大で 0.0035 µg/g 検出されたが 0.0025 及び 0.025 mg/kg 飼料投与群ではいずれの試料においても検出限界（0.002 µg/g）未満であった。臓器及び組織中では全ての試料で検出限界（0.005 又は 0.01 µg/g）未満であった。

代謝物 D は、全ての試料で検出限界（0.0025 µg/g）未満であった。

代謝物 K は 0.25 mg/kg 飼料投与群の脂肪のみで、検出限界（0.01 µg/g）程度検出された。（参照 118～120）

（４）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び別紙 4 の畜産物残留試験の分析値を用いて、ビフェントリンを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 19 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からビフェントリンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 19 食品中から摂取されるビフェントリンの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (μg /人/日)	110	92.1	135	114

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。(参照 34)

表 20 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) ^a	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5 雌 5	0、3.13、6.25、 12.5、25、50 (経口)	—	3.13	50 mg/kg 体重：雄で振戦(投与 4～6 時間)、雌で驚き反応(投与 4～24 時間)、挙尾反応(投与 4 時間後) 25 mg/kg 体重以上：雌雄で反応性の低下(投与 6 時間)、雄で心拍数及び呼吸数増加(4～6 時間)、雌で振戦(投与 4～6 時間) 3.13 mg/kg 体重以上：雌雄で不活発(投与 2～6 時間)、痛覚反応性低下(投与 30 分～24 時間)、軟便(2～6 時間)、雄で自発運動低下(投与 4～6 時間)、眼裂狭小(投与 6 時間)、雌で握力低下(投与 2～24 時間)
	脳波	日本白色種 ウサギ	雄 6	0、5、10、15、 30、60 (静脈内)	—	5	低振幅速波化傾向。30 mg/kg 体重以上投与群では低振幅速波の後、波形は漸次平坦となり、最後に高振幅波が現れ死亡

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路) ^a	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	体温	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、0.5、1、3 (静脈内)	1	3	上昇傾向
呼吸 循環 器系	呼吸運動・ 血圧・ 血流量・ 心拍数・ 心電図	ビーグル犬	雄 3	0、3、10、30、60 (静脈内)	30	60	心筋障害を起こして死亡。心筋障害から死亡に至る段階で、呼吸、血圧、血流量、心拍数及び心電図に影響
自律 神経系	瞳孔	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、0.5、1、3 (静脈内)	3	—	影響なし
	生体位 子宮運動	日本白色種 ウサギ	雌	0、5(1回)、 10(2回)、 30(2回)、 50(1回) (静脈内)	10	30	投与後直ちに自然律動の振幅増加。50 mg/kg 体重投与群で死亡
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄	3.1×10^{-5} ～ 5×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	—	His 及び ACh 収縮に対して影響なし
	摘出輸 精管	Wistar ラット	雄	1.3×10^{-4} ～ 5×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	—	影響なし
	小腸輸 送能	SD ラット	雄 10	0、3.13、6.25、 12.5、25、50 (皮下)	12.5	25	有意に低下
骨 格 筋	前脛筋 収縮	日本白色種 ウサギ	雄 4	0、0.3、3、6、 10、20、30 (静脈内)	10	20	神経刺激による収縮増加。30 mg/kg 体重投与群で神経刺激、筋肉刺激ともに収縮増強
血 液	溶血性	日本白色種 ウサギ	雄 1	$0 \sim 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で軽度の溶血。 5×10^{-4} g/mL 以上で明らかな溶血
	血液凝固	日本白色種 ウサギ	雄 5	0、1、3、30 (静脈内)	3	30	血液凝固時間短縮及び死亡
腎 臓	腎機能	Wistar ラット	雄 4	0、7、14、28 (腹腔内)	7	14	尿量減少

^a：溶媒には PEG が用いられた。

—：最小作用量又は最大無作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ビフェントリン及び代謝物 E の急性毒性試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。(参照 35～42)

表 21 急性毒性試験結果概要

被験物質	投与経路	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口 ^a	SD ラット 雌雄各 10 匹	51	47	雄：36、43、52、62、75、90 mg/kg 体重 雌：43、52、62、75、90 mg/kg 体重 36 mg/kg 体重以上(雄)及び 43 mg/kg 体重以上(雌)：反射亢進、自発運動増加、伏臥、間代性痙攣、流涎、眼の含血分泌物、眼瞼下垂、下痢及び軟便、雄で体温低下及び眼瞼閉鎖(投与 1～8 時間後) 雄：43 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：52 mg/kg 体重以上で死亡例
		SD ラット 雌雄各 10 匹	55.5	53.4	雌雄：34、40、44、48、55、67 mg/kg 体重 34 mg/kg 体重以上(雌雄)：振戦、間代性痙攣、着色鼻汁分泌及び腹痛症状(投与 3 時間後) 雌雄：44 mg/kg 体重以上で死亡例
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	54	59	雄：36、43、52、62、75 mg/kg 体重 雌：36、43、52、62、75、90 mg/kg 体重 36 mg/kg 体重以上(雌雄)：反射亢進、自発運動増加、自発運動減少、横転、横臥、伏臥、間代性痙攣、体温低下及び軟便(投与 2～3 時間後) 雌雄：43 mg/kg 体重以上で死亡例
		SW マウス 雌雄各 10 匹 ^b	43.5	42.5	雌雄：25.0、35.0、42.0、50.0 35.0 mg/kg 体重以上(雄)及び 25.0 mg/kg 体重以上(雌)：間代性痙攣及び振戦(投与 2 時間後) 雄：35.0 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：25.0 mg/kg 体重以上で死亡例

	経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	942	790	反射亢進、自発運動増加、自発運動減少、横臥、伏臥、間代性痙攣、体温上昇、流涎、眼の含血分泌物及び軟便 雌雄：395 mg/kg 体重以上で死亡例
		NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	吸入 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		歩行異常、振戦、痙攣、体温下降、呼吸困難、ラッセル音、排糞・排尿回数減少、呼吸数増加、被毛の赤色又は黄色化、粗毛及び体重減少 雄：0.99 mg/L 以上で死亡例 雌：全投与群で死亡例
			1.10	0.8	
代謝物 E	経口 ^a	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		自発運動低下、一過性の下痢、流涎、流涙及び振戦 雌雄：289 mg/kg 体重以上で死亡例
			305	305	

a：コーン油に懸濁 b：雄の 42 mg/kg 体重投与群のみ 20 匹 c：4 時間暴露(液体エアロゾル)

(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、10、35 及び 75 mg/kg 体重、無希釈）投与による急性神経毒性試験が実施された。

75 mg/kg 体重投与群において、雌 2 例が試験 0 日に死亡した。また、雌雄で振戦（試験 0 日）、痙攣（試験 0 及び 1 日）、よろめき歩行（試験 0 日）、糞の減少（試験 1 日）、間代性痙攣（試験 0 日）、腹部生殖器の汚染（試験 0 日）及び血涙（試験 0 日）が認められたが、試験 2 日までに回復した。さらに、機能観察総合検査（FOB）において、試験 0 日には、雄で非協調性動作並びに運動失調により認められる中等度の歩行障害、後肢開脚及び着地開脚幅の減少が、雌で取扱い時の緊張及び硬直の増加が認められた。自発運動量及び病理組織学的検査においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、75 mg/kg 体重投与群の雌雄で振戦等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 35 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 43）

(3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

ニワトリ（産卵種：一群雌 10 羽）にビフェントリンを 5,000 mg/kg 体重で経口投与（溶媒：コーン油）し、さらに 21 日後に同量を追加投与する急性遅発性神経毒性試験が実施された。

第 1 回投与後の 21 日間及び第 2 回投与後の 22 日間のいずれにおいても神経性症状は認められなかった。本試験において、急性遅発性神経毒性は認められなかった。（参照 44）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された結果、皮膚感作性は陰性であったが、ibm GOHI モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）では、皮膚感作性は陽性であった。（参照 45～48）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、12、50、100 及び 200 ppm：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。なお、対照群及び最高用量群には、28 日間の回復期間が設けられた。

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		12 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm	200 ppm ¹⁾
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.88	3.77	7.49	15.1	14.7
	雌	1.04	4.29	8.47	17.2	17.1

¹⁾：200 ppm 投与の回復群

本試験において、200 ppm 投与群の雌雄で振戦（投与 2 日以降）及び体重増加抑制（雄：投与 1 及び 2 週、雌：投与 1 週）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：7.49 mg/kg 体重/日、雌：8.47 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

振戦は投与終了後 3 日以内に消失し、回復した。（参照 49）

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、70、210 及び 630 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	210 ppm	630 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.4	32.6	99.2
	雌	14.0	40.7	122

630 ppm 投与群の雄で BUN、尿蛋白及びウロビリノーゲン増加が認め

られた。雌では毒性所見は認められなかった。

630 ppm 投与群の雌 1 例が投与 12 週に腺胃のびらんによる出血のため死亡したが、検体投与による影響は明らかではなかった。また、210 ppm 以上投与群の雄で WBC 減少、雌で MCV 増加が認められたが、いずれも軽微な変化であったことから検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、630 ppm 投与群の雄で BUN 増加等が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったので、無毒性量は雄で 210 ppm (32.6 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 630 ppm (122 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 50)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、2.5、5.0、10.0 及び 20.0 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

対照群を含むほとんどの動物において、肺の血管周囲及び気管支周囲のリンパ球過形成並びに肝臓の限局性単核細胞浸潤巣及び多彩な細胞の限局性浸潤巣が認められ、各投与群の数例に肺炎、脾臓辺縁部被膜下のうっ血及び出血並びに軽微な限局性腎症が認められたが、いずれも自然発生的又は偶発的な病理所見と考えられ、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

本試験において、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で振戦が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 51)

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20.0 mg/kg 体重/日	・運動失調(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 0～13 週)	・運動失調(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 0～4 週以降)
10.0 mg/kg 体重/日以上		
5.0 mg/kg 体重/日以上	・振戦(投与 1 週以降)	・振戦 ^a (投与 10 週以降)
2.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 10.0 mg/kg 体重/日以上投与群では投与 1 週以降

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100 及び

200 ppm：平均検体摂取量は表 25 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 25 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	200 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	6.0	11.8
	雌	3.7	7.2	14.6

100 ppm 投与群の雌 1 例が投与 52 日に死亡した。死因は腎盂結石による腎炎であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。神経病理組織学的所見は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で振戦、筋攣縮等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.9 mg/kg 体重/日、雌：3.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 53）

