資料６－２

農薬評価書

ベンゾビシクロン

（第２版）

令和８年（２０２６年）１月

食品安全委員会

目　次

○ 審議の経緯 4
○ 食品安全委員会委員名簿 5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... 5
○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿..... 6
○ 要　約..... 8

Ⅰ．評価対象農薬の概要..... 9
１．用途..... 9
２．有効成分の一般名..... 9
３．化学名..... 9
４．分子式..... 9
５．分子量..... 9
６．構造式..... 9
７．物理的化学的性状..... 9
８．開発の経緯..... 10

Ⅱ．安全性に係る試験の概要..... 11
１．土壌中動態試験..... 11
（１）好気的湛水土壌中動態試験 11
（２）土壌吸着試験 11
２．水中動態試験..... 12
（１）加水分解試験 12
（２）水中光分解試験① 12
（３）水中光分解試験② 13
（４）水中光分解試験（分解物 B） 13
３．土壌残留試験..... 13
４．植物、家畜等における代謝及び残留試験..... 14
（１）植物代謝試験 14
（２）作物残留試験 16
（３）家畜代謝試験 16
（４）魚介類における最大推定残留値 18
５．動物体内動態試験..... 18
（１）ラット 18
６．急性毒性試験等..... 24
（１）急性毒性試験（経口投与） 24
（２）一般薬理試験 24
７．亜急性毒性試験..... 26

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 26
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 27
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 27
８．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 27
（１）１年間慢性毒性試験（イヌ） 27
（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 28
（３）18 か月間発がん性試験（マウス） 28
９．神経毒性試験..... 29
（１）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 29
１０．生殖発生毒性試験..... 29
（１）２世代繁殖試験（ラット） 29
（２）発生毒性試験（ラット） 30
（３）発生毒性試験（ウサギ）① 31
（４）発生毒性試験（ウサギ）② 31
１１．遺伝毒性試験..... 31
１２．経皮投与、吸入ばく露試験..... 32
（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露） 32
（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 33
（３）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ） 33
１３．その他の試験..... 33
（１）ラットにおける体内分布 33
（２）ラット胆汁中未同定画分の代謝物の同定 34
（３）ラット及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 安定性及び代謝試験..... 34
（４）28 日間反復投与免疫毒性試験..... 37
（５）ステロイド産生への影響検討試験 37
（６）アロマターゼアッセイ 38
（７）14 日間反復投与試験（用量設定試験） 39
（８）Hershberger 試験..... 39
（９）子宮肥大試験（ラット） 39
（１０）思春期試験 40
（１１）光毒性試験 40
（１２）公表文献における研究結果 41

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物） 42
１．動物体内動態試験..... 42
（１）ラット及びマウス（代謝物 B） 42
２．急性毒性試験等..... 44
（１）急性毒性試験（経口投与、代謝物 B、D、E、F、H 及び I 並びに分解物 J） ... 44

３．亜急性毒性試験 45
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 B） 45
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 B） 46
４．生殖発生毒性試験 47
（１）発生毒性試験（マウス、代謝物 B） 47
５．遺伝毒性試験（代謝物 B、D、E、F、H 及び I 並びに分解物 J） 47
６．その他の試験 49
（１）チロシン代謝比較試験 49
（２）HPPD 阻害アッセイ 50

Ⅳ．食品健康影響評価 51

・別紙１：代謝物/分解物略称 56
・別紙２：検査値等略称 57
・別紙３：作物残留試験成績 58
・参照 59

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2001 年　4 月　26 日　初回農薬登録
2005 年　11 月　29 日　残留農薬基準告示（参照 1）
2007 年　3 月　5 日　厚生労働大臣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（厚生労働省発食安第 0305024 号）
2007 年　3 月　6 日　関係書類の接受（参照 2、3）
2007 年　3 月　8 日　第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007 年　7 月　9 日　第 6 回農薬専門調査会確認評価第二部会
2008 年　1 月　18 日　第 34 回農薬専門調査会幹事会
2008 年　1 月　31 日　第 224 回食品安全委員会（報告）
2008 年　1 月　31 日　から 2 月 29 日まで　国民からの意見・情報の募集
2008 年　3 月　12 日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2008 年　3 月　13 日　第 230 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照 4）
2009 年　6 月　4 日　残留農薬基準告示（参照 5）

－第 2 版関係－

2020 年　4 月　1 日　再評価農薬に係る農林水産省告示（参照 6）
2024 年　7 月　24 日　農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請（6 消安第 2416 号）、関係書類の接受（参照 7～98 等）
2024 年　7 月　30 日　第 949 回食品安全委員会（要請事項説明）
2025 年　4 月　16 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 265 号）（参照 99）
2025 年　4 月　22 日　第 981 回食品安全委員会（要請事項説明）
2025 年　5 月　23 日　追加資料受理（参照 101）
2025 年　6 月　26 日　第 36 回農薬第三専門調査会
2025 年　8 月　12 日　追加資料受理（参照 102）
2025 年　8 月　22 日　追加資料受理（参照 103）
2025 年　9 月　16 日　追加資料受理（参照 104）
2025 年　9 月　25 日　第 38 回農薬第三専門調査会
2025 年　11 月　4 日　第 1002 回食品安全委員会（報告）
2025 年　11 月　5 日　から 12 月 4 日まで　国民からの意見・情報の募集
2026 年　1 月　13 日　農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2026 年　1 月　20 日　第 1010 回食品安全委員会（報告）
（1 月 22 日付け内閣総理大臣及び農林水産大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009 年 6 月 30 日まで）

見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

*：2007 年 4 月 1 日から

（2026 年 1 月 6 日まで）

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

（2026 年 1 月 7 日から）

祖父江友孝（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
頭金正博（委員長代理　第二順位）
春日文子（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＞

（2007 年 3 月 31 日まで）

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

（2008 年 3 月 31 日まで）

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

* : 2007 年 4 月 11 日から
** : 2007 年 4 月 25 日から
*** : 2007 年 6 月 30 日まで
**** : 2007 年 7 月 1 日から

＜食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿＞

（2024 年 4 月 1 日から）

平林容子（座長）	佐能正剛	渡邉栄喜
山手丈至（座長代理）	杉山圭一*	渡辺雅彦
久野壽也	中島美紀	* : 2025 年 10 月 1 日から
小嶋五百合	八田稔久	

＜第 36 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿＞

小澤正吾（元岩手医科大学薬学部教授）
栗形麻樹子（帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科教授）
杉山圭一（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターゲノム安全科学部部長）
豊田武士（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部部長）

＜第 38 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿＞

小澤正吾（元岩手医科大学薬学部教授）
栗形麻樹子（帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科教授）
杉山圭一（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターゲノム安全科学部部長）

豊田武士（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部部長）

要　約

ビシクロオクタン骨格を持つ除草剤である「ベンゾビシクロン」（CAS No. 156963-66-5）について、各種試験成績等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、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、リスク管理機関から、家畜代謝試験（ヤギ）、亜急性神経毒性試験（ラット）、発生毒性試験（ウサギ）、遺伝毒性試験等の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。また、代謝物に関しては、動物体内動態試験（ラット及びマウス）、急性毒性試験（ラット）、亜急性毒性試験（ラット及びマウス）、遺伝毒性試験等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（水稲）、作物残留、家畜代謝（ヤギ）、動物体内動態（ラット）、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）、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、ベンゾビシクロン投与による影響は、主に肝臓（重量増加、T.Chol 増加等）及び腎臓（重量増加：ラット）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をベンゾビシクロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.43 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.034 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ベンゾビシクロ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は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：ベンゾビシクロン

英名：benzobicyclon（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：3-(2-クロロ-4-メシルベンゾイル)-2-フェニルチオビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-4-オン

英名：3-(2-chloro-4-mesylbenzoyl)-2-phenylthiobicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-one

CAS（No.156963-66-5）

和名：3-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンゾイル]-4-(フェニルチオ)ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-2-オン

英名：3-[2- chloro -4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(phenylthio)bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one

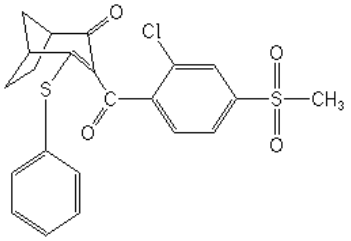
４．分子式

$C_{22}H_{19}ClO_4S_2$

５．分子量

446.97

６．構造式



７．物理的化学的性状

融点	：187℃
沸点	：測定不可（200℃以上で分解）
密度	：1.45×10^{-3} g/cm^3（20.5±0.5℃）

蒸気圧	: ≦5.6×10^{-5} Pa（25℃）
外観(色調及び形状)、臭気	: 緑みの黄色固体（結晶）、無臭
水溶解度	: 0.0518 mg/L（20℃、pH 6）
オクタノール/水分配係数	: log P_{ow} = 3.1（20℃）
解離定数	: 解離せず

８．開発の経緯

ベンゾビシクロンは、株式会社エス・ディー・エス バイオテックが 1992 年に合成し、水稲用として開発したビシクロオクタン骨格を持つ除草剤であり、イネ科雑草に対する防除効果を有する。作用機構は、カロテノイド生合成の制御に伴うクロロフィル量の減少により白化、枯死が引き起こされると考えられている。

日本では 2001 年に農薬登録されており、諸外国では 2006 年に韓国で農薬登録されている。

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並びにⅢ．１］は、表１に示す標識体を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からベンゾビシクロンの濃度（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。

表１　標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン	ベンゾビシクロンのビシクロオクテン環の２及び４位の炭素を ^{14}C で標識したもの
[ben-^{14}C]ベンゾビシクロン	ベンゾイル骨格のベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの
[bic-^{14}C]分解物 B	分解物 B のビシクロオクテン環の 2 及び 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの
[ben-^{14}C]分解物 B	分解物 B のベンゾイル骨格のベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの

１．土壌中動態試験

（１）好気的湛水土壌中動態試験

[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン又は[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを用いて、好気的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表２に示されている。（参照 2、8～10）

表２　好気的湛水土壌中動態試験の概要及び結果

標識体	試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン	水深約 1 cm、約 0.3 mg/kg 乾土、25±1℃、暗所、14 日間プレインキュベート後、最長 168 日間好気的条件下でインキュベート	埴壌土(埼玉)	B、C、D、E、F、I、FSABU1、$^{14}CO_2$	13 日
[ben-^{14}C]ベンゾビシクロン				

（２）土壌吸着試験

ベンゾビシクロンを用いて、土壌吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表３に示されている。（参照 2、8、11～13）

表３　土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 K^{ads}	有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc}
褐色低地土(北海道)、細粒強グライ土(宮城)、黒ボク土(茨城)、沖積鉱質土壌(高知)	/	/

/：ベンゾビシクロンの水溶解度が小さく、水のみでの試験溶液の調製が困難であったこと、ベンゾビシクロンの土壌への吸着が速やかで強固であり、水相中には検出されなかったことから、土壌吸着係数は測定不可能であると判断された。

２．水中動態試験

（１）加水分解試験

[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン又は[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。（参照 8、14）

表４　加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	温度	認められた分解物	推定半減期
0.02 mg/L、暗所、最長 61 日間インキュベート	pH 4.0 (滅菌酢酸緩衝液)	10℃	B[a]	52～55 時間
		25℃		14～15 時間
		50℃		2.9 時間
	pH 7.0 (滅菌リン酸緩衝液)	10℃	B[a]	56～61 時間
		25℃		14～18 時間
		50℃		2.0～2.4 時間
	pH 9.0 (滅菌ホウ酸緩衝液)	10℃	B[a]	46～49 時間
		25℃		10～13 時間
		50℃		1.6～1.7 時間

[a]：分解物 B は最高濃度に達した後から試験開始 61 日後までの平均回収率が 90%TAR を超過したことから、本条件下において安定であると考えられた。

（２）水中光分解試験①

[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン又は[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。（参照 8、16）

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	
			ベンゾビシクロン	分解物 B
0.025 mg/L、25±1℃、キセノン光(光強度：700 W/m^2)、最長 15 日間連続照射	pH 5.0 (滅菌酢酸緩衝液)	B、H、I、J、$^{14}CO_2$	0.67～0.70 日 (1.06 日) [0.72～0.76 日]	1.54～2.23 日 (2.80 日)

( )：東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値
[ ]：暗所対照区における推定半減期

（３）水中光分解試験②

非標識のベンゾビシクロンを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 6 に示されている。（参照 2、8、15）

表６　水中光分解試験②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
0.02 mg/L、25℃、キセノン光（光強度：17.1 及び 144 W/m²）、最長 14 日間連続照射	滅菌蒸留水	B、H、I	16.6 時間［16 時間］
	自然水（田面水、埼玉）		21.7 時間［17.6 時間］

