

農薬第四専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

内閣総理大臣から食品安全委員会に求められたベンジルアデニンに係る食品健康影響評価（令和6年10月2日付け消食基第247号）については、令和7年2月14日に開催された第40回農薬第四専門調査会及び令和7年3月12日に開催された第41回農薬第四専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

2. ベンジルアデニンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

令和7年4月15日（火）開催の食品安全委員会（第980回会合）の翌日の令和7年4月16日（水）から令和7年5月15日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、農薬第四専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

ベンジルアデニン (第2版)

令和7年（2025年）4月
食品安全委員会農薬第四専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 物理的・化学的性状	8
8. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 土壌中動態試験	10
(1) 好氣的土壌中動態試験	10
(2) 土壌吸脱着試験	10
2. 水中動態試験	11
(1) 加水分解試験①	11
(2) 加水分解試験②	11
(3) 水中光分解試験①	11
(4) 水中光分解試験②	12
3. 土壌残留試験	12
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験	13
(1) 植物代謝試験	13
(2) 作物残留試験	16
5. 動物体内動態試験	17
(1) ラット①	17
(2) ラット②	21
(3) ラット③	25
(4) イヌ	27
6. 急性毒性試験	31
(1) 急性毒性試験（経口投与）	31

(2) 一般薬理試験	31
7. 亜急性毒性試験	33
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	33
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	34
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	35
(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③	36
(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①	36
(6) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②	37
(7) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①	38
(8) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②	39
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	40
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	41
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	42
9. 神経毒性試験	43
(1) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	43
10. 生殖発生毒性試験	43
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	43
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	45
(3) 発生毒性試験(ラット)	46
(4) 発生毒性試験(ウサギ)①	46
(5) 発生毒性試験(ウサギ)②	47
11. 遺伝毒性試験	47
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	49
(1) 急性毒性試験(経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露)	49
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	50
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	50
13. その他の試験	51
(1) 哺乳類培養細胞を用いた光毒性試験	51
III. 食品健康影響評価	52
・別紙1：代謝物/分解物略称	60
・別紙2：検査値等略称	62
・別紙3-1：作物残留試験成績①	64
・別紙3-2：作物残留試験成績②	66
・参照	68

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

－ポジティブリスト制度関連－

- 1980年 12月 6日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2010年 3月 19日 厚生労働大臣から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0319第4号）
- 2010年 3月 23日 関係書類の接受（参照2、3）
- 2010年 3月 25日 第325回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 8月 9日 第29回農薬専門調査会評価第一部会
- 2014年 2月 14日 第102回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 2月 24日 第504回食品安全委員会（報告）
- 2014年 2月 25日 から3月26日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 3月 28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
- 2014年 4月 8日 第510回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照5）
- 2015年 9月 18日 残留農薬基準告示（参照6）

－第2版関係－

- 2024年 7月 1日 農林水産省から消費者庁へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：りんご）
- 2024年 10月 2日 内閣総理大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（消食基第247号）、関係書類の接受（参照7～31）
- 2024年 10月 8日 第956回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2024年 11月 29日 追加資料受理（参照32～60）
- 2025年 2月 13日 追加資料受理（参照68）
- 2025年 2月 14日 第40回農薬第四専門調査会
- 2025年 2月 28日 追加資料受理（参照69）
- 2025年 3月 12日 第41回農薬第四専門調査会
- 2025年 4月 15日 第980回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）

畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

石井克枝
上安平冽子
村田容常

(2024年7月1日から)

山本茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
祖父江友孝 (委員長代理 第二順位)
頭金正博 (委員長代理 第三順位)
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)

佐々木有
代田真理子

平塚 明
福井義浩

相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
栞形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

栞形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*);

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

座長**)

山手丈至 (座長代理**) 玉井郁巳
井上 薫**

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長) 小澤正吾
納屋聖人 (座長代理) 三枝順三
赤池昭紀 代田眞理子
浅野 哲 永田 清
上路雅子 長野嘉介

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋
吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 清家伸康
赤池昭紀 (座長代理) 林 真
相磯成敏 平塚 明
浅野 哲 福井義浩
篠原厚子

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) * 腰岡政二
松本清司 (座長代理) 佐藤 洋
小澤正吾 杉原数美
川口博明 根岸友恵
栞形麻樹子

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長) 高木篤也
納屋聖人 (座長代理) 田村廣人
太田敏博 中島美紀
小野 敦 永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長) 佐々木有
長野嘉介 (座長代理) 代田眞理子
井上 薫** 玉井郁巳
加藤美紀 中塚敏夫

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

＜食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿＞

(2024年4月1日から)

佐藤 洋 (座長) 高木篤也
石井雄二 (座長代理) 永田 清
楠原洋之 藤井咲子
駒田致和 藤島沙織

本多一郎
安井 学

<第 29 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真 平塚 明

<第 102 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 西川秋佳 林 真

<第 40 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

小野 敦（岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授）
小林健一（独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所有害性試験研究領域試験グループ統括研究員）
杉原数美（広島国際大学薬学部客員教授）
中山真義（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構野菜花き研究部門研究推進部研究推進室主任研究員）

<第 41 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

小野 敦（岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授）
小林健一（独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所有害性試験研究領域試験グループ統括研究員）
杉原数美（広島国際大学薬学部客員教授）
中山真義（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構野菜花き研究部門研究推進部研究推進室主任研究員）

要 約

植物成長調整剤「ベンジルアデニン」(CAS No. 1214-39-7) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、消費者庁から、植物代謝試験(りんご)、作物残留試験(りんご)、亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)、2 世代繁殖試験(ラット)、発生毒性試験(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(ぶどう及びりんご)、作物残留、動物体内動態(ラット及びイヌ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、亜急性神経毒性(ラット)、2 世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、ベンジルアデニン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加等)及び腎臓(尿細管上皮変性等：ラット及びイヌ)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、胎児に水頭が認められた。ウサギにおいて、催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をベンジルアデニン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の無毒性量 6.25 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 0.062 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、ベンジルアデニンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験③の 35 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 0.35 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：ベンジルアデニン

英名：benzyladenine

和名：ベンジルアミノプリン

英名：benzylaminopurine

3. 化学名

IUPAC

和名：N-ベンジルアデニン 又は N-ベンジル-7H-プリン-6-アミン

英名：N-benzyladenine or N-benzyl-7H-purin-6-amine

CAS (No.1214-39-7)

和名：N-(フェニルメチル)-1H-プリン-6-アミン

英名：N-(phenylmethyl)-1H-purin-6-amine

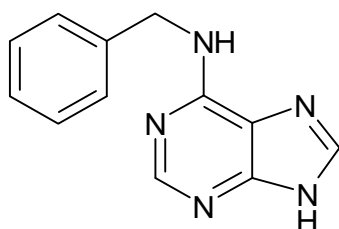
4. 分子式

$C_{12}H_{11}N_5$

5. 分子量

225.25

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点 : 233°C (参照 8)
232°C (参照 33)

沸点 : 測定不能 (約 246°Cで分解のため) (参照 8)

	306°C (1,330 Pa)、400°C付近で熱分解 (大気圧下) (参照 33)
密度	: 0.42 g/mL (25°C) (参照 8) 1.37 g/cm ³ (20°C) (参照 33)
蒸気圧	: 6×10^{-7} Pa (25°C) (参照 8) 3.53×10 ⁻⁹ Pa 以下 (20°C) (参照 33)
外観(色調及び形状)、臭気	: 白色粉末、無臭 (参照 8) 白色固体 (結晶)、無臭 (参照 33)
水溶解度	: 76±2 mg/L (20°C) (参照 8) 62.2 mg/L (20°C) (参照 33)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 2.16±0.03 (22±1°C) (参照 8) log P _{ow} = 2.19 (pH 7、20°C) (参照 33)
解離定数	: pKa = 4.10、10.0 (20°C) pKa = 4.07、10.1 (30°C) (参照 8) pKa = 3.80 及び 9.95 (22±2°C) (参照 33)

8. 開発の経緯

ベンジルアデニンは、サイトカイニン類の植物成長調整剤であり、細胞膜の受容体に感知されることで転写が活性化され、タンパク質合成促進効果や成長促進効果が引き起こされると考えられている。

国内では 1980 年に初回農薬登録された。海外では米国、カナダ、豪州等で登録されている。

第 2 版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請 (新規：りんご) の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験 [II. 1、2、4 及び 5] に用いた放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からベンジルアデニンの濃度（mg/kg 又は µg/g）に換算した値として示した。

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。

略称	標識位置
[pur- ¹⁴ C]ベンジルアデニン	ベンジルアデニンのプリン環の 8 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[met- ¹⁴ C]ベンジルアデニン	ベンジルアデニンのメチレン基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[phe-1- ¹⁴ C]ベンジルアデニン	ベンジルアデニンのフェニル基の 1 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[phe- ¹⁴ C]ベンジルアデニン	ベンジルアデニンのフェニル基の炭素を均一に ¹⁴ C で標識したもの
[混合物- ¹⁴ C]ベンジルアデニン	[phe- ¹⁴ C]ベンジルアデニン及び[pur- ¹⁴ C]ベンジルアデニンの混合物（混合比 1 : 1）
[G- ³ H]ゼアチン	ゼアチンの全ての位置の水素を全般的に ³ H で標識したもの（分布は均一ではなく分布比も明確でない）
[G- ³ H]ベンジルアデニン	ベンジルアデニンの全ての位置の水素を全般的に ³ H で標識したもの（分布は均一ではなく分布比も明確でない）

1. 土壌中動態試験

(1) 好氣的土壌中動態試験

[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果は表 1 に示されている。（参照 2）

表 1 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
10 mg/kg 乾土、22±2°C、暗所、最長 128 日間インキュベート	シルト質壤土(英国)	¹⁴ CO ₂	11 日
	砂壤土(英国)	¹⁴ CO ₂	7 日

(2) 土壌吸脱着試験

ベンジルアデニンを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。試験の概要及び結果は表 2 に示されている。（参照 2）

表 2 土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	K_{ads}	$K_{ads_{oc}}$	K_{des}
軽埴土(高知、和歌山)、 壤土(北海道)、砂土(宮崎)	13.8～38.8	791～1,790	29.3～60.7

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

$K_{ads_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K_{des} : Freundlich の脱着係数

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験①

ベンジルアデニンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 3 に示されている。(参照 8、9)

表 3 加水分解試験①の概要及び結果

試験条件	緩衝液	推定半減期
5 mg/L、50℃、暗所、 最長 5 日間インキュベート	pH 4(滅菌酢酸緩衝液)	>1 年(25℃)
	pH 7(滅菌リン酸緩衝液)	>1 年(25℃)
	pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液)	>1 年(25℃)

注) 分解物の分析は実施されなかった。

(2) 加水分解試験②

ベンジルアデニンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 4 に示されている。(参照 2)

表 4 加水分解試験②の概要及び結果

試験条件	緩衝液	推定半減期
約 27 mg/L、50℃、暗所、 最長 5 日間インキュベート	pH 4(クエン酸緩衝液)	>1 年(25℃)
	pH 7(リン酸緩衝液)	>1 年(25℃)
	pH 9(ホウ酸緩衝液)	>1 年(25℃)

注) 分解物の分析は実施されなかった。

(3) 水中光分解試験①

[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 5 に示されている。(参照 8、10)

表5 水中光分解試験①の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
1.76 mg/L、25±1℃、キセノンアークランプ(光強度：652～661 W/m ²)、最長 231 時間照射	滅菌リン酸緩衝液 (pH 7.0)	[9]、[34]、 ¹⁴ CO ₂	525 時間 (132 日)

^a：括弧内は（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値
 ・暗所対照区ではベンジルアデニンの分解は認められなかった。

(4) 水中光分解試験②

[pur-¹⁴C]ベンジルアデニン又は[phe-¹⁴C]ベンジルアデニンを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 6 に示されている。（参照 2）

表6 水中光分解試験②の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
[pur- ¹⁴ C]ベンジルアデニン	2 mg/L、25±2℃、キセノンアークランプ(光強度：51.1 W/m ²)、最長 120 時間照射	蒸留水 (pH 6.0)	[9]、[15]、[16]、[17]	22.2～26.3 日 (146～173 日)
[phe- ¹⁴ C]ベンジルアデニン			[14]、[15]、[16]、[17]、揮発性物質	
[pur- ¹⁴ C]ベンジルアデニン		自然水 [河川水 (静岡)、pH 8.0]	[9]、[15]、[16]、[17]	4.6～6.1 日 (30～40 日)
[phe- ¹⁴ C]ベンジルアデニン			[14]、[15]、[16]、[17]、揮発性物質	

^a：括弧内は（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

3. 土壌残留試験

ベンジルアデニンを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 7 に示されている。（参照 2）

表7 土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期
ほ場試験	900 g ai/ha (土壌表面処理)	火山灰土・埴壤土(鳥取)	5 日
		洪積土・壤土(福島)	43 日
容器内試験	11 mg/kg 乾土	沖積土・砂壤土(兵庫)	5 日
		火山灰土・埴壤土(茨城)	15 日
		沖積土・砂壤土(兵庫)	8 日
		火山灰土・埴壤土(茨城)	23 日

^a：ほ場試験では 3%液剤、容器内試験では原体を使用

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① ぶどう（葉面処理）

2 か月間ポット栽培したぶどう若木（品種：Marshall Joffre）の葉面に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンの 200 mg ai/L 含水アセトン溶液を塗布処理し、処理 177 日後まで経時的に葉及び茎を採取して、植物代謝試験が実施された。

