

# 農薬評価書

# ビフェナゼート (第4版)

2012年10月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット①.....	11
(2) ラット②.....	15
(3) ラット門脈血漿中のビフェナゼート及び代謝物Bの分析.....	16
(4) ビフェナゼート及び代謝物Bのラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄.....	16
(5) ヤギ.....	18
(6) ニワトリ.....	18
2. 植物体内運命試験.....	19
(1) 温州みかん ([phe- <sup>14</sup> C]-ビフェナゼート).....	19
(2) 温州みかん ([phe- <sup>14</sup> C]-ビフェナゼート及び[car- <sup>14</sup> C]-ビフェナゼート).....	19
(3) オレンジ.....	20
(4) りんご.....	20
(5) なす.....	21
(6) とうもろこし.....	22
(7) はつかだいこん.....	23
(8) わた.....	23
3. 土壌中運命試験.....	24
(1) 好氣的土壌中運命試験 (日本土壌: [phe- <sup>14</sup> C]-ビフェナゼート).....	24
(2) 好氣的土壌中運命試験 (米国土壌).....	25
(3) 好氣的土壌中運命試験 (日本土壌: [car- <sup>14</sup> C]-ビフェナゼート).....	26
(4) 嫌氣的湛水底質中運命試験.....	26

(5) 分解物Dの土壤吸着試験 (日本土壤)	26
(6) 土壤カラムリーチング試験 (米国土壤)	27
4. 水中運命試験	27
(1) 加水分解試験①	27
(2) 加水分解試験②	27
(3) 水中光分解試験	28
(4) 水中光分解試験 (pH 5 滅菌緩衝液)	28
(5) 自然水及び pH 7 滅菌緩衝液における水中光分解	28
(6) 水中光分解試験 (分解物B)	29
5. 土壤残留試験	29
6. 作物残留試験	30
(1) 作物残留試験	30
(2) 推定摂取量	30
7. 一般薬理試験	31
8. 急性毒性試験	32
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	33
10. 亜急性毒性試験	33
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	33
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	34
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	34
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	36
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	36
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	37
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験① (ラット)	37
(2) 2世代繁殖試験② (ラット)	38
(3) 発生毒性試験 (ラット)	38
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	39
13. 遺伝毒性試験	39
14. その他の毒性試験	41
(1) ハイイツ小体確認試験	41
(2) 貧血確認試験	41
III. 食品健康影響評価	42
・別紙1: 代謝物/分解物略称	46

▪ 別紙 2 : 検査値等略称 .....	47
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内) .....	48
▪ 別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) .....	51
▪ 別紙 5 : 推定摂取量 .....	52
▪ 参照 .....	53

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 2000年 8月 17日 初回農薬登録
- 2003年 10月 9日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：イチゴ、イチジク）
- 2004年 10月 5日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1005001号）、関係書類の接受（参照2～65）
- 2004年 10月 7日 第64回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 10月 13日 第18回農薬専門調査会
- 2004年 11月 25日 第71回食品安全委員会（報告）
- 2004年 11月 25日から12月22日 国民からの御意見、情報の募集
- 2005年 1月 5日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2005年 1月 6日 第76回食品安全委員会  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照69）
- 2005年 9月 16日 残留農薬基準告示（参照70）

### －第2版関係－

- 2005年 3月 24日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：うめ、ピーマン、やまいも、さといも等）
- 2005年 10月 21日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1021003号）、関係書類の接受（参照71～73）
- 2005年 10月 27日 第117回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照74）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定（暫定基準）に係る食品健康影響評価について追加要請（参照75）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 9月 25日 第4回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2006年 10月 4日 第4回農薬専門調査会幹事会
- 2006年 10月 26日から11月24日 国民からの御意見、情報の募集
- 2006年 12月 5日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2006年 12月 7日 第170回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照76）
- 2007年 4月 26日 残留農薬基準告示（参照77）

－第3版関係－

- 2007年 7月 30日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんしょ）
- 2007年 8月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0806010号）、関係書類の接受（参照78~80）
- 2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 10月 3日 第28回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 10月 9日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 10月 11日 第210回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照81）
- 2008年 6月 30日 残留農薬基準告示（参照82）

－第4版関係－

- 2012年 1月 11日 インポートトレランス設定の要請（ラズベリー等）
- 2012年 3月 23日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0323第1号）、関係書類の接受（参照83~90）
- 2012年 3月 29日 第425回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 9月 27日 第86回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 10月 9日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

**<食品安全委員会委員名簿>**

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\*：2007年2月1日から

\*\*：2007年4月1日から

(2012年6月30日から)	(2012年7月1日から)
小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村一正	三森国敏 (委員長代理)
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

\* : 2011年1月13日から

**<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>**

(2006年3月31日まで)

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

\* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 真	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵

石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
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

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
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

(2012年4月1日から)

幹事会  
納屋聖人 (座長)

三枝順三

松本清司



西川秋佳 (座長代理)	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第86回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

## 要 約

ヒドラジン骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である「ピフェナゼート」（CAS No.149877-41-8）について、各種毒性試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命試験（とうもろこし、はつかだいこん等）、海外作物残留試験（ラズベリー及びブラックベリー）等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（温州みかん、なす等）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性（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、ピフェナゼート投与による影響は主に血液（貧血）及び肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.9 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 1 年間慢性毒性試験における無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによるものと考えられ、ラットにおける無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量も 1.0 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

## 1. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

### 2. 有効成分の一般名

和名：ビフェナゼート

英名：bifenazate (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

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

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

#### CAS (No.149877-41-8)

和名：1-メチルエチル=2-(4-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)  
-ヒドラジンカルボキシラート

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

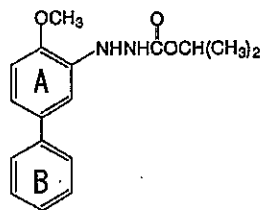
### 4. 分子式



### 5. 分子量

300.36

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

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

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

今回、インポートトレランス設定の要請（ラズベリー等）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ビフェナゼートのビフェニルの A 環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([phe- $^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼート)、ヒドラジンカルボン酸エステル部分のカルボニル基炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([car- $^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼート)、ビフェナゼートのヒドラジン酸化体 (代謝物 B) のビフェニルの A 環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([phe- $^{14}\text{C}$ ]-代謝物/分解物 B) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合ビフェナゼートに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼートを 10 mg/kg 体重 (以下 [1. (1) (2)] において「低用量」という。) 又は 1,000 mg/kg 体重 (以下 [1. (1) (2)] において「高用量」という。) で単回強制経口投与し、血漿中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。(参照 3)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	10		1,000	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	5	6	18	24
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	6.37	5.58	119	71.4
$T_{1/2}$ (hr)	11.5	13.3	12.0	15.6
AUC (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$ )	121	79	5,910	4,730

