

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

VIII 毒性

毒性一覧表

資料番号記号 A : SDS B : アグロカネショウ C : ダウ・ケミカル

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群 当 り 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 Ⅷ
A-1	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経 口	250.1(♂のみ), 323.3, 420.9, 549.0, 713.7, 929.2, 1207.8(♀のみ)	♂ 744 ♀ 504	(1982)	9
				経 皮	♂854, 1220, 1830, 2806, 4148 ♀732, 854, 976, 1220, 1464	♂1427 ♀ 927		
				腹腔内	109.8, 134.2, 146.4, 158.6, 170.8, 189.1, 244.0, 317.2	♂ 150 ♀ 167		
				皮 下	195.2, 256.2, 335.5, 439.2, 573.4, 744.2	♂ 468 ♀ 443		
A-2	急性毒性 a) (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	経 口	250.1(♂のみ), 323.3, 420.9, 481.9, 549.0, 713.7, 927.2, 1207.8(♀のみ)	♂ 405 ♀ 448	(1982)	11
				腹腔内	109.8, 134.2, 158.6, 189.1, 213.5, 244.0, 317.2	♂ 189 ♀ 234		
				皮 下	152.5, 195.2, 256.2, 335.5, 439.2, 573.2	♂ 371 ♀ 383		
B-1	急性毒性 a) (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	経 口	♂ : 152, 175, 201, 231, 266 ♀ : 201, 231, 266, 306, 352	♂ 207 ♀ 278	(1982)	12
B-2	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経 口	♂ : 152, 175, 201, 231, 266 ♀ : 115, 132, 152, 175, 201	♂ 190 ♀ 168		13
B-3	急性毒性 a) (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	皮 下	♂ : 200, 240, 288, 346, 415 ♀ : 200, 240, 288, 346, 415	♂ 296 ♀ 342		14
B-4	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	皮 下	♂ : 175, 201, 231, 266, 306 ♀ : 175, 201, 231, 266, 306	♂ 236 ♀ 214		15
B-5	急性毒性 a) (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	腹腔内	♂ : 167, 200, 240, 288, 346 ♀ : 200, 240, 288, 346, 415	♂ 232 ♀ 240		16
B-6	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	腹腔内	♂ : 115, 132, 152, 175, 201 ♀ : 115, 132, 152, 175, 201	♂ 155 ♀ 159		17
B-7	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経 皮	♂ : 384, 500, 650, 845, 1099 ♀ : 384, 500, 650, 845, 1099	♂ 720 ♀ 570		18
C-1	急性毒性 a) (7日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経 口	300, 360, 432, 518, 622, 746	♂ 560 ♀ 510	(1978)	19
				経 皮	1211	♂ >1211 ♀ >1211		
				皮 下	250, 300, 360, 432, 518, 622	♂ 400 ♀ 360		
C-2	急性毒性 a) (7日間観察)	マウス	♂10 ♀10	経 口	400, 480, 576, 691, 829	♂ 640 ♀ 640	(1978)	20
				経 皮	1211	♂ >1211 ♀ >1211		
				皮 下	250, 300, 360, 432, 518	♂ 330 ♀ 345		

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII
C-3	急性毒性 a) (7日間観察)	ラット	♂10 ♀10	腹腔内	150, 165, 181, 200, 220	♂ 189 ♀ 187	(1979)	21
C-4	急性毒性 a) (7日間観察)	マウス	♂10 ♀10	腹腔内	200, 220, 242, 266, 293	♂ 231 ♀ 238		22
C-5	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	経口	126, 252, 500, 1000, 2000	♂ 713 ♀ 470	(1976)	23
	急性毒性 a) (15日間観察)	ウサギ	♂2 ♀2	経皮	126, 252, 500, 1000, 2000	♂ 504 ♀ 504		24
C-6 (GLP)	急性毒性 b) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経口	100, 500, 1000	♂ 300 ♀ 224	(1987)	25
C-7 (GLP)	急性毒性 b) (14日間観察)	ウサギ	♂10 ♀10	経皮	200, 1000	♂ 333 ♀ 333		26
A-3	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	吸入	551, 734, 862, 1073 ppm	LC50 ppm ♂793.4 ♀755.5	(1982)	27
A-4	急性毒性 a) (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	吸入	338, 424, 570, 695, 845	LC50 ppm ♂629.5 ♀615.6		29
B-10	急性毒性 a) (7日間観察)	ラット	♂10	吸入	6.71, 9.95, 13.34, 17.60, 23.46, 31.44 mg/l	♂ 18 mg/l	北里大学 (文 献) (1979)	31
B-11	急性毒性 a) (10日間観察)	ラット	♂5 ♀5	吸入	454, 647, 699, 762, 832 958 ppm (v/v)	LC50ppm ♂728.6 ♀728.6	トンストール研究所 (文 献) (1977)	33
C-8	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	吸入	5.2 mg/l (1時間暴露)	LC50 mg/l ♂ >5.2 ♀ >5.2	(1976)	34
C-9	急性毒性 a) (42日間観察)	サル	♂3 ♀1	吸入	25, 50, 100, 200, 600 ppm	—	(1979)	35
C-10 (GLP)	急性毒性 b) (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	吸入	750, 850, 1030 ppm	LC50 ppm ♂ 855-1035 ♀ 904	(1987)	36

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群 当 り 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII
A-6	皮膚刺激性 a) (6 日間観察)	ウサギ	♀6	塗 布	0.5 ml	重度な 刺激性 あり	(1982)	37
B-12	皮膚刺激性 a) (7 日間観察)	ウサギ	♂4 ♀4	塗 布	0.5 ml	重度な 刺激性 あり	トンスツール 研究所 (文 献) (1976)	39
C-5	皮膚刺激性 a) (3 日間観察)	ウサギ	6	塗 布	原液 0.5 ml	中等度な 刺激性あり	(1976)	40
C-12 (GLP)	皮膚刺激性 b) (14 日間観察)	ウサギ	♂2 ♀4	塗 布	原液 0.5 ml	中等度な刺激 性あり	(1987)	41
A-5	眼刺激性 a) (14 日間観察)	ウサギ	非洗眼 ♀6 洗 眼 ♀3	点 眼	0.1 ml	重度な 刺激性 あり	(1982)	42
B-13	眼刺激性 a) (8 日間観察)	ウサギ	6	点 眼		刺激性あり	文献	43
B-14	眼刺激性 a) (7 日間観察)	ウサギ	10	点 眼	0.005, 0.02 ml	刺激性あり	文献	44
C-5	眼刺激性 a) (8 日間観察)	ウサギ	♂5 ♀1	点 眼	原液 0.1 ml	中等度な 刺激性 あり	(1976)	45
C-11 (GLP)	眼刺激性 b) (14 日間観察)	ウサギ	♂4 ♀2	点 眼	原液 0.1 ml	中等度な 刺激性 あり	(1987)	46
A-7	皮膚感作性 a) (48 時間観察)	モルモット	♂10	皮 内 注 射	100 倍希釈液 初回 0.051ml 以後 0.1ml 計10日感作	陰 性	(1982)	47
B-12	皮膚感作性 a) (48 時間観察)	モルモット	♂10 ♀10	塗 布	0.5 ml 3回感作	軽度の陽性	トンスツール 研究所 (文 献) (1976)	48
C-13 (GLP)	皮膚感作性 b) (48 時間観察)	モルモット	♂10	塗 布	0.1% 希釈液 0.4 ml 3回感作	陽 性	(1987)	49

