

(案)

農薬評価書

ベンチアバリカルブイソプロピル

2 0 0 6 年 9 月 2 5 日

食品安全委員会 農薬専門調査会

目 次

目次	- 1 -
審議の経緯	- 3 -
食品安全委員会委員	- 3 -
食品安全委員会農薬専門調査会専門委員	- 3 -
要約	- 5 -
．評価対象農薬の概要	- 6 -
1．用途	- 6 -
2．有効成分の一般名	- 6 -
3．化学名	- 6 -
4．分子式	- 6 -
5．分子量	- 6 -
6．構造式	- 6 -
7．開発の経緯	- 6 -
．試験結果概要	- 7 -
1．動物体内運命試験	- 7 -
（1）ラットにおける動物体内運命試験	- 7 -
（2）ラット肝 S-9 における代謝試験	- 9 -
2．植物体内運命試験	- 9 -
（1）ばれいしょ	- 9 -
（2）トマト	- 10 -
（3）ぶどう	- 10 -
（4）トマト幼苗	- 10 -
3．土壌中運命試験	- 11 -
（1）好氣的土壌中運命試験（その1）	- 11 -
（2）好氣的土壌中運命試験（その2）	- 12 -
（3）代謝物の土壌中運命試験	- 12 -
（4）土壌吸着試験	- 12 -
4．水中運命試験	- 12 -
（1）加水分解試験	- 12 -
（2）水中光分解試験	- 13 -
5．土壌残留試験	- 13 -
6．作物残留試験	- 13 -
7．一般薬理試験	- 15 -
8．急性毒性試験	- 15 -
9．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	- 16 -

10 . 亜急性毒性試験	16 -
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	16 -
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	17 -
(3) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	18 -
(4) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)	18 -
(5) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)	19 -
11 . 慢性毒性試験及び発がん性試験	20 -
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	20 -
(2) 慢性毒性 (18 ヶ月間) / 発がん性 (2 年間) 併合試験 (ラット)	20 -
(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)	21 -
12 . 生殖発生毒性試験	23 -
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	23 -
(2) 発生毒性試験 (ラット)	23 -
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	24 -
13 . 遺伝毒性試験	24 -
14 . その他の毒性試験	27 -
(1) 肝腫瘍のメカニズム試験	27 -
(2) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験	28 -
(3) 子宮腫瘍発生メカニズム試験	29 -
. 総合評価	31 -
< 別紙 1 : 代謝物 / 分解物 / 混在物略称 >	36 -
< 別紙 2 : 検査値等略称 >	37 -
< 別紙 3 : 作物残留試験成績 >	37 -
< 参照 >	39 -

< 審議の経緯 >

2002 年 5 月 23 日 農薬登録申請
2003 年 12 月 25 日 厚生労働大臣より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 1225008 号）（参照 1）
2003 年 12 月 26 日 同接受
2004 年 1 月 8 日 食品安全委員会第 26 回会合（要請事項説明）（参照 86）
2004 年 1 月 14 日 農薬専門調査会第 5 回会合（参照 87）
2004 年 6 月 2 日 追加資料受理（参照 78）
2004 年 6 月 30 日 農薬専門調査会第 13 回会合（参照 88）
2004 年 12 月 16 日 追加資料受理（参照 79）
2004 年 3 月 2 日 農薬専門調査会第 25 回会合（参照 89）
2005 年 8 月 19 日 追加資料受理（参照 80）
2005 年 10 月 12 日 農薬専門調査会第 37 回会合（参照 90）
2006 年 3 月 6 日 追加資料受理（参照 81）
2006 年 9 月 6 日 農薬専門調査会総合評価第一部会第 4 回会合（参照 91）
2006 年 9 月 25 日 農薬専門調査会幹事会第 3 回会合（参照 92）

< 食品安全委員会委員 >

2006 年 6 月 30 日まで

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

2006 年 7 月 1 日より

寺田雅昭（委員長）
見上彪（委員長代理）
小泉直子
長尾拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員 >

2006 年 3 月 31 日まで

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬 真
太田敏博
小澤正吾

高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二

林 真
平塚 明
吉田 緑

*：2005 年 10 月～

2006 年 4 月 1 日より

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

根岸友恵
林 眞
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

要 約

アミノ酸アミド誘導体系の殺菌剤である「ベンチアバリカルブイソプロピル」(IUPAC: イソプロピル[(*S*)-1-{[(*R*)-1-(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-エチル]カルバモイル}-2-メチルプロピル]カルバマート)について、各種毒性試験成績等を用いて、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ばれいしょ、トマト、ぶどう、トマト幼苗)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス)、亜急性毒性(ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、繁殖に対する影響、催奇形性、は認められなかった。また、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、肝(ラット、マウス)、子宮(ラット)、甲状腺(マウス)に腫瘍が認められたが、いずれも発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられる。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた繁殖試験の 6.9 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.069 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

．評価対象農薬の概要

1．用途

殺菌剤

2．有効成分の一般名

和名：ベンチアバリカルブイソプロピル

英名：benthiavalicarb-isopropyl (ISO 名)

3．化学名

IUPAC

和名：イソプロピル[(*S*)-1-{{(*R*)-1-(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-エチル}カルバモイル}-2-メチルプロピル]カルバマート

英名：isopropyl[(*S*)-1-{{(*R*)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-ethyl}carbamoyle}-2-methylpropyl]carbamate

CAS (No.177406-68-7)

和名：[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチル]アミノ]カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸

英名：[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-1-(6-fluoro-2-benzothiazolyl)ethyl]amino]carbonyl]-2-methylpropyl]carbamic acid

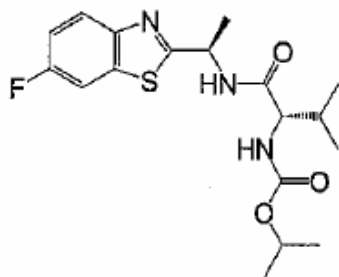
4．分子式

C₁₈H₂₄FN₃O₃S

5．分子量

381.46

6．構造式



7．開発の経緯

ベンチアバリカルブイソプロピルは、1992 年に株式会社ケイ・アイ研究所が開発した、アミノ酸アミドカーバメート系の殺菌剤であり、作用機構はリン脂質の生合成系阻害である。

ベンチアバリカルブイソプロピルは 2002 年 5 月にクミアイ化学工業株式会社(以下「申請者」とする。)より農薬取締法に基づく登録申請がなされ、参照 1～81 の資料が提出されている。

．試験結果概要

ベンチアバリカルブイソプロピルのベンゼン環を ^{14}C で均一に標識したもの(Bz- ^{14}C -BVI)及びバリニン部を ^{14}C で標識したもの(Val- ^{14}C -BVI)を用いて各種試験が実施された。放射能濃度及び代謝物の濃度は特に断りがない場合は、ベンチアバリカルブイソプロピルに換算した。代謝物 / 分解物 / 混在物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示した。

1．動物体内運命試験

(1) ラットにおける動物体内運命試験

ラットに Bz- ^{14}C -BVI 及び Val- ^{14}C -BVI を 5 mg/kg 体重 (低用量) 及び 400 mg/kg 体重 (高用量) の用量で単回経口投与し、ベンチアバリカルブイソプロピルの動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間で、尿中に投与放射能 (TAR) の 8.41 ~ 24.9% (Bz- ^{14}C -BVI)、7.12 ~ 22.3% (Val- ^{14}C -BVI) が、糞中に 67.3 ~ 81.8% TAR (Bz- ^{14}C -BVI)、62.7 ~ 83.1% TAR (Val- ^{14}C -BVI) が排泄された。また、48 時間後の胆汁排泄については、用量間で明らかな差が認められ、低用量では 63.6 ~ 90.4% TAR が、高用量では 27.8 ~ 40.3% TAR が排泄された。ベンチアバリカルブイソプロピルの主要排泄経路は、低用量群では胆汁の排泄を経由し、高用量群では直接糞中に排泄されと考えられた。

血漿中放射能の最高濃度は、Bz- ^{14}C -BVI の低用量投与群では 2.0 ~ 4.4 時間後に 0.53 ~ 0.55 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群では 10.4 ~ 10.5 時間後に 7.50 ~ 8.06 $\mu\text{g/g}$ 、Val- ^{14}C -BVI の低用量投与群では 6.0 時間後に 0.65 ~ 0.68 $\mu\text{g/g}$ 、高用量では 9.6 ~ 13.6 時間後に 25.7 ~ 34.7 $\mu\text{g/g}$ であった、半減期は、Bz- ^{14}C -BVI の低用量投与群で 16.3 ~ 20.6 時間、高用量投与群で 14.4 ~ 15.2 時間、Val- ^{14}C -BVI の低用量投与群で 126.6 ~ 148.5 時間、高用量投与群で 103 ~ 109 時間であった。

投与後の組織分布は、表 1 に示されている。

表 1 主要組織の残留放射能濃度推移

投与量	検体	性別	投与後 6 又は 8 時間 ¹⁾	投与後 168 時間
低用量	Bz- ^{14}C	雄	膀胱(8.43), 胆管(6.45), 肝臓(3.46), 脳下垂体(1.76), 前立腺(1.34), 甲状腺(1.18), 副腎(1.11), リンパ節(1.10), 大動脈(1.08), 脂肪(0.97), 腎臓(0.95), その他(0.7 未満)	肝臓(0.14), その他(0.1 未満)
		雌	胆管(3.22), 肝臓(2.78), 膀胱(2.27), リンパ節(2.25), 脳下垂体(1.69), 脂肪(1.40), 副腎(1.22), 腎臓(1.12), 卵巣(1.00), その他(1.0 未満)	肝臓(0.11), その他(0.10 未満)
	Val- ^{14}C	雄	胆管(7.19), 膀胱(4.51), 肝臓	肝臓(0.34), 大動脈(0.22), 腎臓

