

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

農薬抄録

ブタクロール

(除草剤)

(改訂年月日) 平成 24 年 4 月 20 日

(作成会社名) 日本モンサント株式会社

(作成責任者・所属)

| 連絡先 | (会社名) | (担当部課) | (担当者) | (TEL) |
|-----|-------------|--------|-------|-------|
| | 日本モンサント株式会社 | | | |

目 次

| | | |
|-------|---------------------------|----------|
| I. | 開発の経緯..... | I- 1 |
| II. | 物理的・化学的性状..... | II- 1 |
| III. | 生物活性..... | III- 1 |
| IV. | 適用及び使用上の注意..... | IV- 1 |
| V. | 残留性及び環境中予測濃度算定関係..... | V- 1 |
| VI. | 有用動植物等に及ぼす影響..... | VI- 1 |
| VII. | 使用時安全上の注意、解毒法等..... | VII- 1 |
| VIII. | 毒性..... | VIII- 1 |
| 1. | 原体 | |
| (1) | 急性毒性..... | VIII- 14 |
| (2) | 皮膚及び眼に対する刺激性..... | VIII- 22 |
| (3) | 皮膚感作性..... | VIII- 26 |
| (4) | 急性神経毒性..... | VIII- 28 |
| (5) | 急性遅発性神経毒性..... | VIII- 30 |
| (6) | 90日間反復投与毒性..... | VIII- 31 |
| (7) | 21日間反復経皮投与毒性..... | VIII- 57 |
| (8) | 反復経口投与神経毒性..... | VIII- 62 |
| (9) | 28日間反復投与遅発性神経毒性..... | VIII- 64 |
| (10) | 1年間反復投与毒性及び発がん性..... | VIII- 65 |
| (11) | 繁殖毒性及び催奇形性..... | VIII-151 |
| (12) | 変異原性..... | VIII-164 |
| (13) | 生体の機能に及ぼす影響..... | VIII-208 |
| (14) | 発がん性のメカニズム解明に関する特別試験..... | VIII-214 |
| 2. | 原体中混在物及び代謝物 | |
| | 代謝物の変異原性..... | VIII-282 |
| 3. | 製剤 | |
| ① | 32%乳剤 | |
| (1) | 急性毒性..... | VIII-287 |
| (2) | 皮膚及び眼に対する刺激性..... | VIII-293 |
| (3) | 皮膚感作性..... | VIII-298 |
| ② | 10%粒剤 | |
| (1) | 急性毒性..... | VIII-300 |
| (2) | 皮膚及び眼に対する刺激性..... | VIII-302 |
| (3) | 皮膚感作性..... | VIII-305 |
| 4. | 参考..... | VIII-307 |
| IX. | 動植物および土壌等における代謝分解..... | IX- 1 |
| [附] | ブタクロールの開発年表..... | 附- 1 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

I. 開発の経緯

1. 開発の経緯

米国モンサント・カンパニーは、昭和43年に数多くの強力な殺草活性を示す α -クロルアセトアミド系化合物の中で、ブタクロール剤が水稲用除草剤に適した殺草特性を具備していることを見出した。米国モンサント研究所において水稲用除草剤としての基礎的適用性試験を経て、このブタクロール剤は昭和43年度に初めて日本に導入、紹介された。

昭和43年度にCP-53619の試験名で一部公的研究機関において日本における水稲用除草剤として試験が着手され、昭和44年度からは(財)日本植物調節剤研究協会の委託試験を通じ、全国各地の試験研究機関で粒剤の適用性試験が実施された。

昭和46年12月、上記薬効薬害試験において実用性を有するとの判定を得て同年12月21日に農薬登録申請を完了し、昭和48年5月15日に水稲用初期除草剤として単一成分製剤が農薬登録の認可を受けた。

昭和48年に農薬登録の認可を受けたブタクロールの単一成分製剤はマーシェット粒剤5の商品名でその年から市販を開始し、それ以来本剤の優れた殺草特性が認知され、急速に普及、使用が拡大された。

水稲用除草剤として幅広い雑草を長期にわたり防除するブタクロールは、混合製剤開発の混合母剤としても適していた。オキサジアゾンとの混合製剤及びピラゾレートとの混合製剤は、薬効薬害試験において高い実用性を有するとの評価を受け、新たな時代の要求に応える剤として、全国の稲作地帯で急速に広く普及した。

平成9年に、安全性の再評価の過程で再登録までに試験が終了できなかったため、一時登録が失効したが、試験成績を追加提出して平成10年にADIが確定し、マーシェット乳剤が再登録された。その後ブタクロールの単一成分製剤として1キロ粒剤、ジャンボ剤及び乳剤が開発され、また混合製剤では乳剤、粒剤、1キロ粒剤、フロアブル剤及びジャンボ剤が開発されて現在に至っている。

このようにブタクロールは、日本の水稲栽培農家にとって、重要な水田雑草防除の資材の一つとして活用されてきたが、本剤は除草効果のみならず経済性においても優れた剤である。農業の国際化にそなえた日本稲作のより一層の省力化、経費削減に貢献するため、更に新しい可能性を追求した種々の技術、混合製剤の研究開発が現在も継続的に行なわれている。

ADIは平成10年の残留農薬安全性評価委員会において0.010mg/kg/日と設定された。また、平成12年には食品衛生調査会毒性部会・残留農薬合同部会で上記ADIが確認され、米(玄米)の残留基準値0.1ppmが設定され平成13年2月に告示された。その後、ADIは平成23年8月25日開催の第396回食品安全委員会において、0.01mg/kg/日と設定された。

米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、EUでの登録はない。またJMPRでの評価予定はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

2. 諸外国での登録状況

登録状況は以下のとおりである。

| 地 区 | 国 名 | 登録・販売状況 | 対象作物 | 使用状況 (g成分/ 10a) | 規制状況 |
|---------|---------|---------|------|-----------------------|------|
| アジア | 台湾 | 済 販売中 | 稲 | 60～180 | — |
| | 韓国 | // // | 稲・麦 | 120～240 | — |
| | インド | // // | 稲 | 50～75 | — |
| | フィリピン | // // | // | 75 | — |
| | スリランカ | // // | // | 100 | — |
| | タイ | // // | // | 110 | — |
| | イラン | // // | // | — | — |
| 中・南アメリカ | アルゼンチン | // // | // | — | — |
| | ボリビア | // // | // | — | — |
| | ブラジル | // // | // | — | — |
| | チリ | // // | // | — | — |
| | コロンビア | // // | // | — | — |
| | コスタリカ | // // | // | — | — |
| | エクアドル | // // | // | — | — |
| | エルサルバドル | // // | // | — | — |
| | グアテマラ | // // | // | — | — |
| | パナマ | // // | // | — | — |
| | ペルー | // // | // | — | — |
| | ウルグワイ | // // | // | — | — |
| | ドミニカ | // // | // | — | — |
| | ホンジュラス | // // | // | — | — |
| | ジャマイカ | // // | // | — | — |
| | ベネズエラ | // // | // | — | — |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

(1) 一般名

和名：ブタクロール

英名：butachlor (ISO名)

(2) 別名

商品名：マーシエット

試験名：CP-53619

(3) 化学名

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*

N-butoxymethyl-2-chloro-2',6'-diethylacetanilide (IUPAC名)

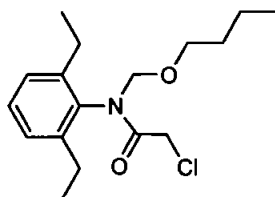
N-(ブトキシメチル)-2-クロロ-*N*-(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド*

N-(butoxymethyl)-2-chloro-*N*-(2,6-diethylphenyl)acetamide (CA名)

2-クロロ-2',6'-ジエチル-*N*-(ブトキシメチル)アセトアニリド*

2-chloro-2',6'-diethyl-*N*-(butoxymethyl)acetanilide (MAFF名)

(4) 構造式



(5) 分子式 $C_{17}H_{26}ClNO_2$

(6) 分子量 311.9

(7) CAS NO. 23184-66-9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

| 項目 | | 測定値 (測定条件) | 測定方法 | 試験施設/ 報告年/GLP | |
|--|----------------------|--|--|-----------------------------|-------------------------|
| 色調 | | 無色 | JIS Z 8723 | 1999年/非GLP ¹⁾ | |
| 形状 | | 液体 | 官能法 | | |
| 臭気 | | 無臭 | | | |
| 密度 | | 1.07 g/cm ³ (20°C) | OECD 109 比重瓶法 | 2000年/GLP ²⁾ | |
| 融点 (凝固点) | | <-25°C | OECD 102 BS4633 凝固点法 | 2000年/GLP ²⁾ | |
| 沸点 | | 226°C (2133Pa) で分解のため 測定不能 | OECD 103 沸点上昇法 | 2000年/GLP ²⁾ | |
| 蒸気圧 | | 2.5×10 ⁻⁴ Pa (25°C) | EPA CG-1600 ガス飽和法 | 1985年/非GLP ³⁾ | |
| 解離定数 (pKa) | | 測定不能 (水に難溶のため) | — | 省略理由書 | |
| 溶解度 | 水 | 0.016 g/l (20°C) | OECD 105 フラスコ法 | 2000年/GLP ²⁾ | |
| | 有機溶媒 | エタノール | >1000 g/l (20°C) | OECD 105 フラスコ法 | 2000年/GLP ²⁾ |
| | | キシレン | >1000 g/l (20°C) | | |
| | | 酢酸エチル | >1000 g/l (20°C) | | |
| | | アセトン | >1000 g/l (20°C) | | |
| | | n-ヘプタン | >1000 g/l (20°C) | | |
| | | メタノール | >1000 g/l (20°C) | | |
| | | ヘキサン | >1000 g/l (20°C) | | |
| | | ジクロロメタン | >1000 g/l (20°C) | | |
| トルエン | >1000 g/l (20°C) | | | | |
| オクタノール/水分配係数 (log Pow) | | 4.42 (25°C) | 逆相分配HPLC法 カラム: DuPont Zorbax-ODS、 IBM-C18 /EPA CG-1400 | 1983年/非GLP ³⁾ | |
| 生物濃縮性 | | BCF _{SS} =162 (0.13 mg/l) | — | 4)/ 3)/1978年 | |
| 土壌吸着係数 (K _F ^{ads} , K _F ^{ads} _{OC}) | | (25°C) I 軽埴土 62.1 1330 II 軽埴土 54.5 4429 III 埴壌土 40.5 1769 IV 砂壌土 30.2 1724 | OECD 106 | 1990年/非GLP ³⁾ | |
| 加水分解性 | | 加水分解なし(25°C、pH3, 6, 9) | 1978年EPAカト ライン案 | 3)/ 1978年/1979年/ 非GLP | |
| 水中光 分解性 | 蒸留水 滅菌 | t _{1/2} 48日 (25°C、427~428 W/m ² 、 300~800 nm) | 12農産第8147号 2-9-16 | 2001年/GLP ⁶⁾ | |
| | 蒸留水 河川水 | t _{1/2} 17.2日 (25±2°C、425 W/m ² 、 300~800 nm) t _{1/2} 15.4日 (25±2°C、425 W/m ² 、 300~800 nm) | 12農産第8147号 2-6-2 | 2005年/GLP / | |
| 安定性 | 対熱 | 150°Cまで安定 | OECD 113 DSC | 2000年/GLP ²⁾ | |
| | その他 | なし | — | — | |
| スペクトル | UV/VIS 図1 (別紙) | | — | 1984年/非GLP ³⁾ | |
| | IR 図2 (別紙) | | 液膜法 | | |
| | MS 図3 帰属表1 (別紙) | | GC-EI法 | 2001年/GLP ³⁾ | |
| | NMR 図4~9 帰属表2~3 (別紙) | | — | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

- 1)
- 3)
- 5)

- 2)
- 4)
- 6)

物理的・化学的性状試験の測定条件

スペクトル

(1) 紫外可視吸収スペクトル

機器：機種不明（日本分光工業）

溶媒：エタノール

測定条件：セル形状；不明（光路長1cmの石英製角セルと推定）

走査範囲；190～370 nm

スキャン速度；100 nm/min

測定濃度；10 mg/l、500 mg/l

(2) 赤外吸収スペクトル

機器：日本分光赤外分光光度計 IR-810型（日本分光工業）

測定条件：媒体；液膜法

測定濃度；原液

走査範囲；4000～400cm⁻¹

(3) 質量スペクトル：ガスクロマトグラフ導入電子衝撃イオン化法（GC-EI法）

機器：ガスクロマトグラフ；TRACE GC 2000

オートサンプラー；TRACE AS 2000

質量分析計；Finnigan TRACE MS

ガスクロマトグラフ測定条件

インジェクター：250℃、スプリットレス

キャリアガス：ヘリウム、1.0 ml/min

カラム昇温プログラム：初期温度：80℃、1分維持

昇温速度：10℃/分

最終温度：260℃、3分維持

カラム：J&W Scientific DB-17MS、30m×0.25mm×0.25μmフィルム

質量分析測定条件

GC接続部温度：240℃

イオン源温度：200℃

イオン化モード：EI+

検出器電圧：350.0 V

出力：150μV

リペラー電圧：1.5 V

電子エネルギー：70 eV

レンズ 1：20 V

レンズ 2：220 V

イオンエネルギー：1.2 eV

イオンエネルギー勾配：1.6 mV/amu

低質量精度：3.5

高質量精度：13.3

スキャンレンジ：31～401 amu

物理的・化学的性状試験の測定条件（続き）

(4) 核磁気共鳴スペクトル

機器：核磁気共鳴分析計 Varian Unity Inova-300
周波数：プロトン；299.95 MHz、炭素；75.43 MHz
溶媒：重クロロホルム (99.996 atom %D)

プロトン NMR 測定条件

パルスシーケンス : Varian std1h
パルス幅 : 30°
スキャン数 : 64

炭素-13NMR 測定条件

パルスシーケンス : Varian s2pul
パルス幅 : 75°
スキャン数 : 512
プロトンデカップリング

炭素-13 ATP NMR 測定条件

パルスシーケンス : Varian APT
パルス幅 : 105°, 90°
スキャン数 : 128
プロトンデカップリング

機器：核磁気共鳴分析計 Varian Unity Inova-400
周波数：プロトン；400.17 MHz、炭素；100.63 MHz
溶媒：重クロロホルム (99.996 atom %D)

半定量的炭素-13NMR 測定条件

パルスシーケンス : Varian std13c
パルス幅 : 75°
スキャン数 : 1536
パルス間遅延 : 30秒
プロトンデカップリングシーケンス (dm) : nny

二次元プロトン相関 (COSY) NMR 測定条件

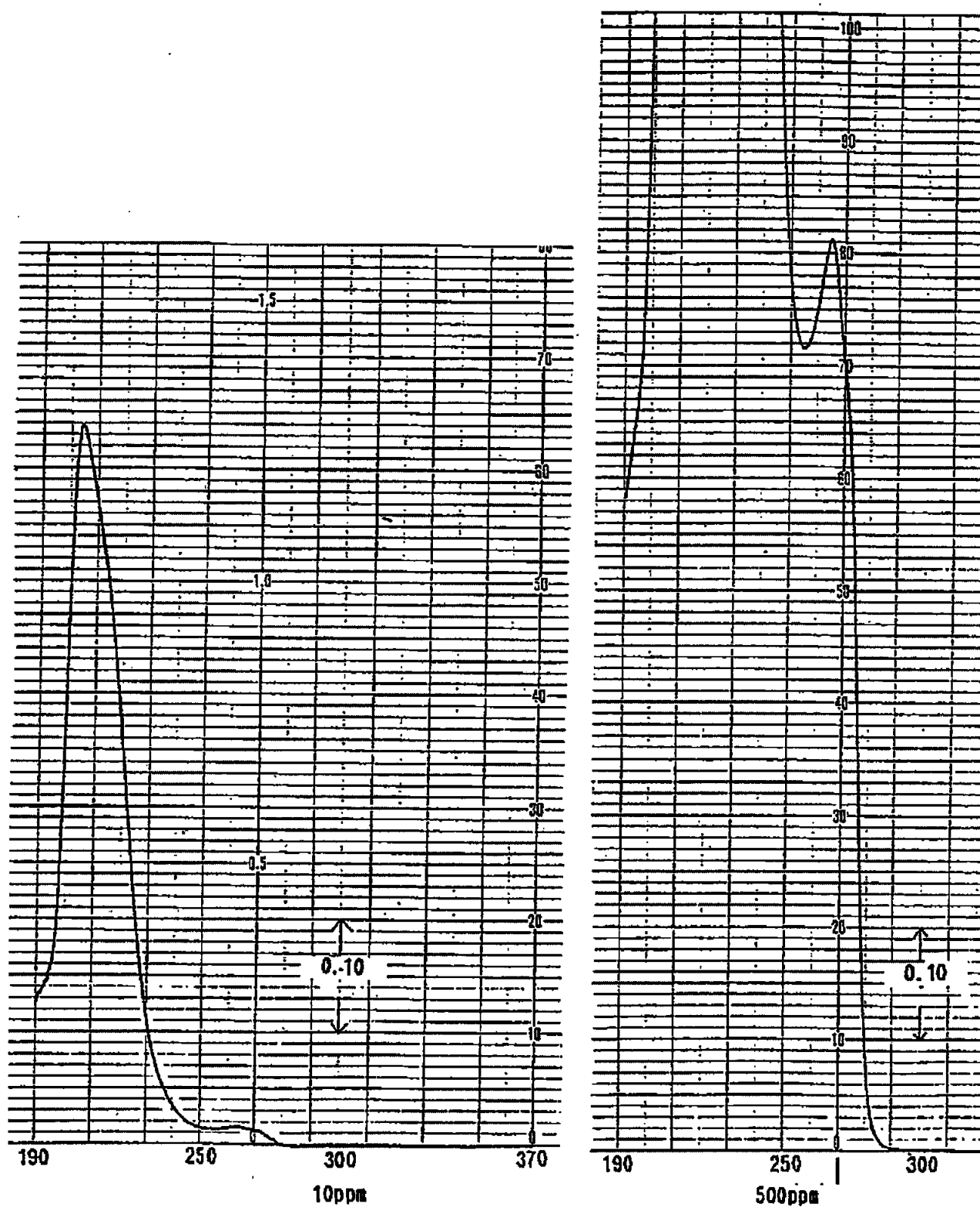
パルスシーケンス : Varian gCOSY
パルス幅 : 90°
増分あたりのスキャン数 : 4
増分数 : 128

二次元プロトン-炭素異種核相関 (HETCOR) NMR 測定条件

パルスシーケンス : Varian HETCOR
パルス幅 : 90°
増分あたりのスキャン数 : 96
増分数 : 256
カップリング定数 (j1xh) : 140 Hz

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

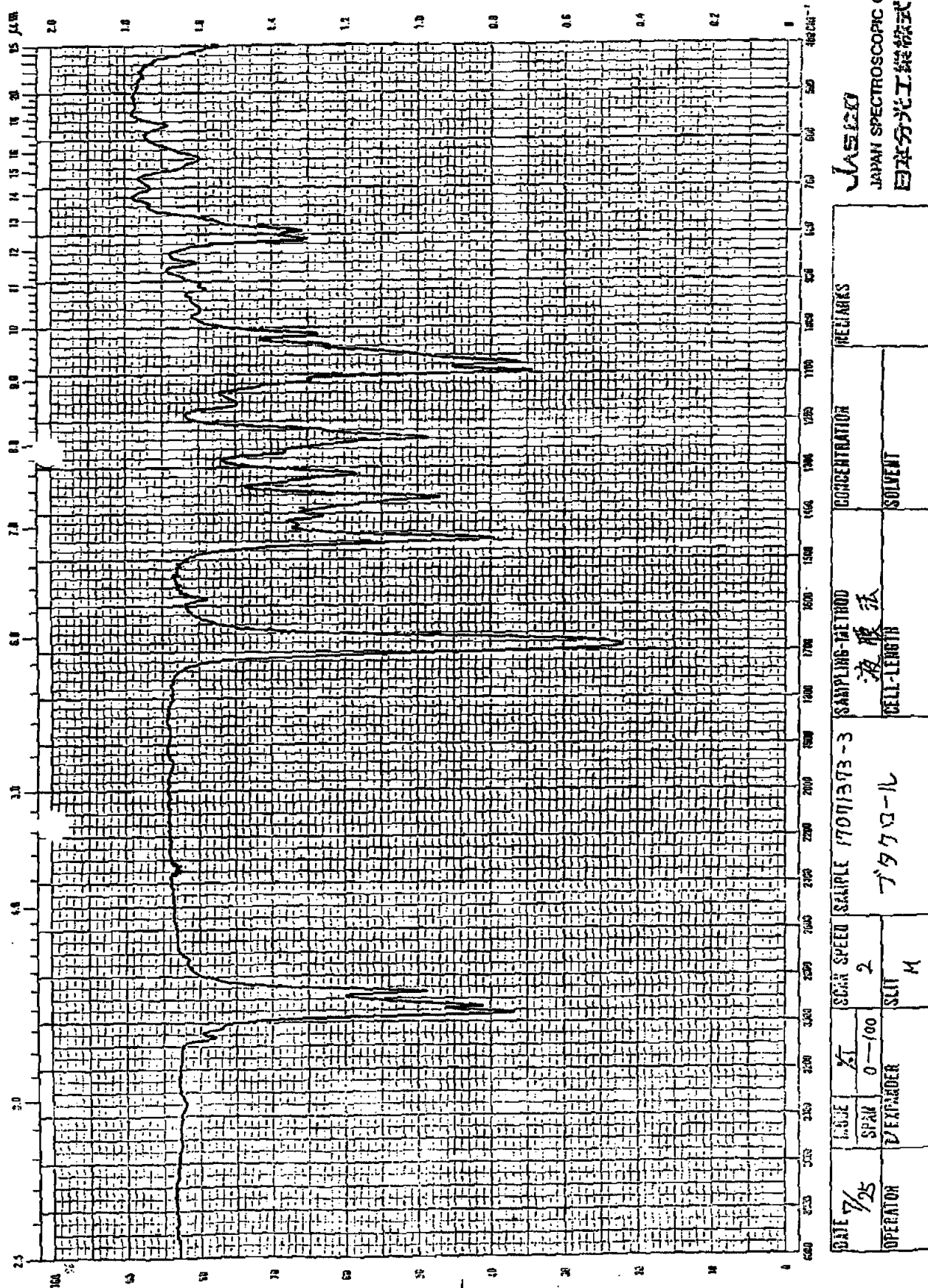
図1 紫外可視吸収スペクトル

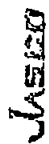


ブタクロール・エタノール溶液 ($f=1.094$)
モル吸光係数 460 (264nm)
18,000 (204nm)

Scanning speed 100nm/min
ランプ切替 350nm

図2 赤外吸収スペクトル





 JAPAN SPECTROSCOPIC CO., LTD.

 日本分光工業株式会社

図3 質量スペクトル

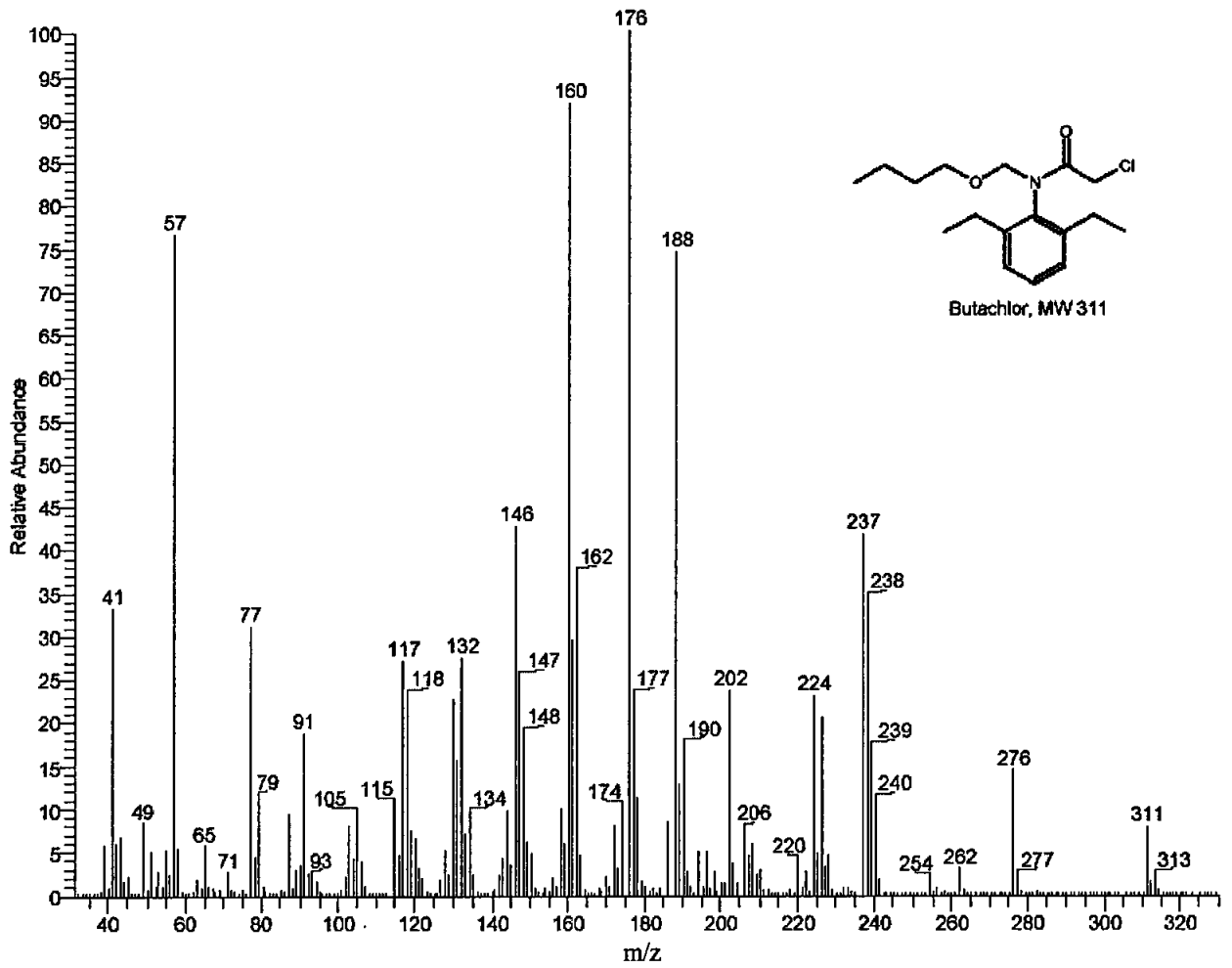


表1 質量スペクトルのピークの帰属案

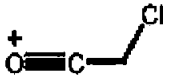
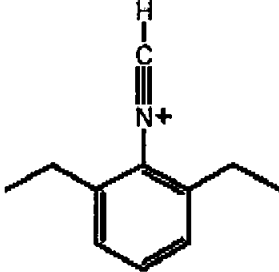
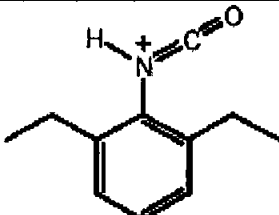
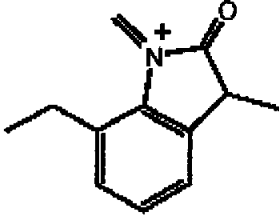
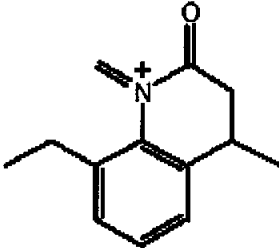
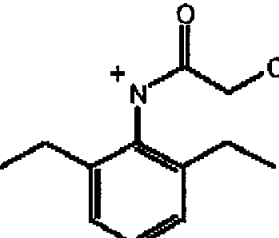
| Mass | Proposed Structure |
|---------|--|
| 41 | $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2^+$ |
| 57 | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^+$ |
| 77 |  |
| 160 |  |
| 176 |  |
| 188 |  |
| 202 |  |
| 224/226 |  |

