

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24ヶ月混餌投与慢性毒性及び発がん性併合試験

[資料 4-(7), (8), (9)]

試験機関：テグリス・ラボラトリー [米国GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度： (試験開始後15週まで)

(試験16週目から終了時まで)

試験動物：Sprague-Dawley系ラット 1群雌雄各110匹、開始時6～8週令

検体投与後3ヶ月と6ヶ月目に各群雌雄10匹ずつ、12ヶ月目に20匹ずつ、そして17ヶ月目に雄18匹、雌10匹を中間屠殺した。

試験期間：24ヶ月 (投与期間：1983年11月2日～1985年11月7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検体をアセトンに溶解し、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。

投与群	飼料中検体濃度 (ppm)		
	1-2週	3-4週	5週以降
1 (対照群)	0	0	0
2 (低用量群)	25	35	50
3 (中等度用量群)	100	140	200
4 (高用量群)	400	560	800

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、体重測定時に健康検査をした。

症状としては、おもに脱毛、切傷、擦過傷がみられたが検体投与と関係するものではなかった。また、検体投与に起因する腫瘍も認められなかった。

試験終了時の死亡率は、対照群、低用量群、中等度用量群及び高用量群の雄で、それぞれ66.0、62.7、59.7及び55.3%であり、雌ではそれぞれ60.4、63.8、65.3及び57.3%であり、検体投与による影響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。

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。

高用量群雄においては9 - 96週目の間に対照群より低下し、特に22 - 40週、56、80、82及び84週目では有意に減少した。高用量群雌では、54 - 96週目の間に対照群より低下し、66 - 72週、76 - 84週及び92週目に有意に低下した。その後は雌雄ともに対照群と差がなかった。他の用量群では検体投与による影響は認められなかった。

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。

高用量群雄の摂餌量は5、9、10、11及び13週目に有意に減少し、また14週目から80週目までは対照群に比べ常に少なかった。その他の群には摂餌量の変化は認められなかった。

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
低用量群	2.49	3.23
中等度用量群	9.84	12.85
高用量群	39.21	52.34

\* 有効成分として

眼科学的検査；対照群及び高用量群の全ての動物について、投与後12ヶ月目と終了時に眼科的検査を行なった。

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。

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。

血液学的検査；投与開始3、6、12、17ヶ月目と試験終了前に、一晚絶食させた各群雌雄10匹づつについて、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、血小板数を測定した。3ヶ月目の全群及び6ヶ月目と12ヶ月目の高用量群と対照群については、赤血球形態、白血球百分比も測定した。測定値をもとに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)を算出した。対照群と比較して統計的に有意な差は、いずれの検査項目においても見られなかった。観察された差はいずれも正常範囲内の変化であり、検体投与による変化とは考えられなかった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査時に、同一の動物を対象に、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、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。12ヶ月目と終了時には血清トリグリセライドを測定した。

変化のみられた項目は次の表に示した通りであった。

これらの変化は一貫性がなく正常範囲内の変化であり、偶発的なものと考えられ、検体投与とは関係ないと判断された。

投与群	低用量群			中等用量群		高用量群		
	雄	雌		雄	雌	雄	雌	
検査時期(月)	6	6	12			3	3	12
クレアチニン						↓ 86		
SGOT						↓ 78		
SGPT						↓ 76		
アルブミン	↓ 94							
総ビリルビン							↓ 77	
アルカリフォスファターゼ		↓ 75						
コレステロール			↑ 145					
無機リン			↓ 88					↓ 84

↑↓：対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

統計分析法：Dunnett's T test

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**：投与後3、5、11、17ヶ月目と試験終了前に、血液学的検査を行なった対照群と高用量群動物について採尿し、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、沈渣を鏡した。

高用量群雄において、投与後3、17ヶ月目と終了時に、また高用量群雌において投与後11ヶ月目に尿蛋白が対照群に比して若干高かったが、一貫性がなく毒性学的に意義はないと判断された。その他の項目についても、検体投与による変化は認められなかった。

**臓器重量**：投与後3、6、12、17ヶ月目の中間屠殺動物と終了時の全生存動物を対象として解剖後、肝臓、精巣あるいは卵巣、副腎、脳、心臓、腎臓、脾臓重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

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と精巣重量の変化を示した。

投与群	低用量群		中等用量群		高用量群				
	雄	雌	雄	雌	雄		雌		
検査時期・月		12	24		12	24	3	6	12
体重		↑ 116							
肝 絶対 対体重比							↑ 113	↑ 120	
精巣 絶対			↓ 77		↓ 88	↓ 75			
卵巣 対脳重量比									↑ 132
腎 対体重比		↓ 88							

↑↓：対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

統計分析法：Dunnett's T test t

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。

### 精 巢 重 量

検 査 時 期		12ヶ月		17ヶ月		終了時	
投与群	指標	絶対重量	対体重比	絶対重量	対体重比	絶対重量	対体重比
対照	平均	3.751	0.556	3.431	0.434	3.223	0.492
	S. D.	0.308	0.068	0.914	0.104	0.693	0.108
	検査匹数	20	20	18	18	17	17
低用量群	平均	3.622	0.512	3.393	0.449	3.006	0.488
	S. D.	0.437	0.106	0.691	0.120	0.819	0.152
	検査匹数	19	19	18	18	19	19
低用量群	平均	3.524	0.516	3.655	0.470	2.491*	0.444
	S. D.	0.474	0.109	0.466	0.097	0.855	0.186
	検査匹数	20	20	18	18	20	20
低用量群	平均	3.300*	0.507	3.017	0.389	2.430	0.388
	S. D.	0.764	0.157	1.028	0.154	1.101	0.199
	検査匹数	20	20	18	18	20	20

\* 対照群と比較して有意差 (P<0.05) あり

統計分析法: Dunnett's T test

高用量群雌において、3ヶ月の肝臓の対体重比及び6ヶ月目の肝臓の絶対重量に有意な増加が認められた。高用量群雄では12ヶ月目に、中等度用量群と高用量群では試験終了時に精巣重量の有意な減少が認められた。低用量群雌の12ヶ月目に認められた腎臓対体重比の減少は、高、中等度群で認められなかったこと、試験終了時に差が認められなかったことより披験物質によるものとは考えられない。高用量群雌の12ヶ月目に認められた卵巣対脳重量比の増加は、病理組織学的検査でこの増加と関係する病変は認められず、披験物質と関係ないと考えられた。その他の臓器重量には対照群と比較して差は認められなかった。

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の各群雌雄 6匹について肝臓の切片よりマイクロゾーム分画を調整し、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。

高用量群雌雄で、測定した各時期に対照群より僅かに上昇し、特に雄では3及び6ヶ月目に、雌では3ヶ月目に有意に上昇した。

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。

雄													
投与群 (ppm)		対照群			低用量群			中等用量群			高用量群		
検査時期 (月)		3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
マイクロソーム蛋白 (mg/g 肝)		100 ± 30 100 ± 14 100 ± 36			122 ± 80 105 ± 16 98 ± 41			124 ± 57 98 ± 23 100 ± 39			114 ± 29 114 ± 19 95 ± 20		
CYP 活性	ノナモル/mg 蛋白/分	100 ± 24 100 ± 14 100 ± 17			122 ± 80 90 ± 23 124 ± 36			103 ± 36 103 ± 15 124 ± 32			126 ± 21 128 ± 9 * 137 ± 16		
	ノナモル/g 肝/分	100 ± 17 100 ± 21 100 ± 26			96 ± 29 93 ± 27 116 ± 24			119 ± 26 101 ± 25 123 ± 39			147 ± 30 * 145 ± 25 * 134 ± 31		

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)		対照群			低用量群			中等用量群			高用量群		
検査時期 (月)		3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
マイクロソーム蛋白 (mg/g 肝)		100 ± 22 100 ± 22 100 ± 22			149 ± 54 * 100 ± 28 109 ± 15			144 ± 29 * 93 ± 32 90 ± 23			122 ± 27 110 ± 28 102 ± 42		
CYP 活性	ノナモル/mg 蛋白/分	100 ± 28 100 ± 13 100 ± 43			87 ± 22 89 ± 11 104 ± 34			111 ± 25 99 ± 20 104 ± 29			147 ± 27 * 121 ± 27 138 ± 50		
	ノナモル/g 肝/分	100 ± 26 100 ± 15 100 ± 37			125 ± 29 91 ± 29 117 ± 30			161 ± 35 * 91 ± 23 99 ± 35			178 ± 20 * 133 ± 44 140 ± 59		

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

肝臓-Peroxisomal-β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

酵素懸濁液を調整し、<sup>14</sup>C-パルミトイル-CoA 酸化反応を指標にして、

Peroxisomal-β酸化酵素活性を測定した。

RH-3866 投与は、Peroxisomal-β酸化酵素活性に影響を与えなかった。

性別	雄					雌			
	対照群	低用量群	中等用量群	高用量群	対照群	低用量群	中等用量群	高用量群	
蛋白質量 (mg)	100 ± 9	115 ± 7	118 ± 32	111 ± 19	100 ± 17	97 ± 11	87 ± 12	94 ± 15	
酵素活性	ノナモル/分/mg 蛋白	100 ± 22	84 ± 21	87 ± 17	96 ± 14	100 ± 42	128 ± 16	107 ± 19	104 ± 21
	ノナモル/分/mg 肝臓	100 ± 28	98 ± 27	100 ± 20	105 ± 14	100 ± 35	132 ± 8	100 ± 27	104 ± 15
	ノナモル/分/総肝臓	100 ± 26	102 ± 42	108 ± 41	117 ± 17	100 ± 33	145 ± 27	106 ± 15	120 ± 23

数値は対照群に対する相対値

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。

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。

高用量群雄で精巢の萎縮頻度が増加し、これは検体投与に起因するものと考えられた。中等度用量群雄では、試験終了時にのみ精巢の萎縮頻度が増加した。

低用量群では、試験終了時の動物、途中死亡例及び切迫屠殺した動物で精巢の萎縮頻度の僅かな増加がみられたが、病理的組織学的検査で偶発的なものと確認された。

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、以下の組織を保存した。

副腎、骨／骨髓、脳、副睾丸、食道、眼球、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、腸間膜と下顎リンパ節、乳腺、腫瘍、骨格筋、座骨神経、膵臓、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。

病理組織学的検査は下に示す範囲で行なった。

試験時期	臓器
3及び6ヶ月 12ヶ月	肝臓、精巢、卵巣 対照・高用量群の全臓器、低・中用量群は標的臓器と肝臓、腎臓、肺、卵巣、精巢
17ヶ月 終了時	肝臓、精巢、卵巣、肺、腎臓 対照・高用量群の全臓器、低・中用量群は標的臓器と肝臓、腎臓、肺、卵巣、精巢

主要な非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の表をページ 137 以下に示す。

中等度及び高用量群において軽度ないし中等度の精巢萎縮が認められ、この所見は検体投与と関係あるものと判断された。低用量群にみられた精巢萎縮は、17ヶ月及び試験終了時において、対照群に比べ頻度の増加がなく、検体投与と関係ないと判断された。その他の所見は、全て偶発的なものと考えら

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。

れた。各屠殺時における病理組織学的検査による片側性または両側性精巣萎縮を下の表に示す。

検査時期 投与群	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	17ヶ月	24ヶ月	途中死亡・屠殺
対 照 群	0/10	0/10	0/20	4/18	4/17	7/35
低 用 量 群	0/10	0/10	1/19	4/18	4/19	8/35
中 等 度 用 量 群	0/10	0/10	1/20	0/18	11/20	15/32
高 用 量 群	0/10	0/10	3/20	7/18*	14/22	17/30

数字は 陽性動物数/検査動物数 \* : Tubule Atrophy 2例を含めた。

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				
	対照	50	200	800	対照	50	200	800	
投 与 群 (ppm)									
検 査 動 物 数	110	110	110	110	110	110	110	110	
腫 瘍 動 物 数	悪性*	14	8	8	9	15	8	15	12
	良性	32	20	23	29	53	61	45	53
腫 瘍 総 数**	68	38	40	45	123	117	93	102	
腫 瘍 動 物 数	46	28	31	38	68	69	60	65	

\* 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、ミクロブタニルを24ヶ月間混餌投与したラットにおける慢性毒性試験において、雄の200 ppm投与群以上に精巣の萎縮がみられたので、25 ~50 ppm (雄 2.49 mg/kg/day、雌 3.23 mg/kg/day)が最大無作用量と判断される。

また、癌腫毒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	50	200	800	0	50	200	800	0	50	200	800	
臓器 非腫瘍性病変	投与群 (ppm)												
副腎	検査数												
うっ血 血細胞 出血性細胞	66 1(1.5) 2(3.0) 0	54 1(1.9) 0 1(1.9)	51 0 2(3.9) 0	71 1(1.4) 4(5.6) 0	99 2(2.0) 36(36.4) 5(5.0)	91 1(1.1) 29(31.9) 7(7.0)	95 0 33(34.7) 5(5.3)	100 0 43(43.0) 1(1.0)					
心臓	検査数												
心内膜炎 線維症 血栓症	72 0 3(4.2) 0	59 0 2(3.4) 0	54 3(5.6) 1(1.9) 2(3.7)	72 0 4(5.6) 1(1.4)	82 1(1.2) 1(1.2) 0	70 0 0 1(1.4)	71 0 0 0	79 0 0 1(1.3)					
腎臓	検査数												
結石 糸球体腎炎 木腎症 壊死 腎盂腎炎 腎盂炎	98 0 11(11.3) 4(4.1) 1(1.0) 0 1(1.0)	98 0 8(8.2) 2(2.0) 0 2(2.0) 0	98 0 11(11.2) 0 0 0 0	99 0 3(3.0) 2(2.0) 2(2.0) 0 0	98 1(1.0) 3(3.1) 0 0 3(3.1) 0	100 0 1(1.0) 0 1(1.0) 1(1.0) 0	99 0 1(1.0) 0 0 1(1.0) 0	98 1(1.0) 1(1.0) 0 0 0 0 0					
肝臓	検査数												
門脈拡張 うっ血 脂肪変性 造血過 過形 過成 過死	104 6(5.8) 2(1.9) 6(5.8) 1(1.0) 0 6(5.8)	109 4(3.7) 2(1.8) 1(0.9) 0 0 2(1.8)	107 9(8.4) 2(1.9) 4(3.7) 0 0 0	109 8(7.3) 3(2.8) 2(1.8) 0 1(0.9) 0	108 6(5.6) 1(0.9) 3(2.8) 0 2(1.9) 5(4.6)	109 5(4.6) 7(6.4) 2(1.8) 0 0 4(3.7)	108 6(5.6) 0 3(2.8) 0 0 6(5.6)	108 9(8.3) 1(0.9) 3(2.8) 0 0 3(2.8)					

数字は発症個体数 カッコ内は発症率：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	50	200	800	0	50	200	800	0	50	200	800
臓器 非腫瘍性病変	投与群 (ppm)											
肺	検査数	90	91	88	89	88	89	89	88	90	89	89
うっ血腫	4(4.4)	5(5.5)	1(1.1)	4(4.5)	4(4.5)	0	0	0	0	0	2(2.2)	2(2.2)
浮腫	2(2.2)	3(3.3)	1(1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.1)
出血	2(2.2)	0	1(1.1)	1(1.1)	0	1(1.1)	1(1.1)	0	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)
肺炎	2(2.2)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.1)
リンパ節	検査数	67	60	51	69	78	71	69	78	71	69	76
うっ血	3(4.5)	0	0	0	0	0	2(2.8)	0	0	2(2.8)	0	0
出血	9(13.4)	4(6.7)	4(7.8)	6(8.7)	4(5.1)	4(5.6)	4(5.6)	4(5.8)	4(5.1)	4(5.6)	4(5.8)	1(1.3)
脾臓	検査数	65	56	51	69	78	69	69	78	69	69	76
動脈炎	0	1(1.8)	0	2(2.9)	1(1.3)	0	0	0	1(1.3)	0	0	0
下垂体	検査数	73	56	53	69	81	77	79	81	77	72	79
うっ血	0	0	0	0	1(1.2)	0	0	0	1(1.2)	0	0	0
胃	検査数	66	32	29	71	78	35	79	78	35	38	79
出血	1(1.5)	2(6.3)	2(6.9)	3(4.2)	6(7.7)	5(14.3)	2(5.3)	3(3.8)	6(7.7)	5(14.3)	2(5.3)	3(3.8)
精巣	検査数	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110
萎縮	15(13.6)	17(15.5)	27(24.5)	41*(37.3)	41*(37.3)	41*(37.3)	41*(37.3)	41*(37.3)	41*(37.3)	41*(37.3)	41*(37.3)	41*(37.3)
精子形成	1(0.9)	0	0	1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)
多発性動脈炎	5(4.5)	2(1.8)	11(10.0)	10(9.1)	10(9.1)	10(9.1)	10(9.1)	10(9.1)	10(9.1)	10(9.1)	10(9.1)	10(9.1)

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 \* : Tubule Atrophy 2例を含めた。

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。

腫瘍病変

性別	雄											
	対照		50		200		800					
投与群 (ppm)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
腫瘍発生時期 (週)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
腫瘍発生率	0/40	12/25	34/45	4/41	2/27	22/42	2/42	6/23	23/45	3/44	6/21	29/45
発生腫瘍												
腹腔												
*線維肉腫 (転移性)												
脂肪腫									1			
*リンパ肉腫 (転移性)						(1)						
肉腫 (転移性)												
副腎												
*腺癌 (転移性)												
皮質腺腫							1					
髓質腺腫						1			2			2
*線維肉腫 (転移性)												
*リンパ肉腫 (転移性)									(1)			
骨・骨髄												
*線維肉腫 (転移性)			(2)								(1)	
脳												
星状膠細胞腫												1
膠腫			1									
盲腸												
*肉腫												1
結腸												
*肉腫 (転移性)												
耳												
*線維肉腫									1			
眼												
*眼瞼線維肉腫												
心												
*腺癌												1
*腺癌 (転移性)												

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	種														
	投 与 群 (ppm)			対 照			5 0			2 0 0			8 0 0		
腫瘍発生時期 (週)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
大動脈体腫															
*線維肉腫 (転移性)															
空腸															
*腺 癌															
*腺 癌 (転移性)															
腺 腫			1												
*線維肉腫															
*線維肉腫 (転移性)															(1)
*脂肪肉腫									1						
*リンパ肉腫 (転移性)			(1)												
*悪性新生物			1												
肝															
*腺 癌 (転移性)															
胆管腺腫															
*線維肉腫					1										1
*線維肉腫 (転移性)						(2)									(1)
*血管肉腫															
*肝細胞腺癌									1						
肝細胞腺腫									1						
*肝細胞癌腫															
*リンパ肉腫 (転移性)															(2)
*悪性リンパ腫 (転移性)			(1)												
*細網細胞肉腫			1												
*肉 腫			1												
*肉 腫 (転移性)															
左後肢															
*線維肉腫									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	投与群 (ppm)	種											
		対照			50			200			800		
	腫瘍発生時期 (週)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
肺	*腺癌 (転移性)												
	腺腫												
	*線維肉腫 (転移性)		(1)										
	*肝細胞肉腫 (転移性)												
	*リンパ肉腫 (転移性)									(1)			
	*新生物 (転移性)			(1)									
	*細網細胞肉腫 (転移性)			(1)									
	*肉腫 (転移性)			(2)									
	*脂腺癌 (転移性)						(1)						
頸部リンパ節													
	*線維肉腫 (転移性)												
	*リンパ肉腫 (転移性)									(2)			
	*脂腺癌 (転移性)						(1)						
縦隔リンパ節													
	*線維肉腫 (転移性)												
	*リンパ肉腫 (転移性)												
	*リンパ肉腫 (転移性)									(1)			
	*細網細胞肉腫						1						
	*細網細胞肉腫 (転移性)						(1)						
腸間膜リンパ節													
	*線維肉腫 (転移性)		(1)										
	*悪性リンパ腫						1						
	*細網細胞肉腫									1			
	*細網細胞肉腫 (転移性)						(1)						
胃リンパ節													
	*細網細胞肉腫 (転移性)									(1)			
乳腺													
	*腺癌												
	*多発性腺癌												

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	毒											
	対 照		50			200			800			
投与群 (ppm)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
腫瘍発生時期 (週)												
原 腫									1			
線維腫	1					2						
*線維肉腫										1		2
*線維肉腫 (転移性)												
血管腫												
上 顎												
*線維肉腫												1
絨 毛												
*腺 癌												
*癌 腫												
腸間膜												
*線 癌 (転移性)												
*線維肉腫 (転移性)												
*骨肉腫									1			
鼻												
*肉 腫									1			
卵 巣												
*線 癌 (転移性)												
線維肉腫 (転移性)												
顆粒膜細胞腫												
腺 腫												
小胞腺腫									1			
島細胞腺腫	1					2						
*小胞癌腫												2
*線維肉腫	1											
*線維肉腫 (転移性)												
*悪性リンパ腫 (転移性)									(1)			
*細胞肉腫 (転移性)									(1)			
*肉 腫 (転移性)												

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		50			200			800			
投与群 (ppm)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
腫瘍発生時期 (週)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
脾臓リンパ節			(1)									
*肉腫 (転移性)												
上皮小体			2			1						
下垂体												2
腺腫	1		3	1								
*癌腫								2				
難染性腺腫	6		20	1	1	2		2	1	2	4	1
前立腺												1
*線維肉腫 (転移性)												(1)
直腸												
*肉腫 (転移性)												
唾液腺												
*リンパ肉腫 (転移性)												(1)
骨格筋												
*線維肉腫 (転移性)												(1)
*リンパ肉腫												1
*肉腫												
皮膚												
腺腫												
基底細胞腫瘍												1
線維腫	1					3		1				
*線維肉腫												1
*悪性リンパ腫 (転移性)			(1)									
*肉腫												
脂腺腫			1									1
扁平上皮性乳頭腫			1									1
皮下線維腫												
*皮下線維肉腫	1		2						1	1	1	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。

性 別	雄											
	対 照			50			200			800		
投与群 (ppm)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
腫瘍発生時期 (週)												
皮下脂肪腫						1			2			3
*皮下リンパ肉腫 (転移性)									(1)			
*皮下粘液肉腫	1											
毛嚢上皮腫												
脾												
*腺 病 (転移性)												
*癌 腫			1									
*線維肉腫 (転移性)											(1)	
血管腫			2									
*脂肪肉腫								1				
*リンパ肉腫									1			
*悪性リンパ腫 (転移性)			(1)									
*網膜細胞肉腫 (転移性)			(1)						(1)			
*肉 腫												
胃												
*腺 病												
*線維肉腫 (転移性)												
*肉 腫 (転移性)												
扁平上皮性乳頭腫												
尾												
*線維肉腫			1									
精 囊												
*線維肉腫 (転移性)		(1)										
間質細胞腫瘍	1								2			
胸 腺												
*線維肉腫 (転移性)												
甲状腺												
腺 腫			1									
小胞腺腫						1						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		50		200		800					
投与群 (ppm)	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105
腫瘍発生時期 (週)	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105
髄質腺腫												
傍小胞腺腫												
*腺癌		1										
膀胱												
*腺癌 (転移性)												
子宮												
*腺癌 (転移性)												
*子宮内膜腺癌												
子宮内膜ポリープ												
*線維肉腫 (転移性)												
*悪性神経鞘腫												
*肉腫												
*扁平上皮癌												
腫												
ポリープ												
子宮内膜ポリープ												
*肉腫												
Zymbal腺										1		
*腺癌												
良性腫瘍数 **	0	11	42	2	1	26	2	5	24	1	5	30
悪性腫瘍数 **	0	3	12	2	1	6	0	1	8	2	1	6
合計腫瘍数 **	0	14	54	4	2	32	2	6	32	3	6	36

(注) 腫瘍発生率 = 腫瘍動物数 / 検査動物数 \* 悪性腫瘍  
 \*\* 転移性腫瘍を含まず。

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

性 別	雌														
	対 照			50			200			800					
投与群 (ppm)	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105
腫瘍発生時期 (週)	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105
腫瘍発生率	10/41	11/16	48/53	7/42	13/18	49/50	8/44	11/16	41/50	8/42	9/15	48/53			
発生腫瘍															
腹腔															
*線維肉腫 (転移性)						(1)									
脂肪腫															
*リンパ肉腫 (転移性)															
肉腫 (転移性)			(1)												
副腎															
*腺癌 (転移性)															
皮膚腺腫			1												
髄質腺腫															
*線維肉腫 (転移性)															
*リンパ肉腫 (転移性)															(1)
骨・骨髄															
*線維肉腫 (転移性)															
脳															
星状膠細胞腫															
膠腫															
盲腸								1							
*肉腫															
結腸															
*肉腫 (転移性)			(1)												
耳															
*線維肉腫															1
眼															
*眼瞼線維肉腫															
心															
*腺癌															
*腺癌 (転移性)			(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	腫											
	対 照			50			200			800		
投与群 (ppm)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
腫瘍発生時期 (週)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
大動脈体腫			1									
*線維肉腫 (転移性)			(1)									
空腸												
*腺 癌			1									
*腺 癌 (転移性)			(1)						(1)			
膵 腫												
*線維肉腫												1
*線維肉腫 (転移性)			(1)			(1)			(1)			(1)
*脂肪肉腫												
*リンパ肉腫 (転移性)												
*悪性新生物												
肝												
*腺 癌 (転移性)									(1)			
胆管腺腫			1									
*線維肉腫									(1)			
*線維肉腫 (転移性)						(2)						(1)
*血管肉腫												2
*肝細胞原癌												
肝細胞腺腫										2	1	1
*肝細胞癌腫						1						1
*リンパ肉腫 (転移性)												
*悪性リンパ腫 (転移性)												
*網膜細胞肉腫						1						
*肉 腫												
*肉 腫 (転移性)						(1)						
左後肢												
*線維肉腫												

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											
	投与群 (ppm)		対 照		50		200		800		800	
腫瘍発生時期 (週)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
肺												
*腺癌 (転移性)		(1)	(2)						(1)			(2)
腺腫												
*線維肉腫 (転移性)						(2)		(1)	(1)			(2)
*肝細胞肉腫 (転移性)												
*リンパ肉腫 (転移性)												
*新生物 (転移性)												
*細網細胞肉腫 (転移性)												
*肉腫 (転移性)			(1)									
*脂肪癌 (転移性)												
頸部リンパ節												
*線維肉腫 (転移性)								(1)				
*リンパ肉腫 (転移性)												
*脂肪癌 (転移性)												
縦隔リンパ節												
*線維肉腫 (転移性)												(1)
*リンパ肉腫 (転移性)												
*細網細胞肉腫												
*細網細胞肉腫 (転移性)												
腸間膜リンパ節												
*線維肉腫 (転移性)												
*悪性リンパ腫												
*細網細胞肉腫												
*細網細胞肉腫 (転移性)												
腎リンパ節												
*細網細胞肉腫 (転移性)												
乳 腺												
*腺癌	4	1	3	3			2		1	2		2
*多発性腺癌							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														
	投 与 群 (ppm)		対 照			50			200			800			
	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
腫瘍発生時期 (週)															
腺 腫	3	8	9						6				1		4
線維腫	6	27	26	1	4	2	2	3	21				1		24
*線維肉腫															
*線維肉腫 (転移性)								(1)							
血管腫					1										
上 顎															
*線維肉腫															
縦 隔															
*腺 癌	1														
*癌 腫									1						
腸 胃 膜															
*線 癌 (転移性)						(1)									
*線維肉腫 (転移性)									(1)						(1)
*骨肉腫															
鼻										1					
*肉 腫															
卵 巢															
*線 癌 (転移性)															
線維肉腫 (転移性)									(1)						
顆粒膜細胞腫															
腺 腫															
小胞腺腫															
島細胞腺腫	1	2	1						1						2
*小胞腺腫															
*線維肉腫									1						
*線維肉腫 (転移性)															
*線維肉腫 (転移性)									(1)						(1)
*悪性リンパ腫 (転移性)															
*網膜細胞肉腫 (転移性)															
*肉 腫 (転移性)						(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											
	投与群 (ppm)		対照		50		200		800			
腫瘍発生時期 (週)	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105	0 - 53	54 - 74	75 - 105
脾臓リンパ節												
*肉腫 (転移性)												
上皮小体			2			1						
下垂体												
腺腫												
腺腫	4	1	3	3	6	1	3	2	3	3		3
*癌腫										1		
難染性腺腫												
前立腺		4	36		5	41		3	26		2	37
*線維肉腫 (転移性)												
直腸												
*肉腫 (転移性)			(1)									
唾液腺												
*リンパ肉腫 (転移性)												
骨格筋												
*線維肉腫 (転移性)								(1)				
*リンパ肉腫												
*肉腫									1			
皮膚												
腺腫												
基底細胞腫瘍												1
線維腫			1		1	1						
*線維肉腫												
*悪性リンパ腫 (転移性)												
*肉腫			1						1			
脂肪腫												
扁平上皮性乳頭腫												
皮下線維腫							1					
*皮下線維肉腫						3		2	2			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。

性別	年 齢											
	対 照		50		200		800					
投与群 (ppm)	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105
腫瘍発生時期 (週)	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105
皮下脂肪腫			2			1						
*皮下リンパ肉腫 (転移性)												
*皮下粘液肉腫	1											
毛嚢上皮腫						1						
脾												
*腺 癌 (転移性)									(1)			
*癌 腫												
*線維肉腫 (転移性)												
血管腫												
*脂肪肉腫												
*リンパ肉腫												
*悪性リンパ腫 (転移性)												
*細網細胞肉腫 (転移性)									(1)			
*肉 腫						1						
胃												
*腺 癌	1								1			
*線維肉腫 (転移性)												(1)
*肉 腫 (転移性)			(1)									
扁平上皮性乳頭腫												1
尾												
*線維肉腫												
精 囊												
*線維肉腫 (転移性)												
同質細胞腫瘍												
胸 腺												
*線維肉腫 (転移性)						(1)		(1)				
甲状腺												
腺 腫												1
小胞腺腫												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		50			200			800			
投与群 (ppm)	0-53	54-74	75-106	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105	0-53	54-74	75-105
腫瘍発生時期 (週)												
實質腺腫		1										
傍小胞腺腫									1			
*腺癌												
膀胱												
*腺癌 (転移性)			(1)						(1)			
子宮												
*腺癌 (転移性)			(1)						(1)			
*子宮内膜腺癌					1							
子宮内膜ポリープ			3		1				1		2	1
*線維肉腫 (転移性)								(1)				
*悪性神経鞘腫			1									
*肉腫						1						
*扁平上皮癌												
腫												
ポリープ			1								1	1
子宮内膜ポリープ						1						
*肉腫		1										
Zymbal腺												
*腺癌												
良性腫瘍数 **	4	15	89	4	18	87	6	9	61	5	9	75
悪性腫瘍数 **	6	3	6	3	0	5	3	3	11	1	2	10
合計腫瘍数 **	10	18	95	7	18	92	9	12	72	6	11	85

(注) 腫瘍発生率=腫瘍動物数/検査動物数 \*悪性腫瘍

\*\*転移性腫瘍を含まず。



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

(3)-2 ラットにおける 24 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-(11)]

試験機関：ヘーゼルトンライフサイエンス [米国GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット 1群雌各60匹

検体投与後12ヶ月目に10匹づつを中間屠殺した。

試験期間：24ヶ月(1990年3月27日～1992年5月4日)

投与方法：本試験目的はEPAが指示した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、2500ppmとなるよう混入して、24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。1年目の中間屠殺前の生存率は、雄の2500ppm群で94%および92%、雌の両群で98%であった。104週の投与終了時における生存率は、それぞれ雄で40%および57%、雌で35%および32%であった。

体重変化：投与開始後16週間は週1回、以降は2週間に1度体重を測定した。

2500ppm群雄の26週および52週ならびに2500ppm群雌の52週時の平均体重が有意に減少した。52週時における対照群との差は雄雌とも約7%であった。104週時には有意差は認められなかった。

体重増加量が2500ppm群雄の0-3週、0-26週および0-52週ならびに2500ppm群雌の0-52週で有意に低下した。0-104週の全体では有意差は認められなかった。

摂餌量：体重測定時に合わせ、投与開始後16週間は週1回、以降は2週間に1度体重を測定した。

検体投与に関連する影響は認められなかった。

検体摂取量：摂餌量及び投与濃度から算出した試験期間を通じての1日当りの平均検体摂取量は雄で106mg/kg/日、雌で136mg/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；全動物について白血球百分率および細胞形態の評価のために、53、79 および 105 週時に血液を採取した。

