

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1 急性毒性

8.1.1 2,4-PA のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.1)

試験機関

報告書作成年 1990 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA(酸)として)

供試動物： SD 系ラット、投与開始時 6 週齢、1 群雌雄各 10 匹、
投与時体重 雄 152~182 g、雌 114~146 g

観察期間： 単回投与後 14 日間観察

投与方法： 動物を約 21 時間絶食後、検体を 1% Tween80 水溶液に懸濁して強制経口投与した。

観察・検査項目： 臨床症状および生死を 14 日間観察した。体重を投与直前、投与後 7 および 14 日に測定した。死亡動物および試験終了時に全生存動物について剖検し、異常について記録した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 0、250、318、403、512、650、826 雌 0、197、250、318、403、512、650、826
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 550 (457~663) 雌 420 (363~486)
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与後 6 時間から開始、投与後 4 日に終了 雌 投与後 3 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	雌雄共 投与後 1 時間から発現、4 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 318 雌 197

(死亡率)

投与量 (mg/kg)	0	197	250	318	403	512	650	826	
死亡率	雄	0/10	—	0/10	0/10	3/10	3/10	6/10	9/10
	雌	0/10	0/10	1/10	1/10	6/10	9/10	8/10	10/10

体重には検体投与の影響はなかった。

中毒症状としては、行動の不活発化、歩行異常、外陰部の汚れ、赤色眼脂、鼻吻部の汚れ、流涎および尿の暗赤色化がみられた。

剖検では、死亡例に腺胃粘膜面赤色斑、胃内容物黒色化、小腸うっ血および膀胱内暗赤尿がみられたが、生存例では異常はみられなかった。

[申請者注: 短期暴露評価に関して、全用量群で投与後 1 時間から行動の不活発化及び歩行異常が認められた。以上より、本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、<197mg/kg と考えられる。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.2 2,4-PA ナトリウム塩のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.2)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PA ナトリウム塩一水化物として)

供試動物: SD系ラット、投与開始時8週齢、1群雌雄各5匹、
絶食前体重 雄 273~331g、雌 219~256g

観察期間: 単回投与後14日間観察

投与方法: 検体を蒸留水に溶解し、1晩絶食したラットに胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を14日間1日2回観察し、体重を投与直前、投与後7日及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について剖検し、異常について記録した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 250、500、1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 660 雌 540
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 投与後1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	雌雄共 投与後1時間から開始、投与後6日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 250

(死亡率)

投与量 (mg/kg)	250	500	1000	2000	
死亡率	雄	0/5	2/5	4/5	5/5
	雌	0/5	3/5	4/5	5/5

体重については、1000 mg/kg群雄の1例を除いて全生存動物は投与7日及14日に増加がみられた。

中毒症状としては、運動失調、鼻部及び口からの分泌物、呼吸減少、不規則性呼吸、尿による着染、眼の一部閉鎖、活動低下及び虚脱状態が認められた。多くの動物で摂餌量が低下した。

剖検では、死亡例で胃腸管に赤黒色の病変部がみられ、胃腸管に検体様物が残存している動物もみられた。生存例には検体投与に起因する異常はみられなかった。

[申請者注: 短期暴露評価に関して、全投与群で投与後1時間から運動失調及び活動低下が認められた。以上より、本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、<250mg/kg と考えられる。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.3 2,4-PAアミン塩のラットにおける急性経口毒性試験 (資料No. T-1.3)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PAジメチルアミン塩として)

供試動物: SD系ラット、投与時8週齢、1群雌雄各5匹

絶食前体重 雄 301~357g、雌 225~262g

観察期間: 14日間観察 (1987年5月4日~5月18日)

投与方法: 被験物質を希釈せず、1晩 (約18時間)絶食したラットに胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

観察・試験項目: 中毒症状及び生死を投与当日は1、2及び4時間、それ以降14日間1日2回観察し、体重を投与直前、7日及び14日に測定した。死亡動物及び全生存動物について剖検し、異常について記録した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 500、710、1000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 740 雌 790
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 投与後 23 時間から開始等予後 4 日に終了
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 投与後 1 時間から開始、投与後 6 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 500

(死亡率)

投与量 (mg/kg)	500	710	1000	
死亡率	雄	0/5	3/5	4/5
	雌	0/5	1/5	5/5

体重については、一部体重の減少または増加抑制を示した動物もあるが、生存動物の多くは7日及び14日で体重増加していた。

中毒症状としては、運動失調、口周囲排出物【申請者注:原文はoral discharge】、鼻部排出物【申請者注:原文はnasal discharge】、呼吸障害、腹痛【申請者注:原文はabdominal gripping】。痛覚そのものをラットの一般状態として記録することはできないため、痛覚に伴う何らかの異常行動を指すと推察されるが、詳細は不明】、部分眼瞼閉鎖、運動低下及び衰弱がみられた。投与後多くの生存動物で摂餌量は低下した。

剖検では死亡動物で胃腸管の赤黒色の変化がみられ、検体が残存している動物もみられた。生存例には検体投与に起因する異常はみられなかった。

[申請者注:短期暴露評価に関して、全用量群で投与後 1 時間から運動失調及び活動低下が認められた。以上より、本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、<500mg/kg と考えられる。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.4 2,4-PA イソプロピルアミン塩のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.4)

試験機関

報告書作成年 1996年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PA イソプロピルアミン塩として)

供試動物: SD系ラット、若齢成熟、1群雌雄各5匹

投与時体重 雄 198~273 g、雌 194~246 g (投与時)

観察期間: 単回投与後 14日間観察

投与方法: 乳鉢で粉碎した検体を蒸留水に溶解し、50%濃度とし、500、750、1000、5000 mg/kgの各投与濃度となるよう、1.0、1.5、2.0、10 mL/kgの容量で一晩絶食後に経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に体重を測定した。途中死亡例、観察終了時の全生存動物について剖検し、異常について記録した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 500、750、1000、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 1465 (892~2408) 雌 1052 (625~1771)
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与日から開始、投与後4日に終了 雌 投与日から開始、投与後4日に終了
症状発現時間及び消失時間	雄 投与日から開始、投与後5日に消失 雌 投与日から開始、投与後7日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 750 雌 500

(死亡率)

投与量 (mg/kg)	500	750	1000	5000	
死亡率	雄	0/5	0/5	3/5	5/5
	雌	0/5	3/5	3/5	5/5

中毒症状としては、運動失調、よろめき歩行、取扱い時の硬直、呼吸異常、糞の減少又は無糞、立毛、流涎、虚脱、低体温、糞/尿による汚れ、脱水症状、粗毛又は顔面周囲の暗色物質付着などが観察された。

投与14日後の生存例の剖検では、異常はみられなかった。途中死亡例の剖検では、雌雄に関係なく、消化管の異常内容物又は暗赤色化粘膜、脳の髄膜血管の鬱血、腎臓の暗赤色化、肝臓の黒紫色化、肺、胸腺の赤色化、甲状腺の暗赤化などが観察された。

[申請者注: 短期暴露評価に関して、全用量群で投与後1日から取扱い時の硬直が認められた。以上より、本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、<500mg/kgと考えられる。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.5 2,4-PA エチルのラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.5)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PA エチルとして)

供試動物: SD系ラット、投与時8週齢、1群雌雄各5匹
絶食前体重 雄 279~325 g、雌 229~263 g

観察期間: 14日間観察

投与方法: 被験物質は希釈せずに、1晩(約18時間)絶食したラットに胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を投与当日は1、2及び4時間後に、それ以降14日間1日2回観察し、体重を投与直前、投与後7日及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について剖検し、異常について記録した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 250、350、500
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 360 雌 375
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 投与後 23 時間開始、投与後 8 日に終了
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 投与後 1 時間から開始、投与後 8 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 250 雌 <250

(死亡率)

投与量 (mg/kg)	250	350	500
死亡率	雄	0/5	4/5
	雌	1/5	2/5

体重については死亡動物で大きな減少を示したが、試験終了時まで生存した動物は1例を除き7日及び14日の測定で体重増加を示した。

中毒症状としては、運動失調、呼吸障害、行動不活発、糞尿の着色、口周囲排出物【申請者注: 原文はoral discharge】、鼻部排出物【申請者注: 原文はnasal discharge】、部分眼瞼閉鎖、衰弱、体温低下、腹痛【申請者注: 原文はabdominal gripping。痛覚そのものをラットの一般状態として記録することはできないため、痛覚に伴う何らかの異常行動を指すと推察されるが、詳細は不明】、消瘦及び眼排泄物【申請者注: 原文はocular discharge】がみられた。

剖検では、死亡動物で腸管に赤異色の病変部が認められた。

生存例には検体投与に起因する異常はみられなかった。

[申請者注: 短期暴露評価に関して、投与日に全ての用量群で運動失調、呼吸異常及び活動不活発が認められた。以上より、本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、<250mg/kg と考えられる。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.6 2,4-PA のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.6)

試験機関

報告書作成年 1990 年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PA(酸)として)

供試動物: ICR 系 CD-1 マウス、投与時 6 週齢、1 群雌雄各 10 匹
投与時体重 雄 27.3~36.4 g、雌 21.4~26.8 g

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 動物を約5時間絶食後、検体を1% Tween80水溶液に懸濁して強制経口投与した。

観察・検査項目: 臨床症状および生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7および14日に測定した。死亡動物および試験終了時に全生存動物について剖検し、異常について記録した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 0、200、264、348、460、670、801
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 429 (361~510) 雌 509 (417~622)
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 投与後 1 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	雌雄共 投与後 1 時間から開始、投与後 3 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 200 雌 264

(死亡率)

投与量 (mg/kg)	0	200	264	348	460	670	801	
死亡率	雄	0/10	0/10	1/10	1/10	6/10	10/10	10/10
	雌	0/10	0/10	0/10	1/10	5/10	6/10	9/10

体重については7日で雌の1部動物に体重減少がみられたが、他の動物は体重に影響はみられなかった。

中毒症状として、行動の不活発化、歩行異常、外陰部の汚れみられた。

剖検では、死亡例に腺胃粘膜赤色斑、胃内容物黒色化、盲腸粘膜赤色化がみられたが、生存例では異常はみられなかった。

[申請者注: 短期暴露評価に関して、全用量群で投与後 1 時間から行動の不活発化及び歩行異常が認められた。以上より、本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、<200mg/kg と考えられる。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.7 2,4-PA ナトリウム塩のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.7)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PA ナトリウム塩一水化物として)

供試動物: ICR 系マウス、試験開始時 5~8 週齢、1 群雌雄各 5 匹
絶食前体重 雄 25~30 g、雌 20~28 g

観察期間: 14 日間観察 (1987 年 5 月 20 日~6 月 19 日)

投与方法: 被験物質を蒸留水に溶解し、1 晩 (18 時間) 絶食したマウスに胃ゾンデを用いて 1 回強制経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を投与当日は 1、2 及び 4 時間後に、それ以降 14 日間 1 日 2 回観察した。体重を投与直前、投与後 7 日及び 14 日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について剖検し、異常について記録した。

