

農 薬 抄 録

ベンチアバリカルブイソプロピル

(殺菌剤)

作成日：平成14年 5月23日

改訂日：平成15年 9月24日

改訂日：平成16年 5月12日

改訂日：平成16年 9月30日

改訂日：平成17年 5月12日

改訂日：平成17年11月 1日

改訂日：平成18年10月10日

改訂日：平成19年10月12日

改訂日：平成22年 1月 7日

改訂日：平成22年10月12日

改訂日：平成24年 2月29日

改訂日：平成24年 4月27日

クマイ化学工業株式会社

連絡先 担当者 E-mail :	クマイ化学工業株式会社	研究開発部	登録課
------------------------	-------------	-------	-----

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

目 次

	頁
I. 開発の経緯	I-1
II. 物理的・化学的性状	II-1
III. 生物活性	III-1
IV. 適用及び使用上の注意	IV-1
V. 残留性	V-1
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	VI-1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	VII-1
VIII. 毒性	VIII-1
1. 原体	
(1) 急性毒性	VIII-10
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	VIII-16
(3) 皮膚感作性	VIII-18
(4) 急性神経毒性	VIII-22
(5) 90日間反復経口投与毒性	VIII-24
(6) 反復経皮投与毒性	VIII-40
(7) 反復経口投与神経毒性	VIII-44
(8) 反復経口投与慢性毒性及び発がん性	VIII-47
(9) 繁殖毒性及び催奇形性	VIII-95
(10) 変異原性	VIII-110
(11) 生体機能影響	VIII-131
(12) その他(発がんメカニズム試験)	VIII-134
2. 原体混在物及び代謝物	
(1) 急性毒性	VIII-172
(2) 変異原性	VIII-183
3. 製剤	
(1) 急性毒性	VIII-208
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	VIII-212
(3) 皮膚感作性	VIII-214
4. 参考	
4週間反復経口投与毒性試験、発癌性予備試験等	i ~ xvii
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	IX-1
[付] ベンチアバリカルブイソプロピルの開発年表	付-1

I. 開発の経緯

1. 開発の経緯

クミアイ化学工業株式会社は、株式会社ケイ・アイ研究所およびイハラケミカル工業株式会社との共同研究において、1992年にアミノ酸アミド誘導体が各種のべと病、疫病に高い防除活性を有することを見出した。

1845～1846年のアイルランドにおけるバレイシヨ疫病の大発生が100万人の餓死者を出し、アメリカ大陸への移民に繋がったことは歴史上で有名な話であるが、今日においてもなおバレイシヨ疫病は甚大な被害を及ぼす重要病害の一つである。また、ブドウべと病を始めとする果樹類や野菜類のべと病も農作物の収量や品質に影響を及ぼす重要な病害の一つである。特に、べと病、疫病は蔓延力が強く、予防散布だけでは追いつかない場合もあり、治療効果も併せ持つ薬剤が求められている。そのような中、従来の予防効果だけの保護剤に替わり治療活性を有するフェニルアמיד系殺菌剤が開発、上市され、病害防除に貢献した。しかし、間もなく耐性菌が出現し、新たな治療活性を有する薬剤の開発が熱望されている。

当社は1992年以降、疫病、べと病を対象として、アミノ酸アミド誘導体の展開を図り、防除効果に優れ、作物に対する安全性も高いベンチアバリカルブイソプロピル: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]カルバマートを発明した。

本化合物は既存のべと病・疫病防除薬剤とは全く異なる作用機構を有することが確認され、フェニルアמיד系殺菌剤耐性菌にも卓効を有する。また、予防効果だけでなく、治療効果も高く、病原菌の感染後の散布でも高い防除効果を発揮することが確認された。さらに、孢子形成阻害力も強いことから、二次伝染阻害という総合的な防除効果も兼ね備えていることが判明した。

クミアイ化学工業株式会社は、15%顆粒水和剤をKUF-1001DF(顆粒水和剤)の試験名で(社)日本植物防疫協会を通じて、1998年より圃場における防除効果確認試験を実施し、本剤が、各種のべと病、疫病に高い防除効果を示すことを確認した。一方、1997年より安全性試験を実施し、また、1999年以降、作物残留試験・土壌残留試験を実施し、その安全性を確認した。

2. 諸外国における開発、登録状況

本剤は、フランス、オランダ、イタリアなどの欧州諸国、ブラジルなどの南米諸国を中心にKIF-230の試験名で1997年より現地圃場試験を開始し、ブドウ(べと病)やばれいしょ(疫病)など、各種作物のべと病、疫病に高い実用性を確認した。以後、2002年1月にEUのAnnex Iへの登録申請を行うなど、世界各国への拡大を進めている。現在までの進捗を以下に示す。

使用剤型	国名及び登録取得年
有効成分	EU/Annex I (2005年)、韓国(2007年)、ブラジル(2009年)
顆粒水和剤 (1.75%+マンゼブ70%)	仮登録: オーストリア、ベルギー、ルクセンブルグ、オランダ、イスラエル、スイス(以上、2005年)、ドイツ、ポーランド、南アフリカ(以上、2006年)、イタリア(2007年)、フランス、ギリシャ(以上、2008年)
顆粒水和剤 (1.75%+フォルペット50%)	仮登録: オーストリア(2005年)、イスラエル(2006年)、ギリシャ、イタリア、ルクセンブルグ(以上、2008年)
フロアブル (10%+フルアジナム25%)	ブラジル(2009年)
水和剤 (3.5%+塩基性塩化銅35%)	韓国(2007年)
インポートトレランス	米国(2006年)

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

ベンチアバリカルブイソプロピル (benthiavalicarb-isopropyl (ISO名))

2) 別名

商品名：マモロット (mamorot)

試験名：KIF-230, KUF-1001

3) 化学名

[IUPAC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

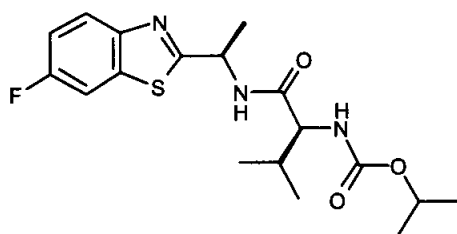
英名：isopropyl [(S)-1-{{(R)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)ethyl}carbamoil}-2-methylpropyl] carbamate

[CAS名]

和名：1-メチルエチル=[(1S)-1-[[[(1R)-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]カルバマート

英名：1-methylethyl [(1S)-1-[[[(1R)-1-(6-fluoro-2-benzothiazolyl)ethyl]amino]carbonyl]-2-methylpropyl]carbamate

4) 構造式



5) 分子式： $C_{18}H_{24}FN_3O_3S$

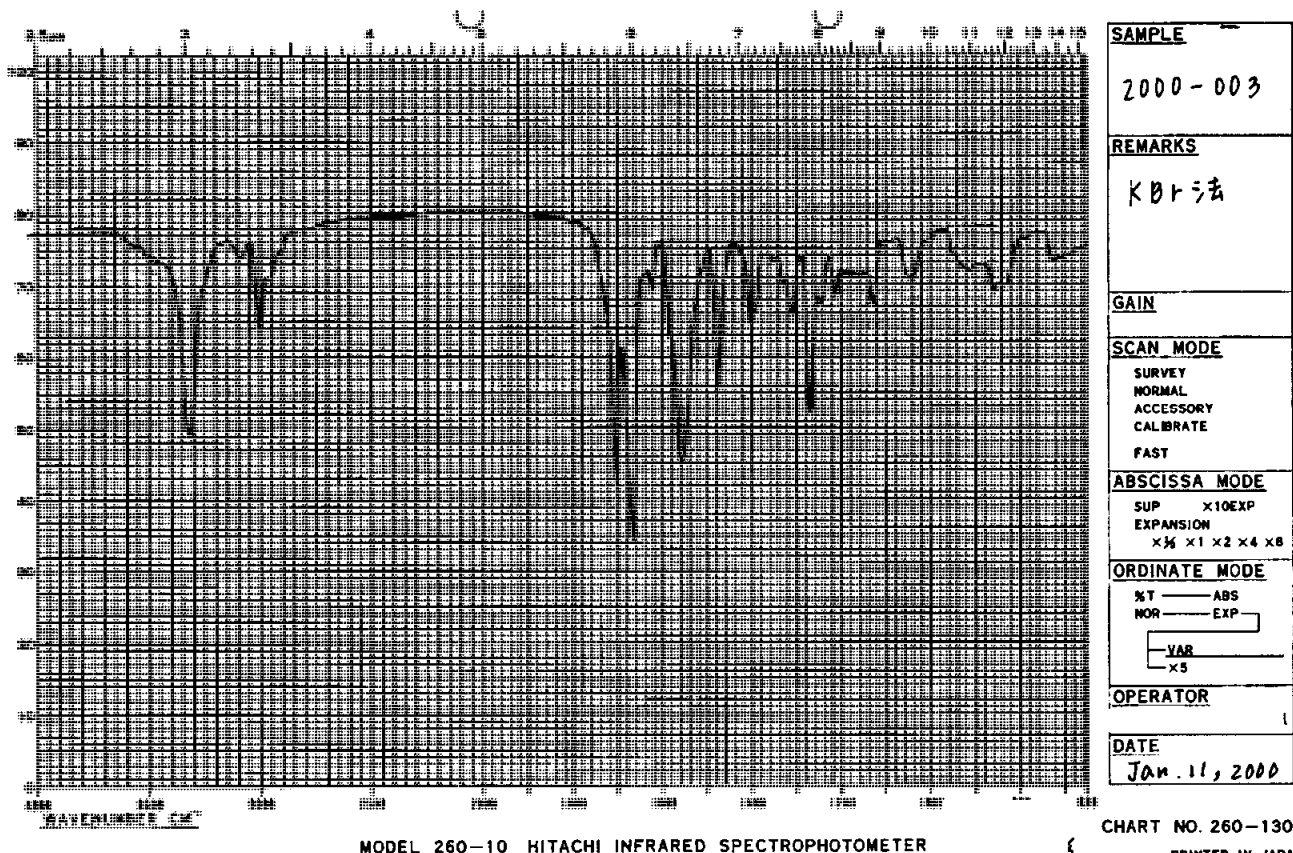
6) 分子量： 381.46

7) CAS No. : 177406-68-7

2. 有効成分の物理的・化学的性状

試験名	結果；方法	試験施設	報告年	GLP 適用
1) 外観・臭気	白色固体粉末、無臭；官能法		2000	—
2) 密度	1.25g/cm ³ (20.5±0.5℃)；比重びん法		2000	GLP
3) 融点	152.0℃, 169.2℃；DSC		2001	GLP
4) 沸点	240℃付近で熱分解；DSC		2000	GLP
5) 蒸気圧	<3.0×10 ⁻⁴ Pa (25℃)；蒸気圧天秤法		1999	GLP
6) 溶解度 (水及び 有機溶媒)	水：13.14 mg/L (20℃、pH6.3)；カラム溶出法 ヘプタン：2.15×10 ⁻² g/L (20℃)；フラスコ法 キシレン：0.501 g/L (20℃)；フラスコ法 1,2-ジクロロエタン：11.5 g/L (20℃)；フラスコ法 アセトン：25.4 g/L (20℃)；フラスコ法 メタノール：41.7 g/L (20℃)；フラスコ法 酢酸エチル：19.4 g/L (20℃)；フラスコ法		1999 2000	GLP GLP
7) 解離定数	解離しない；分光光度法		2000	GLP
8) 分配係数 logPow	2.52；HPLC法		1999	GLP
生物濃縮性	LogPow が 3.5 未満であるため試験を省略した。			
9) 安定性	①熱安定性；DSC 150℃まで安定 (240℃付近より熱分解) ②加水分解性；OECD111 半減期 1年以上 (25℃、pH4, 7, 9) ③水中光分解性；9 農産第 5089 号 半減期 自然水 t _{1/2} 301 日 (24.8℃) 滅菌蒸留水 t _{1/2} 131 日 (24.8℃) (400W/m ² , 300~800 nm)		2000 1999 1999	GLP GLP —
10) 土壌吸着性	K _{FadsOC} K _{Fads} 土壌 I 219 8.56 土壌 II 250 10.76 土壌 III 470 3.76 土壌 IV 225 0.90 (25℃、OECD106)		1999	—
11) スペクトル	UV、赤外、 ¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR、MS		2000	GLP

IR スペクトル



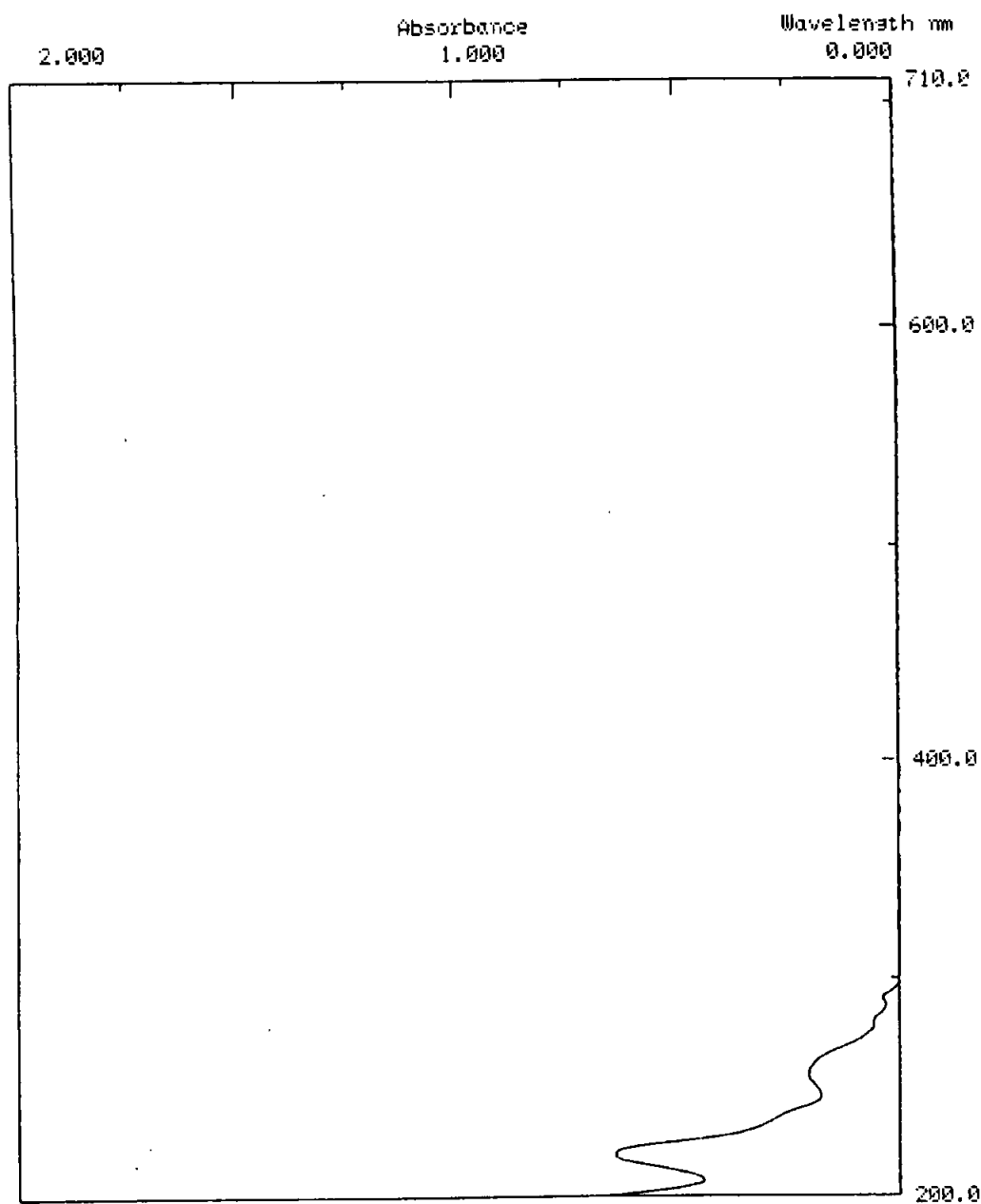
ベンチアバリカルブイソプロピルの IR スペクトルにおける帰属

吸収ピーク (cm ⁻¹)	ピークの形状	帰属
3320	S singlet	-CONH-の N-H 伸縮振動
3100~2900	M/W multiplet	-CH-と-CH ₃ の C-H 伸縮振動
1705	S singlet	-COO-の C=O 伸縮振動
1665	S singlet	-NHCONH-の C=O 伸縮振動
1555	S singlet	-CONH-の N-H 変角振動と C-N 伸縮振動
1475	M singlet	-CH ₃ の C-H 変角振動
1270	M singlet	-C-Fの C-F 伸縮振動

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

UV スペクトル (中性条件)

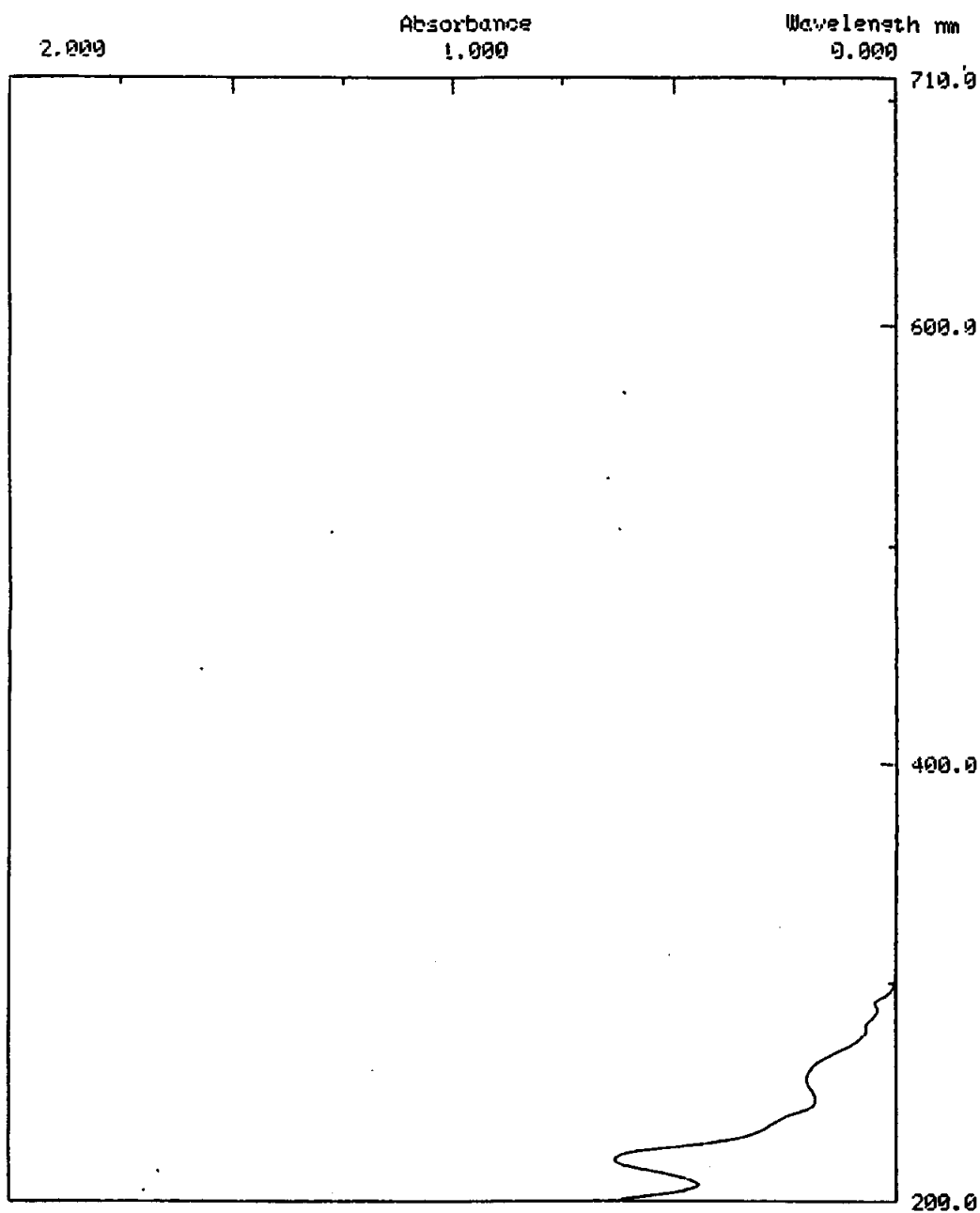
UV/Visible absorption spectra at pH6.99



極大吸収波長 219.0 nm
吸光度 0.6464
モル吸光係数 24424

UV スペクトル (酸性条件)