表 26 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
200 ppm	・前肢及び後肢握力の低下(投与 4 週)	・テールフリック潜時の短縮、前肢握力の低下(投与 4 週) ・着地開脚幅の増加(投与 4、8 及び 13 週)
100 ppm 以上	・振戦(投与 19 日以降) ^a 、筋攣縮(投与 23 日) ^b	・振戦(投与 20 日以降) ^c 、筋攣縮(投与 23 日以降) ^d ・後肢握力の低下(投与 8 及び 13 週) ^e
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：200 ppm 投与群では投与 8 日以降

^b：200 ppm 投与群では投与 12 日以降

^c：200 ppm 投与群では投与 9 日以降

^d：200 ppm 投与群では投与 12 日以降

^e：200 ppm 投与群では投与 4、8 及び 13 週

（5）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雄 6 匹）を用いた経皮（原体：0、25、50、100 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間亜急性経皮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 27 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が試験 19 日に死亡したが、カラーが外れ、検体を経口摂取したことによるものと考えられた。100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に振戦が認められたが、同じくカラーが外れていたためであり、検体投与の影響とは考えられなかった。500 mg/kg 体重/日投与群で

紅斑形成が認められたが、ほかの群でも散発的に認められることから、皮膚を湿したことによる生理反応と考えられた。50 mg/kg 体重/日投与群の雌で脳比重量の増加が認められたが、体重減少に伴うものであり、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で振戦及び筋肉の制御失調等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 52）

表 27 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	・振戦及び筋肉の制御失調 ・PLT 増加 ・上皮肥厚及び過角化症	・振戦及び筋肉の制御失調 ・上皮肥厚及び過角化症
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 1. 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、0.75、1.50、3.00 及び 5.00 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。

本試験において、5.00 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制（投与 11 週以降）が、3.00 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で振戦（5.00 mg/kg 体重/日投与群の雄：投与 15 週以降、雌：投与 16 週以降、3.00 mg/kg 体重/日投与群の雄：投与 22 及び 23 週、雌：16 及び 22 週）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 54）

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、12、50、100 及び 200 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/発がん性併合試験が実施された。

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		12 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.6	2.3	4.7	9.7
	雌	0.7	3.0	6.1	12.7

検体投与に起因する死亡は認められなかった。

200 ppm 投与群の雄で振戦（投与 2 日以降）が、雌で体重増加抑制（投与 13 週以降）が、100 ppm 以上投与群の雌で振戦（200 ppm 投与群：投与 2 日以降、100 ppm 投与群：投与 3 日以降）が認められた。腫瘍の種類、発生頻度ともに検体投与との関連性は認められなかった。

本試験において、200 ppm 投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で振戦が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（4.7 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（3.0 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 55）

（3）2 年間発がん性試験（マウス）

SW マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、500 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 年間²発がん性試験が実施された。

表 29 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	500 ppm	600 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.6	29	74	92
	雌	10	37	93	110

各投与群とも対照群に比べ生存率に有意差はなく、検体投与による影響は認められなかった。600 ppm 投与群の雌雄それぞれ 2 例及び 500 ppm 投与群の雌 1 例が検体投与によると考えられる痙攣等の症状を呈し、死亡した。

200 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で振戦（500 ppm 以上投与群の雌雄：投与 2 日以降、200 ppm 投与群の雄：投与 37～39 日）及び痙攣（600 ppm 投与群の雌：投与 2 日以降、500 ppm 以上投与群の雄：投与 2 日以降、500 ppm 投与群の雌：投与 9 日以降、200 ppm 投与群の雄：投与 37 日以降）並びに 500 ppm 以上投与群の雌雄で間代性痙攣（600 ppm 投与群の雄：投与 6 日以降、500 ppm 投与群の雄：投与 250 日、500 ppm 以上投与群の雌：投与 5 日以降）が認められた。600 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められたが、投与前半のみであった。さらに、Neu 減少及び Eos 増加が認められたが、一過性のものであり、毒性学的な意義はないと考えられた。50 ppm 投与群の雄で腎絶対重量減少が認められたが、用量相関性はなく、比重量及び対脳重量比では有意差が認められず、病理組織学的検査による異常もなかったため、検体投与による影響とは考えられ

² 終了時の生存率が 25%以下とならないように調整されたため、正確な試験期間は、雄が 87 週間、雌が 92 週間であった。

なかった。

有意差の認められた腫瘍性病変は表 30 に示されている。

雄で肝細胞腫瘍の発生頻度に増加傾向が認められたが、肝臓に壊死、変異細胞巢の発生頻度の増加等、検体投与と関連する前駆的な病変が認められないこと及び投与群の腫瘍発生頻度が文献値³（0%～11%）と比べて高くないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。雌で肺の細気管支肺胞腫瘍（腺癌及び腺腫）の発生頻度が対照群に比べ増加していたが、文献^{3,4,5}による SW マウスにおける自然発生頻度（25%～57%）と今回の発生頻度はほぼ同様であったこと、また、投与群における発生頻度に用量相関性はなく、傾向検定でも有意差が認められなかったことから、この発生頻度の増加は検体投与の影響とは考えられなかった。雌でリンパ芽球性白血病の発生頻度が 600 ppm 投与群で有意に増加したが、リンパ芽球性白血病を含めたリンパ細網系腫瘍の発生頻度は対照群でも多数発生しており、用量との相関がないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。中枢神経及び末梢神経には病理組織学的な異常は認められなかった。

膀胱の平滑筋肉腫（粘膜下腫瘍）⁶の発生頻度が 600 ppm 投与群の雄で有意に増加した。マウスの膀胱の粘膜下の平滑筋肉腫は、その後の検索により粘膜下間葉系腫瘍と診断されている腫瘍であった。その組織発生は明らかではないが、電子顕微鏡学的検索及び免疫組織化学染色結果から、おそらく血管・間葉由来と考えられた。本系統はこの腫瘍の好発系であり、主に雄マウスに発生することが報告されている。本腫瘍の発生機序については不明であるが、ヒトを含めたほかの動物種での発生は報告されておらず、また、本試験において膀胱粘膜への投与による炎症性変化又は前腫瘍性変化は認められていない。したがって、ビフェントリンはマウスの膀胱に対して発がん性を有すると考えられたが、ヒトに対して発がん性を有する可能性は極めて低いと考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で振戦等が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm（7.6 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（37 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 56～59）

³ Buening, M et al. :Cancer Res. 40:203-206 (1980)

⁴ States J :Cancer Res. 45:945-977 (1985)

⁵ Giles, A et al. :J. Tox. and Env. Health 1:433-440 (1976)

⁶ 国際毒性病理用語・診断基準統一化推進委員会（INHAND）における血管形成性間葉系細胞の増殖（mesenchymal proliferative lesion）と考えられた。[Frazier, K et al. :Toxicologic Pathology. 40:14S-86S (2012)]

表 30 2 年間発がん性試験（マウス）で認められた腫瘍性病変

投与量		0 ppm	50 ppm	200 ppm	500 ppm	600 ppm
< 肺 > 細気管支肺胞腺癌 及び腺腫	雌	14/50 (28%)	26/50 ^a (52%)	23/50 ^a (46%)	19/50 (38%)	23/48 ^a (48%)
	雄	2/49 (4%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)	4/50 (8%)	7/49 (14%)
< 肝臓 > 肝細胞癌及び腺腫	雄	2/48 (4%)	6/50 (12%)	8/50 (16%)	7/50 (14%)	14/49 ^b (29%)
	雌	12/50 (24%)	14/50 (28%)	17/50 (34%)	10/50 (20%)	22/49 ^b (45%)

Fisher の直接法 ^a : p<0.05、^b : p<0.01

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、30、60 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			30 ppm	60 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.1	4.2	6.9
		雌	2.5	5.1	8.4
	F ₁ 世代	雄	1.8	3.7	6.1
		雌	2.5	5.0	8.3

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

親動物、児動物ともに、剖検及び病理組織学的検査において異常所見は認められなかった。F_{2a} の 30 及び 60 ppm 投与群で、生存児出産率及び生存率の低下並びに死産率の増加が認められたが、この時期に飼育室の装置故障のため気温低下（1.5 時間）があったこと、また、同様の所見が F_{1a}、F_{1b} 及び F_{2b} には認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、雄では親動物及び児動物で毒性所見は認められず、雌では 60 ppm 以上投与群の F₁ 世代親動物で卵巣絶対重量減少、100 ppm 投与群の F₁ 世代児動物で卵巣比重量増加等が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で本試験の最高用量 100 ppm（P 雄：6.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：6.1 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（P 雌：2.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：2.5 mg/kg 体重/日）、児動物の雄で本試験の最高用量 100 ppm（P 雄：6.9

mg/kg 体重/日、F₁ 雄：6.1 mg/kg 体重/日）、雌で 60 ppm（P 雌：5.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：5.0 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 60）

表 32 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	100 ppm	毒性所見なし	・脳比重量増加 ・振戦(投与 90 日以降)	毒性所見なし	
	60 ppm 以上		60 ppm 以下 毒性所見なし		・卵巢絶対重量減少
	30 ppm				毒性所見なし
児動物	100 ppm	毒性所見なし	・卵巢比重量増加、腎及び心絶対重量増加	毒性所見なし	毒性所見なし
	60 ppm 以下		毒性所見なし		

（２）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、2.0 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠 10～19 日に振戦が認められた。胚及び胎児には、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物で振戦が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 1.0 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 2.0 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。（参照 61）

（３）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に混餌（原体：0、30、60、90 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与して発生毒性試験が実施された。

表 33 発生毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	60 ppm	90 ppm	200 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	母動物	2.5	5.0	7.4	16.3

母動物では、200 ppm 投与群で振戦（妊娠 9 日以降）、音に対する過敏反応（妊娠 18～20 日）、立毛（妊娠 19 日）、後肢伸展（妊娠 15～20 日）、体重減少（妊娠 15、18 及び 20 日）、体重増加抑制（妊娠 6～9 日以降）、補正体重増加⁷抑制及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）が認められた。着床所見については、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、毒性所見は認められなかった。

本試験において、200 ppm 投与群の母動物で振戦等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 90 ppm（7.4 mg/kg 体重/日）、胎児で本試験の最高用量 200 ppm（16.3 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。（参照 62）

（４）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、2.67、4.0 及び 8.0 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、8.0 mg/kg 体重/日投与群において振戦（妊娠 12～23 日）及び 4.0 mg/kg 体重/日以上投与群において頭部及び前肢の攣縮（8.0 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 13～20 日、4.0 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 8～16 日）が認められた。胚及び胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、4.0 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で頭部及び前肢の攣縮が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 2.67 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 8.0 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。（参照 63）

（５）発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6 日～哺育 21 日に混餌（原体：0、50、100 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与して発達神経毒性試験が実施された。

表 34 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	125 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	3.6	7.2	9.0
	哺育期間	8.3	16.2	20.7

