

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

### 3. 製剤を用いた試験成績

#### (1) 34%水和剤を用いた急性毒性

##### 1) ラットにおける急性経口毒性試験(34%水和剤)

(資料No. 45)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年

検体の純度：34%水和剤

[組成] ダイアジノン 34.0%

無機質珪酸塩類、界面活性剤等 66.0%

供試動物： 系ラット、7週齢、体重 雄 157~173 g、雌 111~128 g  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間(実施期間 1990年3月16日~1990年5月9日)

投与方法：乳鉢を用いて検体を細粒化した後、精製水に懸濁して、所定濃度となるように  
用時調製した投与液を、体重100g当り1mLを金属製胃ゾンデを用いて1回強制  
経口投与した。投与前約17時間は絶食とした。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前と投与3、7、10、14日後及び死亡発見時に体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：	投与方法	経口
	投与量 (mg/kg)	0、480、580、690、830、1000
	LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 721 (639~ 833) 雌 908 (808~1153)
	死亡開始時間及び終了時間	雄 投与1日後から開始 投与2日後に終了 雌 投与1日後から開始 投与3日後に終了
	症状発現時間及び消失時間	投与10~20分後から発現 投与5日後に消失
	死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに480

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

中毒症状としては、雌雄ともに振せん、流涎、自発運動の低下及び鎮静が認められた。

体重は、雌雄とも投与3日後に体重減少または増加抑制がみられ、以後回復に向かったが、観察期間終了時においても480及び580mg/kg群の雌、690及び830mg/kg群の雄及び1000mg/kg群の雌(雄は生存動物数が1匹のため有意差検定不能)で、対照群との間に有意差が認められた。

剖検所見では、雌雄の死亡例で肺のうっ血または出血、腺胃の糜爛または点状出血がみられたが、生存例は雌雄ともに異常所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験(34%水和剤)

(資料No. 46)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：34%水和剤

〔組成〕 ダイアジノン 34.0%

無機質珪酸塩類、界面活性剤等 66.0%

供試動物： 系マウス、7週齢、体重 雄 27.3~30.8 g、雌 21.0~25.3 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間(実施期間 1990年3月16日~1990年5月1日)

投与方法：乳鉢を用いて検体を細粒化した後、精製水に懸濁して、所定濃度となるように  
用時調製した投与液を、体重10g当り0.1mLを金属製胃ゾンデを用いて1回強  
制経口投与した。投与前約17時間は絶食とした。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と投与3、7、10、14日後及び死亡発見時に体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 0, 192, 250, 325, 423, 549 雌 0, 325, 423, 549, 714, 928
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 434 (384~511) 雌 644 (576~721)
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与1時間後から開始 投与2日後に終了 雌 投与1日後から開始 投与3日後に終了
症状発現時間及び消失時間	雄 投与20分~1時間後から発現 投与5日後に消失 雌 投与30分~1時間後から発現 投与5日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 250 雌 423

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

中毒症状としては、雌雄ともに振せん、流涎、流涙、下痢、鎮静及び自発運動の低下が認められた。

体重は、雌雄とも投与3日後より体重増加抑制がみられ、雌は回復したが、雄の250mg/kg群では観察期間終了時においても対照群との間に有意差が認められた。

剖検所見では雌雄の死亡例で腺胃の点状出血がみられ、さらに雄に腺胃の糜爛も認められたが、生存例は雌雄ともに異常所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験(34%水和剤)

(資料No. 47)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：34%水和剤

〔組成〕 ダイアジノン 34.0%

無機質珪酸塩類、界面活性剤等 66.0%

供試動物： 系ラット、11週齢、体重 雄 207～225 g、雌 207～226 g  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間(実施期間 1990年3月16日～1990年5月1日)

投与方法：適用約24時間前に電動バリカンでラットの背部を剪毛し、適用時に精製水で湿らせた。検体はそのまま所定量をリント布(4×5cm)に均一に広げたのち、投与直前に精製水で湿らせ背部皮膚に適用した。適用時間は24時間とした。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。

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)	0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄ともに2000以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに2000

中毒症状及び剖検所見において、各群雌雄ともなんら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験(34%水和剤)

(資料No. 48)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：34%水和剤

〔組成〕 ダイアジノン 34.0%

無機質珪酸塩類、界面活性剤等 66.0%

供試動物： ウサギ 雄、体重 2.37～2.88 kg、1群 6匹

観察期間：3日間(実施期間 2月20日～ 3月29日)

投与方法：ウサギの背部被毛を適用前日に電動バリカンで剪毛し、電気カミソリで剃毛した。2×3 cmの試験部位を左右2か所設けた。左側には検体0.5 gを塗布した2×3 cmのガーゼを、右側にはガーゼのみを適用した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は除去した。

観察項目：暴露終了1時間後、1、2及び3日後に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、次頁の表のとおりである。

観察期間をとおして、紅斑、浮腫、痂皮の形成等の皮膚刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から、ダイアジノン34%水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン34%水和剤の皮膚刺激性試験 個体別刺激性評点

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1時間	1日	2日	3日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験(34%水和剤)

(資料No. 49)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：34%水和剤

[組成] ダイアジノン 34.0%  
無機質珪酸塩類、界面活性剤等 66.0%

供試動物： 雄ウサギ 洗眼群3匹、非洗眼群6匹、体重 2.20～2.90 kg

観察期間：7日間(実施期間 2月20日～ 3月19日)

試験方法：検体をそのまま0.1g右眼に適用し、3匹は適用2分後に生理食塩水で洗眼した。  
6匹については洗眼しなかった。なお左眼は対照とし無処置とした。

観察項目：59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、  
1985年」に準拠し、適用1、24、48及び72時間後に、その後は7日後まで毎日、  
角膜、虹彩、結膜を観察し、眼障害の判定を行った。

結果：観察した刺激性変化の評点は、別表のとおりである。

非洗眼群では、検体適用1時間後に角膜のび漫性の混濁、虹彩の著明な深い褶及び充血、結膜の充血と腫脹が認められた。その後これらの症状は漸次回復し、24時間後には虹彩の回復がみられ、2日後には角膜の回復と結膜の腫脹の消失が認められた。結膜の充血は7日後には消失した。

洗眼群では、投与1時間後に角膜のび漫性の混濁、結膜の明らかな充血及び腫脹が認められた。これら症状はその後漸次回復し、24時間後には角膜の回復がみられ、2日後には結膜の腫脹が消失した。結膜の充血は5日後に消失した。

以上の結果から、ダイアジノン34%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、わずかな刺激性を有し、この刺激性は洗眼によってわずかに軽減されるものと判定した。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン34%水和剤の眼刺激性試験 個体別刺激性評点

項目		最高 評点	適用後時間									
			1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0					
		虹彩	2	0	0	0	0					
		結膜	発赤	3	1	1	1	0				
			浮腫	4	1	0	0	0				
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0					
		虹彩	2	0	0	0	0					
		結膜	発赤	3	1	1	0	0				
			浮腫	4	2	0	0	0				
	動物 番号 3	角膜混濁	4	1	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	1	1	0	0					
		虹彩	2	0	0	0	0					
		結膜	発赤	3	1	1	1	0				
			浮腫	4	2	1	0	0				
	動物 番号 5	角膜混濁	4	1	0	0	0	0				
		虹彩	2	1	0	0	0	0				
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0			
			浮腫	4	2	1	1	1	0			
	動物 番号 6	角膜混濁	4	1	0	0	0					
		虹彩	2	0	0	0	0					
		結膜	発赤	3	1	0	0	0				
			浮腫	4	1	0	0	0				
合計		78	20	8	5	3	1	1	1	0		
平均		13	3.3	1.3	0.8	0.5	0.2	0.2	0.2	0.0		
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜混濁	4	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0				
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0				
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0.0			
		浮腫	4	1.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0			
	合計		39	10	4	3	3	1	0			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験(34%水和剤) (資料No. 50)

試験機関:

(英国) [GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 34%水和剤

[組成] ダイアジノン原体 34.0%  
無機質珪酸塩類、界面活性剤等 66.0%

供試動物: 系モルモット、体重 242~294 g、1群雌雄各10匹

観察期間: 48時間(実施期間 6月3日~ 8月14日)

試験方法: [GPM法]

用量設定根拠;

(一次感作) 30% (w/v) 検体蒸留水溶液及び  
10% (w/v) 検体 F C A 混合液  
(二次感作) 50% (w/v) 検体蒸留水溶液  
(惹起) 10% (w/v) 及び30% (w/v) 検体蒸留水溶液

感作; 適用前日にモルモットの背部を剪毛、剃毛した。検体投与群には F C A、30% (w/v) 検体蒸留水溶液、10% (w/v) 検体・F C A 混合液を0.1 mLずつ皮内注射した(一次感作)。陰性対照群には F C A、蒸留水及び蒸留水・F C A 等量混合液を0.1 mLずつ皮内注射した。  
両群ともに皮内注射6日後にラウリル硫酸ナトリウム(S L S)含有白色ワセリンを塗布し、皮内注射7日後、検体投与群には検体の50% (w/v) 検体蒸留水溶液0.6 mLを吸収させた40×25 mmのろ紙を48時間閉塞貼付した(二次感作)。陰性対照群には蒸留水0.6 mLを吸収させたろ紙を48時間閉塞貼付した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

惹起；二次感作の2週間後、左腹側部には蒸留水を、右腹側部には10% (w/v) 検体蒸留水溶液及び30% (w/v) 検体蒸留水溶液をそれぞれ0.03 mL吸収させた直径10 mmのろ紙を24時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起の閉塞貼付除去24及び48時間後に、Magnusson-Kligman法により、適用部位における紅斑または浮腫の有無を肉眼的に観察した。

反応の程度を以下の基準で採点し、皮膚感作性の強さを評価した。

評点1以上の陽性反応が20匹中2匹以上に認められた場合に陽性と判定した。

評点	判定基準
0	反応なし
±	軽度散在性の紅斑
1	軽度びまん性または中等度散在性の紅斑
2	中等度びまん性の紅斑
3	強度びまん性の紅斑

結果：皮膚反応の観察結果は、下表のとおりである。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数						陽性率 (%)							
				24時間			48時間			24時間	48時間						
				皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計								
				0	± 1 2 3		0 ± 1 2 3	計									
検体	30%検体水溶液/ 10%検体+FCA(皮内) 50%検体(経皮)	30%検体	20	10	7	3	0	0	3/20	8	9	3	0	0	3/20	15	15
		10%検体		11	6	3	0	0	3/20	8	11	1	0	0	1/20	15	5
陰性対照	蒸留水(皮内) 蒸留水(経皮)	30%検体	17	17	0	0	0	0	0/17	15	2	0	0	0	0/17	0	0
		10%検体		17	0	0	0	0	0/17	17	0	0	0	0	0/17	0	0

検体投与群の30% (w/v) 検体適用部位では、評点1の紅斑が24時間後の観察で3例、48時間後の観察で3例(計4個体)に、評点1に満たない程度(±)の軽度紅斑がそれぞれ7例及び9例(評点1が認められた個体を除く8個体)に認められた。検体投与群の10% (w/v) 検体適用部位では、評点1の紅斑が24時間後の観察で3例、48時間後の観察で1例(計3個体)に、±の軽度斑点状紅斑がそれぞれ6例及び11例(評点1が認められた個体を除く10個体)に認められた。対照群では30% (w/v) 検体による惹起で2例に軽度の斑点状紅斑がみられた。

以上の結果から、ダイアジノン34%水和剤の皮膚感作性はあると判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) 3%粉剤を用いた急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験(3%粉剤)

(資料No. 51)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 3%粉剤

[組成] ダイアジノン 3.0%  
鉍物質微粉等 97.0%

供試動物: ラット、7週齢、体重 雄 138~157 g、雌 112~124 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間: 14日間(実施期間 3月20日~ 5月9日)

投与方法: 検体を乳鉢で十分に粉砕した後、0.5%CMC-Na水溶液に懸濁させ、所定濃度となるように用時調製した投与液を、体重100g当り2mLを金属製胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。投与前約17時間は絶食とした。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と投与3、7、10、14日後及び死亡発見時に体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 0, 2960, 3850, 5000, 6500, 8450 雌 0, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 9743 (7993~ )* 雌 5000以上
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与1日後から開始 投与2日後に終了 雌 死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雄 投与10~20分後から発現 投与2~5日後に消失 雌 投与20分後から発現 投与4時間後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに5000

