

## 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

## カルブチレート

## I. 評価対象農薬の概要

## 1. 物質概要

|     |   |     |        |         |           |
|-----|---|-----|--------|---------|-----------|
| 化学名 | 3-(3,3-ジメチルウレイド)フェニル=tert-ブチルカルバマート                           |     |        |         |           |
| 分子式 | C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | 分子量 | 279.34 | CAS No. | 4849-32-5 |
| 構造式 |   |     |        |         |           |

## 2. 開発の経緯等

カルブチレートは、非ホルモン型吸収移行性の尿素系の除草剤であり、主として雑草の光合成阻害により除草活性を有する。本邦での初回登録は 1982(昭和 57)年である。

製剤には粒剤及び水和剤があり、適用作物は樹木等である。

原体の国内生産量は 38.0 t (18 年度)、10.0 t (19 年度)、42.1 t (20 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・2009・(社)日本植物防疫協会)

## 3. 各種物性

カルブチレートの各種物性を表 1 に示した。

表 1 カルブチレートの物理化学的性状

|       |   |          |  |
|-------|---|----------|--|
| 外観・臭気 | 白色結晶性粉末、無臭  | 土壌吸着係数   | $K_{F^{ads}_{oc}} = 38\sim 82(25^{\circ}\text{C})$         |
| 密度    | $1.2\text{ g/cm}^3(23^{\circ}\text{C})$             | オクタノール/水 | $\log P_{ow} = 1.64(22^{\circ}\text{C})$                   |
| 融点    | $167.5\sim 168.0^{\circ}\text{C}$                   | 分配係数     |  |
| 沸点    | 測定不能<br>(融点以上で分解)                                   | 生物濃縮性    | —  |
| 蒸気圧   | $< 2.6\times 10^{-5}\text{ Pa}(80^{\circ}\text{C})$ | 水溶解度     | $9.44\times 10^4\text{ }\mu\text{g/L}(20^{\circ}\text{C})$ |

— : データなし

## II. 試験結果概要

カルブチレートカルブチレート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。

### 1. 動物体内運命試験

SD ラット (一群雌雄各 2~3 匹) に<sup>14</sup>Cカルブチレート (標識部位: ベンゼン環) を 10 mg/kg 体重 (以下 1. で「低用量」という。) 又は 1,000 mg/kg 体重 (以下 1. で「高用量」という。) で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

#### (1) カルブチレート原体 (ラット)

##### ① 吸収

一群雌雄各 2 匹で試験が実施された。

##### a. 血中濃度推移

血中放射能濃度は表 2 のとおりである。

低用量では、投与後 1 時間に最高血中濃度(C<sub>max</sub>)に達し、雌雄でそれぞれ 3.10~5.78 µg/mL 及び 7.94~9.56 µg/mL であった。血中濃度は初期 (ピーク時間(T<sub>max</sub>)から 24 時間まで) に急速に低下し、後期 (T<sub>max</sub> から 24 時間以降) には緩慢に低下した。また、AUC は雄で 27~34µg/mL・時間、雌で 56~67 µg/mL・時間であった。半減期は初期では 4.5~6.1 時間で、24 時間以内に投与量の 90%以上が排泄物中に認められた。後期の半減期は約 2 日であった。

高用量では、雄で投与後 6~8 時間に、雌で投与後 8~24 時間に C<sub>max</sub> に達した。C<sub>max</sub> は雄では 47.61~57.13 µg/mL、雌では 132.60~143.08 µg/mL であった。血中濃度は低用量と同様に初期 (T<sub>max</sub> から 48 時間まで) に急速に低下し、後期 (T<sub>max</sub> から 48 時間以降) には緩慢に低下した。また、AUC は雄で 977~1,995 µg/mL・時間、雌で 4,952~5,239 µg/mL・時間 であった。半減期は血中濃度が急速に低下する初期では 4.5~14.2 時間 で、この間投与量の大部分が排泄物中に認められた。後期の半減期は約 2 日であった。

表 2 血中放射能濃度

| 投与群                      | 低用量(10 mg/kg 体重) |      |      |      | 高用量(1,000 mg/kg 体重) |       |        |        |      |
|--------------------------|------------------|------|------|------|---------------------|-------|--------|--------|------|
|                          | 雄                |      | 雌    |      | 雄                   |       | 雌      |        |      |
|                          | I                | II   | I    | II   | I                   | II    | I      | II     |      |
| AUC(µg/mL・時間)            | 34               | 27   | 67   | 56   | 977                 | 1,995 | 4,952  | 5,239  |      |
| C <sub>max</sub> (µg/mL) | 5.78             | 3.10 | 9.56 | 7.94 | 57.13               | 47.61 | 132.60 | 143.08 |      |
| T <sub>max</sub> (時間)    | 1                | 1    | 1    | 1    | 8                   | 6     | 8      | 24     |      |
| T <sub>1/2</sub> (時間)    | 初期               | 4.7  | 6.1  | 4.5  | 4.7                 | 4.5   | 14.2   | 13.2   | 7.0  |
|                          | 後期               | 43.9 | 49.3 | 47.9 | 67.9                | 37.3  | 59.3   | 52.2   | 45.4 |

T<sub>1/2</sub> 初期: T<sub>max</sub> から 24 時間(低用量)、又は 48 時間(高用量)までの半減期

後期: 24 時間(低用量)、又は 48 時間(高用量)から最終時までの半減期

##### b. 吸収率

検体を投与してから 168 時間以内の尿、組織中残留及びケージ洗浄液の放射能の合計より吸収率を算出した。カルブチレート原体の吸収率は低用量群で 79~81%、高用量群で 48~54%であった。

