

農薬評価書

ビフェントリン

2007年5月

食品安全委員会

目 次

・ 目次	1
・ 審議の経緯	3
・ 食品安全委員会委員名簿	3
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
・ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 試験結果概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 薬物動態(ラット)	7
(2) 代謝試験(ラット)	7
(3) 吸収、排泄及び分布 1(ラット)	8
(4) 吸収、排泄及び分布 2(ラット)	9
(5) オートラジオグラフィー(ラット)	10
(6) ラット体内における代謝試験	10
(7) 胆管挿管ラットを用いた代謝試験	11
(8) ラット排泄物中の代謝物の同定 1	12
(9) ラット排泄物中の代謝物の同定 2	13
(10) 泌乳中のヤギにおける代謝試験	13
(11) ヤギにおける代謝試験	14
2. 植物体内運命試験	14
(1) りんご	14
(2) ワタ	14
(3) トウモロコシ	15
3. 土壌中運命試験	16
(1) 好氣的土壌中運命試験 1	16
(2) 好氣的土壌中運命試験 2	16
(3) 好氣的土壌中運命試験 3	16
(4) 嫌氣的土壌中運命試験	17
(5) 土壌吸脱着試験(米国土壌)	17
(6) 土壌吸脱着試験(国内土壌)	17

(7) 土壤中移行性試験	17
(8) 土壤表面光分解試験	18
4. 水中運命試験	18
(1) 加水分解試験	18
(2) 水中光分解試験	19
5. 土壤残留試験	19
6. 作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	22
(1) 急性毒性試験(ラット、マウス及びウサギ)	22
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	23
(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	24
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	25
(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	26
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	27
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	27
12. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット)	31
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	31
13. 遺伝毒性試験	31
Ⅲ. 総合評価	35
・ 別紙 1: 検査値等略称	40
・ 別紙 2: 代謝物/分解物略称	41
・ 別紙 3: 作物残留試験成績	42
・ 別紙 4: 推定摂取量	47
・ 参照	49

<審議の経緯>

1992年4月1日	初回農薬登録
2005年7月11日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：かんきつ及びりんご）
2005年7月25日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0725002号）（参照1）
2005年7月26日	同接受（参照2～75）
2005年7月28日	食品安全委員会第105回会合（要請事項説明）（参照76）
2005年9月21日	農薬専門調査会第36回会合（参照77）
2005年11月29日	残留農薬基準告示（参照86）
2006年7月18日	厚生労働大臣より残留基準設定（暫定基準）に係る食品健康影響評価について追加要請、同接受（厚生労働省発食安第0718013号）（参照78）
2006年7月20日	食品安全委員会第153回会合（要求事項説明）（参照79）
2006年8月21日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：日本なし等）
2006年9月6日	追加資料受理（参照84）
2007年2月7日	農薬専門調査会総合評価第一部会第8回会合（参照85）
2007年3月7日	農薬専門調査会幹事会第12回会合（参照87）
2007年3月22日	食品安全委員会第183回会合（報告）
2007年3月22日より4月20日	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より食品安全委員会委員長へ報告
2007年5月10日	食品安全委員会第189回会合（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

<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)	(2006年12月21日から)
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

< 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)	高木篤也	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	津田修治*	長尾哲二
石井康雄	林 真	吉田 緑
江馬 眞	平塚 明	* 2005年10月～
太田敏博	武田明治	
小澤正吾	津田洋幸	

(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	

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理*)	佐々木有	根岸友恵
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	西川秋佳**	

*2007年4月11日から

**2007年4月25日から

要 約

ピレスロイド系の殺虫剤である「ビフェントリン」(IUPAC: 2-メチルピフェニル-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)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(りんご、ワタ及びトウモロコシ)、土壤中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス、ウサギ及びニワトリ)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びウサギ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、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。また、発がん性については、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。

各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた発生毒性試験の 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)とした。

1. 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レート

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レート

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

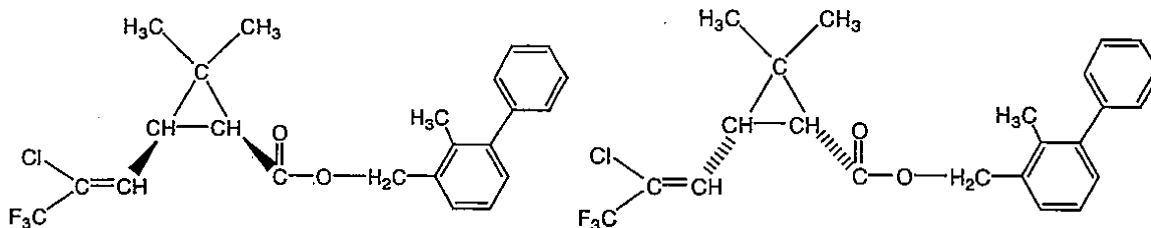
4. 分子式

C₂₃H₂₂ClF₃O₂

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の殺虫剤である。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、神経刺激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おり製剤ベースで年間 174.5 トン（平成 15 農薬年度）生産されている。（参照 80）

また、諸外国では米国等約 60 カ国で食用農作物、樹木等に登録がなされている。

2004年12月にエフエムシー・ケミカルズ株式会社（以下「申請者」という。）より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請（かんきつ等）がなされ、参照 2～75 の資料が提出されている。

II. 試験結果概要

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 (Ben- ^{14}C -ビフェントリン) 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 (Cyc- ^{14}C -ビフェントリン) 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ビフェントリンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態 (ラット)

SD ラットに Ben- ^{14}C -ビフェントリンを低用量 (4 mg/kg 体重) 及び高用量 (35 mg/kg 体重) で単回経口投与する薬物動態試験が実施された。血液中濃度推移は表 1 に示されている。ビフェントリンを単回経口投与した場合、化合物はゆるやかに吸収され、血中及び血漿中濃度は投与後 4~6 時間後でピークに達した。(参照 3)

表 1 血液中放射能推移

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

*: 投与後 2 時間 (低用量) 及び 3 時間 (高用量) の値

(2) 代謝試験 (ラット)