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b] で得られた投与後 72 時間の胆汁及び尿中排泄率から、吸収率は低用量投与群で 79.2~84.9%、高用量投与群で 22.1~29.1%と算出された。

##### ② 分布

##### a. 分布

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼートを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は SD ラット (一群雌雄各 5 匹) にビフェナゼートを低用量で 14 日間反復経口投与後 [phe- $^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼートを低用量で単回経口

投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

反復投与の投与 168 時間後において、血液（雄 0.218 µg/g、雌 0.213 µg/g）より高い放射能濃度が認められたのは雄で肝臓（0.274 µg/g）及び腎臓（0.229 µg/g）、雌で肝臓（0.231 µg/g）のみであり、反復投与による蓄積は認められなかった。

（参照 3、84）

表 2 単回投与における主要組織の残留放射能濃度（µg/g）

投与条件		T <sub>max</sub> 付近*	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重	雄	肝臓(7.61)、血漿(6.29)、膀胱(5.04)、全血(4.09)、腎臓(3.96)、赤血球(3.40)	全ての組織で 0.421 以下
	雌	血漿(4.83)、肝臓(4.71)、膀胱(4.12)、腎臓(3.90)、全血(3.78)、赤血球(2.61)	
1,000 mg/kg 体重	雄	腸間膜脂肪(114)、血漿(105)、全血(81.2)、腎臓(73.6)、肝臓(66.8)、赤血球(57.4)、膀胱(57.4)、肺(36.0)、心臓(28.8)、脾臓(17.8)	赤血球(28.9)、脾臓(25.3)、全血(15.4)、肝臓(11.1)、腎臓(10.8)、心臓(4.86)、肺(4.49)
	雌	膀胱(73.0)、血漿(48.9)、全血(45.0)、赤血球(38.1)、肝臓(35.5)、腎臓(33.5)、肺(21.2)、心臓(16.6)、脾臓(9.86)	脾臓(68.2)、赤血球(47.2)、肝臓(18.0)、全血(14.8)、腎臓(14.6)、心臓(7.88)、肺(6.08)

※低用量：投与 6 時間後、高用量：投与 18 時間後

## b. 組織内濃度

SD ラット（一群雌各 2 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 1,000 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、組織内濃度（脾、血液、血漿、血球及び肝）が測定された。

高用量投与群の雌の脾臓において、投与 168 時間後まで経時的に放射能濃度が増加したため（1. (1)②a 参照）、脾臓及び投与 168 時間後の残留濃度が高い血液、血漿、血球及び肝臓について組織内濃度が 30 日後まで調べられ、脾臓では 14 日後の 47 µg/g を最高値として、21 日及び 30 日後にはそれぞれ 36 µg/g、13 µg/g に減少した。血液、血漿、血球及び肝臓では投与 1 日後に最高濃度となり、30 日後には肝臓で 1.3 µg/g、血液、血漿及び血球では検出限界未満に減少した。（参照 4）

## ③ 代謝物同定・定量

### a. 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a] で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (1)④

b] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

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

反復投与（アセトニトリル抽出液）の糞中に認められた未変化のビフェナゼートは単回投与より低く、反復投与による酵素誘導又は腸肝循環が示唆されたが、単回投与と反復投与で大きな代謝プロファイルの違いはみられなかった。

ビフェナゼートは、速やかなヒドラジン部位のグルクロン酸抱合化及び B 環の水酸化と共に、ヒドラジン酸化（以下「アゾ化」という。）され、O-脱メチル化、A 環の水酸化及びヒドラジンカルボン酸部位の脱離による分子開裂及びグルクロン酸又は硫酸抱合反応を受け体外に排泄されると考えられた。（参照 3、84）

表 3 尿、糞及び胆汁中における代謝物（%TAR）

投与量	試料	採取時間 (hr)	ビフェナゼート	代謝物
10 m/kg 体重	尿	96	ND	V(9.0~12)、U(4.2~9.5)、W(0.2~4.8)
	糞	96	4.8~7.2	R(6.3~8.9)、E(5.5~7.1)、X(3.6~6.8)、 Y(2.4~5.6)、B(4.2~5.0)、その他(3.5 未満)
	胆汁	24	ND	E(17~20)、F(17~19)、R*(9.2~12.1)、G、 X 及び Y(7.6 未満)
1,000 mg/kg 体重	尿	96	ND	U(4.4~5.4)、その他(2.3 未満)
	糞	96	48~61	X(2.4~6.6)、R(4.7~5.6)、その他(2.1 未満)
	胆汁	72	0.4~0.6	R(9.0~13.4)、F、E、G 及び X(2.8 未満)、 Y(N.D.)

ND：検出されず

表 4 反復投与の投与後 24 時間の尿及び糞中における代謝物（%TAR）

試料		ビフェナゼート	代謝物
尿		ND	V(8.33~10.7)、U(5.00~7.81)、W(5.13~6.79)
糞	アセトニトリル 抽出液	1.36~1.67	R(11.3~12.1)、Y(4.89~5.10)、Aa(3.58~3.70)、 B(1.28~1.51)、D(0.762~0.914)
	緩衝液抽出液	3.79~5.38	R(0.978~1.51)、Aa(0.347~0.736)

ND：検出されず

## b. 血漿、赤血球及び脾臓中代謝物

SD ラット（一群雄 4 匹、雌 3~4 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 10 mg/kg 体重又は 200 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、組織（血漿、赤血球、脾臓）中の代謝物が分析された。

血漿、赤血球及び脾臓中の残留濃度は、10 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 5.7~8.96、0.7~1.3 及び 0.6~1.2 µg/g、200 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 45~68、10~12 及び 5.8~12 µg/g であった。血漿、赤血球及び脾臓中における放射能分布は表 5 に示されている。

表 5 血漿、赤血球及び脾臓中における放射能分布 (%TRR)

