



府 食 第 6 4 4 号
平成 27 年 8 月 18 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 16 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ゾフェナップに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ベンゾフェナップの一日摂取許容量を 0.002 mg/kg 体重/日、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

農薬評価書

ベンゾフェナップ

2015年8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) ヤギ.....	13
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) 水稻.....	14
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 土壌中運命試験.....	16
(2) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	18
5. 土壌残留試験.....	18
(1) ベンゾフェナップ.....	18
(2) 分解物.....	19
6. 作物残留試験.....	19
7. 一般薬理試験.....	19
8. 急性毒性試験.....	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	21
10. 亜急性毒性試験.....	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	21

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	22
(3) 28日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料>	23
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	23
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	24
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	25
1 2. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	26
(2) 発生毒性試験(ラット)	27
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	27
1 3. 遺伝毒性試験	27
1 4. その他試験	28
(1) ラット及びマウス尿中アセト酢酸測定試験	28
III. 食品健康影響評価	30
・別紙1: 代謝物/分解物略称	34
・別紙2: 検査値等略称	35
・別紙3: 作物残留試験成績	36
・参照	38

<審議の経緯>

1987年	4月	13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	9月	9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0909第16号）
2010年	9月	13日	関係書類の接受（参照2～4）
2010年	9月	16日	第348回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	1月	29日	第24回農薬専門調査会評価第一部会
2015年	2月	5日	追加資料受理（参照5～6）
2015年	4月	24日	第45回農薬専門調査会評価第一部会
2015年	6月	17日	第124回農薬専門調査会幹事会
2015年	6月	30日	第567回食品安全委員会（報告）
2015年	7月	1日	から7月30日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年	8月	12日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年	8月	18日	第573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>

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）	熊谷 進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*：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>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史

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

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

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*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
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)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏
浅野 哲
篠原厚子

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長) *
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

・ 評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫
加藤美紀

清家伸康
林 真
平塚 明
福井義浩

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
細川正清

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

本間正充
根岸友恵
山本雅子
吉田 充

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

本多一郎
山手丈至
森田 健
與語靖洋

* : 2015 年 6 月 30 日まで

< 第 24 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

要 約

ピラゾール系除草剤である「ベンゾフェナップ」(CAS No. 82692-44-2)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(水稻)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果からベンゾフェナップ投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加等)及び血液(貧血)に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラット2世代繁殖試験において受精率低下が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンゾフェナップ(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、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.203 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0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ベンゾフェナップの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ベンゾフェナップ

英名：benzofenap (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-[4-(2,4-ジクロロ-*m*-トルオイル)-1,3-ジメチルピラゾール-5-イルオキシ]-4'-メチルアセトフェノン

英名：2-[4-(2,4-dichloro-*m*-toluoyl)-1,3-dimethyl-pyrazol-5-yloxy]-4'-methylacetophenone

CAS (No. 82692-44-2)

和名：2-[[4-(2,4-ジクロロ-3-メチルベンゾイル)-1,3-ジメチル-1*H*-ピラゾール-5-イル]オキシ]-1-(4-メチルフェニル)エタノン

英名：2-[[4-(2,4-dichloro-3-methylbenzoyl)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl]oxy]-1-(4-methylphenyl)ethanone

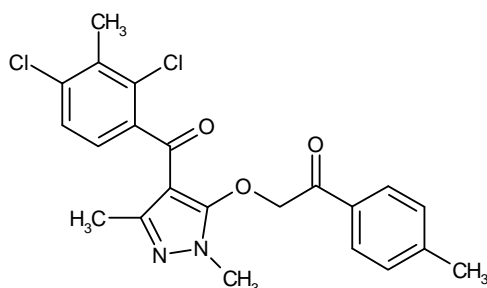
4. 分子式



5. 分子量

431.32

6. 構造式



7. 開発の経緯

ベンゾフェナップは、1982年に三菱油化(株)により水田多年生雑草を防除する目的で開発されたピラゾール系の除草剤で、植物の根部、基部及び茎葉部から吸

収され、主にクロロフィルの生成阻害によって植物に白化現象を誘起させ、枯死させるものと考えられている。国内においては、1987年に初回農薬登録された。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。海外では豪州で登録されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ベンゾフェナップのピラゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ベンゾフェナップ」という。）、2,4-ジクロロ-*m*-トルオイル環を ^{14}C で標識したもの（以下「[dic- ^{14}C]ベンゾフェナップ」という。）又は3-メチルベンゾイル基を重水素 ^2H で標識したもの（以下「 ^2H -ベンゾフェナップ」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からベンゾフェナップに換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) 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。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に [pyr- ^{14}C]ベンゾフェナップ又は [dic- ^{14}C]ベンゾフェナップを 8.5 mg/kg 体重（以下 [1.] で低用量という。）で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血中放射能濃度は速やかに上昇し、6~8 時間後付近で最大となり、以後減少し 72 時間後には血中濃度はいずれも 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 以下となった。性差及び標識体による差は認められなかった。（参照 2、6）

表 1 薬物動態学的パラメータ^a

標識体	[pyr- ^{14}C] ベンゾフェナップ	[dic- ^{14}C] ベンゾフェナップ
$T_{1/2}$ (hr)	11.1	10.9
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	9.23	9.18

a: 雄ラット

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④] で得られた投与後 72 時間における尿中放射能から推定した吸収率は少なくとも 40.3%であった。（参照 2、6）

② 分布

a. 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 2 匹）に [pyr- ^{14}C]ベンゾフェナップを低用量又は [dic- ^{14}C]ベンゾフェナップを低用量若しくは 50 mg/kg 体重（以下 [1.] で高用量という。）で投与し、全身オートラジオグラフィにより体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における分布率は表 2 に示されている。

分布率は、投与 8 時間後に最大を示し、投与 72 時間後にはほとんどの臓器で分布が認められなかった。この傾向は血中放射能濃度の変化とほぼ一致していた。臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。（参照 2、6）

