

※ 食品安全委員会における評価結果(案) パブリックコメント平成19年12月21日まで募集

(案)

農薬評価書

ブロモブチド

2007年11月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

| | |
|---------------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯 | 3 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿 | 3 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 | 3 |
| ○ 要 約 | 4 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要 | 5 |
| 1. 用途 | 5 |
| 2. 有効成分の一般名 | 5 |
| 3. 化学名 | 5 |
| 4. 分子式 | 5 |
| 5. 分子量 | 5 |
| 6. 構造式 | 5 |
| 7. 開発の経緯 | 5 |
| II. 安全性等に係る試験の概要 | 6 |
| 1. 動物体内運命試験 | 6 |
| (1) 動物体内運命試験(ラット) | 6 |
| (2) 動物体内運命試験(マウス) | 8 |
| (3) 代謝物 B のラット及びマウスにおける比較代謝試験 | 8 |
| (4) プロモブチド及び代謝物 B の反復投与による体内運命試験(ラット) | 9 |
| (5) ラット肝を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験 | 10 |
| 2. 植物体内運命試験(水稻) | 11 |
| 3. 土壌中運命試験 | 11 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験 | 11 |
| (2) 土壌吸着・脱着試験 | 12 |
| (3) 土壌カラムリーチング試験 | 12 |
| (4) 土壌移動性試験 | 12 |
| 4. 水中運命試験 | 12 |
| (1) 加水分解試験 | 12 |
| (2) 水中光分解試験 | 13 |
| 5. 土壌残留試験 | 13 |
| 6. 作物等残留試験 | 13 |
| (1) 作物残留試験 | 13 |
| (2) 魚介類における最大推定残留値 | 14 |
| 7. 乳汁移行試験 | 14 |
| 8. 一般薬理試験 | 14 |
| 9. 急性毒性試験 | 15 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 17 |
| 11. 亜急性毒性試験 | 17 |
| (1)28 日間亜急性毒性試験(ラット)(参考) | 17 |
| (2)90 日間亜急性毒性試験(ラット) | 17 |
| (3)90 日間亜急性毒性試験(イヌ) | 18 |
| 12. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 19 |
| (1)1 年間慢性毒性試験(イヌ) | 19 |
| (2)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 19 |
| (3)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス) | 20 |
| 13. 生殖発生毒性試験 | 20 |
| (1)2 世代繁殖試験(ラット) | 20 |
| (2)発生毒性試験(ラット) | 21 |
| (3)発生毒性試験(ウサギ) | 21 |
| 14. 遺伝毒性試験 | 22 |
| 15. その他の試験 | 22 |
| (1)ラットにおける盲腸及び血中塩素イオン濃度に対する影響検討試験 | 22 |
| Ⅲ. 食品健康影響評価 | 24 |
| ・別紙 1:代謝物/分解物等略称 | 27 |
| ・別紙 2:検査値等略称 | 28 |
| ・別紙 3:作物残留試験成績 | 29 |
| ・参照 | 30 |

< 審議の経緯 >

- 1986年 4月14日 初回農薬登録
2005年 11月29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007年 9月4日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007年 9月13日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発食安第 0913006 号）、同接受
（参照 3、4）
2007年 9月20日 第 207 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 5）
2007年 9月25日 第 9 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 6）
2007年 11月9日 第 31 回農薬専門調査会幹事会（参照 7）
2007年 11月22日 第 216 回食品安全委員会（報告）

< 食品安全委員会委員名簿 >

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

| | | |
|-----------|-------|------|
| 鈴木勝士（座長） | 三枝順三 | 布柴達男 |
| 林 真（座長代理） | 佐々木有 | 根岸友恵 |
| 赤池昭紀 | 代田真理子 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 泉 啓介 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 上路雅子 | 田村廣人 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 津田修治 | 柳井徳磨 |
| 江馬 眞 | 津田洋幸 | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿 | 出川雅邦 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 長尾哲二 | 與語靖洋 |
| 大谷 浩 | 中澤憲一 | 吉田 緑 |
| 小澤正吾 | 納屋聖人 | 若栗 忍 |
| 小林裕子 | 西川秋佳 | |