試験結果:

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 125、250、375、500、1000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 310
	雌 420
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 投与後 4 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	雌雄共 投与後 1 時間から開始、投与後 3 日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 250

(死亡率)

投与量 (mg/kg)	125	250	375	500	1000	
死亡率	雄	0/5	0/5	5/5	5/5	5/5
	雌	0/5	0/5	3/5	4/5	5/5

体重については 500 mg/kg 群で 7 日まで体重減少を示した動物もみられたが、全生存動物は 7 日から 14 日にかけて体重を増加させた。

中毒症状としては、口の周囲の汚れ、運動失調、呼吸障害、振戦、閉眼、被毛の汚れ、体温低下及びチアノーゼがみられた。

剖検では、死亡動物には胃及び腸管の障害及び被験物質の残存が見られた。生存例には検体投与に起因する異常はみられなかった。

[申請者注: 短期暴露評価に関して、125 mg/kg 投与群の雄で投与後 1 時間から行動の不活発化が認められた。以上より、本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、<125mg/kg と考えられる。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.8 2,4-PA アミン塩の Maus における急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.8)

試験機関

報告書作成年 1988 年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PA ジメチルアミン塩として)

供試動物: ICR 系 Maus、開始時 5~8 週齢、1 群雌雄各 5 匹
体重範囲 雄 25~31 g、雌 20~26 g (投与時)

観察期間: 14 日間観察 (1987 年 5 月 28 日~6 月 11 日)

投与方法: 被験物質を希釈せず、1 晩 (約 18 時間) 絶食した Maus に胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を投与当日は 1、2 及び 4 時間、それ以降 14 日間 1 日 2 回観察し、体重を投与直前、7 日及び 14 日に測定した。死亡動物及び全生存動物について剖検し、異常について記録した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 250、500、1000、2000、4000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 700 雌 520
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 投与後 2 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	雌雄共 投与後 1 時間から開始、投与後 12 日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 250

(死亡率)

投与量 (mg/kg)	250	500	1000	2000	4000	
死亡率	雄	0/5	1/4*	4/5	5/5	5/5
	雌	0/5	3/5	4/5	5/5	5/5

*: 5 日目に 1 例が事故 (頭部を自動給水ラインに挟み損傷) により死亡した。

体重については生存動物の 7 日及び 14 日で体重増加していた。

中毒症状としては各群の動物に連動失調、振戦、呼吸障害がみられた。生存動物では症状の発現は 7 日以降試験終了まで消失していた。

死亡動物の剖検では肺及び胃腸管の変化がみられた。一部動物では腸管に赤黒色の病変部が認められた。被験物質の残存する動物もみられた。14 日間の試験期間終了時では投与群の変化は正常の範囲であった。

[申請者注: 短期暴露評価に関して、全用量群で投与後 1 時間から活動の低下が認められ、また 250mg/kg 投与群では投与後 2 時間から運動失調が認められた。以上より、本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、<250mg/kg と考えられる。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.9 2,4-PA エチルのマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.9)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA エチルとして)

供試動物： CD-1系マウス、5～8週齢、1群雌雄各5匹、体重範囲 雄26～39g、雌26～33g

観察期間： 14日間観察

投与方法： 動物を約18時間絶食後、検体をコーン油に懸濁して強制経口投与した。

観察・検査項目： 臨床試験および生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7日及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄	0、125、250、290、335、375、500
	雌	0、125、250、375、500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄	305 (258～352)
	雌	390 (284～496)
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共	投与開始後 22 時間から開始、投与後 2 日に終了
症状発現時間及び消失時間	雌雄共	投与開始後 1 時間から開始、投与後 5 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共	250

(死亡率)

投与量 (mg/kg)		0	125	250	290	335	375	500
死亡率	雄	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	5/5	5/5
	雌	0/5	0/5	0/5	—	—	2/5	5/5

臨床症状として、運動失調、行動不活発、微小振戦、異常呼吸、眼瞼部分閉鎖および衰弱が認められた。また一部の動物には体温の低下も認められた。体重については、死亡動物では著明な減少がみられたが、生存動物では検体の影響は明らかではなかった。肉眼的病理検査では、死亡例の中には、胃と腸に刺激性を示唆する変化 (壁の退色、赤色または黒色内容物の貯留) がみられた。生存例には異常は認められなかった。

[申請者注: 短期暴露評価に関して、全用量群で投与後 1 時間から行動不活発が認められた。以上より、本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、<125mg/kg と考えられる。]

8.1.10 2,4-PA ナトリウム塩のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. T-1.10)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA ナトリウム塩一水化物として)

供試動物： SD系ラット、開始時6週齢以上、
体重範囲 雄 314~338 g、雌 229~251 g (投与時)、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間観察 (1987年4月15日~4月29日)

投与方法： 試験動物を投与前日に刈毛した。被験物質を皮膚に直接適用し、その上をガーゼで覆い、更にポリエチレンのパッチを被せた。
パッチは弾性包帯で固定した。24時間後に包帯をはずして適用部位を拭った。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を投与当日は1、2及び4時間後に、その後14日間1日2回観察し、体重を投与直前、7日及び14日に測定した。試験終了時に全生存動物について剖検し、異常について記録した。

試験結果：

投与量(mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 投与後3日から開始、投与後3日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

死亡例はみられなかった。

体重については多くの動物で7日及び14日に体重増加がみられた。

3日目に雄の1列で飼料摂取量の低下がみられたが、その他にはいかなる影響もみられなかった。

皮膚に対する強い影響もみられなかった。

14日間の試験期間終了時では投与群の変化は正常の範囲であった。

8.1.11 2,4-PA アミン塩のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. T-1.11)

試験機関

報告書作成年 1987年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PAジメチルアミン塩として)

供試動物： SD系ラット、開始時8週齢以上、1群雌雄各5匹
体重範囲 雄 311~336 g、雌 230~260 g (投与時)

観察期間： 14日間観察 (1987年4月15日~4月29日)

投与方法： 試験動物を投与前日に刈毛した。被験物質を皮膚に直接適用し、その上をガーゼで覆い、更にポリエチレンのパッチを被せた。パッチは弾性包帯で固定した。24時間後に包帯をはずして適用部位を拭った。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を投与当日は1、2及び4時間後に、その後14日間1日2回観察し、体重を投与直前、7日及び14日に測定した。試験終了時に全生存動物について剖検し、異常について記録した。

試験結果：

投与量(mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 投与後2時間に開始、投与後14日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

死亡例はみられなかった。

体重については雌の1例が7日で若干の体重減少を示した。14日では回復していた。他の動物で7日及び14日に体重増加を示した。

中毒症状としては、2日に雌の1例の運動低下及び雌の3例に投餌量の低下がみられた。その他には影響はみられなかった。

皮膚に対する強い影響もみられなかった。

14日間の試験期間終了時では投与群の変化は正常の範囲であった。

8.1.12 2,4-PA イソプロピルアミン塩のウサギにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. T-1.12)

試験機関

報告書作成年 1996年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PA イソプロピルアミン塩として)

供試動物: ニュージーランド白色種ウサギ、成熟、体重雄 2226~2755 g 雌 2248~2800 g
1 群雌雄各 5 匹 (但し 1000 mg/kg 投与群の雄は 6 匹)

観察期間: 1 回投与後 14 日間観察

投与方法: 処理 1 日前に刈毛した体幹の体表面積の約 10%にあたる部分に、乳棒を用い乳鉢で粉碎した検体をひろげ、等量の蒸留水で湿らせてガーゼで覆ったのち、包帯で固定し、24 時間維持した。

観察・検査項目: 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日及び 14 日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果:

投与量(mg/kg)	雌雄共 1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与後 1 日後から開始、投与後 1 日後に終了 雌 投与後 5 日後から開始、投与後 5 日後に終了
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 投与日から開始、投与後 14 日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 1000

2000 mg/kg 群で雄雌それぞれ 1/5 例が死亡した。

中毒症状としては、雌雄に関係なく、運動失調、糞/尿による汚れ、異常糞、ケージ受け皿の半固体の緑がかった物質、眼の蒼白化、四肢の低温、後肢の麻痺、後肢の運動失調、閉眼、呼吸異常、立毛、脱水症状、摂餌量低下、伏臥、顔面周辺の暗色物質、鼻部の黄色分泌物、眼の透明な分泌物、円背姿勢などが観察された。

投与 14 日後の生存例の剖検所見では、異常所見はみられなかった。

途中死亡例の剖検では、雌雄に関係なく、胸腺の赤色化、斑状肺、気管の粘膜の赤色化、胃の基底部粘膜の黒色病巣、胃と膀胱の異常な液状内容物が観察された。

8.1.13 2,4-PA エチルのラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. T-1.13)

試験機関

報告書作成年 1991年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA エチルとして)

供試動物： Wistar 系ラット、雄 6 週齢、雌 9 週齢、1 群雌雄各 10 匹
体重範囲 雄 223～238 g 雌 207～230 g

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 検体を刈毛した背部皮膚に 24 時間適用した。

観察・検査項目： 臨床症状および生死を 14 日間にわたって観察した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量(mg/kg)	雌雄共 0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 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	雌雄共 異常を認められず
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

一般状態、体重及び剖検のいずれにも異常を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.14 2,4-PA ナトリウム塩のラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. T-1.14)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA ナトリウム塩一水化物として)

供試動物： SD系ラット、入手時雄7週齢・雌9週齢、1群雌雄各5匹
体重範囲 雄316~329g、雌214~231g (投与時)

観察期間： 14日間観察 (1987年5月7日~5月21日)

暴露方法： 試験動物を全身暴露型チャンバーに固定し、4時間暴露した。暴露後中毒症状及び死亡について14日間観察した。チャンバー内の暴露条件は下表の通りである。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	雌雄共 15
実際濃度 (mg/L)	雌雄共 0.64
粒子系分布 (%)	記載なし
空気力学的質量中位径 (μm)	雌雄共 3.9
呼吸可能な粒子 (<10 μm)の割合 (%)	87
チャンバー容積 (L)	100
チャンバー内通気量 (L/分)	20
暴露条件	ダスト 4時間 全身暴露

観察・検査項目： 体重を0、1、2、4、7及び14日目に測定した。試験終了後生存動物はすべて屠殺し剖検した。

結果：

投与方法	吸 入
設定曝露濃度 (mg/L)	雌雄共 15
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共 > 0.64
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 暴露後 15 分から開始、暴露後 14 日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/L)	雌雄共 0.64
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	雌雄共 0.64

試験の結果死亡例はみられなかった。

曝露中の影響として運動の低下及び被験物質による被毛の白色の汚れが観察された。

曝露後の2時間の観察では中毒症状として流涙、乾燥した被験物質による顔面の汚れ及び白色の被験物質による被毛の汚れがみられた。以降の1週間では多くの試験動物は曝露による影響を示した。主たる症状は乾燥した被験物質による顔面の汚れ、生殖器及び肛門周囲の汚れ及び被毛の汚れであった。

