

# 農薬評価書

# ブタクロール

2011年8月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 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	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット（経口投与）	8
(2) ラット（静脈内投与）	15
(3) サル	16
(4) ラット及びマウスにおける分布及び排泄の比較	17
(5) 血液結合性に関する種間比較 ( <i>in vitro</i> )	18
2. 植物体内運命試験	18
(1) 水稻①	18
(2) 水稻②	19
3. 土壌中運命試験	20
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	20
(2) 好氣的土壌中運命試験	20
(3) 嫌氣的土壌中運命試験	20
(4) 土壌吸着試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験①	21
(2) 加水分解試験②	21
(3) 水中光分解試験	21
5. 土壌残留試験	22
6. 作物等残留試験	23
(1) 作物残留試験	23
(2) 魚介類における最大推定残留値	23
(3) 推定摂取量	23

7. 一般薬理試験	24
8. 急性毒性試験	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②<参考データ>	28
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	28
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①	30
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②	31
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③	34
(5) 2年間発がん性試験(マウス)	34
12. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	35
(2) 発生毒性試験(ラット)	36
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	36
13. 遺伝毒性試験	37
(1) 分析用標準品	37
(2) 原体	38
(3) 代謝物	39
14. その他の試験	40
(1) 二段階発がん試験(ラット)	40
(2) 腫瘍発生機構に関する試験(ラット)	42
(3) 腺胃腫瘍性病変の解析①	44
(4) 腺胃腫瘍性病変の解析②	44
(5) 雌ラットにおける胃壁細胞の定量	45
(6) ラットの胃及び鼻部組織における細胞増殖活性に対する影響	45
(7) ラット胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響	46
(8) マウス胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響	46
(9) アカゲザル胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響	47
(10) ラット腺胃及び肝におけるグルタチオンに対する影響	47
(11) 腫瘍の総合考察	47
Ⅲ. 食品健康影響評価	50
・別紙1:代謝物/分解物略称	54
・別紙2:検査値等略称	57
・別紙3:作物残留試験成績	59
・参照	61

### <審議の経緯>

1973年	5月	15日	初回農薬登録
2007年	10月	1日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007年	10月	12日	厚生労働大臣から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1012003号）、関係書類の接受（参照1～82）
2007年	10月	18日	第211回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年	11月	7日	第17回農薬専門調査会総合評価第一部会
2007年	12月	5日	第18回農薬専門調査会総合評価第一部会
2009年	1月	20日	追加資料受理（参照83、84）
2009年	1月	23日	第27回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010年	3月	11日	追加資料受理（参照85～88）
2010年	8月	4日	第1回農薬専門調査会評価第二部会
2010年	10月	20日	第67回農薬専門調査会幹事会
2011年	3月	31日	第376回食品安全委員会（報告）
2011年	4月	5日	から5月4日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年	8月	23日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2011年	8月	25日	第396回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

\* : 2009年7月9日から      \* : 2011年1月13日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林 真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明

上路雅子  
白井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
白井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄

平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦\*\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清

浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
小林裕子  
三枝順三

田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久

堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

## 要 約

酸アミド系除草剤である「ブタクロール」(CAS No. 23184-66-9)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、サル及びマウス)、植物体内運命(水稲)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、ブタクロール投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大等)、腎臓(重量変化、慢性腎症等)、腺胃(粘膜萎縮)、鼻腔(粘膜杯細胞過形成)、甲状腺(過形成)及び血液(貧血)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで胃、甲状腺及び鼻部における腫瘍の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験③の1.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.01 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：ブタクロール

英名：butachlor (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：N-ブトキシメチル-2-クロロ-2',6'-ジエチルアセトアニリド

英名：N-butoxymethyl-2-chloro-2',6'-diethylacetanilide

CAS (No. 23184-66-9)

和名：N-(ブトキシメチル)-2-クロロ-N-(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド

英名：N-(butoxymethyl)-2-chloro-N-(2,6-diethylphenyl)acetamide

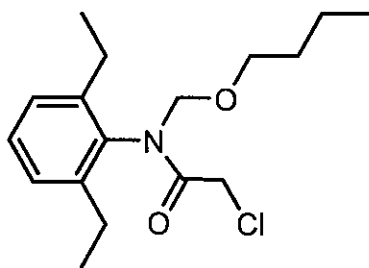
### 4. 分子式

$C_{17}H_{26}ClNO_2$

### 5. 分子量

311.9

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ブタクロールは、1968年に米国モンサント・カンパニーによって開発された酸アミド系除草剤であり、超長鎖脂肪酸の合成阻害作用により、成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって植物を枯死させると考えられている。

日本においては、1973年に日本モンサント株式会社によって農薬登録が取得された。海外では韓国、アルゼンチン等において登録が取得されている。今回、魚介類への残留基準の設定が要請されている。



## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II. 1～4〕は、ブタクロールのフェニル基の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]ブタクロール」という。）、カルボニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[car- $^{14}\text{C}$ ]ブタクロール」という。）及びアセトアミド基の2位の炭素を  $^{13}\text{C}$  で標識したもの（以下「 $^{13}\text{C}$ -ブタクロール」という）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はブタクロールに換算した。代謝物/分解物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) ラット（経口投与）

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3～4 匹）に[phe- $^{14}\text{C}$ ]ブタクロール及び  $^{13}\text{C}$ -ブタクロールの混合物を 10 mg/kg 体重（以下〔1. (1)〕において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下〔1. (1)〕において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。 $T_{\max}$  は低用量群では 8～11 時間、高用量群では 32～33 時間であった。減衰は二相性を示し、 $\alpha$ 相の  $T_{1/2}$  は低用量群で 5.5～5.8 時間、高用量群で 9.1～12.2 時間、 $\beta$ 相の  $T_{1/2}$  は低用量群で 64.3～101 時間、高用量群で 79.4～115 時間であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量		10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)		8	11	32	33
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )		0.81	0.87*	55.3	42.4**
$T_{1/2}$ (時間)	$\alpha$ 相	5.8	5.5	9.1	12.2
	$\beta$ 相	64.3	101	79.4	115

注) \*: 投与 12 時間後の血漿中濃度

\*\* : 投与 32 時間後の血漿中濃度

##### b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験（単回経口）－1〔1. (1)④a.〕における尿、組織、カーカス<sup>1</sup>及びケージ洗浄液中排泄率の合計又は胆汁中排泄試験〔1. (1)④d.〕における胆汁中排泄率のうち大きい値を基にすると、吸収率は低用量群で 43.8～48.1%、高用量群で 34.0～41.3%と算出された。また、尿及び糞中排泄試験〔1. (1)④a.〕における尿、組織、カーカス及びケージ洗浄液中放射能と胆汁排泄試験〔1. (1)④d.〕における胆汁中排泄率の合計を基にすると、吸収率は低用量群で 84.1～

