

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当り の 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値 (mg/L)				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 水式	20.7~ 21.7	> 1.41*	1.08*	0.835*	0.769*	(2002年)	63
有用 2 GLP	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 原体 ()	オオミジンコ	20	止水式	20.0~ 20.3	0.22 µg/L*	0.11 µg/L*	-	-	(2001年)	65
有用 3	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 原体 ()	オオミジンコ (生後7日 齢)	20	止水式	20±1	0.75 µg/L#	0.39 µg/L#	-	-	(2004年)	66
有用 4	ヌマエビ急性 毒性試験 原体 ()	ミナミヌマエビ	10	半止 水式	20±1	-	-	1.0 µg/L#	0.66 µg/L#	(2004年)	67
有用 5	セスジユスリカ急性 毒性試験 原体 ()	セスジユスリカ	20	半止 水式	25±1	19 µg/L#	2.9 µg/L#	-	-	(2004年)	68
有用 6 GLP	藻類生長阻害試験 原体 ()	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ mL	振とう培 養法	23.2~ 25.2	ErC ₅₀ (0-72h) 1.24* NOEC 0.0592*				(2002年)	69
有用 7	魚類急性毒性試験 乳剤 (50.0%)	コイ	7	止水式	23±1	2.82	2.68	2.55	1.61	(2000年)	70
有用 8	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 乳剤 (50.0%)	オオミジンコ	20	止水式	20±1	0.000493	0.000173	-	-	(2000年)	71
有用 9 GLP	藻類生長阻害試験 乳剤 (50.0%)	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ mL	振とう培 養法	21.1~ 22.9	ErC ₅₀ (0-72h) 2.2 NOEC 0.10, 0.22				(2004年)	72
有用 10	魚類急性毒性試験 粉粒剤 (3%)	コイ	7	止水式	23±1	>100	76.8	63.0	63.0	(2000年)	73
有用 11	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 粉粒剤 (3%)	オオミジンコ	20	止水式	20±1	0.00586	0.00548	-	-	(2000年)	74
有用 12 GLP	藻類生長阻害試験 粉粒剤 (3%)	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ mL	振とう培 養法	22.1~ 22.8	ErC ₅₀ (0-72h) 31 NOEC 2.2, 4.6				(2004年)	75
有用 13	魚類急性毒性試験 粉剤 (2%)	コイ	7	止水式	23±1	70.7	67.6	67.6	67.6	(2000年)	76

*:実測濃度に基づく値(純度換算値) #:設定値に基づく値(純度換算値)

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

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14	ミジンコ類急性遊泳阻害試験粉剤(2%)	オオミジンコ	20	止水式	20±1	0.0113	0.00792	-	-	(2000年)	77
有用15 GLP	藻類生長阻害試験粉剤(2%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ mL	振とう培養法	22.3~ 23.7	ErC ₅₀ (0-72h) NOEC		66.1 1.94		(2002年)	78
有用16 GLP	魚類急性毒性試験粒剤(2.0%)	コイ	10	止水式	23±2	122.8	114.9	114.9	114.9	(2004年)	79
有用17 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験粒剤(2.0%)	オオミジンコ	20	止水式	20±1	>0.01	0.0071	-	-	(2004年)	80
有用18 GLP	藻類生長阻害試験粒剤(2.0%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ mL	振とう培養法	23.0~ 24.0	ErC ₅₀ (0-72h) NOEC		25.5 5.0		(2004年)	81

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

(1) 原体

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.有用1)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

被験物質: イソキサチオン原体 (純度 %)

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1 群各 10 尾、体長;平均 4.5 cm、体重;平均 1.7 g

方 法: 被験物質をアセトンに溶解させ、希釈水と混合して各濃度に調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式;半止水式
- ② 暴露期間;96 時間
- ③ 試験水量;35 L
- ④ 試験容器;ガラス製水槽
- ⑤ 試験水温;20.7~21.7°C
- ⑥ 照 明;16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給 餌;無給餌
- ⑧ 溶存酸素濃度;87~101% ASV(空気飽和値)
- ⑨ 試験水の pH;7.6~8.6
- ⑩ 希 釈 水;逆浸透処理した精製水

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度 (純度換算値)	0, 13, 21.6, 36, 60, 100 (0, 12.30, 20.43, 34.05, 56.75, 94.59)	
	実測濃度 (平均)*	0, 0.166, 0.262, 0.395, 0.624, 1.41	
LC ₅₀ (mg/L)* (95%信頼限界)	24 h	> 1.41	
	48 h	1.08 (0.685~3.95)	
	72 h	0.835 (0.479~4.13)	
	96 h	0.769 (0.484~1.57)	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)*		0.395	

*: 実測濃度に基づく値(純度換算値)

症状としては、0.624, 1.41 mg/L では暴露 24 時間以内に大部分が影響を受け、その後重篤な症状を示した。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.233, 0.355, 0.605, 0.875, 1.69 mg/L(設定濃度の 15~19%)、24 時間後は 0.136, 0.187, 0.358、

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

0.576、1.22 mg/L(設定濃度の9~13%)、72時間後は0.186、0.323、0.404、0.622、
1.55 mg/L(設定濃度の11~16%)、試験終了時は0.128、0.220、0.262、0.466、
1.27 mg/L(設定濃度の8%~13%)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保土谷 UPL 株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

オオミジンコ(生後 24 時間以内)を用いた急性遊泳阻害試験

(資料 No. 有用2)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2001 年

被験物質: イソキサチオン原体 (純度 %)

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法: 被験物質をアセトンに溶解させ、希釈水と混合して各濃度に調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式; 止水式
- ② 暴露期間; 48 時間
- ③ 試験水量; 600 mL (150 mL × 4 連)
- ④ 試験容器; 250 mL 容ガラス皿
- ⑤ 試験水温; 20.0 ~ 20.3 °C
- ⑥ 照明; 16 時間明 / 8 時間暗
- ⑦ 給餌; 無給餌
- ⑧ 溶存酸素濃度; 98 ~ 99% ASV (空気飽和値)
- ⑨ 試験水の pH; 7.7 ~ 8.3
- ⑩ 希釈水; Elendt M4 培地

結果:

試験濃度 (µg/L)	設定濃度 (純度換算値)	0, 0.0778, 0.13, 0.216, 0.36, 0.6, 1.0 (0, 0.0736, 0.123, 0.204, 0.34, 0.568, 0.946)	
	実測濃度 (平均)*	0, 0.0672, 0.121, 0.183, 0.342, 0.616, 1.03	
EC ₅₀ (µg/L)* (95%信頼限界)	24 h	0.22 (0.17 ~ 0.27)	
	48 h	0.11 (0.095 ~ 0.12)	

*: 実測濃度に基づく値 (純度換算値)

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.0675、0.117、0.185、0.328、0.607、1.03 µg/L (設定濃度の 90 ~ 108%)、試験終了時は 0.0670、0.125、0.181、0.355、0.625、1.04 µg/L (設定濃度の 89% ~ 110%) 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保土谷 UPL 株式会社にある。

オオミジンコ(生後 7 日齢)を用いた急性遊泳阻害試験

(資料 No.有用 3)

試験機関

報告書作成年 2004 年

被験物質: イソキサチオン原体 (純度 %)

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

20 頭/試験区 (5 頭/100 mL×4 連) (生後 7 日齢)

方 法: 被験物質を希釈水に振とうしながら溶解し、この原液を適宜希釈して各濃度区の試験水を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式; 止水式
- ② 暴露期間; 48 時間
- ③ 試験水量; 400 mL (100 mL×4 連)
- ④ 試験容器; 100 mL 容ガラス製ビーカー (内径 50 mm、高さ 70 mm)
- ⑤ 試験水温; 19.0~20.3°C
- ⑥ 照 明; 16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給 餌; なし
- ⑧ 溶存酸素濃度; 8.5~8.7mg/L
- ⑨ 試験水の pH; 7.4~7.9
- ⑩ 希 釈 水; 脱塩素した水道水

結 果:

試験濃度 (µg/L)	設定濃度 (純度換算値)	0, 0.10, 0.15, 0.22, 0.32, 0.46, 0.68, 1.0 (0, 0.096, 0.144, 0.212, 0.308, 0.443, 0.655, 0.96)	
	実測濃度 (平均) (純度換算値)	0, 0.09, 0.14, 0.19, 0.30, 0.41, 0.60, 0.86 (0, 0.0897, 0.1396, 0.1894, 0.2991, 0.4088, 0.598, 0.8574)	
EC ₅₀ (µg/L)* (95%信頼限界)	24h	0.75 (0.66~0.86)	
	48h	0.39 (0.35~0.44)	

*: 設定濃度に基づく値(純度換算値)

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.10、0.17、0.20、0.33、0.45、0.65、0.92 µg/L(設定濃度の 91~113%)、試験終了時は 0.09、0.12、0.18、0.27、0.37、0.56、0.80 µg/L(設定濃度の 80%~90%)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保土谷 UPL 株式会社にある。

3) ミナミヌマエビ急性毒性試験

(資料 No. 有用 4)

試験機関

報告書作成年 2004 年

被験物質: イソキサチオン原体 (純度 %)

供試生物: ミナミヌマエビ (学名 *Neocaridina denticulata*)

10 個体/試験区 (1 個体/10 連)

全長; 平均 1.7 cm (1.5~1.8 cm)、体重; 平均 0.052 g (0.043~0.058 g)

方法: 被験物質を希釈水に振とうしながら溶解し、この原液を適宜希釈して各濃度区試験水を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式; 半止水式 (24 時間毎全量換水)
- ② 暴露期間; 96 時間
- ③ 試験水量; 1.0 L (100 mL × 10 連)
- ④ 試験容器; 100 mL 容ガラス製ビーカー (内径 50 mm、高さ 70 mm)
- ⑤ 試験水温; 21.1~22.2°C
- ⑥ 照明; 16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給餌; なし
- ⑧ 溶存酸素濃度; 7.8~9.6 mg/L
- ⑨ 試験水の pH; 7.7~8.1
- ⑩ 希釈水; 脱塩素した水道水

結果:

試験濃度 ($\mu\text{g/L}$)	設定濃度 (純度換算値)	0, 0.032, 0.056, 0.10, 0.18, 0.32, 0.56, 1.0 (0, 0.031, 0.054, 0.096, 0.173, 0.308, 0.539, 0.963)	
	実測濃度 (平均) (純度換算値)	0, 0.05, 0.09, 0.15, 0.27, 0.46, 0.89# (0, 無し, 0.087, 0.145, 0.260, 0.443, 0.857)	
LC_{50} ($\mu\text{g/L}$)* (95%信頼限界)	72h	1.0	
	96h	0.66 (0.51~0.91)	

*: 設定濃度に基づく値 (純度換算値)

#: 設定濃度 0.032 $\mu\text{g/L}$ の実測濃度は定量限界以下のため測定できなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は < 0.05 (定量限界以下)、0.06、0.11、0.19、0.36、0.58、1.02 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度の 102~113%)、試験終了時は < 0.05 (定量限界以下)、0.05、0.08、0.12、0.22、0.30、0.85 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度の 54%~89%) であった。また、各設定濃度に対して試験開始時、試験終了時の平均測定濃度 (時間加重平均) は、それぞれ、無し、89%、90%、83%、84%、82%、89% 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保土谷 UPL 株式会社にある。

4) セスジユスリカ幼虫急性毒性試験

(資料 No.有用 5)

試験機関

報告書作成年 2004 年

被験物質: イソキサチオン原体 (純度 %)

供試生物: セスジユスリカ (学名 *Chironomus yoshimatsu*)

20 個体/試験区 (孵化後 12 日の 3 齢幼生)

方法: 被験物質を希釈水に振とうしながら溶解し、この原液を適宜希釈して各濃度区の試験水を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式; 半止水式 (24 時間毎全量換水)
- ② 暴露期間; 48 時間
- ③ 試験水量; 400 mL (100 mL × 4 連)
- ④ 試験容器; 100 mL 容ガラス製ビーカー (内径 50 mm、高さ 70 mm)
- ⑤ 試験水温; 24.0 ~ 24.7°C
- ⑥ 照明; 16 時間明 / 8 時間暗
- ⑦ 給餌; なし
- ⑧ 溶存酸素濃度; 7.1 ~ 8.4 mg/L
- ⑨ 試験水の pH; 7.8 ~ 8.0
- ⑩ 希釈水; 脱塩素した水道水

結果:

試験濃度 (µg/L)	設定濃度 (純度換算値)	0, 0.010, 0.10, 1.0, 10, 100, 1000 (0, 0.0096, 0.0963, 0.963, 9.63, 96.3, 963)	
	実測濃度 (平均) (純度換算値)	0, 0.09, 0.91, 8.80, 93.2, 921# (0, 無し, 0.876, 8.474, 89.75, 886.92)	
LC ₅₀ (µg/L)* (95%信頼限界)	24 h	19 (4.1 ~ 310)	
	48 h	2.9 (1.4 ~ 6.2)	

*: 設定濃度に基づく値 (純度換算値)

#: 設定濃度 0.010 µg/L の実測濃度は定量限界以下のため測定できなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は < 0.05 (定量限界以下)、0.11、1.03、9.61、97.7、962 µg/L (設定濃度の 96 ~ 110%)、試験終了時は < 0.05 (定量限界以下)、0.07、0.85、8.30、89.1、898 µg/L (設定濃度の 70% ~ 90%) であった。また、各設定濃度に対して試験開始時、試験終了時の平均測定濃度 (時間加重平均) は、それぞれ、無し、90%、91%、88%、93%、92% 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保土谷 UPL 株式会社にある。

5) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用 6)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

被験物質: イソキサチオン原体 (純度 %)

供試生物: 藻類 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, Strain No.CCAP 278/4)