## ② 排泄

一群雌雄各 3 匹で排泄試験が行われた。各投与群の投与後 168 時間における尿中及び糞中排泄率は表 3 のとおりである。

低用量では、投与量の約 80%が尿中に排泄され、大部分は 0~6 時間に、次いで 6~12 時間に排泄された。尿中への排泄は速やかで、尿中の総放射能の 95%以上が最初の 24 時間以内に排泄された。糞中には投与量の 14~19%が排泄された。

高用量では、約 50%が尿に、約 50%が糞中に排泄された。排泄は主に 12~48 時間に認められ、72 時間で 95%以上が排泄された。

以上のように、排泄は高用量より低用量で速やかであった。尿排泄率は高用量より低用量で高かった。排泄経路に明らかな性差は認められなかった。

表 3 尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与群      | 低用量(10 mg/kg 体重) |       |       |       | 高用量(1,000 mg/kg 体重) |       |       |       |       |
|----------|------------------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-------|
|          | 尿                |       | 糞     |       | 尿                   |       | 糞     |       |       |
| 性別       | 雄                | 雌     | 雄     | 雌     | 雄                   | 雌     | 雄     | 雌     |       |
| 経過時間(時間) | 0~6              | 56.54 | 62.56 | —     | —                   | 6.80  | 5.71  | —     | —     |
|          | 0~12             | 75.01 | 75.71 | 6.25  | 2.92                | 15.93 | 12.79 | 3.22  | 0.25  |
|          | 0~24             | 78.24 | 80.20 | 17.39 | 11.37               | 32.44 | 33.11 | 26.13 | 19.62 |
|          | 0~48             | 79.13 | 81.41 | 18.44 | 13.47               | 43.72 | 47.01 | 45.37 | 41.21 |
|          | 0~72             | 79.55 | 82.21 | 18.62 | 13.68               | 45.96 | 49.83 | 47.66 | 43.39 |
|          | 0~96             | 79.83 | 82.68 | 18.72 | 13.81               | 46.62 | 51.24 | 47.98 | 45.59 |
|          | 0~120            | 80.02 | 83.18 | 18.81 | 13.92               | 46.91 | 51.74 | 48.06 | 45.66 |
|          | 0~144            | —     | —     | —     | —                   | 47.12 | 51.98 | 48.19 | 45.69 |
|          | 0~168            | —     | —     | —     | —                   | 47.32 | 52.19 | 48.77 | 45.77 |

— : 測定していない。

## ③ 分布

一群雌雄各 2 匹で体内分布試験が実施された。

## a. 低用量

低用量において、雌雄の肝臓及び腎臓、雌の副腎中の放射能濃度が血中より高かった。また、雌雄各 1 例の肺では、血液より高い濃度であった。その他の組織中では血中と同等か、又はこれより低く、脳では最も低かった。肝臓では、雌雄とも検体投与 1.0 時間後に放射能濃度が最高濃度に達し、腎臓では、雄は 0.5 時間後、雌は 4.0 時間後に最高濃度に達した。雌の副腎では検体投与 4 時間後に最高濃度に達した。各組織の放射能分布量は血中と同様に経時的に低下し、168 時間後は血中とほぼ同等か、又はこれを下回った (表 4)。

表 4 主要組織における残留放射能濃度推移 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$  <sup>1)</sup>)

| 投与条件        | 投与 0.5 時間後 | 投与 1.0 時間後 | 投与 4.0 時間後 | 投与 24 時間後 | 投与 168 時間後 |
|-------------|------------|------------|------------|-----------|------------|
| 10 mg/kg 体重 | 血液(3.19)   | 血液(2.86)   | 血液(0.86)   | 血液(0.11)  | 血液(0.03)   |
|             | 肺(6.14)    | 肺(2.12)    | 肺(0.76)    | 肺(0.06)   | 肺(0.01)    |
|             | 肝臓(11.15)  | 肝臓(11.32)  | 肝臓(2.79)   | 肝臓(0.33)  | 肝臓(0.04)   |
|             | 腎臓(9.82)   | 腎臓(9.67)   | 腎臓(2.93)   | 腎臓(0.13)  | 腎臓(0.02)   |
|             | 副腎(4.08)   | 副腎(4.42)   | 副腎(1.93)   | 副腎(0.09)  | 副腎(0.07)   |
|             | 雄          |            |            |           |            |

| 投与条件 | 投与 0.5 時間後 | 投与 1.0 時間後 | 投与 4.0 時間後 | 投与 24 時間後 | 投与 168 時間後 |
|------|------------|------------|------------|-----------|------------|
| 雌    | 血液(5.65)   | 血液(6.26)   | 血液(2.37)   | 血液(0.19)  | 血液(0.05)   |
|      | 肺(5.81)    | 肺(38.05)   | 肺(2.19)    | 肺(0.13)   | 肺(0.02)    |
|      | 肝臓(12.87)  | 肝臓(15.35)  | 肝臓(5.12)   | 肝臓(0.64)  | 肝臓(0.06)   |
|      | 腎臓(13.11)  | 腎臓(12.70)  | 腎臓(15.54)  | 腎臓(0.34)  | 腎臓(0.04)   |
|      | 副腎(13.18)  | 副腎(11.65)  | 副腎(17.97)  | 副腎(0.17)  | 副腎(0.01)   |