葉面処理後の各試料における放射能分布は表 8 に、処理葉における代謝物分布は表 9 に示されている。

葉面処理された放射能の大部分は葉に存在し、植物体のほかの部分への移行はほとんどみられなかった。葉中の放射能のほとんどが未変化のベンジルアデニンであり、代謝物として[9]が少量検出された。（参照 2）

表 8 葉面処理後の各試料における放射能分布 (mg/kg)

試料	処理 1 日後	処理 15 日後	処理 64 日後	処理 128 日後
処理葉	19.2	12.5	13.4	15.6
未処理葉	<0.01	0.03	<0.01	0.004
茎部	<0.002	0.007	0.004	0.001

表 9 処理葉における代謝物分布

処理後 日数	画分	ベンジルアデニン		代謝物[9]		未同定その他合計		抽出 残渣 mg/kg
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	
1	洗浄液	98	0.008	0.5	<0.001	1.2	<0.001	0.062
	抽出液	97	0.002	1.3	<0.001	<2.3	<0.001	
15	洗浄液	94	0.005	<0.8	<0.001	6.0	<0.001	0.093
	抽出液	100	0.001	<3.8	<0.001	<3.8	<0.001	
64	洗浄液	76	0.003	1.6	<0.001	22.4	0.001	0.312
	抽出液	92	0.002	4.4	<0.001	<5.2	<0.001	
128	洗浄液	87	0.194	3.8	0.008	9.7	0.022	0.264
	抽出液	77	0.011	14	0.002	9.2	<0.001	

② ぶどう（房への処理）

ぶどう樹木から採取した枝付きぶどう房（品種：Madeleine Angevine 6772）の枝部分を栄養培地に浸漬して、ぶどう房に[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンの 220 mg ai/L 含水アセトン溶液を散布処理し、処理 21 日後まで経時的に果実を採取して植物代謝試験が実施された。

房への散布処理後の残留放射能分布は表 10 に、果実における代謝物分布は表 11 に示されている。

果実中の放射能濃度は 21 日間を通してほぼ一定であった。洗浄液中の放射能は経時的に減少し、果実抽出液中放射能及び抽出残渣は増加した。果実中放射能

のほとんどが未変化のベンジルアデニンであり、代謝物として[9]が少量検出されたが、10%TRR 未満であった。（参照 2）

表 10 房への散布処理後の残留放射能分布

試料		処理 1 日後	処理 7 日後	処理 14 日後	処理 21 日後
房洗浄液	%TRR	79.1	52.0	51.1	40.7
果実抽出液	%TRR	15.8	25.4	21.4	32.0
抽出残渣	%TRR	5.0	22.6	27.5	27.3
合計濃度	mg/kg	2.3	3.0	1.1	2.2

表 11 果実における代謝物分布

処理後 日数	画分	ベンジルアデニン		代謝物[9]		未同定その他 合計		抽出残渣	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
1	洗浄液	97	0.005	0.3	<0.001	2.4	<0.001	5.0	0.047
	抽出液	97	<0.001	<0.7	<0.001	<4.0	<0.001		
7	洗浄液	92	0.001	1.2	<0.001	6.8	<0.001	22.6	0.089
	抽出液	87	<0.001	3.9	<0.001	9.0	<0.001		
14	洗浄液	82	<0.001	2.1	<0.001	15.5	<0.001	27.5	0.018
	抽出液	91	<0.001	5.2	<0.001	<7.8	<0.001		
21	洗浄液	91	0.001	0.8	<0.001	8.3	<0.001	27.3	0.026
	抽出液	85	<0.001	3.3	<0.001	11.4	<0.001		

③ りんご

りんごの樹木（品種：Braeburn 及び Red Falstaff）（BBCH71）に[phe-¹⁴C]ベンジルアデニンを 134 mg ai/L の濃度で 1 回散布し、散布 0 日後、7 日後（BBCH72～73）、50 日後（BBCH76）及び 90 日後（BBCH85）に果実及び葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

りんご試料中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 12 に示されている。

試料中の残留放射能濃度は、処理直後に果実で 2.33 mg/kg、葉で 11.5 mg/kg であったが、処理 7 日後に果実で 0.297 mg/kg、葉で 3.07 mg/kg、処理 90 日後に果実で 0.021 mg/kg、葉で 0.883 mg/kg に減少した。

果実及び葉における主要成分として、未変化のベンジルアデニンが認められたほか、代謝物[2]、[5]及び[26]が 10%TRR を超えて認められた。（参照 8、11）

表 12 りんご試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	試料採取日	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	ベンジルアデニン	代謝物				抽出残渣
					[2]	[5]	[26]	未同定 ^a	
果実	処理 0 日後	2.33	97.1 (2.26)	92.3 (2.15)	ND	ND	ND	ND	2.89 (0.067)
	処理 7 日後	0.297	84.1 (0.250)	49.4 (0.147)	16.5 (0.049)	ND	ND	ND	15.9 (0.047)
	処理 50 日後	0.063	79.8 (0.050)	9.69 (0.006)	7.57 (0.005)	4.81 (0.003)	18.1 (0.011)	8.01 (0.005)	20.2 ^b (0.013)
	処理 90 日後	0.021	81.5 (0.017)	ND	ND	21.6 (0.005)	30.6 (0.007)	7.36 (0.002)	18.5 ^b (0.004)
葉	処理 0 日後	11.5	81.9 (9.44)	66.1 (7.62)	2.89 (0.334)	ND	ND	3.52 (0.406)	18.1 (2.09)
	処理 7 日後	3.07	70.0 (2.15)	32.8 (1.01)	10.1 (0.265)	ND	ND	8.62 (0.265)	30.0 (0.922)
	処理 90 日後	0.883	67.6 (0.598)	2.43 (0.022)	ND	ND	16.6 (0.147)	14.4 (0.127)	32.4 (0.286)

下段(): mg/kg、ND: 検出されず

a: 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

b: 酵素処理により特徴付けが行われた結果、抽出残渣中の放射能の多くは細胞構造に取り込まれたと考えられた。

④ だいず (培養組織) <参考資料¹>

だいず組織の培養液中に [pur-¹⁴C]ベンジルアデニン、[met-¹⁴C]ベンジルアデニン又は [phe-1-¹⁴C]ベンジルアデニンの各標識体を 0.5 mg ai/L 添加し、20 日間組織培養した後、組織中核酸を分画して、各画分への放射能の取り込みが測定された。

いずれの標識体においても、放射能は可溶性 RNA 画分に取り込まれ、そのほとんどはベンジルアデニンのヌクレオチドと考えられた。(参照 2)

⑤ オナモミ (切取り葉) <参考資料²>

オナモミの成熟葉を直径 12 mm のディスクに切って滅菌し、50 mg ai/L の濃度の [pur-¹⁴C]ベンジルアデニン液が入ったシャーレに入れ、22 時間、20℃の暗所に保管した後、ディスクの抽出放射能の測定及び代謝物の同定が行われた。

その結果、未変化のベンジルアデニンが確認された。また、ベンジルアデニンは速やかに代謝され、代謝物 [2] 及び [3] が生成した。そのほかに代謝物 [8]、[9]、[10]、[11]、[12] 及び [13] 並びに尿素が少量検出された。(参照 2)

¹ 文献報告であり、定量的解析がなされていないことから、参考資料とした。

² 文献報告であり、定量的解析がなされていないことから、参考資料とした。

⑥ だいこん<参考資料³>

a. [G-³H]ベンジルアデニン処理

9日齢のだいこん苗（品種不明）の根部を切り取り、胚軸を[G-³H]ベンジルアデニン溶液（60 μmol/L）に8時間浸漬した後、16時間水中に静置して、代謝物同定試験が実施された。

根を除いた部分に、代謝物[4]及び[5]が検出され、これら2つのグルコシドで抽出代謝物の放射エネルギーの約90%を占めた。（参照2）

b. [G-³H]ゼアチン処理

9日齢のだいこん苗（品種不明）の根を切り取り、胚軸の切り口を[G-³H]ゼアチン溶液に24℃で18時間浸漬して、代謝物同定試験が実施された。

主要代謝物は[19]（ゼアチン[18]のグルコシド）で、主に苗の子葉部分に存在した。その他の代謝物として[9]、[20]、[21]、[22]及び[23]が確認された。（参照2）

⑦ とうもろこし<参考資料⁴>

10日齢のとうもろこしの実生（品種不明）の根部を[G-³H]ゼアチン溶液（8 μmol/L）に20時間浸漬した後、根部を切り取って代謝物同定試験が実施された。

とうもろこし実生の主要代謝物は[24]であり、そのほかに[9]、[20]、[21]、[22]、[23]及び[25]が認められた。（参照2）

植物におけるベンジルアデニンの主要代謝経路は、①ベンジル位のC-N結合の酸化的開裂による代謝物[9]及び[26]の生成、②プリン環9位の窒素へのリボース抱合による代謝物[2]又はグルコース抱合による代謝物[5]の生成であると考えられた。また、多数の微量代謝物が生成し、植物体構成成分に取り込まれた後、結合性残留物を形成すると考えられた。

(2) 作物残留試験

果実、野菜を用いてベンジルアデニン及び代謝物[5]（りんごのみ）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3-1及び3-2に示されている。

ベンジルアデニンの最大残留値は、散布3日後に収穫したアスパラガス（若茎）の0.09 mg/kgであった。代謝物[5]はいずれも定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照2、8、12、13）

³ 文献報告であり、定量的解析がなされていないことから、参考資料とした。

⁴ 文献報告であり、定量的解析がなされていないことから、参考資料とした。

5. 動物体内動態試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[混合物-¹⁴C]ベンジルアデニンを 25 mg/kg 体重（以下、[5.(1)]において「低用量」という。）若しくは 125 mg/kg 体重（以下、[5.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与又は低用量で反復経口投与（非標識ベンジルアデニンを 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）して、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 13 に示されている。

投与放射能は投与量及び性別にかかわらず速やかに吸収され、全血中放射能濃度は投与 0.4～1 時間後に C_{max} に達した後、投与 72 時間後には低用量投与群で 1.28～2.19 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で 8.24～8.79 $\mu\text{g/g}$ に減少した。AUC については性別及び投与方法による顕著な差は認められず、また投与量の増加にほぼ比例して増加した。 T_{max} 及び $T_{1/2}$ については、投与方法による顕著な差は認められなかった。（参照 8、14、68）

表 13 全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口				反復経口	
	25 mg/kg 体重		125 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	1	0.4	1	0.4	1	1
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	11.2	11.3	30.5	36.1	11.6	10.7
$T_{1/2}$ (hr)	109	101	108	108	201	122
AUC_{0-t} (hr $\cdot\mu\text{g/g}$)	217	218	1,020	942	185	141

AUC_{0-t} : 定量可能な時点までの薬物濃度曲線下面積

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[5.(1)④b.]における尿、胆汁及びカーカス⁵の合計から、低用量経口投与後 48 時間における吸収率は、少なくとも雄で 85.7%、雌で 73.4% と算出された。

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹、予備試験群のみ一群雌雄各 2 匹）に[phe-¹⁴C]ベンジルアデニン、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニン若しくは[混合物-¹⁴C]ベンジルアデニンを低用量若しくは[混合物-¹⁴C]ベンジルアデニンを高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与（非標識ベンジルアデニンを 14 日間投与後、15 日目に[混合物-¹⁴C]ベンジルアデニンを単回投与）して、体内分布試験が実施された。

⁵ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 14 に示されている。

残留放射能の分布に、顕著な性差は認められなかった。予備試験においては、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンでは、[phe-¹⁴C]ベンジルアデニンに比べて投与 168 時間後の残留放射能濃度がいずれの臓器においても高かった。いずれの投与群においても、残留放射能濃度は肝臓、肺、腎臓及び脾臓で比較的高く認められた。この結果から、代謝によって遊離したアデニンが、生体で利用されている可能性が考えられた。(参照 8、14、68)

表 14 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与群	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 72 又は 168 時間後 ^b
[混合物- ¹⁴ C] ベンジル アデニン	単回 経口	25 mg/kg 体重	雄	胃壁(315)、腸壁(33.2)、肝臓(29.4)、 腎臓(20.8)、肺(16.7)、全血(9.22)	肝臓(27.3)、肺(14.6)、腎臓(6.21)、 心臓(3.08)、脾臓(2.91)、全血(2.44)
			雌	胃壁(347)、肝臓(35.2)、腸壁(31.6)、 腎臓(24.9)、肺(18.6)、卵巣(14.7)、 全血(12.0)	肝臓(26.0)、肺(14.9)、腎臓(6.89)、 脾臓(4.70)、全血(3.05)
		125 mg/kg 体重	雄	胃壁(569)、肝臓(109)、腸壁(89.3)、 腎臓(62.0)、肺(58.0)、全血(28.0)	肝臓(125)、肺(56.1)、腎臓(33.5)、 脾臓(17.9)、全血(15.9)
			雌	胃壁(600)、肝臓(124)、腸壁(88.2)、 腎臓(54.1)、肺(55.8)、全血(28.4)	肝臓(111)、肺(57.9)、腎臓(36.5)、 脾臓(22.0)、心臓(16.3)、全血(13.6)
	反復 経口	25 mg/kg 体重/ 日	雄	胃壁(125)、肝臓(37.4)、腸壁(31.5)、 腎臓(26.4)、肺(17.7)、全血(12.3)	肝臓(26.9)、肺(19.4)、腎臓(7.42)、 脾臓(4.41)、心臓(3.21)、全血(2.76)
			雌	胃壁(173)、腸壁(37.8)、肝臓(37.1)、 腎臓(21.9)、肺(19.2)、全血(9.38)	肝臓(29.1)、肺(18.8)、腎臓(8.20)、 脾臓(4.85)、心臓(3.64)、全血(2.75)
[phe- ¹⁴ C] ベンジル アデニン	単回 経口	25 mg/kg 体重 (予備試験)	雌雄 ^c		肝臓(0.112)、カーカス(0.104)、腎 臓(0.064)、卵巣(0.028) ^d 、皮下脂肪 (0.022)、肺(0.016)、腸壁(0.016)、 心臓(0.014) ^d 、筋肉(0.014) ^d 、脾臓 (0.013) ^d 、骨(0.013) ^d 、胃壁(0.010) ^d 、 全血(0.010) ^d
[pur- ¹⁴ C] ベンジル アデニン			雌雄 ^c		肺(19.2)、肝臓(18.9)、腎臓(8.68)、 脾臓(5.68)、全血(5.20)