	10 mg/kg 体重 (投与 4 時間後)			200 mg/kg 体重 (投与 6 時間後)		
	血漿	赤血球	脾臓	血漿	赤血球	脾臓
酢酸エチル画分 ビフェナゼート	0.4~0.8	48~50	17~27	ND	35~36	45~49
E	55~59	ND	32~51	47~49	ND	27~28
X	0.2	25~28	9.0~12	ND	2.9~6.0	2.6~4.8
水画分	34~37	8.5~13	4.1	44~48	25~32	ND
抽出残渣	—	11~13	5.7~7.7	—	27~33	11

ND : 検出されず      — : 該当なし

血漿中の中性水画分について酵素分解処理したところ、10 及び 200 mg/kg 体重投与群でそれぞれ血漿中放射能の 84%TRR 及び 91%TRR が代謝物 E として遊離したことから、血漿中代謝物の多くが E のグルクロン酸/硫酸抱合体であると考えられた。

赤血球では 200 mg/kg 体重投与群で水画分に赤血球中放射能の 25~32%TRR、抽出残渣に 27~33%TRR が認められた。水画分はプロテアーゼ分解及び凍結乾燥/メタノール抽出を、抽出残渣は酸性/アルカリ性下加熱加水分解を試みたが、いずれの処理においても放射性化合物はほとんど遊離しなかったことから、赤血球成分に強固に結合していると考えられた。

また、[phe-<sup>14</sup>C]ビフェナゼート投与による赤血球中未知代謝物の性質を調べるため、SD ラット（雄 2 匹）に [car-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 200 mg/kg 体重で投与し 6 時間後に赤血球中放射能に対する代謝物の比率が分析された。本試験においては、ビフェナゼートが赤血球中放射能の 85.4%TRR、代謝物 X が 4.4%TRR、水画分に 4.8%TRR、残渣に 4.1%TRR 認められた。

[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼート投与後の水画分及び抽出残渣比率（それぞれ約 30%）が [car-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼート投与後よりも高いことから、[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼート投与後の赤血球中水画分及び抽出残渣中代謝物は、カルボニル部位を有しないビフェニル代謝物に由来するものと考えられた。（参照 5、6）

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に phe-<sup>14</sup>C-ビフェナゼートを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は SD ラット（一群雌雄各 5 匹）にビフェナゼートを反復投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

単回投与及び反復投与いずれにおいても主要排泄経路は糞中であつた。排泄は速やかで、単回投与の低用量投与群では投与後 48 時間、高用量投与群では投与後 96 時間でほぼ終了し、反復投与では投与後 24 時間以内に尿中排泄放射能の約 75%、投与 48 時間以内に糞中排泄放射能の約 90%が排泄された。（参照 3、84）

表 6 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

群	単回投与								反復投与			
	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
排泄率	66.1	24.3	66.4	24.7	82.0	7.88	82.8	9.36	53.9	33.9	56.6	29.8

##### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。（参照 3）

表 7 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	10		1,000	
	雄	雌	雄	雌
尿	11.3	10.6	3.36	1.42
糞	7.35	7.94	56.7	64.2
胆汁	73.6	68.6	25.7	20.7
ケージ洗液	1.94	4.17	1.68	1.63

#### (2) ラット②

SD ラットに [car-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを低用量又は高用量で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

72 時間後の組織残留濃度は、肝臓において低用量投与群で 0.27 µg/g、高用量投与群で 4.2 µg/g であり最も高かったが、他の組織での残留濃度は低く、組織残



留性は認められなかった。

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

投与後 48 時間に低用量投与群では呼気中、糞中及び尿中にそれぞれ 36.8% TAR、48.2% TAR 及び 4.5% TAR が、高用量投与群では呼気中、糞中及び尿中にそれぞれ 4.9% TAR、85.8% TAR 及び 0.6% TAR が排泄された。

カルボニル部分は代謝分解により CO<sub>2</sub> となり、呼気中に排泄されると考えられた。(参照 7)

### (3) ラット門脈血漿中のビフェナゼート及び代謝物 B の分析

ビフェナゼート又は代謝物 B を 10 mg/kg 体重で強制経口投与した SD ラット(雄、匹数不明)の門脈中の血漿を採取し、ビフェナゼート及び代謝物 B の分析が行われた。

ビフェナゼート投与 0.5~2 時間後にビフェナゼート及び代謝物 B の合計に占める代謝物 B の割合が 2% 以上を示す試料が 18 試料中 6 試料認められた。これは、ラット体内でビフェナゼートから代謝物 B への変換を示していると考えられた。

代謝物 B 投与 1 時間後の門脈血漿中からビフェナゼート及び代謝物 B は認められなかった。これは、代謝物 B が腸管吸収時に分解されたためと考えられた。(参照 8)

### (4) ビフェナゼート及び代謝物 B のラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄

SD ラット(一群雄 2 匹)に [phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼート又は [phe-<sup>14</sup>C]-代謝物 B を 10 mg/kg 体重で強制経口投与し、ビフェナゼート及び代謝物 B の動物体内運命試験が実施された。

ビフェナゼート及び代謝物 B の吸収、分布、代謝及び排泄の結果は表 8 に示されている。

ビフェナゼート投与では、血漿、肝及び脾からビフェナゼート及び代謝物 X (ベンゼン環の水酸化) が認められたことから、ビフェナゼートとして吸収されると考えられた。ビフェナゼートは、① N-抱合化又は B 環 4 位の水酸化 (X) に続く抱合体形成後、胆汁を介し糞中へ排泄、② アゾ化 (B) を経た O-脱メチル体 (Z) として糞中へ排泄、③ ヒドラジンカルボン酸エステルの脱離により生成したビフェニル関連代謝物が抱合体形成後、尿及び糞中に排泄されると考えられた。

代謝物 B 投与では、アゾカルボン酸エステル部分を有する代謝物はほとんど認

められず、分子開裂が速やかに起こると考えられた。ビフェナゼートの場合と比べ、生成したビフェニル関連代謝物のうち G の生成比率が増加し、その抱合体が尿中に多く排泄されたことから、ビフェナゼート及び代謝物 B における尿及び糞の排泄比率に違いが生じたと考えられた。(参照 9)

