

# 参考資料2-7

消食基第538号  
令和7年9月8日

食品衛生基準審議会  
会長 曽根 智史 殿

内閣総理大臣 石破 茂  
(公印省略)

## 諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求める。

### 記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

農薬及び動物用医薬品オキソリニック酸  
農薬及び動物用医薬品プロフラニリド  
農薬イソシクロセラム  
農薬キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル  
農薬ピフルブミド  
農薬フェンメディファム  
農薬ベンジルアデニン（ベンジルアミノプリンをいう。）

以上

令和7年9月12日

農薬・動物用医薬品部会  
部会長 堤 智昭 殿

食品衛生基準審議会  
会長 曽根 智史

### 農薬等の食品中の残留基準の設定について（付議）

標記について、下記のとおり内閣総理大臣から諮問があったので、食品衛生基準審議会規程第6条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

記

令和7年9月8日付け消食基第538号

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

農薬及び動物用医薬品オキソリニック酸  
農薬及び動物用医薬品プロフラニリド  
農薬イソシクロセラム  
農薬キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル  
農薬ピフルブミド  
農薬フェンメディファム  
農薬ベンジルアデニン（ベンジルアミノプリンをいう。）

以上

## ベンジルアデニン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく農薬登録申請（新規製剤の登録申請）に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において内閣総理大臣からの依頼に伴う食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 概要

- (1) 品目名：ベンジルアデニン [Benzyladenine]  
     (別名)：ベンジルアミノプリン [Benzylaminopurine]

- (2) 分類：農薬

- (3) 用途：植物成長調整剤

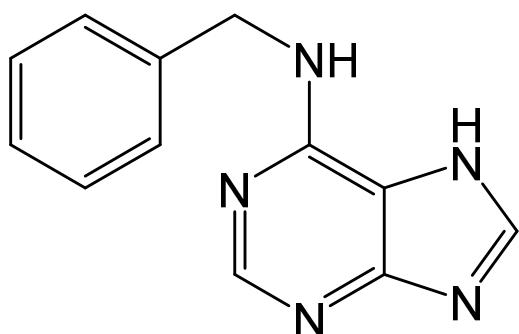
サイトカイニン類似の植物成長調整剤である。細胞膜の受容体に感知されることで転写が活性化され、タンパク質合成促進効果や成長促進効果が引き起こされると考えられている。

- (4) 化学名及びCAS番号

*N*-Benzyl-7*H*-purin-6-amine (IUPAC)

9*H*-Purin-6-amine, *N*-(phenylmethyl)- (CAS : No. 1214-39-7)

- (5) 構造式及び物性



|      |                                                |
|------|------------------------------------------------|
| 分子式  | C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> |
| 分子量  | 225.25                                         |
| 水溶解度 | 7.6 ± 0.2 × 10 <sup>-2</sup> g/L (20°C)        |
|      | 6.22 × 10 <sup>-2</sup> g/L (20°C)             |

$$\text{分配係数} \quad \log_{10}\text{Pow} = 2.19 \quad (20^\circ\text{C}, \text{ pH } 7)$$

$$\log_{10}\text{Pow} = 2.16 \pm 0.03 \quad (22^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C})$$

## 2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の国内における適用の範囲及び使用方法は、別紙1のとおり。

## 3. 代謝試験

### (1) 植物代謝試験

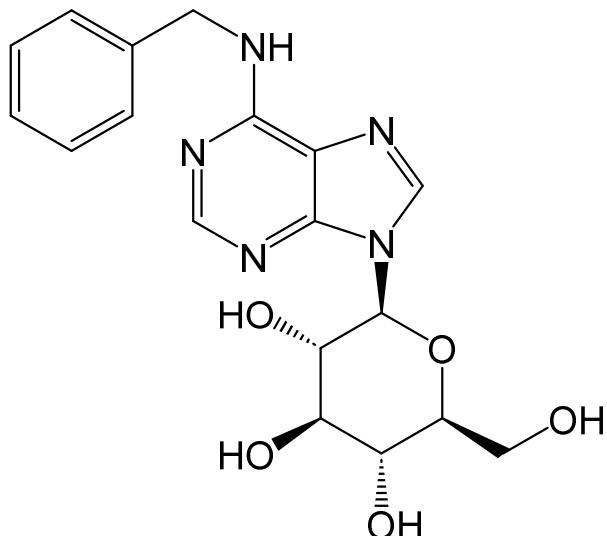
植物代謝試験がぶどう及びりんごで実施されており、可食部で親化合物の残留が認められ、10%TRR<sup>注)</sup>以上認められた代謝物は、代謝物[2]（りんご）、代謝物[5]（りんご）及び代謝物[26]（りんご）であった。

注) %TRR：総放射性残留物（TRR : Total Radioactive Residues）濃度に対する比率 (%)

#### 【代謝物略称一覧】

| 略称   | JMPR評価書の略称 | 化学名                  |
|------|------------|----------------------|
| [2]  | —          | 6-ベンジルアミノプリンリボシド     |
| [5]  | —          | 6-ベンジルアミノプリン-9-グルコシド |
| [26] | —          | 安息香酸                 |

— : JMPRで評価されていない。



代謝物[5]

注) 残留試験の分析対象となっている代謝物について構造式を明記した。

## 4. 作物残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象物質

- ・ベンジルアデニン
- ・代謝物[5]

#### ② 分析法の概要

##### i) ベンジルアデニン

試料からメタノール、メタノール・水（4:1又は5:1）混液又はアセトニトリル・水（4:1）混液で抽出し、塩酸酸性下ジクロロメタンで洗浄した後、水酸化ナトリウム溶液でpH 6~8としてジクロロメタン又は酢酸エチルに転溶する。ヨウ化メチル、ヨウ化エチル又はヨウ化プロピル及び水素化ナトリウムでメチル化、エチル化又はプロピル化する。必要に応じてn-ヘキサンに転溶し、アルミナカラム、シリカゲルカラム又はフロリジルカラムで精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ（GC-NPD）で定量する。

または、試料からアセトニトリル又はアセトニトリル・水（5:1）混液で抽出し、塩酸酸性下ジクロロメタンで洗浄する。水酸化ナトリウム溶液でpH 7~8としてジクロロメタンに転溶した後、GC-NPDで定量する。

または、試料からアセトン又はアセトン・水（4:1）混液で抽出し、塩酸酸性下ジクロロメタン又はn-ヘキサンで洗浄した後、水酸化ナトリウム溶液でpH 8付近としてジクロロメタンに転溶する。そのまま又は必要に応じて凝固液処理して、n-ヘキサンで洗浄後、水酸化ナトリウム溶液でpH 8としてジクロロメタンに転溶した後、GC-NPDで定量する。

あるいは、試料からアセトニトリルで抽出し、凝固液処理した後、水酸化ナトリウム溶液でpH 6~7として酢酸エチルに転溶する。ヨウ化メチル及び水素化ナトリウムでメチル化し、そのまま又はシリカゲルカラムで精製あるいは薄層クロマトグラフィー（TLC）で分離してメチル化物の展開部分を搔き採ってメタノールで溶出し、GC-NPDで定量する。

定量限界：0.002~0.04 mg/kg

##### ii) ベンジルアデニン及び代謝物[5]

試料からアセトニトリル又はアセトニトリル及びアセトニトリル・水（1:1）混液で抽出した後、ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体カラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界：ベンジルアデニン 0.01 mg/kg

代謝物[5] 0.01 mg/kg

## (2) 作物残留試験結果

国内作物残留試験については、みかん（果実）及びりんごの試験成績を追加した。  
試験成績の概要を別紙2に示す。

## 5. 許容一日摂取量（ADI）及び急性参考用量（ARfD）の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求め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において、以下のとおり評価されている。

### (1) ADI

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

（無毒性量）6.25 mg/kg体重/日

（安全係数）100

### (2) ARfD

ARfD : 0.35 mg/kg体重

（ARfD 設定根拠資料）亜急性毒性試験

（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

## 6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてアボカド、きゅうり等に、豪州においてりんご、西洋なし等に基準値が設定されている。

## 7. 残留規制

### (1) 残留の規制対象

ベンジルアデニンとする。

植物代謝試験において、可食部で親化合物の残留が認められるが、経時的に減少する。  
りんごの可食部で10%TRR以上認められた代謝物として代謝物[2]、代謝物[5]及び代謝物

[26]が認められるが、使用方法より濃い濃度で散布をした処理90日後の残留は、代謝物[2]では認められず、代謝物[5]の濃度は0.005 mg/kg、代謝物[26]は0.007 mg/kgといずれも微量であった。作物残留試験において、アスパラガスでは、親化合物の残留が認められた。一方、アスパラガスを除き、親化合物の残留は認められず、りんごの作物残留試験で分析された代謝物[5]は、定量限界未満であった。アスパラガス以外の適用では、処理後の経過日数が長いことを考慮すると、代謝物が残留しないと考えられることから、分析の指標としては、親化合物のみで十分と考えられ、規制対象をベンジルアデニンのみとする。

## (2) 基準値案

別紙3のとおりである。

## 8. 暴露評価

### (1) 暴露評価対象

ベンジルアデニンとする。

植物代謝試験において、可食部で親化合物の残留が認められ、りんごの可食部で、10%TRRを超えて検出される代謝物の処理90日後の残留濃度は、代謝物[2]では認められず、代謝物[5]及び代謝物[26]については、いずれも微量であった。アスパラガスでは、親化合物の残留が認められ、アスパラガス以外の適用では、処理後の経過日数が長いこと及びりんごの試験で分析された代謝物[5]は定量限界未満であること、本品目の使用時期等を考慮し、暴露評価対象を規制対象と同様にベンジルアデニンのみとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、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）としている。

### (2) 暴露評価結果

#### ① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙4参照。

|            | EDI／ADI(%) <sup>注)</sup> |
|------------|--------------------------|
| 国民全体（1歳以上） | 0.0                      |
| 幼小児（1～6歳）  | 0.1                      |
| 妊婦         | 0.0                      |
| 高齢者（65歳以上） | 0.0                      |

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI試算法：作物残留試験成績の中央値(STMR) 等×各食品の平均摂取量

## ② 短期（1日経口）暴露評価

各食品の短期推定摂取量（ESTI）を算出したところ、国民全体（1歳以上）及び幼小児（1～6歳）のそれぞれにおける摂取量はARfDを超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙5-1及び5-2参照。

