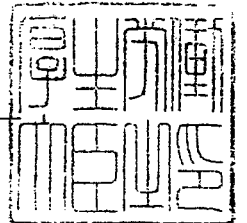


厚生労働省発食安第0303005号  
平成 20 年 3 月 3 日

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



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 0 3 0 3 0 0 5 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 2 3 3 号）第 1 1 条第 1 項の規定に基づくベンゾピ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)

## ベンゾビスクロン

1. 品目名：ベンゾビスクロン (Benzobicyclon)

2. 用途：除草剤

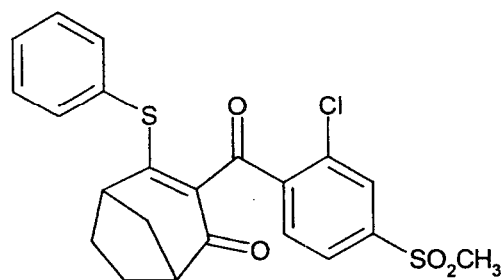
シクロヘキサンジオン系除草剤である。作用機構としては、カロチノイド生合成経路を阻害することにより、クロロフィルを減少させ、白化、枯死させると考えられている。

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<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>  
分子量 446.97  
水溶解度 0.052mg/L (20°C)  
分配係数 log<sub>10</sub>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法は以下のとおり。

(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
		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)	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%ベンゾビシクロン・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	移植直後～移植後10日 (ノビエ1.5葉期まで)	砂壤土 ～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
	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

ベンゾビシ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	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
	ミズガヤツリ (北海道を除く) 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%ベンゾビシクロン・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

ベンゾビシ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%ベンゾビシクロン・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 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 3～20 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
		移植後 3～15 日 (ノビエ2.5葉期まで)						東北

ベンゾビシ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%ベンゾビシクロン・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)	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)
	ミズガヤツリ (北海道を除く)	移植後 5～12 日 (ノビエ2.5葉期まで)	壤土～ 埴土				東北	
	ヒルムシロ (北海道、東北、 関東・東山・ 東海、九州)	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

ベンゾビシ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

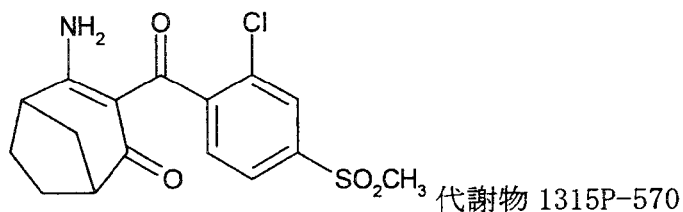
ピラゾレートを含む農薬の総使用回数：2回以内

## 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

#### 水稲

水稲（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<sup>註1)</sup>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

水稲（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

水稲（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

水稲（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 (%) <sup>注)</sup>
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。

## ベンゾピ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) 【ベンゾピシクロン】
		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	圃場A:<0.01 (2回、99日) (#)
					92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	圃場A:<0.05 (2回、99日) (#)
					92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	圃場A:<0.01 (2回、99日) (#)
					92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	圃場A:<0.05 (2回、99日) (#)
					92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)「ベンゾピシクロン」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)

ベンゾピ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]

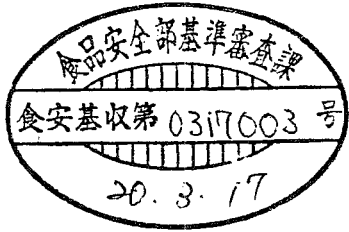
青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬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

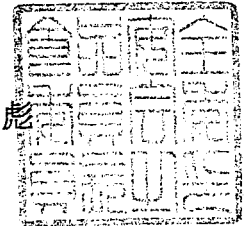
食品名	残留基準値 ppm
米	0.05



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 彪



### 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ピ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

ベンゾピ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 真  
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

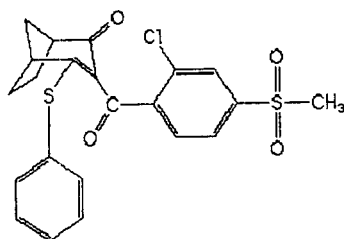
### 4. 分子式

$C_{22}H_{19}ClO_4S_2$

### 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<sup>14</sup>Cで標識したもの（[bic-<sup>14</sup>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<sup>14</sup>Cで標識したもの（[ben-<sup>14</sup>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<sup>14</sup>Cで標識したもの（[bic-<sup>14</sup>C]分解物B）及びベンゾイル骨格のベンゼン環の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（[ben-<sup>14</sup>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-<sup>14</sup>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<sub>max</sub>）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	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	6	6	3	6	3	4
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.42	0.68	9.0	5.5	0.25	5.8
T <sub>1/2</sub> (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-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロンまたは[ben-<sup>14</sup>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

胆管カニュレーション処理した Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に [bic-<sup>14</sup>C] ベンゾピシクロンを低用量または高用量、[ben-<sup>14</sup>C] ベンゾピ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-<sup>14</sup>C] ベンゾピ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-<sup>14</sup>C] ベンゾピ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-<sup>14</sup>C] 低用量: 0.0177~92.6  $\mu\text{g/g}$ 、高用量: 0.312 未満~7,670  $\mu\text{g/g}$ 、反復投与: 0.0268~191  $\mu\text{g/g}$ 、[ben-<sup>14</sup>C] 低用量: 0.0148 未満~96.2  $\mu\text{g/g}$ )。放射能濃度はその後、経時的に低下した。[bic-<sup>14</sup>C] ベンゾピ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-<sup>14</sup>C] ベンゾピシクロンまたは [ben-<sup>14</sup>C] ベンゾピ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-<sup>14</sup>C]ベンゾピシクロン及び[ben-<sup>14</sup>C]ベンゾピ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-<sup>14</sup>C]ベンゾピシクロン及び[ben-<sup>14</sup>C]ベンゾピ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。

ベンゾピ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、ピ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-<sup>14</sup>C]ベンゾピシクロンまたは[ben-<sup>14</sup>C]ベンゾピ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ピシクロンは処理後 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- <sup>14</sup> C]ベンゾビシクロン	[ben- <sup>14</sup> C]ベンゾビシクロン
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-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロンを 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-<sup>14</sup>C]ベンゾビシ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。

ベンゾビシ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-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロンまたは[ben-<sup>14</sup>C]ベンゾビシクロンを、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°C 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、CO<sub>2</sub> 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、CO<sub>2</sub> 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ピ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。ベンゾイル骨格とピ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-<sup>14</sup>C]ベンゾピシクロンまたは[ben-<sup>14</sup>C]ベンゾピシクロンを、それぞれ埴塚土(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。

ベンゾピ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、CO<sub>2</sub>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 CO<sub>2</sub>生成量は 10~11% TAR であった。(参照 2)

## (3) 土壤吸着試験

ベンゾピ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、沖積鉍質土壤：高知)を用いて実施された。

その結果、ベンゾピ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、ベンゾピ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°C 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°C においては、それぞれ 5.82、4.87 及び 3.25 時間、60°C 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/m<sup>2</sup> [測定波長: 290~400 nm]、光強度: 144 W/m<sup>2</sup> [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-<sup>14</sup>C]分解物 B または [ben-<sup>14</sup>C]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/m<sup>2</sup> [測定波長: 290~400 nm]、光強度: 144 W/m<sup>2</sup> [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・埴壤土（大阪）を用い、ベンゾピシクロン、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	
			ベンゾピシクロン	ベンゾピシクロン +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・埴壤土	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・埴壤土	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、ベンゾピ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)			
					ベンゾピシクロン		代謝物 B	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻(玄米) 1998 年	1	285 <sup>FL</sup>	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 <sup>FL</sup>	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 <sup>G</sup>	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 <sup>G</sup>	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 (麻醉下静脈)	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 <sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> (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<sup>1</sup>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 $\alpha$ 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)

<sup>1</sup> 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 ( $\alpha$ 2u-Glob 腎症) が認められているが、種特異的な変化である  $\alpha$ 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)

## 12. 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 F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄: 73.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄: 1,530 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> 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  $\alpha$ 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/7 <sup>2</sup> 1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-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) <sup>1)</sup>
			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 <sub>1</sub> 雄：0、7.46、73.3、1,530 F <sub>1</sub> 雌：0、7.75、77.5、1,640	親動物 P 雄：63.6 F <sub>1</sub> 雄：73.3 P 雌：72.1 F <sub>1</sub> 雌：77.5  児動物 P 雄：1,320 F <sub>1</sub> 雄：1,530 P 雌：1,470 F <sub>1</sub> 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)
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 <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	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 <sub>max</sub>	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](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](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai34/index.html))

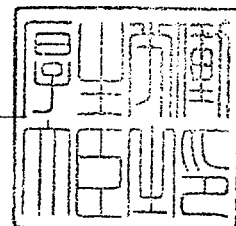


厚生労働省発食安第0123010号

平成 20 年 1 月 23 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



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

メフェナセット





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 1 月 23 日厚生労働省発食安第 0123010 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 項の規定に基づくメフェナセットに係る食品規格（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。



## メフェナセット

1. 品目名：メフェナセット (Mefenacet)

2. 用途：除草剤

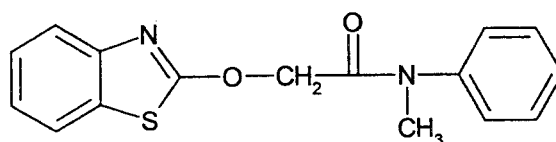
ベンゾチアゾリルオキシアセトアニリド系除草剤である。作用機構としては、根部先端の成長点および地上部成長点での脂肪酸合成に作用して植物の生育を停止させると考えられている。

3. 化学名：

2-benzothiazol-2-yloxy-*N*-methylacetanilide (IUPAC 名)

2-(2-benzothiazolyloxy)-*N*-methyl-*N*-phenylacetamide (CAS 名)

4. 構造式及び物性



分子式  $C_{16}H_{14}N_2O_2S$   
分子量 298.36  
水溶解度 5.2mg/L  
分配係数  $\log_{10}Pow=3.23$  (21°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。

製剤名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づき適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 12.0%メフェナセット・3.0%テフリルトリオン粒剤

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 ヘラオモダカ (北海道、東北)	移植後5日～ノビエ2.5葉期 ただし、移植後30日まで	砂壤土 ～ 埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	北海道、北陸、九州
	ミズガヤツリ (北海道を除く) ウリカワ (東北を除く) ヒルムシロ (北陸を除く) セリ(九州を除く) クログワイ(東北) オモダカ(九州)		埴土～ 埴土				東北、関東・東 山・東海、近畿・ 中国・四国

