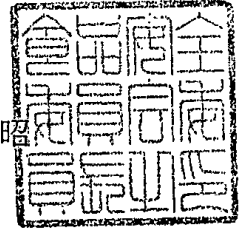


府 食 第 9 号
平成 17 年 1 月 6 日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成16年10月5日付け厚生労働省発食安第1005001号をもって貴省より当委員会に対し意見を求められたビフェナゼート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通知します。

なお、農薬専門調査会において各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書を添付します。

記

ビフェナゼートの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ビフェナゼート

2005年1月5日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・ 目次	1
・ 検討の経緯	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	4
I. 評価対象農薬の概要	
1. 用途	5
2. 有機成分の一般名	5
3. 化学式	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
II. 試験結果概要	
1. ラットにおける動物体内運命試験	
(1) 吸収・分布・代謝・排泄(Ph- ¹⁴ Cビフェナゼート)	6
(2) 雌ラットにおける組織内濃度(Ph- ¹⁴ Cビフェナゼート)	7
(3) 血漿、赤血球及び脾臓中代謝物	8
(4) 吸収・分布・代謝・排泄(Car- ¹⁴ Cビフェナゼート)	9
(5) 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	9
(6) 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	9
2. 植物体内運命試験	
(1) 温州みかん(Ph- ¹⁴ Cビフェナゼート)	11
(2) 温州みかん(Ph- ¹⁴ Cビフェナゼート及びCar- ¹⁴ Cビフェナゼート)	11
(3) オレンジ	11
(4) りんご	12
(5) なす	
①なす幼植物における代謝試験	13
②土壌処理のなすへの吸収、移行及び代謝	13
3. 土壌中運命試験	
(1) 好氣的土壌運命試験(日本土壌:Ph- ¹⁴ Cビフェナゼート)	13
(2) 好氣的土壌運命試験(米国土壌)	14
(3) 好氣的土壌運命試験(日本土壌:Car- ¹⁴ Cビフェナゼート)	14
(4) 嫌気性湛水底質運命試験	15
(5) 分解物 D の土壌吸着試験(日本土壌)	15
(6) 土壌カラムリーチング試験(米国土壌)	15

4.	水中運命試験	
	(1) 加水分解試験①	16
	(2) 加水分解試験②	16
	(3) 水中光分解試験	16
	(4) 水中光分解試験(pH5 滅菌緩衝液)	16
	(5) 自然水及び pH7 滅菌緩衝液における水中光分解	17
	(6) 水中光分解試験(分解物 B)	17
5.	作物残留試験	17
6.	土壌残留試験	19
7.	急性毒性試験	19
8.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	19
9.	亜急性毒性試験	
	(1) 13 週間亜急性毒性試験(マウス)	19
	(2) 13 週間亜急性毒性試験(ラット)	20
	(3) 13 週間亜急性毒性試験(イヌ)	20
	(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	21
10.	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)	21
	(2) 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	22
	(3) 78 週間発がん性試験(マウス)	22
11.	生殖発生毒性試験	
	(1) 2 世代繁殖試験①	22
	(2) 2 世代繁殖試験②	22
	(3) 発生毒性試験(ラット)	23
	(4) 発生毒性試験(ウサギ)	23
12.	遺伝毒性試験	23
13.	一般薬理試験	26
14.	その他の毒性試験	
	(1) ハイイツ小体確認試験	27
	(2) 貧血確認試験	27
III.	総合評価	28
・	別紙 1:代謝物/分解物略称	32
・	別紙 2:作物残留試験成績	33
・	別紙 3:検査値等略称	35
・	参照	36

<検討の経緯及び予定>

- 2000年8月17日 初回農薬登録
- 2003年10月9日 農薬登録申請（適用拡大：イチゴ、イチジク）
- 2004年10月5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1005001号）（参照1）
- 2004年10月7日 食品安全委員会第64回会合（要請事項説明）（参照2）
- 2004年10月13日 農薬専門調査会第18回会合（参照3）
- 2004年11月25日 食品安全委員会第71回会合（報告）
- 2004年11月25日より2004年12月22日 国民からの意見聴取
- 2005年1月5日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員>