注) 基準値案、作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを算出した。

## ベンジルアデニンの適用の範囲及び使用方法（国内）

2025年6月25日時点版

| 作物名                                                           | 剤型      | 使用方法                             | 希釈倍数     | 使用時期                               | 散布（使用）液量<br>(目安*) | 使用回数        | ベンジルアデニン<br>を含む農薬の<br>総使用回数                              |
|---------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------|----------|------------------------------------|-------------------|-------------|----------------------------------------------------------|
| アスパラガス                                                        | 3.0% SL | 茎葉散布                             | 300～600倍 | 夏秋どり、慣行最終収穫予定日の10～30日前(ただし、収穫前日まで) | 100～300 L/10 a    | 1回          | 1回                                                       |
| かぼちゃ                                                          | 1.0% PA | 果梗部に塗布                           | 原液       | 開花前日～開花当日                          | 100果当たり1 mL       | 1花当たり<br>1回 | 1花当たり1回                                                  |
| すいか                                                           | 1.0% PA | 果梗部に塗布                           | 原液       | 開花当日                               | 100果当たり1 mL       | 1花当たり<br>1回 | 1花当たり1回                                                  |
| 温州みかん <sup>注1)</sup>                                          | 3.0% SL | 散布                               | 100～400倍 | 加温直後                               | 200～700 L/10 a    | 1回          | 2回以内(萌芽直前～萌芽期(加温ハウス栽培園では収穫後)は1回以内、早期加温ハウス栽培園での加温直後は1回以内) |
| 温州みかん <sup>注2)</sup>                                          |         | 緑枝部～散布                           | 100～200倍 | 萌芽直前～萌芽期(加温ハウス栽培園では収穫後)            |                   |             |                                                          |
| りんご                                                           | 3.0% SL | 立木全面散布                           | 50～100倍  | 伸長旺盛期(6月上旬以降)                      | 200～700 L/10 a    | 1回          | 1回                                                       |
|                                                               |         |                                  |          | 新梢伸長時                              | 100～400 L/10 a    |             |                                                          |
|                                                               | 1.9% SL | 立木全面散布                           | 200～400倍 | 満開10～20日後(ただし収穫90日前まで)             | 200～700 L/10 a    | 1回          | 1回                                                       |
| りんご(苗木)                                                       | 3.0% SL | 新たに伸長した新梢部に散布                    | 50～100倍  | 新梢伸長時                              | 5～10 mL/苗木        | 10回以内       | 10回以内(立木全面散布は1回以内)                                       |
|                                                               |         | 立木全面散布                           | 50～100倍  | 新梢伸長時                              | 100～400 L/10 a    | 1回          |                                                          |
|                                                               | 1.9% SL | 新梢部～散布                           | 30～60倍   | 新梢伸長時                              | 5～10 mL/苗木        | 10回以内       | 10回以内(ただし立木全面散布は1回以内)                                    |
|                                                               |         | 立木全面散布                           |          |                                    | 100～400 L/10 a    | 1回          |                                                          |
| なし(栽培育成時の非収穫年樹)                                               | 3.0% SL | 発芽部位に噴霧                          | 30倍      | 側芽発生時                              | 3 mL/側芽           | 1回          | 1回                                                       |
| とうとう(苗木)                                                      | 3.0% SL | 立木全面散布                           | 25～50倍   | 新梢伸長時(主幹延長枝の30～80 cm伸長期)           | 200～800 mL/苗木     | 1回          | 1回                                                       |
| ぶどう<br>(デラウェア) <sup>注3)</sup>                                 | 3.0% SL | ジベレリン処理の第1回処理液に添加して蓄(果房)を浸漬処理する。 | 300倍     | 満開予定日の14～17日前                      | —                 | 1回          | 1回                                                       |
| ぶどう<br>(マスカット・ベリーA、旅路(紅塩谷)、バッファロー(アーリースチューベン)) <sup>注4)</sup> |         |                                  |          | 満開予定日の11～14日前                      |                   |             |                                                          |

SL：液剤

PA：塗布剤

今回基準値設定依頼のあった適用の範囲及び使用方法を網掛けで示した。

－：規定されていない項目

注1) 適用場所：早期加温ハウス栽培園

注2) 適用場所：露地栽培・加温ハウス栽培園

注3) 適用場所：露地栽培園、ハウス栽培の花振り発生園

注4) 適用場所：露地栽培の花振り発生園、ハウス等施設栽培の花振り発生園

＊：茎葉散布の場合

## ベンジルアデニン作物残留試験一覧表（国内）

| 農作物                   | 試験<br>圃場数 | 試験条件    |                                    |    |                      | 各化合物の残留濃度 (mg/kg) <sup>注1)</sup><br>【ベンジルアデニン/代謝物[5]】                                        | 設定の<br>根拠等 |
|-----------------------|-----------|---------|------------------------------------|----|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                       |           | 剤型      | 使用量・使用方法                           | 回数 | 経過日数                 |                                                                                              |            |
| アスパラガス<br>(若茎)        | 1         | 3.0% SL | 300倍 散布<br>200 L/10 a              | 1  | 3, 7, 14             | 圃場A:<0.01/- (1回, 3日)                                                                         |            |
|                       |           | 3.0% SL | 300倍 散布<br>100 L/10 a              | 1  | 1, 3, 7              | 圃場A:0.07/- (1回, 3日)                                                                          | ◎          |
|                       |           | 3.0% SL | 300倍 散布<br>200 L/10 a              | 1  | 1, 3, 7              | 圃場B:0.015/-<br>圃場C:<0.01/-<br>圃場D:0.02/-                                                     |            |
| かぼちゃ<br>(果実)          | 2         | 1.0% PA | 原液を果梗部へ塗布                          | 1  | 45<br>43             | 圃場A:<0.0075/- (\$)<br>圃場B:<0.0075/- (\$)                                                     | ◎          |
| すいか<br>(果肉)           | 2         | 1.0% PA | 原液を果梗部へ塗布                          | 1  | 42~44<br>38          | 圃場A:<0.0035/- (\$)<br>圃場B:<0.0035/- (\$)                                                     | ◎          |
| みかん<br>(果肉)           | 2         | 3.0% SL | 100倍 散布<br>100 L/10 a              | 1  | 203<br>208           | 圃場A:<0.0045/- (\$)<br>圃場B:<0.0045/- (\$)                                                     |            |
|                       |           | 3.0% SL | 50倍 散布<br>100 L/10 a               | 1  | 203<br>208           | 圃場A:<0.0045/- (\$) (#)<br>圃場B:<0.0045/- (\$) (#)                                             |            |
|                       | 2         | 3.0% SL | 100倍 散布<br>400 L/10 a              | 2  | 156, 217<br>153, 230 | 圃場A:<0.015/- (2回, 156日) (\$)<br>圃場B:<0.015/- (2回, 153日) (\$)                                 |            |
|                       |           | 3.0% SL | 100倍 散布<br>100 L/10 a              | 1  | 203<br>208           | 圃場A:<0.0075/- (\$)<br>圃場B:<0.0075/- (\$)                                                     |            |
| みかん<br>(果皮)           | 2         | 3.0% SL | 50倍 散布<br>100 L/10 a               | 1  | 203<br>208           | 圃場A:<0.0075/- (\$) (#)<br>圃場B:<0.0075/- (\$) (#)                                             |            |
|                       |           | 3.0% SL | 100倍 散布<br>400 L/10 a              | 2  | 156, 217<br>153, 230 | 圃場A:<0.030/- (2回, 156日) (\$)<br>圃場B:<0.030/- (2回, 153日) (\$)                                 | ◎          |
|                       | 2         | 3.0% SL | 100倍 散布<br>100 L/10 a              | 1  | 203<br>208           | 圃場A:<0.0049/- (\$) <sup>注2)</sup><br>圃場B:<0.0050/- (\$) <sup>注2)</sup>                       |            |
|                       |           | 3.0% SL | 50倍 散布<br>100 L/10 a               | 1  | 203<br>208           | 圃場A:<0.0049/- (\$) (#) <sup>注2)</sup><br>圃場B:<0.0050/- (\$) (#) <sup>注2)</sup>               |            |
| みかん<br>(果実)           | 2         | 3.0% SL | 100倍 散布<br>400 L/10 a              | 2  | 156, 217<br>153, 230 | 圃場A:<0.0197/- (2回, 217日) (\$) <sup>注2)</sup><br>圃場B:<0.0189/- (2回, 230日) (\$) <sup>注2)</sup> | ◎          |
|                       |           | 3.0% SL | 50倍 散布<br>300 L/10 a               | 1  | 118                  | 圃場A:<0.0075/- (\$)                                                                           |            |
|                       | 6         | 1.9% SL | 200倍散布<br>363~500 L/10 a<br>満開20日後 | 1  | 70                   | 圃場B:<0.0075/- (\$)                                                                           | ◎          |
|                       |           |         |                                    |    | 148                  | 圃場A:<0.01/<0.01                                                                              |            |
|                       |           |         |                                    |    | 148                  | 圃場B:<0.01/<0.01                                                                              |            |
|                       |           |         |                                    |    | 146                  | 圃場C:<0.01/<0.01                                                                              |            |
|                       |           |         |                                    |    | 125                  | 圃場D:<0.01/<0.01                                                                              |            |
|                       |           |         |                                    |    | 183                  | 圃場E:<0.01/<0.01                                                                              |            |
| りんご<br>(果実)           | 6         | 1.9% SL | 200倍散布<br>400~500 L/10 a<br>満開20日後 | 1  | 183                  | 圃場F:<0.01/<0.01                                                                              |            |
|                       |           |         |                                    |    | 90                   | 圃場A:<0.01/<0.01                                                                              | ◎          |
|                       |           |         |                                    |    | 90                   | 圃場B:<0.01/<0.01                                                                              |            |
|                       |           |         |                                    |    | 90                   | 圃場C:<0.01/<0.01                                                                              |            |
|                       |           |         |                                    |    | 90                   | 圃場D:<0.01/<0.01                                                                              |            |
|                       |           |         |                                    |    | 90                   | 圃場E:<0.01/<0.01                                                                              |            |
|                       |           |         |                                    |    | 90                   | 圃場F:<0.01/<0.01                                                                              |            |
| ぶどう<br>(デラウエア、<br>果実) | 3         | 3.0% SL | 300倍 果房浸漬                          | 1  | 82<br>90<br>77       | 圃場A:<0.005/-<br>圃場B:<0.005/-<br>圃場C:<0.005/-                                                 | ◎          |

