

農薬評価書

ビフェナゼート

(第3版)

2007年10月

食品安全委員会

目次

・ 目次	1
・ 審議の経緯	3
・ 食品安全委員会委員名簿	4
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
・ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学式	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
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)	8
(2) 雌ラットにおける組織内濃度($ph-^{14}C$ ビフェナゼート)	9
(3) 血漿、赤血球及び脾臓中代謝物	9
(4) 吸収・分布・代謝・排泄($car-^{14}C$ ビフェナゼート)	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	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	11
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)	12
(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)	13
(3) オレンジ	13
(4) りんご	14
(5) なす	
①なす幼植物における代謝試験	14
②土壌処理のなすへの吸収、移行及び代謝	15
3. 土壌中運命試験	
(1) 好氣的土壌中運命試験(日本土壌: $ph-^{14}C$ ビフェナゼート)	15
(2) 好氣的土壌中運命試験(米国土壌)	16
(3) 好氣的土壌中運命試験(日本土壌: $car-^{14}C$ ビフェナゼート)	16
(4) 嫌気性湛水底質中運命試験	16
(5) 分解物 D の土壌吸着試験(日本土壌)	17
(6) 土壌カラムリーチング試験(米国土壌)	17

4.	水中運命試験	
	(1) 加水分解試験①	17
	(2) 加水分解試験②	18
	(3) 水中光分解試験	18
	(4) 水中光分解試験(pH 5 滅菌緩衝液)	18
	(5) 自然水及び pH7 滅菌緩衝液における水中光分解	19
	(6) 水中光分解試験(分解物 B)	19
5.	土壌残留試験	19
6.	作物残留試験	20
7.	一般薬理試験	21
8.	急性毒性試験	22
9.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10.	亜急性毒性試験	
	(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)	23
	(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)	24
	(3) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	24
	(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	25
11.	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)	26
	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	26
	(3) 18 ヶ月間発がん性試験(マウス)	26
12.	生殖発生毒性試験	
	(1) 2 世代繁殖試験①(ラット)	27
	(2) 2 世代繁殖試験②(ラット)	27
	(3) 発生毒性試験(ラット)	28
	(4) 発生毒性試験(ウサギ)	28
13.	遺伝毒性試験	28
14.	その他の毒性試験	
	(1) ハイイツ小体確認試験	31
	(2) 貧血確認試験	31
Ⅲ.	総合評価	32
	・ 別紙 1:代謝物/分解物略称	36
	・ 別紙 2:検査値等略称	37
	・ 別紙 3:作物残留試験成績	38
	・ 参照	41

<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 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（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2~64、67）
- 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68）
- 2004年 10月 13日 農薬専門調査会第18回会合（参照69）
- 2004年 11月 25日 食品安全委員会第71回会合（報告）（参照70）
- 2004年11月25日より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より食品安全委員会委員長へ報告
- 2005年 1月 6日 食品安全委員会第76回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照71）
- 2005年 9月 16日 残留農薬基準告示（参照72）

第2版関係

- 2005年 3月 24日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（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1021003号）（参照2~66、73）
- 2005年 10月 27日 食品安全委員会第117回会合（要請事項説明）（参照74）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照75）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準設定（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76）
- 2006年 7月 20日 食品安全委員会第153回会合（要請事項説明）（参照77）
- 2006年 9月 25日 農薬専門調査会総合評価第二部会第4回会合（参照78）
- 2006年 10月 4日 農薬専門調査会幹事会第4回会合（参照79）
- 2006年10月26日より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より食品安全委員会委員長へ報告
- 2006年 12月 7日 食品安全委員会第170回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照83）
- 2007年 2月 6日 厚生労働省より「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく暴露評価結果の報告（参照84）
- 2007年 4月 26日 残留農薬基準告示（参照85）

第3版関係

- 2007年 7月 30日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：かんしょ）
- 2007年 8月 6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0806010号）