⁷ 補正体重増加量＝妊娠 20 日体重－妊娠 0 日体重－妊娠子宮重量

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

125 ppm 児動物で生後 21 及び 28 日に振戦及び間代性痙攣の発生頻度に増加傾向が認められ、統計学的有意差はないものの、同投与群の母動物でも認められた変化であることから、検体投与に起因するものと考えられた。自発運動量、脳重量、神経病理学的検査等に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の母動物で振戦、児動物で聴覚性驚愕反応の変化等が認められたことから、母動物の神経毒性及び児動物の発達神経毒性に対する無毒性量は 50 ppm (3.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 64)

表 35 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物(P 世代)	児動物(F ₁ 世代)
125 ppm	- 立毛(哺育 14～17 日) - 平均毛づくろい回数増加(妊娠 10 日、哺育 10 及び 21 日) - 間代性痙攣(哺育 10 日)	振戦及び間代性痙攣(F₁ 雌雄、生後 21 日及び 28 日)
100 ppm 以上	振戦(哺育 14 日以降)^a	- 平均毛づくろい回数増加(F₁ 雌のみ、生後 21 日) - 聴覚性驚愕反応の変化(ピーク反射までの時間延長)(F₁ 雌のみ、生後 20 日)
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 125 ppm 投与群では哺育 4 日以降

1 3. 遺伝毒性試験

ビフェントリンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び *in vitro* 染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験並びにラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 36 に示されているとおり、全て陰性であった。したがって、ビフェントリンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 65～75)

表 36 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	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	1,250～20,000 μg/ディスク (-S9) 625～10,000 μg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1,250～40,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	75～7,500 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 ^{+/+}	0.018～0.24 μL/mL(-S9) 0.0075～0.10 μL/mL(+S9) (4 時間処理)	陰性 ^a
	遺伝子突然変異 試験 (6-チオグアニン 耐性試験)	マウスリンパ腫由来細胞 L5178Y	15.8～500 μg/mL(+/-S9) (2 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異 試験 (6-チオグアニン 耐性試験)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO)	250～1,000 μg/mL(-S9) 20～50 μg/mL(+S9) (5 時間処理)	陰性 ^b
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO-K1)	1,000～10,000 μg/mL (+/-S9) (16 時間処理)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.01～2.50 μL/mL (18 時間処理)	陰性
in vivo	伴性劣性致死 試験	キイロショウジョウバエ	50、100 μg/mL (混餌投与)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット(骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	3、10、30 mg/kg 体重/日 (5 日間連続、強制経口投与、 最終投与 4～8 時間後標本作 成)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^a：強い細胞毒性濃度及びその周辺濃度で陰性対照の 2 倍程度の突然変異出現率が認められたが、総合的に陰性と判断された。

^b：+S9 において、最小処理濃度である 20 µg/mL のみで僅かな突然変異頻度の増加が認められたが、用量相関もなく、陰性と判断された。

ビフェントリンの代謝物 E（動物、植物、土壌及び水中由来）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 37 に示されており、全て陰性であった。（参照 76、77）

表 37 遺伝毒性試験概要（代謝物 E）

試験		対象	処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	438～14,000 µg/ディスク (-S9) 219～7,000 µg/ディスク(+S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <u>uvrA</u> 株)	6.25～1,600 µg/プレート(-S9) 156～5,000 µg/プレート(+S9)	陰性 ^a

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^a：-S9 では多くの菌株で低用量から生育阻害が認められているが、生育阻害の程度が弱いことを考慮すれば、陰性と判断して問題ないと考えられた。

14. その他の試験

(1) 細胞形質転換試験

マウス胎児由来細胞（BALB/3T3 クローン A31-1）を用いた細胞形質転換試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。（参照 78）

表 38 細胞形質転換試験概要

対象	処理濃度・投与量	結果
マウス胎児由来細胞 BALB/3T3 クローン A31-1 細胞	3～100 µg/mL (24 時間処理)	陰性

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ビフェントリン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したビフェントリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたビフェントリンは速やかに排泄された。投与後 7 日間の尿及び糞中に 85.7%**TAR**～96.2%**TAR** が排泄され、その大部分が投与後 72 時間に、主に糞中に排泄された。吸収率は雄で少なくとも 35.6%、雌で少なくとも 49.8%であった。組織中への残留は極めて微量であったが、最も高い残留放射能が検出されたのは脂肪であった。また、全身オートラジオグラフィーにおいて、下垂体以外の中樞神経系では放射能が検出されなかったことから、放射能が血液 - 脳関門をほとんど通過しないことが示唆された。糞中の主要成分は未変化のビフェントリンであり、代謝物として、B、C、D、E、I/J、F/G のほか、P、N、O 等が主に非抱合体として排泄された。尿中では、ビフェントリンの構造を持った化合物はほとんど認められず、F/G 及び H の抱合体と非抱合体並びに K、M、N/O、P/Q 及び R/S が認められた。

¹⁴C で標識したビフェントリンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギでは乳汁中放射能の大部分が未変化のビフェントリンで、10%**TRR** を超える代謝物は認められなかった。臓器及び組織中の主要成分は代謝物 M で 10%**TRR** を超えて認められた。産卵鶏の卵及び組織中の主要成分は、未変化のビフェントリンであり、10%**TRR** を超える代謝物として D、D 脂肪酸抱合体、D/K 及び H が検出された。

¹⁴C で標識したビフェントリンの植物体内運命試験の結果、残留放射能はほとんどが散布部位で認められ、植物体内への移行はほとんどみられなかった。また、残留放射能の大部分を未変化のビフェントリンが占め、主要代謝物として E が 10%**TRR** を超えて認められ、ほかに H、K、L 及び M が確認された。

ビフェントリン及び代謝物 E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、ビフェントリンの最大残留値は、茶（荒茶）の 6.01 mg/kg であった。代謝物 E は、全ての試料で定量限界未満であった。

ビフェントリン並びに代謝物 E、K 及び M を分析対象化合物としたウシを用いた畜産物残留試験の結果、ビフェントリン並びに代謝物 K 及び M の最大残留値は、それぞれ 10.6 µg/g（乳脂肪）、1.14 µg/g（腹部脂肪）及び 0.14 µg/g（腎臓）であった。代謝物 E は全ての試料で検出限界（0.01 µg/g）未満であった。

ビフェントリン並びに代謝物 D 及び K を分析対象化合物としたニワトリを用いた畜産物残留試験の結果、ビフェントリン及び代謝物 K の最大残留値は、0.0035 µg/g（卵）、検出限界（0.01 µg/g）程度（脂肪）であった。代謝

物 D は全ての試料で検出限界 (0.0025 µg/g) 未満であった。

各種毒性試験結果から、ビフェントリン投与による影響は、主に神経系（振戦等）に認められた。遅発性神経毒性、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。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、最高用量 (75 mg/kg 体重) 群の雌雄で振戦、痙攣、よろめき歩行、間代性痙攣等が、雄で着地開脚幅の減少が、雌で取り扱い時の緊張/硬直の増加が認められた。同様の神経毒性は、ラット、マウス、イヌ及びウサギの亜急性毒性又は慢性毒性及び発がん性試験でも認められた。ビフェントリンの神経毒性の発現機序としては、合成ピレスロイド剤特有の神経系のナトリウムチャンネルへの影響に起因すると考えられた。

マウスの発がん性試験において、雄の膀胱で平滑筋肉腫（粘膜下腫瘍）の発生頻度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。ビフェントリンはマウスの膀胱に対して発がん性を有すると考えられたが、ヒトに対して発がん性を有する可能性は極めて低いと考えられた。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として D、D 脂肪酸抱合体、D/K、E、H 及び M が認められた。代謝物 D、E、H、K 及び M はラットにおいても検出されていることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をビフェントリン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び神経症状に係る無毒性量は表 39 に、各試験における無毒性量等は表 40 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 41 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた発生毒性試験①の 1.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、ビフェントリ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及び最小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無毒性量 5.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験①
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日

(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.05 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	5.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 参考 >

< JMPR (2009 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.01 mg/kg 体重/日
(ARfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(ARfD 設定根拠資料②)	急性自発運動量影響試験 ⁸
(動物種)	ラット
(期間)	単回投与
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1.28 mg/kg 体重

⁸ Wolansky, M J et al. : Relative Potencies for Acute Effects of Pyrethroids on Motor Function in Rat. Toxicol. Sci. 89, 271-277 (2006)

(安全係数)	100
< EFSA (2010 年) >	
ADI	0.015 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	1.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.03 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
< EPA (2012 年) >	
cRfD	0.031 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	急性自発運動量影響試験 ⁸
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(BMDL _{1SD})	3.1 mg/kg 体重
(不確実係数)	100
aRfD	0.031 mg/kg 体重
(6 歳以上)	0.031 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性自発運動量影響試験 ⁸
(動物種)	ラット
(期間)	単回投与
(投与方法)	強制経口
(BMDL _{1SD})	3.1 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

(FQPA 安全係数 ⁹⁾ 1

aRfD

(6 歳未満)	0.010 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性自発運動量影響試験 ⁸
(動物種)	ラット
(期間)	単回投与
(投与方法)	強制経口
(BMDL _{1SD})	3.1 mg/kg 体重
(不確実係数)	100
(FQPA 安全係数)	3

(6 歳未満の子供においては、ピレスロイドの薬物動態による感受性増加を考慮し、FQPA 安全係数 3 が追加された。)

(参照 121～125)

⁹ Food Quality Protection Act (米国食品品質保護法) による係数

表 39 各試験における無毒性量及び神経症状に係る無毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	神経毒性に係る無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性試験	雄：35 雌：35	雄：35 雌：35
	90 日間 亜急性毒性試験	雄：7.49 雌：8.47	雄：7.49 雌：8.47
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：2.9 雌：3.7	雄：2.9 雌：3.7
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	雄：4.7 雌：3.0	雄：4.7 雌：3.0
	2 世代繁殖試験	雄：6.1 雌：2.5	雄：6.1 雌：5.1
	発達神経毒性試験	母動物：3.6 児動物：3.6	母動物：3.6 児動物：3.6
	発生毒性試験	母動物：1.0 胎児：2.0	母動物：1.0 胎児：－
マウス	90 日間 亜急性毒性試験	雄：32.6 雌：122	雄：99.2 雌：122
	2 年間発がん性試験	雄：7.6 雌：37	雄：7.6 雌：37
ウサギ	21 日間 亜急性毒性試験	雄：100 雌：100	雄：100 雌：100
	発生毒性試験	母動物：2.67 胎児：8.0	母動物：2.67 胎児：－
イヌ	90 日間 亜急性毒性試験	雄：2.5 雌：2.5	雄：2.5 雌：2.5
	1 年間慢性毒性試験	雄：1.50 雌：1.50	雄：1.50 雌：1.50