2500ppm 群雄で 53 週に有核赤血球が有意に減少した。2500ppm 群雌で 53 週および 105 週に好中球の百分率割合が有意に減少し、同時にリンパ球が有意に増加した。統計学的には有意でなかったが、79 週でも同様の傾向を示した。

細胞形態は 53 週、79 週および 105 週とも対照群および投与群ラットで同等であった。検体を投与した動物に白血病の事例は認められなかった。

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、卵巣、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、前立腺および甲状腺/上皮小体）を測定した。

投与に関連した所見は肝臓と精巣のみにみられた。

中間計画屠殺の 2500ppm 群雄で肝臓の平均絶対重量（20%）および平均相対重量（最終体重に対して 28%）の有意な増加がみられた。雌では絶対重量に変化はなかったが、相対重量が有意に高かった（22%）。最終計画屠殺では絶対重量または相対重量に変化はなかった。

2500ppm 群雄の左の精巣重量および左右両方あわせた精巣重量が、中間計画屠殺（それぞれ 42 と 40%）、最終計画屠殺（それぞれ 27 と 23%）のいずれも有意に低かった。統計学的な有意差はなかったが、右側の精巣重量も対照群に比較して低値を示した。相対重量も同様の傾向がみられたが（中間計画屠殺で 37 および 34%；最終計画屠殺で左の精巣重量 26%）、最終計画屠殺の左右両方あわせた精巣重量には有意差は認められなかった。

2500ppm 群雌にみられた他の有意な増加は偶発的または中間屠殺の体重減（統計学的有意差はないが）によるものと考えられた。

肉眼的病理検査；全動物について検査を行った。

検体投与に関連する影響は投与された雄の肝臓および精巣に限定された。途死亡した 2500ppm 群雄に顕著な変化が肝臓（腫大、肥厚）および精巣（小型、

軟らかい)にみられた。精巣の変化は中間計画屠殺および最終計画屠殺の動物にもみられた。残りの所見は通常みられるもので両群に同様に発生した。雌では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（胸部）、骨髓（胸骨、大腿骨）、脳、頸髄、凝固腺、結腸、盲腸、直腸、十二指腸、空腸、回腸、副睾丸、食道、眼球、（含むハーダー腺）、大腿骨、心臓、腎臓、喉頭、病変部、肝臓、腰髄、肺、乳腺、下顎リンパ節、腫瘍、腸間膜リンパ節、胸髄中間部、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脾臓、胸骨、胃、睾丸、胸腺、甲状腺／副甲状腺、気管、膀胱、子宮（含む膈）、外耳道皮脂腺

主要な非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の表を次に示す。

組織病理学的検査の結果、肝臓および精巣に検体に関連する病理組織学的変化が明らかになった。

肝臓における変化は投与された雌雄ラットに見られ、小葉中心性—中間性の肝細胞肥大および肝細胞空胞化の有意な増加であった。この変化は、52週中間計画屠殺の動物にみられ、最終計画屠殺でも大差なかった。この肝臓の変化は肝臓の絶対および相対重量の増加とも一致していた。肝臓の腫瘍発生または変異肝細胞巣には対照群と投与群間に有意差はなかった。

検体に関連する精巣の変化として、両側性の精子無形成が投与した動物60匹中の22匹に発生し、対照群の2/60匹に比べ、統計学的に有意な増加であった。正常な精子形成は、対照群で49/60匹、投与群で24/60匹であった。この精子形成の減少は投与されたラットの精巣上体の精子減少および管内細胞残層の発生が有意に増加したことと関連していた。途中死亡の投与群雄ラットの精巣に動脈炎/動脈周囲炎の発生が増加した。

投与した雄ラットの副生殖腺は対照のラットと同等であり、雌ラットの生殖腺は投与によって影響されなかった。投与とは関係なく自然発生的な病

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。

変および偶発性の所見が種々みられたが、この系統のラットおよび加齢に伴ってみられる一般的なもので程度も予想されるものであった。

以上の結果から、ミクロブタニルを24ヶ月間混餌投与したラットにおける発がん性試験において、最大耐量（雄；106mg/kg/日、雌；136mg/kg/日）でも催腫瘍性は認められなかった。投与に関連した変化は雌雄で肝重量の増加及び病理組織学的変化、雄で精巣重量の減少及び病理組織学的変化がみとめられた。

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。

投与に関連する非腫瘍性病変の発生数—52 週

性別	雄		雌	
用量 (mg/kg/day)	0	106	0	136
検査動物数	10	10	10	10
精巣 (検査臓器数)	10	10	0	0
異常なし	10	2		
精子減少, 片側性	0	2		
精子無形成, 両側性 (精巣: 左)	0	6		
精子減少	0	2		
精子無形成	0	6		
動脈炎/動脈周囲炎 (精巣: 右)	0	1		
精子無形成	0	6		
動脈炎/動脈周囲炎	0	1		
精巣上部; 左 (検査数)	10	10	0	0
異常なし	3	2		
血管周囲性単核細胞浸潤	6	6		
動脈炎/動脈周囲炎	1	0		
未熟/異常精子形態	0	1		
精子減少	0	7		
管内細胞残屑	0	6		
精巣上部; 右 (検査数)	10	10	0	0
異常なし	3	2		
血管周囲性単核細胞浸潤	6	6		
動脈炎/動脈周囲炎	1	0		
精子減少	0	6		
管内細胞残屑	0	6		
肝臓 (検査数)	10	10	10	10
異常なし	0	0	0	0
うっ血	0	0	1	0
慢性炎症	10	10	10	10
胆管炎	8	7	5	9
胆管過形成	4	1	2	3
胆管線維化	2	1	1	3
小葉中心性・中間性肝細胞肥大	0	10	0	10
小葉中心性・中間性肝細胞空胞化	0	8	0	2
小葉周辺性肝細胞空胞化	0	0	2	0
動脈炎/動脈周囲炎	1	0	0	0
被膜炎/線維性癒着	2	0	0	0
巣状壊死	3	1	2	0
変異肝細胞巣 - 好酸性	3	3	1	0
変異肝細胞巣 - 好塩基性	0	0	1	0

投与に関連する非腫瘍性病変の発生数—24ヶ月

性別	雄		雌	
投与量 (mg/kg/day)	0	106	0	136
検査動物数	17	16	20	27
精巣 (検査数)	17	16		
異常なし	16	7		
精子減少, 片側性	1	2		
精子無形成, 片側性	0	4		
精子無形成, 両側性	0	4		
(精巣: 左)				
精子減少	1	0		
精子無形成	0	7		
動脈炎/動脈周囲炎	3	5		
(精巣: 右)				
精子減少	0	2		
精子無形成	0	5		
動脈炎/動脈周囲炎	3	5		
精巣上部; 左(検査数)	17	16	0	0
異常なし	11	6		
血管周囲性単核細胞浸潤	5	3		
動脈炎/動脈周囲炎	0	1		
未熟/異常精子形態	1	1		
精子減少	0	7		
管内細胞残屑	0	6		
精巣上部; 右(検査数)	17	16	0	0
異常なし	11	9		
血管周囲性単核細胞浸潤	5	5		
動脈炎/動脈周囲炎	0	1		
未熟/異常精子形態	1	2		
精子減少	0	5		
管内細胞残屑	0	4		
肝 (検査数)	17	16	20	27
異常なし	0	0	0	0
うっ血	0	0	2	1
色素	1	0	1	1
髓外造血亢進	2	3	0	1
類洞拡張	4	1	1	2
肝海綿状変性	11	8	3	2
慢性炎症	17	15	20	27
慢性胆管炎	17	16	20	27
胆管過形成	15	16	19	27
胆管線維化	12	11	7	12
小葉中心性 - 中間性肝細胞肥大	0	14	0	24
小葉中心性 - 中間性肝細胞空胞化	0	9	0	9
肝細胞空胞化巣/領域	5	3	2	3
びまん性肝細胞空胞化	0	1	4	1
巣状壊死	4	1	1	2
胆管拡張	0	0	0	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		雌	
投与量 (mg/kg/day)	0	106	0	136
変異肝細胞巢 - 好酸性	15	11	9	17
変異肝細胞巢 - 好塩基性	10	3	11	13

ラット 24 ヶ月試験に発生した腫瘍性病変

性別	雄		雌	
投与量 (mg/kg/day)	0	106	0	136
検査動物数	60	60	60	60
副腎, 皮質(検査数)	60	60	60	60
異常なし	20	14	6	7
腺腫	0	2	0	0
癌	1	1	0	1
造血性の腫瘍*	0	1	1	3
神経鞘腫	0	0	0	1
副腎, 髄質(検査数)	60	60	60	60
異常なし	40	50	50	52
良性褐色細胞腫	5	2	2	0
悪性褐色細胞腫	1	0	0	0
造血性の腫瘍*	0	1	0	1
大動脈, 胸部(検査数)	60	60	60	60
異常なし	55	56	59	57
大腿骨(検査数)	60	59	60	59
異常なし	55	57	59	59
胸骨(検査数)	60	60	60	60
異常なし	59	59	60	59
神経鞘腫	0	0	0	1
骨, その他	2	0	0	1
異常なし	0	0	0	0
神経線維肉腫	1	0	0	0
脳(検査数)	60	60	60	60
異常なし	33	43	27	32
星状膠細胞腫	2	1	0	2
造血性の腫瘍*	1	1	0	0
下垂体癌	1	0	1	2
腹腔	7	5	2	2
異常なし	0	0	0	0
造血性の腫瘍*	0	0	1	0
神経鞘腫	0	0	0	1
盲腸(検査数)	60	60	59	60
異常なし	60	57	57	60
造血性の腫瘍*	0	1	0	0
陰核腺	0	0	2	0
異常なし	0	0	0	0
癌	0	0	1	0
凝固腺	59	60	0	0
異常なし	46	46	0	0
造血性の腫瘍*	0	1	0	0
結腸(検査数)	60	59	59	60
異常なし	58	57	59	58



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	
	0	106	0	136
投与量 (mg/kg/day)	0	106	0	136
造血性の腫瘍*	0	1	0	0
頸部脊髄	60	59	59	60
異常なし	60	59	59	60
胸部脊髄	60	59	59	60
異常なし	60	59	59	60
腰部脊髄	60	58	58	60
異常なし	60	58	58	60
十二指腸	60	60	59	60
異常なし	60	60	59	58
神経線維腫	0	0	0	1
神経鞘腫	0	0	0	1
精巣上体(左)	60	59	0	0
異常なし	31	14	0	0
精巣上体(右)	59	59	0	0
異常なし	34	22	0	0
食管	60	60	60	60
異常なし	60	60	60	60
眼 (検査数)	60	60	60	60
異常なし	48	51	58	49
造血性の腫瘍*	0	1	0	0
ハーダー腺	60	60	60	60
異常なし	22	29	27	35
線維肉腫	1	0	0	0
前頭部	2	2	0	0
異常なし	0	0	0	0
線維肉腫	1	0	0	0
心臓 (検査数)	60	60	60	60
異常なし	0	3	6	11
造血性の腫瘍*	0	0	0	1
血液の腫瘍	60	60	60	60
異常なし	57	59	57	55
悪性リンパ腫(リンパ球性)	1	1	1	3
組織球性肉腫	2	0	2	2
回腸 (検査数)	60	59	59	58
異常なし	60	57	59	58
癌	0	2	0	0
空腸 (検査数)	59	59	59	60
異常なし	59	58	59	60
癌	0	1	0	0
腎 (検査数)	60	60	60	60
異常なし	1	0	2	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。

性別	雄		雌	
	0	106	0	136
投与量 (mg/kg/day)	0	106	0	136
造血性の腫瘍*	0	1	1	2
神経鞘腫	0	0	0	1
喉頭 (検査数)	60	58	60	60
異常なし	60	57	58	59
肝 (検査数)	60	60	60	60
異常なし	0	0	0	0
胆管腫	0	1	0	0
肝細胞腺腫	2	1	0	0
肝細胞癌	1	2	0	0
造血性の腫瘍*	2	1	2	3
神経鞘腫	0	0	0	1
リンパ節, 顎下	60	57	59	58
異常なし	8	4	5	11
造血性の腫瘍*	1	1	1	3
ジンバル腺癌	1	0	0	0
リンパ節, 腸間膜	60	60	59	59
異常なし	53	44	52	49
血管腫	0	1	2	0
血管肉腫	0	1	0	0
造血性の腫瘍*	0	1	0	2
子宮内膜肉腫	0	0	0	1
リンパ節, その他	3	4	2	5
異常なし	0	0	0	0
造血性の腫瘍*	1	1	0	2
神経鞘腫	0	0	0	1
子宮内膜肉腫	0	0	0	1
肺 (検査数)	60	60	60	60
異常なし	0	0	0	1
造血性の腫瘍*	1	1	2	3
副腎の癌	1	0	0	0
ジンバル腺癌	0	1	0	0
神経鞘腫	0	0	0	1
扁平上皮癌	0	0	0	1
乳腺の癌	0	0	1	0
乳腺 (検査数)	4	1	0	0
異常なし	2	0	0	0
線維腺腫	0	1	0	0
乳腺, 雌 (検査数)	0	0	60	60
異常なし	0	0	10	20
線維腺腫	0	0	25	17
癌	0	0	9	9
唾液腺	60	59	60	59
異常なし	60	59	60	59
骨髄, 胸骨	60	60	60	60

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	
投与量 (mg/kg/day)	0	106	0	136
異常なし	53	52	50	50
造血性の腫瘍*	1	1	1	2
骨髓, 大腿骨	60	59	60	5
異常なし	53	51	50	49
造血性の腫瘍*	1	1	1	2
骨格筋	60	60	60	60
異常なし	46	56	56	57
造血性の腫瘍*	1	0	1	1
坐骨神経	60	59	59	60
異常なし	27	32	30	30
卵巣(左) (検査数)	0	0	59	60
異常なし	0	0	17	19
良性顆粒膜/莢膜細胞腫	0	0	0	1
造血性の腫瘍*	0	0	2	2
卵巣(右) (検査数)	0	0	59	60
異常なし	0	0	17	29
造血性の腫瘍*	0	0	2	2
子宮内膜肉腫	0	0	0	1
膵 (検査数)	60	60	59	60
異常なし	29	25	43	46
腺房細胞腺腫	2	0	0	0
島細胞腺腫	2	5	3	0
島細胞腺癌	1	1	1	1
造血性の腫瘍*	0	1	0	1
神経鞘腫	0	0	0	1
上皮小体 (検査数)	56	57	57	54
異常なし	36	41	41	42
下垂体 (検査数)	59	58	60	60
異常なし	13	18	8	13
腺腫	36	24	45	39
癌	1	0	1	2
造血性の腫瘍*	1	0	0	0
包皮腺	0	0	0	0
異常なし	0	0	0	0
前立腺 (検査数)	60	60	0	0
異常なし	28	38	0	0
造血性の腫瘍*	0	1	0	0
直腸 (検査数)	60	60	59	60
異常なし	57	57	59	56
唾液腺 (検査数)				
異常なし				

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	
投与量 (mg/kg/day)	0	106	0	136
精のう腺 (検査数)	60	60	0	0
異常なし	43	44	0	0
造血性の腫瘍*	1	1	0	0
骨格筋				
異常なし				
皮膚 (検査数)	60	60	60	60
異常なし	60	58	58	59
造血性の腫瘍*	0	1	2	1
皮膚(その他)	22	17	17	10
異常なし	2	1	4	1
角化棘細胞腫	1	0	1	1
皮脂腺腫	1	0	0	0
基底細胞腺腫	0	0	1	0
扁平上皮乳頭腫	1	3	0	0
扁平上皮癌	0	1	0	1
造血性の腫瘍*	0	0	1	0
脊髄(検査数)				
異常なし				
脾 (検査数)	60	60	60	60
異常なし	48	51	42	43
血管腫	0	1	0	0
造血性の腫瘍*	1	1	2	2
神経鞘腫	0	0	0	1
胃, 膵胃以外 (検査数)	60	60	59	60
異常なし	47	54	46	55
膵胃 (検査数)	60	60	59	60
異常なし	31	38	28	27
平滑筋肉腫	0	0	1	0
皮下組織	8	2	4	2
異常なし	1	1	2	0
線維腫	4	1	1	0
脂肪腫	1	0	0	1
線維肉腫	2	0	0	0
造血性の腫瘍*	1	0	1	1
精巣 (検査数)	60	60	0	0
異常なし	49	24	0	0
精巣 (左)	60	60	0	0
異常なし	44	20	0	0
精巣 (右)	60	60	0	0
異常なし	46	23	0	0
間細胞腫	1	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。

性別	雄		雌	
	0	106	0	136
投与量 (mg/kg/day)				
胸腺 (検査数)	51	56	58	58
異常なし	32	35	22	16
胸腺腫	0	0	1	1
造血性の腫瘍*	0	1	1	2
神経鞘腫	0	0	0	1
甲状腺 (検査数)	60	60	60	60
異常なし	27	29	23	28
C細胞腺腫	6	8	5	5
C細胞癌	4	1	2	0
濾胞細胞腺腫	1	2	1	0
濾胞細胞癌	0	0	1	0
造血性の腫瘍*	0	0	0	2
気管 (検査数)	60	60	60	60
異常なし	60	59	60	59
膀胱 (検査数)	60	60	58	60
異常なし	53	56	58	59
造血性の腫瘍*	0	1	0	0
神経鞘腫	0	0	0	1
子宮 (検査数)	0	0	59	60
異常なし	0	0	26	29
子宮内膜間質ポリープ	0	0	2	3
子宮内膜間質肉腫	0	0	1	1
肉腫	0	0	0	1
子宮頸部 (検査数)	0	0	2	0
異常なし	0	0	2	0
腫 (検査数)	0	0	59	58
異常なし	0	0	58	55
ジンバル腺	58	57	60	60
異常なし	57	54	60	60
癌	1	3	0	0

\* 腫瘍のタイプは「血液の腫瘍」を参照

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. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

(1) ラットにおける繁殖試験

[資料 5-1)]

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・パソロジー・サービス

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験動物：CD(SD)BR系ラット 1群雌雄各25匹、開始時6週令

試験期間：1983年8月22日-1984年7月3日

共同試験の分担：動物生存期間中のすべての事項及び剖検をローム・アンド・ハース・カンパニーで行い、病理組織学的検査をリサーチ・パソロジー・サービスで行なった。

投与期間：P<sub>1</sub>世代；交配開始8週間前からF<sub>1</sub>。離乳時まで27週間

F<sub>1</sub>=P<sub>2</sub>世代；離乳時からF<sub>2</sub>。離乳時まで27週間

投与方法：アセトンに溶解させた検体が50、200及び1000 ppmの濃度になるよう混入した飼料を自由に摂取させた。対照群には検体を含まない同一飼料を与えた。

交配前8週間の検体摂取量を以下に示す。

平均RH-53,866 摂取量 (活性成分についてmg/kg/day)

群	RH-53,866 用量 (ppm)		P1 (a)		P2	
			オス	メス	オス	メス
2	50	平均値	3.67	4.42	3.64	4.17
		S. D.	0.50	0.37	0.61	0.39
3	200	平均値	14.29	17.20	15.13	17.50
		S. D.	1.88	1.55	2.55	1.87
4	1000	平均値	70.69	85.90	76.43	88.04
		S. D.	9.71	7.45	13.48	7.81

(a) 7週間の平均値 (8週目のデータは利用しなかった。)

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。  
方法及び試験項目：概要を次表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の全試験期間に毎日観察した。

臓器重量；肝臓を測定した。

肉眼的病理検査；全ての臓器、組織及び体腔（頭蓋腔を除く）を検査した。

病理組織学的検査；雄—肝臓、睾丸、前立腺、精囊、凝固腺

雌—肝臓、卵巣、子宮、膈、子宮頸を検査した。

交配及び妊娠の確認；雌雄1対1で10日間単位で同居させ、陰垢中に精子が確認された

日を妊娠第0日とした。

繁殖性に関する指標；

交尾期間；同居開始から交尾日までの日数

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

妊娠期間；交尾日より分娩日までの日数

$$\text{哺育率 (\%)} = \frac{\text{21日目生存児数}}{\text{4日目生存児数}} \times 100$$

$$\text{生存率 (\%)} = \frac{\text{4日目生存児数}}{\text{全出生児数}} \times 100$$

世代	期 間	作 業 手 順	試 験 項 目
P	生育 (2週) (8週)	馴化 検体投与	検体投与1週前より週1回体重・ 摂餌量測定
	交配 (10日)	雌雄1対1で交配。交尾は 陰垢検査により確認 (妊娠 第0日)	交配状況の観察
	妊娠 (3週)		体重：妊娠 0、6、15 及び20日目 測定。一般状態観察
	出産		出産状況の観察：黄体数、生存胎 児数、死亡胎児数、吸収胚、胎児 体重、胎児の性別と異常の観察。
	哺育 (21日)	出産後4 日目に各同腹児数 を雌雄各 5匹に調整	母動物の出産後0、4、7、14 及び 21日目に体重測定。 0、4、7、14 及び21日目に生存 児数、性別判定、児体重測定。
F <sub>1</sub>	離乳	離乳用の各群雌雄25匹づつ 各腹から無作為に選択	F <sub>1</sub> 離乳後、母動物を屠殺。肉眼 病理検査、臓器秤量、病理組織学 的検査。F <sub>1</sub> 児動物離乳後屠殺、 肉眼病理検査。
	生育 (8週) 交配 (10日) 妊娠 (3週)	検体投与 (P 世代に 準ずる)	(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)
	哺育 (21日) 離乳	(P 世代に準ずる) (F <sub>1</sub> 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる) (F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
F <sub>2</sub>			母動物と児動物を屠殺し病理組織 学的検査。



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：次の表に示した通りであった。

(その1)

世 代		親：P 児：F <sub>1</sub>				親：F <sub>1</sub> 児：F <sub>2</sub>				
投 与 量 (ppm)		対照群	50	200	1000	対照群	50	200	1000	
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	
親	一般状態	検体投与による異常なし				検体投与による異常なし				
	死亡率	雄	0/20	0/25	1/25	0/25	0/25	1/25	1/25	0/25
		雌	1/25	0/25	1/25	0/25	0/25	2/25	1/25	1/25
	体重変化	雄	変化なし			変化なし			抑制	
		雌	変化なし			変化なし				
	肝臓重量	雄	変化なし	増加	増加	変化なし	増加	増加		
		雌	変化なし		増加	変化なし		増加		
	摂餌量	雄	変化なし		1-4週減少	変化なし				
		雌	変化なし		1-2週減少	変化なし				
	肉眼的病理検査		異常なし				異常なし	雄に弛緩性精巣		
動物	病理組織学的検査	異常なし		小葉中心性肝細胞肥大	異常なし	小葉中心性肝細胞肥大	小葉中心性肝細胞肥大・精巣萎縮			
		異常なし		小葉中心性肝細胞肥大	異常なし		小葉中心性肝細胞肥大			
		異常なし		小葉中心性肝細胞肥大	異常なし		小葉中心性肝細胞肥大			
妊娠率	a	100	100	100	96	100	98.5	92	88	
	b	100	92	100	88	96	87.5	100	84	
出産率	a	92	96	88	83	92	100	104.3	90.9	
	b	88	95.7	92	104.5	95.8	104.8	100	85.7	
平均交尾日数	a	3.1	2.8	2.6	3.3	2.2	3.1	2.8	3.0	
	b	2.4	2.6	2.7	2.1	3.0	3.4	2.9	4.4	
平均妊娠日数	a	21.8	21.8	21.8	22.1	21.7	21.7	21.9	22.2	
	b	21.9	21.8	22.0	21.9	21.7	22.0	21.8	21.7	

a : 継代用児動物 (a児) 妊娠時      b : 継代用以外の児動物 (b児) 妊娠時

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。

(その2)

世 代		親 : P 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>				
投 与 量 (ppm)		対照群	50	200	1000	対照群	50	200	1000	
児	出生時生存児数	a	313	302	293	233	314	314	314	316
		b	287	286	306	311	349	319	341	218
	死産児数	a	3	4	9	12*	6	3	1	13*
		b	0	6	9*	16*	5	6	3	12
	平均同腹児数	a	13.7	12.8	13.7	12.3	13.8	13.8	13.1	11.4*
		b	13.0	13.3	13.7	14.2	15.4	14.8	13.8	13.4*
	哺育率	a	99.6	100	100	100	99.5	99.1	100	100
		b	98.1	99.0	97.0	99.5	95.7	97.6	99.6	92.9
	性 比 (雄/雄+雌)	a	0.44	0.47	0.50	0.53*	0.53	0.51	0.45	0.46
		b	0.45	0.46	0.45	0.52	0.49	0.51	0.51	0.46
動物	生後 0日	a	6.0	6.1	6.2	6.3	5.8	6.1	6.2	6.2
		b	5.9	6.0	6.1	5.9	6.0	5.9	6.1	5.8
	生後 4日	a	9.6	9.9	9.6	9.4	9.2	9.6	9.9	9.2
		b	9.5	9.0	9.4	8.5	9.1	9.5	9.1	8.7
	生後 7日	a	15.3	15.1	15.0	14.3	14.9	15.1	15.2	13.4
		b	15.2	14.3	14.9	13.1	14.5	15.0	14.7	13.3
	生後14日	a	29.6	29.6	29.2	26.7	29.1	29.2	29.2	25.3
		b	30.4	29.1	29.8	26.9	29.4	30.2	28.7	26.2
	生後21日	a	45.7	45.9	44.4	41.9	45.3	45.5	44.6	40.2
		b	46.6	45.6	46.2	42.2	46.5	48.1	46.0	41.8
	4日目生存率	a	98.4	97.1	96.4	92.7*	86.8	84.9	86.7	84.6
		b	89.9	85.3	77.1	86.2	96.9	94.2	98.5	90.8

\* 対照群との間に有意差 (P<0.05) あり a : 継代用児動物 b : 継代用以外の児動物  
統計分析法 : One-way analysis of covariance, beta-binominal model, Jonckheere test

繁殖性に対する影響として、1000 ppm群において、妊娠率及び出産率の低下及び死産児数の増加がみられた。また、一般毒性として、1000ppm 群雌雄で肝細胞の肥大と肝重量の有意な増加がみられ、F<sub>1</sub>(P<sub>2</sub>)雄に精巣の萎縮及び哺育中の児動物の体重増加量の減少がみられた。200 ppm 群においては、繁殖性に及ぼす影響は認められなかったが親動物 (P<sub>1</sub>及びP<sub>2</sub>)に肝臓重量の増加が認められ、F<sub>1</sub>(P<sub>2</sub>)動物で肝細胞肥大がみられた。即ち、一般毒性は繁殖性に影響する 1/5 の用量で出現した。

以上の結果から、ミクロブタニルを混餌投与した場合の繁殖性に関する最大無作用量は飼料中濃度 200ppm であり、一般毒性については 50 ppm (P<sub>1</sub>雄 3.67 mg/kg/day、P<sub>1</sub>雌 4.42 mg/kg/day、F<sub>1</sub>雄 3.64 mg/kg/day、F<sub>1</sub>雌 4.17 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。

(2) ラットにおける催奇形性予測試験

[資料 5-(2)]

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：CD(SD)BR系妊娠ラット (17週令) 1群雌8匹

試験期間：妊娠期間20日 (1983年4月12日-1983年5月5日)

方法：検体をコーンオイルに溶かし、有効成分として31.6、68.1、100.0、215.0、464.4及び700.0 mg/kgの投与用量を妊娠雌ラットに対し、妊娠6日目から15日目までの10日間毎日1回強制経口投与した。膈垢中に精子が認められた日を妊娠0日とした。なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

試験項目：

親動物：一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0、6、10、13、16、18及び20日目に体重を測定した。

妊娠第20日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児：性別の判定及び体重の測定観察を行なった。

結果：結果は、表の通りであった。

親動物：一般状態及び死亡率---464.4mg/kg群では2匹及び700.0 mg/kg群では8匹の死亡例があった。これらの死亡例は検体投与と関係するものであった。

死亡動物では、嗜眠、運動失調、糞便量の減少あるいは軟便、口からの赤色浸出物、被毛の粗剛及び泌尿生殖器周辺の汚れが死亡前にみられた。464.4及び700.0 mg/kg群の死亡及び生存動物では、胃腸の発赤及び副腎の肥大がみられた。

体重変化---464.4及び700.0 mg/kg群では妊娠10日以降終了時まで有意に減少した。

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。

投与群 (mg/kg/day)		対照	31.6	68.1	100.0	215.0	464.4	700.0	
親 動 物	1群当り動物数	8	8	8	8	8	8	8	
	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	糞便異常、 口からの 赤色浸出 物、泌尿 生殖器周 辺の汚れ、 血涙、 被毛粗剛、 流涎	糞便異常、 口からの 赤色浸出 物、泌尿 生殖器周 辺の汚れ、 血涙、 被毛粗剛、 流涎、 運動失調、 嗜眠	
	死亡数 体重変化	0 変化なし	0 変化なし	0 変化なし	0 変化なし	0 変化なし	2 妊娠10日 以降減少	8 妊娠10日 以降減少	
	妊娠数	8	8	7	8	7	8	6	
	妊娠率	1.00	1.00	0.88	1.00	0.88	1.00	0.75	
	妊娠動物の死亡数	0	0	0	0	0	2	6	
	着 床 所 見	黄体数	14.3	16.4	15.6	15.3	15.1	16.4	16.3
		着床数	13.6	15.4	14.9	14.5	12.6	16.2	14.5
		着床率	0.96	0.94	0.95	0.95	0.83	0.99	0.89
		生存胎児数	13.2	14.8	12.8	13.2	10.7	7.7	-
胎児生存率		0.97	0.96	0.87*	0.91	0.85	0.48*	-	
吸収胚数		0.4	0.6	2.0	1.3	1.9	6.8	-	
胎 児 動 物	体 重 (g)	3.24	3.24	3.36	3.30	3.22	2.63*	-	
	性比 (雄/雌)	0.63	1.03	1.50*	0.96	1.21*	1.09	-	

\* 対照群との間に有意差 (P<0.05) あり  
統計分析法：加重分散分析、Jonkheere test

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。  
妊娠率及び着床所見——妊娠率及び着床率はほぼ全群ともに同じであった。

腹当たりの生存胎児数は215.0及び464.4 mg/kg 群では少なく、胎児生存率は68.1及び464.4mg/kgの用量群では有意に低下した。また、腹当たりの吸収数も68.1 mg/kg以上の用量群で増加した。

胎児；胎児の性比の有意差は対照群が正常範囲をこえていたことによるもので、検体投与によるものではないと考えられた。胎児重量は、464.4mg/kg群で対照群と比較して有意に小さかった。

以上の結果から、ミクロブタニルは464.4 mg/kg/day の用量では、母体毒性、胎児毒性及び胚毒性があり、68.1、100.0及び215.0 mg/kg/day では胚毒性が認められたので、妊娠ラットにおける最大無作用量は31.6 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) ラットにおける催奇形性試験

[資料 5-(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]

アーガス・リサーチ・ラボラトリー

報告書作成年：1984年, 1987年

検体の純度：

試験動物：CD(SD)BR系妊娠ラット (85日令) 1群雌25匹

試験期間：妊娠期間20日間 (1983年5月31日 - 1983年6月24日)

方法：検体をコーンオイルに溶かし、有効成分として31.3、93.8、312.6及び468.9 mg/kgの投与用量を、妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日1回強制経口投与した。胚垢中に精子が認められた日を妊娠0日とした。

なお、対照群にコーンオイルを同様に投与した。

試験項目：

親動物：一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0、6、10、13、16、18及び20日目に体重を測定した。

妊娠第20日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児：性別、体重及び外表異常の観察を行なった。

各同腹児群の2/3は骨格異常を、1/3は内臓の異常の有無を検査した。

結果：結果は次頁の表の通りであった。

親動物：312.6及び468.9 mg/kg群では、被毛の粗剛化、落屑、流涎がみられ、468.9 mg/kg群では糞便量の減少、口あるいは膺からの赤色浸出物がみられた。

468.9 mg/kg群では、体重が妊娠10日目に減少したが、その後回復した。腹当りの着床率は全群とも正常範囲内にあった。93.8、312.6、468.9 mg/kg投与群において、生存胎児率が有意に低下し、腹当り吸収数が増加したが、31.3 mg/kg群では対照群と差がなかった。

