



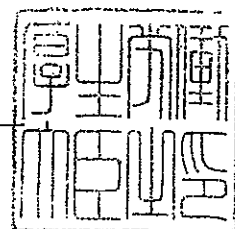
厚生労働省発食安第0303005号

平成 20 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要一



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ベンゾピシクロン

平成20年4月7日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成20年3月3日厚生労働省発食安第0303005号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくベンゾビシクロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

ベンゾビシクロン

1. 品目名：ベンゾビシクロン (Benzobicyclon)

2. 用途：除草剤

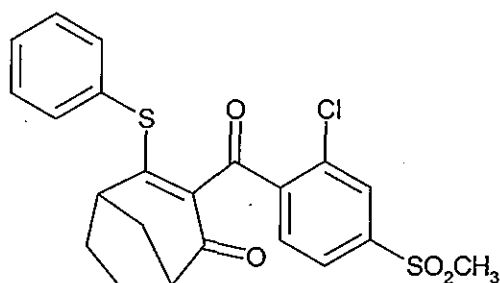
シクロヘキサンジオン系除草剤である。作用機構としては、カロチノイド生合成経路を阻害することにより、クロロフィルを減少させ、白化、枯死させると考えられている。

3. 化学名：

3-(2-chloro-4-mesylbenzoyl)-2-phenylthiobicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-one (IUPAC)

3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(phenylthio)bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{22}H_{19}ClO_4S_2$

分子量 446.97

水溶解度 0.052mg/L (20°C)

分配係数 $\log_{10} Pow = 3.1$ (20°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方は以下のとおり。

(1) 5.7%ベンゾビシクロンフロアブル剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ	移植直後～移植後5日 (ノビエ1葉期まで)	埴壤土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)	500mL /10a	1回	原液 湛水 散布	北陸
			砂壤土～埴土 (減水深2cm/日以下)				関東・東山・東海 の普通期栽培地域
			埴壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				関東・東山・東海 の早期栽培地域
		植代後～移植前4日 または 移植直後～移植後5日 (ノビエ1葉期まで)	壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				近畿・中国・四国 の普通期栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深2cm/日以下)				九州の普通期 栽培地帯

ベンゾビシクロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

(2) 3.0%ベンゾビシクロン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ	植代後～移植前4日 または移植直後～移植後7日 (ノビエの1葉期まで)	埴壤土～埴土 (減水深2cm/日以下)	1kg/ 10a	1回	湛水 散布	北陸
			砂壤土～埴土 (減水深2cm/日以下)				関東・東山・東海 の普通期栽培地域
		移植直後～移植後5日 (ノビエの1葉期まで)	埴壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				関東・東山・東海 の早期栽培地域
		植代後～移植前4日 または移植直後～移植後5日 (ノビエの1葉期まで)	壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				近畿・中国・四国 の普通期栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深2cm/日以下)				九州の普通期 栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)				九州の早期栽 培地帯

ベンゾビシクロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

(3) 4.0%ベンゾビスクロン・4.0%ペントキサゾン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、九州) ウリカワ (近畿・中国・四国、九州) ヒルムシロ クログワイ (東北、関東・東山・東海) シズイ (東北)	移植直後～移植後 10 日 (ノビエ 1.5 葉期まで)	砂壌土 ～埴土	小包装 (パック) 10 個 (500g) /10a	1 回	本田に 小包装 (パック) のまま 投げ入れる	全域
		移植後 10～20 日 (ノビエ 1.5 葉期まで) (移植前後の初期除草剤 による土壌処理との 体系で使用)					東北、北陸、 関東・東山・ 東海の普通期及 び早期栽培地帯

ベンゾビスクロンを含む農薬の総使用回数：2 回以内

ペントキサゾンを含む農薬の総使用回数：2 回以内

(4) 3.7%ベンゾビシクロン・3.7%フェントラザミド・14.7%ベンゾフェナップ水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く)	移植直後～移植後 20 日 (ノビエ 2.5 葉期まで)	砂壤土 ～埴土	500mL/ 10a	1 回	原液湛水散 布、水口施 用又は無人 ヘリコプタ ーによる滴 下	北海道
	ヘラオモダカ (北海道、東北、九州)	移植直後～移植後 15 日 (ノビエ 2.5 葉期まで)					全域 (北海道を除く) の普通期及び 早期栽培地帯
	ヒルムシロ (北海道、東北、北陸、九州) シズイ (東北) エゾノサヤヌカグサ (北海道)	移植後 15 日～25 日 (ノビエ 2.5 葉期まで) (移植前後の初期除草剤 による土壌処理との 体系で使用)					関東以西の 普通期及び 早期栽培地帯
直播 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ	稲 1 葉期～ノビエ 2.5 葉期まで (但し、収穫 90 日前まで)				原液湛水散布	全域 (北海道を除く)