UV/Visible absorption spectra at pH1.09

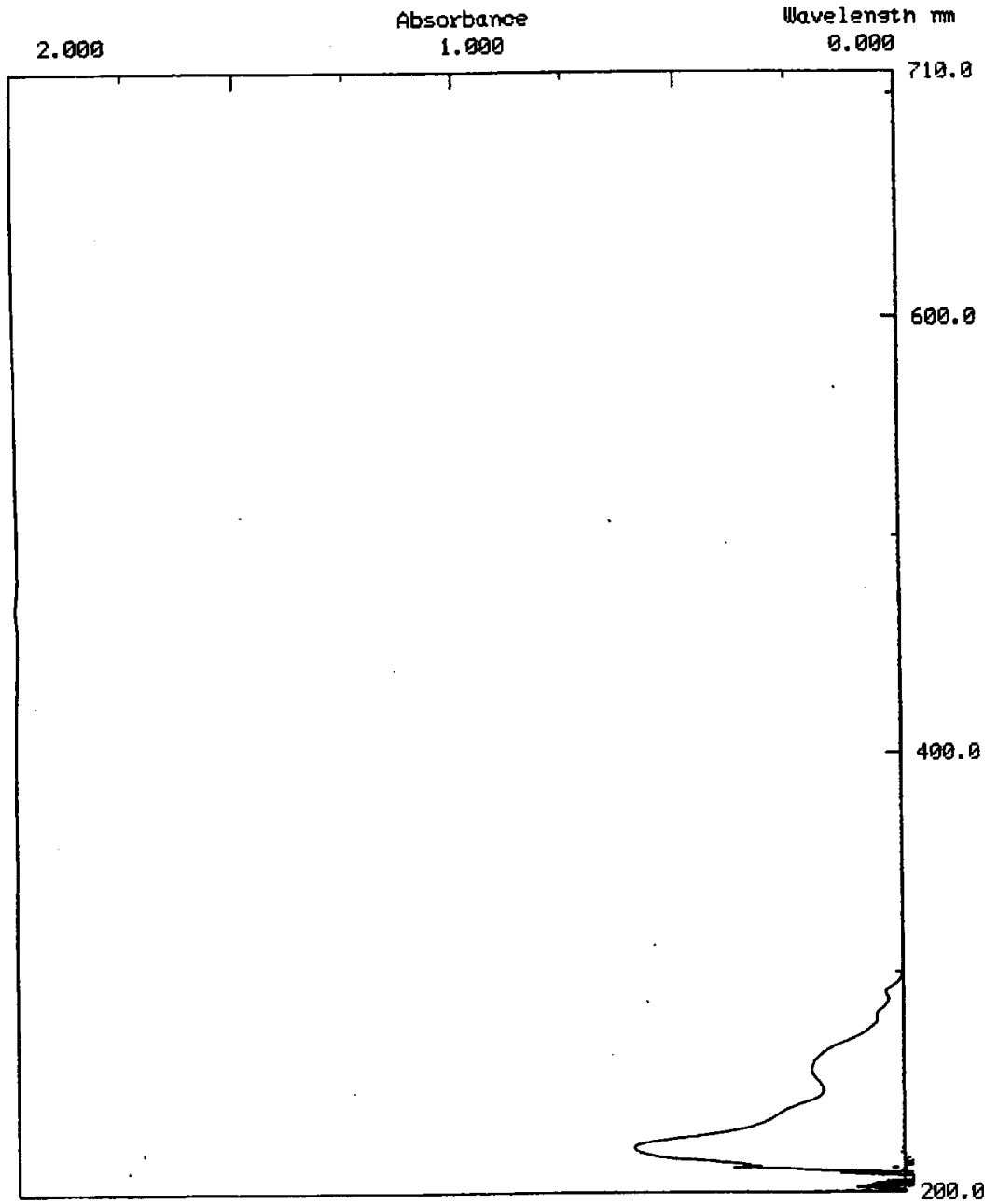


極大吸収波長 219.0 nm
吸光度 0.6323
モル吸光係数 23891

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

UV スペクトル (アルカリ性条件)

UV/Visible absorption spectra at pH12.90



極大吸収波長 220.5 nm

吸光度 0.6107

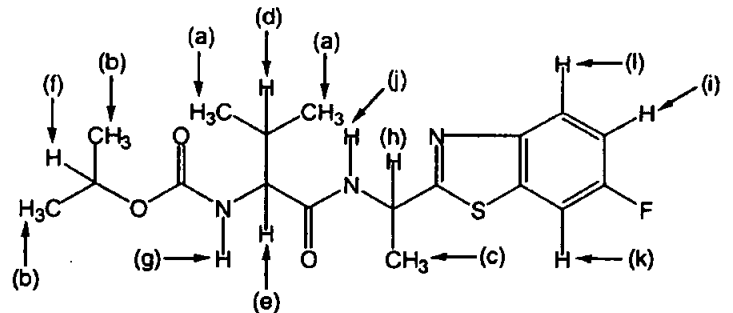
モル吸光係数 23075

¹H-NMR スペクトル

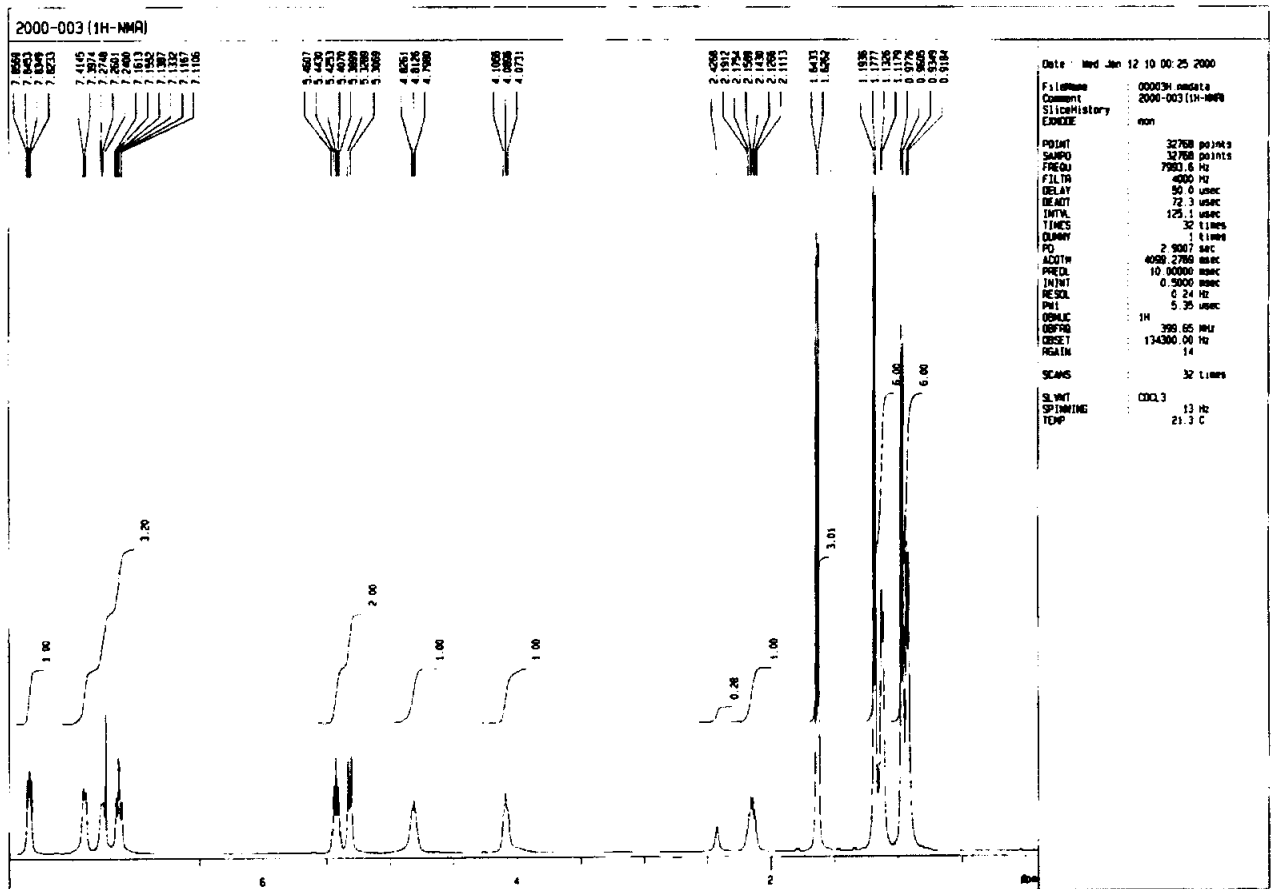
ベンチアバリカルブイソプロピルの

¹H-NMR スペクトルにおけるピーク帰属

¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)		帰属
0.948	dd, 6H, J _{HH} =17.0 Hz J _{HH} =6.8 Hz	(a) CH ₃
1.16	dd, 6H, J _{HH} =24.2 Hz J _{HH} =6.1 Hz	(b) CH ₃
1.63	d, 3H, J _{HH} =6.8 Hz	(c) CH ₃
2.15	m, 1H	(d) CH
4.09	m, 1H	(e) CH
4.81	m, 1H	(f) CH
5.23	d, 1H, J _{HH} =8.8 Hz	(g) NH
5.43	m, 1H	(h) CH
7.14	m, 1H	(i) Ar
7.27	m, 1H	(j) NH
7.41	m, 1H	(k) Ar
7.84	dd, 1H, J _{HH} =8.8 Hz J _{HH} =4.6 Hz	(l) Ar



ベンチアバリカルブイソプロピルの
¹H-NMR スペクトルにおけるピーク帰属図



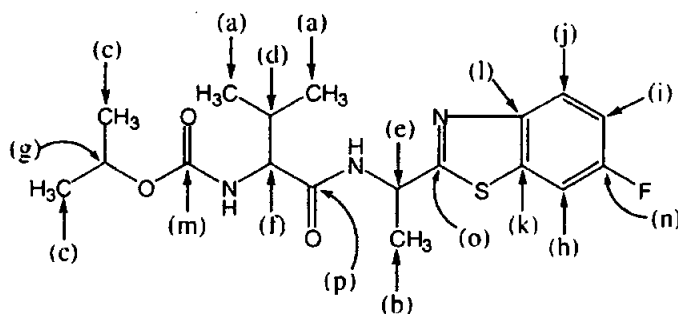
¹H-NMR スペクトル

¹³C-NMR スペクトル

ベンチアバリカルブイソプロピルの

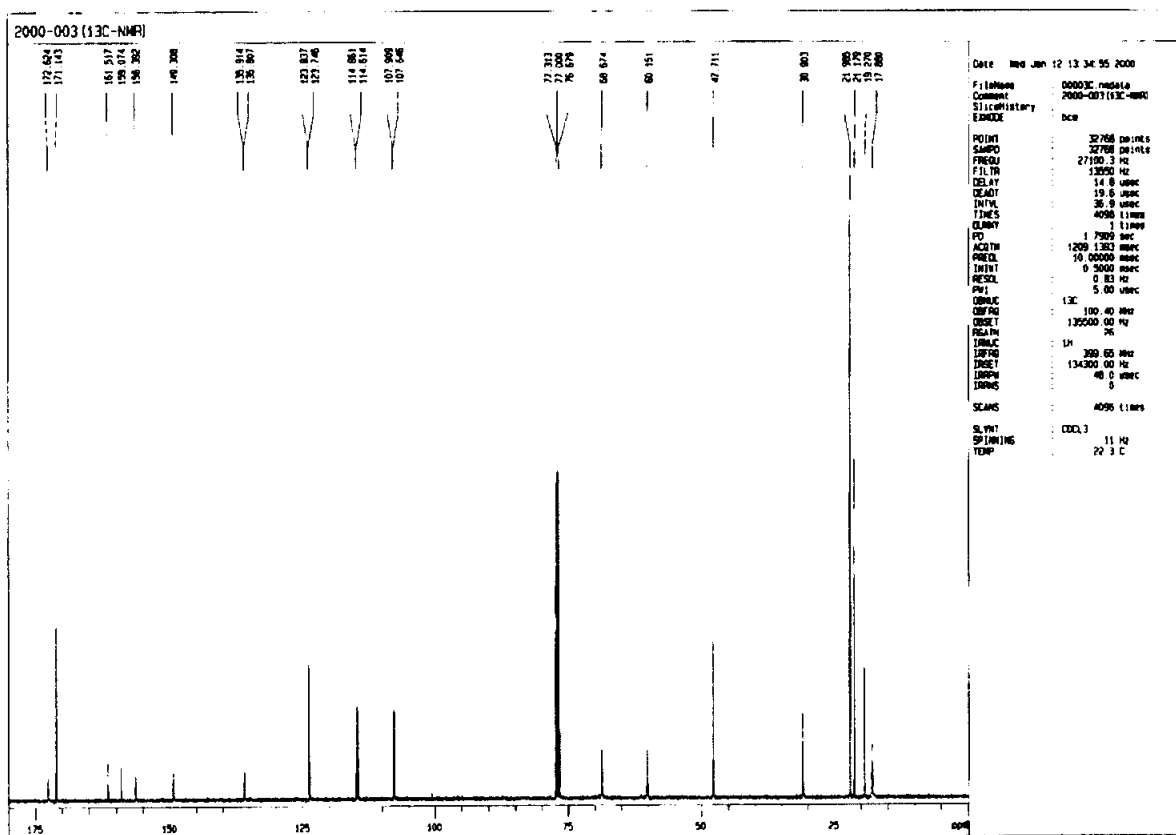
¹³C-NMR スペクトルにおけるピーク帰属

¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)		帰属
17.9	1C	(a) CH ₃
19.3	1C	(a) CH ₃
21.2	1C	(b) CH ₃
22.0	2C	(c) CH ₃
30.9	1C	(d) CH
47.7	1C	(e) CH
60.2	1C	(f) CH
68.7	1C	(g) CH
107.8	1C, J _{CF} =23.6Hz	(h) Ar-CH
114.8	1C, J _{CF} =24.7Hz	(i) Ar-CH
123.8	1C, J _{CF} =11.5Hz	(j) Ar-CH
135.9	1C, J _{CF} =10.7Hz	(k) Ar-C
149.3	1C	(l) Ar-C
156.4	1C	(m) C=O
160.3	1C, J _{CF} =244.3Hz	(n) Ar-CF
171.1	1C	(o) Ar-C
172.6	1C	(p) C=O



ベンチアバリカルブイソプロピルの

¹³C-NMR スペクトルにおけるピーク帰属図

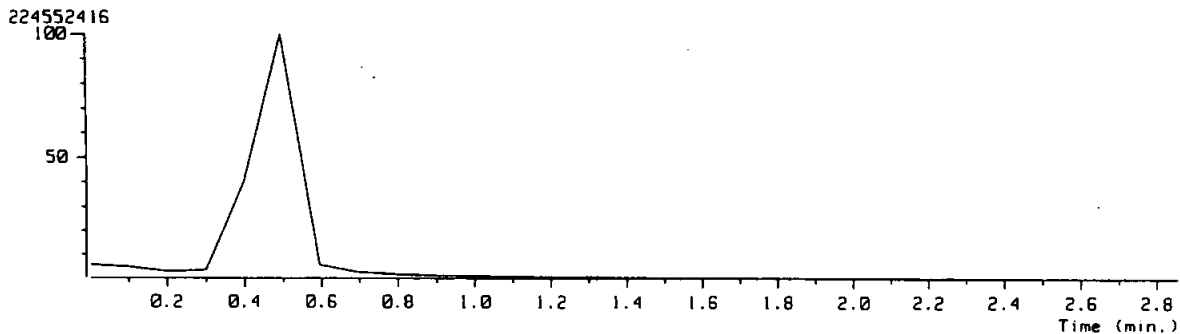


¹³C-NMR スペクトル

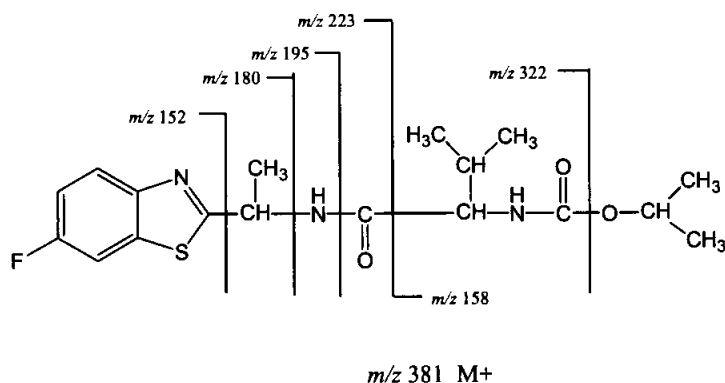
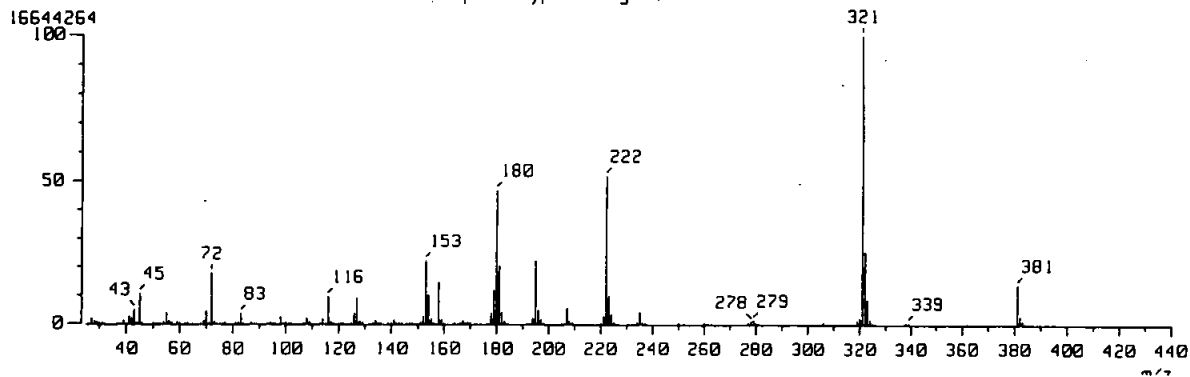
本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

MS スペクトル (EIモード)

[TIC]
Data : 8202EI Date : 11-Jan-00 09:48
Sample: 2000-003 KIF-230-R-L(PAI)
Note : Operator : Mayumi Nagata
Inlet : Direct Ion Mode : EI+