			(3.99), 脾 臓 (1.64), 甲 状 腺 (1.42), 副 腎 (1.30), リンパ 節 (1.17), 腎 臓 (1.14), 脂 肪 (1.06), その他 (1.0 未 満)	(0.20), 副 腎 (0.16), 心 臓 (0.15), 甲 状 腺 (0.14), 肺 (0.14), 前 立 腺 (0.12), 膀 胱 (0.12), 皮 膚 (0.11), 気 管 (0.11), 血 液 (0.11), その他 (0.1 未 満)
		雌	胆 管 (4.99), リンパ 節 (4.12), 肝 臓 (3.21), 脾 臓 (1.82), 脂 肪 (1.56), 子 宮 (1.54), 副 腎 (1.38), 卵 巢 (1.38), 甲 状 腺 (1.24), 腎 臓 (1.12), 褐 色 脂 肪 (1.09), ハーダ ー 腺 (1.04), 大 動 脈 (1.00), その他 (0.9 以 下)	骨 (0.35), 肝 臓 (0.29), 胆 管 (0.15), 腎 臓 (0.14), 副 腎 (0.12), 大 動 脈 (0.10), その他 (0.1 未 満)
高用量	Bz- ¹⁴ C	雄	膀 胱 (330), 胆 管 (176), リンパ 節 (103), 肝 臓 (91.0), 副 腎 (81.1), 大 動 脈 (80.5), 甲 状 腺 (68.2), 脂 肪 (57.7), 前 立 腺 (55.2), その他 (45.0 未 満)	肝 臓 (3.24), 肺 (2.62), 脾 臓 (2.51), その他 (0.9 未 満)
		雌	膀 胱 (158), リンパ 節 (142), 脂 肪 (129), 胆 管 (122), 脳 下 垂 体 (112), 肝 臓 (92.6), 副 腎 (91.5), 褐 色 脂 肪 (90.2), 大 動 脈 (83.9), 骨 髄 (64.5), 卵 巢 (63.3), 甲 状 腺 (54.3), 脾 臓 (51.2), その他 (50 未 満)	肝 臓 (4.21), その他 (2.3 未 満)
	Val- ¹⁴ C	雄	膀 胱 (282), リンパ 節 (159), 胆 管 (154), 肝 臓 (109), 脳 下 垂 体 (88.2), 甲 状 腺 (79.9), 副 腎 (77.5), 脾 臓 (69.7), 前 立 腺 (66.4), 大 動 脈 (53.9), 脂 肪 (50.6), その他 (45 未 満)	胆 管 (18.6), 肝 臓 (18.1), 腎 臓 (12.5), 副 腎 (11.4), 大 動 脈 (9.87), 心 臓 (9.61), 膀 胱 (8.70), 肺 (8.19), その他 (8 未 満)
		雌	胆 管 (158), 脳 下 垂 体 (144), 膀 胱 (125), リンパ 節 (123), 肝 臓 (100), 副 腎 (85.1), 大 動 脈 (82.9), 脾 臓 (71.4), 褐 色 脂 肪 (70.0), 卵 巢 (67.5), 骨 髄 (65.8), 甲 状 腺 (53.9), 脂 肪 (53.3), ハーダ ー 腺 (52.1), その他 (50 未 満)	肝 臓 (15.7), 胆 管 (12.7), 腎 臓 (10.3), 大 動 脈 (8.51), 副 腎 (7.64), 膀 胱 (6.50), その他 (6 未 満)

1) : 低用量群は投与後 6 時間、高用量群は投与後 8 時間。

2) : 残留放射能濃度はベンチアバリカルブイソプロピル換算濃度(μ g/g)。

尿中排泄物からはベンチアバリカルブイソプロピルは検出されず、主要代謝物として M-15、M-18 及び M-19 が、投与後 72 時間後までにそれぞれ 0.43 ~ 1.22% TAR、0.11 ~ 0.65% TAR、0.57 ~ 1.16% TAR が検出された。投与後 120 時間後までに糞中排泄物からは、低用量ではベンチアバリカルブイソプロピルが 0.26 ~ 2.21% TAR、主要代謝物として M-15 が 21.1 ~ 31.5% TAR、高用量投与群ではベンチアバリカルブイソプロピルが多くの割合を占め、12.1 ~ 22.2% TAR が検出された。血漿中、肝臓中及び腎臓中からは、ベンチアバリカルブイソプロピルのほか、主要代謝物として M-15、M-18 が認められた。胆汁中からはベンチアバリカルブイソプロピルは検出されず、主要代謝物として B11 が検出され、これはベンチアバリカルブイソプロピルの水酸化物のグルクロン酸抱合体と同定された。さらに、M-3、M-15 や多くのマイナー代謝物が認められた。

ベンチアバリカルブイソプロピルの主要代謝経路は、基本骨格の水酸化及びその抱合化であり、アミド結合の開裂も認められた。ベンチアバリカルブイソプロピルはエポキシド中間体を経てグルタチオン抱合化を受け代謝されると推定された。さらに各代謝物のグルタチオン抱合体はシステニルグリシン、システイン抱合体を経てメルカプツール酸抱合体に代謝変換され、さらにメルカプツール酸はチオール体に分解され、次いでメチルスルフィド、メチルスルホンに酸化されるものと推定された。(参照 2, 80)

(2) ラット肝 S-9 における代謝試験

Bz-¹⁴C-BVI 及び Val-¹⁴C-BVI を 7.1 又は 7.6 μ mol/g protein でラット肝 S-9 溶液 (プロテイン約 2 mg/mL を含有) に添加し、ベンチアバリカルブイソプロピルの代謝速度の測定及び代謝物の同定が実施された。ベンチアバリカルブイソプロピルは経時的に減少し、半減期は 1.8 ~ 1.9 分であった。主要代謝物はグルタチオン抱合体及びベンゾチアゾール体が水酸化された M-15 と同定された。

主要代謝経路はグルタチオン抱合化と M-15 への変換であると考えられた。(参照 3, 80)

2. 植物体内運命試験

(1) ばれいしょ

Bz-¹⁴C-BVI 及び Val-¹⁴C-BVI を 100 g ai/ha の用量で、種芋の発芽後 15 日に土壤に散布し (土壤処理試験区)、90 日後に成熟した塊茎と茎葉を採取、種芋の発芽後 7 日間隔で茎葉に 6 回散布し (茎葉試験区)、最終散布から 14 日後に成熟した塊茎と茎葉を採取して、ベンチアバリカルブイソプロピルのばれいしょ (品種: Wilja) における代謝試験が実施された。

土壤処理試験区では、茎葉部で 0.0411 ~ 0.0781 mg/kg、塊茎で 0.0009 ~ 0.0010 mg/kg の総残留放射能 (TRR) が検出された。茎葉部では、ベンチアバリカルブイソプロピルが 10.2 ~ 10.9% TRR、主要代謝物は、未同定化合物 (1,2,3,6) が検出され、そのうち最大は未同定化合物 1 の 29.5% TRR であった。茎葉処理試験区では、茎葉部で 4.57 ~ 5.86 mg/kg、塊茎で 0.0026 ~ 0.0145 mg/kg の TRR が検出された。茎葉部では、ベンチアバリカルブイソプロピルが 87.8 ~ 90.3% TRR、主要代謝物は未同定化合物 1、2、6 が検出され、いずれも 3.2% TRR 以下であった。これらの代謝物は糖抱合体であり、アグリコン部分は未同定代謝物 1 がベンチアバリカルブイソプロピルのベンチアゾール環に水酸基が導入された化

合物でその位置が特定されていないもの、未同定代謝物 2 がベンチアバリカルブイソプロピルのベンチアゾール環の 5 位に水酸基が導入されたもの、未同定代謝物 6 がベンチアバリカルブイソプロピルのベンチアゾール環 6 位のフッ素が脱離し、その位置に水酸基が導入されたものの各糖抱合体であると推定された。ベンチアバリカルブイソプロピルの光学異性体は検出されなかった。(参照 4)

(2) トマト

Bz-¹⁴C-BVI を各 100 g ai/ha の用量で、発芽後 7-14 日間隔で計 6 回トマト(品種: Ailsa Craig) に散布し、最終処理 14 日後、28 日後、35 日後、42 日後、49 日後及び 56 日後に採取した果実及び葉部を検体とし、ベンチアバリカルブイソプロピルのトマトにおける代謝試験が実施された。

果実における TRR は、最終散布 14 日後で 0.0181 ~ 0.0212 mg/kg、56 日後で 0.0067 ~ 0.0072 mg/kg であった。14 日後の果実中の残留物は、ベンチアバリカルブイソプロピルが 88.8%TRR、総未同定代謝物が 8.2%TRR であり、未同定代謝物は最大で 4.2%TRR 検出された。56 日後の果実中の残留物は、ベンチアバリカルブイソプロピルが 54.7%TRR、総未同定代謝物が 40.9%TRR であり、未同定代謝物は最大で 9.4%TRR 検出された。

葉部の残留放射能測定は 56 日後の試料についてのみ行われており、TRR は 2.33 mg/kg、TRR の 95.1%がベンチアバリカルブイソプロピルで 4.0%が抽出残渣であった。

ベンチアバリカルブイソプロピルはトマトにおいてほとんど代謝されず、ベンチアバリカルブイソプロピルがトマトにおける主要な残留物であった。(参照 5)

(3) ぶどう

Bz-¹⁴C-BVI 及び Val-¹⁴C-BVI を各 100 g ai/ha の用量で、7 ~ 14 日間隔で計 6 回ぶどう(品種: Reichensteiner) の茎葉に散布し、最終散布後 17 日以内に採取した果実及び葉部を検体とし、ベンチアバリカルブイソプロピルのぶどう(品種: Reichensteiner)における代謝試験が実施された。

果実中における TRR は 0.241 ~ 0.327 mg/kg であった。残留物はベンチアバリカルブイソプロピルが 95.8 ~ 96.5%TRR、未同定代謝物の総量が 1.5 ~ 2.0%TRR であり、最も多かった未同定代謝物は 0.7 ~ 1.0%TRR であった。

葉部中の TRR は 14.0 ~ 23.1 mg/kg であった。残留物はベンチアバリカルブイソプロピルが 94.0 ~ 94.6%TRR、未同定代謝物の総量が 0.9 ~ 1.0%TRR であり、最も多かった未同定代謝物は 0.3 ~ 0.5%TRR であった。葉部抽出液からベンチアバリカルブイソプロピルの他の光学異性体は検出されなかった。

ベンチアバリカルブイソプロピルはぶどうにおいてほとんど代謝されず、ベンチアバリカルブイソプロピルがぶどうにおける主要な残留物であった。(参照 6)

(4) トマト幼苗

Bz-¹⁴C-BVI 及び Val-¹⁴C-BVI を、0.443 ~ 0.553 µg/ml の用量でトマト幼苗(品種: ポンテローザ)の水耕液に添加した根部吸収試験、0.177 ~ 1.6 µg/ml の用量でトマト幼苗の葉面局部塗布後の吸収・移行・代謝を観察した試験が実施された。

