

## ベノミル



[CAS No. 17804-35-2]

許容濃度 1 mg/m<sup>3</sup>

感作性分類 皮膚第 2 群

生殖毒性分類 第 2 群#

別名 benomyl, methyl 1-(butylcarbamoyl)-2-benzimidazole carbamate, 1-[(butylamino) carbonyl-1H-benzimidazol-2-yl] carbamic acid methylester

商品名 benlate (ベンレート), EC No. 613-049-00-3

ベノミルの体内代謝物カルベンダジムもかつて農薬として使用されていたが、すでに 1999 年に失効しており、本提案ではベノミルとして合わせて評価した。

## 1. 用途

カーバメート系殺菌剤で、現在国内でベノミル水和剤 (ベンレート水和剤)、チウラム・ベノミル水和剤 (ベンレート T 水和剤 20) として農薬登録されている。

水稻を初め、小麦、果物、野菜、花など幅広く使用され、いもち病、赤かび病、黒星病、つる枯病などに殺菌・病害防除効果を示す。

## 2. 物理・化学的性質

ベノミルは、分子量 290.32、融点 140°C (分解する)、密度 1.338 g/cm<sup>3</sup> (22°C)、蒸気圧 5.0 × 10<sup>-6</sup> Pa 以下 (25°C)、水に不溶でクロロホルムへの溶解性は 9.4 g/100 g、エタノールへの溶解性は 0.4 g/100 g の白色結晶性固体で、水中では不安定となり分解して活性化体であるカルベンダジム (carbendazim: methyl-2-benzimidazole carbamate C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)、別名カルベンダゾールになる。ベノミルおよびカルベンダジムの n-オクタノール/水分分配係数は、それぞれ 1.36 および 1.49 である<sup>1)</sup>。ベノミルなど benzimidazole 系化合物は、この活性化体カルベンダジムが、β-チューブリン (β-tubulin) に結合して微小管 (microtubule) の形成を妨げることで、紡錘糸 (spindle fiber) の形成を抑制し、有糸分裂を阻害することで植物病原菌を殺菌する<sup>2)</sup>。カルベンダジムは、水中や土壌中で数か月から数年にわたって残留する。

## 3. 吸収、代謝、排泄

ラット等を用いた動物実験によると、ベノミルは、吸入<sup>3)</sup>及び経口<sup>4)</sup>曝露によって容易に吸収されるが、経皮曝露による吸収は遅い<sup>1)</sup>。体内に吸収されたベノミルは、速やかにカルベンダジムに代謝されるが、さらに代謝が進み、主に methyl-5-hydroxy-2-benzimidazole carbamate

(5-HBC) となり、またわずかだがカルベンダジムのまま尿中に排泄される<sup>3,5)</sup>。

## 4. ヒトに対する影響

ベノミルは、化学構造上カーバメイト系に含められるが、コリンエステラーゼインヒビターではないため、皮膚症状以外に人体において全身の重篤な中毒症状は報告されていない<sup>6)</sup>と一般的に考えられている。しかしベノミルの体内代謝物である活性化体カルベンダジムが、β-チューブリンに結合することから、特に精子形成過程への影響が危惧されている。

## 1) 皮膚症状

ベノミルへの潜在的曝露の実態が、異なる曝露形態で調査された。航空防除のための農薬の調合及び機械への注入時で最も多く曝露し、1回あたり 26 mg 皮膚曝露した。平均的な呼吸器曝露量は、0.08 mg であった。散布された畑への再入場では、皮膚曝露は 5.9 mg/h であり、呼吸器曝露は <0.002 mg/h であった。家庭での使用では 1回あたり 1 mg の皮膚曝露で、呼吸器曝露は 0.003 mg であった<sup>7)</sup>。ベノミルに曝露した園芸労働者の尿中の 5-HBC の濃度中央値は、23.8 μmol/mol Cr (43.6 μg/gCr) で対照者グループには検出されなかった。皮膚の接触が、曝露の主要なルートであると考えられた<sup>8)</sup>。

米国テネシー州の 1 か所のトマト・イチゴ農場で 26 人の出稼ぎ労働者のうちの 14 人に接触皮膚炎が発生し、内 2 人が 0.1% のベノミル溶液で実施したパッチテストで陽性であった<sup>9)</sup>。ベノミルが使用された暖かく湿った温室で働いた日系の女性に接触皮膚炎が生じた。発赤は、ベノミルを 2 度目に噴霧する時にのみ生じ、同様の仕事をした日本人男性やメキシコ系の女性では観察されなかった<sup>10)</sup>。農薬に高度曝露したパナマのパナナ園労働者のアレルギー性接触皮膚炎の発生率と農薬への感受性について調査された。農薬が原因と思われる皮膚症状のある 37 人の労働者の内、アレルギー性接触皮膚炎は 15 人 (41%) に認められた。皮膚症状のない 23 人のコントロール労働者の内 3 人が農薬にアレルギー反応を示した。パッチテストの結果、両群併せて 24 の陽性反応を示し、その内ベノミルには 4 人が反応した<sup>11)</sup>。