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群 当 り 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII
C-33	急性神経毒性	急性経口毒性および反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから、試験省略						50
A-8	亜急性毒性 a) (1ヶ月)	ラット	♂10 ♀10	経 口	5, 10, 50, 100	♂ 50 ♀ 50	(1981)	52
A-9 B-15 (GLP)	亜急性毒性 a) (3ヶ月)	ラット	♂10 ♀10	経 口	1, 2, 4, 8, 30	♂ 4 ♀ 4	(1987)	54
B-24 (GLP)	亜急性毒性 b) (3ヶ月間)	ラット	♂15 ♀15 (28日後 各群5匹 中間屠 殺)	経 口	0, 5, 25, 50, 100	♂ 5 ♀ 5	(1997)	59
B-25 (GLP)	亜急性毒性 b) (3ヶ月間)	マウス	♂15 ♀15 (28日後 各群5匹 中間屠 殺)	経 口	0, 10, 50, 100, 200	♂ 10 ♀ 10		70
C-14	亜急性毒性 a) (13週間)	ラット	♂10 ♀10	経 口	1, 3, 10, 30	♂ 10 ♀ 10	(1973)	82
C-15 (GLP)	亜急性毒性 b) (13週間)	ラット	♂10 ♀10	混 餌	0, 5, 15, 50, 100	♂ <5 ♀ 5	(1993)	85
C-16 (GLP)	亜急性毒性 b) (13週間)	マウス	♂10 ♀10	混 餌	0, 15, 50, 100, 175	♂ 15 ♀ 15		90
C-39 (GLP)	亜急性毒性 b) (1~7日間 又は14日間)	イヌ	♂1 ♀2 ♂2 ♀2	経 口	カプセル:20~40 胃内挿管:20~60 0, 10, 20, 40(14日間胃内挿管)	嘔吐を起こさない 用量:20(胃 内挿管5日投与)	(1990)	94
A-10	亜急性吸入 a) (5週間+5週間回復)	ラット	♂16 ♀16	吸 入	5, 20, 80, 320 ppm	♂ 20 ppm ♀ 20 ppm	(1982)	97
C-17	亜急性毒性 a) (90日)	ラット	♂10 ♀10	吸 入	11.98, 32.14, 93.02 ppm	♂ 32.14 ppm ♀ 11.98 ppm	(1979)	103
		マウス	♂10 ♀10	吸 入	11.98, 32.14, 93.02 ppm	♂ 32.14 ppm ♀ 32.14 ppm		106

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群 当 り 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 碼	
C-34	反復経口投与 神経毒性	急性経口毒性および反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから、試験省略							109
B-27 (GLP)	慢性毒性 b) / 発がん性 (24ヵ月間)	ラット	♂75 ♀75	経 口	0, 2, 10, 25	♂ 2 ♀ 2 催腫瘍性なし	(1998)	111	
B-26 (GLP)	発がん性 b) (18ヵ月)	マウス	♂65 ♀65	経 口	0, 2, 10, 25	♂ 10 ♀ 10 催腫瘍性なし	(1997)	141	
C-18 (GLP)	慢性毒性 b) / 発がん性 (2年間)	ラット	♂60 ♀60	混 餌	0, 2.5, 12.5, 25	♂ 2.5 ♀ 2.5 最高用量群雄に肝細胞腺腫増加あり	(1995)	161	
C-19 (GLP)	発がん性 b) (2年間)	マウス	♂60 ♀60	混 餌	0, 2.5, 25, 50	♂ 2.5 ♀ 2.5 催腫瘍性なし		186	
C-20 B-18 (GLP)	慢性毒性 b) (12ヵ月)	イヌ	♂4 ♀4	混 餌	0, 0.5, 2.5, 15	♂ 2.5 ♀ 2.5	(1992)	200	
C-21 B-16 (GLP)	慢性毒性 b) 発がん性 (24ヵ月)	ラット	♂70 ♀70	吸 入	5, 20, 60 ppm (経口投与換算値) 2.8, 11.3, 34.0 mg/kg/日	♂ 20 ppm ♀ 20 ppm 催腫瘍性なし ♂ 11.3 ♀ 11.3	(1987)	205	
C-22 B-17 (GLP)	慢性毒性 b) 発がん性 (24ヵ月)	マウス	♂70 ♀70	吸 入	5, 20, 60 ppm (経口投与換算値) 5.2, 20.7, 62.0 mg/kg/日	♂ 5 ppm ♀ 5 ppm 最高用量群雄に肺腺腫の増加あり ♂ 5.2 ♀ 5.2	(1987)	221	
参考 14-1	発がん性 (24ヵ月)	ラット	♂52 ♀52	経 口	投与量: 0, 25, 50 mg/kg 25及び50 mg/kg群雌雄で胃腫瘍あり 25及び50 mg/kg群雄で肝臓腫瘍あり		米国 NTP National 報告書 (1985)	239	
	発がん性 (24ヵ月)	マウス	♂50 ♀50	経 口	投与量: 0, 50, 100 mg/kg 50及び100 mg/kg群雌雄で胃及び肺腫瘍あり			253	

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群 当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII
A-11	繁殖性 a)	ラット	♂6 ♀6	経口	10, 30, 60, 100	♂ 60 ♀ 60	(1981)	262
C-23 B-19 (GLP)	繁殖性 b)	ラット	♂30 ♀30	吸入	5, 20, 60 ppm (8日目以降) 10, 30, 90 ppm (経口投与換算値) (8日目以降) 6.2, 18.5, 55.5 mg/kg/日	親 ♂ 30 ppm ♀ 30 ppm ♂ 18.5 ♀ 18.5 児 90 ppm 55.5	(1987)	266
A-12	催奇形性 a)	ラット	♀27	吸入	10, 30, 90 ppm (経口投与換算値) 8.6, 25.9, 77.7 mg/kg/日	親 児共に 30 ppm 25.9 催奇形性なし	(1982)	273
C-24 B-20	催奇形性 a)	ラット	♀30	吸入	20, 60, 120 ppm (経口投与換算値) 17.3, 51.8, 103.6 mg/kg/日	親 20ppm以下 ≤17.3 児 120 ppm 103.6 催奇形性なし	(1983)	276
C-24 B-21	催奇形性 a)	ウサギ	♀ 25-31	吸入	20, 60, 120 ppm (経口投与換算値) 12.3, 36.8, 73.5 mg/kg/日	親 20ppm 12.3 児 120 ppm 73.5 催奇形性なし		279
A-13	変異原性 a) 復帰変異	サルモネラ菌 大腸菌	—	—	10, 50, 100, 500, 1000, 2000, 5000 μg/plate	フレームシフト型： 陰性 塩基置換型： 陽性	(1980)	283
A-15	変異原性 a) Rec-assay	枯草菌	—	—	5, 10, 25, 50, 75, 100 % (v/v)	陰性	(1980)	285
B-8	変異原性 a) 復帰変異	サルモネラ菌 大腸菌	—	—	5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/plate	塩基置換型： 陽性	(1981)	296
B-9	変異原性 a) Rec-assay	枯草菌	—	—	500, 1000, 5000, 10000 μg/plate	陰性		288
C-25	変異原性 a) 復帰変異	サルモネラ菌 大腸菌	—	—	25, 100, 250, 500, 1000, 2500, 5000, 10000 μg/plate	陽性	(1978)	289
	変異原性 a) Rec-assay	枯草菌	—	—	50, 125, 500, 1250 μg/ml	陽性		

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協会にある。

資料 No.	試験の種類 ・期 間	供 試 生 物	1 群 当 り 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII
** C-41 (GLP)	変異原性 c) 復帰変異 (マウス由来 S-9 Mix)	サルネ細菌 TA100	—	—	3.24~5000 $\mu$ g/plate	陰 性	(1996)	293 -1
C-31 (GLP)	変異原性 c) 復帰変異 (ラット肝由来 S-9 Mix)	サルネ細菌 TA1535 TA100	—	—	6.67~2000 $\mu$ g/plate(1,3-D) 3.33~2000 $\mu$ g/plate (1,3-D +エピクロロヒドリン)	陰 性 陽 性	(1997)	294
** C-42 (GLP)	変異原性 c) 復帰変異 ラット、マウス、ヒト 肝ミクロソーム単独、 肝S100画分及び グルタチオン添加	サルネ細菌 TA1535	—	—	10.0~2000 $\mu$ g/plate	肝ミクロソーム単独 では陽性 肝S100画分及 びグルタチオン添 加で陰性	(2004)	296 -1
** C-43 (GLP)	変異原性 c) 復帰変異 (ラット肝ミクロソーム)	サルネ細菌 TA100 TA1535	—	—	10.0~2000 $\mu$ g/plate	陽 性	(2009)	296 -6
** B-28 (GLP)	変異原性 b) 復帰変異	サルネ細菌	—	—	78.1~10000 $\mu$ g/plate	陽 性	(1990)	296 -8
B-22 C-26 (GLP)	変異原性 b) 染色体異常	チャイニーズ ハムスター 肺細胞	—	—	34.68, 69.36, 138.7, 194.2, 277.5 $\mu$ g/ml	陽 性	(1988)	297
** B-29 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズ ハムスター 卵巣 細胞	—	—	3, 15, 30 $\mu$ g/ml (+S9 mix) 0.5, 2.5, 5.0 $\mu$ g/ml (-S9 Mix)	陽 性 (S9 Mix 存在下)	(1989)	301 -1
A-14	変異原性 a) 小核試験	マウス	6	吸 入	80, 170, 340, 658 ppm	陰 性	(1982)	302
C-27 (GLP)	変異原性 b) 小核試験	マウス	♂5 ♀5	経 口	0, 38, 115, 380	陰 性	(1985)	304
** B-30	変異原性 b) 小核試験	マウス	♂5 ~10	吸 入	0, 150, 300, 600 ppm	陰 性	(1999)	304 -1

