

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 8 に示されている。死亡例は認められず、検体投与による体重及び摂餌量への影響も認められなかった。2,000 ppm 以上投与群雌で肝比重量¹が増加したが、対応する組織学的変化が認められないことから毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。また 2,000 ppm 以上投与群雌の尿検査において pH の低下が認められたが、腎臓に関連する組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

本試験において、400 ppm 投与群雄で RBC 減少等、10,000 ppm 投与群雌で腎絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm (5.73 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (126 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 8 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
10,000 ppm		・腎絶対及び比重量増加
2,000 ppm		2,000 ppm 以下毒性所見なし
400 ppm	・RBC、Hb、Ht 減少、MCH 増加 ・乳頭部石灰沈着増加	
100 ppm 以下	100 ppm 以下毒性所見なし	

* : 400 ppm 投与群雄で腎退色、腎比重量増加、腎尿細管硝子滴沈着、尿細管好塩基性化の程度増加及び尿細管内顆粒状円柱充満、100 ppm 以上投与群雄で尿量増加が認められているが、種特異的な変化である α 2u-Glob 沈着が原因であることから、毒性所見から除外した。

(2) 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、20、200 及び 2,000 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。

本試験において、検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

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）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

¹ 体比重量のことを比重量という（以下同じ）。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (主群一群雌雄各 50 匹、衛星群一群雌雄各 35 匹) を用いた混餌 (原体 雄:0、10、20、50 及び 100 ppm、雌:0、100、1,000 及び 10,000 ppm) 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。

本試験において、10,000 ppm 投与群雌で尿 pH の低下、T.Chol、TP、Glob の増加、肝絶対及び比重量増加が認められ、雄では検体投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雄で 100 ppm (3.43 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (42.2 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 2)

* : 100 ppm 投与群雄で近位尿細管上皮硝子滴沈着 (α 2u-Glob 腎症) が認められているが、種特異的な変化である α 2u-Glob 沈着が原因であることから、毒性所見から除外した。

(3) 18ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体:0、300、3,000 及び 30,000 ppm) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

本試験において、30,000 ppm 投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大及び肝絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄:373 mg/kg 体重/日、雌:473 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 2)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体:0、100、1,000 及び 20,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 雄で肝比重量増加、下垂体の好塩基性細胞水腫性変化の増加、精巣と精巣上体の絶対及び比重量増加、同群雌で肝、副腎及び腎絶対及び比重量増加が認められた。また、親動物の繁殖能と児動物に対する毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は親動物の雌雄とも 1,000 ppm (P 雄:63.6 mg/kg 体重/日、P 雌:72.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:73.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:77.5 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 20,000 ppm (P 雄:1,320 mg/kg 体重/日、P 雌:1,470 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:1,530 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:1,640 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 2)

* : 親動物では 1,000 ppm 以上投与群の P 及び F₁ 雄で腎近位尿細管硝子滴沈着が認められているが、種特異的な変化である α 2u-Glob 沈着が原因であることから、毒性所見から除外した。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1% Tween80 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児の骨格検査において、200 mg/kg 体重/日投与群で中手骨の骨化不全を有する腹数が増加したが、本変異は発生段階のラット胎児では通常に見られるものであり、投与量との関連も無いことから、検体の毒性を意味するものではないと考えられた。

本試験において、母動物及び胎児ともに、いずれの投与量においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 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 2)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18~21 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1% Tween80 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、死亡あるいは安楽死が対照群を含む全試験群で認められたが、死因は誤投与あるいは偶発的なものであり、検体投与に関連したものでは無いと考えられた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産が 3 例認められたが、対照群においても 1 例認められ、投与に関連した一般状態、体重及び摂餌量の変化が無く、着床後死亡率にも影響が見られず、ほぼ背景データの範囲であることから、投与による影響とは考えられなかった。胎児の外表・内臓及び骨格検査において、200 mg/kg 体重/日投与群で奇形を有する腹数の増加が認められたが、用量相関性はなく、背景データの範囲内であり、観察された奇形の型は本系統では時々出現するものであることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

本試験において、母動物及び胎児ともに、いずれの投与量においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で 1,000 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 2)

1.3. 遺伝毒性試験

ベンゾピシクロン (原体) について細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験、代謝物 B、D、E、F、H 及び I 並びに水中分解物 J について細菌を用いた復帰突然変異試験がそれぞれ実施された。結果は表 9 及び 10 に示されている。DNA 修復試験、復帰突然変異試験はいずれも陰性であった。チャイニーズハムスター肺由来線維細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化の有無にかかわらず陽性が認められたが、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験において、限界用量まで小核誘発性が認められず、染色体異常誘発

は陰性であることを考慮し、生体にとって問題のある遺伝毒性はないものと考えられた。代謝物を用いた試験では、いずれの試験においても結果は陰性であった。
(参照 2)