フィールド調査が鹿児島県万世 (男性 25 人、女性 17 人) と知覧 (男子 12 人、女性 72 人) で農業労働者を対象に実施された。ベノミルを使用している万世の男性 1 人 (4%)、女性 7 人 (41%) がパッチテストの結果、1% ベノミルで陽性反応を示した。ベノミルを使用したことがない知覧で、男性 1 人 (8%)、女性 14 人 (19%) が、1% ベノミルで陽性反応を示した。ベノミル陽性反応に性差が認められた。パッチテストの結果、ベノミルとダイアジノン、サターン、ダコニール、z ボルドー間に交差感受性が生じると考えられた<sup>12)</sup>。50 人の農業労働者を含

む 200 人に農薬のパッチテストが実施された。24 人に陽性反応が確認され、このほとんどすべての者がチオフタルイミドに陽性であった。しかし、0.1%のベノミルで接触皮膚炎を生じたのは、1 人の農業労働者だけであった<sup>13)</sup>。他にも、ベノミルに曝露した 62 人の労働者を調べた報告があるが、だれ一人ベノミルによる接触皮膚炎を発症しなかった<sup>14)</sup>。

パッチテストの結果からベノミルには弱い皮膚感作性があるものと思われるが、他の多くの農薬との交差反応が生じる。また、ベノミル陽性反応に性差がある可能性が示唆されたが、その真偽あるいは原因についてはさらなる調査結果を待つ必要がある。

## 2) 生殖毒性

ハウス労働者の殺虫剤への曝露とその配偶者の最初の妊娠における自然流産との関連性が調査された。対象者は、20-55 歳の既婚者あるいは 2 年以上固定のパートナーがいる 184 人のハウス労働者で、勃起障害あるいは男女の生殖に影響があるとされているベノミルを含む 10 種類の農薬を使用している曝露群 48 人、使用していない非曝露群 136 人で比較された。曝露群の 30 人がベノミルを、6 人がカルベンダジムを使用しており、合わせて 36 人の内 5 人 (13.9%) の配偶者に自然流産が認められた。曝露群の 31 人がカルバリルを使用しており、この内 4 人 (12.9%) の配偶者に、DDT は 11 人が使用し、この内 3 人 (27.3%) の配偶者に自然流産が認められ、2 人がアトラジンに曝露していたが自然流産はなかった。5 つの化合物に曝露した労働者の配偶者の自然流産は 7 人 (14.6%) で、非曝露群の配偶者 6 人 (4.4%) と比較して有意に高かった。ロジスティック回帰モデルによる解析から、自然流産の危険性 (OR=11.8 ; 95% CI 2.3-59.6) が高まっていた<sup>15)</sup>。

1970 年と 1977 年の間にベンレートに曝露する可能性のある 298 人の男性工場労働者家庭の出生率に対するベンレートの悪影響を評価する調査が行われた。曝露した労働者の配偶者の出生率を、同じ郡 (county)、州 (state)、地域 (region) およびアメリカ全土の 4 つの人口集団と比較した結果、出生率の低下は認められず、逆に比較した 4 つの人口より全体的に高いという結果であった<sup>16)</sup>。

男性の生殖機能に対するベノミルの影響が示唆されるが、実際にベノミルに曝露した男性の配偶者の妊娠・出産に影響があるのかどうかを明らかにするには、さらなる疫学的な調査の結果を待つ必要がある。

1993 年のイギリスの新聞 (Paduano M, McGhie J, Boulton A. Mystery of babies with no eyes. Observer (新聞名) January 17, 1993, p. 5.) に、イングランドのノース・リンカンシャーで 12 年間の出生児の内 9 人に眼の奇形である無眼球症および小眼球症が見つかったとの

記事が載り、ベノミルの使用との関連が疑われた。1986-1990 年のイタリア先天性奇形登録のデータとベノミル使用に関する全国データを利用して分析された。940,615 人の連続した出生のうち、33 人の無眼球症および 78 人の小眼球症が報告された (出現率は、それぞれ 10,000 人当たり 0.35 と 0.83)。イタリアの 20 の政治区域のうちの 18 の地域においてどの地域も、期待出現率と実際に観察された出現率の間に有意な差はなかった。各地域の 2 つの奇形出現率とベノミルの使用量との間に相関関係は認められず、18 地域をベノミル使用量の増加レベルで 4 つのグループに分割すると負の相関が認められた<sup>17,18)</sup>。

同じくこの新聞報道を受けて、The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems により世界的な調査が行われた。報告された誕生時の無眼球症と小眼球症の発生率はプログラム間で大きく異なり、極端な値として、イングランドとウェールズ (93/4,149,283=0.22/10,000)、アトランタ (178/696,057=2.56/10,000) と、10 倍以上の開きがあった。11 の他のプログラムの平均割合は、約 1/10,000 (1102/10,666,512=1.03/10,000) であった。イングランドとウェールズの報告を除き、すべてのプログラムにおいて 4 分の 1 のケースが無眼球症として報告されたが、イングランドとウェールズは、半分以上が無眼球症として報告された。イングランドとウェールズの報告を除き、無眼球症と小眼球症のケースの 80% に複数の奇形が認められたが、イングランドとウェールズの割合は 66% であった。プログラム間に、発生率や形態学的サブタイプの割合に大きな違いがあったことから、無眼球症と小眼球症の統一された定義がなかったことが示唆された。イングランドとウェールズは、この大きな変動の中の極端な事例ととらえることができるとしている<sup>19)</sup>。