表1 (続き) 質量スペクトルのピークの帰属案

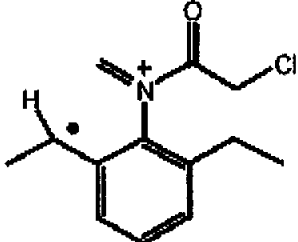
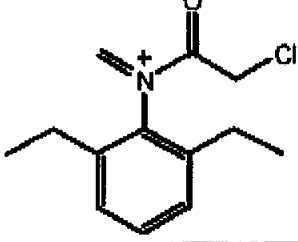
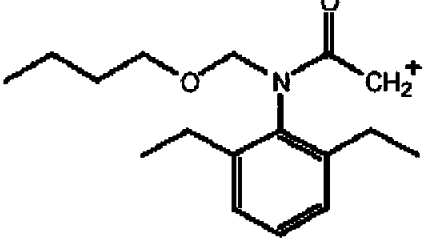
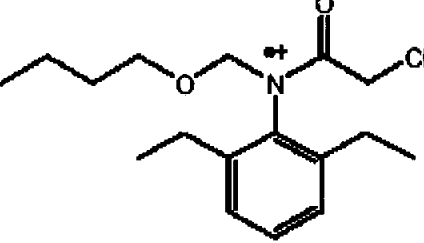
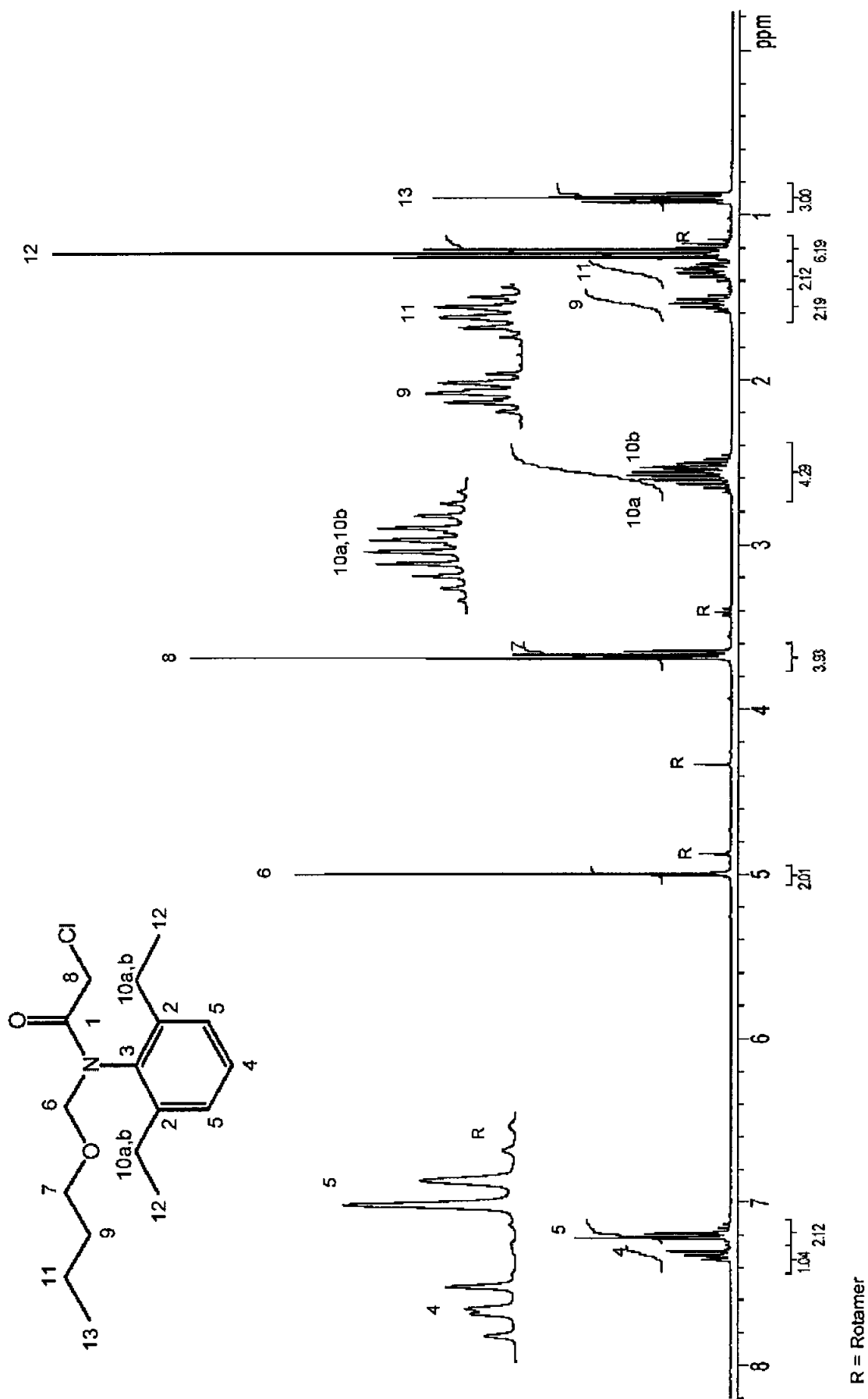
| Mass | Proposed Structure |
|---------|--|
| 237/239 |  |
| 238/240 |  |
| 276 |  |
| 311/313 |  <p data-bbox="853 1424 1098 1469">M^+ (parent ion)</p> |

図4 プロトンNMRスペクトル



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表2 プロトンNMRスペクトルのピークの帰属

| Peak Number | Chemical Shift (ppm) | Multiplicity* | Coupling Constant (Hertz) | Identification | Number of Protons |
|-------------|----------------------|---------------------------------|--|--|-------------------|
| 4 | 7.33 | dd | $J_{4,5} = 6.8, 8.4$ | aromatic -CH | 1 |
| 5 | 7.21 | d | $J_{4,5} = 7.7$ | aromatic -CH | 2 |
| 6 | 5.00 | s | - | methylene -NCH ₂ O- | 2 |
| 8 | 3.69 | s | - | methylene -CH ₂ Cl | 2 |
| 7 | 3.67 | t** | $J_{7,9} = 6.6$ | methylene -OCH ₂ CH ₂ - | 2 |
| 10a,10b | 2.52, 2.62 | m (2 overlapping dq - 10 lines) | $J_{10a,12} = 7.4$ $J_{10b,12} = 7.4$ $J_{10a,10b} = 14.8$ | methylene PhCH ₂ CH ₃ | 4 |
| 9 | 1.54 | m (5 lines) | $J_{7,9,11} = 7.1$ | methylene -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 2 |
| 11 | 1.34 | m (6 lines) | $J_{9,11,13} = 7.4$ | methylene -CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 2 |
| 12 | 1.24 | t | $J_{10,12} = 7.6$ | methyl PhCH ₂ CH ₃ | 6 |
| 13 | 0.90 | t | $J_{11,13} = 7.4$ | methyl -CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 3 |

Small peaks at 7.27, 7.15, 4.88, 4.34, 3.41, 1.18, 0.91 are due to a rotamer

* s = singlet, d = doublet, t = triplet, dd = doublet of doublets, m = multiplet, dq = doublet of quartets

** partially obscured by the singlet for H8 at 3.69 ppm

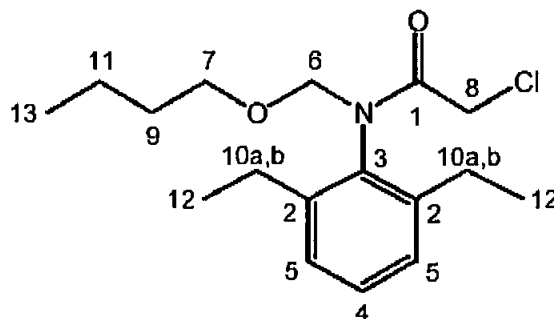
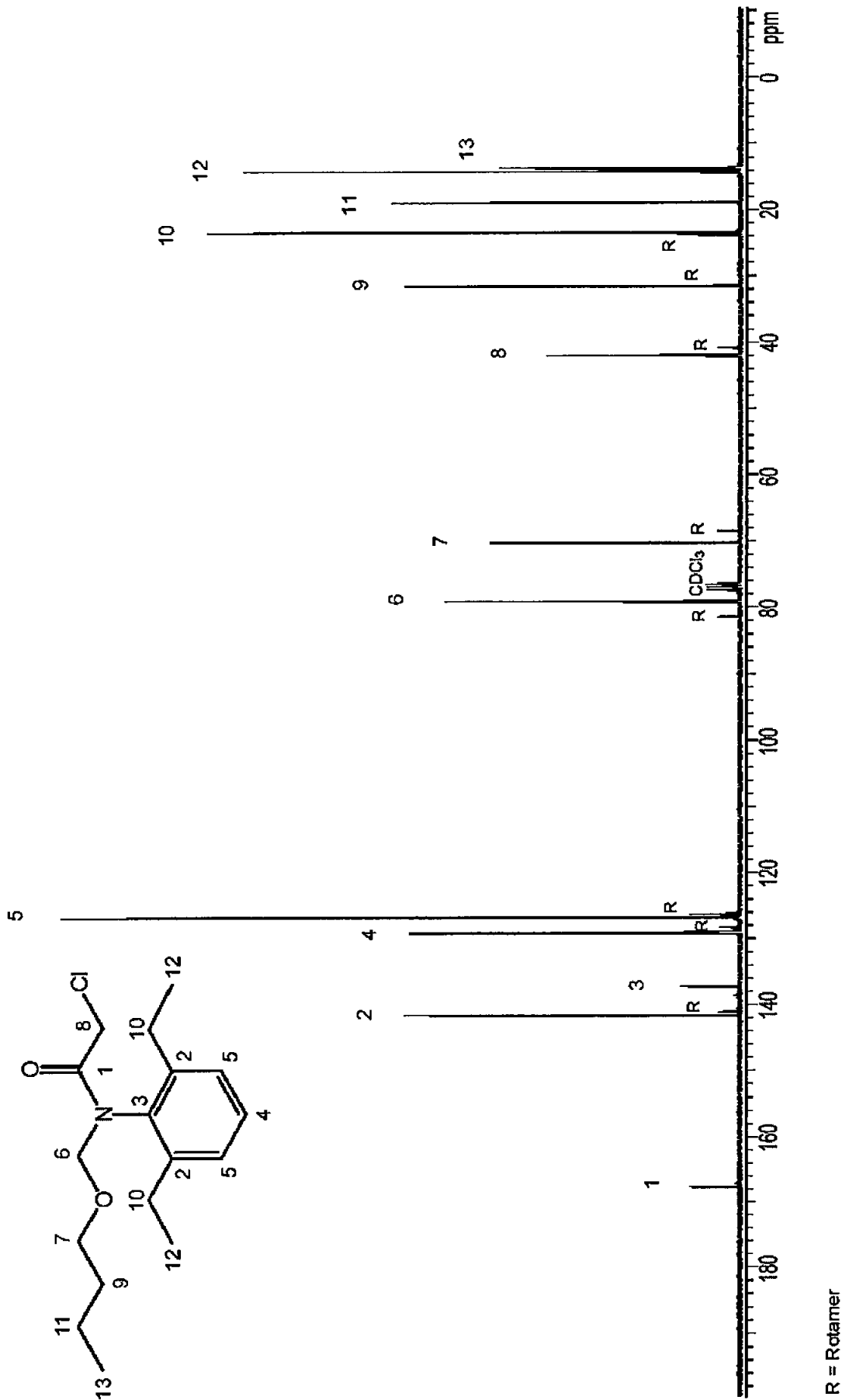


図5 炭素-13NMRスペクトル



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

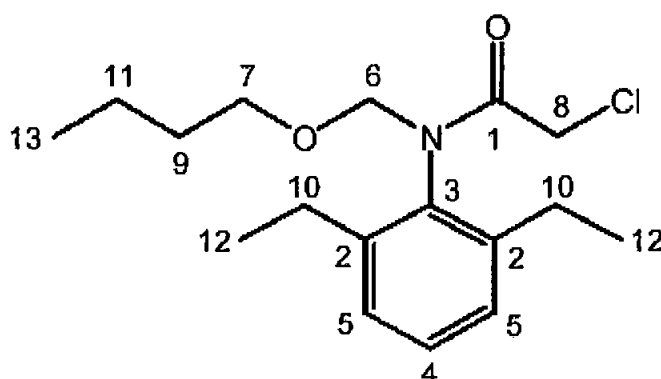
表3 炭素-13NMRスペクトルのピークの帰属

| Peak Number | Chemical Shift (ppm) | Multiplicity* | Identification | Number of Carbons |
|-------------|----------------------|---------------|---|-------------------|
| 1 | 167.78 | s | carbonyl - <u>C</u> =O | 1 |
| 2 | 141.63 | s | aromatic - <u>C</u> -CH ₂ CH ₃ | 2 |
| 3 | 137.37 | s | aromatic - <u>C</u> -N | 1 |
| 4 | 129.18 | s | aromatic - <u>CH</u> | 1 |
| 5 | 126.87 | s | aromatic - <u>CH</u> | 2 |
| 6 | 79.24 | s | methylene -N <u>CH</u> ₂ O- | 1 |
| 7 | 70.38 | s | methylene -O <u>CH</u> ₂ CH ₂ - | 1 |
| 8 | 42.04 | s | methylene - <u>CH</u> ₂ Cl | 1 |
| 9 | 31.73 | s | methylene -CH ₂ <u>CH</u> ₂ CH ₂ - | 1 |
| 10 | 23.61 | s | methylene Ph <u>CH</u> ₂ CH ₃ | 2 |
| 11 | 19.06 | s | methylene -CH ₂ CH ₂ <u>CH</u> ₃ | 1 |
| 12 | 14.28 | s | methyl PhCH ₂ <u>CH</u> ₃ | 2 |
| 13 | 13.76 | s | methyl -CH ₂ CH ₂ <u>CH</u> ₃ | 1 |

Solvent (CDCl₃): 77.42, 77.00, 76.57

Small peaks at 141.23, 128.37, 126.42, 81.52, 68.61, 40.93, 31.41, 23.94, 19.15, 14.37, 13.67 are due to a rotamer

* s = singlet (spectrum is proton-decoupled)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図6 炭素-13 APT NMRスペクトル

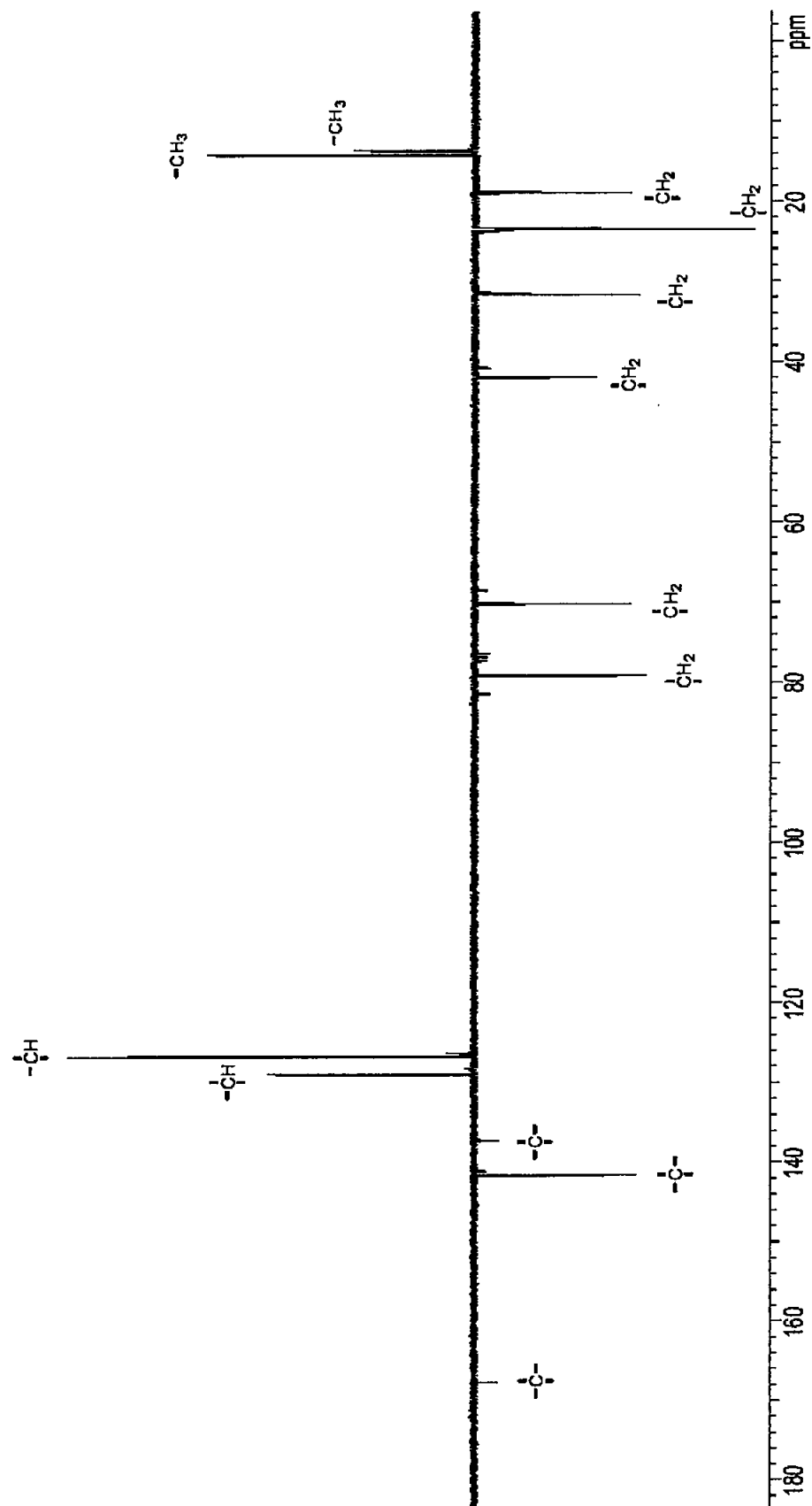


図7 半定量的炭素-13NMRスペクトル

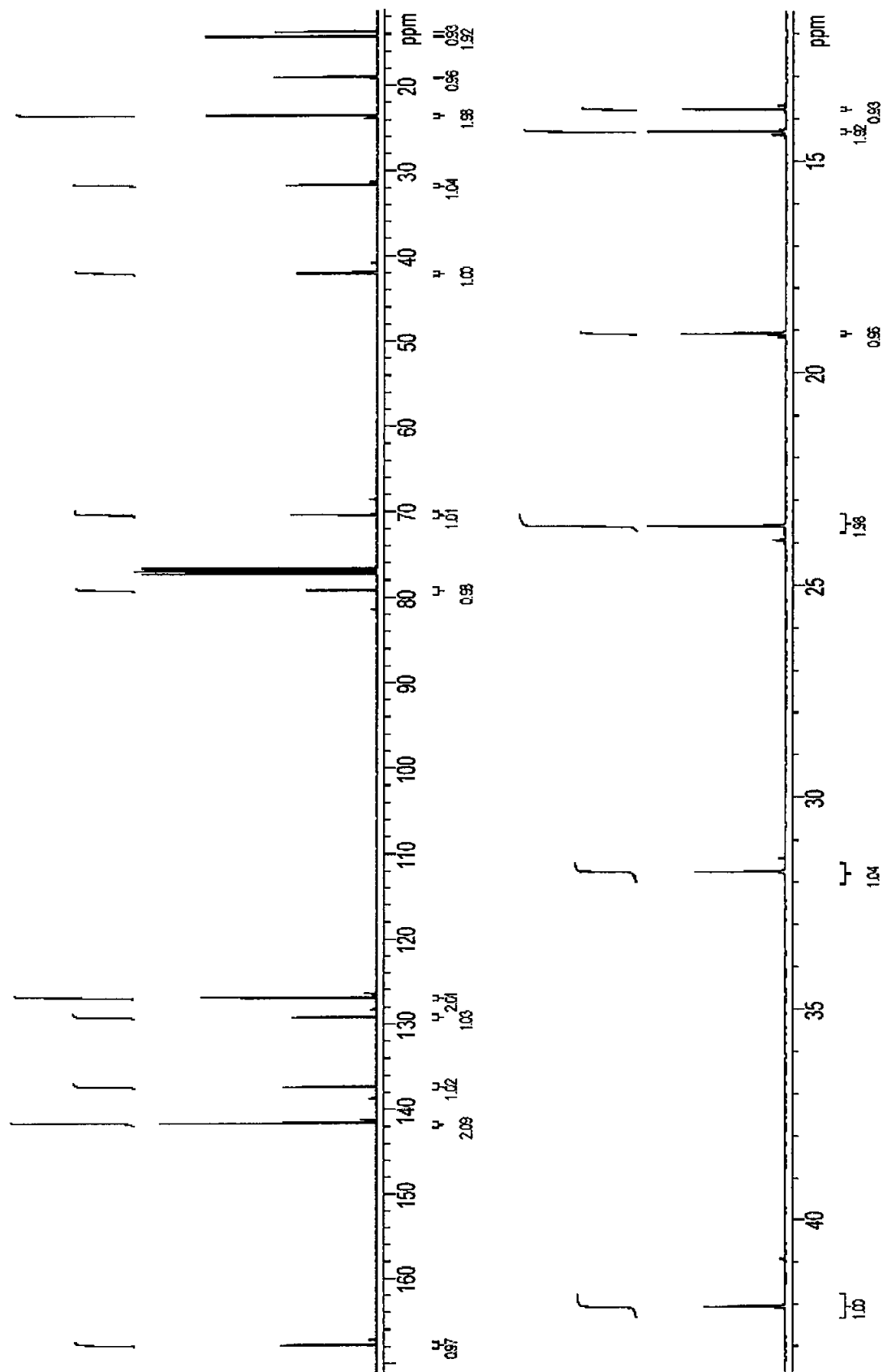


図8 二次元プロトン相関 (COSY) NMRスペクトル

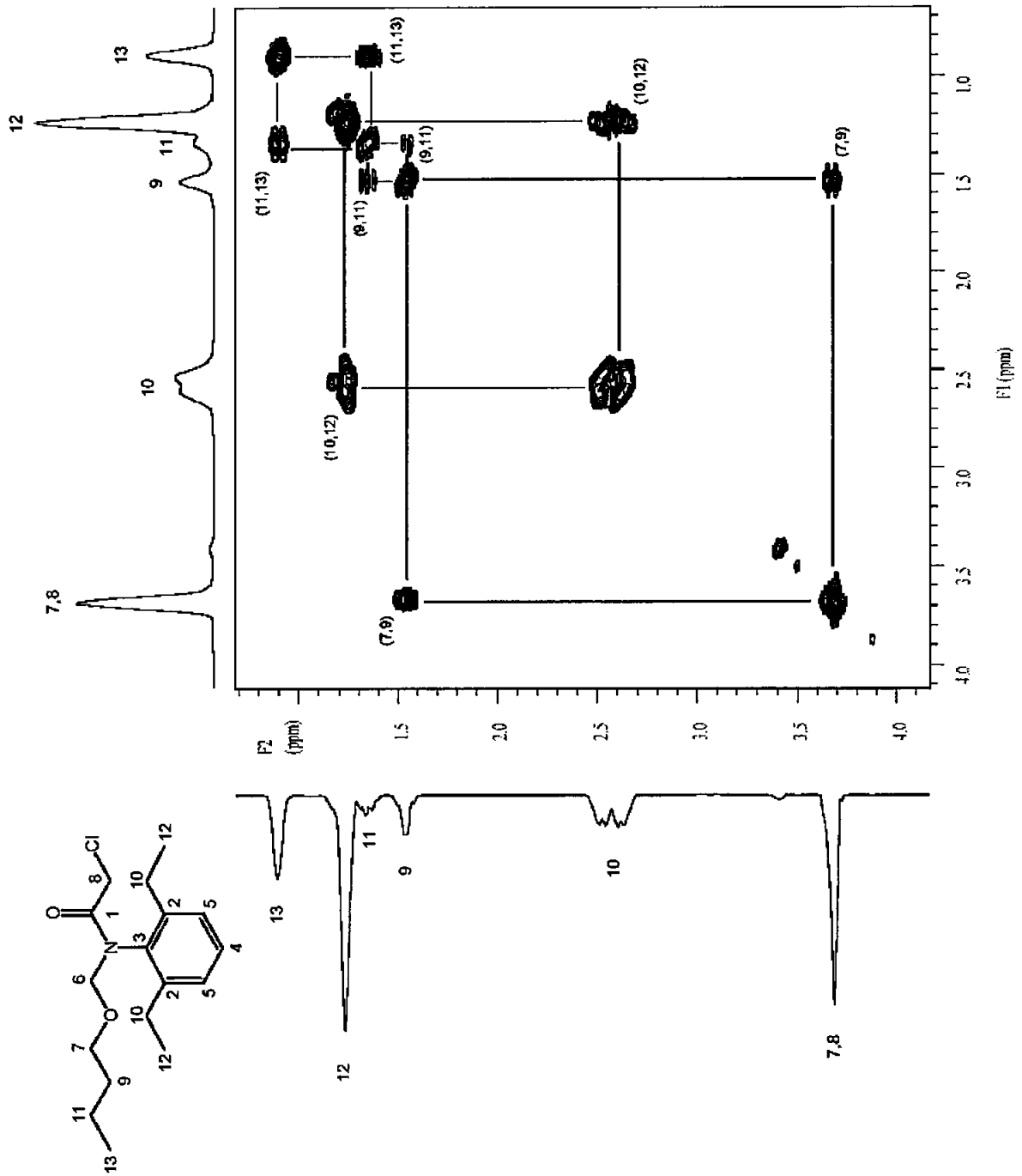
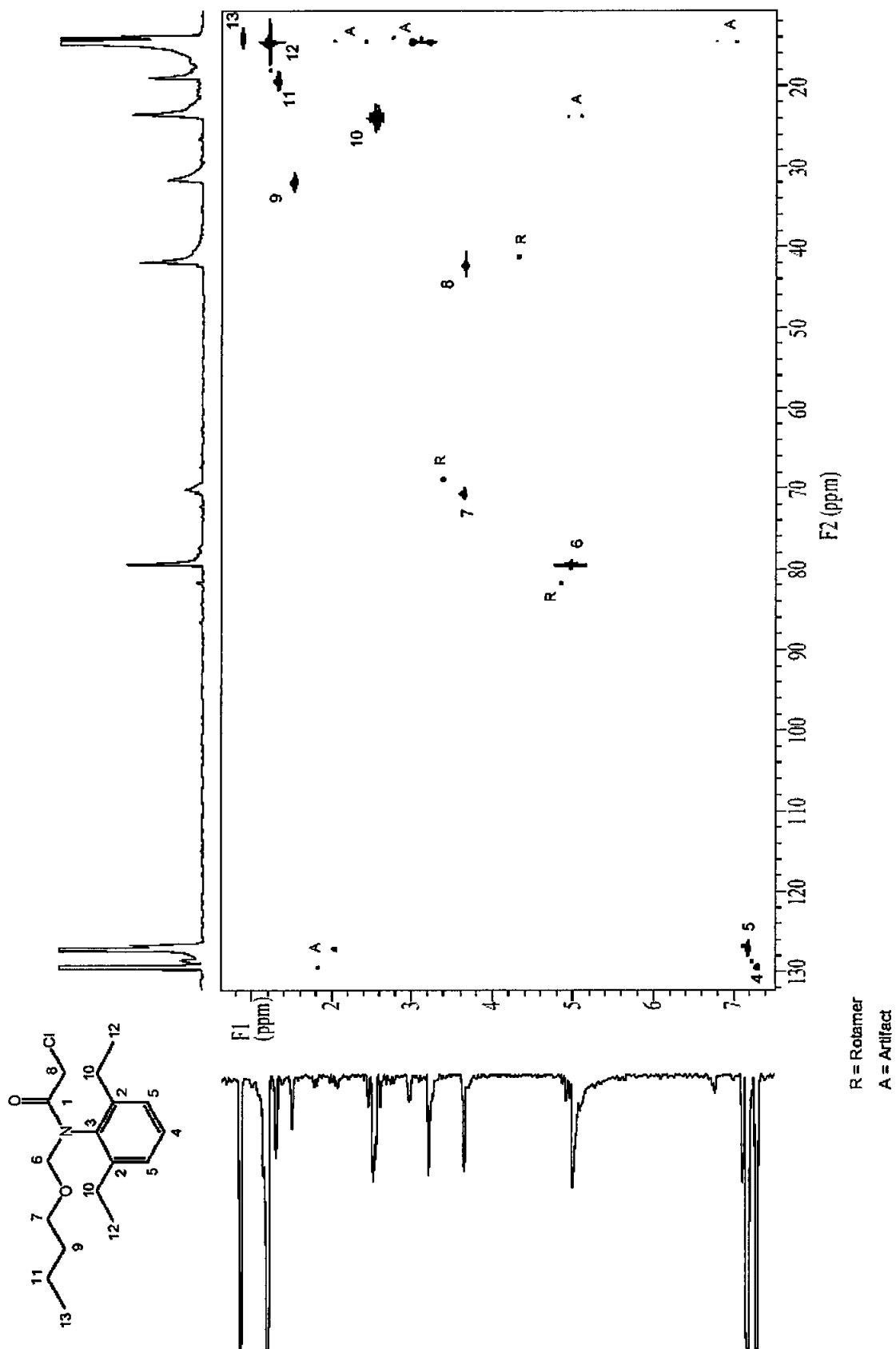
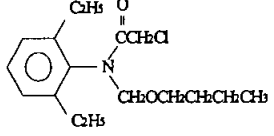


図9 二次元プロトン-炭素異種核相関 (HETCOR) NMRスペクトル



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

3. 原体の成分組成

| 区分 | 名称 | | 構造式 | 分子式 | 分子量 | 含有量(%) | |
|-------|--------|--|--|---|-------|--------|-----|
| | 一般名 | 化学名 | | | | 規格値 | 通常値 |
| 有効成分 | ブタクロール | 2-クロロ- 2',6'-ジエチル- N-(ブトキシメチル) アセトアニリド* |  | C ₁₇ H ₂₆ ClN O ₂ | 311.9 | | |
| 原体混在物 | | | | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(続き)

| 区分 | 名称 | | 構造式 | 分子式 | 分子量 | 含有量(%) | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|--------|-----|
| | 一般名 | 化学名 | | | | 規格値 | 通常値 |
| 原体混在物 | | | | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

4. 製剤の組成

| | |
|---------------------------|-------|
| (1) 32.0%乳剤 (マーシエット乳剤) | |
| ブタクロール | 32.0% |
| 有機溶剤、界面活性剤 等 | 68.0% |
| (2) 5.0%粒剤 (マーシエット粒剤5) | |
| ブタクロール | 5.0% |
| 鉍物質微粉、界面活性剤 等 | 95.0% |
| (3) 10.0%粒剤 (マーシエット1キロ粒剤) | |
| ブタクロール | 10.0% |
| 鉍物質微粉 等 | 90.0% |
| (4) 20.0%粒剤 (マーシエットジャンボ) | |
| ブタクロール | 20.0% |
| 水、界面活性剤 等 | 80.0% |
| (5) 15.0%水和剤 (ハチクフロアブル) | |
| ブタクロール | 15.0% |
| プロモプチド | 12.0% |
| ベンゾフェナップ | 12.0% |
| 水、界面活性剤 等 | 61.0% |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

本剤は、水田におけるノビエ、コナギ、アゼナなどの一年生雑草に対して、発生前から発生始期までの処理で、有効成分7.5~15g/aで優れた殺草作用を示し、マツバイやイヌホタルイなどのカヤツリグサ科の多年生雑草にも高い効果を示す。しかし、ウリカワ、オモダカ、セリ、ヒルムシロなどの多年生雑草には、これらの薬量範囲で十分な効果を示さない。

2. 作用機構

本剤は、植物の根部よりも幼芽部からより多く吸収され、発芽時のイネ科、カヤツリグサ科及び広葉雑草に対して殺草効果を示す。本剤の植物体での作用機構については、従来、タンパク質合成を種々の段階で阻害することが考えられていた。近年に至り、ブタクロールを含む酸アミド系除草剤の作用機構が明らかにされ、超長鎖脂肪酸の合成阻害が主要な作用であることが判明している。この作用により、成長部位での正常な細胞分裂ができなくなるために枯死に至るものと考えられる。