ベンゾビシクロンを含む農薬の総使用回数：2 回以内

フェントラザミドを含む農薬の総使用回数：1 回

ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数：2 回以内

(5) 2.0%ベンゾビスクロン・1.8%シハロホップブチル・2.4%MCPB 粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ウリカワ (北陸・関東・東山・東海、 近畿・中国・四国) ヒルムシロ (関東・東山・東海、近畿 ・中国・四国、九州)	移植後 20～30 日 (ノビエ3葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理 との体系で使用)	砂壤土 ～埴土	1kg/10a	1 回	湛水散布	北陸、関東以西 の普通期及び 早期栽培地帯

ベンゾビスクロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

シハロホップブチルを含む農薬の総使用回数：3回以内

MCPB を含む農薬の総使用回数：2回以内

(6) 33.0%ベンゾビスクロン・10.0%オキサジクロメホン・3.5%ピラゾスルフロンエチル水和剤

作物名	適用雑草・病変名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
				薬量	希釈水量			
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ	移植後 3～20 日 (ノビエ2.5葉期まで)	壤土～ 埴土	60g/10a	500mL/10a	1 回	湛水 散布	北海道
	ヘラオモダカ ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後 3～15 日 (ノビエ2.5葉期まで)						東北

ベンゾビスクロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

オキサジクロメホンを含む農薬の総使用回数：2回以内

ピラゾスルフロンエチルを含む農薬の総使用回数：1回

(7) 2.0%ベンゾビスクロン・3.0%カフェンストロール・6.0%ダイムロン・12.0%ピラゾレート粒剤

作物名	適用雑草・病変名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用回数	使用 方法	適用地帯	ダイムロンを 含む農薬の 総使用回数
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヘラオモダカ (北海道、東北、九州) ミズガヤツリ (北海道を除く) ヒルムシロ (北海道、東北、 関東・東山・ 東海、九州) アオミドロ・藻類 による表層はく離 (北海道、北陸、 関東・東山・東海)	移植後 5～20 日 (ノビエ 2.5 葉期まで)	砂壤土 ～埴土	1kg/10a	1 回	湛水 散布	北海道	3 回以内 (育苗箱散布は 1 回以内、本田 では 2 回以内)
		移植後 5～12 日 (ノビエ 2.5 葉期まで)	壤土～ 埴土				東北	
		移植後 5～15 日 (ノビエ 2.5 葉期まで)	砂壤土 ～埴土				北陸、関東 以西の普通 期及び早期 栽培地帯	
直播 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ウリカワ ヒルムシロ	稲 1 葉期～ ノビエ 2.5 葉期まで (但し、収穫 90 日前まで)	壤土～ 埴土				全域	2 回以内

ベンゾビスクロンを含む農薬の総使用回数：2 回以内

カフェンストロールを含む農薬の総使用回数：1 回

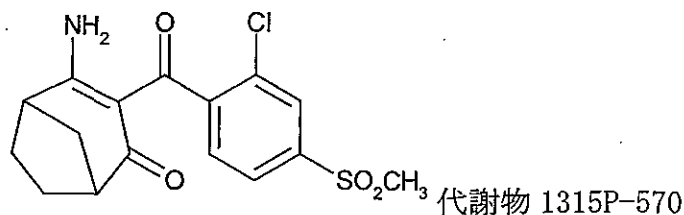
ピラゾレートを含む農薬の総使用回数：2 回以内

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ ベンゾビスクロン
- ・ 2-アミノ-3-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンゾイル]ビスクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-4-オン (代謝物 1315P-570)



② 分析法の概要

リン酸溶液で膨潤させた試料をアセトニトリルで抽出する。ポリマーミニカラム、多孔性ケイソウ土カラム、シリカゲルカラム、陰イオン交換カラムで精製する。高速液体クロマトグラフを用いて定量する。代謝物 1315P-570 の分析値については、ベンゾビスクロンに換算した値で示した。

定量限界 ベンゾビスクロン : 0.01~0.05 ppm

代謝物 1315P-570 : 0.01~0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

水稻

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2 例）において、5.7%フロアブルを計 2 回散布（500mL/10a）したところ、散布後 99、92 日の最大残留量^{※1}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

ベンゾビスクロン : <0.01、<0.01 ppm

代謝物 1315P-570 : <0.01、<0.01 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2 例）において、5.7%フロアブルを計 2 回散布（500mL/10a）したところ、散布後 99、92 日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