先天性奇形の 3 つの大きな登録データ (フランス中東部、スウェーデン、カリフォルニア) が解析され、570 万人近くの誕生中に 849 人の奇形を有する幼児がいた。登録期間の発生率は、10,000 人当たり 1.50 人であったが、0.92 から 2.29 のばらつきがあった。発生率に違いが見られたものは、主として 13 トリソミー染色体異常の幼児や眼以外の主要な奇形を併発する小眼球症を持った幼児の数が様々であったのが影響していた<sup>20)</sup>。

イギリスの新聞報道により、ベノミルと出生児の眼の奇形との関連が話題となったが、世界的な検証調査や、イタリアでの調査では、ベノミルの影響を示す証拠は見つからなかった。

## 5. 動物に対する影響

LD50 マウス経口 5,600 mg/kg<sup>21)</sup>

LD50 ラット経口 >10,000 mg/kg<sup>22)</sup>

LD50 ラット経皮 >1,000 mg/kg<sup>21)</sup>

LC<sub>50</sub> (4 時間) イヌ経気道 >825 mg/m<sup>34)</sup>

### 1) 急性及び亜急性毒性

離乳したばかりの雄 Wistar ラットに, 0 (コントロール), 40, 80, 125, 165, 200, 240, 280, 320, 360, 400, 440, 480, 520, 560 および 600 (LD50 の 1/17) mg/kg 体重のベノミルを 7 日間混餌投与したところ, 肝臓中のタンパク, グリコーゲンおよびビタミン A の構成割合が量依存的に減少した. ベノミルの投与量と肝臓中のタンパク量との相関は弱かったが,  $\geq 165$  mg/kg のベノミルでグリコーゲンの減少は特に著しく,  $\geq 125$  mg/kg でビタミン A も有意に低下した<sup>23)</sup>.

オスの Sprague-Dawley ラットにベノミルを 500 mg/kg 経口または 100 mg/kg 腹腔内投与して, 24 時間後に肝臓ミクロソームの mixed-function oxidases 活性が調べられた. 100 mg/kg 腹腔内投与すると, 相対肝重量 (% 体重) には違いが見られなかったが, cytochrome P-450 が 26%, aminopyrine N-demethylase が 44%, aniline hydroxylase が 50% 低下した. 経口投与でも同様に低下した. 更に, 経口及び腹腔内投与 24 時間後, ペントバルビタールによる睡眠時間の延長が観察されたことから, ベノミルによる薬物代謝の生体内における抑制効果が示唆された. しかし, ベノミルを経口及び腹腔内投与 24 時間後に, 血清 sorbitol dehydrogenase 活性に変化が認められなかったことから, 肝臓毒性はないことが示唆された<sup>24)</sup>.

成熟ラットを用い, 精巣, 精巣輸出管および精子に対するベノミルの代謝物であるカルベンダジムの影響が経口単回投与により調べられた. 1 つ目は, カルベンダジンを 0 または 400 mg/kg 投与し, 2 時間から 32 日の間の時間反応性を調べた. 生後 86 日の雄の Sprague-Dawley ラットを用い, コントロールにはコーンオイルのみを, 投与群にはコーンオイルにカルベンダジンを溶解して投与した. 投与後, 2 時間, 4 時間, 8 時間, 24 時間, 4 日, 8 日, 16 日, 32 日後に屠殺した. 2 つ目は, カルベンダジンを 0-800 mg/kg の投与後 2 および 70 日の用量反応性を調べた. 生後 97-105 日の雄の Sprague-Dawley ラットを用い, カルベンダジンを同様にコーンオイルに溶解し, 0 (コントロール), 50, 100, 200, 400, 800 mg/kg それぞれ投与した. 最初の実験では, 影響は曝露 8 時間後に始まり, 32 日間の観察期間中観察され, 初めに精巣重量の増加が認められ, その後精巣の精子細胞数と形態学的に正常な尾部を持つ精子割合の減少が見られた. 2 つ目の実験では, 100 mg/kg 以上の投与群で, 著しい精巣及び精巣輸出管の変化が観察された. 投与 2 日後に用量依存的に精巣重量が増加したが, それぞれの濃度の段階に応じて, 精細管径拡大と未熟な生殖細胞の過度の損失増加を伴っていた. また, 精巣輸出管の閉塞発生率が, 用量依存的に増加した. 閉塞した精巣輸出管

の変化として, 上皮の激しい炎症および崩壊が特徴的であった. 投与 70 日後の変化では, 平均精巣重量および平均精細管径が用量依存的に減少した. 50 mg/kg では, 最小限の長期的影響のみ観察された. 100 mg/kg 以上で, 25% 以上の精巣に精細管の萎縮が認められ, すべての精巣で精巣輸出管の閉塞が生じていた. これらの精巣では, 精子頭の数に有意に減少した. 精巣輸出管への影響として, 閉塞, 異常小管, 線維化, 精子肉芽腫および石灰化が観察された. カルベンダジムの精巣に対する長期的な影響として, 最初に精巣輸出管の閉塞が生じた<sup>25)</sup>.