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

c) : 安定化剤としてエピクロロヒドリン、エポキシ化大豆油いずれも未添加。

(注) \*\*—平成 29 年 10 月 19 日付け追加提出資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VII
C-28 (GLP)	変異原性 b) UDS-assay	ラット 肝細胞	—	—	0, $3 \times 10^{-3}$ , $1 \times 10^{-3}$ , $3 \times 10^{-4}$ , $1 \times 10^{-4}$ , $3 \times 10^{-5}$ , $1 \times 10^{-5}$ , $3 \times 10^{-6}$ , $1 \times 10^{-6}$	陰性	(1985)	305
C-29 (GLP)	前進変異 b)	チャイニーズハムスター 卵巣細胞	—	—	50, 100, 125, 150, 200 $\mu$ M	陰性	(1986)	306
C-30 (GLP)	変異原性 b) Big blue試験	トランスジェニック Big blue マウス	♂5	吸入	0, 150 ppm	陰性	(1997)	307
** C-44 (GLP)	変異原性 b) 優性致死	ラット	♂30 ♀60	吸入	0, 10, 60, 150 ppm	陰性	(1997)	308 -1
C-32 B-23	一般薬理 b)						(1991)	309
	一般症状	マウス	♂3	経口	0, 3, 10, 30, 100, 300, 1000	30		
			♂3	静脈	0, 1, 3, 10, 30, 100, 300	10		
	睡眠時間延長	マウス	♂8	経口	0, 30, 100, 300	100		
	体温	ラット	♂8	経口	0, 30, 100, 300	300		
	痙攣誘発	マウス	♂8	経口	0, 30, 100, 300	300		
	抗痙攣	マウス	♂8	経口	0, 30, 100, 300	300		
	協調運動	マウス	♂8	経口	0, 30, 100, 300	300		
	呼吸・循環器	ウサギ	♂4	静脈	0, 3, 10, 30	3		
	摘出輸精管	ラット	♂4	—	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ M	$10^{-4}$ M		
	摘出回腸	モルモット	♂4	—	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ M	$10^{-4}$ M		
	腸管輸送	マウス	♂8	経口	0, 30, 100, 300	30		
	骨格筋	ラット	♂4	—	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ M	$10^{-4}$ M		
	溶血	ラット	♂6	経口	0, 30, 100, 300	300		
	血液凝固	ラット	♂6	経口	0, 30, 100, 300	300		
C-35	GST活性					GSTによって迅速に解毒される。	(1996)	314
C-36	DNA結合					陰性	(1997)	316

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

(注) \*\* - 平成 29 年 10 月 19 日付け追加提出資料



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群 当 り 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII
C-37	腫瘍形成機序					細胞増殖、アポトーシスDNA付加物に変化は認められず	(1997)	318
C-38	遺伝毒性					1,3-Dは <i>in vitro</i> で遺伝毒性を示すが、ラット及びマウスにおいて <i>in vivo</i> 遺伝子損傷は非特異的DNA鎖切断に限定され、DNAとの直接的相互作用によるものではない。	(2005)	325
1,3-ジクロロプロペンの遺伝毒性に関する申請者の考察							ダリ・ケミカル 日本 (株)	328
参考 14-2	肝臓腫瘍発生メカニズム (4週間) (8週間)	ラット				GST-P陰性細胞巢の増殖促進により最終的に腫瘍に至る遺伝毒性ではない。	(2003)	336
参考 14-4	肺腫瘍発生メカニズム (26週間)	マウス				ビニルカルバメート投与により生じた影響が大きく、腫瘍性病変の進行に対する影響明らかにできず	- (2003)	343
C-40 * (GLP)	免疫毒性 (28日間)	ラット				無作用量:26.7 免疫毒性なし	(2010)	347 -1

(注) \* -平成 28 年 7 月 13 日付け追加提出資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

(1) 急性毒性

1) 急性経口、経皮、腹腔内、皮下毒性

①ラットにおける急性経口、経皮、腹腔内並びに皮下毒性試験

(資料No. A-1)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度:

試験動物: SD系ラット (6週令) 1群雌雄各10匹

試験期間: 14日間観察

方法: 各投与経路とも定容量 (10 ml /kg BW) 投与するためにオリーブ油に溶解して投与した。

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った。なお、経皮投与については適用部位の肉眼的病理検査を加えて病理組織学的検査を行った。

結果:

投与方法	経口	経皮
投与量 (mg/kg)	250.1 (♂のみ)、323.2 420.9、549.0、713.7 927.2、1,207.8 (♀のみ)	♂: 854、1,220、1,830 2,806、4,148 ♀: 732、854、976 1,220、1,464
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 744 (528~1,049) ♀ 504 (416~610)	♂ 1,427 (1,190~1,713) ♀ 927 (836~1,030)
死亡開始時間 及び終了時間	開始: ♂♀ 3時間 終了: ♂ 6日、♀ 4日	開始: ♂♀ 6時間 終了: ♂ 2日、♀ 5日
症状発現及び 消失時間	発現: 30分 高投与量で一部 症状消失せず	発現: 1時間 消失: 4日
死亡の認められ なかつた最高 投与量 (mg/kg)	♂♀ 323.2	♂ 854

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

投与方法	腹腔内	皮下
投与量 (mg/kg)	109.8、134.2、146.4 158.6、170.8、189.1 244.0、317.2	195.2、256.2、335.5 439.2、573.4、744.2
LD 50 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 150 (140~161) ♀ 167 (157~177)	♂ 468 (400~548) ♀ 443 (370~532)
死亡開始時間 及び終了時間	開始：♂♀ 3時間 終了：♂ 3日、♀ 6日	開始：♂♀ 6時間 終了：♂♀ 3日
症状発現及び 消失時間	発現：20分 高投与量で一部 症状消失せず	発現：30分 消失：9日
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	♂ 134.2 ♀ 146.4	♂ 335.5 ♀ 256.2

中毒症状としては、下痢、流涎、流涙、歩行失調、筋緊張低下、腹部膨大が経口、腹腔内、皮下の各投与経路でみられ、経皮投与では下痢、流涎、流涙、四肢末端及び尾の発赤、チアノーゼ、筋緊張低下が認められた。剖検では、経口投与で胸水の貯留、肝・腎・肺のうっ血、胸腺の出血、線維性腹膜炎が、経皮投与で塗布部皮下の充血・浮腫、肝・腎・肺のうっ血、胸腺の出血、塗布部位の痂皮形成が、腹腔内投与で肝のうっ血、消化管漿膜面の浮腫、線維素線維性腹膜炎が、また皮下投与で投与部の痂皮形成、肝・腎・肺のうっ血、胸腺の出血がそれぞれ認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

②マウスにおける急性経口、腹腔内並びに皮下毒性試験

(資料No. A-2)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度:

試験動物: ICR系マウス(6週令) 体重 1群雌雄各10匹

試験期間: 14日間観察

方法: 各投与経路とも定容量(10 ml/kg BW) 投与するためにオリーブ油に溶解して投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を7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った。

結果:

投与方法	経口	腹腔内	皮下
投与量 (mg/kg)	250.1 (♂のみ) 323.2、420.9 481.9、549.0 713.7、927.2 1,207.8 (♀のみ)	109.8、134.2 158.6、189.1 213.5、244.0 317.2	152.5、195.2 256.2、335.5 439.2、573.4
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 405 (355~461) ♀ 448 (409~494)	♂ 189 (171~210) ♀ 234 (218~250)	♂ 371 (328~420) ♀ 383 (348~421)
死亡開始時間 及び終了時間	開始: ♂♀ 3時間 終了: ♂4日、♀24時間	開始: ♂ 3時間 ♀ 6時間 終了: ♂11日、♀7日	開始: ♂♀ 6時間 終了: ♂ 3日 ♀ 4日
症状発現及び 消失時間	発現: 30分 消失: 5日	発現: 30分 消失: 12日	発現: 1時間 消失: 6日
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	♂♀ 323.2	♂ 158.6 ♀ 189.1	♂♀ 256.2

