

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 (案)

資料目次

| | 農薬名 | 基準設定 | ページ |
|-----|-------------------|------|-----|
| 1 | イミシアホス | 既登録 | 1 |
| 2 | ジフルメトリム | 既登録 | 5 |
| 3 | ジメトモルフ | 既登録 | 3 0 |
| 4 | チオベンカルブ (ベンチオカーブ) | 既登録 | 3 5 |
| 5 | プロジアミン | 既登録 | 4 0 |
| 6 | プロパモカルブ塩酸塩 | 既登録 | 7 7 |
| 7 | ベンスルフロンメチル | 既登録 | 8 1 |
| 8 | メタフルミゾン | 既登録 | 8 5 |
| 9 | メプロニル | 既登録 | 8 9 |
| 1 0 | レピメクチン | 既登録 | 9 4 |

平成24年2月24日

環境省水・大気環境局土壌環境課農薬環境管理室

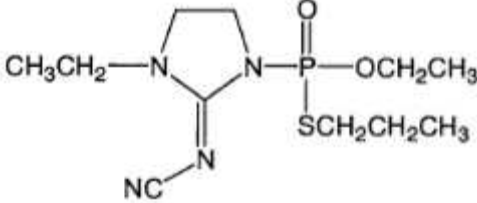
評 価 農 薬 基 準 値 一 覧

| 農薬名 | 基準値案 (mg/L) |
|---------------------|-------------|
| 1 イミシアホス | 0.001 |
| 2 ジフルメトリム | 0.0037 |
| 3 ジメトモルフ | 0.29 |
| 4 チオベンカルブ (ベンチオカーブ) | 0.02 |
| 5 プロジアミン | 0.17 |
| 6 プロパモカルブ塩酸塩 | 0.77 |
| 7 ベンスルフロンメチル | 0.50 |
| 8 メタフルミゾン | 0.31 |
| 9 メプロニル | 0.1 |
| 10 レピメクチン | 0.053 |

イミシアホス

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----|--|-----|-------|---------|-------------|
| 化学名 | (RS) - O-エチル=S-プロピル= (E) - [2-(シアノイミノ) - 3-エチルイミダゾリジン-1-イル] ホスホノチオアート | | | | |
| 分子式 | C ₁₁ H ₂₁ N ₄ O ₂ PS | 分子量 | 304.4 | CAS NO. | 140163-89-9 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構等

イミシアホスは、イミダゾリジン環を有する有機リン系の殺線虫剤であり、その作用機構は明らかではないが、コリンエステラーゼの阻害と考えられている。本邦での初回登録は2010年である。

製剤は粒剤が、適用作物は野菜、いもがある。

申請者からの聞き取りによると、原体の国内生産量は50 t 未満（22年度[※]）、50 t 未満（23年度）であった。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）

3. 各種物性

| | | | |
|--------|--|--------------|--------------------------------------|
| 外観・臭気 | 無色透明液体、わずかな特異臭 | 土壌吸着係数 | $K_{F^{ads}OC} = 14 - 190$ (25°C) |
| 融点 | -53.3 ~ -50.5°C | オクタノール／水分配係数 | $\log Pow = 1.64$ (25°C) |
| 沸点 | 175 - 256°Cで分解のため測定不能 | 生物濃縮性 | — |
| 蒸気圧 | 1.9×10^{-7} Pa (25°C) | 密度 | 1.2 g/cm ³ (20°C) |
| 加水分解性 | 半減期 179日 (pH4、25°C) 178日 (pH7、25°C) 8.0日 (pH9、25°C) | 水溶解度 | 7.76×10^4 mg/L (20°C、pH4.5) |
| 水中光分解性 | 半減期 255日 (緩衝液、25°C、325.2W/m ² 、300 - 800nm) 22日 (東京春季太陽光換算 35日) (自然水、25°C、324.0W/m ² 、300 - 800nm) | | |

II. 安全性評価

| | |
|--|-------------------|
| 許容一日摂取量 (ADI) | 0.0005 mg/kg 体重/日 |
| <p>食品安全委員会は、平成20年11月13日付けで、イミシアホスのADIを0.0005 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。</p> <p>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 0.05 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。</p> | |

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 | | 各パラメータの値 | |
|-----------|-----------|----------------------------|-------|
| 剤 型 | 1.5%粒剤 | I : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha） | 3,000 |
| 使用場面 | 非水田 | N_{app} : 総使用回数（回） | 1 |
| 適用作物 | 野菜 | A_p : 農薬使用面積（ha） | 37.5 |
| 農薬使用量 | 20 kg/10a | | |
| 総使用回数 | 1 回 | | |
| 地上防除/航空防除 | 地 上 | | |
| 施 用 法 | 全面土壌混和 | | |

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 | 0.000006589 … |
| うち地表流出寄与分 | 0.000006589 … |
| うち河川ドリフト寄与分 | 0 |
| 合 計 ¹⁾ | 0.000006589 … ÷ <u>0.0000066 (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 | 0.001 mg/L |
| 以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾ | |
| 0.0005 (mg/kg 体重/日) ADI | × 53.3 (kg) 平均体重 |
| | × 0.1 / 2 (L/人/日) = 0.00133...(mg/L) |
| | 10 %配分 飲料水摂取量 |

¹⁾ 登録保留基準値は有効数字 1 桁（ADI の有効数字桁数）とし、2 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定について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土第 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, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

水濁 $PEC_{Tier1} = 0.0000066$ (mg/L)であり、登録保留基準値 0.001 (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⁾ |
| 0.003 | 11 |

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 21 年 7 月 3 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推定一日摂取量を示す。

²⁾ 平均体重 53.3 kg で計算

ジフルメトリム

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----|--|-----|-------|---------|-------------|
| 化学名 | (R S) - 5 - クロロ - N - { 1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] プロピル } - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルアミン | | | | |
| 分子式 | C ₁₅ H ₁₆ ClF ₂ N ₃ O | 分子量 | 327.8 | CAS NO. | 130339-07-0 |
| 構造式 | | | | | |

2. 作用機構等

ジフルメトリムは、アミノピリミジン骨格を有する殺菌剤であり、その作用機構は、病原菌に対する孢子発芽及び菌糸伸長の阻害である。本邦での初回登録は1997年である。

製剤は乳剤が、適用作物は花きがある。

原体の生産量は、1.8 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-2011-((社)日本植物防疫協会)

3. 各種物性等

| | | | |
|--------|--|--------------|--|
| 外観・臭気 | 無色（白色）の粉状又は鎖状の結晶、無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{F^{ads}_{oc}}=570-1,700 (25^{\circ}C)$ |
| 融点 | 46.9-48.7°C | オクタノール／水分配係数 | $\log Pow=4.17 (25 \pm 1^{\circ}C)$ |
| 沸点 | 150°Cで気化するため測定不能 | 生物濃縮性 | $BCF_{SS}=230$ (試験濃度：0.1 µg/L) $BCF_{SS}=210$ (試験濃度：1 µg/L) |
| 蒸気圧 | $3.21 \times 10^{-4} Pa (25 \pm 1^{\circ}C)$ | 密度 | 1.4 g/cm ³ (25.0°C) |
| 加水分解性 | 半減期 >1年 (pH4、7、9、25°C) | 水溶解度 | 33 mg/L (25±1°C) |
| 水中光分解性 | 半減期 151時間 (滅菌純水、25±1°C、31W/m ² (300-400nm)) 168時間 (河川水、25±1°C、31W/m ² (300-400nm)) | | |

II. 安全性評価

| | |
|---|-------------------|
| 非食用許容一日摂取量（非食用 ADI） | 0.0014 mg/kg 体重/日 |
| <p>ジフルメトリムの各種試験成績の評価結果に基づき、ジフルメトリムの非食用 ADI を 0.0014 mg/kg 体重/日と設定する。¹⁾</p> <p>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 1.4 mg/kg体重/日を安全係数1,000で除して設定された。</p> | |

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 | | 各パラメータの値 | |
|-----------|------------------------------------|----------------------------|------|
| 剤 型 | 10%乳剤 | 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） | 6 |
| 適用作物 | 花き | A_p : 農薬使用面積（ha） | 37.5 |
| 農薬使用量 | 0.3 L/m ² ¹⁾ | | |
| 総使用回数 | 6 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 | 適用無し |
| 非水田使用時 | 0.00002467 … |
| うち地表流出寄与分 | 0.00002456 … |
| うち河川ドリフト寄与分 | 0.00000011 … |
| 合 計 ¹⁾ | 0.00002467 … ÷ <u>0.000025 (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 | 0.0037 mg/L |
| 以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾ | |
| $0.0014 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ / } 2 \text{ (L/人/日)} = 0.00373\dots \text{ (mg/L)}$ <p style="text-align: center;">非食用 ADI 平均体重 10%配分 飲料水摂取量</p> | |

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定について」（平成22年9月29日付け環水大土第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, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

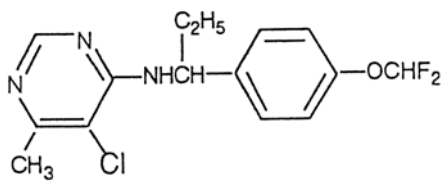
水濁 $PEC_{Tier1} = 0.000025 \text{ (mg/L)}$ であり、登録保留基準値 0.0037 (mg/L) を超えないことを確認した。

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）

ジフルメトリム

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----|--|-----|-------|---------|-------------|
| 化学名 | (RS)-5-クロロ-N-{1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル}-6-メチルピリミジン-4-イルアミン | | | | |
| 分子式 | C ₁₅ H ₁₆ ClF ₂ N ₃ O | 分子量 | 327.8 | CAS No. | 130339-07-0 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構等

ジフルメトリムは、アミノピリミジン骨格を有する殺菌剤であり、その作用機構は、病原菌に対する孢子発芽及び菌糸伸長の阻害である。本邦での初回登録は1997年である。

製剤は乳剤が、適用作物は花きがある。

原体の生産量は、1.8 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-2011-（（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性

ジフルメトリムの各種物性を表 1 に示した。

表 1 ジフルメトリムの物理化学的性状

| | | | |
|--------|--|--------------|--|
| 外観・臭気 | 無色（白色）の粉状又は鎖状の結晶、無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{F^{ads}_{oc}}=570-1,700 (25^{\circ}C)$ |
| 融点 | 46.9-48.7°C | オクタノール／水分配係数 | $\log P_{ow}=4.17 (25 \pm 1^{\circ}C)$ |
| 沸点 | 150°Cで気化するため測定不能 | 生物濃縮性 | BCF _{ss} =230 (試験濃度：0.1 µg /L) BCF _{ss} =210 (試験濃度：1 µg /L) |
| 蒸気圧 | $3.21 \times 10^{-4} Pa (25 \pm 1^{\circ}C)$ | 密度 | 1.4 g/cm ³ (25.0°C) |
| 加水分解性 | 半減期 >1年 (pH4、7、9、25°C) | 水溶解度 | 33 mg/L (25 ± 1°C) |
| 水中光分解性 | 半減期 151 時間 (滅菌純水、25 ± 1°C、31W/m ² (300-400nm)) 168 時間 (河川水、25 ± 1°C、31W/m ² (300-400nm)) | | |

II. 試験結果概要

ジフルメトリム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/分解物等の略称及び検査値等の略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

Fischer ラットを用い、ジフルメトリムの ^{14}C ベンゼン環標識体（以下「B 標識体」という。）又は ^{14}C ピリミジン環 2 位標識体（以下「P 標識体」という。）を単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

(1) 吸収

①血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、B 標識体を 5 mg/kg 体重（以下「低用量」という。）又は 50 mg/kg 体重（以下「高用量」という。）に単回経口投与、又は Fischer ラット（雄 4 匹）に、P 標識体を低用量で単回経口投与し、血液中濃度推移を測定した。

血液中放射能濃度は、表 2 のとおりである。

低用量投与群では 2~4 時間後に最高血中濃度 (C_{\max}) に達し、高用量投与群では、2~12 時間後に C_{\max} に達し、その後急速に低下した。雌に比べ雄の C_{\max} の値が高かった。

表 2 血液中放射能濃度推移

| 投与群 | B 標識体 | | | | P 標識体 |
|---------------------------------|---------|------|----------|-----|---------|
| | 5 mg/kg | | 50 mg/kg | | 5 mg/kg |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 |
| T _{max} (時間) | 2 | 4 | 2 | 12 | 2 |
| C _{max} (µg/mL) | 2.43 | 1.53 | 10.6 | 7.4 | 2.39 |
| T _{1/2} (時間)、第一相 | 4.0 | 3.9 | 5.6 | 7.5 | 3.9 |
| T _{1/2} (時間)、第二相 | 15.3 | 24.2 | — | — | 48.0 |
| AUC _{0-96h} (µg·hr/mL) | 23.2 | 23.0 | 217 | 234 | 22.0 |

注) 50mg/kg 投与群での減衰については、第一相として算出

②吸収率

胆汁排泄試験 [1.(4)②] において、尿中及び胆汁中排泄率並びにカーカス中残留率を合計した吸収率は約 50%~80%であった。

(2) 体内分布

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、B 標識体を低用量又は高用量で単回経口投与、又は Fischer ラット（雄 4 匹）に、P 標識体を低用量で単回経口投与する体内分布試験が実施された。各投与群の主要組織における残留放射能濃度は表 3 及び表 4 のとおりである。

単回経口投与後の ^{14}C 組織中濃度は、大部分の臓器・組織で血液中濃度の T_{max} である 2 時間後付近で最高となった後、投与後 96 時間後にはいずれの臓器・組織においても検出限界以下又は最高値の 5% 程度にまで低下し、組織残留性は認められなかった。

表 3 主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (低用量)

| 投与条件 | 臓器・組織 | 投与 2 時間後 | 投与 24 時間後 | 投与 96 時間後 | |
|------------------|-------|----------|-----------|-----------|-------|
| B 標識体 5 mg/kg | 雄 | 血漿 | 2.89 | 0.146 | 0.005 |
| | | 肝臓 | 6.95 | 0.883 | 0.107 |
| | | 腎臓 | 5.58 | 0.493 | 0.030 |
| | | 副腎 | 3.56 | 0.641 | 0.191 |
| | | 褐色脂肪 | 5.53 | 0.657 | 0.027 |
| | | 脂肪 | 3.89 | 1.41 | 0.083 |
| | | 胃 | 9.21 | 0.181 | 0.007 |
| | | 小腸 | 6.84 | 0.522 | 0.010 |
| | 雌 | 血漿 | 1.85 | 0.184 | N.D. |
| | | 肝臓 | 5.74 | 0.816 | 0.071 |
| | | 腎臓 | 3.75 | 0.507 | 0.031 |
| | | 副腎 | 4.07 | 0.986 | 0.215 |
| | | 褐色脂肪 | 6.70 | 0.978 | 0.034 |
| | | 脂肪 | 3.34 | 2.37 | 0.117 |
| | | 胃 | 10.5 | 0.259 | 0.008 |
| | | 小腸 | 6.15 | 0.708 | 0.009 |
| P 標識体 5 mg/kg | 雄 | 血漿 | 2.90 | 0.134 | 0.005 |
| | | 肝臓 | 7.04 | 0.943 | 0.131 |
| | | 腎臓 | 4.99 | 0.512 | 0.057 |
| | | 副腎 | 3.73 | 1.38 | 0.519 |
| | | 褐色脂肪 | 5.54 | 0.534 | 0.017 |
| | | 脂肪 | 3.94 | 1.23 | 0.028 |
| | | 胃 | 11.1 | 0.183 | 0.012 |
| | | 小腸 | 7.95 | 0.506 | 0.014 |

N.D. : 未検出

表 4 主要組織における残留放射能濃度 (μg/mL) (高用量)

| 投与条件 | 臓器・組織 | 投与 12 時間後 | 投与 48 時間後 | 投与 96 時間後 | |
|-------------------|-------|-----------|-----------|-----------|-------|
| B 標識体 50 mg/kg | 雄 | 血漿 | 17.5 | 0.301 | 0.054 |
| | | 肝臓 | 47.3 | 2.23 | 0.992 |
| | | 腎臓 | 32.1 | 0.916 | 0.346 |
| | | 副腎 | 25.4 | 2.31 | 1.28 |
| | | 褐色脂肪 | 42.2 | 0.992 | 0.298 |
| | | 脂肪 | 57.6 | 3.12 | 1.16 |
| | | 胃 | 78.8 | 0.253 | 0.103 |
| | | 小腸 | 38.9 | 0.902 | 0.117 |
| | 雌 | 血漿 | 11.8 | 0.641 | 0.061 |
| | | 肝臓 | 37.4 | 3.26 | 0.788 |
| | | 腎臓 | 21.6 | 1.89 | 0.376 |
| | | 副腎 | 31.1 | 5.15 | 1.79 |
| | | 褐色脂肪 | 61.9 | 3.13 | 0.492 |
| | | 脂肪 | 75.6 | 9.27 | 1.94 |
| 胃 | 82.8 | 0.813 | 0.103 | | |
| 小腸 | 32.1 | 2.15 | 0.093 | | |

(3) 代謝

尿中及び糞中排泄試験 ((4)①)、胆汁排泄試験 ((4)②) 及び体内分布試験 (2) で得られた尿、糞及び胆汁におけるジフルメトリムの代謝物同定・定量試験が実施された。各試験における主要な代謝物は表 5 のとおりである。

ジフルメトリムは、糞中にわずかに検出された。尿及び糞中からは代謝物として [M-8]、[M-9]、[M-10]、[M-12] 及び [M-13] が同定された。胆汁中では、[M-8] のグルクロン酸抱合体、[M-10] 及び [M-12] が同定された。

尿及び糞中での代謝物パターンは、いずれの投与群においても性差が認められた。高用量では [M-8] から [M-9]、[M-10]、[M-12]、[M-13] 等への代謝率が低用量に比べて低下すること、雌雄間で [M-12] 及び [M-13] への代謝率が異なることが示唆された。

主要代謝経路としては、生体内に吸収されたジフルメトリムは、ピリミジン環 6 位メチル基が水酸化され [M-8] を生じ、さらにカルボキシル化され [M-9] を生じると推定された。

表5 尿¹⁾、糞¹⁾及び胆汁中²⁾の代謝物比率 (%)

| 投与群 | | 低用量 | | | 高用量 | |
|-------------|----|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | B 標識体 | B 標識体 | P 標識体 | B 標識体 | B 標識体 |
| 性別 | | 雄 | 雌 | 雄 | 雄 | 雌 |
| 投与量 (mg/kg) | | 5 | 5 | 5 | 50 | 50 |
| M-1 | 尿 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 |
| | 糞 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.8 |
| | 胆汁 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 |
| M-8 | 尿 | <0.1 | 1.0 | <0.1 | <0.1 | 0.8 |
| | 糞 | 2.9 | 7.2 | 3.4 | 7.0 | 10.7 |
| | 胆汁 | 0.4 | 0.4 | 0.8 | 1.4 | 0.7 |
| M-8Gluc | 胆汁 | 18.5 | 27.9 | 16.2 | 17.7 | 21.1 |
| M-9 | 尿 | 32.3 | 36.6 | 31.6 | 40.7 | 44.8 |
| | 糞 | 4.0 | 1.8 | 3.2 | 5.0 | 2.6 |
| | 胆汁 | 1.7 | 0.6 | 1.8 | 2.0 | 0.9 |
| M-10 | 尿 | 15.9 | 10.5 | 15.7 | 12.9 | 7.7 |
| | 糞 | 6.5 | 2.9 | 5.8 | 4.6 | 1.7 |
| | 胆汁 | 4.4 | 1.2 | 4.5 | 3.3 | 0.7 |
| M-11 | 尿 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 |
| | 糞 | 0.3 | <0.1 | 0.6 | <0.1 | <0.1 |
| | 胆汁 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 |
| M-12 | 尿 | 9.3 | 4.6 | 8.7 | 5.8 | 2.9 |
| | 糞 | 3.1 | 0.3 | 3.0 | 2.2 | <0.1 |
| | 胆汁 | 4.2 | 4.5 | 3.0 | 2.3 | 2.9 |
| M-13 | 尿 | 1.2 | 5.8 | 1.1 | <0.1 | 1.8 |
| | 糞 | 1.6 | 4.3 | 1.7 | 0.4 | 2.1 |
| | 胆汁 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 |

