

(案)

農薬評価書

ベンチアバリカルブイソプロピル

(第2版)

2008年3月5日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	5
I. 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
II. 安全性に係る試験の概要.....	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.....	11
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	11
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	12
(3) 分解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.....	13
(1) 加水分解試験.....	13
(2) 水中光分解試験.....	13
5. 土壌残留試験.....	13
6. 作物残留試験.....	14
7. 一般薬理試験.....	14
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試験.....	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日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(4) 28日間亜急性毒性試験(マウス)	19
(5) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	20
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) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	20
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	22
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)	24
(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
III. 食品健康影響評価	31
・別紙1: 代謝物/分解物/混在物略称	35
・別紙2: 検査値等略称	36
・別紙3: 作物残留試験成績	37
・別紙4: 推定摂取量	39
・参照	40

<審議の経緯>

第1版関係

- 2003年12月19日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：キュウリ、トマト及びびばれいしょ）
- 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）
- 2003年12月26日 関係書類の接受（参照1～81、85）
- 2004年1月8日 第26回食品安全委員会（要請事項説明）（参照86）
- 2004年1月14日 第5回農薬専門調査会（参照87）
- 2004年6月2日 追加資料受理（参照78）
- 2004年6月30日 第13回農薬専門調査会（参照88）
- 2004年12月16日 追加資料受理（参照79）
- 2004年3月2日 第25回農薬専門調査会（参照89）
- 2005年8月19日 追加資料受理（参照80）
- 2005年10月12日 第37回農薬専門調査会（参照90）
- 2006年3月6日 追加資料受理（参照81）
- 2006年9月6日 第4回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照91）
- 2006年9月25日 第3回農薬専門調査会幹事会（参照92）
- 2006年10月5日 第162回食品安全委員会（報告）
- 2006年11月5日より2006年10月6日 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年11月15日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2006年11月16日 第168回食品安全委員会（報告）
（同日付厚生労働大臣に通知）（参照93）
- 2007年4月26日 残留農薬基準告示（参照94）
- 2007年4月26日 初回農薬登録

第2版関係

- 2007年11月29日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：なす、キャベツ等）
- 2007年12月18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1218003号）、関係書類の接受（参照95、96）
- 2007年12月20日 第220回食品安全委員会（要請事項説明）（参照97）
- 2008年3月5日 第37回農薬専門調査会幹事会（参照98）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**

見上 彪

本間清一

本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也
石井康雄	武田明治
江馬 眞	津田修治*
太田敏博	津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有
赤池昭紀	高木篤也
石井康雄	玉井郁巳
泉 啓介	田村廣人
上路雅子	津田修治
臼井健二	津田洋幸
江馬 眞	出川雅邦
大澤貫寿	長尾哲二
太田敏博	中澤憲一
大谷 浩	納屋聖人
小澤正吾	成瀬一郎
小林裕子	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

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有
林 眞 (座長代理*)	代田眞理子****
赤池昭紀	高木篤也
石井康雄	玉井郁巳
泉 啓介	田村廣人
上路雅子	津田修治
臼井健二	津田洋幸
江馬 眞	出川雅邦
大澤貫寿	長尾哲二
太田敏博	中澤憲一
大谷 浩	納屋聖人
小澤正吾	成瀬一郎***
小林裕子	西川秋佳**
三枝順三	布柴達男

根岸友恵
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

* : 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

要 約

アミノ酸アミドカーバメート系殺菌剤である「ベンチアバリカルブイソプロピル」(CAS No.177406-68-77)について、各種試験成績等を用いて、食品健康影響評価を実施した。

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

試験結果から、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。

発がん性試験では、肝臓(ラット及びマウス)、子宮(ラット)、甲状腺(マウス)に腫瘍の増加が認められたが、いずれも発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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た。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の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)と設定した。

I. 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]カーバメート

英名：isopropyl[(*S*)-1-{{(*R*)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-ethyl}carbamoil}-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-benzothiazoly)ethyl]amino]carbonyl]-2-methylpropyl]carbamic acid

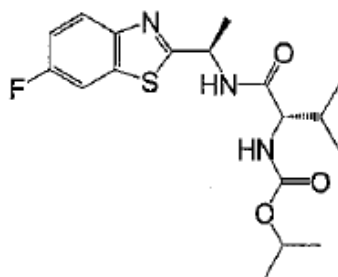
4. 分子式

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・アイ研究所により開発されたアミノ酸アミドカーバメート系殺菌剤であり、作用機構はリン脂質の生合成系阻害である。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（なす、キャベツ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1～4）は、ベンチアバリカルブイソプロピルのフェニル環炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]BVI）及びバリン部の α -炭素を ^{14}C で標識したもの（[val- ^{14}C]BVI）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／原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラットにおける動物体内運命試験