### 2) 慢性毒性

ベノミルの毒性を評価するため, Sprague-Dawley ラットを, 鼻のみから, 0, 10, 50, 200 mg/m<sup>3</sup> のベノミル気中濃度に, 1 日 6 時間, 1 週 5 日, 90 日間曝露させる実験が行われた. 曝露開始 45 日後に, ベノミルによる嗅上皮の変性が, 200 mg/m<sup>3</sup> のベノミルに曝露した 10 匹すべてのオスと 10 匹中 8 匹のメスに観察された. 50 mg/m<sup>3</sup> に曝露したオスの 10 匹中 2 匹に, それほど重度ではないが類似した嗅上皮の変性が観察された. 90 日間の曝露後, 各グループ, 性別に 10 匹ずつ屠殺して検査した結果, 200 mg/m<sup>3</sup> に曝露したオスとメスのすべてに嗅上皮の変性が観察され, 50 mg/m<sup>3</sup> のベノミルに曝露した 10 匹中 3 匹のオスも同様の所見を示した. さらに, 200 mg/m<sup>3</sup> のベノミルに曝露したオスは, コントロールと比較して, 平均体重が低下し, 体重減少は餌の消費の減少と相関していた. 病理学的観察に基づき, ベノミルのオスラットに対する NOEL は, 10 mg/m<sup>3</sup>, メスは, 50 mg/m<sup>3</sup> と判断された<sup>26)</sup>.

7 週齢の CrI : CD BR ラットに, 0, 5,000, 10,000 または 15,000 ppm のベノミルを含む飼料を 32 日間投与した. 平均体重増加は, 10,000, 15,000 ppm で, 投与した最初の週および全試験期間 (0-32 日間) で統計的に有意に抑制された. 飼料消費の著しい減少も, 0-7 日間で, 10,000, 15,000 ppm で同様に見られた. さらに, コントロールと比較して, 飼料消費の統計的に有意な減少は, 15,000 ppm の服用量グループは 7-14 日間で, 10,000, 15,000 ppm はともに 21-28 日間で観察された. 鼻粘膜上皮の組織病理学的異常は, コントロールあるいはすべてのベノミル曝露群でみつからなかった. 以上より, ベノミルによる鼻粘膜障害は, 曝露の吸入ルートに起因したものと考えられ, 体重増加抑制と飼料消費量減少での NOEL は, 5,000 ppm と判断された. 0-32 日間の 5,000 ppm の 1 日平均ベノミル摂取量は, 266 mg/kg 体重/日であった<sup>27)</sup>.

### 3) 発がん性

米国環境保護庁の農業プログラム部に提出されたベノミルとカルベンダジムの突然変異誘発性と発がん性のデータが, 公開された文献と共に検討された. ベノミル

とカルベンダジムは、一貫して異数性を誘導するという結果であったが、遺伝子突然変異についてはほとんど否定的な結果を示した。非線形の用量-反応関係が、異数性については *in vitro*, *in vivo* とも確認された。データからは、14日間のベノミル投与による肝臓毒性に関連した所見が、腫瘍化につながる一連の作用を促進するようには見えた。しかし、マウスのチューブリン結合に関する研究、ターゲット組織（肝臓）の *in vivo* 異数性分析、量反応および時間依存性に関する細胞増殖の明らかなデータが全くないため、現時点では、ベノミルとカルベンダジムによる異数性誘導をマウス肝臓発がん性に結び付けることはできないとしている<sup>28)</sup>。

雄の Fischer ラット（約 120 g 体重, 6 週齢）にベノミルを混餌投与し、diethylnitrosamine を用いた肝中期発がん性試験を行った結果は陰性であった<sup>29)</sup>。

以上、現段階では動物実験結果からベノミルの発がん性は明らかではない。

#### 4) 変異原性・遺伝毒性

Sariff らの実験では、Salmonella/Ames テストでベノミルあるいはベンレートの変異原性は観察されなかったが、カルベンダジムの実験で、5,000  $\mu\text{g}$ /プレートの高濃度において変異を引き起こした。これらのカルベンダジムサンプル中に突然変異を起こし得る 2,3-diaminophenazine および 2-amino-3-hydroxyphenazine が、それぞれ最高で 46.5 ppm, 11.6 ppm 検出された。精製されたカルベンダジムでは突然変異は生じなかった<sup>30)</sup>。

ベノミルによる点突然変異に関して Ames テスト陰性であった。ヒトリンパ球では、0.5, 1.0 および 2.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で第 3 分裂期の細胞が減少したが、0.25-4.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で異数体細胞数が増加した。姉妹染色分体交換および小核形成を起こしたが、染色体異常は起こさなかった。子宮に着床した受精卵を持つメスラットの数を減少させたが、優性致死は起こさなかった<sup>31)</sup>。

