

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 : 平均検体摂取量は表 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 か月後で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 (び漫性)[§]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 ・肝細胞壊死巣[§]、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、線維化及び癒痕の増加 ・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	
	50 ppm 以上	50 ppm 以下 毒性所見なし			肝絶対及び比重量増加
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 		<ul style="list-style-type: none"> 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⁵（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
in vitro	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) (プレート法)	陰性
			5~1,580 µg/プレート (+/-S9) (プレートインキュベーション法)	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
in vivo	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：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
		雄：0、3.2、12.9、 50.4、130 雌：0、3.9、15.0、 59.2、153			
	2年間慢性 毒性/ 発がん性併 合試験①	0、50、300、 2,000ppm	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)
		雄：0、2.81、17.4、 117			
	2年間慢性 毒性/ 発がん性併 合試験②	0、50、300、 2,000ppm	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)
雄：0、1.98、12.1、 80.5					
2世代 繁殖試験	0、50、400、 2,500ppm	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：8.5 雌：42.9	雄：34.3 雌：110	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
		雄：0、8.5、34.3、 88 雌：0、10.4、42.9、 110			
18カ月 発がん性 試験	0、50、150、500 ppm	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)	
	雄：0、6.7、20.4、 69.0 雌：0、8.6、25.5、 85.0				
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-フルオロビフェニル-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-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
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-フルオロビフェニル-3-イル beta-L-グルコピラノシドウロン酸
M05	N-(3',4'-ジクロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル-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
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-フルオロビフェニル-4-イル beta-L-グルコピラノシドウロン酸
M09	N-(3',4'-ジクロロ-4-フルオロ-5-ヒドロキシビフェニル-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
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-フルオロビフェニル-3-イル beta-L-グルコピラノシドウロン酸
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-ヒドロキシビフェニル-2-イル]システイン
M15	N-(3',4'-ジクロロ-5-ヒドロキシ-6-[(2-オキシエチル)チオ]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
M17	N-[3',4'-ジクロロ-5-ヒドロキシ-6-(メチルチオ)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
M21	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)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
M22	1-O-((3',4'-ジクロロ-5-フルオロビフェニル-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
M33	N-(1,3-ジカルボキシプロピル)-alpha-グルタミニル-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-ヒドロキシビフェニル-2-イル]システイニルグリシン
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-ヒドロキシビフェニル-2-イル]システイニルグリシン
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-ヒドロキシビフェニル-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)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
M39	N-[3',4'-ジクロロ-5-ヒドロキシ-6-(メチルチオ)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

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- <i>O</i> -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- <i>O</i> -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- <i>O</i> -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ビキサフェン（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、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、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. ビ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. ビ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. ビ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. ビ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. ビ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. ビ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. ビ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. ビ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ー (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