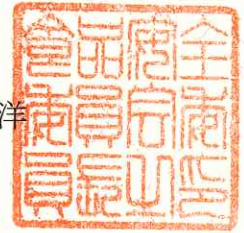




府 食 第 5 6 4 号
平成 30 年 9 月 4 日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 30 年 4 月 18 日付け厚生労働省発生食 0418 第 28 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ナゼートに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ビフェナゼートの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.1 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

ビフェナゼート (第5版)

2018年9月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	6
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要 約.....	11
 I. 評価対象農薬の概要.....	 12
1. 用途.....	12
2. 有効成分の一般名.....	12
3. 化学名.....	12
4. 分子式.....	12
5. 分子量.....	12
6. 構造式.....	12
7. 開発の経緯.....	12
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 14
1. 動物体内運命試験.....	14
(1) ラット①.....	14
(2) ラット②.....	18
(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.....	19
(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...	19
(5) ヤギ.....	21
(6) ニワトリ.....	22
2. 植物体内運命試験.....	23
(1) みかん ([phe- ¹⁴ C] ビフェナゼート).....	23
(2) みかん ([phe- ¹⁴ C] ビフェナゼート及び[car- ¹⁴ C] ビフェナゼート).....	23
(3) オレンジ.....	24
(4) りんご.....	24
(5) なす.....	25
(6) とうもろこし.....	25
(7) はつかだいこん.....	26
(8) わた.....	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.....	29
(3) 好氣的土壌中運命試験③.....	29
(4) 嫌氣的湛水底質中運命試験.....	30

(5) 土壌吸脱着試験 (分解物 D)	30
(6) 土壌カラムリーチング試験	31
4. 水中運命試験	31
(1) 加水分解試験①	31
(2) 加水分解試験②	31
(3) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水)	31
(4) 水中光分解試験 (pH 5 滅菌緩衝液)	32
(5) 水中光分解試験 (自然水及び pH 7 滅菌緩衝液)	32
(6) 水中光分解試験 (分解物 B)	33
5. 土壌残留試験	33
6. 作物残留試験	34
(1) 作物残留試験	34
(2) 推定摂取量	34
7. 一般薬理試験	34
8. 急性毒性試験	36
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	37
10. 亜急性毒性試験	37
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	37
(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)	38
(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	39
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	40
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	40
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	41
12. 生殖発生毒性試験	41
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①	41
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②	42
(3) 発生毒性試験 (ラット)	42
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	43
13. 遺伝毒性試験	43
14. その他の試験	45
(1) ハイニンツ小体確認試験	45
(2) 貧血確認試験	45
III. 食品健康影響評価	46
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	53

▪ 別紙 2 : 検査値等略称	54
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績（国内）	55
▪ 別紙 4 : 作物残留試験成績（海外）	58
▪ 別紙 5 : 推定摂取量	59
▪ 参照	60

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 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：イチゴ及びイチジク）
- 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1～64）
- 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日まで 国民からの意見・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65）
- 2005年 9月 16日 残留農薬基準告示（参照66）

－第2版関係－

- 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67～69）
- 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70）
- 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71）
- 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日まで 国民からの意見・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72）
- 2007年 4月 26日 残留農薬基準告示（参照73）

－第3版関係－

- 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 74～76）
- 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 77）
- 2008 年 6 月 30 日 残留農薬基準告示（参照 78）

－第 4 版関係－

- 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 79～86）
- 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
- 2012 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
- 2012 年 10 月 15 日 第 449 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 87）
- 2014 年 3 月 10 日 残留農薬基準告示（参照 88）

－第 5 版関係－

- 2018 年 2 月 8 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：アスパラガス）
- 2018 年 4 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（厚生労働省発生食 0418 第 28 号）、関係書類の接受（参照 89～92）
- 2018 年 4 月 24 日 第 694 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2018 年 6 月 27 日 第 53 回農薬専門調査会評価第四部会
- 2018 年 7 月 12 日 第 161 回農薬専門調査会幹事会
- 2018 年 7 月 24 日 第 706 回食品安全委員会（報告）
- 2018 年 7 月 25 日 から 8 月 23 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2018 年 8 月 29 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
- 2018 年 9 月 4 日 第 710 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<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 日まで)	(2015 年 6 月 30 日まで)	(2018 年 6 月 30 日まで)
小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理)	吉田 緑
野村一正	三森国敏 (委員長代理)	山本茂貴
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 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

出川雅邦

山崎浩史

太田敏博

長尾哲二

山手丈至

大谷 浩

中澤憲一

與語靖洋

小澤正吾

納屋聖人

吉田 緑

小林裕子

成瀬一郎***

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）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

(2014 年 3 月 31 日まで)

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田 清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田 緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	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）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

*：2013年9月30日まで

**：2013年10月1日から

（2018年4月1日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	

・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）	桑形麻樹子	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 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

＜第 161 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

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、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（アスパラガス）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（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（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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の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）と設定した。

また、ビフェナゼート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、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量10 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0.1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：ビフェナゼート

英名：bifenazate（ISO 名）

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No.149877-41-8)

和名：1-メチルエチル=2-(4-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)

-ヒドラジンカルボキシラート

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

-hydrazinecarboxylate

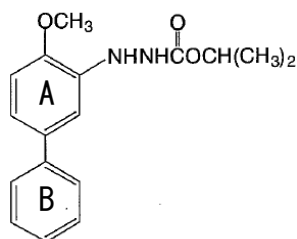
4. 分子式

$C_{17}H_{20}N_2O_3$

5. 分子量

300.36

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

ビフェナゼートは、米国、オーストラリア、韓国、アルゼンチン、チリ等で、果樹類、野菜類等に登録されており、我が国では2000年8月17日に果実、野菜、茶等を対象に初めて登録された。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：アスパラガス）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}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ビフェナゼート」という。）、ヒドラジンカルボン酸エステル部分のカルボニル基炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]ビフェナゼート」という。）、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}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]B」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）からビフェナゼートの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

（1）ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- ^{14}C]ビフェナゼートを 10 mg/kg 体重（以下〔1. (1) 及び (2)〕において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下〔1. (1) 及び (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 2）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	10		1,000	
性別	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

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、尿、ケージ洗浄液及びカーカス¹中の放射能の合計から、吸収率は低用量投与群で 84.8%～88.2%、高用量投与群で 24.8%～31.7%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- ^{14}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

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。）。

低用量で 14 日間反復経口投与後[phe-¹⁴C]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 2、80）

表 2 単回投与における主要組織の残留放射能濃度（µg/g）

投与条件		T _{max} 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 0.421 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 2 匹）に[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを高用量で単回強制経口投与し、脾臓、血液、血漿、血球及び肝臓中の濃度が測定された。

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）、脾臓並びに投与 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 及び 30 日後にはそれぞれ 36 及び 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、血漿及び血球で検出限界未満に減少した。（参照 3）

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並びに胆汁中排泄試験[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。

単回投与後の尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 3 に、反復投与後 24 時間の尿及び糞中における代謝物は表 4 に示されている。

反復投与後の糞中（アセトニトリル抽出液）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。

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 2、80）

表 3 単回投与後の尿、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 mg/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(ND)

ND：検出されず

表 4 反復投与後 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)

ND：検出されず

b. 血漿、赤血球及び脾臓中代謝物

SD ラット（一群雄 4 匹、雌 3～4 匹）に[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを低用量又は 200 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、血漿、赤血球及び脾臓中の代謝物が分析された。