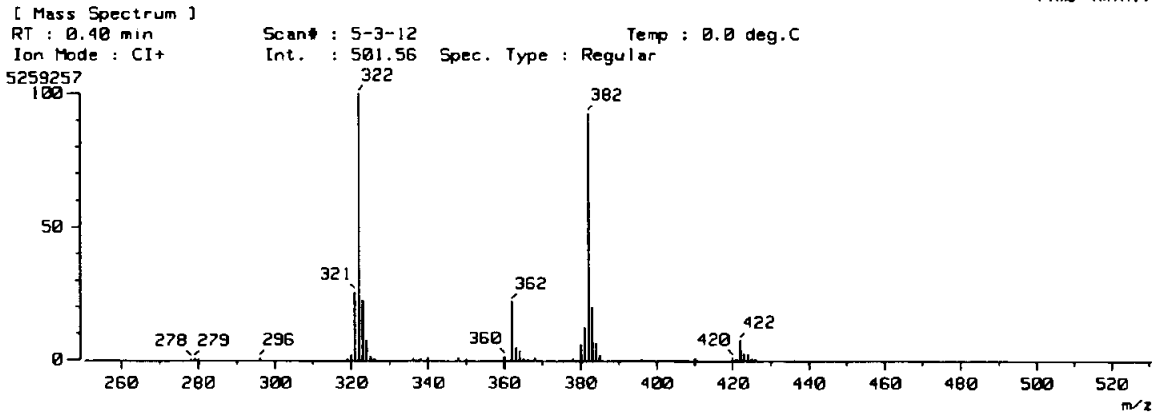
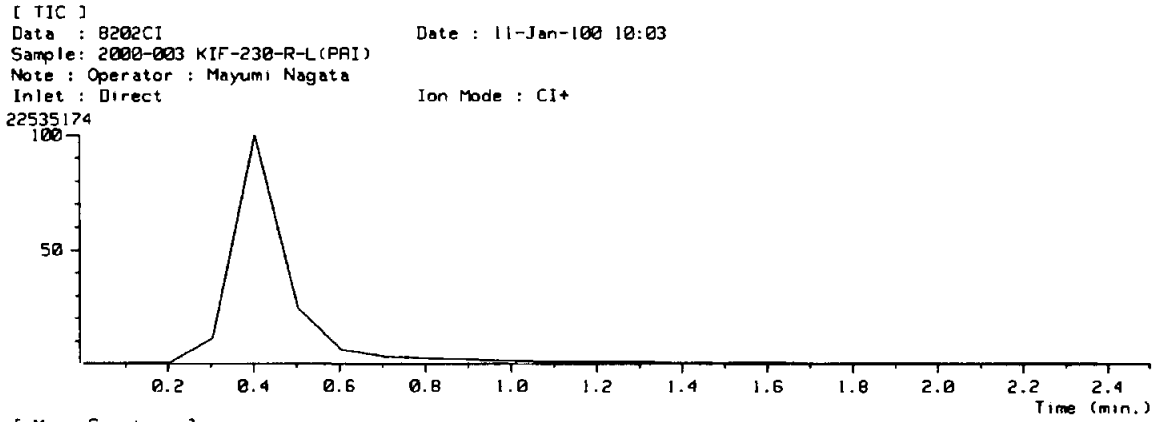


[Mass Spectrum]
RT : 0.40 min Scan# : 5-3-12 Temp : 0.0 deg.C
Ion Mode : EI+ Int. : 1587.32 Spec. Type : Regular



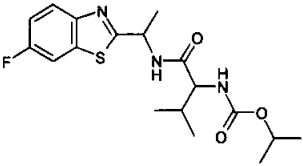
本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

MS スペクトル (CIモード)



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称	構造式	分子式 分子量	含有量(%)	
				規格値	通常値
有効成分	<p>一般名: ベンチアバリカルブイソプロピル</p> <p>化学名: イソプロピル=[(S)-1-[[<i>(R)</i>-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 [177406-68-7]</p>		<p>C₁₈H₂₄FN₃O₃S 381.46</p>	91.0% 以上	92.7~ 94.6%
原体中混在物					

[CAS No.]

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

区分	名称	構造式	分子式 分子量	含有量(%)	
				規格値	通常値
原 体 中 混 在 物					

[CAS No.]

* : 複数物質合計 (各単一ピーク < 0.1%)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4. 製剤の組成

1) 15.0%顆粒水和剤 (マモロット顆粒水和剤)

ベンチアバリカルブイソプロピル 15.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 85.0%

2) 5.0%顆粒水和剤 (プロポーズ顆粒水和剤/ワイドヒッター顆粒水和剤)

ベンチアバリカルブイソプロピル 5.0%

TPN (クロロタロニル) 50.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 45.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

実用的な防除効果が確認された病害

・べん毛菌類 *Mastigomycotina*

Phytophthora spp. 疫病菌、茎疫病菌

Bremia spp., *Bremiella* spp., *Peronospora* spp., *Plasmopara* spp., *Pseudoperonospora* spp

べと病菌

2. 作用機構

本剤の作用性をバレイショ疫病菌 (*Phytophthora infestans*)、ブドウべと病菌 (*Plasmopara viticola*)、キュウリべと病菌 (*Pseudoperonospora cubensis*) 等を供試して検討した結果、遊走子のうの間接発芽、遊走子の運動に対する阻害力は弱かったが、遊走子のうの直接発芽、被のう胞子の発芽、胞子形成を強く阻害することが判明した。べと病菌や疫病菌は遊走のうから放出された遊走子 (間接発芽) は、遊泳後にべん毛を失って運動を停止し、細胞壁が生じて球形に変わった被のう胞子となるが、この被のう胞子が主要な感染源である。本剤は、被のう胞子を強く阻害することから、この作用で予防効果を発揮するものと考えられる。また、菌糸生育に対する阻害力も強いため、病原菌の感染後にも防除効果 (治療効果) を発現できるものと考えられる。

本剤の薬理作用についてラジオアイソトープを使用したトレーサー実験等で検討した結果、リン脂質の生合成系を阻害することが判明した。細胞膜主要構成成分であるリン脂質の一種、ホスファチジルコリンの生合成を顕著に阻害した。その生合成を阻害されることは病原菌にとって致命的であり、病害防除効果に繋がるものと考えられる。この詳細を明らかにするため、ホスファチジルコリン生合成に重要な役割を果たす酵素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に対する作用を検討したところ、特異的に阻害する性質を有していることが明らかになった。

3. 作用特性と防除特性上の利点

本剤の野菜類、果樹における病害防除剤としての作用特性と防除上の利点は以下の通りである。

- (1) 本剤は、べん毛菌類に属する菌に特異的に高い抗菌活性を示し、野菜類、果樹類等のべと病、疫病に高い防除効果を示す。
- (2) 本剤は、予防効果の他に、病原菌に感染した後でも防除効果を発揮する治療効果も併せて持つており、感染初期段階での病斑拡大を阻止する効果もある。
- (3) 胞子形成を阻害する効果も非常に高く、次世代の病原菌密度を低減し、病害防除効果 (二次伝染阻害) として寄与する。
- (4) 本剤は、既存のべと病、疫病に有効な殺菌剤とは全く異なる作用機構を有するため、フェニルアマイド系殺菌剤の耐性菌に対して交差耐性を示さず、安定した防除効果を発揮する。
- (5) 本剤は、有用生物であるミツバチ、カイコに影響が少ない。
- (6) 本剤は、作物に対する安全性が高く、また各種殺虫剤および殺菌剤との混用が可能であるため、他の害虫あるいは病害との同時防除が可能である。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意事項

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

1) 15.0%顆粒水和剤（マモロット顆粒水和剤）

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	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	100～300 L/10a	収穫前日 まで	3 回以内	散 布	3 回以内
トマト ミニトマト	疫病			収穫 7 日前 まで			
ばれいしょ							
はくさい	べと病		200～700 L/10a	収穫 30 日前 まで			
たまねぎ							
ぶどう							

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) 5.0%顆粒水和剤 (プロポーズ顆粒水和剤/ワイドヒッター顆粒水和剤)

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ベンチアザリカブ イゾプロピルを 含む農薬の 総使用回数	TPNを 含む農薬の 総使用回数			
きゅうり	べと病	1000～ 1500倍	100～ 300L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内	10回以内 (土壌灌注は2 回以内、散布及 びくん煙及び エアゾル剤の 噴射は合計8回 以内)			
	褐斑病 うどんこ病 黒星病	1000倍									
ミニトマト	疫病	1500倍		収穫7日 前まで	2回以内			2回以内			
トマト		1000～ 1500倍		収穫前日 まで	3回以内			6回以内 (土壌灌注は2 回以内、散布及 びくん煙及び エアゾル剤の 噴射は合計4回 以内)			
	葉かび病	1000倍									
ばれいしょ	疫病 夏疫病	750～ 1000倍		25L/10a	収穫7日 前まで			2回以内	5回以内	3回以内 (は種又は定 植前の土壌混 和は1回以内、 散布は2回以 内)	
		250倍									
はくさい	べと病 白さび病 黒斑病 白斑病	1000倍		100～ 300L/10a	収穫7日 前まで			2回以内	散布	3回以内	6回以内
たまねぎ	べと病 白色疫病 灰色かび病										
なす	褐色腐敗病 すすかび病				収穫前日 まで			4回以内			4回以内
メロン	べと病 つる枯病		収穫3日 前まで		5回以内	5回以内					
すいか	褐色腐敗病		収穫7日 前まで		3回以内	3回以内	3回以内				
かぼちゃ	疫病 べと病										
キャベツ	べと病		収穫14日 前まで		2回以内	2回以内	2回以内 (は種又は定 植前の土壌混 和は1回以内)				
ねぎ	べと病 葉枯病							3回以内			3回以内

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

作物名	適用 病虫害名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ベンチアバリアム® イゾプロム® を含む農薬の 総使用回数	TPNを 含む農薬の 総使用回数
だいず	茎疫病 べと病	1000倍	100～ 300L/10a	収穫21日 前まで	2回以内	散布	2回以内	2回以内
アスパラガス	疫病	1500倍		収穫前日 まで	3回以内		3回以内	3回以内
らっきょう	白色疫病	1000倍		収穫14日 前まで				

2. 使用上の注意事項

(1) マモロット顆粒水和剤

- 1) 使用量に合わせて薬液を調製し、使い切ること。
- 2) 散布量は、対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせて調節する。
- 3) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

(2) プロポーズ顆粒水和剤／ワイドヒッター顆粒水和剤

- 1) 散布量は、対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせて調節する。
- 2) ばれいしょに対して希釈倍数250倍で散布する場合は、少量散布に適合したノズルを装着した乗用型の地上液剤散布装置を使用すること。
- 3) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- 4) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

(1) マモロット顆粒水和剤

この登録に係る使用方法では該当がない。

(2) プロポーズ顆粒水和剤／ワイドヒッター顆粒水和剤

- 1) 水産動植物（魚類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- 2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきる。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

V. 残留性

1. 作物残留性

1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトンで抽出し、ポリマー系ミニカラムで精製後、高速液体クロマトグラフィー及び質量分析 (LC/MS) で定量する。または試料をアセトンで抽出し、ヘキサン/酢酸エチル (7/3, v/v) に転溶後、NH₂ シリカカートリッジカラム、カーボンミニカラムまたは多孔性珪藻土カラム等で精製し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC, LC/MS または LC/MS/MS) で定量する。なお、混在物 もこの方法で同時に定量可能である。

代謝物 は、試料をアセトン抽出後、酵素処理 (代謝物 の脱抱合化操作) を行い、ヘキサン/酢酸エチル (7/3, v/v) に転溶後、NH₂ シリカカートリッジカラム、カーボンミニカラムまたは多孔性珪藻土カラム等で精製し、ガスクロマトグラフィー (GC-NPD) で定量する。

2) 分析対象の化合物

分析対象はベンチアバリカルブイソプロピルである。なお、混在物 は代謝物ではないが、原体中に含まれるベンチアバリカルブイソプロピルの異性体であるため、また、代謝物は植物中では微量であるが土壌・動物で共通に検出される代謝物であったため、一部の試験では参考までに分析した。

分析対象化合物	化学名	分子式	分子量	代謝経路 図記号
ベンチアバリカルブ イソプロピル	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	C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₃ S	381.5	KIF-230
混在物 *				
代謝物 *				

3) 残留試験結果

(結果は次頁以降に示した)

本資料に記載され、...報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学...株式会社にある。

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 (資料番号)	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試験圃製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)										
					公的分析機関			社内分析機関							
					混在物		代謝物		混在物		代謝物				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
はくさい (露地) (茎葉) 平成11年度 (作残-1)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 300 L/10a 散布	福島植防	0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	0.369	0.368	0.596	0.595	0.596	0.595	0.596	0.595	0.596	0.595	0.596	0.595
			3	0.053	0.052	0.063	0.062	0.063	0.062	0.063	0.062	0.063	0.062	0.063	0.062
		長野植防	3	0.036	0.036	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007
			0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	0.026	0.026	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成11年度 (作残-2) 平成13年度 (作残-3)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 散布	兵庫植防 150 L/10a	0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		長野植防 松代 300 L/10a	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ぶどう (施設、無袋) (果実) 平成12年度 (作残-4)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 700 L/10a 散布	長野中信 農試 (巨峰)	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	0.72	0.70	0.877	0.840	0.877	0.840	0.877	0.840	0.877	0.840	0.877	
			3	0.74	0.74	0.790	0.770	0.790	0.770	0.790	0.770	0.790	0.770	0.790	
		大阪農林 センター (デラウェア)	3	0.63	0.63	0.500	0.481	0.500	0.481	0.500	0.481	0.500	0.481	0.500	
			0	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	0.64	0.64	0.787	0.774	0.787	0.774	0.787	0.774	0.787	0.774	0.787	
3	0.36	0.36	0.329	0.316	0.329	0.316	0.329	0.316	0.329	0.316	0.329				
3	0.12	0.12	0.158	0.158	0.158	0.158	0.158	0.158	0.158	0.158	0.158	0.158			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 (資料番号)	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試験調製 場所	使用回 数	経過日 数	分析結果 (ppm)																						
					公的分析機関						社内分析機関																
					ベンチハカリ イブ・ピル		混在物		代謝物		ベンチハカリ イブ・ピル		混在物		代謝物												
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値											
さゆうり (施設) (果実) 平成12年度 (作残-5)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 散布	岩手植防 300 L/10a	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
			3	1	0.071	0.070	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075		
			3	3	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	0.041	
			3	7	0.021	0.020	0.021	0.020	0.021	0.020	0.021	0.020	0.021	0.020	0.021	0.020	0.021	0.020	0.021	0.020	0.021	0.020	0.021	0.020	0.021	0.020	
トマト (施設) (果実) 平成12年度 (作残-6)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 300 L/10a 散布	大阪農林 センター 250 L/10a	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	1	0.137	0.136	0.137	0.136	0.137	0.136	0.137	0.136	0.137	0.136	0.137	0.136	0.137	0.136	0.137	0.136	0.137	0.136	0.137	0.136	0.137		
			3	3	0.159	0.154	0.159	0.154	0.159	0.154	0.159	0.154	0.159	0.154	0.159	0.154	0.159	0.154	0.159	0.154	0.159	0.154	0.159	0.154	0.159	0.154	
			3	7	0.109	0.107	0.109	0.107	0.109	0.107	0.109	0.107	0.109	0.107	0.109	0.107	0.109	0.107	0.109	0.107	0.109	0.107	0.109	0.107	0.109	0.107	
ばれいしよ (露地) (塊茎) 平成12年度 (作残-7)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 300 L/10a 散布	岩手植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	1	0.371	0.364	0.371	0.364	0.371	0.364	0.371	0.364	0.371	0.364	0.371	0.364	0.371	0.364	0.371	0.364	0.371	0.364	0.371	0.364	0.371		
			3	3	0.356	0.344	0.356	0.344	0.356	0.344	0.356	0.344	0.356	0.344	0.356	0.344	0.356	0.344	0.356	0.344	0.356	0.344	0.356	0.344	0.356	0.344	
			3	7	0.335	0.330	0.335	0.330	0.335	0.330	0.335	0.330	0.335	0.330	0.335	0.330	0.335	0.330	0.335	0.330	0.335	0.330	0.335	0.330	0.335	0.330	
ばれいしよ (露地) (塊茎) 平成12年度 (作残-7)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 300 L/10a 散布	長野南信 農試	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ばれいしよ (露地) (塊茎) 平成12年度 (作残-7)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 300 L/10a 散布	長野岩農 センター	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ばれいしよ (露地) (塊茎) 平成12年度 (作残-7)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 300 L/10a 散布	日植防 官衛	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 (資料番号)		剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試験調製 場所	使用回 数	経過日 数	分析結果 (ppm)									
						公的分析機関			社内分析機関						
						ベンチマリカワ イフビシ	混在物	代謝物	ベンチマリカワ イフビシ	混在物	代謝物	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしよ (露地) (塊茎) 平成18年度 (作残-8)	顆粒水和剤 (5%) 250倍 25 L/10a 散布	北海道 植防協会	0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
すいか (施設) (果実) 平成14年度 (作残-9)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 300 L/10a 散布	日植防研 (牛久)	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			5	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	
			5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	
			5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	
メロン (施設) (果実) 平成14年度 (作残-10)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 300 L/10a 散布	熊本県 農業研究 センター	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	
			5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
			5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
熊本県 農業研究 センター	日植防研 (牛久)	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 (資料番号)	剂型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試験調製 場所	使用回 数	経過日 数	分析結果 (ppm)																						
					公的分析機関			社内分析機関																			
					ベンゾパトリカワ イフピット		混在物		代謝物		ベンゾパトリカワ イフピット		混在物		代謝物												
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値											
キャベツ (施設) (茎葉) 平成14年度 (作残-11)		日植防研 (牛久)	0	-	<0.01	<0.01																					
			3	3	0.01	0.01																					
			3	7	<0.01	<0.01																					
			3	14	<0.01	<0.01																					
ねぎ (露地) (茎葉) 平成14年度 (作残-13)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 300L/10a 散布	日植防研 (茨城) (根深ねぎ)	0	-	<0.02	<0.02																					
			3	3	1.04	1.04																					
			3	7	0.42	0.40																					
			3	14	0.16	0.16																					
なす (施設) (果実) 平成14年度 (作残-14)		日植防研 (高知) (葉ねぎ)	0	-	<0.02	<0.02																					
			3	3	0.84	0.83																					
			3	7	0.51	0.50																					
			3	14	0.22	0.21																					
なす (施設) (果実) 平成14年度 (作残-14)		埼玉植防	0	-	<0.01	<0.01																					
			4	1	0.24	0.24																					
			4	3	0.08	0.08																					
			4	7	0.02	0.02																					
なす (施設) (果実) 平成14年度 (作残-14)		日植防研 (宮崎)	0	-	<0.01	<0.01																					
			4	1	0.73	0.72																					
			4	3	0.42	0.42																					
			4	7	0.17	0.17																					

		分析結果 (ppm)													
		公的分析機関						社内分析機関							
作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 (資料番号)	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試験調製 場所	使用回数	経過日数	混在物		代謝物		ベンチマーク イソピレ		混在物		代謝物		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
ミニトマト (施設) (果実) 平成16年度 (作残-15)	顆粒水和剤 (15%) 2000倍 300 L/10a 散布	群馬植防	0	-	<0.01	<0.01									
			3	1	0.65	0.65									
			3	7	0.60	0.60									
		3	14	0.61	0.61										
		0	-	<0.01	<0.01										
		3	1	0.32	0.32										
だいたず (露地) (乾燥子実) 平成16年度 (作残-16)	顆粒水和剤 (15%) ①種子重量の 0.5%を 塗沫処理 ②散布 2000倍 300 L/10a	北海道立 中央農業 試験場	0	-	<0.01	<0.01									
			①1②2	3	0.01	0.01									
			①1②2	7	<0.01	<0.01									
		①1②2	14	<0.01	<0.01										
		0	-	<0.01	<0.01										
		①1②2	3	<0.01	<0.01										
ミニトマト (施設) (果実) 平成19年度 (作残-17)	フロアブル (12%, 140 g/L) 5000倍 散布	熊本農試 300 L/10a	0	-	<0.01	<0.01									
			3	1	0.19	0.19									
			3	7	0.18	0.18									
		3	14	0.17	0.17										
		3	21	0.14	0.14										
		0	-	<0.01	<0.01										
3	1	0.05	0.05												
3	7	0.05	0.04												
3	14	0.04	0.04												
3	21	0.04	0.04												

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 (資料番号)		利型 (有効成分) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試験圃製 場所	使用回 数	経過日 数	分析結果 (ppm)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						ベンチハカリ イフポット		混在物		代謝物		ベンチハカリ イフポット		混在物		代謝物	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
はくさい (露地) (茎葉) 平成19年度 (作残-18)	フロアブル (12%, 140 g/L) 5000倍 散布	日植防研 (茨城) 200~300 L/10a	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			3	1	0.47	0.46	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37			
			3	7	0.12	0.12	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17		
			3	14	0.01	0.01	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03		
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
さゆうり (施設) (果実) 平成19年度 (作残-19)	フロアブル (12%, 140 g/L) 5000倍 散布	岐阜植防 200 L/10a	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			3	1	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06			
			3	3	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02		
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	7	0.11	0.10	0.082	0.081	0.082	0.081	0.082	0.081	0.082	0.081	0.082		
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成19年度 (作残-20)	フロアブル (12%, 140 g/L) 3000倍 200 L/10a 散布	日植防研 (茨城)	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
			0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
長野植防	3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				

分析結果 (ppm)																		
公的分析機関						社内分析機関												
作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 (資料番号)	剤型 (有効成分) 希釈倍数又は 使用方法	試験調製 場所	使用回 数	経過日 数	ベンチマーク イアピル		混在物		代謝物		ベンチマーク イアピル		混在物		代謝物			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
すいか (施設) (果実) 平成20年度 (作残-21)	顆粒水和剤 (5%) 1000倍 散布	日植防研 (茨城) 150~300 L/10a	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01						
			5	1	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01						
			5	3	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01						
			5	7	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01						
		石川権防 300 L/10a	0	-	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
			5	1	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
			5	3	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
5	7	<0.01	<0.01							<0.01	<0.01							
かぼちや (施設) (果実) 平成20年度 (作残-22)	水和剤 (5%) 1000倍 散布	石川権防 300 L/10a	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01						
			3	1	0.07	0.06					0.05	0.04						
			3	3	0.04	0.04					0.04	0.04						
			3	7	0.02	0.02					0.02	0.02						
		三重権防 150 L/10a	0	-	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
			3	1	0.12	0.12					0.08	0.08						
			3	3	0.05	0.05					0.07	0.06						
3	7	0.05	0.05					0.06	0.06									
アスパラガス (施設) (茎) 平成21年度 (作残-23)	顆粒水和剤 (5%) 1500倍 散布	長野権防 300 L/10a	0	-	-	-					<0.01	<0.01						
			3	1	-	-					0.08	0.08						
			3	3	-	-					0.04	0.04						
			3	7	-	-					<0.01	<0.01						
		香川農試 三木試験地 278 L/10a	0	-	-	-						<0.01	<0.01					
			3	1	-	-					0.05	0.05						
			3	3	-	-					0.02	0.02						
3	7	-	-					<0.01	<0.01									

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 (資料番号)		剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試験調製 場所	使用回数	経過日数	分析結果 (ppm)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						ベンチマーク イフピル		混在物		代謝物		ベンチマーク イフピル		混在物		代謝物	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
らっきょう (露地) (鱗茎) 平成21年度 (作残-24)	顆粒水和剤 (5%) 1000倍 散布 200 L/10a	福井権防 (福井)	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
			3	7	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
			3	14	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
			3	21	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	日權防研 (高知)	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		3	7	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		3	14	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		3	21	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

2. 土壌残留性

1) 分析法の原理と操作概要

①容器内試験 (^{14}C 標識体を供試)

試料をアセトニトリル/アセトン/水 (=, v/v/v) で 85°C 1 時間還流抽出する。溶媒を留去後、水層をヘキサン/酢酸エチル (4/1, v/v) で抽出、さらに水層を弱アルカリ性とし同溶媒で抽出する。抽出物を合わせ、脱水後、薄層クロマトグラフィーを行い、イメージングアナライザー (BAS1000Mac) によりベンチアバリカルブイソプロピルおよび代謝物 (混在物) 及び代謝物を定量する。

②圃場試験 1

試料をアセトニトリル/水 (=, v/v) で 80°C 1 時間還流抽出する。溶媒を留去後、水層をヘキサン/酢酸エチル (7/3, v/v) で抽出し、固相抽出カートリッジカラム (Supelclean Envicarb, Mega Bond Elut NH₂) で精製する。固相抽出カートリッジカラム Sep-Pak plus SI によりベンチアバリカルブイソプロピル、混在物 及び代謝物 とに分離し、それぞれガスクロマトグラフィー (NPD 検出器) で定量する。

③圃場試験 2

試料をアセトン/0.2M 塩化アンモニウム水溶液 (1/1) 混合溶媒で 80°C 1 時間還流抽出する。抽出液を 2 等分し A 画分・B 画分とする。A 画分は溶媒を留去後、ヘキサン/酢酸エチル (7/3, v/v) で転溶し、固相抽出カートリッジカラム (Supelclean Envicarb+NH₂, Bond Elut LRC SI) でベンチアバリカルブイソプロピル、混在物 代謝物 、代謝物 に精製分画し、それぞれ高速液体クロマトグラフ (UV 検出器) で定量する。B 画分は濃縮後、pH9.8 に調整し酢酸エチルに転溶し、アセチル化した後酢酸エチルで抽出し、固相抽出カートリッジカラム (Mega Bond Elut NH₂, Bond Elut LRC SI, Envicarb) で精製し、代謝物 を高速液体クロマトグラフ (UV 検出器) で定量する。代謝物 は、試料をアセトニトリル/水で 80°C 1 時間還流抽出する。溶媒を留去後、ヘキサンに転溶し、固相抽出カートリッジカラム (Mega Bond Elut SI) で精製し、高速液体クロマトグラフ (UV 検出器) で定量する。

2) 分析対象の化合物

圃場試験 1 では、ベンチアバリカルブイソプロピル、混在物 及び代謝物 を分析対象化合物とした。混在物 は代謝物ではないが、原体中に含まれるベンチアバリカルブイソプロピルの異性体であるので参考までに分析を行なった。代謝物 は植物、土壌及び動物で共通に検出される主代謝物であるため選択した。更に容器内試験および圃場試験 2 ではこれら化合物に加え、 についても分析した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

分析対象化合物	化学名	分子式	分子量	代謝経路 図記号
ベンチアバリカルブ イソプロピル	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	C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₃ S	381.5	KIF-230
混在物				
代謝物				
代謝物				
代謝物				
代謝物				

注-1) 代謝物の残留値は親化合物に換算した値を記載した。換算係数は次の通りである。

但し、容器内試験では代謝物量を親化合物換算濃度で記載したため換算は行わなかった。

換算係数 混在物 : 代謝物 : 代謝物 : 代謝物 : 代謝物 : 代謝物

注-2) 容器内試験成績は『KJF-230の土壌分解試験』(資料B-8)を抜粋し、土壌残留試験成績の体裁に編集したものである。

3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期 : 親化合物 (ベンチアパリカゾ イブピル) 火山灰土 () 7.2日 造成土 () 3.1日
 親化合物 + 代謝物 火山灰土 () 22日 造成土 () 6.6日

分析機関 :

No.	試料調製及び採取場所	供試化合物及び処理条件 濃度	経過日数	測定値 (mg/kg)														
				ベンチアパリカゾ イブピル		混在物		代謝物		代謝物		代謝物		代謝物		合計		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
1	火山灰軽埋土 平成12年度	0.75 mg/kg 30°C 14C標 識体	0	<0.001	<0.001											<0.006		
			1	0.735	0.708												0.713	
			3	0.549	0.545													0.641
			7	0.395	0.381													0.554
			14	0.199	0.173													0.431
			28	0.076	0.070													0.288
2	造成埋土 平成12年度	0.75 mg/kg 30°C	0	<0.001	<0.001											<0.006		
			1	0.737	0.726												0.731	
			3	0.386	0.383													0.540
			7	0.137	0.127													0.349
			14	0.025	0.024													0.219
			28	0.010	0.010													0.101
		0.006	0.006												0.043			

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

②圃場試験 1

推定半減期：親化合物（ベンチアハカリブ[®]イソプロピル） 火山灰土（ ） 26日
 沖積土（ ） 15日
 親化合物＋代謝物 火山灰土（ ） 28日
 沖積土（ ） 16日

分析機関：

No.	試料調製及び採取場所	供試薬剤及び処理条件		経過日数	測定値 (mg/kg)						
		濃度	回数		ベンチアハカリブ [®] イソプロピル		混在物		代謝物		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
1	火山灰軽埴土 平成12年度	顆粒水和剤 (15%)	0	—	<0.005	<0.005					<0.02
			3	0	1.71	1.67					1.773
			3	3	1.48	1.46					1.533
			3	7	1.02	1.01					1.063
			3	14	1.08	1.06					1.127
			3	30	0.763	0.762					0.839
			3	60	0.219	0.216					0.273
			3	90	0.189	0.180					0.289
			3	120	0.147	0.144					0.229
2	沖積壤土 平成12年度	2000倍希釈 300 L/10a	0	—	<0.005	<0.005					<0.02
			3	0	0.219	0.217					0.232
			3	3	0.193	0.192					0.208
			3	7	0.205	0.192					0.207
			3	14	0.116	0.111					0.126
			3	30	0.030	0.030					0.045
			3	60	0.007	0.006					0.021
			3	90	<0.005	<0.005					<0.02

*検出限界以下(<0.005)を検出限界値(0.005)として計算

本資料に記載された情報は、報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

③圃場試験 2

推定半減期：

親化合物 (ベンチアパリカルブイソプロピル) 火山灰土 () 41.1 日
 沖積土 () 19.3 日
 親化合物 + 代謝物 火山灰土 () 112 日
 沖積土 () 105 日

分析機関：

No.	試験調製 及び 採取場所	供試薬剤の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)												合計**					
					ベンチアパリカル ブイソプロピル		代謝物		代謝物		代謝物		代謝物		代謝物							
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
1	火山灰軽塩土 平成 14 年度	濃度	回数	0	<0.01	<0.01												<0.14				
				3	1.17	1.15													1.44			
				3	1.10	1.07														1.36		
				3	1.13	1.11														1.57		
				3	0.92	0.88														1.34		
				3	0.83	0.82														1.47		
				3	0.17	0.16														0.80		
				3	0.17	0.16														0.97		
				3	0.10	0.09														0.72		
				2	沖積塩土 平成 14 年度	2000 倍 希釈 300 L/10a	回数	0	<0.01	<0.01												<0.14
								3	0.26	0.24												0.37
								3	0.18	0.16												
3	0.18	0.18																		0.31		
3	0.15	0.14																		0.27		
3	0.08	0.08																		0.23		
3	0.02	0.02														0.21						
3	0.02	0.02														0.22						
3	0.02	0.02														0.15						

*定量限界以下は定量限界値を採用した。

**合計は平均値から算出し、定量限界以下は定量限界値を採用した。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類 検体	供試生物	1群当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値 (mg/L) カッコ内は有効成分換算値				試験機関 (報告年)	記 載 頁
						24時間	48時間	72時間	96時間		
1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体	コイ	30	流水式	20.7~ 22.3	>10	>10	>10	>10	(2000年)	VI-2
2 GLP	魚類急性 毒性試験 原体	ブルーギル	30	流水式	21.0	>10	>10	>10	>10		VI-3
3 GLP	魚類急性 毒性試験 原体	ニジマス	30	流水式	13.8~ 15.0	>10	>10	>10	>10		VI-4
4 GLP	ジノコ類 急性遊泳 阻害試験 原体	オオミジンコ	20	止水式	19.9~ 20.4	>10	>10	—	—		VI-5
5 GLP	藻類生長 阻害試験 原体	緑藻 <i>Selenastrum capricornutum</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	23.4~ 24.9	E ₁ C ₅₀ (0-72h) : >10 NOECr : 2.5					VI-6
6 GLP	魚類急性 毒性試験 顆粒水和剤 (15.0%)	コイ	10	半止 水式	22.6~ 23.2	609	576	545	545	(2000年)	VI-7
7 GLP	魚類急性 毒性試験 顆粒水和剤 (15.0%)	ニジマス	10	止水式	12.4~ 13.7	>100	>100	>100	>100	(2000年)	VI-8
8 GLP	ジノコ類 急性遊泳 阻害試験 顆粒水和剤 (15.0%)	材ジノコ	20	止水式	19.6~ 20.1	>100	>100	—	—		VI-9
9 GLP	藻類生長 阻害試験 顆粒水和剤 (15.0%)	緑藻 <i>Selenastrum capricornutum</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	22.3~ 25.3	E ₀ C ₅₀ (0-72h) : 28.0 E ₁ C ₅₀ (0-72h) : >100					VI-10

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

1. 水産動植物への影響

(1) 原体

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 水生 1)

試験機関

[GLP 対応] (2000 年)

検体の純度：

供試生物：コイ (*Cyprinus Carpio*)

供試数：試験区、無処理対照区、溶媒対照区おのこの 30 尾 (15 尾×2 容器)

平均体長：3.9 cm (3.0~5.3 cm)

平均体重：1.117 g (0.564~2.939 g)

環境条件：水量：8 L 水温：20.7~22.3℃ 溶存酸素：飽和濃度の 85~94%

pH：7.1~8.2 暴露条件：流水式 (1 日当り約 7 回交換に相当)

調製方法：検体をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、100 mg/ml の保存溶液を調製した。

この保存溶液が下記表に示す設定濃度 (10 mg/L) に希釈されて試験期間中供給され続けるように、試験装置を調整した。

試験結果：

供試生物	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	
試験種類	急性毒性試験	
設定濃度(mg/L)	10 (mg a.i./L) (n=2)	
平均測定濃度(mg a.i./L)	9.1, 10.1 (n=2)	
対照区	無処理対照区および溶媒対照区 (DMF 0.1 ml/L)	
LC ₅₀ (mg/L)	24 hr	>10 (> mg a.i./L)
	48 hr	>10 (> mg a.i./L)
	72 hr	>10 (> mg a.i./L)
	96 hr	>10 (> mg a.i./L)
NOEC(mg/L)	<10 (< mg a.i./L)	
死亡例の認められ なかった最高濃度(mg/L)	<10 (< mg a.i./L)	

平均測定濃度 (0, 48, 96 時間後の測定濃度の平均値) が設定濃度 (純度換算値) の±20%以内 (104 及び 115%) であったため、LC₅₀ は設定濃度で求めた。

10 mg/L の濃度で 3% (30 例中 1 例) の死亡が認められたため、NOEC、死亡例の認められなかった濃度は求められなかった。

主な毒性症状は、呼吸亢進、対照区と異なる水槽内の配置、異常遊泳、水底での横臥であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ブルーギルを用いた急性毒性試験

(資料 No. 水生 2)

試験機関 :

[GLP 対応] (2000 年)

検体の純度 :

供試生物 : ブルーギルサンフィッシュ (*Lepomis macrochirus*)

供試数 : 無処理対照区、溶媒対照区は各区 20 尾 (10 尾×2 容器)

試験区は 30 尾 (10 尾×3 容器)

平均体長 : 3.7 cm (SD=0.2) 平均体重 : 1.20 g (SD=0.19 g)

環境条件 : 水量 : 20L 水温 : 21.0°C 溶存酸素濃度 : 8.0~8.6 mgO₂/L pH : 7.3~7.6

暴露条件 : 流水式 (1 日当たり約 7 回交換に相当)

調製方法 : 検体を DMF に溶解し、100 mg/ml の保存溶液を調製した。

この保存溶液が下記表に示す設定濃度 (10 mg/L) に希釈されて試験期間中供給され続けるように、試験装置を調整した。

試験結果 :

供試生物	ブルーギルサンフィッシュ (<i>Lepomis macrochirus</i>)	
試験種類	急性毒性試験	
設定濃度(mg/L)	10 (mg a.i./L) (n=3)	
平均測定濃度(mg a.i./L)	7.17, 8.98 及び 8.68 (n=3)	
対照区	無処理対照および溶媒対照 (DMF 0.1 ml/L)	
LC ₅₀ (mg/L)	24 hr	>10 (> mg a.i./L)
	48 hr	>10 (> mg a.i./L)
	72 hr	>10 (> mg a.i./L)
	96 hr	>10 (> mg a.i./L)
NOEC(mg/L)	10 (mg a.i./L)	
死亡例の認められ なかった最高濃度(mg/L)	10 (mg a.i./L)	

平均測定濃度 (0, 48, 96 時間後の測定濃度の平均値) が設定濃度 (純度換算値) の±20% 以内 (82.0~103%) であったため、LC₅₀、NOEC、死亡例の認められなかった最高濃度は、設定濃度を用いて求めた。

死亡および毒性症状は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 No. 水生3)

試験機関：

[GLP 対応] (2000 年)

検体の純度：

供試生物：ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)

試験区、無処理対照区、溶媒対照区おのおの 30 尾 (15 尾×2 容器)

平均体長：4.4 cm (3.6~4.7 cm) 平均体重：0.8 g (0.4~1.2 g)

環境条件：水量：8 L 水温：13.8~15.0°C 溶存酸素：飽和濃度の 67~95%

pH：6.9~7.6 暴露条件：流水式 (1 日当たり約 7 回交換に相当)

調製方法：検体を DMF に溶解し、100 mg/mL の保存溶液を調製した。

この保存溶液が下記表に示す設定濃度 (10 mg/L) に希釈されて試験期間中供給され続けるように、試験装置を調整した。

試験結果：

供試生物	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	
試験種類	急性毒性試験	
設定濃度(mg/L)	10 (mg a.i./L) (n=2)	
平均測定濃度(mg a.i./L)	9.9 及び 9.8 (n=2)	
対照区	無処理対照および溶媒対照 (DMF 0.1 ml/L)	
LC ₅₀ (mg/L)	24 hr	>10 (> mg a.i./L)
	48 hr	>10 (> mg a.i./L)
	72 hr	>10 (> mg a.i./L)
	96 hr	>10 (> mg a.i./L)
NOEC(mg/L)	10 (mg a.i./L)	
死亡例の認められ なかった最高濃度(mg/L)	10 (mg a.i./L)	

平均測定濃度 (0, 48, 96 時間後の測定濃度の平均値) が設定濃度 (純度換算値) の±20%以内 (113 及び 111%) であったため、LC₅₀ は設定濃度で求めた。

死亡および毒性症状は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 No. 水生 4)

試験機関

[GLP 対応] (2000 年)

検体の純度 :

供試生物 : オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間以内
供試数 : 一群 10 頭 2 反復

環境条件 : 培地量 : 1 反復あたり 250 mL 水温 : 19.9~20.4°C
溶存酸素 : 飽和濃度の 90~100% pH : 6.8~8.4 暴露条件 : 止水式

調製方法 : 検体を DMF に溶解し、100 mg/ml の保存溶液を調製した。
この保存溶液を希釈用水によりさらに希釈し下記表に示す設定濃度とした。

試験結果 :

供試生物		オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	
設定濃度(mg/L)		0.63, 1.25, 2.5, 5.0, 10 (mg a.i./L)	
平均測定濃度(mg a.i./L)		0.61, 1.27, 2.36, 4.40, 9.84	
対照区		無処理対照および溶媒対照区 (DMF 0.1 mL/L)	
EC ₅₀ (mg/L)	24 hr	>10 (> mg a.i./L)	
	48 hr	>10 (> mg a.i./L)	
NOEC(mg/L)		10 (mg a.i./L)	
遊泳阻害例の認められ なかった最高濃度(mg/L)		10 (mg a.i./L)	

各試験区の平均測定濃度 (0, 48 時間後の測定濃度の平均値) はいずれも設定濃度 (純度換算値) の±20%以内 (100~115%) であったため、EC₅₀、NOEC、遊泳阻害例の認められなかった最高濃度は設定濃度で算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

5) 緑藻 (*Selenastrum capricornutum*) を用いた生長阻害試験

(資料 No. 水生 5)

試験機関 :

[GLP 対応] (2000 年)

検体の純度 :

供試生物 : 緑藻 (*Selenastrum capricornutum*) *¹ CCAP 278/4 株
初期細胞数 : 1×10^4 cells/mL

環境条件 : 水温 : 23.4~24.9°C 暴露条件 : フラスコ振盪 (100 rpm)
照度 : 8770~9080 lux pH : 7.7~9.9 試験培地量 : 容器当たり 100 ml

調製方法 : 検体を DMF に溶解し、100 mg/ml の溶液を調製した。
この溶液を DMF 及び試験培地によりさらに希釈し下記表に示す設定濃度とした。

試験結果 :

供試生物	緑藻 (<i>Selenastrum capricornutum</i>) * ¹	
設定濃度(mg/L)	0.63, 1.25, 2.5, 5.0, 10 (mg a.i./L)	
平均測定濃度(mg a.i./L)	0.6, 1.2, 2.3, 4.6, 9.3	
対照区	無処理対照、溶媒対照区 (DMF 0.1 mL/L)	
EC ₅₀ (mg/L)	0-72hr EbC ₅₀	>10 (> mg a.i./L)
	0-72hr ErC ₅₀	>10 (> mg a.i./L)
NOEC(mg/L)	0-72hr NOEbC : 2.5 0-72hr NOErC : 2.5 (ともに mg a.i./L)	

*¹ 現学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*

各試験区の平均測定濃度 (0, 72 時間後の測定濃度の平均値) はいずれも設定濃度 (純度換算値) の±20%以内 (100~109%) であったため、EC₅₀、NOEC は設定濃度で算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2) 製剤

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 水生 6)

試験機関：

[GLP 対応] (2000 年)

検体：15%顆粒水和剤 (KIF-230 15% DF)

[組成] ベンチアバリカルブイソプロピル 15%
 界面活性剤、鉍物質微粉等 85%

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

供試数：区ごとに各 10 尾、平均体長：5.7cm (5.2~6.0 cm)、平均体重：3.5g (2.7~4.2 g)

環境条件：水量：50 L 水温：22.6~23.2℃ 溶存酸素濃度：3.4~8.2 mgO₂/L*
pH：7.3~8.6 暴露条件：半止水式 (48 時間後に試験水を交換)

調製方法：検体を直接試験水に希釈し、下記表に示す設定濃度とした。

試験結果：

供試生物	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	
試験種類	急性毒性試験	
設定濃度(mg/L)	300, 410, 550, 740, 1000	
対照区	無処理対照区	
LC ₅₀ (mg/L)	24 hr	609 (95%信頼限界：562~668)
	48 hr	576 (95%信頼限界：504~665)
	72 hr	545 (95%信頼限界：478~624)
	96 hr	545 (95%信頼限界：478~624)
NOEC(mg/L)	300	
死亡例の認められ なかった最高濃度(mg/L)	300	

LC₅₀、NOEC、死亡例の認められなかった最高濃度は、設定濃度を用いて求めた。
740, 1000 mg/L では暴露開始後 24 時間後に全例が死亡した。
観察された毒性症状は表層遊泳、自発運動減少、横転状態であった。

*740, 1000 mg/L 区の暴露開始後 24 時間の溶存酸素濃度 (3.4 及び 3.5 mg/L) が飽和濃度(8.7 mg/L) の 60%を下回ったが、被験物質の過剰投下や死亡魚の腐敗によるものと考えられた。
この 2 つの値を除けば、試験期間中の酸素濃度は飽和濃度の 60%を上回っていた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 No. 水生 7)

試験機関：

[GLP 対応] (2000 年)

検体：15%顆粒水和剤 (KIF-230 15% DF)

[組成] ベンチアバリカルブイソプロピル 15%
 界面活性剤、鉍物質微粉等 85%

供試生物：ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)

供試数：区当たり 2 群×群あたり各 10 尾

平均体長：4.6 cm (4.2~4.9 cm) 平均体重：0.90g (0.67~1.2 g)

環境条件：水量：14 L 水温：12.4~13.7℃ 溶存酸素：飽和濃度の 94~99%

pH：6.7~7.5 暴露条件：止水式

調製方法：検体を直接希釈水に加えて 100 mg/L の試験水を調製した。

試験結果：

供試生物	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	
試験種類	急性毒性試験	
設定濃度(mg/L)	100	
対照区	無処理対照区	
LC ₅₀ (mg/L)	24 hr	>100
	48 hr	>100
	72 hr	>100
	96 hr	>100
NOEC(mg/L)	100	
死亡例の認められ なかった最高濃度(mg/L)	100	

LC₅₀、NOEC、死亡例の認められなかった最高濃度は、設定濃度を用いて求めた。
死亡及び毒性症状は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 No. 水生 8)

試験機関:

[GLP 対応] (2000 年)

検体: 15%顆粒水和剤 (KIF-230 15% DF)

[組成] ベンチアバリカルブイソプロピル 15%
 界面活性剤、鋳物質微粉等 85%

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間以内

供試数: 一群 10 頭 2 反復

環境条件: 培地量: 1 反復あたり 250 mL 水温: 19.6~20.1°C 溶存酸素: 飽和濃度の 92~100%

pH: 7.0~7.1 暴露条件: 止水式

調製方法: 検体を ASTM 溶液に加えて懸濁し、100 mg/L の試験液を調製した。

試験結果:

供試生物		オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	
設定濃度(mg/L)		100	
対照区		無処理対照	
EC ₅₀ (mg/L)	24 hr	>100	
	48 hr	>100	
NOEC(mg/L)		100	
遊泳阻害例の認められ なかった最高濃度(mg/L)		100	

EC₅₀、NOEC、遊泳阻害例の認められなかった最高濃度は、設定濃度を用いて算出した。
この濃度において遊泳阻害は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) 緑藻 (*Selenatsrum capricornutum*) を用いた生長阻害試験

(資料 No. 水生 9)

試験機関:

[GLP 対応] (2000 年)

検体: 15%顆粒水和剤 (KIF-230 15% DF)

[組成] ベンチアバリカルブイソプロピル 15%
 界面活性剤、鉍物質微粉等 85%

供試生物: 緑藻 (*Selenatsrum capricornutum**)

初期細胞数: 1.0×10^4 cells/mL

環境条件: 水温: 22.3~25.3°C 暴露条件: フラスコ振盪 (100 rpm) 照度: 6490~6730 lux
pH: 7.6~8.6 培地量: 容器ごとに 100 ml

調製方法: 検体を試験培地に懸濁させ、100 mg/L の試験溶液を調製した。

この試験溶液および試験培地を用いて、下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

供試生物		緑藻 (<i>Selenatsrum capricornutum</i> *)
設定濃度(mg/L)		3.2, 6.3, 12.5, 25, 50, 100
対照区		無処理対照
EC ₅₀ (mg/L)	0-72hr EbC ₅₀	28.0 (95%信頼限界: 16.1~60.7)
	0-72hr ErC ₅₀	>100
NOEC(mg/L)		3.2

*現学名は、*Pseudokirchneriella subcapitata*

EC₅₀、NOEC は、設定濃度を用いて算出した。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕

No.	供試生物	供試薬剤	1群当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関及び報告年	記載頁
1	蚕 <i>Bombix mori</i> (錦秋×鐘和) 4 齢起蚕	原体 () 75, 150 ppm	30 頭	所定濃度に希釈調製した薬液にクワ葉を浸漬し、風乾後、4 齢期間中給餌した。 死虫率、繭歩合を求めた。	いずれの濃度においても蚕に対する影響なし。	(2001 年)	VI-13
		KUF-1001WG (15%) 1000 倍, 2000 倍希釈	30 頭		いずれの濃度においても蚕に対する影響なし。		

2-2. ミツバチ

No.	供試生物	供試薬剤	1群当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関及び報告年	記載頁
2	ミツバチ <i>Apis mellifera</i> 働きバチ (成虫)	原体 ()	60 頭	急性経口毒性	LD ₅₀ (48 時間) >100 μg a.i./頭	(1999 年)	VI-14
			60 頭	急性接触毒性	LD ₅₀ (48 時間) >100 μg a.i./頭		
3	ミツバチ <i>Apis mellifera</i> 働きバチ 4~15 日齢	15.0% 顆粒 水和剤	30 頭	急性経口毒性	LD ₅₀ (96 時間) >100 μg a.i./頭	(2001 年)	VI-15
			30 頭	急性接触毒性	LD ₅₀ (48 時間) >100 μg a.i./頭		

2-3. 天敵

No.	供試生物	供試薬剤	一試験区当たりの供試虫数	試験方法	試験結果	試験機関及び報告年	記載頁
4	フナギ <i>Phytoseiulus persimilis</i> 雌成虫	原体 () 0, 75, 150 ppm	5 頭 4 連	リーフディスク法 供試虫と餌 (ナミダニ) に所定濃度の希釈液を散布した。処理 2 日後に死虫率を求めた。	死虫率 75 ppm 25.0% 150 ppm 25.0% 対照群 25.0%	(2001 年)	VI-17
5	ヤマトクサガ <i>Chrysoperla carnea</i> 幼虫	原体 () 0, 75, 150 ppm	5 頭 4 連	直接虫体浸漬法 所定濃度希釈液に 10 秒間浸漬し、2 日後に死虫率を求めた。	死虫率 75 ppm 40.0% 150 ppm 15.0% 対照群 30.0%		VI-18
6	タイヒクヒメハナカメムシ <i>Orius similis</i> 成虫	原体 () 0, 75, 150 ppm	5 頭 4 連	直接虫体浸漬法 所定濃度希釈液に 10 秒間浸漬し、2 日後に死虫率を求めた。	死虫率 75 ppm 15.0% 150 ppm 25.0% 対照群 20.0%		VI-19

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2-4. 鳥類

No.	試験の種類・検体	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)	記載頁
7	急性経口毒性試験原体 ()	コリンウズラ <i>Colinus virginianus</i>	雌雄各5	強制経口投与	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	LD ₅₀ 雌雄とも >2000 mg/kg NOEL 雄 1000 mg/kg 雌 2000 mg/kg	体重増加抑制	(2000年)	VI-20
8	急性経口毒性試験原体 ()	マガモ <i>Anas platyrhynchos</i>	雌雄各5	強制経口投与	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	LD ₅₀ 雌雄とも >2000 mg/kg NOEL 雌雄とも 2000 mg/kg	なし		VI-21
9	混餌投与毒性試験原体 ()	コリンウズラ <i>Colinus virginianus</i>	10	5日間混餌投与	0, 172, 344, 688, 1375, 2750, 5500 ppm	LC ₅₀ >5500 ppm NOEC 2750 ppm	体重増加抑制、摂餌量減少		VI-22
10	混餌投与毒性試験原体 ()	マガモ <i>Anas platyrhynchos</i>	10	5日間混餌投与	0, 172, 344, 688, 1375, 2750, 5500 ppm	LC ₅₀ >5500 ppm NOEC 2750 ppm	体重増加抑制、摂餌量減少		VI-23

2-5. その他

No.	試験の種類・検体	供試生物	1群当りの供試数	暴露方法	投与量	LC ₅₀ 及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)	記載頁
11	急性毒性試験原体 ()	ミミズ <i>Eisenia foetida</i>	40	人工土壌へ混和 14日間	0, 95, 171, 309, 556, 1000 ppm	LC ₅₀ >1000 ppm NOEC 1000 ppm	なし	(1998年)	VI-24

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1) 蚕に対する急性毒性試験

(資料 No. 有用 1)

試験機関：

(2001 年)

検体①：ベンチアバリカルブイソプロピル原体
純度

検体②：15%顆粒水和剤 (KUF-1001 顆粒水和剤)
[組成] ベンチアバリカルブイソプロピル 15%
 界面活性剤、鉍物質微粉等 85%

供試動物：蚕 *Bombyx mori* (系統：錦秋×鐘和) 4 齢起虫
各試験区 10 頭×3 反復

観察期間：20 日間

投与方法：各検体および陽性対照物質 (スミチオン乳剤) を、展着剤 (クミテン) を加用した蒸留水に希釈し、桑葉を浸漬した。これらを風乾後、蚕に投与した。
投与量は、ベンチアバリカルブイソプロピルの作物への適用濃度が 75 ppm(a.i.)であることから、原体・製剤いずれも 150 ppm(a.i.)及び 75 ppm(a.i.)とした。

観察項目：投与開始から生存供試虫がすべて繭化するまで行い、死亡率、繭化数、蚕の重量等を調査した。

試験結果：

供試物質	濃度 (ppm (a.i.))	供試 蚕数	処理後 5 日後			処理後 17 日後		処理後 19 日後	
			生存 数	4 齢 眠蚕数	眠蚕平均 重量(mg)	生存 数	累積 繭数	累積 繭数	繭歩合*
検体① (原体)	150	30	29	29	783.7	24	16	24	31.6
	75	30	29	29	844.5	20	11	20	30.3
検体② (製剤)	150	30	29	29	753.9	20	14	20	29.3
	75	30	30	29	763.7	21	15	21	32.1
スミチオン 乳剤	10	30	0	—					
	2	30	17	15	692.9	9	4	9	26.1
無処理対照		30	30	29	824.3	23	23	23	28.2

*繭歩合 = (繭重量 ÷ (繭重量 + 蛹重量)) × 100

それぞれの検体処理区における試験期間中における生存数、累積繭数は無処理対照群と差が無かった。以上から、本検体の適用量の範囲では蚕に影響は無いものと考えられる。

(2) ミツバチへの急性経口及び接触毒性試験

(資料 No. 有用 2)

試験機関：

[GLP 対応] (1999 年)

検体：ベンチアバリカルブイソプロピル原体
純度

供試虫：セイヨウミツバチ *Apis mellifera* 働き蜂 (日齢不明)
経口投与、局所施用試験ともに区あたり 10 頭×6 反復

試験期間：48 時間

試験方法：

①経口投与試験

検体に 50%シヨ糖液を加えて 100 mg a.i./20 mL の懸濁液を調製した。この懸濁液 200 μ L を、1 時間 15 分絶食させたミツバチを 10 頭放飼している飼育箱に供給した。(=100 μ g a.i./20 μ L)。
対照区は、無処理対照区およびアセトン対照区 (アセトン 100 μ g/シヨ糖液 20 μ L) を設定した。放虫 4, 24, 48 時間後の死亡および影響を調べた。

②接触毒性試験

検体をアセトンで溶解し、100 mg a.i./mL の溶液を調製した。これを炭酸ガス麻酔したミツバチの胸部背板におのおの 1 μ L (=100 μ g a.i.) 処理した。
対照区は、無処理対照区及びアセトン処理区を設定した。処理 4, 24, 48 時間後の死亡および影響を調べた。

試験結果：

①経口毒性

試験区	経過時間における累積死亡率 (%)		
	4 hr	24 hr	48 hr
無処理対照区	0	0	0
アセトン対照区	3.3	3.3	3.3
検体処理区 (100 μ g a.i./20 μ L)	10	10	10

②接触毒性

試験区	経過時間における累積死亡率 (%)		
	4 hr	24 hr	48 hr
無処理対照区	0	0	0
アセトン対照区	3.3	5	5
検体処理区 (100 μ g a.i./ μ L)	0	0	0

一方、陽性対照物質としてジメトエートを用いて同様の試験を実施した結果 (LD₅₀) は以下のとおり。

経口毒性 LD₅₀ (48 時間) 0.15 μ g a.i./頭 (95%信頼限界：0.14~0.17)

接触毒性 LD₅₀ (48 時間) 0.17 μ g a.i./頭 (95%信頼限界：0.15~0.19)

以上から、本検体のミツバチへの経口暴露及び接触暴露における LD₅₀ 値はいずれも 100 μ g a.i./頭を超えるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(3) ミツバチへの急性経口及び接触毒性試験

(資料 No. 有用3)

試験機関

[GLP 対応] (2001 年)

検体：15%顆粒水和剤 (KIF-230 15% WG)

[組成] ベンチアバリカルブイソプロピル 15%
界面活性剤、鉱物質微粉等 85%

供試虫：セイヨウミツバチ *Apis mellifera* 働き蜂 (日齢4~15日)

経口投与、局所施用試験ともに区あたり10頭×3反復

試験期間：経口投与試験は96時間、接触毒性試験は48時間

試験方法：

①経口投与試験

検体に50%シヨ糖液を加えて6.25, 12.5, 25, 50, 100 mg a.i./10 mLの懸濁液を調製した。この懸濁液を100 µLを、2時間絶食させたミツバチを10頭放飼している飼育箱に供給した。(=6.25, 12.5, 25, 50, 100 µg a.i./10 µL)。対照区は、無処理対照区及び陽性対照区(ジメトエート0.05, 0.25, 0.5 µg a.i./10 µL)を設定した。放虫4, 24, 48, 72, 96時間後の死亡および影響を調べた。

②接触毒性試験

検体を0.1% Etalfix®水溶液で溶解し、100 mg a.i./mLの溶液を調製した。これを炭酸ガス麻酔したミツバチの胸部背板にそれぞれ1 µl (=100 µg a.i.) 処理した。

対照区は、無処理対照区、溶媒対照区(0.1% Etalfix®水溶液およびアセトン)、及び陽性対照区(ジメトエート0.05, 0.25, 0.5 µg a.i./µL アセトン)を設定した。処理4, 24, 48時間後の死亡および影響を調べた。

試験結果：

①経口毒性

試験区		経過時間における累積死亡率 (%)				
		4 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr
無処理対照区		0	6.7	10.0	26.7	36.7
試験区 (µg a.i./10 µL)	3~6.25	0	2.0	4.0	14.0	20.0
	12.5	0	5.0	5.0	15.0	20.0
	25	0	0	0	0	0
	50	0	23.3	26.7	30.0	30.0
	100	0	3.3	3.3	13.3	16.7
陽性対照区 (µg a.i./10 µL)	0.05	0	3.3	3.3	3.3	3.3
	0.25	0	90.0	96.7	96.7	96.7
	0.35~0.5	0	96.7	96.7	100	100

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

②接触毒性

試験区		経過時間における累積死亡率 (%)		
		4 hr	24 hr	48 hr
無処理対照区		0	0	0
溶媒対照区	0.1% Etalfix®	0	0	6.7
	アセトン	0	0	3.3
試験区 ($\mu\text{g a.i.}/\mu\text{L}$)	100	0	0	0
陽性対照区 ($\mu\text{g a.i.}/\mu\text{L}$)	0.05	0	0	0
	0.25	0	100	100
	0.5	0	100	100

経口投与では、試験区においてミツバチの死亡が見られたが、試験期間における死亡率は50%未満であり、無処理対照区においても死亡が見られたことから、検体のLD₅₀値は100 μg /頭を超えるものと考えられた。

また、接触暴露においても試験区において死亡が見られなかったことから、検体の接触暴露におけるLD₅₀値も100 μg /頭を超えるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(4) チリカブリダニへの影響試験

(資料 No. 有用 4)

試験機関：

(2001 年)

検体：ベンチアバリカルブイソプロピル原体
純度

供試虫： チリカブリダニ *Phytoseiulus persimilis* の雌成虫
検体処理区：5 頭×4 連、無処理対照区：5 頭×4 連

試験期間：7 日間

試験方法：[リーフディスク法]

検体を水道水に懸濁させ、75 ppm 及び 150 ppm の試験液を調製した。

供試虫を円形(直径 4 cm)にカットしたインゲン豆の葉に放飼し、試験液を十分量散布した。

処理後 2 日後の死亡率、処理 7 日後の孵化した生存幼虫数を計測した。

試験結果：

試験区		死亡率 (%) (カッコ内は補正死亡率)	供試虫 1 頭あたりの 次世代幼虫数
		処理 2 日後	処理 7 日後
検体 処理区	150 ppm	25.0(0.0)	2.5
	75 ppm	25.0(0.0)	1.3
無処理対照区		25.0	1.9

検体処理区および無処理対照区の死亡率は同等であり、幼虫の生存数も差は認められなかった。

以上から、適用散布希釈濃度である 75 ppm(a.i.) (=15%水和剤の 2000 倍希釈) において、ベンチアバリカルブイソプロピルのチリカブリダニへの影響は弱いものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(5) ヤマトクサカゲロウへの影響試験

