

# 農薬評価書

ベンダイオカルブ

2009年8月  
食品安全委員会

## 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..... | 3  |
| ○ 要約.....                   | 5  |
| <br>                        |    |
| 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  |
| <br>                        |    |
| 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 .....               | 7  |
| (2) マウス .....               | 7  |
| (3) ウサギ .....               | 8  |
| (4) イヌ .....                | 8  |
| (5) ハムスター<参考データ> .....      | 8  |
| 2. 植物体内外運命試験 .....          | 8  |
| (1) てんさい① .....             | 8  |
| (2) てんさい② .....             | 9  |
| (3) てんさい③ .....             | 9  |
| (4) とうもろこし .....            | 9  |
| (5) 水稻 .....                | 10 |
| (6) 大麦 .....                | 10 |
| (7) なたね .....               | 11 |
| 3. 土壤中運命試験 .....            | 11 |
| (1) 好気的土壤中運命試験 .....        | 11 |
| (2) 嫌気的土壤中運命試験 .....        | 11 |
| 4. 水中運命試験 .....             | 12 |
| 5. 土壤残留試験 .....             | 12 |
| 6. 作物残留試験 .....             | 12 |
| 7. 一般薬理試験 .....             | 13 |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 8. 急性毒性試験 .....                     | 13 |
| (1) 急性毒性試験 .....                    | 13 |
| (2) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）① .....        | 13 |
| (3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）② .....        | 14 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....        | 14 |
| 10. 亜急性毒性試験 .....                   | 14 |
| (1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）<参考データ> .....   | 14 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験（ラット） .....          | 14 |
| (3) 16週間亜急性毒性試験（イヌ） .....           | 15 |
| (4) 90日間亜急性吸入毒性試験（ラット） .....        | 15 |
| (5) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット） .....        | 15 |
| (6) 30日間亜急性毒性試験（ハムスター）<参考データ> ..... | 16 |
| (7) 代謝物M1を用いた16日間亜急性毒性試験（ラット） ..... | 16 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....             | 16 |
| (1) 2年間慢性毒性試験（イヌ） .....             | 16 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） .....     | 17 |
| (3) 2年間発がん性試験（マウス） .....            | 18 |
| 12. 生殖発生毒性試験 .....                  | 18 |
| (1) 1世代繁殖試験（ラット）① .....             | 18 |
| (2) 1世代繁殖試験（ラット）② .....             | 19 |
| (3) 1世代繁殖試験（ラット）③ .....             | 19 |
| (4) 3世代繁殖試験（ラット） .....              | 19 |
| (5) 発生毒性試験（ラット）① .....              | 20 |
| (6) 発生毒性試験（ラット）② .....              | 20 |
| (7) 発生毒性試験（ウサギ） .....               | 21 |
| 13. 遺伝毒性試験 .....                    | 21 |
| <br>III. 食品健康影響評価.....              | 25 |
| <br>・別紙1：代謝物/分解物略称 .....            | 29 |
| ・別紙2：検査値等略称 .....                   | 30 |
| ・参照 .....                           | 31 |

### <審議の経緯>

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2008年 3月 11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0311011号）、関係書類の接受（参照 2～6）  
2008年 3月 13日 第230回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 7）  
2008年 12月 2日 第28回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 8）  
2009年 5月 20日 第51回農薬専門調査会幹事会（参照 9）  
2009年 7月 9日 第293回食品安全委員会（報告）  
2009年 7月 9日 から 8月 7日まで 国民からの御意見・情報の募集  
2009年 8月 25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  
2009年 8月 27日 第299回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

| (2009年6月30日まで) | (2009年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 見上 彪（委員長）      | 小泉直子（委員長）     |
| 小泉直子（委員長代理）    | 見上 彪（委員長代理*）  |
| 長尾 拓           | 長尾 拓          |
| 野村一正           | 野村一正          |
| 畠江敬子           | 畠江敬子          |
| 廣瀬雅雄           | 廣瀬雅雄          |
| 本間清一           | 村田容常          |

\* : 2009年7月9日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

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

小澤正吾  
小林裕子

納屋聖人  
成瀬一郎

吉田 緑  
若栗 忍

(2008 年 4 月 1 日から)

鈴木勝士 (座長)

佐々木有

平塚 明

林 真 (座長代理)

代田眞理子

藤本成明

相磯成敏

高木篤也

細川正清

赤池昭紀

玉井郁巳

堀本政夫

石井康雄

田村廣人

松本清司

泉 啓介

津田修治

本間正充

今井田克己

津田洋幸

柳井徳磨

上路雅子

長尾哲二

山崎浩史

臼井健二

中澤憲一\*

山手丈至

太田敏博

永田 清

與語靖洋

大谷 浩

納屋聖人

義澤克彦\*\*

小澤正吾

西川秋佳

吉田 緑

川合是彰

布柴達男

若栗 忍

小林裕子

根岸友恵

三枝順三\*\*\*

根本信雄

\* : 2009 年 1 月 19 日まで

\*\* : 2009 年 4 月 10 日から

\*\*\* : 2009 年 4 月 28 日から

## 要 約

カーバメート系殺虫剤であるベンダイオカルブ（CAS No. 22781-23-3）について、各種資料（JMPR 及び豪州）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、マウス、ウサギ及びイヌ）、植物体内運命（てんさい、とうもろこし、水稻、大麦及びなたね）、土壤中運命、急性毒性（ラット、マウス、モルモット及びウサギ）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、1 及び 3 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、ベンダイオカルブ投与による影響は、主に全血 ChE 活性阻害及び水晶体混濁であった。発がん性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.35 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0035 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

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ベンダイオカルブ

英名：bendiocarb (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2,2-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソル-4-イル メチルカーバメート

英名：2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-yl methylcarbamate

#### CAS (No. 22781-23-3)

和名：2,2-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソル-4-イル メチルカーバメート

英名：2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-yl methylcarbamate

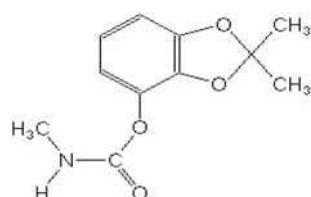
### 4. 分子式

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>

### 5. 分子量

223.25

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ベンダイオカルブは、ヘキスト・シェーリング・アグレボ社（ドイツ、現バイエル社）によって開発されたカーバメート系殺虫剤であり、コリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害作用により、殺虫作用を示す。

豪州等でバナナを対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 資料（1982 及び 1984 年）及び豪州資料（2007 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～4）

各種運命試験 [II. 1～4] は、ベンダイオカルブのヘテロサイクリック環の炭素を <sup>14</sup>C で標識したもの（<sup>14</sup>C-ベンダイオカルブ）を用いて実施された。標識位置が不明のものは、その旨を示した。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ダイオカルブに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体体内運命試験

#### (1) ラット

ラット（系統及び匹数不明、雌雄）に <sup>14</sup>C-ベンダイオカルブを 1 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）または 10 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

低用量群では、雌雄ともに血漿中の最高濃度到達時間（T<sub>max</sub>）は 10 分、消失半減期（T<sub>1/2</sub>）は 4.4 時間であった。

高用量群では、投与後 48 時間以内に総投与放射能（TAR）の 95%以上が排泄され、尿中に 89%TAR、呼気中に 6%TAR、糞中に 2%TAR が排泄された。排泄率及び排泄経路に明らかな性差は認められなかった。

尿中の主要代謝物は M1 のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であり、投与後 24 時間の尿中から 85%TAR 以上検出された。残り 15%TAR については、少なくとも 7 種類の微量代謝物（うち 1 種類は M3）のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の混合物と考えられた。糞中から親化合物は検出されなかった。糞中の主要代謝物は M1 であり、他に少量の親化合物が認められた。（参照 2）

