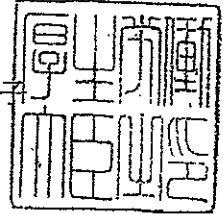


厚生労働省発食安0522第5号
平成24年5月22日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ビキサフェン

平成24年6月25日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年5月22日付け厚生労働省発食安0522第5号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第1.1条第1項の規定に基づくピキサフェンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ビキサフェン

(別添)

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ビキサフェン [Bixafen(ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

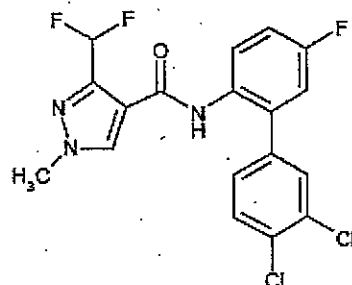
カルボキシアミド系殺菌剤である。ミトコンドリア内電子伝達複合体Ⅱのコハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名：

N-(3',4'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-yl)-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxamide (IUPAC)

N-(3',4'-dichloro-5-fluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O
分子量	414.2
水溶解度	0.49 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow=3.3 (20°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、小麦等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

海外での使用方法(EU)

12.5%ピキサフェン乳剤

作物名	適用病害名	使用量		使用時期	使用回数	使用方法
		製品	水量			
小麦 ライ麦 ライ小麦 大麦 えん麦	茎葉病害*	1 L/ha	100~400 L/ha	分けつ期~ 開花期	2回	茎葉散布

* 眼紋病、葉枯病、赤さび病等

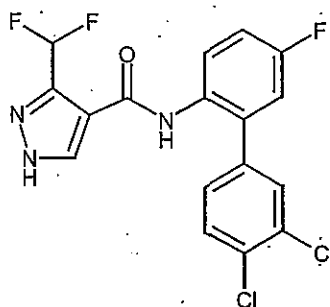
3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ピキサフェン

・*N*-(3',4'-ジクロロ-5-フルオロピフェニル-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド (以下、代謝物 M21 という。)



【代謝物 M21】

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水(4:1)混液で抽出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

定量限界：ピキサフェン 0.01 ppm

代謝物 M21 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ピキサフェン
- ・代謝物 M21

② 分析法の概要

【筋肉、肝臓、腎臓及び乳】

試料からアセトニトリル・水(4:1)混液で抽出し、C18 カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

【脂肪】

試料からアセトニトリル飽和・n-ヘキサンで抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配により脂肪を分離精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

定量限界：ピキサフェン 0.01 ppm

代謝物 M21 0.01 ppm

(1) 動物飼養試験 (家畜残留試験)

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、ピキサフェンが 4、12 及び 40 ppm 含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるピキサフェン及び代謝物 M21 含量を測定した。脂肪については、採取した 3 種類の脂肪を個別に分析した。

また、乳については、投与開始前日、投与日(0日)及び投与開始後 1、2、4、8、10±1、13±1、17±1、20±1、24±1 及び 28 日目の各日夕及び翌日朝に搾乳したものを測定した。結果については表 1 を参照。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

	4 ppm 投与群	12 ppm 投与群	40 ppm 投与群
筋肉	0.05	0.16	0.82
脂肪(腎周囲)	0.18	0.43	1.4
脂肪(腸間膜)	0.16	0.40	1.4
脂肪(皮下)	0.10	0.15	0.80
肝臓	0.57	1.4	5.0
腎臓	0.14	0.35	1.2
乳(平均)	0.027	0.058	0.19

② 産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、ビキサフェンが 1.5、4.5 及び 15 ppm 含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪付き皮膚及び肝臓に含まれるビキサフェン及び代謝物 M21 含量を測定した。

また、鶏卵については、投与開始前、投与開始日(0日)及び投与開始後1、2、5、7、9、12、14、16、21、23、26及び28日目に採卵を行った。結果については表2を参照。

表2. 産卵鶏の組織中の最大残留量 (ppm)

	1.5 ppm 投与群	4.5 ppm 投与群	15 ppm 投与群
筋肉	<0.02	<0.02	<0.02
脂肪付き皮膚	<0.02	0.06	0.08
肝臓	<0.02	0.03	0.04
卵	<0.02	0.06	0.17

上記の結果に関連して、EUでは乳牛及び家禽におけるMTDBはそれぞれ 4.10 ppm 及び 1.33 ppm と評価している。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

(2) 推定残留量

乳牛及び鶏について、MTDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量(最大値)を算出した。結果については、ビキサフェンと代謝物 M21 の合計値で表した。表3-1及び3-2を参照。

表3-1 畜産物中の推定残留量; 牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.05	0.18	0.58	0.14	0.027

表3-2 畜産物中の推定残留量; 産卵鶏 (ppm)

	筋肉	脂肪付き皮膚	肝臓	卵
産卵鶏	0.018	0.018	0.018	0.018

5. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたビキサフェンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている

無毒性量: 1.98 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット
 (投与方法) 混餌
 (試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験
 (期間) 2年間

安全係数：100

ADI : 0.019 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて小麦、畜産物等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物にあつてはビキサフェンとし、畜産物にあつてはビキサフェン及び代謝物M21とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてビキサフェン（親化合物のみ）を設定し、畜産物中の暴露評価対象物質としてビキサフェン（親化合物）及び代謝物M21を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までビキサフェンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	12.9
幼小児 (1~6歳)	26.3
妊婦	12.9
高齢者 (65歳以上)	12.4

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

ピキサフェン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【ピキサフェン/代謝物M21】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (玄麦)	20	125 g/L乳剤	0.125 kg ai/ha 2回散布 (計 0.25 kg ai/ha)	2回	34日	圃場A: 0.01/<0.01
					37日	圃場B: <0.01/<0.01
					35, 47日	圃場C: <0.01/<0.01 (2回、35日)
					34, 38日	圃場D: 0.03/<0.01 (2回、34日)
					35日	圃場E: 0.01/<0.01
					44日	圃場F: <0.01/<0.01
					73日	圃場G: <0.01/<0.01
					56日	圃場H: <0.01/<0.01
					69日	圃場I: <0.01/<0.01
					35, 56日	圃場J: 0.03/0.01 (2回、35日)
					35, 43日	圃場K: <0.01/<0.01 (2回、35日)
					35, 52日	圃場L: 0.01/<0.01 (2回、35日)
					35日	圃場M: <0.01/<0.01
					35, 47日	圃場N: 0.03/<0.01 (2回、35日)
					35日	圃場O: <0.01/<0.01
					45日	圃場P: <0.01/<0.01
					44日	圃場Q: 0.02/<0.01
					44日	圃場R: <0.01/<0.01
					54日	圃場S: 0.02/<0.01
53日	圃場T: <0.01/<0.01					
大麦 (玄麦)	20	125 g/L乳剤	0.125 kg ai/ha 2回散布 (計 0.25 kg ai/ha)	2回	34日	圃場A: 0.04/<0.01
					49日	圃場B: 0.08/0.02
					36, 45日	圃場C: 0.09/0.02 (2回、36日)
					62日	圃場D: 0.04/<0.01
					35日	圃場E: 0.07/0.01
					58日	圃場F: 0.04/0.01
					60日	圃場G: 0.02/<0.01
					35日	圃場H: 0.10/0.01
					35, 66日	圃場I: 0.05/0.01 (2回、66日)
					34, 51日	圃場J: 0.09/0.01 (2回、51日)
					35日	圃場K: 0.10/0.01
					35, 46日	圃場L: 0.04/<0.01
					35日	圃場M: 0.14/0.02
					35, 48日	圃場N: 0.08/0.02 (2回、35日)
					35, 57日	圃場O: 0.03/<0.01 (2回、57日)
	60日	圃場P: 0.06/0.02				
	39, 56日	圃場Q: 0.06/0.02 (2回、39日)				
	35, 40日	圃場R: 0.25/0.04 (2回、40日)				
	50日	圃場S: 0.04/<0.01				
	35日	圃場T: 0.34/0.04				
40日	圃場U: 0.23/0.03 (注2)					
35日	圃場V: 0.13/0.02 (注2)					
46日	圃場W: 0.20/0.02 (注2)					
43日	圃場X: 0.03/<0.01 (注2)					
4	125 g/L乳剤	0.25 kg ai/ha 2回散布 (計 0.25 kg ai/ha)	2回			

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見書」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

注2) (注) これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
小麦	0.05		IT		0.05	EU	【<0.01-0.03(n=20)(EU)】 【0.02-0.34(n=20)(EU)】 【EUの小麦参照】 【EUの大麦参照】
大麦	0.5		IT		0.5	EU	
ライ麦	0.05		IT		0.05	EU	
その他の穀類	0.5		IT		0.5	EU	
牛の筋肉	0.2		IT		0.15	EU	推:0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2		IT		0.15	EU	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.4		IT		0.4	EU	推:0.18
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.4		IT		0.4	EU	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	2		IT		1.5	EU	推:0.58
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2		IT		1.5	EU	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.3		IT		0.3	EU	推:0.14
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3		IT		0.3	EU	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分			IT		0.02	EU	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分			IT		0.02	EU	
乳	0.04		IT		0.04	EU	推:0.027
鶏の筋肉	0.02		IT		0.02	EU	推:0.018
その他の家きんの筋肉	0.02		IT		0.02	EU	【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.02		IT		0.02	EU	推:0.018
その他の家きんの脂肪	0.02		IT		0.02	EU	【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.02		IT		0.02	EU	推:0.018
その他の家きんの肝臓	0.02		IT		0.02	EU	【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.02		IT		0.02	EU	【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの腎臓	0.02		IT		0.02	EU	【鶏の肝臓参照】
鶏の食用部分	0.02		IT		0.02	EU	【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.02		IT		0.02	EU	【鶏の肝臓参照】
鶏の卵	0.02		IT		0.02	EU	推:0.018
その他の家きんの卵	0.02		IT		0.02	EU	【鶏の卵参照】