2週目から剖検時期にかけては被験物質による影響とみられる症状は減少した。体重は曝露翌日に若干減少した試験動物もみられたが、その後の観察期間には特記すべき体重の変化はみられなかった。14日間の観察期間終了時の剖検では曝露による影響はみられなかった。

以上、2,4-Dナトリウム塩の実施可能な最大濃度である0.64 mg/Lで4時間吸入試験を行った結果、死亡例はなく曝露による影響は最小であり体重にも特記すべき変化を示さず、剖検でも異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.15 2,4-PA アミン塩のラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. T-1.15)

試験機関

報告書作成年 1987年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PAジメチルアミン塩として)

供試動物： SD系ラット、入手時雄7週齢・雌8～11週齢、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間観察 (1987年5月28日～6月18日)

暴露方法： 試験動物を全身暴露型チャンバーに固定し、4時間暴露した。暴露濃度は1.3、2.7及び3.7 mg/Lとした。暴露後中毒症状及び死亡について14日間観察した。チャンバー内の曝露条件は下表の通りである。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	雌雄共 7.9、22、62
実際濃度 (mg/L)	雌雄共 1.3、2.7、3.7
粒子径分布 (%)	記載なし
空気力学的質量中位径 (μm)	雌雄共 2.6
呼吸可能な粒子 (<10 μm)の割合 (%)	89
チャンバー容積 (L)	100
チャンバー内通気量 (L/分)	20
暴露条件	ダスト 4時間 全身暴露

観察・検査項目：体重を0、1、2、4、7及び14日目に測定した。試験終了後生存動物はすべて屠殺し剖検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：

投与方法	吸入
設定暴露濃度 (mg/L)	雌雄共 7.9、22、62
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共 > 3.7
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 投与後 1 日から開始投与後 2 日に消失
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 暴露後 15 分から開始、暴露後 14 日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/L)	雌雄共 < 1.3
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	雌雄共 < 2.7

死亡率：

投与量 (mg/L)	7.9	22	62
死亡率	雄	0/5	1/5
	雌	0/5	1/5

死亡は3.7 mg/L群雌雄で各1匹ずつみられた。
 中毒症状は暴露中に流涎、深呼吸、運動低下及び閉眼であった。暴露2時間までは流涎、鼻部の汚れ、および被毛の汚れであった。中高濃度群では湿呼吸音及び振戦がみられた。14日間の観察期間中には被毛の汚れ、湿呼吸音、肛門周辺の茶色の汚れ、生殖器周囲の汚れが観察された。
 2週目には発生頻度は低下した。
 体重は暴露後低下したが、観察期間中回復し多くの動物では開始時よりも増加した。剖検により暴露に関連する影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.16 2,4-PA イソプロピルアミン塩のラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. T-1.16)

試験機関

報告書作成年 1996 年[GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA イソプロピルアミン塩として)

供試動物： SD 系ラット、若齢成熟、体重雄 210～266 g 雌 204～232 g (投与時)、
1 群雌雄 5 匹

観察期間： 単回 (4 時間) 全身曝露後 14 日間観察の計画であった

曝露方法： 検体をマンマーミル及びエアームルにより、粒子径を低減させ、試験開始前に塊状集積を低減させるため、オープン (42～48℃) に入れた。エアロゾルの発生は粉末エアロゾル発生装置を用いた。試験 0 日の体重を測定後、ラットを全身曝露チャンバーに入れた。エアロゾル濃度は、曝露開始時、曝露期間中は 30 分毎、曝露終了時に測定した。エアロゾルの空気力学的粒子径は曝露期間中に 2 回分析した。

試験結果： 検体の塊状集積及び吸湿性のため、2 mg/L の安定濃度に到達並びに維持することは不可能であることが判明した。検体は直ちに吸湿し、エアロゾル発生装置を詰まらせたため、平均粒子径 4 μm 未満を達成することは不可能であり、本試験条件での試験実施は不可能と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.17 2,4-PA エチルのラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. T-1.17)

試験機関

報告書作成年 1987 年[GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA エチルとして)

供試動物： SD 系ラット、入手時約 4 週齢、1 群雌雄各 5 匹
体重範囲 雄 245~309 g、雌 183~202 g (投与時)

観察期間： 14 日間観察 (1987 年 5 月 12 日~6 月 2 日)

暴露方法： 試験動物を全身暴露型チャンバーに固定し、4 時間暴露した。暴露濃度は 0.43、1.1 及び 4.1 mg/L とした。暴露後中毒症状及び死亡について 14 日間観察した。

暴露条件

設定濃度 (mg/L)	雌雄共 2.9、7.5、72
実際濃度 (mg/L)	雌雄共 0.43、1.1、4.1
粒子系分布 (%)	記載なし
空気力学的質量中位径 (μm)	雌雄共 2.6
呼吸可能な粒子 (<10 μm)の割合 (%)	88
チャンバー容積 (L)	100
チャンバー内通気量 (L/分)	20
暴露条件	ダスト 4 時間 全身暴露

観察・検査項目：検体重を 0、1、2、4、7 及び 14 日目に測定した。試験終了後生存動物はすべて屠殺し剖検した。

試験結果：

投与方法	吸入
設定暴露濃度 (mg/L)	雌雄共 2.9、7.5、72
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	雄 1.7 (1.0~2.7) 雌 0.89 (0.47~1.7)
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 投与後1日から開始投与後2日に消失
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 暴露後15分から開始、暴露後14日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/L)	雌雄共 < 0.43
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	雄 1.1 雌 < 0.43

死亡率：

投与量 (mg/L)	2.9	7.5	72	
死亡率	雄	0/5	1/5	5/5
	雌	1/5	3/5	5/5

死亡率は4.1 mg/L群は雌雄とも5/5で全例死亡した。

1.1 mg/L群では雄1/5、雌3/5例が死亡した。

0.43 mg/Lでも雌のみ1/5一例が死亡した。

曝露中の中毒症状として鼻部の汚れ、流涎、運動低下及び閉眼がみられた。

曝露後2時間までの観察では高用量群で伏臥、衰弱、分泌物の汚れ及び被毛粗剛がみられた。

中・低用量群では分泌物の汚れ及び被毛粗剛がみられた。

死亡は高用量群では投与後1日までに全例でみられ、中・低用量群では4日目にみられた。

生存動物の1週目の症状として鼻部の汚れ、運動低下、被毛粗剛及び生殖器及び肛門周囲の汚れがみられた。

これらの症状は2週目から剖検時期にかけては殆ど消失した。体重は多くの動物で曝露後減少したが、生存動物では低下量は小さかった。2週目から剖検時期にかけて生存動物の体重は回復した。

14日間の観察期間終了時の剖検では曝露による影響とみられる変化はみられなかった。

以上、2,4-Dエチルの急性吸入毒性試験の結果、LC₅₀値は雄で1.7 mg/L、雌で0.89 mg/Lであった。

生存動物の体重変化及び剖検結果では特記すべき影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2 皮膚及び眼に対する刺激性

8.2.1A 2,4-PA ナトリウム塩のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. T-1.18)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA ナトリウム塩一水化物として)

供試動物： ニュージーランド系白色ウサギ、8 週齢、体重 1.64~1.94 kg、一群 6 匹

観察期間： 7 日間

投与方法： 試験動物の背部を刈毛し、更に脱毛剤を用いて脱毛した。検体の適用部位として、2.5×2.5 cmの範囲で擦過皮膚及び非擦過皮膚を設け、検体0.5 gを蒸留水0.2 mLで湿らせたリント布をそれぞれに適用し、ガーゼパッチで固定した。曝露4時間後、皮膚に残った検体を微温水で清拭した。

観察項目： 検体の適用4.5、24、48、72時間後及び7日後に農薬ガイドラインの皮膚反応の評価にしたがって皮膚反応（紅斑及び痂皮形成、浮腫）を観察、評価した。

試験結果： 観察された皮膚反応を次頁の表に示す。

検体の曝露4.5時間後から72時間後まで、擦過部位及び非擦過部位ともに軽度の浮腫及び紅斑（評点1-2）が認められたが、曝露7日後には回復した。皮下組織に及ぶ重篤な障害は認められなかった。

以上の結果から、2,4-PAナトリウム塩のウサギの皮膚に対する刺激性は軽度と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表.皮膚反応の評価点

動物 番号	項目	最高評 点	観 察 時 間									
			擦過					非擦過				
			時間				日	時間				日
			4.5	24	48	72	7	4.5	24	48	72	7
1	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	2	2	1	0	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	2	1	0	0	0	1	1	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	4	6	5	4	0	4	5	4	4	0
	浮腫	24	1	4	2	0	0	0	2	2	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.7	1.0	0.8	0.7	0.0	0.7	0.8	0.7	0.7	0.0
	浮腫	4	0.2	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2.1B 2,4-PAナトリウム塩のウサギを用いた眼刺激性試験（資料No. T-1.18）

試験機関

報告書作成年 1985年 [GLP 対応]

検体純度： %（2,4-PAナトリウム塩一水化物として）

試験動物： ニュージーランド系白色ウサギ、8週齢、体重1.56～1.80g
非洗眼群6匹、洗眼群3匹

観察期間： 21日間

投与方法： 検体0.1gを右眼の下眼瞼に適用した。非洗眼群6匹は洗眼せず、洗眼群3匹は適用3分後に微温水で洗眼した。左眼は対照とした。

観察項目： 検体の適用1、24、48及び72時間後に肉眼及びスリットランプにより角膜、虹彩、結膜の刺激性を観察し、農薬ガイドラインの眼の反応の評価に従って刺激性変化を評価した。

試験結果： 観察された刺激性変化を次頁の表に示す。

眼粘膜一次刺激性試験では、検体適用1時間後から、角膜の混濁（評点1～2）、剥離、浮腫及び血管新生、虹彩の浮腫及び充血（評点1）、結膜及び瞬膜の浮腫及び血管拡張（評点1～2）が認められた。非洗眼群及び洗眼群ともに同様の障害が持続して認められ、明かな洗眼効果は認められなかった。