中毒症状としては、経口、腹腔内、皮下の各投与経路で流涙、立毛、一過性の自発運動増加、歩行失調、筋緊張低下が認められた他、腹腔内投与では、下痢、耳介蒼白、四肢末端・尾のチアノーゼも認められた。剖検では、各投与経路で肝・腎・肺のうっ血が認められたほか、経口投与で心房拡張、腹腔臓器・腹壁の癒着が、腹腔内投与で線維素線維性腹膜炎が、また皮下投与で心房拡張、投与部の痂皮形成がそれぞれ認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

③ マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. B-1)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス（7週齢）、1群雌雄各10匹、

試験開始時体重範囲 雄：30～35g、雌：24～30g

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.25%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液(Tween 80を0.0025%添加)で懸濁液に調製し、投与前18時間絶食させた動物に1回強制経口投与を行った。投与量は動物の体重20g当り0.2mlの割合で投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後7日及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：152, 175, 201, 231, 266 雌：201, 231, 266, 305, 352
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：207 (191～224) 雌：278 (254～304)
死亡開始時間 及び終了時間	5～7時間 2日
症状発現時間 及び消失時間	1時間以内 5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：152 雌：201

\* LD<sub>50</sub>値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、軟便、立毛、腹臥等を示した。生存動物の体重は各測定時において全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物では脾臓の肥大、胃の充血、小腸の出血、肺の充血が観察されたが、生存動物では異常の認められた動物はいなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

④ ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. B-2)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット（7週齢）、1群雌雄各10匹、  
試験開始時体重範囲 雄：181~200g、雌：122~140g

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.25%カルボキシメチルセルローズ(CMC)水溶液(Tween 80を0.0025%添加)で懸濁液に調製し、投与前18時間絶食させた動物に1回強制経口投与を行った。投与量は動物の体重100g当り1mlの割合で投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与前、投与後7日及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：152, 175, 201, 231, 266 雌：115, 132, 152, 175, 201
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：190 (173~208) 雌：168 (152~186)
死亡開始時間 及び終了時間	8時間 3日
症状発現時間 及び消失時間	1時間以内 5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：152 雌：115

\* LD<sub>50</sub>値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、流涙、下痢、軟便、鼻出血、被毛光沢消失、腹臥等を示した。生存動物の体重は、1週目に雄1例で減少していたのを除き、各測定時において全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物では肺及び胃の充血、腸管壁の菲薄が観察された。生存動物では雌で脾臓のわずかな肥大が152及び175mg/kg群の各1例に認められたが、雄では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、1,3-D 技術協議会にある。

⑤ マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 No. B-3)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス（7週齢）、1群雌雄各10匹、

試験開始時体重範囲 雄：30～36g、雌：25～30g

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.25%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液(Tween 80を0.0025%添加)で懸濁液に調製し、背部皮下に1回投与した。投与量は動物の体重20g当り0.2mlの割合で投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後7日及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雄：200, 240, 288, 346, 415 雌：200, 240, 288, 346, 415
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：296 (266～329) 雌：342 (286～408)
死亡開始時間 及び終了時間	8時間以内 3日
症状発現時間 及び消失時間	8時間以内 10日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：200 雌：200

\* LD<sub>50</sub>値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、流涙、眼瞼下垂、下痢、軟便、失調性歩行、音及び接触に対する反射消失、立毛、腹臥等が観察された。生存動物の体重は、投与後1週目の測定で雌1例が減少していたが、2週目の測定時では全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物では肺、副腎及び小腸の充血が認められた。生存動物では投与部位に痂皮を伴う肉芽巣の形成が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑥ ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 No. B-4)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット（7週齢）、1群雌雄各10匹、  
試験開始時体重範囲 雄：170～191g、雌：126～140g

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.25%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液（Tween 80  
を0.0025%添加）で懸濁液に調製し、背部皮下に1回投与した。  
投与量は動物の体重100g当り1mlの割合で投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後7日  
及び14日に測定した。  
死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織  
の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雄：175, 201, 231, 266, 306 雌：175, 201, 231, 266, 306
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：236 (217～257) 雌：214 (190～241)
死亡開始時間 及び終了時間	5時間以内 2日
症状発現時間 及び消失時間	1時間以内 5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：175 雌：175

\* LD<sub>50</sub>値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、立毛、被毛光沢消失、流涙、  
脱力、眼瞼下垂、軟便、下痢、失調性歩行、腹臥等が観察された。生存  
動物の体重は各測定時において全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物では腸管出血、副腎及び肺の充血が認  
められた。生存動物では投与部位に痂皮を伴う壊死が認められた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑦ マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No. B-5)

試験機関：

報告書作成年： 1982年

検体の純度：

試験動物： ICR系マウス（7週齢）、1群雌雄各10匹、

試験開始時体重範囲 雄：30～35g、雌：25～30g

試験期間： 14日間観察

方法： 検体を0.25%カルボキシメチルセルローズ(CMC)水溶液(Tween 80を0.0025%添加)で懸濁液に調製し、腹腔内に1回投与を行った。投与量は動物の体重20g当り0.2mlの割合で投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後7日及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄： 167, 200, 240, 288, 346 雌： 200, 240, 288, 346, 415
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄： 232 (203～265) 雌： 240 (204～282)
死亡開始時間 及び終了時間	8時間以内 7日
症状発現時間 及び消失時間	1時間以内 11日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄： 167 雌： 200

\* LD<sub>50</sub>値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、流涙、立毛、腹臥、音及び接触に対する反射消失、体温下降、軟便、眼瞼下垂、失調性歩行等が観察された。生存動物の体重は、投与後1週目の測定で雄1例及び雌2例で減少していたが、2週目の測定時では全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物で肺、胃及び副腎の充血、小腸の出血、生存動物では脾臓の肥大が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑧ ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No. B-6)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット（7週齢）、1群雌雄各10匹、

試験開始時体重範囲 雄：168～199g、雌：119～138g

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.25%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液(Tween 80を0.0025%添加)で懸濁液に調製し、腹腔内に1回投与を行った。投与量は動物の体重100g当り1mlの割合で投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後7日及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄：115, 132, 152, 175, 201 雌：115, 132, 152, 175, 201
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：155 (143～168) 雌：159 (146～173)
死亡開始時間 及び終了時間	1時間以内 6日
症状発現時間 及び消失時間	1時間以内 6日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：115 雌：115

\* LD<sub>50</sub>値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、流涙、軟便、下痢、血便、立毛、被毛光沢消失、脱力、腹臥等が観察された。生存動物の体重は各測定時において全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物で腸管出血、副腎及び肺の充血等が認められ、生存動物では肝臓の肥大及び薬の癒着、腹腔内脂肪に黄色結節、精巣萎縮等が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑨ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. B-7)

試験機関：  
報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット（7週齢）、1群雌雄各10匹、  
試験開始時体重範囲 雄：181～201g、雌：131～140g

試験期間：14日間観察

方法：検体を刈毛した背部中央に均一に塗布し、テープで固定した。24時間後、塗布部位を中性洗剤で洗い、ふきとった。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後7日及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄：384, 500, 650, 845, 1099 雌：384, 500, 650, 845, 1099
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：720 (601～863) 雌：570 (460～707)
死亡開始時間 及び終了時間	8時間以内 2日
症状発現時間 及び消失時間	8時間以内 10日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：384 雌：384

\* LD<sub>50</sub>値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、流涙、立毛、腹臥、被毛光沢消失等が観察された。生存動物の体重は、投与後1週目の測定で雌雄とも半数以上の動物が減少していたが、2週目の測定時では雄4例を除いて全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物では肺の充血又は点状出血斑、副腎の出血、腎臓のうっ血等が観察されたが、生存動物では内部器官及び組織に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、1,3-D 技術協議会にある。

⑩ラットにおける急性経口、経皮並びに皮下毒性試験

(資料No. C-1)

試験機関:

報告書作成年: 1978年

検体の純度:

試験動物: Wistar系ラット (5週令) 体重 雌雄共 130~180g 1群雌雄各10匹

試験期間: 7日間観察

方法: 経口及び皮下投与では、検体をコーンオイルに懸濁して投与した。  
経皮の場合は原液を背部に塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を7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適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	経皮	皮下
投与量 (mg/kg)	300, 360, 432, 518, 622, 746	1211	250, 300, 360, 432, 518, 622
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 560 雌 510 (452~695) (480~726)	雌雄共に > 1211	雄 400 雌 360 (345~464) (316~410)
死亡開始時間 及び終了時間	6時間~3日	死亡例なし	6時間~3日
症状発現及び 消失時間	10分~24時間	記載なし	5分~3日
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雌雄共 300	雌雄共 > 1211	雌雄共 250

