

代謝物の存在量は雌ほどの差は認められず、M7 の存在量は尿中で 11.8～12.1%TRR、糞中で 9.4～22.5%TRR であった。(参照 2、3、6)

#### ④排泄

##### a. 排泄-1

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[chl-<sup>14</sup>C]ミクロブタニルを 1 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または高用量で単回経口投与、低用量で単回静脈内投与あるいは反復経口投与（非標識体を 1,000 ppm で 14 日間混餌投与後、[chl-<sup>14</sup>C]ミクロブタニルを高用量単回経口投与）し、排泄試験が実施された。

標識体投与後 96 時間以内の尿中（ケージ洗浄液を含む）及び糞中に排泄された放射能は、静脈内投与で 76.0～82.0%TAR、経口投与で 81.8～96.7%TAR であった。そのうち 75～94%は投与後 48 時間以内に排泄された。投与方法、投与量、性別にかかわらず尿及び糞中への排泄は同程度であり、投与後 96 時間で尿中排泄が 35.3～48.4%TAR、糞中排泄が 31.6～45.6%TAR であった。(参照 2、3、6)

##### b. 排泄-2

SD ラット（雌雄各 4 匹）に[tri-<sup>14</sup>C]ミクロブタニルを 30 mg/匹（150 mg/kg 体重）で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 24 時間で尿及び糞中に雄で 61.6%TAR、雌で 86.5%TAR が排泄され、投与後 7 日間の尿及び糞中の排泄率は 88.8～101%TAR であった。呼気中への排泄は投与後 7 日間で 0.01%TAR 未満であった。投与後 7 日間の尿中及び糞中の排泄はそれぞれ 35.8～39.0 及び 49.8～65.1%TAR であった。(参照 2、3、6)

#### (2) マウス<参考データ>

ICRマウス（一群雌雄各3匹）に、非標識ミクロブタニルを14日間混餌投与後、[chl-<sup>14</sup>C]ミクロブタニルを単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。試験群ごとの検体投与量については表2に示されている。

表2 動物体内運命試験（マウス）における試験群ごとの検体投与量

試験群	非標識体投与量	平均検体摂取量	標識体投与量
I 群	10 ppm	雄：2.0 mg/kg体重 雌：2.1 mg/kg体重	2 mg/kg体重
II 群	100 ppm	雄：21.8 mg/kg体重 雌：22.8 mg/kg体重	20 mg/kg体重
III 群	1,000 ppm	雄：217 mg/kg体重 雌：218 mg/kg体重	200 mg/kg体重

### ①吸収

血中放射能濃度推移は表3に示されている。

いずれの群でも  $T_{max}$  は標識体投与後 1 時間以内であり、 $C_{max}$  の値は投与量に比例していた。血中濃度は二相性の減衰を示し、I 群の雄を除くと、消失速度はほぼ同様であった。(参照 2、3、6)

表3 血中放射能濃度推移

試験群	I 群		II 群		III 群		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
$T_{max}$	0.5	0.25	0.5	1	1	1	
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.36	0.37	6.49	5.26	34.4	41.9	
$T_{1/2}$ (時間)	$\alpha$ 相	0.83	0.88	0.87	0.64	—*	0.63
	$\beta$ 相	30.1	8.3	6.9	11.2	6.2	6.0

\* : III 群の雄では、血中濃度は二相性の減衰を示さなかった。

### ②肝臓への分布

標識体投与 1 時間後の血漿、全血及び肝臓中放射能濃度を比較した。

I ~ III 群で雌雄とも血漿及び全血中放射能濃度は同じであった。

肝臓中濃度に性差はなく、肝臓中濃度/全血中濃度比は I 群、II 群及び III 群でそれぞれ 9.1~11.1、6.6~6.8 及び 3.9~4.5 となり、投与量が多くなるほど値が減少した。(参照 2、3、6)