#### (2) マウス

CFLP マウス（雄、匹数不明）に <sup>14</sup>C-ベンダイオカルブを 1、5 または 10 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。

80%TAR 超が投与後 24 時間に排泄され、主要排泄経路は尿中であった。糞中から回収された放射能は 10%TAR 未満であった。排泄率及び排泄経路は投与量に影響されなかつたが、尿中代謝物の生成割合は投与量に依存していた。尿中からは、M1 抱合体が 1、5 及び 10 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 36、32 及び 17%TAR 認められた。また、M1 抱合体の他に 1 種類の代謝物が検出され、M2 の抱合体と考えられた。

ICR マウス（雄、匹数不明）を用いた同じ投与量による試験においても、同様の結果が得られ、尿中からは M1 抱合体（33～56%TAR）及び M2 抱合体のみが認められた。（参照 2）

### (3) ウサギ

ウサギ（系統及び匹数不明、雌）の妊娠 20 日に  $^{14}\text{C}$ -ベンダイオカルブを 2.5 または 10 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。

投与後 24 時間に約 90%TAR が排泄され、主要排泄経路は尿中であった。糞中への排泄は 2.5%TAR とわずかであった。排泄率、排泄経路及び代謝プロファイルにおいて、投与量による差はみられなかった。尿中の主要代謝物は M1 の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であり、尿中の総残留放射能 (TRR) の 90% を占めた。（参照 2）

### (4) イヌ

ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹、投与前一晩及び投与後 8 時間絶食）に  $^{14}\text{C}$ -ベンダイオカルブを 0.1、1.0 または 10 mg/kg 体重で単回カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与量に関係なく、投与後 24 時間にほとんどの投与放射能が排泄され、主要排泄経路は尿中であった。投与後 48 時間の尿中排泄は、（外見上は）投与量が増えるに従って減少した（0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 90、80 及び 70%TAR）。それに伴い、糞中排泄が増加した（0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 19、21 及び 24%TAR）。尿中から親化合物は検出されず、主要代謝物として M1 の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が認められた（0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 84、67 及び 73%TAR）。また、10 mg/kg 体重投与群雄の尿の分析により、親化合物の水酸化物が少量認められた。糞中からは親化合物のみが認められ、糞中の約 80%TRR を占めた。（参照 2）

### (5) ハムスター<参考データ>

ハムスター（系統不明）の雄 6～10 匹に  $^{14}\text{C}$ -ベンダイオカルブを 1、5 または 10 mg/kg 体重で単回経口投与、あるいは雌 4 匹に 10 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。

投与後 24 時間の糞尿中に 90%TAR 以上が排泄され、主要排泄経路は尿中であった。排泄率及び排泄経路に、性差及び投与量による差は認められなかった。尿中からは M1 抱合体が認められ、1、5 及び 10 mg/kg 体重投与群の尿中でそれぞれ 37、16 及び 19%TRR を占めた。M1 抱合体の他に、雄の尿中からは 2 種類、雌の尿中からは 1 種類の代謝物が検出された。このうち、雌雄ともに検出された代謝物は M2 抱合体と考えられたが、雄の残り 1 種類の代謝物は同定できなかった。（参照 2）

## 2. 植物体体内運命試験

### (1) てんさい①

放射能標識ベンダイオカルブ（標識位置不明）を、温室栽培のてんさい（品種不明）の土壌または葉面に処理（処理量不明）し、植物体内運命試験が実施された。

なお、分析には地上部（葉部）のみが用いられた。

代謝物の種類は、土壤処理及び葉面処理とともに類似しており、親化合物、M1 抱合体、M3 抱合体、M4、未同定配糖体、未同定の水溶性代謝物及び纖維結合性残留物が認められた。また、葉面処理でのみ M1 も認められた。

土壤処理における主要代謝物は M1 抱合体及び M3 抱合体であり、少量の M3 も検出された。未同定残留物が、処理 8 及び 34 日後にそれぞれ 36 及び 67%TRR 認められ、水溶性代謝物と纖維結合性残留物が 1 : 3 の割合で存在した。

葉面処理では、処理 34 日後においても、93%TAR が葉の表面に存在した。主要代謝物は M4 であった。未同定残留物は、処理 8 日後には 48%TRR を占めたが、処理 34 日後には 25%TRR に減少した。（参照 2）

## （2）てんさい②

<sup>14</sup>C-ベンダイオカルブを、pH 6.7 及び 7.5 の砂壤土で屋外栽培されたてんさい（品種不明）の播種時に、16 g ai/kg 種子の用量で種子粉衣し、植物体内運命試験が実施された。

播種 13～114 日後の葉及び根部において同定された物質はなかった。pH 7.5 土壤区での葉及び根部における抽出性放射能及び纖維結合性残留物は、播種 36 日後では 0.1 mg/kg、播種 114 日後では検出限界未満 (<0.02 mg/kg) であった。pH 6.7 土壤区における放射能残留は、pH 7.5 土壤区よりも高く、播種 114 日後の葉及び根部における抽出性放射能はそれぞれ 0.06 及び 0.02 mg/kg であった。播種 36～72 日後の未成熟てんさいには、残留放射能は最大で 18%TAR 存在した。（参照 2）

## （3）てんさい③

<sup>14</sup>C-ベンダイオカルブを、圃場栽培のてんさい（品種不明）の播種時に 0.36 kg ai/ha の施用量で土壤処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 46 日後には、親化合物、M1 抱合体、M3 抱合体、未同定の水溶性代謝物及び纖維結合性残留物がそれぞれ 1.0、0.22、0.14、0.76 及び 0.45 mg/kg 検出された。処理 90 日後には、放射能残留量は非常に低く、各代謝物量は測定できなかった。収穫期（処理 190 日後）の植物体からは、総残留放射能が親化合物換算で 0.009 mg/kg 検出されたのみであった。（参照 2）

## （4）とうもろこし

<sup>14</sup>C-ベンダイオカルブを pH 5.4 の土壤で温室栽培されたとうもろこし（品種不明）に 1.1 kg ai/ha の施用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 10 及び 125 日後の植物体において、親化合物はそれぞれ 1.4 及び 0.01 mg/kg であり、主要代謝物として M1 抱合体及び M3 が認められた。他に、M1、非極性代謝物及び他の抱合体が低いレベルで認められた。収穫期（処理 125 日後）の粒及び穂軸における抽出性放射能は、それぞれ 0.005 及び 0.001 mg/kg であり、纖維結

合性残留物がそれぞれ 89 及び 97%TRR を占めた。(参照 2)

## (5) 水稻

<sup>14</sup>C-ベンダイオカルブを、0.6 kg ai/ha の施用量で水稻（品種不明）の茎葉または水面に処理し、植物体内運命試験が実施された。

検出された代謝物は、てんさい及びとうもろこしと類似していた。M3 及びその抱合体は、明確には同定されなかったが、他の非極性代謝物または他の抱合体として存在した可能性が考えられた。

処理 15 及び 174 日後（収穫期）の残留放射能は表 1 に示されている。

茎葉処理区では、処理 15 日後及び収穫期の親化合物はそれぞれ 1.7 及び 0.0022 mg/kg であった。主要代謝物は M1 抱合体であり、他には纖維結合性残留物が多くを占めた。収穫期のもみ殻及び玄米における残留放射能濃度は 0.009 mg/kg であった。

水面処理区では、処理 15 日後の親化合物は茎葉処理区の 1/10 にすぎず、主要代謝物である M1 抱合体が 0.54 mg/kg 認められた。茎葉処理区と同様、纖維結合性残留物が多くを占めた。収穫期の総残留放射能濃度は茎葉処理区とほぼ同じであった。