(資料 No. 有用 5)

試験機関：

(2001 年)

検体：ベンチアバリカルブイソプロピル原体
純度

供試虫：ヤマトクサカゲロウ *Chrysoperla canea* の幼虫
検体処理区：5 頭×4 連 無処理対照区：5 頭×4 連

試験期間：2 日間

試験方法：[直接虫体浸漬法]

検体を水道水に懸濁させ、75 ppm 及び 150 ppm の試験液を調製した。
一端をテロンゴースで覆ったアクリル円管に供試虫を放虫し、パラフィルムで蓋をした。
供試虫をアクリル管ごと試験液に 10 秒間浸漬後、テロンゴースを除去し、飼料を入れて
パラフィルムで蓋をした。浸漬後 1 日後、2 日後の死亡数などを調査した。

試験結果：

試験区		累積死亡率 (%) (カッコ内は補正死亡率)	
		1 日後	2 日後
検体 処理区	150 ppm	15.0(0)	15.0(0)
	75 ppm	25.0(6.3)	40.0(14.3)
無処理対照区		20.0	30.0

検体処理区および無処理対照区の死亡率はほぼ同等であった。

以上から、適用散布希釈濃度である 75 ppm(a.i.) (=15%水和剤の 2000 倍希釈) において、ベンチアバリカルブイソプロピルのヤマトクサカゲロウへの影響は弱いものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(6) タイリクヒメハナカメムシへの影響試験

(資料 No. 有用6)

試験機関：

(2001年)

検体：ベンチアバリカルブイソプロピル原体
純度

供試虫：タイリクヒメハナカメムシ *Orius similis* の成虫
検体処理区：5頭×4反復 無処理対照区：5頭×4反復

試験期間：2日間

試験方法：[直接虫体浸漬法]

検体を水道水に懸濁させ、75 ppm 及び 150 ppm の試験液を調製した。
一端をテロンゴースで覆ったアクリル円管に供試虫を放虫し、パラフィルムで蓋をした。
供試虫をアクリル管ごと試験液に 10 秒間浸漬後、テロンゴースを除去し、飼料を入れて
パラフィルムで蓋をした。浸漬後 1 日後、2 日後の死亡数などを調査した。

試験結果：

試験区		累積死亡率 (%) (カッコ内は補正死亡率)	
		1 日後	2 日後
検体 処理区	150 ppm	20.0(15.8)	25.0(6.3)
	75 ppm	15.0(10.5)	15.0(0)
無処理対照区		5.0	20.0

検体処理区および無処理対照区の死亡率はほぼ同等であった。以上から、適用散布希釈濃度である 75 ppm(a.i.) (=15%水和剤の 2000 倍希釈) において、ベンチアバリカルブイソプロピルのタイリクヒメハナカメムシへの影響は弱いものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(7) コリンウズラに対する急性経口毒性試験

(資料 No. 有用7)

試験機関：

[GLP 対応] (2000 年)

検体の純度：

供試動物：コリンウズラ (*Colinus virginianus*) 10 ヶ月齢

試験群：投与群あたり雌雄各 5 羽、および対照群：雌雄各 5 羽

試験開始時の体重：雄 183~212 g、雌 189~216 g

観察期間：15 日間

投与方法：19 時間絶食させた鳥に、コーンオイル中に検体を懸濁させ、懸濁液 (1 ml/100 g 体重) を単回強制経口投与した。対照群はコーンオイルを投与した (1 ml/100 g 体重)。

観察項目：一般状態の観察を、検体投与直後は頻繁に、その後は 1 日 1 回観察した。

試験区ごとの、試験期間中の平均摂餌量を測定した。

各体重を馴化期間、投与直前、及び投与 7 日後、14 日後に測定した。

試験終了時に、対照群および最高用量群の鳥について剖検を行った。

試験結果：

投与方法	強制経口投与
投与量	0, 500, 1000, 2000 mg/kg
LD ₅₀	♂♀ >2000 mg/kg
死亡開始時間および終了時間	死亡例無し
症状発現時間および消失時間	投与後～投与 7 日後 (体重減少)
毒性徴候の認められなかった最高投与量	♂♀ 1000 mg/kg
死亡例の認められなかった最高投与量	♂♀ 2000 mg/kg

死亡例、一般状態、剖検所見に異常は見られなかった。

投与後～投与 7 日後、2000 mg/kg 群の雌雄において、わずかな体重減少が見られた。

この減少は、雄では統計的に有意であった。それ以外は投与に関連した影響は見られなかった。

以上から、本検体をコリンウズラへ強制経口投与した場合の LD₅₀ は雌雄ともに 2000 mg/kg を超える値であった。無影響量は雄で 1000 mg/kg、雌で 2000 mg/kg であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(8) マガモに対する急性経口毒性試験

(資料 No. 有用 8)

試験機関 :

[GLP 対応] (2000 年)

検体の純度 :

供試動物 : マガモ (*Anas platyrhynchos*) 19 週齢

試験群 : 投与群あたり雌雄各 5 羽、および対照群 : 雌雄各 5 羽

試験開始時の体重 : 雄 1000~1297 g、雌 947~1146 g

観察期間 : 15 日間

投与方法 : 19 時間絶食させた鳥に、コーンオイル中に検体を懸濁させ、懸濁液 (1 ml/100 g 体重) を単回強制経口投与した。対照群はコーンオイルを投与した (1 ml/100 g 体重)。

観察項目 : 一般状態の観察を、検体投与直後は頻繁に、その後は 1 日 1 回観察した。

試験区ごとの、試験期間中の平均摂餌量を測定した。

各体重を馴化期間、投与直前、及び投与 7 日後、14 日後に測定した。

試験終了時に、対照群および最高用量群の鳥について剖検を行った。

試験結果 :

投与方法	強制経口投与
投与量	0, 500, 1000, 2000 mg/kg
LD ₅₀	♂♀ >2000 mg/kg
死亡開始時間および終了時間	死亡例無し
症状発現時間および消失時間	症状無し
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	♂♀ 2000 mg/kg
死亡例の認められなかった 最高投与量	♂♀ 2000 mg/kg

死亡例、一般状態、剖検所見に異常は見られなかった。

馴化期間を含めて試験期間中、全群において大きな体重変化が見られたが、検体投与には関連が無いと考えられた。

以上から、本検体をマガモへ強制経口投与した場合の LD₅₀ は雌雄ともに 2000 mg/kg を超える値であった。無影響量は雌雄で 2000 mg/kg であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(9) コリンウズラに対する混餌投与毒性試験

(資料 No. 有用9)

試験機関：

[GLP 対応] (2000 年)

検体の純度：

供試動物：コリンウズラ (*Colinus virginianus*) 11 日齢

試験群：投与群あたり各 10 羽、および対照群：10 羽

試験開始時の体重：16.6~17.4 g

観察期間：8 日間 (投与 5 日間および投与終了後 3 日間)

投与方法：飼料中に検体を混合し、鳥に与えた。対照群は検体を含まない飼料を与えた。

観察項目：一般状態の観察を 1 日 1 回観察した。

試験区ごとの、試験期間中の平均摂餌量を測定した。

各体重を馴化期間、投与直前、及び投与 5 日目、投与終了後 3 日後に測定した。

飼料摂取量を馴化期間、投与開始から投与 5 日目、投与終了 1 日後~3 日後の 3 つの期間に分けて測定した。

試験終了時に、対照群および最高用量群の鳥について剖検を行った。

試験結果：

投与方法	混餌投与
投与量	0, 172, 344, 688, 1375, 2750, 5500 ppm
投与量(a.i.) 但し、測定値	0, 163, 314, 559, 1200, 2440, 5150 ppm
LC ₅₀ (LC ₅₀ (a.i.))	>5500 ppm(>5150 ppm(a.i.))
死亡開始時間および終了時間	死亡例無し
症状発現時間および消失時間	投与後~投与 5 日目 (体重増加抑制、飼料摂取量減少)
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	2750 ppm (2440 ppm(a.i.))
死亡例の認められなかった 最高投与量	5500 ppm (5150 ppm(a.i.))

投与後~投与 5 日目の期間、5500 ppm において、わずかな体重増加抑制および飼料摂取量の減少が見られたが、死亡例、一般状態、剖検所見に異常は見られなかった。

以上から、本検体をコリンウズラへ 5 日間混餌投与した場合の LC₅₀ は雌雄ともに 5500 ppm (5150 ppm(a.i.)) を超える値であった。無影響量は 2750 ppm (2440 ppm(a.i.)) であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(10) マガモに対する混餌投与毒性試験

(資料 No. 有用10)

試験機関：

[GLP 対応] (2000 年)

検体の純度：

供試動物：マガモ (*Anas platyrhynchos*) 10 日齢

試験群：投与群あたり各 10 羽、および対照群：10 羽

試験開始時の体重：139~148 g

観察期間：8 日間 (投与 5 日間および投与終了後 3 日間)

投与方法：飼料中に検体を混合し、鳥に与えた。対照群は検体を含まない飼料を与えた。

観察項目：一般状態の観察を 1 日 1 回観察した。

試験区ごとの、試験期間中の平均摂餌量を測定した。

各体重を馴化期間、投与直前、及び投与 5 日目、投与終了後 3 日後に測定した。

飼料摂取量を馴化期間、投与開始から投与 5 日目、投与終了 1 日後~3 日後の 3 つの期間に分けて測定した。

試験終了時に、対照群および最高用量群の鳥について剖検を行った。

試験結果：

投与方法	混餌投与
投与量	0, 172, 344, 688, 1375, 2750, 5500 ppm
投与量(a.i.) 但し、測定値	0, 163, 314, 559, 1200, 2440, 5150 ppm
LC ₅₀ (LC ₅₀ (a.i.))	>5500 ppm (>5150 ppm(a.i.))
死亡開始時間および終了時間	死亡例無し
症状発現時間および消失時間	投与後~投与 5 日目 (体重増加抑制、飼料摂取量減少)
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	2750 ppm (2440 ppm(a.i.))
死亡例の認められなかった 最高投与量	5500 ppm (5150 ppm(a.i.))

投与後~投与 5 日目の期間、5500 ppm において、わずかな体重増加抑制および飼料摂取量の減少が見られたが、死亡例、一般状態、剖検所見に異常は見られなかった。

以上から、本検体をマガモへ 5 日間混餌投与した場合の LC₅₀ は雌雄ともに 5500 ppm

(5150 ppm(a.i.)) を超える値であった。無影響量は 2750 ppm (2440 ppm(a.i.)) であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(11) ミミズに対する急性毒性試験

(資料 No. 有用11)

試験機関：

[GLP 対応] (1998 年)

検体の純度：

供試動物：ミミズ (*Eisenia foetida*)

試験群：暴露群あたり各 10 匹×4 反復、および対照群：10 匹×4 反復

試験開始時の体重：300~600 mg

暴露期間：14 日間

投与方法：土壌中に検体を混合し、ミミズを放飼した。

対照群は検体を含まない土壌にミミズを放飼した。

観察項目：暴露 7 日後、14 日後にミミズの数と体重を計測した。暴露前、暴露 14 日後のミミズの体重を測定した。

試験結果：

暴露方法	土壌暴露
暴露濃度	0, 95, 171, 309, 556, 1000 ppm
無影響濃度	1000 ppm

最高暴露濃度 (1000 ppm) において死亡は見られなかった。その他の群で少数の死亡が見られたが、検体には関連が無いものと考えられた。また、暴露 7, 14 日後に観察したミミズの外見は正常であった。体重変化についても検体には関連がないものと考えられた。

一方、定期的に で行っている陽性対照物質による背景データは
以下のとおり。

1997 年 8 月 17 日~9 月 2 日に実施した試験結果；

陽性対照物質：クロロアセトアミド

7 日間 LC₅₀ 46 ppm (95%信頼限界：44~50)

14 日間 LC₅₀ 46 ppm (95%信頼限界：44~50)

以上から、本検体をミミズへ 14 日間暴露した場合の NOEC は 1000 ppm であった。

VII. 使用時安全上の注意、解毒方法

1. 使用時安全上の注意事項

(1) マモロット顆粒水和剤

- 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(2) プロポーズ顆粒水和剤／ワイドヒッター顆粒水和剤

- 1) 粉末は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。
作業後は直ちに身体を洗い流し、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 5) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- 6) 夏期高温時の使用を避けること。

2. 製造時、使用時における事故例

なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料番号	試験の種類 /期間	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
A-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀各5	強制経口	♂, ♀ 5000	♂♀とも>5000	(1998)	VIII-10
A-1-2 (GLP)※	急性毒性 14日間観察	ラット	♀6	強制経口	♀ 2000	♀>2000	(2006)	VIII-11
A-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂, ♀各5	強制経口	♂, ♀ 5000	♂♀とも>5000	(1998)	VIII-12
A-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀各5	経皮	♂, ♀ 2000	♂♀とも>2000	(1998)	VIII-13
A-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀各5	吸入(ガス) (全身暴露)	♂, ♀ 4.6 (mg/L)	♂♀とも>4.6 mg/L	(2000)	VIII-14
A-5 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	♂ 500 (mg/6.25cm ²)	刺激性なし	(1999)	VIII-16
A-6 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂ 6	点眼	♂ 0.1 (ml/眼)	僅かな刺激性	(2000)	VIII-17
A-7 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 2日間観察	モル モット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	皮内投与 塗布	♀ 感作: 皮内 0.25% 塗布 70% 惹起: 塗布 35, 70%	中等度の感作性あり 10/20例で陽性	(2000)	VIII-18
A-8 (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法 2日間観察	モル モット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	塗布	♀ 感作: 70% 惹起: 40%	感作性なし	(2000)	VIII-20
A-68 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀各5	強制経口	♂, ♀ 2000	♂♀2000 神経毒性無し	(2001)	VIII-22
A-9 (GLP)	反復経口投与毒性 90日間 回復28日間	ラット	♂, ♀各10 または20	混餌	♂, ♀ 0, 50, 200, 5000, 2000 (ppm) ♂ 0, 3.5, 14.1, 353, 1444 ♀ 0, 3.9, 15.3, 379, 1552	♂♀とも 200 (ppm) ♂ 14.1 ♀ 15.3	(1998)	VIII-24
A-10 (GLP)	反復経口投与毒性 90日間	イヌ	♂, ♀各4	カプセル 経口投与	♂, ♀ 0, 40, 200, 1000	♂♀とも40	(1999)	VIII-32
A-70 (GLP)	反復経皮投与毒性 28日間	ラット	♂, ♀各10	塗布	♂, ♀ 0, 100, 300, 1000	♂♀とも1000	(2000)	VIII-40
A-11 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 28日間	ラット	♂, ♀各10	混餌	♂, ♀ 0, 200, 2000, 20000 (ppm) ♂ 0, 17.7, 174.1, 1854 ♀ 0, 19.3, 185.7, 1846	♂♀とも2000 (ppm) ♂ 174.1 ♀ 185.7 神経毒性作用無し	(2002)	VIII-44
A-12 (GLP)	慢性毒性/発癌性 24ヶ月間	ラット	♂, ♀各80	混餌	♂, ♀ 0, 50, 200, 5000, 10000 (ppm) ♂ 0, 2.5, 9.9, 250, 518 ♀ 0, 3.2, 12.5, 318, 649	♂♀とも200 (ppm) ♂ 9.9 ♀ 12.5 催腫瘍性あり	(2001)	VIII-47
A-13 (GLP)	発癌性 24ヶ月間	マウス	♂, ♀各70	混餌	♂, ♀ 0, 20, 100, 2500, 5000 (ppm) ♂ 0, 2.7, 13.7, 358, 731 ♀ 0, 3.7, 18.6, 459, 928	♂♀とも100 (ppm) ♂ 13.7 ♀ 18.6 催腫瘍性あり	(2001)	VIII-72
A-14 (GLP)	1年間反復経口 投与毒性	イヌ	♂, ♀各4	カプセル 経口投与	♂, ♀ 0, 4, 40, 400	♂♀とも400 無影響量は♂♀とも40	(2001)	VIII-88

※従来の製造法に精製工程を追加し、混在物の混在率が低減された原体を使用

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

資料番号	試験の種類 /期間	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg) 又は試験結果	試験機関 (報告年)	記載 頁
A-15 (GLP)	繁殖毒性 36週間	ラット	♂, ♀各25	混餌	♂, ♀ 0, 100, 1000, 10000 (ppm) F0 ♂ 0, 6.9, 68.5, 702 ♀ 0, 7.7, 76.0, 771 F1 ♂ 0, 10.0, 99.7, 1058 ♀ 0, 9.9, 105.9, 1115	親動物: ♂100, ♀1000 (ppm) F0 ♂6.9, ♀76.0 F1 ♂10.0, ♀105.9 児動物: 1000 (ppm) F0 ♂68.5, ♀76.0 F1 ♂99.7, ♀105.9 繁殖への影響なし	(1999)	VIII-95
A-16 (GLP)	催奇形性 13日間投与	ラット	♀ 25	強制経口	♀ 0, 10, 100, 1000	親動物: 10 児動物: 1000 催奇形性なし	(2000)	VIII-99
A-17 (GLP)	催奇形性 23日間投与	ウサギ	♀ 22	強制経口	♀ 0, 10, 20, 40	親動物: 20 児動物: 40 催奇形性なし	(2000)	VIII-103
A-74 (GLP)	催奇形性 15日間投与	ラット	♀ 22	強制経口	♀ 0, 10, 100, 1000	親動物: 1000 児動物: 1000 催奇形性なし	(2004)	VIII-106
A-18 (GLP)	変異原性 復帰変異 (Ames test)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA			8, 32, 40, 80, 200, 1000, 2000, 5000 (μg/プレート)	S9-mix存在下の TA98株のみ陽性	(1999)	VIII-110
A-18-2 (GLP) ※	変異原性 復帰変異 (Ames test)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA			試験1 15.81, 50, 158.1, 500, 1581, 5000 (μg/プレート) 試験2 8.192, 20.48, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 (μg/プレート)	S9-mix存在有無に かからわず陰性	(2004)	VIII-113
A-19 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異						(1999)	VIII-116
A-20 (GLP)	変異原性 <i>in vitro</i> 染色体異常	チャイニーズハムスター CHL細胞			直接法: 912~3820 代謝活性化法: 955~3820 (μg/mL)	直接法、代謝活性化法 とも陰性	(1998)	VIII-118
A-21 (GLP)	変異原性 <i>in vitro</i> 不定期DNA合成						(1999)	VIII-121
A-22 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂ 8	強制経口	♂ 2000	陰性	(2000)	VIII-123
A-23 (GLP)	変異原性 <i>in vivo/in vitro</i> 不定期DNA合成						(2001)	VIII-124
A-24 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異						(2000)	VIII-126
A-24-1 (GLP)	変異原性 DNA損傷性 SCG(コメットアッセイ)				(μg/mL)		(2003)	VIII-128
A-25 (GLP)	生体の機能に 及ぼす影響	1) 中枢神経系 一般状態 (ラット)		強制経口	200, 600, 2000	2000	(2001)	VIII-131
	2) 中枢神経系 自発運動量 (マウス)		強制経口	200, 600, 2000	2000			
	3) 中枢神経系 電撃痙攣誘発 (マウス)		強制経口	200, 600, 2000	600 2000mg/kgで痙攣誘発 を抑制			
	4) 呼吸、循環器系 収縮期血圧 (ラット)		強制経口	200, 600, 2000	2000			
	5) 呼吸、循環器系 心拍数(ラット)		強制経口	200, 600, 2000	2000			
	6) 腎機能 尿量、尿中電解質 尿浸透圧(ラット)		強制経口	200, 600, 2000	600 2000mg/kgで尿浸透圧 の上昇			
	7) 血液系 溶血作用(ウサギ)		<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁶ g/mL	1×10 ⁻⁴ g/mL			
A-26 (GLP)	発癌メカニズム 二段階 トランスフォーメーション						(2000)	VIII-134

