

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒方法等

1. 使用時安全上の注意、解毒方法

1) 農薬の種類：クロルピクリンくん蒸剤

農薬の名称：カヤククロールピクリン、三井東圧クロールピクリン、南海クロールピクリン
ニッカクロールピクリン

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤は窒息性有毒ガスを発生するので、揮散したガスを吸い込まないように注意すること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、通風の良好な場所で顔を横に向け、体を暖めながら直ちに医師の手当を受けること。場合によっては、酸素吸入又は人工呼吸を行い、強心剤等を投与する。

(2) 本剤は催涙性の刺激を有し、眼、のど、鼻を刺激するので注意すること。ガスが眼に入りひどく痛む時は、多量の水でよく洗い速やかに眼科医の手当を受けること。

(3) 本剤は皮膚に対して強い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(4) 本剤の投薬作業の際は吸収缶（活性炭入り）付き防護マスク、保護眼鏡、不浸透性手袋、ゴム長靴、不浸透性防除衣などを着用すること。ガス抜き作業の際も同様の防護マスク、保護眼鏡を着用すること。作業の際はガスを吸い込まないように風向き等を十分考慮すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

(5) 本剤が衣服等に付いた場合には、脱衣して他のものとは分けてよく洗濯し、本剤の臭気が抜けるまで身につけないこと。

(6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(7) 作業中及びくん蒸中の圃場へ小児等作業に関係のないものや家畜、家禽が立ち入らないよう十分注意すること。

(8) 揮散ガスによる危被害を防止するため、本剤の処理は朝夕の気温の低い時間帯に行うこと。処理後は直ちに、必ずビニール等で被覆を行うこと。

(9) 住宅、畜舎、鶏舎周辺での使用に当っては、以下の事項に留意し、ガスによる危被害の発生防止に十分配慮すること。

① 高温期の処理を避け、気温の低い季節に処理するのが望ましい。

② 住宅、畜舎、鶏舎が風下になる場合、処理を控えること。

③ 被覆資材は厚めのもの（0.03mm以上）を使用すること。

④ 風の強さや向きが変わり、危被害を及ぼす恐れがある場合は、ガス抜き作業を中断すること。

(10) 本剤をビニールハウス等の施設内で使用する場合、出入口、天窓、側窓等を開け通気をよくして作業を行うこと。作業後は直ちに密閉し、臭気が残っている期間にはハウス内へ入らないこと。くん蒸後はハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

(11) 本剤を使用する場合、注入処理と同時に被覆する機能を備えた土壌消毒機を使用することが望ましい。

2) 農薬の種類：クロルピクリンくん蒸剤

農薬の名称：ドロクロール、ドジョウピクリン、クロピク80、ニッカドジョウピクリン

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤は窒息性有毒ガスを発生するので、揮散したガスを吸い込まないように注意すること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、通風の良好な場所で顔を横に向け、体を暖めながら直ちに医師の手当を受けること。場合によっては、酸素吸入又は人工呼吸を行い、強心剤等を投与する。

(2) 本剤は催涙性の刺激を有し、眼、のど、鼻を刺激するので注意すること。ガスが眼に入りひどく痛む時は、多量の水でよく洗い速やかに眼科医の手当を受けること。

(3) 本剤は皮膚に対して強い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(4) 本剤の投薬作業の際は吸収缶（活性炭入り）付き防護マスク、保護眼鏡、不浸透性手袋、ゴム長靴、不浸透性防除衣などを着用すること。ガス抜き作業の際も同様の防護マスク、保護眼鏡を着用すること。作業の際はガスを吸い込まないように風向き等を十分考慮すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

(5) 本剤が衣服等に付いた場合には、脱衣して他のものとは分けてよく洗濯し、本剤の臭気が抜けるまで身につけないこと。

(6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(7) 作業中及びくん蒸中の圃場へ小児等作業に関係のないものや家畜、家禽が立ち入らないよう十分注意すること。

(8) 揮散ガスによる危被害を防止するため、本剤の処理は朝夕の気温の低い時間帯に行うこと。処理後は直ちに、必ずビニール等で被覆を行うこと。

(9) 住宅、畜舎、鶏舎周辺での使用に当たっては、以下の事項に留意し、ガスによる危被害の発生防止に十分配慮すること。

① 高温期の処理を避け、気温の低い季節に処理するのが望ましい。

② 住宅、畜舎、鶏舎が風下になる場合、処理を控えること。

③ 被覆資材は厚めのもの（0.03mm以上）を使用すること。

④ 風の強さや向きが変わり、危被害を及ぼす恐れがある場合は、ガス抜き作業を中断すること。

(10) 本剤をビニールハウス等の施設内で使用する場合、出入口、天窓、側窓等を開け通気をよくして作業を行うこと。作業後は直ちに密閉し、臭気が残っている期間にはハウス内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

へ入らないこと。くん蒸後はハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。

- (11) 本剤を使用する場合、注入処理と同時に被覆する機能を備えた土壤消毒機を使用することが望ましい。

3) 農薬の種類：クロルピクリンくん蒸剤
農薬の名称：クロルピクリン錠剤

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐かせないで直ちに医師の手当を受けさせること。本剤は窒息性有毒ガスを発生するので、揮散したガスを吸い込まないように注意すること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、通風の良好な場所で顔を横に向け、体を暖めながら直ちに医師の手当を受けること。場合によっては、酸素吸入又は人工呼吸を行い、強心剤等を投与すること。

- (2) 本剤に使用している包装は水溶性のため、濡れた手で作業しないこと。

- (3) クロルピクリンは催涙性の刺激を有し、眼、のど、鼻を刺激するので注意すること。ガスが眼に入りひどく痛む時は、多量の水でよく洗い速やかに眼科医の手当を受けること。

- (4) クロルピクリンは皮膚に対して強い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

- (5) 本剤の外包装の開封及び投薬作業の際は吸収缶（活性炭入り）付き防護マスク、保護眼鏡、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。外包装の開封は屋外にて風下に向かって行うこと。ガス抜き作業の際も同様の防護マスク、保護眼鏡を着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

- (6) クロルピクリンが衣服等に付いた場合には、脱衣して他のものとは分けてよく洗濯し、本剤の臭気が抜けるまで身につけないこと。

- (7) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

- (8) 作業中及びくん蒸中の圃場へ小児等作業に関係のないものや家畜、家禽が立ち入らないよう十分注意すること。

- (9) 拡散ガスによる危被害を防止するため、本剤処理後は必ずビニール等で被覆を行うこと。特に住宅周辺での使用に当たっては、ガスによる危被害の発生防止に十分配慮すること。

- (10) ハウス等で使用する場合には、出入口、天窓、側窓等を開け通気をよくして作業を行うこと。作業後は直ちに密閉し、臭気が残っている期間にはハウス内へ入らないこと。くん蒸後はハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

4) 農薬の種類：クロルピクリンくん蒸剤

農薬の名称：クロピクテープ

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤は窒息性有毒ガスを発生するので、揮散したガスを吸い込まないように注意すること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、通風の良好な場所で顔を横に向け、体を暖めながら直ちに医師の手当を受けること。場合によっては、酸素吸入又は人工呼吸を行い、強心剤等を投与する。

(2) 本剤に使用している包装フィルムは水溶性のため、濡れた手で作業しないこと。

(3) クロルピクリンは催涙性の刺激を有し、眼、のど、鼻を刺激するので注意すること。ガスが眼に入りひどく痛む時は、多量の水でよく洗い速やかに眼科医の手当を受けること。

(4) クロルピクリンは皮膚に対して強い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(5) 本剤の外包装の開封及び投薬作業の際は吸収缶(活性炭入り)付き防護マスク、保護眼鏡、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。外包装の開封はクロルピクリンガスがこもっている場合があるので屋外にて風下に向かって行うこと。ガス抜き作業の際も同様の防護マスク、保護眼鏡を着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

(6) クロルピクリンが衣服等に付いた場合には、脱衣して他のものとは分けてよく洗濯し、本剤の臭気が抜けるまで身につけないこと。

(7) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(8) 作業中及びくん蒸中の圃場へ小児等作業に関係のないものや家畜、家禽が立ち入らないよう十分注意すること。

(9) 揮散ガスによる危被害を防止するため、本剤の処理は朝夕の気温の低い時間帯に行うこと。処理後は直ちに、必ずビニール等で被覆を行うこと。

(10) 住宅、畜舎、鶏舎周辺での使用に当たっては、以下の事項に留意し、ガスによる危被害の発生防止に十分配慮すること。

① 高温期の処理を避け、気温の低い季節に処理するのが望ましい。

② 住宅、畜舎、鶏舎が風下になる場合、処理を控えること。

④ 被覆資材は厚めのもの(0.03mm以上)を使用すること。

④ 風の強さや向きが変わり、危被害を及ぼす恐れがある場合は、ガス抜き作業を中断すること。

(11) 本剤をビニールハウス等の施設内で使用する場合、出入口、天窓、側窓等を開け通気をよくして作業を行うこと。作業後は直ちに密閉し、臭気が残っている期間にはハウス内へ入らないこと。くん蒸後はハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

5) 農薬の種類：クロルピクリンくん蒸剤

農薬の名称：クロピクフロー、クロピクフローNM

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤は窒息性有毒ガスを発生するので、揮散したガスを吸い込まないように注意すること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、通風の良好な場所で顔を横に向け、体を暖めながら直ちに医師の手当を受けること。場合によっては、酸素吸入又は人工呼吸を行い、強心剤等を投与する。

(2) 本剤は催涙性の刺激性を有し、眼、のど、鼻を刺激するので注意すること。ガスが眼に入りひどく痛む時は、多量の水でよく洗い速やかに眼科医の手当を受けること。

(3) 本剤は皮膚に対して強い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(4) 本剤を取り扱う際は吸収缶（活性炭入り）付き防護マスク、保護眼鏡、不浸透性手袋、ゴム長靴、不浸透性防除衣などを着用すること。ガス抜き作業の際も同様の防護マスク、保護眼鏡を着用すること。作業の際はガスを吸い込まないように風向き等を十分考慮すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

(5) 本剤は灌水装置、施設を使用し処理するため装置や設備の接続部分は薬液の噴出等がないよう注意すること。

(6) 本剤が衣服等に付着した場合には、脱衣して他のものとは分けてよく洗濯し、本剤の臭気が抜けるまで身につけないこと。

(7) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(8) 作業中及びくん蒸中の圃場へ小児等作業に関係のないものや家畜、家禽が立ち入らないよう十分注意すること。

(9) 揮散ガスによる危被害を防止するため、本剤の処理は朝夕の気温の低い時間帯に行うこと。

(10) 住宅、畜舎、鶏舎周辺での使用に当たっては、以下の事項に留意し、ガスによる危被害の発生防止に十分配慮すること。

① 高温期の処理を避け、気温の低い季節に処理するのが望ましい。

② 住宅、畜舎、鶏舎が風下になる場合、処理を控えること。

③ 被覆資材は厚めのもの（0.03mm以上）を使用すること。

④ 風の強さや向きが変わり、危被害を及ぼす恐れがある場合は、ガス抜き作業を中断すること。

(11) 本剤をビニールハウス等の施設内で使用する場合、出入口、天窓、側窓等を開け通気をよくして作業を行うこと。作業後は直ちに密閉し、臭気が残っている期間にはハウス内に入らないこと。くん蒸後はハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

2. 製造時、使用時等における事故事例

(20年4月～24年3月現在)

種類／ 原因	発生年月 場所	詳細	被害
輸送事 故	22年12月		
	22年11月		
	22年6月		
	22年5月		
	21年8月		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

種類／ 原因	発生年月 場所	詳細	被害
処理後 の無被 覆等処 理後の 管理不 良	23年10月		
	22年6月		
	22年5月		
	21年10月		
	20年10月		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

種類／ 原因	発生年月日 場所	詳細	被害
保管中 の事故	21年8月		
	21年7月		
	20年4月		
不法投 棄又は 不適切 な廃棄	22年11月		
	22年6月		
	21年11月		
	21年5月		
	20年11月		
	20年9月		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