ベンチアバリカルブイソプロピルは水耕液から速やかに吸収され、7日後茎葉部に TAR の 34.3～39.1%が、根部に 9.22～15.0%が分布した。茎葉中の主要残留物はベンチアバリカルブイソプロピルであり、89.5～90.6%TAR を占めた。代謝物として M-11 及び M-15 が微量検出された。根での主要残留物はベンチアバリカルブイソプロピルであり、73.8～87.3%TAR を占めた。代謝物として M-3 が 11.0%TAR、M-11 及び M-15 が微量検出された。

茎葉処理では 7 日後処理部位から TAR の 93.6～99.7%が回収され、ほとんどがベンチアバリカルブイソプロピルであり、代謝物として M-11 が微量検出された。他の部位への移行はごく微量であった。

トマト幼苗における主たる残留物はベンチアバリカルブイソプロピルであり、70%TRR 以上を占めた。代謝物は少数で少量であった。

Bz-¹⁴C-BVI を添加した水耕処理の根部の主要代謝物は M-3 抱合体 (X) で、M-3 として親換算値で 0.26 mg/kg(11.0% TRR)検出された。Val-¹⁴C-BVI 処理では M-11 及び M-15 が微量検出された。

ベンチアバリカルブイソプロピルは、トマト幼苗に吸収されると主にベンゾチアゾリルエチルカルバモイル部位で加水分解又は酸化により M-3 に代謝される。イソプロピル基の水酸化反応により M-11、ベンゾチアゾール環 5 位の水酸化反応により M-15 (抱合体として存在) に代謝される。これら代謝物は、グルコース、セルロース等の植物構成成分に取り込まれるものと推察された。(参照 7)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験 (その 1)

Bz-¹⁴C-BVI を英国の砂壤土及び埴壤土に、Val-¹⁴C-BVI を英国の砂壤土にそれぞれ 2 mg/kg の濃度で添加後、好氣的条件下、20 の暗所で 120 又は 365 日間 (365 日間は砂壤土のみ) インキュベーションしてベンチアバリカルブイソプロピルの土壌中運命試験が実施された。

砂壤土の 365 日試験における抽出放射エネルギーは経時的に減少したが、Bz-¹⁴C-BVI 処理区 (120 日後 34.9%TAR、365 日後 13.6%TAR) より Val-¹⁴C-BVI 処理区 (120 日後 5.0% TAR、365 日後 4.0% TAR) が速やかに減少した。120 日試験では、抽出放射能は 120 日後に砂壤土で 61.9%TAR、埴壤土で 23.7～33.2%TAR であった。

揮発性物質は経時的に増加し、Val-¹⁴C-BVI 処理区では 120 日後に 44.8%TAR、365 日後に 54.0%TAR に達した。二酸化炭素の発生量が多かったことから、二酸化炭素捕集能力を増強させた 120 日間の追加試験を行ったところ、120 日後の二酸化炭素の捕集率が 53% であり、先の試験では炭酸ガスは完全に捕集できていなかったものと考えられた。Bz-¹⁴C-BVI 処理区では、砂壤土に処理した 365 日の試験で、365 日後 20.1% TAR の二酸化炭素を回収した。

抽出残渣中放射エネルギーは、Val-¹⁴C-BVI 処理区の 365 日試験では 59 日後に 41.2%TAR まで増加し、365 日後では 26.5%TAR まで低下した。Bz-¹⁴C-BVI 処理区では、抽出残渣放射能は徐々に増加して 365 日後に 61.6%TAR に達した。120 日間試験では、砂壤土及び埴壤土ではそれぞれ 22.5% TAR、45.5～58.2% TAR に達した。

Val-¹⁴C-BVI 処理土壌から抽出されたベンチアバリカルブイソプロピルは、30 日後 28.3% TAR、365 日後は 1% TAR 以下であった。Bz-¹⁴C-BVI 処理区では、ベンチアバリカルブイソプロピルが 120 日試験で 1.3 ~ 2.4% TAR、365 日試験で 0.3% TAR であった。主要代謝物は M-1、M-3、M-4、M-5 であり、最大量は土壌の種類により多少異なるが、それぞれ M-1 が 9.8 ~ 27.7% TAR、M-3 が 2.2 ~ 12.3% TAR、M-4 が 7.6 ~ 9.8% TAR、M-5 が 12.1 ~ 26.8% TAR であった。

ベンチアバリカルブイソプロピルの土壌中での半減期は 10.6 ~ 21.9 日であった。主要代謝物 M-5 の半減期は 17.4 ~ 40.4 日であった。

ベンチアバリカルブイソプロピルの土壌中での代謝経路は、分子中央のアミド結合が加水分解されて M-5 が生成し、M-5 は脱アミノ化して M-4 が生成し、M-4 のケトン部分がアルコールに還元されて M-3 を生成し、さらに、側鎖のエタノールが加水分解されて M-1 を生成すると考えられた。(参照 8)

(2) 好氣的土壌中運命試験(その2)

Bz-¹⁴C-BVI を国内の軽埴土及び埴壤土の非滅菌又は滅菌土壌に 0.75 mg/kg で添加後、好氣的条件下で、30 の暗所で 56 日間インキュベーションして、ベンチアバリカルブイソプロピルの好氣的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌では、ベンチアバリカルブイソプロピルは経時的に減少し、56 日後に 0.8 ~ 3.8% TAR、主要代謝物として M-1、M-3、M-4、M-5 が、いずれも 7 ~ 28 日後に最大となった後に減少し、56 日後は最も多かった M-5 で 6.0% TAR であった。二酸化炭素の累積発生量は 6.1 ~ 17.5% TAR であった。

ベンチアバリカルブイソプロピルの半減期は 3.1 ~ 7.2 日、主要代謝物のうち M-5 の半減期は 16 ~ 29 日であった。(参照 9)

(3) 代謝物の土壌中運命試験

代謝物 M-1、M-3、M-4 について埴壤土又は砂壤土を用いて好氣的土壌における土壌中運命試験が実施された。半減期は M-1 については 4 ~ 13 日、M-3 は 2 ~ 7 日、M-4 は 0.06 ~ 0.18 日であった。(参照 10 ~ 12)

(4) 土壌吸着試験

土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌(2 種類の黒ボク土、造成土、灰色低地土)を用いて実施された。

Freundlich の吸着等温式により求めた K_{ads} は 0.90 ~ 10.8、この数値を有機炭素含有率で割り求めた $K_{ads_{OC}}$ は 219 ~ 470 であった。(参照 13)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

Bz-¹⁴C-BVI を pH 5、pH 7、pH 9 の各緩衝液に濃度が 4 mg/L になるように加え、25 ± 0.5 において 30 日間インキュベーションし、ベンチアバリカルブイソプロピルの加水分解試験が実施された。

本試験条件下では顕著な分解は認められなかった。複数の未同定分解物が検出され、主要な分解物は未同定分解物-1 であり、生成量は 1.09%TAR (pH5, 21 日) であった。異性化は認められなかった。分解が緩慢であったため、正確な半減期は算出できなかった。(参照 14)

(2) 水中光分解試験

ベンチアバリカルブイソプロピルを滅菌した蒸留水及び自然水に濃度が 2 $\mu\text{g/mL}$ になるように加え、24.8 で 14 日間キセノン光照射 (300 ~ 800 nm の範囲で 400 W/m^2 : 太陽光換算約 80 日) し、ベンチアバリカルブイソプロピルの水中光分解試験が実施された。

光照射区における物質収支は、蒸留水において 93.5%、自然水において 97.1% であり、ベンチアバリカルブイソプロピルはキセノン光照射により分解され難く、分解速度は極めて緩やかであった。太陽光に換算した半減期は、蒸留水で 740 日、自然水で 1700 日であった。(参照 15)

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土、造成埴土及び沖積埴土を用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル及び代謝物 (M-1、M-3、M-4、M-5、混在物 S-L) を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。その結果は表 2 のとおりであり、推定半減期は、ベンチアバリカルブイソプロピルが 3.1 ~ 41.1 日、ベンチアバリカルブイソプロピルと代謝物の含量で 6.6 ~ 112 日であった。(参照 16)

表 2 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	土壌	ベンチアバリカルブイソプロピル	ベンチアバリカルブイソプロピル + 代謝物
容器内試験	火山灰軽埴土	7.2 日	22 日
	造成埴土	3.1 日	6.6 日
圃場試験 1	火山灰軽埴土	26 日	28 日
	沖積埴土	15 日	16 日
圃場試験 2	火山灰軽埴土	41.1 日	112 日
	沖積埴土	19.3 日	105 日

注) 代謝物: 容器内試験及び圃場試験 2 (M-1、M-3、M-4、M-5、混在物 S-L)
圃場試験 1 (M-3、混在物 S-L)

6. 作物残留試験

はくさい、たまねぎ、ぶどう、きゅうり、トマト及びばれいしょを用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル、混在物 S-L (ベンチアバリカルブイソプロピルの異性体) 代謝物 M-3 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果は別紙 3 のとおりであり、最大の残留値は、525 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布後 30 日目に収穫したぶどうの 0.877 mg/kg であったが、45 日目、60 日目にはそれぞれ 0.79 mg/kg 、0.63 mg/kg と減衰した。混在物 S-L と代謝物 M-3 では検出限界以下か、検出されても少量であった。(参照

17～19)

上記の作物残留試験に基づき、ベンチアバリカルブイソプロピルを暴露評価対象として農産物から摂取される推定摂取量を表 3 に示した。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からベンチアバリカルブイソプロピルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

表 3 食品中より摂取されるベンチアバリカルブイソプロピルの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1～6 歳)		妊婦		高齢者 (65 歳以上)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
はくさい	0.252	29.4	7.41	10.3	2.60	21.9	5.52	29.9	7.53
ぶどう	0.738	5.8	4.28	4.4	3.25	1.6	1.18	3.8	2.80
きゅうり	0.101	16.3	1.65	8.2	0.83	10.1	1.02	16.6	1.68
トマト	0.243	24.3	5.90	16.9	4.11	24.5	5.95	18.9	4.59
ばれいしょ	0.005	36.6	0.18	21.3	0.11	39.8	0.20	27	0.14
合計			19.4		10.9		13.9		16.7

注)・残留値は、申請されている使用時期使用回数による各試験区の平均残留値のうちベンチアバリカルブイソプロピルの最大値を用いた(参照 別紙 2)。

- ・「ff」: 平成 10 年～12 年の国民栄養調査(参照 82～84)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」: 残留値及び農産物摂取量から求めたベンチアバリカルブイソプロピルの推定摂取量(μg/人/日)
- ・たまねぎについては、全ての時期で検出限界以下(<0.05)であったことから、摂取量の計算はしていない。