- 寺田雅昭（委員長）
- 寺尾允男（委員長代理）
- 小泉直子
- 坂本元子
- 中村靖彦
- 本間清一
- 見上彪

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

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

要 約

ヒドラジン骨格を有する殺虫剤である「ビフェナゼート」(IUPAC: 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)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。

評価に供した試験成績は、動物代謝(ラット)、植物代謝(温州みかん、オレンジ、りんご、なす)、土壌代謝、加水分解、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(ラット、マウス)、亜急性毒性(マウス、ラット、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、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、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。

各試験の無毒性量の最小値はイヌを用いた慢性毒性試験及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の1.0mg/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0.01mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

I 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

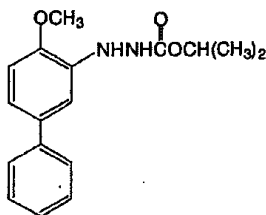
4. 分子式

$C_{17}H_{20}ClN_2O_3$

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発見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、原体ベースで年間47.5トン(平成14農薬年度)輸入されている。(参照4)

また、2003年10月9日に日産化学工業株式会社(以下「申請者」という。)より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請がなされ、参照5~33、37~70の資料が提出されている。(参照5)

II. 試験結果概要

ビフェナゼートのビフェニルのA環を¹⁴Cで標識したもの(Ph-¹⁴C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¹⁴Cで標識したもの(Car-¹⁴Cビフェナゼート)、ビフェナゼートのヒドラジン酸化体(以下「アゾ体」又は「代謝物B¹」という)のビフェニルのA環を¹⁴Cで標識したもの(Ph-¹⁴C代謝物/分解物B)を用いて各種試験が実施された。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。(他の代謝試験も同様)

1. ラットにおける動物体内運命試験

(1) 吸収・分布・代謝・排泄(Ph-¹⁴Cビフェナゼート)

Ph-¹⁴Cビフェナゼートを10mg/kg体重(低用量)、1000mg/kg体重(高用量)の用量で単回強制経口投与し、ビフェナゼートのSDラットを用いた吸収・分布・代謝・排泄試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移については、血漿中最高濃度到達時間(T_{max})が低用量投与群で5~6時間、高用量投与群で18~24時間、血漿中放射能最高濃度(C_{max})が低用量投与群で5.6~6.4 µg/g、高用量投与群で71~119 µg/g、消失半減期(T_{1/2})が低用量投与群で12~13時間、高用量投与群で12~16時間であった。

投与後168時間までの糞及び尿中排泄率はそれぞれ低用量投与群で投与放射能(TAR)の66%及び24~25%、高用量投与群でそれぞれ82~83%TAR及び8~9%TARであった。胆汁排泄率は、投与後72時間までで低用量投与群で69~74%TAR、高用量投与群で21~26%TARであった。吸収率²は低用量投与群で79~85%TAR、高用量投与群で22~29%TARであった。性差は認められなかった。

単回投与における主要組織の残留放射能は表1に示すとおり。

表1 単回投与における主要組織の残留放射能

投与条件	T _{max} 時付近*	投与168時間後
Ph- ¹⁴ C低用量	雄 肝臓(7.61), 血漿(6.39), 膀胱(5.04), 全血(4.09), 腎臓(3.96), 赤血球(3.40)	全ての組織で0.42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 代謝物の略称は別紙1を参照(以下同じ)

² 吸収率=胆汁中排泄率+尿中排泄率

Ph- ¹⁴ C高用量	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(73.1), 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

注) 残留放射能濃度はビフェナゼート換算濃度 ($\mu\text{g/g}$)