メフェナセットを含む農薬の総使用回数：2回以内

テフリルトリオンを含む農薬の総使用回数：2回以内

(2) 10.0%メフェナセット・4.5%ダイムロン・0.51%ベンスルフロンメチル粒剤

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 ミズガヤツリ オモダカ クログワイ セリ ヒルムシロ コウキヤガラ (九州) アオミドロ・藻類 による表層はく 離	移植後5～15日 (ノビエ2.5葉期まで)	砂壤土～埴土 (減水深 2cm/日以下)	1kg /10a	1回	湛水 散布	北陸、関東・東山、 東海の普通期及び 早期栽培地帯、 近畿・中国・四国の 早期栽培地帯	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5～15日 (ノビエ3葉期まで)					近畿以西の普通期 栽培地帯及び九州の 早期栽培地帯	
直播 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ミズガヤツリ (近畿・中国・四国)	イネ1葉期～ ノビエ2.5葉期まで (但し、収穫 90日前まで)	埴土～埴土 (減水深 1.5cm/日以下)				北陸	2回以内
			壤土～埴土 (減水深 1.5cm/日以下)				近畿・中国・四国	
			砂壤土～埴土 (減水深 2cm/日以下)				九州	

メフェナセットを含む農薬の総使用回数：2回以内

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(3) 10.0%メフェナセット・0.75%ベンスルフロンメチル粒剤

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	メフェナセット を含む農薬の 総使用回数	ベンスルフロンメチル 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 ミズガヤツリ オモダカ クログワイ セリ	移植後5~20日 (ノビエ2.5 葉期まで)	埴壌土~埴土 (減水深 2cm/日以下)	1 kg /10a	1回	湛水 散布	北海道	2回以内	2回以内
	ヒルムシロ エノサヤヌカグサ (北海道) シズイ コウキヤガラ (東北) アオミドロ・ 藻類による 表層はく離	移植後5~15日 (ノビエ2.5 葉期まで)					東北		

(4) 7.5%メフェナセット・1.5%シハロホップブチル・4.5%ダイムロン・0.51%ベンスルフロンメチル粒剤

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 ミズガヤツリ ヘラオモダカ (北陸) クログワイ 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5日～ ノビエ3葉期 但し、移植 後30日まで	砂壤土 ～埴土	1 kg /10a	1回	湛水 散布	北陸、関東・ 東山・東海の 普通期栽培地帯	3回以内 (育苗箱散布は 1回以内、本田 では2回以内)
			壤土～ 埴土				関東・東山・ 東海の早期栽 培地帯	
							近畿・中国・四国、 九州の普通期及び 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 (北陸、九州) ミズガヤツリ セリ (関東・東山・東海、 近畿・中国・四国)	稲1葉期～ ノビエ3葉期 但し、収穫 90日前まで	砂壤土 ～埴土			湛水散布 又は無人 ヘリコプ ターによ る散布	北陸、関東以西	2回以内

メフェナセット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

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(5) 8.0%メフェナセット・1.5%イマゾスルフロン・18.0%ダイムロン・10.0%ピリブチカルブフロアブル

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
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) ヘラオモダカ (東北) ヒルムシロ (北陸を除く) セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離 (北陸を除く)	移植直後～ 移植後 20 日 (ノビエ2.5葉期まで)	砂壤土～埴土 (減水深2cm/日以下、 但し、砂壤土では 1.5cm/日以下)	500mL/ 10a	1回	原液湛水 散布又は 水口施用 (東北)	北海道
		移植直後～ 移植後 15 日 (ノビエ2.5葉期まで)	砂壤土～埴土 (減水深2cm/日以下)				東北、北陸、 関東・東山・ 東海の普通 期栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深2cm/日以下、 但し、砂壤土では 減水深1cm/日以下)				関東・東山・ 東海の早期 栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)				近畿・中国・ 四国の普通期 栽培地帯及び 九州の早期 栽培地帯
			壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				近畿・中国・ 四国の早期 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

メフェナセットを含む農薬の総使用回数：2回以内

イマゾスルフロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

ダイムロンを含む農薬の総使用回数：3回以内（育苗箱散布は1回以内、本田では2回以内）

ピリブチカルブを含む農薬の総使用回数：2回以内

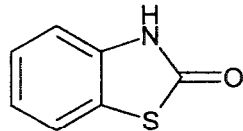


## 6. 作物残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

- ・ メフェナセット
- ・ 2 (3H) -ベンゾチアゾロン (代謝物Ⅲ)



代謝物Ⅲ

#### ② 分析法の概要

試料にアセトンを加えて振とう抽出して溶媒を留去し、ジクロロメタンに転溶、アセトニトリル／ヘキサン分配、シリカゲルカラムと C<sub>18</sub>ミニカラム (またはフロリジルカラム) で精製し、代謝物Ⅲについてはさらにベンジル化した後に、ガスクロマトグラフ (NPD<sup>注)</sup>) で定量する。

注) NPD: Nitrogen Phosphorus Detector (窒素リン検出器)

定量限界 メフェナセット : 0.01~0.02 ppm

代謝物Ⅲ : 0.02~0.08 ppm

### (2) 作物残留試験結果

#### 水稲

水稲(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、4%粒剤を1回散布(4kg/10a)及び6%粒剤を1回散布(4kg/10a)したところ、散布後89、103日の最大残留量<sup>注)</sup>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。

メフェナセット : <0.01、<0.01 ppm

代謝物Ⅲ : <0.04、<0.04 ppm

水稲(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、4%粒剤を1回散布(4kg/10a)及び6%粒剤を1回散布(4kg/10a)したところ、散布後89、103日の最大残留量<sup>注1)</sup>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。

メフェナセット : <0.02、<0.02 ppm

代謝物Ⅲ : <0.08、<0.08 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. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度<sup>注1)</sup>及び生物濃縮係数(BCF:Bioconcentration Factor)から、以下の通り魚介類中の推定残留量を算出した。

### (1) 水産動植物被害予測濃度

水産動植物被害予測濃度については、本農薬が水田においてのみ使用されることから、水田PECtier2<sup>注2)</sup>を算出したところ、1.3ppbとなった。

### (2) 生物濃縮係数

本農薬はオクタノール水/分配係数( $\log_{10}Pow$ )が3.23であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCFについては実測値が得られていない。このため、 $\log_{10}Pow$ から、相関式( $\log_{10}BCF=0.80\log_{10}Pow-0.52$ )を用いて116と算出された。

### (3) 推定残留量

(1)及び(2)の結果から、水産動植物被害予測濃度:1.3ppb、BCF:116とした。

$$\text{推定残留量} = 1.3\text{ppb} \times (116 \times 5) = 754\text{ppb} = 0.754\text{ ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

(参考:平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

## 8. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年9月25日付け厚生労働省発食安第0925002号により食品安全委員会あて意見を求めたメフェナセット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：0.7 mg/kg 体重/day

(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌
(試験の種類)	繁殖試験
(期間)	2 世代

安全係数：100

ADI：0.007 mg/kg 体重/day

## 9. 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。

## 10. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

メフェナセット本体

作物残留試験において、メフェナセット及び代謝物Ⅲの分析が行われているが、代謝物Ⅲについては定量下限未満であることから、農産物の規制対象として代謝物Ⅲを含めないこととした。

また、水産物については魚介類への推定残留量を算出する際に得られた計算BCFおよび水産PECがメフェナセットのみを対象としていることから、水産物の規制対象をメフェナセットのみとすることとした。

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メフェナセットを設定している。

### (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メフェナセット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。

	TMD I / AD I (%) <sup>注)</sup>
国民平均	22.7
幼小児 (1~6 歳)	35.4
妊婦	21.1
高齢者 (65 歳以上)	22.3

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

## メフェナセット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) 【メフェナセット/代謝物Ⅲ】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	4%粒剤 +6%粒剤	4kg/10a散布 +4kg/10a散布	1+1回	89日	圃場A:<0.01/<0.04 (2回、89日) (#)
					103日	圃場B:<0.01/<0.04 (2回、103日) (#)
水稻 (稲わら)	2	4%粒剤 +6%粒剤	4kg/10a散布 +4kg/10a散布	1+1回	89日	圃場A:<0.02/<0.08 (2回、89日) (#)
					103日	圃場B:<0.02/<0.08 (2回、103日) (#)

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「メフェナセット」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(#)
魚介類	0.8				:	

(#)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。

メフェナセット推定摂取量 (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
魚介類	0.8	75.3	34.2	75.3	75.3
計		84.5	39.1	82.3	84.7
ADI比 (%)		22.7	35.4	21.1	22.3

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。  
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 昭和61年10月28日 初回農薬登録  
平成19年 8月29日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）  
平成19年 9月25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 9月27日 第208回食品安全委員会（要請事項説明）  
平成19年10月19日 第16回農薬専門調査会総合評価第二部会  
平成19年12月19日 第33回農薬専門調査会幹事会  
平成20年 1月10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 第230回食品安全委員会（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          |
| 鰐淵 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)

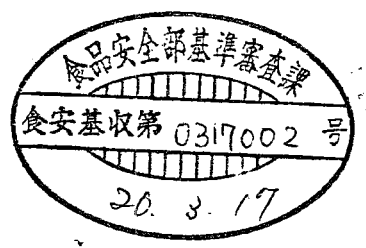


答申（案）

メフェナセット

食品名	残留基準値 ppm
米	0.05
魚介類	0.8

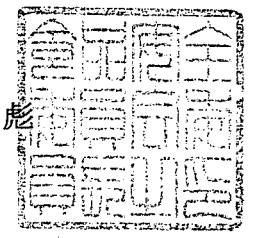




府 食 第 281 号  
平成 20 年 3 月 13 日

厚生労働大臣  
舛添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 19 年 9 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0925002 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたメフェナセッ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、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

メフェナセットの一日摂取許容量を 0.007 mg/kg 体重/日と設定する。



# 農薬評価書

# メフェナセツト

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) 血中濃度推移.....	7
(2) 排泄①.....	7
(3) 排泄②.....	8
(4) 体内分布.....	8
(5) 代謝物同定・定量①.....	8
(6) 代謝物同定・定量②.....	8
(7) 慢性毒性試験供試ラットにおける血液及び臓器中の残留.....	9
(8) 各種臓器 S-9 及びミクロソーム <i>in vitro</i> 系における代謝試験.....	9
2. 植物体内運命試験.....	9
(1) 水稻①.....	9
(2) 水稻②.....	10
(3) 水稻③.....	10
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験①.....	11
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験②.....	12
(3) 土壌中運命試験(好氣的及び嫌氣的条件)①.....	12
(4) 土壌中運命試験(好氣的及び嫌氣的条件)②.....	12
(5) 土壌吸着試験.....	13
(6) 土壌カラムリーチング試験.....	13
4. 水中運命試験.....	13
(1) 加水分解試験①.....	13
(2) 加水分解試験②.....	14