### ③代謝物同定・定量

マイクロブタニルは広範に代謝され、排泄物中の親化合物は 0.7~7.2% TAR であった。

排泄物中放射能の 10% TRR 以上を占める成分が雌雄とも 3~4 種類存在した。

代謝物の種類に、投与量及び性別による差は認められなかった。(参照 2、3、6)

### ④排泄

標識体投与後 96 時間で、80.9~107% TAR が尿及び糞中に排泄され、そのうち 70.0~93.4% が投与後 48 時間で排泄された。

投与後 96 時間の尿中 (ケージ洗浄液を含む) への排泄は 40.6~57.2% TAR、糞中への排泄は 31.0~52.5% TAR とほぼ同程度であり、投与量及び性別による差は認められなかった。(参照 2、3、6)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 小麦①

小麦 (品種不明) に [chl- $^{14}\text{C}$ ] ミクロブタニルまたは [tri- $^{14}\text{C}$ ] ミクロブタニルを 280

g ai/ha の処理量で処理し、植物体内運命試験が実施された。処理時期及び試料採取時期は表 4 に示されている。

表 4 小麦への処理時期及び試料採取時期

試験区	標識体	処理時期	試料採取時期*
I	[chl- <sup>14</sup> C]ミクロブタニル	成長段階 10	41 日後
II	[tri- <sup>14</sup> C]ミクロブタニル	成長段階 5、7	68 日後
III	[chl- <sup>14</sup> C]ミクロブタニル	成長段階 6、10	43 日後

注) \*: 最終処理後日数

成長段階 5: 茎伸長開始期、6: 第 1 節期、7: 第 2 節期、10: 穂ばらみ期

小麦試料中の放射能分布及び代謝物は表 5 に示されている。標識体によって総残留放射能の組成に相違が認められたが、これはトリアゾール環のみを含む代謝物 M12 及び M13 が生じたことによると考えられた。

土壌中での運命試験から、親化合物は土壌中で分解され、遊離体の M11 (トリアゾール) が生成した後、植物体に吸収され、M12 (トリアゾールアラニン) や M13 (トリアゾール酢酸) が生成されたと考えられた。また、フェニル基は CO<sub>2</sub> にまで代謝されたと考えられた。(参照 2)

表 5 小麦試料中放射能分布及び代謝物

試験区	I		II		III
	穀粒	茎	穀粒	茎	茎
試料					
総残留放射能 (mg/kg)	0.09	3.20	3.57	2.76	68.6
親化合物	10.5	29.5	0.4	28.7	46.9
代謝物 M3	3.7	6.2	2.4	4.9	1.0
M4	24.7	33.3	7.1	16.3	2.7
M8	3.8	1.9	0.5	1.3	10.1
M9	6.3	5.9	1.3	5.8	22.1
M12	—	—	51.3	1.2	—
M13	—	—	25.4	15.5	—
未同定	51.2	23.2	11.6	26.4	17.2

注) —: 検出されず

親化合物、代謝物の値はそれぞれの試料 (穀粒あるいは茎) で検出された総放射能を 100%とした放射能残留量 (%TRR)

## (2) 小麦②

小麦 (品種: Wanser、Riyo) の植物体 (の切断部あるいは根部) を、[chl-<sup>14</sup>C]ミクロブタニルまたは[tri-<sup>14</sup>C]ミクロブタニル 64 mg/L を含む栄養液に浸漬し、植物体内運命試験が実施された。

浸漬部位及び処理日数は表 6 に示されている。

表6 小麦への浸漬部位、処理日数

試験区	浸漬部位	処理日数
I	切断小麦苗 (根元で切断したもの)	5日
II	完全苗	11日
III	切断穂	13日

小麦試料中親化合物及び代謝物は表7に示されている。親化合物が62%TRR以上存在し、標識体によって代謝に差は認められなかった。(参照2)

表7 小麦試料中親化合物及び代謝物 (%TRR)