［］：暗所対照区における推定半減期

（４）水中光分解試験（分解物 B）

[bic-^{14}C]分解物 B 又は[ben-^{14}C]分解物 B 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については表 7 に示されている。（参照 2、8、17）

表７　水中光分解試験（分解物 B）の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 [a]
[bic-^{14}C]分解物 B	30 mg/L、25±1℃、キセノン光(光強度：16.5 W/m²)、最長 14 日間連続照射	pH 5.0(滅菌酢酸緩衝液)	H、I	7.49 日
		自然水(田面水、埼玉)		3.63 日
[ben-^{14}C]分解物 B		pH 5.0(滅菌酢酸緩衝液)	H、J	7.68 日
		自然水(田面水、埼玉)		3.54 日

[a]：推定半減期の東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値は、緩衝液で 13 日程度、自然水で 6 日程度と算出された。

３．土壌残留試験

ベンゾビシクロン並びに分解物 B、C 及び D を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 8 に示されている。（参照 2、8、18、19）

表８　土壌残留試験の概要及び結果 [a]

試験	濃度 [b]	土壌	推定半減期	
			ベンゾビシクロン	ベンゾビシクロン+分解物 B
ほ場試験（水田）	300 g ai/ha 2 回処理	洪積火山灰土・軽埴土(茨城)	約 12 日	約 17 日
		沖積土・埴壌土(埼玉)	約 1 日	約 1 日
		洪積火山灰土・軽埴土(茨城)	約 16 日	約 66 日
		沖積土・埴壌土(埼玉)	約 1 日	約 1 日

[a]：分解物 C 及び D はいずれも定量限界未満であった。
[b]：5.7%フロアブル剤又は 3.0%粒剤を使用。

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　水稲

稲（品種：日本晴）の第 2.5 葉期の幼苗にフロアブル剤に調製した[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン又は[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを 300 g ai/ha の用量で田面水に処理し、処理 42 日後に茎葉及び根、処理 119 日後（登熟期）に玄米、もみ殻、稲わら及び根を採取して、植物代謝試験が実施された。

水稲試料中の残留放射能及び代謝物は表 9 に示されている。

田面水処理したベンゾビシクロンは処理 42 日後までの早期に稲体中に吸収された。未変化のベンゾビシクロンは処理 42 日後の茎葉で 0.7%TRR～0.9%TRR（0.0044～0.0045 mg/kg）検出されたが、稲わら及び玄米からは検出されなかった。処理 42 日後の茎葉では代謝物 B、E 及び F、稲わらでは B 及び F が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。玄米中に代謝物は認められなかった。玄米の抽出残渣中の特徴付けを行った結果、放射能は主にでん粉及びタンパク質として取り込まれていると考えられた。そのほか、稲わらの酸加水分解処理した抽出液からは代謝物 I が認められたが、10%TRR 未満であった。（参照 2、8、20）

表９　水稲試料中の残留放射能及び代謝物（%TRR）

標識体	[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン			[ben-^{14}C]ベンゾビシクロン		
処理後日数	42 日	119 日		42 日	119 日	
試料	茎葉	稲わら	玄米	茎葉	稲わら	玄米
総残留放射能濃度[a] (mg/kg)	0.505	0.289	0.045	0.640	0.545	0.039
抽出液[b]	73.4	72.0	23.4	78.8	70.2	28.2
ベンゾビシクロン	0.9 (0.0045)	ND[c]	ND	0.7 (0.0044)	ND[c]	ND
代謝物 B	1.0 (0.0048)	0.4 (0.0013)	ND	0.6 (0.0038)	0.4 (0.0020)	ND
代謝物 E	4.0 (0.0203)	ND	ND	3.0 (0.0191)	ND	ND
代謝物 F	4.4 (0.0221)	3.8 (0.0109)	ND[c]	4.4 (0.0284)	3.1 (0.0168)	ND[c]
未同定代謝物	0.8 (0.0040)	0.7 (0.0019)	ND	0.5 (0.0035)	0.3 (0.0018)	ND
抽出残渣	26.6	28.0	76.6	21.2	29.9	71.8

ND：検出されず。（）：mg/kg

[a]：処理 42 日後の根並びに処理 119 日後の根及びもみ米については、総残留放射能濃度のみ測定され、[bic-^{14}C]ベンゾビシクロンの試験では、処理 42 日後の根で 1.31 mg/kg、処理 119 日後の根で 0.347 mg/kg、もみ米で 0.131 mg/kg、[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンの試験では、処理 42 日後の根で 1.59 mg/kg、処理 119 日後の根で 0.391 mg/kg、もみ米で 0.130 mg/kg であった。

[b]：水、ベンゼン及びメタノール溶出液の合計。代謝物の同定にはベンゼン及びメタノール溶出液が用いられた。

[c]：定量値（最大で 1.1%TRR、0.0009 mg/kg）が得られたが、ベンゾビシクロン又は代謝物 F の明確なピークは認められなかった。

②　稲幼苗

稲（品種：日本晴）の第 2 葉期の幼苗に水和剤に調製した[bic-^{14}C]ベンゾビシクロンを 300 g ai/ha の用量で湛水状態にしたポットの田面水に処理して、稲幼苗における植物代謝試験が実施された。

田面水に処理された[bic-^{14}C]ベンゾビシクロンは稲幼苗に吸収され、茎葉中放射能の割合は処理 1 日後に 1.9%TAR、5 日後に 2.8%TAR に達した後減少した。根中放射能の割合は処理 1 日後に 0.3%TAR 検出された後、7 日後まで一定であったが、14 日後に 1.5%TAR に増加した。田面水中の放射能の割合は処理 30 分後では 68.3%TAR であったのに対し、1 日後では 15.2%TAR と著しく減少し、14 日後では 0.4%TAR であった。土壌中の放射能の割合は田面水中放射能の減少に応じて増加し、処理 30 分後では 30.3%TAR であったのが、1 日後で 74.6%TAR、3 日後で 92.5%TAR、それ以降は 90%TAR 前後であった。

未変化のベンゾビシクロンは水稲幼苗中で処理直後（30 分後）には茎葉部、根部、土壌及び田面水のいずれの試料中からも検出されたが（89.6%TRR～96.8%TRR）、時間の経過とともに代謝物 B（茎葉部で最大 4.4%TRR、根部で最大 20.4%TRR）や多数の未知極性代謝物に変換された。茎葉部、土壌及び田面水

の未知極性代謝物群には代謝物 B が含まれ、土壌では更に代謝物 H を含むことが確認された。（参照 2、8、21）

植物におけるベンゾビシクロンの主要代謝経路は、代謝物 B 及び F を経て、極性の高い代謝物に代謝されていくものと考えられた。また、土壌中で生成したと推測される分解物 I が植物に吸収され極性代謝物に変換される経路も考えられた。

（２）作物残留試験

水稲及び WCS 用稲を用い、ベンゾビシクロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

ベンゾビシクロンの最大残留値は、最終散布 60 日後に収穫した水稲（稲わら）の 0.12 mg/kg であった。可食部において、ベンゾビシクロンは全ての試料で定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 2、8、22、23）

（３）家畜代謝試験

①　ヤギ

泌乳ヤギ（系統不明、一群雌 1 頭）に、[bic-^{14}C]ベンゾビシクロンを 10.5 mg/kg 体重/日又は[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを 10.2 mg/kg 体重/日（いずれの標識体も 11.9～12.3 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、血液、胆汁、臓器及び組織は最終投与 20～21 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 10 に、代謝物は表 11 及び表 12 に示されている。

投与放射能は、尿中に 1.75%TAR～2.96%TAR、糞中に 77.2%TAR～85.0%TAR 排泄され、消化管に 3.11%TAR～7.46%TAR 認められた。乳汁中移行は 0.01%TAR と僅かであった。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓で高かった。肝臓において、未変化のベンゾビシクロンは 22.9%TRR～23.7%TRR、代謝物 B は 30.7%TRR～31.8%TRR 認められた。腎臓ではベンゾビシクロンは 1.6%TRR と僅かであったが、代謝物 B は 33.3%TRR～55.6%TRR 認められた。（参照 8、24）

表 10　各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取時期	[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン		[ben-^{14}C]ベンゾビシクロン	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
肝臓	最終投与 20～21 時間後	0.422	0.45	0.252	0.29
腎臓		0.140	0.03	0.066	0.01
脇腹筋肉		0.004	ND	0.003	ND
腰部筋肉		0.004		0.003	
大網脂肪		0.004	ND	0.006	ND
腎脂肪		0.005		0.006	
皮下脂肪		0.003		0.003	
消化管 [a]		0.720	7.46	0.370	3.11
血液		0.026	ND	0.016	ND
胆汁		0.695	0.02	0.220	0.00
無脂肪乳	投与 1～5 日	0.000～0.002	0.01	0.000～0.002	0.01
乳脂肪		0.000～0.004	0.00	0.000～0.004	0.00
尿		0.00～1.75	1.75	0.000～0.791	2.96
糞		0.00～11.3	85.0	0.00～10.7	77.2
ケージ洗浄液		0.079	0.02	0.076	0.02

ND：検出されず
[a]：内容物を含む

表 11　[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン投与の腎臓及び肝臓における代謝物の分布（μg/g）

試料	総残留放射能	抽出画分	ベンゾビシクロン	代謝物						抽出残渣
				B	KB1	KB2	LB1	LB2	LB3	
腎臓	0.126	0.118 (93.7)	0.002 (1.6)	0.07 (55.6)	0.015 (11.9)	0.004 (3.2)	ND	ND	ND	0.008 (6.3)
肝臓	0.424	0.370 (87.3)	0.097 (22.9)	0.135 (31.8)	ND	ND	0.031 (7.3)	0.030 (7.1)	0.011 (2.6)	0.054 (12.7)

( )：%TRR、ND：検出されず
KB1、KB2：腎臓における未同定代謝物
LB1、LB2、LB3：肝臓における未同定代謝物

表 12 [ben-^{14}C]ベンゾビシクロン投与の腎臓及び肝臓における代謝物の分布（μg/g）

試料	総残留放射能	抽出画分	ベンゾビシクロン	代謝物							抽出残渣
				B	KC1	KC2	KC3	LC1	LC2	LC3	
腎臓	0.063	0.060 (95.2)	0.001 (1.6)	0.021 (33.3)	0.010 (15.9)	0.010 (15.9)	0.004 (6.3)	ND	ND	ND	0.003 (4.8)
肝臓	0.228	0.209 (91.7)	0.054 (23.7)	0.070 (30.7)	ND	ND	ND	0.021 (9.2)	0.027 (11.8)	0.017 (7.5)	0.019 (8.3)

( )：%TRR、ND：検出されず
KC1、KC2、KC3：腎臓における未同定代謝物
LC1、LC2、LC3：肝臓における未同定代謝物

（４）魚介類における最大推定残留値

ベンゾビシクロンの水域環境中予測濃度（水域 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ベンゾビシクロンの水域 PEC は 4.5 μg/L、BCF は 91.2（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 2.05 mg/kg であった。（参照 8）

５．動物体内動態試験

（１）ラット

①　吸収

a. 血漿中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[bic-^{14}C]ベンゾビシクロンを 10 mg/kg 体重（以下［５.］において「低用量」という。）若しくは 500 mg/kg 体重（以下［５.］において「高用量」という。）で単回経口投与又は低用量で 7 日間反復経口投与し、血漿中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中放射能濃度推移は表 13 に示されている。

血漿及び全血中のいずれにおいても低用量単回投与群では投与 6 時間後、高用量単回投与群では投与 3～6 時間後、低用量反復投与群では投与 3～4 時間後に C_{max} に達した後、減衰を示した。（参照 2、8、25）

表 13　血漿及び全血中放射能濃度推移

	投与量	10 mg/kg 体重 単回		500 mg/kg 体重 単回		10 mg/kg 体重/日 反復	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{max}(時間)	6	6	3	6	3	4
	C_{max}(μg/g)	0.37	0.37	2.04	2.06	0.49	0.56
	$T_{1/2}$(時間)	31.9	53.7	31.7	42.6	52.7	56.9
	$AUC_{0\to168}$(hr･μg/g)	11.6	16.1	79.0	83.9	25.4	38.6
	$AUC_{0\to\infty}$(hr･μg/g)	13.6	20.6	107	134	28.3	44.3
全血	T_{max}(時間)	6	6	3	6	3	4
	C_{max}(μg/g)	0.30	0.32	1.19	1.15	0.53	0.59
	$T_{1/2}$(時間)	99.1	90.1	51.9	259	161	124
	$AUC_{0\to168}$(hr･μg/g)	16.8	23.7	18.3	61.2	48.1	61.5
	$AUC_{0\to\infty}$(hr･μg/g)	25.4	32.7	86.7	423	90.8	101

b. 吸収率

胆汁中排泄試験［５.（１）④b.］により得られた尿及び胆汁中排泄率並びにカーカス[1]中放射能の合計から、体内吸収率は低用量で 11.3%～27.9%、高用量で 3.8%～4.7%と算出された。