(3) 水中光分解試験.....	14
5. 土壌残留試験.....	15
6. 作物等残留試験.....	15
(1) 作物残留試験.....	15
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	15
7. 後作物残留試験.....	16
8. 一般薬理試験.....	16
9. 急性毒性試験.....	17
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	19
11. 亜急性毒性試験.....	19
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット).....	19
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	20
(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス).....	21
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	22
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	23
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	23
(7) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	24
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	24
(1) 6カ月間慢性毒性試験(ラット).....	24
(2) 6カ月間慢性毒性試験(マウス).....	25
(3) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	26
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	26
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス).....	27
13. 生殖発生毒性試験.....	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	28
(2) 発生毒性試験(ラット).....	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	30
14. 遺伝毒性試験.....	30
15. その他の毒性試験.....	30
(1) 単回経口投与後のラットにおける血液学的所見.....	30
(2) メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビン形成作用.....	32
(3) メフェナセットとその類似市販農薬等のメトヘモグロビン形成能の比較検討.....	32
(4) 肝ミクロソーム酵素誘導試験.....	32
III. 食品健康影響評価.....	33
・ 別紙1:代謝物/分解物略称.....	36
・ 別紙2:検査値等略称.....	37
・ 参照.....	38

## <審議の経緯>

### 清涼飲料水関連

- 1986年 10月 28日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）（参照1）
- 2003年 7月 3日 同接受
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照3）  
（メフェナセットを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会（参照4）
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会（参照5）
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会（参照6）

### 魚介類の残留基準設定関連

- 2007年 8月 29日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 9月 25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0925002号）、同接受（参照7~63）
- 2007年 9月 27日 第208回食品安全委員会（要請事項説明）（参照64）
- 2007年 10月 19日 第16回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照65）
- 2007年 12月 19日 第33回農薬専門調査会幹事会（参照69）
- 2008年 1月 10日 第221回食品安全委員会（報告）
- 2008年 1月 10日より2月8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>

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

\*: 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

酸アミド系除草剤である「メフェナセット」(CAS No. 73250-68-7)について、各種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(稲)、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、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、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、メフェナセット投与による影響は、主に血液及び脾臓に認められた。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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の0.7 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0.007 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：メフェナセット

英名：mefenacet (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：2-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ-*N*-メチルアセトアニリド

英名：2-benzothiazol-2-yloxy-*N*-methylacetanilide

CAS (No. 73250-68-7)

和名：2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド

英名：2-(2-benzothiazolyloxy)-*N*-methyl-*N*-phenylacetamide

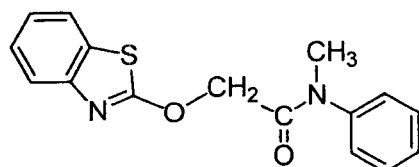
### 4. 分子式

$C_{16}H_{14}N_2O_2S$

### 5. 分子量

298.36

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

メフェナセットは、1977年に日本特殊農薬製造株式会社（現バイエルクロップサイエンス株式会社）により開発された酸アミド系除草剤であり、その作用機構は主に根部先端の生長点及び地上部生長点での超長鎖脂肪酸生合成阻害によるものと考えられる。メフェナセットは、海外では韓国及び台湾で登録されている。

我が国では1986年に水稻を対象に初回農薬登録されており、今回、魚介類への残留基準の設定が申請されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 (II-1~4) は、メフェナセットのベンゾチアゾール環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([bzt- $^{14}\text{C}$ ]メフェナセット) 及びアニリン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([ani- $^{14}\text{C}$ ]メフェナセット) を用いて実施された。また、植物体内運命試験 [2. (3)] は、代謝物 II のベンゾチアゾール環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([bzt- $^{14}\text{C}$ ]II) 及び代謝物 XVI のメチル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([met- $^{14}\text{C}$ ]XVI) 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メフェナセットに換算した。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) 血中濃度推移

SD ラット (一群雄 5 匹) に [bzt- $^{14}\text{C}$ ]メフェナセットを高用量 (20 mg/kg 体重) で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

メフェナセットは投与 1 時間後に最高濃度 ( $C_{\max}$ ) 達した後、二相性の減衰を示した。赤血球における  $\beta$  相の消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、血漿の 59.9 時間よりはるかに長く、503 時間であった。(参照 8)

表 1 血中放射能濃度推移

組織		血漿	赤血球
$T_{\max}$ (時間)		1	1
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )		12.2	4.0
$T_{1/2}$ (時間)	$\alpha$ 相	2.0	0.87
	$\beta$ 相	59.9	503

#### (2) 排泄①

SD ラット (一群雄 4~5 匹) に [bzt- $^{14}\text{C}$ ]メフェナセットを低用量 (2 mg/kg 体重) または高用量で単回経口及び静脈内投与、低用量で単回十二指腸内投与し、同じく SD ラット (一群雌 4 匹) に [bzt- $^{14}\text{C}$ ]メフェナセットを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

いずれの投与方法でも、投与後 48 時間以内に総投与放射能 (TAR) の 98% 以上が排泄された。単回十二指腸内投与を除く、投与後 48 時間の糞中排泄率は 12.4~18.9%TAR、尿中排泄率は 80.5~87.2%TAR であり、呼気中排出率は 0.1%TAR 未満であった。単回十二指腸投与後 24 時間の糞中排泄率は 1.1%TAR、尿中排泄率は 66.2%TAR、胆汁中排泄率は 32.1%TAR であった。

(参照 8)

### (3) 排泄②

SD ラット (雄) に[ani-<sup>14</sup>C]メフェナセットを高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 24 時間での糞中排泄率は 8.5%TAR、尿中排泄率は 91.5%TAR であった。投与放射能の大部分が 24 時間以内に尿を介して排泄された。(参照 9)

### (4) 体内分布

SD ラット (雄) に[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセットを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

血中 T<sub>max</sub> 付近では、腎、肺及び肝に比較的多く分布し、その後経時的に減少した。投与 24 時間後では肝、赤血球及び腎における放射能濃度が比較的高かった。(参照 8)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

T <sub>max</sub> 付近*	投与 24 時間後
腎(34.0)、肺(22.0)、肝(12.2)、血漿(12.2)、赤血球(4.0)	肝(0.66)、赤血球(0.66)、腎(0.52)、肺(0.2)、腎脂肪(0.18)、副腎(0.13)、血漿(0.12)

※：投与 1 時間後

### (5) 代謝物同定・定量①

SD ラット (雄) に[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセットを高用量で単回経口投与し、投与後 8 時間までに採取した尿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 8 時間までの尿において、メフェナセット、HBT (III) 及び DM-MC (VI) が含量で 6.1~6.8%TAR、単離された代謝物として BTA (II)、BTA 抱合体及び HBT-OH (V) 抱合体が認められた。

メフェナセットの主要代謝経路は脱 N-メチル化による VI の生成、それに続く脱アニリンによる II の生成及び II の抱合と考えられた。他に II の C-O 結合の開裂による III の生成、III の水酸化により V が生成する経路も考えられた。(参照 10)

### (6) 代謝物同定・定量②

SD ラット (雄) に[ani-<sup>14</sup>C]メフェナセットを高用量で単回経口投与し、投与後 24 時間までの糞及び尿を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

主要代謝物は PAP-Ac (XXIV) の抱合体であり 79.4%TAR 認められた。

[ani-<sup>14</sup>C]メフェナセットの主要代謝経路は、ベンゾチアゾリルオキシ基の

脱離による XXIV の生成及びそれに続く抱合体の生成と考えられた。(参照 9)

#### (7) 慢性毒性試験供試ラットにおける血液及び臓器中の残留

非標識メフェナセットを 2 年間連続投与された慢性毒性試験供試 Fischer ラットの最終と殺時の血液、肝臓、腎臓、脾臓、脂肪組織を用いて、血液及び臓器中におけるメフェナセット残留分析試験が実施された。全投与群 (10、100 及び 1,000 ppm 投与) 雌雄いずれも組織中のメフェナセット残留量は低く、100 ppm 投与群雄の脾臓で 0.04 µg/g、脂肪組織で 0.02 µg/g、雌の脾臓で 0.02 µg/g、また 1,000 ppm 投与群雄の脾臓で 0.08 µg/g、脂肪組織で 0.10 µg/g、雌の脾臓で 0.05 µg/g、脂肪組織で 0.11 µg/g の残留が認められた以外は全て 0.02 µg/g 未満であった。(参照 11)

#### (8) 各種臓器 S-9 及び肝ミクロソーム *in vitro* 系における代謝試験

SD ラット肝臓、腎臓、肺、脾臓の 9,000×g 上清画分及び肝ミクロソーム画分 [±NADPH] に非標識メフェナセット 10<sup>-4</sup> M を加え、37°C で 90 分間インキュベーションする *in vitro* 代謝系試験が実施された。

メフェナセットは肝では約 90% が代謝されたが、他の臓器では代謝は遅く、特に腎臓、肺及び脾臓ではほとんど代謝されず約 80% 以上が残存していた。NADPH 添加 (93.3%) 及び非添加 (67.4%) で代謝速度に違いが認められたことから NADPH 依存性が確認された。また NADPH 添加試料に TOCP (Tris-*O*-Cresyl Phosphate: アミダーゼ阻害剤) を添加したところ、添加量に比例して代謝が阻害されたことから、メフェナセットの代謝にアミダーゼが関与していることが示唆された。(参照 12)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻①

[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセットを 4% 粒剤に製剤化し、水稻 (品種: 日本晴) に 1 ポット当たり 120 mg (2,400 g ai/ha 相当量) で湛水処理し (2.5 葉期の水稻をポットへ移植後 3 日)、処理 14、42、105 及び 168 日後 (収穫期) の葉身、葉鞘及び根を採取して、植物体内運命試験が実施された (168 日後のみ玄米及び籾殻も採取)。

水面に施用した放射能は 1 日後に 80% TAR が水中に溶出し、14 日後では水中に 10% TAR、土壌中に 86% TAR が分布した。その後、試験終了時点までに 80~90% TAR が土壌中に存在した。水稻における放射能は、処理 14 日後で 2.2% TAR、42 日後で 7.4% TAR、105 日後で 10.9% TAR、168 日後で 12.0% TAR となり、経時的に増加した。168 日後の稲体内分布は葉身で 3.5% TAR、葉鞘で 4.8% TAR、根で 3.7% TAR であった。また玄米では