3. 作用特性と防除上の利点等

本剤は、発生前から発生始期の処理で、一年生のイネ科、カヤツリグサ科及び広葉雑草などに対して殺草効果を示す。これらの雑草は、寒地、寒冷地では発生期間が長く、また、スルホニルウレア系除草剤に抵抗性を示すバイオタイプが顕在化するなど、従来の一発剤だけでは防除が困難な場合がある。本剤は初期剤としては、比較的長い残効期間を有し、本剤と一発剤、あるいは中期剤との体系処理で、栽培期間を通じた高い防除効果が得ることができる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

[ブタクロール 32.0%乳剤 (マーシエット乳剤)]

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用 土壌 | 使用量 | | 本剤 の 使用 回数 | 使用 方法 | 適用地帯 | ブタクロール を含む 農薬の 総使用 回数 |
|----------|---|---|---------------|-------------------------|--------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | | | | 薬量 | 希釈 水量 | | | | |
| 移植 水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ (近畿・中国・四 国、九州を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ミズガヤツリ (東北、北陸、 関東・東山・東 海) | 植代直後 (移植 7 日前まで) | 壤土 ～ 埴土 | 400～ 500 ml/10a | — | 1 回 | 原 液 湛 水 散 布 | 北海道 | 2 回 以内 |
| | | 移植後 1 日～ 刈り入れ 葉期 但し、 移植後 30 日まで | | 300～ 500 ml/10a | | | | | |
| | | 植代直後 (移植 7 日前まで) 又は 移植後 1 日～ 刈り入れ 葉期 但し、 移植後 30 日まで | | 300～ 500 ml/10a | | | | | |
| | | 植代直後 (移植 7 日前まで) | | 350～ 500 ml/10a | | | | | |
| 直播 水稻 | 水田一年生雑草 | 乾田直播の は種直後～ 休出芽前 (雑草発生前) (入水 15 日前まで) | | 1000～ 1500 ml/10a | 50～ 75 1/10a | | 全 面 土 壌 散 布 | 関東・東山・ 東海、近畿・ 中国・四国、 九州 | |
| | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ | 乾田直播 の入水前 10 日～2 日 | | 500 ml/10a | 100 1/10a | | | 全 域 (北海道、 北陸を除く) | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

[ブタクロール 5.0%粒剤 (マーシエット粒剤 5)]

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 | ブタクロールを含む農薬の使用回数 |
|------|--|-----------------------------------|-----------|---------------|---------|----------|--|------------------|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ | 植代後～ 移植7日前まで | 壤土 ～埴土 | 2～3kg /10a | 1回 | 湛水 散布 | 全域(九州を除く) の普通期栽培地帯 及び九州の 早期栽培地帯 | 2回以内 |
| | ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) | 移植後3日～ 10日 (ノビエ1.5葉期 まで) | | 3kg/10a | | | 全域の普通期及び 早期栽培地帯 | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

[ブタクロール 10.0%粒剤 (マーシエット 1 キロ粒剤)]

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 | |
|------|--|---|------------|-------------|---------|----------------|---|-------------------------------------|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道) | 移植時 | 砂壤土～ 埴土 | 1kg/ 10a | 1回 | 田植同時散布 機で施用 | 北海道、北陸、 関東・東山・東海 の普通期及び 早期栽培地帯 | |
| | | | 埴土～ 埴土 | | | | 東北 | |
| | | 移植直後～ ル ¹ 葉期 ただし、 移植後 30 日まで | 砂壤土～ 埴土 | | | 1回 | 湛水散布 | 北海道 |
| | | 植代後～移植前 7 日 又は 移植直後～ ル ¹ 葉期 (砂壤土では 移植後 1 日～ ル ¹ 葉期) ただし、 移植後 30 日まで | | | | | | 東北 |
| | | 植代後～移植前 7 日 又は 移植直後～ ル ¹ 葉期 ただし、 移植後 30 日まで | | | | | | 北陸、 関東・東山・東海 の普通期及び 早期栽培地帯 |
| | | 植代後～移植前 7 日 又は 移植後 1 日～ ル ¹ 葉期 ただし、 移植後 30 日まで | | | | | | 近畿・中国・四国、 九州の普通期 及び 早期栽培地帯 |

| |
|-----------------------|
| ブタクロールを含む 農薬の総使用回数 |
| 2回以内 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

[ブタクロール 20.0%粒剤 (マーシエットジャンボ)]

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 | ブタクロールを含む農薬の総使用回数 |
|------|--|---|------------|---------------------------------------|---------|--------------------------------------|---|-------------------|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草及び マツパイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道) | 移植後1~5日 (ノビエ1葉期まで) | 砂壤土~ 埴土 | 小包装 (パック) 10個 (500g) /10a | 1回 | 水田に 小包装 (パック) のまま投げ 入れる。 | 北海道 | 2回以内 |
| | | 植代後~ 移植前7日 または 移植後1~5日 (ノビエ1葉期まで) | | | | | 東北、北陸、 近畿・中国・四国、 九州の 普通期及び 早期栽培地帯 関東・東山・東海 の普通期及び 早期栽培地帯 | |

[ブタクロール 15.0%・プロモプチド 12.0%・ベンゾフェナップ 12.0%水和剤 (ホクコーハチクフロアブル)]

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|------|---|------------------------------------|----------------|---------------|---------|------------|------|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草 及びマツパイ ホタルイ ウリカワ ヘラオモダカ アオミドロ・藻類 による表層はく離 | 移植直後~ ノビエ2葉期 但し、移植後 30日まで | 砂壤土 ~ 埴土 | 500 ml/10a | 1回 | 原液湛水 散布 | 北海道 |

| ブタクロールを含む農薬の総使用回数 | プロモプチドを含む農薬の総使用回数 | ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数 |
|-------------------|-------------------|---------------------|
| 2回以内 | 2回以内 | 2回以内 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

[ピラゾレート 8.0%・ブタクロール 3.5%粒剤 (クサカリン粒剤 35)]

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|------|--|----------------------|--------|-----------------------|---------|------|------------------|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草、マツバ、ホタルイ、ウリカ、ヘラオモダカ、ミスガヤツリ、ヒルムシロ | 移植後1～10日 (ヒエ1.5葉期まで) | 砂壤土～埴土 | 3～4kg/10a (但し砂壤土は3kg) | 1回 | 湛水散布 | 北海道、東北、北陸 |
| | | 移植後1～10日 (ヒエ2.0葉期まで) | | 3kg/10a | | | 関東以西の普通期及び早期栽培地帯 |

| | |
|-------------------|-------------------|
| ブタクロールを含む農薬の総使用回数 | ピラゾレートを含む農薬の総使用回数 |
| 2回以内 | 2回以内 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

[ブタクロール 32.0%乳剤 (マーシエット乳剤)]

- (1) 使用量に合わせ薬量を調整し、使いきること。
- (2) 本剤は雑草の発生前から発生始期に有効なので、ノビエの1葉期または発生前までに時期を失ないように散布する。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にフレがあるので、必ず適期に散布するよう注意する。ホタルイ、ヘラオモダカは発生始期まで、ミズガヤツリは発生前が本剤の散布適期である。
- (3) 本剤は植代かき直後、又は代かき後まだ水がにごっている時、あるいは移植後に湛水深を3~5cmに保ち、原液のまま均一に散布すること。
- (4) 苗の植付が均一になるように代かきはていねい(均平)に行うこと。
- (5) 散布は、製品容器を手で左右に大きくふって行うこと。通常、一振りですべての面積に計8mの巾に散布することができる。強風等で、均一な散布が困難な場合は使用しないこと。
- (6) 散布後は止水にし、そのまま湛水状態を保つこと。また、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (7) 広葉雑草(特にコナギ)に対しては、効果が劣ることがあるので、それらの多発田では使用をさけること。
- (8) 移植後は極端な深水や浅水にならないように水管理に注意すること。
- (9) 以下の水田では初期生育の抑制を生じる恐れがあるので使用を避けること。
 - ① 砂質土壌の水田及び漏水田(減水深2cm/日以上)。
 - ② 軟弱徒長苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植水田。
- (10) 散布数日以内の梅雨明けなどによる異常高温では、初期発育の抑制が生ずるおそれがあるので使用しないこと。
- (11) 活着遅延を生ずるような異常低温では、初期発育の抑制などが生ずるおそれがあるので、このような条件下での使用に際しては、病虫害防除所等関係機関の指導を受けること。
- (12) 直播水稲に使用する場合
 - ① 乾田状態で使用すること。
 - ② 播種後に湿潤状態が続くと苗立不良のおそれがあるので使用しないこと。
 - ③ 入水前処理では、本剤散布前に発生した雑草を防除しておくこと。
- (13) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (14) 本剤は自動車、壁などの塗装面、大理石、御影石に散布液がかかると変色する恐れがあるので、散布液がかからないよう注意すること。
- (15) 本剤の使用に当たっては、使用量・使用時期・使用方法などを誤らないように注意し、特にはじめて使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

[ブタクロール 5.0%粒剤 (マーシエット粒剤5)]

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 雑草の発生前から発生始期に有効なので、ノビエの1.5葉期までに時期を失ないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にフレが出るので、必ず適期に散布するよう注意すること。マツバイ、ホタルイ、ミズガヤツリは2葉期まで、ヘラオモダカは発生始期までが本剤の散布適期である。
- (3) 苗の植付が均一になるよう、整地、代かきはていねいに行うこと。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

- (4) 散布の際は通常の湛水深（3～5cm）でまきむらを生じないように均一に散布し、散布後3～4日はそのままの湛水状態を保つこと。また、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (5) 低温で長期にわたり雑草が発生する地域、代かきから移植までの期間が長い場合においては、移植後に使用する除草剤との体系で使用する。
- (6) 以下の水田では初期生育の抑制を生じる恐れがあるので使用を避けること。
 - 1) 砂質土壌の水田及び漏水田（減水深2cm/日以上）
 - 2) 軟弱徒長苗を移植した水田
 - 3) 極端な浅植水田
- (7) 散布数日以内の梅雨明けなどによる異常高温では、初期生育が抑制されるおそれがあるので使用しないこと。
- (8) 活着遅延を生ずるような異常低温では、初期生育の抑制が生じるおそれがあるので、病虫害防除所等関係機関の指導を受けること。
- (9) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合は、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

[ブタクロール 10.0%粒剤（マーシエット1キロ粒剤）]

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきる。
- (2) 雑草の発生前から発生始期に有効なので、ノビエの1葉期までに時期を失ないように散布すること。なお、多年生雑草は発育段階によって効果にフレが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ、ミズガヤツリは発生始期まで、ヘラオモダカは発生前が本剤の散布適期である。
- (3) コナギ多発田では効果が劣ることがあるので、早めに使用すること。
- (4) 苗の植付が均一になるよう、整地、代かきはていねいに行うこと。
- (5) 散布の際は通常の湛水深（3～5cm）でまきむらを生じないように均一に散布し、散布後3～4日はそのままの湛水状態を保つこと。また、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (6) 低温で長期にわたり雑草が発生する地域、代かきから移植までの期間が長い場合においては、移植後に使用する除草剤との体系で使用する。
- (7) 以下の水田では初期生育の抑制を生じる恐れがあるので使用を避けること。
 - 1) 砂質土壌の水田及び漏水田（減水深2cm/日以上）
 - 2) 軟弱徒長苗を移植した水田
 - 3) 極端な浅植水田
- (8) 浅植えや植付精度不良などで根が露出していると、薬害を生ずる恐れがあるので注意すること。
- (9) 散布数日以内の梅雨明けなどによる異常高温では、初期生育が抑制されるおそれがあるので使用しないこと。
- (10) 活着遅延を生ずるような異常低温では、初期生育の抑制が生じるおそれがあるので、病虫害防除所等関係機関の指導を受けること。
- (11) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特にはじめて使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

[ブタクロール 20.0%粒剤 (マーシエットジャンボ)]

- (1) 必要量を購入し、できるだけ残すことなく使いきること。
- (2) 雑草の発生前から発生始期に有効なので、ノビエの1葉期までに時期を失ないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にフレが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。ホタルイ、ミズガヤツリは発生始期まで、ヘラオモダカは発生前が本剤の散布適期である。
- (3) コナギ多発田では効果が劣ることがあるので、早めに使用すること。
- (4) 苗の植付が均一になるよう、整地、代かきはていねいに行うこと。
- (5) 田植前に生育したミズガヤツリは、完全に防除してから使用すること。
- (6) 水面に薫くず等の浮遊物が多い場合は拡散性が阻害されるので、取り除くこと。
- (7) 小袋は水溶性フィルムなので、ぬれた手で扱わないこと。
- (8) 本剤の使用に当たっては水深5～6 cmの湛水状態で投入し、少なくとも1日間は十分な水位を維持すること。また、3～4日はそのままの湛水状態(水深3～5 cm)を保つこと。また散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (9) 移植前処理は田面水が澄んでから投入すること。
- (10) 10 a 当たり10個の割合で小袋を水田に均一に投入すること。
- (11) 以下の水田では初期生育の抑制を生じる恐れがあるので使用を避けること。
 - 1) 砂質土壌の水田及び漏水田(減水深2 cm/日以上)
 - 2) 軟弱徒長苗を移植した水田
 - 3) 極端な浅植え水田、
- (12) 散布後数日以内の梅雨明けなどによる異常高温では、初期生育が抑制されるおそれがあるので使用しないこと。
- (13) 活着遅延を生ずるような異常低温では、初期生育の抑制が生じるおそれがあるので、病虫害防除所等関係機関の指導を受けること。
- (14) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特にはじめで使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

[ブタクロール 15.0%・プロモブチド 12.0%・ベンゾフェナップ 12.0%水和剤 (ホクコーハチクフロアブル)]

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 使用前に容器を軽く振ること。
- (3) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの2葉期までに時期を失ないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にフレが出るので、必ず適期に散布するように注意すること。
- (4) ホタルイ、ヘラオモダカ、ウリカワは発生始期まで、アオミドロ・藻類による表層はく離は発生前が本剤の散布適期である。また、ミズアオイ(一年生雑草)は1葉期までが散布適期である。
- (5) 散布に当たっては水の出入りを止めて湛水状態のまま本剤を水田全面にゆきわたるように散布すること。
- (6) 本剤散布後、少なくとも3～4日間はそのまま湛水状態(湛水深3～5cm)を保ち、田面を露出させたり水を切らしたりしないように注意すること。また、散布後7日間は落水、かけ流しをしないこと。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

- (7) 苗の植付が均一となるように、整地や代かきはていねいに行うこと。未熟有機物を施用した場合には特にていねいに行うこと。
- (8) 下記のような条件では薬害が発生するおそれがあるので使用を避けること。
 - 1) 砂質土壌の水田及び漏水田(減水深2 cm/日以上)
 - 2) 軟弱な苗を移植した水田
 - 3) 極端な浅植の水田
- (9) 本剤は稲体に付着すると褐点等の薬害が生じる場合があるが、その後の生育に対する影響は認められていない。
- (10) 散布田の水田水を他の作物に灌水しないこと。
- (11) 河川、湖沼、地下水等を汚染しないよう、落水、かけ流しはしないこと。
- (12) 散布器、ホース、ノズル、タンク等の器具は、使用後速やかに十分に水洗し、洗浄液は水田内で処理すること。また、使用した機器等は水稲用薬剤以外に使用しないこと。
- (13) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

[ピラゾレート8.0%・ブタクロール3.5%粒剤(クサカリン粒剤35)]

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使い切ること。
- (2) 本剤は雑草の発生前から発生始期に有効なので、ノビエの1.5葉期までに時期を失ないように散布すること。なお雑草、特に多年生雑草は生育段階によって効果にふれがでるので必ず適期に散布するように注意すること。
ホタルイ、ミズガヤツリ、ヒルムシロでは、発生前から発生始期、ウリカワ、ヘラオモダカでは発生前から2～3葉期までが本剤の散布の適期であるが、できるだけ早く散布することが望ましい。
- (3) 苗の植え付けが均一となるように代かきはていねいに行うこと。未熟有機物を施用した場合は特に代かきをていねいに行うこと。
- (4) 散布に当たっては、水の出入をとめて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも3～4日間は通常の湛水状態(水深3 cm程度)を保ち、田面を露出させないようにし、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。また、止水期間中の入水は静かに行うこと。
- (5) 下記のような条件では初期生育の抑制やクロロシスが生じるおそれがあるので使用を避けること。特にこれらの条件と梅雨明けなどによる散布時又は散布後数日間の異常高温が重なると、初期生育の抑制が顕著になるので、そのような条件下では使用しないように注意すること。
 - ① 砂質土壌の水田、漏水の大きな水田(1日の減水深が2 cm/日以上)、極端な深水になった水田
 - ② 軟弱な苗を移植した水田
 - ③ 極端な浅植えの水田
- (6) 活着遅延を生ずるような異常低温が予測されるときは、初期生育の抑制などが生ずるおそれがあるので使用をさけること。
- (7) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

[ブタクロール 32.0%乳剤 (マーシェット乳剤)]

- (1) 水産動植物 (魚類) に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
- (2) 水産動植物 (藻類) に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (3) 散布後は水管理に注意すること。
- (4) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

[ブタクロール 5.0%粒剤 (マーシェット粒剤 5)]

[ブタクロール 10.0%粒剤 (マーシェット 1 キロ粒剤)]

[ブタクロール 20.0%粒剤 (マーシェットジャンボ)]

- (1) 水産動植物 (魚類) に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
- (2) 水産動植物 (藻類) に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (3) 散布後は河川、養殖池等に流入しないよう水管理に注意すること。
- (4) 散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

[ブタクロール 15.0%・プロモプチド 12.0%・ベンゾフェナップ 12.0%水和剤 (ホクコーハチクフロアブル)]

- (1) 水産動植物 (魚類) に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
- (2) 水産動植物 (甲殻類、藻類) に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (3) 散布後は河川、養殖池等に流入しないよう水管理に注意すること。
- (4) 散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

[ピラゾレート 8.0%・ブタクロール 3.5%粒剤 (クサカリン粒剤 35)]

- (1) 水産動植物 (魚類) に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
- (2) 水産動植物 (藻類) に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (3) 散布後は水管理に注意すること。
- (4) 散布器具および容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

(1) 分析法の原理及び操作上の留意点

アセトンで抽出し、ヘキサン転溶及びヘキサン/アセトニトリル分配のどちらか一方、又は両方を行った後、各種カラムクロマトグラフィー（フロリジル、アルミナ、シリカゲル）で精製し、ガスクロマトグラフィー（ECDまたはNPD）で定量。

(2) 分析対象の化合物名

親化合物 ブタクロール
 化学名 2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(プロキシメチル)
 アセトアニリド
 分子式 C₁₇H₂₆ClNO₂
 分子量 311.9
 代謝経路図中
 での記号 [I]

(3) 残留試験結果

| 資料 番号 | 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 (ppm) | | | |
|----------|-----------------------------------|--|------------|----------|----------|------------|--------|--------|-------|
| | | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | | ブタクロール | | ブタクロール | |
| | | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 1 | 水稲 (玄米) 昭和51年度 | 乳剤 (32%) 500mL/10a 湛水散布 | 茨城農試 | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 1 | 150 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 滋賀農試 | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 1 | 160 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| 2 | | 乳剤 (32%) 667mL/10a 湛水散布 | 茨城農試 | 1 | 127 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 1 | 137 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| 滋賀農試 | | | 1 | 150 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | |
| | | | 1 | 160 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | |
| 3 | 乳剤 (32%) 1000mL/10a 湛水散布 | | 茨城農試 | 1 | 150 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 1 | 160 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| 滋賀農試 | | 1 | 150 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | 1 | 160 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | | |

| 資料 番号 | 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経 過 日 数 | 分析結果 (ppm) | | | |
|----------|--|---|------------|----------|------------------|------------|--------|--------|-------|
| | | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | | ブタクロール | | ブタクロール | |
| | | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 4 | 水稻 (玄米) 昭和 51 年度 | 乳剤 (32%) 500mL/10a 湛水散布 + 乳剤 (32%) 667mL/10a 湛水散布 | 茨城農試 | 2 | 137 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 滋賀農試 | 2 | 147 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| 5 | | 乳剤 (32%) 500mL/10a 湛水散布 + 粒剤 (5%) 4kg/10a 湛水散布 | 茨城農試 | 2 | 127 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 滋賀農試 | 2 | 137 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 |
| 1 | 乳剤 (32%) 500mL/10a 湛水散布 | | 茨城農試 | 0 | — | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 滋賀農試 | 1 | 150 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| 2 | | 乳剤 (32%) 667mL/10a 湛水散布 | 茨城農試 | 0 | — | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 滋賀農試 | 1 | 160 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| 3 | 乳剤 (32%) 1000mL/10a 湛水散布 | | 茨城農試 | 1 | 127 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 滋賀農試 | 1 | 137 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| 4 | | 乳剤 (32%) 500mL/10a 湛水散布 + 乳剤 (32%) 667mL/10a 湛水散布 | 茨城農試 | 1 | 150 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 滋賀農試 | 1 | 160 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| 5 | 乳剤 (32%) 500mL/10a 湛水散布 + 粒剤 (5%) 4kg/10a 湛水散布 | | 茨城農試 | 2 | 137 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 滋賀農試 | 2 | 147 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| 5 | | 乳剤 (32%) 500mL/10a 湛水散布 + 粒剤 (5%) 4kg/10a 湛水散布 | 茨城農試 | 2 | 127 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 滋賀農試 | 2 | 137 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| 5 | 乳剤 (32%) 500mL/10a 湛水散布 + 粒剤 (5%) 4kg/10a 湛水散布 | | 茨城農試 | 2 | 137 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 滋賀農試 | 2 | 147 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |

| 資料 番号 | 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料 調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 (ppm) | | | |
|----------|-------------------------------|--|----------------|----------------|----------|------------|--------|--------|--------|
| | | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | | ブタクロール | | ブタクロール | |
| | | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 6 | 水稻 (玄米) 平成9年度 | 乳剤 (32%) 500mL/10a 湛水散布 | 岩手 農研センター | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | | 1 | 139 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | 日植調 研究所 | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | | 1 | 118 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | 水稻 (稲わら) 平成9年度 | 乳剤 (32%) 500mL/10a 湛水散布 | 岩手 農研センター | 0 | — | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | 1 | 139 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 日植調 研究所 | 0 | — | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | 1 | 118 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| 7 | 水稻 (玄米) 平成12年度 | 乳剤 (32%) 1500mL/10a 散布 + 粒剤 (10%) 3kg+2kg/10a 湛水散布 | 愛知 農総試 | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | | 3 | 64 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | 兵庫中央 農技センター | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | | 3 | 82 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | 愛知 農総試 | 3 | 64 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | | 兵庫中央 農技センター | 3 | 82 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | 水稻 (稲わら) 平成12年度 | 乳剤 (32%) 1500mL/10a 散布 + 粒剤 (10%) 3kg+2kg/10a 湛水散布 | 愛知 農総試 | 0 | — | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | 3 | 64 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 兵庫中央 農技センター | 0 | — | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | 3 | 82 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 愛知 農総試 | 3 | 64 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | 兵庫中央 農技センター | 3 | 82 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |

2. 土壌残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

① 容器内試験

アセトン-ベンゼン (2:1) 抽出、濃縮後、ベンゼンに溶解して脱水。ECD 付ガスクロマトグラフで定量する。

② 圃場試験

アセトン抽出後硫酸ナトリウム水溶液を加え、ヘキサン溶解して脱水。ECD 付ガスクロマトグラフで定量する。

(2) 分析対象の化合物

化学名 *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

分子式 $C_{17}H_{26}ClNO_2$

分子量 311.9

(3) 残留試験結果

① 容器内試験

| | | |
|--------|-----------|-------|
| 推定半減期： | 沖積埴壤土（埼玉） | 26 日 |
| | 洪積埴壤土（河内） | 36 日 |
| | 沖積埴壤土（滋賀） | 8-9 日 |
| | 火山灰土（栃木） | 8-9 日 |

分析機関：

| 資料 No. | 試料調製及び採取場所 | 被験物質の処理方法 | | 経過日数 | 測定値 (mg/kg) | |
|--------|--|-------------------------|----|------|-------------|-------|
| | | 濃度 | 回数 | | 最高値 | 平均値 |
| 1 | 埼玉農試土壌 沖積埴壤土 昭和 50 年度 | 標準品 (96%) 2 mg/kg | 0 | - | <0.03 | <0.03 |
| | | | 1 | 0 | 1.76 | 1.74 |
| | | | 1 | 7 | 1.76 | 1.72 |
| | | | 1 | 15 | 1.31 | 1.28 |
| | | | 1 | 30 | 0.75 | 0.73 |
| | | | 1 | 60 | 0.19 | 0.18 |
| | 河内長野市 日本農薬(株) 生物研究所土壌 洪積埴壤土 昭和 50 年度 | 標準品 (96%) 2 mg/kg | 0 | - | <0.03 | <0.03 |
| | | | 1 | 0 | 1.71 | 1.68 |
| | | | 1 | 7 | 1.76 | 1.74 |
| | | | 1 | 15 | 1.76 | 1.71 |
| | | | 1 | 30 | 1.12 | 1.07 |
| | | | 1 | 60 | 0.41 | 0.41 |
| 3 | 滋賀農試土壌 沖積埴壤土 昭和 51 年度 | 標準品 (96%) 2 mg/kg | 0 | - | <0.04 | <0.04 |
| | | | 1 | 0 | 1.66 | 1.61 |
| | | | 1 | 2 | 1.34 | 1.30 |
| | | | 1 | 6 | 0.96 | 0.94 |
| | | | 1 | 13 | 0.72 | 0.66 |
| | | | 1 | 20 | 0.58 | 0.56 |
| | 栃木農試土壌 火山灰土 昭和51年度 | 標準品 (96%) 2 mg/kg | 0 | - | <0.04 | <0.04 |
| | | | 1 | 0 | 1.56 | 1.52 |
| | | | 1 | 2 | 1.18 | 1.14 |
| | | | 1 | 6 | 0.93 | 0.90 |
| | | | 1 | 13 | 0.68 | 0.64 |
| | | | 1 | 20 | 0.44 | 0.42 |
| | | | 1 | 27 | 0.33 | 0.30 |
| | | | 1 | 45 | 0.14 | 0.12 |

②圃場試験

推定半減期： 沖積埴壤土（埼玉） 5日
 沖積壤土（滋賀、50年度） 15-20日
 沖積壤土（滋賀、51年度） 6日
 火山灰土（茨城） 7日

分析機関：

| 資料 No. | 試料調製及び 採取場所 | 被験物質の 処理方法 | | 経過 日数 | 測定値 (mg/kg) | |
|-----------|---------------------------------|----------------------------|----|----------|-------------|-------|
| | | 濃度 | 回数 | | 最高値 | 平均値 |
| 2 | 埼玉農試土壤 沖積埴壤土 昭和 50 年度 | 5%粒剤 | 0 | - | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 0 | 1.92 | 1.91 |
| | | | 1 | 4 | 0.45 | 0.44 |
| | | | 1 | 15 | 0.33 | 0.32 |
| | | | 1 | 30 | 0.04 | 0.04 |
| | | | 1 | 62 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 90 | <0.01 | <0.01 |
| | 滋賀農試土壤 沖積壤土 昭和 50 年度 | 4 kg/10a | 0 | - | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 0 | 1.02 | 1.01 |
| | | | 1 | 5 | 2.08 | 2.05 |
| | | | 1 | 15 | 0.89 | 0.88 |
| | | | 1 | 30 | 0.48 | 0.48 |
| | | | 1 | 60 | 0.43 | 0.42 |
| | | | 1 | 90 | 0.22 | 0.21 |
| 4 | 滋賀農試土壤 沖積壤土 昭和 51 年度 | 32%乳剤 500 mL/10a | 0 | - | <0.04 | <0.04 |
| | | | 1 | 0 | 0.48 | 0.46 |
| | | | 1 | 7 | 0.33 | 0.32 |
| | | | 1 | 13 | 0.12 | 0.12 |
| | | | 2 | 13(0) | 0.60 | 0.57 |
| | | | 2 | 20(7) | 0.25 | 0.24 |
| | | | 2 | 34(21) | 0.10 | 0.09 |
| | | | 2 | 41(28) | <0.04 | <0.04 |
| | | | 2 | 69(56) | <0.04 | <0.04 |
| | | | 2 | 103(90) | <0.04 | <0.04 |
| | 茨城農試土壤 火山灰土 昭和 51 年度 | 5%粒剤 4 kg/10a (13日目) | 0 | - | <0.04 | <0.04 |
| | | | 1 | 0 | 0.36 | 0.32 |
| | | | 1 | 13 | 0.13 | 0.11 |
| | | | 2 | 13(0) | 0.50 | 0.46 |
| | | | 2 | 20(7) | 0.33 | 0.29 |
| | | | 2 | 28(15) | 0.10 | 0.10 |
| | | | 2 | 41(28) | <0.04 | <0.04 |
| | | | 2 | 69(56) | <0.04 | <0.04 |
| | | | 2 | 104(91) | <0.04 | <0.04 |
| | | | 2 | 135(122) | <0.04 | <0.04 |
| | | | 2 | 157(144) | <0.04 | <0.04 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