初期細胞濃度 約 1×10^4 cells/mL

方法: 被験物質をアセトンに溶解させ、被験物質原液を調製し、さらに試験培地に無菌操作により添加して試験液を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露(培養)方式; 振とう培養法 (100 r/min.)
- ② 暴露期間; 72 時間
- ③ 連 数; 3 連/1 試験区
- ④ 試験容器; 250 mL 容ガラス製三角フラスコ (非吸収性綿栓付)
- ⑤ 試験培地の量; 100 mL/1 連
- ⑥ 試験水温; 23.2~25.2°C
- ⑦ 照 明; 連続照射 (フラスコ液面付近での照度; 7850~7950 Lx.)
- ⑧ 試験水の pH; 7.8~9.9

結 果: 実測濃度に基づく EC_{50}

試験濃度 (mg/L)	設定濃度 (純度換算値)	0, 0.0776, 0.171, 0.376, 0.826, 1.82, 4.00 (0, 0.0734, 0.162, 0.356, 0.781, 1.72, 3.78)
	実測濃度 (平均) (純度換算値)	0, 0.0592, 0.143, 0.321, 0.562, 1.27, 1.75 (0, 0.0560, 0.135, 0.304, 0.532, 1.201, 1.66)
ErC ₅₀ (mg/L)*		(0~72 h) 1.24
NOEC (mg/L)*		(速度法 0~72 h) 0.0592

*: 実測濃度に基づく値(純度換算値)

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.0669、0.155、0.352、0.584、1.34、1.80 mg/L(設定濃度の 45~94%)、試験終了時は 0.0514、0.130、0.290、0.539、1.20、1.69 mg/L(設定濃度の 42%~77%)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保土谷 UPL 株式会社にある。

(2) 製剤 (50% 乳剤)

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 有用 7)

試験機関

報告書作成年 2000 年

被験物質: イソキサチオン 50.0% 乳剤

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1 群各 7 尾、体長; 4.9 ± 0.6 cm、体重; 1.4 ± 0.5 g

方法: 被験物質を希釈水に懸濁又は添加して試験原液とした。この試験原液に希釈水を添加することにより、各濃度の試験液を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式; 止水式
- ② 暴露期間; 96 時間
- ③ 試験水量; 10 L
- ④ 試験容器; 直径 23 cm、高さ 30 cm ガラス製水槽
- ⑤ 試験水温; $23 \pm 1^\circ\text{C}$
- ⑥ 照明; 16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給餌; 無給餌
- ⑧ 希釈水; エアレーションした井戸水

結果:

試験濃度[設定濃度] (mg/L)	0, 1.2, 2.0, 3.6, 6.0	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 h	2.82
	48 h	2.68
	72 h	2.55
	96 h	1.61

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

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 有用 8)

試験機関

報告書作成年 2000 年

被験物質: イソキサチオン 50.0% 乳剤

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

1 群各 20 頭 (10 頭 2 連) (生後 24 時間以内令の幼体)

方法: 被験物質を希釈水に懸濁又は添加して試験原液とした。この試験原液に希釈水を添加することにより、各濃度の試験液を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式; 48 時間止水式
- ② 暴露期間; 48 時間
- ③ 試験水量; 200 mL/1 連
- ④ 試験容器; 直径 9 cm、高さ 6 cm ガラス製腰高シャーレ
- ⑤ 試験水温; 20.0 ± 1°C
- ⑥ 照明; 16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給餌; 無給餌
- ⑧ 希釈水; エアレーションした脱塩素水道水

結果:

試験濃度 [設定濃度] (mg/L)	0, 0.0001, 0.0003, 0.001, 0.003, 0.01	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 h	0.000493
	48 h	0.000173

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

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用9)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

被験物質: イソキサチオン 50.0%乳剤

供試生物: 藻類 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC 22662 株)

初期細胞濃度 約 1×10^4 cells/mL

方法: 被験物質を試験培地に溶解させ被験物質原液及び溶液を調製し、さらに試験培地に無菌操作により添加して各濃度の試験液を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露(培養)方式;振とう培養法(100 r/min.)
- ② 暴露期間;72 時間
- ③ 連 数;3 連/1 試験区
- ④ 試験容器;500 mL 容ガラス製三角フラスコ(ガラス栓付)
- ⑤ 試験培地の量;100 mL/1 連
- ⑥ 試験水温;21.1~22.9°C
- ⑦ 照 明;連続照射(フラスコ液面付近での照度;4000~4100 Lx.)
- ⑧ 試験水の pH;7.4~10.1

結 果:

試験濃度[設定濃度]- (mg/L)	0, 0.046, 0.10, 0.22, 0.46, 1.0, 2.2, 4.6, 10
EbC ₅₀ (mg/L)	(0~72 h) 0.58
ErC ₅₀ (mg/L)	(0~72 h) 2.2
NOEC (mg/L)	(速度法 0~72 h) 0.22

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

(3) 製剤(3%粉粒剤)

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.有用 10)

試験機関

報告書作成年 2000 年

被験物質: イソキサチオン 3.0%粉粒剤

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1 群各 7 尾、体長;4.9±0.6 cm、体重;1.4±0.5 g

方法: 必要量の被験物質を試験水槽に水面施用し、試験液とした。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式;止水式
- ② 暴露期間;96 時間
- ③ 試験水量;10 L
- ④ 試験容器;直径 24 cm、高さ 30 cm ガラス製水槽
- ⑤ 試験水温; 23±1℃
- ⑥ 照 明;16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給 餌;無給餌
- ⑧ 希 釈 水;エアレーションした井戸水

結 果:

試験濃度[設定濃度] (mg/L)	0, 20, 35, 59, 100	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	>100
	48h	76.8
	72h	63.0
	96h	63.0

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

2)ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.有用 11)

試験機関

報告書作成年 2000 年

被験物質: イソキサチオン 3.0%粉粒剤

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

1 群各 20 頭[10 頭 2 連] (生後 24 時間以内令の幼体)

方 法: 被験物質に希釈水を加えて超音波処理を 30 分施して試験原液とした。この試験原液に希釈水を添加することにより各試験水を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式;48 時間止水式
- ② 暴露期間;48 時間
- ③ 試験水量;200 mL/1 連
- ④ 試験容器;直径 9 cm、高さ 6 cm ガラス製腰高シャーレ
- ⑤ 試験水温;20.0±1℃
- ⑥ 照 明;16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給 餌;無給餌
- ⑧ 希 釈 水;エアレーションした脱塩素水道水

結 果:

試験濃度[設定濃度] (mg/L)	0, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 h	0.00586
	48 h	0.00548

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

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用 12)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

被験物質: イソキサチオン 3.0%粉粒剤

供試生物: 藻類 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* SATCC 22662 株)

初期細胞濃度 約 1×10^4 cells/mL

方法: 被験物質を試験培地に懸濁させ被験物質原液及び溶液を調製し、さらに試験培地に無菌操作により添加して各濃度の試験液を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露(培養)方式;振とう培養法(100 r/min.)
- ② 暴露期間;72 時間
- ③ 連 数;3 連/1 試験区
- ④ 試験容器;300 mL 容ガラス製三角フラスコ(通気性シリコン栓付)
- ⑤ 試験培地の量;100 mL/1 連
- ⑥ 試験水温;22.1~22.8°C
- ⑦ 照 明;連続照射(フラスコ液面付近での照度;4000~4200 Lx.)
- ⑧ 試験水の pH;7.3~7.7

結 果:

試験濃度[設定濃度] (mg/L)	0, 0.46, 1.0, 2.2, 4.6, 10, 22, 46, 100
ErC ₅₀ (mg/L)	(0~72 h) 31
NOEC (mg/L)	(速度法 0~72 h) 4.6

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

(4) 製剤(2%粉剤)

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.有用 13)

試験機関

報告書作成年 2000 年

被験物質: イソキサチオン 2.0%粉剤

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1 群各 7 尾、体長;4.9±0.6 cm、体重;1.4±0.5 g

方 法: 必要量の被験物質を試験水槽に水面施用し、試験液とした。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式;止水式
- ② 暴露期間;96 時間
- ③ 試験水量;10 L
- ④ 試験容器;直径 24 cm、高さ 30 cm ガラス製水槽
- ⑤ 試験水温; 23±1℃
- ⑥ 照 明;16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給 餌;無給餌
- ⑧ 希 釈 水;エアレーションした井戸水

結 果:

試験濃度[設定濃度] (mg/L)	0, 31, 52, 88, 150	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 h	70.7
	48 h	67.6
	72 h	67.6
	96 h	67.6

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

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 有用 14)

試験機関

報告書作成年 2000 年

被験物質: イソキサチオン 2.0% 粉剤

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

1 群各 20 頭 (10 頭 2 連) (生後 24 時間以内令の幼体)

方法: 被験物質に希釈水を加えて超音波処理を 30 分施して試験原液とした。この試験原液に希釈水を添加することにより各試験水を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式; 48 時間止水式
- ② 暴露期間; 48 時間
- ③ 試験水量; 200 mL/1 連
- ④ 試験容器; 直径 9 cm、高さ 6 cm ガラス製腰高シャーレ
- ⑤ 試験水温; 20.0 ± 1°C
- ⑥ 照明; 16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給餌; 無給餌
- ⑧ 希釈水; エアレーションした脱塩素水道水

結果:

試験濃度 [設定濃度] (mg/L)	0, 0.002, 0.006, 0.02, 0.06, 0.2, 0.6	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 h	0.0113
	48 h	0.00792

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

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用 15)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

被験物質: イソキサチオン 2.0%粉剤

供試生物: 藻類 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, Strain No.CCAP 278/4)

初期細胞濃度 約 1×10^4 cells/mL

方法: 被験物質を試験培地中に分散させ、各濃度の被験物質原液を調製し、さらに無菌操作で試験培地に添加することにより各試験液を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露(培養)方式; 振とう培養法 (100 r/min.)
- ② 暴露期間; 72 時間
- ③ 連 数; 3 連/1 試験区
- ④ 試験容器; 250 mL 容ガラス製三角フラスコ (非吸収性綿栓付)
- ⑤ 試験培地の量; 100 mL/1 連
- ⑥ 試験水温; 22.3~23.7°C
- ⑦ 照 明; 連続照射 (フラスコ液面付近での照度; 6660~6980 Lx.)
- ⑧ 試験水の pH; 7.5~8.6

結 果:

試験濃度[設定濃度] (mg/L)	0, 1.94, 4.27, 9.39, 20.7, 45.5, 100
EbC ₅₀ (mg/L)*	(72 h) 14.3
ErC ₅₀ (mg/L)*	(0~72 h) 66.1
NOEC (mg/L)*	(速度法 0~72 h) 1.94

*: 設定濃度に基づく値

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

(5) 製剤(2.0%粒剤)

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.有用 16)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

被験物質: イソキサチオン 2.0%粒剤

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1 群各 10 尾、体長;4.86±0.28 cm、体重;1.28±0.28 g

方法: 被験物質を希釈水に懸濁又は添加して試験原液とした。この試験原液に希釈水を添加することにより、各濃度の試験液を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式;止水式
- ② 暴露期間;96 時間
- ③ 試験水量;30 L
- ④ 試験容器;30 L 容ガラス製水槽
- ⑤ 試験水温;23°C
- ⑥ 照明;16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給餌;無給餌
- ⑧ 溶存酸素濃度;7.2-8.1mg/L
- ⑨ 試験水の pH;7.6~8.1
- ⑩ 希釈水;活性炭処理した脱塩素水道水

結果:

試験濃度[設定濃度] (mg/L)	0, 18, 31, 52; 88, 150	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 h	122.8
	48 h	114.9
	72 h	114.9
	96 h	114.9

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 有用 17)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

被験物質: イソキサチオン 2.0% 粒剤

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

1 群各 20 頭 (10 頭 2 連) (生後 24 時間以内令の幼体)

方法: 被験物質を乳鉢で粉碎後、希釈水を加えて試験原液とした。この試験原液に希釈水を添加することにより各試験水を調製した。

暴露条件及び環境条件:

- ① 暴露方式; 48 時間止水式
- ② 暴露期間; 48 時間
- ③ 試験水量; 200 mL/1 連
- ④ 試験容器; 直径 9 cm、高さ 6 cm ガラス製腰高シャーレ
- ⑤ 試験水温; $20.0 \pm 1^\circ\text{C}$
- ⑥ 照明; 16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給餌; 無給餌
- ⑧ 溶存酸素濃度; 溶存酸素濃度の 60% 以上 (7.9-8.3 mg/L)
- ⑨ 試験水の pH; 7.6~7.8
- ⑩ 希釈水; 活性炭処理した脱塩素水道水

結果:

試験濃度 [設定濃度] (mg/L)	0, 0.0006, 0.0012, 0.0025, 0.005, 0.01	
EC ₅₀ (mg/L) (95% 信頼限界)	24 h	>0.01
	48 h	0.0071
NOEC (mg/L)	0.0025	

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

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用 18)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

被験物質: イソキサチオン 2.0% 粒剤

供試生物: 藻類 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC 22662 株)

初期細胞濃度 約 1×10^4 cells/mL

方法: 被験物質を試験培地中に分散させ、被験物質原液を調製し、さらに無菌操作で試験培地に添加することにより各試験液を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露 (培養) 方式; 振とう培養法 (100 r/min.)
- ② 暴露期間; 72 時間
- ③ 連 数; 3 連/1 試験区
- ④ 試験容器; 300 mL 容ガラス製三角フラスコ (シリコン栓付)
- ⑤ 試験培地の量; 100 mL/1 連
- ⑥ 試験水温; 23.0~24.0°C
- ⑦ 照 明; 連続照射 (フラスコ液面付近での照度; 4000~5000 Lx.)
- ⑧ 試験水の pH; 7.8~8.2

結 果:

試験濃度 [設定濃度] (mg/L)	0, 1.0, 2.3, 5.0, 10.9, 24.0
EbC ₅₀ (mg/L)	(72 h) 8.3
ErC ₅₀ (mg/L)	(0~72 h) 25.5
NOEC (mg/L)	(速度法 0~72 h) 5.0

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

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕

No.	被験物質	供試生物	1区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1	乳剤 (50%)	蚕 夏蚕期 晩秋蚕期 日 132 号× 支 132 号	100 2 連制	1000 倍希釈液 120 L/10a を桑葉に散布。 散布桑給与期間 稚蚕; 掃立~3 令就眠 壮蚕; 4 齡飼食~上蔭	稚蚕: 散布後 14 日まで 残毒性が認めら れた。 壮蚕: 散布後 32 日でも なお、残毒性が認 められた。	(1972 年)
2		蚕 春蚕期 春嶺×鐘月 初秋蚕期 錦秋×鐘和	100	1000 倍希釈液 120 L/10a を桑葉に散布。 散布桑給与期間 稚蚕; 2 齡起~3 眠 壮蚕; 4 齡起~上蔭	春蚕期 稚蚕: 散布後 20 日以上 で毒性消失。 壮蚕: 散布後 25 日でも 虫質、繭質に影響 が残る。 初秋蚕期 稚蚕: 散布後 40 日で毒 性消失。 壮蚕: 散布後 50 日以上 で毒性消失。	(1972 年)
3		蚕 春蚕期 春月×宝鐘 晩秋蚕期 日 132 号× 支 132 号	50 2 連制	1000 倍希釈液 150 mL/株 を桑葉に散布。 散布桑給与期間 稚蚕; 掃立~3 令 壮蚕; 4 齡起~結繭	春蚕期 稚蚕、壮蚕とも散布後 53 日でも強い毒性が認め られたが、63 日後ではや や減少した。 晩秋蚕期 (壮蚕のみ供試) 散布後 50 日までは強い 毒性が認められたが、60 日後ではその影響は極 めて減少した。	(1972 年)
結 論				本剤の蚕に対する残毒性は散布後 63 日まで認められ、安全基 準日数はおおよそ 63 日以上であると判断された。		

2-2 ミツバチ

No.	被験物質	供試生物	1区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1	原体 (%)	セイヨウミツバチ <i>Apis mellifera</i> L. 6日齢	20 5反復	直接接触試験 検体のアセトン希釈液(0, 0.02, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20 µg/bee)をミツバチの腹部に投与し、1, 24, 48, 72時間後に死亡数を調査した。	LD ₅₀ (24時間後) 0.082 µg/bee 比較的高い毒性があると判断された。	(1981年)
2				間接接触試験 検体のアセトン希釈液(0, 250, 500, 1000 ppm)をしみ込ませた濾紙をシャーレに敷き、ミツバチを1時間接触させ、1, 24, 48, 72時間後に死亡数を調査した。		

2-3 天敵

No.	被験物質	供試生物	1区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1	原体 (%)	イサエアヒメコハチ成虫 <i>Diglyphus isaea</i>	29	ドライフィルム法 管瓶内壁を検体のアセトン希釈液(500 ppm)で濡らし、乾燥後に成虫を入れ、接触開始24及び48時間後に生存虫数を調査した。	補正死亡率 24, 48時間後 100% 接触毒性は高いと判断された。	(2004年)
2		タイリクヒメハナカメムシ成虫 <i>Orius (Heterorius) similis Zheng</i>	34		補正死亡率 24, 48時間後 100% 接触毒性は高いと判断された。	
3		ハモクグリコマユハチ成虫 <i>Dacnusa sibirica</i>	32		補正死亡率 24, 48時間後 100% 接触毒性は高いと判断された。	

2-4 鳥類

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	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	ニホンウズラ	♂♀ 5	強制 経口 投与	1.81, 3.80, 7.98, 16.76, 35.19	♂ 8.76 ♀ 8.59	立羽毛、呼吸逼迫、流涎、うずくまり、痙攣等が認められた。	(1974年)
2	急性経口毒性試験 乳剤(50.0%)					♂11.56 ♀13.41		
3	混餌投与毒性試験 原体(%)	ニホンウズラ	10	飼料 混入	60, 120, 240 480, 960	170	うずくまり、自発運動の減少が認められた。	(2008年)

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

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

① カルホス乳剤 (50%) 及び グリーンカルホス乳剤 (50%)

- 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かせないで、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) 本剤の解毒剤としては、硫酸アトロピン製剤及び PAM 製剤が有効であると報告されている。
- 3) 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。
- 4) 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に注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 5) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。作業後は、手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

② カルホス粉剤3 及び カルホス微粒剤F (3%)

- 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) 本剤の解毒剤としては、硫酸アトロピン製剤及び PAM 製剤が有効であると報告されている。
- 3) 散布の際は防護マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

③ カルホス粉剤 (2%) 及び カルモック (0.5%)

- 1) 本剤の解毒剤としては、硫酸アトロピン製剤及び PAM 製剤が有効であると報告されている。
- 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、眼科医の手当てを受けること。
- 3) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをすること。

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

④ TD エース粒剤 (2%)

- 1) 本剤の解毒剤としては硫酸アトロピン製剤及びPAM製剤が有効であると報告されている。
- 2) 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、眼科医の手当を受けること。
- 3) 使用の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをすること。

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

2. 解毒法及び治療法

【応急処置】

① 経口摂取の場合

1) 催吐:指又は先のまるいものを口中に入れ喉の奥(咽頭後壁)を刺激して吐かせる。

コップ半杯の水を飲ませた後にやると吐きやすくなる。

吐かせていけない場合

意識がもうろうとしているとき

痙攣をおこしているとき、又はおこしそうなき

2) 胃洗浄:原則として胃洗浄を行う。4時間以上経過していても行う場合もある。胃洗浄をしてはならない場合は催吐の場合と同じである。意識がない場合には気管内挿管をしてカフを充分ふくらませた後に行う。胃洗浄は左側臥位にして生理食塩水又はこれを2倍にうすめたものを1回に成人で300mlを限度として用いて行う。

胃洗浄が終わったら管を通じて活性炭を入れる。活性炭50gを500mlの水に混ぜたものを飲ませるか、1時間1L内外の速さで胃チューブから注入する。

粒剤を服用した場合、製品によっては胃壁に付着した粒が通常の洗浄では容易に取れず、中毒症状が遷延することがあるので、繰返し洗浄を行うことが必要である。

3) 下剤:硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム 15~30g (小児では 0.25g/kg)を4時間おきに飲ませ、活性炭の黒色下痢便が出るまで続ける。粘膜腐蝕性のものを飲んだあと、水電解質異常や腎不全があるときは投与しないこと。ヒマシ油のような油性下剤は禁忌である。

② 皮膚、衣服に付着した場合

汚染した衣類をぬがせ、皮膚を石鹼でよく洗い、付着した農薬を除去する。洗浄時間は少なくとも15分くらいは必要である(有機りん剤はアルカリ性にすると分解しやすいので、石鹼を用いるとよい)。

③ 眼に入った場合

直ちに蛇口の水、やかんの水のような流水で洗眼した後、微温水(約38℃)を入れた洗面器に顔をつけて目を開閉し、水をしばしば取り替えて15分以上洗うこと。

④ 経気道的に中毒を起こした場合

農薬を除去することは困難だが、すみやかに新鮮な空気のあるところへ連れていき深呼吸させる。

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

【治療法】

① 硫酸アトロピン

- 1) 中等症:1~4筒(1筒0.5mg)静注し、15~30分ごとに追加、もしくは5~10筒の皮下注。瞳孔の状態、口腔内乾燥の程度、肺野にラ音が聞かれないかどうかにより追加あるいは中止の判定。
- 2) 重症:5~10筒静注。症状が軽くならず瞳孔拡大傾向がなければ瞳孔拡大傾向、対光反射が出現するまで、10~15分ごとに5筒ずつ追加静注。その後は30分ごとに1~2筒皮下注し、軽い散瞳状態を維持し、意識回復、瞳孔散大すれば中止。
- 3) 12歳以下の小児の場合:0.05mg(1/10筒)/kg(体重)の割合で15~30分ごとに投与。瞳孔、頻脈の状態、口腔内乾燥の状態を調節。
- 4) いずれの場合も投与量を漸減して中止。治療中止後最低24時間は患者を観察し、症状が再びあらわれないことを確認。

② PAM (パム®)

硫酸アトロピンでは拮抗できない筋線維性れん縮、筋麻痺に効果がある。

ただし、PAMを使用して効果のない場合には、硫酸アトロピンにかえること。

- 1) 中等症及び重症:1g(2.5%、20ccアンフル2筒)をゆっくり静注。症状が軽くならなければ30分後2筒追加。
- 2) 12歳以下の小児:20~50mg/kg体重(1~2cc/kg体重)をゆっくり静注。

(注) ① 診断の確認:血液(ヘパリンを加えた全血、血球、血漿、血清)1~2cc採取。
コリンエステラーゼ活性値の測定。

② アドレナリン作動性アミン、アミノフィリン、サクシニルコリン、フェノチアジン、レセルピンは使用禁忌。

③ 回復後の指導:血液コリンエステラーゼ活性値が正常に戻るまで数週~数カ月間は有機りん剤、カーバメート剤等の農薬の取り扱いを避けること。

VIII. 毒性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群 当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1	急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 5	強制 経口	90, 108, 126, 153, 180	雄 112	(1967年)	毒-9
2	急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 10	強制 経口	200, 230, 264, 304, 350	雄 256	(1966年)	毒-10
3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	強制 経口	0, 105, 131, 164, 205, 256, 320, 400	雄 242 雌 180	(1985年)	毒-11
4	急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	強制 経口	60, 72, 80, 102, 124	雄 84.3 雌 98.3	(1975年)	毒-12
	雄 10 雌 10		腹腔内	雄 72, 87, 102, 123, 141 雌 87, 102, 123, 141, 177	雄 112.4 雌 146.5	毒-13		
	雄 10 雌 10		皮下	360, 450, 570, 720, 960	雄 767.1 雌 786.7	毒-14		
5	急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 5	強制 経口	75, 90, 105, 127.5, 150	雄 98.4	(1966年)	毒-15
6 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	強制 経口	雄 0, 66, 82, 102, 128, 160 雌 0, 82, 102, 128, 160, 200	雄 112 雌 137	(1985年)	毒-16
7	急性毒性 (49日間観察)	イヌ	雄 2 雌 2	経口 (カブゼ)	5→10→20→40→60→ 200→400 (毎週1回増量投与)	-	(1974年)	毒-17
8	急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 5	経皮	150, 195, 255, 330, 450	雄 >450	(1968年)	毒-19
	急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 5	経皮	150, 180, 210, 255, 300	雄 193		毒-20
9 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	経皮	0, 2000	雌雄 >2000	(1985年)	毒-21
10 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10 (ミスト)	吸入 (全身 暴露) 1時間	5010 (mg/m ³)	雌雄 >5010 (mg/m ³)	(1985年)	毒-22

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
11 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10 (ミスト)	吸入 (全身暴露) 4時間	雄 2000, 4190, 4340, 5330 雌 1260, 2000, 3360 (mg/m ³)	雄 4200 雌 2040 (mg/m ³)	(1985年)	毒-24
12	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	雌 2~6	塗布	0.5 (mL)	ほとんど刺激性なし	(1974年)	毒-26
13	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	非洗眼群 雄 3 洗眼群 雄 3+雌 3	点眼	0.1 (mL)	軽度の刺激性あり 洗眼効果なし	(1982年)	毒-27
14 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 (48時間観察)	モルモット	感作、非感作、陽性対照 各雌 10	2.5%ラッカセイ油溶液 感作: 0.05 mL×2 皮内注射 0.1 mL 貼付 惹起: 0.1 mL 貼付		感作性なし	(1985年)	毒-29
15 (GLP)	急性神経毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	強制経口	0, 5, 25, 100	雌雄 25	(2005年)	毒-31
16	急性遅発性神経毒性 (42日間観察)	マウス	雌 5	強制経口	10.5×2, 21.0×2	急性遅発性神経毒性なし	(1977年)	毒-37
	(21日間観察)		雌 5	強制経口	5.25×4	急性遅発性神経毒性なし		毒-38
17	急性遅発性神経毒性 (21日間観察)	マウス	雌 10	強制経口	13.75, 27.5, 55.0 (PAM 50 mg/kg, アトロピン 10 mg/kg)	急性遅発性神経毒性なし	(1980年)	毒-39
18	反復経口投与毒性 (5週間)	ラット	雄 5 雌 5	強制経口	0, 0.75, 1.5, 3.0, 6.0, 12.0, 25.0	雌雄 6.0 (雄 6.0, 雌 12.0)	(1970年)	毒-40
19	90日間反復経口投与毒性 (13週間)	ラット	雄 10 雌 10	飼料混入	0, 12.5, 25, 50, 100, 200 (ppm)	雌雄 12.5 (雄 25, 雌 12.5) (ppm)	(1970年)	毒-44
					雄 0, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 15.6 雌 0, 1.0, 2.1, 4.1, 7.7, 16.0	雌雄 1.0 (雄 2.0, 雌 1.0)		
20	90日間反復経口投与毒性 (13週間)	ラット	雄 10 雌 10	飼料混入	0, 6.3, 12.5, 25, 50, 100 (ppm)	雌雄 25 (ppm)	(1970年)	毒-47
					雄 0, 0.5, 1.0, 2.1, 4.2, 8.2 雌 0, 0.5, 1.0, 1.9, 3.8, 7.4	雄 2.1 雌 1.9		

[申請者注]: LD₅₀ 値又は無毒性量の項における()内の値は、申請者の見解による無毒性量を示す。

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
41 (GLP)	90日間反復経口投与毒性 (13週間)	ラット	主群 雄 10 雌 10	飼料混入	0, 2, 5, 15, 45 (ppm)	雌雄 2 (ppm)	(2013年)	毒 50-2
			回復群 雄 5 雌 5		雄 0.128, 0.319, 0.948, 2.793 雌 0.160, 0.408, 1.188, 3.435	雄 0.128 雌 0.160		
20	90日間反復経口投与毒性 (13週間)	マウス	雄 10 雌 10	飼料混入	0, 3.2, 6.3, 12.5, 25, 50, 100 (ppm)	雌雄 3.2 (ppm)	(1970年)	毒 51
					雄 0, 0.4, 0.9, 1.5, 2.9, 5.6, 12.4 雌 0, 0.4, 0.8, 1.5, 2.9, 5.7, 12.6	雌雄 0.4		
21	90日間反復経口投与毒性 (13週間)	マウス	雄 15 雌 15	飼料混入	0, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 (ppm)	雌雄 6.25 (ppm)	(1970年)	毒 54
					雄 0, 0.8, 1.8, 3.3, 7.0, 13.5 雌 0, 0.9, 2.0, 3.7, 7.8, 16.2	雄 0.8 雌 0.9		
22	90日間反復経口投与毒性 (13週間)	イヌ	30週間反復高用量投与試験において代替。					毒 58
43 省略	21日間反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、他の曝露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められないことから試験省略						毒 58-2
44 省略	90日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、他の曝露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められないことから試験省略						毒 58-3
23 (GLP)	反復経口投与神経毒性 (13週間)	ラット	雄 10 雌 10	飼料混入	0, 40, 200, 1000 (ppm)	雌雄 <40 (ppm)	(2005年)	毒 59
					雄 0, 2.77, 14.2, 72.1 雌 0, 3.0, 15.8, 88.2	雄 <2.77 雌 <3.0		
24 省略	28日間反復投与遅発性神経毒性	急性遅発性神経毒性試験において遅発性神経毒性が認められなかったため、試験省略。						毒 65
25	1年間反復経口投与毒性/発がん性 (24カ月)	ラット	雄 30 雌 30	飼料混入	0, 0.6, 1.2, 2.4, 25~35 (相当)	雌雄 1.2 (相当)	(1975年)	毒 66
					雄 0, 0.60, 1.19, 2.38, 29.5 雌 0, 0.60, 1.19, 2.38, 29.3	雌雄 1.19 発がん性なし		

網掛けは、前回抄録提出時 (2011年2月) 以降に新たに提出した資料

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
26	1年間反復経口投与毒性 (24カ月)	イヌ	雄 3 雌 3	飼料混入	0, 0.2, 0.6, 1.2	雌雄 0.2	(1974年)	毒-75
	(30週間)		雄 3 雌 3	飼料混入 → カブセル	20→40→50→60→80 (増量投与)	—	(1975年)	毒-78
27 (GLP)	発がん性 (98週間)	マウス	雄 60 雌 60	飼料混入	0, 6, 20, 60, 200 (ppm)	雌雄 <6 (雄 6, 雌 60) (ppm)	(1990年)	毒-82
					雄 0, 0.71, 2.38, 7.17, 24.35 雌 0, 0.73, 2.53, 7.80, 26.21	雄 <0.71 雌 <0.73 (雄 0.71, 雌 7.80) 発がん性なし		
28	繁殖毒性 (三世代)	ラット	雄 25 雌 40	飼料混入	0, 2.5, 12.5 (ppm)	親・児動物 雌雄 12.5 (ppm)	(1975年)	毒-100
	催奇形性 (三世代)	妊娠ラット	雌 4~10	飼料混入	P 雄 0, 0.25, 1.25 雌 0, 0.25, 1.26 F ₁ 雄 0, 0.24, 1.20 雌 0, 0.24, 1.21 F ₂ 雄 0, 0.26, 1.30 雌 0, 0.27, 1.33 F ₃ 雄 0, 0.22, 1.11 雌 0, 0.22, 1.12	P 雄 1.25 雌 1.26 F ₁ 雄 1.20 雌 1.21 F ₂ 雄 1.30 雌 1.33 F ₃ 雄 1.11 雌 1.12 繁殖に対する影響なし		
42 (GLP)	催奇形性	妊娠ラット	雌 25	強制経口	0, 5, 10, 20	母動物・胎児 10-催奇形性なし	(2013年)	毒-107-2
					0, 2.5, 12.5 (ppm)	母動物・胎児 12.5 (ppm)		
29	催奇形性	妊娠ウサギ	雌 14~16	強制経口	0, 0.05, 0.2, 1.0	母動物 0.05 胎児 >1.0 催奇形性なし	(1979年)	毒-108
					0, 0.18, 0.94 F ₁ 0, 0.19, 0.99 F ₂ 0, 0.20, 1.03	母動物・胎児 P 0.94 F ₁ 0.99 F ₂ 1.03 催奇形性なし		

網掛けは、前回抄録提出時 (2011年2月) 以降に新たに提出した資料

[申請者注]: LD₅₀ 値又は無毒性量の項における()内の値は、申請者の見解による無毒性量を示す。

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
30	変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌：WP2hcr		<i>in vitro</i>	0, 1, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 (μ g/plate)	変異原性 なし	(1977年)	毒 113		
	変異原性 宿主経路 復帰突然変異	マウス	サモネラ菌：G46	強制 経口 <i>in vitro</i>	0, 5 \times 2, 20 \times 2 mg/kg 0, 1, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 (μ g/plate)	変異原性 なし		毒 115		
	変異原性 DNA 修復	枯草菌： H-17, M-45	<i>in vitro</i>	0, 1, 5, 10, 25, 50, 100 (%)	変異原性 なし	毒 117				
31 (GLP)	変異原性 染色体異常	卵細胞 (CHO)		<i>in vitro</i>	-S9 : 0, 3.0, 9.5, 30.0 +S9 : 0, 9.0, 28.0, 90.0 (μ g/mL)	変異原性 なし	(1984年)	毒 118		
32 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス (骨髄)	雄 5 雌 5	強制 経口	雄 0, 4.04, 13.5, 40.4 雌 0, 4.61, 15.7, 46.1	変異原性 なし	(1984年)	毒 120		
33	中枢神経系	自発運動	マウス	雄 12	強制 経口	0, 0.5, 5.0, 50	影響なし	(1989年)	毒 121	
		フォペンタル 麻酔	マウス	雄 10	強制 経口	0, 0.5, 5.0, 50	影響なし			
		最大電撃	マウス	雄 10	強制 経口	0, 0.5, 5.0, 50	影響なし			
		PTZ 痙攣	マウス	雄 10	強制 経口	0, 0.5, 5.0, 50	影響なし			
		筋弛緩	マウス	雄 10	強制 経口	0, 0.5, 5.0, 50	影響なし			
	生体機能への影響に関する試験	呼吸・血圧 ・心拍数	ラット (麻酔下)	雄 5	十二 指腸内	0, 0.5, 5.0, 50	5.0			
		摘出回腸	ウサギ	雄 5	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ (g/mL)	10 ⁻⁵ (g/mL)			
		腸管輸送能	マウス	雄 10	強制 経口	0, 0.5, 5.0, 50	5.0			
		骨格筋	ラット	雄 5	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ (g/mL)	10 ⁻⁵ (g/mL)			
		血液凝固	ラット	雄 10	強制 経口	0, 0.5, 5.0, 50	影響なし			
		解毒	救命試験	ラット	雄 10	強制 経口	250, 300, 400 (アトロピン 20 mg/kg PAM 100 mg/kg)			アトロピン、 PAM 単独投 与で救命効果 あり
			Ach-E 阻害 (血中及び脳)	ラット	雄 5	強制 経口	0, 0.5, 5.0, 50 (アトロピン終濃度 4 \times 10 ⁻⁵ M PAM 終濃度 2 \times 10 ⁻⁴ M)			血清 Ach-E について PAM で効果 あり

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
34	解毒試験	マウス	5	強制経口	25 (PAM 終濃度: 2×10^{-4} M)	血清及び脳 Ach-E とも PAM で回復	(1973 年)	毒 127
35	中毒治療例(1)	ヒト	雄 1	—	—	—	(1977 年)	毒 128
36	中毒治療例(2)	ヒト	雄 1	—	—	—	(1978 年)	毒 129
37	中毒治療例(3)	ヒト	雄 1	—	—	—	(1979 年)	毒 130
38	中毒治療例(4)	ヒト	雄 1	—	—	—	(1981 年)	毒 131
39 (GLP)	コリン エステラーゼ 活性阻害試験 (13 週間) (回復 1, 3, 5 週)	ラット	雄 20 雌 20	飼料 混入	0, 5, 50, 500 (ppm)	(雌雄 5) (ppm)	(2008 年)	毒 132
					雄 0, 0.308, 3.10, 32.0 雌 0, 0.356, 3.58, 38.1	(雄 0.308 雌 0.356) いずれの ChE 活性も回復 5 週には対照群 値の 80% 以上に回復		
40	コリン エステラーゼ 活性測定 (9 週間)	ヒト	投与群 雄 10 対照群 雄 5	経口	0.003→0.01→0.03 (増量投与)	影響なし (0.03)	(1979 年)	毒 136

[申請者注]: LD₅₀ 値又は無毒性量の項における()内の値は、申請者の見解による無毒性量を示す。

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

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製剤 1	[50%乳剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	強制 経口	192, 240, 300, 375, 469, 586	雄 330 雌 300	(1981年)	毒 139
製剤 2	[50%乳剤] 急性毒性 (14日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	強制 経口	123, 154, 192, 240, 300, 375	雄 206 雌 235	(1982年)	毒 140
製剤 3	[50%乳剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	経皮	3846, 5000, 6500	雌雄 >5000	(1981年)	毒 141
製剤 4	[50%乳剤] 急性毒性 (14日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	経皮	2276, 2959, 3846, 5000, 6500, 8450	雄 4200 雌 4700	(1982年)	毒 142
製剤 5 (GLP)	[50%乳剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 5 雌 5 (ミスト)	吸入 (全身 暴露) 4時間	1930, 2550, 3630, 4370 (mg/m ³)	雄 3630-4370 雌 2550-3630 (mg/m ³)	(1987年)	毒 143
製剤 6	[50%乳剤] 皮膚刺激性 (14日間観察)	ウサギ	雄 2 + 雌 4	塗布	0.5 (mL)	刺激性 あり	(1982年)	毒 144
製剤 7	[50%乳剤] 眼刺激性 (10日間観察)	ウサギ	非洗眼群 雌 6 洗眼群 雄 1+雌 2	点眼	0.1 (mL)	刺激性あり 洗眼効果 あり	(1982年)	毒 147
製剤 8 (GLP)	[50%乳剤] 皮膚感作性 Buehler 法 (48時間観察)	モル モット	感作、 非感作、 陽性対照 雌雄各 5	25%蒸留水溶液 感作：0.5 mL×3 貼付 惹起：0.5 mL 貼付		感作性 なし	(1992年)	毒 150
製剤 9 (GLP)	[40%水和剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	強制 経口	雄 0, 357, 500, 700, 980, 1372 雌 0, 224, 280, 350, 438, 547	雄 600 雌 350	(1985年)	毒 152
製剤 10 (GLP)	[40%水和剤] 急性毒性 (14日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	強制 経口	0, 91, 128, 179, 250, 350	雄 180 雌 192	(1985年)	毒 153
製剤 11 (GLP)	[40%水和剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	経皮	0, 2000	雌雄 >2000	(1985年)	毒 154
製剤 12 (GLP)	[40%水和剤] 皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	雄 6	塗布	0.5 (g)	刺激性 なし	(1985年)	毒 155

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製剤 13 (GLP)	[40%水和剤] 眼刺激性 (3日間観察)	ウサギ	雄 3~6	点眼	0.1 (g)	刺激性なし	(1985年)	毒-157
製剤 14 (GLP)	[40%水和剤] 皮膚感受性 Buehler 法 (72時間観察)	モルモット	感作、非感作、陽性対照各雌 10	50%蒸留水溶液 感作：約 0.5 mL×3 貼付 惹起：約 0.5 mL 貼付		感受性なし	(1992年)	毒-159
製剤 15	[3%粉剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	強制経口	雄 2730, 3550, 4615, 6000, 7800, 10140 雌 1750, 2276, 2959, 3846, 5000, 6500	雄 5300 雌 3350	(1980年)	毒-161
製剤 16	[3%粉剤] 急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	強制経口	雄 2000, 2400, 3000, 3600, 4000, 4400 雌 2000, 2400, 3000, 3600, 4000	雄 3250 雌 2820	(1981年)	毒-162
製剤 17	[3%粉剤] 急性毒性 (14日間観察)	マウス (CD-1)	雄 10 雌 10	強制経口	1600, 2000, 2500, 3125, 3906, 4883	雄 2600 雌 2800	(1981年)	毒-163
	急性毒性 (14日間観察)	マウス (B ₆ C ₃ F ₁)	雄 10 雌 10	強制経口	1600, 2000, 2500, 3125, 3906, 4883	雄 2500 雌 2620		毒-164
製剤 18	[3%粉剤] 急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	強制経口	雄 1600, 2000, 2400, 2800, 3200 雌 1800, 2000, 2500, 3000, 3500	雄 2450 雌 2350	(1981年)	毒-165
製剤 19	[3%粉剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	経皮	0, 20000	雌雄 >20000	(1980年)	毒-166
製剤 20	[3%粉剤] 急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	経皮	雄 5000, 6000, 7000 雌 5000, 7000	雌雄 >7000	(1981年)	毒-167
製剤 21	[3%粉剤] 急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	経皮	雄 5000, 6000, 7000 雌 5000, 7000	雌雄 >7000	(1981年)	毒-168
製剤 22 (GLP)	[3%粉剤] 皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	雄 6	塗布	0.5 (g)	刺激性なし	(1985年)	毒-169
製剤 23 (GLP)	[3%粉剤] 眼刺激性 (3日間観察)	ウサギ	雄 3~6	点眼	0.1 (g)	刺激性なし	(1985年)	毒-171
製剤 24 (GLP)	[3%粉剤] 皮膚感受性 Buehler 法 (72時間観察)	モルモット	感作、非感作、陽性対照各雌 10	70% Alembicol D 溶液 感作：約 0.5 mL×3 貼付 惹起：約 0.5 mL 貼付		感受性なし	(1992年)	毒-173

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製剤 25	[3%粉粒剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	強制 経口	雄 3550, 4615, 6000, 7800, 10140, 13182 雌 3846, 5000, 6500, 8450, 10982	雄 7000 雌 6200	(1981年)	毒 -175
製剤 26	[3%粉粒剤] 急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	強制 経口	雄 2400, 3000, 3600, 4300, 5000 雌 2000, 2400, 3000, 3600, 4000	雄 3150 雌 3200	(1981年)	毒 -176
製剤 27	[3%粉粒剤] 急性毒性 (14日間観察)	マウス (CD-1)	雄 10 雌 10	強制 経口	1600, 2000, 2500, 3125, 3906, 4883	雄 2650 雌 3000	(1981年)	毒 -177
	急性毒性 (14日間観察)	マウス (B ₆ C ₃ F ₁)	雄 10 雌 10	強制 経口	2000, 2500, 3123, 3904, 4880, 6100	雄 3130 雌 3400		毒 -178
製剤 28	[3%粉粒剤] 急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	強制 経口	雄 1600, 2000, 2400, 2800, 3200 雌 1600, 1800, 2000, 2400, 2800	雄 2350 雌 2220	(1981年)	毒 -179
製剤 29	[3%粉粒剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	経皮	0, 20000	雌雄 >20000	(1981年)	毒 -180
製剤 30	[3%粉粒剤] 急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	経皮	5000, 6000, 7000	雌雄 >7000	(1981年)	毒 -181
製剤 31	[3%粉粒剤] 急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	経皮	雄 5000, 6000, 7000 雌 5000, 7000	雌雄 >7000	(1981年)	毒 -182
製剤 32 (GLP)	[3%粉粒剤] 皮膚刺激性 (4日間観察)	ウサギ	雌 6	塗布	0.5 (g)	ほとんど 刺激性 なし	(1992年)	毒 -183
製剤 33 (GLP)	[3%粉粒剤] 眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	雄 6	点眼	約 98 (mg)	軽度の 刺激性 あり	(1992年)	毒 -184
製剤 34 (GLP)	[3%粉粒剤] 皮膚感作性 Buehler 法 (72時間観察)	モル モット	感作、 非感作、 陽性対照 各雌 10	70% Alembicol D 溶液 感作：約 0.5 mL×3 貼付 惹起：約 0.5 mL 貼付		感作性 なし	(1992年)	毒 -186
製剤 35	[2%粉剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	強制 経口	雄 5000, 6500, 8450, 10985, 14281 雌 3846, 5000, 6500, 8450, 10985	雄 8500 雌 6300	(1981年)	毒 -188
製剤 36	[2%粉剤] 急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	強制 経口	3500, 4000, 4500, 5000, 5500	雄 4300 雌 4000	(1981年)	毒 -189

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製剤 37	[2%粉剤] 急性毒性 (14日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	強制 経口	2500, 3125, 3906, 4883, 6104	雄 3450 雌 3700	(1981年)	毒 190
製剤 38	[2%粉剤] 急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	強制 経口	雄 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 雌 2500, 3000, 3500, 4000, 4500	雄 3700 雌 3400	(1981年)	毒 191
製剤 39	[2%粉剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	経皮	0, 20000	雌雄 >20000	(1981年)	毒 192
製剤 40	[2%粉剤] 急性毒性 (7日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	経皮	5000	雌雄 >5000	(1981年)	毒 193
製剤 41	[2%粉剤] 急性毒性 (14日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	経皮	0, 15000	雌雄 >15000	(1981年)	毒 194
製剤 42	[2%粉剤] 急性毒性 (7日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	経皮	5000	雌雄 >5000	(1981年)	毒 195
製剤 43	[2%粉剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 6 雌 6 (ダスト)	吸入 (全身 暴露) 1時間	低量群: 6100, 6900 高量群: 8500, 10300 (mg/m ³)	雌雄 >10300 (mg/m ³)	(1983年)	毒 196
製剤 44 (GLP)	[0.5%粒剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	強制 経口	0, 5000	雌雄 >5000	(1987年)	毒 198
製剤 45 (GLP)	[0.5%粒剤] 急性毒性 (14日間観察)	マウス	雄 10 雌 10	強制 経口	0, 5000	雌雄 >5000	(1987年)	毒 199
製剤 46 (GLP)	[0.5%粒剤] 急性毒性 (14日間観察)	ラット	雄 10 雌 10	経皮	0, 5000	雌雄 >5000	(1987年)	毒 200
製剤 47 (GLP)	[0.5%粒剤] 皮膚刺激性 (4日間観察)	ウサギ	雄 6	塗布	0.5 (g)	刺激性 なし	(1992年)	毒 201
製剤 48 (GLP)	[0.5%粒剤] 眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	雄 5 + 雌 1	点眼	約 80 (mg)	軽度の 刺激性 あり	(1992年)	毒 202

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製剤 49 (GLP)	[0.5%粒剤] 皮膚感受性 Buehler 法 (72 時間観察)	モルモット	感作、非感作、陽性対照各雌 10	60%蒸留水溶液 感作：約 0.5 mL×3 貼付 惹起：約 0.5 mL 貼付		感受性なし	(1992 年)	毒 204
製剤 50 (GLP)	[0.2%エゾールM] 急性毒性 (14 日間観察)	ラット	雄 5 雌 5	経皮	0, 2000	雌雄 >2000	(1993 年)	毒 206
製剤 51 (GLP)	[0.2%エゾールM] 皮膚感受性 Buehler 法 (48 時間観察)	モルモット	雄 15 陽性対照雌 10	感作：原液 0.5 mL×3 貼付 惹起：6%エタノール溶液 0.5 mL 貼付		軽度の感受性あり	(1993 年)	毒 207
製剤 52 (GLP)	[0.1%エゾールM] 急性毒性 (14 日間観察)	ラット	雄 5 雌 5 (エゾールM)	吸入 (鼻部暴露) 4 時間	18000 (mg/m ³)	雌雄 >18000 (mg/m ³)	(1992 年)	毒 209
製剤 53 (GLP)	[0.1%エゾールM] 皮膚刺激性 (4 日間観察)	ウサギ	雄 1 + 雌 5	噴射	1 秒間	ほとんど刺激性なし	(1992 年)	毒 211
製剤 54 (GLP)	[0.1%エゾールM] 眼刺激性 (7 日間観察)	ウサギ	非洗眼群 雄 5+雌 1 洗眼群 雄 3	噴射	1.0 秒間	軽度の刺激性あり 洗眼効果なし	(1992 年)	毒 213
製剤 55 (GLP)	[2%粒剤] 急性毒性 (14 日間観察)	ラット	雌 3	強制経口	2000	雌 >2000	(2004 年)	毒 214-2
製剤 56 (GLP)	[2%粒剤] 急性毒性 (14 日間観察)	ラット	雄 5 雌 5	経皮	2000	雌雄 >2000	(2004 年)	毒 214-3
製剤 57 (GLP)	[2%粒剤] 皮膚刺激性 (3 日間観察)	ウサギ	雌 3	塗布	0.5 (g)	刺激性なし	(2004 年)	毒 214-4
製剤 58 (GLP)	[2%粒剤] 眼刺激性 (4 日間観察)	ウサギ	雌 6	点眼	0.1 (g)	軽度の刺激性あり 洗眼効果あり	(2004 年)	毒 214-5
製剤 59 (GLP)	[2%粒剤] 皮膚感受性 Buehler 法 (48 時間観察)	モルモット	感作 雌 20 非感作、陽性対照各雌 10	25%注射用水懸濁液 感作：0.2 mL×3 貼付 惹起：0.2 mL 貼付		感受性なし	(2004 年)	毒 214-7

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

1. 原体

1) 急性毒性

(1) イソキサチオン原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.1)

試験期間:

報告書作成年: 1967年

検体の純度: ()

供試動物: Wistar系ラット、週齢不明、体重 180~230 g、1群雄 5匹

観察期間: 7日間

投与方法: 検体をトラガント末添加懸濁液として経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を7日間観察した。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:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	90, 108, 126, 153, 180
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 112 (93~134)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後1日から開始 投与後3日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後1時間から発現 投与後3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—

中毒症状としては、口吻を掻く動作、やや運動活発、軽度の振戦等が観察された。肉眼的病理検査では、特記すべき変化は認められなかった。

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

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

(2) イソキサチオン原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.2)

試験機関：

報告書作成年：1966 年

検体の純度： %

供試動物：Wistar 今道系ラット、6 週齢、体重 150~190 g、1 群雄 10 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体を 0.5%トラガントゴム添加懸濁液として投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 7 日間観察した。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	200, 230, 264, 304, 350
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 256 (237~277)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 1 日から開始 投与後 3 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 12 分から発現 投与後 4 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 200

中毒症状としては、自発運動減少、立毛、腹這い、震え、眼瞼及び鼻腔からの出血痕等が観察された。

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

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

(3) イソキサチオン原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度： %

供試動物：Wistar 系ラット、6 週齢、体重 雄 165±5 g 雌 134±5 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体をコーン油で希釈して、16 時間絶食させたラットに投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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。また、体重変化についても観察した。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	0, 105, 131, 164, 205, 256, 320, 400
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 242 (207~283) 雌 180 (155~209)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 1 日から開始 投与後 3 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 30 分から発現 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 131 雌 105

中毒症状としては、雌雄共に投与後 30 分頃から鎮静状態となり、その後流涙、血涙、流涎、鼻汁、尿失禁、振戦及び呼吸微弱が観察された。

対照群に比べ、投与群で体重増加抑制が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡例で脾臓の萎縮及び暗赤色化が認められたが、生存例の主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

[申請者注] 雌雄全投与量において、投与直後から上記に示す臨床症状が観察されたことから、本試験の ARfD 評価のための無毒性量は、雌雄とも 105 mg/kg 以下と判断する。

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

(4) イソキサチオン原体のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.4)

試験機関：

報告書作成年：1975年

検体の純度： %

供試動物：RFVL系マウス、5週齢、体重 雄 25～30 g 雌 21～26 g、1群雌雄各 10 匹

観察期間：7日間

投与方法：検体をコーン油で希釈して経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 7 日間観察した。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：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	60, 72, 80, 102, 124
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 84.3 (74.6～95.3) 雌 98.3 (88.6～109.1)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 20 時間から開始 投与後 5 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 30 分から発現 消失せず
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 - 雌 60

中毒症状としては、雌雄共に投与後 30 分に動作緩慢、尿失禁、立毛、投与後 3 時間に呼吸不整、投与後 20 時間以降に歩行ふらつき、眼瞼下垂等が観察された。

肉眼的病理検査では、死亡例で胃内に少量の検体様物質残存が認められたが、その他の主要な組織器官及び生存例の主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

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

(5) イソキサチオン原体のマウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No.4)

試験機関：

報告書作成年：1975年

検体の純度： %

供試動物：RFVL系マウス、5週齢、体重雄25~30g 雌21~26g、1群雌雄各10匹

観察期間：7日間

投与方法：検体をコーン油で希釈して腹腔内投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。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：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄 72, 87, 102, 123, 141 雌 87, 102, 123, 141, 177
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 112.4 (102.1~123.6) 雌 146.5 (125.2~171.4)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後3日から開始 投与後7日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後15分から発現 消失せず
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 72 雌 87

中毒症状としては、雌雄共に動作緩慢、立毛、腹部の収縮伸展、呼吸不整、眼瞼下垂、歩行ふらつき等が観察された。

肉眼的病理検査では、死亡例で腹腔内に少量の検体様物質貯留が認められたが、その他の主要な組織器官及び生存例の主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

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

(6) イソキサチオン原体のマウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 No.4)

試験機関：

報告書作成年：1975年

検体の純度： %

供試動物：RFVL系マウス、5週齢、体重 雄 25～30 g 雌 21～26 g、1群雌雄各 10 匹

観察期間：7日間

投与方法：検体をコーン油で希釈して皮下投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。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：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	360, 450, 570, 720, 960
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 767.1 (672.8～874.4) 雌 786.7 (639.6～967.6)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 20 時間から開始 投与後 4 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 15 分から発現 投与後 6 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 450

中毒症状としては、雌雄共に自発運動抑制、歩行ふらつき、立毛、腹這い、眼瞼下垂、流涙等が観察された。

肉眼的病理検査では、皮下投与部位に少量の検体様物質残存が認められたが、その他の主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

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

(7) イソキサチオン原体のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.5)

試験機関：

報告書作成年：1966年

検体の純度： ()

供試動物：マウス、系統及び週齢不明、体重 18.5~23.5 g、1群雄5匹

観察期間：7日間

投与方法：検体をトラガント末0.5%添加懸濁液として経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	75, 90, 105, 127.5, 150
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 98.4 (81.3~119.0)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後2時間から開始 投与後3日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後15分から発現 —
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 75

中毒症状としては、腹部伸展、洗顔、呼吸深大、刺激に鈍、痙攣等が観察された。
75 mg/kg 投与群の中毒症状は、全例で1日後に回復した。

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

(8) イソキサチオン原体のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度： %

供試動物：ICR 系マウス、7 週齢、体重 雄 34 ± 2 g 雌 28 ± 1 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体をコーン油で希釈して、16 時間絶食させたマウスに経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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。また、体重変化についても観察した。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雄 0, 66, 82, 102, 128, 160 雌 0, 82, 102, 128, 160, 200
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 112 (94~133) 雌 137 (118~159)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 4 時間から開始 投与後 9 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 2 時間から発現 投与後 9 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 82

中毒症状としては、雌雄共に投与後 2 時間に流涙、流涎、投与後 4 時間以降に尿失禁、血涙、筋攣縮及び挙尾反応が観察された。

生存例の中毒症状は 2~4 日後に消失した。

体重の増加抑制が認められた。肉眼的病理検査では、死亡例で膀胱の萎縮及び暗赤色化が認められたが、その他の主要な組織器官及び生存例の主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

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

(9) イソキサチオン原体のイヌにおける急性経口毒性試験

(資料 No.7)

試験機関:

報告書作成年: 1974 年

検体の純度: %

供試動物: ビーグル犬、15~21 カ月齢、体重 雄 9.8~10.7 kg 雌 5.7~6.9 kg、雌雄各 2 匹

観察期間: 49 日間

目的: 本試験では、1 回経口投与によるイソキサチオンの致死量を求めること、及びどれぐらいの投与量により症状、血液性状、その他の変化が現れるかを知って、連続投与により数カ月以内に死亡する量を求めるために実施した。

投与方法: 検体をコーンサラダ油で希釈して強制的に経口投与した。投与は毎週 1 回とし、経時的に投与量を増加 (0 日; 5 mg/kg、7 日; 10 mg/kg、14 日; 20 mg/kg、21 日; 40 mg/kg、28 日; 60 mg/kg、35 日; 200 mg/kg、42 日; 400 mg/kg) した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡; 一般状態及び生死を毎日観察した。

40 mg/kg 増量以後は投与後に軟便、下痢、嘔吐が、200 mg/kg 増量以後はふるえ、元気消失が観察された。死亡例は認められなかった。

体重変化; 投与前又は給餌前に測定した。

200 mg/kg 増量以後は著しく減少する例が多く認められた。

摂餌量; 毎日 200 g を投与後に与えた。

200 mg/kg 増量以後は減少傾向が観察された。

血液学的検査; 投与前、2 日後、4 日後の給餌前に全動物を対象として採血し、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び白血球数を測定した。

検体投与に関連した変化としては白血球数の増加が認められた。

血液生化学的検査; 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ALP、GOT、GPT、LAP、総コレステロール、BUN、血糖、総蛋白
コリンエステラーゼ(血漿及び血球)測定用血液は、投与前及び 2 時間後に採血し、測定した。

200 mg/kg 投与以上で、検体投与による影響と思われる ALP、GOT、GPT 及び BUN の増加が認められた。

血漿及び血球コリンエステラーゼ活性値はイソキサチオンの投与により著しく減少

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

したが、40 mg/kg 投与までは 1 週間後にはほとんど回復した。しかしながら、60 mg/kg 増量以降、回復が悪くなり、特に血球コリンエステラーゼでは 200 mg/kg 投与後にその傾向は著しくなった。

臓器重量；試験終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心、肺、肝、脾、膵、副腎、腎、前立腺、精巢、
精巢上体、卵巣、子宮

著変は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象として、剖検を行った。

著変は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、検査した。

雄の生殖器にのみ萎縮がみられ、精細管中には精子がほとんど認められなかったが、その原因は不明であった。

本試験においては、40 mg/kg 投与以後に軟便、下痢、嘔吐が、200 mg/kg 投与後以降は震えおよび元気消失が認められ、400 mg/kg 以上では嘔吐が激しくなり、検体を吐出することが考えられたので 400 mg/kg 以上の投与を中止した。また、200 mg/kg 投与以上で ALP、GOT、GPT 及び BUN の増加が認められた。更に、血漿および血球コリンエステラーゼ活性は、40 mg/kg 投与までは 1 週間でほぼ回復したが、60 mg/kg 以上では回復が悪くなった。

しかしながら、400 mg/kg まで死亡は観察されなかった。

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

(10) イソキサチオン原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.8)

試験機関：

報告書作成年：1968年

検体の純度： ()

供試動物：SD-FJ系ラット、7~8週齢、体重不明、1群雄5匹

観察期間：7日間

投与方法：検体をアセトンに溶解して、刈毛した背部に塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	150, 195, 255, 330, 450
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >450
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	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 450
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 450

中毒症状は認められなかった。

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

(11) イソキサチオン原体のマウスにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.8)

試験機関：

報告書作成年：1968年

検体の純度： ()

供試動物：ICR・JCL系マウス、5～6週齢、体重不明、1群雄5匹

観察期間：7日間

投与方法：検体をアセトンに溶解して、刈毛した背部に塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結 果：

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	150, 180, 210, 255, 300
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 193 (161～232)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後1日から開始 投与後2日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後4時間から発現 投与後5日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—

中毒症状としては、粗毛、唾液吐出、下腹部汚濁、ふらつき、食欲減退等が観察された。

一部の動物の投与部位に皮下出血斑が認められた。

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

(12) イソキサチオン原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体の純度: %

供試動物: Wistar 系ラット、7 週齢、体重 雄 200±9 g 雌 157±6 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 原液を背中央部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重変化についても観察した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0, 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >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	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状、体重変化及び肉眼的病理検査において異常は認められなかった。
また、投与部の皮膚にも異常は認められなかった。

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

(13) イソキサチオン原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度： %

供試動物：HC/CFHB 系ラット、6～8 週齢、体重 雄 208～228 g、雌 194～220 g、

1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間観察

暴露方法：検体からエアロゾル発生器を用いてミストを発生させ、1 時間全身暴露させた。暴露空気をグラスファイバーフィルターで捕集し、ガスクロマトグラフィーにより濃度を測定した。

暴露条件；

設定濃度 (mg/m ³)	5000
実際濃度 (mg/m ³)	5010
粒子径分布 (%)	
>5.5 (μm)	17
2.0 ~ 5.5	26
<2.0	57
呼吸可能な粒子 (<5.5 μm) の割合 (%)	83
チャンバー容積 (L)	130
チャンバー内通気量 (L/分)	25
暴露条件	ミスト 1 時間 全身暴露

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。

また、体重、摂餌量及び飲水量を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肺重量を測定し、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査を実施した。

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

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/m ³)	5010
LC ₅₀ (mg/m ³)	雌雄とも >5010
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	暴露後 2 日から開始 暴露後 2 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	暴露直後から発現 暴露後 10 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	雄 5010 雌 -

中毒症状としては、雌雄共に、暴露期間中は眼瞼閉塞、異常姿勢、流涙、流涎が、観察期間中は雄では異常呼吸が、雌では被毛の褐色化、異常呼吸、振戦が観察された。

体重及び摂餌量の減少が認められた。飲水量も減少したが、その後増加した。

肉眼的病理検査では、生存動物では変化は認められなかったが、死亡動物に肺のうっ血及び眼の白濁がみられ、肺重量が増加した。

病理組織学的検査では、腎において好塩基性尿細管上皮及び巣状リンパ球浸潤が認められた。

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

(14) イソキサチオン原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度： %

供試動物：HC/CFHB 系ラット、6～8 週齢、体重 雄 175～208 g 雌 185～206 g、

1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：検体からエアロゾル発生器を用いてミストを発生させ、4 時間全身暴露させた。

実際濃度；雄 2000、4190、4340、5330 mg/m³、雌 1260、2000、3360 mg/m³

暴露空気をグラスファイバーフィルターで捕集し、ガスクロマトグラフィーにより濃度を測定した。

暴露条件；

実 際 濃 度 (mg/m ³) ¹⁾	1260	2000	3360	4190	4340	5330
粒 子 径 分 布 (%) ²⁾						
>5.5 (μm)	10.2	16.2	15.2	22.2	21.7	14.2
2.0 ~ 5.5	20.6	24.4	26.4	27.0	26.9	25.7
<2.0	69.3	59.4	58.4	50.8	51.4	60.0
呼吸可能な粒子 (<5.5 μm)の割合 (%)	89.9	83.8	84.9	77.8	78.3	85.8
チャンバー容積 (L)	130					
チャンバー内通気量 (L/分)	25					
暴 露 条 件	ミスト 4 時間 全身暴露					

¹⁾ 試験報告書に設定濃度に関する記載が無かったため不明

²⁾ May 式多段階液体インピンジャーにより 2 回測定した平均

観察・検査項目：

暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。

また、体重、摂餌量及び飲水量を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肺重量を測定し、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査を実施した。

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

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/m ³)	雄 2000, 4190, 4340, 5330 雌 1260, 2000, 3360
LC ₅₀ ±S.E. (mg/m ³)	雄 4200±497 雌 2040±325
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	暴露直後から開始 暴露後 9 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	暴露直後から発現 消失せず
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	雄 2000 雌 -

中毒症状としては、雌雄共に、暴露期間中は眼の閉塞、異常姿勢、異常呼吸、流涙、流涎が、観察期間中は被毛の褐色化、振戦、異常呼吸、運動失調、眼球突出が観察された。

体重及び摂餌量の減少が認められた。飲水量も減少したが、その後一部の群で増加が認められた。

肉眼的病理検査では、生存動物では変化は認められなかったが、死亡動物に肺のうっ血がみられ、肺重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、眼の炎症性病変及び肺のうっ血が認められた。

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

2) 皮膚及び眼に対する刺激性

(1) イソキサチオン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.12)

試験機関：

報告書作成年：1974年

検体の純度： %

供試動物：ウサギ、体重約 3 kg、1群雌 6 匹（試験 I）、雌 2 匹（試験 II）

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.5 mL を、刈毛した背部皮膚（2 cm²）に適用した。試験 I は 1 カ所、試験 II は 2 カ所（1 カ所は擦過皮膚）とし、暴露時間は 24 時間とした。

観察項目：暴露終了 1 及び 3 日後に適用部位の刺激性変化（発赤）の有無等を観察し、下記判定基準に従って採点した。

判定基準	発赤なし	0
	発赤極く弱い（ほとんど判定困難）	1
	発赤明瞭	2
	発赤中～強度	3
	発赤極めて強度～結痂	4

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

	動物番号	項目	暴露後時間	
			1 日	3 日
試験 I	1	健全皮膚	1	0
	2		0	0
	3		0	0
	4		0	0
	5		0	0
	6		0	0
	合計		1	0
	平均		0.17	0
試験 II	1	擦過皮膚	0	0
		健全皮膚	0	0
	2	擦過皮膚	0	0
		健全皮膚	0	0
	合計	擦過皮膚	0	0
		健全皮膚	0	0
平均	擦過皮膚	0	0	
	健全皮膚	0	0	

試験 I の 1 例で、極く弱い発赤が適用終了直後のみに認められた。

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

以上の結果から、イソキサチオン原体はウサギの皮膚に対してほとんど刺激性はないものと判断される。

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

(2) イソキサチオン原体のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.13)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度： %

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約13～15週齢、体重3.0～3.4kg、
1群雄3匹または雄3匹+雌3匹

観察期間：7日間

投与方法：検体0.1mLを一方の眼に適用し、もう一方の眼は無処置対照とした。
3匹は投与20～30秒後に洗眼し、6匹（雄3匹、雌3匹）については洗眼しなかつた。

観察項目：適用後1、2、3、4及び7日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目		最高 評点	適用後時間					
			1日	2日	3日	4日	7日	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 程度	4	0	0	0	0	0
		混濁 面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 程度	4	0	0	0	0	0
		混濁 面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 程度	4	0	0	0	0	0
		混濁 面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0
結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	0	
	分泌物	3	0	0	0	0	0	

(表の続き)

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間						
			1 日	2 日	3 日	4 日	7 日		
非洗眼群	動物 番号 4	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	0	0	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	2	1	0	0	0
			浮 腫	4	1	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	0	0	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
合 計*			110	8	2	0	0	0	
平均	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	0.3	0.2	0	0	0	
		浮 腫	4	0.2	0	0	0	0	
		分泌物	3	0.2	0	0	0	0	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	0.7	0.3	0.3	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	0.3	0	0	0	0	
合 計*			110	6	2	2	0	0	

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

非洗眼群、洗眼群ともに角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。

非洗眼群、洗眼群ともに結膜の軽度の炎症が認められたが、投与 3~4 日後には消失した。

以上の結果から、イソキサチオン原体はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと判断される。なお、洗眼効果は認められなかった。

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

3) 皮膚感作性

イソキサチオン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度： %

供試動物：Hartley 系モルモット、5 週齢、体重 297～351 g、1 群雌 10 匹

観察期間：48 時間

試験操作：【Maximization 法】

被験物質調製；

- ① ラッカセイ油
- ② Freund's complete adjuvant (FCA)
- ③ FCA 5 mL に等量のラッカセイ油を加え全量を 10 mL とした。
- ④ 検体 0.25 mL にラッカセイ油を加え全量を 10 mL とした (2.5% 溶液)。
- ⑤ 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) 25 mg にラッカセイ油を加え全量を 20 mL とした (0.125% 溶液)。
- ⑥ 検体 0.25 mL に FCA を加え全量を 5 mL とし、等量の生理食塩水を加え乳化
- ⑦ DNCB 25 mg にラッカセイ油を加え 10 mL とし、更に FCA を加え全量を 20 mL とした。

第 1 回感作；肩甲骨上の被毛を剃毛 (4×6 cm) し、検体感作群には上部に②を、中部に④を、下部に⑥を、検体対照群には上部に②を、中部に①を、下部に③をそれぞれ 2 カ所に 0.05 mL ずつ皮内注射した。

一方、陽性対照群には同様に上部に②を、中部に⑤を、下部に⑦を、それぞれ 2 カ所に 0.05 mL ずつ皮内注射した。

第 2 回感作；第 1 回感作 7 日後に同部位を剃毛し、検体感作群には④を、検体対照群には①を、陽性対照群には⑤を、それぞれ 0.1 mL 塗布したリント布 (2×4 cm) を 48 時間閉塞貼付した。適用部位を温水で清拭した。

惹起；第 1 回感作後 20 日目に左右側腹部を剃毛 (5×5 cm) し、24 時間後に検体感作群及び検体対照群には④を、陽性対照群には⑤をそれぞれ 0.1 mL 塗布したリント布 (2×2 cm) を左側腹部に 24 時間閉塞貼付した。適用部位を温水で清拭した。

観察項目；惹起 24 及び 48 時間後に一般状態と適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

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

判定基準

肉眼的に変化なし	0
軽度又はまばらな紅斑	1
中等度の紅斑	2
強度の紅斑及び浮腫	3

結果：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	感作		供試動物数	感作反応動物数					陽性率				
				24 時間後			48 時間後						
				皮膚反応評点			皮膚反応評点			24 時間	48 時間		
				0	1	2	3	計	0			1	2
検体	2.5%検体	2.5%検体	10	10			0/10	10			0/10	0%	0%
	溶媒	2.5%検体	10	10			0/10	10			0/10	—	—
陽性対照	0.125% DNCB	0.125% DNCB	10	1	5	4	9/10	1	9	9/10	90%	90%	

検体感作群では、何ら変化は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、9/10 例に軽度あるいは中等度の紅斑が認められ、皮膚感作性が確認された。

いずれの動物においても、一般状態に異常は認められなかった。

以上の結果から、イソキサチオン原体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

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

4) 急性神経毒性

イソキサチオン原体のラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体純度: %

供試動物: Sprague-Dawley Crl:CD(SD)IGS BR 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 5~6 週齢

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を落花生油に懸濁して、0、5、25 および 100 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。

観察・検査項目および結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態; 一般状態を毎日観察した。

認められた主な所見を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	5	25	100	0	5	25	100
投与量 (mg/kg)	0	5	25	100	0	5	25	100
症状\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
運動失調	0	0	0	1	0	0	0	0
円背位姿勢	0	0	0	8	0	0	0	8
低体温	0	0	0	2	0	0	0	3
嗜眠	0	0	0	4	0	0	0	0
呼吸数減少	0	0	0	1	0	0	0	0
努力呼吸	0	0	0	1	0	0	0	0
斜め歩行	0	0	0	5	0	0	0	3
つま先歩行	0	0	0	1	0	0	0	3
時折の振戦	0	0	0	7	0	0	0	3
利尿	0	0	0	0	0	0	0	5

表中の数値は所見が認められた動物数を示す。統計解析は実施しなかった。

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

毒性症状が、100 mg/kg 投与群雌雄で1日から認められた。それらは、円背位姿勢、異常歩行および異常呼吸、時折の振戦、体温低下、運動失調、嗜眠および利尿であった。これらの症状は3日から消失し始め、5日までに完全に消失した。
25あるいは5 mg/kg 投与群雌雄において一般状態の変化はみられなかった。

体重変化；投与開始前（1日）、投与8および15日にすべての動物の体重を測定した。また、体重増加量も算出した。

体重増加に検体投与の影響は認められなかった。

詳細な症状観察；投与開始前、投与約2および5時間後、7および14日後にすべての動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

歩行、振戦、攣縮、痙攣、奇異／異常／常同行動、流涎、立毛、眼球突出、流涙、体温上昇／低下、皮膚の色、呼吸、眼瞼閉鎖、排尿、排便、移動動作、挙尾

検体投与に関連する変化がみられた項目を下表に示す。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg)		0	5	25	100	0	5	25	100
	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
2時間後	歩行	異常なし	10	10	10	9	10	10	10	9
		失調性	0	0	0	1	0	0	0	0
		異常肢位	0	0	0	1	0	0	0	0
		つま先	0	0	0	1	0	0	0	1
	異常行動	異常なし	10	10	10	8	10	10	10	8
		円背位姿勢	0	0	0	2	0	0	0	2
	排便	なし	5	10	7	8	10	10	9	7
		1回	4	0	3	1	0	0	1	1
		2回	1	0	0	1	0	0	0	2
5時間後	歩行	異常なし	10	10	10	2	10	10	10	6
		失調性	0	0	0	1	0	0	0	2
		異常肢位	0	0	0	6	0	0	0	4
		つま先	0	0	0	4	0	0	0	2
	異常行動	異常なし	10	10	10	2	10	10	10	2
		円背位姿勢	0	0	0	8	0	0	0	8
	振戦	異常なし	10	10	10	3	10	10	10	6
		軽度	0	0	0	4	0	0	0	3
		中等度	0	0	0	3	0	0	0	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保土谷 UPL 株式会社にある。

(表の続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg)		0	5	25	100	0	5	25	100
	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
5時間後	呼吸	異常なし	10	10	10	8	10	10	10	10
		減少	0	0	0	2	0	0	0	0
		努力性	0	0	0	1	0	0	0	0
	流涙	異常なし	10	10	10	8	10	10	10	5
		透明液	0	0	0	1	0	0	0	4
		紅涙	0	0	0	1	0	0	0	1
	体温	異常なし	10	10	10	8	10	10	10	6
		体温低下	0	0	0	2	0	0	0	4
	排便	なし	6	10	6	9	10	10	9	7
		1回	2	0	2	1	0	0	1	2
		2回以上	2	0	2	0	0	0	0	1

表中の数値は所見がみられた例数を示す。統計解析は実施しなかった。

投与2時間後のオープンアリーナでの観察において、100 mg/kg 投与群雌雄で円背位姿勢の増加が観察された。また、雄では歩行異常（失調性、異常肢位、つま先）の増加、雌では排便回数の増加傾向がみられた。

投与5時間後のオープンアリーナでの観察において、100 mg/kg 投与群雌雄で歩行異常（失調性、異常肢位、つま先）、円背位姿勢、振戦、流涙、体温低下の増加が観察された。また、雄では呼吸異常（減少、努力性）の増加、雌では排便回数の増加傾向がみられた。

7あるいは14日には観察されなかった。

また、いずれの観察時点においても25あるいは5 mg/kg 投与群雌雄に影響はみられなかった。

機能検査；投与開始前、投与約2および5時間後、7および14日後にすべての動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

自発運動量、前肢／後肢握力、感覚反応（把握反射、発声、つま先挟み、尾挟み、指接近、接触回避、瞳孔反射、驚愕反射、瞬き反射）

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

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌			
投与量 (mg/kg)		5	25	100	5	25	100	
自発運動量	総活動量 a)	2 時間後	196	135	114	↑↑ 307	↑↑ 218	↑↑ 267
	総移動量 b)	開始前	83	137	113	↑ 189	↑↑ 226	↑↑ 175
		2 時間後	200	142	63	↑ 234	↑↑ 258	↑ 226
		5 時間後	78	168	44	↑ 253	↑↑ 400	↑ 318
	最後 6 分間移動量 c)	2 時間後	50	100	↑ 525	67	100	↑ 467
		7 日後	200	67	↑ 967	5	138	181
前肢握力	7 日後	102	106	↑↑ 115	94	89	94	
後肢握力	14 日後	85	81	↓↓ 74	93	119	114	

a) 30 分間の測定時間における活動 (Active) 時間の割合

b) 30 分間の測定時間における移動 (Mobile) 時間の割合

c) 30 分間の測定時間の最後の 20% の 6 分間における移動 (Mobile) 時間の割合

Dunnett 検定 (↑ : P < 0.05, ↑↑↓ : P < 0.01)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

測定時間の最後の 20% の期間 (6 分間) の移動量の増加が、投与 2 時間後に 100 mg/kg 投与群雌雄で認められ、雌では総自発運動量の増加も見られたが、投与 5 時間後以降にはそのような影響は認められなかった。25 あるいは 5 mg/kg 投与群雌雄では、投与に関連した影響は認められなかった。

100 mg/kg 投与群雄でみられた 7 日後の最後の 6 分間の自発運動量および前肢握力の増加、14 日後にみられた後肢握力の低下は、他に裏付けるような変化が認められないことから、投与による神経毒性的影響とは考えられなかった。また、雌の 5 および 25 mg/kg 投与群でみられた 2 および 5 時間後の自発運動量の増加は明確な用量相関性が認められず、他に裏付けるような変化が認められないこと、また同様の傾向が総移動量において投与開始前からみられていたこと (原因不明) から、投与による神経毒性影響とは考えられなかった。

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

感覚反応評価において検体投与に関連する変化がみられた項目を下表に示す。

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg)		0	5	25	100	0	5	25	100
2 時間 後	爪先挟み反応 スコア	-3	0	0	0	1	0	0	0	0
		-1	2	0	0	1	0	0	0	0
		0	8	10	10	8	10	10	10	10
	尾挟み反応 スコア	-2	0	0	0	1	0	0	0	0
		-1	1	0	0	1	0	0	0	0
		0	9	10	10	8	10	10	10	10
驚愕反応 スコア	-1	0	0	0	1	0	0	0	0	
	0	10	10	10	9	10	10	10	10	
5 時間 後	爪先挟み反応 スコア	-1	0	1	1	4	1	1	1	2
		0	10	9	9	6	9	9	9	8
	尾挟み反応 スコア	-1	1	0	0	4	0	0	0	0
		0	9	10	10	6	10	10	10	10

表中の数値は所見がみられた例数を示す。統計解析は実施しなかった。

100 mg/kg 投与群の雄で投与 2 時間後に爪先挟み、尾挟みおよび驚愕反応スコアの軽度の低下がみられ、5 時間後には尾挟みおよび爪先挟み反応の低下が観察され、100 mg/kg 投与群の雌でも爪先挟み反応の軽度の低下が認められた。25 あるいは 5 mg/kg 投与群雌雄では、投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に脳重量を測定し、対体重比も算出した。脳の重量および対体重比に検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象として検査した。

検体投与に関連した肉眼的異常は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に対照群および高用量群の雌雄各 5 匹を対象として、ヘパリン加食塩水で灌流後にグルタルアルデヒド：パラホルムアルデヒドで心臓を介し還流し、下記組織について病理標本を作成し、鏡検した。

嗅球、大脳の前脳中心部（海馬を含む）、中脳、小脳、橋、延髄、脊髄神経節、神経線維の前根および後根、眼球、視神経、坐骨神経、脛骨神経、骨格筋（腓腹筋）、脊髄

検査したいずれの組織にも病理組織学的変化は認められなかった。

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

以上の結果から、本剤のラットに対する強制経口投与による急性神経毒性試験における影響として、100 mg/kg 投与群の雌雄で詳細な観察を含む一般状態の変化、自発運動量の軽度の増加および感覚反応の変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg であると判断される。また、中枢および末梢神経組織の顕微鏡検査から一般状態の変化を裏付ける異常は確認できなかった。

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

5) 急性遅発性神経毒性

(1) イソキサチオン原体のニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.16)

試験機関：

報告書作成年：1977年

【1回投与】

検体の純度： %

供試動物：白色レグホン種ニワトリ、61週齢、1群雌5羽

観察期間：42日間

方法：投与量設定のため、あらかじめLD₅₀値を求め、これに基づき検体をサラダオイルに懸濁し、10.5 mg/kg 及び 21.0 mg/kg の投与レベルで経口投与した。

21日間の観察期間中神経毒性の見られなかったものは、同量を再度投与し、さらに21日間観察した。

陽性対照としてTOTP (Tri-ortho tolyl phosphate) 500 mg/kg を経口投与した。

また、サラダオイルのみの無処置対照をおいた。

観察項目：一般状態、神経症状、体重について投与前、21及び42日目に観察した。

結果：あらかじめ求めたLD₅₀値は21.6 mg/kg (7日齢) 及び 19.0 mg/kg (50日齢) であった。

検体の21.0 mg/kg 投与群を含め、投与後21日間及び再投与後21日間でも神経毒性症状は認められなかった。

陽性対照群では、13日後脚麻痺が現れ、20日後には1羽が死亡した。

一般状態としては、検体投与群及び陽性対照群で投与直後の一時的な運動不活発が認められた。

陽性対照群の体重が著明に減少したが、検体投与群では僅かな体重減少がみられただけであった。

以上の結果から、イソキサチオン原体を2回投与しても遅発性神経毒性は認められなかった。

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

【4日間連続投与】

検体の純度： %

試験動物：白色レグホン種ニワトリ、69週齢、1群雌5羽

観察期間：21日間

方法：投与量設定のため、あらかじめLD₅₀値を求め、これに基づき検体をサラダオイルに懸濁し、5.25 mg/kg を4日間連続経口投与した。

陽性対照としてTOTP (Tri-ortho tolyl phosphate) 125 mg/kg を4日間連続経口投与した。また、サラダオイルのみの無処置対照をおいた。

観察項目：一般状態、神経症状を観察した。21日間の観察後、殺処分し、坐骨神経を摘出して病理組織学的に検査した。

結果：あらかじめ求めたLD₅₀値は、21.6 mg/kg (7日齢) 及び19.0 mg/kg (50日齢) であった。

一般状態としては、検体投与群及び陽性対照群で投与直後の一時的な運動不活発が認められた。

検体の5.25 mg/kg の4日間連続投与群では、投与後21日間神経毒性症状はみられなかった。

陽性対照群では、10日後に脚麻痺が認められた。

病理組織学的には、陽性対照群に坐骨神経の軸索の断裂あるいは消失が認められたが、検体投与群には認められなかった。

以上の結果から、イソキサチオン原体を4日間連続投与しても遅発性神経毒性は認められなかった。

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

(2) イソキサチオン原体のニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.17)

試験機関：

報告書作成年：1980年

検体の純度： %

供試動物：ニワトリ、品種不明、12カ月齢、1.8～2.7 kg、1群雌 10羽

観察期間：21日間

投与方法：投与量設定のため、あらかじめLD₅₀値を求めた結果、55.1 mg/kgであった。これに基づき本試験では、検体をコーンオイルに希釈し、13.75、27.5及び55.0 mg/kgの投与レベルで経口投与した。

投与に先立ち、保護剤としてPAM及び硫酸アトロピンをそれぞれ50 mg/kg及び10 mg/kgを1回投与した。

陽性対照としてTOCP 500 mg/kgを経口投与した。また、コーンオイルのみの無処置対照をおいた。

観察・検査項目：一般状態及び神経症状については毎日観察し、体重について投与前、7、14、21日目に測定した。

21日間の観察後、神経組織を摘出して病理組織学的に検査した。

結果：55.0 mg/kg投与群では投与48時間後に2例の死亡がみられたが、その他の群では特に死亡は認められなかった。

一般状態としては、検体投与群で投与後不安定で平衡性がなくなったが、生存例は2～3日で回復し、その後症状はみられなかった。

全ての検体投与群で投与後21日間神経毒性症状はみられなかった。

陽性対照群では、投与10日後に運動失調が認められた。

陽性対照群で著明な体重減少がみられ、また、無処置対照群を含む全群で僅かな体重減少が認められた。

病理組織学的には、陽性対照群で脊髄あるいは坐骨神経に髄鞘の変性が認められたが、検体投与群には認められなかった。

以上の結果から、PAM及び硫酸アトロピンを保護剤としてイソキサチオン原体を1回投与したが、遅発性神経毒性は認められなかった。

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

6) 90 日間反復経口投与毒性

(1) イソキサチオン原体のラットを用いた 5 週間反復経口投与毒性試験

(資料 No.18)

試験機関：

報告書作成年：1970 年

検体純度： %

供試動物：Wistar 今道系ラット、1 群雌雄各 5 匹、開始時 7 週齢、

体重 雄 181~247 g 雌 152~208 g

投与期間：5 週間

投与方法：検体を 0.5%トラガントゴム添加溶液に懸濁し、0、0.75、1.5、3.0、6.0、12.0 および 25.0 mg/kg/日の投与レベルで、5 週間にわたって日曜日を除く毎日強制経口投与した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

25.0 mg/kg 投与群の雌雄で、投与数分ないし 30 分後から自発運動減少、振戦、流涎、立毛、嘔吐様症状、線維性攣縮、眼瞼縁および口吻よりの出血等の症状が認められ、雌全例が死亡した。その他の群では、対照群に比して著変は認められなかった。

体重変化；週 2 回生存動物の体重を測定した。

25.0 mg/kg 投与群の雌雄では、投与開始 4 日以後に体重増加抑制が認められた。その他の群では、検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量；週 2 回測定した。

25.0 mg/kg 投与群では、雄で投与開始 7 日以後わずかに減少し、雌では中毒症状が著しく、対照群の半量程度であった。他の投与群では、対照群に比して著変は認められなかった。

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象として頸動脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分比各投与群とも、対照群に比して著変は認められなかった。

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

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ALP、GPT、総コレステロール、総蛋白、尿素窒素、コリンエステラーゼ
各投与群とも、対照群に比して著変は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、肝臓、脾臓および腎臓の対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、子宮
対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)		0.75	1.5	3.0	6.0	12.0	25.0	0.75	1.5	3.0	6.0	12.0	25.0
脳	重量	102	103	95	101	96	98	↑110	104	98	99	98	—
	対体重比	↑113	↑108	101	108	109	↑109	101	106	96	105	95	—
肝臓	重量	122	119	104	114	101	94	102	113	86	98	78	—
	対体重比	↑113	↑108	101	108	109	↑109	101	106	96	105	95	—
脾臓	重量	113	120	100	114	107	102	110	110	101	106	94	—
	対体重比	105	110	100	110	↑120	↑120	108	104	113	113	113	—
腎臓	重量	114	114	93	104	93	90	123	124	90	94	88	—
	対体重比	107	103	91	99	103	105	↑122	↑117	102	102	106	—

—：全例途中死亡のため測定せず。

有意差検定法不明（↑：P < 0.05）。

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

12.0 mg/kg 投与群雄の脾臓重量、25.0 mg/kg 投与群雄の肝臓および脾臓重量が、対照群に比して有意に増加した。他の投与群では著変は認められなかった。

0.75 mg/kg および 1.5 mg/kg 投与群の雄の肝臓および雌の腎臓、ならびに 0.75 mg/kg 投与群の雌の脳に統計学的に有意な増加みられたが、これは臓器重量測定を 0.75 mg/kg および 1.5 mg/kg 投与群では摘出後 24～48 時間に行い、他の群では 3～10 時間後に行ったためである。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物および途中死亡動物を対象として、剖検を行った。
生存動物では著変は認められなかったが、死亡例では胸腔部に出血が観察された。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、膀胱、リンパ節、骨髄、胃

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

認められた主な病理組織学的所見を次表に示す。

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg/日)		12	25	12	25
臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5
心臓	心筋変性	0	1	0	3
	間質炎	0	0	0	1
肺	肺炎	0	0	0	1
	出血・水腫	0	0	0	5
	気管支炎	0	1	0	3
	うっ血	1	2	0	5
肝臓	肝細胞萎縮変性	4	4	0	2
	うっ血	1	2	1	4
腎臓	糸球体の異常	0	0	0	1
	尿細管上皮変性	1	1	0	4
	皮質境界部うっ血	5	5	2	5
脾臓	赤色髄の異常	0	0	0	4
	間質内うっ血	4	5	3	1
副腎	うっ血	0	1	2	3
甲状腺	ろ胞の異常	0	3	1	1

表中の数値は所見が認められた動物数を示す。統計解析は実施しなかった。

25.0 mg/kg 投与群の雌（全例死亡）では、心臓、肝臓等に軽度の萎縮、実質臓器の著明なうっ血が認められ、特に肺のうっ血は高度で、ところによっては無気肺性であり、出血を伴っていた。このような血量の末梢でのうっ滞が死因と考えられる。25.0 mg/kg 投与群雄および 12.0 mg/kg 以下の投与群では、実質臓器の軽度の萎縮が認められた他には重篤な病変は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 5 週間強制投与による反復経口投与毒性試験における影響として、25.0 mg/kg 投与群では雌雄で投与数分ないし 30 分後から自発運動減少、振戦、流涎、立毛、嘔吐様症状、線維性攣縮、眼瞼縁および口吻よりの出血等の症状が認められ、雌全例が死亡した。雌雄ともに体重は投与開始 4 日以後、摂餌量は投与開始 7 日以後対照群に比して減少した。また、臓器重量では、雄の肝臓および脾臓重量が、対照群に比して有意に増加した。12.0 mg/kg 投与群では、雄の脾臓重量が対照群に比して有意に増加した。一方、6.0 mg/kg 以下の投与群では雌雄とも検体投与に関連する変化はみられなかった。

従って、12.0 mg/kg 以上の投与群で臓器重量に変化が、25.0 mg/kg 投与群で中毒症状が

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

認められ、特に雌が全例死亡したことから、無毒性量は雌雄ともに 6.0 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保土谷 UPL 株式会社にある。

(2) イソキサチオン原体のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.19)

試験機関：

報告書作成年：1970 年

検体純度： %

供試動物：Wistar 今道系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢

投与期間：13 週間

投与方法：検体を 0、12.5、25、50、100 および 200 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。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

全投与群とも対照群に比して著変はなく、死亡例も認められなかった。

体重変化；週 2 回体重を測定した。

全群とも体重増加は同様に、検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量；毎日摂餌量を測定した。

著変は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		12.5	25	50	100	200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.0	2.0	4.0	8.0	15.6
	雌	1.0	2.1	4.1	7.7	16.0

血液学的検査；投与終了時に全動物を対象として頸動脈切断により採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分比

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

各投与群とも、対照群に比して著変は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ALP、GPT、LAP、コリンエステラーゼ (ChE)、総コレステロール、総蛋白、
尿素窒素、尿酸、ナトリウム、カリウム、A/G 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				
	12.5	25	50	100	200	12.5	25	50	100	200
ChE	133	133	↓50	↓33	↓33	86	↓79	↓50	↓21	↓21

有意差検定は Wilcoxon's Rank 法を用いて行った (↓: $P < 0.05$)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

雄の 50 ppm 投与群および雌の 25 ppm 以上の投与群で血清コリンエステラーゼ活性値の有意な低下が認められた。この他には、検体投与に伴う変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、前立腺、精囊、卵巣、子宮

対照群と比べ変化の認められた項目を下表に示す。

性別	雄					雌				
	12.5	25	50	100	200	12.5	25	50	100	200
肝臓重量	105	113	114	116	122	106	105	109	118	103

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

雄の肝臓量に増加傾向が認められたが、病理組織学的に異常はなかった。他の臓器重量は対照群に比して差は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を対象として、剖検を行った。

各投与群とも、異常所見は認められなかった。

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

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

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、前立腺、
卵巣、子宮、胃、腸、リンパ節、膵臓、骨髄

認められた主な病理組織学的所見を下表に示す。

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	12.5	25	50	100	200	0	12.5	25	50	100	200
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	気管支炎	2	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	気腫	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	類洞の変化	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	グリソン鞘の変化	1	1	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0
腎臓	尿細管上皮変性	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	間質炎・血管炎	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
脾臓	濾胞の異常	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	造精機能の低下	0	2	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-

- : 検査せず。

検体投与に伴う組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、雄 50 ppm、雌 25 ppm 以上の投与群で血清コリンエステラーゼ活性値の有意な低下が認められたので、無毒性量は 12.5 ppm (雌雄とも 1.0 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保土谷 UPL 株式会社にある。

(3) イソキサチオン原体のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.20)

試験機関：

報告書作成年：1970 年

検体純度： %

供試動物：Wistar 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢

投与期間：13 週間（1970 年 4 月～7 月）

投与方法：検体を 0、6.3、12.5、25、50 および 100 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。

観察・検査項目および結果：

一般状態；一般状態を毎日観察した。

糞や尿に特に異常はなく、昼間および夜間の自発運動、刺激に対する感受性等も対照群と投与群間に差はみられなかった。流涙、流涎、鼻孔からの分泌物および皮膚の変化等も観察されなかった。

体重変化；週 2 回体重を測定した。

各投与群とも生育曲線に検体投与の影響は認められなかった。雄の 50 および 12.5 ppm 群ではやや体重増加が少なかったが、用量相関性がない現象であった。

摂餌量および飲水量；週 2 回摂餌量および飲水量を測定した。

各投与群とも、対照群に比して著変は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		6.3	12.5	25	50	100
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.5	1.0	2.1	4.2	8.2
	雌	0.5	1.0	1.9	3.8	7.4

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

血液学的検査；投与終了時に股動脈より採血し、各群雌雄各 3 匹について以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分比

対照群と比べ変化の認められた項目を下表に示す。

性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	6.3	12.5	25	50	100	6.3	12.5	25	50
桿状核好中球	64	64	48	↓32	↓36	35	106	65	35	18

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

有意差検定は Dunnett 法を用いて行った (↓: P < 0.05、申請者が実施)。

雄の 50 ppm 以上の投与群で桿状核好中球比率の有意な減少がみられ、雌においても有意差は認められなかったが同様の傾向がみられた。その他に検体投与に伴う変化は認められなかった。

血液生化学的検査；投与終了時に股動脈より採血した血液から得られた血清を用い、各群雌雄各 5～9 匹について以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、コリンエステラーゼ (ChE)、ALP、β-グルクロニダーゼ (雌のみ)

対照群と比べ変化の認められた項目を下表に示す。

性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	6.3	12.5	25	50	100	6.3	12.5	25	50
ChE	158	88	140	4	9	148	120	85	↓23	↓14

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

有意差検定は Dunnett 法を用いて行った (↓: P < 0.05、申請者が実施)。

雌の 50 ppm 以上の投与群でコリンエステラーゼ活性の有意な減少がみられ、雄においても有意差は認められなかったが低値がみられた。その他に検体投与に伴う変化は認められなかった。

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

臓器重量；投与終了時に全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓、脳、副腎、精巣、卵巣
対照群と比べ変化の認められた項目を下表に示す。

性別	雄					雌				
	6.3	12.5	25	50	100	6.3	12.5	25	50	100
投与量 (ppm)	6.3	12.5	25	50	100	6.3	12.5	25	50	100
心臓	92	107	89	92	96	↑121	106	102	104	102

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。
有意差検定は Dunnett 法を用いて行った (↑: $P < 0.05$ 、申請者が実施)。

雌の 6.3 ppm 投与群において心臓の対体重比重量の有意な増加がみられたが、12.5 ppm 以上の投与群では対照群と同様だった。その他には、対照群に比して著変は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物を対象として、剖検を行った。

各投与群とも、異常所見は認められなかった。

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

肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓、脳、副腎、精巣、卵巣

100 ppm 群の雄 4 例に肝臓および腎臓の炎症性変化がみられ、そのうち 1 例の肝臓には実質の壊死がみられた。この他には検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、100 ppm 投与群では雌雄で血清コリンエステラーゼ活性の低値が認められた。病理組織学的検査では、雄 4 例に肝臓および腎臓の炎症性変化がみられ、そのうち 1 例の肝臓には実質の壊死がみられた。50 ppm 投与群では雌雄で血清コリンエステラーゼ活性の低値が認められた。一方、25 ppm 以下の投与群では雌雄とも検体投与に関連する変化はみられなかった。

従って、雌雄とも 50 ppm 以上の投与群で血清コリンエステラーゼ活性に阻害作用が認められたので、無毒性量は 25 ppm (雄 2.1 mg/kg/日、雌 1.9 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保土谷 UPL 株式会社にある。