

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

農 薬 抄 録

イソキサベン 「除草剤」

(作成年月日)

平成25年 9月20日 改訂

(作成会社名)

ダウ・ケミカル日本株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

目 次

| | 頁 |
|---------------------------|----------|
| I. 開発の経緯 | I-1 |
| II. 物理的・化学的性状 | II-1 |
| III. 生物活性 | III-1 |
| IV. 適用及び使用上の注意 | IV-1 |
| V. 残留性 | V-1 |
| VI. 有用動植物等に及ぼす影響 | VI-1 |
| VII. 使用時安全上の注意、解毒法等 | VII-1 |
| VIII. 毒 性 | VIII-1 |
| 1. 原 体 | |
| 1) 急性毒性 | VIII-5 |
| 2) 皮膚感作性 | VIII-10 |
| 3) 急性神経毒性 | VIII-12 |
| 4) 急性遅発性神経毒性 | VIII-13 |
| 5) 90日間反復経口投与毒性 | VIII-14 |
| 6) 21日間反復経皮投与毒性 | VIII-38 |
| 7) 90日間反復吸入毒性 | VIII-39 |
| 8) 反復経口投与神経毒性 | VIII-40 |
| 9) 反復投与遅発性神経毒性 | VIII-44 |
| 10) 慢性毒性及び発がん性 | VIII-45 |
| 11) 繁殖毒性及び催奇形性 | VIII-96 |
| 12) 変異原性 | VIII-120 |
| 13) 生体機能影響 | VIII-127 |
| 2. 製 剤 | VIII-140 |
| IX. 動物及び土壌等における代謝分解 | IX-1 |
| | |
| [附] イソキサベンの開発年表 | 附-1 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

I. 開発の経緯

1. 開発の経緯

米国イーライリリー社（現ダウ・アグロサイエンス社）は 1970 年代中頃より広葉雑草に有効な化合物の発見に着手、

イソキサベンはイソキサゾール環とアミド構造をもつ化合物で、発芽直後の胚軸および根部の発育を阻害することにより、感受性雑草を枯殺することが知られている。

日本国内に於いては、1984 年より芝用除草剤として日本植物調節剤研究協会の委託試験を開始、1987 年には一年生広葉雑草の発芽前土壌処理の用途に実用可の判定が下された。又、これら生物試験と平行して 1986 年からは国内の魚介類や有用昆虫類に及ぼす影響試験および土壌残留試験を実施、1989 年登録申請の運びとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名：イソキサベン(isoxaben) (ISO)

2) 別名：商品名；ターザイン

試験名；EL-107、121607

3) 化学名：

(IUPAC) ; *N*-[3-(1-ethyl-1-methylpropyl)-1,2-oxazol-5-yl]-2,6-dimethoxybenzamide

N-[3-(1-エチル-1-メチルプロピル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-2,6-ジメトキシベンズアミド

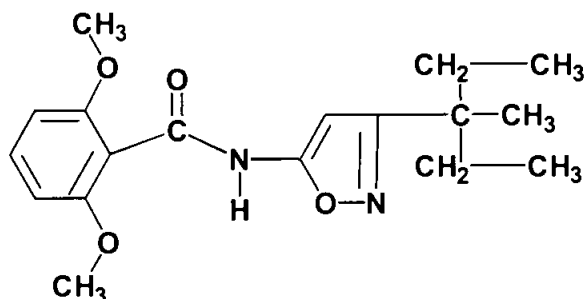
(C A) ; *N*-[3-(1-ethyl-1-methylpropyl)-5-isoxazolyl]-2,6-dimethoxybenzamide

N-[3-(1-エチル-1-メチルプロピル)-5-イソキサゾリル]-2,6-ジメトキシベンズアミド

(MAFF) ; *N*-[3-(1-ethyl-1-methylpropyl)isoxazol-5-yl]-2,6-dimethoxybenzamide

N-[3-(1-エチル-1-メチルプロピル)イソキサゾール-5-イル]-2,6-ジメトキシベンズアミド

4) 構造式



5) 分子式：C₁₈H₂₄N₂O₄

6) 分子量：332.4

7) CAS No. : 82558-50-7

2. 有効成分の物理的・化学的性状

1) 外観・臭気：白色結晶性固体・無臭（20℃、官能法）（ダウ・ケミカル日本株式会社、2001年）

2) 密度：0.58 g/cm³（22℃、比重びん法）（英国Life Science Research、1991年、GLP）

3) 融点：175.3℃（示差走査熱分析法）（米国ダウ・アグロサイエンス株式会社、2001年、GLP）

4) 沸点：測定不能（200℃から分解）

5) 蒸気圧：9.7×10⁻⁷Pa（25℃、蒸気圧天秤法）（英国Life Science Research、1991年、GLP）

6) 溶解度：水；1.42±0.13 mg/L（20℃、フラスコ法）（英国Life Science Research、1991年、GLP）

有機溶媒；アセトン270g/L、1,2-ジクロロエタン51 g/L、

キシレン4 g/L、メタノール98g/L、*n*-ヘプタン0.028g/L

n-オクタノール29g/L、酢酸エチル88 g/L、

（20℃、フラスコ法）（英国 Huntingdon Life Science、1999年、GLP）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

7) 解離定数 : $pK_a=9.74$ (25°C、電気泳動法) (米国ダウ・ケミカル社、2001年、GLP)

8) 分配係数 (n-オクタノール/水) : $\text{Log Pow} = 3.94 \pm 0.13$ (20°C、フラスコ振盪法)

(英国Life Science Research、1991年、GLP)

9) 生物濃縮性 : $BCF_{ss}=60.4$ 、 $BCF_k=60.27$ (試験濃度0.25mg/L) (1986年)

10) 土壌吸着係数 : $K_F^{ads}=2.08 \sim 8.85$ 、 $K_F^{ads}_{oc}=139 \sim 677$ (25±1°C、OECDガイドライン準拠)

(2001年)

11) 加水分解性 : $t_{1/2} > 32$ 日、pH 5, 7, 9 (25°C) (1982年)

12) 水中光分解性 : $t_{1/2}=10.0$ 日 (pH 7 緩衝液)、8.8日 (pH 8.3湖水)、4.6日 (pH 7.9河川水)

(24~31°C) (光強度1.8 W/m²)

(測定波長範囲315~325nm、北緯40° 夏季太陽光)

(1986年)

| 東京春換算 | pH 7 緩衝液 | pH 8.3湖水 | pH 7.9河川水 |
|-----------|----------|----------|-----------|
| 推定半減期 (日) | 46.8 | 41.6 | 21.8 |

13) 安定性

①熱安定性 : 200°Cから分解 (示差走査熱分析法) (米国ダウ・ケミカル社、2001年)

14) UV-VIS、赤外、NMR、質量スペクトル

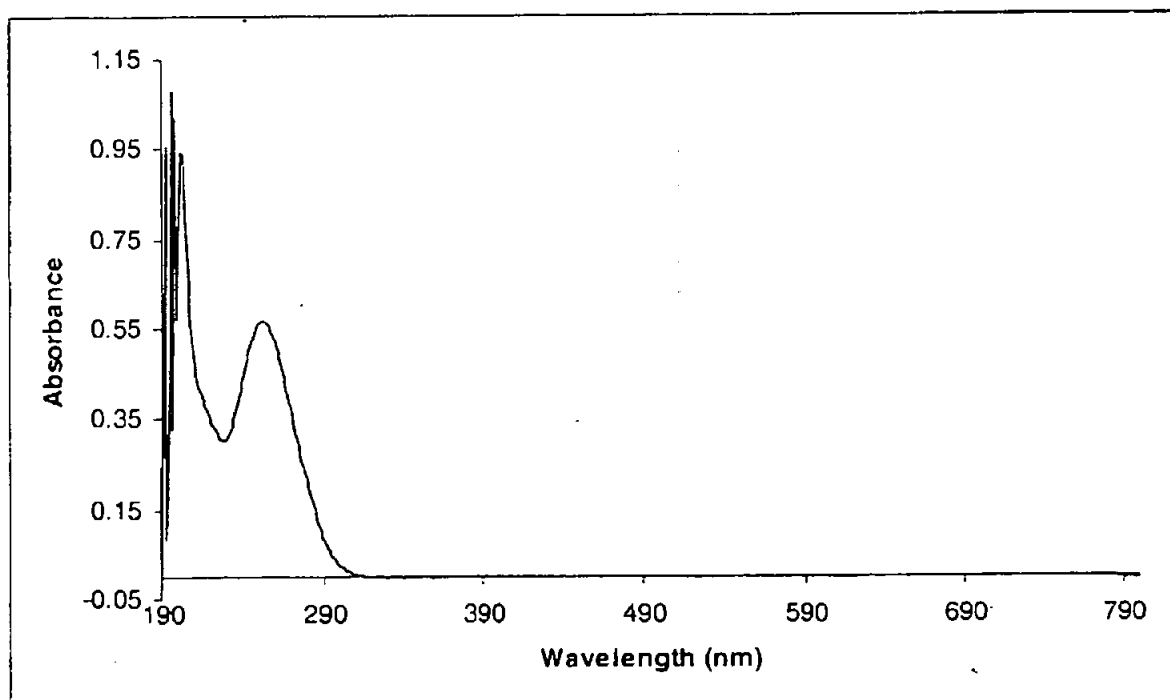
次頁以降に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

14) UV-VIS、赤外、MS、NMR等のスペクトル

UV-VISスペクトル (米国ダウ・アグロサイエンス、2002年、GLP)

FIGURE 1. UV/VIS ABSORPTION SPECTRUM OF ISOXABEN IN UNBUFFERED METHANOL
(apparent pH = 7.88)



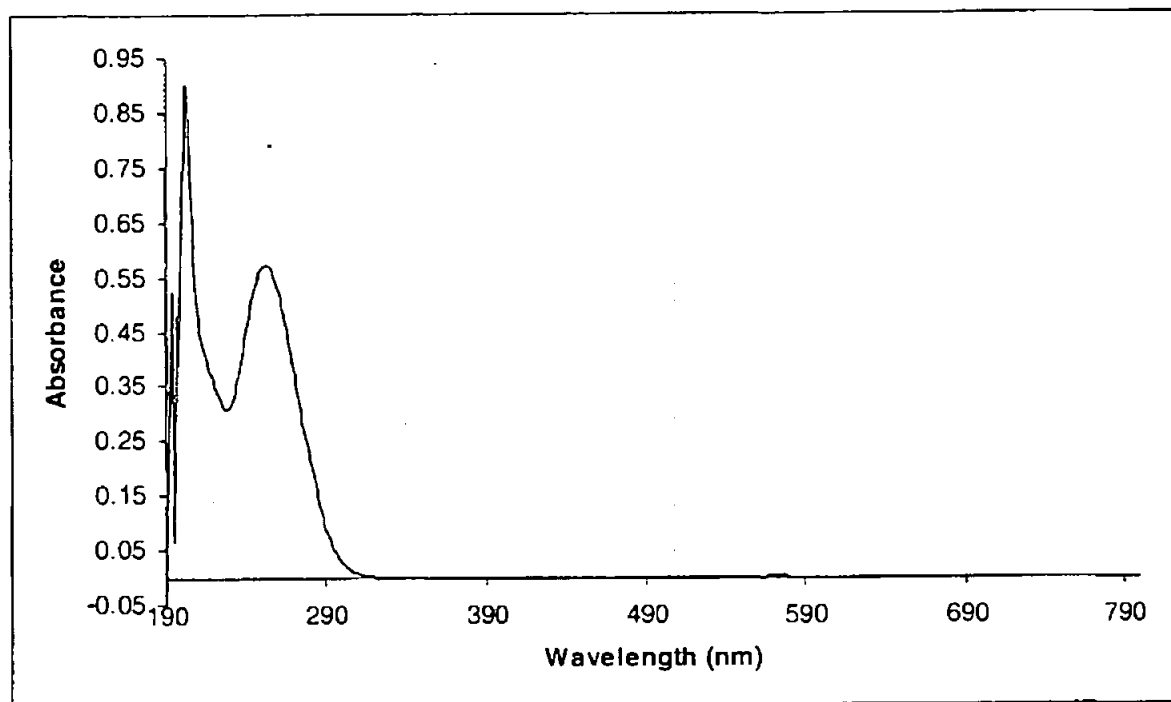
Unbuffered Methanol:

| Mean Wavelength of Maximum Absorbance (nm) | Mean Absorbance, (a.u.) | Mean Bandwidth (nm) | Extinction Coefficient (L/(mol·cm)) |
|---|-------------------------------|---------------------------|--|
| 203 | 0.940 | 16 | 26900 |
| 252 | 0.570 | 45 | 16300 |

Apparent pH of test solutions: 7.88, Temperature of test solutions: 22°C
Concentration of test solutions: 3.49×10^{-5} moles/liter

FIGURE 2. UV/VIS ABSORPTION SPECTRUM OF ISOXABEN IN ACIDIC METHANOL SOLUTION

(apparent pH = 0.70)



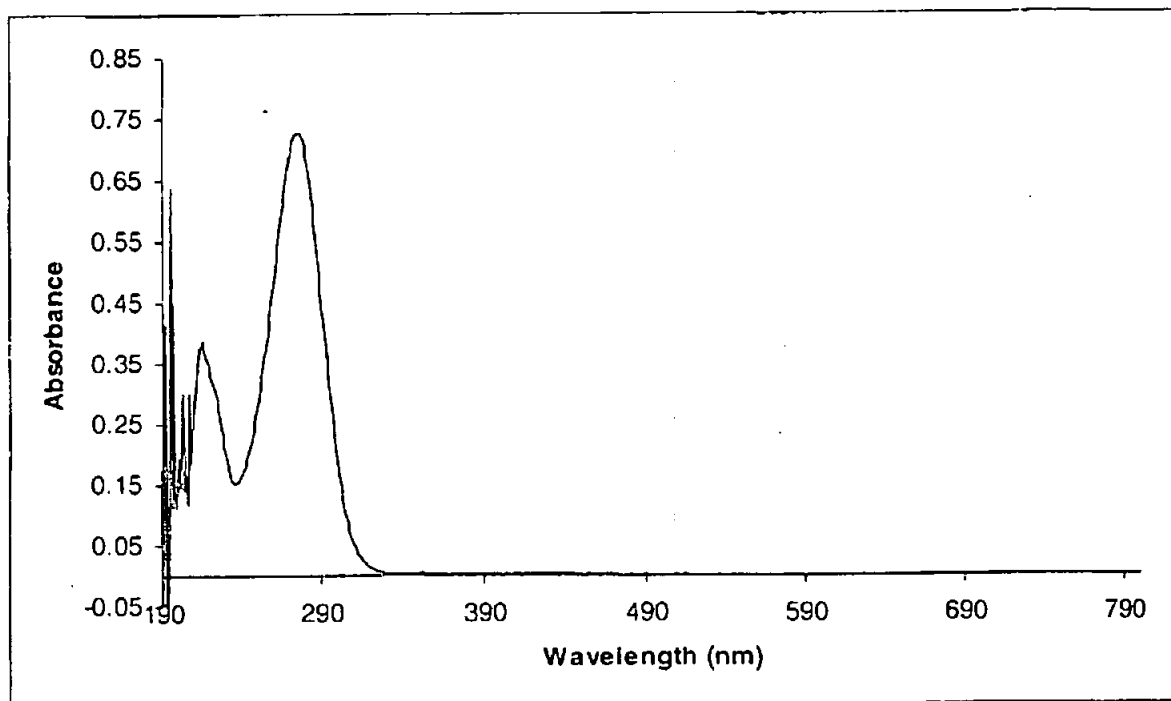
Acidic Methanol Solution:

| Mean Wavelength of Maximum Absorbance (nm) | Mean Absorbance, (a.u.) | Mean Bandwidth (nm) | Extinction Coefficient (L/(mol·cm)) |
|--|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| 202 | 0.908 | 18 | 26000 |
| 252 | 0.576 | 46 | 16500 |

Apparent pH of test solutions: 0.70, Temperature of test solutions: 22°C
Concentration of test solutions: 3.49×10^{-5} moles/liter

FIGURE 3. UV/VIS ABSORPTION SPECTRUM OF ISOXABEN IN BASIC METHANOL SOLUTION

(apparent pH = 12.30)



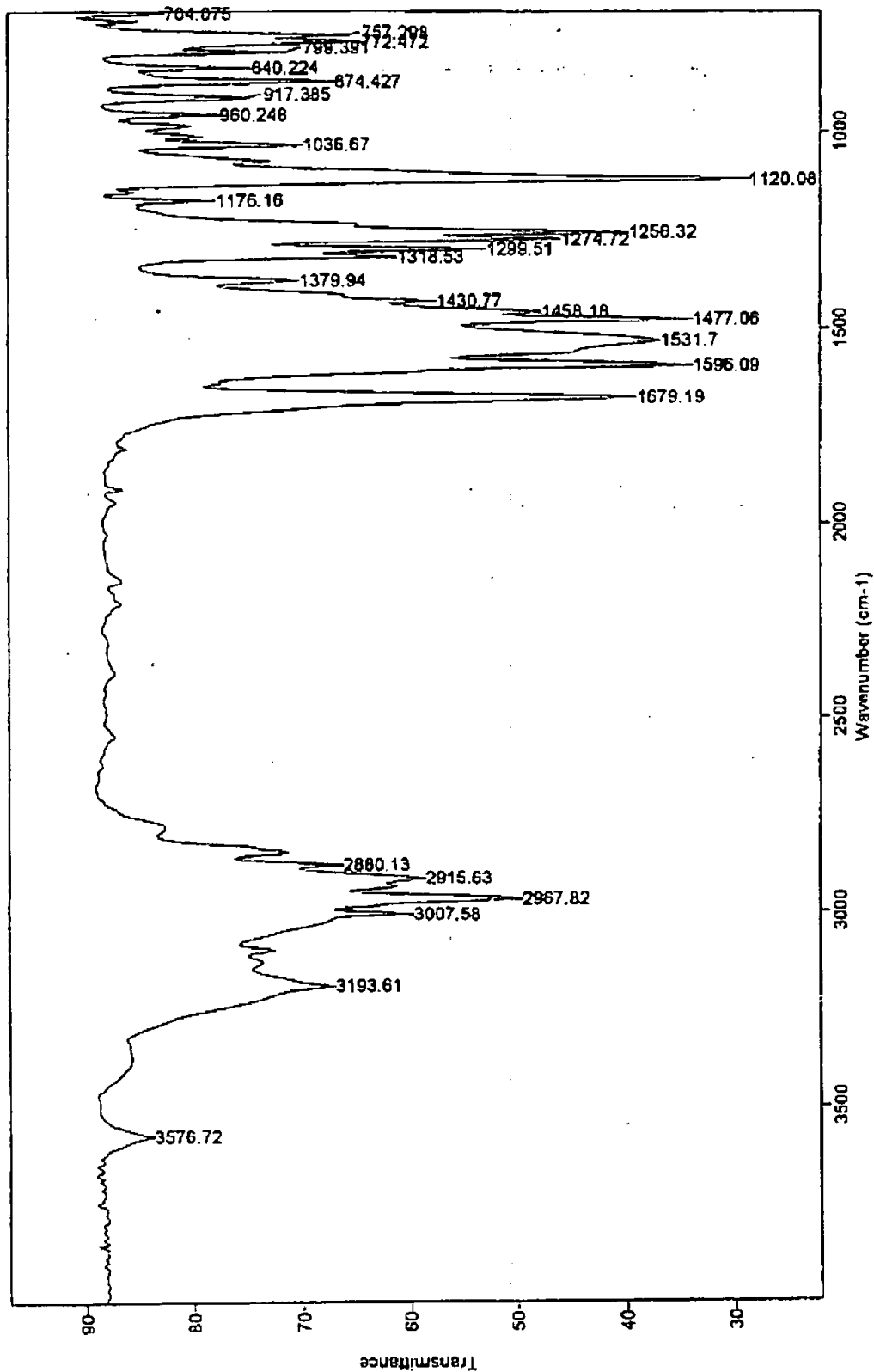
Basic methanol Solution:

| Mean Wavelength of Maximum Absorbance (nm) | Mean Absorbance, (a.u.) | Mean Bandwidth (nm) | Extinction Coefficient (L/(mol·cm)) |
|--|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| 215 | 0.397 | 27 | 11400 |
| 275 | 0.725 | 39 | 20800 |

Apparent pH of test solutions: 12.30, Temperature of test solutions: 22°C
 Concentration of test solutions: 3.49×10^{-5} moles/liter

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図2 IRスペクトラム (米国ダウ・アグロサイエンス、2002年、GLP、KBr法)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 波数 (cm ⁻¹) | 帰属 |
|------------------------|----------|
| 3576.72 | N-H アミド |
| 3193.61 | |
| 2967.82 | |
| 2915.63 | |
| 1679.19 | C=O アミド |
| 1596.09 | |
| 1531.70 | N-H アミド |
| 1477.06 | |
| 1256.32 | |
| 1120.08 | C-O メトキシ |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

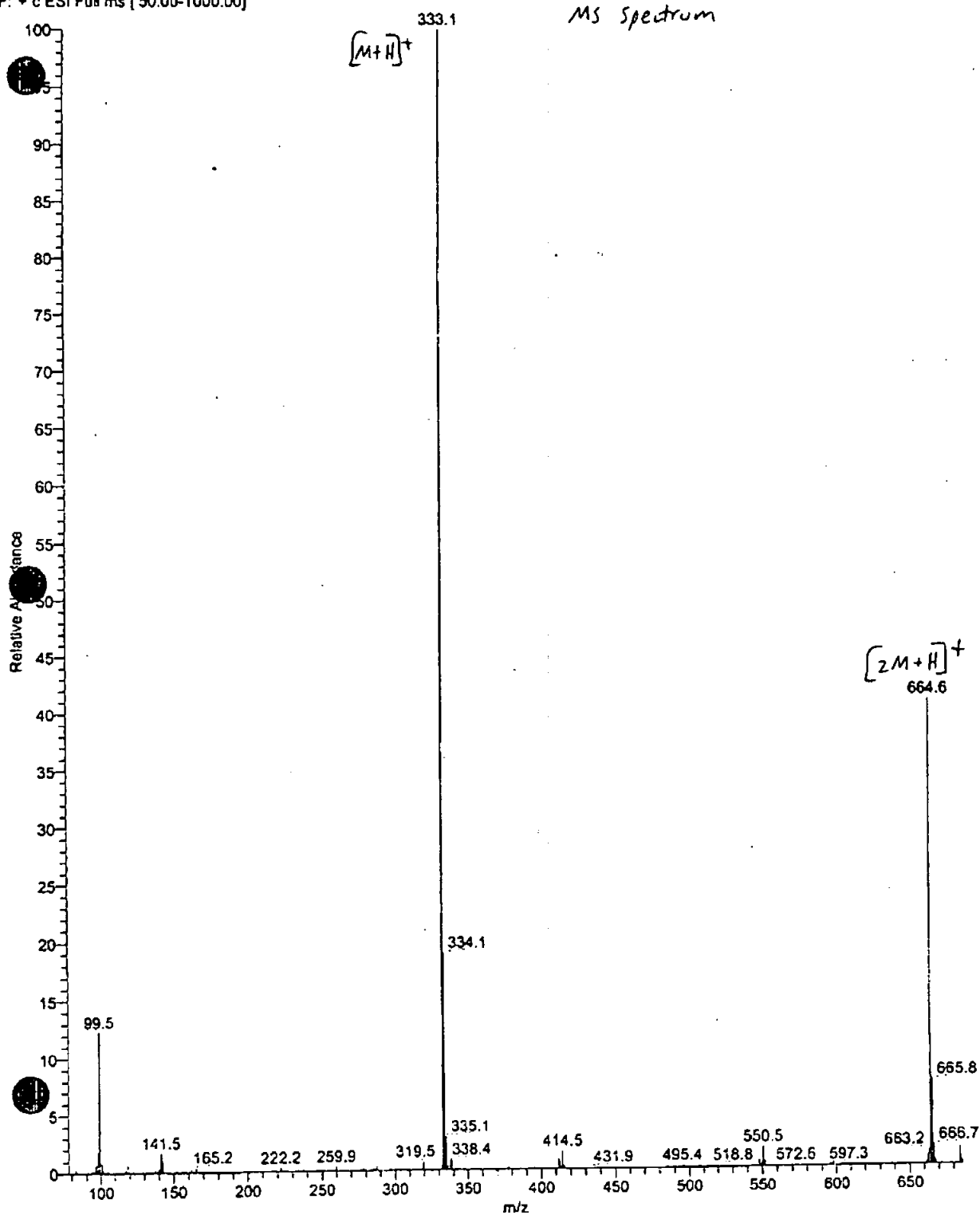
図3 Massスペクトラム [米国ダウ・アグロサイエンス、2002年、GLP、ESI法]

D:\MS data\Rache\020222a

05/14/2002 02:54:36 PM

Rachel Miller 5/14/02

020222a #220-253 RT: 5.45-6.16 AV: 9 NL: 2.42E9
F: + c ESI Full ms [50.00-1000.00]



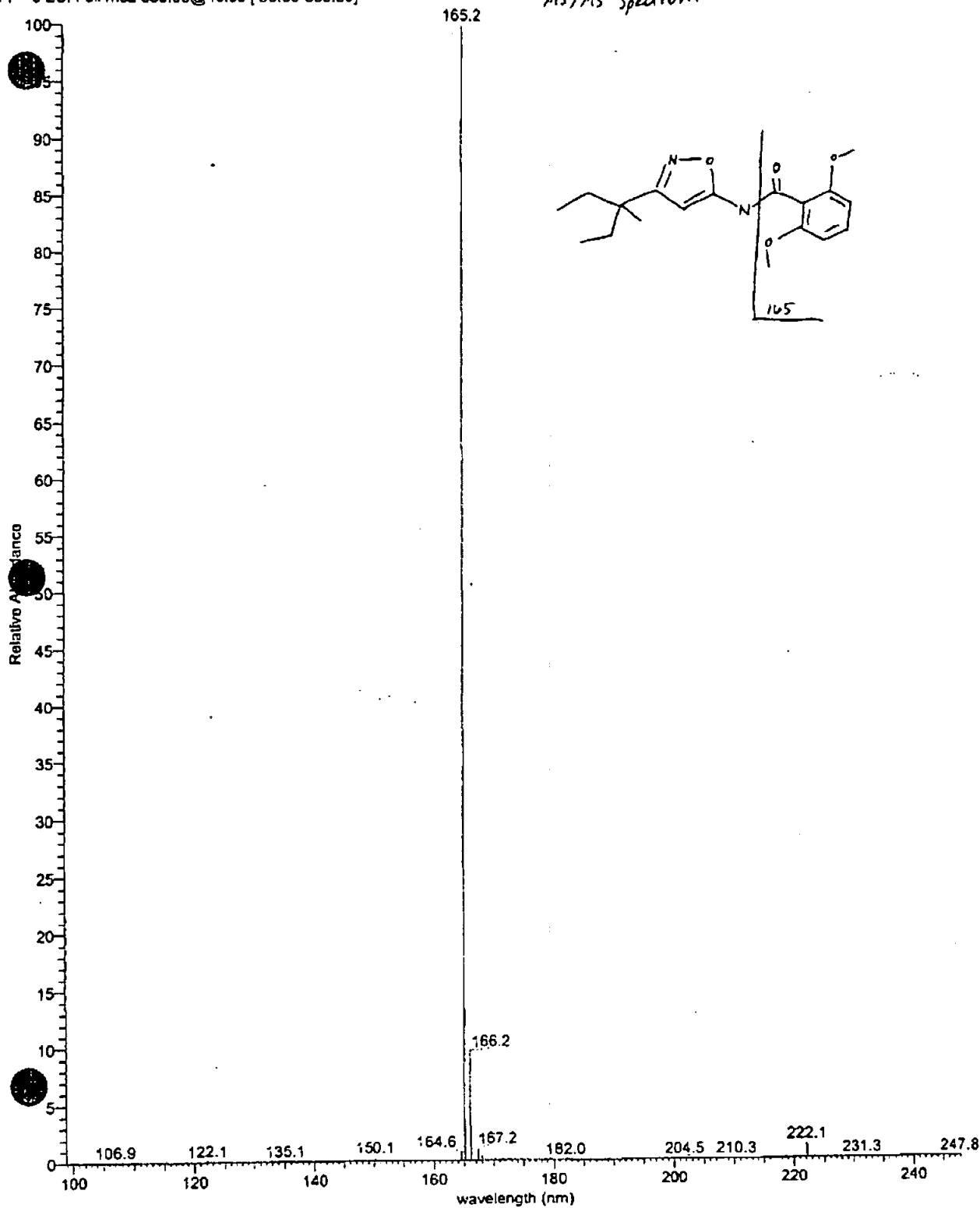
D:\MS data\Rachef\020222a

05/14/2002 02:54:36 PM

Rachel Miller 5/14/02

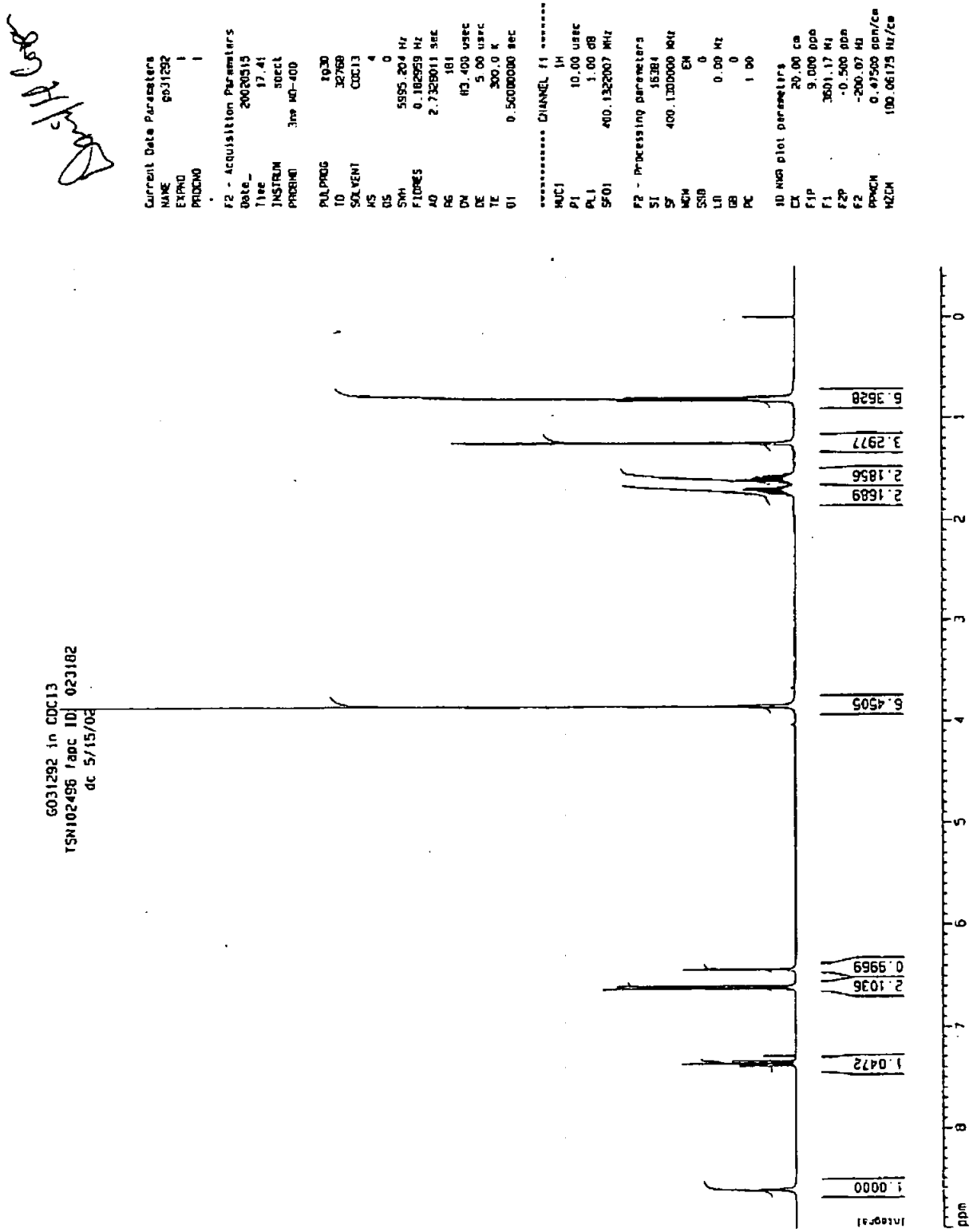
020222a #213-254 RT: 5.29-6.18 AV: 11 NL: 1.17E9
F: + c ESI Full ms2 333.00@40.00 [90.00-350.00]

MS/MS spectrum



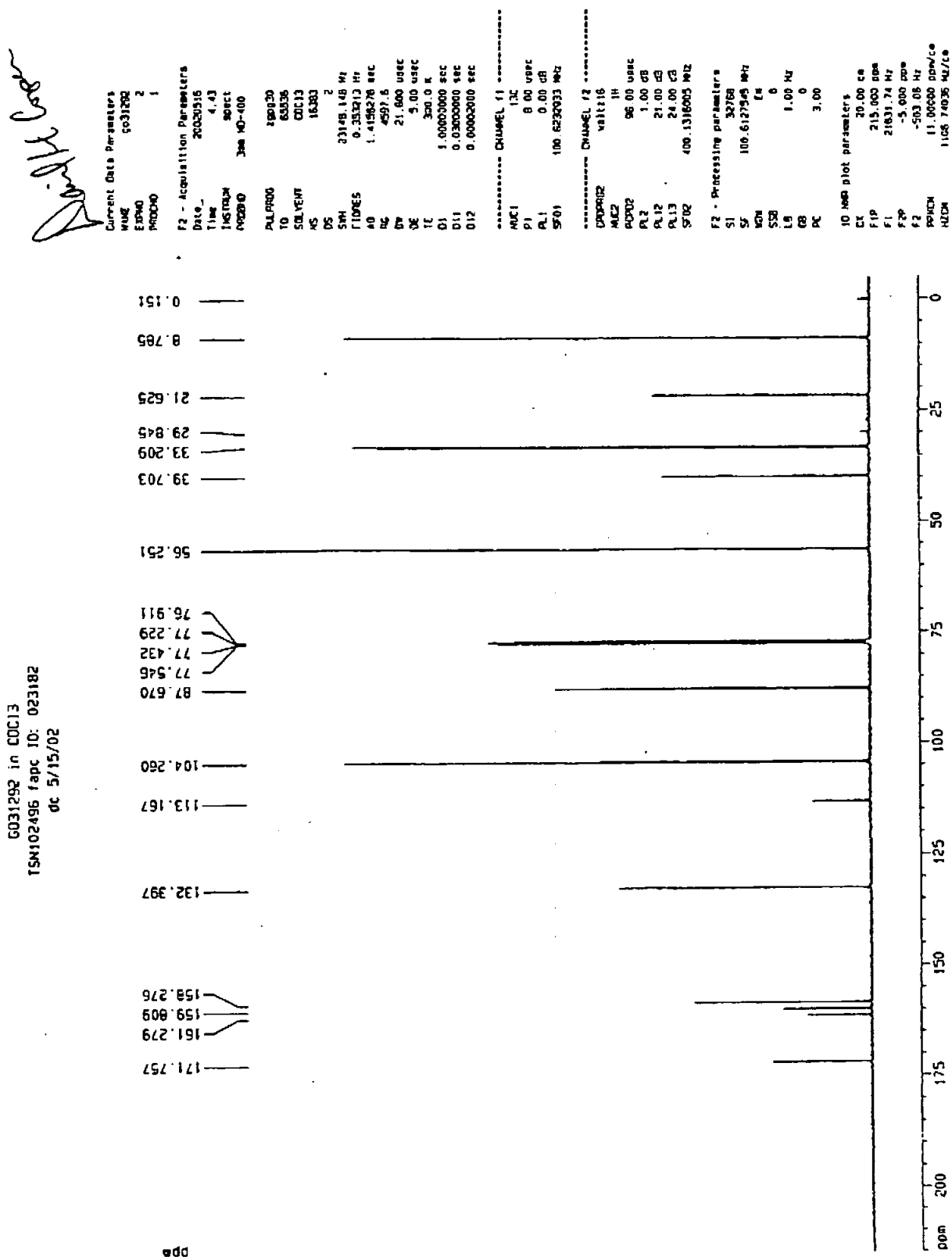
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図4 $^1\text{H-NMR}$ スペクトラム (米国ダウ・アグロサイエンス、2002年、GLP)
 [溶媒 CDCl_3] [基準物質 (TMS)]



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図5 ^{13}C -NMRスペクトラム (米国ダウ・アグロサイエンス、2002年、GLP)
[溶媒 CDCl_3]



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

Structure

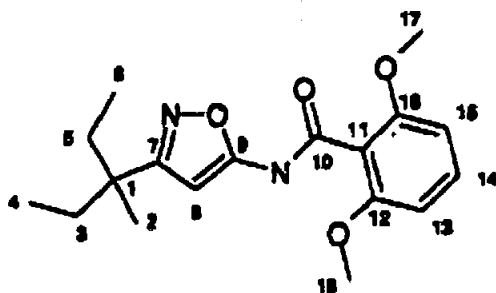


表 1: プロトン NMR スペクトルデータ

| ケミカルシフト (ppm) | 積分値、m. <i>J</i> | 帰属 |
|---------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 8.60 | 1H. s | アミド NH |
| 7.36 | 1H. t (<i>J</i> = 8.4 Hz) | フェニル, H14 |
| 6.61 | 2 × 1H. d (<i>J</i> = 8.8 Hz) | フェニル, H13 & H15 |
| 6.43 | 1H. s | イソオキサゾール, H8 |
| 3.85 | 2 × 3H. s | メトキシ |
| 1.72, 1.60 | 2 × 2H. m (<i>J</i> = 7.0 Hz) | エチル CH ₂ , H3 & H5 |
| 1.25 | 3H. s | メチル, H2 |
| 0.82 | 3H. t (<i>J</i> = 7.7 Hz) | エチル CH ₃ , H4 & H6 |

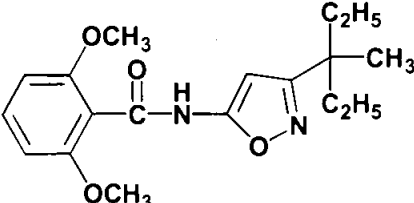
略語: m=多重線又は多重度、*J*=*J*カップリング、s=一重線、d=二重線、t=三重線

表 2: 炭素 NMR スペクトルデータ

| ケミカルシフト (ppm) | 帰属 |
|---------------|-------------|
| 171.8 | |
| 161.3 | |
| 159.8 | |
| 158.3 | C12 and C16 |
| 132.4 | C14 |
| 113.2 | C11 |
| 104.3 | C13 and C15 |
| 87.7 | C8 |
| 56.3 | C17 and C18 |
| 39.7 | C1 |
| 33.2 | C3 and C5 |
| 21.6 | C2 |
| 8.8 | C4 and C6 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3. 原体の成分組成

| 区分 | 名 称 | | 構 造 式 | 分子式 | 含 有 量 | |
|------|--------|---|--|---|-------|-----|
| | 一般名 | 化学名 | | 分子式 | 規格値 | 通常値 |
| 有効成分 | イソキサベン | N-[3-(1-エチル-1-メチルプロピル)イソキサゾール-5-イル]-2,6-ジメトキシベンズアミド |  | C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ | | |
| | | | | 332.4 | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

4. 製剤の組成

(1) 50.0%水和剤

| | |
|---------------|-------|
| イソキサベン | 50.0% |
| 鉍物質微粉、界面活性剤 等 | 50.0% |

(2) 60.0%水和剤

| | |
|---------------|-------|
| イソキサベン | 60.0% |
| フロラスラム | 4.0% |
| 鉍物質微粉、界面活性剤 等 | 36.0% |

(3) 0.5%粒剤

| | |
|---------|-------|
| イソキサベン | 0.50% |
| トリフルラリン | 2.0% |
| 鉍物質 等 | 97.5% |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

III. 生物活性

1. 活性の範囲

イソキサベン（商品名：ターザイン）は発芽前土壌処理により、一年生雑草の発芽・生長を低濃度で抑制する作用をもつ化合物で、現在までに日本植物調節剤研究協会等の試験によって次の雑草草種に有効なことが認められている。

| 科 | 雑 草 名 |
|---------|--------------------------------------|
| キク科 | アレチノギク、オオアレチノギク、チチコグサ、ヒメジオン、セイヨウタンポポ |
| オオバコ科 | オオバコ |
| ゴマノハグサ科 | イヌノフグリ、タチイヌノフグリ |
| シソ科 | ホトケノザ |
| カタバミ科 | カタバミ |
| マメ科 | カラスノエンドウ、シロツメクサ |
| アブラナ科 | ナズナ |
| ナデシコ科 | ミミナグサ、オランダミミナグサ、ノミノフスマ、ハコベ、ツメクサ |
| ヒユ科 | アオビユ |
| アカザ科 | シロザ |
| タデ科 | イヌタデ、ギシギシ |
| イネ科 | スズメノカタビラ、メヒシバ |

2. 作用機構

本剤は非ホルモン型吸収移行型の除草剤で、雑草の発芽前に土壌処理することにより、発芽時の根部から吸収され、胚軸及び根の発育を阻害することにより幼少雑草を枯殺させる。また、本剤はセルロース合成酵素に直接結合することにより、セルロースの合成を阻害すると考えられる。

3. 作用特性と防除上の利点

- (1) イソキサベンは低薬量（20～40g ai/10a）で有効なことから、使用者に対する散布時の安全性が高いのみならず、環境に対する影響を著しく低下させると考えられる。
- (2) 発芽定着した植物に対する影響が少なく茎葉散布による効果も低いことから、芝地等の雑草発生前に土壌表面散布することにより、芝草等に対する安全性が高く、さらには周辺の有用緑化木に対するドリフトによる悪影響もなく安全に使用することができる。
- (3) 本剤は残効性が長く、長期間一年生雑草の発生を抑制するため、散布経費や散布労力の節減を可能にする。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

①ターザイン水和剤（イソキサベン 50%）

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 使用量 | | 本剤の使用回数 | 使用方法 | イソキサベンを含む農薬の総使用回数 |
|---|-------------------|-----------|----------------|------------------|----------|----------------|-------------------|
| | | | 薬量 | 希釈水量 | | | |
| 日本芝 西洋芝 (ベントグラス) 西洋芝 (フールグラス) | 畑地 一年生 広葉雑草 | 雑草 発生前 | 40~80 g/10a | 200~ 300ℓ/10a | 2回 以内 | 全面 土壌 散布 | 2回以内 |

②ターザインプロDF（イソキサベン 60%）

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 使用量 | | 本剤の使用回数 | 使用方法 | イソキサベンを含む農薬の総使用回数 | フロアラムを含む農薬の総使用回数 |
|------------------------|------------------|------------------|----------------|----------------------|----------|----------------------------|-------------------|------------------|
| | | | 薬量 | 希釈水量 | | | | |
| 日本芝 西洋芝 (フールグラス) | 一年生及び多年生 広葉雑草 | 芝生育期 (雑草発生初期) | 30~50 g/10a | 150~ 200 ℓ/10a | 2回 以内 | 雑草茎葉 散布又は 全面土壌 散布 | 2回以内 | 2回以内 |

③スナップショット粒剤（イソキサベン 0.50%）

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 |
|-----|-------|--------------------|-------------|---------|--------|
| 樹木類 | 一年生雑草 | 植付後 (雑草発生前) | 6~8kg/10a | 2回以内 | 土壌表面散布 |
| | | 植付活着後 (秋期雑草発生前) | 15~20kg/10a | | |
| 日本芝 | | 秋期雑草発生前 | 6~8kg/10a | | |

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| イソキサベンを含む 農薬の総使用回数 | トリフルリンを含む 農薬の総使用回数 |
| 2回以内 | 2回以内 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

①ターザイン水和剤

- (1) 本剤の所定量に水を加え、よくかきまぜてから散布すること。また、薬液調製後はできるだけすみやかに散布すること。
- (2) 既に発生した雑草には効果が劣るため、雑草の発生前に使用すること。
- (3) 本剤は他の作物を植え付ける予定のある土地では使用しないこと。
また、使用後の散布器具類は十分洗浄すること。
- (4) 周辺の作物や樹木に薬剤がかからないように注意して散布すること。

②ターザインプロDF

- (1) 本剤の所定量に水を加え、よくかきまぜてから散布すること。また薬液調製後はできるだけすみやかに散布すること。
- (2) 本剤は茎葉処理剤なので使用の際は展着剤を加用し、加圧式散布機を用いて雑草の茎葉部に均一に付着するように散布すること。
- (3) 本剤の散布適期は雑草の発生初期（本葉3葉期まで）のため生育の進んだ雑草には効果が劣るので、時期を失しないように散布すること。
- (4) 本剤はイネ科雑草およびヒメクグ、ハマスゲには効果がないので、これら雑草の優先圃場ではそれらに有効な処理剤との体系で使用すること。
- (5) 本剤は遅効性で、雑草が完全に枯れるまでに春夏期で2～3週間、秋冬期で4～6週間程度かかるので、誤ってまき直しなどしないよう注意すること。
- (6) 降雨が予想される場合は使用を避けること。
- (7) 草花、樹木の新葉等には薬害を生じる恐れがあるので、かからないよう注意して散布すること。
- (8) 本剤は少量でも強い除草効果を示すので薬剤散布後は散布器具やホース内に薬液が残らないように充分洗浄すること。
- (9) 本剤は他の作物や樹木に薬剤がかからないように注意して散布すること。

③スナップショット粒剤

- (1) さし木床、床替え床では薬害を生ずるおそれがあるので使用しないこと。
- (2) 処理時に発生している雑草には効果がないので、中耕除草等により取り除いてから処理すること。
- (3) 対象作物の茎葉が濡れている時には薬害を生ずるおそれがあるので処理は避けること。
- (4) 周辺に草花等がある場合はかからないよう注意して処理すること。
- (5) 使用量に合わせ秤量し、使いきる。容器、空き袋等は圃場などに放置せず環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (6) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

①ターザイン水和剤

この登録に係る使用方法では該当がない。

②ターザインプロDF

使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使い切ること。

散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。

また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

③スナップショット粒剤

水産動植物（魚類・藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

V. 残留性

1. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

含水メタノールで3時間還流抽出し、ベンゼンに転溶して精製する。ベンゼン抽出液を蒸発乾固したのち、内部標準物質を加え、高速液体クロマトグラフにより分析する。

2) 分析対象の化合物

| 親化合物 | 化学名 | 分子式 | 分子量 | 代謝経路図記号 |
|------|--|---|-------|---------|
| | N-[3-(1-エチル-1-メチルピロリジン)イソキサゾール-5-イル]-2,6-ジメトキシベンズアミド | C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₄ | 332.4 | イソキサベン |

3) 残留試験結果

① 容器内試験 (25±1°C)

推定半減期：親化合物 火山灰壤土37日、沖積砂土 95日

分析機関：日本イーライリリー（株）西神ラボラトリーズ

| 試料調製及び採取場所 | 原体の濃度・量・回数 | 使用回数 | 経過日数 | 分析値 (ppm) | | |
|-------------------------------|----------------------------|------|------|-----------|----|-------|
| | | | | 最高値 | 回数 | 平均値 |
| 千葉県農業試験場 (火山灰壤土) 1986年 | 純度：85% 乾土当り 0.85 ppm | 0 | — | <0.01 | 2 | <0.01 |
| | | 1 | 0 | 0.89 | 2 | 0.86 |
| | | 1 | 32 | 0.48 | 2 | 0.46 |
| | | 1 | 95 | 0.11 | 2 | 0.10 |
| | | 1 | 186 | 0.09 | 2 | 0.08 |
| | | 1 | 284 | 0.05 | 2 | 0.05 |
| | | 1 | 373 | <0.01 | 2 | <0.01 |
| 西日本グリーン研究所 (沖積砂土) 1986年 | 純度：85% 乾土当り 0.85 ppm | 0 | — | <0.01 | 2 | <0.01 |
| | | 1 | 0 | 0.88 | 2 | 0.87 |
| | | 1 | 32 | 0.63 | 2 | 0.62 |
| | | 1 | 95 | 0.44 | 2 | 0.44 |
| | | 1 | 186 | 0.32 | 2 | 0.32 |
| | | 1 | 284 | 0.23 | 2 | 0.22 |
| | | 1 | 373 | 0.16 | 2 | 0.14 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② ほ場試験

推定半減期：親化合物 火山灰壤土 86日、沖積砂土 120日

分析機関：日本イーライリリー（株）西神ラボトリーズ

| 試料調製及び採取場所 | 供試薬剤の濃度・量・回数 | 使用回数 | 経過日数 | 分析値(ppm) | | |
|-------------------------------|----------------------------------|------|------|----------|----|-------------|
| | | | | 最高値 | 回数 | 平均値 |
| 千葉県農業試験場 (火山灰壤土) 1985年 | 水和剤(50%) 100 g/10 アール 1回散布 | 0 | — | <0.01 | 2 | <0.01 |
| | | 1 | 0 | 0.37 | 2 | 0.36 |
| | | 1 | 30 | 0.26 | 2 | 0.25 |
| | | 1 | 61 | 0.47 | 2 | 0.47 |
| | | 1 | 131 | 0.31 | 2 | 0.30 |
| | | 1 | 181 | 0.15 | 2 | 0.14 |
| | | 1 | 273 | 0.03 | 2 | 0.03 |
| | | 1 | 365 | <0.01 | 2 | <0.01 |
| 西日本グリーン研究所 (沖積砂土) 1985年 | 水和剤(50%) 100 g/10 アール 1回散布 | 0 | — | <0.01 | 2 | <0.01 |
| | | 1 | 0 | <0.01 | 2 | <0.01 |
| | | 1 | 31 | <0.01 | 2 | <0.01 |
| | | 1 | 60 | 0.06 | 2 | 0.06 |
| | | 1 | 120 | 0.01 | 2 | 0.01 |
| | | 1 | 180 | 0.03 | 2 | 0.03 |
| | | 1 | 270 | 0.01 | 2 | <0.01, 0.01 |
| | | 1 | 360 | <0.01 | 2 | <0.01 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

| No. | 試験の種類・ 被験物質 | 供試 生物 | 1群当たり の供試数 | 試験 方法 | 試験 水温 | LC50又はEC50値 (mg/L) | | | | 試験機関 (報告年) | 頁 VI |
|----------|--------------------------------|-----------------|---|----------------|----------------|----------------------------------|-----------------------------|--------|--------|---------------|---------|
| | | | | | | 24 h | 48 h | 72 h | 96 h | | |
| 1 GLP | 魚類急性毒性 原体 | コイ | 10尾2反復 | 止水 式 | 22.0± 0.2℃ | >1.09* | >1.09* | >1.09* | >1.09* | (1984) | 2 |
| 2 GLP | 魚類急性毒性 原体 | ニジ マス | 10尾3反復 | 止水 式 | 13.0± 0.0℃ | >1.1* | >1.1* | >1.1* | >1.1* | (1982) | 3 |
| 3 GLP | 魚類急性毒性 原体 | ブルー ギル | 10尾3反復 | 止水 式 | 21.0± 0.3℃ | >0.99* | >0.99* | >0.99* | >0.99* | (1982) | 4 |
| 4 | ミジンコ類 急性遊泳阻害 原体 | オオミ ジンコ | 10頭3反復 | 止水 式 | 20℃± 0.0℃ | >1.3* | >1.3* | — | — | (1982) | 5 |
| 5 GLP | 藻類生長阻害 原体 | 緑藻 ^a | 初期濃度 1.0 x 10 ⁴ cells/mL | 振と う培 養法 | 22.3~ 23.3℃ | ErC50 >1.2* (0-72h) NOECr 1.2 | | | | (2012) | 6 |
| 6 | 魚類急性毒性 水和剤 (50%) | コイ | 20 | 止水 式 | 25~ 27℃ | >80 | >80 | >80 | >80 | (1986) | 7 |
| 7 GLP | ミジンコ類 急性遊泳阻害 水和剤 (61.8%) | オオミ ジンコ | 20 | 止水 式 | 20℃ | >160 | >160 | — | — | (2002) | 8 |
| 8 GLP | 藻類生長阻害 水和剤 (50%) | 緑藻 ^a | 初期濃度 1.0 x 10 ⁴ cells/mL | 振と う培 養法 | 25.1~ 25.8℃ | ErC50 NOECr | >100 (0-72h) 100 (0-72h) | | | (2009) | 9 |

(注) a : *Pseudokircheriella subcapitata* (旧学名 : *Selenastrum capricornutum*)

*—実測値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

①原体のコイを用いた急性毒性試験

(資料No.水産1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1984年

被験物質: イソキサベン原体

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、一群10尾2反復

標準体長 (平均±SD) ; 6.44±0.44cm

湿重 (平均±SD) ; 7.4±1.6g

方法:

暴露条件; 止水式、96時間

試験区; 試験濃度として100mg a. i. /Lのみを設けた。

試験濃度区に加えて、水対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を希釈水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件;

収容密度; 10尾/100L

水温; 22.0±0.2°C

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中、無給餌

希釈水; 井戸水

溶存酸素濃度; 平均8.7mg/L (少なくとも飽和値の94%)

pH ; 8.0~8.5

観察及び分析: 暴露後24、48、72及び96時間に供試魚を観察し、正常、ストレス、衰弱、死亡に分類した。2、48及び96時間にUV-HPLC分析により、被験物質の濃度を測定した後、算術平均して実測濃度を表示した。

結果:

| 試験濃度 (mg a. i. /L) | 設定濃度 | 0、100 | |
|-----------------------|------|------------|-------|
| | 実測濃度 | <0.07、1.09 | |
| LC50 (mg a. i. /L) * | 24h | | >1.09 |
| | 48h | | >1.09 |
| | 72h | | >1.09 |
| | 96h | | >1.09 |

(注) *: 実測濃度

対照区、試験区ともに死亡及び毒性徴候は認められなかった。

本被験物質の水溶解度が低いため、分析濃度は、1.05~1.13mg/Lの範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

②原体のニジマスを用いた急性毒性試験

(資料No.水産2)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1982年

被験物質: イソキサベン原体

供試生物: ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*, 旧学名; *Salmo gairdneri*)

一群10尾3反復 (対照群31尾)

全長 (平均±SD) ; 4.34±0.36cm

湿重 (平均±SD) ; 1.15±0.29g

方法:

暴露条件; 止水式、96時間

試験区; 試験濃度として100mg a. i. /Lのみを設けた。

試験濃度区に加えて、水対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を希釈水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件;

収容密度; 10尾/100L

水温; 13.0±0°C

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中、無給餌

希釈水; 井戸水

溶存酸素濃度; 平均11.5mg/L (少なくとも飽和値の100%)

pH ; 7.9~8.5

観察及び分析: 暴露後24、48、72及び96時間に供試魚を観察し、正常、ストレス、衰弱、死亡に分類した。0及び96時間にUV-HPLC分析により、被験物質の濃度を測定した後、算術平均して実測濃度を表示した。

結果:

| 試験濃度 (mg a. i. /L) | 設定濃度 | 0、100 | |
|-----------------------|------|--------|--|
| | 実測濃度 | ND、1.1 | |
| LC50 (mg a. i. /L) * | 24h | >1.1 | |
| | 48h | >1.1 | |
| | 72h | >1.1 | |
| | 96h | >1.1 | |

(注) *: 実測濃度 ND: 検出されず (検出限界値の記載なし)

対照区、試験区ともに死亡及び毒性徴候は認められなかった。

本被験物質の水溶解度が低いため、分析濃度は、1.0~1.1mg/Lの範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③原体のブルーギルを用いた急性毒性試験