いずれの処理区でも、収穫期のもみ殻及び玄米で認められた放射能は、すべて M1 抱合体であった。（参照 2）

表 1 水稻における処理 15 及び 174 日後の残留放射能 (%TRR)

| 処理区       | 処理 15 日後 |    | 処理 174 日後 |    |
|-----------|----------|----|-----------|----|
|           | 茎葉       | 水面 | 茎葉        | 水面 |
| ベンダイオカルブ  | 37       | 12 | —         | —  |
| M1 抱合体    | 13       | 37 | 39        | 31 |
| 未同定水溶性抽出物 | 7        | 10 | —         | —  |
| 纖維結合性残留物  | 33       | 33 | 61        | 69 |

—：不検出

## (6) 大麦

<sup>14</sup>C-ベンダイオカルブを温室栽培の大麦（品種不明）に 1 kg ai/ha の施用量で土壤処理し、植物体内運命試験が実施された。

分析結果は水稻と類似していたが、大麦では M3 抱合体も認められた。処理 94 日後の麦殻及び穀粒における総残留放射能はそれぞれ 1.46 及び 0.09 mg/kg であったが、代謝物の同定はされなかった。茎葉では親化合物が処理 4 日後に 0.09 m/kg 認められたが、その後 60 日にわたって減少し、後に再び増加し、処理 94 日後には 0.07 mg/kg 検出された。主要代謝物である M1 抱合体及び M3 抱合体も類似した挙動を示した。さらに、未同定水溶性抽出物及び纖維結合性残留物が残留放射能の多くを占め、これらは収穫期まで増加し続け、収穫期には、それぞれ 12 及び 42%TRR

であった。(参照 2)

### (7) なたね

$^{14}\text{C}$ -ベンダイオカルブを温室栽培のなたね(品種不明)の幼苗期に、140 g ai/ha(低用量)または500 g ai/ha(高用量)の施用量で土壤処理し、植物体内運命試験が実施された。

大麦での試験と同様、主要な残留物は処理後初期に最も高く認められ、親化合物以外は、その後減少した後再び増加した。処理5日後には、親化合物が最も多く(66~69%TRR)を占め、高用量処理区で2.5 mg/kgであったが、その後は急速に減少し、収穫期(処理140日後)には0.01 mg/kgになった。主要代謝物はM1抱合体及びM3抱合体であったが、収穫期には未同定水溶性抽出物及び纖維結合性残留物が最も多くを占め、高用量処理区でそれぞれ26及び43%TRRであった。残留濃度は施用量に依存したが、代謝物の生成割合は両処理区ともに類似していた。

収穫期のさや、種子及び茎葉における抽出放射能量は、低用量処理区でそれぞれ0.09、0.001及び0.16 mg/kg、高用量処理区でそれぞれ0.74、0.011及び0.84 mg/kgであった。(参照 2)

以上、[2.(1)~(7)]の結果から、植物体内におけるベンダイオカルブの主要代謝経路は、①カーバモイル基の加水分解によるM1の生成、②N-メチル基の酸化によるM3の生成及びそれに続く加水分解によるM1の生成、③M1及びM3の抱合化を経て、最終的には纖維結合性残留物にまで代謝されると考えられた。

## 3. 土壤中運命試験

### (1) 好気的土壤中運命試験

砂壤土(pH 7.7、海外土壤)に、 $^{14}\text{C}$ -ベンダイオカルブを5 mg/kgで処理し、好気的土壤中運命試験が実施された。

ベンダイオカルブは、 $^{14}\text{CO}_2$ 及び未同定の結合残留物に分解された。M1は検出されなかった。推定半減期は5日であった。また、土壤での光分解は、ベンダイオカルブの主要な分解経路であった(8時間)。(参照 2、5)

### (2) 嫌気的土壤中運命試験

滅菌砂壤土(pH 7.7、海外土壤)に、 $^{14}\text{C}$ -ベンダイオカルブを5 mg/kgで処理し、湛水条件における嫌気的土壤中運命試験が実施された。

ベンダイオカルブはM1に加水分解され、その後はほとんど分解されないと考えられた。(参照 2)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 5、7 及び 9 におけるベンダイオカルブの加水分解試験が実施された（試験条件不明）。

ベンダイオカルブは pH 依存的に加水分解され、推定半減期は、pH 5、7 及び 9 でそれぞれ 46.5、2.0 及び 0.33 日であった。（参照 5）

### (2) 水中光分解試験

ベンダイオカルブの光分解試験試験が実施された（試験条件不明）。

水中における光分解はベンダイオカルブの主要な分解経路ではなく、推定半減期は 187 日であった。（参照 5）

## 5. 土壤残留試験

砂壤土、砂土、シルト質埴土、シルト質埴壤土及び壤土（いずれも海外土壤、pH 5.2 ~7.8）を用いた土壤残留試験（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 2）

表 2 土壤残留試験成績

| 試験    | 土壤      | pH  | 剤型     | 推定半減期（日） |
|-------|---------|-----|--------|----------|
| 容器内試験 | 砂壤土     | 5.2 | 原体     | 58       |
|       | 砂土      | 6.8 | 原体     | 10       |
| 圃場試験  | 砂壤土     | 6.5 | 76%水和剤 | 25       |
|       | 砂壤土     | 6.5 | 5%粒剤   | 26~70*   |
|       | シルト質埴土  | 6.5 | 10%粒剤  | 19       |
|       | シルト質埴壤土 | 6.7 | 76%水和剤 | 30       |
|       | 壤土      | 7.2 | 10%粒剤  | 7.5~10   |
|       | 壤土      | 7.7 | 76%水和剤 | 12       |
|       | 砂壤土     | 7.7 | 76%水和剤 | 2.4      |
|       | 砂壤土     | 7.7 | 5%粒剤   | 2~5*     |
|       | 砂壤土     | 7.8 | 3%粒剤   | 12~26*   |

\* : 最大 5 カ月の間隔を空けて複数回処理し、各処理後に推定半減期を算出。

## 6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

## 7. 乳汁移行試験

泌乳牛（一群 2 頭、品種不明）にベンダイオカルブを最低 28 日間連続混餌（原体：0、0.25、0.75 及び 2.5 mg/kg 体重/日）投与し、乳汁移行試験が実施された。

乳汁のヘキサン/エーテル抽出画分（回収率 64%）からは、親化合物、M1 及び M3

が検出されたが、残留値はいずれも定量限界未満 ( $<0.01\text{ mg/kg}$ ) であった。水溶性画分からは抱合体が検出されたが、同じく定量限界未満 ( $<0.02\text{ mg/kg}$ ) であった。(参照 2)

## 8. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 9. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ベンダイオカルブ及び代謝物 M1 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。(参照 2)

表 3 急性毒性試験結果概要 (原体及び代謝物)

| 被験物質      | 投与経路 | 動物種              | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |       | 観察された症状   |
|-----------|------|------------------|-----------------------------|-------|---|
|           |      |                  | 雄                           | 雌     |   |
| 原体        | 経口   | Wistar ラット       | 40~64                       | 34~40 | 投与数分後に ChE 阻害時にみられる作用が発現。死亡例は投与 5 分~2 時間後に死亡。生存例は投与 30 分~2 時間に回復し始め、投与 24 時間後には完全に回復。 |
|           |      | SD ラット**         | 108~156                     |       |   |
|           |      | CFW マウス          |                             | 45    |   |
|           |      | モルモット            |                             | 35    |   |
|           |      | ウサギ              | 40                          | 35    |   |
|           |      | シリアン<br>ハムスター*** |                             | 141   |   |
| 代謝物<br>M1 | 経皮   | Wistar ラット       | 566~800                     | 566   | 投与 2~21 時間後に ChE 阻害時にみられる作用が発現。回復は経口投与よりかなり遅延。  |
|           | 腹腔内  | Wistar ラット       | 8                           | 8     | 投与数分後に ChE 阻害時にみられる作用が発現。死亡例は投与 5 分~2 時間後に死亡。生存例は投与 30 分~2 時間に回復し始め、投与 24 時間後には完全に回復。 |
|           | 吸入   | SD ラット*          | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |       | コリン作用性の症状。  |
|           |      |                  | 250                         |       |   |

