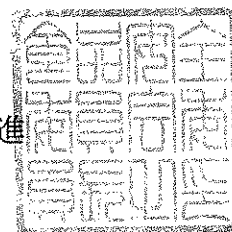




府食第290号  
平成26年4月8日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年3月19日付け厚生労働省発食安0319第4号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたベンジルアデニン（ベンジルアミノプリンをいう。）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1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

ベンジルアデニンの一日摂取許容量を0.062 mg/kg 体重/日と設定する。

# 農薬評価書

# ベンジルアデニン

2014年4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	3
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) ラット①	9
(2) ラット②	12
(3) イヌ	15
2. 植物体内運命試験	18
(1) ぶどう	18
(2) だいず(培養組織) <参考資料>	19
(3) オナモミ(切取り葉) <参考資料>	20
(4) だいこん<参考資料>	20
(5) とうもろこし<参考資料>	20
3. 土壌中運命試験	21
(1) 好氣的土壌中運命試験	21
(2) 土壌吸脱着試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験	21
(2) 水中光分解試験	22
5. 土壌残留試験	23
6. 作物残留試験	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25

1 0. 亜急性毒性試験	25
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	25
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	26
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①	27
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②	27
(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	28
(6) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	28
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	29
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	29
(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)	31
1 2. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	31
(2) 発生毒性試験 (ウサギ)	32
1 3. 遺伝毒性試験	32
Ⅲ. 食品健康影響評価	34
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	39
・ 別紙 2 : 検査値等略称	40
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	41
・ 参照	43

### <審議の経緯>

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）

### <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)	(2012年7月1日から)
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	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

\*：2009年7月9日から      \*：2011年1月13日から

### <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）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋

大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄

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)  
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  
桑形麻樹子\*\*\*  
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  
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

平塚 明  
福井義浩  
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

(2012年4月1日から)

・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)

津田修治  
福井義浩

山崎浩史  
義澤克彦



## 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、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びイヌ)、植物体内運命(ぶどう)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、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(ウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

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: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、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

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のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 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

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*<sup>6</sup>-ベンジルアデニン または *N*-ベンジル-1*H*-プリン-6-アミン

英名：*N*<sup>6</sup>-benzyladenine or *N*-benzyl-1*H*-purin-6-amine

#### CAS (No.1214-39-7)

和名：*N*(フェニルメチル)-1*H*-プリン-6-アミン

英名：*N*(phenylmethyl)-1*H*-purin-6-amine

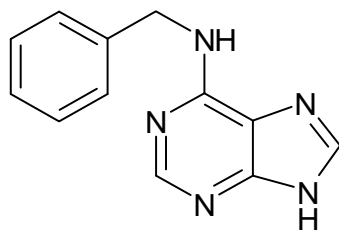
### 4. 分子式

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>

### 5. 分子量

225.3

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ベンジルアデニンは、サイトカイニン類似の植物成長調整剤であり、生体内の核酸に取り込まれ RNA 合成が誘導されることで、タンパク質合成促進効果や生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

ており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。諸外国では豪州でりんご、なし等に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（2009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に換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。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- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで標識したもの
[met- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで標識したもの
[phe-1- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで標識したもの
[phe- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで標識したもの
[G- <sup>3</sup> H]ゼアチン	ゼアチンの全ての位置の水素を全般的に <sup>3</sup> 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- <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 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. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

##### 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-<sup>14</sup>C]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1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濃度はほぼ一定であり、最終投与20~40分後、6時間後及び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 1 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	
投与量 (mg/kg 体重)	2.5		2.5	
性別	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (min)	20	20	40	20
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.71	0.75	0.84	1.08
T <sub>1/2</sub> (hr)	4.1	4.1	46.2	53.3
AUC <sub>0-240</sub> (hr・μg/mL)	16.3	23.5	35.6	44.4