－：測定せず

表 40 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、12、50、100、 200 ppm 雄：0、0.88、 3.77、7.49、 15.1、14.7 ²⁾ 雌：1.04、4.29、 8.47、17.2、 17.1 ²⁾	雄：7.49 雌：8.47	雄：15.1 雌：17.2	雌雄：振戦及び体重増加抑制
	90 日間 亜急性 神経毒性試験	0、50、100、200 ppm 雄：0、2.9、6.0、 11.8 雌：0、3.7、7.2、 14.6	雄：2.9 雌：3.7	雄：6.0 雌：7.2	雌雄：振戦、筋攣縮等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、12、50、100、 200 ppm 雄：0.6、2.3、 4.7、9.7 雌：0.7、3.0、 6.1、12.7	雄：4.7 雌：3.0	雄：9.7 雌：6.1	雌雄：振戦 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、30、60、100 ppm P 雄：0、2.1、 4.2、6.9 P 雌：0、2.5、 5.1、8.4 F ₁ 雄：0、1.8、 3.7、6.1 F ₁ 雌：0、2.5、 5.0、8.3	親動物 P 雄：6.9 P 雌：2.5 F ₁ 雄：6.1 F ₁ 雌：2.5 児動物 P 雄：6.9 P 雌：5.1 F ₁ 雄：6.1 F ₁ 雌：5.0	親動物 P 雄：－ P 雌：5.1 F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：5.0 児動物 P 雄：－ P 雌：8.4 F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：8.3	親動物 雄：毒性所見なし 雌：卵巢絶対重量減少 児動物 雄：毒性所見なし 雌：卵巢比重量増加 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験①	0、0.5、1.0、2.0	母動物：1.0 胎児：2.0	母動物：2.0 胎児：－	母動物：振戦 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、30、60、90、 200 ppm 2.5、5.0、7.4、 16.3	母動物：7.4 胎児：16.3	母動物：16.3 胎児：－	母動物：振戦等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発達神経 毒性試験	0、50、100、125 ppm (妊娠期間) 0、3.6、7.2、9.0 (哺育期間)	母動物：3.6 児動物：3.6	母動物：7.2 児動物：7.2	母動物：振戦 児動物：聴覚性驚愕反応の 変化等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
		0、8.3、16.2、 20.7			
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、70、210、630 ppm 雄：0、11.4、 32.6、99.2 雌：0、14.0、 40.7、122	雄：32.6 雌：122	雄：99.2 雌：－	雄：BUN 増加等 雌：毒性所見なし
	2 年間 発がん性試験	0、50、200、 500、600 ppm 雄：0、7.6、29、 74、92 雌：0、10、37、 93、110	雄：7.6 雌：37	雄：29 雌：93	雌雄：振戦等
ウサギ	発生毒性試験	0、2.67、4.0、8.0	母動物：2.67 胎児：8.0	母動物：4.0 胎児：－	母動物：頭部及び前肢の攣縮 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、2.5、5.0、 10.0、20.0	雄：2.5 雌：2.5	雄：5.0 雌：5.0	雌雄：振戦
	1 年間 慢性毒性試験	0、0.75、1.50、 3.00、5.00	雄：1.50 雌：1.50	雄：3.00 雌：3.00	雌雄：振戦
ADI			NOAEL：1.0 SF：100 ADI：0.01		
ADI 設定根拠資料			ラット発生毒性試験①		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

²⁾：200 ppm 投与群の回復群。

表 41 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は 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 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験①	雄：36、43、52、 62、75、90 雌：43、52、62、 75、90	雌雄：－ 雌雄：反射亢進等
	急性毒性試験②	雌雄：34、40、44、 48、55、67	雌雄：－ 雌雄：振戦等
	急性神経毒性試験	雌雄：0、10、35、 75	雌雄：35 雌雄：振戦等
	90 日間 亜急性毒性試験	0、12、50、100、200 ppm 雄：0、0.88、3.77、 7.49、15.1 雌：0、1.04、4.29、 8.47、17.2	雄：7.49 雌：8.47 雌雄：振戦
	2 年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	0、12、50、100、200 ppm 雄：0、0.6、2.3、 4.7、9.7 雌：0、0.7、3.0、 6.1、12.7	雄：4.7 雌：6.1 雌雄：振戦
	90 日間亜急性毒性試験及び 2 年間慢性 毒性/発がん性併合試験の総合評価 ²⁾		雄：7.49 雌：8.47
マウス	急性毒性試験①	雄：36、43、52、 62、75 雌：36、43、52、 62、75、90	雌雄：－ 雌雄：反射亢進等
	急性毒性試験②	雌雄：25.0、35.0、 42.0、50.0	雄：25.0 雌：－ 雌雄：振戦等
	2 年間 発がん性試験	0、50、200、500、600 ppm 雄：0、7.6、29、74、 92 雌：0、10、37、93、 110	雄：29 雌：37 雌雄：振戦等
イヌ	90 日間 亜急性毒性試験	雌雄：0、2.5、5.0、 10.0、20.0	雄：5.0 雌：10.0 雌雄：振戦

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は 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 体重又は mg/kg 体重/日)
	ARfD		NOAEL : 5.0 SF : 100 ARfD : 0.05
	ARfD 設定根拠資料		イヌ 90 日間亜急性毒性試験

ARfD : 急性参照用量 NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数

¹⁾ : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

²⁾ : ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のいずれにおいても 100 ppm で無毒性量が得られたが、長期の試験では短期の試験に比べて平均検体摂取量が小さくなる傾向にあることから、90 日間亜急性毒性試験の無毒性量が採用された。

－ : 無毒性量は設定されなかった。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	3-(4'-ヒドロキシフェニル)-2-メチルベンジル=(+)シス-3-(2-クロロ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル)-2-メチル-2-ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボキシラート
C	3-(3'-ヒドロキシフェニル)-2-メチルベンジル=(+)シス-3-(2-クロロ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル)-2-メチル-2-ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボキシラート
D	[2-メチル-(1,1'-ビフェニル)-3-イル]-メチル=シス-3-(2-クロロ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル)-2-メチル-2-トランス-ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボキシラート
E	3-(4'-ヒドロキシフェニル)-2-メチルベンジル=(+)シス-3-(2-クロロ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
F	シス,トランス-3-(2-クロロ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル)-2-メチル-2-トランス-ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボン酸
G	シス,トランス-3-(2-クロロ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル)-2-メチル-2-シス-ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボン酸
H	シス,トランス-3-(2-クロロ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル)-2,2'-ジメチルシクロプロパンカルボン酸
I	3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシフェニル)-2-メチルベンジル=(+)シス-3-(2-クロロ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
J	3-(3'-ヒドロキシ-4'-メトキシフェニル)-2-メチルベンジル=(+)シス-3-(2-クロロ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
K	2-メチル-3-フェニルベンジルアルコール
L	2-メチル-3-フェニルベンズアルデヒド
M	2-メチル-3-フェニル安息香酸
N	3-(3'-ヒドロキシフェニル)-2-メチルベンジルアルコール
O	3-(4'-ヒドロキシフェニル)-2-メチルベンジルアルコール
P	2-メチル-3-(4'-ヒドロキシフェニル)-安息香酸
Q	2-メチル-3-(4'-ヒドロキシフェニル)-安息香酸メチル
R	3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシフェニル)-2-メチルベンジルアルコール
S	3-(3'-ヒドロキシ-4'-メトキシフェニル)-2-メチルベンジルアルコール
T	2-メチル-4'-メトキシビフェニル-3-イソメチル=(1RS,3RS)-3-[(Z)-2-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
U	2-メチル-3',4'-メトキシビフェニル-3-イソメチル=(1RS,3RS)-3-[(Z)-2-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
V	3-(4-メトキシフェニル)-2-メチルベンジルアルコール
W	3-(3,4-メトキシフェニル)-2-メチルベンジルアルコール
X	3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル安息香酸

Y	3-(3,4-メトキシフェニル)-2-メチル安息香酸
---	----------------------------

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
BMDL	ベンチマークドーズ信頼下限値
BUN	血液尿素窒素
Eos	好酸球数
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
FOB	機能観察総合検査
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
His	ヒスタミン
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
TAR	総投与（処理）放射能
TLC	薄層クロマトグラフ
TRR	総残留放射能
T _{1/2}	消失半減期
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙 3：作物残留試験成績>

