

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当たり の供試数	試験 方法	試験 水温	LC50又はEC50値 (mg/L) [() 内は有効成分換算値]				試験機関 (報告年)	頁 VI
						24 h	48 h	72 h	96 h		
1 GLP	魚類急性毒性 原体	コイ	10尾	半止 水式	22.2～ 23.0℃	1.7*	1.3*	0.87*	0.79*	(2004)	2
2 GLP	魚類急性毒性 原体	ニジ マス	5尾2反復	流 水式	12.8～ 13.5℃	>6.13*	4.71*	2.93*	2.78*	(2001)	3
2 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 原体	オオミ ジンコ	10頭 2反復	止水 式	20.2～ 21.0℃	>4.74*	3.58*	—	—	(2001)	4
3 GLP	藻類生長阻害 原体	緑藻 b	初期濃度 1.0 x 10 ⁴ cells/mL	振と う培 養法	23.0～ 23.9℃	ErC50 : 7.24* (0-72h) ()				(2013)	5
						NOECr : 0.931* ()					

(注) * : 実測値 b : *Pseudokircheriella subcapitata*

申請者注 : DD 原体を小分けして製剤にするため、製剤の水産動植物影響試験成績の提出を省略します。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。
水産動植物への影響に関する試験

1) 原体のコイを用いた急性毒性試験

(資料水産1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2004年

被験物質:

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、一群各10尾

平均全長; 5.5cm (5.1~5.8cm)、平均体重; 1.93g (1.60~2.42g)

方法:

暴露条件; 半止水式 (48時間後に試験液交換)、96時間

試験区; 予備試験の結果、試験濃度4.00、20.0及び100mg原体/Lで暴露24時間後全例 (10尾) 死亡し、0.160及び0.800mg原体/Lで暴露96時間後全例 (10尾) 死亡しなかったことから、本試験濃度として0.419、0.712、1.21、2.06及び3.50 mg 原体/Lの5段階 (公比1.7) を設定し、水対照区も設けた。

試験液の調製; 被験物質を希釈水で調製した。

環境条件;

収容密度; 10尾/20L

水温; 22.2~23.0°C

照明; 蛍光灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中無給餌

希釈水; 活性炭により脱塩素した小田原市水道水を用いた。

溶存酸素濃度; 飽和の72~97%

pH ; 7.0~7.7

観察及び分析; 暴露開始24、48、72及び96時間後に供試魚の毒性症状及び死亡の有無を観察した。0時間、48時間の換水前後及び96時間にシス及びトランス-1,3-ジクロロプロペンをECD-GC分析し、以下の式を用いて各実測濃度を算出した後、さらに算術平均して平均実測濃度を求めた。

$$\text{各実測濃度} = (0\text{時間濃度} - n\text{時間濃度}) \div \{ \ln(0\text{時間濃度}) - \ln(n\text{時間濃度}) \}$$

結果:

設定濃度 (mg原体/L)	0、0.419、0.712、1.21、2.06、3.50	
実測濃度 (mg a. i. /L)	<0.100、0.374、0.608、1.02、1.70、3.07	
LC50* (mg/L) (95%信頼限界)	24h a	1.7 (求められず)
	48h b	1.3 (1.1~1.7)
	72h b	0.87 (0.72~1.1)
	96h b	0.79 (0.65~1.0)

(注) *—実測濃度に基づく、a—作図法、b—Probit法

0.374mg/L濃度区では、死亡及び被験物質投与に関連した中毒症状は認められなかった。0.608mg/L濃度区では、96時間の死亡率が20%であり、異常呼吸、遊泳不能が認められた。1.02及び1.70mg/L濃度区では、96時間の死亡率がそれぞれ80%及び100%であり、異常呼吸、異常遊泳及び遊泳不能が認められた。

最高濃度区の3.07mg/Lでは、24時間に全例が死亡した。

試験液中の被験物質実測濃度は、設定濃度の66.6~101%であり、一部設定濃度に対して80%以下になった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

2) 原体のニジマスを用いた急性毒性試験

(資料水産2)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2001年

被験物質:

供試生物: ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)、一群各5尾2反復
平均全長; 4.9cm、平均体重; 10.42g

方法:

暴露条件; 流水式、96時間

試験区; 予備試験の結果、最高濃度8.0mg/L、次いで5試験濃度を設定し、試験濃度区に加えて水対照区及び助剤対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を助剤 (DMF) で0.085mL/Lになるように添加した後、希釈水で調製した。

環境条件;

収容密度; 5尾/3.7L

水温; 12.8~13.5°C

照明; 蛍光灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中無給餌

希釈水; 研究所希釈水 (砂でろ過、二酸化炭素ガスでpH調整後、炭素ろ過、紫外線照射後使用)

溶存酸素濃度; 試験期間中、飽和の83%以上に維持

pH ; 7.1~7.4

観察及び分析; 暴露開始24、48、72及び96時間後に供試魚の毒性症状及び死亡の有無を観察した。0及び48時間にシス及びトランス-1,3-ジクロロプロペンをそれぞれ個別にFID-GC分析し、合計した後算術平均して実測濃度を求めた。

結果:

設定濃度 (mg/L) *	0、0.622、1.04、1.73、2.88、4.80、8.00	
実測濃度 (mg/L) *	<0.08 (シス・トランス各<0.04)、0.468、0.803、1.46、2.13、3.62、6.13	
LC50 ** (mg/L) (95%信頼限界)	24h	>6.13
	48h	4.71 (求められず)
	72h	2.93 (2.65~3.24)
	96h	2.78 (求められず)

(注) *—シス及びトランス-1,3-ジクロロプロペンの合計値

**—実測濃度に基づく

96時間の暴露期間中、亜致死的影响として部分的又は完全身体平衡失調、嗜眠、狂奔、活動亢進、水面での遊泳及び遊泳阻害が認められた。影響を受けた魚 (死亡も含む) は、3.62mg/L区までで24、48及び96時間後に、2.13mg/L区までで72及び96時間後に認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

3) 原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料水産3)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2001年

被験物質:

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各10頭2反復 (生後24時間以内の個体)

方法:

暴露条件: 止水式、48時間

試験区: 予備試験として、最高濃度10mg/Lを含む6濃度で48時間各10頭のオオミジンコに暴露したところ、EC50値が1.25~2.50mg/Lの範囲内にあることが示唆されたので、本試験濃度として最高濃度5.0mg/Lを含む6濃度を設定し、水対照区及び助剤対照区も設けた。

試験液の調製: 被験物質を助剤 (DMF) で0.1mL/Lになるように添加した後、希釈水で調製した。

環境条件:

試験液量: 10頭/200mL

水温: 20.2~21.0°C

照明: 蛍光灯で16時間明/8時間暗

給餌: 暴露期間中は無給餌

希釈水: 研究所希釈水 (砂でろ過、二酸化炭素ガスでpH調整後、炭素ろ過、紫外線照射後使用)

溶存酸素濃度: 7.8~8.5mg/L (飽和の88%以上)

pH: 7.2~7.6

観察及び測定: 暴露開始24及び48時間後に遊泳阻害を観察した。試験容器を穏やかに動かした後、約15秒間泳げない場合を遊泳阻害とみなした。

0及び48時間にシス及びトランス-1,3-ジクロロプロペンをそれぞれ個別にFID-GC分析し、合計した後算術平均して実測濃度を求めた。

結果:

設定濃度 (mg/L) *	0, 0.389, 0.648, 1.08, 1.80, 3.00, 5.00	
実測濃度 (mg/L) *	<0.08 (シス・トランス各<0.04)、0.383, 0.742, 1.26, 1.78, 2.98, 4.74	
EC50 (mg/L) ** (95%信頼限界)	24h	>4.74
	48h	3.58 (3.35~3.82)

(注) *—シス及びトランス-1,3-ジクロロプロペンの合計値

**—実測濃度に基づく

0時間の被験物質濃度は、設定濃度の102~133%の範囲であった。

48時間の被験物質濃度は、設定濃度の82.8~100%の範囲であった。

0時間及び48時間を平均すると、被験物質濃度は、設定濃度の94.8~117%の範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

4) 原体の藻類生長阻害試験

(資料水産4)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2013年

被験物質:

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、UTEX1648株

初期濃度 1.0×10^4 cells/mL

方法:

暴露条件; 振とう培養法、96時間

試験区; 過去の同様の試験を参考にして、最高濃度46.5mg原体/L、次いで4試験濃度を設定した。試験濃度区に加えて濃度0.1mL/LのDMF対照区及び藻類栄養培地対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を藻類栄養培地で希釈した所定濃度の試験液を調製した。

指数増殖期にある藻類培養液を約10,000 cells/mLになるように接種した。

環境条件;

容器; 試験区・対照区とも125mL容フラスコを4個配置し、試験液は140mLとした。

培養温度; 23.0~23.9°C

照明; 3986~4663 lux

振とう速度; 100 rpm

pH ; 開始時7.6、72時間後7.7~9.0

観察及び分析; 暴露開始24、48、72及び96時間後に細胞濃度を測定した。細胞濃度、生長曲線下面積及び生長速度に基づき、生長阻害率を計算し、EC50を算定した。

0、72及び96時間にシス及びトランス-1,3-ジクロロプロペンをそれぞれ個別にGC-MS分析し、合計した後、幾何平均して実測濃度を求めた。

結果:

設定濃度 (mg 原体/L) a	0、1.3、3.2、8.0、20、50	
実測濃度 (mg 原体/L) a	<0.0519、0.931、2.68、7.40、17.6、46.5	
実測濃度 (mg 有効成分/L) a		
ErC50 (mg原体/L)* (95%信頼限界) [有効成分換算]**	0~72hr	7.24 (7.08~7.40) []
NOECr (mg原体/L)* [有効成分換算]**	0~72hr	0.931 []

(注) a-シス及びトランス-1,3-ジクロロプロペンの合計値

*-0及び72時間の実測濃度に基づく ** -申請者が計算

72時間後、被験物質濃度は原体ベースで設定濃度の55~79%の範囲であった。申請者の計算では、DMF対照区の細胞密度は、72時間の培養で53倍に増殖し、24時間毎の生長速度の変動係数は平均16%であり、繰り返し間の生長速度の変動係数は0.7%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、1,3-D 技術協議会にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕に対する影響

供試生物	剤型 (有効成分量)	1群当たり供試数	処理方法	処理量	結果	試験機関 (報告年)
蚕 (錦秋×鐘和) (4 齢起)	原体	20 頭/反復 3 反復	人工飼料に 練り込み 摂食させた	11.43 mg/g 人工飼料	24 時間まで に全頭死亡	(2004)

2-2 鳥類に対する影響

資料 番号	試験の種類 ・ 被験物質	供試 生物	1群当 たりの 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び 無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性経口 毒性試験 原体	コリン a ウスラ	雌雄 各 5 羽	単回経口 投与 14 日間 観察	(mg/kg) 0 68.1 100.0 147.0 215.0 316.0	LD ₅₀ : 151.3mg/kg NOEL : -	うずくまり姿 勢、嗜眠、粗毛、 協調性失調、下 肢衰弱、外的刺 激に対する反 応の低下、 嘔吐等	(1982)
2	混餌投与 毒性試験 原体	コリン a ウスラ	10 羽	混餌投与 8 日間 投与	(ppm) 0 464 1,000 2,150 4,640 10,000	LC ₅₀ : 死亡例無 NOEL : >10,000ppm	異常は観察さ れなかった。	(1975)

(注) a : *Colinus virginianus*

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒法等

(1,3-ジクロロプロペン 97%剤)

1. 使用時安全上の注意事項

(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、保温して安静にしながら、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通風の良好な場所で足を高くし、顔を横に向け、体を暖め、頭部を冷やして安静にしながら、直ちに医師の手当を受けること。

(2) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに十分に水洗いし、眼科医の手当を受けること。

(3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(4) 本剤の投薬及びガス抜き作業の際は吸収缶（活性炭入り）付き防護マスク、不浸透性手袋、保護眼鏡及び長ズボン・長袖の作業衣を着用し、薬液が皮膚に付着したり、揮散したガスを吸い込んだり、また薬液やガスが眼に入らないよう注意すること。

(5) 作業に際してはガスに暴露しないように風向き等を十分に考慮すること。特に住宅付近での使用に当っては十分注意すること。

(6) 作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。

(7) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

(8) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(9) 本剤が衣服等に付着した場合には直ちに着替え、本剤が付着した衣服等は他のものとは分けて洗濯し、臭気が抜けるまでは身に付けないこと。

(10) 作業中及びくん蒸中の圃場へ小児等作業に関係のないものや家畜、家禽が立ち入らないよう十分注意すること。

2. 解毒法及び治療法

特に解毒剤はない。医師の指示に従い、症状に応じた処置が望ましい。

吸入により呼吸困難、また停止の状態の場合は、緊急に酸素吸入または人工呼吸などにより対応する。

3. 製造時、使用時等における事故例

使用時安全上の注意事項を守って使用するよう指導しているので、事故例はほとんど報告されていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、I, 3-D 技術協議会にある。

Ⅷ 毒性
毒性一覧表

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群 当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 Ⅷ
A-1	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経口	250.1(♂のみ), 323.3, 420.9, 549.0, 713.7, 929.2, 1207.8(♀のみ)	♂ 744 ♀ 504	(1982)	9
				経皮	♂854, 1220, 1830, 2806, 4148 ♀732, 854, 976, 1220, 1464	♂1427 ♀ 927		
				腹腔内	109.8, 134.2, 146.4, 158.6, 170.8, 189.1, 244.0, 317.2	♂ 150 ♀ 167		
				皮下	195.2, 256.2, 335.5, 439.2, 573.4, 744.2	♂ 468 ♀ 443		
A-2	急性毒性 a) (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	経口	250.1(♂のみ), 323.3, 420.9, 481.9, 549.0, 713.7, 927.2, 1207.8(♀のみ)	♂ 405 ♀ 448	(1982)	11
				腹腔内	109.8, 134.2, 158.6, 189.1, 213.5, 244.0, 317.2	♂ 189 ♀ 234		
				皮下	152.5, 195.2, 256.2, 335.5, 439.2, 573.2	♂ 371 ♀ 383		
B-1	急性毒性 a) (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	経口	♂ : 152, 175, 201, 231, 266 ♀ : 201, 231, 266, 306, 352	♂ 207 ♀ 278	(1982)	12
B-2	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経口	♂ : 152, 175, 201, 231, 266 ♀ : 115, 132, 152, 175, 201	♂ 190 ♀ 168		13
B-3	急性毒性 a) (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	皮下	♂ : 200, 240, 288, 346, 415 ♀ : 200, 240, 288, 346, 415	♂ 296 ♀ 342		14
B-4	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	皮下	♂ : 175, 201, 231, 266, 306 ♀ : 175, 201, 231, 266, 306	♂ 236 ♀ 214		15
B-5	急性毒性 a) (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	腹腔内	♂ : 167, 200, 240, 288, 346 ♀ : 200, 240, 288, 346, 415	♂ 232 ♀ 240		16
B-6	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	腹腔内	♂ : 115, 132, 152, 175, 201 ♀ : 115, 132, 152, 175, 201	♂ 155 ♀ 159		17
B-7	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経皮	♂ : 384, 500, 650, 845, 1099 ♀ : 384, 500, 650, 845, 1099	♂ 720 ♀ 570		18
C-1	急性毒性 a) (7日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経口	300, 360, 432, 518, 622, 746	♂ 560 ♀ 510	(1978)	19
				経皮	1211	♂ > 1211 ♀ > 1211		
				皮下	250, 300, 360, 432, 518, 622	♂ 400 ♀ 360		
C-2	急性毒性 a) (7日間観察)	マウス	♂10 ♀10	経口	400, 480, 576, 691, 829	♂ 640 ♀ 640	(1978)	20
				経皮	1211	♂ > 1211 ♀ > 1211		
				皮下	250, 300, 360, 432, 518	♂ 330 ♀ 345		

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類 ・ 期 間	供 試 生 物	1 群 当 り 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 Ⅷ
C-3	急性毒性 a) (7日間観察)	ラット	♂10 ♀10	腹腔内	150, 165, 181, 200, 220	♂ 189 ♀ 187	(1979)	21
C-4	急性毒性 a) (7日間観察)	マウス	♂10 ♀10	腹腔内	200, 220, 242, 266, 293	♂ 231 ♀ 238		22
C-5	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	経 口	126, 252, 500, 1000, 2000	♂ 713 ♀ 470	(1976)	23
	急性毒性 a) (15日間観察)	ウサギ	♂2 ♀2	経 皮	126, 252, 500, 1000, 2000	♂ 504 ♀ 504		24
C-6 (GLP)	急性毒性 b) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経 口	100, 500, 1000	♂ 300 ♀ 224	(1987)	25
C-7 (GLP)	急性毒性 b) (14日間観察)	ウサギ	♂10 ♀10	経 皮	200, 1000	♂ 333 ♀ 333		26
A-3	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	吸 入	551, 734, 862, 1073 ppm	LC50 ppm ♂793.4 ♀755.5	(1982)	27
A-4	急性毒性 a) (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	吸 入	338, 424, 570, 695, 845	LC50 ppm ♂629.5 ♀615.6		29
B-10	急性毒性 a) (7日間観察)	ラット	♂10	吸 入	6.71, 9.95, 13.34, 17.60, 23.46, 31.44 mg/ℓ	♂ 18 mg/ℓ	北里大学 (文 献) (1979)	31
B-11	急性毒性 a) (10日間観察)	ラット	♂5 ♀5	吸 入	454, 647, 699, 762, 832 958 ppm(v/v)	LC50ppm ♂728.6 ♀728.6	トンストー ル研究所 (文 献) (1977)	33
C-8	急性毒性 a) (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	吸 入	5.2 mg/ℓ (1時間暴露)	LC50 mg/ℓ ♂ > 5.2 ♀ > 5.2	(1976)	34
C-9	急性毒性 a) (42日間観察)	サル	♂3 ♀1	吸 入	25, 50, 100, 200, 600 ppm	—	(1979)	35
C-10 (GLP)	急性毒性 b) (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	吸 入	750, 850, 1030 ppm	LC50 ppm ♂ 855-1035 ♀ 904	(1987)	36

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII
A-6	皮膚刺激性 a) (6日間観察)	ウサギ	♀6	塗布	0.5 ml	重度な刺激性あり	(1982)	37
B-12	皮膚刺激性 a) (7日間観察)	ウサギ	♂4 ♀4	塗布	0.5 ml	重度な刺激性あり	トンスツール研究所 (文献) (1976)	39
C-5	皮膚刺激性 a) (3日間観察)	ウサギ	6	塗布	原液 0.5 ml	中等度な刺激性あり	(1976)	40
C-12 (GLP)	皮膚刺激性 b) (14日間観察)	ウサギ	♂2 ♀4	塗布	原液 0.5 ml	中等度な刺激性あり	(1987)	41
A-5	眼刺激性 a) (14日間観察)	ウサギ	非洗眼 ♀6 洗眼 ♀3	点眼	0.1 ml	重度な刺激性あり	(1982)	42
B-13	眼刺激性 a) (8日間観察)	ウサギ	6	点眼		刺激性あり	文献	43
B-14	眼刺激性 a) (7日間観察)	ウサギ	10	点眼	0.005, 0.02 ml	刺激性あり	文献	44
C-5	眼刺激性 a) (8日間観察)	ウサギ	♂5 ♀1	点眼	原液 0.1 ml	中等度な刺激性あり	(1976)	45
C-11 (GLP)	眼刺激性 b) (14日間観察)	ウサギ	♂4 ♀2	点眼	原液 0.1 ml	中等度な刺激性あり	(1987)	46
A-7	皮膚感作性 a) (48時間観察)	モルモット	♂10	皮内注射	100 倍希釈液 初回 0.051ml 以後 0.1ml 計10日感作	陰性	(1982)	47
B-12	皮膚感作性 a) (48時間観察)	モルモット	♂10 ♀10	塗布	0.5 ml 3回感作	軽度の陽性	トンスツール研究所 (文献) (1976)	48
C-13 (GLP)	皮膚感作性 b) (48時間観察)	モルモット	♂10	塗布	0.1% 希釈液 0.4 ml 3回感作	陽性	(1987)	49

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII
C-33	急性神経毒性	急性経口毒性および反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから、試験省略						50
A-8	亜急性毒性 a) (1ヶ月)	ラット	♂10 ♀10	経口	5, 10, 50, 100	♂ 50 ♀ 50	(1981)	52
A-9 B-15 (GLP)	亜急性毒性 a) (3ヶ月)	ラット	♂10 ♀10	経口	1, 2, 4, 8, 30	♂ 4 ♀ 4	(1987)	54
B-24 (GLP)	亜急性毒性 b) (3ヶ月間)	ラット	♂15 ♀15 (28日後 各群5匹 中間屠殺)	経口	0, 5, 25, 50, 100	♂ 5 ♀ 5	(1997)	59
B-25 (GLP)	亜急性毒性 b) (3ヶ月間)	マウス	♂15 ♀15 (28日後 各群5匹 中間屠殺)	経口	0, 10, 50, 100, 200	♂ 10 ♀ 10		70
C-14	亜急性毒性 a) (13週間)	ラット	♂10 ♀10	経口	1, 3, 10, 30	♂ 10 ♀ 10	(1973)	82
C-15 (GLP)	亜急性毒性 b) (13週間)	ラット	♂10 ♀10	混餌	0, 5, 15, 50, 100	♂ <5 ♀ 5	(1993)	85
C-16 (GLP)	亜急性毒性 b) (13週間)	マウス	♂10 ♀10	混餌	0, 15, 50, 100, 175	♂ 15 ♀ 15		90
C-39 (GLP)	亜急性毒性 b) (1~7日間 又は14日間)	イヌ	♂1 ♀2 ♂2 ♀2	経口	カプセル:20~40 胃内挿管:20~60 0, 10, 20, 40(14日間胃内挿管)	嘔吐を起こさない 用量:20(胃 内挿管5日投与)	(1990)	94
A-10	亜急性吸入 a) (5週間+5週間回復)	ラット	♂16 ♀16	吸入	5, 20, 80, 320 ppm	♂ 20 ppm ♀ 20 ppm	(1982)	97
C-17	亜急性毒性 a) (90日)	ラット	♂10 ♀10	吸入	11.98, 32.14, 93.02 ppm	♂ 32.14 ppm ♀ 11.98 ppm	(1979)	103
		マウス	♂10 ♀10	吸入	11.98, 32.14, 93.02 ppm	♂ 32.14 ppm ♀ 32.14 ppm		106

a): 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b): 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類 ・期 間	供 試 生 物	1 群 当 り 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 Ⅷ	
C-34	反復経口投与 神経毒性	急性経口毒性および反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから、試験省略							109
B-27 (GLP)	慢性毒性 b) /発がん性 (24ヵ月間)	ラット	♂75 ♀75	経 口	0、2、10、25	♂ 2 ♀ 2 催腫瘍性なし	(1998)	111	
B-26 (GLP)	発がん性 b) (18ヵ月)	マウス	♂65 ♀65	経 口	0、2、10、25	♂ 10 ♀ 10 催腫瘍性なし	(1997)	141	
C-18 (GLP)	慢性毒性 b) /発がん性 (2年間)	ラット	♂60 ♀60	混 餌	0、2.5、12.5、25	♂ 2.5 ♀ 2.5 最高用量群雄 に肝細胞腺腫 増加あり	(1995)	161	
C-19 (GLP)	発がん性 b) (2年間)	マウス	♂60 ♀60	混 餌	0、2.5、25、50	♂ 2.5 ♀ 2.5 催腫瘍性なし		186	
C-20 B-18 (GLP)	慢性毒性 b) (12ヵ月)	イヌ	♂4 ♀4	混 餌	0、0.5、2.5、15	♂ 2.5 ♀ 2.5	(1992)	200	
C-21 B-16 (GLP)	慢性毒性 b) 発がん性 (24ヵ月)	ラット	♂70 ♀70	吸 入	5、20、60 ppm	♂ 20 ppm ♀ 20 ppm 催腫瘍性なし	(1987)	205	
C-22 B-17 (GLP)	慢性毒性 b) 発がん性 (24ヵ月)	マウス	♂70 ♀70	吸 入	5、20、60 ppm	♂ 5 ppm ♀ 5 ppm 最高用量群雄 に肺腺腫の 増加あり	(1987)	221	
参考 14-1	発がん性 (24ヵ月)	ラット	♂52 ♀52	経 口	投与量：0、25、50 mg/kg 25及び50 mg/kg群雌雄で胃腫瘍あり 25及び50 mg/kg群雄で肝臓腫瘍あり	米国 NTP National 報告書 (1985)	239		
	発がん性 (24ヵ月)	マウス	♂50 ♀50	経 口	投与量：0、50、100 mg/kg 50及び100 mg/kg群雌雄で胃及び肺腫瘍あり		253		

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII
A-11	繁殖性 a)	ラット	♂6 ♀6	経口	10, 30, 60, 100	♂ 60 ♀ 60	(1981)	262
C-23 B-19 (GLP)	繁殖性 b)	ラット	♂30 ♀30	吸入	5, 20, 60 ppm (8日目以降) 10, 30, 90 ppm	親 ♂ 30 ppm ♀ 30 ppm 児 90 ppm	(1987)	266
A-12	催奇形性 a)	ラット	♀27	吸入	10, 30, 90 ppm	親 児共に 30 ppm 催奇形性なし	(1982)	273
C-24 B-20	催奇形性 a)	ラット	♀30	吸入	20, 60, 120 ppm	親 20ppm以下 児 120 ppm 催奇形性なし	(1983)	276
C-24 B-21	催奇形性 a)	ウサギ	♀ 25-31	吸入	20, 60, 120 ppm	親 20ppm 児 120 ppm 催奇形性なし		279
A-13	変異原性 a) 復帰変異	サルモネラ菌 大腸菌	—	—	10, 50, 100, 500, 1000, 2000, 5000 μ g/plate	フレームシフト型: 陰性 塩基置換型: 陽性	(1980)	283
A-15	変異原性 a) Rec-assay	枯草菌	—	—	5, 10, 25, 50, 75, 100 % (v/v)	陰性	(1980)	285
B-8	変異原性 a) 復帰変異	サルモネラ菌 大腸菌	—	—	5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μ g/plate	塩基置換型: 陽性	(1981)	296
B-9	変異原性 a) Rec-assay	枯草菌	—	—	500, 1000, 5000, 10000 μ g/plate	陰性		288
C-25	変異原性 a) 復帰変異	サルモネラ菌 大腸菌	—	—	25, 100, 250, 500, 1000, 2500, 5000, 10000 μ g/plate	陽性	(1978)	289
	変異原性 a) Rec-assay	枯草菌	—	—	50, 125, 500, 1250 μ g/ml	陽性		

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群 当 り 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 Ⅷ
C-31 (GLP)	変異原性 b) 復帰変異	サトウシロ	—	—	6.67~2000 μg/plate(1,3-D)	陰 性	(1997)	294
					3.33~2000 μg/plate (1,3-D +エピクロロトリン)	陽 性		
B-22 C-26 (GLP)	変異原性 b) 染色体異常	チャイニーズ・ハムスター 肺細胞	—	—	34.68, 69.36, 138.7, 194.2, 277.5 μg/ml	陽 性	(1988)	297
A-14	変異原性 a) 小 核	マウス	6	吸 入	80, 170, 340, 658 ppm	陰 性	(1982)	302
C-27 (GLP)	変異原性 b) 小核試験	マウス	♂5 ♀5	経 口	0, 38, 115, 380	陰 性	(1985)	304
C-28 (GLP)	変異原性 b) UDS-assay	ラット 肝細胞	—	—	0, 3×10 ⁻³ , 1×10 ⁻³ , 3×10 ⁻⁴ , 1×10 ⁻⁴ , 3×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁶	陰 性	(1985)	305
C-29 (GLP)	前進変異 b)	チャイニーズ・ハムスター 卵巣細	—	—	50, 100, 125, 150, 200 μM	陰 性	(1986)	306
C-30 (GLP)	変異原性 b) Big blue試験	トランス ジェニック Big blue	♂5	吸 入	0, 150 ppm	陰 性	(1997)	307
C-32 B-23	一般薬理 b)							
	一 般 症 状	マウス	♂3	経 口	0, 3, 10, 30, 100, 300, 1000	30	(1991)	309
			♂3	静 脈	0, 1, 3, 10, 30, 100, 300	10		
	睡眠時間延長	マウス	♂8	経 口	0, 30, 100, 300	100		
	体 温	ラット	♂8	経 口	0, 30, 100, 300	300		
	痙 攣 誘 発	マウス	♂8	経 口	0, 30, 100, 300	300		
	抗 痙 攣	マウス	♂8	経 口	0, 30, 100, 300	300		
	協 調 運 動	マウス	♂8	経 口	0, 30, 100, 300	300		
	呼吸・循環器	ウサギ	♂4	静 脈	0, 3, 10, 30	3		
	摘出輸精管	ラット	♂4	—	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M		
	摘出回腸	モルモット	♂4	—	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M		
	腸管輸送	マウス	♂8	経 口	0, 30, 100, 300	30		
	骨 格 筋	ラット	♂4	—	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M		
	溶 血	ラット	♂6	経 口	0, 30, 100, 300	300		
	血液凝固	ラット	♂6	経 口	0, 30, 100, 300	300		

a) : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加。 b) : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII
C-35	GST 活性					GST によって迅速に解毒される。	(1996)	314
C-36	DNA 結合					陰性	(1997)	316
C-37	腫瘍形成機序					細胞増殖、アポトーシス DNA 付加物に変化は認められず	(1997)	318
C-38	遺伝毒性					1,3-D は <i>in vitro</i> で遺伝毒性を示すが、ラット及びマウスにおいて <i>in vivo</i> 遺伝子損傷は非特異的 DNA 鎖切断に限定され、DNA との直接的相互作用によるものではない。	(2005)	325
1,3-ジクロロプロペンの遺伝毒性に関する申請者の考察								328
参考 14-2	肝臓腫瘍発生メカニズム (4 週間) (8 週間)	ラット				GST-P 陰性細胞巢の増殖促進により最終的に腫瘍に至る	(2003)	336
参考 14-4	肺腫瘍発生メカニズム (26 週間)	マウス				ヒニルカルバメート投与により生じた影響が大きく、腫瘍性病変の進行に対する影響明らかでできず	(2003)	343

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

(1) 急性毒性

1) 急性経口、経皮、腹腔内、皮下毒性

①ラットにおける急性経口、経皮、腹腔内並びに皮下毒性試験

(資料No. A-1)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度:

試験動物: SD系ラット (6週令) 1群雌雄各10匹

試験期間: 14日間観察

方法: 各投与経路とも定容量 (10 ml / kg BW) 投与するためにオリーブ油に溶解して投与した。

試験項目: 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。なお、経皮投与については適用部位の肉眼的病理検査を加えて病理組織学的検査を行った。

結果:

投与方法	経口	経皮
投与量 (mg/kg)	250.1 (♂のみ)、323.2 420.9、549.0、713.7 927.2、1,207.8 (♀のみ)	♂: 854、1,220、1,830 2,806、4,148 ♀: 732、854、976 1,220、1,464
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 744 (528~1,049) ♀ 504 (416~610)	♂ 1,427 (1,190~1,713) ♀ 927 (836~1,030)
死亡開始時間 及び終了時間	開始: ♂♀ 3時間 終了: ♂ 6日、♀ 4日	開始: ♂♀ 6時間 終了: ♂ 2日、♀ 5日
症状発現及び 消失時間	発現: 30分 高投与量で一部 症状消失せず	発現: 1時間 消失: 4日
死亡の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg)	♂♀ 323.2	♂ 854

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

投与方法	腹腔内	皮下
投与量 (mg/kg)	109.8、134.2、146.4 158.6、170.8、189.1 244.0、317.2	195.2、256.2、335.5 439.2、573.4、744.2
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 150 (140~161) ♀ 167 (157~177)	♂ 468 (400~548) ♀ 443 (370~532)
死亡開始時間 及び終了時間	開始：♂♀ 3時間 終了：♂ 3日、♀ 6日	開始：♂♀ 6時間 終了：♂♀ 3日
症状発現及び 消失時間	発現：20分 高投与量で一部 症状消失せず	発現：30分 消失：9日
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	♂ 134.2 ♀ 146.4	♂ 335.5 ♀ 256.2

中毒症状としては、下痢、流涎、流涙、歩行失調、筋緊張低下、腹部膨大が経口、腹腔内、皮下の各投与経路でみられ、経皮投与では下痢、流涎、流涙、四肢末端及び尾の発赤、チアノーゼ、筋緊張低下が認められた。剖検では、経口投与で胸水の貯留、肝・腎・肺のうっ血、胸腺の出血、線維性腹膜炎が、経皮投与で塗布部皮下の充血・浮腫、肝・腎・肺のうっ血、胸腺の出血、塗布部位の痂皮形成が、腹腔内投与で肝のうっ血、消化管漿膜面の浮腫、線維素線維性腹膜炎が、また皮下投与で投与部の痂皮形成、肝・腎・肺のうっ血、胸腺の出血がそれぞれ認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

②マウスにおける急性経口、腹腔内並びに皮下毒性試験

(資料No. A-2)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度:

試験動物: ICR系マウス (6週令) 体重 1群雌雄各10匹

試験期間: 14日間観察

方法: 各投与経路とも定容量 (10 ml /kg BW) 投与するためにオリーブ油に溶解して投与した。

試験項目: 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	腹腔内	皮下
投与量 (mg/kg)	250.1 (♂のみ) 323.2、420.9 481.9、549.0 713.7、927.2 1,207.8 (♀のみ)	109.8、134.2 158.6、189.1 213.5、244.0 317.2	152.5、195.2 256.2、335.5 439.2、573.4
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 405 (355~461) ♀ 448 (409~494)	♂ 189 (171~210) ♀ 234 (218~250)	♂ 371 (328~420) ♀ 383 (348~421)
死亡開始時間 及び終了時間	開始: ♂♀ 3時間 終了: ♂4日、♀24時間	開始: ♂ 3時間 ♀ 6時間 終了: ♂11日、♀7日	開始: ♂♀ 6時間 終了: ♂ 3日 ♀ 4日
症状発現及び 消失時間	発現: 30分 消失: 5日	発現: 30分 消失: 12日	発現: 1時間 消失: 6日
死亡の認められ なかつた最高 投与量(mg/kg)	♂♀ 323.2	♂ 158.6 ♀ 189.1	♂♀ 256.2

中毒症状としては、経口、腹腔内、皮下の各投与経路で流涙、立毛、一過性の自発運動増加、歩行失調、筋緊張低下が認められた他、腹腔内投与では、下痢、耳介蒼白、四肢末端・尾のチアノーゼも認められた。剖検では、各投与経路で肝・腎・肺のうっ血が認められたほか、経口投与で心房拡張、腹腔臓器・腹壁の癒着が、腹腔内投与で線維素線維性腹膜炎が、また皮下投与で心房拡張、投与部の痂皮形成がそれぞれ認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

③ マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. B-1)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス（7週齢）、1群雌雄各10匹、

試験開始時体重範囲 雄：30～35g、雌：24～30g

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.25%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液 (Tween 80を0.0025%添加)で懸濁液に調製し、投与前18時間絶食させた動物に1回強制経口投与を行った。投与量は動物の体重20g当り0.2mlの割合で投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与前、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適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (ng/kg)	雄：152, 175, 201, 231, 266 雌：201, 231, 266, 306, 352
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：207 (191～224) 雌：278 (254～304)
死亡開始時間 及び終了時間	5～7時間 2日
症状発現時間 及び消失時間	1時間以内 5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：152 雌：201

* LD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、軟便、立毛、腹臥等を示した。生存動物の体重は各測定時において全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物では脾臓の肥大、胃の充血、小腸の出血、肺の充血が観察されたが、生存動物では異常の認められた動物はいなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

④ ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. B-2)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット（7週齢）、1群雌雄各10匹、

試験開始時体重範囲 雄：181~200g、雌：122~140g

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.25%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液(Tween 80を0.0025%添加)で懸濁液に調製し、投与前18時間絶食させた動物に1回強制経口投与を行った。投与量は動物の体重100g当り1mlの割合で投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与前、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適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：152, 175, 201, 231, 266 雌：115, 132, 152, 175, 201
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：190 (173~208) 雌：168 (152~186)
死亡開始時間 及び終了時間	8時間 3日
症状発現時間 及び消失時間	1時間以内 5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：152 雌：115

* LD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、流涙、下痢、軟便、鼻出血、被毛光沢消失、腹臥等を示した。生存動物の体重は、1週目に雄1例で減少していたのを除き、各測定時において全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物では肺及び胃の充血、腸管壁の菲薄が観察された。生存動物では雌で脾臓のわずかな肥大が152及び175mg/kg群の各1例に認められたが、雄では異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑤ マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 No. B-3)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス（7週齢）、1群雌雄各10匹、

試験開始時体重範囲 雄：30～36g、雌：25～30g

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.25%カルボキシメチルセルローズ(CMC)水溶液(Tween 80を0.0025%添加)で懸濁液に調製し、背部皮下に1回投与した。投与量は動物の体重20g当り0.2mlの割合で投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、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適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雄：200, 240, 288, 346, 415 雌：200, 240, 288, 346, 415
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：296 (266～329) 雌：342 (286～408)
死亡開始時間 及び終了時間	8時間以内 3日
症状発現時間 及び消失時間	8時間以内 10日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：200 雌：200

* LD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、流涙、眼瞼下垂、下痢、軟便、失調性歩行、音及び接触に対する反射消失、立毛、腹臥等が観察された。生存動物の体重は、投与後1週目の測定で雌1例が減少していたが、2週目の測定時では全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物では肺、副腎及び小腸の充血が認められた。生存動物では投与部位に痂皮を伴う肉芽巣の形成が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑥ ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 No. B-4)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット（7週齢）、1群雌雄各10匹、

試験開始時体重範囲 雄：170～191g、雌：126～140g

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.25%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液(Tween 80を0.0025%添加)で懸濁液に調製し、背部皮下に1回投与した。投与量は動物の体重100g当り1mlの割合で投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、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適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雄：175, 201, 231, 266, 306 雌：175, 201, 231, 266, 306
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：236 (217～257) 雌：214 (190～241)
死亡開始時間 及び終了時間	5時間以内 2日
症状発現時間 及び消失時間	1時間以内 5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：175 雌：175

* LD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、立毛、被毛光沢消失、流涙、脱力、眼瞼下垂、軟便、下痢、失調性歩行、腹臥等が観察された。生存動物の体重は各測定時において全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物では腸管出血、副腎及び肺の充血が認められた。生存動物では投与部位に痂皮を伴う壊死が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑦ マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No. B-5)

試験機関：

報告書作成年： 1982年

検体の純度：

試験動物： ICR系マウス（7週齢）、1群雌雄各10匹、

試験開始時体重範囲 雄：30～35g、雌：25～30g

試験期間： 14日間観察

方法： 検体を0.25%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液 (Tween 80を0.0025%添加)で懸濁液に調製し、腹腔内に1回投与を行った。投与量は動物の体重20g当り0.2mlの割合で投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、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適用部位を含む組織の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： 167, 200, 240, 288, 346 雌： 200, 240, 288, 346, 415
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄： 232 (203～265) 雌： 240 (204～282)
死亡開始時間 及び終了時間	8時間以内 7日
症状発現時間 及び消失時間	1時間以内 11日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄： 167 雌： 200

* LD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、流涙、立毛、腹臥、音及び接触に対する反射消失、体温下降、軟便、眼瞼下垂、失調性歩行等が観察された。生存動物の体重は、投与後1週目の測定で雄1例及び雌2例で減少していたが、2週目の測定時では全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物で肺、胃及び副腎の充血、小腸の出血、生存動物では脾臓の肥大が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑧ ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No. B-6)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット（7週齢）、1群雌雄各10匹、
試験開始時体重範囲 雄：168～199g、雌：119～138g

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.25%カルボキシメチルセルローズ(CMC)水溶液(Tween 80を0.0025%添加)で懸濁液に調製し、腹腔内に1回投与を行った。投与量は動物の体重100g当り1mlの割合で投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、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適用部位を含む組織の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：115, 132, 152, 175, 201 雌：115, 132, 152, 175, 201
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：155 (143～168) 雌：159 (146～173)
死亡開始時間 及び終了時間	1時間以内 6日
症状発現時間 及び消失時間	1時間以内 6日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：115 雌：115

* LD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、流涙、軟便、下痢、血便、立毛、被毛光沢消失、脱力、腹臥等が観察された。生存動物の体重は各測定時において全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物で腸管出血、副腎及び肺の充血等が認められ、生存動物では肝臓の肥大及び葉の癒着、腹腔内脂肪に黄色結節、精巣萎縮等が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑨ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. B-7)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット（7週齢）、1群雌雄各10匹、

試験開始時体重範囲 雄：181~201g、雌：131~140g

試験期間：14日間観察

方法：検体を刈毛した背部中央に均一に塗布し、テープで固定した。24時間後、塗布部位を中性洗剤で洗い、ふきとった。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、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適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄：384, 500, 650, 845, 1099 雌：384, 500, 650, 845, 1099
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：720 (601~863) 雌：570 (460~707)
死亡開始時間 及び終了時間	8時間以内 2日
症状発現時間 及び消失時間	8時間以内 10日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：384 雌：384

* LD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて算出した。

中毒症状は、雌雄とも自発運動の減少、流涙、立毛、腹臥、被毛光沢消失等が観察された。生存動物の体重は、投与後1週目の測定で雌雄とも半数以上の動物が減少していたが、2週目の測定時では雄4例を除いて全例が増加していた。

病理解剖所見として、死亡動物では肺の充血又は点状出血斑、副腎の出血、腎臓のうっ血等が観察されたが、生存動物では内部器官及び組織に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、1,3-D 技術協議会にある。

⑩ラットにおける急性経口、経皮並びに皮下毒性試験

(資料No. C-1)

試験機関:

報告書作成年: 1978年

検体の純度:

試験動物: Wistar系ラット (5週令) 体重 雌雄共 130~180g 1群雌雄各10匹

試験期間: 7日間観察

方法: 経口及び皮下投与では、検体をコーンオイルに懸濁して投与した。
経皮の場合は原液を背部に塗布した。

試験項目: 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適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	経皮	皮下
投与量 (mg/kg)	300, 360, 432, 518, 622, 746	1211	250, 300, 360, 432, 518, 622
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 560 雌 510 (452~695) (480~726)	雌雄共に > 1211	雄 400 雌 360 (345~464) (316~410)
死亡開始時間 及び終了時間	6時間~3日	死亡例なし	6時間~3日
症状発現及び 消失時間	10分~24時間	記載なし	5分~3日
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雌雄共 300	雌雄共 > 1211	雌雄共 250

*LD50値は Litchfield-Wilcoxon法により算出

中毒症状としては経口及び皮下投与においては、雌雄に関係なく自発運動の低下、鎮静、腹臥位姿勢、反射反応に対する鈍化及び立毛が観察された。

しかし、経皮投与では、皮膚刺激性反応及びその他の中毒症状は雌雄共に観察されず、皮膚から本剤は吸収され難いことが示唆された。

解剖所見では、経口、皮下、及び経皮投与共に、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、1,3-D 技術協議会にある。

①マウスにおける急性経口、経皮並びに皮下毒性試験

(資料No. C-2)

試験機関:

報告書作成年: 1978年

検体の純度:

試験動物: JCL:ICR系マウス (5週令) 体重 雌雄共 18~22g 1群雌雄各10匹

試験期間: 7日間観察

方法: 経口及び皮下投与では、検体をコーンオイルに懸濁して投与した。
経皮の場合は原液を背部に塗布した。

試験項目: 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適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	経皮	皮下
投与量 (mg/kg)	400, 480, 576, 691, 829	1211	250, 300, 360, 432, 518
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 640 雌 640 (582~704) (547~749)	雌雄共に > 1211	雄 330 雌 345 (290~376) (297~400)
死亡開始時間及び終了時間	6時間~3日	死亡例なし	10時間~3日
症状発現及び消失時間	5分~3日	記載なし	5分~3日
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 400	雌雄共 > 1211	雌雄共 250

*LD50値は Litchfield-Wilcoxon法により算出

中毒症状としては経口及び皮下投与においては、雌雄に関係なく自発運動の低下、鎮静、腹臥位姿勢、反射反応に対する鈍化及び立毛が観察された。

経皮投与の場合は、中毒症状は全く観察されず、死亡例も認められなかった。

解剖所見では、経口、皮下、及び経皮投与において、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 1,3-D 技術協議会にある。

⑫ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No. C-3)

試験機関:

報告書作成年: 1979年

検体の純度:

試験動物: Wistar系ラット (5週令) 体重 雄 130~150g、雌 120~140g
1群雌雄各10匹

試験期間: 7日間観察

方法: 検体をコーンオイルに懸濁して腹腔内投与した。

試験項目: 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組織の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)	150, 165, 181, 200, 220
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 189 雌 187 (174~206) (170~206)
死亡開始時間 及び終了時間	5時間~1日
症状発現及び 消失時間	2分~24時間
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雄 150, 雌 165

*LD50値は Litchfield-Wilcoxon法により算出

中毒症状としては雌雄に関係なく自発運動の低下、うづくまる姿勢あるいは腹臥位姿勢、軽度の流涎及び反射反応の低下が観察された。解剖所見では、生存例に投与量と相関性がない脾臓、肝臓表面の白色被膜様変化が認められた。その他、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 1,3-D 技術協議会にある。

⑬ マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No. C-4)

試験機関:

報告書作成年: 1979年

検体の純度:

試験動物: CRJ:ICR 系マウス (5週令) 体重 雄23~25g、雌22~24g
1群雌雄各10匹

試験期間: 7日間観察

方法: 検体をコーンオイルに懸濁して腹腔内投与した。

試験項目: 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組織の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)	200, 220, 242, 266, 293
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 231 雌 238 (210~254) (224~253)
死亡開始時間 及び終了時間	5~10時間
症状発現及び 消失時間	3分~2日
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	200

*LD50値は Litchfield-Wilcoxon法により算出

中毒症状としては雌雄に関係なく自発運動の低下と促進、腹臥位あるいはうずくまる状態、反射反応の低下が観察された。

解剖所見では、生存例に投与量と相関性のない脾臓、肝臓表面の白色被膜様変化が認められた。

その他、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 1,3-D 技術協議会にある。

⑭ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. C-5)

試験機関:

報告書作成年: 1976年

検体の純度:

試験動物: Sprague-Dawley系ラット 1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を飼料に混入し経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を2週間観察した。

投与前及び投与後24時間、1週間及び2週間目に体重を測定した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	126, 252, 500, 1000, 2000
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 713 雌 470 (計算不能) (337~656)
死亡開始時間 及び終了時間	~ 3日
症状発現及び 消失時間	記載なし
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雄 500, 雌 252

*LD50値は Weil 法により算出

死亡例は大半が1日以内に認められた。

また、生存例については観察期間中、体重増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

⑮ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料No. C-5)

試験機関:

報告書作成年: 1976年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 1群雌雄各2匹

試験期間: 15日間観察

方法: 検体を希釈せずにプラスチック製のカフを使用して塗布し、24時間後にカフを取り除いて皮膚を洗浄、乾燥した。

試験項目: 中毒症状及び生死を暴露期間中及びその後2週間観察した。暴露前及び暴露後24時間、1週及び2週後に体重を測定した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	126, 252, 500, 1000, 2000
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	504 (220~1150)
死亡開始時間 及び終了時間	~2日 及び15日(1例のみ)
症状発現及び 消失時間	記載なし
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雄 252 , 雌 126

*LD50値は Weil 法により算出

局所的に中程度ないし重度の紅斑及び浮腫が認められた。
全例とも処理による体重減少を取り戻したが、回復は非常に緩慢で500 mg/kg投与の例では4~5週間かかるものもあった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑩ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. C-6)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: Fischer 344 系ラット (9週令) 1群雌雄各5匹
(体重 雄: 185-187g, 雌: 116-117g)

試験期間: 14日間観察

方法: 検体をコーン油に溶解し経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を2週間観察した。
投与前及び投与後24時間、1週間及び2週間目に体重を測定した。
全動物の肉眼的病理検査を実施した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	100, 500, 1000
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 300 雌 224 (-) (337~656)
死亡開始時間 及び終了時間	~2日
症状発現及び 消失時間	記載なし
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雄 100 , 雌 100

*LD50値は Weil 法により算出

中毒症状としては、嗜眠、下痢、流涙、血涙などがみられた。
肉眼的所見は、胃出血、水様内容物、盲腸内の水様性内容物及び粘液並びに会陰部の汚れであった。
また、壊死性線維素様物質が、500mg/kg群の雄2例と雌1例に、1000mg/kg群では全例に盲腸粘膜表面上でみられた。500mg/kg群雄の生存例では、胃壁の肥厚、胃と腹壁の癒着（穿孔性潰瘍治癒の徴候）がみられた。
100mg/kg群では剖検時、変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑰ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料No. C-7)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色ウサギ 1群雌雄各5匹
(体重 雄: 約2.9kg, 雌: 約3.1kg)

試験期間: 15日間観察

方法: 検体を希釈せずに刈毛した背部に塗布し、24時間後に取り除いて皮膚を洗淨、乾燥した。

試験項目: 中毒症状及び生死を暴露期間中及びその後2週間観察した。
暴露1日目、1週及び2週目に体重を測定した。全動物の肉眼的病理を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	200, 1000
LD50*(mg/kg) (95%信頼限界)	333 (102~610)
死亡開始時間 及び終了時間	~7日
症状発現及び 消失時間	記載なし
死亡の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雄 -, 雌 200

*LD50値は Weil 法により算出

暴露部位には、皮膚・皮下組織刺激がみられ、皮下出血、浮腫、紅斑、壊死などがみられた。
その他、内部臓器における標的臓器の毒性を示唆するような肉眼的病理所見はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

2) 急性吸入毒性

① ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. A-3)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体の純度 :

試験動物 : SD系ラット (7週令, 体重=雄 217~242g, 雌 166~199g)
1群雌雄各10匹

試験期間 : 14日間観察

方法 :

設定予定濃度 (ppm)	512	640	800	1000
平均実測濃度 (ppm)	551	734	862	1073

暴露条件 ; チャンバー容積 340 ℓ

換気回数 15回/時

検体を加温により気化させ、発生した気体を清浄空気で希釈し、上部よりチャンバー内に導入し下部より排出するone pass方式で供給した。暴露は4時間1回のみ全身暴露とした。

試験項目 : 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。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、1,3-D 技術協議会にある。

結 果 :

性	LC ₅₀ 値(ppm) (95% 信頼限界)	死亡開始及び 終了時間	症状発現及び 消失時期	死亡例の認められな かった最高濃度(ppm)
雄	793.4 (770.5 ~817.0)	開始 暴露開始後 4時間 終了 1日	発現 暴露開始後 10分 消失 7日	♂♀ 551
雌	755.5 (722.6 ~789.8)	開始 暴露開始後 4時間 終了 3日		

中毒症状としては、雌雄で自発運動の低下、うずくまり、閉眼、流涎、立ち上り、腹ばい、鼻汁、手足・耳介・尾の紅潮、立毛、尿失禁、緑灰色軟便、口鼻周囲の出血、被毛不良、削瘦、振顫が認められた。

剖検では、雌雄とも灰の腫大・暗赤紫色斑、肝の小葉明瞭化・暗赤紫色化・退色、脾の退色、腎の退色・白色斑・皮質の白色線維、副腎の赤紫色化、肺の気管支周辺部の白色化・表面の凹凸が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

② マウスにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. A-4)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体の純度 :

試験動物 : ICR系マウス (6週令, 体重: 雄27.0~32.1g, 雌21.3~26.9g)
1群雌雄各10匹

試験期間 : 14日間観察

方法 :

設定予定濃度 (ppm)	328	410	512	640	800
平均実測濃度 (ppm)	338	424	570	695	845

暴露条件 ; チャンバー容積 120 ℓ

換気回数 15回/時

検体を加温により気化させ、発生した気体を清浄空気で希釈し、上部よりチャンバー内に導入し下部より排出するone pass方式で供給した。暴露は4時間1回のみ全身暴露とした。

試験項目 : 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。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、1,3-D 技術協議会にある。

結 果 :

性	LC ₅₀ 値(ppm) (95% 信頼限界)	死亡開始及び 終了時間	症状発現及び 消失時期	死亡例の認められな かった最高濃度(ppm)
雄	629.5 (593.9 ~667.2)	開始 暴露開始後 4時間 終了 2日	発現 暴露開始 直後 消失 4日	338
雌	615.6 (587.9 ~644.6)	開始 暴露開始後 4時間 終了 1日		424

中毒症状としては、雌雄で自発運動の低下、うずくまり、閉眼、流涙、手足・耳介・尾の紅潮、立毛、鼻汁、深い呼吸、流涎、尿失禁、腹部膨満、被毛不良が認められた。

剖検では、雌雄とも肺の赤紫色変・赤色斑・肝変化、胃・腸管の膨満、胸水、小腸の腸重積、腎臓の表面粗造が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験（文献） （資料 No. B-10）

試験機関：北里大学

報告書作成年：1979年

検体の純度：95.0%（シス体45%、トランス体50%）

試験動物：ウイスター系ラット（体重250～280g）
1群雌雄各10匹

試験期間：7日間観察

方法：

実測濃度：6.71, 9.95, 13.34, 17.60, 23.46 及び31.44 mg/ℓ

暴露条件：チャンバー内容積 280 ℓ
チャンバー内温度 19～20°C

検体をチャンバー内にテフロンチューブで注入し、内臓型扇風機にて蒸発拡散させ、30分間全身暴露させた。

なお、実験条件として閉鎖型のためチャンバー内の環境測定として酸素及び炭酸ガス濃度を測定した。

なお、チャンバー内ガス濃度の測定はガスクロマトグラフィーによる分析で行った。

試験項目：暴露中及び暴露後7日間、中毒症状及び生死を観察した。
死亡動物につき肉眼的病理検査を実施した。

結果：次頁に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

投与方法	吸入
LC ₅₀ (95%信頼限界)	18.0mg/ℓ (14.52 ~ 22.32mg/ℓ)
死亡開始時間 及び終了時間	6時間以内 3日
症状発現時間 及び消失時間	数分 6日
死亡例のみられな かった最高投与量 (mg/ℓ)	6.71

中毒症状として、吸入後数分では自発運動の亢進、呼吸困難、洗顔運動、やがて自発運動の減少。13.34 mg/ℓ以上の暴露濃度群では、呼吸困難、粘膜刺激が著しいため、流涎、唾液分泌亢進、排尿、脱糞、異常歩行が観察された。

剖検所見において、死亡例では肺の充出血が強く、肺胞や気管内に淡状粘液物の充満が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

④ ラットにおける急性吸入毒性試験（文献）（資料 No. B-11）

試験機関：トンスツール研究所

報告書作成年：1977年

検体の純度：94.4%（シス体51%、トランス体43.4%）

試験動物：ウイスター系ラット（10週令）、1群雌雄各5匹

試験期間：10日間観察

方法：

実測濃度：454, 647, 699, 762, 832 及び958 ppm (v/v)

暴露条件：チャンバー内容積 20ℓ

チャンバー内温度 22°C

雌雄各5匹を、まず新鮮な空気のみが供給される様なチャンバーに入れ、続いて蒸気発生器に切り換えた。

検体の蒸気はwick-type saturator を用いて発生させた空気/蒸気の混合気体とし、吸入試験用チャンバーに供給する前に空気ですらに希釈し、4時間全身暴露させた。

なお、1,3-ジクロロプロペン濃度は連続的に全炭化水素分析機に導入して分析した。

試験項目：暴露中及び暴露後30分間隔で2時間、以後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

結果：

投与方法	吸入
LC ₅₀ (95%信頼限界)	728.6 ppm (v/v) (690.4~766.4 ppm (v/v))
死亡開始時間 及び終了時間	1日以内 6日
死亡例のみられな かった最高投与量 (ppm (v/v))	454

中毒症状は暴露中に立毛、下痢、流涙、鼻汁、末梢血管の拡張が観察され、4時間の暴露中には死亡が認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑤ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. C-8)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット 1群雌雄各10匹（対照群は雌雄各5匹）

試験期間：14日間観察

方法：実際濃度；5.2mg/l

粒子径分布；平均粒子径 2.96 μm

暴露量の99%が6 μm 以下の粒子であった。

暴露条件；ガラス製チャンバー容積 160l

通気量 42.7l/分

検体のエアゾールを1時間全身暴露した。暴露中は経口摂取を防ぐ為、筒状ケージに個々に入れた。

試験項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状を対照群と比較して観察した。

全ての動物について、投与前及び投与後2週間にわたり体重測定した。

試験終了時に全動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結果：死亡動物は認められなかった。

中毒症状としては、性別に関係なく暴露中は軽度な一過性の眼に対する刺激が観察された。

体重増加は、対照群の雄ラットに比べると、暴露された雄ラットでは抑圧されていた。雌では投与群、対照群ともに体重減少が観察された。

肉眼的病理検査では異常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、1,3-D 技術協議会にある。

⑥赤毛ザルにおける急性吸入毒性試験

(資料No. C-9)

試験機関：

報告書作成年：1979年

検体の純度：

試験動物：赤毛ザル 雄 3匹 雌 1匹 (体重 4~5.0 kg)

試験期間：各1週間の回復期間において5用量を投与

方法：設定濃度；25, 50, 100, 200, 160 ppm ±10%

測定方法；FD付きガスクロマトグラフィー

暴露条件；チャンバー容積 11000

暴露は全身暴露で、1回1時間行ない、各暴露の間に1週間の回復期をおいた。

実際濃度*；機器の故障等もあり、設定通りの濃度を達成できない例も生じたが、おおむねは設定濃度通りであった。

期	設定濃度 ppm	雌 No. 1782	雄 No. 2075	雄 No. 2113	雄 No. 4181
I	25	18.3	29.5	22.9	26.8
II	50	47.2	48.3	43.4	51.7
III	100	83.3	94.4	83.1	92.3
IV	200	155.0	326.9	188.6	194.2
V	600	588.3	184.0	282.2	568.0

* 各サンプル濃度の5回目のサンプル(60分以内)までの平均値

試験項目：暴露前、暴露中、暴露後の血液生化学と血液検査を行った。

また、その間の一般的行動、及び道具使用の行動動作を観察した。

結果：濃度25~100ppmでは、全動物に安定した行動が示され、濃度200ppmでは4匹中3匹が行動安定性を示していた。600ppmでは全動物に行動抑制が見られた。600ppmでは20分ないし50分暴露後に抑制がみられたが、試験終了後15分で上記の変化は回復した。

100ppm以上の濃度においては、全動物に軽度な眼の過敏症が示唆されたが、暴露後の検査では、結膜組織に炎症も刺激もみられなかった。

4匹中1匹でSGPT値が上昇した以外は、血液生化学、血液検査とも暴露に関連した影響を示唆する有意な傾向や偏差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、1,3-D 技術協議会にある。

⑦ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. C-10)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：Fischer344系ラット（7週令，体重 雄：217～242g，雌：166～199g）
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：

設定予定濃度 (ppm)	750	850	1030
平均実測濃度 (ppm)	755	855	1035

暴露条件；チャンバー容積 1120

換気 300/分

検体を加温により気化させ、発生した気体を清浄空気で希釈し、上部よりチャンバー内に導入した。暴露は4時間1回のみのも全身暴露とした。

試験項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。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実施した。

結果：

性	LC50値 (ppm)	死亡開始及び終了時間	症状発現及び消失時期	死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm)
雄	855～1035	～2日	—	—
雌	904			

暴露中、動物には刺激性の症状がみられた。剖検では、雌雄とも顔面の汚れ、多数の肺葉の出血などが認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

① ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No. A-6)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体の純度 :

試験動物 : 日本白色種雌ウサギ (平均体重 2.57kg) 1群6匹

試験期間 : 6日間観察

方法 : 検体原液0.5 mlを刈毛したウサギの皮膚(1インチ四方、無傷皮膚と擦傷皮膚の2区)に塗布し、上をガーゼで被いテープで止め、さらにその上をビニールで被った。投与開始24時間後にタオルで拭って検体を取り除いた。

観察項目 : 投与完了後1~6日目まで毎日塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、EPAのガイドラインに従い採点した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

結 果 : 刺激性変化の採点は下表のとおりであった。

皮膚	区	変 化	投 与 完 了 後 日 数					
			1	2	3	4	5	6
無 傷	無処理	紅斑・痂皮	0.33	0	0	0	0	0
		浮 腫	0	0	0	0	0	0
		(合 計)	0.33	0	0	0	0	0
	処 理	紅斑・痂皮	2.83	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
浮 腫		2.83	1.83	1.33	0	0	0	
(合 計)		5.66	5.83	5.33	4.00	4.00	4.00	
擦 傷	無処理	紅斑・痂皮	1.50	0.67	0.17	0.17	1	0
		浮 腫	0.17	0	0	0	0	0
		(合 計)	1.67	0.67	0.17	0.17	1	0
	処 理	紅斑・痂皮	3.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
浮 腫		3.00	2.00	1.50	0.50	0.17	0	
(合 計)		6.00	6.00	5.50	4.50	4.17	4.00	

注) 点数は6匹の平均値である。
 最高評価点数：紅斑及び痂皮形成 4
 浮腫の形成 4

紅斑・痂皮形成の観察では、全例で軽度な痂皮形成を伴う重度の紅斑が認められ観察を終了した6日まで持続した。浮腫は1日目に軽度から重度のものが認められたが、その後回腹傾向を示し、4日目（無傷皮膚）あるいは6日目（擦傷皮膚）には消失した。

以上の結果から、
 すると判定された。

はウサギの皮膚に対して重度の刺激性を有す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

② ウサギを用いた急性毒性、皮膚刺激性及び皮膚感作性試験（文献）

（資料 No. B-12）

試験機関：トンスツール研究所

報告書作成年：1976年

- 検体の純度：95.0%（シス体45%、トランス体50%）
 試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ 雌雄各4匹
 試験期間：7日間観察
 方法：背部被毛を刈毛し（4cm四方）、無傷皮膚部位群と有傷皮膚部位群それぞれ雌雄各2匹を設け、無希釈検体の0.5 ml を24時間塗布した。
 観察項目：塗布後24時間、48時間、72時間及び7日後に塗布部位の刺激性変化（紅斑、浮腫）の有無と程度を観察した。
 結果：観察した刺激性変化をDraizeの評価表に従って採点した結果は、下表に示した。

群	項目	観察項目	塗布後の時間			
			24時間	48時間	72時間	7日
無傷皮膚 (4匹平均)	雄	紅斑	4	4	4	4
		浮腫	4	4	3.5	4
	雌	紅斑	4	4	3	4
		浮腫	4	4	4	3
有傷皮膚 (4匹平均)	雄	紅斑	4	4	4	4
		浮腫	4	3.75	3.5	3.5
	雌	紅斑	4	4	3.5	4
		浮腫	4	4	4	4

無傷皮膚及び有傷皮膚共、塗布後24時間で、全例に重度の浮腫を伴った極度の紅斑が認められ、これらの症状はその後変わらず、最終的には黒い壊死組織となった。

以上の結果より、本剤はウサギの皮膚に対して強い刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

③ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. C-5)

試験機関:

報告書作成年: 1976年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 計6匹

試験期間: 3日間観察

方法: 動物の背部から脇腹にかけて刈毛し、擦過部分及び正常部位に検体0.5 mlを吸収綿パッドを用いて3日間毎日閉塞塗布した。また、耳の内側の表面にも開放状態で塗布し、空気中で暴露した。

観察項目: 3日間、毎日塗布終了直後に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察した。

観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

処理部位	変化	最高点	塗布後		
			24時間	48時間	72時間
耳介	紅斑	6	2.2	1.3	2.2
	浮腫	6	1	1	1.2
	壊死(痂皮)	6	1	1	1.5
腹部無擦過(正常)	紅斑	6	3.2	3.5	3.7
	浮腫	6	1.7	2	2.7
	壊死(痂皮)	6	1	1	1.2
腹部擦過	紅斑	6	2.7	3.5	3.7
	浮腫	6	2.5	2.3	3.0
	壊死(痂皮)	6	1	1	1.2

表の点数は6匹の平均値である。

結果: 24時間後に全例において、無傷及び擦過部分とも軽度な紅斑が認められた。また、6例中1例の無傷皮膚、及び6例中4例の擦過皮膚に、軽度の浮腫が認められた。反復投与により、軽度ないし中程度の紅斑及び軽度の浮腫が認められた。ウサギの耳においては、6例中3例に軽度な紅斑が認められた。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性があると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

④ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. C-12)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 雄2匹、雌4匹

試験期間: 14日間観察

方法: 動物の背部を約10cm²刈毛し、検体 0.5mlを塗布した。

観察項目: 4時間後に除去し、除去後30分以内、24、48及び72時間、7及び14日目に適用部位を観察した。

観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

結果:

項目	最高点	塗布後					
		30分以内	24時間	48時間	72時間	7日	14日
紅斑	4	1.8	2.5	2.3	1.8	1.8	0.7
浮腫	4	3.8	2.8	1.3	1.0	0.8	0.5

評点の最高点は8点である。

表の点数は6匹の平均値である。

14日間の観察期間中、6例中2例に軽度の紅斑と浮腫及び4例に剥離がみられ、また1例では皮膚刺激症状がみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

2) 眼刺激性

① ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No. A-5)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体の純度 :

試験動物 : 日本白色種雌ウサギ 非洗眼群 6 匹 (平均体重 2.7 kg)
洗眼群 3 匹 (平均体重 2.4 kg)

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体0.1 mlを左眼に投与し、非洗眼群の6匹についてはそのまま、洗眼群の3匹については検体投与20~30秒後微温湯について1分間洗眼した。

観察項目 : 投与後1, 2, 3, 4, 7, 10, 13 日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、EPA のガイドラインに従い採点した。

結果 : 刺激性変化の採点は下表のとおりであった。

項目		投与後日数						
		1	2	3	4	7	10	13
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	38.3	38.3	36.7	36.7	25.0	22.5	20.8
	虹彩	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	結膜	9.3	9.7	9.0	7.3	5.0	3.6	2.3
洗眼群 (3匹平均)	角膜	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	15.0	15.0
	虹彩	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	結膜	8.7	6.7	6.0	4.7	2.7	0.7	0.7

※最高評価点数 : 角膜 80、虹彩 10、結膜 20

角膜・虹彩・結膜で各々刺激性変化が認められ、結膜では回復傾向を示すものの、その変化は各々13日まで持続した。また、角膜周囲の血管増殖が投与後4日目より認められ、13日目では全例に認められた。

以上の結果から、
すると判定された。

はウサギの眼粘膜に対して、重度の刺激性を有

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

② ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験（文献） （資料 No. B-13）

文献名：American Industrial Hygiene
Association Journal(38)5177

検体の純度 : 95.0%及び57.2%
試験動物 : ウサギ 1群6匹
試験期間 : 8日間観察
方法 : 検体を片眼に点眼した。
観察項目 : 点眼後8日間にわたって角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を
観察した。
結果 : 4例に投与24時間後に極度の結膜刺激、2例に角膜損傷。
これらの症状は8日目に1例を除き回復した。

以上の結果より、本剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性（角膜損傷）がある
ものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

③ ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験（文献） （資料 No. B-14）

文献名：Industrial Hygiene and Occupational
Medicine 7, 1953 : 118

- 検体の純度 : 95.0%及び57.2%
試験動物 : ウサギ 1群10匹
試験期間 : 7日間観察
方法 : 検体を片眼に0.005 ml及び0.02mlを点眼した。
観察項目 : 点眼後7日間にわたって角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を
観察した。
結果 : Carpenter and Smyth 法による評価は5であった。

以上の結果より、本剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、I, 3-D 技術協議会にある。

④ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験

(資料 No. C-5)

試験機関:

報告書作成年: 1976年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 雄5匹、雌1匹

試験期間: 8日間観察

方法: 検体は希釈せずに右眼の結膜嚢に 0.1ml を点眼し、30秒後に洗眼した。
また、各左眼にも検体 0.1ml を点眼し、非洗眼とした。

観察項目: 投与後 24, 48, 72 時間及び8日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。角膜は、蛍光着色剤を滴下した評価も行った。
観察した刺激変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目			投 与 後 時 間			
			24 時間	48 時間	72 時間	8 日
洗 眼 群 (6 匹平均)	角 膜	染色前	1.3	1.2	1	1
		染色後		1	1	1
	虹 彩		1	1	1	1
	結 膜		2.3	2	1.2	1
非洗眼群 (6 匹平均)	角 膜	染色前	2	1.7	1.3	1
		染色後		1.8	1.2	1
	虹 彩		1.3	1.3	1	1
	結 膜		3.7	2.5	1.5	1

判定基準 1. 反応なし 2. 軽微 3. 軽度 4. 中等度
5. 重度 6. 非常に重度

表の点数は6匹の平均値である。

結果: 24時間後に強度な結膜刺激が6例中4例に認められ、軽度ないし中等度な角膜損傷が6例中2例に認められた。これらは8日目の観察では消失していた。

1例を除いて洗眼の効果が認められた。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑤ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験

(資料No. C-11)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 雄4匹、雌2匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体は希釈せずに右眼の結膜嚢に 0.1 ml を点眼した。

観察項目: 投与後24, 48, 72時間及び8日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。角膜は、蛍光着色剤を滴下した評価も行った。
観察した刺激変化の採点は以下の表のとおりである。

結果:

項目	最高点	処置後観察時間						
		1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日	
結膜	発赤	3	2.3	2.5	2.2	1.8	1.0	0
	結膜浮腫	4	2.2	1.8	1.3	1.2	0.7	0
	分泌物	3	2.2	1.0	0.5	0.5	0	0
角膜	混濁	4	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0
虹彩	発赤	2	0.8	0.7	0.5	0.5	0.2	0

表の点数は6匹の平均値である。

最高点は16点である。

24時間後に強度な結膜刺激が6例中4例に認められ、軽度ないし中等度な角膜損傷が6例中2例に認められた。これらは8日目の観察では消失していた。1例を除いて洗眼の効果が認められた。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.A-7)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体の純度 :

試験動物 : ハートレイ系雄モルモット (体重567g)、1群10匹

試験期間 : 48時間観察

方法 :

感作 ; 左右両側のわき腹より背中にかけて帯状に被毛を刈り、さらに剃毛し、予備試験にもとづき検体の 100倍希釈液を初回 0.051ml、2回目以後 0.1mlを一日おきに計10回皮内注射をした。

誘発 ; 最終感作の2週間後に感作時同様に最終惹起注射を行なった。

観察項目 : 誘発24時間後及び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た。

結果 : 最終惹起注射後24および48時間目に中等度の紅斑及び非常に軽度の浮腫が観察されたが、各々同程度の紅斑形成及び浮腫形成が各回の注射24および48時間後にも観察された。

以上の結果から、
する。

のモルモットの皮膚感作成は陰性であると判断

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

② モルモットを用いた急性毒性、皮膚刺激性及び皮膚感作性試験（文献）

（資料 No. B-12）

試験機関：トnstール研究所

報告書作成年：1976年

- 検体の純度 : 95.0% (シス体45%、トランス体50%)
試験動物 : P系モルモット 1群雌雄各10匹
試験期間 : 35日間観察
方法 : Buehler 法
感作 : 背部の被毛を刈毛し、1回につき0.5 mlの検体を24時間塗布し、これを週1回の間隔で連続3週間（合計3回）行った。
惹起 : 最終感作の2週間後に、感作時と同様に塗布した。
観察項目 : 惹起24及び48時間後に適用部位を肉眼的に観察した。
結果 : 検体投与群において軽度の皮膚反応が認められた。

以上の結果から、本剤のモルモットにおける皮膚感作性は軽度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、1,3-D 技術協議会にある。

③モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. C-13)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: ハートレー系モルモット (体重 250~330g) 1群 雄10匹

試験期間: 48時間観察

方法: [Buehler 変法]

感作; 背部を刈毛し、鉍油で 0.1%濃度にした の 0.4mlを10匹のモルモットの左側背部に1週おきに3回感作貼布した。

一方、陽性対照群には DOWANOL DPMで10%溶液にした DER 331エポキシ樹脂を同様に貼布したが、2回目の感作後、適用部位に紅斑を生じたため、3回目は DER 331濃度を5%に減じた。

検体は皮膚刺激性が強いため、鉍油で希釈する必要があり、鉍油貼布の溶媒対照群も設けた。

誘発; 3回目感作貼布2週間後に感作と同様に検体を右側背部に貼布した。なお DER 331は5%濃度とした。

観察項目: 誘発24及び48時間後に適用部位の紅斑又は浮腫の有無を肉眼的に観察した。

結果: 溶媒対照群に感作性は認められなかったが、陽性対照群では10匹中5匹に軽度の紅斑が認められ、0.1% 処理群では10匹中9匹に軽度ないし、中等度の紅斑が認められた。

群		供試動物数	24時間				計	48時間				陽性率	
感作	誘発		皮膚反応評点					皮膚反応評点					
			0	1	2	3		0	1	2	3		
0.1% 検体	0.1% 検体	10	5	5	0	0	0.5	1	8	1	0	1.0	9/10
DER 331 10%, 5%	DER 331 5%	10	5	5	0	0	0.5	6	4	0	0	0.4	5/10
鉍油 (白試料)	鉍油 (白試料)	10	10	0	0	0	0.0	10	0	0	0	0.0	0/10

以上の結果から、1,3-ジクロロプロペン
と判断する。

の皮膚感作性は陽性であ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

(4) 急性神経毒性

急性神経毒性試験の提出除外理由書

(資料No. C-33)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2004 年)

1. 急性経口毒性試験からの考察

急性経口毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2. ラットの亜急性毒性試験及び慢性毒性試験からの考察

ラットの亜急性毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 詳細な上体の観察項目

① 外観

致死量以下の用量で「外観」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

② 体位

致死量以下の用量で「体位」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

③ 姿勢

致死量以下の用量で「姿勢」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

④ 自律神経系機能

致死量以下の用量で「自律神経機能（呼吸、下痢、流涎等）」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑤ 歩行の異常

致死量以下の用量で「歩行の異常」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑥ 動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応

致死量以下の用量で「動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑦ 神経系及び異常行動

致死量以下の用量で「神経系及び異常行動」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

(2) 病理組織学的検査項目

① 脳

致死量以下の用量で「脳」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

② 坐骨神経

致死量以下の用量で「坐骨神経（末梢神経）」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

③ 骨格筋

致死量以下の用量で「骨格筋」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

④ 脊髄

致死量以下の用量で「脊髄」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑤ 眼球及びその付属器

致死量以下の用量で「眼球及びその付属器」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(3) その他の検査項目

① 脳重量

致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

② 眼科学的検査

致死量以下の用量で「眼科学的検査」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

3・既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬 1,3-ジクロロプロペンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以 上

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

(5) 90日間反復経口投与毒性

① ラットを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験 (資料No. A-8)

試験機関

報告書作成年 1981年

検体の純度 :

試験動物 : SD系ラット 1群雌雄各10匹 開始時平均体重 242.3~256.8g

試験期間 : 1カ月 (1979年6月5日~1979年7月6日)

投与方法 : 検体をコーンオイルに溶解し、5, 10, 50, 100 mg/kg体重を胃管により30日間連続強制経口投与した。投与量は検体の純度を100%として、また、週毎の体重測定値を基に算出した。投与溶液は毎日調製した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡はなかった。軟便、飼料のこぼしが散発的に認められたが、いずれの投与量においても薬物投与に 관련된 臨床症状は認められなかった。

体重変化 ; 各ラットの体重を毎週1回測定・記録した。

100 mg/kg群の雄で平均体重が常に低かったが、統計学的有意差はなかった。他に異常はなかった。

摂餌量 ; 各ラットの摂餌量を毎週1回測定・記録した。

平均摂餌量について、いずれの群においても統計学的有意差はなかった。

血液学的検査 ; 試験終了時、各群各性5匹ずつを対象として、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分率、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度を調べた。

(採血部位不明)

どの群も対照群に比し統計学的有意差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

血液生化学的検査； 試験終了時、各群各性 5 匹ずつを対象として、総蛋白量、アルブミン量、アルカリフォスファターゼ活性、総ビリルビン量、尿素窒素量、絶対血糖値、血清GPT、総グロブリン量、A/G比を調べた。

100 mg/kg の雌雄で血清GPTが高値を示した。雌では統計学的に有意差が認められたが、雄では有意差がなかった。A/G比について雌の 50 及び 100 mg/kg において統計学的に有意に低い値がみられた。これら以外に特記すべき変化はなかった。

尿検査； 試験終了時、各群各性 5 匹ずつを対象として、外観、pH、比重、糖、ケトン体、総蛋白量、ビリルビン量、潜血を調べ、さらに沈渣の顕微鏡的観察を行った。

特記すべき変化はみられなかった。

臓器重量； 試験終了時、すべてのラットの脳、心、肝、脾、腎、精巣上体、下垂体、甲状腺、副腎、卵巣の重量を測定すると同時に体重比も算出した。

100 mg/kg 雌において肝および脾の絶対臓器重量及び体重比が対照群に比して統計学的に有意に高かった。その他には有意な変化はなかった。

肉眼的病理検査； 試験終了時、すべてのラットを麻酔・放血し全身諸臓器の剖検を行った。胃壁の肥厚が 10, 50, 100 mg/kg の雄にそれぞれ 10 例中 1 例、1 例、3 例に認められた。その他対照群を含む各群雌雄ラットで投与量に関係しない多くの偶発的所見がみられた。

病理組織学的検査； 50 例のラットの精巣及び精巣上体の病理標本を作製し検鏡した。

観察した組織には、被験物質に関連のある病理形態学的な変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤の 1 カ月間強制経口投与による影響として、肝重量増加及びGPTの上昇より肝障害が疑われ、その最大無作用量は 50 mg/kg (申請者診断による) であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

② ラットを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験 (資料 No. A-9, B-15)

試験機関:

報告書作成年: 1987年

検体の純度 :

試験動物 : フィッシャー 344系ラット、1群雌雄各10匹
開始時5週令、体重(雄98~109g、雌83~95g)

試験期間 : 3ヵ月(1985年1月8日~1985年4月9日)

投与方法 : 用時調製した検体のコーンオイル溶液を胃ゾンデを用いて、
0, 1, 2, 4, 8, 30mg/kg投与量で、毎日1回胃内に
強制投与した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日2回観察した。対照群を含め、雌雄各投与群とも一般状態の異常及び死亡例は認められなかった。

体重変化; 体重は投与開始から終了時まで毎週1回測定した。雌雄各投与群とも対照群と差がなく、検体投与の影響は認められなかった。

飼料摂取量及び食餌効率; 飼料摂取量は毎週1回測定し、食餌効率も算出した。測定週により、雌雄の投与群で飼料摂取量が多く、対照群との間に統計学的有意差の認められた群があったが、いずれも継続性および薬量相関性のない変化であり、検体投与に起因する変化は認められなかった。

食餌効率は、雄の30mg/kg群でわずかな減少傾向が認められた。その他の雌雄の投与群でも対照群との間に統計学的有意差の認められた週があったが、継続性および薬量相関性のない変化であった。

眼検査; 投与開始直前および投与終了時に各群雌雄10匹を用いて、ハコゲン検眼鏡による角膜、虹彩および水晶体の検査を行った。

異常のある動物は認められなかった。

血液学的検査; 投与終了時に各群雌雄10匹を用いて、腹部大動脈から採血し、下表に示す検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

投与量 (mg/kg)	1		2		4		8		30	
検査項目 \ 性	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
ヘマトクリット値			↓ 98						↓ 97	
ヘモグロビン量			↓ 98		↓ 97		↓ 98		↓ 97	
赤血球数					↓ 98					
平均赤血球容積		↑ 101		↑ 101		↑ 102		↑ 102	↓ 97	
平均赤血球 血色素量							↓ 99		↓ 98	↓ 98
平均赤血球 血色素濃度				↓ 99		↓ 98		↓ 97		↓ 98
血小板数									↓ 90	
白血球数	↓ 85		↓ 80		↓ 80		↓ 76		↓ 67	
白血球百分率										

Student の t-検定法 ↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01, ↑↓ : P<0.001

雌では検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。
雄では 30mg/kg 群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、白血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量がわずかに減少し、検体投与に起因する変化と考えられたが、いずれも軽微な変化で貧血と言える程の変化ではなかった。その他雄の投与群でみられたヘモグロビン量の減少は背景データの正常範囲を 0.2 g/dl 程度下まわったが、対照群の値も 0.3 g/dl 下まわっていること、および他の血液学的検査項目の値の動きを考えると、検体投与による変化ではないと考えられる。

血液生化学的検査；投与終了時に各群雌雄 10 匹を用いて、腹部大動脈から採血し、下表に示す検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

投与量 (mg/kg)	1		2		4		8		30	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
ナトリウム	↑ 101			↓ 98		↓ 99	↑ 103	↓ 97	↑ 101	↓ 97
カリウム										
塩素	↑ 102	↑ 105	↑ 102				↑ 104	↓ 99	↑ 103	↓ 99
カルシウム										
無機リン	↓ 93		↓ 87		↓ 80		↓ 84		↓ 85	
血糖	↓ 95		↓ 93	↑ 120	↓ 88	↑ 110	↓ 92	↑ 119		↑ 108
尿素窒素				↓ 94		↓ 89		↓ 83		↓ 78
クレアチニン				↓ 90		↓ 87				
総コレステロール				↑ 123	↓ 89	↑ 119	↓ 82	↑ 116	↓ 78	↑ 110
総蛋白			↓ 99	↓ 93		↓ 94	↓ 96	↓ 92	↓ 96	↓ 93
アルブミン			↓ 95	↓ 98	↓ 95	↓ 98	↓ 95	↓ 98	↓ 95	↓ 98
総ビリルビン			↑ 167				↑ 181	↑ 164		
アルカリホスファターゼ				↓ 78		↓ 74	↓ 91	↓ 72		↓ 72
SGOT			↓ 86						↓ 81	↓ 77
SGPT										
乳酸脱水酵素					↑ 153					↓ 46

Student の t-検定法 ↑ ↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.001

雌雄とも多くの検査項目で対照群との間に統計学的有意差の認められた群があったが、大部分は正常値範囲内の値や、薬量相関性のない変化であり、検体投与に関連し毒性学的に意味のある変化は少な

く、わずかに雄の 8 および 30mg/kg 群で認められた総コレステロールおよび総蛋白の減少が検体投与に関連した変化と考えられた。

尿検査；13 週目に採尿器を用いて 24 時間にわたり尿を採取し、尿量、色調濁度、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビン、比重、沈渣の検査を行った。投与群雌雄でウロビリノーゲン陽性動物数の増加傾向、投与群雌でビリルビン陽性動物数の増加傾向がみられたが、薬量相関性がなく、検体投与による明確な変化と言えるものではなかった。

血液生化学検査および尿検査結果を総合し、軽度の肝機能低下が示唆されたが SGOT, SGPT および乳酸脱水素酵素等の溶出が認められないことから、器質変化はないものと考えられた。

臓器重量；投与終了後放血屠殺し、病理解剖の後、全例の脳、肺、肝、腎、脾、精巣、胃*および膀胱について重量測定及び体重比を算出した。

雄では 30mg/kg 群で腎重量および体重比の増加、肺重量および体重比の減少、胃の体重比の増加がみられた。

雌では 8 および 30mg/kg 投与群で腎および胃重量と体重比の増加がみられた。

病理学検査の結果から臓器重量あるいは体重比に変化がみられた場合を含め、検体投与によると考えられる病変は特に認められなかった。

肉眼的病理検査／病理組織学的検査；病理解剖は投与終了時に実施した。麻酔後放血屠殺し、肉眼的異常部位を観察した。病理組織学的検査は下記の臓器について検鏡を行った。

脳、肺、肝、腎、脾、精巣、胃、膀胱、脊髄、眼、下垂体、唾液腺、胸腺、副甲状腺を含む甲状腺、肺に付属した気管支、心、食道、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、副腎、膵、大動脈、前立腺、精のう、卵巣、子宮体部および頸管、腸間膜リンパ節、骨髄を含む胸腺、大腿筋、皮膚、坐骨神経および乳腺。

解剖時の肉眼観察において、オイル状あるいは白色の胸水貯留が、雄の 8mg/kg および 30mg/kg 群と雌の 30mg/kg 群でやや多くの例に認められた。これらは、薬量相関性のない病変であることから経口投与時の影響によると考えられる。また、肉眼および組織病変として、肺の限局性の線維性癒着巣、膿瘍、肉芽性炎、心臓の心外膜炎等の病変が各群の少数例に観察されており、いずれも検体そのものの毒性とは無関係の炎症性病変と考えられた。

病理学的検査で認められたこれらの変化を明確にするため、食道に

* 胃の重量については、内容物を含んだ重量か除いた重量か判断できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

機械的刺激が加わる形でコーンオイルのみを 13 週間胃ゾンデを用いて投与する追試を行った。その結果、オイル状あるいは白色の胸水貯留は認められなかったが、少数例に肺漿膜面と胸壁に白色糸状の癒着が観察され、組織学的に肺に膿瘍と考えられる結節が観察された。従って、検体投与で認められた病理学的な諸変化は、強制投与時の過誤により生じた変化に刺激性の強い検体が付加的に影響した結果と考えられ、正常な投与形態では発現しない変化と考えられた。

以上の結果、高濃度 D-D のラットを用いた亜急性毒性試験では、最高薬量の 30mg/kg 群でも、雄雌ともに組織学的に器質変化が認められず、雄では 8 および 30mg/kg 群で生化学検査値に、さらに 30mg/kg 群で血液学検査値および臓器重量に僅かな変化が認められたに留まり、雌では 8 および 30mg/kg 群で臓器重量に僅かな変化が認められたにすぎなかった。従って、本試験における最小中毒量は雄雌とも 8mg/kg/day 無作用量は同様に 4mg/kg/day 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1,3-D技術協議会にある。

③ ラットを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験

(資料 No. B-24)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット(CD¹)，開始時6-8週齢。
各群の構成を以下に示す。

投与量 (mg/kg/日)	0	5	25	50	100	
動物数	雄	15	15	15	15	15
	雌	15	15	15	15	15

28日間投与後，各群5匹ずつを途中計画殺に処した。90日間投与後，全生存動物を最終計画殺に供した。

試験期間：90日間(1996年2月14日-5月16日)

投与方法：検体をコーン油に溶解し、0、5、25、50および100 mg/kg/日の用量で、28日あるいは90日間、毎日1日1回強制経口投与した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について，一般状態および生死を毎日観察した。
以下に各群の死亡率を要約する。

用量 (mg/kg/日)	0	5	25	50	100	
死亡率	雄	0/15	0/15	1/15	0/15	0/15
	雌	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15

25 mg/kg/日群の雄1例の死因は投与ミスであった。100 mg/kg/日群の雌1例については，病理検査を含むいずれの検査においても死因を特定できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

25 mg/kg/日群の雄と50 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で検体の作用と思われる流涎が観察された。以下に発生頻度を要約する。

流涎の発生頻度

用 量 (mg/kg/日) 検査日 \ 性	0	5	25	50	100	0	5	25	50	100
	雄					雌				
7	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
1 4	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
2 1	0/15	0/15	2/15	3/15	8/15	0/15	0/15	0/15	2/15	9/15
2 8	0/15	0/15	0/15	1/15	6/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15
3 5	0/15	0/15	1/15	0/15	1/15	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15
4 2	0/10	0/10	1/10	1/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10
4 9	0/10	0/10	1/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10
5 6	0/10	0/10	0/10	2/10	5/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
6 3	0/10	0/10	0/10	1/10	4/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
7 0	0/10	0/10	0/9	0/10	5/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10
7 9	0/10	0/10	0/9	0/10	6/10	0/10	0/10	0/10	0/10	7/10
8 4	0/10	0/10	0/9	0/10	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
9 1	0/10	0/10	0/9	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10

眼検査；試験終了時に全生存動物について眼検査を実施した。投与に関連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 1,3-D 技術協議会にある。

体重変化；投与期間中週 1 回，全生存動物の体重を測定した。以下に，体重の変化，および増体量を要約する。

体重

用 量 (mg/kg/日) 検査週 \ 性	5	25	50	100	5	25	50	100
	雄				雌			
1 週	101	100	100	100	99	102	101	103
2 週	101	99	99	98	99	103	102	104
3 週	102	99	98	97	104	108	108	110
4 週	103	99	99	97	99	104	104	104
5 週	106	99	101	96	95	100	101	103
6 週	107	97	101	95	97	101	102	103
7 週	107	98	101	95	97	102	101	104
8 週	108	98	101	94	96	100	101	104
9 週	107	97	102	94	97	102	101	104
10 週	107	97	102	93	95	102	101	103
11 週	108	96	102	93	96	102	101	106
12 週	109	95	102	93	96	102	101	105
13 週	101	97	104	94	96	101	100	104

表内の数字は対照群値に対する百分比。

投与期間中，100 mg/kg/日群の雄は対照群に比べわずかに低値で推移した。同群の雌ならびにその他の検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

週ごとの増体量

用 量 (mg/kg/日) 検査週 \ 性	0	5	25	50	100	0	5	25	50	100
	雄					雌				
1 週	48.8	51.4	51.1	48.8	51.5	22.6	23.5	24.0	25.1	26.8
2 週	33.9	32.6	31.5	29.9	25.1	15.0	13.7	17.2	17.9	18.1
3 週	32.9	37.6	30.1	30.3	29.1	10.7	12.1	11.3	13.5	14.7
4 週	31.3	36.6	33.3	34.7	29.1	13.4	13.1	14.5	14.5	11.1
5 週	28.6	28.8	24.4	28.1	23.8	5.7	4.4	3.4	7.5	8.0
6 週	24.7	26.8	14.2	23.7	17.2	11.3	14.7	13.3	14.8	14.1
7 週	14.3	17.9	16.9	15.8	11.6	1.5	1.9	3.5	0.6	2.7
8 週	16.1	20.6	13.8	15.3	12.1	4.4	1.5	-0.7	2.9	3.8
9 週	20.9	17.7	23.0	25.5	20.5	9.8	13.5	15.4	10.6	12.0
10 週	17.4	22.2	17.8	20.3	12.5	8.3	1.3	9.2	8.7	4.2
11 週	11.9	15.0	9.8	12.7	7.3	0.6	3.6	-0.4	-0.4	9.2 ↑
12 週	19.2	25.8	12.6	17.0	18.3	9.0	9.6	11.9	10.2	7.6
13 週	6.7	9.2	9.1	12.8	7.9	2.7	0.5	-2.4	-1.6	0.9

単位：g。↑, $p < 0.05$ (Dunnett法)

投与期間中、100 mg/kg/日群の雄は対照群に比べわずかに低値を示した。同群の雌ならびにその他の検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

0日からの増体量

用 量 (mg/kg/日) 検査週\性	0	5	25	50	100	0	5	25	50	100
	雄					雌				
1週	48.8	51.4	51.1	48.8	51.5	22.6	23.5	24.0	25.1	26.8
2週	82.7	84.0	82.6	78.7	76.6	37.6	37.3	41.2	43.0	44.9
3週	116.7	121.6	112.7	109.1	105.7	48.3	49.4	52.5	56.5	59.6
4週	147.0	158.2	146.1	143.8	134.7	61.7	62.5	67.1	71.0	70.7
5週	169.9	194.4	169.3	175.5	155.0	72.1	67.2	69.2	78.2	79.8
6週	194.6	221.2	183.5	199.2	172.2	83.4	81.9	82.5	93.0	93.9
7週	208.9	239.1	200.4	215.0	183.8	84.9	83.8	86.0	93.6	96.6
8週	225.0	259.7	214.2	230.3	195.9	89.3	85.3	85.3	96.5	100.4
9週	245.9	277.4	231.4	255.8	216.4	99.1	98.8	100.7	107.1	112.4
10週	263.3	299.6	249.2	276.1	228.9	107.4	100.1	109.9	115.8	116.6
11週	275.2	314.6	259.0	288.8	236.2	108.0	103.7	109.5	115.4	126.8
12週	294.4	340.4	271.6	305.8	254.5	117.0	113.3	121.4	125.6	133.4
13週	301.1	349.6	280.7	318.6	262.4	119.7	113.8	119.0	124.0	134.3

単位：g。 ↑, p<0.05 (Dunnett法)

投与期間中、100 mg/kg/日群の雄は対照群に比べわずかに低値を示した。同群の雌ならびにその他の検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

摂餌量および食餌効率；投与期間中週1回，生存動物全例の摂餌量を測定し，食餌効率を算出した。以下に飼料摂取量および食餌効率を要約する。

飼料摂取量

用 量 (mg/kg/日) 検査週\性	5	25	50	100	5	25	50	100
	雄				雌			
1 週	102	101	102	103	102	99	97	103
2 週	103	102	104	108	101	106	115↑	112↑
3 週	101	104	104	111↑	102	106	113↑	118↑
4 週	103	102	108↑	112↑	99	107	110↑	112↑
5 週	100	102	106	115↑	94	104	112↑	118↑
6 週	101	96	106	117↑	106	105	110	119↑
7 週	100	102	106	117↑	102	107	110	116↑
8 週	102	101	106	118↑	101	101	104	111↑
9 週	96	102	107	120↑	104	106	107	111
10 週	95	101	107	118↑	99	108	108	111
11 週	98	104	106	118↑	99	105	107	121↑
12 週	93	94	102	117↑	95	100	100	107
13 週	97	102	109	125↑	101	103	109	115↑

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑， $p < 0.05$ ；↑↑， $p < 0.01$ (Dunnett法)

投与期間中，検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D 技術協議会にある。

食餌効率

用量 (mg/kg/日) 検査週\性	0	5	25	50	100	0	5	25	50	100
	雄					雌				
1週	30.7	31.5	31.8	29.7	31.4	20.7	21.6	21.9	21.3	23.6
2週	22.4	20.4	19.7	18.8	14.8↓	13.3	13.1	14.8	14.5	15.3
3週	22.1	24.4	19.7	19.8	18.0↓	9.8	10.8	8.7	10.2	11.1
4週	20.7	23.1	21.7	21.4	17.6↓	11.4	12.8	12.9	12.3	10.8
5週	19.3	18.3	16.2	17.3	14.3↓	6.5	3.8	2.8	6.4	4.1
6週	17.2	17.2	2.9	15.3	10.7↓	12.0	14.0	11.8	12.2	10.7
7週	9.7	11.1	10.6	9.5	6.9	1.3	1.5	3.1	0.5	2.0
8週	11.1	12.9	8.7	9.8	7.6	4.1	1.6	-0.7	2.1	2.3
9週	14.7	7.8	16.5	16.2	12.8	9.6	12.7	12.7	9.6	10.2
10週	12.0	15.0	12.6	12.8	7.7	7.4	1.1	8.3	8.2	3.3
11週	8.0	9.4	6.8	7.7	4.5	0.0	3.7	-0.5	-0.6	6.8
12週	12.3	16.3	3.2	10.5	10.8	8.0	9.6	10.2	8.7	6.6
13週	4.4	6.5	7.2	8.2	5.0	2.4	0.4	-2.6	-2.2	2.6

単位：%。 ↓, p<0.05; ↓↓, p<0.01 (Dunnett法)

投与期間中、100 mg/kg/日群の雄は対照群に比べ低値を示した。同群の雌ならびにその他の検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

血液学的検査；28日後および90日後に、それぞれ供試動物全例をCO₂/O₂にて軽麻酔下し、眼窩静脈洞から採血した。赤血球数(RBC)、ヘマトクリット、血色素濃度、白血球ディファレンシャルカウント、総白血球数、血小板数を測定・算出した。90日後の検査ではさらに、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)および血球形態を測定・算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を示す。

血液学的検査(90日後)

用 量 (mg/kg/日) 項目 \ 性	5	25	50	100	5	25	50	100
	雄				雌			
RBC	100	98	102	102	102	102	104	109↑
MCV	100	101	100	96↓	100	100	96↓	91↓
MCH	100	100	99	95↓	100	99	96↓	88
MCHC	100	100	100	99	100	99	100	97↓

表内の数字は対照群値に対する百分比。↓, p<0.05; ↑↓, p<0.01 (Dunnett法)

投与群の雌雄でMCV, MCHあるいはMCHCが減少したが、赤血球数、ヘマトクリット値、あるいは血色素量などに関連づけられる変化がみられなかったため、上記の変動は有害作用とは考えられなかった。

血液生化学的検査；28日後および90日後に、それぞれ供試動物全例から採血された血液を用いて、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ(ALKP)、乳酸脱水素酵素、尿酸窒素、空腹時血糖、コレステロール(CHOL)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、クレアチニン、総ビリルビン、直接型ビリルビン、ナトリウム、カリウム(K)、塩素、カルシウム(CA)、無機リン(PHOS)、クレアチニンホスホキナーゼ、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼを測定・算出した。

次頁に統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

血液生化学的検査

時期	用量 (mg/kg/日) 項目\性	5	25	50	100	5	25	50	100
		雄				雌			
28日	CHOL	100	82	77↓	89	92	100	90	108
	CA	98	99	96↓	98	100	100	99	100
90日	ALKP	105	123	119	139	96	110	130	170↑
	K	105	112↑	105	108	104	107	102	114↑
	PHOS	103	109	106	105	114	110	111	120↑

表内の数字は対照群値に対する百分比。↓, p<0.05; ↑, p<0.01 (Dunnett法)

投与群と対照群の間に若干の変動が認められたが、背景的対照群値の変動範囲内に収まるものであるため検体投与によるものとは考えられなかった。

臓器重量；28日後および90日後に、それぞれ供試動物全例を殺処分し、副腎、脳、腎臓、肝臓および精巣の臓器重量を測定して、さらに比体重値および比脳重値を算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を示す。

臓器重量

時期	臓器\項目\性	5	25	50	100	5	25	50	100	
		雄				雌				
28日	腎臓	絶対重量	104	104	102	114	112	113↑	116↑	118↑
		比体重値	110	108	108	119↑	104	105	104	108
		比脳重値	104	102	101	114	114	116↑	113	119↑
	肝臓	絶対重量	91	93	92	102	107	114	119↑	125↑
		比体重値	96	97	98	107	100	105	106	114↑
		比脳重値	91	91	92	102	110	117	116	127↑

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑, p<0.05; ↑, p<0.01 (Dunnett法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

臓器重量(続き)

時期	臓器 \ 項目 \ 性	用 量 (mg/kg/日)				用 量 (mg/kg/日)				
		5	25	50	100	5	25	50	100	
90日	腎 臓	絶対重量	107	103	112 ↑	112 ↑	90	106	101	116
		比体重値	99	109	111	125 ↑	95	105	101	114
		比脳重値	109	105	112	116 ↑	90	105	98	116
	肝 臓	絶対重量	110	97	106	102	86	108	96	112
		比体重値	101	102	103	113 ↑	90	107	96	109
		比脳重値	111	98	105	105	85	107	93	111

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑, p<0.05; ↑, p<0.01 (Dunnett法)

28日間投与後には、100 mg/kg/日の雄で腎臓比体重値、同群の雌で肝臓比体重値が対照群に比べ増加した。90日間投与後には、100 mg/kg/日の雄で腎臓と肝臓の比体重値が対照群に比べわずかながら統計学的に有意に増加した。しかし、血液生化学的検査、剖検あるいは病理組織学的検査において関連する異常が認められなかったため、これらは有害作用とは解釈されなかった。その他の変動は、対照群値がたまたま小さいことに起因する偶発的変動であった。

剖検所見；全動物について剖検を行い所見を記録した。

途中計画殺時に、胃壁の肥厚が以下の頻度で認められた。

		群 (mg/kg/日)	0	5	25	50	100
28日	雄		0/5	1/5	0/5	0/5	0/5
	雌		0/5	0/5	2/5	0/5	3/5

雄の5 mg/kg/日投与群の1匹における胃壁肥厚は組織学的検査の結果、偶発性のものであった。雌の25および100 mg/kg/日投与群の胃壁肥厚は検体投与によるものと考えられた。

病理組織学的検査；

【28日後】全群の胃および腸、対照群と最高用量群の副腎、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、肉眼的異常部位について検索した。

【90日後】全群の腎臓、胃および腸について検索した。対照群と最高用量群の計

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

画殺動物については副腎、大動脈、骨(大腿骨および関節)、脳、精巣上体、食道、眼球・視神経、心臓、涙腺、肝臓、肺、リンパ節(腸間膜、顎下)、乳腺、末梢神経、卵巣、卵管、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺・上皮小体、気管、膀胱、子宮、膈、肉眼的異常部位について検索した。

検体投与による変化を以下に要約する。

病理組織学的検査

検査日	用量 (mg/kg/日) 組織・所見 \ 性	0	5	25	50	100	0	5	25	50	100	
		雄					雌					
28日	胃：[検査例数]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	前胃扁平上皮過形成 全て軽度	0	0	2	5*	5*	0	0	5*	5*	5*	
	前胃角化亢進 全て軽度	0	0	2	5*	5*	0	0	5*	5*	5*	
90日	胃：[検査例数]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	前胃扁平上皮過形成	軽度	0	0	4	7	0	0	0	5	10	0
		中等度	0	0	0	3	10	0	0	0	0	10
		合計	0	0	4	10**	10**	0	0	5	10**	10**
前胃角化亢進 全て軽度	0	0	4	10**	10**	0	0	5	9**	10**		

*, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$ (χ^2 検定およびFisherの直接確率計算法)

25 mg/kg/日群の雌ならびに50 mg/kg/日以上の投与群の雌雄において、検体投与に起因する前胃粘膜の扁平上皮過形成と角化亢進が観察された。扁平上皮過形成の程度は、28日間投与動物に比べ90日間投与動物の方がわずかに強かった。

以上、25、50および100 mg/kg/日投与群動物で前胃粘膜の扁平上皮過形成と角化亢進を認めたことから、DD-92のCDラットに対する最大90日間の強制経口投与による無毒性量(NOEL)は5 mg/kg/日であると判断された。