

VI. 有用生物に及ぼす影響

ミノクタジン酢酸塩

1. 水産動植物に対する影響

資料 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)				試験機関 (報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
有用-1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体	コイ	10	半止 水	21.8 ～ 22.7	75*	36*	29*	27*	(2003)	有用-3
有用-2 GLP	ミノコ類急性 遊泳阻害試験 原体	オオミジンコ	20	半止 水	19.9 ～ 21.0	>0.35*	0.17*	—	—	(2003)	有用-4
有用-3 GLP	藻類生長 阻害試験 原体	緑藻**	初期濃度 1×10 ⁴ cell/ml	振盪 培養	22.9 ～ 24.9	ErC ₅₀ (0h-72h) : 0.0050* EbC ₅₀ (0h-72h) : 0.0024*				(2001)	有用-5
有用-4 GLP	魚類急性 毒性試験 液剤 (25%)	コイ	10	止 水	21.2 ～ 22.6	49.8	49.8	49.8	49.8	(2004)	有用-6
有用-5 GLP	ミノコ類急性 遊泳阻害試験 液剤 (25%)	オオミジンコ	20	止 水	19.7 ～ 20.4	>3.0	1.40	—	—	(2004)	有用-7
有用-6 GLP	藻類生長 阻害試験 液剤 (25%)	緑藻**	1.3×10 ⁴ cell/ml	振盪 培養	23.2	ErC ₅₀ (24h-48h) : 0.0135 (24h-72h) : 0.0146 EbC ₅₀ (0h-72h) : 0.0096				(2004)	有用-8
有用-7 GLP	魚類急性 毒性試験 フロアブル ⁽²⁾ (15.7%)	コイ	10	半止 水	23.5 ～ 23.9	181	135	135	135	(2005)	有用-9
有用-8 GLP	ミノコ類急性 遊泳阻害試験 フロアブル ⁽²⁾ (15.7%)	オオミジンコ	20	止 水	19.9 ～ 20.2	>10.0	1.68	—	—	(2005)	有用-10
有用-9 GLP	藻類生長 阻害試験 フロアブル ⁽²⁾ (15.7%)	緑藻**	1×10 ⁴ cell/ml	振盪 培養	22.0 ～ 22.6	ErC ₅₀ (24h-48h) : 0.115 (24h-72h) : 0.120 EbC ₅₀ (0h-72h) : 0.0815				(2005)	有用-11

* : 実測値に基づくLC₅₀/EC₅₀値

** : *Pseudokirchneriella subcapitata*

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 (℃)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
有用-10 GLP	魚類急性 毒性試験 塗布剤 (3.0%)	コイ	7	半 止 水	21 ～ 23	385	148	83	76	(2004)	有用-12
有用-11 GLP	ジノコ類急性 遊泳阻害試験 塗布剤 (3.0%)	オオミジノコ	20	止 水	20	>10	3.8	—	—	(2004)	有用-13
有用-12 GLP	藻類生長 阻害試験 塗布剤 (3.0%)	緑藻**	1 × 10 ⁴ cell/ml	振 盪 培 養	22	ErC ₅₀ (24h-72h) : 0.55 EbC ₅₀ (0h-72h) : 0.20				(2004)	有用-14
有用-13 GLP	魚類急性 毒性試験 粉剤 ⁵⁾ (1.5%)	コイ	10	止 水	25 ± 1	>2600	>2600	—	>2600	(1982)	有用-15
有用-14 GLP	ジノコ類急性遊 泳阻害試験 粉剤 ⁵⁾ (1.5%)	オオミジノコ	20	止 水	20.3 ～ 20.6	>100	17	—	—	(2005)	有用-16
有用-15 GLP	藻類生長 阻害試験 粉剤 ⁵⁾ (1.5%)	緑藻**	1 × 10 ⁴ cell/ml	振 盪 培 養	23.0	ErC ₅₀ (24h-48h) : 2.3 (24h-72h) : 1.2 EbC ₅₀ (0h-72h) : 0.65				(2005)	有用-17

** : *Pseudokirchneriella subcapitata*

1. 水産動植物への影響に関する試験（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：2003 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 原体

供試動物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長：5.5～5.8 cm (平均 5.6 cm)、体重：1.6～2.1 g (平均 1.9 g)

方法：被験物質の暴露は半止水式 (24 時間毎に全量換水) とし、96 時間にわたり暴露した。

試験水量は 50 L とし、溶存酸素濃度は 6.8～9.1 mg/L で、pH は 7.2～8.1 であった。希釈水には水道水を脱塩素して用いた。なお、試験期間中は無給餌とした。試験水は、被験物質を希釈水に直接添加して各濃度を設定した。各試験区から、暴露開始時、換水前後および終了時に分析用試験水の中層から 50 mL 採取し、HPLC を用いて被験物質濃度の測定を行った。

試験水温：21.8～22.7℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	24, 32, 42, 56, 75 100, 130, 180	
	測定濃度	10.4, 13.8, 18.6, 24.9, 33.7, 45.2, 57.9, 80.6	
LC50 (mg/L) * [95% 信頼限界]	24 h	75 **	
	48 h	36 [29 ~ 42]	
	72 h	29 [26 ~ 33]	
	96 h	27 [23 ~ 32]	
NOEC (mg/L) *	10.4		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) * ²	10.4		

* : 平均測定濃度 ** : Binominal法のため信頼限界区はなし

毒性症状としては、18.6(測定濃度) mg/L で不活発が、24.9 および 33.7 mg/L で体色の変化および内出血またはうっ血が観察された。45.2 mg/L 以上濃度では全例が死亡した。対照区および 13.8 mg/L 以下の濃度区では、異常行動や異常外観は観察されなかった

試験液中の被験物質濃度は、試験開始時で 10.5、14.3、18.6、25.3、34.4、46.4、58.5、81.9 mg/L (設定濃度の 113、119、116、115、119、119、117、117%)、試験終了時は、10.3、13.9、18.7、24.7、33.3 mg/L (設定濃度の 111、116、117、112、115% : 45.2 mg/L 以上の濃度区は供試生物が全例死亡したため、測定結果がない) であった。

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：2003 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 原体

供試動物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：被験物質の暴露は半止水式 (24 時間毎に全量換水) とし、48 時間にわたり暴露した。試験期間中は無給餌とした。試験水を 100 mL 容ガラスビーカに 5 頭を入れ 4 連で実施した。希釈水には水道水を脱塩素して用いた。試験水は、被験物質を希釈水に直接添加して各濃度を設定した。各試験区から、暴露開始時、換水前後および終了時に分析用試験水の中層から 100 mL 採取し、HPLC を用いて被験物質濃度を測定した。

試験水温：19.9～21.0℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.10, 0.13, 0.18, 0.24, 0.32, 0.42, 0.56, 0.75, 1.0	
	測定濃度*	0.033, 0.044, 0.062, 0.082, 0.116, 0.151, 0.206, 0.275, 0.354	
EC50 (mg/L) * [95% 信頼限界]	24 h	> 0.35	
	48 h	0.17 [0.15～0.20]	
NOEC (mg/L) *	0.082		

* 平均測定濃度

試験水中の溶存酸素濃度は 7.3～9.2 mg/L で飽和溶存酸素の 60%以上を維持した。pH は 7.8～8.0 であった。48 時間後の累積遊泳阻害率は測定濃度 0.033, 0.044, 0.062 および 0.082 mg/L で 0%、0.116 mg/L で 15%、0.151 mg/L で 60%、0.206 mg/L で 65%、0.275 mg/L で 70%、0.354 mg/L で 100%であった。従って、NOEC は 0.082 mg/L であった。

試験液中の被験物質濃度は、試験開始時が 0.033、0.046、0.064、0.086、0.123、0.156、0.217、0.282、0.368 mg/L (設定濃度の 85、92、91、92、103、98、99、97、94%) であり、試験終了時は 0.035、0.046、0.066、0.080、0.114、0.145、0.194、0.269、0.335 mg/L (設定濃度の 90、92、94、86、95、91、88、93、86%) であった。

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：2001 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 原体

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cell/mL

方 法：被験物質処理群と対照群を合わせ 8 つの濃度区に分け、止水式の振とう培養 (100 rpm) にて 72 時間にわたり暴露した。被験物質を秤量し、培地で溶解して定容して原液を調製した。これをさらに培地で希釈し、各試験濃度を調製した。各試験区 3 連にて試験を実施した。暴露開始より 24、48、72 時間後に細胞濃度を測定した。

各試験区の水温および pH を暴露開始および終了時に測定した。また、暴露期間中培養装置内の温度および照度を 1 日 1 回測定した。

72 時間の生長阻害試験結果から、最大生長阻害濃度区およびその一つ前の濃度区について藻類の回復能力を調べるため、回復試験を行った。

培養温度：22.9～23.9℃ (暴露開始時)、23.4～24.9℃ (暴露完了時)

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.0005, 0.0011, 0.0023, 0.0050, 0.0110, 0.0230, 0.0500	
	平均実測濃度	0, 0.0003, 0.0005, 0.0008, 0.0015, 0.0031, 0.0085, 0.0257	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]		0～72 h	0.0050 * [0.0041 - 0.0062]
EbC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]		0～72 h	0.0024 * [算出不可]

*：平均実測濃度

各影響濃度の算出には平均実測濃度を採用した¹⁾。試験液中の被験物質濃度は、試験開始時が 0.0004、0.0009、0.0022、0.0051、0.0116、0.0215、0.0496 mg/L (設定濃度の 80、82、96、102、105、93、99%)、終了時は設定濃度 0.0050 mg/L 以下の濃度では <0.0002 mg/L、それ以上では 0.0003、0.0022、0.0111 mg/L (設定濃度の 3、10、22%) であった。

試験水の pH は試験開始時が 7.8～7.9 で、終了時が 7.9～9.0 であった。

回復試験は、0.0500 および 0.0230 mg/L の 2 濃度で実施した結果、対照区と比較し増殖開始時期は遅かったが、最大生長速度は対照区と同程度に回復した。

¹⁾ 試験成績の追加情報より

2. 水産動植物への影響に関する試験（製剤）

1) 魚類急性毒性試験（ベフラン液剤 25）

コイを用いた急性毒性試験

（資料 No. 有用-4）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 25%液剤（含有量：25.5%）

供試動物：コイ（*Cyprinus carpio*）

一群各 10 匹、体長：4.5～5.1 cm（平均 4.8 cm）、体重：2.4～3.2 g（平均 2.7 g）

方 法：被験物質の暴露は止水式とし、96 時間にわたり暴露した。試験水量は 50 L とした。希積水には水道水を活性炭処理後に脱塩素して十分通気したものを用いた。試験水は、被験物質を希積水に直接添加して各濃度を設定した。なお、対照区は希積水のみとし、各試験魚には試験期間中は無給餌とした。

試験水温：21.2～22.6℃

結 果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	0, 10, 16, 24, 40, 62, 100	
LC50 (mg/L) 95% 信頼限界計算できず	24 h	49.8 (12.7) * ²
	48 h	49.8 (12.7) * ²
	72 h	49.8 (12.7) * ²
	96 h	49.8 (12.7) * ²
NOEC (mg/L)	16 (4.08) * ²	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	40 (10.2) * ²	

*¹：設定濃度， *²：有効成分換算値

試験水中の被験物質濃度の分析は、検体が製剤のため実施していない。

溶存酸素濃度は 6.3～8.3 mg/L（飽和溶存酸素の 72～94%）で、pH は 7.5～7.8 であった。

毒性症状としては、24 mg/L 以上の濃度区で体色黒化および自発運動減少が、40 mg/L 以上の濃度区で遊泳姿勢不安定および横転状態が観察された。また、暴露開始後 96 時間の観察時、40 mg/L 区の生存魚 10 尾中 7 尾に体表面の発赤が認められた。なお、24 および 40 mg/L 区では、暴露開始後 72 時間以降、中毒症状からの回復傾向が認められた。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (ベフラン液剤 25)

(資料 No. 有用-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 25%液剤 (含有量：25.5%)

供試動物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：被験物質の暴露は止水式とし、48 時間にわたり暴露した。試験水量を 100 mL 容ガラスビーカに 5 頭を入れ 4 連で実施した。希釈水には水道水を脱塩素し十分に通気したものをを用いた。試験水は、被験物質を希釈水に直接添加して各濃度を設定した。なお、対照区は希釈水のみとし、各群のミジンコは試験期間中 無給餌とした。

試験水温：19.7～20.4℃

結 果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	0, 0.3, 0.5, 1.0, 1.7, 3.0	
EC ₅₀ (mg/L) [95% 信頼限界]	24 h	> 3.0 * ¹ (>0.77) * ²
	48 h	1.4 [1.18～1.65] * ¹ (0.36)* ²
NOEC (mg/L)	0.5 * ¹ (0.13)* ²	

*¹：設定濃度， *²：有効成分換算値

試験水中の被験物質濃度の分析は、検体が製剤のため、実施していない。

溶存酸素濃度は 6.7～7.4 mg/L (飽和溶存酸素の 73～80%) で、pH は 7.9～8.1 であった。

48 時間暴露したミジンコの遊泳阻害率は 0.3、0.5、1.0、1.7、3.0 mg/L でそれぞれ 0、0、20、65 および 100% であった。また、対照区 (0 mg/L) の遊泳阻害率も 0% であった。

3) 藻類生長阻害試験 (ベフラン液剤 25)

(資料 No. 有用-6)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2004 年

検体の純度 : イミノクタジン酢酸塩 25%液剤 (含有量 : 25.5%)

供試生物 : 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度 1.3×10^4 cell/mL

方 法 : 被験物質処理群と対照群を合わせ 7 つの濃度区に分け、止水式の振とう培養 (100 rpm) にて 72 時間にわたり暴露した。各試験容器に 100 mL の試験水を入れ各試験区 3 連にて試験を実施した。調製した 1% (w/v) の被験物質溶液の 100 μ L を試験培地に加え 100mL に定容したものを基準液とし、これを所定量 (10~1000 μ L) 添加して各濃度の試験水を調製した。試験濃度は、2 回の予備試験により 72 時間後の NOEC が 0.003 mg/L 付近で EC₅₀ が 0.003~0.01 mg/L、100%生長阻害濃度が 0.1mg/L 付近と考えられたため以下のような試験濃度とした。試験水中の被験物質濃度の分析は実施していない。

培養温度 : 23.2°C

結 果 :

試験濃度* ¹ (mg/L)	0.0010, 0.0025, 0.0064, 0.0160, 0.0400, 0.1000		
ErC ₅₀ * ¹ (mg/L)	24~48 h	0.0135	(0.0034)* ²
	24~72 h	0.0146	(0.0037)* ²
EbC ₅₀ * ¹ (mg/L)	0~72 h	0.0096	(0.0024)* ²
NOEC* ¹ (mg/L)		0.0025	(0.0006)* ²

*¹設定濃度、*²有効成分換算値

試験水の pH は試験開始時が 7.9~8.0 で、終了時が 7.8~7.9 であった。

4) 魚類急性毒性試験 (ベフトップジンフロアブル)

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：2005 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 15.7%・チオファネートメチル 26.2%フロアブル

供試動物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長：5.43～5.98 cm (平均 5.72 cm)、体重：2.25～3.38 g (平均 2.71 g)