\*: 信頼限界の上限は求められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

中毒症状としては、雌雄ともに流涎及び自発運動の低下がみられ、さらに雄には振せん、流涙、下痢及び鎮静が認められた。

体重は、投与3日後に雌雄で体重増加抑制あるいは体重減少がみられ、雌は以後回復したが、雄では観察期間終了時においても3850mg/kg投与群以外は対照群との間に有意差が認められた。

剖検所見では雄の死亡例に肺のうっ血または出血、腺胃の糜爛ならびに点状出血がみられたが、生存例には雌雄ともに異常所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験(3%粉剤)

(資料No. 52)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：3%粉剤

[組成] ダイアジノン 3.0%  
鉍物質微粉等 97.0%

供試動物： マウス、7週齢、体重 雄 27.9~31.2 g 雌 22.6~26.8 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間(実施期間 3月20日～ 5月9日)

投与方法：検体を乳鉢で十分に粉砕した後、0.5%CMC-Na水溶液に懸濁させ、所定濃度となるように用時調製した投与液を、体重10g当たり0.2mLを金属製胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。投与前約17時間は絶食とした。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と投与3、7、10、14日後及び死亡発見時に体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 0, 2280, 2960, 3850, 5000, 6500 雌 0, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4404 (3853~5121) 雌 5000以上
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与2時間後から開始 投与2日後に終了 雌 死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雄 投与20分後から発現 投与4日後に消失 雌 投与1時間後から発現 投与1日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2280 雌 5000

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

中毒症状としては、雌雄ともに振せん、流涎、下痢、流涙及び自発運動の低下がみられ、さらに雄には痙攣及び鎮静も認められた。

体重は、雄で投与3日後に全群で体重増加抑制がみられたが、以後回復した。

雌は観察期間をとおして、投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

剖検所見では雄の死亡例に腺胃の点状出血がみられ、前胃の穿孔及び肺のうっ血も認められたが、生存例には雌雄ともに異常所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験(3%粉剤) (資料No. 53)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 3%粉剤

[組成] ダイアジノン 3.0%  
鉍物質微粉等 97.0%

供試動物: 系ラット、11週齢、体重 雄 213~237 g 雌 200~214 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間: 14日間(実施期間 3月20日~ 5月9日)

投与方法: 適用約24時間前に電動バリカンでラットの背部を剪毛し、適用時に精製水で湿らせた。検体はそのまま所定量をリント布(4×5cm)に均一に広げたのち、投与直前に精製水で湿らせ背部皮膚に適用した。適用時間は24時間とした。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。  
投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。  
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)	0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄ともに2000以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及時間び消失時間	中毒症状発現なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに2000

中毒症状及び剖検所見において、各群雌雄ともなんら特記すべき変化は認められなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験(3%粉剤)

(資料No. 54)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：3%粉剤

〔組成〕	ダイアジノン	3.0%
	鉍物質微粉等	97.0%

供試動物：ウサギ、雄、12~13週齢、体重 2.22~2.50 kg、1群6匹

観察期間：3日間(実施期間 3月20日~ 5月30日)

投与方法：ウサギの背部被毛を適用前日に電動バリカンで剪毛し、電気カミソリで剃毛した。2×3 cmの試験部位を左右2か所設けた。右側には乳鉢を用い十分に粉碎した検体0.5 gを塗布した2×3 cmのリント布を、左側にはリント布のみを適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は除去した。

観察項目：暴露終了1時間後、1、2及び3日後に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、次頁の表のとおりである。

観察期間をとおして、紅斑、浮腫、痂皮の形成等の皮膚刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から、ダイアジノン3%粉剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン3%粉剤の皮膚刺激性試験 個別別刺激性評点

動物 番号	項目	最高 評点	曝露後時間			
			1時間	1日	2日	3日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験(3%粉剤)

(資料No. 55)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：3%粉剤

〔組成〕	ダイアジノン	3.0%
	鉱物質微粉等	97.0%

供試動物：ウサギ、雄、12～13週齢、体重 2.06～2.36 kg、  
洗眼群3匹、非洗眼群6匹

観察期間：3日間((実施期間 3月20日～ 5月21日)

投与方法：検体を乳鉢で十分に粉砕し、0.1 g右眼に適用した。適用後、検体のこぼれを防ぐために約1秒間閉眼させた。3匹は適用2分後に生理食塩水で洗眼した。6匹については洗眼しなかった。なお左眼は対照とし無処置とした。

観察項目：59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に準拠し、適用1、24、48及び72時間後に、角膜、虹彩、結膜を観察し、眼障害の判定を行った。  
一般状態及び体重変化についてもあわせて観察した。

結 果：観察した刺激性変化の評点は、別表のとおりである。

適用1時間後に、非洗眼群では6例中4例に、洗眼群では3例中2例に結膜浮腫(正常よりわずかな腫脹)が認められた。24時間後には非洗眼群で結膜浮腫(正常よりわずかな腫脹)が新たな1例を加え2例にみられた。これらの症状は洗眼群では24時間後、非洗眼群では48時間後までに全て消失した。

以上の結果から、ダイアジノン3%粉剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないと判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン3%粉剤の眼刺激性試験 個別別刺激性評点

項目		最高 評点	適用後時間					
			1時間	1日	2日	3日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	1	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合計		78	4	2	0	0		
平均		13	0.67	0.33	0.00	0.00		
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0.67	0.00	0.00	0.00	
	虹彩		2	0.00	0.00	0.00	0.00	
	結膜	発赤	3	0.00	0.00	0.00	0.00	
		浮腫	4	0.67	0.00	0.00	0.00	
	合計		39	2	0	0	0	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験(3%粉剤)

(資料No. 56)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：3%粉剤

[組成] ダイアジノン	3.0%
鉍物質微粉等	97.0%

供試動物        モルモット、雄、6週齢、体重 314~368 g、1群25匹

観察期間：24日間(実施期間        3月5日～        5月15日)

試験操作：[GPM法]

用量設定根拠；

- (一次感作) 2%(w/v)検体懸濁液
- (二次感作) 25%(w/w)検体白色ワセリン混合物
- (惹起) 25%(w/w)検体白色ワセリン混合物

感作；適用前日にモルモットの背部を剪毛、剃毛した。検体投与群には Freund's Complete Adjuvant(FCA)、2%(w/v)検体懸濁液、4%(w/v)検体懸濁液・FCA等量混合液(混合液中の検体濃度は2%)を0.05 mLずつ各2か所皮内注射した。対照群にはFCA、MC溶液、MC溶液・FCA等量混合液を0.05 mLずつ、各2か所皮内注射した(一次感作)。

皮内注射7日後、検体投与群には25%(w/w)検体白色ワセリン混合物を0.5 g塗布した2×4 cmのリント布を48時間閉塞貼付した(二次感作)。対照群には白色ワセリン0.5 gを同様に適用した。

惹起；二次感作の2週間後、右腹側部には25%(w/w)検体白色ワセリン混合物0.5 gを、左腹側部には白色ワセリン0.5 gをそれぞれ2×2 cmのリント布に塗布して24時間閉塞貼付した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

観察項目：惹起の経皮貼付除去24及び48時間後に、Magnusson-Kligman法により、適用部位における紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察した。

反応の程度を以下の基準で採点し、感作された動物数の割合(感作率)を求め、皮膚感作性の強さを評価した。

評点	判定基準
0	反応なし
1	散在性の軽度な紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑及び浮腫

評点1以上を陽性反応とした。

結果：各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数								感作陽性率(%)			
				24時間				48時間							
検体	感作	惹起		皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24h	48h
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	2%検体(皮内) 25%検体(経皮)	25%検体	25	25	0	0	0	0/25	25	0	0	0	0/25	0	0
	MC溶液(皮内) 白色ワセリン(経皮)	25%検体	25	25	0	0	0	0/25	25	0	0	0	0/25	0	0
陽性対照	0.1%DNCB(皮内) 1%DNCB(経皮)	0.1%DNCB	10	0	0	1	9	10/10	0	0	0	10	10/10	100	100
	40%エタノール(皮内) 白色ワセリン(経皮)	0.1%DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

CDNB : 1-Chloro-2, 4-Dinitrobenzene

惹起の経皮貼付除去24及び48時間後の観察において、検体投与群及び陰性対照群のいずれの動物の適用部位にも皮膚感作反応はみられなかった。

一方、陽性対照群においては、全動物に中等度の紅斑ないし強度の紅斑及び浮腫が認められた。

以上の結果から、ダイアジノン3%粉剤の皮膚感作性はないと判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(3) 3%粒剤を用いた急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験(3%粒剤)

(資料No. 57)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：3%粒剤(新処方剤)

〔組成〕 ダイアジノン 3.0%  
不活性鉱石粒状物及び結合剤等 97.0%

供試動物： ラット 、雌、8週齢、体重 177.6~190.0 g、  
5匹

観察期間：14日間

試験方法：固定用量法

投与方法：乳鉢を用いて検体を微細な粉末にした後、0.5%CMCに懸濁して体重100g当り0.5mLを経口投与した。投与の約16時間前より投与後4時間まで絶食した。見当付け試験として2000 mg/kgを1匹に、主試験として2000 mg/kgを4匹に投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前、投与3日後、7日後及び14日後に体重を測定した。

試験終了時の全生存例について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与6時間後から発現 投与3日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

見当付け試験では一般状態の異常は認められなかった。主試験において、投与6時間後及び投与2日後に軟便がみられたが、投与3日後以降には一般状態の異常はみられなかった。

体重は、見当付け試験及び主試験の全例において、順調な増加がみられた。

剖検所見では、見当付け試験及び主試験の全例において、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験(3%粒剤) (資料No. 58)

試験機関： )

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：3%粒剤(新処方剤)

[組成] ダイアジノン 3.0%  
不活性鉱石粒状物及び結合剤等 97.0%

供試動物： ラット、雄 8週齢、雌 9週齢、  
体重 雄 272.6~290.4 g、雌 216.4~237.3 g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：限界試験

投与方法：乳鉢を用いて検体を微細な粉末にした後、0.5%CMCに懸濁して剪毛した背部(4×5cm)に塗布し、24時間閉塞貼付した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前、投与3日後、7日後及び14日後に体重を測定した。

試験終了時の全生存例について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2000	0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現例なし	中毒症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

雌雄いずれにも臨床的異常及び死亡例は認められなかった。

体重は、雌の対照群の3例及び検体投与群の2例において、投与3日後に減少がみられたが、投与7日後以降には順調な増加がみられた。

剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ウサギを用いた皮膚刺激性試験(3%粒剤)

(資料No. 59)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：3%粒剤(新処方剤)

[組成] ダイアジノン原体 3.0%  
不活性鉱石粒状物及び結合剤等 97.0%

供試動物： ウサギ、雄、15週齢、体重 2.41~2.72 kg、  
1群 3匹

観察期間：3日間

投与方法：乳鉢を用いて微細な粉末にした検体0.5 gを剃毛した背部皮膚(2.5 cm四方)に投与し、注射用水で湿らせた後、ガーゼパッチ及び粘着性伸縮包帯にて閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は微温湯を用いて除去した。

観察項目：暴露終了後1時間、1、2及び3日後に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)の有無を観察し、Draize法にしたがって採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1時間	1日	2日	3日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	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

いずれの観察においても、全例の適用部分に刺激性変化は認められなかった。

以上の結果より、ダイアジノン3%粒剤は、ウサギの皮膚に対し、刺激性はないものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた眼刺激性試験(3%粒剤)

(資料No. 60)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：3%粒剤(新処方剤)

〔組成〕	ダイアジノン原体	3.0%
	不活性鉱石粒状物及び結合剤等	97.0%

供試動物：                      ウサギ、雄、15週齢、体重 2.46～2.77 kg、  
非洗眼群 3匹、洗眼群 3匹

観察期間：72時間

投与方法：乳鉢を用いて検体を微細な粉末にした後、0.1 gを右眼に投与した。洗眼群の3匹には投与30秒後に注射用水で約30秒間洗眼を行った。非洗眼群の3匹については洗眼しなかった。左眼を無処置対照とした。

観察項目：投与1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法にしたがって採点した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

非洗眼群では、投与1時間後の観察で評点1の結膜発赤及び評点1の結膜浮腫が全例で認められた。投与24、48及び72時間後の観察では、角膜、虹彩及び結膜等の眼刺激性は全例において認められなかった。