以上の結果から、2,4-PAナトリウム塩はウサギの眼に対して重度の刺激性を有すると判断した。

表 眼の反応評価成績

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間								
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日	21日		
非 洗 眼 群	1	角膜	4	1	1	1	1	0	0	0	
		虹彩	2	0	1	0	1	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	2	1	1	0	
		浮腫	4	2	1	0	1	0	0	0	
	2	角膜	4	3	1	1	1	1	4	3	
		虹彩	2	0	1	1	1	1	—*	—*	
		結膜	発赤	3	1	1	2	2	2	1	1
			浮腫	4	1	2	2	1	1	1	1
	3	角膜	4	2	1	1	1	0	0	0	
		虹彩	2	0	1	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	2	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	1	0	0	0
	4	角膜	4	1	1	1	1	1	1	1	
		虹彩	2	0	1	1	0	1	0	0	
		結膜	発赤	3	0	1	1	2	1	1	1
			浮腫	4	1	1	1	0	1	0	0
	5	角膜	4	2	2	1	1	1	4	4	
		虹彩	2	0	1	1	1	1	—*	—*	
		結膜	発赤	3	1	1	2	2	1	1	1
			浮腫	4	1	2	2	0	0	0	0
6	角膜	4	1	1	1	1	1	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	2	2	1	0	0	
		浮腫	4	2	2	0	0	0	0	0	
合計		78	22	27	23	24	15	—**	—**		
平均		13	3.7	4.5	3.8	4.0	2.5	—**	—**		
洗 眼 群 3 匹 平 均	角膜	4	1.0	1.0	1.0	0.7	0.7	1.7	1.7		
	虹彩	2	0.0	0.7	0.0	0.3	0.0	—**	—**		
	結膜	発赤	3	1.0	1.3	2.0	1.7	0.7	0.3	0.7	
		浮腫	4	1.3	1.0	0.7	1.0	0.7	0.3	0.3	
	合計	13	3.3	4.0	3.7	3.7	2.1	—**	—**		

—* : 角膜の混濁、剥離により観察不能 —** : 算出不能

: 2匹の平均 ### : 1匹の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2.2 2,4-PAナトリウム塩の3%水希釈液のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料No. T-1.19)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度 : % (2,4-PAナトリウム塩一水化物として)

試験動物 : ニュージーランド系白色ウサギ、8週齢、体重 2.12~2.22 g
 非洗眼群 6匹、洗眼群 3匹

観察期間 : 72時間

投与方法 : 検体を蒸留水で3%に溶解し、0.1 mL/動物を右眼の下眼瞼に点眼した。
 非洗眼群6匹は洗眼せず、洗眼群3匹は、適用3分後に微温水で洗眼した。
 左目は対照とした。

観察項目 : 検体適用1、24、48及び72時間後に、肉眼及びスリットランプにより角膜、虹彩、結膜の
 刺激性を観察し、農薬ガイドラインの眼の反応の評価にしたがって刺激性変化を評価し
 た。

試験結果 : 観察された刺激性変化を次頁の表に示す。

非洗眼群、洗眼群ともに全例とも適用直後より眼は開眼し、いずれの観察項目にも異常な変化はなく、刺激性は全く認められなかった。

以上の結果から、2,4-PAナトリウム塩の3%蒸留水希釈液はウサギの眼に対して刺激性はないものと判断された。

表 眼の反応評価成績

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	1	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	0	0	0	0	0	
		浮腫	0	0	0	0	0	
	2	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	0	0	0	0	0
			浮腫	0	0	0	0	0
	3	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	0	0	0	0	0
			浮腫	0	0	0	0	0
	4	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	0	0	0	0	0
			浮腫	0	0	0	0	0
	5	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	0	0	0	0	0
			浮腫	0	0	0	0	0
	6	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	0	0	0	0	0
			浮腫	0	0	0	0	0
合計		78	0	0	0	0		
平均		13	0	0	0	0		
洗 眼 群 3 匹 平 均	角膜	4	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	0	0	0	0	0	
		浮腫	0	0	0	0	0	
	合計	13	0	0	0	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石原産業株式会社にある。

8.2.3A 2,4-PA アミン塩のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. T-1.20)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA ジメチルアミン塩として)

試験動物： ニュージーランド系白色ウサギ、8 週齢、体重 1.58~1.72 kg、一群 6 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 試験動物の背部を刈毛し、更に脱毛剤を用いて脱毛した。検体の適用部位として、2.5×2.5 cm の範囲で擦過皮膚及び非擦過皮膚をそれぞれ設け、検体 0.5 mL を浸み込ませたリント布をそれぞれの適用部位に貼付し、ガーゼパッチで固定した。曝露 4 時間後、皮膚に残った検体を微温水で清拭した。

観察項目： 検体曝露 4.5、24、48、72 時間後及び 7、14 日後に皮膚反応について観察し、農薬ガイドラインの皮膚反応の評価に従って刺激性反応を評価した。

試験結果： 観察された皮膚反応評点を次頁の表に示す。

検体曝露 4.5 時間後から紅斑及び浮腫が認められた。擦過部位と非擦過部位の間で皮膚反応に差異は認められなかった。4/6 例では反応が大きく、皮膚は硬化し、色調も黒色となり、皮温も上昇した。浮腫は、検体曝露 72 時間から 7 日にかけて消失し、72 時間後以降、次第に痂皮形成が起こり、3/6 例では 14 日後においても回復しなかった。

以上の結果から、2,4-PA アミン塩はウサギの皮膚に対し重度の刺激性を有するものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表.皮膚反応の評価点

動物 番号	項目	最高 評点	観 察 時 間											
			擦過						非擦過					
			時間				日		時間				日	
			4.5	24	48	72	7	14	4.5	24	48	72	7	14
1	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	浮腫	4	1	4	1	0	0	0	1	4	1	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	0	4	4	4	4	4	0
	浮腫	4	1	2	2	1	0	0	1	2	2	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	2	2	2	0	0	0	2	2	2	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2
	浮腫	4	1	4	4	1	0	0	1	4	4	1	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	浮腫	4	1	4	4	2	0	0	1	4	4	2	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	19	19	19	16	16	12	19	19	19	16	16	10
	浮腫	24	4	14	11	4	0	0	4	14	11	3	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	3.2	3.2	3.2	2.7	2.7	2.0	3.2	3.2	3.2	2.7	2.7	1.7
	浮腫	4	0.7	2.3	1.8	0.7	0.0	0.0	0.7	2.3	1.8	0.5	0.0	0.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2.3B 2,4-PA アミン塩のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. T-1.20)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA ジメチルアミン塩として)

試験動物： ニュージーランド系白色ウサギ、8 週齢、体重 1.55～1.84 g
非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間： 21 日間

投与方法： 検体0.1gを右眼の下眼瞼に適用した。非洗浄群6匹は洗眼せず、洗浄群3匹は適用3分後に微温水で洗眼した。左眼は対照とした。

観察項目： 検体の適用1、24、48及び72時間後に肉眼及びスリットランプにより角膜、虹彩、結膜の刺激性を観察し、農薬ガイドラインの眼の反応の評価に従って刺激性変化を評価した。

試験結果： 観察された刺激性変化を次頁の表に示す。

検体適用1時間後から、非洗眼群及び洗眼群ともに、角膜の混濁 (評点1)、浮腫及び剥離、結膜及び瞬膜の出血、血管拡張 (評点2)及び浮腫 (評点1～2)が認められた。検体適用24時間後からは、虹彩の充血及び浮腫 (評点1)が認められた。

経日とともに諸症状は増悪し、結膜及び前眼部の化膿性炎症が示唆された。

検体適用14日後及び21日後には、角膜と結膜の癒着、角膜の混濁が更に顕著になった。

以上の結果から、2,4-PAアミン塩はウサギの眼に対して重度の刺激性と判断された。

表 眼の反応評価成績

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間								
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日	21日		
非洗 眼群	1	角膜	4	1	1	1	1	1	4	4	
		虹彩	2	0	1	1	1	1	—*	—*	
	結膜	発赤	0	1	1	2	2	1	2	2	
		浮腫	0	2	2	2	2	1	1	1	
	2	角膜	4	1	1	1	1	1	4	3	
		虹彩	2	0	1	1	0	1	—*	—*	
		結膜	発赤	0	2	2	2	2	1	2	2
			浮腫	0	2	1	1	2	1	1	1
	3	角膜	4	1	1	1	1	1	>4	>4	
		虹彩	2	0	1	1	0	1	—*	—*	
		結膜	発赤	0	2	1	2	2	1	2	2
			浮腫	0	2	2	2	2	1	1	1
	4	角膜	4	1	1	1	1	2	4	3	
		虹彩	2	0	1	1	1	1	—*	—*	
		結膜	発赤	0	2	2	2	2	2	2	2
			浮腫	0	2	2	2	2	1	1	1
	5	角膜	4	1	1	1	1	2	4	4	
		虹彩	2	0	1	1	1	1	—*	—*	
		結膜	発赤	0	2	1	2	2	1	2	1
			浮腫	0	2	2	2	2	1	1	1
	6	角膜	4	1	1	1	1	1	>4	>4	
		虹彩	2	0	1	1	1	1	—*	—*	
		結膜	発赤	0	2	2	2	2	1	2	—*
			浮腫	4	2	2	2	2	1	1	—*
合計		78	29	32	35	34	27	—*	—*		
平均		13	4.8	5.3	5.8	5.7	4.5	—*	—*		
洗眼群 3匹平均	角膜	4	1.0	1.3	1.0	1.0	1.7	4.0	4.0		
	虹彩	2	0.0	1.0	1.0	0.7	1.0	—**	—**		
	結膜	発赤	0	2.0	2.0	1.7	1.7	1.3	2.0	2.0	
		浮腫	0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	
	合計	13	5.0	6.3	5.7	5.4	4.7	—**	—**		

—* : 角膜の混濁により観察不能 —** : 算出不能

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2.4 2,4-PA アミン塩 180 倍希釈液のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. T-1.21)

試験機関

報告書作成年 1990 年 [GLP 対応]

検体純度 : % (2,4-PA ジメチルアミン塩として)

試験動物 : ニュージーランド系白色ウサギ、8 週齢、体重 1.72~1.94 kg、1 群 6 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : ウサギの背部被毛を電気バリカンで刈毛後、脱毛剤を用いて脱毛した。180 倍水希釈液を検体とし、適用部位として、2.5×2.5 cm の範囲で擦過皮膚及び非擦過皮膚をそれぞれ設け、検体 0.5 mL をリント布を用いて適用した。リント布は外科用テープにより固定した。4 時間曝露後微温水で清拭した。

観察項目 : 検体の適用 4.5、24、48、72 時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の方法に準じて評価した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。

観察期間を通じて、擦過皮膚及び非擦過皮膚ともに変化は認められなかった。また、一般症状にも変化は認められず、体重の減少もなかった。

以上の結果から、2,4-PA アミン塩の 180 倍希釈液はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表.皮膚反応の評価点

動物 番号	項目	最高 評点	観 察 時 間								
			擦過				非擦過				
			4.5 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4.5 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	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石原産業株式会社にある。

8.2.4 2,4-PA アミン塩 180 倍希釈液のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. T-1.22)

試験機関

報告書作成年 1990 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA ジメチルアミン塩として)

試験動物： ニュージーランド系白色ウサギ、8 週齢、体重 1.80～1.96 kg、
9 匹使用 (うち 3 匹は洗眼)

観察期間： 72 時間

投与方法： 180 倍水希釈液を検体とし、0.1 mL を右眼に適用し、9 匹のうち 6 匹はそのまま放置し、残りの 3 匹は検体適用 3 分後に微温湯で約 1 分間洗眼した。各動物の左眼は対照眼とした。