1) 各群の平均値

## b. 高用量

高用量において、雌雄の肝臓、腎臓、副腎及び肺中の放射能濃度が血中より高かった。その他の組織中では血中と同等か、又はこれより低く、脳では最も低かった。雄の肝臓、腎臓及び副腎では、検体投与 24 時間後に放射能濃度が最高濃度に達し、雌の肝臓、腎臓、副腎及び肺では検体投与 8 時間後に放射能濃度が最高濃度に達した。例外として、雄の肺では比較的早い 4 時間後に放射能濃度が最高濃度に達し、その後低下した。ピーク時間の変動は個体差と思われた。各組織の放射能分布量は血中と同様に経時的に低下し、168 時間後は血中とほぼ同等か、又はこれを下回った (表 5)。

表 5 主要組織における残留放射能濃度推移 ( $\mu\text{g/mL}$  <sup>1)</sup>)

| 投与条件              | 投与 4.0 時間後 | 投与 8.0 時間後 | 投与 24 時間後  | 投与 48 時間後  | 投与 168 時間後 |          |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------|
| 1,000 mg/kg<br>体重 | 雄          | 血液(18.05)  | 血液(27.42)  | 血液(94.15)  | 血液(45.54)  | 血液(2.62) |
|                   |            | 肺(229.71)  | 肺(83.28)   | 肺(76.02)   | 肺(33.80)   | 肺(1.41)  |
|                   |            | 肝臓(48.88)  | 肝臓(77.22)  | 肝臓(137.83) | 肝臓(68.19)  | 肝臓(3.73) |
|                   |            | 腎臓(49.88)  | 腎臓(62.78)  | 腎臓(146.56) | 腎臓(63.94)  | 腎臓(3.56) |
|                   |            | 副腎(45.34)  | 副腎(83.42)  | 副腎(196.32) | 副腎(97.40)  | 副腎(1.54) |
|                   | 雌          | 血液(34.76)  | 血液(68.83)  | 血液(45.19)  | 血液(9.57)   | 血液(1.98) |
|                   |            | 肺(53.89)   | 肺(69.17)   | 肺(24.54)   | 肺(4.75)    | 肺(1.32)  |
|                   |            | 肝臓(122.14) | 肝臓(133.24) | 肝臓(68.39)  | 肝臓(18.97)  | 肝臓(2.22) |
|                   |            | 腎臓(59.53)  | 腎臓(116.62) | 腎臓(93.60)  | 腎臓(13.26)  | 腎臓(2.12) |
|                   |            | 副腎(90.34)  | 副腎(132.12) | 副腎(122.17) | 副腎(6.66)   | 副腎(0.53) |

1) 各群の平均値

## ④ 代謝

一群雌雄各 3 匹で尿中及び糞中におけるカルブチレート代謝物の同定・定量試験が実施された。

尿中及び糞中における主要な代謝物は表 6 のとおりである。

本試験で同定されたカルブチレート代謝物は a. ジメチルウレアの酸化的脱メチル化、b. tert-ブチル基の酸化、c. カーバメートの加水分解によって生成したものであった。

### a. ジメチルウレアの酸化的脱メチル化

カルブチレートの主要代謝経路で、脱メチル化の第一段階としてヒドロキシメチルウレア中間体を形成する。脱メチル化による代謝物は雌雄ラットの排泄物中の主要成分であった。雌雄ラットの排泄物よりモノメチルウレア (MK)、ヒドロキシメチルウレア (HMUK) 及び脱メチルウレア (DK) が同定された。HMUK 及び DK は雌ラットの尿中の主要代謝物であった。

### b. tert-ブチル基の酸化

カルブチレートの tert-ブチル基におけるメチル部分のアルコール及びカルボン酸への酸化は次に重要な代謝経路であった。tert-ブチル基の酸化による代謝物経路ではヒドロキシメチル体 (AK) 及びカルボン酸体 (HK) が同定され、これが更に尿素部分で酸化的脱メチル化された AMK、HMK 及び HDK が

雌雄の尿中から検出された。AMK 及び HMK は雄ラットの尿中の主要代謝物であった。

### c. カーバメート基の加水分解

カルブチレートのカーバメート基の加水分解による代謝物として、高用量投与群の雌雄のラットの尿中から少量の尿素フェノール体 (UP) が同定された。また、フェノール系代謝物は硫酸抱合体として尿中に存在することが示された。グルクロニダーゼ (グルクロン酸抱合を加水分解) 及びアリルスルファターゼ (硫酸抱合を加水分解) により加水分解を行った尿試料を分析したところ、グルクロニダーゼ処理ではフェノールの生成が認められなかったが、アリルスルファターゼの加水分解では DMUP、MMUP 及び UP が生成した。生成したこれらのフェノール性物質は 1%TAR 以下であった。

### d. 未同定代謝物 (UNK-1)

低用量の雌ラットの尿・糞中の<sup>14</sup>C残留物として、未同定代謝物が約 15.62%TAR を占めていたので、その分離・同定を試みたが、酸性条件化では不安定であり、同定には至らなかった(構造は AKHMU と推定)。同様の事態が HMUK 分離の際も生じたが、これは酸性条件下でのヒドロキシメチルウレアの分解によるものであった。

本代謝物の生成経路として、カルブチレートの tert-ブチル基の酸化により生成した AK の酸化的脱メチル化体 AMK のメチルウレアの酸化、カルブチレートの酸化的脱メチル化により生成した HMUK の tert-ブチル基の酸化の二つが推定された。

