（参考２）

水質汚濁に係る農薬登録保留基準として環境大臣の定める基準の設定に関する資料

資　料　目　次

	農薬名	基準設定	ページ
１	アセタミプリド	既登録	１
２	スピロテトラマト	新規	５
３	トルフェンピラド	既登録	９
４	ビフェナゼート	既登録	１３
５	ピメトロジン	既登録	１７
６	ピリダリル	既登録	２１
７	ピリベンカルブ	新規	２５
８	ブトルアリン	既登録	２８

平成２３年１０月１１日

環境省水・大気環境局土壌環境課農薬環境管理室

評　価　農　薬　基　準　値　一　覧

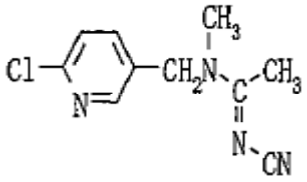
農薬名	基準値案（mg/L）
1　アセタミプリド	0.18
2　スピロテトラマト	0.31
3　トルフェンピラド	0.014
4　ビフェナゼート	0.026
5　ピメトロジン	0.034
6　ピリダリル	0.074
7　ピリベンカルブ	0.10
8　ブトルアリン	0.026

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

アセタミプリド

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．物質概要

化学名	（*E*）－N^1－［（６－クロロ－３－ピリジル）メチル］－N^2－シアノ－N^1－メチルアセトアミジン				
分子式	$C_{10}H_{11}ClN_4$	分子量	222.7	CAS NO.	135410-20-7
構造式					

２．作用機構等

アセタミプリドはネオニコチノイド系殺虫剤であり、その作用機構は昆虫神経のシナプス後膜のニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、神経の興奮とシナプス伝達の遮断を引き起こすことで殺虫活性を示すと考えられている。本邦での初回登録は1995年である。

製剤は粒剤、水和剤、水溶剤、液剤、エアゾル剤、くん煙剤及び複合肥料が、適用作物は雑穀、いも、豆、果樹、野菜、飼料作物、花き、樹木等がある。

原体の国内生産量は、272.8ｔ（19年度※）、324.3ｔ（20年度）、329.2ｔ（21年度）であった。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）、出典：農薬要覧-2010-（（社）日本植物防疫協会）

３．各種物性等

外観・臭気	白色結晶固体、無臭	土壌吸着係数	$K_F^{ads}{}_{OC}$=120－270 (25℃)
密度	1.3 g/cm^3（20℃）	オクタノール／水分配係数	$\log P_{ow}$ = 0.80（25℃）
融点	98.9℃		
沸点	測定不能	生物濃縮性	－
蒸気圧	<1.0×10^{-6} Pa（25℃） 1.73×10^{-7} Pa（50℃）	水溶解度	4.25×10^3 mg/L（蒸留水） 3.48×10^3 mg/L（pH5） 2.95×10^3 mg/L（pH7） 3.96×10^3 mg/L（pH9）

Ⅱ．安全性評価

許容一日摂取量（ADI）　　0.071 mg/kg 体重/日
食品安全委員会は、平成 23 年 6 月 9 日付けで、アセタミプリドの ADI を 0.071 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。 なお、この値は、ラットを用いた2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量7.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。

Ⅲ．水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

１．非水田使用時の水濁 PEC

使用方法		各パラメーターの値	
剤　　型	1%粒剤	I: 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	2,600
使用場面	非水田	N_{app} : 総使用回数（回）	5
適用作物	花き類・観葉植物	A_p : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	1 g/株 [1)]		
総使用回数	5 回		
地上防除/航空防除	地　　上		
施 用 法	株元散布		

[1)] 10a あたり 26,000 株として計算。

2．水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC_{Tier1} (mg/L)
水田使用時	適用無し
非水田使用時	0.0001824 …
うち地表流出寄与分	0.0001817 …
うち河川ドリフト寄与分	0.0000007 …
合　　計 [1]	0.0001824 … ≒ 0.00018 (mg/L)

[1] 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

Ⅳ．総　合　評　価

1．水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	0.18 mg/L
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。[1]	
0.071 (mg/kg 体重/日) × 53.3 (kg) × 0.1 ／ 2 (L /人/日) ＝ 0.189…(mg/L) ADI　平均体重　10 %配分　飲料水摂取量	

[1] 登録保留基準値は有効数字 2 桁（ADI の有効数字桁数）とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

＜参考＞ 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 [1]	なし
水質要監視項目 [2]	なし
水質管理目標設定項目 [3]	なし
ゴルフ場暫定指導指針 [4]	1.8 mg/L
ＷＨＯ飲料水水質ガイドライン [5]	なし

[1] 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。

[2] 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

[3] 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

[4] 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改正について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土発第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

[5] Guidelines for Drinking-water Quality（First addendum to 3rd edition）

２．リスク評価

水濁 PEC_{Tier1} = 0.00018 (mg/L)であり、登録保留基準値 0.18(mg/L)を超えないことを確認した。

（参考）食品経由の農薬理論最大摂取量と対 ADI 比

農薬理論最大摂取量（mg/人/日）[1]	対 ADI 比（%）[2]
0.82	22

[1] 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成 22 年 1 月 27 日開催の薬事･食品衛生審議会食品衛生分科会農薬･動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

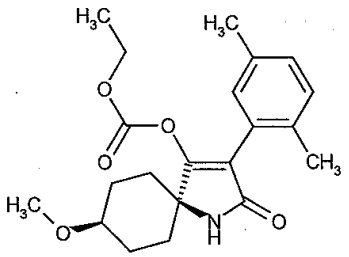
[2] 平均体重 53.3 kg で計算

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

スピロテトラマト

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．物質概要

化学名	シス－４－（エトキシカルボニルオキシ）－８－メトキシ－３－（２，５－キシリル）－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－２－オン				
分子式	$C_{21}H_{27}NO_5$	分子量	373.45	CAS NO.	203313-25-1
構造式					

２．作用機構等

スピロテトラマトは、環状ケトエノール構造を有する殺虫剤であり、その作用機構は､吸汁性害虫及びハダニ類に対してアセチルCoAカルボキシラーゼを阻害することによる脂質合成の阻害である。本邦では未登録である。

製剤は水和剤が、適用作物は野菜及びいもとして登録申請されている。

３．各種物性等

外観・臭気	淡ベージュ色粉末、 無臭	土壌吸着係数	$K_F^{ads}{}_{OC}$=160－440（20℃） $K_F^{ads}{}_{OC}$=150（25℃）
密度	1.2 g/cm^3（20℃）	オクタノール ／水分配係数	logPow = 2.51 （40℃、pH4 及び pH7） logPow ＝2.50 （40℃、pH9）
融点	142℃		
沸点	235℃で分解するため 測定不能	生物濃縮性	－
蒸気圧	5.6×10^{-9} Pa（20℃） 1.5×10^{-8} Pa（25℃） 1.5×10^{-6} Pa（50℃）	水溶解度	33.5 mg/L（20℃、pH4） 29.9 mg/L（20℃、pH7） 19.1 mg/L（20℃、pH9）

Ⅱ．安全性評価

許容一日摂取量（ADI）　　0.12 mg/kg 体重/日
食品安全委員会は、平成 23 年 8 月 11 日付けで、スピロテトラマトの ADI を 0.12 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。 なお、この値は、ラットを用いた2 年間発がん性試験における無毒性量12.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。

Ⅲ．水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田使用農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

1．非水田使用時の水濁 PEC

使用方法		各パラメーターの値	
剤　　型	22.4%水和剤	I: 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	336
使用場面	非水田	N_{app}：総使用回数（回）	3
適用作物	野菜	A_p：農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	300 L/10a [1)]		
総使用回数	3 回		
地上防除/航空防除	地　　上		
施 用 法	散　　布		

1）希釈液（希釈倍数 2,000 倍）として。

２．水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC_{Tier1} (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時 　うち地表流出寄与分 　うち河川ドリフト寄与分	0.00001549 … 0.00001543 … 0.00000006 …
合　　計 [1]	0.00001549 …　≒　<u>0.000015 (mg/L)</u>

[1] 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

Ⅳ．総　合　評　価

１．水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	**0.31 mg/L**
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。[1)] 0.12 (mg/kg 体重/日)　×　53.3 (kg)　×　0.1　／　2 (L /人/日)　＝　0.319…(mg/L) ADI　　平均体重　　10 %配分　　飲料水摂取量	

[1)] 登録保留基準値は有効数字 2 桁（ADI の有効数字桁数）とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

＜参考＞ 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 [1)]	なし
水質要監視項目 [2)]	なし
水質管理目標設定項目 [3)]	なし
ゴルフ場暫定指導指針 [4)]	なし
ＷＨＯ飲料水水質ガイドライン [5)]	なし

[1)] 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。

[2)] 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

[3)] 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

[4)] 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改正について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土発第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