表 2 主要臓器及び組織における分布率 (%TAR) ^a

標識体	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	
	ベンゾフェナップ	ベンゾフェナップ	
投与量	8.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重
投与 8 時間後 ^b	消化管(72.2)、肝臓 (2.00)、腎臓(0.41)、肺 (0.28)、心臓(0.14)	消化管(68.9)、肝臓 (1.88)、腎臓(0.45)、肺 (0.32)、心臓(0.10)	消化管(80.7)、肝臓 (1.57)、腎臓(0.35)、肺 (0.25)、心臓(0.09)
投与 72 時間後	消化管(0.45)、肝臓 (0.37)、腎臓(0.02)	消化管(0.62)、肝臓 (0.61)、腎臓(0.07)	消化管(0.94)、肝臓 (0.23)、腎臓(0.03)

a : 雄ラット

b : 血中濃度のピーク付近

b. 胎盤透過性

妊娠 18 日の Wistar ラット（一群雌各 2 匹）に [dic-¹⁴C] ベンゾフェナップを低用量投与し、全身オートラジオグラフィにより投与 72 時間後までの胎児への移行が検討された。

胎児移行性は低かった。母体内の分布は雄と近似し、胎児の体内分布に母体との差は認められなかった。（参照 2、6）

③ 代謝

Wistar ラット（雄 4 匹）に ²H-ベンゾフェナップを 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿中代謝物の同定が、Wistar ラット（雄 5 匹）に非標識のベンゾフェナップを 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中の代謝物の定量が、又は Wistar ラット（雄 1 匹）に非標識のベンゾフェナップを 25 mg/kg 体重で単回経口投与して胆汁中の代謝物の定量がそれぞれ行われた。

投与 24 時間後の糞中には未変化のベンゾフェナップが 39.1%TAR 認められた。代謝物としては B が最も多く、5%TAR 認められ、ほかに代謝物 C が 1.4%TAR、E が 0.48%TAR 認められた。尿中にはベンゾフェナップはほとんど認められず（0.002%TAR）、主要代謝物は代謝物 C（17.8%TAR）であった。ほかに代謝物 D、B 及び E（抱合体を含む。）がそれぞれ 2.2、0.62 及び 0.013%TAR 検出された。胆汁中には未変化のベンゾフェナップのほかに代謝物 B が認められた。（参照 2、6）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pyr-¹⁴C]ベンゾフェナップを低用量又は[dic-¹⁴C]ベンゾフェナップを低用量若しくは高用量投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

単回経口投与したベンゾフェナップの排泄に性差、標識体による差異は認められず、低用量投与群では、投与後 48 時間で 92%TAR 以上が体外に排泄された。高用量投与群では低用量投与群と比較して尿中排泄率が低く若干排泄が遅れる傾向が見られたが、投与後 48 時間で約 90%TAR が尿及び糞中へ排泄された。呼気中への排泄は認められなかった。（参照 2、6）

表 3 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR) ^a

時間	標識体	[pyr- ¹⁴ C]	[dic- ¹⁴ C]	
		ベンゾフェナップ	ベンゾフェナップ	
	投与量	8.5 mg/kg 体重	8.5 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重
投与後 24 時間	尿	31.6	32.6	30.2
	糞	51.0	50.8	47.5
投与後 72 時間	尿	40.3	41.3	
	糞	54.4	53.3	

a: 雄ラット

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、[pyr-¹⁴C]ベンゾフェナップ又は[dic-¹⁴C]ベンゾフェナップを低用量投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

胆汁中排泄は時間とともに増加し、投与後 48 時間で 35.3～40.5%TAR が胆汁中に排泄された。（参照 2、6）

表 4 投与後 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	投与後 6 時間	投与後 24 時間	投与後 48 時間
[pyr- ¹⁴ C] ベンゾフェナップ	3.2	12.8	35.3
[dic- ¹⁴ C] ベンゾフェナップ	2.4	15.1	40.5

c. 乳汁中移行

分娩後 18 日の哺育中の Wistar ラット（一群母動物 3 匹）に[dic-¹⁴C]ベンゾフェナップを低用量投与し、経時的に児動物胃腔内の乳汁塊及び母動物の血液を採取して、乳汁移行性が検討された。

児動物胃腔内乳汁塊及び母動物血液中の放射能濃度は投与 8 時間後に最大になり、それぞれ 15 時間及び 12 時間の半減期で消失した。乳汁塊中放射能濃度は最大で母動物血中放射能濃度の 1/4 で、乳汁移行性は低いと考えられた。（参照 2、6）

（2）ラット②

ラット体内分布試験 [1. (1)②] におけるオートラジオグラフィーの結果を補足するため、血中濃度推移及び体内分布が検討された。

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雄 3 匹）に[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ベンゾフェナップを低用量単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血液中濃度は投与 2 時間後まで急速に上昇し、8 時間で C_{max} (9.62 $\mu\text{g/mL}$) を示した。その後は速やかに減衰し、 $T_{1/2}$ は 11.8 時間と算出された。この結果は、Wistar ラットの結果とほぼ一致した。（参照 2、6）

② 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[$\text{pyr-}^{14}\text{C}$]ベンゾフェナップを低用量又は[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ベンゾフェナップを低用量若しくは高用量投与し、投与後 8 及び 168 時間に臓器及び組織中放射能濃度を測定して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における分布率は表 5 に示されている。

ベンゾフェナップの主要分布臓器は肝臓、腎臓及び肺であったが、血中濃度の低下に伴っていずれも速やかに低下し、投与 168 時間後までにいずれも 0.5% TAR 以下に低下した。（参照 2、6）

表 5 主要臓器及び組織における分布率 (%TAR)