表 6 尿中及び糞中における主要代謝物 (%TAR)

| 投与群     | 10 mg/kg 体重 |       |      |       | 1,000 mg/kg 体重 |       |      |       |      |
|---------|-------------|-------|------|-------|----------------|-------|------|-------|------|
|         | 雄           |       | 雌    |       | 雄              |       | 雌    |       |      |
| 性別      | 雄           |       | 雌    |       | 雄              |       | 雌    |       |      |
| 試料      | 尿           | 糞     | 尿    | 糞     | 尿              | 糞     | 尿    | 糞     |      |
| 親化合物(K) | 0.00        | 0.00  | 0.00 | 0.00  | 0.00           | 35.70 | 0.00 | 40.85 |      |
| 代謝物     | UP          | 0.00  | 0.00 | 0.00  | 0.00           | 2.23  | 0.00 | 2.35  | 0.00 |
|         | UNK-1       | 8.32  | 3.02 | 12.36 | 3.26           | 4.50  | 0.00 | 4.92  | 0.00 |
|         | HDK         | 2.86  | 0.00 | 1.02  | 0.80           | 0.21  | 0.00 | 0.13  | 0.00 |
|         | AMK         | 14.15 | 4.03 | 3.25  | 1.05           | 8.55  | 0.00 | 1.57  | 0.00 |
|         | HMK         | 24.01 | 4.12 | 0.24  | 0.00           | 5.75  | 0.00 | 0.70  | 0.00 |
| 代謝物     | AK          | 5.45  | 0.00 | 0.62  | 0.00           | 2.62  | 0.00 | 0.24  | 0.00 |
|         | HK          | 1.66  | 0.33 | 0.38  | 0.00           | 0.36  | 0.00 | 0.00  | 0.00 |
|         | HMUK        | 6.80  | 0.00 | 22.71 | 0.00           | 6.44  | 0.00 | 13.15 | 0.00 |
|         | DK          | 6.15  | 0.00 | 24.73 | 0.71           | 3.87  | 0.00 | 7.65  | 0.00 |
|         | MK          | 0.79  | 0.00 | 1.78  | 0.00           | 0.10  | 0.00 | 0.42  | 0.00 |

## 2. 環境中運命試験

<sup>14</sup>Cカルブチレートについて、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。カルブチレートは土壌特性によって分解速度 (6.4 日~158.4 日) が大きく異なっていた。主要代謝分解物は多くの試験で DMUP であった。

加水分解については、pH 条件で分解速度が大きく異なり、アルカリ条件下において分解速度が速くなっている。

表 7 カルブチレートの環境中運命試験概要

| 試験項目           | 試験条件  |                       | DT <sub>50</sub> | 主な代謝分解物と最大検出量 <sup>1)</sup> |                             |
|----------------|---|-----------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 好氣的土壤中<br>運命試験 | 壤質砂土 (Woodworth)  |                       | 68.9 日           | DMUP :<br>10.1%TAR (28 日後)  |                             |
|                | 埴壤土 (牛久)  |                       | 158.4 日          | MK :<br>13.6%TAR (224 日後)   |                             |
|                | 砂壤土 (愛知)  |                       | 6.4 日            | DMUP :<br>21.0%TAR (14 日後)  |                             |
| 嫌氣的土壤中<br>運命試験 | 埴壤土<br>(牛久)   | 水相                    | 初期(0~7 日)        | 1.7 日                       | DMUP :<br>8.0%TAR (7 日後)    |
|                |   |                       | 後期(7~180 日)      | 67.3 日                      |                             |
|                |   | 土壌                    |                  | 93.6 日                      | DMUP :<br>72.3%TAR (127 日後) |
| 加水分解<br>運命試験   | 25℃、<br>6ヶ月間  | pH3.9                 |                  | 一年以上                        | - <sup>3)</sup>             |
|                |   | pH6.9                 |                  | 146 日                       | - <sup>3)</sup>             |
|                |   | pH9.2                 |                  | 16 時間                       | - <sup>3)</sup>             |
| 加水分解<br>運命試験   | 25℃、<br>30 日間   | pH7                   |                  | 60.3 日                      | DMUP :<br>26.1%TAR (30 日後)  |
|                |   | pH9                   |                  | 14.4 時間                     | DMUP :<br>99.8%TAR (7 日後)   |
| 水中光分解<br>運命試験  | 光強度 :<br>25.09 W/m <sup>2</sup><br>波長<br>(測定範囲)<br>300~400 nm | pH 7.3<br>湖沼水<br>ろ過滅菌 | 暗所<br>対照区        | 94.3 日 <sup>2)</sup>        | DMUP :<br>23.7%TAR (11 日後)  |
|                |   |                       | 光照射区             | 82.5 日 <sup>2)</sup>        | DMUP :<br>17.7%TAR (11 日後)  |

1) 炭酸ガス (CO<sub>2</sub>) を除く。

2) 東京 (北緯 35°) の春季太陽光下における推定半減期

3) 加水分解物の同定は実施されていない。

### 3. 土壌残留性試験

埴壤土及び砂壤土を用いたカルブチレートの土壌残留性試験が実施された。推定半減期は表 8 のとおりである。

表 8 カルブチレートの土壌残留性試験概要

| 試験条件 |       |                 | 推定半減期 |
|------|-------|-----------------|-------|
| 畑地   | 圃場試験  | 埴壤土(日植調研究協会研究所) | 57 日  |
|      |       | 砂壤土(愛知県農業総合試験場) | 26 日  |
|      | 容器内試験 | 埴壤土(日植調研究協会研究所) | 137 日 |
|      |       | 砂壤土(愛知県農業総合試験場) | 112 日 |