SL：液剤

PA：塗布剤

(\$): 同一圃場から採取された1つのサンプルを2つの分析機関に分けて測定されており、結果を平均値として示したため、実際の定量限界とは異なる。

- : 分析せず

(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について( )内に記載した。

注2) 果肉及び果皮の重量比から果実全体の残留濃度を新たに算出し網掛けで示した。

注3) 15~30樹/10 aとして換算すると、使用量は150~300 L/10 aと推定される。

| 食品名                 | 基準値<br>案<br>ppm | 基準値<br>現行<br>ppm | 登録<br>有無 | 参考基準値           |                    | 作物残留試験成績等<br>ppm       |
|---------------------|-----------------|------------------|----------|-----------------|--------------------|------------------------|
|                     |                 |                  |          | 国際<br>基準<br>ppm | 国/地域<br>基準値<br>ppm |                        |
| アスパラガス              | 0.1             | 0.3              | ○        |                 |                    | <0.01～0.07(n=4)        |
| かぼちゃ(スカッシュを含む。)     | 0.03            | 0.05             | ○        |                 |                    | <0.0075,<0.0075(¥)     |
| すいか                 | 0.02            | 0.02             | ○        |                 |                    | <0.0035,<0.0035(¥)(果肉) |
| みかん<br>みかん(外果皮を含む。) | 0.1             | 0.1              | ○<br>○   |                 |                    | <0.0189,<0.0197(¥)     |
| りんご                 | 0.03            | 0.05             | ○・申      |                 |                    | <0.0075,<0.0075(¥)     |
| ぶどう                 | 0.01            | 0.02             | ○        |                 |                    | <0.005,<0.005,<0.005   |
| その他のスパイス            | 0.2             | 0.2              | ○        |                 |                    | <0.03,<0.03(¥)(みかん果皮)  |
| はちみつ                | 0.05            |                  |          |                 |                    | ※1                     |

太枠:本基準(暫定基準以外の基準)を見直した基準値

斜線:食品区分を別途新設すること等に伴い、削除した食品区分、もしくは加工食品につき基準値を設定しないもの

○:既に、国内において登録等がされているもの

申:農薬の登録申請等に伴い基準値設定依頼がなされたもの

※1)「食品中の農薬の残留基準設定の基本原則について」(令和6年6月25日食品衛生基準審議会農薬・動物用医薬品部会)の別添3「はちみつ中の農薬等の基準設定の方法について」に基づき設定。

## ベンジルアデニンの推定摂取量 (単位: µg／人／日)

| 食品名              | 基準値案<br>(ppm) | 暴露評価に<br>用いた数値<br>(ppm) | 国民全体<br>(1歳以上)<br>EDI | 幼小児<br>(1～6歳)<br>EDI | 妊婦<br>EDI | 高齢者<br>(65歳以上)<br>EDI |
|------------------|---------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|-----------------------|
| アスパラガス           | 0.1           | 0.018                   | 0.0                   | 0.0                  | 0.0       | 0.0                   |
| かぼちゃ (スカッシュを含む。) | 0.03          | 0.0075                  | 0.1                   | 0.0                  | 0.1       | 0.1                   |
| すいか              | 0.02          | 0.0035                  | 0.0                   | 0.0                  | 0.1       | 0.0                   |
| みかん (外果皮を含む。)    | 0.1           | 0.0193                  | 0.3                   | 0.3                  | 0.0       | 0.5                   |
| りんご              | 0.03          | 0.0075                  | 0.2                   | 0.2                  | 0.1       | 0.2                   |
| ぶどう              | 0.01          | 0.005                   | 0.0                   | 0.0                  | 0.1       | 0.0                   |
| その他のスパイス         | 0.2           | 0.03                    | 0.0                   | 0.0                  | 0.0       | 0.0                   |
| はちみつ             | 0.05          | ● 0.05                  | 0.0                   | 0.0                  | 0.1       | 0.1                   |
| 計                |               |                         | 0.7                   | 0.7                  | 0.4       | 1.0                   |
| ADI比 (%)         |               |                         | 0.0                   | 0.1                  | 0.0       | 0.0                   |

EDI : 推定一日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法 : 作物残留試験成績の中央値 (STMR) 等×各食品の平均摂取量

● : 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値（案）の数値を用いた。

## ベンジルアデニンの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

| 食品名<br>(基準値設定対象) | 食品名<br>(ESTI推定対象) | 基準値案<br>(ppm) | 評価に用いた<br>数値<br>(ppm) | ESTI<br>( $\mu$ g/kg体重) | ESTI/ARfD<br>(%) |
|------------------|-------------------|---------------|-----------------------|-------------------------|------------------|
| アスパラガス           | アスパラガス            | 0.1           | ○ 0.07                | 0.1                     | 0                |
| かぼちゃ（スカッシュを含む。）  | かぼちゃ              | 0.03          | 0.03                  | 0.3                     | 0                |
|                  | ズッキーニ             | 0.03          | 0.03                  | 0.2                     | 0                |
| すいか              | すいか               | 0.02          | 0.02                  | 0.7                     | 0                |
| みかん（外果皮を含む。）     | みかん               | 0.1           | 0.1                   | 0.9                     | 0                |
| りんご              | りんご               | 0.03          | 0.03                  | 0.4                     | 0                |
|                  | りんご果汁             | 0.03          | ○ 0.0075              | 0.1                     | 0                |
| ぶどう              | ぶどう               | 0.01          | 0.01                  | 0.1                     | 0                |
| はちみつ             | はちみつ              | 0.05          | 0.05                  | 0.0                     | 0                |

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度 (HR) 又は中央値 (STMR) を用いて短期摂取量を推計した。

○を付していない食品については、基準値案の値を使用した。

## ベンジルアデニンの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

| 食品名<br>(基準値設定対象) | 食品名<br>(ESTI推定対象) | 基準値案<br>(ppm) | 評価に用いた<br>数値<br>(ppm) | ESTI<br>( $\mu$ g/kg体重) | ESTI/ARfD<br>(%) |
|------------------|-------------------|---------------|-----------------------|-------------------------|------------------|
| かぼちゃ（スカッシュを含む。）  | かぼちゃ              | 0.03          | 0.03                  | 0.5                     | 0                |
| すいか              | すいか               | 0.02          | 0.02                  | 1.7                     | 0                |
| みかん（外果皮を含む。）     | みかん               | 0.1           | 0.1                   | 2.7                     | 1                |
| りんご              | りんご               | 0.03          | 0.03                  | 1.0                     | 0                |
|                  | りんご果汁             | 0.03          | ○ 0.0075              | 0.3                     | 0                |
| ぶどう              | ぶどう               | 0.01          | 0.01                  | 0.3                     | 0                |
| はちみつ             | はちみつ              | 0.05          | 0.05                  | 0.1                     | 0                |

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

○を付していない食品については、基準値案の値を使用した。

(参考)

これまでの経緯

|                   |                                              |
|-------------------|----------------------------------------------|
| 昭和 55 年 12 月 6 日  | 初回農薬登録                                       |
| 平成 17 年 11 月 29 日 | 残留基準告示                                       |
| 平成 22 年 3 月 19 日  | 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留農薬設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成 26 年 4 月 8 日   | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知          |
| 平成 27 年 3 月 13 日  | 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会                 |
| 平成 27 年 9 月 18 日  | 残留基準告示                                       |
| 令和 6 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）     |
| 令和 6 年 10 月 2 日   | 内閣総理大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 令和 7 年 6 月 4 日    | 食品安全委員会委員長から内閣総理大臣あてに食品健康影響評価について通知          |
| 令和 7 年 9 月 8 日    | 食品衛生基準審議会へ諮問                                 |
| 令和 7 年 9 月 17 日   | 食品衛生基準審議会農薬・動物用医薬品部会                         |

## ● 食品衛生基準審議会農薬・動物用医薬品部会

### [委員]

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| 大山 和俊  | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長  |
| ○折戸 謙介 | 学校法人麻布獸医学園理事（兼）麻布大学獸医学部教授 |
| 加藤 くみ子 | 北里大学薬学部教授                 |
| 近藤 麻子  | 日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長      |
| 須恵 雅之  | 東京農業大学応用生物科学部教授           |
| 瀧本 秀美  | 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事   |
| 田口 貴章  | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長       |
| ◎堤 智昭  | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長          |
| 中島 美紀  | 金沢大学ナノ生命科学研究所（薬学系兼任）教授    |
| 野田 隆志  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問        |

(◎：部会長、○：部会長代理)

## 答申（案）

ベンジルアデニンについては、以下のとおり食品中の農薬の残留基準を設定することが適當である。

### ベンジルアデニン

今回残留基準を設定する「ベンジルアデニン」の規制対象は、ベンジルアデニンとする。

| 食品名                     | 残留基準値<br>ppm |
|-------------------------|--------------|
| アスパラガス                  | 0.1          |
| かぼちゃ（スカッシュを含む。）         | 0.03         |
| すいか                     | 0.02         |
| みかん（外果皮を含む。）            | 0.1          |
| りんご                     | 0.03         |
| ぶどう                     | 0.01         |
| その他のスパイス <sup>注1)</sup> | 0.2          |
| はちみつ                    | 0.05         |

注1) 「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）の果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

## 農薬評価書

# ベンジルアデニン (第2版)

令和7年(2025年)6月  
食品安全委員会

## 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  |
| <br>                           |    |
| 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  |
| <br>                           |    |
| II. 安全性に係る試験の概要 .....          | 10 |
| 1. 土壤中動態試験 .....               | 10 |
| (1) 好気的土壤中動態試験 .....           | 10 |
| (2) 土壤吸脱着試験 .....              | 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. 土壤残留試験 .....                | 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）  
2025年 4月 16日 から5月15日まで 国民からの意見・情報の募集  
2025年 5月 26日 農薬第四専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2025年 6月 3日 第985回食品安全委員会（報告）  
（6月4日付け内閣総理大臣へ通知）

## <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) (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 虹（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） |
| 畠江敬子         | 畠江敬子         | 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

(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）  | 佐々木有  | 平塚 明   |
| 林 真（座長代理） | 代田眞理子 | 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      | 納屋聖人  | 義澤克彦** |
| 小澤正吾      | 西川秋佳  | 吉田 緑   |
| 川合是彰      | 布柴達男  | 若栗 忍   |
| 小林裕子      | 根岸友惠  |        |
| 三枝順三***   | 根本信雄  |        |

\* : 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）  | 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      | 西川秋佳  | 山手丈至   |
| 川合是彰      | 布柴達男  | 與語靖洋   |
| 川口博明      | 根岸友惠  | 義澤克彦   |
| 棄形麻樹子***  | 根本信雄  | 吉田 緑   |
| 小林裕子      | 八田稔久  | 若栗 忍   |
| 三枝順三      |       |        |

\* : 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）     | 上路雅子 | 松本清司   |
| 西川秋佳*（座長代理）  | 永田 清 | 山手丈至** |
| 三枝順三（座長代理**） | 長野嘉介 | 吉田 緑   |
| 赤池昭紀         | 本間正充 |        |

・評価第一部会

|            |      |      |
|------------|------|------|
| 上路雅子（座長）   | 津田修治 | 山崎浩史 |
| 赤池昭紀（座長代理） | 福井義浩 | 義澤克彦 |
| 相磯成敏       | 堀本政夫 | 若栗 忍 |

・評価第二部会

|            |       |      |
|------------|-------|------|
| 吉田 緑（座長）   | 棄形麻樹子 | 藤本成明 |
| 松本清司（座長代理） | 腰岡政二  | 細川正清 |
| 泉 啓介       | 根岸友惠  | 本間正充 |