推定半減期： 粒剤 茨城軽埴土 約5日
 福岡軽埴土 約9日
 ジャンボ剤 茨城軽埴土 約3日
 福岡軽埴土 約12日

分析機関：

| 資料 No. | 試料調製及び 採取場所 | 被験物質の 処理方法 | | 経過 日数 | 測定値 (mg/kg) | |
|-----------|--------------------------------|---------------|----|----------|-------------|-------|
| | | 濃度 | 回数 | | 最高値 | 平均値 |
| 9 | 日植調研土壌 軽埴土 平成12年度 | 5%粒剤 | 0 | - | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 0 | 1.73 | 1.69 |
| | | | 1 | 1 | 1.69 | 1.66 |
| | | | 1 | 7 | 0.68 | 0.66 |
| | | | 1 | 14 | 0.28 | 0.26 |
| | | | 1 | 28 | 0.07 | 0.07 |
| | | | 1 | 60 | 0.04 | 0.04 |
| | 日植調福岡土壌 沖積軽埴土 平成12年度 | 3 kg/10a | 0 | - | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 0 | 0.26 | 0.24 |
| | | | 1 | 1 | 0.34 | 0.32 |
| | | | 1 | 7 | 0.22 | 0.22 |
| | | | 1 | 14 | 0.11 | 0.10 |
| | | | 1 | 28 | 0.04 | 0.04 |
| | | | 1 | 60 | 0.02 | 0.02 |
| 10 | 日植調研土壌 軽埴土 平成12年度 | 20%ジャンボ剤 | 0 | - | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 0 | 1.60 | 1.50 |
| | | | 1 | 1 | 1.46 | 1.46 |
| | | | 1 | 7 | 0.31 | 0.30 |
| | | | 1 | 14 | 0.09 | 0.08 |
| | | | 1 | 28 | 0.03 | 0.02 |
| | | | 1 | 60 | 0.01 | 0.01 |
| | 日植調福岡土壌 沖積軽埴土 平成12年度 | 500 g/10a | 0 | - | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 0 | 0.22 | 0.22 |
| | | | 1 | 1 | 0.16 | 0.16 |
| | | | 1 | 7 | 0.14 | 0.14 |
| | | | 1 | 14 | 0.10 | 0.10 |
| | | | 1 | 28 | 0.14 | 0.14 |
| | | | 1 | 60 | 0.01 | 0.01 |

参考資料

トータル 分析

(1) 分析法の原理と操作概要

アセトニトリルで抽出し、抽出液を乾固後残渣を硫酸酸性下次いで水酸化ナトリウムのアルカリ性下で加熱還流する。還流終了後硫酸をトラップとして蒸留し、ヘキサノ分配、アルミナ/フロリジル精製し、FTD付ガスクロマトグラフにより定量する。

(2) 分析対象の化合物

化学名
分子式
分子量

(3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期： 沖積埴壤土（滋賀）約 18 日（ブタクロール：8-10 日）（1.5 mg/kg）
火山灰壤土（茨城）約 16 日（ブタクロール：約 7 日）（1.5 mg/kg）
沖積埴壤土（滋賀）約 18 日（ブタクロール：約 10 日）（2 mg/kg）

分析機関：

| 資料 No. | 試料調製及び採取場所 | 被験物質の処理方法 | | 経過日数 | 測定値 (mg/kg) | | | |
|--------|---------------------------------|------------------|------|------|-------------|-------|-------|-------|
| | | 濃度 | 回数 | | ブタクロール | | | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 5, 7 | 滋賀農試土壤 沖積埴壤土 昭和 60 年度 | 標準品 1.5 mg/kg | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 1 | 0 | 1.13 | 1.12 | 1.56 | 1.46 |
| | | | 1 | 3 | 1.13 | 1.11 | 1.19 | 1.14 |
| | | | 1 | 7 | 1.27 | 1.21 | 0.86 | 0.82 |
| | | | 1 | 14 | 0.83 | 0.81 | 0.51 | 0.45 |
| | | | 1 | 30 | 0.26 | 0.26 | 0.13 | 0.11 |
| | 日植調研土壤 火山灰壤土 昭和 60 年度 | 標準品 1.5 mg/kg | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 1 | 0 | 1.19 | 1.12 | 1.35 | 1.31 |
| | | | 1 | 3 | 0.93 | 0.93 | 1.17 | 1.14 |
| | | | 1 | 7 | 1.17 | 1.12 | 0.71 | 0.64 |
| | | | 1 | 14 | 1.59 | 0.66 | 0.36 | 0.35 |
| | 1 | 30 | 0.28 | 0.24 | 0.07 | 0.06 | | |
| | 滋賀農試土壤 沖積埴壤土 昭和 60 年度 | 標準品 2 mg/kg | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 1 | 0 | 1.96 | 1.72 | 1.98 | 1.86 |
| | | | 1 | 3 | 1.25 | 1.21 | 1.63 | 1.44 |
| 1 | | | 7 | 1.35 | 1.34 | 1.16 | 1.16 | |
| 1 | | | 14 | 1.23 | 1.13 | 0.82 | 0.75 | |
| 1 | 30 | 0.44 | 0.39 | 0.22 | 0.22 | | | |

②圃場試験

推定半減期： 沖積埴壤土（滋賀）（3 kg/10a） 5-10 日（ブタクロール：25-30 日）

火山灰壤土（茨城）（3 kg/10a） 2-4 日（ブタクロール：2-3 日）

沖積埴壤土（滋賀）（4 kg/10a） 30-35 日（ブタクロール：2-4 日）

火山灰壤土（茨城）（4 kg/10a） 2-4 日（ブタクロール：3-5 日）

分析機関：

| 資料 No. | 試料調製及び 採取場所 | 被験物質の 処理方法 | | 経過 日数 | 測定値 (mg/kg) | | | | | |
|--|---------------------------------|---------------|--|----------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 濃度 | 回数 | | ブタクロール | | 最高値 | 平均値 | | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | | | 最高値 | 平均値 |
| 6, 8 | 滋賀農試土壌 沖積埴壤土 昭和 60 年度 | 5%粒剤 | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.02 | <0.02 | | |
| | | | 1 | 0 | 0.31 | 0.31 | 0.33 | 0.32 | | |
| | | | 1 | 4 | 0.13 | 0.11 | 0.16 | 0.16 | | |
| | | | 1 | 7 | 0.17 | 0.16 | 0.11 | 0.10 | | |
| | | | 1 | 14 | 0.08 | 0.08 | 0.04 | 0.04 | | |
| | | | 1 | 21 | 0.07 | 0.06 | 0.02 | 0.02 | | |
| | | | 1 | 30 | 0.13 | 0.12 | 0.06 | 0.06 | | |
| | | | 1 | 60 | 0.12 | 0.12 | <0.02 | <0.02 | | |
| | | | 1 | 90 | 0.08 | 0.08 | <0.02 | <0.02 | | |
| | | | 1 | 120 | 0.09 | 0.08 | <0.02 | <0.02 | | |
| | | | 日植調研 研究協会研究所 火山灰壤土 昭和 60 年度 | 3 kg/10a | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | | 1 | 0 | 4.85 | 4.57 | 5.62 | 4.46 |
| | | | | | 1 | 3 | 2.51 | 2.26 | 2.75 | 2.68 |
| | | | | | 1 | 7 | 1.33 | 1.32 | 1.30 | 1.29 |
| | 1 | 14 | | | 1.09 | 1.04 | 0.99 | 0.96 | | |
| | 1 | 21 | | | 1.05 | 1.04 | 0.71 | 0.68 | | |
| | 1 | 30 | | | 1.11 | 1.04 | 0.72 | 0.71 | | |
| | 1 | 60 | | | 0.27 | 0.26 | 0.02 | 0.02 | | |
| | 1 | 90 | | | 0.27 | 0.24 | 0.03 | 0.02 | | |
| | 1 | 120 | | | 0.12 | 0.12 | <0.02 | <0.02 | | |
| | 滋賀農試土壌 沖積埴壤土 昭和 60 年度 | 5%粒剤 | | | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | | 1 | 0 | 0.47 | 0.45 | 0.40 | 0.39 |
| | | | | | 1 | 4 | 0.43 | 0.40 | 0.36 | 0.32 |
| | | | | | 1 | 7 | 0.23 | 0.20 | 0.16 | 0.16 |
| | | | 1 | 14 | 0.20 | 0.18 | 0.14 | 0.14 | | |
| | | | 1 | 21 | 0.73 | 0.72 | 0.45 | 0.41 | | |
| | | | 1 | 30 | 0.32 | 0.28 | 0.17 | 0.16 | | |
| | | | 1 | 60 | 0.20 | 0.18 | 0.02 | 0.02 | | |
| 1 | | | 90 | 0.15 | 0.14 | <0.02 | <0.02 | | | |
| 1 | | | 120 | 0.15 | 0.13 | <0.02 | <0.02 | | | |
| 日植調研 研究協会研究所 火山灰壤土 昭和 60 年度 | | | 4 kg/10a | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.02 | <0.02 | |
| | | | | 1 | 0 | 5.96 | 5.82 | 6.73 | 6.29 | |
| | | | | 1 | 3 | 2.18 | 2.00 | 2.28 | 2.12 | |
| | | | | 1 | 7 | 1.75 | 1.71 | 1.69 | 1.66 | |
| | 1 | 14 | | 1.62 | 1.48 | 1.36 | 1.34 | | | |
| | 1 | 21 | | 0.38 | 0.36 | 0.18 | 0.18 | | | |
| | 1 | 28 | | 0.64 | 0.62 | 0.26 | 0.24 | | | |
| | 1 | 60 | | 0.17 | 0.15 | 0.06 | 0.06 | | | |
| | 1 | 90 | | 0.24 | 0.23 | 0.02 | 0.02 | | | |
| | 1 | 120 | | 0.14 | 0.11 | <0.02 | <0.02 | | | |

3. 環境中予測濃度算定関係

(1) 分析法の原理と操作概要

ヘキサン抽出後、ロータリーエバポレーター（水浴 40℃以下）を用いて減圧濃縮。濃縮後、フロリジルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ガスクロマトグラフィー（NP D）で定量する。

(2) 分析対象の化合物名

化学名 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
 分子式 C₁₇H₂₆ClNO₂
 分子量 311.9

(3) 残留試験結果

①田面水

分析機関：

| 資料 No. | 試料調製及び採取場所 | | 供試薬剤の濃度・量 | 処理回数 | 経過日数 | 分析値 (mg/L) | |
|--------|----------------------|---|-----------|---|-------------------------|------------|---------|
| | | | | | | 最高値 | 平均値 |
| 1 | 埼玉 県農 業試 験場 | 試験区 1 灰色低地土 埴壤土 平成 7 年度 | 32%乳剤 | 0 | — | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 0 | 1.49 | 1.48 |
| | | | | 1 | 1 | 1.60 | 1.54 |
| | | | | 1 | 3 | 0.355 | 0.344 |
| | | | | 1 | 7 | 0.0055 | 0.0054 |
| | | | | 1 | 14 | 0.0010 | 0.0010 |
| | | 1 | 21 | <0.0005 | <0.0005 | | |
| | | 試験区 2 多湿黒ボク土 砂壤土 平成 7 年度 | 500mL/10a | 0 | — | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 0 | 1.89 | 1.87 |
| | | | | 1 | 1 | 1.30 | 1.28 |
| | | | | 1 | 3 | 0.346 | 0.336 |
| | | | | 1 | 7 | 0.0287 | 0.0277 |
| | | | | 1 | 14 | 0.0041 | 0.0038 |
| | | | | 1 | 21 | 0.0008 | 0.0008 |
| 2 | 埼玉 県農 業試 験場 | | | 試験区 1 灰色低地土 砂壤土 平成 11 年度 | 20%シヤンホ [®] 粒剤 | 0 | — |
| | | 1 | 0 | | | 1.42 | 1.41 |
| | | 1 | 1 | | | 0.609 | 0.584 |
| | | 1 | 3 | | | 0.0855 | 0.0850 |
| | | 1 | 7 | | | 0.0092 | 0.0090 |
| | | 1 | 14 | | | 0.0016 | 0.0016 |
| | | 試験区 2 多湿黒ボク土 壤土 平成 11 年度 | 500g/10a | 0 | — | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 0 | 1.34 | 1.34 |
| | | | | 1 | 1 | 0.575 | 0.574 |
| | | | | 1 | 3 | 0.106 | 0.105 |
| | | | | 1 | 7 | 0.0174 | 0.0166 |
| | | | | 1 | 14 | 0.0018 | 0.0018 |

つづき

分析機関：

| 資料 No. | 試料調製及び 採取場所 | | 供試薬剤の 濃度・量 | 処理 回数 | 経過 日数 | 分析値 (mg/L) | |
|-----------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------|----------|------------|---------|
| | | | | | | 最高値 | 平均値 |
| 3 | 日植 調研 | 多湿黒ボク土 軽埴土 平成 12 年度 | 5%粒剤 | 0 | — | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 0 | 0.497 | 0.490 |
| | | | | 1 | 1 | 0.965 | 0.950 |
| | | | | 1 | 3 | 0.708 | 0.700 |
| | | | | 1 | 7 | 0.0696 | 0.0692 |
| | | | | 1 | 14 | 0.0022 | 0.0022 |
| | | | | 1 | 23 | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 28 | <0.0005 | <0.0005 |
| | 埼玉 農林 総研 センター | 沖積灰色低地土 埴壤土 平成 12 年度 | 3kg/10a | 0 | — | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 0 | 0.350 | 0.349 |
| | | | | 1 | 1 | 0.972 | 0.962 |
| | | | | 1 | 3 | 0.456 | 0.450 |
| | | | | 1 | 7 | 0.0480 | 0.0464 |
| | | | | 1 | 14 | 0.0040 | 0.0039 |
| | | | | 1 | 23 | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 28 | <0.0005 | <0.0005 |
| | 日植 調研 | 多湿黒ボク土 軽埴土 平成 12 年度 | 20%ジヤンボ [®] 剤 | 0 | — | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 0 | 0.852 | 0.843 |
| | | | | 1 | 1 | 0.877 | 0.857 |
| | | | | 1 | 3 | 0.414 | 0.412 |
| | | | | 1 | 7 | 0.0548 | 0.0548 |
| | | | | 1 | 14 | 0.0052 | 0.0052 |
| | | | | 1 | 23 | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 28 | <0.0005 | <0.0005 |
| | 埼玉 農林 総研 センター | 沖積灰色低地土 埴壤土 平成 12 年度 | 500g/10a | 0 | — | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 0 | 0.651 | 0.642 |
| | | | | 1 | 1 | 0.610 | 0.600 |
| | | | | 1 | 3 | 0.129 | 0.124 |
| 1 | | | | 7 | 0.0108 | 0.0106 | |
| 1 | | | | 14 | 0.0006 | 0.0006 | |
| 1 | | | | 21 | 0.0006 | 0.0006 | |
| 1 | | | | 28 | <0.0005 | <0.0005 | |

②浸透水

分析機関：

| 資料 No. | 試料調製及び 採取場所 | | 供試薬剤の 濃度・量 | 処理 回数 | 経過 日数 | 分析値 (mg/L) | |
|-----------|----------------------|-----------------------------------|---------------|----------|----------|------------|---------|
| | | | | | | 最高値 | 平均値 |
| 1 | 埼玉 県農 業試 験場 | 試験区 1 灰色低地土 埴壤土 平成 7 年度 | 32%乳剤 | 0 | — | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 7 | 0.0011 | 0.0010 |
| | | | | 1 | 14 | 0.0008 | 0.0008 |
| | | | | 1 | 21 | <0.0005 | <0.0005 |
| | | 試験区 2 多湿黒ボク土 砂壤土 平成 7 年度 | 500mL/10a | 0 | — | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 7 | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 14 | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 21 | <0.0005 | <0.0005 |
| 2 | 埼玉 県農 業試 験場 | 試験区 1 灰色低地土 砂壤土 平成 11 年度 | 20%ジヤンホ粒剤 | 0 | — | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 7 | 0.0035 | 0.0034 |
| | | | | 1 | 14 | 0.0023 | 0.0022 |
| | | 試験区 2 多湿黒ボク土 壤土 平成 11 年度 | 500g/10a | 0 | — | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 7 | <0.0005 | <0.0005 |
| | | | | 1 | 14 | <0.0005 | <0.0005 |

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

| No. | 試験の種類・ 被験物質 | 供試 生物 | 1群 当りの 供試数 | 試験 方法 | 試験 水温 (°C) | LC ₅₀ 又はEC ₅₀ (mg/L) * | | | | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|----------|---------------------------|----------|---|-----------|------------------|---|-------|-------|-------|---------------|-----------|
| | | | | | | [()内の数値は有効成分換算値] | | | | | |
| | | | | | | 24h | 48h | 72h | 96h | | |
| 1 GLP | 魚類急性毒性 原体(%) | コイ | 10 | 半止水式 | 22.7- 22.9 | >1.0 | 0.667 | 0.792 | 0.574 | (2001年) | VI- 2 |
| 2 GLP | ジノコ類 急性遊泳阻害 原体(%) | 材ジノコ | 20 | 止水式 | 20.1- 20.5 | 5.31 | 4.24 | - | - | (2004年) | VI- 3 |
| 3 GLP | 藻類生長阻害 原体(%) | 緑藻*2 | 初期 濃度 10 ⁴ cells/mL | 振とう 培養 | 23.5- 24.9 | ErC ₅₀ (0-72h) : >0.00097 *3 NOECr(0-72h) : 0.00049 | | | | (2001年) | VI- 4 |
| 4 GLP | 魚類急性毒性 乳剤(32%) | コイ | 10 | 半止水式 | 22.8- 23.2 | >5.00 | 3.35 | 1.96 | 1.43 | (2001年) | VI- 6 |
| 5 GLP | ジノコ類 急性遊泳阻害 乳剤(32%) | 材ジノコ | 20 | 止水式 | 20.0- 20.8 | 5.51 | 3.39 | - | - | (2001年) | VI- 7 |
| 6 GLP | 藻類生長阻害 乳剤(32%) | 緑藻*2 | 初期 濃度 10 ⁴ cells/mL | 振とう 培養 | 23.5- 24.0 | ErC ₅₀ (0h-72h) : 0.0095 *3 NOECr(0h-72h) : 0.0017 | | | | (2004年) | VI- 8 |
| 7 GLP | 魚類急性毒性 粒剤(10%) | コイ | 10 | 半止水式 | 23.1- 23.7 | >7.00 | 6.97 | 5.32 | 4.44 | (2003年) | VI- 9 |
| 8 GLP | ジノコ類急性 遊泳阻害 粒剤(10%) | 材ジノコ | 20 | 止水式 | 19.8- 20.0 | 41.9 | 25.6 | - | - | (2003年) | VI- 10 |
| 9 GLP | 藻類生長阻害 粒剤(10%) | 緑藻*2 | 初期 濃度 10 ⁴ cells/mL | 振とう 培養 | 23.5- 23.8 | ErC ₅₀ (0h-72h) : 0.0861 *3 NOECr(0h-72h) : 0.0250 | | | | (2003年) | VI- 11 |

*1 : No. 1, 2の原体試験データは純度補正された設定濃度、No. 3の原体試験データは実測濃度、No. 4~9の製剤試験データは製剤濃度に基づく値

*2 : 緑藻の学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

*3 : 申請者算出値

1. 水産動植物への影響に関する試験

(1) 魚類急性毒性試験 (原体)

コイを用いた急性毒性試験

(No. 1 : モンサント資料No. 1-A-4)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 2001年

被験物質 : ブタカロール原体 (純度 %)

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)

一群10匹, 全長 : 5.1±0.32cm, 体重 : 1.5±0.26g

方 法 : 暴露期間 ; 96時間
 暴露方法 ; 半止水式 (1日2回、試験液の全量を交換)
 供試魚数 ; 10匹/容器/1連制
 希釈水 ; 十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水
 試験液量 ; 50L/容器
 水質 ; 溶存酸素濃度 7.2-8.6mg/L、pH 7.4-7.6
 照明 ; 16時間明/8時間暗
 給餌 ; 無
 エアレーション ; 無

試験液の調製方法 ; 必要量の被験物質を秤量し、DMSOに溶解させて各濃度区の10⁴倍の濃度の試験原液を純度補正(92%)して調製した。試験容器に入れた希釈水を攪拌しながら必要量の試験原液を添加し、試験液を調製した。

試験水温 : 22.7-22.9°C

結 果 :

| | | |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 試験濃度 (mg/L) | 設定濃度 | 0.198, 0.296, 0.444, 0.667, 1.00 |
| | 実測濃度 (平均) | 0.203, 0.295, 0.409, 0.632, 0.961 |
| LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] | 24h : >1.0 | |
| | 48h : 0.667 [算出不能] [Moving average法] | |
| | 72h : 0.792 [0.629-1.23] [Probit法] | |
| | 96h : 0.574 [0.476-0.697] [Probit法] | |
| NOEC (mg/L) * | | 0.296 |

* : 設定濃度に基づく (秤量時に純度補正済)

症状 ; 表層集中、平衡喪失、体色暗化、嗜眠状態、筋肉痙攣及び活動度の低下が観察された。

試験液中の被験物質濃度の測定結果

| 設定濃度 (mg/L) | 被験物質濃度 (mg/L) *1 | | | | |
|-------------|------------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | 0時間 | 16時間後 | | 24時間後 | 平均*2 |
| | | 換水前 | 調製時 | | |
| 対照区 | <0.020 | <0.020 | <0.020 | <0.020 | <0.020 |
| 助剤対照区 | <0.020 | <0.020 | <0.020 | <0.020 | <0.020 |
| 0.198 | 0.213 (108) | 0.185 (94) | 0.212 (107) | 0.213 (107) | 0.203 (103) |
| 0.296 | 0.306 (103) | 0.276 (93) | 0.303 (102) | 0.300 (101) | 0.295 (100) |
| 0.444 | 0.430 (97) | 0.381 (86) | 0.409 (92) | 0.425 (96) | 0.409 (92) |
| 0.667 | 0.658 (99) | 0.601 (90) | 0.654 (98) | 0.624 (94) | 0.632 (95) |
| 1.00 | 0.979 (98) | 0.898 (90) | 1.03 (103) | 0.985 (99) | 0.961 (96) |

*1 : ()内の数値は設定濃度に対する割合 (%)

*2 : 時間加重平均値

実測濃度の変動は設定濃度から±20%以内であった。

申請者注 : 生データを確認し、供試前7日間での供試生物ロットの死亡率は0%、供試24時から無給餌であったことを確認した。

(2) ジンコ類急性遊泳阻害試験(原体)

(No. 2 : 日産資料No. 1)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 2004年

被験物質 : プタコール原体 (純度 %)

供試生物 : 材ジンコ (*Daphnia magna*) , 一群各20匹 (生後24時間以内の個体)

方 法 : 暴露期間 ; 48時間

暴露方法 ; 止水式

供試生物数 ; 5匹/容器/4連制

希釈水 ; Elendt M4

試験液量 ; 100mL/容器

水質 ; 溶存酸素濃度 7.8-8.8mg/L pH 7.8-8.3

照明 ; 16時間明/8時間暗

給餌 ; 無

試験液の調製方法 ; 被験物質の純度を考慮し、純度換算した必要量を秤量し、助剤 (ジメチルホルムアミド、HCO-40) 及び希釈水を用いて100倍の濃度の試験原液を調製した。試験原液を所定濃度となるように希釈水で希釈混合して、試験液を調製した。

試験水温 : 20.1-20.5°C

結 果 :

| | | |
|---------------------------|-----------|-------------------------------|
| 試験濃度 (mg/L) | 設定濃度 | 0.750, 1.50, 3.00, 6.00, 12.0 |
| | 実測濃度 (平均) | 0.699, 1.37, 2.79, 5.59, 11.3 |
| EC ₅₀ (mg/L) * | | 24h : 5.31 [3.00-12.0] |
| [95%信頼限界] | | 48h : 4.24 [3.00-6.00] |
| NOEC (mg/L) * | | 3.00 |

* : 設定濃度に基づく (秤量時に純度補正済)

試験液中の被験物質濃度の測定結果

| 設定濃度 (mg/L) | 被験物質濃度 (mg/L) *1 | | |
|-------------|------------------|------------|------------|
| | 0時間 | 48時間後 | 平均*2 |
| 対照区 | <0.005 | <0.005 | - |
| 助剤対照区 | <0.005 | <0.005 | - |
| 0.750 | 0.698 (93) | 0.701 (93) | 0.699 (93) |
| 1.50 | 1.37 (91) | 1.38 (92) | 1.37 (92) |
| 3.00 | 2.76 (92) | 2.82 (94) | 2.79 (93) |
| 6.00 | 5.49 (92) | 5.69 (95) | 5.59 (93) |
| 12.0 | 11.1 (93) | 11.5 (96) | 11.3 (94) |

*1 : ()内の数値は設定濃度に対する割合 (%)

*2 : 時間加重平均値

実測濃度の変動は設定濃度から±20%以内であった。

申請者注 : 試験実施機関に確認した結果、報告書に遊泳阻害以外の症状についての記載が無かったことから、遊泳阻害以外の症状は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(3) 藻類生長阻害試験(原体)

(No. 3 : モンサント資料No. 1-A-3)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 2001年

被験物質 : プタコール原体 (純度 %)

供試生物 : 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* 旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期濃度 10⁴ cells/mL

方 法 : 暴露期間 ; 72時間
暴露方法 ; 振とう培養法 (100回転/分)

培地 ; 淡水藻培地

試験液量 ; 100mL/容器/3連制

照明 ; 連続照明 (3840-4700ルクス)

pH ; 7.6 (開始時) 、 8.5-9.0 (終了時)

試験液の調製方法 ; 被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解させて各濃度区の10,000倍の濃度の試験原液を作製した。各試験原液を設定試験濃度となるように培地に希釈し調製した。

測定 ; 処理24、48、72時間後の細胞濃度を測定

培養水温 : 23.5-24.9°C

結 果 :

| | | |
|--|-------------|---|
| 試験濃度 (mg/L) | 設定濃度 | 0.000081, 0.00016, 0.00033, 0.00065, 0.0013, 0.0026 |
| | 実測濃度 (開始時) | 0.000085, 0.00019, 0.00029, 0.00062, 0.0013, 0.0027 |
| | 実測濃度 (平均) * | 0.000067, 0.00015, 0.00026, 0.00049, 0.00072, 0.00097 |
| ErC ₅₀ (mg/L) ** [95%信頼限界] | | 0~72h : >0.00097 [計算不能] |
| NOECr (mg/L) ** | | 0~72h : 0.00049 |

* : 実測濃度 (平均) は申請者が算出し、算出方法については申請者注 2に示した。

** : ErC₅₀、NOECrは申請者が半数生長阻害濃度及び最大無影響濃度はEcoTox-Statics (ver. 2.6) を用いて、Probit法又はDunnett's testの統計法により算出した。

試験液中の被験物質濃度の測定結果

| 設定濃度 (mg/L) | 被験物質濃度 (mg/L) * | |
|----------------|-----------------|----------------|
| | 0時間 | 72時間後 |
| 対照区 | <0.0000500 | <0.0000500 |
| 助剤対照区 | <0.0000500 | <0.0000500 |
| 0.000081 | 0.0000848 (105) | 0.0000536 (66) |
| 0.00016 | 0.000188 (118) | 0.000127 (79) |
| 0.00033 | 0.000289 (88) | 0.000230 (70) |
| 0.00065 | 0.000621 (96) | 0.000379 (58) |
| 0.0013 | 0.00126 (97) | 0.000415 (32) |
| 0.0026 | 0.00267 (103) | 0.000349 (13) |

* : ()内の数値は設定濃度に対する割合 (%)

試験開始時の実測濃度の変動は設定濃度から±20%以内であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

申請者注 1：供試生物の株名について

本試験の供試藻類 *Selenastrum Capricornutum* は2000年時点でUniversity of Tronto Culture Collection (UTCC) に由来し米国メリーランド州EastonのWildlife International Ltd. において培養を続けていたものであった（報告書和訳11ページ、英文報告書11ページ参照）。*Selenastrum Capricornutum* は現在 *Pseudokirchneriella subcapitata* と命名されUTCCは、2008年以降はCPCC(Canadian Phycological Culture Centre)として維持されているものであり、したがって株名としてはこれに対応するCPCC37と同一であると考えられる。

申請者注 2：測定濃度（平均実測濃度）の算出について

報告書では実験開始時の実測濃度により結果を算出しているため、平均実測濃度を申請者が算出した。

| 設定濃度 (mg/L) | 実測濃度(mg/L) | | |
|----------------|------------|-----------|----------|
| | 0時間 | 72時間 | 平均* |
| 溶媒対照 | - | - | - |
| 0.000081 | 0.0000848 | 0.0000536 | 0.000067 |
| 0.00016 | 0.000188 | 0.000127 | 0.000155 |
| 0.00033 | 0.000289 | 0.000230 | 0.00026 |
| 0.00065 | 0.000621 | 0.000379 | 0.00049 |
| 0.0013 | 0.00126 | 0.000415 | 0.00072 |
| 0.0026 | 0.00267 | 0.000349 | 0.00097 |

*:幾何平均値（申請者が算出した）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(4) 魚類急性毒性試験 (製剤)

コイを用いた急性毒性試験

(No. 4 : モンサント資料No. マンゼット乳剤-2)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 2001年

被験物質 : 乳剤 (フタクロール 32%)

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)

一群10匹, 全長 : 4.9±0.20cm, 体重 : 1.3±0.14g

方 法 : 暴露期間 ; 96時間
暴露方法 ; 半止水式 (試験開始2日後に試験液の全量を交換)
供試魚数 ; 10匹/容器/1連制
希釈水 ; 十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水
試験液量 ; 50L/容器
水質 ; 溶存酸素濃度 6.5-8.6mg/L、pH 7.2-7.5
照明 ; 16時間明/8時間暗
給餌 ; 無
エアレーション ; 無

試験液の調製方法 ; 試験容器に入れた希釈水に必要な量の被験物質を添加後、攪拌して調製した。

試験水温 : 22.8-23.2°C

結 果 :

| | |
|---------------------------|--------------------------------|
| 試験濃度 (mg/L) * | 0.476, 0.857, 1.54, 2.78, 5.00 |
| LC ₅₀ (mg/L) * | 24h : >5.00 |
| [95%信頼限界] | 48h : 3.35 [2.61-4.56] |
| | 72h : 1.96 [1.53-2.50] |
| | 96h : 1.43 [0.857-2.78] |
| NOEC (mg/L) * | 0.476 |

* : 設定濃度 (製剤濃度)

症状 ; 表層集中、平衡喪失及び活動度の低下が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(5) ジンコ類急性遊泳阻害試験 (製剤)

