

## 農 薬 抄 録

ミクロブタニル

( 殺菌剤 )

(作成年月日)

平成22年 7月12日改訂

(作成会社)

ダウ・ケミカル日本株式会社

(作成責任者・所属)

(会社名)	(担当部署)	(担当者名)	(TEL)
連絡先	ダウ・ケミカル日本株式会社		

## 目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	5
III. 生物活性	16
IV. 適用及び使用上の注意	17
V. 農薬残留	20
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	37
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	66
VIII. 毒 性	67
1. 原体	
1. 急性毒性	76
2. 眼及び皮膚に対する刺激性	88
3. 亜急性毒性	97
4. 慢性毒性及び発がん性	131
5. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性	197
6. 変異原性	216
7. 生体の機能に及ぼす影響	237
2. 原体中混在物及び代謝物	242
3. 製剤	263
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	295
〔附〕 ミクロブタニルの開発年表	355

## I. 開発の経緯

### 1. 開発の経緯

ミクロブタニルは、米国ローム・アンド・ハース・カンパニーにより発見され、に米国で特許が申請されたトリアゾール系殺菌剤であり、果樹、そ菜を始めとする種々の作物の広い範囲の病害に対して低薬量で高い防除効果を示す。特に、落葉果樹の黒星病、赤星病、うどんこ病、そ菜花卉のうどんこ病、さび病、黒星病に対する防除効果が、各種試験により確認された。

この殺菌剤の開発は日本以外の諸外国で先行し、ラリー、ノバ、シスセンの商品名で販売されている。

日本においては、ローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社を通じて開発が計画され、東京有機化学工業株式会社、三洋貿易株式会社との3社共同でより日本植物防疫協会を通じ、落葉果樹、そ菜、豆、茶の各分野における薬効、薬害試験を開始し開発が進められた。

日本においては、平成2年（1990年）名称：ラリー水和剤及びラリー乳剤として登録をうけた（登録会社：ローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社、東京有機化学工業株式会社、三洋貿易株式会社）。平成7年12月1日、合併により所有権を東京有機化学工業株式会社からローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社へ移転された。

平成13年6月1日、ローム・アンド・ハース社の農薬事業はダウ・アグロサイエンス社に吸収合併され現在に至る。

日本におけるADIは登録時に暫定ADIとして0.012mg/kg/日が設定され、平成4年8月20日の残留農薬安全性評価委員会でADIは、0.012mg/kg/日（ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量及び安全係数200から）と評価された。

さらに、平成20年5月21日の食品安全委員会でADIは、0.024mg/kg/日（ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量及び安全係数100から）と評価された。

### 2. 諸外国での登録状況

諸外国での登録状況は別表のとおりである。

ADI評価については、米国ではラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験から0.025mg/kg/日、JMPRではラット及びマウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験から0.03mg/kg/日と設定されている。EUでは米国同様ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験から0.025mg/kg/日が提案されている。

諸外国での登録状況

国名	登録作物
アルジェリア	果樹、ぶどう、きゅうり、野菜
アルゼンチン	りんご、きゅうり、メロン、かぼちゃ、すいか、ぶどう、ネクタリン、もも、なし、きく、ばら、芝
オーストラリア	ぶどう、りんご、なし、
オーストリア	果樹、おうとう、きく、ホップ、仁果類、いちご、ぶどう
ベルギー	にんじん、ぶどう、いちご、トマト、りんご、なし、きく、ホップ
ブラジル	りんご、ぶどう、メロン、ばれいしょ
ブルガリア	ぶどう、仁果類、核果類
チリ	アーティチョーク、大麦、てんさい、そば、とうもろこし、きゅうり、うり類、ガーキン、ぶどう、メロン、果菜類、カラス麦、とうがらし類、米、ライ麦、ソルガム、かぼちゃ、トマト、小麦、すいか、ズキーニ、りんご、なし、もも、おうとう、ばれいしょ
中国	きゅうり、なし、
コロンビア	バナバ、ぶどう、米、ばら
コスタリカ	りんご、ぶどう、きゅうり、花卉
クロアチア	りんご、なし
フランス	りんご、あんず、アーティチョーク、アスパラガス、にんじん、おうとう、きゅうり、なす、メロン、ガーキン、ズキーニ、もも、なし、プラム、まるめる、いちご、ホップ、花卉
ドイツ	りんご、おうとう、ホップ、なし、マルメロ、いちご、ぶどう、びわ、カリン
ギリシャ	うり類、ぶどう、りんご、あんず、カリン、もも、なし、プラム、ぶどう、核果類、ばら
グアテマラ	りんご、ぶどう、花卉
ホンジュラス	りんご、ぶどう、花卉
インド	りんご、ぶどう
アイルランド	りんご、なし、いちご、グーズベリー
イスラエル	きゅうり、なす、メロン、とうがらし、ネクタリン、もも、プラム、ぶどう、トマト、すいか、スカッシュ
イタリア	ズキーニ、きゅうり、ぶどう、メロン、りんご、もも、なし、すいか、あんず、とうがらし、いちご、トマト、ばら、カーネーション、小麦

国名	登録作物
ヨルダン	果樹、野菜
ケニヤ	うり類、豆類、野菜、花卉
マレーシア	豆類、花卉
メキシコ	りんご、きゅうり、ぶどう、メロン、とうがらし、かぼちゃ、スカッシュ、 トマト、すいか
モロッコ	うり類、ぶどう、りんご、トマト、
ニュージーランド	ぶどう、りんご、なし
パナマ	りんご、ぶどう、花卉
ペルー	りんご、メロン、すいか、ぶどう、花卉
ポルトガル	りんご、なし、ぶどう、メロン、もも、すいか
ポーランド	いちご、花卉
ルーマニア	ぶどう、メロン、りんご、大麦、もも、きゅうり
サウジアラビア	果樹、野菜
セルビアモンテネグロ	きゅうり、メロン、かぼちゃ、ぶどう、りんご、なし
スロバキア	ぶどう、仁果類、核果類、きゅうり、ホップ、りんご、もも
南アフリカ	りんご、なし、うり類、ぶどう
韓国	きゅうり、いちご、りんご、大麦、なつめやし、ぶどう、メロン、なし、と うがらし、すいか、ねぎ、かき
スペイン	ぶどう、アーモンド、りんご、あんず、アーティチョーク、うり類、オレン ジ、もも、とうがらし、いちご、トマト、アスパラガス、なす、てんさい、 プラム、果菜類、びわ、メロン、ネクタリン、なし、マルメロ、大麦、カラ ス麦、小麦
スイス	きゅうり、グーズベリー、ぶどう、メロン、スカッシュ、いちご、トマト
台湾	マンゴー、いちご、きゅうり、メロン、りんご、ぶどう、もも、かき、プラ ム
タイ	マンゴー、にんにく、おくら、大豆、まめ科野菜
トルコ	りんご、ぶどう、あんず
イギリス	りんご、グーズベリー、ぶどう、ホップ、おうとう、なし、プラム、いちご

国名	登録作物
ベネズエラ	ぶどう
アメリカ合衆国	りんご、あんず、おうとう、ぶどう、ネクタリン、もも、なし、プラム、ブルーベリー、核果類、アスパラガス、さやえんどう、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー、グーズベリー、ハックルベリー、カンタロープ、きゅうり、メロン、ペパーミント、かぼちゃ、スペアーマント、トマト、すいか、アーモンド

## II. 物理化学的性状

### 1. 名称及び化学構造

1) 有効成分の一般名 : ミクロブタニル (myclobutanil) (ISO)

2) 別名 : 商品名 ; ラリー、試験名 ; TOC-491  
社内コード番号 ; RH-3866, RH-53, 866

3) 化学名 :

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

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

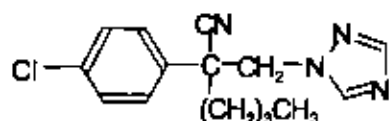
(IUPAC名) : (RS)-2-(4-クロロフェニル)-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ヘキサニトリル

(RS)-2-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)hexanenitrile

(CAS名) :  $\alpha$ -ブチル- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-プロパニトリル

$\alpha$ -butyl- $\alpha$ -(4-chlorophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-propanenitrile

### 4) 構造式



5) 分子式 : C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>

6) 分子量 : 288.8

7) CAS 番号 : 88671-89-0

### 2. 有効成分の物理化学的性状

1) 外観、臭気 : 白色針状結晶、芳香臭

2) 密度 : 1.16 ± 0.01 g/cm<sup>3</sup> (25 ± 0.5°C) 空気比較比重法 (アグリード (株) 1999年)

3) 融点 : 71.7°C 毛管法 (アグリード (株) 1999年)

4) 沸点 : 390.8 ± 0.2°C (97.6 kPa) 示差熱分析法 (RCC Ltd. 2000年 GLP)

5) 蒸気圧 : 1.72 × 10<sup>-6</sup> Pa (25°C) ガス飽和法

(Hazleton Laboratories America, Inc. 1989年 GLP)

6) 溶解度 : 水 142mg/l (22°C) フラスコ振とう法 (ロム・アント・ハース社研究所 1983年)

有機溶媒 (原体/20°C) フラスコ振とう法 (アグリード株式会社、1999年)

アセトン > 1000g/L

ジクロロメタン > 1000g/L

酢酸エチル > 1000g/L

メタノール > 1000g/L

キシレン 197.8g/L

n-ヘキサン 1.22g/L

7) 解離定数 測定不能 (解離しないため)

8) 分配係数 (n-オクタール/水)  $\text{Log Pow}=1.98$  (22°C) フラスコ振とう法

(ロム・アント・ハース社研究所 1986年)

9) 安定性

① 熱 150°Cまで安定 示差走査熱分析法 (RCC Ltd. 2000年 GLP)

② 加水分解 (加水分解を受けない) (Huntingdon Research Centre Ltd. 1994年 GLP)

③ 水中光分解  $t_{1/2}$ : 5328時間 (滅菌脱イオン水)

(31°C 蛍光太陽ランプ, 2.8<sup>W</sup>/m<sup>2</sup> (270~500nm))

$t_{1/2}$ : 591時間 (自然水)

(31°C 蛍光太陽ランプ, 2.8<sup>W</sup>/m<sup>2</sup> (270~500nm))

(ロム・アント・ハース社研究所 1986年)

④ 土壌吸着係数  $K=3.08\sim 13.3$ ,  $K_{oc}=205\sim 962$  (25±1°C) (化学分析コンサルタント 1992年)

⑤ その他 酸・アルカリ : pH 5, 7 及び 9で安定

光 : 水溶液のサンライト蛍光灯 384時間照射で半減期は15日

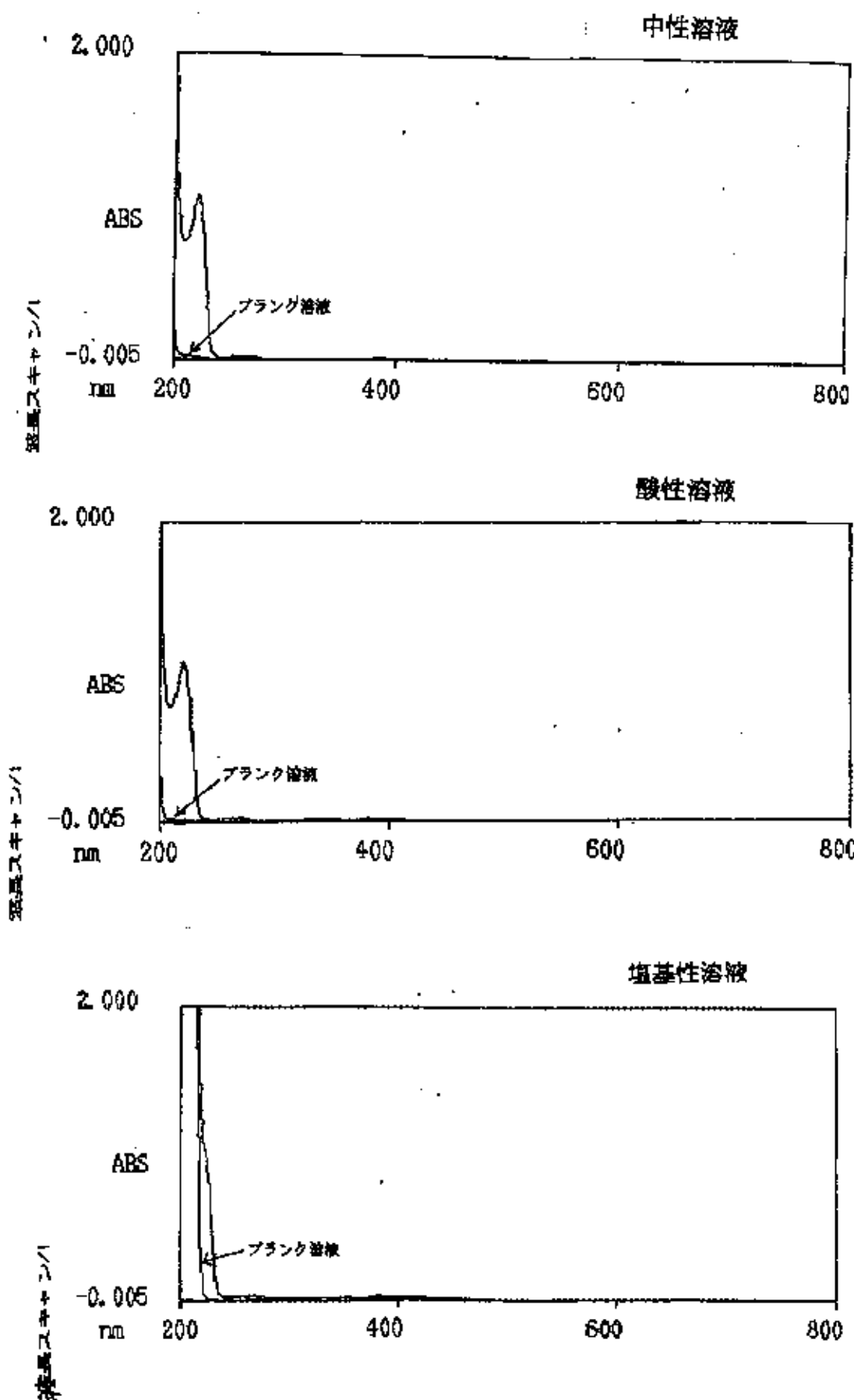
10) UV、赤外、MS、NMRのスペクトル

次頁以降に添付した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図1 UV-VISスペクトラム (アグリード株式会社、1999年)



測定条件：

波長範囲	200 ~ 800 nm
吸収範囲	-0.005 ~ 2.000
スキャン速度	400nm/min
スリット	2nm
セル	1cm石英
対照溶液	メタノール/水、90/10 v/v (中性)
	メタノール/水、1.0 M HCl 90/10 v/v (酸性)
	メタノール/水、1.0 M NaOH 90/10 v/v (塩基性)

分析データ

溶媒	濃度 mol/l	$\lambda$ max (nm)	吸光度	バンド幅	$\epsilon$ 吸光係数
中性溶液	$8.656 \times 10^{-5}$	221	1.089	18	12581
酸性溶液	$8.656 \times 10^{-5}$	221	1.070	18	12361
塩基性溶液	$8.656 \times 10^{-5}$	測定不可			

マイクロブタニルは、以下の吸収極大を有する。

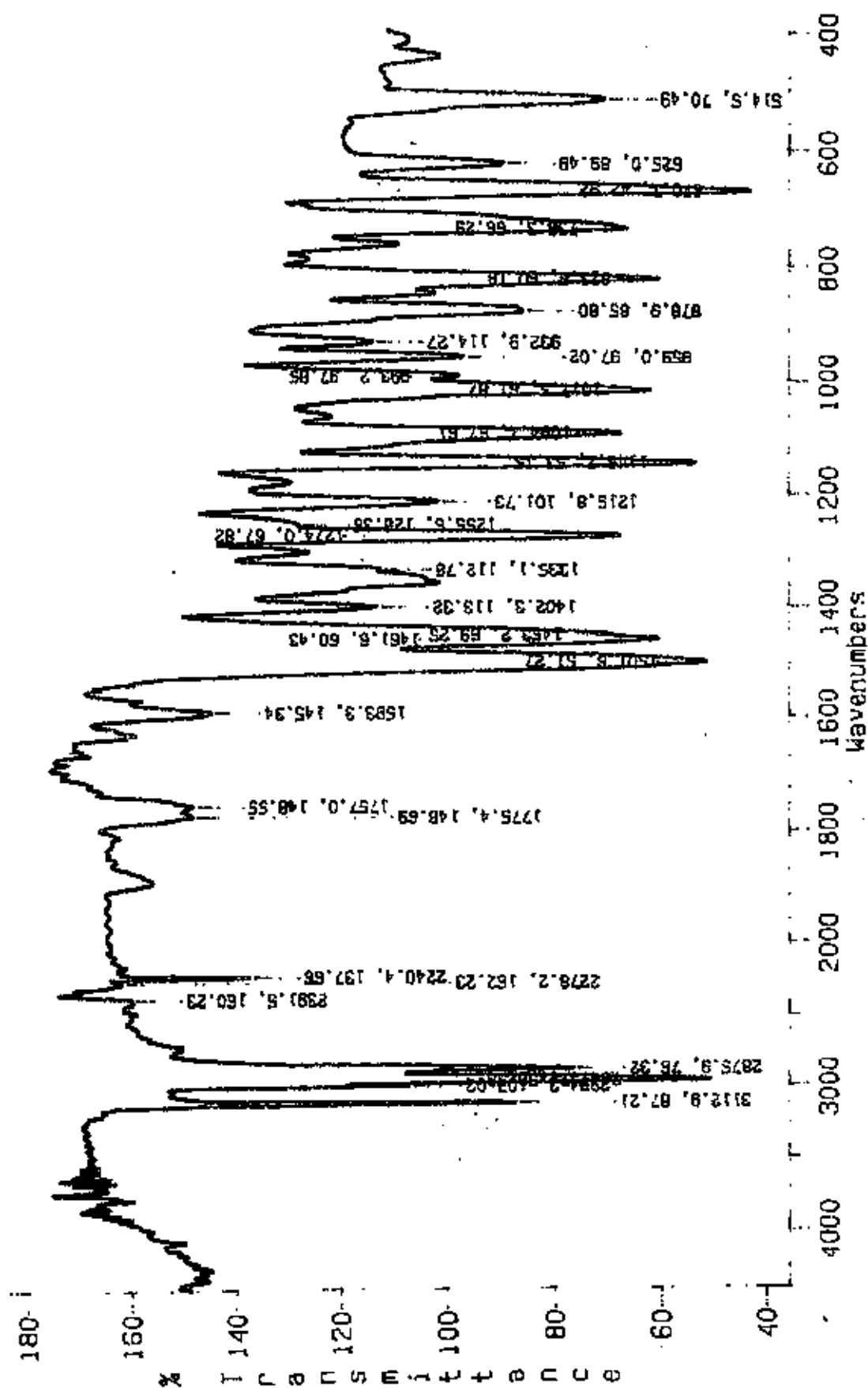
221 nm ( $\epsilon = 12581$ ) (中性溶液)

221 nm ( $\epsilon = 12361$ ) (酸性溶液)

測定不可 (塩基性溶液)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図2 IRスペクトラム (アグリード株式会社、1999年、KBr法)



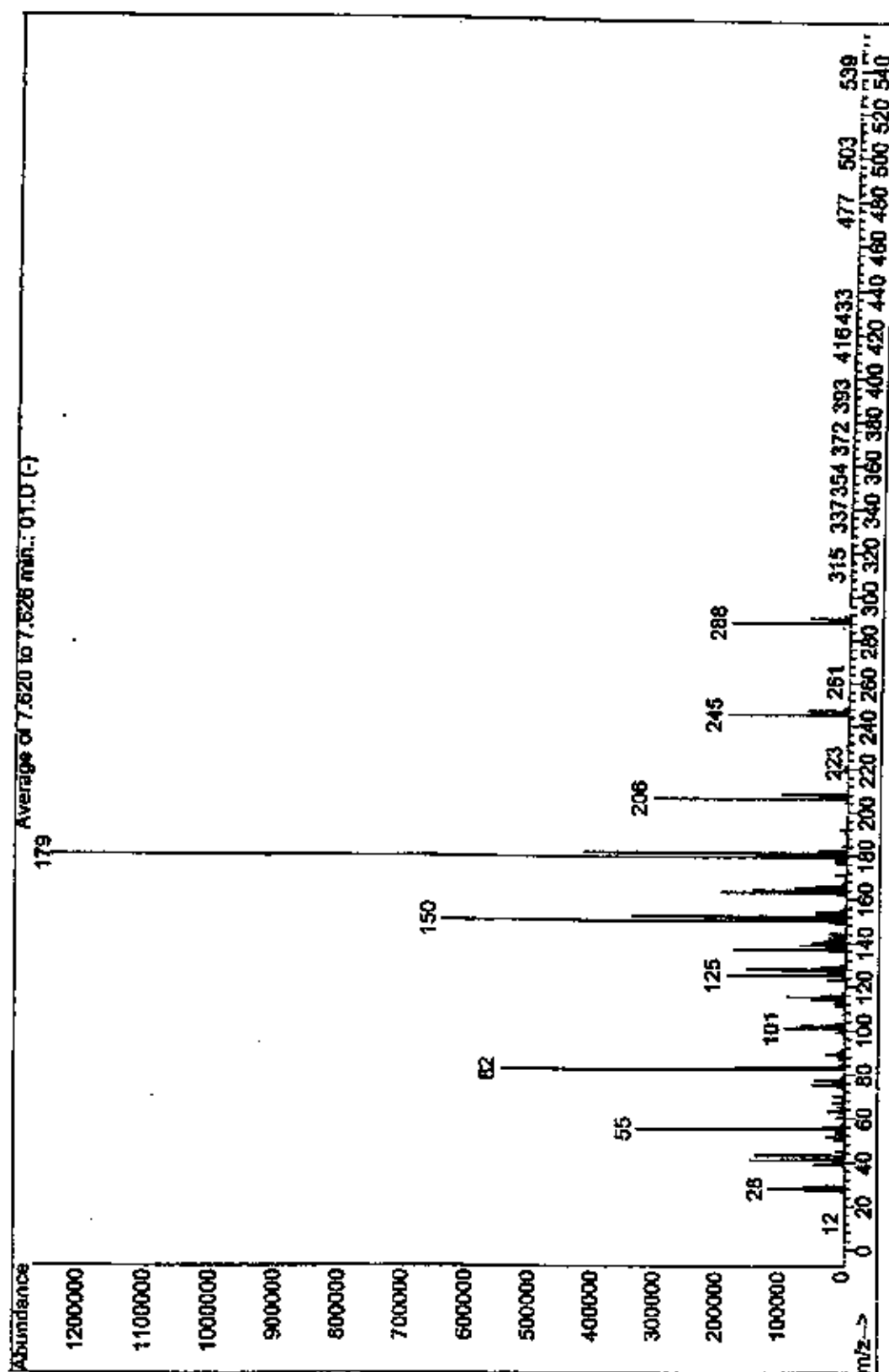
15個の最も強いスペクトルは671、738、824、879、1017、1094、1145、1216、1274、1453、1502、2278、2876、2937、3113 $\text{cm}^{-1}$ に現れた。

ピークは次のように帰属される。

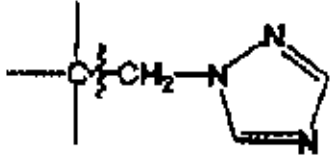
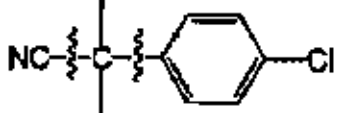
2278 $\text{cm}^{-1}$	-C $\equiv$ N
1145 および 2937 $\text{cm}^{-1}$	-CH <sub>2</sub> -
2876 $\text{cm}^{-1}$	-CH <sub>3</sub>
1453 $\text{cm}^{-1}$	-C-CH <sub>3</sub>
	C
1274 $\text{cm}^{-1}$	C-C-C
	C
738 $\text{cm}^{-1}$	-C-Cl
1502 $\text{cm}^{-1}$	芳香環の C=C
824、1017、1094 および 1216 $\text{cm}^{-1}$	芳香環の 1,4 置換体
671、879 および 3113 $\text{cm}^{-1}$	トリアゾール

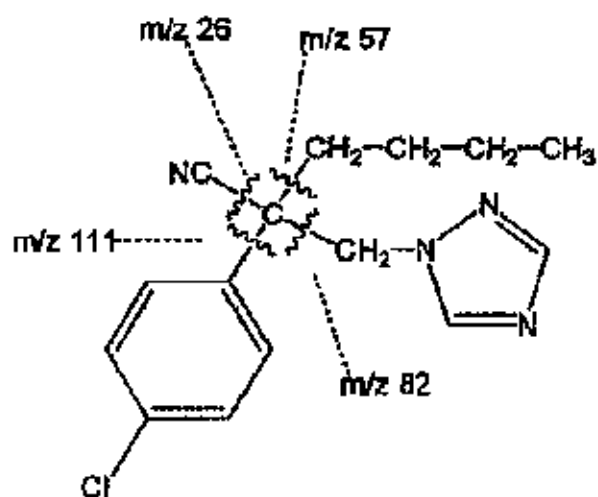
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図3 Massスペクトラム [スイスRCC社、2000年、GLP、EI (電子衝撃) 法]



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

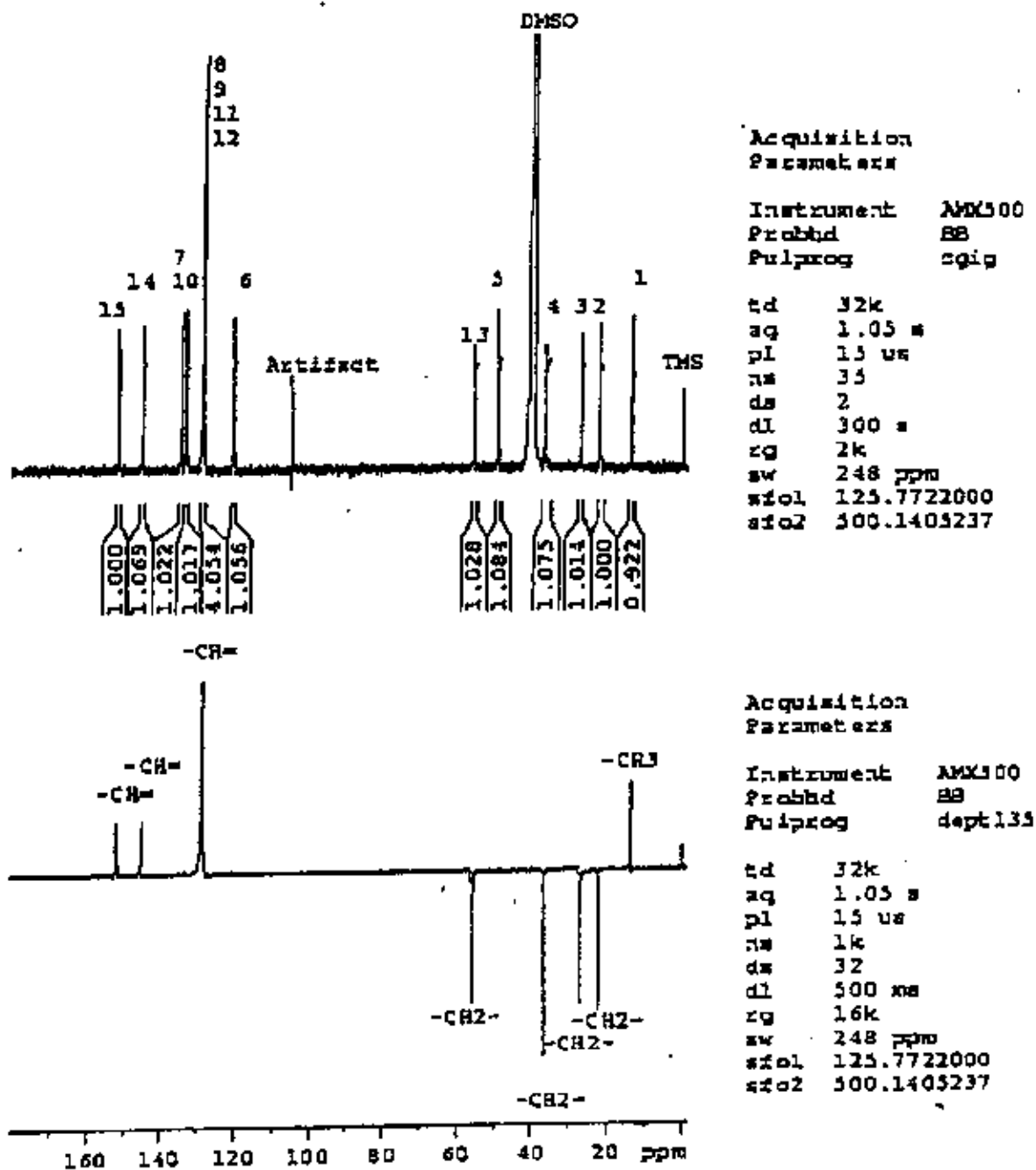
$m/z$ 288	$M^{++}$		
$m/z$ 245	$\approx 288 - 43$	fragmentation	$\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3$
$m/z$ 206	$\approx 288 - 82$	fragmentation	
$m/z$ 179	$\approx 288 - 109$	fragmentation	$\text{NC---C---CH}_2\text{---N}$
$m/z$ 150	$\approx 288 - 138$	fragmentation	
$m/z$ 82	$\approx 288 - 206$	fragmentation as shown in line 3	