表 8 ビフェナゼート及び代謝物 B の吸収、分布、代謝及び排泄の結果

		ビフェナゼート	代謝物 B
血漿中濃度推移	C <sub>max</sub> (µg/g)	6.96	13.2
	T <sub>max</sub> (hr)	5.77	5.81
	T <sub>1/2</sub> (hr)	6.52	7.23
	AUC(hr・µg/g)	122	240
組織分布	6 hr 後 (µg/g)	血漿(8.32)、肝(6.55)、血液(6.23)、副腎(3.61)、腎(3.51)、脂肪(2.75)、肺(2.59)、その他(1.7 未満)	
	72 hr 後 (µg/g)	肝(0.72)、腎(0.34)、肺(0.18)、血液(0.17)、その他(0.1 未満)	肝(0.28)、副腎(0.25)、腎(0.13)、血液(0.12)、その他(0.1 未満)
代謝	尿(%TAR) 0~48 hr	G のグルクロン酸又は硫酸抱合体(10.6)、E の抱合体(2.0)	G のグルクロン酸又は硫酸抱合体(20.7)
	糞(%TAR) 0~48 hr		D、G(それぞれ 4 程度)
	糞(%TAR) 0~72 hr	Z(6.6)、ビフェナゼート(5.8)、E 及び X(それぞれ 3.0 程度)、その他の代謝物(<2)	
	胆汁(%TAR) 0~24 hr	E のグルクロン酸又は硫酸抱合体(11.6)、F、G、ビフェナゼート、Y の抱合体(それぞれ 3~5 程度)、その他の代謝物(<2 未満)	G のグルクロン酸又は硫酸抱合体(7.5)、E のグルクロン酸又は硫酸抱合体(3.6)
	血漿(%TRR) 4 hr 後	残留放射能=8.94 µg/g ビフェナゼート(0.5)、E(47.3)	残留放射能=11.3 µg/g ビフェナゼート(<0.1)、E(30.1)
	肝臓(%TRR) 4 hr 後	残留放射能=7.66 µg/g ビフェナゼート(5.3)、E(10)、X(5.6)	残留放射能=4.5 µg/g ビフェナゼート(1.3)、E(30.1)、G(9.3)
	脾臓(%TRR) 4 hr 後	残留放射能=1.37 µg/g ビフェナゼート(22.9)、E(26.8)、X(7.0)	残留放射能=0.89 µg/g ビフェナゼート(0.3)、E(71.5)
排泄	糞中(%TAR) 0~72hr	62.8	44.3
	尿中(%TAR) 0~72hr	28.8	46.8
	胆汁中(%TAR) 0~24hr	55.4	22.9

## (5) ヤギ

泌乳期ヤギ（品種：Capra hircus、一群雌 1 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを飼料中濃度 10 ppm となるように 4 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

19.5%TAR が尿中に、46.5%TAR が糞中に排泄され、乳汁中放射能濃度は 0.025～0.047 μg/g であった。組織、臓器中放射能濃度は肝臓（1.77 μg/g）で高く、そのほか腎臓で 0.263 μg/g、腎周囲脂肪で 0.125 μg/g、血液（全血液量換算値）で 0.120 μg/g、大網脂肪で 0.104 μg/g であった。

乳汁及び各組織中の代謝物は表 9 に示されている。

10%TRR を超えて検出された代謝物は乳汁及び腎臓中の U 並びに筋肉中の E であった。肝臓及び腎臓の抽出残渣から代謝物 G 及び E 並びに G のスレオニルチロシン及びチロシン付加体が確認された。代謝経路はラットと同様であると考えられた。（参照 85）

表 9 乳汁及び各組織中の代謝物

試料	総残留放射能 (μg/g)	ビフェナゼート (%TRR)	代謝物 (%TRR)
乳汁	0.032～0.047	0.54 <sup>a</sup>	U(38.2～40.7) <sup>b</sup> 、B(8.16) <sup>a</sup> 、D(3.58) <sup>a</sup> 、E(1.61) <sup>a</sup>
腰部筋肉	0.013	4.25	E(13.6)、B(4.46)、D(4.00)
後肢筋肉	0.014	ND	E(11.6)、D(3.78)、B(2.72)
大網脂肪	0.104	58.5	B(8.77)、E(6.19)、D(2.67)
腎周囲脂肪	0.125	53.1	E(5.50)、B(4.88)、D(2.85)
肝臓	1.77	0.62	Ab(0.93)、E(0.66)、B(0.36)、D(0.35)、R(0.29)、U(0.28)
腎臓	0.263	1.30	U/Ab(14.6) <sup>d</sup> 、E(3.30)、D/B(1.87)

ND：検出限界未満 a：投与 4 日のヘキサン画分 b：投与 3 日及び 4 日

c：代謝物 U、Ab、R、他の組織で類似のその他ピークを含む。

d：U 11.1%TRR 以上、Ab 1.60%TRR 以上。

## (6) ニワトリ

ニワトリ（品種：白色レグホン、一群雌 10 羽）に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを飼料中濃度 10 ppm となるように 4 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

81.0%TAR が排泄物中に排泄され、肝臓、皮膚、筋肉、及び血液（全血液量換算値）における総残留放射能濃度は、それぞれ 0.613、0.048、0.006 及び 0.210 μg/g であった。試験終了時に採取した卵では、卵黄で 0.025 μg/g 認められたが、卵白では検出限界未満であった。

卵黄及び各組織中の代謝物は表 10 に示されている。

卵黄中の主要成分は未変化のビフェナゼートであり、10%TRR を超える代謝

物は卵黄及び皮膚中の B 並びに皮膚中の D であった。代謝経路はラットと同様であると考えられた。(参照 86)

表 10 卵黄及び各組織中の代謝物

試料	総残留放射能 ( $\mu\text{g/g}$ )	ビフェナゼート (%TRR)	代謝物 (%TRR)
卵黄	0.014~0.025	13.9~19.9	B(2.61~10.4)、D(5.05~5.76)、E(2.31~4.91)
皮膚	0.048	2.85	B(15.7)、D(10.4)、E(2.67)
筋肉	0.006	ND	B(2.75)、E(1.61)
肝臓	0.613	0.28	E(2.13)、B(0.37)、D(0.18)

ND：検出限界未満

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 温州みかん ([phe- $^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼート)

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

84 日後のみかん果実の残留放射能濃度は 0.28 mg/kg で、その分布は果皮で 41%TRR、果肉で 4.1%TRR、表面洗浄液に 55%TRR であった。果皮と表面洗浄液でビフェナゼートが 50%TRR (0.14 mg/kg)、代謝物として B、C、D 及び H がいずれも 2.6%TRR 未満、果皮で水溶性物質が 3.3%TRR 認められた。果肉ではビフェナゼートが 0.42%TRR (0.001 mg/kg)、水溶性物質が 2.6%TRR 認められたほか、代謝物はほとんど認められなかった (0.01%TRR 以下)。