種類／ 原因	発生年月日 場所	詳細	被害
不法投 棄又は 不適切 な廃棄	20年6月		
	20年5月		
盗難	21年1月		
製造	23年7月		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

VIII. 毒性
 <毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀ 74, 104, 146, 204, 286, 400	♂ 220 ♀ 200	(1989年)	Ⅶ-7	
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀ 74, 104, 146, 204, 286, 400	♂ 190 ♀ 175	(1989年)	Ⅶ-8	
(省略)	急性経皮毒性	ウサギを用いた皮膚刺激性試験から、強度の皮膚刺激性並びに腐食性を有することが認められていることから試験省略						Ⅶ-9	
2 (GLP)	急性毒性 14(28)日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	♂♀ (ppm) 1.9, 4.6, 7.9, 13.1, 20.6	LC ₅₀ (ppm) ♂♀ 5.7	(1987年)	Ⅶ-10	
3 (GLP)	皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 mL/箇所	皮膚刺激性及び腐蝕性有	(1987年)	Ⅶ-12	
4 (GLP)	眼刺激性 21日間観察	ウサギ	♂ 3	点眼	0.01 mL/眼	眼刺激性有 洗眼・治療効果を認めない	(1987年)	Ⅶ-15	
5 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法 48時間観察	モルモット	試験群 ♀ 20 対照群 ♀ 10	感作: 皮内 貼付適用 惹起: 貼付適用	皮内感作:5% 0.1 mL/ 箇所 経皮感作(7日後):5% 0.4 mL 惹起(14日後):1% 0.2 mL	感作性有	(1997年)	Ⅶ-18	
6 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀ 0, 50, 125, 312.5	神経毒性♂♀ 312.5 mg/kg 一般毒性♂♀ 50 mg/kg	(2005年)	Ⅶ-21	
(省略)	急性遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関性からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため。						Ⅶ-30	
7 (GLP)	90日間反復経口投与(4週間休薬)	ラット	0, 25 mg/kg /日群♂♀20 4, 10 mg/kg /日群♂♀10	経口 (強制)	♂♀ 0, 4, 10, 25	♂ 10 mg/kg/日 ♀ 4 mg/kg/日	(2001年)	Ⅶ-31	
8 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	マウス	♂ 10 ♀ 10	経口 (強制)	♂♀ 0, 8, 20, 50	♂♀ 50 mg/kg/日	(2001年)	Ⅶ-42	
代替	90日間反復経口投与(イヌ)	イヌ	イヌの8週間反復経口投与試験とイヌ1年間慢性毒性試験から無毒性量の推定を行い無毒性量は、1.0 mg/kg/日であろうと考えられた。						Ⅶ-47
9 (GLP)	8週間反復経口投与	イヌ	♂ 2 ♀ 2	経口 (おぼろ)	♂♀ 0, 1, 3, 10, 30	♂♀ 1 mg/kg/日	(1996年)	Ⅶ-49	
(省略)	反復経皮毒性試験	ウサギを用いた皮膚刺激性試験から、強度の皮膚刺激性並びに腐食性を有することが認められていることから試験省略						Ⅶ-55	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

1. 原体を用いた試験成績(続き)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
10 (GLP)	90 日間反復吸入投与毒性	ラット	♂ 10 ♀ 10	吸入	♂♀ (ppm) 0, 0.011, 0.056, 0.33	(ppm) ♂♀ 0.011	(1988 年)	VII-56
(省略)	反復経口投与神経毒性試験	90 日間反復経口投与及び急性吸入毒性試験の結果から、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						VII-61
(省略)	28 日間反復経口遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関性からみて、遅発性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						VII-62
11 (GLP)	慢性毒性/発がん性 24 カ月間	ラット	♂ 80 ♀ 80	経口 (強制)	♂♀ 0, 0.075, 0.75, 7.5	♂ 7.5mg/kg/日 ♀ 0.75mg/kg/日 発がん性なし	(2001 年)	VII-63
12 (GLP)	発がん性 78 週間	マウス	♂ 60 ♀ 60	経口 (強制)	♂♀ 0, 0.6, 6, 60/50/30	♂♀ 6mg/kg/日 代謝物 () によりハーダー腺および肺の腫瘍発生が増加した。また、前胃の腫瘍の発生数が増加した。	(2001 年)	VII-84
13 (GLP)	慢性毒性 1 年間	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口 (強制)	♂♀ 0, 0.1, 1.0, 5.0	♂♀ 1.0 mg/kg/日	(1994 年)	VII-102
14 (GLP)	繁殖性 2 世代	ラット	♂ 30 ♀ 30	経口 (強制)	♂♀ 0, 0.2, 1.0, 5.0	親動物: 1.0 mg/kg/日 子動物: 5.0 mg/kg/日 繁殖能に対する影響なし	(2000 年)	VII-110
15 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠♀24	経口	♀ 0, 1, 5, 30	母動物: 5 mg/kg/日 胎児: 30 mg/kg/日 催奇形性なし	(1994 年)	VII-117
16 (GLP)	催奇形性	ウサギ	妊娠♀18	経口	♀ 0, 1, 3, 10	母動物: 10 mg/kg/日 胎児: 10 mg/kg/日 催奇形性なし	(1994 年)	VII-121

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

1. 原体を用いた試験成績(続き)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
17 (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535 TA1537 TA1538		<i>in vitro</i>	($\mu\text{g}/\text{プレート}$) S9-mix 非存在下 0, 10, 33, 100, 333, 1000 S9-mix 存在下 0, 33, 100, 333, 1000, 3333 確認試験(1回目) S9-mix 非存在下 0, 10, 20, 33 50, 100, 200, 333 500 S9-mix 存在下 0, 10, 33, 100, 333, 500 確認試験(2回目) 0, 10, 20, 33 50, 100, 200, 333 1000	陽性	(1990年)	VI-125
(参考)	変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2uvrA		<i>in vitro</i>	最高用量 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (検定菌株に 毒性を示さない場 合)	陽性	文献: Mut. Res. 116:185-216 (1983)	VI-129
	変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100 大腸菌 WP2uvrA/pKM101		<i>in vitro</i>	最高用量 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (検定菌株に 毒性を示さない場 合)	陽性	文献: Jpn. J. Ind. Health 29:34- 54 (1987)	VI-130
18 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズ・ハスター 肺線維芽由来の培養細胞 CHL/TU 細胞株		<i>in vitro</i>	($\mu\text{g}/\text{mL}$) 直接法(24/48時間) 0, 1.25, 2.50, 5.00, 10.00 代謝活性化法 0, 7.50, 15.00, 30.00, 60.00 追加:直接法(24時間) 0, 3.00, 5.00, 7.00, 追加:代謝活性化法 0, 20.0, 30.0, 40.0	陽性	(1989年)	VI-131
19 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂ 5	経口 (強制)	0, 25, 50, 100	陰性	(2001年)	VI-135

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

1. 原体を用いた試験成績(続き)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
20 (GLP)	変異原性 Rec-Assay	枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> H17, M45		<i>in vitro</i>	($\mu\text{g/l}$ 1スト) 直接法 0, 188, 375, 750, 1500, 3000, 6000 代謝活性化法 0, 93.8, 188, 375, 750, 1500, 3000	陰性	(1989年)	VII-137
21 (GLP)	変異原性 UDS試験	ラット初代培養肝細胞		<i>in vitro</i>	($\mu\text{L/mL}$) 0.0003, 0.001, 0.003, 0.004, 0.005, 0.006 0.009	陰性	(1990年)	VII-139
22 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異誘発性	マウスリンフォーマ細胞: L5178Y		<i>in vitro</i>	(nL/mL) S9-mix 非存在下 0, 0.038, 0.05, 0.067, 0.089, 0.12 0.16, 0.21, 0.28, 0.38, 0.5 S9-mix 存在下 0, 0.89, 1.2, 1.6, 2.1, 2.8 3.8, 5.0, 6.7, 8.9, 12 16 21 確認試験 S9-mix 非存在下 0, 0.36, 0.46, 0.56, 0.65, 0.75 S9-mix 存在下 0, 9, 10, 12, 14, 16	陰性	(1990年)	VII-143

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

1. 原体を用いた試験成績(続き)

資料 No.	試験の種類・期間		供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
23 (GLP)	一般症状	一般状態	マウス	♂ 3 ♀ 3	腹腔内	0, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 50	♂ 6.25 ♀ 6.25	(1994年)	VIII-148
		一般状態	ラット	♂ 3	静脈内	0, 0.20, 0.78, 3.13, 12.5, 50 200	♂ 0.78		
	中枢神経系	睡眠延長作用	マウス	♂ 10	腹腔内	0, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25	♂ 3.13		
		自然脳波	ラット	♂ 3	静脈内	0, 3.13, 12.5, 50	♂ 12.5		
		体温	ラット	♂ 5	静脈内	0, 0.78 3.13, 12.5, 50	♂ 3.13		
	呼吸・循環器系	呼吸・血圧・心電図・心拍数	ラット	♂ 4	無麻酔静脈内	0, 3.13, 12.5, 50	♂ 3.13		
			ラット	♂ 4	無麻酔吸入	(ppm) 0, 1, 10, 100, 1000	♂ 1		
		ウサギ	♂ 4	無麻酔静脈内	0, 0.20, 0.78, 3.13 12.5, 50	♂ 0.20			
	自律神経系	輪精管	モルモット	♂ 4	-	(g/mL) 0, 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³	(g/mL) 単独作用:♂ 10 ⁻⁵ アゴニスト*1惹起収縮の抑制作用; ♂ 10 ⁻⁵		
	消化器系	小腸炭末輸送	マウス	♂ 10	腹腔内	0, 1.56, 3.13 6.25 12.5, 25	♂ 3.13		
		擠出回腸	モルモット	♂ 4	-	(g/mL) 0, 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³	(g/mL) 単独作用:♂ 10 ⁻⁶ アゴニスト*2惹起収縮の抑制作用; ♂ 10 ⁻⁶		
	骨格筋	横隔膜神経筋	ラット	♂ 4	-	(g/mL) 0, 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	(g/mL) ♂ 10 ⁻⁶		
	血液	溶血・凝固	ラット	♂ 3	静脈内	0, 0.78, 3.13 12.5, 50	♂ 3.13		
	肺	肉眼的観察	ラット	♂ 4	静脈内	0, 3.13, 12.5, 50	♂ 12.5		
			ラット	♂ 4	吸入	(ppm) 0, 1, 10, 100, 1000	♂ 1		

*1: アゴニスト: ノルアドレナリン, high K⁺

*2: アゴニスト: アセチルコリン, ヒスタミン, high K⁺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
24 (GLP)	急性毒性 80%くん蒸剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 30, 50, 80, 120, 200	♂ 132 ♀ 145	(2003年)	VII-164
25 (GLP)	急性経皮毒性 80%くん蒸剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2,000	♂ >2,000 ♀ >2,000	(2003年)	VII-165
26 (GLP)	皮膚刺激性 80%くん蒸剤 3日間観察	ウサギ	♀ 3	塗布	0.5 mL/箇所	皮膚刺激性及び腐蝕性有	(2003年)	VII-166
27 (GLP)	眼刺激性 80%くん蒸剤 4日間観察	ウサギ	♀ 3	点眼	0.1 mL/眼	眼刺激性有 洗眼・治療効果を認めない	(2003年)	VII-168
28 (GLP)	皮膚感作性 80%くん蒸剤 [Buehler 法] 48時間観察	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作: (8回) 貼付適用 惹起: 貼付適用	0.5%検体 貼付 (7日間隔) 0.1%検体 貼付	感作性あり	(2003年)	VII-170

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

1. 原体

1) 急性毒性

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

供試動物：系ラット，雌雄 7 週齢，

投与時体重（平均±標準偏差）：雄 187±6 g，雌 160±4 g，一群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を で懸濁して，4 mL/kg 体重の容量で単回強制経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日，投与後 3，5，7 及び 14 日に体重を測定した。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)	74, 104, 146, 204, 286, 400
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：220 (165~293) 雌：200 (154~260)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 3 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与 30 分後から発現 投与 3 日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：74 雌：104

