

※ 食品安全委員会における評価結果（案） パブリックコメント平成18年11月3日まで募集

（案）

農薬評価書

ベンチアバリカルブイソプロピル

2006年10月5日

食品安全委員会 農薬専門調査会

目 次

目次	- 1 -
審議の経緯	- 3 -
食品安全委員会委員	- 3 -
食品安全委員会農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	- 15 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	- 16 -

10. 亜急性毒性試験	- 16 -
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	- 16 -
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	- 17 -
(3) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	- 18 -
(4) 28日間亜急性毒性試験(マウス)	- 18 -
(5) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	- 19 -
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 20 -
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	- 20 -
(2) 慢性毒性(18ヶ月間)/発がん性(2年間)併合試験(ラット)	- 20 -
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	- 21 -
12. 生殖発生毒性試験	- 23 -
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	- 23 -
(2) 発生毒性試験(ラット)	- 23 -
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	- 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>	- 36 -
<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）

< 食品安全委員会委員 >

2006年6月30日まで

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

2006年7月1日より

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

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員 >

2006年3月31日まで

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬 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～

2006年4月1日より

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

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

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

要 約

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

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

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

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

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

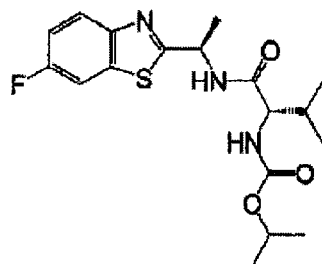
4. 分子式

C₁₈H₂₄FN₃O₃S

5. 分子量

381.46

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

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

II. 試験結果概要

ベンチアバリカルブイソプロピルのベンゼン環を ^{14}C で均一に標識したもの (Bz- ^{14}C -BVI) 及びバリン部を ^{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	肝臓 (0.34), 大動脈 (0.22), 腎臓

			(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)	(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	Bz- ¹⁴ C	雄	膀胱(330), 胆管(176), リンパ節(103), 肝臓(91.0), 副腎(81.1), 大動脈(80.5), 甲状腺(68.2), 脂肪(57.7), 前立腺(55.2), その他(45.0未満)	肝臓(3.24), 肺(2.62), 脾臓(2.51), その他(0.9未満)
		雌	膀胱(158), リンパ節(142), 脂肪(129), 胆管(122), 脳下垂体(112), 肝臓(92.6), 副腎(91.5), 褐色脂肪(90.2), 大動脈(83.9), 骨髄(64.5), 卵巣(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パ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

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 μg/ml の用量でトマト幼苗 (品種: ポンテローザ) の水耕液に添加した根部吸収試験、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、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℃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℃ ±0.5℃において 30 日間インキュベーションし、ベンチアバリカルブイソプロピルの加水分解試験が実施された。

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

(2) 水中光分解試験

ベンチアバリカルブイソプロピルを滅菌した蒸留水及び自然水に濃度が2 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、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、トマト及びばれいしょを用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル、混在物S-L(ベンチアバリカルブイソプロピルの異性体)、代謝物M-3を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果は別紙3のとおりであり、最大の残留値は、525 g ai/haで3回散布し、最終散布後30日目に収穫したぶどうの0.877 mg/kgであったが、45日目、60日目にはそれぞれ0.79 mg/kg、0.63 mg/kgと減衰した。混在物S-Lと代謝物M-3では検出限界以下か、検出されても少量であった。(参照

17～19)

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

表3 食品中より摂取されるベンチアバリカルブイソプロピルの推定摂取量

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

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

・「ff」:平成10年～12年の国民栄養調査(参照 82～84)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

・「摂取量」:残留値及び農産物摂取量から求めたベンチアバリカルブイソプロピルの推定摂取量(μg/人/日)

・たまねぎについては、全ての時期で検出限界以下(<0.05)であったことから、摂取量の計算はしていない。

7. 一般薬理試験

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

表 4 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ラット	雄 5 0, 200, 600, 2000	2000	>2000	影響なし
	自発運動量	マウス	雄 8 0, 200, 600, 2000	2000	>2000	影響なし
	痙攣誘発	マウス	雄 8 0, 200, 600, 2000	600	2000	2000 mg/kg 体重群で強直性屈曲痙攣の抑制が認められた。
呼吸循環器系	収縮期血圧	ラット	雄 6 0, 200, 600, 2000	2000	>2000	影響なし
	心拍数	ラット	雄 6 0, 200, 600, 2000	2000	>2000	影響なし
腎機能	尿量、尿中電解質、尿浸透圧	ラット	雄 6 0, 200, 600, 2000	600	2000	2000 mg/kg 体重群で尿浸透圧の上昇が認められた。
血液系	溶血作用	ウサギ	雄 6 1×10^6 g/ml 1×10^5 g/ml 1×10^4 g/ml	1×10^4 g/ml	$>1 \times 10^4$ 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。

表 6 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた所見

投与群	雄	雌
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 赤血球数減少、血小板数増加 遊離コレステロール、リン脂質及びアルブミン増加 肝肥大、肝黒色化及び肝細胞肥大 腎及び精巣体重比重量（以下「比重量」とする）増加 	<ul style="list-style-type: none"> アルブミン増加、ビリルビン減少 血清中総蛋白量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
5000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht 及び Hb 減少 血清中総コレステロール及びγ-GTP 増加 血清中総蛋白量及びカルシウム増加 肝比重量増加 副腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 血小板数、Ht 及び Hb 減少 血清中総コレステロール、血清中総遊離コレステロール、リン脂質の増加及びγ-GTP 増加 A/G 比減少 肝比重量増加 腎及び副腎絶対重量増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

各投与群で認められた主な所見は表 7 に示されている。

表 7 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 赤血球数、血小板数、Hb、Ht、MCV、MCHC、網状赤血球率及び血清中カルシウム減少 血清中総蛋白量及びアルブミン減少、血清中 ALP、総ビリルビン及びγ-GTP 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 	<ul style="list-style-type: none"> 赤血球数、血小板数、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、総ビリルビン及びγ-GTP 増加 肝細胞肥大及び肝クッパー細胞色素沈着