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

ビフェナゼートはみかん果実において、代謝物 B 及び C に酸化され、代謝物 B はさらに D 及び H に代謝され、これらは水酸化ビフェニル誘導体やその一部は糖抱合体に変換され高極性の水溶性代謝物に代謝される他、植物体構成成分に取り込まれると考えられた。(参照 10)

### (2) 温州みかん ([phe- $^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼート及び [car- $^{14}\text{C}$ ]-ビフェナゼート)

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

各試料中における放射能分布は表 11 に示されている。標識位置による大きな

違いは認められなかった。その他の代謝物は標識位置の違いによる差はなく、ただビフェニル部分のみを有する代謝物 D が微量検出された。ヒドラジンカルボン酸エステル部分のみの代謝物は認められなかった。（参照 6、11）

表 11 各試料中における放射能分布 (%TAR)

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

### (3) オレンジ

4 回目の結実期を迎えるオレンジ樹(品種:バレンシアオレンジ種)に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 420 g ai/ha (通常施用区) 又は 2,240 g ai/ha (過剰施用区) となるように散布し、散布 0、43、184、274 及び 442 日後に検体として成熟果実及び葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

43 日後の成熟オレンジ果実の残留放射能量は通常施用区で 0.35 mg/kg、過剰施用区で 1.47 mg/kg であった。通常処理区では、表面洗浄液中で 77.8%TRR、果皮で 20.2%TRR、果肉で 0.9%TRR、ジュース(果汁)で 1.2%TRR であり、果皮と表面洗浄液での含量としてビフェナゼートが 74.2%TRR (0.26 mg/kg)、主要代謝物として B が 7.4%TRR (0.026 mg/kg)、微量代謝物として C、D 及び H が同定されたが、いずれも 1%TRR 未満であった。果肉及びジュース(果汁)からはビフェナゼートのみが認められ、0.2%TRR (0.001 mg/kg) 及び 0.7%TRR (0.003 mg/kg) であった。過剰施用区についても、通常施用区と同様の傾向が認められた。

施用されたビフェナゼートは大部分が果実表面に残留し、少量が緩やかに果実内部に浸透し、代謝物 B に酸化され、最終的に極性代謝物及び結合体残留物として存在すると考えられた。(参照 12)

### (4) りんご

移植 9 年後のりんご樹(品種:Granny Smith 種)に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 420 g ai/ha (通常施用区) 及び 2,240 g ai/ha (過剰施用区) となるように茎葉散布し、散布 0、31 及び 101 日後に検体として果実及び葉を採取し、植物体内運命試験が行われた。

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

表 12 101 日後の全果実における放射能分布 (通常施用区)

試料部位	部位別分布 (%)	ピフェナゼート (%TRR)	代謝物 (%TRR)
表面洗浄液	54.8	33.0	B(4.8)、C 及び D(1.0 未満)
絞るかす	34.9	0.6	B(0.8)、C 及び D(0.1 未満)
ジュース (果汁)	10.4	0.1 未満	B、C 及び D(0.1 未満)

※果実全体の TRR は 0.088 mg/kg (2 本の果樹から得られた値の平均値)

101 日後の通常施用区の葉では、総残留放射能が 9.3 mg/kg であり、ピフェナゼートと代謝物 B が認められた。

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

ピフェナゼートの果実中への浸透はきわめて少量であり、果実中に浸透した少量のピフェナゼートは代謝物 B に酸化され、最終的に多数の極性代謝物及び結合体残留物へと広範に代謝されると考えられた。(参照 13)

## (5) なす

### ①なす幼植物における植物体内運命試験

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

14 日後の検体全体の残留放射能濃度は 4.4 mg/kg であり、処理葉の表面洗浄液画分で 71.7%TRR、有機溶媒抽出画分で 15.5%TRR、水面分及び残渣でそれぞれ 6.0% TRR、11.7%TRR 認められた。また、処理葉以外の合計で 1.0%TRR であったことから、処理葉からそれ以外の植物体へ移行するピフェナゼート及び代謝物の量は極めて少ないと考えられた。

14 日後の処理葉で、ピフェナゼートが 12.0%TRR (0.50 mg/kg)、代謝物として B、C、D、F、G、K 及び少なくとも 8 種類の未知代謝物が認められたが、いずれも 6%TRR 未満であった。(参照 14)

### ②土壌処理後のなすへの吸収、移行及び代謝

なす (品種: 千両 2 号) に [phe-<sup>14</sup>C]-ピフェナゼートを 1000 g ai/ha となるようにポットの土壌表面に灌注し、処理 7、14、21 及び 28 日後に検体として果実、へた、花、葉及び茎を採取し、吸収、移行及び代謝試験が実施された。

28 日後のなすにおける残留放射能濃度は果実で 5.3 mg/kg、葉及び茎で 52.0mg/kg、花で 12.9 mg/kg といずれも 0.3%TAR 以下であり、根からのピフェナゼート及びその代謝物の地上部への移行は少ないと考えられた。なお、なす採取後の土壤中残留放射能濃度は 72.2%TAR あり、アセトニトリル及び塩酸酸性アセトニトリルにより 7.5%TAR が抽出された。抽出液からピフェナゼート、代謝物 B、D、E 及び H が認められた。(参照 15)

## (6) とうもろこし

とうもろこし (品種 : Hybrid N8214) の生育期に [phe-<sup>14</sup>C]-ピフェナゼートを 840 g ai/ha (以下 [2. (6)] において「通常処理」という。) 又は 5,600 g ai/ha (以下 [2. (6)] において「過剰処理」という。) で茎葉散布し、処理 5 日後に生育期の地上部 (茎葉)、処理 104 日後に完熟期の地上部 (茎葉及び穀粒) を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 13 に示されている。

穀粒中の残留放射能濃度は微量であり、可食部への移行は僅かであった。

茎葉試料中及び穀粒試料中において、代謝物 B (生育期茎葉・過剰処理区で 11.8%TRR、完熟期茎葉・過剰処理区で 10.0%TRR)、I (生育期茎葉・過剰処理区で 13.0%TRR、完熟期茎葉・過剰処理区で 14.3%TRR) 及び U (完熟期茎葉・通常処理区で 11.8%TRR) が 10%TRR を超えて認められたほか、茎葉では C、D、E、J、K 及び L が認められた。穀粒中では過剰処理区で U が 1.44%TRR 認められた。