※従来の製造法に精製工程を追加し、混在物

の混在率が低減された原体を使用

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

資料番号	試験の種類 ／期間	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg) 又は試験結果	試験機関 (報告年)	記載 頁
A-27	発癌メカニズム 肝二段階発癌 インシテーション試験						(2000)	VIII-136
A-28	発癌メカニズム 肝二段階発癌 プロモーション試験						(2000)	VIII-138
A-29	発癌メカニズム 薬物代謝酵素誘導 肝細胞増殖						(2001)	VIII-141
A-30	発癌メカニズム 薬物代謝酵素誘導 肝細胞増殖						(2001)	VIII-144
A-31	発癌メカニズム 肝臓における 酸化的DNA損傷						(2001)	VIII-147
A-32	発癌メカニズム 肝臓における 酸化的DNA損傷						(2001)	VIII-149
A-33	発癌メカニズム 甲状腺腫瘍 肝中UDP-GT活性 血中甲状腺刺激 ホルモン T_3 , T_4						(2002)	VIII-151
A-34	発癌メカニズム 甲状腺腫瘍 肝中UDP-GT活性 血中甲状腺刺激 ホルモン T_3 , T_4						(2002)	VIII-154
A-35	発癌メカニズム 甲状腺腫瘍 血清中TSH濃度						(2003)	VIII-157
A-36 (GLP)	発癌メカニズム 卵巣摘出ラット 子宮肥大及び子 宮細胞増殖確認						(2001)	VIII-159
A-37 (GLP)	発癌メカニズム 子宮腫瘍 卵巣、子宮及び 肝中 α マキゼン活性 と血清中性 α ヘン						(2002)	VIII-161
A-38	発癌メカニズム 子宮腫瘍 肝臓 α ストラゾール ヒドロキシゼン活性						(2002)	VIII-164
A-39	発癌メカニズム 子宮腫瘍 肝臓及び子宮中 8-OHdG						(2002)	VIII-166
A-39-1	発癌メカニズム 肝細胞増殖活性						(2003)	VIII-168
A-39-2	発癌メカニズム 肝細胞増殖活性						(2005)	VIII-170

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 原体中混在物および代謝物を用いた試験成績

資料番号	試験の種類・期間	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
A-40 (GLP)	土壤中代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 482, 579, 694, 833, 1000	♂ 545 ♀ 467	(2001)	VIII-172
A-41 (GLP)	動植物土壤中代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 2000	♂, ♀ とも >2000	(2001)	VIII-173
A-42 (GLP)	土壤中代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 2000	♂, ♀ とも >2000	(2001)	VIII-174
A-43 (GLP)	土壤中代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 350, 455, 592, 769, 1000	♂ 605 ♀ 545	(2001)	VIII-175
A-44 (GLP)	動植物中代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 2000	♂, ♀ とも >2000	(2001)	VIII-176
A-45 (GLP)	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 2000	♂, ♀ とも >2000	(2001)	VIII-177
A-46 (GLP)	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 2000	♂, ♀ とも >2000	(2001)	VIII-178
A-47 (GLP)	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 2000	♂, ♀ とも >2000	(2001)	VIII-179
A-48 (GLP)	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 2000	♂, ♀ とも >2000	(2001)	VIII-180
A-49 (GLP) ※	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 521, 729, 1020, 1429, 2000	♂ 1198 ♀ 840	(2001)	VIII-181
A-50 (GLP)	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 2000	♂, ♀ とも >2000	(2001)	VIII-182
A-51 (GLP)	土壤中代謝物 変異原性 復帰突然変異	ネグチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 確認試験 32.8, 41, 51.2, 64, 80, 100 (μ g/7 \times レト)	S9-mixの 有無にかか わらず陰性	(2001)	VIII-183
A-52 (GLP)	動植物土壤中 変異原性 復帰突然変異	ネグチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (μ g/7 \times レト)	S9-mixの 有無にかか わらず陰性	(2001)	VIII-186
A-53 (GLP)	土壤中代謝物 変異原性 復帰突然変異	ネグチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (μ g/7 \times レト)	S9-mix存在下 TA98株のみ陽性	(2001)	VIII-188
A-54 (GLP)	土壤中代謝物 変異原性 復帰突然変異	ネグチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (μ g/7 \times レト)	S9-mixの 有無にかか わらず陰性	(2001)	VIII-190
A-55 (GLP)	動植物中代謝物 変異原性 復帰突然変異	ネグチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (μ g/7 \times レト)	S9-mixの 有無にかか わらず陰性	(2001)	VIII-192

※現在の原体の製造法では、混在物を低減する精製工程が追加されている。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

資料番号	試験の種類・期間	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
A-56 (GLP)	混在物 変異原性 復帰突然変異	ネisseria meningitidis 菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ($\mu\text{g}/7\text{レト}$)	S9-mixの 有無にかか わらず陰性	(2001)	VIII-194
A-57 (GLP)	混在物 変異原性 復帰突然変異	ネisseria meningitidis 菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ($\mu\text{g}/7\text{レト}$)	S9-mixの 有無にかか わらず陰性	(2001)	VIII-196
A-58 (GLP)	混在物 変異原性 復帰突然変異	ネisseria meningitidis 菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ($\mu\text{g}/7\text{レト}$)	S9-mixの 有無にかか わらず陰性	(2001)	VIII-198
A-59 (GLP)	混在物 変異原性 復帰突然変異	ネisseria meningitidis 菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ($\mu\text{g}/7\text{レト}$)	S9-mixの 有無にかか わらず陰性	(2001)	VIII-200
A-60 (GLP) ※	混在物 変異原性 復帰突然変異	ネisseria meningitidis 菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40, 80, 160, 320, 640, 1280 ($\mu\text{g}/7\text{レト}$)	S9-mix存在下 TA98株 のみ陽性	(2001)	VIII-202
A-61 (GLP)	混在物 変異原性 復帰突然変異	ネisseria meningitidis 菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i>	15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 ($\mu\text{g}/7\text{レト}$)	S9-mixの 有無にかか わらず陰性	(2001)	VIII-206

※現在の原体の製造法では、混在物を低減する精製工程が追加されている。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料番号	試験の種類・期間	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-62 (GLP)	急性毒性 15.0%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	強制経口	♂, ♀ 2000	♂, ♀ とも >2000	(2001)	VIII-208
A-63 (GLP)	急性毒性 15.0%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5	経皮	♂, ♀ 2000	♂, ♀ とも >2000	(2000)	VIII-209
A-64 (GLP)	急性毒性 15.0%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	♂, ♀ 各5 (ダスト)	吸入	♂, ♀ 5.53 mg/L	♂, ♀ とも >5.53 mg/L	(2001)	VIII-210
A-65 (GLP)	皮膚刺激性 15.0%顆粒水和剤 3日間観察	ウサギ	♀ 3	塗布	♀ 500 mg/6cm ²	刺激性なし	(2000)	VIII-212
A-66 (GLP)	眼刺激性 15.0%顆粒水和剤 3日間観察	ウサギ	♀ 3	点眼	♀ 0.1ml (82.8mg)	僅かな刺激性	(2000)	VIII-213
A-67 (GLP)	皮膚感作性 15.0%顆粒水和剤 Buehler法 48時間観察	モルモット	♀ 20	塗布	感作 : 30% 惹起 : 15%	陰性	(2001)	VIII-214

4. 参考

資料番号	試験の種類・期間	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg) または試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
A-9 予備	反復経口投与毒性 4週間	ラット	♂, ♀各5	混餌	0, 50, 500, 7000, 20000, 50000 (ppm) ♂ 4.5, 45.1, 621, 1866, 4915 ♀ 4.6, 47.8, 656, 1864, 4888	♂ 50 ppm ♀ 500 ppm ♂ 4.5 ♀ 47.8	(1996)	i
A-13 予備(1)	反復経口投与毒性 4週間	マウス	♂, ♀各5	混餌	0, 50, 500, 7000, 20000, 50000 (ppm) ♂ 10.7, 105, 1413, 3970, 9469 ♀ 12.7, 120, 1609, 4379, 10847	♂, ♀とも 50 ppm ♂ 10.7 ♀ 12.7	(1996)	v
A-13 予備(2)	発癌性予備試験 13週間反復投与	マウス	♂, ♀各5	混餌	0, 50, 200, 7000, 20000 (ppm) ♂ 0, 8.4, 33.0, 1293, 4031 ♀ 0, 11.3, 45.2, 1620, 4946	♂, ♀とも 200 ppm ♂ 33.0 ♀ 45.2	(1998)	viii
A-39-3	発癌メカニズム 肝脂質過酸化 1週間反復投与						(2001)	xii

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

毒性試験を実施した代謝物・分解物一覧

番号	化学名、構造式	検出した代謝系

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

毒性試験を実施した原体中混在物

番号	化学名、構造式

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

番号	化学名、構造式

*現在の原体製造法では、混在物を低減する精製工程が追加されている。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

1. 原 体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料A-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

供試動物：Slc:Wistar 系ラット、5 週齢、体重：雄 112～123 g、雌 101～106 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC·Na) 水溶液に懸濁し、
5000 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。検体投与直前、試験第 8 日および 15 日に体重
測定を行なった。観察期間終了時に全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

検体投与による特記すべき症状は観察されず、観察期間終了時の肉眼的病理検査でも異常は認められなかった。観察期間中の体重も順調に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法)

(資料A-1-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の純度:

[申請者註] 本試験の検体は、従来の製造方法に精製工程を追加し混在物
及び
の混在率を低減させた原体である。

供試動物: HsdRccHan:Wistar 系ラット雌、週齢: 8~9 週齢、開始時体重: 132~147 g
1 群 3 匹×2 群

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、2000 mg/kg の投与量で単回経口
投与した。投与前 1 晩絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び死亡の有無を 14 日間観察した。投与前日、投与後 1, 4, 8 及び 15 日に体
重を測定した。死亡動物及び試験終了時の生存動物について、肉眼的病理検査を実施した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
推定 LD ₅₀ 値 (mg/kg)	2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 時間から発現 投与後 2 時間には消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

臨床症状としては、不活発状態、円背位及び立毛が観察された。投与の体重への影響はみられなかった。剖検では、いずれの動物にも投与に関連する変化はみられなかった。

3) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料A-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

供試動物：Slc:ICR 系マウス、5 週齢、体重：雄 32.0～34.5 g、雌 25.5～29.0 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC・Na) 水溶液に懸濁し、
5000 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与前に 3 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。検体投与直前、試験第 8 日および 15 日に体重
測定を行なった。観察期間終了時に全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

検体投与による特記すべき症状は観察されず、観察期間終了時の肉眼的病理検査でも異常は
認められなかった。観察期間中の体重も順調に増加した。

4) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料A-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

供試動物：Slc:Wistar 系ラット、7 週齢、体重：雄 192～215 g、雌 139～149 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体 (2000 mg/kg) を 1 mL の蒸留水で湿らせ、刈毛した背部皮膚 (4×5 cm) に 24 時間
塗布した。皮膚に残った検体は蒸留水を用いて除去した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。検体投与直前、試験第 8 日および 15 日に体重
測定を行なった。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的
病理検査を行なった。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められず、体重も順調に増加した。

剖検所見においても、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

5) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料A-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体純度：

供試動物：CrI:CD(SD)IGS BR系ラット、雄：7週齢、雌：9週齢、

体重：雄 259～266 g、雌 224～228 g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：遠心ミルで粉碎した検体をダストエアロゾル発生装置を用いてダストを発生させ、4時間全身暴露させた。

暴露空気はグラスファイバーフィルターを用いて捕集し、標準重量法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	5.0
実際濃度 (mg/L)	4.6 (最大可能暴露濃度)
粒子径分布 (%)*	
5.27 (μm)	71.0
3.20	36.6
1.94	19.9
1.18	9.7
0.71	4.4
0.43	2.3
0.26	1.2
空気力学的質量中位径 (μm)	3.9
呼吸可能な粒子 (<4 μm) の割合	51%
チャンバー容積 (L)	130
チャンバー内通気量 (L/分)	18
暴露条件	ダスト、4時間、全身暴露

* : 7段階カスケードインパクターを用いて3回測定した平均値

観察・検査項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

死亡動物及び観察期間終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：概要を下表に示す。

暴露方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	4.6
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄とも >4.6
死亡開始時間および 終了時間	暴露後 1 日から開始 暴露後 2 日に終了
症状開始時間および 終了時間	暴露終了直後から発現 暴露後 4 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	>4.6

中毒症状としては、試験 0 日の暴露終了直後に雌雄に関係なく呼吸困難、喘ぎ、自発運動低下、白色物質付着および赤色物質付着が認められたが、暴露終了直後においてはその他の中毒症状は認められなかった。死亡動物では雌雄に呼吸困難および自発運動低下、雌に喘ぎ、ラ音および眼の透明分泌物が観察された。

生存例では、雌雄に関係なくラ音、赤色物質付着、黄色物質付着および排便減少が認められ、更に雄に喘ぎおよび粘液性便、雌に呼吸困難が認められたが試験 4 日には回復し、14 日間の観察期間においてその他の症状は観察されなかった。

体重では、雄 3 匹および雌 2 匹が暴露後 3 日までに体重減少を示したが、以後増加に転じた。その他では顕著な体重変化は認められなかった。

肉眼的病理検査としては、死亡例 2 匹に暗赤色の副腎、肺の暗赤色部位および胃の膨満（ガス封入）が認められ、生存例では 1 匹に暗赤色肺と斑状肺がみられたが、その他の動物には何ら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料A-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、12週齢、体重2.4~2.6kg、1群雄6匹

観察期間：4日間

投与方法：検体(0.5g)を蒸留水(0.5ml)で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(6.25cm²)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は温水(37℃)で洗い流した。

観察項目：暴露期間終了後1時間、24時間、48時間及び72時間後に適用部位の刺激性(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize法に従って採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下の通りであった。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は申請者が計算した3匹の平均値である。

観察期間中、6例全例の検体を投与した皮膚には紅斑・痂皮および浮腫の形成は認められなかった。

以上の結果から、ベンチアバリカルブイソプロピル原体はウサギの皮膚に対して、刺激性を有しないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料A-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、13週齢、体重2.6~3.3kg、1群雄6匹

観察期間：4日間

投与方法：検体0.1ml(平均61mg相当)を片眼に適用し、1秒間、両眼瞼を閉じて検体の流出を防止した。洗眼は行わなかった。

観察項目：検体適用後1時間、24時間、48時間及び72時間後、並びに2匹については96時間後にも角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下の通りであった。

項目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間*
非 洗 眼 群	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.2	1.7	0.5	0.3	0.0
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計			17	1.2	1.7	0.5	0.3

注) 表の点数は申請者が計算した6匹の平均値である。

* : 96時間については2匹の平均値

角膜および虹彩の刺激性変化は、いずれも認められなかった。

結膜の刺激性変化は、軽度の発赤および微慢性の深紅色が適用後1時間から全例に認められ、6匹中4匹が陽性反応を示したが、これらの変化は適用後2日または4日後には消失した。

以上の結果から、ベンチアバリカルブイソプロピル原体はウサギの眼粘膜に対して、わずかな刺激性があるものと思われる。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料A-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体の純度:

供試動物: Dunkin-Hartley 系雌性モルモット (未経産、非妊娠)、4~7 週齢、体重: 368~444g、
検体感作群および対照群各 20 匹、陽性対照物質感作群および対照群各 10 匹

観察期間: 惹起後 48 時間観察

試験操作: [Maximisation 法]

投与量設定根拠: 感作および誘発時の投与濃度を決定するため、0.1~1%の検体 Alembicol D 溶液を 2 匹のモルモットの刈毛した肩部に皮内投与し、24 および 72 時間後に皮膚反応を評価した。また、10~70%の検体 Alembicol D 溶液を 4 匹のモルモットの肩部に経皮適用し、24 および 48 時間後に皮膚反応を評価した。その結果、本試験における皮内感作濃度は、刺激性は認められたがモルモットに悪影響を与えない最高濃度である 0.25%の検体 Alembicol D 溶液、経皮感作濃度は刺激性を示さない 70%の検体 Alembicol D 溶液、惹起時の濃度は 35%および 70%の検体 Alembicol D 溶液とした。

感作: 感作皮内注射は、刈毛した肩部の左右 3ヶ所にそれぞれ 0.1 mL ずつ投与した。検体感作群には水で等量希釈したフロイントの完全アジュバント(FCA)、0.25%の検体 Alembicol D 溶液および 0.25%の検体 Alembicol D 溶液と FCA の等量混合液、陽性対照群には水で等量希釈した 0.1 mL の FCA、Alembicol D 中 10%Hexyl cinnamic aldehyde (HCA)の 0.1 mL およびホルマリン、FCA と Alembicol D の等量混合液中 HCA の 0.1 mL を皮内注射した。

感作局所適用は、皮内注射 6 日後に同じ肩部位を再び刈毛し、70%の検体 Alembicol D 溶液を 2×4 cm の濾紙にしみ込ませて 48 時間貼付した。

陽性対照群には Alembicol D 中 10%HCA を皮内注射し、HCA をそのまま感作局所適用する以外、検体感作群と同じ手順で処理した。

惹起: 最終感作の 2 週間後に刈毛した左肩部に 35%および 70%の検体 Alembicol D 溶液を 2×2 cm の濾紙にしみ込ませて 24 時間貼付した。

陽性対照群には HCA および Alembicol D 中 50%HCA を検体の代わりに用いた以外、同じ手順で処理した。

観察項目: 惹起処理後 24 時間および 48 時間に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。
なお、判定は Magnusson and Kligman の評価表に従って判定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験結果：各観察時間における感作性変化が認められた動物数を下表に示す。

試験群			供試動物数	感作反応動物数												陽性率	
				24 時間後						48 時間後							
感作	惹起	検体		皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計	24 時間	48 時間
			0	1	2	3	4	0		1	2	3	4				
検体	0.25% 皮内 70% 局所 処理	70% 検体	20	4	8	8	0	0	16	5	5	10	0	0	15	80%	75%
	溶媒	70% 検体	20	6	14	0	0	0	20	13	7	0	0	0	20		
陽性 対照	10% HCA 皮内 HCA 局所 処理	HCA	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	100%	100%
	溶媒	HCA	5	5	0	0	0	0	10	9	1	0	0	0	10		

HCA : Hexyl cinnamic aldehyde

試験動物 20 匹中 10 匹の皮膚反応は、対照群と比較して強いものであったことから、これらの 10 匹の試験動物は陽性反応を示したものと判断された。残りの 10 匹でみられた反応は対照群と同様であり、陰性反応と判断された。

一方、HCA を用いた 10 匹の全ての試験動物の皮膚反応は対照動物と比較して強いものであったことから、これらの 10 匹の動物は陽性反応を示したものと判断された。

以上の結果から、ベンチアバリカルブイソプロピル原体はモルモットに対して皮膚感作性を引き起こす可能性があるとは判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Burhler 法)

(資料A-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体の純度:

供試動物: Dunkin-Hartley 系雌性モルモット (未経産、非妊娠)、4~7 週齢、体重: 367~455 g、
検体感作群および対照群各 20 匹、陽性対照物質感作群および対照群各 10 匹

観察期間: 1 週間間隔で 3 回感作処理を行い、その 2 週間後の惹起処理後 24 および 48 時間に観察。

試験操作: [Buehler 法]

投与量設定根拠: 40~70%(w/v)の検体 Alembicol D 溶液を 4 匹のモルモットの刈毛した肩部に塗布し、最少刺激性濃度を求めた。70%(w/v)の濃度において軽度な刺激性が認められたので、その濃度を感作処理濃度とした。同様の試験で刺激性の認められなかった最高濃度である 40%(w/v)濃度を惹起処理濃度とした。

感作: 感作処理前にモルモットの左肩部を刈毛し、検体の 70% Alembicol D 溶液を 6 時間閉塞貼付した。一方、陽性対照群には、Hexyl cinnamic aldehyde(HCA)を用い、同じ手順で行った。この操作を 7 日間隔で 3 回行った。