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図4 13C&DEPT NMRスペクトラム (米国D-A-アクト・ハース社、2001年、GLP)

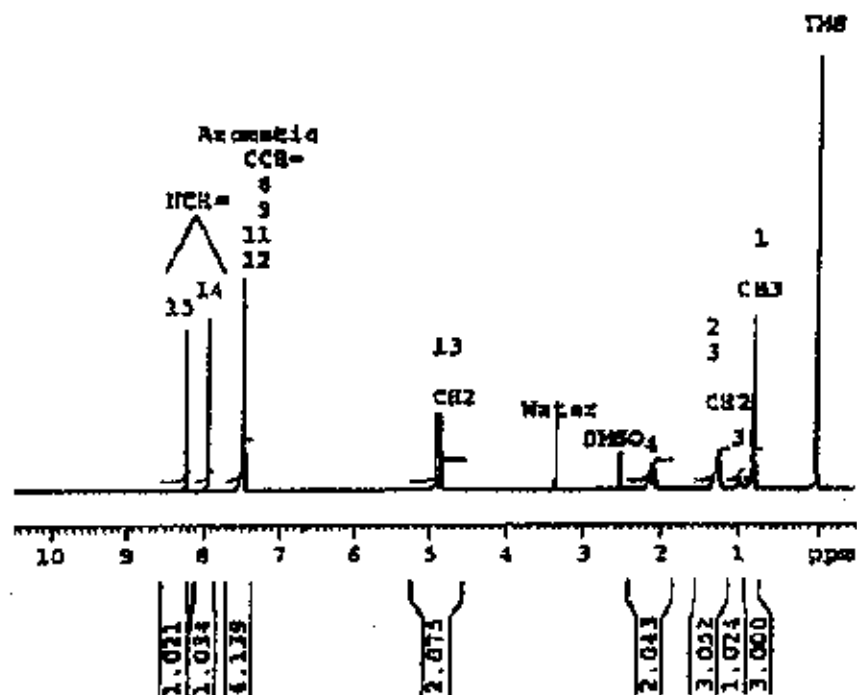
13C & DEPT NMR Spectra of Systhane Fungicide Purified  
Active Ingredient, Lot # 99-AG-004 in DMSO/TMS  
amx2996.3.1 & 4.1 6/22/2000 CR Leslie



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図5 1H-NMRスペクトラム (米国Dow・アクト・ハース社、2000年、GLP)

1H NMR Spectrum of Systhane Fungicide Purified Active Ingredient, Lot # 99-AG-004 in DMSO/TMS  
 anx2996.1.1 6/21/2000 CR Leslie



Acquisition Parameters

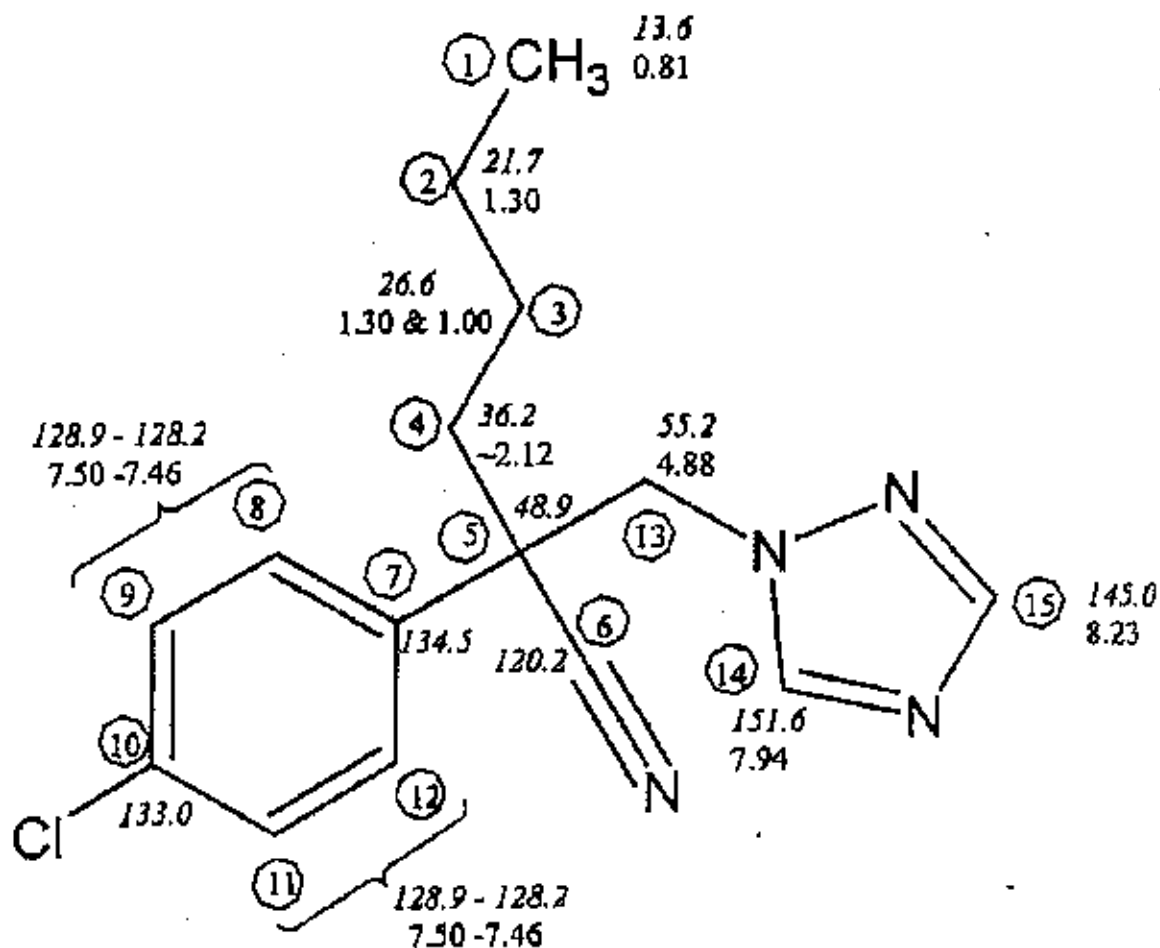
Instrument AMX500  
 Preamble Inv  
 Pulprog zg

td 32k  
 acq 2.49 s  
 pl 8.25 us  
 re 8  
 ds 2  
 dl 120 a  
 eq 64  
 sw 11 ppm  
 stol 300.1405237



### $^{13}\text{C}$ & $^1\text{H}$ NMR Chemical Shifts, $\delta$ ppm

Sythane® Fungicide Purified Active Ingredient, Lot # 99-AG-004

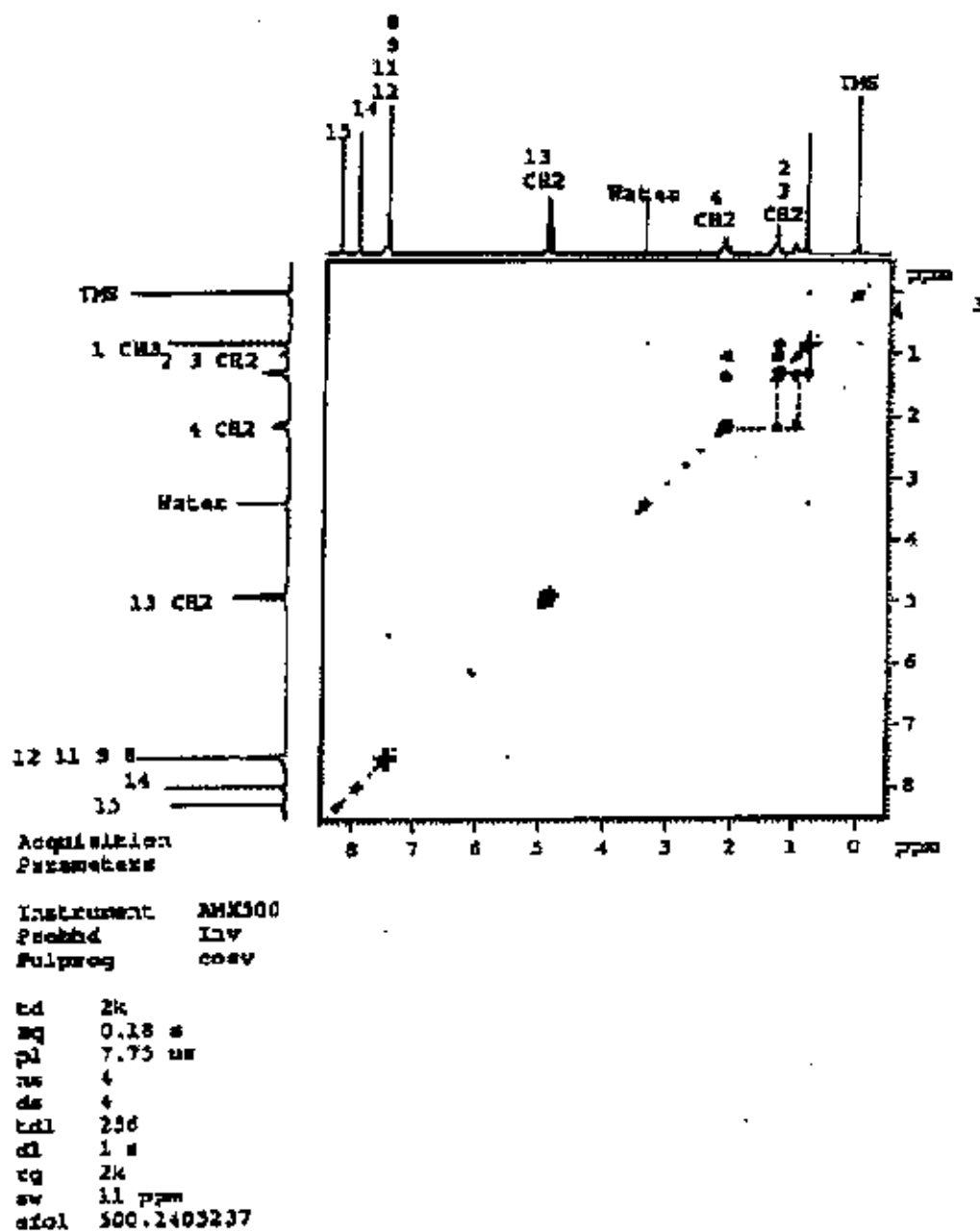


Carbon assignments are in *italic font*.  
Proton assignments are in regular font.

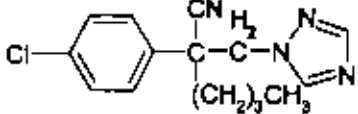
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図6 1H-1H COSYスペクトラム (米国ロム・アト・ハス社、2000年、GLP)

1H-1H COSY Spectrum of Systhane Fungicide Purified Active  
Ingredient, Lot # 99-AG-004 in DMSO/TMS  
amx2996.2.1 6/21/2000 CR Leslie



3. 原体の成分組成

	化学名(略号)	構造式・分子式・分子量	規格値 (%)	通常値 (%)
有効成分	2-p-chlorophenyl-2-(1H-1,2,4-triazole-1-ylmethyl) hexanenitrile (ミクロブタニル)	 <p style="text-align: center;">C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub> : 288.8</p>		
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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

	化学名(略号)	構造式・分子式・分子量	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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

#### 4. 製剤の組成

##### (1) 10.0%水和剤

マイクロブタニル	10.0%
鉱物質微粉、界面活性剤等	90.0%

##### (2) 25.0%乳剤

マイクロブタニル	25.0%
有機溶剤、界面活性剤等	75.0%

##### (3) 0.0080%液剤

マイクロブタニル	0.0080%
ペルメトリン	0.010%
水、界面活性剤等	99.982%

##### (4) 0.10%エアゾル

マイクロブタニル	0.10%
ブフロフェジン	0.10%
ペルメトリン	0.20%
有機溶剤、噴射剤等	99.6 %

### III. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

ミクロブタニルは Ascomycetes (子のう菌), Basidiomycetes (担子菌), Deuteromycetes (不完全菌) に殺菌活性を示す。

現在までに、次に示す病害に高い防除効果を示すことが確認されている。

Ascomycetes	<u>Venturia inaequalis</u>	りんご	黒星病
	<u>Venturia nashicola</u>	なし	黒星病
	<u>Sphaerotheca humili</u>	いちご	うどんこ病
	<u>Podosphaera leucotricha</u>	りんご	うどんこ病
	<u>Sphaerotheca fuliginea</u>	うり類	うどんこ病
		豆類	うどんこ病
	<u>Sphaerotheca pannosa</u>	ばら	うどんこ病
	<u>Erysiphe pisi</u>	えんどう	うどんこ病
	<u>Phyllactinia kakicola</u>	かき	うどんこ病
	<u>Uncinula necator</u>	ぶどう	うどんこ病
	<u>Monilinia cinerea</u>	もも, おうとう	灰星病
	<u>Cochliobolus mirabeanus</u>	稲	ごま葉枯病
	<u>Elsinoe ampelina</u>	ぶどう	黒とう病
	<u>Glomerella cingulata</u>	茶	たんそ病
	<u>Diplocarpon rosae</u>	ばら	黒星病
Basidiomycetes	<u>Gymnosporangium yamadae</u>	りんご	赤星病
	<u>Gymnosporangium asiaticum</u>	なし	赤星病
	<u>Puccinia allii</u>	ねぎ	さび病
	<u>Exobasidium reticulatum</u>	茶	網もち病
	<u>Exobasidium vexans</u>	茶	もち病
	<u>Puccinia horiana</u>	きく	白さび病
	<u>Puccinia zoysiae</u>	芝	さび病
	<u>Uromyces spp</u>	豆類	さび病
Deuteromycetes	<u>Penicillium digitatum</u>	かんきつ	緑かび病
	<u>Penicillium italicum</u>	かんきつ	青かび病
	<u>Cladosporium cucumerinum</u>	きゅうり	黒星病
	<u>Helminthosporium spp</u>	芝	葉枯病

#### 2. 作用機構

ミクロブタニルは菌類の細胞を構成する主要成分であるエルゴステロールの生合成の過程において 24-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害する。

#### 3. 作用特性と防除上の利点

ミクロブタニルは根からの吸収移行性、葉からの浸透性があり、保護作用及び治療作用により広範囲な作物の種々の病害に対し低濃度で防除効果を示し、また薬害の心配も少ない。本剤のもつ治療作用により、発病初期の散布でも、安定した高い防除効果が期待できる。

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

(1) 種類：ミクロブタニル水和剤

名称：ラリー水和剤 (10.0%)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ミクロブタニルを含む農薬の総使用回数
いちじく	さび病	2000倍	200~700 g / 10a	収穫前日まで	4回以内	散布	4回以内
もも	灰星病			収穫3日前まで	3回以内		3回以内
おうとう		収穫14日前まで					
なし	黒星病、赤星病	2000~3000倍		さび病	収穫7日前まで		5回以内
りんご	黒星病、赤星病 うどんこ病	3000倍	3回以内				3回以内
かき	うどんこ病	2000倍	150~300 g / 10a	収穫14日前まで	4回以内		4回以内
ねぎ	さび病						
らっきょう				うどんこ病	4000~6000倍		4回以内
わけぎ	うどんこ病 斑点病						
あさつき		うどんこ病	4000~6000倍	4回以内	4回以内		
なす	うどんこ病						4000~6000倍
ピーマン		うどんこ病 斑点病	4000~6000倍	4回以内	4回以内		
とうがらし類	うどんこ病						4000~6000倍
メロン		6000~8000倍	3回以内	3回以内	3回以内		
いちご	4000~8000倍	3回以内				3回以内	3回以内
さやえんどう	4000倍		3回以内	3回以内	3回以内		
実えんどう	4000~8000倍	3回以内				3回以内	3回以内
未成熟ささげ	4000~8000倍		3回以内	3回以内	3回以内		
すいか	4000~8000倍	3回以内				3回以内	3回以内
きゅうり	4000~8000倍		3回以内	3回以内	3回以内		
かぼちゃ	4000~8000倍	3回以内				3回以内	3回以内
ぎぼうし	さび病		2000倍	根株養成期但し、 収穫90日前まで	2回以内		
茶	網もち病	1000倍	200~400 g / 10a	開採14日前まで	2回以内	2回以内	
	炭疽病 もち病	1000~2000倍					
たばこ	うどんこ病	6000倍	100~180 g / 10a	収穫10日前まで	2回以内	2回以内	
芝 (日本芝)	カーブラリア葉枯病	1500倍	0.25g / m <sup>2</sup>	発病初期	5回以内	5回以内	
	さび病	1600~2000倍	1 g / m <sup>2</sup>				
芝 (パーミュダグラス)	カーブラリア葉枯病						1600~2000倍
	ヘミントスボリウム 葉枯病						
芝(ブルグラス)	ダレースポット病	1500倍	0.25g / m <sup>2</sup>				
芝 (ベントグラス)	ヘミントスボリウム葉枯病			1500倍	0.25g / m <sup>2</sup>		
	ダレースポット病						
	炭疽病						
	ダレースポット病	1500倍					

(2) 種類：マイクロブタニル乳剤

名称：ラリー乳剤 (25.0%)

作物名	運用病害虫名	希釈 倍 数	使用液量	使用時期	本剤の 使 用 回 数	使用 方法	マイクロブタニルを 含む農薬の 総使用回数	
にんにく	さび病	4000倍	150~300 ℓ / 10a	収穫3日前まで	3回以内	散布	3回以内	
ねぎ				収穫14日前まで				
いちご	うどんこ病	5000倍		収穫前日まで				
ふき	4000倍	収穫7日前まで						
食用ぎく	白さび病	3000倍	200~300 ℓ / 10a	収穫14日前まで	2回以内		散布	2回以内
しそ (花穂)	さび病		150~300 ℓ / 10a	収穫21日前まで				
しそ 食用金魚草		収穫14日前まで						
きく	白さび病	3000倍	200~300 ℓ / 10a	発病初期	5回以内			5回以内
ばら	黒星病 うどんこ病	3000~ 6000倍						
やなぎ	さび病	3000倍				0.2 ℓ / m <sup>2</sup>		
芝 (日本芝)								
トマト、* ミニトマト	葉かび病	2500倍	150~300 ℓ / 10a	収穫前日まで	3回以内	散布		3回以内

\*一適用拡大甲種中

(3) 種類：フェンプロパトリン・マイクロブタニル液剤

名称：ベニカグリーンVスプレー (マイクロブタニル含有量 0.0025%)

(食用作物のみ掲載)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍 数	使用時期	本剤の 使 用 回 数	使用 方法	フェンプロパトリンを 含む農薬の 総使用回数	マイクロブタニルを 含む農薬の 総使用回数
いちご	うどんこ病 アブラムシ類 ハダニ類	原液	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内	3回以内
なす	うどんこ病 ヨナジラミ類			4回以内		4回以内	
トマト	アブラムシ類			3回以内		3回以内	
きゅうり	うどんこ病			5回以内		5回以内	



## 2. 使用上の注意事項

### (10%水和剤)

- (1) 本剤をりんごの斑点落葉病に対して使用する場合は、落花20日頃までの初期防除剤として使用すること。
- (2) さやえんどうのうどんこ病に対しては、多発生下では効果が不十分な場合があるので、所定範囲の高濃度で使用する。
- (3) きゅうり、すいか、メロンに使用する場合、幼苗期の散布は薬害を生ずるおそれがあるので所定範囲の低濃度で使用する。  
メロン（アールスメロン系）では、生育前半（着果前）の散布では薬害を生ずる場合があるので所定範囲の低濃度（8000倍）で使用する。
- (4) 散布量は対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせ調節すること。
- (5) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじめ使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、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。
- (6) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきる。散布器具の洗浄水等は河川等に流さないこと。また、空袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。

### (25%乳剤)

- (1) ばらに使用する場合、ハウスでの散布は薬害を生じるおそれがあるので、所定範囲の低濃度（6000倍）で使用する。
- (2) 散布量は対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせ調節すること。
- (3) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきる。散布器具及び容器の洗浄水等は河川等に流さないこと。また、空容器等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。

## 3. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

### (10%水和剤・25%乳剤共通)

この登録に係る使用方法では該当がない。

## V. 農業残留

### 1. 作物残留

#### (1) 分析法の原理と操作概要

##### 親化合物の分析法

##### (A) (公的分析機関)

試料をアセトンで抽出し、抽出液に5%食塩水とn-ヘキサンを加えてn-ヘキサンに転溶する。n-ヘキサン層を濃縮後、濃縮液をアセトンに溶解し凝固液を加えて精製する。精製したろ液にジクロロメタンを加えて振盪抽出後、ジクロロメタン層を脱水、濃縮し、ガスクロマトグラフィー (NPD) で定量する。

##### (B) (社内分析)

試料をメタノールで抽出し、抽出液に1%食塩水とn-ヘキサンを加えて振盪する。水層を分取し、ジクロロメタンを加えて振盪抽出後、ジクロロメタン層を脱水、濃縮する。濃縮液をフロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフィー (NPD) で定量する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3) 残留試験結果

次頁

尚、残留値合計について検出限界以下の値は検出限界値を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分) 稀釈倍数 又は使用量 使用方法	試験圃 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果											
					公 的 分 析 機 関				社 内 分 析 機 関							
					マイクロブタニル				マイクロブタニル							
					最高値	平均値			最高値	平均値						
					(財)日本食品分析センター				東京有機化学工業株式会社 研究所							
りんご (無袋) (果実) 61年度	水和剤 (10.0%) 1000倍 散布 500L/10a	長野県 防産協会 研究所	0	—	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			3	1	0.25	0.25					0.19	0.18				
			3	7	0.14	0.14					0.16	0.14				
			3	14	0.09	0.09					0.07	0.06				
			3	21	0.12	0.12					0.09	0.09				
			5	1	0.28	0.25					0.20	0.20				
			5	7	0.09	0.09					0.16	0.16				
			5	14	0.07	0.06					0.08	0.08				
		5	21	0.09	0.09					0.06	0.06					
		0	—	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
		3	1	0.16	0.16					0.14	0.12					
		3	8	0.11	0.10					0.09	0.08					
		3	16	0.07	0.06					0.04	0.04					
		3	22	0.07	0.07					0.06	0.06					
		5	1	0.17	0.16					0.18	0.16					
		5	8	0.14	0.14					0.06	0.06					
5	15	0.10	0.10					0.08	0.06							
5	22	0.10	0.10					0.06	0.06							
									東京有機化学工業株式会社 研究所							
りんご (無袋) (果実) 62年度	水和剤 (10.0%) 1000倍 散布 500L/10a	岩手県 園芸 試験場	0	—							<0.01	<0.01				
			3	1							0.21	0.20				
			3	7							0.09	0.09				
			3	14							0.09	0.08				
			3	21							0.07	0.07				
			5	1							0.24	0.22				
			5	7							0.13	0.12				
			5	14							0.08	0.08				
		5	21							0.10	0.10					
		0	—							<0.01	<0.01					
		3	1							0.07	0.07					
		3	8							0.01	0.01					
		3	16							<0.01	<0.01					
		3	22							<0.01	<0.01					
		5	1							0.10	0.10					
		5	8							0.02	0.02					
5	15							0.02	0.02							
5	22							<0.01	<0.01							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 稀释倍数 又は使用量 使用方法	試験圃場 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果											
					公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関						
					ミクロブタニル					ミクロブタニル						
					最高値	平均値				最高値	平均値					
					(財) 日本食品分析センター					東京有機化学工業株式会社 研究所						
なし (無袋) (果實) 昭和61年度	水和剤 (10.0%) 1000倍 散布 400L/10a	千葉県 農興 試験場	0	—	<0.01	<0.01					0.01	0.01				
			3	1	0.07	0.05					0.11	0.10				
			3	7	0.07	0.05					0.04	0.04				
			3	14	0.03	0.02					0.03	0.02				
			3	21	0.03	0.03					0.03	0.03				
			5	1	0.09	0.09					0.10	0.10				
			5	7	0.05	0.05					0.07	0.07				
			5	14	0.03	0.03					0.04	0.04				
			5	21	0.03	0.02					0.04	0.03				
			長野県 植物 防疫協会 研究所南信 分室	0	—	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01			
		3		1	0.46	0.44					0.31	0.30				
		3		7	0.26	0.25					0.18	0.17				
		3		14	0.09	0.08					0.14	0.13				
		3		21	0.14	0.14					0.09	0.09				
		5	1	0.58	0.54					0.45	0.45					
5	7	0.39	0.39					0.24	0.23							
5	14	0.33	0.30					0.18	0.18							
5	21	0.15	0.15					0.16	0.16							
					(財) 日本食品分析センター					東京有機化学工業株式会社 研究所						
なし (無袋) (果實) 昭和62年度	水和剤 (10.0%) 1000倍 散布 長野 400L/10a 三重 450L/10a	長野県植物 防疫協会 研究所南信 分室	0	—							<0.01	<0.01				
			3	1							0.09	0.09				
			3	7							0.13	0.12				
			3	14							0.08	0.08				
			3	21							0.05	0.05				
			5	1							0.32	0.29				
			5	7							0.27	0.24				
			5	14							0.16	0.14				
			5	21							0.10	0.10				
			三重県 農業技術 センター	0	—								<0.01	<0.01		
		3		1								0.32	0.31			
		3		8								0.42	0.41			
		3		15								0.33	0.32			
		3		22								0.35	0.34			
		5	1								0.48	0.47				
5	8								0.47	0.44						
5	15								0.33	0.30						
5	23								0.35	0.34						
					(財) 日本食品分析センター					(株) 化学分析コンサルタント						
すいか (施設) (果實) 昭和62年度	水和剤 (10.0%) 4000倍 散布 200L/10a	日本植物 防疫協会 研究所	0	—	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			5	1	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			5	3	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			5	7	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
		鳥取県園芸 試験場 西伯分場	0	—	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			5	1	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			5	3	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			5	7	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			5	7	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			5	7	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分) 濃度倍率 又は使用量 使用方法	試験圃 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果												
					公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関							
					ミクロブタニル					ミクロブタニル							
					最高値	平均値				最高値	平均値						
					(財)日本食品分析センター					(株)化学分析コンサルタント							
さやえんどう (畑作) (さや) 昭和61年度	水和剤 (10.0%) 2000倍 散布 千葉180L/10a 鹿児島200L/10a	千葉県 鹿野園芸 試験場	0	—	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
			3	1	0.11	0.11					0.06	0.06					
		3	3	0.07	0.07					0.03	0.03						
		3	7	0.02	0.02					<0.01	<0.01						
		5	1	0.09	0.09					0.06	0.06						
		5	3	0.05	0.05					0.03	0.03						
		5	7	0.02	0.02					0.02	0.02						
		鹿児島県 鹿野 試験場	0	—	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
		3	1	0.32	0.32					0.23	0.22						
		3	3	0.18	0.18					0.07	0.07						
3	7	0.06	0.06					0.02	0.02								
5	1	0.49	0.47					0.29	0.28								
5	3	0.21	0.21					0.13	0.13								
5	7	0.05	0.05					0.04	0.04								
					(財)日本食品分析センター					東京有機化学工業株式会社 研究所							
ねぎ(根株) (露地) (芝罘) 昭和60年度	水和剤 (10.0%) 2000倍 散布 150L/10a	鳥取県 野菜試験場	0	—	<0.005	<0.005					<0.01	<0.01					
			3	7	0.122	0.120					0.21	0.20					
		西伯分場	3	14	0.008	0.008					0.02	0.02					
			3	21	<0.005	<0.005					<0.01	<0.01					
ねぎ(葉ねぎ) (露地) (芝罘) 昭和60年度	日本植物 防護協会 研究所高知 試験農場	0	—	<0.005	<0.005					<0.01	<0.01						
		3	7	0.143	0.137					0.13	0.12						
		3	14	0.091	0.086					0.07	0.07						
		3	21	0.022	0.020					0.03	0.03						
ねぎ(根株) (露地) (芝罘) 昭和62年度	東京有機 化学工業株式会社 富宮試験場	0	—							<0.01	<0.01						
		3	7							0.20	0.18						
		3	14							0.03	0.03						
		3	21							0.02	0.02						
ねぎ(葉ねぎ) (露地) (芝罘) 昭和62年度	東京有機 化学工業株式会社 富宮試験場	0	—							<0.01	<0.01						
		3	7							0.20	0.20						
		3	14							0.05	0.04						
3	21							0.01	0.01								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	劑 型 (有効成分量) 稀释倍数 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									
					公 的 分 析 機 関				社 内 分 析 機 関					
					ミクロブタニル				ミクロブタニル					
					最高値	平均値			最高値	平均値				
					(財)残留農薬研究所				(株)化学分析コンサルタント					
茶 (園地) (荒茶) 昭和51年度  (浸出試験)	水和剤 (10.0%) 1000倍 散 布 200L/10a	京都府立  茶業研究所	0	—	0.04	0.04					<0.05	<0.05		
			2	7	41.7	41.5					44.0	43.2		
			2	14	9.57	9.26					9.78	8.60		
			2	21	2.53	2.46					2.41	2.38		
			3	7	47.5	47.1					49.5	47.8		
			3	14	16.9	16.2					15.0	14.9		
			3	21	2.96	2.88					2.21	2.16		
			0	—	0.06	0.05					<0.05	<0.05		
		2	7	13.9	13.9					9.17	9.08			
		2	14	3.09	2.92					2.03	2.00			
		2	21	0.98	0.98					0.60	0.58			
		3	7	15.8	15.2					9.86	9.70			
		3	14	5.36	5.03					3.76	3.64			
		3	21	0.80	0.72					0.47	0.44			
茶 (園地) (荒茶) 昭和51年度  (浸出試験)	水和剤 (10.0%) 1000倍 散 布 200L/10a	鹿児島県  茶業試験場	0	—	0.06	0.05					<0.05	<0.05		
			2	7	19.4	19.1					18.7	18.2		
			2	14	5.72	5.52					4.84	4.78		
			2	21	0.98	0.94					0.90	0.88		
			3	7	18.8	18.8					18.5	17.9		
			3	14	8.82	8.45					7.68	7.51		
			3	21	0.94	0.92					0.93	0.88		
			0	—	0.07	0.07					<0.05	<0.05		
		2	7	8.18	7.46					4.92	4.26			
		2	14	2.08	2.04					1.19	1.14			
		2	21	0.41	0.36					0.17	0.17			
		3	7	8.05	7.96					3.90	3.65			
		3	14	3.39	3.38					2.06	2.01			
		3	21	0.40	0.39					0.18	0.16			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤量 (有効成分量) 稀释倍数 又は使用量 使用方法	試験機関 番号	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果												
					公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関							
					ミクロブチル					ミクロブチル							
					最高値	平均値				最高値	平均値						
					(財)日本食品分析センター					(株)化学分析コンサルタント							
いちご (施設) (果実) 昭和62年度	水和剤 (10.0%) 4000倍	栃木県農業 試験場	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
			3	1	0.17	0.17					0.18	0.18					
			3	3	0.11	0.11					0.21	0.20					
	散 布 200L/10a	長野県植物 防疫協会 研究所南信 分室	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
			3	1	0.10	0.10					0.15	0.15					
			3	3	0.12	0.12					0.14	0.14					
			3	7	0.10	0.10					0.06	0.06					
					(財)日本食品分析センター					東京有機化学工業株式会社 研究所							
いちご (施設) (果実) 平成5年度	乳 剤 (25.0%) 5000倍	栃木県植物 防疫協会	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
			3	1	0.07	0.07					0.12	0.11					
			3	3	0.10	0.10					0.09	0.08					
	散 布 栃木 150L/10a 長野 250L/10a	長野県植物 防疫協会 南信研究所	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
			3	1	0.25	0.24					0.31	0.27					
			3	3	0.23	0.22					0.24	0.22					
			3	7	0.15	0.14					0.13	0.12					
					(財)日本食品分析センター					東京有機化学工業株式会社 研究所							
きゅうり (施設) (果実) 昭和60年度	水和剤 (10.0%) 2000倍	茨城県 国営 試験場	0	-	<0.005	<0.005					<0.005	<0.005					
			3	1	0.178	0.176					0.118	0.114					
			3	3	0.137	0.133					0.117	0.112					
			3	7	0.086	0.082					0.044	0.044					
			5	1	0.254	0.242					0.226	0.224					
			5	3	0.176	0.173					0.200	0.196					
			5	7	0.149	0.147					0.111	0.108					
		散 布 茨城 250L/10a 長野 300L/10a	長野県 中信農業 試験場	0	-	<0.005	<0.005					<0.005	<0.005				
				3	1	0.033	0.032					0.036	0.034				
				3	3	0.029	0.029					0.037	0.034				
				3	7	0.014	0.014					0.012	0.011				
				5	1	0.102	0.100					0.107	0.104				
				5	3	0.094	0.093					0.066	0.066				
5	7	0.074	0.072					0.056	0.056								
					(財)日本食品分析センター					東京有機化学工業株式会社 研究所							
きゅうり (施設) (果実) 昭和62年度	水和剤 (10.0%) 4000倍	茨城県 国営 試験場	3	1	0.109	0.108					0.071	0.070					
			3	3	0.057	0.058					0.075	0.072					
			3	7	0.034	0.034					0.031	0.030					
			5	1	0.101	0.097					0.076	0.074					
			5	3	0.056	0.056					0.076	0.072					
			5	7	0.047	0.046					0.037	0.036					
			散 布 茨城 250L/10a 長野 300L/10a	長野県 中信農業 試験場	3	1	0.013	0.013					0.015	0.014			
		3			3	0.006	<0.005					0.011	0.010				
		3			7	0.014	0.013					0.009	0.009				
		5			1	0.047	0.046					0.071	0.070				
		5			3	0.040	0.040					0.026	0.023				
		5			7	0.025	0.024					0.034	0.030				