②　分布

SD ラット（一群雌雄各 3～9 匹）に[bic-^{14}C]ベンゾビシクロンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与、又は[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを低用量で単回経口投与し、臓器・組織内（投与 6 時間後の試料を使用）の放射能濃度が測定された。

各試料における残留放射能濃度は表 14 に示されている。

臓器・組織内の残留放射能濃度は、いずれの投与群でも肝臓及び腎臓で高く、ほとんどの組織において血中 T_{max} 付近（単回：低用量投与 6 時間後、高用量投与 3 時間後、反復：低用量投与 3～4 時間後）が最も高かった（[bic-^{14}C]低用量：0.0177～92.6 μg/g、高用量：0.312 未満～7,670 μg/g、反復投与：0.0268～191 μg/g、[ben-^{14}C]低用量：0.0148 未満～96.2 μg/g）。放射能濃度はその後、経時的に低下した。[bic-^{14}C]ベンゾビシクロンを用いた試験の腎臓における $T_{1/2}$ は低用量群で 76.2～85.0 時間、高用量群で 45.7～66.6 時間、反復投与群で 131～150 時間、肝臓における $T_{1/2}$ は低用量群で 93.8～106 時間、高用量群で 67.4～68.8 時間、反復投与群で 88.1～108 時間で、いずれの組織でも高用量群の方が短くなる傾向であった。（参照 2、8、25）

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 14　各試料における残留放射能濃度（μg/g）

投与方法	標識体	投与量	性別	T_{max} 付近 [a]	投与 96 時間後
単回	[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン	10 mg/kg 体重	雄	肝臓(3.06)、腎臓(1.30)、血漿(0.272)	肝臓(1.67)、腎臓(0.620)、全血(0.794)、血球(0.092)、血漿(0.0684)
			雌	肝臓(3.36)、腎臓(2.23)、血漿(0.263)、全血(0.210)	肝臓(1.81)、腎臓(1.02)、血球(0.165)、全血(0.121)、血漿(0.0833)
		500 mg/kg 体重	雄	腎臓(13.3)、肝臓(5.87)、甲状腺・上皮小体(3.41)、血漿(2.19)、全血(1.96)	肝臓(5.36)、腎臓(1.46)、血球(0.721)、全血(0.532)、膵臓(0.371)、血漿(0.371)
			雌	肝臓(13.7)、腎臓(6.33)、血漿(1.96)、全血(1.85)	肝臓(5.40)、腎臓(2.44)、血球(0.621)、全血(0.514)、血漿(0.423)
	[ben-^{14}C]ベンゾビシクロン	10 mg/kg 体重	雄	肝臓(2.46)、腎臓(0.951)、血漿(0.271)、全血(0.207)	
			雌	肝臓(2.78)、腎臓(1.35)、血漿(0.225)、全血(0.180)	
反復	[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン	10 mg/kg 体重/日	雄	肝臓(6.34)、腎臓(1.92)、血漿(0.500)、全血(0.533)、血球(0.572)	肝臓(3.59)、腎臓(1.24)、全血(0.277)、血球(0.484)、血漿(0.101)
			雌	肝臓(6.90)、腎臓(3.06)、血漿(0.554)、全血(0.625)、血球(0.708)	肝臓(3.32)、腎臓(1.88)、血漿(0.180)、全血(0.418)、血球(0.697)

/：該当なし
[a]：低用量単回投与群では投与 6 時間後、高用量単回投与群では投与 3 時間後、低用量反復投与群では雄投与 3 時間後、雌投与 4 時間後

③　代謝

SD ラット（一群雄 5 匹）に[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン又は[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを低用量で単回静脈内投与し、投与後 48 時間までの尿及び糞、[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン及び[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを用いた排泄試験［５.（１）④ａ.］で得られた SD ラットの投与後 48 時間までの尿及び糞、[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン及び[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを用いた胆汁排泄試験［５.（１）④ｂ.］で得られた SD ラットの投与後 48 時間までの胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、胆汁及び糞における主要代謝物は表 15 に示されている。

経口投与されたラットの糞中から認められた成分の大部分は未変化のベンゾビシクロンであり、低用量群で 66.8%TAR～78.4%TAR、高用量群で 68.9%TAR～85.6%TAR 検出された。そのほかには代謝物 B、D、F、G 等が検出されたがいずれも少量で 1.5%TAR 未満であった。静脈内投与されたラットの糞中からは未変化のベンゾビシクロンは検出されなかった。経口投与されたラットの糞中から認められた未変化のベンゾビシクロンは、未吸収のものが排泄されたと考えら

れた。

経口投与されたラットの尿中からは未変化のベンゾビシクロンは検出されなかった。代謝物として B、F、G、I 等が検出されたがいずれも微量であった（0.5%TAR 以下）。静脈内投与されたラットの尿中からは主要代謝物として I が検出された（5.4%TAR）。他の代謝物は 2%TAR 未満であった。

胆汁中代謝物は、標識位置での違いは認められなかった。主要代謝物である B は 0.1%TAR～3.1%TAR 認められた。ほかには代謝物 F、G 等が検出されたが、大部分が 1.0%TAR 未満であった。（参照 2、8、25）

表 15　尿、胆汁及び糞における主要代謝物（%TAR）

標識体	投与方法	投与量	性別	試料	ベンゾビシクロン	代謝物
[[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン	経口	10 mg/kg 体重	雄	尿	ND	B(0.4)、G(0.4)、F(0.2)、その他(0.3)[a]
				胆汁	ND	D[b](0.8)、B(0.2)、G(0.2)、F(0.2)、その他(0.4)[a]
				糞	74.3	D[b](1.2)、B＋F＋G(0.7)、その他(3.3)[a]
			雌	尿	ND	B(0.5)、G(0.4)、F(0.1)、その他(0.4)[a]
				胆汁	ND	D[b](0.4)、B(0.5)、G(0.2)、F(0.2)、その他(2.6)[a]
				糞	78.4	D[b](0.6)、B＋F＋G(0.5)、その他(0.6)[a]
		500 mg/kg 体重	雄	尿	ND	B(0.1)、G(0.1)、F(0.1)、その他(0.2)[a]
				胆汁	ND	D[b](0.1)、B(0.2)、F(0.2)、その他(0.2)[a]
				糞	80.3	D[b](0.4)、B＋F＋G(0.5)、その他(1.0)[a]
			雌	尿	ND	B(0.1)、G(0.1)、F(<0.1)、その他(0.2)[a]
				胆汁	ND	D[b](0.1)、B(0.1)、F(0.2)、その他(0.1)[a]
				糞	68.9	D[b](0.1)、B＋F＋G(0.3)、その他(1.3)[a]
	静脈	10 mg/kg 体重	雄	尿	ND	B＋未同定代謝物(3.9)、G(0.9)、その他(3.1)[a]
				糞	ND	D[b](3.2)、B(1.2)、G(2.8)、F(1.8)、その他(1.1)[a]
[ben-^{14}C]ベンゾビシクロン	経口	10 mg/kg 体重	雄	尿	ND	I(0.4)、B(0.3)、G(0.3)、F(0.3)、その他(0.1)[a]
				胆汁	ND	D[b](2.0)、B(0.6)、G(0.6)、F(0.5)、その他(0.4)[a]
				糞	66.8	D[b](1.0)、B＋F＋G (1.0)、その他(3.3)[a]
			雌	尿	ND	I(0.4)、B(0.4)、G(0.3)、その他(0.1)[a]
				胆汁	ND	D[b](3.1)、B(0.8)、G(0.5)、その他(0.5)[a]
				糞	75.5	D[b](1.1)、B＋F＋G (0.8)、その他(3.0)[a]
		500 mg/kg 体重	雄	尿	ND	B(0.1)、G(0.1)、F(0.1)、その他(<0.1)[a]
				糞	70.5	D[b](0.9)、B＋F＋G (0.6)、その他(2.8)[a]
			雌	尿	ND	B(0.1)、G(0.1)、F(0.1)、その他(<0.1)[a]
				糞	85.6	B＋F＋G(0.6)、D[b] (0.4)、その他(2.3)[a]
	静脈	10 mg/kg 体重	雄	尿	ND	I(5.4)、B(1.5)、F(0.8)、G (0.7)、その他(1.3)[a]
				糞	ND	D[b](2.3)、G (1.5)、F(1.1)、B(0.6)、その他(2.3)[a]

ND：検出されず。
[a]：分離した放射性成分を含まない範囲の合計。
[b]：代謝物 D を主成分とする複数の代謝物より構成される画分（B14）の数値で示した。

ラットにおけるベンゾビシクロンの主な代謝経路は、①チオフェニル基の加水分解による B の生成、②チオフェニル基がグリシンと置換した代謝物 D の生成、③チオフェニル基がアミンと置換した代謝物 F の生成とその水酸化体である代謝物 G の生成、④ビシクロオクテン環部分とベンゾイル骨格の開裂による I の生成であった。（参照 2、8、25）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン又は[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 16 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、投与後 96 時間以内に 91.0%TAR 以上が排泄された。尿中への排泄率は高用量群では低用量群よりも低かった。排泄経路及び排泄速度に性差及び標識位置による差は認められなかった。（参照 2、8、25）

表 16　尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体		[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン				[ben-^{14}C]ベンゾビシクロン			
投与量		10 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 48 時間	尿 [a]	2.79	2.40	0.66	0.60	2.11	1.71	0.54	0.62
	糞	96.1	95.5	96.9	99.3	91.0	92.4	96.4	95.0
	カーカス	1.13	1.09	0.08	0.07	0.93	0.73	<0.21	<0.21
	計	99.9	99.2	97.7	99.9	94.1	94.8	96.9	95.6

[a]：尿にはケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁排泄

胆管カニュレーション処理した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[bic-^{14}C]ベンゾビシクロンを低用量若しくは高用量又は[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを低用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 17 に示されている。

低用量群における投与後 48 時間までの胆汁中への排泄は雄で 7.45%TAR～11.6%TAR、雌で 6.24%TAR～14.2%TAR、尿中への排泄は雄で 2.35%TAR～4.14%TAR、雌で 2.67%TAR～9.80%TAR、糞中への排泄は雄で 74.3%TAR～81.5%TAR、雌で 73.4%TAR～80.7%TAR であった。雌雄及び標識位置による差は認められなかった。

高用量群では 93.9%TAR～111%TAR が排泄され、糞中での排泄率が低用量群より高くなる傾向がみられた。投与後 48 時間までの胆汁中への排泄は雄で 1.78%TAR、雌で 1.51%TAR、尿中への排泄は雄で 0.77%TAR、雌で 1.03%TAR、糞中への排泄は雄で 90.1%TAR、雌で 106%TAR であった。雌雄及び標識位置による差は認められなかった。（参照 2、8、25）

表 17　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

標識体	[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン				[ben-^{14}C]ベンゾビシクロン	
投与量	10 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 [a]	2.35	2.67	0.77	1.03	4.14	9.80
糞	81.5	80.7	90.1	106	74.3	73.4
胆汁	7.45	6.24	1.78	1.51	11.6	14.2
カーカス	1.74	2.43	1.25	2.14	2.53	3.88
計	93.1	92.1	93.9	111	92.7	101

[a]：尿にはケージ洗浄液を含む。

６．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与）

ベンゾビシクロン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。（参照 2、8、26、27）

表 18　急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット [a] 雌雄各 5 匹 (参照 26)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
ICR マウス [a] 雌雄各 5 匹 (参照 27)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

[a]：溶媒として注射用蒸留水が用いられた。

（２）一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 2、8、28～35）

表 19　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量(mg/kg 体重)(投与経路)	無作用量(mg/kg 体重)	最小作用量(mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態(Irwin 法)	ICR マウス	雄 4	0、78.1、312.5、1,250、5,000(経口)	78.1	312.5	5,000 mg/kg 体重：有意な体温の低下(投与後 15 分) 1,250 mg/kg 体重以上：有意な体温の低下(投与後 30 分) 312.5 mg/kg 体重以上：有意な体温の低下(投与後 60 及び 300 分)、有意な体温の上昇(24 時間)
自律神経系	血圧･心拍数	ネコ	雌 3	0、2,000(十二指腸)	2,000	－	影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	－	0、0.005、0.05、0.5、5、50、500(*in vitro*)	50	500	ACh 及び 5-HT 誘導収縮の阻害
	炭末輸送	ICR マウス	雄 10	0、200、1,000、5,000(経口)	5,000	－	影響なし
循環器系	血圧･心拍数	Wistar ラット	雌雄 2	0、1、10、100(麻酔下静脈)	10	100	雌に致死的で急速な呼吸停止を誘発した。雄では心拍数の減少を伴う顕著な血圧反応が認められたが、呼吸器系には影響がなかった。
骨格筋系	筋緊張	ICR マウス	雄 5	0、200、1,000、5,000(経口)	5,000	－	影響なし
血液系	血液凝固	Wistar ラット	雄 20	0、200、1,000、5,000(経口)	5,000	－	影響なし