方 法：被験物質の暴露は 48 時間後に試験液の全量を交換する半止水式とし、96 時間にわたり暴露した。試験水量は 30 L とした。希釈水には水道水を活性炭処理後に脱塩素して十分通気したものをを用いた。試験水は、被験物質を希釈水に直接添加して各濃度を設定した。なお、対照区は希釈水のみとし、各試験魚には試験期間中は無給餌とした。

試験水温：23.5～23.9 °C

結 果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	0, 4.00, 8.70, 19.0, 42.0, 91.0, 200	
LC50 (mg/L) [95%信頼限界区]	24 h	181 [算出不可]
	48 h	135 [91.0～200]
	72 h	135 [91.0～200]
	96 h	135 [91.0～200]
NOEC (mg/L)	< 4.00	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	91.0	

*¹：設定濃度、

試験水中の被験物質濃度の分析は、検体が製剤のため実施していない。

溶存酸素濃度は 6.5～8.4 mg/L で、pH は 6.7～7.6 であった。

毒性症状としては、設定最低濃度である 4.00 mg/L 濃度区より異常遊泳、遊泳不能、外皮出血および痙攣が観察された。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験(ベフトップジンフロアブル)

(資料 No. 有用-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 15.7%・チオファネートメチル 26.2%フロアブル

供試動物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：被験物質の暴露は止水式とし、48 時間にわたり暴露した。試験水量を 100 mL 容ガラスビーカーに 5 頭入れ 4 連で実施した。希釈水には十分暴気した Elendt M4 培地を用いた。試験水は、被験物質を希釈水に直接添加して各濃度を設定した。なお、対照区は希釈水のみとし、各群のミジンコは試験期間中 無給餌とした。

試験水温：19.9～20.2 °C

結 果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	0, 0.500, 1.10, 2.20, 4.70, 10.0	
EC50 (mg/L) * ¹ [95% 信頼限界]	24 h	> 10.0 [算出不可]
	48 h	1.68 [1.43～1.95]
NOEC * ¹ (mg/L)	0.500	

*¹：設定濃度、

試験水中の被験物質濃度の分析は、検体が製剤のため、実施していない。

溶存酸素濃度は 8.3～8.8 mg/L(飽和溶存酸素の 8.8 mg/L の 60%以上) で、pH は 7.9～8.3 であった。

48 時間暴露したミジンコの遊泳阻害率は 0.500、1.10、2.20、4.70、10.0 mg/L でそれぞれ 0、5、85、100 および 100%であった。また、対照区 (0 mg/L) の遊泳阻害率は 0%であった。

全ての濃度において、試験開始から終了時まで試験溶液は無色透明であった。

6) 藻類生長阻害試験(ベフトップジンフロアブル)

(資料 No. 有用-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 15.7%・チオフアネートメチル 26.2%フロアブル

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度 1.0×10^4 cell/mL

方 法：被験物質処理群と対照群を合わせ 8 つの濃度区に分け、止水式の振とう培養 (100 rpm) にて 72 時間にわたり暴露した。各試験容器に 100 mL の試験水を入れ各試験区 3 連にて試験を実施した。調製した 0.1% (w/v) の被験物質溶液の 10 mL を試験培地に加え 1000 mL に定容したものを基準液とし、これを所定量 (0.200~2.000 mL) 添加して各濃度の試験水を調製した。試験濃度は、2 回の予備試験に基づき設定した。

培養温度：22.0±22.6 °C

結 果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	0.0200, 0.0290, 0.0430, 0.0630, 0.0930, 0.140, 0.200		
ErC ₅₀ * ¹ (mg/L)	24~48 h	0.115	[0.0970~0.136]
[95% 信頼限界]	24~72 h	0.120	[0.0968~0.149]
EbC ₅₀ * ¹ (mg/L)	0~72 h	0.0815	[算出不可]
[95% 信頼限界]			
NOECb * ¹ (mg/L)	0.0200		

*¹ 設定濃度、

試験水の pH は試験開始時が 7.7 で、終了時が 7.9~9.7 であった。試験水は、全ての濃度において無色透明であり、検体の析出や浮遊物等は認められなかった。暴露完了時の顕微鏡下での細胞形態観察では、全ての濃度区において細胞形態の異常や細胞凝集は認められなかった。

7) 魚類急性毒性試験 (ペフラン塗布剤 3)

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 有用-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 3%塗布剤 (含有量：3%)

供試動物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹、体長：平均 5.6 cm (SD=0.3cm)、体重：平均 2.24g (SD=0.42)

方 法：被験物質の暴露は半止水式 (24 時間毎に全量換水) とし、96 時間にわたり暴露した。

試験水量は 20 L とし、希釈水には水道水を脱塩素して用いた。試験濃度区毎に被験物質を秤量し、直接希釈水に加えることで設定試験濃度を調製した。

暴露開始後、15 分、2、4、24、48、72 および 96 時間後に死亡の有無等を確認した。

なお、試験期間中は無給餌とした。

試験水温：21～22 °C

結 果：

試験濃度* (mg/L)	22, 46, 100, 220, 460, 1000	
LC ₅₀ (mg/L) * [95% 信頼限界]	24 h	385 [309 ~ 506]
	48 h	148 [100 ~ 220]
	72 h	83 [66 ~ 110]
	96 h	76 [60 ~ 100]
NOEC (mg/L) *	46	
死亡例の認められなかった最高濃度* (mg/L)	46	

*：設定濃度

溶存酸素濃度は 6.8～8.8 mg O₂/L で、pH は 7.1～8.1 であった。

異常行動や異常外観は、対照区、46 mg/L では観察されなかったが、100 mg/L で水槽の底部での静止、220 mg/L で体表の色素沈着増加が、220 mg/L 以上の濃度で平衡失調が観察された。100、220 および 1000 mg/L で鰓蓋運動の増加がみられた。

8) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (ペフラン塗布剤 3)

(資料 No. 有用-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 3%塗布剤 (含有量：3%)

供試動物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：被験物質の暴露は止水式とし、48 時間にわたり暴露した。試験期間中は無給餌とした。

試験水を 100 mL 容ガラスビーカに 5 頭を入れ 4 連で実施した。希釈水には人工調製水 (Elendt M4 培地を脱イオン交で希釈) を用いた。試験水は、被験物質 50 mg を 500 mg の希釈水に直接添加して 100 mg/L の原液を調製し、この原液を順次希釈して設定濃度の試験水を調製した。

試験水温：20℃

結 果：

試験濃度* (mg/L)	0.46, 1.0, 2.2, 4.6, 10	
EC50* (mg/L) [95% 信頼限界]	24 h	> 10
	48 h	3.8 [3.5 ~4.6]
NOEC* (mg/L)	2.2	

* 設定濃度

試験水中の溶存酸素濃度は 6.9~7.5 mg O₂/L であった。pH は 7.6~7.8 であった。

48 時間後の累積遊泳阻害率は、0.46、1.0 および 2.2 mg/L で 0%、4.6 mg/L で 75%、10 mg/L で 100% であった。

9) 藻類生長阻害試験 (ベフラン塗布剤 3)

(資料 No. 有用-12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体の純度: イミノクタジン酢酸塩 3%塗布剤 (含有量: 3%)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度 1.0×10^4 cell/mL

方 法: 被験物質処理群と対照群を合わせ 7 つの濃度区に分け、止水式の振とう培養 (130 rpm) にて 72 時間にわたり暴露した。試験水は、被験物質 50 mg を 500 mg の希釈水に直接添加して 100 mg/L の原液を調製し、この原液を順次希釈して設定濃度の試験水を調製した。各試験区 3 連にて試験を実施した。暴露開始より 24、48、72 時間後に細胞濃度を測定した。

各試験区の水温および pH を暴露開始および終了時に測定した。また、暴露期間中、蛍光灯による照度 5970~6990 lux の連続照明下で培養した。

培養温度: 22°C

結 果:

試験濃度* (mg/L)	0, 0.022, 0.046, 0.1, 0.22, 0.46, 1.0	
ErC ₅₀ * (mg/L)	0~72 h	0.55 [0.49~0.61]
EbC ₅₀ * (mg/L) [95%信頼限界区]	0~72 h	0.20 [0.16~0.23]
NOEC* (mg/L)	0.022	

*: 設定濃度

試験水の pH は試験開始時が 7.5~7.6 で、終了時が 7.8~8.5 であった。

暴露終了時に、顕微鏡下の細胞形態観察を行ったが、全ての試験濃度区において異常は認められなかった。

10) 魚類急性毒性試験 (ラブサイドペフラン粉剤DL)

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 有用-13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1982 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 1.5% 粉剤

組成—イミノクタジン酢酸塩 1.5%

フサライド 2.0%

供試動物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長：8.3 cm (全長平均)、平均体重：10.5 g

方法：被験物質の暴露は止水式とし、96 時間にわたり暴露した。ガラス製水槽に試験水を 50 L 用いた。被験物質は少量の蒸留水でペースト状にし、所定量の脱塩素水道水を加えて溶解し、よく攪拌して所定濃度を調製した。試験水は、24 時間毎に攪拌した。

暴露開始 24、48、96 時間後に、毒性症状および死亡について記録した。

試験水温：25±1°C

試験液量：コイ体重 1 g 当り 1 L/ 50L ガラス製水槽

結果：

試験濃度 ^{*1} (mg/L)	1000, 1260, 1600, 2000, 2600	
LC ₅₀ (mg/L) [95% 信頼限界] ^{*2}	24 h	>2600
	48 h	>2600
	72 h	— ^{*3}
	96 h	>2600
NOEC (mg/L)	* ⁴ 得られず	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	2600	

*¹：設定濃度， *²：計算できず *³：データなし

*⁴：申請者註=48 時間以降、魚の体表にうっ血が認められたため、NOECは得られなかったとした。

試験水中の被験物質濃度の分析は、検体が製剤のため、実施していない。

毒性症状としては、暴露 48 時間以降に体表にうっ血が観察された。

死亡は、全ての濃度において認められなかった。

1 1) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (ラブサイドベフラン粉剤DL) (資料 No. 有用-14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体の純度: イミノクタジン酢酸塩 1.5%粉剤

組成－イミノクタジン酢酸塩 1.5%

フサライド 2.0%

供試動物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法: 被験物質の暴露は止水式とし、48 時間にわたり暴露した。試験は、100 mL 容ガラスビーカにミジンコを 5 頭入れ 4 連で実施した。被験物質は計量した後、希釈水で定容して試験原液とした。この原液を希釈水で定容して各濃度区の試験液とした。

ミジンコは試験期間中無給餌とした。

試験水温: 20.3~20.6°C

結 果:

試験濃度* ¹ (mg/L)	0, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10, 18, 32, 56, 100	
EC50 (mg/L) [95% 信頼限界]	24 h	> 100 * ¹ [算出できず]
	48 h	17 [14~20] * ¹
NOEC * ¹ (mg/L)	5.6	

*¹: 設定濃度

試験水中の被験物質濃度の分析は、検体が製剤のため、実施していない。

溶存酸素濃度は 8.3~8.6 mg/L(飽和溶存酸素の 60%以上) で、pH は試験中 8.0 で一定であった。48 時間暴露したミジンコの遊泳阻害率は 5.6 mg/L 以下の濃度で 0、10 mg/L で 10、18 mg/L で 40、32mg/L 以上で 100%であった。また、対照区の遊泳阻害率も 0%であった。

試験液は、5.6 mg/L 以下の濃度で無色透明、10~100 mg/L では濃度に依存して、無色透明~極わずかに白濁を呈した。24、48 時間観察時に 10~100 mg/L 区では沈殿および浮遊物が観察された。

12) 藻類生長阻害試験 (ラブサイドベフラン粉剤DL)

(資料 No. 有用-15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体の純度：イミノクタジン酢酸塩 1.5%粉剤

組成－イミノクタジン酢酸塩 1.5%

フサライド 2.0%

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cell/mL

方法：被験物質処理群と対照群を設け、止水式の振とう培養 (100 rpm) にて 72 時間にわたり暴露した。各試験容器に 100 mL の試験水を入れ各試験区 3 連にて試験を実施した。被験物質を試験培地で定容し、これを試験原液とした。これを希釈して各試験濃度区を調製した。各濃度区の細胞濃度は、暴露開始より 24、48、72 時間後に測定した。照度および温度は、暴露期間中 1 日 1 回測定した。

培養温度：23.0 °C

結果：

試験濃度*1 (mg/L)	0, 0.010, 0.032, 0.10, 0.32, 1.0, 3.2, 10	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24~48 h	2.3 [1.9 ~ 2.8]
	24~72 h	1.2 [1.1 ~ 1.3]
EbC ₅₀ (mg/L) *1 [95%信頼限界]	0~72 h	0.65 [0.57 ~ 0.74]
NOECr (mg/L)	0.32	
NOECb (mg/L)	0.10	

*1：設定濃度、

試験水中の被験物質濃度の分析は、検体が製剤のため、実施していない。

試験水は全試験濃度区において無色透明であり、試験水の pH は試験開始時が 7.9~8.1 で、終了時が 7.8~10.3 であった。

暴露された藻類の形態に、異常は認められなかった。

3. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) ミツバチ影響試験

資料No.	供試生物	被験物質 (純度)	試験方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
有用-16	ミツバチ	原体	経口法	51.8 µg/bee	(英国：1985)
			接触法	59.0 µg/bee	

2) 天敵昆虫等影響試験

資料No.	供試生物	被験物質 (純度)	試験方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
有用-17	オンジツヤ コバチ	原体	直接散布	400倍希釈液(25%液剤250倍相当) 2 mg/cm ² で、処理7日後までに 供試虫半数以上死亡(60.7%)	(2001)
有用-18	キツギ コモリゲモ	原体	直接散布	1000 ppm a.i./600L/10a で影響なし	(2001)
有用-19	ミツリカ タマゴバチ	原体	ドライフィルム法	1000 ppm a.i. で急性毒性なし	(2001)

3) 蚕影響試験

資料No.	供試生物	被験物質 (純度)	試験方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
有用-20	カイコ	製剤 (25%液剤)	残毒試験	1000倍(a.i.250) 100 L/10aを桑葉に散布し、蚕飼育試験を実施。散布後20日で安全と判断される。	(1983)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈 有用製剤－水産以外 〉

4) 鳥類影響試験

資料No.	供試生物	被験物質 (純度)	試験方法	試験結果(mg/kg) [95%信頼限界]	試験実施機関 (報告年)
有用-21	マガモ	原体	経口	♂ LD ₅₀ =911 [396-2094] ♀ LD ₅₀ =911 [338-2454] ♂♀ LD ₅₀ =985 [483-2013]	(英国 : 1985)

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- 1) イミノクタジン酢酸塩 25%液剤(ベフラン液剤 25)
 - (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
 - (2) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので、薬液調製時及び種子消毒の際には保護眼鏡を着用して
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。
 - (3) 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。
 - (4) 使用の際は防護マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除衣、ゴム長靴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、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
 - (5) 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。
 - (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 2) イミノクタジン酢酸塩 3%塗布剤([DIC]ベフラン塗布剤)
 - (1) 取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
 - (2) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
 - (3) 使用の際は防護マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。
また、散布液を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、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取扱いに十分注意すること。
 - (6) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用后(少なくとも使用当日)に小児や使用に関係のない者が使用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。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