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

ピキサフェン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.05	5.8	4.1	6.2	4.2
大麦	0.5	3.0	0.1	0.2	1.8
ライ麦	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の穀類	0.5	0.2	0.1	0.3	0.2
陸棲哺乳類の肉類	2	115.0	65.8	121.0	115.0
陸棲哺乳類の乳類	0.04	5.7	7.9	7.3	5.7
家禽の肉類	0.02	0.4	0.4	0.3	0.4
家禽の卵類	0.02	0.8	0.6	0.8	0.8
計		130.9	78.9	136.0	128.0
ADI比 (%)		12.9	26.3	12.9	12.4

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、妊婦については家さんの卵類の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成22年 9月 3日 インポートトレランス申請（小麦、大麦、ライ麦、畜産物等）
平成22年 9月 9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年 3月 1日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成24年 5月22日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年 5月31日 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

● 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

[委員]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授 |
| 鱒淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |
- (○：部会長)

答申(案)

ピキサフェン

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.05
大麦	0.5
ライ麦	0.05
その他の穀類 ^{注1)}	0.5
牛の筋肉	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注2)} の筋肉	0.2
牛の脂肪	0.4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.4
牛の肝臓	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2
牛の腎臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3
乳	0.04
鶏の筋肉	0.02
その他の家きん ^{注3)} の筋肉	0.02
鶏の脂肪	0.02
その他の家きんの脂肪	0.02
鶏の肝臓	0.02
その他の家きんの肝臓	0.02
鶏の腎臓	0.02
その他の家きんの腎臓	0.02
鶏の食用部分 ^{注4)}	0.02
その他の家きんの食用部分	0.02
鶏の卵	0.02
その他の家きんの卵	0.02

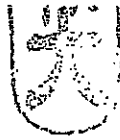
※今回基準値を設定するピキサフェンとは、農産物にあつてはピキサフェンのみをいい、畜産物にあつてはピキサフェン、代謝物M21[N-(3',4'-ジクロロ-5-フルオロピフェニル-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド]をピキサフェンに換算したものの和をいう。

注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

注2)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注3)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

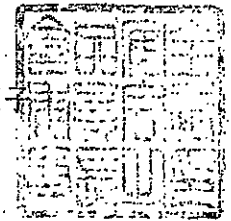
注4)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第228号
平成24年3月1日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年9月9日付け厚生労働省発食安0909第6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キサフェン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

ビキサフェンの一日摂取許容量を0.019 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ビキサフェン

2012年3月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 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	3
○ 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. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット①	8
(2) ラット②	9
(3) ラット③	12
(4) 畜産動物 (ヤギ)	12
(5) 畜産動物 (ニワトリ)	13
2. 植物体内運命試験	14
(1) 小麦	14
(2) だいず	15
(3) 後作物 (小麦、ふだんそう及びかぶ)	16
3. 土壌中運命試験	19
(1) 好氣的土壌中運命試験	19
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	20
4. 水中運命試験	20
(1) 加水分解試験	20
(2) 水中光分解試験 (緩衝液)	20
5. 土壌残留試験	21
6. 作物等残留試験	21
(1) 作物残留試験	21
(2) 畜産物残留試験	21
7. 一般薬理試験	21

8. 急性毒性試験	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	23
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	23
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	24
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験①(雌ラット)	24
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験②(雄ラット)	25
(4) 18か月間発がん性試験(マウス)	26
12. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	27
(2) 発生毒性試験(ラット)	28
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	28
13. 遺伝毒性試験	29
14. その他の試験	30
(1) 14日間反復経口投与毒性試験(ラット)	
(肝薬物代謝酵素活性と甲状腺ホルモンの測定)	30
(2) 28日間反復経口投与毒性試験①(ラット)	30
(3) 28日間反復経口投与毒性試験②(ラット)	31
III. 食品健康影響評価	32
・別紙1: 代謝物/分解物略称	35
・別紙2: 検査値等略称	37
・別紙3: 作物残留試験(海外)	38
・別紙4: 畜産物残留試験(海外)	40
・参照	41

<審議の経緯>

- 2010年 9月 3日 インポートトレランス設定の要請
2010年 9月 9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 0909 第6号)
2010年 9月 13日 関係書類の接受 (参照 1~44)
2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会 (要請事項説明)
2011年 4月 27日 第7回農薬専門調査会評価第一部会
2011年 11月 14日 追加資料受理 (参照 45~48)
2011年 12月 26日 第13回農薬専門調査会評価第一部会
2012年 1月 13日 第79回農薬専門調査会幹事会
2012年 1月 19日 第415回食品安全委員会 (報告)
2012年 1月 19日 から2月17日まで 国民からの御意見・情報の募集
2012年 2月 27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 3月 1日 第421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>

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年4月1日から)

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
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

ピラゾール環及びピフェニル環の2種の環構造を有する殺菌剤である「ビキサフェン」(CAS No.581809-46-3)について、各種試験成績を用いて食品健康影響評価を実施した。

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(小麦及びだいず)、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、ビキサフェン投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)及び甲状腺(ろ胞細胞肥大等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、著しい母体毒性の認められる用量の胎児に右鎖骨下動脈食道背方走行増加及び仙椎前椎骨数の増加が認められた。しかしながら、母体毒性が認められない用量では異常は認められなかったこと、またラットにおいては、最高用量においても骨格・内臓異常は認められなかったことから、催奇形性はないと判断した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量1.98 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0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ビキサフェン

英名：bixafen (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-(3',4'-ジクロロ-5-フルオロビフェニル-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピラゾール-4-カルボキサミド

英名：N-(3',4'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-yl)-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxamide

CAS (581809-46-3)

和名：N-(3',4'-ジクロロ-5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1Hピラゾール-4-カルボキサミド

英名：N-(3',4'-dichloro-5-fluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide

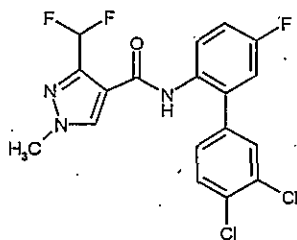
4. 分子式

$C_{18}H_{12}Cl_2F_3N_3O$

5. 分子量

414.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

ビキサフェンは、バイエルクロップサイエンス社によって開発された殺菌剤で、ミトコンドリア内電子伝達複合体IIのコハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

日本では農薬として登録されておらず、海外では欧州で登録されている。
今回、インポートトレランス設定の要請（小麦等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

インポートトレランス設定要請に係る資料及び EU 資料 (2009 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 1~48)

各種運命試験 [II. 1~4] は、ピキサフェンのピラゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[pyr- ^{14}C] ピキサフェン」という。) 及びビフェニル環のジクロロベンゼンの炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[dic- ^{14}C] ピキサフェン」という。) を用いて実施された。

放射能濃度及び代謝物濃度について特に断りがない場合はピキサフェンに換算した。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。

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [10. (1)]、90 日間亜急性毒性試験 (マウス) [10. (2)]、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① (雌ラット) [11. (2)] 及び 18 か月間発がん性試験 (マウス) [11. (4)] でビタミン K が欠乏した基礎飼料が用いられたことにより、ビタミン K 欠乏が要因と推察される血液凝固系への影響が認められた。その結果、一部の試験で試験の中断、試験期間内での基礎飼料の変更等が行われていたが、慢性毒性試験の一部やり直しが行われたこと、また全体として毒性影響は明確にされていたことから、食品安全委員会は本剤の評価は可能であるとした。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

Wistar ラット (雄 4 匹) に [pyr- ^{14}C] ピキサフェンを 2 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「低用量」という。) で単回経口投与し体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血漿中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは、 T_{\max} は 3.0 hr、 C_{\max} は 0.42 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 8.64 hr、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 6.5 mg \cdot hr/L であった。

② 分布

投与 72 時間後に血漿及び組織内の残留放射能が測定され、体内分布試験が実施された。

投与 72 時間後の残留放射能濃度は低く、最大値は肝臓の 0.027 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓以外の臓器・組織では 0.01 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

③ 代謝

投与後 72 時間の尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 1 に示されている。

尿中にピキサフェンは認められず、ビフェニル環を消失したピラゾール環由来の代謝物 3 種が認められた。糞中には未変化のピキサフェン及び代謝物 22 種が認め

られ、いずれもビフェニル環を有していた。

表1 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

試料	ビキサフェン	主要代謝物
尿	ND	M46(2.78)、M43(0.97)、M42(0.09)
糞	8.57	M39(14.1)、M21(10.5)、M17 及び M05 の混合物(10.3)、M09 及び M15 の混合物(6.97)

④ 排泄

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は、97.7%TAR であり、主要排泄経路は糞中であつた。(参照 2)

表 2 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	排泄率
尿	4.34
糞	93.4
消化管内容物を除く動物体	0.217
消化管内容物	0.134
合計	98.1

(2) ラット②

① 吸収

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に[$dic\text{-}^{14}C$] ビキサフェンを低用量若しくは 50 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与又は Wistar ラット (雄 4 匹) にビキサフェンを低用量で 14 日間反復経口投与後、[$dic\text{-}^{14}C$] ビキサフェンを低用量で単回経口投与し (以下 [1.] において「反復投与」という。)、血中濃度推移が検討された。

a. 血中濃度推移

血漿中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。

表 3 薬物動態学的パラメータ

投与回数	単回投与				反復投与 2 mg/kg 体重
	2 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		
性別	雄	雌	雄	雌	雄
T_{max} (hr)	2.0	4.0	8.0	8.0	2.0
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.49	0.56	6.55	5.39	0.42
$T_{1/2}$ (hr)	8.42	9.36	3.48	2.87	0.95
$AUC_{0-\infty}$ (mg·hr/L)	7.3	14.3	82.6	139	5.1

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (2)④b] における尿、胆汁排泄率及び消化管内容物を除く動物体中の放射能の残留率から推定された吸収率は、86.4～88.8%であった。

② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[$\text{dic-}^{14}\text{C}$] ビキサフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は Wistar ラット（雄 4 匹）にビキサフェンを低用量で反復投与し、体内分布試験が実施された。