洗眼群では、投与1時間後の観察で評点1の結膜発赤及び評点1の結膜浮腫が全例で認められた。投与24、48及び72時間後の観察では、角膜、虹彩及び結膜等の眼刺激性は全例において認められなかった。

以上の結果より、ダイアジノン3%粒剤は、ウサギの眼粘膜に対し、極軽度の刺激性ありと判断された。洗眼の効果は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

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	動物 番号  1	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4		0		0		0		0		
		虹彩			2	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	20	1	4	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4		1		0		0		0		
			分泌物	3		0		0		0		0		
	動物 番号  2	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4		0		0		0		0		
		虹彩			2	10	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	20	1	4	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4		1		0		0		0		
			分泌物	3		0		0		0		0		
	動物 番号  3	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4		0		0		0		0		
虹彩			2	10	0	0	0	0	0	0	0			
結膜		発赤	3	20	1	4	0	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4		1		0		0		0			
		分泌物	3		0		0		0		0			
合計				330	12	0	0	0	0					
平均				110	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0					
洗眼群 (3匹 平均)	角膜 混濁	程度	4	80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
		面積	4		0.0		0.0		0.0		0.0			
	虹彩			2	10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
	結膜	発赤	3	20	1.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		浮腫	4		1.0		0.0		0.0		0.0			
		分泌物	3		0.0		0.0		0.0		0.0			
合計				330	12	0	0	0	0					

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験(3%粒剤) (資料No. 61)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 3%粒剤(新処方剤)

[組成] ダイアジノン原体 3.0%  
不活性鉱石粒状物及び結合剤等 97.0%

供試動物: モルモット、雄、5週齢、体重 260~328 g、  
検体処置群 1群20匹、陰性対照群 1群10匹

観察期間: 48時間

試験方法: [Buehler法]

投与量設定根拠:

感作経皮貼付:

[第1回感作経皮貼付] 全例の肩部位を剃毛し、検体処置群では100%(w/v)の被験物質を、陰性対照群には注射用水を各々0.4 mL閉塞貼付した。各群とも貼付物は6時間後に除去した。

[第2回感作経皮貼付] 第1回感作経皮貼付後7日に同じ部位に同様の処置を行った。

[第3回感作経皮貼付] 第1回感作経皮貼付後14日に同じ部位に同様の処置を行った。

惹起経皮貼付: 第1回感作経皮貼付後28日に惹起投与を行った。惹起投与前日に全例の左右腹側部を剃毛して惹起適用部位とした。各群とも100%(w/v)の被験物質及び注射用水0.2 mLを2 cm×2 cmのパッチに広げて、それぞれ左右の腹側部に固定し、6時間閉塞貼付した。

観察項目: 惹起経皮貼付除去24及び48時間後に、惹起適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

結果：観察した皮膚反応は、下表のとおりである。

群	感作 惹起		供試動物数	感作反応動物数						感作陽性率 (%)					
				24時間				48時間							
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
				0	1	2	3		0			1		2	3
検体	100%検体 (経皮x3)	100%検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	注射用水 (経皮x3)	100%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
*陽性対照	1.0%DNCB (経皮x3)	0.1%DNCB	10	0	0	7	3	10/10	0	0	7	3	10/10	100	100
	オリーブ油 (経皮x3)	0.1%DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

\* 陽性対照 (CDNB : 1-Chloro-2,4-Dinitrobenzene) の成績は試験機関にて定期的  
的に実施しているバックグラウンドデータ (2006年6月2日実施)

検体処置群の全例で、惹起適用部位に皮膚反応が認められず、陰性対照群にお  
いても全例で皮膚反応が認められなかったため、検体投与による皮膚感作率は  
0%と算出し、本試験条件下では皮膚感作性陰性と分類した。

以上の結果より、ダイアジノン3%粒剤は、モルモットの皮膚に対して感作性はない  
ものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(4) 40%乳剤を用いた急性毒性

1) ラットにおける急性経口並びに経皮毒性試験(40%乳剤)

(資料No. 62)

試験機関：

報告書作成年

検体の純度：40%乳剤

〔組成〕 ダイアジノン 40.0%  
 乳化剤、有機溶剤等 60.0%

供試動物： ラット、11週齢、体重 雄 208～235 g、雌 147～166 g、  
 1群雌雄各10匹

観察期間：7日間(雌における経皮投与では14日間観察)

投与方法：経口投与では検体に蒸留水を加えて懸濁液とし、体重100g当たり1mLを胃内に投与した。絶食期間は報告書に記載なし。  
 経皮投与では検体をそのまま背部中央の剪毛皮膚(4×5cm)に24時間塗布した。

絶食期間：報告書に記載なし

観察項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

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。

投与方法		経口	
投与量 (mL/kg)		雄 0.445, 0.523, 0.604, 0.695	雌 0.637, 0.714, 0.800, 0.896, 1.003
LD <sub>50</sub> (95%信頼限界)	mL/kg	雄 0.564 (0.536～0.544)	雌 0.765 (0.725～0.806)
	mg/kg*	雄 630 (599～608)	雌 855 (810～900)
死亡開始時間及び終了時間		投与1日後から開始 投与3日後に終了	
症状発現時間及び消失時間		雄 投与2時間後から発現 投与5日後に消失 雌 投与1時間後から発現 投与6日後に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mL/kg)		雄 0.455 (508mg/kg*)	雌 0.637 (712mg/kg*)

\*：申請者が製剤の比重1.117から換算した値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

投与方法	経皮
投与量 (mL/kg)	5.0 (5585mg/kg*)
LD <sub>50</sub> (mL/kg) (95%信頼限界)	雌雄ともに5.0 (5585mg/kg*)以上
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	雄 投与2～3日後から発現 投与4日後に消失 雌 投与1日後から発現 投与7～8日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mL/kg)	雌雄ともに5.0 (5585mg/kg*)

\*：申請者が製剤の比重1.117から換算した値

中毒症状としては、雌雄に関係なく、経口投与では投与1～2時間後より自発運動が減少し、鎮静、流涎、流涙及び振せんを発症し、昏睡状態を示して死亡した。

経皮投与では鎮静し、雌では1日後より血性の流涙が認められ、3日後には下痢便の排泄が観察された。

体重は、雄で2日後、雌で3日後まで減少し、その後、生存動物では回復し、体重増加がみられた。

剖検所見では、死亡例に空腸及び回腸の出血が認められたが、生存例では雌雄ともに異常所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験(40%乳剤)

(資料No. 63)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：40%乳剤

[組成] ダイアジノン 40.0%  
乳化剤、有機溶剤等 60.0%

供試動物： マウス、6週齢、体重 雄 30.0±1.5 g、雌 26.3±0.8 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間(実施期間 5月7日～ 5月29日)

投与方法：検体に蒸留水を加えて懸濁液とし、体重10g当り0.1mLを胃内に経口投与した。  
絶食期間については報告書に記載なし。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	135, 175, 228, 296, 385, 500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 246 (215.3~281.4) 雌 320 (283.6~362.0)
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与2時間後から開始 投与3日後に終了 雌 投与2時間後から開始 投与4日後に終了
症状発現時間及び消失時間	雌雄ともに投与20分後から発現 雌雄ともに投与3日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 135 雌 175

中毒症状としては、雌雄に関係なく、自発運動の低下、流涎、流涙、鎮静及び衰弱が観察された。体重変化としては投与3日後に雄の175 mg/kg群以上と雌の全投与群で体重減少がみられたが、以後回復した。剖検所見では死亡例に腺胃粘膜及び小腸粘膜の出血が認められたが、生存例では特記すべき異常所見は認められなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ウサギを用いた皮膚刺激性試験(40%乳剤)

(資料No. 64)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：40%乳剤

〔組成〕	ダイアジノン	40.0%
	乳化剤、有機溶剤等	60.0%

供試動物：雄ウサギ、体重 2.26～2.92 kg、1群6匹

観察期間：14日間(実施期間 2月20日～ 5月2日)

試験方法：ウサギの背部被毛を適用前日に電動バリカンで剪毛し、電気カミソリで剃毛した。2×3 cmの試験部位を左右2か所設けた。左側には検体0.5 mLを塗布した2×3 cmのガーゼを、右側にはガーゼのみを適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は除去した。

観察項目：59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に準拠し、検体除去1、24、48及び72時間後に、その後は14日後まで毎日、塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、皮膚反応の判定を行った。  
一般状態及び体重変化についてもあわせて観察した。

結果：観察した刺激性変化の評点は、別表のとおりである。

検体除去1時間後に、非常に軽度の紅斑が6例中4例、はっきりした紅斑が1例に認められた。24時間後から非常に軽度の浮腫が3例に認められた。その後、紅斑、浮腫ともに漸次その程度を増し、紅斑では48時間後に非常に軽度の紅斑が3例、はっきりした紅斑が2例、中等度の紅斑が1例に認められ、72時間後から4日後にかけて3例に痂皮形成が認められた。また、浮腫では48時間後及び72時間後に非常に軽度の浮腫が2例に、軽度浮腫が1例に認められた。紅斑、痂皮及び浮腫はその後回復に向かい、5日後には浮腫の消失がみられたが、観察期間終了時の14日後でも2例に非常に軽度の紅斑が残存した。

以上の結果から、ダイアジノン40%乳剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があると判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン40%乳剤の皮膚刺激性試験 個体別刺激性評点

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間														
			1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日
1	紅斑・痂皮	4	0	1	1	1	1	1	1	1	0						
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
2	紅斑・痂皮	4	1	2	2	3	4	4	4	4	4	4	4	2	2	1	1
	浮腫	4	0	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	2	2	4	4	4	4	4	4	2	2	1	1	1	1
	浮腫	4	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	2	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	1	1	0
	浮腫	4	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	0									
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0									
6	紅斑・痂皮	4	2	2	1	1	1	1	1	1	0						
	浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0						
合計	紅斑・痂皮	24	6	10	10	14	15	14	14	14	12	10	10	7	4	3	2
	浮腫	24	1	4	4	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4.0	1.0	1.7	1.7	2.3	2.5	2.3	2.3	2.3	2.0	1.7	1.7	1.2	0.7	0.5	0.3
	浮腫	4.0	0.2	0.7	0.7	0.7	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた眼刺激性試験(40%乳剤)

(資料No. 65)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：40%乳剤

〔組成〕	ダイアジノン	40.0%
	乳化剤、有機溶剤等	60.0%

供試動物： ウサギ 雄、体重 2.22～2.51 kg、洗眼群 3 匹、非洗眼群 6 匹

観察期間：21日間(実施期間 2月20日～ 3月25日)

試験方法：検体0.1 mLをそのまま右眼に適用し、3匹は適用2分後に生理食塩水で洗眼した。6匹については洗眼しなかった。なお左眼は対照とし無処置とした。

観察項目：59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に準拠し、適用1、24、48及び72時間後に、その後は21日後まで毎日、角膜、虹彩、結膜を観察し、眼障害の判定を行った。一般症状及び体重変化についてもあわせて観察した。

結果：観察した刺激性変化の評点は、別表のとおりである。

非洗眼群では、検体適用1時間後に角膜のび漫性の混濁、虹彩の著明な深い褶または充血が認められた。結膜では明かな充血、び漫性の深紅色、眼瞼の外反を伴った明かな腫脹が認められ、漸次程度を増した。虹彩及び結膜での最大反応は24時間後に認められた。角膜及び結膜の発赤の最大反応は、それぞれ4日後及び3日後に認められた。その後これら症状は漸次回復したが、観察期間終了時の21日後においても、角膜のび漫性混濁、虹彩の充血、結膜の明らかな充血及び眼瞼の外反を伴った明らかな腫脹が観察された。

洗眼群では、投与1時間後に角膜のび漫性の混濁、虹彩の著明な深い褶または充血が認められた。結膜では明らかな充血と眼瞼の外反を伴った明らかな腫脹が認められた。虹彩及び結膜の浮腫はその後漸次回復した。角膜の最大反応は3日後、結膜の最大反応は5日後にそれぞれ認められた。これら症状は17日後にほとんど消失したが、観察期間終了時の21日後においても、結膜の明らかな充血が1例に残存した。

以上の結果から、ダイアジノン40%乳剤はウサギの眼粘膜に対して、非常に強い刺激性があり、この刺激性は洗眼によってわずかに軽減されるものと判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン40%乳剤の眼刺激性試験 個別刺激性評点