ベンゾビスクロン : <0.05、<0.05 ppm

代謝物 1315P-570 : <0.05、<0.05 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2 例）において、3.0%粒剤を計 2 回散布（1kg/10a）したところ、散布後 99、92 日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

ベンゾビスクロン : <0.01、<0.01 ppm

代謝物 1315P-570 : <0.01、<0.01 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2 例）において、3.0%粒剤を計 2 回散

布 (1kg/10a) したところ、散布後 99、92 日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

ベンゾビシクロン : <0.05、<0.05 ppm

代謝物 1315P-570 : <0.05、<0.05 ppm

注 1) 最大残留量 : 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考 : 平成 10 年 8 月 7 日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

注 2) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

7. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305024 号により食品安全委員会あて意見を求めたベンゾビシクロンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 3.43 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット (発がん性は認められなかった)

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性試験

(期間) 2 年間

安全係数 : 100

ADI : 0.034 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ベンゾビシクロン本体

作物残留試験において、ベンゾビシクロン及び代謝物 1315P-570 の分析が行われているが、代謝物 1315P-570 は定量下限未満であることから、規制対象として含めないこととした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてベンゾビシクロンを設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のベンゾピシクロンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。

	TMDI / ADI (%) 注)
国民平均	0.5
幼小児 (1～6 歳)	0.9
妊婦	0.4
高齢者 (65 歳以上)	0.5

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

ベンゾビシクロン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【ベンゾビシクロン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	5.7% フロアブル	原液散布 500mL/10a	2	99日 ----- 92日	圃場A:<0.01 (2回、99日) (#) 圃場B:<0.01 (2回、92日) (#)
水稻 (稲わら)	2	5.7% フロアブル	原液散布 500mL/10a	2	99日 ----- 92日	圃場A:<0.05 (2回、99日) (#) 圃場B:<0.05 (2回、92日) (#)
水稻 (玄米)	2	3.0%粒剤	1kg/10a 散布	2	99日 ----- 92日	圃場A:<0.01 (2回、99日) (#) 圃場B:<0.01 (2回、92日) (#)
水稻 (稲わら)	2	3.0%粒剤	1kg/10a 散布	2	99日 ----- 92日	圃場A:<0.05 (2回、99日) (#) 圃場B:<0.05 (2回、92日) (#)

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書(案)「ベンゾビシクロン」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

農薬名 ベンゾビシクロン

(別紙2)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	0.05	0.1	○			<0.01(#), <0.01(#), <0.01(#), <0.01(#)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙 3)

ベンゾビシクロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
計		9.3	4.9	7.0	9.4
ADI比 (%)		0.5	0.9	0.4	0.5

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成13年 4月26日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留基準値の告示
平成19年 3月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 3月 8日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年 7月 9日 第6回農薬専門調査会確認評価第二部会
平成20年 1月18日 第34回農薬専門調査会幹事会
平成20年 1月31日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成20年 3月 3日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 3月 4日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成20年 3月13日 食品安全委員会（報告）
平成20年 3月13日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

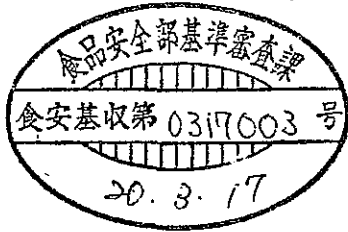
青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鰐渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

ベンゾピシクロン

食品名	残留基準値 ppm
米	0.05



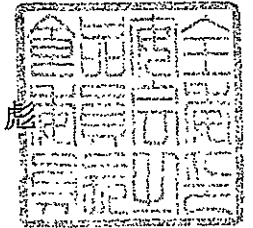
府 食 第 282 号
平成 20 年 3 月 13 日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305024 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたベンゾビシクロン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、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ベンゾビシクロンの一日摂取許容量を 0.034 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ベンゾビシクロン

2008年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	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.....	4
○ 要約.....	5
 I. 評価対象農薬の概要.....	 6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 血漿中濃度推移.....	7
(2) 排泄.....	7
(3) 胆汁排泄.....	8
(4) 体内分布.....	8
(5) 代謝物同定・定量.....	8
2. 植物体内運命試験.....	9
(1) 水稻.....	9
(2) 稲幼苗.....	10
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	11
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	11
(3) 土壌吸着試験.....	12
4. 水中運命試験.....	12
(1) 加水分解試験.....	12
(2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水).....	12
(3) 分解物 B の水中光分解試験(緩衝液及び自然水).....	12
5. 土壌残留試験.....	13
6. 作物残留試験.....	13
7. 一般薬理試験.....	14
8. 急性毒性試験.....	15