1) 非カニューレションラットの 48 時間プール試料

2) カニューレションラットの 48 時間プール試料

(4) 排泄

①尿中及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、B 標識体を低用量又は高用量で単回経口投与、又は Fischer ラット（雄 4 匹）に、P 標識体を低用量で単回経口投与する排泄試験が実施された。各投与群の投与後 96 時間における尿、糞及び呼気中排泄率は表 6 のとおりである。

いずれの投与群においても、排泄は速やかで、投与 24 時間後までに 57~88% TAR、96 時間で 98% TAR 以上が回収された。主要排泄経路は尿中であつた。尿排泄率に性差はなかつた。糞中には 96 時間で 30~33% が排泄された。この糞排泄は胆汁排泄に起因することが胆汁排泄試験から示唆された。

表 6 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

| 標識体 投与群 | B 標識体 | | | | P 標識体 5 mg/kg |
|------------|---------|------|----------|-------|------------------|
| | 5 mg/kg | | 50 mg/kg | | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 |
| 尿 | 66.0 | 68.9 | 67.1 | 68.7 | 64.2 |
| 糞 | 32.0 | 30.3 | 33.2 | 32.3 | 33.2 |
| 呼気 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | 0.6 |
| カーカス | 0.8 | 0.6 | 1.0 | 1.0 | 1.2 |
| 合計 | 98.8 | 99.8 | 101.3 | 102.0 | 99.1 |

②胆汁排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、B 標識体を低用量又は高用量で単回経口投与、又は Fischer ラット（雄 4 匹）に、P 標識体を低用量で単回経口投与する胆汁排泄試験が実施された。各投与群の投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 のとおりである。

いずれの投与群においても、投与直後から胆汁中への排泄が始まり、投与後 48 時間までに 30%TAR 以上が胆汁中に排泄された。投与後 48 時間までの尿中排泄量は胆汁中排泄量を下回っていた一方、尿中及び糞中排泄試験（(4)①）では尿中排泄が主要な排泄経路であったことから、胆汁中に排泄されたグルクロン酸抱合体が腸管内の腸内細菌によって加水分解を受け、脱抱合体が消化管から再吸収される腸肝循環の存在が示唆された。

表 7 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 標識体 投与群 | B 標識体 | | | | P 標識体 5 mg/kg |
|------------|---------|------|----------|------|------------------|
| | 5 mg/kg | | 50 mg/kg | | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 |
| 胆汁 | 36.4 | 43.8 | 31.1 | 30.9 | 33.0 |
| 尿 | 20.3 | 33.5 | 15.8 | 20.7 | 21.1 |
| 糞 | 1.0 | 3.3 | 0.5 | 0.6 | 1.3 |
| 消化管内残留物 | 36.9 | 15.3 | 48.6 | 40.6 | 42.1 |
| カーカス | 2.9 | 2.8 | 3.3 | 5.4 | 1.9 |
| 合計 | 97.5 | 98.7 | 99.3 | 98.2 | 99.5 |

2. 環境中運命試験

ジフルメトリムについて、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果の概要は表 8 のとおりである。

ジフルメトリムは好氣的土壌条件下において代謝分解が緩慢であった。水中では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 8 ジフルメトリムの環境中運命試験概要

| 試験項目 | 試験条件 | | | DT ₅₀ | 主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾ |
|--|---|---|---------|---|---|
| 好氣的土壤中 運命試験 [非 GLP、1996 年] | 灰色低地土 (山口) | 28℃、 暗条件 52 週間 | B 標識体 | 4.5 ヶ月 | [M-7]10.3%TAR(44 週後) |
| | | | P 標識体 | | [M-7]10.8%TAR(44 週後) |
| | 黒ぼく土 (牛久) | | B 標識体 | 4.5 ヶ月 | [M-7]10.8%TAR(52 週後) |
| | | | P 標識体 | | [M-7]8.6%TAR(44 週後) |
| 加水分解試験 [非 GLP、1996 年] | 50℃ 5 日間 | pH 4 | フタル酸緩衝液 | 1 年以上 | — |
| | | pH 7 | リン酸緩衝液 | 1 年以上 | — |
| | | pH 9 | ほう酸緩衝液 | 1 年以上 | — |
| 水中光分解試験 (滅菌蒸留水/非滅菌自然水) [非 GLP、1996 年] | 光強度：31 W/m ² 波長：300~400 nm | 滅菌蒸留水：25±1℃、 pH 5.69 193 時間 | | 151 時間 | — |
| | | 非滅菌自然水：25±1℃、 pH 6.22 251 時間 | | 168 時間 | — |
| 水中光分解運命試験 (滅菌蒸留水/ 滅菌自然水) [GLP、2007 年] | 光強度：35.88 W/m ² 波長：300~400 nm | B 標識体 滅菌蒸留水：25±2℃、 pH6.7-6.8 11 日間 滅菌自然水：25±2℃、 pH6.9 11 日間 | | 蒸留水 9.2 日 ²⁾ 自然水 11.1 日 ²⁾ | [M-16] 29.3%TAR (11 日後) [M-14] 8.6%TAR (3 日後) [M-15] 11.1%TAR (11 日後) |
| | | P 標識体 滅菌蒸留水：25±2℃、 pH6.7-6.8 11 日間 滅菌自然水：25±2℃、 pH6.9 11 日間 | | 蒸留水 7.4 日 ²⁾ 自然水 12.5 日 ²⁾ | [M-16] 6.2%TAR (2 日後) [M-14] 8.2%TAR (5 日後) |

1) : CO₂ を除く

2) : 東京春季太陽光換算値

3. 土壤残留性試験

火山灰埴壤土及び沖積砂壤土を用い、ジフルメトリンの土壤残留試験が実施された。分析はジフルメトリン及び代謝物 [M-7] を対象に行われた。

推定半減期は表 9 のとおりである。

表 9 ジフルメトリンの土壤残留性試験概要

| 試験条件と分析対象物 | | | 推定半減期 |
|--|---------|-----------------|-------|
| 試験形態 | 土壌 | 分析対象 | |
| 容器内試験 25 µg/乾土 25 g (1.0 ppm) 温度：28°C | 火山灰／埴壤土 | ジフルメトリン | 140 日 |
| | | ジフルメトリン + [M-7] | 194 日 |
| | 沖積／砂壤土 | ジフルメトリン | 120 日 |
| | | ジフルメトリン + [M-7] | 189 日 |
| ほ場試験 乳剤 (10%) 1,000 倍希釈液 250L/10 a | 火山灰／埴壤土 | ジフルメトリン | 93 日 |
| | | ジフルメトリン + [M-7] | 97 日 |
| | 沖積／砂壤土 | ジフルメトリン | 57 日 |
| | | ジフルメトリン + [M-7] | 58 日 |

4. 毒性試験

(1) 一般薬理試験

ジフルメトリン原体について、ICR マウス、SD ラット、Hartley モルモット、日本白色種ウサギ及びビーグル犬を用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果の概要は、表 10 のとおりである。

表 10 ジフルメトリムの一般薬理試験概要

| 試験の種類 | | 動物種 | 投与経路 | 無作用量 (mg/kg 体重) (作用量) | 観察された作用 |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------|---|---|
| 中枢神経系 | 一般症状 (Irwin 法) | ICR マウス (一群雄 6 匹) | 経口 | 5 (50) | 死亡 (200 mg/kg の 1 例)、 活動性の低下、腹筋緊張度 の低下、発声、四肢緊張度 の低下、握力の減少、躯幹 筋緊張度の低下、散瞳、眼 瞼下垂、異常歩行、脱糞の 抑制 |
| | | SD ラット (一群雄 6 匹) | | 50 (126) | においをかぐ動作、散瞳、 眼瞼下垂、流涎、体温上昇 |
| | 誘発睡眠 | ICR マウス (一群雄 8 匹) | | 50 (200) | 睡眠延長 |
| | 体温 | SD ラット (一群雄 8 匹) | | 5 (50) | 死亡 (126 mg/kg の 2 例)、 体温低下 |
| | 協調運動 (回転棒法) | ICR マウス (一群雄 8 匹) | | 200 (-) | 死亡 (200 mg/kg の 1 例)、 それ以外は検体投与による 影響なし |
| | 協調運動 (傾斜板法) | ICR マウス (一群雄 8 匹) | | 200 (-) | 検体投与による 影響なし |
| 運動神経系及び骨格筋 | 坐骨神経腓腹筋 に対する作用 | SD ラット (一群雄 5 匹) | 十二指腸内 | 3 (30) | 死亡 (30 mg/kg の 1 例)、 収縮力の増強、筋緊張の亢進 |
| 自律神経系及び平滑筋 (摘出回腸) | アセチルコリンとの相互作用 | Hartley モルモット (一群雄 5 匹) | <i>in vitro</i> | 1×10^{-6} g/mL (1×10^{-5}) | 一過性の収縮、 アセチルコリン誘発収縮の抑制 |
| | ヒスタミンとの相互作用 | Hartley モルモット (一群雄 5 匹) | | 1×10^{-6} g/mL (1×10^{-5}) | 一過性の収縮、 ヒスタミン誘発収縮の抑制 |
| | 塩化バリウムとの相互作用 | Hartley モルモット (一群雄 5 匹) | | 1×10^{-7} g/mL (1×10^{-6}) | 一過性の収縮、 塩化バリウム誘発収縮の抑制 |
| | 自動運動に対する作用 | 日本白色種ウサギ (一群雄 5 匹) | | 1×10^{-7} g/mL (1×10^{-6}) | 休止期の緊張の低下、収縮 力の減弱及び収縮頻度の減少 |
| 呼吸・循環器系 | 呼吸運動、 血圧、心拍数、 血流量、心電図 | ビーグル犬 (一群雄 3 匹) | 十二指腸内 | 30 (300) | 呼吸数の増加 |
| | | | 静脈内 | 0.03 (0.3) | 一過性の呼吸数の増加、一過性の 大腿動脈血流量の増加の傾向、 昇圧の傾向 |
| 消化器系 | 小腸炭末 輸送能 | SD ラット (一群雄 8 匹) | 経口 | 50 (126) | 抑制の傾向 |
| 血液系 | 血液凝固作用 | SD ラット (一群雄 8 匹) | 経口 | 126 (-) | 検体投与による 影響なし |
| | 溶血作用 | 日本白色種ウサギ (一群雄 3 匹) | <i>in vitro</i> | 1×10^{-5} g/mL (-) | 検体投与による 影響なし |

(2) 急性毒性試験

ジフルメトリムの原体、代謝物及び製剤について、SD ラット及び ICR マウスを用いた急性毒性試験（経口、経皮及び吸入）が実施された。本試験の結果の概要は、表 11 のとおりである。

表 11 ジフルメトリムの急性毒性試験概要

| 検体種別 | 投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重) | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L) | | GLP 実施年 |
|---------------|--|------------------------|---|-----------|---------------|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 原体 | 経口/14 日間/126、200、316、500、791 | SD ラット (一群雌雄各 5 匹) | 448 | 534 | GLP 1995 年 |
| | 経口/14 日間/200、252、317、400、504 | ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) | 468 | 387 | GLP 1995 年 |
| | 経皮/14 日間/2,000 | SD ラット (一群雌雄各 5 匹) | >2,000 | >2,000 | GLP 1995 年 |
| | 吸入/14 日間/0.34、1.02、3.58 mg/L | SD ラット (一群雌雄各 5 匹) | 0.61 mg/L | 0.61 mg/L | GLP 1995 年 |
| 製剤 (10%乳剤) | 経口/14 日間/1,006、1,418、2,000、2,820、3,976 | SD ラット (一群雌雄各 5 匹) | 2,478 | 2,142 | GLP 1996 年 |
| | 経口/14 日間/500、707、1,000、1,414、2,000 | ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) | 1,366 | 1,366 | GLP 1996 年 |
| | 経皮/14 日間/2,000 | SD ラット (一群雌雄各 5 匹) | >2,000 | >2,000 | GLP 1996 年 |
| | 吸入/14 日間/0.20、1.01、2.24、5.01 mg/L | SD ラット (一群雌雄各 5 匹) | 2.86 mg/L | 0.85 mg/L | GLP 1996 年 |
| 代謝物 M-8 | 経口/14 日間/125、250、500、1,000、2,000 | ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) | 1,598 | 695 | GLP 1996 年 |
| 代謝物 M-7 | 経口/14 日間/219、438、875、1,750、3,500 | ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) | >3,500 | >3,500 | GLP 1996 年 |
| 代謝物 M-9 | 経口/14 日間/125、250、500、1,000、2,000 | ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) | 3,564 | >2,000 | GLP 1996 年 |

(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ジフルメトリム（原体及び製剤）について、NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験、NZW ウサギ及び日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験、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。本試験の結果の概要は表 12 のとおりである。

皮膚刺激性試験の結果、原体で軽度な、製剤で中等度な刺激性が認められた。

眼刺激性試験の結果、原体で軽微な、製剤で強度な刺激性が認められた。なお、製剤の 1,000 倍希釈液に刺激性は認められなかった。

皮膚感作性については、原体及び製剤ともに Maximisation 法で実施し、原体では、20 例中 4 例が感作反応陽性となり、軽度の感作性ありと判断した。一方 10% 乳剤では、モルモットの皮膚に対して感作性を示さなかった。

表 12 ジフルメトリンの皮膚・眼に対する刺激性、皮膚感作性試験概要

| 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 | GLP実施年 |
|-------------------------------|----------------|---|---|------------------|--------------|
| 原体 | 皮膚刺激性 /72時間 | NZW ウサギ (雄4匹、雌2匹) | 貼付/0.5 g | 軽度の刺激性 | GLP 1995年 |
| | 眼刺激性 /72時間 | NZW ウサギ (一群雄2匹、雌4匹) | 点眼/65 mg/片眼 | 軽度の刺激性 | GLP 1995年 |
| | 皮膚感作性 /48時間 | Hartley モルモット (感作群：雌20匹 非感作群；雌10匹) | Maximisation 法/ 感作： 皮内:1%, 0.1 mL 経皮:50%, 0.2~0.3 mL 惹起： 25及び50%, 0.1~0.2 mL | 軽度の感作性 | GLP 1995年 |
| 製剤 (10%乳剤) | 皮膚刺激性 /14日間 | NZW ウサギ (雄3匹、雌3匹) | 貼付/0.5 mL | 中等度以上の 刺激性 | GLP 1996年 |
| | 眼刺激性 /21日間 | 日本白色種ウサギ (非洗眼群雄6匹、 洗眼群雄3匹) | 点眼/0.1 mL/片眼 | 強度の刺激性 洗眼効果なし | GLP 1996年 |
| | 皮膚感作性 /48時間 | Hartley モルモット (検体群：雌20匹 対照群；雌10匹) | Maximisation 法/ 感作： 皮内:0.1%, 0.1 mL, 経皮:25%, 0.2~0.3 mL 惹起： 10及び25%, 0.1~0.2 mL | 感作性なし | GLP 1996年 |
| 製剤 (10%乳剤 の1,000倍 液) | 眼刺激性 /72時間 | 日本白色種ウサギ (非洗眼群雄6匹、 洗眼群雄3匹) | 点眼/0.1 mL/片眼 | 刺激性なし | GLP 1996年 |

(4) 亜急性毒性試験

ジフルメトリン原体について、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験が実施された。

①90日間反復経口投与毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(0、20、200及び1,000 ppm、平均検体摂取量は表13参照)投与による90日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 13 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 (ppm) | | 20 | 200 | 1,000 |
|-------------------------|---|-----|------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.4 | 13.8 | 67.6 |
| | 雌 | 1.6 | 16.0 | 74.9 |

各投与群において認められた毒性所見は表14のとおりである。

200及び1,000 ppm投与群の雌でグルコースの低下が認められたが、変動の幅が小さいことから毒性学的意義は低いものと考えられた。200及び1,000ppm

群の雌雄で AST の減少が認められたが、低下であることから毒性学的意義ある変化であるとは考えられなかった。

尿検査では、1,000 ppm 投与群の雄において、尿沈渣中の結晶物の減少が認められたが、病理組織学的検査において腎臓や膀胱に異常が認められないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、1,000 ppm 投与群の雌に尿沈渣中の細菌の減少が認められたが、毒性を示す変化と逆の変化であるため、毒性学的意義は低いものと考えられた。

臓器重量では、副腎の絶対重量と対体重比重量の増加が 1,000 ppm 投与群の雌に、副腎の対体重比重量の増加が 1,000 ppm 投与群の雄に認められたが、軽度な増加であり病理組織学的変化を伴わなかったため、毒性影響である可能性は低いと考えられた。また、1,000 ppm 投与群の雄において精巣上体を含む精巣対体重比重量の増加が認められたが、病理組織学的検査において異常は認められなかったことから、低体重を反映したもので検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、200 ppm 投与群の雄、1,000ppm 投与群の雌で CHOL の増加、肝臓重量（絶対重量、対体重比重量）の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 20 ppm（1.4 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（16.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 14 ラット 90 日間反復経口投与毒性試験で認められた毒性所見

| 投与量 (ppm) | 雄 | 雌 |
|-----------|---|---|
| 1,000 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 赤血球数減少 ・ CHOL・BUN・ALB・A/G の増加 ・ TG の減少 ・ 血漿コリンエステラーゼの増加 ・ 肝臓重量（絶対重量、対体重比重量）の増加、腎重量増加(対体重比) ・ びまん性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量の低下 ・ Hb の減少 ・ CHOL・TP・ALB・A/G の増加 ・ TG の減少 ・ 血漿コリンエステラーゼの減少 ・ 肝臓重量（絶対重量、対体重比重量）の増加 |
| 200 | <ul style="list-style-type: none"> ・ CHOL・ALB・A/G の増加 ・ 肝臓重量（絶対重量、対体重比重量）の増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし |
| 20 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし |

(5) 生殖発生毒性試験

ジフルメトリム原体について、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 24 匹)の妊娠 6~15 日までの 10 日間、毎日一回強制経口(原体：0、10、30 及び 100 mg/kg/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 15 のとおりである。

胎児において、胚・胎児致死及び発育抑制を示す作用は認められなかった。胎児の形態学的な所見では 100mg/kg/日投与群で舌骨化骨不全の増加が認められたが、背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、母動物では、100mg/kg/日投与群において、一般状態の変化及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は母動物に対して 30 mg/kg/日、胎児に対して 100 mg/kg/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 15 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 |
|----------------|---|---------|
| 100 mg/kg 体重/日 | ・一般状態の変化(嗜眠、円背位、立毛、うずくまり姿勢、呼吸頻度の減少、流涎) ・体重増加抑制 | ・毒性所見なし |
| 30 mg/kg 体重/日 | ・毒性所見なし | ・毒性所見なし |
| 10 mg/kg 体重/日 | ・毒性所見なし | ・毒性所見なし |