SD ラットに Ben- ^{14}C -ビフェントリンを 5 mg/kg 体重 (雄: 5.12 mg/kg 体重、雌: 5.38 mg/kg 体重) で単回経口投与する代謝試験が実施された。投与後、糞、尿試料は 0~8、8~12 時間、以降 12 時間毎に 168 時間後まで分別採取した。投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。主要排泄経路は糞であり、投与後 48 時間以内にその大部分が排泄された。性差は認められなかった。

表 2 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	1.82	29.4	2.69	42.8
投与後 168 時間	0.84	0.24	0.29	0.58
7 日間累積	7.47	83.2	8.33	83.5

単回投与における組織分布は表 3 に示されている。雌雄共に最も残留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。

表 3 単回投与時の主要組織の残留放射能濃度

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)

注) 残留放射能濃度はビフェントリン換算濃度 (µg/g)

糞中における代謝物の分析結果は表 4 に示されている。ほとんどは未変化体のビフェントリンであり、その他に少量の代謝物 K 及び M が同定された。尿中の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 4)

表 4 糞における代謝物 (%TAR)

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

(3) 吸収、排泄及び分布 1 (ラット)

SD ラットに Cyc-¹⁴C-ビフェントリン (雄)、Ben-¹⁴C-ビフェントリン (雌) を低用量 (4 mg/kg 体重) 及び高用量 (35 mg/kg 体重) で単回経口投与する代謝試験と、非標識ビフェントリンを低用量 (4 mg/kg 体重) で 14 日間経口投与した後に標識化合物を低用量 (4 mg/kg 体重) で 1 回経口投与する代謝試験が実施された。投与後 48 時間の呼気、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。いずれの標識体を用いた場合も排泄は速やかで、7 日間で 90~96% の排泄率であった。主要排泄経路は糞であり、66~83% を占めた。高用量単回、低用量単回及び反復投与での排泄は同様であった。呼気中から放射能はほとんど検出されなかった。

表 5 呼気、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	性別	検体	呼気 (0-48 時間)	尿 (0-48 時間)	糞 (0-48 時間)
低用量・単回	雄	Cyc- ¹⁴ C	0.03		
	雌	Ben- ¹⁴ C	0.05		
低用量・単回	雄	Cyc- ¹⁴ C		13.4	82.8
	雌	Ben- ¹⁴ C		19.7	73.3

低用量・反復	雄	Cyc- ¹⁴ C		18.4	73.2
	雌	Ben- ¹⁴ C		25.0	65.8
高用量・単回	雄	Cyc- ¹⁴ C		21.6	68.9
	雌	Ben- ¹⁴ C		21.8	70.9

単回及び反復投与における組織分布は、表 6 に示されている。低用量及び高用量の雌雄で最も残留濃度が高い組織は脂肪であった。（参照 5）

表 6 主要組織の残留放射能濃度

投与条件	性別	検体	投与 7 日後 (µg/g)
低用量 ・単回	雄	Cyc- ¹⁴ C	脂肪(1.09)、膵臓(0.27)、カーカス(0.20)、皮膚(0.25)、前立腺(0.17)、肝臓(0.14)、肺(0.17)、その他(0.08 未満)
	雌	Ben- ¹⁴ C	脂肪(1.50)、皮膚(0.76)、卵巣(0.36)、膵臓(0.34)、子宮(0.13)、カーカス(0.12)、肝臓(0.116)、骨(0.10)、その他(0.09 未満)
高用量 ・単回	雄	Cyc- ¹⁴ C	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)、膵臓(0.44)、肺(0.39)、その他(0.3 未満)
	雌	Ben- ¹⁴ C	脂肪(32.9)、皮膚(3.92)、卵巣(3.37)、膵臓(3.06)、子宮(2.07)、カーカス(1.33)、その他(1.0 未満)
低用量 ・反復	雄	Cyc- ¹⁴ C	脂肪(1.09)、膵臓(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	Ben- ¹⁴ C	脂肪(2.53)、膵臓(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)

(4) 吸収、排泄及び分布 2 (ラット)

SD ラットに Ben-¹⁴C-ビフェントリン (雄) 又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリン (雌) を低用量 (4 mg/kg 体重) 及び高用量 (35 mg/kg 体重) で単回経口投与する代謝試験と、非標識ビフェントリンを低用量 (4 mg/kg 体重) で 14 日間経口投与した後に標識化合物を低用量 (4 mg/kg 体重) で 1 回経口投与する代謝試験が実施された。投与後 7 日間の尿、糞、組織及びカーカス中の排泄率は表 7 に示されている。投与後 7 日間で糞中に投与量の 71.2~83.5% 及び尿中に 9.4~14.5% が排泄された。予備試験の結果、呼気中から放射能はほとんど検出されなかった。投与後 7 日間のカーカスには、投与量の 2.38~5.33% の残留がみられた。

表 7 投与後 7 日間における尿、糞、組織及びカーカス中排泄率 (%TAR)

投与量	性別	検体	尿	糞	組織	カーカス
低用量 ・単回	雄	Ben- ¹⁴ C	9.37	83.4	0.14	2.65
	雌	Cyc- ¹⁴ C	12.1	74.4	0.15	3.71
低用量 ・反復	雄	Ben- ¹⁴ C	12.0	83.5	0.22	3.15
	雌	Cyc- ¹⁴ C	14.3	74.0	0.21	5.33

高用量 ・単回	雄	Ben- ¹⁴ C	12.4	75.7	0.13	2.38
	雌	Cyc- ¹⁴ C	14.5*	71.2*	0.22	5.01

*：再試験結果

単回及び反復投与における組織分布は、表 8 に示されている。低用量及び高用量の雌雄で最も残留濃度が高い組織は脂肪であった。（参照 6）

表 8 主要組織の残留放射能濃度

投与条件	性別	検体	投与 7 日後 (µg/g)
低用量 ・単回	雄	Ben- ¹⁴ C	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)、膵臓(0.06)、その他(0.05 未満)
	雌	Cyc- ¹⁴ C	脂肪(1.18)、カーカス(0.21)、皮膚(0.18)、膵臓(0.12)、卵巣(0.12)、肺(0.11)、その他(0.1 未満)
高用量 ・単回	雄	Ben- ¹⁴ C	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	Cyc- ¹⁴ C	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)
低用量 ・反復	雄	Ben- ¹⁴ C	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	Cyc- ¹⁴ C	脂肪(1.27)、カーカス(0.26)、皮膚(0.21)、膵臓(0.12)、肺(0.12)、肝臓(0.11)、その他(0.1 未満)