/: 実施されず

a: 低用量単回投与群では投与 1 時間後、高用量単回投与群では、T_{max} は投与 1 時間後であるが、その測定結果が無いので、投与 4 時間後、反復投与群では最終投与 1 時間後の値を用いた。

b: [混合物-¹⁴C]ベンジルアデニン低用量及び高用量単回投与群では投与 72 時間後、反復投与群では最終投与 72 時間後、[phe-¹⁴C]ベンジルアデニン投与群及び[pur-¹⁴C]ベンジルアデニン投与群(いずれも予備試験)では投与 168 時間後の値を用いた。

c: 雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均

d: バックグラウンド以上 30 dpm 未満のデータを使用した。

③ 代謝

分布試験[5.(1)②]で採取された尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[5.(1)④b.]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間における尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 15 に示されている。

尿、糞及び胆汁中に未変化のベンジルアデニン検出されなかった。

投与量、投与方法及び性別にかかわらず、[phe-¹⁴C]ベンジルアデニン及び[混合物-¹⁴C]ベンジルアデニン投与群の尿中からは主要代謝物として[27]及び[28]が認められた。そのほかに代謝物[29]、[30]、[31]、[32-1]及び[32-2]が認められたが、いずれも 5%TAR 未満であった。糞中からは代謝物[27]、[28]及び[29]が、胆汁中からは代謝物[31]、[32-2]及び[33]が検出されたが、予備試験群の雄を除き、いずれも 5%TAR 未満であった。[pur-¹⁴C]ベンジルアデニン投与群の尿中からは主要代謝物として[28]が認められた。そのほかに代謝物[29]、[30]、[31]、[32-1]及び[32-2]が認められたが、いずれも 5%TAR 未満であった。糞中からは代謝物[28]及び[29]が検出されたが、いずれも 5%TAR 未満であった。(参照 8、14、68)

表 15 投与後 24 時間における尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	ベンジルアデニン	代謝物
[混合物- ¹⁴ C] ベンジルアデニン	25 mg/kg 体重 (胆汁排泄群)	雄	尿	-	[27] (19.7) ^a 、[28] (19.7)、[29] (2.8)、[32-2] (1.3)、[30] (0.7)、[31] (0.5)
			糞	-	[28] (0.2)、[29] (0.1)
			胆汁	-	[33] (4.3)、[32-2] (3.0)、[31] (2.6)
		雌	尿	-	[28] (22.1)、[27] (17.0) ^a 、[29] (3.8)、[32-2] (1.0)、[30] (0.8)、[31] (0.5)
			糞	-	[28] (1.3)、[29] (0.4)
			胆汁	-	[33] (2.4)、[32-2] (2.1)、[31] (1.7)
	25 mg/kg 体重 単回経口	雄	尿	-	[27] (23.9) ^a 、[28] (15.0)、[29] (1.4)、[31] (1.3)、[30] (1.1)、[32-2] (0.9)、[32-1] (0.6)
			糞	-	[28] (3.5)、[29] (2.0)
		雌	尿	-	[27] (21.9) ^a 、[28] (18.4)、[29] (2.8)、[31] (1.7)、[30] (1.3)、[32-1] (0.6)、[32-2] (0.6)
			糞	-	[29] (1.5)、[28] (1.4)
	125 mg/kg 体重 単回経口	雄	尿	-	[27] (21.9) ^a 、[28] (15.7)、[29] (2.8)、[30] (1.1)、[31] (0.7)、[32-2] (0.7)、[32-1] (0.7)
			糞	-	[29] (2.6)、[28] (1.6)
雌		尿	-	[27] (25.5) ^a 、[28] (20.2)、[29] (2.5)、[32-2] (1.0)、[30] (0.9)、[32-1] (0.8)、[31] (0.7)	
		糞	-	[29] (1.0)、[28] (0.9)	

標識体	投与量	性別	試料	ベンジル アデニン	代謝物
	25 mg/kg 体重 反復経口	雄	尿	-	[27] (23.1) ^a 、[28] (14.6)、[29] (1.6)、[32-2] (0.7)、[31] (0.7)、[30] (0.6)
			糞	-	[29] (2.6)、[28] (2.0)
		雌	尿	-	[27] (24.0) ^a 、[28] (13.0)、[29] (2.0)、[31] (1.5)、[30] (1.3)、[32-1] (0.8)、[32-2] (0.7)
			糞	-	[28] (0.3)、[29] (0.1)
[phe- ¹⁴ C] ベンジル アデニン	25 mg/kg 体重 単回経口 (予備試験群)	雄	尿	-	[27] (52.7)、[28] (17.2)、[29] (2.0)、[31] (1.4)、[32-2] (1.0)、[30] (0.7)、[32-1] (0.4)
			糞	-	[27] (9.0)、[29] (5.3)、[28] (1.4)
		雌	尿	-	[27] (47.9)、[28] (19.3)、[29] (3.5)、[31] (2.0)、[30] (1.1)、[32-2] (0.7)、[32-1] (0.5)
			糞	-	[27] (4.5)、[29] (3.9)、[28] (2.3)
[pur- ¹⁴ C] ベンジル アデニン	25 mg/kg 体重 単回経口 (予備試験群)	雄	尿	-	[28] (20.6)、[29] (2.3)、[31] (1.5)、[32-2] (1.2)、[30] (0.7)、[32-1] (0.4)
			糞	-	[29] (2.3)、[28] (1.3)
		雌	尿	-	[28] (19.9)、[29] (3.1)、[31] (2.5)、[30] (1.3)、[32-2] (0.6)、[32-1] (0.6)
			糞	-	[28] (1.7)、[29] (1.2)

- : 検出されず

a: [混合物-¹⁴C]ベンジルアデニン投与群における代謝物[27]の尿中への排泄量は、混合比が 1:1 であることから、測定値の約 2 倍であると推定される。

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

体内分布試験 [5. (1)②] で得られた投与後 72 時間の尿及び糞並びに投与後 48 時間の呼気を用いて、排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 16 に示されている。

投与量、投与方法及び性別にかかわらず、投与放射能は速やかに、主に尿中に排泄された。投与後 72 時間の尿中排泄率は 51.2%TAR~77.1%TAR、糞中排泄率は 16.3%TAR~24.2%TAR であった。呼気中排泄率は最大で 7.64%TAR であった。(参照 8、14、68)

表 16 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	投与方法	投与量	性別	尿	糞	ケージ洗淨液	呼気	合計
[混合物- ¹⁴ C] ベンジルアデニン	単回経口 投与	25 mg/kg 体重	雄	59.5	21.2	4.84	5.09 ^a	91.2
			雌	60.7	18.1	7.02	4.79 ^a	91.8
	反復経口 投与 ^e	125 mg/kg 体重	雄	57.9	23.2	7.83	3.98 ^a	94.5
			雌	68.7	17.9	4.02	6.23 ^a	95.6
	[phe- ¹⁴ C] ベンジルアデニン	単回経口 投与	25 mg/kg 体重 (予備試験)	雌雄 ^b	77.1	24.2	2.4 ^c	0.0 ^{c,d}
雌雄 ^b				51.2	20.5	3.9	5.2 ^d	80.8

a : 2 匹の平均

b : 雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均

c : バックグラウンド以上 30 dpm 未満のデータを計算に使用

d : 雌雄各 1 匹の計 2 匹の平均

e : 非標識体を 14 日間反復経口投与後、15 日目に標識体を単回経口投与

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[混合物-¹⁴C]ベンジルアデニンを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 17 に示されている。（参照 8、14、68）

表 17 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	性別	胆汁	尿	糞	ケージ洗淨液	消化管 ^a	カーカス	合計
25 mg/kg 体重	雄	16.4	62.7	2.95	3.09	0.57	6.61	92.3
	雌	11.4	55.9	9.24	4.23	0.38	6.09	87.2

a : 消化管における内容物の有無について、参照した資料に記載がなかった。

(2) ラット②

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを 10 mg/kg 体重（以下 [5.(2)] において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下 [5.(2)] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 18 に示されている。

ベンジルアデニンは速やかに吸収され、比較的緩やかに減少した。全血中放射能濃度の減少には二相性がみられた。血漿中放射能濃度では複数の極大値がみら

れたため、 C_{max} からの α 相半減期のみが算出された。(参照2)

表 18 血中薬物動態学的パラメータ

試料	全血				血漿				
	10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T_{max} (hr)	1	1	12	24	0.5	0.5	6	6	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	5.77	4.03	32.0	29.5	3.24	2.47	22.8	19.2	
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	3.4	12.0	37.1	59.2	55	59	34	47
	β 相	98	78	88	119	/	/	/	/
$AUC_{0\sim 240}$ ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL}$)	161	169	1,950	2,380	42	49	829	1,030	

/: 算出されず

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5.(2)④b.] における胆汁、尿及びケージ洗浄液中放射能の合計から、経口投与後 48 時間における吸収率は、少なくとも低用量投与群で 63.4%、高用量投与群で 64.0%と算出された。

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 8 匹) に、[pur- ^{14}C]ベンジルアデニン¹⁴を低用量又は高用量で単回経口投与して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 19 に示されている。

残留放射能濃度は、肝臓、肺及び腎臓で高く、投与 168 時間後においても多くの組織で血漿中放射能濃度より高い値を示した。(参照 2)

表 19 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	試料採取時間	投与 1 時間後	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重	雄	肝臓(24.2)、腎臓(13.4)、肺(9.8)、副腎(7.0)、甲状腺(4.3)、心臓(4.2)、全血(4.1)、脾臓(3.8)、血漿(3.3)	肝臓(10.9)、肺(7.2)、腎臓(2.8)、甲状腺(1.8)、副腎(1.7)、心臓(1.3)、全血(1.3)、脾臓(1.1)、下垂体(0.7)、脾臓(0.7)、骨(0.3)、骨髓(0.2)、眼(0.2)、脂肪(0.2)、筋肉(0.2)、胸腺(0.2)、脳(0.1)、精巣(0.1)、血漿(0.02)
	雌	肝臓(30.1)、腎臓(18.9)、肺(15.0)、副腎(10.0)、心臓(6.0)、全血(5.8)、脾臓(5.7)、甲状腺(5.3)、脾臓(5.0)、子宮(4.7)、血漿(4.7)	肝臓(18.9)、肺(10.0)、腎臓(4.4)、副腎(3.0)、甲状腺(2.2)、脾臓(2.1)、脾臓(1.9)、全血(1.8)、心臓(1.7)、下垂体(0.7)、卵巣(0.6)、子宮(0.4)、骨髓(0.3)、脂肪(0.3)、筋肉(0.3)、胸腺(0.3)、骨(0.2)、眼(0.2)、脳(0.1)、血漿(0.02)
投与量	試料採取時間	投与 6 時間後	投与 168 時間後
200 mg/kg 体重	雄	肝臓(196)、腎臓(85.7)、肺(70.6)、副腎(62.9)、甲状腺(36.4)、心臓(31.9)、脾臓(31.9)、全血(28.1)、脾臓(26.3)、下垂体(19.6)、血漿(18.1)	肝臓(217)、甲状腺(110)、肺(104)、腎臓(76.0)、副腎(57.6)、心臓(37.0)、脾臓(32.9)、脾臓(16.0)、全血(15.1)、下垂体(8.7)、胸腺(5.9)、筋肉(5.5)、骨(5.1)、脂肪(4.3)、眼(4.0)、骨髓(3.2)、脳(2.2)、精巣(2.0)、血漿(0.3)
	雌	肝臓(161)、甲状腺(125)、副腎(97.1)、腎臓(78.0)、肺(73.8)、脾臓(31.1)、心臓(30.5)、全血(27.8)、脾臓(27.4)、下垂体(24.6)、卵巣(21.1)、血漿(20.4)	肝臓(314)、肺(126)、腎臓(83.0)、副腎(72.2)、脾臓(42.5)、甲状腺(41.1)、心臓(35.9)、脾臓(34.0)、全血(17.8)、卵巣(14.6)、下垂体(11.6)、子宮(9.7)、胸腺(6.6)、筋肉(5.5)、骨(4.0)、骨髓(3.9)、眼(3.5)、脂肪(3.2)、脳(2.2)、血漿(0.3)