②催奇形性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 18 匹)の妊娠 6~18 日までの 13 日間、毎日一回強制経口(投与量：0、10、25 及び 50 mg/kg/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 16 のとおりである。

親動物の 10 mg/kg/日で 1 例、25 mg/kg/日で 2 例の死亡が認められたが、いずれも誤投与によるものと考えられた。

本試験において、母動物では 25 mg/kg/日投与群で一般状態の変化及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は母動物に対して 10 mg/kg/日、胎児に対して 50 mg/kg/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(ウサギ)で認められた毒性所見

| 投与群 | 母動物 | 胎児 |
|------------|--|---------|
| 50 mg/kg/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (2 例) ・一般状態の変化 (嗜眠、正向反射の喪失、呼吸頻度の増加、円背位、運動失調、鎮静) ・体重増加抑制 ・摂餌量の減少 | ・毒性所見なし |
| 25 mg/kg/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・一般状態の変化 (嗜眠、呼吸頻度の増加) ・体重増加抑制 | ・毒性所見なし |
| 10 mg/kg/日 | ・毒性所見なし | ・毒性所見なし |

(6) 遺伝毒性試験

ジフルメトリムの原体及び代謝物について、細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復試験、チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた染色体異常試験、並びにマウスを用いた小核試験が実施された。また、3 種の代謝物 (M-8、M-7、M-9) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

本試験の結果は表 17 のとおりである。いずれの試験においても陰性であったことから、ジフルメトリム及びその代謝物に遺伝毒性はないものと考えられた。

表 17 遺伝毒性試験の概要

| 検体種類 | 試験の種類 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 | GLP実施年 |
|------------|----------|---|--|----|--------------|
| 原体 | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株) | 5~5,000 µg/plate (+/-S-9 mix) | 陰性 | GLP 1995年 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター肺由来細胞株 (CHL) | 連続処理法 (24, 48 時間) (-S9mix) 0.025~0.10 µg/mL 短時間処理法 (6 時間) (-S-9 mix) 6.25~25.0 µg/mL (+S-9 mix) 12.5~75.0 µg/mL | 陰性 | GLP 1995年 |
| | DNA 修復試験 | <i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45) | 625~20,000 µg/disk | 陰性 | GLP 1995年 |
| 代謝物 M-8 | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株) | 15~5,000 µg/ plate (+/-S-9 mix) | 陰性 | GLP 1996年 |
| 代謝物 M-7 | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株) | 50~5,000 µg/ plate (+/-S-9 mix) | 陰性 | GLP 1996年 |
| 代謝物 M-9 | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株) | 50~5,000 µg/ plate (+/-S-9 mix) | 陰性 | GLP 1996年 |
| 原体 | 小核試験 | ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹) | 56、111、222 mg/kg 体重 ×2 回 (強制経口投与) | 陰性 | GLP 1996年 |

注) S-9mix : ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系

(7) 解毒試験（マウス）（参考データ）

ICR マウス（一群雄各 8 匹）を用いて、ジフルメトリムを単回強制経口（原体：0、400、768 mg/kg）投与し、その後ジアゼパム、活性炭又は活性炭混合物を投与し解毒作用が検討された。

解毒薬の投与方法、投与量及び死亡率は表 18 のとおりである。

活性炭投与群では 500 及び 1,000 mg/kg/回投与群とともに死亡数の減少が見られた。活性炭混合物投与群では 500mg/kg/回投与群において死亡率の減少が見られたが、1,000mg/kg/回投与群では死亡数の減少効果は少なくなった。

表 18 解毒薬の投与方法、投与量及び死亡率

| 原体 投与量 mg/kg | 解毒剤 | | | 累積死亡数/供試動物数 | | |
|--------------------|-------------|-------------------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | 種類 | 投与時期 | 投与量 mg/kg/回 | 投与 24 時間後 | 投与 48 時間後 | 投与 72 時間後 |
| 400 | 無処置対照 | ジフルメトリムのみ投与 | — | 6/8 | 6/8 | 6/8 |
| | ジアゼパム | 30 分後と 3 時間後の 2 回 | 5 | 5/8 | 5/8 | 5/8 |
| | 活性炭 | 直後、投与 6 時間、 投与 24 時間後の 3 回 | 500 | 5/8 | 5/8 | 5/8 |
| | | | 1,000 | 2/8 | 2/8 | 2/8 |
| | 活性炭 混合物* | 直後、投与 6 時間、 投与 24 時間後の 3 回 | 500 | 4/8 | 4/8 | 4/8 |
| | | | 1,000 | 6/8 | 6/8 | 6/8 |
| 768 | 無処置対照 | ジフルメトリムのみ投与 | — | 7/8 | 7/8 | 7/8 |
| | ジアゼパム | 30 分後と 3 時間後の 2 回 | 5 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| | 活性炭 | 直後、投与 6 時間、 投与 24 時間後の 3 回 | 500 | 6/8 | 6/8 | 6/8 |
| | | | 1,000 | 3/8 | 3/8 | 3/8 |
| | 活性炭 混合物* | 直後、投与 6 時間、 投与 24 時間後の 3 回 | 500 | 4/8 | 4/8 | 4/8 |
| | | | 1,000 | 6/8 | 6/8 | 6/8 |

*活性炭混合物：活性炭、酸化マグネシウム、タンニン酸の 2：2：1 混合物

Ⅲ. 総合評価

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたジフルメトリンは速やかに吸収された。

排泄は速やかで、96 時間後までに大部分が糞中及び尿中に排泄された。主要な排泄経路は尿中であった。一方、投与後 48 時間までに投与量の 30%TAR 以上が胆汁中に排泄されることから、腸肝循環の存在が示唆された。組織中の残留は肝臓、脂肪及び副腎でやや高かったが、96 時間後にはほとんど消失し、組織残留性は認められなかった。主な代謝経路は、吸収されたジフルメトリンのピリミジン環 6 位メチル基が水酸化され[M-8]を生じ、さらにカルボキシル化され[M-9]を生じる経路であると推定された。

ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験の結果から、ジフルメトリン投与における影響は、主に肝臓に認められた。

催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験における無毒性量及び最小毒性量並びに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 | 国外での評価 |
|-----|-----------------|---|--------|
| ラット | 90 日間反復経口投与毒性試験 | 雄：1.4 (13.8) 雌：16.0 (74.9) 雄：CHOL・ALB・A/G の増加、肝臓重量 (絶対重量、対体重比重量) の増加 雌：摂餌量の低下、Hb の減少、CHOL・ TP・ALB・A/G の増加、TG の減少、 血漿コリンエステラーゼの減少、肝臓 重量 (絶対重量、対体重比重量) の増 加 | なし |
| ラット | 催奇形性試験 | 母動物：30 (100) 胎児：100 (—) 母動物：一般状態の変化 (嗜眠、円背位、 立毛、うずくまり姿勢、呼吸頻度 の減少、流涎)、体重増加抑制 催奇形性なし | なし |
| ウサギ | 催奇形性試験 | 母動物：10 (25) 胎児：50 (—) 母動物：一般状態の変化 (嗜眠、呼吸頻度 の増加)、体重増加抑制 催奇形性なし | なし |

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 1.4 mg/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）の根拠とした。また慢性毒性、発がん性および繁殖性に関する試験並びに非げっ歯類の一般毒性試験が実施されていないことから、データ不足による追加の係数を 10 とし、安全係数 1,000 とすることが適切であると考えられた。

以上の結果を踏まえ、ジフルメトリンに対する非食用 ADI を次のように評価する。

| | |
|---------|--------------------------|
| 非食用 ADI | 0.0014 mg/kg 体重/日 |
| 設定根拠試験 | 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 | 混餌投与 |
| 無毒性量 | 1.4 mg/kg 体重/日 |
| 安全係数 | 1,000（種間差、個体差、慢性毒性試験未実施） |

<別紙 1> 代謝物/分解物等の略称

| 記号 | 化学名 |
|------|---|
| M-1 | (<i>RS</i>)-5-クロロ- <i>N</i> -[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル]-6-メチルピリミジン-4-アミン |
| M-2 | 5-クロロ-6-メチルピリミジン-4-アミン |
| M-3 | (<i>RS</i>)-5-クロロ- <i>N</i> -[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル]-6-メチルピリミジン-4-アミン-1-オキシド |
| M-4 | (<i>RS</i>)- <i>N</i> -[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル]-6-メチルピリミジン-4-アミン |
| M-5 | (<i>RS</i>)-5-クロロ- <i>N</i> -[1-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-6-メチルピリミジン-4-アミン |
| M-6 | (<i>RS</i>)-1-(5-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-プロパノール |
| M-7 | (<i>RS</i>)-5-クロロ- <i>N</i> -[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル]-2-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン-4-イルアミン |
| M-8 | (<i>RS</i>)-5-クロロ-4-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピルアミノ]ピリミジン-6-イルメタノール |
| M-9 | (<i>RS</i>)-5-クロロ-4-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピルアミノ]ピリミジン-6-イルカルボン酸 |
| M-10 | (<i>RS</i>)-5-クロロ-4-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピルアミノ]ピリミジン-6-イルカルボン酸 |
| M-11 | (<i>RS</i>)-1-(5-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピオン酸 |
| M-12 | (<i>RS</i>)-1-[5-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イルアミノ]-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピオン酸 |
| M-13 | (<i>RS</i>)-5-クロロ-4-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピルアミノ]-2-ヒドロキシピリミジン-6-イルメタノール |
| M-14 | (<i>RS</i>)-5-ヒドロキシ- <i>N</i> -{(1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル)}-6-メチルピリミジン-4-イルアミン |
| M-15 | <i>N</i> -(<i>RS</i>)-{(1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル)}-2-ヒドロキシブチルアミン |
| M-16 | <i>N</i> -(<i>RS</i>)-{(1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル)}-1-アミノブチルアミン |

<別紙 2> 検査値等の略称

| 略称 | 名 称 |
|---------------------------------|--|
| ADI | 一日摂取許容量 |
| A/G | アルブミン/グロブリン比 |
| ALB | アルブミン |
| AST | アスパギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | 血中濃度曲線下面積 |
| BCF _{ss} | Steady-state bio concentration factor 定常状態生物濃縮係数 |
| BUN | 血液尿素窒素 |
| ¹⁴ C | 放射性同位体である炭素 14 |
| CHL | チャイニーズハムスター肺細胞 |
| CHOL | コレステロール |
| C _{max} | 最高血中濃度 |
| DT ₅₀ | 土壌中半減期 |
| GLP | Good Laboratory Practice |
| Gluc | グルコース |
| Hb | ヘモグロビン量 |
| <i>In vitro</i> | 生体外 |
| ICR | Institute of Cancer Research |
| K _{F^{ads} oc} | 有機炭素吸着定数 |
| 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 | New Zealand White |
| ppm | Parts per million |
| SD | Sprague-Dawley |
| T _{1/2} | 半減期 |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| TG | トリグリセライド |
| T _{max} | 最高血中濃度に達する時間 |
| TP | 総タンパク質 |

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

ジメトモルフ

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----|---|-----|-------|---------|-------------|
| 化学名 | (E, Z) - 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) アクリロイル] モルホリン | | | | |
| 分子式 | C ₂₁ H ₂₂ ClNO ₄ | 分子量 | 387.9 | CAS NO. | 110488-70-5 |
| 構造式 | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>E 体</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Z 体</p> </div> </div> | | | | |

2. 作用機構等

ジメトモルフはケイ皮酸誘導体の殺菌剤であり、その作用機構は、菌糸の細胞壁の形態及び形成の阻害による菌糸発育及び孢子形成の阻害である。本邦での初回登録は1997年である。

製剤は水和剤が、適用作物は果樹、野菜、いも及び豆がある。

原体の輸入量は2.1 t (21年度※)、2.2 t (22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・2011・(社)日本植物防疫協会)

3. 各種物性

| | | | |
|--------|--|------------------|--|
| 外観・臭気 | 白色結晶性固体、無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{F^{ads}OC} = 180-2,200$ (25°C) E体： $K_{F^{ads}OC} = 180-2,200$ (25°C) Z体： $K_{F^{ads}OC} = 170-2,000$ (25°C) |
| 融点 | E体：138-139 °C Z体：169-171 °C | オクタノール ／水分配係数 | E体： $\log Pow = 2.63$ (20°C) Z体： $\log Pow = 2.73$ (20°C) |
| 沸点 | E体：270°Cで分解のため 測定不能 Z体：280°Cで分解のため 測定不能 | 生物濃縮性 | — |
| 蒸気圧 | E体： 9.7×10^{-7} Pa(25°C) Z体： 1.0×10^{-6} Pa(25°C) | 密度 | 1.3 g/cm ³ (20°C) |
| 加水分解性 | 半減期 >10 週間 (pH4、7、9 ; 70、90°C) | 水溶解度 | 60 mg/L (20°C) E体：47 mg/L (20°C) Z体：11 mg/L (20°C) |
| 水中光分解性 | 半減期 86-107 日 (東京春季太陽光換算 249-310 日) (pH5 滅菌緩衝液、22°C、490W/m ² 、300-800nm) 98 日 (東京春季太陽光換算 830 日) (pH7.4 滅菌自然水、25°C、603W/m ² 、300-800nm) >1,000 時間 (東京春季太陽光換算 >268 日) (滅菌蒸留水、25°C、950W/m ² 、300-800nm) 170 時間 (東京春季太陽光換算 46 日) (自然水、25°C、950W/m ² 、300-800nm) E体： >1,000 時間 (東京春季太陽光換算 >268 日) (滅菌蒸留水、25°C、950W/m ² 、300-800nm) 110 時間 (東京春季太陽光換算 29 日) (自然水、25°C、950W/m ² 、300-800nm) Z体： >1,000 時間 (東京春季太陽光換算 >268 日) (滅菌蒸留水、25°C、950W/m ² 、300-800nm) 170 時間 (東京春季太陽光換算 46 日) (自然水、25°C、950W/m ² 、300-800nm) | | |

II. 安全性評価

| | |
|--|-----------------|
| 許容一日摂取量 (ADI) | 0.11 mg/kg 体重/日 |
| <p>食品安全委員会は、平成 20 年 3 月 13 日付けで、ジメトモルフの ADI を 0.11mg/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。</p> <p>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 11.3 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。</p> | |

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 | | 各パラメータの値 | |
|-----------|-------------------------|-----------------------------|-------|
| 剤 型 | 50.0%水和剤 | I : 単回の農薬使用量 (有効成分 g /ha) | 1,500 |
| 使用場面 | 非水田 | N_{app} : 総使用回数 (回) | 3 |
| 適用作物 | いも | 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 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 | 適用無し |
| 非水田使用時 | 0.00006915 … |
| うち地表流出寄与分 | 0.00006889 … |
| うち河川ドリフト寄与分 | 0.00000026 … |
| 合計 ¹⁾ | 0.00006915 … ÷ <u>0.000069 (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 | 0.29 mg/L |
| 以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾ | |
| $0.11 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ / } 2 \text{ (L/人/日)} = 0.293\dots \text{ (mg/L)}$ <p style="text-align: center;">ADI 平均体重 10%配分 飲料水摂取量</p> | |

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定について」(平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土第 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, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

水濁 $PEC_{Tier1} = 0.000069$ (mg/L)であり、登録保留基準値 0.29 (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⁾ |
|----------------------------------|---------------------------|
| 0.69 | 12 |

¹⁾ 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成 20 年 7 月 30 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。

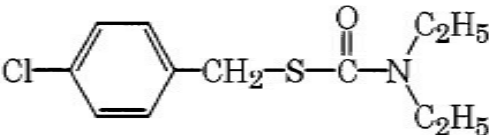
²⁾ 平均体重 53.3 kg で計算

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

チオベンカルブ（ベンチオカーブ）

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----|--|-----|-------|---------|------------|
| 化学名 | S-4-クロロベンジル=ジエチル（チオカルバマート） | | | | |
| 分子式 | C ₁₂ H ₁₆ ClNOS | 分子量 | 257.8 | CAS NO. | 28249-77-6 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構等

チオベンカルブ（ベンチオカーブ）はチオカーバマート系除草剤であり、その作用機構は生長点における脂肪酸生合成の阻害であると考えられている。本邦での初回登録は1969年である。

製剤は粒剤、粉粒剤及び乳剤が、適用作物は稲、麦、雑穀、野菜、いも、豆、飼料作物、樹木、芝等がある。

原体の国内生産量は、1,835 t（20年度*）、2,108 t（21年度）、1,685 t（22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・2011・（社）日本植物防疫協会

3. 各種物性

| | | | |
|--------|--|------------------|---|
| 外観・臭気 | 無色透明液体、弱い芳香臭 (室温) | 土壌吸着係数 | $K_{p^{ads}_{OC}} = 1,200 - 2,000$ ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) |
| 融点 | 測定不能 | オクタノール /水分配係数 | $\log P_{ow} = 4.23$ (pH7.4、 20°C) |
| 沸点 | 153.3°C (133 Pa) 220°C 付近で熱分解 (大気 圧) | 生物濃縮性 | $BCF_{ss} = 93$ (試験濃度 : 0.05ppm)(ブルーギル) $BCF_{ss} = 600$ (試験濃度 : 10ppb)(ヤマトシジミ) $BCF_{ss} = 2,900$ (試験濃度 : 1ppb)(ヤマトシジミ) |
| 蒸気圧 | 2.39×10^{-3} Pa (25°C) | 密度 | 1.2 g/cm^3 (20°C) |
| 加水分解性 | 半減期 1年以上(pH4、7、9; 25°C) | 水溶解度 | 16.7 mg/L (純水、 20°C) |
| 水中光分解性 | 半減期 (太陽光換算値 : 東京、4-6月) 22日 (蒸留水、 25°C 、 47.5W/m^2 、300-400nm) 23日 (自然水、 25°C 、 47.5W/m^2 、300-400nm) 73日 (蒸留水、 25°C 、 51.39W/m^2 、300-400nm) 21日 (自然水、 25°C 、 51.39W/m^2 、300-400nm) | | |

II. 安全性評価

| | |
|--|------------------|
| 許容一日摂取量 (ADI) | 0.009 mg/kg 体重/日 |
| <p>食品安全委員会は、平成 22 年 8 月 5 日付けで、チオベンカルブの ADI を 0.009 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。</p> <p>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 0.9 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。</p> | |

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を用いて水濁 PEC を算出する。

1. 水田使用時の水濁 PEC (Tier2)

| 使用方法 | | 各パラメータの値 | |
|-------------------------|----------|-----------------------------|-------|
| 剤 型 | 15.0%粒剤 | I : 単回の農薬使用量 (有効成分 g/ha) | 1,500 |
| 使用場面 | 水田 | N_{app} : 総使用回数 (回) | 1 |
| 適用作物 | 稲 | A_p : 農薬使用面積 (ha) | 50 |
| 農薬使用量 | 1 kg/10a | fp : 施用法による農薬流出係数 (-) | 1 |
| 総使用回数 | 1 回 | 止水期間 | 7 |
| 地上防除/航空防除 | 地 上 | $K_{r^{ads}_{oc}}$: 土壌吸着係数 | 1,600 |
| 施 用 法 | 湛水散布 | ドリフト量 | — |
| 水質汚濁性試験成績 (mg/L) | | | |
| 0 日 | | 0.222 | |
| 1 日 | | 0.252 | |
| 3 日 | | 0.198 | |
| 7 日 | | 0.136 | |
| 14 日 | | 0.063 | |