9.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	16
10.	亜急性毒性試験.....	16
	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	16
	(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	17
11.	慢性毒性試験及び発がん性試験.....	17
	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	17
	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	17
	(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス).....	17
12.	生殖発生毒性試験.....	18
	(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	18
	(2) 発生毒性試験(ラット).....	18
	(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	19
13.	遺伝毒性試験.....	19
Ⅲ.	食品健康影響評価.....	21
・	別紙1:代謝物/分解物略称.....	23
・	別紙2:検査値等略称.....	24
・	参照.....	25

<審議の経緯>

2001年 4月 26日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007年 3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 0305024 号）
2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照 2、3）
2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 4）
2007年 7月 9日 第 6 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 5）
2008年 1月 18日 第 34 回農薬専門調査会幹事会（参照 6）
2008年 1月 31日 第 224 回食品安全委員会（報告）
2008年 1月 31日 より 2月 29日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 3月 12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
2008年 3月 13日 第 230 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

*：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>

（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
小林裕子

成瀬一郎
布柴達男

若栗 忍

(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
代田眞理子****
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

ビシクロオクタン骨格を持つ除草剤である「ベンゾビシクロン」(CAS No. 156963-66-5)について、農薬抄録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(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(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)、遺伝毒性試験等である。

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った。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の3.43 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0.034 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ベンゾビスクロン

英名：benzobicyclon

3. 化学名

IUPAC

和名：3-(2-クロロ-4-メシルベンゾイル)-2-フェニルチオビスクロ[3.2.1]オクタ
-2-エン-4-オン

英名：3-(2-chloro-4-mesylbenzoyl)-2-phenylthiobicyclo[3.2.1]oct
-2-en-4-one

CAS (No.156963-66-5)

和名：3-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンゾイル]-4-(フェニルチオ)ビスクロ
[3.2.1]オクタ-3-エン-2-オン

英名：3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(phenylthio)bicyclo
[3.2.1]oct-3-en-2-one

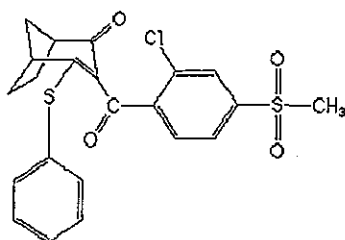
4. 分子式

$C_{22}H_{19}ClO_4S_2$

5. 分子量

446.97

6. 構造式



7. 開発の経緯

ベンゾビスクロンは、(株)エス・ディー・エス バイオテックが 1992 年に合成し、水稲用として開発したビスクロオクタン骨格を持つ除草剤であり、イネ科雑草に対する防除効果を有する。作用機構は、カロテノイド生合成の制御に伴うクロロフィル量の減少により白化、枯死が引き起こされると考えられている。

諸外国では 2006 年に韓国で農薬登録されており、日本では 2001 年に農薬登録されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験（II. 1~4）には、ベンゾビシクロンのビシクロオクテン環の 2 及び 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[bic- ^{14}C]ベンゾビシクロン）及びベンゾイル骨格のベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（[ben- ^{14}C]ベンゾビシクロン）を用いて実施された。また、水中光分解試験[4.(3)]には、分解物 B のビシクロオクテン環の 2 及び 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[bic- ^{14}C]分解物 B）及びベンゾイル骨格のベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（[ben- ^{14}C]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はベンゾビシクロンに換算した。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）血漿中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[bic- ^{14}C]ベンゾビシクロンを低用量（10 mg/kg 体重）または高用量（500 mg/kg 体重）で単回経口投与あるいは低用量で 7 日間反復経口投与し、血漿中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。低用量単回投与群では投与 6 時間後、高用量単回投与群では投与 3~6 時間後、低用量反復投与群では投与 3~4 時間後に最高濃度（ $C_{\max}$ ）に達した後、減衰を示した。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量	低用量・単回		高用量・単回		低用量・反復	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	6	6	3	6	3	4
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	0.42	0.68	9.0	5.5	0.25	5.8
$T_{1/2}$ (時間)	31.9	53.7	31.7	42.6	52.7	56.9

（2）排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[bic- ^{14}C]ベンゾビシクロンまたは[ben- ^{14}C]ベンゾビシクロンを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

低用量群では、投与後 96 時間以内に総投与放射能（TAR）の 94.8~99.9%が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、雄で 91.0~96.1%TAR、雌で 92.4~95.5%TAR が排泄された。尿中への排泄は雄で 2.1~2.8%TAR、雌で 1.7~2.1%TAR が排泄された。排泄経路に雌雄及び標識位置による差は認められなかった。