③ 代謝

排泄試験 [5.(2)④] で得られた投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁並びに分布試験 [5.(2)②] で得られた肝臓、腎臓及び肺を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料における代謝物は表 20 に示されている。

尿中からは主要代謝物として[6]及び[8]が、少量代謝物として[7]が同定された。糞及び胆汁中では代謝物[6]のみが同定された。

低用量投与群の雄の組織抽出物について分析が行われた結果、主要代謝物は[6]であり、未変化のベンジルアデニンの存在も確認された。(参照 2)

表 20 各試料における代謝物 (%TAR)

試料	投与量	性別	ベンジル アデニン	代謝物
尿	10 mg/kg 体重	雄	-	[6] (19.5)、[7] (1.4)、[8]+極性物質(11.4)
		雌	-	[6] (15.7)、[7] (2.2)、[8]+極性物質(11.0)
	200 mg/kg 体重	雄	-	[6] (19.1)、[7] (2.2)、[8]+極性物質(10.2)
		雌	-	[6] (19.8)、[7] (3.0)、[8]+極性物質(12.8)
糞	10 mg/kg 体重	雄	-	[6] (1.2)
		雌	-	[6] (1.3)
	200 mg/kg 体重	雄	-	[6] (1.9)
		雌	-	[6] (2.5)
胆汁	10 mg/kg 体重	雄	-	[6] (0.4)
	200 mg/kg 体重	雄	-	[6] (0.4)

- : 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを低用量及び高用量で単回経口投与して尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 21 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、排泄パターンに性差はみられなかった。(参照 2)

表 21 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料採取時期	投与後 24 時間				投与後 14 日間			
	10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	45.8	42.5	41.6	44.6	58.8	56.7	59.9	63.3
糞	10.3	8.61	7.77	6.57	12.8	12.2	13.8	11.6
呼気	10.9	8.78	6.62	4.99	15.8	14.2	13.0	11.3
ケージ洗浄液					0.11	0.08	0.35	0.23
カーカス					6.30	7.23	6.49	6.75

/: 試料採取なし

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雄 3 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを低用量又は高用量で単回経口投与して胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 22 に示されている。（参照 2）

表 22 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重	200 mg/kg 体重
胆汁	21.5	22.7
尿	41.3	40.9
糞	4.26	4.29
ケージ洗浄液	0.56	0.44

(3) ラット③

① 吸収

a. 血中濃度推移

CFY ラット (SD 由来) (一群雌雄各 3 匹) に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを 2.5 mg/kg 体重/日で単回経口投与又は 7 日間反復経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 23 に示されている。

単回投与後の放射能濃度のピークは、投与 20 分後及び 24 時間後にみられた。反復投与期間中の投与直前の血漿中放射能濃度はほぼ一定であり、最終投与 20 ~40 分後、6 及び 48 時間後に放射能濃度のピークがみられた後、2 日以内に放射能濃度は急速に減少し、その後は緩やかに減衰した。(参照 2、4)

表 23 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口		7 日間反復経口	
	2.5 mg/kg 体重		2.5 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (min)	20	20	40	20
C _{max} (µg/mL)	0.71	0.75	0.84	1.08
T _{1/2} (hr)	4.1	4.1	46.2	53.3
AUC _{0~240} (hr·µg/mL)	16.3	23.5	35.6	44.4

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5.(3)④b.] における胆汁、尿、肝臓及びカーカス中放射能の合計から、経口投与後 48 時間における吸収率は少なくとも 86.9%と算出された。

② 分布

CFY ラット (雌雄各 5 匹) に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを 2.5 mg/kg 体重/日で 7 日間反復経口投与して体内分布試験が実施された。また、非妊娠及び妊娠雌ラット各 5 匹に同様に投与して、全身オートラジオグラフィによる分析が行われた。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 24 に示されている。

最高放射能濃度は最終投与 0.5 及び 6 時間後に認められ、胃腸（内容物を含む。）のほか、肝臓、肺及び腎臓で高かった。最終投与 6 時間後以降に放射能濃度は緩やかに減少したが、240 時間後においても多くの組織中で検出された。

非妊娠及び妊娠ラットへの反復投与による全身オートラジオグラフィ分析では、両ラットとも肝臓、腎臓、肺、副腎、脾臓及び甲状腺に高い放射能が検出され、脳を除いて全身に分布していた。妊娠ラットにおいては、乳腺組織で比較的高い放射能が検出され、胎盤には中程度の放射能が検出されたが、胎児中ではごく僅かであった。（参照 2）

表 24 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

性別	最終投与 0.5 時間後	最終投与 240 時間後
雄	肝臓(37.9)、肺(19.6)、胃腸 ^a (11.1)、腎臓(7.6)、心臓(3.4)、副腎(3.4)、脾臓(2.7)、膵臓(2.5)、カーカス(0.83)、筋肉(0.55)、脂肪(0.52)、血漿(0.41)	肝臓(11.0)、肺(10.2)、腎臓(2.7)、心臓(1.9)、脾臓(1.4)、副腎(1.2)、膵臓(0.58)、カーカス(0.43)、脂肪(0.28)、筋肉(0.24)、胃腸 ^a (0.20)、眼(0.18)、脳(0.15)、精巣(0.11)、血漿(0.02)
雌	肝臓(73.2)、肺(27.5)、胃腸 ^a (19.3)、腎臓(12.9)、副腎(5.8)、心臓(5.4)、脾臓(5.1)、膵臓(4.5)、卵巣(2.3)、カーカス(1.1)、筋肉(0.77)、血漿(0.71)	肝臓(16.5)、肺(8.8)、腎臓(4.2)、脾臓(2.7)、副腎(2.2)、心臓(2.0)、膵臓(2.0)、卵巣(0.63)、筋肉(0.44)、カーカス(0.43)、脂肪(0.38)、胃腸 ^a (0.32)、眼(0.16)、脳(0.13)、血漿(0.02)

a : 内容物を含む

③ 代謝

排泄試験 [5.(3)④] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、また、雄 2 匹に[¹⁴C]ベンジルアデニンを 36 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 24 時間で得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

TLC による代謝物の検討により、尿中から約 9 成分、胆汁中から 11 成分が認められ、尿中成分の一つは、ベンジルアデニンのプリン環の 2 位又は 8 位の水酸化体であった。（参照 2）

ラットにおけるベンジルアデニンの主要代謝経路は、①モノ水酸化による代謝物[28]（代謝物[6]を含む。）及びジ水酸化による代謝物[29]（代謝物[7]を含む。）の生成、代謝物[7]のベンジル基の脱離による代謝物[8]の生成、②代謝物[28]又は[29]の水和又はグルクロン酸抱合化による代謝物[30]、[31]、[32-1]又は[32-2]の生成、③ベンジル位の水酸化後の C-N 結合の開裂により生成する代謝物[26]のグリシン抱合化による代謝物[27]の生成、④水和及びグルタチオン抱合化による代謝物[33]の生成であると考えられた。また、ベンジルアデニンからベンジル基

が脱離した代謝物[27]が認められたことから、代謝物[9]（アデニン）が生成し、生体で利用されるとともにその下流代謝物の[8]、尿酸、尿素等が生成する可能性が示唆された。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

CFY ラット（雌雄各 3 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを 2.5 mg/kg 体重/日で 7 日間反復経口投与して尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与開始後 12 日間における尿及び糞中排泄率は表 25 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、排泄パターンに性差はみられなかった。（参照 2）

表 25 投与開始後 12 日間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	尿	糞	呼気 ^a	胃腸 ^b	カーカス ^b	ケージ洗浄液 ^b
雄	53.7	12.8	7.6	0.3	12.8	1.4
雌	52.2	13.7	7.5	0.2	11.9	2.2

a：最終投与後 6 日間採取した合計。

b：12 日間の試料採取後測定。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した CFY ラット（雄 5 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを 2.5 mg/kg 体重で単回経口投与して胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 26 に示されている。（参照 2）

表 26 投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

胆汁	尿 (含ケージ洗浄液)	糞	カーカス	肝臓 ^a	胃腸 ^a (含内容物)
23.7	39.8	3.1	5.9	17.5	0.5

a：投与 48 時間後における放射能残存率

(4) イヌ

① 吸収

a. 血中濃度推移

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを 5 mg/kg 体重（以下 [5.(4)] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [5.(4)] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 27 に示されている。

全血及び血漿中放射能濃度の減少はともに二相性を示した。T_{max} はいずれも 1.5～2 時間であり、第二相での減衰速度は緩やかであった。（参照 2）

表 27 血中薬物動態学的パラメータ^a

試料	全血		血漿	
	5 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	5 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重
T _{max} (hr)	1.5	1.5	1.5	2
C _{max} (µg/mL)	5.89	34.1	10.4	49.6
T _{1/2} (hr)	α 相	7.6	11.2	3.8
	β 相	630	770	83
AUC _{0~240} (hr·µg/mL)	248	1,140	84	862

^a : 一群雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均

b. 吸収率

排泄試験 [5.(4)④a.] における尿、ケージ洗浄液、全血及び組織中放射能の合計から、経口投与後 14 日間における吸収率は、低用量投与群で少なくとも 61.8%、高用量投与群で少なくとも 28.6%と算出された。

② 分布

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹又は一群雌雄各 1 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを低用量又は高用量で単回経口投与して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 28 に示されている。

残留放射能濃度は肝臓、肺、副腎及び腎臓で高く、投与 14 日後においても多くの組織で血漿中放射能濃度より高値を示した。（参照 2）

表 28 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	投与 1 日後 ^a	投与 14 日後 ^b
5 mg/kg 体重		肝臓(6.39)、肺(1.49)、脾臓(0.91)、腎臓(0.84)、副腎(0.77)、全血(0.57)、下垂体(0.50)、甲状腺(0.47)、膵臓(0.40)、心臓(0.33)、卵巣(0.19)、子宮(0.19)、胃(0.16)、骨髄(0.15)、筋肉(0.13)、腸管(0.12)、胸腺(0.10)、精巣(0.08)、皮膚(0.06)、脂肪(0.05)、眼(0.04~0.05)、骨(0.03)、小脳(0.02)、大脳(0.02)、血漿(0.01)
100 mg/kg 体重	肝臓(102)、腸管(56.5)、副腎(25.8)、腎臓(25.8)、肺(23.5)、下垂体(15.1)、脾臓(14.0)、膵臓(12.2)、血漿(11.9)	肝臓(38.7)、肺(9.2)、副腎(9.2)、腎臓(8.2)、心臓(4.4)、脾臓(4.3)、下垂体(3.4)、膵臓(3.2)、甲状腺(3.1)、卵巣(2.6)、子宮(2.1)、全血(1.9)、胃(1.8)、筋肉(1.5)、腸管(1.3)、骨髄(1.0)、胸腺(0.8)、脂肪(0.7)、精巣(0.6)、皮膚(0.5)、眼(0.4~0.5)、骨(0.3)、小脳(0.2)、大脳(0.2)、血漿(0.1)

a: 一群雌雄各 1 匹の計 2 匹の平均 (生殖腺を除く)

b: 一群雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均 (生殖腺を除く)

/: 試料採取なし

③ 代謝

排泄試験 [5.(4)④] で得られた投与後 48 時間の尿及び糞並びに高用量投与群の投与 24 時間後及び 14 日後にと殺した雌雄各 2 匹から採取した肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中における代謝物は表 29 に示されている。

いずれの試料からも未変化のベンジルアデニンは認められなかった。

尿中からは主要代謝物として[7]が、少量代謝物として[6]及び[8]が同定された。糞中においても尿中と同様の代謝物[7]及び[6]の存在が確認された。組織抽出物中の放射能レベルは低く、代謝物の定量には至らなかった。(参照 2)

表 29 尿中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	ベンジル アデニン	代謝物
5 mg/kg 体重	雄	-	[7] (12.3)、[6] (4.4)、[8]+極性物質(4.3)
	雌	-	[7] (12.1)、[6] (3.9)、[8]+極性物質(4.8)
100 mg/kg 体重	雄	-	[7] (3.8)、[6] (3.1)、[8]+極性物質(1.4)
	雌	-	[6] (5.4)、[7] (3.2)、[8]+極性物質(1.8)

-: 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを低用量及び高用量で単回経口投与して尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 30 に示されている。（参照 2）

表 30 尿及び糞中排泄率^a (%TAR)

試料採取時期	投与後 24 時間		投与後 14 日間	
	5 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	5 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重
尿	40.4	19.1	52.2	24.5
糞	15.4	23.0	20.6	27.9
ケージ洗浄液	/	/	3.02	1.60
全血	/	/	0.45	0.17
組織	/	/	6.16	2.35
嘔吐物 ^b	/	/	-	28.4

a : 一群雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均

b : 100 mg/kg 体重投与群で全例が 2 時間以内に嘔吐した。

/ : 試料採取なし

b. 呼気中排泄

ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを低用量及び高用量で単回経口投与して、呼気中排泄試験が実施された。

呼気中排泄試験における試料中放射能濃度は表 31 に示されている。

投与後 24 時間で呼気中に 1.8%TAR～5.1%TAR 排泄された。（参照 2）

表 31 呼気中排泄試験における試料中放射能濃度 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
呼気 ^a	1.8	3.6	3.4	5.1
尿 ^a	-	24.1	22.8	17.1
糞 ^a	-	0.4	-	1.4
ケージ洗浄液 ^a	-	1.2	4.9	6.0
膀胱内容物 ^b	46.3	7.7	1.3	1.2
肝臓 ^b	11.6	15.1	3.8	2.3
腎臓 ^b	0.2	0.3	0.1	0.1
消化管 ^b	/	/	28.4	17.7

a : 試料採取は投与後 24 時間

b : 試料採取は投与 24 時間後

- : 試料なし

/ : 測定せず

6. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（経口投与）

ベンジルアデニン（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 32 に示されている。（参照 2、8、15、32、33）

表 32 急性毒性試験概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar ラット 雌雄各 5 又は 10 匹 (参照 33)	2,130	2,130	投与量：845、1,099、1,428、1,857、2,413、 3,137、4,079 mg/kg 体重 脱力、自発運動低下、チェインストーク型呼吸、流涙、 沈うつ、腹臥位(発現用量及び発現時期不明) 雄：1,428 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,099 mg/kg 体重以上で死亡例
SD ラット 雌 10 匹 ^a (参照 15)		2,000	投与量：410、1,300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重： 運動失調(投与 3 時間後)、円背位(投与 3 時間後～1 日後)、腹臥位(投与 1 日後) 1,300 mg/kg 体重以上： 自発運動低下、呼吸不全(投与 3 時間後)、糞量減少 (投与 1 日後)、肛門性器部汚れ(投与 7 日後) 2,000 mg/kg 体重で死亡例
ddY マウス 雌雄各 5、10 又は 15 匹 (参照 33)	1,300	1,300	投与量：622(雄のみ)、808、1,050、1,775、2,308、 3,000 mg/kg 体重 脱力、自発運動低下、チェインストーク型呼吸、流涙、 沈うつ、腹臥位(発現用量及び発現時期不明) 雄：1,050 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：808 mg/kg 体重以上で死亡例

/: 実施せず

a: 上げ下げ法による評価。溶媒として、コーン油が用いられた。

(2) 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 33 に示されている。（参照 2、32、34）

表 33 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)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	自発行動への影響 (Irwin 多元観察法)	ICR マウス	雄 10	0、100、300、1,000 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重では 30 分後に 3 例で、1,000 mg/kg 体重では 5~15 分後に全例で自発運動抑制、腹筋緊張度及び触反応低下、体温下降 24 時間後までに全例回復
	自発運動量への影響 (Irwin 回転カゴ法)	ICR マウス	雄 10	0、100、300、1,000 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重で 20 分、40~120 分に有意な低値、1,000 mg/kg 体重で 10 分、30~130 分後に有意な低値
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	日本白色種ウサギ	雄 5	0、1、5、25 (静脈内)	心電図：5 その他：1	心電図：25 その他：5	5 mg/kg 体重以上で呼吸数増加、呼吸振幅減少、血圧下降、心拍数増加(いずれも回復) 25 mg/kg 体重では 2 例で心電図 R-R 間隔の短縮 ACh、Epi の反応への影響なし
平滑筋	摘出回腸への影響	Hartley モルモット	雄 5~6	10^{-6} ~ 3×10^{-4} g/mL	3×10^{-4} g/mL	-	単独作用では影響なし
				10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	ACh、His の累積投与による収縮に抑制的に作用
	摘出子宮への影響	Wistar ラット	雌 5~6	10^{-6} ~ 3×10^{-4} g/mL	3×10^{-4} g/mL	-	単独作用では影響なし
				10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	ACh、Oxt の累積投与による収縮に抑制的に作用
肝機能	BSP 排泄能	Wistar ラット	雄 10	0、100、300、1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で有意な BSP 排泄抑制

-: 最小作用量は設定されなかった。

・溶媒として 0.5%CMC 生理食塩水溶液が用いられた。

・肝機能 (BSP 排泄能) の試験で認められた結果については、毒性学的意義が不明と考えられたことから、急性参照用量 (ARfD) のエンドポイントとしなかった。

7. 亜急性毒性試験

(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000/6,000 ppm⁶：平均検体摂取量は表 34 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 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	10,000/6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.8	94.0	241	664
	雌	29.8	102	260	745

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：94.0 mg/kg 体重/日、雌：102 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 17）

⁶ 最高用量投与群は、10,000 ppm で開始したが、死亡及び一般状態の悪化が認められたため、投与 11 日から 6,000 ppm に変更された。

表 35 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
10,000/6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1例：投与2週)、切迫と殺(1例：投与2週) ・粗毛、円背位、活動性低下及び低体温^{§1}(投与2～5週) ・体重減少(投与1～2週) ・RBC、Hb、Ht 及び Neu 増加 ・MCV、WBC^{§2} 及び Lym 減少 ・BUN、TP、T.Bil 及び GGT 増加 ・尿細管変性^{§1} ・腎盂腎炎^{§1} ・腎結石^{§1} ・膀胱慢性炎症^{§1} ・膀胱上皮過形成^{§1} 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(1例：投与2週) ・粗毛、円背位及び低体温^{§1}(投与2～5週) ・体重減少(投与1～2週) ・RBC、Hb 及び Ht 増加 ・Glu 減少 ・BUN、GGT 及び ALP 増加 ・卵巣絶対重量及び比⁷重量減少^a ・尿細管変性^{§1} ・腎盂腎炎^{§1} ・腎結石^{§1}
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1～2週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降) ・Glu 減少 ・Alb 及び T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1～2週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降) ・Alb、T.Chol 及び T.Bil 増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

§2：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

a：体重減少/増加抑制及び摂餌量減少に起因すると考えられた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、500、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 5,000 ppm 投与群においては、90 日間の投与期間終了後に 4 週間の休薬期間を設ける回復群（一群雌雄各 10 匹）が設けられた。

表 36 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34.1	102	295
	雌	41.2	120	322

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

回復群においては、5,000 ppm 投与群の雌雄ともに休薬期間中に一般状態の所見は認められず、体重増加抑制、摂餌量減少、臓器重量の変化、Hb 及び Ht 増加（雄のみ）、BUN、T.Bil、Chol 及び GGT 増加並びに Glu 減少についてはその程度が軽減し、回復性が認められた。

⁷ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、Glu 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：34.1 mg/kg 体重/日、雌：41.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、17）

表 37 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦(投与 2～5 週)^a、円背位(投与 2～3、11 週)^a 及び糞の減少(投与 2～13 週)^a ・ 体重減少(投与 1～2 週)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ Hb 及び Ht 増加 ・ BUN、T.Bil、Chol、ALP 及び GGT 増加 ・ 腎盂拡張[§] ・ 腎盂硬質沈着(石灰質物質)[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦(投与 2～14 週)^a、円背位(投与 2～6、12～14 週)^a、糞の減少(投与 2～14 週)^a 及び全身性脱毛(投与 8～18 週) ・ 体重減少(投与 1～2 週) ・ BUN、T.Bil、Chol、ALP、GGT 及びカリウム増加 ・ 肝比重量増加 ・ 腎盂拡張[§] ・ 腎盂硬質沈着(石灰質物質) ・ 腎リンパ組織球性炎症[§] ・ 膀胱石灰様物質[§]
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1～2 週以降累積) ・ Glu 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1～2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ Glu 減少 ・ 無機リン増加
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

・ 5,000 ppm 投与群雌雄において、投与期間中に餌こぼしが多く認められた。

§：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

a：体重減少/増加抑制及び摂餌量減少に起因すると考えられた。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、200、300、500、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 38 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	200 ppm	300 ppm	500 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
		平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8	17	26	44
	雌	9	19	30	48	94	378

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で膵臓腺房細胞の変性・壊死が、5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm（44 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（94 mg/kg 体重/日）である

と考えられた。(参照 2、32、35、36)

表 39 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・腎皮質尿細管上皮の硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・卵巣顆粒膜細胞核濃縮(軽度)
1,000 ppm 以上	・睪臓腺房細胞の変性・壊死(軽度)	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
500ppm 以下	毒性所見なし	

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③

Wistar ラット (一群雌雄各 21 匹) を用いた強制経口投与 (原体: 雄; 0、45、180 及び 440 mg/kg 体重/日、雌; 0、35、135 及び 340 mg/kg 体重/日) 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 40 に示されている。

本試験において、180 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 135 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で運動抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 45 mg/kg 体重/日、雌で 35 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、32、37、38)

表 40 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
440 (雄) / 340 (雌) mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(9 例: 投与 1 週~16 日) ・筋麻痺及び歩行失調(軽度)(発現時期不明) ・衰弱、呼吸麻痺(投与 3~5 日後) ・体重減少(投与 2 週)/増加抑制(発現時期不明) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1 例: 投与 6 日) ・筋麻痺及び歩行失調(軽度)(発現時期不明) ・体重増加抑制傾向(発現時期不明) ・肝比重量増加 ・肝小円形細胞浸潤
180 (雄) / 135 (雌) mg/kg 体重/日以上	・運動抑制(軽度)(投与 1~2 週) ^a	・運動抑制(軽度)(投与 1~2 週) ^a
45 (雄) / 35 (雌) mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 440 (雄) / 340 (雌)mg/kg 体重/日投与群では、雄は投与 3~5 日、雌は投与初期に認められた。

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ddY マウス (一群雌雄各 40 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0、50、100、200、500、1,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 41 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 41 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	200 ppm	500 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.8	17.2	34.1	91.2	173	638
	雌	8.4	13.6	34.4	86.8	174	571

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

10,000 ppm 投与群の雌雄において、投与初期から死亡例がみられ、雄では投与 13 日までに、雌では投与 21 日までに全例が死亡した。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、200 ppm 以上投与群の雌で副腎の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 1,000 ppm (173 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (13.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、32、39、40)

表 42 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(全例：投与 8～13 日) ・体重減少^{§2}(投与 2 週)/増加抑制^{§2}(投与 1 週)及び摂餌量減少(投与 1～2 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(全例：投与 8～21 日) ・体重減少(投与 1～2 週)及び摂餌量減少(投与 1～2 週)
1,000 ppm	1,000 ppm 以下	
500 ppm 以上	毒性所見なし	
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比^{§1}重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 	
100 ppm 以下	毒性所見なし	

^{§1}：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

^{§2}：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(6) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

dd マウス（一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌投与（原体：雄；0、35、150 及び 500 mg/kg 体重/日、雌；0、50、200 及び 600 mg/kg 体重/日）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 43 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が、600 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 150 mg/kg 体重/日、雌で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、4、32、37、38)

表 43 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 (雄) / 600 (雌) mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制(投与 2 週以降)	・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞腫大及び変性 ・ 肝グリソン鞘細胞浸潤
150 (雄) / 200 (雌) mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、10、30 及び 100/60 mg/kg 体重/日⁸）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 44 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で APTT 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、18）

⁸ 最高用量投与群は 100 mg/kg 体重/日の用量で開始したが、雌雄で投与 1 週に嘔吐、体重及び摂餌量減少が認められたため、雄は投与 8～21 日、雌は投与 9～14 日に検体投与が中止された。雄は投与 4 週、雌は投与 3 週から 60 mg/kg 体重/日の用量で投与が再開され、その後 90 日間連続投与された。

表 44 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100/60 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(2例：投与3及び6週) [散瞳、Hb、Ht、RBC、BUN 及び Cre 増加並びに Glu、ナトリウム、カリウム及びクロール減少] ・嘔吐(投与1週) ・体重減少(投与1、5週)/増加抑制(投与期間)^{§1} 及び摂餌量減少(投与1週) ・PLT 増加^{§3} ・Alb、T.Chol 及びカルシウム増加^{§3} ・尿潜血 ・肝絶対及び比重量増加^{§3} ・尿細管好塩基性化、尿細管腔拡張、腎結石、間質線維化、間質性炎症細胞浸潤、腎盂炎 ・尿路上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐(投与1週及び3週以降) ・流涎(1例、投与7～12週) ・体重減少(投与1、4及び7週)/増加抑制(投与期間)^{§1} 及び摂餌量減少(投与1、2及び4週) ・尿 pH 低値 ・Alb、カルシウム増加 ・クロール減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・尿細管好塩基性化、尿細管腔拡張、腎結石、硝子円柱、間質線維化、肉芽腫、出血、間質性炎症細胞浸潤、腎盂炎 ・尿路上皮過形成
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・APTT 増加 ・腎肉芽腫^{§1} 	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 及び APTT 増加 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加^{§2}
10 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	毒性所見なし

[]：死亡例で認められた所見

§1：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§2：30 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§3：2 匹のデータのため統計学的検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

(8) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、10、30及び90 mg/kg 体重/日）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45に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でRBC、Ht 及び Hb 減少等が、雌で腎血管炎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2、32、41）

表 45 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
90 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(1 例：投与 52 日) [全身状態悪化、嘔吐(投与 4 日)、 流涎(投与 12 日以降)、自発運動 低下、体温低下、体重及び摂餌量 減少(投与 7 週以降)] ・嘔吐(投与 1 日以降)、流涎(投与 12 日以降) ・体重増加抑制(投与 2 週^{§1}以降)及 び摂餌量減少(投与 7 週)^{§2} ・ALT 増加^{§2} ・胸腺絶対及び比重量減少^{§2} ・尿細管拡張、尿細管上皮再生^{§2}、 線維化^{§2}、血管炎^{§2}、乳頭部及び 腎盂粘膜の炎症性細胞浸潤^{§2} ・胸腺皮質萎縮^{§2} 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐(投与 1 日以降) ・ALT 及び T.Chol 増加^{§2} ・尿細管上皮再生及び線維化^{§2}
30 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Ht 及び Hb 減少^{§3} ・網赤血球数減少^{§2} ・肝絶対^{§3}及び比重量増加 ・副腎絶対^{§3}及び比^{§2}重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・網赤血球数減少^{§4} ・腎血管炎^{§2}
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

・ []内は切迫と殺動物の所見

・ 90 mg/kg 体重/日投与群の雄の病理組織学的所見には切迫と殺動物の所見を含む。

§1：投与 2～6 週では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§2：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§3：90 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§4：30 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 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投与（原体：0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日）による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、削瘦、沈うつ、眼漏、流涎、角膜混濁、嘔吐、痙攣（発現時期不明）、体重減少（雌雄：投与 1～9 週）及び摂餌量減少（雄：投与 5 週以降、雌：投与 4 週以降）が認められ、雌雄各 2 例が投与 17 週から 56 週までの間に死亡し、残る雌雄各 2 例は切迫と殺された。これらの動物には腎障害が共通して認められ、腎以外には顕著な病変が認められていないことから、死因は腎不全によるものと考えられた。

全動物の腎臓の病理組織学標本について再検査が行われた結果、100 mg/kg 体重/日投与群で観察された腎障害は、尿細管内針状結晶沈着、尿細管拡張、尿細管上皮変性、皮質硬化、尿円柱及び間質内炎症性細胞浸潤を特徴とし、結晶析出や尿細管上皮変性に伴う一種の間質性腎炎と診断された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に死亡等が認められたこと

から、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、32、42～44)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Slc:Wistar ラット[主群(104週と殺群):一群雌雄各30～33匹、衛星群(26、52及び78週と殺群):一群雌雄各8～10匹]を用いた混餌投与(原体:0、25、50、100、200及び1,000 ppm:平均検体摂取量は表46参照)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、投与26、52、78及び104週に血清ChE、血漿ChE、赤血球ChE及び脳ChE活性が測定された。

表 46 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		25 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	2.7	5.2	10.5	54.7
	雌	1.7	3.3	6.5	13.0	66.9

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表47に、白血病及び悪性リンパ腫症例の分類と発生例数は表48に示されている。

いずれの投与群においても、血清ChE、血漿ChE、赤血球ChE及び脳ChE活性に検体投与による影響は認められなかった。

1,000 ppm 投与群の雌雄において白血病の発生頻度に増加傾向がみられた。各症例について病理組織標本及び血液塗抹標本の再検査が行われた結果、本試験で認められた白血病は、アズール顆粒陽性に裏付けられた単核球性白血病が主であった。1,000 ppm 投与群における単核球性白血病の発生率は対照群に比べて高い傾向がみられたが、明確な用量相関性はなかった。また、骨髄性白血病、原発巣の識別不能な白血病及び悪性リンパ腫の発生例数は少なく、特定の投与群に偏らないことから、検体投与による特異的な造血系腫瘍の発生を示唆するものではなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも200 ppm(雄:10.5 mg/kg 体重/日、雌:13.0 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、32、45～48)

表 47 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
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 3 週以降) ・Ht 及び Hb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 4 週以降)及び摂餌量減少(投与期間累積) ・Ht 及び Hb 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：104 週では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

表 48 白血病及び悪性リンパ腫症例の分類と発生例数

投与群		0 ppm	25 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm	1,000 ppm		
104 週計画と殺動物	雄	検査動物数	18	20	20	15	13	14	
		白血病 単核球性	4	10	1	5	2	7	
		悪性リンパ腫	0	1	0	0	0	1	
		合計	4	11	1	5	2	7	
		発生率(%)	22.2	55.0	5.0	33.3	15.4	50.0	
	雌	検査動物数	16	22	20	22	19	13	
		白血病 単核球性	1	3	2	5	3	4	
		悪性リンパ腫	0	0	0	2	1	0	
		合計	1	3	2	6	3	4	
		発生率(%)	6.3	13.6	10.0	27.3	15.8	30.8	
主群全動物	雄	検査動物数	26	26	26	26	26	26	
		白血病	単核球性	8	13	3	13	8	16
			骨髄性	0	0	0	0	2	0
			不明	0	0	0	0	0	1
		悪性リンパ腫	0	1	1	0	1	2	
		合計	8	14	4	13	11	18	
		発生率(%)	30.8	53.8	15.4	50.0	42.3	69.2	
	雌	検査動物数	26	27	27	27	27	28	
		白血病	単核球性	8	5	7	5	8	14
			骨髄性	0	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫	0	1	0	2	2	0	
		皮膚悪性リンパ腫	1	0	0	0	0	0	
		合計	9	6	7	7	9	14	
		発生率(%)	34.6	22.2	25.9	25.9	33.3	50.0	

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌投与（原体：0、80、400 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 49 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.6	58.8	327
	雌	15.1	76.4	396

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：投与 15～20 週以降、雌：投与 8、13 週以降）⁹が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 80 ppm（雄：11.6 mg/kg 体重/日、雌：15.1 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、32、49）

9. 神経毒性試験

(1) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 50 28 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		200 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.3	92.8	314
	雌	19.4	96.2	297

神経病理組織学的検査において、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、4,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 4 日以降）、摂餌量減少（投与 7 日以降）、前肢及び後肢の握力低下並びに自発運動量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：92.8 mg/kg 体重/日、雌：96.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、32、50）

10. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（P 世代：一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、400、750 及び 1,500 ppm¹⁰：平均検体摂取量は表 51 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

⁹ 2,000 ppm 投与群の雄では投与 1 週以降、雌では投与 2、5 週以降に認められた。

¹⁰ 用量設定試験において、4,000 ppm 投与群で著しい体重減少及び摂餌量減少等が認められたことから、本試験における最高用量を 1,500 ppm と設定した。

表 51 2世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	750 ppm	1,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	29	55	108
		雌	44	81	162
	F ₁ 世代	雄	32	60	121
		雌	46	88	176

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

400 ppm 投与群の P 雌において認められた体重増加抑制（投与 0～28 日、妊娠 7～20 日及び哺育 7～14 日）について、初期体重の偶発的な低値によるものと考えられた。400 ppm 投与群の F₁ 親動物雌において、肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

児動物では、1,500 ppm 投与群の F₁ 児動物雄において包皮分離遅延が、雌において膈開口遅延が認められたが、哺育期の体重増加抑制による発育遅延の影響であると考えられた。

本試験において、750 ppm 投与群の親動物及び児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 400 ppm（P 雄：29 mg/kg 体重/日、P 雌：44 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：32 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：46 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 8、19）

表 52 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,500 ppm	・甲状腺絶対及び補正重量 ¹¹ 減少	・摂餌量減少(投与7日以降) ・卵巣、下垂体、脾及び子宮絶対及び補正重量減少	・摂餌量減少	・摂餌量減少 ・副腎及び卵巣絶対及び補正重量減少 ・下垂体及び脾絶対重量減少
	750 ppm 以上	・体重増加抑制(投与35日以降)	・体重増加抑制 ^a (哺育7~14日) ・肝、副腎及び甲状腺絶対及び補正重量増加	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・肝絶対及び補正重量増加
	400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,500 ppm				
	750 ppm 以上	・体重増加抑制(哺育7日以降)	・体重増加抑制(哺育7日以降)	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：1,500 ppm 投与群では投与期間中に認められた。

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②

CFY ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、500 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 53 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。また、各世代の 2 産目（F_{1b} 及び F_{2b}）において、各群 5 又は 10 匹の母動物を妊娠 20 日にと殺して、胎児の催奇形性検査が行われた。

表 53 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	500 ppm	1,250 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	11.3	28.4	71.2
		雌	13.6	35.1	86.4
	F ₁ 世代	雄	14.0	35.7	88.7
		雌	17.4	46.0	117
	F ₂ 世代	雄	13.4	35.9	88.6
		雌	15.3	43.9	97.4

本試験において、親動物では 1,250 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 雌雄の生育期において体重増加抑制及び摂餌量減少（F₂ 雄の生育期の摂餌量を除く。）が認められ、児動物ではいずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は親動物の雌雄で 500 ppm（P 雄：28.4

¹¹ 最終体重を共変量として共分散分析した臓器重量

mg/kg 体重/日、P 雌：35.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：35.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：46.0 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：35.9 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：43.9 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 1,250 ppm (P 雄：71.2 mg/kg 体重/日、P 雌：86.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：88.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：117 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：88.6 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：97.4 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。

各世代の 2 産目 (F_{1b} 及び F_{2b}) において実施された胎児の催奇形性検査では、いずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められなかったことから、胎児に対する無毒性量は本試験の最高用量 1,250 ppm (P 雌：86.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：117 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、32、51)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口投与 (原体：0、15、50 及び 175 mg/kg 体重/日、溶媒：0.2%HPMC 水溶液) して、発生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 54 に示されている。

本試験において、175 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少/増加抑制及び摂餌量減少、胎児では低体重及び水頭が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8、20)

表 54 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
175 mg/kg 体重/日	・ 体重減少(妊娠 6~9 日)/増加抑制(妊娠 9~20 日)及び摂餌量減少(妊娠 6~15 日)	・ 低体重 ・ 水頭
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口投与 (原体：0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日¹²、溶媒：0.2%HPMC 水溶液) して、発生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 55 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、40 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日未満、胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考え

¹² 用量設定試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に著しい体重減少、摂餌量減少等が認められたことから、本試験における最高用量を 40 mg/kg 体重/日と設定した。

られた。催奇形性は認められなかった。(参照 8、21)

表 55 発生毒性試験 (ウサギ) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
40 mg/kg 体重/日		・低体重
20 mg/kg 体重/日		20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日 以上	・体重増加抑制(妊娠 12~20 日) 及び摂餌量減少 ^a (妊娠 20~21 日)	

^a: 20 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 20~24 日に、40 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 12~24 日に認められた。

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口投与 (原体: 0、6.25、12.5 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制 (妊娠 6~10 日以降)¹³及び摂餌量減少 (妊娠 6~19 日)、25 mg/kg 体重/日投与群の胎児で内耳の蝸牛出血の頻度増加が認められたことから、無毒性量は母動物で 6.25 mg/kg 体重/日、胎児で 12.5 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、32、52)

1.1. 遺伝毒性試験

ベンジルアデニン (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ TK 試験)、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた宿主経路試験及び小核試験が実施された。

結果は表 56 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ベンジルアデニンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、8、22~24、32、53~56)

¹³ 25 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠 6~8 日に体重減少が認められた。

表 56 遺伝毒性試験概要 (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> (H-17、M-45 株) (参照 53)	20~2,000 µg/ディスク 陰性	
		<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株) (参照 54)	25~10,000 µg/ディスク 陰性	
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 _{her} 株) (参照 53)	10~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株) (参照 54)	100~10,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 try ⁻ 株) (参照 54)	400~40,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 22)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 _{uvrA} 株)	1.6~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 23)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	①0.64~184 µg/mL(-S9 : 24 時間処理) ②31~564 µg/mL(+/-S9 : 4 時間処理) ③317~750 µg/mL(+S9 : 4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 (参照 56)	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(CHL/IU)	80~320 µg/mL(-S9) (24 時間処理) 30~120 µg/mL(-S9) (48 時間処理) 160~640 µg/mL(+S9) (6 時間処理、18 時間回復) 60~240 µg/mL(-S9) (6 時間処理、18 時間回復)	陰性
宿主経路	復帰突然変異試験 (参照 54) ICR マウス(一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	55 及び 110 mg/kg 体重/日 (3 回経口投与)	陰性	

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vivo	小核試験 (参照 55)	BDF ₁ マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	550、1,100 及び 2,200 mg/kg 体重 (単回経口投与) 700 mg/kg 体重/日 (5 回反復経口投与)	陰性
	小核試験 (参照 24)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄 5 匹)	140、467 及び 1,400 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24、48 及び 72 時間後に骨髄採取)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験 (経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露)

ベンジルアデニン (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験 (経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露) が実施された。

結果は表 57 に示されている。(参照 2、8、25、26、32、33、57~59)

表 57 急性毒性試験結果概要

(経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露、原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^a (参照 58)	>5,000	>5,000	自発運動低下、体温下降、振戦 雌雄 : 5,000 mg/kg 体重で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^b (参照 25)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 5 匹 ^c (参照 33)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 (参照 57)	285	333	自発運動低下、体の伸張、ふらつき歩行、 流涙、四肢の弛緩、閉眼 雄 : 230 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 300 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 (参照 57)	538	440	自発運動低下、体の伸張、ふらつき歩行、 流涙、四肢の弛緩、閉眼 雄 : 500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 417 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 (参照 57)	>6,000	>6,000	自発運動低下、立毛 死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 5 匹 (参照 33)	>2,310	>2,310	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 (参照 57)	>5,000	>5,000	自発運動低下、立毛 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^d (参照 59)	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸促迫、円背位 雄：死亡例なし 雌：4.77 mg/L で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^e (参照 26)	5.1	5.3	呼吸困難、活動性低下、眼瞼閉鎖、流涙、 鼻汁、流延、肛門性器部汚れ 雄雌：4.6 mg/L ^f で死亡例

a : 1% Tween80 を加え蒸留水と混和し、ペースト状にして背部に 24 時間塗布

b : 蒸留水で湿らせて背部及び側腹部 24 時間貼付

c : ジメチルスルホキシドに溶解して背部に塗布

d : 4 時間鼻部ばく露 (ダスト)

e : 4 時間全身ばく露 (エアロゾル)

f : HPLC での実測値

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ベンジルアデニン (原体) の日本在来種ウサギ (系統不明) 及び NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験並びに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜に対して刺激性は認められなかったが、皮膚に対して弱い刺激性が認められた。皮膚感作性は陰性であった。(参照 2、8、27~29、32、33、60)