### 4. 毒性試験

#### (1) 一般薬理試験

カルブチレートの原体について、マウス及びラット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 カルブチレート的一般薬理試験概要

| 試験の種類 |                      | 動物種                      | 投与経路 | 無作用量<br>(作用量)<br>(mg/kg 体重) | 観察された作用                          |
|-------|----------------------|--------------------------|------|-----------------------------|----------------------------------|
| 中枢神経系 | 一般状態<br>(Irwin 法)    | ICR マウス<br>(一群雄 4 匹)     | 経口   | 150<br>(500)                | 眼瞼下垂、軽度の後弓姿勢、<br>感情鈍磨、直腸温のわずかな上昇 |
| 血液系   | PT<br>APTT<br>全血凝固時間 | Wistar ラット<br>(一群雄 10 匹) | 経口   | 1,500<br>(-)                | 検体による影響なし                        |

## (2) 急性毒性試験

## ① 急性毒性試験

カルブチレート (原体及び製剤) について、マウス及び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 急性毒性試験概要

| 検体種別                | 投与経路<br>/観察期間/投与量<br>(mg/kg 体重)           | 動物種                    | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)又は<br>LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) |                         |
|---------------------|---|------------------------|--|-------------------------|
|                     |   |                        | 雄  | 雌                       |
| カルブチレート<br>(原体)     | 経口<br>/14 日間/5,000                        | SD ラット<br>(一群雌雄各 5 匹)  | >5,000   | >5,000                  |
|                     | 経口<br>/14 日間/5,000                        | ICR マウス<br>(一群雌雄各 5 匹) | >5,000   | >5,000                  |
|                     | 経皮<br>/14 日間/2,000                        | SD ラット<br>(一群雌雄各 5 匹)  | >2,000   | >2,000                  |
|                     | 吸入(ダスト)<br>/14 日間/4,070 mg/m <sup>3</sup> | SD ラット<br>(一群雌雄各 5 匹)  | >4,070mg/m <sup>3</sup>  | >4,070mg/m <sup>3</sup> |
| カルブチレート<br>(4%粒剤)   | 経口<br>/14 日間/5,000                        | SD ラット<br>(一群雌雄各 5 匹)  | >5,000   | >5,000                  |
|                     | 経口<br>/14 日間/5,000                        | ICR マウス<br>(一群雌雄各 5 匹) | >5,000   | >5,000                  |
|                     | 経皮<br>/14 日間/2,000                        | SD ラット<br>(一群雌雄各 5 匹)  | >2,000   | >2,000                  |
| カルブチレート<br>(45%水和剤) | 経口<br>/14 日間/2,000                        | SD ラット<br>(一群雌 3 匹)    | —  | >2,500                  |
|                     | 経皮<br>/14 日間/2,000                        | SD ラット<br>(一群雌雄各 5 匹)  | >2,000   | >2,000                  |
| カルブチレート<br>(80%水和剤) | 経口<br>/14 日間/5,000                        | SD ラット<br>(一群雌雄各 5 匹)  | >5,000   | >5,000                  |
|                     | 経口<br>/14 日間/5,000                        | ICR マウス<br>(一群雌雄各 5 匹) | >5,000   | >5,000                  |
|                     | 経皮<br>/14 日間/2,000                        | SD ラット<br>(一群雌雄各 5 匹)  | >2,000   | >2,000                  |