(資料No.水産3)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1982年

被験物質: イソキサベン原体

供試生物: ブルーギル (*Lepomis macrochirus*)、一群10尾3反復

全長 (平均±SD) ; 2.88±0.18cm

湿重 (平均±SD) ; 0.56±0.11g

方法:

暴露条件; 止水式、96時間

試験区; 試験濃度として100mg a. i. /Lのみを設けた。

試験濃度区に加えて、水対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を希積水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件;

収容密度; 10尾/100L

水温; 21.0±0.3°C

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中、無給餌

希積水; 井戸水

溶存酸素濃度; 平均9.3mg/L (少なくとも飽和値の96%)

pH ; 7.9~8.6

観察及び分析: 暴露後24、48、72及び96時間に供試魚を観察し、正常、ストレス、衰弱、死亡に分類した。0及び96時間にUV-HPLC分析により、被験物質の濃度を測定した後、算術平均して実測濃度を表示した。

結果:

| 試験濃度 (mg a. i. /L) | 設定濃度 | 0、100 | |
|-----------------------|------|---------|-------|
| | 実測濃度 | ND、0.99 | |
| LC50 (mg a. i. /L) * | 24h | | >0.99 |
| | 48h | | >0.99 |
| | 72h | | >0.99 |
| | 96h | | >0.99 |

(注) *: 実測濃度 ND: 検出されず (検出限界値の記載なし)

対照区、試験区ともに死亡及び毒性徴候は認められなかった。

本被験物質の水溶解度が低いため、分析濃度は、0.93~1.1mg/Lの範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

④原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料No.水産4)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

被験物質: イソキサベン原体

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各10頭3反復 (生後24時間以内)

方法:

暴露条件; 止水式、48時間

試験区; 試験濃度として100mg a. i. /Lのみを設けた。

試験濃度区に加えて、水対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を希釈水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件;

試験液量; 10頭/200mL

水温; 20.0±0°C

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中は無給餌

希釈水; 井戸水

溶存酸素濃度; 平均9.3mg/L (少なくとも飽和値の98%)

pH ; 8.3~8.4

観察及び測定: 暴露後24及び48時間に遊泳阻害及び毒性徴候を観察した。

申請者注: 本試験は1982年US FIFRAテストガイドラインに従って実施されていることから、試験容器を穏やかに動かした後、約15秒間泳げない場合を遊泳阻害とみなしたと考えられる。

0及び48時間にUV-HPLC分析により、被験物質の濃度を測定した後、算術平均して実測濃度を表示した。

結果:

| 試験濃度 (mg a. i. /L) | 設定濃度 | 0、100 | |
|-----------------------------------|------|--------|------|
| | 実測濃度 | ND、1.3 | |
| EC50 (mg a. i. /L) * (95%信頼限界) | 24h | | >1.3 |
| | 48h | | >1.3 |

(注) *: 実測濃度 ND: 検出されず (検出限界値の記載なし)

対照区、試験区ともに死亡、遊泳阻害及び毒性徴候は認められなかった。

本被験物質の水溶解度が低いため、分析濃度は、1.2~1.3mg/Lの範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑤原体の藻類生長阻害試験

(資料No.水産5)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2012年

被験物質: イソキサベン原体

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) Wildlife International保存株

初期濃度 1.0×10^4 cells/mL

方法:

暴露条件; 振とう培養法、100rpm、96時間

試験区; 予備試験の結果に基づいて、最高濃度1.5 mg a. i. /L、次いで4試験濃度区を設けた。

試験濃度区に加えて、助剤及び水対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質をDMFに溶解して試験原液を調製し、さらに淡水藻類用AAP培地で調製した。助剤濃度は、0.1mL/Lとした。

指数増殖期にある供試藻類培養液を 1.0×10^4 cells/mLになるように接種した。

環境条件;

容器; 助剤対照及び試験区並びに水対照区に250mL容フラスコをそれぞれ3並びに6個配置し、試験液量は100mLとした。

培養温度; 22.3~23.3°C

照明; 3970~4580 lux

pH ; 開始時7.3~7.4、72時間後8.0~8.1

観察及び分析; 暴露開始24、48、72及び96時間後に細胞密度を測定した。生長速度及び収量に基づき、生長阻害率を計算し、一般的に用いられている手法でEC50を算定した。0及び96時間にUV-HPLC分析により、被験物質の濃度を測定した後、算術平均して実測濃度を表示した。

結果:

| | | | |
|------------------------|-------------|--------------------------------|--|
| 試験濃度 | 設定濃度 | 0、0.094、0.19、0.38、0.75、1.5 | |
| (mg a. i. /L) | 実測濃度(算術平均) | <0.03、0.092、0.17、0.33、0.65、1.2 | |
| | 実測濃度(幾何平均)* | <0.03、0.091、0.17、0.33、0.64、1.2 | |
| ErC50 (mg a. i. /L) ** | 0-72h | >1.2 | |
| NOECr (mg a. i. /L) ** | 1.2 | | |

(注) *: 申請者計算 ** : 実測濃度

0日の実測濃度は、設定値の99~107%の範囲であった。

一方、96時間の実測濃度は設定値の62~88%の範囲であった。

(申請者による計算)

助剤対照区の72時間後の細胞数の増加が、106倍で基準の16倍以上であり、助剤対照区の反復における平均生長速度の変動係数も0.4%で、基準の7%を超えなかった。

さらに、対照区の日間生長速度の変動係数は9.6%で基準の35%以内であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑥製剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料No.水産6)

試験機関:

報告書作成年: 1986年

被験物質: イソキサベン50%水和剤

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、一群各10尾2反復

平均全長; 4.8cm、平均体重; 1.6g

方法:

暴露条件; 止水式、96時間

試験区; 最高濃度80mg製剤/Lを含む5試験濃度を設定し、水対照区も設けた。

試験液の調製; 試験水に被験物質を混合、攪拌して調製した。

環境条件;

収容密度; 10尾/10L

水温; 25~27°C

照明; 蛍光灯で18時間明/6時間暗

給餌; 記載なし

試験水; 記載なし

溶存酸素濃度; 記載なし

pH; 記載なし

観察及び分析: 暴露開始24、48、72及び96時間後に供試魚の死亡の有無を観察した。遊泳能力を有し、又は鰓蓋運動を行い、ガラス棒等による刺激に反応する個体を生、その外を死とした。

なお、LC50値については有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結果:

| 試験濃度 (mg製剤/L) | 0、2、16、20、40、80 | |
|---------------|-----------------|-----|
| LC50 (mg製剤/L) | 24h | >80 |
| | 48h | >80 |
| | 72h | >80 |
| | 96h | >80 |

対照区、試験区ともに死亡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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑦製剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料No.水産7)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2002年

被験物質：イソキサベン61.8%水和剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各5頭4反復 (生後24時間以内)

方法：

暴露条件；止水式、48時間

試験区；

最高濃度160mg製剤/Lを含む5試験濃度を設定し、水対照区も設けた。

なお、160mg製剤/L中にはイソキサベンが100mg含有しており、OECDテストガイドラインに基づく最高濃度に相当する。

試験液の調製；被験物質を井戸水に懸濁して8.1mg製剤/mLを調製した後、さらに井戸水で5試験濃度の試験液を調製した。

環境条件；

試験液量；5頭/50mL

水温；20.0℃

照明；蛍光灯で16時間明/8時間暗

給餌；暴露期間中は無給餌

希釈水；井戸水を用いた。

溶存酸素濃度；8.6~9.3mg/L (飽和値の60%は、5.4mg/L)

pH；8.0~8.2

観察及び測定；暴露開始24及び48時間後に遊泳阻害及び垂致死の影響を観察した。試験容器を軽く振とうした後、15秒以内に遊泳できない場合を遊泳阻害とみなした。

なお、EC50値については有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結果：

| | | |
|-------------------|--------------------|------|
| 試験濃度 (mg製剤/L) | 0、10、20、40、81、160 | |
| 試験濃度 (mgイソキサベン/L) | 0、6.3、13、25、50、100 | |
| EC50 (mg製剤/L) | 24h | >160 |
| | 48h | >160 |

暴露48時間後、いずれの濃度の被験物質処理区及び対照区でも遊泳阻害及び垂致死の影響が認められなかった。

(申請者注)：

イソキサベン50%水和剤のオオミジンコに対する急性遊泳阻害試験は実施していないが、本被験物質に含まれるフロララム原体のオオミジンコに対する48時間EC50値は292mg/Lを超えることから、本被験物質の試験成績でイソキサベン50%水和剤の読替が可能と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑧ 製剤の藻類生長阻害試験

(資料No.水産8)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2009年

被験物質: イソキサベン50.5%水和剤

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

入手先: ドイツ アルブレヒト・フォン・ハラー研究所

方法:

暴露条件: 振とう培養法、72時間

試験区:

最高濃度100mg製剤/Lを含む5試験濃度区に加えて培養液のみの対照区を設けた。

試験液の調製: 被験物質を培養液に溶解して試験原液を調製し、さらに培養液で希釈した所定濃度の試験液を調製した。

指数増殖期にある供試藻類培養液を 1×10^4 cells/mLになるように接種した。

環境条件:

容器: 試験区及び対照区には250mL容三角フラスコをそれぞれ3及び6個配置し、試験液は100mLとした。

培養温度: 25.1~25.8°C

照明: 5250~7440 lux

振とう速度: 99~100 rpm

pH: 開始時7.94~7.99、72時間後9.90~9.99

観察及び分析: 暴露開始24、48及び72時間後に細胞濃度を測定した。細胞濃度、及び生長速度に基づき、生長阻害率を計算し、ブートストラップ分析でEC50を算定した。

なお、EC50値については有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結果:

| | |
|----------------|--------------------------|
| 試験濃度 (mg製剤/L) | 0、6.25、12.5、25、50、100 |
| ErC50 (mg製剤/L) | 0~24hr: 25.7 (11.7~62.5) |
| | 0~48hr: >100 |
| | 0~72hr: >100 |
| NOECr (mg製剤/L) | 72h; 100 |

本試験でみられたpHの増加は、藻類の光合成に起因する。

暴露開始時から終了時まで、細胞は正常であった。

対照区の72時間後の細胞数の増加が、163倍で基準の16倍以上であり、対照区の反復における平均生長速度の変動係数も1.8%で、基準の7%を超えなかった。

さらに、対照区の日間生長速度の変動係数は21.8%で基準の35%以内であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1) ミツバチに対する影響

| 試験名称及び被験物質 | 供試生物 | 一群当たりの供試数 | 試験方法（投与方法、投与量、試験条件等） | 試験結果 | 試験の実施機関及び報告年 |
|----------------------------|---|---------------|---|-------------------------------------|--------------|
| ミツバチ 急性毒性試験 水和剤(50%) | セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) 成虫 | 100頭/区 6反復 | 経口毒性 薬剤濃度 10、100、 400ppm となるよう混 餌したときの、5日 間の死亡個体を調査 | 10、100、400ppm 区共に対照区 と差なし | (1986) |
| | | 100頭/区 3反復 | 経口毒性 薬剤濃度 100ppm の 混餌を直接巣内に与 え、40日間調査 | 異常行動な し。累積死亡 個体数は対照 区と差なし。 | |

(2) 蚕に対する影響

| 試験名称及び被験物質 | 供試生物 | 一群当たりの供試数 | 試験方法（投与方法、投与量、試験条件等） | 試験結果 | 試験の実施機関及び報告年 |
|-------------------------|---|----------------|--|--|--------------|
| 蚕急性毒性 試験 水和剤(50%) | 蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 郡秋 X 秀月 2 齢起蚕 | 20 頭/区 3 反復 | 経口毒性 100、200、400ppm の 薬液を浸漬、風乾 した桑葉を給餌 し、3 齢起になるま で調査 | 全死虫数 100ppm 2 頭 200ppm 1 頭 400ppm 0 頭 2 眠蚕体重影響な し。 | (1986) |
| | 蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 日 502 X 支 503 4 齢起蚕 | 20 頭/区 3 反復 | 経口毒性 100、200、400ppm の 薬液を浸漬、風乾 した桑葉を給餌 し、5 齢起になるま で調査 | 全死虫数 100ppm 0 頭 200ppm 0 頭 400ppm 1 頭 高濃度区で食下 量、眠蚕体重が少 なかったが、その 後無処理葉を給餌 し結繭させ、繭質 を調べたところ、 無処理区と差な 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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3) 天敵昆虫等に対する影響

| 試験名称及び被験物質 | 供試生物 | 一群当たりの供試数 | 試験方法（投与方法、投与量、試験条件等） | 試験結果 | 試験の実施機関及び報告年 |
|-------------------------|--|----------------|--|--|--------------|
| オサムシ急性毒性試験 水和剤(50%) | オサムシの一種 (<i>Poecilus cupreus</i>) 成虫 | 雌雄各3頭/区 5反復 | 飼育容器内に濃度0.2L/ha、散布水量400L/haで散布し、14日間放飼。 | 14日間死亡個体なし。 異常行動なし。 | (1990) |
| 寄生蜂急性毒性試験 水和剤(50%) | アブラハチの一種 (<i>Aphidius rhopalosiphi</i>) 成虫 | 雌雄各5頭/区 4反復 | 500、1000g a. i. /ha 溶液を散布し乾燥させたガラスプレートを用いた容器内で放飼。 | 48h 死亡率 500g a. i. /ha 7.5% 1000 g a. i. /ha 2.5% 繁殖力に影響なし。 | (2000) |
| カブリダニ急性毒性試験 水和剤(50%) | カブリダニの一種 (<i>Typhlodromus pyri</i>) 第一若虫 | 20頭/区 5反復 | 500、1000g a. i. /ha 溶液を散布し乾燥させたガラスカバースライド上で放飼。 | 7日間死亡率 500g a. i. /ha 9.0% 1000 g a. i. /ha 7.0% 繁殖力に影響なし。 | (2000) |
| ミミズ急性毒性試験 原体 | ミミズの一種 (<i>Lumbricus terrestris</i>) 第一若虫 | 5頭/区 2反復 | 0、10及び100mg/kgの濃度で土壤に混和し14日間飼育。7日毎に中毒症状、生死及び体重を調査。 | LC50 >100mg/kg 中毒症状及び死虫なし。体重も対照区と差なし。 | (1982) |

(4) 鳥類に対する影響

| No. | 試験名称及び被験物質 | 供試生物 | 一群当たりの供試数 | 投与方法 | 投与量 | LD50又はLC50及び無影響量 | 観察された影響等 | 試験機関(報告年) |
|-----|----------------|---------------|-----------|----------|--------------------------------|--------------------------------------|------------------|-----------|
| 1 | 急性経口毒性試験 原体 | コソウズラ 20週齢 | 雌雄各6羽 | 強制経口投与 | 0、125、250、500、1000、2000(mg/kg) | LD50 >2000mg/kg NOEC 2000mg/kg | 影響なし | (1982) |
| 2 | 繁殖毒性試験 一代原体 | マガモ 19週齢 | 雌雄各12羽 | 23週間混餌投与 | 0、100、300、1000(ppm) | 繁殖毒性 NOAEL : 300 ppm (60mg/kg) | 1000ppmで孵化率の低下あり | (1987) |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

(ターザイン水和剤)

- (1) 粉末は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

(ターザインプロDF)

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
使用後は洗眼すること。

(スナップショット粒剤)

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当をうけること。
- (2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、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. 製造時、使用時等における事故例