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。  
 ローム・アンド・ハース・カンパニーによる検査の結果要約

投与群 (mg/kg/day)		対 照	31.3	93.8	312.6	468.9
親	I 群当り動物数	25	25	25	25	25
	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	被毛粗剛、 落屑、流涎	被毛粗剛、落屑、 流涎、口及び膣か らの赤色浸出物、 糞便量の減少、 泌尿生殖器周辺の 尿による汚れ
動	死亡数 体重変化	0 異常なし	0 異常なし	0 異常なし	0 異常なし	0 妊娠10日目のみ 減少
	妊娠数 妊娠率	22 0.88	24 0.96	21 0.84	23 0.92	23 a) 0.92
物	着床	17.9	15.2	16.6	16.4	16.8
	着床数	16.1	14.3	15.2	15.0	15.7
	着床率	0.90	0.94	0.92	0.92	0.94
	生存胎児数	15.3	13.5*	13.3*	13.2*	13.1*
	生存胎児率	0.95	0.94	0.88*	0.88*	0.83*
	所見	吸収胚のある 腹数	12	17	16	18
	2ヶ以上の吸収 胚のある腹数	2	0	5	5	8
	腹当り吸収数	0.82	0.79	1.86	1.78	2.57
胎 児 動 物	体 重 (g)	3.23	3.30	3.25	3.39	3.26
	雄 (g)	3.36	3.39	3.32	3.46	3.34
	雌 (g)	3.10	3.21	3.16	3.30	3.21
	性 比 (雄/雌)	0.87	0.98	0.92	0.99	0.88
	外表異常	0/337	1/324 小眼球症	2/280 無頸症 耳介のずれ 臍ヘルニア	0/303	1/301 頭蓋脊椎裂
	骨 格 異 常					
	化骨遅延	150/223	103/213	93/185	123/200	125/201
	変異 (腹数)	8/223	7/213	11/185	34/200*	72/201*
	第7頸肋骨	22/22	24/24	18/21	23/23	22/22
	第14肋骨肋骨	3/223	0/213	3/185	17/200*	45/201*
奇形	1/223	4/213	1/185	17/200*	72/201*	
	0/223	1/213 環椎後頭骨の 奇形	0/185	0/200	2/201 胸椎の2分裂	
	(腹数)	0/22	1/24	0/21	0/23	1/22
内 臓 異 常						
変異	3/114	2/111	0/95	0/103	0/100	
	(腎乳頭未発達)					
	(腹数)	1/22	2/24	0/21	0/23	0/22
奇形	0/114	0/111	2/95	0/103	2/100	
	(腹数)	0/22	0/24	2/21 心臓・大動脈 の奇形、 無眼球症等	0/23	2/100 水頭症

\* 対照群との間に有意差 (P<0.05) あり 統計分析法: Jenkhhere の方法

a) 1匹に生存胎児なし

表中の分数は、陽性動物数/検査動物数を表わす。

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。

アーガス・リサーチ・サービスによる骨格標本検査で有意差のみられた項目及び奇形胎児数

投与群(mg/kg/day)	対 照	31.3	93.8	312.6	468.9
検 査 腹 数	22	24	21	23	22
検 査 胎 仔 数	223	213	185	200	201
頸肋 腹数	2	2	3	10*	15**
胎児数	3	2	3	19	50**
平均肋骨対数	13.00	13.01	13.00	13.05	13.28*
胸 椎 数	13.00	13.03	13.00	13.07*	13.34**
腰 椎 数	6.00	5.97	6.00	5.92*	5.65**
骨化剣状突起数	0.95	0.98	0.91	0.85*	0.76**
奇形胎仔数	1 小眼窩	1 後頭骨と 側頭骨の 奇形	1 小眼窩	1 小眼窩	2 胸椎2分裂 胸椎融合 頭蓋脊椎裂
恥骨化骨遅延 腹数	3	1	2	0	1
胎児数 <sup>a</sup>	6	1**	2**	0**	1**

\*、\*\*：対照群との間に有意差 (\* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01)あり

a : 投与量増加につれて頻度が低下した項目

統計分析法：分散分析、Dunnnett



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。  
生存胎児数が投与群で有意に低下したが、これは対照群の生存胎児数が異常に  
多かったためで、検体投与の影響ではなかった。尚、ローム・アンド・ハー  
ス・カンパニーで過去に行なったラット催奇性試験11件の対照群における平均  
黄体数15.5、平均生存胎児数は13.5である。

従って生存胎児率に影響のである 93.8 mg/kg 以上が作用量と判断した。

胎 児；312.6 及び468.9 mg/kg 群では、第7頸肋骨と第14痕跡肋骨の増加がみられた  
が、外表、骨格、内臓の奇形の発生率に明らかな増加はみられなかった。

以上の結果より、ミクロブタニルは312.6 及び468.9 mg/kg/day の用量で、母体毒性、  
胎児毒性が認められ、93.8、312.6 及び 468.9mg/kg/day で胚毒性が認められた。

ミクロブタニルを妊娠ラットに投与したときの、母体における最大無作用量は 31.3  
mg/kg/day と判断される。また、最高投与量の 468.9mg/kg/day でも胎児に対して催奇形  
性を及ぼさないと判断される。

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。

(4) ウサギにおける催奇形性予測試験

[資料 5- (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・ホワイト系妊娠ウサギ（5ヶ月令）1群雌6羽

試験期間：妊娠期間29日（1983年9月21日 - 1983年10月21日）

方法：検体をシリカ吸着剤(Hi-Sil)に吸着させ、1.0%メチル・セルロース溶液に懸濁させ、有効成分として、10.0、31.6、100.0、215.0、464.0及び700.0 mg/kgの投与用量を同系の雄精子で人工授精した成熟雌ウサギに対し、妊娠7日目から19日目までの13日間毎日1回強制経口投与した。

人工受精した日を妊娠0日とした。

なお、対照群には1.0%メチル・セルロース溶液を同様に投与した。

試験項目：

親動物：一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0、4、7、11、15、20、25及び29日目に体重を測定した。

妊娠第29日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児：体重及び外表の測定・観察を行なった。

結果：結果は、表の通りであった。

親動物：464.0 mg/kgでは21日目までに、700.0 mg/kg群では、妊娠11日目までに全て死亡した。死亡動物では糞便の異常、嗜眠、運動失調、痠軟状態、鼻あるいは目からの化膿性分泌物、チアノーゼ、呼吸困難、痙攣あるいは赤色尿がみられた。215.0 mg/kg群では、糞便の異常及び赤色尿が認められた。

肉眼的病理検査で464.0 mg/kg群の死亡動物では、胃粘膜の発赤、潰瘍、脾臓の肥大及び肝臓と肺の異常がみられた。

215.0 mg/kg群で、11日目から25日目まで有意な体重の減少があった。

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(mg/kg/day)		対照	10.0	31.6	100.0	215.0	464.0	700.0
親	1群当り動物数	6	6	6	6	6	6	6
	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	糞便の異常、赤色尿	糞便の異常、嗜眠、運動失調、疲憊状態、鼻あるいは目からの化膿性分泌物、チアノーゼ、呼吸困難、痙攣、赤色尿	糞便の異常、嗜眠、運動失調、疲憊状態、鼻あるいは目からの化膿性分泌物、チアノーゼ、呼吸困難、痙攣
動物	死亡数 体重変化	0 変化なし	0 変化なし	0 変化なし	1投与 変化なし	0 妊娠11日-25日まで増加量減少	6 妊娠11日に減少	6 死亡のため分析できず
	妊娠数	4	5	6	4	6	3	3
	妊娠率	0.67	0.83	1.00	0.67	1.00	0.50	0.50
	妊娠動物の死亡数	0	0	0	0	0	3	3
	流産	0	0	0	0	1	0	0
着床所見	黄体数	8.50	10.40	10.83	10.00	7.20	10.67	11.33
	着床数	7.50	6.80	8.00	9.50	6.80	7.67	8.67
	着床率	0.88	0.65	0.74	0.95	0.95	0.72	0.77
	生存胎児数	7.00	6.80	6.83	9.00	2.40*	-	-
	胎児生存率	0.93	1.00	0.85	0.95	0.35	-	-
	吸収胚数	0.50	0.00	1.17	0.50	4.4	1.33	0.00
胎児動物の体重 (g)		45.90	48.03	46.48	41.14	44.45	-	-

\* 対照群との間に有意差 (P<0.05) あり  
統計分析法: Duncan's test

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。

妊娠率及び着床率は全群ともに検体投与による影響は認められなかった。

215.0 mg/kg 群では、吸収胚数の増加が認められ、生存胎児数が有意に減少した。

胎児；胎児重量は、215.0 mg/kg あるいはこれ以下の用量では、明らかな用量反応関係を示さなかった。しかし、215.0 mg/kg 群では、胎児重量の増加を伴わない平均胎児数の減少がみられ、これは胎児毒性によるものと判断された。

以上の結果から、ミクロブタニルは464.0 及び700.0mg/kg/dayでは母体に致死的であり、215.0 mg/kg/day では、母体毒性及び胚毒性が認められた。100.0 mg/kg/day 及びこれ以下の用量では母体毒性及び胎児毒性はなかった。胎児が得られた最高投与量である215.0mg/kg/day 及びこれ以下の用量では外表の奇形は認められなかった。従って、妊娠ウサギにおけるミクロブタニルの最大無作用量は100.0 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) ウサギにおける催奇形性試験

[資料 5-(6), (7)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

アーガス・リサーチ・ラボラトリー

報告書作成年：1984年，1987年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド・ホワイト系妊娠ウサギ（6ヶ月令）1群 雌18羽

試験期間：妊娠期間29日（1983年10月30日 - 1983年12月2日）

共同試験の分担：ローム・アンド・ハース・カンパニーで試験のすべてを行い、アーガス

・リサーチ・ラボラトリーで骨格標本の再検査を行った。

再検査の目的は、試験の中立性を高めることにあった。

方法：検体をシリカ吸着剤(Hi-Sil)に吸着させ、1.0%メチル・セルロース溶液に懸濁させ、有効成分として、20.0、60.0及び200.0 mg/kgの投与用量を同系の雄精子で人工授精した成熟雌ウサギに対し、妊娠7日目から19日目までの13日間毎日1回強制経口投与した。人工受精した日を妊娠0日とした。投与量の設定には、予測試験結果（資料5-(5)）を参考にした。

なお、対照群には蒸留水あるいはシリカ吸着剤(Hi-Sil)を1.0%メチルセルロース溶液に懸濁したものを同様に投与した。

試験項目：

親動物：一般状態、流産及び生死を毎日観察し、妊娠0、4、7、11、15、20、25及び29日目に体重を測定した。

妊娠第29日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児：体重を測定し、外表の異常、骨格異常及び内臓異常を検査した。心臓はStaples法により検査した。また、内部検査により性別を判定した。

結果：結果は表の通りであった。

親動物：200.0 mg/kg 群で、投与過誤により18羽中2羽が死亡した。200.0 mg/kg 群

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。  
では妊娠期間中体重増加量が減少し、糞便異常あるいは血尿が認められた。

また、60.0 mg/kg群では投与期間中体重の増加がなく、投与終了後から帝王切開時までには回復したが、検体投与による影響と考えられた。

妊娠率及び着床率には全群ともに検体投与による影響は認められなかった。

200.0 mg/kg 群の着床率の有意な上昇は、この群の少ない黄体数と高い着床成功比率によるものであった。200.0 mg/kg 群では生存胎児数及び胎児生存率が減少し、また流産、吸収胚数の増加が認められた。

胎 児；胎児重量は、200.0 mg/kg 群では有意差はなかったが、検体投与によると判断される減少があった。

検体に起因する変異及び奇形は認められなかった。

以上の結果から、ミクロブタニルは200.0 mg/kg/day で母体毒性、胎児毒性、胚毒性を示し、60.0 mg/kg/dayでは母体毒性を示したので、妊娠ウサギに対する最大無作用量は、20.0 mg/kg/dayと判断される。また、最高投与量の200.0 mg/kg/day でも、胎児に対して値奇形性を及ぼさないと判断される。

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。  
 ローム・アンド・ハース・カンパニーによる検査の結果要約

投与群(mg/kg/day)		対 照		20.0	60.0	200.0	
		水	Hi-Sil				
親  動  物	1群当り動物数	18	18	18	18	18	
	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	糞便の異常、血尿、泌尿生殖器周辺の血液付着、流産	
	死亡数	0	0	0	0	2投与ミスによる増加量減少	
	体重変化	変化なし	変化なし	変化なし	投与期間中増加量減少	増加量減少	
	妊娠数	13	12	14	15	14	
	妊娠率	0.72	0.67	0.78	0.83	0.78	
	流産数	0	0	1	1	3	
	終了時に剖検した腹数	13	12	13	14	10	
	着床所見	着床数	11.31	12.75	11.00	11.21	7.56
		着床率	6.92	7.42	7.92	6.64	7.44
着床率		0.61	0.58	0.72	0.59	0.98*	
胎児生存率		6.31	6.75	7.38	6.50	2.70*	
生存胎児数		0.91	0.91	0.93	0.98	0.35*	
吸収胚数		0.62	0.67	0.54	0.14	4.90	
吸収胚のあった腹数		1	4	5	2	10	
胎児動物		体重(g)	46.50	45.42	42.95	45.34	37.47
	性比(雄/雌)	1.48	1.03	0.92	1.17	2.38	
胎	外表異常						
	変異	0/82	0/81	0/96	0/91	0/27	
児	奇形	0/82	0/81	0/96	0/91	0/27	
	骨格異常						
動	変異	49/82	54/81	74/96	61/91	24/27	
	奇形	1/82 胸骨癒合	1/81 頭骨癒合	1/96 側彎症	1/91 肋骨球状 拡大	0/27	
物	内臓異常						
	変異*	5/82	8/81	8/96	13/91	2/27	
	奇形	0/82	0/81	1/96 巨心症	0/91	0/27	
	変異のあった腹数	13	12	13	13	3	
	奇形のあった腹数	1	1	1	2	0	

\* 対照群との間に有意差 (P<0.05) あり  
 統計分析法: Duncan's test, beta-binomial model  
 表中の分数は陽性動物数/検査動物数を表わす。  
 a 変異はすべて左側頸動脈の無名動脈からの分岐。  
 (但し、60.0mg/kg 群の胎児1つに斑状肝がみられた。)

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。

アーガス・リサーチ・サービスによる骨格標本検査で有意差にみられた項目及び奇形胎児数

投与群 (mg/kg/day)	対 照		20.0	60.0	200.0
	水	Hi-Sil			
検 査 腹 数	13	12	13	14	3
検 査 胎 仔 数	82	81	96	91	27
奇 形 胎 仔 数	1 胸骨癒合	0	2 短肋骨 胸椎欠損	2 肋骨癒合 胸骨欠損	0
変異					
頭骨化骨不整*					
腹数	12	12	11	10	2
胎児数	36	39	35	28**	2**
頭蓋泉門拡大					
腹数	0	0	0	1	0
胎児数	0	0	0	5**	0
前頭骨の穴*					
腹数	6	9	5	4	0
胎児数	13	18	11	4**	0**

\*\* 対照群に対し有意差 (P < 0.01)あり

a 投与量増加につれて頻度が低下した項目

統計分析法：分散分析、Dunnett



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. 変異原性

### (1) 細菌を用いた復帰変異性試験

[資料 6-(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：1984年

検体の純度：

方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537

TA98, TA100) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)

の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。試験菌株の発育を十分阻害しうる

7500  $\mu\text{g}/\text{Plate}$  を最高投与量とした。

結果：試験結果は以下のとおりであった。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	平均復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基置換型		フレームシフト型		
			TA 100	TA1535	TA 98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	101.3	32.3	23.3	11.8	
マイクロブタニル	75	-	105.3	29.7	23.0	8.0	
	250	-	117.0	32.3	24.3	7.0	
	750	-	106.3	37.0	21.3	12.7	
	2500	-	109.3	36.0	25.3	4.3	
	7500	-	33.3	12.3	16.0	0.7	
対照 (DMSO)		+	103.5	35.8	59.7	35.2	
マイクロブタニル	75	+	104.3	37.0	68.3	28.0	
	250	+	109.3	45.3	33.7	31.3	
	750	+	107.3	23.3	67.3	22.7	
	2500	+	59.3	11.7	55.3	9.3	
	7500	+	0.0	0.0	0.0	0.0	
陽性 対照	2-ANTH (2-anthramine)	10	-	120.2	39.8		14.2
			+	2240.3	441.3		231.0
	2-AAF (2-acetamido- fluorene)	50	-			26.2	
			+			1012.8	

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。

検体は代謝活性化を含め、最高投与量である 7500  $\mu\text{g}/\text{Plate}$  までのいずれの濃度においても、対照と比較して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた 2-ANTH 及び 2-AAF は全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、ミクロブタニルは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有し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。

(2) 細菌を用いた復帰変異性試験及び修復試験

[資料 6- (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：

方法：1) 復帰変異試験

復帰変異試験にはヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA1537, TA1535, TA100, TA98)及びトリプトファン要求性の大腸菌 Escherichia coli (WP2 uvrA) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)の存在下、非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。菌の増殖をある程度抑制する 2000  $\mu\text{g}/\text{Plate}$  を最高投与量とし公比2で5濃度で検定した。検体はDMSOに溶解した。

2) 修復試験 (スポアレックアッセイ)

修復試験には、枯草菌 Bacillus subtilis の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)の存在下及び非存在下で、DNAの損傷の誘発性を検定した。

5000  $\mu\text{g}/\text{disk}$  を最高投与量とし公比2で5濃度を検定した。検体はDMSOに溶解した。

復帰変異試験結果の判定は、コロニー数が陰性対照の2倍未満を陰性、2倍以上を陽性とし、用量相関性及び再現性を考慮し総合的に行なった。

修復試験結果の判定は、H-17とM-45の阻止円の差が2mm以下を陰性、2～3mmを疑陽性、3mmを超える場合を陽性とした。

結果：1) 復帰変異試験

復帰変異試験では、表1に示すように2000  $\mu\text{g}$  及び1000  $\mu\text{g}/\text{Plate}$  では菌の増殖が抑制されたが、検体はS-9 Mix存在下及び非存在下、いずれの菌株においても復帰変異コロニーの増加を誘発しなかった。一方、S-9 Mix非存在下の

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。

陽性対照として用いた AF-2, ENNG, 9AC 及び S-9 Mix 存在下の陽性対照として用いた 2AA は使用菌株に対して、それぞれの陰性対照の 2 倍以上の復帰変異コロニーを出現させた。

## 2) 修復試験 (スポアレックアッセイ)

修復試験では、表 2 に示すように S-9 Mix の存否に関係なく検体はいずれの濃度においても陰性を示し、S-9 Mix 非存在下の陽性対照として用いた AF-2 及び S-9 Mix 存在下の陽性対照として用いた 2AA は陽性を示した。

以上の結果より、ミクロブタニルは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性及び DNA 損傷の誘発性がないと判断される。

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。  
表1. 復帰変異試験結果

薬 剂	濃 度 ( $\mu$ g/Plate)	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数 / Plate						判 定
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA 100	TA 1535	WP2 uvr A	TA 98	TA 1537		
溶媒対照 (DMSO)		-	82, 84, (83)	29, 18, (24)	36, 41, (39)	37, 31, (34)	7, 6, (7)		
RH-3866	125	-	91, 84, (88)	23, 37, (30)	28, 36, (32)	31, 41, (36)	11, 7, (9)	-	
	250	-	92, 113, (103)	30, 31, (31)	26, 33, (30)	38, 40, (39)	5, 3, (4)	-	
	500	-	85, 82, (84)	26, 33, (30)	47, 26, (37)	31, 36, (34)	6, 5, (6)	-	
	1000	-	0, * 0, * (0)	1, * 0, * (1)	22, 28, (34)	15, * 18, *(17)	0, * 2, * (1)	-	
	2000	-	@	@	0, * 0, * (0)	@	@	-	
陽性対照 AF-2	0.01	-	282, 266, (274)		88, 91, (90)	491, 403, (447)		+	
陽性対照 ENNG	0.1	-		1226, 1225, (1226)			1631, 1961, (1796)	+	
陽性対照 9AC	5	-						+	
陽性対照 9AC	80	-						+	
溶媒対照 (DMSO)		+	122, 131, (127)	25, 29, (27)	35, 37, (36)	34, 41, (38)	8, 11, (10)		
RH-3866	125	+	108, 104, (106)	27, 22, (25)	46, 30, (38)	47, 34, (41)	9, 8, (9)	-	
	250	+	116, 118, (117)	20, 29, (25)	38, 49, (44)	40, 46, (43)	8, 9, (9)	-	
	500	+	91, 101, (96)	22, 26, (24)	35, 41, (38)	45, 46, (46)	9, 7, (8)	-	
	1000	+	63, 88, (76)	11, 12, (12)	47, 30, (39)	29, 27, (28)	8, 7, (8)	-	
	2000	+	@	@	10, * 13, *(12)	@	@	-	
陽性対照 2AA	0.5	+	2582, 2737, (2660)	444, 422, (433)		822, 802, (812)		+	
陽性対照	1	+			1480, 1494, (1487)		716, 656, (686)	+	
陽性対照	2	+						+	
陽性対照	20	+						+	

( ) : 平均値  
\* : 生育抑制  
@ : 生育なし  
AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
ENNG: N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine  
9AC: 9-aminoacridine  
2AA: 2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はドウ・ケミカル日本株式会社にある。  
表2. 修復試験結果

薬剤	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	阻止感 (mm)					
		S-9 Mix 非存在下			S-9 Mix 存在下		
		HI17	M45	差*	HI17	M45	差*
溶媒対照(DMSO)		0, 0	0, 0	0	0, 0	0, 0	0
RH-3866	312.5	13.3, 13.5	15.6, 15.4	2.1	13.7, 13.3	15.9, 16.0	2.5
	625	13.8, 13.3	14.2, 14.0	0.5	14.3, 14.2	14.8, 15.0	0.6
	1250	13.5, 14.0	15.5, 15.3	1.6	14.5, 14.9	16.4, 16.3	1.7
	2500	14.4, 14.6	15.9, 15.7	1.3	14.3, 14.1	16.6, 16.2	2.2
	5000	14.6, 14.5	16.7, 16.8	2.2	14.3, 15.2	15.4, 15.2	0.5
AF-2	0.15	22.2, 22.8	39.1, 38.8	16.5			
	0.15	22.6, 22.5	38.6, 38.9	16.2			
	0.15	22.4, 22.6	38.9, 39.4	16.7			
	0.15	22.5, 22.6	39.0, 39.2	16.5			
	0.15	22.5, 22.7	38.6, 38.7	16.1			
0.15	22.6, 21.2	38.1, 38.3	16.3				
2AA	15				0, 0	18.0, 17.3	17.7
	15				0, 0	19.8, 18.1	19.0
	15				0, 0	16.3, 15.9	16.1
	15				0, 0	17.2, 15.7	16.5
	15				0, 0	16.8, 17.7	17.3
KM	60	20.2, 20.3	22.3, 22.0	1.9	19.6, 19.6	20.9, 21.8	1.8
	60	19.6, 19.7	21.7, 21.6	2.0	19.6, 19.1	21.0, 20.8	1.5
	60	20.0, 20.0	21.2, 21.3	1.3	19.5, 18.6	21.9, 21.3	2.5
	60	19.2, 19.7	21.9, 22.1	2.5	18.8, 19.5	21.0, 20.8	1.7
	60	19.6, 19.4	21.4, 21.7	2.1	19.6, 21.1	21.7, 22.5	1.7
60	19.2, 19.4	21.4, 21.4	2.1	21.7, 19.4	21.4, 21.5	0.9	

\* : 1回目, 2回目の平均値の差

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

2AA : 2-aminoanthracene

KM : Kanamycin

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)-① マウスにおける *in vivo* 細胞遺伝学的試験

[資料 6-(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：1984年

検体の純度：

試験動物：CD-1系雄マウス（体重 17.7 - 30 g）急性；1群30匹、亜急性；1群10匹

試験期間：投与期間1日及び5日

方法：コーンオイルに懸濁した検体 80、321 及び 802 mg/kg（有効成分としてそれぞれ 65、260 及び 650mg/kg）経口投与し、投与後 6、24 及び 48 時間に各用量群 10 匹づつを屠殺し、骨髓塗抹標本を作製した（急性：1回投与試験）。また、80、321 及び 802 mg/kg を連続5日間毎日経口投与し、最終投与6時間後に屠殺し、骨髓塗抹標本を作製した（亜急性：5日間連続投与試験）。

陽性対照としてはトリエチレンメラミン 0.3 mg/kg を 10 匹に腹腔内投与し、24 時間後に屠殺し、骨髓塗抹標本を作製した。陰性対照としてはコーンオイルを用い、同様に処置した。

陰性対照、陽性対照及び 802 mg/kg 投与群からの各塗抹標本について、分裂中期像での切断 (break)、ギャップ (gap)、断片 (fragment)、転座と異常を検査した。

結果：試験結果は次頁のとおりであった。なお、最高用量群において異常が認められなかったため、低及び中等度用量群の検査は行なわなかった。

本試験結果では、陰性対照と比較して最高用量群においては染色体異常の増加は認められなかった。一方、陽性対照であるトリエチレンメラミンを投与した群では染色体異常の明らかな増加が認められた。なお、ギャップは生物学的に意義のある異常ではないので、染色体異常には含めなかった。

以上の試験結果より、マイクロブタニルはマウスを用いた *in vivo* の本試験では、染色体異常を誘発し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。

試験の種類	薬物	投与量	投与後の 屠殺時間	動物数	検査した 細胞数	染色体異常			ギャップ	異常細胞数 <sup>a)</sup>	異常出現率 <sup>a)</sup> %
						切断	断片	その他			
急性試験 (1回投与)	対照: コーン オイル	10ml/kg	6時間後	10	449	2	0	0	73	2	0.4
			24	10	500	2	0	1	43	3	0.6
			48	10	460	0	3	0	36	3	0.6
	マイクロブ タニル	802mg/kg	6時間後	10	466	0	2	0	21	2	0.4
			24	10	486	2	0	0	35	2	0.4
			48	10	461	1	1	0	56	2	0.4
トリエチレン ジミン	0.3mg/kg	24	10	392	150	114	27	72	83	21.2*	
亜急性試験 (5回投与)	対照: コーン オイル	10ml/kg		10	411	2	2	0	45	4	1.0
	マイクロブ タニル	802mg/kg		10	468	2	2	1	20	5	1.1

a) ギャップは含めない

\* 対照群に比べて有意差(P<0.05)あり

統計分析法: Fisher 精密検定及びBeta Binomial Model



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)-② マウスにおける in vivo 細胞遺伝学的試験

[資料 6-(3)-②]

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：CD-1系雌雄マウス（体重 ♂21.7 - 29.0g、♀19.4 - 25.6g）

低及び中等度用量群：雌雄 21 匹

最高用量群及びコーンオイル群：雌雄 28 匹

陽性対照群：雌雄 7 匹、

試験期間：投与後5日間

方法：コーンオイルに懸濁した検体 128、640 及び 1280 mg/kg（有効成分としてそれぞれ 117、585 及び 1170mg/kg）1 回経口投与し、投与後 6、27 及び 51 時間に各用量群 10 匹（雌雄各 5 匹）を屠殺し、骨髄塗抹標本を作製した。

陽性対照としてはトリエチレンメラミン 0.3 mg/kg を 7 匹に腹腔内投与し、24 時間後に屠殺し、骨髄塗抹標本を作製した。陰性対照としてはコーンオイルを用い、同様に処置した。陰性対照、陽性対照及び 1280 mg/kg 投与群からの各塗抹標本について、分裂中期像での切断 (break)、ギャップ (gap)、断片 (fragment)、転座と異常を検査した。

結果：試験結果は次頁のとおりであった。なお、最高用量群において異常が認められなかったため、低及び中等度用量群の検査は行なわなかった。

本試験結果では、陰性対照と比較して最高用量群においては染色体異常の増加は認められなかった。一方、陽性対照であるトリエチレンメラミンを投与した群では染色体異常の明らかな増加が認められた。なお、ギャップは生物学的に意義のある異常ではないので、染色体異常には含めなかった。

以上の試験結果より、マイクロブタニルはマウスを用いた in vivo の本試験では、染色体異常を誘発し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。

試験の種類	薬物	投与量	投与後の 屠殺時間	動物数	検査した 細胞数	染色体異常			ギャップ	異常細胞数 <sup>a)</sup>	異常出現率 <sup>a)</sup> %
						切断	断片	その他			
急性試験 (1回投与)	対照: コーン オイル	10ml/kg	6時間後	10	500	0	0	0	0	0	0
			27	10	500	11	0	0	0	2	0.4
			51	10	500	0	0	0	0	0	0
	マイクロブ タニル	1280 mg/kg	6時間後	10	500	2	0	0	0	2	0.4
			27	10	500	0	0	0	0	0	0
			51	10	500	4	0	0	1	3	0.6
	トリエチルシ ン	0.3mg/kg	24	10	500	182	59	11	1	58	11.6 *

a) ギャップは含めない

\* 対照群に比べて有意差 (P<0.05) あり

統計分析法: Beta Binomial Model

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) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異原性試験

[資料 6-(4)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

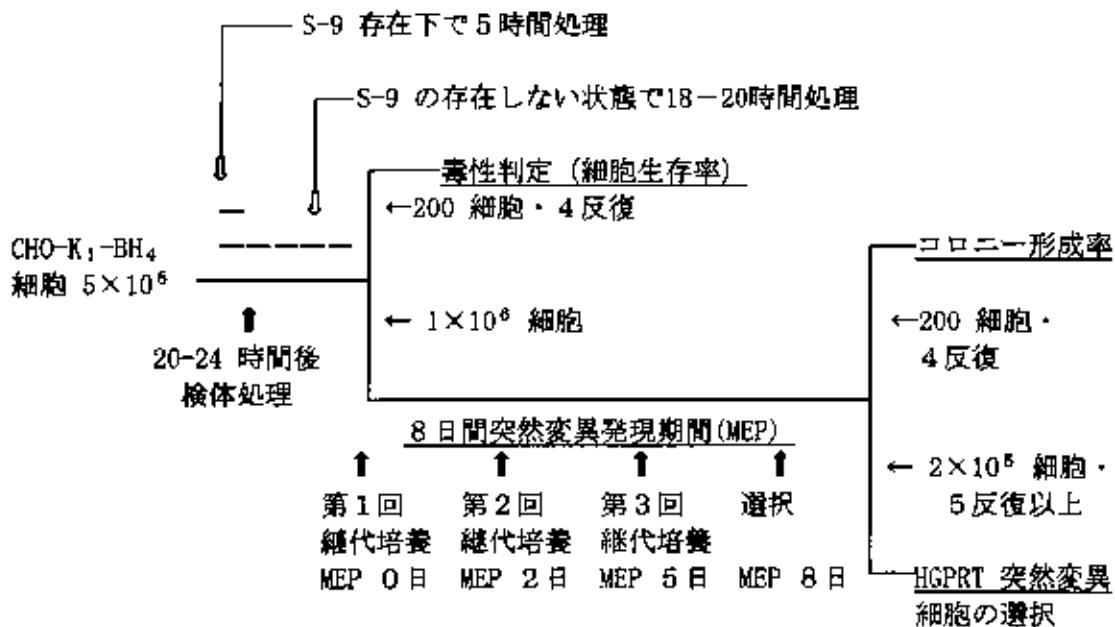
報告書作成年：1984年

検体の純度：

方法：チャイニーズハムスターの卵巣細胞 (CHO-K<sub>1</sub>-BH<sub>4</sub>細胞) を用い、ヒポキサンチンデアミノプホスフォリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 位における突然変異誘発性を、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、以下の手順により試験した。