標識体	投与量	性別	投与 8 時間後 ^a	投与 168 時間後
[pyr- ¹⁴ C] ベンゾフェ ナップ	8.5 mg/kg 体重	雄	カーカス ¹ (13.7)、血液(8.53)、 肝臓(3.27)、肺(0.56)、腎臓 (0.56)	肝臓(0.54)、カーカス(0.22)、 腎臓(0.08)、皮膚(0.05)、血液 (0.04)
		雌	カーカス (15.2)、血液(8.93)、 皮膚(4.49)、肝臓(3.02)、腎臓 (0.65)	肝臓(0.51)、カーカス(0.21)、 腎臓(0.08)、皮膚(0.05)、血液 (0.04)
雄		カーカス (15.4)、血液(9.04)、 皮膚(4.91)、肝臓(3.16)、腎臓 (0.60)	肝臓(0.49)、カーカス(0.20)、 腎臓(0.07)、皮膚(0.04)、血液 (0.04)	
雌		カーカス (14.9)、血液(8.17)、 皮膚(4.25)、肝臓(3.12)、腎臓 (0.70)	肝臓(0.52)、カーカス(0.22)、 腎臓(0.08)、皮膚(0.05)、血液 (0.04)	
[dic- ¹⁴ C] ベンゾフェ ナップ	50 mg/kg 体重	雄	カーカス (6.79)、血液(5.20)、 皮膚(2.01)、肝臓(1.27)、腎臓 (0.26)	肝臓(0.46)、カーカス(0.15)、 皮膚(0.04)、腎臓(0.03)、血液 (0.02)
		雌	カーカス (7.79)、血液(5.53)、 皮膚(2.24)、肝臓(1.29)、腎臓 (0.28)	肝臓(0.38)、カーカス(0.14)、 腎臓(0.04)、皮膚(0.03)、血液 (0.02)

a : T_{max} 付近

(3) ヤギ

泌乳ヤギ (2 匹、品種不明) に [dic-¹⁴C]-ベンゾフェナップを一日 2 回 7 日間カプセル経口 [飼料中濃度 : 1 (1 倍量) 又は 10 (10 倍量) mg/kg 相当量] 投与し、投与期間中の尿、糞及び乳汁を採取し、最終投与 23 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

放射能の大半は糞及び尿に排泄され、1 及び 10 mg/kg 投与動物で、糞中排泄率はそれぞれ 55.2 及び 73.1%TAR、尿中排泄率はそれぞれ 22 及び 18.1%TAR であった。総回収放射能は 89 及び 96.5%TAR であった。

腎臓、肝臓、消化管、血液及び血漿における残留放射能の合計は、1 及び 10 mg/kg 投与動物でそれぞれ 8.6 及び 4.8%TAR であった。10 mg/kg 投与動物では消化管に最も高く認められ (3.89%TAR)、次いで肝臓 (0.89%TAR)、腎臓 (0.08%TAR) に認められた。1 mg/kg 投与動物でもほぼ同様の傾向を示したが、腎臓の残留放射能は 0.69%TAR で肝臓の 0.59% TAR に対して僅かに高かった。放射能の約 20%TAR はカーカスに認められた。

1 mg/kg 投与動物では放射能は乳汁中からは検出されず、10 mg/kg 投与動物では最大で 0.003 µg/g 認められた。乳汁中の放射能量は 1 及び 10 mg/kg 投与動物でそれぞれ 0.02 及び 0.03%TAR であり、ベンゾフェナップはヤギの乳汁には

¹ 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。)

ほとんど移行しないことが示された。

腎臓、肝臓及び全血における主要代謝物は B、C 及び H で、いずれも 10%TRR を超えて認められたが、代謝物 B 及び C はラットでも認められ、代謝物 H の最大残留値は 1 mg/kg 投与群では僅か (0.008 µg/g) であった。

ベンゾフェナップのヤギにおける主要な代謝経路はベンゾフェナップの水酸化に続くベンゾイルメチル及びピラゾール-3-メチルの酸化によるヒドロキシメチル代謝物の生成と考えられた。いずれの投与量においても、代謝経路はラットと同様であった。(参照 3)

表 6 主要臓器及び組織における残留放射能濃度

用量	組織	総残留量(µg/g)	主要代謝物
1 mg/kg	大網脂肪	0.000	
	腎周囲脂肪	0.000	
	腎臓	0.344	B(87.2%TRR, 0.300 µg/g)、C(4.34%TRR, 0.015 µg/g)、 H(2.38%TRR, 0.008 µg/g)
	肝臓	0.041	B(51.3%TRR, 0.021 µg/g)、C(38.5%TRR, 0.016µg/g)
	筋肉	0.001	
	胃腸	0.031	
	全血	0.001	
	血漿	0.001	
10 mg/kg	大網脂肪	0.003	
	腎周囲脂肪	0.004	
	腎臓	0.860	B(78.1%TRR, 0.672 µg/g)、H(11.0%TRR, 0.095 µg/g)、C (5.82%TRR, 0.050 µg/g)
	肝臓	1.09	B(41.8%TRR, 0.455 µg/g)、C(39.2%TRR, 0.427 µg/g) 、H (5.75%TRR, 0.063 µg/g)
	筋肉	0.002	
	胃腸	0.312	
	全血	0.011	C(27.4%TRR, 0.003 µg/g)、H(26.2%TRR, 0.003 µg/g)、B(21.9%TRR, 0.002 µg/g)
	血漿	0.013	

／：分析せず

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲

水稲 (品種：日本晴) 3 葉期苗の根部を [pyr-¹⁴C]ベンゾフェナップ 1.0 ppm 溶液に浸漬し、処理 1、2、4 及び 8 日後に植物体を採取して (以下「水耕液試験」という。)、又は 2 葉期苗を、[pyr-¹⁴C]ベンゾフェナップを土壤中濃度 4.0 ppm となるように処理した土壌に移植、湛水 (水深 1~2 cm) し、処理 5、10、15、22 及び 29 日後に植物体を採取して (以下「土壌混和試験」という。)、植物体