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量(mg/kg 体重)(投与経路)	無作用量(mg/kg 体重)	最小作用量(mg/kg 体重)	結果の概要
尿系	尿/電解質排泄	Wistar ラット	雄 8	0、200、1,000、5,000(経口)	5,000	－	影響なし

・ 溶媒には、モルモットの摘出回腸を用いた試験及びラットの循環器系の試験のみソルトールを用い、他の試験では CMC を用いて実施された。
- ：最小作用量は設定できなかった。

7．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（原体　雄：0、20、100 及び 400 ppm、雌：0、100、400、2,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	雄	1.13	5.73	22.7		
	雌		6.29	25.2	126	630

/：実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

死亡例は認められず、検体投与による体重及び摂餌量への影響も認められなかった。2,000 ppm 以上投与群雌で肝比重量[2]が増加したが、対応する組織学的変化が認められないことから毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。また 2,000 ppm 以上投与群雌の尿検査において pH の低下が認められたが、腎臓に関連する組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。また、400 ppm 投与群雄で腎退色、腎比重量増加、近位尿細管硝子滴沈着及び尿細管内顆粒状円柱充満、100 ppm 以上投与群雄で尿細管好塩基性化の程度増加及び尿量増加が認められているが、免疫組織学的検査において近位尿細管硝子滴沈着はα_{2u}-グロブリンの沈着であることが確認されており、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、400 ppm 投与群雄で RBC 減少等、10,000 ppm 投与群雌で腎臓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 100 ppm（5.73 mg/kg 体重/日）、雌で 2,000 ppm（126 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、8、36）

[2] 体比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 21　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

<table>
<tr><th>投与群</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td>10,000 ppm</td><td rowspan="2"></td><td>・腎絶対及び比重量増加</td></tr>
<tr><td>2,000 ppm</td><td rowspan="3">2,000 ppm 以下毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>400 ppm</td><td>・RBC、Hb、Ht 減少
・MCH 増加
・腎乳頭部石灰沈着増加</td></tr>
<tr><td>100 ppm</td><td rowspan="2">100 ppm 以下毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>20 ppm</td><td></td></tr>
</table>

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、3,000、10,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	503	1,690	4,930
	雌	684	2,140	6,340

本試験において、30,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量の増加、Alb の減少が認められ、同投与群の雄で RBC、Hb 及び MCV 減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10,000 ppm（雄：1,690 mg/kg 体重/日、雌：2,140 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 69）

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、8、37）

８．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、8、38）

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 35 匹）を用いた混餌投与（原体：雄：0、10、20、50 及び 100 ppm、雌：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 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。

表 23　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	20 ppm	50 ppm	100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.334	0.667	1.70	3.43	/	/
	雌	/	/	/	4.19	42.2	427

/：実施せず

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。

100 ppm 投与群雄で近位尿細管上皮硝子滴沈着（α_{2u}-グロブリン腎症）が認められているが、免疫組織学的検査において α_{2u}-グロブリンの沈着であることが確認されており、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、10,000 ppm 投与群雌で尿 pH の低下、T.Chol、TP、Glob の増加、肝臓の絶対及び比重量増加が認められ、雄では検体投与に関連した毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 100 ppm（3.43 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（42.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、8、39）

（３）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、300、3,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 24　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	37	373	3,820
	雌	45	473	4,810

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、30,000 ppm 投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大並びに肝臓の絶対及び比重量増加が認められ、30,000 ppm 投与群の雌で門脈周囲性肝細胞空胞化の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：373 mg/kg 体重/日、雌：473 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、8、40）

９．神経毒性試験

（１）90 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、1,000、5,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 25　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	62	306	1,290
	雌	72	374	1,500

本試験において、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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：1,290 mg/kg 体重/日、雌：1,500 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 8、41）

１０．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、1,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26　２世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	1,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.38	63.6	1,320
		雌	7.07	72.1	1,470
	F_1 世代	雄	7.46	73.3	1,530
		雌	7.75	77.5	1,640

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

親動物において、1,000 ppm 投与群の P 及び F_1 雄で認められた腎臓の比重量増加及び腎近位尿細管硝子滴沈着について、本試験では免疫組織学的検査は実施されていないが、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験［７.（１）］及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［８.（２）］における免疫組織学的検査の結果から、α_{2u}-グロブリン沈着が原因であり、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。一方、20,000 ppm 投与群の P 及び F_1 雄で認められた腎臓の絶対及び比重量増加については、同投与群の雌でも腎臓の絶対及び/又は比重量の増加が認められていることから、必ずしも α_{2u}-グロブリン沈着が原因とは考えられず、検体投与に関連した毒性影響であると考えられた。

本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群の P 及び F_1 雌雄で腎絶対重量増加等、同投与群の雄で下垂体の好塩基性細胞水腫性変化の増加等、同投与群雌で副腎の絶対及び比重量増加等が認められ、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 1,000 ppm（P 雄：63.6 mg/kg 体重/日、P 雌：72.1 mg/kg 体重/日、F_1 雄：73.3 mg/kg 体重/日、F_1 雌：77.5 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で本試験の最高用量 20,000 ppm（P 雄：1,320 mg/kg 体重/日、P 雌：1,470 mg/kg 体重/日、F_1 雄：1,530 mg/kg 体重/日、F_1 雌：1,640 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、8、42）

表 27　２世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20,000 ppm	・肝比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・下垂体好塩基性細胞水腫性変化増加§	・肝、副腎及び腎絶対及び比重量増加	・肝比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・精巣及び精巣上体絶対及び比重量増加 ・下垂体好塩基性細胞水腫性変化増加	・肝絶対及び比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・腎絶対重量増加
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1% Tween80 水溶液）して発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与に関連した毒性影響は認められなかった。

胎児の骨格検査において、200 mg/kg 体重/日投与群で中手骨の骨化不全を有する腹数が増加したが、本変異は発生段階のラット胎児では通常にみられるものであり、投与量との関連もないことから、検体の毒性を意味するものではないと考えられた。

本試験において、母動物及び胎児ともに、いずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、8、43）

（３）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 18～21 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1% Tween80 水溶液）して発生毒性試験が実施された。

母動物では、死亡及び安楽死が対照群を含む全試験群で認められたが、死因は誤投与又は偶発的なものであり、検体投与に関連したものではないと考えられた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産が 3 例認められたが、対照群においても 1 例認められ、投与に関連した一般状態、体重及び摂餌量の変化がなく、着床後死亡率にも影響がみられず、ほぼ背景データの範囲であることから、投与による毒性影響とは考えられなかった。胎児の外表・内臓及び骨格検査において、200 mg/kg 体重/日投与群で奇形を有する腹数の増加が認められたが、用量相関性はなく、背景データの範囲内であり、観察された奇形の型は本系統では時々出現するものであることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

本試験において、母動物及び胎児ともに、いずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児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。催奇形性は認められなかった。（参照 2、8、44）

（４）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口投与（原体：0、111、333 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% MC 水溶液）して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、対照群と比較して体重増加量の僅かな減少が認められたが、妊娠子宮重量を調整した補正体重においては全ての群で同程度であった。

胎児では、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。

本試験において母動物及び胎児ともに、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が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 8、45）

１１．遺伝毒性試験

ベンゾビシクロン（原体）について細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞（L5178Y）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）、マウス骨髄細胞を用いた小核試験がそれぞれ実施された。

結果は表 28 に示されている。

DNA 修復試験、復帰突然変異試験はいずれも陰性であった。チャイニーズハムスター肺由来線維細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化の有無にかかわらず陽性が認められたが、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験において、限界用量まで小核誘発性が認められず、染色体異常誘発は陰性であることを考慮し、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、8、46、47、49～52）

表 28　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験 (参照 46)	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	20～1,000 μg/ディスク(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 47)	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	156～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 49)	チャイニーズハムスター肺由来線維細胞 (CHL/IU)	5～40 μg/mL[直接法(-S9) 24 時間及び代謝活性化法(+S9)] 2.5～20 μg/mL[直接法(-S9) 48 時間及び代謝活性化法 6 時間(+S9)]	陽性
	マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 50)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y *TK*$^{+/-}$)	①1～8 μg/mL(-S9) 2～12 μg/mL(+S9) (いずれも 4 時間処理) ②2～16 μg/mL(-S9) (24 時間処理) ③8～16 μg/mL(+S9) (4 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験 (参照 51)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 48 時間後に採取)	陰性
	小核試験 (参照 52)	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 時間後に採取、2,000 mg/kg 体重については 48 時間後に追加採取)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１２．経皮投与、吸入ばく露試験

（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

ベンゾビシクロン（原体）のラット用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ば

く露）が実施された。

結果は表 29 に示されている。（参照 2、8、53～55）

表 29　急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別･匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経皮投与	SD ラット[a] 雌雄各 5 匹 (参照 53)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット[b] 雌雄各 5 匹 (参照 54)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入ばく露[c]	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 55)	LC_{50}(mg/L)		閉眼がばく露 1 時間後からばく露期間中にみられた。 死亡例なし
		>2.72	>2.72	

[a]：注射用蒸留水に懸濁
[b]：微粉末を脱イオン水でペースト状とした。
[c]：4 時間ばく露（粉じん）

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種及び NZW 雌ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び日本白色種雌ウサギを用いた眼刺激性試験、Hartley モルモットを用いた Buehler 法及び Maximization 法による皮膚感作性試験並びに CBA/J マウスを用いた LLNA 法による皮膚感作性試験が実施され、結果は全て陰性であった。（参照 2、8、56～61）

（３）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水、6 時間/日）による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、雌雄の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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、62）

１３．その他の試験

（１）ラットにおける体内分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[bic-^{14}C]ベンゾビシクロンを 10 mg/kg 体重（溶媒：CMC 水溶液）で単回経口投与し、全血、血漿、血球及び下垂体の放射能濃度が測定された。

全血、血漿、血球及び下垂体における残留放射能濃度は表 30 に示されている。

下垂体中の放射能濃度は、いずれの時点においても検出限界以下であった。全血及び血漿中濃度は、時間の経過とともに低下が認められたが、血球中濃度は、投与 96 時間後においても 6 時間後と同程度であった。（参照 8、63）

表 30　全血、血漿、赤血球及び下垂体における残留放射能濃度（μg/g）

投与方法	標識体	投与量	性別	6 時間後	96 時間後
単回	[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン	10 mg/kg 体重	雄	血漿(0.605)、全血(0.534)、血球(0.397）、下垂体(<0.225)	血球(0.340)、全血(0.177)、血漿(0.077)、下垂体(<0.234)
			雌	血漿(0.618)、全血(0.525)、血球(0.366)、下垂体(<0.180)	血球(0.381)、全血(0.188)、血漿(0.092)、下垂体(<0.225)

（２）ラット胆汁中未同定画分の代謝物の同定

SD ラット（一群雌雄各 1～3 匹）に[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン又は[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを 10 mg/kg 体重（溶媒：CMC 水溶液）で単回経口投与し、投与後 48 時間までに採取された胆汁中未同定画分（[５.（１）③]のうち、B14 に相当する画分）の同定試験が実施された。

未同定画分 B14 は複数の代謝物で構成され、主成分は代謝物 D（約 40%）と考えられた。（参照 8、64）

（３）ラット及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 安定性及び代謝試験

ベンゾビシクロンのラット及びヒトにおける安定性及び代謝プロファイルを比較することを目的とし、SD ラット及びヒト凍結保存肝細胞（それぞれ 1×10^6 個/mL）に[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン又は[ben-^{14}C]ベンゾビシクロンを 10 μmol/L の濃度で添加し、最長 240 分間インキュベートして、代謝比較試験が実施された。

ラット及びヒト肝細胞における代謝比較は表 31 に、ラット及びヒト肝細胞培養上清で認められた主な代謝物は表 32 に、不活性化肝細胞培養上清で認められた主な代謝物は表 33 に示されている。

240 分間インキュベート後のラット及びヒト肝細胞のいずれにおいてもベンゾビシクロンの代謝は速やかであったが、ヒト肝細胞における残存率（12.9%～27.2%）は、ラット（2.40%～5.23%）に比較して高かった。