観察項目： 検体適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の方法に準じて採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点を次頁の表に示す。

非洗眼群、洗眼群ともに、眼粘膜に対する障害は認められず、一般症状にも何ら変化は認められなかった。

以上の結果から、2,4-PA アミン塩の 180 倍希釈液はウサギの眼に対して刺激性はないと判断された。

表 眼の反応評価成績

動物 番号	観察項目	最高 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	1	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	0	0	0	0	0	
		浮腫	0	0	0	0	0	
	2	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	0	0	0	0	0
			浮腫	0	0	0	0	0
	3	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	0	0	0	0	0
			浮腫	0	0	0	0	0
	4	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	0	0	0	0	0
			浮腫	0	0	0	0	0
	5	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	0	0	0	0	0
			浮腫	0	0	0	0	0
	6	角膜	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	0	0	0	0	0
			浮腫	0	0	0	0	0
合計		78	0	0	0	0		
平均		13	0	0	0	0		
洗 眼 群 3 匹 平 均	角膜	4	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	0	0	0	0	0	
		浮腫	0	0	0	0	0	
	合計	13	0	0	0	0		

8.3 皮膚感作性

8.3.1 2,4-PA のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.27)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA(酸)として)

試験動物： ハートレー系モルモット、一群雌雄各 5 匹 (陽性対照群は雌雄各 2 匹)
体重 雄 293.4~460.7 g、雌 304.4~414.8 g

観察期間： 惹起貼付除去後 48 時間

試験方法： [Buehler 法]

投与量設定根拠：

感 作： 感作前日に除毛した感作群の動物の背部に、0.5%検体 0.5 mL (アセトン溶液)をコットンパッド (3/4×1 インチ)、透明テープを用いて閉塞貼付し、貼付 6 時間後に検体を除去した。陽性対照は 0.1%の DNCB/80%エタノール水溶液 0.5 mL を同様に貼付した。この操作を週 1 回、3 回実施した。

惹 起： 最終感作の 2 週間後、0.5%検体 0.5 mL (アセトン溶液)を感作時と同様の方法で、すべての動物の左下背部に 6 時間貼付した。陽性対照は、0.1% DNCB/アセトン溶液 0.5 mL を同様に貼付した。

観察項目： 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に貼付部位を観察し、皮膚反応 (紅斑及び浮腫)を Draize の基準 (Draize,1959)にしたがって採点し、非感作群に認められた最高評点を超える皮膚反応を認めた動物を感作性陽性動物とした。

試験結果： 結果を表に示した。

検体感作群及び検体非感作群ともに、惹起後のいずれの時間においても、すべての動物で皮膚反応を認めなかった。一方、陽性対照群では、24 時間後においてすべての動物に評点 1~3 の紅斑を認め、48 時間後において 3/4 例に評点 2 の紅斑を認めた。

以上の結果から、2,4-PA は、モルモットに対する皮膚感作性はないものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 皮膚感作性試験成績

	試験群		供試動物数	感作反応動物数											陽性率 (%)		
	貼付濃度			惹起除去 24 時間後					惹起除去 48 時間後					24 時間	48 時間		
	感作	惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点								
				0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計		
検体	0.5% 検体	0.5% 検体	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
	無処理	0.5% 検体	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照	0.1% DNCB	0.1% DNCB	4	0	1	2	1	0	4/4	1	0	3	0	0	3/4	100	75

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.3.2 2,4-PA ナトリウム塩のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No.T-1.23)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP]

検体純度： % (2,4-PA ナトリウム塩一水化物として)

試験動物： ハートレー系モルモット、7週齢、体重 260~369 g
1群雌 20匹 (陽性対照は1群雌 10匹)

観察期間： 惹起貼付除去後 48時間

試験方法： [Maximization法]

投与量設定根拠：

感 作：モルモットの肩背部を刈毛し、検体試験群にはFreund完全アジュバント (FCA) 乳化液、検体の1%蒸留水液及び検体の1%FCA乳化液を各々0.05 mLずつ皮内注射した。その6日後、皮内注射部位の皮膚に10%ラウリル硫酸ナトリウムを含むワセリン0.5 mLを塗布し、その翌日、同部位に検体の25%蒸留水液0.2 mLを48時間閉塞貼付した。検体の媒体対照群には、蒸留水及びFCA乳化液を同様に投与した。
陽性対照として、2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) をオリーブ油に溶解し、皮内投与には0.1%溶液を、経皮投与には1%溶液を用いた。

惹 起：2回目の感作後14日に、左右側胴部を刈毛し、左側胴部に10%検体蒸留水液又は、0.01% DNCBオリーブ油溶液を0.2 mL塗布した直径2.5 cmのパッチを、右側胴部には溶媒である蒸留水又はオリーブ油を塗布したパッチを24時間閉塞貼付した。

観察項目： 惹起貼付除去24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson and Kligmanの評価表に従って採点した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： 観察された皮膚反応の評点は次表の通りである。

検体処理群では感作群および非感作群のいずれも惹起後皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群では、感作群の全例に軽度から中程度ないし強度の紅斑および浮腫が認められた。一般状態では全群に異常は認められなかった。また、体重についても検体の影響は認められなかった。

以上の結果から、2,4-PAナトリウム塩の皮膚感作性は陰性と考えられる。

表 皮膚感作性試験成績

群			供試動物数	皮膚反応評点	反応動物数				陽性率 (%)	
					惹起後の時間					
感作 (%)	惹起 (%)	24 時間			48 時間	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	
検体	皮内：1 経皮：25	10	20	0	20	20	0/20	0/20	0	0
				1	0	0				
				2	0	0				
				3	0	0				
検体 対照		10	20	0	20	20	0/20	0/20	0	0
				1	0	0				
				2	0	0				
				3	0	0				
陽性 対照 (DNCB)	皮内：0.1 経皮：1	0.01	10	0	0	0	10/10	10/10	100	100
				1	0	0				
				2	3	3				
				3	7	7				
DNCB 対照		0.01	10	0	10	10	0/10	0/10	0	0
				1	0	0				
				2	0	0				
				3	0	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石原産業株式会社にある。

8.3.3 2,4-PA アミン塩のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.24)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP]

検体純度： % (2,4-PA ジメチルアミン塩として)

試験動物： ハートレー系モルモット、8~9週齢、体重 320~420 g
1群雌 20匹 (陽性対照は1群雌 10匹)

観察期間： 惹起貼付除去 48時間後

試験方法： [Maximization法]

投与量設定根拠：

感 作：モルモットの肩背部を刈毛し、検体試験群にはFreund完全アジュバント(FCA)乳化液、検体の1%蒸留水液及び検体の1%FCA乳化液を各々0.05mLずつ皮内注射した。その6日後、皮内注射部位の皮膚に10%ラウリル硫酸ナトリウムを含むワセリン0.5mLを塗布し、その翌日、同部位に検体の25%蒸留水液0.2mLを48時間閉塞貼付した。検体の媒体対照群には、蒸留水及びFCA乳化液を同様に投与した。
陽性対照として、2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)をオリーブ油に溶解し、皮内投与には0.1%溶液を、経皮投与には1%溶液を用いた。

惹 起：2回目の感作後14日に、左右側胴部を刈毛し、左側胴部に10%検体蒸留水液又は、0.01% DNCBオリーブ油溶液を0.2 mL塗布した直径2.5 cmのパッチを、右側胴部には溶媒である蒸留水又はオリーブ油を塗布したパッチを24時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起貼付除去24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson and Kligmanの評価表に従って採点した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： 観察された皮膚反応の評点は次表の通りである。

検体処理群では感作群および非感作群のいずれも惹起後皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群では感作群の全例に軽度から中程度ないし強度の紅斑および浮腫が認められた。一般状態では全群に異常は認められなかった。また、体重についても検体の影響は認められなかった。

以上の結果から、2,4-PAアミン塩の皮膚感作性は陰性と考えられる。

表 皮膚感作性試験成績

群	感作		供試動物数	皮膚反応評点	反応動物数				陽性率 (%)	
	感作 (%)	惹起 (%)			惹起後の時間				24時間	48時間
					24時間	48時間	24時間	48時間		
検体	皮内：1 経皮：25	10	20	0	20	20	0/20	0/20	0	0
				1	0	0				
				2	0	0				
				3	0	0				
検体 対照		10	20	0	20	20	0/20	0/20	0	0
				1	0	0				
				2	0	0				
				3	0	0				
陽性 対照 (DNCB)	皮内：0.1 経皮：1	0.01	10	0	0	0	10/10	10/10	100	100
				1	0	0				
				2	3	3				
				3	7	7				
DNCB 対照		0.01	10	0	10	10	0/10	0/10	0	0
				1	0	0				
				2	0	0				
				3	0	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石原産業株式会社にある。

8.3.4 2,4-PA イソプロピルアミン塩のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.25)

試験機関

報告書作成年 1996 年 [GLP]

検体純度: % (2,4-PA イソプロピルアミン塩として)

試験動物: ハートレー系モルモット、1 群雄雌各 5 匹 (陽性対照群は各 3 匹)
体重 雌 370~497g

観察期間: 惹起貼付除去後 48 時間

試験方法: [Buehler 法]

投与量設定根拠:

感 作: 被験物質 0.4 g (100%) を直径 2.5 cm のパッチを用いて 7 日間隔で 3 回、それぞれ 6 時間貼付適用した。陽性対照は 0.5% DNCB アセトン/エタノール溶液 0.4 mL を同様に適用した。

惹 起: 最終感作の 13 日後に被験物質 0.4 g (100%) を直径 2.5 cm のパッチを用いて 6 時間貼付適用した。陽性対照は 0.2% DNCB アセトン/エタノール溶液 0.4 mL を同様に適用した。

観察項目: 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に以下の基準にしたがって採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反応の程度及び頻度を比較して感作陽性反応動物数ならびに陽性率を求めた。

皮膚反応の評価基準

反応なし	0
軽度で散在性の紅斑	±
軽度、しかし慢性又は中等度散在性の紅斑	1
中等度慢性の紅斑	2
重度の紅斑 (浮腫の有無を問わない)	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結果を次表に示した。

検体感作群では惹起後の何れの時間及び何れの動物においても皮膚反応は認められなかった。一方で陽性対照においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、2,4-PA イソプロピルアミン塩はモルモットの皮膚に対する感作性は陰性であると判断した。

表 皮膚感作性試験成績

	試験群		供試動物数	皮膚反応 評点	感作反応動物数		陽性動物数	陽性率 (%)
	貼付濃度				惹起後の時間			
	感作	惹起			24	48		
検 体	100% 検体	100% 検体	10	0 ± 1 2 3	10 0 0 0 0	10 0 0 0 0	0/10	0
	0% (対照群)	100% 検体	10	0 ± 1 2 3	8 2 0 0 0	9 1 0 0 0		
陽 性 対 照	0.5%	0.2%	6	0 ± 1 2 3	0 0 0 6	0 0 0 6	6/6	100
	0% (対照群)	0.2%	4	0 ± 1 2 3	0 2 2 0 0	0 3 1 0 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石原産業株式会社にある。