試験区 標識体	I		II		III	
	[chl- <sup>14</sup> C]	[tri- <sup>14</sup> C]	[chl- <sup>14</sup> C]	[tri- <sup>14</sup> C]	[chl- <sup>14</sup> C]	[tri- <sup>14</sup> C]
親化合物	62	71	73	72	73	75
代謝物 M4	2	2	6	6	5	4
M8	15	10	5	5	—	—
M9	15	11	5	7	16	18
未抽出残渣	2	1	0.5	0.4	1	1

注) — : 検出されず

### (3) りんご

りんご (品種: MacIntosh) 樹に、[chl-<sup>14</sup>C]マイクロブタニルまたは[tri-<sup>14</sup>C]マイクロブタニルを240 g ai/haの用量で、約1週間間隔で10回散布し、最終散布14日後に収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中放射能分布及び代謝物は表8に示されている。

全果実及び搾りかすでは、親化合物が最も多い成分であったが、果汁中では親化合物よりも代謝物M4及びM9が多く存在した。(参照2、6)

表8 りんご試料中放射能分布及び代謝物

標識体 試料	[chl- <sup>14</sup> C]マイクロブタニル			[tri- <sup>14</sup> C]マイクロブタニル		
	全果実	果汁	搾りかす	全果実	果汁	搾りかす
総残留放射能 (mg/kg)	0.48	0.15	1.00	0.32	0.12	0.66
親化合物	48.5	21.7	54.9	48.7	23.8	56.0
代謝物 M3	1.8	1.3	1.9	2.9	1.2	3.4
M4	11.5	26.5	7.9	11.5	24.7	7.6
M9	23.7	40.7	19.7	20.9	30.0	18.3

注) 親化合物、代謝物の値はそれぞれの試料 (全果実、果汁あるいは搾りかす) で検出された総放射能を100%とした放射能残留量 (%TRR)

#### (4) ぶどう①

ぶどう（品種不明）に、[chl-<sup>14</sup>C]マイクロブタニルを 50.4 g ai/ha の用量で、または [tri-<sup>14</sup>C]マイクロブタニルを 50.0 g ai/ha の用量で、6～8 日間隔で 5 回散布し、各回処理後及び最終散布 7 日後（収穫期）に収穫した果実及び茎葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう試料中放射能分布は表 9 に示されている。

表 9 ぶどう試料中放射能分布 (mg/kg)

標識体	[chl- <sup>14</sup> C]マイクロブタニル			[tri- <sup>14</sup> C]マイクロブタニル		
	全果実	果汁	搾りかす*	全果実	果汁	搾りかす*
第 1 回散布後	0.047			0.090		
第 5 回散布後	0.38			0.31		
収穫期	0.32	0.042	0.97	0.24	0.034	0.91

注) 斜線：分析せず \*：生（非乾燥）試料

収穫期の全果実、果汁、搾りかす及び茎葉中には、親化合物がそれぞれ 66、26～33、71～72 及び 47～49%TRR 存在し、果汁及び茎葉では比較的少なかった。

全果実、果汁、搾りかす及び茎葉中には、それぞれ代謝物 M3、M4 及び M9 が存在した。全果実及び搾りかすでは、これらの代謝物で 10%TRR 以上を占めるものはなかったが、果汁中では M4 が 14～23%TRR、M9 が 17～24%TRR 存在し、茎葉中では M4 が 11～12%TRR、M9 が 16～17%TRR であった。

ぶどうにおいて、マイクロブタニルは M3 及び M4 へと代謝され、M4 はさらにグルコース抱合化を受け、M9 が生成されると考えられた。（参照 2、6）

#### (5) ぶどう②

ぶどう（品種：Dechaunac）の植物体を、[chl-<sup>14</sup>C]マイクロブタニル 4.6 mg/L または [tri-<sup>14</sup>C]マイクロブタニル 3.5 mg/L を含む栄養液で 7 または 16 日間水耕栽培し、植物体全体を試料として、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう試料中親化合物及び代謝物は表 10 に示されている。親化合物が 36～55%TRR 存在し、標識位置の相違によって代謝に差は認められなかった。

表 10 ぶどう試料中親化合物及び代謝物 (%TRR)