項目		最高 評点	適用後時間																						
			1hr	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日	15日	16日	17日	18日	19日	20日	21日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	1	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0								
		虹彩	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0								
		浮腫	4	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0								
	動物 番号 2	角膜混濁	4	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		浮腫	4	3	4	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0																
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0																
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0																
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0																
	動物 番号 4	角膜混濁	4	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	2
		虹彩	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		浮腫	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	動物 番号 5	角膜混濁	4	1	1	1	1	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0								
		虹彩	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0								
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0								
		浮腫	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0								
	動物 番号 6	角膜混濁	4	1	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
		虹彩	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1
		浮腫	4	3	4	4	4	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
合計		78	30	39	35	36	36	33	33	29	27	26	24	20	19	19	17	14	14	14	13	13	12	11	
平均		13	5.0	6.5	5.8	6.0	6.0	5.5	5.5	4.8	4.5	4.3	4.0	3.3	3.2	3.2	2.8	2.3	2.3	2.3	2.2	2.2	2.0	1.8	
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜混濁	4	1.3	1.3	1.7	2.0	1.7	1.7	1.3	1.0	1.0	0.7	0.7	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩	2	1.0	0.7	0.7	0.7	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.3	1.7	1.7	1.7	2.0	1.7	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.0	1.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	
		浮腫	4	2.7	2.0	2.3	2.0	2.0	2.0	1.7	1.3	1.0	1.0	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合計		39	18	16	19	19	17	18	15	12	11	10	10	7	5	5	2	2	2	1	1	1	1	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験(40%乳剤・700倍希釈液) (資料No. 66)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 40%乳剤

[組成]	ダイアジノン	40.0%
	乳化剤、有機溶剤等	60.0%

供試動物: ウサギ 雄、体重 2.20~2.39 kg、洗眼群3匹、非洗眼群6匹

観察期間: 3日間(実施期間 4月19日~ 5月5日)

試験方法: 検体を蒸留水で700倍の希釈液を調製し、その0.1 mLを右眼に適用した。3匹は適用2分後に生理食塩水で洗眼し、6匹については洗眼しなかった。なお、左眼は無処置対照とした。

観察項目: 59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に準拠し、暴露終了1時間後ならびに1、2及び3日後に、角膜、虹彩、結膜を観察し、眼障害の判定を行った。  
一般症状及び体重変化についてもあわせて観察した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は、次頁の表のとおりである。  
非洗眼群及び洗眼群とも、いずれの観察時においても刺激性変化を認めなかった。

以上の結果から、ダイアジノン40%乳剤の使用時濃度液(700倍希釈液)はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン40%乳剤700倍希釈液の眼刺激性試験

個別刺激性評点

項目		最高 評点	適用後時間					
			1時間	1日	2日	3日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合計		78	0	0	0	0		
平均		13	0.0	0.0	0.0	0.0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0		
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0		
	結膜	発赤	3	0.0	0.0	0.0	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合計		39	0	0	0	0	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6) ウサギを用いた眼刺激性試験(40%乳剤・50倍希釈液) (資料No. 67)

試験機関:

[G L P 対応]

報告書作成年

検体の純度: 40%乳剤

[組成] ダイアジノン	40.0%
乳化剤、有機溶剤等	60.0%

供試動物: ウサギ 雌、体重 3.3~4.5 kg、1群6匹

観察期間: 3日間(実施期間 5月18日~ 5月22日)

試験方法: 検体を水で50倍の希釈液に調製し、この希釈液を0.1 mL右眼に投与した。

観察項目: 59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に準拠し、投与1、24、48及び72時間後に、角膜、虹彩、結膜を観察し、眼障害の判定を行った。また、投与眼と非投与眼の両方にフルオレセインを点眼し、検体希釈液投与24時間後とそれ以後のすべての検査時にフルオレセインの取り込み量を測定した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は、別表のとおりである。

50倍に希釈した検体を右眼に投与してから1時間後、3匹のウサギの投与眼において軽度の結膜充血が認められた。また、2匹においては、投与眼からの少量の分泌物が見られた。投与24時間後には、4匹のウサギの投与眼において軽度の結膜充血が認められた。投与48時間後には、2匹のウサギの投与眼において軽度の結膜充血が認められた。投与72時間後には、6匹のウサギすべての投与眼において刺激の徴候は消失し回復していた。

フルオレセイン点眼検査では投与24時間後において、2匹のウサギの角膜においてごくわずかなフルオレセインの取り込み領域が認められた。投与48時間以後の検査ではフルオレセインの角膜への取り込みは認められなかった。

以上の結果から、ダイアジノン40%乳剤の50倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して僅かな刺激性があり、この刺激性は投与72時間以内に完全に回復すると判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン40%乳剤の50倍希釈液の眼刺激性試験 個体別刺激性評点

項目		最高 評点	適用後時間					
			1時間	1日	2日	3日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	+0 <sup>+</sup>	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	+1 <sup>+</sup>	*1*	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	*1*	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	1	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合計		78	3	4	2	0		
平均		13	0.5	0.7	0.3	0.0		

+ : 少量の分泌物が見られた動物

\* : フルオレセインの取り込みが認められた動物



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験(40%乳剤)

(資料No. 68)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：40%乳剤

[組成]	ダイアジノン	40.0%
	乳化剤、有機溶剤等	60.0%

供試動物： モルモット、体重 286～417 g、1群雌雄各10匹

観察期間：48時間(実施期間 5月27日～ 8月24日)

試験方法：[GPM法]

用量設定根拠；

(一次感作)	検体原液、50%(v/v)検体・FCA混合液
(二次感作)	検体原液
(1回目惹起)	検体原液
(2回目惹起)	10%(v/v)検体蒸留水溶液
(再感作)	検体原液
(3回目惹起)	10及び50%(v/v)検体蒸留水溶液

感作；適用前日にモルモットの背部を剪毛、剃毛した。検体投与群にはFCA、検体原液、50%(v/v)検体・FCA混合液を0.1 mLずつ皮内注射した(一次感作)。陰性対照群にはFCA、蒸留水及び蒸留水・FCA等量混合液を0.1 mLずつ皮内注射した。

両群ともに皮内注射6日後にラウリル硫酸ナトリウム(SLS)含有白色

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ワセリンを背部適用部位に塗布し、翌日(皮内注射7日後)、検体投与群には検体原液0.6 mLを吸収させた40×25 mmのろ紙を48時間閉塞貼付した(二次感作)。陰性対照群には蒸留水0.6 mLを吸収させたろ紙を48時間閉塞貼付した。

惹起；二次感作の2週間後、左腹側部には蒸留水を、右腹側部には検体原液を0.03 mL吸収させた直径10 mmのろ紙を24時間閉塞貼付した(1回目惹起)。両群の検体原液を局所適用した部位において軽度ないし重度の皮膚反応が認められたため、1回目惹起の7日後に、左腹側部に10%(v/v)検体蒸留水溶液を同様に適用した(2回目惹起)。

2回目の惹起により、両群とも2例で軽度の紅斑がみられた。

1回目、2回目の惹起で得られた結果を確認する目的で、再度局所適用による感作と惹起を行った。

再感作；2回目惹起の6日後、10%(w/v) S L S 含有白色ワセリンを背部適用部位に塗布した。翌日(2回目惹起の7日後)、検体投与群には検体原液を、対照群には蒸留水を二次感作と同様の方法で局所適用した。

再惹起；再感作の7日後、左腹側部には蒸留水を、右腹側部には10及び50%(v/v)検体蒸留水溶液を惹起と同様の方法で局所適用した。

観察項目：惹起の閉塞貼付除去24及び48時間後に、Magnusson-Kligman法により、適用部位における紅斑または浮腫の有無を肉眼的に観察した。

反応の程度を以下の基準で採点し、皮膚感作性の強さを評価した。

採点1以上の陽性反応が20匹中2匹以上に認められた場合に陽性と判定した。

採点	判定基準
0	反応なし
±	軽度散在性の紅斑
1	軽度びまん性または中等度散在性の紅斑
2	中等度びまん性の紅斑
3	強度びまん性の紅斑

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

結果：皮膚反応の観察結果は、下表のとおりである。

群			供試動物数	感作反応動物数						陽性率 (%)						
				24時間			48時間			24時間	48時間					
感作	惹起	皮膚反応評点			計	皮膚反応評点			計							
		0	±	1		2	3	0		±	1	2	3			
検体	検体原液/ 50%検体+FCA(皮内) 検体原液(経皮)	【1回目】 検体原液	4	3	2	7	3	12/19	4	2	3	8	2	13/19	63	68
		【2回目】 10%検体	18	1	0	0	0	0/19	17	2	0	0	0	0/19	0	0
	【再感作】 検体原液	【再惹起】 50%検体	10	7	1	1	0	2/19	14	4	0	1	0	1/19	11	5
		【再惹起】 10%検体	19	0	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0	0/19	0	0
陰性対照	蒸留水(皮内) 蒸留水(経皮)	【1回目】 検体原液	2	0	5	10	1	16/18	2	0	6	7	3	16/18	89	89
		【2回目】 10%検体	16	2	0	0	0	0/18	16	2	0	0	0	0/18	0	0
	【再感作】 蒸留水(経皮)	【再惹起】 50%検体	7	4	4	2	1	7/18	8	5	2	2	1	5/18	39	28
		【再惹起】 10%検体	18	0	0	0	0	0/18	18	0	0	0	0	0/18	0	0

1回目の惹起の閉塞貼付除去24及び48時間後に、検体投与群及び対照群の検体原液の適用部位で顕著な紅斑が生じた。また、再惹起の検体投与群及び対照群の50% (v/v) 検体蒸留水溶液の適用部位でも顕著な紅斑が生じた。これらの反応は、対照群でやや強く発現していることから、検体の刺激作用によるものと考えられた。2回目の惹起及び再惹起の10% (v/v) 検体蒸留水溶液の適用部位では、有意な紅斑は認められなかった。試験期間中、対照群の雄2匹及び検体投与群の雄1匹が死亡または切迫屠殺した。ダイアジノンに係る中毒症状等が認められないため、これら動物の死亡は投与に関連しているとは考えなかった。

以上の結果から、ダイアジノン40%乳剤の皮膚感作性はないと判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(5) 5%粒剤を用いた急性毒性(新処方)

1) ラットにおける急性経口毒性試験(5%粒剤)

(資料No. 69)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 5%粒剤(新処方剤)

[組成] ダイアジノン 5.0%  
不活性鉱石粒状物及び結合剤等 95.0%

供試動物: ラット 雌、8週齢、  
体重 181.1~190.2 g、5匹

観察期間: 14日間

試験方法: 固定用量法

投与方法: 乳鉢を用いて検体を微細な粉末にした後、0.5%CMCに懸濁して体重100g当たり0.5mLを経口投与した。投与の約16時間前より投与後4時間まで絶食した。見当付け試験として2000 mg/kgを1匹に、主試験として2000 mg/kgを4匹に投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前、投与3日後、7日後及び14日後に体重を測定した。

試験終了時の全生存例について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与6時間後から発現 投与3日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

見当付け試験では一般状態の異常は認められなかった。主試験において、投与6時間後及び投与2日後に軟便がみられたが、投与3日後以降には一般状態の異常はみられなかった。体重については、見当付け試験及び主試験の全例において、順調な増加がみられた。

剖検所見では、見当付け試験及び主試験の全例において、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験(5%粒剤)

(資料No. 70)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 5%粒剤(新処方剤)

[組成] ダイアジノン 5.0%  
不活性鉱石粒状物及び結合剤等 95.0%

供試動物: ラット、雄 8週齢、雌 9週齢、  
体重 雄 260.7~306.8 g、雌 207.0~229.1 g、1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

試験方法: 限界試験

投与方法: 乳鉢を用いて検体を微細な粉末にした後、0.5%CMCに懸濁して剪毛した背部4×5cmに塗布し、24時間閉塞貼付した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与3日後、7日後及び14日後に体重を測定した。

試験終了時の全生存例について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2000	0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現例なし	中毒症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

雌雄いずれにも臨床的異常及び死亡例は認められなかった。

体重については、雌の検体投与群の1例において、投与3日後に減少がみられたが、投与7日後以降には順調な増加がみられた。

剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ウサギを用いた皮膚刺激性試験(5%粒剤)

(資料No. 71)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：5%粒剤(新処方剤)