注) 原体を用いた試験の溶媒は、無印：グリセロールホルマール、\*: 溶媒なし、\*\*: トランガカントガム水溶液、\*\*\*: 水が用いられた。

### (2) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①

ニワトリ (品種不明、一群雌 10 羽、ただし最高用量群は雌 20 羽) を用いた強制経口 (原体 : 0、189、378 及び 757 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。なお、急性毒性症状の保護剤にはアトロピシン 10 mg/kg 体重 (筋肉内投与)、陽性対照には TOCP が 500 mg/kg 体重 (経口投与) 用いられた。

757 mg/kg 体重投与群の 8 例及び 378 mg/kg 体重投与群の 1 例が死亡した。189

mg/kg 体重投与群の 1 例で投与 9 及び 10 日後に運動失調を疑わせる兆候が観察されたものの、他のいずれの投与群においても、遅発性神経毒性症状は認められなかった。遅発性神経毒性を示唆する神経病理組織学的所見も認められなかつた。(参照 2)

### (3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）②

ニワトリ（品種不明、一群雌 7 羽）にベンダイオカルブ（laboratory grade）を 60 mg/kg 体重で 2 回皮下投与（初回投与の 3 週間後に 2 回目投与）し、急性遅発性神経毒性試験が実施された。

本試験において、毒性所見及び遅発性神経毒性を示唆する神経病理組織学的所見は認められなかつた。(参照 2)

## 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対してごくわずかな刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。(参照 2)

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験（Magnusson-Kligman の Maximization 法）が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 5)

## 11. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）<参考データ>

SD ラット（一群雌 5 匹）を用いた混餌（原体：0、400、600 及び 800 ppm）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

死亡率、体重、摂餌量、発情周期（膣スメアで確認）及び最終と殺時の剖検所見に検体投与の影響はみられなかつた。600 ppm 以上投与群では毒性兆候が観察され、400 ppm 以上投与群で全血 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、本試験の無毒性量は 400 ppm [20.0 mg/kg 体重/日（計算値<sup>1</sup>）] 未満であると考えられた。(参照 2)

### (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、50 及び 250 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

死亡率、臨床症状、体重、摂餌量、飲水量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において、検体投与の影響はみられなかつた。250 ppm 投与群の雌及び 50 ppm 以上投与群の雄で全血 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。剖検及び臓器重量に検体投与の影響はみられなかつたが、対照群と 250 ppm 投与群において実施された病理組織学的検査では、250 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細

<sup>1</sup> 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 10）（以下同じ）

胞空胞化（有意差不明）が認められた。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄及び 250 ppm 投与群の雌で全血 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雄で 10 ppm [0.5 mg/kg 体重/日（計算値）]、雌で 50 ppm [2.5 mg/kg 体重/日（計算値）] であると考えられた。（参照 2）

### （3）16週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500/1,000 ppm<sup>2)</sup> 投与による 16 週間亜急性毒性試験が実施された。

生存率、臨床症状、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において、検体投与による悪影響は認められなかった。500/1,000 ppm 投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害（20%以上）、雄で体重減少、100 ppm 以上投与群の雌雄で全血 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。剖検及び臓器重量に検体投与の影響はみられなかった。病理組織学的検査では、500/1,000 ppm 投与群の雌雄各 1 例ずつに甲状腺の C 細胞限局性過形成及び限局性萎縮が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で全血 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (0.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2）

### （4）90日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた鼻部（原体：0、0.00018、0.00197 及び 0.0193 mg/L）暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、0.0193 mg/L 暴露群で肺胞マクロファージの増加及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）、0.00197 mg/L 以上暴露群の雌雄で全血 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.00018 mg/L であると考えられた。（参照 5）

### （5）21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（性別不明、一群 6 匹）を用いた経皮（原体：0、50、100、200、400 及び 800 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。200 mg/kg 体重/日以上投与群で ChE 阻害剤中毒に特徴的な毒性兆候が認められ、用量相関的に重篤化した。試験終了時には 50 mg/kg 体重/日以上投与群で全血 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたが、200 mg/kg 体重/日以上投与群では 1 回目投与後（6 時間処置後）にも認められた。検体投与による皮膚刺激性を示唆する剖検及び病理組織学的所見はみられなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群で全血 ChE 活性阻害（20%以上）

<sup>2)</sup> 500 ppm 投与群は、試験 89 日に 1,000 ppm に変更。

が認められたことから、無毒性量は 50 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2)

#### (6) 30 日間亜急性毒性試験（ハムスター）<参考データ>

ハムスター（系統不明、投与群：一群雌雄各 10 匹、対照群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、4、20、100 及び 500 ppm）投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

死亡率、臨床症状、体重、摂餌量、飲水量、血液学的検査及び臓器重量、対照群と 500 ppm 投与群において実施された病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかったことから、本試験の無毒性量は雌雄とも 500 ppm [25.0 mg/kg 体重/日（計算値）] であると考えられた。（参照 2）

#### (7) 代謝物 M1 を用いた 16 日間亜急性毒性試験（ラット）

CFY ラット（投与群：一群雌雄各 5 匹、対照群：一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（M1 : 0、5、20、80、320 及び 1,280 mg/kg 体重/日、トラガカントガム水溶液に懸濁）投与による 16 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与 2 週目に、1,280 mg/kg 体重/日投与群の雌で軽度（有意差不明）の体重増加抑制、食餌効率及び飲水量低下がみられた。80 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で卵巣絶対及び比重量<sup>3</sup>低下（有意差不明）がみられたが、組織学的变化は認められなかった。死亡例はなく、臨床症状、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査に検体投与の影響はみられなかった。

本試験において、雄では毒性所見が認められず、80 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で卵巣絶対及び比重量低下が認められたことから、無毒性量は雄で 1,280 mg/kg 体重/日、雌で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

### 12. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

生存率、臨床症状、発育、血液学的検査、尿検査、眼科的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。500 ppm 投与群の雌雄で T.Chol 増加、全血及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）、100 ppm 以上投与群の雌雄で血中カルシウム低下（用量相関性はあるが、有意差は不明。）が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で血中カルシウム低下が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 20 ppm (0.7 mg/kg 体重/日) であると考えられ

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

た。（参照 2、4）

## （2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラットを用いた 1 世代繁殖試験[13. (1)]で得られた児動物の対照群及び投与群から、十分な数の児動物をランダムに選別し、主群（投与群：一群雌雄各 50 匹、対照群：一群雌雄各 100 匹）には 2 年間、衛星群（投与群：一群雌雄各 15 匹、対照群：一群雌雄各 30 匹）には 60 週間、ベンダイオカルブを混餌（原体：0、2/10、20 及び 200 ppm<sup>4)</sup> 投与する 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

対照群を含めた全群で死亡率が高く、2 年後（試験終了時）の生存率は雄で 16～26%、雌で 24～42% であったが、少なくとも 82 週までは雌雄とともに 55% 以上が生存していた。

200 ppm 投与群の雌雄で全血 ChE 活性阻害（20% 以上）が認められた。ただし、一晩絶食し、採血 1 時間前に混餌飼料を摂取していない動物では、活性阻害はみられなかった。また、52 週時には雌雄ともに脳 ChE 活性阻害（20% 以上）が認められた。さらに、雌雄で肝臓、胸腺、前立腺、副腎等の臓器重量に対照群と差がみられたが、病理組織学的変化は伴っていなかった。