[5)] Guidelines for Drinking-water Quality（First addendum to 3rd edition）

２．リスク評価

水濁 PEC_{Tier1} = 0.000015 (mg/L)であり、登録保留基準値 0.31 (mg/L)を超えないことを確認した。

（参考）食品経由の農薬理論最大摂取量と対 ADI 比

農薬理論最大摂取量（mg/人/日）[1)]	対 ADI 比（%）[2)]
0.72	11

[1)] 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成 21 年 12 月 1 日開催の薬事･食品衛生審議会食品衛生分科会農薬･動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

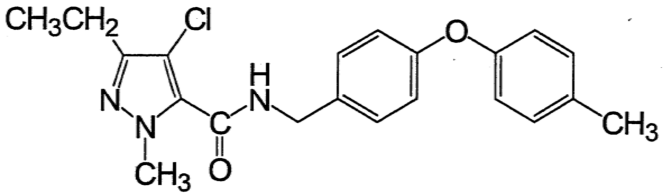
[2)] 平均体重 53.3 kg で計算

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

トルフェンピラド

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．物質概要

化学名	４－クロロ－３－エチル－１－メチル－*N*－［４－（*p*－トリルオキシ）ベンジル］ピラゾール－５－カルボキサミド				
分子式	$C_{21}H_{22}ClN_3O_2$	分子量	383.9	CAS NO.	129558-76-5
構造式					

２．作用機構等

トルフェンピラドはピラゾールカルボキサミド骨格を有する殺虫剤であり、その作用機構は主にミトコンドリアにおける電子伝達系の阻害によるものと考えられる。本邦での初回登録は2002年である。

製剤は水和剤及び乳剤が、適用作物は果樹、野菜、豆、花き等がある。

原体の国内生産量は、36.5ｔ（19年度※）、48.1ｔ（20年度）、10.4ｔ（21年度）であった。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）、出典：農薬要覧-2010-（（社）日本植物防疫協会）

３．各種物性等

外観・臭気	類白色粉末、無臭（25℃）	土壌吸着係数	$K_F^{ads}{}_{OC}$ = 15,000－150,000（25℃）
密度	1.2 g/cm^3（25℃）	オクタノール／水分配係数	logPow = 5.61（25℃）
融点	87.8－88.2℃		
沸点	250℃以上で分解のため測定不能	生物濃縮性	BCFss = 10（高濃度区：0.0001 mg/L） BCFss＝<57（低濃度区：0.00001 mg/L）
蒸気圧	5×10^{-7} Pa（25℃）	水溶解度	0.087 mg/L（25℃）

Ⅱ．安全性評価

許容一日摂取量（ADI）　　0.0056 mg/kg 体重/日
食品安全委員会は、平成23年2月10日付けで、トルフェンピラドのADIを0.0056 mg/kg体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。 なお、この値はラットを用いた2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量0.56 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。

Ⅲ．水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

1．非水田使用時の水濁 PEC

使用方法		各パラメーターの値	
剤　　型	15%水和剤	I: 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	1,050
使用場面	非水田	N_{app}：総使用回数（回）	2
適用作物	果樹	A_p：農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	700 L/10a [1]		
総使用回数	2 回		
地上防除/航空防除	地　　上		
施 用 法	散　　布		

[1] 希釈液（希釈倍数 1,000 倍）として。

２．水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC_{Tier1} (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時 うち地表流出寄与分 うち河川ドリフト寄与分	0.00003920 … 0.00003564 … 0.00000357 …
合　　計 [1]	0.00003920 …　≒　0.000039 (mg/L)

[1] 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

Ⅳ．総　合　評　価

１．水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	0.014 mg/L
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。[1] 0.0056 (mg/kg 体重/日)　×　53.3 (kg)　×　0.1　／　2 (L /人/日)　＝　0.0149…(mg/L) ADI　　平均体重　10 %配分　飲料水摂取量	

[1] 登録保留基準値は有効数字 2 桁（ADI の有効数字桁数）とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

＜参考＞ 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 [1]	なし
水質要監視項目 [2]	なし
水質管理目標設定項目 [3]	なし
ゴルフ場暫定指導指針 [4]	なし
ＷＨＯ飲料水水質ガイドライン [5]	なし

[1] 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。

[2] 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

[3] 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

[4] 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改正について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土発第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

[5] Guidelines for Drinking-water Quality（First addendum to 3rd edition）

２．リスク評価

水濁 PEC_{Tier1} = 0.000039 (mg/L)であり、登録保留基準値 0.014 (mg/L)を超えないことを確認した。

（参考）食品経由の農薬推定一日摂取量と対 ADI 比

農薬推定一日摂取量（mg/人/日）[1]	対 ADI 比（%）[2]
0.11	38

[1] 食品経由の農薬推定一日摂取量は、作物残留試験成績等がある食品については作物残留試験成績等、それ以外の食品については平成 23 年 6 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した推定一日摂取量を示す。

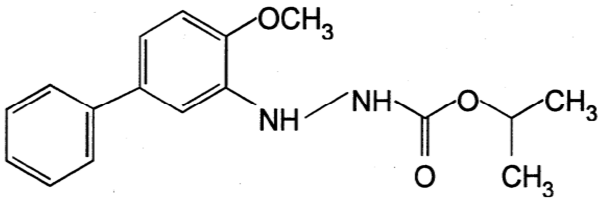
[2] 平均体重 53.3 kg で計算

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

ビフェナゼート

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．物質概要

化学名	イソプロピル＝２－（４－メトキシビフェニル－３－イル）ヒドラジノホルマート				
分子式	$C_{17}H_{20}N_2O_3$	分子量	300.4	CAS NO.	149877-41-8
構造式					

２．作用機構等

ビフェナゼートは、ヒドラジン骨格を有する殺ダニ剤で、ハダニやサビダニに対し選択的に活性を示す。作用機構については明らかにされていない。本邦での初回登録は 2000 年である。

製剤は水和剤が、適用作物は果樹、野菜、いも、花き等がある。

原体の国内生産量は 3.1t（20 年度※）、0.5t（21 年度）、原体の輸入量は 32.0t（19 年度）、30.0t（20 年度）、22.0t（21 年度）であった。

※年度は農薬年度（前年 10 月～当該年 9 月）、出典：農薬要覧-2010-（(社) 日本植物防疫協会）

３．各種物性等

外観・臭気	白色結晶（20℃） わずかな芳香族化合物臭	土壌吸着係数	土壌中で速やかに分解するため測定不能
密度	1.2 g/cm^3（22℃）	オクタノール／水分配係数	logPow = 3.4
融点	123－125℃		
沸点	約 230℃で分解のため測定不能	生物濃縮性	－
蒸気圧	<1.33×10^{-5} Pa（25℃）	水溶解度	2.06 mg/L（20℃）

Ⅱ．安全性評価

許容一日摂取量（ADI）　　0.01 mg/kg 体重/日
食品安全委員会は、平成 19 年 10 月 11 日付けで、ビフェナゼートの ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。 なお、この値はイヌを用いた1 年間慢性毒性試験における無毒性量1.0 mg/kg体重/日及びラットを用いた2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量1.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。

Ⅲ．水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

1．非水田使用時の水濁 PEC

使用方法		各パラメーターの値	
剤　　型	20%水和剤	I: 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	1,400
使用場面	非水田	N_{app}：総使用回数（回）	1
適用作物	果樹	A_p：農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	700 L/10a [1)]		
総使用回数	1 回		
地上防除/航空防除	地　　上		
施 用 法	散　　布		

[1)] 希釈液（希釈倍数 1,000 倍）として。

２．水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC_{Tier1} (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時 うち地表流出寄与分 うち河川ドリフト寄与分	0.00003312 … 0.00003075 … 0.00000238 …
合　　計 [1]	0.00003312 …　≒　0.000033 (mg/L)

[1] 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

Ⅳ．総　合　評　価

１．水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	**0.026 mg/L**
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。[1)] 0.01 (mg/kg 体重/日)　×　53.3 (kg)　×　0.1　／　2 (L /人/日)　＝　0.0266…(mg/L) ADI　　平均体重　10 %配分　飲料水摂取量	

[1)] ADI の有効数字は１桁であるが､その根拠試験であるイヌを用いた１ 年間慢性毒性試験及びラットを用いた２ 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量の有効数字桁数が２桁であるため、登録保留基準は有効数字２桁とし、３桁目を切り捨てて算出した。

＜参考＞ 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 [1)]	なし
水質要監視項目 [2)]	なし
水質管理目標設定項目 [3)]	なし
ゴルフ場暫定指導指針 [4)]	なし
ＷＨＯ飲料水水質ガイドライン [5)]	なし

[1)] 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。

[2)] 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

[3)] 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

[4)] 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改正について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土発第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

[5)] Guidelines for Drinking-water Quality（First addendum to 3rd edition）

２．リスク評価

水濁 PEC_{Tier1} = 0.000033 (mg/L)であり、登録保留基準値 0.026(mg/L)を超えないことを確認した。

（参考）食品経由の農薬理論最大摂取量と対 ADI 比

農薬理論最大摂取量（mg/人/日）[1)]	対 ADI 比（%）[2)]
0.24	45

[1)] 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成 20 年 1 月 18 日開催の薬事･食品衛生審議会食品衛生分科会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