要 約

アミド系除草剤である「ブロモブチド」(CAS No.74712-19-9) について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット及びマウス)、植物体内運命 (水稲)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性 (ラット、マウス等)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ブロモブチド投与による影響は主に肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験の無毒性量 4.0 mg/kg 体重/日を、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ブロモブチド

英名：bromobutide (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-ブロモ-N(α,α-ジメチルベンジル)-3,3-ジメチルブチルアミド

英名：(RS)-2-bromo-N(α,α-dimethylbenzyl)-3,3-dimethylbutyramide

CAS (No.74712-19-9)

和名：2-ブロモ-3,3-ジメチル-N(1-メチル-1-フェニルエチル)ブタンアミド

英名：2-bromo-3,3-dimethyl-N(1-methyl-1-phenylethyl)butanamide

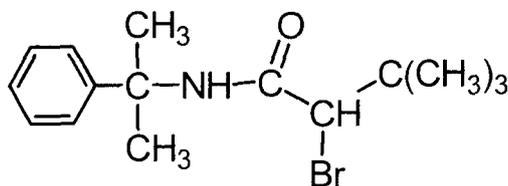
4. 分子式

C₁₅H₂₂BrNO

5. 分子量

312.25

6. 構造式



7. 開発の経緯

ブロモブチドは、住友化学株式会社により開発されたアミド系除草剤である。作用機構は植物の細胞分裂の阻害によって根部あるいは茎葉部の伸長を阻害し、雑草を枯死させるものと考えられている。我が国では水稻用除草剤として1986年に初回農薬登録がなされている。2007年7月現在、海外での登録はないが、現在韓国において開発が進められている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。また、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性等に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2）

各種運命試験[II. 1~4]は、ブロモブチドのフェニル環炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの([phe-¹⁴C]ブロモブチド)、カルボニル基炭素を¹⁴Cで標識したもの([car-¹⁴C]ブロモブチド)及びブロモブチドの脱ブロム体(deBr-ブロモブチド:代謝物B)のカルボニル基炭素を¹⁴Cで標識したもの(¹⁴C-代謝物B)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合ブロモブチドに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験（ラット）

① 薬物動態

SDラット（一群雌雄18匹）に[car-¹⁴C]ブロモブチドを5 mg/kg体重の用量で単回経口投与して、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。（参照2）

表1 血漿中放射能濃度推移

| 性別 | 雄 | 雌 |
|-------------------------|------|------|
| T _{max} (時間) | 8 | 1 |
| C _{max} (µg/g) | 0.24 | 0.31 |
| T _{1/2} (時間) | 36 | 18 |

② 排泄

[car-¹⁴C]ブロモブチドを雌雄のSDラット（各5匹）に5 mg/kg体重、雄SDラット（5匹）に125 mg/kg体重の用量で単回経口投与、[phe-¹⁴C]ブロモブチドを雄SDラット（5匹）に5 mg/kg体重の用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後7日間における糞及び尿中排泄率は表2に示されている。

いずれの投与群においても経口投与されたブロモブチドは、投与後7日間ではほぼ定量的に糞及び尿中に排泄された。（参照2）

表2 投与後7日間における糞及び尿中排泄率（総投与放射能に対する割合、%TAR）

| 投与量 | [car- ¹⁴ C]ブロモブチド | | [phe- ¹⁴ C]ブロモブチド | |
|-----|------------------------------|------|------------------------------|-----------|
| | 5 mg/kg体重 | | 125 mg/kg体重 | 5 mg/kg体重 |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 糞 | 57.5 | 38.9 | 66.5 | 64.8 |
| 尿 | 40.6 | 59.1 | 29.1 | 32.8 |