高用量群でも低用量群と同様な傾向が見られ、投与後 96 時間以内に 95.6~99.9%TAR が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、雄で 96.4~96.9%TAR、雌で 95.0~99.3%TAR が排泄された。尿中への排泄率は低用量群よりも低く、雄で 0.5~0.7%TAR、雌で 0.6%TAR が排泄された。排泄経路に雌雄及び標識位置による差は認められなかった。(参照 2)

(3) 胆汁排泄

胆管カニューレション処理した Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に [bic-¹⁴C] ベンゾビシクロンを低用量または高用量、[ben-¹⁴C] ベンゾビシクロンを低用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

低用量群における投与後 48 時間までの胆汁中への排泄は雄で 7.5~11.6%TAR、雌で 6.2~14.2%TAR、尿中への排泄は雄で 2.4~4.1%TAR、雌で 2.7~9.8%TAR、糞中への排泄は雄で 74.3~81.5%TAR、雌で 73.4~80.7%TAR であった。雌雄及び標識位置による差は認められなかった。

高用量群では 93.9~111%TAR が吸収され、糞中での排泄率が低用量群より高くなる傾向が見られた。投与後 48 時間までの胆汁中への排泄は雄で 1.8%TAR、雌で 1.5%TAR、尿中への排泄は雄で 0.8%TAR、雌で 1.0%TAR、糞中への排泄は雄で 90.1%TAR、雌で 106%TAR であった。雌雄及び標識位置による差は認められなかった。(参照 2)

(4) 体内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 3~9 匹) に [bic-¹⁴C] ベンゾビシクロンを低用量または高用量で単回経口投与あるいは低用量で反復経口投与、[ben-¹⁴C] ベンゾビシクロンを低用量単回経口投与し、臓器・組織内 (投与 6 時間後の試料を使用) の放射能濃度が測定された。

臓器・組織内の残留放射能濃度は、いずれの投与群でも肝及び腎で高く、ほとんどの組織において血中 T_{max} 付近 (単回: 投与 6 時間後、反復: 投与 3~4 時間後) が最も高かった ([bic-¹⁴C] 低用量: 0.0177~92.6 µg/g、高用量: 0.312 未満~7,670 µg/g、反復投与: 0.0268~191 µg/g、[ben-¹⁴C] 低用量: 0.0148 未満~96.2 µg/g)。放射能濃度はその後、経時的に低下した。[bic-¹⁴C] ベンゾビシクロンを用いた試験の腎における $T_{1/2}$ は低用量群で 76.2~85.0 時間、高用量群で 45.7~66.6 時間、反復投与群で 131~150 時間、肝における $T_{1/2}$ は低用量群で 93.8~106 時間、高用量群で 67.4~68.8 時間、反復投与群で 88.1~108 時間で、いずれの組織でも高用量群の方が短くなる傾向であった。(参照 2)

(5) 代謝物同定・定量

[bic-¹⁴C] ベンゾビシクロンまたは [ben-¹⁴C] ベンゾビシクロンを低用量で単回静脈投与した Wistar ラット (一群雄 5 匹) の投与後 48 時間までの糞及び尿、

[bic-¹⁴C]ベンゾビシクロン及び[ben-¹⁴C]ベンゾビシクロンを用いた排泄試験[1.(2)]で得られた Wistar ラットの投与後 48 時間までの糞及び尿、[bic-¹⁴C]ベンゾビシクロン及び[ben-¹⁴C]ベンゾビシクロンを用いた胆汁排泄試験[1.(4)]で得られた Wistar ラットの投与後 48 時間までの胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

経口投与されたラットの糞中から認められた成分の大部分は親化合物であり、低用量群で 66.8~78.4%TAR、高用量群で 68.9~85.6%TAR 検出された。その他には B、D、F 及び G 等が検出されたがいずれも少量で 1.5%TAR 未満であった。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った。経口投与されたラットの糞中から認められた親化合物は、未吸収のものが排泄されたと考えられた。

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なかった。代謝物として B、F、G 及び I 等が検出されたがいずれも微量であった (0.5%TAR 以下)。静脈投与されたラットの尿中からは主要代謝物として I が検出された (5.4%TAR)。他の代謝物は 2%TAR 未満であった。

胆汁中代謝物は、標識位置での違いは認められなかった。主要代謝物である B は 0.1~3.1%TAR 認められた。他には F 及び G 等が検出されたが、大部分が 1.0%TAR 未満であった。

ベンゾビシクロンの主要な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、ビシクロオクテン環部分とベンゾイル骨格の開裂による I の生成であった。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