標識体投与 72 時間後のと殺時に血漿及び組織中の残留放射能が測定され、比較的高い分布が肝臓（低用量投与群で最大 0.138 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で最大 0.838 $\mu\text{g/g}$ ）及び腎臓（低用量投与群で最大 0.054 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で最大 0.203 $\mu\text{g/g}$ ）で認められた。その他の組織での残留放射能濃度は低く、低用量投与群では 0.09 $\mu\text{g/g}$ 未満、高用量投与群で 0.2 $\mu\text{g/g}$ 未満であったが、雌の方が雄よりも高い傾向が認められた。

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④a] 及び胆汁中排泄試験 [1. (2)④b] で採取された糞及び胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

尿中に排泄された放射能が 0.69～2.87% TAR と低かったため、尿中の代謝物同定・定量試験は実施されなかった。

糞中の放射能成分はビキサフェンを含め 18 化合物から成り、代謝物はいずれもピラゾール環及びビフェニル環を有し、主要代謝物は脱メチル体 M21 及び脱メチル体からフッ素が脱離しグルタチオン抱合体が分解された M39 であった。

胆汁中の放射能成分は 13 成分からなり、ビキサフェンは認められず、水酸化代謝物の抱合体のみが構成成分であった。

ビキサフェンを投与したラット体内での主要な代謝反応は、①ピラゾール環メチル基の脱メチル化による M21 の生成、②脱メチル体 M21 のフルオロベンゼン環の水酸化、③脱メチル体 M21 のフッ素の脱離とそれに引き続く水酸基との置換、④フッ素の脱離を伴うグルタチオン抱合を経たシステイン抱合体等の生成であると考えられた。

表 4 糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

投与回数	投与量	性別	試料	ビキサフェン	主要代謝物
単回投与	2 mg/kg 体重	雄	糞	4.06	M39(14.3)、M17 及び M05(13.7)、 M21(11.0)、M09 及び M15(7.41)、M01 及 び M27(5.35)、M10 及び M40(2.93)、 M03(2.38)、M41(2.30)

	50 mg/kg 体重	雌		2.01	M39(34.7)、M21(11.9)、M17及び M05(6.68)、M09及びM15(5.44)、 M32(3.43)、M10及びM40(2.80)、 M38(2.56)、M01及びM27(2.39)
		雄		46.0	M39(10.7)、M17及びM05(7.76)、 M21(7.07)、M09及びM15(3.51)、M01及 びM27(3.43)、M41(2.66)
		雌		44.2	M39(16.0)、M21(6.26)、M29(3.70)、M17 及びM05(2.94)、M41(2.94)
反復投与	2 mg/kg 体重	雄		9.88	M39(14.7)、M17及びM05(12.8)、 M21(12.0)、M09及びM15(5.70)、M01及 びM27(3.81)、M10及びM40(3.39)、 M41(3.36)、M03(2.83)
単回投与	2 mg/kg 体重	雄	胆汁	ND	M37(25.3)、M23*(14.8)、M14(11.0)、 M22(5.88)、M06(4.30)、M02(2.85)、 M10(2.67)
		雌		ND	M37(13.2)、M33及びM35(13.2)、M23* (9.13)、M14(4.46)、M28(2.06)

ND：検出せず

*：異性体の合計値

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[^{14}C] ビキサフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は Wistar ラット（雄 4 匹）にビキサフェンを低用量で反復投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

放射能は速やかに排泄され、投与 72 時間後までの尿及び糞中への排泄率は 93～106%TAR であった。

表 5 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与回数	単回投与				反復投与
	2 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重
性別	雄	雌	雄	雌	雄
尿	1.41	2.87	0.69	1.67	1.92
糞	92.4	91.3	98.5	91.4	104
消化管内容物を除く動物体	0.328	1.57	0.106	0.202	0.179
消化管内容物	0.202	1.38	0.031	0.207	0.142
合計	94.3	97.1	99.3	93.5	106

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニユーレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[^{14}C] ビキサフェンを低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 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

雄では投与後 48 時間で 90%TAR 以上の放射能が排泄され、80%TAR 以上が胆

汁中から排泄された。一方、雌では投与後 48 時間の胆汁排泄率は 28.8~74.3%TAR (C.V.: 40.6)、体内放射能残留率は 23.0~67.8% (C.V.: 52.7) であり、個体間変動率が著しく大きかった。放射能の主要排泄経路は胆汁を介した糞中であると考えられた。(参照 3)

表 6 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

排泄率	雄	雌
尿	0.71	0.83
糞	7.41	6.26
胆汁	83.0	55.9
消化管内容物を除く動物体	2.73	32.1
消化管内容物	6.84	11.5
合計	100	107

(3) ラット③

Wistar ラット(各と殺時間で雄各 1 匹)に[pyr-¹⁴C] ビキサフェン又は[dic-¹⁴C] ビキサフェンを 3 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 168 時間後まで経時的に全身オートラジオグラフィーが、さらにその定量的解析による体内分布が検討された。投与 1 時間後の全身オートラジオグラムにおいて、胃及び小腸内部に高い放射能分布が認められた。定量的解析により、肝臓 (4.23~4.84 µg/g)、褐色脂肪 (4.12~5.23 µg/g) 及び脂肪 (2.14~3.97 µg/g) で高濃度の放射能が認められ、他に腎皮質、副腎、膵臓、唾液腺、心筋及び眼窩腺又はハーダー氏腺への放射能の分布が比較的高く認められた。ほとんどの組織及び臓器中で血液中より高い放射能分布が示されたことから、組織及び臓器中へ速やかに分布すると考えられた。大部分の臓器及び組織中の C_{max} は投与約 1 時間後であり、投与 72 時間後以降にはほとんどの組織では放射能は検出されなかった。両標識体で同様な傾向が示された。

また、投与後 168 時間の尿及び糞並びに投与後 48 時間の呼気が採取され、放射能の排泄が検討された。

投与後 48 時間で 92.5~103%TAR が尿及び糞中へ排泄され、投与後 48 時間の呼気中への排泄は 0.03%TAR 未満であった。(参照 4、5)

(4) 畜産動物 (ヤギ)

泌乳期ヤギ(品種: Bunte deutsche Edelziege、各群雌 2 匹)に[pyr-¹⁴C] ビキサフェン又は[dic-¹⁴C] ビキサフェンを 2.0 mg/kg 体重/日(飼料中濃度 34.7 又は 46.1 ppm に相当)で 5 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

1 回目投与 3~8 時間後に放射能濃度は C_{max} の 0.052~0.081 µg/g に達し、試験期間中 0.001~0.153 µg/g で推移した。

乳汁(1 日 2 回、投与直前及び投与 8 時間後)中の放射能濃度は、0.009~0.219 µg/g で推移した。

各試料中の残留放射能及び代謝物は表7に示されている。肝臓の酸加水分解後の画分からは、[pyr-¹⁴C] ビキサフェン投与群ではビキサフェン及びM42、[dic-¹⁴C] ビキサフェン投与群ではビキサフェン及びM21の遊離が認められた。

最終投与後24時間の放射能の回収率は74.7~88.8% TARで、糞中に71.9~82.1% TAR、尿中に1.75~5.42% TAR、乳汁中に0.09~0.28% TAR認められ、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪に約1% TARの残留が認められた。未回収の11~25% TARは腸管に残留していると考えられた。(参照6、7)

表7 各試料中の残留放射能及び代謝物

標識化合物	試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	抽出放射能		ビキサフェン		代謝物 (%TRR)	
			µg/g	%TRR	µg/g	%TRR		
[pyr- ¹⁴ C] ビキサフェン	筋肉	0.057	0.057	99.0	0.032	55.8	M21(43.2)	
	脂肪	0.466	0.462	99.1	0.413	88.5	M21(10.6)	
	肝臓	1.18	0.644	54.7	0.207	17.6	M21(21.0)、M23(13.8)、M14(2.2)	
	腎臓	0.203	0.196	96.5	0.089	44.1	M21(37.9)、M23(14.5)	
	乳汁	午前	0.045	0.045	99.3	0.027	59.7	M21(19.7)、M23(4.3)
		午後	0.172	0.064	99.7	0.127	73.8	M21(17.6)、M23(1.4)
[dic- ¹⁴ C] ビキサフェン	筋肉	0.047	0.047	100	0.031	65.6	M21(34.4)	
	脂肪	0.611	0.610	99.8	0.547	89.4	M21(10.4)	
	肝臓	0.737	0.489	66.3	0.168	22.8	M21(18.7)、M23(18.9)	
	腎臓	0.143	0.139	97.4	0.066	46.3	M21(36.5)、M23(9.3)	
	乳汁	午前	0.027	0.027	99.6	0.019	70.1	M21(21.6)、M23(4.3)
		午後	0.064	0.064	99.7	0.050	77.2	M21(15.6)、M23(2.3)

(5) 畜産動物 (ニワトリ)

白色レグホン種産卵期ニワトリ (一群雌6匹) に[pyr-¹⁴C] ビキサフェン又は[dic-¹⁴C] ビキサフェンを2.04又は2.03 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度25.5又は32.4 ppmに相当) で14日間反復経口投与し、体内運命試験が実施された。

試験期間中の卵中の放射能濃度は1回投与後の0.205~0.301 mg/kgから6~7回投与後まで直線的に増加し、以降は0.752~1.02 mg/kgで推移し、投与0~14日で0.98~1.15% TARが卵中から回収された。

最終投与24時間後の組織及び投与後7~14日の卵の総残留放射能及び代謝物は表8に示されている。

卵及び組織中の主要残留放射能成分は、ビキサフェン及びM21であった。肝臓中ではビキサフェンが4.5~6.7% TRR認められたのに加え、肝臓抽出画分の加熱処理によって、17.4~26.8% TRRのビキサフェンが検出され、これらは抱合体で存在していると考えられた。

最終投与後24時間の排泄率は88.3~92.5% TARで、肝臓、腎臓、卵巣、卵管内卵、筋肉、皮膚及び脂肪中に合計で0.25~0.37% TAR認められた。(参照8、9)