中毒症状としては，雌雄とも投与 30 分後から鎮静及び流涙がみられ，投与 1~4 時間後には血涙，流涎，振戦及び尿失禁が観察された。死亡は投与後 2 日から 3 日目に認められた。対照群に比べ体重増加抑制が観察された。生存動物の症状は投与後 3 日までに消失した。

剖検所見では，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クロルピクリン工業会にある。

(2)マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 1・2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

供試動物：系マウス，雌雄 6 週齢，

投与時体重（平均±標準偏差）：雄 29±1 g，雌 26±2 g，一群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を で懸濁して，5 mL/kg 体重の容量で単回強制経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日，投与後 3，5，7 及び 14 日に体重を測定した。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)	74, 104, 146, 204, 286, 400
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：190 (150~241) 雌：175 (138~222)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 30 分から発現 投与後 2 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：104 雌：104

中毒症状としては，雌雄とも投与 30 分後から鎮静及び流涙がみられ，投与 1~4 時間後には血涙，流涎，振戦及び尿失禁が観察された。死亡は投与後 2 日に認められたが，以降は死亡例はなかった。有意な体重増加抑制が雄において認められたが，7 日目からは有意な差はなかった。生存動物の症状は投与後 2 日までに消失した。剖検所見では，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クロルピクリン工業会にある。

(3)急性経皮毒性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験から、強度の皮膚刺激性並びに腐食性を有することが認められていることから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

(4)ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度： [申請者注：90日間吸入毒性試験(資料11)と同一検体を使用]

供試動物： 系ラット () 雌雄7~9週齢，
暴露時体重：雄188~217g, 雌184~218g, 一群雌雄各5匹

観察期間：14日間 (1.9~7.9 ppm 群は28日間に延長)

暴露方法：検体をガラス製シリンダーから粗いガラスフリット上に浸出させ、このフリットに清浄な乾燥空気を通過させることによって検体の蒸気を発生させ、6時間全身暴露させた。

暴露空気をヘキサンで捕集し、ガスクロマトグラフィーにより実際濃度を求めた。対照群は空気のみ暴露し、それ以外は暴露群と同様に取り扱った。

暴露条件：

設定濃度 (ppm)	1.7	4.3	6.9	10.5	18.3
実際濃度 (ppm)	1.9	4.6	7.9	13.1	20.6
チャンバー容積 (L)	650				
チャンバー内通気量 (L/分)	150				
暴露条件	蒸気 6時間 全身暴露				

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。一旦回復したと思われた動物が暴露1週間以降に症状が悪化して死亡したことから、1.9~7.9 ppm 群では観察期間を28日間に延長した。全動物について群分けの翌日から観察期間終了時まで毎日体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、肺の重量を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

結 果：

暴露方法	吸入
暴露濃度 (ppm)	1.9, 4.6, 7.9, 13.1, 20.6
LC ₅₀ (ppm)	雄：5.7 雌：5.7
死亡開始時間及び終了時間	暴露中から開始 暴露後 11 日に終了
症状発現時間及び消失時間	暴露中から発現し、 観察期間中持続
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (ppm)	雄：4.6 雌：1.9

13.1 及び 20.6 ppm 群では雌雄とも全例が死亡し、7.9 ppm 群では雄が 5 例中 2 例、雌が 5 例中 4 例が、4.6 ppm 群では雌の 5 例中 3 例が死亡した。中毒症状としては、暴露中は雌雄とも、眼瞼閉鎖、円背位、呼吸不整、立毛、腹臥位、横隔膜呼吸、流涙、喘ぎ呼吸、流涎、鼻汁が観察され、観察期間中は雌雄とも呼吸亢進、眼球変色、ラッセル音、呼吸緩徐、体温低下、立毛、喘ぎ呼吸、流涙、削瘦、嗜眠、鼻及び頸部被毛の汚れ、チアノーゼ、身づくろいの減少、鼻汁、呼吸不整、腹部腫脹が観察された。7.9 ppm 以下の投与群では、暴露後各投与群の体重が一時的に減少したが、その後回復がみられたが、13.1 及び 20.6 ppm 群では持続的な体重減少がみられた。

剖検所見では、肺のうっ血、肝臓様変性、気管切開時の肺収縮なし、気管内泡沫液（透明）などが主として観察された。また、死亡動物では肺重量の対体重比が増加した。7.9 及び 4.6 ppm 群の生存動物では、肺重量及び対体重比では、高値を示したが、投与量との関連性はないことから、偶発性変化と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

2) 皮膚及び眼に対する刺激性

(1)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度： [申請者注：]

供試動物： ウサギ，15～17週齢，投与時体重：2.44～2.87 kg，雄6匹

観察期間：14日間

投与方法：検体 0.5 mL を に塗布し，剪毛・剃毛した動物の背中の中非擦過皮膚（2.5 cm×2.5 cm）に適用した。暴露時間は4時間とし，皮膚に残った検体は蒸留水を用いて除去した。

観察項目：暴露終了後30分，24，48，72時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑，痂皮，浮腫）の有無等を観察し，農水省ガイドラインの評価基準に従って採点した。また，一般状態は投与日は30分，1，2，4時間後に，その後は投与後14日まで毎日観察した。さらに，投与後14日の観察終了時に安楽死後投与部位の剖検を行った。

結果：投与後72時間までの観察した刺激性変化の採点は以下の表1（72時間まで）のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

動物 番号	項目	最高 評点*1	暴 露 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4				
	浮腫	4				
2	紅斑・痂皮	4				
	浮腫	4				
3	紅斑・痂皮	4				
	浮腫	4				
4	紅斑・痂皮	4				
	浮腫	4				
5	紅斑・痂皮	4				
	浮腫	4				
6	紅斑・痂皮	4				
	浮腫	4				
合計	紅斑・痂皮	24				
	浮腫	24				
平均	紅斑・痂皮	4				
	浮腫	4				

*1: 判定基準の最高評点

動物 番号	項目	最高 評点*1	暴 露 後 時 間										
			4 日	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日	10 日	11 日	12 日	13 日	14 日
1	紅斑・痂皮	4											
	浮腫	4											
2	紅斑・痂皮	4											
	浮腫	4											
3	紅斑・痂皮	4											
	浮腫	4											
4	紅斑・痂皮	4											
	浮腫	4											
5	紅斑・痂皮	4											
	浮腫	4											
6	紅斑・痂皮	4											
	浮腫	4											
合計	紅斑・痂皮	24											
	浮腫	24											
平均	紅斑・痂皮	4											
	浮腫	4											

*1: 判定基準の最高評点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

全例に高度の紅斑及び浮腫が暴露後 48 時間をピークとして認められ、腐蝕性も認められた。これらの刺激性反応は 14 日の観察期間終了時でも回復しなかった。また、観察終了時の投与部位の皮膚を剖検したところ、皮下の帯赤色～暗赤色の変化が半数の動物にみられ、投与部皮膚は全例伸縮性を失い硬化がみられた。一般状態は 30 分後に跳躍、後弓反張及び鎮静がみられ、2 時間までは鎮静が続いたが 4 時間以降に症状はみられなかった。

以上の結果から、クロルピクリンはウサギの皮膚に対して強度の皮膚刺激性及び腐蝕性が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

(2)ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度： [申請者注：]

供試動物： ウサギ， 12～14 週齢， 投与時体重： 2.30～2.83 kg， 一群雄 3 匹

観察期間： 21 日間

投与方法： 検体 0.01 mL を右眼に適用し， 非洗眼群及び 2 分後に生理的食塩水での洗眼群及び 3% ホウ酸水での洗眼群を設定し， 各群 3 匹を用いた。

さらに治療群 (3 匹) を設定し， 生理的食塩水で洗浄後， 活性型ビタミン B₂ 剤を点眼してから塩酸オキシテトラサイクリン点眼液を点眼した。

観察項目： 暴露終了後 1, 24, 48, 72 時間に角膜， 虹彩， 結膜の刺激性変化を観察し， 農水省ガイドラインの評価基準に従って採点した。その後眼刺激性反応の消失するまで (21 日) 観察を継続した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

項目		最高 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁程度	4					
		虹 彩	2					
		結膜	発赤	3				
			浮腫	4				
	動物 番号 2	角膜混濁程度	4					
		虹 彩	2					
		結膜	発赤	3				
			浮腫	4				
	動物 番号 3	角膜混濁程度	4					
		虹 彩	2					
		結膜	発赤	3				
			浮腫	4				
	平均	角膜混濁程度	4					
		虹 彩	2					
結膜		発赤	3					
		浮腫	4					
合計		39						
平均*		13						

*：農林水産省の毒性試験指針による評価点 (最高 13 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

項目			最高 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
生食 洗眼 群	平均 (3匹)	角膜混濁程度	4				
		虹 彩	2				
		結膜	発赤 浮腫	3 4			
	合計		39				
	平均*		13				
3% ホウ 酸水 洗眼 群	平均 (3匹)	角膜混濁程度	4				
		虹 彩	2				
		結膜	発赤 浮腫	3 4			
	合計		39				
	平均*		13				
治療 群	平均 (3匹)	角膜混濁程度	4				
		虹 彩	2				
		結膜	発赤 浮腫	3 4			
	合計		39				
	平均*		13				

*：農林水産省の毒性試験指針による評価点（最高13点）

項目			最高 評点	適用後時間																
				4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日	15日	16日	17日	18日	19日	20日
動物 番号 1	角膜混濁程度	4																		
	虹 彩	2																		
	結膜	発赤 浮腫	3 4																	
動物 番号 2	角膜混濁程度	4																		
	虹 彩	2																		
	結膜	発赤 浮腫	3 4																	
動物 番号 3	角膜混濁程度	4																		
	虹 彩	2																		
	結膜	発赤 浮腫	3 4																	
平均	角膜混濁程度	4																		
	虹 彩	2																		
	結膜	発赤 浮腫	3 4																	
	合計		39																	
平均*		13																		

*：農林水産省の毒性試験指針による評価点（最高13点）

非洗眼群では投与後1時間から全例に角膜の混濁、虹彩の異常（充血、腫脹、中程度の角膜周擁部の充血、ゆるやかな対光反応）、結膜の発赤、結膜浮腫、結膜からの排出物が認められた。投与後21日の観察においても角膜・虹彩・結膜の刺激性反応が残り、回復の見込みはなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

洗眼群及び治療群でも投与後 1 時間から全例に角膜の混濁，虹彩の異常（充血，腫脹，中程度の角膜周擁部の充血，ゆるやかな対光反応），結膜の発赤，結膜浮腫，結膜からの排出物が認められた。投与後 21 日の観察においても角膜・虹彩・結膜の刺激性反応は消失しなかった。

以上の結果から，クロルピクリンはウサギの眼粘膜に対して非可逆性の損傷性があり，洗眼及び治療効果も望めないものと推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

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 5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

供試動物：系 SPF モルモット，6 週齢，投与時体重 319～409 g，

検体群 2 群，1 群につき雌 20 匹，陽性対照群 2 群，1 群につき雌 10 匹

観察期間：惹起後 48 時間

試験操作：[Maximization 法]

投与量設定根拠；

感作皮内投与；検体群の 1 群では，剪毛・剃毛した肩甲部 2 cm×4 cm に以下のとおり調製した投与液を左右 2 ヶ所 3 対に皮内投与した。投与量は 1 ヶ所につき 0.1 mL とした。

[1] FCA と滅菌生理的食塩水との乳化物

[2] 5% 検体（オリーブ油に溶解）

[3] 5% 検体（検体を FCA に溶解した液と滅菌生理的食塩水との乳化物）

陽性対照群の 1 群には以下の投与液を用いた。

[1] FCA と滅菌生理的食塩水との乳化物

[2] 0.1% DNCB（2,4-ジニトロクロロベンゼン）（流動パラフィンに懸濁）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

[3] 0.1%DNCB (DNCB を FCA に懸濁した液と滅菌生理的食塩水との乳化物)

感作；感作皮内投与の7日後に感作皮内投与部位に5%検体溶液(オリーブ油に溶解)を0.4 mL 塗布し、48時間閉塞貼付した。陽性対照には1%DNCB(白色ワセリンと混合)0.4 gを塗布した。