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮投与 (原体 : 0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、6 日/週) による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。また、毒性影響の可逆性及び持続性を確認するため、衛星群 (一群雌雄各 10 匹、0 及び 1,000 mg/kg 体重/日) を設定し、21 日間の検体投与後、14 日間の休薬期間が設けられた。本試験において、主群は投与終了後 1 日、衛星群は投与終了後 15 日に血漿 BChE 活性並びに赤血球及び脳 AChE 活性が測定された。

いずれの投与群においても、血漿 BChE 並びに赤血球及び脳 AChE 活性に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、いずれの投与群にも検体投与に関連した毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、30）

13. その他の試験

(1) 哺乳類培養細胞を用いた光毒性試験

ベンジルアデニンの光毒性誘発性を検討するため、マウス線維芽細胞の永久株（Balb/c 3T3 clone 31）の培養系にベンジルアデニンを 0.00256～200 µg/mL 添加し、紫外線 A 波領域（照射量：約 5 J/cm²）を 50 分間照射して、光毒性試験が実施された。

本試験の結果、平均光作用（MPE）が 0.1 未満であったことから、ベンジルアデニンに光毒性はないと考えられた¹⁴。（参照 8、31）

¹⁴ 最高濃度においても細胞のニュートラルレッドの取込み減少は認められず、光毒性係数（PIF）は算出できなかった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ベンジルアデニン」の食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、消費者庁から、植物代謝試験（りんご）、作物残留試験（りんご）、亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）、2世代繁殖試験（ラット）、発生毒性試験（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等の成績が新たに提出された。

¹⁴Cで標識したベンジルアデニンの植物代謝試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のベンジルアデニンであり、10%TRRを超える代謝物として[2]、[5]及び[26]が認められた。

ベンジルアデニン及び代謝物[5]（りんごのみ）を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ベンジルアデニンの最大残留値はアスパラガス（若茎）の0.09 mg/kgであった。代謝物[5]はいずれも定量限界未満であった。

¹⁴Cで標識したベンジルアデニンのラットを用いた動物体内動態試験の結果、ベンジルアデニン経口投与後48時間における吸収率は少なくとも63.4%と算出された。残留放射能濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く、投与放射能は主に尿中に排泄された。尿中の主要代謝物は[8]、[27]及び[28]（[6]を含む。）であり、少量代謝物として[29]（[7]を含む。）、[30]、[31]、[32-1]及び[32-2]が同定された。糞では代謝物[27]、[28]（[6]を含む。）及び[29]が、胆汁中では代謝物[6]、[31]、[32-2]及び[33]が同定された。尿、糞及び胆汁中において未変化のベンジルアデニンは検出されなかった。また、代謝物[27]の生成時に代謝物[9]（アデニン）が遊離し、一部が生体で利用されている可能性が推定された。

各種毒性試験結果から、ベンジルアデニン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加等）及び腎臓（尿細管上皮変性等：ラット及びイヌ）に認められた。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、胎児に水頭が認められた。ウサギにおいて、催奇形性は認められなかった。

植物代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、代謝物[2]、[5]及び[26]が認められた。代謝物[2]、[5]及び[26]はいずれもラットにおいて検出されなかったが、代謝物[2]はベンジルアデニンのリボース抱合体、代謝物[5]はベンジルアデニンのグルコース抱合体である。代謝物[5]の作物残留試験における残留値は定量限界未満であった。代謝物[26]のグリシン抱合体である代謝物[27]がラットにおいて認められていることから、代謝物[26]はラットにおいても生成すると考えられた。以上のことから、農産物中のばく露評価対象物質をベンジルアデニン（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58に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表59にそれぞれ示されている。

ウサギを用いた発生毒性試験①において、無毒性量が設定できなかったが、最小

毒性量において認められた毒性所見は体重増加抑制及び摂餌量減少であり、同様の所見はより低い用量まで検討されたウサギを用いた発生毒性試験②においても認められ、無毒性量が得られている。食品安全委員会農薬第四専門調査会は、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の無毒性量 6.25 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 0.062 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、ベンジルアデニンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験③の 35 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 0.35 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.062 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	6.25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.35 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験③
(動物種)	ラット
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	35 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

< 参考 >

< 米国 (2018 年) >

cRfD	0.36 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	繁殖試験①
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	36 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD 設定の必要なし

<EC (2010 年) >

ADI 0.01 mg/kg 体重/日

ARfD 設定の必要なし

<APVMA、2018 年>

ADI 0.01 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料) 発生毒性試験①

(動物種) ウサギ

(期間) 妊娠 6～28 日

(投与方法) 強制経口

(最小毒性量) 10 mg/kg 体重/日

(不確実係数) 1,000^a

^a:慢性毒性試験がないこと及びウサギを用いた発生毒性試験①において無毒性量が得られなかったことを理由に、不確実係数が考慮された。

ARfD 設定の必要なし

(参照 61～67)

表 58 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⁾	
			食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録又はドシエ)
ラット	28日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、 3,000、 10,000/6,000 ppm 雄：0、28.8、94.0、 241、664 雌：0、29.8、102、 260、745	雄：94.0 雌：102 雌雄：体重増加抑制等	
	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、500、1,500、 5,000 ppm 雄：0、34.1、102、 295 雌：0、41.2、120、 322	雄：34.1 雌：41.2 雌雄：体重増加抑制、Glu 減少等	雄：102 雌：120 雄：体重増加抑制、摂餌量減少、腎臓への影響等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、100、200、300、 500、1,000、5,000 ppm 雄：0、8、17、26、 44、87、412 雌：0、9、19、30、 48、94、378	雄：44 雌：94 雄：膵臓腺房細胞の変性・壊死 雌：体重増加抑制等	雄：17 雌：19 雄：体重増加抑制
	90日間 亜急性 毒性試験 ③	雄：0、45、180、 440 雌：0、35、135、 340	雄：45 雌：35 雌雄：運動抑制	雄：45 雌：35 雌雄：軽度な中毒症状、肝臓重量の増加
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、25、50、100、 200、1,000 ppm 雄：0、1.3、2.7、 5.2、10.5、54.7 雌：0、1.7、3.3、 6.5、13.0、66.9	雄：10.5 雌：13.0 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：10.5 雌：13.0 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	28日間 亜急性 神経毒性 試験	0、200、1,000、 4,000 ppm 雄：0、18.3、92.8、 314 雌：0、19.4、96.2、 297	雄：92.8 雌：96.2 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少、前肢及び後肢の握力低下並びに自発運動量減少 (亜急性神経毒性は認められない)	雄：92.8 雌：96.2 雌雄：体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録又はドシエ)
	2世代 繁殖試験 ①	0、400、750、1,500 ppm P 雄：0、29、55、 108 P 雌：0、44、81、 162 F ₁ 雄：0、32、60、 121 F ₁ 雌：0、46、88、 176	親動物及び児動物 P 雄：29 P 雌：44 F ₁ 雄：32 F ₁ 雌：46 親動物雌雄：体重増加抑制等 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)	一般毒性 親動物及び児動物 P 雄：29 P 雌：44 F ₁ 雄：32 F ₁ 雌：46 親動物雌雄：体重増加抑制 児動物雌雄：低体重 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	2世代 繁殖試験 ②	0、200、500、1,250 ppm P 雄：0、11.3、 28.4、71.2 P 雌：0、13.6、 35.1、86.4 F ₁ 雄：0、14.0、 35.7、88.7 F ₁ 雌：0、17.4、 46.0、117 F ₂ 雄：0、13.4、 35.9、88.6 F ₂ 雌：0、15.3、 43.9、97.4 P、F ₁ 及び F ₂ の平 均値 雄：0、12.9、33.3、 82.8 雌：0、15.4、41.7、 100	親動物 P 雄：28.4 P 雌：35.1 F ₁ 雄：35.7 F ₁ 雌：46.0 F ₂ 雄：35.9 F ₂ 雌：43.9 児動物 P 雄：71.2 P 雌：86.4 F ₁ 雄：88.7 F ₁ 雌：117 F ₂ 雄：88.6 F ₂ 雌：97.4 胎児 P 雌：86.4 F ₁ 雌：117 親動物雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少 児動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (繁殖能に対する影響、催奇形 性は認められない)	雄：33.3 雌：41.7 胎児：100 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響、催奇形 性は認められない)
	発生毒性 試験	0、15、50、175	母動物：50 胎児：50 母動物：体重減少/増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：低体重及び水頭	母動物：50 胎児：50 母動物：脱毛、体重増加抑制、 及び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録又はドシエ)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、50、100、200、 500、1,000、 10,000 ppm	雄：173 雌：13.6	雄：17.2 雌：13.6
		雄：0、8.8、17.2、 34.1、91.2、173、 638 雌：0、8.4、13.6、 34.4、86.8、174、 571	雄：体重増加抑制等 雌：副腎の絶対及び比重量増加	雄：AST増加等 雌：副腎重量増加
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	雄：0、35、150、 500 雌：0、50、200、 600	雄：150 雌：200 雄：体重増加抑制 雌：肝臓の比重量増加等	雄：35 雌：50 雄：肝臓重量変化及び病理学的変化 雌：生化学的影響
ウサギ	発生毒性 試験 ①	0、10、20、40	母動物：－ 胎児：20 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：－ 胎児：20 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
		0、6.25、12.5、25	母動物：6.25 胎児：12.5 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：内耳の蝸牛出血の頻度増加 (催奇形性は認められない)	母動物：6.25 胎児：25 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録又はドシエ)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、10、30、100/60	雄：10 雌：10 雌雄：APTT 増加等	雄：10 雌：30 雄：APTT 増加、腎臓の肉芽腫 雌：嘔吐、体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓重量の増加、心臓及び腎臓の比重量増加等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、10、30、90	雄：10 雌：10 雄：RBC、Ht 及び Hb 減少等 雌：腎血管炎等	雄：10 雌：10 雌雄：血液学的検査値の変化
	2年間 慢性毒性 試験	0、1、10、100	雄：10 雌：10 雌雄：死亡等	雄：10 雌：10 雌雄：死亡等
ADI			NOAEL：6.25 SF：100 ADI：0.062	NOAEL：6.25 SF：100 ADI：0.062
ADI 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験②	ウサギ発生毒性試験②

ADI：許容一日摂取量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 —：無毒性量は設定されなかった。
/：記載なし

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 59 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ^a (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌：410、1,300、2,000	雌：410 雌：自発運動低下等
	90日間亜急性 毒性試験③	雄：0、45、180、440 雌：0、35、135、340	雄：45 雌：35 雌雄：運動抑制
	発生毒性試験	0、15、50、175	母動物：50 胎児：50 母動物：体重減少及び摂餌量減少 胎児：水頭
マウス	一般薬理試験 一般状態 (Irwin 法)	雄：100、300、1,000	雄：100 雄：自発運動量低下等
	90日間亜急性 毒性試験①	雄：0、8.8、17.2、34.1、91.2、 173、638 雌：0、8.4、13.6、34.4、86.8、 174、571	雄：173 雌：174 雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 雌：体重減少及び摂餌量減少
イヌ	90日間亜急性 毒性試験①	0、10、30、100(投与1 週)/60(雄：投与4週、雌： 投与3週)	雌雄：60 雌雄：体重減少及び摂餌量減少
ARfD			NOAEL：35 SF：100 ARfD：0.35
ARfD 設定根拠資料			ラット 90日間亜急性毒性試験③

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

^a：最小作用量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
[2]	ベンジルアデノシン	6-benzylaminopurine riboside
[3]	ベンジルアデニル酸	6-benzylaminopurine ribotide
[4]	—	6-benzylaminopurine-7-glucoside
[5]	—	6-benzylaminopurine-9-glucoside
[6]	—	8-hydroxy-6-benzylaminopurine
[7]	—	2, 8-dihydroxy-6-benzylaminopurine
[8]	アラントイン	5-ureidohydantoin glyoxyldiureido
[9]	アデニン	6-aminopurine
[10]	グアニン	2-amino-6-oxopurine
[11]	AMP アデニル酸	adenosine monophosphate adenylic acid
[12]	IMP イノシン酸	inosine monophosphate inosinic acid
[13]	GMP グアニル酸	guanosine monophosphate guanylic acid
[14]	ベンズアルデヒド	benzaldehyde
[15]	—	6-(4-hydroxybenzyl)aminopurine
[16]	—	6-(3-hydroxybenzyl)aminopurine
[17]	—	6-(2-hydroxybenzyl)aminopurine
[18] ^a	ゼアチン Zeatin	6-(4-hydroxy-3-methylbut- <u>trans</u> -2-enylamino)purine
[19] ^a	ゼアチンのグルコシド raphanatin	zeatine 7-glucoside
[20] ^a	アデノシン	9-β-D-ribofuranosyladenine
[21] ^a	5'-リン酸アデノシン	adenosine 5'-phosphate
[22] ^a	ゼアチンリボシド	trans-zeatin riboside
[23] ^a	5'-リン酸ゼアチンリボシド	zeatin riboside 5'-phosphate
[24] ^a	9-グルコシルゼアチン	zeatine 9-glucoside
[25] ^a	7-グルコシルゼアチン	zeatine 7-glucoside
[26]	安息香酸	benzoic acid
[27]	馬尿酸	hippuric acid
[28]	モノヒドロキシベンジルアデニン	— ^b
[29]	ジヒドロキシベンジルアデニン	— ^b
[30]	モノヒドロキシベンジルアデニン 水和物	— ^b
[31]	モノヒドロキシベンジルアデニン グルクロン酸抱合体	— ^b
[32-1]	ジヒドロキシベンジルアデニン グルクロン酸抱合体	— ^b

