

農薬評価書

ミクロブタニル

(第2版)

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	4
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
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	8
(2) マウス<参考データ>	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) 小麦①	11
(2) 小麦②	12
(3) りんご	13
(4) ぶどう①	14
(5) ぶどう②	14
3. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験	15
(2) 土壌吸着試験①	15
(3) 土壌吸着試験②	16
(4) 土壌溶脱性試験	16
4. 水中運命試験	16
(1) 加水分解試験	16
(2) 水中光分解試験	16
5. 土壌残留試験	17
6. 作物残留試験	17
7. 一般薬理試験	17
8. 急性毒性試験	18

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
10. 亜急性毒性試験	20
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	20
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	21
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	22
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	22
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	23
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	23
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	24
(4) 2年間発がん性試験(マウス)	24
(5) 18か月間発がん性試験(マウス)	25
12. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	25
(2) 発生毒性試験(ラット)	26
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	26
13. 遺伝毒性試験	27
III. 食品健康影響評価	29
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	35
・別紙2: 検査値等略称	36
・別紙3: 作物残留試験成績	37
・参照	42

＜審議の経緯＞

- 1990年 11月 7日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
- 2008年 3月 25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 0325016 号）、関係書類の接受（参照 2～7）
- 2008年 3月 27日 第 231 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 8月 20日 第 18 回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2009年 2月 24日 第 48 回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 3月 26日 第 279 回食品安全委員会（報告）
- 2009年 3月 26日 から 4月 24 日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 5月 18日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 5月 21日 第 286 回食品安全委員会（報告）（参照 8）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

－第 2 版関係－

- 2010年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：トマト、ミニトマト）
- 2010年 12月 10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 1210 第 2 号）、関係書類の接受（参照 9～11）
- 2010年 12月 16日 第 360 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 8月 11日 第 395 回食品安全委員会（審議）
（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

* : 2007年 2月 1日から

* : 2009年 7月 9日から

* : 2011年 1月 13日から

** : 2007年 4月 1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	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	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
白井健二	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	

(2008年4月1日から2009年5月21日まで)

鈴木勝士 (座長)	代田眞理子	細川正清
林 真 (座長代理)	高木篤也	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	松本清司
赤池昭紀	田村廣人	本間正充
石井康雄	津田修治	柳井徳磨
泉 啓介	津田洋幸	山崎浩史
今井田克己	長尾哲二	山手丈至
上路雅子	中澤憲一*	與語靖洋
白井健二	永田 清	義澤克彦**
太田敏博	納屋聖人	吉田 緑
大谷 浩	西川秋佳	若栗 忍
小澤正吾	布柴達男	
川合是彰	根岸友恵	
小林裕子	根本信雄	
三枝順三***	平塚 明	
佐々木有	藤本成明	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「ミクロブタニル」(CAS No.88671-89-0)について、農薬抄録及び各種資料(JMPR、米国等)を用いて食品健康影響評価を実施した。また、今回ミニトマトの作物残留試験が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(小麦、りんご及びぶどう)、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、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(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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ミクロブタニル投与による影響は主に肝臓(絶対及び比重量増加等)及び長期投与における精巣(ラットの絶対重量減少等)に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の0.34 mg/kg 体重/日であったが、より長期の試験である1年間慢性毒性試験の無毒性量は3.09 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるものであり、イヌにおける無毒性量は3.09 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられた。

食品安全委員会は、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/発がん性併合試験の2.49 mg/kg 体重/日であると考え、これを根拠として、安全係数100で除した0.024 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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ミクロブタニル

英名：myclobutanil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-*p*-クロロフェニル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)
ヘキサニトリル

英名：2-*p*-chlorophenyl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)
hexanenitrile

CAS (No. 88671-89-0)

和名： α -ブチル- α -(4-クロロフェニル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-
プロパンニトリル

英名： α -butyl- α -(4-chlorophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-
propanenitrile

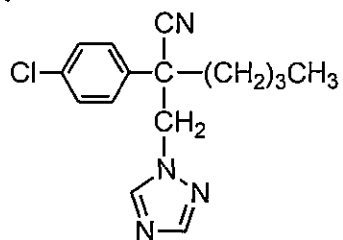
4. 分子式

$C_{15}H_{17}ClN_4$

5. 分子量

288.78

6. 構造式



7. 開発の経緯

ミクロブタニルは、ロームアンドハース社 (現 ダウ・アグロサイエンス社) により、開発されたトリアゾール系殺菌剤であり、菌類の細胞の構成成分であるエルゴステロール合成の過程において、2,4-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル化を阻