③ 胆汁排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（雄 3 匹）に[car-¹⁴C]プロモブチドを 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、胆汁排泄試験が実施された。また、SD ラット（雄 3 匹）を用いて、[car-¹⁴C]プロモブチドの低用量を単回経口投与したラットの胆汁を、他の胆管カニューレを挿入したラットに十二指腸投与して、腸肝循環試験が実施された。

投与後 2 日間における胆汁、糞及び尿中排泄率は表 3 に示されている。

胆汁排泄された代謝物の多くは、再度消化管にて吸収された。（参照 2）

表 3 投与後 2 日間における胆汁、糞及び尿中排泄率(%TAR)

| | 経口投与 | 十二指腸投与 |
|----|------|--------|
| 胆汁 | 58.8 | 67.9 |
| 糞 | 4.0 | 15.2 |
| 尿 | 29.3 | 11.9 |

④ 体内分布

[car-¹⁴C]プロモブチドを 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した雌雄の SD ラット（薬物動態試験[1. (1) ①]に用いたラット）の、投与 1、2、4、8、24 及び 48 時間後に摘出した雌雄各 3 匹の臓器・組織、[car-¹⁴C]プロモブチドを 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した雌雄各 5 匹の SD ラット、125 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した 5 匹の雄 SD ラット及び[phe-¹⁴C]プロモブチドを 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した 5 匹の雄 SD ラット（排泄試験[1. (1) ②]に用いたラット）の、投与 7 日後に摘出した臓器・組織中の放射能濃度が測定された。

各臓器・組織中の放射能濃度は、投与 1~8 時間後に最高となり以後減少した。雌雄ともに投与 8 時間後の盲腸で最も放射能濃度が高く、雄で 15.2 µg/g、雌で 4.56 µg/g であった。次いで肝及び腎に比較的高濃度の放射能が分布し、肝では雄の投与 2 時間後（2.97 µg/g）及び雌の投与 8 時間後（2.43 µg/g）、腎では雄の投与 4 時間後（0.71 µg/g）及び雌の投与 8 時間後（0.84 µg/g）に最高値となり、以後半減期 14~29 時間で減少した。雌では脂肪でも比較的高濃度（投与 4 時間後 2.13 µg/g）であった。

投与 7 日後の臓器・組織中放射能濃度は、消化管内容物を除いて肝及び盲腸で比較的高く、125 mg/kg 体重投与群の雄ラットでは肝で 2.02 µg/g、盲腸で 1.06 µg/g であった。（参照 2）

⑤ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1) ②、③]で得られた糞、尿及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。また、体内分布試験[1. (1) ④]で得られた肝、腎、血液

及び盲腸内容物中に分布する代謝物の分析が行われた。

糞及び尿中の主要代謝物は deBr-3-COOH-ブロモブチド(I)で、4.7~15.3% TAR 検出された。その他にフェニル基の水酸化、ベンジル位メチル基の酸化、アミド結合の加水分解、脱ブロム化、*tert*-ブチル基の酸化によって生成した多種の代謝物及びそれらのグルクロン酸抱合体が検出されたが、いずれも 10% TAR 未満であった。

胆汁中の主要代謝物は、ブロモブチドの水酸化物 (4-OH-ブロモブチド (C)、*p*-OH-ブロモブチド (D)) のグルクロン酸抱合体であり、13.5~15.5% TAR 検出された。

肝では、投与後 1~4 時間までは親化合物が高濃度 (0.22~1.13 µg/g) 分布したが、以後減少した。肝、腎、血液及び盲腸内容物中の代謝物として deBr-ブロモブチド (B)、C、D、deBr-*p*-OH ブロモブチド (G)、I 及び deBr-4-OH-ブロモブチド (K) が検出された。代謝物に顕著な性差は認められなかったが、盲腸内容物中の親化合物及び代謝物の濃度は、雌の方が雄に比べて全般的に低かった。(参照 2)

(2) 動物体内運命試験 (マウス)

ICR マウス (雌雄各 5 匹) に [car-¹⁴C]ブロモブチドを 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 7 日間における糞中排泄量は雄で 30.1% TAR、雌で 35.0% TAR、尿中排泄量は雄で 70.0% TAR、雌で 66.5% TAR であった。