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投与 4 時間後に 5.7～8.9、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投与 6 時間後に 45～68、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は表 5 に示されている。

表 5 血漿、赤血球及び脾臓中における放射能分布（%TRR）

投与量	10 mg/kg 体重（投与 4 時間後）			200 mg/kg 体重（投与 6 時間後）		
試料	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

ND：検出されず —：該当なし

血漿中の中性水画分について酵素分解処理したところ、10 及び 200 mg/kg 体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 として遊離したことから、血漿中代謝物の多くが E のグルクロン酸/硫酸抱合体であると考えられた。

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%TRR～32%TRR、抽出残渣に 27%TRR～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/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、赤血球成分に強固に結合していると考えられた。

また、[phe-¹⁴C]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ため、SD ラット（雄 2 匹）に[car-¹⁴C]ビフェナゼートを 200 mg/kg 体重で投与し 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、水画分に 4.8%TRR、残渣に 4.1%TRR 認められた。

[phe-¹⁴C]ビフェナゼート投与後の水画分及び抽出残渣比率（それぞれ約 30%）が[car-¹⁴C]ビフェナゼート投与後よりも高いことから、[phe-¹⁴C]ビフェナゼート投与後の赤血球中水画分及び抽出残渣中代謝物は、カルボニル部位を有しないビフェニル代謝物に由来するものと考えられた。（参照 4、5）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]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[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを低用量で反復投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

単回投与及び反復投与いずれにおいても主に糞中に排泄された。排泄は速やかで、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 75%、投与後 48 時間以内に糞中排泄放射能の約 90%が排泄された。（参照 2、80）

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			
投与量	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

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-¹⁴C]ビフェ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。

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 2）

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
胆汁	73.6	68.6	25.7	20.7
尿	11.3	10.6	3.36	1.42
糞	7.35	7.94	56.7	64.2
ケージ洗液	1.94	4.17	1.68	1.63
カーカス	1.39	1.41	1.00	1.10

（2）ラット②

SD ラットに[car-¹⁴C]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し、動物体内運命試験が実施された。

投与 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 µg/g、高用量投与群で 4.2 µg/g であり最も高かったが、他の組織での残留濃度は低く、組織残留性は認められなかった。

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

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

カルボニル部分は代謝分解により CO₂ となり、呼気中に排泄されると考えられた。(参照 6)

(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 7)

(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-¹⁴C]ビフェナゼート又は[phe-¹⁴C]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、肝臓及び脾臓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と考えられた。ビフェナゼートは、①N-抱合化又は B 環 4 位の水酸化による X の生成に続く抱合体形成後、胆汁を介し糞中へ排泄、②アゾ化による B の生成を経た 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と考えられた。

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と考えられた。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 8）

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

投与化合物		ビフェナゼート	代謝物 B
血漿中濃度推移	T _{max} (hr)	5.77	5.81
	C _{max} (µg/g)	6.96	13.2
	T _{1/2} (hr)	6.52	7.23
	AUC(hr・µg/g)	122	240
組織分布	6 hr 後 (µg/g)	血漿(8.32)、肝臓(6.55)、血液(6.23)、副腎(3.61)、腎臓(3.51)、脂肪(2.75)、肺(2.59)、その他(1.7 未満)	
	72 hr 後 (µg/g)	肝臓(0.72)、腎臓(0.34)、肺(0.18)、血液(0.17)、その他(0.1 未満)	肝臓(0.28)、副腎(0.25)、腎臓(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) 0～72 hr	62.8	44.3
	尿中(%TAR) 0～72 hr	28.8	46.8
	胆汁中(%TAR) 0～24 hr	55.4	22.9

／：該当なし

(5) ヤギ

泌乳期ヤギ（品種：Capra hircus、一群雌 1 匹）に[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを

飼料中濃度 10 mg/kg 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。

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。組織及び臓器中放射能濃度は肝臓 (1.77 µg/g) で高く、ほかに腎臓で 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。

乳汁及び各組織中の代謝物は表 9 に示されている。

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 81)

表 9 乳汁及び各組織中の代謝物

試料	総残留放射能 (µg/g)	ビフェナゼート (%TRR)	代謝物 (%TRR)
乳汁	0.032～0.047	0.54 ^a	U(38.2～40.7) ^b 、B(8.16) ^a 、D(3.58) ^a 、E(1.61) ^a
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) ^d 、E(3.30)、D/B(1.87)

ND : 検出されず ^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 は 11.1%TRR 以上、Ab は 1.60%TRR 以上。

(6) ニワトリ

産卵鶏 (品種 : 白色レグホン、一群雌 10 羽) に[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを飼料中濃度 10 mg/kg 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 µg/g であった。試験終了時に採取した卵では、卵黄で 0.025 µg/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 82)

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)

ND：検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) みかん ([phe- ^{14}C] ビフェナゼート)

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

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 41%TRR、果肉で 4.1%TRR、表面洗浄液に 55%TRR であった。果皮及び表面洗浄液で未変化のビフェナゼートが 50%TRR (0.14 mg/kg)、代謝物として B、C、D 及び H がいずれも 2.6%TRR 未満、果皮で水溶性物質が 3.3%TRR 認められた。果肉では未変化のビフェナゼートが 0.42%TRR (0.001 mg/kg)、水溶性物質が 2.6%TRR 認められたほか、代謝物はほとんど認められなかった (0.01%TRR 以下)。

84 日後のみかん葉の残留放射能濃度は 16.5 mg/kg で、そのうち表面洗浄液に 71%TRR 認められ、みかん葉に処理された[phe- ^{14}C]ビフェナゼートの浸透移行速度は果実より遅かった。葉における代謝は果実中と同様であり、葉及び表面洗浄液でビフェナゼートが 55%TRR (9.15 mg/kg)、代謝物として B、C、D 及び H が認められたが、いずれも 3.4%TRR 未満であった。(参照 9)

(2) みかん ([phe- ^{14}C] ビフェナゼート及び[car- ^{14}C] ビフェナゼート)

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

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、ビフェニル部分のみを有する代謝物 D が微量検出された。ヒドラジンカルボン酸エステル部分のみの代謝物は認められなかった。(参照 5、10)

表 11 各試料中における放射能分布 (%TAR)

標識体		[phe- ¹⁴ C]ビフェナゼート	[car- ¹⁴ C]ビフェナゼート
表面洗浄液		76	81
果皮		18	9.5
果肉		<0.1	<0.1
表面洗浄液 及び果皮中	ビフェナゼート	68	66
	代謝物	B(2.0)、D(<0.1)	B(1.6)、D(<0.1)

(3) オレンジ

オレンジ樹（品種：バレンシアオレンジ種）の4回目結実期に[phe-¹⁴C]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）となるように散布処理し、処理0、43、184、274及び442日後に成熟果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

43日後の成熟オレンジ果実の残留放射能濃度は通常施用区で0.35 mg/kg、過剰施用区で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、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、果皮と表面洗浄液での含量として未変化のビフェナゼートが74.2%TRR（0.26 mg/kg）、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（果汁）では未変化のビフェナゼートのみが認められ、0.2%TRR（0.001 mg/kg）及び0.7%TRR（0.003 mg/kg）であった。過剰施用区についても、通常施用区と同様の傾向が認められた。（参照 11）

(4) りんご

移植9年後のりんご樹（品種：Granny Smith）に[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを420 g ai/ha（通常施用区）及び2,240 g ai/ha（過剰施用区）となるように散布処理し、処理0、31及び101日後に果実及び葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

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

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)