200 ppm 投与群の雄では、外的刺激に対する反応性亢進、発育抑制（最初の 52 または 56 週まで）、炎症を伴う（または伴わない）前胃の過形成、過角化症または有棘層肥厚が認められ、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメータの一いくつか（WBC、Neu、Lym、T.Chol、TP 等）にも有意な変動がみられた。さらに、水晶体混濁の統計学的有意な増加（52 週以降）が認められた。水晶体混濁は、66 週以降の 20 ppm 以上投与群の雄でも有意な増加が認められた。

リンパ網内系腫瘍については、表 4 に示されている。雄でリンパ網内系腫瘍の用量相関性の増加が認められ、200 ppm 投与群では統計学的に有意な増加であった。しかし、個々の腫瘍型ならびに悪性リンパ腫及び白血病に大別した場合の発生頻度については、有意な増加は認められず、かつ、同じ試験機関で同系統のラットを用いた試験におけるリンパ網内系腫瘍の背景データの範囲内であった。

また、全身諸臓器の腫瘍については、対照群の雄の 56% 及び雌の 92% に発生がみられ、特に下垂体腺腫（雌雄）、褐色細胞腫（雌雄）及び乳腺腫瘍（雌）が多くみられた。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雄で水晶体混濁の増加、200 ppm 投与群の雌雄で全血 ChE 活性阻害（20% 以上）が認められたことから、無毒性量は雄で 2/10 ppm（0.35 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（0.86 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3）

<sup>4)</sup> 2/10 ppm 投与群は、投与開始時は 2 ppm であったが、2 週間後に 10 ppm に変更された。

表4 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められたリンパ網内系腫瘍

| 投与群     | 0 ppm |     | 2/10 ppm |    | 20 ppm |    | 200 ppm |    |
|---------|-------|-----|----------|----|--------|----|---------|----|
|         | 雄     | 雌   | 雄        | 雌  | 雄      | 雌  | 雄       | 雌  |
| 検査動物数   | 100   | 100 | 50       | 50 | 50     | 50 | 50      | 50 |
| 細網肉腫    | 1     | 0   | 1        | 1  | 1      | 0  | 2       | 0  |
| 骨髄性白血病  | 1     | 1   | 0        | 0  | 2      | 0  | 1       | 0  |
| リンパ性白血病 | 0     | 0   | 0        | 0  | 1      | 0  | 2       | 0  |
| 胸腺リンパ肉腫 | 1     | 0   | 2        | 1  | 1      | 0  | 1       | 0  |
| 縦隔リンパ肉腫 | 0     | 0   | 0        | 1  | 0      | 0  | 0       | 0  |
| 肥満細胞白血病 | 0     | 0   | 1        | 0  | 0      | 0  | 0       | 0  |
| 計 (%)   | 3     | 1   | 8        | 6  | 10     | 0  | 12      | 0  |

### (3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（投与群：一群雌雄各 50 匹、対照群：雌雄各 100 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,250 ppm）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。なお、定められた生存率を下回った場合には、その時点で試験終了とされた。

雄は試験 89 週、雌は試験 94 週に、定められた生存率を下回った。1,250 ppm 投与群の雄で白内障、精巣絶対及び比重量増加、雌で死亡率増加、50 ppm 以上投与群の雌で用量相関性の腎絶対及び比重量増加が認められた。臨床症状、体重、摂餌量、飲水量、病理組織学的検査に検体投与の影響はみられなかった。

本試験において、1,250 ppm 投与群の雄で白内障等、50 ppm 以上投与群の雌で腎絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雄で 250 ppm (42.4 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (10.7 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

## 13. 生殖発生毒性試験

### (1) 1世代繁殖試験（ラット）①

CFY ラット（投与群：一群雄 30 匹及び雌 60 匹、対照群：一群雄 60 匹及び雌 120 匹）にベンダイオカルブを 7 日間混餌（原体：0、2、20 及び 200 ppm）投与した後、雄 1 匹と雌 2 匹を同じケージにて飼育し、20 日間の交配期間を設けた。交配期間終了後、雌を個体ごとに飼育し、児動物の離乳まで哺育させる 1 世代繁殖試験が実施された。

親動物の死亡率、行動、受胎率及び妊娠期間、児動物の出生時同腹児数、出生時体重、性比、外表異常の発生頻度に検体投与の影響はみられなかった。200 ppm 投与群の親動物（雌）で妊娠期間中の体重増加抑制、児動物で哺育 4 日の同腹児数低下及び哺育 4 日～離乳までの低体重がみられた。

本試験における無毒性量は、親動物及び児動物で 20 ppm [1.0 mg/kg 体重/日（計算値）] と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、4）

## (2) 1世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 17～21 匹）の交配 14 日後～児動物の離乳まで、ベンダイオカルブを混餌（原体：0、200、400 及び 800 ppm）投与する 1 世代繁殖試験が実施された。

母動物の死亡率及び臨床症状、児動物の性比及び肉眼的異常について、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、800 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制、児動物で哺育期間中の生存率低下及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は、母動物及び児動物で 400 ppm [20.0 mg/kg 体重/日（計算値）] と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

## (3) 1世代繁殖試験（ラット）③

CFY ラット（一群雄 10 匹及び雌 20 匹）にベンダイオカルブを混餌（原体：0、200、400 及び 800 ppm）投与する 1 世代繁殖試験が実施された。投与期間は、雄は交配 1 週間前～試験終了まで、雌は交配 1 週間前～妊娠 18 日までとした。

親動物では、800 ppm 投与群の雄で軽度の体重増加抑制（有意差不明）、400 ppm 以上投与群の雌で軽度の体重増加抑制（有意差不明）、交尾前期間の延長が認められた。受胎率、妊娠期間及び剖検所見に検体投与の影響は認められなかった。

児動物では、400 ppm 以上投与群で軽度な出生時低体重（有意差不明）がみられたのみであり、出生時同腹児数、哺育期間中の生存率及び体重、性比及び離乳時の肉眼的所見において用量相関性あるいは検体投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、親動物では 800 ppm 投与群の雄及び 400 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等、児動物では 400 ppm 以上投与群で出生時低体重が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 400 ppm [20.0 mg/kg 体重/日（計算値）]、雌で 200 ppm [10.0 mg/kg 体重/日（計算値）]、児動物で 200 ppm [10.0 mg/kg 体重/日（計算値）] であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

## (4) 3世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50 及び 250 ppm）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。なお、1 世代につき 2 産実施し、2 世代目（F<sub>1</sub>）以降の母動物の一部は、帝王切開して子宮内の評価及び胎児の催奇形性の評価が実施された。

親動物では、検体投与に起因する死亡及び臨床症状は認められなかった。250 ppm 投与群の P 世代雌雄で交尾前期間の延長、P 世代雌で無周期（acyclic）及び偽妊娠、F<sub>1</sub> 世代雌で、妊娠期間中の体重増加抑制（軽度、有意差不明）、50 ppm 以上投与群の P 世代雌で妊娠期間中の発育抑制（軽度、有意差不明）、F<sub>2</sub> 世代雄で加齢性腎症

の発生頻度増加及び重篤化（有意差不明）、F<sub>2</sub>世代雌で不規則性周期が認められた。

50 ppm 以上投与群の親動物では、2 産目の児動物の離乳後、副腎、下垂体、甲状腺、精嚢及び子宮の絶対及び比重量（またはいずれか）に変動（有意差及び低下か増加かについては不明）がみられたが、この変化は世代を通してみられたものではなく、組織学的変化も伴わなかった。交配率、受胎率及び妊娠期間に検体投与の影響はみられなかった。

児動物では、250 ppm 投与群において、F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub> 世代で低体重（有意差あり）、F<sub>1b</sub> 世代で着床前胚死亡の増加（有意差不明）、全身浮腫、頭骸骨の不完全骨化、片側または両側性水腎症及び尿管拡張、F<sub>3b</sub> 世代で皮下出血の発生頻度増加（有意差不明）が認められた。また、250 ppm 投与群の F<sub>1a</sub> 世代及び 50 ppm 以上投与群の F<sub>2b</sub> 世代では生存率低下が認められた。

