

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

農 薬 抄 録

一般名 クロルフタリム
「除草剤」

平成 24 年 5 月 17 日改訂

(作成会社名) 日本農薬株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

目次

	頁
I. 開発の経緯	3
II. 物理的・化学的性状	4
III. 生物活性	17
IV. 適用及び使用上の注意	18
V. 残留性	21
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	23
VII. 使用時安全性上の注意、解毒法等	33
VIII. 毒性	34
<毒性試験一覧表>	34
1. 原体	39
(1) 急性毒性	39
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	52
(3) 皮膚感作性	57
(4) 急性神経毒性	59
(5) 急性遅発性神経毒性	64
(6) 90日間反復経口投与毒性	65
(7) 21日間反復経皮投与毒性	98
(8) 90日間反復吸入毒性	99
(9) 反復投与神経毒性	100
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	104
(11) 1年間反復経口投与毒性試験及び発がん性	105
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	106
(13) 変異原性	116
(14) 生体機能影響	128
2. 原体混在物及び代謝物	133
3. 製剤	136
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	151
<代謝分解試験一覧表>	151
<代謝分解物一覧表>	156
1. 動物代謝	157
2. 植物代謝	172
3. 土壌中動態	173
4. 水中動態	183
5. 土壌吸着性	210
6. 生物濃縮性	219
代謝分解のまとめ	223
[附] クロルフタリムの開発年表	229

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

I. 開発の経緯

クロルフタリムは、三菱化成工業株式会社の研究所で合成された新規な化合物である。その後の試験研究により、本剤が優れた除草活性を有し、低薬量で芝におけるメヒシバ等のイネ科雑草、カヤツリグサ科雑草、また、ヒメジョオン等の広葉雑草を同時に防除し得ることを見出した。日本国内で非食用作物を対象として、公式委託試験が開始され、こうらい芝、すぎ、ひのき、あかまつ、くろまつ、からまつ（床替床）及び花木類で適用性が認められた。

国内では、50%水和剤（ダイヤモンド水和剤）が1981年6月29日に登録され、2002年に三菱化学㈱から日本農薬㈱へ継承された。なお、海外における登録はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

和名：クロルフタリム

英名：chlorphthalim

2) 別名

商品名：三菱ダイヤモンド水和剤

試験名：MK-616

3) 化学名

・MAFF名及びIUPAC名

英名：*N*-(4-chlorophenyl)-1-cyclohexene-1,2-dicarboximide

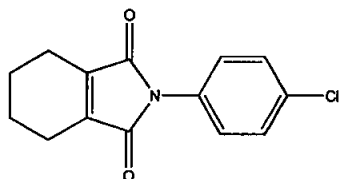
和名：*N*-(4-クロロフェニル)-1-シクロヘキセン-1,2-ジカルボキシミド

・CA名

英名：*N*-(*p*-chlorophenyl)-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide

和名：*N*-(*p*-クロロフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミド

4) 構造式



5) 分子式 $C_{14}H_{12}ClNO_2$

6) 分子量 261.7

7) CAS No. 88402-43-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

	和名	英名
一般名	クロルフタリム	chlorphthalim

資料 No.	項目	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 報告年/GLP	
PC-1	色調	薄黄緑色 (21.7℃)	12 農産第 8147 号、官能法	
	形状	固体・結晶 (21.6℃)		
	臭気	無臭 (21.8℃)		
PC-2	密度	1.418 g/cm ³ (20℃)	OECD TG 109, 比重瓶法	
PC-3	融点	158.2~159.1℃	融点: OECD TG 102, 液浴付毛細管法 沸点: OECD TG 103, Siwoloboff 法	
	沸点	測定できず (約 200℃以上で分解)		
PC-4	蒸気圧	1.21×10 ⁻⁵ Pa (20℃)	OECD 104、気体流動法	
PC-5	解離定数 (PKa)	測定できず (解離しない)	OECD 112、 紫外可視分光光度計法	
PC-6	水	2.15 mg/L (20℃)	OECD TG 105, カム溶出法	
PC-7	溶解度 有機溶媒	ヘキサン	1.16 g/L (20℃)	OECD TG 105, フラスコ法
		トルエン	82.2 g/L (20℃)	
		ジクロロメタン	278 g/L (20℃)	
		アセトン	50.8 g/L (20℃)	
		メタノール	4.69 g/L (20℃)	
		酢酸エチル	41.6 g/L (20℃)	
PC-8	オクタノール/水分配係数 (log Pow)	3.38 (25℃)	OECD TG 107, フラスコ振とう法	
ES-4	生物濃縮性	BCF: ブルーギル 120 倍 (0.92 μg/l)	流水式 (30 日間)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	項目		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP
PC-9	土壌吸着係数		$K_F^{ads} = 14.3 \sim 35.1$ (平均値 28.1) (25°C, 4 土壌) $K_{Foc}^{ads} = 585 \sim 3062$ (平均値 1993) (25°C, 4 土壌)	OECD TG 106
PC-10	加水分解性 (半減期)		pH 4 92.6 時間 (25°C) pH 7 4.81 時間 (25°C) pH 9 0.193 時間 (25°C)	OECD TG 111
PC-11	水中 光分解性	滅菌 蒸留水	$t_{1/2} = 66.6$ 時間 (24.6~24.8°C) [631 W/m ² , 290~800nm]	12 農産第 8147 号,
		自然水	$t_{1/2} = 0.2$ 時間 (24.5~25.7°C) [313.01 MJ/m ² , 300~800nm]	12 農産第 8147 号,
PC-12	安定性	熱	150°Cまで安定	OECD TG 113, 示差熱分析法及び 熱重量分析法
PC-13	スペクトル		UV λ_{max} ϵ 中性 ; 228.8nm 24,400 酸性 ; 228.6nm 25,500 塩基性 ; 228.7nm 22,100	UV : OECD TG 101 IR、MS : 12 農産第 8147 号
IR、MS				
PC-14			NMR (¹ H、 ¹³ C)	9 農産第 5089 号

UV、IR、MS、NMR (¹H、¹³C) のスペクトルを次頁以降に示す。

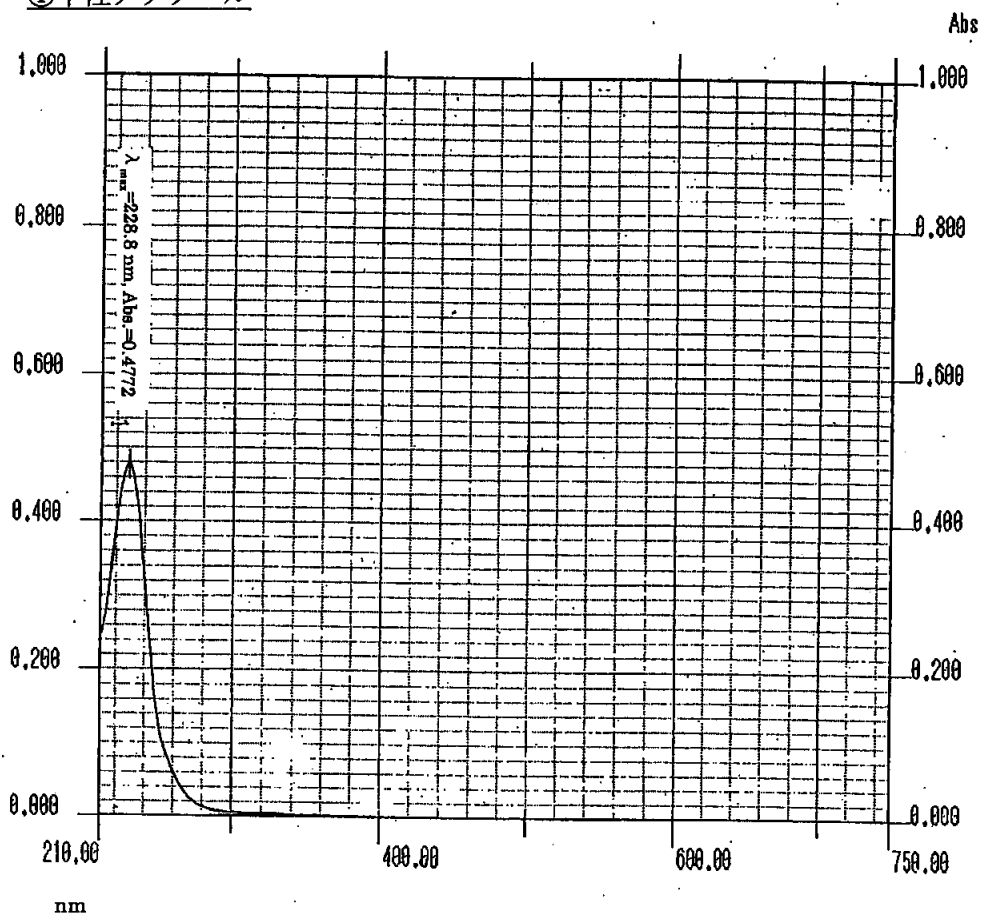
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1) UV/VIS スペクトル：ダブルビーム型分光光度計、UV-2200A 型、(株)島津製作所

測定条件	極大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 ($M^{-1}cm^{-1}$)
酸性メタノール	228.6	25,500
中性メタノール	228.8	24,400
塩基性メタノール	228.7	22,100

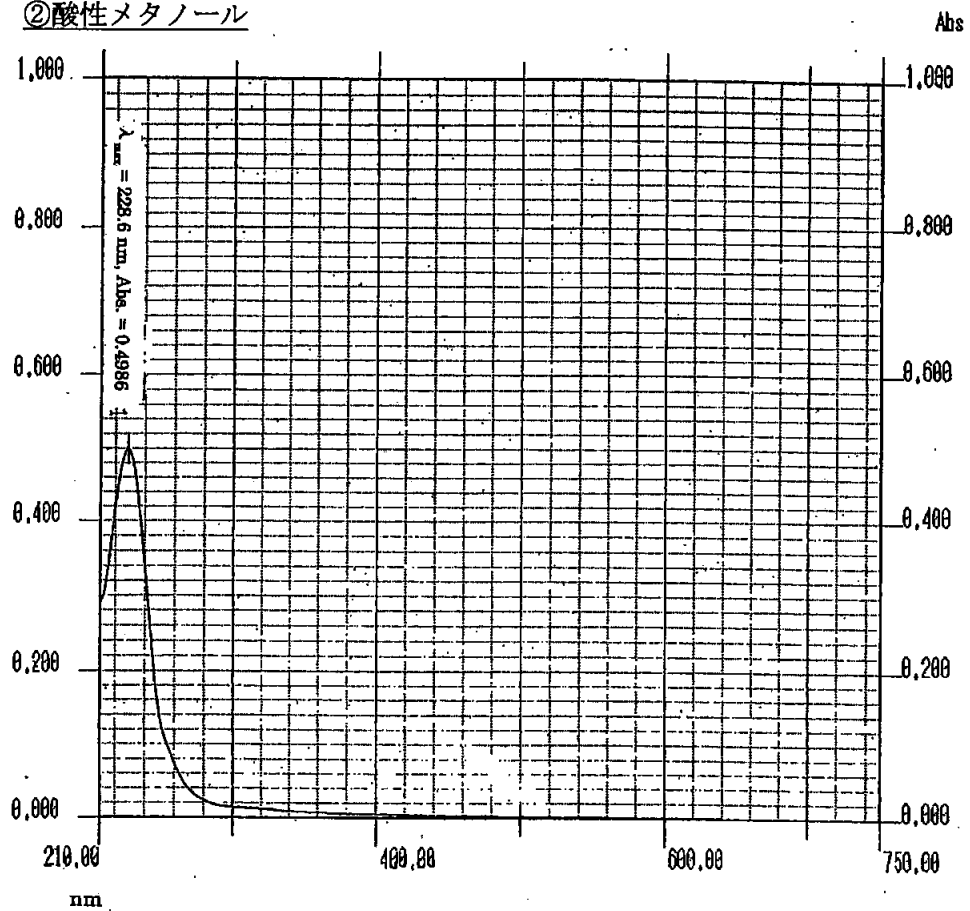
測定方法： OECD 101 法
使用溶媒： 酸性； メタノール/ 1N HCl aq. (9/1, v/v)
 中性； メタノール/蒸留水 (9/1)
 塩基性；メタノール/ 1N NaOH aq. (9/1, v/v)
測定範囲： 210~750nm
測定温度： 25.0°C
光路長： 1cm