表 8 最終投与 24 時間後の組織及び投与後 7～14 日の卵の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	試料	総残留放射能濃度 (μg/g)	抽出放射能		ビキサフェン		代謝物 (%TRR)
			μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	
[pyr- ¹⁴ C] ビキサフェン	筋肉	0.032	0.030	93.6	0.008	23.4	M21(35.4)
	脂肪	0.227	0.226	99.5	0.181	79.6	M21(19.9)
	肝臓	0.641	0.584	91.2	0.029	4.5	M21(42.3)、M26(8.8)、M27(4.6)、M37(2.7)、M14(2.3)、M24(1.8)、M18(1.5)、M25(1.0)
	卵	0.900	0.864	96.0	0.498	55.4	M21(35.4)、M26(1.0)、M24(0.6)、M27(0.5)
[dic- ¹⁴ C] ビキサフェン	筋肉	0.037	0.034	91.6	0.015	40.8	M21(50.8)
	脂肪	0.380	0.376	98.9	0.004	1.1	M21(18.6)
	肝臓	0.806	0.801	99.4	0.005	0.6	M21(45.7)、M26(8.4)、M27(5.1)、M14(3.5)、M24(3.1)
	卵	0.791	0.751	94.9	0.405	51.1	M21(39.1)、M26(1.2)、M24(0.9)、M27(0.6)

注：卵は投与後 7～14 日に産卵された全卵を用いた。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

小麦(品種:Thasos)をプランターに播種し、[pyr-¹⁴C] ビキサフェン又は[dic-¹⁴C] ビキサフェンを乳剤として調製後、慣行使用量の 10%過剰となる用量で分けつ終期及び開花期後半の合計 2 回植物体全体に散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理量、試料及び採取時期は表 9、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

残留放射能中の主要成分はビキサフェンであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 10、11)

表 9 処理量、試料及び採取時期

標識化合物	処理量 (g ai/ha)		試料及び採取時期		
	1 回目	2 回目	1 回目処理 9 日後	2 回目処理 9 日後	2 回目処理 50 日後
[pyr- ¹⁴ C] ビキサフェン	132	154	青刈り茎葉	飼料用茎葉	わら及び玄麦
[dic- ¹⁴ C] ビキサフェン	128	158			

表 10 各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

成分		青刈り茎葉		飼料用茎葉		わら		玄麦	
		[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン
総残留 放射能 濃度	mg/kg	1.67	1.57	6.57	7.64	24.3	22.9	0.162	0.229
抽出 画分	%TRR	98.7	99.0	96.4	95.5	95.8	96.1	98.8	97.0
ビキサ フェン	%TRR	92.9	97.1	91.9	91.7	92.6	93.2	89.5	92.9
	mg/kg	1.55	1.53	6.04	7.01	22.5	21.3	0.145	0.213
M21	%TRR	0.8	0.8	2.3	2.1	1.8	1.7	2.4	2.1
	mg/kg	0.01	0.01	0.15	0.16	0.43	0.39	0.004	0.005

(2) だいず

だいず（品種：Merlin）をプランターに播種し、[pyr-¹⁴C] ビキサフェン又は [dic-¹⁴C] ビキサフェンを乳剤として調製後、慣行使用量の 10%過剰となる用量で開花初期、開花期終期及び莢の成熟期の合計 3 回植物体全体に散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理量、試料及び採取時期は表 11、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

[pyr-¹⁴C] ビキサフェンを処理しただいずの子実では、未抽出残留分が多かったため、通常抽出画分に酸性下のマイクロウェーブ抽出画分が加えられた。残留放射能中の主要成分はビキサフェンであり、青刈り茎葉、飼料用茎葉及び子実を除く地上部で 10%TRR を超える代謝物は認められなかったが、子実では M44 及び M47 がそれぞれ 18.8%TRR 及び 12.1%TRR 検出された。

[dic-¹⁴C] ビキサフェンを処理した試料中の残留放射能中の主要成分はビキサフェンであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 12、13）

表 11 処理量、試料及び採取時期

標識化合物	処理量 (g ai/ha)			試料及び採取時期		
	1 回目	2 回目	3 回目	2 回目処理 5 日後	2 回目処理 29 日後	3 回目処理 26 日後
[pyr- ¹⁴ C] ビキサフェン	66	66	66	青刈り茎葉	飼料用茎葉	子実以外の 地上部、子実
[dic- ¹⁴ C] ビキサフェン	66	66	66			

表 12. 各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

成分		青刈り茎葉		飼料用茎葉		収穫時の子実を除く地上部		子実	
		[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン
総残留放射能濃度	mg/kg	5.32	3.98	4.00	2.81	12.9	9.52	0.024	0.005
抽出画分	%TRR	98.0	98.8	95.1	93.7	91.0	92.9	77.5*	53.0
ビキサフェン	%TRR	95.8	97.7	91.8	91.8	89.9	92.3	29.7	/
	mg/kg	5.10	3.89	3.67	2.58	11.6	8.79	0.007	
M21	%TRR	1.5	1.1	2.6	1.9	0.5	0.6	ND	
	mg/kg	0.08	0.04	0.10	0.05	0.06	0.06	ND	
M44	%TRR	ND		ND		ND		18.8	
	mg/kg	ND		ND		ND		0.004	
M47	%TRR	ND		ND		ND		12.1	
	mg/kg	ND		ND		ND		0.003	

*: 常温抽出に加え酸性下でマイクロウェーブ抽出された

ND: 検出されず

/: 総残留放射能が低かったため分析せず

植物体中におけるビキサフェンの代謝反応は、小麦及びだいずの子実以外で共通で、ビキサフェンの脱メチル化による脱メチル体 M21 の生成であった。だいずの子実では、さらに M21 の加水分解による脱メチルピラゾール-4-カルボン酸 M44 及びピラズロン-4-カルボン酸 M47 が生成された。

(3) 後作物 (小麦、ふだんそう及びかぶ)

[pyr-¹⁴C] ビキサフェン又は[dic-¹⁴C] ビキサフェンを乳剤として調製後、それぞれ 810 又は 880 g ai/ha の用量で砂壤土 (海外土壌) に 1 回散布処理し、小麦 (品種: Thasos)、ふだんそう (品種: Lucullus) 及びかぶ (品種: Rondo) をそれぞれ 3 作連続して播種 (処理 30、138 及び 285 日後) し、植物体内運命試験が実施された。

試料及び採取時期は表 13、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 14~19 に示されている。

[pyr-¹⁴C] ビキサフェンを処理した土壌に作付した作物では、残留放射能中の主要成分はビキサフェンであり、10%TRR を超える代謝物としては M21、M42、M44、M45 及び M43 が認められた。

[dic-¹⁴C] ビキサフェンを処理した土壌に作付した作物では、残留放射能中の主要成分はビキサフェンであり、10%TRR を超える代謝物としては M21 が認められ、ピラゾール環を消失し、ピフェニル環のみを維持した代謝物は認められなかった。

(参照 47、48)

表 13 試料及び採取時期

後作物	試料	採取時期		
		1 作目	2 作目	3 作目
小麦	青刈り茎葉	71 日後	187 日後	330 日後
	飼料用茎葉	99 日後	236 日後	380 日後
	玄麦及び麦わら	138 日後	285 日後	418 日後
ふだんそう	地上部	84 日後	198 日後	348 日後
かぶ	根部及び茎葉部	104 日後	212 日後	357 日後

表 14 後作 1 作目の小麦における各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

成分		青刈り茎葉		飼料用茎葉		わら		玄麦	
		[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]
		ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン
総残留放射能濃度	mg/kg	0.045	0.020	0.288	0.195	0.434	0.492	0.008	0.001
抽出画分	%TRR	93.2	88.7	90.1	92.8	95.1	95.3	45.6	39.5
ビキサフェン	%TRR	18.5	27.0	32.3	43.0	22.9	36.9	-	-
M44	%TRR	ND	ND	ND	ND	0.3	ND	-	-
M45	%TRR	6.8	ND	ND	ND	3.6	ND	-	-
M43	%TRR	11.0	ND	7.7	ND	4.7	ND	-	-
M47	%TRR	5.9	ND	ND	ND	ND	ND	-	-
M42	%TRR	19.8	ND	ND	ND	2.4	ND	-	-
M21	%TRR	31.2	61.7	32.0	45.4	43.6	57.2	-	-

ND: 検出されず

-: 分析せず

表 15 後作 1 作目のふだんそう及びかぶにおける各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

成分		ふだんそう		かぶ (葉部)		かぶ (根部)	
		[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]
		ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン
総残留放射能濃度	mg/kg	0.064	0.033	0.077	0.025	0.047	0.033
抽出画分	%TRR	97.8	98.1	97.5	95.7	98.7	98.2
ビキサフェン	%TRR	25.5	70.5	36.7	62.7	59.2	77.8
M44	%TRR	15.2	ND	5.3	ND	ND	ND
M45	%TRR	22.9	ND	3.4	ND	3.1	ND
M43	%TRR	13.8	ND	11.5	ND	3.1	ND
M47	%TRR	4.0	ND	5.5	ND	4.3	ND
M42	%TRR	1.9	ND	8.5	ND	4.3	ND
M21	%TRR	ND	ND	6.2	20.4	13.9	20.3

ND: 検出されず

表 16 後作 2 作目の小麦における各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

成分	青刈り茎葉		飼料用茎葉		わら		玄麦		
	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	
	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	
総残留放射能濃度	mg/kg	0.058	0.035	0.176	0.193	0.337	0.269	0.007	0.002
抽出画分	%TRR	88.7	82.7	95.1	95.1	92.5	91.7	22.2	10.7
ビキサ フェン	%TRR	18.1	20.7	11.7	37.8	13.9	13.8	-	-
M44	%TRR	ND	ND	ND	ND	2	ND	-	-
M45	%TRR	ND	ND	ND	ND	1.8	ND	-	-
M43	%TRR	3.2	ND	14	ND	3.5	ND	-	-
M47	%TRR	3.1	ND	ND	ND	ND	ND	-	-
M42	%TRR	2.9	ND	7.2	ND	ND	ND	-	-
M21	%TRR	51.0	61.9	48.7	55.3	62.3	72.1	-	-