(5) オートラジオグラフィー (ラット)

SD ラットに 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って組織内の放射能濃度が測定された。雌ラットの消化管からの吸収は遅く、投与 6 時間後に組織内放射能は最高となった。消化管及び肝臓（胆管も含む）の濃度が高かった。血液、骨髄、内分泌系臓器及び脂肪中にも分布がみられた。脂肪中では、192 時間後でも分布がみられた。下垂体以外の中樞神経系の放射能は検出されないことから、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 7）

(6) ラット体内における代謝試験

SD ラットに 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 日間の回復期間を設けた。主要組織における蓄積量と半減期は表 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期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。脂肪中の代謝物は未変化体であるビフェントリンが 65～85%を占め、他は 3 種類の代謝物であっ

た。(参照 8)

表 9 主要組織の蓄積量及び半減期 (µg/g、日)

投与開始後	肝臓	腎臓	脂肪	皮膚	卵巣	血漿
1 日	0.07	0.04	0.33	0.08	0.11	0.01
70 日	0.40	0.28	9.62	1.72	1.69	0.06
155 日*	0.01	0.03	2.74	0.50	0.30	<0.01
半減期(日)	19	28	51	50	40	42

* : 回復期間最終日

(7) 胆管挿管ラットを用いた代謝試験

胆管挿管した SD ラットに Ben-¹⁴C-ビフェントリンを雄 5.0 mg/kg 体重、雌 2.5 mg/kg 体重となるように単回経口投与する代謝試験が実施された。糞、胆汁及び尿中の排泄割合は表 10 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、尿の順で高く、消化管による吸収率は、雄が 35.6%、雌が 49.8%であった。

表 10 糞、胆汁及び尿への排泄及び体内残留の割合 (%TAR)

部位	雄	雌
糞	24.9	48.7
胆汁	18.6	30.0
尿	10.7	15.0
組織	6.3	4.8

糞及び胆汁中における代謝物の分析結果は表 11 に示されている。糞中代謝物のほとんどは未変化体のビフェントリンで、胆汁中では大部分が抱合体(雌雄平均 96.0%)で、未変化体は僅かであった。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(代謝物 B、C)、M 及び K が認められた。(参照 9)

表 11 糞、胆汁及び消化管内容物中の代謝物 (%TAR)

試料	性別	ビフェントリン	代謝物
糞	雄	92.3	M(1.1)、K(0.4)、D/E(0.2)
	雌	89.5	D/E(0.9)、M(0.2)、K(0.2)
胆汁	雄	0.2	極性化合物(94.1)、K(1.3)
	雌	0.3	極性化合物(97.0)、K(1.1)

胆汁*	雄	-	極性化合物(33.3)、D/E(22.2)、ジヒドロキシビフェントリン(13.6)、I/J(11.6)、K(9.1)、M(6.0)
	雌	-	極性化合物(36.3)、D/E(36.3)、I/J(17.1)、ジヒドロキシビフェントリン(13.2)、K(5.8)、M(4.3)
消化管内容物	雄	91.9	D/E(4.4)、K(0.7)、M(0.6)
	雌	84.3	D/E(9.7)、K(0.5)、M(0.5)

*：胆汁中の代謝物を酵素的に加水分解した。

(8) ラット排泄物中の代謝物の同定 1

SD ラットに Cyc-¹⁴C-ビフェントリン (雄) 又は Ben-¹⁴C-ビフェントリン (雌) を低用量 (4 mg/kg 体重) 及び高用量 (35 mg/kg 体重) で単回経口投与する試験と、非標識ビフェントリンを低用量 (4 mg/kg 体重) で 14 日間経口投与した後に標識化合物を低用量 (4 mg/kg 体重) で 1 回経口投与する試験が実施され、代謝物の同定が行われた。

臓器、組織及びカーカス内の放射能濃度は表 12 に示されている。いずれの投与群においても脂肪が最も高い値を示した。また、特定臓器への蓄積はみられなかった。

表 12 主要組織の残留放射能濃度

投与条件	性別	検体	主要組織中の放射能濃度 (µg/g)
低用量 ・単回	雄	Cyc- ¹⁴ C	脂肪(1.09)、皮膚(0.25)、カーカス(0.20)、肺(0.17)、肝臓(0.14)、その他 (0.1 未満)
	雌	Ben- ¹⁴ C	脂肪(1.50)、皮膚(0.76)、カーカス(0.12)、肝臓(0.12)、骨(0.10)、その他 (0.1 未満)
高用量 ・単回	雄	Cyc- ¹⁴ C	脂肪(4.38)、皮膚(1.75)、肝臓(0.83)、カーカス(0.77)、その他 (0.5 未満)
	雌	Ben- ¹⁴ C	脂肪(23.9)、皮膚(3.92)、カーカス(1.33)、肝臓(0.86)、筋肉(0.72)、肺(0.62)、その他 (0.4 未満)
低用量 ・反復	雄	Cyc- ¹⁴ C	脂肪(1.09)、肝臓(0.15)、皮膚(0.15)、カーカス(0.10)、肺(0.10)、その他 (0.1 未満)
	雌	Ben- ¹⁴ C	脂肪(2.53)、皮膚(0.27)、カーカス(0.13)、肝臓(0.14)、その他 (0.1 未満)

7 日間の排泄率は表 13 に示されている。放射能の大部分は糞中に排泄された。

表 13 7 日間の排泄率 (%TAR)

投与量	性別	検体	糞	尿	組織
低用量 ・単回	雄	Cyc- ¹⁴ C	82.8	13.4	3.4
	雌	Ben- ¹⁴ C	72.9	19.6	3.2
低用量	雄	Cyc- ¹⁴ C	73.2	18.4	2.8