0.09%TAR、籾殻は 0.02%TAR であり、穂への移行は極めて少なかった。

収穫期における葉身及び葉鞘中の残留放射能分布は非抽出画分が約 2/3 を占め、未同定水溶性画分が 20%、有機溶媒可溶性画分が 12%であった。有機溶媒可溶性画分から親化合物、II、III、BTA-OH (IV)、V、VI 及び HBT-GI (X) が同定された。水溶性画分から II、IV 及び V の抱合体が検出された。特に、III は収穫期には葉身及び葉鞘から約 9%TAR 及び 6%TAR が主に抱合体として検出された。IV は抱合体を含めて 4.2%TAR 検出され、その他の代謝物は 1.2%TAR 以下であった。葉身及び葉鞘中の親化合物は 0.1~0.2%TAR であった。葉身及び葉鞘中の非抽出画分中の放射能の約 70%はリグニン画分に存在した。

玄米には 0.1%TAR (メフェナセットとして 0.088 mg/kg) の残留放射能が認められ、玄米中放射能の 84.6%は非抽出性であり、多くがデンプン中 (0.042 mg/kg) に存在した。有機溶媒画分からメフェナセット、III 及び X がそれぞれ 0.001 mg/kg、0.008 mg/kg 及び 0.001 mg/kg が検出された。

メフェナセットの水稻における主要代謝経路は、アミド結合の加水分解 (II) に引き続いてベンゾチアゾール環の水酸化 (IV)、さらに C-O 結合の開裂によるベンゾチアゾロン体 (V) の生成とその抱合化であると考えられた。(参照 13、14、15)

## (2) 水稻②

[ani-<sup>14</sup>C]メフェナセットを 4%粒剤に製剤化し、水稻 (品種：日本晴) に 1 ポット当たり 120 mg (2,400 g ai/ha 相当量) で湛水処理し (2.5 葉期の水稻をポットへ移植後 3 日)、処理 14、42、105 及び 168 日後の葉身及び葉鞘を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 1 日後に 89%TAR が水中に溶出し、処理 14 日後では水中に 5.4%TAR、土壌中に 87%TAR が分布し、処理 154 日後に土壌中に 64%TAR が存在した。稲からは処理 154 日後に 4.6%TAR 認められ、そのうち玄米からは 0.1%TAR (0.14 mg/kg) 認められた。

処理 154 日後の葉身及び葉鞘には 0.6 mg/kg の残留放射能が認められたが、メフェナセットは認められず、主要代謝物として PAP (XXVIII) とその抱合体が認められ、処理 42 日後には 14.7 及び 12.8%TAR に達したが、その後残留量は減少して収穫期には 0.9 及び 3.8%TAR であった。放射能の大部分 (約 82%) は非抽出性であった。玄米中の放射能はその大部分 (約 77%) がデンプン中に存在した。(参照 16)

## (3) 水稻③

[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセット及び [ani-<sup>14</sup>C]メフェナセットが 1 mg/L 含有する水耕液に、3 葉期の水稻 (品種：クサブエ) の根部を浸漬し、2、6、24 及び 72 時

間後に採取、また、メフェナセットの主要代謝経路を明らかにするために、[bzt-<sup>14</sup>C] II及び[met-<sup>14</sup>C] XVIのそれぞれの水耕液に、水稻を5日間浸漬して、植物体内運命試験が実施された。

[ani-<sup>14</sup>C]メフェナセット処理群の処理72時間後の根から検出された親化合物は、総残留放射能 (TRR) の39%に達し、[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセット処理群の3.3%TRRよりも著しく高かった。茎葉部への移行は[ani-<sup>14</sup>C]メフェナセット処理群で4.4%TRR、[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセット処理群で6%TRRであった。

吸収されたメフェナセットは根でIIとMA (XVI) に速やかに代謝され、IIは容易に根外に流出した。また、IIは、水酸化されてIV、Vが生成し、これらは主として抱合体として見出された。根ではIIとその抱合体、IVとその抱合体、Vとその抱合体はそれぞれ11.5%TRR、34.5%TRR及び15.7%TRRが検出された。茎葉部ではそれぞれ32.8%TRR、18.3%TRR及び32.8%TRRが検出された。その他にIII、IV、BT-OH (XI) が見出されたが、生成量はいずれも1%TRR以下であった。

一方、根から検出されたXVIの遊離体が4.5%TRR、非抽出成分が87%TRR、茎葉部では遊離体が1.6%TRR、非抽出成分77%TRRが分布した。IVが根で1.8%TRR、茎葉部で1.2%TRR見出された。

水稻体内においてメフェナセットは、速やかなアミド結合の開裂によるII及びXVI生成を経て、XVIは抱合体あるいは結合性残留物となった。IIはさらに水酸化を受けIVとなり、さらにC-O結合の開裂を受けVとなった。IV及びVは、ほとんどが抱合体化された。

水耕栽培条件下であっても稲体中のメフェナセットの代謝経路はポット栽培条件下と同じであった。(参照17、18)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験①

[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセットを4%粒剤に製剤化し、沖積・砂壤土(静岡)に乾土あたり2.4 mg/kg (2.4 kg ai/ha)で添加し、25℃の暗条件下で168日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

処理14日後、表面水中に約10%TARの放射能が分布した。その7.6%TARはIIで、親化合物は1.25%TARであった。42日後には水中放射能は0.2%TARに減少した。

処理14日後に土壌中に86.4%TARの放射能が存在し、主として表層1.5 cmまでに分布した。土壌中の放射能は徐々に下層(1.5~15 cm)に移行し、168日後に表層に47.3%TAR及び下層に28.4%TARが分布した。

土壌中のメフェナセットは処理14日後に約28%TAR(表層:27.5%TAR、下層:0.65%TAR)が分布し、処理168日後には約6%TAR(表層:4.8%TAR、



下層：1.2%TAR)に減衰した。土壤中の分解物 II は処理 14 日後に 4.2%TAR (表層：3.8%TAR、下層：0.4%TAR) から処理 168 日後の 0.26%TAR (表層：0.14%TAR、下層：0.12%TAR) へ、III は 15.6%TAR (表層：12%TAR、下層：3.6%TAR) から約 7%TAR (表層：3.3%TAR、下層：3.6%TAR) へ減少した。いずれも時間の経過とともに下層へ浸透が見られた。その他、VI、DP-MC (VII)、BTA-Me (VIII)、ATP (IX) が 0.2%TAR 以下検出された。

非抽出画分の放射能は処理 168 日後に約 70%TAR に達した。なお、処理 168 日後の非抽出画分から酸性条件での抽出により III が約 12%TAR 抽出された。この III は土壤粒子への結合性残留物を構成していたと考えられた。

メフェナセットの主要分解経路は C-O 結合の開裂 (II)、またはアミド結合の開裂 (II)、それに続く C-O 結合の開裂 (III) であり、III が腐植質等に取り込まれ結合性残留物になる経路と考えられた。(参照 19)

## (2) 好氣的湛水土壤中運命試験②

[ani-<sup>14</sup>C]メフェナセットを 4%粒剤に製剤化し、沖積・砂壤土 (静岡) に乾土あたり 2.4 mg/kg (2.4 kg ai/ha) で添加し、25°Cの暗条件下で 154 日間インキュベートする好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

粒剤処理 1 日後に 89%TAR が水中に溶解し、速やかに土壤表層 (0~1.5 cm) に吸着され、処理 14 日後には土壤中に 72%TAR が分布した。42 日以降は検出されなかった。土壤中の放射能量の表層から下層への移行は少なく、処理 158 日後には表層に 47.8%TAR、下層 (1.5~6 cm) に 11%TAR が分布した。処理 158 日後の残留放射能量の 75%が非抽出画分に分布し、特にフルボ酸の画分に 20%が存在した。

同定された放射性化合物は親化合物と VI のみであった。処理 14 日後に親化合物は約 33%TAR 検出されたが、処理 154 日後には 7.5%TAR に減少した。VI は処理 158 日後に 0.05%TAR 検出された。(参照 20)

## (3) 土壤中運命試験 (好氣的条件及び嫌氣的湛水条件) ①

[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセットを、沖積・砂壤土 (宮城) に乾土あたり 2 mg/kg となるように添加し、好氣的及び嫌氣的湛水条件下で 25°C、92 日間インキュベートし、土壤中運命試験が実施された。

好氣条件、嫌氣条件ともに試験終了時までには約 50%TAR が <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> となった。(参照 21)

## (4) 土壤中運命試験 (好氣的条件及び嫌氣的湛水条件) ②

[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセットを同様に乾土あたり 2~10 mg/kg となるように混和し、好氣的条件及び嫌氣的湛水条件下で 25°C、92 日間インキュベートし、

土壤中運命試験が実施された。

メフェナセットの好氣的条件下での推定半減期は約 18 日、嫌氣的湛水条件下での推定半減期は約 9 日であった。好氣条件下での主要分解物は II であり、処理 10 日後に 13.5% TAR で最大となった。その他 III が、処理 34 日後に最高値で 8.1% TAR 認められ、その他の分解物はいずれも 2% TAR 以下であった。嫌氣的湛水条件下での主要分解物は III であり、34 日後に 43.5% TAR で最大となった。その他 II が、処理 10 日後に最高値で 26.9% TAR 認められ、その他の分解物はいずれも 4% TAR 以下であった。抽出残渣中の非抽出性放射能は処理 92 日後には、好氣的条件下で 30.9% TAR、嫌氣的湛水条件下で 36.5% TAR にまで達した。

メフェナセットの主要分解経路は C-O 結合の開裂 (III)、またはアミド結合の開裂 (II)、それに続く C-O 結合の開裂 (III) であった。(参照 21)

#### (5) 土壤吸着試験

8 種類の国内土壤 (火山灰・埴壤土：埼玉及び栃木、沖積・埴壤土：東京、高知及び静岡、混合埴壤土：茨城、沖積・砂壤土：神奈川、鈹質・埴土：岐阜) 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 5.37~98.4 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 431~1,850 であった。(参照 22)

#### (6) 土壤カラムリーチング試験

国内土壤を用いて、畑地条件下 (火山灰・埴壤土：埼玉、鈹質・埴土：岐阜) 及び水田条件下 (火山灰・埴壤土：埼玉、沖積・埴壤土：東京、沖積・砂壤土：神奈川、混合埴壤土：茨城) でカラムリーチング試験が実施された。