[組成] ダイアジノン 5.0%  
不活性鉱石粒状物及び結合剤等 95.0%

供試動物： ウサギ、雄、15週齢、体重 2.07~2.29 kg、  
1群 3匹

観察期間：3日間

投与方法：乳鉢を用いて微細な粉末にした検体0.5gを剃毛した背部皮膚(2.5cm四方)に投与し、注射用水で湿らせた後、ガーゼパッチ及び粘着性伸縮包帯にて閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は微温湯を用いて除去した。

観察項目：暴露終了後1時間、1、2及び3日後に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)の有無を観察し、Draize法にしたがって採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1時間	1日	2日	3日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	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

いずれの観察においても、全例の適用部分に刺激性変化は認められなかった。

以上の結果より、ダイアジノン5%粒剤は、ウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた眼刺激性試験(5%粒剤)

(資料No. 72)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：5%粒剤(新処方剤)

〔組成〕	ダイアジノン	5.0%
	不活性鉱石粒状物及び結合剤等	95.0%

供試動物：ウサギ、雄、15週齢、体重 2.15～2.70 kg、  
非洗眼群 3匹、洗眼群 3匹

観察期間：72時間

投与方法：乳鉢を用いて検体を微細な粉末にした後、0.1 gを右眼に投与した。洗眼群の3匹には投与30秒後に注射用水で約30秒間洗眼を行った。非洗眼群の3匹については洗眼しなかった。左眼を無処置対照とした。

観察項目：投与1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法にしたがって採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

非洗眼群では、投与1時間後の観察で評点1の結膜発赤、評点1の結膜浮腫及び評点1の分泌物が全例で認められた。投与24時間後の観察では評点1の結膜発赤が2例で認められた。投与48及び72時間後の観察では、角膜、虹彩及び結膜等の眼刺激性は全例において認められなかった。

洗眼群では、投与1時間後の観察で評点1の結膜発赤が全例で認められた。投与24時間後の観察では、評点1の結膜発赤が1例で認められた。投与48及び72時間後の観察では、角膜、虹彩及び結膜等の眼刺激性は全例において認められなかった。

以上の結果より、ダイアジノン5%粒剤は、ウサギの眼粘膜に対し、極軽度の刺激性ありと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン5%粒剤（新処方剤）の眼刺激性試験 個別別刺激性評点

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	動物 番号  1	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4		0		0		0		0	
		虹彩		2	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	20	1	6	1	2	0	0	0	0
			浮腫	4		1		0		0			
			分泌物	3		1		0		0			
	動物 番号  2	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4		0		0		0		0	
		虹彩		2	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	20	1	6	1	2	0	0	0	0
			浮腫	4		1		0		0			
			分泌物	3		1		0		0			
	動物 番号  3	角膜 混濁	程度	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4		0		0		0		0	
		虹彩		2	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	20	1	6	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4		1		0		0			
			分泌物	3		1		0		0			
合計		330		18		4		0		0			
平均		110		6.0		1.3		0.0		0.0			
洗眼群 (3匹 平均)	角膜 混濁	程度	4	80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		面積	4		0.0		0.0		0.0				
	虹彩		2	10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	20	1.0	2.0	0.3	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	
		浮腫	4		0.0		0.0		0.0				
		分泌物	3		0.0		0.0		0.0				
合計		330		6		2		0		0			



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験(5%粒剤)

(資料No. 73)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：5%粒剤(新処方剤)

〔組成〕	ダイアジノン	5.0%
	不活性鉱石粒状物及び結合剤等	95.0%

供試動物：モルモット、雄、5週齢、体重 286～340 g、  
検体処置群 1群20匹、陰性対照群 1群10匹

観察期間：30日間(惹起経皮貼付除去後48時間)

投与方法：[Buehler法]

投与量設定根拠；

感作経皮貼付；

[第1回感作経皮貼付] 全例の肩部位を剃毛し、検体処置群では100%(w/v)の被験物質を、陰性対照群には注射用水を各々0.4 mL閉塞貼付した。各群とも貼付物は6時間後に除去した。

[第2回感作経皮貼付] 第1回感作経皮貼付後7日に同じ部位に同様の処置を行った。

[第3回感作経皮貼付] 第1回感作経皮貼付後14日に同じ部位に同様の処置を行った。

惹起経皮貼付；第1回感作経皮貼付後28日に惹起投与を行った。惹起投与前日に全例の左右腹側部を剃毛して惹起適用部位とした。各群とも100%(w/v)の被験物質及び注射用水0.2 mLを2 cm×2 cmのパッチに広げて、それぞれ左右の腹側部に固定し、6時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起経皮貼付除去24及び48時間後に、惹起適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

結果：観察した皮膚反応は、下表のとおりである。

群	感作		供試動物数	感作反応動物数					感作陽性率 (%)						
				24時間				計	48時間				計	24h	48h
				皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	100%貼付 3回	100%貼付	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	注射用水 貼付3回	100%貼付	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
*陽性 *対照	1.0%貼付 3回	0.1%貼付	10	0	0	7	3	10/10	0	0	7	3	10/10	100	100
	オリーブ油 貼付3回	0.1%貼付	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

\* 陽性対照物質CDNB(1-Chloro-2,4-Dinitrobenzene)の成績は試験機関にて定期的に実施しているバックグラウンドデータ(2006年6月2日実施)

検体処置群の全例で、惹起適用部位に皮膚反応が認められず、陰性対照群においても全例で皮膚反応が認められなかったため、検体投与による皮膚感作率は0%と算出した。Magnussonらの皮膚感作性の分類によれば、検体は皮膚感作性グレードIのごく軽度の皮膚感作性を有する物質に分類されるが、感作率が0%であったことから、本試験条件下では皮膚感作性陰性と分類した。

以上の結果から、ダイアジノン5%粒剤の皮膚感作性はないと判断する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(6) 5%粒剤を用いた急性毒性(旧処方)

1) ラットにおける急性経口毒性試験(5%粒剤)

(資料No. 74)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 5%粒剤(旧処方剤)

[組成] ダイアジノン 5.0%

不活性鉱石粒状物及び結合剤等 95.0%

供試動物: ラット、6週齢、体重 雄 181.5±4.5 g、雌 139.0±4.3 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間: 14日間(実施期間 1月14日～ 2月6日)

投与方法: 乳鉢を用いて検体を十分に粉砕した後、0.5%CMC-Na水溶液に懸濁して体重  
100g当たり2mLを胃内に投与した。

絶食期間: 報告書に記載なし

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:	投与方法	経口
	投与量 (mg/kg)	2500, 3000, 3600, 4320, 5184, 6221
	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 4021 (3694.7~4412.3) 雌 5304 (4638.5~6941.9)
	死亡開始時間及び終了時間	雄 投与5時間後から開始 投与2日後に終了 雌 投与1日後から開始 投与2日後に終了
	症状発現時間及び消失時間	雄 投与3時間後から発現 投与1日後に消失 雌 投与3時間後から発現 投与2日後に消失
	死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに3000

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

中毒症状としては、雌雄に関係なく、自発運動の低下、流涎、流涙及び衰弱が観察された。体重変化としては投与3日後に雄の全投与群で、また雌の3000 mg/kg群以上の群で体重減少がみられたが、以後回復に向かった。剖検所見では死亡例に肺の出血、胃の出血がみられ、肺のうっ血と小腸及び膀胱外表部の出血が散見されたが、生存例では特記すべき異常所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験(5%粒剤)

(資料No. 75)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：5%粒剤(旧処方剤)

〔組成〕 ダイアジノン 5.0%  
不活性鉱石粒状物及び結合剤等 95.0%

供試動物： マウス、6週齢、体重 雄 33.4±1.3 g、雌 25.4±0.8 g  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間(実施期間 1月14日～ 2月6日)

投与方法：乳鉢を用いて検体を十分に粉碎した後、0.5%CMC-Na水溶液に懸濁して体重10g  
当たり0.2mLを胃内に投与した。

絶食期間：報告書に記載なし

観察項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：	投与方法	経口
	投与量 (mg/kg)	1538, 2000, 2600, 3380, 4394, 5712
	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 2051 (1860.8~2268.7) 雌 3586 (3072.9~4313.3)
	死亡開始時間及び終了時間	投与2時間後から開始 投与4日後に終了
	症状発現時間及び消失時間	投与10分後から発現 投与4日後に消失
	死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに1538

中毒症状としては、雌雄に関係なく、自発運動の低下、流涎、流涙、下痢、鎮静及び衰弱が観察された。

体重は、投与3日後に雄の全投与群で、また雌の2000 mg/kg以上の群で体重の減少がみられたが、雌雄とも10日後までには回復した。

剖検所見では、死亡例に肺の出血と胃のびらんがみられ、肺のうっ血と胃の出血が散見されたが、生存例では特記すべき異常所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験(5%粒剤)

(資料No. 76)

試験機関：

報告書作成年

検体の純度：5%粒剤(旧処方剤)

[組成] ダイアジノン 5.0%  
不活性鉱石粒状物及び結合剤等 95.0%

供試動物： ラット、7週齢、体重 雄 209.7±3.1 g、雌 157.0±4.9 g  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間(実施期間 1月14日～ 2月5日)

投与方法：適用約24時間前に電動バリカンでラットの背部を剪毛した。

検体は乳鉢で十分に粉碎した後、蒸留水で湿らせて背部皮膚4×5cmに適用した。  
適用時間は24時間とした。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。

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)	0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも2000以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに2000

中毒症状及び剖検所見において、各群雌雄ともなんら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験(5%粒剤)

(資料No. 77)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：5%粒剤(旧処方剤)

〔組成〕	ダイアジノン	5.0%
	不活性鉱石粒状物及び結合剤等	95.0%

供試動物：ウサギ 雄、体重 2.56~2.75 kg、1群 6匹

観察期間：3日間(実施期間 1月8日～ 1月25日)

投与方法：ウサギの背部被毛を適用前日に電動バリカンで剪毛し、電気カミソリで剃毛した。2×3 cmの試験部位を左右2か所設けた。右側には乳鉢を用いて粉碎した検体0.5 gを蒸留水で湿らせて塗布した2×3 cmのリント布を、左側にはリント布のみを適用した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は除去した。

観察項目：暴露終了1時間後、1、2及び3日後に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、次頁の表のとおりである。

観察期間をとおして、紅斑、浮腫、痂皮の形成等の皮膚刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から、ダイアジノン5%粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン 5% 粒剤の皮膚刺激性試験 個体別刺激性評点

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1 時間	1 日	2 日	3 日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	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



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験(5%粒剤)

(資料No. 78)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：5%粒剤(旧処方剤)

〔組成〕	ダイアジノン	5.0%
	不活性鉱石粒状物及び結合剤等	95.0%

供試動物：雄、12～13週齢、体重 2.27～2.62 kg、  
洗眼群3匹、非洗眼群6匹

観察期間：3日間(実施期間 3月20日～ 5月21日)

試験方法：検体を乳鉢で十分に粉碎し、0.1 g 右眼に適用した。適用後、検体のこぼれを防ぐために約1秒間閉眼させた。3匹は適用2分後に生理食塩水で洗眼した。6匹については洗眼しなかった。なお左眼は対照とし無処置とした。

観察項目：59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に準拠し、適用1、24、48及び72時間後に、角膜、虹彩、結膜を観察し、眼障害の判定を行った。  
一般状態及び体重変化についてもあわせて観察した。

結果：観察した刺激性変化の評点は、別表のとおりである。

非洗眼群では、適用1時間後に結膜において多少の血管に明らかな充血と、正常よりわずかな腫脹もしくは眼瞼の外反を伴った明らかな腫脹が全例に認められたが、発赤は24時間後、腫脹は48時間後までに全て消失した。洗眼群では、適用1時間後に結膜において多少の血管に明らかな充血が3例中1例、正常よりわずかな腫脹が全例に認められたが、これらの症状は24時間後に全て消失した。

以上の結果から、ダイアジノン5%粒剤はウサギの眼粘膜に対して軽度な刺激性を有するが、この刺激性は洗眼によって大きく軽減されるものと判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン5%粒剤の眼刺激性試験 個体別刺激性評点

項目		最高 評点	適用後時間					
			1時間	1日	2日	3日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
合計		78	15	3	0	0		
平均		13	2.5	0.5	0.0	0.0		
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	3	0.0	0.0	0.0	
		浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0	
	合計		39	4	0	0	0	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験(5%粒剤) (資料No. 79)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 5%粒剤(旧処方剤)