・評価第三部会

|            |      |      |
|------------|------|------|
| 三枝順三（座長）   | 小野 敦 | 永田 清 |
| 納屋聖人（座長代理） | 佐々木有 | 八田稔久 |
| 浅野 哲       | 田村廣人 | 増村健一 |

|                       |       |                   |
|-----------------------|-------|-------------------|
| ・評価第四部会               |       |                   |
| 西川秋佳* (座長)            | 川口博明  | 根本信雄              |
| 長野嘉介 (座長代理*;<br>座長**) | 代田眞理子 | 森田 健              |
| 山手丈至 (座長代理**)         | 玉井郁巳  | 與語靖洋              |
| 井上 薫**                |       | * : 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  | 林 真   |
| 納屋聖人 (座長代理) | 三枝順三  | 本間正充  |
| 赤池昭紀        | 代田眞理子 | 松本清司  |
| 浅野 哲        | 永田 清  | 與語靖洋  |
| 上路雅子        | 長野嘉介  | 吉田 緑* |
| ・評価第一部会     |       |       |
| 上路雅子 (座長)   | 清家伸康  | 藤本成明  |
| 赤池昭紀 (座長代理) | 林 真   | 堀本政夫  |
| 相磯成敏        | 平塚 明  | 山崎浩史  |
| 浅野 哲        | 福井義浩  | 若栗 忍  |
| 篠原厚子        |       |       |
| ・評価第二部会     |       |       |
| 吉田 緑 (座長) * | 腰岡政二  | 細川正清  |
| 松本清司 (座長代理) | 佐藤 洋  | 本間正充  |
| 小澤正吾        | 杉原数美  | 山本雅子  |
| 川口博明        | 根岸友惠  | 吉田 充  |
| 棄形麻樹子       |       |       |
| ・評価第三部会     |       |       |
| 三枝順三 (座長)   | 高木篤也  | 中山真義  |
| 納屋聖人 (座長代理) | 田村廣人  | 八田稔久  |
| 太田敏博        | 中島美紀  | 増村健一  |
| 小野 敦        | 永田 清  | 義澤克彦  |
| ・評価第四部会     |       |       |
| 西川秋佳 (座長)   | 佐々木有  | 本多一郎  |
| 長野嘉介 (座長代理) | 代田眞理子 | 森田 健  |
| 井上 薫**      | 玉井郁巳  | 山手丈至  |
| 加藤美紀        | 中塚敏夫  | 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 | 本多一郎 |
| 石井雄二 (座長代理) | 永田 清 | 安井 学 |
| 楠原洋之        | 藤井咲子 |      |
| 駒田致和        | 藤島沙織 |      |

**<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、農産物中のは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-7*H*-プリン-6-アミン

英名：*N*benzyladenine or *N*benzyl-7*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

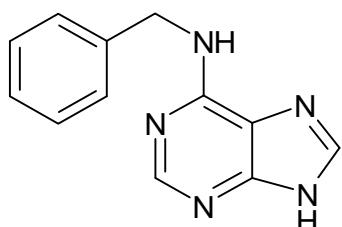
### 4. 分子式

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

### 5. 分子量

225.25

### 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)

|                   |                                                                                                                 |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 密度                | 306°C (1,330 Pa)、400°C付近で熱分解（大気圧下）（参照 33）<br>: 0.42 g/mL (25°C) (参照 8)<br>1.37 g/cm <sup>3</sup> (20°C) (参照 33) |
| 蒸気圧               | : <6×10 <sup>-7</sup> Pa (25°C) (参照 8)<br>3.53×10 <sup>-9</sup> Pa 以下 (20°C) (参照 33)                            |
| 外観(色調及び形<br>状)、臭気 | : 白色粉末、無臭 (参照 8)<br>白色固体 (結晶)、無臭 (参照 33)                                                                        |
| 水溶解度              | : 76±2 mg/L (20°C) (参照 8)<br>62.2 mg/L (20°C) (参照 33)                                                           |
| オクタノール/水分配<br>係数  | : log P <sub>ow</sub> = 2.16±0.03 (22±1°C) (参照 8)<br>log P <sub>ow</sub> = 2.19 (pH 7、20°C) (参照 33)             |
| 解離定数              | : pKa = 4.10、10.0 (20°C)<br>pKa = 4.07、10.1 (30°C) (参照 8)<br>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- <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                                  |
| [混合物- <sup>14</sup> C]ベンジルアデニン   | [phe- <sup>14</sup> C]ベンジルアデニン及び[pur- <sup>14</sup> C]ベンジルアデニンの混合物 (混合比 1 : 1) |
| [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. 土壤中動態試験

#### (1) 好気的土壤中動態試験

[pur-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニンを用いて、好気的土壤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 好気的土壤中動態試験の概要及び結果

| 試験条件                                   | 土壤         | 認められた<br>分解物                  | 推定<br>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) | <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> | 11 日      |
|                                        | 砂壤土(英国)    | <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> | 7 日       |

#### (2) 土壤吸脱着試験

ベンジルアデニンを用いて、土壤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)、<br>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°C、暗所、<br>最長5日間インキュベート | pH 4(滅菌酢酸緩衝液)  | >1年(25°C) |
|                                 | pH 7(滅菌リン酸緩衝液) | >1年(25°C) |
|                                 | pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液) | >1年(25°C) |

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°C、暗所、<br>最長5日間インキュベート | pH 4(クエン酸緩衝液) | >1年(25°C) |
|                                   | pH 7(リン酸緩衝液)  | >1年(25°C) |
|                                   | pH 9(ホウ酸緩衝液)  | >1年(25°C) |

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-<sup>14</sup>C]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 <sup>a</sup> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------|--------------------|
| 1.76 mg/L、25±1°C、キセノンアーフランプ(光強度：652~661 W/m <sup>2</sup> )、最長 231 時間照射 | 滅菌リン酸緩衝液(pH 7.0) | [9]、[34]、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> | 525 時間<br>(132 日)  |

<sup>a</sup> : 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-<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 <sup>a</sup>         |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------|----------------------------|
| [pur- <sup>14</sup> C]<br>ベンジルアデニン | 2 mg/L、25±2°C、<br>キセノンアーフランプ(光強度：51.1 W/m <sup>2</sup> )、最長 120 時間照射 | 蒸留水<br>(pH 6.0) | [9]、[15]、[16]、[17]            | 22.2~26.3 日<br>(146~173 日) |
| [phe- <sup>14</sup> C]<br>ベンジルアデニン |                                                                      |                 | [14]、[15]、[16]、[17]、<br>揮発性物質 |                            |
| [pur- <sup>14</sup> C]<br>ベンジルアデニン | 自然水<br>[河川水<br>(静岡)、<br>pH 8.0]                                      |                 | [9]、[15]、[16]、[17]            | 4.6~6.1 日<br>(30~40 日)     |
| [phe- <sup>14</sup> C]ベンジル<br>アデニン |                                                                      |                 | [14]、[15]、[16]、[17]、<br>揮発性物質 |                            |

<sup>a</sup> : 括弧内は(北緯 35 度)の春季自然太陽光換算値

### 3. 土壤残留試験

ベンジルアデニンを分析対象化合物とした土壤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 土壤残留試験の概要及び結果

| 試験        | 濃度 <sup>a</sup>         | 土壤           | 推定半減期 |
|-----------|-------------------------|--------------|-------|
| ほ場試験      | 900 g ai/ha<br>(土壤表面処理) | 火山灰土・埴壌土(鳥取) | 5 日   |
|           |                         | 洪積土・壤土(福島)   | 43 日  |
| 容器内<br>試験 | 11 mg/kg 乾土             | 沖積土・砂壌土(兵庫)  | 5 日   |
|           |                         | 火山灰土・埴壌土(茨城) | 15 日  |
|           |                         | 沖積土・砂壌土(兵庫)  | 8 日   |
|           |                         | 火山灰土・埴壌土(茨城) | 23 日  |

<sup>a</sup> : 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-<sup>14</sup>C]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   |
| 莖部   | <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<br>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<br>残渣<br>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-<sup>14</sup>C]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<br>日数 | 画分  | ベンジルアデニン |        | 代謝物[9] |        | 未同定その他<br>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-<sup>14</sup>C]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 <sup>a</sup> |                              |
| 果実 | 処理0日後  | 2.33          | 97.1<br>(2.26)  | 92.3<br>(2.15)  | ND              | ND              | ND              | ND               | 2.89<br>(0.067)              |
|    | 処理7日後  | 0.297         | 84.1<br>(0.250) | 49.4<br>(0.147) | 16.5<br>(0.049) | ND              | ND              | ND               | 15.9<br>(0.047)              |
|    | 処理50日後 | 0.063         | 79.8<br>(0.050) | 9.69<br>(0.006) | 7.57<br>(0.005) | 4.81<br>(0.003) | 18.1<br>(0.011) | 8.01<br>(0.005)  | 20.2 <sup>b</sup><br>(0.013) |
|    | 処理90日後 | 0.021         | 81.5<br>(0.017) | ND              | ND              | 21.6<br>(0.005) | 30.6<br>(0.007) | 7.36<br>(0.002)  | 18.5 <sup>b</sup><br>(0.004) |
| 葉  | 処理0日後  | 11.5          | 81.9<br>(9.44)  | 66.1<br>(7.62)  | 2.89<br>(0.334) | ND              | ND              | 3.52<br>(0.406)  | 18.1<br>(2.09)               |
|    | 処理7日後  | 3.07          | 70.0<br>(2.15)  | 32.8<br>(1.01)  | 10.1<br>(0.265) | ND              | ND              | 8.62<br>(0.265)  | 30.0<br>(0.922)              |
|    | 処理90日後 | 0.883         | 67.6<br>(0.598) | 2.43<br>(0.022) | ND              | ND              | 16.6<br>(0.147) | 14.4<br>(0.127)  | 32.4<br>(0.286)              |

下段() : mg/kg、ND : 検出されず

<sup>a</sup> : 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

<sup>b</sup> : 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 だいす（培養組織）<参考資料<sup>1</sup>>

だいす組織の培養液中に[pur-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニン、[met-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニン又は[phe-1-<sup>14</sup>C]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<sup>2</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 ai/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。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）

<sup>1</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>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。

## ⑥ だいこん<参考資料<sup>3</sup>>

### a. [G-<sup>3</sup>H]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-<sup>3</sup>H]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能量の約90%を占めた。（参照2）

### b. [G-<sup>3</sup>H]ゼアチニン処理

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]ゼアチニン溶液に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]（ゼアチニン[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<sup>4</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]ゼアチニン溶液(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）

