

VIII. 毒性

(毒性一覧表)

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-01 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	100、150、200、225、250	♂ 214 ♀ 222	(1990)	t-11
T-02	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀10	経口	278、350、441、556 (原体)	♀ 421 (原体)	(1962)	t-12
T-03	急性毒性 (観察期間不明)	ラット	5 (性別不明)	経口	200、400、440、500 (原体)	400~440 (原体)	(1960)	t-13
	急性毒性 (観察期間不明)	ウサギ	3 (性別不明)	経口	125、158、198、250 (原体)	190 (原体)		
	急性毒性 (観察期間不明)	イヌ	2 (性別不明)	経口	50、100、200、400 (原体)	>200 (原体)		
T-04	急性毒性 (21日間観察)	マウス	10 (性別不明)	経口	125、157、198、250 (原体)	174 (原体)	(1963)	t-16
T-05	急性毒性 (観察期間不明)	ラット	♀ (数不明)	経口	—	♀ 231	(1970)	t-17
	急性毒性 (観察期間不明)	マウス	♂ (数不明)	経口	—	♂ 125		
	急性毒性 (観察期間不明)	モルモット	♀3	経口	—	♀ 約100		
	急性毒性 (観察期間不明)	ウサギ	♀ (数不明)	経口	—	♀ 101		
	急性毒性 (観察期間不明)	イヌ	♀3	経口	—	♀ 100~200		
T-06 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	2000 (原体)	♂ >2000 ♀ >2000 (原体)	(1990)	t-19
T-07	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3	経皮	50、100、200、400	♀ 50~100	(1974)	t-20
	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3	経皮	50、100、200、400	♀ 50~100		
T-08	急性毒性 (21日間観察)	ウサギ	♂♀ (数不明)	経皮	400	♂ >400 ♀ >400	(1970)	t-21
	亜急性毒性 (20日間投与)	ウサギ	♂♀ (数不明)	経皮	20、40	♂ 20~40 ♀ 20~40		
T-09	急性毒性 (6日間観察)	ウサギ	♂♀各2	経皮	500、1000 (原体)	♂ 500~1000 ♀ >1000 (原体)	(1963)	t-23

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会 で評価済み。

a) : 投与量は「(原体)」と記載しない限りジクワットイオン換算値を示す。

— : 記載なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-10 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入	86.1、118、211 mg/m ³	♂ 121 ♀ 132	(1985)	t-24
T-11	急性毒性 (観察期間不明)	ラット	♂1	吸入	23 mg/m ³ (原体)	♂ >23 (原体)	(1967)	t-26
	急性毒性 (15日間暴露)	ラット	♂♀各4	吸入	0.5、2.0 mg/m ³ (原体)	♂ 0.5 ♀ 0.5 (無毒性量) (原体)		
	急性毒性 (15日間暴露)	ラット	♂♀各4	吸入	1.06 mg/m ³ (原体)	♂ >1.06 ♀ >1.06 (原体)		
	急性毒性 (15日間暴露)	マウス	♂♀各5	吸入	1.06 mg/m ³ (原体)	♂ >1.06 ♀ >1.06 (原体)		
	急性毒性 (15日間暴露)	モルモット	♂♀各4	吸入	1.06 mg/m ³ (原体)	♂ >1.06 ♀ >1.06 (原体)		
	急性毒性 (15日間暴露)	ウサギ	♀2	吸入	1.06 mg/m ³ (原体)	♀ >1.06 (原体)		
	急性毒性 (15日間暴露)	イヌ	♂1	吸入	1.06 mg/m ³ (原体)	♂ >1.06 (原体)		
T-12 (GLP)	皮膚刺激性 (23日間観察)	ウサギ	♀3	塗布	0.5 mL	中等度～重度の刺激性あり	(1998)	t-30
T-13	皮膚刺激性 (10日間観察)	ラット	♀6	塗布	10	中等度の刺激性あり	(1974)	t-31
		ラット	♀6	塗布	10	中等度の刺激性あり		
T-14 (GLP)	眼刺激性 (8日間観察)	ウサギ	♀3	点眼	0.1 mL	軽度の刺激性あり	(1998)	t-34
T-15 (GLP)	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	♀3	点眼	0.1 mL	軽度の刺激性あり	(1994)	t-36
T-16	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	♀2	点眼	20%懸濁液 1滴	軽度の刺激性あり	(1974)	t-38
		ウサギ	♀2	点眼	20%懸濁液 1滴	軽度の刺激性あり		
T-17 (GLP)	皮膚感作性 (48時間観察)	モルモット	♀20	Maximization法 感作：0.1% (皮内) 100% (経皮) 惹起：10、100% (経皮) (原体)		中等度の感作性あり	(1990)	t-40
T-18 (GLP)	急性神経毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各10	経口	0、25、75、150	♂ 25 ♀ 75 神経毒性なし	(1992)	t-43

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

a) : 投与量は「(原体)」と記載しない限りジクワットイオン換算値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
T-19	急性遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化合物との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから、試験を省略する。							t-48	
T-20 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	ラット	♂♀各12	飼料中混入	♂ 0、1.70、8.53、39.50 ♀ 0、1.89、9.20、41.51 0、20、100、500ppm	♂ 8.53 ♀ 9.20 100 ppm	(1987) (1988、1989 : 改訂)	t-49		
T-21	90日間反復経口投与毒性	イヌ	イヌを用いた52週間投与試験および26ヵ月間投与試験から90日間反復経口投与試験の無毒性量は1.7 mg/kgと推定できるので、試験を省略する。							t-61
T-22 (GLP)	21日間反復経皮投与毒性	ラット	♂♀各6	経皮	0、5、20、40、80	♂ 5 ♀ 5	(1987)	t-65		
T-23	90日間反復吸入暴露毒性	本剤の使用者が長期にわたって本剤の経気道暴露を受けるおそれがないと認められることから、試験を省略する。							t-82	
T-24 (GLP)	90日間反復神経毒性	ラット	♂♀各12	飼料中混入	♂ 0、1.6、7.9、32.4 ♀ 0、1.9、9.5、38.5 0、20、100、400 ppm	♂ 7.9 ♀ 9.5 100ppm 神経毒性なし	(1992)	t-83		
T-25	28日間反復遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化合物との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから、試験を省略する。							t-90	
T-26 (GLP)	1年間反復経口投与毒性 (52週間)	イヌ	♂♀各4	飼料中混入	0、0.5、2.5、12.5 (♂0、0.46、2.42、11.48 ♀0、0.53、2.53、13.21)	♂ 0.5 (0.46) ♀ 0.5 (0.53)	(1990)	t-91		
T-27 (GLP)	慢性経口投与毒性/発がん性 (104週間)	ラット	♂♀各60	飼料中混入	♂ 0、0.19、0.58、2.91、14.88 ♀ 0、0.24、0.72、3.64、19.44 0、5、15、75、375 ppm	♂ 0.19 ♀ 0.24 5 ppm 発がん性なし	(1985)	t-104		
T-28 (GLP)	発がん性 (104週間)	マウス	♂♀各60	飼料中混入	♂ 0、3.56、11.98、37.83 ♀ 0、4.78、16.03、48.27 0、30、100、300 ppm	♂ 3.56 ♀ 4.78 30 ppm 発がん性なし	(1992)	t-156		

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

a) : 投与量は「(原体)」と記載しない限りジクワットイオン換算値を示す。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-29 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂♀各30	飼料中混入	P世代 : ♂0、1.5、7.2、35.8 ♀0、1.6、7.9、38.3 0、16、80、400 ppm F ₁ 世代 : ♂0、1.4、7.2、24.0 ♀0、1.6、8.0、31.2 0、16、80、240/400 ppm	P世代 : ♂1.5 ♀1.6 (16ppm) F ₁ 世代 : ♂1.4 ♀1.6 (16ppm) 繁殖性に影響なし	(1990)	t-209
T-30 (GLP)	催奇形性 (妊娠7~16日、10日間)	ラット	♀23~24	経口	0、4、12、40	母動物 12 胎児 12 催奇形性なし	(1989)	t-220
T-31 (GLP)	催奇形性 (妊娠7~19日、13日間)	ウサギ	♀20	経口	0、1、3、10	母動物 1 胎児 3 催奇形性なし	(1989) (1990、1995:改訂)	t-226
T-32	変異原性 復帰変異性	ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、 TA1538、TA98、TA100 大腸菌WP2 hcr		<i>in vitro</i>	- + S9 : 0.01、0.05、 0.1、0.5、1、5、10、 50 µg/プレート (原体)	陰性	(1979)	t-233
T-33 (GLP)	変異原性 復帰変異性	ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、 TA1538、TA98、TA100 大腸菌WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	- S9 : 0.01、0.05、0.1、 0.5、1.0、5.0、10、 50 µg/プレート + S9 : 0.05、0.1、0.5、 1.0、5.0、10、50、 100 µg/プレート (原体)	陰性	(1986)	t-235
T-34 (GLP)	変異原性 復帰変異性	ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、 TA1538、TA98、TA100		<i>in vitro</i>	- + S9 : 0.00256、 0.0128、0.064、0.32、 1.6、8.0、20、100 µg/ プレート (原体)	陰性	(1986)	t-239
T-35 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y細胞		<i>in vitro</i>	- S9 : 6.25、12.5、25、 50、100 µg/mL + S9 : 3.125、6.25、 12.5、25、50 µg/mL (原体)	陰性	(1986)	t-243
T-36 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y細胞		<i>in vitro</i>	- S9 : 6.25、12.5、25、 50、100 µg/mL + S9 : 3.125、6.25、 12.5、25、50 µg/mL (原体)	陰性	(1986)	t-247
T-37 (GLP)	変異原性 染色体異常 ^s	ヒト培養リンパ球		<i>in vitro</i>	- S9 : 13.4、26.7、53.5、 107.0、267.4 µg/mL + S9 : 26.7、107.0、 267.4、534.8 µg/mL	陽性 (顕著な細胞 毒性あり)	(1986)	t-252

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

a) : 投与量は「(原体)」と記載しない限りジクワットイオン換算値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
T-38 (GLP)	変異原性染色体異常	ヒト培養リンパ球	<i>in vitro</i>		+S9 : 12.9, 25.8, 64.5, 129 µg/mL	陽性 (顕著な細胞毒性あり)	(1986)	t-255		
T-39	変異原性染色体異常	ラット	♂8	経口 (5日間)	4.4, 9.5, 14.0	陰性	(1978)	t-258		
T-40 (GLP)	変異原性小核試験	マウス	♂♀各5	経口 (単回)	62.5, 100	陰性	(1986)	t-260		
T-41 (GLP)	変異原性DNA損傷 (UDS試験)	ラット	♂4~5	経口 (単回)	225, 450, 900 (原体)	陰性	(1987)	t-262		
T-42	変異原性DNA損傷 (Rec-assay)	枯草菌 H17, M45	<i>in vitro</i>		2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 µg/ディスク (原体)	陰性	(1979)	t-264		
T-43	生体機能影響	中枢神経系	行動	ラット	♂2	経口	0, 160, 200, 240, 280	<160	(1990)	t-265
			筋弛緩作用	ラット	♂10	経口	0, 80, 240	240		
			ハロタン睡眠	ラット	♀5	経口	0, 40, 50, 80, 150	40		
		呼吸・循環器系	血圧、心拍数、呼吸数、心電図	ラット	♂3	経口	0, 240	240		
			消化器系	腸管輸送能	マウス	♂10	経口	0, 40, 160		
		自律神経系	摘出気管 (β ₂ アドレナリン受容体)	モルモット	4~7標本	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁵ M		
			摘出輸精管 (α ₁ アドレナリン受容体)	ラット	5~7標本	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁵ M		
			摘出輸精管 (α ₂ アドレナリン受容体)	ラット	6標本	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁵ M		
			摘出回腸 (副交感神経)	モルモット	4~8標本	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁵ M		
			摘出回腸 (交感神経)	モルモット	6標本	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁵ M		
		骨格筋	横隔膜神経-横隔膜	ラット	6標本	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁵ M		
		赤血球	溶血作用	ウサギ	1	<i>in vitro</i>	0, 0.00027, 0.00081, 0.0027, 0.0081, 0.027%	0.027%		

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

a) : 投与量は「(原体)」と記載しない限りジクワットイオン換算値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試 生物	1 群当り の動物数	投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)	LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
								t-275
<u>T-44</u>								t-278
<u>T-45</u>								t-280
<u>T-46</u>							t-289	
T-47 (GLP)							t-291	

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-48	慢性 経口投与毒性 (2~4年間)	イヌ	♂♀ 各3	飼料中 混入	♂♀ 0、0.4、0.8、1.7、 5、15	♂ 1.7 ♀ 1.7 白内障の 発現	(1966)	t-294
T-49	90日間反復 経口投与毒性	マウス	♂♀ 各10	飼料中 混入	0、250、350 ppm	250 ppm	(1994)	t-297
T-54 (GLP)	免疫毒性 28日間投与	マウス	♀10	混餌	0、23、44、81 0、100、200、350 ppm	体液性免疫 機構に対する 抑制作用なし	(2011)	t-299

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

a) : 投与量は「(原体)」と記載しない限りジクワットイオン換算値を示す。

2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-50 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)						(1987)	t-304
T-51 (GLP)	変異原性 復帰変異性						(1987)	t-306
T-52 (GLP)	変異原性 DNA損傷 (Rec-assay)							t-309
T-53	代謝物						(1974)	t-311
	急性毒性 (14日間観察)							
	代謝物						(1974)	
	2週間反復 経口投与毒性							

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

3. 製剤を用いた試験成績

(ジクワット30%液剤)

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
TF-01 (GLP)	急性毒性 30%液剤 (14日間観察)	ラット	♀6	経口	175、550、2000	♀ 550	(2003)	tf-1
TF-02 (GLP)	急性毒性 30%液剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	5000	♂♀ >5000	(2003)	tf-3
TF-03 (GLP)	皮膚刺激性 30%液剤 (29日間観察)	ウサギ	♀3	塗布	0.5 mL	中等度の刺激性	(2003)	tf-4
<u>TF-04</u> (GLP)	<u>皮膚刺激性 30%液剤 (14日間観察)</u>	ウサギ	♂3	塗布	0.5 mL	軽度の刺激性あり	(1972)	tf-6
TF-05 (GLP)	眼刺激性 30%液剤 (14日間観察)	ウサギ	♀3	点眼	0.1 mL	中等度の刺激性あり	(2003)	tf-8
TF-06 (GLP)	皮膚感作性 30%液剤 (48時間観察)	モルモット	♀20	Buehler 法 感作：100% (経皮) 惹起：5、10% (経皮)		判定不能	(2003)	tf-10
<u>TF-07</u> (GLP)	<u>皮膚感作性 30%液剤 (48時間観察)</u>	モルモット	♂15	Buehler 法 感作：5% (経皮) 惹起：0.5% (経皮)		感作性なし	(1989)	tf-12

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4. 参考

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試 生物	1群 当りの 動物数	投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)	LD ₅₀ または無 毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
<u>TR-01</u>								tr-1
<u>TR-02</u>								tr-2
<u>TR-03</u>								tr-3
<u>TR-04</u>								tr-45
<u>TR-05</u>								tr-49
TR-06 (GLP)								tr-54
<u>TR-07</u>								tr-57
TR-08 (GLP)								tr-61

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

a) : 投与量は「(原体)」と記載しない限りジクワットイオン換算値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試 生物	1群 当りの 動物数	投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)	LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
TR-09								tr-64
TR-10								tr-65
TR-11								tr-67
TR-12								tr-69
TR-13							tr-72	
TR-14								tr-73
TR-15								tr-74

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

a) : 投与量は「(原体)」と記載しない限りジクワットイオン換算値を示す。

1. 原体を用いた試験成績

(1) 急性毒性

1) ジクワットジブロミドのラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-01)

試験機関：

報告書作成年：1990年

報告書番号：

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット (Alpk:APf)、7~10週齢、体重；雄 213~327g、雌 164~212g、

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を脱イオン水で調製し、10 mL/kgの容量で1回強制経口投与した。動物は投与前16~24時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重を投与前日、投与日ならびに投与後2および3、4または5、7および14日に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：結果を下表に示す。

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg イオン/kg)	100、150、200、225、250	
LD ₅₀ (mg イオン/kg) (95%信頼限界)	214 (180~217)	222 (203~241)
死亡開始時間 および終了時間	投与後1日から開始 投与後5日に終了	投与後2日から開始 投与後7日に終了
症状発現時間 および消失時間	投与日から発現 投与後11日に消失	投与日から発現 投与後11日に消失
毒性徴候が認められなかった 最高投与量 (mg イオン/kg)	100	100
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg イオン/kg)	100	150

中毒症状として、立毛、腹側部陥凹 (sides pinched in)、脊椎の上方弯曲、不活発、脱水状態、尿失禁、下痢、口および鼻周囲の汚れ、呼吸異常ならびに低体温等がみられた。

投与前の絶食のため試験開始時に体重減少がみられたが、生存動物のほとんどは投与後5~7日までに絶食前の体重を上回り、その後は正常な体重増加が認められた。

肉眼的病理検査では、250 mg イオン/kg 投与群の雄1匹に胃および腸管にガス充満がみられ、225 mg イオン/kg 投与群の雌2匹に胃および腸管のガス充満、腎の退色、右腎の腎盂拡張および腎に斑点の形成がみられた。

2) ジクワットジクロリドのラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-02)

試験機関:

報告書作成年: 1962年

報告書番号:

検体純度:

供試動物: 雌アルビノラット、体重 100~140 g、1群 10匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を水に溶解し、1回強制経口投与した。

観察・検査項目: 生死を14日間観察した。

結果: 結果を下表に示す。

投与方法	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	278、350、441、556
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	421 (403~440)
死亡開始時間 および終了時間	不明
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	278

3) ジクワットジプロミドのラット、ウサギ、イヌにおける急性経口毒性試験 (資料 No.T-03)

試験機関:

報告書作成年: 1960 年

報告書番号:

a) ラットにおける急性経口毒性試験

検体純度:

供試動物: ラット、1 群各 5 匹 (雌雄不明)

観察期間: 不明

投与方法: 検体を水に溶解し、1 回強制経口投与した。

観察・検査項目: 生死を観察した。

結果: 結果を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	200、400、440、500
LD ₅₀ (mg/kg)	400~440
死亡開始時間 および終了時間	不明
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	200

b) ウサギにおける急性経口毒性試験

検体純度:

供試動物: ウサギ、1 群各 3 匹 (雌雄不明)

観察期間: 不明

投与方法: 検体を水に溶解し、1 回強制経口投与した。

観察・検査項目: 生死を観察した。観察期間終了時に肉眼的病理検査を行った。

結果: 結果を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	125、158、198、250
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	190 (135~260)
死亡開始時間 および終了時間	不明
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—

肉眼的病理検査では、198 および 250 mg/kg 投与群において胃粘膜の破壊がみられ、さらに数例に胃穿孔が認められた。

c) イヌにおける急性経口毒性試験

検体純度：

供試動物：イヌ、1 群各 2 匹（雌雄不明）

観察期間：不明

投与方法：検体を水または乳汁に溶解し、1 回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を観察した。観察期間終了時に肉眼的病理検査を行った。

結果：結果を下表に示す。

投与方法	経口	
	水	乳汁
投与液の溶媒	水	乳汁
投与量 (mg/kg)	50、100、200、400	200、400
LD ₅₀ (mg/kg)	>200 ^{a)}	
死亡開始時間 および終了時間	不明	—
症状発現時間 および消失時間	投与 30 分後から発現 消失時間不明	投与 2 時間後から発現 投与 72 時間後に消失
毒性徴候が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	50	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	50	400

a)：水溶液投与では、100mg/kg 用量で死亡が発現したが、これは胃に対する強い刺激性のためであり、全身性の中毒症状によるものではないと判断した。
乳汁溶液の投与では、400mg/kg 用量でも死亡は発現しなかったが、2 時間後に嘔吐が発生したため、検体の一部が排出されてしまった可能性があった。
以上のことから、総合的にイヌの LD₅₀ 値は 200mg/kg を上回るものと判断された。

[水溶液投与]

100 および 400 mg/kg 投与群の全例に死亡が認められた。

中毒症状として、100 mg/kg 以上の投与群で投与 30 分～2 時間後に頻繁な嘔吐がみられ、さらに投与 12 時間後には 100 mg/kg 投与群の 1 匹に吐血がみられた。

死亡動物の肉眼的病理検査では、損傷を受けた胃粘膜から腸管への出血がみられ、これが死亡の主因と考えられ、検体の水溶液は胃に対する刺激性が非常に強いものと考えられた。

[乳汁溶液投与]

胃への刺激性を和らげるために検体を乳汁に溶解し、1 回強制経口投与した結果、死

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

亡例は認められなかった。

中毒症状として、200 mg/kg 投与群では投与 3～4 時間後、400 mg/kg 投与群では投与 2 時間後に嘔吐が認められた。200mg/kg では嘔吐以外の中毒症状はみられなかったが、400 mg/kg では投与 48～72 時間後に動作不活発および食欲低下が認められた。

200mg/kg でみられた嘔吐は、水溶液を投与した場合に比べて遅れて発現したこと、嘔吐物は少量の粘液状物質のみであったことなどから、投与した検体の大部分は体内に留まったと推察された。400mg/kg では嘔吐の発現が投与 2 時間後に発生したため、この時に検体も一緒に排出された可能性があったが、全身性の中毒症状が投与 72 時間後まで持続したことから、200mg/kg を上回る量が体内に留まったものと推察された。したがって、急性経口 LD₅₀ 値は、200mg/kg を上回るものと判断された。

4) ジクワットジクロリドのマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-04)

試験機関：

報告書作成年：1963年

検体純度：

供試動物：アルビノマウス、体重 30～44 g、1 群 10 匹（雌雄不明）

観察期間：3 週間

投与方法：検体を水に溶解し、0.4mL/100g 体重の液量で 1 回、食道を通過させたチューブにより胃内に直接投与した。

観察・検査項目：生死を 3 週間観察した。

結果：結果を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	125、157、198、250
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	174 (148～204)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 10 日に終了
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—

(資料 No.T-05)

5) ジクワットジプロミドおよびジクワットジクロリドのラット、マウス、イヌ、モルモット
およびウサギにおける急性経口毒性試験

文献名：

検体純度：

供試動物：雌アルビノラット (Alderley Park 系)、若齢成獣、体重 180～200 g、動物数不明

雄アルビノマウス (Alderley Park 系)、若齢成獣、体重 20～26 g、動物数不明

Alderley Park ビーグル系雌イヌ、体重 8～12 kg、1 群 3 匹

雌アルビノモルモット (Alderley Park 系)、若齢成獣、体重 200～300 g、1 群 3 匹

雌ウサギ (アルビノ)、体重 1.5～2.5 kg、動物数不明

観察期間：ラットは少なくとも 14 日間 (最大 1 年)

その他の動物種については不明。

投与方法：検体を水あるいは生理食塩水に溶解して、1 回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を毎日観察した。ラットについては剖検および病理組織学的検査を実施した。

結果：結果を下表に示す。

投与方法	経口
投与量	不明
LD ₅₀ (mg イオン/kg) (95%信頼限界)	ラット； 雌 231 (194～274) マウス； 雄 125 (106～146) イヌ； 雌 100～200 モルモット； 雌 約 100 ^a ウサギ； 雌 101 (72～138)
ラットにおける 死亡開始時間および終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 14 日に終了
ラットにおける 症状発現および消失時間 ^b	投与後 24 時間から発現 死亡まで消失せず
死亡例の認められなかった 最高投与量	不明

ラットでは、24 時間以降、無気力化、軽度の呼吸困難および体重減少を示し、2～14 日後に死亡した。軽度の瞳孔散大と腹部膨満が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

投与後約 24 時間以内に行った剖検では、腸管内に緑黄色～草緑色の液体が多量に滞留しているのがしばしばみられた。

主な変化として胃の噴門部からのケラチンの剥離がみられた。致死量に近い量の検体投与で死に至らなかったラットを投与後 1 年観察したが、その他の変化は認められなかった。

その他の動物においてもラットと類似した毒性徴候がみられた。

6) ジクワットジプロミドのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-06)

試験機関:

報告書作成年: 1990年

報告書番号:

検体純度:

供試動物: Wistar系ラット (Alpk: APfSD)、約 8.5~9.5 週齢、体重; 雄 295~337 g、雌 196~228 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 未希釈の検体を 2 mL/kg の用量で剃毛した背部皮膚 (約 4×6cm) に均一に塗布し、24 時間閉塞貼付した。適用後、塗布部位を微温水に浸した脱脂綿およびティッシュペーパーで拭き取った。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重を投与直前ならびに投与後 2、4、7 および 14 日に測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果: 結果を下表に示す。

投与方法 性別	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状の発現なし	症状の発現なし
毒性徴候が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡および中毒症状は認められなかった。

塗布部位に、検体の着色 (黒色あるいは茶色) がみられ、この状態は、雄では投与後 3 日、雌では投与後 14 日まで継続してみられた。

皮膚刺激性反応として全動物に中程度の紅斑、落屑および痂皮形成がみられた。

体重は、雄では投与後 7 日、雌では投与後 4 日までに初期体重を上回り、その後は増加を続けた。

肉眼的病理検査では異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

7)ジクワットジプロミドおよびジクロリドのラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No.T-07)

試験機関:

報告書作成年: 1974 年

報告書番号:

検体純度:

供試動物: 雌アルビノラット (Alpk:ApfSD)、体重 130~170 g、1 群 3 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体をプロピレングリコールで 20% (w/v) に懸濁し、剃毛した背部皮膚に塗布し閉塞貼付した。24 時間後に、塗布部位を水および石けんで洗浄した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。

結果: 結果を下表に示す。

投与方法	経皮	
検体	ジクワットジクロリド	ジクワットジプロミド
投与量 (mg イオン/kg)	50、100、200、400	50、100、200、400
LD ₅₀ (mg イオン/kg)	50~100	50~100
死亡開始時間 および終了時間	投与後 4 日から開始 投与後 14 日に終了	投与後 4 日から開始 投与後 11 日に終了
症状発現時間および 消失時間	発現時間不明 投与後 11 日に消失	発現時間不明 投与後 14 日に消失
毒性徴候が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	50	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	50	50

中毒症状として、両検体ともに自発運動の減少、痩せ、尿失禁および立毛が認められた。両検体の急性毒性はほぼ同等であった。

(資料 No.T-08)

8) ジクワットジプロミドおよびジクワットジクロリドのウサギにおける急性経皮毒性/
20 日間反復経皮投与毒性試験

文献名：

検体純度：

供試動物：雌ウサギ（アルビノ）、体重 1.5～2.5 kg、反復経皮投与毒性試験の 40 mg イオン/kg 群は 1 群 6 匹、その他の群の動物数は不明

観察期間：急性経皮毒性試験は 3 週間、反復経皮投与毒性試験の観察期間は不明

投与方法：急性経皮毒性試験では、検体溶液を、剃毛した背部皮膚に塗布して 24 時間暴露し、その後、塗布部位を水および石けんで洗浄した。

また、反復経皮投与毒性試験では、検体を毎日 20 日間反復して皮膚適用した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を毎日観察した。急性経皮毒性試験では適用部位を含む組織の肉眼的病理検査および病理組織学的検査を行った。

結 果：急性経皮毒性試験；

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg イオン/kg)	400
LD ₅₀ (mg イオン/kg)	雄 > 400 雌 > 400
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg イオン/kg)	400
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg イオン/kg)	400

投与可能な最高用量である 400 mg イオン/kg で、雌雄ともに死亡や異常な症状は認められず、剖検および主要臓器の組織学的検査でも異常は認められなかった。皮膚刺激性の徴候も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

20日間反復経皮投与毒性試験；

投与方法	経皮
投与量 (mg イオン/kg/日)	20、40
亜急性 LD ₅₀ (mg イオン/kg/日)	20~40 (推定)
死亡開始時間 および終了時間	8回投与後から開始 20回投与後に終了
症状発現時間 および消失時間	不明
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg イオン/kg/日)	20

検体 20 mg イオン/kg を 20 日間投与しても、全身的影響はなかったが、軽微な紅斑、皮膚肥厚および痂皮が認められ、40 mg イオン/kg では、体重減少、不安定および筋力の低下が認められた。40 mg イオン/kg 群では 6 例中 4 例で 8~20 回投与後に死亡が認められ、亜急性 LD₅₀ は 20~40 mg イオン/kg/日と推定された。

9) ジクワットジクロリドのウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-09)

試験機関：

報告書作成年：1963年

報告書番号：

検体純度：

供試動物：アルビノウサギ、体重2～2.6 kg、1群雌雄各2匹

観察期間：6日間

試験方法：Draizeの方法（1959年の報告）

投与方法：検体を水に溶解し、剃毛した背部皮膚（体表総面積の約10%）に約1 mL/kgの容量で塗布した。塗布部位はポリエチレンシートで覆い、さらに堅いキャンバス布で被覆し固定した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を6日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査および病理組織学的検査を行った。

結果：結果を下表に示す。

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	500、1000	
LD ₅₀ (mg/kg)	500～1000	> 1000
死亡開始時間 および終了時間	投与後3日から開始 投与後4日に終了	
症状発現時間および 消失時間	投与後48時間から発現 投与後72時間に消失	
毒性徴候が認められなかった 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)	500	1000

1000 mg/kg 投与群の雄の全例で死亡が認められた。

中毒症状として、1000 mg/kg 投与群の雄では運動協調性失調を伴う軽度のチアノーゼ、衰弱および四肢の振戦がみられ、1000 mg/kg の雌ならびに 500 mg/kg の雌雄各1匹では不活発が認められた。

1000 mg/kg 群において塗布部位の一部に蒼白が認められた。

死亡動物の肉眼的病理検査では、空腸に粘膜下出血がみられ、病理組織学的検査においては、肝の脂肪変性の初期兆候、肺浮腫および肝血管のうっ血が認められた。生存動物では何ら異常は認められなかった。

10) ジクワットジプロミドのラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.T-10)

試験機関:

報告書作成年: 1985年

報告書番号:

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley CD ラット、65~91日齢、体重; 雄 313~493 g、雌 197~314 g、
1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

暴露方法: 検体を蒸留水を用いて希釈し、高出力空気圧式ネブライザーを用いてエアロゾル(ダスト)を発生させ、4時間全身暴露させた。対照群は空気のみを暴露させた。

暴露開始20分後から30分おきに暴露空気を25mm Whatman GF/A フィルターを用いて採取し、1000および4000 mg/m³については重量測定により、150mg/m³についてはリアルタイムエアロゾルモニターを用いて実際濃度を測定した。さらに、暴露開始90および180分後にマルチジェットカスケードインパクターを用いて別の空気試料を採取し、粒子径分布を求めた。

暴露条件:

ジクワットイオン設定濃度 (mg/m ³)	150	1000	4000
平均総ダスト濃度 (mg/m ³)	159	1130	3860
ジクワットイオン実際濃度 (mg/m ³)	86.1	118	211
粒子径分布 (%)			
≥ 11.30 (μm)	1.4	0.85	1.05
11.30~7.11	8.7	4.7	6.1
7.11~4.47	17.1	8.9	14.0
4.47~2.81	27.65	19.05	24.25
2.81~1.77	21.15	26.35	23.65
1.77~1.11	14.75	23.2	16.8
1.11~0.70	6.6	12.45	10.3
≤ 0.70	2.65	4.5	3.85
空気力学的質量中位径 (μm)	2.82	2.18	2.46
呼吸可能な粒子 (<4.47 μm) の割合 (%)	72.8	85.55	78.85
チャンバー容積 (L)	420		
チャンバー内通気量 (L/分)	約 106		
暴露条件	ダスト 4時間 全身暴露		

観察・検査項目: 暴露中および暴露後14日間、中毒症状および生死を1日2回、週末は1日1回観察した。体重を暴露前ならびに暴露後2、7および14日に測定した。観察期間終了

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

時に全生存動物を安楽死させて肉眼的病理検査を行い、さらに肺および気管の病理組織学的検査を行った。

結果：結果を下表に示す。

投与方法 性別	吸入	
	雄	雌
ジクワットイオン実際濃度 (mg/m ³)	0、86.1、118、211	
LC50 (mg/m ³) (95%信頼限界)	121 (18~793)	132 (22~781)
死亡開始時間および終了時間	暴露後2日から開始 暴露後10日に終了	暴露後4日から開始 暴露後9日に終了
症状発現時間および消失時間	暴露後20分から発現 暴露後9日に消失	暴露後20分から発現 暴露後13日に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	86.1	86.1

118 mg/m³ 暴露群の雄3匹および雌2匹、211 mg/m³ 暴露群の全動物で死亡が認められた。

中毒症状として、暴露中は斜視および流涎がみられた。暴露後には、呼吸困難、異常呼吸音、呼吸数の増加、鼻、口および眼の赤色の分泌物、摂餌量の減少、糞の減少、よろめき歩行、脱力、黄色または褐色の肛門性器分泌物、軟便または下痢、咽部分のびらんまたは脱毛、ならびに被毛粗剛等が認められた。

86.1 および 118 mg/m³ 暴露群の生存動物において、それぞれ暴露後2日および7日まで体重減少がみられた。

肉眼的病理検査では、雄2匹を除く 118 mg/m³ 暴露群の全動物および 211 mg/m³ 暴露群の全動物で肺の発赤、暗色化、浮腫、斑点形成および硬化が認められた。さらに 211 mg/m³ 暴露群の雄2匹では気管内に黄色の液体が認められた。

肺の病理組織学的検査では、118 および 211 mg/m³ 暴露群の全動物に亜慢性炎症、うっ血、浮腫および肺胞/中隔肥厚が認められた。86.1 mg/m³ 暴露群の雄3匹および雌2匹では、肺の亜慢性炎症および肺胞/中隔肥厚が認められた。肺に認められた組織病変の重症度は用量依存性であった。気管には何ら異常は認められなかった。

認められた病理組織学的所見を下表に示す。

性別	雄				雌				
	0	86.1	118	211	0	86.1	118	211	
投与量 (mg/m ³)	0	86.1	118	211	0	86.1	118	211	
肺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	
	炎症	0	0	0	5	0	0	0	5
	亜慢性炎症	0	3	5	0	0	2	5	0
	うっ血	0	0	3	5	0	0	2	5
	浮腫	0	0	3	5	0	0	2	5
	肺胞/中隔肥厚	0	2	2	0	0	0	2	0

統計解析は実施していない。

11) ジクワットジプロミドの急性および反復吸入毒性試験

(資料 No.T-11)

試験機関：

報告書作成年：1967年

報告書番号：

a) ラットにおける急性吸入毒性試験

検体純度：

供試動物：雄ラット、1群1匹

観察期間：不明

暴露方法：エアロゾル（ダスト）を発生させ15分間または30分間暴露した。

暴露条件；

設定濃度 (mg/m ³)	23
粒子径分布 (%)	
> 10 (μm)	0.2
10	2.9
5	31
2.5	53
< 2.5	12.9
空気力学的質量中位径 (μm)	記載なし
呼吸可能な粒子 (< 5 μm) の割合 (%)	96.9
チャンバー容積 (L)	不明
チャンバー内通気量 (L/分)	不明
暴露条件	ダスト 15 または 30 分間暴露

観察・検査項目：中毒症状および生死を観察した。

結果：結果を下表に示す。

投与方法	吸入
性別	雄
暴露濃度 (mg/m ³)	23
LC ₅₀ (mg/m ³)	> 23
症状発現時間 および消失時期	症状の発現なし
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (μg/L)	23

いずれの暴露時間後においても死亡および中毒症状は認められず、暴露後のラットの状態は良好であった。

b) ラットにおける反復吸入毒性試験

検体純度：

供試動物：ラット、平均体重；雄 186.5 g、雌 181 g、1 群雌雄各 4 匹

観察期間：15 日間

暴露方法：エアロゾル（ダスト）を発生させ 1 日 6 時間、15 日間暴露した。

暴露条件；

設定濃度 (mg/m ³)	0.5、2
粒子径分布 (%)	
> 10 (μm)	0.9
10	1.5
5	6.3
2.5	43
< 2.5	48.3
空気力学的質量中位径 (μm)	記載なし
呼吸可能な粒子 (< 5 μm) の割合 (%)	97.6
チャンバー容積 (L)	不明
チャンバー内通気量 (L/分)	不明
暴露条件	ダスト 1 日 6 時間、15 日間暴露

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

死亡は認められなかった。

2 mg/m³ 暴露群の雌で暴露期間初期に軽度の呼吸音の異常がみられた。

体重変化；暴露開始前および 15 日間の暴露後に体重を測定した。

2 mg/m³ 群では雌雄ともに体重増加量に低値がみられた。

血液学的検査；15 日間の暴露終了後の全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン、血中血球濃度、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球数および白血球分類、網状赤血球数、平均赤血球直径、血小板数

検体暴露による影響はみられなかった。

血液生化学的検査；15 日間の暴露終了後、血液凝固試験および血中尿素濃度の測定を行った。

検体暴露による影響はみられなかった。

尿検査；15 日間の暴露終了後、以下の項目を検査した。

pH、比重、蛋白、グルコース、ビリルビン

検体暴露による影響はみられなかった。

臓器重量；15 日間の暴露終了後全動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓、副腎、胸腺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

検体暴露による影響はみられなかった。

肉眼的病理検査；15日間の暴露終了後、剖検を行った。

2 mg/m³群の肺に軽度の充血がみられた。

病理組織学的検査；15日間の暴露終了後、肺について検鏡した。

2 mg/m³群で気管支周囲性のリンパ過形成、軽度の血管周囲性浮腫および肺胞内へのマクロファージ浸潤がみられた。

以上の結果から、2 mg/m³に暴露した動物では肺の炎症がみられたが、0.5mg/m³に暴露した動物では何ら影響はみられなかった。ジクワットのラットを用いた15日間反復吸入試験における無影響量は0.5mg/m³と判断された。

c) ラット、マウス、モルモット、ウサギおよびイヌにおける反復吸入毒性試験

検体純度：

供試動物：ラット、1群雌雄各4匹

マウス、1群雌雄各5匹

モルモット、1群雌雄各4匹

雌ウサギ、1群2匹

雄イヌ、1群1匹

観察期間：15日間

暴露方法：エアロゾル（ダスト）を発生させ、各動物に1日6時間、15日間暴露した。

暴露条件；

設定濃度 (mg/m ³)	平均 1.06
粒子径分布 (%)	
> 10 (μm)	1.5
10	2.0
5	2.2
2.5	26.3
< 2.5	68
空気力学的質量中位径 (μm)	記載なし
呼吸可能な粒子 (< 5 μm) の割合 (%)	96.5
チャンバー容積 (L)	不明
チャンバー内通気量 (L/分)	不明
暴露条件	ダスト 1日6時間、15日間暴露

観察・検査項目：中毒症状および生死を毎日観察した。

結果：いずれの動物にも死亡はみられなかった。

中毒症状としてウサギに浅い呼吸がみられたが、試験終了時には回復した。その他の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

動物は暴露期間を通して異常は認められなかった。

以上の結果から、反復吸入による各種動物への毒性を比較した結果、ウサギでは浅い呼吸がみられたが、ラット、マウス、モルモットおよびイヌでは何ら影響はみられなかった。したがって、本試験で反復吸入暴露した $1.06\text{mg}/\text{m}^3$ は、ラット、マウス、モルモットおよびイヌに対する無影響量と判断された。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) ジクワットジプロミドのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-12)

試験機関：

報告書作成年：1998年

報告書番号：

検体純度：

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣、体重 2305～3020 g、雌 3 匹

観察期間：7～23 日間

投与方法：検体 0.5 mL を剃毛した左側胴部の皮膚（約 2.5 cm 四方）に塗布し、閉塞適用した。

暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は湿らせたコットンウールを用いて除去した後、温水で洗浄し、ティッシュペーパーでふき取った。

観察項目：検体除去の約 30～60 分、1、2、3、4、7 日後、その後は必要に応じて 10、11、14、17、21 および 23 日後に適用部分の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

また、試験全体を通し、動物の一般状態について毎日観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間											
			30～60分	1日	2日	3日	4日	7日	10日	11日	14日	17日	21日	23日
9	紅斑	4	1	1	1	1	2	0	—	0	0	—	—	—
	浮腫	4	1	1	1	1	1	0	—	0	0	—	—	—
10	紅斑	4	1	1	1	1	1	0	—	—	—	—	—	—
	浮腫	4	1	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
12	紅斑	4	0	1	1	1	1	1	1	—	1	0	0	0
	浮腫	4	0	1	1	2	2	0	0	—	0	0	0	0
合計	紅斑	12	2	3	3	3	4	1	1	0	1	0	0	0
	浮腫	12	2	3	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0.7	1	1	1	1.3	0.3	0.3	0	0.3	0	0	0
	浮腫	4	0.7	1	0.7	1	1	0	0	0	0	0	0	0

極めて軽微またははっきりとした紅斑が 2 匹に 7 日間、1 匹には 17 日間にわたり認められた。極めて軽微または軽微な浮腫が、全ての動物に 2～7 日間にわたり認められた。刺激性のその他の徴候として、2 匹には落屑、肥厚、およびまばらな発毛を伴う皮膚新生が認められたが、これらの徴候はいずれの動物においても 23 日までに完全に消失した。

なお、試験中、いずれの動物にも一般状態の異常は認められなかった。

以上の結果から、ジクワットジプロミド原体はウサギの皮膚に対して中等度ないし重度の刺激性があるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) ジクワットジブロミドおよびジクロリドのラットを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No.T-13)

試験機関:

報告書作成年: 1974 年

報告書番号:

検体純度:

供試動物: アルビノラット (Alderley Park 系)、体重 130~170 g、1 群雌 6 匹

試験期間: 15 日間

投与方法: それぞれの検体をプロピレングリコールに懸濁し (ジクワットイオン濃度 1% (w/v) とし)、剃毛した背部皮膚に 10 mg ジクワットイオン/kg を塗布して閉塞適用した。暴露時間は 24 時間とし、皮膚に残った検体は石けんと水で洗浄した。その 24 時間後、検体を再度 24 時間適用し、さらに、その 24 時間後に 3 回目の 24 時間適用を行った。

観察項目: 各暴露の 18~24 時間後、および 3 回目暴露の 3、7 および 10 日後に適用部分の刺激性変化を Draize の方法 (1959 年) に従って観察した^{引用)}。

結果: 観察した刺激性変化は次頁以降の表 1 および表 2 のとおりである。

ジクワットジブロミドおよびジクワットジクロリドにより、同様の皮膚刺激性反応が認められた。1 回目暴露後、紅斑がみられ、2 回目以降の暴露後には皮膚上層の落屑とそれに続く痂皮形成がみられた。観察期間終了時である 3 回目暴露の 10 日後には皮膚の状態は回復し、影響がみられた適用部位には新しい組織の再生がみられた。

以上の結果から、ジクワットジブロミドおよびジクロリドのラットの皮膚に対する皮膚刺激性の程度は同等であった。

引用)

Draize J H (1959) Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics. Association of Food and Drug Officials of the United States, 46.

表1 [ジクワットジクロリド]

動物 番号	項 目	最高 評点	暴露後時間					
			1回暴露後	2回暴露後	3回暴露後	3回暴露後	3回暴露後	3回暴露後
			18~24時間	18~24時間	18~24時間	3日	7日	10日
1	紅斑	3	1	2	2	0	0	0
	落屑	3	0	0	3	0	0	0
	痂皮	3	0	0	0	2	1	0
	組織再生	3	0	0	0	0	1	1
2	紅斑	3	1	2	2	0	0	0
	落屑	3	0	1	3	0	0	0
	痂皮	3	0	0	0	2	2	1
	組織再生	3	0	0	0	0	0	1
3	紅斑	3	1	2	2	0	0	0
	落屑	3	0	0	3	3	0	0
	痂皮	3	0	0	0	0	0	0
	組織再生	3	0	0	0	0	1	1
4	紅斑	3	1	2	0	0	0	0
	落屑	3	0	0	2	3	0	0
	痂皮	3	0	0	0	0	0	0
	組織再生	3	0	0	0	0	1	1
5	紅斑	3	1	2	0	0	0	0
	落屑	3	0	0	2	3	0	0
	痂皮	3	0	0	0	0	1	0
	組織再生	3	0	0	0	0	0	1
6	紅斑	3	1	2	2	0	0	0
	落屑	3	0	1	3	0	0	0
	痂皮	3	0	0	0	2	2	0
	組織再生	3	0	0	0	0	0	2
合計	紅斑	18	6	12	8	0	0	0
	落屑	18	0	2	16	9	0	0
	痂皮	18	0	0	0	6	6	1
	組織再生	18	0	0	0	0	3	7
平均	紅斑	3	1	2	1.3	0	0	0
	落屑	3	0	0.3	2.7	1.5	0	0
	痂皮	3	0	0	0	1	1	0.2
	組織再生	3	0	0	0	0	0.5	1.2

評点：1；軽微、2；軽度、3；中等度

表2 [ジクワットジプロミド]

動物 番号	項 目	最高 評点	暴露後時間					
			1回暴露後	2回暴露後	3回暴露後	3回暴露後	3回暴露後	3回暴露後
			18~24時間	18~24時間	18~24時間	3日	7日	10日
1	紅斑	3	1	2	0	0	0	0
	落屑	3	0	0	3	0	0	0
	痂皮	3	0	0	0	2	2	1
	組織再生	3	0	0	0	0	1	1
2	紅斑	3	1	2	0	0	0	0
	落屑	3	0	0	3	0	0	0
	痂皮	3	0	0	0	2	1	0
	組織再生	3	0	0	0	0	1	1
3	紅斑	3	1	2	2	0	0	0
	落屑	3	0	0	3	0	0	0
	痂皮	3	0	0	0	3	2	0
	組織再生	3	0	0	0	0	1	2
4	紅斑	3	1	2	0	0	0	0
	落屑	3	0	0	3	0	0	0
	痂皮	3	0	0	0	1	0	0
	組織再生	3	0	0	0	0	1	1
5	紅斑	3	1	2	2	0	0	0
	落屑	3	0	0	3	0	0	0
	痂皮	3	0	0	0	2	2	1
	組織再生	3	0	0	0	0	1	1
6	紅斑	3	1	2	0	0	0	0
	落屑	3	0	0	3	0	0	0
	痂皮	3	0	0	0	2	1	0
	組織再生	3	0	0	0	0	1	1
合計	紅斑	18	6	12	4	0	0	0
	落屑	18	0	0	18	0	0	0
	痂皮	18	0	0	0	12	8	2
	組織再生	18	0	0	0	0	6	7
平均	紅斑	3	1	2	0.7	0	0	0
	落屑	3	0	0	3	0	0	0
	痂皮	3	0	0	0	2	1.3	0.3
	組織再生	3	0	0	0	0	1	1.2

評点：1；軽微、2；軽度、3；中等度

3) ジクワットジプロミドのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-14)

試験機関：

報告書作成年：1998年

報告書番号：

検体純度：

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣、体重 3021～3077 g、雌 3 匹

観察期間：7～8 日間

投与方法：検体 0.1 mL を左眼に適用した。右眼は無処置の対照眼とした。

観察項目：適用の約 1 時間、1、2、3、4、7 日後、およびその後は必要に応じて 8 日後まで角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察して Draize 法に従って採点し、Kay and Calandra の修正法に従って、刺激性を評価した。
試験全体を通し、動物の一般状態について毎日観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

角膜および虹彩への影響は認められなかった。結膜の刺激性変化として、軽微ないし中等度の発赤、軽微な結膜浮腫、軽微ないし中等度の眼脂分泌が認められたが、いずれの変化も 8 日までに完全に消失した。

その他、刺激の徴候として、粘膜およびハーダー腺からの分泌物、眼瞼の紅斑および肥厚なども認められたが、いずれの反応も 8 日までに完全に消失した。

Kay and Calandra の修正法に従えば、検体は軽度の刺激物 (1～8 スケールのクラス 4) に分類された。

以上の結果から、ジクワットジプロミドはウサギの眼に対して、軽度の刺激性があるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

項 目			最高 評点	適用後時間								
				1時間	1日	2日	3日	4日	7日	8日		
非 洗 眼 群	動物 番号 9	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	—
		混濁	面積	4	0	0	0	0	0	0	0	—
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	—
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0	—	
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0	—	
			分泌物	3	2	2	1	0	0	0	—	
	動物 番号 19	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	
			分泌物	3	1	1	2	2	2	0	0	
	動物 番号 20	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0	—	
		混濁	面積	4	0	0	0	0	0	0	—	
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	—	
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0	—	
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	—	
			分泌物	3	1	2	2	2	1	0	—	
	合 計			330	20	28	24	14	12	2	0	
	平 均			110	6.7	9.3	8.0	4.7	4.0	0.7	0	

4) ジクワットジプロミドのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-15)

試験機関：

報告書作成年：1994年

報告書番号：

検体純度：

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣、体重 3420～4506 g、雌 3 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体 0.1 mL を左眼に適用した。右眼は無処置の対照眼とした。

観察項目：適用の約 1 時間、1、2、3、4 および 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察して Draize 法に従って採点し、Kay and Calandra の方法に従って、刺激性を分類した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

角膜および虹彩への影響は認められなかった。結膜の刺激性変化として、3 匹全ての動物に、投与後 1 時間～4 日まで軽微あるいは中等度の発赤、投与後 1 時間～2 あるいは 3 日まで軽微な結膜浮腫、投与後 1 時間あるいは 1 日～2 あるいは 3 日まで軽微あるいは中等度の分泌物が認められたが、4 日までに完全に回復した。

刺激性のさらなる徴候として、1～4 日に軽微ないし中等度の粘液性分泌物、2 匹で 1～7 日に眼瞼の軽微な巻き込み、1 匹で 2 および 3 日目に上下の眼瞼の軽微な紅斑が認められた。

Kay and Calandra の方法に従えば、検体は軽度の刺激物 (1～8 スケールのクラス 4) に分類された。

以上の結果から、ジクワットジプロミドはウサギの眼に対して、軽度の刺激性があるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

項 目			最高 評点	適用後時間						
				1時間	1日	2日	3日	4日	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 11	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	2	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	1	0	0
			分泌物	3	0	2	1	0	0	0
	動物 番号 12	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	1	1	0	0
	動物 番号 13	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	1	1	0	0
			分泌物	3	1	1	1	0	0	0
	合 計			330	18	20	22	14	6	0
	平 均			110	6.0	6.7	7.3	4.7	2.0	0

5) ジクワットジプロミドおよびジクワットジクロリドのウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No.T-16)

試験機関:

報告書作成年: 1974 年

報告書番号:

検体純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重 1.5~2.0 kg、1 群雌 2 匹

観察期間: 7 日間

投与方法: 各検体をプロピレングリコールに懸濁し、その懸濁液 (20%w/v) 1 滴を左眼に適用した。

観察項目: 適用の 1~2 時間、1、3、5 および 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察して Draize 法に従って採点し、Kay and Calandra の変法に従って、刺激性を評価した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は次頁の表 1 および表 2 のとおりである。

ジクワットジプロミドおよびジクワットジクロリドの適用により、いずれにおいても結膜の発赤と浮腫ならびに分泌物がみられた。

採点結果より、ジクワットジプロミドおよびジクワットジクロリドのいずれの眼刺激性も、軽度 (8 段階のクラス 4) に分類された。

以上の結果から、ジクワットジプロミドおよびジクワットジクロリドのウサギの眼に対する刺激性の程度は同等と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表1 [ジクワットジクロリド]

項 目			最高 評点	適用後時間					
				1~2時間	1日	3日	5日	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	程度	4	0	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	2	2	1
			浮腫	4	1	0	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	1	0
	動物 番号 2	角膜	程度	4	0	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	2	2	1
			浮腫	4	0	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	1	1
	合 計			220	10	10	12	12	6
	平 均			110	5	5	6	6	3

表2 [ジクワットジプロミド]

項 目			最高 評点	適用後時間					
				1~2時間	1日	3日	5日	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 3	角膜	程度	4	0	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	1
			浮腫	4	1	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	0	0
	動物 番号 4	角膜	程度	4	0	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1
			浮腫	4	1	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	0	0
	合 計			220	12	16	12	6	4
	平 均			110	6	8	6	3	2

(3) 皮膚感作性

ジクワットジプロミドのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.T-17)

試験機関：

報告書作成年：1990年

報告書番号：

検体の純度：

供試動物：Dunkin Hartley 系モルモット (Alpk:Dunkin Hartley)、

検体処理群および対照群；1群雌 20匹、試験開始時週齢；約 7～9.5 週齢、試験開始時
体重；303～413 g、

陽性対照群；雄 30匹 (感作群 20匹、非感作群 10匹)、試験開始時週齢；約 5～7 週齢、
試験開始時体重；278～418 g

観察期間：惹起貼付除去後 48 時間観察

試験操作：[Maximization 法]

投与量設定根拠；

感作；一次感作（皮内）

肩甲骨部を剃毛し、正中線の両側にそれぞれ以下に示す 3 対の皮内注射 (0.05～0.1 mL/
箇所) を行った。

上部：FCA と脱イオン水の 1：1 混合液

中部：脱イオン水で調製した 0.1% (w/v) 検体溶液

下部：FCA と脱イオン水の 1：1 混合液で調製した 0.1% (w/v) 検体溶液

対照群には投与液に検体を含まないことを除き、検体処理群と同様に処置した。

二次感作（経皮）

皮内感作の 1 週間後、肩甲骨部を再度剃毛し、未希釈の検体 0.2～0.3 mL を含ませた
ろ紙を 48 時間閉塞貼付した（適用範囲：約 4×2cm）。

対照群には何も含まないろ紙を用いて同様に処置した。

惹起；二次感作の2週間後、剃毛した両わき腹に、未希釈検体（左わき腹上部）、検体の10%（w/v）脱イオン水溶液（左わき腹下部）および脱イオン水（右わき腹上部および下部の2箇所）のそれぞれ0.05～0.1 mLをろ紙（約1×1.5～2.0cm）に含ませて24時間閉塞貼付した。

なお、陽性対照には、定期的実施された40%ホルムアルデヒド溶液を用いた最新の試験（一次感作（皮内）には40%（w/v）ホルムアルデヒド溶液の0.3%（w/v）脱イオン水溶液、二次感作（経皮）および惹起には30%（w/v）脱イオン水溶液を使用）を用いた。

観察項目：惹起24時間および48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して以下の基準に従って採点し、検体処理群の反応動物の割合（%）から対照群の反応動物の割合（%）を減じて正味の陽性率を算出し、Magnusson and Kligmanの判定基準に従って皮膚感作性を評価した。

評点	判定基準
0	反応なし
1	散在性の軽度の紅斑
2	びまん性の中等度の紅斑
3	高度の紅斑および腫脹

その他、試験開始時および終了時に各動物の体重を測定した。

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を次表に示す

惹起前に検体処理群および対照群の各2匹が死亡し、検体処理群の1匹を瀕死状態のために屠殺したが、これらの死亡は検体投与に関連したものではないと考えられた。未希釈検体で惹起した場合、検体処理群では、5/16例に散在性の軽度紅斑が認められ、対照群では17匹全例に何ら反応は認められなかった。正味の陽性率は31%であった。また、10%（w/v）検体水溶液で惹起した場合、検体処理群において、1/16例に散在性の軽度紅斑が認められ、対照群では17匹全例に反応は認められなかった。正味の陽性率は6%であった。

脱イオン水で惹起した場合、検体処理群および対照群のいずれにも皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照であるホルムアルデヒド感作群では17/18例に軽度あるいは中等度のびまん性紅斑が認められ、陽性率は94%であった。

以上の結果から、ジクワットジブロミドは本試験条件下において中等度の皮膚感作性を有するものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)			
			24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間	合計	
感作	惹起		皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計				
			0	1	2	3		0	1	2	3					
検体	皮内： 0.1%検体	100%検体	16	12	4	0	0	4/16	14	2	0	0	2/16	25	13	31
	経皮： 100%検体	10%検体		15	1	0	0	1/16	16	0	0	0	0/16	6	0	6
		溶媒		16	0	0	0	0/16	16	0	0	0	0/16	0	0	0
		溶媒		16	0	0	0	0/16	16	0	0	0	0/16	0	0	0
	皮内： 溶媒	100%検体	17	17	0	0	0	0/17	17	0	0	0	0/17	0	0	0
	経皮： 溶媒	10%検体		17	0	0	0	0/17	17	0	0	0	0/17	0	0	0
		溶媒		17	0	0	0	0/17	17	0	0	0	0/17	0	0	0
		溶媒		17	0	0	0	0/17	17	0	0	0	0/17	0	0	0
陽性対照	皮内： 0.3%FA 経皮： 30%FA	30%FA	18	1	17	0	0	17/18	1	16	1	0	17/18	94	94	94
	皮内： 溶媒 経皮： 溶媒	30%FA	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0

FA：40%ホルムアルデヒド水溶液

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

ジクワットジブロミドのラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T-18)

試験機関:

報告書作成年: 1992 年

報告書番号:

検体純度:

供試動物: Wistar 系ラット (Alpk: APfSD)、約 7 週齢、1 群雌雄各 10 匹

開始時体重; 雄 140~193 g、雌 127~170 g

観察期間: 14 日間 (投与日を試験 1 日と起算した。)

投与方法: 検体を脱イオン水に溶解して、ジクワットイオン 0、25、75 および 150 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

死亡率; 全動物について生死を毎日観察した。

150 mg/kg 群の雌 1 匹を試験 6 日目に切迫屠殺した。この動物では、投与 2 日目から低体温、円背位、腹側部陥凹 (sides pinched in)、自発運動の減少 (subdued)、鼻周囲および口周囲の汚れ、下痢、尿失禁、立毛、脊椎の上方弯曲、爪先歩行などの症状が

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

みられ、また体重減少も認められた。この死亡は検体投与に起因したものと考えられた。

体重変化；投与直前(1日目)、投与6時間後、8日目および15日目に全動物の体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査日を表1に示す。

表1 体重

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		25	75	150	25	75	150
体重	8日目	102	97	↓96	98	99	↓95

対照群との有意差検定は Student の t 検定を用いて行った(両側検定、↑↓: P<0.01)(但し、投与6時間後については統計解析実施せず)。

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

150 mg/kg 群の雌雄では、試験開始1週間後の摂餌量の減少に伴って(摂餌量の項目参照)、試験8日目に対照群と比較して有意な体重低値がみられたが、試験15日目の体重は、雌雄とも対照群と同程度で、明らかな回復が認められた。

25 および 75 mg/kg 群の雌雄では、投与に関連した体重変化は認められなかった。

摂餌量；ケージ毎に試験期間を通じて測定し、週毎の摂餌量(g/匹/日)を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査週を表2に示す。

表2 摂餌量

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		25	75	150	25	75	150
摂餌量	1週	101	↓90	↓78	96	93	↓65
	2週	104	100	110	100	106	↑110

対照群との有意差検定は Student の t 検定を用いて行った(両側検定、↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01)。

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

150 mg/kg 群の雌雄および 75 mg/kg 群の雄において、試験1週目に対照群と比較して摂餌量の有意な低下が認められた。

75 mg/kg 群の雌および 25 mg/kg 群の雌雄では、投与による影響は認められなかった。

一般状態および詳細な状態の観察；試験開始前、およびその後試験期間中は毎日、全動物を対象として一般状態および行動の変化を観察した。詳細な症状観察については、投与前1週、投与6時間後(試験1日目)、試験8日および15日目に全動物を対象として、ケージから取り出して以下の項目の測定を行った。

自律神経機能(流涙、流涎、立毛、眼球突出、排尿、脱糞、瞳孔機能、眼瞼下垂)、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

痙攣、振戦、運動機能の異常、異常行動、刺激反応性、覚醒度の変化、感覚運動反応、呼吸の変化、その他に観察される全ての症状

観察された主な症状を表3に示す。

表3 症状観察

性別	雄				雌			
	0	25	75	150	0	25	75	150
投与量 (mg/kg)	0	25	75	150	0	25	75	150
症状\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9
低体温	0	0	0	0	0	0	0	1
下痢	0	0	0	1	0	0	2	1
円背位	0	0	0	0	0	0	0	2
立毛	0	0	0	1	0	0	0	7
下痢の兆候	0	0	0	0	0	0	0	5
腹側部陥凹(sides pinched in)	0	0	0	0	0	0	0	1
開脚反射の低下	2	6	2	4	1	0	1	3
鼻周囲の汚れ	0	1	1	1	0	0	3	3
口周囲の汚れ	0	0	0	0	0	0	0	3
自発運動の減少(subdued)	0	0	0	0	0	0	0	2
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	3
爪先歩行	0	0	0	0	0	0	0	3
脊椎の上方弯曲	0	0	1	0	0	0	0	3

検体投与に関連した症状として150 mg/kg 群の雌に、下痢、立毛、尿失禁、脊椎の上方弯曲、爪先歩行、円背位および自発運動の減少 (subdued) などが投与2日～9日目に観察された。また、150 mg/kg 群の雄1匹で、投与3日目に立毛が観察された。

開脚反射の低下が対照群も含めた全ての群で観察されたが、大半の動物では試験15日目のみに観察され、偶発的なものと考えられ、また、重度のものではなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

その他に、検体投与に関連すると考えられる症状は認められなかった。

機能検査；投与前1週、投与6～7時間後（試験1日目）、試験8日および15日目に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

着地開脚幅、感覚運動反応（テイルフリック潜時）、握力（前肢および後肢）、自発運動量（自動測定装置を用いて5分単位で50分間）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表4に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4 機能検査

項目	検査 時期 (日)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		25	75	150	25	75	150
着地開脚幅	1	100	106	↑114	95	105	100
テイルフリック潜時	8	65	82	78	67	↑152	139
	15	84	84	102	133	116	↑220
自発運動量 (50 分間)	8	103	119	114	86	↓66	80

対照群との有意差検定は Student の t 検定を用いて行った (両側検定、↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01)。表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

着地開脚幅

投与に関連した影響は認められなかった。

150 mg/kg 群の雄で、試験 1 日に対照群と比較して着地開脚幅の有意な増加が認められたが、単発的であり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

感覚運動反応 (テイルフリック潜時)

投与に関連した影響は認められなかった。

150 mg/kg 群の雌において、試験 15 日のテイルフリック潜時が対照群と比較して有意に長かったが、単発的であり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

握力 (前肢および後肢)

前肢および後肢の握力に投与の影響は認められなかった。

自発運動量

自発運動量に投与の影響は認められなかった。

75 mg/kg 群の雌において、試験 8 日の総自発運動量に有意な減少がみられたが、150mg/kg 群で有意な変化がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

脳の測定；試験終了時の全生存動物を対象として、脳の重量、長さおよび幅を計測した。

雌雄とも脳の重量、長さおよび幅に投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各 5 匹を対象に、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、Karnovsky 固定法の変法により灌流固定した後、脳、脊髄

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

を含む脊柱、脊髄神経根を含む背根神経節、腓腹筋、ガッセル神経節、坐骨神経、腓腹神経および脛骨神経を摘出した。対照群および 150 mg/kg 群を対象に、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

脳、脊髄、背根神経節および脊髄神経根、腓腹筋、ガッセル神経節、坐骨神経、腓腹神経および脛骨神経

脳、腓腹筋、腰部および頸部の脊髄の横断切片（背根神経節および脊髄神経根を含む）はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン-エオジン染色した。その他の組織はエポキシ樹脂包埋し、トルイジンブルーで染色した。
認められた病理組織学的所見を表 5 に示す。

表 5 病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	25	75	150	0	25	75	150
臓器	所見\検査動物数	5	/	/	5	5	/	/	5
脳	出血 (中等度)	0	/	/	0	1	/	/	0
坐骨神経	神経線維の変性 (軽度)	2	/	/	2	2	/	/	0

150 mg/kg 群の雌雄における中枢および末梢神経の病理組織学的検査において、投与に関連した変化は認められなかった。

なお、最高用量群である 150 mg/kg 群において投与に関連した変化が認められなかったことから、25 および 75 mg/kg 群の病理組織学的検査は実施しなかった。

以上の結果から、ジクワットのラットに対する単回経口投与による急性神経毒性試験における影響として、ジクワットイオン 150 mg/kg 群の雌雄において、試験 1 週の摂餌量減少に伴って試験 8 日目に体重低値が認められた。ジクワットイオン 150 mg/kg 群の雌では、下痢、尿失禁、脊椎の上方弯曲、爪先歩行、円背位および自発運動の減少 (subdued) などの症状が認められ、雌 1 匹は試験 6 日目に切迫屠殺した。

機能検査、ならびに中枢および末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄ともジクワットイオン 150 mg/kg 群においても投与の影響は認められなかった。

これらのことから、ジクワットを単回経口投与した場合の無毒性量はジクワットイオン 75 mg/kg であり、神経毒性に対する無影響量は雌雄ともジクワットイオン 150 mg/kg を上回ると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

ジクワットの急性遅発性神経毒性試験

(資料 No. T-19)

試験成績提出の除外

遅発性神経毒性を有する既知の化合物との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから、試験を省略した。

(資料 No.T-20)

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) ジクワットジプロミドのラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

試験機関：

報告書作成年：1987年、1988年、1989年

報告書番号：

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット (Alpk:APfSD)、1群雌雄各12匹、投与開始時5~6週齢、

投与開始時の群平均体重；雄131.0~133.9g、雌110.8~118.5g

投与期間：90日間

(投与開始；1986年9月9、10あるいは11日、動物実験終了；1986年12月11日)

投与方法：検体を0、20、100および500ppmの濃度(ジクワットイオン濃度)で飼料に混入し、90日間にわたって随時摂食させた。

なお、試験13週に2ケージの雌(各ケージ4匹)について、操作上のミスにより投与量を取り違え、これらの動物は試験終了までの7日間に100ppmの代わりに20ppm、20ppmの代わりに100ppmが投与された。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；試験開始前、および試験期間中は1日1回以上、一般状態および生死を観察した。さらに、試験期間中、詳しい検査を週1回実施した。

全ての動物が試験終了時まで生存した。

ジクワットイオン500ppm群の雌雄で、試験の後半(試験10~14週)に、大多数の動物において、眼球の不透明化および蒼白化が認められた。

体重変化；投与開始直前、投与期間中は週1回、さらに試験終了時に、全動物の体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査週を表1(体重)および表2(体重増加量)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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表1 体重

項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
体 重	2	101	101	↓83	97	↓94	↓84
	3	99	101	↓80	98	95	↓86
	4	98	100	↓77	98	97	↓86
	5	96	97	↓75	98	97	↓85
	6	97	97	↓74	99	98	↓85
	7	97	97	↓74	100	96	↓83
	8	98	97	↓74	99	96	↓85
	9	99	98	↓74	100	98	↓85
	10	98	98	↓74	99	98	↓85
	11	98	98	↓74	100	96	↓86
	12	98	98	↓74	99	97	↓85
	13	98	98	↓74	100	96	↓84
	14	98	98	↓74	100	97	↓85

Student の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow$: $P < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$: $P < 0.01$)。表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

表2 体重増加量

項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
体重増加量	1	105	100	↓40	104	96	↓43
	2	99	100	↓56	103	98	↓65
	3	97	98	↓57	101	102	↓70
	4	94	95	↓57	101	102	↓71
	5	95	95	↓59	103	102	↓73
	6	96	95	↓60	104	99	↓70
	7	97	95	↓61	102	98	↓74
	8	98	96	↓61	104	102	↓75
	9	98	96	↓62	102	101	↓75
	10	98	96	↓63	104	99	↓77
	11	97	97	↓63	103	99	↓76
	12	97	97	↓63	103	99	↓74
	13	97	97	↓64	104	100	↓76

Student の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow$: $P < 0.01$)。表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

ジクワットイオン 500 ppm 群の雌雄では、全試験期間を通じて、統計学的に有意な体重増加抑制がみられ、試験終了時の平均体重は、対照群より雄では 26%、雌では 15% 低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

摂餌量および食餌効率；試験期間を通じて全動物の摂餌量を週1回測定し、また、食餌効率（摂餌量100gあたりの各ケージの動物の体重増加量（g））も算出した。
対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査週を表3に示す。

表3 摂餌量および食餌効率

項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
摂餌量	1	102	98	↓65	99	91	↓68
	2	100	102	↓71	102	97	↓77
	3	98	102	↓73	101	98	↓80
	4	95	98	↓69	103	100	↓79
	5	96	96	↓71	106	102	↓79
	6	97	97	↓73	103	98	↓77
	7	99	98	↓73	103	99	↓79
	8	100	98	↓74	105	98	↓79
	9	102	101	↓75	106	100	↓81
	10	99	100	↓74	106	97	↓82
	11	97	101	↓75	102	96	↓80
	12	97	100	↓76	104	97	↓79
	13	99	101	↓80	98	97	↓81
総摂餌量	1~13	98	99	↓73	103	98	↓79
食餌効率	1	104	102	↓62	105	105	↓62
	3	94	91	↓80	93	115	106
	1~13	99	97	↓87	101	102	97

Student の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った（両側検定、↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01）
表中の数値は変動の目安として対応する対照群を100とした場合の値を表したもの。

ジクワットイオン 500 ppm 群では雌雄ともに、全試験期間を通じて摂餌量の著しい減少（対照群より約25%低値）が認められた。

ジクワットイオン 20 および 100 ppm 群では、雌雄のいずれにも影響は認められなかった。

ジクワットイオン 500 ppm 群の雌雄で、試験1週に、食餌効率の低下が認められた。この低下傾向は、雄では試験5週（4週間投与後）まで続き、また、雌では雄より変動が大きかったが、他の投与群と比較すると、食餌効率は500 ppm 群で雌雄ともわずかに低い値であった。

他の投与群では全て、対照群と同程度の食餌効率であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体（ジクワットイオン）摂取量は表4のとおりであった。

表4 検体摂取量

投与量 (ppm)		20	100	500
検体摂取量 (ジクワットイオン mg/kg/日)	雄	1.70	8.53	39.50
	雌	1.89	9.20	41.51

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

血液学的検査；試験終了時に、全動物を対象として、心臓穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球分類、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表5に示す。

表5 血液学的検査

性別	雄			雌		
	20	100	500	20	100	500
投与量 (ppm)	20	100	500	20	100	500
検査時期 (週)	13			13		
赤血球数	98	↓95	98	98	100	102
平均赤血球容積	100	↑104	103	101	100	100
平均赤血球血色素量	101	↑105	↑104	102	100	100

Student の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 \uparrow ↓: $P < 0.05$ 、 \uparrow ↓: $P < 0.01$)。表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

いずれの投与群の雌雄いずれにおいても、検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

統計学的に有意な変化が認められたが、いずれも軽微または散発的であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；全動物を対象として、4 週間投与後には尾静脈から、また、試験終了時には心臓穿刺により血液を採取し、得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、トリグリセリド、アルブミン、総蛋白、尿素、グルコースおよびコレステロール

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表6に示す。

表 6 血液生化学検査

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
アラニンアミノトランスフェラーゼ	4	97	91	↓ 56	104	92	↓ 60
	13	94	95	↓ 79	93	98	↓ 53
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	4	107	99	↓ 90	102	93	95
	13	103	94	98	100	90	↓ 79
尿素	4	96	105	90	99	98	92
	13	97	95	100	102	103	↓ 90
グルコース	4	102	101	↓ 93	101	99	↓ 91
	13	94	101	101	92	96	↓ 88
コレステロール	4	85	95	↓ 83	99	102	102
	13	102	99	↓ 81	104	97	98
トリグリセリド	4	↑ 112	98	↓ 69	92	94	92
	13	100	94	↓ 54	87	85	83
アルブミン	4	100	102	↓ 95	99	100	↓ 95
	13	102	99	↓ 97	99	98	97
総蛋白	4	100	102	↓ 93	100	100	↓ 95
	13	100	99	↓ 95	100	100	98

Student の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った（両側検定、↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01）。表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

ジクワットイオン 500 ppm 群において、以下のような所見が認められた。

ジクワットイオン 500 ppm 群の雌雄において、血漿アルブミンおよび総蛋白の低下が 4 週間投与後および試験終了時に認められた。試験終了時の低下は軽度であった。

血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低下が、雌雄ともに 4 週間投与後および試験終了時に認められた。また、血漿アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの低下が、雄では 4 週間投与後、雌では試験終了時に認められた。

血漿コレステロールおよびトリグリセリドの低下が、雄のみにおいて 4 週間投与後および試験終了時に認められた。

血漿尿素およびグルコースのわずかな低下が、雌では 4 週間投与後および試験終了時に、雄では 4 週間投与後にのみ認められた。

以上の 500 ppm 群で認められた変化はいずれも、この投与量で認められた摂餌量および体重増加量の減少に伴って生じたものと考えられた。

ジクワットイオン 20 および 100 ppm 群では、雌雄ともに、検体投与の影響は認められなかった。

尿検査；2 週間投与後および 12 週間投与後に、全動物を対象として、代謝ケージで約 18 時間尿を採取し、以下の項目を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲンおよび潜血

3週間投与後および12週間投与後には、以下の項目を検査した。

尿色調および尿沈渣

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表7に示す。

表7 尿検査

項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	20	100	500	0	20	100	500
比重	2	1.038	1.039	1.037	↓1.032	1.043	1.04	1.041	↓1.036
pH	2	6.11	6.04	6.14	↑6.52	6.03	6.09	5.99	↑6.28
蛋白	2	100	102	120	↓57	100	100	108	103
	12	100	100	104	↓73	100	96	108	104

Student の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)。表中の蛋白の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

ジクワットイオン 500 ppm 群の雄で尿蛋白の著しい減少が認められ、この投与量で認められた摂餌量および体重増加量の減少に伴って生じたものと考えられた。

また、ジクワットイオン 500 ppm 群では雌雄両方で、2週間投与後に、尿 pH の統計学的に有意な上昇および比重の低下が認められた。

12週間投与後に、ジクワットイオン 500 ppm 群において、雄 1 ケージおよび雌 1 ケージで、対照群と比べて著しい黄色を呈する尿が認められた。この変化は投与に関連する影響の可能性があると考えられた。

尿沈渣の検査では、雌雄ともに投与に関連する影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および試験 12 週に全動物を対象として、また、試験 8 週には対照群およびジクワットイオン 500 ppm 群の全動物を対象として検査した。

投与に関連すると考えられた所見を表 8 に示す。

試験 8 週には、ジクワットイオン 500 ppm 群において、雄 9 匹および雌 5 匹で、種々の白内障様変化 (水晶体の混濁、後極白内障、空胞形成) が認められ、投与に関連する変化と考えられた。

試験 12 週、ジクワットイオン投与に関連すると考えられる所見が、500 ppm 群の雌雄各 9 匹で、再度認められた。認められた所見は、広範囲にわたる白内障様変化 (部分的不透明化～全白内障) であった。ジクワットイオン 500 ppm 群の雌雄各 3 匹では水晶体の変化は観察されなかった。

ジクワットイオン 20 および 100 ppm 群では、検体投与による影響は認められなかった。

表 8 眼科学的検査

検査時期 (週)	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
8	所見\検査動物数		12	/	/	12	12	/	/	12
	水 晶 体	混濁	0	/	/	4	0	/	/	2
		後極白内障	0	/	/	5	0	/	/	3
		空胞	0	/	/	1	0	/	/	1
12	所見\検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12
	水 晶 体	部分的不透明化/白内障	0	0	0	5	0	0	0	2
		不明瞭な後部白内障	0	0	0	1	0	0	0	0
		空胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		全白内障	0	0	0	5	0	0	0	3
		2/3 全白内障	0	0	0	1	0	0	0	4
		不明瞭な全白内障	0	0	0	1	0	0	0	0
		後部白内障	0	0	0	0	0	0	0	4

臓器重量；試験終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定した。

副腎*、脳、腎臓*、肝臓および精巣*

*：両側を合わせて測定

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表9に示す。

ジクワットイオン 500 ppm 群の全ての臓器重量において、雌雄ともに、対照群と比較して、統計学的に有意な低値が認められた。最終体重で補正した補正重量には、統計学的有意差が認められなかったことから、これらの変化は、主に、この投与群における体重低値を反映したものと考えられた。

20 または 100 ppm 群では統計学的に有意な重量の変化が雌の脳、肝臓および腎臓で認められた。これらのわずかな変化は、肝臓における変化を除いて、最終体重で補正後には用量相関性が認められず、偶発的なものであると考えられた。

なお、ジクワットイオン 500 ppm 群で認められた肝臓の補正重量の減少（統計学的有意差なし）については、肝臓に投与の直接的な影響を示唆するような病理組織学的変化が認められなかったことから（病理組織学的検査の項目参照）、この投与群の動物の栄養状態が悪かったことを反映するものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 9 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		20	100	500	20	100	500
最終体重		98	98	↓ 74	100	97	↓ 85
副腎	重量	99	96	↓ 79	99	94	↓ 78
	補正重量	102	98	91	99	98	94
	重量対体重比	101	97	107	99	97	92
脳	重量	100	99	↓ 95	↓ 98	↓ 97	↓ 96
	補正重量	100	100	100	↓ 97	↓ 97	98
	重量対体重比	102	101	128	98	100	113
腎臓	重量	102	104	↓ 81	94	↓ 92	↓ 82
	補正重量	104	106	104	↓ 94	↓ 94	94
	重量対体重比	104	106	109	94	95	97
肝臓	重量	100	96	↓ 71	98	↓ 92	↓ 80
	補正重量	103	99	103	98	↓ 93	91
	重量対体重比	102	98	96	98	95	94
精巣	重量	98	101	↓ 92	—	—	—
	補正重量	99	101	97	—	—	—
	重量対体重比	100	103	123	—	—	—

Student の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01)
(但し、重量対体重比については統計解析実施せず)。

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

肉眼的病理検査；試験終了時、全動物について剖検を行った。

認められた主な肉眼的病理所見を表 10 に示す。

投与に関連した病変がジクワットイオン 500 ppm 群の雌雄においてのみ認められた。500 ppm 群の雄 12 匹中 7 匹および雌 12 匹中 4 匹で眼の不透明化が認められた。また、500 ppm 群の雄 11 匹中 2 匹および雌 11 匹中 3 匹で舌の病変として隆起または陥没部位あるいはびらん、500 ppm 群の雄 12 匹中 1 匹雌 12 匹中 3 匹で口蓋にびらんが認められた。

その他には 100 ppm 群の雄 1 匹で舌に隆起部が認められたが、組織学的変化は認められず(病理組織学的検査の項目参照)、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

表 10 肉眼的病理所見

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
眼	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
	不透明化	0	0	0	7	0	0	0	4
口腔	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
	口蓋びらん	0	0	0	1	0	0	0	3
舌	所見\検査動物数	11	11	11	11	11	11	11	11
	びらん部位	0	0	0	1	1	0	0	1
	隆起部位	0	0	1	0	0	0	0	0
	陥没部位	0	0	0	1	0	0	0	1
	腫瘍 1 個	0	0	0	0	0	0	0	1

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織を固定液に保存した。

副腎、大動脈、膀胱、骨（大腿骨）、骨髓、脳、盲腸、子宮頸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（頸部および腸間膜リンパ節）、食道、卵巣、膵臓、下垂体、直腸、唾液腺、坐骨神経、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、子宮および異常部位

対照群およびジクワットイオン 500 ppm 群の全例を対象として上記組織について病理標本を作成し、検鏡した。さらに、ジクワットイオン 20 および 100 ppm 群については副腎、眼球、ハーダー腺、腎臓、肝臓、肺、舌および異常部位について検査した。

認められた全ての病理組織学的所見を表 11 に示す。

検体投与に関連すると考えられる所見が、ジクワットイオン 500 ppm 群の雌雄のみに、眼および口腔内において認められた。

ジクワットイオン 500 ppm 群では、片側性または両側性の白内障が雄では 12 匹全例、雌では 12 匹中 11 匹にみられた。

また、ジクワットイオン 500 ppm 群では雄 11 匹中 2 匹および雌 10 匹中 4 匹において、舌の炎症が認められ、上皮の壊死を伴うものもあった。なお、肉眼的病理検査において、ジクワットイオン 100 ppm 群の雄 1 匹で舌の隆起部位が認められたが、組織学的変化は認められなかった。

ジクワットイオン 500 ppm 群の雄 1 匹、雌 3 匹で、口蓋上皮に顕著な炎症を示す領域が認められた。

舌および口蓋上皮の炎症については、検体は反復適用すると皮膚に刺激性変化を発生させることが知られているため^a、刺激性による可能性が考えられた。

ジクワットイオン 20 あるいは 100 ppm 群では、雌雄ともに、投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、ジクワットのラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、ジクワットイオン 500 ppm 群で摂餌量および食餌効率の低下に伴う体重増加量の減少、および白内障様変化が認められた。500 ppm 群では発生率は低いものの、舌および口蓋上皮の炎症も認められた。また、500 ppm 群では尿検査で尿蛋白の減少、血液生化学検査で血漿蛋白、脂質、酵素活性、尿素およびグルコースの減少、および臓器の絶対重量の減少が観察されたが、これらの変化はこの投与量で認められた摂餌量および体重増加量の減少に伴って生じたものと考えられた。従って、無毒性量はジクワットイオン 100 ppm（雄；ジクワットイオン 8.5 mg/kg/日、雌；ジクワットイオン 9.2 mg/kg/日）であると判断された。

a : Clark D G and Hurst E W (1970). The Toxicity of Diquat. British Journal of Industrial Medicine, 27, 51-55.

表 11 病理組織学的所見

性 別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500	
膀胱	所見\検査動物数	11	0	0	12	12	0	0	12	
	膀胱炎	軽微	0	/	/	1	0	/	/	0
		軽度	1	/	/	0	0	/	/	0
		中等度	0	/	/	1	0	/	/	0
		合計	1	/	/	2	0	/	/	0
眼	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	
	網膜ロゼット	2	0	0	0	1	2	0	1	
	網膜萎縮	軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		合計	1	0	0	0	0	0	0	0
	両側性白内障様変化	軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
		中等度	0	0	0	5	0	0	0	3
		重度	0	0	0	3	0	0	0	6
		合計	0	0	0	8	0	0	0	10
	片側性白内障様変化	軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
		軽度	0	0	0	2	0	0	0	0
中等度		0	0	0	2	0	0	0	0	
合計		0	0	0	4	0	0	0	1	
硝子体蛋白様沈着物	0	0	0	3	0	0	0	1		
ハート 一腺	所見\検査動物数	11	12	12	12	12	12	12	12	
	単核細胞浸潤	軽微	1	1	0	2	0	0	1	0
		軽度	0	1	0	0	0	1	1	0
		合計	1	2	0	2	0	1	2	0
腎臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	
	移行上皮過形成	軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
		合計	0	1	1	0	0	0	0	0
	微石症	軽微	0	0	0	0	0	1	2	5
		軽度	1	0	0	0	4	4	6	4
		中等度	0	0	0	0	6	6	4	0
		重度	0	0	0	0	2	0	0	0
		合計	1	0	0	0	12	11	12	9

対照群との有意差検定は実施しなかった。

(続く)

表 11 病理組織学的所見 (続き)

性 別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500	
腎臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	
	尿細管好塩基性化	軽微	0	1	0	1	0	1	0	0
		軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
		合計	0	1	2	1	0	1	0	0
	腎盂尿路結石	軽微	0	1	1	1	0	0	0	0
		合計	0	1	1	1	0	0	0	0
	腎症	軽微	1	0	1	0	0	0	0	0
		合計	1	0	1	0	0	0	0	0
	腎盂拡張	軽微	0	1	1	0	1	0	0	0
		軽度	1	0	2	0	0	0	0	0
		合計	1	1	3	0	1	0	0	0
	単核細胞浸潤	軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
		合計	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	
	肝炎	軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
		軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	0	0	1	1	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	
	出血	軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		合計	1	0	0	0	0	0	0	0
	間質性肺炎	軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
合計		0	0	0	0	0	0	0	1	
頸部リンパ節	所見\検査動物数	12	1	0	12	12	0	0	12	
	リンパ球過形成	3	1	0	1	2	0	0	4	
口腔	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	3	
	口蓋炎症	重度	0	0	0	1	0	0	0	3
		合計	0	0	0	1	0	0	0	3
脾臓	所見\検査動物数	12	0	0	12	12	0	0	12	
	萎縮	軽微	1	/	/	1	0	/	/	0
		合計	1	/	/	1	0	/	/	0
下垂体	所見\検査動物数	12	0	0	12	12	0	0	10	
	嚢胞	0	/	/	0	1	/	/	0	

対照群との有意差検定は実施しなかった。

(続く)

表 11 病理組織学的所見 (続き)

性 別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500	
坐骨 神経	所見\検査動物数	12	0	0	12	12	0	0	12	
	変性	軽微	0	/	1	0	/	/	1	
	合計	0	/	/	1	0	/	/	1	
皮膚	所見\検査動物数	1	0	0	0	1	2	0	0	
	表面滲出液	軽微	1	/	/	0	0	/	/	0
		軽度	0	/	/	0	1	/	/	0
		合計	1	/	/	0	1	/	/	0
	表皮肥厚	軽度	0	/	/	0	1	/	/	0
		合計	0	/	/	0	1	/	/	0
	毛包炎	軽微	0	/	/	0	0	/	/	0
合計		0	/	/	0	1	/	/	0	
尾	所見\検査動物数	0	1	0	1	0	1	0	0	
	過角化	軽度	0	1	0	0	0	0	0	
		合計	0	1	0	0	0	0	0	
	ねじれ (kinked)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	皮膚炎	中等度	0	0	0	0	0	1	0	
合計		0	0	0	0	0	1	0		
精巣	所見\検査動物数	12	1	0	12	—	—	—	—	
	片側性萎縮	軽微	1	0	0	0	—	—	—	
		合計	1	0	0	0	—	—	—	
舌	所見\検査動物数	11	11	11	11	11	11	11	10	
	上皮炎症細胞浸潤	軽微	0	0	0	1	0	0	0	
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	
		重度	0	0	0	1	0	0	3	
		合計	0	0	0	2	0	0	4	
	上皮壊死	軽度	0	0	0	1	0	0	1	
		重度	0	0	0	0	0	0	3	
		合計	0	0	0	1	0	0	4	
	角質層消失	軽微	0	0	0	0	1	0	0	
		合計	0	0	0	0	1	0	0	
上皮内炎症細胞浸潤	中等度	0	0	0	0	0	0	1		
	合計	0	0	0	0	0	0	1		

対照群との有意差検定は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) ジクワットのイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-21)

試験成績提出の除外

ジクワットのイヌ 90 日間反復経口投与毒性試験における無毒性量は、イヌを用いた 10 週間混餌投与試験、52 週間混餌投与試験および 26 ヶ月間混餌投与試験の試験成績から推定できることから、試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

参考として、資料No.T-26の予備試験、T-26およびT-48の概要を以下に示す。

<10週間混餌投与試験（資料No.T-26の予備試験）>

<12ヵ月間混餌投与慢性毒性試験（資料No. T-26）>

<26ヵ月間混餌投与慢性毒性試験（資料No. T-48）>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

ジクワットジブロミドのラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-22)

試験機関：

報告書作成年：1987 年

報告書番号：

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley CD ラット (Sprague-Dawley CrI:CD (SD) BR)、1 群雌雄各 6 匹、
投与開始時週齢；雄；約 9 週齢、雌；約 10 週齢、
投与開始時体重；雄 256～297 g、雌 206～239 g

投与期間：21 日間 (1987 年 3 月 11 日～1987 年 3 月 31 日)

投与方法：投与に先立ち、動物の背部を剃毛した。投与開始後は週 1 回または試験中、必要に応じて再度、剃毛した。

検体を脱イオン蒸留水で 4 倍希釈して (ジクワットイオン濃度 51.6 mg/mL とし)、2.5 cm × 1.5 cm の剃毛した背部皮膚の中央に 5、20、40 および 80 mg/kg/日 (イオン換算値) (投与液量はそれぞれ 0.1、0.39、0.78 および 1.55 mL/kg) を 1 日 6 時間、週 7 日間で 3 週間反復して計 21 回塗布した。適用部位はガーゼ包帯で覆った後、軟質プラスチックで包んだ。

なお、対照群の動物には、溶媒である脱イオン蒸留水 (高用量群と同一液量 1.55 mL/kg) を同様に投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；死亡および毒性または薬理作用の徴候を 1 日 2 回観察した。また、毒性徴候に関する詳細な身体検査を試験開始前、および試験 2、4、8、11、15、18 ならびに 21 日目の投与前に行った。

試験終了時の死亡率を表 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1 死亡率

投与量 (mg イオン/kg/日)		0	5	20	40	80
死亡率 (%)	雄	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	1/6 (17)	5/6 (83)
	雌	0/6 (0)	0/6 (0)	1/6 (17)	4/6 (67)	6/6 (100)
死亡時期 (日)		—	—	18	8~21	6~21

死亡は検体投与に起因すると考えられた。

死亡動物に最も多く認められた生前の所見は、低体温、活動性低下、呼吸困難、チアノーゼ、四肢の蒼白、糞量の減少または無糞、摂餌量の明らかな減少、全身状態の悪化および消瘦などであった。

対照群および検体投与群の数匹で、投与開始前期間中および投与期間中を通して鼻に赤色分泌物がみられ、うち数匹では眼にも赤色または透明の分泌物がみられた。これらの所見は、投与開始前から投与期間中を通して動物に装着したカラーによるストレスが原因であると考えられた。その他に散見されたいくつかの異常(脱毛、歯の異常、口からの分泌物)は検体投与とは無関係であると考えられた。

皮膚評価；試験開始前、および試験 2、4、8、11、15、18 ならびに 21 日目の投与前に、全動物をについて皮膚の観察を行った。

全ての用量群で数例の動物に皮膚刺激性反応(紅斑、浮腫、弾力性低下および落屑)および組織破壊(壊死、痂皮形成)が認められた。発現頻度及び程度は概して用量に依存したものの、個体間の変動は大きく、重度の影響(壊死)はほとんどの動物において試験 8 または試験 11 日に初めて認められた。

5 mg イオン/kg/日群の影響が認められた動物(雄 6 匹中 4 匹、雌 6 匹中 4 匹)では一過性の壊死のみがみられ、いずれも試験 18 日目までは重大な刺激性反応は全く認められなかった。

それよりも高用量群で影響の認められた動物(20 mg イオン/kg/日群の 12 匹中 10 匹、40 mg イオン/kg/日群の 12 匹中 9 匹および 80 mg イオン/kg/日群の生存動物 6 匹中 5 匹)における壊死は概して試験期間を通して、または死亡時まで持続したが、重度の皮膚への影響と死亡発現との間に相関関係は認められなかった。

また、死亡した数匹では、死亡前にごく軽度～中等度の皮膚刺激性反応が認められたのみであった。

体重変化；試験開始前(-7、-4 および-1 日)、ならびに試験 0、3、7、10、14 および 17 日の投与直前、ならびに屠殺日(絶食後)に全ての生存動物の体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査日を表 2 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表2 体重

項目	検査 時期 (日)	投与量 (mg イオン/kg/日)							
		雄				雌			
		5	20	40	80	5	20	40	80
体重	7	98	98	97	↓87	102	99	97	94
	10	98	97	97	↓79	103	99	100	83

等分散の場合は一元配置分散分析後 Dunnett 検定、不等分散の場合は Kruskal-Wallis 検定後 Dunn の順位和検定を用いて、対照群との有意差検定を行った (↑↓: $P \leq 0.05$ (Dunnett 検定)、↑↓: $P \leq 0.01$ (Dunnett 検定))。

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

死亡動物では、概して死亡前にかかなりの体重減少が認められ、その結果、80 mg イオン/kg/日群の平均体重は試験 7 日 (雄) または試験 10 日 (雌) から投与終了時までの間、対照群の値よりも顕著に低かった。雄では試験 7 および 10 日に統計学的有意差が認められたが、他の測定時点では生存動物が少なかったため、統計学的有意差は認められなかった。

5、20 または 40 mg イオン/kg/日群の雄の体重増加量は対照群の雄よりも概して少なかったが、40 mg イオン/kg/日群の雄の投与終了時の体重 (対照群より 12% 低値) を除く全ての平均体重は対照群の平均体重の 10% 以内であり、統計学的有意差は認められなかった。

5、20 または 40 mg イオン/kg/日群の雌の平均体重は対照群の体重と概して同程度であり、40 mg イオン/kg/日群の試験 14 日および試験 17 日の体重は同時期の対照群の体重よりもそれぞれ 8 および 10% 低かったが、統計学的有意差は認められなかった。

40 mg イオン/kg/日群に認められた体重の差異は、死亡動物の死亡前の体重減少を反映していると考えられた。

また、5 および 20 mg イオン/kg/日群の雄に認められたわずかな差が検体投与の影響であるとは考えられなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を、投与開始 1 週間前から週 1 回測定した。

80 mg イオン/kg/日群の雌雄および 40 mg イオン/kg/日群の雄の摂餌量は、対照群よりも概して少なかったが、生存動物数が少なかったため、その差は統計学的に有意でないか (一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis 検定、有意水準 5%)、または、統計解析できなかった。

40 mg イオン/kg/日群の雌、ならびに 5 および 20 mg イオン/kg/日群の雌雄の摂餌量は対照群と同程度であった。

血液学的検査；試験終了時に、全ての生存動物 (試験 21 日に死亡した 40mg イオン/kg/日群の雌 1 匹を含む) を対象として、眼窩静脈洞から静脈穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球数および

白血球分類、赤血球形態

80 mg イオン/kg/日群の雄の生存動物 1 匹は、ヘモグロビン、赤血球数および血小板数のわずかな増加を示したが、これはおそらく、脱水および血液濃縮を反映していると考えられた。この動物では、投与終了時に白血球減少も認められた。

5、20 および 40 mg イオン/kg/日群の雌雄の投与終了時の血液学的検査値は対照群と同程度であり、統計学的有意差は認められなかった（一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis 検定、有意水準 5%）。

血液生化学検査；試験終了時に、全ての生存動物（試験 21 日に死亡した 40mg イオン/kg/日群の雌 1 匹を含む）を対象として、眼窩静脈洞から静脈穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、血中尿素窒素、クレアチニン、血中尿素窒素/クレアチニン比、クレアチンホスホキナーゼ、空腹時血糖、コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、尿酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表 3-1、40 および 80mg イオン/kg/日群の検体投与に関連する変化（個体別検査結果）を表 3-2 にそれぞれ示す。

表 3-1. 血液生化学検査

性別	雄				雌			
	5	20	40	80	5	20	40	80
投与量 (mg イオン/kg/日)	5	20	40	80	5	20	40	80
カリウム	104	↓ 89	102	91	94	94	96	—
無機リン	↑ 109	96	103	114	98	99	111	—

等分散の場合は一元配置分散分析後 Dunnett 検定、不等分散の場合は Kruskal-Wallis 検定後 Dunn の順位和検定を用いて、対照群との有意差検定を行った（↑↓：P ≤ 0.05 (Dunnett 検定)）。

—：全例死亡。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3-2. 40 および 80mg イオン/kg/日群の検体投与に関連する変化 (個体別検査結果)

投与量(mg イオン/kg/日)	0		40	80
性別	雄	雌	雌	雄
検査動物数	6	6	1	1
AST [IU/L]	108			153
血中尿素窒素 [mg/dL]	15.5			51.7
尿酸 [mg/dL]	1.4			2.6
血中尿素窒素/クレアチニン比	29.9			129.3
アルブミン [g/dL]	3.7	3.7	2.6	3.0
総蛋白 [g/dL]	6.1	6.0	4.7	4.9
コレステロール [mg/dL]	50			19
トリグリセリド [mg/dL]	22			7
血糖 [mg/dL]		93	256	
ナトリウム [mEq/L]	149			151
塩素 [mEq/L]	104			109
無機リン [mg/dL]	8.0			9.1
カリウム [mEq/L]	4.6			4.2
カルシウム [mg/dL]	10.6			9.2

表中の数字は変化がみられた各群 1 匹の測定値を示す (対照群は群平均値を示す)。

試験終了時、80 mg イオン/kg/日群の雄の生存動物 1 匹で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、血中尿素窒素および尿酸値の上昇、血中尿素窒素/クレアチニン比の上昇、電解質バランスの不均衡 (ナトリウム、塩素および無機リン濃度の上昇; カリウムおよびカルシウム濃度の低下)、ならびに血清アルブミン、総蛋白、コレステロールおよびトリグリセリド濃度の低下などの異常がみられた。

対照群と比較して、40 mg イオン/kg/日群の雌の生存動物 3 匹中 1 匹 (試験 21 日に死亡した 1 匹を含む) で血糖値の顕著な増加、ならびに血清アルブミンおよび総蛋白値の減少がみられたことを除き、5、20 および 40 mg イオン/kg/日群の試験終了時の検査値に特記すべき変化はなかった。対照群と比較して単発的な有意差 (20 mg イオン/kg/日群の雄におけるカリウムの減少、5 mg イオン/kg/日群における無機リンの増加) が認められたが、用量依存性は認められず、検体投与とは無関係であると考えられた。

尿検査; 試験終了時に、対照群および 40 mg イオン/kg/日群の全ての生存動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

試験終了時の対照群および 40 mg イオン/kg/日群の尿検査値に特記すべきものはなかった。

検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量; 試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比および脳重量比も算出した。なお、対をなす臓器の重量は別々に測定した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣および精巣上体、卵巣

80mg イオン/kg/日群の雄 1 匹の生存例にみられた変化を表 4 に示す。

表 4. 80mg イオン/kg/日群の雄 1 匹の生存例にみられた変化

投与量(mg ｲﾝ/kg/日)		0	80
性別		雄	雄
検査動物数		6	1
最終体重		343	201
脳	絶対重量 (g)	2.0	1.836
	対体重比	5.87	9.13
副腎 (右)	絶対重量 (g)	0.0282	0.0222
	対体重比	8.14	11.04
	対脳重量比	1.40	1.21
副腎 (左)	絶対重量 (g)	0.0321	0.0229
	対体重比	0.93	1.14
	対脳重量比	1.60	1.25
腎臓 (右)	絶対重量 (g)	1.360	0.965
	対体重比	3.96	4.80
	対脳重量比	6.79	5.26
腎臓 (左)	絶対重量 (g)	1.309	0.935
	対体重比	3.82	4.65
	対脳重量比	6.54	5.09
肝臓	絶対重量 (g)	9.260	3.678
	対体重比	2.69	1.83
	対脳重量比	4.62	2.00
精巣/精巣上体 (右)	絶対重量 (g)	2.0583	1.5767
	対体重比	6.04	7.84
	対脳重量比	1.03	0.86
精巣/精巣上体 (左)	絶対重量 (g)	2.0408	1.6678
	対体重比	5.98	8.30
	対脳重量比	1.02	0.91

表中の数字は変化がみられた各群 1 匹の測定値を示す (対照群は群平均値を示す)。

80 mg イオン/kg/日群の生存動物 1 匹において、対照群の測定値と比べた場合に脳および副腎の対体重比の高値、腎臓および精巣/精巣上体の絶対重量の低値および対体重比の高値、並びに肝臓の絶対重量、対体重比および対脳重量比の低値が認められた。これらの変化は、最終体重の著しい低値に一致し、飼料欠乏の状態のときに予想される変化に類似していた。

5、20 および 40 mg イオン/kg/日群の臓器重量、ならびに対体重比および脳重量比は対照群と同程度であった。統計学的有意差は認められず (一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis 検定、有意水準 5%)、検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。外表、全ての開口部、頭蓋腔、胸腔および腹腔とその内容物、および胃腸管を検査した。

肉眼的病理検査により、投与期間中に認められた皮膚刺激性反応および皮膚病変が確

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

認められた。異常の大部分は 20、40 および 80 mg イオン/kg/日群の動物の投与部位の皮膚に認められ、認められた変化は痂皮／びらん、落屑、壊死、剥脱、および裂溝などで、検体投与と関係があると考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織を保存した。

副腎、脳、食道、眼、腸（盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸）、腎臓、肝臓、肺（主気管支を含む）、卵巣、皮膚（非投与部位および投与部位）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣および精巣上体、肉眼的病変

対照群および 40 mg イオン/kg/日群の全動物を対象として、上記の全ての組織について病理標本を作成し、検鏡した。

肝臓、腎臓および肺は 5 および 20 mg イオン/kg/日群の全ての動物について検査した。脳、肺、肝臓、腎臓、食道、胃、眼、ならびに非投与部位および投与部位の皮膚を 80 mg イオン/kg/日群の全ての動物について検査した。肉眼的病変は全ての動物について検査した。

認められた全ての病理組織学的所見を表 4 に示す。

対照群、40 および 80 mg イオン/kg/日群の全ての動物の投与部位および非投与部位の皮膚切片、ならびに 5 および 20 mg イオン/kg/日群の雌雄の肉眼的病変を有する皮膚切片を評価した結果、急性壊死性化膿性皮膚炎が 20 mg イオン/kg/日群（雄 2 例、雌 4 例）、40 mg イオン/kg/日群（雄 5 例、雌 6 例）および 80 mg イオン/kg/日群（雄 6 例、雌 6 例）の投与部位の皮膚で認められ、検体投与と関係のある影響と考えられた。病変は、大量の好中球浸潤を伴う表皮および真皮の乳頭層の壊死を特徴とし、生存している表皮は肥厚し、角質が増殖していた。急性壊死性炎症のすぐそばの表皮には時折小胞形成がみられ、好中球と桃色の水疱液を伴っていた。病変の直下にある真皮の網状層には拡張した毛細血管が認められ、赤血球および時にフィブリン血栓で満たされていた。急性血管炎が 1 匹のみに認められた。皮膚出血は軽微で、限局的かつまれであった。毛包およびそれに付随する皮脂腺などの影響を受けた付属器では様々な段階の変性が認められた。毛包周囲の炎症反応は急性化膿性または多核巨細胞形成を伴う肉芽腫性のいずれかであった。

死亡または切迫屠殺動物の組織に認められたうっ血は、沈下性うっ血と考えられ、検体投与とは無関係と考えられた。

検体投与による全身的な影響は認められなかった。

以上の結果から、ジクワット原体のラットに対する 21 日間反復経皮投与毒性試験における全身性の影響として、20、40 および 80 mg イオン/kg/日群において死亡（それぞれ 12 匹中 1 匹、12 匹中 5 匹および 12 匹中 11 匹）が認められた。死亡前には、ほとんどの動物において顕著な体重減少、摂餌量の減少および様々な一般状態の変化（低体温、活動性低下、糞量の減少または無糞、全身状態の悪化および消瘦など）が認められた。80 mg イオン/kg/日群の生存動物 1 匹では試験終

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

了時に、血液学的変化（ヘモグロビン、赤血球数および血小板数のわずかな増加）および血液生化学的変化（AST、血中尿素窒素および尿酸値の上昇、血中尿素窒素／クレアチニン比の上昇、電解質バランスの不均衡、ならびに血清アルブミン、総蛋白、コレステロールおよびトリグリセリド濃度の低下）がみられ、40 mg イオン/kg/日群の生存動物3匹中1匹にいくつかの血液生化学的変化（グルコースの増加、血清アルブミンおよび総蛋白の減少）がみられた。

これらのことから、全身毒性に関する無毒性量はジクワットイオン5 mg/kg/日であると判断された。

なお、全ての投与用量で数匹に皮膚刺激性反応（紅斑、浮腫、弾力性低下および落屑）および組織破壊（壊死、痂皮形成）が認められた。肉眼的病理検査では20 mg イオン/kg/日以上群の投与部位の皮膚に痂皮／びらん、落屑、壊死、剥脱、および裂溝などの変化が認められ、肉眼的異常が認められた投与部位の皮膚の病理組織学的検査では20 mg イオン/kg/日以上群において急性壊死性化膿性皮膚炎が認められた。

表 5. 病理組織学的所見

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg イオン/kg/日)		0	5	20	40	80	0	5	20	40	80
死亡・ 切迫殺	脳	所見\検査動物数	0	0	0	1	5	0	0	0	4	6
		うっ血	0	0	0	1	5	0	0	0	3	6
	肺	所見\検査動物数	0	0	0	1	5	0	0	1	4	6
		気管支周囲リンパ球浸潤	0	0	0	1	4	0	0	1	4	6
		肺胞：血液	0	0	0	0	4	0	0	0	3	5
		血栓	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	1	5	0	0	0	2	6
		肺胞マクロファージ集簇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
		肺動脈：鉍質沈着	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
		血管周囲リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	脾臓	所見\検査動物数	0	0	0	1	1	0	0	0	4	0
		リンパ萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
		うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
		細網内皮細胞：褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
	肝臓	所見\検査動物数	0	0	0	1	5	0	0	1	4	6
		うっ血	0	0	0	1	4	0	0	0	3	6
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		門脈リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		小肉芽腫	0	0	0	1	3	0	0	1	0	2
		門脈周囲細胞質空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞： 凝固壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	胃	所見\検査動物数	0	0	0	1	5	0	0	0	4	6
		うっ血	0	0	0	0	2	0	0	0	1	2
		好酸球浸潤	0	0	0	0	5	0	0	0	2	5
		胃腺：拡張	0	0	0	0	4	0	0	0	3	2
		幽門粘膜：出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		急性胃炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		亜急性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

対照群との有意差検定は実施しなかった。

(続く)

表5 病理組織学的所見 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg イオン/kg/日)		0	5	20	40	80	0	5	20	40	80
死亡・ 切迫殺	腎臓	所見\検査動物数	0	0	0	1	5	0	0	1	4	6
		片側性/尿細管:変性	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0
		両側性/尿細管:変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		両側性/うっ血	0	0	0	1	4	0	0	0	4	6
		片側性/リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		両側性/リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		片側性/慢性腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		両側性/慢性腎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		片側性/嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
		両側性/腎盂:拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		片側性/鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2
		片側性/腎盂:拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		片側性/蛋白様円柱	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		両側性/鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見\検査動物数	0	0	0	1	2	0	0	0	4	2
		両側性/うっ血	0	0	0	1	2	0	0	0	4	2
		両側性/皮質:細胞質空 胞化	0	0	0	1	2	0	0	0	4	2
	投与 部位 皮膚	所見\検査動物数	0	0	0	1	5	0	0	1	4	6
		急性壊死性化膿性皮膚炎	0	0	0	1	5	0	0	1	4	6
		表皮肥厚	0	0	0	0	2	0	0	1	4	4
		過角化	0	0	0	1	4	0	0	1	3	6
		うっ血	0	0	0	1	5	0	0	1	4	6
		急性化膿性毛包炎	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		真皮:フィブリン血栓	0	0	0	0	3	0	0	0	2	2
		肉芽腫(Trichogranuloma)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
		急性血管炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		毛包/皮脂腺:変性	0	0	0	1	5	0	0	1	4	6
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	耳	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2
		片側性/炎症性デブリ	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
		片側性/うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
		片側性/不連続	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		片側性/肉芽組織	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		片側性/慢性化膿性外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

対照群との有意差検定は実施しなかった。

(続く)

表5 病理組織学的所見（続き）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg イオン/kg/日)		0	5	20	40	80	0	5	20	40	80
死亡・ 切迫殺	胸腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リン パ節	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		形質細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		急性リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	非投 与部 位 皮膚	所見\検査動物数	0	0	0	0	3	0	0	1	2	6
		うっ血	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		表皮肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		急性化膿性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		凝血塊	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	包皮 腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		急性化膿性腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	最終 屠殺	肺	所見\検査動物数	6	6	6	5	1	6	6	5	2
気管支周囲リンパ球浸潤			6	6	6	5	1	6	6	4	2	0
肺胞：血液			5	5	6	2	1	2	2	1	0	0
うっ血			0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺胞マクロファージ集簇			2	1	1	0	1	1	1	1	2	0
肺動脈：鉍質沈着			2	1	1	0	0	0	1	1	1	0
血管周囲好酸球浸潤			3	3	1	3	0	4	0	0	0	0
血管周囲リンパ球浸潤			4	0	1	2	0	3	3	1	1	0
気管支周囲好酸球浸潤			1	2	0	0	0	1	0	0	0	0
間質性肺炎			1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓		所見\検査動物数	6	0	1	5	0	6	0	0	2	0
	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
	慢性腹膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	細網内皮細胞：褐色色素	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	

対照群との有意差検定は実施しなかった。

(続く)

表5 病理組織学的所見（続き）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg イオン/kg/日)		0	5	20	40	80	0	5	20	40	80
最終 屠殺	肝臓	所見\検査動物数	6	6	6	5	1	6	6	5	2	0
		うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		門脈リンパ球浸潤	5	4	4	2	0	3	1	0	1	0
		小肉芽腫	6	5	4	5	0	6	6	4	2	0
		門脈周囲細胞質空胞化	4	3	3	2	0	4	4	4	2	0
		血管周囲リンパ球浸潤	4	1	0	1	0	2	0	0	0	0
		小葉中心性細胞質空胞化	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂質症 (Tension lipidosis)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
		梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃	所見\検査動物数	6	0	0	5	1	6	0	0	2	0
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		好酸球浸潤	6	0	0	4	1	6	0	0	2	0
		胃腺：拡張	6	0	0	3	1	4	0	0	1	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	6	0	0	5	0	6	0	0	2	0
		出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	6	6	6	5	1	6	6	5	2	0
		片側性/尿管：変性	3	2	2	0	0	2	1	2	0	0
		両側性/尿管：変性	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0
		両側性/うっ血	0	1	1	1	0	2	0	0	1	0
		片側性/リンパ球浸潤	2	1	2	0	0	2	3	1	0	0
		両側性/リンパ球浸潤	1	3	4	2	0	1	0	0	0	0
		片側性/亜急性腎盂炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		片側性/慢性腎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		両側性/慢性腎症	0	2	0	2	0	0	1	0	0	0
		片側性/嚢胞	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
		片側性/線維化	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		片側性/鉍質沈着	0	0	0	0	0	2	2	0	1	0
		片側性/腎盂：拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		片側性/蛋白様円柱	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	両側性/鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	精巣	所見\検査動物数	6	0	0	5	0	0	0	0	0	0
		両側性/精上皮：変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

対照群との有意差検定は実施しなかった。

(続く)

表 5 病理組織学的所見 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg イオン/kg/日)		0	5	20	40	80	0	5	20	40	80
最終屠殺	精巣 上体	所見\検査動物数	6	0	0	5	0	0	0	0	0	0
		片側性/小肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		片側性/リンパ球浸潤	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	6	0	0	5	0	6	0	0	2	0
		片側性/皮質:細胞質空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		両側性/皮質:細胞質空胞化	6	0	0	5	0	5	0	0	2	0
	眼	所見\検査動物数	6	0	0	5	1	6	0	0	2	0
		片側性/白内障	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		片側性/急性脈絡膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	投与 部位 皮膚	所見\検査動物数	6	2	6	5	1	6	1	4	2	0
		急性壊死性化膿性皮膚炎	0	0	2	4	1	0	0	3	2	0
		表皮肥厚	2	1	4	4	1	4	0	4	2	0
		過角化	0	1	4	4	1	5	0	4	2	0
		うっ血	0	1	5	4	1	0	0	2	2	0
		真皮:フィブリン血栓	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肉芽腫 (Trichogranuloma)	0	0	1	4	1	0	0	1	1	0
		毛包/皮脂腺:変性	0	0	2	3	1	0	0	3	2	0
		出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		亜急性皮膚炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		炎症性デブリ	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	真皮乳頭:リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	耳	所見\検査動物数	1	3	4	1	1	4	3	5	0	0
		片側性/炎症性デブリ	0	3	3	1	0	3	1	2	0	0
		片側性/うっ血	0	2	3	1	1	4	2	1	0	0
		片側性/不連続	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0
		片側性/肉芽組織	0	2	2	0	1	2	2	1	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	尾	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

対照群との有意差検定は実施しなかった。

(続く)

表5 病理組織学的所見（続き）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg イオン/kg/日)		0	5	20	40	80	0	5	20	40	80
全 動 物	脳	所見\検査動物数	6	0	0	6	6	6	0	0	6	6
		うっ血	0	0	0	1	5	0	0	0	3	6
	肺	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		気管支周囲リンパ球浸潤	6	6	6	6	5	6	6	5	6	6
		肺胞：血液	5	5	6	2	5	2	2	1	3	5
		血栓	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	1	6	0	0	0	2	6
		肺胞マクロファージ集簇	2	1	1	0	2	1	1	1	2	2
		肺動脈：鉍質沈着	2	1	1	1	1	0	1	1	1	2
		血管周囲好酸球浸潤	3	3	1	3	0	4	0	0	0	0
		血管周囲リンパ球浸潤	4	0	1	2	0	3	3	1	2	1
		気管支周囲好酸球浸潤	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	6	0	1	6	1	6	0	0	6	0
		リンパ萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
		うっ血	0	0	0	0	1	1	0	0	3	0
		慢性腹膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網内皮細胞：褐色色素	0	0	0	0	0	2	0	0	5	0
	肝臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		うっ血	0	0	1	1	4	0	0	0	3	6
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		門脈リンパ球浸潤	5	4	4	2	1	3	1	0	1	1
		小肉芽腫	6	5	4	6	3	6	6	5	2	2
		門脈周囲細胞質空胞化	4	3	3	2	0	4	4	4	2	1
		血管周囲リンパ球浸潤	4	1	0	1	0	2	0	0	0	0
		小葉中心性細胞質空胞化	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂質症 (Tension lipidosis)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
		小葉中心性肝細胞：凝固 壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
		梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(続く)

表5 病理組織学的所見（続き）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg イオン/kg/日)		0	5	20	40	80	0	5	20	40	80
全動物	胃	所見\検査動物数	6	0	0	6	6	6	0	0	6	6
		うっ血	0	0	0	1	2	0	0	0	1	2
		好酸球浸潤	6	0	0	4	6	6	0	0	4	5
		胃腺：拡張	6	0	0	3	5	4	0	0	4	2
		幽門粘膜：出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		急性胃炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	0	0	0	2	1	2	0	0	0	0
		亜急性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	盲腸	所見\検査動物数	6	0	0	5	0	6	0	0	6	0
		出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		片側性/尿管：変性	3	2	2	0	2	2	1	2	2	0
		両側性/尿管：変性	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0
		両側性/うっ血	0	1	1	2	4	2	0	0	5	6
		片側性/リンパ球浸潤	2	1	2	0	1	2	3	1	0	0
		両側性/リンパ球浸潤	1	3	4	2	0	1	0	0	0	1
		片側性/亜急性腎盂炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		片側性/慢性腎症	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
		両側性/慢性腎症	0	2	0	2	1	0	1	0	0	0
		片側性/嚢胞	0	1	2	1	0	0	0	0	2	0
		片側性/線維化	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		両側性/腎盂：拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		片側性/鉍質沈着	0	0	0	0	0	2	2	1	3	2
		片側性/腎盂：拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		片側性/蛋白様円柱	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		両側性/鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	精巣	所見\検査動物数	6	0	0	6	0	0	0	0	0	0
		両側性/精上皮：変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣 上体	所見\検査動物数	6	0	0	6	0	0	0	0	0	0	
	片側性/小肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	片側性/リンパ球浸潤	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

(続く)

表5 病理組織学的所見（続き）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg イオン/kg/日)		0	5	20	40	80	0	5	20	40	80
副腎	所見\検査動物数		6	0	0	6	2	6	0	0	6	2
	両側性/うっ血		0	0	0	1	2	0	0	0	4	2
	片側性/皮質：細胞質空胞化		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	両側性/皮質：細胞質空胞化		6	0	0	6	2	5	0	0	6	2
眼	所見\検査動物数		6	0	0	6	6	6	0	0	6	6
	片側性/白内障		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	片側性/急性脈絡膜炎		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
全動物 投与部位 皮膚	所見\検査動物数		6	2	6	6	6	6	1	5	6	6
	急性壊死性化膿性皮膚炎		0	0	2	5	6	0	0	4	6	6
	表皮肥厚		2	1	4	4	3	4	0	5	6	4
	過角化		0	1	4	5	5	5	0	5	5	6
	うっ血		0	1	5	5	6	0	0	3	6	6
	急性化膿性毛包炎		0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	真皮：フィブリン血栓		0	0	0	0	4	0	0	0	2	2
	肉芽腫 (Trichogranuloma)		0	0	1	4	2	0	0	2	1	2
	急性血管炎		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	毛包/皮脂腺：変性		0	0	2	4	6	0	0	4	6	6
	出血		0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	亜急性皮膚炎		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	炎症性デブリ		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	真皮乳頭：リンパ球浸潤		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
耳	所見\検査動物数		1	3	4	1	2	4	3	5	2	2
	片側性/炎症性デブリ		0	3	3	1	1	3	1	2	1	1
	片側性/うっ血		0	2	3	1	2	4	2	1	1	2
	片側性/不連続		1	0	0	0	1	1	1	0	0	1
	片側性/肉芽組織		0	2	2	0	1	2	2	1	1	1
	片側性/慢性化膿性外耳炎		1	0	0	0	0	2	1	0	1	1
胸腺	所見\検査動物数		0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	壊死		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	出血		0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
尾	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	膿瘍		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

(続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 5 病理組織学的所見 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg イオン/kg/日)		0	5	20	40	80	0	5	20	40	80
全 動 物	リン パ 節	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		形質細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		急性リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	非投 与部 位 皮膚	所見\検査動物数	0	0	0	0	3	0	1	1	2	6
		うっ血	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		表皮肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		急性化膿性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		凝血塊	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	包皮 腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		急性化膿性腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(8) 90 日間反復吸入毒性

ジクワットの 90 日間反復吸入毒性試験

(資料 No. T-23)

試験成績提出の除外

実使用場面の薬剤散布時に用いるノズルでは、発生する散布液の粒子径は吸入可能な粒子径よりはるかに大きいため、本剤の使用者が長期にわたって本剤の経気道暴露を受けるおそれがないと認められることから、試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

(資料 No.T-24)

ジクワットジプロミドのラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験

試験機関:

報告書作成年: 1992 年

報告書番号:

検体純度:

供試動物: Wistar 系ラット (Alpk:APfSD)、約 6 週齢、1 群雌雄各 12 匹

開始時体重; 雄 173~236 g、雌 133~184 g

投与期間: 13 週間 (1992 年 1 月 7、8 あるいは 9 日~1992 年 4 月)

投与方法: 検体を 0、20、100 および 400 ppm の濃度 (ジクワットイオン濃度) で飼料に混入し、
90 日間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠;

観察・検査項目および結果:

死亡率; 全動物について生死を毎日観察した。

投与に関連した死亡は認められなかった。

100 ppm 群雄 1 匹は、鼻曲がり (twisted snout) および咬合異常がみられたことから投与 12 週目に動物愛護の観点から屠殺した。

体重変化; 投与開始直前、投与期間中は毎週 1 回、さらに試験終了時に、全動物の体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査週の体重、および総体重増加量を表 1 に示す。

表1 体重および体重増加量

項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		20	100	400	20	100	400
体 重	2	102	101	↓95	99	98	↓93
	3	102	101	↓95	↓94	↓96	↓92
	4	100	↓98	↓92	↓93	96	↓91
	5	100	99	↓91	95	97	↓90
	6	101	100	↓90	97	99	↓91
	7	100	100	↓89	↓95	↓96	↓89
	8	99	99	↓89	↓94	97	↓89
	9	99	99	↓88	↓95	97	↓90
	10	99	99	↓87	↓95	97	↓89
	11	99	99	↓87	↓96	↓95	↓89
	12	100	99	↓89	↓95	98	↓90
	13	100	99	↓88	96	98	↓90
	14	100	100	↓88	98	97	↓90
総体重増加量	1~14	98	98	79	100	94	83

体重について、Student の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った（両側検定、↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01）

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

400 ppm 群の雌雄では、投与期間を通して対照群と比較して体重の低値がみられ、14 週時の体重は対照群と比較して雄では 12%、雌では 10% 低値であった。

20 および 100 ppm 群の雌では、試験開始時の体重が対照群に比してやや低かったために、統計学的有意差が時おりみられたが、これらの群の試験 14 週までの総体重増加量は、対照群と同程度であったことから、20 および 100 ppm 群雌の体重については投与の影響はないものと考えられた。

20 および 100 ppm 群の雄では、体重は試験期間を通じて対照群とほぼ同程度で、投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に試験期間を通じて測定し、週毎の摂餌量 (g/匹/日) を算出し、また、食餌効率 ((体重増加量 (g) / 摂餌量 (g)) × 100) も算出した。

摂餌量および食餌効率について対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査週を表 2 に示す。

表 2 摂餌量および食餌効率

項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		20	100	400	20	100	400
摂餌量	1	98	98	↓ 85	99	103	91
	2	102	99	↓ 95	94	103	100
食餌効率	1~4	98	97	↓ 84	93	93	↓ 80
	5~8	93	103	↓ 83	92	98	89
	1~13	98	100	↓ 86	101	94	87

Student の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01)。表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

400 ppm 群の雄では、対照群と比較して摂餌量の低下が試験 1 週に認められた。この群の摂餌量は試験 2 週目以降も対照群と比較してわずかに低値であったが、2 週目以外は統計学的有意差は認められなかった。400 ppm 群の雌の摂餌量については、試験 1 週目で対照群と比較してわずかな低下がみられたが (統計学的有意差なし)、試験 2 週以降は対照群とほぼ同程度であった。

20 および 100 ppm 群の雌雄では、摂餌量に投与による影響は認められなかった。

400 ppm 群の雌雄で、1~4 週目の摂餌効率において統計学的に有意な低下が認められ、雄ではこの低下が 5~8 週目も持続して認められた。全体として、食餌効率が対照群を下回ったのは、400 ppm 群の雄のみであった。

20 および 100 ppm 群の雌雄では、食餌効率は、試験期間を通じて、対照群と同程度であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 3 のとおりであった。

表 3 検体摂取量

投与量 (ppm)		20	100	400
検体摂取量 (ジクワットイオン mg/kg/日)	雄	1.6	7.9	32.4
	雌	1.9	9.5	38.5

一般状態および詳細な状態の観察；試験期間中は毎日、全動物を対象としてケージサイドから、一般状態および行動の変化を観察し、週 1 回ケージから取り出して一般状態を観察した。詳細な症状観察は、投与前 1 週、投与後 5、9 および 14 週目に全動物を対象として、ケージから取り出して以下の項目の測定を行った。

自律神経機能 (流涙、流涎、立毛、眼球突出、排尿、脱糞、瞳孔機能、眼瞼下垂)、痙攣、振戦、運動機能の異常、異常行動、刺激反応性、覚醒度の変化、感覚運動反応、呼吸の変化、その他に観察される全ての症状

観察された主な症状を表 4 に示す。

表 4 症状観察

性 別	雄				雌			
	0	20	100	400	0	20	100	400
投与量 (ppm)	0	20	100	400	0	20	100	400
症状\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
視覚性置き直し反応減弱	0	0	0	3	0	0	0	1
開脚反射の低下	0	0	0	2	1	1	0	1
眼脂	0	2	1	0	0	0	1	0
眼球混濁	0	0	0	7	0	0	0	8
眼球蒼白	0	0	0	3	0	0	0	1
咬合異常	0	1	1	0	0	0	1	0
鼻曲がり (twisted snout)	0	1	1	0	0	0	1	0
鼻周囲の汚れ	0	0	1	0	0	0	0	1
尿失禁	0	0	0	1	0	0	0	0
尾の損傷	3	1	1	2	2	2	2	3
尾の鱗状化	0	0	0	0	1	0	1	1
耳の腫脹	0	0	0	1	0	0	0	0

投与に関連した変化として、試験の後半（試験 12～14 週）に眼球混濁（白内障）や眼球蒼白が 400 ppm 群の雌雄において観察された。

試験 14 週目に視覚性置き直し反応の減弱が 400 ppm 群の雄 3 例および雌 1 例に認められたが、これらの動物では、全白内障および眼球混濁が観察されていることから（眼科学的検査および肉眼的病理検査の項目参照）、これが反応減弱の原因と考えられた。開脚反射の低下が 400 ppm 群の雄 2 例および雌 1 例に認められたが、この反応低下は対照群雌 1 例および 20 ppm 群雌 1 例にも認められており、また、開脚反射低下が観察された回数は対照群の雌で最も多かったことから、投与に関連したものではないと考えられた。

その他に、検体投与に関連すると考えられる症状は認められなかった。

機能検査；投与前 1 週、投与後 5、9 および 14 週目に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

着地開脚幅、感覚運動反応（テイルフリック潜時）、握力（前肢および後肢）、自発運動量（自動測定装置を用いて 5 分単位で 50 分間）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 5 に示す。

表 5 機能検査

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		20	100	400	20	100	400
テイルフリック潜時	5	119	109	117	↑204	↑189	162
前肢握力	5	109	↑114	106	109	↑112	109
後肢握力	5	106	↑121	108	97	101	91
	14	99	106	93	91	100	↓86
自発運動量 (50 分間)	5	↑131	121	↑130	↑118	↑119	107

Student の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓: $P < 0.05$ 、↑↓: $P < 0.01$)。表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

着地開脚幅

投与に関連した影響は認められなかった。

感覚運動反応 (テイルフリック潜時)

投与に関連した影響は認められなかった。

握力 (前肢および後肢)

前肢および後肢の握力に投与の影響は認められなかった。

400 ppm 群の雌では、試験 14 週時のみに後肢の握力に軽度低下がみられたが、前肢の握力に低下はみられず、神経組織学的検査および他の神経学的機能障害の指標に変化が認められず、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

自発運動量

自発運動量に投与の影響は認められなかった。

試験 5 週時に、20 および 400 ppm 群の雄、20 および 100 ppm 群の雌において、自発運動量の統計学的に有意な増加がみられたが、他の検査時に影響はなく持続的な変化がみられなかったこと、および用量相関性がみられないことから、これらの変化は投与に関連したものとは考えられなかった。

眼科学的検査；投与開始前および試験 13 週目に全動物を対象として検査した。

認められた所見を表 6 に示す。

表 6 眼科学的検査

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	20	100	400	0	20	100	400
所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	12
流涙	0	1	0	0	0	0	0	0
眼：縫合線隆起	0	0	0	2	0	0	0	0
眼：全白内障	0	0	0	5	0	0	0	7
角膜：不明瞭な混濁	0	1	0	0	0	0	1	0
虹彩：うっ血	0	0	0	1	0	0	0	1
虹彩：部分的固着	0	0	0	2	0	0	0	0
水晶体：透明度上昇	0	0	0	1	0	0	0	0
水晶体：混濁斑	0	0	1	0	0	1	0	0
水晶体：後部の混濁	0	0	0	8	0	0	0	6

400 ppm 群の雌雄において、13 週目に全ての動物に検体投与に関連した所見が認められた。主な所見は全白内障および水晶体後部の混濁であり、両眼に認められたが、雄ではさらに縫合線隆起、虹彩のうっ血および部分的固着、水晶体の透明度上昇などの軽度の変化が低頻度で認められた。

20 および 100 ppm 群の雌雄では、投与に関連した変化は認められなかった。

脳の測定；切迫屠殺および試験終了時の全生存動物を対象として、脳の重量、長さおよび幅を計測した。

雌雄とも脳の重量、長さおよび幅に投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

投与に起因すると考えられた肉眼的病理所見を表 7 に示す。

表 7 肉眼的病理所見

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	20	100	400	0	20	100	400
臓器 所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	12
眼 混濁	0	0	0	8	0	0	0	8

投与に関連した肉眼的変化として、眼の混濁が 400 ppm 群の雌雄に認められ、その発現頻度は雌雄とも 8/12 例であった。

20 および 100 ppm 群の雌雄には投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各 6 匹を対象に、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、Karnovsky 固定法の変法により灌流固定した後、脳、脊髄を含む脊柱、脊髄神経根を含む背根神経節、腓腹筋、ガッセル神経節、坐骨神経、腓腹神経および脛骨神経を摘出した。対照群および 400 ppm 群を対象に、以下の組織に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

ついて病理標本を作成し、検鏡した。

脳、脊髄、背根神経節および脊髄神経根、腓腹筋、ガッセル神経節、坐骨神経、腓腹神経および脛骨神経

脳、腓腹筋、腰部および頸部の脊髄の横断切片（背根神経節および脊髄神経根を含む）はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン - エオジン染色した。その他の組織はエポキシ樹脂包埋し、トルイジンブルーで染色した。

脳については、最初に 400 ppm 群の雌雄各 1 匹を検鏡し、これらに変化が認められなかったことから、400 ppm 群の残りの雌雄各 5 匹と対照群の雌雄各 6 匹の脳を検鏡した。

中枢および末梢神経の病理組織学的検査において 400 ppm 群および対照群の雌雄には何ら所見は認められなかった。

最高用量群である 400 ppm 群において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったことから、20 および 100 ppm 群の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

以上の結果から、ジクワットのラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、400 ppm 群の雄において、1 週目の摂餌量低下に伴い試験期間中を通して体重の低値がみられ、また、食餌効率の低下が認められた。400 ppm 群の雌雄では全白内障および水晶体後部の混濁が観察された。

神経毒性に関する詳細な状態の観察および機能検査、ならびに中枢および末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄とも 400 ppm 群においても投与の影響は認められなかった。

これらのことから、ジクワットを 90 日間反復経口投与した場合の一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄；ジクワットイオン 7.9 mg/kg/日、雌；ジクワットイオン 9.5 mg/kg/日）であり、神経毒性に対する無影響量は雌雄とも 400 ppm（雄；ジクワットイオン 32.4 mg/kg/日、雌；ジクワットイオン 38.5 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

ジクワットの 28 日間反復遅発性神経毒性試験

(資料 No. T-25)

試験成績提出の除外

遅発性神経毒性を有する既知の化合物との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから、試験を省略した。