

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

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.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラットにおける動物体内運命試験.....	8
(2) ラット肝 S-9 における代謝試験.....	10
2. 植物体内運命試験.....	10
(1) ばれいしょ.....	10
(2) トマト.....	11
(3) ぶどう.....	11
(4) トマト幼苗.....	12
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	12
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	13
(3) 分解物の土壌中運命試験.....	13
(4) 土壌吸着試験.....	13
4. 水中運命試験.....	14
(1) 加水分解試験.....	14
(2) 水中光分解試験.....	14
5. 土壌残留試験.....	14
6. 作物残留試験.....	15
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試験.....	17
10. 亜急性毒性試験.....	17

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	17
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	18
(3) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	19
(4) 28日間亜急性毒性試験(マウス)	20
(5) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	21
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	21
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	23
12. 生殖発生毒性試験	24
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	24
(2) 発生毒性試験(ラット)	25
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	25
13. 遺伝毒性試験	25
14. その他の毒性試験	28
(1) 肝腫瘍のメカニズム試験	28
(2) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験	29
(3) 子宮腫瘍発生メカニズム試験	30
III. 食品健康影響評価	32
・別紙1: 代謝物/分解物/混在物略称	36
・別紙2: 検査値等略称	37
・別紙3: 作物残留試験成績	38
・別紙4: 推定摂取量	40
・参照	41

<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：きゅうり、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申請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）
- 2008年3月12日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年3月13日 第230回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

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

(2006年12月20日まで)

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

(2006年12月21日から)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
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)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 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)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸

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

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

出川 雅邦
長尾 哲二
中澤 憲一
納屋 聖人
成瀬 一郎***
西川 秋佳**
布柴 達男

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-benzothiazolyl)ethyl]amino]carbonyl]-2-methylpropyl]carbamic acid

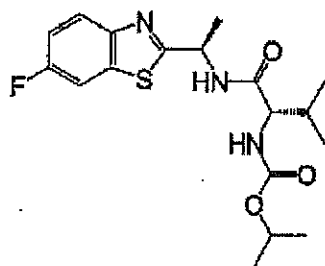
4. 分子式

C₁₈H₂₄FN₃O₃S

5. 分子量

381.46

6. 構造式



7. 開発の経緯

ベンチアバリカルブイソプロピルは、1992年に株式会社ケイ・アイ研究所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¹⁴Cで均一に標識したもの（[phe-¹⁴C]BVI）及びバリン部のα-炭素を¹⁴Cで標識したもの（[val-¹⁴C]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-¹⁴C]BVIまたは[val-¹⁴C]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-¹⁴C]BVIの低用量投与群では2.0～4.4時間後に0.53～0.55 µg/g、高用量投与群では10.4～10.5時間後に7.50～8.06 µg/g、[val-¹⁴C]BVIの低用量投与群では6.0時間後に0.65～0.68 µg/g、高用量では9.6～13.6時間後に25.7～34.7 µg/gであった。消失半減期は、[phe-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]BVI)、7.1～22.3%([val-¹⁴C]BVI)が、糞中に67.3～81.8%TAR([phe-¹⁴C]BVI)、62.7～83.1%TAR([val-¹⁴C]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 (µg/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)、脾臓(2.51)、その他(0.9未満)
		雌	膀胱(158)、リンパ節(142)、脂肪(129)、胆管(122)、脳下垂体(112)、肝臓(92.6)、副腎(91.5)、褐色脂肪(90.2)、大動脈(83.9)、骨髄(64.5)、卵巣(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)、骨髄(65.8)、甲状腺(53.9)、脂肪(53.3)、ハーダー腺(52.1)、その他(50未満)	肝臓(15.7)、胆管(12.7)、腎臓(10.3)、大動脈(8.51)、副腎(7.64)、膀胱(6.50)、その他(6未満)

1) : 低用量群は投与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 (茎葉処理試験区)、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、砂壌土に処理した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、砂壌土及び埴壌土ではそれぞれ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)及び埴壌土(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について埴壌土または砂壌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

圃場試験 2	沖積・壤土	15 日	16 日
	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)	30.7	17.4	24.4	27.8

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細管
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巢 ・ 腎及び副腎比重量増加、腎結石、慢性腎症、尿細管拡張、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