試験区 標識体	7日間栽培		16日間栽培	
	[chl- <sup>14</sup> C]	[tri- <sup>14</sup> C]	[chl- <sup>14</sup> C]	[tri- <sup>14</sup> C]
親化合物	36	38	55	51
代謝物 M4	8	4	7	8
M9	11	11	11	14
極性代謝物	13	15	1	1
未抽出残渣	12	11	15	14

植物におけるマイクロブタニルの主要代謝経路は、 $\alpha$ -ブチル基の水酸化 (M4 生成) と続くグルコース抱合 (M9 生成)、M9 のマロニル抱合 (M8 生成)、及び M4 のさらなる酸化 (M3 生成) と考えられた。小麦では、さらに M12 と M13 の生成も認められた。(参照 2)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

[chl-<sup>14</sup>C]マイクロブタニルまたは[tri-<sup>14</sup>C]マイクロブタニルをシルト質壤土 (米国、非滅菌) に 1 mg/kg の濃度で添加し、好氣的条件 (367 日間<sup>1</sup>) または嫌氣的条件 (好氣的条件で 30 日間、嫌氣的条件で 62 日間) でインキュベートする土壌中運命試験が実施された。

好氣的条件下で、親化合物は試験開始直後 (94~98% TAR) から添加 367 日後 (29~33% TAR) まで経時的に減少した。

マイクロブタニルの好氣的土壌中における推定半減期は [chl-<sup>14</sup>C]マイクロブタニル添加区で 71.1 日、[tri-<sup>14</sup>C]マイクロブタニル添加区で 61.3 日と算出された。

分解物として、[chl-<sup>14</sup>C]マイクロブタニル添加区では <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が経時的に増加し、試験終了時には全回収量の 30% 存在した。[tri-<sup>14</sup>C]マイクロブタニル添加区では M11 (トリアゾール) が試験開始 150~180 日後には全回収量の 18% に達し、367 日後にも 13% 存在した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は試験開始 51 日後から確認され、試験開始 367 日後には 4% 発生した。また、両標識体添加区で極性代謝物が最大で全回収量の 9% 存在し、これは分解物 M10 と同定された。

嫌氣条件下では、マイクロブタニルの分解は認められなかった。(参照 2)

#### (2) 土壌吸着試験①

4 種類の国内土壌 [埴壤土 (福島)、軽埴土 (和歌山)、砂質埴壤土 (岡山)、砂土 (宮崎)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 3.08~13.3、有機炭素含有率により補正した吸着

<sup>1</sup> 本試験として、240 日間インキュベートを行い、補足試験として、同条件で 367 日間インキュベートする試験が実施され、両方の試験の結果を併せて検討された。

係数  $K_{oc}$  は 205~962 であった。(参照 2)

### (3) 土壌吸着試験②

5 種類の米国土壌(埴壤土、砂土、シルト質壤土、砂壤土及び埴土)を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 1.46~9.77、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 226~920 であり、移動性は低いあるいは中程度であると考えられた。(参照 2)

### (4) 土壌溶脱性試験

シルト質壤土(米国)を充填したカラム(内径 7.5 cm、高さ 28 cm)上部に、[chl- $^{14}C$ ]ミクロブタニルまたは[tri- $^{14}C$ ]ミクロブタニルを 1 mg/kg の濃度で混和した土壌 85 g を入れ、降雨量 13 mm に相当する水を、週 5 回 46 日目まで滴下して、土壌溶脱性試験が実施された。

試験終了時の土壌中には、[chl- $^{14}C$ ]ミクロブタニル添加区で 85%TRR、[tri- $^{14}C$ ]ミクロブタニル添加区で 100%TRR の放射能が存在した。この差は[chl- $^{14}C$ ]ミクロブタニルのフェニル基が  $^{14}CO_2$  にまで分解されたためと考えられた。

残留放射能のほとんど(85%TRR)は、カラム上部(0~10 cm)に存在した。土壌中の放射能の 87~91%TRR が親化合物であった。(参照 2)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