Fischer ラット（一群雌雄各2または5匹）に[phe- ^{14}C]BVIまたは[val- ^{14}C]BVIを低用量（5 mg/kg 体重）または高用量（400 mg/kg 体重）で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

血漿中放射能の最高濃度は、[phe- ^{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、消失半減期は、[phe- ^{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127～149時間、高用量投与群で103～109時間であった。

投与後168時間に、尿中に総投与放射能(TAR)の8.4～24.9%([phe- ^{14}C]BVI)、7.1～22.3%([val- ^{14}C]BVI)が、糞中に67.3～81.8%TAR([phe- ^{14}C]BVI)、62.7～83.1%TAR([val- ^{14}C]BVI)が排泄された。また、投与後48時間の胆汁中排泄では、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。ラット体内において、ベンチアバリカルブイソプロピルは、低用量群では胆汁中排泄を経由し、高用量群では直接糞中に排泄されると考えられた。

主要組織における残留放射能濃度は、表1に示されている。

表1 主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与量	検体	性別	投与6または8時間後 ¹⁾	投与168時間後
低用量	[phe- ^{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(3.99)、膵臓(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)	肝臓(0.34)、大動脈(0.22)、腎臓(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)、膵臓(1.82)、脂肪(1.56)、子宮(1.54)、副腎(1.38)、卵巣(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	[phe- 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)、膵臓(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)、骨髓(64.5)、卵巣(63.3)、甲状腺(54.3)、膵臓(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)、膵臓(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)、膵臓(71.4)、褐色脂肪(70.0)、卵巣(67.5)、骨髓(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6時間後、高用量群は投与8時間後。

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、主要代謝物として

M-15、M-18 及び M-19 が、投与後 72 時間にそれぞれ 0.4~1.2% TAR、0.1~0.7% TAR、0.6~1.2% TAR が検出された。投与後 120 時間に糞中からは、低用量ではベンチアバリカルブイソプロピルが 0.3~2.2% 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 M-15 のグルクロン酸抱合体である B11 が検出された。その他、M-3、M-15 や多くの微量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イニルグリシン、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

[phe-¹⁴C]BVI または[val-¹⁴C]BVI を 7.1~7.6 µmol/g protein でラット肝 S-9 溶液 (約 2 mg protein/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、消失半減期は 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

[phe-¹⁴C]BVI または[val-¹⁴C]BVI を 100 g ai/ha の用量で、①ばれいしょ (品種: Wilja) の種芋の発芽 15 日後に土壤に散布し (土壤処理試験区)、90 日後に成熟した塊茎と茎葉を採取、②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、植物体内運命試験が実施された。

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 の残留放射能が検出された。茎葉部では、ベンチアバリカルブイソプロピルが総残留放射能 (TRR) の 10.2~10.9%、主要代謝物として、未同定代謝物 (1、2、3、6) が検出され、そのうち最大は未同定代謝物 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 の残留放射能が検出された。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代謝物 1、2、6 が検出されたが、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

[phe-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、植物体内運命試験が実施された。

果実における総残留放射能濃度は、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、総残留放射能濃度は 2.33 mg/kg であり、主要残留物としてベンチアバリカルブイソプロピルが 95.1%TRR を占めた。

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残留物であった。(参照 5)

(3) ぶどう

[phe-¹⁴C]BVI または[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、植物体内運命試験が実施された。

果実中における総残留放射能濃度は 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。

葉部中の総残留放射能濃度は 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残留物であった。(参照 6)

(4) トマト幼苗

[phe-¹⁴C]BVI または[val-¹⁴C]BVI を、①トマト幼苗（品種：ポンテローザ）の水耕液に 0.443～0.553 μg/mL の用量で添加した根部吸収試験、②0.177～1.6 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、処理 7 日後に茎葉部に 34.3～39.1% TAR が、根部に 9.2～15.0% TAR 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% TRR 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% TRR を占めた。代謝物として M-3 が 11.0% TRR、M-11 及び M-15 が微量検出された。

葉面塗布 7 日後、処理部位から 93.6～99.7% TAR 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、微量検出されたのみであった。

[phe-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 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の加水分解または酸化により M-3 に代謝された。イソプロピル基の水酸化により M-11、ベンゾチアゾール環 5 位の水酸化により M-15（抱合体として存在）に代謝された。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定された。（参照 7）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