・反復	雌	Ben- ¹⁴ C	65.8	25.0	3.2
高用量	雄	Cyc- ¹⁴ C	68.9	21.6	3.1
・単回	雌	Ben- ¹⁴ C	70.9	21.8	3.5

糞中の経時的排泄率は表 14 に示されている。放射能は 1～2 日の間に大部分が速やかに排泄された。

表 14 経時的糞中排泄率 (%TAR)

投与量	性別	検体	0～24 時間	24～48 時間	48～72 時間	144～168 時間
低用量 ・単回	雄	Cyc- ¹⁴ C	57.7	20.7	2.64	0.37
	雌	Ben- ¹⁴ C	40.2	24.2	5.67	0.35
低用量 ・反復	雄	Cyc- ¹⁴ C	35.9	32.0	2.49	0.28
	雌	Ben- ¹⁴ C	18.7	30.9	5.13	0.42
高用量 ・単回	雄	Cyc- ¹⁴ C	27.6	27.9	9.39	0.35
	雌	Ben- ¹⁴ C	13.5	30.0	20.9	0.43

糞中には未変化体が多く、その他には、親化合物のモノヒドロキシ及びジヒドロキシ化合物（代謝物 D、E、B 及び C 等）がみられた。尿中には、加水分解物（代謝物 H、F、G 及び K 等）がみられた。（参照 10）

(9) ラット排泄物中の代謝物の同定 2

SD ラットに Ben-¹⁴C-ビフェントリン（雄）又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリン（雌）を低用量（4 mg/kg 体重）及び高用量（35 mg/kg 体重）で単回経口投与する試験と、非標識ビフェントリンを低用量（4 mg/kg 体重）で 14 日間経口投与した後に標識化合物を低用量（4 mg/kg 体重）で 1 回経口投与する試験が実施され、代謝物の同定が行われた。

放射能の大部分は 48～72 時間に糞及び尿に排泄された。尿中では親化合物の構造を持ったものはほとんど認められず、Ben-¹⁴C-ビフェントリンを投与した雄の尿中からは、代謝物 P 及び M 等、Cyc-¹⁴C-ビフェントリンを投与した雌の尿中からは、代謝物 H、G 及び F 等の抱合体と非抱合体の両方が認められた。糞中には未変化体、代謝物 D、E 及び I/J 等の他、モノ及びジヒドロキシ化合物の加水分解物（代謝物 P、N 及び 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の代謝は他のピレスロイドと同様に加水分解、酸化及び抱合と考えられた。（参照 11）

(10) 泌乳中のヤギにおける代謝試験

Ben-¹⁴C-ビフェントリン又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリンを泌乳中のヤギに 2 mg/kg 体重/日の投与量で 7 日間、反復経口投与する代謝試験が実施された。乳中への移行は投与開始から 4 日間で平衡状態となり、放射能の残留量はビフェントリン換算で 0.7～1.5 µg/g であった。心臓、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪中の残留は、ビフェントリン換算でそれぞれ、0.4～0.6、0.3～1.0、1.6～3.9、0.2～0.5 及び 0.7～2.8 µg/g であった。

排泄は、消化管及び尿管が主要な経路であった。肉眼的病理検査、乳量、乳中の脂肪含量、ヤギの健康について異常は認められなかった。（参照 12）

（1 1）ヤギにおける代謝試験

Ben-¹⁴C-ビフェントリン又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリンを泌乳中のヤギに 2 µg/kg 体重/日の投与量で 7 日間、反復経口投与する代謝試験が実施された。投与開始後 4～7 日で乳中への放射能分泌が平衡となり、乳中の最高放射能もこの時期に検出された。ビフェントリンの標識位置の違いによる相違は認められなかった。乳中放射能の大部分は未変化体であり、4～5 種の微量代謝物が認められたが、代謝物 K、M 及び H 等ではなかった。（参照 13）

2. 植物体内運命試験

（1）りんご

Ben-¹⁴C-ビフェントリンをりんご果実（品種：デリシャス）に 476 µg ai/g で 3 回ピペットで施用し、散布後 0、7、14 及び 21 日に果実を検体として採取し、ビフェントリンの植物体内運命試験が実施された。総残留放射能（TRR）は、処理直後に果実全体で 0.81 mg/kg、7 日後には 0.74 mg/kg で、そのうち果皮及び果実でそれぞれ 0.64 及び 0.07 mg/kg を示し、その後は経時的に漸減し、処理後 21 日には果実全体で 0.61 mg/kg、そのうち果皮および果実にそれぞれ、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。21 日後にはビフェントリンが 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ビフェントリン及び他の代謝物も検出されず、21 日後にはビフェントリンが 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体であり、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）ワタ

Ben-及び Cyc-¹⁴C-ビフェントリンの乳剤を調製し、これを水で希釈して一葉あたり Ben-¹⁴C-ビフェントリン 25.2 µg ai 又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリン 37.2 µg ai を、5～12 葉/本のワタに塗布（44～158 g ai/ha に相当）した。また別途土壌に 242～264 g ai/10a を処理し、処理後 0、14、28 日及び成熟期に検体を採取し、ビフェントリンのワタにおける植物体内運命試験が実施された。土壌は表面から 2.5～3.0 cm の深度で採土した。

放射能は処理葉において、Ben-¹⁴C-ビフェントリン又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリン処理後 0 日でそれぞれ 106 及び 89.1%TAR（15 及び 14.9 mg/kg）、処理後 28 日で 65.4 及び 68.0%TAR、成熟期で 57.8 及び 59.7%TAR であった。土壌においては、Ben-¹⁴C-

ビフェントリン又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリン処理後 0 日でそれぞれ 102 及び 93.1%**TAR** (7.8 及び 7.3 mg/kg)、処理後 28 日で 65.8 及び 77.2%**TAR**、成熟期で 59.6 及び 74.4%**TAR** であった。

処理葉では、Ben-¹⁴C-ビフェントリン又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリン処理の成熟期にビフェントリンがそれぞれ 62.5 及び 64.6%**TRR**、代謝物として K、H 及び M がそれぞれ 0.4、0.3 及び 0.2%**TRR**、その他非極性未同定物質が 11.9~12.0%**TRR**、極性未同定物質が 7.6~11.5%**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。