<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。

## 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-<sup>14</sup>C]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<sub>max</sub> に達した後、投与 72 時間後には低用量投与群で 1.28～2.19 μg/g、高用量投与群で 8.24～8.79 μg/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增加了。T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub> 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 <sub>max</sub> (hr)        | 1           | 0.4  | 1            | 0.4  | 1             | 1    |
| C <sub>max</sub> (μg/g)      | 11.2        | 11.3 | 30.5         | 36.1 | 11.6          | 10.7 |
| T <sub>1/2</sub> (hr)        | 109         | 101  | 108          | 108  | 201           | 122  |
| AUC <sub>0-t</sub> (hr·μg/g) | 217         | 218  | 1,020        | 942  | 185           | 141  |

AUC<sub>0-t</sub>：定量可能な時点までの薬物濃度曲線下面積

##### b. 吸收率

胆汁中排泄試験[5.(1)④b.]における尿、胆汁及びカーカス<sup>5</sup>の合計から、低用量経口投与後 48 時間ににおける吸收率は、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-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニン、[pur-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニン若しくは[混合物-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニンを低用量若しくは[混合物-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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。

<sup>5</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。）。

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-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニンでは、[phe-<sup>14</sup>C]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（ $\mu\text{g/g}$ ）

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

/ : 実施されず

<sup>a</sup> : 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ため、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。

<sup>b</sup> : [混合物-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニン投与群及び[pur-<sup>14</sup>C]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。

<sup>c</sup> : 雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均

<sup>d</sup> : 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は検出されなかった。

投与量、投与方法及び性別にかかわらず、[phe-<sup>14</sup>C]ベンジルアデニン及び[混合物-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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<br>アデニン | 代謝物                                                                                              |
|----------------------------------------|---------------------------|----|----|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [混合物- <sup>14</sup> C]<br>ベンジル<br>アデニン | 25<br>mg/kg 体重<br>(胆汁排泄群) | 雄  | 尿  | -            | [27] (19.7) <sup>a</sup> 、[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) <sup>a</sup> 、[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<br>mg/kg 体重<br>単回経口    | 雄  | 尿  | -            | [27] (23.9) <sup>a</sup> 、[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) <sup>a</sup> 、[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<br>mg/kg 体重<br>単回経口   | 雄  | 尿  | -            | [27] (21.9) <sup>a</sup> 、[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) <sup>a</sup> 、[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                                                                                              |
|------------------------------------|-----------------------------------|----|----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [phe- <sup>14</sup> C]<br>ベンジルアデニン | 25<br>mg/kg 体重<br>反復経口            | 雄  | 尿  | -        | [27] (23.1) <sup>a</sup> 、[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) <sup>a</sup> 、[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)                                                                            |
|                                    | 25<br>mg/kg 体重<br>単回経口<br>(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)                                                                 |
|                                    |                                   | 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

<sup>a</sup> : [混合物-<sup>14</sup>C]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<br>洗浄液       | 呼気                  | 合計   |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|------|------|------------------|---------------------|------|
| [混合物- <sup>14</sup> C]<br>ベンジルアデニン | 単回経口<br>投与              | 25 mg/kg<br>体重           | 雄               | 59.5 | 21.2 | 4.84             | 5.09 <sup>a</sup>   | 91.2 |
|                                    |                         |                          | 雌               | 60.7 | 18.1 | 7.02             | 4.79 <sup>a</sup>   | 91.8 |
|                                    |                         | 125 mg/kg<br>体重          | 雄               | 57.9 | 23.2 | 7.83             | 3.98 <sup>a</sup>   | 94.5 |
|                                    | 反復経口<br>投与 <sup>e</sup> | 25 mg/kg<br>体重/日         | 雄               | 68.7 | 17.9 | 4.02             | 6.23 <sup>a</sup>   | 95.6 |
|                                    |                         |                          | 雌               | 59.0 | 22.4 | 4.27             | 5.16 <sup>a</sup>   | 90.1 |
|                                    |                         |                          | 雌               | 60.4 | 16.3 | 5.21             | 7.64 <sup>a</sup>   | 93.3 |
| [phe- <sup>14</sup> C]<br>ベンジルアデニン | 単回経口<br>投与              | 25 mg/kg<br>体重<br>(予備試験) | 雌雄 <sup>b</sup> | 77.1 | 24.2 | 2.4 <sup>c</sup> | 0.0 <sup>c, d</sup> | 103  |
| [pur- <sup>14</sup> C]<br>ベンジルアデニン |                         |                          | 雌雄 <sup>b</sup> | 51.2 | 20.5 | 3.9              | 5.2 <sup>d</sup>    | 80.8 |

<sup>a</sup> : 2 匹の平均<sup>b</sup> : 雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均<sup>c</sup> : バックグラウンド以上 30 dpm 未満のデータを計算に使用<sup>d</sup> : 雌雄各 1 匹の計 2 匹の平均<sup>e</sup> : 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-<sup>14</sup>C] 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<br>洗浄液 | 消化管 <sup>a</sup> | カ一カ<br>ス | 合計   |
|----------------|----|------|------|------|------------|------------------|----------|------|
| 25<br>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 |

<sup>a</sup> : 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-<sup>14</sup>C] 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<sub>max</sub>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          |      |              |       |
|---------------------------------|----|-------------|------|--------------|-------|-------------|------|--------------|-------|
| 投与量                             |    | 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     |
| T <sub>max</sub> (hr)           |    | 1           | 1    | 12           | 24    | 0.5         | 0.5  | 6            | 6     |
| C <sub>max</sub> (μg/mL)        |    | 5.77        | 4.03 | 32.0         | 29.5  | 3.24        | 2.47 | 22.8         | 19.2  |
| T <sub>1/2</sub> (hr)           | α相 | 3.4         | 12.0 | 37.1         | 59.2  | 55          | 59   | 34           | 47    |
|                                 | β相 | 98          | 78   | 88           | 119   | /           | /    | /            | /     |
| AUC <sub>0~240</sub> (hr·μg/mL) |    | 161         | 169  | 1,950        | 2,380 | 42          | 49   | 829          | 1,030 |

/ : 算出されず

### b. 吸收率

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 時間における吸收率は、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-<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 ( $\mu\text{g/g}$ )

| 投与量                | 試料採取時間 | 投与 1 時間後                                                                                                   | 投与 168 時間後                                                                                                                                                             |
|--------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10<br>mg/kg<br>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)       |
| 200<br>mg/kg<br>体重 | 試料採取時間 | 投与 6 時間後                                                                                                   | 投与 168 時間後                                                                                                                                                             |
|                    | 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-<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 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 |      |             |              |
|--------|-----------|------|-------------|--------------|-----------|------|-------------|--------------|
|        | 投与量       |      | 10 mg/kg 体重 | 200 mg/kg 体重 | 投与量       |      | 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-<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-<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 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 |      |
|---------------------------------|------|--------------|----------|------|
|                                 | 投与量  | 2.5 mg/kg 体重 | 雄        | 雌    |
| 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. 吸收率

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-<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 24 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

| 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)、肺臓(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)、肺臓(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)、精巣(0.11)、血漿(0.02) |
| 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)、肺臓(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)、肺臓(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 [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 [pur-<sup>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）

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-<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。（参考 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 <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、[pur-<sup>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。（参考 2）

表 26 投与後 48 時間ににおける胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 胆汁   | 尿<br>(含ケージ洗浄液) | 糞   | カーカス | 肝臓 <sup>a</sup> | 胃腸 <sup>a</sup><br>(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

#### (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-<sup>14</sup>C]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<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 27 血中薬物動態学的パラメータ<sup>a</sup>

| 試料                              |     | 全血            |                 | 血漿            |                 |
|---------------------------------|-----|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| 投与量                             |     | 5<br>mg/kg 体重 | 100<br>mg/kg 体重 | 5<br>mg/kg 体重 | 100<br>mg/kg 体重 |
| 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. 吸收率

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 日間における吸收率は、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-<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 ( $\mu\text{g/g}$ )

| 投与量             | 投与 1 日後 <sup>a</sup>                                                            | 投与 14 日後 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>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)、卵巢(0.19)、子宮(0.19)、胃(0.16)、骨髓(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<br>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)、卵巢(2.6)、子宮(2.1)、全血(1.9)、胃(1.8)、筋肉(1.5)、腸管(1.3)、骨髓(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)                          |

<sup>a</sup> : 一群雌雄各 1 匹の計 2 匹の平均 (生殖腺を除く)<sup>b</sup> : 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<br>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<br>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-<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 30 に示されている。 (参照 2)

表 30 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 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 <sup>b</sup> |            |              | -          | 28.4         |

<sup>a</sup> : 一群雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均

<sup>b</sup> : 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 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 <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 |

<sup>a</sup> : 試料採取は投与後 24 時間

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

/ : 実施せず

<sup>a</sup> : 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<br>/群 | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路)             | 最大無作用量<br>(mg/kg 体重)       | 最小作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要                                                                                                           |
|---------|----------------------------|------------------|-----------|-----------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系   | 自発行動への影響<br>(Irwin 多元観察法)  | ICR<br>マウス       | 雄 10      | 0、100、<br>300、1,000<br>(経口)             | 100                        | 300                 | 300 mg/kg 体重では<br>30 分後に 3 例で、<br>1,000 mg/kg 体重では<br>5~15 分後に全例で<br>自発運動抑制、腹筋緊張度及び触反応低下、体温下降<br>24 時間後までに全例回復  |
|         | 自発運動量への影響<br>(Irwin 回転カゴ法) | ICR<br>マウス       | 雄 10      | 0、100、<br>300、1,000<br>(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<br>ウサギ     | 雄 5       | 0、1、5、25<br>(静脈内)                       | 心電図：5<br>その他：1             | 心電図：25<br>その他：5     | 5 mg/kg 体重以上で<br>呼吸数増加、呼吸振幅減少、血圧下降、<br>心拍数増加(いずれも回復)<br>25 mg/kg 体重では<br>2 例で心電図 R-R 間隔の短縮<br>ACh、Epi の反応への影響なし |
| 平滑筋     | 摘出回腸への影響                   | Hartley<br>モルモット | 雄<br>5~6  | $10^{-6} \sim 3 \times 10^{-4}$<br>g/mL | $3 \times 10^{-4}$<br>g/mL | -                   | 単独作用では影響なし                                                                                                      |
|         |                            |                  |           | $10^{-6}、10^{-5}、$<br>$10^{-4}$ 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<br>ラット    | 雌<br>5~6  | $10^{-6} \sim 3 \times 10^{-4}$<br>g/mL | $3 \times 10^{-4}$<br>g/mL | -                   | 単独作用では影響なし                                                                                                      |
| 肝機能     | BSP 排泄能                    | Wistar<br>ラット    | 雄 10      | 0、100、<br>300、1,000<br>(経口)             | 300                        | 1,000               | 1,000 mg/kg 体重で<br>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、急性参考用量 (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 ppm<sup>6</sup>：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<br>(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、雄：102 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 16）