非標識ミクロブタニルを pH 5 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液)及び pH 9 (塩化カリウム/水酸化ナトリウム緩衝液)の各水溶液に 50 mg/L の濃度で添加し、50°C、暗所条件下における加水分解試験が実施された。

試験終了時、各 pH でミクロブタニルは 98.1~107%TRR 存在していた。

ミクロブタニルは加水分解を受けず、推定半減期は 1 年以上と算出された。(参照 2)

### (2) 水中光分解試験

[chl- $^{14}C$ ]ミクロブタニルまたは[tri- $^{14}C$ ]ミクロブタニルを、それぞれ脱イオン水(滅菌、アセトン非添加)、脱イオン水(滅菌、アセトン添加)または自然水(池水、pH 7.6)に約 10 mg/L の濃度で添加し、360 時間蛍光灯(光強度: 2.8 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 以下カット)を照射する水中光分解試験が実施された。

ミクロブタニルの推定半減期は、アセトン添加脱イオン水中で 18.9 時間、アセトン非添加脱イオン水中で 222 日(5,330 時間)、自然水中で 24.6 日(591 時間)と算出された。自然水中の太陽光下(東京、春)に換算した推定半減期は、0.70 日と算出された。

分解物として、アセトン添加脱イオン水中では、[chl-<sup>14</sup>C]マイクロブタニル添加区で <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が試験終了時に 45%TRR、[tri-<sup>14</sup>C]マイクロブタニル添加区で M11 が試験終了時に 49%TRR 存在した。自然水中では、試験終了時に親化合物は 64~73%TRR に減少していたが、分解物は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 2%TRR 程度確認されたのみであった。アセトン非添加脱イオン水中では、マイクロブタニルはほとんど分解されなかった。(参照 2)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴土（茨城）、沖積土・埴壤土（高知）、火山灰土・埴壤土（茨城）、火山灰土・壤土（茨城）を用い、マイクロブタニルを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 11 に示されている。（参照 2）

表 11 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）
			マイクロブタニル
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰土・埴土	182
		沖積土・埴壤土	200
		火山灰土・埴壤土	82
圃場試験	125 g ai/ha	火山灰土・壤土	23
	150 g ai/ha	沖積土・埴壤土	65

注) 容器内試験では純品、圃場試験では水和剤を使用

## 6. 作物残留試験

野菜、果実及び茶を用い、マイクロブタニル及び代謝物（M3、M4、M8 及び M9 の合計）を分析対象化合物とした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。マイクロブタニル及び代謝物の可食部における最高値はいずれも最終散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 9.57 及び 1.85 mg/kg であった。（参照 2）

## 7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 2）



表 12 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)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ddY マウス	雄 6	0, 80, 240, 720 (経口)	240	720	720 mg/kg 体重で探索行動の抑制、立ち直り反射の抑制、歩行異常、下痢、腹臥位
	自発運動量	ddY マウス	雄 10	0, 80, 240, 720 (経口)	720	—	投与による影響なし
	筋弛緩作用 (懸垂法)	ddY マウス	雄 10	0, 80, 240, 720 (経口)	240	720	720 mg/kg 体重で筋弛緩作用
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	ddY ラット	雄 10	0, 80, 240, 720 (経口)	240	720	720 mg/kg 体重で筋弛緩作用
	ヘキサバルブール 睡眠	ddY マウス	雄 10	0, 80, 240, 720 (経口)	240	720	720 mg/kg 体重で反射消失
	体温	SD ラット	雄 8	(経口)	720	—	投与による影響なし
自律神経系	瞳孔径	ddY マウス	雄 10	0, 80, 240, 720 (経口)	240	720	720 mg/kg 体重で散瞳
循環器系	呼吸、血圧及び 心拍数	NZW ウサギ	雄 4	0, 720, 1,440 (十二指腸内)	720	1,440	1,440 mg/kg 体重で血圧下降 呼吸数及び心拍数 に対する影響なし