土壌中では、Ben-¹⁴C-ビフェントリン又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリン処理の成熟期にビフェントリンがそれぞれ 66.8 及び 75.1%**TRR**、代謝物として E、H 及び K がそれぞれ 4.9~6.9、0.6 及び 0.4%**TRR**、その他非極性未同定物質が 5.2~5.7%**TRR**、極性未同定物質が 1.5~4.0%**TRR** 認められた。

ワタ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) トウモロコシ

Ben-¹⁴C-ビフェントリン又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリンをトウモロコシに処理し（表 15 参照）、地上部最終処理直後、7、14 及び 30 日に検体を採取した。その後、本試験で使用した土壌で生育させたトウモロコシは播種後 96、116 日に採取して、ビフェントリンの植物体内運命試験が実施された。

表 15 トウモロコシにおける処理条件

検体	処理部位	播種後経過 日数 (日)	処理回数	処理量 (kg ai/ha)
Ben - ¹⁴ C	5 葉/株	40、60	2	0.38
Cyc - ¹⁴ C		40、62	2	0.48
Ben - ¹⁴ C	苞皮 ¹⁾	74	1	0.43
Cyc - ¹⁴ C		79	1	0.47
Ben - ¹⁴ C	土壌	40、60、74	3	2.02
Cyc - ¹⁴ C		40 ²⁾ 、62 ³⁾ 、 79 ⁴⁾	3	2.03

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、土壌処理区の子実中の残留放射能は 0.06~0.07 mg/kg（無処理でも 0.05~0.06 mg/kg）と低く、トウモロコシでは、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みられなかった。土壌処理区でサイレージ期に収穫した

トウモロコシ中の残留放射能は、0.06 mg/kg であり、土壌中の総 ^{14}C 濃度と同等であった。

処理葉における残留放射能は、2 回処理直後約 29 mg/kg が検出され（シス型-ビフェントリン 83~87%）、7 日後から 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、主要代謝物は代謝物 E で、その他に少量の代謝物 K、L、M 及び H が認められた。

葉上の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）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験 1

Ben- ^{14}C -ビフェントリンを砂壤土（Cosad 米国）に乾土あたり 1 mg ai/kg となるように添加し、 $25\pm 3^\circ\text{C}$ の暗条件下で 21 日間インキュベートし、ビフェントリンの好氣的土壌中運命試験が実施された。

ビフェントリンは、処理後 1 日で 94.5%TAR、処理後 21 日（試験終了時）で 86.9%TAR 確認された。4~6 個の非極性代謝物（各成分 1.3%TAR 超）及び土壌結合型代謝物（3.6%TAR）を生成しながら、 CO_2 （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- ^{14}C -ビフェントリンをシルト質埴壤土（Hagerstown 米国）、砂壤土（Cosad 米国）及びシルト壤土（Dunkirk 米国）に乾土あたり 3 mg ai/kg となるように添加し、 $25\pm 3^\circ\text{C}$ の暗条件下で 180 日間インキュベートし、ビフェントリンの好氣的土壌中運命試験が実施された。

ビフェントリンは、処理後 180 日のシルト質埴壤土（Hagerstown）、砂壤土（Cosad）及びシルト壤土（Dunkirk）でそれぞれ 34.7、33.0 及び 54.8%TAR 確認され、 CO_2 の総発生量は 13.4~36.9%TAR であった。それぞれの土壌での半減期は、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- ^{14}C -ビフェントリンをシルト質埴壤土、砂壤土及びシルト壤土（いずれも評価書 3.(2)の供試土壌）に乾土あたり 1.1 mg ai/kg となるように添加し、 $25\pm 3^\circ\text{C}$ の暗条件下で 120 日間インキュベートし、ビフェントリンの好氣的土壌中運命試験が実施された。

ビフェントリンは、処理後 120 日のシルト質埴壤土、砂壤土及びシルト壤土でそれぞれ 37.7、43.9 及び 54.8%TAR 確認され、それぞれの土壌での半減期は 69、87 及び 135 日であった。 CO_2 の総発生量は 15.6~28.8%TAR であった。（参照 19）

処理後 120 日のシルト質埴壤土、砂壤土及びシルト土壌における有機溶媒抽出画分の主要化合物はビフェントリンで（40~59%TRR）、主要分解物として分解物 E が 3.4~8.4%TRR、M 及び K が 0.2~1.7%TRR 検出された。分解物 L は、シルト土壌のみ

0.2%TRR 検出された。(参照 20)

(4) 嫌氣的土壤中運命試験

Ben-¹⁴C-ビフェントリン又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリンを砂壤土 (Cosad) に乾土あたり 3 mg ai/kg 及び 2.4 mg ai/kg となるように添加し 29 日間好氣的条件でインキュベートした後、蒸留水 60 mL で湛水し、25±3°Cの暗条件下で 61 日間インキュベートし、ビフェントリンの嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

ビフェントリンは、Ben-¹⁴C-ビフェントリン及び Cyc-¹⁴C-ビフェントリン処理後 61 日でそれぞれ、75.3 及び 79.2%TRR 確認され、それぞれの半減期は、169 及び 204 日であった。主要分解物は分解物 E が 4.5%TRR、M 及び L が 0.3%TRR、Cyc-¹⁴C-ビフェントリン処理では分解物 H が湛水処理 61 日後に 6.3%TRR 認められた。(参照 21)

(5) 土壤吸脱着試験 (米国土壤)

4 種類の米国土壤 [砂土 (Leon)、砂壤土 (Cosad)、シルト壤土 (Dunkirk) 及び埴壤土 (Hagerstown)] を用いてビフェントリンの土壤吸脱着試験が実施された。

ビフェントリンの吸着係数及び脱着係数は表 16 に示されている。(参照 22)

表 16 ビフェントリンの吸脱着係数

	吸着係数		脱着係数	
	K_F^{ads}	$K_F^{ads}_{oc}$	K_F^{des}	$K_F^{des}_{oc}$
ビフェントリン	992～ 5430	131000～ 302000	3340～ 11600	440000～ 765000