[組成] ダイアジノン 5.0%  
不活性鉱石粒状物及び結合剤等 95.0%

供試動物: モルモット 雄、5週齢、体重 323~380 g、1群25匹

観察期間: 48時間(実施期間 2月22日~ 4月26日)

試験方法: [GPM法]

用量設定根拠:

(一次感作) 5%(w/v)検体懸濁液  
(二次感作) 25%(w/w)検体白色ワセリン混合物  
(惹起) 25%(w/w)検体白色ワセリン混合物

感作; 適用前日にモルモットの背部を剪毛、剃毛した。検体投与群には Freund's Complete Adjuvant(FCA)、5%(w/v)検体懸濁液、10%(w/v)検体懸濁液・FCA等量混合液(混合液中の検体濃度は5%)を0.05 mlずつ各2か所皮内注射した。対照群にはFCA、MC溶液、MC溶液・FCA等量混合液を0.05 mlずつ、各2か所皮内注射した(一次感作)。

両群ともに皮内注射6日後に背部注射部位を剪毛、剃毛し、感作性増強の目的で10%(w/w)ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)含有白色ワセリン0.5gを塗布した。24時間後(皮内注射7日後)にSLSをアセトンでふき取った後、検体投与群には25%(w/w)検体白色ワセリン混合物を0.5g塗布した2×4cmの lint 布を48時間閉塞貼付した(二次感作)。対照群には白色ワセリン0.5gを同様に適用した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

惹起；二次感作の2週間後、右腹側部には25% (w/w) 検体白色ワセリン混合物 0.5 g を、左腹側部には白色ワセリン0.5 g をそれぞれ2×2 cmのプリント布に塗布して24時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起の経皮貼付除去24及び48時間後に、Magnusson-Kligman法により、適用部位における紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察した。

反応の程度を以下の基準で採点し、感作された動物数の割合(感作率)を求め、皮膚感作性の強さを評価した。

評点	判定基準
0	反応なし
1	散在性の軽度な紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑及び浮腫

評点1以上を陽性反応とした。

結果：各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数						感作陽性率(%)					
				24時間			48時間			計	計	24h	48h		
				皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計						
				0	1 2 3		0	1 2 3							
検体	5%検体(皮内) 25%検体(経皮)	25%検体	25	25	0	0	0	0/25	25	0	0	0	0		
	MC溶液(皮内) 白色ワセリン(経皮)	25%検体	25	25	0	0	0	0/25	25	0	0	0	0		
陽性対照	0.1%DNCB(皮内) 1%DNCB(経皮)	0.1%DNCB	10	0	0	2	8	10/10	0	1	0	9	10/10	100	100
	40%エタノール(皮内) 白色ワセリン(経皮)	0.1%DNCB		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

惹起の経皮貼付除去24及び48時間後の観察において、検体投与群及び陰性対照群のいずれの動物の適用部位にも皮膚感作反応はみられなかった。

一方、陽性対照群においては、全動物にまばらな軽い紅斑ないし強度の紅斑及び浮腫が認められた。

以上の結果から、ダイアジノン5%粒剤の皮膚感作性はないと判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(7)25%マイクロカプセル剤を用いた急性毒性(新処方)

1) ラットにおける急性経口毒性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 80)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 25%マイクロカプセル剤(新処方剤)

[組成] ダイアジノン 25.0%  
水、溶剤等 75.0%

供試動物: ラット、4~6週齢、体重 雄 114~128 g、雌 104~127 g  
1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間(実施期間 6月9日~ 6月23日)

投与方法: 検体を水で希釈し用時調製した投与液を、投与前前夜より絶食した動物にゴム製カテーテルを用いて100g当たり2mLを1回経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。  
投与直前と毎週1回体重を測定した。  
試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄ともに5000以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも5000

中毒症状、体重変化及び剖検所見において、雌雄ともなんら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 81)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年

検体の純度：25%マイクロカプセル剤(新処方剤)

〔組成〕 ダイアジノン 25.0%

水、溶剤等 75.0%

供試動物： マウス、体重 雄 21～23 g、雌 19～21 g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間(実施期間 6月9日～ 6月23日)

投与方法：検体を水で希釈して用時調製した投与液を、投与前一晚絶食した動物に金属製カニューレを用いて体重10g当たり0.2mLを1回経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と毎週1回体重を測定した。

試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：	投与方法	経口
	投与量 (mg/kg)	5000
	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄ともに5000以上
	死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
	症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現なし
	死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも5000

中毒症状、体重変化及び剖検所見において、雌雄ともなんら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 82)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：25%マイクロカプセル剤(新処方剤)

〔組成〕 ダイアジノン 25.0%

水、溶剤等 75.0%

供試動物： ラット、体重 雄 219～245 g、雌 215～233 g、  
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間(実施期間 6月8日～ 6月23日)

投与方法：適用前日にOster A5型バリカンでラットの背部を剪毛した。検体はそのまま動物の刈毛した皮膚表面に均一に塗布し(塗布面積不明)、四つ折りにした外科用ガーゼで塗布部位を覆った。適用時間は24時間とした。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と毎週1回体重を測定した。

試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄ともに2000以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも2000

中毒症状、体重変化及び剖検所見において、雌雄ともなんら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 83)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 25%マイクロカプセル剤(新処方剤)

〔組成〕	ダイアジノン	25.0%
	水、溶剤等	75.0%

供試動物: 白色ウサギ、雄、体重 3.3~4.5 kg、6匹

観察期間: 3日間(実施期間 5月25日~ 5月29日)

試験方法: ウサギの背部被毛を適用前日にOster A2型バリカンで刈毛した。検体0.5 mLをそのまま均一に塗布した2.5 cm×2.5 cmの外科用リント布を左腹側部に適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は除去した。

観察項目: 59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に準拠し、検体除去1、24、48及び72時間後に、塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、皮膚反応の判定を行った。

結果: 観察した刺激性変化の評点は、別表のとおりである。

観察期間をとおして紅斑、浮腫、痂皮の形成等の明白な皮膚刺激性反応は認められなかった。検体除去1時間後に、1匹の動物においてのみごく僅かな紅斑が認められたが、以後の検査時には回復した。

以上の結果から、ダイアジノン25%マイクロカプセル剤(新処方)はウサギの皮膚に対し刺激性はないと判定した。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン25%マイクロカプセル剤(新処方剤)の皮膚刺激性試験  
 個別刺激性評点

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1時間	1日	2日	3日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	1	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4.0	0.2	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 84)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：25%マイクロカプセル剤(新処方剤)

〔組成〕	ダイアジノン	25.0%
	水、溶剤等	75.0%

供試動物： ウサギ、雌、体重 4.0～5.0 kg、6匹

観察期間：3日間(実施期間 6月29日～ 7月9日)

投与方法：検体0.1 mLをそのまま右眼に投与した。

観察項目：59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に準拠し、投与1時間後ならびに1、2及び3日後に角膜、虹彩、結膜を観察し、眼障害の判定を行った。  
また、投与眼と非投与眼の両方にフルオレセインを点眼し、投与1日後とそれ以後のすべての検査時にフルオレセインの取り込み量を測定した。

結果：観察した刺激性変化の評点は、別表のとおりである。

検体をそのまま右眼に投与してから1時間後、3匹のウサギの投与眼において評点1の結膜充血が認められた。48時間後及び72時間後には、6匹のウサギすべての投与眼において刺激の徴候は消失し回復した。

フルオレセイン点眼検査では投与24時間後において、1匹のウサギの角膜においてごく僅かなフルオレセインの取り込み領域が認められた。投与48時間以後の検査ではフルオレセインの角膜への取り込みは認められなかった。

以上の結果から、ダイアジノン25%マイクロカプセル剤(新処方)はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないと判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン25%マイクロカプセル剤(新処方剤)の眼刺激性試験  
 個体別刺激性評点

項目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	1日	2日	3日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合計			78	3	0	0	0	
平均			13	0.5	0.0	0.0	0.0	

\* フルオレセインの取り込みが認められた動物

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 85)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 25%マイクロカプセル剤(新処方剤)

〔組成〕	ダイアジノン	25.0%
	水、溶剤等	75.0%

供試動物: モルモット、雌、体重 410~520 g、  
検体群 1 群20匹、陽性対照群10群、対照群 5 匹

観察期間: 48時間(実施期間 6月30日~ 8月5日)

試験方法: [GPM法]

用量設定根拠:

(一次感作) 5%(v/v)検体希釈液  
(二次感作) 検体原液  
(惹起) 検体原液及び50%(v/v)検体希釈液

一方、陽性対照群には、p-アミノ安息香酸エチル(ベンゾカイン)を用いて、以下の処理を行った。

(一次感作) 1%ベンゾカイン プロピレングリコール溶液  
(二次感作) 40%ベンゾカイン アセトン溶液  
(惹起) 40%及び30%ベンゾカイン アセトン溶液

感作; 適用当日にモルモットの背部を刈毛した。検体投与群には50%Freunds Complete Adjuvant(FCA)懸濁液、5%(v/v)検体希釈液、10%(v/v)検体FCA混合物・水等量混合液(混合液中の検体濃度は5%)を0.1 mLずつ各2か所皮内注射した。陰性対照群には50%FCA懸濁液、水、50%FCA懸濁液を0.1 mLずつ各2か所皮内注射した(一次感作)。皮内注射7日後、検体投与群には検体原液を十分に吸収させた4×2 cmのろ紙を48時間貼付した(二次感作)。陰性対照群には水を同様に適用した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

惹起；二次感作の2週間後、左腹側部には検体原液、右腹側部には50% (v/v) 検体希釈液、それぞれを十分に吸収させた2×2 cmのろ紙を24時間貼付した。

観察項目：惹起の経皮貼付除去24及び48時間後に、Magnusson-Kligman法により、適用部位における紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察した。

反応の程度を以下の基準で採点し、感作された動物数の割合(感作率)を求め、皮膚感作性の強さを評価した。

評点	判定基準
0	反応なし
1	散在性の軽度な紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑及び浮腫

評点1以上を陽性反応とした。

結果：観察した皮膚反応は、次頁の表のとおりである。

群		供試動物数	感作反応動物数								感作陽性率 (%)				
			24時間				48時間								
			感作	惹起	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24h
0	1	2			3	0	1	2		3	0	1	2		
検体	5%検体(皮内) 検体原液(経皮)	検体原液	20	6	9	5	0	14/20	3	11	5	1	17/20	70	85
		50%検体	20	14	3	3	0	6/20	11	6	3	0	9/20	30	45
陽性対照	1%ベンゾカイン(皮内) 40%ベンゾカイン(経皮)	40%ベンゾカイン	10	7	3	0	0	3/10	10	0	0	0	0/10	30	0
		30%ベンゾカイン	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

惹起の経皮貼付除去24及び48時間後の観察において、検体投与群の検体原液適用部位では20例中17例に、50% (v/v) 検体希釈液適用部位では20例中9例に皮膚反応が認められた。陰性対照群では検体原液または50% (v/v) 検体希釈液のいずれの適用部位とも皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群では、40%ベンゾカインによる惹起により、有意な皮膚感作性が認められた。

以上の結果から、ダイアジノン25%マイクロカプセル剤(新処方)は皮膚感作性ありと判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(8) 25%マイクロカプセル剤を用いた急性毒性(旧処方)

1) ラットにおける急性経口毒性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 86)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 25%マイクロカプセル剤(旧処方剤)

[組成] ダイアジノン 25.0%  
水、溶剤等 75.0%

供試動物 ラット、7週齢、体重 雄 185.4±5.3 g、雌 144.4±5.1 g  
1群雌雄各10匹

観察期間: 14日間(実施期間 6月16日～ 7月8日)

投与方法: 検体を蒸留水で希釈し、25%(w/v)となるように用時調製した投与液を、体重100g当たり2mLを金属製胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。

絶食期間: 報告書に記載なし

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。

試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:	投与方法	経口
	投与量 (mg/kg)	0、5000
	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄ともに5000以上
	死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
	症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現なし
	死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも5000

中毒症状及び剖検所見において、雌雄ともなんら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 87)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 25%マイクロカプセル剤(旧処方剤)

[組成] ダイアジノン 25.0%  
水、溶剤等 75.0%

供試動物: マウス、7週齢、体重 雄 32.7±0.8 g、雌 27.3±0.8 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間: 14日間(実施期間 6月16日～ 7月8日)

投与方法: 検体を蒸留水で希釈し、25<sup>w/v</sup>%となるように用時調製した投与液を、体重  
10g当たり0.2mLを金属製胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。