- 3) イミノクタジン酢酸塩 15.7%フロアブル(ベフトップジンフロアブル)
- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
 - (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。
 - (3) 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。
 - (4) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、防護マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、不浸透性防除衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
 - (5) 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。
 - (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 4) イミノクタジン酢酸塩 1.5%粉剤(MIC ラブサイドベフラン粉剤 DL)
- (1) 取扱いには十分注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
 - (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。
 - (3) 散布の際は保護眼鏡、防護マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。また粉末を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、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取扱いに十分注意すること。

2. 解毒方法及び治療法

万一、中毒を感じた場合、あるいは誤って飲み込んだ場合には、多量の水を飲ませるなどして胃の中のを吐き出させ、安静にして直ちに医師の手当を受けること。血圧低下を伴う場合には適切な対症治療法を行うこと。

3. 製造時、使用時等における事故例

該当事項なし

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 (mg/kg)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
毒A1 (GLP)	急性毒性 (21日間観察)	ラット	♂♀各10	経口	134, 181, 244, 329, 444, 600	♂: 220 ♀: 187	(1991)	毒A-1
毒A2	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各10	経口	0, 174, 208, 250, 300, 360, 432, 498	♂: 326 ♀: 300	(1976)	毒A-2
毒A3 (GLP)	急性毒性 (21日間観察)	マウス	♂♀各10	経口	♂: 231, 300, 390, 507, 659 ♀: 178, 231, 300, 390, 507	♂: 308 ♀: 391	(1991)	毒A-3
毒A4	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各10	経口	♂: 0, 200, 240, 288, 346, 415, 498, 598, ♀: 0, 288, 346, 415, 498, 598, 716	♂: 377 ♀: 427	(1976)	毒A-4
毒A5 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各6	経皮	♂: 59, 89, 133, 200, 300, 450 ♀: 26, 39, 59, 89, 133, 200, 300, 450	♂: 191 ♀: 63	(1991)	毒A-5
毒A6	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各10	経皮	0, 500, 1000, 1500	♂: >1500 ♀: 1400	(1976)	毒A-6
毒A7 ¹⁾ (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂: 0, 826 ♀: 0, 332, 399, 478, 574, 688, 826 (有効成分換算値)	♂♀: >826 (有効成分換算値)	(2009)	毒A-7
毒A8 ¹⁾ (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 826 (有効成分換算値)	♂♀: >826 (有効成分換算値)	(2012)	毒A-8
毒A9	急性毒性	ラット	♂♀各10	皮下	10.7, 14.0, 18.2, 23.6, 30.7, 40.0	♂: 23.6 ♀: 20.2	(1977)	毒A-9
毒A10	急性毒性	マウス	♂♀各10	皮下	25, 34.7, 411.6, 50, 60	♂: 28 ♀: 31	(1977)	毒A-10
毒A11	急性毒性	ラット	♂♀各10	腹腔	10.7, 14.0, 18.2, 23.6, 30.7, 40.0	♂: 21.8 ♀: 24.0	(1977)	毒A-11
毒A12	急性毒性	マウス	♂♀各10	腹腔	15.3, 20.0, 26.0, 33.8, 43.9	♂: 17.5 ♀: 17.5	(1977)	毒A-12
毒A13 (GLP)	急性毒性 (35日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入 (ミスト)	5.1, 12.8, 25.2, 45.7 (µg/L)	♂♀: 28 (µg/L)	(1991)	毒A-13
毒A14 (GLP)	皮膚感作性 (2日間観察)	モルモット	♀20	Maximization 法		皮膚感作性なし	(1985)	毒A-15
	急性神経毒性	急性経口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を省略						毒A-17
	急性遅発性神経毒性	急性経口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を省略						毒A-18

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)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
毒A15	90日間反復経口投与毒性	ラット	♂♀各12	飼料中混入	0, 80, 160, 240, 360 ppm ♂ : 0, 5.5, 11.1, 17.5, 25.4 ♀ : 0, 5.8, 11.8, 18.0, 26.7	♂ : 160 ppm ♀ : 160 ppm ♂ : 11.1 ♀ : 11.8	(1974)	毒A-19
毒A16	90日間反復経口投与毒性	マウス	♂♀各12	飼料中混入	0, 80, 160, 240, 320 ppm ♂ : 0, 9.7, 20.3, 29.6, 41.4 ♀ : 0, 10.4, 19.7, 32.5, 42.6	♂ : 160 ppm ♀ : 160 ppm ♂ : 20.3 ♀ : 19.7	(1974)	毒A-22
毒A17 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀各4	飼料中混入	0, 25, 100, 250 ppm ♂ : 0, 1.01, 3.14, 8.34 ♀ : 0, 0.90, 2.89, 6.90	♂ : < 25 ppm ♀ : < 25 ppm ♂ : < 1.01 ♀ : < 0.90	(1986)	毒A-25
毒A18 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀各4	飼料中混入	0, 5, 10 ppm ♂ : 0, 0.19, 0.39 ♀ : 0, 0.20, 0.38	♂ : < 5 ppm ♀ : 10 ppm ♂ : < 0.19 ♀ : 0.38 ¹	(1986)	毒A-32
毒A19 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂8	飼料中混入	0, 5, 10, 25 ppm ♂ : 0, 0.20, 0.38, 0.92	♂ : 10 ppm ♂ : 0.38	(1987)	毒A-37
	21日間反復経皮毒性	急性経皮毒性試験の結果から、経皮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						毒A-42
	90日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験等の結果から、強い吸入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						毒A-42
	反復経口投与神経毒性	急性経口毒性試験、反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒A-43
	28日間反復遅発性神経毒性	急性経口毒性試験、反復経口投与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を省略						毒A-48
毒A20 (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, 5, 10, 25 ppm ♂ : 0, 0.20, 0.41, 1.01 ♀ : 0, 0.22, 0.40, 1.03	♂ : 10 ppm ♀ : 10 ppm ¹ ♂ : 0.41 ♀ : 0.40 ¹	(1988)	毒A-49
毒A21	1年間反復経口投与毒性/発がん性 (24ヶ月間)	ラット	中間屠殺 (26週、52週) : ♂♀各時期8 発がん性 : ♂♀各64	飼料中混入	0, 10, 100, 300 ppm ♂ : 0, 0.356, 3.56, 11.3 ♀ : 0, 0.428, 4.41, 14.2	♂ : 10 ppm ♀ : 10 ppm ♂ : 0.356 ♀ : 0.428	(1982)	毒A-56

1 申請者判断

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)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
毒A22	発がん性 (24ヶ月間)	マウス	中間屠殺 (26週、52週) : ♂♀ 各時期8 発がん性 : ♂♀ 各64	飼料中混入	0, 10, 100, 300 ppm ♂ : 0, 0.833, 8.55, 26.0 ♀ : 0, 0.787, 7.94, 29.5	♂ : 10 ppm ♀ : 10 ppm ♂ : 0.833 ♀ : 0.787 100 ppm 群で近位尿管上皮腫大	(1982)	毒A-83
毒A23	繁殖毒性 (2世代投与)	ラット	♂♀ 各24	飼料中混入	0, 20, 200 ppm P世代 (生育期間) ♂ : 0, 1.6, 16.1 ♀ : 0, 1.7, 15.7 F1世代 (生育期間) ♂ : 0, 1.9, 18.8 ♀ : 0, 2.0, 17.8	親動物 ♂♀ 20 ppm 児動物 ♂♀ 20 ppm P世代 ♂ : 1.6 ♀ : 1.7 F1世代 ♂ : 1.9 ♀ : 2.0	(1981)	毒A-99
毒A24 (GLP)	繁殖毒性 (2世代投与)	ラット	♂♀ 各24	飼料中混入	0, 25, 50, 100 ppm P世代 (育成期間) ♂ : 0, 1.46, 2.93, 5.84 ♀ : 0, 1.75, 3.50, 6.98 (繁殖期間) ♂ : 0, 1.03, 2.05, 4.04 ♀ : 0, 2.76, 5.45, 10.77 (全期間) ♂ : 0, 1.39, 2.79, 5.54 ♀ : 0, 2.13, 4.23, 8.40 F1世代 (育成期間) ♂ : 0, 1.76, 3.57, 6.90 ♀ : 0, 1.94, 3.97, 7.76 (繁殖期間) ♂ : 0, 1.08, 2.10, 4.21 ♀ : 0, 2.53, 5.34, 11.03 (全期間) ♂ : 0, 1.65, 3.33, 6.45 ♀ : 0, 2.16, 4.48, 8.99	繁殖毒性 P世代 : 50 ppm F1世代 : 50 ppm 一般毒性 P世代 : 50 ppm F1世代 : 50 ppm 児動物 F1世代 : 100 ppm F2世代 : 100 ppm 繁殖毒性 P世代 ♂ : 2.79 ♀ : 4.23 F1世代 ♂ : 3.33 ♀ : 4.48 一般毒性 P世代 ♂ : 2.79 ♀ : 4.23 F1世代 ♂ : 3.33 ♀ : 4.48 児動物 F1世代 ♂ : 5.54 ♀ : 8.40 F2世代 ♂ : 6.45 ♀ : 8.99	(2015)	毒A-107

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)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
毒 A25	催奇形性 (妊娠 6 日から 15 日目まで 10 日間投与)	ラット	♀20	経口	0, 1, 5, 10	母動物: 5 胎児: 10 催奇形性なし	(1981)	毒 A-127
毒 A26 (GLP)	催奇形性 (妊娠 6 日から 18 日目まで 13 日間投与)	ウサギ	♀16	経口	0, 4, 8, 12	母動物: 4 胎児: 12 催奇形性なし	(1992)	毒 A-131
毒 A27 (GLP)	催奇形性 (妊娠 6 日から 18 日目まで 13 日間投与)	ウサギ	♀16-18	経口	0, 2, 4, 8	母動物: 8 胎児: 8 催奇形性なし	(1985)	毒 A-136
毒 A28	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 her		<i>in vitro</i>	プレート法: 1~5000 µg/プレート	陰性	(1977)	毒 A-141
毒 A29	変異原性 染色体異常	CHO 細胞		<i>in vitro</i>	非代謝活性化法: 1×10 ⁻⁶ ~3×10 ⁻⁵ M 代謝活性化法: 1×10 ⁻⁶ ~3×10 ⁻⁴ M	非で陰性 代で陽性	(1983)	毒 A-143
毒 A30 (GLP)	変異原性 染色体異常	CHL 細胞		<i>in vitro</i>	非代謝活性化法: 10~480 µg/ml 代謝活性化法: 1350~5400 µg/ml	陰性	(1989)	毒 A-146
毒 A31	変異原性 染色体異常 (小核試験)	マウス	♂♀ 各 6-8	経口	単回 ♂: 0, 160, 240, 320 ♀: 0, 220, 360, 500 4 回連投 0, 90	陰性	(1983)	毒 A-148
毒 A32	変異原性 DNA 損傷	枯草菌		<i>in vitro</i>	20~2000 µg/disk	陰性	(1977)	毒 A-150
毒 A33	変異原性 (優性致死)	ラット	♂♀ 各 15	経口 (10 週間 雄に投与) 経口 (5 日間 雄に投与)	0, 2, 10, 20	20 mg/kg 群 雄に毒性症状、 10 mg に妊娠 率低下。 2 mg/kg 投与群 は NOAEL 陰性	(1986)	毒 A-151
毒 A34	変異原性 (優性致死)	ラット	♂♀ 各 23-24		200 ppm	陰性	(1986)	毒 A-153
毒 A35	変異原性 (優性致死)	ラット	♂♀ 各 20	経口 (10 週間 雄に投与) 経口 (5 日間 雄に投与)	0, 10, 20, 40	陰性	(1988)	毒 A-154

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

< 毒性一覧 >

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)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
毒A36	中枢神経	一般症状	マウス	♂♀各5	経口	0, 50, 100, 200, 400, 800	♂♀ 100	(1993)	毒A-157
		最大電撃痙攣	マウス	♂10	経口	0, 100, 200, 400	♂ >400		
		睡眠時間	マウス	♂10	経口	0, 100, 200, 400	♂ >400		
		鎮痛作用	マウス	♂10	経口	0, 100, 200, 400	♂ >400		
	呼吸器系	呼吸・循環器	ウサギ	♂3	静注	2, 4	♂ <2		
		神経筋標本	ラット	♂3から作製	in vitro	$1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4}$ g/ml	♂ $>1 \times 10^{-4}$		
	骨格筋		ウサギ	♂3から作製	静注	0, 2, 4 mg/kg	♂ >4		
	消化器	小腸輸送能	ラット	♂5	経口	0, 38, 75, 150, 300	♂ <38		
		胃酸分泌	ラット	♂5	静注	0, 1, 2, 4	♂ >4		
	血液	溶血性	ウサギ	♂1から採血	in vitro	$1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3}$ g/ml	♂ $>1 \times 10^{-3}$		
		凝固性	ウサギ	♂3	経口	0, 75, 150, 300	♂ >300		
	泌尿器	腎臓PSP排泄能	ラット	♂5	経口	0, 75, 150, 300	♂ >300		
	代謝機能	ICG排泄能	ラット	♂5	経口	0, 75, 150, 300	♂ >300		
								毒A-163	
								毒A-165	
								毒A-170	
								毒A-174	
								毒A-178	

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)	LD50 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
								毒A-182
								毒A-185
								毒A-187
								毒A-189
毒A47	ビーグル犬を用いた静脈内投与による循環系への影響	イヌ	4 11	静脈内投与	5 mg/kg 10 mg/kg	血中半減期が長い ピペリンが有効	(1986)	毒A-194
毒A48	ビーグル犬を用いた解毒及び治療効果試験	イヌ	全 15	静脈内投与	5 ~ 10 mg/kg	ピペリンが有効	(1986)	毒A-195

1) 2016年9月1日に提出した試験成績。

2. 原体中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)	LD50 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ

1) 2016年9月1日に提出した試験成績。

2) 2018年2月28日に提出した試験成績。

3. 製剤を用いた試験成績

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 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒 C1	急性毒性 25%液剤 (14 日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	0, 594.8, 684.0, 786.6, 904.6, 1040.3, 1196.4, 1375.8, 1582.2, 1819.5	♂ 980 ♀ 1050	(1981)	毒 C-1
毒 C2	急性毒性 25%液剤 (14 日間観察)	マウス	♂♀各 10	経口	0, 400.0, 520.0, 676.0, 878.8, 1142.4, 1485.2, 1930.7, 2509.9	♂ 1310 ♀ 950	(1981)	毒 C-2
毒 C3 (GLP)	急性毒性 25%液剤 (14 日間観察)	ラット	♂♀各 10	経皮	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(1985)	毒 C-3
毒 C4 (GLP)	急性毒性 25%液剤 (14 日間観察)	ラット	♂♀各 5	吸入	0.038, 0.058, 0.145, 0.295, 1.43	0.073 mg/L	(1986)	毒 C-4
毒 C5 (GLP)	皮膚刺激性 25%液剤 (14 日間観察)	ウサギ	♀6	塗布	0.5 mL	中等度の 刺激性あり	(1985)	毒 C-6
毒 C6	眼刺激性 25%液剤 (13 日間観察)	ウサギ	非洗眼 6 洗眼 3	点眼	0.1 mL	重度の 刺激性あり	(1982)	毒 C-7
毒 C7	眼刺激性 25%液剤 (100, 300, 1000 倍希釈液) (14 日間観察)	ウサギ	非洗眼 2	点眼	0.1 mL	100 倍、300 倍希釈液に 軽度の刺激 性あり 1000 倍希 釈液に刺激 性なし	(1982)	毒 C-9
毒 C8 (GLP)	眼刺激性 25%液剤 (250 倍希釈液) (13 日間観察)	ウサギ	非洗眼 6	点眼	0.1 mL	刺激性なし	(1991)	毒 C-11
毒 C9 (GLP)	皮膚感作性 25%液剤 (2 日間観察)	モルモット	♀20	Maximization 法		皮膚感作性 あり	(1989)	毒 C-12
毒 C10 (GLP)	皮膚刺激性 3%塗布剤 (3 日間観察)	ウサギ	♀6	塗布	0.5 mL	刺激性なし	(1992)	毒 C-14
毒 C11 (GLP)	眼刺激性 3%塗布剤 (8 日間観察)	ウサギ	非洗眼 6 洗眼 3	点眼	0.1 mL	刺激性あり	(1992)	毒 C-15
毒 C12 (GLP)	眼刺激性 3%塗布剤 (15 倍希釈液) (3 日間観察)	ウサギ	非洗眼 6 洗眼 3	点眼	0.1 mL	刺激性なし	(1992)	毒 C-17
毒 C13 (GLP)	急性毒性 26.2%オファネートメチル +15.7%ミノクタジン 酢酸塩プロパブル剤 (14 日間観察)	ラット	♀5 2000 mg/kg は 1 匹	経口	300, 2000	300-2000	(2005)	毒 C-19
毒 C14 (GLP)	急性毒性 26.2%オファネートメチル +15.7%ミノクタジン 酢酸塩プロパブル剤 (14 日間観察)	ラット	♂♀各 5	経皮	0, 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(2005)	毒 C-20

