

# 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

\*：2009年7月9日から

(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

\*：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
白井健二	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

ピラゾール環及びビフェニル環の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-1*H*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-1*H*pyrazole-4-carboxamide

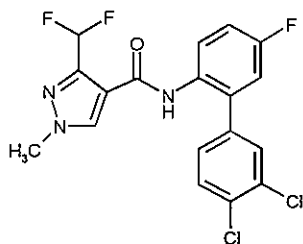
### 4. 分子式

C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O

### 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、ビキサフェンのピラゾール環の 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ] ビキサフェン」という。) 及びビフェニル環のジクロロベンゼンの炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「[dic- $^{14}\text{C}$ ] ビキサフェン」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ビ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- $^{14}\text{C}$ ] ビキサフェンを 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。

尿中にビ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。糞中には未変化のビ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った。(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		
投与量	雄	雌	雄	雌	雄
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 $\cdot$ 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[ $^{14}\text{C}$ ] 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[ $^{14}\text{C}$ ] 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、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
	2 mg/kg 体重		50 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

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[ $^{14}\text{C}$ ] 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	6.34	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-<sup>14</sup>C] ビキサフェン又は[dic-<sup>14</sup>C] 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<sub>max</sub> 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-<sup>14</sup>C] ビキサフェン又は[dic-<sup>14</sup>C] 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<sub>max</sub> 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-<sup>14</sup>C] ビキサフェン投与群ではビキサフェン及び M42、[dic-<sup>14</sup>C] 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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-<sup>14</sup>C] ビキサフェン又は [dic-<sup>14</sup>C] 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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-<sup>14</sup>C] ビキサフェン又は[dic-<sup>14</sup>C] 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[dic- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[pyr- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[dic- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[pyr- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[dic- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[pyr- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[dic- <sup>14</sup> 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	93.8	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-<sup>14</sup>C] ビキサフェン又は [dic-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> C] ビキサフェン	[dic- <sup>14</sup> C] ビキサフェン	[pyr- <sup>14</sup> C] ビキサフェン	[dic- <sup>14</sup> C] ビキサフェン	[pyr- <sup>14</sup> C] ビキサフェン	[dic- <sup>14</sup> C] ビキサフェン	[pyr- <sup>14</sup> C] ビキサフェン	[dic- <sup>14</sup> 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		
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-<sup>14</sup>C] ビキサフェン又は[dic-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] 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、ビ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- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[dic- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[pyr- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[dic- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[pyr- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[dic- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[pyr- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[dic- <sup>14</sup> C] 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- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[dic- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[pyr- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[dic- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[pyr- <sup>14</sup> C] ビキサ フェン	[dic- <sup>14</sup> C] 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- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> 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	0.025	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- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> 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	0.040	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-<sup>14</sup>C] ビキサフェン又は[dic-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] 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。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] ビキサフェン又は[dic-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] 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。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 及び揮発性有機物は最大で 0.3% TAR であった。[dic-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] 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/m<sup>2</sup>、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、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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）