本試験において、親動物では 50 ppm 以上投与群の雄で加齢性腎症の発生頻度増加、雌で不規則性周期等、児動物では 50 ppm 以上投与群で生存率低下が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物で 10 ppm (0.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。（参照 2）

## （5）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25～30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.4、2.0 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、10 mg/kg 体重/日投与群で筋攣縮、唇鳴らし、流涎、振戦及び軽度の体重増加抑制（いずれも有意差不明）ならびに摂餌量が認められた。

胎児では、10 mg/kg 体重/日投与群で母動物あたりの総胚吸収及び着床後胚死亡の発生頻度増加がみられ、これに関連して母動物あたりの生存胎児数減少が認められた（いずれも有意差不明）。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の母動物で筋攣縮等、胎児で母動物あたりの生存胎児数減少等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 2.0 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 5）

## （6）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.25、1 及び 4 mg/kg 体重/日、トラガカントガムに懸濁）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、4 mg/kg 体重/日投与群で ChE 活性阻害に特徴的な毒性症状、軽度の体重増加抑制（有意差不明）、同腹児数減少が認められた。

胎児では、4 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 1 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で子宮内における後期の胎児死亡が多く認められた。このうち、4 mg/kg 体重/日投与群については、母動物でも同腹児数減少が認められていることから、検体投与の影響であると考えられた。

本試験において、母動物では 4 mg/kg 体重/日投与群で ChE 活性阻害に特徴的な

毒性症状、胎児では  $4 \text{ mg/kg}$  体重/日投与群で子宮内における後期の胎児死亡が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で  $1 \text{ mg/kg}$  体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

#### (7) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 27～29 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、1、2.5 及び  $5 \text{ mg/kg}$  体重/日、トラガカントガム水溶液に懸濁）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物の対照群及び検体投与群において、各 6～8 例が主に気管内挿管（誤投与）により死亡した。2.5 及び  $5 \text{ mg/kg}$  体重/日投与群において、それぞれ妊娠 22 及び 20 日に各 1 例で流産が認められ、28 日には各 1 例で早産が認められた。 $5 \text{ mg/kg}$  体重/日投与群で軽度（有意差不明）の体重増加抑制、 $2.5 \text{ mg/kg}$  体重/日以上投与群で呼吸数增加、活動性低下等の臨床症状、一腹あたりの後期胚吸收数增加、後期胚吸收を示す母動物の増加及び着床後胚死亡の増加が認められた。最終投与 30 分後に、全投与群で用量相関性の全血 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。

胎児では、 $2.5 \text{ mg/kg}$  体重/日以上投与群で眼の異常（主に混濁）及び恥骨欠損の発生頻度增加（有意差不明）が認められ、このような異常を示す胎児の数も增加了。

本試験において、母動物では  $1 \text{ mg/kg}$  体重/日以上投与群で全血 ChE 活性阻害（20%以上）が認められ、胎児では  $2.5 \text{ mg/kg}$  体重/日以上投与群で眼の異常等を示す胎児数の増加が認められたことから、無毒性量は母動物で  $1 \text{ mg/kg}$  体重/日未満、胎児で  $1 \text{ mg/kg}$  体重/日であると考えられた。(参照 2)

### 1 4. 遺伝毒性試験

ベンダイオカルブ（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 5 に示されている。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られたが、*in vivo* におけるマウスの小核試験を含め、他の試験ではすべて陰性であったことから、ベンダイオカルブには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物 M1 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 5 に示すとおり、陰性であった。(参照 2、5)

表 5 遺伝毒性試験概要（原体及び代謝物）

| 被験物質   | 試験              | 対象        | 処理濃度・投与量   | 結果   |
|--------|-----------------|-----------|--|--|
| 原体     | <i>in vitro</i> | DNA修復試験   | <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)   | 20~5,000 µg/τ <sup>°</sup> イヌ (-S9)<br>陰性                                      |
|        |                 | 復帰突然変異試験  | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)                            | 3.3~1,000 µg/τ <sup>°</sup> マウス (+/-S9)<br>陰性                                  |
|        |                 |           | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)<br><i>Escherichia coli</i> (WP2 株) | 5~1,000 µg/τ <sup>°</sup> マウス (+/-S9)<br>陰性                                    |
|        |                 | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)   | 5~20 µg/mL (+/-S9)<br>陰性   |
|        |                 | 染色体異常試験   | ヒトリンパ球   | ①17~170 µg/mL (-S9)<br>②14.3~143 µg/mL (-S9)<br>③30~300 µg/mL (+S9)<br>+S9 で陽性 |
|        | <i>in vivo</i>  | 小核試験      | 雄マウス (骨髄細胞)  | 0.625、1.25、2.5 mg/kg 体重<br>(24 時間間隔で 2 回腹腔内投与)<br>陰性                           |
|        |                 | 優性致死試験    | SD ラット (雌雄)  | 10、50、250 ppm<br>(13 週間連続混餌投与)<br>陰性   |
| 代謝物 M1 | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験  | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)                                    | 10~3,300 µg/τ <sup>°</sup> マウス (+/-S9)<br>陰性                                   |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 15. その他の試験

### (1) ChE 活性に及ぼす影響

#### ① ラット(i)

Wistar ラット (一群雄 4 匹) に、ベンダイオカルブを 3 日間連続で強制経口 (原体 : 4 mg/kg 体重/日、溶媒 : グリセロールホルマール) 投与し、ChE 活性に及ぼす影響が検討された。

1 及び 3 日目の投与 10 分後に、最大の全血及び血漿 ChE 活性阻害 (65~85%) が認められた。全血及び血漿 ChE 活性の回復は、各投与 30 分後から観察され始め、投与終了 3 日後には、ほぼ完全に回復した。ベンダイオカルブによる ChE 活性阻害作用は、全血 ChE の感受性が高いと考えられた。(参照 2)

#### ② ラット(ii)

SD ラット (雄、匹数不明) に、ベンダイオカルブを 10 ppm の濃度で 14 日間混餌投与し、ChE 活性に及ぼす影響が検討された。

混餌投与終了後に一晩絶食した 15 日目の朝、1 時間の混餌投与後に全血 ChE 活性を測定された結果、20%以上の阻害は認められなかった。

また、同系統のラット (雄、匹数不明) を用い、50 ppm の濃度で最長 23 日間混餌投与した類似の試験では、混餌投与終了後に一晩絶食した翌日の朝、1 時間の混

餌投与後に全血 ChE 活性が測定された結果、試験 15 または 16 日目、22 または 23 日目に 20% の活性阻害が認められた。(参照 2)

### ③ マウス(i)

ICR マウス(雌雄、匹数不明)に、ベンダイオカルブを 19 日間混餌(原体: 0 及び 1,250 ppm)投与し、ChE 活性に及ぼす影響が検討された。

検体投与群の雄において、6 時~8 時の間に採血された血液では全血 ChE 活性阻害(20%以上)が認められたが、9 時~11 時の血液ではみられなかった。なお、摂餌時間のピークは 22 時~9 時であった。(参照 2)

### ④ マウス(ii)

CFLP マウス(雄、匹数不明)及び ICR マウス(雄、匹数不明)に、ベンダイオカルブを 7 日間混餌(原体: 0、500 及び 1,000 ppm)投与し、ChE 活性に及ぼす影響が検討された。なお、全血 ChE 活性測定は、7 日間の連続投与後と、連続投与終了後に一晩絶食した後、1 時間の混餌投与後に実施された。