稲 (品種：日本晴) に[bic-¹⁴C]ベンゾビシクロンまたは[ben-¹⁴C]ベンゾビシクロンをそれぞれ 300 g ai/ha の施用量で田面水に処理し、水稻における植物体内運命試験が実施された。

登熟期 (処理 119 日後) の各部における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

田面水処理したベンゾビシクロンは処理後 42 日以内の早期に稲体中に吸収された。親化合物は茎葉で総残留放射能 (TRR) の 0.7~0.9% (0.0044~0.0045 mg/kg) 検出されたが、稲わら及び玄米からは検出されなかった。また、アミン置換体 (F) やエタノールアミン置換体 (E) などに代謝され、主要代謝物として F が茎葉及び稲わらからそれぞれ総残留放射能 (TRR) の 4.4% (4.37~4.43%) (0.022~0.028 mg/kg) 及び 3.1~3.8%TRR (0.011~0.017 mg/kg)、E (茎葉部のみ) が 4.0%TRR 以下、B が 1.0%TRR 以下で認められた。玄米中の残留放射能は主にでん粉、タンパク質及び残渣画分に存在し、代謝物パターンは稲わらと類似していたが、玄米抽出液中の HPLC 分析では明確な放射性ピークは検出されず、代謝物の確認

は出来なかった。さらに、酸加水分解処理した稲わらの抽出液からはIが糖抱合体として存在していた (7.2%TRR : 0.036 mg/kg)。

登熟期においては、稲わら中にアミン置換体及び極めて多数の微量な極性代謝物が残留していた。これらの微量代謝物は基本骨格が同じか類似していた。その他、土壌中で生成したと推測されるIが稲に吸収されて茎葉部に移行し、糖抱合体と思われる複数の極性代謝物に変換されて残留したと考えられた。しかし、これらの茎葉中代謝物の玄米への移行は極めて低いものであった。(参照2)

表2 登熟期(処理119日後)の各部における残留放射能濃度(mg/kg)

イネ体組織	[bic- ¹⁴ C]ベンゾビスクロン	[ben- ¹⁴ C]ベンゾビスクロン
稲わら	0.29	0.55
根	0.35	0.39
玄米	0.04	0.04
籾殻	0.13	0.13

(2) 稲幼苗

稲(品種:日本晴)の幼苗に[bic-¹⁴C]ベンゾビスクロンを300 g ai/haの施用量で湛水状態にしたポットの田面水に処理し、稲幼苗における植物体内運命試験が実施された。

田面水に処理された[bic-¹⁴C]ベンゾビスクロンは稲幼苗に吸収され、茎葉中放射能の割合は処理1日後に1.9%TAR、5日後に2.8%TARに達した後減少した。根中放射能の割合は処理1日後に0.3%TAR検出された後、7日後まで一定であったが、14日後に1.5%TARに増加した。田面水中の放射能の割合は処理30分後では68.3%TARであったのに対し、1日後では15.2%TARと著しく減少し、14日後では0.4%TARであった。土壌中の放射能の割合は田面水中放射能の減少に応じて増加し、処理30分後では30.3%TARであったのが、1日後で74.6%TAR、3日後で92.5%TAR、それ以降は90%TAR前後であった。

ベンゾビスクロンは水稻幼苗中で処理直後(30分後)において茎葉部及び根部、土壌、田面水のいずれの試料中からも検出されたが(89.6~96.8%TRR)、時間の経過とともにBや多数の未知極性代謝物に変換された。茎葉部、土壌及び田面水の未知極性代謝物群にはBが含まれ、土壌ではさらにHを含むことが確認された。(参照2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[bic-¹⁴C]ベンゾビスクロンまたは[ben-¹⁴C]ベンゾビスクロンを、それぞれ埴壤土(埼玉)に乾土あたり約0.3 mg/kgの濃度で処理し、25±1℃における好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

湛水条件下の土壤に施用した標識化合物は 2 相性の減衰を示し、試験系全体の推定半減期及び 90%消失時間はそれぞれ 13 日及び 120 日と算出された。

田面水と土壤に処理した標識化合物は、処理直後では土壤相に分布していたが、親化合物の分解に伴い土壤中で生成した放射性成分が田面水中に遊離した。田面水中の放射性残留物のレベルは処理 28 日後で 5.5% TAR、168 日後で 8.9~10.2% TAR であった。田面水中に遊離された放射性成分の主体は B であり、その他に比較的水溶性の高い D、F 及び I が検出された。また、CO₂ が有意に発生し、その累積発生量は 168 日後で 2.6~6.4% TAR であった。