検体群及び陽性対照群の残り各1群には上記感作皮内投与液及び感作経皮投与液から検体あるいはDNCBを含まない投与液を使用した。

惹起；検体群2群では最終感作投与の14日後に、刈毛した腹側部左側に1%検体溶液(流動パラフィンに溶解)を0.2 mL 塗布し、24時間閉塞貼付した。右側には溶媒対照として流動パラフィンのみを塗布した。陽性対照群2群では左腹側部に0.5%DNCB(白色ワセリンと混合)を0.2 g 塗布し、右側には白色ワセリンのみを塗布した。

観察項目：惹起貼付除去の24ないし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。紅斑、浮腫等の判定は以下のMagnusson and Kligmanの基準に従った。

- 0 = 肉眼的に変化なし
- 1 = 散在性の軽度の紅斑
- 2 = 中等度及びび漫性の紅斑
- 3 = 重度の紅斑及び浮腫

惹起貼付除去後24及び48時間の観察において採点された点数のうち、各動物の最高点をその評点とした。また、検体投与群及び陽性対照投与群においてそれぞれの物質に対する陰性対照群で認められた最高評点より高い評点を示した動物を感作陽性動物とした。

皮膚感作率は[(感作陽性動物数/使用動物数)×100]として算出した。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

	感作 皮内 投与	感作 経皮 投与	惹起	供 試 動 物 数	感作反応動物数					陽性率 (%)	
					24時間後			48時間後			
					皮膚反応評点		計 ^a	皮膚反応評点			
					0	1 2 3		0	1 2 3	24時間	48時間
検体	5%検体	5%検体	1%検体	20							
	溶媒 ^b	溶媒 ^d	1%検体	20							
陽性 対照	1% DNCB	1% DNCB	0.5% DNCB	10							
	溶媒 ^c	溶媒 ^e	0.5% DNCB	10							

^a: 感作陽性動物数, ^b: オリーブ油 FCA/滅菌生理的食塩水,

^c: 流動パラフィン FCA/滅菌生理的食塩水, ^d: オリーブ油, ^e: 白色ワセリン

検体処理群の皮膚感作率は100%であり、極度の皮膚感作性を有するものと考えられた。また、陽性対照群においても皮膚感作率は100%であった。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陽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クロルピクリン工業会にある。

4) 急性神経毒性

(1) ラットを用いた強制単回経口投与による急性神経毒性試験 (資料 6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体純度:

供試動物: 系 SD ラット (), 1 群雌雄各 10 匹, 投与時週齢; 5 週齢,
体重; 雄 106~126 g, 雌 100~121 g

観察期間: 14 日間

投与方法: に懸濁した検体を, 一晚絶食させたラットに 0 (対照群), 50, 125 及び
312.5 mg/kg の投与量を投与容量 10 mL/kg で単回経口投与した。投与 4 時間後か
ら給餌を開始した。

用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死は投与前, 投与直後から 1 時間は連続して, 以降は投与後 6 時間まで 1 時間
ごとに観察した。投与後 1 日から 13 日までは毎日午前・午後の 2 回, 投与 14 日後
は午前にも観察した。

試験終了時の死亡率を表 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

表 1. 死亡率

投与量 (mg/kg)		0	50	125	312.5
死亡率	雄				
	雌				

統計学的有意差： \downarrow $p < 0.05$, $\uparrow\downarrow$ $p < 0.01$ (Fisher の直接確率計算法, 申請者実施)

a: 死亡動物数 / 投与動物数

括弧内の数字は死亡の発生率(%)を示す。

312.5 mg/kg 群の雄雌で、投与後 4 時間から投与後 3 日にかけて各 5 例に死亡が認められたが、投与後 4 日以降には雌雄とも死亡例は認められなかった。[申請者注：統計検定を実施したところ 312.5 mg/kg 群の雄雌に死亡率の有意な増加が認められた。]50 及び 125 mg/kg 群並びに対照群では投与後 14 日間に死亡例は見られなかった。

一般状態；一般状態の観察は生死の観察と同様、投与前、投与直後から 1 時間は連続して、以降は投与後 6 時間まで 1 時間ごとに行った。投与後 1 日から 13 日までは毎日午前・午後の 2 回、投与 14 日後は午前のみ観察した。

一般状態において認められた所見及び動物数を表 2 に示す。

表 2. 一般状態

所見	性別及び投与量 (mg/kg)							
	雄				雌			
	0	50	125	312.5	0	50	125	312.5
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
呼吸緩徐								
耳介のチアノーゼ								
自発運動の低下								
体温低下								
流涙								
横臥位								
腹臥位								
粘液便								
口周囲部の被毛の汚れ								
腹側部被毛の汚れ								
肛門周囲の被毛の汚れ								
生殖器周囲被毛の汚れ								
腹部膨満								

統計学的有意差： \downarrow $p < 0.05$, $\uparrow\downarrow$ $p < 0.01$ (Fisher の直接確率計算法, 申請者実施)

312.5 mg/kg では雌雄で自発運動の低下や呼吸緩徐、流涙が、雄で体温低下、雌で

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

腹臥及び横臥等が認められた。これらの毒性兆候は順次軽減する傾向が見られ、雄で投与後 6 日、雌では投与後 5 日で回復した。雄で投与後 9 日以降に 2 例、雌で投与後 5 日以降 4 例に腹部膨満が認められたが、剖検所見において腹水等の貯留は認められていないことから、腹腔内の炎症に起因するものと考えられた。呼吸緩徐及び自発運動の低下は、予備試験の 400 mg/kg でもみられたことから検体投与に関連した変化と考えられた。

125 mg/kg で投与後 1 日に雄 1 例で自発運動の低下が見られた。

50 mg/kg では、雌雄ともに被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

[申請者注：統計検定を実施したところ 312.5 mg/kg 群の雌雄に自発運動の低下や呼吸緩徐、流涙、肛門周囲の被毛の汚れ及び生殖器周囲被毛の汚れ、雄に体温低下及び粘液便、雌において腹部膨満が有意に増加した。このうち雄の粘液便及び雌雄の肛門周囲及び生殖器周囲被毛についても何らかの検体投与との関連性が疑われた。]

体重変化；0 (投与日の投与前)、投与後 1, 3, 5, 7, 10 及び 14 日に測定した。死亡例については死亡発見時の体重も記録した。死亡動物の体重は計算から除外した。対照群と比べ有意差がみられた日を表 3 に示す。

表 3. 体重変化

投与量 (mg/kg)	性別及び投与後日数 (日)											
	雄						雌					
	1	3	5	7	10	14	1	3	5	7	10	14
50												
125												
312.5												

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

統計学的有意差： ↑↓ $p \leq 0.05$, ↑↓ $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

312.5 mg/kg 群では、雌雄ともに投与後 1 及び 3 日に有意な体重低下が見られ、投与後 5 日以降にも有意な体重増加抑制あるいは体重増加抑制傾向が認められた。この変化は、剖検所見で生存例及び死亡例に見られている前胃の水腫状変化や粘膜肥厚等の消化管障害に基づく検体投与に関連した変化と考えられた。

125 mg/kg 群では、雄で投与後 1 日以降、雌で投与後 1 及び 3 日に有意な低値が認められた。

50 mg/kg 群では、雌には投与後の 14 日間に有意な差は見られなかった。雄では投与後 1 日にのみ対照群と比較して有意な低値が認められたが、その後順調な体重推移を示した。投与 14 日間では雄で対照群の 99.0%、雌で 99.8%の体重値であるこ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

とから、雄の一過性の体重低下は検体投与による消化管への強い刺激性によるものと考えられた。

詳細な状態の観察；投与前，投与後 5 時間，投与後 7 及び 14 日に，全例について以下の項目の測定を行い，予め定めたスコアリング法を用いてそのスコアを記録した。

ケージサイド（体位・姿勢，呼吸状態，振戦・痙攣，常同行動/回転・旋回，異常行動/自咬）

ハンドリング（取り出し易さ，取り扱い易さ，筋収縮性，立毛，被毛の状態，皮膚，眼・眼球及び粘膜の外観，瞳孔径，流涙，流涎，その他分泌物の有無）

オープンフィールド（歩行，運動協調性，環境刺激に対する反応，探索行動，排泄状態/排尿・排糞，常同行動/身づくろい・くびふり，異常行動/後ずさり・異常発声，攻撃性）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 詳細な状態の観察

投与量 (mg/kg)	検査 時期 (時間/ 日)	雄				雌					
		検査 動物数	筋収縮性		被毛の汚れ		検査 動物数	筋収縮性		被毛の汚れ	
			スコ ア 1	スコ ア 2	スコ ア 1	スコ ア 2		スコ ア 1	スコ ア 2	スコ ア 1	スコ ア 2
0	5 時 間	10									
50		10									
125		10									
312.5		9	[]*		[]**				[]*		

統計学的有意差：* $p \leq 0.05$ ，** $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

表中の数字は動物数

[] は検定対象がスコア値であるためスコア 1 と 2 の合計値が有意であることを示す。

312.5 mg/kg では，投与後 5 時間に，雌雄の被毛の汚れに有意な差が見られ，雄では筋緊張の有意な低下が認められた。しかしこの変化は，神経系の病理組織学的検査において何ら異常が認められていないことから，検体の消化管への強い刺激性による変化と考えられた。投与後 7 及び 14 日では，各群の雌雄ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

[申請者注：312.5 mg/kg では，投与後 5 時間に，雌においても筋緊張の低下傾向が認められた。しかし雄と同様に，検体の消化管への強い刺激性による変化と考えられた。]

50 mg/kg 及び 125 mg/kg 群では，雌雄とも対照群と比較して有意な差は認めら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。
 れなかった。

機能検査；投与前，投与後 5 時間，投与後 7 及び 14 日に，全例について以下の項目の検査及び測定を行った。握力は前肢及び後肢の握力を 3 回測定した。後肢の開脚幅は 2 回測定し，0.1 cm 単位で記録した。自発運動量はデータの収集間隔を 10 分として 1 時間記録した。

感覚運動反応（接近反応，触覚反応，聴覚反応，痛覚反応，強制姿勢からの復帰反応，空中立ち直り反射），握力，後肢の開脚幅，自発運動量

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 5 に示す。

表 5. 機能検査

	投与量 (mg/kg)	検査時期 (時間/日)	握力		後肢 開脚 幅 (cm)	自発運動量カウント					合計	
			前肢 (g)	後肢 (g)		0-10 分	10-20 分	20-30 分	30-40 分	40-50 分		50-60 分
雄	50	投与前										
		5 時間										
		7 日										
		14 日										
	125	投与前										
		5 時間										
		7 日										
		14 日										
	312.5	投与前										
		5 時間										
		7 日										
		14 日										
雌	50	投与前										
		5 時間										
		7 日										
		14 日										
	125	投与前										
		5 時間										
		7 日										
		14 日										
	312.5	投与前										
		5 時間										
		7 日										
		14 日										

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値
 統計学的有意差：↑↓ $p \leq 0.05$, ↑↓ $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)
 #:対照群が 0 のため表示不可

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロロピクリン工業会にある。

312.5 mg/kg の雌雄及び 125 mg/kg の雌で投与後 5 時間に自発運動の低下が見られた。312.5 mg/kg では投与後 7 日の雌雄及び 14 日の雄に前肢の握力の低下が見られた。これらは検体投与による全身症状あるいは一般状態の悪化に関連した非特異的な変化であると考えられた。

312.5 mg/kg の雄の投与後 5 時間、125 mg/kg の雄の投与後 14 日、50 mg/kg の雄の投与後 5 時間及び 14 日に、いずれも後肢の開脚幅の有意な低値が見られたが、用量依存性及び発現時期に相関性がないことから、検体投与とは関連性のない変化と考えられた。

125 mg/kg 投与後 14 日及び 50 mg/kg 投与後 5 時間の雄に見られた自発運動量の高値並びに 312.5 mg/kg の雄及び 50 mg/kg の雌で投与後 7 日に見られた自発運動量の一過性の低値については用量依存的でないことから、検体と関連性のない変化と考えられた。