以上、ベノミルの変異原性には否定的な結果であった。

#### 5) 生殖毒性

妊娠した Sprague-Dawley ラットに 24%（コントロール）あるいは 8%（不十分）のカゼインを含む飼料を妊娠期間中与えて実験が行われた。各飼料グループ内にサブグループをつくり、トウモロコシ油に溶かしたベノミル 31.2 mg/kg 体重かトウモロコシ油のみを妊娠後 7-16 日間または 7-21 日間強制経口投与した。24%のカゼイン食を与えたグループで、最後の 2 週間（7-21 日間）ベノミルに曝露すると胎児の脳異常が高い割合で発生した。この影響は、器官形成期のみベノミルに曝露したラット（7-16 日間）には生じず、タンパク質欠乏食グループで影響が減弱した。

メス Sprague-Dawley ラットに妊娠 7-21 日の期間中に、31.2, 62.5 および 125 mg/kg 母体重ベノミルを強制

経口投与すると、胎児に大脳及び全身の奇形が発生した。奇形は、ベノミル投与量が増加するにしたがって、発生率および重症度が増加し、タンパク質欠乏食が合わさると発生率はほとんど 2 倍になった。タンパク質欠乏食単独の場合、胎児の体重減少のみ発生した。高用量ベノミルによって、胎児の子宮内吸収および後期死産の割合が増加した。これらの割合は、タンパク質欠乏食によりさらに増加した。タンパク質欠乏食でベノミルを 62.5 mg/kg 投与すると、胎児の異常は生じやすくなるが胎児喪失が減少する最適な条件となり、この結果、胎児の 69.4% に水頭症, 8.2% に髄膜瘤, 14.3% に脳ヘルニア, 44.9% に脳脱出, 14.3% に無脳症, 26.5% に脳梁発育不全, 26.5% に脳室周囲の壊死, 55.1% に脳室周囲の細胞異常増殖が発生した。125 mg/kg の高用量ベノミル投与群で完全に正常な胎児はいなかった<sup>32)</sup>。

妊娠 7-21 日の期間に 62.4 mg/kg 母体重/日のベノミルをメス Sprague-Dawley 親ラットに強制経口投与すると、胎児に眼と大脳の奇形が発生した。眼の異常には網膜形成異常, 白内障, 小眼球症および無眼球症が含まれている。これらの異常は、ベノミル曝露および正常なタンパク質の場合、胎児の 43.3% で生じたが、ベノミル投与が、タンパク質の不十分な（8% カゼイン）飼料とともに実施された時、62.5% まで増加した。奇形眼の顕微鏡検査で、最も多い異常は網膜形成異常であり、網膜細胞や網膜陥入のロゼット形成を伴っていた。無眼球症は 5 匹に肉眼的に識別されたが、真の無眼球症は 1 症例のみ、顕微鏡で見つかった<sup>34)</sup>。

ベノミルによる 3 世代ラット生殖試験が実施された。30 日齢の Crl: CD ラットにベノミルが 0.00, 0.01, 0.05, または 0.25% になるように食餌に混ぜ、13 週間与えた。これらの子孫にも同じ条件で餌を与えた。コントロールラットと最も高濃度の 0.25% ベノミルの食餌を与えたラットとの間で生殖作用や乳汁分泌に差は認められなかった。F<sub>35</sub> の一腹の離乳したての子の組織からは、病理学的異常は見つからなかった。催奇形性試験は、妊娠した Crl: CD ラットに妊娠 6 日目から 15 日目までベノミルが 0.00, 0.01, 0.05, 0.25 または 0.50% 含まれる飼料を与えた。妊娠 16 日目から屠殺した 20 日目まではコントロール食を与えた。0.50% の高用量ベノミル食を与えても、妊娠や胚の発達に影響しなかった。変異原性試験として、Crl: CD 雄ラットに 0.000, 0.025, 0.125 または 0.250% ベノミルを 1 週間混餌投与した。その後それぞれ 3 匹ずつのメスラット（260-300 g 体重）のいるケージに移され、コントロール食を与えた。7 日後、オスは次の 3 匹のメスラットのいるケージに移され、これを繰り返した。0.250% の最高用量レベル食を与えても優性致死突然変異は引き起こさなかった<sup>35)</sup>。

文献 35 の催奇形性試験では、0.50%（5,000 ppm）の

高用量でも影響が認められなかったが、文献27のベノミルによる鼻粘膜障害のNOELと同じ値であった。文献35のベノミル摂取量は、kg体重/日あたりの量の記載がなく不明であるが、文献27を参考にすれば266 mg/kg体重/日程度であり、投与方法は異なるが、文献32-34のグループはこれよりも低用量で胎児に異常が生じている可能性がある。