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④ b] における胆汁、尿、肝臓及びカーカス<sup>1</sup>中放射能の合計から、ベンジルアデニンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は少なくとも 86.9%と算出された。(参照 2)

## ② 分布

CFY ラット (雌雄各 5 匹) に、[pur-<sup>14</sup>C]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ーによる分析が行われた。

主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

最高放射能濃度は最終投与 0.5 時間及び 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ー分析では、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 2 主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (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 <sup>a</sup> (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 <sup>a</sup> (0.20)、眼(0.18)、脳(0.15)、精巢(0.11)、血漿(0.02)

<sup>1</sup> 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。)

雌	肝臓(73.2)、肺(27.5)、胃腸 <sup>a</sup> (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 <sup>a</sup> (0.32)、眼(0.16)、脳(0.13)、血漿(0.02)
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<sup>a</sup> : 内容物を含む

### ③ 代謝

排泄試験[1. (1)④]で得られた尿及び糞並びに胆汁を試料として、また、雄 2 匹に[<sup>pur-14</sup>C]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)

### ④ 排泄

#### a. 尿及び糞中排泄

CFY ラット (雌雄各 3 匹) に、[<sup>pur-14</sup>C]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 3 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 3 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 <sup>a</sup>	胃腸 <sup>b</sup>	カーカス <sup>b</sup>	ケージ洗浄液 <sup>b</sup>
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

<sup>a</sup> : 最終投与後 6 日間採取した合計。

<sup>b</sup> : 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、[<sup>pur-14</sup>C]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 4 に示されている。(参照 2)

表 4 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 <sup>a</sup>	胃腸 <sup>a</sup> (含内容物)
23.7	39.8	3.1	5.9	17.5	0.5

<sup>a</sup>: 投与 48 時間後における放射能残存率

## (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-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニンを 10 mg/kg 体重（以下 [1. (2)] において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下 [1. (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 5 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。全血中濃度の減少には二相性がみられた。血漿中濃度では複数の極大値がみられたため、 $C_{max}$  からの $\alpha$ 相半減期のみが算出された。（参照 2）

表 5 血中薬物動態学的パラメータ

試料	全血				血漿				
	10		200		10		200		
投与量 (mg/kg 体重)	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)	$\alpha$ 相	3.4	12.0	37.1	59.2	55	59	34	47
	$\beta$ 相	98	78	88	119				
$AUC_{0-240}$ (hr $\cdot\mu\text{g/mL}$ )	161	169	1,950	2,380	42	49	829	1,030	

#### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (2) ④ b.] における胆汁、尿及びケージ洗浄液中放射能の合計から、ベンジルアデニンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量で少なくとも 63.4%、高用量で少なくとも 64.0% と算出された。（参照 2）

### ② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 8 匹）に、[pur-<sup>14</sup>C]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。

主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 6 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

くの組織で血漿中濃度より高い値を示した。(参照 2)

表 6 主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (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)、骨髄(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)、骨髄(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)、骨髄(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)、骨髄(3.9)、眼(3.5)、脂肪(3.2)、脳(2.2)、血漿(0.3)

### ③ 代謝

排泄試験 [1. (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 [1. (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 7 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[6]のみが同定された。

低用量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。

主要代謝経路として、プリン環の 8 位の水酸化 ([6]の生成) と、その後ベンジル基の脱離から[8]の生成が考えられた。(参照 2)

表 7 各試料における代謝物 (%TAR)

試料	投与量 (mg/kg 体重)	性別	ベンジル アデニン	代謝物
尿	10	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	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	雄	-	[6] (1.2)
		雌	-	[6] (1.3)
	200	雄	-	[6] (1.9)
		雌	-	[6] (2.5)
胆汁	10	雄	-	[6] (0.4)
	200	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-<sup>14</sup>C]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 8 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 8 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		200		10		200	
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-<sup>14</sup>C]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 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。（参照 2）

表 9 投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	10	200
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) 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-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニンを 5 mg/kg 体重（以下 [1. (3)] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1. (3)] 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 10 に示されている。