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分) 純度 又は使用量 使用方法	試験機関 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果										
					公 的 分 析 機 関				社 内 分 析 機 関						
					ミクロブタニル				ミクロブタニル						
					最高値	平均値			最高値	平均値					
					(財)日本食品分析センター				(株)化学分析コンサルタント						
もも (露地) (果肉) 平成2年度	水和剤 (10.0%) 2000倍 散布 500L/10a	長野県 植物防疫	0	—	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			4	1	0.00	0.03				0.03	0.02				
		福金	4	3	0.04	0.04				0.02	0.02				
			4	7	0.04	0.04				0.02	0.02				
		福岡県	0	—	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			総合	4	1	0.21	0.20				0.13	0.12			
			試験場	4	3	0.18	0.19				0.12	0.12			
豊前分場	4	7	0.10	0.10				0.12	0.12						
もも (露地) (果皮) 平成2年度	水和剤 (10.0%) 4000倍 散布 500L/10a	長野県 植物防疫	0	—	<0.01	<0.01				0.03	0.02				
			4	1	1.45	1.38				1.04	1.02				
		福金	4	3	1.23	1.18				1.79	1.74				
			4	7	1.05	1.02				0.71	0.70				
		福岡県	0	—	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			総合	4	1	2.88	2.77				2.80	2.74			
			試験場	4	3	4.05	4.02				3.73	3.57			
豊前分場	4	7	2.21	2.15				1.40	1.39						
					(財)日本食品分析センター				東京有機化学工業株式会社 研究所						
なし (施設) (果実) 平成2年度	水和剤 (10.0%) 4000倍 散布 日福防 130-220L/10a 大阪 300L/10a	日本植物 防疫協会	0	—	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			4	1	0.05	0.05				0.06	0.06				
		研究所 (牛久)	4	3	0.03	0.03				0.03	0.03				
			4	7	<0.01	<0.01				0.01	0.01				
		大阪府 農林技術 センター	0	—	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01				
			4	1	0.03	0.03				0.04	0.04				
			4	3	0.02	0.02				0.04	0.04				
4	7	<0.01	<0.01				0.01	0.01							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 播撒倍率 又は使用量 使用方法	肥料調製 場所 (*調製場)	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果											
					公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関						
					ミクロブタニル					ミクロブタニル						
					最高値	平均値				最高値	平均値					
					(財)日本食品分析センター					東京有機化学工業㈱						
メロン (施設) (果実) 平成3年度	水和剤 (10.0%) 6000倍 散布 300L/10a	日本植物 防疫協会 牛久研究所	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			3	1	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			3	3	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
		日本植物 防疫協会 高知*	3	7	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			3	1	<0.01	<0.01					0.01	0.01				
			3	3	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
		3	7	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
					(財)日本食品分析センター					東京有機化学工業㈱						
おうとう (施設) (果実) 平成3年度	水和剤 (10.0%) 2000倍 散布 山形 700L/10a 福島 500L/10a	山形県 園芸*	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			3	3	0.35	0.34					0.32	0.32				
			3	7	0.27	0.26					0.26	0.24				
		福島県 植防疫 協会	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			3	3	0.36	0.35					0.30	0.28				
			3	7	0.20	0.20					0.24	0.24				
		3	14	0.13	0.12					0.11	0.10					
					(財)日本食品分析センター					東京有機化学工業㈱						
かき (露地) (果実) 昭和50年度	水和剤 (10.0%) 1000倍 散布 山形 500L/10a 静岡 400L/10a	山形県立 砂丘地 農産*	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			5	7	0.14	0.14					0.13	0.12				
			6	14	0.19	0.18					0.14	0.14				
		静岡県 附橋*	5	21	0.09	0.08					0.07	0.06				
			0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
			5	7	0.26	0.26					0.22	0.20				
静岡県 藤葉果樹 分場	5	14	0.25	0.24					0.16	0.16						
	5	21	0.18	0.18					0.13	0.12						
かき (露地) (果実) 平成3年度	水和剤 (10.0%) 2000倍 散布 400L/10a	石川県 砂丘地 農産*	0	-							<0.01	<0.01				
			5	7							0.06	0.06				
			5	14							0.06	0.06				
		静岡県 附橋*	5	21							0.06	0.04				
			0	-							<0.01	<0.01				
			5	7							0.06	0.06				
静岡県 藤葉果樹 分場	5	14							0.04	0.04						
	5	21							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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 採取回数 又は使用量 使用方法	試料調製 場所 (*試験場)	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果							
					公 的 分 析 機 関				社 内 分 析 機 関			
					ミクロブタニル				ミクロブタニル			
最高値	平均値			最高値	平均値							
					(財)日本食品分析センター				東京有機化学工業㈱			
ピーマン (施設) (果実) 4000倍 平成4年度	水和剤 (10.0%) 散布 300L/10a	岩手県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
			4	1	0.10	0.09			0.10	0.09		
			4	3	0.05	0.04			0.07	0.06		
			4	7	0.03	0.03			0.03	0.03		
		長野県 植物防疫 協会 松代研究所	0	—	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
			4	1	0.04	0.03			0.04	0.04		
			4	3	0.01	0.01			0.03	0.03		
			4	7	0.01	0.01			0.02	0.02		
					(財)日本食品分析センター				(株)化学分析コンサルタント			
いちじく (露地) (果実) 2000倍 平成5年度	水和剤 (10.0%) 散布 200L/10a	聖知県 農業総合* 園芸研究所	0	—	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
			4	1	0.06	0.06			0.06	0.04		
			4	3	0.02	0.02			0.02	0.02		
		兵庫県 植 物 防疫協会	4	7	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
			0	—	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
			4	1	0.23	0.23			0.23	0.22		
			4	3	0.17	0.16			0.17	0.16		
			4	7	0.14	0.14			0.18	0.18		
					(財)日本食品分析センター				(株)化学分析コンサルタント			
実えんどう (露地) (成熟子実) 昭和61年度	水和剤 (10.0%) 散布、 180L/10a(千 葉)、300L/10a (鹿児島)	千葉県果地 園芸試験場	0	—					<0.01	<0.01		
			3	3					<0.01	<0.01		
		鹿児島県農 業試験場	0	—					<0.01	<0.01		
			3	3					<0.02	<0.02		
					(財)日本食品分析センター				(株)化学分析コンサルタント			
トマト (施設) (果実) 4000倍 平成18年度	水和剤 (10.0%) 散布 300L/10a	長野県植物 防疫協会 南信研究所	0	—	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
			4	1	0.05	0.05			0.06	0.06		
			4	7	0.03	0.03			0.03	0.03		
			4	14	0.02	0.02			0.03	0.03		
		石川県 植 物 防疫協会	0	—	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
			4	1	0.10	0.09			0.07	0.07		
			4	7	0.04	0.04			0.04	0.04		
			4	14	0.01	0.01			0.01	0.01		
					(財)税務農業研究所				(株)化学分析コンサルタント			
ミニトマト* (施設) (果実) 平成21年度	乳 剤 (25.0%) 2500倍 散布 250~300L/10a (福島) 250L/10a (高知)	福島県植物 防疫協会	0	—	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
			3	1	0.31	0.30			0.28	0.27		
			3	3	0.18	0.18			0.26	0.26		
			3	7	0.16	0.16			0.16	0.16		
		日本植物 防疫協会	0	—	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
			3	1	0.60	0.66			0.41	0.41		
			3	3	0.51	0.50			0.39	0.38		
			3	7	0.40	0.38			0.28	0.28		

(注) \*一週用鉢大串種中

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験名 (試験部位) (分析単位) 年度	剤型 (有効成分) 稀釈倍数 又は使用量 使用方法	試験機関 場所 (*試験場)	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果												
					公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関							
					ミクロブタニル					ミクロブタニル							
最高値	平均値				最高値	平均値											
					(財)日本食品分析センター					(株)化学分析コンサルタント							
買ねぎ (農地) (農圃) 平成6年度	乳剤 (25.0%) 4000倍 散布 150L/10a	三重県 植物防疫 協会	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
			3	3	0.53	0.52					0.56	0.55					
			3	7	0.45	0.45					0.80	0.78					
		滋賀県 病害虫 防除所	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
			3	3	0.13	0.12					0.38	0.38					
			3	7	0.15	0.14					0.12	0.12					
			3	14	0.06	0.05					0.04	0.04					
					(財)日本食品分析センター					(株)化学分析コンサルタント							
買ねぎ (農地) (農圃) 平成5年度	乳剤 (25.0%) 4000倍 散布 150L/10a 群馬270L/10a	日本植物 防疫協会 研究所 (中久)	0	-							<0.01	<0.01					
			3	3							0.24	0.24					
			3	7							0.05	0.05					
		群馬県 植物防疫 協会	0	-								<0.01	<0.01				
			3	3								1.28	1.26				
			3	7								0.30	0.30				
			3	14						0.08	0.08						
					(財)日本食品分析センター					(株)化学分析コンサルタント							
にんにく (農地) (農圃) 平成5年度	乳剤 (25.0%) 4000倍 散布 300L/10a	青森県 加賀郡農試	0	-	<0.01	<0.01											
			3	3	<0.01	<0.01											
			3	7	<0.01	<0.01											
		香川県 農試	0	-	<0.01	<0.01											
			3	3	<0.01	<0.01											
			3	7	<0.01	<0.01											
			3	14	<0.01	<0.01											
					(財)日本食品分析センター					東京有機化学工業㈱							
かぼちや (農地) (農圃) 平成6年度	水剤 (10.0%) 4000倍 散布 150L/10a	北海道 道庁農試	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
			3	1	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
			3	3	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
		日本植物防疫 研究所 (高知)	0	-	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
			3	1	0.03	0.02					0.01	0.01					
			3	3	0.01	0.01					<0.01	<0.01					
			3	7	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01					
					愛知県農業総合試験場					アグリード(株)							
ふき (園地) (農圃) 平成10年度	乳剤 (25.0%) 4000倍 散布 150L/10a	愛知県 東海市	0	-	<0.02	<0.02					<0.005	<0.005					
			3	7	0.35	0.35					0.310	0.306					
			3	14	0.29	0.28					0.262	0.242					
		愛知県 知多市	0	-	<0.02	<0.02					<0.005	<0.005					
			3	7	0.38	0.36					0.408	0.375					
			3	14	0.30	0.30					0.316	0.295					
			3	21	0.16	0.16					0.181	0.160					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分濃) 希釈倍率 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											
					公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関						
					ミクロブタニル					ミクロブタニル						
					最高値	平均値				最高値	平均値					
高知県農業技術センター																
米成熟さざげ (施設) (さや) 平成16、17年度	水和剤 (10.0%) 4000倍	高知県農業 技術センタ ー (平成16年)	0	—	<0.08	<0.08										
			3	1	0.32	0.32										
			3	3	0.11	0.10										
			3	7	<0.08	<0.08										
散布 250L/10a	高知県農業 技術センタ ー (平成17年)	0	—	<0.08	<0.08											
		3	1	<0.08	<0.08											
		3	3	<0.08	<0.08											
		3	7	<0.08	<0.08											
(株) 化学分析コンサルタント																
食用ぎく (施設) (花全体) 平成16年度	乳剤 (25.0%) 3000倍	新潟県農林 研園芸研究 センター	0	—						<0.05	<0.05					
			3	7						4.88	4.66					
			3	14						0.45	0.45					
			3	21						0.47	0.46					
散布 200L/10a	愛知県農林 総合試験場	0	—						<0.05	<0.05						
		2	7						1.21	1.20						
		2	14						0.48	0.48						
		2	21						0.23	0.22						
(株) クレハ分析センター																
ぎばうし (園地) (蒔き) 平成16年度	水和剤 (10.0%) 2000倍	山形県農業 研究研修セ ンター	0	—						<0.1	<0.1					
			2	90						<0.1	<0.1					
			2	119						<0.1	<0.1					
			2	150						<0.1	<0.1					
散布 300L/10a	山形県病害 虫防除所庄 内支所	0	—						<0.1	<0.1						
		2	87						<0.1	<0.1						
		2	120						<0.1	<0.1						
		2	150						<0.1	<0.1						
(株) 化学分析コンサルタント																
ししとう (施設) (果実) 平成17年度	水和剤 (10.0%) 4000倍	岐阜県植物 防疫協会	0	—						<0.04	<0.04					
			4	1						0.22	0.22					
			4	3						0.12	0.12					
			4	7						<0.04	<0.04					
ししとう (施設) (果実) 平成16年度	散布 岐阜300L/10a 日播防 200L/10a	日本植物防 疫協会研究 所高知試験 場	0	—						<0.04	<0.04					
			4	1						0.25	0.25					
			4	3						0.21	0.21					
			4	7						<0.04	<0.04					
(株) 化学分析コンサルタント																
とうがらし (施設) (葉裏) 平成17年度	水和剤 (10%) 4000倍	京都府農業 総合研究所	0	—						<0.05	<0.05					
			4	1						0.36	0.35					
			4	3						0.18	0.18					
			4	7						0.14	0.14					
散布 200L/10a	日本植物防 疫協会研究 所宮崎試験 場	0	—						<0.05	<0.05						
		4	1						0.41	0.40						
		4	3						0.25	0.24						
		4	7						0.05	0.05						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍率 又は使用量 使用方法	試験圃製 場 所 (*試験場)	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果												
					公 的 分 析 機 器					社 内 分 析 機 器							
					マイクロブタニル					マイクロブタニル							
					最高値	平均値				最高値	平均値						
(株)化学分析コンサルタント																	
わけぎ (露地) (茎葉) 平成17年度	水和剤 (10%) 2000倍 散布 日補防 210L/10a 神縄150L/10a	日本植物防 疫協会研究 所宮崎試験 場	0	—													
			3	7								<0.05	<0.05				
			3	14									0.13	0.13			
			3	21									<0.05	<0.05			
		神縄県農業 試験場名護 支場	0	—													
			3	7									<0.05	<0.05			
			3	14								<0.05	<0.05				
			3	21								<0.05	<0.05				
(株)化学分析コンサルタント																	
あさつき (露地) (茎葉) 平成17年度	水和剤 (10%) 2000倍 散布 150L/10a	福島県植物 防疫協会郡 山試験場	0	—													
			3	7									<0.05	<0.05			
			3	14										0.09	0.08		
			3	21										<0.05	<0.05		
		日本植物防 疫協会研究 所	0	—													
			3	7										<0.05	<0.05		
			3	14								0.92	0.90				
			3	21								0.33	0.33				
			3	21								0.13	0.12				
(株)エコプロ・リサーチ																	
しそ (施設)(花穂) 平成17年度	乳剤 (25.0%) 3000倍 散布 200L/10a	愛知県農業 総合試験場	0	—													
			2	7									<0.05	<0.05			
			2	14										3.56	3.53		
			2	21								0.73	0.71				
			2	21								0.17	0.16				
しそ (露地)(花穂) 平成17年度	乳剤 (25.0%) 3000倍 散布 200L/10a	沖縄県南部 農業改良普 及センター	0	—													
			2	7									<0.05	<0.05			
			2	14										1.10	1.08		
			2	21								0.48	0.47				
			2	21								0.37	0.36				
(株)エコプロ・リサーチ																	
食用金魚草 (施設) (花) 平成17年度	乳剤 (25.0%) 3000倍 散布 150L/10a	愛知県農業 総合試験場 (豊川市)	0	—													
			2	3									<0.05	<0.05			
			2	7										7.0	6.8		
			2	14										1.3	1.3		
		愛知県農業 総合試験場 (豊橋市)	0	—													
			2	3										<0.05	<0.05		
			2	7								5.0	5.0				
			2	14								1.4	1.4				
			2	14								0.50	0.50				
鳥取県農業試験場																	
らっきょう (露地) (葉) 平成15年度	水和剤 (10.0%) 2000倍 散布 300L/10a	鳥取県園芸 試験場 (大栄町)	0	—	<0.05	<0.05											
			3	7	<0.05	<0.05											
			3	14	<0.05	<0.05											
		鳥取県園芸 試験場 (福部村)	0	—	<0.05	<0.05											
			3	7	<0.05	<0.05											
			3	14	<0.05	<0.05											
			3	21	<0.05	<0.05											
日本エコテック(株)																	
しそ (施設) (葉) 平成20年度	乳剤 (25.0%) 3000倍 散布 200L/10a	愛知県農業 総合試験場 (豊橋)	0	—													
			2	7									<0.1	<0.1			
			2	14										1.8	1.6		
			2	21										0.4	0.4		
		愛知県農業 総合試験場 (豊川)	0	—													
			2	7										<0.1	<0.1		
			2	14								2.0	1.8				
			2	21								0.5	0.4				
			2	21								<0.1	<0.1				

## 2. 土壌残留

### (1) 分析法の原理と操作概要

試料をメタノールで抽出し、抽出液に1%食塩水とn-ヘキサンを加えて振盪する。水層を分取し、ジクロロメタンを加えて振盪抽出後、ジクロロメタン層を脱水、濃縮する。濃縮液をフロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフィー（NPD）で定量する。

### (2) 残留試験結果

次頁以下

① 圃場試験

推定半減期：茨城圃試23日、日植防高知65日

分析期間：東京有機化学工業㈱研究所

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)				
				マイクロブタニル				
				最高値	回数	<0.005		
茨城県圃芸試験場 (火山灰壌土)	水和剤 (10%) 2000倍希釈 250 l/10a 5回施用	—	—	<0.005	2	<0.005		
		5	0	3.64	2	3.37		
		5	7	1.12	2	1.04		
		5	14	1.17	2	1.01		
		5	21	1.86	2	1.83		
		5	31	0.958	2	0.875		
		5	61	0.758	2	0.696		
		5	76	0.816	2	0.666		
日本植物防疫協会研究所 高知試験農場 (沖積埴壌土)	水和剤 (10%) 2000倍希釈 300 l/10a 5回施用	—	—	<0.005	2	<0.005		
		5	0	1.78	2	1.70		
		5	7	1.31	2	1.27		
		5	14	1.09	2	1.08		
		5	21	1.23	2	1.22		
		5	30	1.03	2	1.02		
		5	60	0.916	2	0.896		
		5	120	0.416	2	0.391		



② 容器内試験

推定半減期：日植防牛久 182日、日植防高知 200日

分析期間：東京有機化学工業㈱研究所

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)					
				マイクロブタニル					
				最高値	回数	<0.005			
日本植物防疫協会研究所 (牛久) (火山灰 埴土)	純品 0.2 ppm  (6 µg/30g 乾土)	—	—	<0.005	2	<0.005			
		1	0	0.198	2	0.195			
		1	15	0.180	2	0.175			
		1	33	0.170	2	0.164			
		1	71	0.147	2	0.141			
		1	111	0.133	2	0.133			
		1	162	0.102	2	0.100			
		1	219	0.093	2	0.092			
		1	271	0.088	2	0.088			
		1	342	0.084	2	0.083			
		1	411	0.077	2	0.076			
日本植物防疫協会研究所 高知試験農場 (沖積 埴土)	純品 0.2 ppm  (6 µg/30g 乾土)	—	—	<0.005	2	<0.005			
		1	0	0.211	2	0.206			
		1	15	0.206	2	0.200			
		1	33	0.190	2	0.180			
		1	71	0.167	2	0.165			
		1	111	0.143	2	0.136			
		1	162	0.122	2	0.117			
		1	219	0.102	2	0.097			
		1	271	0.097	2	0.096			
		1	342	0.093	2	0.092			
		1	411	0.092	2	0.090			

容器内試験

推定半減期：鯉湖学園 82日

分析期間：東京有機化学工業株式会社研究所

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)					
				マイクロブタニル					
				最高値	回数	<0.005			
(財) 農民教育協会 鯉湖学園  (火山灰埋填土)	純品 0.2 ppm (6 μg/30g 乾土)	-	-	<0.005	2	<0.005			
		1	0	0.208	2	0.208			
		1	15	0.170	2	0.165			
		1	50	0.142	2	0.138			
		1	81	0.110	2	0.105			
		1	120	0.090	2	0.090			
		1	163	0.092	2	0.085			
		1	225	0.088	2	0.082			
		1	305	0.080	2	0.079			

## VI. 有用動植物等に及ぼす影響

### 1. 水産動植物物に対する影響

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 (℃)	LC50 [ppm] (有効成分濃度)						試験機関 (報告年)
					3hr	6hr	24hr	48hr	72hr	96hr	
魚類急性毒性 (原体)	コイ	5	止水式	23~25	—	—	7.5	6.5	6.2	—	1** (1987)
魚類急性毒性 (原体)	コイ	5	止水式	23~25	—	—	5.9	5.8	5.6	—	
魚類急性毒性 (原体) GLP	コイ	10	半止水 式	22.7~ 24.6	—	—	11.3	11.3	11.3	11.3	7** (2004)
魚類急性毒性 (乳剤25%)	コイ	5	止水式	23~25	—	—	3.5	3.5	3.5	—	1** (1987)
魚類急性毒性 (乳剤25%) GLP	コイ	10	半止水 式	22~26	—	—	19.4*	19.4*	18.3*	18.3*	7** (2004)
魚類急性毒性 (水和剤10%) GLP	コイ	10	半止水 式	22~24	—	—	63.1*	55.6*	55.6*	53.8*	6** (2004)
魚類急性毒性 (水和剤10%)	コイ	5	止水式	23~25	—	—	6.4	6.4	6.2	—	1** (1987)
シノコ類急性急性遊泳 阻害(原体)	アマシノコ	20~30	止水式	20~23	>20	>20	—	—	—	—	3** (1984)
シノコ類急性急性遊泳 阻害(原体)	アマシノコ	20~30	止水式	20~23	>20	>20	—	—	—	—	
シノコ類急性急性遊泳 阻害(原体) GLP	オオミ ジンコ	20	止水式	20±2	—	—	>18	11	—	—	5** (2003)
シノコ類急性急性遊泳 阻害(原体) GLP	オオミ ジンコ	20	止水式	20~21	—	—	18	17	—	—	1** (1987)
シノコ類急性急性遊泳 阻害(乳剤25%)	アマシノコ	20~30	止水式	20~23	12.5	11.5	—	—	—	—	7** (2004)
シノコ類急性急性遊泳 阻害(乳剤25%) GLP	オオミ ジンコ	20	止水式	19~21	—	—	15.6*	13.2*	—	—	6** (2004)
シノコ類急性急性遊泳 阻害(水和剤10%) GLP	オオミ ジンコ	20	止水式	19~21	—	—	43.0*	24.9*	—	—	1** (1987)
シノコ類急性急性遊泳 阻害(水和剤10%)	アマシノコ	20~30	止水式	20~23	>20	>20	—	—	—	—	2** (1987)
魚類急性毒性 (原体)	ヒメダカ	8	止水式	23~25	—	—	6.0	4.9	4.9	—	2** (1987)
魚類急性毒性 (原体)	ヒメダカ	8	止水式	23~25	—	—	6.5	5.4	5.4	—	
魚類急性毒性 (乳剤25%)	ヒメダカ	8	止水式	23~25	—	—	5.6	5.2	5.1	—	
魚類急性毒性 (水和剤10%)	ヒメダカ	8	止水式	23~25	—	—	6.7	4.8	4.8	—	

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)	LC50 [ppm] (有効成分濃度)						試験機関 (報告年)
					3hr	6hr	24hr	48hr	72hr	96hr	
魚類急性毒性 (原体)	にじます	10	止水式		—	—	6.7	4.5	—	4.2	3** (1984)
魚類急性毒性 (原体)	ブルーギル	10	流水式		—	—	3.6	3.2	—	2.4	
藻類生長阻害試験 (原体)	緑藻類 Scenedesmus subspicatus chodat	初期濃度 10 <sup>4</sup> cells /ml	培地 混和	20±2°C	Ebc 0=0.55 mgA. I. /L, Ebc 100=10.5 mgA. I. /L, EC <sub>50</sub> :2.655(2.601—2.711) 5 mgA. I. /L						4** (1987)
藻類生長阻害試験 (原体) GLP	緑藻類 Selenestrum capricornu m	初期濃度 約 0.3 × 10 <sup>4</sup> cells /ml	培地 混和	24~26°C	EC50(72h):1.5 mgA. I. /L EC50(96h):1.0 mgA. I. /L EC50(120h):0.91 mgA. I. /L 120時間無影響濃度(NOEC) 0.56mgA. I. /L						5** (1991)
藻類生長阻害試験 (乳剤25%) GLP	緑藻類 Selenestrum capricornu m	初期濃度 10 <sup>4</sup> cells /ml	培地 混和	21~25°C	Ebc50(0-72h); 6.4 mg/L* ErC50(24-48h); 37.6 mg/L* ErC90(24-72h); 31.6 mg/L*						7** (2004)
藻類生長阻害試験 (水和剤10%) GLP	緑藻類 Selenestrum capricornu m	初期濃度 10 <sup>4</sup> cells /ml	培地 混和	21~25°C	Ebc50(0-72h); 27.3 mg/L* ErC50(24-48h); 61.7 mg/L* ErC50(24-72h); 65.7 mg/L*						6** (2004)

\*: 製剤濃度

1\*\*: 東京有機化学工業株式会社鷺宮試験場

3\*\*: Analytical Bio Chemistry Lab, Inc

4\*\*: Research and Consulting Company(スイス)