畑地条件下では土壤表面に 5% 粒剤を処理した後、800 mL/日 (約 400 mm/日の降雨に相当) で 3 日間水を滴下した。メフェナセットの下方移動は少なく 80% 以上が表層 0~1 cm に認められた。また 8 cm 以深には全く認められなかった。水田条件下では土壤表面に 5% 粒剤を処理した後、90~120 mL/日 (減水深 3 cm/日に相当) で漏水させた。メフェナセットの下方移動はほとんど無く、全ての土壤で表層 0~1 cm に 90% 以上が認められた。湛水状態のポット試験では減水がない場合は表層に 90% 以上存在したが、2 cm/日で 3 日間減水させて 50 日後のメフェナセットの分布は表層 (~1 cm) に 83%、下層 (1~2 cm) では 15% 認められた。(参照 23)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験①

非標識メフェナセットを pH 0.6 (塩酸)、pH 1.2 及び 5.6 (Clark-Lubs 緩衝液)、pH 7.3 (蒸留水)、pH 8.1 (Clark-Lubs 緩衝液)、pH 12.0 (Kolthoff

緩衝液)、pH 13.1 (水酸化ナトリウム) の各滅菌水溶液等に 4.0 mg/L となるように添加し、pH 5.6~8.1 は 24°C、pH 1.2 及び pH 12.0 は 40°C、pH 0.6 及び 13.1 は 30、40、50 及び 60°C でそれぞれインキュベーションし、メフェナセットの加水分解試験が実施された。

メフェナセットは中性付近の pH で極めて安定であった。pH が酸性あるいはアルカリ性に偏るほど分解速度は速く、特にアルカリ性では酸性条件下より分解速度が速くなった。推定半減期は、pH 0.6 では 0.66~31.5 時間、pH 1.2 では 49.5 時間、pH 5.6 では 161 日、pH 7.3 では 144 日、pH 8.1 では 108 日、pH 12 では 11.2 時間及び pH 13.1 では 0.22~2.28 時間であった。

メフェナセットの主要分解経路は C-O 結合部位の開裂による III 及び HMA (XIV) の生成及びアミド結合の開裂による II 及び XVI の生成であった。(参照 24)

## (2) 加水分解試験②

非標識メフェナセットを 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 3.0 mg/L となるように添加し、pH 4 及び 7 は 22°C、pH 9 は 70、80 及び 90°C でそれぞれ 7 日間インキュベーションし、メフェナセットの加水分解試験が実施された。

推定半減期は、pH 4 及び pH 7 で 1 年以上、pH 9 で 600 日 (22°C 相当に外挿した値) であった。

メフェナセットの主要分解経路は C-O 結合部位の開裂による III 及び XIV の生成であり、その後 III の開環による IX の生成、XIV のアミド結合の開裂による XVI の生成と考えられた。(参照 25)

## (3) 水中光分解試験

[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセットまたは[ani-<sup>14</sup>C]メフェナセットを蒸留水及び pH 7.2 の自然水 (河川水: 埼玉) の各試験液に 1.0 mg/L となるように添加し、7 時間/日で 30 日間自然太陽光を照射する水中光分解試験が実施された。

30 日後の蒸留水ではメフェナセットが 80.2% TAR、主要分解物として [bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセット処理では、III が 9.4% TAR、[ani-<sup>14</sup>C]メフェナセット処理では、XIV が 7.2% TAR 認められた。その他の分解物はいずれも 2.5% TAR 以下であった。自然水ではメフェナセットが 40.0% TAR、主要分解物として III が 12.5% TAR、XIV が 6.8% TAR 認められた。その他の分解物はいずれも 3.3% TAR 以下であった。[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセット及び[ani-<sup>14</sup>C]メフェナセット処理では、ともに二酸化炭素の発生が観察され、30 日間の累積発生量は蒸留水中でそれぞれ 5.8% TAR 及び 1.1% TAR、河川水中で 12.3% TAR 及び 3.2% TAR に達した。アセトンが共存すると 48.6% TAR 及び 21.6% TAR の二酸化炭素が発生した。

メフェナセットは光分解され、推定半減期は蒸留水で 80 日、自然水で 20 日であった。

メフェナセットの主要分解経路はアミド結合の開裂による III 及び XIV の生成と、XIV の酸化による XIV-ald (アルデヒド体) 及び XIV-acid (カルボン酸体) の生成であると考えられた。(参照 26)

## 5. 土壌残留試験

火山灰・壤土(茨城)及び沖積・埴壤土(長野)を用いて、メフェナセットを分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。

推定半減期は表 3 に示されており、容器内で約 10~180 日、圃場で約 7~16 日であった。(参照 27)

表 3 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	メフェナセット
容器内試験	3.0 mg/kg	火山灰・軽埴土	約 180 日
		沖積・埴壤土	約 10 日
圃場試験	2,400 g ai/ha	火山灰・軽埴土	約 16 日
		沖積・埴壤土	約 7 日

※容器内試験で純品、圃場試験で粒剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いて、メフェナセット及び代謝物 III 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 に示されている。メフェナセット及び代謝物 III のいずれも定量限界未満であった。(参照 28)

表 4 作物残留試験成績

作物名 実施年度	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						メフェナセット		代謝物III	
						最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (露地・玄米) 1982年度	2	粒剤	160及び240	2	89 103	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
						<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
水稻 (露地・稲わら) 1982年度	2	粒剤	160及び240	2	89 103	<0.02	<0.02	<0.06	<0.06
						<0.02	<0.02	<0.06	<0.06

注)・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

### (2) 魚介類における最大推定残留値

メフェナセットの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測

濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

メフェナセットの水産 PEC は 1.3 ppb、BCF は 116（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.75 ppm であった。

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、メフェナセットを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 5 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、メフェナセットが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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行った。

表 5 食品中より摂取されるメフェナセットの推定摂取量

作物等名	残留値 (ppm)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児（1~6 歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.75	94.1	70.6	42.8	32.1	94.1	70.6	94.1	70.6
合計			70.6		32.1		70.6		70.6

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 10 年~12 年の国民栄養調査（参照 66~68）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたメフェナセットの推定摂取量（ $\mu\text{g}$ /人/日）

## 7. 後作物残留試験

ポット栽培の稲に[bzt- $^{14}\text{C}$ ]メフェナセットを 4%含む粒剤を、1ポット当たり 120 mg 湛水処理し、水稻を栽培し、稲を収穫後の土壌で、だいこん（品種：平安時無し）、なす（千両）、トマト（福寿）及び水稻（クサブエ）を栽培し、後作物残留試験が実施された。

全ての後作物の可食部において、放射能は検出されなかった。後作物への移行は無いと判断された。（参照 29）

## 8. 一般薬理試験

ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 30）

表 6 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)	SD ラット	雄 5	5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	直腸体温	SD ラット	雄 5	5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
		日本白色種ウサギ	雄 2	0、1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	自発運動量	SD ラット	雄 5	0、1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数	SD ラット	雄 5	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	呼吸数	日本白色種ウサギ	雄 4	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	血圧	SD ラット	雄 5	0、1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	心拍数	SD ラット	雄 5	0、1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	心拍数	日本白色種ウサギ	雄 4	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	血液ガス	SD ラット	雄 3~4	0、1,000、5,000 (経口)	1,000	5,000	7日後、静脈酸素分圧・溶存酸素運搬能低下 (14日後回復)
自律神経系	瞳孔径	日本白色種ウサギ	雄 3~4	0、1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	腸管輸送	SD ラット	雄 4	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
肝機能	SD ラット	雄 5	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし	
腎機能	SD ラット	雄 5	0、1000、5,000 (経口)	1,000	5,000	尿中ビリルビン、ウロビリノーゲン陽性	
血液凝固時間	SD ラット	雄 4	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし	

### 9. 急性毒性試験

SD ラット、ICR マウスを用いた急性経口、経皮、腹腔内、皮下毒性試験、SD ラットを用いた急性及び吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 7 に示されている。

メフェナセットの代謝物の SD ラット及び ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 8 に示されている。(参照 31~34、35)

表 7 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 15 匹	>5,000	>5,000	2,500 mg/kg 体重以上投与群雌雄で脾の腫大と暗赤色化。14 日後には回復 死亡例なし
経口	ICR マウス 一群雌雄各 15 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 一群雌雄各 15 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	ICR マウス 一群雌雄各 15 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内 <sup>1)</sup>	SD ラット 一群雌雄各 15 匹	>1,000	>1,000	500 mg/kg 体重以上投与群雌雄で脾の腫大と暗赤色化。14 日後には回復 死亡例なし
腹腔内 <sup>1)</sup>	ICR マウス 一群雌雄各 15 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
皮下 <sup>1)</sup>	SD ラット 一群雌雄各 15 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
皮下 <sup>1)</sup>	ICR マウス 一群雌雄各 15 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>2)</sup>	SD ラット 一群雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>94.5	>94.5	

注) 溶媒として<sup>1)</sup>は 0.5%アルキルアリルポリグリコールエーテルを含む 0.5%生理食塩水を、<sup>2)</sup>はエタノールを、それ以外は 1%アルキルアリルポリグリコールエーテル水溶液を用いた。

表 8 急性毒性試験結果概要（代謝物）

検体	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
II	経口	SD ラット 一群雄 5 匹	>2,000	運動の低下 死亡動物あり
	経口	ICR マウス 一群雄 5 匹	>2,000	運動の低下 死亡動物あり
III	経口	SD ラット 一群雄 5 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

注) 溶媒として W233 (アルキルアリルポリグリコールエーテル) 水溶液を用いた。

### 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、眼に対しては軽度な刺激性が認められた。また、無損傷皮膚では刺激性は認められなかったが、損傷皮膚では軽微な刺激性を示した。(参照 36)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。(参照 37)

### 11. 亜急性毒性試験

#### (1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹: 各群 10 匹については 28 日間混餌投与後 28 日間の回復期間を設けた。) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 9 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 9 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.0	92.4	275	979
	雌	28.6	97.1	298	1,040

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雄及び 300 ppm 以上投与群雌で網状赤血球数増加、脾腫大及び暗赤色化等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (27.0 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm 未満であると考えられた。(参照 38)

表 10 28 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加</li> <li>・Ht 減少</li> <li>・MCH 増加</li> <li>・肝比重量<sup>1</sup>増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率の低下</li> <li>・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率の低下</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・RBC 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・MCV 増加</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・脾比重量増加、腫大、暗赤色化</li> <li>・肝腫大</li> <li>・脾臓のうっ血、色素沈着（ヘモジデリン）、髄外造血亢進</li> <li>・骨髄赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・MCH 増加</li> <li>・脾比重量増加</li> <li>・肝腫大</li> <li>・脾臓のうっ血、色素沈着（ヘモジデリン）、髄外造血亢進</li> <li>・骨髄赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>
300 ppm 以上	300 ppm において毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・脾腫大、暗赤色化</li> </ul>