2. 非水田使用時の水濁 PEC (Tier1)

| 使用方法 | | 各パラメータの値 | |
|-----------|------------|-----------------------------|-------|
| 剤 型 | 90.0%乳剤 | I : 単回の農薬使用量 (有効成分 g /ha) | 7,200 |
| 使用場面 | 非水田 | N_{app} : 総使用回数 (回) | 3 |
| 適用作物 | 芝 | A_p : 農薬使用面積 (ha) | 37.5 |
| 農薬使用量 | 800 mL/10a | | |
| 総使用回数 | 3回 | | |
| 地上防除/航空防除 | 地 上 | | |
| 施 用 法 | 全面土壌散布 | | |

3. 水濁 PEC 算出結果

| 使用場面 | 水濁 PEC_{Tier2} (mg/L) |
|-------------------|------------------------------------|
| 水田使用時 | 0.0007863 … |
| 非水田使用時 | 0.0003319 … |
| うち地表流出寄与分 | 0.0003307 … |
| うち河川ドリフト寄与分 | 0.0000013 … |
| 合 計 ¹⁾ | 0.0011182 … ≒ <u>0.0011 (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 | 0.02 mg/L |
| 以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾ | |
| $0.009 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ / } 2 \text{ (L/人/日)} = 0.0239\dots \text{ (mg/L)}$ | |
| 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1桁（ADIの有効数字桁数）とし、2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 |
| 水質環境基準 ²⁾ | 0.02 mg/L |
| 水質管理目標設定項目 ³⁾ | 0.02 mg/L |
| 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⁾ 公共用水域の水質汚濁に係る環境基準（健康項目）。

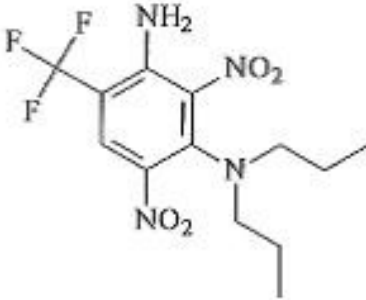
³⁾ 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

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定について」（平成22年9月29日付け環水大土第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。

プロジアミン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----|---|-----|-------|---------|------------|
| 化学名 | 5-ジプロピルアミノ- α , α , α -トリフルオロ-4, 6-ジニトロ- <i>o</i> -トルイジン | | | | |
| 分子式 | $C_{13}H_{17}F_3N_4O_4$ | 分子量 | 350.3 | CAS NO. | 29091-21-2 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構等

プロジアミンはジニトロアニリン系除草剤であり、その作用機構は紡錘糸形成を抑制することによる細胞分裂阻害である。本邦での初回登録は1991年である。

製剤は水和剤及び複合肥料が、適用作物は樹木及び芝がある。

原体の輸入量は、4.0 t (20年度[※])、2.0 t (21年度)、0.4 t (22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・2011・（社）日本植物防疫協会

3. 各種物性等

| | | | |
|--------|--|------------------|--|
| 外観・臭気 | 黄赤色粉末・無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{p^{ads}_{oc}} = 4,300 - 23,000$ (25°C) |
| 融点 | 122.5-124.0°C | オクタノール /水分配係数 | logPow=4.10 (25°C) |
| 沸点 | 194°Cで分解するため 測定不能 | 生物濃縮性 | BCF _{ss} =1,000 (試験濃度 : 0.50 µg/L) |
| 蒸気圧 | 2.9×10^{-5} Pa (25°C) | 密度 | 1.4 g/mL (20°C) |
| 加水分解性 | 半減期 >30 日 (25°C、pH5、7、9) | 水溶解度 | 0.072 mg/L (25°C、pH 6.7) |
| 水中光分解性 | 半減期 7.4 時間 (東京春季太陽光換算 1.3 日) (滅菌緩衝液、pH7、24.7°C、28.9 W/m ² 、300-400 nm) 3.9 時間 (東京春季太陽光換算 0.7 日) (滅菌自然水、pH7、24.7°C、33.3 W/m ² 、300-400 nm) 24 分 (東京春季太陽光換算 1.9 時間) (滅菌蒸留水、25°C、35.9 W/m ² 、300-400 nm) | | |

II. 安全性評価

| | |
|--|------------------|
| 非食用許容一日摂取量 (非食用 ADI) | 0.065 mg/kg 体重/日 |
| <p>プロジアミンの各種試験成績の評価結果に基づき、プロジアミンの非食用 ADI を 0.065 mg/kg 体重/日と設定する。¹⁾</p> <p>なお、この値はイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験における無毒性量 6.52 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して設定された。</p> | |

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 | | 各パラメータの値 | |
|-----------|-----------|----------------------------|-------|
| 剤 型 | 65.0%水和剤 | I : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha） | 2,080 |
| 使用場面 | 非水田 | N_{app} : 総使用回数（回） | 2 |
| 適用作物 | 樹木等 | A_p : 農薬使用面積（ha） | 37.5 |
| 農薬使用量 | 320 g/10a | | |
| 総使用回数 | 2 回 | | |
| 地上防除/航空防除 | 地 上 | | |
| 施 用 法 | 全面土壌散布 | | |

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 | 0.00007085 … |
| うち地表流出寄与分 | 0.00007061 … |
| うち河川ドリフト寄与分 | 0.00000024 … |
| 合 計 ¹⁾ | 0.00007085 … ÷ <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 | 0.17 mg/L |
| 以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾ | |
| $0.065 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ / } 2 \text{ (L/人/日)} = 0.173\dots \text{ (mg/L)}$ | |
| 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（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定について」（平成22年9月29日付け環水大土第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, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

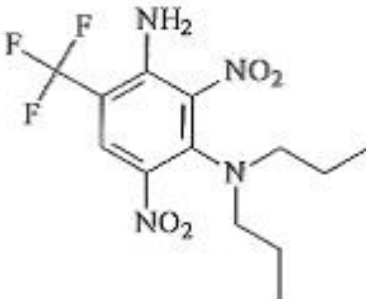
水濁 $PEC_{Tier1} = 0.000071 \text{ (mg/L)}$ であり、登録保留基準値 0.17 (mg/L) を超えないことを確認した。

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）

プロジアミン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----|---|-----|-------|---------|------------|
| 化学名 | 5-ジプロピルアミノ- α, α, α -トリフルオロ-4,6-ジニトロ-o-トルイジン | | | | |
| 分子式 | C ₁₃ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ | 分子量 | 350.3 | CAS No. | 29091-21-2 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構等

プロジアミンはジニトロアニリン系除草剤であり、その作用機構は紡錘糸形成を抑制することによる細胞分裂阻害である。本邦での初回登録は1991年である。

製剤は水和剤及び複合肥料が、適用作物は樹木及び芝がある。

原体の輸入量は、4.0 t (20年度^{*})、2.0 t (21年度)、0.4 t (22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-2011-（（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性

プロジアミンの各種物性を表 1 に示した。

表 1 プロジアミンの物理化学的性状

| | | | |
|--------|--|------------------|---|
| 外観・臭気 | 黄赤色粉末・無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{F^{ads}_{oc}} = 4,300 - 23,000$ (25°C) |
| 融点 | 122.5 - 124.0°C | オクタノール/ 水分配係数 | logPow=4.10 (25°C) |
| 沸点 | 194°Cで分解するため 測定不能 | 生物濃縮性 | BCF _{ss} =1,000 (試験濃度 : 0.50µg/L) |
| 蒸気圧 | 2.9×10^{-5} Pa (25°C) | 密度 | 1.4 g/mL (20°C) |
| 加水分解性 | 半減期 >30 日 (25°C、pH5、7、9) | 水溶解度 | 0.072 mg/L (25°C、pH 6.7) |
| 水中光分解性 | 半減期 7.4 時間 (東京春季太陽光換算 1.3 日) (滅菌緩衝液、pH7、24.7°C、28.9 W/m ² 、300-400 nm) 3.9 時間 (東京春季太陽光換算 0.7 日) (滅菌自然水、pH7、24.7°C、33.3 W/m ² 、300-400 nm) 24 分 (東京春季太陽光換算 1.9 時間) (滅菌蒸留水、25°C、35.9 W/m ² 、300-400 nm) | | |

II. 試験結果概要

プロジアミ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/分解物等の名称及び検査値等の略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

ラットを用いて、プロジアミンのフェニル環を ¹⁴C で標識したもの（以下「標識体」という。）又は非標識プロジアミン（以下「非標識体」という。）を単回経口投与、静脈内投与又は反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

(1) 吸収

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に標識体を 10 mg/kg（以下本項及び(2)①において「低用量」という。）及び 1,000 mg/kg（以下本項及び(2)①において「高用量」という。）でそれぞれ単回経口投与するとともに、標識体を 1 mg/kg で単回静脈内投与し、薬物動態試験が実施された。

①血中濃度推移

血漿中及び血液中放射能濃度は表 2 のとおりである。

静脈内投与では、血漿中及び血液中放射能濃度は 1 時間後に最高血中濃度 (Cmax) に達し、その後速やかに減少した。低用量の経口投与では、血漿中及び血液中放射能濃度は 2 時間後に Cmax に達し、8 時間後までは最高濃度近辺を維持し、その後速やかに減少した。高用量の経口投与では、16~24 時間後に Cmax に達し、その後速やかに減少した。

表 2 血漿中及び血液中放射能濃度推移

| | 投与経路 | 経口 | | | | 静脈内 | |
|----|-----------------------|------------|------|---------------|------|-----------|------|
| | 投与群 | 10mg/kg 体重 | | 1,000mg/kg 体重 | | 1mg/kg 体重 | |
| | 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 血漿 | Tmax (時間) * | 2.00 | 2.01 | 24.0 | 24.0 | 1.00 | 1.00 |
| | Cmax (µg 換算/mL) | 1.79 | 1.36 | 18.7 | 18.0 | 0.72 | 0.50 |
| | T _{1/2} (時間) | 40.5 | 35.4 | 20.5 | 20.4 | 46.6 | 45.0 |
| | AUC (µg 換算/mL) | 28.7 | 25.9 | 784 | 681 | 9.66 | 6.84 |
| 血液 | Tmax (時間) * | 2 | 2 | 16 | 24 | 1 | 1 |
| | Cmax (µg 換算/mL) | 1.39 | 0.88 | 11.7 | 12.6 | 0.53 | 0.34 |
| | T _{1/2} (時間) | 76.8 | 51.9 | 23.5 | 21.1 | 97.2 | 105 |
| | AUC (µg 換算・時間/mL) | 24.0 | 18.6 | 496 | 444 | 6.94 | 5.67 |

*中央値を表示

②吸収

低用量経口投与及び静脈内投与の結果から計算されたバイオアベイラビリティは、雄で 36%、雌で 44%であった。経口投与後の吸収が不十分か、又は初回通過効果が大きいことが示唆された。

また、低用量投与群と高用量投与群で比較すると、投与量の 100 倍増加に対し、Cmax は約 10 倍、AUC は約 27 倍の増加であり、吸収に飽和限界があることが示唆された。

(2) 体内分布

①Wistar ラットの体内分布

Wistar ラットを用いた薬物動態試験 [1. (1)] における主要組織の残留放射能濃度は表 3 及び 4 のとおりである。

低用量の単回投与では、放射能は雌雄ともに広く組織に分布した。各臓器・組織の放射能濃度は、2 時間後に最も高値を示し、最も高い臓器は雌雄ともに腎臓であった。肝臓もまた各時点を通じて高く、副腎も投与 2 時間後に血漿より高かった。すべての組織で放射能濃度は 96 時間後までに下降した。

高用量の単回投与では、放射能は雌雄ともに広く組織に分布した。大半の臓器・組織の放射能濃度は、18 時間後に最も高値を示した。しかし、

血漿及び血液中の最大濃度は雄で 18 時間、雌で 24 時間と低用量単回投与群に類似し、雌雄の肝臓及び腎臓では各時点を通じて高濃度を呈した。

表 3 主要組織における残留放射能濃度（低用量）
 (μg プロジアミン換算/g、4 匹平均)

| 投与条件 | 臓器・組織 | 2 時間後 | 8 時間後 | 24 時間後 | 48 時間後 | 96 時間後 | |
|------------|-------|-------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|
| 10mg/kg 体重 | 雄 | 副腎 | 2.34 | 1.16 | 0.22 | 0.13 | 0.04 |
| | | 腎脂肪 | 1.47 | 1.90 | 0.33 | 0.14 | 0.06 |
| | | 腎臓 | 4.75 | 2.20 | 0.43 | 0.27 | 0.17 |
| | | 肝臓 | 3.35 | 2.02 | 0.84 | 0.56 | 0.31 |
| | | すい臓 | 1.39 | 0.91 | 0.12 | 0.05 | 0.03 |
| | | 甲状腺 | 1.30 | 0.67 | 0.27 | 0.13 | <LOD ¹⁾ |
| | | 血漿 | 1.75 | 1.48 | 0.29 | 0.13 | 0.05 |
| | | 血液 | 1.11 | 0.81 | 0.19 | 0.11 | 0.08 |
| | 雌 | 副腎 | 2.00 | 1.33 | 0.16 | 0.24 | 0.05 |
| | | 腎脂肪 | 2.51 | 1.37 | 0.42 | 0.15 | 0.10 |
| | | 腎臓 | 2.97 | 1.15 | 0.32 | 0.22 | 0.14 |
| | | 肝臓 | 2.89 | 1.33 | 0.53 | 0.37 | 0.21 |
| | | 卵巣 | 1.53 | 0.75 | 0.14 | 0.07 | 0.03 |
| | | すい臓 | 1.85 | 0.62 | 0.12 | 0.06 | 0.02 |
| 甲状腺 | 1.95 | 0.61 | <LOD ¹⁾ | 0.12 | <LOD ¹⁾ | | |
| 血漿 | 1.49 | 0.95 | 0.24 | 0.11 | 0.04 | | |
| 血液 | 0.95 | 0.54 | 0.16 | 0.10 | 0.06 | | |

¹⁾LOD:検出限界、表中の値は雌雄各 4 匹ずつの平均値を示す。

表 4 主要組織における残留放射能濃度（高用量）
 (μg プロジアミン換算/g、4 匹平均)

| 投与条件 | 臓器・組織 | 18 時間後 | 24 時間後 | 36 時間後 | 48 時間後 | 72 時間後 | |
|---------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------------------|
| 1,000mg/kg 体重 | 雄 | 副腎 | 23.6 | 9.9 | 19.4 | 2.8 | <LOD ¹⁾ |
| | | 腎脂肪 | 16.8 | 13.4 | 8.1 | 4.9 | 2.1 |
| | | 腎臓 | 22.5 | 22.2 | 14.0 | 8.6 | 5.5 |
| | | 肝臓 | 21.6 | 24.8 | 19.5 | 12.6 | 8.0 |
| | | 甲状腺 | 26.8 | 10.7 | 29.7 | 9.9 | 9.4 |
| | | 血漿 | 24.5 | 24.1 | 16.3 | 8.7 | 4.8 |
| | | 血液 | 11.8 | 11.4 | 9.0 | 5.0 | 3.1 |
| | | 雌 | 副腎 | 17.3 | 14.8 | 7.7 | 4.7 |
| | 腎脂肪 | | 16.9 | 16.0 | 11.1 | 7.9 | 3.6 |
| | 腎臓 | | 16.5 | 15.6 | 13.5 | 8.5 | 5.0 |
| | 肝臓 | | 18.2 | 18.5 | 15.8 | 11.4 | 6.6 |
| | 卵巣 | | 18.0 | 9.6 | 5.4 | 4.8 | 0.6 |
| | 甲状腺 | | 9.2 | 12.1 | 4.5 | 11.4 | <LOD ¹⁾ |
| | 血漿 | 16.8 | 17.1 | 12.3 | 9.8 | 3.7 | |
| 血液 | 9.3 | 9.5 | 7.2 | 6.0 | 2.6 | | |

¹⁾LOD:検出限界、表中の値は雌雄各 4 匹ずつの平均値を示す。

②SD ラットの体内分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用い、標識体を 10 mg/kg（以下「低用量」という。）及び 400 mg/kg（以下「高用量」という。）を単回経口投与した試験並びに非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に単回経口投与した試験により、ラットにおける体内分布が調査された。

投与 96 時間後の臓器・組織における残留放射能濃度は表 5 のとおりである。

組織中放射能濃度は肝臓、脂肪及び腎臓でやや高かったが、反復投与による検体や代謝物の蓄積は示されなかった。

組織中放射能濃度は、雄より雌で高い傾向が認められた。

**表 5 投与 96 時間後の主要組織における残留放射能濃度
(μg プロジアミン換算/g、5 匹平均)**

| 投与群 | 10mg/kg 群 | | 400mg/kg 群 | | 10mg/kg 反復投与群 | |
|-----|-----------|------|------------|------|---------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 心臓 | 0.05 | 0.10 | 0.61 | 1.61 | 0.05 | 0.07 |
| 筋肉 | 0.03 | 0.05 | 0.44 | 0.69 | 0.03 | 0.04 |
| 脾臓 | 0.06 | 0.11 | 0.71 | 1.80 | 0.06 | 0.12 |
| 生殖腺 | 0.04 | 0.10 | 0.50 | 1.89 | 0.04 | 0.09 |
| 肺 | 0.11 | 0.16 | 1.54 | 2.24 | 0.09 | 0.11 |
| 骨 | 0.06 | 0.11 | 0.86 | 1.48 | 0.05 | 0.08 |
| 脳 | 0.02 | 0.02 | 0.22 | 0.40 | 0.02 | 0.02 |
| 脂肪 | 0.36 | 0.91 | 3.99 | 9.09 | 0.22 | 0.50 |
| 肝臓 | 0.80 | 0.85 | 8.27 | 10.9 | 0.69 | 0.68 |
| 腎臓 | 0.34 | 0.49 | 3.98 | 6.65 | 0.31 | 0.41 |
| 血液 | 0.16 | 0.20 | 2.11 | 3.53 | 0.14 | 0.17 |

(3) 代謝

SD ラットを用いた体内分布試験 [1. (2) ②] における投与 7 及び 24 時間後の尿、24 及び 48 時間後の糞並びに投与 4 日後の肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

SD ラットにおいて、プロジアミンは投与 96 時間後までに 94~99% TAR が糞尿中に排泄された。尿中からは、親化合物 [A]、代謝物として [A] の抱合体、[C] 及び [FB-1] が認められた。また、糞中からは、親化合物 [A]、[A] の抱合体、[AB-1]、[AB-2] 及び [AB-1] の抱合体が認められた。各群における尿及び糞中の代謝物の割合は表 6 及び 7 のとおりである。

尿中では、親化合物が少なく、糞中では、低用量投与群と高用量投与群で存在する親化合物量が異なることが示唆された。

また、肝臓中の放射能濃度は 0.1~0.4%TAR であり、大部分が極性代謝物であることが示唆された。

代謝経路としては、生体内に吸収されたプロジアミンは N-脱アルキル化により代謝物[C]を生じ、閉環により[AB-1]及び[AB-2]を生じ、[AB-1]は更にニトロ基のアミノ基への還元、N-脱アルキル化及びフェニル環の水酸化反応により[FB-1]を生じると推定された。また、プロジアミン及び極性代謝物の一部 ([AB-1]) は抱合体を生成すると考えられた。