[phe-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 または 365 日間（365 日間は砂壤土のみ）インキュベーションして、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、[phe-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、先の試験では二酸化炭素は完全に捕集できていなかったものと考えられた。[phe-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。[phe-¹⁴C]BVI 処理区では、抽出残渣放射能は徐々に増加し、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 日後に 28.3% TAR、365 日後には 1% TAR 以下であった。[phe-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。主要分解物は 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推定半減期は 10.6～21.9 日であった。主要分解物 M-5 の推定半減期は 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分解経路は、①ベンチアゾール環側のアミド結合が加水分解されて M-5 が生成し、②M-5 は脱アミノ化して M-4 が生成し、③M-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、④さらに、エタノール側鎖が加水分解されて M-1 を生成する経路と考えられた。(参照 8)

(2) 好氣的土壌中運命試験②

[phe-¹⁴C]BVI を軽埴土（茨城）及び埴壤土（静岡）の非滅菌または滅菌土壌に 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、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、主要分解物として 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推定半減期は 3.1～7.2 日、主要分解物のうち M-5 の推定半減期は 16～29 日であった。(参照 9)

(3) 分解物の土壌中運命試験

分解物 M-1、M-3 及び M-4 について埴壤土または砂壤土を用いて好氣的条件下における土壌中運命試験が実施された。推定半減期は 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：群馬及び茨城、造成土：

静岡、灰色低地土：静岡）を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.90～10.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{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

[phe-¹⁴C]BVI を pH 5（クエン酸ナトリウム）、pH 7（トリスマレイン酸ナトリウム）、pH 9（四ホウ酸ナトリウム）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、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、主要分解物は未同定分解物-1 であり、生成量は 1.1%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、正確な推定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（静岡県大井川）に濃度が 2 µg/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/m²：太陽光換算約 80 日）し、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。太陽光に換算した推定半減期は、蒸留水で 740 日、自然水で 1,700 日であった。（参照 15）

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）、造成・埴壤土（静岡）及び沖積・壤土（長野）を用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル、分解物（M-1、M-3、M-4、M-5）及び原体混在物（S-L：ベンチアバリカルブイソプロピルの異性体）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。

結果は表 2 に示されている。（参照 16）

表 2 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度	土壌	推定半減期	
			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＋分解物
容器内試験	0.75 mg/kg	火山灰・軽埴土	7.2 日	22 日
		造成・埴壤土	3.1 日	6.6 日
圃場試験 1	225 g ai/ha	火山灰・軽埴土	26 日	28 日

		沖積・壤土	15日	16日
圃場試験 2		火山灰・軽埴土	41.1日	112日
		沖積・壤土	19.3日	105日

注) 容器内試験では純品、圃場試験では顆粒水和剤 (15%) の 2,000 倍希釈液を用いた。

分析対象化合物：容器内試験及び圃場試験 2 (M-1、M-3、M-4、M-5、S-L)

圃場試験 1 (M-3、S-L)

6. 作物残留試験

大豆、ばれいしょ、はくさい等を用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル、原体混在物 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た。

結果は別紙 3 に示されている。ベンチアバリカルブイソプロピルの最高値は、最終散布 30 日後に収穫したぶどうの 0.877 mg/kg であった。原体混在物 S-L と代謝物 M-3 では定量限界未満か、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食品中より摂取される推定摂取量が表 3 に示されている。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、今回申請のあった作物 (なす、キャベツ、ねぎ、ミニトマト、大豆及びメロン) を含む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

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	<u>30.7</u>	<u>17.4</u>	<u>24.4</u>	<u>27.8</u>

7. 一般薬理試験

ラット、マウス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) (投与経路)	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	SD ラット 雄 5	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	自発運動量	ICR マウス 雄 8	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
痙攣誘発	ICR マウス	雄 8	0, 200, 600, 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体 重投与群で強直 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	SD ラット	雄 6	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	心拍数	SD ラット	雄 6	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
腎 機能	尿量、尿中 電解質、尿 浸透圧	SD ラット	雄 6	0, 200, 600, 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体 重投与群で尿浸 透圧の上昇が認 められた。
血 液系	溶血作用	JW ウサギ	雄 6	1×10 ⁶ g/mL 1×10 ⁵ g/mL 1×10 ⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10 ⁴ g/mL	—	投与による影響 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が実施された。

各試験の結果は表 5 に示されている。(参照 21~31)

表 5 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状、死亡例なし
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状、死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状、死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸困難、喘ぎ、自発運動低下、 白色物質付着、赤色物質付着等
		>4.6	>4.6	

				死亡例
--	--	--	--	-----

代謝物 M-1、M-3、M-4、M-5、M-15 及び原体混在物 S-L、I-1 (R)、I-1 (S)、I-4、I-12 及び I-13 の Fischer ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表 6 に示されている。

表 6 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
	雄	雌
代謝物 M-1	545	467
代謝物 M-3	>2,000	>2,000
代謝物 M-4	>2,000	>2,000
代謝物 M-5	605	545
代謝物 M-15	>2,000	>2,000
原体混在物 S-L	>2,000	>2,000
原体混在物 I-1 (R)	>2,000	>2,000
原体混在物 I-1 (S)	>2,000	>2,000
原体混在物 I-4	>2,000	>2,000
原体混在物 I-12	1,200	840
原体混在物 I-13	>2,000	>2,000