検体を溶解させるため、DMSOを用いた。細胞に対する毒性予測試験の結果をもとに投与量を決めた。

陽性対照として、代謝活性化試験には7, 12ジメチルベンツアントラセン (DMBA)、非活性化試験にはエチルメタンサルホン酸 (EMS) を用いた。



$$\text{細胞生存率 (\%)} = \frac{\text{各処理群における平均コロニー形成率}}{\text{溶媒対照の平均コロニー形成率}} \times 100$$

$$\text{コロニー形成率 (\%)} = \frac{\text{プレート上の平均コロニー数}}{\text{播種細胞数}} \times 100$$

結果：試験結果は次のとおりであった。

代謝活性化の有無	薬物	濃度	平均細胞生存率 (%)	平均コロニー形成率 (%)	平均変異細胞数/plate	生存細胞10 <sup>6</sup> 当り変異細胞数
-	対照 (DMSO)	0.5 %	101	63.2	1.8	14.2
	マイクロブタニル	25 $\mu$ g/ml	104	72.0	2.0	13.9
		60	81	60.8	0.2	1.6
		80	36	69.8	5.2	37.2
100		-*)	-	-	-	
陽性対照 (EMS)	100 nl/ml	91	51.5	79.0	767	
-	対照 (DMSO)	0.5 %	99	50.6	0.4	4.0
	マイクロブタニル	25 $\mu$ g/ml	104	71.6	2.2	15.4
		60	92	59.5	0.6	5.0
		80	38	41.5	5.2	62.6
100		-*)	-	-	-	
陽性対照 (EMS)	100 nl/ml	65	44.6	61.0	683.9	
-	対照 (DMSO)	0.5 %	112	85.8	1.8	10.5
	マイクロブタニル	60 $\mu$ g/ml	77	72.8	0	0
		80	40	75.4	0	0
		85	36	71.4	0.2	1.4
90		31	76.8	0.2	1.3	
陽性対照 (EMS)	100 nl/ml	68	62.5	51.4	411.2	
-	対照 (DMSO)	0.5 %	88	66.3	0.4	3.0
	マイクロブタニル	60 $\mu$ g/ml	99	61.4	0	0
		80	32	67.0	0.6	4.5
		85	33	63.7	0.2	1.6
90		23	65.5	0	0	
陽性対照 (EMS)	100 nl/ml	65	43.4	63.8	735	

\*) 毒性により試験中止

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。

代謝活性化の有無	薬物	濃度	平均細胞生存率 (%)	平均コロニー形成率 (%)	平均変異細胞数/plate	生存細胞10 <sup>6</sup> 当り変異細胞数
+	対照 (DMSO)	0.83%	103	67.4	3.2	23.7
	ミクロブタニル	120 $\mu$ g/ml	100	51.4	1.4	13.6
		150	65	57.4	1.2	10.4
		155	51	55.4	2.2	19.8
		160	63	50.5	2.4	23.8
170	1	-a)	-a)	-a)		
	陽性対照 (DMBA)	7 $\mu$ g/ml	110	51.1	38.8	379.6
+	対照 (DMSO)	0.83%	93	72.9	0	0
	ミクロブタニル	120 $\mu$ g/ml	82	69.1	0.4	2.9
		150	58	65.2	0	0
		155	30	-a)	-a)	-a)
		160	6	-a)	-a)	-a)
	陽性対照 (DMBA)	7 $\mu$ g/ml	108	71.6	32.2	224.9
+	対照 (DMSO)	0.83%	119	80.1	0.6	3.7
	ミクロブタニル	165 $\mu$ g/ml	121	80.7	0.8	5.0
		170	19	84.8	0.6	3.5
		175	249	-b)	-b)	-b)
	陽性対照 (DMBA)	7 $\mu$ g/ml	106	73.5	34.8	236.7
+	対照 (DMSO)	0.83%	90.8	96.8	0.6	3.1
	ミクロブタニル	160 $\mu$ g/ml	266.4	99.8	0.2	1.0
		160	92.3	-b)	-b)	-b)
		陽性対照 (DMBA)	7 $\mu$ g/ml	108.6	103.0	59.2
	対照 (DMSO)	0.83%	109.3	100.5	2.0	10

a) 毒性により試験中止

b) コンタミネーションにより試験中止

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。

マイクロタニルは、代謝活性化を伴わない条件では25 - 90  $\mu\text{g/ml}$

の範囲で、代謝活性化を伴う条件では125 - 75  $\mu\text{g/ml}$ の範囲でチャイニーズハムスター卵巣細胞のヒポキサンチングアニンフォスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 位の突然変異を誘発しなかった。代謝活性化を伴わない条件での2回目の試験において80  $\mu\text{g/ml}$ の変異細胞数の増加が認められるが、4回の試験中1例だけであり、再現性がなく、かつ用量反応が認められないので偶発的な結果と考えられた。

一方、陽性対照としたエチルメタンサルホン酸 (EMS)は代謝活性化を伴わない条件で、また7, 12ジメチルベンツアントラセン (DMBA)は代謝活性化を伴う条件で突然変異を誘発した。

以上の結果から、マイクロタニルは代謝活性化法を含むチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* の試験で、突然変異誘発性を有しないと判断される。

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。

(5) チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験

[資料 6-(5)]

試験機関：リットン・バイオネティクス [GLP対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度：

方法：チャイニーズ・ハムスターの継代培養した卵巣細胞を用いた。

検体のDMSOに対する溶解度、並びに本試験前に実施した濃度設定のための細胞毒性及び細胞周期の遅延についての予備試験の結果から、本試験は非活性化法では25、50及び75  $\mu\text{g/ml}$ の濃度で17.5時間作用させ、活性化法では20、30、40及び50  $\mu\text{g/ml}$ で2時間作用させた。

活性化法では、アラクロール1254を投与したラットの肝臓より得た S-9 Mixを用いた。

各濃度で200個の分裂中期像を観察し、染色分体型異常、染色体型異常、その他の異常に分類して計測した。

陽性対照には、非活性化法ではマイトマイシンCを、活性化法ではシクロフォスファミドを用いた。

結果の判定には、異常の種類、異常のある細胞の割合、1つ以上の異常をもつ細胞の出現頻度、用量との相関を考慮した。

結果：次頁に示したとおりであった。

溶媒対照として用いたDMSOと比較して、検体投与群は細胞毒性を示したレベルの濃度を含め、いずれの濃度においても、S-9 Mixの存在、非存在下にかかわりなく、染色体異常の発現頻度に増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いたマイトマイシンC及びシクロフォスファミドでは顕著な染色体異常の増加がみられた。

以上の結果から、ミクロブタニルはチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* の試験において染色体異常を誘発し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タウ・ケミカル日本株式会社にある。

活生化の有無	薬物	濃度	検査した細胞数	異常を有する細胞数										異常細胞発現頻度 (%)	判定			
				染色分体型		染色体型					その他							
				切断	交換	切断	断片	多動原体	環	その他	細粉化	その他						
非活性化	溶媒対照 (DMSO)	10 $\mu$ l/ml	100													1.0	-	
	ミクロブタニル	25 $\mu$ g/ml	200														0.5	-
		50	200														0.0	-
		75	200	1								1					1.0	-
陽性対照 (マイトジシC)	80 ng/ml		25	4	6											44.0*	+	
活性化	無処置		100						1							1.0	-	
	溶媒対照 (DMSO)	10 $\mu$ l/ml	100													0.0	-	
	ミクロブタニル	20 $\mu$ g/ml	200														1.0	-
		30	200							1							0.5	-
		40	200							1							0.5	-
		50	200							1							0.0	-
	陽性対照 (シクロホスファミド)	50 $\mu$ g/ml	50		2	7										24.0*	+	
無処置																2.0	-	

\* 対照に比較して有意差 (P<0.01) あり 統計分析法: Fisher t 検定



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) ラット肝細胞を用いた不定期DNA 合成試験

[資料 6-(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：1986年

検体の純度：

試験期間：1986年2月19日 - 1986年3月25日

方法：CR:CD(CD BR)系雄ラットの肝臓をWilliam's Medium E (WEI)にて灌流した後、分離した肝細胞に、 $10 \mu\text{Ci/ml}$  のトリチウム標識したチミジンと検体  $0.1$ 、 $0.5$ 、 $1.0$ 、 $5.0$ 、 $10.0$ 、 $50.0$ 、 $250.0$ 、 $500.0$ 及び  $1000.0 \mu\text{g/ml}$ を  $18.5 - 19.5$  時間作用させた。固定後、7日間のオートラジオグラフィーにより、細胞内へのチミジンの取り込みを、核及び細胞質中の銀粒子数を数えて測定した。

検体はDMSOに溶解させ、WEIにて希釈して使用した。陽性対照としては2-アセチルアミノフルオレン (2AAF) を、溶媒対照としてDMSOを用いた。

溶媒対照、陽性対照及び検体投与群についてそれぞれ50個の細胞を検査した。

判定基準は、対照群 (溶媒あるいは無処置) と比較して真の核内銀粒子数 (「核内粒子数」 - 「細胞質内粒子数」) が有意に多い場合を陽性とした。検査対象は細胞生存率が50%以上のものとした。

結果：結果は、次頁の表の通りであった。

$50.0 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上の濃度では細胞生存率は50%以下であり、銀粒子の計測は行なわなかった。 $0.1 - 10.0 \mu\text{g/ml}$ では生存率は99 - 81%であった。 $0.1$ 、 $0.5$ 、 $1.0$ 、 $5.0$ 及び $10.0 \mu\text{g/ml}$ の濃度では、いずれにおいても真の核内銀粒子数の増加は認められなかった。陽性対照とした2AAF ( $0.2 \mu\text{g/ml}$ ) は、核内粒子数の増加がみられた。

以上の結果から、ミクロブタニルはラット分離肝細胞に対して不定期DNA 合成誘発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。

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	真の核内粒子数 (平均)	細胞生存率 (%)
ミクロブタニル	0.1	-6.9	99
	0.5	-6.1	92
	1.0	-4.6	96
	5.0	-4.9	85
	10.0	-5.2	81
	50.0	NS	39
	100.0	NS	5
	250.0	NS	2
	500.0	NS	0
	1000.0	NS	0
2AAF	0.2	+25.2	89
溶媒対照 (DMSO)		-6.6	100
無処置		-4.0	103

NS : 細胞生存率が50 %以下のため検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
(7) ミクロブタニルのラットを用いた優性致死試験

[資料 6-(7)]

試験機関：アーガス・リサーチ・ラボラトリー [GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：

試験動物：COBS-CD(SD)BR系ラット

雄 (6.5ヶ月令・体重 512 - 764 g) 1群25匹

雌 (3ヶ月令・体重 194 - 264 g) 1群50匹 (1交配時当り)

試験期間：交配期間 8週間 (1986年4月28日 - 1986年6月24日)

方法：検体をコーンオイルに溶かし、雄ラットに10、100及び735 mg/kgを強制的に1回経口投与した。投与1日後に、雄1匹に対して未経産雌2匹を1週間同居させ、交配させた。毎週異なる雌2匹づつを同居させ精子形成周期である8週間交配させた。

雌雄ともに体重測定、症状観察を行った。

雌ラットは同居させた週に、膈垢あるいは膈栓が確認された日を妊娠第0日とし、妊娠14日目に帝王切開を行ない、肉眼的病理検査をし、黄体数、着床数、着床位置、初期・後期吸収数、生存胚、死亡胚を検査した。

雄ラットは最後の同居期間後肉眼的病理検査を行い、精巣と辜上体を秤量した。対照として、検体投与容量と同一になるようにコーンオイルを5ml/kg経口投与した。

観察項目及び結果：結果を次頁の表に示した。

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。

投与群		溶媒対照	10mg/kg	100mg/kg	735mg/kg
雄	1群当り動物数	25	25	25	25
	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	投与一週目に 血涙、血尿、 流涎、赤色口 腔浸出物、 腹部被毛汚れ
	死亡数	0	0	0	1
	体重変化	変化なし	変化なし	変化なし	4週まで抑制
	精巣絶体重量 (g) 対体重比	5.11 0.76	5.36 0.80	5.11 0.76	5.09 0.75
平均交尾率 (%) (1 - 8回)	90.8	92.5	91.5	92.7	
雌	平均受胎率 (%)				
	1回目	86	94	88	83
	2回目	96	92	92	94
	3回目	84	76	78	79
	4回目	92	92	90	100
	5回目	92	82	84	90
	6回目	92	92	82	83
	7回目	88	80	82	92
	8回目	96	94	74**	88
	総平均 (%)	91	87	84	90
	平均着床数/ 平均吸収数				
	1回目	14.0/0.5	14.3/0.8	13.4/0.8	15.6/0.8
	2回目	14.6/0.8	15.1/1.3	14.1/1.0	14.3/0.8
3回目	14.5/0.8	14.1/0.6	14.4/0.6	14.1/0.6	
4回目	14.1/0.7	15.4/0.9	14.1/0.8	14.0/0.7	
5回目	14.0/0.9	14.8/1.1	14.3/0.8	14.1/0.8	
6回目	13.6/1.0	13.4/0.8	13.9/0.5	13.6/0.7	
7回目	15.5/1.0	14.4/0.8	14.4/0.8	14.7/1.2	
8回目	14.1/1.0	14.8/0.6	13.8/1.0	13.1/1.0	
平均妊娠率 (%)					
1回目	76	82	80	67	
2回目	84	82	86	92	
3回目	80	74	76	77	
4回目	86	86	86	90	
5回目	80	78	80	85	
6回目	80	82	82	79	
7回目	84	74	80	90	
8回目	88	90	72	85	

\*\* 有意差あり (P<0.01) 統計分析法: binominal model

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。

一般症状、死亡率及び体重変化：雄において、一般状態と生死は投与後毎日、体重は投与後1週間は毎日、その後は2週間に1回測定した。投与1週目に、735 mg/kg 群雄で血涙、血尿、流涎等の症状がみられ、1匹が死亡した。2週目以後にはこれらの症状はみられなかった。また、他の用量群では投与と関係した症状も死亡例もなかった。

体重は735 mg/kg 群では2週目までは対照群より有意に少なく、4週目までは、対照群と比較して少なかったが、それ以後は対照群との間に差はなかった。

精巣及び精巣重量：対照群ラット1匹と高用量群ラット3匹のそれぞれは片側の精巣が小さかった。また、中等度群の1匹と高用量群の3匹のラットでは両側の精巣が小さかった。但し、これらの発生頻度は本試験実施機関で過去にみられた値と著しく異なるものではなかった。

精巣重量及び対体重比の平均については、対照群と10、100、735 mg/kg/day 用量群との間に有意な差はみられなかった。

交尾率及び妊娠率：雄の交尾率は、735 mg/kg 群で1回目の交配時において他の用量群より若干低かったが、対照群と比較して統計学的な差はみられなかった。他の用量群、また他の交配時には差は認められなかった。

受胎率（妊娠動物数／交尾した動物）は8回目の100mg/kg群で統計的に有意に減少したが、偶発的なものと考えられた。

雌の妊娠率（妊娠動物数／交配に用いた動物数）は1回目の735mg/kg群で低下したが、この低下は有意なものではなく、また繰り返されるものもなかった。他の用量群では対照群と比較して差はみられなかった。

着床所見：全ての用量群雌で、黄体数、着床数、生存胚数、初期吸収胚数及び腹当りの死亡胚数に、全ての交配期間を通して、対照群との間に差は認められなかった。

以上の結果から、ミクロブタニルのラットにおける優性致死試験では、最高投与量の735 mg/kg 投与でも優性致死誘発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。  
7. 生体機能に及ぼす影響

### ミクロブタニルにおける薬理試験

[資料 7]

試験機関：株式会社 野村生物科学研究所

報告書作成年：1987年

検体の純度：

#### 1. マウス、及びラットの中樞神経系に対する作用

##### (1) マウスにおける一般症状

供試動物：ddY 系マウス (体重 22.9 ~ 33.4g) 1群 雄6匹

方法：検体をコーンオイルに溶解し、80、240及び720mg/kgを経口投与し、投与後15、30分、1、2、4及び6時間にIrwinの方法に従って一般症状を観察した。

結果：80mg/kgの経口投与はマウスの一般行動に影響を与えなかった。240mg/kgでは、6例中1例で、投与後1時間に自発運動(探索行動)の抑制、腹臥、及び立ち直り反射の抑制が観察されたが、いずれも軽度の変化であり、2時間以後には異常はみられなかった。720mg/kgでは5ないし6例で、自発運動(探索行動)の抑制、立ち直り反射の抑制、歩行異常、及び下痢が観察された。また3例で腹臥がみられた。作用の軽度な4例では投与後6時間までに症状はほぼ消失した。一方、症状の著しい例(1例あるいは2例)では、上記の作用に加えて、位置視覚の異常、受動性の亢進、反応性(運動量)の減少、触覚反応及び驚き反応の亢進、攣縮、四肢姿勢異常、躯体緊張増加、閉眼、排尿、流涎、体温下降、呼吸数減少がみられた。症状は投与後15分ないし1時間頃から発現し始め、以後持続的に観察された。これらの症状は投与後8時間でもほとんど回復しなかった。

(2) マウスにおける自発運動量

供試動物：ddY 系マウス (体重 22.9 ~ 33.4g) 1群 雄10匹

方 法：検体をコーンオイルに溶解し、80、240 及び720mg/kgを経口投与し、  
自発運動量測定装置 (Automex)を用いて投与後6時間まで自発運動量を  
測定した。

結 果：80、240 及び720mg/kgを経口投与したマウスの自発運動量に対する影響  
として、240mg/kg 投与群の 120~240 分値に偶発的とみられる有意差が  
みられた以外、作用はみられなかった。

(3) マウスにおける筋統御系に対する作用 (懸垂法)

供試動物：ddY 系マウス (体重 22.9 ~ 33.4g) 1群 雄10匹

方 法：検体をコーンオイルに溶解し、80、240 及び720mg/kgを経口投与し、  
投与後 $\frac{1}{2}$ 、1、2、4 及び6時間に動物の前肢を、水平に張った針金に  
かけさせ、更に後肢を針金にかけるまでの時間を測定した。この時間が  
2秒以下のものを試験成功(無作用)とした。

結 果：80及び240mg/kgの経口投与はマウスの懸垂試験に影響を与えなかった。  
720mg/kgでは、反応時間が2秒を越えたものあるいは落下したものが、  
投与後4及び6時間に、それぞれ4及び5例観察され、筋弛緩作用が  
みられた。

(4) マウスにおける鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)

供試動物：ddY 系マウス (体重 22.9 ~ 33.4g) 1群 雄10匹

方 法：検体をコーンオイルに溶解し、80、240 及び720mg/kgを経口投与し、  
投与後1時間に0.6%酢酸水溶液 10ml/kgを腹腔内投与した。酢酸投与後  
10分から20分に発現する writhing 反応の回数を測定した。

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。

結 果：

投与量 (mg/kg)	Writhing 反応回数
対照	21.8
検体 80	21.5
240	18.7
720	9.6**

\*\* 対照に比べて有意差 (P<0.01) あり

統計分析法： Student's t-test

80及び240mg/kgの経口投与はマウスの酢酸 writhing 反応に有意の影響

を与えなかった。720mg/kgでは、反応数の減少が認められた。

(5) マウスにおける睡眠増強作用

供試動物： ddY 系マウス (体重 22.9 ~ 33.4g) 1群 雄10匹

方 法： 検体をコーンオイルに溶解し、80、240 及び720mg/kgを経口投与し、  
投与後1時間に hexobarbital sodium を 90mg/kg腹腔内投与して正向  
反射消失持続時間を測定した。

結 果：

投与量 (mg/kg)	睡眠時間 (分)
対照	34.6
検体 80	99.5**
240	131.3**
720	159.2**

\*\* 対照に比べて有意差 (P<0.01) あり

統計分析法： Student's t-test

80及び 240mg/kg の経口投与によりマウスの hexobarbital 誘発睡眠が

有意に延長された。720mg/kgでは、10例中6例では反射消失後180分

以上、反射の回復がみられなかった。

(6) ラットの体温に対する作用

供試動物： SD系ラット (体重 181 ~ 203g) 1群 雄8匹

方 法： 検体をコーンオイルに溶解し、80、240及び720mg/kgを経口投与し、投与  
後1、2、4 及び 6時間にデジタル温度計を用いて直腸体温を測定した。

結 果： 80、240及び720mg/kgの経口投与はラットの体温に影響を与えなかった。



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. ウサギの呼吸・循環器系に対する作用

### (1) ウサギの呼吸、血圧、心拍数に対する作用

供試動物：ニュージーランド・ホワイト系ウサギ (体重2.4 ~ 2.7kg)

I群 雄4羽

方 法：動物を $\alpha$ -chloralose (40mg/kg, i. v.)及び Urethane (400mg/kg, i. v.)及び 200mg/kg, i. v.)で麻酔し、気管カニューレ及び大腿動脈カニューレを挿入固定した。気管カニューレに装着した呼吸ピックアップを介し呼吸を、動脈カニューレに接続した圧トランスデューサーを介し血圧を、心拍計ユニットを介して心拍数をポリグラフに記録した。検体はコーンオイルに溶解し、720及び1440mg/kg を十二指腸内に投与し投与後60分まで反応を記録した。

結 果：

投与量 (mg/kg)	呼 吸 数 (回/分)				血 圧 (mmHg/分)				心 拍 数 (回/分)			
	投与前	直後	30分	60分	投与前	直後	30分	60分	投与前	直後	30分	60分
対照	36.5	39.5	35.8	36.0	118	112	110	107	293	288	293	305
検体 720	45.0	44.5	41.8	39.8	126	123	122	118	370	374	355	355
1440	35.5	37.5	32.8	34.3	112	108	99	93	323	323	320	326

720mg/kgの十二指腸内投与は麻酔ウサギの呼吸、血圧及び心拍数に対し影響を与えなかった。1440mg/kg では血圧の下降がみられたが、呼吸数及び心拍数に対する影響は認められなかった。

## 3. マウスの自律神経系に対する作用

### (1) マウスの瞳孔径に対する作用

供試動物：ddY 系マウス (体重 22.9 ~ 33.4g) 1群 雄10匹

方 法：検体をコーンオイルに溶解し、80、240 及び720mg/kgを経口投与し、投与後30分、1、2、4 及び6時間に実体顕微鏡下に瞳孔径を測定した。

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。  
結 果：

投 与 量 (mg/kg)	瞳 孔 径 ( $\times 50 \mu\text{m}$ )					
	投与前	投 与 後 時 間 (時間)				
		0.5	1	2	4	6
対照	4.7	4.8	4.5	4.7	4.8	5.7
検体 80	4.7	4.9	4.5	4.9	4.9	5.7
240	4.7	5.1	4.7	4.7	4.7	5.8
720	4.7	5.7	5.4	5.1	7.9	11.6**

\*\* 対照に比べて有意差 ( $P < 0.05$ ) あり  
統計分析法: Student's t-test

80及び240mg/kgの経口投与はマウスの瞳孔径に影響を与えなかった。

720mg/kgでは投与後6時間に有意の散瞳が観察された。

以上の結果を統合すると、一般症状観察では運動機能障害を示す諸症状が観察され、懸垂試験でも筋弛緩作用が観察され、ミクロブタニルが運動機能を阻害することが示された。酢酸writhingによる鎮痛作用の示唆、hexobarbital誘発睡眠の延長にも運動機能障害作用が関与しているものと思われる。

中枢神経系に対する作用、自律神経系に対する作用、循環器系に対する作用は高用量で認められ大量投与による中毒症状に起因すると考えられる。ミクロブタニルの作用は主として運動機能障害であり、barbiturateとの協力的作用であった。ミクロブタニルにより中毒症状を呈した場合には、中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系などに対する広範な生理機能に対する影響が示された。

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。  
2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

(1) のマウスにおける急性  
経口毒性試験

[資料 1-(13)]

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-1(ICR)系マウス（5週令）体重・雄 25.8 ～ 31.2g, 雌 20.7 ～ 26.5g

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：

胃ゾンデを用い強制経口投与した。

投与量はすべての検体について、300、1000 及び 3000 mg/kg とした。

投与前約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。体重測定を投与直前、投与1日目、投与後2、6、9、12 日目及び剖検日に行なった。

死亡動物はできるだけすみやかに、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：表は次のページに掲げた。

中毒症状としては、各検体の雌雄で自発運動低下、鎮静、挙尾、痙攣、伏臥が認められた。

いずれの検体とも 1000 あるいは3000 mg/kg群で投与1～2日目に体重減少が認められたが、その後は順調な増加が認められた。肉眼的病理検査では、いずれの検体を投与した雌雄においても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。

投与方法	経口							
投与量 (mg/kg)	0, 300, 1000, 3000							
検体								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	300 ∫ 1000	300 ∫ 1000	300 ∫ 1000	1000 ∫ 3000	1000 ∫ 3000	1000 ∫ 3000	3000 ∫ 以上	3000 ∫ 以上
死亡開始時間 及び 終了時間	30分 ∫ 1日	15分 ∫ 1日	1時間 ∫ 4時間	1時間 ∫ 1日	1日 ∫ 3日	5時間 ∫ 2日	1日 ∫ 1日	1日 ∫ 1日
症状発現 及び 消失時間	15分 ∫ 1日	15分 ∫ 6時間	15分 ∫ 6時間	15分 ∫ 6時間	1時間 ∫ 2日	30分 ∫ 1日	2時間 ∫ 6時間	30分 ∫ 3時間
最大無作用量 (mg/kg)	—	300	—	300	300	300	300	—
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300	300	300	300	300	300	1000	1000

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) ラットにおける急性経口毒性試験

[資料 1-(14)]

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：1983年

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 221~ 230g 1群雄10匹

試験期間：14日間観察

方法：各投与用量の検体をコーンオイルに懸濁させ、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1晩絶食させた。

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, 1.1, 1.3, 1.5, 1.7, 2.0
LD <sub>50</sub> (g/kg)	雄 >2.0
95% 信頼限界	雄 計算できず
死亡開始時間 及び 終了時間	雄 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 1.5

中毒症状としては、自発運動量の低下、運動失調、流涎、下痢、糞便量の減少肛門生殖器周辺の褐色あるいは黄色の汚れ、鼻吻部の黄褐色の汚れが観察された。死亡動物の肉眼的病理検査所見としては、肛門生殖器周辺の褐色の汚れ、肺の発赤がみられた。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) ラット及びマウスにおける急性経口及び腹腔内毒性試験

(資料 1-(15))

試験機関：バイエル社毒性研究所

報告書作成年：1986年

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット 体重・160 - 185g 1群雌雄各10匹

NMRI系マウス 体重・19 - 21g 1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：検体をクレモホアE.Lと蒸留水で調製し、絶食させた雌雄ラット、絶食させない雌雄ラット、絶食させた雌雄マウスに強制経口投与した。又、検体をクレモホアE.Lと生理食塩水で調製し、雌雄ラットに腹腔内投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。ラットについては投与前及び投与後週1回体重を測定した。観察期間終了後、動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

試験動物	ラット	ラット
投与方法	経口(絶食)	経口(非絶食)
投与量 (mg/kg)	雄 500, 1000, 2500, 5000 雌 5000	雄 2500, 5000 雌 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間 及び 終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現 及び 消失時間	雄 投与2日目 雌 症状なし ↓ 投与11日目	雄 投与7日目 雌 症状なし ↓ 投与11日目
最大無作用量 (mg/kg)	雄 2500 雌 5000	雄 2500 雌 5000

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。

試験動物	マウス	ラット
投与方法	経口(絶食)	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000	雄 250, 400, 630, 1000, 2500, 5000 雌 630, 1000, 2500, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間 及び 終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現 及び 消失時間	症状なし	雄 投与9分目 雌 投与17分目 { 投与14日目 投与2日目
最大無作用量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000	雄 250 雌 630

5000mg/kg を経口投与した絶食ラット雄の全例で、投与翌日に尿量の増加が認められた。5000mg/kg を経口投与した非絶食ラット雄1例に認められた立毛、呼吸促進、強直性痙攣性歩行、よろめき歩行の症状は投与の結果とはみなされなかった。マウスの経口投与では投与に起因した症状は認められなかった。

ラットの腹腔内投与では、主として運動機能障害、弛緩状態、立毛、下痢が認められた。

経口投与したラット、マウスの剖検では、異常は認められなかった。腹腔内投与したラットの剖検では、肝臓及び脾臓の一部に結合組織性の被膜形成が認められたが、これは被験物質の腹腔内投与による局所的刺激作用であると考えられた。その他の異常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。  
(4) ラットにおける急性経口毒性試験

[資料 1-(16)]

試験機関: Ciba-Geigy LTD

(スイス)

報告書作成年: 1984年

検体の純度:

試験動物: Tif:RAIF系ラット (7~8週令) 体重: 174g ~195g 1群雌雄各3匹

試験期間: 14日間観察

方法: CMC 0.5%及びポリソルベート 80 を 0.1%含有する蒸留水に懸濁して投与した。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。投与当日、投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果:

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >5000	雌 >5000
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1時間目 ) 投与11日目	雌 投与1時間目 ) 投与11日目
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 5000	雌 5000

中毒症状としては、雌雄ともに呼吸困難、眼球突出、立毛及び背彎姿勢が認められた。体重に対する影響は認められなかった。

観察期間終了時の肉眼的病理検査では、異常所見は何ら認められなかった。



[資料 6-(8)]

試験機関：財団法人 残留農薬研究所 [GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：

方法：1) DNA 修復試験 (Rec-Assay)

枯草菌 Bacillus subtilis の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)の存在下でDNAの損傷の誘発性を検定した。500  $\mu$ g/disk を最高投与量とし公比6濃度で検定した。検体はDMSOに溶解した。

復帰変異試験結果の判定は、復帰変異コロニー数が少なくとも2倍以上を陽性とし、用量相関性及び再現性を考慮し総合的に行なった。修復試験結果の判定は、H-17とM-45の阻止円の直径の差が5mmを以上である場合を陽性とした。

2) 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA1537, TA1535, TA100, TA98)及びトリプトファン要求性の大腸菌 Escherichia coli (WP2 uvrA)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)の存在下、非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。菌の増殖をある程度抑制する5000  $\mu$ g /Plateを最高投与量とし公比5濃度で検定した。検体はDMSOに溶解した。

結果：1) DNA 修復試験 (Rec-Assay)

表-1に示す様に、代謝活性化系の有無にかかわらず試験した全ての用量において、陰性対照として用いたKanamycinと同様に組換修復試験の野生株(H-17)および欠損株(M-45)に同程度の生育阻止を誘起した。

一方、陽性対照として用いたMitomycin Cは代謝活性化系の非存在下で2-Aminoanthraceneは代謝活性化によりH-17株に比べM-45株に著明な生育阻止帯を誘起した。

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。

2) 復帰変異試験

表-2-(1) ~ 表-2-(2) に示す様に、2回の試験において、

S9 Mixの有無にかかわらずいずれの株においても対照に比べて復帰変異コロニー数の2倍以上の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたAF-2, ENNG, 9-AA Mixの添加なしで、2-AAではS9 Mixの添加により復帰変異コロニー数の増加が認められた。

結論： DNA修復試験において、H-17およびM-45両株の間に顕著な生育阻止帯の差を示さず、さらに、復帰変異試験においても全く突然変異誘起性を示さなかったことにより、細菌に対する変異原性は陰性であると考えられた。

表-1 DNA修復試験成績

薬 劑	濃 度 ( $\mu\text{g}/7\text{ディスク}$ )	S9 分画 (-)			S9 分画 (+)		
		阻止帯 (mm)*		差 (mm)	阻止帯 (mm)*		差 (mm)
		M-45	H-17		M-45	H-17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
	100	1	0	1	0	0	0
	200	3	2	1	1	0	1
	500	5	3	2	3	2	1
	1000	8	7	1	5	5	0
	2000	10	10	0	10	9	1
	5000	10	10	0	12	11	1
Kanamycin	0.1	7	5	2			
	0.2	9	8	1			
Mitomycin C	0.005	13	0	13			
	0.01	18	1	17			
2-Amino-anthracene	5	0	0	0	10	0	10
	20	0	0	0	10	0	10

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

表-2-(1) 復帰変異試験結果 (実験 I, S9 Mix)