7．一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 4 に示されている。(参照 20)

表 4 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要
中 枢 神 経 系	一般状態	ラット	雄 5	0, 200, 600, 2000	2000	>2000	影響なし
	自発運動量	マウス	雄 8	0, 200, 600, 2000	2000	>2000	影響なし
	痙攣誘発	マウス	雄 8	0, 200, 600, 2000	600	2000	2000 mg/kg 体重 群で強直性屈曲 痙攣の抑制が認められた。
呼 吸 循 環 器 系	収縮期血圧	ラット	雄 6	0, 200, 600, 2000	2000	>2000	影響なし
	心拍数	ラット	雄 6	0, 200, 600, 2000	2000	>2000	影響なし
腎 機 能	尿量、尿中 電解質、尿 浸透圧	ラット	雄 6	0, 200, 600, 2000	600	2000	2000 mg/kg 体 重群で尿浸透圧 の上昇が認められた。
血 液 系	溶血作用	ウサギ	雄 6	1 × 10 ⁻⁶ g/ml 1 × 10 ⁻⁵ g/ml 1 × 10 ⁻⁴ g/ml	1 × 10 ⁻⁴ g/ml	>1 × 10 ⁻⁴ g/ml	影響なし

・マウス及びラットについてはベンチアバリカルブイソプロピル原体を CMC・Na 水溶液(0.5%w/v)に懸濁したものを検体として単回強制経口投与した。

8．急性毒性試験

ベンチアバリカルブイソプロピルの Wistar ラット及び ICR マウスを用いた急性経口毒

性試験、Wistar ラットを用いた急性経皮毒性試験、SD ラットを用いた急性吸入毒性試験において、急性経口 LD₅₀ はラット及びマウスの雌雄で>5000 mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で>2000 mg/kg 体重、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で>4.6 mg/L であった。(参照 21～24)

代謝物 M-1、M-3、M-4、M-5、M-15 及び混在物 S-L、I-1 (R)、I-1 (S)、I-4、I-12、I-13 の Fischer ラットを用いた急性経口毒性試験の実施結果は表 5 に示すとおり。(参照 25～31)

表 5 代謝物及び混在物の急性経口 LD₅₀ (mg/kg 体重)

被検物質	雄	雌
代謝物 M-1	545	467
代謝物 M-3	>2000	>2000
代謝物 M-4	>2000	>2000
代謝物 M-5	605	545
代謝物 M-15	>2000	>2000
混在物 S-L	>2000	>2000
混在物 I-1 (R)	>2000	>2000
混在物 I-1 (S)	>2000	>2000
混在物 I-4	>2000	>2000
混在物 I-12	1200	840
混在物 I-13	>2000	>2000

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

NZW 白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼粘膜に対してはわずかな刺激性を有し、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 32～33)

モルモットを用いた皮膚感作性試験を実施した。Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では陽性であった。(参照 34～35)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 10 又は 20 匹)を用いた混餌(原体:0, 50, 200, 5000, 20000 ppm, 雄:0, 3.5, 14.1, 353, 1440, 雌:0, 3.9, 15.3, 379, 1550 mg/kg 体重/日に相当)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 6 に示されている。

表 6 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた所見

投与群	雄	雌
20000 ppm	・ アルブミン増加 ・ 肝肥大 ・ 肝黒色化 ・ 肝細胞肥大 ・ 赤血球数減少 ・ 血小板数、遊離コレステロール及びリン脂質増加 ・ 腎及び精巣体重比重量（以下「比重量」とする）増加	・ アルブミン増加 ・ 肝肥大 ・ 肝黒色化 ・ 肝細胞肥大 ・ 血清中総蛋白量及びカルシウム増加 ・ ビリルビン減少 ・ 心絶対重量増加
5000 ppm 以上	・ Ht 及び Hb 減少 ・ 血清中総コレステロール及び γ-GTP 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 血清中総蛋白量及びカルシウム増加 ・ 副腎比重量増加	・ Ht 及び Hb 減少 ・ 血清中総コレステロール及び γ-GTP 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 血小板数、血清中総/遊離コレステロール及びリン脂質の増加 ・ A/G 比減少 ・ 腎及び副腎絶対重量増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

本試験における無毒性量は、5000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加、 γ -GTP の増加等が認められたため、雌雄で 200 ppm（雄：14.1 mg/kg 体重/日、雌：15.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36）

（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0, 40, 200, 1000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 7 に示されている。

表 7 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重/日	・ 赤血球数、Hb、Ht、MCHC 及び血清中カルシウム減少 ・ MCV、血小板数、網状赤血球率、血清中 ALP、総ビリルビン及び γ-GTP 増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 肝細胞肥大	・ 赤血球数、Hb、Ht、MCHC 及び血清中カルシウム減少 ・ MCV、血小板数、網状赤血球率、血清中 ALP、総ビリルビン及び γ-GTP 増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 肝細胞肥大

	・ 貧血による結膜蒼白 ・ 血清中総蛋白量及びアルブミン減少 ・ 肝比重量増加	
200 mg/kg 体重/日 以上	200 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・ 血清中アルブミン分画及び分画量減少 ・ 血清中総蛋白量、アルブミン及び A/G 比減少 ・ 肝比重量増加
40 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

40ppm 以上投与群の雌で胸腺比重量減少が認められたが、背景データの範囲内であり、胸腺の病理組織学的所見では生理的退縮像と同様であったので、投与による影響とは考えられなかった。

本試験における無毒性量は、1000 mg/kg 体重/日の雄、200 mg/kg 体重/日の雌でアルブミンの減少等が認められたので、雄で 200 mg/kg 体重/日、雌で 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

(3) 28 日間亜急性神経毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体: 0, 200, 2000, 20000 ppm, 雄: 0, 17.7, 174, 1850, 雌: 0, 19.3, 186, 1850 mg/kg 体重/日に相当)投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

20000ppm 投与群の雄で体重増加抑制、食餌効率の低下が認められた。

本試験における無毒性量は、20000ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められたことから、雄で 2000 ppm (174mg/kg 体重/日) 雌で 20000 ppm (1850 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 38)

(4) 28 日間亜急性毒性試験(マウス)

B6C3F1 マウス(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌(原体: 0, 50, 500, 7000, 20000, 50000ppm, 雄:0, 10.7, 105, 1410, 3970, 9470, 雌:0, 12.7, 120, 1610, 4380, 10800 mg/kg 体重/日に相当)投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 8 に示されている。

表 8 マウス 28 日間亜急性毒性試験で認められた所見

投与群	雄	雌
50000 ppm	・ 摂餌量減少 ・ MCV 及び MCH 減少 ・ 副腎比重量増加、胸腺比重量減少	・ 摂餌量減少 ・ MCV 及び MCH 減少 ・ 副腎比重量増加、胸腺比重量減少

	・ 副腎皮質/髓質細胞肥大 ・ 体重増加抑制 ・ 胸腺萎縮	・ 副腎皮質/髓質細胞肥大 ・ Hb、赤血球数及び MCHC 減少 ・ 血小板増加
20000 ppm 以上	・ MCH 減少 ・ 肝比重量増加	・ Ht 減少 ・ 卵巣比重量減少 ・ 肝細胞分裂像増加、肝細胞核異型化
7000 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 前胃角化亢進 ・ 血小板増加 ・ 腎比重量減少 ・ 肝細胞巣状細胞壊死、肝細胞核異型化	・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 前胃角化亢進 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞空胞化
500 ppm 以上	・ 肝細胞単細胞壊死 ・ 肝細胞巣状細胞壊死、肝細胞空胞化、肝細胞分裂像増加	・ 肝細胞単細胞壊死
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

本試験における無毒性量は、500 ppm 投与群の雌雄で肝細胞単細胞壊死が認められたので、雌雄で 50 ppm (雄：10.7 mg/kg 体重/日、雌：12.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39, 79)

(5) 28 日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌(原体：0, 50, 500, 7000, 20000, 50000 ppm, 雄：0, 4.5, 45.1, 621, 1870, 4920, 雌：0, 4.6, 47.8, 656, 1860, 4890 mg/kg 体重/日に相当)投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 9 に示されている。

表 9 ラット 28 日間亜急性毒性試験で認められた所見

投与群	雄	雌
50000 ppm	・ 甲状腺ろ胞細胞過形成 ・ 死亡(1 例) ・ 体重増加抑制 ・ 血清中総コレステロール、コレステロールエステル及びリン脂質増加	・ 甲状腺ろ胞細胞過形成 ・ Ht 及び Hb 減少
20000 ppm 以上	・ MCV 減少 ・ 血清中遊離コレステロール増加、腎比重量増加	・ MCV 減少 ・ 血清中遊離コレステロール増加、腎比重量増加

	・ 肝肥大、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死、肝細胞分裂像増加 ・ Hb、MCH 及び MCHC 減少 ・ 精巣比重量増加 ・ 肝細胞空胞化	・ 肝肥大、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死、肝細胞分裂像増加 ・ 総蛋白、γ-GTP、総コレステロール及びリン脂質増加 ・ 肝比重量増加
7000 ppm 以上	・ 血小板増加 ・ 血清中総蛋白増加 ・ 肝比重量増加	・ 血小板増加 ・ コレステロールエステル増加 ・ 遊離脂肪酸減少
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

本試験における無毒性量は、7000 ppm 投与群の雌雄で血小板増加等が認められたことから、雌雄で 500 ppm(雄：45.1 mg/kg 体重/日、雌：47.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 40, 79)

11．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) を用いた強制経口 (原体：0, 4, 40, 400 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

毒性は最高用量まで見られなかった。

本試験における無毒性量は雌雄で 400 mg/kg 体重/日と考えられる。(参照 41)

(2) 慢性毒性 (18 ヶ月間) / 発がん性 (2 年間) 併合試験 (ラット)

Fischer ラット (慢性毒性試験群：一群雌雄各 30 (26, 52, 78 週にて雌雄各 10 匹ずつ計画殺) 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0, 50, 200, 5000, 10000 ppm, 雄：0, 2.5, 9.9, 250, 518, 雌：0, 3.2, 12.5, 318, 649 mg/kg 体重/日に相当) 投与による慢性毒性 (78 週間) / 発がん性 (104 週間) 併合試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 10 に示すとおり。

表 10 ラット慢性毒性/発がん性併合試験で認められた所見(腫瘍性病変以外)