## (2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、800 及び 3,200 ppm：平均検体摂取量は表 11 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.89	11.6	46.4	188
	雌	3.27	13.3	53.7	210

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群雌雄で脾暗赤色化及びうっ血等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.89 mg/kg 体重/日、雌：3.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39）

表 12 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
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加</li> <li>・MCV、MCH 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加</li> <li>・MCV、MCH 及び MCHC 増加</li> <li>・塩基性斑点を有する赤血球</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>

<sup>1</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・塩基性斑点を有する赤血球</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾腫大、被膜（中皮）増生*</li> <li>・腎帯緑色化</li> <li>・肝色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎比重量増加</li> <li>・脾腫大、被膜（中皮）増生*</li> <li>・肝黄褐色化、色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Ht 減少</li> <li>・幼若赤血球</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脾類洞拡張、色素沈着（ヘモジデリン）、髓外造血亢進</li> <li>・腎尿細管上皮色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・幼若赤血球</li> <li>・腎/帯緑色化</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脾類洞拡張、色素沈着（ヘモジデリン）、髓外造血亢進</li> <li>・腎尿細管上皮色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 減少、網状赤血球数及びメトヘモグロビン増加</li> <li>・脾暗赤色化、うっ血</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb、Ht 減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン増加</li> <li>・脾暗赤色化、うっ血</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\*小円形細胞及び細胞浸潤を伴った中皮増生

### (3) 28日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹：各群 10 匹については 28 日間の混餌投与後 28 日間の回復期間を設けた。）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39.4	125	392	1,380
	雌	53.0	169	538	1,660

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

300 ppm 投与群雌で観察された脾暗赤色化は、同群で血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雌雄で髓外造血亢進及び骨髓赤血球産生能亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：39.4 mg/kg 体重/日、雌：53.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40）

表 14 28 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
-----	---	---

10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、RBC 減少及び網状赤血球数増加</li> <li>・脾比重量増加</li> </ul>	
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾暗赤色化、色素沈着(ヘモジデリン)、うっ血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・脾比重量増加、腫大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾腫大</li> <li>・髓外造血亢進</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾暗赤色化、色素沈着(ヘモジデリン)、うっ血</li> <li>・髓外造血亢進</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進</li> </ul>
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、800 及び 3,200 ppm: 平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.25	25.0	98.0	406
	雌	8.13	31.8	124	553

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

200 ppm 投与群雌雄で観察された脾暗赤色化及び同群雌で認められたメトヘモグロビン増加は投与に起因する変化と考えられたが、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったことから、悪影響とは考えられなかった。

本試験において、800 ppm 以上投与群雌雄で脾暗赤色化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 25.0 mg/kg 体重/日、雌: 31.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41)

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、Hb 減少及び MCH、MCHC 増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進</li> <li>・肝黄褐色化、色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、RBC 減少及び網状赤血球数、MCH、MCHC 増加</li> <li>・幼若赤血球</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進</li> <li>・肝黄褐色化、色素沈着</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC 減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン増加</li> <li>・脾色素沈着、うっ血、暗赤色化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾色素沈着、うっ血、暗赤色化</li> <li>・メトヘモグロビン増加</li> </ul>

200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
---------------	--------	--------

(5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、250 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	250 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.00	9.88	97.5
	雌	1.16	10.3	108

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群雌雄で骨髓暗赤色化・暗褐色化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄: 9.88 mg/kg 体重/日、雌: 10.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 42)

表 18 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球数、ハインツ小体、PLT 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・肝、脾絶対及び比重量増加</li> <li>・骨髓暗赤色化・暗褐色化、赤色髄、鉄沈着</li> <li>・肝色素沈着(ヘモジデリン)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 減少、Ht 減少</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・ハインツ小体増加</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加、色素沈着(ヘモジデリン)</li> <li>・骨髓暗赤色化・暗褐色化、赤色髄、鉄沈着</li> <li>・腎色素沈着(ヘモジデリン)</li> <li>・肝色素沈着(ヘモジデリン)</li> </ul>
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 6 匹) を用いた経皮 (原体: 0、50 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験 (6 時間暴露/日、5 日/週、3 週間) が実施された。

検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、最高用量の 250 mg/kg 体重/日投与群でも投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 44)

### (7) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体:0、100、550 及び 3,000 ppm:平均検体摂取量は表 19 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	550 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.70	67.2	210
	雌	9.62	53.8	276

本試験において、3,000 ppm 投与群雌雄で脾絶対及び比重量増加、550 ppm 以上投与群雌雄で脾腫大及び変色が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄:6.70 mg/kg 体重/日、雌:9.62 mg/kg 体重/日)であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 44)

## 1.2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 6 カ月間慢性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、50、200、800 及び 3,200 ppm:平均検体摂取量は表 20 参照)投与による 6 カ月間慢性毒性試験が実施された。

表 20 6 カ月間慢性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.44	9.85	40.1	162
	雌	2.95	12.0	46.6	192

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群雌雄で脾腫大及び暗赤色化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm(雄:2.44 mg/kg 体重/日、雌:2.95 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 45)

表 21 6 カ月間慢性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加	・体重増加抑制

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 減少</li> <li>・ 塩基性斑点を有する赤血球、幼若赤血球、奇形赤血球</li> <li>・ 脾色素沈着（ヘモジデリン）、髄外造血亢進、被膜（中皮）肥厚</li> <li>・ 腎帯緑色化</li> <li>・ 肝腫大、色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 尿ウロビリノーゲン陽性例の増加</li> <li>・ 塩基性斑点を有する赤血球、幼若赤血球、奇形赤血球</li> <li>・ 髄外造血亢進、被膜（中皮）肥厚</li> <li>・ 腎帯緑色化、腎比重量増加</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン、MCV 増加</li> <li>・ 肝絶対重量、脾比重量増加、脾臓のうっ血を伴った類洞拡張</li> <li>・ 骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、Ht、PLT 減少及び網状赤血球数、MCH、MCV 増加</li> <li>・ 肝比重量、脾絶対及び比重量増加、脾臓のうっ血を伴った類洞拡張、色素沈着（ヘモジデリン）</li> <li>・ 骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、RBC 減少</li> <li>・ 脾絶対重量増加</li> <li>・ 脾腫大、暗赤色化</li> <li>・ 腎色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ メトヘモグロビン増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 脾腫大、暗赤色化</li> <li>・ 腎色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 6 カ月間慢性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、800 及び 3,200 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 6 カ月間慢性毒性試験が実施された。

表 22 6 カ月間慢性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.52	23.2	83.3	353
	雌	6.87	27.6	115	468

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、800 ppm 以上投与群雄及び 200 ppm 以上投与群雌で脾暗赤色化及び色素沈着等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (23.2 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (6.87 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 46)

表 23 6 カ月慢性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン、MCH、MCHC、MCV 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網状赤血球数及び MCH 増加</li> <li>・ 幼若赤血球</li> <li>・ 奇形赤血球</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・幼若赤血球</li> <li>・奇形赤血球</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾腫大</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・塩基性斑点を有する赤血球</li> <li>・脾暗赤色化、色素沈着</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進</li> <li>・肝色素沈着</li> <li>・腎色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・メトヘモグロビン増加</li> <li>・MCHC 増加</li> <li>・塩基性斑点を有する赤血球</li> <li>・脾うっ血、髓外造血亢進</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進</li> <li>・肝色素沈着</li> <li>・腎色素沈着</li> </ul>
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾暗赤色化、色素沈着</li> </ul>
50 ppm		毒性所見なし

### (3) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、400 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	400 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.31	11.0	31.0
	雌	1.23	11.3	27.9

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

1,000 ppm 投与群雌雄で、肝臓中の *N*-及び *O*-デメチラーゼ及び CYP の増加、同群雌で肝絶対及び比重量の増加傾向が観察されたが、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において関連する変化が認められないことから、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群雄で体重増加抑制、雌で RBC 及び Hb 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄: 11.0 mg/kg 体重/日、雌: 11.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47)

表 25 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制	・RBC 及び Hb 減少
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (1 群雌雄各 80 匹、中間と殺群 [各群雌雄 8 匹]: 投与 26、52、78 週) を用いた混餌 (原体: 0、10、100 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 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。

表 26 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.364	3.65	36.9
	雌	0.447	4.53	45.0

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

100 ppm 投与群雄でメトヘモグロビン増加が 78 週時に観察された。これは、投与に起因する変化と考えられたが、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査においてメトヘモグロビン増加に関連する変化が認められなかったことから、悪影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群雌雄で脾絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 3.65 mg/kg 体重/日、雌: 4.53 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 48)

表 27 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Ht、Hb 減少及び MCV、メトヘモグロビン増加</li> <li>・ 脾黒色化・暗調化、</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾褐色色素沈着 (ヘモジデリン)、うっ血、髄外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Ht、Hb 減少及び MCV、MCH、メトヘモグロビン増加</li> <li>・ 脾黒色化・暗調化、</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾褐色色素沈着 (ヘモジデリン)、うっ血、髄外造血亢進</li> <li>・ 腎尿細管萎縮</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹、中間と殺群 [各群雌雄 10 例]: 投与 52 週) を用いた混餌 (原体: 0、30、300、3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 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。

表 28 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.11	29.7	289
	雌	2.77	28.3	275



各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群雄で腎絶対及び比重量増加等、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 29.7 mg/kg 体重/日、雌: 28.3 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 49)

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・腎絶対及び比重量増加、メサンギウム肥厚、嚢胞形成	・体重増加抑制
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### 13. 生殖発生毒性試験

#### (1) 2世代繁殖試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 30 匹)を用いた混餌(原体: 0、10、100 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 30 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 2世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	
平均検体 摂取量 (mg/kg 体 重/日)	P	雄	0.7	7.4	75.0
		雌	1.0	9.8	99.5
	F <sub>1</sub>	雄	0.7	7.0	72.6
		雌	1.0	9.4	97.4
	F <sub>2</sub> *	雄	0.8	8.1	81.3
		雌	0.8	8.1	83.5

\*離乳後 13 週間投与

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

親動物では、1,000 ppm 投与群において、P 雄を除いて各世代の雌雄で体重増加抑制が認められ、P、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> の雌雄で脾絶対及び比重量の増加が認められた。100 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雌雄で脾褐色色素沈着の頻度増加が観察された。

児動物では、1,000 ppm 投与群で F<sub>1</sub> 雄の出生時体重の低値、F<sub>2</sub> 雌雄の授乳前体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は親動物に対して 10 ppm (P 雄: 0.7 mg/kg 体重

/日、P 雌：1.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：0.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：1.0 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄：0.8 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌：0.8 mg/kg 体重/日）、児動物に対して 100 ppm（P 雄：7.4 mg/kg 体重/日、P 雌：9.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：7.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：9.4 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 50）