薬剤	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/Plate					
			塩基対置換型		フレームムシフト型			
			TA 100	TA 1535	HP2 MVT A	TA 98	TA 1537	
溶媒対照 (DMSO)		-	110, 100, 118, (109)	14, 9, 13, (12)	17, 11, 26, (18)	28, 22, 19, (23)	6, 10, 11, (9)	
	313	-	98, 107, 93, (99)	9, 10, 12, (10)	20, 17, 21, (19)	25, 19, 18, (21)	7, 11, 5, (8)	
	625	-	105, 94, 86, (95)	10, 7, 9, (9)	21, 17, 21, (20)	12, 21, 22, (18)	10, 11, 7, (9)	
	1250	-	89, 81, 94, (88)	8, 11, 6, (8)	11, 15, 20, (15)	19, 14, 19, (17)	9, 3, 8, (7)	
	2500	-	67, 88, 93, (83)	4, 13, 12, (10)	23, 15, 17, (18)	20, 23, 20, (21)	10, 15, 12, (12)	
	5000	-	68, 81, 94, (81)	11, 9, 4, (8)	20, 15, 12, (16)	28, 21, 15, (21)	17, 19, 11, (16)	
陽性 対照	0.01	-	236, 239, 263, (246)					
対照	10	-		2143, 3045, 2494, (2561)				
対照	0.04	-			185, 157, 148, (163)	189, 170, 182, (180)		2682, 2753, 2302, (2579)
対照	0.1	-						
対照	80	-						
溶媒対照 (DMSO)		+	110, 100, 118, (109)	14, 9, 13, (12)	17, 11, 26, (18)	28, 22, 19, (23)	5, 10, 11, (9)	
	313	+	98, 107, 93, (99)	9, 10, 12, (10)	20, 17, 21, (19)	25, 19, 18, (21)	7, 11, 5, (8)	
	625	+	105, 94, 86, (95)	10, 7, 9, (9)	21, 17, 21, (20)	12, 21, 22, (18)	10, 11, 7, (9)	
	1250	+	89, 81, 94, (88)	8, 11, 6, (8)	11, 15, 20, (15)	19, 14, 19, (17)	9, 3, 8, (7)	
	2500	+	67, 88, 93, (83)	4, 13, 12, (10)	23, 15, 17, (18)	20, 23, 20, (21)	10, 15, 12, (12)	
	5000	+	68, 81, 94, (81)	11, 9, 4, (8)	20, 15, 12, (16)	28, 21, 15, (21)	17, 19, 11, (16)	
陽性 対照	0.5	+	236, 239, 263, (246)					
対照	2	+		2143, 3045, 2494, (2561)				
対照	40	+			185, 157, 148, (163)	189, 170, 182, (180)		2682, 2753, 2302, (2579)
対照	0.5	+						
対照	2	+						

( ) : 平均値  
 AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acry  
 ENNG: N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine  
 9-AA: 9-aminoacridine  
 2-AA: 2-aminoanthracene

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

表-2-(2) 復帰変異試験結果 (実験II, S9 Mix)

薬 劑	濃 度 ( $\mu$ g/Plate)	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数 / Plate					
			塩基対置換型		フレームシフト型			
			TA 100	TA 1535	WP2 UVT A	TA 98	TA 1537	
検体対照 (DMSO)		-	108, 93, 114, (105)	11, 7, 9, (9)	30, 35, 34, (33)	24, 25, 21, (23)	6, 11, 6, (8)	
	313	-	102, 117, 104, (112)	12, 14, 12, (13)	42, 44, 40, (42)	28, 17, 18, (21)	8, 17, 10, (12)	
	625	-	93, 132, 127, (120)	12, 10, 8, (10)	30, 29, 35, (31)	20, 19, 20, (20)	13, 11, 6, (10)	
	1250	-	136, 103, 121, (120)	10, 11, 12, (11)	32, 25, 30, (29)	26, 25, 33, (28)	10, 24, 10, (15)	
	2500	-	102, 98, 123, (108)	16, 10, 12, (13)	19, 34, 30, (28)	22, 28, 20, (23)	17, 6, 9, (11)	
	5000	-	86, 69, 75, (77)	15, 5, 15, (12)	35, 38, 29, (34)	20, 29, 29, (30)	15, 16, 15, (15)	
陽性 対照	0.01	-	235, 245, 260, (247)	3667, 3924, 3857, (3823)	149, 150, 134, (144)	251, 273, 254, (259)	2257, 2210, 2348, (2272)	
	10	-						
	0.04	-						
	0.1	-						
	80	-						
検体対照 (DMSO)		+	111, 121, 103, (112)	15, 14, 9, (13)	34, 26, 39, (33)	24, 25, 21, (23)	18, 10, 15, (14)	
	313	+	102, 117, 104, (108)	9, 9, 11, (10)	37, 28, 48, (38)	24, 28, 33, (28)	18, 10, 15, (14)	
	625	+	110, 95, 127, (124)	7, 10, 6, (8)	33, 33, 44, (37)	22, 25, 29, (25)	10, 16, 7, (11)	
	1250	+	129, 116, 127, (124)	14, 12, 8, (11)	30, 40, 29, (33)	38, 23, 26, (29)	15, 15, 7, (12)	
	2500	+	115, 114, 94, (108)	14, 6, 17, (12)	39, 36, 33, (36)	21, 22, 21, (21)	12, 9, 11, (11)	
	5000	+	99, 86, 81, (89)	8, 8, 15, (10)	40, 24, 37, (34)	32, 29, 29, (30)	3, 2, 6, (4)	
陽性 対照	0.5	+	752, 809, 797, (786)	456, 423, 468, (449)	1015, 984, 1094, (1031)	646, 590, 612, (616)	224, 263, 226, (239)	
	2	+						
	40	+						
	0.5	+						
	2	+						

( ) : 平均値  
 AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acry  
 ENNG: N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine  
 B-AA: 9- $\beta$ -HIOACITidine  
 ZAA: 2- $\alpha$ inoanthracene

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。  
(6) 細菌を用いた復帰変異性試験及び修復試験

[資料 6-(9)]

試験機関：財団法人 残留農薬研究所 GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：

方法：1) DNA 修復試験 (Rec-Assay)

枯草菌 Bacillus subtilis の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)存在下で、DNAの損傷の誘発性を検定した。10000  $\mu\text{g}/\text{disk}$  を最高投与量とし6濃度で検定した検体はDMSOに溶解した。

復帰変異試験結果の判定は、コロニー数が陰性対照の2倍未満を陰性、2倍以上を陽性とし、用量相関性及び再現性を考慮し総合的に行なった。

修復試験結果の判定は、H-17とM-45の阻止円の直径の差が3mmを越える場合を陽性とした。

2) 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA1537, TA1535, TA100, TA98)及びトリプトファン要求性の大腸菌 Escherichia coli (WP2 uvrA) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)の存在下、非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。菌の増殖をある程度抑制する5000  $\mu\text{g}/\text{Plate}$  を最高投与量とし公比6濃度で検定した。検体はDMSOに溶解した。

結果：1) DNA 修復試験 (Rec-Assay)

表-1に示す様に、代謝活性化系の有無にかかわらず試験した全ての用量において、陰性対照として用いたKanamycinと同様に組換修復試験の野生株(H-17)および欠損株(M-45)に同程度の生育阻止を誘起した。

一方、陽性対照として用いたMitomycin Cは代謝活性化系の非存在下で2-Aminoanthraceneは代謝活性化によりH-17株に比べM-45株に著明な生育阻止帯を誘起した。

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。

2) 復帰変異試験

表-2-(1) ~ 表-2-(2) に示す様に、2回の試験において、

S9 Mixの有無にかかわらずいずれの株においても対照に比べて復帰変異コロニー数の2倍以上の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたAF-2, ENNG, 9-AA Mixの添加なしで、2-AAではS9 Mixの添加により復帰変異コロニー数の増加が認められた。

結論： DNA修復試験において、H-17およびM-45両株の間に顕著な生育阻止帯の差を示さず、さらに、復帰変異試験においても全く突然変異誘起性を示さなかったことにより、細菌に対する変異原性は陰性であると考えられた。

表-1 DNA修復試験成績

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	S9 分画 (-)			S9 分画 (+)		
		阻止帯 (mm)*		差 (mm)	阻止帯 (mm)*		差 (mm)
		M-45	H-17		M-45	H-17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
	200	3	2	1	1	2	1
	500	6	6	0	3	3	0
	1000	8	7	1	5	5	0
	2000	10	8	2	7	6	1
	5000	12	10	2	8	7	1
	10000	13	12	1	8	8	0
Kanamycin	0.1	7	5	2			
	0.2	9	8	1			
Mitomycin C	0.005	13	0	13			
	0.01	18	1	17			
2-Amino-anthracene	5	0	0	0	10	0	10
	20	0	0	0	10	0	10

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。

表-2-(1) 復帰変異試験結果 (実験 I)

薬 剤	濃 度 ( $\mu$ g/Plate)	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数 / Plate					
			植基対置換型		プレートシフト型			
			TA 100	TA 1535	WP2 UVr A	TA 98	TA 1537	
溶媒対照 (DMSO)		-	103, 92, 79, ( 91)	8, 8, 7, ( 8)	23, 324, 16, (21)	20, 34, 21, (25)	6, 11, 6, ( 8)	
	156	-	88, 88, 78, ( 85)	15, 9, 15, (13)	14, 21, 17, (17)	23, 24, 24, (24)	9, 7, 13, (10)	
	313	-	123, 97, 92, (104)	11, 14, 12, (12)	23, 18, 25, (22)	25, 20, 33, (26)	12, 6, 15, (11)	
	625	-	81, 80, 71, ( 77)	8, 8, 12, ( 9)	15, 17, 28, (20)	25, 27, 19, (24)	10, 10, 9, (10)	
	1250	-	63, 102, 97, ( 87)	12, 9, 10, (10)	21, 24, 18, (20)	34, 24, 24, (27)	10, 12, 4, ( 9)	
	2500	-	99, 81, 76, ( 85)	9, 14, 14, (12)	21, 22, 21, (21)	18, 24, 31, (24)	17, 14, 10, (14)	
	5000	-	62, 55, 52, ( 56)	11, 12, 9, (11)	19, 27, 20, (22)	29, 26, 34, (29)	16, 19, 23, (19)	
陽性 対照	0.01	-	280, 216, 287, (251)					
ENNG	10	-						
AF-2	0.04	-	2397, 2795, 2630, (2607)		103, 133, 125, (120)	265, 262, 309, (279)		2950, 3180, 2978, (3036)
AF-2	0.1	-						
9-AA	80	-						
溶媒対照 (DMSO)		+	94, 90, 93, ( 92)	3, 7, 9, ( 6)	7, 19, 23, (15)	31, 36, 30, (32)	9, 15, 12, (12)	
	156	+	120, 101, 97, (106)	14, 7, 8, (10)	21, 24, 28, (24)	31, 35, 37, (34)	13, 14, 7, (11)	
	313	+	118, 101, 106, (108)	5, 6, 8, ( 6)	24, 14, 20, (19)	33, 33, 41, (36)	5, 3, 17, ( 9)	
	625	+	111, 97, 108, (105)	7, 8, 10, ( 8)	16, 29, 19, (21)	40, 25, 33, (33)	6, 5, 6, ( 6)	
	1250	+	102, 104, 94, (100)	6, 4, 8, ( 6)	20, 22, 33, (25)	34, 37, 29, (33)	3, 5, 7, ( 5)	
	2500	+	75, 81, 67, ( 75)	6, 11, 7, ( 6)	24, 20, 20, (21)	37, 44, 30, (37)	5, 2, 5, ( 4)	
	5000	+	21, 19, 27, ( 22)	6, 6, 7, ( 6)	15, 23, 24, (21)	32, 27, 41, (33)	3, 4, 1, ( 3)	
陽性 対照	0.5	+	587, 625, 602, (605)					
2-AA	2	+						
2-AA	40	+	518, 484, 520, (507)		837, 878, 904, (873)	541, 502, 510, (518)		213, 296, 221, (243)
2-AA	0.5	+						
2-AA	2	+						

( ) : 平均値  
 AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acry  
 ENNG: N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine  
 9-AA: 9-aminoacridine  
 2AA: 2-aminoanthracene

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。

表-2-(2) 復帰変異試験結果 (実験II)

薬剤	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数 / Plate					
			塩基対置換型		フレームシフト型		TA 1537	
			TA 100	TA 1535	WP2 UVr A	TA 98		
復帰対照 (DMSO)		-	153, 96, 79, (90)	11, 8, 7, (9)	25, 19, 16, (20)	30, 20, 28, (26)	11, 13, 7, (10)	
陽性 対照 AF-2 ENNG AF-2 9-AA	156	-	76, 87, 79, (81)	7, 13, 6, (9)	14, 20, 16, (17)	23, 24, (23)	8, 10, 11, (10)	
	313	-	68, 89, 102, (86)	7, 10, 10, (9)	15, 15, 15, (15)	26, 19, 19, (21)	7, 11, 5, (8)	
	625	-	100, 100, 107, (102)	10, 11, 16, (12)	20, 15, 21, (19)	24, 16, 20, (20)	9, 12, 12, (11)	
	1250	-	97, 193, 108, (99)	15, 15, 8, (13)	21, 20, 15, (19)	24, 14, 20, (19)	9, 9, 14, (11)	
	2500	-	92, 75, 78, (85)	15, 11, 9, (12)	19, 21, 16, (19)	27, 20, 20, (22)	19, 15, 10, (15)	
5000	-	71, 60, 56, (62)	13, 10, 10, (11)	11, 19, 16, (15)	25, 15, 14, (18)	11, 14, 12, (12)		
陽性 対照 AF-2 ENNG AF-2 9-AA	0.01 10 0.04 0.1 80	- - - - -	212, 239, 249, (233)	3099, 3902, 3552, (3518)	103, 93, 99, (98)	601, 516, 648, (588)	2639, 2976, 3272, (2962)	
復帰対照 (DMSO)		+	122, 99, 92, (104)	12, 10, 11, (11)	25, 17, 15, (19)	25, 30, 38, (31)	10, 6, 12, (9)	
陽性 対照 2-AA 2-AA 2-AA 2-AA 2-AA	156	+	104, 94, 107, (102)	7, 12, 6, (8)	12, 18, 17, (16)	21, 37, 32, (30)	6, 10, 13, (10)	
	313	+	103, 73, 113, (96)	12, 12, 6, (10)	24, 27, 12, (21)	28, 32, 39, (33)	10, 10, 14, (11)	
	625	+	116, 125, 106, (116)	14, 7, 10, (10)	15, 15, 20, (17)	24, 40, 26, (30)	9, 12, 11, (11)	
	1250	+	113, 101, 103, (106)	10, 11, 13, (11)	15, 19, 18, (17)	36, 25, 22, (28)	10, 7, 6, (8)	
	2500	+	83, 83, 100, (89)	9, 12, 9, (10)	21, 24, 11, (19)	19, 31, 38, (29)	5, 3, 5, (4)	
5000	+	27, 32, 20, (26)	10, 9, 15, (11)	17, 26, 15, (19)	25, 36, 31, (32)	1, 2, 1, (1)		
陽性 対照 2-AA 2-AA 2-AA 2-AA 2-AA	0.5 2 40 0.5 2	+	681, 731, 833, (748)	459, 478, 456, (464)	1009, 999, 989, (999)	294, 287, 277, (286)	265, 273, 240, (259)	

( ) : 平均値  
 AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acry  
 ENNG: N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine  
 9-AA: 9-aminoadenine  
 2AA: 2-aminanthracene



[ 資料 6-(10) ]

試験機関：バイエル社毒性研究所

報告書作成年：1983年

検体の純度：

方 法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA1538株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix) の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。試験菌株に対して抗菌作用を示さない 12500  $\mu$ g/プレートを最高投与量とした。

なお、各菌株とも同様の試験を 2 回繰り返して実施した。

試験結果：結果を次頁以降の表に示した。

S-9 Mixの存在下及び非存在下とも、12500  $\mu$ g/プレートの最高濃度においても対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたエンドキサン(シクロホスファミド)、2-アミノアントラセン(2-AA)及びトリパフラビンでは、溶媒対照と比較して著明な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、  
ないものと判断される。

復帰変異誘発性は

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。

第1回試験成績

薬 剤	濃 度 ( $\mu$ B/ プレート)	S-9 Mix	塩基対置換型			復帰変異コロニー数/プレート		
			TA1535			プレートシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒対照 (DMSO)		-	19, 22, 27, 25 (23)	7, 5, 2, 4 (5)	8, 2, 4, 9 (6)	2, 2, 4, 4 (3)	1, 3, 1, 2 (2)	
	20	-	19, 13, 20, 19 (18)	4, 6, 7, 5 (6)	5, 4, 3, 5 (4)	5, 2, 2, 1 (3)	3, 2, 1, 3 (2)	
	100	-	24, 19, 20, 28 (23)	8, 10, 3, 9 (8)	11, 9, 4, 12 (9)	2, 2, 1, 3 (2)	5, 2, 2, 1 (3)	
	500	-	18, 23, 28, 23 (23)	4, 8, 10, 6 (7)	3, 9, 6, 5 (6)	3, 4, 0, 3 (3)	3, 4, 1, 1 (2)	
	2500	-	21, 19, 26, 29 (24)	7, 1, 3, 6 (4)	7, 6, 4, 4 (5)	5, 6, 3, 2 (4)	3, 1, 1, 2 (2)	
12500	-	12, 25, 27, 30 (24)	8, 6, 6, 4 (6)	11, 9, 6, 15 (10)	3, 4, 2, v (3)	3, 2, 1, 1 (2)		
溶媒対照 (DMSO)		+	45, 47, 56, 57 (51)	8, 9, 5, 8 (8)	8, 19, 12, 8 (12)	5, 4, 3, 4 (4)	8, 17, 23, 15 (16)	
	20	+	39, 48, 52, 35 (44)	9, 5, 7, 3 (6)	8, 17, 16, 11 (13)	3, 1, 3, 4 (3)	12, 11, 12, 8 (11)	
	100	+	38, 40, 38, 45 (40)	4, 9, 7, 5 (6)	12, 16, 7, 12 (12)	6, 7, 2, 5 (5)	19, 9, 14, 12 (14)	
	500	+	56, 62, 48, 55 (55)	4, 12, 7, 5 (7)	23, 12, 33, 11 (20)	9, 4, 3, 4 (5)	11, 14, 15, 10 (13)	
	2500	+	61, 46, 47, v (51)	5, 9, 7, 7 (7)	4, 5, 14, 4 (7)	7, 2, 6, 1 (4)	16, 18, 13, 10 (14)	
12500	+	0, 1, 1, 0 (1)	8, 5, 7, 6 (7)	14, 11, 11, 13 (12)	3, 4, 3, 5 (4)	13, 13, 12, 11 (12)		
陽性 対 照	145	-	.	1, 8, 10, 5 (6)	.	.	.	
	290	+	40, 44, 37, 37 (40)	49, 47, 35, 36 (42)	.	.	.	
	50	-	112, 132, 128, 121 (123)	.	.	.	.	
2-AA	3	-	29, 30, 26, 26 (28)	5, 7, 7, 5 (6)	.	1, 7, 5, 4 (4)	7, 3, 4, 5 (5)	
		+	669, 608, 619, 562 (615)	185, 185, 108, 146 (156)	874, 763, 949, 959 (886)	159, 245, 151, 181 (184)	469, 550, 388, 482 (472)	

( ) 内の数値は平均値

v : 雑菌による汚染

2-AA : 2-アミノアノール

. : 試験せず

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

第2回試験成績

薬 剂	濃 度 ( $\mu$ g/ プレート)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩 基 対 置 換 型		フ レ ー ム シ フ ト 型	
			TA100	TA1535		TA98
溶 媒 対 照 (DMSO)			9, 6, 6, 8 (7)	84, 55, 66, 73 (70)	TA1537 3, 3, 5, 5 (4)	TA1538 0, 4, 1, 3 (2)
	20	-	6, 9, 7, 11 (8)	67, 68, 72, 66 (68)	2, 3, 3, 3 (3)	1, 3, 5, 2 (3)
	100	-	5, 3, 7, 9 (6)	61, 78, 60, 53 (63)	2, 1, 8, 0 (3)	5, 3, 2, 2 (3)
	500	-	4, 3, 5, 0 (3)	68, 27, 52, 65 (53)	6, 1, 3, 1 (3)	3, 3, 0, 1 (2)
	2500	-	4, 4, 6, 11 (6)	72, 65, 68, 69 (69)	6, 2, 4, 3 (4)	2, 2, 3, 3 (3)
	12500	-	10, 8, 6, 13 (9)	57, 73, 69, 53 (63)	0, 0, 1, 0 (0)	0, 1, 2, 5 (2)
溶 媒 対 照 (DMSO)		+	11, 9, 11, 14 (11)	57, 57, 51, 55 (55)	8, 7, 7, 9 (8)	13, 14, 11, 17 (14)
	20	+	3, 4, 7, 5 (5)	58, 67, 82, 43 (63)	7, 5, 6, 11 (7)	11, 11, 9, 17 (12)
	100	+	4, 5, 4, 16 (7)	81, 62, 65, 60 (67)	5, 8, 9, 12 (9)	10, 7, 10, 10 (9)
	500	+	13, 9, 7, 7 (9)	62, 67, 54, 80 (66)	11, 5, 13, 4 (8)	19, 12, 14, 9 (14)
	2500	+	11, 9, 6, 6 (8)	62, 61, 57, 80 (65)	3, 9, 8, 6 (7)	8, 8, 11, 15 (11)
	12500	+	11, 11, 10, 9 (10)	65, 65, 81, 86 (74)	13, 12, 6, 6 (9)	9, 11, 9, 9 (10)
陽 性 対 照		-	6, 9, 5, 3 (6)	.	.	.
キサン	145	+	54, 51, 40, 60 (51)	.	.	.
	290	-	.	.	.	.
		+	61, 67, 45, 51 (56)	68, 64, 79, 98 (77)	78, 59, 99, 105 (85)	1, 4, 7, 3 (4)
		+	236, 207, 167, 280(223)	810, 665, 646, 593(678)	350, 385, 504, 557(449)	892, 871, 912, 862(884)
トリパブ ラピン	50	-	.	.	.	.
		+	13, 13, 6, 0 (11)	71, 73, 65, 60 (67)	9, 5, 7, 9 (8)	6, 10, 6, 11 (8)
2-AA	3	+	135, 118, 132, 129(129)	732, 704, 657, 654(687)	260, 287, 227, 240(254)	496, 449, 403, 453(450)

( ) 内の数値は平均値

2-AA : 2-アミノアントラセン

. : 試験せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
 (8) E. Coliを用いたDNA損傷誘発性試験(Pol A<sub>1</sub><sup>-</sup>試験)

[資料 6-(11)]

試験機関：バイエル社毒性研究所  
 報告書作成年：1983年

検体の純度：

方 法：Escherichia Coliの除去修復機構保持株 (Pol A<sup>+</sup>) と欠損株 (Pol A<sub>1</sub><sup>-</sup>)を用い DNA損傷の誘発性を検定した。検体を溶解させるため、ジメチルスルホキシド(DMSO)を用いた。溶解限度である 1000 μg/ディスクを最高投与量とした。

試験結果：試験結果を次の表に示した。

薬 剤	濃 度 (μg/ ディスク)	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯直径(mm)		差(mm)	阻止帯直径(mm)		差(mm)
		Pol A <sub>1</sub> <sup>-</sup>	Pol A <sup>+</sup>		Pol A <sub>1</sub> <sup>-</sup>	Pol A <sup>+</sup>	
溶媒対照		0	0	0	0	0	0
	62.5	0	0	0	0	0	0
	125.0	0	0	0	0	0	0
	250.0	0	0	0	0	0	0
	500.0	0	0	0	0	0	0
	1000.0	0	0	0	0	0	0
クロラム フェニコール	30	16.4	25.2	-8.8	16.3	27.6	-11.3
MMS	(10 μl)	59.5	45.2	14.3	61.3	45.5	15.8

MMS : メチルメタンサルホン酸塩

トリアゾリルアラニンは1000 μg/ディスクにおいても両株に全く生育阻止帯を誘起しなかった。

一方、陽性対照として用いたメチルメタンサルホン酸塩 (MMS) では両株に著明な生育阻止帯の差が生じた。

以上の結果から、  
 判断される。

DNA損傷の誘発性がないものと

[ 資料 6-(12) ]

試験機関: Ciba-Geigy Ltd

(スイス)

報告書作成年: 1984年

検体の純度:

方法: ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix) の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、リン酸ナトリウム緩衝液を用いた。抗菌活性に関する予備試験の成績から5120  $\mu$ g/プレート を最高投与量とした。

なお、各菌株とも同様の試験を 2 回繰り返して実施した。

試験結果: 結果を次頁以降の表に示した。

S-9 Mixの存在下および非存在下とも5120  $\mu$ g/プレートの濃度においても対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、2 回の試験で陽性対照として用いた塩酸ダウルビシン、4-ニトロキリソ-N-オキシド(4NQO)、酸化ソラゲ、9(5)-塩酸アミナクリジンおよびシロキスファミドではそれぞれの溶媒対照と比較して著明な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、  
ものと判断される。

本試験条件下で復帰変異誘発性はない

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

第1回試験成績

薬 劑	濃 度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	塩基対置換型		復帰変異コロニー数/プレート	
			TA 100		TA98	
			TA1535		TA1537	
(溶媒対照)	20 80 320 1280 5120	-	151, 152, 136 (146)	19, 15, 15 (16)	43, 53, 52 (49)	7, 9, 13 (10)
		-	173, 161, 185 (173)	21, 15, 19 (18)	36, 33, 41 (37)	6, 9, 21 (12)
		-	180, 149, 164 (164)	15, 19, 15 (16)	56, 42, 33 (44)	8, 13, 14 (12)
		-	165, 162, 159 (162)	13, 17, 19 (16)	51, 38, 38 (42)	9, 6, 12 (9)
		-	172, 164, 152 (163)	20, 13, 12 (15)	30, 31, 40 (34)	8, 16, 6 (10)
		-	158, 201, 162 (174)	14, 14, 21 (16)	39, 28, 38 (35)	16, 6, 8 (10)
(溶媒対照)	20 80 320 1280 5120	+	129, 160, 110 (133)	19, 14, 12 (15)	66, 52, 51 (56)	18, 27, 19 (21)
		+	122, 135, 115 (124)	15, 18, 16 (16)	57, 67, 66 (63)	15, 19, 20 (18)
		+	138, 129, 114 (127)	27, 16, 9 (17)	63, 43, 62 (56)	17, 13, 14 (15)
		+	117, 141, 123 (127)	24, 15, 19 (19)	53, 54, 54 (54)	8, 13, 18 (13)
		+	120, 125, 132 (126)	20, 16, 19 (18)	54, 66, 55 (58)	26, 9, 24 (20)
		+	93, 78, 109 (93)	12, 21, 21 (18)	53, 56, 42 (50)	15, 17, 24 (19)
(溶媒対照)	5 10	-	.	.	37, 48, 41 (42)	.
塩酸ダウノルピシン		-	.	.	1299, 1242, 1181 (1241)	.
		-	.	.	1085, 1196, 1339 (1207)	.
(溶媒対照)	0.125 0.25	-	174, 137, 170 (160)	.	.	.
4NQO		-	1700, 1346, 1141 (1396)	.	.	.
		-	2192, 1850, 2370 (2137)	.	.	.
(蒸留水)	2.5 5.0	-	.	19, 19, 19 (19)	.	.
酸化ソーダ		-	.	1242, 1149, 1155 (1182)	.	.
		-	.	1503, 1633, 1676 (1604)	.	.
(DMSO)	50 100	-	.	.	.	8, 7, 10 (8)
9(5)AA		-	.	.	.	228, 267, 331 (275)
		-	.	.	.	2349, 1980, 2477 (2269)
(溶媒対照)	250	+	.	15, 17, 21 (18)	.	.
シクロホスファミド		+	.	580, 580, 612 (591)	.	.

( ) 内の数値は平均値  
 4NQO : 4-ニトロキノリンオキソイド  
 9(5)AA : 9(5)-塩酸アミノグアニン  
 . : 試験せず  
 溶媒対照 : リン酸ナトリウム緩衝液

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。

第2回試験成績

薬 劑	濃 度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	塩 基 対 置 換 型		復帰変異コロニー数/プレート	
			TA1535		TA98	
			TA 100	TA1535	TA98	TA1537
( 溶 媒 対 照 )	20 80 320 1280 5120	-	113, 122, 91 (109)	9, 16, 18 (14)	26, 25, 32 (28)	8, 9, 12 (10)
		-	136, 103, 100 (113)	12, 14, 20 (15)	17, 29, 17 (21)	9, 6, 3 (6)
		-	120, 129, 115 (121)	18, 9, 9 (12)	33, 21, 24 (26)	5, 2, 5 (4)
		-	129, 120, 78 (109)	16, 14, 20 (17)	38, 30, 19 (29)	4, 7, 8 (6)
		-	97, 114, 126 (112)	8, 13, 16 (12)	39, 31, 20 (29)	8, 14, 20 (14)
		-	89, 112, 109 (103)	12, 16, 12 (13)	26, 24, 30 (27)	1, 3, 3 (2)
( 溶 媒 対 照 )		+	104, 104, 95 (101)	10, 10, 11 (10)	46, 41, 37 (41)	17, 13, 17 (16)
	20	+	73, 75, 76 (75)	7, 7, 3 (6)	37, 29, 30 (32)	11, 18, 16 (15)
	80	+	103, 79, 87 (90)	11, 12, 11 (11)	32, 34, 29 (32)	10, 13, 18 (14)
	320	+	88, 109, 99 (99)	20, 10, 10 (13)	36, 43, 37 (39)	5, 6, 11 (7)
	1280	+	92, 130, 100 (107)	16, 12, 8 (12)	37, 48, 43 (43)	16, 14, 13 (14)
	5120	+	80, 70, 104 (85)	10, 10, 13 (11)	43, 40, 31 (38)	15, 23, 13 (17)
( 溶 媒 対 照 )		-	.	.	36, 24, 29 (30)	.
陽	5 10	-	.	.	597, 349, 300 (415)	.
		-	.	.	774, 493, 620 (629)	.
( 溶 媒 対 照 )		-	100, 87, 72 (86)	.	.	.
4NQO	0.125 0.25	-	736, 704, 609 (683)	.	.	.
		-	1087, 1251, 1173(1170)	.	.	.
( 蒸 留 水 )		-	.	16, 21, 26 (21)	.	.
蒸 化 ソ ー ダ	2.5 5.0	-	.	1636, 1304, 1485(1475)	.	.
		-	.	1512, 1239, 1819(1523)	.	.
( D M S O )	(0.1ml)	-	.	.	.	14, 14, 7 (12)
9(5)AA	50 100	-	.	.	.	100, --, 174 (137)
		-	.	.	.	481, 476, 1039 (665)
( 溶 媒 対 照 )	(0.1ml)	+	.	5, 10, 7 (7)	.	.
シクロホスファミド	250	+	.	447, 391, 366 (401)	.	.