害することにより、菌類の正常な生育を阻害する。

我が国では、1990年に初めて農薬登録が取得された。海外では米国、豪州等で登録が取得されている。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。

今回、ダウ・ケミカル日本株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：トマト及びミニトマト）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）、JMPPR資料（1992年）、米国資料（2006及び2005年）及びカナダ資料（1993年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照3～7）

各種運命試験[II.1～4]は、マイクロブタニルのクロロフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（以下「[chl-¹⁴C]マイクロブタニル」という。）及びトリアゾール環の3及び5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[tri-¹⁴C]マイクロブタニル」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マイクロブタニルに換算した。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) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（一群雄12匹）に[chl-¹⁴C]マイクロブタニルを100 mg/kg体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与、又は反復経口投与（非標識体を1,000 ppmで14日間混餌投与後、[chl-¹⁴C]マイクロブタニルを高用量で単回経口投与）し、血中濃度推移について検討された。

血漿中及び全血中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血漿中、全血中とも投与後1時間以内にC_{max}に達した。血漿及び全血中濃度は二相性の減衰を示し、単回経口投与の血漿中におけるT_{1/2}（α相）が5倍異なった。

（参照3、4、7）

表1 血漿中及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口投与		反復経口投与	
試料		血漿	全血	血漿	全血
C _{max} (µg/g) *		19.6	26.2	23.8	19.9
T _{1/2} (hr)	α相	5.25	1.61	1.97	2.04
	β相	25.7	38.5	31.5	49.5
AUC (hr·µg/g)		246	276	226	289

* : T_{max}は1時間以内であった

b. 吸収率

静脈内投与時及び経口投与時の尿中排泄率の比より算出した吸収率は、低用量単回経口投与群、高用量単回経口投与群及び反復経口投与群でそれぞれ101～110、99.8～115及び89.2～111%であった。

② 分布

a. 分布-1

SD ラット（一群雄 12 匹）に[chl-¹⁴C]ミクロブタニルを高用量で単回経口投与、又は反復経口投与（非標識体を 1,000 ppm で 14 日間混餌投与後、[chl-¹⁴C]ミクロブタニルを高用量で単回経口投与）し、体内分布試験が実施された。

単回投与群、反復投与群のいずれにおいても、標識体投与 1 時間後における組織中濃度が最も高かったが、単回投与群の肝臓のみ、投与 6 時間後に C_{max} に達した。

単回投与群の投与 1 時間後に血漿中放射能濃度（19.6 µg/g）より高かった組織は肝臓（56.6 µg/g）、腎臓（34.9 µg/g）、副腎（41.1 µg/g）及び全血（26.1 µg/g）であった。反復投与群では、標識体投与 1 時間後に肝臓（154 µg/g）、脾臓（94.5 µg/g）、腎臓（70.5 µg/g）、副腎（62.2 µg/g）及び甲状腺（32.0 µg/g）で放射能濃度が高く、いずれの組織でも単回投与より反復投与で放射能濃度が高かった。

単回投与群、反復投与群のいずれにおいても、放射能は二相性の減衰を示しながら速やかに消失し、投与 96 時間後の組織中濃度は単回投与群で 2.2 µg/g 以下、反復投与群で 4.2 µg/g 以下となった。

また、排泄試験-1 [1. (1)④a.]における経口投与群の、試験終了時（標識体投与 96 時間後）の組織中放射能濃度を測定したところ、いずれの組織中에서도総投与放射能（TAR）の 0.24%以下であったことから、ミクロブタニルは、組織への蓄積性はないと考えられた。（参照 3、4、7）

b. 分布-2

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

投与 4 日後の雄では小腸（19.0 µg/g）、大腸（17.0 µg/g）、肝臓（4.52 µg/g）及び腎臓（3.43 µg/g）の放射能濃度が高かったが、投与 7 日後には小腸（7.26 µg/g）、大腸（2.94 µg/g）、肝臓（2.19 µg/g）、腎臓（3.72 µg/g）とも、減少又は同程度であった。雌では投与 4 日後に小腸（9.36 µg/g）及び大腸（3.97 µg/g）以外は 0.6 µg/g 未満であり、雄よりも放射能濃度が低かった。投与 7 日後には小腸（1.01 µg/g）、大腸（0.85 µg/g）とも減少した。（参照 3、4、7）

③ 代謝物同定・定量

排泄試験-2 [1. (1)④b.]における経口投与群の尿糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

排泄物中の親化合物は総残留放射能（TRR）の 0.5～6.6%であった。

雌雄とも、尿及び糞中に代謝物 M2、M3、M4、M5、M6 及び M7 が存在したが、雌では M7 が尿中で 61.6～65.6%TRR、糞中で 56.3～83.7%TRR を占め、その他に 10%TRR 以上存在したのは尿中では M6、糞中では M3 のみであった。雄では各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3、4、7)