肉眼的病理検査；死亡例を含む全例について、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

影響の認められた項目及び動物数を表 6 に示す。

表 6. 肉眼的病理検査

性別		雄				雌				
		0	50	125	312.5	0	50	125	312.5	
死亡例	臓器・所見 \ 検査動物数									
	前胃	水腫状変化								
		粘膜剥離								
	脾臓	萎縮								
生存例	臓器・所見 \ 検査動物数									
	前胃	粘膜肥厚								
	胃	周囲器官組織との癒着								
	脾臓	肥大								
		脂肪組織との癒着								
	精巣	小型化								
	精巣上体	小型化								
	精囊	小型化								
膣	黄白色腫瘤									

・ 該当なし a: 対照群の検査例数が 0 のため検定実施せず

統計学的有意差：↑↓ p<0.05, ↑↓ p<0.01 (Fisher の直接確率計算法, 申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

312.5 mg/kg の雄にみられた精巢、精巢上体及び精囊の萎縮性の変化(小型化)は、検体投与に関連する消化管障害に基づく変化と考えられた。

312.5 mg/kg の雌雄の生存例で前胃の粘膜肥厚及び周囲器官組織との癒着、死亡例で前胃の水腫状変化及び粘膜剥離が見られたが、これらの変化は予備試験でもみられていることから、検体投与に関連した変化と考えられた。

125 mg/kg の雌雄の生存例で前胃の粘膜肥厚及び周囲器官組織との癒着が見られたが、これらの変化は予備試験でもみられていることから、検体投与に関連した変化と考えられた。雄の生存例で、脾臓の肥大及び脾臓の脂肪組織との癒着が認められた。[申請者注：脾臓にみられたこれらの変化は、用量との関連性がないこと及び本変化に関連づけられる変化はみられないことから検体投与との関連性はないと判断された。]

50 mg/kg 群では、雌雄各 10 例ともに異常所見は認められなかった。

他に、投与後 3 日に死亡した雌 1 例で脾臓の萎縮がみられた。

[申請者注：統計検定を実施したところ 312.5 mg/kg 群の生存動物において雌に前胃の粘膜肥厚及び雌雄の胃の周囲器官組織との癒着の発生頻度が有意に増加した。さらに 125 mg/kg の雌雄に前胃の粘膜肥厚の発生頻度に有意な増加がみられた。]

病理組織学的検査；各群の生存例の雌雄 5 匹について、ペントバルビタールナトリウムによる深麻酔下、心臓全身灌流固定を行い、下記の器官・組織を摘出して固定液中に保存した。保存組織全てをパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し検鏡を行った。末梢神経については、樹脂包埋後薄切し、トルイジン・ブルー染色標本作製して検査した。脊髄及び末梢神経の切片は、横断面及び縦断面の両標本作製し、検査した。

器官・組織名：前脳及び海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経及び網膜を含む眼球(左右)、脊髄の頸膨大及び腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根及び後根、近位の坐骨神経(右)、近位の脛骨神経(膝部、右)、脛骨神経の腓腹筋分岐部(右)及び骨格筋(腓腹筋、右)並びに肉眼的病変部の器官・組織

[神経系の病理組織学的検査]

各投与群の雌雄ともに中枢及び末梢神経系いずれにおいても、浮腫や空胞変性あるいは退行性変性等の神経毒性物質に見られる変化は認められなかった。検体による神経系に対する毒性変化はないと考えられた。

[神経以外の病理組織学的検査]

肉眼的病変部の病理組織学的所見を表 7 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

表 7. 病理組織学的検査

性別		雄		雌		
		125	312.5	125	312.5	
臓器・所見 \ 投与量 (mg/kg)						
前胃	潰瘍	軽度				
		中等度				
		重度				
	固有層及び粘膜下層の好中球浸潤	軽度				
		軽度				
	固有層の線維化	軽度				
		中等度				
		重度				
	粘膜下層の線維化	軽度				
		中等度				
重度						
固有層及び粘膜下層の鈣質沈着	軽度					
	中等度					
筋層の鈣質沈着	軽度					
	軽度					
扁平上皮過形成	軽度					
	中等度					
腺胃	固有層の水腫	軽度				
		中等度				
		重度				
肝臓	被膜炎	軽度				
		中等度				
脾臓	被膜炎	軽度				
		中等度				
	髓外造血の増加	中等度				
		中等度				
横隔膜	炎症細胞の浸潤	軽度				
		軽度				
		軽度				
精巣	精細管萎縮	軽度				
		軽度				
		軽度				
		軽度				
		軽度				
精巣上体	精細管壊死	軽度				
		中等度				
		軽度				
		中等度				
		軽度				
精囊	精子減少	軽度				
		軽度				
精囊	管腔内細胞残屑	軽度				
		軽度				
精囊	分泌減少	軽度				
		軽度				

表中の数値は所見の見られた動物数 / 検査動物数

nt : 試験なし

対照群が未検査のため、統計検定実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

125 及び 312.5 mg/kg の雌雄で肉眼的病変の見られた消化管及び胃に隣接する器官・臓器、並びに 312.5 mg/kg の雄 2 例から採取した精巣、精巣上体及び精嚢等の病理組織学的検査では、前胃の潰瘍、好中球浸潤、線維化、鈣質沈着及び腺胃の水腫等の障害性変化あるいは修復性変化がみられ、胃に隣接する器官・組織においても肝臓や脾臓の被膜炎、横隔膜の炎症性細胞浸潤等がみられている。これらの変化は、検体投与による消化管の直接的な障害及び隣接する器官・臓器への波及によるものと推察された。また、精巣、精巣上体及び精嚢の萎縮性的変化は、消化管障害に基づく検体投与に関連した変化と考えられた。

検体投与に関連した変化として、312.5 mg/kg では、自発運動の低下、体重増加抑制、生存例の剖検で前胃の粘膜肥厚や胃の周囲組織との癒着等、いずれも前胃の潰瘍や炎症細胞の浸潤等の障害性の病理組織学的所見が認められた。さらに呼吸緩徐、体温低下、流涙、腹臥及び横臥、被毛の汚れや筋緊張の低下、前肢の握力低下及び死亡例が見られ、剖検所見では前胃の水腫状変化や粘膜剥離も認められた。125 mg/kg では自発運動の低下、体重増加抑制、生存例の剖検で前胃の粘膜肥厚や胃の周囲組織との癒着等、いずれも前胃の潰瘍や炎症細胞の浸潤等の障害性の病理組織学的所見が認められた。50 mg/kg 群では、雌雄と検体投与の影響は認められなかった。これらの毒性が発現している 312.5 mg/kg の雌雄においても、神経系の病理組織学的検査では検体投与による毒性変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下における一般毒性の無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg と考えられた。一方、312.5 mg/kg では半数例が死亡し、125 mg/kg も最終剖検時の消化管障害が認められている用量であることから、一般状態観察、詳細な状態観察及び機能検査において認められた症状は、一般状態の悪化に伴う非特異的な変化であると判断され、神経系に対する無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 312.5 mg/kg と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

5) 急性遅発性神経毒性

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関性からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

6) 90 日間反復経口投与毒性

(1) ラットを用いた強制経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

(資料 7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度：

供試動物：系ラット()，1 群雌雄：対照群及び 25 mg/kg/日群；
20 匹，4 及び 10 mg/kg/日群；10 匹，投与開始時 6 週齢，投与開始時体重；雄 196
～229 g，雌 138～174 g
毒性徴候の回復状況を観察するため 0 及び 25 mg/kg/日群のうち雌雄各 10 匹の動
物については 13 週間投与後にさらに，4 週間休薬した。

投与期間：13 週間投与後 4 週間休薬（1996 年 12 月 11 日～1997 年 4 月 15 日）

投与方法：検体を 0，4，10 及び 25 mg/kg/日の投与用量(投与容量は 2 mL/kg)で に懸
濁し，13 週間に亘り胃カテーテルで毎日強制経口投与した。投与液の調製は少な
くとも毎週 2 回実施した。各個体の投与液量は直近の体重に基づいて計算した。

用量設定根拠；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び死亡を毎日観察した。

一般状態観察において対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を表 1 に示す。

表 1. 一般状態観察

性別	雄				雌			
	0	4	10	25	0	4	10	25
投与量 (mg/kg/日)								
所見/検査例数	20	10	10	20	20	10	10	20
流涎								

統計学的有意差： $\uparrow\downarrow$, $P<0.05$ ； $\uparrow\downarrow$, $P<0.01$ (Fisher の直接確率計算法) (申請者実施)

25 mg/kg/日群の雌雄に流涎が投与期間中観察され、統計学的に有意であったが、回復期間後に消失した。

10 mg/kg/日群の雌 1 例が投与期間中一般状態不良のため切迫殺されたが、病理組織学的検査を含め検体投与の影響は認められなかった。

10 mg/kg/日群の雄及び 4 mg/kg/日群の雌雄に異常はなかった。

体重変化；投与期間及び回復期間中体重を毎週測定した。

体重及び体重増加量において対照群と比べ統計学的有意差の認められた投与週を表 2 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

表 2 体重及び体重増加量

検査項目	検査週	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		4	10	25	4	10	25
体重	9						
	10						
	11						
	12						
	13						
	14						
	15						
	16						
体重増加量	1						
	2						
	5						
	7						
	8						
	13						

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

統計学的有意差： ↑↓, P<0.05 (Dunnett' s test)

25 mg/kg/日群の雄では投与 9 から 17 週にかけて有意な低体重値が、また、投与 1, 2, 5, 7, 8 及び 13 週に有意な体重増加量の減少が認められた。

10 mg/kg/日群の雄の投与 2 週及び 4 mg/kg/日群の雄の投与 5 週に有意な体重増加量の減少が認められたが、一時的な変化であることから検体投与とは関連性のない偶発性変化であると判断した。

25 mg/kg/日以下の投与群の雌の体重には異常を認めなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始後毎週測定し、食餌効率も算出した（申請者実施）。

摂餌量において対照群と比べ統計学的有意差の認められた投与週を表 3 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

表 3. 摂餌量

投与週	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	4	10	25	4	10	25
1						
9						
12						
13						

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

統計学的有意差： ↑↓, P<0.05 (Dunnett's test)

25 mg/kg/日群の雄の摂餌量が投与 1, 9 及び 12 週に有意に低下した。

4 mg/kg/日群の雄の摂餌量が 13 週時に有意に低下したが、他の時期に観察されなかったことから偶発性変化と判断された。

25 mg/kg/日群の雌、10 mg/kg/日群の雌雄及び 4 mg/kg/日群の雌に異常はなかった。

投与期間中の食餌効率は変動したが検体投与による一定した異常はなかった。

血液学的検査；13 週間投与終了後（試験 14 週）には全動物（4 週間の回復群の動物を除く）、4 週間の回復期間後（試験 18 週）の動物について、1 晩絶食させ頸動脈から無作為の順番で採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、白血球百分比（分葉好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、血球形態

統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

表 4. 血液学的検査成績

検査項目	検査週	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		4	10	25	4	10	25
赤血球数 (RBC)	14						
	18	/			/		
血色素量 (HGB)	14						
	18	/			/		
ヘマトクリット (HCT)	14						
平均赤血球容積 (MCV)	14						
	18	/			/		
平均赤血球血色素量 (MCH)	14						
	18	/			/		
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	14						
	18	/			/		
血小板数 (PLT)	14						
	18	/			/		
単球数 (Monocyte)	14						

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

統計学的有意差： ↑↓, P<0.05 (Dunnett's test)

<>:統計学的に有意ではないが参考値として記載

13 週間投与終了後 (試験 14 週) の検査では、25 mg/kg/日群の雌雄において血色素量、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量及び平均赤血球血色素濃度が有意な減少ないし減少傾向を示した。赤血球数、血小板数が有意に増加した。赤血球系検査値の変化は小球性、軽度低色素性赤血球の生成を示すが、ヘマトクリット及び血色素量への影響は赤血球生産の増加により軽減されていた。4 週間の回復期間後にも血液への影響は大部分が残存し、とくに高投与群の雄で明瞭であったが 13 週間投与終了後の変化に比べ影響の一部は回復していた。投与期間中に生じた小球性、低色素性赤血球を正常赤血球に完全に置き換えるには数週間必要なため、4 週間の回復期間後にも赤血球の影響が消失しなかったと判断された。10 mg/kg/日以下の投与群に異常はなかった。