( ) 内の数値は平均値  
 4NQO : 4-ニトロキノリン-2-リン酸ナトリウム標準液  
 9(5)AA : 9(5)-塩酸ピリフェン  
 . : 試験せず  
 溶媒対照 : リン酸ナトリウム標準液

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。  
 3. 製剤を用いた試験成績

(1) ミクロブタニル 25 %乳剤のマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 1-(7)]

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：25 %乳剤

試験動物：CD-1系マウス (5週令) 群別平均体重・雄 25 ~ 26g, 雌 21 ~ 22g

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蒸留水に懸濁させ、投与容量10 ml/kgになるように調製し、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, 1.8, 2.6, 3.4, 4.2, 5.0	
LD <sub>50</sub> (g/kg)	雄 2.47	雌 2.15
95%信頼限界	雄 計算できず	雌 1.48~2.58
死亡開始時間 及び 終了時間	雄 投与0日目 ) 投与3日目	雌 投与0日目 ) 投与2日目
症状発現時間 及び 消失時間	雄 投与0日目 ) 投与4日目	雌 投与0日目 ) 投与2日目
最大無作用量 (g/kg)	雄 1.8	雌 -
死亡例の認められなかった最高投与量 (g/kg)	雄 1.8	雌 < 1.8



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。

中毒症状としては、雄の1.8g/kg投与群を除き雌雄に関係なく自発運動量の低下、  
倦怠、瀕死状態、運動失調、痙攣、振顫、流涎、腹式呼吸、下痢、糞便量の減少  
鼻吻部の黄褐色の汚れ、肛門生殖器周辺の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、胃粘膜の発赤、胃における赤色、白色ある  
いは黄褐色液体の貯溜、腸管の発赤、腸管における赤色あるいは黄色液体の貯溜  
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。

(2) ミクロブタニル 25 %乳剤のラットにおける急性経口毒性試験

[資料 1-(8)]

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：25 %乳剤

試験動物：CRCD系ラット（6-8週令） 群別平均体重・雄 165～172g, 雌 175～179g

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蒸留水に懸濁させ、投与容量10 ml/kgになるように調製し、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)	0.0, 0.8, 1.3, 2.0, 3.2	
LD <sub>50</sub> (g/kg)	雄 1.80	雌 1.28
95%信頼限界	雄 1.39～2.40	雌 0.98～1.60
死亡開始時間 及び 終了時間	雄 投与4時間後 ) 投与3日目	雌 投与4時間後 ) 投与5日目
症状発現時間 及び 消失時間	雄 投与0日目 ) 投与3日目	雌 投与0日目 ) 投与14日目
死亡例の認められなかった最高投与量 (g/kg)	雄 0.8	雌 < 0.8

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。中毒症状としては、雄の0.8 g/kg 群を除き雌雄に関係なく自発運動量の低下、疲憊、顔死状態、運動失調、流涙、流涎、腹式呼吸、呼吸困難、下痢、糞便量の減少、眼の赤色の汚れ、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、肺の発赤、胃粘膜の発赤、胃における透明、白色あるいは黄色液体の貯溜、腸管の発赤、腸管における白色あるいは黄色液体の貯溜、鼻吻部の黄褐色あるいは赤色の汚れ、肛門生殖器周辺の黄色あるいは褐色の汚れ、眼の赤色の汚れがみられた。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) ミクロブタニル 25 %乳剤のラットにおける急性経皮毒性試験

[資料 1-(9)]

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：1985年

検体の純度：25 %乳剤

試験動物：CRCD系ラット（45 - 55 日令） 平均体重・雄 238g, 1群 6匹

試験期間：14日間観察

方法：刈毛した皮膚に検体を塗布し、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)	>5.0
95%信頼限界	計算できず
死亡開始時間 及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び 消失時間	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)	5.0

中毒症状としては、自発運動量の減少、鼻吻部の赤色の汚れ、肛門生殖器周辺の褐色あるいは黄色の汚れがみられた。軽度ないし明瞭な紅斑及び軽度の浮腫が認められたが、5日目までに消失した。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。

(4) ミクロブタニル 25 %乳剤のウサギにおける急性経皮毒性試験

[資料 1-(8)]

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：25 %乳剤

試験動物：ニュージーランド・ホワイト系ウサギ 群別平均体重・雄 2.05 ~ 2.10kg,

雌 2.03 ~ 2.17kg 1群雌雄各6羽

試験期間：14日間観察

方法：刈毛した皮膚に検体を塗布し、不透水性のカバーで覆った。24時間後に残存検体を除去した。

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)	2.00, 2.71, 3.68, 5.00	
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 投与6日目	雌 投与3日目 } 投与4日目
症状発現時間 及び 消失時間	雄 投与0日目 } 投与6日目	雌 投与0日目 } 投与7日目
死亡例の認められなかった最高投与量 (g/kg)	雄 3.68	雌 3.68

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。

中毒症状としては、雌雄ともに自発運動量の減少、運動失調、振顫、腹式呼吸、糞便量の減少がみられた。蒼白をともなった中等度ないし強度の紅斑及び、憩室をともなった軽度ないし強度の浮腫が観察された。肉眼的病理検査で、死亡した雄において気管に液体の貯溜がみられ、また雌では胃の拡張、胃における黒色液体の貯溜と1 - 2mmの球型の潰瘍、肝臓全体にわたる混濁がみられた。

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。

(5) ミクロブタニル 25 %乳剤のラットにおける急性吸入毒性試験

[資料 1-(10)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国GLP対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：25 %乳剤

試験動物：CD(SD)系ラット (体重 197 - 230 g) 1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：

	第1群	第2群
測定濃度 (ng/l)	5.0 ± 0.3	3.9 ± 0.2
設定濃度 (ng/l)	13.0	10.2
粒子径分布 (μm) (質量中位径)	2.95	3.35
(幾何学的偏差)	2.05	1.95

粒子中平均55%が吸入可能であった。

暴露条件：チャンパー容積 240 l

通気量 98 l/分

検体をそのまま噴射し、4時間全身暴露した。

試験項目：(1) 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

(2) 暴露直前、暴露後1、3、5、7、11及び14日目に体重の測定を行なった。

(3) 試験終了時、全動物について肉眼的病理検査を行なった。

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。  
 結 果：

性	LC <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	> 3.9	暴露中-4日	暴露中-7日	3.9
雌	> 5.0	2日	暴露中-7日	3.9
雌雄 併合	> 5.0			3.9

濃 度	雄	雌	雌雄併合
5.0 mg/l	6 / 10	1 / 10	7 / 20
3.9 mg/l	0 / 10	0 / 10	0 / 20

中毒症状として、流涙、流涎、鼻漏及び斜視等の感覚器の刺激症状、呼吸緩徐を伴う呼吸困難等の上部気道の刺激症状、運動失調、驚愕反応の低下及び疲憊等の中樞神経抑制作用が暴露中にみられた。また、暴露後に、運動失調、自発運動量の低下、食欲減退、糞便排泄量の減少、体重増加量の減少等の全身的な中毒症状及び角膜混濁がみられた。

肉眼的病理検査で、検体暴露による肺の発赤、角膜混濁及び粗剛化、腸管内のガスの貯溜がみられた。



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。

(6) ミクロブタニル 10%水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 1-(11)]

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：10%水和剤

試験動物：CD-1系マウス（5週令）群別平均体重・雄 25～26g、雌 22g 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蒸留水に懸濁させ、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, 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 投与2日目
症状発現時間 及び 消失時間	雄 投与0日目 ) 投与2日目	雌 投与0日目 ) 投与2日目
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

雄では死亡はみられず、雌では投与2日目に一例が死亡した。

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動量の低下、倦怠、瀕死状態、運動失調、痙攣、流涎、腹式呼吸、下痢、鼻吻部の黄褐色の汚れ、肛門生殖器周辺の黄色の汚れが観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
死亡動物の肉眼的所見としては、胃における白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。  
(7) ミクロブタニル 10 %水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

[資料 1-(11)]

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：10 %水和剤

試験動物：CD系ラット 群別平均体重・雄 218-220g, 雌 165-166g 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蒸留水に懸濁させ、投与容量 20 ml/kg になるように調製し、強制的に経口投与した。投与前1晩絶食させた。

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, 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 投与1日目	雌 投与1日目
症状発現時間 及び 消失時間	雄 投与0日目 ) 投与3日目	雌 投与0日目 ) 投与4日目
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

雄では1例、雌では2例が投与1日目に死亡した。

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動量の低下、倦怠、運動失調、痙攣、

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。  
流涎、腹式呼吸、下痢、鼻吻部の赤色あるいは黄褐色の汚れ、肛門生殖器周辺の

黄色あるいは褐色の汚れ、眼の赤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、胃における褐色液体の貯溜、腸管における褐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。

(8) ミクロブタニル 10 %水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

[資料 1-(11)]

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：10 %水和剤

試験動物：CD系ラット 平均体重・雄 206g, 雌 160g 1群雌雄各6匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を同量の 0.85 %食塩水に懸濁させ、刈毛した皮膚に塗布し、不透水性のカバーで覆った。24時間後に残存検体を除去した。

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0日目 ) 投与2日目	雌 投与0日目 ) 投与4日目
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、雌雄ともに眼の赤色の汚れがみられた。非常に軽度の紅斑が認められたが、4日目までに消失した。肉眼的病理検査で、雄2匹に斑状に変色した腎がみられたが投与に起因しないと判断された。その他の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。  
(9) ミクロブタニル 40 %水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験 [資料 1-(12)]

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：40%水和剤

試験動物：Cr1:CD(BR)SD系ラット 体重・雄 193 - 209g, 雌 208 - 228g 1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：

測定濃度 (mg/l)	5.0 ± 1.6
設定濃度 (mg/l)	23.8
粒子径分布 (μm) (質量中位径) (幾何学的偏差)	6.25 2.3

粒子中平均 28 %が吸入可能であった。

暴露条件：チャンバー容積 240 l

通気量 80 l/分

検体をそのまま噴射し、4時間全身暴露した。

- 試験項目：(1) 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。  
(2) 暴露直前、暴露後1、3、5、7、11及び14日目に体重の測定を行なった。  
(3) 試験終了時、全動物について肉眼的病理検査を行なった。

結果：

性	LC <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	> 5.0	死亡例なし	暴露中-7日	5.0
雌	> 5.0	死亡例なし	暴露中-8日	5.0

中毒症状として、流涙、流涎、鼻漏及び斜視、呼吸緩徐、呼吸困難等の軽度の刺激症状が暴露中にみられた。また、暴露後に自発運動量の低下及び体重増加量の減少等の全身的な中毒症状及び角膜混濁がみられた。

肉眼的病理検査では、角膜混濁及び粗剛化がみられた。

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。  
 (10) ミクロブタニル 25 % 乳剤のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

[資料 1-(8)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー [米国 G L P 対応]

報告書作成年：1984 年

検体の純度：25 % 乳剤

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：検体 0.1 ml 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 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	16.7	16.7	20.0	26.7	16.7	1.7
	虹彩	1.7	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0
	結膜	15.3	14.7	12.0	6.7	2.7	1.3
非洗眼群 (6羽平均)	角膜	26.7	20.0	30.0	46.7	25.8	24.2
	虹彩	4.6	3.3	1.3	0.8	0.0	0.0
	結膜	15.3	12.0	13.7	9.0	6.0	4.3

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。  
非洗眼群において、角膜及び結膜の刺激性変化が投与後 21 日まで認められたが、虹  
彩の刺激性変化は投与 7 日後にはほぼ消失した。また、洗眼群においても角膜及び  
結膜の刺激性変化が試験終了時まで観察された。

以上の結果から、ミクロブタニル 25 %乳剤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。

(11) ミクロブタニル 25 % 乳剤稀釈液のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

[資料 1-(17)]

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：25 % 乳剤

試験動物：ニュージーランド・ホワイト系ウサギ (体重 2.4 - 3.0 kg, 12 週令)

1群 雄 9羽

方法：披験物質 0.25, 0.75, 2.5 ml をそれぞれ 50 ml に蒸留水で稀釈攪拌して 0.5, 1.5, 5.0 % 溶液を調製した。

稀釈液 0.1 ml を左眼に点眼し、各群 9羽中 3羽については、投与後 30秒から 60秒間蒸留水で洗眼した (洗眼群)。

残りの各群 6羽については、24時間目の観察終了後洗眼した。

各動物の右眼は対照とした。

観察項目：Draize法に従い、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を 24, 48, 72時間及び 7日後に評価した。5%溶液投与群については、14, 21日後にも評価した。

角膜の肉眼所見が明瞭でない時には、2% Sodium fluorescein 水溶液を用いて検査した。

結果：観察された刺激性変化の採点は下表のとおりであった。

虹彩については、対光反応等により 0 から 2 の 3段階評価し、5倍したものを評点とした。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倍したものを評点とした。従って最高は 20 である。

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倍したものを評点とした。従って最高は 80 である。

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。

濃度	項目	投 与 後 時 間						
		24時間	48時間	72時間	7日	14日	21日	
0.5%	非洗眼群	角膜	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
		虹彩	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
		結膜	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
	洗眼群	角膜	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
		虹彩	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
		結膜	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
1.5%	非洗眼群	角膜	1.7	0.0*	0.0*	0.0	—	—
		虹彩	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
		結膜	2.0	3.0	0.0	0.0	—	—
	洗眼群	角膜	1.7	1.7*	0.0*	0.0	—	—
		虹彩	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
		結膜	2.7	2.7	0.7	0.0	—	—
5.0%	非洗眼群	角膜	11.7	15.0	10.8*	3.3*	0.0*	0.0
		虹彩	3.3	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
		結膜	16.0	15.0	9.3	2.7	0.3	0.0
	洗眼群	角膜	10.0	10.0	0.0*	0.0	0.0*	0.0
		虹彩	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		結膜	16.0	12.0	4.0	0.0	0.0	0.0

非洗眼群は6羽、洗眼群は3羽の平均

\*肉眼所見はないが蛍光法で陽性固体があった。

0.5% 溶液では、何ら影響は認められなかった。

1.5% 溶液では、24時間目に洗眼、非洗眼群とも角膜と結膜に対する影響が認められたが角膜に対する影響は両群とも7日目には認められず、結膜に対する影響は非洗眼群で72時間目、洗眼群で7日目には認められなかった。

5.0% 溶液では24時間目に角膜及び結膜に対する影響が両群で認められ、非洗眼群では虹彩にも影響が認められた。この虹彩に対する影響は72時間目には認められなかった。

又、角膜、結膜に対する影響は洗眼群で7日目、非洗眼群で認められなかった。

尚、無処置はすべて正常であった。

以上のことより、無作用量は0.5% (200倍相当) 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。

(12) ミクロブタニル 10%水和剤のウサギを用いた眼粘膜炎一次刺激性試験

[資料 1-(11)]

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：10% 水和剤

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：14日間観察

方法：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。

試験項目：Draize 法に従い、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を、検体適用後 1、24、48、72  
時間、7及び14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倍したものを評点とした。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倍したものを評点  
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倍したものを評点とした。従って  
最高は20である。

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。

項 目		投 与 後 時 間					
		1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日
洗眼群 (3羽平均)	角膜	6.7	6.7	1.7	0.0	0.0	0.0
	虹彩	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	4.0	6.0	2.7	0.0	0.0	0.0
非洗眼群 (6羽平均)	角膜	4.2	2.5	0.8	0.0	0.0	0.0
	虹彩	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	4.3	3.7	2.0	0.3	0.0	0.0

非洗眼群、洗眼群において、角膜及び結膜の刺激性変化が投与後 48 時間目まで認められたが、虹彩の刺激性変化は投与 24 時間以内に消失した。肉眼観察では 72 時間目以後認められなかったが、2% Sodium fluorescein 適用により両群とも投与後 7 日目まで角膜の混濁がみられた。

以上の結果から、ミクロブタニル 10%水和剤はウサギの眼に対して軽度の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。  
(13) ミクロブタニル 10%水和剤稀釈液のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

[資料 I-(18)]

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：1989年

検体の純度：10% 水和剤

試験動物：ニュージーランド・ホワイト系ウサギ (体重 2.3 - 2.7 kg)

15週令) 1群 雄 9羽

方法：被験物質 0.1, 0.2 グラムをそれぞれ 100 ml に蒸留水で稀釈攪拌して 0.1% (1000 倍) 0.2 % (500 倍) 溶液を調製した。

稀釈液 0.1 ml を左眼に点眼し、各群 9羽中 3羽については、投与後 2分  
から約 60 秒間蒸留水で洗眼した (洗眼群)。

各動物の右眼は対照とした。

観察項目：Draize 法に従い、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を 1, 24, 48, 72 時間及び  
7 日後に観察した。

角膜の肉眼所見が明瞭でない時には、2 % Sodium fluorescein 水溶液を  
用いて検査した。

結果：洗眼、非洗眼群とも、いずれの観察時においても 1000 倍、500 倍液による  
角膜、虹彩、結膜に対する影響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。  
(14) ミクロブタニル 25%乳剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

[資料 1-(8)]

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：25% 乳剤

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：14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、7及び14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	14日
紅斑、痂皮	2.8	3.5	4.0	0.0	0.0
浮 腫	1.3	2.3	2.3	0.0	0.0
合 計	4.1	5.8	6.3	0.0	0.0

注) 表中の点数は6羽の平均点数である。

塗布後 24 - 72時間目までに痂皮の形成がみられ、72時間後の平均評点は 6.3  
であった。

以上の結果から、ミクロブタニル 25%乳剤はウサギの皮膚に対して強い刺激性があると  
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。

(15) ミクロブタニル 25%乳剤希釈液のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

[資料 1-(19)]

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：1990年

検体の純度：25% 乳剤

試験動物：ニュージーランド・ホワイト系ウサギ (体重 2.0 - 2.2 kg)

6週令1群 雄 6羽

試験期間：7日間観察

方法：被験物質を蒸留水で希釈攪拌して、0.33 g/l (3000倍)、0.67 g/l (1500倍)

溶液を調製した。希釈液 0.5 ml を刈毛した背部皮膚に塗布し、粘着性包帯で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：Draize法に従い、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（紅斑及び浮腫）の有無等を観察した。

結果：いずれの観察時においても3000倍、1500倍液による皮膚刺激性の変化は観察されなかった。

以上の結果から、ミクロブタニル 25%乳剤水希釈液（3000倍、1500倍希釈）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。  
(16) ミクロブタニル 10%水和剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

[資料 1-(11)]

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：10% 水和剤

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 g を同量の 0.85 %食塩水に懸濁させ、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、48、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	48時間	72時間	7日
紅斑、痂皮	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計	0.0	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。

72時間後の平均評点は0.0であった。

以上の結果から、ミクロブタニル 10%水和剤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。  
(17) ミクロブタニル 25 % 乳剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

[資料 2-(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：1984 年

検体の純度：25 % 乳剤

試験動物：ハートレイ系モルモット (体重 364 - 549 g) 投与群雌雄各 10 匹

対照群雌雄各 5 匹

試験期間：39 日間 (惹起後 48 時間観察)

方法：Buehler の変法によった。

感作：背部を刈毛し、ミクロブタニル 25 % 乳剤原液 0.4 ml を浸みこませたパッチを 6 時間適用部位に貼付し、その後、パッチをとり、その部位を水を浸したペーパー・タオルで拭いた。この感作は連続して 3.5 週間、月曜日、水曜日及び金曜日に計 10 回行なった。なお、感作に使用した原液 0.4 ml は SIC (slightly irritation concentration) である。

一方、対照群は感作をせず、刈毛のみを投与群と同様にした。

惹起：最終感作の 2 週間後に、検体原液 12.5 % W/V 水溶液 0.4 ml (最大無刺激濃度) と、検体に使われている溶媒・界面活性剤の 8.94 % W/V 水溶液 0.4 ml とを同時に異なった部位に適用した。これら 2 種の水溶液の溶媒/界面活性剤濃度は同じであった。惹起ほぼ 24 時間後に、脱毛剤にて除毛した。

観察項目：除毛 2 - 5 時間後及び惹起 48 時間後に、適用部位の紅斑反応を強度 0、±、1、2、3 の 5 段階に肉眼的に評価した。

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：紅斑強度 1 以上の個体数と各群の平均強度は以下のとおりであった。

	マイクロブタニル		溶媒／界面活性剤	
	感作群	無感作群	感作群	無感作群
24 時間 陽性個体数／群個体数 (平均強度)	0/20 (0.20)	0/10 (0.05)	1/20 (0.18)	1/10 (0.30)
48 時間 陽性個体数／群個体数 (平均強度)	0/20 (0.25)	0/10 (0.05)	0/20 (0.18)	1/10 (0.35)

以上の結果から、マイクロブタニル 25 % 乳剤の皮膚感作性は陰性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。  
(18) ミクロブタニル 10%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

[資料 2-(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：1987年

検体の純度：10% 水和剤

試験動物：ハートレイ系モルモット (体重 359 - 533 g) 投与群雌雄各 6匹

対照群雌雄各 6匹

(再惹起対照群 雄3匹 雌5匹)

試験期間：43日間 (惹起後 24, 48時間観察)

方法：Buehler の変法によった。

感作：背部を刈毛し、ミクロブタニル 10% 水和剤の 36.4% W/W 蒸留水懸濁液 0.4ml を  
浸み込ませたパッチを 6 時間適用部位に貼付し、その後、パッチをとり、その  
部位を微温湯を浸したペーパー・タオルで拭った。この感作は、連続して 3.5  
週間、月曜日、水曜日及び金曜日に計 10 回行なった。陽性対照群には、80% V/V  
エタノール水で 1600ppm にした DNCB (1-chloro-2,4-dinitrobenzene) 0.4 ml  
を同様に貼付した。

なお、36.4% W/W は検体が流動状態に懸濁しうる最高濃度である。

惹起：最終感作 2 週間後 (1 次惹起) と、さらにその 1 週間後 (再惹起) に、感作時  
と同様に検体の 36.4% W/W 蒸留水懸濁液 0.4ml を、陽性対照にはアセトンで  
800 ppm にした DNCB 0.4ml を貼付した。一方、無処置対照には 1 次惹起期に、  
無処置再惹起対照には再惹起期にそれぞれ検体の 36.4% W/W 蒸留水懸濁液と、  
アセトンで 800ppm にした DNCB を貼付した。

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。  
 観察項目：1次惹起、再惹起後24及び48時間後に、適用部位の紅斑反応を強度0、±、1、

2、3の5段階に肉眼的に評価した。

結果：紅斑評点1以上の個体数と各群の平均強度は以下のとおりであった。

	1次惹起				再惹起			
	DNCEB 800ppm		10%水和剤		DNCEB 800ppm		10%水和剤	
	24時間	48時間	24時間	48時間	24時間	48時間	24時間	48時間
無処置対照群	0/12 (0.08)	0/12 (0.13)	0/12 (0.08)	0/12 (0.08)				
陽性対照群	7/12 (0.88)	6/12 (0.79)			6/12 (0.83)	5/12 (0.58)		
ミクロブタニル10% 水和剤群			2/12 (0.54)	0/12 (0.29)			0/12 (0.042)	0/12 (0.21)
無処置再惹起 対照群					0/8 (0.06)	0/8 (0.06)	0/8 (0.25)	0/8 (0.13)

統計分析：Cocjran-Mantel-Haenszel statistical test. (p<0.05)

注) 表中の数字は『陽性個体数/群個体数』を、( )内の数字は『平均強度』を示す。

1次惹起時の24時間目において、検体群に低頻度の紅斑が発生したが、48時間目及び再惹起後に紅斑が見られなかった。陽性対照群は、いずれの場合にも紅斑が見られた。

以上の結果から、ミクロブタニル10%水和剤の皮膚感作性は陰性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。  
(19) ミクロブタニル 25 %乳剤及び 40 %水和剤のラットにおける亜急性経皮毒性試験

[資料 3-(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：1986年

検体の純度：25 %乳剤及び 40 %水和剤

試験動物：(SD)BR系ラット 雌雄1群各6匹、開始時8週令

試験期間：4週間 (投与期間：1985年8月21日～9月19日)

投与方法：投与開始7日前と前日に背部を刈毛した。また、試験期間中適宜刈毛した。

検体をそれぞれ水に懸濁し、投与容量 1.5 ml/kg になるよう調製し、刈毛した皮膚の下に示した用量を4週間にわたり週5回(計19 - 20回)反復して塗布した。尚、検体塗布後6時間目にペーパーティッシュで塗布部位を拭いた。

群	用量 (mg/kg/day*)
1. 対照 (水)	—
2. 対照 (乳剤媒体)	—
3. 25 %乳剤	1
4. 25 %乳剤	10
5. 25 %乳剤	100
6. 40 %水和剤	100

\* 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。

**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。

いずれの製剤、いずれの用量群においても投与と関係した中毒症状及び死亡例は認められなかった。

皮膚刺激症状；皮膚刺激性を Draize 法によって評価した。

皮膚刺激性は乳剤 100 mg/kg 投与群と乳剤媒体対照群に軽度ないし中等度の刺激性が認められた。

体重変化；投与開始 1 週間前から 1 週間に 1 回体重を測定した。

検体投与に起因する体重変化は認められなかった。

血液学的検査；最終投与後 24 時間絶食させ、軽麻酔下で眼窩洞から採血し、次の項目を検査した。

ヘマトクリット、赤血球数、血色素量、白血球数、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度。

検体投与に起因する統計学的に有意な差を示す血液学的変化は全ての項目で認められなかった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査時に同時に下記の血液生化学検査を実施した。

ブドウ糖、尿素窒素、SGPT、SGOT、アルカリフォスファターゼ、総蛋白、コレステロール、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、クレアチニン、総ビリルビン、トリグリセライド。

いずれの検査項目においても、投与群と対照群との間には差はみられず、検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全ての動物を屠殺し、肝臓、腎臓、副腎及び性腺を摘出し重量を測定し、また対体重比も算出した。

投与群と対照群との間には、各臓器の絶対重量及び対体重比とも差はみられず、検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査及び病理組織学的検査；終了時全ての動物について全ての臓器及び組織を肉眼的に検査し、精巣、肝臓、腎臓、皮膚及び肉眼的病変部位を病理組織学的に検査した。

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。

皮膚以外、いずれの組織においても検体投与による変化は認められなかった。

皮膚の肉眼的所見としては、乳剤 100 mg/kg 投与群、乳剤媒体対照群及び水和剤投与 100 mg/kg 群において痂皮形成、乾燥、点状発赤、皮膚の肥厚等の刺激性反応がみられた。

皮膚の病理組織学的所見としては、乳剤 100 mg/kg 投与群において、壊死、肥厚、炎症像が有意に増加し、乳剤媒体対照群においても同様の変化がみられた。また、水和剤 100 mg/kg 投与群においても極く軽度ないし軽度の炎症像と痂皮形成像がみられた。

以上の結果から、ミクロブタニル製剤は4週間にわたる経皮投与により、試験した条件下では、乳剤及び水和剤適用部位における刺激性反応がみられたが、全身的中毒症状はみられなかった。ミクロブタニル製剤の亜急性経皮投与試験での全身的中毒に対する最大無作用量は有効成分として 100 mg/kg/day であると判断される。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

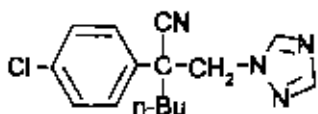
資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法・処理量	試験結果概要	試験場所 (報告年)	記載頁																														
8-(1)	ラットにおけるバランスおよび代謝試験	SD ラット	経口 1回 37.2mg/匹	7日間排泄率(%) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>♂</td> <td>♀</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>39.0</td> <td>35.8</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>49.8</td> <td>65.1</td> </tr> <tr> <td>呼気</td> <td>&lt;0.01</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>組織</td> <td>0.54</td> <td>0.15</td> </tr> </table> <table border="1" style="margin-left: 20px; width: 100px; height: 50px;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> 排泄半減期 ♂15時間、♀11時間 臓器、組織への蓄積性なし		♂	♀	尿	39.0	35.8	糞	49.8	65.1	呼気	<0.01	<0.01	組織	0.54	0.15																ロム・アント・ハスカンパニー (1984年)	300
	♂	♀																																		
尿	39.0	35.8																																		
糞	49.8	65.1																																		
呼気	<0.01	<0.01																																		
組織	0.54	0.15																																		
8-(2)	ラットにおける代謝動態試験	SD ラット	A. 静注1回 1mg/kg B. 経口1回 1mg/kg C. 経口1回100mg/kg D. 1000ppm 混餌2週間投与後100mg/kg 経口1回	吸収率(%) : 89 (D群♂) ~ 115 (C群♀) 96時間排泄率(%) : 投与量に対し 72.6 (A群♂) ~ 88.1 (C群♀) 回収量に対し89~98 血漿中濃度 : 吸収半減期 ; 0.21 (C群) ~ 0.24時間 (D群) 消失半減期 (急速相) ; 5.25 (C群) ~ 1.97時間 (D群) 最大血漿中濃度 ; 19.56 (C群) ~ 23.75ppm (D群) いずれも1時間以内 96時間後の投与量に対する残留率(%) ; C群 ♂ 0.31 , ♀ 0.06 D群 ♂ 0.53 , ♀ 0.09	ロム・アント・ハスカンパニー (1986年)	304																														
8-(3)	マウスにおける代謝動態試験	ICR マウス	1. 10ppm 混餌2週間投与後 2mg/kg 経口1回 2. 100ppm混餌2週間投与後 20mg/kg 経口1回 3. 1000ppm 混餌2週間投与後200mg/kg 経口1回	96時間排泄率(%) : 投与量に対し 80.9 (20mg/kg ♂) ~107.9% (2mg/kg ♀) 血漿中濃度 : 吸収半減期 ; 0.04 ( 2mg/kg ♀ ) ~0.31 ( 200mg/kg ♂ ) 時間 消失半減期 (急速相) ; 0.63 ( 200mg/kg ♀ ) ~0.88 ( 2mg/kg ♀ ) 時間	ロム・アント・ハスカンパニー (1986年)	313																														



資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法・処理量	試験結果概要	試験場所 (報告年)	記載頁
				最大血中濃度 ; 0.36 (2mg/kg ♂) ~ ~ 41.9 (200mg/kg ♀) ppm いずれも1時間以内		
8-(4)	ラットにおける経皮吸収試験	SD ラット	経皮 1回 6時間 77.0.2mg/kg 静注 1回 0.16mg/kg	25%乳剤原液の吸収率(%) 18.2 400倍希釈液の吸収率(%) 30.3	ロム・アント・ ハースカンパニー (1986年)	318
9-(1)	小麦における室内代謝試験	小麦苗	42ppm 又は 64ppm を含む栄養液を5日間(切断小麦苗)、11日間(完全苗)、13日間(切断穂)吸わせた。	植物体内に吸収され、 代謝される。 吸収された量の62~75%が親化合物として検出された。	ロム・アント・ ハースカンパニー (1984年)	320
9-(2)	小麦における圃場代謝試験	小麦	0.25ポンド AI/エーカー 1回又は2回茎葉散布	処理した麦からは親化合物 検出され、 処理した麦からは 検出された。 室内試験では  考えられた。	ロム・アント・ ハースカンパニー (1984年)	322
9-(3)	りんごにおける代謝試験	りんご	240gAI/ha 10回茎葉散布	処理したりんご果実からも親化合物 検出された。 ジュース中の主代謝物は であり、搾りかす中では親化合物が主であった。	ロム・アント・ ハースカンパニー (1984年)	324
9-(4)	ぶどうにおける室内代謝試験	ぶどう苗	4.6ppm 又は 3.5ppmを含む栄養液を7日ないし16日間吸わせた。	供試化合物を処理したぶどうから主として親化合物が回収された。 代謝物としては 検出された。	ロム・アント・ ハースカンパニー (1984年)	326

資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法・処理量	試験結果概要	試験場所 (報告年)	記載頁
9-(5)	ぶどうにおける圃場代謝試験	ぶどう	50.4gAI/ha  50.0Gai/ha を5回葉葉散布	供試化合物を処理したぶどうの果實から主として親化合物が回収された。代謝物としては 検出された。残留量の87%は搾りかす中にあり、残りはジュース中にあった。	ロム・アント・ハースカンパニー  (1984年)	328
10-(1)	土壌における室内代謝試験	微砂質壤土	又は  を1ppmの濃度で混和。	好氣的条件下で  分解される。 嫌氣的条件下では分解しない。 半減期は 61.3日	ロム・アント・ハースカンパニー  (1984年)	331
10-(2)	土壌における室内代謝試験の補遺	同上	同上	71.1日で、 親化合物及び代謝物は土壌マトリックスに経時的に取り込まれる。 土壌に蓄積しない。		337
10-(3)	土壌からの溶出試験	微砂質壤土	又は  を1ppmの濃度で混和し、28cmの土壌カラム上部に入れた。	1.3cmの降雨量に相当する水で週5日間46日目まで溶出させたが、総残留量の81%が上部8cmに残り、溶出したのは5~6%であった。	ロム・アント・ハースカンパニー  (1984年)	338
10-(4)	土壌への吸着及び土壌からの離脱試験	埴壤土 砂土 微砂質壤土 砂壤土 埴土	を25, 2.5, 0.25, 0.025ppmの濃度で混和。	吸着率は31~78%、離脱率は47~61%であった。 土壌中の移動度は低~中であり、高い陽イオン交換能をもつ土壌、酸性の土壌と親和性が強い。	ロム・アント・ハースカンパニー  (1984年)	340
10-(5)	土壌吸着	4種類の土壌	標準品  OECDガイドライン 106	K: 3.08~13.3 Koc: 205~962	株式会社分析コンサルタント (1992年)	342
11	水中光分解	Milli-Q水(滅菌)  自然水(pH7.6池水)	360時間照射	半減期: 5328時間  半減期: 591時間	ロム・アント・ハースカンパニー  (1986年)	344
12	加水分解	pH4, 7, 9	50ppm、50℃にて5日間	半減期 1年以上	Huntingdon Research Centre Ltd. (1994年)	348

代謝物（動物・植物・土壌）一欄表

番 号	構造式及び分子式	名 称
M 1	<div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;"><math>C_{15}H_{17}ClN_4</math></p> </div>	Myclobutanil

