



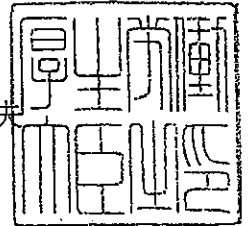
厚生労働省発食安第1108003号

平成 1 8 年 1 1 月 8 日

薬事・食品衛生審議会

会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 柳 澤 伯 夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ベンチアバリカルブイソプロピル

平成18年12月27日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 井上 達

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成18年11月8日厚生労働省発食安第1108003号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくベンチアバリカルブイソプロピルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

ベンチアバリカルブイソプロピル

1. 品目名：ベンチアバリカルブイソプロピル (Benthiavalicarb-isopropyl)

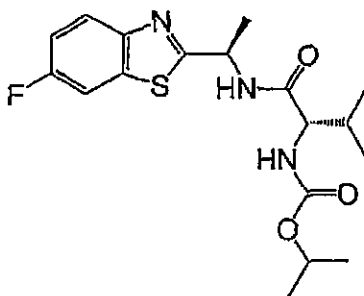
2. 用途：殺菌剤

アミノ酸アミド誘導体殺菌剤である。ホスファチジルエタノールアミンN-メチルトランスフェラーゼを特異的に阻害し、細胞膜主要構成成分であるホスファチジルコリンの生合成が阻害されることにより、殺菌作用を示す。

3. 化学名

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

4. 構造式及び物性



分子式	$C_{18}H_{24}FN_3O_3S$
分子量	381.46
水溶解度	13.14 mg/L (20°C)
分配係数	logPow = 2.52

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方は以下のとおり。

15.0% 顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ベンチアバリカルブイソプロピルを含む農薬の総使用回数
きゅうり	べと病	2000 倍	100～ 300L/10a	収穫前日まで	3 回以内	散布	3 回以内
トマト	疫病			収穫 7 日前まで			
ばれいしょ	疫病						
はくさい	べと病						
たまねぎ	べと病		200～ 700L/10a	収穫 30 日前まで			
ぶどう	べと病						

6. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ベンチアバリカルブイソプロピル
- ・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
(混在物 S-L)
- ・1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアルコール
(代謝物M-3)

② 分析法の概要

試料をアセトンで抽出し、溶媒を留去後、水層を酵素処理し、ヘキサン/酢酸エチルに転溶する。NH₂シリカカートリッジカラムで精製し、必要に応じてグラファイトカーボンミニカラム及び多孔性ケイソウ土カラムを組み合わせ精製する。シリカカートリッジカラムでベンチアバリカルブイソプロピル及び混在物S-Lと代謝物M-3とに分離し、ベンチアバリカルブイソプロピル及び混在物S-Lを高速液体クロマトグラフにより定量し、代謝物M-3をガスクロマトグラフにより定量する。

各成分の定量限界 0.005～0.01ppm。

なお、混在物S-L及び代謝物M-3についてはベンチアバリカルブイソプロピルに換算した値である。

(2) 作物残留試験結果

①はくさい

はくさい(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、15%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を3回散布(300 L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

ベンチアバリカルブイソプロピル: 0.595, 0.026 ppm

混在物S-L: 0.012, <0.005 ppm

代謝物M-3: -, <0.01 ppm

②たまねぎ

たまねぎ(鱗茎)を用いた作物残留試験(2例)において、15%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を3回散布(150, 300 L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

ベンチアバリカルブイソプロピル: <0.005, <0.005 ppm

混在物S-L: <0.005, <0.005 ppm

代謝物M-3: -, <0.01 ppm

③ぶどう

ぶどう(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、15%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を3回散布(700 L/10a)したところ、散布後30~60日の最大残留量は以下のとおりであった。

ベンチアバリカルブイソプロピル: 0.840, 0.774 ppm

混在物S-L: 0.052, 0.033 ppm

代謝物M-3: -, -

④きゅうり

きゅうり(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、15%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を3回散布(300, 250 L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

ベンチアバリカルブイソプロピル: 0.075, 0.149 ppm

混在物S-L: <0.005, 0.008 ppm

代謝物M-3: <0.01, <0.01 ppm

⑤トマト

トマト(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、15%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を3回散布(300 L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

ベンチアバリカルブイソプロピル: 0.154, 0.365 ppm

混在物S-L: 0.011, 0.021 ppm

代謝物M-3: <0.01, <0.01 ppm

⑥ばれいしょ

ばれいしょ(塊茎)を用いた作物残留試験(2例)において、15%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を3回散布(300L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