CFLP マウスでは、1,000 ppm 投与群で全血 ChE 活性阻害(20%以上)が両検査時ともに認められた。ICR マウスでは、1 時間投与後では 500 ppm 以上投与群で全血 ChE 活性阻害(20%以上)が認められたが、連続投与後では、500 ppm 投与群のみ全血 ChE 活性阻害が認められた。(参照 2)

### ⑤ イヌ

試験前日に絶食させたビーグル犬(雄 4 匹)に、ベンダイオカルブを 1,000 ppm の濃度で 1 時間混餌(検体摂取量: 6~8.6 mg/kg 体重)投与し、ChE 活性に及ぼす影響が検討された。

投与終了 15 分後、脳及び全血 ChE 活性阻害(50%以上)が認められた。全血 ChE 活性阻害は投与終了 2 時間後に最大となり、投与終了 3 時間後には完全に回復したのに対し、脳 ChE 活性阻害の程度は、投与終了 15 分~3 時間後までほぼ一定であった。

また、24 時間絶食したビーグル犬(雌 2 匹)に、ベンダイオカルブを 10 ppm の濃度で 10 分間混餌投与(検体摂取量: 32.4 mg/kg 体重)した別の試験では、投与終了 1 時間後に 27%、投与終了 6 時間後に 52% の全血 ChE 活性阻害が認められた。投与開始から 24 分以内にコリン作用性の症状が認められた。全血 ChE 活性阻害及び毒性症状は、投与終了 24~25 時間以内に完全に回復した。(参照 2)

## (2) ヒト志願者における代謝試験(経口投与)①

ヒト(詳細不明、1 名)に、放射能標識ベンダイオカルブ(標識位置不明)9.8 mg を単回経口投与し、代謝試験が実施された。

99.2%TAR が投与後 48 時間の尿中に排泄された。全血中  $T_{1/2}$  は 3.3 時間、血漿

中  $T_{max}$  は 1.8 時間であった。尿中の主要代謝物は、M1 の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であった。(参照 5)

### (3) ヒト志願者における代謝試験（経口投与）②

ヒト(男性 1 名)に  $^{14}\text{C}$ -ベンダイオカルブを 0.12 mg/kg 体重で単回経口投与し、代謝試験が実施された。

99%TAR が投与後 22 時間の尿中に排泄された。血漿中  $T_{1/2}$  及び腎排泄による  $T_{1/2}$  は、それぞれ 3.5 及び 3.3 時間であった。尿中の主要代謝物は、M1 の硫酸抱合体及び $\beta$ -グルクロン酸抱合体であり、合わせて排泄された放射能の 95% を占めた。尿中からは、他に少量の親化合物及び M3 (いずれも抱合体) が認められた。(参照 2)

### (4) ヒト志願者における代謝試験（経皮投与）

ヒト(男性 2 名)の前腕に  $^{14}\text{C}$ -ベンダイオカルブを 0.0013 mg/kg 体重で経皮投与(各被験者とも、閉鎖及び開放条件下で 3 時間暴露<sup>5</sup>)し、代謝試験が実施された。

投与終了後 48 時間の尿中に、閉鎖条件下では 58%TAR、開放条件下では 12.5%TAR が排泄され、閉鎖条件下の方がより吸収されることが示唆された。尿中で認められた唯一の代謝物は、M1 の硫酸抱合体及び $\beta$ -グルクロン酸抱合体であった。(参照 2)

### (5) ヒト志願者における安全性試験（経口投与）

ヒト(60 歳男性 1 名)にベンダイオカルブの 80% 水和剤を経口(原体換算 : 0、0.0032、0.0096、0.0296、0.1、0.15 及び 0.2 mg/kg 体重<sup>6</sup>) 投与する安全性試験が実施された。

0.2 mg/kg 体重投与後に、全血 ChE 活性の有意な阻害(30~40%)とともに、軽度の眩暈、恶心、嘔吐等の症状が認められた。症状は 30 分以内、全血 ChE 活性阻害は 4 時間以内に回復した。症状及び全血 ChE 活性に対する無影響量は 0.1 mg/kg 体重であった。

また、別の男性 3 名に 80% 水和剤を単回経口投与(原体換算 : 0.0032 mg/kg 体重)して実施された安全性試験(二重盲検法)では、検査項目(心拍数、臨床症状、血圧及び全血 ChE 活性)のいずれにおいても悪影響はみられなかった。さらに 72 時間後、同じ被験者に、ベンダイオカルブの 80% 水和剤を 0.096 mg/kg 体重(原体換算)で単回経口投与された結果、被験者の 1 人では、投与 30 分後に一過性の全血 ChE 活性阻害(21%)が認められた。(参照 2)

<sup>5</sup> 両試験の間隔は不明。

<sup>6</sup> 少なくとも 48 時間は空けてから次の投与を実施。

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ベンダイオカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したベンダイオカルブを用い、ラットにおける動物体内運命試験が実施された結果、投与後 48 時間以内に 95%TAR 以上が排泄され、主要排泄経路は尿中であった。尿中から親化合物は検出されず、主要代謝物は M1 のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった。糞中からは少量の親化合物が認められ、主要代謝物は M1 であった。体内では、脂肪で最も高い放射能が認められた。また、マウス、ウサギ、イヌ及びハムスターでも同様の結果が得られたが、尿中からは M2 も検出された。

$^{14}\text{C}$  で標識したベンダイオカルブを用い、てんさい、とうもろこし、水稻、大麦及びなたねにおける植物体内運命試験が実施された結果、親化合物は速やかに代謝され、主要代謝物は M1 抱合体及び M3 抱合体であった。他に M1、M3 及び M4 が認められた。植物体内におけるベンダイオカルブの主要代謝経路は、①カーバモイル基の加水分解による M1 の生成、②N-メチル基の酸化による M3 の生成及びそれに続く加水分解による M1 の生成、③M1 及び M3 の抱合化を経て、最終的には纖維結合性残留物にまで代謝されると考えられた。

各種毒性試験結果から、ベンダイオカルブ投与による影響は主に全血 ChE 活性阻害及び水晶体混濁であった。発がん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つた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンダイオカルブ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 6 に示されている。

ウサギを用いた発生毒性試験で母動物の無毒性量が得られなかつたが、最小毒性量（1 mg/kg 体重/日）で認められた毒性所見は全血 ChE 活性阻害（20%以上）のみであり、同所見を最小毒性量の根拠としたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でより低い無毒性量（0.35 mg/kg 体重/日）が設定されていることから、ベンダイオカルブの ChE 活性阻害作用に係る無毒性量は設定できると考えられた。

また、マウスを用いた 2 年間発がん性試験で雌の無毒性量が設定できなかつたが、雌の最小毒性量で認められた毒性所見は組織学的变化を伴わない腎絶対及び比重量増加のみであったことから、無毒性量は最小毒性量（10.7 mg/kg 体重/日）に近い値であると考えられた。

以上より、食品安全委員会は、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 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.35 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0035 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

|              |                   |
|--------------|-------------------|
| ADI          | 0.0035 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験     |
| (動物種)        | ラット               |
| (期間)         | 2年間               |
| (投与方法)       | 混餌                |
| (無毒性量)       | 0.35 mg/kg 体重/日   |
| (安全係数)       | 100               |