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。

番 号	構造式及び分子式	名 称

## 1. 動物体内における代謝試験

### 1) ミクロブタニルのラットにおけるバランス及び代謝試験

[資料 8-(1)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：

比放射活性：

供試動物：Sprague-Dawley ラット 雌雄各 4 匹

試験方法： 雌雄各 4 匹のラットに 0.5 %メチルセルロース水溶液に懸濁した標識検体  
30mg/ 匹 (液体のシンチレーションカウンターによる計測では 37.2mg/ 匹)

1 回経口投与し、代謝ケージに個別に入れた。

各動物の呼気、尿、糞を投与後 6 時間、1、2、3、4、5、6、7 日目に別々に採取した。又、雌雄各 2 匹を 4 日目と 7 日目に屠殺し、各組織、臓器を採取した。

呼気のトラップ溶液と尿は直接液体シンチレーション法で、糞及び組織、臓器は燃焼させ、発生した<sup>14</sup>C炭酸ガストラップ溶液を液体シンチレーション法で放射能を測定し、排泄及び残留量を算出した。

尿、糞中の代謝物を溶媒抽出、TLC、GC/MS、NMR、により分離・同定した。

代謝物の定量は、TLC 上の放射性部分をかきとり、液体シンチレーション法により行なった。

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。  
 結果：平均回収率；97.2%

1. 排泄

放射能バランス（回収量に対するパーセント）

投 与		性別	検査組織	検 査 時 期	
回 数	量			4 日 後	7 日 後
1回投与	37.2mg/匹	雄	尿	38.74	48.36
			糞	59.48	51.09
			呼気	0.01	0.02
			組織	1.76	0.54
		雌	尿	33.85	36.80
			糞	65.81	63.04
			呼気	0.01	0.01
			組織	0.33	0.15

投与量に対する排泄率（%）

投与方法 及び投与量	性	検査 組織	6時間	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	7日間計
1回投与 37.2mg/匹	雄	尿	9.5	22.8	4.3	1.3	0.6	0.3	0.3	0.2	39.0
		糞	0.3	29.0	15.2	3.5	1.1	0.6	0.2	0.4	49.8
		呼気	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—	<0.01
	雌	尿	10.0	21.5	3.0	0.9	0.3	0.2	0.1	0.1	35.8
		糞	2.1	52.9	7.9	1.4	0.6	0.2	0.1	0.3	65.1
		呼気	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—	<0.01

排泄はすみやかで、投与後1日間に雄で投与後61.6%、雌で投与量の86.5%が糞尿中に排泄され、7日間では、雄で投与量の88.8%、雌で投与量の100.9%が糞尿中に排泄された。呼気中への排泄は0.01%以下であった。体内からの消失の半減期は雄で15時間、雌で11時間であった。7日後の組織中残存率は雄で0.54%、雌で0.15%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。

2. 分布

分布量 (ppm) (各解剖時各性一匹について)

投与		性別	検査組織	検査時期	
回数	量			4日後	7日後
1回投与	37.2mg/匹	雄	心臓	1.00 (<0.01)	0.54 (<0.01)
			肺	1.00 (<0.01)	0.43 (<0.01)
			胃	0.37 (<0.01)	0.37 (<0.01)
			肝	4.52 (0.17)	2.19 (0.01)
			腎	3.43 (0.03)	3.72 (0.02)
			小腸	18.97 (0.54)	7.26 (0.17)
			大腸	17.01 (0.44)	2.94 (0.06)
			血液	1.46 (0.02)	1.11 (0.01)
			脂肪	0.20 (<0.01)	0.08 (<0.01)
		筋	0.56 (<0.01)	0.41 (<0.01)	
		雌	心臓	0.10 (<0.01)	0.04 (<0.01)
			肺	0.14 (<0.01)	0.09 (<0.01)
			胃	0.38 (<0.01)	0.55 (<0.01)
			肝	0.55 (0.01)	0.20 (<0.01)
			腎	0.24 (<0.01)	0.20 (<0.01)
			小腸	9.36 (0.18)	1.01 (0.02)
			大腸	3.97 (0.07)	0.85 (0.02)
			血液	0.16 (<0.01)	0.11 (<0.01)
脂肪	0.04 (<0.01)		0.02 (<0.01)		
筋	0.05 (<0.01)	0.02 (<0.01)			

カッコ内は投与量に対する%

肝、腎、小腸、大腸などの排泄器官中濃度が他器官に比べて高かった。4日目と7日目の残留濃度を比較すると、各器官、組織において7日目の方が低く蓄積性は認められなかった。雌の器官や組織は雄に比べ残留濃度が著しく低かった。

3. 代謝物の同定、定量

尿、糞中に

。尿、糞中より単離された代謝物は

主要代謝経路と推

定された。

代謝物のバランスには

。すなわち、

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。

。代謝物は、

あった。

代謝物であっ

た。

代謝物バランス（各採取日内パーセント）

性 別	雄				雌			
	1日後		4日後		1日後		4日後	3日後
検査時期	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
代謝物 未変化体 MI	0.5	6.6	1.5	1.4	1.8	2.4	1.2	1.4

Mは代謝経路図中の記号を示す。



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。

2) ミクロブタニルのラットにおける代謝動態試験

[資料 8-(2)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

比放射活性  
比放射活性

放射化学的純度  
放射化学的純度

供試動物：Sprague-Dawley ラット 雌32匹 雄16匹

試験方法：標識検体を下表の通り投与し、放射能を指標として、糞尿中への排泄、血中濃度、組織内分布、吸収率を検討した。

なお、A, C, D群には を、B群には を、それぞれ標識検体として用いた。

	投与方法及び投与量			動物数	
	A群	静脈注射	1mg/kg 1回	標識検体	雄4 雌4
B群	経口投与	1mg/kg 1回	標識検体	雄4 雌4	
C群	経口投与	100mg/kg 1回	標識検体	雄12 雌4	
D群 ( $n^6$ 投与)	混餌投与 後経口投与	1000ppm 14日間 100mg/kg 1回	非標識検体 標識検体	雄12 雌4	

各群、雌雄各4匹については、投与後0～6, 6～24, 24～48, 48～72, 72～96時間の糞尿を採取し、放射能を分析した。

C, D群の雄については、血中濃度測定のため投与後0.25, 0.5, 1, 6, 24時間に8匹のうち2匹より採血した。又、投与後1, 6, 24, 48, 96時間にそれぞれ2匹づつを屠殺し、血液及び各組織を採取し、組織分布を経時的に調べ、投与96時間後に経口投与群(B, C, D群)の雌雄の組織分布を調べた。

吸収率はA群(静脈注射)とB, C, D群(経口投与)の投与後の尿中排泄より算出した。

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

経口投与群（B, C, D群）の尿、糞中の代謝物を溶媒抽出後、ラットのバランス代謝試験（資料番号8-(1)）に用いたのと同じ溶媒系を用いてTLC展開しRf値の比較をした。

結果：

1. 回収率

96時間累積 回収率は、A群で雄 77.43%, 雌 81.98%、B, C, D群雄でそれぞれ 88.81, 91.54, 83.25% であり、雌ではそれぞれ 83.41, 96.78, 84.19% であった。

96時間までの分析部位別の投与量に対する回収率を下表に示す。

96時間までの分布・排泄（投与量に対するパーセント）

投 与			性 別	分 析 部 位				
回 数	経 路	量		尿	糞	ケージ洗浄物	組 織	計
1 回投与	静 注	1mg/kg	雄	41.02	31.59	3.41	1.41	77.43
			雌	35.34	43.39	3.26	NA	81.98
	経 口	1mg/kg	雄	47.68	36.53	3.86	0.73	88.81
			雌	39.63	34.27	9.10	0.40	83.41
		100mg/kg	雄	48.43	36.89	5.91	0.31	91.54
			雌	47.81	40.31	8.60	0.06	96.78
パルス	経 口	1000ppm、 100mg/kg	雄	38.93	39.50	3.39	0.53	82.35
			雌	36.60	45.56	1.95	0.08	84.19

NA:分析せず

## 2. 排 泄

投与24時間までの尿と糞に投与量の大半が排泄され、96時間後までの排泄率は静脈投与で雄72.60% 雌78.72%であり（回収量に対しては94~96%）、経口投与では73.91%（B群雌）から88.12%（C群雌）の間にあった（回収量に対しては89~98%）。各投与群間に累積排泄率、糞尿への排泄比率の差は認められなかった。

下表に累積経時排泄率を示す。

累積経時排泄率（投与量に対するパーセント）

検査組	投 与			性 別	投 与 後 の 時 間（時間）				
	回 数	経 路	量		6	24	48	72	96
尿	1回投与	静 注	1mg	雄	12.25	29.55	35.86	38.69	41.01
				雌	15.74	27.32	31.38	33.37	35.34
		経 口	1mg	雄	20.08	31.83	40.79	45.41	47.68
	雌			12.31	21.09	32.32	36.60	39.63	
	パルス	経 口	100mg	雄	17.06	36.62	42.53	46.21	48.43
				雌	18.52	28.74	42.94	45.94	47.81
糞	1回投与	静 注	1mg	雄	0.79	25.31	30.59	31.35	31.59
				雌	0.02	37.04	39.83	40.79	43.39
		経 口	1mg	雄	0.04	23.63	34.06	35.60	36.53
	雌			0.20	19.70	30.13	32.44	34.27	
	パルス	経 口	100mg	雄	0.14	27.57	33.86	35.81	36.89
				雌	3.14	24.65	38.17	39.31	40.31
パルス	経 口	100mg	雄	0.03	14.87	33.63	38.29	39.50	
			雌	0.54	30.37	43.86	45.24	45.56	

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. 経口投与後の吸収率

1mg/kg 1回投与、100mg/kg 1回投与、パルス投与群での吸収率は雄で、それぞれ101.3、99.8、89.2%、雌ではそれぞれ110.2、114.6、100.8%であり、実際的には完全に吸収された。

群	性	投与量 mg/kg	相対尿中排泄率 (経口投与時)	吸収率 %
B群	雄	1	53.68	101.3
	雌	1	47.51	110.3
C群	雄	100	52.90	99.8
	雌	100	49.40	114.6
D群	雄	100	47.28	89.2
	雌	100	43.47	110.8

- 相対尿中排泄率；96時間後の尿中回収率／回収率計
- 吸収率 (%) =  $\frac{\text{相対尿中排泄率 (経口投与時)}}{\text{相対尿中排泄率 (静脈注射時)}} \times 100$
- 静脈注射時 (A群) 相対尿中排泄率；雄-52.98，雌-43.11

### 4. 血漿中濃度と血中濃度

100mg/kg投与後、標識検体は急速に吸収され（吸収の半減期はC群で0.21時間、D群で0.24時間）、血漿中濃度のピークは投与後1時間以内に出現し、ピーク濃度は19.56ppm (C群)、23.75ppm (D群)であった。血漿からの消失は2相性で急速消失相の半減期は5.25時間 (C群)、と1.97時間 (D群)であり、パルス投与の消失のほうが速かった。血漿からの緩徐消失相の半減期は25.67時間 (C群)と31.50時間 (D群)であり、パルス投与の消失のほうが遅かった。

血中濃度は1回経口投与 (C群) とパルス経口投与で同様であった。1回経口群 (C群) の急速消失相は血中において血漿より高速かつ短時間であり、一方緩徐消失相は血中の方がやや低速であり、濃度-時間曲線の下部面積は血中の方がやや大きかった。これらを除いて、1回経口投与 (C群) とパルス経口投与では血中濃度は相当する血漿中濃度と基本的には同じであった。

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。

		ピーク 濃度 (ppm) <sup>a</sup>	半減期 (hr) (吸収)	半減期 (hr) 急速消失相	半減期 (hr) 緩徐消失相	AUC (ppm·hr)
C 群	血漿	19.56	0.21	5.25	25.67	245.9
	全血	26.15	0.15	1.61	38.50	275.7
D 群	血漿	23.75	0.24	1.97	31.50	225.7
	全血	19.86	0.22	2.04	49.50	289.3

AUC ; 濃度-時間曲線の下部面積  
a ; 濃度は投与後1時間で観察された。

## 5. 組織中濃度及び分布

標識物は雄ラットのすべての組織に急速に出現し、1時間以内 (100mg/kg 1回経口投与群 (C群) の肝臓では6時間) に 濃度のピークに到達した。ピーク (1時間) での 濃度は、1回経口投与の雄 (C群) では6.29 (脳) から56.65 ppm (肝臓) の間にあり、パルス投与の雄 (D群) では15.01 (脳) から153.7ppm (肝臓) の間にあった。1時間後での肝臓中 濃度は1時間後 (ピーク) の血中濃度に対し、1回経口投与 (C群) では2.2倍、パルス投与 (D群) では7.7倍の高濃度であった。各組織でのピーク (1時間) での 濃度は血中を除き1回経口投与 (C群) の雄ラットに比べてパルス投与 (D群) の方が高かった。組織中の 標識物は血漿中と同様に2相性の形で急速に消失した。組織での 標識物の有意な蓄積は見いだされなかった。 1回経口投与 (1mg/kg, 100mg/kg ; B群とC群) あるいはパルス投与 (D群) での96時間後の組織中に残留する 標識物の量は、投与量に対し僅かに雄で0.31~0.73%、雌で0.06~0.40%にすぎなかった。

分布量の経時変化と96時間後臓器分布を以下の表に示す。

臓器分布の経時変化より、ミクロブタニルの蓄積性はないと考えられる。

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。  
 雄ラットにおける分布量の経時変化 (ppm) ・投与量100mg/kg 経口投与

検査組織	投与法	投 与 後 の 時 間 (時間)						
		0.25	0.5	1	6	24	48	96
全 血	1回	5.460	15.161	26.145	10.223	2.640	1.330	0.704
	パルス	16.160	17.446	19.855	5.988	2.734	1.230	0.903
血 漿	1回	5.851	16.464	19.555	11.151	3.452	0.814	0.224
	パルス	19.770	20.276	23.747	6.462	1.914	1.185	0.385
副 腎	1回			41.065	23.115	9.969	3.324	0.635
	パルス			62.160	13.765	6.225	6.670	1.757
骨 髄	1回			8.519	5.148	1.166	0.519	0.292
	パルス			26.765	6.078	0.945	0.801	0.418
脳	1回			6.285	3.073	0.299	0.151	0.070
	パルス			15.010	2.591	0.266	0.170	0.063
脂 肪	1回			14.220	7.605	1.134	0.413	0.157
	パルス			37.105	5.729	0.790	0.541	0.230
心 臓	1回			15.250	9.655	1.657	0.896	0.358
	パルス			40.495	7.882	1.311	0.946	0.423
腎 臓	1回			34.940	23.310	5.441	2.064	1.530
	パルス			70.455	18.980	3.565	2.851	2.462
肝 臓	1回			56.645	61.890	13.385	5.535	2.173
	パルス			153.65	46.930	13.210	10.384	4.186
肺	1回			15.665	10.878	1.899	0.958	0.444
	パルス			39.965	7.783	1.559	1.340	0.630
筋 肉	1回			12.955	6.237	1.016	0.633	0.291
	パルス			27.735	6.063	0.747	0.534	0.238
脾 臓	1回			11.685	8.222	1.340	0.614	0.334
	パルス			94.480	6.276	0.997	1.321	0.471
辜 丸	1回			9.528	5.009	0.783	0.355	0.113
	パルス			17.470	4.996	0.674	0.376	0.142
甲状腺	1回			12.290	8.319	1.364	0.778	0.492
	パルス			31.995	7.391	1.401	1.124	0.639

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。  
 96時間後臓器分析 (投与量に対するパーセント)

臓器	経口 1回 1mg/kg		経口 1回 100mg/kg		パルス 100mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	0.19	0.07	0.05	0.01	0.06	0.01
肝臓	0.24	0.08	0.10	0.02	0.15	0.03
腎臓	0.03	0.01	0.02	0.002	0.02	0.003
脾臓	0.001	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
心臓	0.001	0.001	0.002	0.00	0.001	0.00
肺	0.01	0.003	0.002	0.00	0.003	0.00
脳	0.001	0.003	0.00	0.00	0.00	0.00
生殖腺	0.002	0.00	0.001	0.00	0.002	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
筋	0.17	0.18	0.13	0.02	0.10	0.03
脂肪	0.06	0.03	0.01	0.01	0.01	0.005
骨髄	0.03	0.03	0.001	0.001	0.001	0.002
計	0.73	0.40	0.31	0.06	0.33	0.08

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. 代謝物

雄の尿中にはそれぞれ 標薬物の10% 以上を占める5つのフラクションが認められ、その合計は尿中の 68.3 (C群) ~78.7%(D群) を占めたのに対し、雌の尿中では2つのフラクションが54.5 (D群) ~69.2%(B群) を占めていた。糞中では、雄は5つのフラクションが75.1 (B群) ~81.9%(C群) を占め、雌では1つのフラクションが52.5 (B群) ~79.8%(D群) を占めた。

雌の糞尿中に認められた主な代謝物は、

推定された。

代謝動態の主要結果を以下の表に示した。

以上のことより、ミクロブタニルは動物体において急速にかつほぼ完全に吸収され、迅速に排泄され、組織内への蓄積性はない。又、代謝動態は投与量、投与方法による影響を受けず基本的には同一であった。



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。  
代謝動態の主要結果

項 目	100 mg/kg 群	
	1 回経口投与	パルス経口投与
吸収半減期 (時間)	0.21	0.24
血漿中ピーク濃度 (ppm)	19.56	23.75
血漿からの消失半減期 (時間) 急速相 緩徐相	5.25 25.67	1.97 31.50
組織中ピーク濃度 (ppm)	6.29 (脳) 55.65 (肝臓)	15.01 (脳) 153.7 (肝臓)
組織中/血中の濃度比 (ピーク時)	0.2 (脳) 2.2 (肝臓)	0.8 (脳) 7.7 (肝臓)
組織からの消失半減期 (時間) 急速相  緩徐相	1.61 (血液) 11.50 (肝臓) 25.67 (血漿) 51.31 (甲状腺)	1.97 (血液) 8.26 (副腎) 29.73 (脂肪) 143.0 (腎臓)
96時間後組織中濃度 (ppm)	雄 0.070 (脳) 2.173 (肝臓) 雌 0.025 (脳) 0.425 (甲状腺)	雄 0.063 (脳) 4.186 (肝臓) 雌 0.021 (脳) 0.803 (肝臓)
96時間後残留率 (対投与量%)	雄 0.31 雌 0.06	雄 0.53 雌 0.08

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) ミクロブタニルのマウスにおける代謝動態試験

[資料 8- (3)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

比放射活性； 放射化学的純度

供試動物：Cr1:CD-1(ICR)BR マウス 雌雄各27匹

試験方法：非標識検体10, 100, 1000ppmを含む飼料を雌雄各9匹に2週間投与した後、ただちに標識検体を10ppm 投与群には2mg/kg, 100ppm 投与群には20mg/kg, 1000ppm 投与群には200mg/kg投与した。ここで各用量群の雌雄各3匹づつについては、血液を標識検体投与後0.25, 0.5, 1, 6, 24 時間に採取し24時間目には屠殺し血液、血漿、肝臓を採取した (A群)。各用量群の残った雌雄6匹のうち3匹については投与後6, 24, 48, 72, 96 時間に尿と糞を採取した (B群)。更に、残りの各用量群の雌雄各3匹は血中濃度のピーク時付近である1時間後に屠殺し血液、血漿及び標的臓器である肝臓を採取した (C群)。以上の投与、試料採取計画を下表に示した。

A群より採取した血液中の放射能を指標に吸収及び血中濃度の経時変化を、B群より採取した糞尿中の放射能を指標に排泄の経時変化を、A, B, C群より採取した肝臓中の放射能を指標に肝臓中濃度と血中濃度の関係を検討した。血中濃度のデータを開放1または2コンパートメントモデルの式 (Ritshel, 1976) にあてはめた。またB群より得た糞尿の溶媒抽出物をTLC展開し代謝物のタイプを観察した。

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。

群	性	飼料中 RH-3866 (ppm:AI)	投与量 RH3866 (mg/kg)	動物 数	RH-3866投与後の時間 (時間)							
					0.25	0.5	1	6	24	48	72	96
A	雄	10	2	3	B	B	B	B	B, K			
		100	20	3	B	B	B	B	B, K			
		1000	200	3	B	B	B	B	B, K			
	雌	10	2	3	B	B	B	B	B, K			
		100	20	3	B	B	B	B	B, K			
		1000	200	3	B	B	B	B	B, K			
B	雄	10	2	3				E	E	E	E	E, K
		100	20	3				E	E	E	E	E, K
		1000	200	3				E	E	E	E	E, K
	雌	10	2	3				E	E	E	E	E, K
		100	20	3				E	E	E	E	E, K
		1000	200	3				E	E	E	E	E, K
C	雄	10	2	3			K					
		100	20	3			K					
		1000	200	3			K					
	雌	10	2	3			K					
		100	20	3			K					
		1000	200	3			K					

B : 測定のため血液を採取

E : 測定と代謝物の調査のため排泄物 (尿と糞) を採取

K : マウスを屠殺し、測定のため血液、血漿及び肝臓を採取

結果 : B群2mg/kg投与の雌3匹中2匹は、糞中に以上に高い排泄を示したので、結果のとりまとめには用いなかった。

### 1. 投与量と回収率

混餌投与期間中の非標識検体摂取量と、B群に1回投与した標識検体の96時間累積回収率は下表のとおりであった。

群	性	非標識検体摂取量 (mg/kg/day)	標識検体投与量 (mg/kg)	標識検体回収量
10ppm 群	雄	2.0 ± 0.3	2	84.50 ± 13.89
	雌	2.1 ± 0.7	2	107.09*
100ppm 群	雄	21.8 ± 3.1	20	80.94 ± 17.56
	雌	22.8 ± 8.9	20	89.87 ± 12.98
1000ppm 群	雄	216.9 ± 20.8	200	90.60 ± 7.68
	雌	218.3 ± 82.5	200	88.16 ± 9.94

\* 1匹のデータ

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. 排泄

B群に投与した標識検体量に対する96時間部位別累積排泄率及び累積経時排泄率を下表に示す。

尿への排泄は24時間までに、糞への排泄は48時間までに大部分が完了する。

雄では糞中への排泄が尿中よりやや多く、雌では尿中と糞中への排泄はほぼ同量であった。

96時間までの排泄率（投与量に対するパーセント）

投与量	性	排泄部位			
		尿	糞	ケージ洗浄物	計
10ppm, 2mg/kg	雄	21.66	43.87	18.97	84.50
	雌*	34.95	52.50	19.94	107.09
100ppm, 20mg/kg	雄	22.20	38.42	20.32	80.94
	雌	39.99	35.78	14.09	89.87
1000ppm, 200mg/kg	雄	20.13	46.50	23.98	90.60
	雌	35.56	30.97	21.66	88.16

\* 1匹のデータ

累積経時排泄率（投与量に対するパーセント）

検査組	投与量	性別	投与後の時間(時間)				
			6	24	48	72	96
尿	2mg/kg	雄	1.02	14.12	19.57	20.41	21.66
		雌*	13.63	26.00	30.11	32.65	34.95
	20mg/kg	雄	4.77	12.98	17.89	20.31	22.20
		雌	3.49	28.97	37.34	38.50	40.00
	200mg/kg	雄	7.69	13.77	16.81	17.90	20.12
		雌	1.36	18.58	26.12	31.83	35.54
糞	2mg/kg	雄	0.81	27.98	34.98	38.80	43.87
		雌*	3.92	25.14	39.77	41.45	52.20
	20mg/kg	雄	1.51	26.97	31.45	33.85	38.42
		雌	6.60	23.60	29.96	30.44	35.78
	200mg/kg	雄	2.24	23.08	32.56	34.56	46.50
		雌	0.88	19.43	26.86	27.77	30.97

\* 1匹のデータ

### 3. 吸収及び血中濃度

標識物はマウスによって急速に吸収され、吸収の半減期は 0.04(2mg/kg雌) ~ 0.31 (200mg/kg雄) 時間であった。

血中濃度は全ての群で0.25~1時間以内にピークになり、ピーク濃度は雄で 0.36 (2mg/kg投与群)、6.49(20mg/kg投与群)、34.41(200mg/kg投与群) ppm 雌で 0.38(2mg/kg投与群)、5.26(20mg/kg投与群) 41.88(200mg/kg投与群) ppmであり投与量に比例していた。取りこまれた量を示す血液中濃度-時間曲線の下部面積は、投与量に比例していた。

減衰は200mg/kg雌を除いて、2相性で、急速相の半減期は0.63(200mg/kg、雌) ~ 0.88(2mg/kg、雌) 時間の範囲にあり、緩徐相の半減期は6(200mg/kg、雌) ~30.1(2mg/kg、雌) 時間の範囲にあり、消失速度は雄の2mg/kg群を除き、各群で同様であった。

血中濃度経時変化(ppm)

投与量	性	投与後の時間(時間)					吸収の半減期(時間)	消失の半減期(時間)	
		0.25	0.5	1	6	24		急速相	緩徐相
2mg/kg	雄	0.31	0.36	0.26	0.06	0.04	0.12	0.83	30.1
	雌	0.37	0.34	0.27	0.09	0.02	0.04	0.88	8.3
20mg/kg	雄	5.15	6.49	5.90	1.07	0.25	0.16	0.87	6.9
	雌	4.69	5.00	5.26	1.20	0.39	0.30	0.64	11.2
200mg/kg	雄	17.65	24.53	34.41	19.38	2.60	0.31	—	6.2
	雌	24.51	35.21	41.88	14.54	1.73	0.25	0.63	6.0

### 4. 投与1時間後の血液、血漿、肝臓中の<sup>14</sup>C濃度

各投与量において、雌雄とも血漿中濃度と血液中濃度は同じであった。

肝臓中濃度に性差はなかった。また肝臓中濃度は血液中濃度の 3.9~11.1倍であり肝臓は血液よりも標識物に親和性が高い。しかし投与量が増すにつれて、この比は減少した。

1時間後の投与量に対する血液中量の割合は1.18%~2.03%であり、肝臓中量の割合は4.79%~10.53%であった。肝臓中量は血液中量の 2.9~8.4 倍であった。

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。

C 群		濃度 (ppm)				組織中の分布 (対投与量)		
投与量	性	血漿	血液	肝臓	肝/血液比	血液	肝臓	肝/血液比
2mg/kg	雄	0.229	0.296	2.561	9.1	1.19	7.46	6.8
	雌	0.284	0.295	3.253	11.1	1.18	9.84	8.4
20mg/kg	雄	5.746	5.066	34.38	6.8	2.03	10.53	5.2
	雌	4.514	4.193	27.48	6.6	1.68	9.15	5.5
200mg/kg	雄	39.30	36.45	150.8	4.5	1.46	5.51	4.0
	雌	69.21 <sup>a</sup>	39.32	151.51	3.9	1.57	4.79	2.9

a: 1動物のみの数値

## 5. 代謝物

マイクロブタニルはマウス中で

排泄された。

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。

4) ラットにおけるマイクロブタニル乳剤の経皮吸収試験

[資料 8-(4)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：マイクロブタニル乳剤（有効成分含有量25%）

化学名；

比放射活性；

，放射化学的純度；

供試動物：Sprague-Dawley ラット雄 12匹

試験方法：下記の試験設計に従い検体の経皮、静脈投与を行い、経時的に尿、糞を採取し、放射能を測定し、経皮、静脈投与後の排泄比より吸収率を求めた。

経皮投与は原液又は 400倍溶液を  $2 \times 2 \text{cm}^2$  の領域に  $60 \mu\text{l}$  を適用した。

静注の場合は検体をDMSOに溶解し投与した。

群	投与経路	投与量			動物数	投与後の時間（時間）							
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	mg/kg	$\mu\text{g}/\text{rat}$		6	24	48	72	96	120	144	168
Ⓐ	経皮	3,750 (原液)	$77 \pm 7$	15,000	4	W, E	E	E	E	E	E	E	E, K
Ⓑ	経皮	9.4 (400倍液)	$0.20 \pm 0.02$	37.5	4	W, E	E	E	E	E	E	E	E, K
Ⓒ	静注	- - -	$0.16 \pm 0.02$	30	4	E	E	E	E	E	E	E	E, K

W:適用部位を石鹼と水で洗い、標識量を検査した。

E:尿、糞便、尿漏斗洗液を採取し、測定を行った。

K:動物を屠殺し、適用部位の皮膚を剥離、屠体とともに凍結保存した。

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： 投与量に対する回収率は、原液で 108%、400倍希釈液で 112%、静脈投与で 124%であった。投与量に対し検体原液で 79.14%、400倍希釈液で 64.38%が6時間後の適用部位の洗浄で回収された。

経皮投与後検体原液で投与量の 25.49%、400倍希釈液で投与量の 40.89%が7日目までに排泄された。尿、糞中の排泄量は、ほぼ同じであった。経皮投与後の排泄速度は、静脈投与に比べ直線的であった。静脈投与後24時間で 89.91%が尿、糞中に排泄され、投与後7日までに116.93%が排泄された。

経皮吸収率は、経皮投与を受けたラットの尿中排泄量の%を静脈内投与を受けたラットの尿中排泄量の%で除することにより計算した。原液の経皮吸収率は投与量の18.2%、400倍希釈の皮膚吸収は30.3%であった。

群	経皮吸収率 (%)
A	18.15
B	30.26

$$\text{経皮吸収率 (\%)} = \frac{\text{尿中相対ラベル量 (経皮投与時)}}{\text{尿中相対ラベル量 (静脈注射時)}} \times 100$$

7日後の ラベル回収率 (各群の平均%)

群	尿	尿漏斗 洗浄液	糞	ケージ 洗浄液	リング 洗浄液	適用部 回収率	TOTAL
A	10.13	2.43	12.98	1.45	1.88	79.14	108.01
B	17.65	3.29	19.90	3.33	3.56	64.38	112.11
C	57.75	11.45	47.73	6.73	-	-	123.66



## 2. 植物体内における代謝試験

### 1) ミクロブタニルの小麦における実験室内代謝試験

[資料 9-(1)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：

比放射活性  
比放射活性

放射化学的純度  
放射化学的純度

供試植物：小麦 (Triticum aestivum) Wanser種、Riyo種

試験方法： 42ppm又は 64ppmを含む栄養液に切断小麦苗

(根元で切断したもの)を3及び5日間、完全苗を11日間、切断穂(穂の下5インチで切断したもの)を13日間入れ、取りこみを行なわせた。所定期間後オートラジオグラフィーをとった後試料を有機溶媒で抽出し、分配及び薄層クロマトグラフィーにより代謝物の単離・精製を行った。代謝物の定量は、展開後の薄層クロマトグラフのかきとり部分の放射活性測定及び抽出残渣の燃焼法による放射活性測定により行い、代謝物の同定には標品とのRf値の比較、ガスクロマトグラフィー及びGCMS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。

結果：植物体のオートラジオグラムは、標識検体が植物中に取りこまれることを示した。

推定された。

各代謝物のバランスは

吸収された量に対する各代謝物の割合 (%)

供試植物	完全苗	11日	切断苗	5日	切断穂	13日
標識部位						
未変化体 M1	62	71	73	72	73	75
総回収率	96	95	89.5	90.4	95	96

Mは代謝経路図中の記号を示す。

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。

## 2) ミクロブタニルの小麦における代謝

[資料 9-(2)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：

比放射活性  
比放射活性

放射化学的純度  
放射化学的純度

供試植物：小麦

試験方法：試験区 I には、0.25ポンド/エーカーの処理量で、成長段階10  
(穂ばらみ期)の小麦に1回処理し、41日後に収穫した。

試験区 II には、0.25ポンド/エーカーの処理量で、成長段階5  
(茎伸長開始時)と7(第2節時)の時に2回処理し、68日後に収穫した。

一方、温室内において、ポット植え小麦の成長段階6(第1節時)と10(穂ばらみ期)  
の時に0.25ポンド/エーカーの処理をし、43日後に収穫した。収穫

した麦を茎、籾殻、麦粒に分け、各試料分画の放射活性を燃焼法により測定した。

代謝物の定量には、すべての試料を、同定には RH-3866の圃場処理茎、

温室処理茎及び

圃場処理麦粒を用いた。同定は試

料をメタノールでソックスレー抽出した後、分配、薄層クロマトグラフィー及びカ  
ラムクロマトグラフィーで分離精製し、標準品とのRF値の比較、ガスクロマトグラ  
フィー及びマススペクトラムにより行った。定量は抽出物を薄層クロマトグラフィー  
で展開後、対応部分をかきとり液体シンチレーションカウンターにより、放射活  
性を測定し行った。