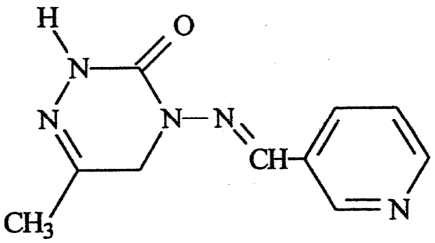
[2)] 平均体重 53.3 kg で計算

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

ピメトロジン

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．　物質概要

化学名	（*E*）－４，５－ジヒドロ－６－メチル－４－（３－ピリジルメチレンアミノ）－１，２，４－トリアジン－３（２*H*）－オン				
分子式	$C_{10}H_{11}N_5O$	分子量	217.2	CAS NO.	123312-89-0
構造式					

２．作用機構等

ピメトロジンはピリジンアゾメチン骨格を有する殺虫剤である。作用機構は明らかではないが半翅目昆虫（アブラムシ類、コナジラミ類、ウンカ類、ヨコバイ類等）にのみ選択的な摂食抑止作用を示す。本邦での初回登録は1998年である。

製剤は粒剤及び水和剤が、適用作物は稲、果樹、野菜、いも及び花きがある。

原体の輸入量は、4.0 t（21年度※）であった。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）、出典：農薬要覧-2010-（（社）日本植物防疫協会）

３．各種物性等

外観・臭気	白色固体粉末、無臭	土壌吸着係数	土壌に強く吸着するため測定不能
密度	1.4 g/cm^3（23℃）	オクタノール／水分配係数	logPow = －0.18（25℃）
融点	217℃で分解のため測定不能		
沸点	測定不能	生物濃縮性	－
蒸気圧	<4×10^{-6} Pa（25℃）	水溶解度	290 mg/L（25℃）

Ⅱ．安全性評価

許容一日摂取量（ADI）　　0.013 mg/kg 体重/日
食品安全委員会は、平成 22 年 9 月 9 日付けで、ピメトロジンの ADI を 0.013 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。 なお、この値は、ラットを用いた2 世代繁殖試験における無毒性量1.30 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。

Ⅲ．水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

水田使用及び非水田使用のいずれの場面においても使用されるため、それぞれの使用場面ごとに水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

１．水田使用時の水濁 PEC

使用方法		各パラメーターの値	
剤　　型	①25.0%水和剤 ②3.0%粒剤	I: 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	①187.5 ②300
使用場面	水田	N_{app}：総使用回数（回）	3
適用作物	①稲 ②箱育苗	A_p：農薬使用面積（ha）	50
農薬使用量	①150 L/10a [1)] ②50 g/箱 [2)]		
総使用回数	①2 回 ②1 回		
地上防除/航空防除	地　　上		
施 用 法	散　　布		

[1)] 希釈液（希釈倍数 2,000 倍）として。

[2)] 1 箱あたり本田 0.5a に相当。

２．非水田使用時の水濁 PEC

使用方法		各パラメーターの値	
剤　　型	25.0%水和剤	I: 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	875
使用場面	非水田	N_{app}：総使用回数（回）	2
適用作物	果樹	A_p：農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	700 L/10a [1)]		
総使用回数	2 回		
地上防除/航空防除	地　　上		
施 用 法	散　　布		

[1)] 希釈液（希釈倍数 2,000 倍）として。

３．水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC_{Tier1} (mg/L)
水田使用時	0.008986 …
非水田使用時	0.000032 …
うち地表流出寄与分	0.000029 …
うち河川ドリフト寄与分	0.000002 …
合　　計 [1)]	0.009018 …　≒　<u>0.0090 (mg/L)</u>

[1)] 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

Ⅳ．総　合　評　価

１．水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	**0.034 mg/L**
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。[1)] 0.013 (mg/kg 体重/日)　×　53.3 (kg)　×　0.1　／　2 (L /人/日)　＝　0.0346…(mg/L) ADI　　平均体重　　10 %配分　　飲料水摂取量	

[1)] 登録保留基準値は有効数字 2 桁（ADI の有効数字桁数）とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

＜参考＞ 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 [1)]	0.3 mg/L
水質要監視項目 [2)]	なし
水質管理目標設定項目 [3)]	なし
ゴルフ場暫定指導指針 [4)]	なし
ＷＨＯ飲料水水質ガイドライン [5)]	なし

[1)] 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。

[2)] 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

[3)] 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

[4)] 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改正について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土発第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

[5)] Guidelines for Drinking-water Quality（First addendum to 3rd edition）

２．リスク評価

水濁 PEC_{Tier1} = 0.0090 (mg/L)であり、登録保留基準値 0.034 (mg/L)を超えないことを確認した。

（参考）食品経由の農薬理論最大摂取量と対 ADI 比

農薬理論最大摂取量（mg/人/日）[1)]	対 ADI 比（%）[2)]
0.13	19

[1)] 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成 23 年 6 月 29 日開催の薬事･食品衛生審議会食品衛生分科会農薬･動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

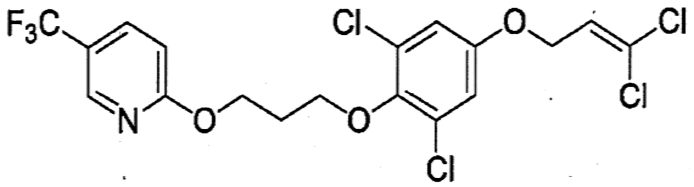
[2)] 平均体重 53.3 kg で計算

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

ピリダリル

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．　物質概要

化学名	２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジクロロアリルオキシ）フェニル＝３－［５－（トリフルオロメチル）－２－ピリジルオキシ］プロピル＝エーテル				
分子式	$C_{18}H_{14}Cl_4F_3NO_3$	分子量	491.1	CAS NO.	179101-81-6
構造式					

２．作用機構等

ピリダリルはフェノキシ-ピリジロキシ誘導体の構造を有する殺虫剤であり、昆虫に対して食毒及び接触毒として作用する。本邦での初回登録は2004年である。

製剤は水和剤、乳剤が、適用作物は野菜、いも、豆及び花きがある。原体の国内生産量は、26.2t（19年度※）、58.2 t（20年度）、57.0 t（21年度）であった。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）、出典：農薬要覧-2010-（（社）日本植物防疫協会）

３．各種物性等

外観・臭気	無色液体、無臭	土壌吸着係数	水溶性が低いため測定不能
密度	1.4 g/cm^3（20℃）	オクタノール／水分配係数	$\log P_{ow}$ = 8.1（20℃）
融点	－17℃以下		
沸点	約 227℃で分解するため測定不能	生物濃縮性	BCFss = 15,000（試験濃度：0.15μg/L） BCFss = 19,000（試験濃度：0.05μg/L）
蒸気圧	1.70×10^{-7} Pa（25℃、外挿）	水溶解度	1.5×10^{-4}mg/L（20℃）

Ⅱ．安全性評価

許容一日摂取量（ADI）　　0.028 mg/kg 体重/日
食品安全委員会は、平成 23 年 7 月 7 日付けで、ピリダリルの ADI を 0.028 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。 なお、この値は、ラットを用いた2 世代繁殖試験における無毒性量2.80 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。

Ⅲ．水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を計算する。

１．非水田使用時の水濁 PEC

使用方法		各パラメーターの値	
剤　　型	10%水和剤	I: 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	300
使用場面	非水田	N_{app}：総使用回数（回）	4
適用作物	野菜	A_p：農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	300 L/10a [1)]		
総使用回数	4 回		
地上防除/航空防除	地　　上		
施 用 法	散　　布		

[1)] 希釈液（希釈倍数 1,000 倍）として。

2．水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC_{Tier1} (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時 うち地表流出寄与分 うち河川ドリフト寄与分	0.00001684 … 0.00001677 … 0.00000007 …
合　　計 [1]	0.0000168 …　≒　0.000017 (mg/L)

[1] 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

Ⅳ．総　合　評　価

1．水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	0.074 mg/L
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。[1] 0.028 (mg/kg 体重/日)　×　53.3 (kg)　×　0.1　／　2 (L /人/日)　＝　0.0746…(mg/L) ADI　　平均体重　　10 %配分　　飲料水摂取量	

[1] 登録保留基準値は有効数字 2 桁（ADI の有効数字桁数）とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

＜参考＞ 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 [1]	なし
水質要監視項目 [2]	なし
水質管理目標設定項目 [3]	なし
ゴルフ場暫定指導指針 [4]	なし
ＷＨＯ飲料水水質ガイドライン [5]	なし

[1] 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。

[2] 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

[3] 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

[4] 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改正について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土発第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