(6) 土壤吸脱着試験 (国内土壤)

4 種類の国内土壤 [軽埴土 (牛久)、沖積鈹質土壤 (高知)、褐色火山灰土壤 (牛久) 及び砂丘未熟土土壤 (宮崎)] を用いてビフェントリンの土壤吸脱着試験が実施された。

ビフェントリンの水溶解度は 0.013 µg ai/L であるが、本試験で用いる分析法の検出限界が 0.05 µg ai/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 µg ai/L での吸着挙動を予備的に調べた。

水相からビフェントリンは検出されず (検出限界以下～0.25 µg ai/L)、ビフェントリンの大部分は土壤層 (30.6～33.1 µg ai/L) に存在していた。また、ガラス吸着も認められた。試験結果より、ビフェントリンは土壤吸着性が高く地下浸透性は小さいと考えられた。(参照 23)

(7) 土壤中移行性試験

Ben-¹⁴C-ビフェントリン処理 120 日後の土壤 [評価書 3. (3)] 又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリン処理 180 日後の土壤 [評価書 3. (2)] からアセトニトリル : 水 (7 : 3)

で抽出して、土壤抽出物を、4 土壤（砂土、砂壤土、シルト壤土及び埴壤土）で土壤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、オートラジオグラフを得た。土壤残留物については、砂土を 30 cm の高さに詰めたカラムに積層し、蒸留水にて溶出して、ビフェントリン及び分解物の土壤移行性試験が実施された。

各種土壤プレートを用いた TLC で得られた土壤抽出物及びビフェントリンの Rf 値は、砂土でそれぞれ 0.26 及び 0.24、その他の土壤でそれぞれ 0.03~0.04 及び 0.02~0.05 であった。

土壤結合性の残留物質で行っ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 95.8~97.4% TAR、溶出画分に 4.2% TAR の放射能が認められた。

試験の結果より、土壤中の抽出可能な分解物を含むビフェントリンの土壤移行性は砂土の場合、低移行性であり、他の土壤では非移行性であると考えられた。また、土壤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 24）

（8）土壤表面光分解試験

シス-Ben-¹⁴C-ビフェントリン又は Cyc-¹⁴C-ビフェントリンを 0.5 mm の厚さに敷いた土壤プレート（滅菌シルト壤土）に 1 プレートあたりそれぞれ 1.82 及び 0.65 μ Ci となるように処理し、自然光に 30 日間暴露して、ビフェントリンの土壤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 75.5~80.4% TAR が処理土壤に残っていた。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 2~3% TAR 検出された。CO₂ の発生はほとんどなかった。

光分解物としては代謝物 M、K、L、H 及び E が同定され、照射 30 日後にはそれぞれ 1.4、1.6、1.3、3.8 及び 0.3~0.5% TAR 認められた。この条件下の半減期は、104 日であった。（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 pH5（フタル酸）、7（リン酸）及び 9（ホウ酸）の各緩衝液に低濃度（0.5 μ g ai/ml）又は高濃度（5.2 μ g ai/ml）となるように加えた後、暗条件下の 25°C で 49 日間インキュベートするビフェントリンの加水分解試験が実施された。

ビフェントリンは処理後 22 日までに急速に減少したが、この減少は加水分解ではなく、主にビフェントリン結晶の沈殿と溶液表面への浮遊によるものであった。このことは、HPLC による分析でビフェントリン以外の分解物のピークが認められないことにより裏付けられた。また、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。

本試験結果より、ビフェントリンの有意な加水分解はないと考えられた。（参照 26）

(2) 水中光分解試験

Ben-¹⁴C-ビフェントリン又は Cyc-¹⁴C-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 µg ai/g 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°C) に設置し、自然太陽光 (ニュージャージー州) 30 日間連続照射又は擬似太陽光 (太陽灯、光強度: 1500 µW/m²、測定波長: 300~400 nm) を 14 日間連続照射し、ビフェントリンの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。

光増感剤を添加しないで自然太陽光に暴露した場合、平均半減期は 250 日であった。開始後 30 日でシス型は 89.8~90.6%TRR 残存し、それ以外はトランス型 (1.8~2.1%TRR) 及びエステル開裂した分解物 (分解物 M、K、L、E 及び H: 0~1.7%TRR) に転換した。擬似太陽光を照射した場合は、非増感及び増感させた溶液中での平均半減期はそれぞれ 11.9 及び 0.31 日であった。開始後 14 日に親化合物は、非増感及び増感させた溶液中でそれぞれ 42.9 及び 44.2~47.2%TRR 認められ、トランス型 (非増感及び増感させた溶液中でそれぞれ 8.8 及び 45.0~48.3%TRR) 及びエステル開裂した分解物 (分解物 M、K、L、E 及び H: 0.3~38.4%TRR) に転換した。

北緯 35 度の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・非光増感剤下において 23 日であり、光照射区・光増感剤下において 0.6 日と推定された。(参照 27、28)

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土、沖積埴壤土及び洪積埴壤土を用いて、ビフェントリンを分析対象とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

推定半減期は表 17 に示されている。ビフェントリンの推定半減期は容器内で 98~119 日、圃場では 78~95 日であった。(参照 29)

表 17 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	ビフェントリン
容器内試験	0.2 mg ai/kg	火山灰軽埴土	98 日
		洪積埴壤土	119 日
圃場試験	160 g ai/ha	火山灰軽埴土	78 日
		沖積埴壤土	95 日

*: 容器内試験で純品、圃場試験で水和剤を使用

6. 作物残留試験

野菜、果実、豆類及び茶を用いて、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。分析法はアセトンで抽出した試料を精製後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量するものであった。

結果は別紙 3 に示されている。ビフェントリンの最高値は茶 (荒茶) の最終散布後 6 日目における 36.2 mg/kg であった。また、代謝物 E は、ばれいしょ、てんさい、メロン、リンゴを用いて作物残留試験が実施されており、全データが検出限界未満であった。(参照 30~33)