ラット及びヒトでの代謝物のプロファイルでは量的な差が認められたが、*in vitro* においてヒトに特異的な代謝物は検出されなかった。不活性肝細胞においてもベンゾビシクロンの加水分解性によると考えられる代謝物 B の検出が認められた。（参照 8、65）

表 31　ラット及びヒト肝細胞における代謝比較

標識体	時間(分)	ベンゾビシクロン残存率(%)	
		ラット肝細胞	ヒト肝細胞
[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン	0	98.5	100
	5	86.7	85.2
	15	80.0	70.3
	30	45.1	45.0
	60	39.5	43.1
	120	9.83	26.3
	240	5.23	27.2
[ben-^{14}C]ベンゾビシクロン	0	94.0	94.5
	5	85.2	74.2
	15	74.6	69.4
	30	48.6	48.6
	60	27.7	34.3
	120	14.0	24.0
	240	2.40	12.9

数値は平均値

表 32　ラット及びヒト肝細胞培養上清で認められた主な代謝物（%TRR）

標識体	代謝物	相対保持時間	ラット			ヒト		
			インキュベート時間(分)					
			0	60	240	0	60	240
[bic-^{14}C]ベンゾビシクロン	B	0.90～0.91	0.567	8.23	19.9	ND	10.5	87.1
	未同定代謝物 M7	0.61～0.63	ND	20.8	41.3	ND	19.4	ND
	未同定代謝物 M10	0.95～0.96	ND	19.2	17.0	ND	23.7	ND
	未同定代謝物 M17	0.60	ND	5.57	6.33	ND	0.633	ND
	未同定代謝物 M18	0.86～0.87	ND	2.53	2.83	ND	ND	ND
	未同定代謝物 M19	0.83～0.84	ND	1.13	2.60	ND	ND	ND
	未同定代謝物 M28	0.84～0.85	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	未同定代謝物 M30	0.87～0.88	ND	ND	0.733	ND	ND	ND

標識体	代謝物	相対保持時間	ラット			ヒト		
			インキュベート時間(分)					
			0	60	240	0	60	240
[ben-^{14}C]ベンゾビシクロン	B	0.90～0.91	1.93	8.63	8.30	5.50	4.37	19.2
	未同定代謝物 M7	0.62～0.63	ND	29.1	58.6	ND	28.9	18.1
	未同定代謝物 M10	0.95～0.96	ND	13.9	7.67	ND	30.3	36.9
	未同定代謝物 M17	0.59～0.60	ND	2.30	10.8	ND	ND	1.23
	未同定代謝物 M18	0.86～0.87	ND	1.33	ND	ND	ND	ND
	未同定代謝物 M19	0.84～0.85	ND	2.30	3.17	ND	ND	2.27
	F	0.73～0.75	0.267	ND	0.167	ND	0.333	0.667
	未同定代謝物 M20	0.64～0.65	ND	ND	ND	ND	ND	1.37
	未同定代謝物 M27	0.59～0.60	ND	ND	2.57	ND	ND	ND
	未同定代謝物 M35	0.82～0.83	ND	1.5	0.700	ND	ND	2.03
	未同定代謝物 M36	0.97～0.98	ND	1.07	ND	ND	ND	ND
	未同定代謝物 M44	0.80～0.81	0.367	0.967	0.733	ND	ND	ND
	未同定代謝物 M48	0.78～0.79	ND	0.700	0.633	ND	ND	143
	未同定代謝物 M72	0.56～0.57	ND	ND	ND	ND	ND	1.20

ND：検出されず

表 33　不活性化肝細胞培養上清で認められた主な代謝物（%TRR）

標識体	代謝物	相対保持時間	インキュベート時間(分)	
			0	240
[ben-^{14}C]ベンゾビシクロン	B	0.90～0.91	12.4	22.2
	未同定代謝物 M7	0.62～0.63	ND	3.67
	未同定代謝物 M10	0.95～0.96	ND	ND
	未同定代謝物 M17	0.59～0.60	ND	1.37
	未同定代謝物 M18	0.86～0.87	ND	ND
	未同定代謝物 M19	0.84～0.85	ND	ND
	F	0.73～0.75	0.833	0.467
	未同定代謝物 M20	0.64～0.65	ND	ND
	未同定代謝物 M27	0.59～0.60	ND	1.57
	未同定代謝物 M35	0.82～0.83	ND	ND
	未同定代謝物 M36	0.97～0.98	ND	ND
	未同定代謝物 M44	0.80～0.81	ND	ND
	未同定代謝物 M48	0.78～0.79	ND	ND
	未同定代謝物 M72	0.56～0.57	ND	0.300

ND：検出されず

（４）28 日間反復投与免疫毒性試験

SD ラット（一群雄 10 匹）にベンゾビシクロンを混餌投与（原体：15,000 ppm、検体摂取量：1,180 mg/kg 体重/日）し、投与 25 日後にヒツジ赤血球を単回静脈内投与して 28 日間反復投与免疫毒性試験が実施された。

検体投与に関連した毒性影響は認められず、本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。（参照 8、66）

（５）ステロイド産生への影響検討試験

ヒト H295R 細胞を用いてベンゾビシクロンによるステロイド（エストラジオール及びテストステロン）産生への影響について検討された。

ベンゾビシクロンの濃度を 2 条件（試験 1：20 pmol/L～20 μmol/L、試験 2：2 nmol/L～2 μmol/L）設定し、エストラジオール及びテストステロンへの影響を評価した。陽性対照誘導物質としてフォルスコリン（10 μmol/L）、陽性対照阻害物質としてプロクロラズ（1 μmol/L）を用いた。

ステロイド産生アッセイにおけるホルモン濃度の変動は表 34 及び表 35 に示されている。

エストラジオールについて、試験 1 では、エストラジオール濃度に有意な差は認められなかった。試験 2 において最高濃度の 2 μmol/L でエストラジオール濃度に有意な増加（1.25 倍）が認められたが、1 濃度条件でのみで認められた

ことから、影響は陰性と判断され、エストラジオールの NOEC は 2 μmol/L と考えられた。

テストステロンについて、試験 1 では、2 μmol/L でテストステロン濃度に有意な減少（0.84 倍）が認められたが、1 濃度でのみ観察されたことから、影響は不明確とされた。試験 2 では 2 μmol/L 及び 633 nmol/L で、テストステロン濃度に有意な減少（0.81 倍及び 0.91 倍）が認められたことから、テストステロンの LOEC は 633 nmol/L と考えられた。（参照 8、67）

表 34　ステロイド産生アッセイにおけるホルモン濃度の変動 [a]–試験 1

ホルモン	ベンゾビシクロン濃度							フォルスコリン	プロクロラズ
	20 pmol/L	200 pmol/L	2 nmol/L	20 nmol/L	200 nmol/L	2 μmol/L	20 μmol/L	10 μmol/L	1 μmol/L
エストラジオール	0.93	0.78	0.83	0.89	0.97	1.10	-	40.6	0.30
テストステロン	1.03	1.01	1.00	1.06	0.99	0.84**	-	2.09	0.10

[a]：各濃度のウェルのホルモン測定値を溶媒対照の平均ホルモン濃度で除した倍数
-：細胞毒性のためデータが解析から除外された。
**：p≦0.01

表 35　ステロイド産生アッセイにおけるホルモン濃度の変動 [a]–試験 2

ホルモン	ベンゾビシクロン濃度							フォルスコリン	プロクロラズ
	2 nmol/L	6.33 nmol/L	20 nmol/L	63.3 nmol/L	200 nmol/L	633 nmol/L	2 μmol/L	10 μmol/L	1 μmol/L
エストラジオール	1.02	0.97	0.96	0.95	1.04	1.07	1.25***	33.2	0.22
テストステロン	0.98	0.93	0.94	0.99	0.96	0.91*	0.81***	1.64	0.12

[a]：各濃度のウェルのホルモン測定値を溶媒対照の平均ホルモン濃度で除した倍数
***：p≦0.001；*：p≦0.05

（6）アロマターゼアッセイ

ベンゾビシクロンによるヒトアロマターゼ CYP19 の触媒活性に対する阻害の有無を検討し、内分泌系に与える影響について検討された。

ベンゾビシクロンの 0.1 nmol/L から最高溶解濃度の 10 μmol/L までの 8 つの濃度を設定し、基質として[1β-^{3}H]アンドロステンジオンを用いたアロマターゼアッセイが行われた。陽性対照としてホルメスタン（0.1 nmol/L～10 μmol/L）が用いられた。

ホルメスタン処理（10 μmol/L）では、アロマターゼ活性を 99%以上阻害した。

ベンゾビシクロンによるアロマターゼ最大阻害率は 7.6%（対照酵素活性の 92.4%残存、10 μmol/L）であり、アロマターゼ活性は 75%以上であったことから、ベンゾビシクロンはアロマターゼ阻害作用を持たないと考えられた。（参照 8、68）

（７）14 日間反復投与試験（用量設定試験）[3]

幼若 SD ラット（一群雌雄各 3 匹）を用いた 14 日間強制経口投与（原体　雄：0、2.5、25 及び 250 mg/kg 体重/日、雌：0、62.5、250、1,000 mg/kg 体重/日[4]、溶媒：0.5% MC 水溶液）による反復投与試験が実施された。

血漿中チロシン濃度は表 36 に示されている。

投与 3 日後に採取した試料についてチロシン濃度を分析したところ、雌の 1,000 mg/kg 体重/日投与群で増加がみられた。

検体投与群の雌雄で、死亡率、臨床症状、体重、血液学的検査値（MCV、Hb 及び RBC）、血液生化学的検査値（クレアチニン）及び尿検査値に毒性影響は認められなかった。また、雄の 250 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 250 mg/kg 体重/日以上投与群で腎臓の絶対及び比重量の僅かな増加が認められた。（参照 8、70）

表 36　血漿中チロシン濃度

投与量 (mg/kg 体重/日)		チロシン(ng/mL)	
		投与 3 日目	投与 14 日目
雄	0	32,800 ± 4,890	23,100 ± 1,500
	2.5	31,900 ± 2,510	31,700 ± 14,900
	25	41,000 ± 8,080	25,400 ± 3,470
	250	44,300 ± 5,710	30,600 ± 3,350
雌	0	29,300 ± 2,980	20,800 ± 858
	62.5	40,600 ± 16,200	21,300 ± 1,320
	250	47,000 ± 13,300	44,000 ± 33,900
	1000	124,000 ± 7,170	62,500± 3,770

（８）Hershberger 試験

アンドロゲン作用検出群として、精巣を摘出した SD ラット（一群雄 6 匹）に、ベンゾビシクロンを 10 日間強制経口投与（原体：0、333 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）又は抗アンドロゲン作用検出群としてベンゾビシクロンを強制経口投与（原体：0、111、333 及び 1,000 mg/kg 体重/日：0.5% CMC）及びテストステロンプロピオネートを皮下投与（0.4 mg/kg 体重/日）して、Hershberger 試験が実施された。

いずれの投与群においても、副生殖器の重量に検体投与の影響は認められなかったことから、ベンゾビシクロンはアンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用を有しないと考えられた。（参照 8、71）

（９）子宮肥大試験（ラット）

卵巣を摘出した Wistar ラット（一群雌 6 匹）を用いて、ベンゾビシクロンを

[3] 本試験は思春期試験［13.(10)］の用量設定試験として実施された。
[4] 本剤は雄ラットにおいて特異的な α_{2u}-グロブリンの影響によりチロシン血症を引き起こす可能性があることから、最高用量は雌で 1,000 mg/kg/日、雄で 250 mg/kg/日と設定した。

4 日間強制経口投与（原体：0、250、500 及び 1,000mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して、子宮肥大試験が実施された。

いずれの投与群においても、子宮重量の増加は認められなかったことから、ベンゾビシクロンはエストロゲン作用を持たないと考えられた。（参照 8、72）

（１０）思春期試験

幼若/思春期の SD ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いてベンゾビシクロン（0、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）を、生後 21 日から雌では 21 又は 22 日間、雄では 31 又は 32 日間経口投与し、思春期試験（甲状腺機能への影響を含む）が実施された。

血漿中ベンゾビシクロン及びチロシン濃度は表 37 に示されている。

本試験において、投与期間中の雌の発情周期、膣開口の観察、雄の包皮分離及び雌雄の最終投与後の T_4 及び TSH、テストステロン（雄）並びに血液生化学検査項目に検体投与に関連した毒性影響は認められなかった。

500 mg/kg 体重投与群の雄で精嚢及び甲状腺の絶対重量に減少が認められ、副腎の比重量増加が認められたが、関連する組織病理学的変化は認められなかった。同投与群の雄で、毒性影響として腎臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