表 31 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		親：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	・脾絶対及び 比重量増加	・体重増加抑制 ・脾絶対及び 比重量増加	・体重増加抑制 ・脾絶対及び 比重量増加	・体重増加抑制 ・脾絶対及び 比重量増加	・体重増加抑制 ・脾絶対及び 比重量増加	・体重増加抑制 ・脾絶対及び 比重量増加
	100 ppm 以上	100 ppm 以下 毒性所見なし	100 ppm 以下 毒性所見なし	・脾褐色色素 沈着の頻度 増加	・脾褐色色素 沈着の頻度 増加	100 ppm 以下 毒性所見なし	100 ppm 以下 毒性所見なし
	10 ppm			毒性所見なし	毒性所見なし		
児動物	1,000 ppm	・出生時体重 の低値	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	・体重増加抑制		
	100 ppm 以下	毒性所見なし	し	毒性所見なし	毒性所見なし		

### (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 20 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：0.5%CMC）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、投与期間中摂餌量低下及び体重増加抑制傾向がみられ、200 mg/kg 体重/日以上投与群で脾絶対及び比重量増加が観察された。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で胎児死亡率の上昇及び低体重が認められ、200 mg/kg 体重/日以上投与群において仙尾椎骨化数の低下、内臓変異の尿管拡張の頻度増加がみられた。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも 40 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 51）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15~16 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、50、200 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に、投与に関連した影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも 800 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 52)

#### 14. 遺伝毒性試験

メフェナセットの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験、マウスを用いた優性致死試験及び小核試験が実施された。結果は表 32 に示されているとおり、全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられた。

また、メフェナセットの代謝物 II 及び III について、細菌を用いた DNA 修復試験と復帰突然変異試験が実施された。結果は表 33 に示されている。いずれの試験においても結果は陰性であった。(参照 53~58)

表 32 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)	20~5,000 µg/disk	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	10~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来線維芽細胞株 (CHL)	$3.3 \times 10^{-6}$ ~ $3.3 \times 10^{-4}$ M (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	優性致死試験	NMRI マウス (一群雄 50 匹、雌 600 匹)	0, 10,000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (一群雌雄各 5 匹)	0, 10,000 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、-S9: 代謝活性化系非存在下

表 33 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
II	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	200 µg/disk	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	5~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
III	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	200 µg/disk	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	5~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性

#### 15. その他の毒性試験

##### (1) 単回経口投与後のラットにおける血液学的所見

SD ラット(一群雌 6~8 匹)に単回強制経口(原体:0、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重)投与し、血液学的所見を確認する試験が実施された。観察期間は 14 日間とし、検査は投与 1 日後、3 日後、7 日後、14 日後に実施された。

一般症状に影響は認められなかった。

血液学的検査において、5,000 mg/kg 体重投与群では RBC、Ht、Hb に統計学的に有意な減少が投与 3 日後と 7 日後に認められた。網状赤血球の有意な増加は、投与 7 日後にみられた。WBC や PLT には有意な変動はいずれの測定日においても認められなかった。赤血球形態検査では、投与 3 日後に軽度の大小不同と奇形赤血球が 4 例中 1 例に、7 日後には軽度の大小不同、奇形赤血球、正赤芽球が全例にみられた。また、赤血球浸透圧試験から、投与 3 日後と 7 日後に赤血球の脆弱性の亢進が認められた。

1,000 mg/kg 体重投与群では血液学的検査において、いずれの項目にも有意な変動は認められなかった。

尿検査では、5,000 mg/kg 体重投与群でビリルビン陽性が投与 3 日後に 1 例、7 日後に 2 例に認められた。ウロビリノーゲン陽性反応は各検査時とも数例に認められた。その他の項目及び 1,000 mg/kg 体重投与群では対照群に比べて有意な差は認められなかった。

肉眼的病理検査では、脾臓の黒赤色化が 5,000 mg/kg 体重投与群では各検査時に数匹に認められた。加えて脾腫が投与 3 日後、7 日後に全例で認められた。1,000 mg/kg 体重投与群では投与後 7 日に脾臓の黒赤色化が認められたが、14 日には回復性がみられた。

脾臓の臓器重量は 5,000 mg/kg 体重投与群で統計学的に有意な増加がみられた。肝重量には変化が認められなかった。

肝臓、腎臓、脾臓および骨髄に対して行われた病理組織学的検査の結果、1,000 mg/kg 体重投与群では変化は認められなかったが、5,000 mg/kg 体重投与群の脾臓では 3 日後及び 7 日後にうっ血を認め、7 日後の脾臓や骨髄には造血機能亢進を示す所見が認められた。

以上のように、メフェナセットは 5,000 mg/kg 体重投与群の用量でラットに強制経口投与を行うことにより、数日後に溶血性貧血を示唆する血液学的所見が認められた。これらの変化は投与 14 日後にはほぼ回復した。(参照 59)

## (2) メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビン形成作用

SD ラット、ICR マウス及び日本白色種ウサギ(ラット及びマウス一群雄各 4 匹、ウサギ一群雄 3 匹)を用いた単回強制経口(原体:ラット:0、50、150、500 及び 5,000 mg/kg 体重、マウス:0、150、500 及び 5,000 mg/kg 体重、ウサギ:0、500 及び 5,000 mg/kg 体重)投与試験が実施された。

メトヘモグロビン形成はラットで 150 mg/kg 体重以上投与群、マウスで 500 mg/kg 体重以上投与群で明らかであった。ウサギでは最高用量群においてもメトヘモグロビンの有意な増加は見られなかった。

スルフヘモグロビン形成はマウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で認められたが、ラット、ウサギでは殆どその形成は見られなかった。

ハイツ小体はラット、マウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で見られたが、ウサギでは観察されなかった。

以上のことから、メフェナセットは、他のアニリン系化合物と同様、メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビン形成作用を有することがラット、マウスで観察された。(参照 60)

### (3) メフェナセットとその類似市販農薬等のメトヘモグロビン形成能の比較検討

SD ラット (一群雄 5 匹) に、メフェナセット、プロパニル、ナプロアニリド、ブタクロール、アセトアニリド及びアニリンをそれぞれ 3.0 mM/kg の投与量で強制経口投与し、メフェナセットとその類似市販農薬等のメトヘモグロビン形成能の比較検討試験が実施された。投与 30 分、1、2、4、8 及び 24 時間後にメトヘモグロビン濃度を測定した。

メトヘモグロビン形成能はアニリン>アセトアニリド>プロパニル>ナプロアニリド>メフェナセットの順であった。なお、ブタクロールにはメトヘモグロビン形成能は認められなかった。(参照 61)

### (4) 肝ミクロソーム酵素誘導試験

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経口 (原体 : 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重) 投与による肝ミクロソーム酵素誘導試験 (投与期間 14 日間 [1 日 1 回投与]、回復期間 4 週間) が実施された。

250 mg/kg 体重投与群まで一般症状、体重に影響は認められなかった。肝臓中の *N*-デメチラーゼ、*O*-デメチラーゼ活性及び CYP 量の測定結果から、メフェナセットはラット肝のミクロソーム酵素系を誘導する作用はないことが示唆された。(参照 62)

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メフェナセット」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに投与されたメフェナセットは投与1時間後に $C_{max}$ に達した後、二相性の減衰を示し、48時間以内に98%TAR以上が排出された（尿中排泄率：80%TAR以上）。赤血球における $\beta$ 相の $T_{1/2}$ は、血漿の59.9時間よりはるかに長く、503時間であり、メフェナセット投与による溶血性貧血、メトヘモグロビン血症等の血液毒性や、脾臓に対する毒性発現に関連していることが示唆された。これらの血液毒性は、主要代謝物XXIVや、その中間代謝物であるXVI等のアニリン誘導体に起因するものと推察される。

メフェナセットの水稻における残留性は低く、玄米及び可食部への移行性は低いと考えられた。また、水稻体内における代謝試験から、食品中の暴露評価対象物質をメフェナセットのみと設定した。

各種毒性試験結果から、メフェナセット投与による影響は、主に血液及び脾臓に認められた。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。

各試験における無毒性量等は表 34 に示されている。

ラットを用いた 28 日間亜急性毒性試験において、雌の無毒性量が設定出来なかったが、より長期でかつより低用量の濃度を設定した 6 カ月間慢性毒性試験等において無毒性量が得られていることから、ラットの雌についての無毒性量は得られていると考えられた。

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 世代繁殖試験の 0.7 mg/kg 体重/日であったことから、これを安全係数 100 で除した 0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

表 34 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	28 日間亜急性 毒性試験	雄：27.0 雌：—	雄：92.4 雌：28.6	雌雄：網状赤血球数増加、脾腫大 及び暗赤色化等
	90 日間亜急性 毒性試験	雄：2.89 雌：3.27	雄：11.6 雌：13.3	雌雄：脾暗赤色化及びうっ血等
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：6.70 雌：9.62	雄：67.2 雌：53.8	雌雄：脾腫大及び変色等  (神経毒性は認められない)
	6 カ月間慢性 毒性試験	雄：2.44 雌：2.95	雄：9.85 雌：12.0	雌雄：脾腫大及び暗赤色化等

	2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	雄：3.65 雌：4.53	雄：36.9 雌：45.0	雌雄：脾絶対及び比重量増加等  (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	親動物 P雄：0.7 P雌：1.0 F <sub>1</sub> 雄：0.7 F <sub>1</sub> 雌：1.0 F <sub>2</sub> 雄：0.8 F <sub>2</sub> 雌：0.8 児動物 P雄：7.4 P雌：9.8 F <sub>1</sub> 雄：7.0 F <sub>1</sub> 雌：9.4	親動物 P雄：7.4 P雌：9.8 F <sub>1</sub> 雄：7.0 F <sub>1</sub> 雌：9.4 F <sub>2</sub> 雄：8.1 F <sub>2</sub> 雌：8.1 児動物 P雄：75.0 P雌：99.5 F <sub>1</sub> 雄：82.6 F <sub>1</sub> 雌：97.4	親動物 雌雄：脾褐色色素沈着頻度増加 児動物 雌雄：体重増加抑制等  (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	母動物：40 胎児：40	母動物：200 胎児：200	母動物：脾絶対及び比重量増加 胎児：仙尾椎骨化数低下等  (催奇形性は認められない)
マウス	28日間亜急性 毒性試験	雄：39.4 雌：53.0	雄：125 雌：169	雌雄：髓外造血亢進及び骨髓赤血球産生能亢進等
	90日間亜急性 毒性試験	雄：25.0 雌：31.8	雄：98.0 雌：124	雌雄：脾暗赤色化等
	6カ月間慢性 毒性試験	雄：23.2 雌：6.87	雄：83.3 雌：27.6	雌雄：脾暗赤色化、色素沈着等
	2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	雄：29.7 雌：28.3	雄：289 雌：275	雄：腎絶対及び比重量増加等 雌：体重増加抑制  (発がん性は認められない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	雄：9.88 雌：10.3	雄：97.5 雌：108	雌雄：骨髓暗赤色化・暗褐色化等
	1年間慢性 毒性試験	雄：11.0 雌：11.3	雄：31.0 雌：27.9	雄：体重増加抑制 雌：RBC及びHb減少
ウサギ	発生毒性試験	母動物：800 胎児：800	母動物：— 胎児：—	毒性所見なし  (催奇形性は認められない)