全血及び血漿中濃度の減少はともに二相性を示した。T<sub>max</sub> 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 10 血中薬物動態学的パラメータ<sup>a</sup>

試料	全血		血漿		
	5	100	5	100	
投与量 (mg/kg 体重)	5	100	5	100	
T <sub>max</sub> (hr)	1.5	1.5	1.5	2	
C <sub>max</sub> (µg/mL)	5.89	34.1	10.4	49.6	
T <sub>1/2</sub> (hr)	α相	7.6	11.2	3.8	6.9
	β相	630	770	83	119
AUC <sub>0-240</sub> (hr・µg/mL)	248	1,140	84	862	

<sup>a</sup> : 一群雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均

#### b. 吸収率

排泄試験 [1. (3) ④ a.] 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、ベンジルアデニンの経口投与後 14 日間における体内吸収率は、低用量で少なくとも 61.8%、高用量で少なくとも 28.6% と算出された。（参照 2）

## 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-<sup>14</sup>C]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。

主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 11 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濃度より高値を示した。（参照 2）

表 11 主要臓器及び組織の残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量 (mg/kg 体重)	投与 1 日後 <sup>a</sup>	投与 14 日後 <sup>b</sup>
5		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)、消化管内容物(0.05)、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	消化管内容物(1,040)、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)、消化管内容物(0.5)、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 [1. (3)④] で得られた投与後 48 時間の尿及び糞並びに高用量群の投与 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 12 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 12 尿中における代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	ベンジル アデニン	代謝物
5	雄	-	[6] (4.4)、[7] (12.3)、[8]+極性物質(4.3)
	雌	-	[6] (3.9)、[7] (12.1)、[8]+極性物質(4.8)
100	雄	-	[6] (3.1)、[7] (3.8)、[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-<sup>14</sup>C]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 13 に示されている。（参照 2）

表 13 尿及び糞中排泄率<sup>a</sup> (%TAR)

試料採取時期	投与後 24 時間		投与後 14 日間	
	5	100	5	100
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 <sup>b</sup>	/	/	-	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-<sup>14</sup>C]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 14 に示されている。

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

表 14 呼気中排泄試験における試料中放射能濃度 (%TAR)

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

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ぶどう

#### ① 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、 $[pur-^{14}C]$ ベンジルアデニンの 200 mg/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、植物体内運命試験が実施された。

葉面処理後の各試料における放射能分布は表 15 に、処理葉における代謝物分布は表 16 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、植物体の他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 15 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 16 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 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[ $\text{pur-}^{14}\text{C}$ ]ベンジルアデニンの 220 mg/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体内運命試験が実施された。

房への散布処理後の残留放射能分布は表 17 に、果実における代謝物分布は表 18 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 17 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 18 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		

## (2) だいち（培養組織）〈参考資料<sup>2</sup>〉

だいち組織の培養液中に[ $\text{pur-}^{14}\text{C}$ ]ベンジルアデニン、[ $\text{met-}^{14}\text{C}$ ]ベンジルアデニン又は[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]ベンジルアデニンの各標識体を 0.5 mg/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

<sup>2</sup> 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。

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)

### (3) オナモミ (切取り葉) <参考資料<sup>3</sup>>

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/L の濃度の [pur-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニン液が入ったシャーレに入れ、22 時間、20°C 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。ほかに[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]及び尿素が少量検出された。(参照 2)

### (4) だいこん<参考資料<sup>4</sup>>

#### ① [pur-<sup>14</sup>C]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 [pur-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニン溶液 (60 μM) 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)

#### ② [G-<sup>3</sup>H]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-<sup>3</sup>H]ゼアチン溶液に 24°C 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)

### (5) とうもろこし<参考資料<sup>5</sup>>

10 日齢のとうもろこしの実生 (品種不明) の根部を [G-<sup>3</sup>H]ゼアチン溶液 (8 μM) 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)