ベンゾビシクロン投与による思春期発達並びに甲状腺機能への影響はないと考えられた。（参照 8、73）

表 37　血漿中ベンゾビシクロン濃度及びチロシン濃度（ng/mL）

投与量	ベンゾビシクロン (250 mg/kg 体重/日)		ベンゾビシクロン (500 mg/kg 体重/日)	
	雄	雌	雄	雌
ベンゾビシクロン濃度 平均値±標準偏差	53.6 ± 14.0	26.4 ± 5.9	81.6 ± 15.0	40.5 ± 7.1
チロシン濃度 平均値±標準偏差	55,500 ± 10,000	74,600 ± 30,300	67,300 ± 2,800	56,100 ± 31,300

（１１）光毒性試験

ベンゾビシクロンの光毒性誘発性を検討するため、マウス線維芽細胞（Balb/c3T3）の培養系にベンゾビシクロンを 1.5～15.6 μg/mL の用量で添加し、紫外線を 50 分間照射（照射量：5 J/cm^2）して、光毒性試験が実施された。

本試験において PIF（Photo irritation factor）が 1.44、MPE（Mean photo effect）が 0.006 であったことから（PIF<2 又は MPE<0.1 の場合は光毒性なし）、本試験条件下においてベンゾビシクロンは光毒性を誘発しないと考えられた。（参照 8、74）

（１２）公表文献における研究結果

ベンゾビシクロンについて、データベース［Web of Science（Core Collection）及び J-STAGE］を用いて、2007 年 10 月 1 日～2022 年 10 月 4 日を検索対象期間とした公表文献が検索された結果、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当するとして収集された公表文献 23 報（データベース間での重複含む）のうち、選択された公表文献はなかった[5]。（参照 75、98）

また、海外評価機関が作成した評価書中に引用されている公表文献のうち、ヒトに対する毒性の分野に該当するとして収集された公表文献 2 報のうち、選択された文献はなかった。（参照 75）

[5] 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和 3 年 9 月 22 日　農林水産省　農業資材審議会農薬分科会決定）」に基づく。

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物）

１．動物体内動態試験

（１）ラット及びマウス（代謝物 B）

①　吸収

a. 血漿中濃度推移

SD ラット（雌雄各 12 匹）及び ICR マウス（雌雄各 24 匹）に[ben-^{14}C]代謝物 B を 5 mg/kg 体重（溶媒：0.5% CMC 水溶液）で単回経口投与又は SD ラット（雌雄各 9 匹）及びマウス（雌雄各 18 匹）に 1 mg/kg 体重（溶媒：エタノール、PEG400 及び生理食塩水）で単回静脈内投与し、血漿中濃度推移について検討された。

ラット及びマウス血漿中放射能濃度推移は表 38 及び表 39 に示されている。

単回経口投与後の血漿中放射能は、ラットでは投与 0.25～0.50 時間後、マウスでは投与 0.25 時間後に C_{max} に達した。（参照 8、76）

表 38　ラット血漿中放射能濃度推移

投与量	5 mg/kg 体重・単回経口		1 mg/kg 体重・単回静脈内	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max}(時間)	0.50	0.25	0.083	0.083
C_{max}(μg/g)	6.13	4.78	1.99	1.59
$T_{1/2}$(時間)	1.88	2.26	0.43	1.87
AUC_{last}(hr･μg/g)	1.21	0.52	1.35	0.916
$AUC_{0\to\infty}$(hr･μg/g)	12.2	5.22	1.40	0.93

表 39　マウス血漿中放射能濃度推移

投与量	5 mg/kg 体重・単回経口		1 mg/kg 体重・単回静脈内	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max}(時間)	0.25	0.25	0.083	0.083
C_{max}(μg/g)	7.41	5.56	1.21	1.58
$T_{1/2}$(時間)	5.53	7.14	5.27	7.16
AUC_{last}(hr･μg/g)	21.0	8.88	3.05	1.10
$AUC_{0\to\infty}$(hr･μg/g)	21.7	9.50	3.09	1.17

b. 吸収率

静脈内投与血漿中総放射能 AUC_{last} に対する経口投与血漿中総放射能 AUC_{last} の割合で算出した経口バイオアベイラビリティは、ラットの雄で 100%、雌で 76.6%、マウスの雄で 121%、雌で 134%であった。

また、尿及び糞中排泄試験[１.（１）④]より得られた尿、ケージ洗浄液、組織及びカーカス中放射能の合計より、体内吸収率はラットの雄で 88.7%、雌で 94.4%、

マウスの雄で 83.2%、雌で 88.1%であった。（参照 8、76）

② 分布

SD ラット（雌雄各 4 匹）及びマウス（雌雄各 12 匹）に[ben-^{14}C]代謝物 B を 5 mg/kg 体重（溶媒：0.5% CMC 水溶液）で単回経口投与又は SD ラット（雌雄各 3 匹）及びマウス（雌雄各 9 匹）に 1 mg/kg 体重（溶媒：エタノール、PEG400 及び生理食塩水）で単回静脈内投与し、投与 168 時間後まで経時的に臓器及び組織中放射能濃度を測定して体内分布が検討された。

ラット主要組織における残留放射能濃度は表 40、マウス主要組織における残留放射能濃度は表 41 に示されている。

臓器・組織内の残留放射能濃度は、ラット及びマウスともに投与 0.5 時間後の血中 T_{max} 付近において肝臓及び腎臓で高かった。（参照 8、76）

表 40　ラット主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量	性別	T_{max} 付近 [a]	投与 168 時間後
[ben-^{14}C]代謝物 B	5 mg/kg 体重	雄	腎臓(23.9)、肝臓(17.4)、血液(3.80)	肝臓(1.19)、腎臓(0.36)、血液(ND)
		雌	腎臓(16.1)、肝臓(9.81)、血液(2.66)	肝臓(0.67)、腎臓(0.56)、血液(0.02)

[a]：投与 0.5 時間後
ND：検出されず

表 41　マウス主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量	性別	T_{max} 付近 [a]	投与 168 時間後
[ben-^{14}C]代謝物 B	5 mg/kg 体重	雄	腎臓(23.6)、肝臓(19.1)、血液(4.90)	肝臓(2.16)、腎臓(0.12)、血液(ND)
		雌	腎臓(19.0)、肝臓(8.05)、血液(2.42)	肝臓(1.59)、腎臓(0.59)、血液(ND)

[a]：投与 0.5 時間後
ND：検出されず

③ 代謝

分布試験［１．（１）②］で得られたラット及びマウスの単回経口投与及び静脈内投与で得られた尿及びケージ洗浄液を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及びケージ洗浄液中に検出された代謝物は主に代謝物 B であった。尿中の代謝物 B は、ラットの経口投与において雄で 74.4%TAR、雌で 69.4%TAR、静脈内投与において雄で 70.7%TAR、雌で 65.2%TAR 認められ、マウスの経口投与では雄で 43.1%TAR、雌で 51.0%TAR、静脈内投与においては雄

で 39.3%TAR、雌で 39.7%TAR 認められた。各投与方法で検出量は類似していたが、尿中の代謝物 B はラットと比べマウスで高かった。（参照 8、76）

④ 排泄

投与後 168 時間におけるラット尿及び糞中排泄率並びにマウス尿及び糞中排泄率は表 42 及び表 43 に示されている。

単回経口投与後の排泄は雌雄で顕著な差がなく、主に尿中に排泄された。（参照 8、76）

表 42　ラット尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法		経口		静脈内	
投与量		5 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
投与後 168 時間	尿	77.9	70.6	73.7	69.3
	糞	8.66	5.01	3.51	1.89
	ケージ洗浄液	9.72	23.3	12.5	17.0
	組織	1.04	0.43	0.05	0.58
	カーカス	0.04	0.05	3.65	4.09
	計	97.4	99.4	93.4	92.8

表 43　マウス尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法		経口		静脈内	
投与量		5 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
投与後 168 時間	尿	54.7	55.2	52.5	44.6
	糞	9.91	8.00	5.22	6.9
	ケージ洗浄液	25.8	31.4	23.1	35.6
	組織	2.65	1.47	0.02	0.02
	カーカス	ND	0.03	11.2	7.68
	計	93.1	96.1	92.1	94.75

ND：検出されず

２．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与、代謝物 B、D、E、F、H 及び I 並びに分解物 J）

代謝物 B、D、E、F、H 及び I 並びに分解物 J を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 44 に示されている。（参照 8、77～83）

表 44　急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝物）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B (参照 77)	経口 [a]	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下がみられた。死亡例なし。
代謝物 D (参照 78)	経口 [b]	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 E (参照 79)	経口 [c]	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 F (参照 80)	経口 [b]	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 H (参照 81)	経口 [b]	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	中毒症状として、雌雄各 3 例で背弯姿勢、雌 1 例で眼瞼下垂が見られたが、消失。死亡例なし。
代謝物 I (参照 82)	経口 [b]	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	中毒症状として、雄 2 例に背弯姿勢が見られたが、消失。死亡例なし。
分解物 J ＜参考資料[6]＞ (参照 83)	経口 [d]	ラット (系統・性別及び匹数不明)	3,250		不明

溶媒として、[a]：1% Tween80 水溶液、[b]：ラッカセイ油、[c]：蒸留水、[d]：ジメチルスルホキシドが用いられた。

３．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 B）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（代謝物 B：雄：0、5、20 及び 400 ppm、雌：0、20、400 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 45　90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 B）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	400 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.301	1.20	24.5	/
	雌	/	1.35	27.8	138

/：実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

20 ppm 投与群の雄及び 400 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組

[6] 使用動物の系統・性別・匹数及び被験物質の情報等の詳細が不明であることから、参考資料とした。

織学的変化が認められなかったことから、適応性変化と考えられた。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雄で角膜白濁等が、400 ppm 以上投与群の雌で角膜炎及び腎臓絶対重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 5 ppm（0.301 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（1.35 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、84）

表 46　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm		・瞳孔の対光反射消失、角膜萎縮 ・尿比重増加
400 ppm 以上	・角膜血管新生、角膜炎、角膜上皮過形成、瞳孔対光反射消失 ・尿ケトン体、比重及びタンパク増加 ・尿 pH 低下 ・TP、T.Chol 及びカルシウム増加 ・塩素減少 ・腎尿細管好塩基性化及び近位尿細管上皮硝子滴沈着 [a] ・腎比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・被毛汚れ ・角膜混濁、角膜血管新生、角膜炎、角膜上皮過形成 ・尿ケトン体増加 ・尿 pH 低下 ・RBC 減少 ・MCV 及び MCH 増加 ・TP 及び Alb 増加 ・腎絶対重量増加
20 ppm 以上	・角膜白濁 [§] ・Alb 及び A/G 比増加	20 ppm 毒性所見なし
5 ppm	毒性所見なし	

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：α_{2u}-グロブリンの免疫染色は実施されていないため、毒性所見とした。

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 B）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 10 匹、衛星群：一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌投与（代謝物 B：0、175、1,050 及び 6,300 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 47　90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 B）の平均検体摂取量

投与群		175 ppm	1,050 ppm	6,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	25.8	152	894
	雌	29.1	179	1,030

本試験において、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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 6,300 ppm（雄：

894 mg/kg 体重/日、雌：1,030 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、85）

４．生殖発生毒性試験

（１）発生毒性試験（マウス、代謝物 B）

ICR マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～17 日に強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%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、1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制（妊娠 15～18 日）及び妊娠子宮重量減少が認められ、胎児では同用量で骨化遅延及び胸骨分節分離（二分）が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 300 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 8、86）

５．遺伝毒性試験（代謝物 B、D、E、F、H 及び I 並びに分解物 J）

代謝物 B（動物、植物、土壌及び加水由来）、D（動物及び土壌由来）、E（植物及び土壌由来）、F（動物、植物及び土壌由来）、H（光由来）及び I（動物、土壌及び光由来）並びに分解物 J（光由来）について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。また、代謝物 B についてヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、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）及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 48 に示されている。

いずれの代謝物及び分解物についても、復帰突然変異試験の結果は陰性であった。

代謝物 B のヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において軽微な陽性の結果であったが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験では陰性の結果が得られており、代謝物 B に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 48、87～95）

表 48　遺伝毒性試験結果概要（代謝物及び分解物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	*in vitro*	復帰突然変異試験 (参照 87)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2P *uvrA* 株)	313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験 (参照 88)	ヒトリンパ球細胞	①657～2,000 μg/mL (+/-S9) ②1,125～2,000 μg/mL (+/-S9) ③1,635～2,000 μg/mL (-S9)	軽微な陽性
		マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 48)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y $TK^{+/-}$)	125～2,000 μg/mL (+/-S9)	陰性
	in vivo	小核試験 (参照 89)	ICR マウス(骨髄細胞)	250～1,000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性
代謝物 D	*in vitro*	復帰突然変異試験 (参照 90)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
代謝物 E	*in vitro*	復帰突然変異試験 (参照 91)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
代謝物 F	*in vitro*	復帰突然変異試験 (参照 92)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	TA100、TA1535、WP2P *uvrA*、TA98：313～5,000 μg/プレート(+/-S9)、TA1537：156～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
代謝物 H	*in vitro*	復帰突然変異試験 (参照 93)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	TA100、TA1535、TA1537：156～5,000 μg/プレート(+/-S9) 、WP2P *uvrA*、TA98：313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 I	*in vitro*	復帰突然変異試験 (参照 94)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
分解物 J	*in vitro*	復帰突然変異試験 (参照 95)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	156～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