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

90.6%、高用量群で 53.7~55.9%と算出された。

尿及び糞中排泄試験（単回経口）－ 2 [1. (1)④b.]における尿、組織、カーカス及びケージ洗浄液中排泄率の合計から算出された推定最低吸収率は、低用量群で 29.2~37.1%、高用量群で 27.2~34.4%であった。

尿及び糞中排泄試験（反復経口） [1. (1)④c.]における尿、組織、カーカス及びケージ洗浄液中排泄率の合計から算出された推定最低吸収率は、37.5~45.9%であった。（参照 2、3）

## ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

血漿中 T<sub>max</sub> 付近（低用量群で投与 9 時間後、高用量群で投与 32 時間後）から試験終了時（低用量群で投与 72 時間後、高用量群で投与 96 時間後）まで、いずれの時期も血液中の放射能濃度は高い値であった。血漿に比べ赤血球の放射能濃度が高く、血液中の放射能は主として赤血球と結合して存在していると考えられた。他の組織では肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び皮膚に比較的高い放射能濃度が認められたが、試験終了時に 1%TAR を超える放射能が残留していたのは血液のみであった。

また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.]における各群の、投与 240 時間後の各組織中放射能を測定したところ、いずれの群も全血中の放射能濃度が最も高く（2.4~3.1%TAR）、次いで肝臓、腎臓、心臓に放射能濃度が高かった。血液を除く組織中の放射能はいずれも 0.4%TAR 未満であった。

全身オートラジオグラフィーを実施したところ、放射能は消化管、肝臓、肺、膀胱等、腎臓及び脾臓に高濃度に存在したほか、鼻甲介における局在も認められた。（参照 2、3）

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近*	72 時間後**
10 mg/kg 体 重	雄	大腸(30.9)、消化管内容物(23.4)、小腸(14.0)、赤血球(12.7)、血液(7.30)、肝臓(7.10)、胃(6.75)、腎臓(3.17)、脾臓(1.68)、甲状腺(1.59)、骨髄(1.47)、肺(1.42)、副腎(1.27)、膵臓(1.15)、鼻甲介(1.14)、血漿(1.0)	赤血球(12.6)、血液(7.54)、甲状腺(1.37)、肺(1.13)、脾臓(1.07)、腎臓(1.0)、肝臓(0.97)、副腎(0.64)、鼻甲介(0.55)、胃(0.53)、心臓(0.46)、骨髄(0.39)、大腸(0.36)、小腸(0.35)、膵臓(0.27)、大腿骨(0.18)、消化管内容物(0.15)、皮膚(0.13)、脳(0.12)、骨格筋(0.09)、血漿(0.09)
	雌	大腸(30.1)、小腸(25.6)、赤血球(20.5)、消化管内容物(19.4)、血液(12.3)、胃(11.9)、肝臓(7.63)、腎臓(4.40)、脾臓(2.76)、骨髄(2.68)、肺(2.63)、甲状腺(1.84)、鼻甲介(1.82)、副腎(1.65)、膵臓(1.49)、心臓(1.38)、卵巣(1.16)、腹部の脂肪(1.10)、血漿(1.08)	赤血球(17.8)、血液(10.1)、脾臓(1.80)、肺(1.61)、肝臓(1.34)、腎臓(1.11)、甲状腺(0.98)、副腎(0.93)、骨髄(0.67)、心臓(0.57)、鼻甲介(0.53)、卵巣(0.48)、胃(0.35)、膵臓(0.34)、大腸(0.30)、小腸(0.24)、大腿骨(0.20)、子宮(0.19)、脳(0.14)、骨格筋及び皮膚(0.11)、消化管内容物及び腹部の脂肪(0.08)、血漿(0.07)
1,000 mg/kg 体 重	雄	胃(1,820)、消化管内容物(1,310)、小腸(1,180)、大腸(1,150)、赤血球(1,010)、血液(602)、甲状腺(277)、腎臓(201)、肝臓(179)、肺(95.8)、骨髄(94.6)、副腎(80.4)、脾臓(74.0)、血漿(64.9)	赤血球(989)、血液(517)、脾臓(74.6)、腎臓(60.9)、肺(59.8)、肝臓(54.5)、甲状腺(42.9)、副腎(40.8)、心臓(38.1)、鼻甲介(36.7)、骨髄(26.3)、膵臓(18.6)、大腸(14.2)、胃(13.7)、小腸(12.5)、皮膚(9.5)、大腿骨(9.4)、脳(8.1)、骨格筋及び腹部の脂肪(7.5)、血漿(6.1)
	雌	胃(2,440)、大腸(2,330)、消化管内容物(2,000)、小腸(1,450)、赤血球(1,320)、血液(809)、腎臓(240)、肝臓(194)、骨髄(181)、脾臓(159)、甲状腺(151)、副腎(125)、肺(119)、腹部の脂肪(110)、卵巣(96.4)、膵臓(77.6)、鼻甲介(73.0)、心臓(71.8)、子宮(60.9)、血漿(51.2)	赤血球(1,300)、血液(648)、脾臓(114)、肺(89.3)、腎臓(85.8)、肝臓(68.2)、副腎(55.9)、甲状腺(54.1)、心臓(43.6)、骨髄(40.9)、鼻甲介(37.5)、卵巣(30.9)、膵臓(20.4)、大腸(18.9)、胃(18.1)、小腸(14.4)、腹部の脂肪(14.0)、子宮(12.8)、脳及び大腿骨(11.4)、骨格筋(9.0)、皮膚(8.8)、消化管内容物(7.7)、血漿(6.6)

注) \*: 低用量群では投与 9 時間後、高用量群では投与 32 時間後

\*\* : 高用量群では投与 96 時間後

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a. ~c.]における尿、糞及び肝臓並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④d.]における胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び肝臓における代謝物は表 3 に示されている。

各試料中には多数の代謝物の存在が確認されたことから、ブタクロールが広範囲に代謝されていると考えられた。

尿中には親化合物は検出されなかった。主要代謝物は secメルカプツール酸(代謝物[15])、ヒドロキシ secメチルスルホキシド(代謝物[18])及びヒドロキシ secメチルスルホン(代謝物[23])であったが、いずれも 5% TAR 未満であった。

糞中では親化合物が主要成分であった。多数の代謝物が存在したが、その多くは存在量のごくわずかであった。糞中の主要代謝物はジスルフィド二量体（代謝物[10]）及びスルホキシド二量体（代謝物[62]）であった。