5\*\*: Springborn Lab(米国)

6\*\*: 化学物質評価研究機構

7\*\*: 三菱化学安全科学研究所

## 2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

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	処理方法	結果	試験機関 (報告日)
蚕影響試験 水和剤10%	蚕 春嶺×鐘月 錦秋×鐘和	50頭 (4齢起) 2連制	1000倍 (10a/100ℓ)	桑葉散布	残毒期間 0日	群馬県蚕業 試験場 (1986)
蚕影響試験 水和剤10%	蚕 東海×朝日 芙蓉×鐘和	50頭 (4齢起) 2連制	1000倍 (10a/100ℓ)	桑葉散布	残毒期間 0日	長野県蚕業 試験場 (1986)
蚕影響試験 水和剤10%	蚕 朝日×東海 芙蓉×東海	50頭 (4齢起) 2連制	1000倍 (10a/100ℓ)	桑葉散布	残毒期間 0日	愛媛県蚕業 試験場 (1986)

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	処理方法	結 果	試験機関 (報告日)
ミバチ影響 試験 水和剤10%	セイヨウミバチ	100匹 (日齢20日)	500、1000、 2000倍	虫体直接 散布	死亡なし	三重大学 (1986)
			100、1000ppm (1匹50～ 70mg 1日4 回)	経口摂取	死亡なし	
			1000倍液 500cc、10分 6回散布	群 態 へ の 影 響	群態影響、 帰巢能力 変化なし	
			1000、2000 倍	訪花忌避	変化なし	
天敵昆虫影響試験 水和剤10%	ツルマルハナバチ	5匹 3連制	1000倍	検体混入 蜂蜜	4日後死亡 なし	東京有機化 学工業(株) (1995)
天敵昆虫影響試験 水和剤10%	ツルマルハナバチ	5匹 3連制	1000倍 (10a/100ℓ)	虫体散布	4日後死亡 なし	東京有機化 学工業(株) (1995)
天敵影響試験 乳剤25%	キアシキモガメ	1区1頭 8連制	1500, 3000倍	虫体散布	48 時間後 影響なし	アクリート (株) (2001)
天敵影響試験 乳剤25%	アソカガメ	1区1頭 10連制	1500, 3000倍	虫体散布	48 時間後 影響なし	アクリート (株) (2001)
天敵影響試験 乳剤25%	チリガブリタニ	1区5頭 8連制	1500, 3000倍	虫体散布	48 時間後 影響なし	アクリート (株) (2001)

### 3. 鳥類に対する影響

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 (mg/Kg)	LD50又はLC50及び無影響量	観察された影響等	試験機関 報告年
急性経口 毒性試験 原体( )	ホブホイト ウズラ (33~36週 令)	5羽	1回コンタクト 混合投与	0、316、464、 681、1000、 1470	LD50 : 510g/Kg	嗜眠、食欲不良が投 与4.5時間後に見られ た。	Bio Life Associates, LTD (1984)
	ホブホイト ウズラ (14日令)	10羽	5日間7セトン 混餌投与	0、312、625、 1250、2500、 5000	LC50 : >5000ppm	2500、5000ppm投与 群で嗜眠、食欲不良 が投与48時間以内に 現われ4日目まで続 いた。	
	マカモ (7日令)	10羽	5日間7セトン 混餌投与	0、312、625、 250、2500、 5000	LC50 : >5000ppm	2500、5000ppm投与 群で嗜眠、食欲不良 が投与48時間以内に 現われ3日目まで続 いた	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

### 水産動植物への影響に関する試験

#### 1) 魚類急性毒性試験コイを用いた急性毒性試験

[資料 1]

試験機関：東京有機化学工業御鷹宮試験場

報告書作成年：1987年

被験物質：ミクロブタニル原体（純度        ）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio L.*)

一群各5匹，体長：4.8cm，体重：1.9g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液のpHは6.9であった。

試験水温：23～25℃

結 果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 5, 6, 7, 8, 10	
LC <sub>50</sub> (ppm)	24h	7.5
	48h	6.5
	72h	6.2
NOEC (ppm)	—	
死亡例の認められなかつた最高濃度 (ppm)	—	

被験物質投与に関連した中毒症状は認められなかつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

[資料1]

試験機関：東京有機化学工業御鷹宮試験場

報告書作成年：1987年

被験物質：マイクロブタニル原体（純度 ）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)

一群各5匹，体長：4.8cm，体重：1.9g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。  
試験液のpHは6.9であった。

試験水温：23～25℃

結 果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 5, 6, 7, 8, 10	
LC <sub>50</sub> (ppm)	24h	5.9
	48h	5.8
	72h	5.6
NOEC	—	
死亡例の認められ なかった	—	

被験物質投与に関連した中毒症状は認められなかった。



1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

〔資料6〕

試験機関：株式会社三菱化学安全科学研究所

(GLP 対応)

報告書作成年：2004 年

被験物質：マイクロブタニル原体（純度            ）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)

一群各 10 匹，体長：5.18～5.59 cm，体重：2.10～2.64g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は半止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は 6.3～8.5mg/L、pH は 6.9～7.9 であった。

試験水温：22.7～24.6℃

結 果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 3.00, 4.80, 7.70, 12.0, 20.0	
LC <sub>50</sub> (ppm)	24h	11.3
	48h	11.3
	72h	11.3
	96h	11.3
NOEC (ppm)	3.00	
死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm)	7.70	

4.80 および 7.70ppm の濃度区では異常遊泳（動作の緩慢）および内皮出血が観察された。7.70ppm 濃度区においてはこれらの症状に加えて遊泳不能、眼球突出が観察された。12.0ppm 濃度区では遊泳不能、眼球突出が観察された。12.0ppm 濃度区では観察時点で全動物が死亡していたため観察は不可能であった。その他、被験物質投与に関連した中毒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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

【資料1】

試験機関：東京有機化学工業附属宮試験場

報告書作成年：1987年

被験物質：25%乳剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio L.*)

一群各5匹，体長：4.8cm，体重：1.0g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液のpHは6.9であった。

試験水温：23～25℃

結 果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 5, 6, 7, 8, 10	
LC <sub>50</sub> (ppm)	24h	3.5
	48h	3.5
	72h	3.5
NOEC (ppm)	3	
死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm)	3	

被験物質投与に関連した中毒症状は認められなかった。

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

〔資料 11〕

試験機関：株式会社三菱化学安全科学研究所

(GLP 対応)

報告書作成年：2004 年

被験物質：25%乳剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)

一群各 10 匹，体長：5.16~5.81 cm，体重：1.82~3.18g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は半止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は 6.7~8.3mg/L、pH は 7.2~7.8 であった。

試験水温：23.2~24.5℃

結 果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 5.00, 8.40, 14.0, 24.0, 40.0	
LC <sub>50</sub> (ppm)	24h	19.4
	48h	19.4
	72h	18.3
	96h	18.3
NOEC (ppm)	8.40	
死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm)	14.0	

14.0 および 24.0ppm の濃度区では遊泳不能が観察された。加えて 14.0ppm 濃度区では異常遊泳（動作の緩慢）、粘液分布異常、外皮出血および座蟻が観察された。40.0ppm 濃度区では観察時点で全動物が死亡していたため観察は不可能であった。その他、被験物質投与に関連した中毒症状は認められなかった。

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

[資料9]

試験機関：勸化学物質評価研究機構

(GLP 対応)

報告書作成年：2004 年

被験物質：10%水和剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)

一群各 10 匹，体長：5.2±0.17 cm，体重：1.7±0.20g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は半止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は 6.1~8.3mg/L、pH は 7.3~7.6 であった。

試験水温：22.5~23.4℃

結 果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 24.5, 31.9, 41.4, 53.8, 70.0	
LC <sub>50</sub> (ppm)	24h	63.1
	48h	55.6
	72h	55.6
	96h	53.8
NOEC (ppm)	41.4	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (ppm)	41.4	

53.8ppm 以上の濃度区では完全平衡喪失、出血、筋肉痙攣、軽度平衡失調が観察された。その他、被験物質投与に関連した中毒症状は認められなかった。

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

〔資料1〕

試験機関：東京有機化学工業株式会社試験場

報告書作成年：1987年

被験物質：10%水和剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)

一群各5匹，体長：4.8cm，体重：1.9g

方法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液のpHは6.9であった。

試験水温：23～25℃

結果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 1, 3, 4, 5, 8, 10	
LC <sub>50</sub> (ppm)	24h	6.4
	48h	6.4
	72h	6.2
NOEC (ppm)	5	
死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm)	5	

被験物質投与に関連した中毒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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

[資料 1]

試験機関：東京有機化学工業㈱ 葛宮試験場

報告書作成年：1987 年

被験物質：マイクロブタニル原体（純度      ）

供試生物：タマミジンコ，一群各 20～30 頭

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液の pH は 6.9 であった。

試験水温：20～23℃

結 果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 5, 7.5, 10, 15, 20	
EC <sub>50</sub> (ppm)	3h	>20
	6h	>20
NOEC (ppm)	7.5	

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

[資料1]

試験機関: 東京有機化学工業株式会社 東京試験場

報告書作成年: 1987年

被験物質: ミクロブタニル原体 (純度 )

供試生物: タマミジンコ, 一群各 20~30 頭

方 法: 試験は止水式でおこなった。試験液の pH は 6.9 であった。

試験水温: 20~23℃

結 果:

試験設定濃度 (ppm)	0, 5, 7.5, 10, 15, 20	
E C <sub>50</sub> (ppm)	3h	>20
	6h	>20
NOEC (ppm)	10	

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

[資料7]

試験機関: Analytical Bio Chemistry Lab.

[GLP対応]

報告書作成年: 1984年

被験物質: ミクロブタニル原体 (純度 )

供試生物: オオミジンコ, 一群各20頭

方法: 試験は止水式でおこなった。試験液の飽和溶存酸素量は7.1から7.3mg/L、pHは8.0~8.5であった。

試験水温: 21℃

結果:

試験設定濃度 (mg/L)	0, 1.8, 3.2, 5.6, 10, 18	
EC <sub>50</sub> (mg/L)	24 h	>18
	48 h	11
NOEC (mg/L)	3.2	



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

〔資料8〕

試験機関：Springborn Smithers Laboratories

[GLP対応]

報告書作成年：2003年

被験物質：ミクロブタニル原体（純度　　）

供試生物：オオミジンコ、一群各20頭

方　　法：試験は止水式でおこなった。試験液の飽和溶存酸素量は6.0から9.7mg/L、pHは8.4～9.0であった。

試験水温：20～21℃

結　　果：

試験設定濃度 (mg/L)	0, 3.2, 8.7, 15, 18, 28	
E C <sub>50</sub> (mg/L)*	24 h	18
	48 h	17
NOEC (mg/L)*	3.3	

\*：実測値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

〔資料1〕

試験機関：東京有機化学工業㈱鷺宮試験場

報告書作成年：1987年

被験物質：25%乳剤

供試生物：タマミジンコ，一群各20～30頭

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液のpHは6.9であった。

試験水温：20～23℃

結 果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 5, 7.5, 10, 15, 20	
E C 50 (ppm)	3h	12.5
	6h	11.5
NOEC (ppm)	5.0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

[資料12]

試験機関：株式会社三菱化学安全科学研究所  
(GLP対応)

報告書作成年：2004年

被験物質：25%乳剤

供試生物：オオミジンコ（学名 *Daphnia magna*），一群各20頭（生後24時間以内の個体）

方法：試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は8.5～8.8mg/L、pHは8.0～8.3であった。

試験水温：20.0～20.4℃

結果：

試験設定濃度 (mg/L)	0, 1, 2.2, 4.6, 10, 22, 46, 100	
EC <sub>50</sub> (mg/L)	24h	15.6
	48h	13.2
NOEC (mg/L)	4.6	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

[資料14]

試験機関：(株)化学物質評価研究機構

(GLP対応)

報告書作成年：2004年

被験物質：10%水和剤

供試生物：オオミジンコ（学名 *Daphnia magna*），一群各20頭（生後24時間以内の個体）

方法：試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は8.5～8.6mg/L、pHは7.4～7.7であった。

試験水温：20.3～20.4℃

結果：

試験設定 濃度	0, 15.8, 23.7, 35.6, 53.3, 80.0	
EC <sub>50</sub> (mg/L)	24h	43.0
	48h	24.9
NOEC (mg/L)	-	

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

【資料1】

試験機関：東京有機化学工業(株)官試験場

報告書作成年：1987年

被験物質：10%水和剤

供試生物：タマミジンコ，一群各20～30頭

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液のpHは6.9であった。

試験水温：20～23℃

結 果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 5, 7.5, 10, 20	
E C <sub>50</sub> (ppm)	3h	>20
	6h	>20
NOEC (ppm)	7.5	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1) 魚類急性毒性試験

ヒメダカを用いた急性毒性試験

[資料2]

試験機関：東京有機化学工業御鷹宮試験場

報告書作成年：1987年

被験物質：マイクロブタニル原体（純度        ）

供試生物：ヒメダカ (*Oryzias latipes*)

一群各8匹，体長：3.4cm，体重：0.5g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。

試験水温：23～25℃

結 果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 2.5, 3.5, 4.5, 6, 8	
LC <sub>50</sub> (ppm)	24h	6
	48h	4.9
	72h	4.9
NOEC (ppm)	2.5	
死亡例の認められなかつた最高濃度 (ppm)	2.5	

被験物質投与に関連した中毒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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1) 魚類急性毒性試験

ヒメダカを用いた急性毒性試験

【資料2】

試験機関：東京有機化学工業(株)警宮試験場

報告書作成年：1987年

被験物質：マイクロブタニル原体（純度　　）

供試生物：ヒメダカ (*Oryzias latipes*)

一群各8匹，体長：3.4cm，体重：0.5g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。

試験水温：23～25℃

結 果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 2.5, 3.5, 4.5, 6, 8	
LC <sub>50</sub> (ppm)	24h	6.5
	48h	5.4
	72h	5.4
NOEC (ppm)	3.5	
死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm)	3.5	

被験物質投与に関連した中毒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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1) 魚類急性毒性試験

ヒメダカを用いた急性毒性試験

[資料2]

試験機関：東京有機化学工業㈱ 鷺宮試験場

報告書作成年：1987年

被験物質：25%乳剤

供試生物：ヒメダカ (*Oryzias latipes*)

一群各8匹，体長：3.4cm，体重：0.5g

方法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。

試験水温：23～25℃

結果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 2.5, 3.5, 4.5, 6, 8	
LC <sub>50</sub> (ppm)	24h	5.6
	48h	5.2
	72h	5.1
NOEC (ppm)	2.5	
死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm)	2.5	

被験物質投与に関連した中毒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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1) 魚類急性毒性試験

ヒメダカを用いた急性毒性試験

【資料2】

試験機関：東京有機化学工業株式会社 試験場

報告書作成年：1987年

被験物質：10%水和剤

供試生物：ヒメダカ (*Oryzias latipes*)

一群各8匹，体長：3.4cm，体重：0.5g

方法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。

試験水温：23～25℃

結果：

試験設定濃度 (ppm)	0, 2.5, 3.5, 4.5, 6, 8	
LC <sub>50</sub> (ppm)	24h	6.7
	48h	4.8
	72h	4.8
NOEC (ppm)	2.5	
死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm)	2.5	

被験物質投与に関連した中毒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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1) 魚類急性毒性試験

ニジマスを用いた急性毒性試験

[資料3]

試験機関: Analytical Bio Chemistry Lab.

報告書作成年: 1984年

被験物質: ミクロブタニル原体 (純度 )

供試生物: ニジマス (*Salmo gairdneri*)

一群各10匹, 2連, 体長:  $35 \pm 2.2$ mm, 体重:  $0.66 \pm 0.090$ g

方 法: 被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。  
試験液の溶存酸素濃度は8.0~9.4mg/L、pHは7.0~7.3であった。

試験水温: 11~12°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	0, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	24h	6.7
	48h	4.5
	72h	4.2
NOEC (mg/L)	1.8	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	3.2	

被験物質投与に関連した中毒症状は認められなかった。  
試験液中の被験物質濃度は設定値に対して84~100%であった。

1) 魚類急性毒性試験

ブルーギルを用いた急性毒性試験

[資料3]

試験機関：Analytical Bio Chemistry Lab.

報告書作成年：1984年

被験物質：マイクロブタニル原体（純度        ）

供試生物：ブルーギル (*Lepomis macrochirus*)

一群各10匹，体長：18±0.95mm，体重：0.12±0.03g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は6.2~9.0mg/L、pHは7.1~7.4であった。

試験水温：21~22℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	0, 0.84, 1.5, 2.7, 4.7, 8.4	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	24h	3.6
	48h	3.2
	96h	2.4
NOEC (mg/L)	1.5	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	1.5	

3) 藻類生長阻害試験

[資料 4]

試験機関：Research and Consulting Company

報告書作成年：1987 年

被験物質：ミクロブタニル原体（純度      ）

供試生物：緑藻（学名 *Scenedesmus subspicatus chodat*）

初期濃度 10,000 cells/mL

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液の試験 96 時間時の pH は 7.7~7.8 であった。  
照度は 8000 ルクスの範囲であった。

培養温度：20±2℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	0, 0.6, 1.0, 1.4, 1.8, 2.2
EC <sub>50</sub> (mg/L)	2.655

3) 藻類生長阻害試験

【資料5】

試験機関: Springborn Laboratories Inc.

(GLP 対応)

報告書作成年: 1991 年

被験物質: ミクロブタニル原体 (純度 )

供試生物: 緑藻 (学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期濃度 3,000 cells/mL

方 法: 試験は止水式で 120 時間おこなった。試験開始時の pH は 7.4~7.5、試験終了時の pH は 8.5~10.6 であった。照度は 400~500 フートキャンドル (1 単位約 10.7639 ルックス) の範囲であった。

培養温度: 24~26℃

結 果:

試験濃度* (mg/L)	0, 0.56, 1.1, 2.2, 5.1, 6.6
EC <sub>50</sub> * (mg/L)	EC50 (72hr): 1.5 (0.58~3.8) EC50 (96hr): 1.0 (0.73~1.4) EC50 (120hr): 0.91 (0.55~1.5)
NOEC* (mg/L)	0.56 (120hr)

\*: 実測濃度、 ( )内は 95%信頼限界

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

【資料 13】

試験機関： 關三菱化学安全科学研究所  
(GLP 対応)

報告書作成年： 2004 年

被験物質： 25%乳剤

供試生物： 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法： 試験は止水式でおこなった。試験開始時の pH は 7.8~7.9、試験 72 時間目の pH は 7.9~9.7 であった。照度は 4000 ルクスであった。

培養温度： 23.1~23.5°C

結 果：

試験設定濃度 (mg/L)	0, 62.5, 125, 250, 500, 1000
EC <sub>50</sub> (mg/L)	EbC50 (0-72h): 6.40 ErC50 (24-48h): 37.6 ErC50 (48-72h): 31.6
NOEC (mg/L)	NOECb (0-72h): 1.00 NOECr (24-48h): 2.10 NOECr (24-72h) 1.00

3) 藻類生長阻害試験

【資料 10】

試験機関：(財)化学物質評価研究機構  
(GLP 対応)

報告書作成年：2004 年

被験物質：10%水和剤

供試生物：緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)  
初期濃度  $10^4$  cells/mL

方 法：試験は止水式でおこなった。試験開始時の pH は 8.1、試験 72 時間目の pH は 8.0～9.0 であった。照度は  $104\sim 112\ \mu\text{E}/\text{m}^2$  であった。

培養温度：23.6～23.8℃

結 果：

試験設定濃度 (mg/L)	0, 0.195, 0.781, 3.13, 12.5, 50.0, 200
EC <sub>50</sub> (mg/L)	EbC50 (0-72h): 27.3 ErC50 (24-48h): 61.7 ErC50 (48-72h): 55.7
NOEC (mg/L)	NOECb (0-72h): 3.13 NOECr (24-48h): 12.5 NOECr (24-72h): 12.5

## 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

#### (1) ラリー水和剤

○通常の使用方法では危険性は低いですが、誤食などのないように注意する。

○粉末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。

#### (2) ラリー乳剤

○通常の使用方法では危険性は低いですが、誤食などのないように注意する。

○原液は眼に対し強い刺激性があるので散布液調製時には保護眼鏡を着用し薬剤が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。

○原液は皮膚に対して刺激性があるので、散布液調製時には不浸透性手袋等を着用して薬剤が皮膚に付着しないよう注意すること。

皮膚に付着した場合には直ちに石鹸でよく洗い落とすこと。

### 2. 解毒法及び治療法

飲みこんだ場合は、嘔吐させた後に活性炭を与え、下剤として硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウムを与える。但し、患者の意識がない場合及び乳剤を飲みこんだ場合は催吐せず、挿管法により胃洗浄を行った後活性炭を与え、上記下剤を与える。中枢神経抑制の症状がみられる時には、吐根シロップによる嘔吐は禁忌である。

ミクロブタニルの過剰被曝による中毒に対する、治療効果が確認された専用薬剤はない。

### 3. 製造時、使用時等における事故例

世界各国で製造販売、開発試験を行っているが、中毒症例及び事故は一切報告されていない。

国内においては、平成2年の販売以降、中毒症例及び事故は報告されていない。



## Ⅷ. 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 生 物	1群当り 供試数	投与方法	投 与 量	LD <sub>50</sub> 値又は 最大無作用量	試験機関 (報告年)	記載 頁
1-(1) (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	0, 0.93, 1.30, 1.82, 2.55, 3.57, 5.00 (g/kg)	♂ 2.27 ♀ 2.44 (g/kg)	榊野村生物 科学研究所 (1987)	76
1-(2) (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 10	経口	0, 1.3, 2.0, 3.2, 5.0 (g/kg)	♂ 1.91 ♀ 1.84 (g/kg)	ローム・アソト・ ハース・カンパニー (1986)	78
1-(3) (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	0, 1.08, 1.40, 1.82, 2.37, 3.08, 4.00 (g/kg)	♂ 2.62 ♀ 2.71 (g/kg)	榊野村生物 科学研究所 (1987)	79
1-(4) (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10 15, 20	経口	0, 0.75, 1.04, 1.05, 1.34, 1.82, 2.41 (g/kg)	♂ 1.6 ♀ 2.29 (g/kg)	ローム・アソト・ ハース・カンパニー (1984)	81
1-(5) (GLP)	急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂♀ 6	経皮	5.0 (g/kg)	♂♀ > 5.0 (g/kg)	ローム・アソト・ ハース・カンパニー (1984)	82
1-(6) (GLP)	急性毒性 4時間暴露 14日間観察	ラット	♂♀ 10	吸入	5.1 (mg/l)	♂♀ > 5.1 (mg/l)	ローム・アソト・ ハース・カンパニー (1987)	83
1-(22)	急性神経毒性 提出除外申し 出書							85
1-(5) (GLP)	眼一次刺激性 21日間観察	ウサギ	♂ 9	点眼	0.1 (g)	刺激性あり	ローム・アソト・ ハース・カンパニー (1984)	88
1-(5) (GLP)	皮膚一次 刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 (ml)	刺激性なし	ローム・アソト・ ハース・カンパニー (1984)	90
1-(20) (GLP)	皮膚感作性 (Buehler変 法)	モルモ ット	♂♀ 6	経皮	0.4 (50%溶液) (ml)	擬陽性	ローム・アソト・ ハース・カンパニー (1987)	91
1-(21) (GLP)	皮膚感作性 (Maximization 法)	モルモ ット	♂♀ 10~20	経皮	感作: 75%皮内、5%経皮 惹起: 5%経皮	軽度感作性	Hill Top Biolabs	93

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量	試験機関(報告年)	記載頁
3-(1) (GLP)	亜急性毒性 (13週)	マウス	♂♀ 10	混餌	0, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, 10000 (ppm) ----- ♂ 0, 0.40, 1.54, 4.79, 14.1, 42.7, 132, 542, 2035 ♀ 0, 0.62, 2.11, 6.94, 22.9, 65.6, 232, 710, 2027 (mg/kg/day)	♂♀ 300 (ppm) ----- ♂ 42.7 ♀ 65.5 (mg/kg/day)	ロー・アト・ ハース・カンパニー (1986)	97
3-(2) (GLP)	亜急性毒性 (13週)	ラット	♂♀ 10	混餌	0, 100, 300, 3000 (ppm) ----- ♂ 0, 6.2, 18.8, 191.5 ♀ 0, 6.9, 19.6, 224.9 (mg/kg/day)	♂♀ 300 (ppm) ----- ♂ 18.8 ♀ 19.6 (mg/kg/day)	榑野村生物 科学研究所 (1987)	104
3-(3) (GLP)	亜急性毒性 (13週)	ラット	♂♀ 10	混餌	0, 5 ~10, 16~30 50 ~ 100, 150 ~300, 500~ 1000, 1500 ~3000, 5000 ~10000, 15000~30000* (ppm) ----- ♂ 0, 0.52, 1.60, 5.22, 15.3, 51.5, 158.0, 585.0, 1730* ♀ 0, 0.67, 2.03, 6.85, 19.7, 65.8, 195.2, 665.0, 1811* (mg/kg/day)	♂ 50~100 ♀ 150~300 (ppm) ----- ♂ 5.22 ♀ 19.7 (mg/kg/day) * ♂: 8週間 ♀ 6週間	ロー・アト・ ハース・カンパニー (1984)	109
3-(4) (GLP)	亜急性毒性 (4週) (予測)	イヌ	♂♀ 2	混餌	0, 50, 250, 1000, 4000* (ppm) ----- ♂ 0, 2.18, 10.48, 45.34, 44.96* ♀ 0, 2.04, 10.60, 39.34, 47.02* (mg/kg/day)	♂♀ 250 (ppm) ----- ♂ 10.48 ♀ 10.60 (mg/kg/day) * 2週間	ロー・アト・ ハース・カンパニー (1986)	118
3-(5) (GLP)	亜急性毒性 (13週)	イヌ	♂♀ 4	混餌	0, 10, 200, 800, 1600 (ppm) ----- ♂ 0, 0.34, 7.26, 29.13 56.80 ♀ 0, 0.42, 7.88, 32.43 57.97 (mg/kg/day)	♂ 10 ♀ 200 (ppm) ----- ♂ 0.34 ♀ 7.88 (mg/kg/day)	ロー・アト・ ハース・カンパニー (1984)	121
3-(7)	反復経口投与 神経毒性試験 除外申し出書							128

資料No.	試験の種類・期間	供 試 生 物	1群当り 供試数	投与方法	投 与 量	LD <sub>50</sub> 値又は 最大無作用量	試験機関 (報告年)	記載 頁
4-(1) 4-(2) 4-(3) (GLP)	慢性毒性 (1年)	イヌ	♂♀ 6	混餌	0, 10, 100, 400, 1600 (ppm) ----- ♂ 0, 0.34, 3.09, 14.28, 54.22 ♀ 0, 0.40, 3.83, 15.68, 58.20 (mg/kg/day)	♂♀ 100 (ppm) ♂ 3.09 ♀ 3.83 (mg/kg/day)	ロー・アット・ ハース・カンパニー (1986)	131
4-(4) 4-(5) 4-(6) (GLP)	慢性毒性/ 発がん性併合 (2年)	マウス	♂♀ 110	混餌	0, 20, 100, 500 (ppm) ----- ♂ 0, 2.7, 13.7, 70.2 ♀ 0, 3.2, 16.5, 85.2 (mg/kg/day)	♂♀ 20 (ppm) ♂ 2.7 ♀ 3.2 (mg/kg/day) 腫瘍形成 作用なし	ロー・アット・ ハース・カンパニー リサーチ・パソロジー ・サービス (1986)	140
4-(10) (GLP)	発がん性試験 (18ヶ月)	マウス	♀ 60	混餌	0, 2000 (ppm) ----- 0, 393.5 (mg/kg/day)	腫瘍形成 作用なし	ロー・アット・ ハース・カンパニー (1993)	155
4-(7) 4-(8) 4-(9) (GLP)	慢性毒性/ 発がん性併合 (2年)	ラット	♂ 110 ♀ 110	混餌	0, 25~50, 100~200 400~800 ----- ♂ 0, 2.49, 9.84, 39.21 ♀ 0, 3.23, 12.85, 52.34 (mg/kg/day)	♂♀ 25~50 (ppm) ♂ 2.49 ♀ 3.23 (mg/kg/day) 腫瘍形成 作用なし	リサーチ・ ラボラトリー (1986)	160
4-(11) (GLP)	発がん性試験 (2年)	ラット	♂♀ 60	混餌	0, 2500 (ppm) ----- ♂ 0, 106 ♀ 0, 136 (mg/kg/day)	腫瘍形成 作用なし	ヘーゼル・ ライフサイ エンス (1993)	184
5-(1) (GLP)	繁殖試験 (2世代)  10か月	ラット	♂ 25 ♀ 25	混餌	0, 50, 200, 1000 (ppm) ----- P 1 ♂ 0, 3.67, 14.29, 70.69 ♀ 0, 4.42, 17.20, 85.90 P 2 ♂ 0, 3.64, 15.13, 76.43 ♀ 0, 4.17, 17.50, 88.04 (mg/kg/day)	生殖に及ぼす 影響なし ♂♀ 200 (ppm)  一般毒性 ♂♀ 50 (ppm)	ロー・アット・ ハース・カンパニー  リサーチ・パソジ ー・サービス (1985)	197
5-(2) (GLP)	催奇形性 (予測) 1か月	ラット	♀ 8	経口	0.0, 31.6, 68.1, 100.0, 215.0, 464.4, 700.0 (mg/kg/day)	催奇形性 なし	ロー・アット・ ハース・カンパニー (1984)	202