Nakai and Hessの研究ではカルベンダジムを、オスSprague-Dawleyラットに100 mg/kg経口投与した。この結果、伸張精子細胞の脱落が観察された。処理後8時間で、セルトリ細胞の病変に加えて、ステージXIVの分裂しつつある精母細胞の壊死が観察された。1.5日目に、ステージIでステップ1精子細胞が消失したために生じた空胞が見られた。4.5日および7.5日目に、正常な円形精子細胞が消失した。しかし、大きな円形精子細胞（巨大精子細胞）および2核の精子細胞が多く出現した。10.5日目に、ステージX-XIIで2核の精子細胞が出現した。さらに、ねじれた頭部や微小管を含む核陥入を有する異常な形態の伸張精子細胞が観察された。20日目に、ステージXIIIで、複糸期精母細胞が消失した空胞が観察された。以上の結果から、カルベンダジムが、減数分裂期の精母細胞への早期の直接的影響と、精子細胞に対する潜在的影響を及ぼすことがわかった<sup>36)</sup>。

Hess and Nakaiは以下のような考察をしている。微量から低用量での初期影響は、精巣に生じ、段階的に生殖細胞の脱落を引き起こす。高用量では、精巣輸尿管の閉塞を引き起こし、精巣網から精巣上体までの精子の移動をブロックする。閉塞は、精巣の急激な腫脹と輸尿管の萎縮を引き起こし不妊につながるとしている<sup>37)</sup>。

#### 6) 感作性

Matsushitaらは、ベノミルを水で希釈し、0.5 mlの量を成熟したWistarラットの背中下の皮下に注入後24時間で注入部位の反応を観察した。5倍、10倍希釈とも、刺激性は陰性または擬陽性であった。成熟した雌のHartley系モルモットを用い、Testpflasterパッチを24時間脇腹に貼り、パッチ除去2時間後に観察した。皮膚に紅斑が生じる最低濃度は20% (w/w)であり、これを閾値とした。雌のHartley系モルモットを用いmaximization testを実施した。反応は0.5%と2.0%の2種類の濃度ともランク5「非常に強い」という結果であった<sup>38)</sup>。

モルモットのmaximization testの結果、ベノミルと、ダイアジノン、キタジンP、ダコニール、zポルドー間に交差感受性が生じることが示された<sup>39)</sup>。

以上の結果から、動物実験においてベノミルは皮膚感作性があるものと思われるが、他のいくつかの農薬とアレルギー交差反応を起こす。

#### 6. 許容濃度の提案

ヒトの健康影響は、接触皮膚炎以外に事例等直接的な影響の報告に乏しかったが、動物実験から、皮膚感作性、催奇形性、生殖毒性に注意が必要であった。変異原性や発がん性については、明確な証拠は示されていない。ヒトの健康影響報告からNOAELやLOAELを導き出すことはできないが、慢性毒性に関する動物実験で、文献26から病理学的観察に基づき、ラットの嗅上皮の変性をもとにベノミルのNOAELをオスは10 mg/m<sup>3</sup>、メスは50 mg/m<sup>3</sup>と判断し、不確実係数を10（種差で10）とした場合、ヒトにおけるNOAELは1.0-5.0 mg/m<sup>3</sup>と計算される。最も低い1.0 mg/m<sup>3</sup>を時間加重平均濃度として提案する。

生殖毒性物質の分類は、疫学研究による十分な証拠が示されているとは言えないが、動物実験により生殖毒性を示す証拠が複数提示されていることから、第2群と判断した。

文献32-34の結果、メスラットに妊娠7-21日の間31.2 mg/kg以上のベノミルを経口投与すると胎児大脳に異常が生じていることから、これをLOAELとして以下の計算式を用い、労働時間8時間の成人の呼吸量を10 m<sup>3</sup>、ヒトの体重50 kgでこの曝露量に相当する空气中濃度を求めた。不確実係数を200（種差で10、経口曝露の結果を吸入曝露に換算した場合の吸収効率、肝臓における代謝の影響等を2、LOAELを用いるため10）と判断し、妊娠女性において推定される許容曝露限界値は0.78 mg/m<sup>3</sup>と計算される。これは提案する許容濃度1.0 mg/m<sup>3</sup>よりも低いことから、#表示をつけて注意を喚起する。

感作性物質の分類は疫学研究において必ずしも明確な証拠が示されていないが、パッチテストの結果からベノミルには弱い皮膚感作性があるものと思われ、これまでと同様、皮膚2群と判断される。

変異原性、発がん性に関しては検討が不十分であり、今回は発がん性について考慮せず提案を行った。

#### 7. 他機関の提案値

米国産業衛生専門家会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.: ACGIH) は、曝露限界 (Threshold Limit Value: TLV) を8時間TWAとして、1 mg/m<sup>3</sup>を勧告している (2007)。ドイツ研究振興協会 (Deutsche Forschungsgemeinschaft: DFG) のMaximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) は10 mg/m<sup>3</sup> (2010)。米国労働安全衛生局 (Occupational Safety and Health Administration: OSHA) のpermissible exposure limits (PELs) は、TWA 10 mg/m<sup>3</sup> (総粉塵)、TWA 5 mg/m<sup>3</sup> (呼吸域) (1993)。国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) の発がん性評価は受けていない。