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。  
 結果：標識機体処理して得た小麦中の残留成分として、

同定された。

あった。

同定された。

定量分析の結果、茎及び麦粒中での代謝物バランスは以下のとおりであった。

代謝物バランス（抽出された に対する%）

分析部位	麦粒		茎		茎（温室）
標識部位					
未変化体 M1	10.5	0.4	29.5	28.7	46.9
マイクロbial 換算総残留量 (ppm)	0.09	3.57	3.20	2.76	68.6

観察されなかった。土壌中の好氣的代謝研究に

考えられ

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) ミクロブタニルのりんごにおける代謝

[資料 9-(3)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：

#### 比放射活性

供試植物：MacIntosh 種りんご

試験方法： 48mgを 1.5mlのキシレン、0.16mlのシクロ

ヘキサン、0.36mlのTriton X-180の混液に溶かし、水 300mlを加えて散布した。

この処理量は、ヘクタール当り1500lの散布量、有効成分量はヘクタール当り240gに相当する。

6月15日から8月30日までの間に、約1週間間隔で10回散布し、9月13日に収穫した。

収穫した果実をジュースと搾りかすに分け放射活性を測定した後、クロロホルム及びブタノールによる抽出を行い、TLCにより分離同定し、代謝物を定量した。

また、 塩酸加水分解も行った。

結果：全果実、ジュース、搾りかすでの残留量は親化合物換算で次のとおりであった。

分析部位	RH-3866	RH-3866
ジュース	0.15 ppm	0.12 ppm
搾りかす	1.00	0.66
全果実	0.48	0.32

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。  
 ジュース中の親化合物換算残留量は搾りかす中のものと比べ少なく、全果実の約

20%であった。ジュース、搾りかす中には

ジュース、搾りかす、全果

実中の各代謝の割合は以下のとおりであった。

代謝物バランス（検出量に対する％）

分析部位	化合物	RH-3866	RH-3866
ジュース	未変化体 M1	21.7%	23.8%
	計	90.2	79.7
搾りかす	未変化体 M1	54.9	56.0
	計	84.4	85.3
全果実	未変化体 M1	48.5	48.7
	計	85.5	84.0

ジュース中及び搾りかす中には

認められたが、

ジュース中には

、搾りかす中では

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。

4) ミクロブタニルのぶどうにおける代謝物の実験室内試験

[資料 9-(4)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：

比放射活性

放射化学的純度

比放射活性

放射化学的純度；

供試植物：Dechaunac種ぶどう苗

試験方法：パーミキュライトで栽培し移植後約30日のぶどう苗6本を、 RH-3866

68.5  $\mu$ g (4.6ppm)または RH-3866 52.4  $\mu$ g (3.5ppm)を含む15mlのホーグ

ランド培養液を入れたビンに移し、温室においた。7日ないし16日後に植物を採取し、根を水で洗い、培養液と洗液の放射活性を測定した。

7日間栽培した植物を磨砕後、メタノール抽出し、メタノール層を減圧濃縮した後、残渣を水に溶かし、クロロホルム及びブタノールで抽出した。

16日間栽培した植物は磨砕後、メタノール抽出し、抽出液に水を加え、ヘキサン及びクロロホルムで抽出した。植物体残渣は燃焼処理した。

RH-3866 及び RH-3866を処理した7日間栽培植物のブタノール

抽出物を合わせ、濃縮し、TLC展開し、オートラジオグラフィーで得られた2つのバンドのうち極性の高い方をかきとり、メタノール抽出した。抽出物を窒素気流下濃縮し、残留物を緩衝液中で $\alpha$ -グルコシダーゼ又は $\beta$ -グルコシダーゼを作用させ、反応液をクロロホルム抽出した。

代謝物の同定は、小麦の代謝試験で得られた標品及び他の標品とRF値を比較した。





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。

5) ミクロブタニルのぶどうにおける代謝の圃場試験

[資料 9-(5)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：

比放射活性	放射化学的純度
比放射活性	放射化学的純度

供試植物：ぶどう

試験方法： RH-3866 を 37.8mg または RH-3866を 37.5mg 取り、1.5mlのキシレン、0.16mlのシクロヘキサン、0.36mlのTriton X-182の混液に溶かし、水300ml を加えて散布した。

この処理量は、ヘクタール当り 400lの散布量、有効成分量はヘクタール当り

RH-3866 で 50.4g、 RH-3866 で 50.0gとなる。

この処理を8月3、9、16、24、30日の5回行ない、各処理後、果実（2房）、茎葉、土壌（深さ12インチ、1点）の試料を採取した。最終収穫は9月6日に行った。

果実はジュースと搾りかすに分けた。果実、ジュース、茎葉の放射活性を測定し、それぞれをクロロホルム及びブタノールで抽出し、TLC、ガスクロマトグラフィーで分離分析した。

代謝物中のグルコシドの検討のために、 $\alpha$ -グルコシダーゼ、 $\beta$ -グルコシダーゼによる処理も行った。

代謝物の同定はガスクロマトグラフィーの保持時間及び TLCのRf値の比較により

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。  
 行い、定量は TLCかきとり部の放射活性測定により行った。

結 果：マイクロブタニルに換算した果実での残留量は次のとおりであった。

試料採取日	RH-3866	RH-3866
8月3日	0.047 ppm	0.090 ppm
8月9日	0.23	0.014
8月16日	0.051	0.18
8月24日	0.036	0.15
8月30日	0.38	0.31
9月6日	0.32	0.24

最終収穫果実の部位別残留量は RH-3866換算で次のとおりであった。

分析部位	RH-3866	RH-3866
全果実	0.32 ppm	0.24 ppm
ジュース	0.0421	0.034
搾りかす(乾物)	2.81	2.43
搾りかす(生)	0.97	0.91

残留量の 87.5%は搾りかすにあった。

ジュース中、搾りかす中、茎葉中それぞれに

確認された。

全果実中の代謝物の量及び検出量に対する分布率は以下のとおりであった。

代謝物	標識検体	RH-3866		RH-3866	
		分布率	量	分布率	量
未変化体	M1	66%	0.21 ppm	66%	0.16 ppm

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。  
 また、ジュース、搾りかす及び茎葉における検出量に対する各代謝物の占める割合

は次のとおりであった。

分析部位	ジュース	搾りかす	茎葉
標識部位			
未変化体 M1	33 % 26 %	71 % 72 %	47 % 49 %
全回収率	84 60	95 93	86 87

マイクロブタニルは

代謝された。

搾りかす中の

あった。

### 3. 土壌における代謝試験

#### 1) ミクロブタニルの土壌における代謝の実験室内試験

[資料 10-(1)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：

比放射活性

放射化学的純度

比放射活性

放射化学的純度

供試土壌：ローム・アンド・ハース社試験農場 (New Town PA, USA) で採取したLawrenceville

微砂質壤土

組成は以下のとおりである。

組成物	%
砂	13.0
微砂	61.0
粘土	26.0
有機物	1.2

物理化学的性状は以下のとおりである。

pH	5.3
Field Moisture Capacity	27.4 %
陽イオン交換容量	5.3 meq/100g
有機炭素含量	0.7 %
見かけ比重	1.49 g/cc

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。  
試験方法：好気条件下非滅菌土壌、好気条件下滅菌土壌、嫌気条件下非滅菌土壌の3つの系で

暗所条件下で試験を行った。

それぞれの系に、RH-3866、RH-3866及び対照として用いた  
2,4-D を1ppm添加した土壌を用いた。

a. 好気条件下非滅菌土壌での試験

側腕槽に水酸化ナトリウム溶液を入れた、BarthaとPramerらのバイオメーターフラ  
スコに土壌を入れ好氣的に保存した。

定期的に土壌及び水酸化ナトリウム溶液を採取し、発生した  $CO_2$  量の定量及び土壌  
抽出物の定性、定量を行った。

土壌試料の採取は試験開始、0, 3, 7, 14, 21, 30, 51, 62, 90, 120, 150, 181,  
240 日目に行ない、水酸化ナトリウム溶液を経時的に採取した。

土壌試料はアセトニトリル/酢酸で抽出し、抽出物を水及び有機溶媒分画に分け、  
各々を TLCで分離し、代謝物の同定・定量を行なった。

尚、150, 181日目の試料についてはアセトニトリル/酢酸抽出後、更に水酸化ナト  
リウム溶液で徹底抽出した。土壌残渣は燃焼法により、放射活性を測定した。

b. 好気条件下滅菌土壌での試験

高温高压で滅菌した土壌に供試化合物を添加し、 $CO_2$ 発生を測定したが、30日目  
でも呼吸が行なわれていないことを認めたので試験を中断した。

c. 嫌気条件下非滅菌土壌での試験

好気条件下非滅菌土壌での試験と同様に調製した土壌を30日後に窒素ガス置換及び  
水を張ることにより嫌気条件を作り、嫌気条件にしてから15, 32, 62日に土壌及び  
水層を採取し、抽出物の定性、定量を行った。

結 果：

1. 揮発性生成物

マイクロブタニルは好氣的条件において、 $CO_2$  に分解された。 $CO_2$  発生量は、

RH-3866 では367日目の 30%まで継続的に増加し、RH-3866では 367日

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。  
目においても4%であった。

## 2. 土壌中における分解

マイクロブタニルは好氣的条件において、

分解した。

マイクロブタニルの

好氣的条件における半減期は RH-3866で61.3日、 RH-3866 で71.1  
日であった。

溶媒で抽出されない残留分画は経時的に増加し、 367日目では RH-3866で  
28%、 RH-3866で 48%であった。この分画の徹底抽出により RH-  
3866では RH-3866では 得られ  
た。このことは、マイクロブタニル

示唆した。

マイクロブタニルは嫌氣的条件において分解しなかった。

各試料採取日における、回収量に対する各代謝物の比率(%) 及び全回収放射能を親  
化合物に換算した残留量(ppm) は表に示すとおりであった。

RH-3866

回収量に対する各代謝物の比率 (%)

採取日	未変化体						マイクロタニル 換算残留量 (ppm)
0	94						0.90
3	94						0.90
7	91						0.96
14	85						0.99
21	82						0.93
30	72						0.90
51	64						0.81
62	54						0.77
90	50						0.75
120	43						0.76
150	47						0.83
徹底抽出	5						
181	43						0.73
徹底抽出	5						
240	37						0.68
367	33						0.65

\* 徹底抽出前の値

367日目の数値は追加試験 (資料10-(2)本抄録 337頁) による。

RH-3866

回収量に対する各代謝物の比率 (%)

採取日	未変化体						マイクロタニル 換算残留量 (ppm)
0	98						0.91
3	96						0.96
7	93						1.02
14	87						0.98
21	78						0.97
30	71						0.97
51	63						0.94
62	54						0.96
90	41						0.92
120	42						0.95
150	41						0.92
徹底抽出	4						
181	40						0.97
徹底抽出	5						
240	34						0.95
367	29						0.94

\* 徹底抽出前の値

367日目の数値は追加試験（資料10-(2)本抄録 337頁）による。



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) RH-3866の土壌における代謝の実験室内試験の補遺

[資料 10-(2)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

比放射活性

放射化学的純度

比放射活性

放射化学的純度

供試土壌：ローム・アンド・ハース社試験農場(New Town PA, USA)で採取した Lawrenceville 微砂質壤土。

試験方法： RH-3866又は RH-3866 1ppm を添加した 367日目の土壌をアセトニトリル/酢酸で抽出し、 残留物を薄層クロマトグラフィーで同定・定量した。

極性代謝物を同定するために、検体 87.5ppmを土壌に添加し、43日間好氣的に保持した後、有機溶媒で抽出し、抽出物をジアゾメタンでメチル化し Mass 及び IR 分析により構造決定した。

結果：

同定された。

構造式：

回収量に対する各代謝物の比率(%) 及び全回収放射能を親化合物に換算した残留量(ppm) は、(本抄録 331頁、資料10-(1)) “ミクロブタニルの土壌における代謝の実験室内試験” の試験結果の表に加えてありであった。

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。

3) RH-3866の室内溶出試験

[資料 10-(3)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：

比放射活性

放射化学的純度

比放射活性

放射化学的純度

供試土壌：ローム・アンド・ハース社試験農場 (New Town PA. USA) で採取したLawrenceville

微砂質壤土

組成は以下のとおりである。

組成物	%
砂	13.0
微砂	61.0
粘土	26.0
有機物	1.2

物理化学的性状は以下のとおり。

pH	5.3
Field Moisture Capacity	27.4 %
陽イオン交換容量	5.3 meq/100g
有機炭素含量	0.7 %
見かけ比重	1.49 g/cc

試験方法： RH-3866または RH-3866を1ppmの濃度で土壌に混和し、30日間好氣的条件下に維持した。未処理の同じ土壌を28cmの高さになるようにガラスカラム（内径7.5cm）につめて湿潤状態にした後、85gの処理土壌をこの上に入れた。

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。

1.3cm の降雨量に相当する水を、週 5 回毎日46日目まで加え、溶出液を採取し、放射活性を測定した。

46日目に、土壌を 0-5, 5-10, 10-15, 15-22.5及び 22.5-30 cmに分画採取した。

燃焼法により放射活性を測定した。土壌サンプルを酢酸／アセトニトリルで抽出し、この抽出液を塩化メチレンで抽出した。抽出液は減圧乾固後、メタノールを加え、メタノール可溶分を薄層クロマトグラフィーにより同定・定量した。

対照としては 2,4-Dを用いた。

結果：試験系中総放射能の81%が土壌カラム上部 0~10cmの分画に残り、溶出液には 5-6% が含まれていた。

46日目の土壌からの回収率は RH-3866で85%、 RH-3866で100%であり、

薄層クロマトグラフィーによる分析では、土壌中の残留物は0日目及び46日目において未変化体 (87-91%) と極性代謝物 (5-10%)であった。

溶出液中には 確認された。

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。

4) ミクロブタニルの土壌への吸着性及び土壌からの離脱性

[資料 10-(4)]

試験機関：ローム・アンド・ハース・カンパニー

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：

比放射活性

放射化学的純度

供試土壌：5種類の米国土壌を使用した。使用土壌のタイプと性状は次のとおりであった。

場 所	土 性	砂%	微砂%	粘土%	有機質%	pH	陽イオン交換容量 (meg/100g)
Hagerstown	埴壤土	38	34	28	3.42	6.4	9.4
Kakeland (Agric.)	砂 土	98	0	2	0.95	5.0	1.7
Lawrenceville	微砂質壤土	16	58	26	2.05	6.1	11.9
Pasquotank	砂壤土	70	20	10	2.9	7.2	12.5
Cecil	埴 土	32	14	54	0.44	4.7	6.9

試験方法：標識検体の25, 2.5, 0.25, 0.025ppm 溶液(0.01N CaCl<sub>2</sub>溶液中) 10mlをそれぞれの

土壌2.5gに混和し、激しく振盪後、24時間振盪し吸着させ平衡状態とした。遠心分離後、上清液を採取し放射活性を測定した。

離脱操作として、吸着操作後の土壌を10mlの0.01N CaCl<sub>2</sub> と24時間振盪し遠心分離後上清液を採取し、放射活性を測定した。

同様の操作を4回くり返した。ただし4回目の振盪は66時間行った。4回目の操作後、土壌を100℃24時間乾燥し、燃焼法により放射活性を測定した。

結 果：平均吸着率及び離脱率は次のとおりであった。

場所	土性	平均吸着率%	平均離脱率%	OC%	K	Koc
Hagerstown	埴壤土	59	61	1.98	4.469	225.7
Kakeland	砂 土	31	48	0.55	1.464	266.1
Lawrenceville	微砂質埴土	70	58	1.19	7.095	596.2
Pasquotank	砂埴土	78	47	1.68	9.771	581.6
Cecil	埴 土	45	57	0.26	2.392	920.0

Freundlichの式から得られるK値を有機炭素含量で補正した Kocから本検体の移動度は土壌タイプにより中等度から低移動度の範囲にあった。

また、本検体は高い陽イオン交換能をもつ土壌に親和性を有し、酸性の土壌とより強く結合する傾向がある。

5) ミクロブタニル標準品を用いた土壌吸着試験

[資料 10-(5)]

試験機関：(株)化学分析コンサルタント

報告書作成年：1992年

検体の純度

供試土壌： 4種類の畑地土壌を用いた。各土壌の特性を以下の表に示した。

項目	I	II	III	IV
土壌群名	細粒グライ土	洪積埴壤土	中粗粒黄色土大代統	砂丘未熟土
採取場所	福島植防郡山	和歌山農試	岡山農試	日植防研宮崎
土性	CL	LiC	SCL	S
砂 (%)	53.4	41.7	60.5	87.1
シルト (%)	22.8	29.4	17.5	5.7
粘土 (%)	23.8	28.9	22.0	7.2
有機炭素含有率	1.08	1.75	0.69	1.50
有機炭素測定法	アリソ式重量法	アリソ式重量法	アリソ式重量法	アリソ式重量法
pH H <sub>2</sub> O	7.6	6.0	6.7	7.2
KCL	6.7	5.2	5.5	6.3
陽イオン交換容量	13.5	11.0	8.7	7.0
りん酸吸収係数	540	410	350	660
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物 パーミキュライト	カオリン鉱物 パーミキュライト	ハロイサイト	ハロイサイト

試験方法： OECDのガイドラインによる方法に準拠した。

試験操作： あらかじめ遠沈管内に試験土壌(風乾細土)5gを秤取り、純水5mlを加え、一夜放置する。一定量を0.01M-CaCl<sub>2</sub>溶液で希釈した検体の0.182, 0.912, 2.28及び4.56ppm溶液20mlを遠沈管内に加えて密栓後、恒温槽内(25±1℃)で平衡化試験結果に基づき16時間振とうする。平衡化に達した後、3000rpmで15分間遠心分離し、上澄液と残土を得る。上澄液は、ジクロロメタンで抽出後、ガスクロマトグラフィー(NPD)で定量する。一方、残土はアセトンで抽出後、ジクロロメタンに転溶し、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー(NPD)で定量する。

結果： 吸着試験の結果を以下に示した。

(1) K及びK<sub>oc</sub>'

土 壤	1/n <sup>1)</sup>	K	r <sup>1)</sup>	OC% <sup>2)</sup>	K <sub>oc</sub> ' <sup>3)</sup>
I	0.849	6.37	0.998	1.08	590
II	0.908	13.3	0.998	1.75	760
III	0.906	6.64	0.998	0.69	962
IV	0.887	3.08	0.995	1.50	205

1) : Freundlichの吸着等温式による定数項と相関係数

2) : 土壌中の有機炭素含有率

3) : Kを土壌のOC%で割り求めた有機炭素吸着係数

(2) 物質収支 (2.28ppm試験溶液)

土壌 No.	初期量 (μg)	プレート到着時 の吸着量 (μg)	平衡溶液中 (μg)	不足量 (μg)	回収率 (%)	
					実測値	平均値
I	45.6	26.4	19.7	+ 0.5	101	100
	45.6	25.0	20.7	+ 0.1	100	
II	45.6	32.7	11.2	1.7	96.3	97.2
	45.6	33.4	11.3	0.9	98.0	
III	45.6	25.8	20.7	+ 0.9	102	100
	45.6	24.8	20.9	+ 0.1	100	
IV	45.6	16.4	26.6	2.6	94.3	93.2
	45.6	14.1	27.9	3.6	92.1	



## 6) 水中運命に関する試験

### 水中光分解運命試験

[資料 11]

試験機関：ローム・アント・ハース社

スプリングハウス研究所(米国)

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

比放射能

放射化学的純度

放射化学的純度

供試水：Milli-Q水(脱イオン化し滅菌した水)  
Milli-Q水にアセトン(増感物質)添加  
自然水(pH7.6の池の水)

光源：蛍光灯2.8W/W/m<sup>2</sup>(容器：バイレックス UVフィルター付、290nm以下カット)

方法：

処理： 標識したマイクロタールを約10ppm含む濃度の自然水、及び  
Milli-Q水を蛍光太陽ランプにより照射した。

実験方法： 水溶液から発生する二酸化炭素及び揮発性成分を専用のトラップに回収した。  
0時間から360時間まで定期的に光分解溶液のサンプル10mlを採集し、二酸化炭素及  
び揮発性成分の回収トラップを取り外し放射能測定に供した。サンプル中の成分は  
吸着クロマトグラフィーを用いて分離した。有機層及び水性画分に見られた光分解物はTL  
Cで分析した。これらの残留成分は暗所に置いたマイクロタールと比較した。  
(吸着クロマトグラフィー)

10mlディスプレイサンプルシリンドをC<sub>18</sub> Sep-Pakカートリッジに取り付け、カートリッジをメタノール、脱イ  
オン水で洗浄した後、シリンドに入れた採取したサンプル溶液10mlを通し、脱イオン水1mlでシ  
リンド、カートリッジを洗浄した(水溶出分)。さらに、シリンドにメタノール2mlを加え、この

洗液をカートリッジに通した（メタノール溶出分）。

結 果；

(1)アセトンにより増感した溶液

光照射360時間ではマイクロタニールの3~4%が溶液に残留するのみであった。

CO<sub>2</sub>は360時間には45%にまで達した。

Sep-Pakカートリッジで分離したメタノール画分及び水画分中にみられる 残留物は、カラムでは分離されない残留物であった。

(2)自然水

水性画分及び二酸化炭素の発生；

いずれの反応層においても 残留は主に(98~100%)水画分に認められた。 マイクロタニ

ール 溶液では二酸化炭素の発生は284時間まで認められず360時間後は2%のみであった。

マイクロタニール 溶液では二酸化炭素の発生は認められなかった。

①メタノール溶出分

マイクロタニール を含む光分解溶液の Sep-Pakカートリッジの分離により得られたメタノール溶出液のTLC分析では、0時間でマイクロタニールは95%であったが360時間では64%と減少した。

マイクロタニール 溶液のTLC分析では、0時間でマイクロタニールは96%であったが360時間では56%と減少した。どちらも光分解物は認められなかった。

放射能分布の推移を下表に示した。

時間	(自然水+ マイクロタニール のメタノール溶出部)												
	0	2	6	9	20	27	44	116	164	212	284	332	360
メタノール溶出割合	100	100	100	100	99	99	99	97	96	93	90	88	87
マイクロタニール	95	91	91	90	91	91	91	85	83	75	71	68	64
残余	5	9	9	10	8	8	8	12	13	18	19	20	23
水	-	-	-	-	1	1	1	3	4	7	9	11	11
二酸化炭素	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2

②水溶出分

マイクロタニール を含む光分解溶液のSep-Pakカートリッジでの分離により得られた水溶出液には、0時間で残留物が0%であったが360時間では11%と増加し、 マイクロタニール 溶液では、0時間で残留物が0%であったが360時間では15%と増加した。

放射能分布の推移を下表に示した。

(自然水+ ミクロブタニル の水溶出部) (対試験系中総放射能%)

時間	0	2	6	9	20	27	44	116	164	212	284	332	360
Origin	-	-	-	-	-	1	1	2	3	3	4	4	5
ミクロブタニル	95	91	91	90	92	92	92	88	86	81	79	77	73
残余	5	9	9	10	8	7	7	10	11	16	17	19	22

(3) : Milli-Q水

Milli-Q水の ミクロブタニル、及び ミクロブタニル 溶液中の 残留物は光分解溶液中に認められた。CO<sub>2</sub>の発生は認められなかった。両方の標識化合物おける360時間目の+ソールのSep-Pakカートリッジによる水の溶離では、 残留は2~3%で程度であった。

放射能分布の推移を下表に示した。

(Milli-Q水+ ミクロブタニル の水溶出部) (対試験系中総放射能%)

時間	0	9	44	164	212	284	332	360
Origin	-	-	-	-	-	-	-	-
ミクロブタニル	95	95	95	95	95	95	94	93
残余	5	5	5	5	5	5	6	7

(Milli-Q水+ ミクロブタニル のメタノール溶出部) (対試験系中総放射能%)

時間	0	9	44	164	212	284	332	360
メタノール	100	100	99	98	99	98	98	98
ミクロブタニル	95	95	94	93	94	93	92	91
残余	5	5	5	5	5	5	6	7
水	-	-	1	2	1	2	2	2

(Milli-Q水+ ミクロブタニル の水溶出部) (対試験系中総放射能%)

時間	0	2	6	9	20	27	44	116	164	212	284	332	360
Origin	-	-	-	-	1	1	-	-	-	2	-	1	1
ミクロブタニル	95	96	94	95	95	96	96	95	95	93	93	92	91
残余	5	4	6	5	4	3	4	5	5	5	7	7	8

(Milli-Q水+ ミクロブタニル のメタノール溶出部) (対試験系中総放射能%)

時間	0	2	6	9	20	27	44	116	164	212	284	332	360
メタノール	100	100	100	100	100	99	99	99	99	98	97	97	97
ミクロブタニル	95	96	94	95	95	95	95	94	94	91	90	89	88
水	-	-	-	-	-	-	1	1	1	2	3	3	3
二酸化炭素	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
残余	5	4	6	5	5	4	4	5	5	7	7	8	9

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

(4)：暗所条件下のMilli-Q水

暗所の反応槽では水画分に 検出された。Sep-Pakカートリッジによる溶離では、メ  
ノールでの溶離により 残留物の100%が回収された。TLC分析でもマイクロタニルのみ同定され  
全残有量の94~98%がマイクロタニルであった。したがって暗所では分解されないことが明ら  
かであった。

放射能分布の推移を下表に示した。

(Milli-Q水+ マイクロタニル の溶出部 暗所条件下)								(対試験系中総放射能%)				
時間	0	2	6	21	30	48	72	144	192	240	312	360
マイクロタニル	95	94	98	96	97	98	97	98	97	98	97	98
残余	5	6	2	4	3	2	3	2	3	2	3	2

マイクロタニルの半減期はアイトン増感Milli-Q水溶液中で18.9時間、自然水で591時間、Milli-Q水中では  
5328時間であった。暗所に置いたMilli-Q水に マイクロタニル の分解は認められなかった。

最終光分解物は

判断された。

自然水中での推定半減期（東京春換算）は0.70日と計算された。

(7) 加水分解性

[資料 12]

試験機関：Huntingdon Research Centre Ltd.

報告書作成年：1994年

供試験物質

供 試 水：pH4 緩衝液（クエン酸二水素カリウム／0.1M 水酸化ナトリウム）

pH7 緩衝液（オルトリン酸二水素カリウム／0.1M 水酸化ナトリウム）

pH9 緩衝液（塩化カリウム／0.1M 水酸化ナトリウム）

試験方法：各緩衝液をそれぞれ 100ml メスフラスコに入れ、検体を約 50ug/ml となるように添加し、フラスコをアルミホイルで覆い 50℃の水浴中に 5 日間保存した。2.4 時間後、5 日後に各フラスコから試験液を採取し、ジクロロメタンを加えて抽出し、HPLC でマイクロブタニルを定量した。

結 果：各緩衝液における各採取時点のマイクロブタニルの回収率は下記表のとおりであった。

(%)

pH	開始時	2.4 時間後	5 日後
4	97.1	100.5	106.9
7	104.4	97.8	98.1
9	103.1	100.3	101.2

以上の結果から、マイクロブタニルは殆ど加水分解を受けず、半減期は 1 年以上と考えられる。

## <代謝のまとめ>

ミクロブタニルの動物・植物・土壌における代謝・分解の要約を次頁以降の図、表に示した。

ミクロブタニルは動物体内ですみやかに吸収され、96時間までに投与量の100%近くが尿・糞中に排泄され、呼気中への排泄はほとんどない。また、臓器への蓄積性は認められなかった。代謝物は

検出された。また、マウスでは

植物体では、

麦の茎葉処理圃場試験で検出された

考えられる。

土壌中においては

。土壌中の主残留物はミ  
であった。

以上、総合すると、ミクロブタニルは動物・植物・土壌中で代謝分解される。

植物体内では

代謝物で

ある。

従って、残留物として規制の対象となる化合物はミクロブタニル本体であると判断する。

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。

本資料に記載された情報に係る一利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

数値は投与量に対する割合

代謝分解物		M1																	回収率	総回収率	
動物	ラット (雌)	尿 0~1日	0.57																31.5	7日間 100.9	
		1~2日	0.03																3.0		
		2~3日	0.01																0.9		
		3~4日	<0.01																0.3		
動物	ラット (雄)	糞 0~1日	1.32																55.0	7日間 100.9	
		1~2日	0.09																7.9		
		2~3日	0.02																1.4		
		計	2.28																		
動物	ラット (雄)	尿 0~1日	0.16																32.3	7日間 88.8	
		1~2日	0.04																4.3		
		2~3日	0.03																1.3		
		3~4日	0.01																0.6		
動物	ラット (雄)	糞 0~1日	1.93																29.3	7日間 88.8	
		1~2日	0.24																15.2		
		2~3日	0.05																3.5		
		3~4日	0.02																1.1		
動物	臓器分析 96時間後 血液	経口1回 1mg/kg	0.07	0.09	0.01	0	0	0.001	0.003	0.003	0	0	0	0	0	0	0	0	0.18	0.03	0.40
		100mg/kg バルス	0.01	0.02	0.002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.01	0.06
		100mg/kg	0.01	0.03	0.003	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.005	0.08
		経口1回 1mg/kg	0.19	0.24	0.03	0.001	0.01	0.001	0.002	0.001	0.001	0.002	0	0	0	0	0	0	0.17	0.06	0.73
動物	ラット (雄)	100mg/kg バルス	0.05	0.10	0.02	0	0.002	0.002	0	0.001	0.001	0	0	0	0	0	0	0.13	0.01	0.31	
		100mg/kg	0.05	0.15	0.02	0	0.001	0.003	0	0.002	0	0.002	0	0	0	0	0	0.10	0.01	0.53	



数字は植物体から回収された放射能に対する割合

代謝分解物		M1								回収率		
植	麦 (室内)	浸	完全苗11日	62							96	
				71							95	
		漬	切断苗5日	73								89.5
				72								90.4
		漬	切断穂13日	71								95
				74								96
	麦・ (温室)	茎	茎	46.9								99
			麦粒	10.5								100.1
	麦・ (圃場)	茎	麦粒	0.4								100
			茎	29.5								100
		処理	茎	28.7								100.1
りんご (圃場)	茎	ジュース14日	21.7								90.2	
			23.8								79.2	
	葉	搾果汁14日	54.9								94.9	
			56.0								94.2	
	処理	全果実14日	48.5								93.9	
			48.7								90.8	
ぶどう (圃場)	茎	ジュース7日	33								84	
			26								60	
	葉	搾果汁7日	71								95	
			72								93	
	処理	全果実7日	66								91.9	
			66								87.8	
		葉 7日		47								86
				49								87
ぶどう (室内)	浸漬	7日	36								80	
		7日	38								79	
		16日	55								89	
		16日	51								88	

日数は最終散布からの日数、又は浸漬期間を示す。

\* :抽出された放射能に対する割合

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。  
 数字は検出された放射能に対する割合

代謝分解物		M1				
土 壌	標 識	0日	98			
		3日	96			
		7日	93			
		14日	87			
		21日	78			
		30日	71			
		51日	63			
		62日	54			
		90日	41			
		120日	42			
		150日	41			
		180日	40			
		240日	34			
		367日	29			
土 壌	標 識	0日	94			
		3日	94			
		7日	91			
		14日	85			
		21日	82			
		30日	72			
		51日	64			
		62日	54			
		90日	50			
		120日	43			
		150日	47			
		180日	43			
		240日	37			
		367日	33			

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。

代謝分解物		M1				回収率
自然水	標識	0時間	95			100
		2	91			100
		6	91			100
		9	90			100
		20	91			100
		27	91			100
		44	91			100
		116	85			100
		164	83			100
		212	75			100
		284	71			100
		332	68			100
		360	64			100
MIII-6水	標識	0時間	95			100
		2	-			-
		6	-			-
		9	95			100
		20	-			-
		27	-			-
		44	94			100
		116	-			-
		164	93			100
		212	94			100
		284	93			100
		332	92			100
		360	91			100
MIII-6水	標識	0時間	95			100
		2	96			100
		6	94			100
		9	95			100
		20	95			100
		27	95			100
		44	95			100
		116	94			100
		164	94			100
		212	91			100
		284	90			100
		332	89			100
		360	88			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。

[ 附 ] ミクロプタニルの開発年表