ベンチアバリカルブイソプロピル：<0.005, <0.005 ppm

混在物S-L：<0.005, <0.005 ppm

代謝物M-3：-, -

なお、これらの試験結果の概要については、別紙1を参照。

注 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

7. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成15年12月25日付厚生労働省発食安第1225008号により食品安全委員会あて意見を求めたベンチアバリカルブイソプロピルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：6.9 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類/期間) 繁殖試験/2世代

安全係数：100

ADI：0.069 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において、ぶどう及びトマトに残留基準値が設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ベンチアバリカルブイソプロピル

本邦における作物残留試験において混在物S-L及び代謝物M-3の分析が行われているが、混在物S-Lは検出例が散見されるもののベンチアバリカルブイソプロピルと比して小さな値であること、代謝物M-3は定量限界未満であることから、規

制対象物質としては含めないこととする。

なお、食品安全委員会によって作成された農薬評価書においては、暴露評価対象物質としてベンチアバリカルブイソプロピルを設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について、作物残留試験成績等のデータから推定される量までベンチアバリカルブイソプロピルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。詳細な暴露評価については、別紙3を参照。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	2.8
幼小児（1～6歳）	4.7
妊婦	2.0
高齢者（65歳以上）	2.7

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

(別紙1)

ベンチアバリカルブイソプロピル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) [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]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
はくさい (茎葉)	2	15%顆粒水和剤	2,000倍散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:0.595/0.012/- 圃場B:0.026/<0.005/<0.01
たまねぎ (鱗茎)	2	15%顆粒水和剤	2,000倍散布 150, 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:<0.005/<0.005/- 圃場B:<0.005/<0.005/<0.01
ぶどう (果実)	2	15%顆粒水和剤	2,000倍散布 700L/10a	3回	30, 45, 60日	圃場A:0.840/0.052/- 圃場B:0.774/0.033/-
きゅうり (果実)	2	15%顆粒水和剤	2,000倍散布 300, 250L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.075/<0.005/<0.01 圃場B:0.149/<0.008/<0.01
トマト (果実)	2	15%顆粒水和剤	2,000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.154/0.011/<0.01 圃場B:0.365/0.021/<0.01
ばれいしょ (塊茎)	2	15%顆粒水和剤	2,000倍散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:<0.005/<0.005/- 圃場B:<0.005/<0.005/-

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書(案)「ベンチアバリカルブイソプロピル」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

(別紙2)

農薬名 ベンチアバリカルブイソプロピル

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験成績 ppm
				登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ばれいしょ	0.02		申				<0.005, <0.005
はくさい	2		申				0.595(\$), 0.026
たまねぎ	0.02		申				<0.005, <0.005
トマト	1		申			0.45 アメリカ	0.154, 0.365(\$)
きゅうり	0.5		申				0.075, 0.149
ぶどう	2		申			0.25 アメリカ	0.840, 0.774

(\$)で示したはくさい、トマトは、作物残留試験成績のばらつきを考慮し、試験が行われた範囲内で最も大きな残留値を考慮した。

(別紙3)

ベンチアバリカルブイソプロピル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	高齢者 (65歳以 上) TMDI	妊婦 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI
ばれいしよ	0.02	0.7	0.5	0.8	0.4
はくさい	2	58.8	63.4	43.8	20.6
たまねぎ	0.02	0.6	0.5	0.7	0.4
トマト	1	24.3	18.9	24.5	16.9
きゅうり	0.5	8.2	8.3	5.1	4.1
ぶどう	2	11.6	7.6	3.2	8.8
計		104.2	99.2	78.0	51.2
ADI比(%)		2.8	2.7	2.0	4.7

TMDI : 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

答申 (案)

ベンチアバリカルブイソプロピル

食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしょ	0.02
はくさい	2
たまねぎ	0.02
トマト	1
きゅうり	0.5
ぶどう	2

(参考)

これまでの経緯

平成14年 5月23日 農薬登録申請
平成15年12月25日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成16年 1月 8日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成16年 1月14日 第5回食品安全委員会農薬専門調査会
平成16年 6月30日 第13回食品安全委員会農薬専門調査会
平成17年 3月 2日 第25回食品安全委員会農薬専門調査会
平成17年10月12日 第37回食品安全委員会農薬専門調査会
平成18年 9月 6日 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
平成18年 9月25日 第3回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
平成18年10月 5日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成18年11月 8日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成18年11月15日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成18年11月16日 食品安全委員会（報告）
平成18年11月16日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○井上 達 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
井上 松久 北里大学医学部微生物学教室教授
大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
小沢 理恵子 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事（化学部）
志賀 正和 社団法人農林水産先端技術産業振興センター企画調査部 調査役
下田 実 東京農工大学農学部獣医学科・家畜薬理学教室教授
豊田 正武 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授
米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○：部会長)

ベンチアバリカルブイソプロピルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定に対して寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月厚生省告示第 370 号）の一部改正（食品中の農薬ベンチアバリカルブイソプロピルの残留基準設定）」に関する意見の募集に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 19 年 1 月 9 日～平成 19 年 2 月 8 日

2. 現在までに寄せられた意見数

なし

- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 19 年 1 月 16 日～平成 19 年 3 月 17 日

2. 現在までに寄せられた意見数

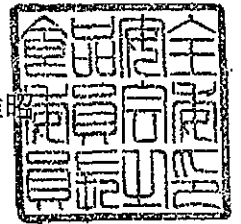
なし



府 食 第 9 1 1 号
平成 18 年 11 月 16 日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 12 月 25 日付け厚生労働省発食安第 1225008 号をもって貴省から当委員会に対して求められたベンチアバリカルブイソプロピルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ベンチアバリカルブイソプロピルの一日摂取許容量を 0.069 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ベンチアバリカルブイソプロピル

2006年11月

食品安全委員会

目 次

目次	- 1 -
審議の経緯	- 3 -
食品安全委員会委員	- 3 -
食品安全委員会農業専門調査会専門委員	- 3 -
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. 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) 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	- 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	- 16 -
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)	- 23 -
13. 遺伝毒性試験	- 24 -
14. その他の毒性試験	- 26 -
(1) 肝腫瘍のメカニズム試験	- 26 -
(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. 総合評価	- 30 -
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 -
参照	- 38 -

<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）
- 2006年10月5日 食品安全委員会第162回会合（報告）
- 2006年11月5日より2006年10月6日 国民からの意見聴取
- 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 食品安全委員会第168回会合（報告）
（同日付厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員>

2006年6月30日まで	2006年7月1日より
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上彪（委員長代理）
小泉直子	小泉直子
坂本元子	長尾拓
中村靖彦	野村一正
本間清一	畑江敬子
見上彪	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）	江馬 眞	高木篤也
廣瀬雅雄（座長代理）	太田敏博	武田明治
石井康雄	小澤正吾	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
白井健二
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 真
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

アミノ酸アミドカーバメート系の殺菌剤である「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、マウス、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。

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]カルバマート

英名：isopropyl[(*S*)-1-[(*R*)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-ethyl]carbamoyl]-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

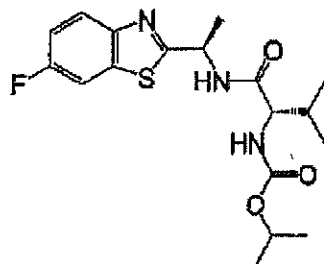
4. 分子式

$C_{18}H_{24}FN_3O_3S$

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。

II. 試験結果概要

各種運命試験（IIの1～4）には、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ると考えられた。

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(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),ハート腺(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),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),ハート腺(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($\mu\text{g/g}$)。

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 $\mu\text{mol/g protein}$ 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、①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、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、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、①0.443~0.553 μ g/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、②0.177~1.6 μ g/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半減期は 10.6~21.9 日であった。主要分解物 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分解経路は、①分子中央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、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°C 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半減期は 3.1~7.2 日、主要分解物のうち M-5 の半減期は 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、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°C ±0.5°C 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°C 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、造成埴壤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分解物 (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分解物の含量で 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+分解物
容器内試験	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	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) 分解物: 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、トマト及びびれいしょを用いて、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(<0.005)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 (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	ラット	雄 5 0, 200, 600, 2000 (経口)	2000	>2000	影響なし
	自発運動量	マウス	雄 8 0, 200, 600, 2000 (経口)	2000	>2000	影響なし
	痙攣誘発	マウス	雄 8 0, 200, 600, 2000 (経口)	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 (経口)	2000	>2000	影響なし
	心拍数	ラット	雄 6 0, 200, 600, 2000 (経口)	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 (経口)	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 (in vitro)	1×10^4 g/ml	$>1 \times 10^4$ 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)

被験物質	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。