\*LD50値は Litchfield-Wilcoxon法により算出

中毒症状としては経口及び皮下投与においては、雌雄に関係なく自発運動の低下、鎮静、腹臥位姿勢、反射反応に対する鈍化及び立毛が観察された。

しかし、経皮投与では、皮膚刺激性反応及びその他の中毒症状は雌雄共に観察されず、皮膚から本剤は吸収され難いことが示唆された。

解剖所見では、経口、皮下、及び経皮投与共に、主要な組織器官に特記すべき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、1,3-D 技術協議会にある。

①マウスにおける急性経口、経皮並びに皮下毒性試験

(資料No. C-2)

試験機関:

報告書作成年: 1978年

検体の純度:

試験動物: JCL:ICR系マウス (5週令) 体重 雌雄共 18~22g 1群雌雄各10匹

試験期間: 7日間観察

方法: 経口及び皮下投与では、検体をコーンオイルに懸濁して投与した。  
経皮の場合は原液を背部に塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を7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適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	経皮	皮下
投与量 (mg/kg)	400, 480, 576, 691, 829	1211	250, 300, 360, 432, 518
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 640 雌 640 (582~704) (547~749)	雌雄共に > 1211	雄 330 雌 345 (290~376) (297~400)
死亡開始時間 及び終了時間	6時間~3日	死亡例なし	10時間~3日
症状発現及び 消失時間	5分~3日	記載なし	5分~3日
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雌雄共 400	雌雄共 > 1211	雌雄共 250

\*LD50値は Litchfield-Wilcoxon法により算出

中毒症状としては経口及び皮下投与においては、雌雄に関係なく自発運動の低下、鎮静、腹臥位姿勢、反射反応に対する鈍化及び立毛が観察された。

経皮投与の場合は、中毒症状は全く観察されず、死亡例も認められなかった。

解剖所見では、経口、皮下、及び経皮投与において、主要な組織器官に特記すべき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 1,3-D 技術協議会にある。

⑫ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料No. C-3)

試験機関:

報告書作成年: 1979年

検体の純度:

試験動物: Wistar系ラット (5週令) 体重 雄 130~150g、雌 120~140g  
1群雌雄各10匹

試験期間: 7日間観察

方法: 検体をコーンオイルに懸濁して腹腔内投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を7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組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	150, 165, 181, 200, 220
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 189 (174~206)      雌 187 (170~206)
死亡開始時間 及び終了時間	5時間~1日
症状発現及び 消失時間	2分~24時間
死亡の認められ なかつた最高 投与量(mg/kg)	雄 150, 雌 165

\*LD50値は Litchfield-Wilcoxon法により算出

中毒症状としては雌雄に関係なく自発運動の低下、うづくまる姿勢あるいは腹臥位姿勢、軽度の流涎及び反射反応の低下が観察された。解剖所見では、生存例に投与量と相関性がない脾臓、肝臓表面の白色被膜様変化が認められた。その他、主要な組織器官に特記すべき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 1,3-D 技術協議会にある。

⑬マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料No. C-4)

試験機関:

報告書作成年: 1979年

検体の純度:

試験動物: CRJ:ICR 系マウス (5週令) 体重 雄23~25g、雌22~24g  
1群雌雄各10匹

試験期間: 7日間観察

方法: 検体をコーンオイルに懸濁して腹腔内投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を7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組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	200, 220, 242, 266, 293
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 231 (210~254) 雌 238 (224~253)
死亡開始時間 及び終了時間	5~10時間
症状発現及び 消失時間	3分~2日
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	200

\*LD50値は Litchfield-Wilcoxon法により算出

中毒症状としては雌雄に関係なく自発運動の低下と促進、腹臥位あるいはうづくまる状態、反射反応の低下が観察された。

解剖所見では、生存例に投与量と相関性のない脾臓、肝臓表面の白色被膜様変化が認められた。

その他、主要な組織器官に特記すべき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、1,3-D 技術協議会にある。

⑭ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. C-5)

試験機関：

報告書作成年：1976年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を飼料に混入し経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を2週間観察した。

投与前及び投与後24時間、1週間及び2週間目に体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	126, 252, 500, 1000, 2000
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 713 雌 470 (計算不能) (337~656)
死亡開始時間 及び終了時間	~3日
症状発現及び 消失時間	記載なし
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雄 500, 雌 252

\*LD50値は Weil 法により算出

死亡例は大半が1日以内に認められた。

また、生存例については観察期間中、体重増加を示した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D技術協議会にある。

⑮ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料No. C-5)

試験機関:

報告書作成年: 1976年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 1群雌雄各2匹

試験期間: 15日間観察

方法: 検体を希釈せずにプラスチック製のカフを使用して塗布し、24時間後にカフを取り除いて皮膚を洗浄、乾燥した。

試験項目: 中毒症状及び生死を暴露期間中及びその後2週間観察した。暴露前及び暴露後24時間、1週及び2週後に体重を測定した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	126, 252, 500, 1000, 2000
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	504 (220~1150)
死亡開始時間 及び終了時間	~2日 及び15日(1例のみ)
症状発現及び 消失時間	記載なし
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雄 252, 雌 126

\*LD50値はWeil法により算出

局所的に中程度ないし重度の紅斑及び浮腫が認められた。  
全例とも処理による体重減少を取り戻したが、回復は非常に緩慢で500  
mg/kg投与の例では4~5週間かかるものもあった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

⑩ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. C-6)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: Fischer 344 系ラット (9週令) 1群雌雄各5匹  
(体重 雄: 185-187g, 雌: 116-117g)

試験期間: 14日間観察

方法: 検体をコーン油に溶解し経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を2週間観察した。  
投与前及び投与後24時間、1週間及び2週間目に体重を測定した。  
全動物の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)	100, 500, 1000
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 300 雌 224 (-) (337~656)
死亡開始時間 及び終了時間	~2日
症状発現及び 消失時間	記載なし
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雄 100 , 雌 100

\*LD50値は Weil 法により算出

中毒症状としては、嗜眠、下痢、流涙、血涙などがみられた。  
肉眼的所見は、胃出血、水様内容物、盲腸内の水様性内容物及び粘液並びに会陰部の汚れであった。  
また、壊死性線維素様物質が、500mg/kg群の雄2例と雌1例に、1000mg/kg群では全例に盲腸粘膜表面上でみられた。500mg/kg群雄の生存例では、胃壁の肥厚、胃と腹壁の癒着(穿孔性潰瘍治癒の徴候)がみられた。  
100mg/kg群では剖検時、変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑰ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料No. C-7)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色ウサギ 1群雌雄各5匹  
(体重 雄: 約2.9kg, 雌: 約3.1kg)

試験期間: 15日間観察

方法: 検体を希釈せずに刈毛した背部に塗布し、24時間後に取り除いて皮膚を洗淨、乾燥した。

試験項目: 中毒症状及び生死を暴露期間中及びその後2週間観察した。  
暴露1日目、1週及び2週目に体重を測定した。全動物の肉眼的病理を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	200, 1000
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	333 (102~610)
死亡開始時間 及び終了時間	~ 7日
症状発現及び 消失時間	記載なし
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雄 -, 雌 200

\*LD50値は Weil 法により算出

暴露部位には、皮膚・皮下組織刺激がみられ、皮下出血、浮腫、紅斑、壊死などがみられた。

その他、内部臓器における標的臓器の毒性を示唆するような肉眼的病理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、1,3-D 技術協議会にある。

## 2) 急性吸入毒性

### ① ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. A-3)

#### 試験機関

報告書作成年 1982年

検体の純度 :

試験動物 : SD系ラット (7週令, 体重=雄 217~242g, 雌 166~199g)  
1群雌雄各10匹

試験期間 : 14日間観察

方法 :

設定予定濃度 (ppm)	512	640	800	1000
平均実測濃度 (ppm)	551	734	862	1073

暴露条件 ; チャンバー容積 340 ℓ

換気回数 15回/時

検体を加温により気化させ、発生した気体を清浄空気  
希釈し、上部よりチャンバー内に導入し下部より排出す  
るone pass方式で供給した。暴露は4時間1回のみ  
の全身暴露とした。

試験項目 : 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。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実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

結 果 :