別紙 3 の作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化合物として、今回適用拡大申請のあった、なつみかん、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、りんご、西洋なし、日本なし及びアケビを含む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 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、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もとに行った。

表 18 食品中より摂取されるビフェントリンの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重: 15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重: 54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	47.3	29.1	43.6	56.5

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、イヌ、ラット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 19 に示されている。(参照 75)

表 19 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要
中枢 神経系	一般状態	マウス 雄 5 雌 5	3.13, 6.25, 12.5, 25, 50 (経口)	-	3.13	全投与群で不活発、反応性の低下、自発運動の低下、痛覚反応性低下、握力低下及び眼裂狭小。25 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で振戦、心拍数及び呼吸数増加。50 mg/kg 体重投与群の雌で驚き反応や挙尾反応。軟便排泄。
	脳波	ウサギ 雄 6	5, 10, 15, 30, 60	-	5	5 mg/kg 体重投与群で低振幅速波化の傾向。30 mg/kg 体重以上投与群

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	結果の概要
	体温	ウサギ	雄 3	0.5, 1, 3 (静脈内)	1	3	で低振幅速波の後、波形は漸次平坦となり、最後に高振幅波が現れ死亡。
呼吸循環器系	呼吸運動・ 血圧・ 血流量・ 心拍数・ 心電図	イヌ	雄 3	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、心電図に影響。
自律神経系	瞳孔	ウサギ	雄 3	0.5, 1, 3, (静脈内)	3	>3	投与による影響なし。
	生体位 子宮運動	ウサギ	雌 3	5, 10×2回, 30×2回, 50 (静脈内)	10×2	30	30 mg/kg 体重投与群で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	モルモット	雄	3.1×10^5 ～ 5×10^4 g/mL	5×10^4 g/mL	$>5 \times 10^4$ g/mL	ヒスタミン及びアセチルコリン収縮に対して影響なし。
	摘出輸精管	ラット	雄	1.3×10^4 ～ 5×10^4 g/mL	5×10^4 g/mL	$>5 \times 10^4$ g/mL	投与による影響なし。
骨格筋	前脛筋収縮	ウサギ	雄 4	0.3, 3, 6, 10, 20, 30 (静脈内)	10	20	20 mg/kg 体重投与群で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	ウサギ	雄 1	0～ 10^3 g/mL	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	ウサギ	雄 5	1, 3, 30 (静脈内)	3	30	30 mg/kg 体重投与群で血液凝固時間短縮及び死亡。
腎臓	腎機能	ラット	雄 4	7, 14, 28 (腹腔内)	7	14	14 mg/kg 体重以上投与群で尿量の減少。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（ラット、マウス及びウサギ）

ビフェントリンの SD ラット、ICR 及び SW（Swiss Webster）マウスを用いた急性経口毒性試験、SD ラット及び NZW ウサギを用いた急性経皮毒性試験、SD ラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。各試験の結果は表 20 に示されている。（参照 34～40）

表 20 急性毒性試験結果概要

投与方法	試験動物	LC ₅₀ /LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された所見
		雄	雌	
経口毒性	SD ラット	51	47	雌雄：反射亢進、自発運動増加、伏臥、間代性痙攣、流涎、含血分泌物（眼）、眼瞼下垂、下痢、軟便 雄：体温低下、眼瞼閉鎖
		55.5	53.4	振戦、間代性痙攣、着色鼻汁分泌、腹痛症状、腹部性器着色、血性流涙
	ICR マウス	54	59	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、軟便
	SW マウス	43.5	42.5	間代性痙攣、振戦
経皮毒性	SD ラット	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
	NZW ウサギ	>2000	>2000	紅斑、鱗屑状剥離、腎臓陥没
吸入毒性	SD ラット	1.10 mg/L	0.8 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、粗毛、被毛の赤色・黄色化、体重減少、肺における赤色・暗赤色病斑、胃及び腸でのガスによる拡張

SD ラットを用いた代謝物 E の急性経口毒性試験が実施された。

自発運動の低下、一過性の下痢、流涎、流涙及び振戦が認められ、LD₅₀ は、305 mg/kg 体重と判断された。死亡例の剖検では、肺にうっ血及び腺胃に出血が認められ、289 mg/kg 体重投与群の雄 1 例から小腸の重積が認められた。（参照 41）

(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）投与によるビフェントリンの急性神経毒性試験が実施された。

75 mg/kg 体重投与群の雌 2 例が投与 0 日に死亡した。75 mg/kg 体重投与群では、振戦、痙攣、よろめき歩行、糞の減少、間代性痙攣、腹部生殖器の汚染及び血涙が認められたが、試験 2 日までに回復した。試験 0 日に 75 mg/kg 体重投与群の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。自発運動量及び病理組織学的検査では投与の影響は認められなかった。

本試験での一般毒性、神経行動作用、神経病理作用の無毒性量は、雌雄で 35 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 42）

(3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

ニワトリ（産卵種：一群雌各 10 羽）を用い、5000 mg/kg 体重を経口投与し、さらに 21 日後に同量を再度投与するビフェントリンの急性遅発性神経毒性試験が実施された。陽性対照として、トリオルソクレジルフosphate（TOCP）500 mg/kg 体重を同様に投与した。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みられなかった。ビフェントリンをニワトリに対して 2 回投与した場合、遅発性神経毒性は認められなかった。（参照 43）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雌雄各 3 匹）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た。ビフェントリンには、皮膚刺激性及び眼刺激性は認められなかった。（参照 44、45）

Hartley モルモット（1 群雄各 10 匹）を用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施されており、ビフェントリンに皮膚感作性は認められなかった。（参照 46）

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：12、50、100 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与量 (ppm)	性別	12	50	100	200	200 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

各投与群で認められた主な所見は表 22 に示されている。

臓器重量、病理組織学的検査等には、投与と関連する所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は、200 ppm 投与群の雌雄に振戦、体重増加抑制が認められたことから、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。（参照 48）

表 2 2 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・振戦 ・体重増加抑制	・振戦 ・体重増加抑制
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(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：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 2 3 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与量 (ppm)	性別	70	210	630
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とは考えられなかった。