投与 7 日後における臓器・組織中の残留放射能濃度は肝で最も高く (0.055~0.102 µg/g)、次いで血液 (0.048~0.082 µg/g) であった。

主要代謝物の種類及び代謝経路はラットと同様であったが、ブロモブチドの水酸化物のグルクロン酸抱合体は、尿中に多く排泄された。(参照 2)

(3) 代謝物 B のラット及びマウスにおける比較代謝試験

① 排泄

SD ラット (雄 3 匹) 及び ICR マウス (雄 3 匹) に ¹⁴C-代謝物 B を 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 7 日間における糞中排泄量はラットで 42.7% TAR、マウスで 13.5% TAR、尿中排泄量はラットで 56.0% TAR、マウスで 89.7% TAR であった。排泄速度は親化合物より速かった。(参照 2)

② 胆汁排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雄 3 匹) に、¹⁴C-代謝物 B を 5 mg/kg 体重/日の用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。また、SD ラット (雄 3 匹) を用いて、¹⁴C-代謝物 B を 5 mg/kg 体重/日の用量で単回経口投与し

たラットの胆汁を、他の胆管カニューレを挿入したラットに十二指腸投与して、腸肝循環試験が実施された。

投与後 2 日間における胆汁、糞及び尿中排泄率は表 4 に示されている。(参照 2)

表 4 投与後 2 日間における胆汁、糞及び尿中排泄率 (%TAR)

| | 経口投与 | 十二指腸投与 |
|----|------|--------|
| 胆汁 | 87.2 | 86.0 |
| 糞 | 0.2 | 2.6 |
| 尿 | 11.9 | 12.4 |

③ 体内分布

SD ラット (雄 3 匹) 及び ICR マウス (雄 3 匹) に ^{14}C -代謝物 B を 5 mg/kg 体重/日の用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

投与 7 日後における臓器・組織中放射能濃度は、ラットでは腸管内容物 (0.058~0.13 $\mu\text{g/g}$ 、腸管部位により異なる) 及び肝 (0.029 $\mu\text{g/g}$) で高かったが、マウスでは副腎で最も高く (0.061 $\mu\text{g/g}$)、次いで血液中 (0.027 $\mu\text{g/g}$) であった。臓器・組織中の残留放射能濃度は、親化合物を投与した場合 [1. (1) ④及び(2)] よりも低かった。(参照 2)

④ 代謝物同定・定量

排泄試験 [1. (3) ①、②] で得られたラット及びマウスの糞、尿及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

ラット及びマウスで代謝物の種類は同様であったが、マウスでは代謝物の殆どが尿中に排泄された。糞尿中における主要代謝物は I であり、ラットでは糞及び尿中にそれぞれ 18.6 及び 31.7% TAR、マウスでは尿中に 45.1% TAR 検出された。ラットの胆汁中の主要代謝物は G 及び K のグルクロン酸抱合体で、56.2~62.0% TAR 検出された。

いずれの場合においても、代謝物 B の代謝経路はプロモブチドの代謝に完全に包含されていると考えられた。(参照 2)

(4) プロモブチド及び代謝物 B の反復投与による体内運命試験 (ラット)

① 排泄

SD ラット (一群雄 3 匹) に、[car- ^{14}C]プロモブチドまたは ^{14}C -代謝物 B を 5 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間連続経口投与して排泄試験が実施された。

投与開始後 17 日間における [car- ^{14}C]プロモブチドの糞中排泄量は 51.2% TAR、尿中排泄量は 49.7% TAR、 ^{14}C -代謝物 B の糞中排泄量は 31.0% TAR、尿中排泄量は 72.3% TAR であり、いずれも糞尿中にほぼ完全に排泄された。(参照 2)