尿、糞及び胆汁中で認められた代謝物は表2に示すとおり。

表2 尿、糞及び胆汁中における代謝物

投与条件及び排泄箇所	時間 (hr)	ビフェナゼート (%TAR)	代謝物 (%TAR)	
Ph- ¹⁴ C 低用量 10mg/kg 体重	尿	0~96	N.D.	V(9.0~12), U(4.2~9.5), W(0.2~4.8)
	糞	0~96	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	0~24	N.D.	E(17~20), F(17~19), R*(9.2~12.1), G, X及びY(7.6未満)
Ph- ¹⁴ C 高用量 1000mg/kg 体重	尿	0~96	N.D.	U(4.4~5.4), その他(2.3未満)
	糞	0~96	48~61	X(2.4~6.6), R(4.7~5.6), その他(2.1未満)
	胆汁	0~72	0.4~0.6	R*(9.0~13.4), F, E, G及びX(2.8未満), Y(N.D.)

※代謝物 R：ビフェナゼートのグルクロン酸抱合体

ビフェナゼートは速やかなヒドラジン酸化（以下「アゾ化」という。）の後、O-脱メチル化、ベンゼン環の水酸化及びジアゾカルボン酸エステル側鎖の脱離による分子開裂及びグルクロン酸または硫酸抱合反応を受け体外に排泄されると考えられる。（参照6）

(2) 雌ラットにおける組織内濃度 (Ph-¹⁴Cビフェナゼート)

Ph-¹⁴Cビフェナゼートを1000mg/kg体重（高用量）の用量でSDラットの雌（一群各2匹）に単回強制経口投与し、雌ラットにおける組織内濃度（脾、血液、血漿、血球及び

肝)の測定が実施された。

高用量投与群の雌の脾臓において、投与後 168 時間まで経時的に放射能濃度が増加したため(1. (1) 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の組織内濃度が 30 日後まで調べられたところ、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、その他については投与 1 日後が最高濃度となり、30 日後には肝臓で 1.3 µg /g、血液、血漿及び血球については検出限界以下に減少した。(参照 7)

(3) 血漿、赤血球及び脾臓中代謝物

Ph-¹⁴Cビフェナゼートを 10mg/kg体重(低用量)及び 200mg/kg体重(高用量)の用量で単回強制経口投与し、SDラットにおける組織(血漿、赤血球、脾)中の代謝物が分析された。

血漿、赤血球及び脾臓中の組織中残留濃度は、低用量投与群でそれぞれ 5.7~8.96、0.7~1.3 及び 0.6~1.2 µg /g、高用量投与群でそれぞれ 45~68、10~12 及び 5.8~12 µg /g であった。代謝物等の比率は表 3 に示すとおり。

表 3 血漿、赤血球及び脾臓中における代謝

	低用量 (投与 4 時間後)			高用量 (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	N.D.	35~36	45~49
E	55~59	N.D.	32~51	47~49	N.D.	27~28
X	0.2	25~28	9.0~12	N.D.	2.9~6.0	2.6~4.8
水面分	34~37	8.5~13	4.1	44~48	25~32	N.D.
抽出残渣	—	11~13	5.7~7.7	—	27~33	11

N.D.: 検出されず —: 該当なし

注) 単位は試料中放射能に対する割合(%)

血漿中の中性水面分について酵素分解したところ、低及び高用量投与群でそれぞれ血漿中放射能の 84%及び 91%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る。

赤血球では高用量投与群で水分面に赤血球中放射能の 25~32%、残渣に 27~33%認められたが、水面分はプロテアーゼ分解及び凍結乾燥/メタノール抽出を、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能化合物はほとんど遊離しないことから、赤血球成分に強固に結合していると考えられる。また、Car-¹⁴Cビフェナゼートを高用量投与し 6 時間後に赤血球中の代謝物比率が分析されたところ、ビフェナゼートが赤血球中放射能の 85.4%、代謝物 X が 4.4%、水分面に 4.8%、残渣に 4.1%認められた。Ph-¹⁴Cビフェナゼート投与後の水面分及び抽出残渣比率(それぞれ約 30%)が Car-¹⁴Cビフェナゼート投与後よりも高いことから、Ph-¹⁴Cビフェナゼート投与後の赤血球中水面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る。(参照 8~9)