性	LC <sub>50</sub> 値(ppm) (95% 信頼限界)	死亡開始及び 終了時間	症状発現及び 消失時期	死亡例の認められな かった最高濃度(ppm)
雄	793.4 (770.5 ~817.0)	開始 暴露開始後 4時間 終了 1日	発現 暴露開始後 10分 消失 7日	♂♀ 551
雌	755.5 (722.6 ~789.8)	開始 暴露開始後 4時間 終了 3日		

中毒症状としては、雌雄で自発運動の低下、うずくまり、閉眼、流涎、立ち上り、腹ばい、鼻汁、手足・耳介・尾の紅潮、立毛、尿失禁、緑灰色軟便、口鼻周囲の出血、被毛不良、削瘦、振顫が認められた。

剖検では、雌雄とも灰の腫大・暗赤紫色斑、肝の小葉明瞭化・暗赤紫色化・退色、脾の退色、腎の退色・白色斑・皮質の白色線維、副腎の赤紫色化、肺の気管支周辺部の白色化・表面の凹凸が認められた。

② マウスにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. A-4)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体の純度 :

試験動物 : ICR系マウス (6週令, 体重: 雄27.0~32.1g, 雌21.3~26.9g)  
1群雌雄各10匹

試験期間 : 14日間観察

方法 :

設定予定濃度 (ppm)	328	410	512	640	800
平均実測濃度 (ppm)	338	424	570	695	845

暴露条件 ; チャンバー容積 120 ℓ

換気回数 15回/時

検体を加温により気化させ、発生した気体を清浄空気で希釈し、上部よりチャンバー内に導入し下部より排出するone pass方式で供給した。暴露は4時間1回のみ全身暴露とした。

試験項目 : 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。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実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

結 果 :

性	L C <sub>50</sub> 値(ppm) (95% 信頼限界)	死亡開始及び 終了時間	症状発現及び 消失時期	死亡例の認められな かった最高濃度(ppm)
雄	629.5 (593.9 ~667.2)	開始 暴露開始後 4時間 終了 2日	発現 暴露開始 直後 消失 4日	338
雌	615.6 (587.9 ~644.6)	開始 暴露開始後 4時間 終了 1日		424

中毒症状としては、雌雄で自発運動の低下、うずくまり、閉眼、流涙、手足・耳介・尾の紅潮、立毛、鼻汁、深い呼吸、流涎、尿失禁、腹部膨満、被毛不良が認められた。

剖検では、雌雄とも肺の赤紫色変・赤色斑・肝変化、胃・腸管の膨満、胸水、小腸の腸重積、腎臓の表面粗造が認められた。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験（文献） (資料 No. B-10)

試験機関：北里大学

報告書作成年：1979年

検体の純度 : 95.0% (シス体45%、トランス体50%)

試験動物 : ウィスター系ラット (体重250 ~ 280 g)  
1群雌雄各10匹

試験期間 : 7日間観察

方法 :

実測濃度 : 6.71, 9.95, 13.34, 17.60, 23.46 及び31.44 mg/l

暴露条件 : チャンバー内容積 260 l

チャンバー内温度 19 ~ 20°C

検体をチャンバー内にテフロンチューブで注入し、内臓型扇風機にて蒸発拡散させ、30分間全身暴露させた。

なお、実験条件として閉鎖型のためチャンバー内の環境測定として酸素及び炭酸ガス濃度を測定した。

なお、チャンバー内ガス濃度の測定はガスクロマトグラフィーによる分析で行った。

試験項目 : 暴露中及び暴露後7日間、中毒症状及び生死を観察した。  
死亡動物につき肉眼的病理検査を実施した。

結果 : 次頁に示した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

投与方法	吸入
LC <sub>50</sub> (95%信頼限界)	18.0mg/ℓ (14.52 ~ 22.32mg/ℓ)
死亡開始時間 及び終了時間	6時間以内 3日
症状発現時間 及び消失時間	数分 6日
死亡例のみられな かった最高投与量 (mg/ℓ)	6.71

中毒症状として、吸入後数分では自発運動の亢進、呼吸困難、洗顔運動、やがて自発運動の減少。13.34 mg/ℓ以上の暴露濃度群では、呼吸困難、粘膜刺激が著しいため、流涎、唾液分泌亢進、排尿、脱糞、異常歩行が観察された。

剖検所見において、死亡例では肺の充出血が強く、肺胞や気管内に淡状粘液物の充満が認められた。

④ ラットにおける急性吸入毒性試験（文献） （資料 No. B-11）

試験機関：トンスツール研究所

報告書作成年：1977年

検体の純度：94.4%（シス体51%、トランス体43.4%）

試験動物：ウイスター系ラット（10週令）、1群雌雄各5匹

試験期間：10日間観察

方法：

実測濃度：454, 647, 699, 762, 832 及び958 ppm (v/v)

暴露条件：チャンバー内容積 20ℓ

チャンバー内温度 22℃

雌雄各5匹を、まず新鮮な空気のみが供給される様なチャンバーに入れ、続いて蒸気発生器に切り換えた。

検体の蒸気はwick-type saturator を用いて発生させた空気/蒸気の混合気体とし、吸入試験用チャンバーに供給する前に空気ですらに希釈し、4時間全身暴露させた。

なお、1,3-ジクロロプロペン濃度は連続的に全炭化水素分析機に導入して分析した。

試験項目：暴露中及び暴露後30分間隔で2時間、以後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

結果：

投与方法	吸入
LC <sub>50</sub> (95%信頼限界)	728.6 ppm (v/v) (690.4~766.4ppm (v/v) )
死亡開始時間 及び終了時間	1日以内 6日
死亡例のみられなかった最高投与量 (ppm (v/v) )	454

中毒症状は暴露中に立毛、下痢、流涙、鼻汁、末梢血管の拡張が観察され、4時間の暴露中には死亡が認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑤ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. C-8)

試験機関:

報告書作成年: 1977年

検体の純度:

試験動物: Sprague-Dawley系ラット 1群雌雄各10匹 (対照群は雌雄各5匹)

試験期間: 14日間観察

方法: 実際濃度; 5.2mg/l

粒子径分布; 平均粒子径 2.96  $\mu$ m

暴露量の99%が6  $\mu$ m以下の粒子であった。

暴露条件; ガラス製チャンバー容積 160l

通気量 42.7l/分

検体のエアゾールを1時間全身暴露した。暴露中は経口摂取を防ぐ為、筒状ケージに個々に入れた。

試験項目: 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状を対照群と比較して観察した。

全ての動物について、投与前及び投与後2週間にわたり体重測定した。

試験終了時に全動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結果: 死亡動物は認められなかった。

中毒症状としては、性別に関係なく暴露中は軽度な一過性の眼に対する刺激が観察された。

体重増加は、対照群の雄ラットに比べると、暴露された雄ラットでは抑圧されていた。雌では投与群、対照群ともに体重減少が観察された。

肉眼的病理検査では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 1,3-D 技術協議会にある。

⑥赤毛ザルにおける急性吸入毒性試験

(資料No. C-9)

試験機関：

報告書作成年：1979年

検体の純度：

試験動物：赤毛ザル 雄 3匹 雌 1匹 (体重 4~5.0 kg)

試験期間：各1週間の回復期間において5用量を投与

方法：設定濃度；25, 50, 100, 200, 160 ppm ±10%

測定方法；FD付きガスクロマトグラフィー

暴露条件；チャンパー容積 11000

暴露は全身暴露で、1回1時間行ない、各暴露の間に1週間の回復期をおいた。

実際濃度\*；機器の故障等もあり、設定通りの濃度を達成できない例も生じたが、おおむねは設定濃度通りであった。

期	設定濃度 ppm	雌 No. 1782	雄 No. 2075	雄 No. 2113	雄 No. 4181
I	25	18.3	29.5	22.9	26.8
II	50	47.2	48.3	43.4	51.7
III	100	83.3	94.4	83.1	92.3
IV	200	155.0	326.9	188.6	194.2
V	600	588.3	184.0	282.2	568.0

\* 各サンプル濃度の5回目のサンプル(60分以内)までの平均値

試験項目：暴露前、暴露中、暴露後の血液生化学と血液検査を行った。

また、その間の一般的行動、及び道具使用の行動動作を観察した。

結果：濃度25~100ppmでは、全動物に安定した行動が示され、濃度200ppmでは4匹中3匹が行動安定性を示していた。600ppmでは全動物に行動抑制が見られた。600ppmでは20分ないし50分暴露後に抑制がみられたが、試験終了後15分で上記の変化は回復した。