内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は表 7 に示されている。

水耕液試験では浸漬期間に応じて植物体内に吸収される放射能が増加し、8 日間浸漬により 8.4%**TAR** が植物体内に吸収された。吸収放射能の大部分は根部に認められ、茎葉部への分布率は約 7.2~14.3%**TRR** であった。土壌混和試験では、植物体の吸収放射能は処理 29 日後で 0.66%**TAR** と僅かであったが、試験初期において茎葉部への分布が 36%**TRR** と高かった。

水耕液試験の根部試料においては、有機相画分、水相画分、非抽出性残渣として回収される放射能比率は浸漬期間を通じて変動しなかったが、茎葉部においては、有機相画分として回収された放射能が減少する一方で水相画分として回収された放射能が増加した。土壌混和試験では各画分の放射能が少なかったが、水耕液試験と比較すると、非抽出性残渣として回収された放射能が多かった。

水稻におけるベンゾフェナップの代謝物は、フェナシルエーテル結合の加水分解により代謝物 **B** が、フェナシルケトン部位の還元により **E** が生成し、**B** は更に代謝を受けて高極性の水溶性代謝物となり最終的に非抽出性残渣に至り、**E** のベンゾイルケトン部位の還元により **F** が生成すると考えられた。茎葉部及び根部において 10%**TRR** を超える代謝物は認められなかった。なお、玄米を用いた検討は実施されていないが、作物残留試験の結果から代謝物の生成量は僅かであると考えられた。(参照 2、6)

表 7 水稻における残留放射能濃度

試験	採取時点	植物体 吸収 放射能	試料	抽出放射能					
				非抽出 残渣	含水アセトン抽出画分		ベンゾ フェナップ ^o	代謝物 E	代謝物 F
	(日)	(%TAR)	(mg/kg)		水相	有機相			
水耕液試験	1	1.5	茎葉部	0.107	0.668	0.315	5.8	2.7	2.7
			根部	4.99	5.39	7.76	25.1	2.2	2.7
	2	2.9	茎葉部	0.131	1.00	0.319	3.4	2.1	1.1
			根部	12.3	7.80	13.3	22.9	2.1	1.0
	4	7.0	茎葉部	0.381	2.73	0.729	1.9	2.7	1.8
			根部	22.6	19.1	32.5	22.8	3.6	1.4
	8	8.4	茎葉部	0.622	4.17	0.678	0.7	1.2	1.6
			根部	30.1	26.5	36.5	18.0	3.4	2.1
土壌混和試験	5	0.03	茎葉部	0.09	0.09	0.10	/		
			根部	0.19	0.09	0.31			
	10	0.11	茎葉部	0.05	0.13	0.09			
			根部	0.36	0.13	0.43			
	15	0.22	茎葉部	0.05	0.04	0.06			
			根部	0.51	0.18	0.69			
	22	0.42	茎葉部	0.09	0.09	0.08			
			根部	0.58	0.17	0.91			
29	0.66	茎葉部	0.05	0.08	0.05				
		根部	0.69	0.10	1.44				

/ : 分析せず

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

① 好氣的土壌中運命試験①

埴壤土（栃木）及び埴土（愛知）の土壌水分を最大容水量の 45～50%に調整した後、[pyr-¹⁴C]ベンゾフェナップを 5.4 mg/kg 乾土となるように処理し、30 °C の暗所で 365 日間インキュベートして（以下「畑地条件」という。）、又は、湛水（水深 2 cm）して同様にインキュベートして（以下「湛水条件」という。）、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、[pyr-¹⁴C]ベンゾフェナップを 4.9 mg/kg 乾土となるように処理し、30 °Cの暗所で 200 日間インキュベートし、捕集液を採取して、CO₂発生が検討された（以下「CO₂発生試験」という。）。

湛水条件及び畑地条件における抽出放射能及び分解物は表 8 に示されている。

ベンゾフェナップの土壌中における分解は、畑地条件下よりも湛水条件下で速やかに進行した。主要分解物は分解物 E であった。インキュベート期間の後半においてベンゾフェナップの増加が認められたことから、E の可逆的酸化によりベンゾフェナップの再生成が起こる可能性が示唆された。

CO₂発生試験において¹⁴CO₂の生成量は経時的に増加し、埴壤土及び埴土の処理後200日でそれぞれ4%TAR及び10%TARとなった。(参照2、6)

表8 湛水条件及び畑地条件における抽出放射能及び代謝物

試験	日数	供試土壌	抽出放射能 (%TAR)					
			リン酸/ アセトニトリル 抽出物	含水アセトン抽出物				
				水相	有機相	ベンゾ フェナップ ²	代謝物 E	代謝物 F
湛水条件	5	埴壤土	20	0.25	80.3	65.9	16.4	ND
		埴土	9	0.28	91.8	51.1	37.9	0.4
	10	埴壤土	14	0.02	85.5	64.5	26.2	ND
		埴土	12	0.44	82.1	22.9	58.9	0.4
	20	埴壤土	19	—	67.9	44.5	25.1	ND
		埴土	15	—	81.9	8.8	69.8	0.7
	180	埴壤土	48	0.14	32.9	14.5	16.1	0.2
		埴土	30	0.28	52.6	23.7	24.2	0.3
365	埴壤土	28	0.26	50.9	24.8	22.1	0.4	
	埴土	30	0.81	34.0	21.8	8.1	0.4	
畑地条件	5	埴壤土	17	0.14	75.9	54.4	22.3	ND
		埴土	4	0.07	93.8	81.7	13.3	ND
	10	埴壤土	10	0.55	78.3	53.9	22.6	ND
		埴土	4	0.03	105	77.6	20.9	ND
	20	埴壤土	18	—	71.4	50.2	21.4	ND
		埴土	6	—	90.8	71.2	19.1	ND
	180	埴壤土	46	0.12	29.2	18.3	8.5	0.2
		埴土	23	0.32	58.4	44.1	7.5	0.3
365	埴壤土	26	0.18	46.2	31.2	12.4	0.6	
	埴土	42	0.88	46.2	34.3	5.2	0.4	

ND：検出されず

—：詳細不明

② 好氣的土壌中運命試験②<参考資料²>

ベンゾフェナップ 600 g ai/ha を空中散布して、田面水及び土壌中運命試験が実施された。

田面水中でベンゾフェナップは処理0日に最高値 0.53 mg/L となり、処理28日後では 0.03 mg/L 未満となった。半減期は3~6日であった。土壌中では、ベンゾフェナップは水中と同様の減衰を示し、処理49日後までに 0.02~0.1 mg/kg、半減期は6~32日と算出された。(参照3)

² 試験条件の詳細が不明のため参考資料とした。

(2) 土壤吸着試験

ベンゾフェナップの水溶解性が低いため土壤吸着係数を求めることができなかった。(参照 2、6)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

滅菌した 0.01M ホウ酸緩衝液 (pH 9) に[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ベンゾフェナップを 0.044 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 0.2^\circ\text{C}$ で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

ベンゾフェナップは処理 30 日後に 25.9% TAR まで減少した。ベンゾフェナップの減少に伴い分解物 B が経時的に増加し、処理 30 日後に 81.8% TAR の最大値を示した。ほかに 2 種類の未同定分解物が認められたが、その生成量はいずれも 3.0% TAR 以下であった。

推定半減期は 15.7 日であった。

ベンゾフェナップは、メチレン基がアルカリ加水分解を受けて開裂し、水酸化体である分解物 B が生成すると考えられた。(参照 2、6)

(2) 水中光分解試験

滅菌蒸留水又は滅菌自然水 (池水、米国) に[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]ベンゾフェナップを 0.05 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 8 日間キセノン光 (光強度: 380 W/m^2 、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。

ベンゾフェナップは蒸留水中及び自然水中で経時的に減少し、照射 8 日後にはいずれも 0% TAR となった。主要分解物として B 及び G が認められ、最大で、滅菌蒸留水中で、B が 101% TAR、G が 11.3% TAR、滅菌自然水中で、B が 104% TAR、G が 9.5% TAR 認められた。暗所対照区では、分解はほとんどみられなかった。

ベンゾフェナップの滅菌蒸留水及び滅菌自然水中での推定半減期はいずれも 2.0 時間、北緯 35° 春期太陽光下における半減期は 0.3 日と算出された。(参照 2、6)

5. 土壤残留試験

(1) ベンゾフェナップ

洪積土・埴土 (愛知) 及び火山灰土・埴壤土 (栃木) を用いて、ベンゾフェナップを処理し、ベンゾフェナップ並びに分解物 B 及び E を分析対象化合物とした土壤残留試験が実施された。推定半減期は表 9 に示されている。(参照 6)

表 9 土壤残留試験成績

試験	処理量	土壌	推定半減期 (日)	
			ベンゾフェナップ ^o	ベンゾフェナップ + 分解物 B+E
ほ場試験	3,200 g ai/ha ^a 1 回処理	洪積土・埴土	6	14
		火山灰土・埴壤土	32	38
容器内試験	5 mg/kg ^b	洪積土・埴土	8	221
		火山灰土・埴壤土	9	72

a : 8%粒剤を使用。

b : 標準品を使用。

(2) 分解物

洪積土・埴土（愛知）及び火山灰土・埴壤土（栃木）を用いて、分解物 B 又は E を処理し、ベンゾフェナップ並びに分解物 B 及び E を分析対象化合物とした土壤残留試験が実施された。推定半減期は表 10 に示されている。（参照 6）

表 10 土壤残留試験成績（分解物）

試験 (容器内試験)	処理量	土壌	推定半減期 (日)		
			分解物 B	分解物 E	ベンゾフェナップ + 分解物 B+E
分解物 B	5 mg/kg	洪積土・埴土	50	-	/
		火山灰土・埴壤土	13	-	/
分解物 E		洪積土・埴土	/	54	257
火山灰土・埴壤土		/	54	177	

- : 分析せず

/ : 算出せず

6. 作物残留試験

国内において、水稻を用い、ベンゾフェナップ並びに代謝物 B 及び E 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。

ベンゾフェナップの最大残留値は、稲わらで最終散布 85 日後の 0.30 mg/kg、玄米で検出限界未満であった。他の分析対象化合物はいずれの試料においても検出限界未満であった。（参照 2、6）

7. 一般薬理試験

ベンゾフェナップのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。（参照 2、6）

表 11 一般薬理試験

試験項目	動物種	動物数 (匹/ 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 [Irwin 法]	ICR マウス	雄 10	0、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	自発運動 [Irwin 回 転カゴ法]	ICR マウス	雄 10	0、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	体温	Wistar ラット	雄 10	0、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし

溶媒：0.5% CMC 水溶液

—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

ベンゾフェナップ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 12 に示されている。(参照 2、6)

表 12 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	>15,000	>15,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 ^a	>15,000	>15,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 ^a	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし (剖検で投与部位に検体様白色物残留)
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 ^a	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし (剖検で投与部位に検体様白色物残留)
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	1,780	1,090	伏臥、眼瞼下垂、歩行異常、粗毛 死亡例：腹腔内諸臓器に検体様白色物 付着、乳赤褐色液貯留、肺及び肝臓暗 赤色化、胃内容物貯留、腺胃部出血、 脾臓退色及び萎縮 生存例：腹腔内諸臓器検体様白色物付 着、脾臓周囲脂肪組織と肝臓の癒着 雄：1,250 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：884 mg/kg 体重以上で死亡例

	ICR マウス 雌雄各 10 匹 ^a	>5,000	>5,000	静穏、眼瞼下垂、粗毛、腹部伸長等、 肝臓各葉癒着 雌雄：死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^b	LC ₅₀ (mg/L)		行動不活発、眼瞼閉鎖、呼吸困難、鼻 汁、流涙、眼脂、異常呼吸音、円背位、 被毛の光沢の消失、被毛及び/又は会陰 部周囲の汚れ、体重増加抑制 雌：1.93 mg/L で死亡例
		>1.93		

a：0.5%CMC 水溶液に懸濁

b：4 時間全身暴露

また、代謝物 B 及び E のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 2、6）

表 13 急性毒性試験概要（代謝物）

代謝物	投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
B	経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^a	144	100	自発運動減少、横臥、体温低下、流 涙、眼瞼下垂、閉眼等 雄：130 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：100 mg/kg 体重以上で死亡例
E		Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^b	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

a：0.25%CMC 水溶液に懸濁

b：滅菌蒸留水で希釈

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、いずれに対しても軽度の刺激性が認められた。（参照 2）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（1978 年版米国ガイドライン）が実施され、弱い皮膚感作性が認められた。（参照 2、6）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.00	35.9	183
	雌	7.84	40.2	157

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群雄で肝及び腎絶対及び比重量増加が、500 ppm 以上投与群雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm 未満（7.00 mg/kg 体重/日未満）、雌で 100 ppm（7.84 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、6）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 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） ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 精巣絶対及び比重量³増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCV 及び MCH 増加 ・ ALP 及び BUN 増加 ・ 脾実質萎縮及び線維化 ・ 子宮内膜及び筋層萎縮 ・ 卵巣黄体数減少 ・ 摂餌量減少（投与 1 週以降）
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝細胞脂肪変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 4 週以降）^a
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加 	100 ppm 毒性所見なし

a : 2,500 ppm 投与群では投与 1 週以降に認められた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.6	90.3	480
	雌	23.7	121	571

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群雄及び 100 ppm 以上投与群雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（17.6 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm 未満（23.7 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、6）

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週） ・RBC 減少 ・MCH 増加 ・ALP、T.Chol 及び BUN 増加 ・酸性尿、尿中タンパク及びウロビリノーゲン増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降） ・RBC 減少 ・ALP 及び尿酸増加 ・酸性尿 ・卵巣絶対及び比重量低下 ・肝細胞核大小不同 ・卵巣黄体数減少
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞核大小不同 	
100 ppm 以上	100 ppm 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加

注) 尿検査については、有症個体数の増減以外不明。

(3) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料⁴＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口（0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

いずれの投与量においても検体投与による影響は認められなかった（参照 2、6）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹、最高用量群のみ各 2 匹）を用いたカプセル（原体：0、1、15、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において 15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で化膿性肉芽腫性リンパ節炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、6）

⁴ 本試験は、1 年間慢性毒性試験の予備試験として行われた試験であり、供試動物数が一群雌雄各 2 匹であったことから参考資料とした。

表 18 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加 • Cre 低下 	<ul style="list-style-type: none"> • RBC、Hb 及び Ht 減少 • PLT 増加 • Cre 低下 • 肝絶対及び比重量増加 • 肺化膿性肉芽腫
250 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> • WBC 増加 • Hb 及び Ht 減少 • TP 増加、Alb 減少、Glob 増加、A/G 比低下 • 肝絶対及び比重量増加 • 肺化膿性肉芽腫 	<ul style="list-style-type: none"> • WBC 増加 • Alb 減少、Glob 増加、A/G 比低下
15 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> • 化膿性肉芽腫性リンパ節炎、化膿性肉芽腫性皮膚炎 	<ul style="list-style-type: none"> • 化膿性肉芽腫性リンパ節炎、リンパ節過形成、化膿性肉芽腫性皮膚炎
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 1,000 mg/kg 体重/日では 1 群 2 頭のため統計学的検定は実施されていない。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（最終と殺群：一群雌雄各 50 匹、52 及び 78 週中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 19 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)		3	30	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.193	1.95	21.5
	雌	0.203	2.01	21.1

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。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、300 ppm 投与群雄及び 30 ppm 以上投与群雌で尿中 Bil 陽性等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (1.95 mg/kg 体重/日)、雌で 3 ppm (雌：0.203 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、6）

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 5 週以降） ・ ALT、AST 及び T.Chol 増加 ・ TP 減少 ・ 尿中 Bil 陽性 ・ 尿比重増加 ・ 肝、腎及び脾絶対及び比重量増加 ・ 慢性腎症 ・ 腎石灰沈着 ・ 肝脂肪変性 ・ 肝小肉芽巢 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 4 週以降） ・ RBC 減少 ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 肝小肉芽巢
30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿中 Bil 陽性 ・ 尿比重増加
3 ppm 以下		毒性所見なし

（3）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（最終と殺群：一群雌雄各 50 匹、52 及び 78 週中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 21 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 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		3	30	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.495	5.11	52.8
	雌	0.615	6.52	63.6

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。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

3 ppm 以上投与群雌において肝細胞核大小不同が認められたが、3 ppm 投与群における発生率（35%）は試験実施機関における 8 試験の背景データ（8～92%、平均 32%）との差が小さかったことから、食品安全委員会は 30 ppm 以上投与群を投与の影響と判断した。

本試験において 30 ppm 以上投与群雄で体重増加抑制（投与 18～86 週）が、同群雌で肝細胞核大小不同等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.495 mg/kg 体重/日、雌：0.615 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、6）

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	・ RBC、Hb 及び Ht 減少	・ RBC 減少 ・ WBC 増加 ・ AST 及び ALT 増加 ・ 肝細胞壊死
30 ppm 以上	・ 体重増加抑制（投与 18～86 週） ^a ・ WBC 減少	・ 肝色素沈着 ・ 肝細胞核大小不同
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 300 ppm 投与群では投与 16 週から投与終了時まで認められた。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20 及び 100 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		5	20	100	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.35	1.37	7.19
		雌	0.42	1.66	8.63
	F ₁ 世代	雄	0.32	1.31	7.07
		雌	0.43	1.75	9.05

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、100 ppm 投与群の親動物雌雄で体重増加抑制等が、同投与群の児動物雌雄で腎盂拡張増加等が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は親動物、児動物とも 20 ppm（P 雄：1.37 mg/kg 体重/日、P 雌：1.66 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：1.31 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：1.75 mg/kg 体重/日）、100 ppm 投与群親動物雌雄で受精率低下が認められたので、繁殖能に関する無毒性量は 20 ppm（P 雄：1.37 mg/kg 体重/日、P 雌：1.66 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：1.31 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：1.75 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、6）

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	100 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	・体重増加抑制、摂餌量低下 ・授精率低下	・体重増加抑制 ^a ・受精率低下
	20 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	100 ppm	・離乳時同腹生存児体重低下 ・腎盂拡張増加 ^a	・離乳時同腹生存児体重低下 ・腎盂拡張増加	・離乳時同腹生存児体重低下 ・腎盂拡張増加 ^a	・離乳時同腹生存児体重低下 ^a
	20 ppm 以下	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：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に経口（原体：0、8、40 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：Tween80 添加 CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において 40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 6～16 日）が、胎児では 200 mg/kg/日投与群で骨化遅延（上後頭骨、胸椎及び尾椎）、40 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異（過剰肋骨）の増加及び低体重が認められたので、本試験における無毒性量は母動物、胎児とも 8 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、6）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、4、20 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：Tween80 添加 CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 7～20 日）が、胎児で骨格変異（肋骨末端部肥大）の増加が認められたので、本試験における無毒性量は母動物、胎児とも 20 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、6）

1 3. 遺伝毒性試験

ベンゾフェナップ原体の、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）を用いた染色体異常試験並びにマウス末梢血を用いた小核試験が実施された。

結果は表 25 に示されている。

結果は全て陰性であり、ベンゾフェナップに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、6）

表 25 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> (H17、M45 株)	100～5,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5～5,000 µg/プレート (+/-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)	①7～56 µg/mL (-S9) ②20～160 µg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (末梢血塗抹標本) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 B 及び E の、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 26 に示されている。

結果は全て陰性であった。（参照 2、6）

表 26 遺伝毒性試験概要（代謝物）

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	①125～2,000 µg/ディスク (-S9) ②62.5～1,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	150～9,600 µg/プレート (+/-S9)	陰性
E	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	①500～8,000 µg/ディスク (-S9) ②250～4,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	250～16,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他試験

(1) ラット及びマウス尿中アセト酢酸測定試験

Fischer ラット及び B6C3F₁ マウス (一群雌 5 匹、対照群 3 匹) にベンゾフェナップ (原体 : 3,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%CMC) を単回強制経口投与し、

16 時間後の新鮮尿を採取して、尿中ケトン体の試験紙検査及び尿中アセト酢酸の HPLC 分析が実施された。

ラット、マウスとも試験紙検査では陽性を示したがアセト酢酸は検出されず、ケトン体陽性反応は偽陽性反応であった。尿中代謝物についての解析において、ベンゾフェナップの *p*メチルアセトフェノン部分が開裂し、フェニル環が水酸化されたと思われる代謝物（ベンゾイックギ酸）の存在が示唆された。また、ベンゾフェナップのアルカリ分解物のうち試験紙で陽性反応を示す物質を解析したところ、*p*メチルベンゾイックギ酸が検出された。（参照 2、6）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ベンゾフェナップ」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したベンゾフェナップ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ゾフェナップの体内吸収率は少なくとも 40.3%と算出された。血中濃度は投与後 6～8 時間付近で最大となり、その後速やかに減少した。T_{1/2} は約 11 時間と算出された。投与後 48 時間以内に 92% TAR 以上が尿糞中に排泄された。

畜産動物（ヤギ）を用いた動物体内運命試験の結果、代謝物 B、C 及び H がそれぞれ最大で 87.2% TRR（腎臓）、39.2% TRR（肝臓）及び 26.2% TRR（全血）認められた。

¹⁴C で標識したベンゾフェナップの植物体内運命試験の結果、水稻（茎葉部及び根部）における残留放射能の主要成分は未変化のベンゾフェナップであり、10% TRR を超える代謝物は認められなかった。

水稻を用い、ベンゾフェナップ並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物として実施された作物残留試験の結果、いずれの分析対象化合物も可食部である玄米においては検出限界未満であった。

各種毒性試験結果からベンゾフェナップ投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加等）及び血液（貧血）に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの 2 世代繁殖試験において、受精率低下が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンゾフェナップ（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 27 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、より長期の試験であるラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においてより低い用量まで試験が行われており、無毒性量が得られている。マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、より長期の試験であるマウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においてより低い用量まで試験が行われており、無毒性量が得られている。

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、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.203 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、安全係数 100 で除した 0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ベンゾフェナップの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.002 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験

(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.203 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