8.4 急性神経毒性

8.4.1 2,4-PA のラットにおける急性神経毒性試験 (資料 No. T-1.26)

試験機関

報告書作成年 1994 年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PA(酸)として)

供試動物: Fischer 344 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与時 9 週齢

観察期間: 1 回投与後 14 日間観察

投与方法: コーンオイルを媒体として用い、10 mL/kg の容量で一晩絶食後に 0、15、75 及び 250 mg/kg の用量で経口投与を実施。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

死亡率: 死亡動物は認められなかった。

一般状態:

ケージ越しの観察: 毎日 2 回 (一般状態観察、FOB 実施日は 1 回) 観察した。検体投与に起因する影響はなかった。

臨床観察: 2、3 及び 4 日目に実施した。250 mg/kg 群の雄では 2 日目に 2 匹、雌では 2 日目に 5 匹、3 日目と 4 日目に 1 匹の動物において歩行異常または運動協調性失調が見られた。投与後 1 日目に外陰部の汚れが全投与動物で観察されたが、媒体として用いたコーンオイルによる影響が示唆された。

性別		雄				雌			
		0	15	75	250	0	15	75	250
投与量 (mg/kg)		0	15	75	250	0	15	75	250
症状/検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
歩行異常/運動協調性失調	2 日目	0	0	0	2	0	0	0	5**
	3 日目	0	0	0	2	0	0	0	1
	4 日目	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05、** : p<0.01 【申請者にて実施】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

機能検査バッテリー (FOB) : 投与開始前と投与日 (投与後 5~6 時間)、8 及び 15 日目に以下の項目について評価した。

ハンドリングによる観察 : 一般状態 (削瘦、過肥、赤眼、鼻の痂皮等)、眼瞼閉鎖、瞳孔のサイズ、流涙、流涎、皮膚又は被毛の異常、外陰部の汚れ、動作の異常 (筋緊張、振戦、痙攣等)、呼吸異常 (増加、喘鳴等)、取扱操作に対する反応

オープンフィールド観察 : 活動レベル、鋭い音に対する反応、接触に対する反応、痛覚 (テールピンチ) 反応、異常行動 (常同行動、自発運動等)、歩行異常、FOB 中の尿排泄量、FOB 中の糞数

機能検査 : 着地開脚幅、後肢握力、前肢握力

自発運動量

影響の認められた項目を以下の表に示す :

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	15	75	250	0	15	75	250
症状/検査動物数		10	10	10	10	9	10	10	10
運動協調性失調 (有所見動物数)	1日目	0	0	0	6**	0	0	0	4
	8日目	0	0	0	0	0	0	0	0
	15日目	0	0	0	0	0	0	0	0
異常歩行 (軽度の有所見動物数)	1日目	0	0	0	8**	0	0	1	8**
	8日目	0	0	0	0	0	0	0	0
	15日目	0	0	0	0	0	0	0	0
自発運動量 (ビーム遮断回数 の平方根)	1日目	7.50	8.61	8.46	4.89▼	9.12	8.98	9.64	6.98▼
	8日目	12.14	11.94	11.95	10.73	12.75	12.66	11.68	12.56
	15日目	12.70	12.54	12.27	12.73	14.56	15.18	13.70	14.13

Fisher の直接確率計算法 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 【申請者にて実施】

分散分析法 ▼ : $p < 0.05$

1 日目の観察において、250 mg/kg 群の雌雄で運動協調性失調および軽度の異常歩行がみられ、75 mg/kg 群の雌 1 例に軽度の異常歩行が観察された。異常歩行は、主に姿勢の変更または方向転換の際の前肢屈曲/伸展であった。また 250mg/kg 投与群の雌雄において、自発運動量の低下が認められた。8 および 15 日目の検査時には、検体投与による変化は認められなかった。

体重 : 投与前、1、2、8 及び 15 日目に全ての動物の体重を測定した。

投与 8 日目において、250 mg/kg 投与群の動物がわずかに対照群と比較してごくわずかな低値を示したが、統計学的に有意ではなく 15 日目の測定時には対照群との差がないため、毒性的に意義のない変化であると考えられた。体重の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石原産業株式会社にある。

肉眼的病理検査：無作為に選択した各群雄雌5匹を対象に検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

病理組織学的検査：15日間の観察終了後、対照群及び250 mg/kg群について実施した。動物はメトキシフランによる麻酔下で硝酸ナトリウムを含有するリン酸緩衝液で灌流した後、リン酸塩緩衝1.5%グルタルアルデヒド-4%ホルムアルデヒド溶液で灌流固定し、以下の組織について標本を作製して検鏡した。

脳(嗅球、大脳(前、中、後)、視床/視床下部、中脳、橋、小脳、延髄、三叉神経、下垂体、眼球/視神経、脊髄(頸部/腰部)、嗅上皮を含む鼻組織、骨格筋(腓腹筋/前頸骨)、背根神経節(頸部及び腰部)、末梢神経

検体投与に関連のある所見は認められなかった。

以上の結果から、250 mg/kg 群において雌雄に運動協調性失調、歩行異常および自発運動低下が認められ、75 mg/kg 群の雌ラット 1 例に極めて軽度ではあるが異常歩行が認められたため、最大無影響量 (NOEL)は 15 mg/kg と考えられた。

[申請者注：短期暴露評価に関して、75 mg/kg 群の雌ラット 1 例で異常歩行が認められた。以上より、本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、15mg/kg と考えられる。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5 90日間反復経口投与毒性

8.5.1 2,4-PAのラットにおける90日間反復経口投与毒性試験(資料No. T-2.1)

試験機関

報告書作成年 1991年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PA(酸)として)

供試動物: Fischer 344系ラット、1群雌雄各10匹、投与時42日齢
 体重範囲 雄 103.6~122.3g、雌 84.4~104.2g

試験期間: 13週間(1990年1月2日~4月5日)

投与方法: 検体を直接飼料に混入し0、1.0、15.0、100および300 mg/kg/dayの用量で13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、毎週1回調製した。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 毎日2回観察した。週1回、詳細な全身検査を行った。

300 mg/kg/day群の雌雄で、排便の減少および/または無便が認められた。

100 mg/kg/day以上の投与群の雌で、眼球の蒼白および/または混濁が認められた。

1 mg/kg/day群の雌1匹および15 mg/kg/day群の雄1匹が死亡して発見されたが、眼窩洞静脈穿刺採血によるものであり、投与に関連した影響ではなかった。

また、ケージサイドの観察において、300 mg/kg/day群の雌で、糞便の減少、自発運動能の低下および曲背位が認められた。

以上の影響のうち投与1週目および2週目に認められた例数を下表に示す。

性別	雄					雌				
	投与量 (mg/kg/day)									
	0	1	15	100	300	0	1	15	100	300
全身検査における排便の減少 および/または無便(投与1週目)	0	0	0	0	4	0	0	0	0	10
ケージサイドの観察における 糞便の減少(投与1週目)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20
ケージサイドの観察における 自発運動能の低下(投与1週目)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10

体重変化: 週1回、全動物の体重を測定した。

試験期間中の群平均体重変化(g)を下表に示す。

性別	雄					雌				
	投与量 (mg/kg/day)									
	0	1	15	100	300	0	1	15	100	300
0~6週	136.5	133.7	129.2	124.7	97.9*	58.5	57.7	63.0	48.7*	29.5*
0~13週	194.1	194.1	179.5	176.8*	122.3*	83.5	83.7	82.3	73.9	35.6*

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

統計学的方法：Dunnettの検定、*：p < 0.05

雄では、300 mg/kg/day群で0～6週時に、100 mg/kg/day以上の投与群で0～13週時に有意な体重増加の抑制が認められた。雌では、100 mg/kg/day以上の投与群で0～6週時に、300 mg/kg/day群で0～13週時に有意な体重増加の抑制が認められた。
投与1週目および2週目の雌雄の群平均体重(g)を以下の表に示す。

性別 投与量 (mg/kg/day)	雄					雌				
	0	1	15	100	300	0	1	15	100	300
投与前	116	111	113	110	115	97	96	95	96	94
投与1週目	145	142	146	137	136	113	111	113	107	93
投与2週目	181	176	180	170	161	128	126	129	119	106

摂餌量：週1回、全動物の摂餌量を測定した。

試験期間中の群平均総摂餌量(g)を下表に示す。

性別 投与量 (mg/kg/day)	雄					雌				
	0	1	15	100	300	0	1	15	100	300
0～6週	711	670	670	646*	591*	537	535	541	462*	— ^a
0～13週	1550	1478	1456	1438	1299*	1132	1155	1137	1017*	— ^a

統計学的方法：Dunnettの検定、*：p < 0.05

a：飼料の掻き出しが頻繁に認められ、解析に十分なデータ数が得られなかった。

100 mg/kg/day以上の投与群の雌雄で摂餌量の有意な減少および／または飼料の頻繁な掻き出しが認められ、これらの濃度の検体混入飼料は嗜好性が劣るものと考えられる。

投与1週目および2週目の雌雄の群平均摂餌量(g)を以下の表に示す。

性別 投与量 (mg/kg/day)	雄					雌				
	0	1	15	100	300	0	1	15	100	300
投与1週目	108 (10)	102 (10)	104 (10)	98 (10)	96 (1)	90 (10)	87 (10)	90 (9)	77 (3)	— ^a (0)
投与2週目	122 (10)	117 (10)	119 (10)	109 (10)	99 (10)	94 (10)	94 (10)	94 (10)	84 (10)	74 (10)

括弧内は摂餌量を測定できた例数

a：飼料の掻き出しが全例に認められ、平均摂餌量を測定できなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (mg/kg/day)		1	15	10	300
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.93	13.98	93.93	278.39
	雌	0.96	14.39	96.16	293.42

血液学的検査：6週時および試験終了時(13週)に、全生存動物を対象として眼窩洞静脈叢から血液を採取し、以下のパラメータを検査した。

赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、総白血球数、補正白血球数、白血球百分比、血小板数、血球形態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比較し、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与に関連した変化として、100 mg/kg/day群で血小板数の減少、300 mg/kg/day群で赤血球数、白血球数、リンパ球、血小板数およびウニ状赤血球の減少が認められた。

【申請者注：ウニ状赤血球の減少は雌雄ともに100 mg/kg/day投与群から認められた。】その他の変動は生物学的意義の乏しいものか、一時的あるいは用量との関連性の認められないものであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血液生化学的検査：血液学的検査に使用した血液から得た血清を用い、以下の項目の検査を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルブミン、グロブリン、BUN、グルコース、クレアチニン、カルシウム、塩素、無機リン、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、総蛋白、トリヨードチロニン(T3)、チロキシン(T4)