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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。

<sup>5</sup> 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。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

シルト質壤土（英国）及び砂壤土（英国）に、[pur-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニンを 10 mg/kg 乾土の濃度で添加し、好氣的条件下、22±2°Cの暗所で 128 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 19 に示されている。

土壌抽出物の分析では両土壌とも同一パターンを示し、12 成分が検出されたが、未変化のベンジルアデニンを除きいずれも同定されなかった。抽出放射能の主要成分は未変化のベンジルアデニンで、処理 32 日後で 1.2~2.0%TAR 以下まで減少し、揮散性放射能 (<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>) が増加した。

ベンジルアデニンは土壌中で速やかに分解し、最終的にはほとんどが二酸化炭素として揮散するものと考えられた。ベンジルアデニンの推定半減期は、シルト質壤土で 11 日、砂壤土で 7 日と算出された。（参照 2）

表 19 好氣的土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

土壌	処理後 経過日数	ベンジル アデニン	抽出残渣	処理後 経過週	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>
シルト質壤土	0	86	13.4	1	4.6
	4	55	22.5	2	34.2
	8	21	26.0	4	48.0
	32	2.0	24.5	8	53.5
	128	0.5	16.0	10	54.6
砂壤土	0	87	3.6	1	9.9
	4	47	11.7	2	26.3
	8	20	14.5	4	59.4
	32	1.2	8.4	8	66.2
	128	0.4	4.8	10	67.4

#### (2) 土壌吸脱着試験

4 種類の国内土壌 [軽埴土（高知、和歌山）、壤土（北海道）及び砂土（宮崎）] を用いた土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 13.8~38.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 791~1,790、脱着係数  $K_{des}$  は 29.3~60.7 であった。（参照 2）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

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、ベンジルアデニンを約 27 mg/L となるように添加し、50°Cで 5 日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4、pH 7 及び pH 9 の各緩衝液における分解率はそれぞれ 0.3、0 及び 0%

であり、いずれの緩衝液中においてもベンジルアデニンは安定であった。ベンジルアデニンの加水分解における半減期は、いずれの pH においても 1 年以上 (25°C) と推定された。(参照 2)

## (2) 水中光分解試験

蒸留水 (pH 6.0) 及び自然水 [河川水、pH 8.0 (静岡)] に、[pur-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニン又は[phe-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニンを 2 mg/L となるように添加し、25 ± 2°C で最長 120 時間、キセノンアークランプ (光強度: 51.1 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 以下をカット) を照射して水中光分解試験が実施された。

水中における光分解物は表 20 に示されている。

10%TAR を超えて検出された分解物は[9]であった。ほかに少量の分解物として[14]、[15]、[16]及び[17]が同定された。

水中光分解におけるベンジルアデニンの推定半減期は、蒸留水中及び自然水中でそれぞれ 22.2~26.3 日及び 4.6~6.1 日 (北緯 35° 春の太陽光換算でそれぞれ 146~173 日及び 30~40 日) であった。(参照 2)

表 20 水中における光分解物 (%TAR)

供試水	標識体	化合物	光照射時間 (hr)			
			0	6	48	120
蒸留水	[pur- <sup>14</sup> C] ベンジル アデニン	ベンジルアデニン	95.6	93.2	87.4	83.6
		[9]	0.0	0.5	3.9	7.4
		[15]、[16]の混合物	1.0	1.0	2.0	2.2
		[17]	0.0	0.0	1.2	0.8
		その他合計	3.9	3.9	4.0	4.4
	[phe- <sup>14</sup> C] ベンジル アデニン	ベンジルアデニン	94.6	91.5	85.4	80.3
		[14]	0.5	1.0	1.5	1.7
		[15]	2.0	1.3	2.3	2.6
		[16]		1.2	2.5	3.4
		[17]	0.0	0.6	1.3	1.1
		揮発性物質	-	-	-	0.2
その他合計	1.0	2.5	5.2	6.7		
自然水	[pur- <sup>14</sup> C] ベンジル アデニン	ベンジルアデニン	97.5	93.1	72.2	54.5
		[9]	1.0	3.0	13.8	25.8
		[15]、[16]の混合物	1.0	2.0	4.0	4.0
		[17]	0.0	0.6	1.6	0.0
		その他合計	2.0	3.8	10.5	16.1
	[phe- <sup>14</sup> C] ベンジル アデニン	ベンジルアデニン	97.0	91.1	64.5	45.6
		[14]	0.5	1.0	2.5	3.0
		[15]	1.5	3.5	3.0	3.7
		[16]			3.9	3.7
		[17]	0.0	0.8	1.0	0.0
		揮発性物質	-	-	-	0.3
その他合計	0.5	4.2	19.5	36.0		