とうもろこしにおける代謝経路は、①酸化により B が生成し、続いて加水分解 (D) さらに脱メチル化 (E) を受け、硫酸抱合体 (U) を生成する、②B から酸化 (C) 又は分解 (K) を受け、K の脱メチル化 (L) を経て酸化体 (J) を生成すると推定された。(参照 87)

表 13 各試料中の放射能分布

処理区		通常処理区		過剰処理区	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
生育期茎葉	燃焼法	8.52		65.3	
	抽出液	7.19	84.4	52.6	80.6
	抽出残渣	1.08	12.7 <sup>a</sup>	9.27	14.2
完熟期茎葉	燃焼法	0.492		3.16	
	抽出液	0.388	78.9	2.48	80.1
	抽出残渣	0.079	16.1	0.489	15.8
穀粒	燃焼法	0.0117		0.0947	
	抽出液	0.005	45.3	0.023	24.0
	抽出残渣	NA	—	0.074	78.1

NA:分析せず

—:該当なし

a:ソックスレー抽出画分 2.93%TRR を含む

### (7) はつかだいこん

はつかだいこん（品種：French Breakfast）の成熟期に  $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ビフェナゼートを 1,120 g ai/ha（以下 [2. (7)] において「通常処理」という。）若しくは 2,240 g ai/ha（以下 [2. (7)] において「過剰処理」という。）で茎葉散布し、処理 7 日後の成熟期に地上部及び根部を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 14、地上部試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 15 に示されている。

根部への移行は少なく、地上部における被験物質の半量以上が吸収されずに植物体表面に付着していることが示された。抽出残渣は 9%TRR 以下であった。

地上部試料において、10%TRR を超える代謝物として、B が通常処理区・非洗浄の抽出液及び洗浄後の抽出液で、それぞれ 42.5%TRR 及び 12.7%TRR 検出された。

はつかだいこんにおける代謝経路は、B に酸化された後、ビフェニル環の水酸化体が生成すると考えられた。（参照 88）

表 14 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理区		通常処理区	過剰処理区
地上部（洗浄なし）		13.4	20.9
地上部 （洗浄処理）	洗浄液	7.87	17.3
	地上部	5.73	10.0
根部		0.0023	0.0043

表 15 地上部試料中の残留放射能分布及び代謝物

試料	総残留放射能 (mg/kg)	ビフェナゼート		代謝物 (%TRR)	
		mg/kg	%TRR		
通常処理	非洗浄抽出液	14.0	1.7	12.5	B(42.5)、B-OH(8.7)
	洗浄後抽出液	4.76	0.9	6.5	B(12.7)、B-OH(3.2)
	洗浄液	7.87	7.3	53.4	B(1.8)
過剰処理	非洗浄抽出液	20.1	14.2	68.0	B(4.8)、B-OH(6.1)
	洗浄後抽出液	7.71	4.0	14.6	B(2.9)、B-OH(3.2)
	洗浄液	17.3	14.9	54.8	B(4.8)

B-OH : B ビフェニル環の水酸化体

### (8) わた

わた（品種：Maxxa）の開花後期から蒴果形成初期にあたる時期に  $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ -ビフェナゼートを 560 g ai/ha（以下 [2. (8)] において「通常処理」という。）



若しくは 2,240 g ai/ha (以下 [2. (8)] において「過剰処理」という。) で茎葉散布し、散布直後に葉、処理 112 日後の成熟期に綿実及び地上部を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 16 に示されている。

種子において 10%TRR を超える代謝物は認められず、21.1~22.7%TRR が植物体構成成分であるトリグリセリド中に取り込まれていた。ジントラッシュ<sup>1</sup>における主要成分は未変化のピフェナゼート (通常処理区で 37.6%TRR、過剰処理区で 40.3%TRR) であった。いずれの試料においても 10%TRR を超える代謝物は認められず、B が 4.4~6.1%TRR 認められたほか、C、D、E 及び H が僅かに検出された。

わたにおける代謝経路は、オレンジ及びりんごと類似していると考えられた。(参照 89)

表 16 各試料中の残留放射能分布

試料		通常処理区		過剰処理区	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
葉	全体 <sup>a</sup>	32.2		74.9	
	全粒種子	0.067		0.147	
種子 (有毛)	全体	0.075		0.125	
	抽出画分 <sup>c</sup>	0.026	34.8	0.046	37.2
	非抽出画分 <sup>c</sup>	0.049	65.2	0.079	62.8
ジントラッシュ	全体 <sup>a</sup>	0.410		0.838	
	抽出画分 <sup>c</sup>	0.317	77.2	0.685	81.8
	非抽出画分 <sup>c</sup>	0.150	36.6	0.288	34.4

a: 燃焼法

b: 燃焼法用の均一の試料が得られなかったため、抽出画分と非抽出画分の合計値を用いた

c: 液体シンチレーションカウンター分析

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験 (日本土壌: [phe-<sup>14</sup>C]-ピフェナゼート)

好氣的土壌 (軽埴土: 静岡、滅菌及び非滅菌) において [phe-<sup>14</sup>C]-ピフェナゼートを、約 0.4 mg/kg 乾土となるように均一に分布させて、25°C の暗条件下で 28 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

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

処理直後でピフェナゼートは 85.0%TAR であり、0.5 時間後には 8.4%TAR に減少した。ピフェナゼートの分解に伴い、分解物 B が急速に増加し、0.5 時間後には最高濃度 (77.7%TAR) に達した後、急速に分解し、28 日後には 1.2%TAR

<sup>1</sup> 葉、葉柄、がく、未開花の未成熟綿花をいう。

となった。分解物 D、H 及び J が 1 日後に最高濃度 (22.8% TAR、7.9% TAR 及び 5.6% TAR) に達した後、28 日後にそれぞれ 1.9% TAR、0.9% TAR 及び 0.5% TAR に減少した。土壌から発生する放射性気体については、28 日後までに CO<sub>2</sub> として 17.1% TAR 認められた。

推定半減期はピフェナゼートのみでは分解が急速であったため求められず、ピフェナゼートと分解物 B を合わせたもので 8.6 時間、分解物 B で 8.0 時間、分解物 D で 5.2 日であった。

滅菌土壌において、抽出可能画分は添加直後の 102% TAR から 28 日後には 65.7% TAR に減少し、抽出残渣は 28 日後で 34.1% TAR となった。

滅菌土壌において、ピフェナゼートは処理直後で 93.8% TAR であり、0.5 時間後には 20.7% TAR に減少した。ピフェナゼートの分解に伴い、分解物 B が急速に増加し、処理直後の 4.6% TAR から 0.5 時間後には最高濃度 (73.5% TAR) に達した後、速やかに分解し、28 日後には 34.6% TAR となった。非滅菌土壌と分解物生成のパターンが類似していたが、全体的な分解速度は遅く、分解物 B の推定半減期は 12.6 日であった。分解物 D 及び H は処理直後から緩やかに増加し、14 日後には 8.6% TAR 及び 3.1% TAR 認められた。土壌から発生する放射性気体は認められなかった。

ピフェナゼートは主に非生物的反応により分解物 B に酸化され、次いで主に生物的反応により分解物 D に分解され、H や J を生成し、これらのピフェニル基を有する主要分解物はさらに微生物によって分解され、最終的に CO<sub>2</sub> に無機化されるか、腐植物質中に取り込まれるか、若しくは腐植物質自体に代謝されて結合性残留物となると考えられた。(参照 16)

## (2) 好氣的土壌中運命試験 (米国土壌)

好氣的土壌 (砂壤土: 米国) において [phe-<sup>14</sup>C]-ピフェナゼートを、約 0.4 mg/kg 乾土となるように均一に分布させて、25 ± 1°C の暗条件下で 28 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

処理直後でピフェナゼートは 93.2% TAR であり、0.5 時間後には 2.8% TAR に減少した。ピフェナゼートの分解に伴い分解物 B が急速に増加し、0.5 時間後に最高濃度 (92% TAR) に達した後、急速に分解し、28 日後には 2.8% TAR となった。土壌から発生する放射性気体については、28 日後までに CO<sub>2</sub> として 1.1% TAR が認められた。

推定半減期はピフェナゼートで 0.5 時間以内、分解物 B で 7.3 時間、分解物 D で 60 日であった。

ピフェナゼートは分解物 B に酸化された後、芳香族ラジカル中間体に分解し、分解物 D を生成するほか、腐植物質に取り込まれて結合性残留物を生成すると考えられた。(参照 17)

### (3) 好氣的土壤中運命試験 (日本土壤 : [car-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼート)

好氣的土壤 (埴壤土 : 岩手) において[car-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを 1.2 mg/kg 乾土となるように均一に分布させて、25°Cの暗条件下で 144 時間インキュベートし、[car-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートの土壤中運命試験が実施された。

ビフェナゼートは添加直後で 88.9%TAR、24 時間後で 2.4%TAR、144 時間後で 1%TAR 未満に減少した。5%TAR を超えて生成した分解物は B のみであった。

分解物 B は添加直後で 7.1%TAR、24 時間後で 5.5%TAR、144 時間後で 1.7%TAR と減少した。その他 9 種類以上の分解物が認められたが、いずれも 3.1%TAR 以下であり、これらは経時的に減少した。残渣中放射能は添加直後で 0.2%TAR、24 時間後に 3.3%TAR に増加した後、144 時間後には 2.1%TAR に減少したので、ビフェナゼートあるいはカルボニル基を有する分解物が土壤中に残留することは少ないと考えられた。CO<sub>2</sub>が 24 時間後までで 77.5%TAR、144 時間後までで 86.2%TAR 認められたので、ビフェナゼートのカルボニル部分は土壤中で速やかに脱離し、CO<sub>2</sub>になると考えられた。(参照 18)

### (4) 嫌氣的湛水底質中運命試験

米国オハイオ州の池より採取した表面水と底質による実験系 (水 : 底質 = 3 : 1) を窒素雰囲気中において嫌氣状態とし、その水相に[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを約 1 mg/kg となるように添加した後、攪拌して水と底質に分布させ、25 ± 1°Cの暗条件下で 12 か月間インキュベートし、嫌氣的湛水底質中運命試験が実施された。

12 か月後には可溶性画分は 47.2%TAR に減少し、結合性残留物は 51.5%TAR に増加した。CO<sub>2</sub>と揮発性物質は 12 か月の試験期間中に少量 (0.5%TAR 未満) 認められた。

ビフェナゼートは、28 日後で 70.5%TAR、12 か月後で 4.8%TAR が残存し、推定半減期は 77.9 日であった。分解物としては Z (B の脱メチル体)、E が認められ、それぞれ 8 か月後、10 か月後に最高濃度に達し 14.7%TAR 及び 24.8%TAR であり、12 か月後には 11.4%TAR 及び 21.6%TAR に減少した。

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

嫌氣条件下で、ビフェナゼートはメチル基の脱離と N=N 結合の形成により分解物 Z が生成した。また、分解物 E や底質の結合性残留物の生成も考えられた。

(参照 19)

### (5) 分解物 D の土壤吸着試験 (日本土壤)

ビフェナゼート及びその主要代謝物 B は土壤中の半減期が短いため、土壤中で比較的安定な主要分解物 D について、重埴土 (茨城)、砂質埴壤土 (愛知)、シ

ルト質埴壤土(熊本)及び壤質砂土(宮崎)を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 31~2520、有機炭素補正による吸着係数  $K_{oc}$  は 2,790~19,400 であった。分解物 D の土壤中での移動性は極めて小さいと考えられた。(参照 20)

#### (6) 土壤カラムリーチング試験(米国土壤)

米国 4 土壤(シルト質壤土、砂壤土×2、シルト質埴壤土)を用いて土壤カラムリーチング試験が実施された。

内径 4.8 cm×高さ 30 cm の土壤カラムに 520 g ai/ha の割合で phe-<sup>14</sup>C-ビフェナゼートを処理後、25±1°C の暗条件下、雨量換算 100 mm/日 で 5 日間溶出したところ、いずれの土壤カラムにおいても全溶出液中で 3% TAR 未満であり、放射能の多くは土壤カラムの 0~6 cm 部分に存在したことから、ビフェナゼートの土壤中でのリーチング性は低いと考えられた。(参照 21)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験①