## (3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

カルブチレート (原体及び製剤) について、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。

カルブチレートは眼に対し刺激性を示した。また、製剤のみ皮膚刺激性を示した。皮膚感作性は認め

られなかった。

表 11 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

| 検体種別                | 試験の種類<br>/観察期間                   | 動物種   | 投与方法/投与量   | 試験の結果                     |
|---------------------|----------------------------------|---|--|---------------------------|
| カルブチレート(原体)         | 皮膚刺激性<br>/3 日間                   | NZW ウサギ(一群雄<br>2 匹、雌 4 匹)                                 | 貼付/0.5 g   | 刺激性なし                     |
|                     | 眼刺激性<br>/3 日間                    | NZW ウサギ(一群雌<br>雄各 3 匹)                                    | 点眼/79 mg/眼   | 軽度の刺激性                    |
|                     | 皮膚感作性<br>/48 時間                  | Dunkin-hartley モル<br>モット(検体群、雌 20<br>匹、陽性対照群、雌 10<br>匹)   | Buehler 法/<br>感作：<br>50%(w/w)溶液 0.5mL<br>で 3 回処理<br>惹起：<br>25、50% (w/w)溶液を<br>0.5mL    | 感作性なし                     |
| カルブチレート<br>(4%粒剤)   | 皮膚刺激性<br>/3 日間                   | NZW ウサギ(一群雄<br>4 匹、雌 2 匹)                                 | 貼付/0.5 g   | 軽度の刺激性                    |
|                     | 眼刺激性<br>/3 日間                    | NZW ウサギ(一群雌<br>雄各 3 匹)                                    | 点眼/99.7 mg/眼   | 軽度の刺激性                    |
|                     | 皮膚感作性<br>/48 時間                  | Dunkin-hartley モル<br>モット<br>(検体群：雌 20 匹、陽<br>性対照群：雌 10 匹) | Buehler 法/<br>感作：<br>50%(w/w)溶液 0.5mL<br>で 3 回処理<br>惹起：<br>50% (w/w)溶液を 0.5<br>mL      | 感作性なし                     |
| カルブチレート<br>(45%水和剤) | 皮膚刺激性<br>/72 時間                  | NZW ウサギ(一群雄<br>3 匹)                                       | 貼付/0.5 mL  | 軽度の刺激性                    |
|                     | 眼刺激性<br>/72 時間                   | NZW ウサギ<br>(非洗眼群：雄 3 匹、<br>洗眼群：雄 3 匹)                     | 点眼(洗眼群は 30 秒<br>後に洗眼)/0.1 mL/眼   | ごく軽度の<br>刺激性              |
|                     | 皮膚感作性<br>/48 時間                  | Dunkin-hartley モル<br>モット<br>(検体群：雌 21 匹、対<br>照群：雌 10 匹)   | Buehler 法/<br>感作：<br>100% 溶液で 3 回処<br>理<br>惹起：<br>50% (v/v)蒸留水溶<br>液、100% 溶液           | 感作性なし                     |
| カルブチレート<br>(80%水和剤) | 皮膚刺激性<br>/3 日間                   | NZW ウサギ(一群雄<br>2 匹、雌 4 匹)                                 | 貼付/0.5 g   | 刺激性なし                     |
|                     | 眼刺激性<br>/3 日間観察、7<br>日後に追加観<br>察 | NZW ウサギ<br>(非洗眼群：雄 1 匹、<br>雌 5 匹、<br>洗眼群：雄 3 匹)           | 点眼(洗眼群は 2~3 分<br>後に洗眼)<br>/56 mg/眼   | 中等度の刺激<br>性、洗眼により<br>やや軽減 |
|                     | 皮膚感作性<br>/48 時間                  | Dunkin-hartley モル<br>モット<br>(検体群：雌 20 匹、<br>陽性対照群：雌 10 匹) | Buehler 法/<br>感作：<br>50% (w/w)溶液<br>0.5 mL で 3 回処理<br>惹起：<br>10、25% (w/w)溶液を<br>0.5 mL | 感作性なし                     |



**(4) 亜急性毒性試験**

カルブチレート原体について、ラットを用いた亜急性毒性試験が実施された。

**① 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)**

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,500 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 13 のとおりである。

表 12 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与量 (ppm)             |   | 200  | 1,500 | 10,000 |
|-----------------------|---|------|-------|--------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 13.1 | 100.1 | 662.9  |
|                       | 雌 | 15.4 | 112.9 | 720.6  |

血液生化学検査では、10,000ppm 投与群の雄で GOT 活性に、雌で GOT 及び GPT 活性に低値がみられたが、わずかな変動であり、上昇でないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

臓器重量では、10,000ppm 投与群の雌雄で脳、下垂体及び心臓に、雌で唾液腺、肺及び卵巣で絶対又は相対重量の減少又は増加が認められたが、剖検時の体重が対照群と比べて低かったことによる変化と考えられた。

肉眼病理検査では、10,000ppm 投与群の雄の 1 例に腎臓の嚢胞 (片側性) 等の変化が観察されたが、出現状況から偶発的所見と考えられた。

病理組織学的検査では、10,000ppm 投与群の雄 4 例及び雌 6 例で統計学的有意差はないが肺の泡沫細胞のごく軽度又は軽度の集簇が認められた。同所見はごく軽度の変化として、対照群の雌雄で 1 例又は 2 例に観察され、その発現例数や変化の程度は 10,000ppm 投与群でやや高かった。また、10,000ppm 投与群の雄 1 例で甲状腺に腫瘍が認められたが、1 例のみの出現であり、偶発的所見と考えられた。

本試験において、1,500ppm 投与群の雄では BUN の増加、雌では副腎の球状帯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 200 ppm (雄 : 13.1 mg/kg 体重/日、雌 : 15.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄  | 雌  |
|------------|--|--|
| 10,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率<sup>1)</sup>の低下</li> <li>RBC、PT の減少</li> <li>TP、アルブミン量、T.cho、PL、BUN の増加、LDH 活性の上昇</li> <li>甲状腺、肝臓の絶対・相対重量の増加、脾臓、腎臓及び副腎の相対重量</li> <li>小葉中心帯肝細胞肥大、腎臓硝子円柱の出現*、甲状腺濾胞上皮細胞増加、腎臓好酸性小体の出現・尿細管の好塩基性化・赤血球円柱、膀胱の上皮粘膜の単純性過形成及び乳頭状ないし結節状の過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下</li> <li>Ht の減少、フィブリノーゲン量の増加</li> <li>Glu の減少、T.cho、PL の増加</li> <li>尿沈渣中にシュウ酸カルシウム結晶の出現頻度増加、尿の混濁</li> <li>肝臓の絶対・相対重量の増加、甲状腺、脾臓、腎臓及び副腎の相対重量の増加</li> <li>小葉中心帯肝細胞肥大、副腎の球状帯細胞及び束状帯細胞の肥大、膀胱の上皮粘膜の単純性過形成及び乳頭状ないし結節状の過形成 (一部扁平上皮化を伴う*)</li> </ul> |
| 1,500 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>BUN の増加</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>副腎の球状帯細胞の肥大、BUN の増加*</li> </ul>   |
| 200 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>   |

\*有意差なし

1) 食餌効率 = 体重増加量 / 摂餌量 × 100

## ② 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,500 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒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 15 のとおりである。

表 14 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与量 (ppm)             |   | 200  | 1,500 | 10,000 |
|-----------------------|---|------|-------|--------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 12.9 | 96.5  | 670.0  |
|                       | 雌 | 15.4 | 112.6 | 764.2  |