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW 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)

Dunkin-Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。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 または 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200、5,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 7 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	14.1	353	1,440
	雌	3.9	15.3	379	1,550

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量増加、GGT の増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 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）

表 8 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • RBC 減少、PLT 増加 • 遊離 Chol、PL 及び Alb 増加 • 肝肥大、肝黒色化及び肝細胞肥大 • 腎及び精巣比重量¹増加 	<ul style="list-style-type: none"> • Alb 増加 • 血清中 TP 及びカルシウム増加 • 肝肥大、肝黒色化及び肝細胞肥大 • 心絶対重量増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • Ht 及び Hb 減少 • 血清中 T.Chol 及び GGT 増加 • 血清中 TP 及びカルシウム増加 • 肝、副腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> • PLT、Ht 及び Hb 減少 • 血清中 T.Chol、血清中総遊離 Chol、PL の増加及び GGT 増加 • A/G 比減少 • 肝比重量、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

（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）を用いたカプセル経口（原体：0、40、200 及び 1,000 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毒性所見は表 9 に示されている。

40 ppm 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。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で Alb の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 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）

表 9 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • RBC、PLT、Hb、Ht、MCV、MCHC、網状赤血球率及び血清中カルシウム減少 • 血清中 TP 及び Alb 減少、血清中 	<ul style="list-style-type: none"> • RBC、PLT、Hb、Ht、MCV、MCHC、網状赤血球率及び血清中カルシウム減少 • 血清中 ALP、T.Bil 及び GGT 増

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

	ALP、T.Bil 及び GGT 増加 ・ 貧血による結膜蒼白 ・ 肝比重量増加、肝細胞肥大及び肝ク ッパー細胞色素沈着	加 ・ 肝細胞肥大及び肝クッパー細胞 色素沈着
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 TP、Alb、血清中 Alb 分 画及び分画量減少、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

(3) 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、7,000、20,000 及び 50,000 ppm : 平均検体摂取量は表 10 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.5	45.1	621	1,870	4,920
	雌	4.6	47.8	656	1,860	4,890

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雌雄で PLT 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 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)

表 11 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (1 例) ・ 体重増加抑制 ・ 血清中 T.Chol、コレステロールエステル及び PL 増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少 ・ 甲状腺ろ胞細胞過形成
20,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・ 血清中遊離 Chol 増加 ・ 肝肥大、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死、肝細胞分裂像増加及び肝細胞空胞化 ・ 腎、精巣比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 減少 ・ TP、GGT、血清中遊離 Chol 増加、T.Chol 及び PL 増加 ・ 肝比重量増加、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 ・ 腎比重量増加

7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加 • 血清中 TP 増加 • 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 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

(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、7,000、20,000 及び 50,000ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.7	105	1,410	3,970	9,470
	雌	12.7	120	1,610	4,380	10,800

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞単細胞壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 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)

表 13 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • 摂餌量減少、体重増加抑制 • MCV 及び MCH 減少 • 副腎比重量増加及び副腎皮質/髄質細胞肥大 • 胸腺比重量減少及び胸腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> • 摂餌量減少 • RBC、Hb、MCV、MCH、及び MCHC 減少、PLT 増加 • 胸腺比重量減少 • 副腎比重量増加及び副腎皮質/髄質細胞肥大
20,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • MCH 減少 • 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> • 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
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加 • 小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞巣状細胞壊死及び肝細胞核異型化 • 前胃角化亢進 • 腎比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> • 小葉中心性肝細胞肥大、肝比重量増加及び肝細胞空胞化 • 前胃角化亢進
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 肝細胞単細胞壊死、肝細胞巣状細胞壊死、肝細胞空胞化及び肝細胞分裂像増加 	<ul style="list-style-type: none"> • 肝細胞単細胞壊死

50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
--------	--------	--------

(5) 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、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 14 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.7	174	1,850
	雌	19.3	186	1,850

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び食餌効率の低下が認められたことから、無毒性量は雄で 2,000 ppm (174 mg/kg 体重/日)、雌で 20,000 ppm (1,850 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)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、4、40 及び 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。

いずれの投与群においても毒性所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 41)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（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 及び 5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 15 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		50 ppm	200 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.5	9.9	250	518
	雌	3.2	12.5	318	649

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 16 に示されている。腫瘍性病変としては、10,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫、5,000 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 17）。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝、腎及び副腎比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 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）