(No. 5 : モンサント資料No. マーシェット乳剤-4)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 2001年

被験物質 : 乳剤 (フタクロール 32%)

供試生物 : 大ジンコ (*Daphnia magna*) , 一群各20匹 (生後24時間以内の個体)

方 法 : 暴露期間 ; 48時間
暴露方法 ; 止水式
供試生物数 ; 5匹/容器/4連制
希釈水 ; 十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水
試験液量 ; 200mL/容器
水質 ; 溶存酸素濃度 8.5-8.8mg/L、pH 7.8-7.9
照明 ; 16時間明/8時間暗
給餌 ; 無

試験液の調製方法 ; 被験物質を必要量秤量し、希釈水を添加後攪拌して1,000mg/Lの試験原液を調製した。この試験原液を攪拌しながら必要量分取し、各試験容器に入れた希釈水へ添加後、攪拌して試験液を調製した。

試験水温 : 20.0-20.8℃

結 果 :

| | |
|---------------------------|-------------------------------------|
| 試験濃度 (mg/L) * | 0.763, 1.22, 1.95, 3.13, 5.00, 8.00 |
| EC ₅₀ (mg/L) * | 24h : 5.51 [4.66-6.72] |
| [95%信頼限界] | 48h : 3.39 [2.81-4.11] |
| NOEC (mg/L) * | 1.22 |

* : 設定濃度 (製剤濃度)

症状 ; 遊泳阻害、嗜眠状態及び活動度の低下が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(6) 藻類生長阻害試験 (製剤)

(No. 6 : 日産資料マシット乳剤No. 1)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 2004年

被験物質 : 乳剤 (フタクロール 32%)

供試生物 : 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662株)

初期濃度 10^4 cells/mL

方 法 : 暴露期間 ; 72時間

暴露方法 ; 振とう培養

培地 ; AGP培地 (濾過滅菌)

試験液量 ; 100mL/容器/3連制

pH ; 7.0-7.6

照明 ; 連続照明 (4087-4118Lux)

試験液の調製方法 ; 試験液は被験物質の原液 (AGP培地を用いて調製) をAGP培地で希釈して調製した。

測定 ; 処理24、48及び72時間後に細胞濃度を測定

培養水温 : 23.5-24.0°C

結 果 :

| | |
|---|--|
| 試験濃度 (mg/L) * | 0.00053、0.00095、0.0017、0.0031、0.0056、0.010、0.018 |
| ErC ₅₀ (0~72hr) (mg/L) ** [95%信頼限界] | 0.0095 [0.0087~0.0105] |
| NOECr (0~72hr) (mg/L) ** | 0.0017 |

* : 試験濃度は設定濃度に基づく。

** : ErC₅₀、NOECrは申請者が半数生長阻害濃度及び最大無影響濃度はEcoTox-Statics (ver. 2.6) を用いて、Probit法又はDunnett's testの統計法により算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(7) 魚類急性毒性試験 (製剤)

コイを用いた急性毒性試験

(No. 7 : 日産資料マーシット1キロ粒剤No. 1)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 2003年

被験物質 : 粒剤 (フタクロール 10%)

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)

一群10匹, 全長 : 4.7±0.27cm, 体重 : 1.1±0.17g

方 法 : 暴露期間 ; 96時間
暴露方法 ; 半止水式 (開始48時間後に試験液の全量を交換)
供試魚数 ; 10匹/容器/1連制
希釈水 ; 十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水
試験液量 ; 50L/容器
水質 ; 溶存酸素濃度 5.5-8.5mg/L、pH 6.8-7.4
照明 ; 16時間明/8時間暗
給餌 ; 無
エアレーション ; 無

試験液の調製方法 ; 試験容器に入れた希釈水に必要量の被験物質を添加後、攪拌して調製した。

試験水温 : 23.1-23.7°C

結 果 :

| | |
|---------------------------|------------------------------|
| 試験濃度 (mg/L) * | 1.82, 2.55, 3.57, 5.00, 7.00 |
| LC ₅₀ (mg/L) * | 24h : >7.00 |
| [95%信頼限界] | 48h : 6.97 [5.98-12.9] |
| | 72h : 5.32 [4.40-7.19] |
| | 96h : 4.44 [3.57-5.71] |
| NOEC (mg/L) * | 2.55 |

* : 設定濃度 (製剤濃度)

症状 ; 表層集中、平衡喪失、狂奔、体色暗化、筋肉痙攣及び活動度の低下が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(8) ズンコ類急性遊泳阻害試験 (製剤)

(No. 8 : 日産資料マージェット1キロ粒剤No. 2)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 2003年

被験物質 : 粒剤 (フタクロール 10%)

供試生物 : オシゾン (*Daphnia magna*) , 一群各20匹 (生後24時間以内の個体)

方 法 : 暴露期間 ; 48時間
暴露方法 ; 止水式
供試生物数 ; 5匹/容器/4連制
希釈水 ; 十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水
試験液量 ; 100mL/容器
水質 ; 溶存酸素濃度 8.4-8.7mg/L、pH 7.4-7.6
照明 ; 16時間明/8時間暗
給餌 ; 無

試験液の調製方法 ; 被験物質を必要量秤量し、希釈水を混合、攪拌して1,000mg/Lの試験原液を調製した。この試験原液を攪拌しながら必要量分取し、各試験容器に入れた希釈水へ添加後、攪拌して試験液を調製した。

試験水温 : 19.8-20.0°C

結 果 :

| | |
|---------------------------|------------------------------|
| 試験濃度 (mg/L) * | 4.38, 8.75, 17.5, 35.0, 70.0 |
| EC ₅₀ (mg/L) * | 24h : 41.9 [34.0-54.1] |
| [95%信頼限界] | 48h : 25.6 [20.9-31.3] |
| NOEC (mg/L) * | 4.38 |

* : 設定濃度 (製剤濃度)

症状 ; 嗜眠状態、遊泳阻害及び活動度の低下が観察された。

(9) 藻類生長阻害試験 (製剤)

(No. 9 : 日産資料マージョット1キロ粒剤No. 3)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 2003年

被験物質 : 粒剤 (フタコロール 10%)

供試生物 : 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662株)

(旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

方 法 : 初期濃度 10^4 cells/mL
 暴露期間 ; 72時間
 暴露方法 ; 振とう培養 (約100回/分)
 培地 ; OECD推奨培地 (滅菌)
 試験液量 ; 100mL/容器/3連制
 pH ; 7.8 (開始時) 、 7.8-9.7 (終了時)
 照明 ; 連続照明 (4000Lux)
 試験液の調製方法 ; 必要量の被験物質を秤量し、培地と混合、攪拌して100mg/Lの試験原液を調製した。さらにこの試験原液を攪拌しながら必要量分取し、培地と混合、攪拌して10.0mg/Lの試験原液を調製した。これらの試験原液を攪拌しながら必要量分取し、試験容器に入れた培地と混合して試験液を調製した。

測定 ; 処理24、48及び72時間後に細胞濃度を測定

培養水温 : 23.5-23.8°C

結 果 :

| | |
|---|----------------------------------|
| 試験濃度 (mg/L) * | 0.0125、0.0250、0.0500、0.100、0.200 |
| ErC ₅₀ (0~72hr) (mg/L) ** [95%信頼限界] | 0.0861 [0.0796~0.0933] |
| NOECr (0~72hr) (mg/L) ** | 0.0250 |

* : 試験濃度は設定濃度に基づく。

** : ErC₅₀、NOECrは申請者が半数生長阻害濃度及び最大無影響濃度は EcoTox-Statics (ver. 2.6) を用いて、Probit法又はDunnnett's testの統計法により算出した。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

| No.* | 試験の種類・被験物質 | 供試生物 | 1試験区当り供試虫数 | 試験方法 投与方法、投与量、試験条件等 | 試験結果 | 試験の実施機関及び報告年 |
|----------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|--|---|--------------|
| M-1-A-7 GLP | 天敵昆虫 原体 () (%) | ミツバチ | 接触投与 10頭 5連制 | 急性接触毒性試験 胸部背面に塗布：100 μg a. i./頭 ハチの状態を処理後1、3、24及び48時間に観察。EPP0 ガイドラインNo. 170 (1992) | 接触投与 死亡率26% (48時間) LD ₅₀ >100 μg a. i./頭 | (2001年) |
| | | | 経口投与 10頭 5連制 | 急性経口毒性試験 経口投与：90 μg a. i./頭 ハチの状態を処理後1、3、24及び48時間に観察。EPP0 ガイドラインNo. 170 (1992) | 経口投与 死亡率4% (48時間) LD ₅₀ >90 μg a. i./頭 | |
| N-1 | 蚕影響 乳剤 (32%) | 蚕 [錦秋×鐘和] (4齢起蚕) | 7頭 2連制 | 桑葉を試験溶液に浸漬し、風乾後給餌した。 処理濃度：10, 000、2, 000、1, 000、100ppm | 苦悶死虫率(6日後) 全濃度：0% 生育抑制率(6日後) 100、1, 000、2, 000ppm ：0% 10, 000ppm：28.6% | (2003年) |
| N-2 | 蚕影響 原体 () (%) | 蚕 [朝日×東海] (4齢起蚕) | 50頭 2連制 | 桑葉を試験溶液に浸漬し、風乾後給餌した。 処理濃度：320, 000ppm | 死虫率 (4日後)：100% | (2006年) |
| M-1-A-4 | 天敵昆虫 原体 () (%) | ナメトリ (2齢幼虫) | 18頭 反復なし | 供試幼虫を被験物質希釈液(使用最高濃度である10,000mg a. i./L)に約5秒間浸漬暴露後、蛹化するまで一般状態、捕食行動及び死亡の有無を観察。 | 処理11日後までに全て蛹化。一般状態、捕食行動の異常及び死亡は見られず、供試幼虫の生育に及ぼす影響は認められなかった。 | |
| M-1-A-5 | 天敵昆虫 原体 () (%) | ハリゲヨモリガモ (体長4.0～4.5mm) | 20頭 反復なし | CO ₂ ガスで麻酔した供試虫を被験物質希釈液(使用最高濃度である10,000mg a. i./L)に約5秒間浸漬暴露後、9日間毎日死亡の有無及び一般状態を観察。暴露直後、3、6日後に給餌し、捕食の有無を観察。 | 一般状態、捕食行動の異常及び死亡は見られなかった。 | (2001年) |
| M-1-A-6 | 天敵昆虫 原体 () (%) | ホリカアブ (成虫及び幼虫) | 成・幼虫 各20頭 (5頭4連制) | 成虫：CO ₂ ガスで麻酔した個体を被験物質希釈液(使用最高濃度である10,000mg a. i./L)に1～2秒間浸漬暴露後、5日間死亡の有無及び一般状態を毎日観察。 幼虫：採取した大豆葉ごと被験物質希釈液に浸漬し、蛹化するまで観察。 | 成虫・幼虫の一般状態の異常及び死亡は認められなかった。 幼虫では捕食行動にも影響は見られず、処理10日後までに全て蛹化した。 | |

*：Mは日本モンサント株式会社の資料番号、Nは日産化学工業株式会社の資料番号

3. 鳥類に対する影響

| No.* | 試験の種類・ 被験物質 | 供試生物 | 1群 当りの 供試数 | 投与 方法 | 投与量 | LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 値及び 無影響量 | 観察された影響等 | 試験機関 (報告年) |
|-------------|-----------------|---------------|------------------|-----------------|---|---|---|---------------|
| M- 1-A-1 | 急性経口毒性 原体(%) | マコモ (14日齢) | 10羽 | 強制 経口 投与 | mg/kg 215 464 1,000 2,150 4,640 | LD ₅₀ : >4,640mg/kg | 沈鬱症状、外部刺激 (音及び作動)に対す る反応性の低下、協調 性の消失及び下肢虚 弱が認められ、さらに 投与6日後までに毒性 症状(嗜眠、下肢虚弱 及び協調性の消失)が 観察された。他の投与 群にも同様な症状が、 投与量に比例して減 弱し、持続時間も短縮 して認められた。 | (1997年) |
| M- 1-A-2 | 混餌投与毒性 原体(%) | マコモ (14日齢) | 10羽 | 8日間 混餌 投与 | ppm 464 1,000 2,150 4,640 10,000 | LC ₅₀ : >10,000ppm | 10,000ppm投与群の動 物は、投与2~5日に嗜 眠状態になり、摂餌量 及び体重の減少を示 した。 | |
| M- 1-A-3 | 混餌投与毒性 原体(%) | ウスラ (14日齢) | 10羽 | 8日間 混餌 投与 | ppm 464 1,000 2,150 4,640 10,000 | LC ₅₀ : 6,597ppm | 10,000ppm投与群では 死亡率が80%であっ た。死亡前の動物は羽 毛を起立し、沈鬱状態 で外部刺激(音及び作 動)に対する反応性の 低下を示し、下肢虚弱 を呈した。群内に爪つ つきが蔓延していた 所見を認めた。他の投 与群に、毒性症状は認 められなかった。 | |

*: Mは日本モンサント株式会社の資料番号

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

[ブタクロール 32.0%乳剤 (マーシエット乳剤)]

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 万一誤って飲み込んだ場合には、吐かせないで、安静にして直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、安静にして直ちに医師の手当を受けること。
- (3) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (5) 散布の際は、保護眼鏡、農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (6) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (7) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[ブタクロール 5.0%粒剤 (マーシエット粒剤 5)]

[ブタクロール 10.0%粒剤 (マーシエット 1 キロ粒剤)]

[ピラゾレート 8.0%・ブタクロール 3.5%粒剤 (クサカリン粒剤 35)]

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[ブタクロール 20.0%粒剤 (マーシエットジャンボ)]

- (1) 本剤は水溶性フィルムで小包装化されているため、通常の使用方法ではその該当がない。ただし、濡れた手で触らないこと。
- (2) 水溶性フィルム包装が破袋した場合は以下の点に注意すること。
 - ① 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
 - ② 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
 - ③ かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

[ブタクロール 12.0%・プロモブチド 12.0%・ベンゾフェナップ 15.0%水和剤 (ホクコーハチクフ
ロアブル)]

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (3) 本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (4) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
- (5) 付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (6) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
- (7) 作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (8) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (9) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 解毒法及び治療法

ブタクロールに暴露した場合のいかなる処置も解毒あるいは解毒剤によるべきではなく、まず薬剤をとり除き、次に症状に応じた対症療法をとるべきである。

皮膚刺激：

ブタクロールに特異的に感受性を示す人にはアレルギー性皮膚炎が発症する可能性がある。このような場合の治療法としては患部を石けんと水でよく洗い、消炎用クリームを塗布する。ヒドロコチゾンクリームなどのステロイド剤を塗布することも考えられる。重度の接触性アレルギー皮膚炎の場合は、全身ステロイド療法を用いる。その場合、Prednisone 等のステロイド剤を患者の体格と症状に応じはじめの4日間1日 20～80 mg投与し、その後、6～10 日間にわたり徐々に投与量を減ずる。

眼刺激：

眼に直接接触した場合、まず水でよく洗う。次に眼科用生理食塩水で洗う。この際、対症療法として、消炎効果のある点眼液を用いることがすすめられる。もし同時に異物が入って感染症のおそれがある場合は、抗生物質の点眼液または軟膏を用いてもよい。しかし、感染症の恐れがない場合はその必要はない。

飲みこんだ場合：

飲みこんだ場合の処置法は、飲んだ量に応じた対症療法をとる。本剤の全身毒性は比較的低いので、事故により極少量が口に入った場合はうがいをし、飲みこんだものを希釈するため、水または適当な飲料を飲むことで十分である。また少量の制酸効果のある市販の胃腸薬を飲むこともよい。多量に飲みこんだ場合は 100～200mL の水で希釈したのち、胃洗浄する。胃洗浄の方法としては、気道に入ることをさけ、カニューレを挿入

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

して還流させる。胃洗浄の後、体格に応じた量の活性炭を挿入することも考えられる。その他、患者の症状に対し、あらゆる対症療法を試みる。下痢、および電解質バランスの障害がおこる可能性があり、重度の場合脱水症状を呈する可能性もある。このような場合には静注点滴による補液が望ましい。

3. 製造時、使用時における事故例

製造時、散布時等に中毒とみなされる事例はない。米国における初期の開発時期に、圃場試験散布者に皮膚炎が発症した例が1例あった。アレルギー性皮膚炎と確認された事例はない。日本国内において、皮膚炎の症例は報告されていない。

本剤に起因すると考えられる死亡例はない。

Ⅶ. 毒性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

| 資料No | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 方 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 | |
|-------|------------------|------|-------------|-----------|--|----------------------------|---------------|----------|---------|
| I-A-1 | 急性毒性試験 14日間観察 | ラット | ♂ 10 | 経口 挿管法 | ♂ 1,500 1,740 2,018 2,341 2,716 3,151 3,655 4,239 4,918 (mg/kg) | ♂ 2,620 | IET | Ⅷ- 14 | |
| | | | ♀ 10 | | ♀ 2,018 2,341 2,715 3,150 3,654 4,238 4,917 5,703 (mg/kg) | | | | ♀ 3,050 |
| | | | ♂ 10 | | ♂ 5,261 6,050 6,958 8,001 9,202 10,582 (mg/kg) | | | | ♂ 7,650 |
| | | | ♀ 10 | | ♀ 7,274 7,856 8,484 9,163 9,896 10,688 (mg/kg) | | | | ♀ 9,484 |
| | | | ♂ 10 | | ♂ 863 932 1,007 1,087 1,174 1,268 (mg/kg) | | | | ♂ 1,020 |
| | | | ♀ 10 | | ♀ 750 818 891 971 1,059 1,154 1,258 (mg/kg) | | | | ♀ 975 |
| | | | | | | (1980年) | | | |

注)

* : 提出年月日
BDN : バイオダイナミクス社
IRDC : インターナショナルリサーチアンドデベロップメントコーポレーション
EHL : モンサント環境衛生研究所
IET : (財)残留農薬研究所
HL : ヘイゼルトン研究所
SRI : スタンフォードリサーチインスティテュートインターナショナル
AHF : アリガン・ヘルス・ファウンデーション
MC : モンサント・カンパニー
IU : アイオワ大学
SU : セントルイス大学

DMS : (株)大雄会医学研究所
WSRC : ホワイト・サント・リサーチセンター
ACRI : 愛知県がんセンター研究所
MJL : 日本モンサント株式会社
BOZO : ボゾリサーチ
SEN : モンサント安全性評価ニューステッド研究所
NVZT : 日本獣医畜産大学
MRC : モンサント・リサーチ・コーポレーション
HW : ヘイゼルトン・ワシントン社
NEMRI : 株式会社社実医研

番号に網掛けは平成12年食品衛生調査会で評価済み。

| 資料No | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 | |
|---------|-----------------------------------|---|--------------|-----------|--|--|--------------------------|-------------|---------|
| 1-A-2 | 急性毒性試験 7日間観察 | マウス | ♂ 10 | 経口 挿管法 | ♂ 3,000 3,600 4,320 5,184 6,221 (mg/kg) | ♂ 4,140 | IET | VIII- 15 | |
| | | | ♀ 10 | | ♀ 3,600 4,320 5,184 6,221 7,465 (mg/kg) | ♀ 5,030 | | | |
| | 急性毒性試験 14日間観察 | マウス | ♂ 10 | 皮下 | ♂♀ 10,417 12,500 15,000 18,000 21,600 (mg/kg) | ♂ 13,900 | | | (1976年) |
| | | | ♀ 10 | | ♀ 15,800 | | | | |
| | 急性毒性試験 7日間観察 | マウス | ♂ 10 | 腹腔内 | ♂♀ 501 651 846 1,100 1,430 (mg/kg) | ♂ 940 | | | (1976年) |
| | | | ♀ 10 | | ♀ 1,100 | | | | |
| 1-A-3 | 急性毒性試験 14日間観察 | ウサギ | ♂ 2 ♀ 2 | 経皮 | ♂♀ 8,000 11,300 16,000 22,600 (mg/kg) | ♂♀13,000 | BDN | VIII- 16 | |
| (1979年) | | | | | | | | | |
| 1-A-4 | 急性毒性試験 14日間(一部28 日間)観察 | ラット | ♂ 5 ♀ 5 | 吸 入 | 1.15,1.73, 2.19,2.85, 2.97,3.34 (mg/L) | >3.34mg/L | BDN | VIII- 17 | |
| (1982年) | | | | | | | | | |
| 1-A-5 | 急性毒性試験 14日間観察 | ラット | ♂ 5 ♀ 5 | 吸 入 | 5.3 (mg/L) | >5.3mg/L | Monsanto SEN | VIII- 20 | |
| (1998年) | | | | | | | | | |
| 2-A-2 | 皮膚刺激性試験 3日間観察 | ウサギ | 6 | 塗 布 | 0.5mL | 中程度の刺激性 | BDN | VIII- 22 | |
| 2-A-1 | 眼刺激性試験 4日間観察 | ウサギ | 6 | 点 眼 | 0.1mL | 軽度の刺激性 | (1978年) (1979年 改訂) | VIII- 24 | |
| 3-A-1 | 皮膚感作性試験 8週間観察 Buehler変法 | モルモット | ♂ 5 ♀ 5 | 閉塞貼 付法 | 感作;原液 0.2mL 惹起;50% アセトン溶液 0.2mL | 陽性 | BDN | VIII- 26 | |
| (1983年) | | | | | | | | | |
| 1-A-6 | 急性神経毒性 | 既存の毒性データ及び既知神経毒性物質の化学構造との相関に関する考察に基づき、ブタクロールが神経毒性を示す可能性は低いと判断したことから試験省略 | | | | | MJL | VIII- 28 | |
| (2004年) | | | | | | | | | |
| - | 急性遅発性 神経毒性 | 有効成分がリン酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有していないため試験省略 | | | | | | VIII- 30 | |
| 4-A-1 | 亜急性毒性試験 91日間 | ラット | ♂ 12 ♀ 12 | 混 餌 | 0 300 1,000 3,000 5,000 (ppm) | ♂ 17.5 (300ppm) ♀ 19.0 (300ppm) | IET | VIII- 31 | |
| (1987年) | | | | | | | | | |

| 資料No | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 方 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|-----------------|-------------------------|--|--------------------------|------------|--|--|---------------------------|--------------|
| 4-2 | 亜急性毒性試験 90日間 | ラット | ♂ 15 ♀ 15 | 混 餌 | 0 500 1,000 2,500 5,000 10,000 20,000 40,000 (ppm) | ♂ 68.0 (1,000ppm) ♀ 72.2 (1,000ppm) | NVZT (1971年) | VIII- 37 |
| 4-3 | 亜急性毒性試験 90日間 | ラット | ♂ 20 ♀ 20 | 混 餌 | 0 1,000 5,000 7,500 15,000 (ppm) | ♂ 50.3 (1,000ppm) ♀ 79.7 (1,000ppm) | BDN IET (1980年) | VIII- 40 |
| 4-4 | 亜急性毒性試験 90日間 | マウス | ♂ 7 又は8 ♀ 7 又は8 | 混 餌 | 0 (雌のみ)500 1,000 2,500 5,000 10,000 20,000 (ppm) | ♂ 123.3 (1,000ppm) ♀ 278.1 (2,500ppm) | NVZT (1971年) | VIII- 48 |
| 4-5 | 亜急性毒性試験 91～92日間 | マウス | ♂ 30 ♀ 30 | 混 餌 | 0 1,000 3,000 6,000 (ppm) | ♂ 213.9 (1,000ppm) ♀ 247.9 (1,000ppm) | BDN (1980年) | VII- 51 |
| 4-6 | 亜急性毒性試験 21日間観察 | ウサギ | ♂ 10 ♀ 10 | 経 皮 | 0 100 500 2,500 (mg/kg) | 2,500 | IRDC (1982年) | VIII- 57 |
| 4-7 | 反復経口投与 神経毒性試験 | 既存の毒性データ及び既知の神経毒性物質の化学構造との相関に関する考察に基づき、ブタクロールが反復経口投与において神経毒性を示す可能性は低いと判断したことから試験省略 | | | | | MJL (2004年) | VIII- 62 |
| — | 反復投与遅発性 神経毒性 28日間 | 急性遅発性神経毒性試験を提出する必要がないため試験省略 | | | | | | VIII- 64 |
| 5-1 (CI 203) | 反復経口投与毒 性試験 12ヶ月 | イヌ | ♂ 6 ♀ 6 | 経口 カプセル | 0 1 5 25 (mg/kg) | 5 | IET (1987年) | VIII- 65 |
| 5-2 (CI 203) | 慢性毒性/ 発がん性試験 24ヶ月 | ラット | ♂ 90 ♀ 90 | 混 餌 | 0 10 100 1,000 (ppm) | ♂ 3.65 (100ppm) ♀ 4.33 (100ppm) | IET (1990年) | VIII- 71 |
| 5-3 | 慢性毒性/ 発がん性試験 26ヶ月 | ラット | ♂ 80 ♀ 80 | 混 餌 | 0 100 1,000 3,000 (ppm) | ♂ <4.5 (100ppm) ♀ <5.7 (100ppm) | BDN IET (1983年) | VIII- 94 |
| 5-4 | 慢性毒性/ 発がん性試験 24ヶ月 | ラット | ♂ 80 ♀ 80 | 混 餌 | 0 5 20 100 (ppm) | ♂ 1.0 (20ppm) ♀ 1.2 (20ppm) | BDN IET (1988年) | VIII- 123 |

| 資料No | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 方 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|------|--|---|----------------|-------------|--|---|--------------------------|-------------|
| 6-6 | 慢性毒性/ 発がん性試験 24ヶ月 | マウス | ♂ 100 ♀ 100 | 混 餌 | 0 50 500 2,000 (ppm) | ♂ 7.13 (50ppm) ♀ 8.56 (50ppm) | HL IET (1985年) | VII- 137 |
| 7-1 | 繁殖試験 (2世代) | ラット | ♂ 25 ♀ 25 | 混 餌 | 0 100 1,000 3,000 (ppm) | 繁殖能に対する影 響なし (親動物及び 児動物NOEL ♂ 6.74~8.13 ♀ 8.40~9.58) | BDN (1984年) | VII- 151 |
| 7-2 | 催奇形性試験 38日間 (14日間投与) | ラット | ♀ 25 | 経 口 | 0 49 147 490 (mg/kg) | 催奇形性なし (親動物NOEL 147mg/kg) | IRDC | VII- 158 |
| 7-3 | 催奇形性試験 31日間 (22日間投与) | ウサギ | ♀ 16 | 経 口 | 0 49 147 245 (mg/kg) | 催奇形性なし (親動物NOEL 49mg/kg) | (1980年) | VII- 161 |
| 3-1 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100,TA1535, TA98,TA1537, TA1538 大腸菌 WP2hcr | | in vitro | 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 (µg/プレート) ±S-9 Mix | TA100株で S-9 Mix存在下で 弱い陽性 | IET (1980年) | VII- 164 |
| 3-2 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA98,TA100, TA1535,TA1537 | | in vitro | 0,0,1,0,4, 2.0, 10.0, 30.0,100.0 (µL/プレート) ±S-9 Mix | TA100株で S-9 Mix存在下及 び非存在下で弱い 陽性 | EHL (1979年) | VII- 167 |
| 3-3 | 変異原性試験 復帰変異 ブタクロール分 析用標準品 | サルモネラ菌 TA98,TA100, TA1535,TA1537 | | in vitro | 0, 0.03, 0.12, 0.6, 3.0, 9.0, 30.0 (µL/プレート) ±S-9 Mix | 陰性 | EHL (1979年) | VII- 169 |
| 3-4 | 変異原性試験 復帰変異 ブタクロール分 析用標準品 | サルモネラ菌 TA100,TA98 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 10.0 (µL/プレート) ±S-9 Mix | TA100株で S-9 Mixが高濃度 のときのみ 弱い陽性 | EHL (1981年) | VII- 171 |
| 3-5 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 5.0, 10.0, 13.0 (µL/プレート) - S-9 Mix | 陽性 | MRC (1981年) | VII- 173 |
| 3-6 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 10.0 (µL/プレート) - S-9 Mix | 陰性 | MRC (1981年) | VII- 175 |
| 3-7 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 10.0 (µL/プレート) - S-9 Mix | 陰性 | MRC (1981年) | VII- 176 |

| 資料No | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 方 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|------|--|------------------------|-------------|-------------|--|----------------------------|--------------------|--------------|
| 3-3 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 10.0 (μ L/プレート) -S-9 Mix | 陰性 | MRC (1981年) | VIII- 177 |
| 3-9 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 10.0 (μ L/プレート) -S-9 Mix | 陰性 | MRC (1981年) | VIII- 178 |
| 3-10 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100,TA1535 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 5.0, 10.0, 13.0 (μ L/プレート) -S-9 Mix | 陰性 | MRC (1980年) | VIII- 179 |
| 3-11 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100,TA1535 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 5.0, 10.0, 13.0 (μ L/プレート) -S-9 Mix | 陰性 | MRC (1980年) | VIII- 180 |
| 3-12 | 変異原性試験 復帰変異 ブタクロール 分析用標準品 | サルモネラ菌 TA100,TA1535 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 10.0 (μ L/プレート) -S-9 Mix | 陰性 | MRC (1980年) | VIII- 181 |
| 3-13 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100,TA1535 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 5.0, 10.0, 13.0 (μ L/プレート) -S-9 Mix | TA100菌株に 対し陽性 | MRC (1980年) | VIII- 182 |
| 3-14 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100,TA1535 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 5.0, 10.0, 13.0 (μ L/プレート) -S-9 Mix | 陰性 | MRC (1980年) | VIII- 183 |
| 3-15 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100,TA1535 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 5.0, 10.0, 13.0 (μ L/プレート) -S-9 Mix | 陰性 | MRC (1980年) | VIII- 184 |
| 3-16 | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA100,TA1535 | | in vitro | 0, 0.01, 0.04, 0.2, 1.0, 3.0, 5.0, 10.0, 13.0 (μ L/プレート) -S-9 Mix | 陰性 | MRC (1980年) | VIII- 185 |