６．その他の試験

（１）チロシン代謝比較試験

SD ラット（雄 5 匹）及び ICR マウス（雄 15 匹）に代謝物 B を 5 mg/kg 体重（溶媒：0.5% CMC 水溶液）で一日一回 7 日間反復経口投与し、投与前、投与開始 24 時間後及び 168 時間後の血漿中チロシン濃度①が測定された。

結果は表 49 に示されている。

血漿中チロシン濃度はラットでは投与開始 168 時間後、マウスでは投与開始 24 時間後以降投与前値に比較して有意な増加が認められた。

表 49　代謝物 B の 7 日間反復投与時における血漿中チロシン濃度①(μg/mL)

採血時間	動物数	ラット血漿中チロシン濃度	マウス血漿中チロシン濃度
投与前	5	16.6±1.18	16.9±3.72
投与開始 24 時間後	5	18.8±2.98	44.0±19.4*
投与開始 168 時間後	5	23.8±4.18*	63.1±24.5*

* $p<0.05$（投与前値と比較）

SD ラット（雄 20 匹）及び ICR マウス（雄 40 匹）に代謝物 B を 5 mg/kg 体重（溶媒：0.5% CMC 水溶液）で単回経口投与し、投与前、投与後 0.5、2、6、9、12、15 及び 18 時間後の血漿中チロシン濃度②が測定された。

結果は表 50 に示されている。

血漿中チロシン濃度はラットでは単回投与 12 時間後、マウスでは 6 時間後に最大となり、その後減少した。単回投与後の最大血漿中チロシン濃度は、マウス血漿中よりもラット血漿中の方が高いことが認められた。（参照 8、96）

表 50　代謝物 B の単回経口投与後の血漿中チロシン濃度②(μg/mL)

採血時間	動物数	ラット血漿中チロシン濃度	マウス血漿中チロシン濃度
投与前	5	18.6±4.96	24.9±3.59
投与 0.5 時間後	5	31.5±2.48	58.9±9.47
投与 2 時間後	5	64.2±10.9	112±5.89
投与 6 時間後	5	140±11.2	134±29.5
投与 9 時間後	5	176±13.7	87.0±20.4
投与 12 時間後	5[a]	227±35.0	131±24.2
投与 15 時間後	5	182±49.4	103±18.7
投与 18 時間後	5	60.1±30.2	109±28.2

[a]：ラットでは一匹からサンプルを採取できなかったため、サンプル数は 4。

（２）HPPD 阻害アッセイ

代謝物 B 及びベンゾビシクロンについて、HPPD（4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase）酵素阻害活性の有無をニンジン由来 HPPD 酵素を用いて検討された。

HPPD 酵素阻害活性の IC_{50} は代謝物 B が 0.348 μmol/L であり、陽性対照化合物群（メソトリオン、ビシクロピロン及びイソキサフルトール活性誘導体等）と同等の阻害活性（0.292 μmol/L～0.354 μmol/L）を示したことから、代謝物 B は HPPD 酵素阻害活性を有すると考えられた。ベンゾビシクロンには明らかな HPPD 阻害作用は認められなかった（IC_{50}：>10 μmol/L）。（参照 8、97）

Ⅳ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ベンゾビシクロン」の食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、リスク管理機関から、家畜代謝試験（ヤギ）、亜急性神経毒性試験（ラット）、発生毒性試験（ウサギ）、遺伝毒性試験等の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。また、代謝物に関しては、動物体内動態試験（ラット及びマウス）、急性毒性試験（ラット）、亜急性毒性試験（ラット及びマウス）、遺伝毒性試験等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、ベンゾビシクロンの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した。

^{14}C で標識したベンゾビシクロンを用いた植物代謝試験の結果、主要成分として未変化体のベンゾビシクロンのほか、稲幼苗の根部では 10%TRR を超える代謝物として、代謝物 B が認められた。可食部又は家畜の飼料として利用される部位で 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

水稲等を用いたベンゾビシクロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ベンゾビシクロンの最大残留値は、水稲（稲わら）の 0.12 mg/kg であった。可食部において、ベンゾビシクロンは全ての試料で定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

^{14}C で標識したベンゾビシクロンの畜産動物（ヤギ）を用いた家畜代謝試験の結果、代謝物 B が 10%TRR を超えて認められた。

魚介類における最大推定残留値は 2.05 mg/kg であった。

^{14}C で標識したベンゾビシクロンのラットを用いた動物体内動態試験の結果、ベンゾビシクロンは、血漿及び全血中のいずれにおいても低用量単回投与群では投与 6 時間後、高用量単回投与群では投与 3～6 時間後、低用量反復投与群では投与 3～4 時間後に C_{max} に達した。尿及び胆汁中排泄率並びにカーカス中の残留放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は低用量群で 11.3%～27.9%、高用量群で 3.8%～4.7%と算出された。単回投与後 96 時間以内で 91.0%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。組織内放射能濃度は、肝及び腎で高かった。尿、胆汁及び糞における主要成分は、経口投与されたラットの糞中では未変化のベンゾビシクロンであったが、静脈内投与されたラットの糞中からは未変化のベンゾビシクロンは検出されなかった。経口投与されたラットの尿中からは未変化のベンゾビシクロンは検出されず、代謝物として B、F、G 及び I 等が検出されたがいずれも微量であった。静脈内投与されたラットからは代謝物 I が検出された。

各種毒性試験結果から、ベンゾビシクロン投与による影響は、主に肝臓（重量増加、T.Chol 増加等）及び腎臓（重量増加：ラット）に認められた。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

家畜代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B が認められ、ベンゾビシクロンに比べて毒性が強いと考えられたが、家畜代謝試験における投与量に対す

る予想飼料最大負荷量の比率を考慮して推定される畜産物の残留値は、ベンゾビシクロン及び代謝物 B のいずれにおいても 0.01 mg/kg 未満であった。以上のことから、農産物中のばく露評価対象物質をベンゾビシクロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 51 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.43 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.034 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ベンゾビシクロ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は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.034 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	3.43 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

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＞

＜EPA（2021 年）＞

ベンゾビシクロン原体

cRfD	0.636 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	2 世代繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	63.6 mg/kg 体重/日
（不確実性係数）	100
aRfD	設定の必要なし

代謝物 B

cRfD	0.004 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験*
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（最小毒性量）	4 mg/kg 体重/日
（不確実性係数）	1,000
aRfD	設定の必要なし

*：代謝物 B については発がん性のデータがないことから、同様の HPPD 阻害剤である Tembotrione のデータをブリッジングのために利用可能であるとして、Tembotrione の慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 4 mg/kg 体重/日を根拠としている。（参照 100）

表 51　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)[1)]
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：0、20、100、400 ppm 雌：0、100、400、2,000、10,000 ppm	雄：5.73　雌：126
		雄：0、1.13、5.73、22.7 雌：0、6.29、25.2、126、630	雄：RBC 減少等 雌：腎絶対及び比重量増加
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、10、20、50、100 ppm 雌：0、100、1,000、10,000 ppm	雄：3.43　雌：42.2
		雄：0、0.334、0.667、1.70、3.43 雌：0、4.19、42.2、427	雄：毒性所見なし 雌：T,Chol 増加、肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1000、5,000、20,000 ppm	雄：1,290　雌：1,500
		雄：0、62、306、1,290 雌：0、72、374、1,500	毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、100、1,000、20,000 ppm	親動物 P 雄：63.6　F_1 雄：73.3 P 雌：72.1　F_1 雌：77.5
		P 雄：0、6.38、63.6、1,320 P 雌：0、7.07、72.1、1,470 F_1 雄：0、7.46、73.3、1,530 F_1 雌：0、7.75、77.5、1,640	児動物 P 雄：1,320　F_1 雄：1,530 P 雌：1,470　F_1 雌：1,640 親動物 雄：腎絶対重量増加、下垂体の好塩基性細胞水腫性変化の増加等 雌：腎絶対重量増加、副腎絶対及び比重量増加等 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、40、200、1,000	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、3,000、10,000、30,000 ppm	雄：1,690 雌：2,140
		雄：503、1,690、4,930 雌：684、2,140、6,340	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	18 か月間 発がん性 試験	0、300、3,000、30,000 ppm	雄：373　雌：473
		雄：0、37、373、3,820 雌：0、45、473、4,810	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)[1)]
ウサギ	発生毒性 試験①	0、40、200、1,000	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、111、333、1,000	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、20、200、2,000	雌雄：2,000 毒性所見なし
	1 年間 慢性毒性 試験	0、10、100、1,000	雌雄：1,000 毒性所見なし
ADI			NOAEL：3.43 SF：100 ADI：0.034
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量　SF：安全係数　ADI：許容一日摂取量
1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
B	3-[2- chloro -4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-hydroxybicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one (エノール体)
	3-[2- chloro -4-(methylsulfonyl)benzoyl]- bicyclo[3.2.1]octan-2,4-dione (ケト体)
C	3-[2- chloro -4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(phenylsulfonyl)bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one
D	4-(carboxymethylamino)-3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one
E	3-[2- chloro -4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(2-hydroxyethylamino) bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one
F	4-amino-3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]bicyclo[3.2.1]oct-3en-2one
G	F の水酸化物
H	3,4-dihydro-2,4-ethylene-6-methylsulfonyl-1*H*-xanthene-1,9(2*H*)-dione
I	2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoic acid
J	1,3-cis-cyclopentanedicarboxylic acid
FSABU1	未知分解物(土壌)

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
BCF	生物濃縮係数
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	シトクロム P450 アイソザイム
EPA	米国環境保護庁
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
5-HT	5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LOEC	最低影響濃度
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NOEC	無影響濃度
PEC	環境中予測濃度
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
WCS	ホールクロップサイレージ

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) ベンゾビシクロン	
					最高値	平均値
水稲 [露地] (玄米) 2015 年	1	300[G]×2 ＋ 200[G]	3	45 60 75	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		3	45 60 74	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
水稲 [露地] (籾米) 2015 年	1	300[G]×2 ＋ 200[G]	3	45 60 75	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		3	45 60 74	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
水稲 [露地] (稲わら) 2015 年	1	300[G]×2 ＋ 200[G]	3	45 60 75	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		3	45 60 74	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
水稲 [露地] (玄米) 2017 年	1	300[G]×2 ＋ 200[G]	3	60	<0.01	<0.01
	1			60	<0.01	<0.01
	1			60	<0.01	<0.01
	1			59	<0.01	<0.01
水稲 [露地] (籾米) 2017 年	1	300[G]×2 ＋ 200[G]	3	60	<0.01	<0.01
	1			60	<0.01	<0.01
	1			60	<0.01	<0.01
	1			59	<0.01	<0.01
水稲 [露地] (稲わら) 2017 年	1	300[G]×2 ＋ 200[G]	3	60	0.12	0.12
	1			60	0.02	0.02
	1			60	<0.01	<0.01
	1			59	0.06	0.06
WCS 用稲 [露地] (地上部全体) 2017 年	1	300[G]×2 ＋ 200[G]	3	45 60 75	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01
	1	300[G]×2 ＋ 200[G]	3	44 59 74	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01