①中性メタノール



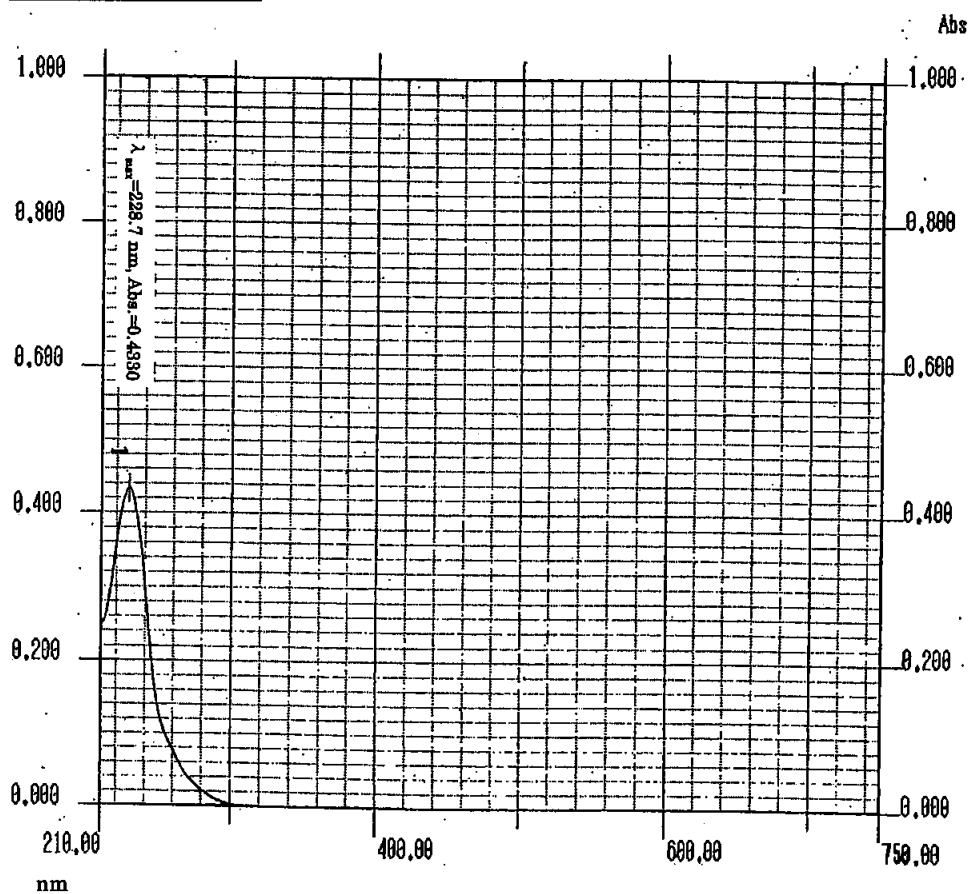
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

②酸性メタノール



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

③塩基性メタノール



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) IR スペクトル：赤外分光光度計、IR-440、俣島津製作所

KBr 錠剤法

測定波長範囲：300～5000 cm^{-1}

特性吸収帯 (波長 (cm^{-1}))	特性吸収帯の帰属
2949	C-H伸縮振動
1704	C=O伸縮振動
1486	C=C伸縮振動
1375	—
1070	—
831	—
719	—

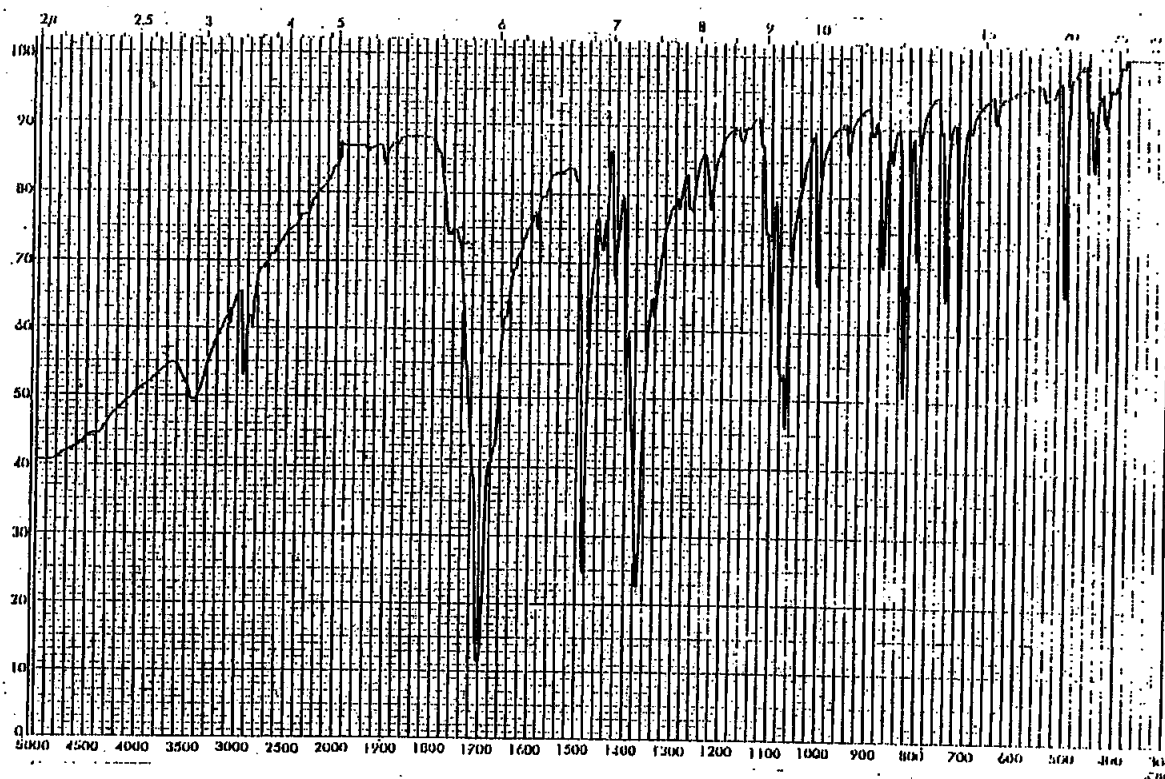


図 クロルフタリムの IR スペクトル

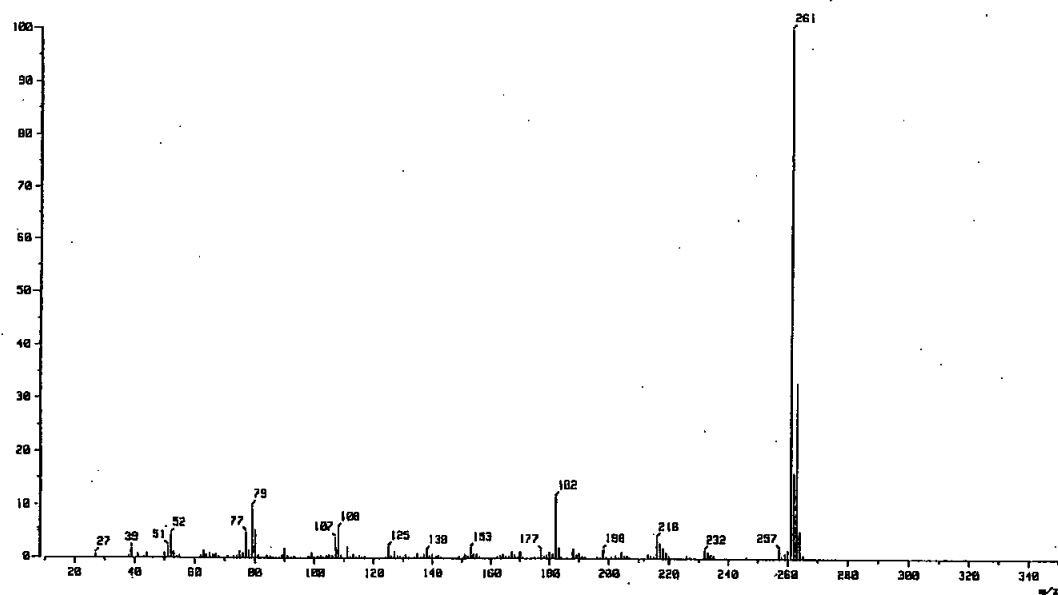
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) MS スペクトル：質量分析計、JMS-700、日本電子株式会社

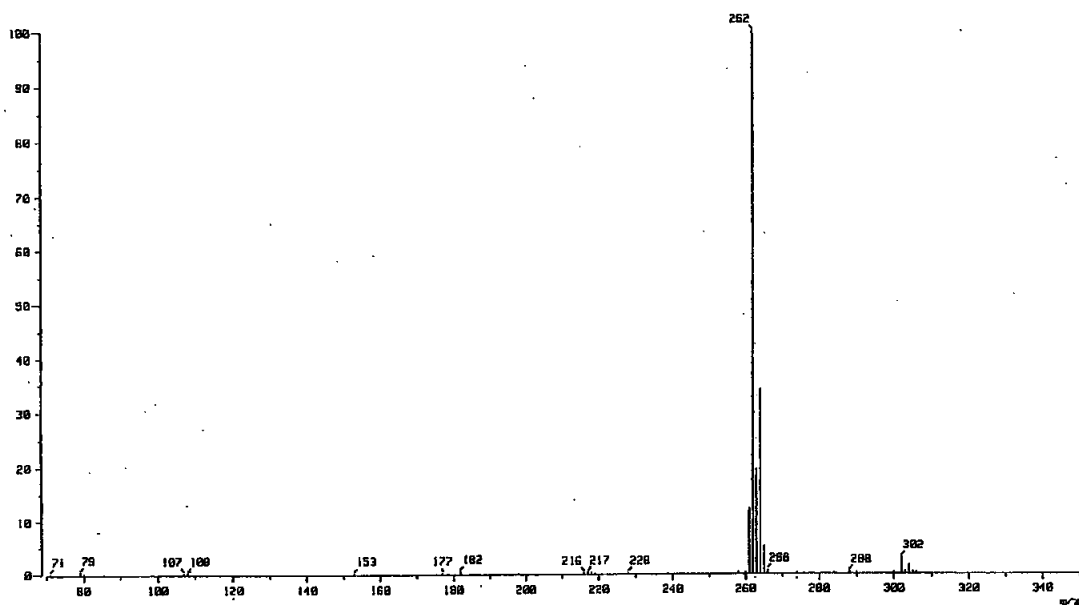
直接導入

イオン化法： EI 法 10~800 m/z の範囲で測定

CI 法 70~800 m/z の範囲で測定



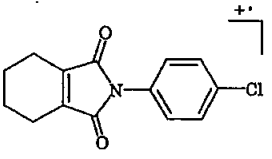
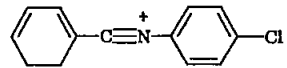
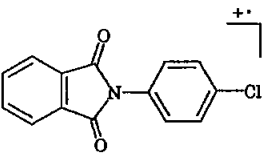
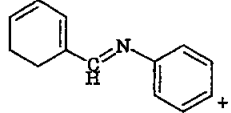
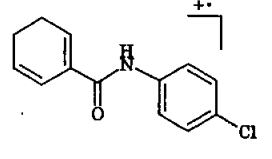
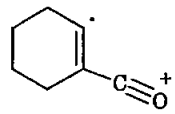
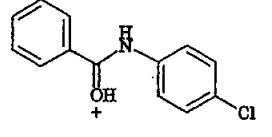
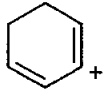
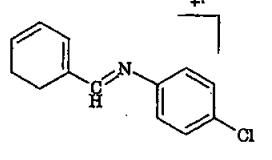
☒ クロルフタリムの EI マススペクトル



☒ クロルフタリムの CI マススペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

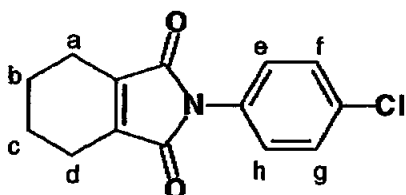
EI スペクトルの主なイオンの帰属

m/z	相対強度 (%)	帰属	m/z	相対強度 (%)	帰属
261	100		216	3.76	
257	1.57		182	11.48	
233	1.15		108	5.53	
232	1.32		79	9.68	
217	2.75				

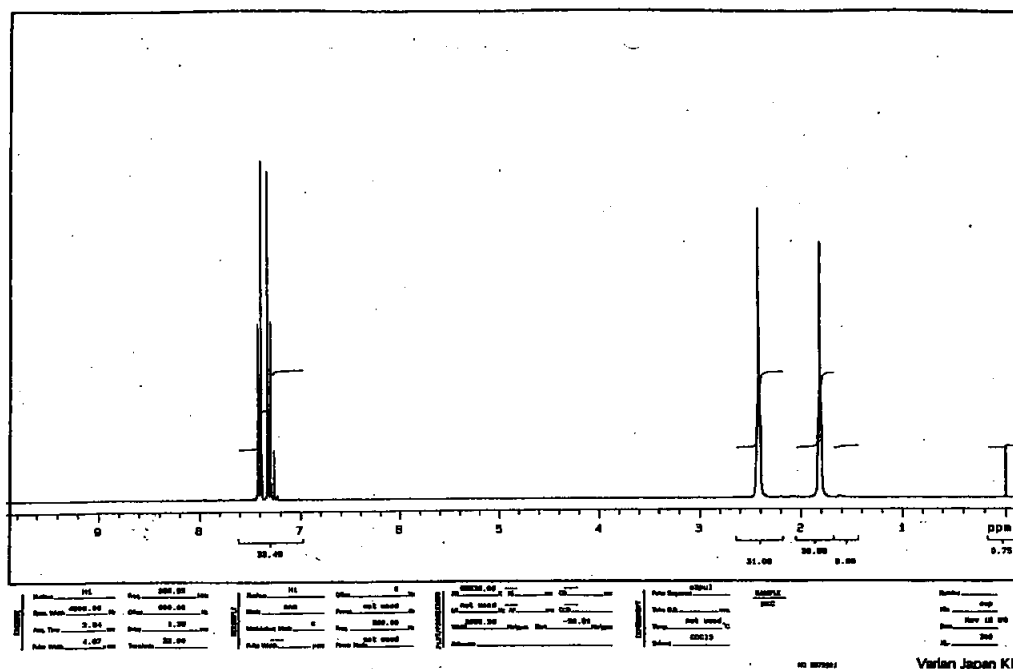
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- 4) NMR スペクトル：核磁気共鳴測定装置、Varian UNITY-300
重クロロホルム (0.03%テトラメチルアン含有)

¹H NMR スペクトルの帰属



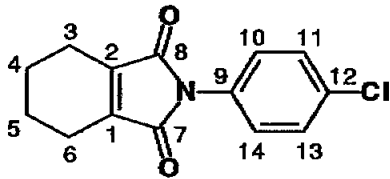
水素原子 No.	化学シフト (δ)	多重度	水素数
H _a , H _d	2.38~2.45	multiplet	4
H _b , H _c	1.78~1.85	multiplet	4
H _e , H _h	7.38~7.43	multiplet	2
H _f , H _g	7.28~7.33	multiplet	2



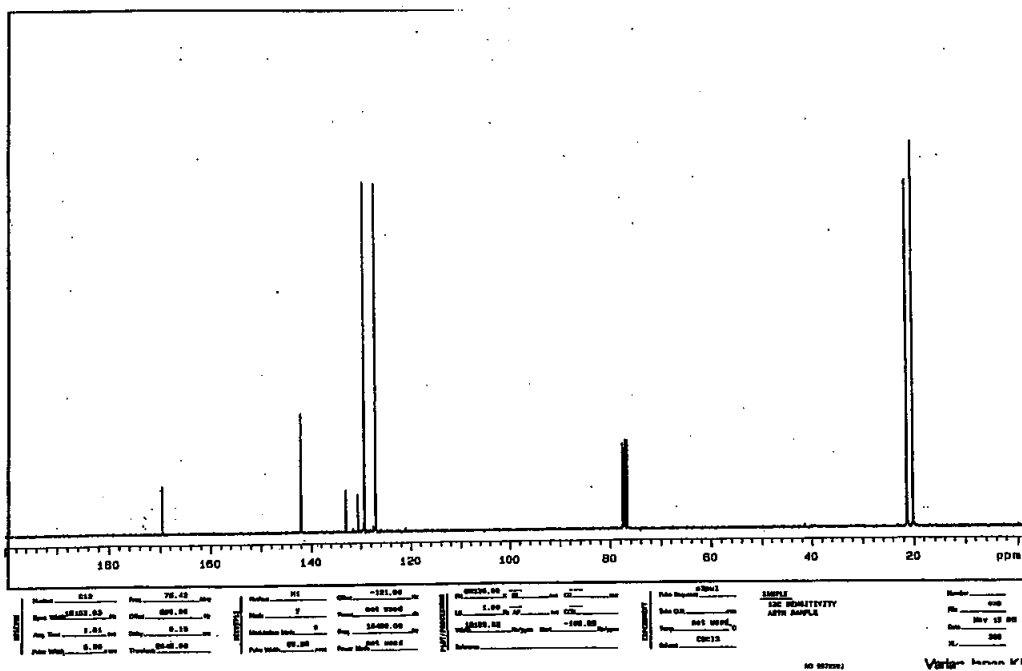
☒ クロルフタリムの ¹H NMR スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

^{13}C NMR スペクトルの帰属



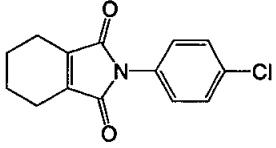
炭素原子 No.	化学シフト (δ ppm)
C_1, C_2	141.94
C_3, C_6	21.33
C_4, C_5	20.17
C_7, C_8	169.58
C_9	132.92
$\text{C}_{10}, \text{C}_{14}$	126.95
$\text{C}_{11}, \text{C}_{13}$	129.15
C_{12}	130.56



☒ クロルフタリムの ^{13}C NMR スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式 分子量	含有率 (%)	
	一般名	化学名			規格値	通常値
有効成分	クロルフラム	N-(4-クロロフェニル)-1-シクロヘキセン-1,2-ジカルボキシミド		C ₁₄ H ₁₂ ClNO ₂ 261.7		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4. 製剤の組成

1) 50%水和剤

クロルフタリム	50.0%
鉍物質微粉、界面活性剤 等	50.0%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

Ⅲ 生物活性

1. 活性の範囲

実用的な効果が確認された主な雑草は以下の通りである。

イネ科雑草 : ヒシバ、ヒシバ、スズメノカタビラ、スズメノテッポウ、イシユエ、エノコログサ

カヤツリグサ科雑草 : カヤツリグサ

キク科雑草 : ハルシバ、ハキガキキク

ナデシコ科雑草 : オランダミミナグサ、ハコバ

アカザ科雑草 : シロザ

タデ科雑草 : イヌタデ

ヒユ科雑草 : アビユ、アガイトウ

スベリヒユ科雑草 : スベリヒユ

ゴマノハグサ科雑草 : ムラサキゴキ、ウリクサ

2. 作用機構

化学構造的にはフタルイミド系除草剤に分類されるが、その作用性は光要求型でジフェニルエーテル系に類似している。クロロフタリムを雑草に処理することにより、クロロフィル生合成経路上の酵素であるプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (Protox) が阻害され、その結果、雑草の体内にプロトポルフィリンIXが蓄積され、その光増感作用により活性酸素を生成し除草作用を発現する。

3. 作用特性と防除上の利点等

- (1) 除草効果は光のある条件下で発現し、その殺草速度は速効的である。
- (2) 殺草スペクトラムは広く、一年生雑草の発生前から発生始めまで使用できる。
- (3) 主な吸収部位は子葉鞘及び中胚軸であるが、植物体中の移行性は小さく、根部からの吸収は殆どない。従って芝生や樹木に対して安全に使用できる。特に、芝生ではランナーの節部から伸長する根に対する影響が少ない。
- (4) 春処理及び秋処理とも残効性に優れ、約2ヶ月間雑草の発生を抑制する。
- (5) 土壌中の下方移行性は極小で、土壌表層に堅固な薬剤処理層を形成し、効果発現に寄与する。
- (6) 水溶解度が小さく土壌吸着能が高いため、土壌から散布区域外への流出は殆どない。
- (7) 蒸気圧も低いので揮散は少ない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

IV 適用及び使用上の注意事項

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) 種類：クロルフラリム (50.0%) 水和剤

名称：三菱ダイヤモンド水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	クロルフラリムを含む農薬の総使用回数	
			薬量 (g/10a)	希釈水量 (L/10a)				
日本芝 (こうらいしば)	一年生雑草	春季雑草発生前	400~600	300	2回以内	全面土壌散布	2回以内	
		秋季雑草発生前	600					
西洋芝 (ベントグラス)	コノ類	秋冬期芝生育期 (コノ類生育期)	200~600	200~300		雑草茎葉散布		
すぎ (床替床) ひのき (床替床) あかまつ (床替床) くろまつ (床替床) からまつ (床替床)	一年生雑草	雑草発生前	400~600	150		全面土壌散布		
つつじ類				100		畦間土壌散布		
たばこ (折衷マルチ栽培)		畦立直後 但し 植付10日前まで	200	100~200		1回		畦面土壌散布
きく		前年秋期 施肥畦立時	400~800	100~300*		全面土壌散布		1回
		定植前 (雑草発生前)						

* きくの希釈水量は、三菱ダイヤモンド水和剤が300 L/10a、ダイヤモンド水和剤が100 L/10a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日本農薬株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

(1) 種類：クロルフタリム (50.0%) 水和剤

名称：三菱ダイヤモンド水和剤

- 1) アルカリ性薬剤との混用は避けること。
- 2) 散布液調製後は、そのまま放置せずできるだけ速やかに散布すること。
- 3) 本剤は雑草発生前の処理の効果は大きいですが、既発生の雑草には効果が劣るので、雑草発生前に全面にむらなく散布すること。
- 4) イネ科雑草に比べ、キク科などの広葉雑草に対しては、効果がやや劣るので、広葉雑草の優占する所では所定範囲の多めの薬量で使用するこゝと。
- 5) 散布液量が少ないと効果が不均一になる場合もあるので、所定の散布液量に希釈して使用すること。
- 6) 芝生中及び周辺の植物にかかると薬害を生ずるおそれがあるので、かからないように注意して散布すること。
- 7) 芝に使用する場合、葉先褐変等の薬害を生ずることがあるが、やがて回復し、その後の生育に対する影響は認められていない。但し、高温時には薬害が出やすくなるので注意すること。
- 8) ターフ形成前の芝生には使用をさけること。
- 9) たばこに使用する場合、植付時、処理土壌がたばこの茎葉に接触しないように注意すること。
- 10) たばこのトンネル栽培、改良畦面栽培では使用しないこと。
- 11) 薬液調製容器や散布器具は使用後十分水洗いしておくこと。
- 12) 水源池、飲料用水等に本剤が飛散流入しないように十分注意すること。
- 13) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

(1) 種類：クロルフタリム (50.0%) 水和剤

名称：三菱ダイヤモンド水和剤

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② 圃場試験 (畑地)

推定半減期：親化合物 火山灰埴壤土 18日
 沖積埴壤土 33日

分析機関：三菱化成中央研究所

No.	試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)		
					クロルフタリム		
		濃度・量	回数		最高値	平均値	
1	鳥取県 野菜試験場 (火山灰埴壤土) 昭和 53 年度	水和剤 (50%) 188 倍 150ℓ /10a (800g 製剤/10a)		0	—	<0.04	<0.04
				1	0	4.28	4.09
				1	5	4.08	3.99
				1	10	2.17	2.00
				1	20	2.43	2.09
				1	40	0.94	0.85
2	静岡県農業試験場 高冷地分場 (沖積埴壤土) 昭和 53 年度	水和剤 (50%) 250 倍 200ℓ /10a (800g/10a)		0	—	<0.04	<0.04
				1	0	1.85	1.85
				1	5	2.65	2.20
				1	10	2.52	2.40
				1	20	1.50	1.46
				1	40	1.04	1.00
				1	80	0.49	0.42

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ (mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24時 間	48時 間	72時 間	96時 間		
W-1 GLP	魚類 急性毒性試験 原体	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	止水式	23.0	>8.88*	>8.88*	>8.88*	>8.88*		24
W-2 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 原体	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	止水式	20.0	>5.79*	>5.79*	—	—		25
省 略	ミジンコ類 繁殖試験										26
W-3 GLP	藻類 生長阻害試験 原体	緑藻 <i>Pseudokirch- neriella subcapitata</i>	1.0×10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	23.0 ～ 25.0	EbC ₅₀ (0h-72h) : 0.0049* ErC ₅₀ (24-48h) : 0.012* (24-72h) : 0.019* (0-72h) : 0.017* # NOEC _b (0-72h) : 0.00143* NOEC _r (24-48h) : 0.00235* (24-72h) : 0.00235* (0-72h) : 0.00235* #					27
W-4 GLP	魚類 急性毒性試験 水和剤 (50%)	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	止水式	20.3 ～ 20.7	410	386	386	386		28
W-5 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 水和剤 (50%)	ミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	止水式	20.0	>256	64	—	—		29
W-6 GLP	藻類 生長阻害試験 水和剤 (50%)	緑藻 <i>Pseudokirch- neriella subcapitata</i>	1×10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	23.5 ±1	EbC ₅₀ (0h-72h) : 0.13 NOEC _b : 0.05 ErC ₅₀ (24h-48h) : 0.19 ErC ₅₀ (24h-72h) : 0.42 NOEC _r : 0.05					30

* 実測値に基づく LC₅₀ / EC₅₀ 値

申請者算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1. 水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 W - 1)

被験物質： クロルフタリム原体

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長：4.7 cm (4.5~4.9 cm)、体重：1.19 g (1.05~1.35 g)

方 法： 被験物質を溶解助剤(アセトン 0.1 ml/L)を添加した希釈水に溶解して 100 mg/L の試験液を調製した。対照区には希釈水を、助剤対照区にはアセトン (0.1 mL/L) を添加した希釈水を使用した。

試験液にコイを96時間暴露し、生死及び症状を暴露24、48、72及び96時間後に観察した。試験は止水式で行った。

試験水温： 23.0℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100	
	実測濃度 (平均)	8.88	
LC ₅₀ (mg/L) *	24h	>8.88	
	48h	>8.88	
	72h	>8.88	
	96h	>8.88	
NOEC (mg/L) *	8.88		
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *	8.88		

*：平均実測濃度

対照区、溶媒対照区及び被験物質添加区のいずれの試験区においても暴露期間中に症状は観察されなかった。試験液中の被験物質の平均濃度は 8.88 mg/L であった (試験開始時：9.47 mg/L、96 時間後：8.32 mg/L)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W - 2)

被験物質： クロルフタリム原体

供試生物： オオミジンコ(学名 *Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法： 被験物質を溶解助剤 (アセトン 0.1 ml/L) を添加した ASTM 硬水に溶解して 100 mg/L の試験液を調製した。対照区には ASTM 硬水を、助剤対照区にはアセトン (0.1 mL/L) を添加した ASTM 硬水を使用した。

試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 及び 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温： 20.0°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100	
	実測濃度 (平均)	5.79	
EC ₅₀ (mg/L) *		24h	>5.79 [-]
[95%信頼限界]		48h	>5.79 [-]
NOEC (mg/L) *		5.79	

*：平均実測濃度 (幾何平均)。-：95%信頼限界は求まらず。

対照区、溶媒対照区及び被験物質添加区のいずれの試験区においても暴露期間中に症状は観察されなかった。試験液中の被験物質の平均濃度は 5.79 mg/L であった (試験開始時：5.86 mg/L、48 時間後：5.73 mg/L)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- 3) ミジンコ類繁殖試験
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日本農薬株式会社にある。

4) 藻類生長阻害試験

(資料 W - 3)

被験物質： クロルフタリム原体

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

初期濃度 1.0×10^4 cells/mL

方法： 被験物質をアセトンに溶解して 40.0, 88.0, 194, 426 及び 937 mg/L の試験原液を調製した。これらの試験原液から各々 50 μ L を採取し、滅菌した OECD 培地で 500mL に定容し各々 0.00400, 0.00880, 0.0194, 0.0426 及び 0.0937 mg/L の試験液を調製した。助剤対照区にはアセトン (0.1 mL/L) を添加した OECD 培地を使用した。試験は止水式で行った。試験液に緑藻を接種し、細胞濃度を接種 24, 48 及び 72 時間後に測定した。培養は連続照明下 (照度: 4,060 ~4,100 lux) で行った。

培養温度： 23.0~25.0°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.004, 0.0088, 0.0194, 0.0426, 0.0937	
	実測濃度(平均)	0.001, 0.00143, 0.00235, 0.00816, 0.0176	
EbC ₅₀ (mg/L) *	0-72 h	0.0049 [0.0043-0.0055]	
ErC ₅₀ (mg/L) *	24-48 h	0.012 [0.010-0.015]	
	24-72 h	0.019 [0.016-0.025]	
	0-72 h	0.017 [0.014-0.019] #	
NOECb (mg/L) *	0-72 h	0.00143	
NOECr (mg/L) *	24-48 h	0.00235	
	24-72 h	0.00235	
	0-72 h	0.00235 #	

*: 実測濃度に基づき算出 (幾何平均濃度)

#: 申請者算出

試験液中のクロルフタリム濃度は、試験開始時は 0.00100, 0.00151, 0.00316, 0.00157, 0.0203 mg/L (設定濃度の 16.3~36.8%)、試験終了時は 0.00100, 0.00136, 0.00169, 0.00354 及び 0.0152 mg/L (設定濃度の 0~16.2%) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) 魚類急性毒性試験

(資料 W - 4)

コイを用いた急性毒性試験

被験物質： 水和剤 (50%)

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長：4.88±0.20 cm、体重：1.25±0.16 g

方 法： 被験物質を脱塩素水道水と一定の割合で混合して設定濃度 62.5、125、250、500 及び 1000 mg/L の試験液を調製した。

試験液にコイを96時間暴露し、生死及び症状を暴露24、48、72及び96時間後に観察した。試験は止水式で行った。

試験水温： 20.3~20.7℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	62.5、125、250、500、1000	
LC ₅₀ (mg/L) *	24h	410	
	48h	386	
	72h	386	
	96h	386	
NOEC (mg/L) *	250		
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *	250		

*：設定濃度に基づき算出。

毒性症状は 500 mg/L 区で横転が観察された。1000 mg/L 区では全例が死亡した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W - 5)

被験物質： 水和剤 (50%)

供試生物： オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法： 被験物質を希釈水と一定の割合で混合して設定濃度 1、2、4、8、16、32、64、128 及び 256 mg/L の試験液を調製した。

試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 及び 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温： 19.7~20.7°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1、2、4、8、16、32、64、128、256	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	>256	
	48 h	64 [48~91]	
NOEC (mg/L) *	8		

*：設定濃度に基づき算出。

暴露開始 24 時間後では 128mg/L 以上で、48 時間後では 16 mg/L 以上で遊泳阻害が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) 藻類生長阻害試験

(資料 W-6)

被験物質： 水和剤 (50%)

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

(*原報には *Selenastrum capricornutum* と記載)

初期濃度 約 1×10^4 cells/mL

方 法： 被験物質を OECD 培地と一定の割合で混合して設定濃度 0.05、0.1、0.2、0.4、0.8 及び 1.6 mg/L の試験液を調製した。濃度は予備試験に基づいて設定した。試験液に緑藻を接種し、細胞濃度を接種 24、48 及び 72 時間後に測定した。藻類の培養は、蛍光灯による連続照明下 (照度：約 4,000 lux) で行った。

培養温度： 23.5 ± 1 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.05、0.1、0.2、0.4、0.8、1.6	
EbC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	0-72 h	0.13 [0.10~0.16]	
	24-48 h	0.19 [0.07~0.91]	
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24-72 h	0.42	
	0-72 h	0.05	
NOEC _b (mg/L) *	0-72 h	0.05	
NOEC _r (mg/L) *		0.05	

*：設定濃度に基づき算出。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) ミツバチ、蚕、天敵昆虫等に対する影響

資料 No.	被験物質	供試生物	1群当りの供試数	方法及び結果	試験機関 (報告年)
1.	原体	セイヨウミツバチ 成虫	35 頭 (10-13 頭/ 区 X 3 連制)	[混餌] 被験物質 10,000 ppm を含有する 50% しょ糖液を供試虫に 4 時間給餌 (200 μL/10-13 頭) した。投与期間終了後は、50% しょ糖液を与えた。処理 4 時間、1 日及び 3 日後に生死を調査した。 96 時間後 LD50 >100 μg/頭	
		蚕 (錦秋× 鐘和) 4 齢幼虫	40 頭 (10 頭/区 X 4 連制)	[混餌] 人工飼料に 400g ai/10a 相当を散布処理し、風乾後、蚕 4 齢幼虫 (10 頭) を放虫した。処理 4 日後以降の生存虫には無処理の飼料を与え引き続き飼育した。処理後 1、4 及び 8 日に生存、異常及び死亡虫数を調査した。また、営繭後雌雄別に繭重を測定した。 処理区で異常や死亡は観察されなかった。繭重は対照区比でやや増加する傾向があった。	
		ミコカブリダニ 成虫	50 頭 (9-11 頭/ 区 X 4 連 制)	インゲン初生葉のリーフティスクにミコカブリダニ成虫 (9-11 頭) 及び飼料としてナシダニ (約 50 頭) を放虫し、400g ai/10a 相当を散布処理した。処理後 1 及び 3 日に生死を調査した。 処理区での死亡率は 20-28% (対照区では 12-15%) であり、影響は小さいと考えられた。	
		タイクヒメハカメ 成虫	10 頭 (2 頭/区 X 5 連制)	インゲン初生葉のリーフティスクにミカキアザミウマ雌成虫 (3 頭) を産卵のため放虫し 24 時間後に除去した。接種 5 日後に幼虫を確認し 400g ai/10a 相当を散布処理した。風乾後、タイクヒメハカメ成虫 (2 頭) を放虫し、処理後 3 時間、1 及び 2 日に生死を調査した。 処理区での死亡率は 0-10% (対照区では 0-10%) であり、影響は小さいと考えられた。	
		オオカキリ 孵化幼虫	40 頭 (10 頭/区 X 4 連制)	イネ幼苗を虫かごに入れオオカキリ孵化幼虫 (10 頭) を放虫し 400g ai/10a 相当を散布処理した。風乾後、飼料としてトビイロカ成虫 (100 頭) を放虫したケースに虫かごと静置し、1、2 及び 4 日後に生死を調査した。 処理区での死亡率は 0-15% (対照区では 0-3%) であり、影響は小さいと考えられた。	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 鳥類に対する影響

資料 No.	試験種類・ 被験物質	供試 生物	1群当り の供試 数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及 び無作用量 (mg/kg)	観察された 影響など	試験 機関 (報告年)
1 GLP	急性経口毒 性試験 原体	コリンス ラ	10	強制 経口 投与	398, 631, 1000, 1590, 2510	LD ₅₀ :2521	刺激に対す る反応低下	
2 GLP	急性経口毒 性試験 原体	コリンス ラ	10	5日間 混餌 投与	562, 1000, 1780, 3160, 5620 ppm	LC ₅₀ : 2600 NOEL: 562 ppm	刺激に対す る反応低下	
3 GLP	急性経口毒 性試験 原体	マガモ	10	5日間 混餌 投与	562, 1000, 1780, 3160, 5620 ppm	LC ₅₀ : >5620 NOEL: 562 ppm	体重増加量 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日本農薬株式会社にある。

Ⅶ 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

(1) 種類：クロルフタリム(50.0%)水和剤

名称：三菱ダイヤモンド水和剤

- 1) 散布の際は農薬用マスク、手袋などをして散布液を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は顔、手足など皮膚の露出部を石鹸でよく洗い、うがいをする事。
- 2) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- 3) 街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

2. 解毒方法及び治療法

原体普通物につき、該当せず。

3. 製造時、使用時における事故例

なし。

Ⅶ. 毒性

<毒性試験一覧表：原体>

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 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1	急性毒性 7日間観察	ラット	♂10 ♀10	経口	♂♀ 16000、24000	♂♀ >24000		39
				皮下	♂♀ 16000、24000	♂♀ >24000		
				腹腔内	♂ 2310、3000 3900、5070 6590、8560 11100	♂ 5580		
					♀ 3000、3900 4446、5070 5780、6590	♀ 5080		
2	急性毒性 7日間観察	マウス	♂10 ♀10	経口	♂♀ 10000、15000 18000、20000 22500	♂ 17200 ♀ 17300		42
				皮下	♂♀ 16000、24000	♂♀ >24000		
				腹腔内	♂ 3000、3600 4320、5180 6220、7470	♂ 4580		
					♀ 3000、3600 4200、5040 5880	♀ 4200		
3	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	0、5000	♂♀ >5000		45
4	急性毒性 7日間観察	ラット	♂10 ♀10	経皮	5000	♂♀ >5000		46
5	急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂5 ♀5	経皮	2000	♂♀ >2000		47

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

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 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
6	急性毒性 7日間観察	ラット	♂10 ♀10 (ダスト)	吸入	0.243 mg/l	♂♀LC ₅₀ >0.243 mg/l		48
7	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5 (ダスト)	吸入	3.0 mg/l	♂♀LC ₅₀ >3.0 mg/l		50
9	皮膚刺激性 2日間観察	ウサギ	♂5 ♀1	塗布	500 mg/匹	刺激性なし		52
8	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂5 ♀4 洗眼 3 非洗眼 6	点眼	0.0454 mg/眼 (0.1 ml)	刺激性なし		54
10	皮膚感作性 ピュラー法 惹起後 2日間観察	モルモット	検体群: ♂5♀5 対照群: ♂3♀3	感作:検体を生理食塩水で加湿して経皮貼付 惹起:検体を生理食塩水で加湿して経皮貼付		皮膚感作性 なし		57
-	急性神経毒性							59
-	急性遅発性神経毒性							64
11	亜急性毒性 90日間	ラット	♂12 ♀12	飼料混入	♂♀0、320、800、 2000、5000、 7000 ppm ♂ 0、14、46、110、 350、380 ♀ 0、16、53、120、 360、390	♂♀ 320 ppm ♂ 14 ♀ 16		65
12 GLP	亜急性毒性 90日間 (回復群はさらに1ヶ月観察)	ラット	(回復群♂ ♀各10匹 を含む)	飼料混入	♂♀0、30、150、 750、3000 ppm ♂ 0、2.2、11.3、 56.8、228.0 ♀ 0、2.6、13.0、 64.1、252.7	♂ 150 ppm ♀ 30 ppm ♂ 11.3 ♀ 2.6		75
13	亜急性毒性 90日間	マウス	♂12 ♀12	飼料混入	♂♀0、320、800、 2000、5000、 7000 ppm ♂ 0、38、120、310、 1000、1000 ♀ 0、49、170、370、 1200、1400	♂♀ 320 ppm ♂ 38 ♀ 49		82

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 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
38 GLP	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂4 ♀4	経口	♂♀0、100、300、1000	♂♀1000		91
-	21日間反復経皮投与毒性							98
-	90日間反復吸入毒性							99
-	反復経口投与神経毒性							100
-	28日間反復投与遅発性神経毒性							104
-	1年間反復経口投与毒性及び発がん性							105
-	繁殖毒性							106
14	催奇形性投与期間 14日間	ラット	妊娠 ♀24	経口	0、75、150、300	母動物:150 胎児:75 催奇形性なし		107
27 GLP	催奇形性投与期間 13日間	ウサギ	妊娠 ♀16	経口	0、5、20、80	母動物:5 胎児:80 催奇形性なし		112
15	変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA98、 TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 大腸菌: WP2 <i>hcr</i> ⁻		<i>in vitro</i>	0、1000、2000、3000、 4000、5000 µg/plate	S-9 Mixの有無にかかわらず 陰性		116
	変異原性 DNA損傷	枯草菌: H-17、M-45 (Rec Assay)		<i>in vitro</i>	0、5000 µg/plate	陰性		
16	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>	0、1、10、100、500、 1000、2500、5000、 10000 µg/plate	S-9 Mixの有無にかかわらず 陰性		119
17	変異原性 染色体異常	CHO細胞		<i>in vitro</i>	0、400、600、800、 1000 µg/ml	S-9 Mixの有無にかかわらず 陰性		121
18	変異原性 DNA損傷	ラット初代培養 肝細胞 (不定期DNA合成)		<i>in vitro</i>	0、0.5、1.0、2.5、5.0、 10、25、50、100、 251 µg/ml	陰性		124
39 GLP	変異原性 小核誘発	マウス	♂6	腹腔内	0、500、1000、 2000 (上記用量を24時間 間隔で2回投与)	陰性		126

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

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 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
28 GLP	生体機能影響試験 中枢神経系	行動観察 マウス	♂4	経口	0、500、1500、5000	5000		128
29 GLP		運動協調性 マウス	♀10	経口	0、500、1500、5000	1500		129
30 GLP		呼吸循環器系 ラット	♂3	経口	5000	5000		130
31 GLP		胃腸運動 マウス	♂10	経口	0、500、1500、5000	5000		131

<毒性試験一覧表：原体混在物及び代謝物>

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 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
40	急性毒性 クロルタリム 2日間観察	ラット	♂16~17	経口	クロルタリム: 1.0 g/kg : 0.49 g/kg	の 0.49g/kg 単回経口投与による影響として、死亡、症状（自発運動の低下、チアノーゼ、腹ばい、横臥、仰臥、貧血）、体重減少、白血球数増加、メトヘモグロビン発現、全臓器の暗褐色化、腎臓の腫大、胸水、肝臓と脾臓の萎縮、脾臓重量の低下が認められた。一方、クロルタリムの 1.0g/kg 単回経口投与による影響は認められなかった。		133

<毒性試験一覧表：製剤>

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
19 GLP	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	♂♀5000	♂♀>5000		136
20 GLP	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	マウス	♂5 ♀5	経口	♂♀5000	♂♀>5000		137
21 GLP	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	♂♀2000	♂♀>2000		138
22 GLP	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	ラット	♂5 ♀5 (ダスト)	吸入	♂♀0.98、2.65 mg/l	LC ₅₀ ♂♀>2.65 mg/l		139
25 GLP	皮膚刺激性 50%水和剤 4日間観察	ウサギ	♂1 ♀5	塗布	0.5g/6.25cm ² 皮膚	刺激性なし		141
23 GLP	眼刺激性 50%水和剤 7日間観察	ウサギ	♂1 ♀5	点眼	0.1ml (60mg)/眼	非常に軽度な 刺激性あり		142
24 GLP	眼刺激性 50%水和剤の 1000倍希釈液 7日間観察	ウサギ	♀6	点眼	0.1ml/眼	ほとんど刺激性 なし		145
26 GLP	皮膚感作性 50%水和剤 Maximization 法 惹起後3日間 観察	モルモット	検体群: ♀20 対照群: ♀10	感作: 1.0%液皮内投与、 50%液経皮貼付 惹起: 25%及び50%液経皮貼付		皮膚感作性 なし		148

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口、皮下、腹腔内毒性試験

(資料1)

検体純度

供試動物

Wistar系ラット、1群雌雄各10匹

4~5週齢(体重:雄80~95g、雌75~90g)

観察期間

7日間

投与方法

検体を0.5%トラガントゴム水溶液に20~40%の濃度で懸濁して投与した。

観察・検査項目 中毒症状及び生死を7日間観察し、死亡動物及び観察期間終了時における全生存動物について、組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 16000、24000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共に >24000	
死亡開始時間及び 死亡終了時間	(死亡例なし)	
症状発現及び 消失時期	(症状発現なし)	
肉眼的病理検査	(異常なし)	
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に 24000	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与方法	皮下	
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 16000、24000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共に >24000	
死亡開始時間及び 死亡終了時間	(死亡例なし)	
症 状*	投与当日 (投与後 0 日) では変化がみられないが、投与後 1 日より 7 日まで自発運動低下及び眼瞼下垂がみられた。	
肉眼的病理検査	投与部位に多量の検体が未吸収のまま残存し、周辺部の肉肥厚を認めた。	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	不明	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に 24000	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与方法	腹 腔 内	
性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2310、3000、3900、 5070、6590、8560、11100	3000、3900、4446、 5070、5780、6590
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	5580 (4540~6880)	5080 (4660~5540)
死亡開始時間及び 死亡終了時間	投与後 1 日 投与後 4 日	投与後 0 日 (投与当日) 投与後 3 日
症 状*	投与後 10 分に自発運動低下、眼瞼下垂、投与後 4 時間に少量の流涙もみられた。投与後 1 日に鼻出血、眼出血、後肢麻痺がみられ、鼻出血、眼出血は投与後 2 日に回復したが、後肢麻痺は軽減するものの、投与後 7 日まで観察された。	
肉眼的病理検査	腹腔内に検体の貯留が認められた。また、それに起因する各臓器の癒着がみられた。	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	不明	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2310	3000

2) マウスにおける急性経口、皮下、腹腔内毒性試験

(資料 2)

検体純度

供試動物

ddy 系マウス、1 群雌雄各 10 匹

4~5 週齢 (体重: 雄 18~22 g、雌 17~21 g)

観察期間

7 日間

投与方法

検体を 0.5%トラガントゴム水溶液に 20~40%の濃度で懸濁して投与した。

観察・検査項目 中毒症状及び生死を 7 日間観察し、死亡動物及び観察期間終了時における全生存動物について、組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果

投与方法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	10000、15000、18000、 20000、22500	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	17200 (15600~18900)	17300 (16000~18700)
死亡開始時間及び 死亡終了時間	投与後 0 日 (投与当日) 投与後 2 日	投与後 0 日 投与後 1 日
症 状*	投与後 30 分に全例で腹ばい、眼瞼下垂、流涙、眼脂がみられ、投与後 3 時間に最高投与群で振せん、尿失禁、投与後 5 時間には最低投与群を除く全投与群に振せん、尿失禁がみられた。最低投与群では投与後 5 時間には回復がみられたが、高投与群では投与後 1 日まで尿失禁、間代性痙攣がみられた。投与後 2 日には全群で症状の回復が認められた。	
肉眼的病理検査	異常なし	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	不明	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に 10000	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与方法	皮下	
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	16000、24000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	>24000	
死亡開始時間及び 死亡終了時間	(死亡例なし)	
症 状*	投与当日 (投与後 0 日) は変化が認められないが、投与後 1 日より投与後 7 日まで自発運動低下及び眼瞼下垂がみられた。	
肉眼的病理検査	注射部位に多量の検体が未吸収のまま残存し、周辺部の肉肥厚を認めた。	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	不明	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に	24000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与方法	腹 腔 内	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	3000、3600、4320、 5180、6220、7470	3000、3600、4200、 5040、5880
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	4580 (4020~5220)	4200 (3820~4620)
死亡開始時間及び 死亡終了時間	投与後 0 日 (投与当日) 投与後 2 日	投与後 0 日 投与後 1 日
症 状*	投与直後より自発運動低下及び眼瞼下垂がみられ、投与後 1 時間にはうずくまり、半数例で閉眼がみられた。投与後 2 時間には眼脂、投与後 4 時間に少量の尿失禁が観察された。投与後 1 日では全投与群で自発運動低下、眼瞼下垂、さらに高投与群で眼出血痕、下痢、数例にふるえがみられた。投与後 2 日には高投与群での下痢、ふるえは回復したが、後肢麻痺がみられた。その後、症状の軽減はみられたが、投与後 7 日まで自発運動低下、眼瞼下垂、後肢麻痺 (高投与群) が観察された。	
肉眼的病理検査	腹腔内に検体の貯留が認められた。また、それに起因する各臓器の癒着がみられた。	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	不明	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に 3000	

3) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料3)

検体純度

供試動物

SD系ラット、1群雌雄各5匹

若齢成獣（体重：雄 272～296 g、雌 232～258 g）

観察期間

14日間

投与方法

検体をコーンオイルに懸濁して一晚（18.5時間）絶食させた動物に強制経口投与した。なお、対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。

観察・検査項目 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。観察期間終了時に全生存動物について、組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果

性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	>5000	
死亡開始時間及び 死亡終了時間	(死亡例なし)	
症状発現及び 消失時期	(検体投与に起因する症状発現なし)	
体重変化	5000 mg/kg 群の雌1例で投与後7日に体重低下がみられた。それ以外、検体投与に関連する影響は認められなかった。	
肉眼的病理検査	異常なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	<5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に 5000	

4) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料4)

検体純度

供試動物

Fischer 系ラット、1 群雌雄各 10 匹

10 週齢 (体重: 雄 255~280 g、雌 162~185 g)

観察期間

7 日間

投与方法

動物の背部中央を刈毛、蒸留水でぬらした後、検体を 5000 mg/kg の用量で 24 時間閉鎖貼付した (4 cm×5 cm)。貼付除去後、塗布面を中性洗剤で洗い拭きとった。

観察・検査項目 中毒症状及び生死を 7 日間観察し、観察期間終了時に全生存動物について、組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果

性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	>5000	
死亡開始時間及び 死亡終了時間	(死亡例なし)	
症状発現及び 消失時期	(異常なし)	
肉眼的病理検査	異常なし	
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に 5000	
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に 5000	

5) ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 5)

検体純度

供試動物

ニュージーランドホワイト種ウサギ、1群雌雄各5匹

若齢成獣（体重：雄 2.4～2.9 kg、雌 2.5～3.3 kg）

観察期間

14日間

投与方法

動物の体幹部を刈毛し、布に検体を塗布して生理食塩水で湿潤後、損傷皮膚に24時間閉鎖貼付した。貼付除去後、皮膚に付着した検体をめぐい去った。

観察・検査項目 中毒症状、皮膚症状（貼付除去約30分後のみ）及び生死を14日間観察し、観察期間終了時に全生存動物について、組織の肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与開始時、投与後7日及び14日に行った。

試験結果

性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	
死亡開始時間及び 死亡終了時間	(死亡例なし)	
症状発現及び 消失時期	雌雄とも皮膚に浮腫を伴う軽度の紅斑を認めた。それ以外、症状は観察されなかった。	
体重変化	異常なし	
肉眼的病理検査	異常なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に	2000

6) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料6)

検体純度

供試動物

Fischer系ラット、1群雌雄各10匹

5週齢(体重:雄143~156g、雌104~109g)

観察期間

7日間

暴露方法

試験機関が独自開発した粉塵発生装置を用いて検体のダストを発生させ4時間全身暴露させた。0.243 mg/lはダスト発生可能な最高濃度であった。ガラスフィルターを用いて暴露空気を捕集し、重量法により実際濃度を求めた。

暴露条件:

実際濃度 ¹⁾ (mg/l)	0.243
粒子径分布 ²⁾ (%)	(累積%)
11以上 (μm)	7.7 (100)
11~7.0	12.6 (92.3)
7.0~4.7	25.8 (79.7)
4.7~3.3	30.8 (53.9)
3.3~2.1	17.6 (23.1)
2.1~1.1	5.1 (5.5)
1.1~0.65	0.2 (0.4)
0.65~0.43	0.2 (0.2)
空気力学的質量中位径 ³⁾ (μm)	3.8
呼吸可能な粒子の割合 ⁴⁾ (%)	54
チャンバー容積 (l)	340
チャンバー内通気量 (l/分)	113
暴露条件	ダスト 4時間 全身暴露

¹⁾ 3回測定値の平均(設定濃度は原報に記載なし)

²⁾ アンダーセン大気用サンプラーで1回測定

³⁾ 申請者が算定した。

⁴⁾ 4μm以下の粒子を呼吸可能な粒子と考え申請者が計算した。

観察・検査項目 暴露中及び暴露後7日間、中毒症状及び生死を観察した。観察期間終了時の全生存動物につき、組織の肉眼的病理検査を行った。体重測定は、暴露前、暴露直後と暴露後2日、7日に行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果

性 別	雄	雌
LC ₅₀ (mg/l) (95%信頼限界)	>0.243	
死亡開始時間及び 死亡終了時間	(死亡例なし)	
症状発現及び 消失時期	(異常なし)	
体重変化	雌雄とも暴露直後に低下が認められたが、暴露後2日には暴露前より体重が増加した。	
肉眼的病理検査	雌雄とも肺にうっ血を認めた。	
死亡例の認められなかった最高 投与量 (mg/l)	雌雄共に 0.243	

7) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料7)

検体純度

供試動物

SD系ラット、1群雌雄各5匹

(体重：雄 255～295 g、雌 220～247 g)

観察期間

14日間

暴露方法

ライト式ダスト発生器を用いて検体のダストを発生させ、4時間全身暴露させた。暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量法で実際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/l)	6.0
実際濃度 (mg/l)	3.0
粒子径分布 (%)	(報告なし)
空気力学的質量中位径 (μm) ¹⁾	2.6
呼吸可能な粒子の割合 (%) ²⁾	95
チャンバー内容積 (l)	100
チャンバー内通気量 (l/分)	20
暴露条件	ダスト 4時間 全身暴露

¹⁾ Casella 4 段式カスケードインパクターを用いて 8 回測定した平均

²⁾ 10μm 以下の粒子

観察・検査項目 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察し、また、体重を暴露前、暴露後 1、2、4、7 及び 14 日に測定した。観察期間終了時の全生存動物につき、組織の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日本農薬株式会社にある。

試験結果

性 別	雄	雌
LC ₅₀ (mg/l) (95%信頼限界)	>3.0	
死亡開始時間及び 死亡終了時間	(死亡例なし)	
症状発現及び 消失時期*	暴露開始後 15 分 無し	
症状	暴露開始後ごく少数例で呼吸困難及び流涎が認められた。暴露終了直後から 2 時間の間に少数例で、流涎、鼻からの赤い排出物及び顔面周辺で乾燥した物質が認められ、これらの症状は徐々に軽減した。しかし、暴露後 14 日においても脱毛や痂皮が雌雄ともに観察された。	
体重変化	少数例で暴露期間中の絶食を原因とする一時的な体重低下が雌雄とも観察されたが、雄は暴露後 2 日までに、雌では暴露後 4 日までに回復した。	
肉眼的病理検査	異常なし	
死亡例の認められなかった最高 投与量 (mg/l)	雌雄共に 3.0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料9)

検体純度

供試動物 ニュージーランドホワイト種ウサギ、雄5匹、雌1匹

若齢成獣 (体重: 2.6~3.8 kg)

観察期間 2日間

投与方法 動物の背部を刈毛し、健常皮膚及び損傷皮膚に生理食塩水 0.5 ml で湿らせた検体 0.5 g を 24 時間閉鎖貼付した。貼付除去後、皮膚に残った検体を拭きとった。

観察項目 貼付除去後 30 分及び 48 時間に刺激性変化 (紅斑、浮腫等) の有無等を観察し、ドレーズ法に従って採点した。

試験結果 観察した刺激性変化の採点は次表の通りである。

動物 番号	項目	最高 評点 ※	投与後時間							
			健常皮膚				損傷皮膚			
			30分		48時間		30分		48時間	
			前部	後部	前部	後部	前部	後部	前部	後部
97	紅斑	4	1	1	0	0	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
123	紅斑	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
99	紅斑	4	1	1	0	0	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
100	紅斑	4	1	1	0	0	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
101	紅斑	4	1	1	0	0	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
103	紅斑	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑	24	4	4	0	0	4	4	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0.7	0.7	0	0	0.7	0.7	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0

※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日本農薬株式会社にある。

健常皮膚及び損傷皮膚で貼付除去後 30 分にごく軽度の紅斑が認められたが、48 時間後には消失した。

以上の結果から、クロルフタリム原体はウサギの皮膚に対して刺激性を示さないと考えられた*。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料 8)

検体純度

供試動物

ニュージーランドホワイト種ウサギ、雄 5 匹、雌 4 匹
若齢成獣（体重：2.3～2.9 kg）、洗眼群 6 匹、非洗眼群 3 匹

観察期間

7 日間

投与方法

検体 0.1 ml (0.0454 mg) を右眼に投与し 1 秒間眼瞼を軽くおさえた。
3 匹は 20 秒後に微温湯で両眼を 1 分間洗眼し、6 匹については洗眼し
なかった。すべての動物の左眼を対照とした。

観察項目

生死を 7 日間、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を投与後 24、48、72
時間及び 4、7 日に観察し、ドレイズ法に従って採点した。

試験結果

観察した刺激性変化の採点を次頁に表示する。
非洗眼群において角膜の潰瘍が適用後 24 時間に 1 例のみで観察され
た。それ以外、角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群とも
に認められなかった。結膜からの軽度な分泌物が洗眼群、非洗眼群に
各 1 匹認められたが、この変化は適用後 48 時間には消失した。

以上の結果から、クロルフタリム原体はウサギの眼粘膜に対して刺激性を示さないと
考えられた。

クロルフタリム原体のウサギにおける眼刺激性変化【非洗眼群】

動物 番号	項目		最高 評点 ※	適用後時間				
				24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日
13	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0	0
		混濁の範囲	4	0	0	0	0	0
		斑点	4	0	0	0	0	0
		潰瘍	4	0	0	0	0	0
	虹彩の明暗度		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0
壊死・潰瘍		-	0	0	0	0	0	
14	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0	0
		混濁の範囲	4	0	0	0	0	0
		斑点	4	0	0	0	0	0
		潰瘍	4	1	0	0	0	0
	虹彩の明暗度		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
壊死・潰瘍		-	0	0	0	0	0	
15	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0	0
		混濁の範囲	4	0	0	0	0	0
		斑点	4	0	0	0	0	0
		潰瘍	4	0	0	0	0	0
	虹彩の明暗度		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
壊死・潰瘍		-	0	0	0	0	0	
16	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0	0
		混濁の範囲	4	0	0	0	0	0
		斑点	4	0	0	0	0	0
		潰瘍	4	0	0	0	0	0
	虹彩の明暗度		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
壊死・潰瘍		-	0	0	0	0	0	
17	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0	0
		混濁の範囲	4	0	0	0	0	0
		斑点	4	0	0	0	0	0
		潰瘍	4	0	0	0	0	0
	虹彩の明暗度		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
壊死・潰瘍		-	0	0	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

クロルフタリム原体のウサギにおける眼刺激性変化【非洗眼群、続き】

動物 番号	項目		最高 評点 ※	適用後時間				
				24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日
18	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0	0
		混濁の範囲	4	0	0	0	0	0
		斑点	4	0	0	0	0	0
		潰瘍	4	0	0	0	0	0
	虹彩の明暗度		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
壊死・潰瘍		-	0	0	0	0	0	
合計	角膜	混濁の程度	24	0	0	0	0	0
		混濁の範囲	24	0	0	0	0	0
		斑点	24	0	0	0	0	0
		潰瘍	24	1	0	0	0	0
	虹彩の明暗度		12	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	18	0	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0	0
		分泌物	18	1	0	0	0	0
壊死・潰瘍		-	0	0	0	0	0	
平均	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0	0
		混濁の範囲	4	0	0	0	0	0
		斑点	4	0	0	0	0	0
		潰瘍	4	0.17	0	0	0	0
	虹彩の明暗度		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0.17	0	0	0	0
壊死・潰瘍		-	0	0	0	0	0	

※判定基準の最高評点

クロルフタリム原体のウサギにおける眼刺激性変化【洗眼群】

動物 番号	項目		最高 評点 ※	適用後時間				
				24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日
3 匹 平均	角膜	混濁の程度	4	0	0	0	0	0
		混濁の範囲	4	0	0	0	0	0
		斑点	4	0	0	0	0	0
		潰瘍	4	0	0	0	0	0
	虹彩の明暗度		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0.33	0	0	0	0
壊死・潰瘍		-	0	0	0	0	0	

※判定基準の最高評点

(3) 皮膚感作性

モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 10)

検体純度

供試動物

ハートレー系モルモット

1 群雌雄各 5 匹 (刺激性対照のみ雌雄各 3 匹)

(体重: 雄 320~394 g、雌 304~384 g)

観察期間

惹起暴露後 2 日間

試験操作

ビューラー法

次の 5 試験群を設定した。

陰性対照群	感作・惹起暴露とも生理食塩水を投与
検体投与群	感作・惹起暴露とも検体を投与
検体の刺激性対照群	惹起暴露では検体を投与
陽性対照群	感作・惹起暴露とも DNCB*を投与
陽性対照の刺激性対照群	惹起暴露時では DNCB を投与

*DNCB: 2,4-ジニトロクロロベンゼン

用量設定根拠:

投与: 感作暴露においては、各試験群の動物の背部及び側部の体毛を刈毛し、検体投与群には生理食塩水で浸潤した検体を 6 時間閉塞貼付した。陽性対照群では DNCB の 0.5% エタノール液を、検体群と同様に貼付した。6 時間経過後に貼付を除去し、皮膚に残った塗布液をぬぐいとった。この暴露を週 3 回、3 週間計 9 回行った。

惹起暴露を最終感作 14 日後に行った。検体投与群及び検体の刺激性対照群では生理食塩水で浸潤した検体を 6 時間閉塞貼付した。陽性対照群及び陽性対照の刺激性対照群では、DNCB の 0.3% アセトン液を 6 時間閉塞貼付した。6 時間経過後に貼付を除去し、皮膚に残った塗布液をぬぐいとった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

観察項目 惹起暴露貼付除去後 24 及び 48 時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、次の基準に従って採点した。

反応なし	: 0
ごく軽度の辛うじて識別できる紅斑で 通常コンフルエントではない	: ±
軽度の境界明瞭な紅斑で通常コンフルエントな 中等度の紅斑	: 1
中等度の紅斑	: 2
重度の紅斑 浮腫を伴うこともある	: 3
壊死又は痂皮形成	

試験結果 観察した刺激性変化の採点は、次表のとおりである。

群名	感作	惹起	供試動物数	観察時間 (hr)	皮膚反応採点**									陽性動物数	陽性率 (%)	
					0	±	1	2	3	Ed	N	E				
陰性対照群	生食*	生食	10	24	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
			10	48	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
検体投与群	100% 検体	100% 検体	10	24	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			10	48	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
検体の刺激性対照群	/	100% 検体	6	24	6	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	
			6	48	6	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	
陽性対照群	0.5% DNCB	0.3%DNCB	10	24	0	0	8	2	0	5	0	0	10	100		
			10	48	0	6	2	2	0	3	0	0	10	100		
陽性対照の刺激性対照群	/	0.3%DNCB	6	24	6	0	0	0	0	0	0	0	-	-		
			6	48	6	0	0	0	0	0	0	0	-	-		

*生食：生理食塩水、**皮膚反応採点 Ed：浮腫、N：壊死、E：紅斑

検体投与群において、いずれの観察時間でも皮膚の刺激性変化はみられなかった。一方、陽性対照群ではその刺激性対照群に比べて明らかな皮膚の刺激性変化が観察され、試験系の妥当性が確認された。

以上の結果から、クロルフタリム原体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

試験未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

試験未実施

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットにおける飼料混入投与による3ヶ月間亜急性毒性試験 (資料 11)

検体純度

供試動物

Fischer系ラット、1群雌雄各12匹

開始時5週齢(体重:雄99~121g、雌80~93g)

投与期間

3ヵ月間(*1978年7月3日~1978年10月3日)

投与方法

検体を320、800、2000、5000及び7000ppmの濃度で飼料に混入し成型、滅菌後、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。飼料は毎月1回調製した。対照群には検体を含まない飼料を与えた。

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:中毒症状及び生死を観察した。

雄では800ppm以上の群でチアノーゼが、5000ppm以上の群で眼の暗赤色化が認められた。雌においても800ppm以上の群でチアノーゼが、2000ppm以上の群で眼の暗赤色化を認めた。

雄の5000ppm群において1例の死亡を認めた。また、雄の2000ppm、及び7000ppm群において貧血のためそれぞれ1例及び3例を屠殺した。上記の症状及び死亡は検体投与に関連すると考えられた。

体重変化:投与期間を通じて1週間に2回測定した。

投与期間の体重増加量の推移を次表(次頁)に示す。

体重増加抑制が、雄では5000ppm以上の群に、雌では2000ppm以上の群で認められ、検体投与による影響と考えられた。一方、雄の320ppm群で投与45日以降に体重増加量の低下がみられたが、800ppm群で同様な変動が認められないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

投与開始時からの増体重 (g)の推移

性別	雄					
投与量 (ppm)	0	320	800	2000	5000	7000
投与後 3 日						
投与後 10 日						
投与後 17 日						
投与後 24 日						
投与後 31 日						
投与後 38 日						
投与後 45 日						
投与後 52 日						
投与後 59 日						
投与後 66 日						
投与後 77 日						
投与後 84 日						
投与後 91 日						
性別	雌					
投与量 (ppm)	0	320	800	2000	5000	7000
投与後 3 日						
投与後 10 日						
投与後 17 日						
投与後 24 日						
投与後 31 日						
投与後 38 日						
投与後 45 日						
投与後 52 日						
投与後 59 日						
投与後 66 日						
投与後 77 日						
投与後 84 日						
投与後 92 日						

Student の t 検定又は Welch の t 検定 ↓↑ : P<0.05、⇓⇑ : P<0.01、⇓⇑↑ : P<0.001

摂餌量及び飲水量：投与期間を通じて 1 週間に 2 回測定し、各群 1 匹あたりの 1

日平均摂餌量及び飲水量を算出した。

摂餌量及び飲水量について、検体投与に起因する変化はみられなかった。雌の 800 ppm 群で投与開始から投与 35 日、雄の 5000 ppm 群で投与 36 日から 80 日まで摂餌量の高値がみられた以外は、雌雄とも投与 80 日まで用量に関連した摂餌量の低値がみられた。しかし、投与 81

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

日以降は雌雄とも 5000 ppm 群を除いて対照群に比べて高値がみられた。これらの摂餌量の変動は飼料のロット差による嗜好性の変化に関連すると考えられた。

飲水量について、雌雄ともに対照群に比べて投与 3 日まで検体投与群で用量に相関した低値がみられ、投与 4 日以降は低値傾向がみられたが、これらの変動は摂餌量の変動に関係していた。

検体摂取量：摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量は次表の通りである。

投与量 (ppm)		320	800	2000	5000	7000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	14	46	110	350	380
	雌	16	53	120	360	390

血液学的検査： 13 週間の投与終了時に全生存個体について、ペントバルビタール麻酔下で腹部後大静脈から採血し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血液凝固時間（血漿 Ca 再加凝固時間）、白血球百分比、MCH、MCV、MCHC を測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表（次頁）に示す。

赤血球数の低下が雄の 800 ppm 以上の群、雌の 2000 ppm 以上の群でみられた。ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低値が雌雄の 800 ppm 以上の群でみられた。血液凝固時間の延長が雄の 800 ppm 以上の群及び雌の 2000 ppm 以上の群でみられた。また、MCV の増加が雄では 2000 ppm 以上の群で、雌では 5000 ppm 以上の群で、MCHC の低下が雌では 2000 ppm 以上、雄では 5000 ppm 以上の群でみられた。これらの変化は検体投与に関連すると考えられた。

その他、雌の白血球数は変化の程度と用量との相関性が明らかではなく、雄の白血球百分比の分節核好中球、リンパ球及び単球の変動は生理的範囲内*にあると考えられることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査の結果表

性別	雄				
投与量 (ppm)	320	800	2000	5000	7000
赤血球数					
白血球数					
ヘマトクリット値					
ヘモグロビン量					
MCH					
MCV					
MCHC					
血液凝固時間					
<白血球百分比> 分節核好中球 リンパ球 単球					
性別	雌				
投与量 (ppm)	320	800	2000	5000	7000
赤血球数					
白血球数					
ヘマトクリット値					
ヘモグロビン量					
MCH					
MCV					
MCHC					
血液凝固時間					
<白血球百分比> 分節核好中球 リンパ球 単球					

表中の数値は対照群値を100としたときの値
Studentのt検定又はWelchのt検定 ↓↑ : P<0.05、↓⇕ : P<0.01、↓↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液生化学検査： 上記の血液学的検査における同一検査時期、動物を対象として、その血清を用いて GOT、GPT、尿素窒素、乳酸脱水素酵素、アルカリフォスファターゼ、血糖、総コレステロール、カルシウム、無機リン、尿酸、総蛋白、アルブミン、A/G 比を測定した。
以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄				
投与量 (ppm)	320	800	2000	5000	7000
GOT					
GPT					
尿素窒素					
乳酸脱水素酵素					
アルカリフォスファターゼ					
血糖 (Glu)					
総コレステロール					
カルシウム					
無機リン					
尿酸					
総蛋白量					
アルブミン					
A/G 比					
性別	雌				
投与量 (ppm)	320	800	2000	5000	7000
GOT					
GPT					
尿素窒素					
乳酸脱水素酵素					
アルカリフォスファターゼ					
血糖					
総コレステロール					
カルシウム					
無機リン					
尿酸					
総蛋白量					
アルブミン					
A/G 比					

表中の数値は対照群値を 100 としたときの値

Student の t 検定又は Welch の t 検定 ↓↑ : P<0.05、↕↑ : P<0.01、↘↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

総コレステロール及び総蛋白質の増加が雄の 800 ppm 以上の群、尿酸の増加が雌の 800 ppm 以上の群及び雄の 2000 ppm 以上の群で見られ、検体投与に起因した変化と考えられた。

一方、GOT の低下が雌雄で、GPT の低下が雌で、乳酸脱水素酵素の低下が雄で、アルカリフォスファターゼの低下及び血糖の低下が雌雄で見られ、用量と関連した変化を示したが、検体投与に起因したものが否か明らかでなかった¹⁾。尿素窒素、カルシウム、無機リン、アルブミン、A/G 比については、生理的範囲内の変動と考えられた²⁾。

尿検査： 13 週間の投与終了の 3 日前に全個体について、pH、蛋白質、糖、ケント体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲンを検査した。
ビリルビンの変化を次表に示す。

尿中ビリルビン

性別	雄						雌					
	0	320	800	2000	5000	7000	0	350	800	2000	5000	7000
検査動物数												
—												
—～+												
+												
＋～+++												
+++												
統計処理結果												

Mann-Whitney の U 検定 ↓↑: p<0.01、↓↑: p<0.001

7000 ppm 群の雄、5000 ppm 及び 7000 ppm 群の雌でビリルビン量が増加し、検体投与に関連すると考えられた。他には検体投与に起因する変化は認められなかった*。

臓器重量： 投与終了時の全生存動物を対象として解剖ののち、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心臓、顎下腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄					雌				
	320	800	2000	5000	7000	320	800	2000	5000	7000
最終体重										
脳 重量 対体重比										
下垂体 重量 対体重比										
甲状腺 重量 対体重比										
胸腺 重量 対体重比										
肺 重量 対体重比										
心臓 重量 対体重比										
顎下腺 重量										
肝臓 重量 対体重比										
腎臓 重量 対体重比										
副腎 対体重比										
脾臓 重量 対体重比										
精巣/ 卵巣 重量 対体重比										

表中の数値は対照群値を 100 としたときの値

Student の t 検定又は Welch の t 検定 ↓↑ : P<0.05、↓↑ : P<0.01、↓↑ : P<0.001

雌雄の 800 ppm 以上の群で脾臓、肝臓において用量依存的な重量増加が認められ、検体投与による変化と考えられた。雌雄とも肝臓では病理組織学的に用量との相関を示した変化が認められなかったが、尿中ビリルビン排泄量の増加、血液凝固時間の延長、雄で総コレステロールの増加等の変化から、検体投与による肝臓の腫大と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

脳、胸腺、心臓、顎下腺、副腎及び精巣重量にみられた変動は低体重に関連した変化と考えられた。また、下垂体、甲状腺、肺及び腎臓について用量と相関した重量の変化がみられたが、病理組織学的ないし他の関連所見が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査： 投与終了時の全生存動物及び途中死亡・切迫屠殺動物を対象として、検査を行った。

脾臓と肝臓のうっ血の発生状況を次表に示す。

性別	雄					
投与量 (ppm)	0	320	800	2000	5000	7000
脾臓うっ血						
肝臓うっ血						
性別	雌					
投与量 (ppm)	0	320	800	2000	5000	7000
脾臓うっ血						
肝臓うっ血						

表中の数値は、「陽性動物数/検査動物数」を示す。(統計処理は未実施)

脾臓のうっ血が雄では 2000 ppm 以上の群に、雌では 5000 ppm 以上の群に認められた。また、肝臓のうっ血が雄の 320 ppm 以上の群及び雌の 5000 ppm 以上の群で認められた。

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、次の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心臓、顎下腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣、膵臓、胃、十二指腸、結腸、顎下リンパ節、大腿骨(骨髄)、子宮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

主要な病理組織学的変化の発生状況を次頁に示す。

雌雄ともに 5000 ppm 以上の群で脾臓のうっ血とヘモジデリン沈着が認められ、検体投与に関連すると考えられた。その他、種々の変化がみられたが用量と発生頻度に関連性は認められなかった。

以上、クロルフタリム原体の 3 ヶ月間飼料混入投与によるラットを用いた亜急性毒性試験における影響として、800 ppm 以上の群において、チアノーゼ（雌雄）、赤血球数の低下（雄）、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低下（雌雄）、血液凝固時間の延長（雄）、血清中総コレステロール及び総蛋白の増加（雄）、血清中尿酸の増加（雌）、肝臓及び脾臓重量の増加（雌雄）が認められた。2000 ppm 以上の群においては、死亡（雄）、眼の暗赤色化（雌）、体重増加量の低下（雌雄）、赤血球数の低下（雌）、血液凝固時間の延長（雌）、MCV の増加（雄）、MCHC の低下（雌）が認められた。5000 ppm 以上の群では、眼の暗赤色化（雄）、MCV の増加（雌）、MCHC の低下（雄）、尿中ビリルビンの増加（雌）及び脾臓のうっ血とヘモジデリン沈着が認められた。7000 ppm 群においては、尿中ビリルビンの増加（雄）が認められた。したがって、無毒性量は 320 ppm（雄 14 mg/kg/日、雌 16 mg/kg/日）であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

主要な病理組織学的変化の発生状況

性別		雄					
投与量 (ppm)		0	320	800	2000	5000	7000
心臓	細胞浸潤 心筋炎						
肺	肺胞壁肥厚 気腫						
肝臓	散在性肝細胞壊死 肝細胞空胞変性 細胞浸潤 類洞拡張 うっ血 肝細胞核の明瞭化						
腎臓	間質性腎炎 ネフローシス 尿細管上皮硝子滴変性 糸球体萎縮 尿細管萎縮						
脾臓	うっ血 ヘモジデリン沈着 萎縮						
性別		雌					
投与量 (ppm)		0	320	800	2000	5000	7000
心臓	細胞浸潤						
肺	肺胞壁肥厚 無気肺						
肝臓	類洞拡張 肝細胞核の明瞭化 細胞浸潤 肝細胞空胞変性 肉芽形成 うっ血						
腎臓	尿細管上皮硝子滴変性 糸球体萎縮 カルシウム沈着 尿細管上皮空胞変性						
脾臓	うっ血 ヘモジデリン沈着						

表中の数値は、「陽性動物数/検査動物数」を示す。(統計処理は未実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットにおける飼料混入投与による3ヶ月間亜急性毒性試験

(資料 12)

検体純度

供試動物

SD系ラット、1群雌雄各30匹（13週屠殺群20匹、回復群10匹）
開始時6週齢（体重：雄137～203g、雌123～167g）

投与期間

3ヵ月間（1983年10月27日～1984年1月31日）
回復群はさらに1984年1月26日から同年2月28日まで1ヵ月間観察した。

投与方法

検体を30、150、750及び3000ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。投与開始3ヵ月以降、回復群の動物には、検体を含まない飼料を与えた。対照群には検体を含まない飼料を与えた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

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： 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化及び死亡は観察されなかった。雌の30ppm及び150ppm群の各1例が、回復期間中に採血の3時間後に死亡した。

体重変化： 個体別に1週間に1回測定した。

各週の累積体重増加量を次表（次頁）に示す。

投与期間を通して、体重増加抑制が雄の3000ppm群、及び雌の150ppm以上の群で認められた。

回復期間終了時には3000ppm群の雄の値は対照群と同程度であった。

投与開始時からの増体重 (g)の推移

性別	雄					雌				
	0	30	150	750	3000	0	30	150	750	3000
投与量 (ppm)										
3週										
5週										
7週										
9週										
11週										
13週										

Dunnett 検定又は Dunn の順位和検定 ↓↑ : P<0.05、↕↑ : P<0.01

摂餌量： 1週間に1回測定し、1匹毎に体重1kgあたりの1日平均摂餌量を算出した。

検体投与による影響は認められなかった。750及び3000ppm群の雄で投与後8週から13週にかけて散発的に、3000ppm群の雌雄で回復期間の最初の2週間に摂餌量の増加がみられた。

検体摂取量： 摂餌量及び設定濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は次表の通りである。

投与量 (ppm)		30	150	750	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雌	2.2	11.3	56.8	228.0
	雄	2.6	13.0	64.1	252.7

血液学的検査： 投与開始前、投与後7週、14週、及び回復期間終了時(18週)に雌雄各10匹の生存動物を無作為に選出し、軽いエーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血した。採血に先立ち動物には一晩飼料を与えなかった。検査項目は、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、網状赤血球数、メトヘモグロビン量及び白血球百分比である。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。なお、投与開始前の結果は省略した。

投与7及び14週時に750ppm以上の群の雌雄においてメトヘモグロビン濃度の増加がみられ、検体投与による影響と考えられた。同変化は回復期間に回復傾向は認められたものの、3000ppm群の雌雄で高値を示した。投与7週時に3000ppm群の雄、投与14週時に3000ppm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日本農薬株式会社にある。

の雌で赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低下ならびに網状赤血球数の増加がみられ、これらの変化は検体投与に関連すると考えられた。

その他の変化は検体投与によるものではないと考えられた。

血液学的検査の結果表

性別		雄							
投与量 (ppm)		30	150	750	3000				
METHGB	投与後 7 週								
	投与後 14 週								
	回復終了								
白血球数	回復終了								
ヘマトクリット値	投与後 7 週								
	投与後 14 週								
ヘモグロビン量	投与後 7 週								
	投与後 14 週								
網状赤血球数	投与後 14 週								
RBC	投与後 7 週								
	投与後 14 週								
	回復終了								
性別						雌			
投与量 (ppm)						30	150	750	3000
METHGB	投与後 7 週								
	投与後 14 週								
	回復終了								
白血球数	回復終了								
ヘマトクリット値	投与後 7 週								
	投与後 14 週								
ヘモグロビン量	投与後 7 週								
	投与後 14 週								
網状赤血球数	投与後 14 週								
RBC	投与後 7 週								
	投与後 14 週								

表中の数値は対照群値を 100 としたときの値

Dunnett 検定又は Dunn の順位和検定 ↓ ↑ : P<0.05、↓↑ : P<0.01、- : 測定せず

血液生化学検査： 上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、血糖、コレステロール、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素イオン、カルシウム、無機リンを測定した。

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄			
投与量 (ppm)		30	150	750	3000
GPT	回復終了				
尿素窒素	回復終了				
コレステロール	投与後 7 週				
総蛋白	回復終了				
総ビリルビン	投与後 7 週				
	投与後 14 週				
性別		雌			
投与量 (ppm)		30	150	750	3000
GPT	回復終了				
尿素窒素	回復終了				
コレステロール	投与後 7 週				
	投与後 14 週				
総蛋白	回復終了				
総ビリルビン	投与後 7 週				
	投与後 14 週				

表中の数値は対照群値を 100 としたときの値

Dunnett 検定又は Dunn の順位和検定 ↓↑ : P<0.05、↕↗ : P<0.01

* 統計学的有意差は認められないが、増加傾向あり

投与 7 週及び 14 週時において、総ビリルビンの増加が 3000 ppm 群の雌雄でみられた。コレステロールの増加が 3000 ppm 群の雌で投与 7 週時にみられ、投与 14 週時にも増加傾向がみられた。これらの変化は検体投与に関連する影響と考えられた。これらの変化は回復期間終了時には回復ないし回復傾向が認められた。その他の変化は偶発的と考えられた。

眼科学的検査： 投与開始前、投与後 13 週、及び回復期間終了時に全生存動物を検査した。

各検査時期において各投与群とも検体投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量： 投与期間終了時（投与後 14 週）、及び回復期間終了時の計画屠殺予定の全生存動物を対象として解剖ののち脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、

脾臓、精巣、卵巣の重量を測定した。また、対体重比及び対脳重比も算出した。

対照群に比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す（雌は次頁）。

投与期間終了時に 3000 ppm 群の雄で肝臓、腎臓、脾臓、精巣の重量の増加がみられ、対体重比及び対脳重比も同様に増加ないし増加傾向が認められ、検体投与による影響と考えられた。また、同時期の 3000 ppm 群の雌で肝臓、腎臓及び脾臓の重量、対体重比、対脳重量比についてわずかな増加ないし増加傾向が認められ、検体投与の影響を示唆する変化と考えられた。

それ以外の変化は検体投与による影響とは考えられない。回復期間終了時には上記の変化はいずれの投与群にも観察されなかった。

性別		雄																																																											
投与量 (ppm)		30	150	750	3000																																																								
最終体重	投与 14 週																																																												
	回復																																																												
脳	対体重比																																																												
心臓	重 量																																																												
肝臓	重 量																																																												
	対体重比																																																												
	対脳重比																																																												
腎臓	重 量																																																												
	対体重比																																																												
	対脳重比																																																												
副腎	重 量																																																												
	対体重比																																																												
	対脳重比																																																												
脾臓	重 量																																																												
	対体重比																																																												
	対脳重比																																																												
	対体重比																																																												
精巣	重 量																																																												
	対体重比																																																												
	対脳重比																																																												

表中の数値は対照群値を 100 としたときの値

Dunnett 検定又は Dunn の順位和検定 ↓↑ : P<0.05、↕ : P<0.01

臓器重量

性別		雌			
投与量 (ppm)		30	150	750	3000
最終体重	投与 14 週				
	回復				
脳	対体重比 投与 14 週				
心臓	重 量 回復				
肝臓	重 量 投与 14 週				
	対体重比 投与 14 週				
	対脳重比 投与 14 週				
腎臓	重 量 投与 14 週				
	対体重比 投与 14 週				
	対脳重比 投与 14 週				
副腎	重 量 投与 14 週				
	対体重比 投与 14 週				
	対脳重比 投与 14 週				
脾臓	重 量 投与 14 週				
	対体重比 投与 14 週				
	対脳重比 投与 14 週				
	対体重比 回復				

表中の数値は対照群値を 100 としたときの値

Dunnett 検定又は Dunn の順位和検定 ↓ ↑ : P<0.05、↕ : P<0.01

肉眼的病理検査： 投与期間終了後及び回復期間終了時の計画屠殺動物、途中死亡動物を対象として検査を行った。

各検査時期において、投与群にみられた所見はいずれも対照群にもみられるか、あるいは散発的なものであり、検体投与によるものではないと考えられた。

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、対照群と全投与群の肝臓、肺、腎臓、及び対照群と 3000 ppm 群の副腎、大動脈、骨、骨髄、血液塗抹標本、脳、食道、心臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節、坐骨神経、卵巣、精巣、脾臓、下垂体、唾液腺、胃、胸腺、甲状腺、上皮小体、膀胱、子宮、腫瘍及び肉眼的病変部について、病理標本作製し、検鏡した。

投与期間終了時の主要な病理組織学的変化の発生状況を次頁に示す。各検査時期において、投与群に肺、肝臓、腎臓等に多数の所見が認められたが、発生率が対照群と同程度であり、検体投与に影響とは考えられなかった。

投与期間終了時の主要な病理組織学的変化

性別	雄					雌				
	0	30	150	750	3000	0	30	150	750	3000
腎臓 うっ血 尿細管拡張 尿細管再生										
肺 肺炎 うっ血										
肝臓 うっ血 単核細胞巣										
脾臓 色素沈着 髓外造血										

表中の数値は、「陽性動物数/検査動物数」を示す。(統計処理は未実施)

以上、クロルフラリム原体の3ヵ月飼料混入投与によるラットを用いた亜急性毒性試験における影響として、150 ppm以上の群の雌で体重増加抑制がみられた。750 ppm以上の群の雌雄でメトヘモグロビンの増加がみられた。さらに、3000 ppm群の雌雄で赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低下、総ビリルビンの増加、肝臓、腎臓及び脾臓の重量増加がみられ、同群の雄で体重増加抑制、精巣重量の増加が、同群の雌で網状赤血球数の増加、コレステロールの増加がみられた。したがって、最大無作用量は30 ppm (雄 2.2 mg/kg/日、雌 2.6 mg/kg/日) であると判断された。

3) マウスにおける飼料混入投与による3ヶ月間亜急性毒性試験

(資料 13)

検体純度

供試動物

ICR系マウス、1群雌雄各12匹

開始時5週齢(体重:雄28.4~36.3g、雌21.9~27.1g)

投与期間

3ヵ月間(*1978年6月26日~1978年9月26日)

投与方法

検体を320、800、2000、5000、7000ppmの濃度で飼料に混入し、成型、滅菌後に3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

飼料は毎月1回調製した。対照群には検体を含まない飼料を与えた。

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: 中毒症状及び生死を毎日観察した。

雌雄ともに800ppm以上の群で眼の暗赤色化が、さらに5000ppm以上の群ではチアノーゼも認められ、検体投与によると考えられた。死亡は認められなかった。

体重変化: 個体別に1週間に2回測定した。

投与期間の体重増加量の推移を次表(雌は次頁)に示す。

投与開始時からの増体重(g)の推移(雄)

性別	雄					
	0	320	800	2000	5000	7000
投与後3日						
投与後10日						
投与後17日						
投与後24日						
投与後31日						
投与後38日						
投与後45日						
投与後52日						
投与後59日						
投与後66日						
投与後77日						
投与後84日						
投与後91日						

Studentのt検定又はWelchのt検定 ↓↑: P<0.05、⇩⇧: P<0.01、⇩⇧: P<0.001

投与開始時からの増体重 (g)の推移 (雌)

性別	雌					
	0	320	800	2000	5000	7000
投与量 (ppm)						
投与後 3 日						
投与後 10 日						
投与後 17 日						
投与後 24 日						
投与後 31 日						
投与後 38 日						
投与後 45 日						
投与後 52 日						
投与後 59 日						
投与後 66 日						
投与後 77 日						
投与後 84 日						
投与後 92 日						

Student の t 検定又は Welch の t 検定 ↓ ↑ : P<0.05、↓↑ : P<0.01、↓↑↑ : P<0.001

雄では 5000 ppm 以上の群で、雌では 800 ppm 以上の群で体重増加抑制が認められ、検体投与に関連する変化と考えられた。

摂餌量及び飲水量： 摂餌量については週 1 回、飲水量については週 2 回測定し、1 匹あたりの 1 日平均摂取量として記載した。

投与群の摂餌量及び飲水量について、検体投与による影響は認められなかった。対照群に比べて 7000 ppm 群の雄で投与 45 日まで、同群の雌では投与 11 日～45 日で摂餌量の低値傾向がみられた。投与 46 日以降は雌雄ともに 5000 ppm 以外の検体投与群で低値傾向がみられた。これらの摂餌量の変動は飼料のロット差による嗜好性の変化及び摂食時の食べこぼしに関係していると考えられた。

検体摂取量： 摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量は次表の通りである。

投与量 (ppm)		320	800	2000	5000	7000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	38	120	310	1000	1000
	雌	49	170	370	1200	1400

血液学的検査： 13 週間の投与終了時に全生存個体について、ペントバルビタール麻酔下で腹部後大静脈から採血し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCH、MCV、MCHC、白血球百分比を測

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

定した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査の結果表

性別	雄				
投与量 (ppm)	320	800	2000	5000	7000
赤血球数					
白血球数					
ヘマトクリット値					
ヘモグロビン量					
MCV					
MCHC					
<白血球百分比>					
分節核好中球					
桿状核好中球					
好酸球					
リンパ球					
単球					
性別	雌				
投与量 (ppm)	320	800	2000	5000	7000
赤血球数					
白血球数					
ヘマトクリット値					
ヘモグロビン量					
MCV					
MCHC					
<白血球百分比>					
分節核好中球					
桿状核好中球					
好酸球					
リンパ球					
単球					

表中の数値は対照群値を 100 としたときの値

Student の t 検定又は Welch の t 検定 ↓↑ : P<0.05、↓↑ : P<0.01、↓↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雄では、5000 ppm 以上の群に赤血球数、ヘモグロビン量及び MCHC の低下、MCV の増加、7000 ppm 群にヘマトクリット値の低下、及び 800 ppm 以上の群に白血球数の増加が認められた。雌においては、2000 ppm 以上の群で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量の低下、白血球数の増加が認められた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。320 ppm 群の雌で赤血球数及びヘモグロビン量の低下、白血球数の増加がみられたが、800 ppm 群で同様な変動がみられないことから検体投与との関連性は不明であった。白血球百分比について、幾つかの項目で変動があったが、いずれも生理的範囲内にあるものと考えられた*。

血液生化学検査： 上記の血液学的検査における同一検査時期、動物を対象として、その血漿を用いて GOT、GPT、尿素窒素、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、血糖、総コレステロール、カルシウム、無機リン、尿酸、総蛋白、アルブミン、A/G 比を測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

雌の 2000 ppm 以上の群において、用量相関的な尿素窒素の低下が認められ、検体投与に関連すると考えられた。他の項目の変化は用量相関性が認められず、検体の投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査の結果表

性別	雄				
投与量 (ppm)	320	800	2000	5000	7000
尿素窒素					
血糖					
総コレステロール					
無機リン					
尿酸					
アルブミン					
A/G 比					
性別	雌				
投与量 (ppm)	320	800	2000	5000	7000
尿素窒素					
血糖					
総コレステロール					
無機リン					
尿酸					
アルブミン					
A/G 比					

表中の数値は対照群値を 100 としたときの値

Student の t 検定又は Welch の t 検定 ↓↑ : P<0.05、↓⇕ : P<0.01

尿検査： 13 週間の投与終了 3 日前に全個体について、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲンを検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

雄では 5000 ppm 以上の群にビリルビン量の増加が認められ、雌では 5000 ppm 以上の群にケトン体の増加が、7000 ppm 群でビリルビン量及びウロビリノーゲンの増加が認められた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

雌のケトン体の増加については生理的変動の範囲内と考えられた*。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雄では全検体投与群で蛋白の増加がみられたが、後述するように腎臓の病理組織学的検査において関連する変化が認められないことから、尿蛋白の増加は検体投与以外の原因によると考えられた。

尿検査の結果表

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	320	800	2000	5000	7000	0	350	800	2000	5000	7000
検査動物数													
pH	6 6-7 7 7-8 8												
	U 検定												
蛋白	痕跡 + ++ ++~+++ +++												
	U 検定												
ケトン体	- - ~ + + +~++												
	U 検定												
ビリルビン	- - ~ + + ++												
	U 検定												
ウロビリノーゲン	- + +~++ ++ +++												
	U 検定												

U 検定 : Mann-Whitney の U 検定 ↓↑ : P<0.05、⇓⇑ : P<0.01、⇓⇑↑ : P<0.001

臓器重量 : 13 週間の投与終了時の全生存動物を対象として解剖ののち、脳、下垂体、胸腺、肺、心臓、顎下腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器重量の結果表

性別	雄					雌				
	320	800	2000	5000	7000	320	800	2000	5000	7000
最終体重										
脳 重量 対体重比										
下垂体 対体重比										
胸腺 対体重比										
肺 重量 対体重比										
心臓 重量 対体重比										
顎下腺 対体重比										
肝臓 重量 対体重比										
腎臓 対体重比										
脾臓 重量 対体重比										

表中の数値は対照群値を100としたときの値

Student の t 検定又は Welch の t 検定 ↓↑ : P<0.05、↓⇕ : P<0.01、↓↑ : P<0.001

肝臓では雌雄とも2000 ppm以上の群で、脾臓では雌雄ともに5000 ppm以上の群で用量相関的な重量又は対体重比の増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。

腎臓の対体重比の増加が雄では5000 ppm以上の群で、雌では全検体投与群でみられた。しかし、後述するように病理組織学的には雌雄ともにこれらの対体重比の増加を説明できるような用量相関を伴った変化が認められなかった。したがって、腎臓の対体重比の増加は検体投与による影響とは考えられなかった。

それ以外の変化は用量相関性が認められないか、又は低体重を伴った変化であり、検体投与による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日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査： 13 週間の投与終了時の全生存動物を対象として、検査を行った。肝臓及び脾臓の変化を次表に示す。

肝臓の黒緑色化が 7000 ppm 群の雄で認められ、脾臓の黒色化が 7000 ppm 群の雄及び 5000 ppm 以上の群の雌で認められ、検体投与の影響と考えられた。

肉眼的病理変化の発生頻度

性別	雄						雌					
	0	320	800	2000	5000	7000	0	350	800	2000	5000	7000
検査動物数												
肝臓の黒緑色化												
脾臓の黒色化												

(統計処理未実施)

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、次の組織について、病理標本を作製し、検鏡した。

脳、下垂体、胸腺、肺、心臓、顎下腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣、甲状腺、脾臓、胃、十二指腸、結腸、顎下リンパ節、大腿骨（骨髄）、子宮

主要な病理組織学的変化の発生状況を次に示す（雌は次頁）。

主要な病理組織学的変化

性別	雄					
	0	320	800	2000	5000	7000
肺 肺胞壁肥厚 うっ血						
肝臓 胆汁色素沈着 肝細胞壊死 肝細胞空胞変性						
腎臓 腎盂細胞浸潤 尿細管上皮変性* 糸球体腎炎						

表中の数値は、「陽性動物数/検査動物数」を示す。

* 腎臓の尿細管上皮変性について、対照群と検体投与群間の発生頻度を Fisher の直接確率法（片側検定）を用いて検定したが有意差は認められなかった（申請者が実施）。その他の所見の統計処理は未実施である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

主要な病理組織学的変化

性別	雌					
	0	350	800	2000	5000	7000
肺 肺胞壁肥厚 うっ血						
肝臓 胆汁色素沈着 肝細胞壊死 肝細胞空胞変性						
腎臓 腎盂細胞浸潤 尿細管上皮変性 間質性腎炎						

表中の数値は、「陽性動物数/検査動物数」を示す。(統計処理は未実施)

雄の 7000 ppm 群で肝臓に胆汁色素の沈着が認められ、検体投与に関連する変化と考えられた。

その他、種々の変化が対照群を含め各群に観察されたが、いずれの変化も検体投与によるものとは考えられない。

以上、クロルフタリム原体の 3 ヶ月飼料混入投与によるマウスを用いた亜急性毒性試験における影響として、800 ppm 以上の群で眼の暗赤色化(雌雄)、体重増加抑制(雌)、白血球数の増加(雄)が認められた。2000 ppm 以上の群において、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン量の低下(雌)、白血球数の増加(雌)、血漿尿素窒素の低下(雌)、肝臓重量の増加(雌雄)が認められた。5000 ppm 以上の群において、チアノーゼ(雌雄)、体重増加抑制(雄)、赤血球数、ヘモグロビン量及び MCHC の低下(雄)、MCV の増加(雄)、尿中ビリルビン及びケトン体の増加(雄)、脾臓重量の増加(雌雄)、脾臓の黒色化(雌)が認められた。7000 ppm 群において、ヘマトクリット値の低下(雄)、尿中ビリルビン及びウロビリノーゲンの増加(雌)、肝臓の黒緑色化(雄)、肝臓の胆汁色素の沈着(雄)が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 320 ppm (雄 38 mg/kg/日、雌 49 mg/kg/日) と考える*。