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

<sup>§1</sup>：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。

<sup>§2</sup>：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。

<sup>a</sup>：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<br>(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、体重增加抑制、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。

<sup>7</sup> 体重比重量のことを比重をいう（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、雄：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"> <li>・削瘦(投与 2～5 週)<sup>a</sup>、円背位(投与 2～3、11 週)<sup>a</sup>及び糞の減少(投与 2～13 週)<sup>a</sup></li> <li>・体重減少(投与 1～2 週)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・Hb 及び Ht 増加</li> <li>・BUN、T.Bil、Chol、ALP 及び GGT 増加</li> <li>・腎孟拡張<sup>§</sup></li> <li>・腎孟硬質沈着(石灰質物質)<sup>§</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・削瘦(投与 2～14 週)<sup>a</sup>、円背位(投与 2～6、12～14 週)<sup>a</sup>、糞の減少(投与 2～14 週)<sup>a</sup>及び全身性脱毛(投与 8～18 週)</li> <li>・体重減少(投与 1～2 週)</li> <li>・BUN、T.Bil、Chol、ALP、GGT 及びカリウム増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・腎孟拡張<sup>§</sup></li> <li>・腎孟硬質沈着(石灰質物質)</li> <li>・腎リンパ組織球性炎症<sup>§</sup></li> <li>・膀胱石灰様物質<sup>§</sup></li> </ul> |
| 1,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1～2 週以降累積)</li> <li>・Glu 減少</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・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)</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・無機リン増加</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                         |
| 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。

<sup>a</sup>：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<br>ppm | 200<br>ppm | 300<br>ppm | 500<br>ppm | 1,000<br>ppm | 5,000<br>ppm |
|-------------------------|---|------------|------------|------------|------------|--------------|--------------|
| 平均検体摂取量<br>(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 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"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週以降）</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（投与 1 週以降）</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<br>毒性所見なし                                                                              |
| 500 ppm 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)<br>mg/kg 体重/日   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(9 例：投与 1 週～16 日)</li> <li>・筋麻痺及び歩行失調（軽度）（発現時期不明）</li> <li>・衰弱、呼吸麻痺（投与 3～5 日後）</li> <li>・体重減少（投与 2 週）/増加抑制（発現時期不明）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1 例：投与 6 日)</li> <li>・筋麻痺及び歩行失調（軽度）（発現時期不明）</li> <li>・体重増加抑制傾向（発現時期不明）</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝小円形細胞浸潤</li> </ul> |
| 180 (雄) / 135 (雌)<br>mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・運動抑制（軽度）（投与 1～2 週）<sup>a</sup></li> </ul>                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・運動抑制（軽度）（投与 1～2 週）<sup>a</sup></li> </ul>                                                                                |
| 45 (雄) / 35 (雌)<br>mg/kg 体重/日     | 毒性所見なし                                                                                                                                                                  | 毒性所見なし                                                                                                                                                           |

<sup>a</sup> : 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<br>ppm | 100<br>ppm | 200<br>ppm | 500<br>ppm | 1,000<br>ppm | 10,000<br>ppm |
|-------------------------|-----------|------------|------------|------------|--------------|---------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄<br>8.8  | 17.2       | 34.1       | 91.2       | 173          | 638           |
|                         | 雌<br>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 | ・死亡(全例：投与 8～13 日)<br>・体重減少 <sup>§2</sup> (投与 2 週)/増加抑制 <sup>§2</sup> (投与 1 週)及び摂餌量減少(投与 1～2 週) | ・死亡(全例：投与 8～21 日)<br>・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                                                                                         | ・肝絶対及び比 <sup>§1</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 : 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)<br>mg/kg 体重/日   | ・体重増加抑制(投与 2 週以降) | ・肝比重增加<br>・肝細胞腫大及び変性<br>・肝グリソン鞘細胞浸潤 |
| 150(雄) / 200(雌)<br>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<sup>8</sup>）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）

---

<sup>8</sup> 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"> <li>・切迫と殺(2 例 : 投与 3 及び 6 週)<br/>[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]</li> <li>・嘔吐(投与 1 週)</li> <li>・体重減少(投与 1、5 週)/増加抑制(投与期間)<sup>§1</sup> 及び摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・PLT 増加<sup>§3</sup></li> <li>・Alb、T.Chol 及びカルシウム増加<sup>§3</sup></li> <li>・尿潜血</li> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>§3</sup></li> <li>・尿細管好塩基性化、尿細管腔拡張、腎結石、間質線維化、肉芽腫、出血、間質性炎症細胞浸潤、腎盂炎</li> <li>・尿路上皮過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐(投与 1 週及び 3 週以降)</li> <li>・流涎(1 例、投与 7~12 週)</li> <li>・体重減少(投与 1、4 及び 7 週)/増加抑制(投与期間)<sup>§1</sup> 及び摂餌量減少(投与 1、2 及び 4 週)</li> <li>・尿 pH 低値</li> <li>・Alb、カルシウム増加</li> <li>・クロール減少</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・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</li> <li>・尿路上皮過形成</li> </ul> |
| 30 mg/kg 体重/日以上   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 増加</li> <li>・腎肉芽腫<sup>§1</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・PLT 及び APTT 増加</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>§2</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                      |
| 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

<sup>§1</sup> : 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。

<sup>§2</sup> : 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。

<sup>§3</sup> : 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"> <li>・切迫と殺(1例：投与52日)<br/>[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)]</li> <li>・嘔吐(投与1日以降)、流涎(投与12日以降)</li> <li>・体重增加抑制(投与2週<sup>§1</sup>以降)及び摂餌量減少(投与7週)<sup>§2</sup></li> <li>・ALT増加<sup>§2</sup></li> <li>・胸腺絶対及び比重量減少<sup>§2</sup></li> <li>・尿細管拡張、尿細管上皮再生<sup>§2</sup>、線維化<sup>§2</sup>、血管炎<sup>§2</sup>、乳頭部及び腎孟粘膜の炎症性細胞浸潤<sup>§2</sup></li> <li>・胸腺皮質萎縮<sup>§2</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐(投与1日以降)</li> <li>・ALT及びT.Chol増加<sup>§2</sup></li> <li>・尿細管上皮再生及び線維化<sup>§2</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>§3</sup></li> <li>・網赤血球数減少<sup>§2</sup></li> <li>・肝絶対<sup>§3</sup>及び比重量増加</li> <li>・副腎絶対<sup>§3</sup>及び比<sup>§2</sup>重量増加</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・網赤血球数減少<sup>§4</sup></li> <li>・腎血管炎<sup>§2</sup></li> </ul>                                    |
| 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<br>(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、骨髓性白血病、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  | ・体重増加抑制(投与3週以降)<br>・Ht及びHb減少 | ・体重増加抑制(投与4週以降)<br>及び摂餌量減少(投与期間累積)<br>・Ht及びHb減少<br>・肝絶対 <sup>§</sup> 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<br>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    |
|                |   | 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    |
|                |   | 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      | 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      | 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<br>(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）<sup>9</sup>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<br>(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、F<sub>1</sub> 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 ppm<sup>10</sup>：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。

<sup>9</sup> 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。

<sup>10</sup> 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<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄 | 29      | 55      | 108       |
|                         |                   | 雌 | 44      | 81      | 162       |
|                         | F <sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> 児動物雄において包皮分離遅延が、雌において膣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、F<sub>1</sub> 雄 : 32 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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つた。（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 <sub>1</sub>          |                                                        | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub> |                                              |
|-----|-----------|-------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------|
|     |           | 雄                             | 雌                                                      | 雄                                  | 雌                                            |
| 親動物 | 1,500 ppm | ・甲状腺絶対及び補正重量 <sup>11</sup> 減少 | ・摂餌量減少(投与7日以降)<br>・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<br>・副腎及び卵巣絶対及び補正重量減少<br>・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 <sup>a</sup> (哺育7~14日)<br>・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<br>・脳絶対重量減少<br>・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                                       |

<sup>a</sup> : 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<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 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<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄       | 11.3    | 28.4      |
|                         |                   | 雌       | 13.6    | 35.1      |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄       | 14.0    | 35.7      |
|                         |                   | 雌       | 17.4    | 46.0      |
|                         | F <sub>2</sub> 世代 | 雄       | 13.4    | 35.9      |
|                         |                   | 雌       | 15.3    | 43.9      |

本試験において、親動物では1,250 ppm投与群の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

<sup>11</sup> 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、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、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、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<br>・ 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<sup>12</sup>、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

<sup>12</sup> 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<br>毒性所見なし |
| 10 mg/kg 体重/日<br>以上 | ・体重増加抑制(妊娠 12～20 日)<br>及び摂餌量減少 <sup>a</sup> (妊娠 20～21<br>日) |                           |

<sup>a</sup> : 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）<sup>13</sup>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由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）

<sup>13</sup> 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                                                                                                                                            |
|-----------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>in vitro</i> | DNA<br>修復試験                       | <i>Bacillus subtilis</i><br>(H-17、M-45 株)<br>(参照 53)                                                                                     | 20~2,000 µg/ディスク                                                                                                                              |
|                 |                                   | <i>B. subtilis</i><br>(H-17、M-45 株)<br>(参照 54)                                                                                           | 25~10,000 µg/ディスク                                                                                                                             |
|                 | 復帰突然<br>変異試験                      | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537、<br>TA1538 株)<br><i>Escherichia coli</i><br>(WP2 <i>hcr</i> 株)<br>(参照 53) | 10~5,000 µg/プレート(+/-S9)                                                                                                                       |
|                 |                                   | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100 株)<br>(参照 54)                                                                                       | 100~10,000 µg/プレート(+/-S9)                                                                                                                     |
|                 |                                   | <i>E. coli</i><br>(WP2 <i>try</i> <sup>-</sup> 株)<br>(参照 54)                                                                             | 400~40,000 µg/プレート(+/-S9)                                                                                                                     |
|                 |                                   | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株)                                       | 1.6~5,000 µg/プレート(+/-S9)                                                                                                                      |
|                 | マウスリン<br>フォーマ TK<br>試験<br>(参照 23) | マウスリンパ腫細胞<br>(L5178Y <i>TK</i> <sup>+/+</sup> )                                                                                          | ①0.64~184 µg/mL(-S9 : 24 時間<br>処理)<br>②31~564 µg/mL(+/-S9 : 4 時間<br>処理)<br>③317~750 µg/mL(+S9 : 4 時間<br>処理)                                   |
|                 | 染色体<br>異常試験<br>(参照 56)            | チャイニーズハムスター<br>肺線維芽細胞(CHL/IU)                                                                                                            | 80~320 µg/mL(-S9) (24 時間処理)<br>30~120 µg/mL(-S9) (48 時間処理)<br>160~640 µg/mL(+S9)<br>(6 時間処理、18 時間回復)<br>60~240 µg/mL(-S9)<br>(6 時間処理、18 時間回復) |
| 宿主<br>経由        | 復帰突然<br>変異試験<br>(参照 54)           | ICR マウス(一群雄 6 匹)<br><i>S. typhimurium</i><br>(G46 株)                                                                                     | 55 及び 110 mg/kg 体重/日<br>(3 回経口投与)                                                                                                             |

| 試験             |                 | 対象                                      | 処理濃度・投与量                                                                 | 結果 |
|----------------|-----------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>in vivo</i> | 小核試験<br>(参照 55) | BDF <sub>1</sub> マウス(骨髄細胞)<br>(一群雄 6 匹) | 550、1,100 及び 2,200 mg/kg 体重<br>(単回経口投与)<br>700 mg/kg 体重/日<br>(5 回反復経口投与) | 陰性 |
|                | 小核試験<br>(参照 24) | ICR マウス(骨髄細胞)<br>(一群雌雄 5 匹)             | 140、467 及び 1,400 mg/kg 体重<br>(単回経口投与)<br>(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