表 9 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来線維細胞 (CHL/IU)	5~40 µg/mL (直接法 [-S9] 24 時間及び代謝活性化法 [+S9]) 2.5~20 µg/mL (直接法 [-S9] 48 時間及び代謝活性化法 6 時間 [+S9])	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞)	500~2,000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

表 10 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B (1315P-070)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 D (1315P-960)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 E (1315P-076)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 F (1315P-570)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 H	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、	156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性

(1315P-688)		TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
代謝物 I (1315P-996)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性'
分解物 J (1315P-962)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ベンゾビシクロン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、経口投与されたベンゾビシクロンの大部分が投与後 96 時間以内に排泄された。主要排泄経路は、標識位置及び投与量に差は無く、主に糞中であつた。組織内残留は肝、腎及び内容物を含む消化管で高かつた。主要成分は、経口投与されたラットの糞中では親化合物であつたが、静脈投与されたラットの糞中からは親化合物は検出されなかつた。経口投与されたラットの尿中からは親化合物は検出されず、代謝物として B、F、G 及び I が検出されたがいずれも微量であつた。静脈投与されたラットからは I が検出された。主要代謝経路は、チオフェニル基の加水分解による B の生成、B の水酸基のアミノ基との置換及びグリシンとの抱合による F 及び D の生成、ベンゾイル骨格とビシクロオクテン環部分の開裂による I の生成である。

水稻を用いた植物体内運命試験において、処理後早期では、ベンゾビシクロンはアミン置換やエタノールアミン置換され、収穫期では、稲わら中からアミン置換体及び多数の微量代謝物が見られた。これら代謝物の玄米への移行は極めて低かつた。

ベンゾビシクロン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、結果は全て定量限界未満であつた。

各種毒性試験結果から、ベンゾビシクロン投与による影響は、主に肝臓及び腎臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかつた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンゾビシクロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 11 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.43 mg/kg 体重/日であつたことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.034 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.034 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)	3.43 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 11 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)
			農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：0、20、100、400 ppm 雌：0、100、400、2,000、10,000 ppm	雄：5.73 雌：126
		雄：0、1.13、5.73、22.7 雌：0、6.29、25.2、126、630	雄：RBC減少等 雌：腎絶対及び比重量増加
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、10、20、50、100 ppm 雌：0、100、1,000、10,000 ppm	雄：3.43 雌：42.2
		雄：0、0.33、0.67、1.70、3.43 雌：0、4.19、42.2、427	雄：毒性所見なし 雌：尿pHの低下等 (発がん性は認められない)
2世代 繁殖試験	0、100、1,000、20,000 ppm	親動物 P雄：63.6 F ₁ 雄：73.3 P雌：72.1 F ₁ 雌：77.5	
	P雄：0、6.38、63.6、1,320 P雌：0、7.07、72.1、1,470 F ₁ 雄：0、7.46、73.3、1,530 F ₁ 雌：0、7.75、77.5、1,640	児動物 P雄：1,320 F ₁ 雄：1,530 P雌：1,470 F ₁ 雌：1,640 親動物雄：肝比重量増加、下垂体の好塩 基性細胞水腫性変化の増加、 精巣と精巣上体の絶対及び比 重量増加 親動物雌：肝絶対及び比重量増加等 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	
	発生毒性 試験	0、40、200、1,000	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18ヶ月間 発がん性 試験	0、300、3,000、30,000 ppm	雄：373 雌：473
		雄：0、37、373、3,820 雌：0、45、473、4,810	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、40、200、1,000	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、200、2,000	雌雄：2,000 毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	0、10、100、1,000	雌雄：1,000 毒性所見なし
ADI			NOAEL：3.43 SF：100 ADI：0.034
ADI設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B (1315P-070)	3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-hydroxybicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one (エノール体)
	3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-bicyclo[3.2.1]octan-2,4-dione (ケト体)
C (1315P-168)	3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(phenylsulfonyl)bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one
D (1315P-960)	4-(carboxymethylamino)-3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one
E (1315P-076)	3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(2-hydroxyethylamino)bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one
F (1315P-570)	4-amino-3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one
G (1315P-570-OH)	F の水酸化物
H (1315P-683)	3,4-dihydro-2,4-ethylene-6-methylsulfonyl-1 <i>H</i> -xanthene-1,9(2 <i>H</i>)-dione
I (1315P-996)	2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoic acid
J (1315P-962)	1,3-cis-cyclopentanedicarboxylic acid
FSABU1	未知分解物 (土壌)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
5-HT	5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録ベンゾビシクロン（除草剤）平成 19 年 3 月 20 日改訂：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、一部公表予定
- 3 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 181 回会合資料 1 - 1
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-1.pdf>)
- 4 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：第 181 回食品安全委員会資料 1 - 4
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-4.pdf>)
- 5 第 6 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai6/index.html)
- 6 第 34 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai34/index.html)