・処理方法は散布処理とし、[FL]：フロアブル剤、[G]：粒剤を用いた。
・全てのデータが定量限界未満の場合の平均値は、定量限界の平均に<を付して記載した。

＜参照＞

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録ベンゾビシクロン（除草剤）平成 19 年 3 月 20 日改訂：株式会社エス・ディー・エス　バイオテック、一部公表
3. 食品健康影響評価について（平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安 0305024 号）
4. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 3 月 13 日府食第 282 号）
5. 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 21 年 6 月 4 日付け平成 21 年厚生労働省告示第 325 号）
6. 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件（令和 2 年 4 月 1 日付け農林水産省告示第 704 号）
7. 食品健康影響評価について（令和 6 年 7 月 24 日付け 6 消安第 2416 号）
8. ドシエ　ベンゾビシクロン（除草剤）（令和 6 年 5 月 29 日改訂）：株式会社エス・ディー・エス　バイオテック、一部公表
9. SAN 1315H の水田土壌中での代謝運命：湛水条件下での代謝運命（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
10. SAN 1315H の水田土壌中での代謝運命：湛水条件下での代謝運命、補足試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2000 年、未公表
11. SB-500 の土壌吸着性試験-試験溶液調製：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、1999 年、未公表
12. SB-500 の土壌吸着性試験（Ⅱ）-土壌吸着平衡化時間測定：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、1999 年、未公表
13. SB-500 の土壌吸着性試験（Ⅲ）-脱着試験：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、1999 年、未公表
14. [^{14}C]Benzobicyclon: Determination of the Abiotic Degradation by Hydrolysis（GLP 対応）：Smithers Viscient （米国）、2014 年、未公表
15. SB-500 の水中光分解性（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
16. Photodegradation of [^{14}C]Benzobicyclon in Water with Artificial Sunlight(GLP 対応)：Smithers Viscient （米国）、2014 年、未公表
17. 水田用除草剤 SAN1315H の加水分解物 1315P-070 の光分解運命（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
18. SB-522 フロアブル農薬の土壌残留試験成績報告書（水田）：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、1999 年、未公表
19. SB-542 1kg 粒剤農薬の土壌残留試験成績報告書（水田）：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、1999 年、未公表
20. SAN1315H の水稲中での代謝運命（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
21. SAN1315H の植物体内における運命水稲幼苗における吸収、移行および代謝

（GLP 対応）：第一化学薬品株式会社、1997 年、未公表
22. ベンゾビシクロンの水稲（稲わら、玄米、籾米）に対する作物残留分析結果報告書（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究会研究所 2017 年、未公表
23. ベンゾビシクロンの水稲への作物残留試験（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究会研究所 2018 年、未公表
24. A Metabolism Study with [^{14}C] Benzobicyclon (2 Radiolabels) in the Lactating Goat(GLP 対応)：Genesis Midwest Laboratories（米国）、 2018、未公表
25. SAN1315H　Metabolism in the Rat （GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. 、1999 年、未公表
26. SAN1315H のラットを用いた経口投与による急性毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、1995 年、未公表
27. SAN1315H のマウスを用いた経口投与による急性毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、1995 年、未公表
28. SAN1315H IRWIN DOSE-RANGE STUDY (+ BODY TEMPERATURE) (oral administration) （GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. 、1997 年、未公表
29. AN ASSESSMENT OF THE EFFECTS ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN THE ANAESTHETISED CAT（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. 、1997 年、未公表
30. SAN1315 H ISOLATED GUINEA-PIG ILEUM（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. 、1997 年、未公表
31. SAN 1315 H CHARCOAL PROPULSION TEST (oral administration) （GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. 、1997 年、未公表
32. SAN 1315 H CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY EVALUATION IN THE ANAESTHETISED RAT (Intravenous administration) （GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. 、1997 年、未公表
33. SAN1315 H SLANT TEST (oral administration) （GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. 、1997 年、未公表
34. SAN1315 H BLOOD COAGULATION IN THE RAT (oral administration) ：（GLP 対応）Huntingdon Life Sciences Ltd. 、1997 年、未公表
35. SAN 1315 H URINE AND ELECTROLYTE EXCRETION (oral administration) （GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. 、1997 年、未公表
36. SAN1315 H のラットにおける 90 日間経口亜急性毒性試験（4 週間回復試験含む）（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
37. SAN1315 H のビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与による亜急性毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1998 年、未公表
38. SAN1315 H のビーグル犬を用いた 52 週間反復経口投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
39. SAN1315 H のラットにおける 24 ヵ月間経口慢性毒性試験・発癌性試験（GLP

対応）：財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
40. SAN1315 H CARCINOGENICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD-1 MICE FOR 78 WEEKS （GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. 、1999 年、未公表
41. Oral (Diet) Subchronic Neurotoxicity Study of Benzobicyclon in Rats（GLP 対応）：Charles River Laboratories 、2012 年、未公表
42. SAN 1315 H のラットにおける繁殖試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1999、未公表
43. SAN1315 H ORAL (GAVAGE) TERATOGENICITY STUDY IN THE RAT（GLP 対応）：Covance laboratories GmbH、1997 年、未公表
44. SAN1315H Oral(Gavage) Teratogenicity Study in the Rabbit（GLP 対応）：Covance laboratories GmbH、1998 年、未公表
45. Benzobicyclon Technical - Oral (gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rabbit (GLP 対応) : Sequani Limited, Ledbury, United Kingdom、2022 年、未公表
46. SAN 1315H 原体の細菌を用いた DNA 修復試験(Rec-assay) （GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1994 年、未公表
47. SAN 1315H 原体の細菌を用いた復帰変異試験：財団法人残留農薬研究所（GLP 対応）、1994 年、未公表
48. 1315P-070: CELL MUTATION ASSAY AT THE THYMIDINE KINASE LOCUS (TK+/-) IN MOUSE LYMPHOMA L5178Y CELLS (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH、2016 年、未公表
49. SAN 1315H のチャイニーズハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験（GLP 対応）：株式会社新日本科学、1996 年、未公表
50. BENZOBICYCLON: CELL MUTATION ASSAY AT THE THYMIDINE KINASE LOCUS ($TK^{+/-}$) IN MOUSE LYMPHOMA L5178Y CELLS（GLP 対応）：Envigo CRS GmbH、2016 年、未公表
51. SAN 1315H のマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : 株式会社新日本科学、1996 年、未公表
52. BENZOBICYCLON: MICRONUCLEUS ASSAY IN BONE MARROW CELLS OF THE MOUSE（GLP 対応）：Envigo CRS GmbH、2016 年、未公表
53. SAN1315H のラットを用いた経皮投与による急性毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、1995 年、未公表
54. Acute Dermal Toxicity Study of Benzobicyclon in Albino Rats（GLP 対応）：WIL Research 、2015 年、未公表
55. SAN 1315 H ACUTE INHALATION TOXICITY IN RATS 4-HOUR EXPOSURE：Huntingdon Life Sciences Ltd. 、1997 年、未公表
56. SAN1315H のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、1995 年、未公表
57. Acute Dermal Irritation Study of Benzobicyclon in Albino Rabbits (GLP 対応) :

WIL Research、2015 年、未公表
58. SAN1315H のウサギを用いた眼一次刺激性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、1995 年、未公表
59. SAN1315H のモルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、1995 年、未公表
60. SAN1315H のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization）（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、1998 年、未公表
61. ASSESSMENT OF SKIN SENSITIZATION TO BENZOBICYCLON TECHNICAL IN THE MOUSE (LOCAL LYMPH NODE ASSAY)（GLP 対応）：WIL Research Europe B.V. 、2015 年、未公表
62. A 21-Day Dermal Toxicity Study of Benzobicyclon in New Zealand White Rabbits（GLP 対応）：WIL Research、2012 年、未公表
63. SB-500 のラットにおける体内分布：財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
64. SB-500 のラット胆汁中代謝物 B14 の定性分析：財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
65. THE METABOLIC STABILITY AND COMPARATIVE METABOLISM OF [CHLOROPHENYL-^{14}C(U)]-BENZOBICYCLON AND [BICYCLOOCTANE RING-2,4-^{14}C(U)]- BENZOBICYCLON IN RAT AND HUMAN HEPATOCYTES： Charles River Laboratories、2019 年、未公表
66. A 28-Day Immunotoxicity Study of Benzobicyclon by Diet in Rats（GLP 対応）：Charles River Laboratories、2012 年、未公表
67. GWN-8001: H295R STEROIDOGENESIS ASSAY（GLP 対応）: Labcorp Early Development Ltd. 、2022 年、未公表
68. GWN-8001: AROMATASE (HUMAN RECOMBINANT) ASSAY（GLP 対応）：Labcorp Early Development Ltd. 、2021 年、未公表
69. SAN 1315H TOXICITY TO MICE BY DIETARY ADMINISTRATION FOR 13 WEEKS（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、1998 年、未公表
70. Range Finder Study for the *In Vivo* Pubertal Assay for Benzobicyclon：Labcorp Early Development Ltd.、2022 年、未公表
71. GWN-8001: OECD 441 HERSHBERGER BIOASSAY IN SPRAGUE DAWLEY RATS (ORAL GAVAGE ADMINISTRATION)（GLP 対応）：Labcorp Early Development Ltd. ：、2022 年、未公表
72. GWN-8001: OECD 440 UTEROTROPHIC BIOASSAY IN OVARIECTOMIZED RATS (ORAL GAVAGE ADMINISTRATION)（GLP 対応）：Labcorp Early Development Ltd. 、2022 年、未公表
73. Pubertal Development and Thyroid Function with Benzobicyclon in Juvenile/Peripubertal CRL:CD (SD) IGS Female and Male Rats（GLP 対応）：Integrated Laboratory Systems, LLC、2022 年、未公表
74. BENZOBICYCLON: CYTOTOXICITY ASSAY IN VITRO WITH BALB/c 3T3 CELLS: NEUTRAL RED (NR) TEST DURING SIMULTANEOUS

IRRADIATION WITH ARTIFICIAL SUNLIGHT（GLP 対応）：Envigo CRS GmbH、2016 年、未公表
75. 農薬取締法に基づく農薬有効成分の再評価制度に係る公表文献調査報告書（有効成分名：ベンゾビシクロン）（2023 年）：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、公表
76. COMPARATIVE ADME STUDY OF [^{14}C]1315P-070 IN RATS AND MICE（GLP 対応）：Concord Bioscience, LLC、2017 年、未公表
77. 1315P-070 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
78. 1315P-960: ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN THE MOUSE（GLP 対応）： Safepharm Laboratories Limited（GLP 対応）： Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
79. 1315P-076: ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN THE MOUSE（GLP 対応）： Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
80. 1315P-570: ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN THE MOUSE（GLP 対応）： Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
81. 1315P-683: ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN THE MOUSE（GLP 対応）： Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
82. 1315P-966: ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN THE MOUSE（GLP 対応）： Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
83. Range-finding Toxicity Data for 43 Compounds：Industrial Hygiene Foundation, Pittsburgh, Pennsylvania、1999 年、未公表
84. 1315P-070 のラットにおける 90 日間亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
85. Oral (Diet) 90-Day Toxicity Study of 1315P-070 in Mice：Charles River Laboratories, Inc. 、2018 年、未公表
86. A Developmental Toxicity Study of 1315P-070 in Mice：Charles River Laboratories, Inc.、2017 年、未公表
87. 1315P-070 の微生物を用いる変異原性試験（GLP 対応）：株式会社ビー・エム・エル、1996 年、未公表
88. 1315P-070: CHROMOSOME ABERRATION TEST IN HUMAN LYMPHOCYTES IN VITRO（GLP 対応）：Envigo CRS GmbH、2018 年、未公表
89. 1315P-070: MICRONUCLEUS TEST IN THE MOUSE：Envigo Research Limited、2019 年、未公表
90. 1315P-960 の微生物を用いる変異原性試験（GLP 対応）：株式会社ビー・エム・エル、1999 年、未公表
91. 1315P-076 の微生物を用いる変異原生試験（GLP 対応）：株式会社ビー・エム・エル、1999 年、未公表
92. 1315P-570 の微生物を用いる変異原性試験（GLP 対応）：株式会社ビー・エ

ム・エル、1999 年、未公表
93. 1315P-683 の微生物を用いる変異原性試験（GLP 対応）：株式会社ビー・エム・エル、1999 年、未公表
94. 1315P-966 の微生物を用いる変異原性試験（GLP 対応）：株式会社ビー・エム・エル、1999 年、未公表
95. 1315P-DAC の微生物を用いる変異原性試験（GLP 対応）：株式会社ビー・エム・エル、1996 年、未公表
96. Comparative Plasma Tyrosine Study in Rats and Mice（GLP 対応）：Concord Biosciences, LLC、2017 年、未公表
97. Inhibition of a Carrot Recombinant 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase (HPPD) by Benzobicyclon and the Benzobicyclon Degradate Metabolite B (1315P-070)（GLP 対応）：SDS Biotech K.K
98. 公表文献調査報告書ベンゾビシクロン（追補）（2024 年）：農林水産省消費・安全局農産安全管理課、公表
99. 食品健康影響評価について（令和 7 年 4 月 2 月 16 日付け消食基第 265 号）
100. US EPA：Benzobicyclon: Section 3 Risk Assessment for Proposed New Formulation, Increase to the Established Tolerance, and National Use Expansion on Rice.（2021）
101. ベンゾビシクロン回答書①：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、2025 年、未公表
102. ベンゾビシクロン回答書②：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、2025 年、未公表
103. ベンゾビシクロン回答書③：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、2025 年、未公表
104. ベンゾビシクロン回答書④：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、2025 年、未公表

参　考

ベンゾビシクロ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 11 月５日～令和７年 12 月４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　ベンゾビシクロ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。