資料No.	試験の種類・期間	供 試 生 物	1 群当り 供試数	投与方法	投 与 量	LD <sub>50</sub> 値又は 最大無作用量	試験機関 (報告年)	記載 頁
5-(3) 5-(4) (GLP)	催奇形性 1か月	ラット	♀ 25	経口	0, 31.3, 93.8, 312.6, 468.9 (mg/kg/day)	催奇形性 なし	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1984) アーク・ス・リサーチ ラボラトリー (1987)	205
5-(5) (GLP)	催奇形性 (予測) 1か月	ウサギ	♀ 6	経口	0 (1.0% MC 水溶液), 10.0 31.6, 100.0, 215.0, 464.0, 700.0 (mg/kg/day)	催奇形性 なし	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1984)	209
5-(6) 5-(7) (GLP)	催奇形性 1か月	ウサギ	♀ 18	経口	0 (水), 0 (1.0% MC 水溶 液), 20, 60, 200 (mg/kg/day)	催奇形性 なし	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1984) アーク・ス・リサーチ ラボラトリー (1987)	212
6-(1) (GLP)	復帰変異性	サルモ ネラ菌			75, 250, 750, 2500, 7500 (μg/プレート)	陰性	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1984)	216
6-(2) (GLP)	復帰変異性	サルモ ネラ菌			125, 250, 500, 1000, 2000 (μg/プレート)	陰性	榊野村生物 科学研究所 (1987)	218
		大腸菌				陰性		
	DNA修復	枯草菌			312.5, 625, 1250, 2500, 5000 (μg/ディスク)	陰性		
6-(3)- ① (GLP)	染色体異常 誘発性 (急 性・亜急性)	マウス	♂ 急性:30 亜急性:10	経口	0, 80, 321, 802 (mg/kg)	陰性	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1984)	222
6-(3)- ② (GLP)	染色体異常 誘発性	マウス	♂♀ 21~28	経口	0, 128, 640, 1280 (mg/kg)	陰性	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1987)	224
6-(4) (GLP)	遺伝子突然 変異原性	CHO 細胞			(1) 25, 60, 80, 85, 90 100 (2) 120, 150, 155, 160, 165 170, 175 (μg/ml)	陰性	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1984)	226
6-(5) (GLP)	染色体異常 誘発性	CHO 細胞			(1) 25, 50, 75 (2) 20, 30, 40, 50 (μg/ml)	陰性	リットン バイオテック (1985)	230

資料No.	試験の種類・期間	供 試 物	1 群当り 供試数	投与方法	投 与 量	LD <sub>50</sub> 値又は 最大無作用量	試験機関 (報告年)	記載 頁
6-(6) (GLP)	不定期DNA 合成試験	ラット (肝細胞)			0.1, 0.5, 1.0, 10.0, 50.0, 250.0, 500.0, 1000 (μg/ml)	陰性	ロー・アット・ ハース・カンパニー (1986)	232
6-(7) (GLP)	優性致死	ラット	♂ 25 ♀ 50	経口	0, 10, 100, 735 (mg/kg)	陰性	ア・カス・リサーチ ラボラトリー (1986)	234
7	生体機能に及ぼす影響					影響のみ られた量	畑野村生物 科学研究所 (1987)	237
	中枢神経系に対する作用							
	一般症状	マウス	♂ 6	経口	80, 240, 720 (mg/kg)	720 mg/kg		
	自発運動量					影響なし		
	筋統御系		♂ 10			720 mg/kg		
	鎮痛作用					720 mg/kg		
	睡眠増強作用					720 mg/kg		
	体 温	ラット	♂ 8	経口	80, 240, 720 (mg/kg)	影響なし		
	ウサギの呼吸・循環器系に対する作用							
	呼吸・血圧 ・心拍数	ウサギ	♂ 4	十二指腸 内投与	720, 1440 (mg/kg)	1440 mg/kg		
	自律神経系に対する作用							
瞳孔径	マウス	♂ 10	経口	80, 240, 720 (mg/kg)	720 mg/kg			

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	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量	試験機関(報告年)	記載頁
1-(13) (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	0, 300, 1000, 3000 (mg/kg)	♂♀ 300~1000 (mg/kg)	藤野村生物 科学研究所 (1987)	242
	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	0, 300, 1000, 3000 (mg/kg)	♂ 300~1000 ♀ 1000~3000 (mg/kg)		
	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	0, 300, 1000, 3000 (mg/kg)	♂♀ 1000~3000 (mg/kg)		
	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	0, 300, 1000, 3000 (mg/kg)	♂♀ >3000 (mg/kg)		
1-(14) (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10	経口	0, 1.1, 1.3, 1.5, 1.7 2.0 (g/kg)	>2.0 (g/kg)	ロ-ム・アソシ- エーツ・カンパニー (1983)	244
1-(15)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口 (絶食)	♂ 500, 1000, 2500, 5000 ♀ 5000 (mg/kg)	♂♀ >5000 (mg/kg)	バイエル社 毒性研究所 (1986)	245
				経口 非絶食	♂ 2500, 5000 ♀ 6000 (mg/kg)	♂♀ >5000 (mg/kg)		
				腹腔内	♂ 250, 400, 630, 1000 2500, 5000 ♀ 630, 1000, 2500, 5000 (mg/kg)	♂♀ >5000 (mg/kg)		
		マウス	♂♀ 10	経口 (絶食)	♂♀ 5000 (mg/kg)	♂♀ >5000 (mg/kg)		
1-(16)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 3	経口	♂♀ 5000 (mg/kg)	♂♀ >5000 (mg/kg)	Ciba- Geigy LTD (1984)	247

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量	試験機関(報告年)	記載頁
6-(8) (GLP)	DNA修復	枯草菌			100, 200, 500, 1000, 2500, 5000 ( $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ イタ)	陰性	残留農薬 研究所  (1989)	248
	復帰変異性	サルモネラ菌			313, 625, 1250, 2500, 5000 ( $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ レト)			
		大腸菌						
6-(9) (GLP)	DNA修復	枯草菌			200, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 ( $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ イタ)	陰性	残留農薬 研究所  (1989)	252
	復帰変異性	サルモネラ菌			156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ( $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ レト)			
		大腸菌						
6-(10)	復帰変異性	サルモネラ菌			20, 100, 500, 2500, 12500 ( $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ レト)	陰性	バイエル 毒性研究所 (1983)	256
6-(11)	DNA修復	大腸菌			62.5, 125, 250, 500, 1000 ( $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ レト)	陰性	バイエル 毒性研究所 (1983)	259
6-(12)	復帰変異性	サルモネラ菌			20, 80, 320, 1280 ( $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ レト)	陰性	Ciba- Geigy LTD (1984)	260

### 3. 製剤を用いた試験成績

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	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量	試験機関(報告年)	記載頁
1-(7) (GLP)	25%乳剤・急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 10	経口	0, 1.8, 2.6, 3.4, 4.2, 5.0 (g/kg)	♂ 2.47 ♀ 2.15 (g/kg)	ローム・アソト・ハース・カンパニー (1986)	263
1-(8) (GLP)	25%乳剤・急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	0, 0.8, 1.3, 2.0, 3.2 (g/kg)	♂ 1.80 ♀ 1.28 (g/kg)	ローム・アソト・ハース・カンパニー (1984)	265
1-(9) (GLP)	25%乳剤・急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 6	経皮	5.0 (g/kg)	>5.0 (g/kg)	ローム・アソト・ハース・カンパニー (1985)	267
1-(8) (GLP)	25%乳剤・急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂♀ 6	経皮	2.00, 2.71, 3.68, 5.00 (g/kg)	♂ >5.00 ♀ 5.00 (g/kg)	ローム・アソト・ハース・カンパニー (1984)	268
1-(10) (GLP)	25%乳剤・急性毒性 4時間暴露 14日間観察	ラット	♂♀ 10	吸入	3.9, 5.0 (mg/l)	♂ >3.9 ♀ >5.0 (mg/l)	ローム・アソト・ハース・カンパニー (1984)	270
1-(11) (GLP)	10%水和剤・急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 10	経口	0, 5.0 (g/kg)	♂♀ >5.0 (g/kg)	ローム・アソト・ハース・カンパニー (1986)	272
	10%水和剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	0, 5.0 (g/kg)	♂♀ >5.0 (g/kg)		274
		ラット	♂♀ 6	経皮	5.0 (g/kg)	♂♀ >5.0 (g/kg)		276
1-(12) (GLP)	40%水和剤・急性毒性 4時間暴露 14日間観察	ラット	♂♀ 10	吸入	5.0 (mg/l)	♂♀ >5.0 (mg/l)	ローム・アソト・ハース・カンパニー (1984)	277
1-(8) (GLP)	25%乳剤・眼一次刺激性 21日間観察	ウサギ	♂ 9	点眼	0.1 (ml)	刺激性あり	ローム・アソト・ハース・カンパニー (1984)	278
1-(17) (GLP)	25%乳剤・希釈液 眼一次刺激性 21日間観察	ウサギ	♂ 9	点眼	0.1 (ml) 0.5% (200倍) 1.5% (67倍) 5.0% (20倍)	0.5%で刺激性なし	ローム・アソト・ハース・カンパニー (1987)	280



資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量	LD50値又は最大無作用量	試験機関(報告年)	記載頁
1-(11)	10%水和剤・ 眼一次刺激性 (GLP) 14日間観察	ウサギ	♂ 9	点眼	0.1 (g)	刺激性あり	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1986)	282
1-(18)	10%水和剤・ 希釈液 (GLP) 眼一次刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 9	点眼	0.1 (ml) 0.1% (1000倍) 0.2% (500倍)	刺激性なし	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1989)	284
1-(8)	25%乳剤・ 皮膚一次 (GLP) 刺激性 14日間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 (ml)	刺激性あり	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1984)	285
1-(19)	25%乳剤・ 希釈液 (GLP) 皮膚一次 刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 (ml) 0.033% (3000倍) 0.067% (1500倍)	刺激性なし	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1990)	286
1-(11)	10%水和剤・ 皮膚一次 (GLP) 刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 (g)	刺激性なし	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1986)	287
2-(1)	25%乳剤・ 皮膚感作性 (GLP) 39日間観察	モル モット	♂♀ 10	経皮	0, 0.4 (ml) (経皮)	なし	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1984)	288
2-(2)	10%水和剤・ 皮膚感作性 (GLP) 6週間観察	モル モット	♂♀ 6	経皮	0.4 (ml) (経皮) (36.4% 水懸濁液)	なし	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1987)	290
3-(6)	25%乳剤・ 亜急性毒性 (GLP) (4週)	ラット	♂♀ 6	塗布	0, 1.0, 10, 100 (mg/kg/day) (0, 0.07, 0.67, 6.67 w/v%)	♂♀ 100 (mg/kg/day)	ローム・アント・ ハース・カンパニー (1986)	292
	40%水和剤・ 亜急性毒性 (4週)	ラット	♂♀ 6	塗布	0, 100 (mg/kg/day) (0, 6.67 w/v%)	♂♀ 100 (mg/kg/day)		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1. 原体を用いた試験成績

1. 急性毒性

(1) マウスにおける急性経口毒性試験

[資料 1-(1)]

試験機関：株式会社 野村生物科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス（5週令） 体重・雄 21.1 ~ 21.5g, 雌 18.9 ~ 21.8g

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を 胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

投与前約17時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重測定を投与直前、投与1日目、投与後

3、6、8、10 日目及び剖検日に行なった。

死亡動物は発見後すみやかに、生存動物については観察期間終了時に肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (g/kg)	0, 0.93, 1.30, 1.82, 2.55, 3.57, 5.00	
LD <sub>50</sub> (g/kg)	雄 2.27	雌 2.44
95% 信頼限界	雄 1.61 ~ 3.27	雌 1.87 ~ 3.26
死亡開始時間 及び 終了時間	雄 投与30分後 } 投与4日目	雌 投与15分後 } 投与2日目
症状発現時間 及び 消失時間	雄 投与直後 } 投与2日目	雌 投与直後 } 投与2日目
最大無作用量 (g/kg)	雄 —	雌 0.93
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (g/kg)	雄 1.30	雌 1.30

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

雌雄に関係なく、雌の 0.93g/kg 投与群以外の各投与量群に共通して観察された中毒症状は歩行異常、流涎であった。その他雄で観察された症状は、鎮静、あえぎ、下痢、伏臥、立毛であり、雌では鎮静、伏臥、自発運動低下、あえぎ、痙攣、下痢であった。

肉眼的病理検査で死亡例 1 例に胃に出血斑がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) マウスにおける急性経口毒性試験

[資料 1-(2)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：

試験動物：CD-1系マウス（5週令） 群別平均体重・雄 22 ~ 23g, 雌 19 ~ 20g

1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：各投与用量の検体を 投与容量20 ml/kgになるよう

調製し、強制的に経口投与した。投与前3~4時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につ

いて、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (g/kg)	0.0, 1.3, 2.0, 3.2, 5.0	
LD <sub>50</sub> (g/kg)	雄 1.91	雌 1.84
95% 信頼限界	雄 1.60~ 2.37	雌 1.55~ 2.27
死亡開始時間 及び 終了時間	雄 投与0日目 ) 投与4日目	雌 投与0日目 ) 投与3日目
症状発現時間 及び 消失時間	雄 投与0日目 ) 投与5日目	雌 投与0日目 ) 投与5日目
死亡例の認められなかった最高投与量 (g/kg)	雄 < 1.3	雌 < 1.3

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動量の低下、疲憊、瀕死状態、運動失調、痙攣、振顫、流涎、腹式呼吸、ラ音、体温低下、下痢、糞便量の減少、鼻吻部の赤色あるいは黄褐色の汚れ、肛門生殖器周辺の褐色あるいは黄色の汚れが観察された。

死亡動物の肉眼的病理所見としては、胃における黄色の固形あるいは液状物質の貯溜、胃の拡張、腸管の発赤、腸管における黄色液体の貯溜がみられた。

しかし、生存動物では肉眼的な所見はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3) ラットにおける急性経口毒性試験

[資料 1-(3)]

試験機関：株式会社 野村生物科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：CD(SD)系ラット（5週令） 体重・雄 121～144g, 雌 95～111g

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を 胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

投与前約18時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重測定を投与直前、投与1日目、投与後2、5、8、12日目及び剖検日に行なった。

死亡動物は発見後すみやかに、生存動物については観察期間終了時に肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (g/kg)	0, 1.08, 1.40, 1.82, 2.37, 3.08, 4.00	
LD <sub>50</sub> (g/kg)	雄 2.62	雌 2.71
95%信頼限界	雄 1.70～18.94	雌 2.11～4.00
死亡開始時間 及び 終了時間	雄 投与2時間後 } 投与2日目	雌 投与1日目 } 投与2日目
症状発現時間 及び 消失時間	雄 投与直後 } 投与3日目	雌 投与直後 } 投与3日目
最大無作用量 (g/kg)	雄 1.08	雌 —
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (g/kg)	雄 1.08	雌 2.37

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
雄の1.08g/kg投与群を除く他の各投与群に共通して観察された中毒症状は流涎、

自発運動量の低下、鎮静であった。

その他雄で観察された症状は、痙攣、伏臥、下痢、あえぎであり、雌では伏臥、  
痙攣、あえぎであった。

体重減少あるいは増加抑制が2日目まで認められたが、その後は順調な増加を示  
した。

死亡例の肉眼的病理検査では雄で、肺の暗赤色化、副腎の肥大及び脾臓の腿色、  
雌で脾臓の腿色が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(4) ラットにおける急性経口毒性試験

[資料 1-(4)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

報告書作成年：1984年(1985年修正) (1986年補足)

検体の純度：

試験動物：CRCD系ラット (45 - 55 日令) 群別平均体重・雄 215~225g, 雌 200~206g

1群雌雄各10~20匹

試験期間：14日間観察

方法：各投与用量の検体を 投与容量10 ml/kgになるよう

調製し、強制的に経口投与した。投与前一晚絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (g/kg)	0.00, 0.75, 1.04, 1.05, 1.34, 1.82, 2.41
LD <sub>50</sub> (g/kg)	雄 1.6 雌 2.29
95% 信頼限界	雄 計算できず 雌 1.83~ 4.14
死亡開始時間 及び 終了時間	雄 投与4時間 } 投与4日目 雌 投与4時間 } 投与4日目
症状発現時間 及び 消失時間	雄 投与1時間 } 投与7日目 雌 投与1時間 } 投与6日目
死亡例の認められなかった最高投与量 (g/kg)	雄 0.75 雌 1.04

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動量の低下、運動失調、疲憊、痙攣、振顫、腹式呼吸、流涙、流涎、下痢、糞便量の減少が観察された。

死亡動物の肉眼的病理所見としては、肺臓、眼及び胃粘膜の発赤、胃の液体貯溜がみられた。しかし、生存動物では肉眼的な所見はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(5) ウサギにおける急性経皮毒性試験

[資料 1-(5)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

報告書作成年：1984年（1986年補足）

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド・ホワイト系ウサギ（13 - 18 週令）

平均体重・雄 2.81kg, 雌 2.56kg 1群雌雄各6羽

試験期間：14日間観察

方法：検体を刈毛した皮膚に塗布し、不透水性のカバーで覆った。24時間後に適用部位をペーパータオルで拭いた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経皮	
投与量 (g/kg)	5.0	
LD <sub>50</sub> (g/kg)	雄 >5.0	雌 >5.0
95% 信頼限界	雄 計算できず	雌 計算できず
死亡開始時間 及び 終了時間	雄 死亡例なし	雌 死亡例なし
症状発現時間 及び 消失時間	雄 投与5日目 ↓ 投与13日目	雌 症状なし
最大無作用量 (g/kg)	雄 -	雌 5.0
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (g/kg)	雄 5.0	雌 5.0

中毒症状としては、雄に中等度～重度の紅斑と糞便量の減少がみられたが、雌では症状はみられなかった。肉眼的病理検査で、所見はみられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(6) ラットにおける急性吸入毒性試験

[資料 I-(6)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：CD (BR) 系ラット 体重・雄 197～216g, 雌 209～230g 1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：

測定濃度 (mg/l)	5.1 ± 1.6
設定濃度 (mg/l)	19.9
粒子径分布 (μm) (質量中位径)	2.15
(幾何学的偏差)	2.55

粒子中平均65%が吸収可能であった。

暴露条件：チャンバー容積 240 l

通気量 74 l/分

検体を加温し液体化し、ネブライザーでエアロゾルを発生

させ、4時間鼻部に限定暴露した。

試験項目：(1) 中毒症状及び死亡の観察：暴露中及び暴露後14日間観察した。

(2) 体重の測定：暴露直前、暴露後1, 3, 5, 7, 11及び14日目に行った。

(3) 肉眼的病理検査：試験終了時、全動物の次の臓器について肉眼的病理検査を行なった；副腎、膀胱、頸部リンパ節、眼球、生殖腺、心臓、腸管、腎臓、肝臓、肺、脾臓、唾液腺、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、気管及び子宮。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
結 果：

性	LD <sub>50</sub> (mg/l)	死亡開始及び 終了時間	症状の発現と 消失時間	死亡例の認められな かった最高投与量(mg/l)
雄	> 5.1	死亡例なし	暴露中－7日	5.1
雌	> 5.1	死亡例なし	暴露中－7日	5.1

中毒症状として呼吸困難、呼吸緩徐が暴露中にみられ、暴露後にはラ音、呼吸困難、呼吸緩徐、あえぎ呼吸、趾の赤化、眼周辺の赤色の浸出物、腹部被毛の濡れがみられた。

以上よりマイクロブタニルは感覚器、上気道、鼻の刺激をおこす。

剖検では投与に関連した変化は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

急性神経毒性試験の提出の除外申し出書

[資料 1-(22)]

ダウ・ケミカル日本㈱ 2005年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
 2. 眼及び皮膚に対する刺激性

(1) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

[資料 1-(5)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：91.9%

試験動物：ニュージーランド・ホワイト系ウサギ (体重 2.0 - 3.5 kg) 雄 9羽

試験期間：21日間観察

方法：磨砕した検体 0.1g を一方の眼に点眼し、9羽中3羽は点眼 20 - 30 秒後にほぼ 60 秒間、水で洗眼した。残りの6羽は洗眼しなかった。各動物の他方の眼は対照とした。

観察項目：Draize 法に従い、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を、検体適用後 24、48、72 時間、7、14 日及び 21 日目に観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。

角膜については透明度を 0 から 4 の 5 段階、発症面積を 1 から 4 の 4 段階評価し両者を掛け合わせ 5 倍したものを採点とした。従って最高は 80 である。

虹彩については、対光反応により 0 から 2 の 3 段階評価し、5 倍したものを採点とした。従って最高は 10 である。

結膜については、発赤を 0 から 3 の 4 段階、浮腫を 0 から 4 の 5 段階、分泌物を 0 から 3 の 4 段階評価し、これらを合計し 2 倍したものを採点とした。従って最高は 20 である。

項 目		投 与 後 時 間					
		24 時間	48 時間	72 時間	7 日	14 日	21 日
洗眼群 (3羽平均)	角膜	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	3.3	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0
非洗眼群 (6羽平均)	角膜	13.3	5.8	4.2	0.0	0.0	0.0
	虹彩	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	7.3	4.3	3.3	1.0	0.0	0.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
非洗眼群において、角膜及び結膜の刺激性変化が投与後 72 時間まで認められたが、

虹彩の刺激性変化は投与 48 時間後には消失した。また、洗眼群においては、角膜及  
び虹彩の刺激性変化はみられず、結膜に対する作用は軽減できた。

以上の結果から、ミクロブタニル原体                    はウサギの眼に対して強い刺激性を有する  
ものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) ミクロブタニルのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

[資料 1-(5)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド・ホワイト系ウサギ (体重 2.0 - 3.5 kg) 雄 6羽

試験期間：7日間観察

方法：検体 0.5 ml を刈毛した背部皮膚に塗布し、  
不透水性のカバーで4時間覆い、その後、皮膚に残った検体は拭きとった。

観察項目：検体除去後 1、24、72時間及び7日目に塗布部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、  
浮腫）の有無等を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。

紅斑、痂皮の判定は0から4の5段階、浮腫についても0から4の5段階評価とした。

変 化	塗 布 後			
	1時間	24時間	72時間	7日
紅斑、痂皮	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	0.0	0.0	0.0	0.0

注) 表中の点数は6羽の平均点数である。

塗布後72時間までの平均評点は0.0であった。

以上の結果から、ミクロブタニル原体 はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3)皮膚感作性

(3)-1 モルモットを用いた皮膚感作性試験

[資料 1-(20)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物： Hartley系モルモット (開始時 約7週令、体重359~530g) 1群雌雄各6匹、または雄3匹、雌5匹

試験期間： 3週間半

方法： Buehler変法

検体は80%エタノールで溶解して用いた。投与前日に動物を刈毛した後、以下のように0.4ml投与を行った。

群	処置	動物数		処置化合物		
		雄	雌	感作	誘発	再誘発
1	陰性対照	6	6	なし	検体 50%, 7セトン溶液 DNCB 800 ppm, 7セトン溶液	—
2	陽性対照	6	6	DNCB 1600 ppm, 80%エタノール溶液	DNCB 800 ppm, 7セトン溶液	DNCB 800 ppm, 7セトン溶液
3	検体	6	6	検体 50% 80%エタノール溶液	検体 50%, 7セトン溶液	検体 50%, 7セトン溶液
4	陰性対照 (再誘発)	3	5	なし	—	検体 50%, 7セトン溶液 DNCB 800 ppm, 7セトン溶液

観察項目： 誘発24および48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：

群	誘発処理	供試動物数	感 作 反 応 動 物 数										陽性率		
			24時間					平 均	48時間					平 均	
			皮膚反応評点						皮膚反応評点						
0	±	1	2	3		0	±	1	2	3					
1	DNCB 800 ppm	12	10	2	0	0	0	0.08	9	3	0	0	0	0.13	0/12
	検体50%		10	2	0	0	0	0.25	12	0	0	0	0	0.00	0/12
2	DNCB 800 ppm	12	0	5	6	1	0	0.88	2	4	4	2	0	0.79	7/12
	DNCB 800 ppm		2	3	3	2	0	0.83	3	4	5	0	0	0.58	6/12
3	検体50%	12	5	4	2	1	0	0.50	7	3	1	0	0	0.21	3/12
	検体50%		8	3	1	0	0	0.21	7	5	0	0	0	0.21	1/12
4	DNCB 800 ppm (再誘発)	8	7	1	0	0	0	0.06	7	1	0	0	0	0.06	0/8
	検体50% 再誘発)		3	5	0	0	0	0.31	7	1	0	0	0	0.06	0/8

検体群では、誘発時に3例から1例の陽性反応が認められた。一方、陽性対照群では7例の陽性反応が認められた。

以上の結果より、ミクロブタニル原体の皮膚感作性は疑陽性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

(3)-2モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization法) [資料 1-(21)]

試験機関: Hill Top Biolsbs, Inc. (米國)

[GLP対応]

報告書作成年: 1989年

検体の純度:

試験動物: ハートレイ系モルモット雌雄 開始時週齢: 若齢

開始時体重範囲: 383~589g

一次刺激性試験 20匹

皮膚感作性試験	被験物質感作群	20匹
	被験物質陰性対照群	10匹
	陽性物質感作群	10匹
	陽性物質陰性対照群	10匹
	溶媒対照群	10匹

観察期間: 惹起終了後48時間

方法: Maximization法

処理方法:

[被験物質の調製]

感作皮内投与液:

1液: フロイントの完全アジュバントと蒸留水の1:1混合液。

2液: 被験物質の80%エタノール溶液 (75.0%)。

3液: 被験物質を80%エタノール液と混合した後フロイントの完全アジュ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

パントに1:1に希釈した液。

感作経皮投与液；80%エタノール溶液混合物（75%）。

惹起経皮投与液；アセトン混合物(5%)

#### [陽性物質の調製]

陽性物質としてホルムアルデヒドを用いた。感作皮内投与濃度及、感作経皮投与濃度及び惹起経皮投与濃度すべて5%とした。

感作皮内投与液；

1液：フロイントの完全アジュバントと滅菌水の1:1混合液。

2液：陽性物質の蒸留水懸濁液。

3液：陽性物質をフロイントの完全アジュバントに懸濁した液と蒸留水の1:1懸濁液。

感作経皮、惹起経皮投与液；蒸留水との混合物

#### 投与群及び動物数

投 与 群	使用動物数
A群：被験物質感作群	20匹
B群：被験物質陰性対照群	10匹
C群：陽性物質感作群	10匹
D群：陽性物質陰性対照群	10匹

#### [感作皮内投与]

モルモット肩甲骨上部を剪毛剃毛した。被験物質感作群及び陽性物質感作群では感作皮内投与液である上記「1」、「2」及び「3」液を剪毛剃毛した肩甲骨上部の皮膚区画内の左右2ヶ所合計6ヶ所に皮内投与した。投与量は1ヶ所につき0.1mlとした。被験物質陰性対照群では被験物質を用いず、被験物質感作群と同じ処理を、陽性物質陰性対照群はホルムアルデヒドを用いず、陽性物質感作群と同様の処置をした。

#### [感作経皮投与]

感作皮内投与後7日に供試動物全例の感作皮内投与の区画を剪毛剃毛した。その後、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)をワセリンに10%混合した混合物を剪毛剃毛した区画に塗布した。翌日（感作皮内投与後8日）、SLSを拭き取り、被験物質感作群及び陽性物質感作群ではそれぞれの感作経皮投与用液をパッチを用いて均一に塗布し、この面を投与区画にあてた。パッチはElastoplastテープで胴体に巻くことにより閉塞貼付とした。被験物質陰性対照群及び陽性物質陰性対照群では鉱油のみを用いて同じ手順で閉塞貼付とした。閉塞貼付は48時間とした。

#### [惹起経皮投与]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

感作経皮投与後11ないし15日に供試動物全例の左右腹側部を剪毛剃毛した。各投与液をパッチに均等の厚さに塗り、被験物質感作群及び被験物質陰性対照群の投与区画には被験物質の惹起経皮投与液を投与した。陽性物質感作群及び陽性物質陰性対照群の投与区画には陽性物質の惹起経皮投与液を投与した。使用閉塞貼付は感作経皮投与と同様の方法で行った。閉塞貼付は24時間後に除去した。

[惹起による皮膚反応の観察]

観察期間： 観察は惹起貼付除去後24及び48時間に以下の基準を用いて行った。

評点1以上の反応を陽性反応とした。

皮膚反応の評価	点数
反応なし-----	0
斑点状の軽度紅斑-----	±
軽度の集簇性紅斑-----	1
中等度の紅斑-----	2
浮腫をともなう場合もある	
強い紅斑-----	3

観察及び採点方法： 閉塞貼付除去24及び48時間後に皮膚の状況を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
 結果：

群	感 作	惹 起	供試動物数	感 作 反 応 動 物 数						陽性率		
				24時間			48時間					
				皮膚反応評点			平	皮膚反応評点			平	
0	±	1 2 3	均	0	±	1 2 3	均					
検 体	75% 検 体	5% 検 体	20	1	17	2 0 0	0.1	2	16	2 0 0	0.1	2/20
	なし	5% 検 体	10	2	8	0 0 0	0.0	5	5	0 0 0	0.0	0/10
陽 性 対 照	5% ホルムアル デヒド	5% ホルムアル デヒド	10	0	1	5 2 0	0.9	0	1	6 3 0	1.2	9/10
	なし	5% ホルムアル デヒド	10	0	10	0 0 0	0.0	1	9	0 0 0	0.0	0/10
溶 媒 対 照	80%エタノ ール	アセトン	10	1	9	0 0 0	0.0	2	8	0 0 0	0.0	0/10