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

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

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つたことから、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)

### 1.3. 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/cm<sup>2</sup>）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<sup>14</sup>。 (参照 8、31)

---

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

### 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。

<sup>14</sup>C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。

<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つたが、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 体重を急性参考用量（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<sup>a</sup>

<sup>a</sup>: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<br>(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<br>(農薬抄録又はドシエ)                         |
| ラット | 28日間<br>亜急性<br>毒性試験          | 0、300、1,000、<br>3,000、<br>10,000/6,000<br>ppm                    | 雄: 94.0<br>雌: 102<br><br>雌雄: 体重增加抑制等                           |                                           |
|     |                              | 雄: 0、28.8、94.0、<br>241、664<br>雌: 0、29.8、102、<br>260、745          |                                                                |                                           |
| ①   | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験<br>①     | 0、500、1,500、<br>5,000 ppm                                        | 雄: 34.1<br>雌: 41.2                                             | 雄: 102<br>雌: 120                          |
|     |                              | 雄: 0、34.1、102、<br>295<br>雌: 0、41.2、120、<br>322                   | 雌雄: 体重增加抑制、Glu 減少等                                             | 雄: 体重增加抑制、摂餌量減少、腎臓への影響等                   |
| ②   | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験<br>②     | 0、100、200、300、<br>500、1,000、5,000<br>ppm                         | 雄: 44<br>雌: 94                                                 | 雄: 17<br>雌: 19                            |
|     |                              | 雄: 0、8、17、26、<br>44、87、412<br>雌: 0、9、19、30、<br>48、94、378         | 雄: 膵臓腺房細胞の変性・壞死<br>雌: 体重增加抑制等                                  | 雄: 体重增加抑制                                 |
| ③   | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験<br>③     | 雄: 0、45、180、<br>440<br>雌: 0、35、135、<br>340                       | 雄: 45<br>雌: 35<br><br>雌雄: 運動抑制                                 | 雄: 45<br>雌: 35<br><br>雌雄: 軽度な中毒症状、肝臓重量の増加 |
|     |                              | 0、25、50、100、<br>200、1,000 ppm                                    | 雄: 10.5<br>雌: 13.0                                             | 雄: 10.5<br>雌: 13.0                        |
| ④   | 2年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験 | 雄: 0、1.3、2.7、<br>5.2、10.5、54.7<br>雌: 0、1.7、3.3、<br>6.5、13.0、66.9 | 雌雄: 体重增加抑制等<br><br>(発がん性は認められない)                               | 雌雄: 体重增加抑制等<br><br>(発がん性は認められない)          |
|     |                              | 0、200、1,000、<br>4,000 ppm                                        | 雄: 92.8<br>雌: 96.2                                             | 雄: 92.8<br>雌: 96.2                        |
| ⑤   | 28日間<br>亜急性<br>神経毒性<br>試験    | 雄: 0、18.3、92.8、<br>314<br>雌: 0、19.4、96.2、<br>297                 | 雌雄: 体重增加抑制、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<br><br>(亜急性神経毒性は認められない) | 雌雄: 体重增加抑制等<br><br>(亜急性神経毒性は認められない)       |

| 動物種 | 試験           | 投与量<br>(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<br>(農薬抄録又はドシエ)                                                                                                                                         |
|     | 2世代繁殖試験<br>① | 0、400、750、1,500<br>ppm<br><br>P 雄 : 0、29、55、<br>108<br>P 雌 : 0、44、81、<br>162<br>F <sub>1</sub> 雄 : 0、32、60、<br>121<br>F <sub>1</sub> 雌 : 0、46、88、<br>176                                                                                                                                                                                                                | 親動物及び児動物<br><br>P 雄 : 29<br>P 雌 : 44<br>F <sub>1</sub> 雄 : 32<br>F <sub>1</sub> 雌 : 46<br><br>親動物雌雄 : 体重增加抑制等<br>児動物雌雄 : 体重增加抑制等<br><br>(繁殖能に対する影響は認められない)                                                                                                                                                                                                                                                                           | 一般毒性<br>親動物及び児動物<br>P 雄 : 29<br>P 雌 : 44<br>F <sub>1</sub> 雄 : 32<br>F <sub>1</sub> 雌 : 46<br><br>親動物雌雄 : 体重增加抑制<br>児動物雌雄 : 低体重<br><br>(繁殖能に対する影響は認められない) |
|     | 2世代繁殖試験<br>② | 0、200、500、1,250<br>ppm<br><br>P 雄 : 0、11.3、<br>28.4、71.2<br>P 雌 : 0、13.6、<br>35.1、86.4<br>F <sub>1</sub> 雄 : 0、14.0、<br>35.7、88.7<br>F <sub>1</sub> 雌 : 0、17.4、<br>46.0、117<br>F <sub>2</sub> 雄 : 0、13.4、<br>35.9、88.6<br>F <sub>2</sub> 雌 : 0、15.3、<br>43.9、97.4<br><br>P、F <sub>1</sub> 及び F <sub>2</sub> の平均値<br>雄 : 0、12.9、33.3、<br>82.8<br>雌 : 0、15.4、41.7、<br>100 | 親動物<br><br>P 雄 : 28.4 P 雌 : 35.1<br>F <sub>1</sub> 雄 : 35.7 F <sub>1</sub> 雌 : 46.0<br>F <sub>2</sub> 雄 : 35.9 F <sub>2</sub> 雌 : 43.9<br><br>児動物<br><br>P 雄 : 71.2 P 雌 : 86.4<br>F <sub>1</sub> 雄 : 88.7 F <sub>1</sub> 雌 : 117<br>F <sub>2</sub> 雄 : 88.6 F <sub>2</sub> 雌 : 97.4<br><br>胎児<br><br>P 雌 : 86.4<br>F <sub>1</sub> 雌 : 117<br><br>親動物雌雄 : 体重增加抑制及び摂餌量減少<br>児動物 : 毒性所見なし<br>胎児 : 毒性所見なし<br><br>(繁殖能に対する影響、催奇形性は認められない) | 雄 : 33.3<br>雌 : 41.7<br><br>胎児 : 100<br><br>雌雄 : 体重增加抑制等<br><br>(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<br>胎児 : 50<br><br>母動物 : 体重減少/増加抑制及び摂餌量減少<br>胎児 : 低体重及び水頭                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 母動物 : 50<br>胎児 : 50<br><br>母動物 : 脱毛、体重增加抑制、及び摂餌量減少<br>胎児 : 低体重<br><br>(催奇形性は認められない)                                                                       |

| 動物種 | 試験                       | 投与量<br>(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<br>(農薬抄録又はドシエ)                                                                |
| マウス | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験<br>① | 0、50、100、200、<br>500、1,000、<br>10,000 ppm                                        | 雄：173<br>雌：13.6                                                                              | 雄：17.2<br>雌：13.6<br><br>雄：体重增加抑制等<br>雌：副腎の絶対及び比重量増加                              |
|     |                          | 雄：0、8.8、17.2、<br>34.1、91.2、173、<br>638<br>雌：0、8.4、13.6、<br>34.4、86.8、174、<br>571 |                                                                                              | 雄：AST 増加等<br>雌：副腎重量増加                                                            |
|     | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験<br>② | 雄：0、35、150、<br>500<br>雌：0、50、200、<br>600                                         | 雄：150<br>雌：200<br><br>雄：体重增加抑制<br>雌：肝臓の比重量増加等                                                | 雄：35<br>雌：50<br><br>雄：肝臓重量変化及び病理学的<br>变化<br>雌：生化学的影響                             |
| ウサギ | 2年間<br>発がん性<br>試験        | 0、80、400、2,000<br>ppm                                                            | 雄：11.6<br>雌：15.1                                                                             | 雄：11.6<br>雌：15.1<br><br>雌雄：体重增加抑制<br>(発がん性は認められない)                               |
|     |                          | 雄：0、11.6、58.8、<br>327<br>雌：0、15.1、76.4、<br>396                                   |                                                                                              | 雌雄：体重增加抑制<br>(発がん性は認められない)                                                       |
|     | 発生毒性<br>試験<br>①          | 0、10、20、40                                                                       | 母動物：—<br>胎児：20<br><br>母動物：体重增加抑制及び摂<br>餌量減少<br>胎児：低体重<br><br>(催奇形性は認められない)                   | 母動物：—<br>胎児：20<br><br>母動物：体重增加抑制及び摂<br>餌量減少<br>胎児：低体重<br><br>(催奇形性は認められない)       |
|     | 発生毒性<br>試験②              | 0、6.25、12.5、25                                                                   | 母動物：6.25<br>胎児：12.5<br><br>母動物：体重增加抑制及び摂<br>餌量減少<br>胎児：内耳の蝸牛出血の頻度<br>増加<br><br>(催奇形性は認められない) | 母動物：6.25<br>胎児：25<br><br>母動物：体重增加抑制及び摂<br>餌量減少<br>胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない) |