- : 測定せず



## 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（鳥取）、洪積土・壤土（福島）、沖積土・砂壤土（兵庫）及び火山灰土・埴壤土（茨城）を用いて、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。推定半減期は表 21 に示されている。（参照 2）

表 21 土壌残留試験成績

試験		濃度 <sup>a</sup>	土壌	推定半減期（日）
				ベンジルアデニン
ほ場試験		900 g ai/ha (土壌表面処理)	火山灰土・埴壤土	5
			洪積土・壤土	43
容器内 試験	水田 状態	11 mg/kg 乾土	沖積土・砂壤土	5
			火山灰土・埴壤土	15
	畑地 状態		沖積土・砂壤土	8
			火山灰土・埴壤土	23

<sup>a</sup>：ほ場試験では 3%液剤、容器内試験では原体を使用

## 6. 作物残留試験

果実、野菜等を用いてベンジルアデニン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 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 であり、その他の作物では全て定量限界未満であった。（参照 2）

## 7. 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 22 に示されている。（参照 2）

表 22 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 <sup>-6</sup> ~3×10 <sup>-4</sup> g/mL	3×10 <sup>-4</sup> g/mL	-	単独作用では影響なし
				10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> 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 <sup>-6</sup> ~3×10 <sup>-4</sup> g/mL	3×10 <sup>-4</sup> g/mL	-	単独作用では影響なし
				10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	ACh、His 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

注) 溶媒として 0.5%CMC 生理食塩水溶液が用いられた。

-: 最小作用量は設定されない。

## 8. 急性毒性試験

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が実施された。結果は表 23 に示されている。(参照 2)

表 23 急性毒性試験概要 (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	Wistar ラット 雌雄各 5 又は 10 匹	2,130	2,130	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 雄：1,430 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,100 mg/kg 体重以上で死亡例

	ddY マウス 雌雄各 5、10 又は 15 匹	1,300	1,300	脱力、自発運動低下、チェーンスト ーク型呼吸、流涙、沈うつ、腹臥位 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
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>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
	ddY マウス 雌雄各 5 匹	>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	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	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
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>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	>2,310	>2,310	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>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	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸促迫、円背位 雄：死亡例なし 雌：4.77 mg/L で死亡例
		>4.77	>4.77	

## 9. 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）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）

## 10. 亜急性毒性試験

### （1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、200、300、500、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 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 (ppm)		100	200	300	500	1,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8	17	26	44	87	412
	雌	9	19	30	48	94	378

各投与群で認められた毒性所見は表 25 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（軽度）等が、5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、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）

表 25 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"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・腎皮質尿細管上皮の硝子滴変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・卵巣顆粒膜細胞核濃縮（軽度）</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・膵臓腺房細胞の変性・壊死（軽度）</li> </ul>	1,000 ppm 以下、毒性所見なし
500ppm 以下	毒性所見なし	

## （2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 21 匹）を用いた強制経口（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）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 26 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ので、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）