記号	略称	化学名
[32-2]	ジヒドロキシベンジルアデニングルクロン酸抱合体	—b
[33]	ベンジルアデニン水和物グルタチオン抱合体	—b
[34]	ベンゾイルアデニン	<i>N</i> -benzoyladenine

a：ゼアチン及びゼアチンの植物代謝物。

b：水酸基等の結合部位が不明なため、化学式は記載なし。

—：該当なし

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical industry : 植物成長の段階を表す
BChE	ブチリルコリンエステラーゼ
BUN	血液尿素窒素
BSP	プロモサルファレイン
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
EC	欧州委員会
EPA	米国環境保護庁
Epi	エピネフリン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度

略称	名称
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
Oxt	オキシトシン
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 _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙 3-1 : 作物残留試験成績①>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンジルアデニン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
アスパラガス [露地] (若茎) 1992年	1	200 L	1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
アスパラガス [露地] (若茎) 1992年	1	100 L	1	1	0.03	0.03	0.03	0.03	
				3	0.06	0.06	0.09	0.08	
				7	0.01	0.01	0.03	0.02	
アスパラガス [露地] (若茎) 1995年	3	200 L	1	1	<0.01	<0.01	0.02	0.02	
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	1	/	/	<0.01	<0.01	
				3	/	/	<0.01	<0.01	
				7	/	/	<0.01	<0.01	
かぼちゃ (果実) 1979年	2	原液(1%) 果梗部へ塗布	1	45	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
			1	43	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
すいか (果肉) 1982年	2	原液(1%) 果梗部へ塗布	1	42~ 44	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002	
			1	38	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002	
メロン [施設] (果肉) 1982年	1	100 ppm L 果房浸漬	1	59	<0.005	<0.005	/	/	
みかん [施設] (果肉) 1986年	2	① 300 L ② 600 L 散布	①	1	203	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
				1	203	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
			②	1	208	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
				1	208	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
みかん [施設] (果皮) 1986年	2	① 300 L ② 600 L 散布	①	1	203	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				1	203	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			②	1	208	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				1	208	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
みかん [施設] (果肉) 2003年	2	1,200 L 散布	2	156	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	
				217	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	
			2	153	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	
みかん [施設] (果皮) 2003年	2	1,200 L 散布	2	156	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	
				217	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	
			2	153	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	
				230	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ベンジルアデニン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1979年	2	1,800 ^L 散布	1	118	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			1	70	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 1982年	3	100 ppm ^L 果房浸漬	1	82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	77	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

L: 液剤、無印: 塗布剤

/: 分析されず

・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<別紙 3-2 : 作物残留試験成績②>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ベンジルアデニン		代謝物[5]	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご [露地] (果実) 2021年	1	355 L 散布	1	148	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご [露地] (果実) 2021年	1	345 L 散布	1	148	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご [露地] (果実) 2022年	1	433 L 散布	1	146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご [露地] (果実) 2022年	1	440 L 散布	1	125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご [露地] (果実) 2021年	1	475 L 散布	1	183	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご [露地] (果実) 2022年	1	475 L 散布	1	183	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご [露地] (果実) 2023年	1	380 L 散布	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご [露地] (果実) 2023年	1	441 L 散布	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご [露地] (果実) 2023年	1	418 L 散布	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご [露地] (果実) 2023年	1	475 L 散布	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご [露地] (果実) 2023年	1	475 L 散布	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ベンジルアデニン		代謝物[5]	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご [露地] (果実) 2023年	1	380 L 散布	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

L: 液剤

- ・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 ベンジルアミノプリン（植物成長調整剤）（平成 21 年 9 月 17 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
3. 食品健康影響評価について（平成 22 年 3 月 19 日付け厚生労働省発食安 0319 第 4 号）
4. ベンジルアデニンの要求事項に対する回答資料（2014 年）：クミアイ化学工業株式会社、未公表
5. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 26 年 4 月 8 日付け府食第 290 号）
6. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 27 年 9 月 18 日付け平成 27 年厚生労働省告示 384 号）
7. 食品健康影響評価について（令和 6 年 10 月 2 日付け消食基第 247 号）
8. ベンジルアミノプリンの試験成績の概要及び考察（令和 6 年 3 月 27 日）：住友化学株式会社、2024 年、一部公表
9. 6-Benzyladenine - Determination of the Abiotic Degradation of the Test Substance by Hydrolysis at Three Different pH Values Following OECD Guideline 111 (GLP 対応) : Springborn Smithers Laboratories (米国)、2003 年、未公表
10. Photodegradation of [¹⁴C]6-Benzyladenine in Buffered Water (GLP 対応) : Valent Technical Center (米国)、2009 年、未公表
11. The Metabolism of [¹⁴C]-6-Benzyladenine in Apples (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2009 年、未公表
12. ベンジルアデニン液剤 りんご 作物残留試験 (GLP 対応) : 住化テクノサービス株式会社、2023 年、未公表
13. S-4677 液剤 りんご 作物残留試験 (GLP 対応) : 住化テクノサービス株式会社、2024 年、未公表
14. [¹⁴C]-6BA: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion in the Rat (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2006 年、未公表
15. 6-Benzyladenine: Acute Oral Toxicity – Up-And-Down Procedure in Rats (GLP 対応) : Product Safety Labs (米国)、2018 年、未公表
16. 4-Week Dietary Range-Finding Study with 6-Benzyladenine in Rats (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin, Inc. (米国)、1992 年、未公表
17. 13-Week Dietary Toxicity Study with 6-Benzyladenine in Rats (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin, Inc. (米国)、1992 年、未公表
18. 6-Benzyladenine: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2022 年、未公表
19. ABG-3191 - Two Generation Reproduction Study in Rats (GLP 対応) : Inveresk

- Research Group (英国)、2003年、未公表
20. Evaluation of the Effects of Orally Administered 6-Benzyladenine (ABBOTT-39313) on the Embryonic and Fetal Development of the Rat (Segment II TFR) (GLP 対応) : Abbott Laboratories (米国)、1990年、未公表
 21. A Prenatal Developmental Toxicity Study of 6-Benzyladenine in Rabbits (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2008年、未公表
 22. Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2010年、未公表
 23. 6-Benzyladenine -*In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test on L5178Y Mouse Lymphoma Cells TK^{+/+} (Microwell method) (GLP 対応) : MDS Pharma Services (フランス)、2003年、未公表
 24. Mutagenicity Test on 6-Benzyladenine 16262 in the *in vivo* Mouse Micronucleus Assay (GLP 対応) : Hazleton Laboratories America, Inc. (米国)、1987年、未公表
 25. 6-Benzyladenine: Acute Dermal Toxicity in Rats (GLP 対応) : Product Safety Labs (米国)、2018年、未公表
 26. An Acute Inhalation Toxicity Study of 6-Benzyladenine in the Rat (GLP 対応) : Bio/dynamics Inc. (米国)、1990年、未公表
 27. Acute eye irritation/corrosion study with ABG-3191 in albino rabbits (GLP 対応) : TNO Nutrition and Food Research (米国)、2000年、未公表
 28. Primary Dermal Irritation Study in Albino Rabbits with 6-Benzyladenine (GLP 対応) : Ricerca, Inc. (米国)、1991年、未公表
 29. Sensitization study with ABG-3191 in guinea pigs (maximization test) (GLP 対応) : TNO Nutrition and Food Research (米国)、2000年、未公表
 30. 6-BA Technical Powder (6-Benzyladenine Technical Powder): 21/28 Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study in Wistar Rats (GLP 対応) : International Institute of Biotechnology and Toxicology (インド)、2022年、未公表
 31. 6-Benzyladenine: *In Vitro* 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
 32. 農薬抄録 ベンジルアミノプリン (植物成長調整剤) (令和6年11月25日改訂) : クミアイ化学工業株式会社、一部公表
 33. 植物成長調整剤ビーエー (6-BAP) の急性毒性、刺激性試験および酵素阻害試験 : 東邦大学医学部薬理学教室、1971年、未公表
 34. ベンジルアミノプリン的一般薬理試験 : 薬効開発研究会、1988年、未公表
 35. 植物成長調整剤ビーエー (6-BAP) のラットを用いた90日亜急性毒性試験 : 東邦大学医学部薬理学教室、1971年、未公表
 36. 植物成長調整剤ビーエー (6-BAP) のラットを用いた90日亜急性毒性試験 (図

- 版) : 東邦大学医学部薬理学教室、1974年、未公表
37. 植物成長調整剤ビーエー (6-BAP) のマウスおよびラットを用いた亜急性毒性試験 : 静岡薬科大学薬理学教室、神戸女子薬科大学薬理学教室、1971年、未公表
 38. 植物成長調整剤ビーエー (6-BAP) のマウス、ラットを用いた 90 日亜急性毒性試験 (図版) : 静岡薬科大学薬理学教室、1974年、未公表
 39. 植物成長調整剤ビーエー (6-BAP) のマウスを用いた 90 日亜急性毒性試験 : 東邦大学医学部薬理学教室、クミアイ化学工業(株)生物科学研究所、1971年、未公表
 40. 植物成長調整剤ビーエー (6-BAP) のマウスを用いた 90 日亜急性毒性試験 (図版) : 東邦大学医学部薬理学教室、1974年、未公表
 41. ベンジルアミノプリンのイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社化合物安全性研究所、2006年、未公表
 42. 植物成長調整剤ビーエーのイヌを用いた 2 年慢性毒性試験 : 東邦大学医学部薬理学教室、1978年、未公表
 43. 植物成長調整剤ビーエーのイヌを用いた 2 年慢性毒性試験 (図版) : 東邦大学医学部薬理学教室、1978年、未公表
 44. 植物成長調整剤ビーエーのイヌを用いた 2 年慢性毒性試験 (個体別表) : 東邦大学医学部薬理学教室、1978年、未公表
 45. 植物成長調整剤ビーエーのラットを用いた 2 年慢性毒性試験 : 東邦大学医学部薬理学教室、1978年、未公表
 46. 植物成長調整剤ビーエーのラットを用いた 2 年慢性毒性試験 (図版) : 東邦大学医学部薬理学教室、1978年、未公表
 47. 植物成長調整剤ビーエーのラットを用いた 2 年慢性毒性試験 (個体別表) : 東邦大学医学部薬理学教室、1978年、未公表
 48. 植物成長調整剤ビーエー (6-ベンジルアミノプリン) のラット慢性毒性試験における血液および組織中の分析 : クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1978年、未公表
 49. ベンジルアミノプリンのマウスを用いた発癌性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1994年、未公表
 50. ベンジルアミノプリンのラットにおける 28 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社化合物安全性研究所、2004年、未公表
 51. Effect of 6-(N-Benzyl Amino) Purine on Reproductive Function of Multiple Generations in the Rat : Huntingdon Research Centre (英国)、1978年、未公表
 52. 6-BAP: Teratology Study in the Rabbit (GLP 対応) : Life Science Research (英国)、1988年、未公表
 53. 6-(N-ベンジル) アミノプリンの細菌を用いた変異原性試験報告 : 一般財団法人残留農薬研究所、1978年、未公表
 54. 植物成長調整剤ビーエーの細菌を用いた突然変異誘起性試験 : 野村総合研究所、

1978年、未公表

55. ベンジルアミノプリンのマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農薬品安全性評価センター、1983年、未公表
56. ベンジルアミノプリンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農薬品安全性評価センター、1989年、未公表
57. 植物成長調整剤ビーエー (6-ベンジルアミノプリン) のラット、マウスによる腹腔及び皮下急性毒性試験 : 薬効開発研究会、1978年、未公表
58. 植物成長調整剤ビーエーのラットを用いた急性経皮毒性試験 : クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1981年、未公表
59. Benzylaminopurine : Acute Inhalation Toxicity (Nose Only) Study in the Rat (GLP 対応) : Safepfarm Laboratories Limited (英国)、2005年、未公表
60. Benzylaminopurine : Contact Hypersensitivity in Albino Guinea Pigs, Maximization-Test (GLP 対応) : RCC ltd (スイス)、2004年、未公表
61. EPA : Human Health Risk Assessment for 6-Benzyladenine Technical (Manufacturing-Use Product) and MaxCel (End-Use Product), Containing 6-Benzyladenine as the Active Ingredient.(2018)
62. EC : Review report for the active substance 6-benzyladenine (2010)
63. EFSA① : Review of the existing maximum residue levels for 6-benzyladenine according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005 (2020)
64. EFSA② : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance 6-benzyladenine (2010)
65. DAR : 6-Benzyladenine - Additional report, Evaluation summary and proposed decision (2009)
66. APVMA① : Acceptable daily intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals, Edition 2/2024
67. APVMA② : Acute reference doses (ARfD) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals, Edition 2/2024
68. 食品健康影響評価に係る提出資料について : 住友化学株式会社、2025年、未公表
69. 食品健康影響評価に係る提出資料について : クミアイ化学工業株式会社、2025年、未公表