④ 排泄

a. 排泄-1

SDラット(一群雌雄各4匹)に[chl-¹⁴C]マイクロブタニルを1 mg/kg体重(以下、[1.]において「低用量」という。)又は高用量で単回経口投与、若しくは低用量で単回静脈内投与又は反復経口投与(非標識体を1,000 ppmで14日間混餌投与後、[chl-¹⁴C]マイ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3、4、7)

b. 排泄-2

SDラット(雌雄各4匹)に[tri-¹⁴C]マイクロブタニルを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3、4、7)

(2) マウス<参考データ>

ICRマウス(一群雌雄各3匹)に、非標識マイクロブタニルを14日間混餌投与後、[chl-¹⁴C]マイ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

血中薬物動態学的パラメータは表 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 3、4、7)

表 3 血中薬物動態学的パラメータ

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	
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	0.83	0.88	0.87	0.64	—*	0.63
	β 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 3、4、7)

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 3、4、7)

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 3、4、7)

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

小麦 (品種不明) に [chl- ^{14}C] マイクロブタニル又は [tri- ^{14}C] マイクロブタニルを 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- ¹⁴ C]マイクロブタニル	成長段階 10	41 日後
II	[tri- ¹⁴ C]マイクロブタニル	成長段階 5、7	68 日後
III	[chl- ¹⁴ C]マイクロブタニル	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) が生成されると考えられた。また、フェニル基は CO₂ にまで代謝されると考えられた。(参照 3)

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エネルギーを 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-¹⁴C]マイクロブタニル又は[tri-¹⁴C]マイクロブタニル 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3)

表7 小麦試料中親化合物及び代謝物 (%TRR)

試験区	I		II		III	
	[chl- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ C]	[chl- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ C]	[chl- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ 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-¹⁴C]マイクロブタニル又は[tri-¹⁴C]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3、7)

表8 りんご試料中放射能分布及び代謝物

標識体	[chl- ¹⁴ C]マイクロブタニル			[tri- ¹⁴ 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-¹⁴C]マイクロブタニルを 50.4 g ai/ha の用量で、又は [tri-¹⁴C]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- ¹⁴ C]マイクロブタニル			[tri- ¹⁴ 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 3、7）

(5) ぶどう②

ぶどう（品種：Dechaunac）の植物体を、[chl-¹⁴C]マイクロブタニル 4.6 mg/L 又は [tri-¹⁴C]マイクロブタニル 3.5 mg/L を含む栄養液で 7 又は 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- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ C]	[chl- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ 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、 α -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 3)

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-¹⁴C]マイクロブタニル又は[tri-¹⁴C]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¹) 又は嫌氣的条件 (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-¹⁴C]マイクロブタニル添加区で 71.1 日、[tri-¹⁴C]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-¹⁴C]マイクロブタニル添加区では ¹⁴CO₂ 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-¹⁴C]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。¹⁴CO₂ 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 3)

(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

¹ 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 3)

(3) 土壤吸着試験②

5 種類の米国土壤 (埴壤土、砂土、シルト質壤土、砂壤土及び埴土) を用いて土壤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 3)

(4) 土壤溶脱性試験

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] ミクロブタニル又は [tri- ^{14}C] ミクロブタニルを 1 mg/kg の濃度で混和した土壤 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、土壤溶脱性試験が実施された。

試験終了時の土壤中には、[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。土壤中の放射能の 87~91%TRR が親化合物であった。(参照 3)

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 3)

(2) 水中光分解試験

[chl- ^{14}C] ミクロブタニル又は [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) 又は自然水 (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/m²、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-¹⁴C]ミクロブタニル添加区で ¹⁴CO₂ が試験終了時に 45%TRR、[tri-¹⁴C]ミ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 ¹⁴CO₂ 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、ミクロブタニルはほとんど分解されなかった。（参照 3）

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、ミ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 3）

表 11 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）
			ミクロブタニル
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、果実及び茶を用いて、ミ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。ミクロブタニル及び代謝物の可食部における最大残留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 3、9）

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 3）

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
	ヘキバルビタル 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 3、4、7）

表 13 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (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、流涙、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 ₅₀ (mg/L)		呼吸困難 呼吸緩徐 ラ音、あえぎ呼吸、趾の赤化、眼周囲の赤色浸出物、腹部被毛の濡れ 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 ₅₀ (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 3、4、7）

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²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 3、4)

(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 3)

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

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)