## 8. 勧告の履歴

2018 年度 (新設案)

許容濃度 1 mg/m<sup>3</sup>

感作性分類 皮膚 第 2 群

生殖毒性分類 第 2 群 #

## 文 献

- 1) World Health Organization. Environmental Health Criteria 148, Benomyl. Geneva: 1993. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc148.htm>
- 2) 佐藤仁彦, 宮本 徹. 農業学. 東京: 朝倉書店, 2003: 61-62.
- 3) Turney RT. Rat inhalation study of Benlate. Newark: E.I. DuPont de Nemours & Co., Haskell Laboratory, 1979.
- 4) Hayes WJ Jr, Laws ER Jr. Classes of pesticides. Handbook of pesticide toxicology. Vol 3. New York: Academic Press, 1991: 1452.
- 5) Clayton GD, Clayton FE. Toxicology. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1994: 3345.
- 6) Reigart JR, Roberts JR. Recognition and Management of Pesticide Poisonings. 5th ed. U.S. Environmental Protection Agency/Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances, 1999.
- 7) Everhart LP, Holt RF. Potential Benlate fungicide exposure during mixer/loader operations, crop harvest and home use. J Agric Food Chem 1982; 30: 222-227.
- 8) Hoekstra EJ, Kiefer M, Tepper A. Monitoring of exposure to benomyl in nursery workers. J Occup Environ Med 1996; 38: 775-781.
- 9) Schuman SH, Dobson RL. An outbreak of contact dermatitis in farm workers. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 220-223.
- 10) Hayes WJ Jr, Laws ER Jr. Classes of pesticides. Handbook of pesticide toxicology. Vol 3. New York: Academic Press, 1991: 1454.
- 11) Penagos H, Ruepert C, Partanen T, Wesseling C. Pesticide patch test series for the assessment of allergic contact dermatitis among banana plantation workers in panama. Dermatitis 2004; 15: 137-145.
- 12) Matsushita T, Aoyama K. Cross reactions between some pesticides and the fungicide benomyl in contact allergy. Ind Health 1981; 19: 77-83.
- 13) Lisi P, Caraffini S, Assalve D. A test series for pesticide dermatitis. Contact Dermatitis 1986; 15: 266-269.
- 14) Larsen AI, Larsen A, Jepsen JR, Jørgensen R. Contact allergy to the fungicide benomyl? Contact Dermatitis 1990; 22: 278-281.
- 15) Petrelli G, Figà-Talamanca I, Lauria L, Mantovani A. Spontaneous abortion in spouses of greenhouse workers exposed to pesticides. Environ Health Prev Med 2003; 8: 77-81.
- 16) Gooch JJ. Fertility of workers potentially exposed to benomyl. Unpublished report from DuPont de Nemours & Co., Wilmington, 1978.
- 17) Bianchi F, Calabro A, Calzolari E, et al. Clusters of anophthalmia. No link with benomyl in Italy... BMJ 1994; 308: 205.
- 18) Spagnolo A, Bianchi F, Calabro A, et al. Anophthalmia and benomyl in Italy: a multicenter study based on 940,615 newborns. Reprod Toxicol 1994; 8: 397-403.
- 19) Castilla EE. Clusters of ophthalmia. No further clues from global investigation. BMJ 1994; 308: 206.
- 20) Källén B, Robert E, Harris J. The descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia. Int J Epidemiol 1996; 25: 1009-1016.
- 21) Lewis RJ. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York: Van Nostrand Reinhold, 1996: 324.
- 22) Kidd H, James DR. The Agrochemicals Handbook, 3rd ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry Information Services, 1991: 10-12.
- 23) Igbedioh SO, Akinyele IO. Effect of benomyl toxicity on some liver constituents of albino rats. Arch Environ Health 1992; 47: 314-317.
- 24) Dalvi RR. Effect of the fungicide benomyl on xenobiotic metabolism in rats. Toxicology 1992; 71: 63-68.
- 25) Nakai M, Hess RA, Moore BJ, et al. Acute and long-term effects of a single dose of the fungicide carbendazim (methyl 2-benzimidazole carbamate) on the male reproductive system in the rat. Androl J 1992; 13: 507-518.
- 26) Warheit DB, Kelly DP, Carakostas MC, Singer AW. A 90-day inhalation toxicity study with benomyl in rats. Fundam Appl Toxicol 1989; 12: 333-345.
- 27) Hurtt ME, Mebus CA, Bogdanffy MS. Investigation of the effects of benomyl on rat nasal mucosa. Fundam Appl Toxicol 1993; 21: 253-255.
- 28) McCarroll NE, Protzel A, Ioannou Y, et al. A survey of EPA/OPP and open literature on selected pesticide chemicals. III. Mutagenicity and carcinogenicity of benomyl and carbendazim. Mutat Res 2002; 512: 1-35.
- 29) Cabral RI, Hoshiya T, Hakoi K, et al. A rapid in vivo bioassay for the carcinogenicity of pesticides. Tumori 1991; 77: 185-188.
- 30) Sarrif AM, Arce GT, Krahn DF, et al. Evaluation of carbendazim for gene mutations in the Salmonella/Ames plate-incorporation assay: the role of aminophenazine impurities. Mutat Res 1994; 321: 43-56.
- 31) Georgieva V, Vachkova R, Tzoneva M, Kappas A. Genotoxic activity of benomyl in different test systems. Environ Mol Mutagen 1990; 16: 32-36.
- 32) Zeman FJ, Hoogenboom ER, Kavlock RJ, Semple JL. Effects on the fetus of maternal benomyl exposure in the protein-deprived rat. J Toxicol Environ Health 1986; 17: 405-417.
- 33) Ellis WG, Semple JL, Hoogenboom ER, et al. Benomyl-induced craniocerebral anomalies in fetuses of adequately nourished and protein-deprived rats. Teratog Carcinog Mutagen 1987; 7: 357-375.
- 34) Hoogenboom ER, Ransdell JF, Ellis WG, et al. Effects on the fetal rat eye of maternal benomyl exposure and protein malnutrition. Curr Eye Res 1991; 10: 601-612.
- 35) Sherman H, Culik R, Jackson RA. Reproduction, teratogenic, and mutagenic studies with benomyl. Toxicol Appl Pharmacol 1975; 32: 305-315.
- 36) Nakai M, Hess RA. Effects of carbendazim (methyl 2-benzimidazole carbamate; MBC) on meiotic spermatocytes and subsequent spermiogenesis in the rat testis. Anat Rec 1997; 247: 379-387.
- 37) Hess RA, Nakai M. Histopathology of the male reproductive system induced by the fungicide benomyl. Histol Histopathol

2000; 15: 207-224.

- 38) Matsushita T, Yoshioka M, Arimatsu Y, Nomura S. Experimental study on contact dermatitis caused by fungicides benomyl and thiophanate-methyl. *Ind Health* 1977; 15: 141-147.
- 39) Matsushita T, Aoyama K. Cross reactions between some pesticides and the fungicide benomyl in contact allergy. *Ind Health* 1981; 19: 77-83.

メタクリル酸-2,3-エポキシプロピル  
(メタクリル酸グリシジル)



[CAS No. 106-91-2]

許容濃度 0.01 ppm (0.06 mg/m<sup>3</sup>) (皮)

発がん性分類 第2群A

感作性分類 皮膚第2群

生殖毒性分類 第3群

別名 メタクリル酸グリシジル, メタクリル酸オキシラニルメチル, グリシジルメタクリレート, グリシドールメタクリレート, メタクリル酸オキシラン-2-イルメチル, グリシジルメタクリレート, メタクリル酸 2,3-エポキシプロパン-1-イル, 2,3-エポキシプロピルメタクリレート, 2-メチルプロペン酸オキシラニルメチル, 2-(2-メチルアクリロイルオキシメチル) オキシラン, 2-メチルアクリル酸グリシジル, glycidyl methacrylate (GMA), 2,3-epoxypropyl methacrylate, methacrylic acid 2,3-epoxypropyl ester, glycidyl alpha-methyl acrylate, 1-propanol-2,3-epoxy methacrylate

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量 142.15, 融点 -10℃ 未満, 沸点 189℃, 比重 1.08, 蒸気圧 0.42 kPa (25℃), 20℃での飽和蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1) 4.9, 水への溶解度 5 g/100 ml (25℃), 引火点 61℃ 未満, log Pow (オクタノール/水分配係数) 0.96, 特徴的な臭気のある無色の液体, 加熱および光, 過酸化物, 塩基の影響下で重合することがある. 強酸, 強塩基, 強力な酸化剤と激しく反応し火災の危険をもたらす<sup>1)</sup>. 1 ppm = 5.91 mg/m<sup>3</sup> (20℃・760 torr) 計算値; 1 mg/m<sup>3</sup> = 0.169 ppm (20℃・760 torr) 計算値. アクリル樹脂原料, エポキシ樹脂接着剤の希釈剤, 塩ビ安定剤, イオン交換樹脂, 印刷インキのバインダーとして使用される<sup>2)</sup>. 経済産業省による一般化学物質の製造・輸入数量によると, 2010年度7000トン, 2013年度9000トン, 2015年度7000トンと公表されている<sup>3)</sup>.

### 2. 体内動態

吸入, 経皮, 経口摂取により体内へ吸収される<sup>1)</sup>. ウサギに 200 mg/kg のメタクリル酸-2,3-エポキシプロピル(メタクリル酸グリシジル: 以下, GMA) を静脈注射した実験では, 10分以内に GMA の 95% 以上が血中から消失した. GMA は, 全血, 血漿, 赤血球懸濁液, 脳・心臓・肝臓・肺・脾臓・腎臓・小腸・筋肉のホモジネートで代謝されたが, 代謝速度は血液と肝臓ホモジネートで最も速かった. カルボキシルエステラーゼ活性抑制剤であるトリ-*o*-リン酸クレシルを GMA と同時に皮下投与し