[5] Guidelines for Drinking-water Quality（First addendum to 3rd edition）

２．リスク評価

水濁 PEC_{Tier1} = 0.000017 (mg/L)であり、登録保留基準値 0.074(mg/L)を超えないことを確認した。

（参考）食品経由の農薬理論最大摂取量と対 ADI 比

農薬理論最大摂取量（mg/人/日）[1]	対 ADI 比（%）[2]
0.50	33

[1] 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成 23 年 3 月 8 日開催の薬事･食品衛生審議会食品衛生分科会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

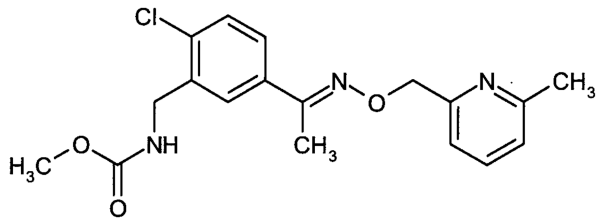
[2] 平均体重 53.3 kg で計算

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

ピリベンカルブ

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．　物質概要

化学名	メチル＝｛２－クロロ－５－［(*E*) －１－（６－メチル－２－ピリジルメトキシイミノ）エチル］ベンジル｝カルバマート				
分子式	$C_{18}H_{20}ClN_3O_3$	分子量	361.8	CAS NO.	799247-52-2
構造式					

２．作用機構等

ピリベンカルブは、ベンジルカーバメート構造を有する殺菌剤であり、ミトコンドリアの電子伝達系を阻害し、病原菌の胞子発芽や菌糸の伸長を抑制することによって殺菌活性を有する。本邦では未登録である。

製剤は水和剤が、適用作物は果樹、野菜、豆等として登録申請されている。

３．各種物性等

外観・臭気	白色結晶、無臭	土壌吸着係数	$K_F^{ads}{}_{OC}$＝1,800－34,000 （25℃）
密度	1.3 g/cm^3（20℃）	オクタノール／水分配係数	$logP_{ow}$ = 2.64（25℃、pH 4.0） $logP_{ow}$ = 3.77（25℃、pH 6.9） $logP_{ow}$ = 3.74（25℃、pH 8.9）
融点	95.0℃		
沸点	試験省略（加熱すると気化する前に変性するため）	生物濃縮性	BCFss=20 （試験濃度：10.0 μg/L） BCFss=14－17 （試験濃度：1.0 μg/L）
蒸気圧	＜1.0×10^{-5} Pa（20℃）	水溶解度	6.76 mg/L（20℃、蒸留水） 63.0 mg/L（20℃、pH 4） 5.02 mg/L（20℃、pH10）

Ⅱ．安全性評価

許容一日摂取量（ADI）　　0.039 mg/kg 体重/日
食品安全委員会は、平成 23 年 5 月 12 日付けで、ピリベンカルブの ADI を 0.039 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。 なお、この値は、ラットを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量3.97mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。

Ⅲ．水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

１．非水田使用時の水濁 PEC

使用方法		各パラメーターの値	
剤　　型	40%水和剤	I: 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	1400
使用場面	非水田	N_{app}：総使用回数（回）	3
適用作物	果樹	A_p：農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	700 L/10a [1)]		
総使用回数	3 回		
地上防除/航空防除	地　　上		
施 用 法	散　　布		

[1)] 希釈液（希釈倍数 2,000 倍）として。

２．水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC_{Tier1} (mg/L)
水田使用時	適用無し
非水田使用時	0.00007142 …
うち地表流出寄与分	0.00006429 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000713 …
合　　計 [1)]	0.00007142 …　≒　<u>0.000071 (mg/L)</u>

[1)] 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

Ⅳ．総　合　評　価

１．水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	**0.10 mg/L**
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。[1)] 0.039 (mg/kg 体重/日)　×　53.3 (kg)　×　0.1　／　2 (L /人/日)　＝　0.103…(mg/L) ADI　　平均体重　　10 %配分　　飲料水摂取量	

[1)] 登録保留基準値は有効数字 2 桁（ADI の有効数字桁数）とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

＜参考＞ 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 [1)]	なし
水質要監視項目 [2)]	なし
水質管理目標設定項目 [3)]	なし
ゴルフ場暫定指導指針 [4)]	なし
ＷＨＯ飲料水水質ガイドライン [5)]	なし

[1)] 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。
[2)] 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。
[3)] 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。
[4)] 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改正について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土発第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。
[5)] Guidelines for Drinking-water Quality（First addendum to 3rd edition）

２．リスク評価

水濁 PEC_{Tier1} = 0.000071 (mg/L)であり、登録保留基準値 0.10(mg/L)を超えないことを確認した。

（参考）食品経由の農薬理論最大摂取量と対 ADI 比

農薬理論最大摂取量（mg/人/日)[1)]	対 ADI 比（%）[2)]
0.53	25

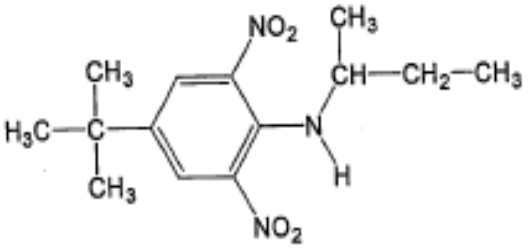
[1)] 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成 23 年 9 月 14 日開催の薬事･食品衛生審議会食品衛生分科会農薬･動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。
[2)] 平均体重 53.3 kg で計算

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

ブトルアリン

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．物質概要

化学名	*N*－ｓｅｃ－ブチル－４－ｔｅｒｔ－ブチル－２，６－ジニトロアニリン				
分子式	$C_{14}H_{21}N_3O_4$	分子量	295.3	CAS NO.	33629-47-9
構造式					

２．作用機構等

ブトルアリンは、ジニトロアニリン系の植物成長調整剤である。その作用機構は、たばこの幼芽部である腋芽部位から吸収され、生長点の細胞分裂を阻害することにより、腋芽の生育を抑制することである。本邦での初回登録は2004年である。

製剤は乳剤が、適用作物はたばこがある。

申請者からの聞き取りによると、製剤の製造に用いられたブトルアリンの原体の国内生産量は、15.1t（平成21年度※）、13.6t（平成22年度）であった。

※年度は農薬年度

３．各種物性等

外観・臭気	赤黄色固体（微粒子状） 弱い特異臭	土壌吸着係数	測定不能
密度	1.1 g/cm^3（25℃）	オクタノール／水分配係数	logPow = 4.93（23℃）
融点	60℃		
沸点	253℃で分解のため 測定不能	生物濃縮性	BCFss = 1,950 （試験濃度 0.03 mg/L）
蒸気圧	7.7×10^{-4} Pa（25℃）	水溶解度	0.308 mg/L（25℃）

Ⅱ．安全性評価

非食用許容一日摂取量（非食用 ADI）　　0.010 mg/kg 体重/日
ブトルアリンの各種試験成績の評価結果に基づき、ブトルアリンの非食用 ADI を 0.010mg/kg 体重/日と設定する。[1)] なお、この値はラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験における無毒性量10.2mg/kg体重/日を安全係数1,000で除して設定された。

[1)] 本剤は、食用農作物への適用が申請されておらず、登録申請に伴う食品安全委員会による食品健康影響評価は行われていない。このため、非食用農作物専用農薬安全性評価検討会において非食用 ADI を設定した（別紙参照）。

Ⅲ．水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

1．非水田使用時の水濁 PEC

使用方法		各パラメーターの値	
剤　　型	34.5%乳剤	I: 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	1,518
使用場面	非水田	N_{app} : 総使用回数（回）	2
適用作物	たばこ	A_p : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	20 mL/株 [1)]		
総使用回数	2 回		
地上防除/航空防除	地　　上		
施 用 法	スポット散布		

[1)] 希釈液（希釈倍数 100 倍）として。10a 当たり 2,200 株として計算。

２．水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC_{Tier1} (mg/L)
水田使用時	適用無し
非水田使用時	0.00005171 …
うち地表流出寄与分	0.00005153 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000018 …
合　　計 [1]	0.00005171 … ≒ 0.000052 (mg/L)

[1] 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

Ⅳ．総　合　評　価

１．水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	**0.026mg/L**
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。[1]	
0.010 (mg/kg 体重/日) × 53.3 (kg) × 0.1 ／ 2 (L /人/日) ＝ 0.0266…(mg/L) 非食用 ADI　平均体重　10 %配分　飲料水摂取量	

[1] 登録保留基準値は有効数字 2 桁（非食用 ADI の有効数字桁数）とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

＜参考＞ 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 [1]	なし
水質要監視項目 [2]	なし
水質管理目標設定項目 [3]	なし
ゴルフ場暫定指導指針 [4]	なし
ＷＨＯ飲料水水質ガイドライン [5]	なし

[1] 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。

[2] 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

[3] 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

[4] 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改正について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土発第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