投与群	雄	雌
10000 ppm	・ 食餌効率低下 ・ 脾臓萎縮 ・ 腎リンパ球浸潤 ・ 軟便尾部結節、Ht 及び Hb 減少 ・ 腎硝子様円柱、腎線維化、腎移行上皮過形成ハーダー腺腔拡張	・ 食餌効率低下 ・ 脾臓萎縮 ・ 腎リンパ球浸潤 ・ 摂餌量増加 ・ 好塩基性尿細管、
5000 ppm 以上	・ MCV、MCH 減少 ・ 血小板数、血清中総蛋白量及び γ	・ MCV、MCH 減少 ・ 血小板数、血清中総蛋白量及び γ

	-GTP 増加 ・ 肝、腎及び副腎比重量増加 ・ 肝細胞脂肪化 ・ 肝細胞肥大 ・ 腎結石 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・ 摂餌量増加 ・ 肝海綿性変性、肝変異細胞巢 ・ 慢性腎症、尿細管拡張、腎硝子滴変性	-GTP 増加 ・ 肝、腎及び副腎比重量増加 ・ 肝細胞脂肪化 ・ 肝細胞肥大 ・ 腎結石 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・ Ht、Hb、赤血球数、血清中カルシウム、総・遊離コレステロール及びリン脂質増加 ・ ハーダー腺腔拡張 ・ 肝マクロファージ/泡沫細胞集簇、糸球体硬化 ・ 腎硝子様円柱、腎褐色色素沈着
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

腫瘍性病変としては、10000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫、5000 ppm 以上投与群の雌で子宮腺癌の有意な増加が認められた（表 11）。

表 11 ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で認められた腫瘍性病変

	雄					雌				
投与量	0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
肝細胞腺腫	1	2	2	2	8*	4	0	2	1	2
肝細胞腺癌	0	2	0	0	2	0	0	0	1	0
子宮腺腫	-	-	-	-	-	1	0	2	2	0
子宮腺癌	-	-	-	-	-	3	3	4	13*	12*

Fisher の直接確率検定、*：p 0.05

検査動物数は、発がん性試験群及び慢性毒性試験群（52 週、78 週）の合計である。

本試験における無毒性量は、5000 ppm 投与群の雌雄で肝、腎及び副腎比重量増加等が認められたので、雌雄で 200 ppm（雄：9.9 mg/kg 体重/日、雌：12.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 42, 80）

（３）２年間発がん性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、衛生群：一群雌雄各 20 匹（52, 78 週にて雌雄各 10 匹ずつ計画殺）を用いた混餌（原体：0, 20, 100, 2500, 5000 ppm, 雄：0, 2.7, 13.7, 358, 731, 雌：0, 3.7, 18.6, 459, 928 mg/kg 体重/日に相当）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

腫瘍性病変以外では、表 12 の所見が認められた。腫瘍性病変としては、5000 ppm 投与

群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が、2500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞腺腫が、雄で肝芽細胞腫、肝細胞癌の有意な増加が認められた（表 13）。

表 12 マウスを用いた発がん性試験で認められた所見（腫瘍性病変以外）

投与群	雄	雌
5000 ppm	・ 死亡率増加 ・ 消瘦、立毛、蒼白、呼吸促迫 ・ 腎尿細管空胞変性減少、腎褐色色素沈着	・ 肝細胞核大小不同性、肝マクロファージ集簇、肝炎症性細胞浸潤、肝細胞巣状壊死、肝細胞単細胞壊死 ・ 卵巣萎縮
2500ppm 以上	・ 血小板数増加 ・ 肝比重量増加、肝小葉中間帯肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、肝変異細胞巣 ・ 甲状腺ろ胞拡張及びろ胞細胞過形成 ・ 副腎皮質肥大/過形成 ・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率の低下 ・ 骨髓巨核球増加 ・ 肝血管拡張、肝細胞核大小不同性、肝多核肝細胞、肝細胞巣状壊死、肝細胞単細胞壊死、肝マクロファージ集簇、肝炎症性細胞浸潤、肝小肉芽腫、肝細胆管/胆管増生、肝髄外造血 ・ 前胃潰瘍、前胃リンパ球浸潤及び扁平上皮過形成 ・ びまん性肝細胞脂肪化減少、多核肝細胞出現増加 ・ 腎鉍質沈着減少、副腎皮質限局性肥大/過形成	・ 血小板数増加 ・ 肝比重量増加、肝小葉中間帯肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、肝変異細胞巣 ・ 甲状腺ろ胞拡張及びろ胞細胞過形成 ・ 副腎皮質肥大/過形成 ・ 卵巣比重量減少
100ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 13 マウスを用いた発がん性試験で認められた所見（腫瘍性病変）

	雄					雌				
投与群	0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000
所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
甲状腺ろ胞細胞腺腫	0	1	0	4	9*	0	0	1	2	2
肝細胞腺腫	21	9*	17	51**	64**	5	3	4	27**	29**
肝芽細胞腫	0	0	0	12**	11**	0	0	0	0	0
肝細胞癌	12	13	12	36**	43**	3	3	3	7	6

Fisher の直接確率検定、* : p 0.05、** : p 0.01

本試験における無毒性量は、2500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞肥大等が認められたため、雌雄で 100 ppm（雄：13.7 mg/kg 体重/日、雌：18.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43）

12. 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 25 匹）を用いた混餌（原体：0, 100, 1000, 10000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。検体摂取量については表 14 に示すとおり。

親動物では 10000 ppm 投与群の雌雄で肝重量の増加（P、F₁）肝細胞肥大（P、F₁）が、1000 ppm 投与群の雄で肝重量の増加（P）肝細胞肥大（P、F₁）が認められた。児動物では 10000 ppm 投与群の雌雄で肝重量の増加（F₁、F₂）が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物（P、F₁）の 1000 ppm 投与群の雄及び 10000 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたので、親動物の雄で 100ppm（P：6.9 mg/kg 体重/日、F₁：10.0 mg/kg 体重/日）雌で 1000 ppm（P：76.0 mg/kg 体重/日、F₁：106 mg/kg 体重/日）児動物（F₁、F₂）の 10000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、児動物の雌雄で 1000 ppm（F₁雄：68.5 mg/kg 体重/日、F₁雌：76.0 mg/kg 体重/日、F₂雄：99.7 mg/kg 体重/日、F₂雌：106 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖に対する影響は認められなかった。（参照 44）

表 14 2 世代繁殖試験における検体摂取量

投与量(ppm)			100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	親 P 雄	児 F ₁ 雄	6.90	68.5	702
	親 P 雌	児 F ₁ 雌	7.70	76.0	771
	親 F ₁ 雄	児 F ₂ 雄	10.0	99.7	1060
	親 F ₁ 雌	児 F ₂ 雌	9.90	1069	1120

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0, 10, 100, 1000 mg/kg

体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 1000 mg/kg 体重/日投与群で肝比重量増加が、100 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎絶対重量及び比重量の増加、肝肥大が認められた。胎児動物では投与による影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物の 100 mg/kg 体重/日投与群で副腎比重量増加等が認められたため、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児動物で 1000 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 45)

(3) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW 白色ウサギ(一群雌 22 匹)の妊娠 6~28 日に強制経口(原体:0, 10, 20, 40 mg/kg 体重/日)投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で流産(2 例)、肝肥大、肝比重量の増加が認められた。1 例は妊娠期間の後半に摂餌がみられず、母体の栄養状態悪化に起因したものと考えられた。胎児動物の内臓及び骨格所見には投与による影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物の 40 mg/kg 体重/日投与群で肝比重量増加等が認められたため、母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児動物で 40 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 46)

13. 遺伝毒性試験

ベンチアバリカルブイソプロピルの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、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)を用いた染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いた単細胞ゲル電気泳動法試験(コメット試験)、BALB/c3T3 細胞を用いた二段階形質転換試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* / *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウス肝臓における酸化的 DNA 損傷試験、ラット肝臓・子宮における酸化的 DNA 損傷試験、マウスを用いた小核試験及びトランスジェニックマウスの肝を用いた遺伝子突然変異試験が行われた。細菌を用いた復帰突然変異試験の TA98 株において S9 mix 存在下で 500~1000 µg/プレートの用量で対照の 3~4.8 倍の復帰変異コロニー数の増加が認められたが、その他の試験はすべて陰性であった(表 15)。

TA98 株の S9 mix 存在下で再現性のある陽性反応が認められたが、培養細胞においては DNA 損傷性や遺伝子突然変異の誘発性は見られなかったこと、*in vivo* での評価においてマウス、ラットの肝臓等における酸化的 DNA 損傷性が見られなかったこと、十分高用量まで試験されたラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及び肝を標的としたトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験の *in vivo* 試験で陰性であったこと、さらに染色体異常の誘発性に関しては *in vitro*、*in vivo* とともに認められないことから生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 47~58)

表 15 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 47)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535,TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	1 回目：8～5000 μg/7°プレート (+/-S9) 2 回目：32～5000 μg/7°プレート (+/-S9)	陽性 TA98 (+S9)
	不定期 DNA 合成試験 (参照 48)	ラット肝細胞	実験 1：5～50 μg/mL 実験 2：15.625～500 μg/mL	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 49)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	3.75～120 μg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 50)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	955～3820 μg/mL (+/-S9)	陰性
	単細胞ゲル電気泳動法試験 (参照 51)	ヒトリンパ球	62.2～173 μg/mL (-S9) 173～800 μg/mL (+S9)	陰性
	二段階形質転換試験 (参照 52)	BALB/c3T3 細胞	10.4～80.0 μg/mL	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験 (参照 53)	Fischer ラット(肝細胞) (一群雄 4 匹)	1000, 2000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	酸化的 DNA 損傷試験 (肝臓) (参照 54)	B6C3F1 マウス (一群雌雄各 5 匹)	0, 100, 500 ppm (混餌投与) 雄：0, 19.4, 1031 mg/kg 体重 雌：0, 26.1, 1204 mg/kg 体重	陰性
	酸化的 DNA 損傷試験 (肝臓) (参照 55)	Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹)	0, 200, 10000 ppm (混餌投与) 雄：0, 17.4, 798 mg/kg 体重 雌：0, 17.1, 915 mg/kg 体重	陰性
	酸化的 DNA 損傷試験 (肝臓・子宮) (参照 56)	Fischer ラット雌 10 匹	0, 200, 10000 ppm (混餌投与) 0, 11.6, 576.4 mg/kg 体重	陰性
	小核試験 (参照 57)	ICR マウス雄 8 匹	2000 mg/kg 体重 (1 日 2 回経口投与)	陰性