対照群と比較して、統計学的に有意な変化が認められた項目を下表に示す。

検体投与に関連した変化として、100 mg/kg/day群でグルコース、チロキシンおよびトリヨードチロニン(雌)の減少が認められ、300 mg/kg/day群ではグルコース(雄)、グロブリン、チロキシンおよびトリヨードチロニンの減少が認められた。その他の変動は生物学的意義の乏しいものか、一時的あるいは用量との関連性の認められないものであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿検査： 血液学的検査と同時期に採取した尿について、以下の項目を検査した。
外観、色、比重、pH、潜血、蛋白、ビリルビン、ケトン体、グルコース、
ウロビリノーゲン
生物学的意義のある変化は認められなかった。

眼科学的検査： 投与前の全動物および試験終了時の全生存動物を対象に、検査した。
13週時に認められた変化を下表に示す。

投与による変化として、300 mg/kg/day群の雌で白内障が認められた。角膜ジストロフィーは全群のほぼ全動物に認められ、その他の変化も全群で散発的に認められたことから、検体投与に起因する変化とは考えなかった。

臓器重量： 試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎*、脳（脳幹を含む）、甲状腺／上皮小体*、下垂体*、胸腺、心臓、精巣（精巣上体を含む）、卵巣（*は固定後測定）

統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与に関連した臓器重量の変化として、100 mg/kg/day群で相対甲状腺／上皮小体重量の増加（雄）、絶対（雄）および相対腎重量の増加および相対肝重量（雄）の増加が認め

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

られた。300 mg/kg/day群では、絶対および相対卵巣重量の減少、相対甲状腺重量の増加、絶対および相対精巣重量の減少、相対腎重量の増加、相対副腎重量の増加および相対肝重量の増加が認められた。その他の変動は、対応する病理組織学的所見を欠いているか、体重低下に随伴する二次的なもので、毒性変化とは判断されなかった。

肉眼的病理検査：途中死亡動物、切迫屠殺動物および試験終了時の全動物を剖検した。

認められた変化を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与に関連した変化として、100 mg/kg/day群の雌1匹で副腎の蒼白、300 mg/kg/day群で副腎の蒼白（雌雄）、肺の蒼白部位（雌）、肝の蒼白および／または小葉像明瞭化（雌雄）、精巣および精巣上体の小型化／軟化（雄）および眼の各種変化（主として雌）が認められた。その他の所見は偶発性あるいは自然発生性のものと判断された。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨髄(大腿骨)、脳幹を含む脳(延髄/脳橋、大脳および小脳の皮質)、精巣上体を含む精巣、食道、眼球、心臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(腸間膜)、坐骨神経、卵巣、膵臓、下垂体、唾液腺(下顎)、脾臓、胃、胸腺、甲状腺/上皮小体、気管、膀胱、子宮および肉眼的異常組織

主要な非腫瘍性病変の発現頻度を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

続き

投与に関連した変化として、100 mg/kg/day群では小葉中心性肝細胞肥大(雄)、副腎皮質肥大(雌雄)、および腎近位尿細管細胞の刷子縁消失(雌)が認められた。300 mg/kg/day群では小葉中心性肝細胞肥大(雌雄)、白内障(雌)、精巣萎縮(雄)、副腎皮質肥大(雌雄)、胸腺萎縮(雌雄)、近位尿細管細胞の刷子縁消失(雌雄)、肺泡マクロファージ集簇(雌雄)、骨髄の細胞数減少(雌雄)、脾臓萎縮(雌雄)、網膜変性(雌)、甲状腺濾胞細胞肥大(雌)が認められた。その他の変化は自然発生性のものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以上の結果、本剤のラットに対する13週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、100 mg/kg/day以上の投与群の雌雄で平均体重の減少、体重増加の抑制、摂餌量の減少、血液学的変化、血液生化学的变化、臓器重量の変化および病理組織学的変化が認められ、300 mg/kg/day群の雌雄ではさらに一般状態の異常、肉眼的病理変化が認められたので、無影響量は雌雄とも15 mg/kg/dayであると判断される。

【申請者注：短期暴露評価に関して、投与1週目の全身検査における300 mg/kg/day群の雌雄での排便の減少および／または無便、投与1週目のケージサイドの観察における300 mg/kg/day群の雌での糞便の減少および自発運動能の低下、100 mg/kg/day以上の投与群の雌雄での低体重の傾向、ならびに摂餌量の減少および／または飼料の頻繁な掻き出しが認められた。

飼料の頻繁な掻き出しがあったことから、100 mg/kg/day以上の投与群での摂餌量の減少は、検体混入飼料の嗜好性が劣ることによる影響であったと考えられる。また、特に投与1週目、また雄よりも雌において摂餌量の減少している傾向は、排便の減少および／または無便、糞便の減少、自発運動能の低下および低体重の傾向に合致している。特にこれらの影響は摂餌量の減少との相関が予想されるものであるため、実際に排便の減少および／または無便、糞便の減少、自発運動能の低下および低体重の傾向は、摂餌量の減少に起因する影響であると考えられる。

よって、以上の投与初期に認められた影響は、全て検体混入飼料の嗜好性が劣ることによる影響であったと考えられるため、短期暴露評価においてエンドポイントとするのは適切ではない。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.2 2,4-PA のイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-2.2)

試験機関

報告書作成年 1993 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA(酸)として)

供試動物： ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時約 5~6 ヶ月齢
 体重範囲 雄：6.7~10.2 kg、雌：5.7~8.3 kg

試験期間： 13 週間 (1992 年 7 月 21 日~10 月 23 日)

投与方法： 検体を直接飼料に混入し 0、0.5、1、3.75 および 7.5 mg/kg/day の目標用量で 13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、毎週 1 回調製した。飼料中の検体濃度は目標用量になるように随時調節した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率： 毎日 2 回観察した。週 1 回、詳細な全身検査を行った。
 死亡動物はなく、投与に関連した一般状態の変化も認められなかった。

体重変化： 週 1 回、全動物の体重を測定した。

13 週間の群平均累積体重増加量を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	0.5	1	3.75	7.5
体重増加量 (kg)	雄	2.9	2.5	3.1	1.5	1.6
	雌	1.9	1.4	1.5	1.0	1.1

統計学的有意差は認められなかったが、3.75 および 7.5 mg/kg/day 群で体重増加の抑制が認められた。

投与 1 週目および 2 週目の雌雄の群平均体重(kg)を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	0.5	1	3.75	7.5	0	0.5	1	3.75	7.5
投与量 (mg/kg/day)										
投与 1 週目	8.0	8.3	8.0	9.2	7.5	6.9	6.6	6.7	7.3	6.9
投与 2 週目	8.0	8.8	8.2	9.1	7.6	7.0	6.7	7.0	7.5	6.9

摂餌量： 週 1 回測定した。

13 週間の群平均累積摂餌量を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	0.5	1	3.75	7.5
累積摂餌量 (g)	雄	28085.2	27512.1	27820.1	22754.5	23716.2
	雌	25077.9	22426.5	21377.4	19932.9	21854.7

投与群、特に 3.75 および 7.5 mg/kg/day 群の雌では、対照群より摂餌量が低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与1週目および2週目の雌雄の群平均摂餌量(g)を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	0.5	1	3.75	7.5	0	0.5	1	3.75	7.5
投与量 (mg/kg/day)										
投与1週目	1797	1827	1876	1560	1425	1744	1575	1514	1388	1596
投与2週目	1895	1986	1933	1775	1670	1898	1516	1604	1356	1650

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (mg/kg/day)		0.5	1	3.75	7.5
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.5	1.0	3.8	7.8
	雌	0.5	1.0	3.8	7.7

血液学的検査：投与前、投与開始後 4 および 13 週時の給餌前に、全動物の頸静脈から血液を採取し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、総白血球数、補正白血球数、白血球百分比、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数、網赤血球数、絶対網赤血球数、血球形態
対照群と比較し、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

4週時に雌で認められたMCHCの有意な増加には用量との関連性がなく、また13週の検査時および雄では同様の変化が認められなかったため、偶発性的変化と考えた。

血液生化学的検査：血液学的検査に使用した血液から血清を分離し、以下の項目を検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総蛋白、アルブミン、グロブリン、総ビリルビン、尿素窒素(BUN)、グルコース、総コレステロール、クレアチニン、カルシウム、塩素、クレアチニンキナーゼ、無機リン、カリウム、ナトリウム
対照群と比較して、統計学的有意な変化が認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

検体投与に関連した変化として、3.75および7.5 mg/kg/day投与群の雌雄でBUN、クレアチニンおよびALTの増加が認められた。1 mg/kg/day投与群で認められたクレアチニンおよびALTの有意な増加は組織学的変化を伴っていないため、毒性学的な意義はないと判断した。その他の統計学的に変動は一時的あるいは用量との関連性の認められないものであり、投与との関連性はないと判断した。

尿検査： 投与13週時に採取した尿について、以下の項目を検査した。

色、透明度、比重、pH、潜血、蛋白、ビリルビン、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査： 投与前および試験終了時の全動物を対象に検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量： 試験終了時に全動物の以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重比を算出した。

副腎、脳(脳幹を含む)、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、精巣(精巣上体を含む)、甲状腺(上皮小体を含む)

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与群の雄で、用量に関連した絶対および相対精巣重量の減少が認められたが、統計学的有意差が認められたのは7.5 mg/kg/day投与群の絶対重量のみであった。7.5 mg/kg/day投与群の雌において甲状腺重量の増加が認められたが、病理組織学的検査で関連する変化が認められなかったため、毒性学的な意義はないと判断した。3.75および7.5 mg/kg/day投与群の雄および/または雌の心臓重量に有意な減少が認められたが、その毒性学的意義は不明であった。

肉眼的病理検査：試験終了時に全動物について、剖検を行なった。
投与に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査：全動物を対象として、以下の組織の病理標本を作製し、検鏡した。

脳(脳幹を含む)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、大動脈、心臓、肺(気管支を含む)、気管、唾液腺(耳下および下顎)、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、肝臓、胆嚢、膵臓、胸腺、脾臓、リンパ節(腸間膜および咽頭後)、骨および骨髄(大腿骨および関節面を含む)、眼球(両側)および視神経、涙腺、下垂体、甲状腺/上皮小体、副腎、腎臓、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、卵巣(両側)、子宮、膣、乳腺および皮膚、骨格筋、坐骨神経および肉眼的異常組織

認められた病理組織学的変化を下表に示す。

7.5 mg/kg/day投与群の雌雄各1匹で、肝臓の血管周囲に中等度の慢性活動性炎症が認められた。7.5 mg/kg/day投与群で増加した不活性／幼弱前立腺は摂餌低下による発育遅延によるものであり、検体摂取による毒性ではないと考えられた。その他の変化は投与用量との関連性のない自然発生および偶発性のものであり、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、本剤のイヌに対する13週間飼料混入による亜急性毒性試験における影響として、3.75 mg/kg/day以上の投与群では投与に関連した軽度の摂餌量の減少、体重増加抑制、血液生化学的变化、精巣重量の低下が、7.5 mg/kg/day投与群では肝臓の病理組織学的変化が認められた。従って、無影響量は雌雄ともに1.0 mg/kg/dayであると判断される。