ND: 検出されず

-: 分析せず

表 17 後作 2 作目のふだんそう及びかぶにおける各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

成分	ふだんそう		かぶ (葉部)		かぶ (根部)		
	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	
	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	ビキサ フェン	
総残留放射能濃度	mg/kg	0.059	0.041	0.027	0.013	0.012	0.012
抽出画分	%TRR	96.3	95.0	95.7	90.0	95.5	96.1
ビキサ フェン	%TRR	36.7	51.7	21.8	41.9	68.8	74.9
M44	%TRR	19.2	ND	36.9	ND	ND	ND
M45	%TRR	7.6	ND	12.3	ND	ND	ND
M43	%TRR	7.1	ND	5.6	ND	ND	ND
M47	%TRR	2.6	ND	4.8	ND	3.0	ND
M42	%TRR	ND	ND	3.5	ND	4.3	ND
M21	%TRR	3.4	5.0	6.1	14.6	19.3	21.2

ND: 検出されず

表 18 後作 3 作目の小麦における各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

成分		青刈り茎葉		飼料用茎葉		わら		玄麦	
		[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン
総残留放射能濃度	mg/kg	0.025	0.013	0.153	0.129	0.217	0.241	<0.01	-
抽出画分	%TRR	88.9	83.1	94.3	93.5	95.8	96.3	-	-
ビキサフェン	%TRR	11.3	17.2	18.8	32.8	16.6	22.0	-	-
M44	%TRR	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-
M45	%TRR	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-
M43	%TRR	15	ND	14	ND	4.9	ND	-	-
M47	%TRR	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-
M42	%TRR	ND	ND	4.1	ND	ND	ND	-	-
M21	%TRR	45.8	65.9	50.4	58.2	53.5	72.8	-	-

ND：検出されず

-：分析せず

表 19 後作 3 作目のふだんそう及びかぶにおける各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

成分		ふだんそう		かぶ (葉部)		かぶ (根部)	
		[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[pyr- ¹⁴ C] ビキサ フェン	[dic- ¹⁴ C] ビキサ フェン
総残留放射能濃度	mg/kg	0.040	0.027	0.021	0.007	0.015	0.011
抽出画分	%TRR	94.4	95.0	96.3	94.4	97.6	96.9
ビキサフェン	%TRR	34.9	56.4	28.0	59.3	62.9	72.7
M44	%TRR	14.8	ND	ND	ND	ND	ND
M45	%TRR	4.9	ND	16.1	ND	ND	ND
M43	%TRR	9.9	ND	14.1	ND	ND	ND
M47	%TRR	ND	ND	4.9	ND	3.9	ND
M42	%TRR	ND	ND	6.7	ND	4.0	ND
M21	%TRR	2.5	3.1	7.6	18.1	26.8	24.2

ND：検出されず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土、壤土及び2種のシルト質壤土(いずれもドイツ)に[pyr-¹⁴C] ビキサフェン又は[dic-¹⁴C] ビキサフェンを0.7 mg/kg(最大施用量)で添加し、暗条件下、19.9 ± 0.4°Cで最長120日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

処理直後に89.2~95.7% TAR認められたビキサフェンは、インキュベート120

日後に 86.4~91.6% TAR まで緩やかに減少した。[pyr-¹⁴C] ビキサフェンで処理したシルト質壤土で分解物 M44 が最大で 3% TAR 未満認められた。M44 以外に同定された分解物はなく、未同定成分は 5% TAR 未満であった。¹⁴CO₂ の発生は最大 1.6% TAR であり、揮発性有機物は 0.1% TAR 未満であった。[dic-¹⁴C] ビキサフェン処理区で同定された分解物は認められなかった。

ビキサフェンの好氣的土壤における推定半減期は、いずれの土壤でも 1 年以上であった。(参照 14)

(2) 好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

壤土(ドイツ)に[pyr-¹⁴C] ビキサフェン又は[dic-¹⁴C] ビキサフェンを 0.7 mg/kg (最大施用量) で添加し、好氣的条件で 29 日間プレインキュベート後、湛水(水深 2 cm) 条件に変換し、窒素を通気した嫌氣条件で暗条件下、20±2°C で 181 日後(検体処理 210 日後)までインキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

ビキサフェンは、好氣的条件下でほとんど分解せず、29 日間プレインキュベート期間終了後に 95~96% TAR 残存していた。嫌氣条件に変換後も分解は緩やかであり、181 日後(検体処理 210 日後)に約 80~89% TAR 残存していた。[pyr-¹⁴C] ビキサフェン処理区では分解物 M44 が最大で約 9.0% TAR 未満認められた。M44 以外に同定された分解物はなく、未同定成分は 2.3% TAR 未満であった。¹⁴CO₂ 及び揮発性有機物は最大で 0.3% TAR であった。[dic-¹⁴C] ビキサフェン処理区で同定された分解物は認められなかった。

ビキサフェンの嫌氣的土壤における推定半減期は、1 年以上であった。(参照 15)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pyr-¹⁴C] ビキサフェンを pH4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 0.250 mg/L となるように加えた後、50°C で最長 120 時間インキュベートする加水分解試験が実施された。

ビキサフェンは pH 4、pH 7 及び pH 9 の緩衝液中で安定で、120 時間後に未変化のビキサフェンが 93.4~95.6% TAR 存在し、分解物は認められなかった。(参照 16)

(2) 水中光分解試験(緩衝液)

[dic-¹⁴C] ビキサフェンを pH 7 (リン酸緩衝液) の滅菌緩衝液に 0.2 mg/L となるように加えた後、25°C で最長 8 日間キセノン光(光強度: 791 W/m²、波長: 300~800 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

ビキサフェンの光による分解は緩やかで、照射 8 日後に未変化のビキサフェンが 91.0% TAR 認められた。分解物成分は、照射 8 日後に最大値を示し、複数の未同定分解物が合計で 4.6% TAR、¹⁴CO₂ が 1.4% TAR、揮発性有機物が 0.1% TAR と少量

認められた。

ビキサフェンの推定半減期は 82 日、環境条件に換算した半減期は、647 日（東京）、313 日（米国、アリゾナ）及び 486 日（ギリシャ、アテネ）と算出された。（参照 17）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、小麦及び大麦を用いて、ビキサフェン及び代謝物 M21 を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。ビキサフェンの最高値は、最終散布 35 日後に収穫された大麦（玄麦）の 0.34 mg/kg、M21 の最高値は、最終散布 35 及び 40 日後の大麦（玄麦）の 0.04 mg/kg であった。（参照 1、46）

(2) 畜産物残留試験

①ニワトリ

産卵期ニワトリを用い、ビキサフェン及び代謝物 M21 を分析対象とした海外の畜産物残留試験について、結果が別紙 4 に示されている。飼料中濃度相当量を投与した場合、ビキサフェン及び M21 は、卵及び臓器・組織中のいずれにおいても投与後 29 日間を通して定量限界以下であった。（参照 18）

②乳牛

ホルスタイン種泌乳牛を用い、ビキサフェン及び代謝物 M21 を分析対象とした海外の畜産物残留試験について、結果が別紙 4 に示されている。飼料中濃度相当量を投与した場合、ビキサフェンの最高値は、乳汁では投与 17 日後に 0.011 mg/kg、脂肪（腎周囲）で投与 29 日後に 0.080 mg/kg、M21 の最高値は乳汁で投与 17 日後に 0.028 mg/kg、肝臓で投与 29 日後に 0.524 mg/kg であった。（参照 19）

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

ビキサフェン（原体）を用いた急性毒性試験（ラット）が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 20、21、22）

表 20 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	Wistar ラット 雌 3 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄で呼吸緩徐、負荷呼吸、 活動性の低下及び立毛 (暴露 3 日までに回復)。 雌雄で筋緊張の低下、雌で握 力及び正向反射の軽度の低 下。 死亡例なし
		>5,380	>5,380	

* : 2% CremophorEL 水溶液に懸濁した。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対して軽微な刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

NMRI マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 23、24、25)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた、混餌 (原体 : 0、50、200、800、及び 2,000 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¹⁾。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.2	12.9	50.4	130
	雌	3.9	15.0	59.2	153

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で肝絶対及び比重量²⁾増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 12.9 mg/kg 体重/日、雌 : 15.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

(肝臓及び甲状腺の影響に関するメカニズム試験は [14. (1)]、PT 延長に関する確認試験は [14. (2) 及び(3)] を参照)

¹⁾ 本試験では全投与期間を通じビタミンK欠乏の基礎飼料が用いられた。

²⁾ 体重比重量のことを比重量という。(以下同じ。)

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> PT 延長及び PLT 増加 TSH 増加 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> TSH[§] 及び T₃[§] 増加 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺ろ胞細胞肥大
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> Glu 減少 肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と判断した

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

C57BL/6J マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、50、200 及び 500 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³。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.5	34.3	88
	雌	10.4	42.9	110

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄が 50 ppm (8.5 mg/kg 体重/日)、雌が 200 ppm (42.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 27)

(肝臓及び甲状腺の影響に関するメカニズム試験は [14. (1)]、PT 延長に関する確認試験は [14. (2) 及び (3)] を参照)

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ALT 増加 肝絶対及び比重量増加 肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ALT[§] 増加 肝及び胸腺絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加、T.Chol 減少 小葉中心性肝細胞肥大 	200 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

§：有意差はないが投与の影響と判断した

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300 及び

³ 本試験では全投与期間を通じビタミンK欠乏の基礎飼料が用いられた。

1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 28)

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 及び RBC[§]減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 (2 例) ・ [#]及び肝細胞空胞化 (2 例) [#] ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大 (3 例) [#] ・ 及び肝細胞空胞化 (3 例) [#] ・ 肝比重量増加
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 有意差はないが投与の影響と判断した

[#] : 統計処理は行われていないが、投与の影響と判断した。

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) を用いた強制経口 (原体 : 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC) 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毒性所見は表 26 に示されている。本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 29)

表 26 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加、 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 (1 例) [#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 (2 例) [#]
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[#] : 統計処理は行われていないが、投与の影響と判断した。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① (雌ラット)