表 16 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 食餌効率低下及び軟便尾部結節 Ht 及び Hb 減少 脾臓萎縮 腎リンパ球浸潤、腎硝子様円柱、腎線維化及び腎移行上皮過形成ハーダー腺腔拡張 	<ul style="list-style-type: none"> 食餌効率低下及び摂餌量増加 脾臓萎縮 腎リンパ球浸潤及び好塩基性尿管
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量増加 MCV 及び MCH 減少、PLT 増加 血清中 TP 及び GGT 増加 肝比重量増加、肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、肝海綿性変性及び肝変異細胞巣 腎及び副腎比重量増加、腎結石、慢性腎症、尿管拡張、腎硝子滴変性 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> RBC、PLT、Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少 血清中カルシウム、T.Chol、遊離 Chol、PL、血清中 TP 及び GGT 増加 肝比重量増加、肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び肝マクロファージ/泡沫細胞集簇 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ハーダー腺腔拡張 腎及び副腎比重量増加、糸球体硬化、腎結石、腎硝子様円柱及び腎褐色色素沈着
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 17 肝臓及び子宮における腫瘍性病変の発生頻度

投与量	雄					雌				
	0	50	200	5,000	10,000	0	50	200	5,000	10,000
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、* : $p \leq 0.05$

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。

(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、衛星群：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、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 18 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.7	13.7	358	731
	雌	3.7	18.6	459	928

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 19 に示されている。

腫瘍性病変としては、5,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が、2,500 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 20）。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 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）

表 19 2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 死亡率増加 削瘦、立毛、蒼白及び呼吸促迫 腎尿細管空胞変性減少及び腎褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 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、肝細胞巣状壊死及び肝細胞単細胞壊死 卵巣萎縮
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 食餌効率の低下 PLT 及び骨髓巨核球増加 前胃潰瘍、前胃リンパ球浸潤及び扁平上皮過形成 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、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、肝髓外造血、びまん性肝細胞脂肪化減少及び多核肝細胞出現増加 	<ul style="list-style-type: none"> PLT 増加 肝比重量増加、肝小葉中間帯肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び肝変異細胞巣 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

	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺ろ胞拡張及びろ胞細胞過形成 腎鉍質沈着減少、副腎皮質限局性肥大/過形成及び副腎皮質肥大/過形成 	
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 20 甲状腺及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

投与群	雄					雌				
	0	20	100	2,500	5,000	0	20	100	2,500	5,000
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、* : $p \leq 0.05$ 、** : $p \leq 0.01$

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、1,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 21 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	10,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.9	68.5	702
		雌	7.7	76.0	771
	F ₁ 世代	雄	10.0	99.7	1,060
		雌	9.9	106	1,110

親動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対重量増加 (P、F₁)、肝細胞肥大 (P、F₁) が、1,000 ppm 投与群の雄で肝絶対重量増加 (P)、肝細胞肥大 (P、F₁) が認められた。児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対重量増加 (F₁、F₂) が認められた。

本試験において、親動物 (P、F₁) の 1,000 ppm 投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大等が認められ、児動物 (F₁、F₂) の 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対重量増加が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 100ppm (P: 6.9 mg/kg 体重/日、F₁: 10.0 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P: 76.0 mg/kg 体重/日、F₁: 106 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 1,000 ppm (P 雄: 68.5 mg/kg 体重/日、P 雌: 76.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 99.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 106 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

44)

(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 及び 1000 mg/kg 体重/日、0.5%CMC·Na 水溶液に懸濁) 投与して、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。

胎児では投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 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 45)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日、0.5%CMC·Na 水溶液に懸濁) 投与して、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。

本試験における無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 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、マウス骨髄細胞を用いた小核試験及びトランスジェニックマウスの肝臓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 22)。

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* ともに認められないこと、二段階形質転換試験は陰性であったことから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 22 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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	1 回目：8～5,000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9) 2 回目：32～5,000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9)	陽性 TA98 (+S9)
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞	実験 1：5～50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 実験 2：15.6～500 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	3.75～120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞株 (CHL)	955～3,820 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	単細胞ゲル電気泳動法試験	ヒトリンパ球	62.2～173 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9) 173～800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9)	陰性
	二段階形質転換試験	BALB/c3T3 細胞	10.4～80.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	酸化 DNA 損傷試験 (肝臓)	B6C3F1 マウス (一群雌雄各 5 匹)	100、500 ppm (混餌投与) 雄：19.4、1,030 mg/kg 体重 雌：26.1、1,200 mg/kg 体重	陰性
	酸化 DNA 損傷試験 (肝臓)	Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹)	200、10,000 ppm (混餌投与) 雄：17.4、798 mg/kg 体重 雌：17.1、915 mg/kg 体重	陰性
	酸化 DNA 損傷試験 (肝臓・子宮)	Fischer ラット (雌 10 匹)	200、10,000 ppm (混餌投与) 11.6、576 mg/kg 体重	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (雄 8 匹)	2,000 mg/kg 体重 (1 日 2 回経口投与)	陰性
	遺伝子突然変異試験	トランスジェニックマウス (Muta™ Mouse) 雄 5 匹、肝臓	1,000、2,000 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