| 資料No | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 方 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|------------------|---|---|-----------------------------|-------------------|---|---|----------------------|--------------|
| 3-17 (GIP567) | 変異原性試験 復帰変異 | サルモネラ菌 TA98,TA100, TA1535,TA1537 | | in vitro | 0,15,50, 150,500, 1500 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) \pm S-9 Mix | 陰性 | EHL (1994年) | VIII- 186 |
| 3-18 | 変異原性試験 遺伝子突然変異 ブタクロール 分析用標準品 | チャイニーズハムス ター卵巣由来細胞 (CHO) HGPRT転移酵素 | | in vitro | 3~25 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) -S-9 Mix 5~50 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) +2%,+10% S-9 Mix | 陰性 | EHL (1983年) | VIII- 190 |
| 3-19 | 変異原性試験 小核試験 | マウス | ♂ 18 ♀ 18 | 腹腔内 | 0 250 500 1,000 (mg/kg) | 陰性 | SRI (1984年) | VIII- 194 |
| 3-20 | 変異原性試験 In Vivo 細胞遺 伝学的試験 ブタクロール 分析用標準品 | ラット骨髄 細胞 | ♂ 6 ♀ 6 | 腹腔内 | 0 75 250 750 (mg/kg) | 陰性 | HL (1983年) | VIII- 196 |
| 3-21 | 変異原性試験 優性致死試験 | マウス | ♂ 15 ♀ 60 | 混 餌 | 0 100 1,000 5,000 (ppm) | 陰性 | IRDC (1984年) | VIII- 198 |
| 3-22 (GIP568) | 変異原性試験 染色体異常試験 | チャイニーズハムス ター卵巣由来細胞 (CHO) | | in vitro | 1.88~30.0 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) -S-9 Mix 3.75~60.0 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) +S-9 Mix | 陰性 | HW (1994年) | VIII- 201 |
| 3-1 (GIP569) | 変異原性試験 DNA修復試験 (Rec-Assay) ブタクロール 分析用標準品 | 枯草菌 H-17(Rec ⁺) M-45(Rec) | | in vitro | 0,1,5,10, 25,50,100 (% v/v) | 陰性 | IET (1980年) | VIII- 205 |
| 3-23 | 変異原性試験 肝細胞を用いた In Vivo・In Vitro 不定期 DNA合成試験 ブタクロール 分析用標準品 | ラット | ♂3~5 | 経 口 | 0 50 200 1,000 (mg/kg) | 陰性 | SRI (1984年) | VIII- 206 |
| 9-1 (GIP570) | 薬理試験 中枢神経 呼吸循環器系 自律神経系 消化管 骨格筋 血液 | ラット マウス ウサギ モルモット | ♂ 6 ♀ 95 ♂ 1~5 ♀ 6 | 腹腔内 経 口 静脈内 | | ブタクロールは生理 学的機能及び薬理 学的反応に対し殆 ど影響を及ぼさな かった。 | NEMRI (1991年) | VIII- 208 |
| | ブタクロールの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表 | | | | | | | VIII- 213 |

| 資料No | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 方 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|------------------|--|------|-------------|---------|-------|---|---------------|--------------|
| 6-1 [GLP対応] | 胃二段階発がん 試験 12ヶ月 | | | | | ブタクロールのい ずれの用量におい てもイニシエーシ ョン作用は認め られなかった。 MNNG単回投 与後 3,000ppm ブタクロール投 与群でプロモー ション作用が 認められたが、 1,000ppm投 与群では認め られなかった。 | (1994年) | VIII- 214 |
| 6-2 [GLP対応] | 催腫瘍性機構に 関する研究 ブタクロール 原体 及び 分析用標準品 | | | | | ブタクロールによ る胃、鼻部組織 及び甲状腺の腫 瘍が非遺伝毒 性的な閾値の ある機構によ って誘発され ることが明らか になった。 | (1995年) | VIII- 221 |
| 6-2-1 [GLP対応] | 雌のSDラットに おけるブタクロ ールによる腫瘍 発生機序解明試 験 ・ブタクロール を20ヶ月間摂 食させた Sprague-Dawle y系雌ラットに おける胃腫瘍 性病変の解析 | | | | | ブタクロールの 3000ppmで誘 発された腫瘍は 概して胃粘膜上 皮由来の腫瘍 であった。具 体的には、早期 の高分化の神 経内分泌病変 から本来の細 胞の主たる表 現型の消失し た未分化の進 行性腫瘍まで を含む胃カル チノイドであ った。 | (1994年) | VIII- 238 |
| 6-10 [GLP対応] | ブタクロール長 期投与 Sprague-Dawle y系ラットにお ける胃病理組 織学的検討 | | | | | ブタクロールは 飼料中濃度300 0ppmで長期間 投与すること により腺胃に神 経内分泌細胞 の過形成、(悪 性)神経内分 泌細胞腫及び 悪性混合腫(悪 性神経内分 泌細胞腫及び 腺癌よりなる) を誘発させた。 ブタクロールを 飼料中濃度300 0ppmで51週 間投与したラ ットでは増殖 性胃病変を全 く認めなかつ たことより、 その腫瘍発 現には長期間 の曝露を必要 とすることが 示唆された。 | (1995年) | VIII- 241 |

| 資料№ | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 方 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|-----------------------------------|--|------|-------------|------------|----------|---|---------------|-------------|
| 6-11 〔GLP対応〕 2009.10.29 | アラクロール及び ブタクロールの 投与によりラット において誘発され た胃腫瘍の病理学 専門家によるパネ ルミーティングに よる再評価 | | | | | アラクロール及び ブタクロールの長 期試験において観 察された胃の過形 成及び腫瘍は、種 々の増殖形態を示 したものの、いず れも神経内分泌細 胞由来(ECL細胞) と判断された。 これら胃腫瘍の大 部分は浸潤性増殖 を示したことから、 悪性神経内分泌細 胞種と診断された。 | (2009年) | VII- 245 |
| 6-3 〔GLP対応〕 | 胃組織切片の 遡及的再評価 | | | | | ブタクロール3,000 ppm投与群雌に認 められた胃の腫瘍 が、主として悪性 の未分化胃カルチ ノイドであることが 判明した。 | (1994年) | VII- 252 |
| 6-4 〔GLP対応〕 | 胃壁細胞の定量 ブタクロール 及び アラクロール | | | | | 胃底腺領域におけ る壁細胞の広範な 減少が確認され、 ブタクロールにつ いては腫瘍の発生 と一貫した用量相 関と閾値の存在が 確認された。アラ クロールについては 、腫瘍の認められ た用量で統計学的 に有意な減少が確 認された。 | (1996年) | VII- 259 |
| 6-5 〔GLP対応〕 | 胃及び鼻部組織 における細胞増 殖に対する影響 121日間 | | | | | 胃底腺粘膜基底 部において3,000 ppmブタクロール 投与による細胞増 殖の有意な増加が 認められた。 鼻部組織嗅上皮に おいても121日間 投与により細胞増 殖が有意に増加し た。 | (1994年) | VII- 263 |
| 6-6 〔GLP対応〕 | 胃粘膜の細胞増 殖に対する影響 | | | | | F-344系ラット垂 急性経口毒性試験 の保存胃パラフィン ブロックを用いて 細胞増殖を検索し たところ、3,000 ppm投与群におい て胃底腺底部の細 胞増殖の有意な増 加が認められた。 | (1994年) | VII- 269 |

| 資料No | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 方 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|-----------------|-------------------------|------|-------------|------------|-------|---|---------------|----------|
| 6-7 (CLP376) | 胃粘膜の細胞増殖に対する影響 60日間 | | | | ----- | 最長60日間にわたりブタクロールを2,000ppmで投与したマウスにおいて、胃底腺及び幽門腺いずれの領域においても一貫性のある細胞増殖は認められなかった。 | (1994年) | VIII-271 |
| 6-8 (CLP376) | 胃における細胞増殖に対する影響 30日間 | | | | | サルにおいては、胃の細胞増殖及び粘膜の厚さに投与による変化は認められなかった。 | (1995年) | VIII-275 |
| 6-9 (CLP376) | 腺胃及び肝におけるグルタチオンに対する影響 | | | | | 腺胃におけるグルタチオン濃度の変化と催腫瘍性との間に相関関係が認められた。 | (1993年) | VIII-278 |

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

| 資料No | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 方 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|------|--|----------------------|-------------|-------------|---|----------------------------|--|-------------|
| 10- | 変異原性試験 復帰変異 代謝物 CP76095 CP76096 CP76097 CP91431(19) CP91432(20) | サルモネラ菌 TA98,TA100 | | in vitro | 10 40 200 1,000 3,000 10,000 (μ g/プレート) \pm S-9 Mix | 陰性 | EHL (1985年) | VII- 282 |

3. 製剤を用いた試験成績

① 32%乳剤

| 資料No | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 方 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|-------|--|-------|-------------|-----------|--|----------------------------|---------------------|-------------|
| 1-B-1 | 急性毒性試験 14日間観察 ブタクロール (60%)乳剤 | ラット | ♂ 5 ♀ 5 | 経 口 | 1,000 1,400 2,000 2,800 4,000 (mg/kg) | 2,800 | BDN (1979年) | VII- 287 |
| 1-B-2 | 急性毒性試験 14日間観察 ブタクロール (32%)乳剤 | マウス | ♂ 5 ♀ 5 | 経 口 | 1,000 1,800 3,200 4,200 5,600 10,000 (mg/kg) | ♂ 4,604 ♀ 5,657 | BOZO (1993年) | VII- 288 |
| 1-B-3 | 急性毒性試験 14日間観察 ブタクロール (60%)乳剤 | ウサギ | ♂ 2 ♀ 2 | 経 皮 | 2,000 (mg/kg) | >2,000 | BDN (1979年) | VII- 290 |
| 1-B-4 | 急性毒性試験 14日間観察 ブタクロール (60%)乳剤 | ラット | ♂ 5 ♀ 5 | 吸 入 | 0.69,1.16, 1.08,1.48, 1.53,2.74 (mg/L) | 1.63mg/L | BDN (1981年) | VII- 291 |
| 2-B-2 | 皮膚刺激性 3日間観察 ブタクロール (60%)乳剤 | ウサギ | 6 | 塗 布 | 0.5mL | 中程度の刺激性 | BDN | VII- 293 |
| 2-B-1 | 眼刺激性 14日間観察 ブタクロール (60%)乳剤 | ウサギ | 6 | 点 眼 | 0.1mL | 中程度の刺激性 | BDN (1979年) | VII- 295 |
| 3-B-1 | 皮膚感作性試験 8週間 ブタクロール (60%)乳剤 Buehler変法 | モルモット | ♂ 5 ♀ 5 | 閉塞貼 付法 | 感作;10%水 溶液0.4mL 惹起;1%水 溶液0.4mL | 陽性 | BDN (1984年) | VII- 298 |

注:60%乳剤での毒性試験成績で32%乳剤の毒性試験成績を代替する。

② 10%粒剤

| 資料№ | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|--------------------------------|---|-------|-------------------------|-----------|--|----------------------------|---------------------|--------------|
| 1-D-1 [GLP対応] 2001.7.19* | 急性毒性試験 14日間観察 ブタクロール (10%)粒剤 | ラット | ♂ 5 ♀ 5 | 経 口 | 0 2,000 (mg/kg) | ♂♀ >2,000 | BOZO (2001年) | VII- 300 |
| 1-D-2 [GLP対応] 2001.7.19 | 急性毒性試験 14日間観察 ブタクロール (10%)粒剤 | ラット | ♂ 5 ♀ 5 | 経 皮 | 0 2,000 (mg/kg) | ♂♀ >2,000 | BOZO (2001年) | VII- 301 |
| 2-D-2 [GLP対応] 2001.7.19 | 皮膚刺激性 3日間観察 ブタクロール (10%)粒剤 | ウサギ | ♀ 3 | 塗 布 | 0.5g | 無刺激性 | BOZO (2001年) | VIII- 302 |
| 2-D-1 [GLP対応] 2001.7.19 | 眼刺激性 7日間観察 ブタクロール (10%)粒剤 | ウサギ | 非洗眼 ♀3 洗眼 ♀3 | 点 眼 | 0.1g | 中程度の刺激性 | BOZO (2001年) | VII- 303 |
| 3-D-1 [GLP対応] 2001.7.19 | 皮膚感作性試験 8週間 ブタクロール (10%)粒剤 Buehler法 | モルモット | 感作 ♀20 非感作 ♀10 | 閉塞貼 付法 | 感作;25% 水 溶 液 0.2mL 惹起;25% 水 溶 液 0.2mL | 陰性 | BOZO (2001年) | VIII- 305 |

4. 参考

| 資料№ | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投 与 方 法 | 投 与 量 | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|----------|--|---|-------------|---------|-------|---|---------------|--------------|
| 参考 | | | | | | | | VIII- 307 |
| 11-1 | 従業員疫学研究 | アラクロールに暴露した工場労働者において、暴露に関連する健康影響及び死亡率の増加は認められなかった。 | | | | | (1995年) | VIII- 308 |
| 11-2 | 従業員疫学研究 追加調査 | 3年間の追跡期間を追加し、アラクロールに暴露した工場労働者における死亡率とがん罹患率に関する研究で得られた結果を確認したが、これまでに集積された疫学データからは、アラクロール暴露に関連する有害性は認められなかった。 | | | | | (1995年) | VIII- 315 |
| 2007.125 | 細胞増殖に対する影響 60日間 アラクロール | | | | | ラット鼻甲介嗅部において腫瘍発生と相関のある細胞増殖の増加が用量相関的に認められた。この反応はラットのほかの組織又はマウス鼻甲介では認められなかった。 | (1991年) | VIII- 321 |
| 1995.121 | 細胞増殖に対する影響 120日間 アラクロール | | | | | アラクロール120日間 126mg/kg 投与群の鼻甲介及び腺胃に有意な細胞増殖の増加が認められた。 | (1993年) | VIII- 329 |
| 1995.121 | 肝臓・鼻部組織 DNAとの結合性 標識及び非標識 アラクロール | | | | | 肝臓 DNAとの結合は認められなかった。鼻甲介 DNAとの極めてわずかな結合が認められたが、生物学的な意義はないと判断した。 | (1994年) | VIII- 338 |
| 1995.121 | 鼻甲介タンパク 質との結合性 13日間 標識及び非標識 アラクロール | | | | | 鼻甲介タンパクとの結合は経時的に増加した。結合化合物はキノイミンあるいは 由来であることが判明した。 | (1995年) | VIII- 340 |
| 1995.121 | 鼻甲介細胞毒性 In Vitro 試験 | | | | | 鼻甲介嗅部、気道部における酸性ホスファターゼ放出率を測定。アラクロール両投与量による嗅部における増加及びDEA 5mmol投与による両部位における増加が有意であった。 | (1995年) | VIII- 344 |

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口、皮下、腹腔内毒性試験

(資料 1-A-1)

試験機関 (財)残留農薬研究所

報告書作成年 1980年

検体の純度: %(原体)

供試動物: Fischer系ラット、5週齢(体重、経口;雄 89.4g、雌 81.5g、皮下;雄 98.5g、雌 78.8g、腹腔内;雄 94.8g、雌 82.3g)、1群雌雄各10匹

観察期間: 14日間

投与方法: 経口、皮下投与ではブタクロールを原液で、腹腔内投与では滅菌生理食塩水による20%希釈液を用いて投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び死亡を14日間観察した。検体投与後7及び14日目に全生存動物について体重を測定した。死亡動物及び生存動物につき剖検を実施した。

結果:

| 投与方法 | 経口 | 皮下 | 腹腔内 |
|----------------------------------|--|--|--|
| 投与量(mg/kg) | 雄 1,500、1,740、2,018、 2,341、2,716、3,151、 3,655、4,239、4,918 雌 2,018、2,341、2,715、 3,150、3,654、4,238、 4,917、5,703 | 雄 5,261、6,050、6,958、 8,001、9,202、10,582 雌 7,274、7,856、8,484、 9,163、9,896、10,688 | 雄 863、932、1,007、 1,087、1,174、1,268 雌 750、818、891、971、 1,059、1,154、1,258 |
| LD 50(mg/kg) (信頼限界) | 雄 2,620 雌 3,050 (2,319~2,961)(2,675~3,477) | 雄 7,650 雌 9,484 (6,892~8,492)(8,973~10,025) | 雄 1,020 雌 975 (972~1,070) (916~1,037) |
| 死亡開始時間 及び終了時間 | 1日~6日 | 3時間~8日 | 1日~6日 |
| 症状発現及び 消失時間 | 3時間、3日 | 投与直後、2日 | 1時間、3日 |
| 死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg) | 雄 1,500 雌 2,018 | 雄 5,261 雌 7,274 | 雄 863 雌 750 |

中毒症状としては、雌雄共に行動の不活発化、立毛、流涙が観察された。皮下投与の高用量群において、これらの症状は重度であり、呼吸抑制・紅涙も認められた。各投与経路における毒性を比較すると腹腔内投与において、最も強く発現した。解剖所見では、経口投与において1,740mg/kg群の雄の死亡例1例に肝臓の硬化及び脾腫が認められた以外に、主要な組織器官に異常は認められなかった。

2) マウスにおける急性経口、皮下、腹腔内毒性試験

(資料 1-A-2)

試験機関 (財)残留農薬研究所
報告書作成年 1976年

検体の純度: %(原体)

供試動物:ICR系マウス、5.5週齢(平均体重、雄 29.1g、雌 25.5g)、1群雌雄各10匹

観察期間:経口、腹腔内投与:7日間

皮下投与:14日間

投与方法:経口、皮下投与ではブタクロールを原液で、腹腔内投与では滅菌生理食塩水による20%希釈液を用いて投与した。

観察・検査項目:中毒症状及び死亡を経口、腹腔内投与では7日間、皮下投与では14日間観察した。試験終了後、剖検を実施した。

結果:

| 投与方法 | 経口 | 皮下 | 腹腔内 |
|----------------------------------|--|--|--|
| 投与量(mg/kg) | 雄 3,000、3,600、4,320、 5,184、6,221 雌 3,600、4,320、5,184、 6,221、7,465 | 雌雄 10,417、12,500、 15,000、18,000、 21,600 | 雌雄 501、651、846、 1,100、1,430 |
| LD 50(mg/kg) (信頼限界) | 雄 4,140 (3,563~4,811) 雌 5,030 (4,475~5,654) | 雄 13,900 (12,991~14,873) 雌 15,800 (13,848~18,028) | 雄 940 (839~1,053) 雌 1,100 (898~1,348) |
| 死亡開始時間 及び終了時間 | 1日~2日 | 1日~4日 | 1日~2日 |
| 症状発現及び 消失時間 | 投与直後、5日 | 投与直後、5日 | 投与直後、5日 |
| 死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg) | 雌雄とも、3,600 | 雌雄とも、10,417 | 雄 846 雌 651 |

中毒症状としては、立毛、尾の退色、軟便、皮膚温の低下が観察された。皮下投与で特微的に、尾の壊死と投与部位の皮膚の剥離がみられた。各投与経路における毒性を比較すると腹腔内投与において、最も強く発現した。解剖所見では、皮下投与で脾臓の腫脹が認められた以外は、異常は認められなかった。

3) ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-A-3)

試験機関 バイオダイナミクス社
報告書作成年 1979年1月9日
1979年5月17日改訂

検体の純度: % (原体)

供試動物: New Zealand White 系ウサギ (体重、雄 2.5~2.8kg、雌 2.5~2.9kg)、
1群雌雄各2羽

観察期間: 14日間観察

投与方法: ブタクロール原液を塗布。各群の供試動物のうち、半数は塗布部を擦過し、他は非擦過とした。

観察・検査項目: 中毒症状及び死亡を14日間観察した。体重を検体投与前、投与後14日目に測定した。死亡動物につき肉眼的病理検査を行った。

結果:

| 投与方法 | 経皮 |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| 投与量(mg/kg) | 雌雄 8,000、11,300、16,000、22,600 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雌雄 13,000 (9,200~15,800) |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 2日~13日 |
| 症状の発現と消失時間 | (報告書中に記載なし) |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | 得られなかった |

中毒症状としては、雌雄に関係なく、運動活動の低下、鼻汁が観察された。また、塗布部位に紅斑、浮腫、軽度の痂皮形成が認められた。解剖所見では、肝臓、腎臓、肺、脾臓に斑紋または変色、胃、腸にガス膨満、液体膨満等が認められた。体重は、試験終了時に全ての生存動物において、減少した。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-A-4)

試験機関 バイオダイナミクス社
報告書作成年 1982年

検体の純度: %(原体)

供試動物: Sprague-Dawley系(CD)ラット(体重、雄 200~283g、雌 202~257g)、
1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間(1.73mg/L暴露群については28日間観察)

曝露方法: ブタクロール原液をスプレー噴霧器に入れ、乾燥空気を通し、エアゾルを作り、希釈せずに暴露チャンバーに導入した。暴露は4時間、全身暴露で行った。暴露期間中、チャンバー内の空気を1時間毎に2.7~3.7L/分の流速で2~4分間採取し、平均気中濃度を重量測定法で測定すると共に、室内気体のクロマトグラフィーによる分析を行った。粒子サイズの分布は、Casellaカスケード・インパクターを用いて、暴露期間中30分間隔で空気を採取し、測定した。

曝露条件;

| | | |
|---------------------------|---|------------------------------------|
| 設定濃度 ¹⁾ (mg/L) | 30.1、 14.8、 26.3、 27.5、 33.0、 23.1 | |
| 実 際 濃 度 (mg/L) | 平均気中濃度 ²⁾ | 3.4、 3.6、 3.5、 3.9、 4.7、 4.7 |
| | 室内気体分析値 ³⁾ | 1.15、 1.73、 2.19、 2.88、 2.97、 3.34 |
| 粒子径分布 | | |
| ≤ 10 (μm) | > 86% | |
| > 10 | < 14% | |
| 空気力学的質量中位径 | 3.81 μm (1.15mg/L群)、3.09 μm (1.73mg/L群) 2.83 μm (3.34mg/L群)、2.74 μm (2.19mg/L群) 1.54 μm (2.89mg/L群)、2.74 μm (2.97mg/L群) | |
| 呼吸可能な粒子(≤10 μm)の割合 | 86~95% | |
| チャンバー容積 | 0.1 m ³ | |
| チャンバー内通気量 | 19~20L/分 | |
| 曝露条件 | 4時間 全身暴露 | |

1) 暴露前後の検体の重量差を総空気量で除して算出。

2) 暴露中1時間間隔でチャンバー内空気を採気し、その重量を体積で除して算出。

3) クロマトグラフィーによる分析値。

注) 暴露群は実際濃度(室内気体分析値)の低濃度から高濃度の順番に並べた。従って設定濃度及び実際濃度(平均気中濃度)は濃度順ではない。

観察・検査項目: 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状、生死及び体重を記録した(1.73mg/L暴露群については、暴露後21日と28日にも観察を行った)。死亡動物及び試験終了時の生存動物につき、剖検を実施し、肉眼的病理検査を行なった。

結

果: 暴露群名は実際濃度(室内気体分析値)で示した。

| 投与方法 | 吸入 |
|------------------------------|----------|
| LC ₅₀ 値 (mg/L) | 雌雄 >3.34 |
| 死亡開始及び終了時間 | 死亡せず* |
| 症状の発現と消失時間 | 15分後～ |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L) | 3.34 |

*: 1.15mg/L群を除く

中毒症状としては、分泌系、呼吸器系及び皮膚の刺激と神経筋障害が認められた。解剖所見においては、肺の変色が対照群を含めた全群に認められたが、1.15、2.88、2.97mg/L暴露群で発生率が高かった。

また、1.15mg/L暴露群において、10匹中8匹が暴露後2～5日目で死亡したが、他の5群においては、死亡例は全くなかった。報告書においては、1.15mg/L群で観察された死亡について、原因は明らかではないが他の群で死亡が認められなかったことから、疑義があると結論している。この群の動物のみ異常な反応を示した原因は明らかではないが、ブタクロールの吸入毒性を評価するにあたってこの群の結果を用いることが妥当ではないことを示すいくつかの要因が考えられる。

第一の要因は、動物の由来の違いである。1.15mg/L群の動物は、他の群の動物と異なるロットの動物であったのみならず、動物供給元の別の施設から供給された動物であった。1.15mg/L群の動物はニューヨーク州キングストン、他の動物はマサチューセッツ州のウィルミントンにあるチャールズ・リバー社の施設から納入されていた。

第二の要因として、実際の暴露環境の差が挙げられる。1.15mg/L群の動物の暴露は、各暴露中最も高い平均粒子径3.81 μm及び二番目に高い名目濃度30.1mg/Lで実施された。この群の暴露チャンバーには、大きな粒子の検体が大量に送られていたことが考えられ、動物は、大量の経皮暴露を受けていた可能性がある。実際に、暴露期間中の症状観察で、暴露開始15分に全動物に被毛のもつれが観察され、その後も暴露終了まで同じ症状が引き続き観察されている。他の群では、同じ症状は、これほどひどく観察されなかった。暴露後の観察期間にも、1.15mg/L群の生存動物は全て、暴露後4日まで被毛が湿っていた。湿った被毛が観察されたのは、他の群では2つの群の合計3例のみであり、また暴露後1日に限られていた。

剖検では、死亡した1.15mg/L群の8例のうち6例に湿ったまたはもつれた被毛が観察された。このように長期にわたり湿った状態にあった動物は低体温症を起し、過度の緊張から吸入暴露からの回復が遅れることが考えられる。この群の動物の暴露前(試験0日)及び暴露後(試験1日)の体重に他のいずれの群よりも著しい低下(31～79g)が認められたのは、この原因によることが考えられる。更に、他の群では、動物は暴露後体重が増加したのに対し、最終屠殺前に死亡したこの群の動物は死亡するまで体重の低下が継続した。1.15mg/L群の生存動物雌雄各1例は、暴露後体重が増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

以上のように、1.15mg/L群の動物に観察された症状及び死亡率は異常であり、ブタクロールの急性吸入毒性の評価に用いるのは、妥当ではないと考える。1.15mg/L群以外の群の結果からは、LC₅₀値が>3.34mg/Lであると示唆されている。

5) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-A-5)

試験機関 モンサント安全性評価
 ニューステッド研究所(米国)
 [GLP 対応]
 報告書作成年 1998 年

検体の純度: %(原体)

供試動物: Sprague Dawley系ラット

体重(暴露時)雄 251~261g、雌 206~215g、1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

暴露方法: ラスキン型噴霧器を用いて、4時間経鼻的に暴露投与した。ガラス製インピンジャー(捕集液: アセトン)を用いて暴露空気を捕集(10.0L)し、ガスクロマトグラフィーにより濃度を測定した。エアゾルの粒子径は、Andersenカスケード・インパクターを用いて、28.4L/分の通気量でエアゾルを捕集し、測定した。

暴露条件;

| | |
|------------------------------|----------|
| 設定濃度 ¹⁾ (mg/L) | 283.6 |
| 実際濃度 ²⁾ (mg/L) | 5.3 |
| 粒子径分布 | |
| ≤ 10 (μm) | 97% |
| > 10 | 3% |
| 空気力学質量中位径 ³⁾ (μm) | 2.7 |
| 呼吸可能な粒子(<10μm)の割合(%) | 97 |
| チャンバー容積 | 42 L |
| 通気量 | 21 L/分 |
| 暴露条件 | 4時間 経鼻暴露 |

1) 噴射した検体総量を通気量で除して算出

2) 約1時間間隔で4回化学的に分析した平均値

3) 暴露期間中2回測定

観察・検査項目: 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。また、体重は暴露前及び暴露7及び14日後に測定した。全動物について肉眼的剖検を行った。

結 果:

| 投 与 方 法 | 吸 入 |
|---------------------------|----------------|
| LC ₅₀ 値 (mg/L) | 雌雄 >5.3 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡せず |
| 症状発現及び消失時間 | 暴露直後に発現、2日後に消失 |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/L) | 5.3 |

暴露直後の症状は、検体の鼻への付着、眼からの赤色分泌物、被毛の尿及び糞汚染であった。暴露1日後では、被毛の尿汚染が観察された。剖検所見としては雄4匹及び雌3匹で肺の赤/紫/黒色病巣がみられたが、関連する毒性所見は観察されず、これらが投与に関連したものか否かは明らかでない。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 2-A-2)

試験機関

バイオダイナミックス社

報告書作成年

1978年3月22日

1979年8月6日改訂

検体の純度: %(原体)

供試動物: New Zealand White 系ウサギ(体重 23.0~29.0g)、1群6羽

観察期間: 3日間観察

投与方法: 6羽のウサギの背中の刈毛した皮膚6.45cm²に検体 0.5mLを塗布した。1羽当り試験部位は2カ所とし、非擦過部及び擦過部とした。

観察・検査項目: 塗布24、72時間後に、バイオダイナミックス社の採点表に従い塗布部分の変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察、評価した。採点はDraize法により判定した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

(原報告書 P.3 TABLE I)

| 項 目 | | 最高 評点 | 曝露後時間 | | |
|--------------|------|----------|-------|------|-----|
| | | | 24時間 | 72時間 | |
| 動物番号 590F | 非擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 1 | 2 |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 1 |
| | 擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2 | 1 |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 1 |
| 動物番号 591F | 非擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2 | 2 |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 2 |
| | 擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2 | 2 |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 2 |
| 動物番号 596M | 非擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2 | 2 |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 2 |
| | 擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2 | 3 |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 2 |
| 動物番号 597F | 非擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2 | 2 |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 1 |
| | 擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2 | 3 |
| | | 浮腫 | 4 | 1 | 2 |
| 動物番号 598F | 非擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2 | 3 |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 1 |
| | 擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2 | 3 |
| | | 浮腫 | 4 | 1 | 1 |
| 動物番号 593F | 非擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2 | 1 |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 0 |
| | 擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2 | 2 |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 0 |
| 6羽の合計 | 非擦過部 | 紅斑/痂皮 | 24 | 11 | 12 |
| | | 浮腫 | 24 | 11 | 7 |
| | 擦過部 | 紅斑/痂皮 | 24 | 12 | 14 |
| | | 浮腫 | 24 | 10 | 8 |
| 6羽の平均 | 非擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 1.8 | 2.0 |
| | | 浮腫 | 4 | 1.8 | 1.2 |
| | 擦過部 | 紅斑/痂皮 | 4 | 2.0 | 2.3 |
| | | 浮腫 | 4 | 1.7 | 1.3 |