惹起: 最終感作の 2 週間後に刈毛した右肩部に検体の 40% Alembicol D 溶液を 6 時間閉塞貼付した。また、陽性対照群には HCA のそのまま、または 50% Alembicol D 溶液を用い、同じ手順で行った。

その後 24 時間および 48 時間に処理部位の観察を行った。

観察項目: 惹起処理後 24 時間および 48 時間に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験結果：各観察時間における感作性変化が認められた動物数を下表に示す。

試験群			供試動物数	感作反応動物数											陽性率		
				24 時間後						48 時間後					24 時間	48 時間	
感作	惹起	皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計				
		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4					
検体	70% 検体	40% 検体	20	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20	0%	0%
	溶媒	40% 検体	20	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20		
陽性 対照	HCA	HCA	10	1	0	8	1	0	10	0	1	8	1	0	10	90%	100%
	溶媒	HCA	10	10	0	0	0	0	10	10	0	0	0	0	10		

HCA : Hexyl cinnamic aldehyde

検体処理群では、惹起処理後の処理部位の皮膚に何ら変化は認められなかった。

一方、HCA を用いた陽性対照群においては、全例に明らかな陽性反応が認められた。

以上の結果から、ベンチアバリカルブイソプロピル原体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断される。

(4) 急性神経毒性

1) ラットを用いた単回経口投与による急性神経毒性試験 (資料A-68)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年 (2002 年修正)

検体の純度:

試験動物: CrI: CD (SD) IGS BR ラット、投与開始時体重 雄 135~160 g、雌 122~144 g
投与開始時週齢 約 6 週齢、1 群当たり雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間 (2001 年 2 月 26 日~3 月 13 日)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 溶液で懸濁し、ガイドラインに限界投与量として記述されている 2000 mg/kg を各々投与容量 10 mL/kg で単回経口投与した。対照群には、同容量で 0.5%CMC 溶液を投与した。

[投与量設定根拠]

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡、並びに詳細な症状観察: 一般状態及び死亡について、1 日 2 回 (午前及び午後) 観察した。機能検査 (FOB) 及び自発運動量 (MA) 測定を含めて、詳細な症状観察は投与直前、投与後 1 時間、並びに投与後 8 及び観察終了日 (投与後 15 日) に詳細な症状観察を行った。

検査項目の概略を下記に記す。

1. 機能検査 (FOB 検査)

- a) ホームケージ内では、姿勢、間代性痙攣、強直性痙攣、有声音
- b) ホームケージからの取り出し時では、移動のし易いさ、取り扱い易さ、眼分泌物、流涙、立毛
- c) オープンフィールド内では、間代性痙攣、強直性痙攣、歩行、歩行異常、運動回数、興奮度、常同行動、珍奇行動、排尿、脱糞、立ち上がり
- d) 諸検査では、接近反応、触覚反応、驚愕反応、痛覚反応(テールピンチ)、瞳孔反応、正向反射、前肢握力、後肢握力、着地足幅、体温

2. 自発運動量 (MA): 動物をオープンフィールドチャンバー内における行動変化を測定して MA の検査を実施した。

全群雌雄ともに死亡例はなく、投与に関連したと考えられる一般状態の変化及び詳細な症状観察にも投与に関連した影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

FOB 検査のいずれの時期においても、雌雄の各投与群に神経学的異常な結果はみられなかった。MA では投与後 1 時間に投与群雄に有意な減少がみられたが、他の検査時期にはみられず、活動機能に関わる項目（立ち上がり回数等）及び神経・筋肉に関わる項目（歩行、着地幅、前後四肢及び握力、正向反射等）に投与による影響はみられなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。また、投与群雌では投与後 8 日に体温が、対照群に比べ有意に上昇したが、この体温は投与前と同じ程度であり、その他の検査時期にはみられなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

体重変化：投与前 3 日、投与後 3 及び 15 日に体重を測定した。

いずれの投与群雌雄に、投与の体重への影響はみられなかった。

神経病理組織学的検査：対照群及び 2000 mg/kg 群雌雄各 5 匹を 10%ホルマリン溶液で全身灌流固定後、前後脚及び尾を切除して脳及び脊髄を露出させ、採取した。脳及び脊髄を始め、ガッセル神経節、神経根及び後根神経節をパラフィン包埋し、坐骨神経、脛骨神経及び腓骨神経の末梢神経では、グリコール メタアクリレートに包埋した。これら全ての標本は縦断面及び横断面に切片が作製され、パラフィン包埋の標本は 5 μ m、グリコールメタアクリレート包埋の標本は 2 μ m で切片化され、各々ヘマトキシリン・エオシン、ルクソールファーストブルー／クレジルバイオレット及びビルシヨフスキー染色された。

神経病理組織学的検査の結果、雄では 2000 mg/kg 群の 5 例の内 1 例で脳に水頭が、別の 1 例で坐骨神経に神経線維変性がみられた。雌の 2000 mg/kg 群の 5 例の内 1 例で坐骨神経及び腓骨神経に神経線維変性がみられた。いずれの場合も投与群にみられたが、その程度は軽微（minimal）であり、対象動物数が少数例であることから、これらの所見が投与による影響であるのか否か判別しがたく、また、一般状態、詳細な観察、機能検査及び運動活性に関する検査に影響がみられないことから、恐らく本剤の毒性影響ではないと考えられる。

以上の結果から、ラット雌雄に 2000 mg/kg 単回強制経口投与した場合において、投与に関連すると考えられる FOB 検査/MA に影響は認められなかった。従って、本検体には急性神経毒性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(5) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料A-9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体の純度:

試験動物: F344 系ラット (SPF)、1 群雌雄各 10 または 20 匹、開始時 6 週齢

投与開始時体重範囲: 雄 84~95 g、雌 74~84 g

投与期間: 13 週間 (1997 年 5 月 8 日から 1997 年 8 月 7 日)

投与方法: 検体を 0, 50, 200, 5000, 20000 ppm の濃度となるよう粉末飼料に混入し、13 週間にわたって自由摂取させた。投与期間終了後、0, 5000, 20000 ppm 群では衛星群雌雄各 10 匹を用いて、4 週間にわたり基礎飼料のみ投与し回復群とした。試験飼料は 2 週に 1 回調製した。

[投与量設定根拠]

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を観察した。

対照群、投与群ともすべてのラットが試験終了まで生存した。投与 12 週から雌 50 ppm 群の 1 匹に眼球腫大がみられたが、低投与群の 1 匹のみの変化であり、投与との関連性はないと考えられた。その他異常所見はなかった。

体重変化; 体重は 1 週に 1 回測定した。

雌 20000 ppm 群では摂餌量増加に伴う体重及び増体重の高値傾向がみられた。回復期間終了時には、雌雄各群とも同様な体重を示した。

0~13 週における群平均体重増加量につき、対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

群平均 体 重 増加量	雄				雌			
	投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
	50	200	5000	20000	50	200	5000	20000
13 週	99	99	104	101	101	104	105	109**

Dunnett 多重比較検定; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；投与期間中1週に1回測定し、食餌効率も算出した。

雌雄 20000 ppm 群で飼料摂取量の増加傾向がみられた。回復期間では雌雄各群とも同様な摂餌量を示した。食餌効率では、対照群との間に差はみられなかった。

0~13週における群平均摂餌量につき、対照群を100とした場合の値を下表に示す。

群平均 体 重 増加量	雄				雌			
	投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
	50	200	5000	20000	50	200	5000	20000
13 週	100	100	102	104	102	102	101	106**

Dunnett 多重比較検定； * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与群 (ppm)		50	200	5000	20000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.5	14.1	353	1444
	雌	3.9	15.3	379	1552

血液学的検査；投与及び回復期間終了時に検査した。屠殺前約16時間絶食させ、エーテル麻醉下腹部大動脈より採血し、下記の項目について測定した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、網状赤血球率

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目及び対照群を100とした場合の値を下表に示す。

投与終了時

性 別	雄				雌				
	投与群 (ppm)	50	200	5000	20000	50	200	5000	20000
ヘマトクリット値			▽97	▽96			▼96		
ヘモグロビン濃度			▼98	▽97			▼96	▼97	
赤血球数		▼98		▽97					
血小板数				△108			△109	▲108	
白血球数							△166		

回復期間終了時

性 別	雄				雌				
	投与群 (ppm)	50	200	5000	20000	50	200	5000	20000
MCV		-	-			-	-		▼98
MCH		-	-			-	-	▼98	▽98
血小板数		-	-		△108	-	-		

▲▼ : $p \leq 0.05$ △▽ : $p \leq 0.01$ (Dunnett 多重比較検定) 空欄 : 統計学的に有意な変化なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

統計学的有意な変化として、雄では 5000 ppm 以上の群でヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度が低値を示し、20000 ppm 群で赤血球数の低値と血小板数の高値がみられた。回復期間終了時では、20000 ppm 群で血小板数の高値のみが認められた。雌では 5000 ppm 以上の群でヘモグロビン濃度が低値及び血小板数の高値を示した。さらに、5000 ppm 群でヘマトクリット値が低値を示した。

回復期間終了時では、5000 ppm 以上の群で MCH の低値、さらに 20000 ppm 群で MCV の低値がみられた。雌雄にみられた変化は貧血傾向を示唆するものではあるが、極めて軽微な変化であり網状赤血球率に変化がないことより、明確な毒性変化とは考えられなかった。

生化学的検査；投与及び回復期間終了時に検査した。腹部大動脈より採取した血液の血清を用い以下の項目を測定した。なお、血清蛋白電気泳動検査を実施した。

GPT、GOT、ALP、無機リン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、遊離コレステロール、遊離脂肪酸、トリグリセリド、リン脂質、糖、尿素窒素、総ビリルビン、 γ -GTP、クレアチンホスホキナーゼ、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素、クレアチニン、A/G 比

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及び対照群を 100 とした場合の値を次頁の表に示す。

投与終了時

性別	雄				雌			
	50	200	5000	20000	50	200	5000	20000
投与群(ppm)								
総コレステロール			▲116	△131			△144	△194
遊離コレステロール				▲127			△136	△200
リン脂質				△114			△121	△151
総蛋白			△104	△107				△110
アルブミン				△106				△107
クレアチニン				▼93				
総ビリルビン								▽50
カルシウム			△103	△104				△106
GOT			▼78	▽76		▽86	▽77	▽67
GPT						▼78	▽73	▽68
ALP				▽89			▽85	▽80
γ-GTP			△267	△517			▲407	△673

回復期間終了時

性別	雄				雌			
	50	200	5000	20000	50	200	5000	20000
投与群(ppm)								
トリグリセリド	—	—		▼76	—	—		
総蛋白	—	—			—	—		▲104
アルブミン	—	—			—	—	▲103	△104
GOT	—	—		▼71	—	—		
GPT	—	—		▼81	—	—		
ALP	—	—			—	—		▽84
γ-GTP	—	—	▲117	△133	—	—	△191	△191

▲▼ : $p \leq 0.05$ △▽ : $p \leq 0.01$ (Dunnett 多重比較検定)

空欄 : 統計学的に有意な変化なし

雌雄とも 5000 及び 20000 ppm 群で脂質関連項目の増加が認められた。また、これらの群では γ -GTP が高値を示し、肝臓への影響が示唆されたが肝の病理組織検査では実質障害はなく、 γ -GTP は誘導酵素であることより検体投与により酵素誘導が起こり高値を示したものと考えられた。総蛋白が雄 5000 ppm 群及び雌雄 20000 ppm 群で高値を示し、さらに雌雄の 20000 ppm 群でアルブミンが高値を示したが、これらは肝酵素誘導との関連が考えられ、さらに雌雄 5000 または 20000 ppm 群でみられたカルシウムの高値も、アルブミンと結合したカルシウムの増加に伴うみかけ上の変化と考えられた。

血清蛋白電気泳動検査（分画比率）／投与終了時

性別	雄				雌				
	投与群(ppm)	50	200	5000	20000	50	200	5000	20000
アルブミン								▽ 95	▽ 95
α2-グロブリン				▲109					△114
γ-グロブリン								△116	
A/G 比								▽ 90	▽ 90

血清蛋白電気泳動検査（分画濃度）／投与終了時

性別	雄				雌				
	投与群(ppm)	50	200	5000	20000	50	200	5000	20000
アルブミン				▲105					▲105
α1-グロブリン				▲107					△118
α2-グロブリン			△110	△117				▲110	△125
β-グロブリン									△110
γ-グロブリン								△122	

▲▼：p≤0.05 △▽：p≤0.01 (Dunnnett 多重比較検定) 空欄：統計学的に有意な変化なし

血清蛋白電気泳動検査では、雄の場合、5000 ppm 以上の群でα2-グロブリン分画濃度が高値、20000 ppm 群でα2-グロブリン分画比率、アルブミン及びα1-グロブリン分画濃度が高値を示した。一方、雌の場合には、5000 ppm 以上の群でアルブミン分画比率と A/G 比が低値、α2-グロブリン分画濃度が高値、20000 ppm 群でα2-グロブリン分画比率、アルブミン、α1-グロブリン及びβ-グロブリン分画濃度が高値を示した。その他、雌雄の 200 ppm 以上または 5000 ppm 以上の群で GOT、GPT、ALP の低値がみられたが、毒性学的に重要な所見とは考えられなかった。回復期間終了後の検査では、いずれの検査項目とも顕著な回復傾向が認められた。

尿検査；試験終了屠殺前の絶食時に尿を採取し、下記の項目について測定した。

尿量、色調及び濁度、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血及び尿沈渣（顕微鏡検査）

投与期間と回復期間を通して、すべての検査項目で雌雄とも投与群間で差はなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び試験終了時に対照群と 20000 ppm 群の雌雄各 10 匹について、ハロゲン検眼鏡を用いて角膜、結膜、強膜、虹彩及び眼底を検査した。

雌雄ともいずれの検査時において異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

臓器重量；投与及び回復期間終了時に全ラットを屠殺し、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、体重から相対重量を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣

臓器重量につき、対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

投与終了時

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		50	200	5000	20000	50	200	5000	20000
体 重									
心臓	重量								△108
肝臓	重量			△120	△128			△131	△152
	相対			△119	△132			△125	△146
腎臓	重量							△108	▲107
	相対				▲105				
副腎	重量			▲114	△119			▲112	△114
	相対			▲114	△121				
精巣	相対				▲108	—	—	—	—

回復期間終了時

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		50	200	5000	20000	50	200	5000	20000
体 重		—	—			—	—		
肝臓	重量	—	—			—	—		△108
	相対	—	—			—	—		△106
精巣	重量	—	—	△105	△106	—	—	—	—
卵巣	重量	—	—	—	—	—	—		▲110

▲▼：p≤0.05 △▽：p≤0.01 (Dunnett 多重比較検定) 空欄：統計学的に有意な変化なし

投与期間終了時では、雄では 5000 ppm 以上の群で肝、副腎重量が高値を、雌では 5000 ppm 以上の群で肝、腎、副腎重量が高値を示し、さらに 20000 ppm 群で心重量の増加がみられた。回復期間終了時では、上記変化はほとんどみられず、雄 5000 ppm 以上の群で精巣重量の高値、雌 20000 ppm 群で肝及び卵巣重量の高値がみられたがいずれも僅かな変化であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査；計画屠殺の全動物について肉眼的病理学検査を実施した。対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期		投与13週										回復4週						
性別		雄					雌					雄			雌			
投与群 (ppm)		A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	D	E	A	D	E	
臓器	所見/ 動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	黒色化	0	0	0	0	10**	0	0	0	0	10**	0	0	0	0	0	0	
	肥大	0	0	0	0	10**	0	0	0	0	10**	0	0	0	0	0	0	
	奇形結節	0	0	4*	2	0	1	2	3	3	1	2	3	3	3	1	2	

A : 0 ppm B : 50 ppm C : 200 ppm D : 5000 ppm E : 20000 ppm

** : $p \leq 0.01$ (Fisher 直接確率検定法)

投与13週の検査では、雌雄とも20000 ppm群の全例に肝の肥大及び黒色化が観察されたが、回復4週では認められなかった。検体による影響が示唆されたこれら所見は組織学的に逆行性変化を伴わないことから、検体投与に対する適応化と考えられ、回復4週時には観察されなかったことから可逆性変化であると考えられた。肝の奇形結節は用量に対応せず投与には関連がないと考えられた

病理組織学的検査；剖検時（投与13週及び回復4週）に全動物から以下の臓器・組織を摘出し、通常の方法でパラフィン切片を作成しヘマトキシリン・エオジン染色を施した。

脳、脊髄、坐骨神経、眼球、脳下垂体、甲状腺、胸腺、肺、気管、心、脾、肝、胃、皮膚、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎、脾、副腎、膀胱、精巣、大動脈、前立腺、上皮上体、卵巣、子宮、陰、乳腺、胸骨、骨髄、リンパ節、大腿骨格筋、骨（大腿骨、胸骨）、唾液腺

また、対照群及び5000, 20000 ppm群の雌雄各2匹について肝臓の電子顕微鏡検査用標本を作製し検査した。

認められた主要な病変を末尾に示す。

雌雄5000 ppm以上の群で肝細胞肥大がみられ検体投与の影響と考えられた。この所見は適応と考えられ、回復期間終了後はみられなかったので可逆性変化であることが示唆された。リンパ節の小肉芽腫と腎の鉍質沈着は5000 ppm以上または20000 ppm群で減少した所見として観察されたが、毒性学的意義は低いと考えられた。肝の電子顕微鏡検査では、投与終了時及び回復期間終了後とも検体投与群に特異的変化は認めなかった。

以上の結果から、本検体の90日間飼料混入投与によるラット反復投与毒性試験における影響として、雌雄とも5000 ppm以上の群でヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の僅かな低下、生化学検査では5000 ppm以上の群で脂質関連項目の増加が認められた。病理組織検査では、雌雄とも5000 ppm以上の群で肝細胞肥大が認められた。従って、本試験における無毒性量は雌雄とも200 ppm（雄：14.1 mg/kg/日、雌：15.3 mg/kg/日）と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

[病理所見表]

13 週間最終屠殺

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	5000	20000	0	50	200	5000	20000
臓器	所見/動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
リンパ節	小肉芽腫	2	4	2	0	0	6	7	8	2	1
腎臓	好塩基性尿細管	9	8	10	10	10	0	0	2	0	2
	硝子様円柱	0	1	1	0	2	1	0	0	1	3
	鉍質沈着	2	0	2	0	0	10	10	10	9	5
	炎症性細胞浸潤	4	2	1	4	2	1	1	1	3	2
肝臓	肝細胞脂肪化	2	2	2	6	5	0	0	0	0	1
	肝細胞肥大	0	0	0	3	10**	0	0	0	3	10**
	肝細胞壊死	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0
	炎症性細胞浸潤	2	2	1	1	0	3	1	3	4	2
	小肉芽腫	3	2	0	0	1	4	7	8	3	4
	肝横隔膜結節	0	0	4*	2	0	1	2	3	3	1

* : P<0.05 ** : P<0.01 (Fisher 直接確率検定法)

4 週間回復期間後

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		0	5000	20000	0	5000	20000
臓器	所見/動物数	10	10	10	10	10	10
骨髄	小肉芽腫	1	0	0	9	3**	3**
リンパ節	小肉芽腫	7	2*	0**	9	10	4*
腎臓	好塩基性尿細管	10	9	9	3	2	4
	硝子様円柱	2	3	1	0	0	2
	鉍質沈着	1	0	0	10	6*	5*
	炎症性細胞浸潤	3	3	4	1	5	1
肝臓	肝細胞脂肪化	2	3	3	1	0	0
	炎症性細胞浸潤	5	4	4	3	4	7
	小肉芽腫	2	3	3	8	8	4
	肝横隔膜結節	2	1	0	1	0	0

* : P<0.05 ** : P<0.01 (Fisher 直接確率検定法)