胆汁中には 20 種類の代謝物が同定された。高用量群の主要代謝物は tert メルカプツール酸（代謝物[4]）とヒドロキシ sec ブタクロールグルクロニド（代謝物[55]）であった。代謝物[55]は低用量群でも主要代謝物であった。

肝臓中には 8 種類の代謝物が同定され、主要代謝物として代謝物[15]、[23]、システイン抱合体（代謝物[43]）、デヒドロメルカプツール酸（代謝物[50]）のほか、投与 55 時間後まで、胆汁、尿及び糞中には存在しなかった微量代謝物 sec メチルスルホン（代謝物[20]）が検出された。（参照 2,3）

表 3 尿、糞、胆汁及び肝臓における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	ブタクロール	代謝物
低用量 単回経口 ①	雄	尿	—	[23](2.5)、[15](2.3)、[18](2.0)、[16]・[24]*(1.6)、[33](0.5)、12種の未同定化合物(0.3~2.4)
		糞	3.2	個々の代謝物同定できず
	雌	尿	—	[15](7.4)、[23](2.0)、[16]・[24]*(1.7)、[18](1.2)、[33](1.1)、13種の未同定化合物(0.2~1.8)
		糞	1.5	個々の代謝物同定できず
低用量 単回経口 ②	雄	尿	—	[18](5.1)、[16]・[40]*(4.7)、[23](3.1)、[22](2.6)、[15](1.5)、[19]・[47]・[48]*(1.2)、[50](0.6)、[55]・[56]*(0.5)
		糞	1.77	[58](1.0)、[60](0.4)、[62](0.2)、[10](0.1)
		胆汁	—	[55](5.8)、[46](2.6)、[51]・[52]・[53]*(2.2)、[6](1.9)、[39](1.8)、[40](1.6)、[45](1.3)、[15](1.3)、[7](1.0)、[42]・[43]・[44]*(1.0)、[57](1.0)、[59](0.5)、[4](0.3)
		肝臓	—	[15]、[19]、[23]、[43]、[49] (いずれも 0.001 以下)
	雌	尿	—	[15](4.6)、[19]・[47]・[48]*(3.6)、[16]・[40]*(3.6)、[23](3.0)、[55]・[56]*(2.9)、[18](2.8)、[22](1.2)、[50](0.6)
		糞	5.02	[60](1.1)、[58](0.7)、[62](0.3)、[10](0.3)
		胆汁	—	[55](6.7)、[51]・[52]・[53]*(4.2)、[46](3.9)、[6](2.8)、[45](2.5)、[39](2.1)、[41](1.9)、[40](1.9)、[54](1.4)、[7](1.2)、[15](1.1)、[42]・[43]・[44]*(1.1)、[59](0.9)、[57](0.7)、[4](0.6)、[61](0.2)
		肝臓	—	[15]、[23]、[43] (いずれも 0.001 以下)
高用量 単回経口 ①	雄	尿	—	[23](2.4)、[18](2.1)、[15](1.5)、[33](0.6)、[16]・[24]*(0.5)、15種の未同定代謝物(0.2~2.3)

投与量	性別	試料	ブタクロール	代謝物
	雌	尿	—	[15](8.1)、[23](2.3)、[18](1.7)、[33](1.0)、[16]・[24]*(1.0)、 14種の未同定代謝物 (0.1~1.7)
	雌雄	糞	雄：8.4 雌：8.3	[14](0.9)、[23](0.8)、[26](0.8)、[17](0.4)、[18](0.4)、 [19](0.2)、[38] (D)
高用量 単回経口 ②	雄	尿	—	[16]・[40]*(4.5)、[18](3.4)、[23](3.0)、[22](1.2)、 [15] (0.9)、[55]・[56]*(0.9)、[50](0.8)、[19]・[47]・ [48]*(0.5)
		糞	12.4	[10](1.3)、[62](0.8)、[58](0.8)、[60](0.3)
		胆汁	—	[55](2.9)、[4](2.9)、[59](1.7)、[7](1.5)、[6](1.2)、 [15](0.8)、[61](0.4)
		肝臓	—	[15]、[23]、[43](いずれも 0.001 未満)
	雌	尿	—	[16]・[40]*(4.5)、[23](3.2)、[55]・[56]*(3.2)、[18](2.8)、 [19]・[47]・[48]*(2.1)、[15] (2.0)、[22](1.1)、[50](0.8)
		糞	2.68	[10](3.8)、[58](1.6)、[62](1.3)、[60](0.5)
		胆汁	—	[4](2.1)、[55](1.4)、[59](1.3)、[7](1.1)、[6](1.1)、 [15](0.5)、 [54](0.3)、[61](0.3)
		肝臓	—	[15]、[23]、[43](いずれも 0.001 以下)
低用量 反復経口	雄	尿	—	[15](1.5)、[23](1.3)、[16]・[24]*(1.0)、[18](0.8)、 [33](0.5)、17種の未同定化合物 (0.2~1.8)
		糞	1.1	個々の代謝物同定できず
	雌	尿	—	[15](3.0)、[23](2.3)、[16]・[24]*(1.3)、[18](1.1)、 [19](1.0)、[33](0.8)、17種の未同定化合物 (0.2~1.3)
		糞	1.0	個々の代謝物同定できず

注) 尿、糞及び肝臓については、低用量群①及び高用量群①は投与後 240 時間、低用量群①では投与後 72 時間、高用量群②では投与後 96 時間採取した試料が用いられた。  
胆汁については投与後 48 時間採取した試料が用いられた。  
—：検出されず D：検出  
\*：2 種以上の代謝物の合計。

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄 (単回経口投与) - 1

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間及び試験終了時 (低用量群で投与後 72 時間、高用量群で投与後 96 時間) までの尿及び糞中排泄率は表 4 に、試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率は表 5 に示されている。

雌雄、投与量にかかわらず糞中への排泄が尿中より多かった。投与後 48 時間の尿中及び糞中の排泄率は低用量群で 89.9~90.5%TAR、高用量群で 63.0~

80.9%TAR であり、高用量群でやや排泄が遅かった。(参照 2)

表 4 投与後 48 時間及び試験終了時までの尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	34.4	56.1	35.5	54.4	25.0	55.9	29.2	33.8
試験終了時*	35.0	57.4	36.1	55.6	27.4	60.7	36.0	49.4

注) \*: 低用量群では投与後 72 時間、高用量群では投与後 96 時間

表 5 試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率

	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	35.0	36.1	27.4	36.0
糞	57.4	55.6	60.7	49.4
カーカス	1.45	1.67	1.23	1.22
ケージ洗浄液	1.20	1.47	3.62	2.22
組織	2.64	3.31	1.78	1.89
消化管内容物	0.42	0.29	0.11	0.14