製造時、使用時において事故例の報告はない。

VIII. 毒性

1. 原体を用いた試験成績

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試動物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁Ⅷ |
|-----------|--|-------|---------------------------------|--|--|---|------------|------|
| 1 GLP | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀ 5 | 経口 | 5,000 | ♂♀ > 5,000 | (1987) | 5 |
| | | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | 5,000 | ♂♀ > 5,000 | | |
| 2 GLP | 急性毒性 皮膚一次刺激性 14日間観察 | ウサギ | ♂♀ 5 | 経皮 | 2,000 | ♂♀ > 2,000 軽度な刺激性 | (1987) | 6 |
| 1 GLP | 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂♀ 10 | 吸入 | 2,680 mg a. i. /m ³ | ♂♀ > 2,680 mg a. i. /m ³ | (1987) | 8 |
| 47 GLP | 皮膚感作性 Maximization法 3週間 | モルモット | ♂♀ 10 (対照) ♂♀ 5 | 皮内感作: 5%w/v パラフィン油 経皮感作又は惹起: 原体500mg | | 陰性 | (1992) | 10 |
| 48 | 急性神経毒性 | | | | | | | 12 |
| 49 | 急性遅発性 神経毒性 | | | | | | | 13 |
| 9 GLP | 90日間反復 経口投与毒性 3カ月間 | ラット | ♂♀ 15 | 飼料 混入 | 0、12,500、25,000、 50,000 ppm | ♂♀ < 12,500 ppm | (1987) | 14 |
| | | | | | ♂ 0、904.6、1,813.3 3,700.6 ♀ 0、964.5、1,939.4 3,962.1 | ♂ < 904.6 ♀ < 964.5 | | |
| 10 GLP | 90日間反復 経口投与毒性 4カ月間 (1カ月回復期間 を含む) | ラット | 主群 (♂♀ 15) 回復群 (♂♀ 10) | 飼料 混入 | 0、500、1,400、4,200、 12,500 ppm | ♂ 1,400 ppm ♀ < 500 ppm | (1987) | 19 |
| | | | | | ♂ 0、32.3、93.7、 285.0、852.6 ♀ 0、36.1、104.1、 311.9、945.8 | ♂ 93.7 ♀ < 36.1 | | |
| 11 GLP | 90日間反復 経口投与毒性 4カ月間 (1カ月回復期間 を含む) | マウス | 主群 (♂♀ 15) 回復群 (♂♀ 10) | 飼料 混入 | 0、10、100、 1,400、12,500 ppm | ♂♀ 100 ppm | (1987) | 25 |
| | | | | | ♂ 0、1.4、14.2、 200.0、1,783.4 ♀ 0、1.7、17.2、 249.1、2,203.2 | ♂ 14.2 ♀ 17.2 | | |
| 12 GLP | 90日間反復 経口投与毒性 3カ月間 (肝重量・薬物代謝 酵素のみ検査) | マウス | ♂♀ 15 | 飼料 混入 | 0、100、1,000 12,500 ppm | ♂♀ 100 ppm | (1987) | 29 |
| | | | | | ♂ 0、13.7、138.7、 1,719.7 ♀ 0、17.0、169.0、 2,101.7 | ♂ 13.7 ♀ 17.0 | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 資料 No. | 試験の種類 ・期間 | 供試 生物 | 1群当り 供試数 | 投与 方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値 又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁Ⅷ |
|-------------|--------------------------|---|-------------|---------------------------|---|--|---------------|----------|
| 13 GLP | 90日間反復 経口投与毒性 3カ月間 | イヌ | ♂♀ 4 | カプ セル | 0、250、500、1,000 | ♂♀ <250 | (1987) | 31 |
| 14 GLP | 90日間反復 経口投与毒性 3カ月間 | イヌ | ♂♀ 4 | カプ セル | 0、21.25、93.5、425 | ♂♀ 93.5 | (1987) | 34 |
| 50 | 21日間反復 経皮投与毒性 | ウサギ | ♂♀ 5 | 塗布 | 0、1,000 | ♂♀ 1,000 | (1984) | 38 |
| 51 | 90日間反復 吸入投与毒性 | | | | | | | 39 |
| 52 (GLP) | 反復経口投与 神経毒性 | ラット | ♂♀ 10 | 飼料 混入 | 0、10、100、1,000 | ♂♀ 1,000 | (2004) | 40 |
| 53 | 反復投与 遅発性神経毒性 | | | | | | | 44 |
| 54 GLP | 慢性毒性 ／発がん性 104週間 | ラット | ♂♀ 60 | 飼料 混入 | 0、125、1,250、12,500 ppm ♂ 0、5.0、50.6～50.8、 523.7～530.0 ♀ 0、6.1～6.3、60.8～63 642.7～652.2 | ♂♀ 125 ppm ♂ 5.0 ♀ 6.1～6.3 | (1987) | 45 |
| 55 GLP | 慢性毒性 ／発がん性 104週間 | マウス | ♂♀ 60 | 飼料 混入 | 0、100、1,000、12,500ppm ♂ 0、11.5、113.7、1,476.4 ♀ 0、12.2、123.9、1,567.1 | ♂♀ 100 ppm ♂ 11.5 ♀ 12.2 | (1987) | 67 |
| 56 GLP | 1年間反復 経口投与毒性 12カ月間 | イヌ | ♂♀ 4 | カプ セル | 0、8.5、85、850 | ♂♀ 8.5 | (1985) | 86 |
| 57 GLP | 繁殖毒性 3世代 投与16～30週間 | ラット | ♂♀ 25 | 飼料 混入 | 0、500、2,500、 12,500 ppm | 親動物／繁殖 500ppm ♂ 34～39 ♀ 37～42 胎児2,500ppm ♂ 173～200 ♀ 185～217 | (1987) | 96 |
| 15 GLP | 催奇形性 投与10日間 | ラット | 妊娠 ♀ 25 | 経口 | 0、8.5、272、850 | 母動物：850 胎児：850 催奇形性なし | (1987) | 114 |
| 16 GLP | 催奇形性 投与13日間 | ウサギ | 妊娠 ♀ 20 | 経口 | 0、85、272、850 | 母動物：272 胎児：850 催奇形性なし | (1987) | 117 |
| 17 GLP | 変異原性 復帰変異 | サルモネラ菌：TA1535 TA100、TA1537、TA98 大腸菌：WP2 uvrA ⁻ | | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0、31、62.5、125、 250、500 μg/プレート | 陰性 | (1987) | 120 |
| 18 GLP | 変異原性 Rec-assay | 枯草菌 | | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0、50、100、200、500 1,000、2,000 μg/disk | 陰性 | (1989) | 122 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試生物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載頁Ⅷ |
|-------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------|-----------------|---|--|------------|------|
| 19 GLP | 変異原性 <i>in vitro</i> 細胞遺伝 | チャイニーズ ハムスター 卵巣細胞 | | | 非活性化：0、10、20、 40.1、80.1 活性化：0、25、50、 100、200 (μg/ml) | 陰性 | (1987) | 123 |
| 20 GLP | 変異原性 不定期DNA合成 | ラット 肝細胞 | | <i>in vitro</i> | 0、0.5、1.0、5.0、10、 50、1000 n mol/ml | 陰性 | (1987) | 125 |
| 21 GLP | 変異原性 前進突然変異 | マウス リンホーマ細胞 | | <i>in vivo</i> | S-9(-)：1~250 μg/mL S-9(+): 0.5~12 μg/mL | 陰性 | (1987) | 126 |
| 22 GLP | 変異原性/姉妹染色分体交換誘導 | チャイニーズ ハムスター | ♂ 3 | 経口 | 0、12.5、25、50、100 | 陰性 | (1987) | 128 |
| 22-1 | 変異原性/姉妹染色分体交換誘導 | チャイニーズ ハムスター | ♂ 7~9 | 経口 | 0、800、2,000、5,000 | 陰性 | (1984) | 129 |
| 58 GLP | 変異原性 小核試験 | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | 単回投与：0、1,250、 2,500、5,000 | 24、48、72時 間後：陰性 | (1992) | 130 |
| 58-1 | 変異原性 小核試験 | マウス | ♂ 10 | 経口 | 2回投与：0、5,000 | 小核を有する 多染性赤血球 24、48時間で 軽度に増加 72時間後増加 なし | (1984) | 132 |
| 58-2 | 変異原性 小核試験 | マウス | ♂ 10 | 経口 | 2回投与：0、800、 2,000、5,000 | 小核を有する 多染性赤血球 24時間後： いずれの検体 投与群とも 軽度に増加 | (1984) | 133 |
| 参考4 GLP | 優性致死 5週間 | ラット | ♂ 25 ♀ 50 | 飼料 混入 | 0、500、2,500、 12,500 ppm ♂0、34、173、932 | 陰性 | (1987) | 134 |
| 23 GLP | 生体の 機能に 及ぼす 影響 | 行動 | マウス | | 0、19.5、78.1、313 1,250、5,000 | ♂ 78.1 ♀ 78.1 | (1987) | 138 |
| 全身 症状 | | ウサギ | ♂ 3 | 経口 | 0、313、1,250、5,000 | ♂ 5,000 | | |
| 呼吸・ 血圧・ 心電図 | | ウサギ | ♂ 4 | 経口 | 0、5,000 | ♂ 5,000 | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2. 製剤を用いた試験成績

| 資料 No. | 試験の種類 ・期間 | 供試 生物 | 1群当り 供試数 | 投与 方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値 又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁Ⅷ |
|-----------|-------------------------------|----------|-------------------|-----------------|-------------------------|---------------------------------|---------------|----------|
| 3 GLP | 急性毒性 50%水和剤 14日間観察 | ラット | ♂♀ 5 | 経口 | 5,000 | ♂♀ > 5,000 | (1987) | 140 |
| | | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | 5,000 | ♂♀ > 5,000 | | |
| 4 GLP | 急性毒性 50%水和剤 14日間観察 | ラット | ♂♀ 5 | 経皮 | 2,000 | ♂♀ > 2,000 | (1989) | 141 |
| 3 GLP | 急性毒性 50%水和剤 14日間観察 | ラット | ♂♀ 10 | 吸入 | 4,930 mg/m ³ | ♂♀ > 4,930 mg/m ³ | (1987) | 142 |
| 7 GLP | 皮膚一次刺激性 50%水和剤 14日間観察 | ウサギ | ♂ 6 | 皮膚 塗布 | 0.5 g | 軽度の刺激性 あり | (1989) | 143 |
| 5 GLP | 眼一次刺激性 50%水和剤 21日間観察 | ウサギ | ♂ 6 | 点眼 | 100 mg | 中等度の 刺激性あり | (1989) | 145 |
| 6 GLP | 眼一次刺激性 50%水和剤希釈液 72時間観察 | ウサギ | ♂ 9 | 点眼 | 2500倍希釈液 0.1mL | 刺激性なし | (1990) | 147 |
| 8 GLP | 皮膚感作性 50%水和剤 Buehler法 | モルモット | ♀12 (対照) ♀6 | 感作及び惹起: 50 mg塗布 | | 陰 性 | (1987) | 148 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1. 原 体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

① ラット及びマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

試験動物：F 344/Nhsd 系ラット(8~9 週齢)、平均体重；雄 163 g、雌 130 g

Hsd：(ICR)系マウス(4~5 週齢)、平均体重；雄 24.6 g、雌 24.4 g

1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方 法：検体を 10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、16 時間絶食させたラット及び 3 時間絶食させたマウスの胃内に強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

| 試験動物／投与方法 | ラット／経口 | マウス／経口 |
|---------------------------------------|--------------|--------------|
| 投与量 (mg/kg) | ♂♀5000 | ♂♀5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | ♂♀>5000 | ♂♀>5000 |
| 死亡開始時間 及び消失時間 | 死亡例なし | 死亡例なし |
| 症状発現時間 及び消失時間 | 中毒症状を 認めず | 中毒症状を 認めず |
| 最大無作用量 (mg/kg) | >5000 | >5000 |

5000 mg/kg の投与量で、ラット及びマウスの雌雄とも投与後 14 日間の観察で、死亡及び中毒症状が認められず、体重の推移も正常であった。試験終了時の肉眼的病理検査でも、ラット及びマウスの雌雄に何ら異常が認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

① ウサギにおける急性経皮毒性試験及び皮膚一次刺激性試験

(資料 No. 2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

試験動物：New Zealand 白色種ウサギ(12~18 週齢)、平均体重；雄 2.56 kg、雌 2.78 kg
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14日間観察

方法：湿らせた非閉塞ガーゼに検体を希釈せず塗布し、被毛を刈った背部皮膚(各動物の体表面積の 10%に相当する範囲)に 24 時間貼布したのち、投与部位を温湯で洗浄した。

試験項目：中毒症状及び生死を非閉塞ガーゼを除去後、1 時間目及びその後 14 日間観察した。体重は検体投与日及びその後は週 1 回測定した。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。

検体投与部位の皮膚における刺激性反応を毎日観察した。

結果：<急性経皮毒性>

| 投 与 方 法 | 経 皮 |
|-------------------------------|----------|
| 投 与 量 (mg/kg) | ♂♀ 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | ♂♀ >2000 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間及び消失時間 | 中毒症状を認めず |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 2000 |

試験期間中、死亡例は認められず、全例に体重増加がみられた。
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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<皮膚一次刺激性>

刺激性変化の判定基準は以下のとおりである。

| 項目 | 程度 | 符号 |
|-----------|----------------|----|
| 紅斑及び痂皮の形成 | 極く軽度の紅斑 | B1 |
| | 明確な紅斑 | B2 |
| | 中等度の紅斑 | B3 |
| | 高度の紅斑から軽度の痂皮 | B4 |
| 浮腫の形成 | 極く軽度の浮腫 | E1 |
| | 軽度の浮腫 | E2 |
| | 中等度の浮腫 | E3 |
| | 高度の浮腫 | E4 |
| 剝離 | 薄膜（幅3mm又はそれ以下） | F1 |
| | 薄膜（直径3～10mm） | F2 |
| | 薄膜（直径10mm以上） | F3 |

観察した刺激性変化は以下のとおりである。

| 塗 布 後 (日) | | | | | | | | | | | |
|-----------|----------|----------|------------------|------------------|---------------------------|--|-----------------------------|------------------|-------|-------|----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12～14 |
| 全例 正常 | 全例 正常 | 全例 正常 | B1:2例 B2E2:5例 | B1:2例 B2E2:5例 | B1:1例 B2:2例 B2E2:4例 | B1:2例 B1E1:1例 B2E1:2例 B2E2:1例 | B1:1例 B1E1:3例 B2E1:1例 | B1:3例 B1E1:1例 | B1:3例 | B1:1例 | 全例 正常 |

貼付後4～6日目に10匹中8匹で軽度な紅斑及び浮腫が認められたが、12日目までに全例消失した。その他には刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、イソキサベン原体は、ウサギの皮膚に対して軽度な刺激性があると思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

① ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: F344/Cr1 系ラット (9 週齢)、1 群雌雄各 10 匹

平均体重; 雄 174 g、雌 142 g

試験期間: 14日間観察

暴露方法: ダストフィーダーを用いて検体のエアゾルを発生させ、4 時間鼻部を暴露させた。

暴露空気をガス捕集器を用いて捕集し、重量測定法により実測濃度を求めた。

暴露条件;

| | |
|------------------------------|----------------|
| 設定濃度 (mg/L) | 17.67 |
| 実際濃度 (mg 原体/L) | 2.93 |
| (mg a. i. /L) | 2.68 |
| 粒子径分布 (%) | |
| >21.00 (μm) | 71.35 |
| 17.00~ | 3.35 |
| 6.80~ | 12.81 |
| 4.10~ | 7.53 |
| 2.60~ | 2.93 |
| 1.50~ | 1.39 |
| 0.84~ | 0.30 |
| 0.54~ | 0.22 |
| 空気力学的質量中位径 (μm) | 41.42 |
| ±幾何標準偏差 | ±3.38 |
| チャンバー容積 (L) | 41 |
| チャンバー通気量 (L/分) | 40 |
| 暴露条件 | エアゾル 4 時間 鼻部暴露 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験項目：中毒症状及び生死を暴露直後、暴露後約 3 時間目及びその後 14 日間、平日は 1 日 2 回、週末は 1 日 1 回観察した。体重は暴露前 24 時間及び 1 時間、暴露後 1、3、5、7 及び 14 日目に測定した。

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。

| LC ₅₀ (mg a. i. /L) | 死亡開始時間 及び終了時間 | 症状発現時間 及び消失時間 | 死亡例の認められ なかった濃度 (mg a. i. /L) |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|-------------------------------------|
| ♂♀ > 2.68 | 死亡例なし | 暴露直後 ♂4 日、♀5 日 | 2.68 |

中毒症状としては、雌雄に関係なく、毛づくろいの低下が観察され、雄では暴露後 3 日目に 10 匹中 2 匹で、雌では暴露後 3 日目に 10 匹中 1 匹で体重の減少が認められたが、体重の減少が認められた雌 1 匹を除き、雄では 4 日目に、雌では 5 日目に症状が消失し、正常に回復した。

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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.47)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度：

試験動物：ハートレー系モルモット体重307～412g

検体感作群 1群雌雄各10匹，陽性感作および非感作群 1群雌雄各5匹

試験期間：3週間

方法：(Maximization Test)

投与量設定根拠；皮内投与ではパラフィン油中で1及び5%検体溶液での予備試験の結果、両濃度ともに軽度の刺激性が認められた。さらに、原体500mgの経皮投与の予備試験の結果、皮膚刺激性は認められなかった。したがって、本試験の濃度は皮内投与でパラフィン油中5%検体溶液、経皮投与で原体500mgを設定した。

感作；背部を刈毛し、さらに剃毛した後、以下のようにそれぞれ0.1ml皮内投与、また 500 mg経皮投与して感作を行なった。

| 試験群 | | 被験物質処理群 | 対照群 |
|------|-------|------------------|------------------|
| 皮内感作 | 感作部位① | FCA+0.9%塩化ナトリウム液 | FCA+0.9%塩化ナトリウム液 |
| | 感作部位② | 5%検体液 | パラフィン油 |
| | 感作部位③ | 5%検体液とFCAとの等量混合液 | パラフィン油とFCA等量混合液 |
| 経皮感作 | 感作部位④ | 原体 | パラフィン油 |

FCA：フロイントの完全アジュバンド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

惹起：第22日に全動物の後部右脇腹部4cm²に、原体500mgを、後部左脇腹部には溶媒0.5mLを塗布した。

観察項目：惹起24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た。また、一般状態は毎日観察し、体重は皮内感作前日、第25日に全動物について測定した。

結果：検体感作群、検体対照群では、24及び48時間目ともに陽性反応は認められなかった。

各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

| 群 | | 供試動物数 | 感作反応動物数 | | | | | | | | 陽性率 | | | |
|------|---------|-------|---------|----|----|--------|------|----|----|---|-----|----|---|------|
| | | | 24時間 | | | | 48時間 | | | | | | | |
| 皮内感作 | 経皮感作/惹起 | | 皮膚反応評点 | | 平均 | 皮膚反応評点 | | 平均 | | | | | | |
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 平均 | 0 | 1 | 2 | 3 | 平均 | | |
| 検体 | 検体5%溶液 | 検体原体 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/20 |
| | 溶媒 | 溶媒 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/10 |

以上の結果より、本剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3) 急性神経毒性

急性神経毒性試験の提出除外の申し出書

(資料No.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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(4) 急性遅発性神経毒性

(資料No. 49)

当該試験成績を提出しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(5) 90日間反復経口投与毒性

①ラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料No.9)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: Fischer 344系ラット(5~6週齢、平均体重; 雄90.9g、雌91.1g)、
1群雌雄各15匹

試験期間: 3カ月間(1982年1月11日~1982年4月14日)

投与方法: 検体を0、12500、25000及び50000 ppmの濃度で含有する飼料を、3カ月間
毎日自由に摂取させた。検体を混合した飼料は2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; 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間中死亡例はなく、一般状態の異常も観察されなかった。

体重変化; 週1回、全動物の体重を測定した。また、体重増加量も算出した。

対照群に比して統計学的に有意な変動のあった測定日を以下の表に示す。

| 測定日 (日) | 投与量 (ppm) | | | | | |
|------------|-----------|-------|-------|--------|-------|-------|
| | 雌体重値 | | | 雌体重増加量 | | |
| | 12500 | 25000 | 50000 | 12500 | 25000 | 50000 |
| 56 | | | 95 ↓ | | | |
| 63 | | | 94 ↓ | | | |
| 70 | | | 95 ↓ | | 89 ↓ | |
| 77 | | | 94 ↓ | | 89 ↓ | |
| 84 | 95 ↓ | | 94 ↓ | | 90 ↓ | 90 ↓ |
| 90 | 95 ↓ | | 94 ↓ | | 89 ↓ | 90 ↓ |

Dunnettのt検定(↓: P<0.05、↓: P<0.01)

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

12500 及び 50000 ppm 群雌でそれぞれ 84 及び 56 日後に有意な体重の低値がみられ、試験終了時まで続いた。さらに、試験の後期に 25000 及び 50000 ppm 群雌に体重増加量の減少がみられた。

(申請者注)

いずれの変動にも用量相関性はなく、毒性学的意義はないと考えられた。

摂餌量及び食餌効率；週 1 回、全動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は 50000 ppm 群雄で投与期間を通して増加傾向を示し、90 日で統計学的に有意であった（対照群 16.2g 対 17.0 : $P < 0.05$ ）。

対照群に比して食餌効率に統計学的有意な変動のあった測定日を以下の表に示す。

| 測定日 (日) | 投与量 (ppm) | | | | | |
|------------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 12500 | 25000 | 50000 | 12500 | 25000 | 50000 |
| 28 | | | 91 ↓ | | | |
| 35 | | | 91 ↓ | | | |
| 42 | | | 91 ↓ | | 88 ↓ | 88 ↓ |
| 49 | | | 92 ↓ | | 90 ↓ | |
| 56 | | | 93 ↓ | | | 91 ↓ |
| 63 | 94 ↓ | | 93 ↓ | | | |
| 70 | 94 ↓ | | 92 ↓ | | 89 ↓ | |
| 77 | 94 ↓ | | 92 ↓ | | 91 ↓ | |
| 84 | 95 ↓ | | 93 ↓ | | 91 ↓ | 90 ↓ |
| 90 | 96 ↓ | | 93 ↓ | | 90 ↓ | 91 ↓ |

Dunnett の t 検定 (↓ : $P < 0.05$, ↓↓ : $P < 0.01$)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

食餌効率は雄では 12500 及び 50000 ppm 群でそれぞれ 63 日目及び 28 日目以降投与期間終了時まで、雌では 25000 及び 50000 ppm 群で 42 日目以降投与期間終了時まで減少が認められた。しかし、いずれの変動にも用量相関性はなく、毒性学的意義はないと考えられた。

検体摂取量；摂餌量及び飼料中濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量は、12500、25000 及び 50000 ppm 群で雄が 904.6、1813.3 及び 3700.6 mg/kg、雌が 964.5、1939.4 及び 3962.1 mg/kg であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液学的検査；投与期間終了時に全動物を対象として、心穿刺により採血し、赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、有核赤血球数、赤血球の形態、白血球数及び分画を検査した。

次頁の表に対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

| 性別・投与量 (ppm) 検査項目 | ♂ | | | ♀ | | |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 12500 | 25000 | 50000 | 12500 | 25000 | 50000 |
| 赤血球数 | ↓ 97 | | | | ↓ 96 | |
| ヘマトクリット値 | ↓ 97 | | | | ↓ 95 | |
| MCH | ↑ 102 | | | | | |
| MCHC | ↑ 102 | ↑ 102 | | | ↑ 102 | |
| 白血球数 | | | | | ↓ 80 | |

(注) ↑ ↓ : P<0.05 (Dunnett の t 検定)

表の数値は、対照群を 100 とした場合の値を示す。

上記の変動は、生物学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の検査時期及び対象動物で、同じ血液の血清を用いて、血糖、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アラニントランスアミナーゼ (ALT) を検査した。

下表に対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

| 性別・投与量 (ppm) 検査項目 | ♂ | | | ♀ | | |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 12500 | 25000 | 50000 | 12500 | 25000 | 50000 |
| 血糖 | | | | | | ↑ 114 |
| クレアチニン | | | | ↓ 75 | ↓ 62 | ↓ 82 |
| ALP | | ↓ 89 | ↓ 88 | | | |
| ALT | | | | | | ↓ 81 |

(注) ↑ ↓ : P<0.05 (Dunnett の t 検定)

表の数値は、対照群を 100 とした場合の値を示す。

上記の変動は、生物学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肝の薬物代謝酵素；投与期間終了時に、各群雌雄5匹ずつを対象として、肝のホモジネートを調製し、p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性を測定した。
以下の表に对照群を100とした場合の値を示す。

| 性別・投与量 (ppm) | ♂ | | | ♀ | | |
|---------------------------|----------|----------|-------|----------|----------|----------|
| | 12500 | 25000 | 50000 | 12500 | 25000 | 50000 |
| p-ニトロアニソール-o- デメチラーゼ活性 | ↑ 120 | ↑ 118 | 114 | ↑ 158 | ↑ 145 | ↑ 143 |

(注) ↑ : P<0.05 (Dunnett の t 検定)

全投与群雌雄で p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性が増加し、50000ppm 群雄を除いて对照群に比し統計学的に有意差が認められた。

臓器重量；投与期間終了時に全動物を対象として、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺(上皮小体を含む)、精巣又は卵巣の重量を測定し、対体重比も算出した。
下表に对照群に比し統計学的有意差の認められた臓器を示す。

| 臓器 | 性別・投与量 (ppm) | ♂ | | | ♀ | | |
|------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 12500 | 25000 | 50000 | 12500 | 25000 | 50000 |
| 最終体重 | | | | | ↓ 95 | | ↓ 94 |
| 肝臓 | 絶対重量 | ↑ 111 | ↑ 117 | ↑ 116 | ↑ 110 | ↑ 116 | ↑ 112 |
| | 対体重比 | ↑ 115 | ↑ 117 | ↑ 117 | ↑ 116 | ↑ 122 | ↑ 120 |
| 腎臓 | 対体重比 | ↑ 107 | ↑ 106 | | ↑ 107 | ↑ 107 | |
| 甲状腺 | 対体重比 | | | | | ↑ 114 | |

(注) ↑ ↓ : P<0.05、↑ ↓ : P<0.01 (Dunnett の t 検定)

表の数値は、对照群を100とした場合の値を示す。

全投与群雌雄の肝の重量及び対体重比の増加、12500 及び 25000 ppm 群雌雄の腎の対体重比の増加は、検体投与による影響であると考えられた。

(申請者注)

50000ppm 群の雌雄において腎の対体重比の増加がみられなかったことについて、報告書では何も言及されていなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肉眼的及び病理組織学的検査；投与期間終了時に全動物を対象として、肉眼的病理検査を行った後、上記重量測定臓器及び肺、胸腺、リンパ節、唾液腺、膵、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、前立腺または子宮、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、骨、骨髓、眼、大脳、小脳、脳幹、下垂体の病理組織学的検査を行った。

剖検では特記すべき変化は認められなかった。

病理組織学的検査での主要な所見の発生数を以下に示す。

| 性別 投与量 (ppm) | ♂ | | | | ♀ | | | |
|-----------------|----|-------|-------|-------|----|-------|-------|-------|
| | 0 | 12500 | 25000 | 50000 | 0 | 12500 | 25000 | 50000 |
| 所見\検査動物数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 肝 局所性変性 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎 慢性炎症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺 出血 | 1 | 1 | 0 | 3 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| 肺 単核球細胞浸潤 | 5 | 4 | 5 | 4 | 7 | 6 | 3 | 4 |
| 心 進行性心筋症 | 4 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

(注) 統計検定は実施せず

上記の所見はいずれも偶発的なものであると考えられた。

以上の結果、イソキサベンをラットに 3 カ月間飼料混入投与した場合、12500、25000 及び 50000ppm 群雌雄に肝の p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性の増加及び肝重量の増加、12500 及び 25000ppm 群雌雄に腎の対体重比の増加が認められたことから、無毒性量は求められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

②ラットにおける亜急性経口毒性試験 (1 カ月間の回復試験を含む)

(資料No.10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

試験動物：Fisher 344 系ラット(5~6 週齢、平均体重；雄 96.0g、雌 86.9g) 1 群雌雄各 25 匹
投与開始後 3 カ月目に各群雌雄 15 匹ずつを屠殺し、残りの動物は回復試験群として、
その後対照飼料を 1 カ月間与えた後屠殺した。

試験期間：投与期間；3 カ月間、回復期間 1 カ月間
(1982 年 9 月 20 日~1983 年 1 月 20 日)

投与方法：検体を 0、500、1400、4200 及び 12500 ppm の濃度で含有する飼料を、3 カ月間毎日自由に摂取させた。検体を混合した飼料は 2 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；一般状態及び生死を毎日観察した。
投与期間及び回復期間を通して死亡例はなく、一般状態の異常も観察されなかった。

体重変化；週 1 回、全生存動物の体重を測定した。
対照群に比して統計学的に有意な変動のあった測定日を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 測定日 (日) | 性別及び投与量 (ppm) | | | | | | | | | |
|------------|---------------|------|-------|------|-------|-------|------|-------|------|-------|
| | 体重値 | | | | | 体重増加量 | | | | |
| | 雄 | | | 雌 | | 雄 | | | 雌 | |
| | 1400 | 4200 | 12500 | 4200 | 12500 | 1400 | 4200 | 12500 | 4200 | 12500 |
| 8 | | | 95 ↓ | | | | | 86 ↓ | | 45 ↓ |
| 15 | 94 ↓ | | 92 ↓ | | | 92 ↓ | | 85 ↓ | | 88 ↓ |
| 22 | 94 ↓ | 94 ↓ | 91 ↓ | | | 90 ↓ | | 85 ↓ | | 88 ↓ |
| 29 | | | 92 ↓ | | 95 ↓ | | | 87 ↓ | | 81 ↓ |
| 36 | | 91 ↓ | 91 ↓ | | | 93 ↓ | 91 ↓ | 87 ↓ | | 89 ↓ |
| 43 | 94 ↓ | 90 ↓ | 90 ↓ | | | 92 ↓ | 88 ↓ | 86 ↓ | | 91 ↓ |
| 50 | 97 ↓ | 93 ↓ | 93 ↓ | | | 91 ↓ | 88 ↓ | 87 ↓ | | 83 ↓ |
| 57 | | 90 ↓ | 90 ↓ | | | 93 ↓ | 88 ↓ | 87 ↓ | 92 ↓ | 90 ↓ |
| 63 | | 92 ↓ | 92 ↓ | | | | 90 ↓ | 89 ↓ | | 92 ↓ |
| 71 | | 92 ↓ | 93 ↓ | | | | 91 ↓ | 91 ↓ | | |
| 78 | | 94 ↓ | 93 ↓ | | | | 93 ↓ | 92 ↓ | | |
| 85 | | 94 ↓ | 94 ↓ | | | | 93 ↓ | 92 ↓ | | |
| 90 | | 95 ↓ | 95 ↓ | | | | | 94 ↓ | | 93 ↓ |

Dunnett の t 検定 (↓ : P<0.05, ↓↓ : P<0.01)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

12500 ppm 群雄で 8 日目以降並びに 4200 ppm 群雄で 36 日目以降に統計学的に有意な体重の低値が認められ、これらの変化は投与終了時まで持続した。

その他の検体投与群雌雄で間欠的にみられた統計学的に有意な体重の低値は、その変化量が小さく、毒性学的意義はないと考えられた。

12500 ppm 群雌雄で 8 日目以降並びに 4200 ppm 群雄で 36 日目以降に統計学的に有意な体重増加量の減少が認められ、これらの変化の大部分は投与終了時まで持続した。その他の検体投与群雌雄で間欠的にみられた統計学的に有意な体重増加量の減少は、その変化量が小さく、毒性学的意義はないと考えられた。

なお、回復期間終了時には、対照群と差がなくなった。

摂餌量及び食餌効率；週 1 回、全生存動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量には、雌雄とも、投与期間及び回復期間を通して検体投与による影響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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

対照群に比して食餌効率に統計学的有意な変動のあった測定日を以下の表に示す。

| 測定日 (日) | 投与量 (ppm) | | | | | | |
|------------|-----------|------|------|-------|------|------|-------|
| | 雄 | | | | 雌 | | |
| | 500 | 1400 | 4200 | 12500 | 1400 | 4200 | 12500 |
| 8 | | 91 ↓ | | 86 ↓ | | | 79 ↓ |
| 15 | | 91 ↓ | | 91 ↓ | | | 90 ↓ |
| 22 | | 93 ↓ | 93 ↓ | 89 ↓ | | | 84 ↓ |
| 29 | | | 95 ↓ | 90 ↓ | | 92 ↓ | 79 ↓ |
| 36 | | 95 ↓ | 92 ↓ | 90 ↓ | | 90 ↓ | 86 ↓ |
| 43 | | 94 ↓ | 89 ↓ | 89 ↓ | 94 ↓ | 91 ↓ | 89 ↓ |
| 50 | 96 ↓ | 95 ↓ | 90 ↓ | 91 ↓ | 93 ↓ | | 92 ↓ |
| 57 | 96 ↓ | 95 ↓ | 91 ↓ | 91 ↓ | | 91 ↓ | 89 ↓ |
| 63 | | | 93 ↓ | 93 ↓ | 95 ↓ | 93 ↓ | 90 ↓ |
| 71 | | | 94 ↓ | 94 ↓ | | | 92 ↓ |
| 78 | | | 96 ↓ | 94 ↓ | 95 ↓ | | 92 ↓ |
| 85 | | | 96 ↓ | 95 ↓ | 94 ↓ | | 93 ↓ |
| 90 | | | | 96 ↓ | 93 ↓ | 94 ↓ | 91 ↓ |

Dunnett の t 検定 (↓ : P<0.05, ↓↓ : P<0.01)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

食餌効率は 12500 ppm 群雌雄で 8 日目以降投与終了時まで減少が認められた。さらに、その他の検体投与群雌雄で間欠的にみられた統計学的に有意な食餌効率の減少は、その変化量が小さく、毒性学的意義はないと考えられた。

回復期間中は対照群との差はみられなかった。

検体摂取量；摂餌量及び飼料中濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量は 500、1400、4200 及び 12500 ppm 群で、雄が 32.3、93.7、285.0 及び 852.6 mg/kg、雌が 36.1、104.1、311.9 及び 945.8 mg/kg であった。

血液学的検査；投与 90 日時に各群雌雄 15 匹ずつ、回復期間終了時各群雌雄 10 匹ずつを対象として、心穿刺により採血し、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、有核赤血球数、赤血球の形態、白血球数及び分画を検査した。次頁の表に対照群に比し統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 検査時期 | 性別・投与量 (ppm) 検査項目 | ♂ | | | | ♀ | | | | |
|---------|-------------------------|-------|------|------|--------|-----|------|--------|--------|--|
| | | 500 | 1400 | 4200 | 12500 | 500 | 1400 | 4200 | 12500 | |
| 回復期間終了時 | MCV | ↑ 102 | | | | | | | | |
| | MCHC | | | | | | | ↑ 102 | ↑ 102 | |
| | 有核赤血球数 | | | | | | | ↑ 1800 | | |
| | 白血球 分面 | 単球 | | | ↑ 1000 | | | ↑ 1300 | ↑ 1400 | |
| | | 好中球 | | | | | | ↑ 163 | ↑ 147 | |
| | | 好酸球 | | | | | | | ↑ 950 | |
| | | リンパ球 | | | | | | ↓ 89 | ↓ 89 | |

(注) ↑ ↓ : P<0.05 (Dunnett の t 検定)

表の数値は、対照群を 100 とした場合の値を示す。

回復期間終了時にみられた統計学的有意差は、いずれも用量相関性はなく、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の検査時期及び対象動物で、同じ血液の血清を用いて、血糖、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、ALT を検査した。
下表に対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

| 検査時期 | 性別・投与量 (ppm) 検査項目 | ♂ | | | | ♀ | | | |
|---------|-------------------------|-----|------|------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | | 500 | 1400 | 4200 | 12500 | 500 | 1400 | 4200 | 12500 |
| 投与期間終了時 | 血糖 | | | | ↑ 114 | | ↑ 110 | | ↑ 114 |
| | BUN | | | | | | ↓ 92 | | |
| | クレアチニン | | | | | ↑ 120 | | ↑ 1800 | |
| | 総ビリルビン | | | | ↓ 71 | | | | |
| | ALT | | | | | ↓ 84 | | | ↓ 81 |
| 回復期間終了時 | 血糖 | | | | ↑ 120 | ↓ 86 | ↓ 86 | | |
| | クレアチニン | | | ↓ 80 | ↓ 64 | ↑ 138 | ↑ 153 | ↑ 140 | ↑ 148 |
| | 総ビリルビン | | | ↓ 64 | ↓ 44 | ↑ 165 | ↑ 219 | ↑ 227 | ↑ 204 |
| | ALT | | ↓ 81 | ↓ 82 | ↓ 77 | | | | |

(注) ↑ ↓ : P<0.05 (Dunnett の t 検定)

表の数値は、対照群を 100 とした場合の値を示す。

上記変動のうち検体投与による影響であると考えられたのは、投与期間終了時における 12500 ppm 群雌雄の血糖の増加のみであった。しかし、この増加も非常に軽度であり、毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肝の薬物代謝酵素；投与期間終了時及び回復期間終了時に、各群雌雄 5 匹ずつを対象として、肝のホモジネートを調製し、p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性を測定した。以下の表に对照群を 100 とした場合の値を示す。

| 性別・投与量 (ppm) | ♂ | | | | ♀ | | | |
|---------------------------|-----|------|-------|-------|-----|-------|-------|-------|
| | 500 | 1400 | 4200 | 12500 | 500 | 1400 | 4200 | 12500 |
| p-ニトロアニソール-o- デメチラーゼ活性 | 122 | 114 | ↑ 141 | 117 | 109 | ↑ 130 | ↑ 132 | ↑ 133 |

(注) ↑ : P<0.05 (Dunnett の t 検定)

投与期間終了時に 4200 ppm 群雄及び 1400 ppm 以上の投与群雌に p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性の増加が認められたが、回復期間終了時にはすべて回復した。

臓器重量；投与期間終了時に各群雌雄 15 匹ずつ、回復期間終了時に各群雌雄 10 匹ずつを対象として、副腎、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺(上皮小体を含む)、精巣または卵巣、前立腺または子宮の重量を測定し、対体重比も算出した。下表に对照群に比し統計学的有意差の認められた臓器を示す。

| 検査時期 | 性別・投与量 (ppm) | 臓器 | ♂ | | | | ♀ | | | |
|-------------|-----------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | 500 | 1400 | 4200 | 12500 | 500 | 1400 | 4200 | 12500 |
| 投与期間 終了時 | 最終体重 | | | | | | | | | |
| | 肝臓 | 絶対重量 | | | ↑ 109 | ↑ 112 | ↑ 112 | ↑ 111 | ↑ 114 | ↑ 123 |
| | | 対体重比 | | | | | ↑ 110 | ↑ 111 | ↑ 116 | ↑ 121 |
| | 腎臓 | 対体重比 | | | | ↑ 104 | | | | |
| | 脾臓 | 絶対重量 | ↓ 92 | ↓ 90 | ↓ 91 | ↓ 89 | | | | |
| 対体重比 | | ↓ 92 | ↓ 92 | | ↓ 95 | | | | | |
| 精巣 | 対体重比 | | | ↑ 106 | ↑ 106 | | | | | |
| | 最終体重 | | | | | | | | | |
| 回復期間 終了時 | 肝臓 | 対体重比 | | | | ↑ 112 | | | | |
| | | 心臓 | 絶対重量 | | | | | | ↓ 93 | ↓ 88 |
| | 対体重比 | | | | | | ↓ 92 | | | |

(注) ↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (Dunnett の t 検定)

表の数値は、对照群を 100 とした場合の値を示す。

投与期間終了時に 4200、12500ppm 群雄、全投与群雌にみられた肝の重量及び/または対体重比の増加、12500ppm 群雄の腎の対体重比の増加は、検体投与による影響であると考えられた。しかし、回復期間終了時には 12500ppm 群雄の肝の対体重比の増加を除いて回復した。

脾、精巣及び心の重量の変動は微少であり、毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肉眼的及び病理組織学的検査；投与期間終了時に各群雌雄 15 匹ずつ、回復期間終了時に各群雌雄 10 匹ずつを対象として、肉眼的病理検査を行った後、上記重量測定臓器及び肺、胸腺、リンパ節、唾液腺、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、骨、骨髄、眼、大脳、小脳、脳幹、下垂体の病理組織学的検査を行った。

剖検では特記すべき変化は認められなかった。

病理組織学的検査での主要な所見の発生数を以下に示す。

| 検査時期 | 性別 投与量(ppm)・ 所見\検査動物数 | ♂ | | | | | ♀ | | | | |
|----------|-----------------------------|----|-----|------|------|-------|----|-----|------|------|-------|
| | | 0 | 500 | 1400 | 4200 | 12500 | 0 | 500 | 1400 | 4200 | 12500 |
| | | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 投与期間終了時 | 肝 | | | | | | | | | | |
| | び慢性肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 脂肪沈着、軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 過形成結節 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎 | | | | | | | | | | |
| 多発性鉍化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 心 | | | | | | | | | | | |
| | 局所性炎症、軽微 | 3 | 4 | 0 | 1 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺 | | | | | | | | | | | |
| | 嚢胞 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 回復期間終了時 | 検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肝 | | | | | | | | | | |
| | び慢性肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 心 | | | | | | | | | | |
| 局所性炎症、軽微 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 甲状腺 | | | | | | | | | | | |
| | 嚢胞 | 3 | 1 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 |

(注) 統計検定は実施せず

投与期間終了時の 12500 ppm 群雌雄各 1 例及び回復期間終了時の同群雄 1 例にみられたび慢性肝細胞肥大は、検体投与と関連している可能性があったが、発生率が低く明らかに検体投与による影響とは断定できなかった。

その他の所見はすべて偶発的なものであると考えられた。

以上の結果、イソキサベンをラットに3カ月間飼料混入投与した場合、4200 ppm 群雄及び1400 ppm 以上の群雌に肝の p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性の増加、500 ppm 以上の群雌に肝重量及び対体重比の増加、4200 ppm 以上の群雄に肝の対体重比の増加並びに 12500 ppm 群雌に腎の対体重比の増加が認められたことから、無毒性量は雄に関しては 1400 ppm (93.7 mg/kg/日)、雌に関しては 500 ppm (36.1 mg/kg/日) 未満であると判断される。

しかし、500 ppm 群雌の肝重量の増加は、その他の検査で対応する所見が認められなかったことから、毒性学的意義は小さいと考えられた。

また、上記の所見は 12500 ppm 群雄の肝重量の増加を除いて、投与中止後 1 カ月目には回復しており、可逆的であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③マウスを用いた3カ月間亜急性経口毒性試験（1カ月間の回復試験を含む）

（資料No.11）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：B6C3F1 マウス、1群雌雄各25匹、試験開始時5～6週齢

（平均体重；雄18.5g、雌15.5g）

3カ月間の投与後、各群15匹ずつを屠殺し、残りの動物は回復試験用動物としてその後は対照飼料を与え、1カ月間飼育した。

試験期間：投与期間；3カ月間、回復期間1カ月間

（1982年10月29日～1983年3月1日）

投与方法：検体を0、10、100、1400あるいは12500ppmの濃度で含有する飼料を、3カ月間随時摂食させた。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

100ppm群の雌2匹が投与後42日時に行方不明となったが、その他の全動物は本試験終了時まで生存した。

一般状態には検体投与による影響は認められなかった。

体重変化；週1回、全生存動物の体重を測定した。

3カ月の投与期間中、各検体投与群雌雄の平均体重及び平均体重増加量に対する影響は認められなかった。

検体摂取量；飼料中の検体濃度を測定しなかったが、本試験機関のB6C3F1マウスの摂餌量背景データ及び本試験のマウスの体重より算出した1日当りの平均検体推定摂取量は10、100、1400及び12500ppm投与群で雄が各々1.4、14.2、200.0、1783.4mg/kg、また雌が1.7、17.2、249.1、2203.2mg/kgであった。

血液学的検査；投与期間終了時に各群雌雄15匹ずつ、また回復期間終了時に各群雌雄10匹ずつ、眼窩静脈叢より採血し、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度を検査した。

次頁の表に対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 性別 | 検査時期・投与群 (ppm) 検査項目 | 投与期間終了時 | | | | 回復期間終了時 | | | |
|----|---------------------------|---------|------|------|-------|---------|-------|------|-------|
| | | 10 | 100 | 1400 | 12500 | 10 | 100 | 1400 | 12500 |
| ♂ | 白血球数 | | | | | | ↓ 72 | ↓ 63 | ↓ 53 |
| | 赤血球数 | | | | | | ↓ 96 | | |
| | ヘマトクリット値 | | | | | | ↓ 96 | | |
| | MCHC | ↑ 101 | | | | | ↑ 101 | | ↑ 102 |
| ♀ | 白血球数 | | ↓ 68 | | | | | ↓ 60 | |

(注) Dunnett の両側 t 検定 ↑ ↓ : P<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

(申請者注)

回復期間終了時にみられた白血球数の減少及び MCHC の増加は、投与量との相関がみられないことから、検体投与によるものとは考えられなかった。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、心臓穿刺により採血して、その血清を用い、血糖、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ及びGPTを検査した。

下表に対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

| 性別 | 検査時期・投与群 (ppm) 検査項目 | 投与期間終了時 | | | | 回復期間終了時 | | | |
|----|---------------------------|---------|------|------|-------|---------|-------|-------|-------|
| | | 10 | 100 | 1400 | 12500 | 10 | 100 | 1400 | 12500 |
| ♂ | 血糖 | ↓ 81 | | | | | | | ↑ 129 |
| | 尿素窒素 | | | ↓ 85 | ↓ 86 | | | | |
| | 総ビリルビン | | ↓ 43 | ↓ 73 | | | | | |
| ♀ | 総ビリルビン | ↓ 60 | ↓ 34 | | | | ↑ 193 | ↑ 208 | |

(注) Dunnett の両側 t 検定 ↑ ↓ : P<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

いずれの検査項目においても、検体投与に関連した変化は認められなかった。

(申請者注)

投与期間終了時に 1400 及び 12500ppm 群雄にみられた尿素窒素の減少は、投与量との相関がみられないことから、検体投与によるものとは考えられなかった。

肝の薬物酵素誘導；投与期間及び回復期間の各終了後の剖検時に、各群雌雄 5 匹ずつの動物から肝臓の一部を採取してホモジネート液を調製し、p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性を測定した。

下表に投与期間終了時における p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 性別 | ♂ | | | | ♀ | | | |
|--------------------------|----|-----|-------|-------|----|-----|-------|-------|
| | 10 | 100 | 1400 | 12500 | 10 | 100 | 1400 | 12500 |
| p-ニトロアニソール o-デメチラーゼ活性 | | | ↑ 130 | ↑ 132 | | | ↑ 123 | ↑ 135 |

(注) Dunnett の片側 t 検定 ↑ : P<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

投与期間終了時に 1400 及び 12500 ppm 群の雌雄で、この酵素活性の有意な上昇が認められたが、回復期間終了時にはいずれも回復していた。

臓器重量 ; 投与期間及び回復期間の各終了後の剖検時に、全動物の心臓、腎臓（副腎を含む）、肝臓、脾臓、精巣、前立腺及び子宮（卵巣を含む）の各重量を記録し、また対体重比も算出した。

下表に対照群に比し統計学的有意差の認められた項目を示す。

| 性別 | 検査時期 | | 投与期間終了時 | | | | 回復期間終了時 | | | |
|----|---------------|---------------|---------|-----|-------|-------|---------|------|-------|-------|
| | 投与群 (ppm) | | 10 | 100 | 1400 | 12500 | 10 | 100 | 1400 | 12500 |
| ♂ | 最終体重 | | | | | | | | a | |
| | 肝臓 | 絶対重量 | | | ↑ 111 | ↑ 123 | | | | |
| | | 対体重比 | | | ↑ 115 | ↑ 125 | | | ↑ 116 | |
| | 腎臓 (副腎を含む) | 対体重比 | | | | | | | ↑ 117 | |
| | | 心臓 | 対体重比 | | | | | | ↑ 121 | |
| | 脾臓 | 対体重比 | | | | | | | ↑ 124 | |
| | 精巣 | 対体重比 | | | | | | | ↑ 125 | |
| ♀ | 最終体重 | | | | | | | | | |
| | 肝臓 | 対体重比 | | | ↑ 108 | ↑ 117 | | | | |
| | | 腎臓 (副腎を含む) | 絶対重量 | | | | | | ↓ 83 | |
| | | 対体重比 | | | | | | ↓ 86 | | |
| | 心臓 | 絶対重量 | | | | | | | ↑ 111 | |

(注) Dunnett の両側 t 検定 ↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

a ; 最終体重平均値 (対照 32.1g 対 1400ppm 27.2g)

投与期間終了時の 1400、12500ppm 群の雌雄にみられた変動はいずれも検体投与による影響と考えられたが、1400 ppm 群雄の肝臓の対体重比の増加を除き、回復期間終了時には回復していた。回復期間終了時に 1400ppm 群雄の肝臓、腎臓、心臓、脾臓及び精巣にみられた対体重比の増加は、同群雄の体重がわずかに低値であったことによるものであり、検体との関連はないと判断された。

また、回復期間終了時の雌にみられた変動は、いずれも投与期間終了時には認められていないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肉眼的及び病理組織学的検査；投与期間及び回復期間の各終了後、全動物を剖検して、各種臓器ならびに組織を精査し、その所見を記録した。

また、各動物の腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、胸腺、リンパ節、唾液腺、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、卵巣、子宮、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、精巣、前立腺、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、骨、骨髓、眼、大脳、小脳、脳幹、下垂体及び肉眼的病変部について、病理組織標本を作成し、検鏡した。

各剖検時とも、肉眼的には検体投与に関連した変化は認められなかった。病理組織学的検査では、投与期間終了時剖検例のうち主として1400及び12500ppm群の雄に微小な肝細胞の肥大が認められたが、この変化は1カ月の回復期間後には、回復していた。

下表に肝臓の主な所見の発生数を示す。

| 検査時期 | 投与期間終了時 | | | | | 回復期間終了時 | | | | | |
|--------------------|-----------|----|-------------|-----|------|---------|----|----|-----|------|-------|
| | 動物群 (ppm) | 対照 | 10 | 100 | 1400 | 12500 | 対照 | 10 | 100 | 1400 | 12500 |
| 所見・性別/検査動物数 | 15 | 15 | 15 (♀13) | 15 | 15 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 肝細胞肥大 (軽度) ♂ | 1 | | | 3 | 9 | | | | | | |
| ♀ | | | | | | | | | | | |
| グリコーゲン 貯留(軽度) ♂ | | | | 1 | | | | | | 2 | |
| ♀ | | | | | | | | | | | |
| 多発性炎症 ♂ | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| ♀ | | | | | | | | | | | |

上記の肝のグリコーゲン貯留及び多発性炎症はいずれも、投与期間終了時の12500ppm群では認められていないことから、検体の影響ではないと考えられた。

以上の結果、B6C3F1 マウスにイソキサベンを0、10、100、1400 または12500 ppmの濃度で飼料に混入して3カ月間投与した場合、検体投与に関連した死亡例及び毒性症状は認められなかったが、肝臓重量の増加及び肝のp-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性の上昇が1400 ppmならびに12500 ppm群の雌雄に認められ、また、この両群の雄では肝細胞の肥大もみとめられた。これらの変化は主として検体の肝臓に対する影響を示唆するものであるが、いずれも軽微な変化であり、1カ月の回復期間終了後にはすべて正常に復していた。本試験における無毒性量は100 ppm（雄14.2mg/kg/日、雌17.2mg/kg/日）であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

④マウスを用いた亜急性毒性試験

(資料No.12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：B6C3F1 マウス、1群雌雄各15匹、

試験開始時5～6週齢（平均体重；雄19.8g、雌16.4g）

試験期間：3カ月間（1983年3月14日～1983年6月14日）

投与方法：検体を0、100、1000または12500ppmの濃度で含有する飼料を、3カ月間随時摂食させた。

検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。検体の飼料中濃度は、先に実施した3カ月間の亜急性試験（資料No.11）で1400ppm及び12500ppm群の雌雄に肝臓重量の増加ならびに肝のp-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性の上昇が、また1400ppm及び12500ppm群の雄に肝細胞の肥大が認められたことに基づき設定した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡例及び検体投与による影響と考えられる一般状態の異常は認められなかった。

体重変化；週1回、全動物の体重を測定した。

対照群に比して統計学的に有意な変動のあった測定日を次頁の表に示す。

| 測定日 (日) | 性別及び投与量 (ppm) | | | | | | | | | |
|------------|---------------|------|-------|------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| | 体重値 | | | | | 体重増加量 | | | | |
| | 雄 | | | 雌 | | 雄 | | | 雌 | |
| | 100 | 1000 | 12500 | 1000 | 12500 | 100 | 1000 | 12500 | 1000 | 12500 |
| 28 | | 93 ↓ | | | 95 ↓ | | 74 ↓ | | | |
| 56 | 91 ↓ | 93 ↓ | 93 ↓ | | | 82 ↓ | | | | |
| 70 | | | | | | | | | 117 ↑ | |
| 91 | 92 ↓ | | 92 ↓ | 93 ↓ | 93 ↓ | | | 83 ↓ | | 80 ↓ |

Dunnett の t 検定 (↑ ↓ : P<0.05、↓ ↓ : P<0.01)

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

各検体投与群雌雄の平均体重及び平均体重増加量に一貫した検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；飼料中の検体濃度を測定しなかったが、本試験機関の B6C3F1 マウスの摂餌量背景データ及び本試験のマウスの体重より算出した 1 日当りの平均検体推定摂取量は 100、1000 及び 12500 ppm 投与群で雄が各々 13.7、138.7、1719.7 mg/kg、また雌が 17.0、169.0、2101.7 mg/kg であった。

肝の薬物代謝酵素誘導；剖検時、各群雌雄 5 匹ずつの動物から肝臓の一部を採取してホモジネート液を調製し、p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性を測定した。

| 性別 | ♂ | | | ♀ | | |
|--------------------------|-----|------|-------|-----|------|-------|
| 投与群 (ppm) | 100 | 1000 | 12500 | 100 | 1000 | 12500 |
| p-ニトロアニソール o-デメチラーゼ活性 | | | ↑ 143 | | | ↑ 152 |

(注) Dunnett の片側 t 検定 ↑ : P < 0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

12500 ppm 群の雌雄では、この酵素活性の統計学的に有意な上昇が認められた。

臓器重量；剖検時、全動物の肝臓重量を記録し、また対体重比も算出した。

以下の表に対照群に比し統計学的有意差の認められた項目を示す。

| 性別・投与群 (ppm) | ♂ | | | ♀ | | |
|-----------------|------|-------|----------------|------|-------|----------------|
| | 100 | 1000 | 12500 | 100 | 1000 | 12500 |
| 肝臓 | | | | | | |
| 最終体重 | 92 ↓ | | 92 ↓ | 93 ↓ | | 93 ↓ |
| 絶対重量 対体重比 | | ↑ 113 | ↑ 121 ↑ 131 | | ↑ 111 | ↑ 117 ↑ 126 |

(注) Dunnett の両側 t 検定 ↑ : P < 0.01 ↓ : P < 0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

1000ppm 群雌雄に肝臓の対体重比及び 12500ppm 群雌雄に肝臓の重量が有意に増加した。

以上の結果、イソキサベンを B6C3F1 マウスに 3 カ月間飼料混入投与した場合、死亡例及び検体投与に関連した毒性症状は認められなかったものの、肝臓重量の増加が 1000ppm 及び 12500 ppm 群の雌雄に、また、肝の p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性の上昇が 12500 ppm 群の雌雄に認められたことから、本試験における無作用量は 100 ppm (雄 13.7 mg/kg/日、雌 17.0 mg/kg/日) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑤イヌにおける亜急性経口毒性試験

(資料No.13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬（8～9カ月齢、平均体重；雄 10.4kg、雌 9.4 kg）1群雌雄各 4匹

試験期間：3カ月間（1982年5月27日～1982年8月25日）

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填して、0、250、500及び1000 mg/kg/日の投与量で3カ月間毎日強制経口投与した。

検体の調製は各動物の体重をもとに、1週間ごとに行った。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間中、死亡例は認められなかった。500及び1000 mg/kg 群雌雄の大多数例に、嘔吐、粘液性糞、糞の退色、糞中の検体等が間欠的に観察されたが、これらは大量の検体を投与したことによるものであり、検体本来の毒性ではないと考えられた。

体重変化；週1回、全動物の体重を測定した。

1000 mg/kg 群の雄 1例に、投与開始時体重の10%の体重減少がみられたが、投与期間終了時には減少の一部は回復した。

その他の動物の体重には検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を目測で毎日観察した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与開始後1、2、4週目及びそれ以降1カ月ごとに、全動物を対象として、頸静脈より採血し、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球数、有核赤血球数、赤血球の形態、白血球数及び分画、血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を検査した。また、肉眼的病理検査時に骨髓塗沫標本を作製し検査した。

いずれの検査項目にも検体投与による影響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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の検査時期及び対象動物で、同じ血液の血清を用いて、血糖、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、ALT を検査した。
1000 mg/kg 群の雄 2 例に、持続性の ALP の軽度の増加が認められ、投与期間終了時の値は投与開始前値に比べ約 2 倍高かった。

尿 検 査；投与開始前、投与開始後 1、2、4 週目及びそれ以降 1 カ月ごとに、全動物を対象として、色調、透明度、比重、pH、蛋白、糖、潜血、ケトン体、ビリルビンを検査した。
いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

身体検査及び眼検査；投与開始前及び投与期間終了時に、全動物を対象として、獣医による身体検査及び検眼鏡による検査を行った。
いずれの検査でも検体投与による影響は認められなかった。

肝の薬物代謝酵素誘導；投与期間終了時に、全動物を対象として、肝のホモジネートを調製し、p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性を測定した。
以下の表に対照群を 100 とした場合の値を示す。

| 項 目 | 性別・投与量 (mg/kg) | | ♂ | | | ♀ | | |
|---------------------------|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|--|--|
| | 250 | 500 | 1000 | 250 | 500 | 1000 | | |
| p-ニトロアニソール-o- デメチラーゼ活性 | ↑ 154 | ↑ 192 | ↑ 177 | ↑ 157 | ↑ 189 | ↑ 156 | | |

(注) ↑ : P<0.05 (Dunnett の t 検定)

全投与群雌雄に p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性の増加が認められた。

臓 器 重 量；投与期間終了時に全動物を対象として、副腎、心臓、肝臓、腎臓、甲状腺（上皮小体を含む）、精巣または卵巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

対照群に比し統計学的有意差の認められたのは、1000 mg/kg 群雄の心重量の増加のみであった（対照群を 100 とした場合の値 82、P < 0.01、Dunnett の t 検定）。これは同群雌の体重が投与開始時から低かったことによるもので、対体重比には有意差はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肉眼的及び病理組織学的検査；投与期間終了時に全動物を対象として、肉眼的病理検査を行った、上記重量測定臓器及び肺、脾臓、胸腺、リンパ節、唾液腺、膵、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、前立腺又は子宮、胆嚢、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、骨、骨髄、眼、大脳、小脳、脳幹、下垂体の病理組織学的検査を行った。

認められた所見は 500 及び 1000 mg/kg 群の雄各 1 例における軽微な肝細胞小葉中心性肥大のみであった。この所見は同群で認められた肝の p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性の増加に関連するものと考えられた。

以上の結果、イソキサベンをカプセルに充填してイヌに 3 カ月間経口投与した場合、250、500 及び 1000 mg/kg/日群雌雄に肝の p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性の増加、500 及び 1000 mg/kg/日群雄に軽微な肝細胞小葉中心性肥大が認められたことから、無毒性量は求められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑥イヌにおける亜急性経口毒性試験

(資料No.14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬（7カ月齢、平均体重；雄 9.94 kg、雌 8.5 kg）1群雌雄各4匹

試験期間：3カ月間（1983年2月3日～1983年5月6日）

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填して、0、25、110及び500 mg/kg/日の投与量で3カ月間毎日経口投与した。

検体の調製は各動物の体重をもとに、1週間ごとに行った。

検体の投与量は、先に行った亜急性毒性試験（資料No.13）で、250、500及び1000 mg/kg 群に肝の p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性の増加が認められたこと、

に基づき、設定した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間中、死亡例は認められなかった。500 mg/kg 群の雌1例に消瘦がみられ、この例は毛並が悪く、投与開始後1カ月目に嗜眠状態が観察され、投与期間終了時には顔面に多数の潰瘍が認められた。この例については多数の検査を行った結果、これらの所見は炎症によるものであって検体投与による影響ではないと考えられた。その他の動物には、一般状態の異常は観察されなかった。

体重変化；週1回、全動物の体重を測定した。

一般状態の異常の認められた 500 mg/kg 群の雌1例は、投与期間を通して持続的に体重が減少し、投与期間終了時の体重は、投与開始時の体重より 20%以上低かった。対照群を含めその他の検体投与群では、少なくとも1例ずつに投与期間中、投与開始時体重 10%以下の体重減少がみられたことから、いずれの体重減少も検体投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を目測で毎日観察した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与開始後 1、2、4 週目及びそれ以降 1 カ月ごとに、全動物を対象として、頸静脈より採血し、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球数、有核赤血球数、赤血球の形態、白血球数及び分画、血小板数、APTT を検査した。また、肉眼的病理検査時に骨髓塗抹標本を作製し検査した。

一般状態の異常の認められた 500 mg/kg 群の雌1例については、さらに投与後 36、41、42、43、46、50、56、60、67、74 及び 81 日目にも採血して、血小板数、APTT 以外の検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

追加採血した例では、投与期間を通して赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値が次第に減少し、投与期間終了時には MCH 及び MCHC の増加、明らかな赤血球大小不同症が認められた。さらに、好中球及び帯状球の増加による白血球数の増加がみられ、これらのことからこの例では貧血及び組織の好中球要求性の増加が明らかであり、検体投与による影響というよりも炎症が進行していることが示された。また、この例は骨髄塗抹標本の検査でも M/E 比の減少、赤血球系の軽度の増加、分葉核好中球の軽度の減少がみられ、貧血に対する赤血球系の再生反応と組織の好中球要求性の増加が起こっていることが示された。

その他の動物の検査値には異常は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の検査時期及び対象動物で、同じ血液の血清を用いて、血糖、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、ALT を検査した。一般状態の異常の認められた 500 mg/kg 群の雌 1 例については、血液学的検査での追加採血時に同じ血液の血清を用いて上記と同じ検査を行った他、43 及び 46 日目には乳酸脱水素酵素 (LDH)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) も検査した。

110 mg/kg 群の雌 1 例では 3 カ月目に ALP の増加が認められ、投与開始前値に比べ約 2 倍高かった。

また、追加採血した例では投与期間中、血糖の減少、BUN の増加、ALP の増加が持続してみられ、血液学的検査の結果と総合すると、これらの変動は検体投与による影響ではなく、炎症が進行していることを示すものと考えられた。

その他の動物の検査値には異常は認められなかった。

尿 検 査；投与開始前、投与開始後 1、2、4 週目及びそれ以降 1 カ月ごとに、全動物を対象として、色調、透明度、比重、pH、蛋白、糖、潜血を検査した。

一般状態の異常の認められた 500 mg/kg 群の雌 1 例については、42 日目にも尿試料を採取して上記と同じ検査及び顕微鏡検査を実施した。

いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

身体検査及び眼検査；投与開始前及び投与期間終了時に、全動物を対象として、獣医による身体検査及び検眼鏡による検査を行った。

身体検査では検体投与による影響は認められなかった。

眼検査では 25 mg/kg 群の雄 1 例及び 500 mg/kg 群の雌 1 例に軽度の濾胞性結膜炎が認められたが、偶発的な所見であると考えられた。

これら以外の動物に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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肝の薬物代謝酵素誘導；投与期間終了時に、全動物を対象として、肝のホモジネートを調製し、p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性を測定した。
以下の表に对照群を 100 とした場合の値を示す。

| 項目 | ♂ | | | ♀ | | |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 25 | 110 | 500 | 25 | 110 | 500 |
| p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ | 120 | 119 | 125 | 109 | 99 | 107 |

(注) P < 0.05 (Dunnett の t 検定)

雄では、p-ニトロアニソール-o-デメチラーゼ活性が用量相関的に増加傾向を示したが、对照群に比して統計学的有意差は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時に全動物を対象として、副腎、心臓、肝臓、腎臓、甲状腺(上皮小体を含む)、精巣または卵巣の重量を測定し、対体重比も算出した。
下表に对照群に比し統計学的有意差の認められた臓器を示す。

| 臓器 | | ♂ | | | ♀ | | |
|------|------|----|-----|-------|----|-----|-----|
| | | 25 | 110 | 500 | 25 | 110 | 500 |
| 最終体重 | | | | | | | |
| 肝臓 | 絶対重量 | | | ↑ 134 | | | |
| | 対体重比 | | | ↑ 129 | | | |
| 精巣 | 絶対重量 | | | ↑ 135 | — | — | — |
| | 対体重比 | | | ↑ 129 | — | — | — |

(注) ↑ : P < 0.05、 ↑↑ : P < 0.01 (Dunnett の t 検定)

表の数値は对照群を 100 とした場合の値を示す。

500 mg/kg 群雄の肝臓の重量及び対体重比の増加は、検体投与による影響であると考えられた。

精巣の重量及び対体重比の増加は、病理組織的検査で対応する所見が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

肉眼的及び病理組織学的検査；投与期間終了時に全動物を対象として、肉眼的病理検査を行った後、上記重量測定臓器及び肺、脾臓、胸腺、リンパ節、唾液腺、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、前立腺又は子宮、胆嚢、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、骨、骨髄、眼、大脳、小脳、脳幹、下垂体の病理組織学的検査を行った。
次頁の表に全所見の発生数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

| 性 別 | | ♂ | | | | ♀ | | | |
|------------|--------------|---|-----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | | 0 | 25 | 110 | 500 | 0 | 25 | 110 | 500 |
| 投与量(mg/kg) | | | | | | | | | |
| 所見/検査動物数 | | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 皮膚 | 多病巣性潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 b |
| | 形成性化膿性皮膚炎 | | | | | | | | |
| 肺 | 慢性間質性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 b |
| | 多病巣性肉芽腫性肺炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 慢性化膿性肉芽腫性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 精巣 | 精子形成減少(一側性) | 0 | 1 a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大脳 | 多病巣性非化膿性髄膜脳炎 | 0 | 1 a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

(注) a、b: 同一例、bは一般状態の異常の認められた例。

一般状態の異常の認められた 500 mg/kg 群の雌 1 例は、間質性肺炎と多数の潰瘍を形成する化膿性皮膚炎が認められ、血液学的検査や血液生化学的検査の結果から示されたとおり、炎症が進行していることが確認された。

その他の所見はすべて軽度の再生性のもので炎症によるものであって、検体投与による影響ではないと考えられた。

以上の結果、イソキサベンをカプセルに充填してイヌに 3 カ月間経口投与した場合、イソキサベン投与による影響は 500 mg/kg/日群雄における肝重量の増加のみであったことから、無毒性量は雌雄とも 110 mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(6) 21日間反復経皮投与毒性

①ウサギを用いた21日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No. 50)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ、1群雌雄各5匹、開始時12～16週令、
(平均体重：雄-2.99±0.33kg、雌-3.14±0.31kg)

試験期間：投与期間 21日間 (1983年5月17日～6月21日)

投与方法：動物の背部を少なくとも週2回剪毛した。検体を水で湿らせ、剪毛皮膚に0及び有効成分として1000mg/kgを毎日6時間、21日間反復して塗布した。

試験項目及び結果：

死亡数及び一般状態；生死及び一般状態を毎日観察した。

試験期間中、死亡は見られず、検体投与に関連した全身毒性の兆候は認められなかった。

皮膚症状；皮膚における刺激性反応を毎日観察した。

検体投与による皮膚の損傷は認められなかった。

体重変化；投与開始から週1回全生存動物の体重を測定した。

検体投与群の平均体重増加量は対照群と同等であった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定した。

検体投与群の平均摂餌量は対照群と同等であった。

血液学的検査；投与開始前及び終了時に全動物を対象として、耳動脈より採血し、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、充填赤血球量、赤血球の形態、白血球数及び分画を検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の検査時期及び対象動物で、同じ血液の血清を用いて、血糖、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、AP、ALTを検査した。

検体投与による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、肝臓、腎臓、心臓、甲状腺、副腎、脾、卵巣及び精巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的及び病理組織学的検査；投与期間終了時に全動物を対象として、肉眼的病理検査を行った後、上記重量測定臓器及び肺、胸腺、リンパ節、唾液腺、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、前立腺又は子宮、胆嚢、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、骨、骨髄、眼、大脳、小脳、脳幹、投与部位の病理組織学的検査を行った。肉眼的病理検査では、検体投与による全身毒性及び皮膚刺激性は認められなかった。

病理組織学的検査では、検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、イソキサベン原体のウサギに対する21日間反復経皮投与毒性試験では1000mg/kg投与群で全身毒性、皮膚刺激性のいずれも認められなかったので、無毒性量は雌雄とも1000mg/kgであると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(7) 90日間反復吸入投与毒性

(資料No.51)

当該試験成績を提出しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(8) 反復経口投与神経毒性

① 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

(資料No.52)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

検体純度：

供試動物：Fischer 344系ラット，1群雌雄各10匹、開始時6～8週令

投与期間：13～14週間（2004年3月24日～2004年6月28日／7月1日）

投与方法：検体を0、10、100及び1000 mg/kg/day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直近の体重値と摂餌量を基にして毎週調製した。

用量設定根拠；イリリ-研究所で雌雄ラットを用い、雄には0、905、1813 または3701 mg/kg/dayの投与量で、雌では0、964、1939 または3962 mg/kg/dayの用量で実施した3ヶ月間混餌投与試験（資料No.9）の結果、肝重量の増加、肝酵素活性の増加、腎重量の増加が認められた。また、その後同研究所で雌雄ラットを用い、雄には0、32、94、285 または853 mg/kg/dayの投与量で、雌では0、36、104、312 または946 mg/kg/dayの用量で実施した3ヶ月間混餌投与試験（資料No.10）の結果、肝重量の増加、肝酵素活性の増加、腎重量の増加が認められた。これらの試験の結果に基づいて、亜急性神経毒性試験の高用量を雌雄ともに1000 mg/kg/dayに設定した。中間および低用量は、それぞれ100及び10 mg/kg/dayとした。

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

投与期間中に死亡は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

毒性を示唆する臨床症状は認められなかった。

体重変化；投与開始前、開始から毎週1回すべての動物の体重を測定した。

検体投与群の雄の体重は、第8及び13週で対照群と比較してわずかに高かった（3～7%）。一方、雌の体重も第8及び13週で対照群と比較してわずかに高かった（2～4%）。全投与群で対照群と比較すると投与 × 時間の相互作用で統計学的有意差（ $p=0.0008$ ）がみられたが、背景データと同等であり、毒性学的意義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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

体重の多変量分散分析

| Sources Variation | P values (n=80) |
|------------------------|----------------------|
| 投与 × 時間 | 0.0008 ¹⁾ |
| 投与 × 時間 × 性 | 0.3168 ²⁾ |
| 対照群 vs 10 mg/kg/day群 | 0.0090 ³⁾ |
| 対照群 vs 100 mg/kg/day群 | 0.0007 ³⁾ |
| 対照群 vs 1000 mg/kg/day群 | 0.0015 ³⁾ |

Pillai Trace検定

- 1) 投与×時間関係の有意なp値は、いずれかの時点で雄、雌あるいは共に投与の影響を受けたことを示す。
- 2) 投与×時間×性関係の有意ではないp値は、いずれの時点においても雌雄間で投与による作用に差がないことを示す。
- 3) 対照群×全投与群を比較した有意なp値は、いずれか時点で対照群と低/中/高用量の動物に差があったことを示す。

当該試験機関の背景データ（試験1及び2）

| | | 本試験投与群 (mg/kg/day) | | | |
|---------|--------|--------------------|-------|-------|-------|
| | | 対照 | 10 | 100 | 1000 |
| 雄 | 本試験第8週 | 279.1 | 290.4 | 297.7 | 288.1 |
| | 試験1 | 289.2 | | | |
| | 試験2 | 291.8 | | | |
| 本試験第13週 | 試験1 | 321.6 | 334.6 | 339.5 | 330.2 |
| | 試験2 | 335.2 | | | |
| | 試験2 | 333.1 | | | |
| 雌 | 本試験第8週 | 171.7 | 177.6 | 177.3 | 175.5 |
| | 試験1 | 168.1 | | | |
| | 試験2 | 178.3 | | | |
| 本試験第13週 | 試験1 | 187.1 | 193.7 | 193.6 | 190.6 |
| | 試験1 | 184.1 | | | |
| | 試験2 | 194.6 | | | |

摂餌量；全動物の摂餌量を週1回測定した。

いずれの投与群にも検体投与の影響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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

検体摂取量；時間加重平均に基づいて算出した投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおり。

| 用量 (mg/kg/day) | | 10 | 100 | 1000 |
|----------------------|---|------|-----|------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 10.4 | 105 | 1040 |
| | 雌 | 10.2 | 101 | 1019 |

なお、飼料中の平均濃度は以下のとおり。

| 用量 (mg/kg/day) | | 10 | 100 | 1000 |
|----------------|---|-----|------|-------|
| 飼料中濃度 (ppm) | 雄 | 160 | 1604 | 15893 |
| | 雌 | 129 | 1311 | 12743 |

詳細な症状の観察；ケージサイドで1日1回以上、ほぼ同じ時間帯に以下の項目の測定を行った。

活動の増加／減少、繰り返し行動、異常発声、協調不能／蛇行、損傷、神経機能（痙攣、線維束収縮、振顫、筋攣縮）、異常呼吸、皮膚および粘膜の蒼白、重度の眼の損傷（破裂）、糞便の変化および糞尿の量の変化。

統計学的有意差が認められた観察項目はなかった。

機能検査；投与開始前、投与開始後2、4、8および13週時に全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

- ケージサイド観察－行動の異常、ケージから取り出す際の抵抗。
- 保定時の観察－眼瞼閉鎖、流涙、瞳孔の大きさ、流涎、伸筋衝動反応、筋緊張、取り扱いに対する反応性。
- オープンフィールド内観察－活動性の程度、鋭い音刺激に対する反応、接触に対する反応性、尾をつかむことに対する反応性、歩行異常、尿量、糞。
- 分類観察－異常行動、眼の異常、尿・糞の異常、消化器の異常、怪我、筋肉運動の異常、腫瘤、異常姿勢、生殖器の異常、呼吸の異常、皮膚・被毛の異常、会陰部の汚れ、一般的な異常。
- 測定－直腸温、前肢および後肢握力、着地開脚幅、自発運動量
対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目はなかった。

眼科学的検査；投与開始前および剖検時（投与後約14週）に全例を検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に予め無作為に選ばれた5匹/性/群の動物を対象に検査した。

検体投与に関連する所見はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

病理組織学的検査；試験終了時に対照群及び高用量群から予め無作為に選ばれた5匹/性/群の動物を対象にイソフルラン気化ガスで吸入麻酔し、1.5%グルタルアルデヒド-4%ホルムアルデヒド (c. 540 mOs) のリン酸緩衝液を用いて灌流固定後、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

嗅球、大脳（前頭葉、頭頂葉、側頭葉および後頭葉）、視床/視床下部、中脳、橋、小脳、および延髄。

加えて三叉神経節および神経、下垂体、視神経を含む眼、脊髓（頸、および腰部）、上皮および骨格筋（腓腹筋および前脛骨筋）

脊髓神経根（頸部および腰部）、神経節の背根（頸部および腰部）および末梢神経（坐骨、脛骨（近位および遠位-膝下腿分岐部）、脛脛はオスミウム処理後エポキシレジンで包埋し、約2から3マイクロメートルに薄切して、トルイジンブルー染色した。

認められた病理組織学的所見を表に示す。

| 性 別 | 雄 | | 雌 | |
|----------------------|---|------|---|------|
| | 0 | 1000 | 0 | 1000 |
| 用量 (mg/kg/day) | 0 | 1000 | 0 | 1000 |
| 検査動物数/臓器および所見 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 大脳 視策萎縮（片側）軽微 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 延髄 台形体神経線維の変性（限局性）軽微 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| 視神経 萎縮（片側）軽度 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 眼球網膜萎縮（片側）軽微 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 動脈石灰化（片側）軽微 | 4 | 1 | 1 | 2 |
| 動脈石灰化（両側）軽微 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 角膜石灰化（片側）軽微 | 0 | 3 | 3 | 3 |
| 角膜石灰化（両側）軽微 | 5 | 2 | 2 | 2 |
| 鼻腔 鼻上皮石灰化（多発性）軽微 | 5 | 5 | 4 | 5 |
| 脊髓 軸策腫大 | 1 | 0 | 0 | 0 |

(統計処理なし)

本剤を投与したラットの中枢および末梢神経系において投与に関連した病理組織学的変化はなかった。

当該試験で認められた所見は、Fischer344ラットの亜急性神経毒性試験において典型的な自然発生病変であると考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する90日間飼料混入投与による神経毒性試験においていずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

また、中枢および末梢神経系における神経病理学的所見は認められず、神経毒性を示唆する他のすべての項目に対しても影響はなかったので、本剤の神経毒性に関する無毒性量は、雌雄ともに1000 mg/kg/dayであると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(9) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料No.53)

当該試験成績を提出しなかった。