—：最小作用量を設定できなかった。  
検体はコーン油に懸濁して用いた。

### 8. 急性毒性試験

ミクロブタニル（原体）、代謝物 M3、M4、M12、M13、原体混在物②及び⑬の急性毒性試験が実施された。結果は表 13 及び 14 に示されている。（参照 2、3、6）

表 13 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,620	2,710	体重減少、体重増加抑制、流涎、自発運動量低下、鎮静、痙攣、伏臥、下痢、あえぎ 雄: 1,400 mg/kg 体重以上、雌: 3,080 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10~20 匹	1,600	2,290	自発運動量低下、運動失調、疲弊、痙攣、振戦、腹式呼吸、流涎、流涎、下痢、糞便量の減少 死亡動物で肺、眼及び胃粘膜の発赤、胃液体貯留 雄: 1,040 mg/kg 体重以上、雌: 1,050 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄 (匹数不明)	1,750	1,800	
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,270	2,440	歩行異常、流涎、鎮静、あえぎ、下痢、伏臥、立毛、自発運動量低下、痙攣 死亡例で胃出血斑 雌雄: 1,820 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,910	1,840	自発運動量低下、疲弊、瀕死状態、運動失調、痙攣、振戦、流涎、腹式呼吸、ラ音、体温低下、下痢、糞便量の減少、鼻吻部の赤色あるいは黄褐色の汚れ、肛門生殖器周辺の汚れ 死亡例で胃液状物質貯留、胃拡張、腸管発赤、腸管液体貯留 雌雄: 1,300 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雄 (匹数不明)	3,230		
	ICR マウス 雌雄 (匹数不明)	>4,420	1,360	
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	中等度~重度の紅斑、糞便量減少 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸困難 呼吸緩徐、ラ音、あえぎ呼吸、趾の赤化、眼周辺の赤色浸出物、腹部破毛の滞り 死亡例なし
		>5.1	>5.1	

注) 空欄: 参照した資料に記載なし

表 14 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

投与経路	検体	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	代謝物 M3	ICR マウス 雌雄各 5 匹	300～ 1,000	1,000～ 3,000	自発運動量低下、鎮静、 挙尾、痙攣、伏臥 雌雄：300 mg/kg 体重以 上で死亡例
	代謝物 M4	ICR マウス 雌雄各 5 匹	300～ 1,000	300～ 1,000	自発運動量低下、鎮静、 挙尾、痙攣、伏臥 雌雄：300 mg/kg 体重以 上で死亡例
	代謝物 M12	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	尿量増加 死亡例なし
		NMRI マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	代謝物 M13	Tif : RAIF ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立 毛、背弯姿勢 死亡例なし
	原体混在物 ②-1	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,000～ 3,000	1,000～ 3,000	自発運動量低下、鎮静、 挙尾、痙攣、伏臥 雌雄：300 mg/kg 体重以 上で死亡例
原体混在物 ②-2	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>3,000	>3,000	自発運動量低下、鎮静、 挙尾、痙攣、伏臥 雌雄：1,000 mg/kg 体重 以上で死亡例	
腹腔内	代謝物 M12	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	運動機能障害、弛緩状態、 立毛、下痢 死亡例なし

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ミクロブタニルは眼に対し強い刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 変法及び Maximization 法) が実施され、Buehler 変法では皮膚感作性は疑陽性であったが、Maximization 法では軽微な皮膚感作性が認められた。(参照 2、3、6)

### 10. 亜急性毒性試験

#### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、300 及び 3,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、T.Bil 減少、肝細胞肥大、腎尿細管上皮空胞変性、副腎皮質空胞化、副腎束状帯萎縮及び副腎球状帯微細空胞化が、雄で

尿円形細胞増加、Glu 及び TG の減少、肝及び腎絶対及び比重量<sup>2</sup>増加、副腎絶対及び比重量減少が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 300 ppm (雄: 18.8 mg/kg 体重/日、雌: 19.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

## (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、30、100、300、1,000、3,000、10,000 及び 30,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 15 に示されている。