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 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒 C15 (GLP)	皮膚刺激性 26.2%オファネートメチル +15.7%イミノクダジン 酢酸塩プロアブル剤 (14日間観察)	ウサギ	♀3	塗布	0.5 mL	軽度の 刺激性あり	(2005)	毒 C-21
毒 C16 (GLP)	眼刺激性 26.2%オファネートメチル +15.7%イミノクダジン 酢酸塩プロアブル剤 (21日間観察)	ウサギ	非洗眼3 洗眼3	点眼	0.1 mL	軽度の 刺激性あり	(2005)	毒 C-22
毒 C17 (GLP)	皮膚感作性 26.2%オファネートメチル +15.7%イミノクダジン 酢酸塩プロアブル剤 (48時間観察)	モルモット	試験群♀20 対照群♀10	Maximization 法		皮膚感作性 あり	(2005)	毒 C-24
毒 C18	急性毒性 7.0%イミノクダジン酢 酸塩+50%8-ヒドロ キネリン銅 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂ : 2000, 2400, 2880, 3456, 4147 ♀ : 2400, 2880, 3456, 4147, 4977	♂ : 3175 ♀ : 3525	(1982)	毒 C-26
毒 C19	急性毒性 7.0%イミノクダジン酢 酸塩+50%8-ヒドロ キネリン銅 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経皮	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(1982)	毒 C-27
毒 C20	急性毒性 1.5%イミノクダジン酢 酸塩+2.0%フラサイド (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 5000, 6500	♂♀ : >6500	(1982)	毒 C-28
毒 C21	急性毒性 1.5%イミノクダジン酢 酸塩+2.0%フラサイド (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経皮	♂♀ : 5000, 6500	♂♀ : >6500	(1982)	毒 C-29

1. 原体を用いた試験成績

①急性毒性

(1)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1991年

検体純度 :

試験動物 : SD系 SPF ラット(Crj:CD)、6週齢

体重 : 雄 162~194 g、雌 123~169 g、1群雌雄各 10匹

試験期間 : 投与後 21 日間観察

試験方法 : 検体を所定量計測した後、室温条件下においてスターラーを用い蒸留水に均質に懸濁し調製した。投与液を、スターラーで均質に攪拌しながら胃ゾンデを用い1回経口投与した。投与前日の夕方から投与終了後4時間目まで絶食を行った。

試験項目 : 投与日は投与後 1、3 および 6 時間目に、翌日からは少なくとも 1 日 1 回観察した。体重は、投与時、投与 7、14 および 21 日目に行った。死亡発見時、試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果 : LD₅₀値は、Litchfield-Wilcoxon法により算出した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 134、181、244、329、444、600
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 220 (186~261) 雌 187 (153~229)
死亡開始および終了時間	投与 0 日目に開始 投与 10 日目に終了
症状発現および消失時間	投与後まもなくに発現 投与後 19 日目に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 134 雌 134

雌雄共に 181 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められ、444 mg/kg 以上の投与群では全例死亡した。

中毒症状としては、雌雄共に行動の不活発化、鎮静、立毛、削瘦、下痢、流涎、呼吸緩徐および赤色眼脂が観察された。

体重減少が投与 7 および 14 日目にみられた。

肉眼的病理検査では死亡例に、胃および腸内に水様性内容物の貯留、前胃の白色斑および腺胃のうっ血、胃および腸内に黒色内容物の貯留および鼻周囲の被毛の汚れ(雄のみ)、前胃の出血および腎臓の退色(雌のみ)が認められた。生存動物に異常は認められなかった。

①急性毒性

(2)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A2)

試験機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年:1976年

検体純度 :

試験動物 : Wister系 SLC ラット、7週齢

体 重 : 雄 150~160 g、雌 120~130 g、1群雌雄各 10匹

試験期間 : 投与後 14日間観察

試験方法 : 検体は、生理食塩水に溶解し、10%溶液 0.5mL/100gの用量で、胃ゾンデにより経口投与した。投与前 20時間絶食を行った。

試験項目 : 投与日は投与後 1時間おきに 6時間まで、翌日からは少なくとも 1日 1回観察した。体重は、投与時、投与後毎日測定した。死亡直後、試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 : LD₅₀値は、Litchfield-Wilcoxon法により算出した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 0, 174, 208, 250, 300, 360, 432, 498
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 326 (286~372) 雌 300 (270~333)
死亡開始および終了時間	投与 0日目に開始 投与 4日目に終了
症状発現および消失時間	投与後 10分後に発現 投与後 10日以降に回復傾向
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 174 雌 174

雌雄共に 208 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められた。

中毒症状としては、雌雄共に自発運動の低下、呼吸数の減少、閉眼、流涙、があり、死亡個体では歩行困難、刺激反応低下、体温降下、四肢痙攣が観察された。

体重減少が投与 10日頃までみられた。

肉眼的病理検査では死亡例に、胃内容物の充満、消化管(特に小腸および盲腸)の充血、脾および腸管膜リンパ節の萎縮、副腎の鬱血および腹腔内脂肪の減少が認められた。生存動物では腹腔内脂肪の減少および小腸の充血が認められた。

①急性毒性

(3) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体純度 :

試験動物 : ICR 系 SPF マウス(Cj:CD-1)、6 週齢

体重: 雄 28.6~38.6 g、雌 23~29.8 g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間 : 投与後 21 日間観察

試験方法 : 純度換算後の検体が、それぞれの濃度となるように蒸留水で希釈し、調製した。胃ゾンデを用い 1 回経口投与した。投与 2.5 時間前から投与終了後 3 時間目まで絶食を行った。

試験項目 : 投与日は投与後 1、3、5 および 7 時間目に、翌日から少なくとも 1 日 1 回観察した。体重は、投与時、投与 7、14 および 21 日目に行った。死亡発見時、試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果 : LD₅₀ 値は、Moving average 法 (雌雄)、Litchfield-Wilcoxon 法 (雌のみ) により算出した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 231、300、390、507、659 雌 178、231、300、390、507
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 308 (282~337) M 雌 417 (358~485) L 391 (352~434) M
死亡開始および終了時間	投与 0 日目に開始 投与 11 日目に終了
症状発現および消失時間	投与後まもなくに発現 投与後 11 日目に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 231 雌 231

M: Moving average 法、L: Litchfield-Wilcoxon 法

雌雄とも 300 mg/kg 以上で死亡が認められ、雄では 390 mg/kg 以上、雌では 507 mg/kg 投与群で全例死亡した。死亡は投与 0 日目から 11 日目の間にみられた。

中毒症状としては、鎮静、昏睡、下痢および発声が観察された。

体重減少および体重抑制は、雄の 231 および 300 mg/kg 群において 7 日目に減少したが、その後は回復した。雌はいずれの投与群でも増加していた。

肉眼的病理検査では生存例に、腎臓の退色および表面粗造がみられた。死亡例では、胃の出血斑、潰瘍および腹膜との癒着がみられた。

①急性毒性

(4) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A4)

試験機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年: 1976 年

検体純度 :

試験動物 : ICR-SLC 系マウス、7 週齢

体重: 雄 30~32 g、雌 27~29 g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間 : 投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体は、生理食塩水に溶解し、2%溶液 0.7mL/20g の用量で、胃ゾンデにより経口投与した。投与前 20 時間絶食を行った。

試験項目 : 投与日は投与後 1 時間おきに 6 時間まで、翌日からは少なくとも 1 日 1 回観察した。体重は、投与時、投与後毎日測定した。死亡直後、試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果 : LD₅₀ 値は、Litchfield-Wilcoxon 法により算出した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 0, 200, 240, 288, 346, 415, 498, 598, 雌 0, 288, 346, 415, 498, 598, 716
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 377 (322~441) 雌 427 (378~483)
死亡開始および終了時間	投与 0 日目に開始 投与 12 日目に終了
症状発現および消失時間	投与後 10 分後に発現 投与後 12 日目に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 200 雌 288

雄で 240 mg/kg 以上の投与群において、雌で 346 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められた。

中毒症状としては、雌雄共に自発運動の低下、閉眼、歩行失調、立毛、眼分泌物、伏臥、呼吸数減少、歩行困難、間欠性痙攣から死亡した。生存個体は、粗毛、軽度の歩行失調、運動量の減少が観察された。

体重減少が投与 7 日頃までみられた。

肉眼的病理検査では死亡例に、胃内容物の充満、脾の萎縮、小腸(特に十二指腸下部)の充血、副腎の鬱血、腎の退色および腹腔内脂肪の減少が認められた。生存動物にも腹腔内脂肪の減少が認められた。

①急性毒性

(5)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1991 年

検体の純度:

試験動物 : SD 系 SPF ラット(Crj:CD)、7 週齢

体重:雄 223~258 g、雌 190~229 g、1 群雌雄各 6 匹

試験期間 : 投与後 14 日間観察

試験方法 : 水溶液をそのまま用いた。投与前日に除毛した動物の背部中央に、24 時間閉鎖貼付した後、検体を微温湯および中性洗剤で洗浄除去した。

試験項目 : 投与日は投与後 1、3 および 6 時間目に、翌日から少なくとも 1 日 1 回観察した。体重は、投与時、投与 7 および 14 日目に行った。死亡発見時、試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 : LD₅₀ 値は、Litchfield-Wilcoxon 法により算出した。

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄 59、89、133、200、300、450 雌 26、39、59、89、133、200、300、450
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 191 (134~274) 雌 63 (44~88)
死亡開始および終了時間	投与 0 日目に開始 投与 6 日目に終了
症状発現および消失時間	投与後 0 日目に発現 投与後 14 日目に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 59 雌 26

雄では 89 mg/kg から死亡が認められ、450 mg/kg で全例死亡した。雌では 39 mg/kg から死亡が認められ、133 mg/kg 以上の投与群で全例死亡した。死亡は投与 0 日目から 6 日目の間にみられた。

中毒症状としては、鎮静、背部皮膚の赤色斑および痂皮形成、呼吸緩徐、削瘦が観察された。

体重減少および体重抑制は、雄の 133、200 および 300 mg/kg 群、雌の 26、39 および 59 mg/kg 群において 7 日目に減少したが、その後は回復した。

肉眼的病理検査では生存例 (59 mg/kg 群の雌 1 例) に、背部皮膚の痂皮形成がみられた。死亡例では、肺の黒色化、背部皮膚の赤色斑および痂皮形成、胸腺の黒色点、全身皮下乾燥、十二指腸潰瘍、膀胱の尿うっ滞、腺胃の出血斑および胃内に水様性内容物の貯留がみられた。

①急性毒性

(6)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A6)

試験機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年:1976年

検体の純度:

試験動物 : Wister系 SLC ラット、7週齢

体重:雄 150~160g、雌 120~130g、1群雌雄各10匹

試験期間 : 投与後14日間観察

試験方法 : 検体は、生理食塩水に溶解し、経皮投与した。投与1時間前に除毛した動物の背部(2X4cm)中央に50%検体生理食塩水を0.1-0.3mL/100gで塗布した。

試験項目 : 投与日は投与後1時間おきに6時間まで、翌日から少なくとも1日1回観察した。体重は、投与時、投与後毎日測定した。死亡発見時、試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果 : LD₅₀値は、Behrens Kärber法により算出した。

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 0, 500, 1000, 1500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 >1500(-) 雌 1400(-)
死亡開始および終了時間	投与8日目に開始 投与13日目に終了
症状発現および消失時間	投与後15分に発現 投与後14日まで継続
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 1500 雌 500

雄では死亡が認められず、雌では1000および1500mg/kgで死亡が認められた。死亡は投与8日目から13日目の間にみられた。

中毒症状としては、雌雄に流涎、流涙、歩行失調、雌のみに背面部湾曲、眼の分泌物、呼吸数の減少および観察された。

体重減少は、全ての投与群で認められ、高用量では試験期間中、増加抑制または減少が認められた。

肉眼的病理検査では生存例に腸管の赤色化および体脂肪減少がみられた。死亡例では、脾臓の腸管膜リンパ節萎縮、副腎の肥大、体脂肪の減少が観察された。

①急性毒性

(7)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2009 年

検体の純度:

試験動物 : SD 系 SPF ラット (Cri:CD(SD))、8 週齢

体重:雄 301~323 g、雌 190~215 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体をリント布に含浸させ、投与前日までに除毛した動物の背部に、24 時間閉鎖貼付した。貼付物除去後、検体を蒸留水を用いて除去した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、2、3、4、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。死亡例については発見後すみやかに、生存例については観察期間終了後に解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄:0, 2000 雌:0, 804, 965, 1157, 1389, 1667, 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも> 2000
死亡開始および終了時間	雄:死亡例なし 雌:投与 5 日後
症状発現および消失時間	投与後 0 日目に発現し、 投与後 14 日目まで継続
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄:2000 雌:1667

雄は死亡がみられなかったが、雌の 2000 mg/kg 投与群の 1 例が投与 5 日後に死亡した。全身性の中毒症状として、雌雄で鼻周囲の汚れ、挙尾、自発運動亢進、易刺激性、うずくまりがみられ、投与 7 日後までに消失した。投与部位では、雌雄で紅斑、壊死、痂皮形成が観察されたが、ほとんどの動物で回復が認められた。

体重は、雌雄各群ともに投与 1 日後に閉鎖塗布によると考えられる体重減少がみられた。その後の体重は雌雄とも操作対照群と比較して有意な差はみられなかった。

剖検所見では、死亡例で外観に眼周囲血様物質付着及び投与部位の痂皮形成、胸腺小型化、胃膨満、脾臓小型化、腎臓褪色がみられた。生存例では、脾臓大型化、腎臓褪色及び投与部位の痂皮形成が認められた。

①急性毒性

(8)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2012 年

検体の純度:

試験動物 : SD 系 SPF ラット(Crl:CD(SD))、8 週齢

体重:雄 312~327 g、雌 205~214 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体をパッドに滴下し、投与前日に除毛した動物の背部中央に、24 時間閉鎖貼付した。貼布物除去後、検体を微温湯を用いて除去した。