紅斑及び浮腫が認められた。擦過及び非擦過による差は認められなかった。皮膚一次刺激性反応指数(Draize評点)は3.5であった。

以上の結果のとおり、ブタクロール %原体はウサギの皮膚に対して、Draize評点で0~3の刺激性を示した。

2) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 2-A-1)

試験機関 バイオダイナミックス社
 報告書作成年 1978年8月11日
 1979年8月6日改訂

検体の純度: % (原体)

供試動物: New Zealand White系ウサギ、1群6羽

観察期間: 4日間観察

投与方法: 検体 0.1mLを点眼した。洗眼は行なわなかった。

観察・検査項目: 適用1、2、3、4日目に角膜、虹彩、結膜を観察し、バイオダイナミックス社の採点表に従い評価した。2回連続で刺激症状が無かった時は、その時点で観察を中止した。採点はDraize法により判定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

(原報告書 P.3 TABLE I)

| 項目 | 最高 評点 | 適用後時間 | | | | | |
|---------------------|----------|-------|------|------|------|---|---|
| | | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 96時間 | | |
| 動物番号 123 | 角膜斑点 | 4 | 0 | 0 | 0 | - | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | - | |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 2 | 0 | 0 | - |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | - |
| 動物番号 136 | 角膜斑点 | 4 | 0 | 0 | 0 | - | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | - | |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 0 | 0 | - |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | - |
| 動物番号 137 | 角膜斑点 | 4 | 1 | 0 | 0 | - | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | - | |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 0 | - |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | - |
| 動物番号 138 | 角膜斑点 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 動物番号 139 | 角膜斑点 | 4 | 0 | 0 | - | - | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | - | - | |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | - | - |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | - | - |
| 動物番号 141 | 角膜斑点 | 4 | 0 | 0 | 0 | - | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | - | |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 0 | 0 | - |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | - |
| 6羽の合計 ¹⁾ | | 660 | 16 | 4 | 0 | 0 | |
| 6羽の平均 ¹⁾ | | 110 | 2.7 | 0.7 | 0 | 0 | |

1) Draize法による評価点

-: 観察実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

1日目に結膜充血で陽性となったもの2例、結膜浮腫で陽性となったもの1例であった。3日目には、すべて澄明になった。試験期間中、各動物に観察された症状のDraize法による評点の最高値の平均は3であった。

以上の結果のとおり、ブタクロール %原体はウサギの眼に対して、Draize評点で0~3の刺激性を示したが、これらの刺激性は、投与後3日目には全て消失した。

(3) 皮膚感作性試験

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-A-1)

試験機関 バイオダイナミクス社

報告書作成年 1983年

検体の純度:原体

供試動物:Hartley アルビノ系モルモット(体重、雄 371~438 g、雌 304~393 g)

| 試験群 | | 供試動物 | 投与 |
|--------|----------|---------|-----------------------|
| IA 群 | 陰性対照群 | 雌雄各 5 匹 | 感作、惹起とも生理食塩水(希釈せず)を投与 |
| IB 群 | 陰性刺激性対照群 | 雌雄各 5 匹 | 感作、惹起とも生理食塩水(希釈せず)を投与 |
| IIA 群 | 陽性対照群 | 雌雄各 5 匹 | 感作、惹起とも DNCB を投与 |
| IIB 群 | 陽性刺激性対照群 | 雌雄各 5 匹 | 惹起のみ DNCB を投与 |
| IIIA 群 | 検体投与群 | 雌雄各 5 匹 | 感作、惹起とも検体を投与 |
| IIIB 群 | 検体刺激性対照群 | 雌雄各 5 匹 | 惹起のみ検体を投与 |

観察期間:感作 3 週間その後 2 週間をはさみ、惹起 2 週間

投与方法:[Buehler 変法]

本試験に先立ち、未希釈の検体及びアセトンにそれぞれ検体を 10%、25%、50%v/v で希釈し溶液を用いて、用量範囲決定試験を実施した。刺激性に関する観察結果に基づき、感作曝露は原液、惹起曝露は、濃度 50%を用いて行った。感作;背部を刈毛し、検体を原液のまま 0.2mL を背部の右側に閉塞貼付法により1回 6 時間ずつ週 3 回、3 週間にわたり処理した。

陽性対照群には DNCB 0.5%エタノール溶液 0.2mL を同様に処理した。

惹起;最終感作の 2 週間後に検体の 50%アセトン溶液 0.2mL を閉塞貼付法により感作曝露と反対に背部の左側に1回6時間処理した。

陽性対照群には DNCB 0.3%エタノール溶液 0.2mL を同様に処理した。

刺激性対照動物;刺激性による反応と感作性による反応を区別するため無処理の動物に惹起曝露と同じ手順により薬剤(検体及び陽性対照)を処理した。

陰性対照;陰性対照として感作曝露には生食液、惹起曝露にはアセトンを処理した。

本試験に先立ち、用量範囲決定試験として、動物6匹に100%、及び50、25、10%でアセトンに希釈した(v/v)検体を塗布処理した。その結果に基づき、感作曝露の濃度を 100%、惹起曝露の濃度を50%とした。

観察・検査項目:感作曝露、惹起曝露後24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

結 果:

(原報告書 P.14 TABLE III)

| | 投与群 | 投与後時間 | 皮膚反応発現動物数 | | | | | | | | 検査動物数 | |
|----------|----------|-------|-----------|---|---|---|---|----|----|----|-------|----|
| | | | 0 | ± | 1 | 2 | 3 | 浮腫 | 壊死 | 痂皮 | | |
| 陰性対照群 | I A | 24 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| | | 48 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| 陰性刺激性対照群 | I B | 24 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | | 48 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| 陽性対照群 | II A | 24 | 0 | 0 | 1 | 7 | 2 | 8 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| | | 48 | 0 | 1 | 1 | 7 | 1 | 9 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| 陽性刺激性対照群 | II B | 24 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | | 48 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| 誘発 | 検体投与群 | 24 | 3 | 2 | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| | | 48 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| 発 | 検体刺激性対照群 | 24 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | | 48 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| 再惹起 | 検体投与群 | 24 | 0 | 0 | 8 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| | | 48 | 4 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| | 検体刺激性対照群 | 24 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | | 48 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |

検体処理群において1回目の感作暴露の後、軽度の刺激性反応がみられ、2回目の感作暴露後には中等度の刺激が観察された。3回目の感作暴露によって浮腫を伴う中等度から重度の紅斑が全動物に観察され始めた。非刺激性濃度の検体を処理した惹起暴露においては、半数の動物が明確な感作性反応を示した。確認のため実施した2回目の惹起暴露では、全例が明確な反応を示した。

一方DNCB処理群でも非刺激性濃度において感作性が確認され、供試動物が感作性物質に対する感受性を備えていたことが確認された。また陰性対照群では反応はみられなかった。

以上の結果より、ブタクロールはモルモットに対する皮膚感作性反応惹起能を有すると判断する。

(4) 急性神経毒性

1) ブタクロールの急性神経毒性試験

(資料 1-A-6)

提出除外申出書作成者

日本モンサント株式会社

申出書作成年

2004年

ブタクロールが急性神経毒性を示す可能性について、既存の毒性データ及び既知神経毒性物質との化学構造との相関に基づき考察した。

急性経口毒性試験からの考察:急性経口毒性試験(資料 1-A-1、2)における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

亜急性経口毒性試験からの考察:ラットの亜急性経口毒性試験(資料 4-1)において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

詳細な状態の観察項目;外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、及び異常行動について、詳細な状態の観察が実施されている。報告書には個々の観察項目ごとの記載はないが、試験実施機関では試験実施当時、「これらの詳細な状態の観察項目について何らかの異常があれば、試験報告書にその旨の記載がされた。」ことになっており、報告書には何らの記載もないことから致死量以下の用量でこれらの項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

機能検査項目;刺激に対する感覚運動反応、握力、及び自発運動量については、この試験の報告書中には特に記載はない。

病理組織学的検査項目;

- ① 脳:致死量以下の用量で「脳」に関して、特異的な神経毒性を示唆する病理所見はない。
- ② 坐骨神経:致死量以下の用量で「坐骨神経」に関して、特異的な神経毒性を示唆する病理所見はない。
- ③ 骨格筋:致死量以下の用量で「骨格筋」に関して、特異的な神経毒性を示唆する病理所見はない。
- ④ 脊髄:致死量以下の用量で「脊髄」に関して、特異的な神経毒性を示唆する病理所見はない。
- ⑤ 眼球及びその付属器:致死量以下の用量で「眼球及びその付属器」に関して、特異的な神経毒性を示唆する病理所見はない。

その他の検査における致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見の有無:

- ① 脳重量:致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ② 眼科学的検査:致死量以下の用量で「眼科学的検査」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

既知神経毒性物質との化学構造の相関：現在の科学的知見において、ブタクロールは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の考察に基づき、本剤を急性神経毒性試験実施の対象から除外することが妥当であると判断する。

(5) 急性遅発性神経毒性

試験未実施

提出除外根拠序文:

13 生産第 3986 号、4.試験成績の除外について、(2)の⑧のイ.

具体的理由:

有効成分がリン酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有していないため

(6) 90日間反復投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 4-1)

試験機関 (財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1987年

検体の純度: % (原体)

供試動物: Fischer 系 (F-344/DuCrj) ラット (体重、雄 94~102g、雌 89~97g)

1群雌雄各12匹、開始時5週齢

試験期間: 91日間

(雄 1986年2月19日~1986年5月21日、雌 1986年2月27日~1986年5月29日)

投与方法: 検体をオリーブ油に溶解し、0、300、1,000、3,000及び5,000ppmの濃度で飼料に混入し、91日間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日全動物について観察した。投与全期間にわたり、各投与群の雌雄とも中毒症状の発現及び死亡例は観察されなかった。

体重変化; 投与期間中毎週1回全動物の体重を測定した。

5,000及び3,000ppm群では、雌雄とも全投与期間を通じ有意な体重増加抑制が認められ、雄よりは雌において、より顕著であった。1,000ppm群で雄の体重は対照群に比し投与期間中低値を保ち、投与5~7週時には有意差も認められた。しかし、雌の体重は対照群と比べ差はなかった。300ppm群では、雌雄とも対照群と比べ差はなかった。

摂餌量、飲水量及び食餌効率; 摂餌量及び飲水量は毎週測定し、食餌効率も算出した。

雌では5,000、3,000ppm群で摂餌量の有意な減少が見られ、これにより食餌効率も総平均値に対しそれぞれ22%、10%低い値となった。雄では5,000、3,000ppm群で1及び2週時に摂餌量の有意な減少が見られたが、その後回復した。雄の食餌効率は対照群と違いがなかった。飲水量は5,000ppm 投与群において、雄で1、5及び6週時に、また雌で1及び5週時に軽度の有意な減少が認められたが、投与期間中の総平均値では対照群と比べ差はなかった。

検体摂取量; 摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、300、1,000、3,000及び5,000ppm投与群で雄が各々17.5、58.7、177、305mg/kgまた、雌が19.0、62.7、186、313mg/kgであった。

血液学的検査; 投与終了後に全動物を一晩絶食させた後、エーテルの軽麻酔下で開腹し、後大静脈

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

より採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数及び、白血球百分比について検査した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

(原報告書 P.43 Table19 - Male及びP.45 Table20 - Female)

| 項目 | 300ppm | | 1,000ppm | | 3,000ppm | | 5,000ppm | |
|------------|--------|---|----------|---|----------|----------|----------|----------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| ヘマトクリット値 | | | | | | ↓ 96 | | ↓ 96 |
| ヘモグロビン量 | | | | | | ▽ 94 | ▽ 97 | ▽ 95 |
| 赤血球数 | | | | | | ▽ 93 | | ▽ 94 |
| 平均赤血球容積 | | | | | | △ 103 | ▽ 97 | △ 103 |
| 平均赤血球血色素量 | | | | | | ↑ 101 | ▽ 96 | ↑ 101 |
| 平均赤血球血色素濃度 | | | | | | ▽ 98 | | ▽ 98 |
| 白血球数 | | | | | △ 124 | | △ 120 | |
| リンパ球 | | | | | △ 126 | | ↑ 118 | |

Dunnett または Schefféの多重比較法 ↑ ↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

雄では5,000ppm群でヘモグロビン量が減少し、5,000及び3,000ppm群で総白血球数及びリンパ球が有意に増加した。雌では5,000及び3,000ppm群で、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数が有意に減少した。これらの貧血性変化は検体投与に関連する変化と考えられるが、同高用量群に認められた平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度などの平均赤血球恒数の変化は、変動方向に一定性が無いことから検体投与とは無関係な変化と判断される。

血液生化学的検査;上記の血液学的検査と同一の検査時期、全動物を対象としてその血漿を用いてアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、GGTP、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、カルシウム、リン、ナトリウム及びカリウムについて検査した。

次頁の表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

(原報告書 P.47 Table21 - Male及びP.49 Table22 - Female)

| 項目 | 300ppm | | 1,000ppm | | 3,000ppm | | 5,000ppm | |
|---------------|--------|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| アルカリフォスファターゼ* | | | | | | | ▽ 90 | ▽ 86 |
| G P T | | | | | △ 120 | | ↑ 120 | |
| GGTP | | | | | △ 136 | △ 162 | △ 209 | △ 254 |
| 総蛋白 | | | | | △ 103 | | △ 105 | |
| アルブミン | | | | | △ 103 | | △ 106 | |
| グロブリン | | | | | | | △ 105 | |
| 尿素窒素 | | | | | | | ↑ 109 | |
| クレアチニン | | | | | | ▽ 89 | | ▽ 87 |
| 総コレステロール | | | △ 108 | ↑ 110 | △ 129 | △ 113 | △ 132 | △ 118 |
| トリグリセライド | | | △ 134 | | △ 138 | | | |
| ナトリウム | | | | | | | ▽ 99 | |

Dunnett または Schefféの多重比較法 ↑↓:p<0.05 △▽:p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

上記の変動のうち、トリグリセライド以外の所見は高用量群の動物の肝臓・腎臓障害を示唆しており、検体投与に起因する変化と考えられる。1,000及び3,000ppm投与群雄でトリグリセライドの値が増加したが、5,000ppm投与群雄では特に異常が無かったので、偶発所見と考えられた。

眼 検 査;投与開始前に各群の動物全例について、また、投与開始後13週時に対照群及び5,000ppm投与群の雌雄全例についてハロゲン検眼鏡を用いて眼検査を行った。

投与開始後13週時の検査の結果、検体投与に関連した眼の異常は認められなかった。

尿 検 査;投与開始後13週時に、全動物を対象として、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲンを検査した。さらにこれらの動物を個別採尿ケージに入れ、24時間尿量の測定、尿色検査及び尿沈渣の鏡検を行った。

雄の3,000及び5,000ppm投与群でpH及びウロビリノーゲンの値が低下し、pH値は1,000ppm投与群でも低下した。雌では5,000ppm投与群でpHの低下が見られた。この両変化は検体投与によるものと考えられ、肝臓・腎臓障害との関連性が疑われた。

尿沈渣の検査で、雄の1,000ppm以上の投与群で上皮細胞の出現頻度が増加し、これは腎尿管萎縮あるいは膀胱上皮過形成と関連したものと推察され、検体投与に関連する変化と考えられた。しかし、雌の5,000ppm投与群では膀胱上皮過形成が認められたが、尿沈渣中の上皮細胞の出現頻度は減少した。

従って、雌のこの変化は検体投与との関連を判断できなかった。

臓器重量;試験終了時、全動物を対象として脳、肝臓、心臓、脾臓、胸腺、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、精巣及び卵巣の各重量を測定し、対体重比も算出した。

下表に対照群と比して統計学的有意を示した項目を表記する。

(原報告書 P.53 Table25 - Male及びP.55 Table26 - Female)

| 性別 投与群(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------|-----|----------|----------|----------|-----|---------|----------|----------|
| | 300 | 1000 | 3000 | 5000 | 300 | 1000 | 3000 | 5000 |
| 体重 | | | | ▽ 93 | | | ▽ 91 | ▽ 82 |
| 脳重量 | | | | ▽ 97 | | ▽ 97 | ▽ 96 | ▽ 95 |
| 脳重量対体重比 | | | | ↑ 105 | | | | △ 116 |
| 下垂体重量対体重比 | | | | | | | | △ 118 |
| 甲状腺重量対体重比 | | | | ↑ 118 | | | | ↑ 119 |
| 心重量対体重比 | | | | | | | △ 106 | △ 116 |
| 胸腺重量 | | | | | | | | ↓ 83 |
| 肝重量 | | | △ 123 | △ 134 | | | | |
| 肝重量対体重比 | | ↑ 112 | △ 128 | △ 145 | | | △ 118 | △ 130 |
| 腎重量 | | | ↑ 105 | △ 111 | | | | |
| 腎重量対体重比 | | △ 105 | △ 110 | △ 121 | | | △ 113 | △ 120 |
| 脾重量 | | | | | | | | ▽ 88 |
| 脾重量対体重比 | | | | ↑ 105 | | | | ↑ 105 |
| 副腎重量対体重比 | | | | | | | ↑ 107 | △ 119 |
| 精巣重量対体重比 | | | | △ 107 | | | | |
| 卵巣重量 | | | | | | | | ↓ 87 |

Dunnett または Schefféの多重比較法 ↑↓:p<0.05 △▽:p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

上記の変動のうち、肝臓及び腎臓の絶対あるいは相対重量が5,000及び3,000ppm投与群の雌雄及び1,000ppm投与群の雄において増加したが、これらの変化は高用量群に認められた組織学的変化に対応するものであり、検体投与に関連した変化と考えられる。他の臓器における変動に対応する組織学的変化は特に認められず、低体重値に伴う変化と推察した。

肉眼的病理検査;試験終了時、全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。雄の5,000ppm投与群では肝臓の腫大が全例にみられ、肝臓の暗調化も7例にみられた。また、3,000ppm投与群でも肝臓の腫大、暗調化がしばしば認められ、対照群に対し、統計学的有意差を示した。

雌では、5,000ppm投与群で肝臓の暗調化が10例に見られ、対照群に対し、統計学的有意差を示した。肝臓の暗調化は3,000ppm投与群でも2例観察されたが、有意差は無かった。

これらの変化は、高用量群に認められた組織学的変化に対応するもので、検体投与に関連した変化と考えられる。

病理組織学的検査;全動物を対象として重量測定臓器及び脊髄(頸部、胸部、腰部)、末梢神経、骨、骨髓(胸骨、大腿骨、肋骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、大動脈、唾液腺、食道、胃(前胃、腺胃)、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔(呼吸部を含む3カ所)、気管、肺、膀胱、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

精巢上体(両側)、前立腺、精のう及び凝固腺、子宮(角部、頸部)、眼球及び付属腺(両側)、骨格筋(下腿筋)、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位について、病理組織学的検査を実施した。

雄では、1,000ppm以上の投与群で、びまん性肝細胞腫大、限局性の両側性腎尿細管萎縮が認められた。また、5,000ppm投与群では膀胱上皮過形成が見られた。

雌では、3,000ppm以上の投与群で、びまん性肝細胞腫大が見られ、1,000ppm以上の投与群では膀胱上皮過形成が見られた。

これらの病変は、その発生頻度及び病変の程度において用量相関性があり、また、尿検査あるいは血液生化学的検査値との対応性もあり、明らかに検体投与に起因する変化と考えられた。

以上のように、本剤のラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、1,000ppm以上の投与群雄に投与に関連する肝臓及び腎臓に対する影響が認められ、雌においても3,000ppm以上の投与群に肝臓に対する影響、1,000ppm以上の投与群に腎臓に対する影響が認められたことから、本試験における無毒性量は300ppm(雄 17.5mg/kg/日、雌 19.0mg/kg/日)であると判断される。

病理所見の発生頻度 (原報告書 P.57 Table27~P.60 Table30)

| 臓器及び病変 | 投与量(ppm) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|--------|-----------|----|-----|-------|-------|-------|----|-----|-------|-------|-------|
| | | 0 | 300 | 1,000 | 3,000 | 5,000 | 0 | 300 | 1,000 | 3,000 | 5,000 |
| 心臓 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 限局性間質性心筋炎 | 1 | 4 | 3 | 3 | 3 | | | | | |
| 鼻腔 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 鼻炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | | |
| | 限局性上皮過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | | | | | |
| | 単核細胞浸潤 | | | | | | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 肝臓 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 小肉芽腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 単核細胞凝集 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| | 限局性肝細胞壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | 胆管増殖 | | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | びまん性肝細胞腫大 | 0 | 0 | 12** | 12** | 12** | 0 | 0 | 0 | 7** | 12** |
| 腎臓 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 限局性尿管管萎縮 | 10 | 8 | 12 | 12 | 12 | 1 | 1 | 4 | 1 | 3 |
| | 硝子円柱 | 2 | 0 | 1 | 3 | 5 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎芽細胞増殖 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | のう胞 | | | | | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 鉍質沈着 | | | | | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 脾臓 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 褐色色素沈着の増加 | | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 膀胱 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 12 | 11 |
| | 上皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7** | 0 | 0 | 4** | 12** | 11** |
| | 単核細胞凝集 | | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| 精巣 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 12 | 11 |
| | 精細管萎縮 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | | | | |
| | 精子形成低下 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | | |
| 精巣上体 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 脂肪壊死 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | | |
| 子宮 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 内腔拡張 | | | | | | 2 | 0 | 1 | 2 | 4 |
| 眼 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 12 | 11 |
| | 角膜上皮剥離 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | 角膜支質浮腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| ハーダー腺 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 単核細胞凝集 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| 甲状腺 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 嚢嚢遺残 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| リンパ節 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | リンパ球過形成 | | | | | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 皮膚 | 剖検動物数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | ポリープ状過形成 | | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |

Fisherの直接確率検定法 * : p<0.05 ** : p<0.01

2) ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 4-2)

試験機関 日本獣医畜産大学
報告書作成年 1971年

検体の純度: %

供試動物:ウイスター今道系ラット、1群雌雄各15匹、
開始時6~7週齢(体重 雄 120~170g、雌 103~136g)

試験期間:90日間

投与方法:検体を0、500、1,000、2,500、5,000、10,000、20,000及び40,000ppmの濃度で飼料に混入し、
90日間に亘って随時摂食させた。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;一般状態及び生死を全動物について毎日観察した。

20,000及び40,000ppm投与群の動物は、飼料をほとんど摂取せず、体重も著しく減少し、飢餓状態であった。投与開始後3週間以内に20,000ppm投与群では約2/3、40,000ppm投与群では全例の動物が死亡した。試験終了時の各群の死亡率を下表に示す。

(原報告書 P.5 2.結果)

| 投与量(ppm) | 0 | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 | 20,000 | 40,000 |
|----------|-----|-----|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 死亡率(%) | 3.4 | 3.4 | 0.0 | 3.4 | 3.4 | 10.0 | 86.7 | 100.0 |

体重変化;試験期間中毎週1回体重を測定した。

5,000ppm以上の投与群において雌雄ともに体重増加の抑制が認められた。

摂餌量;毎週摂餌量を測定し、1日1匹あたりの摂餌量を算出した。

10,000ppm以上の投与群で、雌雄ともに対照群に比し、統計学的有意な摂餌量の減少が認められた。

検体摂取量;摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量を下表に示す。

(原報告書 P.13 表4及びP.14 表5)

| 投与量(ppm) | 0 | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 | 20,000 | 40,000 | |
|--------------------|---|-----|-------|-------|--------|--------|--------|----------|----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg) | 雄 | 0 | 38.48 | 68.02 | 168.44 | 334.78 | 640.03 | 1,288.52 | 2,316.41 |
| | 雌 | 0 | 34.96 | 72.17 | 182.86 | 365.86 | 696.09 | 1,233.99 | 747.45 |

血液学的検査;試験終了時に全生存動物を対象として、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、総蛋白について検査した。

下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

(原報告書 P.17 表6)

| 項目 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|---------|-----|-------|---------|---------|---------|-----|-------|---------|---------|---------|
| | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 |
| 赤血球数 | | | ▼ 67 | ▼ 63 | ▼ 64 | | | ▼ 76 | ▼ 78 | ▼ 78 |
| ヘモグロビン | | | ▽ 85 | ▼ 78 | ▼ 81 | | | ▼ 60 | ▼ 62 | ▼ 59 |
| ヘマトクリット | | | ▼ 81 | ▼ 76 | ▼ 81 | | | ▼ 81 | ▼ 83 | ▼ 79 |

Studentのt-検定 ↑ ↓ :p<0.05 △▽ :p<0.01 ▲▼ :p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

40,000ppm投与群は全例死亡しており検査不能であった。20,000ppm投与群の生存例は2例にすぎなかったが、体重変化及び摂餌量から明らかに差があることが予想され、検定しなかった。

雌雄ともに2,500ppm以上の投与群で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量の減少が認められた。この現象は、おそらく検体の投与により、赤血球数を減少させるような何らかの障害がおこり、それに伴ってヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低下がおこるといふ一種の貧血と考えられる。

血液生化学検査;試験終了時に全生存動物を対象として、アルカリフォスファターゼ、GPT、GOT、コリンエステラーゼ(血漿、血球、脳)について検査した。

下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

(原報告書 P.17 表6)

| 項目 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|--------------|-----|-------|---------|---------|---------|-----|-------|---------|---------|---------|
| | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 |
| アルカリフォスファターゼ | | | | ▼ 53 | ▼ 55 | | | | ▼ 67 | ↓ 74 |
| G P T | | | | | | | | | ▼ 61 | ↓ 54 |
| G O T | | | | ↓ 77 | ▼ 73 | | | ↓ 77 | ▽ 60 | ▼ 65 |
| 血漿コリンエステラーゼ | | | | | ↓ 81 | | | | | |
| 血球コリンエステラーゼ | | | ↓ 83 | ↓ 81 | ↓ 80 | | | | | ▼ 62 |

Studentのt-検定 ↑ ↓ :p<0.05 △▽ :p<0.01 ▲▼ :p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

40,000ppm投与群は全例死亡しており検査不能であった。20,000ppm投与群の生存例は2例にすぎなかったが、体重変化及び摂餌量から明らかに差があることが予測され、検定しなかった。

上記の変動のうち、血球コリンエステラーゼの減少は、血球に何らかの障害がおこっていることを示唆しており、血液学的検査において認められた貧血と関連があると考えられた。

尿検査;実施しなかった。

臓器重量;試験終了時、全生存動物を対象として、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、精巣、卵巣、子宮、副腎及び下垂体の各重量を測定した。

血液学的検査及び血液生化学検査の場合と同様に20,000及び40,000ppm投与群では、死亡率、体重変化及び摂餌量からみて明らかに差異が認められるので除外し、10,000ppm以下の投与群と対照群の群平均について、統計学的有意差の検定を行なった。

下表に有意差の認められた項目を示す。

(原報告書 P.22 表9)

| 項目 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------|-----|-------|---------|---------|---------|-----|-------|---------|---------|---------|
| | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 |
| 脳重量 | | | | | ↓ 95 | | | | | ↓ 94 |
| 下垂体重量 | | | | | ▼ 82 | | | | | |
| 卵巣重量 | | | | | | | | | ▽ 81 | |
| 子宮重量 | | | | | | | | | ▽ 81 | ▼ 59 |
| 脾重量 | | | ▽ 78 | ▽ 77 | ▼ 61 | | | ↓ 86 | ▽ 77 | ▽ 77 |
| 腎重量 | | | | | ▼ 71 | | | | ↓ 91 | |
| 心重量 | | | | | ▼ 75 | | | | | |

Studentのt-検定 ↑↓:p<0.05 △▽:p<0.01 ▲▼:p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

平均臓器重量の減少が見られた上記の臓器のうち、病理組織学的検査において検体投与に関連した著変が認められたのは脾臓及び腎臓のみであった。

肉眼的病理検査;途中死亡動物について、剖検を実施した。

対照群を含む10,000ppm以下の投与群での死亡例7例は剖検の結果、腹腔内臓器には異常は認められず、気管支肺炎で死亡したことが明らかであり、検体投与の影響によるものではないと判断された。20,000及び40,000ppm投与群については、軽度の肺炎もみられたが、甚だしくやせ、皮下脂肪はほとんどみられず、胃及び腸管内に飼料が認められず、腹腔内臓器はいずれも萎縮していた。

病理組織学的検査;試験終了時、全生存動物を対象として、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、膵臓、胃、十二指腸、脳、副腎、精巣、卵巣、子宮について病理組織学的検査を実施した。

2,500ppm以上の投与群において、赤脾髄及び白脾髄の褐色色素沈着、腎臓の尿細管上皮細胞の核濃縮、脱落及び尿細管腔拡張、及び肝臓の細胞変性、軽度の偽胆管増生、褐色色素沈着が認められた。これらの病変の発生頻度と投与量の間には用量相関が認められ、検体投与との関連が示唆された。

20,000ppm投与群でみられた精巣及び卵巣の萎縮は中毒症状というよりは、体重増加抑制に伴う栄養失調によると考えられる。

以上の結果から、本剤のラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、投与に関連すると思われる貧血が2,500ppm以上の投与群雌雄において認められたことから、本試験における無毒性量は1,000ppm(雄 68.0mg/kg/日、雌 72.2mg/kg/日)であると判断される。

3) ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 4-3)

試験機関 バイオダイナミックス社*

(財)残留農薬研究所

* 本試験は(財)残留農薬研究所に委託しバイオダイナミックス社において実施した。

報告書作成年 1980年

検体の純度: % (原体)

試験動物: Sprague Dawley CD 系ラット、1群雌雄各20匹、
開始時6週齢(体重、雄 131~180g、雌 104~133g)

試験期間: 90日間(1979年8月21日~1979年11月20、22、23日)

投与方法: 検体を0、1,000、5,000、7,500、15,000ppmの濃度で飼料に混入し、90日間に亘って随時摂食させた。

用量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 毒性学的・薬理学的作用による肉眼的徴候及び生死を1日2回全動物について観察した。局所性あるいは全身性の毒性や薬理学的作用の徴候をみるための詳細な身体検査及び腫瘍の確認を週1回行なった。

投与後46日目に15,000ppm投与群の雌1例が死亡した以外、他の動物は全て試験期間中生存していた。

臨床症状としては、15,000ppm投与群の雄3例及び雌5例に脱毛症が認められた。また同群の雄10例及び雌9例において種々の程度の消瘦が認められた。その他の投与群では特に異常は認められなかった。

体重変化; 試験期間中週1回、及び試験終了時(絶食後)に体重を測定した。

1,000ppm投与群の平均体重には、雌雄とも試験期間を通じ対照群との差は認められなかった。5,000及び7,500ppm投与群の平均体重は雌雄とも全試験期間を通じ対照群に比してわずかに低値を保った。投与13週目におけるこれらの群と対照群との差は、雄では約12%、雌では約16%であった。15,000ppm投与群では、雌雄とも対照群に比し顕著な体重増加抑制が全試験期間を通じて認められ、対照群との差は平均して雄で約50%、雌で約34%であった。5,000、7,500及び15,000ppm投与群と対照群との間に観察されたこのような差は検体の投与に関連するものと考えられた。

摂餌量及び食餌効率;全動物の摂餌量を毎週1回測定し、1日あたりの平均摂餌量を算出した。原報告書中では、食餌効率を算出していなかった為、申請者が個体別体重変化と個体別摂餌量の値に基づき算出し、各群の平均値についてt-検定を行った。

5,000及び7,500ppm投与群では、雌雄とも対照群に比し投与1週間目に平均摂餌量の軽度の減少が認められた。15,000ppm投与群では、雌雄とも対照群に比し投与1週目に平均摂餌量の顕著な減少が認められた。対照群との差は雄で59%、雌で48%であった。この差は試験が進行するにつれて減少し、雄では投与9週目、雌では投与8週目までに、対照群と同じかまたはそれ以上の平均摂餌量を示すようになった。

15,000ppm投与群では、摂餌量の減少に伴う食餌効率の有意な減少が認められた。5,000及び7,500ppm投与群においても食餌効率の値は、対照群に比し一般的に低値を示し、統計学的に有意な減少も散見されたが、その程度は15,000ppm投与群より軽度であった。

飲水量;各群雌雄各10匹について3日間の飲水量を投与後8週時(1979年10月8~11日、12~15日)及び13週時(1979年11月12~15日、16~19日)に各2回ずつ測定した。

投与8週時と13週時の投与群の平均飲水量(mL/3日間)には、雌雄とも対照群に比して特に差は認められなかった。しかし、15,000ppm投与群では、雌雄とも顕著な体重増加抑制が認められたため、15,000ppm投与群雌雄投与後8週時及び13週時における体重1kg当りの平均飲水量(mL/kg/日)は対照群に比し計算上有意に増加した。

検体摂取量;摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、1,000、5,000、7,500及び15,000ppm投与群で雄が各々50.3、277.0、418.8、864.9mg/kgまた、雌が79.72、385.75、592.11、1,074.67mg/kgであった。

血液学的検査;試験開始前、投与開始後45日時及び試験終了時に各群雌雄各10匹の動物を一晩絶食させた後、エーテル軽麻酔下で眼窩洞(眼球後部静脈叢の同脈穿刺)により採血し、血色素量、ヘマトクリット値、赤血球数、網赤血球数(貧血が認められた場合)、血小板数、総白血球数、白血球の百分率及び赤血球の形態について検査した。試験開始前の検査に供する動物は無作為に選んだが、その後の各回の採血では可能な限り同じ動物を用いた。

次頁の表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

(原報告書 P.207 F-1 Appendix F)

| 時 期 | | 投与45日時 | | | | 試験終了時 | | | |
|----------|----------|---------|---------|---------|----------|---------|-------------------|----------|----------|
| 項目 | 投与群(ppm) | 1,000 | 5,000 | 7,500 | 15,000 | 1,000 | 5,000 | 7,500 | 15,000 |
| | 血色素量 | 雄 | | ↓ 95 | ▽ 92 | ▽ 92 | | | ▽ 95 |
| 雌 | | | | | | | ▽ 92 | ↓ 92 | ▽ 89 |
| ヘマトクリット値 | 雄 | ↓ 96 | ▽ 94 | ▽ 92 | ▽ 96 | | ▽ 96 | ▽ 92 | ▽ 92 |
| | 雌 | | | | ↑ 106 | | ▽ 92 | ▽ 92 | ▽ 92 |
| 赤血球数 | 雄 | | | ▽ 93 | | | ↓ 95 | ▽ 92 | |
| | 雌 | | | | | ↓ 94 | ▽ 91 | ▽ 92 | ▽ 92 |
| 網赤血球数 | 雄 | | | | | | △ 200 | △ 300 | △ 250 |
| | 雌 | | | | | | △ 262 (188) | | |
| 血小板数 | 雄 | | | | | | | | |
| | 雌 | | | | | | | ↑ 112 | |

Student のt-検定 ↑↓:p<0.05 △▽:p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。
 ()内の数値は、はずれ値1つを除いて計算した変動率(%)を表わす。

投与後45日時に全ての投与群の雄に平均ヘマトクリット値の軽度の減少が認められた。また試験終了時には、5,000ppm以上の投与群の雄で平均ヘマトクリット値の軽度の減少が認められた。また、投与後45日時には5,000ppm以上の投与群の雄で、試験終了時には7,500及び15,000ppm投与群の雄で平均血色素量の軽度の減少がそれぞれ認められた。これらの変化は統計学的には有意であったが、その差は軽度であり、投与量との明確な相関性は認められなかった。試験終了時に5,000及び75,000ppm投与群の雄で、平均赤血球数の軽度の減少が認められた。平均網赤血球数の軽度の増加は5,000ppm投与群以上の雄に認められた。

試験終了時に5,000ppm以上の投与群の雌で、平均血色素量と平均ヘマトクリット値の軽度の減少が認められた。同時に、全ての投与群の雌で平均赤血球数の軽度の減少が認められた。これらの変化は統計学的には有意であったが、その差は軽度であり、投与量との明確な相関性は認められなかった。5,000ppm投与群の雌における平均赤血球数の軽度の減少は、平均網赤血球数の軽度の増加を伴っていた。

検体投与群の雌雄における総白血球数及び百分率には、いずれの測定時においても著変は認められなかった。

血液生化学検査; 上記の血液学的検査と同一の検査時期に同一の動物を対象としてその血漿を用いて、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素、尿素窒素、血糖値、コレステロール、総ビリルビン、直接ビリルビン、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、総蛋白、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウムを検査した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

(原報告書 P.238 H-1 Appendix H)

| 時 期 | | 投与45日時 | | | | 試験終了時 | | | |
|------------------|----|----------|----------|----------|-------------------|----------|----------|----------|----------|
| 項目 | 性別 | 1,000 | 5,000 | 7,500 | 15,000 | 1,000 | 5,000 | 7,500 | 15,000 |
| G O T | 雄 | | ↓ 80 | ↓ 77 | | | ↓ 84 | ↓ 84 | |
| | 雌 | | | ↓ 84 | ↓ 84 | | | | |
| G P T | 雄 | | | | | | | | △ 135 |
| | 雌 | ↓ 81 | ↓ 81 | ▽ 75 | | | | | |
| アルカリフォスファターゼ' | 雄 | | ↓ 79 | ↓ 85 | | | | | |
| | 雌 | ↑ 127 | | | | | | | △ 138 |
| 乳酸脱水素酵素 | 雄 | | | | | | ↓ 80 | | |
| | 雌 | | | | ↓ 58 | △ 152 | ↑ 149 | | |
| 尿素窒素 | 雄 | | | | | | | | |
| | 雌 | | | | | | | ↓ 84 | ▽ 68 |
| 血糖値 | 雄 | | | | ▽ 64 | | ↑ 111 | | ↓ 84 |
| | 雌 | | ▽ 88 | ↓ 89 | ▽ 85 | | | | ↓ 84 |
| コレステロール | 雄 | | △ 159 | △ 172 | △ 276 (239) | | △ 183 | △ 193 | △ 200 |
| | 雌 | | △ 136 | △ 141 | △ 224 | | ↑ 127 | △ 141 | △ 207 |
| 総ビリルビン | 雄 | | | | | | | | |
| | 雌 | | ↓ 78 | ↓ 76 | | | ▽ 78 | ▽ 71 | ▽ 61 |
| 直接ビリルビン | 雄 | | | | | | | | ↓ 68 |
| | 雌 | | | ↓ 73 | | | ▽ 71 | ▽ 66 | ▽ 46 |
| アルブミン | 雄 | | | | ↓ 95 | | ↑ 106 | | ▽ 89 |
| | 雌 | | | | ↓ 93 | | | | ▽ 87 |
| グロブリン | 雄 | | | | | | | ↑ 120 | |
| | 雌 | | ↑ 106 | | | | | | |
| アルブミン/ グロブリン比 | 雄 | | | | | | | | |
| | 雌 | | ↓ 92 | | | | | | ↓ 86 |
| 総蛋白 | 雄 | | | | | | | | |
| | 雌 | | | | | | | | ▽ 93 |

Student のt-検定 ↑ ↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

(続き)

| 時 期 | | 投与45日時 | | | | 試験終了時 | | | | |
|-------|----------|--------|-------|---------|---------|--------|---------|-------|----------|----------|
| 項目 | 投与群(ppm) | 性別 | 1,000 | 5,000 | 7,500 | 15,000 | 1,000 | 5,000 | 7,500 | 15,000 |
| ナトリウム | | 雄 | | | | | | | ↑ 101 | ↑ 101 |
| | | 雌 | | | | | | | | |
| カリウム | | 雄 | | ▽ 92 | | | ↓ 96 | | | |
| | | 雌 | | | ↓ 94 | | | | | |
| 塩素 | | 雄 | | | ↓ 98 | | | | | |
| | | 雌 | | | | | | | | |
| カルシウム | | 雄 | | | | | | | | ↓ 95 |
| | | 雌 | | | | | | | | ▽ 95 |

Student のt-検定 ↑ ↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

試験終了時に15,000ppm投与群の雌でアルカリフォスファターゼ値の軽度の増加が認められ、雄では平均GPT値が軽度ながら有意に増加した。同群の雌では、投与45日時に平均乳酸脱水素酵素値の軽度の減少が認められた。また、試験終了時には、7,500及び15,000ppm投与群の雌で平均尿素窒素値の軽度の減少が認められた。15,000ppm投与群の雌雄では投与45日時と試験終了時に、平均血糖値の減少が認められた。投与45日時には5,000及び7,500ppm投与群の雌でもわずかながら平均血糖値の減少が認められた。投与45日時及び試験終了時に、5,000ppm以上の投与群の雌雄において平均血清コレステロール値が検体投与量との相関性を示しながら増加した。投与45日時に5,000 及び7,500ppm投与群の雌で、投与終了時には5,000ppm以上の投与群の雌で平均総ビリルビン値の減少が認められ、試験終了時には平均直接ビリルビン値も減少した。また、試験終了時には15,000ppm投与群の雄においても平均直接ビリルビン値の減少が認められた。両測定時を通じ、15,000ppm投与群の雌雄で平均アルブミン値が軽度に減少し、試験終了時には雌で平均総蛋白量の減少が、また、同時に同群の雌雄において平均カルシウム値の軽度の減少が認められた。

他の検査項目においても、時に統計学的に対照群と比し有意差を示すものが散見されたが、これらの変化は投与量及び投与期間との相関性が特になかったため、検体投与に関連したものとは考えなかった。

眼 検 査; 投与開始前及び投与終了時に動物全例について眼検査を実施した。眼瞼、涙腺、結膜は肉眼的に観察し、角膜、前眼房、水晶体、硝子体液、網膜及び視神経円板は検眼鏡を用いて観察した。瞳孔散大にアトロピンを用いた。

検体投与に関連した眼の異常は認められなかった。

尿 検 査; 前述の血液学的検査及び血液生化学検査と同一の検査時期に同一の検査動物を対象として、比重、pH、蛋白質、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンを測定し、外観の検査及び沈渣の鏡検を実施した。

両検査時を通じ、15,000ppm投与群の雌雄では、対照群に比し、尿比重、pH、ウロビリノーゲン

値の軽度の減少が認められた。

臓器重量;試験終了時、全動物を対象として、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、脳、精巣(精巣上体を除く)、
卵巣、下垂体、甲状腺及び副腎の各重量を測定し、対体重比も算出した。

下表に対照群と比して統計学的有意を示した項目を表記する。

(原報告書 P.285 J-1 Appendix J)

| 性 別 投 与 群 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 1,000 | 5,000 | 7,500 | 15,000 | 1,000 | 5,000 | 7,500 | 15,000 |
| 体重 | | ▽ 90 | ↓ 91 | ▽ 44 | | ▽ 83 | ▽ 81 | ▽ 61 |
| 脳重量 | | | | ▽ 85 | | | ↓ 96 | ▽ 91 |
| 脳重量対体重比 | | | | △ 195 | | △ 117 | △ 117 | △ 149 |
| 下垂体重量 | | | | ▽ 70 | | | | ▽ 64 |
| 下垂体重量対体重比 | | | | △ 152 | | | | |
| 副腎重量 | | ↓ 80 | | ▽ 64 | | ↓ 85 | | ▽ 61 |
| 副腎重量対体重比 | | | | △ 146 | | | | |
| 精巣重量 | | | | ▽ 85 | | | | |
| 精巣重量対体重比 | | ↑ 110 | ↑ 111 | △ 194 | | | | |
| 卵巣重量 | | | | | | | ↓ 81 | ▽ 49 |
| 卵巣重量対体重比 | | | | | | | | ↓ 79 |
| 心重量 | | | | ▽ 56 | | ▽ 90 | ↓ 91 | ▽ 73 |
| 心重量対体重比 | | | | △ 130 | | ↑ 109 | △ 111 | △ 120 |
| 脾重量 | | | | ▽ 53 | ↑ 117 | | | ▽ 71 |
| 脾重量対体重比 | | | | △ 121 | | ↑ 116 | △ 119 | ↑ 116 |
| 腎重量 | | | | ▽ 68 | | △ 112 | | |
| 腎重量対体重比 | | △ 113 | △ 118 | △ 157 | | | ↑ 117 | △ 155 |
| 肝重量 | ↑ 115 | △ 131 | △ 150 | | △ 113 | ↑ 111 | △ 122 | △ 127 |
| 肝重量対体重比 | △ 114 | △ 145 | △ 165 | △ 203 | △ 110 | △ 133 | △ 149 | △ 208 |
| 甲状腺重量 | ↑ 121 | ↑ 121 | △ 138 | ▽ 79 | | | △ 122 | |
| 甲状腺重量対体重比 | ↑ 118 | △ 130 | △ 150 | △ 179 | | △ 123 | △ 153 | △ 145 |

Dunnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05 △ ▽ : p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

平均最終体重値は、対照群に比し5,000ppm以上の投与群の雌雄で減少が認められた。

雄では、検体の投与量との相関性をもった肝重量(絶対・相対)の増加が1,000、5,000及び7,500ppm投与群で認められた。15,000ppm 投与群では、肝臓の平均絶対重量は軽度に減少したが、平均相対重量は著明に増加した。雄の甲状腺平均絶対・相対重量についても、肝臓と同様の変化が1,000、5,000、7,500及び15,000ppm投与群で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

雌では、肝重量(絶対・相対)の増加が1,000、5,000、7,500及び15,000ppm 投与群で認められた。加えて、7,500ppm投与群の雌では甲状腺の平均絶対重量が増加し、15,000ppm投与群の雌では減少した。しかし、甲状腺の平均相対重量は5,000ppm以上の各投与群とも増加した。

これ以外にも、対照群と比し、統計学的に有意な変動が投与群雌雄の臓器の絶対及び相対重量に多数認められたが、体重の増加抑制に応じた変動であると判断された。

肉眼的病理検査;途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

15,000ppm投与群雌雄において腎皮質の陥凹病巣が軽度増加した。その他の所見は検体投与群と対照群で同等であった。

病理組織学的検査;対照群及び15,000ppm 投与群の全動物を対象として、重量測定臓器及び肺(主要気管支及び気管を含む)、神経(右坐骨神経)、上皮小体、胸腺、精巣上体、前立腺、精のう、子宮、食道、胃、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸)、膵臓、唾液腺(顎下腺)、膀胱、腹大動脈、骨及び骨髄(肋軟骨関節部)、両眼球(ハーダー腺、視神経を含む)、リンパ節(縦隔・腸間膜リンパ節)、骨格筋(右大腿二頭筋)、皮膚乳腺を含む)について病理組織学的検査を行なった。

1,000、5,000及び7,500ppm投与群では、肝臓、腎臓、心臓及び肉眼的異常部位についてのみ病理組織学的検査を実施した。

15,000ppm投与群の雌雄の肝臓、腎臓及び7,500並びに5,000ppm投与群の雄の肝臓において検体投与に起因すると考えられる病変が認められた。1,000ppm投与群の雌雄及び7,500並びに5,000ppm投与群の雌では、検体投与に関連した変化は認められなかった。

検体投与に関連するとみられる腎病変は、皮髄尿管腔内における脱落上皮を含む尿円柱の出現、皮質尿管上皮の変性、腎乳頭部集合管拡張及び慢性腎炎発生頻度の増加であった。尿管自体の明確な壊死像はどの動物にも認められなかったが、観察された変化はすべて尿管上皮の壊死像と再生像が混在していた。

15,000ppm投与群の雌雄では、胆管の過形成と肝細胞の変性が顕著に認められた。7,500及び5,000ppm投与群の肝臓では肝細胞変性が検体投与に関連した唯一の変化であった。この退行性変化は大型の淡染する細胞質内封入体の存在に特徴があり、これは好酸性のはっきりした輪郭をもち、門脈周辺帯の肝細胞中に多数認められた。これらの肝細胞及び門脈周辺帯の他の肝細胞では、細胞質中の塩基好性物質の減少あるいは圧縮が認められ、核数も減少した。

その他の臓器・組織においても種々の病変が認められたが、検体投与に関連づけられる変化は特になかった。

以上のように、本剤のラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、5,000ppm以上の群の雌雄において、投与に関連する体重増加抑制、貧血傾向、ならびに肝臓、腎臓、甲状腺に対する影響が認められた。1,000ppm投与群雌雄において肝臓及び甲状腺の臓器重量の増加が認められたが、組織学的には異常がなく、その他の検査項目を含めブタクロールの投与に関連づけられる明確な毒性変化は認められなかったことから、本試験における無毒性量は1,000ppm(雄 50.3mg/kg/日、雌 79.7mg/kg/日)であると判断する。

病理所見の発生頻度 (原報告書 P.345 L-1 Appendix L)

| 臓器及び病変 | | 投与量(ppm) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|---------------------|----------|----|-------|----------------|-------|--------|----|-------|-----------------|-------|--------|
| | | | 0 | 1,000 | 5,000 | 7,500 | 15,000 | 0 | 1,000 | 5,000 | 7,500 | 15,000 |
| 腎臓 | 剖検動物数 | | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| | 慢性限局性腎炎 | | 2 | 1 | 1 | 1 | 4 | 0 | 2 | 0 | 10 | |
| | 限局性鉍質沈着 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | |
| | 尿円柱 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 5 | |
| | 尿細管上皮の再生 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 | 14 | |
| | のう胞状拡張 (腎乳頭部集合管) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 9 | |
| | 結石を伴う水腎症 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | |
| 膀胱 | 剖検動物数 | | 20 | 0 | 0 | 0 | 19 | 20 | 0 | 0 | 19 | |
| | 移行上皮過形成 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 肝臓 | 剖検動物数 | | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| | 慢性限局性肝炎 | | 2 | 4 | 0 | 1 | 1 | 7 | 2 | 3 | 2 | |
| | 胆管過形成 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 | 0 | 17 | |
| | 肝細胞変性 | | 0 | 0 | 4 | 10 | 19 | 0 | 0 | 0 | 18 | |
| | 中心小葉壊死 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 膵臓 | 剖検動物数 | | 20 | 0 | 0 | 0 | 20 | 20 | 0 | 0 | 20 | |
| | 腺房変性 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 結腸 | 剖検動物数 | | 20 | 0 | 0 | 0 | 20 | 19 | 0 | 0 | 20 | |
| | 蠕虫症 | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 肺 | 剖検動物数 | | 19 | 8 | 7 | 13 | 19 | 20 | 6 | 4 | 7 | |
| | 慢性呼吸障害 | | 19 | 8 | 7 | 13 | 19 | 20 | 6 | 4 | 7 | |
| 気管 | 剖検動物数 | | 19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 | 18 | |
| | 粘膜びらん | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 子宮 | 剖検動物数 | | | | | | 20 | 0 | 2 | 1 | 19 | |
| | 子宮水腫 | | | | | | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | |
| 心臓 | 剖検動物数 | | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| | 慢性極限性心筋炎 | | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 脾臓 | 剖検動物数 | | 18 | 0 | 1 | 0 | 20 | 20 | 1 | 0 | 1 | |
| | 髓外造血 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | ヘモジデリン沈着 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 胸腺 | 剖検動物数 | | 20 | 0 | 1 | 0 | 19 | 20 | 0 | 0 | 19 | |
| | リンパ球壊死 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腸間膜 リンパ節 | 剖検動物数 | | 19 | 0 | 1 | 0 | 20 | 20 | 0 | 1 | 0 | |
| | リンパ球壊死 | | 0 | 0 | 0 [#] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 ^{##} | 0 | |
| 縦隔リンパ節 | 剖検動物数 | | 18 | 0 | 1 | 0 | 16 | 16 | 0 | 0 | 17 | |
| | ヘモジデリン沈着 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | リンパ球壊死 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 下垂体 | 剖検動物数 | | 18 | 0 | 1 | 0 | 19 | 20 | 0 | 0 | 18 | |
| | 細胞質空胞化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 副腎 | 剖検動物数 | | 20 | 0 | 0 | 0 | 20 | 20 | 0 | 1 | 19 | |
| | 皮質萎縮 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 皮膚 | 剖検動物数 | | 16 | 2 | 0 | 0 | 20 | 20 | 2 | 1 | 2 | |
| | 脱毛 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | |
| | 肉芽腫様皮膚炎 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |

: 頸部リンパ節
: 下顎リンパ節

4) マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 4-4)

試験機関 日本獣医畜産大学
報告書作成年 1971年

検体の純度: %

供試動物:DDY系マウス、1群雌雄各7または8匹、
開始時5~6週齢(体重、雄 18.7~28.3g、雌 15.6~22.8g)

試験期間:90日間

投与方法:検体を0、500(雌のみ)、1,000、2,500、5,000、10,000及び20,000ppmの濃度で飼料に混入し、90日間に亘って随時摂食させた。

雌雄で投与群の数が異なるが、これは当初雌と同様に7群で実験を始めた雄の投与群にTyzzer症が出現したため全群を淘汰し、改めて6群で試験をやり直したためである。6群にした理由は、雄の第2回目の実験に際し、雌の試験成績がほぼ出そろい、2,500ppm投与群においても検体投与の影響なしと認められ、雌よりも雄の方が最大無作用量が低下するという可能性があっても、2,500ppmより2段階低い500ppmは安全であろうと判断し、500ppm群を試験群に加えなかったからである。

従って試験群は、雌では0、500、1,000、2,500、5,000、10,000、20,000ppmの7群計50匹、雄では、0、1,000、2,500、5,000、10,000、20,000ppmの6群計46匹であった。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;一般状態及び生死を全動物について毎日観察した。対照群の雄1例、500ppm投与群の雌1例、1,000ppm投与群の雄3例及び2,500ppm投与群の雄2例が気管支肺炎で死亡した。5,000ppm投与群の雄2例も気管支肺炎で死亡したものと考えられる。

雌雄とも5,000ppm以下の投与群での死亡例は検体投与による影響ではないと判断された。10,000ppm以上の投与群では雌雄とも飼料をほとんど摂取せず、飢餓状態であった。20,000ppm投与群雌雄は投与開始1週間以内に全例が死亡した。

各群の死亡率を下表に示す。

(原報告書 P.87 2.結果)

| 投与量(ppm) | | 0 | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 | 20,000 |
|----------|---|------|------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 死亡率(%) | 雄 | 12.5 | - | 37.5 | 28.6 | 28.6 | 75.0 | 100.0 |
| | 雌 | 0 | 14.3 | 0 | 0 | 0 | 42.9 | 100.0 |

体重変化;試験期間中毎週1回体重を測定した。

5,000及び10,000ppm投与群において雌雄ともに体重増加の抑制が認められた。

摂餌量;毎週摂餌量を測定し、1日1匹あたりの摂餌量を算出した。

10,000ppm投与群の雌雄及び5,000ppm投与群の雄で摂餌量が少なかった。なお、10,000ppm投与群では、雌雄ともに第1週から第8週まで摂餌量が著しく少なく、検体の味、臭いなどを忌避したことを示していると考えられる。

検体摂取量;摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量を下表に示す。

(原報告書 P.95 表17及びP.96 表18)

| 投与量 (ppm) | | 0 | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 |
|--------------------|---|---|-------|--------|--------|--------|----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg) | 雄 | 0 | - | 123.31 | 339.24 | 527.13 | 1,146.75 |
| | 雌 | 0 | 62.56 | 139.30 | 278.06 | 653.62 | 1,220.33 |

血液学的検査;試験終了時に全生存動物を対象として、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、総蛋白について検査した。20,000ppm投与群は全例死亡しており検査不能であった。

下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

(原報告書 P.99 表19)

| 性別 投与群(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|----------------|-------|-------|-------|--------|-----|-------|-------|-------|--------|
| | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 |
| 項目 | | | | | | | | | |
| 白血球数 | | | ↓ | | | | | | |
| | | | 53 | | | | | | |
| 総蛋白 | | ↓ | ▽ | | | | | | |
| | | 81 | 80 | | | | | | |

Student のt-検定 ↑↓:p<0.05 △▽:p<0.01 ▲▼:p<0.001
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

血液生化学検査;試験終了時に全生存動物を対象として、アルカリフォスファターゼ、GPT、コリンエステラーゼ(血漿、血球)について検査した。20,000ppm投与群は全例死亡しており検査不能であった。

下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

(原報告書 P.99 表19)

| 性別 投与群(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|----------------|-------|-------|-------|--------|-----|-------|-------|-------|--------|
| | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 |
| 項目 | | | | | | | | | |
| G P T | | ↓ | ↑ | △ | | | | | |
| | | 85 | 173 | 201 | | | | | |
| 血球コリンエステラーゼ | | | | | | | | | ↓ |
| | | | | | | | | | 33 |

Student のt-検定 ↑↓:p<0.05 △▽:p<0.01 ▲▼:p<0.001
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

尿検査;実施しなかった。

臓器重量;試験終了時、全生存動物を対象として、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、精巣、卵巣、子宮、副腎及び下垂体の各重量を測定した。

10,000ppm以下の投与群と対照群の群平均について、統計学的有意差の検定を行った。

次頁の表に有意差の認められた項目を示す。

(原報告書 P.104 表22)

| 性別 投与群(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|----------------|---------|---------|----------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|
| | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 | 500 | 1,000 | 2,500 | 5,000 | 10,000 |
| 脳重量 | | | ↓ 87 | | | | | | |
| 下垂体重量 | | | ↓ 64 | ↓ 63 | | | | | |
| 卵巣重量 | | | | | | | | | ↓ 46 |
| 子宮重量 | | | | | | ↑ 110 | | ↓ 37 | |
| 脾重量 | | | | | | ▼ 54 | | ▽ 58 | ▼ 31 |
| 肝重量 | | | ↓ 68 | | ↓ 78 | | ↓ 82 | ↓ 77 | |
| 副腎重量 | ↓ 89 | | ↑ 118 | ↑ 128 | | | | | ▼ 88 |
| 腎重量 | ↓ 73 | ▽ 62 | ▼ 45 | ▽ 49 | | | ↓ 78 | | ↓ 62 |
| 心重量 | ↓ 79 | ↓ 79 | ▽ 66 | | | | | | ▽ 73 |

Student のt-検定 ↑↓:p<0.05 △▽:p<0.01 ▲▼:p<0.001
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

平均臓器重量の減少が見られた上記の臓器のうち、病理組織学的検査において検体投与に関連した著変が認められたのは脾臓のみであった。

肉眼的病理検査;途中死亡動物について、剖検を実施した。

対照群を含む2,500ppm以下の投与群での死亡例7例は剖検の結果、腹腔内臓器には異常は認められず、気管支肺炎で死亡したことが明らかであった。雄の5,000ppm投与群2例は肝臓に少数の白斑が認められTyzzer症を疑ったが、気管支肺炎の所見も認められた。5,000ppm以下の投与群での死亡例はいずれも、検体投与の影響によるものではないと判断された。10,000ppm投与群については、軽度の肺炎もみられたが、甚だしくやせ、皮下脂肪はほとんどみられず、胃及び腸管内に飼料が認められず、腹腔内臓器はいずれも萎縮していた。投与開始後1週間で全例が死亡した20,000ppm投与群雌雄の肉眼的病理検査における所見も、10,000ppm投与群の場合とほぼ同じであった。

病理組織学的検査;試験終了時、全生存動物を対象として、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、膵臓、胃、十二指腸、脳、副腎、精巣、卵巣、子宮について病理組織学的検査を実施した。

雄の2,500ppm以上の投与群、雌の5,000ppm以上の投与群に脾臓の赤脾髄または白脾髄の褐色色素沈着が認められた。

以上のように、マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、生化学的検査値、臓器重量、病理組織学的検査で、雄の2,500ppm、雌の5,000ppm以上で、貧血の初期症状と考えられる変化があり、5,000ppm以上で雌雄とも体重増加の抑制、肝臓の病変が認められたことから、本試験における無毒性量は雄1,000ppm(123.3 mg/kg/日)、雌2,500ppm(278.1 mg/kg/日)であると判断する。