[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを pH 4 (フタル酸)、7 (リン酸) 及び 9 (ホウ酸) の各滅菌緩衝液に 1 mg/L となるように加えた後、25 及び 35°C でインキュベートし、ビフェナゼートの加水分解試験が実施された。

ビフェナゼートの半減期は pH 4 では 25 及び 35°C でそれぞれ 21.5 日及び 13.1 日、pH 7 ではそれぞれ 50.7 時間及び 16.1 時間、pH 9 ではそれぞれ 6.7 時間及び 3.1 時間であり、主要分解物として B 及び J が認められた

加水分解によるビフェナゼートの減衰は全ての pH で 2 相性を示し、試験の前半の分解速度は緩やかで、後半の分解速度が上昇する現象が観察された。(参照 22)

#### (2) 加水分解試験②

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

pH 4、5、7 及び 9 のそれぞれの推定半減期は 218 時間、130 時間、20 時間、1.6 時間、90%分解時間は 504 時間、264 時間、28 時間、2.0 時間であった。分解過程は 2 相性を示し、 $\alpha$ 相は緩やかに、 $\beta$ 相は速やかに進んだ。 $\alpha$ 相では各 pH に共通の分解物 B、D 及び J が生成した。そのほか、10%TRR を超えて認められた分解物は pH 7 と 9 の緩衝液中で J の 2 量体であった。また、 $\beta$ 相では pH 4 以外で H が 7%TRR 未満認められた。(参照 23)

### (3) 水中光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを滅菌蒸留水及び河川水（元荒川：埼玉県蓮田市）に 1 mg/L となるように加えた後、25℃で滅菌蒸留水については 12 時間、河川水については 2 時間キセノン光照射（450±10 W/m<sup>2</sup>、波長範囲：290~800 nm）し、ビフェナゼートの水中光分解試験が実施された。

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

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

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

光照射によりビフェナゼートは水中で速やかに B に光分解され、さらに C、D、H 及び WS-3 へと分解されると考えられた。（参照 24）

### (4) 水中光分解試験（pH 5 滅菌緩衝液）

[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを pH 5 の滅菌酢酸緩衝液に 1 mg/L となるように加えた後、25℃、150 時間（明暗各 12 時間間隔）キセノンランプの疑似太陽光（7,000 W、波長範囲：250~400 nm、380~750 nm）を照射し、ビフェナゼートの水中光分解試験が実施された。

ビフェナゼートの推定半減期及び 90% 消失時間は光照射区で 17 時間及び 41 時間、暗所区で 58 時間及び 96 時間であった。初期主要分解物 B は、78 時間後に暗所区で最大の 54.3% TAR に達した後減衰した。分解物 B の半減期は光照射区で 41 時間、暗所区で 43 時間であった。光照射区では分解物 D 及び J が 24 時間後に 3.5% TAR 及び 5.4% TAR が認められた。分解物 J は 150 時間後に 15.8% TAR に増加した。D は 54 時間後に 13.1% TAR に増加し、150 時間後に 2.1% TAR に減衰した。H は徐々に増加して 150 時間後に 30.4% TAR に達した。CO<sub>2</sub> が 4% TAR 認められた。（参照 25）

### (5) 自然水及び pH 7 滅菌緩衝液における水中光分解

[phe-<sup>14</sup>C]-ビフェナゼートを濾過滅菌した自然水（河川水、米国オハイオ州）及び pH 7 のリン酸緩衝液にそれぞれ 1 mg/L となるように加えた後、25℃、12 時間キセノンランプ（7,000 W、波長範囲：250~400 nm、380~750 nm）の疑似太陽光を照射し、自然水及び pH 7 滅菌緩衝液における水中光分解試験が実施された。

推定半減期及び 90% 消失時間は光照射区の自然水で 0.7 時間及び 2.5 時間、緩衝液で 9.8 時間及び 11.8 時間、暗所区の自然水で 9.9 時間及び 11.7 時間、緩衝

液で 11.8 時間であった。なお、暗所区の 90%消失時間は 12 時間照射で 40%TAR が残存したため計算しなかった。

自然水中及び緩衝液中の主要分解物として B が最大でそれぞれ 58.4%TAR (2 時間後) 及び 66%TAR (12 時間後)、D が 12.8%TAR (9 時間後) 及び 2.8%TAR (12 時間後)、J が 11.7%TAR (4 時間後) 及び 2.1%TAR(12 時間後)、H が 17.2%TAR (12 時間後) であった。CO<sub>2</sub>は投与 12 時間後までに、光照射区の自然水で 1.2%TAR、緩衝液で 0.40%TAR 認められた。(参照 26)

#### (6) 水中光分解試験 (分解物 B)

[p<sup>he-14</sup>C]-分解物 B を滅菌蒸留水及び河川水(元荒川:埼玉県蓮田市)に 1 mg/L となるように加えた後、25°Cで滅菌蒸留水については 48 時間、河川水については 5 時間キセノン光照射 (450±10 W/m<sup>2</sup>、波長範囲:290~800 nm) し、分解物 B の水中光分解試験が実施された。

推定半減期は光照射区で滅菌蒸留水が 20.1 時間、河川水が 2.2 時間、春期における東京(北緯 35°)の太陽光換算でそれぞれ、91.5 時間及び 10.0 時間であり、暗所区で 43.0 時間及び 4.6 時間であった。

5 時間後の河川水の分解物 B は 19.9%TAR であり、主要分解物として H が 5.2%TAR、その他ピフェナゼート、分解物 D 及び H がいずれも 5.0%TAR 未満、未知分解物が最大で 7.9%TAR 認められた。CO<sub>2</sub>が 5 時間後で 1.0%TAR 認められた。

48 時間後の滅菌蒸留水中の分解物 B は 17.6%TAR であり、主要分解物として D が 5.2%TAR、その他ピフェナゼート、分解物 C 及び H が認められたが、いずれも 5.0%TAR 未満であった。CO<sub>2</sub>が 48 時間後で 5.4%TAR 認められた。

光照射により分解物 B は水中で C、D、H 及び CO<sub>2</sub>に分解されると考えられた。(参照 27)

### 5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土及び洪積・埴壤土を用いて、ピフェナゼートと分解物 B の含量及び分解物 D を分析対象化合物としたピフェナゼートの土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。

推定半減期は、ピフェナゼートと分解物 B の含量としては 2 時間~2 日、分解物 D で 4~19 日、3 成分の合計では 5 時間~10 日であった(表 17)。(参照 28)