代謝分解物 M-1、M-3、M-4、M-5、M-15、原体混在物 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。M-4 及び I-12 が TA98 株において S9 mix 存在下で各々対照の 6 倍 (1,250 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 23)。

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

表 23 遺伝毒性試験概要 (代謝分解物・原体混在物)

被験物質	試験	対象	投与量・処理濃度	結果
M-1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2 <i>uvrA</i> 株	156-5,000 µg/mL (-S9) 78.1-5,000 µg/mL (+S9)	陰性
M-3	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2 <i>uvrA</i> 株	78.1-5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
M-4	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2 <i>uvrA</i> 株	156-5,000 µg/mL (-S9) 78.1~5,000 µg/mL (+S9)	陽性 TA98 (+S9)
M-5	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2 <i>uvrA</i> 株	78.1-5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
M-15	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2 <i>uvrA</i> 株	156-5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
S-L	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2 <i>uvrA</i> 株	156-5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
I-12	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2 <i>uvrA</i> 株	本試験： 0.625-320 µg/mL (-S9) 10.0-1,280 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

①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：2,000 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 陽性細胞巢の数及び面積を指標としたところ、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臓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）

②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：10,000 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及び DEN+PB 群で有糸分裂像が増加し、また、GST-P 陽性細胞巢の数及び面積が増加した。

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）

③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 及び 1,000 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。

1,000 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 CYP 分子種は、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）

④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 及び 1,000 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。

1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で肝比重量の増加、CYP 分子種（CYP2B1(2B2)、CYP3A2）の増加、雄で CYP1A1 (1A2)、総 CYP 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）

⑤マウスを用いた肝細胞増殖活性測定

(2)①の甲状腺腫瘍メカニズム試験(100または500 ppm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)

⑥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及び10,000 ppm;雄:0、3.6及び753、雌:0、3.7及び729 mg/kg体重/日に相当、マウス:原体:0、100及び5,000 ppm;雄:0、19.4及び1,070、雌:0、21.4及び1,370 mg/kg体重/日に相当)投与し、過酸化脂質量を蛋白量1 mg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10,000 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5,000 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)

⑦ラット及びマウス肝臓における肝細胞増殖活性測定

ラット及びマウス28日間反復経口投与試験(10(3)及び10(4))、ラット90日間亜急性毒性試験(10(1))並びにマウス90日間亜急性毒性試験(マウス発がん性試験(11(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。

ラット28日間では、50,000 ppm群に増加傾向がみられたが、有意ではなかった。

ラット90日間では対照群とほぼ同等であった。

マウス28日間では、20,000及び50,000 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90日間では、20,000 ppm群に増加傾向がみられたが、有意ではなかった。

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

①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及び5,000 ppm;0、17.0及び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。

5,000 ppm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)

②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 及び 5,000 ppm；0、15.7 及び 810 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、5,000 ppm 投与群で血清中 TSH の増加が認められた。14.（2）①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）

③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 及び 10,000 ppm；0、13.3 及び 661 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。

10,000 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

①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 及び 1,000 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）

②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 及び 10,000 ppm；0、11.6 及び 576 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。

10,000 ppm 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。卵巢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、卵巢及び子宮の重量変化は認められなかった。(参照 56、76~77)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ベン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において、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、低用量では胆汁中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ると考えられた。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において、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%TRR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、推定半減期は3.1～21.9日であった。主要分解物はM-1、M-3、M-4、M-5であり、推定半減期はそれぞれ4～13日、2～7日、0.06～0.18日、16～29日であった。

水中運命試験において、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、太陽光に換算した推定半減期は蒸留水で740日、自然水で1,700日であった。

火山灰・軽埴土、造成・埴壤土、洪積・壤土を用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル、分解物(M-1、M-3、M-4、M-5)及び原体混在物(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分解物の合量で6.6～112日であった。

大豆、ばれいしょ、はくさい等を用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル、原体混在物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た。ベンチアバリカルブイソプロピルの最高値は、最終散布30日後に収穫したぶどうの0.877 mg/kgであった。原体混在物S-Lと代謝物M-3では定量限界未満か、検出されても少量であった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベン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5,000 mg/kg体重超、急性経皮LD₅₀はラットの雌雄で2,000 mg/kg体重超、急性吸入LC₅₀はラットの雌雄で4.6 mg/L超であった。

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。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 9.9 mg/kg 体重/日、マウスで 13.7 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。繁殖能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。