[申請者注：報告書には記載がないが、13 週間投与終了後に 25 mg/kg/日群の雄のディファレンシャルカウントの単球数が有意な高値を示したが、片性のみの変化であり、他の検査項目において対応する変化がみられないことから、検体投与との関連性はないと判断された。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

血液生化学検査；血液学的検査と同時期に採取した血液を用い、以下の項目を測定した。

血糖，尿素窒素，クレアチニン，総蛋白質，アルブミン，グロブリン，総ビリルビン，コレステロール，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ， γ -グルタミルトランスフェラーゼ，カルシウム，無機リン，ナトリウム，カリウム，塩素

統計学的有意差の認められた項目を表5に示す。

表5. 血液生化学検査成績

検査項目	検査週	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		4	10	25	4	10	25
血糖 (GLU)	14						
尿素窒素 (UN)	14						
クレアチニン (CREAT)	14						
総タンパク (T PRO)	18	/			/		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	14						
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	14						
γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) ^b	14						
カリウム (K)	14						
塩素 (CL)	14						

a: 計算上の有意差

b: 対照群の値が 0 IU/L のため、実測値を記載

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

統計学的有意差： \uparrow \downarrow , $P < 0.05$ (Dunnett's test)

<>: 統計学的有意差はないが参考値として記載

投与期間終了後(投与 14 週)の検査で 25 mg/kg/日群雌雄の尿素窒素が増加した。また、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが雌雄の全投与群で有意な減少ないし減少傾向を示した。また、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少の理由は明らかでないが、一般的に本酵素の血中レベルの減少に毒性学的意義はないと考えられている。これらの変化は4週間の回復期間後には観察されなかった。
【申請者注: 25 mg/kg/日群の尿素窒素の増加については腎臓に形態病理組織学的変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

化が観察され、さらに雌雄ともに観察されていることから検体投与との関連性が認められた。]

その他にも一部の項目に対照群に比し統計学的な有意差が認められたが、いずれも偶発的変化と判断した。[申請者注：投与期間終了後（投与 14 週）の検査で 25 mg/kg/日群の雌の血糖，雄のクレアチニン，カリウム及び塩素において有意な増加が観察されたが，これらの変化は片性のみでかつ軽微な変化であることから検体投与との関連性はないと判断された。4 週間の回復期間後の 25 mg/kg/日群の雄の総タンパクが有意に減少したが，回復期間後の変化であることから毒性学的な意義は認められなかった。]

尿検査；13 週間投与終了後（試験 14 週）に全動物（4 週間の回復群の動物を除く），4 週間の回復期間後（試験 18 週）の動物を 1 晩絶食させ，約 16 時間にわたり氷冷した容器中に採尿し以下の項目を検査した。

尿量，尿比重，pH，蛋白，糖，ケトン体，ビリルビン，潜血，ウロビリノーゲン，尿沈渣，外観

統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

表 6. 尿検査成績

検査項目	検査週	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		4	10	25	4	10	25
pH	14						

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

統計学的有意差：↑↓, P<0.05 (Dunnett's test)

尿検査に検体投与の影響はなかった。

[申請者注：報告書には記載がないが，13 週間投与終了後に 25 mg/kg/日群の雌の尿 pH が有意な低値を示したが，片性のみの変化であり，他の検査項目において対応する変化がみられないことから，検体投与との関連性はないと判断された。]

眼科学的検査；投与開始前及び 13 週間投与終了後（試験 14 週）に全動物，18 週に回復期間後の動物を眼検査した。

眼科学的検査に検体投与の影響はなかった。

臓器重量；投与終了後（試験 14 週）及び 4 週間の回復期間後（試験 18 週）に生存動物全例について剖検後以下の臓器重量を測定し，対体重百分比及び対脳重比を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

副腎（両側），脳，腎臓（両側），肝臓，卵巣（両側），精巣（両側），甲状腺及び上皮小体（両側）

統計学的有意差の認められた項目を表7に示す。

表7. 臓器重量

臓器	比較重量	検査週	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
			雄			雌		
			4	10	25	4	10	25
腎臓（左側）	絶対重量	14						
腎臓（右側）	絶対重量	14						
	対脳重比	14						
肝臓	対体重百分比	14						
甲状腺／上皮小体（左側）	絶対重量	14						
	対体重百分比	14						
	対脳重比	14						
甲状腺／上皮小体（右側）	絶対重量	14						
	対体重百分比	14						
	対脳重比	14						
甲状腺／上皮小体（右側）	絶対重量	18						
	対脳重比	18						
副腎（左側）	対体重百分比	18						
副腎（右側）	対体重百分比	18						

表中の数値は対照群を100とした場合の値

統計学的有意差： ↑↓, P<0.05 (Dunnett's test)

対照群と投与群間で上表に示すごとく副腎，腎臓，肝臓及び甲状腺/上皮小体において統計学的有意差がみられたが，投与量及び病理組織学的変化に対応した異常はなく，検体投与の影響とは判断されなかった。

肉眼的病理検査；すべての動物について剖検した。

肉眼的病理検査において統計学的有意差が観察された病変を表8に示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロロピクリン工業会にある。

表 8. 肉眼的病理検査結果

性別	雄				雌			
	0	4	10	25	0	4	10	25
病変/投与量 (mg/kg/日)								
14 週後計画殺動物								
肝臓: 検査例数	10	10	10	10	10	10	9	10
斑点								
腸間膜リンパ節: 検査例数	10	10	10	10	10	10	9	10
赤色化								
斑点								

統計学的有意差: $\uparrow\downarrow$, $P < 0.05$; $\uparrow\downarrow$, $P < 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

肉眼的病理検査に検体投与の影響はなかった。

[申請者注: 統計検定を実施したところ, 上記の表 8 に示すごとく一部の所見に統計学的有意差がみられたが, 投与量及び病理組織学的変化に関連した異常はなく, 検体投与の影響とは判断されなかった。]

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として, 以下の組織を採取し中性緩衝 10%ホルマリンで固定した。

副腎 (両側), 動脈, 脳, 盲腸, 子宮頸管, 大腸, 十二指腸, 精巣上体 (両側), 食道, 眼 (両側), 大腿骨及び骨髄 (遠位端関節面), ハーダー腺, 心臓, 回腸, 空腸, 腎臓 (両側), 異常部位, 肝臓, 肺, リンパ節 (顎下部及び腸間膜), 乳腺 (雌のみ), 腫瘍及び周辺組織, 卵巣 (両側), 脾臓, 下垂体, 前立腺, 直腸, 唾液腺 (下顎部), 坐骨神経, 精のう (両側), 骨格筋 (大腿部), 皮膚, 脊髄 (頸髄, 胸髄中間部, 腰髄), 脾臓, 胸骨及び骨髄, 胃, 精巣 (両側), 胸腺, 甲状腺/上皮小体 (両側), 気管, 膀胱, 子宮, 膣

上記の固定組織について以下の組織を病理組織学的検査に供した。

- 対照群及び 25 mg/kg/日群の試験 14 週後計画殺動物全例, 投与 18 週の回復期間終了後計画殺動物の前胃
- 10 mg/kg/日群の投与期間中の屠殺動物
- 4 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日群の肺, 肝臓, 腎臓, 前胃及び肉眼的異常部位

病理組織学的検査において対照群と投与群間に統計学的有意差が観察された病変並びに検体投与による非腫瘍性病変が観察された前胃病変を表 9 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

表 9. 統計学的有意差の見られた非腫瘍生病変及び前胃病変 (計画殺動物)

性別	雄				雌			
	0	4	10	25	0	4	10	25
病変/投与群 (mg/kg/日)								
試験 14 週後計画殺動物								
腎臓: 検査例数	10	10	10	10	10	10	9	10
腎盂炎, リンパ・形質細胞性								
変性尿管増加								
心臓: 検査例数	10	0	0	10	10	0	0	10
炎症								
気管: 検査例数	10	0	0	10	10	0	0	10
炎症, 亜急性								
前胃: 検査例数	10	10	10	10	10	10	9	10
炎症								
粘膜上皮過形成及び角化亢進								
試験 4 週間回復後								
前胃: 検査例数	10	0	0	10	10	0	0	10
炎症								
粘膜上皮過形成及び角化亢進								

統計学的有意差: $\uparrow\downarrow$, $P < 0.05$; $\uparrow\downarrow$, $P < 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

投与終了後 (投与 14 週) の検査において, 前胃粘膜上皮の過形成及び角化亢進が 25 mg/kg/日群の雌雄の全例と 10 mg/kg/日群の雌 1 例に観察され, 検体投与の影響と判断された。本病変は 4 週間の回復期間後にも 10 mg/kg/日群の雄 4/10 例, 雌 2/10 例に観察されたが, 変化の程度は著しく軽減されていた。

前胃には本病変の他に亜急性炎症も観察され, 投与終了後の検査では 4 及び 25 mg/kg/日群の雄において対照群に比し有意に高い頻度を示した。しかし, 本病変は対照群にも同質の病変が認められ, 4 週間の回復期間後には対照群の雄 4/10 例, 雌 6/10 例に観察されたところから, 非特異的变化と判断した。

腎臓及び心臓の変化も非特異的变化と考えた。

[申請者注: 報告書には記載がないが, 25 mg/kg/日群の雄の腎臓に変性尿管増加の発生頻度が有意に増加した, 本変化は血液生化学的検査において尿素窒素が増加したことから何らかの検体投与との関連性が認められた。さらに, 同群の雌の気管に亜急性炎症の有意な減少が観察されたが, 発生数の減少であることから毒性的な意義は認められなかった。]

以上, クロルピクリンを雌雄の 系ラット()に 13 週間強制経

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

口投与したところ、25 mg/kg/日群雌雄に流涎、雄に摂餌量の減少を伴う低体重、雌雄の血液学的検査で血色素量、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量及び平均赤血球血色素濃度の減少と、赤血球数、血小板数の増加、病理組織学的検査では雌雄に前胃粘膜上皮の過形成及び角化亢進が観察された。前胃病変は10 mg/kg/日群の雌1例にも認められた。これらの変化は4週間の回復期間後に消失するか、あるいは軽減されていた。[申請者注：報告書には記載がないが、検体投与に関連した変化として25 mg/kg/日群では血液生化学的検査において雌雄に尿素窒素の増加がみられ、病理組織学的検査では雄の腎臓に変性尿細管増加が認められた。]

したがって、無毒性量（NOAEL）を雄は10 mg/kg/日、雌は4 mg/kg/日と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

(2)マウスを用いた強制経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度：

供試動物：系マウス(), 1 群雌雄各 10 匹, 投与開始時 6 週
齢, 投与開始時体重；雄 23.6~30.4 g, 雌 18.5~25.8 g

投与期間：13 週間 (1996 年 12 月 11 日~1997 年 3 月 13 日)

投与方法：検体を 0, 8, 20 及び 50 mg/kg/日の投与用量 (投与容量は 5 mL/kg) で
に懸濁し, 13 週間に亘り胃カテーテルで毎日強制経口投与した。投与液の調製は
少なくとも毎週 2 回実施した。各個体の投与液量は直近の体重に基づいて計算し
た。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び死亡を毎日 2 回観察した。[申請者注：対照群と投与群間
の比較には Fisher の直接確率計算法を 5 及び 1%の有意水準で申請者が実施し
た。]

臨床症状に投与の影響はなかった。

8 mg/kg/日群の雌 1 例のみが投与 83 日目に死亡したが, 死亡原因は病理組織学的
検査でみられた卵巣出血か, 胸腔内に透明液が観察されたことから胃チューブに
よる損傷で死亡したと推察された。よって, これらの変化は検体投与との関連性は
ないと判断された。したがって, 死亡率に投与の影響はなかったと判断した。

体重変化；投与期間中体重を毎週測定した。対照群と投与群間の比較には Dunnett の多重
比較検定を 5%の有意水準で行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

体重推移に検体投与の影響はなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始後毎週測定し，食餌効率も算出した（申請者実施）。

摂餌量において対照群と比べ統計学的有意差の認められた投与週を表 1 に示す。

表 1. 摂餌量

投与週	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	8	20	50	8	20	50
4						

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値
統計学的有意差： \uparrow , \downarrow , $P < 0.05$ (Dunnett's test)

50 mg/kg/日群の雌の摂餌量が投与 4 週に有意に低下したが，他の検査時期には異常はなかったこと及びこの時期の対照群の摂餌量が他の時期より高かったことから，検体投与に関連した変化ではないと判断された。

摂餌量及び食餌効率に検体投与の影響はなかった。

血液学的検査；投与 13 週後に全動物を少なくとも 4 時間絶食させ無作為の順番で心臓より採血し，以下の項目を測定した。

赤血球数，血色素量，ヘマトクリット，平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度，血小板数，白血球数，血球形態，白血球百分比

統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

表 2. 血液学的検査成績

検査項目	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	8	20	50	8	20	50
平均赤血球容積 (MCV)						
平均赤血球血色素量 (MCH)						
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)						

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値
統計学的有意差： \downarrow , $P < 0.05$ (Dunnett's test)

50 mg/kg/日群雌雄において平均赤血球容積，平均赤血球血色素量が減少し，雌では平均赤血球血色素濃度も低値を示し，低色素性の赤血球造血を示唆していた。しかし，いずれの変化も軽度であり，赤血球数，血色素量及びヘマトクリット値の低下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

等の貧血がみられなかったところから毒性学的異常とは判断しなかった。

20 mg/kg/日以下の投与群に異常はなかった。

血液生化学検査；血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

血糖、尿素窒素、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ
統計学的有意差の認められた項目を表3に示す。

表3. 血液生化学検査成績

検査項目	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	8	20	50	8	20	50
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)						
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)						

表中の数値は対照群を100とした場合の値
統計学的有意差：↓, P<0.05 (Dunnett's test)

50 mg/kg/日群雌雄のアスパギン酸アミノトランスフェラーゼ及び雄のアラニンアミノトランスフェラーゼが減少した。

20 mg/kg/日群雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが減少した。

8 mg/kg/日群雄でアラニンアミノトランスフェラーゼが減少した。

8及び20 mg/kg/日群の雌に異常はなかった。

雄で見られたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの減少に対し毒性学的意義はなかった。

尿検査；投与89から90日目にかけて、各ケージの下にプラスチック製体重測定用舟形容器を置き、午前6:30から午後1:30の間に尿をピペットで吸引し採取した。以下の項目を検査した。pH及び尿量の対照群と投与群間の比較にはDunnettの多重比較検定を5%の有意水準で行った。その他の項目は検定を実施しなかった。

蛋白、糖、潜血、pH、尿量、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、

尿検査に検体投与の影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

眼科学的検査；投与開始前及び投与 13 週後の計画殺前に全動物を眼検査した。[申請者注：
対照群と投与群間の比較には Fisher の直接確率計算法を 5 及び 1% の有意水準で
申請者が実施した。]

眼検査に検体投与の影響はなかった。

臓器重量；投与終了後（投与 13 週後）に生存動物全例について剖検後以下の臓器重量を測
定し、対体重百分比及び対脳重比を算出した。

副腎（両側）、脳、腎臓（両側）、肝臓／胆のう、卵巣（両側）、精巣（両側）、
甲状腺及び上皮小体（両側）

統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 臓器重量

臓器	比較重量	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		8	20	50	8	20	50
精巣（左側）	絶対重量						
	対脳重比						
精巣（右側）	絶対重量						
	対体重百分比						
	対脳重比						
腎臓（右側）	対体重百分比						

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値
統計学的有意差： ↑↓, P<0.05 (Dunnett's test)

50 mg/kg/日群の雄において精巣の各重量においてが有意に低値を示したが、病
理組織学的変化に対応した異常はなく、検体投与の影響とは判断されなかった。
さらに同群の雄では、右腎臓の対体重比が有意に増加したが、左腎臓に異常はな
かったことから偶発性変化と判断した。

肉眼的病理検査；すべての動物について剖検した。[申請者注：報告書には統計検定実施の有
無の記載がないため、申請者が 5% の有意水準で Fisher の直接確率計算法実施し
たが、有意な変化は認められなかった。]

肉眼的病理検査に検体投与の影響はなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織を採取し中性
緩衝 10%ホルマリンで固定した。[申請者注：対照群と投与群間の比較には Fisher
の直接確率計算法を 5 及び 1% の有意水準で申請者が実施した。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

副腎（両側）、動脈、脳、盲腸、子宮頸管、大腸、十二指腸、精巣上体（両側）、食道、眼（両側）、大腿骨及び骨髄（遠位端関節面）、胆のう、ハーダ腺、心臓、回腸、空腸、腎臓（両側）、異常部位、肝臓、肺、リンパ節（顎下部及び腸間膜）、乳腺（雌のみ）、腫瘤及び周辺組織、卵巣（両側）、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（下顎部）、坐骨神経、精のう（両側）、骨格筋（大腿部）、皮膚、脊髄（頸髄、胸髄中間部、腰髄）、脾臓、胸骨及び骨髄、胃、精巣（両側）、胸腺、甲状腺／上皮小体（両側）、気管、膀胱、子宮、膣

対照群及び50 mg/kg/日群の計画殺動物全例及び試験途中死亡例については上記の固定組織を病理組織学的検査に供した。

8 mg/kg/日及び20 mg/kg/日群の肺、肝臓／胆のう、腎臓及び肉眼的異常部位

病理組織学的検査に検体投与の影響はなかった。

以上、クロルピクリンを雌雄の系マウス()に13週間強制経口投与したところ、50 mg/kg/日群雌雄において平均赤血球容積、平均赤血球血色素量が減少し、雌では平均赤血球血色素濃度も低値を示して赤血球造血の変化を示唆していたが、いずれの変化も軽度であり赤血球数及び血色素量に異常がなかったところから毒性学的異常とは判断しなかった。したがって、無毒性量（NOAEL）を雌雄とも50 mg/kg/日と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

(3) イヌ 90 日間反復経口投与毒性試験

試験成績代替書

クロルピクリンについて、以下の理由からイヌを用いた強制経口投与による 8 週間反復経口投与毒性試験及びイヌを用いた強制経口投与による 1 年間反復経口投与毒性試験を 90 日間反復経口投与毒性試験に替えた。

1. 代替対象となる試験成績の内容並びに利用する試験成績に係る試験名称

代替対象となる試験成績

イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

利用する試験成績に係る農薬の試験名称

- (a) イヌを用いた強制経口投与による 8 週間反復経口投与毒性試験
- (b) イヌを用いた強制経口投与による 1 年間反復経口投与毒性試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

3. 総合考察

以上のことからイヌを用いた強制経口投与による8週間反復経口投与毒性試験及び1年間反復経口投与毒性試験の3か月間までの検査結果から90日間反復経口投与毒性試験成績に代替できると考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

イヌを用いた強制経口投与による 8 週間反復経口投与毒性試験 (資料 9)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1996 年

検体純度 :

供試動物 : 犬, 1 群雌雄各 2 匹, 投与開始時 6~6.5 ヶ月齢, 投与開始時体重 ; 雄 7.9 ~9.4 kg, 雌 6.2~7.8 kg

投与期間 : 8 週間 (1992 年 1 月 16 日~1992 年 3 月 12, 13 日)

投与方法 : 検体を 0, 1, 3, 10 及び 30 mg/kg/日の投与用量 (投与容量は 0.1 mL/kg) で懸濁し, 8 週間に亘りゼラチンカプセルで毎日強制経口投与した。投与液の調製は毎週 1 回以上の頻度で実施した。各個体の投与液量は直近の体重に基づいて計算した。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

[申請者注 : 本試験では 1 群雌雄各 2 匹であることから, いずれの検査項目においても統計学的な検定は実施しなかった。]

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び死亡を毎日観察した。

30 mg/kg/日群の雌雄各 1 例に痙攣あるいは震顫, 全例に行動量低下, 流涎, 糞中に赤色物の混在, 嘔吐の程度と頻度の増加が観察された。投与 8 週時に雌 1 例が脱水, 中等度の痙攣, 重度の衰弱, 重度の行動量低下, 重度の消瘦及び重度の流涎を呈したため安楽死され, これらの症状は検体投与の影響と判断した。

10 mg/kg/日群に行動量の低下, 嘔吐の程度と頻度の増加が観察された。

3 mg/kg/日群で嘔吐の程度と頻度の増加及び糞中に赤色物の混在が観察された。

1 mg/kg/日群に検体投与による異常はなかった。

体重変化 ; 投与期間中体重を毎週測定した。

検体投与の影響と判断した投与週を表 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

表 1. 体重

投与週	性別及び投与量 (mg/kg/日)			
	雌			
	1	3	10	30
3				
4				
5				
6				
7				
8				

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

検体投与の影響： ↓低下傾向 (有意差検定は各群雌雄各 2 匹のため実施せず)

30 mg/kg/日群の雌において投与 3～8 週に対照群に比し体重が低下した。瀕死の状態で安楽死された雌では投与 4 週以降体重が減少した。

30 mg/kg/日群の雄及び 10 mg/kg/日以下の投与群雌雄に異常は認められなかった。

摂餌量；投与期間中摂餌量を毎週測定した。

検体投与の影響と判断した投与週を表 2 に示す。

表 2-1. 摂餌量(動物 1 日あたりの平均飼料摂取量)

投与週	性別及び投与量 (mg/kg/日)			
	雌			
	1	3	10	30
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

検体投与の影響： ↓低下傾向 (有意差検定は各群雌雄各 2 匹のため実施せず)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

表 2-2. 摂餌量(体重 1kg あたりの平均飼料摂取量)

投与週	性別及び投与量 (mg/kg/日)			
	雌			
	1	3	10	30
4				
5				
6				
7				
8				

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

検体投与の影響： ↓低下傾向 (有意差検定は各群雌雄各 2 匹のため実施せず)

30 mg/kg/日群の雌において動物 1 日あたりの平均飼料摂取量 (投与第 1 週から) 及び体重 1kg あたりの平均飼料摂取量 (投与第 4 週から) が対照群に比し減少した。

30 mg/kg/日群の雄及び 10 mg/kg/日投与群の雌雄に検体投与に関連した異常はなかった。

3 及び 1 mg/kg/日の雌においても摂餌量の低下傾向が一部の検査時期に認められたが、同様の変化は用量との関連性がないことから検体投与との関連性はないと判断された。

血液学的検査；全供試動物について試験開始前及び終了時 (8 週目) に全動物について、1 晩絶食・給水の停止後に頸動脈から無作為の順番で採血し、以下の項目を測定した。

白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 平均赤血球容積, 平均赤血球血色素量, 平均赤血球血色素濃度, 血小板数, 白血球百分比, 網赤血球数

検体投与の影響と判断した項目を表 3 に示す。

表 3. 血液学的検査

検査項目	性別及び投与量 (mg/kg/日)							
	雄				雌			
	1	3	10	30	1	3	10	30
赤血球数 (RBC)								
血色素量 (HGB)								
ヘマトクリット (HCT)								
平均赤血球容積 (MCV)								

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

検体投与の影響： ↓低下傾向 (有意差検定は各群雌雄各 2 匹のため実施せず)

30 mg/kg/日群の雌雄において血色素量, ヘマトクリット及び平均赤血球容積が低下した。さらに, 雄では赤血球数も減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロロピクリン工業会にある。

10 mg/kg/日群の雌雄において血色素量、ヘマトクリット及び平均赤血球容積が低下した。さらに、雄では赤血球数も減少した。

3 mg/kg/日以下の投与群雌雄に異常はなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で採取した血液の血清を用い、以下の項目を測定した。

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチンホスフォキナーゼ、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、コレステロール、血糖

検体投与の影響と判断した項目を表 4 に示す。

表 4. 血液生化学検査

検査項目	性別及び投与量 (mg/kg/日)							
	雄				雌			
	1	3	10	30	1	3	10	30
アルカリホスファターゼ								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)								
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)								

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

検体投与の影響： ↓低下傾向（有意差検定は各群雌雄各 2 匹のため実施せず）

30 mg/kg/日群の雌雄においてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼが投与終了時に減少した。

10 mg/kg/日群の雌雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼが減少した。また、雄ではアラニンアミノトランスフェラーゼも低下した。

3 mg/kg/日以下の投与群雌雄に異常はなかった。

臓器重量；投与終了後に生存動物全例について剖検後以下の臓器重量を測定し、対体重百分比及び対脳重比を算出した。

脳、肝臓、腎臓（両側）、精巣（両側）

検体投与の影響と判断した臓器を表 5 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロロピクリン工業会にある。

表 5. 臓器重量

臓器	比較重量	性別及び投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		1	3	10	30	1	3	10	30
肝臓	絶対重量								
	対体重比								
	対脳重比								
腎臓	絶対重量								
	対体重比								
	対脳重比								

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値
 検体投与の影響：↑↓：増加・低下傾向（有意差検定は各群雌雄各 2 匹のため実施せず）

30 mg/kg/日群の雄において肝臓の絶対及び相対重量（対体重比及び対脳重比）に増加傾向が見られ、雌では腎臓の絶対及び相対重量（対体重比及び対脳重比）に減少傾向が認められた。

10 mg/kg/日以下の投与群に異常はなかった。

肉眼的病理検査；すべての動物について剖検した。

30 mg/kg/日群の雌雄で胃、小腸及び大腸粘膜に種々の程度の赤色化が観察され、これらの動物の糞中にみられた赤色物と対応していた。

10 mg/kg/日以下の投与群の雌においても所見が観察されたが、いずれも 1 例のみの発生であったことから検体投与に関連した異常ではないと判断された。

病理組織学的検査；全動物から以下の組織を採取し、眼は Davidson 固定液で固定し、その他の組織は中性緩衝 10%ホルマリンで固定した。

副腎（両側）、大動脈、大腿骨、肋骨（骨髄、骨髄塗抹標本作製）、脳（延髄／橋、大脳皮質及び小脳皮質）、眼（視神経を含む、両側）、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣（両側）、精巣（両側）、全ての肉眼的異常部位、心臓、腎臓（両側）、肝臓、肺及び主要気管支、リンパ節（気管・気管支及び腸間膜）、乳腺（雌のみ）、下垂体、前立腺、顎下腺（下顎リンパ節を含む）、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、脾臓、胸腺、甲状腺／上皮小体（両側）、気管、膀胱、子宮／子宮頸管、陰

肉眼的異常部位について病理組織学的検査を実施した。

30 mg/kg/日群の雌雄で胃粘膜のうっ血（充血）が観察されたが、本所見はこれらの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

動物の胃粘膜に見られた肉眼的赤色部と一致していた。さらに小腸粘膜に充血が観察された。

10 mg/kg/日以下の投与群に異常はなかった。

以上、クロルピクリンを雌雄の 犬に 8 週間ゼラチンカプセルで強制経口投与したところ、30 mg/kg/日群において雌 1 例が安楽殺された。一般状態の観察では、行動量低下、痙攣、震顫、糞中に赤色/類赤色物、嘔吐が観察された。体重及び摂餌量の減少が雌に観察された。雄あるいは雌の赤血球数、血色素量、ヘマトクリット及び平均赤血球容積が減少し、雄あるいは雌のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼが減少した。剖検所見において小腸及び大腸の粘膜の赤色化が観察された。雄の肝臓の絶対及び相対重量の増加傾向及び雌の腎臓の絶対及び相対重量（対体重比及び対脳重比）の減少傾向がみられた。病理組織学的検査では、胃及び小腸の粘膜のうっ血（充血）が観察された。10 mg/kg/日群において行動量低下及び嘔吐が観察され、雄あるいは雌の赤血球数、血色素量、ヘマトクリット及び平均赤血球容積が減少し、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼが減少した。3 mg/kg/日群において糞中に赤色/類赤色物、嘔吐が観察された。

【申請者注：したがって、無毒性量（NOAEL）を雌雄とも 1 mg/kg/日と判断した。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

7) 21日間反復経皮投与毒性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験から、強度の皮膚刺激性並びに腐食性を有することが認められていることから試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

8) 90日間反復吸入毒性

(1)ラットを用いた90日間反復吸入毒性試験

(資料 10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体純度：

供試動物：系ラット（ ），暴露開始時6～7週齢，
暴露開始時体重範囲 雄；192～229 g，雌；143～170 g，1群雌雄各10匹

暴露期間：90日間（1日6時間，週5日，1987年3月16日～6月16日）

暴露方法：

実際濃度；0.011，0.056，0.33 ppm

設定濃度；0.01，0.05，0.30 ppm

なお，対照群として給気のみ群を設けた。

暴露条件；チャンパー容積 675 L

チャンパー内給気量 150 L/分

検体をガラス製ガスタイトシリンダーからガラスフリット上に浸出させ，それ
に清浄な乾燥空気を通過させることによって検体の蒸気を発生させた。

1日6時間，毎週5日間で13週間にわたり動物を全身暴露させた。

用量設定根拠；

観察・試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。対照群と投与群間の比較には
Fisherの直接確率計算法を5及び1%の有意水準で実施した。

暴露期間中に死亡した動物はなかった。

暴露中，0.056 ppm及び0.33 ppm群では口腔内舌舐めずり，毛づくろいの増

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

加、眼の掻きむしり及びまばたきが認められた。

暴露時間中以外では検体暴露に関連するような変化は認められなかった。

体重変化；暴露開始 1 週間前及び暴露期間中毎週全動物の体重を測定した。対照群と投与群間の比較には Williams 検定を 5 及び 1% の有意水準で実施した。

検体暴露に関連するような体重の変動は認められなかった。

摂餌量；暴露開始 1 週間前及び暴露期間中毎週、ケージ毎に摂餌量を測定した。対照群と投与群間の比較には Williams 検定を 5 及び 1% の有意水準で実施した。

検体暴露に関連する変動は認められなかった。

血液学的検査；暴露第 13 週に全生存動物を対象として眼窩から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、総白血球数、ディファレンシャルカウント、血小板数、トロンボテスト、網状赤血球

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を表 1 に示す。

表 1. 血液学的検査

検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	0.011	0.056	0.33	0.011	0.056	0.33
ヘマトクリット値						
赤血球数						
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)						
平均赤血球容積 (MCV)						
血小板数						

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

統計学的有意差： $\uparrow\downarrow$, $p < 0.05$, $\uparrow\downarrow$, < 0.01 (Williams 検定)

雄では 0.056 ppm 及び 0.33 ppm 群においてヘマトクリット値及び赤血球数が有意に減少し、平均赤血球血色素濃度が有意に増加した。雌では全暴露群においてヘマトクリット値及び平均赤血球容積が有意に増加し、平均赤血球血色素

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

濃度が有意に減少した。また 0.33 ppm 群では血小板数が有意に増加した。これらの変動は雌雄間で一致しないことから検体暴露の影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

ブドウ糖、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、尿素窒素、クレアチニン、アルカリホスファターゼ (AP)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスフェラーゼ (GOT)、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、コレステロール

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を表 2 に示す。

表 2. 血液生化学検査

検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	0.011	0.056	0.33	0.011	0.056	0.33
アルブミン						
グロブリン						
A/G 比						
GPT						
クレアチニン						
カルシウム						
無機リン						
コレステロール						

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

統計学的有意差： ↑↓, $p < 0.05$, ↑↓, < 0.01 (Williams 検定)

雄では全暴露群において無機リンが有意に増加した。また 0.056 ppm 及び 0.33 ppm 群ではクレアチニンが有意に増加し、0.33 ppm 群ではカルシウムが有意に減少し、コレステロールが有意に増加した。雌では全暴露群においてアルブミンが有意に増加、グロブリンが有意に減少し(0.056 ppm 及び 0.33 ppm 群)、全暴露群においてアルブミン/グロブリン比が有意に増加した。また、0.33 ppm 群ではグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ及びカルシウムが有意に増加した。これらの変動は雌雄間で一致しないことから検体暴露の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

尿検査；暴露第13週に全生存動物を対象として一晚採尿し、以下の項目の測定を行った。

尿量, pH, 尿比重, 蛋白質, 総還元物質, ブドウ糖, ケトン体, 胆汁色素, ウロビリノーゲン, ヘム色素, 尿沈渣

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を表3に示す。

表3. 尿検査

検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	0.011	0.056	0.33	0.011	0.056	0.33
尿量						
尿比重						

表中の数値は対照群を100とした場合の値

統計学的有意差：↓, $p < 0.05$ (Williams検定)

0.056 ppm 及び 0.33 ppm 群では雄において尿比重が有意に低下し、尿量がわずかに増加した。これらの変動は検体の影響と考えられたが、その差は小さく毒性学的意味はないものと考えられた。

眼科学的検査；暴露開始前に1回、暴露第13週に2回、全動物を対象として眼科学的検査を実施した。[申請者注：対照群と投与群間の比較には Fisher の直接確率計算法を5及び1%の有意水準で申請者が実施した。]

暴露第13週の検査で角膜光沢の消失が散見されたが、対照群においてもみられたことから検体暴露の影響とは考えられなかった。

臓器重量；暴露13週後に全動物を対象として以下の臓器の重量を測定した。対照群と投与群間の比較には Williams 検定を5及び1%の有意水準で実施した。

肺, 副腎, 肝臓, 精巣, 心臓, 腎臓

測定したいずれの臓器においても検体暴露に関連のある重量の変動は認められなかった。

肉眼的病理検査；暴露13週後に全動物を対象として剖検を行った。[申請者注：対照群と投与群間の比較には Fisher の直接確率計算法を5及び1%の有意水準で申請者が実施した。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

検体暴露に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査；最高用量群及び対照群の肉眼的病理検査を実施した全動物を対象として以下の組織の病理標本を作成し鏡検した。

鼻道（吻側及び尾側鼻腔の先端），喉頭，気管（分岐部も含む），肺，唾液腺（下顎リンパ節を含む），甲状腺（上皮小体を含む），乳腺，肝臓，脾臓，膵臓，副腎，食道，胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，心臓，大動脈，頸部及び腸間膜リンパ腺，胸腺，皮膚，骨格筋（大腿），坐骨神経，胸骨/肋骨（骨及び骨髄），腎臓，膀胱，精巣，精巣上体，精囊，前立腺，卵巣，子宮，膣，脳，脊髄（頸部），下垂体，眼球，大腿骨，肉眼的異常部位，また，0.011 ppm 群及び 0.056 ppm 群の全動物を対象として以下の組織の病理標本を作成し鏡検した。

鼻道（吻側及び尾側鼻腔の先端），喉頭，気管（分岐部も含む），肺，肝臓，腎臓，肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を表 4 に示す。

表 4. 病理組織学的検査

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	0.011	0.056	0.33	0	0.011	0.056	0.33
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
腎臓	皮髄質境界部鉍質沈着巣								

統計学的有意差：↑↓, $p < 0.05$ (Fisher の直接確率検定法, 申請者実施)

検査したいずれの臓器においても検体暴露に関連のある変化は認められなかった。

[申請者注：0.056 ppm 群の雌において腎臓の皮髄質境界部鉍質沈着巣が統計学的に有意に増加したものの，中間用量のみで発生頻度が高くなっていることから検体暴露の影響とは考えられなかった。]

以上のことから，本剤のラットにおける 90 日間反復吸入毒性試験では，0.056 ppm 及び 0.33 ppm 群では口腔内舌舐めずり，毛づくろいの増加，眼の掻きむしり及びまばたきが認められたが，0.33 ppm の濃度でも呼吸器や眼に対する組織学的損傷あるいは全身毒性は全く認められなかった。0.011 ppm の濃度では雌雄とも，検体暴露の影響は観察されなかった。したがって，無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 0.011 ppm 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クロルピクリン工業会にある。

9) 反復経口投与神経毒性

90 日間反復経口投与及び急性吸入毒性試験の結果から、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を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクロルピクリン工業会にある。

10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関性からみて、遅発性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を省略した。