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表6 各試験における無毒性量等

| 動物種          | 試験                           | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)         | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>                           |  |   |
|--------------|------------------------------|-----------------------------|---|--|---|
|              |                              |                             | JMPR  | 豪州   | 食品安全委員会   |
| ラット          | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験          | 0、2、10、50、250 ppm           | (50 ppm)  |  | 雄: 0.5<br>雌: 2.5  |
|              |                              | 0、0.1、0.5、2.5、12.5<br>(計算値) | 雌雄: 全血 ChE 活性阻<br>害 (20%以上)                               |  | 雌雄: 全血 ChE 活性阻<br>害 (20%以上)   |
|              | 2年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験 | 0、2/10、20、200 ppm           | 0.38<br><br>雄: 水晶体混濁の増加<br>(発がん性は認められ<br>ない)              | 雄: 0.34 雌: 0.42<br><br>脳 ChE 活性阻害<br>(発がん性は認められ<br>ない) | 雄: 0.35 雌: 0.86<br><br>雄: 水晶体混濁の増加<br>雌: 全血 ChE 活性阻害<br>(20%以上)<br>(発がん性は認められ<br>ない)                    |
|              |                              | 0、2/10、20、200 ppm           | (20 ppm)<br><br>親動物: 雌で体重增加<br>に悪影響<br>児動物: 同腹児数等に<br>悪影響 | (20 ppm)<br><br>親動物: 雌で体重增加<br>抑制<br>児動物: 低体重          | 親動物及び児動物<br>1.0<br><br>親動物: 雌で体重增加<br>抑制<br>児動物: 同腹児数低下<br>等<br>(繁殖能に対する影響<br>は認められない)                  |
|              | 1世代<br>繁殖試験①                 | 0、200、400、800 ppm           | (記載なし)<br><br>母動物: 体重增加抑制<br>児動物: 生存率低下等                  |  | 母動物及び児動物:<br>20.0<br><br>母動物: 体重增加抑制<br>児動物: 生存率低下等<br>(繁殖能に対する影響<br>は認められない)                           |
|              |                              | 0、10.0、20.0、40.0<br>(計算値)   | (記載なし)<br><br>親動物: 軽度の発育抑<br>制等<br>児動物: 毒性所見なし            |  | 親動物<br>雄: 20.0<br>雌: 10.0<br>児動物: 10.0<br><br>親動物: 体重增加抑制<br>等<br>児動物: 出生時低体重<br>(繁殖能に対する影響<br>は認められない) |
| 1世代<br>繁殖試験③ | 0、200、400、800 ppm            | 0、200、400、800 ppm           | (記載なし)<br><br>親動物: 軽度の発育抑<br>制等<br>児動物: 毒性所見なし            |  | 親動物<br>雄: 20.0<br>雌: 10.0<br>児動物: 10.0<br><br>親動物: 体重增加抑制<br>等<br>児動物: 出生時低体重<br>(繁殖能に対する影響<br>は認められない) |
|              |                              | 0、10.0、20.0、40.0<br>(計算値)   | (記載なし)  |  | 親動物<br>雄: 20.0<br>雌: 10.0<br>児動物: 10.0  |
| 3世代<br>繁殖試験  | 0、10、50、250 ppm              | 0、200、400、800 ppm           | 親動物及び児動物<br>(10 ppm)                                      |  | 親動物及び児動物<br>0.5   |
|              |                              | 0、0.5、2.5、12.5              | 親動物<br>雄: 加齢性腎症の発生<br>頻度増加<br>雌: 不規則性周期等<br>児動物: 生存率低下    |  | 親動物<br>雄: 加齢性腎症の発生<br>頻度増加<br>雌: 不規則性周期等<br>児動物: 生存率低下  |

| 動物種        | 試験                    | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)  | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>                             |   |  |
|------------|-----------------------|--|---|---|--|
|            |                       |  | JMPR  | 豪州                                      | 食品安全委員会  |
|            | 発生毒性試験① <sup>2)</sup> | 0、0.4、2.0、10   |   |   | 母動物及び胎児 : 2.0<br>母動物 : 筋攣縮等<br>胎児 : 母動物あたりの生存胎児数減少等<br>(催奇形性は認められない)                     |
|            | 発生毒性試験②               | 0、0.25、1、4   | (記載なし)<br><br>母動物 : 後期の胎児死亡<br>胎児 : 毒性所見なし<br>(催奇形性は認められない) |   | 母動物 : 1<br>胎児 : 1<br><br>母動物 : ChE 活性阻害に特徴的な毒性症状<br>胎児 : 子宮内における後期の胎児死亡<br>(催奇形性は認められない) |
| マウス        | 2年間発がん性試験             | 0、50、250、1,250 ppm<br>雄 : 0、8.06、42.4、211<br>雌 : 0、10.7、56.8、287 | (記載なし)<br><br>雄 : 白内障等<br>雌 : 腎絶対及び比重重量増加<br>(発がん性は認められない)  |   | 雄 : 42.4 雌 : -<br><br>雄 : 白内障等<br>雌 : 腎絶対及び比重重量増加<br>(発がん性は認められない)                       |
| ウサギ        | 発生毒性試験                | 0、1、2.5、5  | 1<br><br>母動物 : 全血 ChE 活性阻害 (20%以上)<br>胎児 : 異常を示す胎児数の増加等     |   | 母動物 : -<br>胎児 : 1<br><br>母動物 : 全血 ChE 活性阻害 (20%以上)<br>胎児 : 眼の異常等を示す胎児数の増加                |
| イヌ         | 16週間亜急性毒性試験           | 0、20、100、500/1,000 ppm<br>雌雄 : 0、0.5、2.5、(不明)                    | (雌雄 : 20 ppm)<br><br>雌雄 : 全血 ChE 活性阻害 (20%以上)               |   | 雌雄 : 0.5<br><br>雌雄 : 全血 ChE 活性阻害 (20%以上)   |
|            | 2年間慢性毒性試験             | 0、20、100、500 ppm<br>雌雄 : 0、0.7、3.1、16.3                          | 0.7<br><br>雌雄 : 血中カルシウム低下                                   | 0.5<br><br>軽度の飲水量低下                     | 雌雄 : 0.7<br><br>雌雄 : 血中カルシウム低下   |
| ADI        |                       |  | NOAEL : 0.38<br>SF : 100<br>ADI : 0.004                     | NOAEL : (不明)<br>SF : (不明)<br>ADI : (不明) | NOAEL : 0.35<br>SF : 100<br>ADI : 0.0035   |
| ADI 設定根拠資料 |                       |  | ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験  | (不明)                                    | ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験   |

- : 無毒性量は設定できなかった。

ADI : 一日摂取許容量 NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2) 米国 EPA : The HED Preliminary Risk Assessment and RED Chapter for Bendiocarb (1999)を参照した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

| 記号 | 略称     | 化学名                               |
|----|--------|-----------------------------------|
| M1 | NC7312 | 2,2-dimethyl-1,3-benzoxodiol-4-ol |
| M2 |        | 6-hydroxybendiocarb               |
| M3 |        | <i>N</i> -hydroymethyl bendiocarb |
| M4 |        | Bendiocarb glycoside              |

<別紙2：検査値等略称>

| 略称               | 名称                    |
|------------------|-----------------------|
| ai               | 有効成分量                 |
| ChE              | コリンエステラーゼ             |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度                |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                 |
| Lym              | リンパ球数                 |
| MC               | メチルセルロース              |
| Neu              | 好中球数                  |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期                 |
| TAR              | 総投与（処理）放射能            |
| T.Chol           | 総コレステロール              |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間              |
| TOCP             | リン酸トリ- $\alpha$ -クレジル |
| TP               | 総蛋白質                  |
| TRR              | 総残留放射能                |
| WBC              | 白血球数                  |

<参考>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JMPR : BENDIOCARB (1982)
- 3 JMPR : The monographs of BENDIOCARB (1984)
- 4 Australia APVMA : Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for BENDIOCARB (2007)
- 5 US EPA : The HED Preliminary Risk Assessment and RED Chapter for Bendiocarb (1999)
- 6 食品健康影響評価について  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bendiocarb\\_200311.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bendiocarb_200311.pdf))
- 7 第 230 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai230/index.html>)
- 8 第 27 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\\_dai27/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai27/index.html))
- 9 第 51 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai51/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai51/index.html))
- 10 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104 : Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)