○国内における作物残留試験成績

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 回数 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ビフェントリン		代謝物E	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大豆 [露地](乾燥子実) 2006年	2	30～40 WP	3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
あずき [露地](乾燥子実) 1991年	2	40 WP ^a	2	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
いんげんまめ [露地](乾燥子実) 2006年	2	30～50 SC	3	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
ばれいしょ [露地](塊茎) 1985、1989年	4	40 WP	4	3 7 14	<0.005 <0.005 0.006	0.004* 0.004* 0.004*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
てんさい [露地](根部分) 1985、1989年	4 4 2	30 WP	4	7 14 21	0.058 0.043 0.024	0.016 0.017 0.008*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
てんさい [露地](葉部) 1985年	4 4 2	30 WP	4	7 14 21	1.34 0.709 0.407	0.757 0.563 0.368	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
てんさい [露地](根部分) 2005年	2	20 WP	4	7 14 21	<0.01 0.011 <0.01	<0.01 0.010 <0.01		
だいこん (根部分) 1997年	2	60 WP	2	21 30	0.013 0.012	0.011 0.008		
だいこん (葉部) 1997年	2	60 WP	2	21 30	0.333 0.205	0.206 0.110		
だいこん (葉部) 2009年	2	450 DG、 96～120 SC	3	1 ^a 7 ^a 14 ^a 21 28	3.87 2.35 1.75 0.37 0.16	3.84 2.33 1.72 0.37 0.16		
だいこん (根部分) 2009年	2	450 DG、 96～120 SC	3	1 ^a 7 ^a 14 ^a 21 28	0.008 0.009 0.012 0.014 0.012	0.008 0.008 0.012 0.014 0.012		
だいこん (葉部) 2010年	1	450 DG、 135 SC	3	1 ^a 7 ^a 14 ^a 21 28	6.46 6.17 4.19 4.02 2.90	6.42 6.16 4.18 4.02 2.80		
だいこん (根部分) 2010年	1	450 DG、 135 SC	3	1 ^a 7 ^a 14 ^a 21 28	<0.005 <0.005 <0.005 0.007 0.007	<0.005 <0.005 <0.005 0.007 0.007		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ビフェントリン		代謝物E	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (葉部) 2009 年	2	300 DG、 96~120 SC	3	1 ^a 7 ^a 14 ^a 21 28	2.60 1.58 1.24 0.22 0.13	2.54 1.52 1.24 0.22 0.12		
だいこん (根部) 2009 年	2	300 DG、 96~120 SC	3	1 ^a 7 ^a 14 ^a 21 28	0.010 0.009 0.010 0.015 0.011	0.010 0.009 0.010 0.014 0.011		
だいこん (葉部) 2010 年	1	300 DG、 135 SC	3	1 ^a 7 ^a 14 ^a 21 28	7.45 6.24 5.92 4.42 2.48	7.39 6.07 5.79 4.32 2.42		
だいこん (根部) 2010 年	1	300 DG、 135 SC	3	1 ^a 7 ^a 14 ^a 21 28	<0.005 <0.005 <0.005 0.008 0.007	<0.005 <0.005 <0.005 0.008 0.007		
だいこん (つまみ菜) 2009 年	1	300~450 DG	1	15	0.02	0.02		
だいこん (間引き菜) 2009 年	1	300~450 DG	1	21	<0.01	<0.01		
はくさい [露地](茎葉) 1985 年	2	12~40 WP	4	21	0.143	0.062*		
キャベツ [露地](葉球) 1985 年	2	12~40 WP	4	21	0.088	0.025*		
エンサイ [施設・無袋] (茎葉) 2005、2006 年	2	45 SC	2	3 ^a 7 14	2.04 0.97 0.32	1.80 0.88 0.24		
葉ねぎ [露地](茎葉) 1996 年	2	30~40 WP	2	7 14 21 30	0.073 0.040 0.014 0.005	0.035* 0.019* 0.008* 0.005*		
葉ねぎ(根深ねぎ) [露地](茎葉) 1996 年	2	30~60 WP	2	7 14 21 30	0.192 0.086 0.036 0.023	0.106 0.050 0.021 0.014*		
パセリ [施設](茎葉) 2007 年	2	30 WP	2	3 7 14	1.29 0.82 0.47	0.89 0.61 0.46		
トマト [施設](果実) 1994 年	2	32~45 SC	2	1 3 7	0.050 0.058 0.058	0.042 0.047 0.037		
ミニトマト [施設](果実) 2005 年	2	36~54 SC	2	1 3 7	0.19 0.195 0.156	0.18 0.188 0.154		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ビフェントリン		代謝物E	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なす [施設](果実) 1985、1993 年	2	30 WP	3	1 3 7	0.134 0.090 0.045	0.087 0.062 0.032		
	2	32～45 SC	3	1 3 7	0.145 0.160 0.081	0.140 0.107 0.062		
	2	60	3	1 3 7	0.031 0.049 0.025	0.017* 0.018* 0.012*		
きゅうり [施設](果実) 1985、1993 年	2	40 WP	2 2 2 3 3 3	1 3 7 1 3 7	0.108 0.063 0.033 0.108 0.072 0.033	0.058 0.037 0.022 0.067 0.046 0.026		
	2	51.3～54 SC	3	1 3 7	0.068 0.044 0.024	0.054 0.038 0.021		
	2	60	3	1 3 7	0.064 0.054 0.025	0.034 0.031 0.015		
すいか [施設](果実) 1985、1991 年	2	40 WP	4	1 3 7	0.005 0.006 0.006	0.004* 0.005* 0.005*		
	2	60	4	1 3 7	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
メロン [施設](果実) 1990、1992 年	2	50 WP	4	1 3 7	0.011 0.011 0.011	0.007* 0.008* 0.008*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
	2	60	4	1 3 7	<0.005 <0.005 0.005	<0.005 <0.005 0.005*		
みかん [施設・無袋] (果肉) 1985、1993、2003 年	2	40～100 WP	3	1 3 7 29 46 60	0.008 0.010 0.009 0.007 <0.005 <0.005	0.006* 0.006* 0.006* 0.005* 0.004* 0.004*		
	2	120 SC	3	1 3 7 30	0.02 0.02 0.01 <0.01	0.010* 0.010* 0.008* <0.008		
みかん [施設・無袋] (果皮) 1985、1993、2003 年	2	40～100 WP	3	1 3 7 29 46 60	2.80 3.39 2.70 0.803 0.620 0.811	1.59 1.63 1.35 0.590 0.547 0.594		
	2	120 SC	3	1 3 7 30	1.6 1.4 1.4 1.6	1.05 0.875 0.852 0.900		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ビフェントリン		代謝物E	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん [露地・無袋] (果実) 1988、2003 年	2	100 WP	3	30 45 58-59	0.135 0.132 0.177	0.122 0.104 0.130		
	2	120~144 SC	3	1 7 14 28	0.26 0.25 0.24 0.25	0.168 0.165 0.148 0.152		
なつみかん [露地・無袋] (果肉) 1988 年	2	100 WP	3	30 45 58-59	0.013 0.007 0.005	0.008* 0.006* 0.005*		
なつみかん [露地・無袋] (果皮) 1988 年	2	100 WP	3	30 45 58-59	0.639 0.546 0.788	0.451 0.392 0.524		
レモン [露地](果実) 1995 年	1	60 WP	3	7 14 21 30	0.186 0.191 0.169 0.174	0.180 0.187 0.166 0.168		
かぼす [露地・無袋] (果実) 1995、2003 年	1	100 WP	3	7 14 20 29	0.229 0.354 0.270 0.401	0.222 0.354 0.262 0.397		
	1	154 SC	3	1 7 14 30	0.29 0.24 0.19 0.09	0.29 0.24 0.18 0.09		
すだち [露地・無袋] (果実) 2003 年	1	120 SC	3 3 3 3	1 7 14 30	0.97 0.67 0.56 0.22	0.96 0.65 0.56 0.22		
りんご [露地・無袋] (果実) 1985、1989、 1995、2003 年	2	80~100 WP	2	7-8 14-15 21	0.109 0.119 0.086	0.068 0.064 0.042		
	4		3 ^a	30 44-45 58-60	0.066 0.059 0.058	0.050 0.042 0.041	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
	4	120~144 SC	2	1 3 7	0.44 0.53 0.46	0.232 0.253 0.218		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ビフェントリン		代謝物E	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご [露地・無袋] (果実、果梗を除去) 2014 年	1	108 SC	1	1 3 7 14	0.126 0.125 0.097 0.104	0.126 0.119 0.093 0.096		
	1	108 SC	1	1 3 7 14	0.110 0.079 0.066 0.064	0.109 0.075 0.062 0.059		
	1	120 SC	1	1 3 7 14	0.095 0.062 0.039 0.028	0.092 0.061 0.039 0.026		
りんご [露地・無袋] (果実、花おち、し ん及び果梗基部を 除去) 2014 年	1	108 SC	1	1 3 7 14	0.126 0.117 0.108 0.101	0.124 0.112 0.091 0.096		
	1	108 SC	1	1 3 7 14	0.110 0.069 0.088 0.061	0.107 0.066 0.086 0.058		
	1	120 SC	1	1 3 7 14	0.084 0.079 0.041 0.027	0.084 0.078 0.040 0.022		
りんご [露地・無袋] (果実、果梗を除去) 2015 年	1	108 SC	1	1 3 7 14 21	0.125 0.144 0.111 0.065 0.046	0.124 0.142 0.106 0.062 0.044		
	1	120 SC	1	1 3 7 14 21	0.174 0.127 0.092 0.113 0.079	0.164 0.124 0.090 0.109 0.076		
	1	116 SC	1	1 3 7 14 21	0.087 0.073 0.073 0.049 0.031	0.086 0.072 0.072 0.047 0.031		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ビフェントリン		代謝物E	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご [露地・無袋] (果実、花おち、し ん及び果梗基部を 除去) 2015 年	1	108 SC	1	1 3 7 14 21	0.109 0.114 0.106 0.064 0.054	0.108 0.114 0.098 0.062 0.053		
	1	120 SC	1	1 3 7 14 21	0.143 0.098 0.089 0.082 0.058	0.142 0.097 0.086 0.080 0.056		
	1	116 SC	1	1 3 7 14 21	0.080 0.085 0.072 0.043 0.025	0.080 0.084 0.070 0.042 0.024		
なし [露地・無袋] (果実) 1985、1995 年	2	70～140 WP	2 2 2 3 ^a 3 ^a 3 ^a	7 14 21 29-30 44-46 60	0.101 0.096 0.067 0.115 0.082 0.064	0.076 0.068 0.043 0.066 0.049 0.040		
なし [露地](果実) 2004 年	4	84～96 SC	2 2 2	1 3 7	0.200 0.150 0.157	0.143 0.114 0.112		
なし [露地・無袋] (果実、果梗を除去) 2015 年	1	108 SC	2	1 3 7 14 21	0.078 0.093 0.092 0.065 0.044	0.075 0.090 0.088 0.061 0.044		
	1	108 SC	2	1 3 7 14 21	0.169 0.197 0.143 0.072 0.066	0.168 0.193 0.141 0.065 0.060		
なし [露地・無袋] (果実、花おち、し ん及び果梗基部を 除去) 2015 年	1	108 SC	2	1 3 7 14 21	0.099 0.087 0.067 0.057 0.040	0.095 0.086 0.067 0.054 0.039		
	1	108 SC	2	1 3 7 14 21	0.154 0.175 0.130 0.082 0.053	0.152 0.175 0.124 0.074 0.050		
びわ [露地・有袋] (果肉) 1995 年	2	80 WP	1	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
びわ [露地・有袋] (果肉) 2006 年	2	96 SC	2	1 3 7 14	0.01 0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 <0.01 <0.01		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ビフェントリン		代謝物E	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも [露地・無袋] (果肉) 1989 年	2	80 WP	2	14 30 45	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
もも [露地・無袋] (果皮) 1989 年	2	80 WP	2	14 30 45	0.691 0.280 0.651	0.535 0.215 0.398		
もも [露地・無袋] (果肉) 2005 年	2	72~96 SC	2	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01		
もも [露地・無袋] (果皮) 2005 年	2	72~96 SC	2	1 3 7 14	0.82 1.50 0.82 0.70	0.82 1.47 0.80 0.66		
ネクタリン [露地] (果実) 2007 年	2	96 SC	2	1 3 7 14	0.29 0.38 0.47 0.29	0.28 0.38 0.47 0.28		
すもも [露地] (果実) 2006 年	2	120~168 SC	2	1 3 7 14	0.11 0.07 0.07 0.09	0.06 0.06 0.06 0.06		
うめ [露地・無袋] (果実) 2008 年	2	96SC	2	1 3 7 14	0.35 0.38 0.29 0.19	0.35 0.37 0.29 0.18		
おうとう [施設・雨よけ] (果実) 1995 年	2	90 WP	2	1 3 7 14 21 30	0.553 0.431 0.542 0.492 0.500 0.146	0.375 0.312 0.300 0.284 0.240 0.102		
おうとう [施設・無袋] (果実) 2007 年	2	120SC、 0.48SC/樹	2	1 3 7	0.75 0.81 0.52	0.74 0.80 0.52		
いちご [施設] (果実) 1985 年	2	40~50 WP ^a	1 1 1 2 2 2	1 3 7 1 3 7	0.221 0.243 0.119 0.340 0.253 0.217	0.144 0.142 0.081 0.226 0.162 0.126		
いちご [施設] (果実) 1994 年	2	20~60	1 1 2 2 2	1 3 1 3 7	0.084 0.077 0.057 0.058 0.047	0.066 0.064 0.050 0.046 0.038		
ハスカップ [露地・無袋] (果実) 1992 年	2	20~40 WP	1	21 28 35	0.027 0.023 0.018	0.012* 0.012* 0.017		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 回数 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ビフェントリン		代謝物E	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう [露地・無袋] (果実) 1988、1996 年	2	60 WP	2	14 30 45	0.757 0.448 0.508	0.512 0.266 0.240		
	2	36～54 SC	2	14 21 30	0.349 0.424 0.326	0.204 0.246 0.167		
ぶどう [露地・無袋] (果実) 2015 年	1	66.6 WP	1	14 28 42	0.032 0.023 0.016	0.028 0.022 0.014		
	1	66.6～ 67.6 WP	1	14 28 42	0.044 0.027 0.018	0.038 0.026 0.017		
ぶどう [露地・無袋] (果実) 2015 年	1	55.4 SC	1	14 28 42	0.106 0.090 0.071	0.104 0.090 0.071		
	1	60.0 SC	1	14 28 42	0.026 0.012 0.043	0.026 0.011 0.038		
ぶどう [施設・無袋] (果実) 2016 年	1	58.5 SC	1	14 28 42 56	0.067 0.045 0.029 0.019	0.066 0.044 0.028 0.018		
	1	69.1 SC	1	14 28 42 56	0.061 0.034 0.042 0.051	0.059 0.034 0.040 0.048		
ぶどう [施設・無袋] (果実) 2010 年	1	2.4 g/400m ³	2	1 3 7 14 21 28	0.17 0.19 0.18 0.18 0.19 0.22	0.16 0.19 0.18 0.18 0.18 0.21		
	1		2	1 3 7 14 21 28	0.12 0.11 0.14 0.12 0.09 0.09	0.12 0.10 0.14 0.12 0.09 0.09		
ぶどう [施設・無袋] (果実) 2013 年	1	72.0 SC + 2.4 g/400m ³	2	1 3 7 14	0.18 0.15 0.19 0.20	0.18 0.15 0.19 0.20		
	1	62.4 SC + 2.4 g/400m ³	2	1 3 7 14	0.23 0.22 0.20 0.28	0.23 0.22 0.19 0.27		
ぶどう [施設・無袋] (果実) 2015 年	1	2.4 g/400m ³	2	1 3 7	0.12 0.09 0.10	0.12 0.09 0.10		
	1		2	1 3 7	0.22 0.21 0.18	0.22 0.20 0.18		
かき [露地・無袋] (果実) 1988 年	2	100 WP	2	14-15 30 45	0.126 0.071 0.060	0.078 0.045 0.054		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ビフェントリン		代謝物E	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かき [露地・無袋] (果実) 2004 年	2	72 SC	2	3 7 14	0.130 0.121 0.117	0.16 0.118 0.112		
あけび [露地](果実全体) 2004 年	2	100 WP	2	6 ^a -7 14 20-21	0.09 0.08 0.09	0.07 0.07* 0.07		
キウイフルーツ [露地](果肉) 2009 年	2	90~96 SC	2	1 3 7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01		
キウイフルーツ [露地・無袋] (果皮) 2009 年	2	90~96 SC	2	1 3 7 14 21	2.59 2.33 2.62 1.99 1.70	2.56 2.22 2.52 1.96 1.70		
茶 [露地](荒茶) 1985、1987、2003 年	4	80 WP	2	13 ^a 14 21 28-30	18.3 5.18 5.81 0.783	17.8 5.15 5.58 0.779		
	2	48 SC	2	14 21	6.01 1.29	5.96 1.27		
茶 [露地](浸出液) 1985、1987、2003 年	4	80 WP	2	6-7 ^a 13 ^a 14 21 28-30	0.074 0.043 0.019 0.016 0.007	0.063 0.043 0.018 0.0015 0.006		
	2	48 SC	2	14 21	0.19 <0.05	0.19 <0.05		
ホップ [露地] (乾毬花) (蔓と葉を除く) 1997 年	2	100~140 WP	1 1 2	29 ^a -30 44 29 ^a -30	0.34 0.16 0.38	0.272 0.082 0.312		
小麦 [施設] (紙袋入玄麦) 2013 年	1	2.4 g/200 m ³	3	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
			3	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数

- ・ 剤型は、WP : 水和剤、SC : フロアブル剤、DG : 粉粒剤、無印 : くん煙とした。
- ・ 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、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・ 全てのデータが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。
- ・ 農薬の希釈倍数、使用回数又は使用時期 (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は、使用量、回数又は PHI に^aを付した。

○海外における作物残留試験成績

作物名 (分析部位)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ビフェントリン		代謝物E	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ブルーベリー (果実)	6	10 EC	5	1	1.61			
	4	10 WP	5	1	1.06			

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数

・ 剤型は、EC : 乳剤、WP : 水和剤とした。

<別紙 4：畜産物残留試験成績（ウシ）>

①乳汁、主要臓器及び組織（ビフェントリン）

試料		試料 採取日	残留値(μg/g) ^a					
			5 mg/kg 飼料 (1 倍量)		15 mg/kg 飼料 (3 倍量)		50 mg/kg 飼料 (10 倍量)	
			最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
乳汁		投与開始日	ND		ND		0.03	0.02
		投与 1 日	0.09	0.05	—	—	0.34	0.25
		投与 3 日	0.13	0.08	0.15	0.11	0.68	0.58
		投与 5 日	0.16	0.10	—	—	0.63	0.53
		投与 8 日	—	—	0.24	0.21	0.80	0.72
		投与 12 日	0.10	0.06	—	—	1.00	0.79
		投与 16 日	—	—	0.16	0.14	0.68	0.59
		投与 20 日	0.14	0.09	—	—	0.75	0.63
		投与 24 日	—	—	0.24	0.18	0.73	0.67
		投与 28 日	0.12	0.08	—	—	0.80	0.65
筋肉	内転筋	投与 29 日	(0.04)		(0.09)		0.23	
	胸筋		(0.06)		0.24		0.88	
	心筋		(0.06)		0.17		0.41	
肝臓			(0.02)		(0.03)		(0.09)	
腎臓			0.10		0.19		0.49	
脂肪	皮下		0.74		0.92		2.66	
	腹膜		1.67		2.25		5.71	

注) 0.5 mg/kg 飼料投与については、残留分析が実施されなかった。

—：分析せず

()：検出限界以上定量限界未満での推定値

②乳脂肪（ビフェントリン）

試料	試料採取日	最大残留値(μg/g)	
		5 mg/kg 飼料 (1 倍量)	50 mg/kg 飼料 (10 倍量)
乳脂肪	投与 3 日	1.00	9.8
	投与 8 日	1.60	10.3
	投与 16 日	1.20	10.3
	投与 24 日	1.20	9.50
	投与 28 日	0.62	10.6

③乳汁、主要臓器及び組織（代謝物）

群	試料		試料採取日	最大残留値(μg/g)	
				代謝物 K	代謝物 M
5 mg/kg 飼料 (1 倍量)	乳汁		投与 3、8、12、 16、24 及び 28 日	—	—
	筋肉	内転筋	投与終了日	—	—
		胸筋		ND	—
		心筋		ND	—
	肝臓			ND	ND
	腎臓			ND	ND
	脂肪	皮下		0.03	—
		腹膜		0.11	—
50 mg/kg 飼料 (10 倍量)	乳汁			投与 3、8、12、 16、24 及び 28 日	ND
	筋肉	内転筋	投与終了日	ND	ND
		胸筋		0.07	ND
		心筋		0.07	ND
	肝臓			(0.04)	0.05
	腎臓			0.11	0.14
	脂肪	皮下		0.36	ND
		腹膜		1.14	ND

0.5 mg/kg 飼料投与群については、残留分析が実施されなかった。

—：分析せず

ND：検出されず[検出限界：0.005 μg/g(乳汁)、0.01 μg/g(臓器及び組織)]

()：検出限界以上定量限界未満での推定値

＜別紙 5：推定摂取量＞

農畜産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
ばれいしょ	0.004	38.4	0.15	34.0	0.14	41.9	0.17	35.1	0.14
てんさい	0.017	32.5	0.55	27.7	0.47	41.1	7.00	33.2	0.56
だいこん(根)	0.014	33.0	0.46	11.4	0.16	20.6	0.29	45.7	0.64
だいこん(葉)	4.32	1.7	7.34	0.6	2.59	3.1	13.4	2.8	12.1
はくさい	0.062	17.7	1.10	5.1	0.32	16.6	1.03	21.6	1.34
キャベツ	0.025	24.1	0.60	11.6	0.29	19.0	0.48	23.8	0.60
ねぎ	0.106	9.4	1.00	3.7	0.39	6.8	0.72	10.7	1.13
パセリ	0.89	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09	0.2	0.18
トマト	0.188	32.1	6.03	19.0	3.57	32.0	6.02	36.6	6.88
なす	0.140	12.0	1.68	2.1	0.29	10.0	1.40	17.1	2.39
きゅうり	0.067	20.7	1.39	9.6	0.64	14.2	0.95	25.6	1.72
スイカ	0.005	7.6	0.04	5.5	0.03	14.4	0.95	11.3	0.06
メロン類	0.008	3.5	0.03	2.7	0.02	4.4	0.04	4.2	0.03
その他の野菜(エンサイ)	0.88	13.4	11.8	6.3	5.54	10.1	8.89	14.1	12.4
みかん	0.010	17.8	0.18	16.4	0.16	0.6	0.01	26.2	0.26
なつみかんの皮	0.524	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05
なつみかんの果実全体	0.96	1.3	0.22	0.7	0.12	4.8	0.81	2.1	0.35
レモン	0.96	0.5	0.09	0.1	0.02	0.2	0.04	0.6	0.11
オレンジ	0.96	7.0	6.72	14.6	14.0	12.5	12.0	4.2	4.03
グレープフルーツ	0.96	4.2	4.03	2.3	2.21	8.9	8.54	3.5	3.36
ライム	0.96	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
その他のかんきつ(すだち)	0.96	5.9	5.66	2.7	2.59	2.5	2.40	9.5	9.12
りんご	0.253	24.2	6.12	30.9	7.82	18.8	4.76	32.4	8.20
日本なし	0.193	6.4	1.24	3.4	0.66	9.1	1.76	7.8	1.51
西洋なし	0.193	0.6	0.12	0.2	0.04	0.1	0.02	0.5	0.10
びわ	0.01	0.5	0.01	0.3	0.00	1.9	0.02	0.4	0.00
ネクタリン	0.47	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05
すもも	0.06	1.1	0.07	0.7	0.04	0.6	0.036	1.1	0.07
うめ	0.37	1.4	0.52	0.3	0.11	0.6	0.22	1.8	0.67
おうとう	0.80	0.4	0.32	0.7	0.56	0.1	0.08	0.3	0.24

農畜産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1~6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
いちご	0.066	5.4	0.36	7.8	0.51	5.2	0.34	5.9	0.39
その他の ベリー類 (ハスカップ)	0.017	0.1	0.00	0.1	0.00	0.2	0.00	0.1	0.00
ぶどう	0.512	8.7	4.45	8.2	4.20	20.2	10.3	9.0	4.61
かき	0.16	9.9	1.58	1.7	0.27	3.9	0.62	18.2	2.91
その他果実 (あけび)	0.07	1.2	0.08	0.4	0.03	0.9	0.06	1.7	0.12
茶	0.19	6.6	1.25	1.0	0.19	3.7	0.70	9.4	1.79
ホップ	0.312	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
その他の スパイス (みかんの皮)	1.63	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16	0.2	0.33
牛・筋肉と 脂肪	0.38	15.3	5.81	9.7	3.69	20.9	7.94	9.9	3.76
牛・肝臓	0.02	0.1	0.00	0.0	0.00	1.4	0.03	0.0	0.00
牛・腎臓	0.10	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
牛・その他の 食用部位	0.10	0.5	0.05	0.0	0.00	3.4	0.34	0.4	0.04
豚・筋肉と脂 肪	0.38	42.0	16.0	33.4	12.7	43.2	16.4	30.6	11.6
豚・肝臓	0.02	0.1	0.00	0.5	0.01	0.0	0.00	0.1	0.00
豚・腎臓	0.10	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
豚・その他の 食用部位	0.10	0.6	0.06	0.3	0.03	0.1	0.01	0.4	0.04
その他の陸 棲哺乳類・筋 肉、脂肪、肝 臓、腎臓及び 食用部分	0.38	0.4	0.15	0.1	0.04	0.4	0.15	0.4	0.15
乳	0.08	264.1	21.1	332.0	26.6	364.5	29.2	216.0	17.3
合計			110		92.1		135		114

- ・農産物の残留値は、登録又は申請されている希釈倍数・使用時期・回数による各試験区の平均残留値の最大値を用いた（参照 別紙 3）。
- ・牛、豚及びその他の陸棲哺乳類の残留値は、飼料として利用される作物中のビフェントリンの残留値を考慮して、ウシの 5 mg/kg 飼料相当投与群におけるビフェントリンの平均残留値を用いた。摂取量は筋肉と脂肪の比率を 80%及び 20%とした。
- ・「ff」：平成 17～19 年の国民栄養調査（参照 98）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたビフェントリンの推定摂取量（μg/人/日）
- ・『トマト』及び『ミニトマト』については、残留値の高いミニトマトの値を用いた。
- ・『その他の野菜』については、エンサイの値を用いた。
- ・『なつみかんの果実全体』、『レモン』、『オレンジ』、『グレープフルーツ』、『ライム』、『その他のかんきつ類』については、すだちの値を用いた。
- ・『その他のベリー類果実』については、ハスカップの値を用いた。
- ・『茶』については、浸出液の値を用いた。

- ・小麦、大豆、いんげんまめ、もも及びキウイフルーツ（果肉）については、残留値が定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。
- ・鶏の筋肉と脂肪、肝臓、腎臓、その他食用部分及び卵については、残留値が定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

< 参照 >

- 1 農薬抄録ビフェントリン:エフエムシー・ケミカルズ株式会社、2005 年、一部公表
- 2 ラット血液中の動態: FMC 生物化学研究所、1986 年、未公表
- 3 胆管に挿管したラットを用いた代謝試験: FMC 生物化学研究所、1992 年、未公表
- 4 ラットを用いた吸収、排泄及び分布試験: FMC 生物化学研究所、1986 年、未公表
- 5 ラットを用いた吸収、排泄及び分布試験: Hazlton 研究所、Xenobiotic 研究所、1988 年、未公表
- 6 ラット排泄物中の代謝物の同定: FMC 生物化学研究所、1986 年、未公表
- 7 ラット排泄物中の代謝物の同定: FMC 生物化学研究所、1988 年、未公表
- 8 ラットを用いた代謝試験: FMC 生物化学研究所、1983 年、未公表
- 9 ラット体内における代謝試験: Huntingdon Research Centre、1986 年、未公表
- 10 ラットを用いたオートラジオグラフィ試験: Huntingdon Research Centre、1986 年、未公表
- 11 ラットにおける単回経口投与後の血漿中残留物の分析: FMC Corporation (米国)、1986 年
- 12 泌乳中のヤギにおける代謝試験: Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Inc.、1984 年、未公表
- 13 ヤギにおける代謝試験: FMC 生物化学研究所、2003 年、未公表
- 14 リンゴにおける代謝試験: FMC 生物化学研究所、1983 年、未公表
- 15 ワタにおける代謝試験: FMC 生物化学研究所、1986 年、未公表
- 16 トウモロコシにおける代謝試験: FMC 生物化学研究所、1987 年、未公表
- 17 好氣的条件下の土壌中における代謝・分解: FMC 生物化学研究所、1984 年、未公表
- 18 好氣的条件下の土壌中における代謝・分解: FMC 生物化学研究所、1984 年、未公表
- 19 好氣的条件下の土壌中における代謝・分解: FMC 生物化学研究所、1984 年、未公表
- 20 好氣的条件下の土壌中における代謝・分解: FMC 生物化学研究所、1984 年、未公表
- 21 嫌氣的条件下の土壌中における代謝・分解: FMC Corporation、1985 年、未公表

- 22 土壌表面および土壌中の光分解：FMC 生物化学研究所、1986 年、未公表
- 23 土壌中における吸脱着：FMC 生物化学研究所、1984 年、未公表
- 24 土壌中における脱着：（株）化学分析コンサルタント、2000 年、未公表
- 25 土壌中における移動：FMC 生物化学研究所、1984 年、未公表
- 26 加水分解性に関する試験：FMC 生物化学研究所、1983 年、未公表
- 27 水中での光分解性試験：FMC Corporation、1985 年、未公表
- 28 水中光分解性試験の予備検討試験：（株）化学分析コンサルタント、2000 年、未公表
- 29 ビフェントリンの土壌残留試験成績：エフエムシー・ケミカルズ（株）、2005 年、未公表
- 30 ビフェントリンの作物残留試験成績 1：（財）残留農薬研究所他、1985-2003 年、未公表
- 31 ビフェントリンの作物残留試験成績 2：（財）残留農薬研究所他、1985-2003 年、未公表
- 32 ビフェントリンの作物残留試験成績 3：（財）残留農薬研究所他、1985-2003 年、未公表
- 33 ビフェントリンの作物残留試験成績 4：（財）残留農薬研究所他、1990 年、未公表
- 34 生体機能に及ぼす影響に関する試験：松本歯科大学歯科薬理学教室、1986 年、未公表
- 35 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 36 ラットを用いた急性経口毒性試験：FMC 毒性研究所、1982 年、未公表
- 37 マウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：食品農医薬品安全性評価センター、1986 年、未公表
- 38 マウスを用いた急性経口毒性試験：FMC 毒性研究所、1983 年、未公表
- 39 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 40 ウサギを用いた急性経皮毒性試験：FMC 毒性研究所、1983 年、未公表
- 41 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc.、2003 年、未公表
- 42 4'-OH-ビフェントリンのラットを用いた急性経口試験（GLP 対応）：臨床医科学研究所、1989 年、未公表
- 43 ラットにおける急性神経毒性試験（GLP 対応）：FMC Corporation、1998 年、未公表
- 44 ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験：Huntingdon Research Centre、1984 年、未公表

- 45 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験：FMC 毒性研究所、1983 年、未公表
- 46 ウサギを用いた眼一次刺激性試験：FMC 毒性研究所、1983 年、未公表
- 47 モルモットを用いた皮膚感作性試験：FMC 毒性研究所、1983 年、未公表
- 48 モルモットを用いた皮膚感作性試験：RCC（スイス）、2003 年、未公表
- 49 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験：FMC 毒性研究所、1984 年、未公表
- 50 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：食品農医薬品安全評価センター、1986 年、未公表
- 51 イヌを用いたカプセル投与における 90 日間反復経口投与毒性試験：Hazleton laboratories America,Inc.、1984 年、未公表
- 52 ウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験：FMC 毒性研究所、1984 年、未公表
- 53 ラットを用いた亜急性神経毒性試験（GLP 対応）：FMC Corporation、19982 年、未公表
- 54 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験：Hazleton laboratories America,Inc.、1985 年、未公表
- 55 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性・発がん性併合試験：FMC 毒性研究所、1986 年、未公表
- 56 マウスを用いた混餌投与による発がん性試験：FMC 毒性研究所、1986 年、未公表
- 57 マウスを用いた混餌投与による発がん性試験（膀胱、肝臓および肺の病理組織標本の再評価）：FMC 毒性研究所、1991 年、未公表
- 58 化学的に誘導された平滑筋起源マウス膀胱腫瘍のホルマリン固定組織の透過型電子顕微鏡検査：南アラバマ大学、1988 年、未公表
- 59 マウス膀胱腫瘍のヒトへの関連について：ネブラスカ医科大学、1989 年、未公表
- 60 ラットを用いた繁殖毒性試験：FMC 毒性研究所、1986 年、未公表
- 61 ラットを用いた催奇形性試験：FMC 毒性研究所、1984 年、未公表
- 62 ラットにおける催奇形性試験：FMC Corporation Toxicology Laboratory、2001 年、未公表
- 63 ウサギを用いた催奇形性試験：FMC 毒性研究所、1984 年、未公表
- 64 ラットを用いた飼料混入投与による発達神経毒性試験：WIL Research Laboratories. LLC：2006 年、未公表
- 65 枯葉菌胞子を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：食品農医薬品安全性評価センター、1985 年、未公表
- 66 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：食品農医薬品安全性評価

- センター、1985 年、未公表
- 67 細菌を用いる復帰突然変異試験：Microbiological Associates、1983 年、未公表
- 68 マウスのリンパ腫由来 L5178Y TK+/-細胞を用いた in vitro 細胞遺伝学的試験：Microbiological Associates、1983 年、未公表
- 69 マウスのリンパ腫由来 L5178Y 細胞を用いた 6-チオグアニン耐性を指標とする彷徨変異試験：Microbiological Associates、1986 年、未公表
- 70 チャイニーズハムスター卵巣由来の CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異性試験：Microbiological Associates、1984 年、未公表
- 71 チャイニーズハムスターの卵巣細胞株を用いた in vitro 染色体異常試験：Microbiological Associates、1984 年、未公表
- 72 ビフェリントンのラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験：Microbiological Associates、1983 年、未公表
- 73 ビフェリントンのラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験：Microbiological Associates、1983 年、未公表
- 74 キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いた伴性劣性致死試験：Litton Bionetics Inc.、1984 年、未公表
- 75 ラットを用いた in vivo での細胞遺伝学的試験：Microbiological Associates、1983 年、未公表
- 76 4'-OH ビフェントリンの細胞を用いた復帰変異試験 (Ames test) (GLP 対応)：食品農医薬品安全性評価センター、1989 年、未公表
- 77 4'-OH ビフェントリンの枯草菌胞子を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応)：食品農医薬品安全性評価センター、1989 年、未公表
- 78 マウス胎児細胞 BALB/3T3 を用いた形態学的形質転換試験：Microbiological Associates、1983 年、未公表
- 79 食品健康影響評価について (平成 17 年 7 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0725002 号)
- 80 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 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 81 食品健康影響評価について (平成 16 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718013 号)
- 82 ビフェントリンの食品健康影響評価に係る追加資料要求について：追加資料要求事項に対する回答書：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、2006 年、未公表
- 83 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 19 年 5 月 10 日付け府食第 459 号)
- 84 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 19 年 12 月 28 日付け平成 19 年厚生労働省告示第 433 号)

- 85 食品健康影響評価について（平成 21 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安第 0120005 号）
- 86 農薬抄録ビフェントリン：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、2009 年、一部公表
- 87 ビフェントリンの作物残留試験成績：エフエムシー・ケミカルズ株式会社 2005-2006 年、未公表
- 88 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 6 月 25 日付け府食第 613 号）
- 89 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 22 年 12 月 13 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 417 号）
- 90 食品健康影響評価について（平成 22 年 8 月 11 日付け厚生労働省発食安 0811 第 9 号）
- 91 農薬抄録ビフェントリン：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、2009 年、一部公表
- 92 ビフェントリンの作物残留試験成績：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、2010 年、未公表
- 93 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 6 月 16 日付け府食第 495 号）
- 94 食品健康影響評価について（平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 5 号）
- 95 ビフェントリンのブルーベリーに関するインポートトレランス申請（添付資料）：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、未公表
- 96 農薬抄録ビフェントリン：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、2012 年、一部公表
- 97 ビフェントリンの作物残留試験成績：エフエムシー・ケミカルズ株式会社 2012 年、未公表
- 98 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
- 99 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 24 年 8 月 20 日付け平成 24 年厚生労働省告示第 484 号）
- 100 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 11 月 12 日付け府食第 988 号）
- 101 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 6 号）
- 102 農薬抄録ビフェントリン：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、2013 年、一部公表
- 103 ビフェントリンの作物残留試験成績：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、2010-2011 年、未公表

- 104 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 25 年 7 月 29 日付け府食第 618 号）
- 105 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 26 年 4 月 24 日付け平成 26 年厚生労働省告示第 225 号）
- 106 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 26 年 10 月 3 日付け厚生労働省告示第 390 号）
- 107 食品健康影響評価について（平成 30 年 8 月 8 日付け厚生労働省発生食 0808 第 11 号）
- 108 農薬抄録ビフェントリン（殺虫剤）：平成 29 年 10 月 31 日改訂：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、2012 年、一部公表
- 109 ¹⁴CFMC54800 投与山羊における組織及び乳汁の分析:FMC Corporation（米国）、1986 年、未公表
- 110 産卵鶏における ¹⁴CFMC54800 の代謝試験（GLP 対応）：FMC Corporation（米国）、1986 年、未公表
- 111 残留の特性：家畜 産卵鶏における FMC54800 の代謝-肝臓における抽出可能な残留代謝物の特性（GLP 対応）：FMC Corporation（米国）、1987 年、未公表
- 112 残留の特性：家畜 産卵鶏における FMC54800 の代謝；内転筋、腹部脂肪及び卵黄における残留の特性（GLP 対応）：FMC Corporation（米国）、1987 年、未公表
- 113 残留の特性：家畜 産卵鶏における FMC54800 の代謝及び肝臓における非抽出性代謝物の特性（GLP 対応）：FMC Corporation（米国）、1987 年、未公表
- 114 飼料を経由した FMC54800 の牛乳及び組織への移行：FMC Corporation（米国）、1984 年、未公表
- 115 乳牛の乳脂肪におけるビフェントリンの残留量（GLP 対応）：FMC Corporation（米国）、1987 年、未公表
- 116 ビフェントリン給餌乳牛の乳汁および組織におけるビフェニルアルコール及びビフェニル酸の残留量（GLP 対応）：FMC Corporation（米国）、1987 年、未公表
- 117 ビフェントリンを給餌した乳牛の脂肪における 4'-ヒドロキシ-ビフェントリンの残留量（GLP 対応）：FMC Corporation（米国）、1991 年、未公表
- 118 家禽の混餌投与試験における卵中のビフェントリン脂溶性抱合体の残留量：FMC Corporation（米国）、1987 年、未公表
- 119 家禽の給餌投与試験における卵中のビフェントリン残留量（GLP 対応）：FMC Corporation（米国）、1987 年、未公表
- 120 ビフェントリンの家禽類における給餌投与試験による組織中のビフェン

- トリン及び総ビフェニルアルコールの残留量（GLP 対応）：FMC Corporation（米国）、1987 年、未公表
- 121 JMPR①：Pesticide residues in food 2009. Evaluations Part II Toxicological evaluations. Bifenthrin、3-52(2009)
- 122 JMPR②：Pesticide residues in food 2009 Report(2009)
- 123 EFSA：Conclusion on the peer review of pesticide of the pesticide risk assessment of the active substance bifenthrin. EFSA Journal 9(5): 2159(2011)
- 124 EPA①：Federal Register：”Bifenthrin” Vol.77, No.179：56782～56791(2012)
- 125 EPA②：Bifenthrin: Human Health Draft Risk Assessment for Registration Review, and Section 3 Risk Assessment(2017)

ピフェントリンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）

1. 実施期間 平成31年1月30日～平成31年2月28日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 2通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬専門調査会の回答
【意見1】 資料は整理され良く理解できましたが、以下の質問があります 1. 当物質は昆虫の神経系に作用し殺虫作用せしめるという殺虫剤であるであれば、哺乳動物をもちいた初期発生毒性由来するであろう、乳児・幼児における行動や末梢神経系への影響など観察記載がなされてしかるべきかと感じました。 2. 当物質の乳児・幼児への行動などの影響から ADI 値等の毒性値はどのようなになるのか、教えて下さい。	【意見1について】 乳児・幼児への影響は、ラットを用いた2世代繁殖試験及び発達神経毒性試験において評価されています。 ラットを用いた2世代繁殖試験〔評価書12.(1)〕では、児動物に臓器重量変化以外の影響は認められませんでした。また、ラットを用いた発達神経毒性試験〔評価書12.(5)〕では、振戦、聴覚性驚愕反応の変化等が認められましたが、本試験における児動物の無毒性量3.6 mg/kg体重/日が得られています。 食品安全委員会農薬専門調査会は今回、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた発生毒性試験①〔評価書12.(2)〕の1.0 mg/kg体重/日であったことから、これを安全係数100で除した0.01 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定しました。 ADI等に基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、本剤の食品を介した安全性は、乳児・幼児への影響も含めて担保され则认为します。
【意見2-1】 ADI 0.01 mg/kg 体重/日と設定した資料を公表すべきである。 【理由1】 『マウスの発がん性試験において、雄	【意見2-1について】 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会で審議された剤のうち、公開で審議された農薬の審議資料（農薬抄録等）は食品安全委員会農薬専門調査会幹事会終

の膀胱で平滑筋肉腫（粘膜下腫瘍）の発生率が有意に増加したが、その後の検索により粘膜下間葉系腫瘍と診断されている腫瘍であった。これはヒトを含めたほかの動物種での発生は報告されていないため、ビフェントリンはヒトに対して発がん性を有する可能性は極めて低いと考えられた。』とされているが、参照とする資料は、いずれも未公表である。。

【理由 2】

『児動物で聴覚性驚愕反応の変化等が認められた』とあるが、参照 64 のラットを用いた飼料混入投与による発達神経毒性試験が未公表で、試験内容が検討できない。

【意見 2-2】

ARfD 0.05 mg/kg 体重に反対である。もっと、低値への見直しを求める

【理由】

イヌの 90 日間亜急性毒性試験での NOAEL が雄で 5.0 mg/kg 体重/日)ことを根拠にして、ARfD を設定したが、JMPR はラット発生毒性試験の無毒性量 1.0 mg/kg 体重/日とラット急性自発運動量影響試験の 1.28 mg/kg 体重を根拠に 0.01 mg/kg 体重とし、EFSA は、ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験の無毒性量 2.9 mg/kg 体重/日を根拠に 0.03 mg/kg 体重としている。

EPA は、ラットの単回急性自発運動量影響試験から得た BMDL1SD 3.1

了後に食品安全委員会事務局内において閲覧可能となっており、ビフェントリンについても閲覧できます。

なお、当該審議資料について、公にすることにより試験成績所有者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害する恐れのある部分については、これまでと同様、非公開としております。

【意見2-2について】

食品安全委員会農薬専門調査会は、ビフェントリ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、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [評価書10.(3)] の 5.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定しました。

・理由について

JMPR及びEPAがARfD (aRfD) の設定根拠としているラットを用いた急性自発運動量影響試験について、公表文献であり実施された試験項目が農林水産省の定めたテストガイドラインに則していないことから、ARfD設定の検討に用いませんでした。

また、安全係数につきましては、人種、健康、生活状況、年齢等のあらゆるヒトの個人差を考慮したものであるため、子供への影響についても、安全係数の中で考慮されていると考えます。今回設定し

mg/kg 体重を根拠に cRfD を 0.031 mg/kg 体重とした。また、6 歳以下への影響が大として、ここでは、安全係数だけでなく、FQPA 安全係数 3 で除して、aRfD (6 歳未満) を 0.010 mg/kg 体重としている。 以上	た ARfD 等に基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、食品を介した安全性は担保されるものと考えます。
--	--

※頂いたものをそのまま掲載しています。