[5] Guidelines for Drinking-water Quality（First addendum to 3rd edition）

２．リスク評価

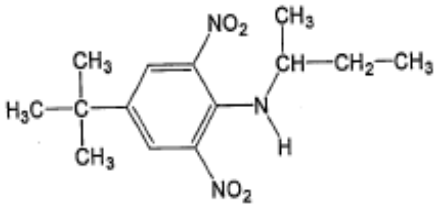
水濁 PEC_{Tier1} =0.000052 (mg/L)であり、登録保留基準値 0.026 (mg/L)を超えないことを確認した。

別紙

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料（案）
ブトルアリン

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．物質概要

化学名	*N*-*sec*-ブチル-4-*tert*-ブチル-2,6-ジニトロアニリン				
分子式	$C_{14}H_{21}N_3O_4$	分子量	295.3	CAS No.	33629-47-9
構造式					

２．作用機構等

ブトルアリンは、ジニトロアニリン系の植物成長調整剤である。その作用機構は、たばこの幼芽部である腋芽部位から吸収され、生長点の細胞分裂を阻害することにより、腋芽の生育を抑制することである。本邦での初回登録は 2004 年である。

製剤は乳剤が、適用作物はたばこがある。

申請者からの聞き取りによると、製剤の製造に用いられたブトルアリンの原体の国内生産量は、15.1t（平成 21 年度※）、13.6t（平成 22 年度）であった。

※年度は農薬年度

３．各種物性

ブトルアリンの各種物性は表 1 のとおりである。

表 1　ブトルアリンの物理化学的性状

外観･臭気	固体(微粒子状)、 赤黄色 弱い特異臭	土壌吸着係数	測定不能
密度	1.1 g/cm^3（25℃）	オクタノール/水分配係数	logPow = 4.93(23℃)
融点	60℃		
沸点	253℃で分解のため測定不能	生物濃縮性	BCFss＝1,950
蒸気圧	7.7×10^{-4} Pa (25℃)	水溶解度	0.308 mg/L(25℃)

Ⅱ．試験結果概要

ブトルアリンの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物／分解物等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

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用い、第 1 群には［フェニル環-^{14}C］標識ブトルアリン（以下「フェニル環標識体」という。）を 8 mg/kg 体重（以下「低用量」という）、第 2 群にはフェニル環標識体を 800 mg/kg 体重（以下「高用量」という）でそれぞれ単回経口投与した。また、第 3 群には非標識ブトルアリンを低用量で 14 日間反復経口投与し、15 日目にフェニル環標識体を低用量で単回経口投与（以下「反復低用量」という。）した動物体内運命試験が実施された。

(1) 吸収

各投与群における投与放射能の物質収支は表 2 のとおりである。検体を投与してから 7 日間以内の尿中（ケージ洗浄液を含む）及び組織中残留放射能の合計より吸収率を算出したところ、38.3～57.7%であった。

なお、胆汁排泄試験（(4) ②）において、胆汁中、尿中排泄率（ケージ洗浄液を含む）及びカーカス残留分の合計から算出した吸収率は 28.0～28.2%（表 6 参照）であったことから、投与されたブトルアリンは吸収後腸肝循環を経由して広範に代謝され、尿に排泄されたと考えられる。

表 2　各投与群における放射能の収支（%TAR；投与後 7 日間の積算値）

投与群	性別	尿中 1)	糞中	呼気中	総排泄分	組織中残留分	総回収率	吸収率 2) (%)
単回低用量 (8 mg/kg 体重)	雄	37.7	66.7	0.0	104	0.6	105	38.3
	雌	47.3	58.2	0.0	106	0.7	106	54.3
単回高用量 (800 mg/kg 体重)	雄	41.6	57.6	0.0	99.2	1.0	100	42.6
	雌	55.1	40.5	0.0	95.6	2.6	98.2	57.7
反復低用量 (8 mg/kg 体重)	雄	39.5	54.9	0.0	94.4	0.7	95.1	40.2
	雌	54.4	45.5	0.0	99.9	0.7	101	55.1
全体平均の総回収率							101	－

1)　ケージ洗浄液を含む。

2)　吸収率＝（尿中＋組織中残留分）×100

(2) 体内分布

各投与群における体内分布は表 3 のとおりである。

いずれの投与群においても、肝臓及び脂肪組織で比較的高い濃度の分布が認められたものの、低用量の単回投与及び反復投与における残留に差がないことから、組織残留性は低いものと考えられる。高用量では、雌の組織内濃度は雄より 2 倍以上高かった。これは、雄に比べ、雌の吸収率が 10%程度

高いにもかかわらず、雌の排泄速度が雄に比べ遅いためであると考えられる。

表 3　各投与群における放射能の組織内濃度（%TAR；投与 7 日後）

投与群	性別	組　織
単回低用量 (8 mg/kg 体重)	雄	血液(0.01)　カーカス(0.39) 肝臓(0.10)
	雌	血液(0.02)　カーカス(0.54)　内臓脂肪(0.03) 肝臓(0.11)
単回高用量 (800 mg/kg 体重)	雄	血液(0.01)　カーカス(0.79)　内臓脂肪(0.03) 肝臓(0.11)　皮膚(0.02)
	雌	血液(0.02)　カーカス(2.00)　内臓脂肪(0.21) 肝臓(0.22)　筋肉(0.05)　皮膚(0.06)
反復低用量 (8 mg/kg 体重)	雄	血液(0.01)　カーカス(0.56)　内臓脂肪(0.02) 肝臓(0.02)
	雌	血液(0.01)　カーカス(0.56)　内臓脂肪(0.03) 肝臓(0.09)

(3) 代謝

各投与群における尿及び糞中代謝物の種類と投与に対する割合は表 4 のとおりである。

尿では、12 個の代謝物が検出され、そのうち U1、U4、U5、U7、U8、U10、U11 の 7 物質が同定された。検体を投与してから 7 日間以内のこれらの代謝物の投与量に対する割合は、雌の U5 で最も高く、単回低用量で 11.8%であったが、その他の代謝物についてはいずれも 10%以下であった。

糞中では、親化合物であるブトルアリンが主に検出され、その排泄量は最大で投与量の 10%を占めた。また、糞中排泄量には雄雌で性差が見られ、雄が雌より排泄量が大きかった。糞中では親化合物の他には同定可能な代謝物は認められなかった。

代謝経路としては、吸収されたブトルアリンは体内で N-脱アルキル化され、酸化された後にグルクロン酸抱合される経路が主要なもので、ニトロ基がアミノ基へと還元され、ついで N-アセチル化された後に環化し、2-メチル-ベンズイミダゾールの類似化合物を生成し、グルクロン酸抱合される経路が次の代謝経路と考えられた。

表 4　尿及び糞中の代謝物の種類と投与量に対する割合
（%TAR；投与後 7 日間の積算値）

投与群	性別	尿							糞
		U1 (H)	U4 (A,B,C)	U5 (D)	U7 (I)	U8 (E)	U10 (F)	U11 (G)	未変化の親化合物
単回低用量 (8 mg/kg 体重)	雄	0.5	4.1	5.8	2.6	5.0	3.6	0.3	9.5
	雌	0.0	3.5	11.8	5.3	3.8	5.4	1.0	0.0
単回高用量 (800 mg/kg 体重)	雄	2.2	1.5	7.9	3.3	3.0	6.1	0.9	7.6
	雌	0.4	2.0	9.8	6.3	3.4	6.8	2.1	3.0
反復低用量 (8 mg/kg 体重)	雄	0.8	4.3	7.5	0.0	5.6	4.7	0.5	5.4
	雌	0.7	5.9	9.7	1.3	5.7	9.0	0.8	0.4

1)　(　) 内は代謝物の記号。　U4 で同定された代謝物 3 成分は個別に定量していない。

(4) 排泄

①尿中及び糞中排泄

各投与群における排泄結果は表 5 のとおりである。

低用量群では排泄パターンは近似しており、投与された放射能は 2 日以内に尿及び糞中にほぼ排泄された。一方、高用量群では投与後 4 日又は 5 日まで尿及び糞中へ排泄され、低用量群に比べ排泄がやや遅い傾向を示した。投与後 7 日に、投与された放射能の平均尿中排泄は全投与群で 43～48%TAR、平均糞中排泄は 49～63%TAR の範囲であった。

表 5　尿中及び糞中排泄率（%TAR；投与後 7 日間の積算値）

投与群	分析対象	性別	最終投与後時間（日）							
			0.5	1	2	3	4	5	6	7
単回低用量 (8 mg/kg 体重)	尿 1)	雄	20.4	32.8	36.5	37.2	37.4	37.5	37.7	37.7
		雌	25.2	40.1	45.4	46.4	46.8	47.1	47.2	47.3
	糞	雄	6.1	48.7	63.6	65.3	65.8	66.1	66.3	66.7
		雌	0.1	13.9	51.3	56.4	57.4	57.8	58.1	58.2
単回高用量 (800 mg/kg 体重)	尿	雄	2.7	9.3	32.1	39.1	40.3	40.8	41.0	41.6
		雌	2.1	4.1	21.6	40.2	49.7	52.7	53.6	55.1
	糞	雄	3.9	8.5	35.3	51.0	55.5	57.1	57.4	57.6
		雌	1.3	1.4	5.3	16.1	31.7	37.0	39.5	40.5
反復低用量 (8 mg/kg 体重)	尿	雄	22.6	34.2	37.9	38.7	39.1	39.2	39.3	39.5
		雌	34.7	48.2	52.7	53.6	54.0	54.2	54.3	54.4
	糞	雄	3.4	29.7	51.5	53.3	54.0	54.5	54.7	54.9
		雌	1.3	11.8	42.5	44.2	44.9	45.2	45.4	45.5

1)　ケージ洗浄液を含む。

②胆汁排泄

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に胆管カニューレを挿入し、フェニル環標識体を低用量で単回経口投与した胆汁中排泄試験が実施された。本試験の結果は表 6 のとおりである。

表 6　胆汁排泄試験における放射能の収支（%TAR；投与後 7 日間の積算値）

投与群	性別	尿中 1)	糞中	胆汁中	消化管内残留分	カーカス残留分	総回収率	吸収率 2) (%)
単回低用量 (8 mg/kg 体重)	雄	3.9	66.0	17.3	6.6	6.9	100.5	28.0
	雌	12.1	69.7	13.4	4.3	2.8	102.2	28.2
	平均	8.0	67.8	15.3	5.4	4.9	101.4	28.1

1)　ケージ洗浄液を含む。

2)　吸収率＝（尿中＋胆汁中＋カーカス残留分）×100

２．環境中運命試験

フェニル環標識体を用い、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果は表７のとおりである。

ブトルアリンは好気的土壌条件下において代謝分解が極めて緩慢であった。水中では暗条件下で加水分解しないものと考えられるが、光照射下においては、速やかに分解した。

表７　ブトルアリンの環境中運命試験の概要

試験項目	試験条件		DT_{50}	主な代謝分解物と最大検出量 1)
好気的土壌中運命試験[GLP、1994]	砂壌土（米国ケンタッキー州Fayette 郡）	25℃、暗条件、12 ヶ月	1,126 日	K：2.1%TAR（12 ヶ月後）
加水分解運命試験[GLP、1994]	緩衝液、25℃暗条件、6 ヶ月	pH4	加水分解しない	－
		pH7	加水分解しない	
		pH9	加水分解しない	
水中光分解運命試験[GLP、1996]	光強度 54.91±0.13 W/m² 波長 250～800nm	リン酸緩衝液 pH7、25.1℃、15 日	7.6 日 2)	K：23.4%TAR（15 日後）
水中光分解運命試験[GLP、2003]	光強度 38.7 W/m² 波長 300～400nm	滅菌自然水（英国・BuryPond, Cambridgeshire）pH8.5、25±2℃、4 日	6.6 日 2)	5 物質が検出されたが未同定

1) CO_2 を除く。

2) 東京春季太陽光換算値

３．土壌残留試験[非 GLP、1993 年～1996 年]（農薬抄録：16～18）

火山灰壌土及び洪積砂壌土を用いたブトルアリンの土壌残留性試験が実施された。ブトルアリンの推定半減期は表８のとおりである。

表８　ブトルアリンの土壌残留性

土壌条件と分析対象物			推定半減期
試験形態	土壌	分析対象	
圃場試験 50 倍希釈液、30ml/株（葉たばこ）	火山灰壌土	ブトルアリン	60 日
	洪積砂壌土	ブトルアリン	44 日
容器内試験 190μg/土壌 50g	火山灰壌土	ブトルアリン	38 日
	洪積砂壌土	ブトルアリン	92 日

４．毒性試験

(1) 一般薬理試験

ブトルアリンの原体について、SD ラット（0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重）及び日本白色種ウサギ（0、0.05、0.5 及び 5 mg/kg 体重）を用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果は、表 9 のとおりである。

表 9　ブトルアリンの一般薬理試験結果の概要

試験の種類		動物種	投与経路	無作用量(最少作用量)(mg/kg 体重)	観察された作用
中枢神経系	一般症状［Irwin 法］	SD ラット（一群雄 4 匹）	経口	500 (1,000)	軽微な縮瞳
循環器系	呼吸数、1 回換気量、血圧、心拍数、心電図波形	日本白色種ウサギ（一群雄 4 匹）	静脈内	5 (—)	検体投与による影響なし
消化器系	腸管輸送能	SD ラット（一群雄 6 匹）	経口	1,000 (—)	検体投与による影響なし
腎機能	尿量、尿中電解質排泄、尿浸透圧	SD ラット（一群雄 6 匹）	経口	1,000 (—)	検体投与による影響なし

(2) 急性毒性試験

ブトルアリンの原体及び製剤について、SD ラットを用いた急性毒性試験（経口、経皮及び吸入）が実施された。本試験の結果は、表 10 のとおりである。

表 10 ブトルアリンの急性毒性試験結果の概要

検体種別	投与経路/観察期間/投与量（mg/kg 体重又は mg/m³）	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重) 又は LC_{50} (mg/m³)		実施年
			雄	雌	
原体	経口/14 日間/700、1,000、1,200、1,600、2,000	SD ラット（一群雌雄各 5 匹）	1,169.5	1,049.0	1991 年
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット（一群雌雄各 5 匹）	> 2,000	> 2,000	1993 年
	吸入(エアロゾル)/14 日間/2,806	SD ラット（一群雌雄各 5 匹）	> 2,806 mg/m³	> 2,806 mg/m³	1987 年
製剤 (34.5% 乳剤)	経口/14 日間/2,000	SD ラット（一群雌 5 匹）	-	>2,000	2008 年
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット（一群雌雄各 5 匹）	> 2,000	> 2,000	2008 年

(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ブトルアリンの原体及び製剤について、NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験並びに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果は表 11 のとおりである。

眼刺激性は、原体及び製剤で、軽度の刺激性が認められた。

皮膚刺激性は原体では認められなかったものの、製剤では中程度の刺激性が認められた。

皮膚感作性は、原体及び製剤のいずれにも認められなかった。

表 11　皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性試験の概要

検体種別	試験の種類/観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果	実施年
原体	眼刺激性/3 日間	NZW ウサギ(一群雄 6 匹)	点眼/0.1 mg	軽度の刺激性	1991 年
	皮膚刺激性/72 時間	NZW ウサギ(一群雄 6 匹)	貼付 4hr/0.5 g	刺激性なし	1991 年
	皮膚感作性/32 日間	Hartley モルモット(検体群：雄 10 匹 対照群：雄 5 匹)	Buehler 法 感作：75%液 貼付 惹起：75%液 貼付	感作性なし	1993 年
製剤(34.5%乳剤)	眼刺激性/96 時間	NZW ウサギ(一群雄 3 匹)	点眼/0.1 mL	軽度の刺激性	2008 年
	皮膚刺激性/14 日間	NZW ウサギ(一群 3 匹)	貼付/0.5 mL	中程度の刺激性	2008 年
	皮膚感作性/25 日間	Hartley モルモット(検体群：雌雄各 10 匹 対照群：雌雄各 10 匹)	Buehler 法 感作：100%検体貼付 惹起：50%及び 25%検体貼付	感作性なし	2007 年

(4) 亜急性毒性試験

ブトルアリンの原体について、ラットを用いた亜急性反復経口投与毒性試験及び反復経口投与神経毒性試験が実施された。

① 90 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復試験　（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、50 及び 200 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量は表 12 参照）による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。なお、対照群及び 200mg/kg 体重/日投与群については、投与終了後、28 日間の回復期間が設けられた。

表 12　ラット 90 日間反復経口投与毒性試験の平均検体摂取量

投与量（mg/kg 体重/日）		10	50	200
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	10.2	51	202
	雌	10.3	51	202

各投与群において認められた毒性所見は表 13 のとおりである。

血液生化学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群の雄で塩素及び尿素の低値、200 mg/kg 体重/日投与群の雌でグルコースの低値、カルシウムの高値、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で尿素の低値及び塩素の低値が認められたが、いずれも軽度であり、臓器重量、尿検査及び病理組織学的検査に関連が認められなかったため、毒性学的意義は低いものと考えられた。10 mg/kg 体重/日投与群の雄で総蛋白質及びアルブミンの高値が認められたが、用量相関性がなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。50 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌で AST 及び ALT の低値が見られたが、肝臓毒性の指標である増加でないこと、加えて背景データの範囲内であることから、これらの低値の毒性学的意義は低いものと考えられた。

臓器重量については、10 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の相対重量の増加が認められたが、用量相関性がないことから、偶発的変化であると考えられた。