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌で、摂餌量の低下がみられたが、体重変化を伴っていないこと及び対照群の値が高値であったことから毒性学的に意義のない変化と考えられた。

機能検査において、投与 4 週目及び 8 週目に 10,000 ppm 投与群の雌で前肢握力の低下、投与 4 週目に 1,500 ppm 投与群の雄で自発運動量の増加がみられたが、投与 13 週目では雌雄ともに有意な変化が認められていなかったこと、病理組織学的検査における神経病理学的な変化が認められなかったことから、これらの変化にはいずれも毒性学的意義がないと考えられた。

剖検所見では、10,000ppm 投与群の雄に回腸の憩室<sup>はい</sup>と精巣及び精巣上体の両側性萎縮<sup>い</sup>が各 1 例に認められたが、これらの変化はラットでは自然発生することが知られており、検体投与と関連性のない変化と考えられた。

本試験において、10,000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の低下等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄ともに 1,500 ppm (雄 : 96.5 mg/kg 体重/日、雌 : 112.6 mg/kg 体重/日) と考えられた。

神経毒性は認められなかった。

表 15 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄  | 雌  |
|--------------|--|--|
| 10,000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・腹部又は外尿道口周囲被毛の汚れ</li> <li>・血尿</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量の低下</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・腹部又は外尿道口周囲被毛の汚れ</li> <li>・血尿</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量の低下</li> </ul> |
| 1,500 ppm 以下 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>  |

## (5) 生殖発生毒性試験

カルブチレート原体について、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 催奇形性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) に妊娠 6~15 日までの 10 日間、強制経口 (原体 : 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与する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 16 のとおりである。

母動物の 1,000 mg/kg 体重/日投与群の摂餌量は、投与期間中（妊娠 6~15 日）は対照群に比べて有意に減少した。

胚の生存性及び胎児体重には影響はみられなかった。

本試験において、母動物では 1,000mg/kg 体重/日投与群で体重及び摂餌量の低下が認められたことから、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000mg/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 16 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       |
|------------------|---|----------|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重の低下</li> <li>・ 摂餌量の低下</li> </ul> | ・ 毒性所見なし |
| 100 mg/kg 体重/日以下 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>                  |          |

## ② 催奇形性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）に妊娠 7~19 日までの 13 日間、強制経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与する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 17 のとおりである。

母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 21 日に 1 例の死亡が観察されたが死因は明らかにされなかった。また、妊娠 19 日に 1 例の流産が認められたが、本系統のウサギでは低率ではあるが妊娠後期に流産が認められること、また、用量設定試験では流産は認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。胚の生存性及び胎児の発育には影響はみられなかった。

本試験において、母動物では 1,000mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の低下及び 1 例の死亡が認められたことから、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 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 17 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       |
|------------------|---|----------|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量の低下</li> <li>・ 死亡（1 例）</li> </ul> | ・ 毒性所見なし |
| 100 mg/kg 体重/日以下 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>                    |          |

## （6）遺伝毒性試験

カルブチレートの原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、枯草菌を用いた DNA 修復試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いた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 18 のとおりである。すべての試験において、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であったことから、カルブチレートには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

表 18 カルブチレートの遺伝毒性試験概要

| 試験の種類                               | 供試動物・細菌   | 処理濃度・投与量   | 結果 |
|-------------------------------------|---|--|----|
| 復帰突然変異<br>試験<br>( <i>in vitro</i> ) | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA100、TA1535、TA98、<br>TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/plate<br>(+/-S9 Mix)  | 陰性 |
| DNA 修復試験<br>( <i>in vitro</i> )     | <i>Bacillus subtilis</i><br>(H17、M45 株)   | 375~6,000 µg/disk<br>(+/-S9 Mix)   | 陰性 |
| 染色体異常<br>試験( <i>in vitro</i> )      | チャイニーズハムスター肺由来<br>CHL/IU 細胞   | 78.1~625 µg/mL<br>(-S9 Mix、処理時間 24 時間、<br>48 時間)<br>625~5,000 µg/mL<br>(+/-S9 Mix、処理時間 6 時<br>間) | 陰性 |
| 小核試験<br>( <i>in vivo</i> )          | ICR マウス骨髄細胞<br>(一群雄 7 匹)  | 500、1,000、2,000 mg/kg<br>体重<br>(単回腹腔内投与)   | 陰性 |

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

<sup>14</sup>C で標識したカルブチレートのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたカルブチレートは、低用量 (10 mg/kg 体重) で投与後 1 時間、高用量 (1,000 mg/kg 体重) では雄で投与後 6-8 時間、雌で投与後 8-24 時間に  $C_{max}$  に達した。血中濃度はピーク時間から 24 時間以内に急速に低下し、その後は緩慢に低下した。尿中への排泄は速やかで、低用量では 80% TAR 以上が尿中に排泄され、大部分は 0-6 時間に、次いで 6-12 時間に排泄された。高用量では、約 50% TAR が尿に、約 50% TAR が糞中に排泄され、大部分は 0~48 時間に排泄された。排泄経路に明らかな性差は認められなかった。体内では肝臓、腎臓及び副腎に多く分布したが、血中と同様に経時的に低下し、168 時間後は血中とほぼ同等か又はこれを下回った。いずれも蓄積性は認められなかった。主な代謝経路は、(1)ジメチルウレアの酸化脱メチル化、(2)tert-ブチル基の酸化及び(3)カーバメート基の加水分解であった。