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
	遺伝子突然変異試験 (参照 58)	トランスジェニックマウス (Muta™ Mouse) 雄 5 匹、肝臓	1000, 2000 mg/kg 体重 (1 日 1 回 5 日間経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9 : 代謝活性化系存在下

代謝物 M-1、M-3、M-4、M-5、M-15、混在物 S-L、I-12 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。代謝物 M-4 及び混在物 I-12 が TA98 株において S9 mix 存在下で各々対照の 6.0 倍 (1250 µg/プレート) 及び 7.8 倍 (320 µg/プレート) の増加が認められ、陽性であった。その他はすべて陰性であった (表 16)。

代謝物 M-4 は土壌代謝物で、土壌中半減期が数時間という極めて短時間であること、また、混在物 I-12 は 0.5%以下の低い含有量であることを考えると、これらのものが人に健康被害をもたらすとは考え難い。(参照 59 ~ 65)

表 16 遺伝毒性試験概要 (代謝物・混在物)

被験物質	試験	対象	投与量・処理濃度	結果
代謝物 M-1	復帰突然変異試験 (参照 59)	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2uvrA 株	156-5000 µg/mL (-S9) 78.1-5000 µg/mL (+S9)	陰性
代謝物 M-3	復帰突然変異試験 (参照 60)	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2uvrA 株	78.1-5000 µg/mL (+/-S9)	陰性
代謝物 M-4	復帰突然変異試験 (参照 61)	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2uvrA 株	156-5000 µg/mL (-S9) 78.1 ~ 5000 µg/mL (+S9)	陽性 TA98 (+S9)
代謝物 M-5	復帰突然変異試験 (参照 62)	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2uvrA 株	78.1-5000 µg/mL (+/-S9)	陰性
代謝物 M-15	復帰突然変異試験 (参照 63)	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2uvrA 株	156-5000 µg/mL (+/-S9)	陰性
混在物 S-L	復帰突然変異試験 (参照 64)	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2uvrA 株	156-5000 µg/mL (+/-S9)	陰性

混在物 I-12	復帰突然変異試験 (参照 65)	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2 <u>uvrA</u> 株	本試験： 0.625-320 µg/mL (-S9) 10.0-1280 µg/mL (+S9) 追加試験： 0.625-160 µg/mL (-S9)	陽性 TA98 (+S9)
----------	---------------------	--	--	---------------------

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9：代謝活性化系存在下

14. その他の毒性試験

(1) 肝腫瘍のメカニズム試験

ラットを用いた肝 2 段階発がんイニシエーション試験

Fischer ラット (一群雄 12 匹) を用いた単回経口 (原体: 2000 mg/kg 体重) 投与による 10 週間の発がんイニシエーション試験 (イニシエーター陽性対照物質: DEN、プロモーター: PB) が実施された。

GST-P 陽性細胞巢の数および面積が指標としたところ、投与群は陽性巢の数及び面積において溶媒投与群との反応に差がなく、DEN 投与群と比較すると統計学的に有意な低値を示した。

本試験条件下では、ベンチアバリカルブイソプロピルは肝に対する発がんイニシエーション作用はないと考えられた。(参照 66)

ラットを用いた肝 2 段階発がんプロモーション試験

Fischer ラット (一群雄 12 匹) を用いた混餌 (原体: 10000 ppm) 投与による 8 週間発がんプロモーション試験 (イニシエーター: DEN、プロモーター陽性対照物質: PB) が実施された。

DEN+ベンチアバリカルブイソプロピル投与群および DEN+PB 群で有糸分裂が増加し、また、GST-P 陽性細胞巢の数および面積が増加した。

本試験条件下では、ベンチアバリカルブイソプロピルは DEN をイニシエーターとした場合にプロモーション作用を示すと考えられた。(参照 67)

マウスを用いた薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 8 匹) を用いた 1 日 1 回 7 日間強制経口 (原体: 10, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験が実施された。

1000 mg/kg 体重投与群の雌雄で肝比重量の増加、総 P450 量の増加、P450 分子種の増加 (CYP1A2(1A1)、CYP2B1(2B2)、CYP3A2)、肝細胞肥大、雄で肝細胞壊死が認められた。BrdU 免疫組織染色の標識率は投与群と対照群で明らかな差は認められなかった。

ベンチアバリカルブイソプロピル投与によりマウスの肝臓に増加した P450 分子腫は、フェノバルビタール投与による酵素誘導パターンと類似していた。また、細胞増殖活性に対する影響は極めて弱いと考えられた。(参照 68)

ラットを用いた薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験

Fischer ラット (一群雌雄各 8 匹) を用いた 1 日 1 回 7 日間強制経口 (原体: 10, 1000 mg/kg

体重/日) 投与による薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験が実施された。

1000mg/kg 体重投与群の雌雄で肝比重量の増加、P450 分子種の増加 (CYP2B1(2B2)、CYP3A2) 雄で (CYP1A1 (1A2)) 総 P450 量の増加が認められた。BrdU 免疫組織染色の標識率は投与群と対照群で有意な差は認められなかった。(参照 69)

マウスを用いた肝細胞増殖活性測定

(2) の甲状腺腫瘍メカニズム試験 (100 または 500ppm で 14 日間混餌投与) で得られたマウスの肝臓試料を用いて PCNA 免疫組織化学検査が実施された。

PCNA 標識率に有意な差は認められなかった。(参照 70)

ラット及びマウスにおける肝脂質過酸化量測定

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) 及び B6C3F1 マウス (一群雌雄各 5 匹) を用いて 7 日間混餌 (ラット: 原体: 0, 50, 10000 ppm, 雄: 0, 3.6, 753, 雌: 0, 3.7, 729mg/kg 体重/日に相当, マウス: 原体: 0, 100, 5000 ppm, 雄: 0, 19.4, 1066, 雌: 0, 21.4, 1370mg/kg 体重/日に相当,) 投与し、過酸化脂質量を蛋白量 1mg 当たりのチオバルビツール酸価 (TBA 価) として算出することにより肝中脂質過酸化量の測定が行われた。

ラットの 10000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加が、雄で TBA 価増加が、マウスの 5000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加及び TBA 価増加が認められた。

肝脂質過酸化能の程度は、マウス雄 > マウス雌・ラット雄であり、酸化ストレスの程度がマウス雄で最も強度であり、マウス雌とラット雄は同程度であった。(参照 79)

マウス及びラット肝臓における肝細胞増殖活性測定

マウス及びラット 4 週間反復経口投与試験 (9(4)及び 9(5)) ラット 90 日間亜急性毒性試験(9(1))並びにマウス 13 週間反復投与試験 (マウス発がん性試験 (10(3)) の予備試験) から得られた保存肝臓資料を用いて、肝臓における PCNA 標識率の測定が行われた。

マウス 4 週間では、20000 及び 50000 ppm 群で PCNA 標識率の有意な増加がみられ、高投与群における細胞増殖活性が認められた。

マウス 13 週間では、20000 ppm 群に増加傾向がみられたが、有意ではなかった。

ラット 4 週間では、50000 ppm 群に増加傾向がみられたが、有意ではなかった。

ラット 13 週間では対照群とほぼ同等であった。

以上のことより、肝細胞腫瘍が誘発されたマウスでは、高用量を投与すると肝細胞の増殖活性が増加すると考えられた。(参照 71)

(2) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験

マウスの肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T3 及び T4 の測定

B6C3F1 マウス (一群雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 100, 5000 ppm, 0, 17.0, 855, mg/kg 体重/日に相当) 投与による 7 及び 14 日間の甲状腺腫瘍メカニズム試験が実施された。

5000ppm 投与群で肝ミクロソーム中の UDP-GT 活性の増加、血清中 T4 の減少、肝比重量の増加、肝肥大、肝臓の暗色化が認められた。血清中 TSH 及び T3 には変化が認めら

れなかった。(参照 72)

マウス血清中 TSH 測定試験

B6C3F1 マウス(一群雄各 12 匹)を用いた混餌(原体:0, 100, 5000 ppm, 0, 15.7, 809.8, mg/kg 体重/日に相当)投与による 16 週間の甲状腺腫瘍メカニズム試験において、5000ppm 投与群で血清中 TSH の増加が認められた。14. (2) の試験で肝ミクロソーム中の UDP-GT 活性の増加、血清中 T4 の減少が認められたことに加え、本試験で血清中 TSH 濃度の増加が認められたことから、ベンチアバリカルブイソプロピルによる甲状腺腫瘍の発生は、内分泌ホルモンのフィードバック調節の結果に起因することが一因であると考えられた。(参照 73)

ラットの肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T3 及び T4 の測定

Fischer ラット(一群雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0, 200, 10000 ppm, 0, 13.3, 661.4, mg/kg 体重/日に相当)投与による 14 日間の甲状腺機能亢進メカニズム試験が実施された。

10000 ppm 投与群で摂餌量の増加、肝ミクロソーム中の UDP-GT 活性の増加、血清中 T4 の減少、肝比重量の増加、肝肥大が認められた。血清中 TSH は有意ではないが増加傾向が認められ、血清中 T3 には変化は認められなかった。

ベンチアバリカルブイソプロピルはラット肝臓の UDP-GT を誘導することにより血清中 T4 を減少させ、そのフィードバック機構により甲状腺を刺激した(ろ胞上皮過形成)と考えられた。(参照 74)

(3) 子宮腫瘍発生メカニズム試験

卵巣摘出ラットを用いた子宮肥大試験

卵巣摘出 Fischer ラット(一群雌各 6 匹)を用いた 1 日 1 回 14 日間の強制経口(原体:0, 10, 100, 1000 mg/kg 体重)投与による子宮肥大試験が実施された。

子宮重量はいずれの投与群でも溶媒対照群と同程度であり、組織学検査においても萎縮した子宮組織以外に所見は観察されなかった。子宮内膜細胞の BrdU 標識率にも差は認められなかった。

本試験条件下では、ベンチアバリカルブイソプロピルの子宮肥大作用及び子宮の細胞増殖作用は認められず、エストロゲン作用を示唆する変化は認められないと考えられた。(参照 75)

ラットの卵巣、子宮及び肝中アロマターゼ活性、肝のエストロゲン代謝酵素測定及び血清中ホルモン測定

Fischer ラット(一群雌各 10 匹)を用いた混餌(原体:0, 200, 10000 ppm, 0, 11.6, 576.4, mg/kg 体重/日に相当)投与による 8 週間の子宮癌発生メカニズム試験が実施された。

10000ppm 投与群で肝臓中の酵素(アロマターゼ、エストラジオール-2-ヒドロキシラーゼ及びエストラジオール-4-ヒドロキシラーゼ)活性の増加、肝比重量の増加、肝臓の暗色化が認められた。卵巣及び子宮中のアロマターゼ活性、血清中の黄体形成ホルモン、17β-エストラジオール及びプロゲステロンの濃度、17β-エストラジオール/プロゲステロン比、

卵巣及び子宮の重量変化は認められなかった。(参照 56, 76 ~ 77)

・総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ベンチアバリカルブイソプロピル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験が 5mg/kg 体重（低用量）及び 400mg/kg 体重（高用量）を投与して実施されており、血漿中濃度は 2.0～6.0 時間（低用量）10.4～13.6 時間（高用量）で最高に達した。主要排泄経路は、低用量では胆汁の排泄を経由して糞中に排泄され、高用量では直接糞中に排泄されと考えられた。組織内分布はいずれの投与群においても肝臓及び腎臓で高かったが、組織内の放射濃度は速やかに減少し、投与 168 時間後は全組織において投与量の 1%以下であった。尿中からはベンチアバリカルブイソプロピルは検出されず、主要代謝物は M-15、M-18、M-19 であった。糞中からは、低用量ではベンチアバリカルブイソプロピルのほか、主要代謝物は M-15 であり、高用量ではベンチアバリカルブイソプロピルが多く割合を占めた。主要代謝経路は基本骨格の水酸化及び抱合化と考えられた。

ばれいしょ、トマト、ぶどう、トマト幼苗を用いた植物体内運命試験が実施されており、ばれいしょは土壌処理では塊茎に残留が認められず、茎葉処理では約 90% がベンチアバリカルブイソプロピルであった。トマト及びぶどうでは、植物体内で代謝されず、主要残留物はベンチアバリカルブイソプロピルであった。トマト幼苗では、茎葉からの吸収は極めて少なく、根からは速やかに吸収された。

土壌中運命試験が実施されており、半減期は 3.1～21.9 日であった。主要代謝物は M-1、M-3、M-4、M-5 であり、半減期はそれぞれ 4～13 日、2～7 日、0.06～0.18 日、16～29 日であった。

水中運命試験が実施されており、加水分解試験ではほとんど分解することはなかった。光分解試験では分解はわずかであり、太陽光に換算した半減期は蒸留水で 740 日、自然水で 1700 日であった。

火山灰軽埴土、造成埴壤土、洪積埴土を用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル及び代謝物（混在物 S-L、M-1、M-3、M-4、M-5）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施されており、推定半減期は、ベンチアバリカルブイソプロピルで 3.1～41.1 日、ベンチアバリカルブイソプロピルと代謝物の含量で 6.6～112 日であった。

はくさい、たまねぎ、ぶどう、きゅうり、トマト及びばれいしょを用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル、混在物 S-L、代謝物 M-3 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、最大残留値は、最終散布後 30 日目に収穫したぶどうの 0.877 mg/kg であったが、45 日目、60 日目にはそれぞれ 0.79 mg/kg、0.63 mg/kg と減衰した。混在物 S-L と代謝物 M-3 では検出限界以下か、検出されても少量であった。

各種代謝及び残留結果から、農産物の暴露評価対象物質をベンチアバリカルブイソプロピル[親化合物のみ]と設定した。

ベンチアバリカルブイソプロピルの急性経口 LD₅₀ はラット及びマウスの雌雄で >5000 mg/kg 体重、急性経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で >2000 mg/kg 体重、急性吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で >4.6 mg/L であった。

亜急性毒性及び慢性/発がん性試験において、ベンチアバリカルブイソプロピルの主な毒性は、ラットで肝、甲状腺及び腎臓、イヌで肝、マウスで肝及び甲状腺に認められた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 14.1 mg/kg 体重/日、マウスで 10.7 mg/kg 体重/日、イヌで 40 mg/kg 体重/日であった。

ラットの慢性毒性/発がん性併合試験では雄で肝細胞腺腫、雌で子宮腺癌が、マウスの発がん性試験では雌雄で肝細胞腺腫、雄で甲状腺細胞腺腫、肝芽細胞腫、肝細胞がん癌がそれぞれ認められた。

肝腫瘍については種々のメカニズム試験が実施されており、ベンチアバリカルブイソプロピルはラット及びマウスの肝臓に対して P450 分子種の薬物代謝酵素誘導を示した。また、肝 2 段階がん試験で本剤はイニシエーション作用は認められず、プロモーション作用が認められた。またラットおよびマウスにおける肝脂質過酸化量測定においてマウス雄で最も増加が認められた。これらのことから、本剤の肝発癌メカニズムとして、本剤の肝細胞傷害作用とプロモーション作用により腫瘍の発生頻度を増加させたものと考えられた。

甲状腺腫瘍のメカニズム試験が実施されており、ベンチアバリカルブイソプロピルはラット及びマウスの肝臓の UDP-GT を誘導することで血清中 T4 を減少させ、そのフィードバック機構により甲状腺機能が亢進し、非遺伝的にマウスで甲状腺腫瘍が、ラットで甲状腺細胞過形成が誘発されたと考えられた。

子宮腫瘍のメカニズム試験が実施されており、本剤は子宮肥大試験で陰性であり、また、血清のエストロゲン等のホルモンレベルに影響を及ぼさなかった。一方、肝臓のエストロゲン関連代謝酵素の測定結果から、エストロゲンより発がん性の高い 4 - ヒドロキシエストラジオール生成も高いレベルにあった可能性が示唆されたので、これが子宮腺癌が増加した要因になった可能性も考えられたが、本専門調査会は子宮腺癌の発癌機構については現時点では不明であると結論した。

肝、甲状腺及び子宮腫瘍のメカニズムは上記のように考えられ、遺伝毒性試験においても生体にとって問題となる遺伝毒性はないので、これらの腫瘍は非遺伝毒性メカニズムであり、閾値が存在すると考えられた。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、マウスで 13.7 mg/kg 体重/日、ラットで 9.9 mg/kg 体重/日、イヌで 400 mg/kg 体重/日であった。

2 世代繁殖試験における無毒性量は、ラットで 6.9 mg/kg 体重/日であった。繁殖に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験における親動物に対する無毒性量は、ラットで 10 mg/kg 体重/日、ウサギで 20 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験は、*in vitro* 及び *in vivo* で各種試験が実施されており、細菌を用いた復帰突然変異試験の TA98 株で陽性反応が認められた他は全て陰性であった。TA98 株で S9 mix 存在下で弱い変異原性が認められたが、培養細胞においては DNA 損傷性や遺伝子突然変異の誘発性は見られなかったこと、十分高用量まで試験されたラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及び肝を標的としたトランスジェニックマウスを用いた試験で陰性であったこと、染色体異常の誘発性に関しては *in vitro*、*in vivo* とともに認められなかったことから、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。また、二段階形質転換試験は陰性であった。従って、本剤で認められるがん原性は遺伝毒性のメカニズムによって起こるものでないものと考えられた。

代謝物 M-1、M-3、M-4、M-5、M-15、混在物 S-L、I-12 では細菌を用いた復帰突然変

異試験が実施されており、代謝物 M-4 及び混在物 I-12 で T98 株において S9 mix 存在下で陽性であった他はすべて陰性であった。代謝物 M-4 は土壌代謝物で、土壌中半減期が数時間と極めて短時間であることから問題ないと考えられた。また、混在物 I-12 は 0.5%以下の低い含有量であることから問題ないと考えられた。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 17 に示されている。

【吉田委員より】

- ・ 「がん」の表記方法について、組織診断名としては、「癌」とした方がよろしいかと思えます。
- ・ マウス雄での肝臓腫瘍発生のプロモーション作用が最も強かった理由として、肝臓における脂質過酸化も関連していると思いますので、その点追記しました。

表 17 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹
マウス	28 日間亜急性毒性試験	雄：10.7 雌：12.7	雄：105 雌：120	雌雄：肝細胞単細胞壊死等
	2 年間発がん性試験	雄：13.7 雌：18.6	雄：358 雌：459	雌雄：肝細胞肥大等
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：14.1 雌：15.3	雄：353 雌：379	雌雄：肝比重量増加、 γ -GTP 増加等
	28 日間亜急性神経毒性試験	雄：174 雌：1850	雄：1850 雌：-	雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)
	28 日間亜急性毒性試験	雄：45.1 雌：47.8	雄：621 雌：656	雌雄：血小板増加等
	慢性毒性(18 ヶ月間)/ 発がん性(2 年間)併合 試験	雄：9.9 雌：12.5	雄：250 雌：318	雌雄：肝、腎及び副腎比重量増加等
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：6.9 P 雌：76.0 F ₁ 雄：10.0 F ₁ 雌：106 児動物 F ₁ 雄：68.5 F ₁ 雌：76.0 F ₂ 雄：99.7 F ₂ 雌：106	親動物 P 雄：68.5 P 雌：771 F ₁ 雄：99.7 F ₁ 雌：1120 児動物 F ₁ 雄：702 F ₁ 雌：771 F ₂ 雄：1060 F ₂ 雌：1120	親動物 P 雌雄、F ₁ 雌雄：肝細胞肥大等 児動物 F ₁ 雌雄、F ₂ 雌雄：肝重量増加 (繁殖に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	母動物：10 胎児：1000	母動物：100 胎児：-	母動物：副腎比重量増加等 (催奇形性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：20 胎児：40	母動物：40 胎児：-	母動物：肝比重量増加等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄：200 雌：40	雄：1000 雌：200	雌雄：アルブミンの減少等
	1 年間慢性毒性試験	雌雄：400	雌雄：-	-

-：最小毒性量は求められていない。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた繁殖試験の 6.9 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.069

¹：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

ADI	0.069 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	6.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

< 別紙 1：代謝物/分解物/混在物略称 >

略称	化学名
S-L	イソプロピル[(S)-1-{[(S)-1-(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-エチル]カルバモイル}-2-メチルプロピル]カルバマート
M-1	6-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾチアゾール
M-3	1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアルコール
M-4	(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルケトン
M-5	I-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン
M-11	N[1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチル]-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-メチル-3-ヒドロキシブタンアミド
M-15	イソプロピル[(S)-1-[I-1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾチアゾール-2-イル)-エチルカルバモイル]-2-メチルプロピル]カルバマート
M-18	N[1-(6-フルオロ-5-メチルスルフォニル-2-ベンゾチアゾリル)エチル]-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-メチルブタンアミド
M-19	N[1-(6-フルオロ-5-メチルスルフォニル-2-ベンゾチアゾリル)エチル]-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-メチル-3-ヒドロキシブタンアミド
B11	M-15 の α -グルクロン酸抱合体
I-12	ビス(2-アミノ-5-フルオロフェニル)ジスルフィド

< 別紙 2：検査値等略称 >

略称	名称
A/G	アルブミン / グロブリン
ALP	アルカリフォスファターゼ
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
DEN	ジエチルニトロソアミン
GST-P	胎盤型グルタチオン <i>S</i> - トランスフェラーゼ
γ -GTP	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
8-OHdG	8-ヒドロキシ 2'-デオキシグアノシン
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖性細胞核抗原
T3	トリヨードチロニン
T4	チロキシン
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP-GT	ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

< 別紙 3 : 作物残留試験成績 >

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンチアバリカルブ イソプロピル		S-L		M-3
					最高値	平均値	最高値	平均値	
はくさい (茎葉) 1999年	2	225	3	7	0.596	0.252	0.012	0.008*	<0.01
				14	0.063	0.034	<0.005	<0.005	<0.01
				21	0.007	0.013*	<0.005	<0.005	<0.01
たまねぎ 2000年 2001年	2	113 ~ 225	3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
ぶどう (果実) 2000年	2	525	3	30	0.877	0.738	0.057	0.039	-
				45	0.790	0.545	0.052	0.038	
				60	0.630	0.346	0.031	0.024	
きゅうり (果実) 2000年	2	188 ~ 225	3	1	0.151	0.101	0.008	0.006*	<0.01
				3	0.080	0.055	<0.005	<0.005	<0.01
				7	0.023	0.020	<0.005	<0.005	<0.01
トマト (果実) 2000年	2	225	3	1	0.371	0.243	0.021	0.014	<0.01
				3	0.356	0.241	0.020	0.013	<0.01
				7	0.335	0.211	0.019	0.011	<0.01
ばれいしょ (塊茎) 2000年	2	225	3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	-
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				21	0.006	0.005*	<0.005	<0.005	

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数

- ・一部に検出限界以下 (<0.005) を含むデータの平均値は 0.05 として計算し、*印を付した。
- ・全試験に顆粒水和剤を用いた。
- ・ぶどう及びばれいしょの M-3 は分析しなかった。
- ・S-L 体はベンチアバリカルブイソプロピルと同分子量である。
- ・代謝物 M-3 はベンチアバリカルブイソプロピルに換算済みである。換算係数はベンチアバリカルブイソプロピル/代謝物 M-3 = 1/1.9 である。

< 参照 >

- 1 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル(殺菌剤):クミアイ化学工業株式会社、2005年改訂、未公表
- 2 ¹⁴C-標識ベンチアバリカルブイソプロピルを用いたラット体内における代謝試験 (GLP 対応): Covance Laboratories Ltd (英)、2001 年、未公表
- 3 ベンチアバリカルブイソプロピルのラット肝 S-9 における代謝試験 (GLP 対応):クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、2001 年、未公表
- 4 ばれいしょにおけるベンチアバリカルブイソプロピルの代謝試験 (GLP 対応): Covance Laboratories Ltd (英)、2001 年、未公表
- 5 トマトにおけるベンチアバリカルブイソプロピルの代謝試験 (GLP 対応): Covance Laboratories Ltd (英)、2001 年、未公表
- 6 ぶどうにおけるベンチアバリカルブイソプロピルの代謝試験 (GLP 対応): Covance Laboratories Ltd (英)、2001 年、未公表
- 7 ベンチアバリカルブイソプロピルのトマト幼苗における代謝・移行性試験 (GLP 対応):クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、2001 年、未公表
- 8 好氣的土壤中運命試験 (その 1) (GLP 対応): Covance Laboratories (英)、2001 年、未公表
- 9 好氣的土壤中運命試験 (その 2) (GLP 対応):クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、2001 年、未公表
- 10 M-1 の好氣的土壤における分解 (GLP 対応): Covance Laboratories (英)、2001 年、未公表
- 11 M-3 の好氣的土壤における分解 (GLP 対応): Covance Laboratories (英)、2001 年、未公表
- 12 M-4 の好氣的土壤における分解 (GLP 対応): Covance Laboratories (英)、2002 年、未公表
- 13 土壤吸着性試験:クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1999 年、未公表
- 14 加水分解運命試験 (GLP 対応): Covance Laboratories Ltd (英)、2000 年、未公表
- 15 水中光分解運命試験:クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1999 年、未公表
- 16 土壤残留試験成績:クミアイ化学工業株式会社、2000 年、未公表
- 17 作物残留試験成績:財団法人 日本食品分析センター、未公表
- 18 作物残留試験成績:クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、未公表
- 19 作物残留試験成績:株式会社エコプロ・リサーチ、未公表
- 20 生体機能への影響に関する試験 原体における一般薬理試験 (GLP 対応):財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 21 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応):財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998 年、未公表
- 22 マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応):財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998 年、未公表
- 23 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応):財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998 年、未公表

- 24 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc（米国）、2000 年、未公表
- 25 代謝物 M-1 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 26 代謝物 M-3 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 27 代謝物 M-4 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 28 代謝物 M-5 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
- 29 代謝物 M-15 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 30 混在物 S-L のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 31 混在物 I-12 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 32 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Limited（英国）、2000 年、未公表
- 33 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Limited（英国）、1999 年、未公表
- 34 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Limited（英国）、2000 年、未公表
- 35 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Limited（英国）、2000 年、未公表
- 36 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998 年、未公表
- 37 ビーグル犬を用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1999 年、未公表
- 38 ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復投与神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Limited（英国）、2002 年、未公表
- 39 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験；クミアイ化学 生物科学研究所、1996 年、未公表
- 40 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験；クミアイ化学 生物科学研究所、1996 年、未公表
- 41 ビーグル犬を用いた経口投与による 1 年間反復投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 42 ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験/発がん性併合試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 43 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表

- 44 ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1999 年、未公表
- 45 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
- 46 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
- 47 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英)、1999 年、未公表
- 48 ラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英)、1999 年、未公表
- 49 マウスリンパ腫細胞 (MLA) を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英)、1999 年、未公表
- 50 チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英)、1998 年、未公表
- 51 ヒトリンパ球を用いた単一細胞 DNA 鎖切断 (SCG : コメット) 試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2003 年、未公表
- 52 BALB/c 3T3 細胞を用いる 2 段階トランスフォーメーション試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 53 ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 54 マウスを用いた肝臓における酸化的 DNA 損傷試験 : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 55 ラットを用いた肝臓における酸化的 DNA 損傷試験 : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 56 ラットを用いた子宮癌発生メカニズム試験 - 肝臓及び子宮中の 8-OHdG の測定及び免疫組織学的考察 - : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002 年、未公表
- 57 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2000 年、未公表
- 58 トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
- 59 代謝物 M-1 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 60 代謝物 M-3 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 61 代謝物 M-4 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 62 代謝物 M-5 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
- 63 代謝物 M-15 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表

- 64 混在物 S-L の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 65 混在物 I-12 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 66 ラットを用いた肝 2 段階発癌試験 - イニシエーション試験 - : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
- 67 ラットを用いた肝 2 段階発癌試験 - プロモーション試験 - : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
- 68 マウスを用いた薬物代謝酵素誘導および肝細胞増殖確認試験 : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 69 ラットを用いた薬物代謝酵素誘導および肝細胞増殖確認試験 : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 70 肝臓腫瘍発生メカニズム試験 - マウスを用いた肝細胞増殖発生測定 - : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 71 肝臓腫瘍発生メカニズム試験 - マウス及びラット肝臓における肝細胞増殖活性測定 - : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
- 72 マウスを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験 - 肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T3 及び T4 - : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002 年、未公表
- 73 マウスを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験 - マウス血清中の TSH 測定 - : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2003 年、未公表
- 74 ラットを用いた甲状腺機能亢進メカニズム試験 - 肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T3 及び T4 - : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002 年、未公表
- 75 卵巣摘出ラットを用いた子宮肥大試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 76 ラットを用いた子宮腺癌発生メカニズム試験 - 卵巣、子宮、肝中アロマターゼ活性及び血清中性ホルモン - (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002 年、未公表
- 77 ラットを用いた子宮腺癌発生メカニズム試験 - 肝臓中エストラジオールヒドロキシラーゼ活性測定 - : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002 年、未公表
- 78 ベンチアバリカルブイソプロピルの安全性評価資料の追加資料について (2004 年 5 月 12 日) : クミアイ化学工業株式会社、2004 年、未公表
- 79 ベンチアバリカルブイソプロピルの食品健康影響評価の要求事項に関する回答書 (平成 16 年 10 月 7 日) : クミアイ化学工業株式会社、2004 年、未公表
- 80 ベンチアバリカルブイソプロピル 食品影響評価の要求事項に対する回答書 : クミアイ化学工業株式会社、2005 年、未公表
- 81 ベンチアバリカルブイソプロピル 食品影響評価の要求事項に対する回答書 (平成 17 年 11 月 29 日) : クミアイ化学工業株式会社、2005 年 11 月、未公表
- 82 国民栄養の現状 - 平成 10 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 83 国民栄養の現状 - 平成 11 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 84 国民栄養の現状 - 平成 12 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2002 年

- 85 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 26 回会合資料 1-1（HP：
<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai26/dai26kai-siryou1-1.pdf>）
- 86 「ベンチアバリカルブイソプロピル」及び「メタアルデヒド」の食品衛生法（昭和 22
年法律第 233 号）第 7 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健
康影響評価について：食品安全委員会第 26 回会合資料 1-3（HP：
<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai26/dai26kai-siryou1-3.pdf>）
- 87 第 5 回食品安全委員会農薬専門調査会（HP：[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/
n-dai5/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai5/index.html)）
- 88 第 13 回食品安全委員会農薬専門調査会（HP：[http://www.fsc.go.jp/ senmon/ nouyaku/
n-dai13/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai13/index.html)）
- 89 第 25 回食品安全委員会農薬専門調査会（HP：[http://www.fsc.go.jp/ senmon/ nouyaku/
n-dai25/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai25/index.html)）
- 90 第 37 回食品安全委員会農薬専門調査会（HP：[http://www.fsc.go.jp/ senmon/ nouyaku/
n-dai37/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai37/index.html)）
- 91 第 4 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
（HP：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai4/index.html）
- 92 第 3 回農薬専門調査会幹事会
（HP：http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kanjikai_3.html）