同接受（参照 2~66、86）

2007年 8月 9日 食品安全委員会第 202 回会合（要請事項説明）（参照 87）
2007年 10月 3日 農薬専門調査会幹事会第 28 回会合（参照 88）
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 食品安全委員会第 210 回会合（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)	(2006年12月21日から)
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

<食品安全委員会農薬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 眞	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 眞	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

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

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

三枝順三

佐々木有

代田真理子****

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***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

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

要 約

ヒドラジン骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）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、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（温州みかん、オレンジ、りんご、なす）、土壌中運命、水中運命、作物残留、土壌残留、急性毒性（ラット、マウス）、亜急性毒性（ラット、マウス、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、ビフェナゼート投与による影響は主に血液及び肝臓に認められた。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。

各試験の無毒性量の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年間慢性毒性試験では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/日であったので、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。

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)hydrazinofornate

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)-ヒドラジノカルボキシラート

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

4. 分子式

$C_{17}H_{20}N_2O_3$

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、その後、農薬取締法に基づく適用拡大申請(うめ、ピーマン等)がなされてそれぞれ残留基準が設定されている。

今回、さらに日産化学工業株式会社(以下「申請者」という。)により農薬取締法に基づく適用拡大申請(かんしょ)がなされている。

II. 試験結果概要

各種運命試験 (II. 1~4) ビフェナゼートのビフェニルの A 環を ^{14}C で標識したもの ($\text{phe-}^{14}\text{C}$ -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}C で標識したもの ($\text{car-}^{14}\text{C}$ -ビフェナゼート)、ビフェナゼートのヒドラジン酸化体 (以下「アゾ体」または「代謝物 B」という) のビフェニルの A 環を ^{14}C で標識したもの ($\text{phe-}^{14}\text{C}$ 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が別紙 1 及び 2 に示されている。

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 ($\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ビフェナゼート)

SD ラット (雌雄: 一群各 5 匹) に $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ビフェナゼートを 10 mg/kg 体重 (低用量)、1000 mg/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 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で 71~119 $\mu\text{g/g}$ 、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 時間の糞及び尿中排泄量はそれぞれ低用量投与群で総投与放射能 (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。胆汁排泄量は、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 (胆汁中排泄率 + 尿中排泄率) は低用量投与群で 79~85%、高用量投与群で 22~29% 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濃度が表 1 に示されている。

表 1 単回投与における主要組織の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与条件		T_{max} 付近*	投与 168 時間後
低用量	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 0.42 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)	
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(73.0)、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

尿、糞及び胆汁中における代謝物が表 2 に示されている。

表 2 尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与条件	試料	時間 (hr)	ビフェナゼート	代謝物
低用量	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)
高用量	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.)

N.D. : 検出されず、※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または硫酸抱合反応を受け体外に排泄されることが考えられた。（参照 3）

(2) 雌ラットにおける組織内濃度 (phe-¹⁴C-ビフェナゼート)

phe-¹⁴C-ビフェナゼートを 1000 mg/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、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 168 時間後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未満に減少した。（参照 4）

(3) 血漿、赤血球及び脾臓中代謝物

SD ラットに phe-¹⁴C-ビフェナゼートを 10 mg/kg 体重（低用量）及び 200 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回強制経口投与し、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。血漿、赤血球及び脾臓中における放射能分布が表 3 に示されている。

表 3 血漿、赤血球及び脾臓中における放射能分布 (%TRR)

	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
水画分	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 TRR: (各試料中の) 総残留放射能

血漿中の中性水画分について酵素分解処理したところ、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 として遊離したので、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。

赤血球では高用量投与群で水画分に赤血球中放射能の 25~32%、抽出残渣に 27~33%が認められたが、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いので、赤血球成分に強固に結合していると考えられた。また、car-¹⁴C-ビフェナゼートを高用量投与し 6 時間後に赤血球中放射能に対する代謝物の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%、水画分に 4.8%、残渣に 4.1%認められた。phe-¹⁴C-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-¹⁴C-ビフェナゼート投与後よりも高いことから、phe-¹⁴C-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) 吸収・分布・代謝・排泄 (car-¹⁴C-ビフェナゼート)

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

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。

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。

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た。(参照 7)