各投与群で認められた主な所見は表 24 に示されている。210 ppm 以上投与群の雄の WBC 減少及び雌の MCV の増加は検体投与の影響とは考えられなかった。臓器重量、病理組織学的検査等には、投与と関連する所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は、630 ppm 投与群の雄で BUN 増加等が認められ、雌では投与による影響は認められなかったことから、雄で 210 ppm (32.6 mg/kg 体重/日)、雌では 630 ppm (122 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 47）

表 2 4 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
630 ppm	・BUN 増加 ・尿たんぱく、ウロビリノーゲン増加	毒性所見なし
210 ppm 以下	毒性所見なし	

(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）を用いた強制経口投与（原体：0、2.5、5.0、10.0 及び 20.0mg/kg 体重/日）による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 24 に示されている。

ほとんどの動物において、肺の血管周囲/気管支周囲のリンパ球過形成、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/出血及び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、投与に関連する変化とは考えられなかった。

本試験における無毒性量は、5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で振戦が認められたため、雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 49)

表 25 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調 ・体重増加抑制
5.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦
2.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雄各 6 匹) を用いて、あらかじめ剃毛したウサギの背部 (10×10 cm) にピフェントリン (0、25、50、100 及び 500 mg/kg 体重/日) を適用し、その上にガーゼ、パッドをテープで固定し、1 日 6 時間接触させる 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主な所見は表 26 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が 19 日目に死亡したが、カラーが外れて、検体を経口摂取したものと考えられた。100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に振戦が認められたが、経口摂取を防ぐための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見られたが、他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 Glu の増加が認められたが、投与に関係するとは考えられなかった。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。500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、皮膚病変として軽度の上皮肥厚及び過角化症が認められた。

本試験における無毒性量は、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で振戦、筋肉の制御失調等が認められたことから、雌雄で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 50)

表 26 ウサギ 21 日間亜急性経皮毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、筋肉の制御失調 ・PLT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、筋肉の制御失調 ・肝比重量増加、腎比重量増加

	・ 上皮肥厚及び過角化症	・ 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

(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雄各 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 27 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 27 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与量 (ppm)	性別	50	100	200
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 日目に死亡した。この動物の死因は腎盂結石による腎炎であり、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主な所見は表 28 に示されている。肉眼的病理所見及び病理組織学的な神経病理学的所見は認められなかった。本試験における無毒性量は、100 ppm 投与群の雌雄で振戦、筋攣縮等が認められたことから、雌雄で 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 51）

表 28 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験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	・ テールフリック潜時の短縮、 前肢握力の低下 ・ 着地開脚幅の増加
100 ppm 以上	・ 振戦、筋攣縮	・ 振戦、筋攣縮 ・ 後肢握力の低下
50 ppm	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（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。

各投与群で認められた主な所見は表 29 に示されている。非腫瘍性病変については、投与に関連した所見は見られなかった。腫瘍性病変の発生も認められなかった。本試験における無毒性量は、3.00 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において振戦が認められたため、雌雄で 1.50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 52）

表 29 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5.00 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制	
3.00 mg/kg 体重/日以上	・ 振戦	・ 振戦
1.50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(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 : 12、50、100 及び 200 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 30 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与量 (ppm)	性別	12	50	100	200
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

投与に起因する死亡は認められなかった。

各投与群で認められた主な所見は表 31 に示されている。検体投与に関連した非腫瘍性病変は認められなかった。

表 31 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・ 振戦	・ 体重増加抑制
100 ppm 以上	100 ppm 以下毒性所見なし	・ 振戦
50 ppm 以下		毒性所見なし

腫瘍の種類、発生率とも検体との関連性は認められなかった。本試験における無毒性量は、200 ppm 投与群の雄で振戦、100 ppm 投与群の雌で振戦が認められたことから、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 53)

(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 32 参照) 投与による 2 年間 (終了時の生存率が 25%以下とならないように調整したため、正確な試験期間は、雄 87 週間、雌 92 週間である。) の発がん性試験が実施された。

表 3 2 マウス発がん性試験の平均検体摂取量

投与量 (ppm)	性別	50	200	500	600
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 投与群の雌雄各 2 例及び 500 ppm 投与群雌 1 例が検体投与によると思われる症状を呈し死亡した。

各投与群で認められた主な所見は表 33 に示されている。600 ppm 投与群の雄で投与前半に体重増加抑制が認められた。600 ppm 投与群の雄に Neu 減少及び好酸球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 投与群の雄に腎絶対重量減少が認められたが、用量との相関はなく、対体重比及び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なかった。

表 3 3 マウス発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm 以上		・振戦、痙攣、間代性痙攣
200 ppm 以上	・振戦、痙攣、間代性痙攣	200 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

非腫瘍性病変で有意差のみられた病変等は表 34 に示されている。胃底腺過形成の発生率がわずかに増加したが、投与量との関連も明らかでなく、腺胃部の病変は検体投与とは関連が無いと考えられた。600 ppm 投与群の雌雄に眼の網膜萎縮が増加したが、SW マウスの遺伝的特徴であることから、投与との関連は明らかでなかった。精巢の両側性精細胞変性が増加したが、発生率に用量との関連がないこと、副生殖器官に検体投与の影響がみられないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

表 3 4 マウス発がん性試験で認められた非腫瘍性病変

投与量 (ppm)		0	50	200	500	600
胃－腺過形成	雄	6/49(12%)	8/50(16%)	7/50(14%)	9/50(18%)	8/48(17%)
	雌	5/48(10%)	6/50(12%)	5/49(10%)	5/50(10%)	9/48(19%)
眼－網膜萎縮	雄	14/48(29%)	12/29(41%)	8/25(32%)	11/36(31%)	24/49(49%)*
	雌	14/49(24%)	12/37(32%)	11/35(31%)	8/29(28%)	23/49(47%)*
精巢－両側性 精細胞変性		4/49(8%)	8/32(25%)*	8/26(31%)*	8/38(21%)	12/49(24%)*

Fisher の直接法 *<0.05

腫瘍性病変で有意差のみられた病変等は表 35 に示されている。膀胱の平滑筋肉腫