絶食期間: 報告書に記載なし

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。  
投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。  
試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄ともに5000以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも5000

中毒症状及び剖検所見において、雌雄ともなんら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 88)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：25%マイクロカプセル剤(旧処方剤)

〔組成〕	ダイアジノン	25.0%
	水、溶剤等	75.0%

供試動物：系ラット、7週齢、体重 雄 216.3±4.6 g、雌 160.8±5.3 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間(実施期間 6月16日～ 7月8日)

投与方法：適用約24時間前に電動バリカンでラットの背部を剪毛した。検体はそのままリント布(4×5cm)に塗布し、そのリント布を背部剪毛皮膚に適用した。適用時間は24時間とした。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。

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)	0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄ともに2000以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも2000

中毒症状及び剖検所見において、各群雌雄ともなんら特記すべき変化は認められなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 89)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 25%マイクロカプセル剤(旧処方剤)

〔組成〕	ダイアジノン	25.0%
	水、溶剤等	75.0%

供試動物: ウサギ、雄、13~15週齢、体重 2.52~2.74 kg、1群6匹

観察期間: 5日間(実施期間 5月27日~ 6月15日)

試験方法: ウサギの背部被毛を適用前日に電動バリカンで剪毛し、電気カミソリで剃毛した。2×3 cmの試験部位を左右2か所設けた。左側には検体0.5 mLを塗布した2×3 cmのリント布を、右側にはリント布のみを適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は除去した。

観察項目: 59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985年」に準拠し、検体除去1、24、48及び72時間後に、その後は5日後まで毎日、塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、皮膚反応の判定を行った。  
一般状態及び体重変化についてもあわせて観察した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は、別表のとおりである。  
検体除去1時間後に6例中4例に非常に軽度の紅斑がみられ、24時間後に1例で消失したが、他の3例ではその後も紅斑が持続してみられた。これらの紅斑は5日後に全て消失した。

以上の結果から、ダイアジノン25%マイクロカプセル剤はウサギの皮膚に対して軽微な刺激性があると判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン25%マイクロカプセル剤(旧処方剤)の皮膚刺激性試験  
 個別別刺激性評点

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間					
			1時間	1日	2日	3日	4日	5日
1	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
3	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
4	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
合計	紅斑・痂皮	24	4	3	3	3	3	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4.0	0.7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 90)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 25%マイクロカプセル剤(旧処方剤)

〔組成〕	ダイアジノン	25.0%
	水、溶剤等	75.0%

供試動物: ウサギ、雄、14~16週齢、体重 2.65~2.94 kg、  
洗眼群 3 匹、非洗眼群 6 匹

観察期間: 3 日間(実施期間 5 月 27 日 ~ 6 月 18 日)

試験方法: 検体をそのまま 0.1 mL 右眼に適用し、3 匹は適用 2 分後に生理食塩水で洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。なお左眼は対照とし無処置とした。

観察項目: 59 農蚕第 4200 号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985 年」に準拠し、適用 1、24、48 及び 72 時間後に、角膜、虹彩、結膜を観察し、眼障害の判定を行った。  
一般症状及び体重変化についてもあわせて観察した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は、別表のとおりである。  
非洗眼群、洗眼群ともに検体適用 1 時間後、結膜において 9 匹全例において多少の血管に明かな充血が認められたが、48 時間後には全て消失した。

以上の結果から、ダイアジノン 25% マイクロカプセル剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないと判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン25%マイクロカプセル剤(旧処方剤)の眼粘膜刺激性試験  
 個別刺激性評点

項目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	1日	2日	3日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合計			78	6	5	0	0	
平均			13	1.0	0.8	0.0	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	1.0	0.3	0.0	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合計			39	0	0	0	0

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験(25%マイクロカプセル剤) (資料No. 91)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 25%マイクロカプセル剤(旧処方剤)

[組成] ダイアジノン	25.0%
水、溶剤等	75.0%

供試動物: 雄モルモット、7週齢、体重 365~450 g、1群25匹

観察期間: 48時間(実施期間 2月22日~ 4月8日)

試験方法: [GPM法]

用量設定根拠;

(一次感作) 2%(v/v)検体希釈液(生理食塩液)

(二次感作) 検体原液

(惹起) 25%(v/v)検体希釈液(生理食塩液)

感作; 適用前日にモルモットの背部を剪毛、剃毛した。検体投与群には Freund's Complete Adjuvant (FCA)、2%(v/v)検体希釈液、4%(v/v)検体希釈液・FCA等量混合液(混合液中の検体濃度は2%)を0.05 mLずつ各2か所皮内注射した。対照群にはFCA、生理食塩液、生理食塩液・FCA等量混合液を0.05 mLずつ各2か所皮内注射した(一次感作)。

皮内注射7日後、検体投与群には検体原液0.5 mLを塗布した2×4 cmのリント布を48時間閉塞貼付した。対照群には生理食塩液0.5 mLを同様に適用した(二次感作)。

惹起; 二次感作の2週間後、右腹側部には25%(v/v)検体希釈液0.5 mLを、左腹側部には生理食塩液0.5 mLをそれぞれ2×2 cmのリント布に塗布して24時間閉塞貼付した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

観察項目：惹起の経皮貼付除去24及び48時間後に、Magnusson-Kligman法により、適用部位における紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察した。

反応の程度を以下の基準で採点し、感作された動物数の割合(感作率)を求め、皮膚感作性の強さを評価した。

評点	判定基準
0	反応なし
1	散在性の軽度な紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑及び浮腫

評点1以上を陽性反応とした。

結果：観察した皮膚反応は、次頁の表のとおりである。

群			供試動物数	感作反応動物数								感作陽性率(%)			
				24時間				48時間							
感作	惹起	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計				
		0		1	2		3	0	1	2		3			
											24h	48h			
検体	2%検体(皮内) 検体原液(経皮)	25%検体	25	7	14	4	0	18/25	7	8	10	0	18/25	72	72
	生理食塩水(皮内) 生理食塩水(経皮)	25%検体	25	21	4	0	0	4/25	25	0	0	0	0/25	16	0
陽性 対照	0.1%DNCB(皮内) 1%DNCB(経皮)	0.1%DNCB	10	0	3	7	0	10/10	0	0	3	7	10/10	100	100
	40%エタノール(皮内) 白色ワセリン(経皮)	0.1%DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

惹起のための閉塞貼付除去24及び48時間後に、検体投与群では検体適用部位において25例中18例にまばらな軽度の紅斑もしくは中等度の紅斑が認められた。対照群では検体除去24時間後にまばらな軽度の紅斑が4例にみられた。観察期間中、検体適用によると思われる一般症状及び体重変化における異常は認められなかった。

以上の結果から、ダイアジノン25%マイクロカプセル剤は皮膚感作性ありと判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(9) 40% EW剤を用いた急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験(40% EW剤)

(資料No. 92)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：40% EW剤

〔組成〕 ダイアジノン 40.0%  
水、界面活性剤等 60.0%

供試動物：

ラット、8～12週齢、

体重 雄 214～249 g、雌 201～229 g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間(実施期間

10月1日～

10月13日)

投与方法：検体をそのまま投与した。投与用量は検体の比重を測定し、要求される用量を算出し、金属製カニューレを用いて1回経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前、毎週1回及び死亡時に体重を測定した。

試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	707, 1000, 1414, 2000, 2828
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1802 (1569～2070) 雌 2593 (1693～3973)
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与4時間後から開始 投与1日後に終了 雌 投与1日後から開始 投与1日後に終了
症状発現時間及び消失時間	雄 投与30分後から発現 投与5日後に消失 雌 投与30分後から発現 投与7日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも1414

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

中毒症状としては、運動失調、眼球突出、血涙、下痢、るいそう、筋線維束攣縮、うずくまり姿勢、昏睡、流涙増加、立毛、呼吸頻度の減少、呼吸困難、喘ぎ呼吸、騒音呼吸、正向反射の消失、流涎増加、眼、口または鼻部周囲への赤色／褐色の着色、振せん、よろめき歩行、爪先歩行が観察された。

体重は、2000 mg/kg投与群雌1例で1週間目に体重が減少し、2週間目に体重が増加した動物以外、全動物は試験全期間中、体重の増加が認められた。

剖検所見では死亡例で、肺の出血または肺の赤色化、肝臓の暗色化または斑状蒼白化、腎臓の暗色化が認められた。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験(40%EW剤)

(資料No. 93)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：40%EW剤

[組成] ダイアジノン 40.0%  
水、界面活性剤等 60.0%

供試動物： マウス、6～8週齢、体重 雄 20～28 g、雌 20～25 g、  
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間(実施期間 10月7日～ 10月21日)

投与方法：検体に蒸留水を加え乳化液とし、所定濃度となるように投与液を用時調製し、  
体重10g当り0.1mlを金属製カニューレを用いて1回経口投与した。投与前に3  
～4時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。  
投与直前、毎週1回及び死亡時に体重を測定した。  
試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	342, 447, 585, 765, 1000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 585 (490～698) 雌 829 (744～923)
死亡開始時間及び終了時間	雄 投与30分後から開始 投与2日後に終了 雌 投与30分後から開始 投与3日後に終了
症状発現時間及び消失時間	雄 投与30分後から発現 投与4日後に消失 雌 投与30分後から発現 投与8日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも447

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

中毒症状としては、運動失調、下痢、腹部膨大、脱水、るいそう、うずくまり姿勢、嗜睡、流涙増加、立毛、眼瞼下垂、呼吸頻度の減少、騒音呼吸、流涎増加、眼周囲への赤色／褐色の着色、振せん、よろめき歩行、爪先歩行がみられた。

体重は、生存動物の雌雄とも全試験期間中、順調な増加が認められた。

剖検所見では死亡例で、肺の出血、肝臓の暗色化または蒼白化、腎臓の暗色化が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験(40%EW剤) (資料No. 94)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 40%EW剤

[組成] ダイアジノン 40.0%  
水、界面活性剤等 60.0%

供試動物: ラット、8~12週齢、  
体重 雄 207~233 g、雌 203~216 g、1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間(実施期間 10月7日~ 10月21日)

投与方法: 適用前日に獣医用バリカンでラットの背部を剪毛した。検体はそのまま動物の刈毛した皮膚表面(体表総面積の約10%)に均一に塗布し、外科用ガーゼで塗布部位を覆った。適用時間は24時間とした。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。  
投与直前と毎週1回体重を測定した。  
試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄ともに2000以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも2000

中毒症状、体重変化及び剖検所見において、雌雄ともなんら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験(40%EW剤) (資料No. 95)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 40%EW剤

〔組成〕	ダイアジノン	40.0%
	水、界面活性剤等	60.0%

供試動物: ウサギ、雄、体重 2.40~2.64 kg、1群6匹

観察期間: 3日間(実施期間 10月1日~ 10月4日)

試験方法: ウサギの背側部被毛を適用前日に獣医用バリカンで剪毛した。0.5 mLを塗布した2.5×2.5 cmのガーゼを貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は除去した。

観察項目: 暴露終了1時間後、1、2及び3日後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無をDraize法に従って観察し、皮膚反応の判定を行った。

結果: 観察した刺激性変化の採点は、次頁の表のとおりである。

暴露終了1時間後の観察では非常に軽度の紅斑が6例中6例にみられ、1日後では6例中3例に、2日後では6例中2例に認められた。また、非常に軽度の浮腫が暴露終了1時間後の観察で6例中2例に認められた。

暴露終了3日後の観察では、紅斑及び浮腫は全て回復した。

以上の結果から、ダイアジノン40%EW剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン40%EW剤の皮膚刺激性試験 個別別刺激性評点

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1時間	1日	2日	3日
1	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	6	3	2	0
	浮腫	24	3	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4.0	1.0	0.5	0.3	0.0
	浮腫	4.0	0.5	0.0	0.0	0.0

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験(40%EW剤)

(資料No. 96)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：40%EW剤

〔組成〕	ダイアジノン	40.0%
	水、界面活性剤等	60.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種、ウサギ、体重 2.39～2.94 kg

非洗眼群 雄6匹、洗眼群 雄2匹・雌1匹

観察期間：3日間(実施期間 10月13日～ 10月19日)

試験方法：検体0.1 mLをそのまま右眼に投与した。適用後検体のこぼれを防ぐため、約1秒間閉眼させた。3匹は適用2～3分後に蒸留水で洗眼した。6匹については洗眼しなかった。なお、左眼は対照とし無処置とした。