※果実全体の残留放射能濃度は0.088 mg/kg（2本の果樹から得られた値の平均値）

101 日後の通常施用区の葉では、総残留放射能が 9.3 mg/kg であり、未変化のビフェナゼート及び代謝物 B が認められた。

過剰施用区でも、残留放射能及びその内容については通常施用区と同様の傾向が認められたが、全果実中から微量代謝物として I が 0.3%TRR (0.001 mg/kg) 認められた。(参照 12)

(5) なす

①なす幼植物における植物体内運命試験

6 葉期のなす(品種：千両 2 号)に[phe-¹⁴C]ビフェナゼートの 200 µg/mL アセトニトリル溶液 100 µL を、第 4 葉の表側に処理し、処理 3、7 及び 14 日後に処理葉、処理葉より上部、処理葉より下部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

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れ 6.0%TRR 及び 11.7%TRR 認められた。また、処理葉以外の合計で 1.0%TRR であったことから、処理葉からそれ以外の植物体へ移行するビフェナゼート及び代謝物の量は極めて少ないと考えられた。

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、いずれも 6%TRR 未満であった。(参照 13)

②土壌処理後のなすへの吸収、移行及び代謝

なす(品種：千両 2 号)に[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを 1,000 g ai/ha となるようにポットの土壌表面に灌注処理し、処理 7、14、21 及び 28 日後に果実、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 0.0053 mg/kg、葉及び茎で 0.052 mg/kg、花で 0.0129 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、なす採取後の土壌中残留放射能は 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。抽出液で未変化のビフェナゼート並びに代謝物 B、D、E 及び H が認められた。(参照 14)

(6) とうもろこし

とうもろこし(品種：Hybrid N8214)の生育期に[phe-¹⁴C]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。

茎葉及び穀粒で代謝物 B (生育期茎葉・過剰処理区で 11.8%TRR、7.74 mg/kg、完熟期茎葉・過剰処理区で 10.0%TRR、0.310 mg/kg)、I (生育期茎葉・過剰処理区で 13.0%TRR、8.47 mg/kg、完熟期茎葉・過剰処理区で 14.3%TRR、0.442 mg/kg) 及び U (完熟期茎葉・通常処理区で 11.8%TRR、0.058 mg/kg) が 10%TRR を超えて認められたほか、茎葉で C、D、E、J、K 及び L が認められた。穀粒で過剰処理区で U が 1.44%TRR 認められた。(参照 83)

表 13 各試料中の残留放射能分布

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 ^a	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

はつかだいこん (品種 : French Breakfast) の成熟期に[phe-¹⁴C]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。) 又は 2,240 g ai/ha (以下 [2. (7)] において「過剰処理」という。) で散布処理し、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 に、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。(参照 84)

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

わた (品種 : Maxxa) の開花後期から蒴果形成初期に[phe-¹⁴C]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。) 又は 2,240 g ai/ha (以下 [2. (8)] において「過剰処理」という。) で散布処理し、処理直後に葉、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%TRR～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²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%TRR～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。(参照 85)

² 葉、葉柄、がく、未開花の未成熟綿花をいう。

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 ^a	32.2		74.9	
全粒種子	全体 ^a	0.067		0.147	
種子（有毛）	全体 ^b	0.075		0.125	
	抽出画分 ^c	0.026	34.8	0.046	37.2
	非抽出画分 ^c	0.049	65.2	0.079	62.8
ジントラッシュ	全体 ^a	0.410		0.838	
	抽出画分 ^c	0.317	77.2	0.685	81.8
	非抽出画分 ^c	0.150	36.6	0.288	34.4

／：該当なし

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

ビフェナゼートの植物における主要代謝経路としては、①ヒドラジン部位の酸化による代謝物 B 及び C の生成、②代謝物 B の加水分解による代謝物 D の生成及び代謝物 D の水酸化による代謝物 H の生成、③これらの極性代謝物への代謝であり、ほかに代謝物 D の脱メチルによる代謝物 E の生成及び代謝物 E の硫酸抱合による代謝物 U の生成が考えられた。

3. 土壤中運命試験

（1）好氣的土壤中運命試験①

滅菌又は非滅菌の軽埴土（静岡）に [phe-¹⁴C]ビフェナゼートを、約 0.4 mg/kg 乾土となるように均一に混和し、25℃の暗条件下で 28 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

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

非滅菌土壌において未変化のビフェナゼートは処理直後で 85.0%TAR であり、0.5 時間後には 8.4%TAR に減少した。ビフェナゼートの分解に伴い、分解物 B が急速に増加し、0.5 時間後には最大（77.7%TAR）に達した後、急速に分解し、28 日後には 1.2%TAR となった。分解物 D、H 及び J が 1 日後に最大（22.8%TAR、7.9%TAR 及び 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 に減少した。土壌から発生する放射性気体については、28 日後までに CO₂ として 17.1%TAR 認められた。

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、ビフェナゼートと分解物 B の合計で 8.6 時間、分解物 B で 8.0 時間、分解物 D で 5.2 日であった。

滅菌土壌において、抽出可能画分は添加直後の 102%TAR から 14 日後には

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

滅菌土壌において、未変化のビフェナゼートは処理直後で 93.8%**TAR** であり、0.5 時間後には 20.7%**TAR** に減少した。ビフェナゼートの分解に伴い、分解物 **B** が急速に増加し、処理直後の 4.6%**TAR** から 0.5 時間後には最大 (73.5%**TAR**) に達した後、速やかに分解し、14 日後には 34.6%**TAR** となった。非滅菌土壌と分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、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は認められなかった。

ビフェナゼートは主に非生物的な反応により分解物 **B** に酸化され、次いで主に生物的な反応により分解物 **D** に分解され、**H** や **J** を生成し、これらのビフェニル基を有する主要分解物はさらに微生物によって分解され、最終的に CO_2 に無機化されるか、腐植物質中に取り込まれるか又は腐植物質自体に代謝されて結合性残留物となると考えられた。(参照 15)

(2) 好氣的土壌中運命試験②

砂壤土 (米国) に [**phe- ^{14}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混和し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下で 28 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

未変化のビフェナゼートは処理直後で 93.2%**TAR** であり、0.5 時間後には 2.8%**TAR** に減少した。ビフェナゼートの分解に伴い分解物 **B** が急速に増加し、0.5 時間後に最大 (92%**TAR**) に達した後、急速に分解し、28 日後には 2.8%**TAR** となった。土壌から発生する放射性気体については、28 日後までに CO_2 として 1.1%**TAR** が認められた。

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** で 60 日であった。

ビフェナゼートは分解物 **B** に酸化された後、芳香族ラジカル中間体に分解し、分解物 **D** を生成するほか、腐植物質に取り込まれて結合性残留物を生成すると考えられた。(参照 16)

(3) 好氣的土壌中運命試験③

埴壤土 (岩手) に [**car- ^{14}C**] ビフェナゼートを 1.2 mg/kg 乾土となるように均一に混和し、 25°C の暗条件下で 144 時間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

未変化の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 時間後で 1%**TAR** 未満に減少した。5%**TAR** を超えて生成した分解物は **B** のみであった。

分解物 **B** は添加直後で 7.1%**TAR**、24 時間後で 5.5%**TAR**、144 時間後で

1.7%**TAR** と減少した。ほかに 9 種類以上の分解物が認められたが、いずれも 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 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** に減少したので、ビフェナゼート又はカルボニル基を有する分解物が土壌中に残留することは少ないと考えられた。 CO_2 が 24 時間後までで 77.5%**TAR**、144 時間後までで 86.2%**TAR** 認められたので、ビフェナゼートのカルボニル部分は土壌中で速やかに脱離し、 CO_2 になると考えられた。（参照 17）

（４）嫌氣的湛水底質中運命試験

米国オハイオ州の池から採取した表面水及び底質による実験系（水：底質＝3：1）を窒素雰囲気中において嫌気状態とし、その水層に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]ビフェナゼートを約 1 mg/kg となるように添加した後、攪拌して水及び底質に分布させ、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下で 12 か月間インキュベートして、嫌氣的湛水底質中運命試験が実施された。

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** に増加した。 CO_2 と揮発性物質は 12 か月の試験期間中に少量（0.5%**TAR** 未満）認められた。

未変化のビフェナゼートは、28 日後で 70.5%**TAR**、12 か月後で 4.8%**TAR** が残存し、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）及び E が認められ、それぞれ 8 か月後及び 10 か月後に最大に達し 14.7%**TAR** 及び 24.8%**TAR** であり、12 か月後には 11.4%**TAR** 及び 21.6%**TAR** に減少した。

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

嫌気条件下で、ビフェナゼートはメチル基の脱離と $\text{N}=\text{N}$ 結合の形成により分解物 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。（参照 18）

（５）土壌吸脱着試験（分解物 D）

ビフェナゼート及びその主要代謝物 B は土壌中の半減期が短いため、土壌中で比較的安定な主要分解物 D について、日本土壌〔重埴土（茨城）、砂質埴壤土（愛知）、シルト質埴壤土（熊本）及び壤質砂土（宮崎）〕及び米国土壌（シルト質埴壤土、砂壤土 2 種類、シルト質埴壤土及び壤土）を用いて土壌吸脱着試験が実施された。

国内土壌における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 31～2,520、有機炭素補正による吸着係数 K_{oc} は 2,790～19,400 であった。米国土壌における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 5～246、有機炭素補正による吸着係数 K_{oc} は 3,010～6,190、脱着係数 K_{des} は 7～297、有機炭素補正による脱着係数 K_{oc} は 3,930～7,450 であっ

た。（参照 19、90、92）

（6）土壌カラムリーチング試験

米国 4 土壌（シルト質壤土、砂壤土 2 種類及びシルト質埴壤土）を用いて土壌カラムリーチング試験が実施された。

内径 4.8 cm、高さ 30 cm の土壌カラムに 560 g ai/ha の割合で[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを処理後、25±1℃の暗条件下、雨量換算 100 mm/日で 5 日間溶出したところ、いずれの土壌カラムにおいても全溶出液中で 3% TAR 未満であり、放射能の多くは土壌カラムの 0～6 cm 部分に存在したことから、ビフェナゼートの土壌中でのリーチング性は低いと考えられた。（参照 20）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験①

[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを pH 4（フタル酸）、7（リン酸）及び 9（ホウ酸）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℃でインキュベートし、ビフェナゼートの加水分解試験が実施された。

ビフェナゼートの半減期は、pH 4 では 25 及び 35℃でそれぞれ 21.5 及び 13.1 日、pH 7 ではそれぞれ 50.7 及び 16.1 時間、pH 9 ではそれぞれ 6.7 及び 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。

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、試験の前半の分解速度は緩やかで、後半の分解速度が上昇した。（参照 21）

（2）加水分解試験②

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

pH 4、5、7 及び 9 におけるそれぞれの推定半減期は 218、130、20 及び 1.6 時間、90%分解時間は 504、264、28 及び 2.0 時間であった。分解過程は 2 相性を示し、 α 相は緩やかに、 β 相は速やかに進んだ。 α 相では各 pH に共通の分解物 B、D 及び J が生成した。そのほか、10%TRR を超えて認められた分解物は pH 5 及び 7 の緩衝液中で J の 2 量体であった。また、 β 相では pH 4 以外で H が 7%TRR 未満認められた。（参照 22）

（3）水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）

[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを滅菌蒸留水及び河川水（埼玉）に 1 mg/L となるように加えた後、25℃で滅菌蒸留水については 12 時間、河川水については 2 時間キセノン光照射（450±10 W/m²、波長範囲：290～800 nm）し、ビフェナゼー

トの水中光分解試験が実施された。

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

河川水中における 2 時間後の未変化のビフェナゼートは 1.9% TAR であり、主要分解物として B が 72.3% TAR、ほかに分解物 C、D 及び H は 2% TAR 未満であった。

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

光照射によりビフェナゼートは水中で速やかに B に光分解され、さらに C、D、H 及び WS-3 へと分解されると考えられた。（参照 23）

（４）水中光分解試験（pH 5 滅菌緩衝液）

[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを pH 5 の滅菌酢酸緩衝液に 1 mg/L となるように加えた後、25℃、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 W、波長範囲：290～800 nm）を照射し、ビフェナゼートの水中光分解試験が実施された。

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 及び 41 時間、暗所区で 58 及び 96 時間であった。初期主要分解物 B は、78 時間後に暗所区で最大の 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 15.8% TAR に増加し、D は 54 時間後に 13.1% TAR に増加、150 時間後に 2.1% TAR に減衰した。分解物 H は徐々に増加して 150 時間後に 30.4% TAR に達した。CO₂ が 4% TAR 認められた。（参照 24）

（５）水中光分解試験（自然水及び pH 7 滅菌緩衝液）

[phe-¹⁴C]ビフェナゼートを濾過滅菌した自然水（河川水、米国）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℃、12 時間キセノンランプ（7,000 W、波長範囲：290～800 nm）の疑似太陽光を照射し、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れた。

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

自然水中及び緩衝液中の主要分解物として B が最大でそれぞれ 58.4% TAR（2 時間後）及び 66% TAR（12 時間後）、D が 12.8% TAR（9 時間後）及び 2.8% TAR

(12 時間後)、J が 11.7%TAR (4 時間後) 及び 2.1%TAR (12 時間後)、H が 17.2%TAR (12 時間後) 及び 13.1%TAR (12 時間後) であった。CO₂ は投与 12 時間後までに、光照射区の自然水で 1.2%TAR、緩衝液で 0.40%TAR 認められた。
(参照 25)

(6) 水中光分解試験 (分解物 B)

[phe-¹⁴C]B を滅菌蒸留水及び河川水 (埼玉) 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 48 時間、河川水については 5 時間キセノン光照射 (450±10 W/m²、波長範囲：290～800 nm) し、分解物 B の水中光分解試験が実施された。

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、春期における東京 (北緯 35°) の太陽光換算でそれぞれ、91.5 及び 10.0 時間であり、暗所区で 43.0 及び 4.6 時間であった。

5 時間後の河川水において未変化の B は 19.9%TAR であり、主要分解物として H が 5.2%TAR 認められ、ほかにビフェナゼート並びに分解物 C 及び D がいずれも 5.0%TAR 未満、未知分解物が最大で 7.9%TAR 認められた。CO₂ が 5 時間後で 1.0%TAR 認められた。

48 時間後の滅菌蒸留水中において未変化の B は 17.6%TAR であり、主要分解物として D が 5.2%TAR 認められ、ほかにビフェナゼート並びに分解物 C 及び H が認められたが、いずれも 5.0%TAR 未満であった。CO₂ が 48 時間後で 5.4%TAR 認められた。

光照射により分解物 B は水中で C、D、H 及び CO₂ に分解されると考えられた。(参照 26)

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壌土及び洪積土・埴壌土を用いて、ビフェナゼートと分解物 B の含量及び分解物 D を分析対象化合物としたビフェナゼートの土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。

推定半減期は、ビフェナゼートと分解物 B の含量で 2 時間～2 日、分解物 D で 4～19 日、3 成分の合計では 5 時間～10 日であった (表 17)。(参照 27)

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	火山灰土・埴壌土	約 2 時間	約 7 日	約 5 時間
		洪積土・埴壌土	約 2 時間	約 19 日	約 5 時間
ほ場試験	1,200 g ai/ha	火山灰土・埴壌土	約 2 日	約 12 日	約 10 日
		洪積土・埴壌土	約 2 日	約 4 日	約 3 日

※容器内試験で純品、ほ場試験でフロアブルを使用

6. 作物残留試験

（1）作物残留試験

国内及び海外において、野菜、果実、茶等を用いて、ビフェナゼート及び代謝物 B 又はその含量を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3、4 に示されている。

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 日後に収穫したブラックベリー（果実）の 4.63 mg/kg であった。（参照 1、68、69、75、76、86、90、91）

（2）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ビフェナゼートを暴露評価対象物質とした際に、国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 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、登録又は申請された使用方法からビフェナゼート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 18 食品中から摂取されるビフェナゼートの推定摂取量

	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)	45.0	36.8	51.2	55.5

7. 一般薬理試験

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 に示されている。（参照 31）

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)	2,000	5,000	5,000 mg/kg 体重：雌雄各 1 例で興奮性症状と抑制性症 状を混在した非特異的症 状。投与 3～8 日に発現し、 14 日に回復 5,000 mg/kg 体重の雌 1 例 が投与 8 日に死亡
	体重				320	800	800 mg/kg 体重以上：雌雄 で投与 1～7 日に軽度な減 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)	5,000	—	影響なし
	体重				800	2,000	2,000 mg/kg 体重以上：投 与 1 日に軽度な減少、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)	8.19	20.5～ 320 2,000～ 5,000	320、128、51.2 及び 20.5 mg/kg 体重で短縮 5,000 及び 2,000 mg/kg 体 重で延長
循環器系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄 5	0、800、2,000、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
自律神経系	瞳孔径						影響なし
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)	320	800	800 mg/kg 体重以上で炭 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)	5,000	—	影響なし
血液	溶血		雄 5	0、320、800、 2,000、5,000 (経口)			投与 1 日後に測定した結果 において、影響なし
	凝固		雌 5				

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

8. 急性毒性試験

ビフェナゼート及び代謝物を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 20 及び 21 に示されている。（参照 32～37）

表 20 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 (溶媒)	LD ₅₀ (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	投与量：4,950 mg/kg 体重 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	投与量：4,950 mg/kg 体重 雄：1 例で腹部膨満(投与 10～11 日) 雌：1 例で外陰部被毛湿潤(投与 3～4 日) 雄 1 匹が投与 12 日に死亡
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 ₅₀ (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	

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 ₅₀ (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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施され、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。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、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 38～40）

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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200 及び 400 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。本試験において、神経行動学的検査が実施された。

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

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

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

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、同投与群の雄で肝単細胞壊死等、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：2.7 mg/kg 体重/日、雌：3.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 41）

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	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ RBC 及び Hb 減少 ・ 脳(脳幹を含む)、脾、精巣(精巣上体を含む)及び腎比重量³増加 ・ 肝及び脾髄外造血亢進 ・ 肝クッパー細胞色素沈着	・ Ht 減少 ・ 副腎比重量増加 ・ 赤脾髄色素沈着増加
200 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝単細胞壊死 ・ 肝リンパ組織球性細胞浸潤 ・ 赤脾髄色素沈着増加 ・ 副腎皮質束状帯空胞化	・ 体重増加抑制^a及び摂餌量減少^b ・ RBC 及び Hb 減少 ・ 脳(脳幹を含む)、脾、腎及び肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 400 及び 200 ppm 投与群とも投与 1 週以降

b : 400 ppm 投与群では投与 1 週以降、200 ppm 投与群では投与 5、10 及び 11 週

(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、50、100 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

本試験において、雄ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められず、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れたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 150 ppm（24.0 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（10.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 42）

(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）を用いた混餌（原体：0、40、400 及び 1,000 ppm：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。本試験において、赤血球 ChE 活性が測定された。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

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
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.9	10.4	25.0
	雌	1.3	10.7	28.2

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、肝クッパー細胞褐色色素沈着等が認められたので、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/日）であると考えられた。（参照 43）

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	・体重増加抑制^a ・網状赤血球数増加 ・血漿 Chol 及び ALP 増加 ・小葉中心性又はび慢性肝細胞肥大	・体重増加抑制^a
400 ppm 以上	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCV、MCH 及び PLT 増加 ・β1-Glob 減少 ・尿の褐色化及び Bil 増加 ・肝絶対及び比重量増加^b ・肝クッパー細胞褐色色素沈着	・摂餌量減少^a ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCV、MCH 及び PLT 増加 ・網状赤血球数増加 ・β1-Glob 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞褐色色素沈着 ・小葉中心性又はび慢性肝細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^b：400 ppm 投与群では、肝絶対重量増加に統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

（４）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、80、400 及び 1,000 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。

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

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb 減少並びに脾絶対及び比重量増加が、雄で体重増加抑制、PLT 増加、尿比重増加、副腎比重量増加及び脾の髓外造血亢進が、雌で RBC 及び Ht の減少並びに血漿中 T.Bil の増加が認められた。

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、雄で尿量減少が、雌で体重増加抑制及び脾の髓外造血亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 44）

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 5 匹）を用いた混餌（原体：0、40、400 及び 1,000 ppm：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。

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
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.01	8.95	23.9
	雌	1.05	10.4	29.2

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

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、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 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、腎の近位尿細管上皮褐色色素沈着並びに肝クッパー細胞内褐色色素沈着が、雄で摂餌量減少傾向並びに WBC、分葉 Neu 及び Lym の増加が、雌で MCH 増加並びに Hb 及び Ht 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：1.01 mg/kg 体重/日、雌：1.05 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 45）

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌〔原体：0、20、80、160（雌）及び 200（雄）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		20 ppm	80 ppm	160 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	3.9	/	9.7
	雌	1.2	4.8	9.7	/

/：実施せず

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

200 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 2 週以降）、摂餌量減少（投与 1～77 週の累積）及び血漿 T.Chol 減少が、160 ppm 投与群の雌で Hb 及び Ht 減少並びに脾色素沈着程度の増加が認められた。

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、雌で体重増加抑制（160 ppm 投与群：投与 2 週以降、80 ppm 投与群：投与 3～18 週）、摂餌量減少（160 ppm 投与群：投与 1～65 週の累積、80 ppm 投与群：投与 1～

13 週の累積) 及び RBC の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 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。発がん性は認められなかった。(参照 46)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 [原体: 0、10、100、175 (雌) 及び 225 (雄) ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照] 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

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	175 ppm	225 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.5	15.4	35.7	35.1
	雌	1.9	19.7		

/: 実施せず

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

225 ppm 投与群の雄で体重増加抑制 (投与 3~26 週)、摂餌量減少 (投与 1~78 週の累積)、RBC 減少並びに肝絶対及び比重量増加が、175 ppm 投与群の雌で肝比重量増加が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で WBC 及び Lym 数減少並びに腎絶対及び比重量減少が、雌で体重増加抑制 (175 ppm 投与群: 投与 3 週以降、100 ppm 投与群: 投与 3~13 週) が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm (雄: 1.5 mg/kg 体重/日、雌: 1.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 47)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

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: 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。

表 30 2 世代繁殖試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

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

親動物では、200 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (P、雄: 投与 3~5 週、雌: 投与 1~3 週) が、雌で脳、腎、脾、卵巣及び副腎比重量増加 (P 及び F₁)

が認められた。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制（F₁）が、20 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制（F₁）が認められ、児動物で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ので、無毒性量は親動物の雄で 20 ppm（P 雄：1.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：1.7 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm 未満（P 雌：1.7 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌：1.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物の雌雄で本試験の最高用量 200 ppm（P 雄：15.3 mg/kg 体重/日、P 雌：17.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：17.4 mg/kg 体重/日、F₁ 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なかった。（参照 48）

（2）2 世代繁殖試験（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：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 20 ppm 投与群の F₁ 雌で認められた体重への影響を確認するために実施された。

表 31 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

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

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量増加（P）、雌で胸腺絶対及び比重量の増加（P）が認められ、児動物で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ので、無毒性量は親動物の雌雄とも 15 ppm（P 雄：1.1 mg/kg 体重/日、P 雌：1.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：1.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：1.2 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で本試験の最高用量 20 ppm（P 雄：1.5 mg/kg 体重/日、P 雌：1.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：1.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：1.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 49）

2 世代繁殖試験（ラット）①及び②の総合評価として、無毒性量は親動物で 1.1 mg/kg 体重/日、児動物で 15.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（3）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、100 及び 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

れた。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で、四肢の退色（妊娠 12～17 日）、糞量減少（妊娠 8～11 日）及び膣からの褐色流出物（妊娠 15 日）が認められた。

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減少（妊娠 7 日以降）/増加抑制、摂餌量減少（妊娠 7～16 日）及び鼻周囲の赤色汚れ・付着物（妊娠 7～20 日）が認められ、胎児で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ため、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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。（参照 50）

（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、10、50 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された。

本試験において、母動物及び胎児とも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ため、無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量 200 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 51）

1 3. 遺伝毒性試験

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

試験結果は表 32 に示されているとおり全て陰性であったことから、ビフェナゼートに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 52～57）

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
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	1,500～24,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 _{uvrA} 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 卵巣由来培養細胞(CHO)	12～375 µg/mL(-S9) 20～1,250 µg/mL(+S9) (6 時間処理、20 時間培養) 12～94 µg/mL(-S9) (20 又は 44 時間連続処理) 20～236 µg/mL(+S9) (6 時間処理、20 又は 44 時 間培養)	陰性
in vivo	UDS 試験	SD ラット(肝細胞) (一群雄 3 匹)	0、500、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与 2 及び 16 時間後に採取)	陰性
	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (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 24、48 及 び 72 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

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然変異試験、マウスリンパ腫由来培養細胞（L5178Y）を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験で代謝活性化系存在下の TA98 株で弱い陽性反応が認められたが、その他の試験は全て陰性であった（表 33）。

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

主として動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 D に対しても細菌を用いた復帰突然変異試験が行われており、結果は陰性であった（表 33）。（参照 58～61）

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(骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	0、164、260 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与 24 及び 48 時間後に採取)	陰性
D	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)	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

14. その他の試験

(1) ハイツ小体確認試験

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌〔原体：500 ppm、平均検体摂取量：93.7 mg/kg 体重/日（雄）、114 mg/kg 体重/日（雌）〕投与による 2 週間の溶血性貧血機序解明を目的としたハイツ小体確認試験が実施された。

500 ppm 投与群の雌雄で赤血球中にハイツ小体形成（投与 5 日以降）、赤血球浸透圧抵抗性の減弱傾向及び脾鉄沈着が、雌の 1 例で RBC、Hb 及び Ht 減少、網状赤血球数増加、巨赤血球、涙滴赤血球及び大小不同等の形態異常並びに脾腫大及び比重量増加が認められた。ビフェナゼート投与により認められた溶血性貧血の機序は、ヘモグロビンの酸化により形成されるハイツ小体が赤血球中で認められたことから、赤血球に対する酸化作用の関与が考えられた。（参照 62）

(2) 貧血確認試験

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

200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重減少（雄：投与 1～2 日、雌：投与 1 日）/増加抑制（雄：投与 3～7 日、雌：投与 2～7 日）、ハイツ小体及びメトヘモグロビンの増加、脾鉄染色陽性領域の増加が、雄で Ht 値の減少及び脾比重量増加が、雌で MCHC 及び網状赤血球数増加が認められた。200 mg/kg 体重/日は溶血性貧血を誘発する用量と考えられた。（参照 5、63）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ビフェナゼート」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（アスパラガス）の成績等が新たに提出された。

^{14}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、単回投与後の血漿中濃度は低用量投与群で 5～6 時間後に、高用量投与群で 18～24 時間後に最高値に達した。吸収率は低用量投与群で 84.8%～88.2%、高用量投与群で 24.8%～31.7%と算出された。組織内では $T_{\max}$ 付近で肝臓、血漿、全血、膀胱及び腎臓で比較的高濃度に認められた。投与放射能は主に糞中に排泄された。尿中からは未変化のビフェナゼートは認められず、主要代謝物として U、V 及び W が認められた。糞中からは未変化のビフェナゼート及び主要代謝物として Aa、B、D、E、R、X、Y 等が認められた。胆汁中からは主要代謝物として E、F、R 等が認められた。

^{14}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、主要代謝物としてヤギでは U 及び E が、ニワトリでは B 及び D が認められた。

^{14}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、10%TRR を超える代謝物として、B、I 及び U が認められた。

野菜、果実、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 及び 0.69 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、ブラックベリー（果実）の 4.63 mg/kg であった。

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

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B、I 及び U が認められ、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B、D、E 及び U が認められた。代謝物 B、D、E 及び U はラットで認められていること及び代謝物 I はラットで認められていないものの、10%TRR を超えて認められたのはとうもろこしの茎葉部のみであったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をビフェナゼート（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 34 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 35 にそれぞれ示されている。

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、イヌ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）と設定した。

また、ビフェナゼート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、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量 10 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 0.1 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
（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
ARfD	0.1 mg/kg 体重
（ARfD 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）	強制経口投与
（無毒性量）	10 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<参考>

<JMPR、2006 年>

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

ARfD	設定不要
------	------

<米国、2014 年>

cRfD	0.01 mg/kg 体重/日
(cRfD 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)	混餌投与
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD①	0.1 mg/kg 体重
(13～49 歳の女性)	
(aRfD 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)	強制経口投与
(無毒性量)	10 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

aRfD②	6 mg/kg 体重
(一般の集団)	
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性スクリーニング試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	600 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

<EFSA、2017 年>

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

(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

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 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)	強制経口投与
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 豪州、2017 年 >

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

(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

ARfD	設定不要
------	------

(参照 93～97)

表 34 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、40、200、400 ppm 雄：0、2.7、13.8、 27.7 雌：0、3.2、16.3、 32.6	雄：2.7 雌：3.2	雄：13.8 雌：16.3	雄：小葉中心性肝細胞 肥大、肝単細胞壊死等 雌：体重増加抑制、小 葉中心性肝細胞肥大等
	2 年間慢性 毒性/発がん性 併合試験	0、20、80、 200/160 ppm 雄：0、1.0、3.9、 9.7 雌：0、1.2、4.8、 9.7	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、RBC 減少等 (発がん性は認められな い)
	2 世代繁殖 試験①	0、20、80、200 ppm P 雄：0、1.5、6.1、 15.3 P 雌：0、1.7、6.9、 17.2 F ₁ 雄：0、1.7、 6.9、17.4 F ₁ 雌：0、1.9、 7.8、19.4	親動物： P 雄：1.5 P 雌：1.7 未満 F ₁ 雄：1.7 F ₁ 雌：1.9 未満 児動物： P 雄：15.3 P 雌：17.2 F ₁ 雄：17.4 F ₁ 雌：19.4	親動物： P 雄：6.1 P 雌：1.7 F ₁ 雄：6.9 F ₁ 雌：1.9 児動物： P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 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)
	2 世代繁殖 試験②	0、7.5、15、20 ppm P 雄：0、0.6、1.1、 1.5 P 雌：0、0.6、1.3、 1.7 F ₁ 雄：0、0.6、 1.1、1.5 F ₁ 雌：0、0.6、 1.2、1.7	親動物： P 雄：1.1 P 雌：1.3 F ₁ 雄：1.1 F ₁ 雌：1.2 児動物： P 雄：1.5 P 雌：1.7 F ₁ 雄：1.5 F ₁ 雌：1.7	親動物： P 雄：1.5 P 雌：1.7 F ₁ 雄：1.5 F ₁ 雌：1.7 児動物： P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	親動物： P 雄：肝及び精巣上体尾 部比重量増加 P 雌：胸腺絶対及び比重 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)
	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：体重減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められな い)
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	0、50、100、150 ppm	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

		雄：0、8.0、16.2、 24.0 雌：0、10.3、 21.7、32.9			
	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：WBC 及び Lym 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：肝絶対及び比重 量増加、肝クッパー細 胞褐色色素沈着等
	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、RBC 減少等
ADI			NOAEL：1.0 SF：100 ADI：0.01		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：設定されなかった。

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 35 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 ^a (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験	0、10、100、500	母動物：10 母動物：体重減少、摂餌量減少
	貧血確認試験	0、200	雌雄：－ 雌雄：体重減少
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	0、320、800、2,000、 5,000	雌雄：2,000 雌雄：興奮性症状と抑制性症状を混在した非特異的症状
	急性毒性試験	4,950	雌雄：－ 雄：腹部膨満 雌：外陰部被毛湿潤
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

^a：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：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
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	ビフェニル 4-サルフェート
V	4-ヒドロキシ-4'-ビフェニルサルフェート
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

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
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 _{max}	(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
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット値
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
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 _{1/2}	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 _{max}	(血漿及び血液中) 最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
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）>

作物名 (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)					
					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
アスパラガス (若茎) 2014年	2	500～578	1	1 3 7					0.13 0.07 <0.01	0.075 0.06 <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	1,200	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	1,000	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	1,000～1,200	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

作物名 (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)					
					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
夏みかん (果皮) 1997年	2	1,000～1,200	1	7	0.86	0.60	0.09	0.07	0.91	0.65
				14	0.57	0.48	0.10	0.08	0.66	0.60
				30	0.39	0.31	0.12	0.06	0.48	0.37
				45	0.36	0.22	0.08	0.05*	0.30	0.22
夏みかん (全果実) 1997年	2	1,000～1,200	1	7	0.29	0.20	0.03	0.02*	0.31	0.22
				14	0.20	0.16	0.03	0.03*	0.23	0.20
				30	0.12	0.10	0.04	0.03*	0.15	0.12
				45	0.12	0.12	0.02	0.02*	0.09	0.07
すだち (果実) 1997年	1	1,200	1	7	0.24	0.24	0.03	0.02	0.22	0.22
				14	0.07	0.06	0.01	0.01	0.06	0.06
				30	0.09	0.08	0.01	0.01	0.08	0.08
				45	0.09	0.09	0.01	0.01	0.08	0.08
かぼす (果実) 1997年	1	1,400	1	7	0.16	0.16	0.14	0.14	0.31	0.30
				14	0.22	0.22	0.05	0.04	0.26	0.25
				21	0.10	0.10	0.03	0.03	0.13	0.13
				28	0.05	0.04	0.02	0.02	0.06	0.06
りんご (果実) 1997年	2	1,200	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	1,000～1,200	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	1,200	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	400～1,000	1	1					0.60	0.38
				3					0.51	0.34
				7					0.29	0.18
もも (果肉) 1998年	2	800～1,200	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	800～1,400	1	1					<0.02	<0.02
				3					<0.02	<0.02
				7					<0.02	<0.02
もも (果皮) 2003年	2	800～1,400	1	1					9.19	6.83
				3					9.81	5.96
				7					3.86	3.20
すもも (果実) 2001年	2	800～1,000	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

作物名 (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)					
					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
おうとう (果実) 1998年	2	1,200	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 3 7					2.00 1.34 0.99	1.11 0.75 0.48
いちご (果実) 2003年	2	くん煙剤 37.5 mgai/m ³	2	1 3 7					0.24 0.13 <0.05	0.13 0.08* <0.05
ぶどう (果実) 1997年	2	800	1	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 3 7					0.56 0.31 0.17	0.54 0.26 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*
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

- ・ビフェナゼートと代謝物Bは個別定量の測定値、含量については一括定量の測定値。
- ・記載した試験では全てフロアブル剤（SC）を用いた。
- ・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未満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。

<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	549 ^{WS} +560 ^{WS}	2	1	2.20	1.91
	1	560 ^{WS} +549 ^{WS}	2	1	3.25	3.20
	1	583 ^{WS} ×2	2	1	1.75	1.59
	1	572 ^{WS} ×2	2	1	1.53	1.46
	1	628 ^{WS} +549 ^{WS}	2	1	2.64	2.01
	1	572 ^{WS} ×2	2	1	1.41	1.33
ブラックベリー (果実) [2004年]	1	560 ^{WS} +549 ^{WS}	2	1	2.29	2.28
	1	572 ^{WS} ×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。

<別紙 5：推定摂取量>

作物名	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)
アスパラガス	0.075	1.7	0.13	0.7	0.05	1.0	0.08	2.5	0.19
トマト	0.17	32.1	5.46	19.0	3.23	32.0	5.44	36.6	6.22
ピーマン	0.41	4.8	1.97	2.2	0.90	7.6	3.12	4.9	2.01
なす	0.35	12.0	4.20	2.1	0.74	10.0	3.50	17.1	5.99
きゅうり	0.10	20.7	2.07	9.6	0.96	14.2	1.42	25.6	2.56
すいか	0.01	7.6	0.08	5.5	0.06	14.4	0.14	11.3	0.11
メロン類果実	0.02	3.5	0.07	2.7	0.05	4.4	0.09	4.2	0.08
みかん	0.01	17.8	0.18	16.4	0.16	0.6	0.01	26.2	0.26
なつみかんの皮	0.60	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06
なつみかんの果実 全体	0.20	1.3	0.26	0.7	0.14	4.8	0.96	2.1	0.42
その他のかんきつ	0.24	5.9	1.42	2.7	0.65	2.5	0.60	9.5	2.28
りんご	0.45	24.2	10.9	30.9	13.9	18.8	8.46	32.4	14.6
なし	0.64	6.4	4.10	3.4	2.18	9.1	5.82	7.8	4.99
もも	0.01	3.4	0.03	3.7	0.04	5.3	0.05	4.4	0.04
すもも	0.15	1.1	0.17	0.7	0.11	0.6	0.09	1.1	0.17
うめ	0.66	1.4	0.92	0.3	0.20	0.6	0.40	1.8	1.19
おうとう	0.28	0.4	0.11	0.7	0.20	0.1	0.03	0.3	0.08
いちご	0.81	5.4	4.37	7.8	6.32	5.2	4.21	5.9	4.78
ぶどう	0.76	8.7	6.61	8.2	6.23	20.2	15.4	9.0	6.84
その他の果実	0.54	1.2	0.65	0.4	0.22	0.9	0.49	1.7	0.92
茶	0.16	6.6	1.06	1.0	0.16	3.7	0.59	9.4	1.50
みかんの皮	2.44	0.1	0.24	0.1	0.24	0.1	0.24	0.1	0.24
合計			45.0		36.8		51.2		55.5

注) ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちビフェナゼートの最大値を用いた(参照 別紙 3)。なお、平均残留値について、ビフェナゼート及び代謝物 B の含量のみの場合は、ビフェナゼート及び代謝物 B の含量の平均残留値の最大値を用いた。

- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(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ナゼートの推定摂取量(μg/人/日)
- ・『その他のかんきつ』については、かぼす及びすだちのうち、残留値の高いすだちの値を用いた。
- ・『その他の果実』については、いちじくの値を用いた。
- ・『茶』については、茶(浸出液)の値を用いた。
- ・さといも、かんしょ及びやまいもは全データ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 年、一部公表
- 2 ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄（GLP 対応）：Ricerca、Inc.(米)、1999 年、未公表
- 3 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
- 4 ラットにおける血漿、赤血球及び脾臓中代謝物（200 及び 10mg/kg）：日産化学工業（株）、2000 年、未公表
- 5 ビフェナゼートの安全性評価資料の追加提出（要望事項に対する回答資料）：日産化学工業（株）、2000 年、未公表
- 6 カルボニル標識 D2341 のラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 7 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
- 8 D2341 及び D3598 のラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 9 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
- 10 温州みかんにおける代謝試験（カルボニル標識及びフェニル標識 D2341 の比較代謝）：日産化学工業（株）、2000 年、未公表
- 11 オレンジにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca、Inc.(米)、1999 年、未公表
- 12 りんごにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca、Inc.(米)、1998 年、未公表
- 13 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
- 14 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
- 15 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
- 16 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
- 17 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
- 18 嫌気性湛水底質における代謝（米国底質土）（GLP 対応）：Ricerca、Inc.(米)、1998 年、未公表
- 19 代謝分解物 D1989（記号 D）の土壌吸脱着（日本土壌）：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 20 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
- 21 加水分解試験（OECD111 準拠：pH 4、7、9／25℃、35℃）：日産化学工業（株）、1999 年、未公表

- 22 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
- 23 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
- 24 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
- 25 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
- 26 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
- 27 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
- 28 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
- 29 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
- 30 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
- 31 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
- 32 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
- 33 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
- 34 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1996 年未公表
- 35 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1996 年、未公表
- 36 代謝物 B(D3598)のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1998 年、未公表
- 37 代謝物 D(D1989)のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、1998 年、未公表
- 38 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1996 年、未公表
- 39 ウサギを用いた粘膜一次刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、1996 年、未公表
- 40 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
- 41 ラットを用いた亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米)、1997 年、未公表
- 42 マウスを用いた亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米)、1997 年、未公表
- 43 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

- 44 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
- 45 イヌにおける慢性毒性試験（GLP 対応）：MPI Research（米）、1998 年、未公表
- 46 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
- 47 マウスにおける発がん性試験（GLP 対応）：Covance（米）、1999 年、未公表
- 48 ビフェナゼートのラットにおける 2 世代繁殖試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories、Inc.（米）、1999 年、未公表
- 49 ビフェナゼートのラットにおける 2 世代繁殖試験（追加試験）（GLP 対応）：WIL Research Laboratories、Inc.（米）、1999 年、未公表
- 50 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories、Inc.（米）、1997 年、未公表
- 51 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories、Inc.（米）、1997 年、未公表
- 52 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：Microbiological Associates、Inc.（米）、1996 年、未公表
- 53 マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：Microbiological Associates、Inc.（米）、1996 年、未公表
- 54 ハムスターの卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：Microbiological Associates、Inc.（米）、1996 年、未公表
- 55 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Microbiological Associates、Inc.（米）、1996 年、未公表
- 56 細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：（株）実医研、1998 年、未公表
- 57 ラットを用いた *in vivo* 肝不定期 DNA(UDS)試験（GLP 対応）：（財）食品薬品安全センター秦野研究所、1999 年、未公表
- 58 代謝物 B(D3598)の細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：Microbiological Associates、Inc.（米）、1991 年、未公表
- 59 代謝物 D(D1989)の細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：（株）実医研、1998 年、未公表
- 60 代謝物 B(D3598)のマウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：Microbiological Associates、Inc.（米）、1992 年、未公表
- 61 代謝物 B(D3598)のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Microbiological Associates、Inc.（米）、1992 年、未公表
- 62 ハインツ小体確認試験：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 63 貧血確認試験：日産化学工業（株）、2000 年、未公表
- 64 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）

- 65 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）
- 66 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 17 年 9 月 16 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 423 号）
- 67 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）
- 68 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）、一部公表
- 69 ビフェナゼート作物残留試験成績：日産化学工業（株）、2003 年、未公表
- 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 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 71 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）
- 72 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）
- 73 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 19 年 4 月 26 日付け平成 19 年厚生労働省告示第 189 号）
- 74 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）
- 75 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、一部公表
- 76 ビフェナゼート作物残留試験成績：日産化学工業（株）、2005 年、未公表
- 77 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）
- 78 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 20 年 6 月 30 日付け平成 20 年厚生労働省告示第 351 号）
- 79 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）
- 80 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 Corporation、2001 年、未公表
- 81 泌乳ヤギにおける代謝試験（GLP 対応）：Chemtura Corporation、1999 年、未公表
- 82 産卵鶏における代謝試験（GLP 対応）：Chemtura Corporation、1999 年、未公表
- 83 とうもろこしにおける代謝試験（GLP 対応）：Chemtura Corporation、2007 年、未公表
- 84 はつかだいこんにおける代謝試験（GLP 対応）：Chemtura Corporation、2002 年、未公表
- 85 綿における代謝試験（GLP 対応）：Chemtura Corporation、2000 年、未公表
- 86 ビフェナゼート海外作物残留試験：Chemtura Corporation、未公表

- 87 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 10 月 15 日付け府食第 900 号）
- 88 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 3 月 10 日付け厚生労働省告示第 66 号）
- 89 食品健康影響評価について（平成 30 年 4 月 18 日付け厚生労働省発生食 0418 第 28 号）
- 90 農薬抄録ビフェナゼート（殺虫剤）（平成 29 年 11 月 30 日改訂）：日産化学工業（株）、2017 年、一部公表
- 91 ビフェナゼート（マイトコーネ）フロアブル アスパラガス作物残留試験：一般財団法人残留農薬研究所、2014 年、未公表
- 92 代謝分解物 D1989（記号 D）の土壌吸脱着（米国土壌）（GLP 対応）：Ricerca, Inc.（米）、1997 年、未公表
- 93 JMPR : BIFENAZATE, Pesticide residues in food-2006. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Evaluations Part II-Toxicological.
- 94 US EPA : Bifenazate; Pesticide Tolerances. Federal Register, 2014.
- 95 EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance bifenazate. EFSA Journal 15(1), 4693, 2017.
- 96 APVMA : Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals, 2017.
- 97 APVMA : Acute Reference Doses (ARfD) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals, 2017.
- 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）