30,000 ppm 投与群で認められた死亡は、いずれも衰弱によるものであり、体重、摂餌量、血液学的検査及び肉眼的病理検査等において、衰弱に伴う各種の変化が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 51.5 mg/kg 体重/日、雌: 65.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	死亡 (全例)	死亡 (全例)
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Ht、Hb、MCV 減少</li> <li>・ T.Chol、GGT 増加</li> <li>・ 腎暗色化</li> <li>・ 肝細胞腫大、空胞化、凝固壊死</li> <li>・ 肝クッパー細胞色素沈着</li> <li>・ 脾赤色脾髄へモジデリン沈着</li> <li>・ 慢性肺炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ Hb、MCV 減少、</li> <li>・ T.Chol、GGT 増加</li> <li>・ 腎及び肝暗色化</li> <li>・ 肝小葉構造明瞭化</li> <li>・ 肝クッパー細胞色素沈着</li> <li>・ 副腎皮質空胞化</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・ 肝暗色化</li> <li>・ 肝小葉構造明瞭化</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>・ 肝細胞肥大 (小葉中心性、び漫性)</li> <li>・ 肝細胞壊死</li> <li>・ 腎尿管上皮色素沈着</li> <li>・ 副腎皮質空胞化</li> <li>・ 甲状腺小胞増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大 (小葉中心性、び漫性)</li> <li>・ 肝細胞壊死</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)

### (3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、10、30、100、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌及び 1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、肝細胞壊死等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (42.7 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (232 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、6)

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・WBC、Lym、Ht、MCV、MCH 減少、Seg、MCHC 増加</li> <li>・AST、ALP、BUN、GGT 増加、Glu 減少</li> <li>・胆管増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・Hb、Ht、MCV、MCH 減少、PLT、MCHC 増加</li> <li>・ALT、AST、ALP、BUN、GGT 増加</li> <li>・胆管増生</li> <li>・腎マクロファージ色素沈着</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝肥大 (肝小葉構造明瞭化を伴う)</li> <li>・肝クッパー細胞色素沈着</li> <li>・脾色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol、Glu 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝肥大 (肝小葉構造明瞭化を伴う)</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞空胞化</li> <li>・肝細胞壊死</li> <li>・肝小葉中心性壊死性肝炎</li> <li>・肝クッパー細胞色素沈着</li> <li>・副腎束状帯細胞好酸性化/肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞空胞化</li> <li>・肝細胞壊死</li> <li>・肝小葉中心性壊死性肝炎</li> <li>・副腎束状帯細胞好酸性化/肥大</li> </ul>	1,000 ppm 以下毒性所見なし
300 ppm 以下	毒性所見なし	

### (4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、200、800 及び 1,600 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大が、800 ppm 以上投与群の雌で ALP 増加及び肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (0.34

mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (7.88 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加
800 ppm 以上	・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加	・ALP 増加 ・肝細胞肥大 (小葉中心性及び小葉中間帯)
200 ppm 以上	・肝細胞肥大 (小葉中心性及び小葉中間帯)	200 ppm 以下毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、400 及び 1,600 ppm) 投与による 1 年間慢性毒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 18 に示されている。

死亡例は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 3.09 mg/kg 体重/日、雌: 3.83 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 18 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・RBC 減少、PLT 増加 ・ALT、ALP、無機リン増加、Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝肥大 ・肝小葉構造明瞭化	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Alb 減少、GGT、無機リン増加 ・肝肥大 ・肝小葉構造明瞭化
400 ppm 以上	・肝細胞肥大 (小葉中心性、び慢性)	・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 (小葉中心性、び慢性)
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 110 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200 及び 800 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 19 に示されている。対照群と投与群で死亡

率に差は認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で精巣絶対重量減少等が、800 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (2.49 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (12.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3)

表 19 2年間慢性毒性/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
800 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	・精巣絶対重量減少 ・精巣萎縮	200 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

### (3) 2年間発がん性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(0 及び 2,500 ppm)投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