Wistar ラット [3 か月と殺群及び慢性毒性試験群 : 一群雌 10 匹、発がん性試験群 : 一群雌 60 匹] を用いた混餌 (原体 : 0、50、300 及び 2,000 ppm : 平均検体摂餌量は表 27 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⁴。

⁴ 本試験は、雌雄のラットで開始されたが、基礎飼料中のビタミン K 欠乏に起因した毒性影響が認められたため、試験開始約 6 か月後雄ラットの試験は中断された。雌ラットでは影響が小さかったと判断され、試験開始約 6 か月後から基礎飼料を新たに切り替え、試験が継続された。

表 27 2年間慢性毒性/発がん性試験①（雌ラット）の平均検体摂取量

投与群	50 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	2.81	17.4	117

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は 50 ppm (2.81 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 30)

(肝臓及び甲状腺の影響に関するメカニズム試験は [14. (1)]、PT 延長に関する確認試験は [14. (2) 及び (3)] を参照)

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験①（雌ラット）で認められた毒性所見

投与群	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ APTT 延長 ・ T.Chol 及び TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺比重量増加 ・ 肝細胞内褐色色素沈着 ・ 多核肝細胞 ・ 甲状腺ろ胞細胞過形成
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 (び漫性) 及びコロイド変化
50 ppm	毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験②（雄ラット）

Wistar ラット [慢性毒性試験群：一群雄 10 匹、発がん性試験群：一群雄 60 匹] を用いた混餌 (原体：0、50、300 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 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⁵。

表 29 2年間慢性毒性/発がん性試験②（雄ラット）の平均検体摂取量

投与群	50 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.98	12.1	80.5

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたの

⁵ 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [12. (2)] において雄ラットの試験が中断されたため、再試験が実施された。2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [12. (3)] では新たな基礎飼料が用いられた。

で、無毒性量は 50 ppm (1.98 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 31)

(肝臓及び甲状腺の影響に関するメカニズム試験は [14. (1)]、PT 延長に関する確認試験は [14. (2) 及び (3)] を参照)

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験②(雄ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • T.Chol 増加 • 甲状腺絶対及び比重量増加 • 肝細胞内褐色色素沈着 • 肝臓の嚢胞性変性 • 肝細胞好酸性変異細胞巣[§]及び好塩基性変異細胞巣(虎斑状型)[§] • 甲状腺ろ胞細胞内褐色色素沈着 • 甲状腺ろ胞細胞過形成[§]
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 肝絶対及び比重量増加 • 小葉中心性肝細胞肥大 • 甲状腺ろ胞細胞肥大(び慢性)[§]及びコロイド変化
50 ppm	毒性所見なし

[§]: 有意差はないが投与の影響と判断した。

(4) 18か月間発がん性試験(マウス)

C57BL/6J マウス(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(原体: 0、50、150 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照)投与による 18 か月間発がん性試験が実施された⁶。

表 31 18か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.7	20.4	69.0
	雌	8.6	25.5	85.0

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

500 ppm 投与群の雄で認められた死亡率増加は基礎飼料中のビタミン K 欠乏が原因と考えられ、出血性病変が各組織に認められた。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雄及び 50 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (雄: 6.7 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm 未満(雌: 8.6 mg/kg 未満)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 33)

⁶ 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(雌ラット) [11. (2)]と同様に本試験も基礎飼料中のビタミン K 欠乏に起因した毒性影響が認められた。試験開始 20 週後から新たな基礎飼料に切り替え、試験が継続された。

(肝臓及び甲状腺の影響に関するメカニズム試験は [14. (1)]、PT 延長に関する確認試験は [14. (2) 及び (3)] を参照)

表 32 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・肝細胞空胞化減少 ・多核肝細胞及び肝細胞内褐色色素沈着 ・肝細胞壊死[§]、単核細胞浸潤 ・甲状腺ろ胞細胞過形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺ろ胞細胞過形成 ・腎臓比重量減少 ・腎臓の萎縮、線維化及び瘢痕の増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化減少 ・肝、腎、甲状腺、子宮へのアミロイド沈着
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び単細胞変性/壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺ろ胞細胞過形成^{§1}
50 ppm 以上	50 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加

[§] : 有意差はないが投与の影響と判断した。

^{§1} : 150 ppm 投与群では有意差はないが投与の影響と判断した。

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、400 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 33 を参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	400 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) (P 及び F ₁ 世代の平均値)	雄	3.4	26.9	173.4
	雌	4.0	31.3	196.1

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

親動物では 2,500 ppm 投与群の両世代の雄で腎絶対及び比重量増加が認められたが、変化の程度が軽微 (9%増加) であること、ラットにおける慢性毒性試験 (2,000 ppm・2 年間投与) において腎臓への影響が認められなかったこと等を総合的に判断し、毒性学的意義は低いと考えられた。

親動物では 400 ppm 以上投与群の雄及び 50 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が、児動物では F₁ 及び F₂ 世代の 2,500 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 50 ppm (3.4 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm 未満 (4.0 mg/kg 体重/日未満)、児動物では雌雄とも 400 ppm (雄 : 26.9 mg/kg 体重/日、雌 : 31.3 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 33)

表 34 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・胸腺及び脾絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大
	400 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	400 ppm 以下 毒性所見なし	400 ppm 以下 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加
	50 ppm 以上	50 ppm 以下 毒性所見なし			
児動物	2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量減少 		・体重増加抑制	
	400 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体 : 0、20、75 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC400) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で死亡例 (1 例)、立毛、被毛、鼻及び口周囲の汚れ、75 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。

胎児では 250 mg/kg 体重/日投与群で骨化遅延 (第 7 頸椎体、第 5 胸骨分節)、75 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。

250 mg/kg 体重/日投与群の胎児で認められた尿管拡張 (胎児単位 : 14.6%、同腹単位 : 55.6%) は背景データの範囲内 (胎児単位 : 11.0~30.6%、同腹単位 : 37.5~83.3%) であったことから毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、母動物では 75 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、胎児では 75 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児ともに 20 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 34)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC400) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

400 mg/kg 体重/日投与群の母動物 5 例が妊娠 22 日までに切迫と殺され、ほかに同群では流産 (3 例) 及び体重増加抑制が認められた。また、100 mg/kg 体重/日以

上投与群では胎児に骨化遅延（第5胸骨分節）が認められた。従って、本試験における無毒性量は、母動物で100 mg/kg 体重/日、胎児で25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 35）

表 35 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流産（3例） ・痂皮、脱毛 ・尿排泄減少 ・体重増加抑制 ・肝白色巣及び小葉構造明瞭⁸（流産動物） 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・矮小児増加 ・右鎖骨下動脈食道背方走行増加 ・仙椎前椎骨数の増加 ・骨化遅延（第6胸骨分節、第1中手骨、骨盤帯付着点）
100 mg/kg/日以上	100 mg/kg/日以下	・骨化遅延（第5胸骨分節）
25 mg/kg/日	毒性所見なし	毒性所見なし

13. 遺伝毒性試験

ビキサフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来（V79）細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 36 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、ビキサフェンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 36、37、38、39）

表 36 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
			5~1,580 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来 (V79) 細胞 (<i>HPRT</i> 遺伝子座)	9~288 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 (V79) 細胞	4 時間処理：15~60 µg/mL (-S9) 30~120 µg/mL (+S9) 18 時間処理：1~8 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	0, 125, 250, 500 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 14日間反復経口投与毒性試験(ラット) (肝薬物代謝酵素活性と甲状腺ホルモンの測定)

90日間亜急性毒性試験(ラット) [10. (1)]、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(雌ラット) [11. (2)] 及び18か月間発がん性試験(マウス) [11. (4)] の中用量以上の雌雄ともに肝臓及び甲状腺の重量増加並びに病理組織学的変化が観察され、肝薬物代謝酵素の誘導が示唆されたことからメカニズム試験が検討された。

Wistar ラット(一群雌雄各15匹)に1、3、7及び14日間に強制経口(原体:0、及び150 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%MC400)投与し、血中ホルモン(T₃、T₄及びTSH濃度)、肉眼的病理検査、肝薬物代謝等に関する検査が検討された。

14日間反復経口投与毒性試験で認められた所見は表37に示されている。

検体投与により、第一相(BROD)及び第二相(UDPGT)の薬物代謝酵素が誘導されたことにより甲状腺ホルモン(T₃及びT₄減少)が減少し、次いでフィードバックによるTSH増加が引き起こされ、甲状腺組織変化が生じると推測された。

(参照40)

表37 14日間反復経口投与毒性試験(ラット)で認められた所見

150 mg/kg 体重/日投与	
雄	雌
<ul style="list-style-type: none"> ・T₄減少 ・TSH増加 ・肝絶対重量増加(22.2%) ・P-450増加傾向 ・BROD及びUDPGT増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・T₃減少 ・TSH増加 ・肝絶対重量増加(24.1%) ・P-450増加傾向 ・BROD及びUDPGT増加

(2) 28日間反復経口投与毒性試験①(ラット)

90日間亜急性毒性試験(ラット) [10. (1)]、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(雌ラット) [11. (2)] 及び18か月間発がん性試験(マウス) [11. (4)] の雄動物で認められた血液凝固系への影響は、基礎飼料中のビタミンK欠乏に起因することが推測されたため、ビタミンKを16 ppmを添加した基礎飼料を用いた確認試験が実施された。

Wistar ラット(一群雄10匹)に混餌(原体:0、2,000、4,500及び10,000 ppm:平均検体摂取量は表38参照)投与による28日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表38 28日間反復経口投与毒性試験①(ラット)の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	4,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	162	375	828

4,500 ppm 以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下、2,000 ppm 以上投与群で肝臓では絶対及び比重量増加、肥大並びに暗赤色化、甲状腺では比重量増加が認められた。PT 及び特殊凝固因子時間（外因性：因子 II、V、VII、内因性：VIII、IX、XI、XII）には統計学的に有意な変動はあったが、用量相関性が認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。（参照 41）