表 26 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
440 (雄) / 340 (雌) mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（9 例）</li> <li>・筋麻痺及び歩行失調（軽度）</li> <li>・衰弱、呼吸麻痺</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1 例）</li> <li>・筋麻痺及び歩行失調（軽度）</li> <li>・体重増加抑制傾向</li> <li>・肝比重量<sup>6</sup>増加</li> <li>・肝小円形細胞浸潤</li> </ul>
180 (雄) / 135 (雌) mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動抑制（軽度）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動抑制（軽度）</li> </ul>
45 (雄) / 35 (雌) mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>6</sup>体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

### (3) 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（原体：0、50、100、200、500、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 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 (ppm)		50	100	200	500	1,000	10,000
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 28 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絶対及び比重量増加が認められたので、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）

表 28 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	・ 体重増加抑制 ・ 死亡（全例）	・ 体重増加抑制 ・ 死亡（全例）
1,000 ppm	1,000 ppm 以下毒性所見なし	
500 ppm 以上	・ 肝絶対及び比 <sup>§</sup> 重量増加	
200 ppm 以上	・ 副腎絶対及び比重量増加	
100 ppm 以下	毒性所見なし	

§：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差なし。

### (4) 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（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）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 29 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/日投与群の雌で肝比重量増加等が認められたので、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）

表 29 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	・ 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

#### (5) 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、10、30 及び 90 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 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ので、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）

表 30 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
90 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 切迫と殺（1 例） [全身状態悪化、嘔吐、流涎、 自発運動減少、体温低下、 体重及び摂餌量減少]</li> <li>・ 嘔吐、流涎</li> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少傾向</li> <li>・ ALT 増加<sup>a</sup></li> <li>・ 胸腺絶対及び比重量減少<sup>a</sup></li> <li>・ 腎尿細管拡張、尿細管上皮再生<sup>a</sup>、 線維化<sup>a</sup>、血管炎<sup>a</sup>、乳頭部及び腎 盂粘膜の炎症性細胞浸潤<sup>a</sup></li> <li>・ 胸腺皮質萎縮<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐</li> <li>・ ALT 及び T.Chol 増加<sup>a</sup></li> <li>・ 腎尿細管上皮再生<sup>a</sup>及び線維化<sup>a</sup></li> </ul>
30 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Ht 及び Hb 減少<sup>b</sup></li> <li>・ 網赤血球数減少<sup>a</sup></li> <li>・ 肝絶対<sup>b</sup>及び比重量増加</li> <li>・ 副腎絶対<sup>b</sup>及び比<sup>a</sup>重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網赤血球数減少<sup>c</sup></li> <li>・ 腎血管炎<sup>a</sup></li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	毒性所見なし

注) ・ []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。

a : 統計学的有意差なし

b : 90 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差なし

c : 30 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差なし

#### (6) 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（原体：0、200、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が

実施された。

表 31 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 (ppm)		200	1,000	4,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.3	92.8	314
	雌	19.4	96.2	297

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、前肢及び後肢の握力低下並びに自発運動量低下が認められたので、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）

## 1 1. 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（原体：0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 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、体重減少及び摂餌量減少が認められ、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ので、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）

### (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（原体：0、25、50、100、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 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 32 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 (ppm)		25	50	100	200	1,000
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 33 に、白血病及び悪性リンパ腫症例の分類と発生例数は表 34 に示されている。

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ので、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）

表 33 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"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Ht 及び Hb 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・Ht 及び Hb 減少</li> <li>・肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：104 週では統計学的有意差なし

表 34 白血病及び悪性リンパ腫症例の分類と発生例数

投与群 (ppm)		0	25	50	100	200	1,000		
104 週計画と殺動物	雄	検査動物数	18	20	20	15	13	14	
		白血病	4	10	1	5	2	7	
		単核球性							
		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	1	3	2	5	3	4	
		単核球性							
		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)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、80、400 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 35 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		80	400	2,000
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 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、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)