100ppm以上の濃度においては、全動物に軽度な眼の過敏症が示唆されたが、暴露後の検査では、結膜組織に炎症も刺激もみられなかった。

4匹中1匹でSGPT値が上昇した以外は、血液生化学、血液検査とも暴露に関連した影響を示唆する有意な傾向や偏差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、1,3-D 技術協議会にある。

⑦ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. C-10)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: Fischer344系ラット (7週令, 体重 雄:217~242g, 雌:166~199g)  
1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法:

設定予定濃度 (ppm)	750	850	1030
平均実測濃度 (ppm)	755	855	1035

暴露条件; チャンバー容積 1120

換気 30ℓ/分

検体を加温により気化させ、発生した気体を清浄空気で希釈し、上部よりチャンバー内に導入した。暴露は4時間1回のみのも全身暴露とした。

試験項目: 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。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実施した。

結果:

性	LC50値 (ppm)	死亡開始及び終了時間	症状発現及び消失時期	死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm)
雄	855~1035	~2日	-	-
雌	904			

暴露中、動物には刺激性の症状がみられた。剖検では、雌雄とも顔面の汚れ、多数の肺葉の出血などが認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、I, 3-D 技術協議会にある。

## (2) 皮膚及び眼に対する刺激性

### 1) 皮膚刺激性

#### ① ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No. A-6)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体の純度 :

試験動物 : 日本白色種雌ウサギ (平均体重 2.57kg) 1群6匹

試験期間 : 6日間観察

方法 : 検体原液0.5 mlを刈毛したウサギの皮膚(1インチ四方、無傷皮膚と擦傷皮膚の2区)に塗布し、上をガーゼで被いテープで止め、さらにその上をビニールで被った。投与開始24時間後にタオルで拭って検体を取り除いた。

観察項目 : 投与完了後1~6日目まで毎日塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、EPAのガイドラインに従い採点した。

結 果 : 刺激性変化の採点は下表のとおりであった。

皮膚	区	変 化	投 与 完 了 後 日 数					
			1	2	3	4	5	6
無 傷	無処理	紅斑・痂皮	0.33	0	0	0	0	0
		浮 腫	0	0	0	0	0	0
		(合 計)	0.33	0	0	0	0	0
	処 理	紅斑・痂皮	2.83	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
浮 腫		2.83	1.83	1.33	0	0	0	
(合 計)		5.66	5.83	5.33	4.00	4.00	4.00	
擦 傷	無処理	紅斑・痂皮	1.50	0.67	0.17	0.17	1	0
		浮 腫	0.17	0	0	0	0	0
		(合 計)	1.67	0.67	0.17	0.17	1	0
	処 理	紅斑・痂皮	3.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
浮 腫		3.00	2.00	1.50	0.50	0.17	0	
(合 計)		6.00	6.00	5.50	4.50	4.17	4.00	

注) 点数は6匹の平均値である。  
 最高評価点数：紅斑及び痂皮形成 4  
 浮腫の形成 4

紅斑・痂皮形成の観察では、全例で軽度な痂皮形成を伴う重度の紅斑が認められ観察を終了した6日まで持続した。浮腫は1日目に軽度から重度のものが認められたが、その後回腹傾向を示し、4日目（無傷皮膚）あるいは6日目（擦傷皮膚）には消失した。

以上の結果から、

はウサギの皮膚に対して重度の刺激性を有す

ると判定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

② ウサギを用いた急性毒性、皮膚刺激性及び皮膚感作性試験（文献）

（資料 No. B-12）

試験機関：トンスツール研究所

報告書作成年：1976年

- 検体の純度 : 95.0% (シス体45%、トランス体50%)  
 試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ 雌雄各4匹  
 試験期間 : 7日間観察  
 方法 : 背部被毛を刈毛し(4cm四方)、無傷皮膚部位群と有傷皮膚部位群それぞれ雌雄各2匹を設け、無希釈検体の0.5 mlを24時間塗布した。  
 観察項目 : 塗布後24時間、48時間、72時間及び7日後に塗布部位の刺激性変化(紅斑、浮腫)の有無と程度を観察した。  
 結果 : 観察した刺激性変化をDraizeの評価表に従って採点した結果は、下表に示した。

項目		観察項目	塗布後の時間			
			24時間	48時間	72時間	7日
無傷皮膚 (4匹平均)	雄	紅斑	4	4	4	4
		浮腫	4	4	3.5	4
	雌	紅斑	4	4	3	4
		浮腫	4	4	4	3
有傷皮膚 (4匹平均)	雄	紅斑	4	4	4	4
		浮腫	4	3.75	3.5	3.5
	雌	紅斑	4	4	3.5	4
		浮腫	4	4	4	4

無傷皮膚及び有傷皮膚共、塗布後24時間で、全例に重度の浮腫を伴った極度の紅斑が認められ、これらの症状はその後も変わらず、最終的には黒い壊死組織となった。

以上の結果より、本剤はウサギの皮膚に対して強い刺激性があるものと思われる。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

③ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. C-5)

試験機関:

報告書作成年: 1976年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 計6匹

試験期間: 3日間観察

方法: 動物の背部から脇腹にかけて刈毛し、擦過部分及び正常部位に検体0.5 mlを吸収綿パッドを用いて3日間毎日閉塞塗布した。また、耳の内側の表面にも開放状態で塗布し、空気中で暴露した。

観察項目: 3日間、毎日塗布終了直後に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察した。

観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

処理部位	変化	最高点	塗布後		
			24時間	48時間	72時間
耳介	紅斑	6	2.2	1.3	2.2
	浮腫	6	1	1	1.2
	壊死(痂皮)	6	1	1	1.5
腹部無擦過(正常)	紅斑	6	3.2	3.5	3.7
	浮腫	6	1.7	2	2.7
	壊死(痂皮)	6	1	1	1.2
腹部擦過	紅斑	6	2.7	3.5	3.7
	浮腫	6	2.5	2.3	3.0
	壊死(痂皮)	6	1	1	1.2

表の点数は6匹の平均値である。

結果: 24時間後に全例において、無傷及び擦過部分とも軽度な紅斑が認められた。また、6例中1例の無傷皮膚、及び6例中4例の擦過皮膚に、軽度の浮腫が認められた。反復投与により、軽度ないし中程度の紅斑及び軽度の浮腫が認められた。ウサギの耳においては、6例中3例に軽度な紅斑が認められた。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して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、1,3-D 技術協議会にある。

④ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. C-12)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 雄2匹、雌4匹

試験期間: 14日間観察

方法: 動物の背部を約10cm<sup>2</sup>刈毛し、検体 0.5mlを塗布した。

観察項目: 4時間後に除去し、除去後30分以内、24、48及び72時間、7及び14日目に適用部位を観察した。

観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

結果:

項目	最高点	塗布後					
		30分以内	24時間	48時間	72時間	7日	14日
紅斑	4	1.8	2.5	2.3	1.8	1.8	0.7
浮腫	4	3.8	2.8	1.3	1.0	0.8	0.5

評点の最高点は8点である。

表の点数は6匹の平均値である。

14日間の観察期間中、6例中2例に軽度の紅斑と浮腫及び4例に剥離がみられ、また1例では皮膚刺激症状がみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

2) 眼刺激性

① ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. A-5)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体の純度 :

試験動物 : 日本白色種雌ウサギ 非洗眼群 6匹 (平均体重 2.7 kg)  
洗眼群 3匹 (平均体重 2.4 kg)

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体0.1 mlを左眼に投与し、非洗眼群の6匹についてはそのまま、洗眼群の3匹については検体投与20~30秒後微温湯について1分間洗眼した。

観察項目 : 投与後1, 2, 3, 4, 7, 10, 13 日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、EPA のガイドラインに従い採点した。

結果 : 刺激性変化の採点は下表のとおりであった。

項目		投与後日数						
		1	2	3	4	7	10	13
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	38.3	38.3	36.7	36.7	25.0	22.5	20.8
	虹彩	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	結膜	9.3	9.7	9.0	7.3	5.0	3.6	2.3
洗眼群 (3匹平均)	角膜	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	15.0	15.0
	虹彩	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	結膜	8.7	6.7	6.0	4.7	2.7	0.7	0.7

※最高評価点数：角膜 80、虹彩 10、結膜 20

角膜・虹彩・結膜で各々刺激性変化が認められ、結膜では回復傾向を示すものの、その変化は各々13日まで持続した。また、角膜周囲の血管増殖が投与後4日目より認められ、13日目では全例に認められた。