【申請者注：短期暴露評価に関し、3.75 mg/kg/day以上の投与群では投与初期においても体重及び摂餌量の減少が認められた。しかし、これらの影響は高用量の被験物質を混ぜた餌を被験動物が忌避した影響であると考えられるため、短期暴露評価においてエンドポイントとするのは適切ではない。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.3 2,4-PA のマウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-2.3)

試験機関

報告書作成年 1991 年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PA(酸)として)

供試動物: B6C3F1 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時約 43 日齢

体重範囲 雄: 20.6~23.9 g、雌: 17.0~20.2 g

試験期間: 13 週間 (1990 年 1 月 30 日~1990 年 5 月 3 日)

投与方法: 検体を直接飼料に混入し 0、1.0、15.0、100 および 300 mg/kg/day の目標用量で 13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、毎週 1 回調製した。飼料中の検体濃度は目標用量になるように随時調節した。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 毎日 2 回観察した。週 1 回、詳細な全身検査を行った。

一般状態および死亡率に、投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化: 週 1 回、全動物の体重を測定した。

投与に関連した変動は認められなかった。

ただし、有意差はないものの、高用量投与群の雄および雌の投与開始後 10 週間は、対照群と比較し体重が低い傾向にあった。投与 2 週間までの体重 (g) を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	1	15	100	300	0	1	15	100	300
投与量 (mg/kg/day)										
投与前	22	22	23	22	22	19	19	19	19	18
投与 1 週目	23	24	24	24	23	20	20	20	20	19
投与 2 週目	24	24	24	24	24	21	21	20	21	20

摂餌量: 週 1 回測定した。

300 mg/kg/day 投与群の動物で、投与開始後 7 週間にわたり摂餌量の減少が認められたが、その後は対照群と同等であった。

投与 2 週間までの摂餌量 (g) を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	1	15	100	300	0	1	15	100	300
投与量 (mg/kg/day)										
投与 1 週目	32	33	32	32	30	34	32	33	30	28↓
投与 2 週目	34	34	33	33	30↓	34	34	32	31	30↓

Dunnett の t 検定、1↓: p < 0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (mg/kg/day)		1.0	15	100	300
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.98	14.71	98.20	292.61
	雌	0.99	14.84	98.85	295.88

血液学的検査：投与終了時に、全生存動物の眼窩洞静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、総白血球数、補正白血球数、白血球百分比、血小板数、血球形態

対照群と比較し、統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

15 mg/kg/day以上の投与群の雄で総白血球数、補正白血球数およびリンパ球数が統計学的に有意に減少したが、対照群の雄では対照群の雌と比較して白血球数およびリンパ球数ともに異常に高かった。また雌雄間での一貫性や明瞭な用量との相関性も認められなかったことから、雄の対照群値が偶発的に高かったことによる、投与とは関連のない変化と考えられた。300 mg/kg/day投与群の雌において、軽度ではあるが有意な赤血球数の減少が認められた。

血液生化学的検査：血液学的検査に使用した血液から血清を分離し、以下の項目を検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、総ビリルビン、BUN、グルコース、クレアチニン、カルシウム、塩素、無機リン、カリウム、ナトリウム、トリヨードチロニン(T3)、チロキシン(T4)

対照群と比較して、統計学的有意な変化が認められた項目を下表に示す。

1、100および300 mg/kg/day投与群の雌でグルコースの有意な減少が認められた。【申請者注：雌の1 mg/kg投与群で認められた有意なグルコースの減少は用量との関連性を欠くため、偶発的であり検体投与との関係のない変化であると考えられた。】血清量が少なかったためT3の測定はできなかったが、T4は各群雌雄5匹以下ではあるが測定できた。T4レベルに統計学的有意差は認められなかったが、100および300 mg/kg/day

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与群の雄では検査した動物全てで2.0 µg/dL以下と低値を示した。雌では1 mg/kg/day投与群の1匹、100 mg/kg/day投与群の1匹および300 mg/kg/day投与群の2匹が2.0 µg/dL以下の低値を示した。したがって、100および300 mg/kg/day投与群では甲状腺の機能低下が考えられる。

眼科学的検査：投与前の全動物および試験終了時の全生存動物を対象に検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了時に全生存動物の以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重比を算出した。

副腎*、脳（脳幹を含む）、腎臓、肝臓（胆嚢を含む）、甲状腺／上皮小体*、下垂体*、胸腺、精巣（精巣上体を含む）、卵巣（*は固定後測定）

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

いくつかの臓器で統計学的に有意な重量の増減が認められたが、いずれも投与用量との関連性や雌雄での一貫性を欠き、また病理組織学的検査で関連する変化も認められなかったため、投与に関連する変化ではないと判断した。

肉眼的病理検査：途中死亡動物、切迫殺動物および試験終了時の全動物について剖検を行なった。

投与に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査：全動物を対象として、以下の組織の病理標本を作製し、検鏡した。

脳幹を含む脳（延髄／脳橋、大脳および小脳皮質）、大動脈、心臓、肺、気管、唾

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

液腺(下顎)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胆嚢を含む
肝臓、膵臓、胸腺、脾臓、リンパ節(腸間膜)、骨髓(大腿骨)、眼球、下垂体、甲状腺/上皮小体、副腎、腎臓、膀胱、精巣上体を含む精巣、卵巣、子宮、坐骨神経および肉眼的異常組織

認められた病理組織学的変化を以下の表に示す。

300 mg/kg/day投与群の雄では、腎尿細管の変性が認められた。300 mg/kg/day投与群の雌雄において肝細胞の核過染性と門脈周囲性肝細胞萎縮(グリコーゲンの消耗による)が認められ、100 mg/kg/day投与群の雌1匹でも同様の変化が認められた。その他の所見は自然発生性に認められるものか減少方向であり、毒性学的意義のない変化であった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する13週間飼料混入による亜急性毒性試験における影響として、100 mg/kg/day以上の投与群の雌雄で血液生化学的変化、300 mg/kg/day投与群の雌雄および100 mg/kg/day投与群の雌で肝臓の病理組織学的変化が認められた。従って、無影響量は雌雄ともに15 mg/kg/dayであると判断される。

【申請者注：短期暴露評価に関し、300 mg/kg/day投与群の投与初期に体重及び摂餌量が低い傾向が見られた。しかし、これらの影響は高用量の被験物質を混ぜた餌を被験動物が忌避した影響であると考えられるため、短期暴露評価においてエンドポイントとするのは適切ではない。】

8.6 反復経口投与神経毒性

8.6.1 2,4-PA のラットにおける反復経口投与神経毒性試験 (資料 No. T-2.4)

試験機関

報告書作成年 1994 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA(酸)として)

供試動物： Fischer 344 ラット、1 群雌雄各 15 匹、投与開始時約 7 週齢

試験期間： 52 週間 (1992 年 3 月 20 日～1993 年 3 月 24、25 日)

ラットにおける慢性毒性/発がん性併合試験 (資料 No.T-3.2)の一部として実施した。

投与方法： 検体を直接飼料に混入し0、5、75および150 mg/kg/dayの目標用量で52週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、試験開始後13週間は毎週1回、その後は2週間に1回調製した。飼料中の検体濃度は目標用量になるように随時調節した。

用量設定根拠：

試験項目および結果：

機能検査バッテリー (FOB)：投与開始前および投与3、6、9および12ヶ月目に雌雄各10匹 (体重のみ雌雄各15匹)のラットについて、以下の項目の検査を実施した。

ハンドリングでの観察：一般状態、眼瞼閉鎖、瞳孔径、流涙、流涎、皮膚または被毛の異常、下腹部汚れ、異常運動 (振戦、痙攣等)、呼吸異常、ハンドリング時の反応
オープンフィールドでの観察：活動レベル、聴覚反応、接触反応、痛覚反応(テールピンチ)、異常行動(常同運動等)、歩行異常、FOB中の排尿量、FOB中の排糞数

測定：体重、前肢握力、後肢握力、着地時開脚幅

検体投与による変動を示した観察項目を次頁に示す。

150 mg/kg/day投与群の雌で、9および12ヶ月時に有意な排尿量の増加が認められた。雌雄ともに75 mg/kg/day以上の投与群で体重増加量の抑制が認められ、150 mg/kg/day投与群では有意であった。150 mg/kg/day投与群の雌雄で体重あたりの前肢握力が有意に増加したが絶対値に有意な変動はなく、毒性学的意義は不明であった。その他の検査項目に検体投与による影響は認められなかった。

自発運動量：投与開始前および投与3、6、9および12ヶ月目に雌雄各10匹のラットについて自発運動量を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

病理学的検査：12ヶ月目の試験終了時に雌雄各5匹のラットを任意に選択し、病理学的検査を実施した。ラットはメトキシフルラン麻酔下でリン酸緩衝1.5%グルタールアルデヒド・4%ホルマリン固定液を用いて灌流固定した。全身の肉眼病理学的検査を実施した後、対照群および150 mg/kg/day投与群の以下の組織について標本作製し、鏡検した。

嗅球、大脳皮質(前頭葉、側頭葉、頭頂葉および後頭葉)、視床/視床下部、中脳、橋、小脳、薄束核および楔状束核を含む延髄、三叉神経および三叉神経節、下垂体、眼(網膜および視神経)、脊髄(頸部および腰部)、嗅上皮、骨格筋(腓腹筋および前脛骨筋)、脊髄神経根(頸部および腰部)、脊髄背根神経節(頸部および腰部)、末梢神経(坐骨神経、脛骨神経および腓腹神経)

5および75 mg/kg/day投与群については眼および視神経の標本作製した。

検体投与により認められた病理組織学的変化を次頁の表に示す。

150 mg/kg/day投与群の雌で網膜変性が認められた。その他の組織には投与に起因する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石原産業株式会社にある。

以上の結果から、本剤のラットに対する1年間飼料混入による反復投与神経毒性試験における影響として、75および150 mg/kg/day投与群の雌雄において体重増加抑制が、150 mg/kg/day投与群の雌において排尿量の増加および網膜変性が認められた。従って、本試験における無影響量は5 mg/kg/dayと判断された。【申請者見解：本試験における一般毒性の無影響量は体重増加抑制に基づき雌雄ともに5 mg/kg/day、神経毒性の無影響量は雄が150 mg/kg/day、雌が75 mg/kg/dayであると判断される。】

【申請者注：短期暴露評価に関し、75及び150 mg/kg/day投与群の雌雄において体重増加量の抑制が見られた。しかし、体重測定は投与13週間までは週に1度、それ以降は月に1度の測定であり、単回曝露による影響とは判断できないため、エンドポイントとするのは適切ではない。】