表 6 各群の尿中代謝物の割合 (3 匹平均)

| 代謝物 | | 尿中代謝物の割合 (投与量に対する割合、%TAR) | | | | | |
|----------|---------------------|---------------------------|------|------------|------|---------------|------|
| | | 10mg/kg 群 | | 400mg/kg 群 | | 10mg/kg 反復投与群 | |
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| メタノール抽出液 | プロジアミン[A] + [C] | 0.34 | 0.31 | 0.07 | 0.09 | 0.42 | 0.53 |
| | [FB-1] | 1.56 | 2.13 | 0.26 | 0.88 | 1.04 | 1.27 |
| | [A]の抱合体 | 11.1 | 8.35 | 2.24 | 1.57 | 6.94 | 5.64 |
| | 未同定代謝物 ^a | 4.03 | 3.51 | 0.82 | 1.32 | 2.08 | 2.72 |
| | 極性代謝物 ^b | 9.13 | 6.78 | 2.51 | 2.47 | 12.0 | 10.4 |
| | 小計 | 26.2 | 21.1 | 5.89 | 6.34 | 22.5 | 20.5 |
| アセトン抽出液 | | 0.70 | 1.26 | 0.35 | 0.25 | 1.18 | 5.23 |
| 水溶性画分 | | 4.60 | 3.05 | 1.05 | 1.29 | 5.80 | 3.61 |
| 合計 | | 31.5 | 25.4 | 7.29 | 7.88 | 29.5 | 29.4 |

a : 5 成分からなる。

b : 酸加水分解後、再度 TLC 分析を行ったところ、最初の TLC 分析で認められた非極性代謝物と同様のパターンを示した。

表 7 各群の糞中代謝物の割合 (3 匹平均)

| 代謝物 | | 糞中代謝物の割合 (投与量に対する割合、%TAR) | | | | | |
|---------|---------------------|---------------------------|------|------------|------|---------------|------|
| | | 10mg/kg 群 | | 400mg/kg 群 | | 10mg/kg 反復投与群 | |
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| アセトン抽出液 | プロジアミン[A] | 0.71 | 0.39 | 51.8 | 50.1 | 0.54 | 0.54 |
| | [AB-1] | 0.11 | 0.07 | 0.32 | 0.30 | 0.08 | 0.10 |
| | [AB-2] | 0.12 | 0.10 | 1.21 | 1.12 | 0.13 | 0.10 |
| | 未同定代謝物 ^a | 0.34 | 0.21 | 2.07 | 1.45 | 0.32 | 0.33 |
| | 極性代謝物 ^b | 19.6 | 17.5 | 11.5 | 13.0 | 18.3 | 20.1 |
| | その他 | 1.36 | 0.91 | 3.16 | 3.89 | 1.43 | 1.05 |
| | 小計 | 22.3 | 19.2 | 70.0 | 69.9 | 20.8 | 22.2 |
| アセトン沈澱 | | 17.8 | 20.7 | 8.56 | 7.87 | 16.0 | 18.0 |
| 水相 | | 4.35 | 3.01 | 0.33 | 1.20 | 6.56 | 6.41 |
| 抽出残さ | | 24.2 | 27.6 | 9.17 | 9.41 | 21.0 | 22.0 |
| 合計 | | 68.6 | 70.5 | 88.0 | 88.3 | 64.3 | 68.6 |

a : 2 成分からなる。

b : 酸加水分解後、再度 TLC 分析を行ったところ、[A]、[AB-1]及び未同定代謝物が認められた ([A]、[AB-1]等の抱合体の存在が示唆された)。

(4) 排泄

SD ラットを用いた体内分布試験 [1. (2) ②] において、ラットにおける排泄が調査された。

投与群の投与 96 時間後までの経路別の排泄率及び体内残留率は表 8 のとおりである。SD ラットにおいて、いずれの試験群においても排泄は速やかで、投与 48 時間後までに 90%TAR 以上が、投与 96 時間後には 94~99%TAR が回収された。主要排泄経路は糞中であつた (64~89%TAR)。残りのほぼ全量が尿から回収され (7~32%TAR)、カーカスでの残留量は 1.03%以下であつた。投与量の増加に伴い、糞中排泄量は増え、尿中排泄量は減少した。用量、性別による顕著な差は認められなかつた。反復投与による影響は認められなかつた。

表 8 経路別の排泄率及び体内残留率 (%TAR)

| 投与群 | 10mg/kg | | 400mg/kg | | 10mg/kg | |
|--------------|---------|------|----------|------|----------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 投与回数 | 単回 | | 単回 | | 反復 14 日間 | |
| 96 時間後までの回収率 | | | | | | |
| 尿 | 31.8 | 26.8 | 7.27 | 8.11 | 30.2 | 30.0 |
| 糞 | 67.4 | 68.5 | 87.8 | 88.6 | 63.8 | 67.5 |
| カーカス | 0.74 | 1.00 | 0.29 | 0.43 | 0.79 | 1.03 |
| 合計 | 99.9 | 96.3 | 95.3 | 97.1 | 94.8 | 98.5 |

2. 環境中運命試験

標識体又は非標識体を用い、各種の環境中における運命試験が実施された。本試験の結果の概要は表9のとおりである。

水中における運命試験において、プロジアミンは加水分解されにくい、人工光による光分解を受けて速やかに消失した。

表9 プロジアミ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⁾ |
|---------------------------------------|---|---|--|--|
| 好氣的土壤中運命試験 [非 GLP、1988 年] | 壤土 (米国、アイオワ州) | 25°C、暗条件、365 日間 | 57 日 | [AB-1] : 32.8%TAR (270 日後) [B] : 3.6%TAR (60 日後) [D] : 1.2%TAR (180 ~365 日後) |
| 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験 [非 GLP、1977 年] | 砂壤土 (米国、カリフォルニア州、アナハイム) | 好氣的条件 24~32°C, 400 日間 | 好氣的条件 : 218 日 | 好氣的条件 [B] : 3.2%TAR (100 日後) [AB-1] : 2.6 % TAR (100 日後) |
| | | 嫌氣的条件 24~32°C 湛水状態,150 日間 | 嫌氣的条件 : 32 日 | 嫌氣的条件 [AB-2] : 2.1 % TAR (50 日後) [D] : 4.7 % TAR (50 日後) |
| 加水分解運命試験 [GLP、1987 年] | 25±0.1°C 30 日間 | pH 5 酢酸緩衝液 | 30 日以上 | — |
| | | pH 7 トリス緩衝液 HEPES 緩衝液 | 30 日以上 | — |
| | | pH 9 ほう酸緩衝液 | 30 日以上 | [B] : 9.87%TAR (30 日後) |
| 水中光分解運命試験 (緩衝液/滅菌自然水) [GLP、2005 年] | 光源 : キセノンランプ、波長(測定範囲) 300~400 nm 緩衝液 : 光強度 28.90 W/m ² 自然水 (英国ノティンガム州、池水) : 光強度 33.28 W/m ² | 緩衝液 : 24.7°C (23.4~25.8°C)、pH 7、24 時間 自然水 : 24.7°C (23.5~25.3°C)、pH 7.02、24 時間 | 緩衝液 1.3 日 ²⁾ 自然水 0.7 日 ²⁾ | 緩衝液 [BB-1] : 17 % TAR (24 時間後) [EB-1] : 25 % TAR (24 時間後) [GB-1] : 27%TAR (24 時間後) 自然水 [BB-1] : 18 % TAR (18 時間後) [EB-1] : 39 % TAR (14 時間後) [GB-1] : 31%TAR (10 時間後) |
| 水中光分解運命試験 (滅菌精製水) [GLP、2001 年] | 光源 : キセノンランプ、光強度 35.9 W/m ² 波長 (300~400 nm) | 照射時間 : 60 分 (4.6 時間 ²⁾ pH 7~7.02 25±0.2°C | 1.85 時間 ²⁾ | — |

1) CO₂を除く

2) 東京春季太陽光換算値

3. 土壌残留性試験

洪積火山灰・壤土及び沖積花こう岩・砂壤土を用いて、土壌残留試験が実施された。

推定半減期は表 10 のとおりである。

表 10 プロジアミンの土壌残留性

| 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 | |
| 容器内試験 100µg/乾土 50g (2ppm) 温度：30℃ | 洪積火山灰／壤土 | プロジアミン | 24.5 日 |
| | 沖積花こう岩／砂壤土 | プロジアミン | 25.9 日 |
| 圃場試験 水和剤（63%） 320g/10a（千葉） 160g/10a（福岡） 1 回施用 | 洪積火山灰／壤土(千葉) | プロジアミン | 34.2 日 |
| | 沖積花こう岩／砂壤土 (福岡) | プロジアミン | 2.2 日 |

4. 毒性試験

(1) 一般薬理試験

プロジアミンの原体について、マウス、ウサギ及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果の概要は、表 11 のとおりである。

表 11 プロジアミンの一般薬理試験概要

| 試験の種類 | | 動物種 | 投与経路 | 無毒性量 (作用量) | 観察された作用 |
|---------|---------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------------|---|
| 中枢神経系 | 一般症状 (Irwin 法) | ICR マウス (一群雄 4 匹) | 経口 | <500 mg/kg (500) | 触反応の亢進、立毛、 挙尾反応、攻撃性、躯幹 筋緊張低下、異常歩行、 疼痛反応の亢進及び発 声 |
| | 体温 | ICR マウス (一群雄 4 匹) | 経口 | <500 mg/kg (500) | 直腸温の低下 |
| 骨格筋 | 傾斜板法 | ICR マウス (一群雄 5 匹) | 経口 | 1,000 mg/kg (-) | 検体投与による影響な し |
| 血液 | 溶血作用 | NZW ウサギ (一群 3 匹) | <i>in vitro</i> | $1.33 \times 10^{-3} M$ (-) | 検体投与による影響な し |
| 呼吸・循環器系 | 血圧、心拍数 呼吸数、呼吸 量、心電図 | SD ラット (一群雄 2 匹) | 静脈内 | <1.5 mg/kg (1.5) | 血圧上昇（一過性）、 呼吸数増加（一過性） 心電図波形の振幅に変 動 |

(2) 急性毒性試験

①急性毒性試験

プロジアミン（原体、製剤）を用いた急性毒性試験が実施された。本試験の結果の概要は、表 12 のとおりである。

表 12 プロジアミンの急性毒性試験概要

| 検体種別 | 投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重) | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/m ³) | | GLP 実施年 |
|------------------|--|---------------------------|---|--------------------------|---------------|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 原体 | 経口/14 日間/5,000 | SD ラット (一群雌雄各 5 匹) | >5,000 | >5,000 | GLP 1984 年 |
| | 経口/14 日間/5,000 | CFLP マウス (一群雌雄各 5 匹) | >5,000 | >5,000 | GLP 1988 年 |
| | 経皮/14 日間/2,000 | SD ラット (一群雌雄各 5 匹) | >2,000 | >2,000 | GLP 1984 年 |
| | 吸入(ダスト)/14 日間 /256 mg/m ³ | Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) | >256 mg/m ³ | >256 mg/m ³ | GLP 1985 年 |
| 製剤 (65.0%水和剤) | 経口/14 日間/5,000 | SD ラット (一群雌雄各 5 匹) | >5,000 | >5,000 | GLP 1986 年 |
| | 経口/14 日間/5,000 | CFLP マウス (一群雌雄各 5 匹) | >5,000 | >5,000 | GLP 1988 年 |
| | 経皮/14 日間/2,000 | SD ラット (一群雌雄各 5 匹) | >2,000 | >2,000 | GLP 1986 年 |
| | 吸入(ダスト)/14 日間 /1810 mg/m ³ | Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) | >1,810 mg/m ³ | >1,810 mg/m ³ | GLP 1986 年 |
| 製剤 (40.7%水和剤) | 経口/14 日間/5,000 | Wistar ラット (一群雌 5 匹) | >5,000 | >5,000 | GLP 2009 年 |
| | 経皮/14 日間/5,000 | Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) | >5,000 | >5,000 | GLP 2009 年 |

②急性神経毒性

プロジアミン原体について、SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回経口（0、80、400 及び 2,000 mg/kg 体重/日）投与による急性神経毒性試験が実施された。

神経行動学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群において、投与後 5 時間に、雄では、活動性低下、立ち上がり回数減少、覚醒度低下、眼瞼閉鎖、後肢の握力の有意な増加、直腸温及び自発運動量の有意な減少が、雌では、着地開脚幅、直腸温及び自発運動量の減少が見られた。

従って、急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 400 mg/kg 体重/日未満であると判断された。

(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

プロジアミン(原体,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。本試験の結果の概要は表 13 のとおりである。

皮膚刺激性は、原体及び製剤で認められなかった。

眼刺激性については、原体及び製剤で軽度な刺激性が認められた。

皮膚感作性については、原体及び 40.7%水和剤では、モルモットの皮膚に対して感作性を示さなかった。一方、65.0%水和剤では、中程度の感作性を示した。

表 13 プロジアミンの皮膚・眼に対する刺激性、皮膚感作性試験概要

| 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 | GLP 実施年 |
|------------------|-----------------|---|--|--------|---------------|
| 原体 | 皮膚刺激性 /72 時間 | NZW ウサギ (一群雄 1 匹、雌 5 匹) | 貼付/0.5 g | 刺激性なし | GLP 1984 年 |
| | 眼刺激性 /7 日間 | NZW ウサギ (一群雄 2 匹、雌 4 匹) | 点眼/60 mg/眼 | 軽度の刺激性 | GLP 1984 年 |
| | 皮膚感作性 /72 時間 | Hartley モルモット (検体群：雌 10 匹 対照群；雌 10 匹) | Buehler 法/ 感作： 20%液、0.5 mL 惹起： 20%液、0.5 mL | 感作性なし | GLP 1984 年 |
| 製剤 (65.0%水和剤) | 皮膚刺激性 /72 時間 | NZW ウサギ (一群雄 2 匹、雌 4 匹) | 貼付/0.5 g | 刺激性なし | GLP 1986 年 |
| | 眼刺激性 /7 日間 | NZW ウサギ (一群雄 4 匹、雌 2 匹) | 点眼/0.1 mL | 軽度の刺激性 | GLP 1986 年 |
| | 皮膚感作性 /72 時間 | Hartley モルモット (感作群：雌 10 匹 非感作群；雌 10 匹) | Buehler 法/ 感作： 60%液 0.5 mL 惹起： 60%液 0.5 mL | 感作性あり | GLP 1986 年 |
| 製剤 (40.7%水和剤) | 皮膚刺激性 /72 時間 | NZW ウサギ (一群雄 2 匹、雌 1 匹) | 貼付/0.5 mL | 刺激性なし | GLP 2007 年 |
| | 眼刺激性 /10 日間 | NZW ウサギ (一群雄 1 匹、雌 2 匹) | 点眼/0.1 mL | 軽度の刺激性 | GLP 2007 年 |
| | 皮膚感作性 /48 時間 | Hartley モルモット (感作群：雌 20 匹 非感作群；雌 10 匹) | Buehler 法/ 感作： 100%液 0.5 mL 惹起： 75%液 0.5 mL (左腹側部) 50%液 0.5 mL (右腹側部) | 感作性なし | GLP 2009 年 |

(4) 亜急性毒性試験

プロジアミン原体について、ラット及びイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験、ウサギを用いた 21 日間反復経皮毒性試験、並びにラットを用いた 13 週間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（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、400、1,200 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間反復経口投与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 日間反復経口投与毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与量 (ppm) | | 400 | 1,200 | 4,000 |
|-------------------------|---|------|-------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 26.7 | 80.1 | 269 |
| | 雌 | 32.0 | 97.0 | 325 |

4,000 ppm 投与群の雌雄で被毛及び尾の黄色化が認められたが、検体の色に起因するものであり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び CHOL の増加等が、400 ppm 投与群の雌で CHOL 増加が認められたことから、無毒性量は、雄で 1,200 ppm (80.1 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (32.0 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。

表 15 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 |
|-----------|---|---|
| 4,000 ppm | <ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制・総摂餌量の減少・CHOL 増加尿タンパクの増加補正重量の増加(肝臓・腎臓) | <ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制・赤血球・ヘモグロビン濃度の減少・総タンパクの増加・CHOL 増加尿 pH の増加・補正重量の増加 (肝臓、脾臓) |
| 1,200 ppm | <ul style="list-style-type: none">・毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none">・CHOL 増加 |
| 400 ppm | <ul style="list-style-type: none">・毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none">・CHOL 増加 |

② 90 日間反復経口投与毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、600 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。なお、当試験は、(5) ③ 1 年間反復経口投与

毒性試験(イヌ)で、中間と殺したものである。各投与群で認められた毒性所見は表 17 のとおりである。

表 16 90 日間反復経口投与毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

| 投与量 (ppm) | | 200 | 600 | 2,000 |
|-------------------------|---|------|------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 6.79 | 20.1 | 68.1 |
| | 雌 | 7.50 | 23.9 | 74.0 |

全投与群の雌雄で ALT の低下が認められ、9 及び 13 週時に 2,000ppm 投与群の雄で AST の有意な低下が認められたが、毒性指標とする変化と反対の変動を示していること及び関連する臓器に病理組織学的変化が認められなかったことから毒性学的意義は低いものと考えられた。また、雄では 13 週時に全投与群で PT に低値が見られたが、用量相関性がないため、毒性学的意義は低いものと考えられた。雌では、投与 9 週時のみ単球数が増加した。

2,000ppm 投与群の雌で脳の補正重量の増加及び肺の絶対重量の増加が、600ppm 投与群の雌で肺の絶対重量の増加が、2,000ppm 投与群の雄で胸腺の補正重量の増加が認められたが、用量相関性がないこと及び関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、投与に関連した増加ではないと考えられた。

本試験において、600 ppm 投与群の雌雄で WBC、CHOL の増加が認められたことから、無毒性量は、雌雄ともに 200 ppm (雄 6.79 mg/kg 体重/日、雌 7.50 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 17 90 日間反復経口投与毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|---|
| 2,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ WBC・NEUT・LYMP・PLT の増加 ・ CHOL・ALP の増加 ・ ALB の低下 ・ 肝臓補正重量の増加 ・ 精巣絶対重量の低下 ・ 肝臓における小葉中心性混合型炎症性細胞巣の発生 | <ul style="list-style-type: none"> ・ WBC・NEUT・LYMP・PLT の増加 ・ APTT の低値 ・ CHOL・ALP の増加 ・ ALB の低下 ・ 肝臓補正重量の増加 ・ 単球増加 |
| 600 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ WBC の増加 ・ CHOL の増加 ・ ALB の低下 | <ul style="list-style-type: none"> ・ WBC・CHOL の増加 ・ NEUT・LYMP の増加 |
| 200 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし |

③21 日間反復経皮投与毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、125、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間反復経皮投与毒性試験が実施された。本試験においては、すべての用量において投与部位を除き影響は見られなかったことから、無毒性量は雌雄ともに最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

④13 週間反復経口投与神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験が実施された。

表 18 ラット 13 週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) | | 250 | 1000 | 4,000 |
|-------------------------|---|-----|------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 18 | 72 | 292 |
| | 雌 | 21 | 85 | 343 |

投与 4 週時に 4,000 ppm 投与群の雌で自発運動量が一時的に増加したが、投与 13 週時には変化がないことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。投与 13 週時には、1,000 及び 4,000 ppm 投与群において雄で前肢握力の軽度な増加が、また雌で着地開脚幅の有意な増加が見られたが、関連する所見がそれ以外には見られなかったことから、検体投与に関連する変化ではないと考えられた。

また 4,000ppm 投与群の雄で小脳の台形型軸索変性と三叉神経節の軸索変性が対照群よりわずかに増加したが、同群の雌では対照群に多く観察されている変化であることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。また 4,000ppm 投与群の雌雄で脊髄の頸膨大部の軸索変性が対照群より軽度に増加したが、腰膨大部での軸索変性の増加は雌雄とも観察されず、その他の末梢神経においても、投与による軸索の異常は認められなかったことから、4,000ppm 投与群でのこれらの変化は投与による影響ではないと考えられた。

本試験においては、すべての用量において投与の影響は見られなかったことから、一般毒性に対する無毒性量及び神経毒性に対する無毒性量は、雌雄ともに最高用量の 4,000 ppm（雄 292 mg/kg 体重/日、雌 343 mg/kg 体重/日）であり、神経毒性はないものと考えられた。

(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験

プロジアミン原体について、ラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験、マウスを用いた発がん性試験及びイヌを用いた1年間慢性毒性試験が実施された。

① 1年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験(ラット)

SD ラット（一群雌雄各 50 匹、衛星群一群雌雄各 20 匹：投与期間 108 週間、52 週時に中間屠殺）を用いた混餌（原体：0、50、200、800 及び 3,200 ppm、平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 1 年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験が実施された。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。

表 19 1 年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

| 投与量 (ppm) | | 50 | 200 | 800 | 3,200 |
|-------------------------|---|-----|-----|------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.8 | 7.2 | 29.4 | 120 |
| | 雌 | 2.3 | 9.1 | 37.0 | 151 |

3,200 ppm 投与群で被毛の黄色化の発現が増加したが、検体の色に起因するもので毒性学的意義は低いものと考えられた。また、3,200 ppm 及び 800ppm 投与群の雌雄で、ALT 及び AST の低下が認められたが、これらの血液生化学検査値の低下は、毒性指標とする変化と反対の変動を示していること及び病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。その他血液生化学的検査値の変動が散見されたが、一時的な変化又は検査期間を通じての一貫した変化が見られなかったことから、いずれも偶発的な変化と考えられた。

3,200 ppm 及び 800 ppm 投与群の雌雄並びに 200 ppm 投与群の雄で着色尿が認められたが、検体の色に起因するもので毒性学的意義は低いものと考えられた。

肉眼的病理検査において、3,200 ppm 投与群の雌雄で下顎切歯淡色の発現頻度が増加し、また、3,200 ppm 投与群の雄で消化管のガス膨張の発現が、雌で肝臓の隆起及び不規則な陥凹、肺の淡色巣、黄体の見られない卵巣の発現が、それぞれ増加したが、これらの所見に対応する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

また、3,200 ppm 投与群の雌で増加した甲状腺濾胞上皮細胞由来の腫瘍の発現頻度は表 21 に記載されている。

本試験において、800 ppm 投与群の雌雄で肝臓重量の増加が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄ともに 200 ppm（雄 7.2 mg/kg 体重/日、雌 9.1 mg/kg 体重/日）と考えられた。また、発がん性に対する無影響量は雌雄とも 800ppm（雄 29.4 mg/kg 体重/日、雌 37.0 mg/kg 体

重/日) と考えられた。

**表 20 1年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験(ラット)
で認められた毒性所見**

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|---|
| 3,200 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量の減少 ・WBC の増加 ・CHOL の増加 ・肝臓補正重量の増加 ・LDH,ALP の低下 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量の減少 ・WBC の増加 ・CHOL の増加 ・肝臓補正重量の増加 ・LDH,ALP の低下 |
| 800 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・肝臓補正重量の増加 ・LDH,ALP の低下 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝臓補正重量の増加 ・LDH,ALP の低下 |
| 200 ppm | ・毒性所見なし | ・毒性所見なし |
| 50 ppm | ・毒性所見なし | ・毒性所見なし |

表 21 甲状腺の濾胞上皮細胞腫瘍及び過形成病変の発生頻度

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|---------------------|------------|------------|------------|-------------|--------------|----|------------|-----|------------|--------------|
| | 0 | 50 | 200 | 800 | 3,200 | 0 | 50 | 200 | 800 | 3,200 |
| 投与量(ppm) | 0 | 50 | 200 | 800 | 3,200 | 0 | 50 | 200 | 800 | 3,200 |
| 検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 濾胞上皮細胞過形成(嚢胞状含む)全動物 | 4 | 1 | 2 | 2 | 7 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 |
| 濾胞上皮細胞腺腫 | | | | | | | | | | |
| 途中死亡 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 | 3 |
| 最終屠殺 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 全動物合計 (%) | 1 (2.0) | 4 (8.0) | 0 | 3 (6.0) | 6 (12.0) | 0 | 2 (4.0) | 0 | 0 | 6* (12.0) |
| 濾胞上皮細胞癌 | | | | | | | | | | |
| 途中死亡 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 最終屠殺 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 全動物合計 (%) | 1 (2.0) | 0 | 1 (2.0) | 3 (6.0) | 2 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.0) | 0 |
| 濾胞上皮細胞腺腫及び癌(合計) (%) | 2 (4.0) | 4 (8.0) | 1 (2.0) | 6 (12.0) | 8* (16.0) | 0 | 2 (4.0) | 0 | 2 (4.0) | 6 (12.0) |

統計学的有意差 : * : P<0.05 (Peto の方法)

② 発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 22 参照）投与による発がん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 23 のとおりである。

表 22 発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与量（ppm） | | 50 | 500 | 5,000 |
|-------------------------|---|----|-----|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 6 | 55 | 594 |
| | 雌 | 6 | 61 | 628 |

5,000 ppm 投与群では被毛の黄色化の発現が増加したが、検体の色に起因するもので毒性学的意義は低いものと考えられた

ケージ内闘争による皮膚癒痕化増加は 500ppm の雄でも認められたが、真皮コラーゲンの増加は同群では増加しなかった。

500 ppm 及び 5,000 ppm 投与群の雌で腎臓重量の減少が認められたが、病理組織学的変化が認められなかったことから毒性学的意義は低いものと考えられた。

5,000 ppm 投与群の雄で増加した皮膚線維肉腫の発現率は表 24 に記載されている。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：55 mg/kg 体重/日、雌：61 mg/kg 体重/日）と考えられた。また、発がん性に対する無毒性量は、雄で 500 ppm（55 mg/kg 体重/日）、雌で 5,000 ppm（628 mg/kg 体重/日）と考えられた。

表 23 発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|---|
| 5,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ケージ内闘争による皮膚癒痕化増加 ・ 飼料要求率の増加 ・ NEUT の増加 ・ LYMP の減少 ・ 肝臓補正重量の増加 ・ 死亡率の軽度増加 ・ 真皮コラーゲンの増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ NEUT の増加 ・ LYMP の減少 ・ 肝臓補正重量の増加 ・ 死亡率の軽度増加 |
| 500 ppm | ・ 毒性所見なし | ・ 毒性所見なし |
| 50 ppm | ・ 毒性所見なし | ・ 毒性所見なし |

表 24 皮膚線維肉腫の発生頻度

| 性別 | 雄 | | | | 背景データ |
|----------|-------|-------|-------|--------|-----------|
| 投与量(ppm) | 0 | 50 | 500 | 5,000 | 上段：発現頻度 |
| 検査動物数 | 52 | 52 | 52 | 52 | 下段：発現率 |
| 途中死亡 | 1 | 2 | 2 | 8 | 1/52～3/52 |
| 最終屠殺 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 全動物（合計） | 1 | 3 | 2 | 8* | 1.9～5.8% |
| （%） | (1.9) | (5.8) | (3.8) | (15.4) | |

統計学的有意差：*：P<0.05 (Peto の方法)

③ 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、600 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 1 年間反復経口投与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 26 のとおりである。

表 25 1 年間反復経口投与毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

| 投与量 (ppm) | | 200 | 600 | 2,000 |
|-------------------------|---|------|------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 6.52 | 19.1 | 65.2 |
| | 雌 | 7.02 | 22.4 | 74.5 |

血生化学的検査では、すべての検体投与群で ALT 及び AST の低下が認められたが、毒性指標とする変化と反対の変動を示していること及び肝臓に病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。その他の項目にも変化が散見されたが、全検査時期を通じての一貫した変化が見られないこと、また、関連項目に影響が見られないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液学的検査では、200ppm 投与群の雌で 17 週時に総白血球数の増加、37 及び 45 週時に血小板数の増加が見られたが、一時的な変動であったことから偶発的な変化であると考えられた。また、単球数の変動が雌雄で見られたが、期間を通じての一貫した変動が見られていないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

2,000ppm の雄で投与 37,40 及び 45 週時に飲水量が減少したが、一時的な変化であることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

600ppm 及び 2,000ppm 投与群の雄で脾臓の補正重量に減少が、また 2,000ppm 投与群の雌で肺の補正重量及び卵巣の補正重量に増加が見られたが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的

意義は低いものと考えられた。

また、雄の 200ppm 投与群で肝臓補正重量の増加が認められたが、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において肝障害を示唆するパラメータの変動が認められず、また本剤はラットにおいて薬物代謝酵素を誘導することから(42 頁(8)参照)、この肝臓重量増加については毒性影響ではないと考えられた。

本試験の結果より、600ppm 投与群の雌雄で WBC の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 200 ppm (雄：6.52 mg/kg 体重/日、雌：7.02 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 26 1 年間反復経口投与毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与量 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|---|
| 2,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ WBC ・ NEUT ・ LYMP ・ PLT ・ CHOL ・ ALP の増加 ・ ALB 減少 ・ 肝臓補正重量の増加 ・ 胸腺補正重量の減少 ・ 胸腺の皮質退縮 | <ul style="list-style-type: none"> ・ WBC ・ NEUT ・ LYMP ・ PLT ・ CHOL ・ ALP の増加 ・ ALB 減少 ・ 肝臓補正重量の増加 ・ 胸腺の皮質退縮 ・ 好中球数の増加、リンパ球の増加 |
| 600 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ WBC ・ NEUT ・ LYMP の増加 ・ ALB 減少 ・ 肝臓補正重量の増加 ・ 胸腺補正重量の減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ WBC ・ NEUT ・ LYMP の増加 |
| 200 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし |

(6) 生殖発生毒性試験

プロジアミン原体について、ラットを用いた 2 世代繁殖試験並びに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 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、50、200 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

| 投与量 (ppm) | | 50 | 200 | 2,000 | |
|--------------------------|-------------------|----|-----|-------|-----|
| 交配前検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 3.5 | 14.4 | 142 |
| | | 雌 | 4.1 | 16.4 | 170 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 3.8 | 15.6 | 156 |
| | | 雌 | 4.2 | 16.7 | 172 |

各投与群で認められた毒性所見は、表 28 のとおりである。

親動物 (雌) において投与に起因した死亡例はみられなかった。

児動物において離乳前の機能発達 (反射反応性検査) で平面立ち直り、驚愕反射及び空中立ち直りの完成時期の遅延が認められたが、児の体重増加抑制に関連した変化であり本剤の直接作用によるものではないと考えられた。

P 世代雄では 200 及び 2,000 ppm 投与群で副腎補正重量の減少が認められたが、SD ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 4,000 ppm 群の雄及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3,200 ppm 群の雄には認められていないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。児動物 F₁ 世代雄の 2,000ppm 投与群では精巣補正重量の増加が認められているが、F₁ 児の絶対重量がやや高値であり、最終体重がやや低値であったことが反映された変動と考えられ、また、次世代の F₂ 児では精巣重量に影響がなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓補正重量増加、同群雌で体重増加抑制が、児動物では雌雄とも F₁ 及び F₂ 世代の 2,000 ppm 投与群において、肝臓補正重量増加が認められたことから、親動物の無毒性量は雌雄ともに 200 ppm (P: 雄 14.4 mg/kg 体重/日、雌 16.4 mg/kg 体重/日、F₁: 雄 15.6 mg/kg 体重/日、雌 16.7 mg/kg 体重/日)、児動物の無毒性量は F₁ 世代で雌雄ともに 200 ppm (雄 14.4 mg/kg 体重/日、雌 16.4 mg/kg 体重/日)、F₂ 世代で雌雄ともに 200 ppm (雄 15.6 mg/kg 体重/日、雌 16.7 mg/kg 体重/日) と考えられた。

繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 28 2 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 | | |
|-----|----|---|----------|----------|----------------------------|
| | | | 50 ppm | 200 ppm | 2,000 ppm |
| 親動物 | P | 雄 | ・ 毒性所見なし | ・ 毒性所見なし | ・ 肝臓補正重量増加 |
| | | 雌 | ・ 毒性所見なし | ・ 毒性所見なし | ・ 交配前の体重増加抑制 ・ 肝臓補正重量増加 |
| | F1 | 雄 | ・ 毒性所見なし | ・ 毒性所見なし | ・ 肝臓補正重量増加 |
| | | 雌 | ・ 毒性所見なし | ・ 毒性所見なし | ・ 交配前の体重増加抑制 ・ 肝臓補正重量増加 |
| 児動物 | F1 | 雄 | ・ 毒性所見なし | ・ 毒性所見なし | ・ 体重増加抑制 ・ 肝臓補正重量増加 |
| | | 雌 | ・ 毒性所見なし | ・ 毒性所見なし | ・ 体重増加抑制 ・ 肝臓補正重量増加 |
| | F2 | 雄 | ・ 毒性所見なし | ・ 毒性所見なし | ・ 体重増加抑制 ・ 肝臓補正重量増加 |
| | | 雌 | ・ 毒性所見なし | ・ 毒性所見なし | ・ 体重増加抑制 ・ 肝臓補正重量増加 |

② 催奇形性試験(ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日までの 10 日間、毎日一回強制経口投与 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) した催奇形性試験が実施された。各投与群に認められた毒性所見は、表 29 のとおりである。

母動物において、全投与群でオレンジ色の尿が観察されたが、検体の色に起因したものと考えられた。

着床及び胎児の発育・生存性に影響は認められなかった。胎児の形態学的な所見では 100 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で小眼球症/無眼球症の異常を有する胎児 (100 mg/kg : 1 腹 2 胎児 ; 1,000 mg/kg : 2 腹 4 胎児) が見られたが、その発現頻度は背景データの範囲内であった。

本試験において、母動物では 300mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制が見られ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物に対して 100 mg/kg 体重/日、胎児に対して 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 29 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 | ・ 体重増加抑制 | ・ 毒性所見なし |
| 300 mg/kg 体重/日 | ・ 体重増加抑制 | ・ 毒性所見なし |
| 100 mg/kg 体重/日 | ・ 毒性所見なし | ・ 毒性所見なし |

③ 催奇形性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹、）の妊娠 6～18 日までの 13 日間、毎日一回強制経口（原体：0、100、300 及び 500 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は、表 30 のとおりである。

本試験において、母動物では 300mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制が見られ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物に対して 100 mg/kg 体重/日、胎児に対して 500 mg/kg 体重/日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 30 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 |
|----------------|------------------|--------|
| 500 mg/kg 体重/日 | 体重増加抑制 摂餌量の低値 | 毒性所見なし |
| 300 mg/kg 体重/日 | 体重増加抑制 | 毒性所見なし |
| 100 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(7) 遺伝毒性試験

プロジアミン原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターの CHO 細胞を用いた染色体異常試験、細菌を用いた DNA 修復試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びラット骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 31 のとおりである。

細菌を用いた復帰突然変異試験では、1996 年の試験で TA98 株の代謝活性化系の非存在下で最高用量においてのみ突然変異コロニー数の極めて弱い増加（2.32～2.47 倍）が認められたが、1985 年に実施された 3 試験ではいずれも TA98 株で陰性であったことから、プロジアミンに復帰突然変異誘発性はないと評価した。

マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、1985 年の試験では、代謝活性化系の非存在下において、13 µg/mL 及び 17 µg/mL の高用量で、それぞれ溶媒対照の 2.1 倍、5.1 倍の突然変異発現頻度が認められたが、これらの用量での相対増殖率はそれぞれ 18%及び 1%であり、強い細胞毒性が見られた用量での結果であることから、突然変異誘発性については判定不能（equivocal）と考えられた。しかし、1990 年に実施された試験では、代謝活性化系の存在の有無にかかわらず陰性であったことから、プロジアミンに突然変異誘発性はないと評価した。

また、染色体異常試験についても in vitro 試験、in vivo 試験ともに陰性であり、プロジアミンの遺伝毒性はないものと考えられた。

表 31 遺伝毒性試験の概要

| 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 | 実施年 | |
|----------|-----------------------------------|---|--|------------------------|--------|
| in vitro | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) | 100 ~ 10,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 | 1985 年 |
| | | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) | 100 ~ 10,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 | 1985 年 |
| | | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) | 50 ~ 5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 | 1985 年 |
| | | <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313 ~ 5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 | 1990 年 |
| | | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 50 ~ 5,000 µg/plate (+/-S9) | 弱陽性 TA98 (-S9) | 1996 年 |
| | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ^{+/+}) | 1.3~17.0 µg/mL (-S9) 4.0~23.0 µg/mL (+S9) | -S9:判定 不能 +S9:陰性 | 1985 年 |
| | | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ^{+/+}) | 1.0 ~ 500.0 µg/mL (-S9) 0.5~50.0 µg/mL (+S9) | 陰性 | 1990 年 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1) | 4~60 µg/mL (+/-S9) | 陰性 | 1985 年 |
| | DNA 修復試験 | <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株) | 275 ~ 4,400 µg/disc (+/-S9) | 陰性 | 1990 年 |
| | 不定期 DNA 合成試験 | ラット初代培養肝細胞 | 0.3~100 µg/mL | 陰性 | 1985 年 |
| in vivo | 小核試験 SD ラット(骨髄細胞) (一群雄 5 匹) | 0、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) | 陰性 | 2005 年 | |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

(8) ラット6週間反復投与による肝薬物代謝酵素及び甲状腺への影響検討試験

Wistar ラットを用いた混餌（原体：0、200、800 及び 8,000 ppm、対照群及び 8,000 ppm 群は一群雌 12 匹、200 及び 800 ppm 群は一群雌 6 匹）投与により、肝臓中の肝薬物代謝酵素及び血中の甲状腺ホルモン濃度への影響を検討した。また、対照群及び 8,000 ppm 群（各群 6 匹）については 6 週間の回復期間を設け、投与に関連した変化の回復性についても検討した。また、陽性対照として PTU を 200ppm の用量で 6 週間投与した。

結果の概要を表 32 及び 33 に示した。

8,000ppm 投与群において、肝臓中の肝薬物代謝試験（表 32）では、6 週間投与後に、ミクロソーム蛋白量、チトクローム P450 量、ECOD 活性及び UDPGT 活性の増加が認められたが、6 週間の回復期間後には対照群と有意な差は認められず回復性が認められた。また、血中の甲状腺ホルモン試験（表 33）では、T3 の軽度な増加が認められたものの、T4 及び TSH への影響はなく、病理組織学的所見は認められなかった。

また、800ppm 投与群において、肝臓中の肝薬物代謝試験では、ミクロソーム蛋白量が増加したものの、血中の甲状腺ホルモン濃度及び肝臓重量に影響はなく、病理組織学的所見は認められなかった。

本試験において、プロジアミンには抗甲状腺ホルモン様作用はなく、プロジアミンにより肝臓の薬物代謝酵素である UDPGT が誘導されることが考えられた。また、1 年間反復投与経口毒性及び発がん性試験において認められた甲状腺濾胞上皮細胞由来の腫瘍増加の一因として、肝臓における UDPGT 誘導に起因する二次的な影響が考えられた。

これらのことから、プロジアミン投与による肝臓重量の増加は、肝薬物代謝酵素活性の増加に起因するものと考えられた。

表 32 肝臓中の肝薬物代謝試験

| 検査 時期 | 項目 / 投与量 (ppm) | 対照群 | 投与群 | | | PTU |
|----------|----------------------|-----------------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|
| | | 0 | 200 | 800 | 8,000 | 200 |
| 7 週 | ミクロソーム蛋白量 (mg/mL) | 3.56 (100) | 4.10 (115) | 5.71* (160) | 7.91* (222) | 5.94* (167) |
| | チトクロームP450 (nmol/mg) | 0.289 ^d (100) | 0.473 (164) | 1.08 (376) | 2.54* (881) | 0.387 (132) |
| | ECOD (μmol/min) | 0.236 (100) | 0.497 (210) | 0.555 (235) | 0.913** (387) | 0.540 (229) |
| | UDPGT (μmol/min) | 0.657 (100) | 1.09 (166) | 1.74 (265) | 4.77** (726) | 0.779 (119) |
| 13 週 | ミクロソーム蛋白量 (mg/mL) | 5.85 (100) | - | - | 5.19 (89) | - |
| | チトクロームP450 (nmol/mg) | 0.352 (100) | - | - | 0.333 (95) | - |
| | ECOD (μmol/min) | 0.273 (100) | - | - | 0.264 (97) | - |
| | UDPGT (μmol/min) | 0.441 (100) | - | - | 0.583 (132) | - |

注 ; 1 統計解析はANOVA + Dunnett検定又はKruakal-Wallis + Mann-Whitney U検定で、表中の *印は p<0.05, **印はp<0.01を示す。

2 () 内の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

表 33 血中の甲状腺ホルモン試験（ラジオイムノアッセイにより測定）

| 検査時期 | 項目／投与量 (ppm) | 対照群 | 投与群 | | | PTU |
|------|--------------|----------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | | 0 | 200 | 800 | 8,000 | 200 |
| 6 週 | T3 (pg/mL) | 2,460 (100) | 2,640 (107) | 2,640 (107) | 2,870* (117) | 907** (37) |
| | T4 (ng/mL) | 27.7 (100) | 23.1 (84) | 31.6 (114) | 30.5 (110) | - |
| | TSH (ng/mL) | 4.84 ^d (100) | 4.76 (98) | 4.43 (92) | 5.29 (109) | 82.7** (171) |
| 12 週 | T3 (pg/mL) | 2,800 (100) | - | - | 3,070 (110) | - |
| | T4 (ng/mL) | 31.7 (100) | - | - | 38.5 (121) | - |
| | TSH (ng/mL) | 3.73 (100) | - | - | 4.33 (116) | - |

注；1 統計解析はANOVA + Dunnett検定又はKruakal-Wallis + Mann-Whitney U検定で、表中の *印は p<0.05, **印はp<0.01を示す。

2 表中の（ ）内の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

Ⅲ. 総合評価

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたプロジアミンは速やかに吸収され、血中濃度推移に性差は認められなかった。

排泄は速やかで、96 時間後までに大部分が糞中及び尿中に排泄された。主要な排泄経路は糞中であった。組織中の残留は肝臓、脂肪及び腎臓でやや高かったが、96 時間後にはほとんど消失し、組織残留性及び組織蓄積性は認められなかった。主な代謝経路は、N-脱アルキル化、閉環にニトロ基のアミノ基への還元、フェニル環の水酸化反応であった。

各毒性試験の結果から、プロジアミン投与における影響は、主に肝臓に認められた。

ラットの 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験では 3,200ppm 投与群の雌雄で甲状腺濾胞上皮細胞腺腫、マウスの発がん性試験では 5,000ppm 投与群の雄で皮下線維肉腫の発現率が有意に増加し、背景データを上回った。しかし、遺伝毒性試験の結果が陰性であることから、その発がん機序は遺伝毒性によるものとは考えられず、発がん性に対する閾値を設定することが可能であると考えられた。

神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表 37 に示す。

表 34 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：80.1 (269) 雌：<32.0 (32.0) 雄：体重増加抑制、総摂餌量の減少、CHOL 増加、尿タンパクの増加、補正重量の増加（肝臓・腎臓） 雌：CHOL 増加 | APVMA：80 |
| イヌ | 90 日間反復経口投与毒性試験 | 雄：6.79 (20.1) 雌：7.50 (23.9) 雄：WBC の増加、CHOL の増加、ALB の低下 雌：WBC の増加、CHOL の増加、NEUT の増加、LYMP の増加 | APVMA：5 |
| ウサギ | 21 日間反復経皮投与毒性試験 | 雄：1,000 (－) 雌：1,000 (－) 毒性所見なし | APVMA：1,000 |
| ラット | 13 週間反復経口投与神経毒性試験 | 雄：292 (－) 雌：343 (－) 神経毒性なし | APVMA 雄：292 雌：343 |
| ラット | 1 年間反復経口投与毒性/発がん性試験 | 雄：7.2 (29.4) 雌：9.1 (37.0) 雄：肝臓補正重量の増加、LDH の低下、ALP の低下 雌：肝臓補正重量の増加、LDH の低下、ALP の低下 発がん性に対する無毒性量 雄：29.4 雌：37.0 | APVMA：10 |
| マウス | 発がん性試験 | 雄：55 (594) 雌：61 (628) 雄：体重増加抑制、ケージ内闘争による皮膚癒痕化増加、飼料要求率の増加、NEUT の増加、LYMP の減少、肝臓補正重量の増加、死亡率の軽度増加、真皮コラーゲンの増加 雌：体重増加抑制、NEUT の増加、LYMP の減少、肝臓補正重量の増加、死亡率の軽度増加 発がん性に対する無毒性量 雄：55 雌：628 | APVMA：－ |
| イヌ | 1 年間反復経口投与毒性試験 | 雄：6.52 (19.1) 雌：7.02 (22.4) 雄：WBC の増加、NEUT の増加、LYMP の増加、ALB の減少、肝臓補正重量の増加、胸腺補正重量の減少 雌：WBC の増加、NEUT の増加、LYMP の増加、 | APVMA：5 |

| | | | |
|-----|---------|---|-----------------------------|
| ラット | 2世代繁殖試験 | <p>親動物</p> <p>P雄：14.4(142)</p> <p>P雌：16.4(170)</p> <p>F1雄：15.6(156)</p> <p>F1雌：16.7(172)</p> <p>児動物</p> <p>F1雄：14.4(142)</p> <p>F1雌：16.4(170)</p> <p>F2雄：15.6(156)</p> <p>F2雌：16.7(172)</p> <p>親動物</p> <p>P雄：肝臓補正重量増加</p> <p>P雌：交配前の体重増加抑制、肝臓補正重量増加</p> <p>F1雄：肝臓補正重量増加</p> <p>F1雌：交配前の体重増加抑制、肝臓補正重量増加</p> <p>児動物</p> <p>F1雄：体重増加抑制、肝臓補正重量増加</p> <p>F1雌：体重増加抑制、肝臓補正重量増加</p> <p>F2雄：体重増加抑制、肝臓補正重量増加</p> <p>F2雌：体重増加抑制、肝臓補正重量増加</p> <p>繁殖能に影響なし</p> | APVMA：5 |
| ラット | 催奇形性試験 | <p>母動物：100 (300)</p> <p>胎児：1,000 (—)</p> <p>母動物：体重増加抑制</p> <p>胎児：毒性所見なし</p> <p>催奇形性なし</p> | <p>母動物：60</p> <p>胎児：200</p> |
| ウサギ | 催奇形性試験 | <p>母動物：100 (300)</p> <p>胎児：500 (—)</p> <p>母動物：体重増加抑制</p> <p>胎児：毒性所見なし</p> <p>催奇形性なし</p> | <p>母動物：25</p> <p>胎児：125</p> |

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間反復投与毒性試験の無毒性量6.52 mg/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、プロジアミンに対する非食用 ADI を次のように評価する。

| | |
|---------|------------------|
| 非食用 ADI | 0.065 mg/kg 体重/日 |
| 設定根拠試験 | 反復経口投与毒性試験 |
| 動物種 | イヌ |
| 期間 | 1 年間 |
| 投与方法 | 混餌経口 |
| 無毒性量 | 6.52 mg/kg 体重/日 |
| 安全係数 | 100 (種間差、個体差) |

なお、海外での評価状況は以下のとおりである。

| 国・地域 | 評価機関 | 評価結果 | |
|------|------|---------|--|
| | | オーストラリア | APVMA (2010) |
| | | 設定根拠 | 無毒性量 : 5 mg/kg 体重/日 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 安全係数 : 100 |

<別紙 1> 代謝物/分解物等略称

| 記号 | 名 称 | 化 学 名 |
|--------|---|---|
| [A] | プロジアミン | 5-ジプロピルアミノ- α,α,α -トリフルオロ-4,6-ジニトロ- <i>o</i> -トルイジン |
| [B] | <i>N</i> -脱プロピル体 | 5-プロピルアミノ- α,α,α -トリフルオロ-4,6-ジニトロ- <i>o</i> -トルイジン |
| [C] | <i>N,N</i> -脱プロピル体 | 5-アミノ- α,α,α -トリフルオロ-4,6-ジニトロ- <i>o</i> -トルイジン |
| [D] | アミノ化体 | 6-アミノ-5-ジプロピルアミノ-4-ニトロ- α,α,α -トリフルオロ- <i>o</i> -トルイジン |
| [AB-1] | ベンゾイミダゾール型閉環体 1 | 6-アミノ-2-エチル-7-ニトロ-1-プロピル-5-トリフルオロメチルベンゾイミダゾール |
| [AB-2] | ベンゾイミダゾール型閉環体 2 | 4-アミノ-2-エチル-7-ニトロ-1-プロピル-5-トリフルオロメチルベンゾイミダゾール |
| [BB-1] | [B]のベンゾイミダゾール型閉環体 1 | 6-アミノ-2-エチル-7-ニトロ-5-トリフルオロメチルベンゾイミダゾール |
| [EB-1] | 水酸化体のベンゾイミダゾール型閉環体 1 | 6-アミノ-2-エチル-7-ニトロ-1-プロピル-5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-4-オル |
| [FB-1] | <i>N</i> -脱プロピル/アミノ化/水酸化体のベンゾイミダゾール型閉環体 1 | 2-エチル-6,7-ジアミノ-4-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチルベンゾイミダゾール |
| [GB-1] | 脱プロピル/ヒドロキシアミン化体のベンゾイミダゾール型閉環体 1 | <i>N</i> -(5-アミノ-6-トリフルオロメチル-2-エチル-3 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-4-イル)ヒドロキシルアミン |

<別紙 2> 検査値等略称

| 略称 | 名 称 |
|---|--|
| ADI | 一日摂取許容量 |
| ALB | アルブミン |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| APTT | 活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| APVMA | Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority |
| AST | アスパギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | 血中濃度-時間曲線下面積 |
| BCF _{ss} | 生物濃縮係数 |
| ¹⁴ C | 放射性同位体である炭素 14 |
| CFLP | Cleavase fragment length polymorphism |
| CHOL | コレステロール |
| C _{max} | 最高血中濃度 |
| DT ₅₀ | 土壌中半減期 |
| ECOD | エトキシクマリン- <i>O</i> -デエチラーゼ |
| GLP | Good Laboratory Practice |
| ICR | Institute of Cancer Research |
| <i>In vitro</i> | (生体外) |
| K _{F^{ads}_{oc}} | 有機炭素吸着定数 |
| K _{F^{ads}} | 土壌吸着定数 |
| LC ₅₀ | 50%致死濃度 |
| LD ₅₀ | 50%致死量 |
| LDH | 尿乳酸脱水素酵素 |
| LogPow | オクタノール/水分配係数 |
| LYMP | リンパ球数 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| MCHC | 平均赤血球ヘモグロビン濃度 |
| NEUT | 好中球数 |
| NZW | New Zealand White |
| PLT | 血小板数 |
| ppm | Parts per million |
| PT | プロトロンビン時間 |
| PTU | 6-プロピル-2-チオウラシル |
| SD | Sprague-Dawley |
| T _{1/2} | 半減期 |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| T _{max} | 最高血中濃度に達する時間 |
| UDPGT | ウリジンジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |
| WBC | 総白血球数 |

<参考文献>

1. AUSTRALIA GOVERNMENT AUSTRALIAN PESTICIDES AND VETERINARY MEDICINES AUTHORITY (2010)

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

プロパモカルブ塩酸塩

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----|--|-----|-------|---------|------------|
| 化学名 | プロピル＝3－（ジメチルアミノ）プロピルカルバマート塩酸塩 | | | | |
| 分子式 | $C_9H_{21}ClN_2O_2$ | 分子量 | 224.7 | CAS NO. | 25606-41-1 |
| 構造式 | $ \begin{array}{c} H_3C \\ \diagdown \\ N - C - C - C - N - CO - O - C - C - CH_3 \cdot HCl \\ \diagup \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ H_3C \quad H_2 \quad H_2 \quad H_2 \quad H \quad \quad H_2 \quad H_2 \end{array} $ | | | | |

2. 作用機構等

プロパモカルブ塩酸塩は、プロピルカルバマート骨格を有する殺菌剤であり、その作用機構は、菌類の菌系細胞膜に作用し、細胞内容物の漏出を引き起こすことと考えられている。本邦での初回登録は1989年である。

製剤は水和剤及び液剤が、適用作物は野菜、いも、花き、芝等がある。

原体の輸入量は、2.0 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・2011・（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性

| | | | |
|--------|---|--------------|--|
| 外観・臭気 | 白色又は淡黄色固体、わずかな臭い | 土壌吸着係数 | $K_{F^{ads}_{OC}} = 50 - 2,000$ (25°C) |
| 融点 | 46-69°C | オクタノール／水分配係数 | logPow = -2.87 (pH2, 22°C) = -0.979 (pH4, 22°C) = -1.36 (pH7, 21°C) = -1.21 (pH7, 22°C) = 0.67 (pH9, 22°C) = 0.32 (pH10, 21°C) |
| 沸点 | 150°Cで分解のため、測定不能 | 生物濃縮性 | — |
| 蒸気圧 | $< 1.7 \times 10^{-3}$ Pa (25°C) | 密度 | 1.1 g/cm ³ (20.5°C) |
| 加水分解性 | 半減期 1年以上 (pH4、5、7、9; 25-50°C) | 水溶解度 | $> 5.0 \times 10^5$ mg/L (20°C) |
| 水中光分解性 | 半減期 27日 (東京春季太陽光換算 263日) (緩衝液、pH7、25°C、76.7W/m ² 、300-400nm) 161日 (東京春季太陽光換算 >1年) (滅菌蒸留水、pH7、23-30.3°C、32.7W/m ² 、300-400nm) 2.4日 (東京春季太陽光換算 18日) (自然水、25°C、58.5W/m ² 、300-400nm) 9.1日 (東京春季太陽光換算 38.3日) (滅菌自然水、pH7、23-30.3°C、32.7W/m ² 、300-400nm) | | |

II. 安全性評価

| | |
|--|-----------------|
| 許容一日摂取量 (ADI) | 0.29 mg/kg 体重/日 |
| <p>食品安全委員会は、平成 21 年 7 月 9 日付けで、プロパモカルブ塩酸塩の ADI を 0.29 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。</p> <p>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 29.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。</p> | |

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 | | 各パラメータの値 | |
|-----------|----------------------------------|----------------------------|--------|
| 剤 型 | 64%液剤 | I : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha） | 80,000 |
| 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 | 5 L/m ² ¹⁾ | | |
| 総使用回数 | 2 回 | | |
| 地上防除/航空防除 | 地 上 | | |
| 施 用 法 | 苗床散布 | | |

¹⁾ 希釈液（希釈倍数 400 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 | 0.002725 … |
| うち地表流出寄与分 | 0.002715 … |
| うち河川ドリフト寄与分 | 0.000009 … |
| 合 計 ¹⁾ | 0.002725 … ÷ <u>0.0027 (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 | 0.77mg/L |
| 以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾ | |
| 0.29 (mg/kg 体重/日) ADI | 53.3 (kg) 平均体重 |
| 0.1 / 2 (L/人/日) | 10 %配分 飲料水摂取量 |
| = 0.77285...(mg/L) | |

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定について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土第 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, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

水濁 $PEC_{Tier1} = 0.0027$ (mg/L) であり、登録保留基準値 0.77(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

残留基準は、プロパモカルブとして設定されている。

| 農薬理論最大摂取量(mg/人/日) ¹⁾ | 対 ADI 比 (%) ²⁾ |
|---------------------------------|---------------------------|
| 1.4 | 11 |

¹⁾ 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成 22 年 6 月 2 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プロパモカルブ塩酸塩に換算(分子換算)し算出した理論最大摂取量を示す。

²⁾ 平均体重は 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

ベンスルフロンメチル

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----|---|-----|-------|---------|------------|
| 化学名 | メチル=α-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルカルバモイルスルファモイル)-o-トルアート | | | | |
| 分子式 | C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₇ S | 分子量 | 410.4 | CAS NO. | 83055-99-6 |
| 構造式 | | | | | |

2. 作用機構等

ベンスルフロンメチルは、スルホニルウレア系の除草剤であり、その作用機構は、アセトラクテート合成酵素の阻害による雑草の細胞分裂阻害である。本邦での初回登録は1987年である。

製剤は粒剤及び水和剤が、適用作物は稲がある。

原体の輸入量は62.0 t (20年度※)、54.1t (21年度)、30.4t (22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・2011（（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性

| | | | |
|--------|--|------------------|--|
| 外観・臭気 | 白色微粉末、無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{pads_{OC}} = 1,100 - 4,800$ (24-26°C) |
| 融点 | 179.4±0.2°C | オクタノール ／水分配係数 | logP _{ow} = 2.18 (pH5) logP _{ow} = 0.789 (pH7) logP _{ow} = -0.991 (pH9) |
| 沸点 | 245°Cで分解のため、 測定不能 | 生物濃縮性 | BCF _{ss} = 0.44 (0.5ppm) BCF _{ss} = 0.23 (5ppm) |
| 蒸気圧 | ≤ 1.2×10 ⁻⁶ Pa (50°C) | 密度 | 1.5 g/cm ³ (20°C) |
| 加水分解性 | 半減期 10.5-11.4日 (pH5、25°C) 159日以上 (pH7、25°C) 95-294日 (pH9、 25°C) | 水溶解度 | 6.65 mg/L (20°C、蒸留水) 2.1 mg/L (25°C、pH5) 67 mg/L (25°C、pH7) 3.1×10 ³ mg/L (25°C、pH9) |
| 水中光分解性 | 半減期 1.0日 (滅菌蒸留水、pH5.6、25°C、36.2 W/m ² 、300-400 nm) 3.2日 (自然水、pH7.7、25°C、40.3 W/m ² 、300-400 nm) 10日 (滅菌自然水、pH7.5、25±1°C、496 W/m ² 、284-386 nm) 29日 (滅菌緩衝液、pH7.0、25±1°C、496 W/m ² 、284-386 nm) 89日 (滅菌自然水、pH8.1、25±1°C、496 W/m ² 、284-386 nm) | | |

II. 安全性評価

| | |
|--|-----------------|
| 許容一日摂取量 (ADI) | 0.19 mg/kg 体重/日 |
| <p>食品安全委員会は、平成22年10月21日付けで、ベンスルフロンメチルのADIを0.19 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。</p> <p>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 19.9 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。</p> | |

Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

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 | | 各パラメータの値 | |
|-----------|--------------------------|----------------------------|------------|
| 剤 型※ | ①1.9%粒剤 ②1.9%粒剤 | I : 単回の農薬使用量 (有効成分 g/ha) | ①76 ②76 |
| 使用場面 | 水田 | N_{app} : 総使用回数 (回) | 2 |
| 適用作物 | ①稲 ②稲 | A_p : 農薬使用面積 (ha) | 50 |
| 農薬使用量 | ①400 g/10a ②400 g/10a | | |
| 総使用回数 | ①1回 ②1回 | | |
| 地上防除/航空防除 | 地 上 | | |
| 施 用 法 | ①パック投げ入れ ②パック投げ入れ | | |

※異なる製剤を使用上限である2回散布することを想定している。

2. 水濁 PEC 算出結果

| 使用場面 | 水濁 PEC_{Tier1} (mg/L) |
|-------------------|-----------------------------------|
| 水田使用時 | 0.002023 … |
| 非水田使用時 | 適用なし |
| 合 計 ¹⁾ | 0.002023 … ÷ <u>0.0020 (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 | 0.50 mg/L |
| 以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾ | |
| 0.19 (mg/kg 体重/日) ADI | × 53.3 (kg) 平均体重 |
| × 0.1 10%配分 | / 2 (L/人/日) 飲料水摂取量 |
| = 0.50635...(mg/L) | |

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⁾ | 4 mg/L |
| 水質要監視項目 ²⁾ | なし |
| 水質管理目標設定項目 ³⁾ | 0.4 mg/L |
| 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定について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土第 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, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

水濁 $PEC_{Tier1} = 0.0020$ (mg/L)であり、登録保留基準値 0.50 (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⁾ |
| 0.019 | 0.18 |

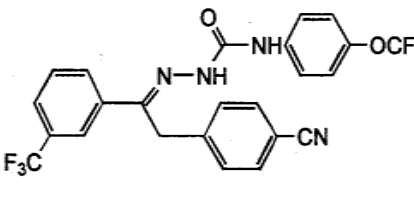
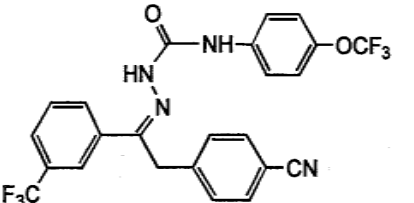
¹⁾ 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成 23 年 10 月 14 日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

²⁾ 平均体重 53.3 kg で計算

メタフルミゾン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----|--|-----|-------|---------|-------------|
| 化学名 | 90-100%の(E)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-(α, α, α-トリフルオロ-m-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)カルバニロヒドラジド及び0-10%の(Z)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-(α, α, α-トリフルオロ-m-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)カルバニロヒドラジドの混合物 | | | | |
| 分子式 | C ₂₄ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₂ | 分子量 | 506.4 | CAS NO. | 139968-49-3 |
| 構造式 | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>E 体</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Z 体</p> </div> </div> | | | | |

2. 作用機構等

メタフルミゾンは、セミカルバゾン骨格を有する殺虫剤であり、その作用機構は、昆虫の神経細胞のナトリウムイオンチャンネルに作用し、神経系での情報伝達を阻害するものと考えられている。本邦での初回登録は2009年である。

製剤は粒剤及び水和剤が、適用作物は野菜、花き、樹木等がある。

原体の輸入量は、4.8 t (22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・2011・（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性

| | | | |
|--------|---|--------------|---|
| 外観・臭気 | 白色粉末、かすかな芳香臭 E体、Z体：白色粉末、無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{FadsOC} = 10,000 - 52,000$ (25°C) |
| 融点 | 133°C、188°C E体：197°C Z体：154°C | オクタノール／水分配係数 | E体： $\log Pow = 5.1$ (30°C、pH5) Z体： $\log Pow = 4.4$ (30°C、pH5) |
| 沸点 | 232°Cで分解のため測定不能 E体、Z体：300°C付近で分解のため測定不能 | 生物濃縮性 | $BCF_{SS} = 1,200$ (試験濃度： 0.15×10^{-3} mg/L) $BCF_{SS} = 1,200$ (試験濃度： 1.5×10^{-3} mg/L) |
| 蒸気圧 | 1.24×10^{-8} Pa (20°C) 3.41×10^{-8} Pa (25°C) E体： 7.94×10^{-10} Pa (20°C) 2.46×10^{-8} Pa (25°C) Z体： 2.42×10^{-7} Pa (20°C) 5.82×10^{-7} Pa (25°C) | 密度 | 1.4 g/cm ³ (20°C) E体： 1.4 g/cm ³ (20°C) Z体： 1.5 g/cm ³ (20°C) |
| 加水分解性 | 半減期 6日 (pH4、25°C) 304-648日 (pH7、25°C) 218-249日 (pH9、25°C) | 水溶解度 | 1.79×10^{-3} mg/L (20°C) E体： 1.07×10^{-3} mg/L (20°C) Z体： 1.87×10^{-3} mg/L (20°C) |
| 水中光分解性 | 半減期 3.7-7.1日 (東京春季太陽光換算 3.6-7.5日) (蒸留水、25°C、96.1-104.3W/m ² 、280-800nm) 5.4-6.7日 (東京春季太陽光換算 5.3-7.1日) (自然水、25°C、96.1-104.3W/m ² 、280-800nm) | | |

II. 安全性評価

| | |
|--|-----------------|
| 許容一日摂取量 (ADI) | 0.12 mg/kg 体重/日 |
| <p>食品安全委員会は、平成20年8月29日付けで、メタフルミゾンの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。</p> <p>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 12 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。</p> | |

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 | | 各パラメータの値 | |
|-----------|-------------------------|----------------------------|-------|
| 剤 型 | 25%水和剤 | I : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha） | 1,750 |
| 使用場面 | 非水田 | N_{app} : 総使用回数（回） | 6 |
| 適用作物 | 樹木類 | 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 | 6 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 | 適用無し |
| 非水田使用時 | 0.0001611 … |
| うち地表流出寄与分 | 0.0001432 … |
| うち河川ドリフト寄与分 | 0.0000178 … |
| 合 計 ¹⁾ | 0.0001611 … ÷ <u>0.00016 (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⁾ | |
| $0.12 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ / } 2 \text{ (L/人/日)} = 0.3198\dots \text{ (mg/L)}$ <p style="text-align: center;">ADI 平均体重 10%配分 飲料水摂取量</p> | |

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定について」（平成22年9月29日付け環水大土第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, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

水濁 $PEC_{Tier1} = 0.00016 \text{ (mg/L)}$ 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⁾ |
| 0.41 | 6.4 |

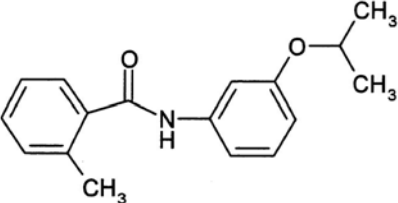
¹⁾ 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成21年3月24日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

²⁾ 平均体重53.3kgで計算

メプロニル

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----|--|-----|-------|---------|------------|
| 化学名 | 3'-イソプロポキシ- <i>o</i> -トルアニリド | | | | |
| 分子式 | C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ | 分子量 | 269.4 | CAS NO. | 55814-41-0 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構等

メプロニルは、酸アミド系の殺菌剤であり、その作用機構は、呼吸系のコハク酸脱水素酵素の阻害であると考えられている。本邦での初回登録は1981年である。

製剤は粉剤及び水和剤が、適用作物は稲、麦、果樹、野菜、いも、豆、飼料作物、花き、樹木、芝等がある。

原体の国内生産量は、64.0 t (20年度^{*})、53.0 t (21年度)、54.0 t (22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・2011・（（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性

| | | | |
|--------|---|------------------|---|
| 外観・臭気 | 白色結晶性固体、無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{F^{ads}OC} = 370 - 890$ (25°C) |
| 融点 | 91.4°C | オクタノール /水分配係数 | $\log Pow = 3.66$ (20°C、pH7) |
| 沸点 | 276.5°C (3,990 Pa) 360°C付近で分解するため 測定不能 (常圧) | 生物濃縮性 | BCF _{ss} = 41 (試験濃度 : 0.05 mg/L) BCF _{ss} = 40 (試験濃度 : 0.005 mg/L) |
| 蒸気圧 | 2.23×10^{-5} Pa (25°C) | 密度 | 1.1 g/cm ³ (20°C) |
| 加水分解性 | 半減期 1年以上(pH4、7、9; 25°C) | 水溶解度 | 8.23 mg/L (20°C) |
| 水中光分解性 | 半減期 6.6日 (自然水、25°C、49.9W/m ² 、300-400nm) 4.5日 (滅菌蒸留水、25°C、50.1W/m ² 、300-400nm) | | |

II. 安全性評価

| | |
|--|-----------------|
| 許容一日摂取量 (ADI) | 0.05 mg/kg 体重/日 |
| <p>食品安全委員会は、平成 21 年 12 月 17 日付けで、メプロニルの ADI を 0.05 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。</p> <p>なお、この値はイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験における無毒性量 5 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して設定された。</p> | |

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 | | 各パラメータの値 | |
|-----------|----------|-----------------------------|-------|
| 剤 型 | 3%粉剤 | I : 単回の農薬使用量 (有効成分 g /ha) | 1,200 |
| 使用場面 | 水田 | N_{app} : 総使用回数 (回) | 3 |
| 適用作物 | 稲 | A_p : 農薬使用面積 (ha) | 50 |
| 農薬使用量 | 4 kg/10a | | |
| 総使用回数 | 3 回 | | |
| 地上防除/航空防除 | 地 上 | | |
| 施 用 法 | 散 布 | | |

2. 非水田使用時の水濁 PEC

| 使用方法 | | 各パラメータの値 | |
|-----------|--|-----------------------------|--------------------|
| 剤 型 | ①60%水和剤 ②75%水和剤 | I : 単回の農薬使用量 (有効成分 g /ha) | ①50,000 ②30,000 |
| 使用場面 | 非水田 | N_{app} : 総使用回数 (回) | 8 |
| 適用作物 | ①芝 ②芝 | A_p : 農薬使用面積 (ha) | 37.5 |
| 農薬使用量 | ①5 L/m ² ¹⁾ ②2 L/m ² ²⁾ | | |
| 総使用回数 | ①4 回 ②4 回 | | |
| 地上防除/航空防除 | 地 上 | | |
| 施 用 法 | ①散 布 ②散 布 | | |

¹⁾ 希釈液（希釈倍数 600 倍）として。

²⁾ 希釈液（希釈倍数 500 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 | 0.04792 … |
| 非水田使用時 | 0.00457 … |
| うち地表流出寄与分 | 0.00455 … |
| うち河川ドリフト寄与分 | 0.00002 … |
| 合 計 ¹⁾ | 0.05249 … ÷ <u>0.052 (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 | 0.1 mg/L |
| 以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾ | |
| $0.05 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ / } 2 \text{ (L/人/日)} = 0.133\dots \text{ (mg/L)}$ <p style="text-align: center;">ADI 平均体重 10%配分 飲料水摂取量</p> | |

¹⁾ 登録保留基準値は有効数字 1 桁 (ADI の有効数字桁数) とし、2 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⁾ | 1 mg/L |
| 水質要監視項目 ²⁾ | なし |
| 水質管理目標設定項目 ³⁾ | 0.1 mg/L |
| ゴルフ場暫定指導指針 ⁴⁾ | 1 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定について」(平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土第 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, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

水濁 $PEC_{Tier1} = 0.052$ (mg/L)であり、登録保留基準値 0.1 (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⁾ |
|----------------------------------|---------------------------|
| 0.85 | 32 |

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。

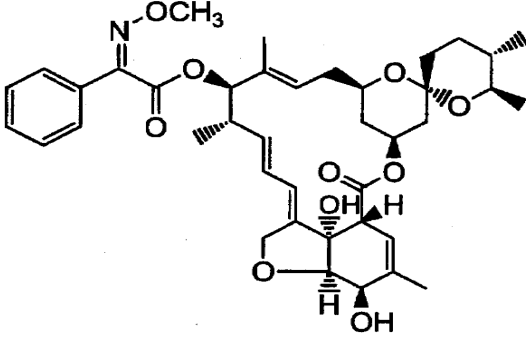
²⁾ 平均体重 53.3 kg で計算

レピメクチン

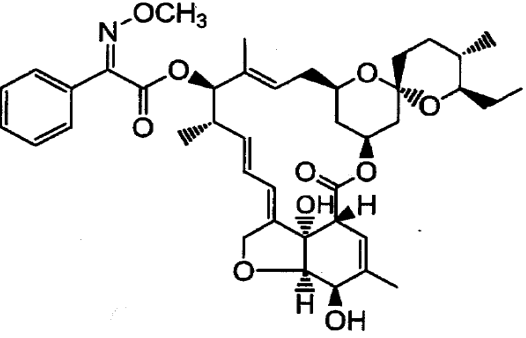
I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

①レピメクチンA3

| | | | | | |
|-----|---|-----|--------|---------|--------------|
| 化学名 | (1 <i>E</i> , 14 <i>E</i> , 16 <i>E</i>) - (1 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5' <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 6' <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>R</i> , 13 <i>S</i> , 20 <i>R</i> , 21 <i>R</i> , 24 <i>S</i>) - 21, 24-ジヒドロキシ-5', 6', 11, 13, 22-ペンタメチル-2-オキソ-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1 ^{4, 8} . 0 ^{20, 24}] ペンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-12-イル = (<i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセテート | | | | |
| 分子式 | C ₄₀ H ₅₁ NO ₁₀ | 分子量 | 705.83 | CAS NO. | 1016160-53-4 |
| 構造式 |  | | | | |

②レピメクチンA4

| | | | | | |
|-----|--|-----|--------|---------|-------------|
| 化学名 | (1 <i>E</i> , 14 <i>E</i> , 16 <i>E</i>) - (1 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5' <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 6' <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 12 <i>R</i> , 13 <i>S</i> , 20 <i>R</i> , 21 <i>R</i> , 24 <i>S</i>) - 6'-エチル-21, 24-ジヒドロキシ-5', 11, 13, 22-テトラメチル-2-オキソ-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ [15. 6. 1. 1 ^{4, 8} . 0 ^{20, 24}] ペンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-12-イル = (<i>Z</i>)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセテート | | | | |
| 分子式 | C ₄₁ H ₅₃ NO ₁₀ | 分子量 | 719.86 | CAS NO. | 950999-51-6 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構等

レピメクチンは、マクロライド系の殺虫剤であり、レピメクチンA3（9.0%～20.0%）とレピメクチンA4（72.0%～88.0%）の混合物である。その作用機構は、塩素イオンチャンネルへの作用である。本邦での初回登録は2010年である。

製剤は水和剤、乳剤が、適用作物は果樹、野菜、花き等がある。

原体の輸入量は、0.2t（22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・2011・（社）日本植物防疫協会

3. 各種物性

①レピメクチンA3

| | | | |
|--------|---|------------------|--|
| 外観・臭気 | 類白色不定形結晶、無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{Fads_{OC}} = 310 - 10,000$ ($25 \pm 1^\circ\text{C}$) |
| 融点 | 153.8–155.5 °C | オクタノール ／水分配係数 | $\log Pow = 6.5$ (25°C) |
| 沸点 | 227.2°Cで分解するため測定不能 | 生物濃縮性 | $BCF_{SS} = 2,800$ (試験濃度： 5.0×10^{-5} mg/L) $BCF_{SS} = 2,600$ (試験濃度： 2.0×10^{-4} mg/L) |
| 蒸気圧 | $< 2.97 \times 10^{-6}$ Pa (80°C) | 密度 | 1.1 g/cm ³ ($20 \pm 1^\circ\text{C}$) |
| 加水分解性 | 半減期 71.6日 (pH4, pH7, 25°C) 56.8日 (pH9, 25°C) 6.2日 (pH1.2, 37°C) 11.5日 (pH4, 37°C) 23.5日 (pH7, 37°C) 11.7日 (pH9, 37°C) | 水溶解度 | 0.103 mg/L ($20 \pm 0.5^\circ\text{C}$) |
| 水中光分解性 | 半減期 1時間以内 (滅菌蒸留水、 $25 \pm 3^\circ\text{C}$ 、 $100\text{W}/\text{m}^2$ 、300–700nm) 1時間以内 (自然水、 $25 \pm 3^\circ\text{C}$ 、 $100\text{W}/\text{m}^2$ 、300–700nm) | | |

②レピメクチンA4

| | | | |
|-------|--------------------|------------------|--|
| 外観・臭気 | 類白色不定形結晶、無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{Fads_{OC}} = 1,400 - 20,000$ ($25 \pm 1^\circ\text{C}$) |
| 融点 | 152.3–154.0 °C | オクタノール ／水分配係数 | $\log Pow = 7.0$ (25°C) |
| 沸点 | 228.8°Cで分解するため測定不能 | 生物濃縮性 | $BCF_{SS} = 2,800$ (試験濃度： 5.0×10^{-5} mg/L) $BCF_{SS} = 2,600$ (試験濃度： 2.0×10^{-4} mg/L) |

| | | | |
|--------|--|------|-------------------------------|
| 蒸気圧 | < 4.78×10 ⁻⁶ Pa (80℃) | 密度 | 1.2 g/cm ³ (20±1℃) |
| 加水分解性 | 半減期 75.2 日 (pH4、25℃) 86.0 日 (pH7、25℃) 97.1 日 (pH9、25℃) 5.4 日 (pH1.2、37℃) 14.8 日 (pH4、37℃) 36.7 日 (pH7、37℃) 22.5 日 (pH9、37℃) | 水溶解度 | 0.0468 mg/L (20±0.5℃) |
| 水中光分解性 | 半減期 約1 時間 (滅菌蒸留水、25±3℃、100W/m ² 、300–700nm) 1 時間以内 (自然水、25±3℃、100W/m ² 、300–700nm) | | |

II. 安全性評価

| | |
|---|-----------------|
| 許容一日摂取量 (ADI) | 0.02 mg/kg 体重/日 |
| <p>食品安全委員会は、平成 21 年 3 月 26 日付けで、レピメクチンの ADI を 0.02 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。</p> <p>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 2.02 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。</p> | |

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 | | 各パラメータの値 | |
|-----------|-------------------------|-----------------------------|------|
| 剤 型 | 1.0%乳剤 | I : 単回の農薬使用量 (有効成分 g /ha) | 70 |
| 使用場面 | 非水田 | N_{app} : 総使用回数 (回) | 4 |
| 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 | 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 | 適用無し |
| 非水田使用時 | 0.000004389 ... |
| うち地表流出寄与分 | 0.000003913 ... |
| うち河川ドリフト寄与分 | 0.000000476 ... |
| 合 計 ¹⁾ | 0.000004389 ... ÷ <u>0.0000044 (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）

| | |
|--------------------------------------|-----------------------|
| 公用水域の水中における予測濃度 に対する基準値 | 0.053 mg/L |
| 以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾ | |
| 0.02 (mg/kg 体重/日) ADI | × 53.3 (kg) 平均体重 |
| × 0.1 10%配分 | / 2 (L/人/日) 飲料水摂取量 |
| = 0.0533...(mg/L) | |

¹⁾ ADIの有効数字は1桁であるが、その根拠試験である2年間発がん性試験における無毒性量の有効数字桁数が3桁であることから、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定について」（平成22年9月29日付け環水大土第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, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

水濁 $PEC_{Tier1} = 0.0000044$ (mg/L)であり、登録保留基準値 0.053 (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⁾ |
| 0.024 | 2.3 |

¹⁾ 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成21年9月30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