以上の結果から、  
すると判定された。

はウサギの眼粘膜に対して、重度の刺激性を有

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、I, 3-D 技術協議会にある。

② ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験（文献） （資料 No. B-13）

文献名：American Industrial Hygiene  
Association Journal(38)5177

- 検体の純度 : 95.0%及び57.2%  
試験動物 : ウサギ 1群6匹  
試験期間 : 8日間観察  
方法 : 検体を片眼に点眼した。  
観察項目 : 点眼後8日間にわたって角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。  
結果 : 4例に投与24時間後に極度の結膜刺激、2例に角膜損傷。  
これらの症状は8日目に1例を除き回復した。

以上の結果より、本剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性（角膜損傷）があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、I, 3-D 技術協議会にある。

③ ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験（文献）（資料 No. B-14）

文献名：Industrial Hygiene and Occupational  
Medicine 7, 1953 : 118

- 検体の純度 : 95.0%及び57.2%  
試験動物 : ウサギ 1群10匹  
試験期間 : 7日間観察  
方法 : 検体を片眼に0.005 ml及び0.02mlを点眼した。  
観察項目 : 点眼後7日間にわたって角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を  
観察した。  
結果 : Carpenter and Smyth 法による評価は5であった。

以上の結果より、本剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D技術協議会にある。

④ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験

(資料No. C-5)

試験機関:

報告書作成年: 1976年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 雄5匹、雌1匹

試験期間: 8日間観察

方法: 検体は希釈せずに右眼の結膜嚢に0.1mlを点眼し、30秒後に洗眼した。  
また、各左眼にも検体0.1mlを点眼し、非洗眼とした。

観察項目: 投与後24, 48, 72時間及び8日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。角膜は、蛍光着色剤を滴下した評価も行った。  
観察した刺激変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			投与後時間			
			24時間	48時間	72時間	8日
洗眼群 (6匹平均)	角膜	染色前	1.3	1.2	1	1
		染色後		1	1	1
	虹彩		1	1	1	1
	結膜		2.3	2	1.2	1
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	染色前	2	1.7	1.3	1
		染色後		1.8	1.2	1
	虹彩		1.3	1.3	1	1
	結膜		3.7	2.5	1.5	1

判定基準 1. 反応なし 2. 軽微 3. 軽度 4. 中等度  
5. 重度 6. 非常に重度

表の点数は6匹の平均値である。

結果: 24時間後に強度な結膜刺激が6例中4例に認められ、軽度ないし中等度な角膜損傷が6例中2例に認められた。これらは8日目の観察では消失していた。

1例を除いて洗眼の効果が認められた。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性があ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、1,3-D 技術協議会にある。

⑤ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験

(資料No. C-11)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 雄4匹、雌2匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体は希釈せずに右眼の結膜嚢に 0.1 ml を点眼した。

観察項目: 投与後24, 48, 72時間及び8日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。角膜は、蛍光着色剤を滴下した評価も行った。  
観察した刺激変化の採点は以下の表のとおりである。

結果:

項目	最高点	処置後観察時間						
		1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日	
結膜	発赤	3	2.3	2.5	2.2	1.8	1.0	0
	結膜浮腫	4	2.2	1.8	1.3	1.2	0.7	0
	分泌物	3	2.2	1.0	0.5	0.5	0	0
角膜	混濁	4	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0
虹彩	発赤	2	0.8	0.7	0.5	0.5	0.2	0

表の点数は6匹の平均値である。

最高点は16点である。

24時間後に強度な結膜刺激が6例中4例に認められ、軽度ないし中等度な角膜損傷が6例中2例に認められた。これらは8日目の観察では消失していた。1例を除いて洗眼の効果が認められた。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性があ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、1,3-D 技術協議会にある。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.A-7)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体の純度 :

試験動物 : ハートレイ系雄モルモット (体重567g) 、 1群10匹

試験期間 : 48時間観察

方法 :

感 作 ; 左右両側のわき腹より背中にかけて帯状に被毛を刈り、さらに剃毛し、予備試験にもとづき検体の 100倍希釈液を初回 0.051ml、2回目以後 0.1mlを一日おきに計10回皮内注射をした。

誘 発 ; 最終感作の2週間後に感作時同様に最終惹起注射を行なった。

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

結 果 : 最終惹起注射後24および48時間目に中等度の紅斑及び非常に軽度の浮腫が観察されたが、各々同程度の紅斑形成及び浮腫形成が各回の注射24および48時間後にも観察された。

以上の結果から、  
する。

のモルモットの皮膚感作成は陰性であると判断



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、I, 3-D 技術協議会にある。

② モルモットを用いた急性毒性、皮膚刺激性及び皮膚感作性試験（文献）

（資料 No. B-12）

試験機関：トンスツール研究所

報告書作成年：1976年

- 検体の純度 : 95.0% (シス体45%、トランス体50%)
- 試験動物 : P系モルモット 1群雌雄各10匹
- 試験期間 : 35日間観察
- 方法 : Buehler 法
- 感作 : 背部の被毛を刈毛し、1回につき0.5 mlの検体を24時間塗布し、これを週1回の間隔で連続3週間（合計3回）行った。
- 惹起 : 最終感作の2週間後に、感作時と同様に塗布した。
- 観察項目 : 惹起24及び48時間後に適用部位を肉眼的に観察した。
- 結果 : 検体投与群において軽度の皮膚反応が認められた。

以上の結果から、本剤のモルモットにおける皮膚感作性は軽度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 1,3-D 技術協議会にある。

③モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. C-13)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: ハートレー系モルモット (体重 250~330g) 1群 雄10匹

試験期間: 48時間観察

方法: [Buehler 変法]

感作; 背部を刈毛し、鉍油で 0.1%濃度にした の 0.4mlを10匹のモルモットの左側背部に1週おきに3回感作貼布した。

一方、陽性対照群には DOWANOL DPMで10%溶液にした DER 331エポキシ樹脂を同様に貼布したが、2回目の感作後、適用部位に紅斑を生じたため、3回目は DER 331濃度を5%に減じた。

検体は皮膚刺激性が強いため、鉍油で希釈する必要があるため、鉍油貼布の溶媒対照群も設けた。

誘発; 3回目感作貼布2週間後に感作と同様に検体を右側背部に貼布した。

なお DER 331は5%濃度とした。

観察項目: 誘発24及び48時間後に適用部位の紅斑又は浮腫の有無を肉眼的に観察した。

結果: 溶媒対照群に感作性は認められなかったが、陽性対照群では10匹中5匹に軽度の紅斑が認められ、0.1% 処理群では10匹中9匹に軽度ないし、中等度の紅斑が認められた。

群		供試動物数	24時間				計	48時間				陽性率	
感作	誘発		皮膚反応評点					皮膚反応評点					
			0	1	2	3		0	1	2	3		
0.1% 検体	0.1% 検体	10	5	5	0	0	0.5	1	8	1	0	1.0	9/10
DER 331 10%, 5%	DER 331 5%	10	5	5	0	0	0.5	6	4	0	0	0.4	5/10
鉍油 (白試料)	鉍油 (白試料)	10	10	0	0	0	0.0	10	0	0	0	0.0	0/10

以上の結果から、1,3-ジクロロプロペン

の皮膚感作性は陽性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

#### (4) 急性神経毒性

急性神経毒性試験の提出除外理由書

(資料No. C-33)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2004年)

##### 1. 急性経口毒性試験からの考察

急性経口毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

##### 2. ラットの亜急性毒性試験及び慢性毒性試験からの考察

ラットの亜急性毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

###### (1) 詳細な上体の観察項目

###### ① 外観

致死量以下の用量で「外観」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

###### ② 体位

致死量以下の用量で「体位」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

###### ③ 姿勢

致死量以下の用量で「姿勢」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

###### ④ 自律神経系機能

致死量以下の用量で「自律神経系機能（呼吸、下痢、流涎等）」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

###### ⑤ 歩行の異常

致死量以下の用量で「歩行の異常」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

###### ⑥ 動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応

致死量以下の用量で「動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

###### ⑦ 神経系及び異常行動

致死量以下の用量で「神経系及び異常行動」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

(2) 病理組織学的検査項目

① 脳

致死量以下の用量で「脳」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

② 坐骨神経

致死量以下の用量で「坐骨神経（末梢神経）」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

③ 骨格筋

致死量以下の用量で「骨格筋」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

④ 脊髄

致死量以下の用量で「脊髄」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑤ 眼球及びその付属器

致死量以下の用量で「眼球及びその付属器」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(3) その他の検査項目

① 脳重量

致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

② 眼科学的検査

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

3・既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬 1,3-ジクロロプロペン は既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以 上