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。

参考

<豪州 (1998年)>

ADI	0.004 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 27 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⁾		
			豪州	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	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、7.00、35.9、183 雌：0、7.84、40.2、157	— 肝及び腎重量増加 (雌雄) 並 びに脂肪肝 (雄)	雄：— 雌：7.84 雄：肝及び腎絶対及び比重量 増加 雌：体重増加抑制	雌雄：— 雌雄：肝重量の増加等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、3、30、300 ppm 雄：0、0.193、1.95、 21.5 雌：0、0.203、2.01、 21.1	2 体重増加抑制並びに肝の重量 及び組織学的所見	雄：1.95 雌：0.203 雌雄：尿中 Bil 陽性等 (発がん性は認められない)	雄：0.193 雌：0.203 雄：血液学的検査値の一部変動 雌：尿中 Bil 陽性動物数増加等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、5、20、100 ppm P 雄：0、0.35、1.37、 7.19 P 雌：0、0.42、1.66、 8.63 F ₁ 雄：0、0.32、1.31、 7.07 F ₁ 雌：0、0.43、1.75、 9.05	0.4 児動物離乳時生存率低下 (繁殖能に対する影響は認めら れない)	親動物及び児動物 P 雄：1.37 P 雌：1.66 F ₁ 雄：1.31 F ₁ 雌：1.75 繁殖能 P 雄：1.37 P 雌：1.66 F ₁ 雄：1.31 F ₁ 雌：1.75 親動物：体重増加抑制等 児動物：腎盂拡張増加等 繁殖能：受精率低下	親動物及び児動物 雄：0.32 雌：0.42 繁殖毒性 雄：1.31 雌：1.66 親動物及び児動物：腎盂拡張 等 繁殖毒性：受精率低下等
	発生毒性 試験	0、8、40、200	8 体重増加抑制 (母動物)、骨 化遅延 (児動物)	母動物及び胎児：8 母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異 (過剰肋骨)	母動物及び胎児：8 母動物：体重増加抑制 胎児：体重減少等

			(催奇形性は認められない)	の増加及び低体重 (催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、17.6、90.3、480 雌：0、23.7、121、571	— 肝重量増加	雄：17.6 雌：— 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：17.6 雌：23.7 雌雄：肝臓の重量増加及び肝細胞核大小不同性の増加
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、3、30、300 ppm 雄：0、0.495、5.11、 52.8 雌：0、0.615、6.52、 63.6	5 体重増加抑制（雄）及び尿中 ケトン体増加（雌雄）	雄：0.495 雌：0.615 雄：体重増加抑制 雌：肝細胞核大小不同等 (発がん性は認められない)	雄：0.495 雌：0.615 雄：体重増加抑制 雌：肝細胞核大小不同性等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、4、20、100	4 体重増加抑制（母動物） (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：20 母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異（肋骨末端部 肥大）の増加 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：20 母動物：体重増加抑制 胎児：肋骨末端部肥大等 (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、1、15、250、1,000	1 肝重量増加（雄）	雌雄：1 雌雄：化膿性肉芽腫性リンパ節 炎等	雄：1 雌：15 雌雄：肝臓重量の増加等
ADI			NOEL：0.4 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：0.203 SF：100 ADI：0.002	NOAEL：0.193 SF：100 ADI：0.00193
ADI 設定根拠資料			ラット2世代繁殖試験	ラット2年間慢性毒性/発がん 性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん 性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

—：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	4-(2,4-ジクロロ- <i>m</i> -トルオイル)-1,3-ジメチル-5-ヒドロキシ ピラゾール
C	4-(2,4-ジクロロ-3-ヒドロキシメチルベンゾイル)-1,3-ジメチル-5-ヒド ロキシピラゾール
D	4-(2,4-ジクロロ- <i>m</i> -トルオイル)-5-ヒドロキシ-3-ヒドロキシ メチル-1-メチルピラゾール
E	4-(2,4-ジクロロ- <i>m</i> -トルオイル)-1,3-ジメチル-5-[2-ヒドロキシ-2-(<i>p</i> -トリ ル)エトキシ]ピラゾール
F	4-[1-(2,4-ジクロロ- <i>m</i> -トリル)-1-ヒドロキシメチル-5- [2-ヒドロキシ-2-(<i>p</i> -トリル)エトキシ]ピラゾール
G	2,4-ジクロロ-3-メチル安息香酸
H	2-[4-(2,4-ジクロロ-3-ヒドロキシメチルベンゾイル)-3-ヒドロキシメチ ル-1-メチル-ピラゾール-5-イルオキシ]-4'-メチルアセトフェノン

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
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)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ベンゾフェナップ		代謝物 B ¹⁾		代謝物 E	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (稚苗移植) (玄米) 昭和 58 年度	1	3,200 ^G 灌水全面 散布	公的分析機関							
			1	141	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			124	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1		社内分析機関							
1		141	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005		
		124	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005		
水稲 (稚苗移植) (稲わら) 昭和 58 年度	1	3,200 ^G 灌水全面 散布	公的分析機関							
			1	141	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		社内分析機関							
1		141	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
水稲 (稚苗移植) (玄米) 平成 4 年度	1	1,500 ^{SC}	社内分析機関							
			1	107			<0.005	<0.005		
				128			<0.005	<0.005		
水稲 (稚苗移植) (玄米) 平成 16 年度	1	2,500 ^{SC} 灌水全面 散布	公的分析機関							
			1	107	<0.01	<0.01				
			85	<0.01	<0.01					
	1		社内分析機関							
1		107	<0.01	<0.01						
		85	<0.01	<0.01						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ベンゾフェナップ		代謝物 B ¹⁾		代謝物 E	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (稚苗移植) (稲わら) 平成 16 年度	1	2,500 ^{SC} 灌水全面 散布	公的分析機関							
			1	107	<0.05	<0.05				
				85	0.30	0.28				
			社内分析機関							
			1	107	<0.05	<0.05				
				85	0.07	0.07				

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、G : 粒剤、SC : フロアブル剤

・データが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

1) 抽出物をアルカリ加水分解し生成した代謝物を代謝物 B として一括分析された。

<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）の一部を改訂する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 ベンゾフェナップ（除草剤）（2008 年）：大塚アグリテクノ株式会社、未公表
3. Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for: BENZOFENAP (2009)
4. 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 16 号）
5. ベンゾフェナップ農薬抄録の修正要求に対する回答書：OAT アグリオ株式会社、平成 27 年、未公表
6. 農薬抄録 ベンゾフェナップ（除草剤）（平成 27 年 1 月 8 日改訂）：OAT アグリオ株式会社、一部公表