投与群の雌雄で体重増加抑制、肝細胞肥大(小葉中心性、小葉中間帯)、肝細胞空胞化が、雄で有核赤血球減少、肝絶対及び比重量増加、精巣絶対重量減少及び精巣精子無形成が、雌で Neu. 減少、Lym 増加、肝比重量増加が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で腫瘍性病変の発生頻度の増加が認められなかったので、2,500 ppm 以下(雄: 106 mg/kg 体重/日、雌: 136 mg/kg 体重/日以下)でミクロブタニルはラットに対し発がん性を示さないと考えられた。(参照 2)

### (4) 2年間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 110 匹)を用いた混餌(0、20、100 及び 500 ppm)投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、限局性肝細胞変質及び多巣性肝細胞空胞化が、同群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、門脈周辺性点状空胞化、肝クッパー細胞色素沈着、肝細胞壊死が、同群の雌で ALT 増加が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 100 ppm(雄: 13.7 mg/kg 体重/日、雌: 16.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、6)

## (5) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 60 匹) を用いた混餌 (0 及び 2,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大、肝細胞空胞化、肝クッパー細胞及びマクロファージへの色素沈着、肝単細胞壊死、副腎皮質束状帯肥大が認められた。検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群で腫瘍性病変の発生頻度の増加が認められなかったため、2,000 ppm 以下 (394 mg/kg 体重/日以下) でミクロブタニルはマウスに対し発がん性を示さないと考えられた。(参照 2)

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200 及び 1,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

親動物では、1,000 ppm 投与群の雌 (P、F<sub>1</sub>) で小葉中心性肝細胞肥大等が、200 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加 (P)、小葉中心性肝細胞肥大等 (F<sub>1</sub>) が認められた。

児動物では 1,000 ppm 投与群 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>) で有意差はないものの哺育期間中の体重増加抑制が、1,000 ppm (F<sub>2</sub>) あるいは 200 ppm 以上 (F<sub>1</sub>) 投与群で死産児数増加等が認められた。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加等が、1,000 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が、児動物では 200 ppm 以上投与群で死産児数増加等が認められたので、無毒性量は親動物では雄で 50 ppm (P 雄: 3.67 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 3.64 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (P 雌: 17.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 17.5 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 50 ppm (P 雄: 3.67 mg/kg 体重/日、P 雌: 4.42 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 3.64 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 4.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

1,000 ppm 投与群で妊娠率減少が認められ、200 ppm 以上で出産率の減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 50 ppm (P 雄: 3.67 mg/kg 体重/日、P 雌: 4.42 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 3.64 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 4.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)



表 20 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	・摂餌量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大	・摂餌量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対重量増加	・体重増加抑制 ・弛緩性精巣 ・精巣萎縮	・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対重量増加
	200 ppm 以上	・肝絶対重量増加	200 ppm 以下 毒性所見なし	・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対重量増加	200 ppm 以下 毒性所見なし
	50 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	1,000 ppm	[・体重増加抑制]		[・体重増加抑制] ・死産児数増加 ・平均同腹児数減少	
	200 ppm 以上	・死産児数増加		200 ppm 以下毒性所見なし	
	50 ppm	毒性所見なし			

注) []は統計学的有意差なし

### (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、31.3、93.8、313 及び 469 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 469 mg/kg 体重/日投与群で口及び膺からの赤色浸出物、糞便量の減少、泌尿生殖器周辺の汚れが、313 mg/kg 体重/日以上投与群で被毛粗剛、落屑、流涎が認められた。

胎児では 313 mg/kg 体重/日以上投与群で第 7 頸肋骨及び第 14 痕跡肋骨の増加が、93.8 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児死亡率の上昇が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 93.8 mg/kg 体重/日、胎児で 31.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、4、6）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 6 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、20、60 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で糞便の異常、血尿、泌尿生殖器周辺の血液付着及び流産が、60 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児数及び胎児生存率の減少が認められ、有意差はないものの低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 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。（参照 2、3）