肉眼病理検査においては、50 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体脂肪の黄変が認められたが、対応する病理組織学的変化も認められなかった。これらの変化は、回復期間終了時には認められなかったため、回復性のある変化であると考えられた。同変化は、検体の色（黄色）に起因した変化と考えられ、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制及び総摂餌量の減少が、雌で肝臓重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg 体重/日（雄：10.2 mg/kg 体重/日、雌：10.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 13　90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値 ・GGT、総蛋白、アルブミン、クレアチニンの高値 ・絶対重量（肝臓）、相対重量（肝臓、腎臓）の増加 ・肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大	・体重増加抑制 ・ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び赤血球容積の低値 ・GGT、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、総ビリルビンの高値 ・絶対重量（肝臓）、相対重量（肝臓、腎臓、心臓）の増加 ・肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大、肺胞マクロファージ集簇（しゅうそく）
50 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制、総摂餌量の減少	・ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び赤血球容積の低値 ・絶対重量（腎臓）、相対重量（肝臓、腎臓、心臓）の増加
10 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし

② 28 日間反復経口投与神経毒性試験及び 14 日間回復試験　（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、550 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 28 日間反復経口投与神経毒性試験が実施された。なお、対照群及び 2,000 ppm 投与群については、投与終了後、14 日間の回復期間が設けられた。

表 14　ラット 28 日間反復経口投与神経毒性試験の平均検体摂取量

投与量（ppm）		150	550	2,000
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	14	51	193
	雌	15	59	197

各投与群において認められた毒性所見は表 15 のとおりである。

血液学的検査では、2,000 ppm 投与群の雌において、リンパ球の減少を伴った白血球数の減少が認められたが、背景データの範囲内であり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液生化学的検査では、投与 30 日に解剖した 550 ppm 投与群の雄（5 匹/群）で、コレステロールの軽度な増加が認められたが、投与 29 日に解剖した同群（5 匹/群）ではコレステロールの増加は認められていない。またこの増加は背景データの範囲内であり、対応する病理組織学的所見は認められなかった。以上の結果を踏まえ、投与 30 日に解剖した 550 ppm 投与群の雄で観察された軽度なコレステロールの増加は、悪影響ではないと考えられた。投与 30 日に解剖した対照群におけるコレステロールの値が低く、ばらつきが少なかったことも、この増加に関連している可能性がある。

肉眼病理検査においては、550 ppm 及び 2,000 ppm 投与群の雌で脂肪

組織の黄化が認められたが、これは検体の色（黄色）に起因した変化と考えられ、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、神経行動障害や神経病理学的変化は最高用量の2,000ppm 投与群（雄：193 mg/kg 体重/日、雌：197 mg/kg 体重/日）を含むいずれの用量においても認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、血漿中コレステロールの高値及び肝細胞の肥大が認められ、雌で血漿中コレステロールの高値及び肝細胞の肥大が認められたことから、無毒性量は、雌雄ともに550 ppm（雄：51 mg/kg 体重/日、雌：59 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。

表 15　28 日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制 ・コレステロールの高値 ・肝細胞肥大の発生頻度の増加	・コレステロールの高値 ・肝細胞肥大の発生頻度の増加
550 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし
150 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

(5) 生殖発生毒性試験

ブトルアリンの原体について、ラットを用いた 3 世代繁殖毒性試験、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

① 3 世代繁殖試験　（ラット）（参考データ）

SD ラット（一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 16 参照）による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 16　3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

用量(ppm)			100	300	1000
親動物	F0	雄	5	15	50
		雌	5	15	50
	F1	雄	5	15	50
		雌	5	15	50
	F2	雄	5	15	50
		雌	5	15	50
児動物	F1		5	15	50
	F2		5	15	50
	F3		5	15	50

1) 申請者が WHO の換算率を用いて算出した。換算率は 1 ppm が 0.05mg/kg 体重/日である。

各投与群において認められた毒性所見は表 17 のとおりである。

親動物については、100 ppm 投与群では F1 雄又は F2 雌世代で体重増加抑制が見られたが、用量相関性がないことから、投与の影響ではないと考えられた。また、300 ppm 投与群で F0 世代の雄親動物の体重増加抑制、1,000 ppm 投与群で全ての世代の雄親動物、F1 及び F2 世代の雌親動物に体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は、雄親動物では 100 ppm（5 mg/kg 体重/日）、雌親動物では 300 ppm（15 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

児動物については、1000 ppm 投与群において、F3 児を除くすべての世代の生後 21 日産児の体重が対照群と比較して低下している。統計学的有意差はみられないものの、いずれの世代においても共通して体重増加の抑制傾向が認められることから、本剤投与の影響と考えられる。

また、300 ppm 投与群の F3 児の生後 4 日生存率、1,000 ppm 投与群のすべての世代の児動物の生後 4 日生存率が低下したことから、児動物の無毒性量は 100 ppm（5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

本試験の検査項目において繁殖能に対する影響は認められなかったが、繁殖への影響を評価するための毒性指標等が十分でないため、参考データとして扱った。

表 17　3 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群			投与群		
			100 ppm	300 ppm	1000 ppm
親動物	F0	雄	・毒性所見なし	・体重増加抑制	・体重増加抑制
		雌	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし
	F1	雄	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・体重増加抑制
		雌	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・体重増加抑制
	F2	雄	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・体重増加抑制
		雌	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・体重増加抑制
児動物	F1		・毒性所見なし	・毒性所見なし	・生存率の低下 ・体重増加抑制
	F2		・毒性所見なし	・毒性所見なし	・生存率の低下 ・体重増加抑制
	F3		・毒性所見なし	・生存率の低下	・生存率の低下 ・体重増加抑制

②催奇形性試験　（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）に妊娠 6 日～15 日の 10 日間、強制経口（原体：0、500、1,250 及び 2,000 mg/kg 体重/日）投与して催奇形性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 18 のとおりである。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量が妊娠 6 日から 10 日まで減少したが、その後は対照群と同等であったため、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、母動物では、すべての投与群において、体表面、

尿、糞の黄変及び膣出血が認められた。さらにすべての投与群で摂餌量の減少がみられた。

胎児については、1,250 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群で体重の低値が認められた。またいずれの投与群においても骨化遅延が認められた。本試験は、胎児の骨格異常の「重度異常」、「軽度異常」及び「変異」と分類した異常所見に、いずれも「不完全骨化」、「骨化欠如」が含まれるなど異常及び変異の基準が極めて曖昧であること、また、同腹効果を考慮した統計解析が実施されていないことという問題点はあるものの、これらの解析を再実施しても、本試験における無毒性量の評価及び催奇形性の有無の評価は変わらないと考えられることから、本試験は評価可能と判断した。

本試験において、母動物では、いずれの投与群においても体重の増加抑制傾向を伴う摂餌量の減少がみられた。胎児では、いずれの投与群においても骨化遅延が認められた。従って本試験における無毒性量は、母動物、胎児のいずれも 500 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。なお、催奇形性は認められなかった。

表 18　催奇形性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
2,000 mg/kg 体重/日	・死亡 ・流産 ・膣出血 ・摂餌量の減少 ・体重増加抑制	・体重の低値 ・胸骨分節・胸椎体・後肢左右中足骨・後頭骨不完全骨化 ・胸骨分節・胸椎体・仙椎体・尾椎体・尾椎弓・尾椎骨化欠如 ・頚椎体・前肢左右指節骨過剰骨化
1,250 mg/kg 体重/日	・流産 ・膣出血 ・摂餌量の減少 ・体重増加抑制	・体重の低値 ・胸骨分節・胸椎体・後肢左右中足骨・後頭骨不完全骨化 ・胸骨分節・胸椎体・尾椎弓・尾椎骨化欠如 ・頚椎体・前肢左右指節骨過剰骨化
500 mg/kg 体重/日	・出血性膣消耗 ・摂餌量の減少 ・体重増加抑制	・胸骨分節・胸椎体・前肢左右中手骨・後頭骨不完全骨化 ・胸骨分節・胸椎体・尾椎弓骨化欠如 ・頚椎体過剰骨化

③催奇形性試験　（ラット）[GLP、1987 年]

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6 日～15 日の 10 日間、強制経口（原体：0 及び 50 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 19 のとおりである。

母動物では、死亡動物はなく、投与に起因した流産例もみられなかった。体重及び摂餌量に影響はみられなかった。さらに着床及び胚の生存性にも影響はみられなかった。

胎児では、対照群、投与群に椎骨、胸骨などの骨化遅延がみられたが、その発現頻度には両群間に統計学的有意差はなく、さらに投与群の発現頻

度はいずれも背景データの範囲内であった。本試験は、胎児の骨格異常の「重度異常」、「軽度異常」及び「変異」と分類した異常所見に、いずれも「不完全骨化」、「骨化欠如」が含まれるなど異常及び変異の基準が極めて曖昧であること、また、同腹効果を考慮した統計解析が実施されていないことという問題点はあるものの、これらの解析を再実施しても、本試験における無毒性量の評価及び催奇形性の有無の評価は変わらないと考えられることから、本試験を評価可能と判断した。

本試験において、母動物及び胎児で毒性所見が認められなかったことから、本試験における無毒性量は、母動物及び胎児ともに 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。

催奇形性は認められなかった。

表 19　催奇形性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
50 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし

④催奇形性試験　（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）に妊娠 7 日～19 日の 13 日間、毎日一回強制経口（原体：0、15、45 及び 135 mg/kg 体重/日）投与して、催奇形性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 20 のとおりである。

母動物では、135 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に流産がみられたが、いずれの投与群においても体重及び摂餌量に影響はみられず、また、着床及び胚の生存性にも変化は認められなかった。

胎児では 135 mg/kg 体重/日投与群において体重の低値がみられた。また、いずれの群においても骨化遅延が観察されたが、その発現頻度には群間に差は認められなかった。また、足の関節彎曲がいずれの投与群においても観察されているが、その発現頻度に対照群との統計学的有意差はなく、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験においては、135 mg/kg 体重/日投与群で母動物に流産が、胎児に体重低値がみられたことから、無毒性量は、母動物及び胎児ともに 45 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 20　催奇形性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
135 mg/kg 体重/日	・流産 1 例	・平均胎児体重減少
45 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし
15 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし

(6) 遺伝毒性試験

ブトルアリンの原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が実施された。本試験の結果は表 21 のとおりである。

細菌を用いた復帰変異試験では、1986 年の試験（原体の純度 97.45%）では代謝活性化系の存在下のサルモネラ菌 TA100 株において、5000～10000 μg/plate の高用量で突然変異コロニー数に弱い増加が認められた。しかし、2000 年に実施された試験（原体の純度 99.51%）では TA100 株も含め陰性であり結果の再現性が見られなかった。原体中の不純物に起因した可能性は考えられるが、ブトルアリンに復帰突然変異誘発性はないと評価した。また、染色体異常に関しても in vitro 試験、in vivo 試験共に陰性であり、ブトルアリンの遺伝毒性はないものと考えられた。

表 21　ブトルアリンの遺伝毒性試験の概要

検体種類	試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果	実施年
原体	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1538)	1.0～10,000 μg/plate (+/－S9-Mix[1)])	弱陽性 (TA100：+S9-Mix)	1986 年
		Salmonella typhimurium (TA100、TA1535、TA98、TA1537) *Escherichia coli* (WP2/pKM101、WP2*uvrA*/pKM101)	50～5,000 μg/plate (+/－S9-Mix)	陰性	2000 年
	染色体異常試験 (*in vitro*)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-WBL)	25.2～101.0 μg/mL (－S9-Mix) 25.0～100.0 μg/mL (+S9-Mix)	陰性	1988 年
	小核試験 (*in vivo*)	Swiss マウス (雌雄 各 5 匹)	200～800 mg/kg 体重 ×2 回(経口投与)	陰性	2001 年

1) S9-Mix：ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系

Ⅲ．総合評価

ラットを用いたフェニル環標識体投与による動物体内運命試験の結果、経口投与されたブトルアリンの吸収率は、およそ 50%と算出され、腸肝循環の関与が示唆された。体内では、肝臓及び脂肪組織に多く分布したが、低用量の単回投与及び反復投与における残留に差がないことから、組織残留性は低いものと考えられた。代謝物は、主に胆汁を経由して、腸肝循環の後、尿及び糞中に排泄されると考えられた。主な代謝経路は、(1)N-脱アルキル化、(2)ニトロ基の還元と N-アセチル化であった。

各種毒性試験結果から、ブトルアリン投与における影響は、主に肝臓に認められた。神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、ばく露評価対象物質をブトルアリン(親化合物のみ)と設定した。

各毒性試験における無毒性量、最小毒性量及び最小毒性量で認められた所見を表 22 に示す。

表 22　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量・（最小毒性量）（mg/kg 体重/日） 最小毒性量で認められた所見	国内外での評価 無毒性量 （mg/kg 体重/日）
ラット	90 日間 反復経口投与毒性試験	雄　：　10.2　(51) 雌　：　10.3　(51) 雄　：・体重増加抑制、総摂餌量の減少 雌　：・ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び赤血球容積の低値 ・絶対重量（腎臓）、相対重量（肝臓、腎臓、心臓）の増加	EPA、EC：10
ラット	28 日間 反復経口投与神経毒性試験	雄　：　51 (193) 雌　：　59 (197) 雄　：　・体重増加抑制 ・コレステロールの高値 ・肝細胞肥大の発生頻度の増加 雌　：　・コレステロールの高値 ・肝細胞肥大の発生頻度の増加 神経毒性なし	EC: 雄：51 雌：59

動物種	試験	無毒性量・（最小毒性量）（mg/kg 体重/日） 最小毒性量で認められた所見	国内外での評価 無毒性量 （mg/kg 体重/日）
ラット	催奇形性試験	母動物　：　<500 (500) 胎児　　：　<500 (500) 母動物　：・出血性膣消耗 ・摂餌量の減少 ・体重増加抑制 胎児　　：・胸骨分節・胸椎体・前肢左右中手骨・後頭骨不完全骨化 ・胸骨分節・胸椎体・尾椎弓骨化欠如 ・頚椎体過剰骨化 催奇形性なし	EPA： 母動物：＜500 胎児：＜500 EC： 母動物：500 胎児：＜500
ラット	催奇形性試験	母動物　：　50 (-) 胎児　　：　50 (-) 母動物　：－ 胎児　　：－ 催奇形性なし	EPA、EC： 母動物：50 胎　児：50
ウサギ	催奇形性試験	母動物　：　45 (135) 胎　児　：　45 (135) 母動物　：・流産 胎児　　：・体重減少 催奇形性なし	EPA： 母動物：8.2 胎　児：8.2 EC： 母動物：6.65 胎　児：＜6.65

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の雄で 10.2mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用一日摂取許容量（非食用 ADI）の根拠とすることが適切であると考えられる。

以上の結果を踏まえ、ブトルアリンに対する非食用 ADI を次のように評価する。

非食用 ADI	0.010mg/kg 体重/日
設定根拠試験	90 日間反復経口投与毒性試験
動物種	ラット
期間	90 日間
投与方法	混餌経口
無毒性量	10.2 mg/kg 体重/日
安全係数	1,000
	種間差 10、個人差 10、データ不足 10(慢性毒性・発がん性試験及び非げっ歯類の毒性試験が実施されていない。生殖発生毒性試験の内容が十分でない。)

なお、海外での評価情況は以下のとおりである。

国・地域	評価機関	評価結果	
米国	EPA（参照 1）（1998）	毒性評価は行っているが、ADI 及び RfD は設定していない。	
オーストラリア	Australian Government Department of Health and Ageing（参照 2）	ADI	0.2 mg/kg 体重/日
		設定根拠	無毒性量：15 mg/ kg 体重/日 ウサギ催奇形性試験
EU	EC Draft Assessment Report (DAR) （参照 3）	ADI	0.003 mg/kg 体重/日
		設定根拠	最小毒性量：6.65 mg/ kg 体重/日 安全係数：2,000 ウサギ催奇形性試験

＜別紙 1＞ 代謝物/分解物等略称

記号	化　学　名
P（ブトルアリン）	N-sec-ブチル-4-tert-ブチル-2,6-ジニトロアニリン
A（U4a）	2-アミノ-5-tert-ブチル-3-ニトロアセトアニリド
B（U4b）	2-メチル-5(6)-tert-ブチル-7(4)-アミノベンズイミダゾール
C（U4c）	2-メチル-5(6)-tert-ブチル-7(4)-アセチルベンズイミダゾール
D（U5）	2-メチル-5(6)-[1-(1-カルボキシ-1-メチル)エチル]-7(4)-ニトロベンズイミダゾール
E（U8）	2-メチル-5(6)-[2-(1-ヒドロキシ-2-メチル)プロピル]-7(4)-ニトロベンズイミダゾール
F（U10）	2-メチル-2(4-アミノ-3,5-ジニトロフェニル)プロピオン酸
G（U11）	2-メチル-2(4-アミノ-3,5-ジニトロフェニル)プロパノール
H（U1）	2-メチル-2(4-アミノ-3,5-ジニトロフェニル)プロピオン酸-極性抱合体
I（U7）	2-メチル-2(4-アミノ-3,5-ジニトロフェニル)プロパノール-グルクロン酸抱合体
J（B10）	2-メチル-5(6)-tert-ブチル-7(4)-アセチルベンズイミダゾール-グルクロン酸抱合体
K（B11）	4-tert-ブチル-2,6-ジニトロアニリン

〈別紙 2〉検査値等略称

略　称	名　　称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
^{14}C	放射性同位体である炭素 14
DT_{50}	土壌中半減期
GGT	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
GLP	Good Laboratory Practice
In vivo	生体内
In vitro	生体外
LC_{50}	50%致死濃度
LD_{50}	50%致死量
logPow	オクタノール/水分配係数
NZW	ニュージーランドホワイト
ppm	parts per million
SD	Sprague-Dawley
TAR	総投与（処理）放射能

＜参照＞

1. EPA　Reregistration Eligibility Decision（RED）　Butralin（1998）

2. Australian Government Department of Health and Ageing　ADI list（2010）

3. EC　Draft Assessment Report（DAR）　Butralin（2006）