1) 備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

—：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

ADI	0.007 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100



<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
II	BTA	2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)酢酸
III	HBT	2(3 <i>H</i> )-ベンゾチアゾロン
IV	BTA-OH	2-(6-ヒドロキシ-2-ベンゾチアゾリルオキシ)酢酸
V	HBT-OH	6-ヒドロキシ-2(3 <i>H</i> )-ベンゾチアゾロン
VI	DM-MC	2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)-アセトアニリド
VII	DP-MC	2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)- <i>N</i> -メチル-アセトアミド
VIII	BTA-Me	メチル 2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)
IX	ATP	2-アミノチオフェノール
X	HBT-GI	3-( <i>D</i> -グルコピラノシル)-2-ベンゾチアゾロン
XI	BT-OH	2-(6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリルオキシ)- <i>N</i> -メチルアセトアニリド
XIV	HMA	2-ヒドロキシ- <i>N</i> -メチルアセトアニリド
XIV-ald		XIV のアルデヒド体
XIV-acid		XIV のカルボン酸体
XVI	MA	<i>N</i> -メチルアニリン
XXIV	PAP-Ac	( <i>N</i> -アセチル)-4-アミノフェノール
XXVIII	PAP	<i>p</i> -アミノフェノール

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
BCF	生物濃縮係数
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<参照>

- 1 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsho-20.pdf>)
- 2 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会資料  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>)
- 3 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
- 4 第1回食品安全委員会農薬専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
- 5 第6回食品安全委員会農薬専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
- 6 第22回食品安全委員会農薬専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
- 7 農薬抄録メフェナセット(除草剤) : バイエルクロップサイエンス株式会社、2007年
- 8 FOE 1976(メフェナセット)のラットにおける薬物動力学的研究 : バイエル社、1983年、未公表
- 9 [アニリン-UL-<sup>14</sup>C]メフェナセットのラットの経口投与における代謝 : バイエル社、1984年、未公表
- 10 [ベンゾ-UL-<sup>14</sup>C-チアゾリル] FOE 1976(メフェナセット)のラットにおける代謝 : バイエル社、1982年、未公表
- 11 FOE 1976(メフェナセット)のラットを用いた慢性毒性試験における血液及び臓器中の残留と蓄積 : 日本特殊農薬製造株式会社、1983年、未公表
- 12 メフェナセット(FOE 1976)の *in vitro* における代謝 : 日本特殊農薬製造株式会社、1984年、未公表
- 13 <sup>14</sup>C-メフェナセット(FOE 1976)の水稲における動態(1報)ベンゾチアゾリル環<sup>14</sup>C標識体の田面水、土壌及び水稲における消長 : 日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1983年、未公表
- 14 <sup>14</sup>C-メフェナセット(FOE 1976)の水稲における動態(2報)ベンゾチアゾリル環<sup>14</sup>C標識体の水稲における吸収移行及び代謝 : 日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984年、未公表
- 15 <sup>14</sup>C-メフェナセット(FOE 1976)の水稲における動態(4報)ベンゾチアゾリル環<sup>14</sup>C標識体の穀粒における残留 : 日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984年、未公表
- 16 <sup>14</sup>C-メフェナセット(FOE 1976)の水稲における動態(5報)アニリン環<sup>14</sup>C標識体の水稲における代謝と残留 : 日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984年、

未公表

- 17  $^{14}\text{C}$ -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態 (7 報) 稲における水耕液での吸収移行及び代謝 : 日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984 年、未公表
- 18  $^{14}\text{C}$ -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態 (8 報) アニリン環  $^{14}\text{C}$  標識体の稲における主代謝物 M-2 の同定 : 日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1985 年、未公表
- 19  $^{14}\text{C}$ -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態 (3 報) ベンゾチアゾリル環  $^{14}\text{C}$  標識体の田面水と土壌における代謝分解 : 日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984 年、未公表
- 20  $^{14}\text{C}$ -メフェナセット (FOE 1976) の水稻における動態 (6 報) アニリン環  $^{14}\text{C}$  標識体の田面水と土壌における代謝分解 : 日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984 年、未公表
- 21 FOE 1976 (メフェナセット) の土壌中における挙動 : Landwirtschaftlichen Untersuchungs und Forschungsanstalt、1984 年、未公表
- 22 FOE 1976 (メフェナセット) の土壌中における吸着及び脱着 : 日本特殊農薬製造株式会社、1981 年、未公表
- 23 FOE 1976 (メフェナセット) の土壌カラムにおける移動性について : 日本特殊農薬製造株式会社、1980 年、未公表
- 24 FOE 1976 (メフェナセット) の加水分解について : 日本特殊農薬製造株式会社、1980 年、未公表
- 25 メフェナセットの加水分解について : バイエル社、1983 年、未公表
- 26 メフェナセットの水溶液中における光分解 : 日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984 年、未公表
- 27 メフェナセットの土壌残留試験成績 : 日本特殊農薬製造株式会社、1983 年、未公表
- 28 メフェナセットの作物残留試験成績 : (財) 日本食品分析センター、日本特殊農薬製造株式会社、1982 年、未公表
- 29 次作物におけるベンゾチアゾリル環  $^{14}\text{C}$  標識メフェナセットの吸収移行及び残留 : 日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984 年、未公表
- 30 FOE1976 の一般薬理試験 : 日本特殊農薬製造株式会社、1983 年、未公表
- 31 FOE1976 のラットに対する急性毒性試験 : 昭和大学歯学部、日本特殊農薬製造株式会社、1980 年、未公表
- 32 FOE1976 のマウスに対する急性毒性試験 : 昭和大学歯学部、日本特殊農薬製造株式会社、1980 年、未公表
- 33 FOE1976 のラットを用いた急性吸入試験 : 日本特殊農薬製造株式会社、1981 年、未公表
- 34 FOE1976 のラットを用いた 5 日間連続吸入毒性試験 : 日本特殊農薬製造株式会社、1981 年、未公表
- 35 FOE1976 の代謝産物のラットおよびマウスを用いた急性経口毒性試験 : 日本特殊農

- 薬製造株式会社、1983年、未公表
- 36 FOE1976 のウサギに対する皮膚および眼一次刺激性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1982、未公表
- 37 FOE1976 のモルモットを用いた皮膚感作性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1982、未公表
- 38 FOE1976 ラットを用いた4週間亜急性毒性試験および4週間回復試験：聖マリアンナ医大第二病理学教室、日本特殊農薬製造株式会社、1981年、未公表
- 39 FOE1976 ラットを用いた3ヶ月亜急性毒性試験：聖マリアンナ医大第二病理学教室、日本特殊農薬製造株式会社、1981年、未公表
- 40 FOE1976 マウスを用いた4週間亜急性毒性試験および4週間回復試験：聖マリアンナ医大第二病理学教室、日本特殊農薬製造株式会社、1981年、未公表
- 41 FOE1976 マウスを用いた3ヶ月亜急性毒性試験：聖マリアンナ医大第二病理学教室、日本特殊農薬製造株式会社、1981年、未公表
- 42 FOE1976 のイヌの経口暴露による亜急性毒性試験(13週間混餌試験)：バイエル社(ドイツ)、1984年、未公表
- 43 ウサギでの亜急性経皮毒性試験、バイエル社(ドイツ)、1982年、未公表
- 44 メフェナセツト(FOE1976) ラットを用いた反復経口投与神経毒性(13週間混餌投与)(GLP対応)、バイエルヘルスケア社(ドイツ)、2005年、未公表
- 45 FOE1976 ラットを用いた6ヶ月亜慢性毒性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1983年、未公表
- 46 FOE1976 マウスを用いた6ヶ月亜慢性毒性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1983年、未公表
- 47 工業用原体 FOE1976：ビーグル犬における慢性毒性試験：バイエル社、1998年、未公表
- 48 FOE1976 のラットにおける24ヶ月慢性毒性・発がん試験：残留農薬研究所、1985年、未公表
- 49 FOE1976 のマウスにおける24ヶ月慢性毒性・発がん試験：残留農薬研究所、1985年、未公表
- 50 FOE1976 のラットを用いた次世代(2世代)繁殖試験：動物繁殖研究所、残留農薬研究所、1984年、未公表
- 51 FOE1976 のラットを用いた催奇形性試験：動物繁殖研究所、残留農薬研究所、1984年、未公表
- 52 FOE1976 のウサギを用いた催奇形性試験：動物繁殖研究所、残留農薬研究所、1984年、未公表
- 53 FOE1976 の細菌を用いた変異原性試験：残留農薬研究所、1991年、未公表
- 54 FOE1976 微生物における突然変異誘発性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1981年、未公表
- 55 FOE1976 チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験：残留農

- 薬研究所、1986年、未公表
- 56 FOE1976 突然変異誘発作用の評価のための雄マウスにおける優勢致死試験：バイエル社、1984年、未公表
- 57 FOE1976 突然変異誘発作用の評価のためのマウスを用いた小核試験：バイエル社、1983年、未公表
- 58 FOE1976 代謝産物の微生物における変異原性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1985年、未公表
- 59 FOE1976 経口投与後のラット血液学所見：日本特殊農薬製造株式会社、1982年、未公表
- 60 FOE1976 のメトヘモグロビンおよびスルフヘモグロビン形成作用：日本特殊農薬製造株式会社、1982年、未公表
- 61 FOE1976 とその類似市販農薬のメトヘモグロビン形成能の比較検討
- 62 FOE1976 の肝ミクロソーム酵素誘導試験：バイエル社、1984年、未公表
- 63 食品健康影響評価について  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-mefenacet\\_190925.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-mefenacet_190925.pdf))
- 64 第 208 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai208/index.html>)
- 65 第 16 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai16/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai16/index.html))
- 66 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 67 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 68 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年
- 69 第 33 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\\_dai33/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai33/index.html))