各種毒性試験結果から、カルブチレート投与による影響は、主に腎臓、膀胱、肝臓、血液系、副腎に認められた。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カルブチレート (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 19 に示す。

表 19 各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

| 動物種 | 試験             | 無毒性量・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日)<br>最小毒性量で認められた所見   |
|-----|----------------|--|
| ラット | 90 日間亜急性毒性試験   | 雄：13.1 (100.1)<br>雌：15.4 (112.9)<br><br>雄：・BUN の増加<br>雌：・副腎の球状帯細胞の肥大<br>・BUN の増加   |
| ラット | 90 日間亜急性神経毒性試験 | 雄：96.5 (670.0)<br>雌：112.6 (764.2)<br><br>雄：・腹部又は外尿道口周囲被毛の汚れ<br>・血尿<br>・体重増加抑制及び摂餌量の低下<br>雌：・腹部又は外尿道口周囲被毛の汚れ<br>・血尿<br>・体重増加抑制及び摂餌量の低下<br>(神経毒性は認められなかった) |
| ラット | 催奇形性試験         | 母動物：100 (1,000)<br>胎 児：1,000 (—)<br><br>母動物：・体重の低下<br>・摂餌量の低下<br>胎 児：毒性所見なし<br>(催奇形性は認められなかった)   |
| ウサギ | 催奇形性試験         | 母動物：100 (1,000)<br>胎 児：1,000 (—)<br><br>母動物：・摂餌量の減少<br>・死亡 (1 例)<br>胎 児：毒性所見なし<br>(催奇形性は認められなかった)  |

—：最小毒性量は設定できなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の雄における 13.1mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を暫定一日摂取許容量 (暫定 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、カルブチレートに対する暫定 ADI を次のように評価する。

|        |  |
|--------|--|
| 暫定 ADI | 0.013 mg/kg 体重/日   |
| 設定根拠試験 | 90 日間亜急性毒性試験   |
| 動物種    | ラット  |
| 期間     | 90 日間  |
| 投与方法   | 混餌投与   |
| 無毒性量   | 13.1 mg/kg 体重/日  |
| 安全係数   | 1,000 (種間差 10、個体差 10、データの不足すなわち慢性毒性・発がん性試験、繁殖毒性試験及び非げっ歯類の毒性試験が実施されていない 10) |

## ＜別紙 1＞代謝物/分解物等略号

| 名 称   | 化 学 名  |
|-------|--|
| ADK   | 3-ウレイドフェニル(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)カルバマート            |
| AK    | 3-(3,3-ジメチルウレイド)フェニル(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)カルバマート  |
| AKHMU | 3-[3-(ヒドロキシメチル)ウレイド]フェニル(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル)カルバマート |
| AMK   | 3-(3-メチルウレイド)フェニル(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)カルバマート     |
| DK    | 3-ウレイドフェニル=tert-ブチルカルバマート                        |
| DMUP  | 3-(3-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジメチル尿素                       |
| HDK   | 3-ウレイドフェニル(2-メチルプロピオン酸-2 イル)カルバマート               |
| HK    | 3-(3,3-ジメチルウレイド)フェニル(2-メチルプロピオン酸-2 イル)カルバマート     |
| HMK   | 3-(3-メチルウレイド)フェニル(2-メチルプロピオン酸-2 イル)カルバマート        |
| HMMUK | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルウレイド]フェニル=tert-ブチルカルバマート    |
| HMUK  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)ウレイド]フェニル=tert-ブチルカルバマート          |
| MK    | 3-(3-メチルウレイド)フェニル=tert-ブチルカルバマート                 |
| MMUP  | 1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチル尿素                          |
| UP    | (3-ヒドロキシフェニル)尿素                                  |
| UNK-1 | 未同定代謝物   |



## &lt;別紙 2&gt;検査値等略称

| 略 称              | 名 称                   |
|------------------|-----------------------|
| APTT             | 活性化部分トロンボプラスチン時間      |
| AUC              | 血中濃度曲線下面積             |
| BUN              | 血液尿素窒素                |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                  |
| DT <sub>50</sub> | 消失半減期                 |
| Glu              | グルコース（血糖）             |
| GOT              | グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ |
| GPT              | グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ  |
| Ht               | ヘマトクリット値              |
| LC <sub>50</sub> | 50%致死濃度               |
| LD <sub>50</sub> | 50%致死量                |
| LDH              | 乳酸脱水素酵素               |
| PL               | リン脂質                  |
| ppm              | parts per million     |
| PT               | プロトロンビン時間             |
| RBC              | 赤血球数                  |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期                 |
| T.cho            | 総コレステロール              |
| TAR              | 総投与（処理）放射能            |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間              |
| TP               | 総タンパク質                |

<参考資料>

【審議の経緯】

平成 22 年 7 月 21 日 非食用農作物専用農薬安全性評価検討会 (平成 22 年度第 1 回)

【非食用農作物専用農薬安全性評価検討会委員名簿】

|      |                                  |
|------|----------------------------------|
| 石井邦雄 | 北里大学薬学部教授                        |
| 井上 達 | 前 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長     |
| 上路雅子 | (社) 日本植物防疫協会技術顧問                 |
| 太田敏博 | 東京薬科大学生命科学部教授                    |
| 長尾哲二 | 近畿大学理工学部生命科学科教授                  |
| 平塚 明 | 東京薬科大学薬学部長                       |
| 吉田 緑 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第二室長 |
| 鱒淵英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科教授                 |