遺伝毒性試験として、*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。

代謝分解物 M-1、M-3、M-4、M-5、M-15、原体混在物 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、M-4 及び 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。M-4 は土壤中分解物で、土壤中推定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、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。

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、ラットで肝臓、甲状腺及び腎臓、イヌで肝臓、マウスで肝臓及び甲状腺に認められた。

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、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、肝芽細胞腫、肝細胞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 CYP 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、本剤の薬物代謝酵素誘導及び肝細胞傷害作用による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、非遺伝毒性的メカニズムによってマウスで甲状腺腫瘍が、ラットで甲状腺ろ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、血清のエストロジェ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、本委員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。

肝臓、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、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、閾値が存在すると考えられた。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 24 に示されている。

表 24 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 ²	
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、GGT 増加等	
	28 日間亜急性毒性試験	雄：45.1 雌：47.8	雄：621 雌：656	雌雄：PLT 増加等	
	28 日間亜急性神経毒性試験	雄：174 雌：1,850	雄：1,850 雌：-	雄：体重増加抑制及び食餌効率低下 雌：毒性所見なし (神経毒性は認められない)	
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	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	親動物 P 雄：68.5 P 雌：771 F ₁ 雄：99.7 F ₁ 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：肝絶対重量増加 (繁殖能に対する影響は認められない)
		児動物	P 雄：68.5 P 雌：76.0 F ₁ 雄：99.7 F ₁ 雌：106	P 雄：702 P 雌：771 F ₁ 雄：1,060 F ₁ 雌：1,120	
母動物		母動物：10	母動物：100	母動物：副腎絶対及び比重量増加等	
胎児		胎児：1,000	胎児：-	胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	

² : 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

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
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 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	雄：200 雌：40	雄：1,000 雌：200	雌雄：Alb 減少等
	1 年間慢性毒性試験	雌雄：400	雌雄：-	雌雄：毒性所見なし

-：最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 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) と設定した。

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
(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/原体混在物略称>

略称	化学名
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]カーバメート
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 O-グルクロン酸抱合体
X	M-3 の抱合体
未同定代謝物 1	—
未同定代謝物 2	—
未同定代謝物 3	—
未同定代謝物 6	—
未同定分解物 1	—
S-L	(原体混在物)
I-1 (R)	(原体混在物)
I-1 (S)	(原体混在物)
I-4	(原体混在物)
I-12	(原体混在物)
I-13	(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
Chol	コレステロール
CMC・Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
CYP	チトクローム P450
DEN	ジエチルニトロソアミン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
GST-P	胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T3	トリヨードチロニン
T4	チロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
TBA	チオバルビツール酸
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP-GT	ウリジン二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	
<u>大豆</u> (乾燥子実) 2004年	<u>2</u>	<u>種子処理</u> ± <u>散布225</u>	<u>3</u>	<u>14</u>	<u><0.01</u>	<u><0.01</u>	<u><0.01</u>	<u><0.01</u>	<u>—</u>
ばれいしょ (塊茎) 2000年	2	225	3	7 14 21	<0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 0.005*	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	—
<u>ばれいしょ</u> (塊茎) 2006年	<u>2</u>	<u>50</u>	<u>3</u>	<u>7</u> <u>14</u> <u>21</u>	<u><0.005</u> <u><0.005</u> <u><0.005</u>	<u><0.005</u> <u><0.005</u> <u><0.005</u>	<u><0.005</u> <u><0.005</u> <u><0.005</u>	<u><0.005</u> <u><0.005</u> <u><0.005</u>	<u>—</u>
はくさい (茎葉) 1999年	2	225	3	7 14 21	0.596 0.063 0.007	0.252 0.034 0.013*	0.012 <0.005 <0.005	0.008* <0.005 <0.005	<0.01 <0.01 <0.01
<u>キャベツ</u> (茎葉) 2002年	<u>2</u>	<u>225</u>	<u>3</u>	<u>14</u>	<u><0.01</u>	<u><0.01</u>	<u><0.01</u>	<u><0.01</u>	<u>—</u>
たまねぎ 2000年 2001年	2	113~225	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.01 <0.01 <0.01
<u>ねぎ</u> (茎葉) 2002年	<u>2</u>	<u>225</u>	<u>3</u>	<u>14</u>	<u>0.22</u>	<u>0.16</u>	<u><0.02</u>	<u><0.015</u>	<u>—</u>
トマト (果実) 2000年	2	225	3	1 3 7	0.371 0.356 0.335	0.243 0.241 0.211	0.021 0.020 0.019	0.014 0.013 0.011	<0.01 <0.01 <0.01
<u>ミニトマト</u> (果実) 2004年	<u>2</u>	<u>225</u>	<u>3</u>	<u>1</u> <u>7</u> <u>14</u>	<u>0.72</u> <u>0.67</u> <u>0.68</u>	<u>0.52</u> <u>0.56</u> <u>0.52</u>	<u><0.01</u> <u><0.01</u> <u><0.01</u>	<u><0.01</u> <u><0.01</u> <u><0.01</u>	<u>—</u>
<u>なす</u> (果実) 2002年	<u>2</u>	<u>225</u>	<u>4</u>	<u>1</u> <u>3</u> <u>7</u>	<u>0.73</u> <u>0.42</u> <u>0.17</u>	<u>0.43</u> <u>0.25</u> <u>0.09</u>	<u><0.01</u> <u><0.01</u> <u><0.01</u>	<u><0.01</u> <u><0.01</u> <u><0.01</u>	<u>—</u>
きゅうり (果実) 2000年	2	188~225	3	1 3 7	0.151 0.080 0.023	0.101 0.055 0.020	0.008 <0.005 <0.005	0.006* <0.005 <0.005	<0.01 <0.01 <0.01
<u>メロン</u> (果実) 2002年	<u>2</u>	<u>225</u>	<u>5</u>	<u>3</u> <u>7</u>	<u><0.01</u> <u><0.01</u> <u><0.01</u>	<u><0.01</u> <u><0.01</u> <u><0.01</u>	<u><0.01</u> <u><0.01</u> <u><0.01</u>	<u><0.01</u> <u><0.01</u> <u><0.01</u>	<u>—</u>
ぶどう (果実) 2000年	2	525	3	30 45 60	0.877 0.790 0.630	0.738 0.545 0.346	0.057 0.052 0.031	0.039 0.038 0.024	—