② 胆汁排泄

SD ラット（雄 3 匹）に、非標識ブロモブチドを 5 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間連続経口投与した後、最終投与の翌日に胆管カニューレを挿入し、非標識体最終投与 24 時間後に [^{14}C]ブロモブチドを 5 mg/kg 体重/日の用量で単回経口投与して、胆汁排泄試験が実施された。

標識体の単回投与後 2 日間における胆汁排泄量は 87.8%TAR、糞中排泄量は 3.6%TAR、尿中排泄量は 8.8%TAR、消化管内容物中放射能は 0.3%TAR であった。（参照 2）

③ 体内分布

SD ラット（一群雄 3 匹）に、[^{14}C]ブロモブチドまたは ^{14}C -代謝物 B を 5 mg/kg 体重/日の用量で 1、6、10 または 14 回経口投与し、各投与の 24 時間後及び 14 回投与 7 日後にと殺して、各種臓器・組織及び消化管内容物中の放射能が測定された。

いずれの場合においても、各種臓器・組織に分布する放射能濃度は定常状態に達し、最終投与終了後は速やかに減少した。臓器・組織への蓄積性は認められなかった。（参照 2）

④ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (4) ①、②]で得られた糞、尿及び胆汁、体内分布試験[1. (4) ③]で得られた肝及び盲腸内容物を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

いずれの試料においても、代謝物の種類及び割合は単回投与試験[1. (1) ⑤]の結果と同様であり、代謝物 B の代謝経路はブロモブチドの代謝に完全に包含されていると考えられた。（参照 2）

(5) ラット肝を用いた *in vitro* 代謝試験

雄 SD ラットにブロモブチドを 5 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間連続投与し、最終投与 24 時間後のラットの肝ミクロソームを調製し、[^{14}C]ブロモブチド及び ^{14}C -代謝物 B の好氣的代謝反応、[^{14}C]ブロモブチド及び代謝物 C の嫌氣的代謝反応、蛋白の定量及びチトクローム P-450 の定量が行われた。

ラットの肝ミクロソームによる各種代謝反応のみかけの K_m 値及び V_{max} 値は表 5 に示されている。

肝ミクロソームのブロモブチドと代謝物 B の酸化活性、ブロモブチドと代謝物 C の脱ブロム化活性は、それぞれほぼ等しかった。ブロモブチドを連続投与して代謝的に定常状態にあるラットにおける代謝物 B の生成率は、投与したブロモブチドの 9.2%と算出された。（参照 2）

表5 ラット肝ミクロソームによる NADPH 依存性代謝反応の各種パラメータ

| 代謝反応 | 代謝反応部位 | 基質 | K _m (μM) | V _{max} (pmol/mg 蛋白/分) |
|-------|-------------------|--------|---------------------|---------------------------------|
| 水酸化 | <i>tert</i> -ブチル基 | ブロモブチド | 11.8 | 169 |
| | | 代謝物 B | 14.7 | 286 |
| | フェニル基 | ブロモブチド | 2.3 | 7.4 |
| | | 代謝物 B | 3.9 | 12 |
| 脱ブロム化 | | ブロモブチド | 2.4 | 0.69 |
| | | 代謝物 C | 1.7 | 1.07 |

2. 植物体内運命試験 (水稻)

[phe-¹⁴C]ブロモブチド及び[car-¹⁴C]ブロモブチドを、2,500 g ai/ha (年間最大施用量の 1.25 倍に相当) の用量で 3 葉期のイネ (品種: 金南風) に田面水処理し、25°C の温室内で収穫期まで栽培して植物体内運命試験が実施された。

収穫期の白米、玄米及びイネ地上部 (稲わら) における残留放射能濃度はそれぞれ 0.6~0.7、1.0~1.2 及び 9.5 mg/kg であった。白米、玄米及び稲わらにおける主要残留物は、いずれの試料においても親化合物 (9.2~19.2%TRR)、代謝物 B (20.5~30.8%TRR)、C 及び D は主にグルコシド抱合体としてほぼ等量ずつ存在し、その合計量は 9.2~16.3%TRR であった。他に微量の *N*-2-OH-ブロモブチド (E)、DMBz-Amine (F)、G やそれらの抱合体が検出された。

主要代謝経路は、田面水及び土壌中の微生物等による脱ブロム化 (B の生成)、植物中での *tert*-ブチル基、ベンジル位メチル基及びフェニル基 4 位における水酸化 (C、D、E の生成)、アミド結合の開裂 (F、Br-DMBu-Acid (J) の生成) と考えられた。これらの代謝物はさらにグルコシド抱合体を生成することが示唆された。また、白米及び稲わらの抽出残渣で認められた放射能の大部分は、それぞれデンプン及びリグニン画分に取り込まれることが明らかとなった。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

2 種類の埴壤土 (岩手、滋賀) 及び砂壤土 (茨城) 水田土壌に、[phe-¹⁴C]ブロモブチドを 3.12 mg/kg 乾土及び[car-¹⁴C]ブロモブチドを 2.97 mg/kg 乾土の用量で混和し、25±2°C の暗所で最長 210 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

ブロモブチドの推定半減期は、岩手土壌で 25 日、滋賀土壌で 34 日、茨城土壌で 54 日であった。

処理 210 日後の土壌抽出物は 6.4~17.2%TAR、二酸化炭素は 27.3~43.2%TAR、土壌抽出残渣は 36.6~46.5%TAR であった。処理 210 日後の親化合物の残留量は 0.4~6.1%TAR であり、主要分解物は B で、処理 90 日後に 12.7~38.8%TAR と最高値に達したが、処理 210 日後には 1.3~8.6%TAR まで減少した。その他の分解物として、E、F、3-COOH-ブロモブチド (H)、I、J が検出されたが、いずれも

1.2%TAR 以下であった。

主要分解経路は脱ブロム化 (B の生成) であり、その他に *tert* ブチル基、ベンジル位メチル基の酸化 (E、H、I の生成)、アミド結合の開裂 (F、J の生成) が示唆された。これらの分解物も最終的に二酸化炭素にまで無機化されるか、土壤に強固に吸着することが明らかとなった。(参照 2)

(2) 土壤吸着・脱着試験

4 種類の国内土壤 (軽埴土: 高知及び和歌山、壤土: 北海道、砂土: 宮崎) を用いて、土壤吸着・脱着試験が実施された。

土壤における Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 1.6~4.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{adsoc} は 163~306 であり、脱着係数 K^{des} は 11~140、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{desoc} は 507~5710 であった。ブロモブチドは土壤において中程度の移行性を示すと予測され、脱着係数 K^{desoc} が吸着係数 K^{adsoc} より高値を示したことから、土壤に一度吸着したブロモブチドは水によって容易に脱着されないか、土壤から水により容易に溶脱しないことが示唆された。(参照 2)

(3) 土壤カラムリーチング試験

砂壤土 (茨城) 及び埴壤土 (岩手) に、[car-¹⁴C]ブロモブチドを 3 mg/kg 乾土の用量で混和し、土壤カラムリーチング試験が実施された。

処理放射能は下層へ移行し、21.5~39.4%TAR が土壤カラムより溶出した。溶出液中に親化合物が茨城土壤で 11.2%TAR、岩手土壤で 0.5%TAR、主要分解物 B が茨城土壤で 8.7%TAR、岩手土壤で 35.9%TAR 検出された。その他に、H、I 及び J が 0.5%TAR 以下検出された。(参照 2)

(4) 土壤移動性試験

砂壤土 (茨城) 及び埴壤土 (滋賀) の土壤薄層に、ブロモブチド及び分解物 B を 1 mg の用量でスポット塗布し水で展開して、土壤移動性試験が実施された。

ブロモブチド及び分解物 B とともに処理部に全量が残存し、移動性は認められなかった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

ブロモブチド及び分解物 B を、pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 0.5 mg/L の用量で添加し、25°C の暗所で最長 29 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ブロモブチド及び分解物 B のいずれにおいても、pH 5、pH 7 及び pH 9 における推定半減期は 1 年以上であり、加水分解に対して安定であると考えられた。(参照 2)

(2) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]ブロモブチド及び[car-¹⁴C]ブロモブチドを、pH 8.3 の水田水(兵庫)、pH 8.0 の海水(兵庫)、2%アセトン水及び蒸留水に 1 mg/L の用量で添加し、14 週間(1日当り約 8 時間)自然太陽光に当てて水中光分解試験が実施された。

ブロモブチドの太陽光下の水中での推定半減期は、水田水、海水及び蒸留水中で約 11~13 週(東京春の太陽光換算値:約 5~6 週)であり、2%アセトン水中で 1.3 週(東京春の太陽光換算値:0.6 週)であった。

ブロモブチドは太陽光により主に脱ブロム化を受け、その他にフェニル基の水酸化、ベンジル位メチル基の酸化、*tert*-ブチル基の酸化、ベンジル位 α 炭素-窒素結合の開裂、末端メチル基の水素引き抜き、あるいはこれらの組み合わせにより、20 個以上の光分解物を生成したが、10%TAR を超えて生成する分解物はなく、これらの分解物はさらに二酸化炭素にまで無機化された。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰・砂壤土(茨城)、沖積・軽埴土(岩手及び滋賀)、火山灰・壤土(茨城)、沖積・埴壤土(岩手)を用いて、湛水状態でのブロモブチド及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

推定半減期は表 6 に示されている。(参照 2)

表 6 土壌残留試験成績(推定半減期)

| 試験 | 濃度 | 土壌 | ブロモブチド | ブロモブチド+ 分解物B |
|-------|----------------------------|---------|--------|-----------------|
| 容器内試験 | 3 mg/kg ^a | 火山灰・砂壤土 | 約 54 日 | 約 82 日 |
| | | 沖積・軽埴土 | 約 25 日 | 約 92 日 |
| | | 沖積・軽埴土 | 約 34 日 | 約 106 日 |
| 圃場試験 | 3,200 g ai/ha ^b | 火山灰・壤土 | 3 日 | 3 日 |
| | | 沖積・埴壤土 | 6 日 | 6 日 |

^a: 純品、^b: 8%粒剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

ブロモブチド及び代謝物 B を分析対象化合物とした水稲における作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。ブロモブチドの最大値は、稲わらを除くと、散布 57 日後に収穫した玄米の 0.04 mg/kg であった。代謝物 B の最大値は、稲わらを除くと、散布 59 日及び 72 日後に収穫した玄米の 0.18 mg/kg であった。(参照 2)

(2) 魚介類における最大推定残留値

ブロモブチドの公共用水域における環境中予測濃度（PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が推定された。

ブロモブチドのPECは4.4 ppb、BCFは177、魚介類における最大推定残留値は3.89 ppmであった。（参照4）

7. 乳汁移行試験

ホルスタイン種の泌乳牛（一群2頭）に、ブロモブチド及び代謝物Bをそれぞれ5 mg/kg 体重/日及び10 mg/kg 体重/日の用量で28日間カプセル経口投与し、乳汁移行試験が実施された。試料の採取は投与開始1日前、投与開始1、7、14及び28日後、最終投与1及び3日後の朝夕2回行った。