注) 試験終了時: 低用量群では投与 72 時間後、高用量群では投与 96 時間後

\*: 全血及び組織・臓器中放射能の合計

#### b. 尿及び糞中排泄 (単回経口投与) - 2

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] プタクロール及び <sup>13</sup>C-プタクロールの混合物を低用量又は高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間及び試験終了時 (投与後 240 時間) までの尿及び糞中排泄率は表 6 に、試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率は表 7 に示されている。

雌雄、投与量にかかわらず糞中への排泄が尿中より多かった。投与後 48 時間の尿及び糞中の排泄率は低用量群で 86.9~88.3%TAR、高用量群で 77.6~84.2%TAR であり、高用量群でやや排泄が遅かった。(参照 3)

表 6 投与後 48 時間及び試験終了時までの尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	26.0	62.3	33.2	53.7	22.4	61.8	27.6	50.0
試験終了時	27.2	64.1	34.7	55.3	24.6	66.1	30.3	53.4

表 7 試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率

	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	27.2	34.7	24.6	30.3
糞	64.1	55.3	66.1	53.4
カーカス	1.32	1.53	0.30	1.35
ケージ洗浄液	0.33	0.37	1.16	2.33
組織	0.33	0.48	1.18	0.38

c. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を低用量で反復経口投与（非標識ブタクロールを 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

最終投与後 48 及び 240 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に、試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率は表 9 に示されている。

単回経口投与群と同様、糞中への排泄が尿中より多かった。投与後 48 時間の尿中及び糞中への排泄は 79.4～84.5%TAR であり、単回経口投与群よりも排泄速度が遅かった。（参照 3）

表 8 最終投与後 48 及び 240 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	10 mg/kg 体重			
	雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞
試料				
最終投与後 48 時間	30.9	53.6	36.1	43.3
240 時間	33.5	57.9	39.7	53.0

表 9 試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率

	雄	雌
尿	33.5	39.7
糞	57.9	53.0
カーカス	1.66	2.23
ケージ洗浄液	1.31	2.17
組織	1.03	1.78

d. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率は表 10 に示されている。

低用量群では胆汁中に投与後 48 時間で 43.8～48.1%TAR が排泄され、胆汁中排泄が主要な排泄経路であることが確認された。高用量群での胆汁中の排泄は 14.6～19.7%TAR であり、低用量群と比べ明らかな相違がみられた。これは、高用量群において吸収速度が遅いことを反映していると考えられた。(参照 2)

表 10 投与後 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
排泄率	43.8	48.1	19.7	14.6

## (2) ラット (静脈内投与)

SD ラット (一群雌雄各 6～12 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を 1、10 又は 100 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

### ① 分布

投与 120 時間後の血球、全血及び血漿中の放射能濃度は表 11 に示されている。血漿と血球中の放射能の比率より、全血中の放射能の大部分は血球成分と結合していると考えられた。

その他の組織では、投与 120 時間後で肝臓、腎臓、肺、心臓及び骨髄に比較的残留放射能が多かったが、これは組織中に残っていた血液によるものであると考えられた。また、いずれも残留放射能は 0.5%TAR 未満であった。(参照 4)

表 11 投与 120 時間後の血球、全血及び血漿中の放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	120 時間後
1 mg/kg 体重	雄	血球(1.26)、全血(0.738)、血漿(0.004)
	雌	血球(1.57)、全血(0.921)、血漿(0.008)
10 mg/kg 体重	雄	血球(13.1)、全血(8.43)、血漿(0.04)
	雌	血球(15.3)、全血(9.26)、血漿(0.043)
100 mg/kg 体重	雄	血球(122)、全血(96.4)、血漿(0.452)
	雌	血球(143)、全血(89.1)、血漿(0.427)

### ② 代謝

尿中には親化合物は検出されず、35 種類以上の代謝物が存在した。そのほとんどは少量 (0.2%TAR 未満) であったが、1%TAR 以上存在する代謝物が代謝物 [18]、[23]、フェノールスルフェート (代謝物 [22]) など 8 種類同定された。

糞中代謝物は複雑であり、2 種類の代謝物 (代謝物 [10] 及び [22]) が同定されたが、他の成分は同定されなかった。

経口投与及び静脈内投与試験において、同じ種類の代謝物が同定されたことか



ら、ブタクロールは投与経路にかかわらず同じ代謝経路で代謝されることが示された。すなわち、ブタクロールの代謝経路として①グルタチオン抱合及びそれに続くメルカプツール酸の生成、②フェニル基、エチル基及びブトキシメチル基の酸化的水酸化、③アリルアミダーゼによるアミド結合の開裂、④ブトキシメチル基の $\omega$ -酸化が示唆された。(参照 4)

### ③ 排泄

投与後 48 時間及び 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

投与後 120 時間の排泄では、糞中排泄は雄の方が雌より多く、尿中排泄は雌の方が雄より多かった。雌雄とも糞中にかなりの放射能が排泄されたことから、静脈内投与されたブタクロールは肝臓を介して速やかに胆汁中に排泄されることが示唆された。(参照 4)

・表 12 投与後 48 及び 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	20.5	55.7	26.4	43.3	17.1	62.4	28.4	50.0	17.0	52.1	26.7	43.6
投与後 120 時間	21.9	58.5	29.2	46.3	18.5	65.1	30.1	52.7	18.8	58.8	29.1	48.2

### (3) サル

#### ① 血中濃度推移

アカゲザル(一群雌雄各 2 匹)に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを単独で又は非標識ブタクロールと混合(標識体:非標識体混合比 1:6.8)して、個体あたり 0.1 又は 5.0 mg で静脈内投与し、血中濃度推移が検討された。

全血中における  $T_{1/2}$  は表 13 に示されている。ブタクロールは投与後、全血中から二相性の減衰を示した。(参照 5)

表 13 全血中における消失半減期

投与量(mg/個体)		0.1	5.0
$T_{1/2}$ (時間)	$\alpha$ 相	3.00	3.26
	$\beta$ 相	116	110

#### ② 排泄

アカゲザル(一群雌雄各 2 匹)に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを単独で又は非標識ブタクロールと混合して、個体あたり 0.1 又は 5.0 mg で単回静脈内投与し、排泄

試験が実施された。

尿中には投与後 12 日間で 54.7~57.4%TAR が排泄された。このうち 77.5~87.5%は投与後 24 時間で排泄された。糞中の排泄は 34.7~39.0%TAR であり、そのうち 42.2~56.7%が投与後 24 時間で、77.7~89.2%が投与後 48 時間で排泄された。

また、アカゲザル（一群雌雄各 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを <sup>13</sup>C-ブタクロール又は非標識ブタクロールと混合して、1 又は 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与する排泄試験が実施された。

投与後 168 時間（7 日間）で尿中に 57.4~62.0%TAR、糞中に 36.9~42.3%TAR が排泄された。ラットと異なり、サルではブタクロールの主要排泄経路は尿中であつた。（参照 5、6）

### ③ 代謝

アカゲザル（一群雌雄各 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを <sup>13</sup>C-ブタクロール又は非標識ブタクロールと混合して、1 又は 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与する代謝物同定・定量試験が実施された。

ブタクロールは速やかに、広範に代謝された。尿中の主要代謝物はシステイン抱合体（代謝物[2]）であり、1 mg/kg 体重投与群で 2.1~2.6%TAR、10mg/kg 体重投与群で 5.1~6.4%TAR 存在した。また、チオ酢酸抱合体（代謝物[3]）、tert メルカプツール酸（代謝物[4]）、スルフィニルメルカプツール酸抱合体（代謝物[5]）、sec メルカプツール酸（代謝物[15]）が同定されたほか、多数の代謝物の存在が示唆された。

糞中には多種類の少量成分の存在が示唆された。

サルの尿中の主要代謝物[2]はラットの尿中には存在しなかつた。ラット静脈内投与時の尿中の主要代謝物[22]はサルの尿中には検出されなかつた。また、サル尿中にはラットの尿中より多くの種類の代謝物が含まれていることが示唆された。（参照 6）

### （4）ラット及びマウスにおける分布及び排泄の比較

分布及び排泄に関してラット及びマウスの種差、系統差を調べる目的で、SD ラット、Long-Evans ラット（L-E ラット）、Fischer ラット及び ICR マウス（一群雌雄各 2 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を 7 又は 70 mg/kg 体重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 120 時間の尿及び糞中排泄の系統及び種間比較は表 14 に示されている。いずれも主要排泄経路は糞中であつたが、尿/糞比<sup>2</sup>はラットの系統間で 0.25~0.65、ICR マウスで 0.81 と、種差、系統差が認められた。

<sup>2</sup>尿中総排泄率を糞中総排泄率で割って算出。

組織分布では、各系統間及び種間で顕著な差は認められず、投与 24 時間後には腸内容物、肝臓、心臓、肺、腎臓に共通して残留放射能が認められた。投与 120 時間後には、ラット、マウスとも肝臓、心臓、肺、血液及び腎臓に放射能の残留が認められた。ラットでは腸に低レベルの放射能が残留していたが、マウスでは腸管内の放射能は大部分消失していた。

また、オートラジオグラフィーを実施してブタクロールの鼻部への局在を確認した。ラットでは系統間にレベルの差はあったものの、いずれも鼻部への局在が認められたが、マウスでは鼻部への局在化は明らかではなかった。(参照 7)

表 14 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄の系統及び種間比較

採取時間	尿・糞中累積排泄率 (%TAR)							
	SD ラット		L-E ラット		Fischer ラット		ICR マウス	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
120 時間	25.7	63.1	17.6	69.9	35.4	54.4	34.6	42.6
尿/糞比	0.41		0.25		0.65		0.81	

#### (5) 血液結合性に関する種間比較 (*in vitro*)

ヒト、サル (アカゲザル及びマカク属の別種のサル)、Long-Evans ラット及び ICR マウスの全血を、[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール存在下で 30 分又は 24 時間インキュベートし、ブタクロールの血液結合性に関する種間比較試験が実施された。

30 分間インキュベート後には、ラットでは、血液中の総残留放射能に対するヘモグロビンに結合する放射能の割合が、他の動物より高かった。24 時間インキュベート後には、その傾向は更に顕著であり、ヘモグロビンに結合する放射能は、ラットでは 78.1%TRR であったのに対し、マウス、サル及びヒトではそれぞれ 13、17~29 及び 10%TRR であった。

したがって、ラットのヘモグロビンはブタクロールに対する反応性において、他の動物種(マウス、サル及びヒト)に比べ強力な結合性を有すると考えられた。

(参照 8)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻①

温室内の容器で生育させた播種 3 週間後の水稻 (品種: Bluebelle) に [phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を 1,120 g ai/ha の施用量で土壌処理し、湛水条件下で栽培して、植物体内運命試験が実施された。

収穫期 (処理 4 か月後) の水稻試料中放射能濃度は表 15 に示されている。

茎葉部に比べ玄米の放射能濃度は低く、可食部である玄米への移行性は低いと考えられた。

表 15 収穫期の水稻試料中放射能濃度

残留放射能濃度 (mg/kg)	
茎葉部	玄米
9.87 (5.59)	0.82 (0.07)

注：（ ）内は%TRR

抽出画分の茎葉部及び種実部（玄米）に親化合物は認められなかった。茎葉部及び玄米からは 40 種以上の代謝物が検出されたが、大部分は微量で同定には至らなかった。茎葉部では最も多かったのがスルホン酸（代謝物[25]）であり、茎葉中で 12.1%TRR (1.2 mg/kg) 存在した。また、オキサミン酸（代謝物[34]）が 7.2%TRR、sec メチルスルホン（代謝物[20]）が 6.1%TRR、sec メチルスルホキシド（代謝物[19]）が 4.1%TRR 存在した。

玄米中では代謝物[20]が最も多く、13.6%TRR (0.11 mg/kg) を占めた。また、代謝物[19]が 5.4%TRR、配糖体（代謝物[35]）が 2.2%TRR 存在した。（参照 9）

## (2) 水稻②

温室内の容器で生育させた 3 葉期の水稻（品種：M-202（ジャポニカ種））に [phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を 1,500 g ai/ha の施用量で田面処理し、湛水条件で栽培して、植物体内運命試験が実施された。

収穫期（処理 148～156 日後）の水稻試料中放射能濃度は表 16 に示されている。

放射能濃度は根部で 2.29 mg/kg と最も高く、玄米では 0.125 mg/kg と最も低かったことから、放射能の玄米への移行性は低いと考えられた。

表 16 収穫期の水稻試料中放射能濃度

残留放射能濃度 (mg/kg)			
根部	稲わら	もみ殻	玄米
2.29	1.00	1.94	0.125

玄米中に親化合物は認められなかった。多数（40～50 種類）の低濃度の代謝物が確認されたが、いずれも 0.005 mg/kg を超えるものはなかった。6 種類の代謝物、tert メチルスルホキシド（代謝物[11]）、tert メチルスルホン（代謝物[13]）、代謝物[18]、[19]、[20]及びノルクロロ sec ブタクロール（代謝物[27]）が同定されたが、いずれも 0.001～0.005 mg/kg (0.8～4.0%TRR) であった。それ以外の代謝物は同定が不可能であった。また、玄米中非抽出性放射能の 88%はリグニン及びヘミセルロース等の植物体成分に結合していることが確認された。

水稻における主な代謝経路は、プトキシメチル基の脱離と 2 位の塩素の置換による水酸化、配糖体化及び 2 位の塩素のグルタチオン抱合による硫黄含有代謝物の生成であることが示唆された。（参照 9、10）

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを湛水深 1.5 cm まで水を加えた軽埴土（福岡）に乾土あたり 1.0 mg/kg となるように水相に添加し、好氣的湛水条件下で 181 日間、25 ± 2°C、暗所でインキュベートする土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、処理直後には 85.8% TAR が検出されたが、処理 7 日後以降には 1% TAR 以下となった。土壌から抽出された放射能は、処理 3 日後には最大値 78.5% TAR となったが、181 日後には 37.1% TAR に減少した。

親化合物は、処理直後に 103% TAR 存在したが、その後経時的に減少し、処理 181 日後には 10.8% TAR になった。10% TAR を超えて存在した分解物は[9]であり、処理 181 日後に最大値 17.6% TAR となった。

また、分解物[26]が処理 90 日後に最大 8.1% TAR、分解物[28]が処理 181 日後に最大 1.6% TAR 存在した。揮発性物質の発生は認められなかった。

ブタクロールの湛水条件下における土壌中推定半減期は 58.6 日と算出された。

土壌中の推定代謝経路は、主に分解物[9]が生成されるほかに、分解物[26]及び[28]が生成されると考えられた。（参照 11）

#### (2) 好氣的土壌中運命試験

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を 2 種類の海外土壌（シルト質壤土及び砂壤土）に 3 mg/kg となるように添加し、好氣的条件下で 25°C、暗所で 10 週間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は、処理 2 週後の 88.0~90.0% TAR から試験終了時の 45.1~54.4% TAR まで減少した。試験終了時には、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> がシルト質壤土で 24.6% TAR、砂壤土で 14.9% TAR 発生した。

親化合物は処理 2 週以降から急速に分解され、シルト質壤土及び砂壤土で処理 6 週後にそれぞれ 3.0 及び 18.7% TAR、試験終了時にはそれぞれ 0.3 及び 8.1% TAR になった。分解物は最低 20 種が確認されたが、その大部分は量が少なく、同定できなかった。主要分解物は、シルト質壤土では[25]であり、処理 6 週後に最大 16.2% TAR 存在した。また、砂壤土では[30]であり、処理 10 週後に最大 9.4% TAR 存在した。その他両土壌で[32]及び[34]が検出された。（参照 12）

#### (3) 嫌氣的土壌中運命試験

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を海外土壌（シルト質壤土）に 3 mg/kg となるように添加し、嫌氣的条件下・25°C・暗所で 6 週間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は処理 2 週後で 57.2% TAR、試験終了時で 23.9% TAR であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 生成量は試験終了時で 0.48% TAR であった。

親化合物は、嫌氣的条件下でも処理 2 週間後以降急速に分解され、試験終了時には 9.0% TAR になった。分解物[30]が処理 6 週後に最大 1.3% TAR 存在したが、それ以外の化合物は量が少なく同定できなかった。(参照 12)

#### (4) 土壤吸着試験

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロールを用いて、4 種類の海外土壤[シルト質壤土、埴壤土及び砂壤土 (2 種類)]についてブタクロールの土壤吸着試験が実施された結果、Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 3.2~20.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 450~588 であった。

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロールを用いて、5 種類の海外土壤[シルト質壤土、埴壤土、砂壤土 (2 種類) 及び底質土]についてブタクロールの土壤吸脱着試験が実施された結果、Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 2.02~10.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 273~569 であった。脱着率は底質土及び埴壤土で低く、砂壤土及びシルト質壤土で高かった。

非標識ブタクロールを用いて、4 種類の国内土壤[軽埴土 (北海道及び新潟)、埴壤土 (岡山)、砂壤土 (鹿児島)]についてブタクロールの土壤吸着試験が実施された結果、Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 30.2~62.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 1,330~4,430 であった。(参照 13~15)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験①

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロールを pH 3 (フタル酸緩衝液)、pH 6 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 5 mg/L となるように添加し、25°C の暗所条件下で 28 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

ブタクロールは加水分解に対し安定であり、分解物は検出されなかった。(参照 16)

#### (2) 加水分解試験②

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロールを pH 3 (フタル酸緩衝液)、pH 6 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 5 mg/L となるように添加し、43~44°C で 28 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 6 の緩衝液中では分解物は認められなかった。pH 3 では試験終了時に親化合物は 87.9% TAR 存在し、分解物[14]及び[28]がそれぞれ 9.5 及び 2% TAR 生成した。pH 9 では試験終了時に親化合物は 90.3% TAR 存在し、分解物[28]が 4.4% TAR 生成した。(参照 17)

#### (3) 水中光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを滅菌蒸留水 (pH 6.5) 及び滅菌自然水 (河川水、茨城、

pH 9.0) に 1 mg/L の濃度で添加し、25±2°C で 7 日間キセノンランプ光 (光強度 : 425 W/m<sup>2</sup>、測定波長 : 300~800 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

それぞれの試験水中で、試験終了時にブタクロールは 69.7~73.1% TAR 存在した。分解物として[28]が経時的に増加し、試験終了時に 3.6~4.9% TAR 生成した。

ブタクロールの蒸留水及び自然水中の推定半減期は、それぞれ 17.2 及び 15.4 日と算出された。これらを東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ 74.1 及び 66.4 日と算出された。(参照 18)

## 5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土 (埼玉)、沖積土・壤土 (滋賀)、火山灰土 (①栃木、②茨城)、軽埴土 (茨城)、沖積土・軽埴土 (福岡)、火山灰土・軽埴土 (茨城)、洪積土・埴壤土 (大阪) を用いて、ブタクロー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。

結果は表 17 に示されている。

また、沖積土・埴壤土 (滋賀)、火山灰土・壤土 (茨城)、沖積土・壤土 (滋賀) を用いて、ブタクロール及び 2,6-ジエチルアニリン (分解物[21]) 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。結果は表 18 に示されている。(参照 19~22)

表 17 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)
			ブタクロール
容器内試験	2 mg/kg	沖積土・埴壤土	26
		洪積土・埴壤土	36
		沖積土・壤土	8~9
		火山灰土①	8~9
圃場試験	2,000 <sup>G</sup> g ai/ha	沖積土・埴壤土	5
		沖積土・壤土	15~20
	1,600 <sup>EC</sup> g ai/ha +	沖積土・壤土	6
		2,000 <sup>G</sup> g ai/ha	火山灰土②
	1,500 <sup>G</sup> g ai/ha	軽埴土	5
		沖積土・軽埴土	9
	1,000 <sup>J</sup> g ai/ha	軽埴土	3
沖積土・軽埴土		12	

注) \*: 容器内試験では標準品、圃場試験では G : 粒剤、EC : 乳剤、J : ジャンボ剤を使用

表 18 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			ブタクロール	代謝物[21]
容器内試験	1.5 mg/kg	沖積土・埴壌土	8~10	18
		火山灰土・壤土	7	16
	2 mg/kg	沖積土・壤土	10	18
圃場試験	1,500 <sup>G</sup> g ai/ha	沖積土・埴壌土	25~30	5~10
		火山灰土・壤土	2~3	2~4
	2,000 <sup>EC</sup> kg ai/ha	沖積・壤土	2~4	30~35
		火山灰土①	3~5	2~4

注）\*：容器内試験では標準品、圃場試験では G：粒剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いて、ブタクロール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。残留値はいずれも定量限界未満であった。

また、参考値として、水稻を用いてブタクロール及び 2,6-ジエチルアニリン系代謝物の合計を分析対象化合物とした作物残留試験の結果が、別紙 3 に示されている。可食部（玄米）における残留値はいずれも定量限界未満であった。（参照 23~24）

### (2) 魚介類における最大推定残留値

ブタクロールの公共用水域における水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ブタクロールの水産 PEC は 0.29 µg/L、BCF は 162（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.235 mg/kg であった。（参照 81）

### (3) 推定摂取量

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて算出された、ブタクロールを暴露評価対象化合物とした際に食品から摂取される推定摂取量が、表 19 に示されている。なお、本推定摂取量の算定には、登録に基づく使用方法から、ブタクロールが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。



表 19 食品中より摂取されるブタクロールの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.235	94.1	22.1	42.8	10.1	94.1	22.1	94.1	22.1
合計			22.1		10.1		22.1		22.1

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米のデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査 (参照 89~91) の結果に基づく摂取量 (g/人/日)
- ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたブタクロールの推定摂取量 (µg/人/日)

## 7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 25)

表 20 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 5 0、125、210、 350、600、 1,000 (腹腔内) 1)	210	350	受動態、反応性、 自発運動の低下、 眼瞼下垂、認知力 の低下、運動性の 低下、自律神経系 の抑制、中枢性興 奮、苦悶反応、眼 球突出、体温下降、 流涙、軟便 1,000 mg/kg 体重 は雌雄全例死亡
	一般症状 (Kirk, Steiber 法)	日本白色種 ウサギ	雌雄各 3 0、1,000、 2,300、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響 なし
	体温	日本白色種 ウサギ	雌雄各 2 0、1,000、 2,300、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響 なし
自律神経系	瞳孔径	日本白色種 ウサギ	雌雄各 2 0、1,000、 2,300、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響 なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 6 0、10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/mL (in vitro) 2)	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6</sup>	ACh、His による 収縮に対しての収 縮抑制
呼吸循環器系	呼吸 血流量 心拍数 心電図	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、50、150 (静脈内)	50	150	一過性の呼吸数の 増加、血圧、心拍 数及び血流量の低 下
消化器系	腸管炭末 輸送能	SD ラット	雄 6 0、314、500、 790、1,300 (腹腔内) 1)	1,300	—	投与による影響 なし
骨格筋	前頸骨筋 収縮	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、50、150 (静脈内)	150	—	投与による影響 なし
血液系	溶血	日本白色種 ウサギ	雄 4 0、10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/mL (in vitro) 1)	10 <sup>-4</sup>	5×10 <sup>-4</sup>	溶血性が認められ た
	血液凝固	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、1,000、 2,300、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響 なし

注) — : 最小作用量は設定できなかった。

検体は、1) : 1%CMC 溶液、2) : PEG400 溶液に懸濁して用いた。他の試験は原液を用いた。

## 8. 急性毒性試験

ブタクロールを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 21 に示されている。(参照 26~30)

表 21 急性毒性試験結果概要

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	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	2,620	3,050	不活発化、立毛、流涙、死亡、剖検例で肝臓の硬化及び脾腫 雄：1,740 mg/kg 体重以上 雌：2,340 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	4,140	5,030	立毛、尾の退色、軟便、皮膚温の低下 雌雄とも 4,320 mg/kg 体重以上で死亡例。
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 2 匹	13,000	13,000	体重増加抑制、活動の低下、鼻汁、塗布部位に紅斑、浮腫、軽度の痂皮形成、剖検で肝、腎、肺及び脾に斑紋、変色、胃及び腸にガス膨満、液体膨満 死亡例なし
腹腔内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	1,020	975	不活発化、立毛、流涙、呼吸抑制、紅涙 雄：932 mg/kg 体重以上 雌：818 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	940	1,100	立毛、尾の退色、軟便、皮膚温の低下 雄：1,100 mg/kg 体重以上 雌：846 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	7,650	9,480	不活発化、立毛、流涙、呼吸抑制、紅涙 雄：6,050 mg/kg 体重以上 雌：7,860 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	13,900	15,800	立毛、尾の退色、軟便、皮膚温の低下、尾の壊死、投与部位の皮膚の剥離、脾臓の腫脹 雌雄とも 12,500mg/kg 体重以上で死亡例
吸入		LC <sub>50</sub> (mg/L)		
	SD ラット① 雌雄各 5 匹	>3.34	>3.34	分泌系、呼吸器系及び皮膚の刺激、神経筋障害、肺の変色 死亡例なし
	SD ラット② 雌雄各 5 匹	>5.3	>5.3	検体の鼻への付着、眼からの赤色分泌物、被毛の尿及び糞による汚染 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、ブタクロールについて、眼及び皮膚に対する中等度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施された。その結果、皮膚感作性も認められた。(参照 31~33)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000、3,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.5	58.7	177	305
	雌	19.0	62.7	186	313

死亡例は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で膀胱上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 17.5 mg/kg 体重/日、雌: 19.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ BUN、Glob 増加、ナトリウム減少</li> <li>・ 膀胱上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿 pH 低下</li> <li>・ 肝の暗調化</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WBC、Lym 増加</li> <li>・ ALT、GGT、TP、Alb 増加</li> <li>・ ウロビリノーゲン減少</li> <li>・ 肝及び腎絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下</li> <li>・ RBC、Ht、Hb 減少</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肝及び腎比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 尿 pH 低下、尿沈渣上皮細胞増加</li> <li>・ 肝及び腎比重量<sup>3</sup>増加</li> <li>・ 肝肥大及び暗調化</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 膀胱上皮過形成</li> </ul>
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考データ>

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000、7,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	7,500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	50.3	277	419	865
	雌	79.7	386	592	1,070

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：50.3 mg/kg 体重/日未満、雌：79.7 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 35）

表 25 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
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1 例）</li> <li>・脱毛、消瘦</li> <li>・ALT 増加、Glu、Alb、カルシウム減少</li> <li>・尿比重、pH 低下、ウロビリノーゲン減少</li> <li>・腎皮質陥凹病巣</li> <li>・慢性限局性腎炎、尿細管腔内尿円柱、尿細管上皮再生、腎乳頭部集合管のう胞状拡張</li> <li>・胆管過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛、消瘦</li> <li>・ALP 増加、Alb、TP、カルシウム減少</li> <li>・尿比重、pH 低下、ウロビリノーゲン減少</li> <li>・腎皮質陥凹病巣</li> <li>・慢性限局性腎炎、尿細管腔内尿円柱、尿細管上皮再生、腎乳頭部集合管のう胞状拡張</li> <li>・胆管過形成、肝細胞変性</li> </ul>
7,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下</li> <li>・甲状腺絶対重量増加（7,500 ppm 投与群のみ）</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・RBC 減少（5,000 及び 7,500 ppm 投与群）、網状赤血球増加</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝細胞変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・網状赤血球数増加（5,000 ppm 投与群のみ）</li> <li>・T.Chol 増加、Glu、T.Bil、D.Bil 減少</li> <li>・甲状腺比重量増加</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>

(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び

6,000 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取 量 (mg/kg 体重/日)	雄	214	673	1,290
	雌	248	729	1,490

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm 未満 (214 mg/kg 体重/日未満)、雌で 1,000 ppm (248 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 36)

表 27 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 (1 例)</li> <li>・外陰部の着染</li> <li>・脳絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳 ChE 減少</li> <li>・卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>・脾及び心絶対重量減少</li> <li>・尿細管再生</li> <li>・腎近位尿細管拡張</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<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</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	1,000 ppm 投与群毒性所見なし

#### (4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、500 及び 2,500 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

剃毛したウサギ背部皮膚に検体を 21 日間 (1 日 6 時間、1 週間に 5 日、3 週間) 塗布し続けた。

投与に関連した死亡は認められなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群で皮膚の紅斑、浮腫、落屑、アトニー、角質化及び亀裂が認められた。試験終了時の肉眼的病理検査においては 500 mg/kg 体重/日以上投与群で投与部皮膚の肥厚、紅斑、発赤、痂皮形成及び剥脱が認められたが、病理組織学的検査では全投与群で慢性皮膚炎が認められた。なお、検体投与による全身性の影響は認められなかった。

本試験において、一般毒性の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,500 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

## 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) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、5 及び 25 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒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 28 に示されている。

投与 19 週時に、1 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が死亡したが、死因は出血性肺炎と診断され、検体投与には無関係と考えられた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日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 5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 38)

表 28 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
25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性又はび慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性又はび慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾外分泌腺細胞肥大</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以下	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) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 90 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 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。

表 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.365	3.65	37.1
	雌	0.432	4.33	43.4

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

腫瘍性病変については、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が表 31 に示されている。個々の腫瘍の発生頻度には対照群と検体投与群の間に統計学的有意差は認められなかったが、肝細胞腺腫と肝細胞癌を併せた発生頻度を比較した場合には、1,000 ppm 投与群の雄で対照群との間に有意差が認められた。しかし、肝細胞癌の発生頻度に用量相関性は認められなかったこと、また、本試験を実施した試験機関における背景データ (1.3~6.3%) と比べると本試験の対照群における

腫瘍発生頻度 (0%) が低いことも考えると、肝細胞腫瘍の増加と検体投与との関連性はないものと考えられた。その他の腫瘍性病変に検体投与に関連した発生頻度の増加は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 3.65 mg/kg 体重/日、雌: 4.33 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 39)

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・GGT、TG、BUN、Cre、T.Bil 増加</li> <li>・尿比重低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝腫大及び腫瘤</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・変異肝細胞巣 (混合型)</li> <li>・腎退色及び表面粗造</li> <li>・慢性腎症、限局性尿細管上皮過形成、腎盂上皮過形成</li> <li>・膀胱粘膜上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・GGT、TG 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、腎絶対及び比重量増加</li> <li>・腎退色及び表面粗造</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・膀胱粘膜上皮過形成、粘膜下水腫</li> <li>・白内障、網膜萎縮/変性</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 31 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	10	100	1,000	0	10	100	1,000
投与群 (ppm)	0	10	100	1,000	0	10	100	1,000
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
肝細胞腺腫	0	0	2	3	0	1	0	2
肝細胞癌	0	2	0	2	0	0	0	0
合計	0	2	2	5*	0	1	0	2

Fisher の直接確率検定法 \* : p<0.05

### (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 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。

表 32 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.5	45.6	139
	雌	5.7	58.5	190



1,000 ppm 以上投与群の雌雄で死亡率が軽度に上昇した。各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

全投与群の雄で肉眼的病理所見として精巣の小型化が認められたが、この所見を示す動物の大部分は試験途中で死亡し、また途中死亡動物については臓器重量を測定しなかったため、精巣重量には反映されていない。

腫瘍性病変については、胃、甲状腺及び鼻部の腫瘍性病変発生動物数が表 34 に示されている。また、腫瘍の組織学的特徴と細胞起源を明らかにするために再評価が実施された胃組織において認められた前癌病変及び腫瘍の発生頻度については、表 35 に示されている。胃における腫瘍は 3,000 ppm 投与群にのみ認められ、同群の雌で対照群と比べ発生動物数が有意に増加した。甲状腺ろ胞腫瘍及び鼻粘膜腺腫の発生動物数が 3,000 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で有意に増加した。その他の腫瘍性病変に、検体投与と関連した発生頻度の増加は認められなかった。

さらに、病理パネルミーティング<sup>4</sup>によって再度再評価が実施され、ブタクロールのラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験<sup>②</sup>における胃腫瘍診断名及び発生頻度は表 36 のとおりであった。パネルミーティングによる再評価の結果、3,000 ppm 投与群の雌において腺胃腫瘍発生動物数及び悪性神経内分泌細胞腫の有意な増加が認められた。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で慢性腎症が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm 未満（雄：4.5 mg/kg 体重/日未満、雌：5.7 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 40、41、88）

（腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)～(5)]を参照）

---

<sup>4</sup> ブタクロール及び類似物質アラクロールで認められた胃腫瘍について、一貫性のある診断を実施し、腫瘍がどのような細胞を起源としたものか明らかにするために、病理学専門家によるパネルミーティングが開催された（2009 年 5 月）。ミーティングでは既存の HE 染色、NSE 染色及びクロモグラミン A 染色標本を用い、ブタクロール及びアラクロールにおける長期試験で認められた胃腫瘍について再評価が実施された[10. (3)並びに 14. (3)及び(4)]。