試験系全体では主要分解物の B は 28 日後に 10~11% TAR に急速に増加し、84 日後に約 14% TAR に達した後に若干減少した。10% TAR 以上検出された分解物は B のみであった。C は 84 日後に約 5% TAR に達しその後、若干減少した。E と未知分解物 FSABU1 は 56 日後に約 3% TAR に達するまでほぼ経時的に増加した後に減少した。168 日後の両分解物はそれぞれ約 1% TAR 及び約 4% TAR であった。I は試験期間を通じて 1% TAR 未満であった。また、CO₂ が有意に発生し、その累積発生量は 168 日後で 2.6~6.4% TAR であった。

好氣的湛水土壤におけるベンゾビシクロンの主要分解経路は、親化合物の加水分解による B の生成であり、その他の主要な経路として S 酸化による C の生成、フェニルチオ基の置換反応に起因する F、E 及び D への変換が認められた。ベンゾイル骨格とビシクロオクテン環部分の開裂により生成した I は微量であった。(参照 2)

(2) 好氣的土壤中運命試験

[bic-¹⁴C]ベンゾビシクロンまたは[ben-¹⁴C]ベンゾビシクロンを、それぞれ埴壤土（水田土壤：埼玉）に乾土あたり約 0.3 mg/kg の濃度で処理し、25±1℃、畑条件下における好氣的土壤中運命試験が実施された。

畑地条件下の土壤に処理した標識化合物の分解速度は遅く、推定半減期は約 550~560 日であった。

ベンゾビシクロンは畑条件下では緩やかに分解された。いずれの標識体からも中間体が検出されず、CO₂にまで無機化されるものと考えられた。両標識体の試験期間中の累積 CO₂生成量は 10~11% TAR であった。(参照 2)

(3) 土壤吸着試験

ベンゾビシクロンの土壤吸着試験が 4 種類の国内土壤（褐色低地土：北海道、細粒強グライ土：宮城、黒ボク土：茨城、沖積鈹質土壤：高知）を用いて実施された。

その結果、ベンゾビシクロンの水溶解度が小さいため、水のみでの試験溶液の調製が困難であった。また、助剤を用いて試験溶液を調製したが、ベンゾビシクロンの土壤への吸着が速やかで強固であり、水相中には検出されなかったことに

より、土壌吸着係数は測定不可能であると判断された。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

非標識のベンゾビシクロンを用い、pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液における加水分解試験が実施された。

ベンゾビシクロンの 25℃における、pH 4、7 及び 9 の各緩衝液中での推定半減期は、それぞれ 17.8、16.5 及び 12.3 時間、40℃においては、それぞれ 5.82、4.87 及び 3.25 時間、60℃においては 1.41、1.35 及び 0.69 時間であった。ベンゾビシクロンの分解に伴い定量的に生成した B が主要分解物と推定された。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)

非標識のベンゾビシクロンを滅菌蒸留水及び自然水 (田面水：埼玉県) に 0.02 mg/L の濃度で添加し、キセノンショートアークランプ光 (光強度：17.1 W/m² [測定波長：290~400 nm]、光強度：144 W/m² [測定波長：290~800 nm]) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

ベンゾビシクロンは、光照射区及び暗所対照区で急速に分解し、7 日後に検出限界 (0.001 mg/L) 未満となった。推定半減期は蒸留水の光照射区で 16.6 時間、暗所対照区で 16 時間、自然水の光照射区で 21.7 時間、暗所対照区で 17.6 時間であった。蒸留水と自然水、あるいは光照射区と暗所対照区で分解速度の差はほとんど無かった。自然水と蒸留水において分解物 B が、経時的に増加し、暗所対照区で 7 日後に 0.012~0.013 mg/L、14 日後には 0.014 mg/L となった。他には H が自然水の 3 日後、I が蒸留水の 3 日後に検出限界値程度検出されたのみだった。(参照 2)

(3) 分解物 B の水中光分解試験 (緩衝液及び自然水)

[bic-¹⁴C]分解物 B または[ben-¹⁴C]分解物 B を滅菌緩衝液 (pH 5.5：酢酸緩衝液) 及び自然水 (田面水：埼玉県) に 30 mg/L の濃度で添加し、キセノンショートアークランプ光 (光強度：17.1 W/m² [測定波長：290~400 nm]、光強度：144 W/m² [測定波長：290~800 nm]) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

緩衝液中での推定半減期は約 7.6 日であり、B は直接光分解により分解することが明らかとなった。B は太陽光下では推定半減期 13 日程度の速度で分解されると推定された。

一方、田面水中での推定半減期は約 3.6 日であり、緩衝液中と同様に急速に光分解された。太陽光下の田面水における B の推定半減期は 6 日程度と推定された。

緩衝液中でも田面水中でも分解経路は類似しており、ベンゾイル骨格とビシク

ロオクテン環部分の開裂や、キサンテン体である H への変換であると考えられた。(参照 2)