(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

ビフェナゼートまたは代謝物 B を 10 mg/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)

(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

SD ラットに phe-¹⁴C-ビフェナゼートまたは phe-¹⁴C-代謝物 B を 10 mg/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が表 4 に示されている。

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) が認められたので、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、①N-抱合化または 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ので、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 4 ビフェナゼート及び代謝物 B の吸収、分布、代謝及び排泄の結果

		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

血漿中濃度推移	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	6.96	13.2
	T_{max} (hr)	5.77	5.81
	$T_{1/2}$ (hr)	6.52	7.23
組織分布	6 hr 後 ($\mu\text{g/g}$)	血漿(8.32)、肝(6.55)、血液(6.23)、副腎(3.61)、腎(3.51)、脂肪(2.75)及び肺(2.59)、その他 (1.7 未満)	
	72 hr 後 ($\mu\text{g/g}$)	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 0~48 hr	G のグルクロン酸または硫酸抱合体 (10.6%TAR)、E の抱合体(2.0%TAR)	G のグルクロン酸または硫酸抱合体 (20.7%TAR)
	糞中 0~72 hr (代謝物Bは0~48 hr)	Z (6.6%TAR)、ピフェナゼート (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 0~24 hr	E のグルクロン酸または硫酸抱合体 (11.6%TAR)、F、G、ピフェナゼート、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 のグルクロン酸または硫酸抱合 (それぞれ 7.5%TAR、3.6%TAR)
	血漿中 4 hr 後	残留放射能=8.94 $\mu\text{g/g}$: ピフェナゼート(0.5%TRR)、E (47.3%TRR)	残留放射能=11.3 $\mu\text{g/g}$: ピフェナゼート(<0.1%TRR)、E(30.1%TRR)
	肝中 4 hr 後	残留放射能=7.66 $\mu\text{g/g}$: ピフェナゼート (5.3%TRR)、E(10%TRR)、X(5.6%TRR)	残留放射能=4.5 $\mu\text{g/g}$: ピフェナゼート (1.3%TRR)、E(30.1%TRR)、G(9.3%TRR)
	脾中 4 hr 後	残留放射能=1.37 $\mu\text{g/g}$: ピフェナゼート(22.9%TRR)、E (26.8%TRR)、X(7.0%TRR)	残留放射能=0.89 $\mu\text{g/g}$: ピフェナゼート(0.3% TRR)、E(71.5%TRR)

2. 植物体内運命試験

(1) 温州みかん (phe- ^{14}C -ピフェナゼート)

phe- ^{14}C -ピフェナゼートを 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、ピフェナゼートの温州みかん (学名: *C. unshiu Marcovitch*) における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ピフェナゼートが

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。果肉ではピフェナゼートが 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-¹⁴C-ピ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、葉と表面洗浄液でピフェナゼートが 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。

ピ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、これらは水酸化ピ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-¹⁴C-ピフェナゼート及び car-¹⁴C-ピフェナゼート)

phe-¹⁴C-及び car-¹⁴C-ピフェナゼートをみかん果実表面に処理し、14 日後に検体として果実を採取し、ピフェナゼートの温州みかんにおける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 5 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、ただピ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 5 各試料中における放射能分布 (%TAR)

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

(3) オレンジ

phe-¹⁴C-ピフェナゼートを 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 420 g ai/ha (通常施用区) 及び 2240 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、ピフェナゼートの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ピフェナゼートが 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)からはピ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。

施用されたピ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

phe-¹⁴C-ピフェナゼートを移植 9 年後のりんご樹(品種: Granny Smith 種)に 420 g ai/ha (通常施用区) 及び 2240 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、ピフェナゼートの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が表 6 に示されている。

表 6 101 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)
絞りかす	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、TRR 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

phe-¹⁴C-ピフェナゼートの 200 µg/ml アセトニトリル溶液 100 µL を、6 葉期なす(品種: 千両 2 号)の第 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、ピフェナゼートのなす幼植物における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、水画分及び残渣でそれぞれ 6.0% TRR、