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

CFY ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、500 及び 1,250 ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。また、各世代の 2 産目 (F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub>) 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 36 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			200	500	1,250
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 <sub>1</sub> 世代	雄	14.0	35.7	88.7
		雌	17.4	46.0	117
	F <sub>2</sub> 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 群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 雌雄の生育期におい

て体重増加抑制及び摂餌量減少（F<sub>2</sub>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する異常は認められなかった。無毒性量は親動物の雌雄で 500 ppm（P 雄：28.4 mg/kg 体重/日、P 雌：35.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：35.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：46.0 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄：35.9 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄：88.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：117 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄：88.6 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 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<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub>）において実施された胎児の催奇形性検査では、いずれの投与群にも検体投与に関連した異常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、F<sub>1</sub> 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）

## （2）発生毒性試験（ウサギ）

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

本試験において、母動物では 12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では 25 mg/kg 体重/日投与群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）

## 1.3. 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、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。

試験結果は表 37 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）

表 37 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)	20~2,000 µg/ディスク	陰性
		<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株)	25~10,000 µg/ディスク	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <sup>hcr</sup> 株)	10~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	100~10,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 try <sup>-</sup> 株)	400~40,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL/IU)	80~320 µg/m (-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	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
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF <sub>1</sub> 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

+/- 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「ベンジルアデニン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C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運命試験の結果、経口投与されたベンジルアデニンの体内吸収率は、投与後 48 時間で少なくとも 63.4%と算出された。血中濃度の減少は緩やかで、残留放射能濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く、投与 168 時間後においても多くの組織で血漿中濃度より高い値を示した。投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 14 日間で 56.7~63.3%TAR が排泄された。尿中の主要代謝物は[6]及び[8]であり、少量代謝物として[7]が同定された。糞及び胆汁中では[6]のみが同定された。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。

<sup>14</sup>Cで標識したベンジルアデニンのぶどうを用いた植物体内運命試験の結果、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、代謝物として[9]が少量検出されたのみで、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

ベンジルアデニンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値はアスパラガス（若茎）の 0.09 mg/kg であり、その他の作物では全て定量限界未満であった。

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：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、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

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 38 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うち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 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/日を一日摂取許容量（ADI）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
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~19 日
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	6.25 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 38 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>	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0、100、200、300、 500、1,000、5,000 ppm	雄：44 雌：94	雄：17 雌：19
		雄：0、8、17、26、 44、87、412 雌：0、9、19、30、 48、94、378	雄：膵臓腺房細胞の変 性・壊死（軽度）等 雌：体重増加抑制等	雄：体重増加抑制
	90日間 亜急性 毒性試験②	雄：0、45、180、440 雌：0、35、135、340	雄：45 雌：35  雌雄：運動抑制（軽度）	雄：45 雌：35  雌雄：軽度な中毒症状、 肝臓重量の増加
	28日間 亜急性 神経毒性 試験	0、200、1,000、4,000 ppm	雄：92.8 雌：96.2	雄：92.8 雌：96.2
		雄：0、18.3、92.8、 314 雌：0、19.4、96.2、 297	雌雄：体重増加抑制等  (亜急性神経毒性は認め られない)	雌雄：体重増加抑制等  (亜急性神経毒性は認め られない)
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、25、50、100、200、 1,000 ppm	雄：10.5 雌：13.0	雄：5.2 雌：6.5	
	雄：0、1.3、2.7、5.2、 10.5、54.7 雌：0、1.7、3.3、6.5、 13.0、66.9	雌雄：体重増加抑制等  (発がん性は認められな い)	雌雄：体重増加抑制等  (発がん性は認められな い)	
2世代 繁殖試験	0、200、500、1,250 ppm	親動物 P雄：28.4 P雌：35.1 F <sub>1</sub> 雄：35.7 F <sub>1</sub> 雌：46.0 F <sub>2</sub> 雄：35.9 F <sub>2</sub> 雌：43.9	一般毒性 雄：33.3 雌：41.7	
		児動物 P雄：71.2 P雌：86.4 F <sub>1</sub> 雄：88.7 F <sub>1</sub> 雌：117 F <sub>2</sub> 雄：88.6 F <sub>2</sub> 雌：97.4	繁殖毒性 雄：82.8 雌：100	
	P、F <sub>1</sub> 及びF <sub>2</sub> の平均値 雄：0、12.9、33.3、82.8 雌：0、15.4、41.7、100	胎児 P雌：86.4 F <sub>1</sub> 雌：117	胎児：100	