5. 土壌残留試験

洪積火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壌土（大阪）を用い、ベンゾビスクロン、分解物 B、C 及び D を分析対象化合物とした水田（湛水）状態における土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。推定半減期は表 3 に示されている。分解物 C 及び D は定量限界未満であった。(参照 2)

表 3 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度	土壌	推定半減期	
			ベンゾビスクロン	ベンゾビスクロン ＋分解物 B
圃場試験	285~300 g ai/ha	洪積火山灰・軽埴土	12~16 日	17~66 日
		沖積・埴壌土	1 日	1 日
容器内試験	0.3 mg/kg	洪積火山灰・軽埴土	12 日	70 日
		沖積・埴壌土	6 日	11 日

※圃場試験で 5.7%フロアブルもしくは 3.0%粒剤、容器内試験で純品を使用

6. 作物残留試験

水稻を用い、ベンゾビスクロン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は表 4 に示されており、全て定量限界未満であった。(参照 2)

表 4 作物残留試験成績

作物名(部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ベンゾビスクロン		代謝物 B	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻(玄米) 1998 年	1	285 ^{FL}	2	92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻(稲わら) 1998 年	1	285 ^{FL}	2	92	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1			99	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻(玄米) 1998 年	1	300 ^G	2	92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻(稲わら) 1998 年	1	300 ^G	2	92	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1			99	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

・処理方法は散布処理とし、FL：フロアブル剤、G：粒剤を用いた。

・全てのデータが定量限界未満の場合の平均値は、定量限界の平均に<を付して記載した。

7. 一般薬理試験

マウス、ネコ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果

は表 5 に示されている。(参照 2)

表 5 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 4	0、78.1、 313、1,250、 5,000 (経口)	78.1	313	直腸温度の低下 の後、上昇
自律神経系	血圧・心拍数	ネコ	雌 3	0、2,000 (十二指腸)	2,000	—	影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	—	0、0.005、0.05、 0.5、5、50、 500 (<i>in vitro</i>)	50	500	ACh 及び 5-HT 誘導収縮の阻害
	炭末輸送	ICR マウス	雄 10	0、200、1,000、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
循環器系	血圧・心拍数	Wistar ラット	雌雄 2	0、1、 10、100 (麻酔下静脈)	10	100	雌に致死的で急速な呼吸停止を誘発した。雄では心拍数の減少を伴う顕著な血圧反応が認められたが、呼吸器系には影響がなかった。
骨格筋系	筋緊張	ICR マウス	雄 5	0、200、 1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
血液系	血液凝固	Wistar ラット	雄 20	0、200、 1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
尿系	尿/電解質排泄	Wistar ラット	雄 8	0、200、1,000、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

※溶媒には、モルモットの摘出回腸を用いた試験及びラットの循環器系の試験のみソルトールを用い、他の試験では CMC (カルボキシメチルセルロース) を用いて実施された。

8. 急性毒性試験

ベンゾピシクロン、代謝物 B、D、E、F、H 及び I を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 6 及び 7 に示されている。(参照 2)

表 6 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD 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)		閉眼が暴露後 1 時間から暴露期間中に見られた。 死亡例なし
		>2.72	>2.72	

表 7 急性毒性試験結果概要（代謝物）

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下が投与後 1 時間から見られたが、投与後 1 日に消失。死亡例なし。
代謝物 D	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 E	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 F	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 H	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	中毒症状として、背弯姿勢、雌 1 例で眼瞼下垂が見られたが、投与後 1 日に消失。死亡例なし。
代謝物 I	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	中毒症状として、雄 2 例に背弯姿勢が見られたが、投与後 2 日に消失。死亡例なし。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種雌ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験、Hartley モルモットを用いた Buehler 法による皮膚感作性試験が実施されており、結果は全て陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体 雄：0、20、100 及び 400 ppm、雌：0、100、400、2,000 及び 10,000 ppm）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 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	
in vitro	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
in vivo	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-683)		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：0、1.13、5.73、22.7 雌：0、6.29、25.2、126、630	雄：5.73 雌：126 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：0、0.33、0.67、1.70、3.43 雌：0、4.19、42.2、427	雄：3.43 雌：42.2 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 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	親動物 P 雄：63.6 F ₁ 雄：73.3 P 雌：72.1 F ₁ 雌：77.5 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：0、37、373、3,820 雌：0、45、473、4,810	雄：373 雌：473 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
	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)
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)
	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
イヌ	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
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-benzobicyclon-190306.pdf>)
- 4 第 181 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
- 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)