(4) 吸収・分布・代謝・排泄 (Car-¹⁴Cビフェナゼート)

Car-¹⁴Cビフェナゼートを 10mg/kg体重(低用量)、1000mg/kg体重(高用量)の用量で単回強制経口投与し、ビフェナゼートのSDラットを用いた吸収・分布・代謝・排泄試験が実施された。

投与 48 時間後まで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。

72 時間後の組織残留量は、肝臓において低用量投与群で 0.27µg /g、高用量投与群で 4.2µg /g であり最も組織内濃度が高かったが、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 時間まで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 時間まで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 Y、B 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 時間まで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 X、B、Z 及び Y 等が認められたが、いずれも 1.6%TAR 以下であった。

カルボニル部分は代謝分解により CO₂ となり、呼気中に排泄されると考えられる。(参照 10)

(5) 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 10mg/kg 体重の用量で強制経口投与した SD ラット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と代謝物 B の合計にしめる代謝物 B の存在率 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る。

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る。(参照 11)

(6) 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

Ph-¹⁴Cビフェナゼート又は Ph-¹⁴C代謝物 B を 10mg/kg体重の用量で強制経口投与し、ビフェナゼート及び代謝物 B の SD ラット(一群雄 2 匹)を用いた吸収、分布、代謝及び排泄試験が実施された。

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 4 に示すとおり。

ビフェナゼート投与の場合、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る。ビフェナゼートは、① N-抱合化又はベンゼン環水酸化 (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る。

代謝物 B 投与の場合、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る。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る。(参照 12)

表 4 ビフェナゼート及び代謝物 B の吸収、分布、代謝及び排泄

		ビフェナゼート	代謝物 B
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
血漿濃度推移	C _{max} (µg/g)	6.96	13.2
	T _{max} (hr)	5.77	5.81
	T _{1/2} (hr)	6.52	7.23
組織分布	6hr 後 (µg/g)	血漿(8.32)、肝(6.55)、血液(6.23)、副腎(3.61)、腎(3.51)、脂肪(2.95)及び肺(2.59)、その他(1.7未満)	
	72hr 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	尿中 0~48hr	G のグルクロン酸又は硫酸抱合体(10.6%TAR)、E の抱合体(2.0%TAR)	G のグルクロン酸又は硫酸抱合体(20.7%TAR)
	糞中 0~72hr (代謝物Bは0~48hr)	Z (6.6%TAR)、A (5.8%TAR)、E 及び X(それぞれ 3.0%TAR 程度)、その他の代謝物(2%TAR 未満)	D、G(それぞれ 4%TAR 程度)
	胆汁中 0~24hr	E のグルクロン酸又は硫酸抱合体(11.6%TAR)、F、G、A、Y の抱合体(それぞれ 3~5%TAR 程度)、その他の代謝物(2%TAR 未満)	G 及び E のグルクロン酸又は硫酸抱合体(それぞれ 7.5%TAR、3.6%TAR)
	血漿中 4hr 後	TRR=8.94µg/g : ビフェナゼート(0.5%TRR)、E(47.3%TRR)	TRR=11.3µg/g : ビフェナゼート(<0.1%TRR)、E(30.1%TRR)
	肝中 4hr 後	TRR=7.66µg/g : ビフェナゼート(5.3%TRR)、E(10%TRR)、X(5.6%TRR)	TRR=4.5µg/g : ビフェナゼート(1.3%TRR)、E(30.1%TRR)、G(9.3%TRR)
脾中 4hr 後	TRR=1.37µg/g : ビフェナゼート(22.9%TRR)、E(26.8%TRR)	TRR=0.89µg/g : ビフェナゼート(0.3%TRR)、E(71.5%TRR)	