試験項目 : 投与日は投与後 1、3 および 6 時間目に、翌日から 1 日 1 回観察した。体重は、投与直前、投与 7 および 14 日目に行った。全動物を観察期間終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

全ての動物において観察期間終了時まで死亡は認められず、臨床症状も認められなかった。

投与 7 日目及び 14 日目の体重は、投与前の体重に比べて全ての動物において順調に増加した。

観察期間終了時に実施した剖検では、全ての動物において異常は認められなかった。

① 急性毒性

(9) ラットにおける急性毒性試験(皮下注射)

(資料 No. 毒 A9)

試験機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年:1977年

検体純度 :

試験動物 : Wister 系ラット

体 重 : 120~180 g、1 群各 10 匹

試験期間 : 投与後 7 日間観察

試験方法 : 検体は、生理食塩水に溶解し、注射針により 1mL/kg の投与量容量で皮下注射した。

試験項目 : 投与後 1 日 1 回観察した。体重は、投与時、投与後 3 日および 7 日に測定した。死亡直後、試験終了時に解剖し肉眼的病理検査を行い、肝臓、脾臓および腎臓の病理組織学的検査を行った。

結 果 : LD₅₀値は、Litchfield-Wilcoxon法により算出した。

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 10.7, 14.0, 18.2, 23.6, 30.7, 40.0
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 23.6 (17.9~31.2) 雌 20.2 (17.0~24.0)
死亡開始および終了時間	投与 0 日目に開始 投与 6 日目に終了
症状発現および消失時間	投与直後に発現 投与後 6 日目に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 なし 雌 10.7

雄では全ての投与群において、雌では 14.0 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められた。

中毒症状としては、雌雄共に自発運動の低下、間欠的痙攣、立毛、閉眼、注射局所の脱毛が観察された。

体重減少が 14.0 mg/kg 以上の投与群において認められた。

肉眼的病理検査では死亡例に、腎臓の灰白色化、脾臓の萎縮が認められた。病理組織学的検査では病変が認められなかった。

① 急性毒性

(10) マウスにおける急性毒性試験(皮下注射)

(資料 No. 毒 A10)

試験機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年: 1977 年

検体純度 :

試験動物 : D-D 系マウス

体重: 18~22 g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間 : 投与後 7 日間観察

試験方法 : 検体は、生理食塩水に溶解し、注射針により 5mL/kg の投与量容量で皮下注射した。

試験項目 : 投与後 1 日 1 回観察した。死亡直後、試験終了時に解剖し、胸腔内および腹腔内の臓器の肉眼的病理検査を行い、肝臓、脾臓および腎臓の病理組織学的検査を行った。

結 果 : LD₅₀値は、Litchfield-Wilcoxon法により算出した。

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 25, 34.7, 41.6, 50, 60
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 28 (22.6~34.7) 雌 31 (26.1~36.9)
死亡開始および終了時間	投与 0 日目に開始 投与 5 日目に終了
症状発現および消失時間	投与直後に発現 投与後 6 日目に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 < 25

雌雄とも全ての投与群において死亡が認められた。

中毒症状としては、雌雄共に自発運動の低下、立毛、閉眼、歩行失調が観察され、間欠性痙攣から死亡した。

肉眼的病理検査では死亡例に、腎臓の灰白色化、脾の萎縮、腸の充血が認められ、生存動物にも同様な所見が認められた。病理組織学的検査では特記すべき病変が認められなかった。

① 急性毒性

(11) ラットにおける急性毒性試験(腹腔内)

(資料 No. 毒 A11)

試験機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年:1977年

検体純度 :

試験動物 : Wister 系ラット

体 重 : 120~180 g、1 群各 10 匹

試験期間 : 投与後 7 日間観察

試験方法 : 検体は、生理食塩水に溶解し、注射針により 1mL/kg の投与量容量で腹腔内投与した。

試験項目 : 投与後 1 日 1 回観察した。体重は、投与時、投与後 3 日および 7 日に測定した。死亡直後、試験終了時に解剖し肉眼的病理検査を行い、肝臓、脾臓および腎臓の病理組織学的検査を行った。

結 果 : LD₅₀値は、Litchfield-Wilcoxon法により算出した。

投与方法	腹 腔 内
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 10.7, 14.0, 18.2, 23.6, 30.7, 40.0
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 21.8 (16.5~28.9) 雌 24.0 (20.0~28.8)
死亡開始および終了時間	投与 0 日目に開始 投与 7 日目に終了
症状発現および消失時間	投与直後に発現 投与後 7 日目まで継続
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 < 10.7 雌 18.2

雄では全ての投与群において、雌では 23.6 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められた。

中毒症状としては、雌雄共に自発運動の低下、間欠的痙攣、立毛、うずくまりが観察された。

体重減少が雄では 14.0 mg/kg 以上の投与群で、雌では 18.2 mg/kg 以上の投与群において認められた。

肉眼的病理検査では、腎臓の灰白色化、脾臓の萎縮が認められた。病理組織学的検査では病変が認められなかった。

① 急性毒性

(12) マウスにおける急性毒性試験(腹腔内) (資料 No. 毒 A12)

試験機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年:1977年

検体純度 :

試験動物 : D-D 系マウス

体重: 18~22 g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間 : 投与後 7 日間観察

試験方法 : 検体は、生理食塩水に溶解し、注射針により 5mL/kg の投与量容量で腹腔内投与した。

試験項目 : 投与後 1 日 1 回観察した。死亡直後、試験終了時に解剖し、胸腔、腹腔内の臓器の肉眼的病理検査を行い、肝臓、脾臓および腎臓の病理組織学的検査を行った。

結 果 : LD₅₀値は、Litchfield-Wilcoxon法により算出した。

投与方法	腹 腔 内
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 15.3, 20.0, 26.0, 33.8, 43.9
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 17.5 (13.8~22.2) 雌 17.5 (14.3~21.4)
死亡開始および終了時間	投与 0 日目に開始 投与 6 日目に終了
症状発現および消失時間	投与直後に発現 消失時間の記載なし
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 < 15.3

雌雄とも全ての投与群において死亡が認められた。

中毒症状としては、雌雄共に自発運動の低下、立毛、閉眼、歩行失調が観察され、全身痙攣から死亡した。

肉眼的病理検査では死亡例に、腎の灰白色化、脾の萎縮、腸の充血が認められ、生存動物にも同様な所見が認められた。病理組織学的検査では病変が認められなかった。

①急性毒性

(13)ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 毒 A13)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1991 年

検体純度 :

試験動物 : 白色ラット(Sprague-Dawley 系)、約 6~8 週齢

体重:雄 177~220 g、雌 148~189 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 暴露終了後 35 日間観察(暴露時間 4 時間)

方法 : 検体を水で 8 倍に希釈して調製した小滴エアゾルを含有する空気(実際濃度 5.1、12.8、25.2、45.7 µg/L)を 4 時間鼻部暴露した。

粒子径分布;暴露量の約 91%が吸入可能なミスト粒子(空気の粒径<6.0 µm)として存在していた。

実濃度		5.1 µg/L	12.8 µg/L	25.2 µg/L	45.7 µg/L
粒子径分布(%) >9.8µm	No.1	-	-	-	-
	No.2	-	-	-	-
6.0~9.8µm	No.1	10.7	8.3	9.6	8.6
	No.2	9.5	7.0	9.6	8.0
3.5~6.0µm	No.1	16.7	17.5	20.8	26.8
	No.2	14.8	18.1	19.8	18.8
1.55~3.5µm	No.1	26.7	23.6	26.4	30.9
	No.2	23.6	24.0	27.8	26.3
0.93~1.55µm	No.1	7.5	6.5	8.0	12.3
	No.2	5.8	5.4	8.9	11.0
0.52~0.93µm	No.1	8.0	9.4	5.0	6.8
	No.2	6.9	7.7	5.5	6.9
<0.52µm	No.1	30.3	34.7	30.2	14.6
	No.2	39.5	37.8	28.5	28.9
通気量(L/min)		30			
チャンバー容積(L)		50			

No.1:暴露 1.5 時間後、No.2:暴露 3 時間後

試験項目 : 観察期間中、1 日 2 回以上一般状態を観察した。体重、摂餌量及び摂水量を毎日測定した。死亡動物および生存していた全ての動物の肉眼的病理検査及び肺重量の測定を行った。肺、肝および腎の病理組織学的検査を行った。

結 果 : MillerおよびTainterの対数プロビット法によりLC₅₀値を算出した。

投与方法	吸 入
暴露濃度 (µg/L)	雌雄共に 5.1、12.8、25.2、45.7
LC ₅₀ (µg/L) (95%信頼限界)	雌雄共に 28 (19.8~36.2)
死亡開始時間および終了時間	暴露 1 日目から発現 観察 19 日目まで
症状発現時間および消失時間	暴露後から発現 観察 33 日目まで継続
死亡例が認められなかった 最高濃度 (µg/L)	雄 12.8 雌 25.2

中毒症状としては、死亡した動物には呼吸パターンの異常(雑音、ラ音、頻回呼吸)、異常姿勢(猫背姿勢)、嗜眠、チアノーゼ、削瘦が観察され、生存動物では呼吸パターンの異常(雑音、ラ音、頻回呼吸)が観察された。

暴露終了から 6 日間、体重減少および体重増加抑制がみられた。その後、生存動物の体重は増加した。摂餌量及び摂水量も、暴露終了から 15 日間減少した。

肺の重量が、生存動物の一部で対照群よりも高値を示した。剖検では、死亡動物の肺には気管に泡状白色液体をともなう鬱血がみられた。生存動物の肺には散在性陥凹部位、赤色および暗色領域がみられ、腫脹も散見された。病理検査では、死亡動物にはうっ血および浮腫、肺胞マクロファージ、炎症性細胞の浸潤、部分的線維化、肺胞内の高度の線維芽細胞の増加等が観察された。生存動物では、泡沫状肺胞マクロファージの凝集、部分的線維化、上皮化がみられた。

②皮膚感作性

モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 A14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1985 年

検体純度 :

試験動物 : ハートレイ系 (Dunkin 系) モルモット (雌)
体重 336~434 g、陰性対照群 20 匹、被験物質群 20 匹

実験期間 : 1985 年 1 月 14 日~1985 年 2 月 15 日

試験方法 : [Maximization 法]

投与量設定根拠:

感作; あらかじめ動物の背部肩甲骨部を除毛し、フロイントアジュバント:水=50:50、検体 0.1% w/w 水溶液、検体 0.1% w/w 水溶液:フロイントアジュバントと水混合溶液をそれぞれ 1 対となるように 0.1 ml 皮内注射を行った。陰性対照群にはそれぞれ検体を含まない溶液を投与群と同様に投与した。皮内注射を行ってから 1 週間後に、皮内注射部位に検体 2.5% w/w 水溶液を 48 時間貼付した。陰性対照群も同様な処置を行った。

初回惹起;最終感作の 2 週間後、動物の左側腹部を除毛し、検体 0.5 および 1% w/w 水溶液を 0.2 mL を 24 時間貼付した。

再惹起;第 1 回目の 1 週間後、動物の右側腹部を除毛し、検体 0.25 および 0.1% w/w 水溶液を 0.2 mL を 24 時間貼付した。

試験項目 : 初回暴露日と最終判定日に体重測定を行った。惹起貼付除去 24、48 および 72 時間後に適用部位の皮膚反応を点数で評価した。

感作性皮膚反応の評点(判定)基準

①紅斑及び痂皮形成

紅斑なし	_____	0
ごく軽度の紅斑	_____	1
明らかな紅斑	_____	2
中程度の紅斑	_____	3
重度の紅斑(砂糖大根の赤さ)ないし痂皮形成(深部障害)	_____	4

②浮腫形成

浮腫なし	_____	0
ごく軽度の浮腫(かろうじて識別できる程度)	_____	1
明らかな浮腫(貼付部位の縁が明らかに盛り上がってる)	_____	2

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体－急毒・刺激・感作〉

中程度の浮腫(高さ約1 mm) _____ 3

重度の浮腫(高さ1 mm以上で暴露範囲を超えて拡大) _____ 4

結果 : 初回惹起後に対照群の一部に皮膚反応(ごく軽度から中程度)が認められた。その為、濃度を下げて再惹起を初回惹起1週間後に実施した。

再惹起の各観察時間における皮膚反応を示した動物数を下表に示す。

群	動物数	皮内注射局所貼付	誘発	時間	紅斑スコア				浮腫スコア					評価	
					0	1	2	3	0	1	2	3	4		
陰性対照	20	溶媒 2.5%	0.1%	24	19	1	0	0	20	0	0	0	0	-	
				48	20	0	0	0	20	0	0	0	0		
				72	20	0	0	0	20	0	0	0	0		
			0.25%	24	17	3	0	0	20	0	0	0	0		-
				48	19	1	0	0	20	0	0	0	0		
				72	20	0	0	0	20	0	0	0	0		
被験物質	20	0.1% 2.5%	0.1%	24	18	1	1	0	20	0	0	0	0	-	
				48	19	0	1	0	20	0	0	0	0		
				72	19	0	1	0	20	0	0	0	0		
			0.25%	24	13	6	1	0	20	0	0	0	0		-
				48	16	3	1	0	20	0	0	0	0		
				72	18	1	1	0	20	0	0	0	0		

以上の結果から、投与群の皮膚反応は対照群で認められた反応と同程度と考えられ、検体の皮膚感作性を誘発する徴候はないと判断された。

③ 神経毒性

1) 急性神経毒性試験

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」

第4. 試験成績の提出除外について

別表2. 急性神経毒性試験成績

急性経口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たことから試験を省略する。

③ 神経毒性

2) 急性遅発性神経毒性試験

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」

第4. 試験成績の提出除外について

別表 2. 急性遅発性神経毒性試験成績

急性経口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たことから試験を省略する。

④ 90日間反復経口毒性試験

(1) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口毒性試験 (資料 No. 毒 A15)

試験機関:

報告書作成年: 1974年

検体純度 :

試験動物 : SD系ラット、1群雌雄 各12匹

試験期間 : 13週間(1972年10月~1973年1月)

投与方法 : 検体を0、80、160、240および320 ppmの濃度で飼料に混入したものをペレットにし、摂食させた。

試験項目および結果:

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。

雌雄のいずれの投与量においても、検体に関連すると思われる外表の変化、運動異常および栄養失調などの所見ならびに死亡動物は認められなかった。

体重変化 ; 全動物について試験期間中は週1回体重を測定した。

統計学的に有意な体重増加の抑制が240 ppm群の雄(5-9週)、320 ppm群の雄(3-11週)、同群の雌(3-13週)に認められた。投与終了時の平均体重を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	80	160	240	320
平均体重(g)	雄	512 (100)	522 (102)	521 (102)	494 (96)	475 (93)
	雌	281 (100)	281 (100)	284 (101)	263 (94)	↓232 (83)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法 ↓: P<0.01

摂餌量および摂餌効率; 各用量群の摂餌量を毎日測定し、1日1匹当たりの摂餌量および摂餌効率を算出した。

検体による摂餌量への影響はみられなかった。

検体摂取量; 摂餌量および投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		80	160	240	320
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.5	11.1	17.5	25.4
	雌	5.8	11.8	19.0	26.7

飲水量 ; 毎日測定した。検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査;投与終了後に各群各性 12 匹を対象とし、尾静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、白血球数、白血球百分比
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。

性別	雄				雌			
	80	160	240	320	80	160	240	320
投与量 (ppm)	80	160	240	320	80	160	240	320
血色素量		↓96						↓96
赤血球数	↓93			↓92				
白血球数			↓74	↓79				

表中の数值は群平均値の対照群に対する変動率(%)

多重比較法 ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01

240 ppm 群以上の雄の白血球数、320 ppm 群の雄の赤血球数、320 ppm 群の雌の血色素量において、いずれも有意な減少がみられた。

血液生化学検査;投与終了後に各群各性 6 匹を対象として、大腿静脈から採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、コリンエステラーゼ、コレステロール、血清タンパク、ALP、GPT、GOT

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。

性別	雄				雌			
	80	160	240	320	80	160	240	320
投与量 (ppm)	80	160	240	320	80	160	240	320
グルコース	↓80			↓81				
コリンエステラーゼ						↑142		↓77
血清タンパク								↓87
GOT							↑118	

表中の数值は群平均値の対照群に対する変動率(%)

多重比較法 ↑↓: P<0.05、↑↑↓: P<0.01

320 ppm 群の雄でグルコース、同群の雌で血清タンパクおよびコリンエステラーゼに明らかな低下がみられた。

臓器重量 ;投与終了後に各用量群の雌雄全例について、剖検後次の臓器を秤量し、対体重比を算出した。

脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、精巣、卵巣

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。

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	80	160	240	320	80	160	240	320
最終体重			↓94	↓90				↓84
脳			↑107	↑113				↑116
肺			↓95					
							↑107	↑118
心臓								↑116
肝臓								↓90
								↑107
脾臓				↑113				↑135
腎臓							↑116	↑118
			↑114	↑121			↑122	↑141
副腎				↑118				
卵巣		-	-	-				↓92
		-	-	-	-			↑108

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率(%), -は該当しないことを示す。

多重比較法 ↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01

240 および 320 ppm 群の雌で腎臓重量の増加がみられ、対体重比では雌雄共に増加しており、検体の投与による影響と考えられる。

肉眼病理検査;投与期間終了時に全生存動物を対象として検査した。

各投与群雌雄とも特に注目すべき所見のあるものはなかった。

病理組織学的検査;肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、下記の組織について病理標本作製し、鏡検した。

脳(小脳、大脳)、胸腺、甲状腺、副腎、脾臓、心臓、胃、肝臓、小腸、肺、腎臓、精巣、卵巣

240 および 320 ppm 群の雌雄の腎臓に糸球体の線維化および基底膜の肥厚、間質結合織の増殖、尿細管における蛋白質円柱の出現、尿細管上皮の変性が、肝臓に肝細胞の変性および壊死がみられた。その他の臓器では、炎症細胞の浸潤および増殖性病変は認められなかった。

申請者註:報告書に病理組織所見の個体表はなく、発生頻度は不明である。この試験の不備を補うものとして、1982年に残留農薬研究所で実施されたラット慢性/発がん性試験(資料No.毒A21)がある。通常の慢性/発がん性試験とは異なり、26、52週にも血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、臓器重量測定、病理解剖、病理組織学検査が各群各性8匹について実施されており、腎臓病変の発生経過も写真と共に示されている。

以上の結果から検体投与の影響として、240 ppm 群以上の雄および 320 ppm 群の雌に体重増加抑制、240 ppm 群以上の雌雄に腎臓の相対重量増加、腎臓病変(糸球体の線維化および基底膜の肥厚、間質結合織の増殖、尿細管における蛋白質円柱の出現、尿細管上皮の変性)および肝臓病変(肝細胞の変性および壊死)がみられた。従って、本試験の条件下において無毒性量(NOEL)は、160 ppm(雄: 11.1 mg/kg/day、雌: 11.8 mg/kg/day)と結論される。

④ 90日間反復経口毒性試験

(2) マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口毒性試験 (資料No. 毒A16)

試験機関:

報告書作成年: 1974年

検体純度 :

試験動物 : ICR系マウス、1群雌雄各12匹

試験期間 : 13週間(1972年10月~1973年1月)

投与方法 : 検体を0、80、160、240および320ppmの濃度で飼料に混入したものをペレットにし、摂食させた。

試験項目および結果:

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。

雌雄のいずれの投与量においても、検体に関連すると思われる外表の変化、運動異常および栄養失調などの所見ならびに死亡動物は認められなかった。実験期間中における実験動物の死亡は、240ppm群の雌に2例(9および10週に各1匹)みられたが、死亡前に特に症状は所見されず、事故死と考えられた。

体重変化; 全動物について試験期間中は週1回体重を測定した。

240ppm群の雄ならびに320ppm群の雌雄において、体重増加抑制が認められた。平均体重を下表に示す。

	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	80	160	240	320	80	160	240
平均 体重	投与1週目	97	100	98	↓91	102	104	102	102
	投与2週目	100	100	101	98	97	101	99	99
	投与3週目	97	101	103	↓90	100	100	98	96
	投与4週目	99	101	99	↓87	100	102	100	97
	投与5週目	98	102	100	↓88	102	103	99	95
	投与6週目	97	100	98	↓84	99	98	98	93
	投与7週目	97	99	97	↓80	101	98	96	91
	投与8週目	98	100	97	↓78	99	100	98	↓89
	投与9週目	98	99	96	↓78	102	98	99	↓90
	投与10週目	98	98	96	↓75	99	95	95	↓87
	投与11週目	98	99	↓93	↓73	101	97	94	↓83
	投与12週目	96	98	↓93	↓73	100	98	94	↓85
	投与13週目	97	99	↓92	↓73	100	94	93	↓82

数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法 ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01

摂餌量及び摂餌効率;2日に1回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

実験期間を通して、320 ppm 群の雌雄で検体の影響と考えられる摂餌量の減少がみられた。

投与量 (ppm)		0	80	160	240	320
総摂餌量 (g/マウス)	雄	478.1 (100)	430.8 (90)	461.6 (97)	436.7 (91)	389.7 (82)
	雌	404.3 (100)	388.4 (96)	361.8 (89)	395.0 (98)	360.5 (89)

括弧内の数値は対照群に対する変動率 (%)

検体摂取量; 摂餌量および投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		80	160	240	320
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	9.7	20.3	29.6	41.4
	雌	10.4	19.7	32.5	42.6

飲水量 ; 毎日測定した。検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査; 投与終了後に生存する各群各性 12匹ずつを対象として、尾静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、白血球数、白血球百分比

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。

性別	雄				雌			
	80	160	240	320	80	160	240	320
ヘマトクリット値								↓90
血色素量							↓95	↓90
白血球数			↓78					

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01

320 ppm 群の雄でヘマトクリット値および血色素量、240 ppm 群以上の雌で血色素量の有意な低下が認められた。

血液生化学検査; 投与終了後に生存する各群各性 6匹ずつを対象として、頸静脈から採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、コリンエステラーゼ、コレステロール、血清タンパク、ALP、GPT、GOT

投与による影響と考えられる変化はなかった。

臓器重量 ; 投与終了後に各用量群の雌雄全例について、剖検後次の臓器を秤量し、対体重比を算出した。但し、副腎に関しては、湿重量のみ測定し、対体重比を算出しなかった。

脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、精巣、卵巣

対照群と比べ対体重比で統計学的有意差の認められた項目を次頁表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		80	160	240	320	80	160	240	320
脳	重量			↑104					↓94
	対体重比			↑110	↑136				↑115
肺	対体重比			↑116	↑130				↑133
心臓	重量			↓90	↓72				↓79
肝臓	重量				↓76				↓86
	対体重比							↓111	
脾臓	重量				↓66				
腎臓	重量				↓96			↑119	↑123
	対体重比				↑130			↑127	↑151
胸腺	重量						↓76		↓59
	対体重比								↓73
精巣	重量				↓92	-	-	-	-
	対体重比				↑127	-	-	-	-
卵巣	重量	-	-	-	-				↓74

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%), -は該当しないことを示す。

多重比較法 ↑ ↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01

240 および 320 ppm 群の雌で腎臓重量と対体重比の増加がみられ、320 ppm 群の雄で対体重比が増加しており、検体投与による影響と考えられる。

肉眼病理検査; 投与期間終了時に全生存動物を対象として検査した。

各投与群雌雄とも特に注目すべき所見のあるものはなかった。

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、下記組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳(小脳、大脳)、胸腺、甲状腺、副腎、脾臓、心臓、胃、肝臓、小腸、肺、腎臓、精巣、卵巣

240 および 320 ppm 群の雌雄に明らかな慢性糸球体腎炎の所見(糸球体線維化、基底膜の肥厚、間質結合織の増殖、尿細管円柱)および軽度の肝細胞の変性および壊死がみられた(下表)。その他の臓器では、炎症細胞の浸潤および増殖性病変は認められなかった(報告書には個体表がなく、要約表にも発生頻度について記載がなかった: 申請者註)。

臓器	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	80	160	240	320	0	80	160	240	320
腎臓	尿細管円柱		±		+						
	尿細管上皮混濁腫脹			±		±		±	±		±
	糸球体線維化					+					+
	糸球体基底膜肥厚									+	+
	間質結合織の増殖									+	
肝臓	肝細胞変性、壊死				+	+					

所見を有する個体あり(±)、群としての所見あり(+)

以上の結果から検体投与の影響として、240 ppm 群以上の雄および 320 ppm 群の雌に体重増加抑制、320 ppm 群の雄および 240 ppm 群以上の雌に腎臓の相対重量増加、240 ppm 群以上の雌雄に慢性糸球体腎炎、肝細胞の変性および壊死がみられた。従って、本試験の条件下において無毒性量(NOEL)は、160 ppm(雄: 20.3 mg/kg/day、雌: 19.7 mg/kg/day)と結論される。

④ 90日間反復経口毒性試験

(3) イヌ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(資料No. 毒A17)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:1986年

検体純度:

被験動物: 純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時約5~7ヶ月齢

試験期間: 90日間(解剖終了日1985年4月19日)

投与方法: 検体を0、25、100、250ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって摂取させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を少なくとも1日1回観察した。

250ppm群の全ての動物の体重に投与による影響が認められ、投与3週目から体重増加抑制を示した。投与を休止しても症状の回復は認められず、投与6週目に切迫屠殺した。

100ppm群雌1匹を体重減少のために、投与7週目に切迫屠殺した。

体重 ; 投与開始前および投与期間終了まで週1回測定した。

250ppm群の雌に投与5週目で有意な減少がみられた。

100ppm群の雌雄に投与5週目から投与終了まで、顕著な体重の増加抑制が認められた。25ppm群の雌雄は試験期間を通してわずかな体重増加抑制がみられた。

対照群と比べ統計学的有意差を認められた最初の週および投与終了時の平均体重を下表に示す。

投与量 (ppm)			0	25	100*	250*
投与	5 週目 (kg)	雄	9.63	8.78 (91)	8.65 (90)	7.93 (82)
		雌	9.50	9.05 (95)	8.85 (93)	↓6.85 (72)
	7 週目 (kg)	雄	10.13	9.26 (91)	↓8.05 (79)	ND
		雌	9.91	9.20 (93)	8.88 (90)	ND
	13 週目 (kg)	雄	11.18	9.88 (88)	↓8.48 (76)	ND
		雌	10.48	9.60 (92)	8.83 (84)	ND

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法 (Dunnett) ↓: P<0.05

*:250 ppm 群の全動物は、投与 6 週目で切迫屠殺した(ND:No Data)。100 ppm 群の雌 1 匹は、投与 7 週目で切迫屠殺したため、7 週目以降の雌の体重について統計処理を実施しなかった。

摂餌量 ; 毎日測定し、週毎の摂餌量を算出した。

250 ppm 群雌雄で投与 3 週目に摂餌量の減少がみられ、投与 4 週目に更に顕著となった。投与 5 週目から切迫屠殺を行った 6 週目まで同群の飼料を基礎飼料に代えて給餌したが、この間の摂餌量もわずかなままであった。100 ppm 群の雌雄で投与 5 週目から投与終了まで摂餌量の顕著な減少がみられた。25 ppm 群の雌雄では投与期間を通じてわずかに減少した。

投与 1 週目から 6 週目、12 週目及び 13 週目の摂餌量を下表に示す。

投与量 (ppm)			0	25	100*	250*
投与	1 週目(g)	雄	2763	2433 (88)	2623 (95)	2553 (92)
		雌	2738	2708 (99)	2700 (99)	↓2330 ^D (85)
	2 週目(g)	雄	2790	2673 (96)	2800 (100)	2750 (99)
		雌	2790	2795 (100)	2790 (100)	2725 (98)
	3 週目(g)	雄	2800	2613 (93)	2598 (93)	2260 (81)
		雌	2770	2783 (100)	2678 (97)	↓ 1978 ^S (71)
	4 週目(g)	雄	2800	2740 (98)	2565 (92)	↓ 1763 ^S (63)
		雌	2780	2755 (99)	2178 (78)	↓ 785 ^S (28)
	5 週目(g)	雄	2783	2538 (91)	↓1810 ^S (65)	↓ 650 ^S (23)
		雌	2648	2473 (93)	1193 (45)	↓ 180 ^S (7)
	6 週目(g)	雄	2620	2493 (95)	↓1303 ^D (50)	ND
		雌	2640	2230 (84)	↓ 918 ^D (35)	ND
	12 週目(g)	雄	2775	↓2510 ^S (90)	↓1893 ^S (68)	ND
		雌	2748	2490 (91)	1893 (69)	ND
	13 週目(g)	雄	2673	2455 (92)	↓1728 ^D (65)	ND
		雌	2478	2365 (95)	1697 (68)	ND

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法 (^S:Steel, ^D:Dunnett) ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01、

*:250 ppm群の全動物は、投与 6 週目で切迫屠殺した(ND:No Data)。また、100 ppm群の雌 1 匹は投与 7 週目で切迫屠殺したために、同群雌の 7 週目以降の統計処理は実施しなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		25	100	250*
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.01	3.14	8.34
	雌	0.90	2.89	6.90

*:250 ppm 群は、投与 6 週目で切迫屠殺したため、投与 5 週目までの摂餌量と体重から計算した。

眼科的検査；投与開始前および投与 13 週目に、全ての生存動物について行った。

検体投与による影響はみられなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与 6 および 13 週目に全ての生存動物について検査を行った。採取した血液について以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン濃度 (Hb)、平均血球容積 (MCV)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球赤色素量 (MCH)、血球容積 (PCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球数 (WBC) および白血球百分比、血小板数 (Plt)、網状赤血球

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。

性別	雄			雌			
	25	100	250*	25	100*	250*	
投与 6 週目	Hb	105	110	↑123	103	104	↑125
	RBC	104	111	↑122	103	104	↑122
	PCV	105	110	↑121	102	102	↑122
	Plt	119	111	162	108	116	119

数値は対照群に対する変動率(%)、多重比較法 (Dunnett, Steel: Plt) ↑:P<0.01

*:250 ppm 群は投与 6 週目に全ての動物を切迫屠殺した。また、100 ppm 群の雌 1 匹は投与 7 週目に切迫屠殺した。

250 ppm 群の雌雄に投与 6 週目の検査でヘモグロビン濃度、赤血球数、血球容積および血小板数の増加がみられた。
これらの変化は摂餌量の減少と恐らく飲水量の減少による血液濃縮に起因すると考えられる。

100 および 25 ppm 群では投与 6 或いは 13 週目の何れの時期においても検体投与による影響はみられなかった。

血液生化学検査；投与開始前、投与 6 および 13 週目に、全ての生存動物について以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、ALP、CPK、コリンエステラーゼ、BUN、グルコース、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、コレステロール、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比

対照群と比べ大きな変動がみられた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		25	100	250*	25	100*	250*
投与 6 週目	GPT	95	96	97	80	60	224
	BUN	103	113	134	107	93	130

数値は対照群に対する変動率(%)

*:250 ppm 群は投与 6 週目に全ての動物を切迫屠殺した。また、100 ppm 群の雌 1 匹は投与 7 週目に切迫屠殺した。

250 ppm 群の雌 2 匹に投与 6 週目の検査で GPT 活性の増加が認められた。また、25 ppm 群の雌 1 匹に投与 6 週目の検査で BUN の増加がみられた。

臓器重量； 投与期間終了時に全ての生存動物および投与 6 週および 7 週目に切迫屠殺した動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、腎臓、肝臓、卵巣、精巣、甲状腺

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。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		25	100	250*	25	100**	250*
腎臓	対体重比	118	↑130	(123)	109	134	(155)
	湿重量	103	↓50	(50)	-	-	-
精巣	対体重比	115	67	(75)	-	-	-

表中の数値は対照群に対する変動率(%)-は該当しないことを示す

多重比較法 (Dunnett) ↑↓: P<0.01

*:250 ppm 群は投与 6 週目に切迫屠殺した。括弧内の数値は最終屠殺対照群に対する同群の変動率を示す。**:100 ppm 群の雌 1 匹は投与 7 週目に屠殺し 3 匹のために、統計処理を実施しなかった。

投与 6 週目に切迫屠殺した 250 ppm 群の雌雄に腎臓重量 (対体重比) の増加がみられた。上の表には同群の値を最終屠殺対照群の値で除した変動率を示す。また、同群の雄の精巣湿重量と対体重比の減少もみられた。

100 および 25 ppm 群雌雄の腎臓重量 (対体重比) の増加がみられ、100 ppm 群の雄では有意差を伴っていた。

100 ppm 群雄の精巣重量 (湿重量) に有意な減少が認められた。

肉眼病理検査;投与期間終了時に全ての生存動物および投与 6 および 7 週目に切迫屠殺した動物を対象として検査した。

対照群および投与群において認められた変化を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	25	100	250*	0	25	100*	250*
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
心臓	嚢胞					1			
腎臓	腫大			1					(1)
	退色			1	(2)				(↑4)
肺	黒色領域		1						
皮膚/皮下織	異常な外観					1			
脾臓	膨隆領域								(1)

表中の数値は発生数、空欄は所見なしを示す。Fisher の直接確率法 ↑: $P < 0.05$

*: 250 ppm 群は投与 6 週目に全ての動物を切迫屠殺した。また、100 ppm 群の雌 1 匹は投与 7 週目に切迫屠殺した。なお、検査時期が異なるために、250 ppm 群の発生数は括弧内に記載した。

投与 6 週目に切迫屠殺した 250 ppm 群の雌雄の多くの動物および 100 ppm 群の雄の 1 匹に腎臓の退色が観察された。

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した全ての動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

心臓、坐骨神経、消化管〔食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸〕、腎臓、副腎、骨格筋(大腿)、肝臓、脊髄(頸部、胸部、腰部)、肺(気管支を含む)、気管、脾臓、リンパ節(頸部、腸間膜)、肋骨および骨髄、精巣、大動脈(大動脈弓および腹部大動脈)、皮膚および乳腺、胸腺、脳(大脳、小脳、中脳、延髄)、卵巣、甲状腺(上皮小体を含む)、脾臓、精巣上体、下垂体、膀胱、眼球および視神経、前立腺、子宮(体および頸管)、唾液腺(下顎)、胆嚢、舌

対照群および投与群において認められた全ての病変を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	25	100	250*	0	25	100*	250*
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
大動脈	鉍質沈着								1(1)
骨髓	萎縮							1(1)	
脳	白血球の集簇巣			1				1	
精巣上部	精子瘤	1				-	-	-	-
	白血球の集簇巣	1				-	-	-	-
心臓	病変**					1			
腎臓	円柱	1							
	鉍質沈着	4	4	4	3(3)	4	4	4(1)	3(3)
	白血球の集簇巣	1							
	腎臓病変 計		2	↑4	↑4(4)		3	↑4(1)	↑4(4)
	軽微		2				3	1	
	軽度			2				2	
	中程度			2	4			1	2
肝臓	空胞化				2(2)				2(2)
	白血球の集簇巣	3	1	2	2(2)	1	3	2(1)	1(1)
肺	白血球の集簇巣		1			1	1		
	泡沫細胞								1(1)
	肺炎		2						
坐骨神経	神経炎								1(1)
上皮小体	嚢胞				1(1)	2			
下垂体	嚢胞		1	2	1(1)			1	1(1)
顎下腺	白血球の集簇巣			1	2(2)			1	2(2)
皮膚/皮下織	皮膚炎					1			
脾臓	退縮				1(1)				
	毛細管拡張	1							1(1)
胃	鉍質沈着		1						
精巣	精細管萎縮 計			↑4	3(3)	-	-	-	-
	軽微				3	-	-	-	-
	軽度			1		-	-	-	-
	中程度			1		-	-	-	-
	重度			2		-	-	-	-
胸腺	退縮				3(3)			1(1)	↑4(4)
甲状腺	鉍質沈着		1			1	1		
舌	白血球の集簇巣	1	1		2(2)				

表中の数値は発生数、空欄は所見なしを、-は該当しないことを示す。

Fisherの直接確率法 ↑: p<0.05

*:250 ppm 群は投与 6 週目に全ての動物を切迫屠殺した。また、100 ppm 群の雌 1 匹は投与 7 週目に切迫屠殺した。なお、250 および 100 ppm 群の切迫解剖の動物については解剖時期が異なるために、発生数は括弧内に追記した。

**：心外膜の嚢胞は拡張した静脈であった。

250 および 100 ppm 群の雌雄の腎臓に腎臓病症(皮質尿細管の変性および再生からなる)が増加し、検体投与による影響と考えられる。25 ppm 群の腎臓においても軽微であるが腎臓病症(皮質尿細管の変性および再生からなる)がみられた。

250 および 100 ppm 群の雄に精巣の精細管萎縮がみられた。これらの群における病変の頻度、グレードの逆転は、250 ppm 群の投与期間の短さに由来すると考えられる。100 ppm 群の2匹の精巣には精子はほとんどみられず、セルトリ細胞のみが残存する精細管がみられた。

更に、250 ppm 群において他に胸腺の退縮および肝臓で肝細胞の空胞化がみられたが、一般状態の悪化に伴う二次的な変化と考えられる。

以上の結果から、本試験では検体投与による影響とみられる腎臓病症(皮質尿細管の変性および再生からなる)が25 ppm 群の雌雄にみられたことから、無毒性量を確保することができなかった。無毒性量を確保するために、25 ppm 以下の投与量で追加試験が必要であると考えられる。

④ 90日間反復経口毒性試験

(4) イヌ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 (資料 No. 毒 A18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986年

検体純度 :

被験動物 : 純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時約6~9ヶ月齢

試験期間 : 90日間(解剖終了日 1985年8月16日)

投与方法 : 検体を0、5および10 ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって摂取させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

投与量設定根拠;

[90日間反復経口投与毒性試験]

投与量 ; 0、25、100および250 ppm

試験結果 ; 250 ppm群の全動物が摂餌量の顕著な減少による重度の体重減少がみられたため、投与6週目に全動物を屠殺した。100 ppm群においても体重および摂餌量の顕著な減少がみられ、25 ppm群では体重および摂餌量への影響は軽度であった。病理組織検査では、25 ppm以上の投与群に腎臓病変(皮質尿細管の変性および再生からなる)の発生がみられた。更に、100および250 ppm群に精巣の萎縮がみられた。したがって、本試験では無毒性量を確保できなかった。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を少なくとも1日1回観察した。

検体投与によると考えられる症状および死亡はみられなかった。

体重 ; 投与開始前および投与期間終了まで週1回測定した。

検体投与による体重への影響はみられなかった。投与終了時の各群の平均体重を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	10
平均体重 13週 (kg)	雄	9.70	9.90 (102)	10.23 (105)
	雌	8.73	8.75 (100)	8.98 (103)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

摂餌量 ; 毎日測定し、週毎の摂餌量を算出した。

検体投与による影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		5	10
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.19	0.39
	雌	0.20	0.38

眼科学的検査；投与開始前、投与開始時および投与 13 週目に全ての動物の検査を行った。

検体投与による影響はみられなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与 6 および 13 週目に、全ての動物の頸静脈から採血した。採血前に動物を一晩絶食した。採取した血液に対して、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、赤血球数、平均赤血球赤色素量、平均赤血球赤色素濃度、白血球数および白血球百分比、血小板数

検体投与による影響はみられなかった。

血液生化学検査；投与開始前、投与 6 および投与 13 週目に採血した。全ての動物について以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、ALP、CPK、コリンエステラーゼ、BUN、グルコース、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、コレステロール、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比

検体投与による影響はみられなかった。

尿検査 ； 投与開始前、投与 6 および投与 13 週目に全ての動物を対象として尿を採取した。以下の項目について測定を行った。

pH、ウロビリノーゲン、タンパク、比重、グルコース、還元物質、ケトン類、外観、ビリルビン、潜血、沈渣の鏡検

検体投与による影響はみられなかった。

臓器重量 ； 投与期間終了時に全ての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、腎臓、肝臓、卵巣、精巣、甲状腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目および精巣について下表に示す。

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		5	10	5	10
最終体重		102	105	100	103
肝臓	対体重比	↓88	↓87	101	101
精巣	湿重量	108	95	-	-
	対体重比	107	84	-	-

表中の数値は対照群に対する変動率(%), -は該当しないことを示す。

多重比較法 (Dunnett) ↓: P < 0.05

10 ppm 群の雄 1 匹の精巣重量(湿重量=2.167 g、対体重比=0.028%)の顕著な減少がみられた(対照群の平均湿重量=11.9 g、対体重比=0.123%)。他にも、5 および 10 ppm 群の雄の各 1 匹は精巣重量が対照群に比べて低値であった(それぞれ 9.138 g、8.824 g)。また、5 および 10 ppm 群の雄で肝臓重量(対体重比)の有意な減少がみられたが、投与量との関連は認められなかった(申請者註)。

肉眼病理検査;投与期間終了時に全ての生存動物を対象として検査した。

対照群および投与群において認められた変化を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		0	5	10	0	5	10
検査動物数		4	4	4	4	4	4
正常動物		2	4	3	3	2	4
大腸	赤色巣	1					
肺	黒色巣	1				1	
卵巣	腫大	-	-	-	1		
小腸	黒色領域					1	
十二指腸	赤色					1	
精巣	小型化			1	-	-	-
甲状腺	欠損	1					

表中の数値は発生数、空欄は所見なし、-は該当しないことを示す。

10 ppm 群の雄の 1 匹に精巣の小型化が認められた。

他の臓器に検体投与によると考えられる影響はみられなかった。

病理組織学的検査;肉眼的病理検査を実施した全ての動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製し、鏡検した。

副腎、心臓、坐骨神経、消化管〔食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸〕、腎臓、骨格筋(大腿)、肝臓、脊髄(頸部、胸部、腰部)、肺(気管支を含む)、気管、脾臓、リンパ節(上頸および腸間膜)、肋骨および骨髄、精巣、大動脈(大動脈弓および腹部大動脈)、皮膚および乳腺、胸腺、脳(大脳、小脳、中脳、延髄)、卵巣、甲状腺(および上皮小体)、睪臓、精巣上体、下垂体、膀胱、眼球および視神経、前立腺、子宮(体および頸管)、唾液腺(下顎)、胆嚢、舌

対照群および投与群において認められた病変を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		0	5	10	0	5	10
検査動物数		4	4	4	4	4	4
副腎	空胞化						1
腎臓	鉍質沈着	4	4	4	3	3	4
	白血球の集簇巣					1	
大腸	鬱血	1				1	
	白血球の浸潤	1					
肝臓	白血球の集簇巣	2	2	2	2	2	3
	肉芽腫				1		
肺	線虫症				1	1	1
	鬱血	1					
	白血球の集簇巣	1		1	3	2	2
	泡沫細胞		1				
	肉芽腫		1			2	
	肺炎	1				1	
腸間膜リンパ節	肉芽腫	1			1	2	1
坐骨神経	肉芽腫			1	2	1	
食道	びらん			1			
卵巣	成熟	-	-	-	1		
下垂体	嚢胞		1	2	1		3
唾液腺	腺炎				1		
十二指腸	鬱血					1	
精巣	精細管萎縮		1		-	-	-
	精巣の形成不全			1	-	-	-
	多核巨細胞			1	-	-	-
甲状腺	形成不全(片側)	1					

表中の数値は発生数、空欄は所見なし、-は該当しないことを示す。

5 および 10 ppm 群に、腎臓乳頭部の鉍質沈着、種々臓器の炎症性変化、下垂体の嚢胞等の実験用ビーグル犬には普通にみられる所見が認められたが、対照群にも同様の所見がみられており、自然発生的な変化と考えられる。

10 ppm 群の雄 2 匹、5 ppm 群の雄 1 匹の精巣に変化が認められた。10 ppm 群の 1 匹は肉眼病理検査で精巣の小型化が認められた動物であった。この動物の精巣は組織学的に精細管が小さく、セルトリ細胞のみで構成されていた。精子を形成する細胞の極端な消失が 10 ppm の投与量で試験期間中に生じたとは考え難く、また、この動物が小さいことから、もともと形成不全があったものと考えられる。5 ppm 群の動物では両側の精巣に軽度(Slight)の多発性の精細管萎縮が認められた。10 ppm 群の他の 1 匹では精細管の萎縮はみられなかったが、幾つかの精細管内に多核巨細胞がみられた。精細管への影響は 10 ppm 群の動物より 5 ppm 群の動物でより明確であった。その原因として、性成熟が起こる 6-12 ヶ月齢の範囲から異なるバッチの動物を本試験では使用しており、月齢による感受性の違いが原因している可能性が考えられる。

その他、検体投与による影響はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-90日反復〉

本試験では5および10 ppm 群で精巣に影響が認められたため、雄では無毒性量を設定することはできなかった。雌の無毒性量は0.38 mg/kg/dayと考えられる。

④ 90日間反復経口毒性試験

(5) イヌ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 (資料No.毒A19)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:1987年

検体純度 :

被験動物 : 純系ビーグル犬、1群各8匹 (雄のみ)、開始時約7ヶ月齢

試験期間 : 90日間 (解剖終了日1986年5月23日)

投与方法 : 検体を0、5、10、25 ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって摂取させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

投与量設定根拠:

[90日間反復経口投与毒性試験(1回目)]

純系ビーグル犬を用いた90日間反復経口投与毒性試験(各群各性4匹)を実施した。

投与量 ; 0、25、100 および 250 ppm

試験結果 ; 250 ppm群の全動物が摂餌量の顕著な減少による重度の体重減少がみられたため、投与6週目に全動物を屠殺した。100 ppm群においても体重および摂餌量の顕著な減少がみられ、25 ppm群では体重および摂餌量への影響は軽度であった。病理組織検査では、25 ppm以上の投与群に腎臓病症(皮質尿細管の変性および再生からなる)の発生が認められた。更に、100および250 ppm群に精巣の精細管萎縮も観察された。したがって、本試験では無毒性量を確保できなかった。

[90日間反復経口投与毒性試験(2回目)]

上記の90日間反復経口投与毒性試験で無毒性量を確保することができなかったことから、投与量を減少させ、同試験機関で純系ビーグル犬を用いた90日間反復経口投与毒性試験の追加試験(各群各性4匹)を実施した。

投与量 ; 0、5 および 10 ppm

試験結果 ; 10 ppm群の2匹および5 ppm群の1匹に精巣重量(湿重量および対体重比)の減少が認められた。病理組織検査で精巣重量が減少していた5 ppm群の1匹は軽度な精巣の精細管萎縮が、10 ppm群の1匹に多核巨細胞の軽度の増加が観察された(10 ppm群の残りの1匹はもともと精巣の形成不全があったと考えられる)。5 ppm群にも精巣に影響がみられたため、本試験で無毒性量を確保することができなかった。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;一般状態および生死を少なくとも1日1回観察した。

検体投与によると考えられる症状および死亡はみられなかった。

体重 ; 検疫期間および投与期間中に週1回測定した。

対照群の雄1匹が異常な自発運動の亢進を示したために、その動物の計測値を対照群の平均および標準偏差から除外した。投与終了時の平均体重を下表に示す。

投与量 (ppm)	0	5	10	25
平均体重 (kg)	10.67 (100)	9.99 (94)	10.74 (101)	10.69 (100)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

検体投与による影響はみられなかった。

摂餌量 ; 全ての動物の摂餌量を投与期間中に毎日測定し、週毎の合計値を算出した。

対照群の雄1匹が異常な自発運動の亢進を示したために、その動物の計測値を対照群の平均および標準偏差から除外した。検体投与による影響はみられなかった。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)	5	10	25
検体摂取量 (mg/kg/day)	0.20	0.38	0.92

眼科学的検査; 投与開始前および投与13週目に1回、全ての動物について検査した。

検体投与による影響はみられなかった。

精巣の測定; 全ての動物の精巣の大きさを投与開始前に3回および投与13週目に1回測定した。

検体投与による影響はみられなかった。

血液学的検査; 投与開始前、投与6および13週目に、全ての動物について以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン濃度、平均血球容積、赤血球数、平均赤血球赤色素量、血球容積、平均赤血球血色素濃度、白血球数および白血球百分比、血小板数

検体投与による影響はみられなかった。

血液生化学検査; 投与開始前、投与6および13週目に、全ての動物について以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、ALP、CPK、コリンエステラーゼ、BUN、グルコース、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、コレステロール、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比

検体投与による影響はみられなかった。

尿検査 ; 投与開始前、投与7および13週目に、全ての動物を検査した。以下の項目の測定を行った。

外観、pH、比重、タンパク、グルコース、還元物質、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣の鏡検

10 ppm 群で投与7週目に、25 ppm 群で投与7および13週目にタンパクの軽微な増加が認められた。

臓器重量 ; 投与期間終了時に全ての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、腎臓、肝臓、精巣、甲状腺

精巣の湿重量および対体重比の対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	10	25	
精巣	湿重量	右	100	98	106	98
		左	100	100	108	94
	対体重比	右	100	102	104	96
		左	100	105	106	93

25 ppm 群の3匹の精巣重量(対体重比)が低値を示した。

肉眼病理検査;投与期間終了時に全ての生存動物を対象として検査した。

対照群および投与群において認められた変化を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	10	25
検査動物数		8	8	8	8
腹腔	腫瘍				1
精巣上体	腫大	1			
肺	退色領域	1		1	1
	黒色領域	2			1
リンパ節	腫大		1		
	退色領域		1		
前立腺	腫大	1			
	小型化	1	2	2	
精巣	腫大				1
甲状腺	腫大			1	

表中の数値は発生数、空欄は所見なしを示す。

検体投与による影響はみられなかった。

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、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

肺、腎臓、前立腺、精巣、精巣上体および異常臓器・組織

精巣への影響を精査するために、観察した以下の評価基準に基づいて各動物の精巣所見のグレード付けを行った。

精巣病理所見のグレードの基準

多核巨細胞	0=観察されず 1=多核巨細胞を含む精細管数が 10 本未満 2=多核巨細胞を含む精細管数が 10~30 本
精子の低形成 あるいは無形成	0=観察されず 1=影響を受けた精細管数が極少数 2=影響を受けた精細管数が 10%未満 3=影響を受けた精細管数が 10%~20% 4=影響を受けた精細管数が 20%~30%

認められた全ての病変および精巣への詳細な観察についての結果を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	10	25
検査動物数		8	8	8	8
腹腔	出血(脂肪組織内)				1
腎臓	鈣質沈着	8	7	8	8
	白血球の集簇				1
	間質性腎炎	1	2		
	腎臓病症(軽微)				↑6
肺	肺炎	3		1	1
腸間膜リンパ節	浮腫		1		
	肉芽腫		2		
前立腺	前立腺炎	1	↑6	2	1

表中の数値は発生数、空欄は所見なしを示す。

Fisher の直接確率法 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

25 ppm 群の腎臓において、8 匹中 6 匹が軽微な腎臓病症(皮質尿細管の変性および再生からなる)を示した(この様な変化を示す短冊状の尿細管は時に対照にも見られるが、横断切片あたり 5 個所以上の場合を所見として記録した)。また、同群の 3 匹(個体番号 128、129、131)に精子の低形成または無形成を示す精細管が対照群と比べ高頻度で認められ(次頁表)、対照の範囲を超えると考えられた(対照群の 101、5 ppm 群の 112 には低形成がみられた)。25 ppm 群でみられた腎臓および精巣の所見は検体投与による影響と考えられる。

申請者註: 5 ppm 群の前立腺に前立腺炎が有意に増加したが、投与量との関連が認められないことに加え、本検体のイヌを用いた他の 90 日間反復経口投与毒性試験において、検体投与により本所見の発生頻度の増加がみられないことから、偶発的な変化と考えられる。

各群間のグレードの比較

投与量 (ppm)		0		5		10		25	
所見	グレード	左	右	左	右	左	右	左	右
多核 巨細胞	0	4	5	3	4	4	4	5	2
	1	4	3	4	3	3	3	3	5
	2	0	0	1	1	1	1	0	1
精子 低形成	0	5	6	4	4	5	6	4	2
	1	2	1	1	2	3	2	1	4
	2	0	0	2	1	0	0	1	0
	3	1	1	1	1	0	0	1	1
	4	0	0	0	0	0	0	1	1
		101	101	112	112			129	129
精子 無形成	0	7	6	5	6	7	8	5	5
	1	1	2	3	2	1	0	1	2
	2	0	0	0	0	0	0	1	1
	3	0	0	0	0	0	0	1	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
								129	128
								128	

表中の数値は精巣標本のグレードを示した発生数の合計値、右下付きの3桁数値は動物個体番号を示す。

本試験では、以下の変化が投与による影響と考えられる。

25 ppm 群では、精巣重量が有意に減少し、精巣の病理組織検査では 8 匹中 3 匹(個体番号 128、129、131)の動物の精細管に精子の低形成または無形成が認められた。

上記の精巣の所見に加えて、25 ppm 群の腎臓に軽微な腎臓病症(皮質尿細管の変性および再生)がみられた。5 ppm および 10 ppm 群では検体投与による影響はみられなかった。

以上の結果から、検体のイヌ(雄)に対する亜急性毒性の無毒性量(NOEL)は 10 ppm(雄 0.38 mg/kg/day)と考えられる。

申請者註;

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体－ラット反復経皮、吸入、神経〉

⑤ 21 日間反復経皮投与毒性試験

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」

第 4. 試験成績の提出除外について

別表 2. 21 日間反復経皮投与毒性試験成績

急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮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。

⑥ 90 日間反復吸入毒性試験

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」

第 4. 試験成績の提出除外について

別表 2. 90 日間反復吸入毒性試験成績

急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入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。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体—ラット反復経皮、吸入、神経〉

⑦ 反復経口投与神経毒性試験

試験未実施

試験成績代替理由:

イミノクタジン酢酸塩の反復神経毒性試験成績について、下記に示す理由からイミノクタジンアルベシル酸塩の当該試験成績にて代替できるものと判断する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット反復経皮、吸入、神経〉

イミノクタジンアルベシル酸塩のラットを用いた 13 週間の神経毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2006 年

検体純度 :

試験動物 : Crl: SD (SD)IGS BR ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時約 7~8 週齢

試験期間 : 13 週間 (2005 年 6 月 6 日~2005 年 9 月 8 日)

投与方法 : 検体は 0、50、160、500 ppm の濃度で飼料に混入し、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毎週調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を 1 日 2 回観察した。個々の動物の詳細な身体検査は週 1 回行った。

投与に関連した症状はみられず、試験期間中に死亡も認められなかった。

体重 ; 検疫中と投与開始日に、その後は週 1 回測定し、解剖直前にも測定した。

500 ppm 群の雌雄では 2 週以降に体重増加量が対照に比べて低く、期間を通しての体重増加量 (0-13 週) は対照の増加量に比べて同群の雄では 91%、雌では 73%であった。

投与量 (ppm)		0	50	160	500	
体重増加量 (g)	0-2週	雄	80 (100)	90 (113)	77 (96)	78 (98)
		雌	28 (100)	26 (93)	32 (114)	28 (100)
	0-13週	雄	262 (100)	295 (113)	247 (94)	238 (91)
		雌	92.3(100)	88.4 (96)	93.0 (101)	67.0(73)↓

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams' test ↓: P<0.01

摂餌量 ; 全動物の週あたりの摂餌量を検疫中と、その後は毎週求めた。摂餌効率も週毎に計算した。

投与 4 週以降、500 ppm 群の雌雄では摂餌量が対照に比べて低値であった。摂餌効率は 500 ppm 群の雌雄で 3 から 11 週目に若干低値であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体—ラット反復経皮、吸入、神経〉

検体摂取量;投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		50	160	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.17	10.3	30.9
	雌	3.70	12.1	36.0

眼科的検査;投与開始前は全動物を、投与 13 週目には対照と高用量群の全生存動物を検査した。

投与によると考えられる影響はみられなかった。

機能観察バッテリー;投与開始前および 2、4、8 および 12 週に、全生存動物を以下のように検査した。観察者は動物がどの実験群に属するか知ることのないようにした。

ホームケージ内での観察;痙攣、振顫、攣縮、眼瞼閉鎖、体位、自発性発声

ハンドリング時の観察;ケージからの取り出し時の容易さ、眼球突出、毛の状態、立毛、ハンドリング時の反応、流涎、流涙、発声

アリーナでの観察;活動の回数、覚醒、痙攣、振顫、攣縮、脱糞回数、歩行、身繕い、眼瞼の閉鎖、体位、立ち上がり回数、排尿

触診;接近に対する反応、体温、体重、握力 (前肢、後肢)、着地時の四肢の広がり、瞳孔反射、正向反射、聴覚驚愕反射、尾を挟んだ際の反応、接触に対する反応

運動活性;自動装置で、個々の動物の活動を 2 つの高さのビーム (High を Low) を用い 6 分間隔で 1 時間計測。

アリーナでの観察において統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		50	160	500
区画移動回数	4週 雌		↓66	↓82
立ち上がり回数	12週 雌		↓64	↓64

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Williams' test ↓: P<0.05

雌の中および高用量群では 4 週および 12 週に区画移動回数および立ち上がり回数の軽度な低値がみられた。これらの変化は一過性であり、生物学的変動の範囲内に入ると考えられた。

以下のように、対照と比べて投与群では運動活性に有意差がみられたが、試験期間で連続性がなかった。従ってこれらは正常な生物学的変動によると考えられた。

性別 投与量 (ppm)			雄			雌		
			50	160	500	50	160	500
投与前	Low	42-48 min.		↑735	↑1617			
		48-54 min.			↑2326			↑206
		54-60 min.			↑3810			
2週	High	12-18 min.						↑175
		30-36 min.			↑277			
		42-48 min.			↑844			
	Low	42-48 min.			↑350			
		48-54 min.			↑364			
4週	High	0-6 min.	↑135	↑128	↑137			
8週	Low	42-48 min.				↓41	↓48	↓64
12週	Low	0-6 min.	↑142	↑150	↑162			

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

t-検定または Williams' test ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

臓器重量; 投与期間終了時に全生存動物を対象として最終体重、脳および腎重量を測定した。動物の屠殺にはバルビツール酸塩の腹腔内過剰投与による。グルタルアルデヒド: パラホルムアルデヒド固定液を大動脈から還流した。

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。腎の絶対重量の増加が雌の高用量群にみられた。

性別 投与量 (ppm)			雄			雌		
			50	160	500	50	160	500
最終体重 (g)								↓90
腎臓絶対重量 (g)								↑119

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams' test ↑↓: P<0.01

肉眼病理検査および脳の解剖学的計測; 投与期間終了時に全生存動物を対象として行った。脳の計測は大脳半球の吻側部と小脳の最尾側までの長さ、および大脳半球の最も幅の広い部分の幅を測定した。

投与による肉眼所見はみられず、大脳半球について行った解剖学的計測の結果は対照と投与動物で同様であった。

病理組織学的検査; 対照および高用量群の内、各性 5 匹の下記組織をパラフィンワックスに包埋し、4-5 μm に薄切し、ヘマトキシリン・エオシン染色標本作製し、鏡検した。坐骨神経と脛骨神経は樹脂包埋を行い、約 2 μm に薄切し、トルイジンブルーで染色し、鏡検した。

脳 (3 切片)、背根線維、背根神経節、腹根線維、眼球、視神経、腓腹筋、脊髄、腎臓 (中用量も観察)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体—ラット反復経皮、吸入、神経〉

投与に関連した、あるいは比較的高頻度にみられた病変を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	50	160	500	0	50	160	500
腎臓皮質尿細管再生性過形成	0/5	0/0	0/5	↑4/5	0/5	0/0	0/5	↑5/5
腎臓皮質尿細管微細褐色色素	1/5	0/0	3/5	3/5	2/5	0/0	0/5	5/5

Fisher の直接確率法 (両側) ↑: $P < 0.05$, ↑↑: $P < 0.01$

神経病理検査に供された組織に病変はみられなかった。腎臓には 500 ppm 群の雌雄に皮質尿細管の再生性過形成が認められ、投与に関連していた。皮質尿細管の微細褐色色素沈着が高用量群で若干多かったが、対照にもみられることから、毒性学的な意義は乏しいと考えられた。

DF-250 を CD ラットに 13 週間、飼料中濃度で 500 ppm まで投与したところ、高用量群で腎毒性がみられ、本用量が最大耐量と考えられた。500 ppm 群では機能観察バッテリー、病理解剖および神経病理組織検査において異常はみられなかった。従って、この試験における神経毒性への無影響量は 500 ppm (雄で 30.9 mg/kg/day、雌で 36.0 mg/kg/day) と考えられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体—ラット反復経皮、吸入、神経〉

⑧ 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」

第4. 試験成績の提出除外について

別表2. 28日間反復投与遅発性神経毒性試験成績

急性経口毒性試験および同一有効成分を有するイミノクタジンアルベシル酸塩の90日間反復経口投与神経毒性試験の結果から、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を省略する。