(3) 28 日間反復経口投与毒性試験②（ラット）

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（雌ラット）[11: (2)] では、基礎飼料中のビタミン K 欠乏による雄ラットへの影響が認められたため、雄ラットのみ投与 6 か月後に試験が中止された。中止された雄ラット（一群 20 匹）の最高用量群（1,000 ppm）を用い、ビタミン K 欠乏基礎飼料（以下 [14. (3)] において「欠乏群」という。）又はビタミン K を 16 ppm を添加した基礎飼料（以下 [14. (3)] において「添加群」という。）で調整した混餌（原体：0 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）投与を行い 28 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 39 28 日間反復経口投与毒性試験①（ラット）の平均検体摂取量

投与群		欠乏群	添加群
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	41.0	41.5

添加群の PT 及び APTT は欠乏群に比べ短縮され、背景データ [PT: 16.6、APTT: 28.6 (24~35 週齢 Wistar 雄ラットにおける 95%信頼区間)] の範囲内であったことから、基礎飼料にビタミン K を添加することによって血液凝固能が回復されたと考えられた。（参照 42）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ビキサフェン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたビキサフェンのラットを用いた動物体内運命試験において、胆汁排泄率より吸収率は 86.4~88.8%と推定された。投与後 72 時間で尿及び糞中へ約 93% TAR 以上が排泄され、主要排泄経路は胆汁を介した糞中で 90% TAR 以上が糞中への排泄であった。

¹⁴C で標識したビキサフェンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のビキサフェンで、他に複数の代謝物が認められた。主要代謝物はヤギ及びニワトリとも M21 で最大 50.8% TRR（ニワトリ、筋肉）認められた。ヤギでは他に M23 が最大 18.9% TRR（肝臓）認められた。

¹⁴C で標識されたビキサフェンを用いた植物体内運命試験の結果、小麦及びびだいの残留放射能の主要成分は未変化のビキサフェンであり、そのほかだいの子実中で M44 及び M47 がそれぞれ 18.8 及び 12.1% TRR 認められた。後作物の残留放射能の主要成分はビキサフェンであり、10% TRR を超える代謝物として M21、M42、M43、M44 及び M45 が認められた。

小麦及び大麦を用いてビキサフェン及び代謝物 M21 を分析対象とした海外における作物残留試験が実施された結果、ビキサフェンの最高値は、最終散布 35 日後に収穫された大麦（玄麦）の 0.34 mg/kg であり、M21 の最高値は、最終散布 35 及び 40 日後の大麦（玄麦）の 0.04 mg/kg であった。

畜産動物（ニワトリ及び乳牛）を用いてビキサフェン及び代謝物 M21 を分析対象とした海外における畜産物残留試験が実施された結果、ビキサフェンは乳汁において最大 0.011 mg/kg 検出され、M21 は乳牛の肝臓で最大 0.524 mg/kg 検出された。

各種毒性試験結果から、ビキサフェン投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、著しい母体毒性の認められる用量の胎児に右鎖骨下動脈食道背方走行増加及び仙椎前椎骨数の増加が認められた。しかしながら、母体毒性が認められない用量では異常は認められなかったこと、またラットにおいては、最高用量においても骨格・内臓異常は認められなかったことから、催奇形性はないと判断した。

植物（後作物を含む）における体内運命試験の結果、10% TRR 以上認められた代謝物について、ラット体内運命試験結果、放射能残留濃度、親化合物の急性毒性値から総合的に判断し、農産物中の暴露評価対象物質をビキサフェン（親化合物のみ）と設定した。

畜産動物を用いた残留試験の結果から、畜産物中の暴露評価対象物質をビキサフェン（親化合物）及び代謝物 M21 と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 40 に示されている。

表 40 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、200、800、 2,000ppm 雄：0、3.2、12.9、 50.4、130 雌：0、3.9、15.0、 59.2、153	雄：12.9 雌：15.0、	雄：50.4 雌：59.2	雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：肝絶対及び比重量増加等
	2年間慢性 毒性/ 発がん性併 合試験①	0、50、300、 2,000ppm 雌：0、2.81、17.4、 117	雌：2.81	雌：17.4	雌：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
	2年間慢性 毒性/ 発がん性併 合試験②	0、50、300、 2,000ppm 雄：0、1.98、12.1、 80.5	雄：1.98	雄：12.1	雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、50、400、 2,500ppm 雄：0、3.4、26.9、 173 雌：0、4.0、31.3、 196	親動物 雄：3.4 雌：— 児動物 雄：26.9 雌：31.3	親動物 雄：26.9 雌：4.0 児動物 雄：173 雌：196	親動物 雌雄：肝絶対及び比重量増加 児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	0、20、75、250	母動物及び胎児： 20	母動物及び胎児： 75	母動物：体重増加抑制 胎児：低体重 (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、200、500 ppm 雄：0、8.5、34.3、 88 雌：0、10.4、42.9、 110	雄：8.5 雌：42.9	雄：34.3 雌：110	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	18カ月 発がん性 試験	0、50、150、500 ppm 雄：0、6.7、20.4、 69.0 雌：0、8.6、25.5、 85.0	雄：6.7 雌：—	雄：20.4 雌：8.6	雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、25、100、400	母動物及び 胎児：25	母動物及び 胎児：100	母動物：流産、切迫と殺、体重 増加抑制等 胎児：第5骨分節未骨化
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000	雌雄：300	雌雄：1,000	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	1年間 慢性毒性 試験	0、10、100、1,000	雌雄：100	雌雄：1,000	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大

1)：備考に最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

—：無毒性量は設定できず。

ラットを用いた2世代繁殖試験の親動物の雌及びマウスを用いた18か月間発がん性試験の雌で無毒性量が設定できなかったが、これらの試験における最小毒性量（ラット2世代繁殖試験：4.0 mg/kg 体重/日、マウス18か月間発がん性試験：8.6 mg/kg 体重/日）で認められた毒性所見は肝絶対及び比重量増加等であり、同様の毒性所見は、より低用量で投与されたラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験においても認められたことから、げっ歯類（ラット及びマウス）における無毒性量は1.98 mg/kg 体重/日であると判断した。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量1.98 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0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.019 mg/kg 体重/日
（ADI設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.98 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
M01	N-(3',4'-ジクロロ-5-フルオロピフェニル-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-N-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M02	tbd1-O-((3',4'-ジクロロ-5-フルオロピフェニル-2-イル){[3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-beta-L-グルコピラヌロン酸
M03	N-(3',4'-ジクロロ-5-フルオロ-3-ヒドロキシピフェニル-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M04	3',4'-ジクロロ-2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル)アミノ)-5-フルオロピフェニル-3-イル beta-L-グルコピラノシドuron酸
M05	N-(3',4'-ジクロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシピフェニル-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M06	3',4'-ジクロロ-2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル)アミノ)-5-フルオロピフェニル-4-イル beta-L-グルコピラノシドuron酸
M09	N-(3',4'-ジクロロ-4-フルオロ-5-ヒドロキシピフェニル-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M10	3',4'-ジクロロ-6-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル)アミノ)-4-フルオロピフェニル-3-イル beta-L-グルコピラノシドuron酸
M14	S-[3',4'-ジクロロ-6-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシピフェニル-2-イル]システイン
M15	N-{3',4'-ジクロロ-5-ヒドロキシ-6-[(2-オキソエチル)チオ]ピフェニル-2-イル}-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M17	N-[3',4'-ジクロロ-5-ヒドロキシ-6-(メチルチオ)ピフェニル-2-イル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M21	N-(3',4'-ジクロロ-5-フルオロピフェニル-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M22	1-O-((3',4'-ジクロロ-5-フルオロピフェニル-2-イル){[3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-beta-L-グルコピラヌロン酸
M23	M21のグルクロン酸抱合体
M24	M21の配糖体
M25	M21の水酸化配糖体
M26	M21の-OH-ペントシド
M27	M21のヒドロキシピラゾール
M28	M21の-OH-Pyrのグルクロン酸抱合体
M32	N-(3',4'-ジクロロ-5-ヒドロキシピフェニル-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M33	N-(1,3-ジカルボキシプロピル)-alpha-グルタミル-S-[3',4'-ジクロロ-6-((3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシピフェニル-2-イル]システニルグリシン
M35	gamma-グルタミル-S-[3',4'-ジクロロ-6-((3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシピフェニル-2-イル]システニルグリシン
M37	S-[3',4'-ジクロロ-6-((3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシピフェニル-2-イル]システイン
M38	N-[3',4'-ジクロロ-5-ヒドロキシ-6-(メチルスルフィニル)ピフェニル-2-イル]-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M39	N-[3',4'-ジクロロ-5-ヒドロキシ-6-(メチルチオ)ピフェニル-2-イル]-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

M40	脱メチル-5-ヒドロキシ-脱クロロ-メチルチオ
M41	N-(4,5'-ジクロロ-5-フルオロ-2'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M42	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
M43	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M44	3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(互変異性 1)
M46	3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M47	3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

<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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BROD	ベンゾキシレゾルフィン-O-脱ベンジル化酵素
C _{max}	最高濃度
C.V.	変動係数 (coefficient of variation)
EROD	エトキシレゾルフィン-O-脱エチル化酵素
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LLNA	局所リンパ節増殖試験
MC	メチルセルロース
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PROD	ペントキシレゾルフィン-O-脱ペンチル化酵素
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
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
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ

<別紙3：作物残留試験（海外）>

農作物 (試験 部位)	試験圃 場数	試験条件			圃場番号	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
		剤形	使用量 (g ai/ha)	回数			ビキサ フェン	脱メチ ル[M21]	合計
小麦 (玄麦)	20	乳剤 125 g/L	125 g ai/ha	2	圃場 1	34	0.01	<0.01	0.02
					圃場 2	37	<0.01	<0.01	<0.02
					圃場 3	35	<0.01	<0.01	<0.02
						47	<0.01	<0.01	<0.02
					圃場 4	34	0.03	<0.01	0.04
						38	0.01	<0.01	0.02
					圃場 5	35	0.01	<0.01	0.02
					圃場 6	44	<0.01	<0.01	<0.02
					圃場 7	73	<0.01	<0.01	<0.02
					圃場 8	56	<0.01	<0.01	<0.02
					圃場 9	69	<0.01	<0.01	<0.02
					圃場 10	35	0.03	0.01	0.04
						56	<0.01	<0.01	<0.02
					圃場 11	35	<0.01	<0.01	<0.02
						43	<0.01	<0.01	<0.02
					圃場 12	35	0.01	<0.01	0.02
						52	<0.01	<0.01	<0.02
					圃場 13	35	<0.01	<0.01	<0.02
					圃場 14	35	0.03	<0.01	0.04
						47	0.02	<0.01	0.03
圃場 15	35	<0.01	<0.01	<0.02					
	35	<0.01	<0.01	<0.02					
圃場 16	45	<0.01	<0.01	<0.02					
圃場 17	44	0.02	<0.01	0.03					
圃場 18	44	<0.01	<0.01	<0.02					
圃場 19	54	0.02	<0.01	0.03					
圃場 20	53	<0.01	<0.01	<0.02					
大麦 (玄麦)	20	乳剤 125 g/L	125 g ai/ha	2	圃場 1	34	0.04	<0.01	0.05
					圃場 2	49	0.08	0.02	0.10
					圃場 3	36	0.09	0.02	0.10
						45	0.06	0.01	0.07
					圃場 4	62	0.04	<0.01	0.05
					圃場 5	35	0.07	0.01	0.08
					圃場 6	58	0.04	0.01	0.05
					圃場 7	60	0.02	<0.01	0.03
					圃場 8	35	0.10	0.01	0.11
					圃場 9	35	0.04	0.01	0.05
						66	0.05	0.01	0.06
					圃場 10	34	0.07	0.02	0.09
51	0.09	0.01	0.10						
圃場 11	35	0.10	0.01	0.11					
圃場 12	35	0.04	<0.01	0.05					
	46	0.04	<0.01	0.05					

				圃場 13	35	0.14	0.02	0.16	
				圃場 14	35	0.08	0.02	0.10	
					48	0.06	0.02	0.08	
				圃場 15	35	0.02	<0.01	0.03	
					57	0.03	<0.01	0.04	
				圃場 16	60	0.06	0.02	0.08	
				圃場 17	39	0.06	0.02	0.08	
					56	0.06	0.02	0.08	
				圃場 18	35	0.25	0.04	0.29	
					40	0.25	0.04	0.30	
	圃場 19	50	0.04	<0.01	0.05				
	圃場 20	35	0.34	0.04	0.38				
	4			250 g ai/ha	圃場 1	40	0.23	0.03	0.26
					圃場 2	35	0.13	0.02	0.15
					圃場 3	46	0.20	0.02	0.22
					圃場 4	43	0.03	<0.01	0.04

<別紙3：畜産物残留試験（海外）>

動物種	性別及び動物数/群	投与量及び投与方法	試料	試料採取日	残留量 (mg/kg)	
					ビキサフェン	M21
ニワトリ (品種不明)	雌3	1.5 ppm 28日間 混餌投与	卵	投与開始 0~28日後	<0.01	<0.01
			筋肉	投与開始 29日後	<0.01	<0.01
			肝臓		<0.01	<0.01
			脂肪及び皮膚		<0.01	<0.01
		4.5 ppm 28日間 混餌投与	卵	投与開始 0~28日後	<0.01~0.03	<0.01~0.03
			筋肉	投与開始 29日後	<0.01	<0.01
			肝臓		0.01	0.02
			脂肪及び皮膚		0.04	0.01
		15 ppm 28日間 混餌投与	卵	投与開始 0~28日後	<0.01~0.08	<0.01~0.09
			筋肉	投与開始 29日後	<0.01	<0.01
			肝臓		<0.01	0.03
			脂肪及び皮膚		0.06	0.02
ホルスタイン種泌乳牛	雌3	100 mg 28日間 カプセル 経口投与	乳汁	投与開始 0~29日後	<0.01~0.011	<0.01~0.028
			筋肉	投与開始 29日後	<0.01	0.042
			肝臓		0.045	0.524
			腎臓		0.016	0.119
			脂肪 (腎周囲)		0.080	0.104
			脂肪 (腸間膜)		0.074	0.090
		脂肪(皮下)	0.053		0.047	
		300 mg 28日間 カプセル 経口投与	乳汁	投与開始 0~29日後	<0.01~0.020	<0.01~0.057
			筋肉	投与開始 29日後	0.029	0.134
			肝臓		0.145	1.29
			腎臓		0.046	0.295
			脂肪 (腎周囲)		0.189	0.240
			脂肪 (腸間膜)		0.179	0.217
		脂肪(皮下)	0.083		0.070	
		1,000 mg 28日間 カプセル 経口投与	乳汁	投与開始 0~29日後	<0.01~0.094	<0.01~0.168
			筋肉	投与開始 29日後	0.140	0.680
			肝臓		0.434	4.549
			腎臓		0.151	1.039
脂肪 (腎周囲)	0.678		0.707			
脂肪 (腸間膜)	0.645		0.700			
脂肪(皮下)	0.431	0.365				

注) ・産卵期ニワトリの欧州における飼料由来最大負荷を1.33 ppmとしている。

・乳牛の投与量は、飼料中濃度にして4、12及び40 ppm含有する量。なお、欧州では、飼料由来最大負荷を4.10 ppmとしている。

<参照>

1. 農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要ピキサフェン（殺菌剤）（平成 22 年 8 月 25 日作成）：バイエルクロップサイエンス、未公表
2. ラットにおける薬物動態及び代謝研究（ADME、ピラゾール標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2007 年、未公表
3. ラットにおける薬物動態及び代謝研究（ADME、ジクロロフェニル標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2008 年、未公表
4. 雄ラットにおける分布（定量的全身オートラジオグラフィー、ピラゾール標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2006 年、未公表
5. 雄ラットにおける分布（定量的全身オートラジオグラフィー、ジクロロフェニル標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2007 年、未公表
6. 泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（ピラゾール標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2007 年、未公表
7. 泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（ジクロロフェニル標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2007 年、未公表
8. 産卵鶏における吸収、分布、排泄及び代謝（ピラゾール標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2007 年、未公表
9. 産卵鶏における吸収、分布、排泄及び代謝（ジクロロフェニル標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2007 年、未公表
10. ピキサフェンの小麦における代謝（ピラゾール標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2007 年、未公表
11. ピキサフェンの小麦における代謝（ジクロロフェニル標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2007 年、未公表
12. ピキサフェンのだいずにおける代謝（ピラゾール標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2007 年、未公表
13. ピキサフェンのだいずにおける代謝（ジクロロフェニル標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2007 年、未公表
14. ピキサフェンの好気土壌中における分解（20℃）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2005 年、未公表
15. ピキサフェンの嫌気土壌中における分解（20℃）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2005 年、未公表
16. 滅菌緩衝液中における加水分解（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2005 年、未公表
17. 滅菌緩衝液中における水中分解（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2006 年、未公表
18. ピキサフェンの産卵鶏における残留試験（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、2008 年、未公表
19. ピキサフェンの乳汁における残留試験（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス、

2008年、未公表

20. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP対応) : バイエルヘルスケア、2005年、未公表
21. ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP対応) : バイエルヘルスケア、2005年、未公表
22. ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP対応) : バイエルヘルスケア、2006年、未公表
23. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP対応) : バイエルヘルスケア、2005年、未公表
24. ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP対応) : バイエルヘルスケア、2005年、未公表
25. マウスを用いた局所リンパ節アッセイ (GLP対応) : バイエルヘルスケア、2005年、未公表
26. ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (GLP対応) : バイエルクロップサイエンス、2005年、未公表
27. マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (GLP対応) : バイエルクロップサイエンス、2005年、未公表
28. イヌに対する90日間反復経口投与毒性試験 (GLP対応) : バイエルクロップサイエンス、2007年、未公表
29. イヌに対する1年間反復経口投与毒性試験 (GLP対応) : バイエルクロップサイエンス、2008年、未公表
30. 雌ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性及び発がん性試験 (GLP対応) : バイエルクロップサイエンス、2008年、未公表
31. 雄ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性及び発がん性試験 (GLP対応) : バイエルクロップサイエンス、2008年、未公表
32. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP対応) : バイエルクロップサイエンス、2008年、未公表
33. ラットを用いた繁殖性試験 (GLP対応) : バイエルクロップサイエンス、2007年、未公表
34. ラットにおける催奇形性試験 (GLP対応) : バイエルクロップサイエンス、2006年、未公表
35. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP対応) : バイエルクロップサイエンス、2007年、未公表
36. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames試験) (GLP対応) : バイエルヘルスケア、2005年、未公表
37. 哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HPRT前進突然変異試験) (GLP対応) : バイエルヘルスケア、2006年、未公表
38. チャイニーズハムスター由来V79培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP対応) : バイエルヘルスケア、2006年、未公表

39. マウスを用いた小核試験 (GLP対応) : バイエルヘルスケア、2005年、未公表
40. ラット14日間反復経口投与毒性試験 (肝薬物代謝酵素活性と甲状腺ホルモンの測定)
(GLP対応) : バイエルクロップサイエンス、2008年、未公表
41. 確認試験1. ラットを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与毒性試験 (GLP
対応) : バイエルクロップサイエンス、2006年、未公表
42. 確認試験2. ラットを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与毒性試験 (GLP
対応) : バイエルクロップサイエンス、2006年、未公表
43. Setting of new MRLs for bixafen in certain cereals and products of animal origin.
EFSA Journal 2009;7(12):1440
44. 食品健康影響評価について(平成22年9月9日付け厚生労働省発食安0909第6号)
45. ビキサフェンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出: バイエルクロップサイエン
ス、未公表
46. 農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要ビキサフェン (殺菌剤) (平成22
年11月2日改定) : バイエルクロップサイエンス、未公表
47. ビキサフェンの後作物における代謝 (ピラゾール標識) (GLP 対応) : バイエル
クロップサイエンス、2007年、未公表
48. ビキサフェンの後作物における代謝 (ジクロロフェニル標識) (GLP 対応) : バイ
エルクロップサイエンス、2007年、未公表