被験物質陰性対照群で10例全例が評点0ないし±であり、被験物質感作群では20例中2例が評点1であったので、皮膚感作率は10%であった。

一方、陽性物質陰性対照群で全例が評点0ないし±であり、陽性物質感作群では10例中9例が評点1であったので、皮膚感作率は90%であった。体重には被験物質処理の影響は認められなかった。

結 論： 本試験においてミクロブタニル原体の皮膚感作率は10%であり、軽微の皮膚感作性があると評価された。一方、陽性対照物質（ホルムアルデヒド）の皮膚感作率は90%であり、本試験の信頼性は十分保証されているものと考えられた。

以上の結果から、モルモットを用いた、Maximization 法による皮膚感作性試験においてミクロブタニル原体は軽微の皮膚感作性を有すると判定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
3. 亜急性毒性

(1) マウスにおける3ヶ月混餌投与亜急性毒性試験

[資料 3-(1)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]  
報告書作成年：1986年

検体の純度：

試験動物：CD-1(ICR)BR系マウス 1群雌雄各10匹、開始時6週令

試験期間：3ヶ月(13週間) (1983年4月8日～1983年7月13日)

投与方法：検体をアセトンに溶解し、0、3、10、30、100、300、1000、3000及び10000 ppmの濃度になるように飼料に混入して、3ヶ月間自由に摂食させた。

検体を混入した飼料は1週間に1回新しく調製した。

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毎日観察し、各動物を1週間に1回検診した。

投与第3週目に、1000ppm群雄1匹に投与と関係しない死亡がみられたが、その他には死亡例は試験期間を通じてみられなかった。10000ppm群で投与期間を通じて糞便量の減少がみられたが、投与と関係したその他の症状はみられなかった。

体重変化；投与開始1週間前から毎週1回体重を測定した。

10000ppm群雌雄で、試験期間を通じて体重が減少した。雌の第7週目以外はすべて統計学的に有意な減少がみられ、試験期間中に実質的な体重の損耗があった。

3000ppm群雌では第2、3、5、6、9、10、11、12週目に統計学的に有意な減少がみられた。

その他の用量群雌雄では投与による体重の減少はみられなかった。

摂餌量；投与開始1週間前から毎週1回体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
10000ppm 群雄では第 1、9、10、11、13 週目に統計学的に有意に減少し、雌で

は投与期間全体を通して摂餌量は減少したが、第 1 週目のみが統計学的に有意であった。

その他の用量群の雌雄では投与と関係した摂餌量の変化はみられなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与群 (ppm)	平均検体摂取量(mg/kg/day*)	
	雄	雌
3	0.40	0.62
10	1.54	2.11
30	4.79	6.94
100	14.1	22.9
300	42.7	65.5
1000	132	232
3000	542	710
10000	2035	2027

\* 有効成分として

血液学的検査；試験終了時に、全ての生存動物について、一晩絶食させた後にエーテル麻酔下で眼窩洞静脈より採血し、ヘマトクリット値 (HCT)、赤血球数 (RBC)、血色素量 (HGB)、白血球数 (WBC)、白血球百分比、赤血球形態、血小板数 (PLAT)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC) 及び平均赤血球容量 (MCV) を測定した。

10000 ppm 群雌雄では、ヘマトクリット値、MCV 及び MCH は有意に減少し、MCHC は有意に増加した。

10000 ppm 群雄では、白血球数及びリンパ球数 (LYM) が有意に減少し、好中球 (SEG) は増加した。また、雌では血色素の減少と血小板数の増加がみられた。

その他の用量群では用量相関性がなく投与と関係した変化はみられなかった。

各用量群にみられた統計学的に有意な変化は次の表に示した通りであった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

区分 項目	300 ppm 群		1000 ppm 群		3000 ppm 群		10000 ppm 群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
HGB			↓ 95					↓ 95
HCT			↓ 95					↓ 91
RBC			↓ 94					
PLAT								↑ 125
MCV		↓ 97		↓ 95			↓ 88	↓ 90
MCH							↓ 94	↓ 95
MCHC		↑ 102		↑ 102		↑ 102	↑ 107	↑ 105
WBC							↓ 50	
LYM							↓ 76	
SEG							↑ 182	

↑↓：有意差のあるもの (P<0.05)      SEG: SEGMENTED NEUTROPHILS

統計方法: Analysis of variance

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；上記の血液学的検査における同一の時期に、全ての生存動物を対象

に、SGPT、アルカリフォスファターゼ (ALP)、ブドウ糖、コレステロール、  
総蛋白尿素窒素、GGT、クレアチニン、総ビリルビン、アルブミン、グロブリン、  
アルブミン/グロブリン比、カルシウム、SGOT 及び無機リンを測定した。

300 ppm あるいはそれ以下の用量群では、検体投与と関係する変化はみられなかった。

1000、3000 及び 10000ppm 群でみられた変化は次の表に示した通りであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

項目	1000 ppm		3000 ppm		10000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
SGOT					↑ 524	↑ 226
SGPT			↑ 369		↑ 1954	↑ 1499
ALP					↑ 246	↑ 208
BLN	↑ 132				↑ 154	↑ 136
GGT					↑ ∞	↑ ∞
ブドウ糖				↓ 71	↓ 63	↓ 72
コレステロール	↓ 66		↓ 37	↓ 60	↓ 19	↓ 57
総蛋白			↓ 89			
カルシウム		↑ 109				
A/G 比						↓ 74

↑ ↓ : P<0.05 有意差のあるもの

統計分析法 : Analysis of variance, Least square means

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

10000 ppm 群雌雄の SGOT、SGPT、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素及び GGT、3000 ppm 群雄の SGPT は有意に増加し、3000 ppm 群雌及び 10000 ppm 群雌雄でブドウ糖が、1000 ppm 群雄と 3000 及び 10000 ppm 群雌雄でコレステロールが減少した。他の変化は検体投与に関係しないと判断された。

シトクロム P450 (CYP) 活性の測定 ; 終了時に、30-10000 ppm 群雌雄各 4 匹について CYP 活性を測定した。

投与群 (ppm)	ミクロゾーム蛋白 (ng/g 肝)	雄			
		CYP 活性			
		ミクロゾーム蛋白 mg 当り		肝臓 g 当り	
		AP法	BP法	AP法	BP法
0	100 ± 15	100 ± 58	100 ± 48	100 ± 54	100 ± 47
30	104 ± 24	142 ± 17	114 ± 20	153 ± 24	119 ± 19
100	114 ± 16	135 ± 63	101 ± 52	156 ± 58	114 ± 48
300	104 ± 22	119 ± 62	99 ± 60	119 ± 40	97 ± 39
1000	122 ± 27	167 ± 98	186 ± 105	195 ± 79	213 ± 86*
3000	185 ± 45*	116 ± 30	157 ± 51	222 ± 64*	269 ± 34*
10000	173 ± 15*	129 ± 28	185 ± 43	234 ± 50*	328 ± 82*

数値は対照群に対する相対値

\* 対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

雌					
投与群 (ppm)	ミクロゾーム蛋白 (mg/g 肝)	CYP 活性			
		ミクロゾーム蛋白 mg 当り		肝臓 g 当り	
		AP法	BP法	AP法	BP法
0	100±15	100±11	100±18	100±4	100±19
30	89±19	100±10	92±14	89±14	81±17
100	87±14	148±20*	144±30*	133±23	125±11
300	105±22	152±24*	152±11*	162±44*	159±29*
1000	130±15	50±19*	69±15	65±22	89±16
3000	186±41*	63±17*	94±15	119±43	174±38*
10000	199±22*	86±12	111±17	174±25*	219±10*

数値は対照群に対する相対値

\* 対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

雄では 1000 ppm あるいはそれ以上の用量群で、雌では 3000 ppm あるいはそれ以上の用量群で CYP 活性が上昇した。

臓器重量；試験終了時、全生存動物について、副腎、脳、性腺、腎臓、肝臓、脾臓及び心臓を摘出し、それらの重量を測定し、甲状腺／副甲状腺については固定後重量を測定した。また、対体重比も算出した。

300 ppm あるいはそれ以下の用量群においては臓器重量に変化はみられなかった。

1000、3000 及び 10000 ppm 群においては次表に示した変化がみられた。

臓器	1000ppm				3000ppm				10000ppm			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比
体重									↓ 81		↓ 92	
副腎										↑ 137		
脳										↑ 119	↓ 92	
性腺										↑ 117		
腎臓									↓ 76			
肝臓	↑ 129	↑ 135		↑ 118	↑ 156	↑ 169	↑ 146	↑ 148	↑ 201	↑ 252	↑ 222	↑ 241
心臓					↓ 89				↓ 74			

↑ ↓ : P<0.05 有意差のあるもの

統計分析法 : DUNCANS MULTIPLE RANGE TEST

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

1000ppm 以上の群雌雄においては、1000ppm 群雌の絶対肝臓重量を除いて肝臓の絶対重量及び対体重比は有意に増加し、また 10000 ppm 群雌では腎臓の絶対重量に減少がみられた。副腎、脳、性腺及び心臓に絶対重量あるいは対体重比に増減があったが、これらの変化は最終体重の減少によるもので投与とは関係ないものと判断された。

肉眼的病理検査；試験終了時の全ての生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行った。

1000 ppm あるいはそれ以下の用量群では、投与と関係した変化はみられなかった。3000 及び 10000 ppm 群雌雄では、小葉構造の明瞭化を伴った肝臓の肥大がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

病理組織学的検査；3000、10000 ppm 群及び対照群の動物について、以下の組織の病理組織標本を作成し検鏡した。検体投与に関連した変化が認められた組織については変化の認められない濃度群まで検鏡した。

副腎、骨／骨髓、脳、食道、眼球、胆嚢、性腺、心臓、結腸、盲腸、十二指腸、直腸、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、乳腺、唾液腺、腫瘍、骨格筋、末梢神経、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精嚢、皮膚、脊髄、脾臓、胃、気管、胸腺、甲状腺／副甲状腺、膀胱、子宮及び肉眼的異常のある組織。

肝臓、副腎、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節、腎臓、骨髓、子宮、卵巣及び皮膚に病理学的変化がみられた。これらを要約すると次のようになる。

肝臓：1000 ppm あるいはそれ以上の用量群雄及び3000 ppm あるいはそれ以上の用量群雌で、肝細胞肥大、肝細胞の空胞化、肝細胞壊死及び小葉中心性の壊死性肝炎。3000 ppm あるいはそれ以上の用量群雌雄におけるクッパー細胞の色素沈着、10000 ppm 群雌雄における胆管増生。

副腎：1000 ppm 群雄と3000及び10000 ppm 群雌雄における束状帯細胞の細胞質の好酸性あるいは肥大。

脾臓及び腎臓：3000 ppm 群あるいはそれ以上の用量群における脾臓、及び10000 ppm 群の腎臓のマクロファージ中の色素沈着。

その他に、3000 ppm 群雌で脾臓の類リンパ球性壊死が、10000 ppm 群雌雄で胸腺と腸間膜リンパ節の類リンパ球性壊死を伴う脾臓の類リンパ球性壊死及び皮膚に単球浸潤の増加、10000 ppm 群雌で骨髓球／赤芽球比の増加、子宮の発育不全及び黄体の欠如がみられた。

以上の結果から、ミクロブタニルの3ヶ月間の混餌投与によるマウスにおける亜急性毒性試験においては、肝臓が一次標的臓器であり、1000 ppm 群において、肝臓重量の増加、肝細胞の肥大、空胞化及び壊死がみられたことから、その最大無作用量は300ppm (雄：42.7 mg/kg/day 雌：65.5 mg/kg/day) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) ラットにおける13週間混餌投与亜急性毒性試験

[資料 3-(2)]

試験機関：株式会社 野村生物科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：CD(SD)系ラット 1群雌雄各10匹、開始時8週令

試験期間：3ヶ月(13週間) (投与期間：1986年10月21日～1987年1月20日)

投与方法：検体をアセトンに溶かし、0, 100, 300, 3000ppmの濃度で混入した粉末飼料を13週間にわたって自由に摂食させた。飼料の調製は2週間に1回の割合で行なった。

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毎日観察した。

投与期間を通じて、一般状態に変化は認められなかった。投与第84日に100ppm群雌の1例が悪性リンパ腫により死亡したが用量に相関せず偶発例と考えられる。

体重変化；週1回、全ての生存動物の体重を測定した。

投与期間を通じて、3000ppm群雌雄で増加抑制が認められた。3000ppm群の体重増加量は、対照群に比べ雄で9%、雌で17%減少した。

摂餌量、検体摂取量及び食餌効率；餌箱(2匹飼育のため、2匹に1つ)の3日間の重量差より摂取量を週1回測定し、検体摂取量及び食餌効率を算出した。

投与第1週に3000ppm群雄で、味覚に起因した一過性の忌避によると考えられる減少が認められた。投与第2週に3000ppm群雌で認められた増加は偶発的と考えられた。

平均検体摂取量は100, 300, 3000ppm群の雄ではそれぞれ6.2, 18.8, 191.5mg/kg/day、雌ではそれぞれ6.9, 19.6, 224.9mg/kg/day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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
食餌効率は対照群に比べ、各投与群いずれにも変化はみられなかった。

尿検査；投与12週後に各群の全ての動物を対象として、腹部圧迫法により採取した新鮮尿について、尿比重、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、を測定し、更に尿沈渣の検鏡を行なった。又、代謝ケージで16時間にわたって採取した尿の、尿量、Na、K、Clを測定した。  
3000ppm群雄で円形細胞の軽度な増加が認められた。

眼科学的検査；投与開始前に全例、12週後には対照群及び3000ppm群の全例について角膜、結膜、虹彩、の異常の有無を肉眼観察し、眼底カメラで眼底の異常の有無を検査した。  
試験に供した全例に異常は認められなかった。

血液学的検査；試験終了時に各群の全例について後大静脈より採取したEDTA-2K加血液を用いて、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、血色素量、網状赤血球比率、血小板数、型別白血球百分比を測定し、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を算出した。  
対照群と投与群の間に統計学的に有意な差は検査した全ての項目について認められなかった。

血液生化学検査；試験終了時に各群の全例について後大静脈より採取した血液から得た血清について、アルカリフォスファターゼ、トランスアミナーゼ、ブドウ糖総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、尿素窒素、クレアチニン総ビリルビン、トリグリセリド、総コレステロール、カルシウム、無機リンナトリウム、カリウム、クロライドを測定した。  
次表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

項目	3000 ppm	
	雄	雌
総ビリルビン	↓ 82	↓ 83
ブドウ糖	↓ 82	
総グリセリド	↓ 74	

↑ ↓ : P < 0.05      ↑ ↓ : P < 0.01

統計分析法 : Dunnett Nonparametric

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

肉眼的病理検査 ; 試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査した。

100ppm 群雄の途中死亡例 (ID#110) で軽度の胸水、胸部及び縦隔部に腫瘤、心臓内に血液様及びフィブリン様滲出液、腎臓リンパ節及び副腎の肥大が認められた。

投与期間終了時に 300ppm 群雄で副腎の縮小が 5 例、腿色が 1 例認められた。その他、腎臓、精巣上体及び胃に変化が認められたが、用量相関性はなく、検体投与による変化とは考え難い。

臓器重量 ; 試験終了時の全生存動物を対象に、解剖の後、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、顎下腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、前立腺、精巣、卵巣及び子宮の重量を測定し、剖検当日の体重 100g 当たりの対体重比を算出した。対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を以下に表記する。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

性別		雄			雌		
検査時期		13週			13週		
投与群		100ppm	300ppm	3000ppm	100ppm	300ppm	3000ppm
体重増加							↓ 92
絶 体 重 量	肝 腎			↑ 117 ↑ 110			
	副 腎			↓ 68			
	前立腺	↓ 67		↓ 75			
	肺						↓ 94
	卵巣					↑ 128	
対 体 重 比	胸 腺		↓ 78				
	肝 腎			↑ 123 ↑ 115			↑ 119
	副 腎	↓ 83	↓ 81	↓ 71			
	前立腺	↓ 64		↓ 78			
	卵巣					↑ 126	

↓↑ : P < 0.05      ↓↓↑↑ : P < 0.01

統計分析法 : Dunnett Parametric 法

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

3000 ppm 群雄で肝臓と腎臓の絶対重量及び対体重比の増加、副腎の絶対重量及び対体重比の減少が認められた。3000 ppm 群雌では、肝臓の対体重比の増加が認められた。100 及び 300ppm 群雄で副腎の相対重量の統計学的に有意な減少が認められたが、両群では病理組織学的な変化は見られず、体重が対照群に比べ高値を示したことに起因するものと考えられ、検体投与によるものは考え難い。その他に統計学的に有意な変動がみられたが、いずれも用量相関性に乏しく検体投与によるものとは考え難い。

病理組織学的検査 : 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器に加えて、

て、眼球、ハーダー腺、膵臓、胸大動脈、気管、舌、食道、胃、空腸、十二指腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、大腿骨、胸骨、骨髄 (大腿骨)、脊髄、坐骨神経、腸間膜リンパ節、皮膚 (背部)、大腿筋、精巣上体、精囊、膺、乳腺 (雌のみ) について 10% 中性緩衝ホルマリン液 (眼球はブアン液) で固定し、H・E 染色を施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肺、肝臓、腎臓、副腎、精巣及び精巣上体は全群、他の器官、組織は対照群

及び 3000ppm 群について光学顕微鏡を用いて検査した。

3000 ppm 群雌雄で肝細胞の軽度ないし中等度の肥大、雄で腎臓の尿細管上皮の軽度の空胞変性、副腎の皮質細胞の軽度の空胞、束状帯の軽度の萎縮及び球状帯の微細空胞化が認められた。

その他に、肝臓の限局性壊死、腎盂の拡張、精巣上体の肉芽腫及び精子の不在、脾臓の白脾臓の萎縮、出血及び辺縁体の弱好酸性物質の沈着、精巣の精細管の萎縮及び巨細胞様変化がみられた。これらの変化はいずれも用量相関性に欠けること、または少数例であることより偶発例と考えられる。

以上の結果から、ミクロブタニルの 13 週間の混餌投与によるラットにおける亜急性毒性試験での影響として、3000ppm 群に体重増加の抑制、肝臓及び腎臓の重量の増加、副腎重量の減少、肝細胞の肥大、腎臓の尿細管上皮の空胞変性、副腎の皮質の空胞化、束状帯の萎縮及び球状帯微細空胞化が認められたので、最大無作用量は 300ppm (雄 18.8 mg/kg/day、雌 19.6 mg/kg/day) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3) ラットにおける3ヶ月混餌投与亜急性毒性試験

[資料 3-(3)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験動物：COBS-CD-(SD)BR系ラット 1群雌雄各10匹、開始時8週令

試験期間：3ヶ月(13週間) (1983年4月14日～1983年7月20日)

投与方法：検体摂取量を一定にするために、試験の進行に伴って各群の飼料中濃度を下表に示した濃度になるようにアセトンに溶解した検体を飼料に混入して、3ヶ月間自由に摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回新しく調製した。

投与群 (ppm)	飼料中検体濃度 (ppm)		
	1-2週	3-4週	5-13週
対照群	0	0	0
10	5	7	10
30	15	21	30
100	50	70	100
300	150	210	300
1000	500	700	1000
3000	1500	2100	3000
10000	5000	7500	10000
30000	15000	21000	30000

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毎日観察し、各動物を1週間に1回検診した。

30000 ppm群雌は投与開始18日目から49日目までに、雄は投与開始17日目から63日目までに全て死亡した。死亡前にみられた症状は、肛門生殖器周辺の褐色の汚れ、鼻吻部の赤色あるいは褐色の汚れ、糞便量の減少、削瘦であった。30000 ppm群の死亡は全て検体によるものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

10000 ppm 群雄 1 匹が 83 日目に死亡したが、これは検体に起因するものではないと判断された。他に死亡例はなかった。

10000 ppm あるいはこれ以下の用量群でみられた全ての症状は検体投与とは関係ないと判断された。

**体重変化**；投与開始 1 週間前から毎週 1 回体重を測定した。

10000 及び 30000 ppm 群では、投与期間全体を通じて有意な体重減少がみられた。

3000 ppm 群雄では、統計学的な有意な減少は第 6 週から 12 週までにみられた。また、雌の体重は第 9 週目に有意に減少したが、その他の期間の体重減少は少なく、中毒量とするほど大きなものではなかった。

1000 ppm あるいはこれ以下の用量群では、体重に及ぼす影響はみられなかった。

**摂餌量**；投与開始 1 週間前から、毎週 1 回摂餌量を測定した。

30000 ppm 群では、雌雄共に投与期間全体を通して摂餌量は有意に減少した。10000 ppm 群雄では、第 2 週及び第 13 週を除き有意に減少した。雌では、第 11 週目まで減少し、第 8、10 及び 11 週目を除き有意に減少した。

3000 ppm 群では、雄の第 10 週目と雌の 5 週目に有意に減少したが、これは偶発的なものと考えられた。

10000 及び 30000 ppm 群での摂餌量の減少は、体重の減少に影響している。

3000 ppm 群雄で、摂餌量の減少が少なく体重が減少したことは、この群の雄に対して検体が毒性学的に有意な影響を有することを示すものである。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与群 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg/day*)	
	雄	雌
10	0.52	0.67
30	1.60	2.03
100	5.22	6.85
300	15.3	19.7
1000	51.5	65.8
3000	158.0	195.2
10000	585.0	665.0
30000	1 730.0**	1 811.0***

\* 有効成分として \*\*8週間投与 \*\*\* 6週間投与

血液学的検査：投与後第4週目と終了時に、全ての生存動物について、一晩絶食させた後にエーテル麻酔下で眼窩洞静脈より採血し、ヘマトクリット(HCT)、赤血球数(RBC)、血色素量(HGB)、白血球数(WBC)、白血球百分比、赤血球形態、血小板数(PLAT)を測定した。

30000 ppm 群の1ヶ月目には、雌のヘマトクリット値の上昇、雌雄併せた検定での血色素量、赤血球数及び分核好中球の増加と、白血球数、血小板、リンパ球(LYM)及び単球(MON)の減少がみられた。これらの変化は全て検体投与及び体重減少と摂餌量減少による衰弱に起因するものと判断された。

10000 ppm 群では、1ヶ月目及び3ヶ月目に、雌雄併せた検定で血色素量、平均赤血球(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)が有意(P<0.05)に減少し、1ヶ月目の雄でヘマトクリット値が有意(P<0.05)に減少した。血小板数は1ヶ月目と3ヶ月目、赤血球数が3ヶ月目に雌雄併せた検定で有意(P<0.05)に増加した。これらの変化は投与に起因すると考えられたが、毒性学的に意義はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

100 ppm 群で赤血球の増加と MCH の減少、3000 ppm 群で単球の増加が雌雄併せた検定でみられ、これらは統計学的に有意 ( $P < 0.05$ ) であったが、偶発的なものと判断された。3000 ppm あるいはそれ以下の用量群では検体投与によるその他の変化はみられなかった。各用量群にみられた統計学的に有意な変化は次の表に示した通りであった。

区分・項目		HCT	HGB	WBC	RBC	PLAT	MCV	MCHC	MON	LYM	SEG
雄	3000 ppm 群	32 日									
		95 日							↑ ∞		
	10000 ppm 群	32 日	↓ 95	↓ 94							
		95 日					↑ 117	↓ 92			
	30000 ppm 群	32 日			↓ 47	↑ 107	↓ 64	↓ 93	↑ 105		
		95 日									
雌	3000 ppm 群	32 日									
		95 日									
	10000 ppm 群	32 日									
		95 日		↓ 95		↑ 107	↑ 117	↓ 89			
	30000 ppm 群	32 日	↑ 105	↑ 110	↓ 59	↑ 115	↓ 62	↓ 91	↑ 105		↓ 94
		95 日									↑ 160

↑ ↓ : 有意差のあるもの ( $P < 0.05$ )      SEG: SEGMENTED NEUTROPHILS

統計方法: T-検定

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; 上記の血液学的検査における同一の時期に、全ての生存動物を対象

に、SGPT、アルカリフォスファターゼ、ブドウ糖、コレステロール、総蛋白、尿素窒素、GGT、クレアチニン、総ビリルビン、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、カルシウム、SGOT 及び無機リンを測定した。

30000 ppm 群では、検体投与及び体重減少と摂餌量の減少による衰弱に起因する有意な変化がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
1000、3000 及び 10000ppm 群にみられた変化は、次の表に示した通りであつ

た。

項目	1000ppm				3000ppm				10000ppm			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	4週	13週	4週	13週	4週	13週	4週	13週	4週	13週	4週	13週
SGOT						↓ 77*				↓ 78*		
SGPT									↑ 129*	↑ 146*		
ALP												132*
BUN							126*	117*	↑ 129*	↑ 150*	↑ 137*	↑ 146*
カルシウム				↓ 95						↑ 107*		
GGT										↑ ∞*		↑ ∞*
コレステロール						↑ 127*	↑ 167*	↑ 169*	↑ 261*	↑ 240*	↑ 253*	↑ 287*
総蛋白									↑ 111*	↑ 111*	↑ 108*	106*
グロブリン					↑ 107*		112*	↑ 126*	↑ 118*	114*	↑ 128*	↑ 136*
A/G比							↓ 84*	↓ 72*			74*	↓ 66*
無機リン									↓ 88	↓ 91		↑ 118
アルブミン				↓ 90						↑ 108		↓ 88

\* : 検体投与による影響と考えられるもの  
 ↑↓ : 有意差のあるもの (P<0.05)  
 統計分析法 : 2 way analysis of variance  
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

検体は 3000 及び 10000 ppm の投与により、雌雄両者に血液生化学的变化をもたらすことが明らかであり、肝臓が一次標的臓器であり、また腎臓にも影響を与えると考えられる。

毒性学的に意義のある影響として 10000ppm 群に、コレステロールと GGT の増加が認められた。その他に 10000ppm 群で SGOT、SGPT、BUN、アルカリフォスファターゼ、カルシウム、総蛋白、グロブリン及びアルブミン/グロブリン比への影響および 3000ppm での全ての影響が、検体投与による影響と考えられたが、その強度から、毒性学的には意義がないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

尿検査；投与後11週に、対照群、3000及び10000 ppm 群の全ての雌雄動物について、連続2日間採尿し、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血及び外観を1日目と2日目のものを別々に検査した。

10000 ppm 群雄の1日目の pH は有意に低く、3000及び10000 ppm 群雌の1日目の pH は有意に高かったが、2日目の尿はいずれの群の雌雄においても変化はみられなかった。1日目の尿にみられた変化は偶発的なものと考えられ、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

シトクロム P450 (CYP) 活性の測定；終了時に、対照群、100、300、1000、3000及び10000 ppm 群の雌雄各3匹について CYP 活性を測定した。

雄					
投与群 (ppm)	ミクロゾーム蛋白 (mg/g 肝)	CYP 活性			
		ミクロゾーム蛋白 mg 当り		肝臓 g 当り	
		AP法	BP法	AP法	BP法
0	100±22	100±15	100±11	100±28	100±30
100	129±17	109±28	95±22	140±36	120±28
300	142±4*	131±21	123±19	186±35*	173±32
1000	120±6	150±13*	197±52*	179±20*	234±65*
3000	165±2*	182±23*	312±5*	300±40*	508±3*
10000	192±10*	213±16*	340±17*	409±51*	646±60*

数値は対照群に対する相対値 \* 対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

雌					
投与群 (ppm)	ミクロゾーム蛋白 (mg/g 肝)	CYP 活性			
		ミクロゾーム蛋白 mg 当り		肝臓 g 当り	
		AP法	BP法	AP法	BP法
0	100±13	100±21	100±17	100±12	100±13
100	84±12	105±17	100±15	90±24	85±22
300	111±10	135±29	125±34	153±39	142±42
1000	106±9	179±28*	185±32*	193±44*	198±44*
3000	107±5	324±24*	386±27*	353±25*	418±25*
10000	142±19*	407±44*	562±103*	581±42*	796±114*

数値は対照群に対する相対値 \* 対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

雄では300ppmあるいはそれ以上の用量群で、雌では1000 ppmあるいはそれ以上の用量群でCYP活性が上昇したが、その程度からみて、検体投与に対する生理的反応であり、毒性学的に意義のあるものとは判断されなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

眼科学的検査；全ての動物について、投与開始前及び投与後 13 週目に眼科学的検査を行った。

投与 13 週後の検査において、各群動物とも検体投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

臓器重量；終了時、全生存動物について、副腎、脳、性腺、腎臓、肝臓、脾臓及び心臓を摘出し、それらの重量を測定し、また甲状腺/副甲状腺については固定後重量を測定した。また、対体重比も算出した。

1000 ppm 群雌の肝臓の対体重比、30 ppm 群雌の心臓の絶対重量及び 10 ppm 群雌の心臓の対体重比に統計学的に有意な差がみられたが、毒性学的な意義がないと判断された。

1000、3000 及び 10000 ppm 群にみられた変化を次の表に要約した。

	1000ppm				3000ppm				10000ppm			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比
体重					↓79				↓70		↓85	
副腎									↓77			
脳									↓92	↑133		
性腺										↑146		↑137
腎臓						↑118		↑110		↑137		↑112
肝臓				↑112	↑129	↑134	↑126	↑134	↑162	↑229	↑175	↑205
脾臓									↓82			↑130
心臓								↑107	↓84	↑118		↑110
甲状腺						↑121				↑138		↑120

↑↓：有意差のあるもの (P<0.05)

統計分析法：2 way analysis of variance

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3000 及び 10000 ppm 群においては、肝臓の絶対重量及び対体重比は有意に増加し、また腎臓では絶対重量に変化はみられなかったが、対体重比は有意に増加した。これらの変化は、毒性学的に意義あるものと判断された。

肉眼的病理検査；試験終了時の全ての生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行った。

30000 ppm 群の投与開始後 63 日までの全ての死亡は、衰弱によるものであった。この群の雌雄動物にみられた変化は、肺の発赤、脾臓の萎縮、副腎の暗色化、胃粘膜の発赤であり、また雄では精囊の萎縮がみられた。

10000 ppm 群雄及び 30000 ppm 群雌雄に腎臓の暗色化がみられた。また、肝臓の暗色化が 3000 ppm 群雄、10000 及び 30000 ppm 群雌雄にみられた。1000 及び 3000 ppm 群雄と、10000 ppm 群雌雄の肝臓に小葉構造の明瞭化がみられたが、1000ppm 群では血清酸素の変化あるいは病理組織学的変化と相互関係がなく毒性学的には意義がないと判断された。肝臓の肥大が 3000 及び 10000 ppm 群雄にみられたが、雌にはみられず、30000 ppm 群雌雄いずれにもみられなかった。

その他の所見は、いずれも自然発生的なもので、検体投与とは関係ないものと判断された。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織の病理組織標本を作成し、対照群、3000 及び 10000 ppm 群の標本について検鏡し、検体投与との関係が認められた組織については、それ以下の用量群についても検査した。なお、30000 ppm 群については検査しなかった。

副腎、骨／骨髄、脳、食道、眼球、性腺、心臓、結腸、盲腸、十二指腸、直腸、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、乳腺、腫瘍、骨格筋、末梢神経、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊、皮膚、脊髄、脾臓、胃、気管、胸腺、甲状腺／副甲状腺、膀胱、子宮及び肉眼的異常のある組織。

3000 及び 10000 ppm 群雌雄において、小葉中心性あるいは小葉全体の肝細胞肥大、一部に軽度の肝細胞壊死がみられた。10000 ppm 群雄 10 匹中 9 匹に肝

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

細胞の腫大、空胞化がみられ、雄 2 匹に凝固壊死が、また雄 1 匹と雌 4 匹にクッパー細胞の色素沈着の増加があった。

腎臓の曲尿細管上皮の軽度の色素沈着が 3000 ppm 群雄 10 匹中 7 匹、10000 ppm 群雄 10 匹中 8 匹にみられた。

副腎皮質の空胞化の増加が 3000 ppm 群雄及び 10000 ppm 群雌雄にみられた。甲状腺における小胞の増加が 3000 及び 10000 群の雄にみられた。

10000 ppm 群雄において、脾臓の赤色脾髄のヘモジデリン沈着の増加及び慢性肺炎の増加があった。

検体投与と関係した変化は、3000 及び 10000 ppm 群の肝臓、腎臓、副腎、甲状腺と 10000 ppm 群の脾臓、肺にみられた。1000 ppm 群では検体投与に関する変化はみられなかった。

以上の結果から、ミクロブタニルの 3 ヶ月の過剰投与によるラットにおける亜急性毒性試験において、最大無作用量は雄 50 ~ 100 ppm (5. 22 mg/kg/day) 、雌 150 ~ 300 ppm (19. 7 mg/kg/day) であった。3000 ppm 群では雌雄共に各種の影響がみられ、確實中毒量と考えられた。雄の 300 ppm 群及び雌の 1000 ppm 群で認められた CYP 活性の上昇は検体投与に対する生理的反応であり、毒性学的に意義あるものとは判断されなかった。

1000 ppm 群雄の肉眼的病理検査でみられた肝臓の小葉構造の明瞭化は病理組織学的変化とは相関はなく、毒性学的に意義あるものとは判断されなかった。

3000 ppm 群において、血液生化学検査で肝臓及び腎臓に関するパラメーターに変化がみられ、肝臓及び腎臓重量が変化したこと、また病理組織学的検査で肝臓、腎臓、副腎及び甲状腺に変化が見られたことより、無毒性量は 500 ~ 1000 ppm (雄 51. 5 mg/kg/day 、雌 6 5. 8 mg/kg/day ) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(4) イヌを用いた4週間混餌投与亜急性毒性試験（予測試験）

[資料 3-(4)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：

試験動物：ビーグル・イヌ 1群雌雄各2頭、開始時6ヶ月令

試験期間：4週間（投与期間：1983年4月13日～1983年5月25日）

投与方法：検体をアセトンに溶解し、飼料に50、250、1000及び4000ppmの濃度になるように飼料に混入して、4週間毎朝2時間給餌した。なお、4000ppm群は試験期間を2週間とした。

検体を混入した飼料は1週間に1回新しく調製した。

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毎日観察した。

対照群を含め、全群の試験開始前及び投与全期間にわたり、軟便、粘液便、血便、下痢及び嘔吐がみられた。これらの所見は検体投与に起因するものではなかった。

試験した全ての動物に死亡例はみられなかった。

体重変化；投与開始2週間前から毎週1回体重を測定した。

4000ppm群では、飼料の嗜好性の低下によると思われる体重の減少があった。1000ppm群においても雌で投与開始後1週間の間に僅かな減少がみられた。その他の用量群では、体重の減少はみられなかった。

摂餌量；投与開始1週間前から、毎日摂餌量を測定した。

1000ppm群雌と4000ppm群雌雄において飼料の嗜好性の低下によると思われる減少がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
4000ppm 群の体重変化と摂餌量は以下の通りであった。

	投与群(ppm)	投与日	第1週	第2週	第3週	第4週	
体重 (kg)	0	雄	6.0	6.2	6.6	6.8	7.0
		雌	5.5	5.8	6.0	6.3	6.4
	4000	雄	6.3	5.4	5.2	-	-
		雌	5.2	4.4	4.2	-	-
摂餌量 (g)	0	雄	1758	1734	1847	1911	1935
		雌	1993	2041	2074	2100	2100
	4000	雄	2093	306	68	-	-
		雌	1574	169	74	-	-

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与群 (ppm)	平均検体摂取量(mg/kg/day*)	
	雄	雌
50	2.18	2.04
250	10.48	10.60
1000	45.34	39.34
4000 **	44.96	47.02

\* 有効成分として \*\* 投与2週間

健康検査；投与開始後毎週1回、その後2週間に1回に、外観、挙動、姿勢、歩行、  
筋肉の状態及び反射について、また呼吸及び心拍数を、それに可視粘膜の  
状態、体温を測定した。

検体投与による影響はみられなかった。

血液学的検査；投与開始前に2回、投与後12日及び28日目に全ての動物について、一晩  
絶食させた後に頸静脈から採血し、ヘマトクリット、赤血球数、血色素量、  
白血球数、白血球百分比、赤血球形態及び血小板数を測定した。  
いずれの検査時のいずれの用量群雌雄にも統計学的有意差は認められなかつ  
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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の時期に、全ての生存動物を対象に

SGPT、アルカリフォスファターゼ、ブドウ糖、コレステロール、総蛋白、  
尿素窒素、GGT、クレアチニン、総ビリルビン、アルブミン、グロブリン、  
アルブミン/グロブリン比、カルシウム、SGOT 及び無機リンを測定した。

4000ppm 群雌雄で、12 日目にブドウ糖値が減少したが、これは摂餌量の減少  
によると考えられ、検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；4000ppm 群では投与 2 週後に、その他の群では投与 4 週後に全ての生

存動物を屠殺し、肉眼的病理検査を、胸腔及び腹腔臓器について実施した。

いずれの用量群の雌雄においても検体投与に起因する病変は認められなかつ  
た。

以上の結果から、1000 ppm 群雌で体重増加量及び摂餌量の減少があったことより、最大  
無作用量は 250 ppm (雄 10.48 mg/kg/day、雌 10.60 mg/kg/day) であると判断さ  
れる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(5) イヌにおける3ヶ月混餌投与亜急性毒性試験

[資料 3-(5)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験動物：ビーグル・イヌ 1群雌雄各4頭、開始時5ヶ月令

試験期間：3ヶ月（13週間）（投与期間：1983年8月9日～1983年11月15日）

投与方法：検体をアセトンに溶解し、飼料に0、10、200、800及び1600 ppmの濃度になる

ように飼料に混入して、3ヶ月間毎朝2時間給餌した。

検体を混入した飼料は1週間に1回新しく調製した。

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毎日観察した。

対照群を含め、全群の試験開始前及び投与全期間にわたり、軟便、粘液便、下痢及び嘔吐がみられた。血便、流涙、便秘及び外傷が投与量、投与期間に関係なく偶発的にみられたが、これらの所見は検体投与に起因するものではないと考えられる。

試験した全ての動物に死亡例はみられなかった

体重変化；投与開始2週間前から毎週1回体重を測定した。

1600 ppm群雌で投与第1、2、3週に、雄で第1、2週に体重の有意な減少が認められ、その後の体重は対照群と比較して少なかったが、統計学的な有意差は認められなかった。1600 ppm群における体重変化は飼料の嗜好性が悪くなったことによるものと考えられた。800 ppm群あるいはそれ以下の用量群では、体重の減少はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
 摂餌量；投与開始2週間前から、毎日摂餌量を測定した。

1600 ppm 群雄では、投与開始時から7週目まで、また雌では全投与期間にわたり摂餌量は有意に減少した。試験動物に毒性学的な変化が認められなかったことから、これは飼料の嗜好性が低下したことによるものと考えられた。

800ppm 及びそれ以下の用量群では、摂餌量に対する影響はみられなかった。

1600ppm 群の体重と摂餌量は以下の通りであった。

投与 (週)	対 照 群				1 6 0 0 p p m 群			
	体 重 (kg)		摂 餌 量 (g)		体 重 (kg)		摂 餌 量 (g)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	7.8	6.6	2057	1878	7.0	7.9	2099	1947
1	7.9	6.6	2093	1921	6.6	7.6	1660*	1446*
2	7.9	6.8	2071	2076	6.7	7.7	1825	1613*
3	8.0	6.9	2084	2100	6.7	7.7	1749*	1691*
4	8.0	6.9	2100	2076	6.7	7.7	1816*	1639*
5	7.9	6.9	2100	2007	6.8	7.8	1800*	1690*
6	8.0	6.9	2100	2038	6.8	7.8	1850*	1692*
7	8.1	7.0	2100	2100	6.9	7.9	1985*	1780*
8	8.1	7.0	2100	2100	6.9	8.0	2057	1748*
9	8.2	7.0	2100	2100	6.8	8.1	2075	1761*
10	8.0	7.0	2100	2100	6.8	8.0	1972	1699*
11	8.3	7.1	2100	2092	6.9	8.1	2100	1783*
12	8.1	7.0	2100	2100	6.8	8.1	2078	1919*
13	8.1	7.1	2100	2100	6.8	8.1	2100	1760*
14	8.0	6.9	2100	2100	6.9	8.1	2100	1823*

\* 対照群と比べて有意差あり (P<0.05)

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は以下の通り

であった。

投与群 (ppm)	平均検体摂取量(mg/kg/day*)	
	雄	雌
10	0.34	0.42
200	7.26	7.88
800	29.13	32.43
1600	56.80	57.97

\* 有効成分として



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
健康検査；投与開始後4週間目までは週に1回、その後は2週間に1回、外観、挙動、

姿勢、歩行、筋肉の状態及び反射について、また呼吸及び心拍数を、それに  
可視粘膜の状態、体温を測定した。

検体投与による影響はみられなかった。

血液学的検査；投与開始前12日及び5日、投与後4及び13週目に全ての動物について

一晚絶食させた後、頸静脈から採血し、ヘマトクリット (HCT)、赤血球数  
(RBC)、血色素量 (HGB)、白血球数 (WBC)、白血球百分比、赤血球形態、  
血小板数 (PLAT)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度  
(MCHC) 及び平均赤血球容積 (MCV) を測定した。

1600 ppm 群雌雄で、血小板数の増加がみられ、これは検体投与によるものと  
判断されたが、その程度からみて毒性学的な意義はないと判断された。

その他の項目について、各時期の各群動物にみられた変化は検体投与とは関  
係なく、偶発的なものと考えられた。各用量群にみられた統計学的に有意な  
変化は次の頁に示した通りであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

投与群・項目		WBC	RBC	HCT	HGB	MON	EOS	BAN	PLAT	MCH	MCV
雄	10 ppm 群	29 日									
		97 日									↑104
	200 ppm 群	29 日									
		97 日					↑360				
雄	800 ppm 群	29 日									
		97 日					↓13				↑102
	1600 ppm 群	29 日		↓95	↓94	↓95					
		97 日		↓93	↓94	↓95			↑115	↑103	↑102
雌	10 ppm 群	29 日	↑132								↑102
		97 日						↓∞			↑102
	200 ppm 群	29 日									
		97 日									
雌	800 ppm 群	29 日									
		97 日									
	1600 ppm 群	29 日							↑107		
		97 日							↑117		↑103

↑↓：有意差のあるもの (P<0.05)      EOS: EOSINOPHILS

統計方法：T-検定

BAN: BANOS

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：上記の血液学的検査における同一の時期に、全ての動物を対象に、

SGPT、アルカリフォスファターゼ、ブドウ糖、コレステロール、総蛋白、

尿素窒素、GGT、クレアチニン、総ビリルビン、アルブミン、アルブミン/グ

ロブリン比、カルシウム、グロブリン、SGOT 及び無機リンを測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の買任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

各用量群にみられた統計学的に有意な変化は次の表に示した通りであった。

項目	10 ppm 群				200 ppm 群				800 ppm 群				1600 ppm 群			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	4週	13週	4週	13週	4週	13週	4週	13週	4週	13週	4週	13週	4週	13週	4週	13週
アルカリ・フォス ファターゼ										↑126	↑165		↑103	↑147	↑246	↑346
SGPT								↓69							↓46	↓64
γGPT															↓90	
カルシウム																
GGT		↓0								↑350				↓0	↑∞	↑∞
クレアチニン										↓84						
BUN										↓91						
コレステロール			↓74							↑127						
無機リン										↑121						

↑↓: P<0.05 有意差のあるもの  
統計分析法: 2 way analysis of variance  
表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

800 及び 1600 ppm 群雄雌でアルカリフォスファターゼ活性に統計学的に有意な増加が認められ、検体の肝臓に対する影響があるものと示唆され、これは病理学的にも確認された。

その他の変化は検体投与と関係ないと考えられる。

眼科学的検査; 全ての動物について、投与開始前及び投与後 13 週目に眼科学的検査を行なった。

投与 13 週後の検査において、各群動物とも検体投与に起因すると思われる異常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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

臓器重量；試験終了時、全生存動物について、副腎、脳、性腺、腎臓、肝臓、脾臓、下垂体、甲状腺と副甲状腺及び心臓を摘出し、それらの重量を測定した。  
また、対体重比も算出した。

次の表に統計学的に有意な変化のあった項目を示した。

投与群 (ppm)	脳		脾臓		肝臓		卵巣	
	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比	絶対対	対体重比
10 ppm 雄	↑115							
200 ppm 雄								
800 ppm 雄			↑145	↑195	↑131	↑124		
1600 ppm 雄					↑140	↑142	↑174	
1600 ppm 雌					↑129	↑139	↑160	

↑↓：P<0.05 有意差のあるもの

統計分析法：Duncan's Multiple Range test

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

800 ppm 群雄及び1600 ppm 群雌雄で、肝臓の絶対重量及び対体重比が増加した。他の臓器にみられた変化は偶発的なものと判断され、また雌にみられた卵巣重量の増加は発情期に起因するものであった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全ての生存動物を対象として検査を行なった。

1600 ppm 群雌1匹に直腸に接する腹腔に嚢胞が認められ、別に右腎に多発性結節性腫瘍が認められた。その他にも脾臓、下垂体に病変がみられた。

これらの変化は検体投与に起因するものではなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織の病理組織標本を作成し、対照群と1600 ppm 群の標本について検鏡し、その他の投与群については肝臓、腎臓、脾臓及び肉眼的に異常のみられた組織について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
大動脈、副腎、骨/骨髄、脳、食道、眼球、胆嚢、性腺、心臓、結腸、  
盲腸、十二指腸、直腸、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、  
乳腺、腫瘤、骨格筋、末梢神経、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺、皮膚、  
脊髄、脾臓、胃、気管、胸腺、甲状腺/副甲状腺、膀胱、子宮及び肉眼的  
異常のある組織。

検体投与に起因する病理組織学的変化は、200 ppm 群雄と、800 及び1600  
ppm 群雌雄の肝臓に認められた。即ち、小葉中心性肝細胞肥大と小葉中間帯  
性肝細胞肥大が投与用量の増加に伴ってその強度、発生頻度も増加した。  
800 及び1600 ppm 群雄1例の片側の腎臓に慢性腎炎がみられたが、これらは  
偶発的なものと考えられた。その他に検体投与と関係する変化は認められな  
かった。

以上の結果から、ミクロブタニルの3ヶ月の混餌投与によるビーグル・イヌにおける亜  
急性毒性試験において、雄では200 ppm 群で肝細胞肥大が病理組織学的検査で認められ  
たことから、10 ppm (0.34 mg/kg/day) が最大無作用量と判断された。

雌では800 ppm 群で、肝重量の増加、肝細胞の肥大及びアルカリフォスファターゼの増  
加が認められたことから、200 ppm (7.88 mg/kg/day) が最大無作用量と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

反復投与神経毒性試験の提出の除外申し出書

〔資料 3-(7) 〕

ダウ・ケミカル日本製 2005 年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

#### 4. 慢性毒性及び発がん性

##### (1) イヌにおける1年間混餌投与慢性毒性試験

[資料 4-(1), (2), (3)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：

試験動物：ビーグル・イヌ 1群雌雄各6頭、開始時5.5ヶ月令

試験期間：12ヶ月（1年間）（投与期間：1984年5月31日～1985年6月6日）

投与方法：検体をアセトンに溶解し、飼料に0、10、100、400及び1600 ppmの濃度になるように飼料に混入して、12ヶ月間毎朝2時間給餌した。

検体を混入した飼料は1週間に1回新しく調製した。

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毎日観察した。

検体投与に起因する症状は各群雌雄において、試験期間を通じ認められなかった。

試験した全ての動物に死亡例はみられなかった。

体重変化；投与開始2週間前から毎週1回体重を測定した。

1600 ppm群雌では投与1週目に、雌では投与1-5週目に対照群と比較して有意な体重の減少がみられたが、その後差はみられなかった。その他の用量群では雌雄とも12ヶ月の試験期間を通じて検体投与と関係した体重変化はみられなかった。

摂餌量；投与開始2週間前から、毎日摂餌量を測定した。

1600 ppm群雌では、試験期間を通じて摂餌量の減少がみられ、雄では投与後1週間のみ減少がみられた。その他の用量群では雌雄とも試験期間を通じて対照群と比べ差がなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は以下の通りであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

投与群 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg/day*)	
	雄	雌
10	0.34	0.40
100	3.09	3.83
400	14.28	15.68
1600	54.22	58.20

\* 有効成分として

健康検査；投与開始後4週間目までは週に1回、その後2週間に1回検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始2及び1週間前、投与後13、25、39及び53週目に全ての動物について一晩絶食させた後、頸静脈から採血し、ヘマトクリット (HCT)、赤血球数 (RBC)、血色素量 (HGB)、白血球数、白血球百分比、赤血球形態、血小板数 (PLAT)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC) 及び平均赤血球容積 (MCV) を測定した。

1600 ppm 群雄で、試験期間を通じて、赤血球数の減少と血小板数の増加がみられ、これは検体投与によるものと判断された。その他の動物には検体投与と関係すると思われる変化は認められなかった。各用量群にみられた統計学的に有意な変化は次の頁に示した通りであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

投与群・項目		RBC	HCT	HGB	PLAT	BAN	EOS	MCH	MCV	MCHC	
雄	10 ppm 群	13週					↑428				
		53週	↓92	↓93	↓94	↑129				↑102	
	100 ppm 群	13週								↑102	
		25週						↓27		↑102	
		39週								↑102	
		53週					↓∞		↑104	↑102	
	400 ppm 群	13週				↑136					
		39週							↑102		
		53週					↓∞		↑102		
	1600 ppm 群	13週				↑161			↑104	↑102	
		25週							↑105	↑103	
		39週							↑106	↑103	↑102
53週								↑106	↑103	↑103	
雌	100 ppm 群	25週			↓91						
		400 ppm 群	25週				↓∞				
	1600 ppm 群	13週						↓99	↓99		
		39週							↑100		
		53週						↑101	↑100		

↑↓：有意性のあるもの (P<0.05)

BAN: BANOS

統計方法：ANALYSIS OF COVARIANCE

EOS: EOSINOPHILS

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の時期に、全ての生存動物を対象に

SGPT、アルカリフォスファターゼ、ブドウ糖、コレステロール、総蛋白、尿酸窒素、GGT、クレアチニン、総ビリルビン、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、カルシウム、SGOT 及び無機リンを測定した。

各用量群にみられた統計学的に有意な変化は次の表に示した通りであった。

投与期間を通じて、400 ppm 群雌と 1600ppm 群雌雄においてアルカリフォスファターゼが増加し、また 1600 ppm 群雌雄で無機リンの増加とアルブミンの減少が、1600 ppm 群雄で SGPT の増加、雌で GGT の増加が認められた。

その他の検体投与に関係した変化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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

性 別	雄															
	10				100				400				1600			
投与群 (ppm)																
検査時期 (週)	13	25	39	53	13	25	39	53	13	25	39	53	13	25	39	53
SGPT														↑137		↑124
アルカリ・フォス ファターゼ													↑160	↑188	↑209	↑243
BUN				↑111												
ブドウ糖																
総蛋白														↓94		
アルブミ ン											↓93		↓90	↓88	↓91	↓91
A/G比										↓86			↓82			↓86
コレステ ロール													↓87			
クレアチ ニン		↓92								↓87		↓84				
カルシウ ム													↓95	↓94		
GGT																
無機リン								↑127		↑111			↑114	↑117	↑129	↑133
総ビリル ビン													↓71			

↑↓：対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり  
 統計分析法：Analysis of covariance  
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

性 別	雌															
	10				100				400				1600			
投与群 (ppm)																
検査時期 (週)	13	25	39	53	13	25	39	53	13	25	39	53	13	25	39	53
SGPT																
アセリ・フォス ファターゼ												↑159	↑295	↑308	↑381	↑325
BUN															↓82	
ブドウ糖																↑104
総蛋白													↓92			
アルブミ ン													↓91		↓94	
A/G比						↑145										
コレステ ロール			↑139		↑120							↑131	↑130			
クレアチ ニン																
カルシウ ム													↓97			
GGT																↑200
無機リン																↑114
総ビリル ビン	↑117															

↑ ↓ : 対照群と比較して有意差 (P < 0.05) あり

統計分析法: Analysis of covariance

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
 尿検査；投与4週間前にはすべての動物の、投与後25及び51週目には、対照群と1600

ppm 群雌雄の尿を2日間連続して採取し、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、  
 ビリルビン、潜血、色調、透明度及び沈渣を検査した。

試験期間を通じて、投与と関係する変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前と、投与後26及び52週目に眼科学的検査を実施した。

いずれの用量群においても、試験期間を通じて異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の、全ての生存動物を対象として、副腎、脳、性腺、腎臓、肝  
 臓、脾臓、下垂体甲状腺と副甲状腺及び心臓を摘出し、それらの重量を測定  
 した。また、対体重比も算出した。

次の表に統計学的に有意な変化のあった項目を示した。

性別	雄				雌			
	10	100	400	1600	10	100	400	1600
肝臓	絶対重量			↑ 130		↑ 124	↑ 131	↑ 154
	対体重比			↑ 144	↑ 119		↑ 127	↑ 152
腎臓	絶対重量							
	対体重比			↑ 132	↑ 131			

↑↓：対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

統計分析法：Duncan's Multiple Range test

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

400 ppm 群雌及び1600 ppm 群雌雄において肝臓重量及び対体重比の有意な増  
 加がみられた。100 ppm 群雌でも肝臓の絶対重量が対照群と比較して有意に  
 増加したが、100 ppm 群雌が対照群に比べ大型であったことによるものであ  
 ると判断された。100ppm 群で肝重量の増加は投与に関係しないと判断された  
 ので、10 ppm 群雌での対体重比の増加は偶発的なものと考えられ投与とは関  
 係しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
肉眼的病理検査；試験終了時の全ての生存動物を対象として検査を行なった。

1600 ppm 群雌雄において、肝臓の肥大あるいは小葉構造の明瞭化の所見が認められ、これらの変化は検体投与と関係するものであった。

その他に認められた変化はいずれも偶発的な所見であった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織の病理組織標本を作成し、対照群と 1600 ppm 群の標本について検鏡した。

肝臓、胆嚢、精巣については全動物について検査した。10、100、400 ppm 群の動物から得られた病理組織標本のうち、原報報告時に検査しなかったものについては、日本の指針に合致するように、1987 年に追加検鏡した。

大動脈、副腎、骨／骨髄、骨髄塗末標本、脳、食道、眼球、胆嚢、性腺、心臓、結腸、盲腸、十二指腸、直腸、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、乳腺、腫瘍、骨格筋、末梢神経、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精嚢、皮膚、脊髄、膵臓、胃、気管、胸腺、甲状腺／副甲状腺、膀胱、子宮及び肉眼的異常のある組織。

400 ppm 群雄の 6 頭中 1 頭、雌の 6 頭中 2 頭、1600 ppm 群の 6 頭中 5 頭、雌の 6 頭中 6 頭に肝細胞肥大がみられ、この変化は小葉中心部から小葉全体にみられ、特に雌でその頻度、強度が強い傾向にあった。1600ppm 群雌で、強い影響を受けた例では、肝細胞がバルーン状になり、細胞変性があったことを示していた。肝細胞の肥大は、肉眼的所見における肝臓の肥大及び小葉構造の明瞭化、肝臓の絶対重量及び対体重比の増加とよく一致するものであった。

精巣の極く軽度ないし軽度の多巣性精細管萎縮が対照群を含む全群にみられたが、対照群で多発し、投与量との相関は認められず偶発的なものと考えられた。

その他の組織の病理組織学的病変は投与群、対照群に低頻度で発生し、変動があることから被験物質によるものと考えられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
以上の結果から、ミクロブタニルの1年間混餌投与によるビーグル・イヌにおける慢性  
毒性試験において、400 ppm 群雄雄に肝細胞肥大がみられたこと、また400 ppm 群雌で  
肝臓重量の増加及びアルカリフォスファターゼの増加がみられたことより、100 ppm  
(雄 3.09 mg/kg/day、雌 3.83 mg/kg/day) が最大無作用量と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) マウスにおける 24 ヶ月混餌投与慢性毒性及び発がん性併合試験

[資料 4-(4), (5), (6)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

リサーチ・バシロロジー・サービス

報告書作成年：1986年

検体の純度：

試験動物：CD<sup>®</sup>-1(ICR)BR系マウス 1群雌雄各110匹(開始時6週令)

検体投与後3ヶ月と6ヶ月目に各群雌雄10匹づつ、12ヶ月目に20匹づつ中間屠殺した。

試験期間：24ヶ月(投与期間：1983年10月19日～1985年10月29日)

投与方法：検体をアセトンに溶解し、飼料に0、20、100及び500ppmの濃度になるよう飼料に混入して、24ヶ月間自由に摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回新しく調製した。

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毎日観察し、各動物を投与14週目までは1週間に1回、その後は2週間に1回検診した。

試験期間を通じて、耳の赤い腫れ、脱毛、背部の湾曲及び肛門生殖器周辺の黄色の汚れがみられたが、検体投与と関係するものではなかった。

終了時の死亡率は対照群0、20、100及び500ppm群の雄で、それぞれ50、53、56及び40%あり、雌ではそれぞれ54、47、53及び49%であった。

検体投与による影響は認められなかった。

体重変化；投与開始1週間前から第14週目までは毎週1回、その後は2週間に1回体重を測定した。

500ppm群雌で、投与後1、7、8、11、24及び66週目に、雄では11週目に体重が有意に減少し、また20ppm群雌で1、3-13、16、18及び36週目に体重が有意に増加したが、これらの変化は偶発的なもので、検体投与とは

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

関係ないものであった。

摂餌量；全動物の摂餌量を体重測定時にあわせて、投与開始1週間前から14週目まででは毎週1回、その後は2週間に1回測定し、食餌効率も算出した。

試験期間中各群雌において摂餌量に統計学的に有意な増減が認められたが、これらの変化は自然的なもので、検体投与とは関係ないと判断された。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した試験期間を通じての1日当りの平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与群 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg/day*)	
	雄	雌
20	2.7	3.2
100	13.7	16.5
500	70.2	85.2

\* 有効成分として

血液学的検査；投与開始3及び6ヶ月目に各群雌雄10匹ずつ、投与12及び24ヶ月目には各群雌雄15匹ずつについて、一晚絶食させた後、エーテル麻酔下で眼窩洞静脈より採血し、ヘマトクリット、赤血球数、血色素量、白血球数、白血球百分比、赤血球形態、血小板数、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)を測定した。

統計学的に有意な差がみられたのは、6ヶ月目の20 ppm群雌で、MCHCの増加であったが、他の用量群では差がなく投与に関連した変化とは考えられなかった。その他の各検査時期においては、各群雌雄とも統計学的に有意な変化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における、同一の時期、動物を対象に、SGPT、トリグリセライド、アルカリフォスファターゼ、ブドウ糖、コレステロール、GGT、総蛋白、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、カルシウム、SGOT及び無機リンを測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

投与後3ヶ月目に、500 ppm 群雌においてSGPTの増加が認められ、これは他の肝臓所見と対比して、投与と関係する変化であると判断された。500及び100 ppm 群雄で総蛋白が減少し、500 ppm 群雄で総ビリルビンの増加がみられたがこれ以降の検査時期には変化がみられなかったこと、亜急性試験でより高い用量でも変化がなかったことから、これらは毒性学的意義がないと判断された。24ヶ月目に20及び500 ppm 群雄でみられたブドウ糖の増加は正常範囲内であった。6ヶ月目以降の各検査時期の各群動物については、投与と関係した変化は認められなかった。

次の表に対照群と比較して統計学的に有意差を示した項目を示した。

性別	雄				雌
	20	100	500		
投与群 (ppm)	20	100	500		500
検査時期 (月)	24	3	3	24	3
総蛋白	↓ 88	↓ 96	↓ 94		
総ビリルビン			↑ 156		
SGPT					↑ 160
ブドウ糖	↑ 139			↑ 137	
グロブリン	↓ 78				
A/G 比	↑ 119				

↑↓：対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

統計分析法：Duncan's Multiple Range test

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

尿検査：上記の血液学的検査時に使用したのと同じの動物を対象に、投与後6、12ヶ月目及び終了時に採尿し、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈渣及び外観を検査した。

投与12ヶ月目に、100 ppm 群雌雄の比重に増加がみられたが、500 ppm 群ではみられず、これは投与と関係しないものと判断された。その他の項目については、各検査時期の各群動物とも検体投与による変化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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

眼科学的検査；投与後 12 及び 24 ヶ月目に全ての生存動物について検査した。

各検査時期また各用量群ともに検体投与による影響と思われる異常は認められなかった。

臓器重量；投与後 3 及び 6 ヶ月目には各群雌雄 10 匹ずつ、12 ヶ月目には各群雌雄 20 匹ずつ及び終了時には全ての生存動物について解剖後、肝臓、精巣あるいは卵巣、脳、心臓、腎臓、脾臓及び副腎重量を測定し、また対体重比を算出した。

次の表に対照群と比較して統計的に有意差を示した項目を示した。

性 別	雄					雌		
	3	6	1 2			3	6	
検査時期 (月)								
投与群 (ppm)	500	20	20	100	500	500	20	100
肝臓 絶対重量	↑ 110					↑ 112		
対体重比	↑ 110					↑ 113		
精巣 絶対重量			↑ 113	↑ 123	↑ 118			
対体重比		↓ 82		↑ 118	↑ 118			
心臓 絶対重量			↑ 111	↑ 112			↑ 114	↑ 112

↑ ↓ : 対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

統計分析法: Duncan's Multiple Range test

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

投与後 3 ヶ月目に、500 ppm 群雌雄において肝臓の絶対重量と対体重比の増加がみられた。その後の試験期間経過中には肝臓の変化はみられなかった。

12 ヶ月目の対照群雄の絶対精巣重量は 6 ヶ月目の対照群に比べ 20% 低下し、他の群では 8 ヶ月目から 12 ヶ月目にかけて絶対重量は増加した。したがって投与 12 ヶ月目の精巣の重量変化は、対照群の精巣が異常に低い重量であることによるもので検体投与に関係ないと考えられた。又、心臓の絶対重量変化も 20 ppm, 100 ppm 群の平均体重が大きいこと及び対体重比に有意差がみられないことにより、投与と関係ないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

シトクロム P450 (CYP) 活性；投与 3、6 及び 12 ヶ月目の中間屠殺時に各群雌雄 6 匹づつについて肝臓の切片よりミクロゾーム面分を調整し、アミノピリン N-脱メチル反応を指標にして CYP 活性を測定した。

投与後 3 ヶ月目の、100 ppm 群雌及び 500 ppm 群雌雄、6 ヶ月目の 100 及び 500 ppm 群雌雄、12 ヶ月目の 100 ppm 群雌及び 500 ppm 群雌雄において CYP 活性の上昇が認められた。

		雌											
投与群 (ppm)		0			20			100			500		
検査時期 (月)		3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
ミクロゾーム蛋白 (mg/g 肝)		100 ± 15 100 ± 8 110 ± 11			112 ± 14 110 ± 12 116 ± 26			102 ± 9 104 ± 11 106 ± 21			120 ± 21 128 ± 10 * 123 ± 21		
CYP 活性	ミクロゾーム蛋白 mg 当り	100 ± 22 100 ± 18 100 ± 14			93 ± 20 114 ± 27 104 ± 39			107 ± 12 127 ± 12 121 ± 37			166 ± 19 * 217 ± 34 * 136 ± 81		
	肝臓 g 当り	100 ± 31 100 ± 20 100 ± 21			102 ± 24 125 ± 29 113 ± 27			108 ± 18 131 ± 14 130 ± 50			197 ± 51 * 275 ± 28 * 164 ± 89		
	全肝臓当り	100 ± 29 100 ± 15 100 ± 25			102 ± 21 135 ± 32 115 ± 19			105 ± 19 133 ± 21 118 ± 52			219 ± 63 * 312 ± 46 * 164 ± 81		

数値は対照群に対する相対値

\* : 対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

		雌											
投与群 (ppm)		0			20			100			500		
検査時期 (月)		3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
ミクロゾーム蛋白 (mg/g 肝)		100 ± 10 100 ± 16 100 ± 14			95 ± 4 105 ± 15 93 ± 15			105 ± 10 116 ± 10 101 ± 27			89 ± 18 121 ± 13 * 114 ± 18		
CYP 活性	ミクロゾーム蛋白 mg 当り	100 ± 16 100 ± 5 100 ± 32			106 ± 18 96 ± 11 94 ± 29			129 ± 25 * 125 ± 24 144 ± 42			163 ± 15 * 233 ± 71 * 324 ± 38		
	肝臓 g 当り	100 ± 17 100 ± 18 100 ± 31			101 ± 18 101 ± 22 90 ± 32			134 ± 21 * 143 ± 26 147 ± 82			145 ± 31 * 287 ± 123 * 374 ± 77		
	全肝臓当り	100 ± 18 100 ± 16 100 ± 36			104 ± 25 101 ± 17 90 ± 35			132 ± 27 150 ± 39 152 ± 74			161 ± 32 * 310 ± 133 * 355 ± 90		

数値は対照群に対する相対値

\* : 対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肝臓-Peroxisomal- $\beta$ 酸化酵素活性；12ヶ月目の中間屠殺時に各群雌雄6匹の肝臓より酵素懸濁液調整し、 $^{14}\text{C}$ -パルミトイル-CoA 酸化反応を指標にして、Peroxisomal- $\beta$ 酸化酵素活性を測定した。

雄20ppm 群で有意な活性の低下が認められたが、投与量に相関しては、RH-3866 投与は肝臓蛋白濃度及び Peroxisomal- $\beta$ 酸化酵素に影響を与えないと判断された。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
蛋白質量 (mg)		100 ± 22	89 ± 30	91 ± 15	133 ± 43	100 ± 31	99 ± 21	117 ± 26	115 ± 28
酵素活性	ノナモル/分/mg 蛋白	100 ± 16	69 ± 17*	87 ± 26	85 ± 24	100 ± 29	93 ± 14	87 ± 22	106 ± 62
	ノナモル/分/mg 肝臓	100 ± 29	60 ± 18*	77 ± 16	108 ± 30	100 ± 33	93 ± 21	103 ± 35	118 ± 55
	ノナモル/分/総肝臓	100 ± 36	63 ± 18*	72 ± 17	113 ± 33	100 ± 32	93 ± 18	108 ± 42	119 ± 51

数値は対照群に対する相対値

\* : 対照群と比較して有意差 ( $P < 0.05$ ) あり

肉眼的病理検査；各中間屠殺時及び試験終了時に屠殺した全ての動物及び途中死亡動物を対象として検査を行なった。

各時期の各群雌雄に観察された変化は投与群と対照群の両方でみられ、用量と相関せず投与による変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織の病理組織標本を作成した。3及び6ヶ月の中間屠殺動物については肝臓を検鏡した。12ヶ月屠殺時には、対照群、500ppm 群の全ての組織を検鏡し、20及び100 ppm 群については肝臓と肉眼的病変部を検査した。24ヶ月時には、対照群と500ppm 群は全組織、20及び100ppm 群は肝臓、腎臓、肺、精巣及び肉眼的病変部を検査した。途中死亡動物については全組織を検査した。

副腎、骨/骨髓、骨髓塗抹標本、脳、鼻上体、食道、眼球、胆嚢、性腺、心臓、結腸、盲腸、十二指腸、直腸、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、腸間膜と下頸部リンパ節、乳腺、腫瘍、骨格筋、坐骨神経、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊、皮膚、脊髄、脾臓、胃、気管、胸腺、

甲状腺／副甲状腺、膀胱、子宮及び肉眼的異常のある組織。

主要な非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の表を次ページ以降に示す。

検体投与に関係した病理組織学的所見として、500ppm 群雄の3、6、12ヶ月目に、小葉中心性肝細胞肥大、門脈周辺性点状空胞化、クッパー細胞色素沈着、肝細胞壊死 500 ppm 群雌雄の24ヶ月目に限局性の肝細胞の変質と多巢性肝細胞空胞化が認められた。他の知見はマウスに一般的にみられる偶発的な変化で、対照を含む全群でみられ頻度も低く、検体投与と関係ないと考えられた。また、各臓器における腫瘍の発生数にも増加は認められなかった。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		対照	20	100	500	対照	20	100	500
検査動物数		110	110	110	110	110	110	110	110
腫瘍動物数	悪性*	23	20	16	24	34	31	29	35
	良性	18	16	14	18	24	20	18	16
腫瘍総数**		65	47	36	61	80	66	63	70
腫瘍動物数		41	36	30	42	58	51	47	51

\* 良性腫瘍と、悪性腫瘍を併発した個体は悪性として数えた。

\*\* 転移性腫瘍を含まず。

以上の結果から、ミクロブタニルの24ヶ月間混餌投与したマウスにおける慢性毒性試験において、雌雄とも100 ppm 投与群以上においてCYP活性が増加したため、20 ppm (雄 2.7 mg/kg/day、雌 3.2 mg/kg/day)が最大無作用量と判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
 主要な非腫瘍性病変

性別	雄					雌						
	0	20	100	500	0	20	100	500	0	20	100	500
臓器 非腫瘍性病変	投与群 (ppm)											
心臓	検査数											
軟骨様化生	86	30	35	82	84	30	34	87	0	0	0	0
拡張	2(2.3)	0	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0
線維症	2(2.3)	2(6.7)	2(5.7)	0	5(6.0)	0	5(14.7)	3(3.4)	0	0	0	0
心筋炎	4(4.7)	0	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0
動脈周囲炎	3(3.5)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
	6(7.0)	1(3.3)	1(2.9)	3(3.7)	5(6.0)	2(6.7)	1(2.9)	5(5.7)				
腎臓	検査数											
アミロイドーシス	86	63	65	82	84	66	66	87	0	0	0	0
うっ血	3(3.5)	2(3.2)	3(4.6)	4(4.9)	2(2.4)	8(12.1)	1(1.5)	2(2.3)	0	0	0	0
細胞質空胞化	2(2.3)	1(1.6)	2(3.1)	1(1.2)	1(1.2)	0	1(1.5)	0	0	0	0	0
拡張	2(2.3)	3(4.8)	0	0	0	0	0	1(1.1)	0	0	0	0
死亡変化	10(11.6)	4(6.3)	13(20.0)	7(8.5)	1(1.2)	1(1.5)	0	0	0	0	0	0
水腎症	1(1.2)	0	0	0	1(1.2)	0	0	1(1.1)	0	0	0	0
単核細胞浸潤	0	3(4.8)	2(3.1)	2(2.4)	0	0	2(3.0)	3(3.4)	0	0	0	0
ネフロパシー	9(10.5)	4(6.3)	10(15.4)	3(3.7)	3(3.6)	0	1(1.5)	4(4.6)	0	0	0	0
動脈周囲炎	2(2.3)	2(3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂炎	1(1.2)	2(3.2)	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	2(2.3)	0	0	1(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査数											
病巣	106	103	105	102	104	106	106	107	0	0	0	0
造血	4(3.8)	4(3.9)	5(4.8)	10(9.8)	2(1.9)	2(1.9)	2(1.9)	6(5.6)	0	0	0	0
肝細胞壊死	0	6(5.8)	4(3.8)	4(3.9)	5(4.8)	3(2.8)	6(5.7)	1(0.9)	0	0	0	0
肥大	11(10.4)	5(4.9)	10(9.5)	17(16.7)	17(16.3)	8(7.5)	6(5.7)	9(8.4)	0	0	0	0
クッパー細胞色素沈着	15(14.2)	15(14.6)	12(11.4)	45(44.1)	2(1.9)	3(2.8)	3(2.8)	4(3.7)	0	0	0	0
空胞化	4(3.8)	1(0.9)	4(3.8)	17(16.7)	4(3.8)	2(1.9)	1(0.9)	4(3.7)	0	0	0	0
	2(1.9)	1(0.9)	3(2.9)	17(16.7)	3(2.9)	3(2.8)	2(1.9)	14(13.1)				

数字は発症個体数 カッコ内は発生率：パーセント (陽生数÷検査数) × 100

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
 主要な非腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	20	100	500	0	20	100	500		
臓器 非腫瘍性病変	投与群 (ppm)									
肺	検査数 うっ血 過形成	86 12(14.0) 1(1.2)	63 10(15.9) 0	65 15(23.1) 0	82 5(6.1) 0	84 9(10.7) 0	66 9(13.6) 0	66 12(18.2)	87 8(9.2) 0	
リンパ節	検査数 うっ血	85 26(30.6)	34 15(44.1)	34 22(64.7)	79 29(36.7)	82 35(42.7)	43 23(53.5)	48 27(56.3)	85 28(32.9)	
卵巣	検査数 うっ血 出血 動脈周囲炎					83 0 0 2(2.4)	54 0 0 2(3.7)	54 2(3.7) 1(1.9) 0	87 0 1(1.1) 0	
脾臓	検査数 動脈周囲炎	86 1(1.2)	32 0	38 0	82 0	83 0	39 0	41 0	87 0	
精巣	検査数 うっ血	86 0	63 1(1.6)	65 0	82 0					
子宮	検査数 うっ血 出血					83 1(1.2) 0	55 0 0	58 1(1.7) 0	87 1(1.1) 1(1.1)	
膣	検査数 動脈周囲炎					79 3(3.8)	27 0	29 0	84 1(1.2)	

数字は発症例数 カッコ内は発生率；パーセント (腸生数÷検査数) ×100

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
腫瘍性病変

性別	雄							
	対 照		20		100		500	
投与群 (ppm)	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104
腫瘍発生時期 (週)	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104
腫瘍発生率	4/44	37/66	5/48	31/62	4/46	26/64	1/47	41/63
発生腫瘍								
副腎								
*腺癌								1
腺腫		5		1				4
紡錘形細胞腫瘍								
骨・骨髄								
軟骨腫								
脂								
膠腫								
*血管肉腫								1
髄膜腫		1						
頸								
平滑筋腫								
ポリープ								
十二指腸								
*腺癌								
耳								
汗腺腺腫								
副睾丸								
間質細胞腫	1							
体肢								
血管腫				1				1
*血管肉腫								
ハーダー腺								
腺腫		2				1		
腎								
尿細管腺腫								1
*移行上皮癌		1				1		
*血管肉腫								
肝								
肝細胞腺腫		8	1	10		6		11
多発性肝細胞腺腫		5		1		3		2
*肝細胞癌		8		2		2		10
血管腫				1				
*血管肉腫		1						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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

性 別	雄							
	対 照		20		100		500	
投与群 (ppm)	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104
腫瘍発生時期 (週)	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104
腫瘍発生率	4/44	37/66	5/48	31/62	4/46	26/64	1/47	41/63
発生腫瘍								
肺								
*気管支肺胞腺癌								
気管支肺胞腺腫	1	7	1	3		6		8
*気管支肺胞癌		6		1	1	3		2
腸間膜リンパ								
血管腫								
網細リンパ								
*骨髓性白血病							1	1
胸腺リンパ腫		1	1		1			
*リンパ肉腫	1	5	2	11	1	5		7
*リンパ細胞肉腫	1				1			
形質細胞腫								
*細網細胞肉腫		1		1				
乳腺								
腺棘細胞腫								
*腺癌								
腺腫								
*乳頭状腺癌								
*乳頭囊腺肉腫								
下顎								
*扁平上皮癌								
卵巢								
乳頭状腺腫								
乳頭状囊腺腫								
黄体腫								
卵胞膜腫								
膵臓								
島細胞腺腫		1						2
下垂体								
腺腫								1
*肉腫				1				
唾液腺								
*腺癌								
精囊								
腺腫				1				
*線維肉腫		1						
皮膚								
*扁平上皮癌		1						
*線維肉腫								
乳頭腫								
*未分化癌								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

性 別	雄							
	対 照		20		100		500	
投与群 (ppm)	0 - 53	54 -104	0 - 53	54 -104	0 - 53	54 -104	0 - 53	54 -104
腫瘍発生時期 (週)	0 - 53	54 -104	0 - 53	54 -104	0 - 53	54 -104	0 - 53	54 -104
腫瘍発生率	4 /44	37 /66	5 /48	31 /62	4 /46	26 /64	1 /47	41 /63
発生腫瘍								
脾								
血管腫								1
*血管肉腫		1		3		1		
胃								
憩室腺腫症		2						1
扁平上皮性乳頭腫		1						1
*未分化癌								
尾								
*扁平上皮癌								
*血管肉腫						1		1
精巣								
乳頭状腺腫		1						
精細管腺腫				1				
乳頭状囊腺腫								1
*血管肉腫						1		
間質細胞腫瘍		2		4		2		1
胸腺								
腺腫								
甲状腺								
小胞腺腫								1
子宮								
子宮内膜腺癌								
子宮内膜腺腫								
顆粒細胞腫瘍								
血管腫								
*血管肉腫								
平滑筋腫								
*平滑筋肉腫								
子宮内膜ポリープ								
*子宮内膜肉腫								
膈								
ポリープ								
良性腫瘍数	2	36	3	23	1	18	0	36
悪性腫瘍数	2	25	2	19	3	14	1	24
合計腫瘍数	4	61	5	42	4	32	1	60

(注) 腫瘍発生率 = 腫瘍動物数 / 検査動物数, \*悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の買任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

性 別	雌							
	対 照		20		100		500	
投与群 (ppm)	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104
腫瘍発生時期 (週)	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104
腫瘍発生率	12/46	46/64	6/44	45/66	8/44	39/66	9/44	42/66
発生腫瘍								
副 腎								
*腺 癌								
腺 腫		1						
紡錘形細胞腫瘍		2		1		1		1
骨・骨 髄								
軟 骨 腫							1	
脳								
膠 腫								1
*血 管 肉 腫								
髄 膜 腫								
頸								
平 滑 筋 腫	1							
ポ リ ー プ	1					1		
十 二 指 腸								
*腺 癌				1				
耳								
汗 腺 腺 腫								1
副 辜 丸								
間 質 細 胞 腫								
体 肢								
血 管 腫								
*血 管 肉 腫				1		1		
ハ ー ダ ー 腺								
腺 腫		1		1		3		
腎								
尿 細 管 腺 腫								
*移 行 上 皮 癌								
*血 管 肉 腫								
肝								
肝 細 胞 腺 腫		1		2		1		3
多 発 性 肝 細 胞 腺 腫		1				1		1
*肝 細 胞 癌								1
血 管 腫		1	1					2
*血 管 肉 腫								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

性 別	雌							
	対 照		20		100		500	
投与群 (ppm)	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104
腫瘍発生時期 (週)	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104
腫瘍発生率	12/46	46/64	6/44	45/66	8/44	39/66	9/44	42/66
発生腫瘍								
肺								
*気管支肺胞腺癌							1	
気管支肺胞腺腫		6	1	6	2	10		6
*気管支肺胞癌		3		3		2		1
腸間膜リンパ								
血管腫						1		
網細リンパ								
*骨髓性白血病				2		1		
胸腺リンパ腫				2				2
*リンパ肉腫	4	13	1	17	2	13	2	18
*リンパ細胞肉腫	4		1		1		3	
形質細胞腫				1				
*細網細胞肉腫	1			1	1	2	1	3
乳腺								
腺棘細胞腫		1		1		1		
*腺癌		4		1		1		1
腺腫		2		1				
*乳頭状腺癌					1			
*乳頭囊腺肉腫	1							
下顎								
*扁平上皮癌								1
卵巢								
乳頭状腺腫		1						
乳頭状囊腺腫				1		1		
黄体腫		1		1				2
卵胞膜腫				1				
脾臓								
島細胞腺腫				1		1		
下垂体								
腺腫		4		1		4		2
*肉腫								
唾液腺								
*腺癌		1						
精囊								
腺腫								
*線維肉腫								
皮膚								
*扁平上皮癌								
*線維肉腫		3		1				1
乳頭腫				1		1		
*未分化癌			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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

性 別	雌							
	対 照		20		100		500	
投与群 (ppm)	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104
腫瘍発生時期 (週)	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104	0-53	54-104
腫瘍発生率	12/46	46/64	6/44	45/66	8/44	39/66	9/44	42/66
発生腫瘍								
脾								
血管腫				1				
*血管肉腫				1		2		1
胃								
憩室腺腫症		1						1
扁平上皮性乳頭腫								1
*未分化癌								1
尾								
*扁平上皮癌				1				
*血管肉腫								
精巣								
乳頭状腺腫								
精細管腺腫								
乳頭状囊腺腫								
*血管肉腫								
間質細胞腫瘍								
胸腺								
腺腫		1						
甲状腺								
小胞腺腫								
子宮								
子宮内膜腺癌		2		1				
子宮内膜腺腫		1						
顆粒細胞腫瘍		1						1
血管腫		1		3		1		2
*血管肉腫		1						
平滑筋腫		1		2				3
*平滑筋肉腫								2
子宮内膜ポリープ	3	7	2	2	2	4	1	2
*子宮内膜肉腫		2				1		
膣								
ポリープ		1						
良性腫瘍数	3	40	4	30	4	31	2	31
悪性腫瘍数	10	27	3	29	5	23	7	30
合計腫瘍数	13	67	7	59	9	54	9	61

(注) 腫瘍発生率=腫瘍動物数/検査動物数。 \*悪性腫瘍



(2)-2 マウスにおける 18 ヶ月混餌投与発がん性試験 (最大耐量での発がん性試験)

[資料 4-(10)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

報告書作青年：1993年

検体の純度：

試験動物：CD-1系マウス 1群雌各60匹

検体投与後12ヶ月目に10匹を中間屠殺した。

試験期間：18ヶ月(1990年4月11日～1991年10月11日)

投与方法：本試験目的はEPA要求に従った雌での最大耐量における発がん性を調べる試験であり、投与用量は1用量群のみとした。

検体をアセトンに溶解し、飼料に0、2000ppmとなるよう混入して、18ヶ月間自由に摂食させた。

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毎日観察、体重測定時に健康調査をした。検体投与に起因する症状は認められなかった。被験物質に関連する死亡の増加は認められなかった。生存率は12ヶ月で、対照群及び2500ppm群で92%及び85%、18ヶ月で64%及び66%であった。

体重変化；投与開始後13週間は週1回、以降は1ヶ月に1度体重を測定した。

18ヶ月の検体投与群で対照群に比べ12~26%と有意な体重増加抑制がみられた。

摂餌量；体重測定時に合わせ、投与開始後13週間は週1回、以降は1ヶ月に1度体重を測定した。

検体投与群では対照群に比べ全般に低く、投与2週間及びその後何回かで有意低かった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した試験期間を通じての1日当りの平均検体摂取量は393.5mg/kg/日であった。

眼科学的検査；実施しなかった。

血液学的検査；各群10匹について白血球百分率及び細胞形態の評価のために、12及び18ヶ月時に血液を採取した。

検体投与群で、18ヶ月時に白血球数が有意に増加(36%)した。しかし、投与に関連する炎症反応または血液病の病理組織学的な

所見がなかったため、これは偶発的なものと考えられた。

血液生化学的検査；実施しなかった。

尿検査；実施しなかった。

臓器重量；計画屠殺の全動物について臓器重量（副腎、脳、腎臓及び肝臓）を測定した。

肝臓重量が 12 及び 18 ヶ月時に、絶対重量（それぞれ 30%、23%）及び相対重量（それぞれ 32%、33%）とも有意に増加した。脳及び腎臓重量で観測された変化は投与に関連するものではなく、最終体重の減少によるものと考えられた。

肉眼的病理検査；中間屠殺した動物及び投与終了時生存動物について検査を行った。

検体投与に関連する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物について以下の組織を保存し、病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、骨／骨髄（胸骨、大腿骨）、脳、盲腸、子宮頸管、結腸、十二指腸、食道、眼球、胆嚢、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、骨格筋、末梢神経、卵巣、脾臓、副甲状腺、下垂体、直腸、唾液腺、皮膚、脊髄（頸髄、腰髄、胸髄中間部）、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膈、腫瘍

主要な非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の表を次に示す。

検体投与群で、肝臓および副腎に 12 および 18 ヶ月時のいずれにも投与に関連した病理組織学的な変化がみられ、時間にとまない漸増した。肝臓の変化は、主として肝細胞肥大と肝細胞空胞化であったが、クッパー細胞およびマクロファージの黄～褐色の色素沈着、および肥大した単細胞の壊死も含んでいた。副腎における変化は副腎皮質の束状帯の肥大であった。

非腫瘍性のその他のすべての変化は、加齢およびこの系統のマウスに自然発生するものであった。同様に、腫瘍性変化の発生数またはタイプに影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

以上の結果から、ミクロブタニルを18ヶ月間混餌投与した雌マウスにおける最大耐量（393.5mg/kg/日）での発がん性試験において、投与に関連した変化は体重増加抑制及び摂餌量の減少、肝臓重量の増加、肝臓の肝細胞肥大、肝細胞空胞化及び単細胞壊死、副腎皮質の病理組織学的所見の変化（束状帯の肥大）であった。催腫瘍性は認められなかった。

雌マウスの肝臓および副腎に発生した非腫瘍性病変

性別	雌	
投与量(mg/kg/day)	0	393.5
動物数/群	60	60
副腎 (検査数)	60	60
(正常数)	15	16
副副腎	1	0
アミロイドーシス	1	1
被膜外副腎皮質組織	1	0
髓外造血	1	0
皮質肥大	6	17
軽微	0	4
軽度	5	5
中等度	0	8
顕著	1	0
多形核細胞浸潤	1	1
全身性リンパ肉腫	1	0
被膜下紡錘形細胞増殖	45	40
Liver (検査数)	60	60
(正常数)	16	0
局所的血管拡張	1	0
好酸性変異肝細胞巣	0	2
髓外造血	3	3
肝細胞肥大	3	58
軽微	1	8
軽度	2	24
中等度	0	26
混合炎症細胞浸潤	20	12
局所的単核細胞浸潤	11	8
単球性白血病	1	0
全身性リンパ肉腫	4	2
小肉芽腫 (s)	2	1
骨髄性白血病	1	0
巣状壊死	11	5
単細胞壊死	1	6
軽微	0	4
軽度	0	2
中等度	1	0
動脈周囲炎	1	0
局所的類洞内皮増殖	0	1
組織球性肉腫	2	0
肝細胞空胞化	0	29
軽微	0	3
軽度	0	15
中等度	0	11

雌マウスに発生した腫瘍性病変

性別	雌	
暴露量 (mg/kg/day)	0	393.5
動物数/群	60	60
頸管 (検査数)	60	60
ポリープ	0	1
頭蓋 (検査数)	1	0
骨腫	1	0
ハーダー腺 (検査数)	60	60
腺癌	1	0
腺腫	2	1
肝臓 (検査数)	60	60
肝細胞腺腫	1	0
肝細胞癌	1	0
肺 (検査数)	60	60
細気管支/肺胞腺腫	3	3
細気管支/肺胞癌	3	1
リンパ網内系(検査数)		
単球性白血病	1	0
悪性リンパ腫 (胸腺型)	1	1
肉腫 (全身性)	5	4
骨髄性白血病	1	0
組織球性肉腫	2	0
乳腺 (検査数)	57	59
腺癌	1	0
卵巣 (検査数)	60	60
乳頭状腺腫	0	1
平滑筋肉腫	0	1
脾臓 (検査数)	60	60
胰岛細胞腺腫	1	0
下垂体(検査数)	59	60
前葉腺癌	1	0
前葉腺腫	1	0
皮膚 (剖検病変) (検査数)	6	6
血管腫	1	0
乳頭腫	1	0
子宮 (検査数)	60	60
子宮内膜腺腫	1	0
血管肉腫	1	0
平滑筋肉腫	1	0
内膜ポリープ	1	0
子宮内膜肉腫	1	0
脊柱 (検査数)	1	0
骨原発性の肉腫	1	0