| 動物種        | 試験                        | 投与量<br>(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<br>(農薬抄録又はドシエ)                                                               |
| イヌ         | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験<br>① | 0、10、30、100/60      | 雄：10<br>雌：10<br><br>雌雄：APTT 増加等                   | 雄：10<br>雌：30<br><br>雄：APTT 増加、腎臓の肉芽腫<br>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<br>亜急性<br>毒性試験<br>② | 0、10、30、90          | 雄：10<br>雌：10<br><br>雄：RBC、Ht 及び Hb 減少等<br>雌：腎血管炎等 | 雄：10<br>雌：10<br><br>雌雄：血液学的検査値の変化                                               |
|            | 2 年間<br>慢性毒性<br>試験        | 0、1、10、100          | 雄：10<br>雌：10<br><br>雌雄：死亡等                        | 雄：10<br>雌：10<br><br>雌雄：死亡等                                                      |
| ADI        |                           |                     | NOAEL：6.25<br>SF：100<br>ADI：0.062                 | NOAEL：6.25<br>SF：100<br>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<br>(mg/kg 体重又は<br>mg/kg 体重/日)                                        | 無毒性量及び急性参照用量設定に<br>関連するエンドポイント <sup>a</sup><br>(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<br><br>雌：自発運動低下等                                                 |
|             | 90 日間亜急性<br>毒性試験③           | 雄：0、45、180、440<br>雌：0、35、135、340                                         | 雄：45<br>雌：35<br><br>雌雄：運動抑制                                            |
|             | 発生毒性試験                      | 0、15、50、175                                                              | 母動物：50<br>胎児：50<br><br>母動物：体重減少及び摂餌量減少<br>胎児：水頭                        |
| マウス         | 一般薬理試験<br>一般状態<br>(Irwin 法) | 雄：100、300、1,000                                                          | 雄：100<br><br>雄：自発運動量低下等                                                |
|             | 90 日間亜急性<br>毒性試験①           | 雄：0、8.8、17.2、34.1、91.2、<br>173、638<br>雌：0、8.4、13.6、34.4、86.8、<br>174、571 | 雄：173<br>雌：174<br><br>雄：体重增加抑制及び摂餌量減少<br>雌：体重減少及び摂餌量減少                 |
| イヌ          | 90 日間亜急性<br>毒性試験①           | 0、10、30、100(投与 1<br>週)/60(雄：投与 4 週、雌：<br>投与 3 週)                         | 雌雄：60<br><br>雌雄：体重減少及び摂餌量減少                                            |
| ARfD        |                             |                                                                          | NOAEL：35<br>SF：100<br>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

<sup>a</sup>：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<br>glyoxyldiureido              |
| [9]               | アデニン                         | 6-aminopurine                                     |
| [10]              | グアニン                         | 2-amino-6-oxopurine                               |
| [11]              | AMP<br>アデニル酸                 | adenosine monophosphate<br>adenylic acid          |
| [12]              | IMP<br>イノシン酸                 | inosine monophosphate<br>inosinic acid            |
| [13]              | GMP<br>グアニル酸                 | guanosine monophosphate<br>guanylic acid          |
| [14]              | ベンズアルdehyド                   | benzaldehyde                                      |
| [15]              | —                            | 6-(4-hydroxybenzyl)aminopurine                    |
| [16]              | —                            | 6-(3-hydroxybenzyl)aminopurine                    |
| [17]              | —                            | 6-(2-hydroxybenzyl)aminopurine                    |
| [18] <sup>a</sup> | ゼアチン<br>Zearin               | 6-(4-hydroxy-3-methylbut-trans-2-enylamino)purine |
| [19] <sup>a</sup> | ゼアチンのグルコシド<br>raphanatin     | zeatine 7-glucoside                               |
| [20] <sup>a</sup> | アデノシン                        | 9-β-D-ribofuranosyladenine                        |
| [21] <sup>a</sup> | 5'-リン酸アデノシン                  | adenosine 5'-phosphate                            |
| [22] <sup>a</sup> | ゼアチントリボシド                    | trans-zeatin riboside                             |
| [23] <sup>a</sup> | 5'-リン酸ゼアチントリボシド              | zeatin riboside 5'-phosphate                      |
| [24] <sup>a</sup> | 9-グルコシリゼアチン                  | zeatine 9-glucoside                               |
| [25] <sup>a</sup> | 7-グルコシリゼアチン                  | 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              | — <sup>b</sup>                                    |
| [29]              | ジヒドロキシベンジルアデニン               | — <sup>b</sup>                                    |
| [30]              | モノヒドロキシベンジルアデニン<br>水和物       | — <sup>b</sup>                                    |
| [31]              | モノヒドロキシベンジルアデニング<br>ルクロン酸抱合体 | — <sup>b</sup>                                    |
| [32-1]            | ジヒドロキシベンジルアデニング<br>ルクロン酸抱合体  | — <sup>b</sup>                                    |

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

<sup>a</sup> : ゼアチン及びゼアチンの植物代謝物。

<sup>b</sup> : 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              | アルカリフオスファターゼ                                                                 |
| ALT              | アラニニアミノトランスフェラーゼ<br>[=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 <sub>max</sub> | 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<br>[=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (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 <sub>50</sub> | 半数致死濃度                                                                       |
| LD <sub>50</sub> | 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 <sub>1/2</sub> | 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 <sub>max</sub> | 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<br>[栽培形態]<br>(分析部位)<br>実施年  | 試験<br>ほ<br>場<br>数 | 使用量<br>(g ai/ha)         | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(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<br>[露地]<br>(若茎)<br>1992年 | 1                 | 200 L                    | 1             | 3<br>7<br>14 | <0.01<br><0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01<br><0.01 |
| アスパラガス<br>[露地]<br>(若茎)<br>1992年 | 1                 | 100 L                    | 1             | 1<br>3<br>7  | 0.03<br>0.06<br>0.01    | 0.03<br>0.06<br>0.01    | 0.03<br>0.09<br>0.03    | 0.03<br>0.08<br>0.02    |
| アスパラガス<br>[露地]<br>(若茎)<br>1995年 | 3                 | 200 L                    | 1             | 1<br>3<br>7  | <0.01<br><0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01<br><0.01 | 0.02<br><0.01<br><0.01  | 0.02<br><0.01<br><0.01  |
|                                 |                   |                          | 1             | 1<br>3<br>7  |                         |                         | <0.01<br><0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01<br><0.01 |
|                                 |                   |                          | 1             | 1<br>3<br>7  |                         |                         | 0.02<br><0.01<br><0.01  | 0.02<br><0.01<br><0.01  |
| かぼちゃ<br>(果実)<br>1979年           | 2                 | 原液(1%)<br>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<br>(果肉)<br>1982年            | 2                 | 原液(1%)<br>果梗部へ塗布         | 1             | 42～<br>44    | <0.005                  | <0.005                  | <0.002                  | <0.002                  |
|                                 |                   |                          | 1             | 38           | <0.005                  | <0.005                  | <0.002                  | <0.002                  |
| メロン<br>[施設]<br>(果肉)<br>1982年    | 1                 | 100 ppm L<br>果房浸漬        | 1             | 59           | <0.005                  | <0.005                  |                         |                         |
| みかん<br>[施設]<br>(果肉)<br>1986年    | 2                 | ① 300 L<br>② 600 L<br>散布 | ①1<br>②1      | 203<br>203   | <0.005<br><0.005        | <0.005<br><0.005        | <0.004<br><0.004        | <0.004<br><0.004        |
|                                 |                   |                          | ①1<br>②1      | 208<br>208   | <0.005<br><0.005        | <0.005<br><0.005        | <0.004<br><0.004        | <0.004<br><0.004        |
| みかん<br>[施設]<br>(果皮)<br>1986年    | 2                 | ① 300 L<br>② 600 L<br>散布 | ①1<br>②1      | 203<br>203   | <0.005<br><0.005        | <0.005<br><0.005        | <0.01<br><0.01          | <0.01<br><0.01          |
|                                 |                   |                          | ①1<br>②1      | 208<br>208   | <0.005<br><0.005        | <0.005<br><0.005        | <0.01<br><0.01          | <0.01<br><0.01          |
| みかん<br>[施設]<br>(果肉)<br>2003年    | 2                 | 1,200 L<br>散布            | 2             | 156<br>217   | <0.01<br><0.01          | <0.01<br><0.01          | <0.02<br><0.02          | <0.02<br><0.02          |
|                                 |                   |                          | 2             | 153<br>230   | <0.01<br><0.01          | <0.01<br><0.01          | <0.02<br><0.02          | <0.02<br><0.02          |
| みかん<br>[施設]<br>(果皮)<br>2003年    | 2                 | 1,200 L<br>散布            | 2             | 156<br>217   | <0.02<br><0.02          | <0.02<br><0.02          | <0.04<br><0.04          | <0.04<br><0.04          |
|                                 |                   |                          | 2             | 153<br>230   | <0.02<br><0.02          | <0.02<br><0.02          | <0.04<br><0.04          | <0.04<br><0.04          |

| 作物名<br>[栽培形態]<br>(分析部位)<br>実施年 | 試験<br>ほ<br>場<br>数 | 使用量<br>(g ai/ha)  | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(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<br>(果実)<br>1979年           | 2                 | 1,800 L<br>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<br>(果実)<br>1982年           | 3                 | 100 ppm L<br>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<br>[栽培形態]<br>(分析部位)<br>実施年 | 試験<br>ほ場<br>数 | 使用量<br>(g ai/ha) | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(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<br>[露地]<br>(果実)<br>2021年   | 1             | 355 L<br>散布      | 1             | 148        | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
| りんご<br>[露地]<br>(果実)<br>2021年   | 1             | 345 L<br>散布      | 1             | 148        | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
| りんご<br>[露地]<br>(果実)<br>2022年   | 1             | 433 L<br>散布      | 1             | 146        | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
| りんご<br>[露地]<br>(果実)<br>2022年   | 1             | 440 L<br>散布      | 1             | 125        | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
| りんご<br>[露地]<br>(果実)<br>2021年   | 1             | 475 L<br>散布      | 1             | 183        | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
| りんご<br>[露地]<br>(果実)<br>2022年   | 1             | 475 L<br>散布      | 1             | 183        | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
| りんご<br>[露地]<br>(果実)<br>2023年   | 1             | 380 L<br>散布      | 1             | 90         | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
| りんご<br>[露地]<br>(果実)<br>2023年   | 1             | 441 L<br>散布      | 1             | 90         | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
| りんご<br>[露地]<br>(果実)<br>2023年   | 1             | 418 L<br>散布      | 1             | 90         | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
| りんご<br>[露地]<br>(果実)<br>2023年   | 1             | 475 L<br>散布      | 1             | 90         | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
| りんご<br>[露地]<br>(果実)<br>2023年   | 1             | 475 L<br>散布      | 1             | 90         | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |

| 作物名<br>[栽培形態]<br>(分析部位)<br>実施年 | 試験<br>ほ場<br>数 | 使用量<br>(g ai/ha)       | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(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<br>[露地]<br>(果実)<br>2023年   | 1             | 380 <sup>L</sup><br>散布 | 1             | 90         | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |

<sup>L</sup> : 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。

<参考>

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 [<sup>14</sup>C]6-Benzyladenine in Buffered Water (GLP 対応) : Valent Technical Center (米国)、2009 年、未公表
11. The Metabolism of [<sup>14</sup>C]-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. [<sup>14</sup>C]-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<sup>+/−</sup> (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の一般薬理試験 : 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) : 財団法人食品農医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) : 財団法人食品農医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) : Safepharm 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

**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 令和7年4月16日～令和7年5月15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 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、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。