注)・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したとして計算し、*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。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)	
		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)
ばれいしょ	0.005	36.6	0.18	21.3	0.11	39.8	0.20	27	0.14
はくさい	0.252	29.4	7.41	10.3	2.60	21.9	5.52	31.7	7.99
<u>ねぎ</u>	<u>0.16</u>	<u>11.3</u>	<u>1.81</u>	<u>4.5</u>	<u>0.72</u>	<u>8.2</u>	<u>1.31</u>	<u>13.5</u>	<u>2.16</u>
<u>トマト</u>	<u>0.56</u>	<u>24.3</u>	<u>13.61</u>	<u>16.9</u>	<u>9.46</u>	<u>24.5</u>	<u>13.72</u>	<u>18.9</u>	<u>10.58</u>
<u>ナス</u>	<u>0.43</u>	<u>4</u>	<u>1.72</u>	<u>0.9</u>	<u>0.39</u>	<u>3.3</u>	<u>1.42</u>	<u>5.7</u>	<u>2.45</u>
きゅうり	0.101	16.3	1.65	8.2	0.83	10.1	1.02	16.6	1.68
ぶどう	0.738	5.8	4.28	4.4	3.25	1.6	1.18	3.8	2.80
合計			30.65		17.35		24.37		27.80

注)・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙3)。

・「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)

・トマトの摂取量の算出には、ミニトマトの残留値を用いた。

・大豆、キャベツ、たまねぎ及びメロンは、全て定量限界未満(<0.005または<0.01 mg/kg)であったことから、摂取量の計算に用いなかった。

<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、一部公表
- 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 Lid（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 Lid（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 Lid（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 Lid（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 Lid（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：コメント）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 段階発癌試験ーイニシエーション試験ー : 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 段階発癌試験ープロモーション試験ー : 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ーマウスを用いた肝細胞増殖発生測定ー: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ーマウス及びラット肝臓における肝細胞増殖活性測定ー : 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ー肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T3 及び T4ー : 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ーマウス血清中の TSH 測定ー : 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ー肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T3 及び T4ー : 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ー卵巣、子宮、肝中アロマトラーゼ活性及び血清中性ホルモンー (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ー肝臓中エストラジオールヒドロキシラーゼ活性測定ー : 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 国民栄養の現状ー平成 10 年国民栄養調査結果ー : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 83 国民栄養の現状ー平成 11 年国民栄養調査結果ー : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 84 国民栄養の現状ー平成 12 年国民栄養調査結果ー : 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
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-55.pdf>)
- 86 第 26 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai26/index.html>)
- 87 第 5 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <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
(URL : <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
(URL : <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
(URL : <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
(URL : 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
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai3/index.html)
- 93 食品健康影響評価結果の通知について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-benthiavalicarb-iso151226.pdf>)
- 94 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 19 年 4 月 26 日付、厚生労働省告示第 189 号）
- 95 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-benthiavalicarb-iso-191218.pdf>)
- 96 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、2007 年改訂、一部公表予定
- 97 第 220 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/index.html>)
- 98 第 37 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL :)