

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 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
T-01 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	-	合計 6	経口	-	55、175、 550 (原体)	-	175	(、2005年)	t-19
T-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	100、250、 400、600 (原体)	100、 250、400 (原体)	344	283	(、1994年)	t-21
T-03 (TR-01)	急性毒性 14日間観察	ラット	10	10	経口	145、174、 208、250、 300 (原体)	145、174、 208、250、 300、360、 432 (原体)	223	258	(1977年)	t-22
		マウス	10	10	経口	208、250、300、360、 432(原体)		360	290		
T-04 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経皮	2000 (原体)		>2000		(、2005年)	t-24
T-05 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経皮	2000 (原体)		>2000		(、1994年)	t-26
T-06	急性毒性 21日間観察	ラット	10	10	経皮	46、59、 77、100、 130、169、 220 (原体)	46、59、 77、100、 130、169、 (原体)	115	79	(1981年)	t-28
T-07 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	吸入	0.36 mg/m ³ (原体)	0.36、 1.58、2.49 mg/m ³ (原体)	-	1.79 mg/m ³	(、2005年)	t-29
T-08 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	吸入	0.2、0.6、1.4 mg/m ³ (原体)		0.6~1.4 mg/m ³		(、1985年)	t-31
T-09 (GLP)	皮膚刺激性 17日間観察	ウサギ	-	3	貼付	-	0.5mL (原体)	-	中等度 の刺激 性あり	(、2005年)	t-33
T-10 (GLP)	皮膚刺激性 34日間観察	ウサギ	-	3	貼付	-	0.5mL (原体)	-	軽微な 刺激性 あり	(、1994年)	t-35

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会もしくは食品衛生調査会で評価済み。

a) 投与量は、「(原体)」と記載しない限りイオン換算値を示す。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	群当り供試数		投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
T-11 (GLP)	眼刺激性 28日間観察	ウサギ	-	3	点眼	-	0.1mL (原体)	-	中等度の刺激性あり	(、1994年)	t-37
T-12 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察	モルモット	-	30	[Maximization法] 感作:0.03%(皮内)、10%(経皮) 惹起:10、30%(経皮)			-	感作性なし	(、1994年)	t-39
T-13 (GLP)	急性神経毒性	ラット	10	10	経口	0、8.4、25.1、84		神経毒性 84	84	(、2006年)	t-41
								神経毒性なし			
								一般毒性 8.4	25.1		
T-14 (省略)	急性遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。									t-47
T-15	90日間反復経口投与毒性	ラット	20	20	混餌	0、6.8、20.3、67.6、202.8ppm		67.6 ppm	67.6 ppm	(1980年)	t-48
						0、0.458、1.35、4.43、13.2	0、0.486、1.43、4.80、14.3	4.43	4.80		
T-16	90日間反復経口投与毒性	マウス	20	20	混餌	0、6.8、20.3、67.6、202.8ppm		67.6 ppm	67.6 ppm	(1980年)	t-57
						0、0.80、2.47、7.77、24.2	0、0.93、2.64、9.33、28.3	7.77	9.33		
T-17	90日間反復経口投与毒性	イヌ	3	3	混餌	0、7、20、60、120ppm		20ppm	20ppm	(、1981年)	t-65
						0、0.20、0.55、1.75、3.52	0、0.24、0.71、1.92、4.26	0.55	0.71		
T-18 (GLP)	21日間反復経皮投与毒性	ウサギ	6	6	貼付	0、0.5、1.15、2.6、6.0		一般毒性 >6.0	>6.0	(、1986年)	t-74
								皮膚刺激性 1.15	1.15		
T-19 (省略)	90日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、著しく強い吸入毒性が認められないことから試験を省略した。									t-82
T-20 (GLP)	90日間反復経口投与神経毒性	ラット	12	12	混餌	0、15、50、150ppm		神経毒性 150ppm	150ppm	(、2006年)	t-83
						0、1.0、3.4、10.2	0、1.1、3.9、11.9	10.2	11.9		
								神経毒性なし			
								一般毒性 150ppm	150ppm		
								10.2	11.9		
T-21 (省略)	28日間反復投与遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。									t-89

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会もしくは食品衛生調査会で評価済み。

a) 投与量は「(原体)」と記載しない限りイオン換算値を示す。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	群当り供試数		投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
T-22 (GLP)	反復経口投与毒性 1年間	イヌ	6	6	混餌	0、15、30、50ppm		15ppm	15ppm	(、1983年)	t-90
T-23	反復経口投与毒性 24ヶ月	ラット	80	80	混餌	0、0.45、0.93、1.51	0、0.48、1.00、1.58	0.45	0.48	(1982年)	t-103
T-24	反復経口投与毒性/発がん性併合 104週	ラット	62	62	混餌	0、0.251、0.75、2.50、7.53	0、0.305、0.95、3.07、8.31	0.75	3.07	(1982年)	t-152
T-25	反復経口投与毒性/発がん性併合 113/122週	ラット	70	70	混餌	0、1.00、3.11、6.26	0、1.26、3.93、7.91	1.00	1.26	a) (、1983年) b) (、1986年)	t-176
T-26	反復経口投与毒性/発がん性併合 104週	マウス	80	80	混餌	0、0.18、0.93、2.78、9.29	0、0.18、0.94、2.71、9.25	2.78	2.71	(1982年)	t-333
T-27 (GLP)	発がん性 99週間	マウス	70	70	混餌	0、1.68、5.05、15.92	0、2.59、7.72、24.13	1.68	2.59	(、1981年)	t-354
T-28	繁殖性 催奇形性 2世代	ラット	30	30	混餌	0、4.7、9.3、17.9	0、5.1、9.9、20.9	<4.7	<5.1	(1983年)	t-414

a) 投与量は「(原体)」と記載しない限りイオン換算値を示す。

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会もしくは食品衛生調査会で評価済み。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	群当り供試数		投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
T-29	繁殖性 2世代	ラット	30	30	混餌	0、14.2、71、142ppm		親動物、児動物 71ppm		(1981年)	t-427
						P世代; 0、1.3、6.1、 12.5	P世代; 0、1.1、5.9、 12.4	P世代; 6.1	P世代; 5.9		
						F1世代; 0、1.3、6.2 12.6	F1世代; 0、1.3、6.1 12.4	F1世代; 6.2	F1世代; 6.1		
						F2世代; 0、1.1、5.6、 10.4	F2世代; 0、1.1、5.5、 10.8	F2世代; 5.6	F2世代; 5.5		
						繁殖毒性なし					
T-30 (GLP)	繁殖性 3世代	ラット	15	30	混餌	0、25、75、150ppm		親動物、児動物 25ppm		(、1982年)	t-438
						P世代; 0、3.00、 8.53、16.53	P世代; 0、3.07、 8.34、16.51	P世代; 3.00	P世代; 3.07		
						F1世代; 0、2.71、 7.81、14.70	F1世代; 0、2.64、 7.80、14.59	F1世代; 2.71	F1世代; 2.64		
						F2世代; 0、2.65、 7.87、14.13	F2世代; 0、2.59、 7.65、13.68	F2世代; 2.65	F2世代; 2.59		
						繁殖毒性なし					
T-31	繁殖性 3世代	ラット	12	24	混餌	0、30、100ppm		親動物、児動物 100ppm		(、1972年)	t-456
						0、2.0、6.67		6.67			
T-32	【申請者考察】催奇形性で用いる動物種について										t-460
T-33 (GLP)	催奇形性 10日間投与	ラット	-	24	経口	-	0、1、3、 8	親動物：3 胎児動物：8		(、1992年)	t-463
								催奇形性なし			
T-34	催奇形性 10日間投与	ラット	-	29~ 30	経口	-	0、1、5、 10	親動物：1 胎児動物：1		(、1978年)	t-472
								催奇形性なし			
T-35 (GLP)	催奇形性 10日間投与	マウス	-	26	経口	-	0、7.5、 15、25	親動物：15 胎児動物：15		(、1992年)	t-479
								催奇形性なし			
T-36	催奇形性 10日間	マウス	-	20~ 28	経口	-	0、1、5、 10	親動物：1 胎児動物：5		(、1978年)	t-488
								催奇形性なし			

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会もしくは食品衛生調査会で評価済み。

a) 投与量は「(原体)」と記載しない限りイオン換算値を示す。

資料 No.	試験の 種類 ・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
<u>T-37</u>	変異原性 復帰突然変異 Ames Test	サルモネラ菌； TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 大腸菌； WP2 _{hcr}			<i>in vitro</i>	0.5、1、5、10、50、 100、500µg/プレート (原体)		陰性	(1978年)	t-496	
<u>T-38</u>	変異原性 復帰突然変異 Ames Test	サルモネラ菌； TA98、TA100、 TA1535、TA1538			<i>in vitro</i>	0.16、0.8、4、20、100、 500、2500、5000 µg/プレート (原体)		陰性	(、1977年)	t-498	
<u>T-39</u> (GLP)	変異原性 突然変異	マウスリンパ腫 細胞 L5178Y			<i>in vitro</i>	試験1：S9Mix± 62.8、126、251、502、 1004µg/mL(原体) 試験2：S9Mix± 31.5、62.9、126、 252µg/mL(原体) 試験3：S9Mix-；15.7、 31.5、62.9、126µg/mL S9Mix+；7.87、15.7、 31.5、62.9µg/mL (原体) 試験4：S9Mix-；62.5、 125、250、500µg/mL S9Mix+；31.3、62.5、 125、250µg/mL(原体) 試験5：S9Mix-；23.3、 46.5、93.0、186、 372µg/mL S9Mix+；11.6、23.3、 46.5、93.0、186µg/mL (原体) 試験6：S9Mix-；20.9、 41.9、83.7、167、 335µg/mL S9Mix+；10.5、20.9、 41.9、83.7、167µg/mL (原体)		陰性	(、1985年)	t-506	
<u>T-40</u> (GLP)	変異原性 突然変異	マウスリンパ腫 細胞 L5178Y			<i>in vitro</i>	31.25、62.5、125、250、 500、1000 µg/mL(原体)		陰性	(、1985年)	t-511	

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会もしくは食品衛生調査会で評価済み。

a) 投与量は「(原体)」と記載しない限りイオン換算値を示す。

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

資料 No.	試験の 種類 ・ 期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
<u>T-41</u> (GLP)	変異原性 染色体異常	ヒトリンパ球			<i>in vitro</i>	125、350、1250、1750、 2500、3500µg/mL (原体)		細胞毒性あり の用量のみで 陽性		(、1985年)	t-514
<u>T-42</u> (GLP)	変異原性 染色体異常	ラット	8/12	8/12	経口	15、75、150		陰性		(、1987年)	t-516
<u>T-43</u>	変異原性 染色体異常	ラット	8	-	経口	6.5、12.5、19.0		陰性		(、1978年)	t-520
<u>T-44</u> (GLP)	変異原性 小核	マウス	5	5	経口	51.75、82.8		陰性		(、1985年)	t-522
<u>T-45</u> (GLP)	変異原性 不定期 DNA 合成	ラット初代培養 肝細胞			<i>in vitro</i>	1.8625×10 ⁻⁴ 、1.8625 ×10 ⁻³ 、1.8625×10 ⁻² 、 1.8625×10 ⁻¹ 、1.8625、 18.625、186.25、 1862.5µg/mL (原体)		陰性		(、1985年)	t-525
<u>T-46</u> (GLP)	変異原性 不定期 DNA 合成	ラット	1~3	-	<i>in vivo</i>	45、75、120(原体)		陰性		(、1987年)	t-527
<u>T-47</u> (GLP)	変異原性 SCE 試験	チャイニーズ ハムスター肺 線維芽細胞 (Don 細胞)			<i>in vitro</i>	S9Mix- : 0.86、1.80、 8.93、17.79、89.32 S9Mix+ : 0.86、1.80、 8.86、17.65、88.60、 176.47 (原体)		陽性		(、1985年)	t-529

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会もしくは食品衛生調査会で評価済み。

a) 投与量は「(原体)」と記載しない限りイオン換算値を示す。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	群当り供試数		投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
T-48	中枢神経系	一般状態	マウス	3	3	腹腔内	0、8.89、13.33、20、30		13.33		(1981年)
		脳波	ウサギ	合計5	-	静脈内	1、3、10	-	なし	-	
		体温	マウス	10	-	腹腔内	0、3、10、30	-	3	-	
	呼吸・循環器系	呼吸、 血圧、 心拍数	イヌ	雌雄 合計5		静脈内	0.5、1.0、2.0、4.0		呼吸：2.0 血圧：4.0 心拍数：2.0		
		心電図		雌雄 合計5		静脈内	0.5、1.0、2.0、4.0		2.0		
	運動神経系	骨格筋 (全脛骨筋)の 収縮	ウサギ	4	-	静脈内	1、3、10	-	10	-	
	一般薬理試験	瞳孔径	ウサギ	3	-	静脈内	0、10、 20、30	-	20	-	
		生体位子宮 運動： Trendelen burg 法	ウサギ	-	3	耳 静脈内	-	2、4、8、 16	-	16	
		腸管平滑筋	モルモ ット 摘出 回腸	5	-	Tyrode 液に 添加 <i>in vitro</i>	累積投与 (投与範囲 不明)		2×10 ⁻⁶ g/mL	-	
		輸精管	ラット	3	-	Tyrode 液に 添加 <i>in vitro</i>	累積投与 (投与範囲 不明)		2×10 ⁻⁴ g/mL	-	
		腸管輸送能	マウス	10	-	皮下	0、10、 30、60	-	60	-	
		腎機能	尿排泄	ラット	5	-	腹腔内	0、1.25、 2.5、5.0、 10.0	-	10.0	
	血液	血液凝固	ウサギ	合計 25	-	<i>in vitro</i>	0、0.005、 0.01、0.1、 0.5、1.0%	-	0.05%	-	
		溶血性	ウサギ ヒト	4 不明	-	<i>in vitro</i>	0.005～1.0%		1.0%		

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会もしくは食品衛生調査会で評価済み。

a)一般薬理試験に関する投与量は原体として示す。

資料 No.	試験の種類・期間		供試生物	群当り供試数		投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
				雄	雌		雄	雌	雄	雌		
T-49	ポリスチレンスルホン酸塩を用いた解毒試験 24%液剤	急性経口毒性	ラット	9/10	-	経口	200	-	毒性軽減作用あり	-	Nokata <i>et al.</i> Acta pharmacol. et. toxicol, 55、158-160 (英国、1974年)	t-540
		放射能測定	ラット	5	-	経口	150mg	-	吸収軽減作用あり	-		
T-50	催吐剤の効果検討試験 24%液剤		イヌ	合計 6	合計 4	経口	40		毒性軽減作用あり	河合正計ら 日農医誌 32巻4号 887-892 (1983年)	t-543	
T-51	パラコート中毒臨床例		1) DHP療法						4/10 例救命	自治医科大学 日腎誌 22(8)、13-23 (1980年)	t-547	
			2) DHP療法+ビタミンE投与						DHP療法+ビタミンE投与は有効であると示唆された。	千葉大学 医学部 基礎と臨床 17(4)、 37-42 (1983年)		
			3) DHP療法+腸洗浄+ステロイドパルス療法						救命率の改善が期待できる。	熊本赤十字病院 救急医学 8(7)、 865-868 (1984年)		
T-52	3週間反復吸入毒性		ラット	32/36/16	32/36/16	吸入	0、0.012、0.112、0.487、1.280 mg/m ³		0.012 mg/m ³	0.012 mg/m ³	t-540	t-548
T-53	3週間反復吸入毒性 (追加試験)		ラット	36	32	吸入	0、0.012、0.110 mg/m ³		0.012 mg/m ³	0.012 mg/m ³	t-540	t-556
T-54 (GLP)	3週間反復吸入毒性 (肺への蓄積性の検討)		ラット	10/85	10	吸入	0、0.014、0.106、0.532	0.014、0.106、0.532	肺の濃度は0.106 mg/m ³ で定常状態に達した。濃度に性差なし。半減期は約2日であった。		t-540	t-560
T-55 (GLP)	免疫毒性		マウス	-	10	混餌	雌のみ 0、18、54、72ppm AFCアッセイ群 0、4.9、14.2、19.1 NKCアッセイ群 0、5、14.6、20.4 平均 0、5、14.4、19.8		72ppm 最小値：19.1		()、2011年	t-564

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会もしくは食品衛生調査会で評価済み。

a) 投与量は「(原体)」と記載しない限りイオン換算値を示す。

2. 製剤を用いた試験成績

パラコートジクロリド24%液剤

資料 No.	試験の 種類 ・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
TF-01	急性毒性 24%液剤 14日間観察	ラット	10	10	経口	385、500、650、845、 1099、1428		910	565	(1984年)	tf-1
TF-02	急性毒性 24%液剤 (催吐剤含有) 14日間観察	ラット	10	10	経口	319、414、 538、700、 910	245、319、 414、538、 700、910	585	495	(1979年)	tf-2
TF-03	急性毒性 24%液剤 14日間観察	ラット	10	10	経口	319、414、 538、700、 910	245、319、 414、538、 700	557	400	(1979年)	tf-3
TF-04 -1	急性毒性 24%液剤 14日間観察	ラット	5	5/10	経口	0.250、 0.500、 0.625、 0.875、 1.000 mL/kg	0.250、 0.500、 0.875、 1.000、 1.125、 1.250 mL/kg	0.82 mL/kg	1.03 mL/kg	(、1979年)	tf-4
TF-05	急性毒性 24%液剤 14日間観察	ラット	10	10	経皮	0、1000、2000、4000		>4000		(1984年)	tf-5
TF-06	急性毒性 24%液剤 (催吐剤含有) 14日間観察	ラット	10	10	経皮	1750、 2280、 2960、 3850、 5000、 6500	2280、 2960、 3850、 5000、 6500	2750	3520	(1979年)	tf-6
TF-07	急性毒性 24%液剤 14日間観察	ラット	10	10	経皮	1790、 2330、 3030、 3930、 5100、 6650	2330、 3030、 3930、 5100、 6650	2870	3400	(1979年)	tf-7

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会もしくは食品衛生調査会で評価済み。

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

資料 No.	試験の 種類 ・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
TF-04 -2	急性毒性 24%液剤 14日間観察	ラット	5	5	経皮	0.250、 0.325、 0.400、 0.500、 1.000	0.200、 0.250、 0.325、 0.400、 0.500、 1.000	0.4 mL/kg	0.33 mL/kg	(、1979年)	tf-8
TF-04 -3	皮膚刺激性 24%液剤 48時間観察	ウサギ	6	-	貼付	100%、 4倍 希釈液	-	中等度の 刺激性あり		(、1979年)	tf-9
TF-04 -4	眼刺激性 24%液剤 9日間観察	ウサギ	-	3	点眼	-	0.1mL	中等度の刺激 性あり		(、1979年)	tf-12
TF-04 -5	皮膚感作性 24%液剤 24時間観察	モルモ ット	-	6/ 4	Stevens 法の変法 感作：10% 惹起 0.1、1、10%		陰性		(、1979年)	tf-14	

アンダーラインを付した試験は残留農薬安全性評価委員会もしくは食品衛生調査会で評価済み。

3. 参考-1

資料 No	試験の 種類 ・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
<u>TR-01</u> (T-03)											tr-1
TR-02											tr-4
<u>TR-03</u>											tr-11
<u>TR-04</u> (T-37)											tr-17
<u>TR-05</u> (GLP)											tr-21
TR-06											tr-24

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

資料 No.	試験の 種類 ・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
<u>TR-07</u>											tr-26
<u>TR-08</u>											tr-30
<u>TR-09</u> (GLP)											tr-32

4. 参考-2

資料 No.	試験の 種類 ・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
TR-10											tr-36
TR-11											tr-37

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

資料 No.	試験の 種類 ・ 期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
TR-12											tr-40

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

資料 No.	試験の 種類 ・ 期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
TR-13											tr-43

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

資料 No.	試験の 種類 ・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
TR-13											tr-43

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

資料 No.	試験の 種類 ・ 期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
TR-14											tr-48

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

資料 No.	試験の 種類 ・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)		LD ₅₀ または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
<u>TR-14</u>											tr-48
<u>TR-15</u>											tr-55

1. 原体を用いた試験成績

(1)急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-01)

試験機関：

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

報告書番号：006/658

検体純度：

供試動物：SD ラット (Cri:CD®(SD)IGS BR)、8~12 週齢、開始時体重：195~223 g、合計雌 6 匹

観察期間：14 日間

試験方法：上げ下げ法

投与方法：検体を蒸留水で調製し、原体として 55~550 mg/kg の用量で、それぞれ 1 回強制経口投与した。動物は投与前一晚および投与後約 3~4 時間絶食させた。

試験の概要を表 1 に示す。

表 1. 試験の概要

試験順	供試動物数	投与量 (mg/kg)	結果
1	1	175	切迫屠殺
2	1	55	生存
3	1	175	生存
4	1	550	死亡
5	1	175	生存
6	1	550	死亡

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重を投与前 1 日、投与前ならびに投与後 7 および 14 日、あるいは死亡時に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果： 結果を下表に示す。

投与方法	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	55、175、550
LD ₅₀ ^{a)} (mg/kg) (95%信頼限界)	175 (42.89~1040)
死亡開始時間 および終了時間	投与後3日に開始 投与後6日に終了
症状発現時間および 消失時間	投与後1日から発現 投与後6日に消失
毒性徴候が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	55
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	55

a) 最尤推定法により算出

550 mg/kg を投与した2匹に、投与後3日または6日に死亡が認められた。175 mg/kg を投与した1匹は投与後5日に切迫屠殺した。

中毒症状として、550 mg/kg および175 mg/kg を投与したそれぞれ1匹に円背位、立毛、脱水症状および四肢の蒼白が認められた。175 mg/kg を投与した1匹にはさらに呼吸速度の減少、呼吸困難あるいは喘ぎ呼吸、嗜眠、眼瞼下垂、運動失調、つま先歩行、立直り反射の喪失および衰弱が伴って認められた。

生存動物は正常な体重増加が認められた。

死亡動物の肉眼的病理検査では、肺の出血または異常な赤色化、肝臓および腎臓の暗色化、胃粘膜および腹部非腺部位の出血あるいは上皮細胞の腐肉の形成 (epithelial sloughing)、ならびに出血性小腸がみられた。生存動物においては、異常は認められなかった。

2)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-02)

試験機関：

報告書作成年：1994年

報告書番号：CTL/P/4424

検体純度：

試験動物： Wistar ラット (Alpk:APfSD)、若齢成獣、1群雌雄各5匹
体重：雄 244~286g、雌 167~202g、

試験期間： 14日間観察（投与日を投与1日として起算した。）

試験方法： 検体を脱イオン水で調製して単回強制経口投与した。投与液量は10mL/kgとした。動物は投与前一晩絶食させた。

試験項目： 中毒症状および生死を投与2および4~7時間後に観察し、その後は毎日観察した。投与前日、投与日、投与3、5または6、8および15日目に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	100、250、 400、600	100、250、400
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	344 (246~457)	283 (182~469)
死亡開始時間および 終了時間	投与3日に開始 投与5日に終了	投与4日に開始 投与7日に終了
症状発現時間および 消失時間	投与3日目から発現 投与11日目に消失	投与4日目から発現 投与8日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	100	

中毒症状としては、活動性の低下、脱水、体温低下および不規則呼吸等がみられた。生存動物の体重変化に影響は認められなかった。死亡動物の剖検では、肺に斑状または暗色部位、眼瞼および鼻孔の着色、肝臓の暗色化並びに腸の膨満および液体貯留等がみられた。

3) ラットおよびマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-03、(TR-01))

試験機関：

報告書作成年： 1977年

報告書番号：なし

①ラットにおける急性経口毒性試験

検体純度：

供試動物： SD ラット、5 週齢、平均体重； 雄 137 g 雌 119 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を蒸留水で調製し、単回強制経口投与した。

観察・検査項目： 毒性症状および生死を毎日観察し、目視で摂餌量および飲水量を観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法 性別	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	145、174、208、250、 300	145、174、208、250、 300、360、432
LD ₅₀ 値 ^{a)} (mg/kg) (95%信頼限界)	223 (199~250)	258 (228~292)
死亡開始時間 および終了時間	投与後2日から開始 投与後9日に終了	投与後2日から開始 投与後11日に終了
症状発現 および消失時期	発現時期記載なし 投与後11日に消失	
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	145	145

a)Litchfield-Wilcoxon 法により算出

中毒症状としては、活動性の低下、後軀麻痺様行動、毛並みの悪化、赤褐色の眼分泌物、呼吸困難、摂餌量および飲水量の減少が認められた。剖検では、死亡動物の肺にび慢性のうっ血性充実化が認められたが、生存動物では何ら異常は認められなかった。

②マウスにおける急性経口毒性試験

検体純度：

供試動物： ICR系マウス、5週齢、平均体重； 雄 26.9 g、雌 22.8 g、1群雌雄各 10匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を蒸留水で調製し単回強制経口投与した。

観察・検査項目： 毒性症状および生死を毎日観察し、目視で摂餌量および飲水量を観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	208、250、300、360、432	
LD ₅₀ 値 ^{a)} (mg/kg) (95%信頼限界)	360 (324~400)	290 (254~331)
死亡開始時間 および終了時間	投与後3日から開始 投与後8日に終了	投与後2日から開始 投与後8日に終了
症状発現 および消失時期	発現時期記載なし 投与後8日に消失	
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	208	208

a)Litchfield-Wilcoxon 法により算出

中毒症状としては、活動性の低下、飼料摂取量および飲水量の減少が認められた。剖検では、死亡動物の肺に赤色のうっ血性変化が認められたが、生存動物では何ら異常は認められなかった。

4) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-04)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

報告書番号：006/659

検体純度：

供試動物：SD ラット (CrI:CD®(SD)IGS BR)、8~12 週齢、体重：雄 228~245 g、雌 200~223 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を剃毛した背部および脇腹部皮膚（体表総面積の約 10%）に均一に塗布し、ガーゼで覆い、粘着絆創膏で半閉塞貼付した。24 時間後に適用部位の皮膚を 3%Teepol に浸した脱脂綿および温水で拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。ガーゼパッチ除去後およびその後 14 日間は 1 日 1 回、適用部位の刺激性変化（紅斑、浮腫等）の有無を観察し、Draize 法に従って採点した。投与前ならびに投与後 7 および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果：結果を下表に示す。

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

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

死亡および中毒症状は認められなかった。

皮膚刺激性の徴候として、非常に軽度～はっきりした紅斑が雄3例および雌の全例に認められた。その他にも皮膚の毛細血管の出血、痂皮形成および光沢化が認められた。

投与後7日に雌の1匹に体重低下がみられたが、2週目測定時には回復し、体重増加が認められた。

肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

5)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-05)

試験機関：

報告書作成年：1994年

報告書番号：CTL/P/4412

検体純度：

試験動物：Wistar ラット (Alpk:APfSD)、若齢成獣、雌雄各5匹
体重：雄 276～328g、雌 175～224g、

試験期間：14日間観察（投与日を投与1日目として起算した。）

試験方法：検体を剃毛した背腰部皮膚(10×5cm)に塗布し、4重のガーゼパッチ(約4×6cm)で覆い、包帯を用いて24時間閉塞貼付し、その後、清潔な微温湯に浸した脱脂綿で検体を清拭した。

試験項目：中毒症状および生死を、14日間観察した。投与前、投与3、4、8および15日目に体重を測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間および 終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および 消失時間	投与2日目から発現 投与3日目に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	

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

雌雄ともに尿失禁および被毛の汚れ等はみられたものの、特記すべき中毒症状はみられなかった。また、皮膚の刺激性変化（軽度の紅斑・落屑・浮腫等）が雌雄の投与部位にみられた。体重変化では、いずれの動物も投与8日目までに開始時体重を上回り、その後、順調な増加が認められた。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

6)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-06)

試験機関：

報告書作成年：1981年

報告書番号：なし

検体純度：

供試動物：SD ラット、雄 8 週齢 雌 10 週齢、1 群雌雄各 10 匹

開始時平均体重：雄 268±14g 雌 226±10 g

観察期間：21 日間

投与方法：剃毛した背部中央皮膚に検体を塗布被覆し、24 時間後に除去した。

観察・検査項目： 毒性症状および生死を毎日観察した。投与 1、2 および 3 週間後に体重を測定した。死亡動物および試験期間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	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	46、59、77、100、130、169、220	46、59、77、100、130、169
LD ₅₀ 値 ^{a)} (mg/kg) (95%信頼限界)	115 (96~137)	79 (67~93)
死亡開始時間 および終了時間	投与後1日から開始 投与後11日に終了	投与後1日から開始 投与後11日に終了
症状発現 および消失時期	投与後1時間から発現 投与後14日に消失	投与後1時間から発現 投与後11日に消失
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	46	46

a)Litchfield-Wilcoxon 法により算出

中毒症状としては、鎮静状態、鼻漏、立毛、流涙、呼吸数の減少および呼吸困難が認められた。また、雄では第1及び2週目に、雌では第1週目に体重減少がみられたが、第3週目の測定時には全例が回復した。剖検では、死亡動物に全葉にわたる肺の暗赤色水腫性充実化および高用量群の腎臓のごく少数に退色が認められた。生存動物では剖検において何ら異常は認められなかった。

7) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. T-07)

試験機関：

報告書作成年：2005 年

報告書番号：HR2533-REG

検体純度：

供試動物： Wistar ラット (Alpk:AP₇SD)、

0.36 mg/m³ 群；雌雄各 5 匹、8～9 週齢、体重；雄 346～381 g、雌 246～271 g

1.58 mg/m³ 群；雌 5 匹、7～8 週齢、体重 217～228 g

2.49 mg/m³ 群；雌 5 匹、14～15 週齢、体重 256～325 g

雄については、影響に性差がみられるかの確認のため最低用量のみの投与とした。

観察期間： 14 日間

暴露方法： 検体を脱イオン水を用いて希釈し、同軸式ガラス製ジェットアトマイザーを用いてエアロゾル（ミスト）を発生させ、4 時間鼻部暴露させた。

暴露空気を A/E ガラス繊維製フィルターを用いて捕集し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により実際濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/m ³) (パラコートイオンとして)	0.4	1.5	2.5
パラコートイオン実際濃度 (mg/m ³) (パラコートイオンとして)	0.36	1.58	2.49
粒子径分布 (%) ^{a)}			
≥ 9.8 (μm)	3.5	0.2	0.35
9.8 ~ 6.0	7.4	1.15	0.5
6.0 ~ 3.5	17.25	11.85	1.5
3.5 ~ 1.55	46.9	57.25	32
1.55 ~ 0.93	6.75	17.65	29.95
0.93 ~ 0.52	7.45	8.75	19.75
≤ 0.52	10.75	3.1	15.95
空気力学的質量中位径 (μm)	2.03	1.67	1.06
チャンバー容積 (L)	27.6		
チャンバー内通気量 (L/分)	26	16	15
暴露条件	エアロゾル (ミスト) 4 時間 鼻部暴露		

a) カスケードインパクターを用いて 2 回測定した平均 (申請者が算出)

観察・検査項目： 暴露中は一般状態および生死を観察し、暴露期間終了時および14日間の観察期間中には毎日、詳細な一般状態および生死の観察を行った。
 体重測定は試験の-1、1、8日目および15日目の屠殺前に行った。
 切迫屠殺および観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	吸入	
	雄	雌
パラコートイオン暴露濃度 (mg/m ³)	0.36	0.36、1.58、2.49
LC ₅₀ (mg/m ³) ^a (95%信頼限界)	^{b)}	1.79 (1.47~2.18)
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	試験2日目から開始 試験10日目に終了
症状発現および消失時間	症状発現なし	暴露開始後91分から発現 試験13日目に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	0.36	0.36

a) パラコートイオンとして

b) 影響に性差がみられるかの確認のため最低用量のみの投与としたことから算出できず。

パラコートイオン 0.36、1.58 および 2.49 mg/m³ の暴露濃度においてそれぞれ 0/10、1/5 および 5/5 例の死亡が認められた。

0.36 mg/m³ 群の全動物で試験3~6日目に喘鳴、1.58 mg/m³ 群の全動物で試験1~12日目に呼吸器官の刺激性を示す徴候（異常な呼吸音）、2.49 mg/m³ 群の全動物で呼吸器官の刺激性を示す徴候（呼吸速度の低下、異常な呼吸音および／あるいは呼吸深大）および全身毒性の徴候（活動低下および／あるいは円背位）が認められた。

0.36 および 1.58 mg/m³ 群ではいずれも雌1匹を除く全動物が試験終了時までには体重増加を示した。

肉眼的病理検査では 1.58 mg/m³ 群の全動物で肺の変色（斑点または蒼白な箇所／領域）および陥凹領域が観察され、検体投与に関連したものと考えられた。試験2日目に死亡あるいは切迫屠殺した 2.49 mg/m³ 群の動物に肉眼的変化はみられなかった。

8) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.T-08)

試験機関：

報告書作成年： 1985年 [GLP 対応]

報告書番号： CTL/P/1325

検体純度：

供試動物： Wistar ラット (Alpk : AP)、約 7 週齢、1 群雌雄各 5 匹

開始時体重： 雄 208~244 g 雌 192~223 g

観察期間： 14 日間 (暴露日を暴露 1 日として起算)

暴露方法： 検体を脱イオン水で希釈し、アトマイザーおよびサイクロンを通して清浄な乾燥空気でエアゾール (ミスト) を発生させ、連続4時間鼻部のみを暴露した。対照群には空気のみを暴露した。

暴露条件；

設定濃度 (mg/m ³) (パラコートイオンとして)	0.2	0.7	1.5
実際濃度 (mg/m ³) (パラコートイオンとして)	0.2	0.6	1.4
粒子径分布 (重量% ^{b)}) > 5.5 (μm)	PT ^{a)} <3.9	PT ^{a)} <2.1	PT ^{a)} <1.1
5.5~3.5	PT ^{a)} <3.9	PT ^{a)} <2.1	PT ^{a)} <1.1
3.5~2.0	PT ^{a)} <3.9	2.1	1.1
2.0~0.3	PT ^{a)} <3.9	4.2	1.1
< 0.3	84.5	89.6	95.5
空気力学的質量中位径 (μm)	記載なし	記載なし	記載なし
呼吸可能な粒子 (<0.3 μm) の割合 (%)	95.5	91.0	107
チャンバー容積 (L)	約18.4 L		
チャンバー内通気量 (L/分)	対照群...12 L/分 0.2 mg/m ³ 暴露群...27 L/分 0.7 mg/m ³ 暴露群...26.5 L/分 1.5 mg/m ³ 暴露群...25 L/分		
暴露条件	エアゾール (ミスト)、 鼻部暴露、4時間		

a) PT=測定可能な最少量

b) 重量% の計算方法：

$$\frac{\text{各々の粒径におけるパラコートイオン分析値}}{\text{分析値の合計}} \times 100\%$$

観察・検査項目： 毒性症状を暴露中および暴露後毎日観察した。

暴露前日、暴露直前および暴露2～8および15日に全動物の体重を測定した。

ケージ毎の摂餌量を暴露前日から観察期間中毎日測定した。

切迫屠殺動物および観察期間終了時の全生存動物を対象に肉眼的病理検査を行い、肺（気管含む）、肝臓、腎臓、および精巣の重量を測定した。また、途中死亡動物についても肉眼的病理検査を行い肺の重量を測定した。

結 果：

投与方法	吸入	
	雄	雌
暴露濃度(mg/m ³)	0.2、0.6、1.4	
LC ₅₀ 値 ^{b)} (mg/m ³)	0.6 ~ 1.4	0.6 ~ 1.4
死亡開始時間 および終了時間	暴露3日から開始 暴露6日に終了 ^{a)}	暴露4日から開始 暴露6日に終了 ^{a)}
症状発現 および消失時期	暴露直後から発現 暴露9日に消失	暴露直後から発現 暴露13日に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	0.6	0.6

a)暴露後6日に1.4mg/m³暴露群の生存例全例（雄2例、雌1例）を切迫屠殺した。死亡は、雄では暴露後4日、雌では暴露後5日に終了した。

b)パラコートイオンとして

中毒症状としては、暴露後、全検体暴露群に異常呼吸音が認められ、その後暴露9～12日目まで継続した。1.4 mg/m³暴露群雌雄で、行動の不活発、歩行異常、異常呼吸音および不規則な呼吸等が認められた。また、対照群を含む全群で紅涙、鼻部周囲の汚れおよび被毛の湿潤が認められた。

暴露後、対照群を含む全群で体重減少が認められた。その後、1.4 mg/m³暴露群では回復がみられなかったが、0.6および0.2 mg/m³暴露群および対照群では回復した。1.4 mg/m³暴露群雌雄の摂餌量は著しく減少した。

1.4 mg/m³暴露群雌雄で肺重量および肺重量対体重比の著しい増加がみられた。同群では、腎臓の絶対重量の減少及び対体重比の増加もみられたが、投与の影響であるかは不明であった。さらに同群では、肝臓の対体重比の減少及び精巣の対体重比の増加がみられたが、これらは同群でみられた体重の低値によるものと考えられた。

肉眼的病理検査では、1.4 mg/m³暴露群雌雄で肺に暗褐色斑および不完全な収縮が認められた。また、数例の気管支内に泡沫が認められた。0.2 mg/m³暴露群雄1例で同様の肺障害が認められた。

(2)皮膚および眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-09)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

報告書番号：006/660

検体純度：

供試動物： ニュージーランドホワイト種雌ウサギ、12~20 週齢、体重 3.47~3.89 kg、3 匹

観察期間： 最長 17 日間

投与方法： 検体 0.5 mL を綿ガーゼパッチ (2.5 cm 四方) にしみ込ませ、剃毛した動物の背中 of 皮膚に半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は 3%Teepol に浸した脱脂綿および温水で拭き取った。

観察項目： 暴露終了の約 1、24、48 および 72 時間後、および 7、10、14 および 17 日後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、OECD ガイドラインに従って採点した。3 匹のウサギの 24 および 72 時間目の紅斑および浮腫の評価点を合計し、6 で除して皮膚一次刺激指数を算出し、Draize の分類法に従って刺激性に関する分類を行った。また、体重を試験開始時および終了時、さらに必要に応じ試験期間中を通して適宜測定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間							
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日	10日	14日	17日
1	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2	1	0	0	—
	浮腫	4	1	1	1	1	1	0	0	—
2	紅斑・痂皮	4	2	2	1	1	1	0	—	—
	浮腫	4	1	1	1	1	0	0	—	—
3	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2	1	0	0	0
	浮腫	4	1	2	2	1	1	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	6	6	5	5	3	0	0	0
	浮腫	12	3	4	4	3	2	0	0	0
平均*	紅斑・痂皮	4	2	2	1.7	1.7	1	0	0	0
	浮腫	4	1	1.3	1.3	1	0.7	0	0	0
24 および 72 時間の評価点の合計			: 18							
一次刺激指数			: 18/6 = 3.0							

— ; 観察せず

* ; 申請者が算出

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

暴露終了の1時間および24時間後に、はっきりした紅斑が全例、48時間および72時間後に、はっきりした紅斑が2例、非常に軽度の紅斑が1例に認められ、7日目には非常に軽度の紅斑が全例に認められた。

また、1時間後には非常に軽度の浮腫、24時間および48時間後には非常に軽度～軽度の浮腫、72時間後には非常に軽度の浮腫がいずれも全例に、7日目には非常に軽度の浮腫が2例に認められた。

一次刺激指数は3.0であった。

その他の皮膚反応としては、48時間、72時間および7日目に皮膚の弾力性および／あるいは柔軟性の喪失が2例、10日目に中等度の落屑が2例、10および14日目に被毛再生の低下が1例に認められた。

10、14および17日目の観察においては、適用部位に皮膚反応は認められなかった。

また、体重低下および流涎増加が全動物に認められた。

以上の結果から、本剤は、Draize の分類法に従えば、一次刺激指数 3.0 であることから、ウサギの皮膚に対して中等度の刺激性を有すると判断された。

2)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-10)

試験機関：

報告書作成年：1994年

報告書番号：CTL/P/4411

検体純度：

試験動物： ニュージーランドホホワイト種ウサギ、若齢成獣、体重：2690～3534g、
1群雌3匹

試験期間： 最長34日間観察

試験方法： 検体約0.5mLを、剃毛した動物の左腹側部の皮膚(2.5cm x2.5cm)に塗布し、ガーゼで覆った後、閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、塗布時間終了後に皮膚に残った検体は微温湯に浸した脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目： 塗布終了約30～60分後、1、2および3日後に塗布部分の刺激性変化(紅斑および浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。紅斑および浮腫の平均評点は、1、2および3日の評点をもとに算出した。その他の皮膚刺激性の兆候についても観察した。
また、1例(動物番号55)については、7、14、17、20、21、23、27、28、30および34日にも皮膚の刺激性変化を観察した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点(平均値)は次表のとおりである。
全例でごく軽度の紅斑が観察された。この紅斑は、2例では暴露終了後3あるいは4日に完全に回復したが、1例(動物番号55)では暴露終了後27日までに消失した。
2例において、ごく軽度の浮腫が認められ、1例(動物番号55)では、暴露終了後7日までに消失した。
それ以外の刺激性反応は、1例(動物番号55)のみで認められ、落屑、肥厚、痂皮形成及び皮膚の再生であった。それらは暴露終了後34日までに全て回復した。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、軽微な刺激性があるものと思われる。

表. 結果

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間						
			30~60分	1日	2日	3日	4日	7~23日	27~34日
11	紅斑	4	0	1	1	1	0		
	浮腫	4	0	0	0	0	0		
55	紅斑	4	1	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	1	1	1	1	1	0	0
56	紅斑	4	1	1	1	0			
	浮腫	4	1	0	0	0			
合計 a)	紅斑	12	2	3	3	2			
	浮腫	12	2	1	1	1			
平均 a)	紅斑	4	0.7	1	1	0.7			
	浮腫	4	0.7	0.3	0.3	0.3			
平均 評点 b)	紅斑	4		0.9					
	浮腫	4		0.3					

a)申請者が算出

b) 1、2および3日の評点をもとに算出した平均評点

3)ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-11)

試験機関：

報告書作成年：1994年

報告書番号：CTL/P/4566

検体純度：

試験動物： ニュージーランドホホワイト種ウサギ、若齢成獣、雌3匹、
体重：2669～3556g

試験期間： 最長28日間観察

試験方法： 検体0.1mLをウサギの左結膜嚢内に適用し、右眼は対照とした。

観察項目： 投与後1時間～適用28日後まで角膜、虹彩結膜の刺激性変化を Draize 法に従って採点し、Kay and Calandra の改訂版評価システムを用いて評価した。また、角膜の損傷を適用1日後にフルオレセイン溶液を用いて観察した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点を表1に示す。

全動物で角膜の1/4～1/2を占める軽微～軽度の角膜混濁がみられたが、この変化は17日目までに完全に消失した。

全動物で結膜への影響がみられ、軽微から重度の発赤、軽微から軽度の浮腫および軽微から重度の分泌物であった。発赤と浮腫についてはそれぞれ28日と14日までに消失したが、分泌物は2例で最終観察時まで認められた。

虹彩に変化は認められなかった。

その他には、眼瞼の紅斑および粘液状分泌物並びに眼瞼の巻き込みがみられた。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して中等度の眼刺激性があるものと判断される。

表 1. 結果

項目	最高 評点	適用後時間																	
		1~2 時間	1日	2日	3日	4日	7日	8日	9日	10日	11日	14日	17日	21日	22日	28日			
動物 番号 19	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	1	/	1	/	0	0	/	0	/	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	1	/	1	/	0	0	/	0	/	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	/	0	/	0	0	/	0	/	0	
	結膜	発赤	3	1	2	3	3	3	3	/	3	/	2	1	/	1	/	0	
		浮腫	4	1	2	2	1	1	0	/	0	/	0	0	/	0	/	0	
		分泌物	3	0	1	1	1	1	0	/	0	/	2	1	/	1	/	1	
	動物 番号 11	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	0	0	/	0	/	0	/	0	/	/
			面積	4	0	1	1	1	1	0	0	/	0	/	0	/	0	/	/
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	/	0	/	0	/	0	/	/
結膜		発赤	3	2	2	3	3	2	2	2	/	2	/	1	/	0	/	/	
		浮腫	4	2	2	2	2	1	1	1	/	1	/	0	/	0	/	/	
		分泌物	3	1	1	1	2	3	2	2	/	2	/	2	/	2	/	/	
動物 番号 8	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	2	2	/	/	/	1	0	0	0	/	
		面積	4	0	1	1	1	1	2	1	/	/	/	1	0	0	0	/	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	/	/	/	0	0	0	0	/	
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	2	/	/	/	1	1	0	0	/	
		浮腫	4	1	1	1	1	1	1	1	/	/	/	0	0	0	0	/	
		分泌物	3	2	3	3	3	3	2	2	/	/	/	1	1	1	0	/	
合計 ^{a)}		330	22	42	46	46	44	51	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
平均 ^{b)}		110	7.3	14.0	15.3	15.3	14.7	17.0	/	/	/	/	/	/	/	/	/		

a) 算出方法：個体値＝角膜混濁（程度×面積×5）＋（虹彩×5）＋結膜（（発赤＋浮腫＋分泌物）×2）

b) 8日以降については、動物により観察時期が異なるため、合計および平均値は算出されていない。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 No.T-12)

試験機関:

報告書作成年: 1994 年

報告書番号: CTL/P/4460

検体純度:

供試動物: アルビノモルモット (Hsd/Poc:DH)

検体投与群; 雌 30 匹 (感作群 20 匹、溶媒対照群 10 匹)、体重; 411~537 g

陽性対照群; 雌 30 匹 (感作群 20 匹、溶媒対照群 10 匹)、体重; 452~574 g

観察期間: 48 時間観察

試験操作: [Maximization 法]

一次感作 (皮内投与); 動物の肩甲骨部 (5 cm×5 cm) を剃毛し、正中線の両側縦 1 列の 3 箇所注射部位を作り、以下の試験溶液 0.05~0.1 mL を皮内注射した。

①アジュバンドおよび脱イオン水の等量混合液

②検体を脱イオン水で 0.03% (w/v) に調製した混合溶液

③検体をアジュバンドおよび脱イオン水の等量混合液で 0.03% (w/v) に調製した混合溶液

溶媒投与群には①アジュバンドおよび脱イオン水の等量混合液、②脱イオン水、③アジュバンドと脱イオン水の等量混合液を皮内投与した。

二次感作 (経皮投与); 一次感作の 1 週間後に動物の肩甲骨部を再度剃毛し、検体の 10% (w/v) 脱イオン水混合溶液 0.2~0.3 mL を塗布し、48 時間閉塞貼付した。

溶媒投与群には脱イオン水を経皮投与した。

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

惹起（経皮投与）； 二次感作の2週間後に、剃毛した左腹側部に検体の30%（w/v）脱イオン水混合溶液、剃毛した右腹側部に検体の10%（w/v）脱イオン水混合溶液をそれぞれ0.05～0.1 mL、24時間閉塞貼付した。適用部位に付着した検体は、コットンを用いて微温湯で除去した。

溶媒投与群に対しても検体の30%（w/v）および10%（w/v）脱イオン水混合溶液を同様に経皮投与した。

陽性対照； 陽性対照として2-メルカプトベンゾチアゾールを用いた。一次感作には3%（w/v）コーン油混合溶液を皮内投与し、二次感作には75%（w/v）コーン油混合液を経皮投与し、また、30%（w/v）コーン油混合液の経皮投与で惹起した。

観察項目： 惹起24時間および48時間後に、Magnusson および Kligman の判定基準に従って紅斑の有無等を評価した。

結果： 各観察時間における感作反応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								平均評点		陽性動物数	陽性率 (%)
				皮膚反応評点								24時間	48時間		
				24時間後				48時間後							
惹起			0	1	2	3	0	1	2	3					
検体	検体投与群	30% (w/v)	19 ^{a)}	19	0	0	0	19	0	0	0	0	0	0	0
		10% (w/v)		19	0	0	0	19	0	0	0	0	0	0	0
	溶媒投与群	30% (w/v)	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
		10% (w/v)		10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照	ME 投与群	30% (w/v)	20	3	10	7	0	2	14	4	0	1.2	1.1	19	95
	溶媒投与群	30% (w/v)	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

ME：2-メルカプトベンゾチアゾール

a：死亡1匹（惹起前）

陽性率 (%) = 感作陽性動物数/供試動物数×100

検体投与群においては、30%w/v または 10%w/v 脱イオン水混合液で惹起した場合、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。また、溶媒処理群においても皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、2-メルカプトベンゾチアゾール投与群で散在性の軽度紅斑あるいはびまん性の中等度紅斑が認められ、陽性率は95%であった。

なお、惹起前に検体投与群の1匹が死亡した。死亡理由は不明であったが、その他の動物に何ら毒性症状がみられなかったことから検体投与とは関連ないものと考えられた。

以上の結果から、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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T-13)

試験機関：

報告書作成年：2006年[GLP対応]

報告書番号：AR7536-REG

検体純度：

供試動物：Wistar ラット (Alpk:APfSD)、約 6 週齢、1 群雌雄各 10 匹、
投与開始時体重 雄：259～330g、雌：189～246g

観察期間：14 日間

投与方法：検体を脱イオン水に懸濁し、パラコート原体 mg/kg
(パラコートイオンとして 0、8.4、25.1 および 84 mg/kg) を 10mL/kg
の液量で単回強制経口投与した。投与前に一夜絶食させた。対照群の
動物には脱イオン水を投与した。

観察・検査項目および結果：

死亡率および一般状態； 生死および一般状態を毎日観察した。

84 mg/kg 投与群では、雄 1 匹が試験 5 日に死亡した。この動物（動物番号 M40）では、試験 1~4 日に開脚反射の低下および立毛がみられ、試験 4 日に腹部削瘦がみられた。また、同群雌 1 匹（動物番号 F77）に一般状態の悪化（不規則呼吸、筋弛緩、腹部削瘦、脊椎の上方湾曲、立毛、眼分泌物、鎮静）が観察されたため、試験 4 日に切迫屠殺した。

その他に死亡例および投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化； 投与前、試験 1 日（投与約 2 時間後）、8 日および 15 日に体重を測定した。

体重変化を表 1 に示す。

表 1. 体重変化

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		8.4	25.1	84	8.4	25.1	84
検査 時期 (日)	1	99	99	↓↓97	100	99	↓↓96
	8	99	↓98	↓↓97	99	100	100
	15	98	97	99	98	99	100

表中の値は対照群を 100 とした場合の値。なお、体重は投与前の体重を用いて ANCOVA により補正した。

統計解析法：Student's t-test (↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01)

84 mg/kg 投与群では、雌雄とも投与 2 時間後の平均体重は対照群と比較して低値であり、雄では試験 8 日にも低値を示し、統計学的有意差が認められた。試験 15 日には雌雄とも対照群と同等の値であった。

25.1 mg/kg 投与群の雄では、試験 8 日の平均体重が対照群と比較して低く、統計学的に有意であった。

25.1 mg/kg 投与群の雌、8.4 mg/kg 投与群の雌雄では、体重に投与の影響は認められなかった。

摂餌量； 摂餌量は試験期間中ケージ毎に測定し、1 週間隔で 1 匹当たりの摂餌量 (g/日) を算定した。

摂餌量を表 2 に示す。

いずれの群にも統計学的有意差は認められず、摂餌量に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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 摂餌量

性別	雄			雌			
	投与量 (mg/kg)	8.4	25.1	84	8.4	25.1	84
検査時期 (週)	1	97	91	84	105	97	91
	2	94	97	101	96	95	99

表中の値は対照群を 100 とした場合の値。

統計解析法：Student's t-test (有意差なし)

詳細な状態の観察および機能検査； 投与前、投与約 2 時間後、試験 8 日および 15 日に全動物を対象として、下記の項目について検査および測定を行った。

ケージ内 (異常行動、異常発声)

ケージからの取り出し時 (接近反応、接触反応、異常発声)

アリーナ内 (活動性、昏睡、虚脱、円背位、異常行動、痙攣、異常発声、運動失調、振戦、安定性低下、歩行異常、開脚歩行、爪先歩行、肢機能低下、脊椎の上方湾曲、脊椎の下方湾曲、立毛、腹部削瘦、粗毛、尿失禁、下痢)

動物の取扱い時 (接触反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚色の変化、粗毛、体温変化、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、異常呼吸、るい瘦、腹部削瘦、脱水、腹部緊張、尿失禁、下痢)

反射および反応 (正向反射、音に対する反応、開脚反射、視覚性置き直し反応、瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射 (眼瞼反射がみられない場合のみ)、耳介反射、屈曲反射 (後足撤去反射) その他に観察されるすべての症状)

着地開脚幅測定、tail flick 潜時 (刺激からの尾回避時間)、握力測定 (前肢および後肢)

詳細な状態の観察では、雌雄ともいずれの投与群においても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シンジェンタジャパン株式会社にある。

自発運動量測定； 投与開始前、投与約 2 時間後、試験 8 日および 15 日に、動物を個別別のケージに入れ、赤外線センサーを装備した自動測定装置によって 50 分間（5 分×10）の自発運動回数を測定した。対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた測定時間を表 3 に示す。

表 3. 自発運動量測定結果

性 別	雄			雌		
	8.4	25.1	84	8.4	25.1	84
投与 2 時間後	11- 15 分		↑170			↓53
	21- 25 分			↑↑963	↑783	
	41- 45 分	↑2375				
試験 8 日	41- 45 分	↓17	↓26	↓22		

表中の値は対照群を 100 とした場合の値。

統計解析法：Student's t-test (↓：p<0.05、↑↑：p<0.01)

投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

なお、84 mg/kg 投与群の雌で、投与 2 時間後に自発運動量が 11～15 分の間、統計学的に有意に低下したが、その他の測定期間および全期間では有意差が認められず、偶発的な変化と考えられた。試験 8 日の測定において、41～45 分の間、すべての投与群の雄では自発運動量が対照群より低く、有意差が認められた。これは、対照群の自発運動量が多かったことによるものであり、偶発的と考えられた。統計学的有意差が認められたその他の測定値については、いずれも 8.4 および 25.1mg/kg 投与群に限られており、検体投与に関連しない変化と考えられた。

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

脳重量； 試験終了時に各群雌雄各 5 匹を対象に、灌流固定後、脳重量を測定した。

脳の絶対重量並びに最終体重で補正した脳重量に統計学的有意差は認められず（統計解析法：Student's t-test）、いずれの群においても、投与の影響はみとめられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物・切迫屠殺動物について肉眼的病理検査を行った。還流固定した動物については、外表異常のみ観察した。

投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；灌流固定した動物から以下の組織を採取し、保存した。

対照群および 84 mg/kg 投与群の雌雄各 5 匹について、組織標本を製作した。

以下の組織についてはヘマトキシリン・エオジン染色し検鏡した。

脳、眼（視神経および網膜を含む）、腓腹筋、脊椎（頸膨大部および腰膨大部を含む）、頸膨大の脊椎神経根（後根線維および前根線維）、腰膨大の脊椎神経根（後根線維および前根線維）、頸膨大の後根神経節、腰膨大の後根神経節

以下の組織については、トルイジンブルー染色し検鏡した。

近位坐骨神経、近位脛骨神経、遠位脛骨神経（脛骨神経の腓腹筋分岐部）

認められた全病理組織学的検査結果を表 4 に示す。

中枢および末梢神経に投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

なお、高用量群（84 mg/kg）において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったため、8.4 および 25.1mg/kg 投与群の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表 4. 全病理組織学的検査結果

性 別 投 与 量 (mg/kg)	雄				雌			
	0	8.4	25.1	84	0	8.4	25.1	84
検査動物数	5	/	/	5	5	/	/	5
遠位脛骨神経：脱髄/神経線維変性（軽度）	5	/	/	2	1	/	/	2
近位坐骨神経：脱髄/神経線維変性（軽度）	5	/	/	4	3	/	/	2
近位脛骨神経：脱髄/神経線維変性（軽度）	4	/	/	4	2	/	/	4
腓腹筋：筋変性（軽度）	0	/	/	0	0	/	/	1

統計解析法（申請者が実施）：Fisher's exact test（有意差なし）

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

以上の結果から、本剤のラットに対する急性神経毒性試験における影響として、84 mg/kg 投与群で雄 1 例に死亡、開脚反射の低下、立毛および腹部削瘦がみられ、雌 1 例に不規則呼吸、筋弛緩、腹部削瘦、脊椎の上方湾曲、立毛、眼分泌物および鎮静がみられ切迫屠殺した。同群ではさらに平均体重の低値がみられた。

25.1mg/kg 投与群雄でも体重の低値がみられた。

神経毒性に関しては、機能検査、自発運動量、脳重量、中枢および末梢神経系の病理組織学的検査において、雌雄とも高用量の 84 mg/kg 投与群で投与の影響は認められなかった。

したがって、雌雄ともに神経毒性に関する無影響量は 84 mg/kg であり、一般毒性に関する無毒性量は 8.4mg/kg と判断される。

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料 No.T-14)

急性遅発性神経毒性試験

試験成績提出の除外

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