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	参考 (農薬抄録)
			親動物雌雄：体重増加抑制等 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)	一般毒性 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)
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：肝比重量増加等	雄：35 雌：50  雄：肝重量変化及び病理 学的変化 雌：生化学的影響
マウス	2年間 発がん性 試験	0、80、400、2,000 ppm	雄：11.6 雌：15.1	雄：11.6 雌：15.1
		雄：0、11.6、58.8、 327 雌：0、15.1、76.4、 396	雌雄：体重増加抑制  (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、6.25、12.5、25	母動物：6.25 胎児：12.5  母動物：体重増加抑制等 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：体重増加抑制等 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、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

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>	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	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：5.2 SF：100 ADI：0.052
ADI 設定根拠資料			ウサギ 発生毒性試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性併合 試験

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 —：無毒性量は設定されない

<sup>1)</sup> 最小毒性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-benzyl-aminopurine
[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]		benzaldehyde
[15]		6-(4-hydroxybenzyl)aminopurine
[16]		6-(3-hydroxybenzyl)aminopurine
[17]		6-(2-hydroxybenzyl)aminopurine
[18]	ゼアチン zeatin	6-(4-hydroxy-3-methylbut- <u>trans</u> -2-enylamino)purine
[19]	ゼアチンのグルコシド rapahnatin	
[20]	アデノシン	
[21]	5'-リン酸アデノシン	
[22]	ゼアチンリポシド	
[23]	5'-リン酸ゼアチンリポシド	
[24]	9-グルコシゼアチン	
[25]	7-グルコシゼアチン	

<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
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
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) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
BSP	ブromoサルファレイン
C <sub>max</sub>	最高濃度
Epi	エピネフリン
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
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
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

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	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	<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	3	7	/	/	<0.01	<0.01	
					/	/	<0.01	<0.01	
					/	/	<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	
				43	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
すいか (果実) 1982年	2	原液(1%) 果梗部へ塗布	1	42~ 44	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002	
				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
				2	203	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
			②	1	208	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
				2	208	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
みかん (施設) (果皮) 1986年	2	散布	①	1	203	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				2	203	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			②	1	208	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				2	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	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 <sup>L</sup> 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 <sup>L</sup> 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

・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

**ベンジルアデニンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）  
についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成26年2月25日～平成26年3月26日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
<p><b>【意見1】</b> 資料は良く整理され理解しやすい資料です。以下の意見を述べさせていただきます</p> <p>1. ADI 値は妥当です。</p> <p>2. しかし、反復毒性試験において、腎尿細管変性の発症が認められたことは注意を要すると感じます。動物実験成績を人に外挿するのは難しいのですが、実証されている以上は十分な注意を払う必要があります。</p> <p>3. つまり、近来、腎臓障害者が増え続けております。当物質が原因ではありません。動物実験において同様に腎臓障害を誘発する他剤ともども、一般人は無差別に曝露するリスクを回避できない現実があります。</p> <p>4. 従って、行政側としては類似の薬効を示す化合物あるいは、類似の毒性を示す化合物群において、それぞれ薬効を示す数種類の化合物の混合物で効果の相乗効果を上げ、毒性リスクを極力減少させる方策を企業側に提案していただき、国民の健康を守って欲しく、意見具申するしだいです。</p>	<p><b>【回答1】</b> 1. ～4. について 御意見ありがとうございました。 食品安全委員会としては、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。 いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。</p>

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。