試験期間を通していずれの被験物質の残留値も定量限界未満（ブロモブチド：<0.01 mg/kg、代謝物B：<0.014 mg/kg）であった。（参照2）

8. 一般薬理試験

ブロモブチドのマウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表7に示されている。（参照2）

表7 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数 /群 | 投与量 (mg/kg 体重) (投与経路) | 無作用量 (mg/kg 体重) | 作用量 (mg/kg 体重) | 結果の概要 |
|-------|-----------------------|-----------------------|--|--------------------|-------------------|--|
| 中枢神経系 | 一般状態 (多元観察法) | ICR マウス 雄 3 雌 3 | 0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内) | 雄：19.5 雌：78.1 | 雄：78.1 雌：313 | 78.1 mg/kg 体重で軀体緊張 軽微低下（雄）、313 mg/kg 体重以上で自発運動低下、筋 緊張低下、眼瞼下垂、よるめ き歩調、立毛、体温低下（雌 雄） |
| | ヘキソバル ピタール 睡眠時間 | ICR マウス 雄 10 | 0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内) | 19.5 | 78.1 | 睡眠時間の有意な延長 |
| | 抗痙攣 | ICR マウス 雄 10 | 5,000 (腹腔内) | | 5,000 | ストリキニーネによる痙攣 発現時間延長、ピクロトキシ ンによる強直性痙攣発現時 間短縮及び発現率減少 |
| | 脳波 | ICR マウス 雄 3 雌 3 | 5,000 (腹腔内) | 5,000 | — | 影響なし |
| | | 日本白色種 ウサギ 雄 3 | 5,000 (腹腔内) | 5,000 | — | 影響なし |
| | 体温 | 日本白色種 ウサギ 雄 4 | 5,000 (腹腔内) | 5,000 | — | 影響なし |

| | | | | | | | |
|---------|------------------|---------------|-----|---|-------------------------|-------------------------|--|
| 呼吸・循環器系 | 呼吸、血圧、心電図 | 日本白色種ウサギ | 雄 3 | 5,000 (腹腔内) | 5,000 | — | 影響なし |
| 自律神経系 | 摘出輪筋管 (マグヌス法) | Hartley モルモット | | $5 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-2}$ g/mL (<i>in vitro</i>) ¹⁾ | 5×10^{-4} g/mL | 5×10^{-3} g/mL | 5×10^{-3} g/mL で収縮、 5×10^{-2} g/mL で規則性収縮、この収縮は TTX、アトロピン、フェントラミン、グアネチジン、フェノキシベンザミンで消失せず、 5×10^{-3} g/mL で High K ⁺ 収縮を抑制、ACh、NA 収縮に対しては弱く増強傾向 |
| | 摘出回腸 (マグヌス法) | Hartley モルモット | | $5 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-2}$ g/mL (<i>in vitro</i>) ¹⁾ | 5×10^{-5} g/mL | 5×10^{-4} g/mL | 5×10^{-4} g/mL 以上で自発運動亢進、 5×10^{-2} g/mL で亢進作用減少、自発運動亢進作用はヘキサメトニウム、アトロピン、TTX に無影響、 5×10^{-3} g/mL で High K ⁺ 収縮を抑制、ACh、5-HT、His 収縮に対し抑制傾向 |
| 末梢神経系 | 瞳孔径、角膜反射 | 日本白色種ウサギ | 雄 4 | 5,000 (腹腔内) | 5,000 | — | 影響なし |
| | 前脛骨筋収縮 | 日本白色種ウサギ | 雄 3 | 5,000 (腹腔内) | 5,000 | — | 影響なし |
| 血液系 | 血漿 PT、APTT、Hb 濃度 | 日本白色種ウサギ | 雄 3 | 5,000 (腹腔内) | 5,000 | — | 影響なし |
| | 試験管内溶血試験 | 日本白色種ウサギ | | $5 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-2}$ g/mL (<i>in vitro</i>) | 5×10^{-4} g/mL | 5×10^{-3} g/mL | 5×10^{-3} g/mL 以上で軽微な溶血作用 |

注) 溶媒として、¹⁾ は Krebs Ringer を、それ以外は 1% Tween80 水溶液を用いた。

—: 作用量が設定できない。

9. 急性毒性試験

ブロモブチドのラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験、代謝物及び原体混在物 (B、F、diBr-ブロモブチド (L)) のマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 2)

表 8 急性毒性試験概要

| 被験物質 | 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|------|--------------------|-----------------------------|--------|-------------------------|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 原体 | 経口 | SD ラット 雌雄各 10 匹 | >5,000 | >5,000 | 軽度の自発運動低下、群居欠如 死亡例なし |
| | | dd マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |