

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 値(mg/L) {0内は有効成分換算値}				試験機関(報告年)	記載頁
						24 h	48 h	72 h	96 h		
有用1 GLP	魚類急性毒性試験原体(%)	コイ	7	止水式	22±1	>10 (9.9)	7.5 (7.4)	7.5 (7.4)	7.5 (7.4)	2004年	39
有用2 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験原体(%)	オオミジンコ	20	止水式	20±1	8.7*	3.6*	—	—	2004年	40
有用3 GLP	藻類生長阻害試験原体(%)	緑藻 <i>Pseudo-kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振とう培養法	23±1	E _r C ₅₀ (24 h-48 h) 4.2 (24 h-72 h) 1.9 E _b C ₅₀ (0 h-72 h) 1.1 NOECr 1.1			2002年	41	
有用4	魚類急性毒性試験乳剤(45.8%)	コイ	10	半止水式	25±2	11.1	11.1	10.9	10.9	1989年	42
有用5 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験乳剤(45.8%)	オオミジンコ	20	止水式	20±1	9.6	5.6	—	—	2005年	43
有用6 GLP	藻類生長阻害試験乳剤(45.8%)	緑藻 <i>Pseudo-kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振とう培養法	23±1	E _r C ₅₀ (24 h-48 h) 2.8 (24 h-72 h) 2.3 (0 h-72 h) — E _b C ₅₀ (0 h-72 h) 1.4 NOECr (24 h-48 h) 0.62 (24 h-72 h) 0.31			2005年	44	
有用7 GLP	魚類急性毒性試験乳剤(50%)	コイ	7	止水式	22±2	22.3	22.3	22.3	22.3	2002年	45
有用8 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験乳剤(50%)	オオミジンコ	20	止水式	20±2	31.5	17.3	—	—	2002年	46
有用9 GLP	藻類生長阻害試験乳剤(50%)	緑藻 <i>Pseudo-kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振とう培養法	23±2	E _r C ₅₀ (24h-48h) — (24h-72h) — (0 h-72h) 1.99 E _b C ₅₀ (0h-72h) 1.11 NOECr (0 h-72h) 0.75			2002年	47	

*: 実測値に基づく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

1. 原体

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.有用 1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質: IPC 原体 (純度 %)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 7 匹、体長: 3.9 ± 0.4 cm、体重: 1.82 ± 0.46 g

方法: 試験用水として ISO 培地を用いた。

設定試験濃度は予備試験の結果から 1.0、1.8、3.2、5.6、10 mg/L とした。なお、実測濃度は設定値の $\pm 20\%$ であった。

40 L 容量のガラス製試験容器に 25 L の試験水を入れた。

止水式、温度 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 、16 時間の室内光、96 時間暴露を試験条件とした。

暴露期間中、24 時間間隔で死亡尾数及び一般状態を観察した。

結果:

試験期間中の試験溶液の pH は 7.4~8.0 で、溶存酸素濃度は 5.9~8.9 mg/L であった。また、試験温度は $21.4 \sim 23.4^\circ\text{C}$ だった。

LC₅₀ 及び NOEC を次表に示す。

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.0、1.8、3.2、5.6、10	
	実測濃度 (平均)	0.9、1.5、2.7、5.1、9.1	
LC ₅₀ (mg/L)* [95%信頼限界]	24 h	>10	
	48 h	7.5 [5.6~10]	
	72 h	7.5 [5.6~10]	
	96 h	7.5 [5.6~10]	
NOEC (mg/L)*	1.8		

*: 設定濃度に基づく値

死亡例は認められなかったものの、毒性症状として 3.2 mg/L 以上の試験群では遊泳低下、退色、呼吸減少が観察された。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.有用 2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質: IPC 原体 (純度 %)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 頭 (24 時間以内齢の幼体)

方法: 試験用水として ISO 培地を用いた。

希釈液を用いて 100 mg/L の試験原液を調製した。完全溶解ではなかったのをろ過した後、各試験濃度に希釈液で調製した。

設定試験濃度は予備試験の結果から 2.2、4.6、10、22、46、100 mg/L とした。

実測試験濃度は分析結果から 1.7、4.0、8.4、18.5、38.9、82.0 mg/L であった。

100 mL のガラス製ビーカーに 80 mL の試験液を入れた。

1 濃度区は 1 容器に 5 頭のオオミジンコを入れ、総数 4 容器として 20 頭とした。

試験温度はウォーターバスで $20 \pm 1^\circ\text{C}$ に、照光時間は 1 日 16 時間 (室内光) に設定した。なお、暴露期間中は無給餌、pH 無調整であった。

止水式、48 時間暴露を試験条件とした。

暴露期間中、24 時間間隔で遊泳阻害数を測定した。

結果:

暴露期間中の試験溶液の pH は 7.7~8.0 で、溶存酸素濃度は 8.7~9.0 mg/L であった。また、試験温度は 20.1~21.2°C で、一時 21.2°C となり農林水産省ガイドラインによって設定された範囲 ($20 \pm 1^\circ\text{C}$) を上回ったが、試験成績に影響ないと判断された。

各試験濃度における EC₅₀ 及び NOEC を次表に示す。

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	2.2、4.6、10、22、46、100	
	実測濃度 (平均)	1.7、4.0、8.4、18.5、38.9、82.0	
EC ₅₀ (mg/L)* [95%信頼限界]	24 h	8.7 [6.2~16]	
	48 h	3.6 [2.8~4.8]	
NOEC (mg/L)*	1.7		

*: 実測濃度に基づく値

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

被験物質：IPC 原体（純度 %）

供試生物：淡水藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期細胞濃度 約 1×10^4 cells/mL

方法：試験培地として脱イオン水を用いて調製した藻類培養液 (OECD タイプ) を用いた。

検体を dimethylformamide (DMF) に溶解させ、それぞれの試験濃度に対応できるように試験原液を調製した。この試験原液の 10 μ L を 100 mL の培養液に直接添加した。

試験容器はガス交換可能なシリコーン栓を装着した 300 mL のガラス製三角フラスコ内 (100 mL の培養液を含有) で培養した。

試験濃度は予備試験の結果から 0.10、0.23、0.50、1.1、2.4、5.3 mg/L とした。なお、実測濃度は設定値の $\pm 20\%$ であった。

温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、連続照明 4020~4150 Lux 及び振とう回転数 100 rpm で 72 時間の暴露を行った。

暴露期間中、24 時間間隔で細胞数を血球計算板で計測した。

試験結果：試験期間中の試験溶液の pH は 7.8~8.2 であった。また、試験温度は 23.0~23.2 $^\circ\text{C}$ だった。

各試験濃度における EC₅₀ 及び NOEC を次表に示す。

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.10、0.23、0.50、1.1、2.4、5.3
	実測濃度 (平均)	0.092、0.19、0.043、1.0、2.3、5.3
ErC ₅₀ (mg/L)* [95%信頼限界]		(24 h - 48 h) 4.2 [3.3~5.5] (24 h - 72 h) 1.9 [1.6~2.1]
EbC ₅₀ (mg/L)* [95%信頼限界]		(0 h - 72 h) 1.1 [1.0~1.2]
NOECr (mg/L)*		1.1
NOECb (mg/L)*		0.50

*：設定濃度に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

2. 製剤 (45.8%乳剤)

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.有用 4)

試験機関:

報告書作成年: 1989 年

被験物質: IPC 45.8%乳剤

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 10 匹、体長: 5.44 ± 0.22 cm、体重: 1.72 ± 0.18 g

方法:

暴露条件; 半止水式、96 時間暴露

環境条件; 試験用水として十分に暴気した井水を用いた。

試験液の調製方法; 試験液は試験用水へ所定濃度の被験物質を直接添加・攪拌することにより調製した。

設定試験濃度; 20.0 mg/L を最高濃度として、以下公比 1.5 で 5 濃度区 (3.95、5.93、8.89、13.3、20.0 mg/L) を設けた。

一般状態の観察; 暴露 2、24、48、72 及び 96 時間後に実施した。

試験水温: $25 \pm 2^\circ\text{C}$

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	3.95、5.93、8.89、13.3、20.0	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	11.1	
	48 h	11.1	
	72 h	10.9	
	96 h	10.9	

20.0 mg/L 試験区では暴露 24 時間、13.3 mg/L 試験区では暴露 48 時間までに全例が死亡した。

一般状態では、8.89 及び 5.93 mg/L 試験区で数尾に体幹の湾曲、眼球の突出及び腹部の膨満がみられた。また、3.95 mg/L においても眼球の突出が数尾に観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.有用 5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：IPC 45.8%乳剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 頭 (24 時間以内齢の幼体)

方 法：

暴露条件；止水式、48 時間暴露

環境条件；試験用水として脱塩素、フィルターろ過した水道水を用いた。

試験液の調製方法；試験液は、被験物質を試験用水に直接添加することによりまず 500 mg/L 液を調製し、その後各所定濃度になる様に希釈した。

設定試験濃度；予備試験の結果から、公比 1.8 で 1.9、3.4、6.2、11、20 mg/L の 5 濃度区を設けた。

一般状態の観察；暴露期間中、24 時間間隔で遊泳阻害数を測定した。

試験水温：20 ± 1°C (実測温度：19.1~19.9°C)

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.9、3.4、6.2、11、20	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	9.6 [8.2 ~ 11]	
	48 h	5.6 [4.9 ~ 6.5]	
NOEC (mg/L)	1.9		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用 6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：IPC 45.8%乳剤

供試生物：淡水藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC No.: 22662)

初期生物量 約 1×10^4 cells/mL

方法：

暴露条件；振とう培養、72 時間暴露

環境条件；試験用水として OECD 培地を用いた。

試験液の調製方法；試験液は、被験物質を OECD 培地に直接添加することによりまず 100 mg/L 液を調製し、その後各所定濃度になる様に希釈した。

試験容器；300 mL のガラス製三角フラスコに 100 mL の試験液を入れて培養した。

設定試験濃度；予備試験の結果から、0.31、0.62、1.2、2.5、5.0 mg/L とした。

生物量の測定；コールターカウンターを用いて計測した。

一般状態の観察；暴露 72 時間後に顕微鏡下で細胞形態観察を行った。

試験水温：23 ± 2°C (実測温度：23.0~23.3°C)

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.31、0.62、1.2、2.5、5.0
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(24 h-48 h)	2.8 [2.5~3.2]
	(24 h-72 h)	2.3 [2.1~2.5]
	(0 h-72 h)	—
EbC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(0 h-72 h)	1.4 [1.2~1.5]
NOEC _r (mg/L)	(24 h-48 h)	0.62
	(24 h-72 h)	0.31
NOEC _b (mg/L)	(0 h-72 h)	0.31

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

3. 製剤 (50%乳剤)

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.有用 7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

被験物質: IPC 50%乳剤

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 7 匹、体長: 平均 4.3~6.0 cm (平均 5.2 cm)、
体重: 0.82~2.70 g (平均 1.62 g)

方法:

暴露条件: 止水式、96 時間暴露

環境条件: 試験用水として脱イオン化した井水を用いた。

試験液の調製方法: 試験液は試験用水へ所定量の被験物質を直接投入して保存溶液を調製し、この後各所定濃度になるように希釈した。

設定試験濃度: 予備試験の結果から、6.83、15.0、33.1、72.7、160 mg/L とした。

一般状態の観察: 暴露開始時、暴露 2、4、24、48、72 及び 96 時間後に実施した。

試験水温: $22 \pm 2^\circ\text{C}$ (実測温度: $21.1 \sim 23.0^\circ\text{C}$)

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	6.83、15.0、33.1、72.7、160	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	24 h	22.3 [15.0-33.1]
	48 h	48 h	22.3 [15.0-33.1]
	72 h	72 h	22.3 [15.0-33.1]
	96 h	96 h	22.3 [15.0-33.1]
NOEC (mg/L)		6.83	

72.7 及び 160 mg/L 試験区では暴露 2 時間、33.1 mg/L 試験区では暴露 4 時間までに全例が死亡した。

一般状態では、15.0 mg/L 試験区で数尾に平衡状態の完全な喪失及び容器の底への横たわりがみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.有用 8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

被験物質: IPC 50%乳剤

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 頭 (24 時間以内齢の幼体)

方法:

暴露条件; 止水式、48 時間暴露

環境条件; 試験用水として改良型 Elendt M4 培養液を用いた。

試験液の調製方法; 試験液は、被験物質を試験用水に直接添加することによりまず 100 mg/L 液を調製し、その後各所定濃度になる様に希釈した。

設定試験濃度; 予備試験の結果から、6.25、12.5、25、50、100 mg/L とした。

一般状態の観察; 暴露期間中、24 時間間隔で遊泳阻害数を測定した。

試験水温: $20 \pm 2^\circ\text{C}$ (実測温度: $20.5 \sim 21.0^\circ\text{C}$)

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	6.25、12.5、25、50、100	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	31.5*	
	48 h	17.3 [0.8 ~ 159]	

*95%信頼限界は計算できず

50 及び 100 mg/L 試験区では 100%、25 mg/L 試験区では 65%、12.5 mg/L 試験区では 70%の遊泳阻害がみられた。

また、25 mg/L 以下の試験区では、無気力及び swimming carrying 等がみられた。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用 9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

被験物質: IPC 50%乳剤

供試生物: 淡水藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, SAG 61.81 系)

初期生物量 約 1×10^4 cells/mL

方法:

暴露条件; 振とう培養、72 時間暴露

環境条件; 試験用水として OECD 培地を用いた。

試験液の調製方法; 試験液は、被験物質を OECD 培地に直接添加することによりまず 120 mg/L 液を調製し、その後各所定濃度になる様に希釈した。

試験容器; 200 mL のガラス製三角フラスコに 200 mL の試験液を入れて培養した。

設定試験濃度; 予備試験の結果から 0.75、1.5、3.0、6.0、12.0 mg/L とした。

生物量の測定; 血球計算盤及び Swift M4000-D 顕微鏡を用いて計測した。

一般状態の観察; 暴露後 24 時間間隔で顕微鏡を用いた細胞形態観察を行った。

試験水温: $23 \pm 2^\circ\text{C}$ (実測温度: $22.3 \sim 23.5^\circ\text{C}$)

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.75、1.5、3.0、6.0、12.0
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(24 h-48 h)	—
	(24 h-72 h)	—
	(0 h-72 h)	1.99 [0.20~11.5]
EbC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(0 h-72 h)	1.11 [0.022~6.86]
NOECr (mg/L)	(0 h-72 h)	0.75
NOECb (mg/L)	(0 h-72 h)	0.75

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕、ミツバチ

資料 No.	試験名称及び被験物質	供試生物(齢期)	1群当り供試数	試験方法	試験結果	試験機関(報告年)
1	蚕急性毒性試験 原体(%)	蚕春嶺×鐘月系 (4齢起蚕)	20頭 3反復	経口投与(混餌): 人工飼料50g当り 被験物質61mg	4日後死虫率15% 6日後5齢脱皮率0% 4-5齢経過日数19.0日 結繭蚕数11.0頭 健蛹歩合53.3%	(2002年)
2	ミツバチ急性経口毒性試験 原体(%)	セイヨウミツバチ (4~15日齢)	10頭/群 3反復	経口投与(混餌): 6.25, 12.5, 25, 50, 100 µg a.i./bee (設定濃度) OECDガイドライン No.213	LD ₅₀ (µg a.i./bee) 24, 48, 72, 96 時間:>100*	(2002年)
	ミツバチ急性接触毒性試験 原体(%)	セイヨウミツバチ (4~15日齢)	10頭/群 3反復	胸部に塗布: 6.25, 12.5, 25, 50, 100 µg a.i./bee (設定濃度) OECDガイドライン No.214	LD ₅₀ (µg a.i./bee) 24時間:>100 48時間:43.3 72時間:48.4 96時間:59.0	

*: 設定濃度 100 µg a.i./頭の実測濃度は 83.6~87.9 µg a.i./頭であった。

2-2 天敵

資料 No.	試験名称及び被験物質	供試生物 (齢期)	1群当り供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1	天敵昆虫等急性毒性試験 (接触毒性) 原体 (%)	カブリダニ (4~5日齢)	20頭 5反復	400 g/ha 及び 4500 g/ha 相当量を散布 ドライフィルム法	7日後死亡率： 400 g/ha 28.0% 4500 g/ha 98.0%	(2002年)
	天敵昆虫等急性毒性試験 (繁殖能) 原体 (%)				影響は認められなかった。	
2	天敵昆虫等急性毒性試験 (接触毒性) 原体 (%)	コレマンアブラバチ (48時間齢以下の成虫)	10頭 4反復	400 g/ha 及び 4500 g/ha 相当量を散布 ドライフィルム法	24時間後死亡率： 400 g/ha 92.5% 4500 g/ha 100% 48時間後死亡率： 400 g/ha 95.0% 4500 g/ha 100%	(2002年)
	天敵昆虫等急性毒性試験 (繁殖能) 原体 (%)		15頭 1反復		死亡率が高かったため、被験物質処理群について繁殖能の評価を行わなかった。	
3	天敵昆虫等急性毒性試験 (接触毒性) 原体 (%)	ヤマトクサカゲロウ (最大3日齢)	1頭 50反復	400 g/ha 及び 4500 g/ha 相当量を散布 ドライフィルム法	成熟前死亡率： 400 g/ha 90% 4500 g/ha 96%	(2002年)
	天敵昆虫等急性毒性試験 (繁殖能) 原体 (%)		15頭 1反復		死亡率が高かったため、被験物質処理群について繁殖能の評価を行わなかった。	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

2-3 鳥類に対する影響

資料 No.	試験名称 及び 被験物質	供試動物	1群 当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び 無影響量 (mg/kg)	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1 (GLP)	鳥類強制 経口投与 試験 原体 (%)	コリン ウズラ	雌雄 各 5	強制 経口	0, 62, 186, 558, 1674, 5022	LD ₅₀ : >5022 NOEL : 5022	死亡例及び 中毒症状と もみられな かった。	(2002 年)
2 (GLP)	鳥類強制 経口投与 試験 原体 (%)	マガモ	雌雄 各 5	強制 経口	0, 62, 186, 558, 1674, 5022	LD ₅₀ : >5022 NOEL : 5022	死亡例及び 中毒症状と もみられな かった。	(2002 年)

2-4 ミミズに対する影響

資料 No.	試験名称 及び 被験物質	供試生物	1群 当り 供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1	ミミズ 急性毒性 試験 原体 (%)	ミミズ	10 例 4 反復	検体を人工土壌に均質混 合し、試験を実施した。 設定濃度 : 158, 237, 355.6, 533.3, 800 mg a.i. kg 乾燥土壌 (処理濃度) OECD ガイドライン No.207	LC ₅₀ : 試験 7 日 : 591.6 試験 14 日 : 355.6~533.3 NOEC : 355.6 (mg a.i. kg 乾燥土壌)	(2002 年)

Ⅶ. 使用時安全上の注意

1. 使用時安全上の注意事項

1) HCC-クロロ IPC 乳剤 (IPC 45.8%乳剤)

- (1) 通常の使用方法では毒性は低いが、誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
使用後は洗眼すること。
- (3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので、散布の際は手袋、長ズボン・長袖の作業衣を着用して薬剤が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) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2) プロバイド CE (IPC 50%乳剤)

- (1) 原液は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 原液は皮膚に対して刺激性があるので、散布液調製時には不浸透性手袋を着用して薬剤が皮膚に付着しないように注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
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衣服を交換すること。
- (4) 作業時に着用していた衣類等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (6) 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。

3) ガリル水和剤 (ジフルフェニカン・IPC水和剤)

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。使用後は洗眼すること。
- (2) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

4) HCC シナジオ乳剤 (トリフルラリン・IPC 乳剤)

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 本剤は皮膚に対して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。
- (3) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、農薬用マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。
作業後は直ちに身体を洗い流し、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (4) 作業時に着用していた衣服等は、他のものとは分けて洗濯すること。
- (5) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- (6) 夏期高温時の使用を避けること。

2. 解毒法及び治療法

特に中毒症状がないので特別の治療法はない。
必要に応じて対症療法を行なう。

3. 製造時、使用時等における事故

特になし。

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	急性毒性 (14日間観察)	ラット	雌雄各10	強制経口	4350、5000、5700、6600、7600	雄 5800 雌 6000	(1980年)	毒-7	
2		マウス	雌雄各10	強制経口	雄 1820、2550、3570、5000、7000、 雌 1820、2550、3570、5000、7000、9800	雄 3580 雌 4200		毒-8	
3		ラット	雌雄各10	経皮	4000	雌雄 >4000		毒-9	
4 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	雌雄各10	吸入	0.905、1.68、2.33、3.40 (mg/L)	雄 1.98 雌 2.17 (mg/L)	(1987年)	毒-10	
5 (GLP)	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	雄 6	皮膚	0.5 (mL)	刺激性なし	(1985年)	毒-12	
6 (GLP)	眼刺激性 (15日間観察)	ウサギ	非洗眼群 : 雄6 洗眼群 : 雄3	眼	0.1 (mL)	軽度な刺激性 (洗眼効果あり)		毒-14	
7 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法 (48時間観察)	モルモット	感作群 : 雌20 非感作群 : 雌10	感作1 : 皮内 感作2 : 経皮 惹起 : 経皮	感作1 : 20%液を0.1 mL 感作2 : 50%液を0.5 mL 惹起 : 50%液を0.1 mL	軽微な感作性	(2002年)	毒-16	
8 省略	急性神経毒性	急性毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略							毒-18
9 (GLP)	急性遅発性神経毒性 (42日間観察)	ニワトリ	雌 10	強制経口	5000	>5000 急性遅発性神経毒性なし	(1987年)	毒-19	
10	90日間反復経口投与毒性 (3ヵ月間)	ラット	雄 10	混餌	0、310、1250、5000、20000 (ppm)	雄 310 (ppm)	(1954年)	毒-21	
					0、17、63、260、1240	雄 17			
11	90日間反復経口投与毒性 (3ヵ月間)	マウス	雌雄各15	混餌	0、105、210、420、840	設定投与量 : 雌雄 420	(1990年)	毒-22	
					雄 0、105、214、436、856 雌 0、111、217、443、857	実測量 : 雄 436 雌 443			

網掛けは、前回抄録提出時(1994年8月)以降に新たに提出した資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

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 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
12 (GLP)	90日間反復経口投与毒性 (3ヵ月間)	イヌ	雌雄各4	経口	0、5、25、125	雌雄 25	(2009年)	毒-25
13 省略	21日間反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められることから試験省略						毒-32
14 省略	90日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められることから試験省略						毒-33
15 (GLP)	90日間反復経口投与神経毒性 (90日間)	ラット	雌雄各15	混餌	0、375、2200、12500 (ppm) 雄 0、23.7、141、809 雌 0、27.2、160、889	雌雄 375 (ppm) 雄 23.7 雌 27.2 神経毒性なし	(2005年)	毒-34
16 省略	28日間反復投与遅発性神経毒性	急性毒性試験等の結果から、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						毒-42
17 (GLP)	1年間反復経口投与毒性/発がん性 (2年間)	ラット	雌雄各60	混餌	0、30、100、500、1000 雄 0、31.1、101.2、510.0、1023.7 雌 0、30.1、103.2、511.1、1034.7	30 雄 31.1 雌 30.1 最高用量群で精巢間細胞腫増加	(1993年)	毒-43
18	慢性毒性/発がん性 (2年間)	ラット	雌雄各25	混餌	0、200、2000、20000 (ppm) 雄 0、9.3、92.7、1005.3 雌 0、11.3、111.1、1184.0	雌雄 200 (ppm) 雄 9.3 雌 11.3 発がん性なし	文献引用： Toxicology and Applied Pharmacology, 659-673, 1960年 試験機関：	毒-78
19	発がん性 (18ヶ月間)	マウス	雌雄各60	混餌	0、200、1200、6000 (ppm) 雄 0、25.3、150.2、807.4 雌 0、31.0、180.7、988.7	雄 1200 雌 1200 (ppm) 雄 150.2 雌 180.7 発がん性なし	(1976年)	毒-85

網掛けは、前回抄録提出時 (1994年8月) 以降に新たに提出した資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

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 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
20 (GLP)	1年間反復 経口投与毒性 (12ヶ月間)	イヌ	雌雄 各 4	混餌	0、5、50、350、 500	雌雄 5	(1992年)	毒-96
					雄 0、5.5、50.9、 351.9、465.2 雌 0、5.0、51.6、 365.0、447.8	雄 5.5 雌 5.0		
21	1年間反復 経口投与毒性 (12ヶ月間)	イヌ	雌雄 各 2	混餌	0、200、2000、 20000 (ppm)	雌雄 2000 (ppm)	文献引用： Toxicology and Applied Pharmacology, 659-673, 1960年 試験機関：	毒 -107
					雄 0、5.5、52.0、 492.7 雌 0、7.0、52.5、 544.2	雄 52.0 雌 52.5		
22 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	雌雄 各 28	混餌	0、300、1000、 3000 (ppm)	親動物： 雄 1000 雌 300 児動物： >3000 (ppm)	(1987年)	毒 -110
					親：F ₀ (児：F ₁) 雄：0、22.0、 74.9、223.3 雌：0、25.5、 81.9、253.1	親動物： F ₀ ： 雄 74.9 雌 25.5 F ₁ ： 雄 84.0 雌 27.7		
					親：F ₁ (児：F ₂) 雄：0、25.4、 84.0、259.4 雌：0、27.7、 94.7、280.3	児動物： F ₁ ： 雄 >223.3 雌 >253.1 F ₂ ： 雄 >259.4 雌 >280.3 繁殖に対する 影響なし		
23 (GLP)	催奇形性 (10日間)	ラット	雌 35	強制 経口	0、200、400、800	母動物 < 200 胎児 > 800 催奇形性 なし	(1987年)	毒 -120

網掛けは、前回抄録提出時 (1994年8月) 以降に新たに提出した資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
24 (GLP)	催奇形性 (13日間)	ウサギ	雌 16-18	強制経口	0、50、150、450	母動物 150 胎児 150 催奇形性なし	(1986年)	毒-126
25	変異原性 復帰変異原性	サルモネラ菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538		<i>in vitro</i>	1、10、100、1000 (μ g/プレート)	陰性	(1978年)	毒-131
26	変異原性 復帰変異原性	サルモネラ菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌：WP2 <i>hcr</i>		<i>in vitro</i>	1、5、10、50、 100、500、1000、 5000 (μ g/プレート)	陰性	(1978年)	毒-133
25	変異原性 宿主経由法	サルモネラ菌： TA1535	マウス 雌雄各5	強制経口	0、1000、2000、 4000	陰性	(1978年)	毒-136
26	変異原性 DNA修復 (Rec assay)	枯草菌： H-17, M-45		<i>in vitro</i>	20、100、200、 500、1000、2000 (μ g/disk)	陰性	(1978年)	毒-138
27 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズ ハムスター 肺由来 線維芽細胞		<i>in vitro</i>	非活性化：50、 100、200、400 活性化：313、625、 1250、2500 (μ g/mL)	陰性	(1988年)	毒-139
28 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	雄5	強制経口	500、1000、 2000	陰性	(2007年)	毒-141

網掛けは、前回抄録提出時 (1994年8月) 以降に新たに提出した資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁					
29 (GLP)	中枢神経系	一般症状	マウス	雄 6	強制経口	150、500、1500	500	(1992年)	毒-143				
		睡眠	マウス	雄 6			1500						
		体温	ラット	雄 6			150						
		脳波 (麻醉下)	ウサギ	雄 3			1500						
	生体の機能に及ぼす影響	呼吸器循環器系	血圧、心拍数、呼吸、血流量、心電図 (麻醉下)	ウサギ	雄 3	十二指腸	150、500、1500			1500			
			自律神経系・平滑筋	瞳孔径	マウス					雄 6	強制経口	150、500、1500	1500
				摘出回腸	モルモット					雄 5	in vitro	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ (g/ml)	10 ⁻⁶ (g/ml)
				摘出輸精管	ラット					雄 5			10 ⁻⁶ (g/ml)
	摘出妊娠子宮	ラット	雌 5	10 ⁻⁵ (g/ml)									
	血液	消化器系	腸管輸送能	マウス	雄 6	強制経口	150、500、1500			1500			
			骨格筋系	神経筋接合部	ウサギ					雄 3	十二指腸	150、500、1500	1500
	腎臓	血液		血液凝固	ラット	雄 6	強制経口			150、500、1500			1500
			溶血作用	ラット	雄 6	in vitro					0.01、0.1、1.0 (%)	0.1 (%)	
		尿量、電解質	ラット	雄 6	強制経口	150、500、1500	500						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

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
製剤 1 (GLP)	45.8%乳剤 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雌雄各5	強制経口	2959、3846、 5000、6500、 8450	雄 5404 雌 4610	(1988年)	毒・148
製剤 2 (GLP)	45.8%乳剤 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雌雄各5	経皮	2000	雌雄 >2000		毒・149
製剤 3 (GLP)	45.8%乳剤 皮膚刺激性 (9日間観察)	ウサギ	雄6	皮膚	0.5 (mL)	中等度の刺激性	(1991年)	毒・150
製剤 4 (GLP)	45.8%乳剤 眼刺激性 (4日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ; 雄6 洗眼群 ; 雄3	眼	0.1 (mL)	軽度な刺激性 (洗眼効果あり)		毒・152
製剤 5 (GLP)	45.8%乳剤 皮膚感作性 Maximization法 (48時間観察)	モルモット	雌20	感作1 : 皮内 感作2 : 経皮 惹起 : 経皮	感作1: 5%検体 感作2: 25%検体 惹起: 25%検体	感作性なし	(1988年)	毒・154
製剤 6 (GLP)	50%乳剤 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雌雄各3	強制経口	5000	雌雄 >5000	(2002年)	毒・156
製剤 7 (GLP)	50%乳剤 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雌雄各5	経皮	5000	雌雄 >5000		毒・157
製剤 8 (GLP)	50%乳剤 皮膚刺激性 (21日間観察)	ウサギ	雄3	皮膚	0.5 (mL)	強い刺激性		毒・158
製剤 9 (GLP)	50%乳剤 (0.4%希釈液) 皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	雄3	皮膚	0.5 (mL)	刺激性なし		毒・159
製剤 10 (GLP)	50%乳剤 (0.4%希釈液) 眼刺激性 (3日間観察)	ウサギ	雄3	眼	0.1 (mL)	刺激性なし		毒・160
製剤 11 (GLP)	50%乳剤 皮膚感作性 Maximization法 (48時間観察)	モルモット	雄20	感作1 : 皮内 感作2 : 経皮 惹起 : 経皮	感作1: 0.5%検体 感作2: 100%検体 惹起: 100%検体	感作性あり		毒・161

網掛けは、前回抄録提出時(1994年8月)以降に新たに提出した資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.1)

試験機関：

報告書作成年：1980年

検体の純度： %

供試動物： Crj:SD系ラット、6週齢、各試験1群雌雄各10匹、

体重：雄190～220g、雌160～185g

観察期間： 14日間観察

投与方法： 検体をポリエチレングリコールに溶解して1回強制経口投与（投与用量：20 mL/kg 体重）した。投与前に約12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。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 4350、5000、5700、 6600、7600
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 5800 (5395～6235) 雌 6000 (5607～6420)
死亡開始時間 及び終了時間	開始：投与6時間後 終了：投与3日後
症状発現及び 消失時間	発現：投与10分後 消失：投与3日後
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 4350

中毒症状として雌雄とも投与後2時間頃より腹臥または横臥、歩行失調、脱力、流涙などが観察された。

剖検所見では、胃底腺部及び小腸の充血が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

〔申請者注〕雌雄全投与量において、投与直後から上記に示す臨床症状が観察されたことから、本試験の急性参照用量（ARfD）評価のための無毒性量は、雌雄とも 4350 mg/kg 以下と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.2)

試験機関：

報告書作成年：1980年

検体の純度： %

供試動物： Crj:ICR系マウス、6週齢、体重：雄 29.0～32.0 g、雌 27.0～29.0 g、
1群雌雄各 10匹

観察期間： 14日間観察

投与方法： 検体をポリエチレングリコールに溶解し、1回強制経口投与（投与用量：20 mL/kg
体重）した。投与前に約 12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。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄； 1820、2550、3570、5000、7000、 雌； 1820、2550、3570、5000、7000、9800
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄； 3580 (2958～4331) 雌； 4200 (3255～5418)
死亡開始時間 及び終了時間	開始：投与 4 時間後 終了：投与 2 日後
症状発現時間及び 消失時間	発現：投与 20 分後 終了：投与 2 日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄； 1820 雌； 1820

中毒症状は雌雄ともに投与後 1～2 時間から腹臥ないし横臥、歩行失調、脱力、流
涙などが観察された。

死亡例における剖検所見では胃底腺部及び小腸の充血が散見された。

生存例では雌雄とも変化は認められなかった。

〔申請者注〕雌雄全投与量において、投与直後から上記に示す臨床症状が観察され
たことから、本試験の急性参照用量 (ARfD) 評価のための無毒性量は、雌
雄とも 1820 mg/kg 以下と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 3)

試験機関：

報告書作成年：1980年

検体の純度： %

供試動物： Crj:SD 系ラット、6週齢、各試験1群雌雄各10匹、
体重：雄 190～220 g、雌 160～185 g

観察期間： 14日間観察

投与方法： 背部皮膚を剪毛し、検体をポリエチレングリコールに溶解し、24時間閉塞塗布した。

観察・検査項目：

中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 4000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >4000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	なし
毒性徴候の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄 4000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 4000

中毒症状及び剖検時の肉眼的異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度： %

供試動物： Jcl:SD 系ラット、6週齢、体重：雄 159.1~187.6 g、雌 127.3~154.7 g、
1群雌雄各 10匹

観察期間： 14日間観察

暴露方法： 検体を微粉化しポリエチレングリコール 400 に溶解して 70%(w/w)液を調製し、ミストとして吸入可能なエアロゾル粒子を発生させた。暴露ケージに入れたラットを有効容積 380 ℓ のステンレス製チャンバー内に収容し 4時間全身暴露させた。エアロゾル濃度はノズルへの送液速度を変えることにより調節し、1.4、2.1、3.2、4.8 mg/L の 4用量を設定濃度（被検物質実測濃度は 0.905、1.68、2.33、3.40 mg/L）とした。媒体対照群にはポリエチレングリコール 400 の 1.4 mg/L を吸入させた。

予備試験；検体をポリエチレングリコール 400 で調製可能であった 70%(w/w)液に調製した。ノズルを用いて噴霧した際、70%液では結晶の析出がみられなかったことから、本試験においても 70%液を用いることとした。予備試験では 6.20、3.31、1.96 mg/L の濃度（被験物質濃度にしてそれぞれ 3.51、2.41、1.38 mg/L）で試験した結果、6.20 mg/L 暴露群では死亡がみられたが、3.31 及び 1.96 mg/L 暴露群では死亡はみられなかった。以上の結果から、本試験における最大用量を 4.8 mg/L（被験物質濃度として 3.40 mg/L）に設定し、以下 3.2、2.1 及び 1.4 mg/L の計 4 用量を設定した。

暴露条件；

エアロゾル 設定濃度(mg/L)	被験物質暴露群				媒体対照群
	1.4	2.1	3.2	4.8	
エアロゾル 実測濃度(mg/L)	1.24±0.05	2.30±0.20	3.22±0.11	4.61±0.15	1.49±0.09
被験物質 実測濃度(mg/L)	0.905±0.047	1.68±0.15	2.33±0.08	3.40±0.11	
空気力学的 質量中位径(μm) ^{a)}	3.72±1.75	3.86±1.88	3.81±1.86	4.40±1.75	3.38±1.86
チャンバー容積	380 L				
チャンバー内通気量	100 L/分				
暴露時間	ミスト 4時間 全身暴露				

a) 暴露開始後 1 時間及び 3 時間サンプリング値の平均値を示す。

〔申請者注〕 粒子径分布のデータは報告書からは確認できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間まで中毒症状及び生死を観察した。

試験終了時に全生存動物の剖検を行った。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	雌雄 0.905、1.68、2.33、3.40
LC ₅₀ (mg/L)* (95%信頼限界)	雄：1.98 (1.76~2.23) 雌：2.17 (1.77~2.61)
死亡開始時間及び終了時間	開始：雄 暴露 2 日後、雌 暴露 1 日後 終了：雄 暴露 4 日後、雌 暴露 4 日後
症状発現時間及び消失時間	発現：雌雄 暴露中 消失：雄 暴露 9 日後、雌 暴露 10 日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雌雄とも 0.905

*申請者が試験結果から Probit 法で計算した。

中毒症状として、雌雄で暴露期間中に自発運動の低下、眼瞼下垂、うずくまりがみられ、その後被毛の汚れ、腹臥または横臥、体温低下、呼吸数の減少が認められた。また、雄では眼瞼周囲出血、振戦、鼻出血、雌では呼吸音の異常及び流涙が認められた。なお、自発運動の低下及び眼瞼下垂は媒体対照群にも認められた。

剖検では、死亡例では雌雄とも肺のうっ血、腎臓の褪色、胸腺出血及び萎縮及び胃腸粘膜の出血などが認められた。

生存例では雌雄に脾臓の腫大及び暗褐色化が認められた。

〔申請者注〕雌雄全暴露濃度において、暴露期間中から上記に示す臨床症状が観察されたことから、本試験の ARfD 評価のための無毒性量は、雌雄とも 1.4 mg/L 以下（被験物質実測濃度 0.905 mg/L 以下）と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

(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

(資料 No.5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体の純度: %

供試動物: 日本白色種ウサギ種、週齢不明、雄、体重: 2.25~2.53 kg、1群6匹

観察期間: 3日間観察

投与方法: 検体の 0.5 ml を蒸留水で湿らせた 2 cm×3 cm のガーゼに塗布し、刈毛した動物の背部右側の皮膚 (2 cm×3 cm) に 4 時間被覆固定した。

左側の皮膚は対照とし、ガーゼのみを適用した。

観察項目: 検体除去 1、24、48 及び 72 時間後に塗布部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察した。

評価基準は農林水産省のガイドラインに準じ、各々の観察項目の最高評点は紅斑、痂皮の形成及び浮腫の形成とも 4 点であった。

結果: 観察した刺激性変化は以下のとおりであった。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	5	4	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	24	0.8	0.7	0	0
	浮腫	24	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保土谷化学工業株式会社にある。

処理後 1 時間に軽度な紅斑が認められたが、処理後 48 時間には消失した。
その他の皮膚反応は認められなかった。

以上の結果、IPC 原体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度： %

供試動物： 日本白色種ウサギ、週齢不明、雄、体重：2.20～2.37 kg、
非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間： 15 日間観察

投与方法： 検体の 0.1 ml を右眼に適用し、3 匹は適用 2 分後に洗眼した。他の 6 匹については洗眼しなかった。左眼は無処理対照とした。

観察項目： 適用後 1、24、48、72 時間後及び 15 日後まで毎日、角膜、紅彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省のガイドラインに従って採点した。各観察項目の最高評点は、角膜 4、紅彩 2、結膜発赤 3、結膜浮腫 4 であった。

結果： 観察した刺激性反応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 h	24 h	48 h	72 h	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日	10 日	11 日	12 日	13 日	14 日	15 日		
非洗眼群	動物番号 1	角 膜	4	1	1	2	3	2	2	2	1	1	1	1	0	-	-	-	-
		紅 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
		結膜発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-
		結膜浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
	動物番号 2	角 膜	4	1	1	1	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		紅 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		結膜発赤	3	1	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		結膜浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	動物番号 3	角 膜	4	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		紅 彩	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		結膜発赤	3	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		結膜浮腫	4	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
動物番号 4	角 膜	4	1	1	1	2	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	-	
	紅 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
	結膜発赤	3	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	-	
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	

(表の続き)

項 目	最高 評点	適 用 後 時 間																	
		1 h	24 h	48 h	72 h	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日	10 日	11 日	12 日	13 日	14 日	15 日		
非洗眼群	動物 番号 5	角 膜	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	
		紅 彩	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 6	角 膜	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	-	-	-	-	-	
		紅 彩	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
		結膜発赤	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
		結膜浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
	合 計	角 膜	24	5	5	6	7	7	7	6	5	4	4	3	2	2	2	1	0
		紅 彩	12	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	18	6	6	5	2	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
		結膜浮腫	24	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	平 均	角 膜	4	0.8	0.8	1.0	1.3	1.3	1.3	1.2	0.8	0.7	0.7	0.5	0.3	0.3	0.3	0.2	0
		紅 彩	2	0	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	3	1.0	1.0	0.8	0.3	0.5	0.5	0.5	0.3	0.2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角 膜	4	0.7	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	紅 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	結膜発赤	3	0.7	1.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

- : 検査せず

非洗眼群では、角膜にび慢性の混濁が認められ、14日目まで観察された。また、結膜の刺激性変化として、血管の充血と腫脹が認められ、血管の充血は9日後、腫脹は24時間後に消失した。

また、洗眼群では、角膜にび慢性の混濁及び結膜に血管の充血が観察され、それぞれ24時間後及び6日後には消失した。

以上の結果から、IPC 原体はウサギの眼粘膜に対し、軽度な刺激性があるものと思われる。また、洗眼効果が認められた。

(3) 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度： %

供試動物：Dunkin Hartley 系白色モルモット、雌、約 5 週齢、
開始時体重；感作群 326～377 g、非感作群 331～384 g、
感作群 20 匹、非感作群 10 匹

観察期間：48 時間観察

試験操作：Maximization 法

投与量設定根拠；

2、5、10 及び 20%検体コーン油溶液で皮内注射後の皮膚反応を、また 5、10、20 及び 50%検体コーン油溶液で経皮暴露後の皮膚反応を観察した結果、20%溶液を感作濃度に、また 50%溶液を惹起濃度に選択した。

感 作；感作開始日にあらかじめ刈毛・剃毛した肩甲骨上の皮膚に、FCA 処置を施し、20%濃度の検体 0.1 mL を皮内投与した。7 日後に同部位を刈毛・剃毛し、10%ドデシル硫酸ナトリウム処理を施し、翌日、6 cm²の Metalline パッチに 50%濃度の検体 0.5 ml を塗布し 48 時間閉塞貼付した。

惹 起；最終感作 22 日後に腹側部を刈毛・剃毛し、パッチテスト用絆創膏に検体感作群及び非感作群ともに 50%濃度の検体及び溶媒それぞれ 0.1 ml を塗布し、24 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起後 24 及び 48 時間目に処理部位の紅斑・痂皮及び浮腫を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman の基準により採点した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

結果：皮膚感作性反応は以下の通りであった。

群			動物数	感作反応動物数										陽性率					
				24 時間					48 時間					24 時間	48 時間				
感作 1	感作 2	惹起		皮膚反応評点					計	皮膚反応評点						計			
			0	1	2	3	4	0		1	2	3	4						
検体	20% 検体	50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	0	0	0/20	19	1	0	0	0	1/20	0%	5%
	溶媒	溶媒	50% 検体	10	10	0	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0%	0%
陽性 対照*	20% HCA	100% HCA	20% HCA	10	2	5	3	0	0	8/10	7	3	0	0	0	3/10	80%	30%	
	20% HCA	100% HCA	溶媒	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0%	0%	
	溶媒	溶媒	20% HCA	5	4	1	0	0	0	1/5	5	0	0	0	0	0/5	20%	0%	
	溶媒	溶媒	溶媒	5	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5	0%	0%	

* 定期的に実施した陽性対照試験の結果（実施年月日：2001年8月～10月）

HCA：alpha-hexylcinnamaldehyde

検体感作群では惹起後 48 時間目に 1 例に皮膚反応が認められた。非感作群では変化は認められなかった。

一方、陽性対照物質として HCA の 20%濃度を用いた陽性対照の試験では、陽性反応がみられたことから、試験の信頼性は問題ないと考えられる。

以上の結果から、IPC 原体の本試験条件下における皮膚感作性はごく軽度であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

(資料 No.8)

急性経口毒性試験における一般状態の観察及びラットを用いた 90 日間反復経口毒性試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見のないことが確認され、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がない場合に該当す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保土谷化学工業株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度： %

供試動物： ニワトリ（褐色雑種系）、12ヶ月齢、体重：2.08～2.49 kg、1群雌10羽

観察期間： 42日間観察（投与2回、各21日間観察）

投与方法： 5000 mg/kg の用量で実施した予備試験の結果、5000 mg/kg においても毒性は認められなかった。これに基づき本試験では、検体を1%メチルセルロースに懸濁し、5000 mg/kg の投与レベルで1回強制経口投与（投与前に一晚絶食）し、21日後に再投与した。

陽性対照群には tri-o-cresylphosphate (TOCP) 500 mg/kg を1回投与した。

観察・検査項目：

一般状態及び神経症状を毎日観察し、体重を投与前、投与後週1回測定した。

陽性対照群は21日間、対照群及び検体投与群は42日間観察後、剖検した。

剖検時に固定液を心臓灌流し、脳、脊髄、末梢神経を摘出し病理組織学的検査を実施した。

結果：

一般状態：5000 mg/kg 群では投与数時間後から投与5日後まで少しおとなしくなる個体 (unsteady) がみられ、2回目の投与後も同様の傾向がみられた。それ以外には特に変化はみられず、また死亡もみられなかった。

神経症状：5000 mg/kg 群では、運動失調などの変化は特にみられなかった。

体重：5000 mg/kg 群では、投与1週後に対照群に比較して体重減少がみられたが、投与2週後には回復し、2回目の投与後も同様の傾向がみられた。

肉眼的病理検査：

いずれの個体にも異常は認められなかった。

病理組織学的検査：

脳、脊髄及び坐骨神経の病理組織学的検査の結果を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

群		媒体対照群					検体投与群 (5000 mg/kg)					陽性対照群 (TOCP 500 mg/kg)				
検査動物数		10					10					10				
軸索変性の 病理所見グレード#		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
脳	前脳	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
	中脳・後脳	9	1	0	0	0	10	0	0	0	0	5	5	0	0	0
脊髄	上頸部	6	3	1	0	0	4	6	0	0	0	0	0	7	3	0**
	下頸部	3	7	0	0	0	5	5	0	0	0	0	4	4	2	0**
	胸部	3	7	0	0	0	7	3	0	0	0	0	5	5	0	0**
	腰部	6	3	1	0	0	7	3	0	0	0	0	1	9	0	0**
末梢神経	近位坐骨神経	10	0	0	0	0	8	2	0	0	0	5	4	1	0	0*
	遠位坐骨神経	9	1	0	0	0	10	0	0	0	0	1	3	6	0	0**
	脛骨神経	9	1	0	0	0	9	1	0	0	0	2	1	7	0	0**

□* : p<0.05、** : p<0.01 (Wilcoxon の正確検定、申請者が実施)

: 各病理所見について、障害度を以下の様に 5 段階に分類した。

障害度 I 正常 (病変なし)

障害度 II 偶発的な軸索の破損あるいは断片化

障害度 III 少数の軸索の破損、断片化あるいは歪み

障害度 IV 中程度の軸索の破損、断片化あるいは歪み (ミエリン鞘の破損を伴う)

障害度 V 多数の軸索の破損、断片化あるいは歪み (ミエリン鞘の破損を伴う)

病理組織学的検査では、検体投与群に軽度の軸索変性がみられたが、媒体対照群でも同様にみられた変化で、統計学的有意差も認められなかった。一方、陽性対照群では、脳、脊髄及び末梢神経に軸索変性が認められた。

以上の結果から、IPC 原体の急性遅発性神経毒性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた混餌投与による90日間亜急性毒性試験

(資料 No. 10)

試験機関：

報告書作成年：1954年

検体の純度： %

供試動物：ラット、1群雄各10匹

投与期間：90日間

投与方法：検体を0、310、1250、5000及び20000 ppm（投与量換算：0、17、63、260、1240 mg/kg/日に相当）の濃度で飼料に混入し、90日間にわたって随時摂食させた。

観察・検査項目及び結果：

死亡；20000 ppm 投与群で2例死亡し、死亡原因は中耳感染、肺炎であった。

体重；各投与群で平均体重の増加が認められた。

摂餌量；各投与群で摂餌量の増加が認められた。

臓器重量；1250 ppm 群以上で肝臓重量の増加が認められた。

病理組織学的検査；肝臓、腎臓及び消化管について検査した結果、投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果、1250 ppm 以上の投与群では肝臓重量の増加が認められたことから、ラットを用いた混餌投与による90日間亜急性毒性試験の無毒性量は310 ppm（17 mg/kg/日）と判断される。

[申請者注] 本試験は片性のみで実施していることから、ARfD 評価にはデータ不足のため利用できないと考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

2) マウスを用いた混餌投与による 13 週間亜急性毒性試験

(資料 No.11)

試験機関：

報告書作成年：1990 年

検体の純度： % (1~3 週)、 % (4~13 週)

供試動物： CD-1 マウス、1 群雌雄各 15 匹、投与開始時約 6 週齢、

投与期間： 13 週間

投与方法： 検体をコーン油に溶解し、その溶液を検体摂取量で 0、105、210、420 及び 840 mg/kg/日となる様に飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；試験委託者によって選択された（報告書に詳細情報なし）。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び死亡率を毎日 2 回観察した。

105 mg/kg/day 群雌 1 例、840 mg/kg/day 群雌 1 例に死亡が認められたが、いずれも明確な死因は不明で、検体投与との関連性は認められなかった。

一般状態については、840 mg/kg/day 群の雄で投与後 5~7 週目から眼の暗調、四肢蒼白が認められ、試験終了時まで継続した。

同群雌及びその他の群に検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

体重変化；投与開始前、開始から毎週 1 回全生存動物の体重を測定した。

いずれの投与群にも検体投与に起因する変化は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

いずれの投与群にも検体投与に起因する変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

設定投与量 (mg/kg/日)		105	210	420	840
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	105	214	436	856
	雌	111	217	443	857

眼科学的検査；投与開始前及び投与後 13 週目に全生存動物について検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

血液学的検査；投与終了後、全生存動物についてエーテル麻酔後、後大静脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、網状赤血球数、血小板数、白血球百分率

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄				雌			
	105	210	420	840	105	210	420	840
投与群(mg/kg/日)								
MCH				↑105				↑106
MCHC				↑106				↑103
網状赤血球数				↑145				

↑↓ : p<0.05, ↑↑↓ : p<0.01 (Dunnettの多重検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

840 mg/kg/day 群雌雄に血液の暗褐色化 MCH 及び MCHC の有意な増加、同群雄に網状赤血球数の有意な増加が認められた。

なお、420 mg/kg/day 群の雌雄においても血液の暗褐色化が認められたが、これらは主観的な所見であり、他の血液学的所見に変化がみられないことから、毒性学的影響ではないと判断される。

その他の群では変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物の以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、脳、心臓、副腎、精巣、卵巣、下垂体、甲状腺

対照群と比較して統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

性別		雄				雌			
		105	210	420	840	105	210	420	840
投与群(mg/kg/日)									
脾臓	絶対重量		↑131		↑147				
	対体重比				↑146				

↑↓ : p<0.05, ↑↑↓ : p<0.01 (Dunnettの多重検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

840 mg/kg/day 群雄で脾臓重量及び対体重比の増加がみられた。

210 mg/kg/day 群雄でも脾臓重量の増加がみられたが、用量相関性の変化ではなか

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

った。

その他の群では変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を実施した。

いずれの投与群にも投与に関連した変化は認められなかった。

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、以下の臓器を 10%リン酸緩衝ホルマリン液に保存固定、パラフィン包埋し、病理組織標本を作製し検鏡した。

肝臓、腎臓、脾臓、脳、末梢神経、脊髄、肺、心臓、副腎、精巣、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、胸腺、唾液腺、胃、食道、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、胆嚢、骨髄、リンパ節、膀胱、甲状腺、下垂体、気管、眼球、ハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺及び肉眼的異常組織

認められた主な病理組織学的所見を下表に示した。

性		雄					雌				
投与群(mg/kg/日)		0	105	210	420	840	0	105	210	420	840
供試動物数		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
肝臓	髄外造血	2	1	1	1	4	0	1	1	1	9
	髄外造血 軽微	13	14	13	14	0	14	14	15	14	0
脾臓	軽度	2	1	2	1	14	1	1	0	1	15
	中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	2	6	1	4	2	1	9
骨髄	細胞密度 中等度	13	14	13	14	0	15	13	14	13	0
	重度	2	1	2	1	15	0	1	0	1	15
	赤血球増生	0	0	0	0	15	0	1	0	1	15

統計解析未実施

840 mg/kg/day 群雌雄の肝臓に髄外造血、脾臓に髄外造血及びヘモジデリン沈着、骨髄に細胞密度増大及び赤血球造成が認められた。

その他に認められた病変は散発的であり、投与による影響は認められなかった。

以上の結果、840 mg/kg/day 群では雌雄に血液の暗褐色化、MCH 及び MCHC の増加、病理組織学的において肝臓に髄外造血、脾臓に髄外造血及びヘモジデリン沈着、骨髄に細胞密度増大及び赤血球造成が認められた。また、同群雄に一般状態で眼の暗調及び四肢蒼白、網状赤血球数の増加、並びに脾臓重量及び対体重比の増加が認められた。以上から、無毒性量は雌雄とも設定投与量 420 mg/kg/日 (雄: 436 mg/kg/日、雌: 443 mg/kg/日) と結論される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

3) イヌを用いた 90 日間反復投与経口毒性試験

(資料 No.12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2009 年

検体の純度: %

供試動物: ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時 6・7 ヶ月齢

投与期間: 90 日間 (2008 年 4 月 8 日～2008 年 7 月 11 日)

投与方法: 検体の 0、5、25 及び 125 mg/kg をゼラチンカプセルに充填し、1 日 1 回経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみ投与した。検体のカプセル充填は週 1 回行い、検体量は近時の体重に基づいて算出した。

[投与量設定根拠]; 検体を 1 群雌雄各 2 例のイヌに 0、25、125 及び 625 mg/kg/日の用量で 28 日間カプセル経口投与した予備試験の結果、25 mg/kg/day 群以上で甲状腺肥大、脾臓の暗褐色化が認められたことから、本試験における最高投与量を 125 mg/kg/日とし、以下 25 及び 5 mg/kg/日を設定した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死について毎日観察した。

死亡例は認められなかった。

投与に関連した一般症状の異常は認められなかった。

嘔吐、下痢、白色物質を含む便、頭振り、流涎などが認められた。これらの症状は偶発性または単発的であり、対照群にもみられた変化であった。

体重変化; 投与開始 1 週間前から投与終了まで毎週 1 回測定した。

投与 13 週の平均体重を下表に示す。

性	雄				雌			
投与群(mg/kg/日)	0	5	25	125	0	5	25	125
平均体重 (kg)	9.7	9.7	8.9	8.8	7.0	6.6	7.1	6.9

いずれの投与群にも検体投与に起因する変化は認められなかった。

摂餌量; 摂餌量を毎日測定した。

いずれの投与群にも検体投与に起因する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

血液学的検査；投与開始前、投与 6 週及び投与 13 週（投与終了時）に各群全動物の頸静脈から採血した血液・血漿を用いて以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、網状赤血球数、白血球数、血小板数、白血球百分率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、メトヘモグロビン、赤血球分布幅

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄						雌					
	5		25		125		5		25		125	
投与群(mg/kg/日)	5		25		125		5		25		125	
検査時期(週)	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
白血球数											130↑	
メトヘモグロビン					575↑↑	232↑↑					800↑↑	241↑↑
MCHC					96↓	96↓					95↓	(96)
血小板数					154↑↑	141↑↑					130↑	134↑
プロトロンビン時間					105↑↑							

↑↓ : $p < 0.05$, ↑↑↑ : $p < 0.01$ (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の数値は参考値を示す。

125 mg/kg/day 群の雌雄において、投与 6 週及び投与 13 週にメトヘモグロビン及び血小板数の有意な増加、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) の有意な減少（雌は投与 6 週のみ有意差あり）が認められた。

125 mg/kg/day 群において、投与 6 週に雄でプロトロンビン時間、雌で白血球数が増加した。これらの値は試験前における値とほぼ同等であり、投与終了時にはいずれも正常値に回復したことから、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採血した血液から得た血漿・血清を用い以下の項目を検査した。

総蛋白、アルブミン、総グロブリン、A/G 比、グルコース、尿素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、コレステロール、総ビリルビン、リン脂質、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ (GLDH)、甲状腺ホルモン (T_3 、 T_4)、甲状腺刺激ホル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

モン (TSH)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄						雌					
	5		25		125		5		25		125	
投与群 (mg/kg/日)	5		25		125		5		25		125	
検査時期 (週)	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
クレアチニン					118↑							
カリウム			95↓									
GGT						55↓						
ASAT											146↑	156↑
総ビリルビン											156↑	131↑
TSH					3177↑↑	837↑					1910↑↑	785↑↑

↑↓ : p<0.05, ↑↑↑↑ : p<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

125 mg/kg/day 群雌雄に TSH の有意な増加が投与後 6 週から認められた。

125 mg/kg/day 群雌に総ビリルビン及び ASAT が、投与後 6 週から有意に増加した。その他散見された有意差は、一過性であり他の変化と関連性の無い変化であることから、毒性学的意義はないと考えられた。

尿 検 査 ; 投与開始前、投与 6 週及び投与終了時に各群全動物の尿を採取し以下の項目を検査した。

尿量、透明度、色調、pH、比重、タンパク、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、白血球、亜硝酸塩、沈渣

いずれの投与群にも投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与終了時に全動物の眼科学的検査を行った。

いずれの投与群にも投与の影響は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了時に全動物の以下の重量を測定し対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、胸腺、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、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保土谷化学工業株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

性		雄			雌		
投与群 (mg/kg/日)		5	25	125	5	25	125
体重							
甲状腺	絶対			143↑			173↑
	相対			171↑↑			163↑
胸腺	相対		163↑				
精巣上体	相対			136↑↑			

↑↓ : $p < 0.05$, ↑↑↑ : $p < 0.01$ (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

125 mg/kg/day 群雌雄に甲状腺の絶対及び相対重量の統計学的有意な増加が認められた。

その他観察された有意差は、相対重量のみの変化であり絶対重量には変化が無いこと、病理組織学的検査を含む他の検査で関連する変化が認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物を剖検し、肉眼的病理検査を行った。

主な肉眼的病理所見を下表に示す。

性		雄				雌			
投与群(mg/kg/日)		0	5	25	125	0	5	25	125
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	暗褐色化		1		4*				2
甲状腺	肥大								1

* : $p < 0.05$ (Fisher の直接確率検定)

125 mg/kg/day 群の雌 1 例に甲状腺の肥大が認められた。125 mg/kg/day 群雄全例、雌 2 例に脾臓の暗褐色化が認められた。

その他に認められた肉眼所見は、この週齢のイヌにしばしばみられる変化及びまたは対照群にも認められた変化であった。これら所見の代表例を以下に示す。

十二指腸、盲腸及び回腸の変色及び/または変色巣、肝臓の小葉像明瞭、肝臓及び脾臓の黒褐色化、前立腺、胸腺、甲状腺、卵巣、子宮、子宮頸部あるいは膣の萎縮、脾臓における結節または病巣、胆嚢の粒状内容物、卵巣肥大、子宮結節、子宮頸部あるいは膣の肥厚、下垂体嚢胞、子宮あるいは乳腺の肥大/肥厚、乳腺の変色

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；剖検時に以下の臓器・組織を摘出し10%リン酸緩衝ホルマリン液に保存固定、パラフィン包埋し病理組織標本を作製し鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、心臓、肺、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、脊髄、坐骨神経、唾液腺、舌、気管、膵臓、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、パイエル板、盲腸、結腸、直腸、大動脈、リンパ節、前立腺、子宮、膣、膀胱、尿管、眼球、視神経、涙腺、骨格筋、胸骨、皮膚・乳腺、頸部及び肉眼的異常組織

以下について病理組織学的検査を行った。

対照群及び125 mg/kg/day 群の全動物の全組織

5及び25 mg/kg/day 群雌雄の肝臓、脾臓、甲状腺及び全肉眼的異常組織

なお、肝臓については全動物鉄検出のためにPerls染色を実施した。

主な病理組織学的所見を下表に示す。

性		雄				雌			
投与群 (mg/kg/日)		0	5	25	125	0	5	25	125
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	クッパー細胞色素沈着				2	1		1	1
	±				2	1		1	
	+								1
	ヘモジデリン色素沈着 (Perls染色陽性細胞)	1		2	2	2	2	3	2
	±	1		2	1	1	2	2	1
	+				1	1		1	
	++								1
甲状腺	濾胞細胞肥大/過形成				4				3
脾臓	うっ血		2	2	2			2	3
	±			1				1	2
	+		1	1	2			1	1
	++		1						
	ヘモジデリン色素沈着	2	1	3	3	2	3	2	1

病理評価の程度 (±：軽微、+：軽度、++：中等度)

統計解析未実施

125 mg/kg/day 群雄 2 例及び雌 1 例に肝臓のクッパー細胞色素沈着が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

雌では対照群に1例、25 mg/kg/day 群に1例軽微であるが認められた。この色素は、Perls 染色陽性（ヘモジデリン）の色素によるものであった。

対照群を含む各投与群雌雄に肝臓のヘモジデリン色素沈着（Perls 染色陽性）が認められた。なお、本所見については、前述のクッパー細胞色素沈着の原因であること、並びにその発現頻度及び程度から対照群に比して増加していることから、雌雄の125 mg/kg/day 群については投与の影響による変化と考えられる。

125 mg/kg/day 群雌雄に甲状腺にびまん性に濾胞細胞肥大/過形成が認められた。脾臓にうっ血及びヘモジデリン色素沈着が認められたが、うっ血はその程度がいずれも背景データの範囲内のデータ（グレード：±、+、++、発生率：雌雄合わせて0/8～6/8）であり、程度に関して用量相関性の変化を示さないこと、またヘモジデリン色素沈着は対照群にも認められていることから、いずれも投与の影響とは考えられなかった。

その他に認められた病理組織学的所見は、週齢及び系統のビーグル犬に通常認められる所見と考えられた。これらの所見の代表例を以下に示す。

肺泡マクロファージの増加、肺泡炎症細胞浸潤、腎盂鉍質沈着、好塩基性尿細管、甲状腺のC細胞集簇、精細管萎縮、前立腺のリンパ球浸潤

以上の結果、125 mg/kg/day 群の雌雄にメトヘモグロビン及び血小板数の増加、MCHCの減少、TSHの増加、甲状腺重量の増加、病理組織学的変化として肝臓のクッパー細胞色素沈着、ヘモジデリン色素沈着（Perls 染色陽性）及び甲状腺の濾胞細胞肥大/過形成が、また同群雌に総ビリルビン及びASATの増加が認められたことから、本剤の無毒性量は雌雄とも25 mg/kg/日と判断される。

〔申請者注〕雌雄の125 mg/kg/day 投与群において、投与6週検査時からメトヘモグロビンの形成が認められたことから、本試験のARfD評価のための無毒性量は、雌雄とも25 mg/kg/日と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

病 理 所 見

性		雄				雌			
		0	5	25	125	0	5	25	125
投与群 (mg/kg/日)		0	5	25	125	0	5	25	125
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肺	肺胞マクロファージの増加		—	—		1	—	—	1
	肺胞炎症細胞浸潤	1	—	—	2	2	—	—	1
肝臓	クッパー細胞色素沈着				2	1		1	1
	ヘモジデリン色素沈着 (Perls 染色陽性細胞)	1		2	2	2	2	3	2
腎臓	腎盂鉍質沈着	3	—	—	4	3	—	—	4
	好塩基性尿細管	2	—	—	3	1	—	—	1
脾臓	うっ血		2	2	2			2	3
	ヘモジデリン沈着	2	1	3	3	2	3	2	1
甲状腺	濾胞細胞肥大/過形成				4				3
	C細胞集簇	2	2	4	2	2	3	2	3
精巣	精細管萎縮	1	—	—					
前立腺	リンパ球浸潤		—	—	2				

— : 検査せず

統計解析未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

(資料 No.13)

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められない場合に該当す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保土谷化学工業株式会社にある。

(8) 90 日間反復吸入毒性

(資料 No.14)

急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められない場合に該当す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保土谷化学工業株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与神経毒性試験

(資料 No.15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体純度： %

供試動物：Crl:CD[®](SD)IGS BR系ラット、1群雄雌各15匹（雄雌各10匹は神経毒性試験用、雄雌各5匹は血液検査用）、投与開始時約7週齢

投与期間：90日間（2004年4月26日～2004年7月28日）

投与方法：被験物質を粉末飼料に0、375、2200及び12500 ppmの濃度で混入し、90日間にわたって自由摂取させた。被験物質混入飼料は毎週調製した。

用量設定根拠；本試験の用量（0、375、2200 および 12500 ppm）は、以前の試験結果を参考にして選択した。すなわち、発がん性試験（文献参照*）では、体重への影響が 500 mg/kg/day 以上で認められ、赤血球への影響が 100 mg/kg/day 以上で認められた。無影響量（NOEL）は 30 mg/kg/日であった。したがって、13 週間投与で 30、175 および 1000 mg/kg/日の投与量に相当する 375、2200 および 12500 ppm の飼料混入濃度を選択した。

* US EPA: REREGISTRATION ELIGIBILITY DECISION CHLORPROPHAM LIST A CASE 0271 (1996)

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死について、毎日2回観察した。

投与期間中に死亡はみられなかった。

投与期間中、12500 ppm 投与群で一過性に着色軟便（青またはピンク：排泄された検体代謝物の色、あるいは体内水分バランスのわずかな影響が原因として推定される。）が認められた。

体重変化；被験物質投与開始後、毎週1回測定し、剖検前にも測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

各群雌雄の平均体重推移を以下のグラフに示す。

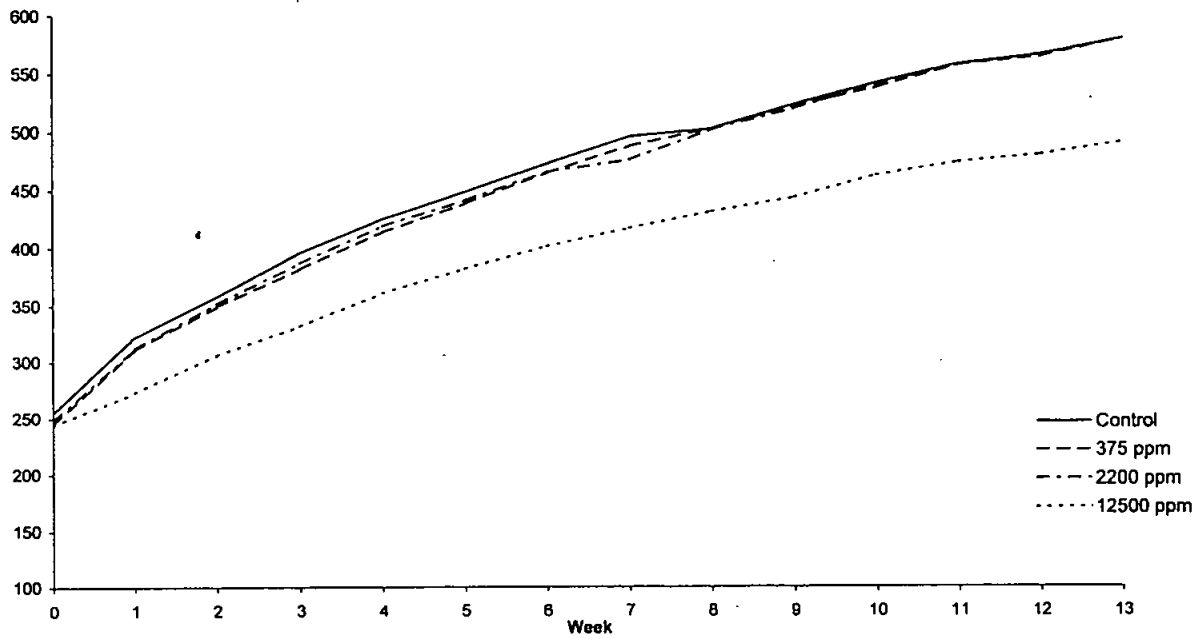


図 1 : 雄における平均体重推移

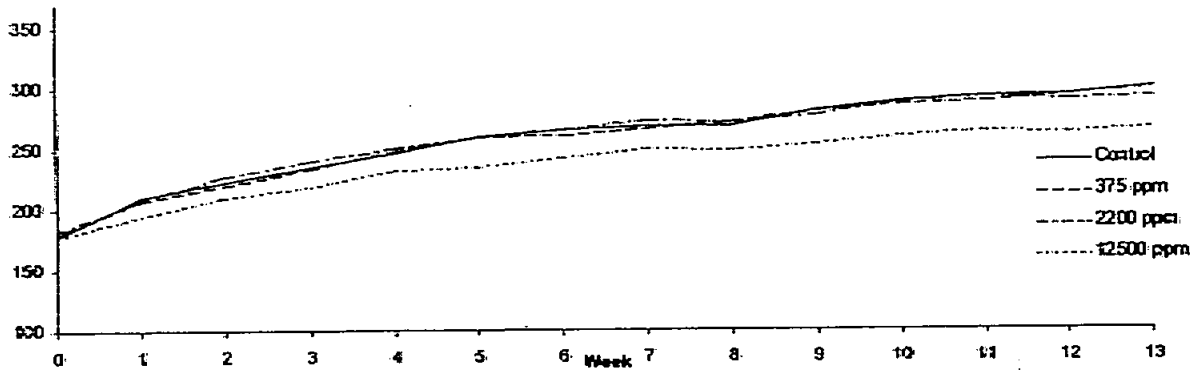


図 2 : 雌における平均体重推移

体重の推移、並びに体重増加量について対照群と比較して有意差が認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

性別	雄			雌		
	375	2200	12500	375	2200	12500
体重推移						
投与 1 週			(85)		(99)	(93)
投与 4 週			(85)			(94)
投与 8 週			(86)			(93)
投与 13 週			(85)			(89)
体重増加量						
投与 0~1 週			43**		81*	56**
投与 1~13 週			85*			80**
投与 0~13 週			76**			73**

* : p<0.05、** : p<0.01 (Williams の検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の数値は参考値を示す。

12500 ppm 投与群の体重増加量が対照群と比較して有意に低下した。これは、第 1 週に最も顕著であった。2200 ppm 投与群雌でも体重増加量の有意な低下が認められたが、軽度であることから毒性学的意義はないものと考えられた。その他の投与群の体重増加量は、いずれも対照群と同等であった。

摂 餌 量 ; 各ケージの摂餌量を毎週 1 回測定し、1 匹当り摂餌量を算出した。また、食餌効率も算出した。

摂餌量の推移、並びに試験期間中の平均摂餌量について、対照群と比較して変化が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	375	2200	12500	375	2200	12500
摂餌量推移						
投与 1 週			69			79
投与 4 週			91			92
投与 8 週			93			90
投与 13 週			87			90
平均摂餌量			91			90

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計解析未実施

12500 ppm 投与群で対照群と比較して摂餌量の僅かな低下が認められた。この傾向は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

第1週に最も顕著であった。なお、食餌効率についても同様に減少した。
その他の投与群の摂餌量は、対照群と同等であった。

被験物質摂取量；各群の平均体重、摂餌量及び飼料中被験物質濃度から算出した平均被験物質摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		375	2200	12500
被験物質摂取量 (mg/kg/日)	雄	23.7	141	809
	雌	27.2	160	889

詳細な状態の観察；投与開始前、投与2週、4週、8週及び13週に各群の神経毒性検査用動物を対象として、以下の詳細な観察を行った。

取出時の観察— 取出易さ、流涎、流涙、眼球突出、立毛、被毛の状態、発声、
取扱いに対する反応性

オープンフィールド— 姿勢、振戦、痙攣、眼瞼閉塞、発声、覚醒、歩行異常、身繕い、
移動行動、立上り行動、排便、排尿

被験物質投与に関連した状態や行動の変化は認められなかった。

機能検査；投与開始前、投与2週、4週、8週及び13週に各群の神経毒性検査用動物を対象として、以下の機能検査を行った。

接近反応、接触反応、聴覚反射、痛覚反射、正向反射、瞳孔反射、着地開脚幅、体温、
握力

対照群と比較して、変化の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	375	2200	12500	375	2200	12500
投与開始前	着地開脚幅		(82)	↓ 74			
第2週	着地開脚幅		↓ 77	↓ 77			
第4週	着地開脚幅		(93)	(83)			
第8週	着地開脚幅		(87)	(85)			
第13週	着地開脚幅		(84)	(83)			

↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (投与開始前は Student の t 検定、投与期間中は Williams の検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の数値は参考値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

2200 あるいは 12500 ppm 投与群雄では、対照群と比較して着地開脚幅が一貫して少なかったが、これは投与開始前からみられた傾向であることから、偶発的なものと考えられた。

自発運動量；投与開始前、投与 2 週、4 週、8 週及び 13 週に各群の神経毒性検査用動物を対象として、Rodent Activity Monitoring System を用いて測定した。

自発運動量には、被験物質投与の影響はみられなかった。

眼科学的検査；全動物を対象として、被験物質投与開始前に検眼鏡による結膜、角膜、強膜、前眼房、虹彩、水晶体、硝子体、眼底等の観察を行い、投与終了時には対照群及び高用量群について同様の観察を実施した。観察前に散瞳剤を点眼した。

被験物質投与に関連した所見は、いずれの投与群にも認められなかった。

血液学的検査；投与 2 週、4 週、8 週及び 13 週に、血液検査用サテライト群雄雌各 5 匹の眼窩静脈叢から採血した血液を用いて以下の検査を行った。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、総白血球数、メトヘモグロビン、網状赤血球数、赤血球形態、ハインツ小体

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	375	2200	12500	375	2200	12500
第 2 週	ヘマトクリット		(97)	↓ 88			↓ 81
	ヘモグロビン	↓ 94	↓ 94	↓ 82	↓ 93	↓ 92	↓ 69
	赤血球		↓ 94	↓ 86			↓ 68
	網状赤血球			↑ 273S	↑ 141	↑ 139	↑ 852
	MCH			↓ 95		↓ 94D	
	MCHC		↓ 97	↓ 93	↓ 95	↓ 94	↓ 85
	MCV		(103)	(103)		(100)	↑ 119
	メトヘモグロビン			↑ 344		↑ 156	↑ 197
	ハインツ小体			↑ -M			↑ -M

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

(表の続き)

検査 時期	性 別	雄			雌		
		投与量 (ppm)	375	2200	12500	375	2200
第 4 週	ヘマトクリット		↓ 91	↓ 96		↓ 93	↓ 90
	ヘモグロビン	↓ 92	↓ 89	↓ 88		↓ 90	↓ 84
	赤血球		↓ 86	↓ 82		↓ 86	↓ 79
	網状赤血球		↑ 213	↑ 446		↑ 349	↑ 775
	MCH		↑ 104	↑ 108			↑ 106
	MCHC	↓ 96	↓ 98	↓ 92		↓ 97	↓ 93
	MCV		↑ 107	↑ 117		↑ 108	↑ 113
	メトヘモグロビン	↑ 193	↑ 226	↑ 385		↑ 118	↑ 173
	ハイイツ小体			↑ -M			↑ -M
第 8 週	ヘマトクリット		(99)	(98)		↓ 90	↓ 93
	ヘモグロビン		↓ 94	↓ 89		↓ 88	↓ 87
	赤血球		↓ 93	↓ 82		↓ 87	↓ 80
	網状赤血球	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	MCH			↑ 109			↑ 108
	MCHC		↓ 96	↓ 92		↓ 97	↓ 93
	MCV		↑ 106	↑ 118		(104)	↑ 117
	メトヘモグロビン	↑ 131	↑ 144	↑ 247		↑ 139	↑ 175
	ハイイツ小体			↑ -M			↑ -S
第 13 週	ヘマトクリット		(94)	(95)		↓ 90	↓ 89
	ヘモグロビン	↓ 95	↓ 92	↓ 90		↓ 86	↓ 83
	赤血球		↓ 89	↓ 82		↓ 85	↓ 76
	網状赤血球		↑ 149	↑ 363	↑ 124	↑ 231	↑ 660
	MCH			↑ 110			↑ 109
	MCHC		↓ 97	↓ 94		↓ 97	↓ 94
	MCV		↑ 106	↑ 116		↑ 105	↑ 117
	メトヘモグロビン		↑ 141	↑ 246		↑ 139	↑ 187
	ハイイツ小体			↑ -M			↑ -M

↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

(無印は Williams の検定、D は Dunnet の検定、M は Mantel の検定、S は Shirley の検定)

- : 対照群の平均値が 0 のため、変動率計算不能

NA : 未実施

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の数値は参考値を示す。

統計処理の手順について :

各検査項目については、Bartlett 検定で分散の均一性の確認を行い、ハイイツ小体以外は各時点全ての検査項目で分散が均一であったため、パラメトリック検定である Williams の検定 (用量反応性が単調な場合)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

あるいは Dunnet の検定（用量反応性が単調でない場合）を実施した。

なお、ハインツ小体の検定に関しては、投与 8 週の雌を除いて、全群間データの 75% が同じ値 (12500 ppm 群以外の群のデータが全て「0」) だったので Mantel 検定を実施した。一方、投与 8 週の雌については、Bartlett 検定で分散の均一性の確認を行い、分散が不均一で用量反応性が単調であったため、ノンパラメトリック検定である Shirley の検定を実施した。

また、メトヘモグロビンの各群の実測平均値を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	375	2200	12500	0	375	2200	12500
投与量 (ppm)								
投与 2 週	0.68	0.92	1.04	↑2.34	0.72	0.86	↑1.12	↑1.42
投与 4 週	0.54	↑1.04	↑1.22	↑2.08	1.02	1.02	↑1.20	↑1.76
投与 8 週	0.72	↑0.94	↑1.04	↑1.78	0.88	0.90	↑1.22	↑1.54
投与 13 週	0.74	0.76	↑1.04	↑1.82	0.92	0.96	↑1.28	↑1.72

↑↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01 (Williams の検定)

表中の値の単位は、ヘモグロビンに対する% (% Hb)

被験物質投与に関連した血液学的変化が、2200 及び 12500 ppm 投与群で認められた。ヘモグロビン及び赤血球数の低下がみられ、大部分の場合、ヘマトクリットの低下を伴っていた。また、MCV の増加及び MCHC の減少もみられた。

12500 ppm 投与群では有核赤血球発現、赤血球大小不同、大赤血球症、血色素減少、異型細胞発現といった形態学的変化も認められた。

また、2200 および 12500 ppm 投与群ではメトヘモグロビンの増加が認められ、12500 ppm 投与群ではハインツ小体の発現もみられた。2200 あるいは 12500 ppm 投与群では代償性の網状赤血球数増加が認められた。

上記所見のいくつかは、375 ppm 投与群で稀に認められたが、一過性であったので毒性学的に有意であるとは考えられなかった。

臓器重量；投与終了時の剖検時に灌流固定したラットの脳を摘出し、重量を測定した。また、対照群及び高用量群雄雌各 5 匹の摘出した脳について、その大きさを測定した。脳重量及び大きさには、被験物質投与の影響はみられなかった。

肉眼的病理検査；過剰量のバルビタールの腹腔内投与により動物を屠殺し、左心室からグルタールアルデヒド；パラホルムアルデヒド溶液の灌流を行った。その後、頭蓋骨を除去して脳の形態を肉眼的に観察した。

肉眼的異常はいずれの動物にも認められなかった。

病理組織学的検査；灌流固定した動物から以下の器官・組織を摘出し、グルタールアルデヒド；パラホルムアルデヒド液中で固定、パラフィン切片を作成して HE 染色標本を作

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

成した。また、坐骨神経及び脛骨神経については、樹脂包埋後、トルイジンブルー染色も行った。対照群及び高用量群雄雌5匹について、病理組織学的観察を行った。

脳、後根線維（頸部及び腰部）、後根神経節（頸部及び腰部）、眼球、視神経、坐骨神経、骨格筋（腓腹筋）、脊髄、脛骨神経（膝及び腓筋分岐）、前根線維（頸部及び腰部）

病理組織標本の観察を行った範囲では、被験物質投与に関連する病理学的変化はいずれの動物にも認められなかった。

以上の結果から、本剤をラットに90日間飼料混入投与することにより、いずれの投与群にも、神経影響を示唆する所見は認められなかった。したがって、本剤のラットに対する神経影響はないと考えられる。

神経影響以外の変化としては、12500 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量・食餌効率の減少、血液学的検査におけるヘモグロビン、赤血球、ヘマトクリット及びMCHCの低下、MCV、メトヘモグロビン及び網状赤血球数の増加、有核赤血球発現、赤血球大小不同、大赤血球症、血色素減少、異型細胞発現といった形態学的変化、並びにハインツ小体の発現がみられた。また、2200 ppm 投与群でも、血液学的検査において、ヘモグロビン、赤血球、ヘマトクリット及びMCHCの低下、MCV、メトヘモグロビン及び網状赤血球数の増加がみられた。

以上から、本試験における無毒性量は375 ppm（雄23.7 mg/kg/日、雌27.2 mg/kg/日）であると考えられる。

〔申請者注〕雌雄の2200 ppm以上の投与群において、投与2週検査時からメトヘモグロビンの形成が認められたことから、本試験のARFD評価のための無毒性量は、雌雄とも375 ppm（雄23.7 mg/kg/日、雌27.2 mg/kg/日）と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 No.16)

急性遅発性神経毒性試験成績の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められる場合に該当することから試験省略。