観察項目：投与1、24、48及び72時間後に、角膜、虹彩、結膜を観察し、Draize法に従って採点し、Kay and Calandra法に従って判定した。

結果：観察した刺激性変化の評点は、別表のとおりである。

非洗眼群において、検体をそのまま右眼に投与してから1時間後、全ての投与眼(6例)において軽度から中等度の結膜への刺激性がみられた。投与24時間後、軽微の結膜発赤が5例の投与眼において認められた。投与24時間以後それら刺激の徴候は消失し回復した。また、角膜及び虹彩への影響は試験全期間中認められなかった。

洗眼群において、検体をそのまま右眼に投与してから1時間後、全ての投与眼(3例)において軽度から中等度の結膜への刺激性がみられた。投与24時間後、軽微の結膜発赤が1例の投与眼において認められた。投与24時間以後それら刺激の徴候は消失し回復した。また、角膜及び虹彩への影響は試験全期間中認められなかった。

以上の結果から、ダイアジノン40%EW剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン40%EW剤の眼刺激性試験 刺激性評点

項目				最高 評点	投与後時間				
					1時間	1日	2日	3日	
非洗 眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	1	1	0	0	
			浮腫	8	1	0	0	0	
			分泌物	6	1	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	1	0	0	0	
			浮腫	8	1	0	0	0	
			分泌物	6	1	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	2	1	0	0	
			浮腫	8	1	0	0	0	
			分泌物	6	2	0	0	0	
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	2	1	0	0	
			浮腫	8	1	0	0	0	
			分泌物	6	2	0	0	0	
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0		
		面積		0	0	0	0		
	虹彩			10	0	0	0	0	
	結膜	発赤	6	2	1	0	0		
		浮腫	8	1	0	0	0		
		分泌物	6	1	0	0	0		
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0		
		面積		0	0	0	0		
	虹彩			10	0	0	0	0	
	結膜	発赤	6	2	1	0	0		
		浮腫	8	1	0	0	0		
		分泌物	6	2	0	0	0		
合計				660	50	10	0	0	
平均				110	8.3	1.7	0	0	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン40%EW剤の眼刺激性試験 刺激性評点

項目		最高 評点	投与後時間				
			1時間	1日	2日	3日	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0
		面積		0	0	0	0
	虹彩		10	0	0	0	0
	結膜	発赤	6	1.7	0.3	0	0
		浮腫	8	1	0	0	0
		分泌物	6	1	0	0	0
	合計		110	6.7	0.7	0	0



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験(40%EW剤) (資料No. 97)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 40%EW剤

〔組成〕	ダイアジノン	40.0%
	水、界面活性剤等	60.0%

供試動物: モルモット、体重 324~420 g、  
検体投与群 雌20匹、陽性対照群 雌10匹

観察期間: 48時間(実施期間 9月22日~ 10月27日)

試験方法:

(一次感作) 1%(w/v)検体蒸留水溶液  
1%(w/v)検体蒸留水溶液とFCA等量混合液  
(二次感作) 検体原液  
(惹起) 検体原液  
75%(v/v)検体蒸留水溶液

感作; 適用日にモルモットの背部を刈毛した。検体投与群には50%Freunds Complete Adjuvant(FCA)懸濁液、1%(w/v)検体蒸留水溶液、1%(w/v)検体蒸留水溶液とFCA等量混合液を0.1 mLずつ各2カ所皮内注射した。対照群には50%FCA懸濁液、水、25%FCA懸濁液を0.1 mLずつ各2カ所皮内注射した(一次感作)。

両群ともに皮内注射7日後に背部注射部位を剃毛し、検体投与群には検体原液を十分に吸収させた4 cm×2 cmのろ紙を48時間貼付した。対照群には何も含ませていない4 cm×2 cmのろ紙を48時間貼付した(二次感作)。

惹起; 二次感作の2週間後に、全ての動物の腹側部を刈毛した。右腹側部には検体原液を十分に吸収させた2 cm×2 cmのろ紙を、また、右腹側部に75%(v/v)検

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

体希釈液を十分に吸収させた2 cm×2 cmのろ紙を24時間貼付した。

陽性対照群；陽性対照群は、DNCB(2,4-dinitrochlorobenzene)を用いて、以下の処理を行った結果、有意な皮膚感作性が認められた。

(一次感作) 1% (w/v) DNCB ピーナッツオイルBP

1% (w/v) DNCB ピーナッツオイルBPとFCA等量混合液

(二次感作) 0.75% (w/v) DNCB 80%エタノール溶液

(惹起) 0.25% (w/v) DNCB 80%エタノール溶液

0.1% (w/v) DNCB 80%エタノール溶液

観察項目：惹起のための閉塞貼付除去24及び48時間後に、Magnusson-Kligman法により、惹起部位における皮膚の紅斑・痂皮または浮腫の有無を肉眼的に観察し、反応の程度を4段階に評点し、感作された動物数の割合(皮膚反応の出現率と感作率)を求め、皮膚感作性の強さを評価した。また、全動物の体重を試験開始前及び試験終了時に測定した。

結果：観察した皮膚反応は、下表のとおりである。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数								感作陽性率 (%)			
				24時間				48時間							
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24h	48h
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	1%検体 検体原液	検体原液	20	15	0	5	0	5/20	15	0	5	0	5/20	25	25
		75%検体		16	3	1	0	4/20	16	4	0	0	4/20	20	20
	溶媒	原液貼付 75%貼付	19*	19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0	0
陽性 対照	1%注射 0.75%貼付	0.25%貼付	10	0	0	6	4	10/10	0	0	7	3	10/10	100	100
		0.1%貼付		0	0	9	1	10/10	0	0	9	1	10/10	100	100
	溶媒	0.25%貼付 0.1%貼付	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
				10	10	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

対照群において初回感作9日後に1匹の死亡が認められた。死亡原因は判明しなかったが、この動物の欠如が試験目的及び公正性に影響しないと考えられた。惹起のための貼付除去24及び48時間後の観察において、検体投与群の検体原液適用部位においては20例中5例に皮膚反応が認められた。また、75% (v/v) 検体希釈液適用部位においては20例中4例に皮膚反応が認められた。対照群では検体原液適用部位及び75% (v/v) 検体希釈液適用部位とも皮膚反応は認められなかった。

観察期間中、検体適用によると思われる一般症状及び体重変化における異常は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、全動物に明瞭な紅斑または浮腫がみられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

以上の結果から、ダイアジノン40%EW剤は25%の感作率を示すことから軽度の感作性を示すと結論した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(10) 10%粒剤を用いた急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験(10%粒剤)

(資料No. 98)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：10%粒剤

[組成] ダイアジノン 10.0%  
不活性鉱石粒状物、結合剤等 90.0%

供試動物：

ラット、8～12週齢、

体重 雄 210～225 g、雌 207～213 g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間(実施期間 12月16日～ 1月5日)

投与方法：検体を粉砕して粉末状にし、落花生油で所定濃度の懸濁液を調製し、体重100g  
当り1mLを金属製カニューレを用いて1回経口投与した。投与前に一晩絶食し  
た。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。

投与直前、毎週1回体重を測定した。

試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄ともに5000以上
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	雄 投与4時間後から発現 投与4日後に消失 雌 投与4時間後から発現 投与3日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに5000

中毒症状としては、円背位、嗜眠、立毛、緩徐呼吸、呼吸困難、筋線維束痙攣、  
運動失調、時折の体振せん、眼・口・鼻部周囲の赤色／褐色の汚染が観察され  
た。

体重は、生存動物の雌雄とも試験全期間中、体重の増加が認められた。

剖検所見では雌雄ともに異常所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験(10%粒剤)

(資料No. 99)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：10%粒剤

[組成] ダイアジノン 10.0%  
不活性鉱石粒状物、結合剤等 90.0%

供試動物： マウス、6～8週齢、体重 雄 22～29 g、雌 20～25 g、  
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間(2000 mg/kg投与群の雄生存動物は17日間観察)  
(実施期間 12月16日～ 1月28日)

投与方法：検体を粉砕して粉末状にし、落花生油で所定濃度の懸濁液を調製し、体重10g  
当り0.1mLを金属製カニューレを用いて1回経口投与した。投与前に3～4時  
間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。  
投与直前、毎週1回及び死亡時に体重を測定した。  
死亡動物及び切迫殺動物、試験終了時の全生存動物について肉眼的病理  
検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	128, 320, 800, 2000, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1519 (1053～2192) 雌 1265 ( 800～2000)
死亡開始時間及び終了時間	雄雌ともに1日後から開始 雄雌ともに4日後に終了
症状発現時間及び消失時間	雄 投与1時間後から発現 投与16日後に消失 雌 投与1時間後から発現 投与3日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに800

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

中毒症状としては、円背位、嗜眠、立毛、緩徐呼吸、呼吸困難、眼瞼下垂、運動失調、よろめき歩行、流涙増加、脱水、四肢の蒼白化、削瘦、眼周囲の赤色／褐色の汚染が観察された。

体重は、生存動物の雌雄とも全試験期間中、順調な増加が認められた。

剖検所見では死亡例で、肺の出血または異常赤色化、肝臓の暗色化または蒼白化、脾臓の蒼白化、腎臓の暗色化または蒼白化、消化管粘膜の白色化、前胃の腐肉形成、大腸及び小腸の出血が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験(10%粒剤) (資料No. 100)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：10%粒剤

[組成] ダイアジノン 10.0%  
不活性鉱石粒状物、結合剤等 90.0%

供試動物： ラット、8～12週齢、  
体重 雄 202～224 g、雌 201～227 g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間(実施期間 12月22日～ 1月5日)

投与方法：適用前日に動物用バリカンでラットの背部を剪毛した。検体はそのまま動物の刈毛した皮膚表面(体表総面積の約10%)に均一に塗布し、外科用ガーゼで塗布部位を覆った。適用時間は24時間とした。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、観察期間中、毎日観察した。  
投与直前と毎週1回体重を測定した。  
試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：	投与方法	経皮
	投与量 (mg/kg)	2000
	LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄ともに2000以上
	死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
	症状発現時間及び消失時間	中毒症状発現なし
	死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに2000

中毒症状、体重変化及び剖検所見において、雌雄ともなんら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験(10%粒剤) (資料No. 101)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年

検体の純度：10%粒剤

[組成] ダイアジノン 10.0%  
不活性鉱石粒状物、結合剤等 90.0%

供試動物： ウサギ、体重 2.65~3.19 kg、雄5匹 雌1匹

観察期間：3日間(実施期間 12月15日～ 12月18日)

投与方法：ウサギの背側部被毛を適用前日に動物用バリカンで剪毛した。0.5 mLの蒸留水で湿らせた検体0.5 gを塗布した2.5×2.5 cmのガーゼを貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は除去した。

観察項目：暴露終了後1時間、1、2及び3日後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無をDraize法に従って観察し、皮膚反応の判定を行った。

結果：観察した刺激性変化の評点は、以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1時間	1日	2日	3日
紅斑・痂皮	4	0.8	0	0	0
浮腫	4	0.7	0	0	0
合計	8	1.5	0	0	0

暴露終了1時間後に、極めて軽度の紅斑が6例中5例に、極めて軽度の浮腫が4例にみられたが、1日後にはすべての投与部位の皮膚は正常に回復した。

以上の結果から、ダイアジノン10%粒剤は、ウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験(10%粒剤)

(資料No. 102)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度: 10%粒剤

[組成] ダイアジノン	10.0%
不活性鉱石粒状物、結合剤等	90.0%

供試動物:                   ウサギ、体重 2.93~3.34 kg、  
非洗眼群 雄5匹雌1匹

観察期間: 3日間(実施期間           12月23日~           1月8日)

投与方法: 検体0.1 mL(約98 mg)を右眼に投与した。適用後検体のこぼれを防ぐために約1秒間閉眼させ、洗眼はしなかった。なお、左眼は無処置対照とした。

観察項目: 暴露終了1時間後、1、2及び3日後に、角膜、虹彩、結膜を観察し、Draize法に従って採点し、Kay and Calandra法に従って判定した。

結 果: 観察した刺激性変化の評点は、次頁の表のとおりである。

検体をそのまま右眼に投与してから1時間後、虹彩の炎症が2例に認められた。また、全ての投与眼(6例)において中等度の結膜への刺激性がみられた。投与24時間後、極微から中等度の刺激性が認められた。投与48時間以後には極微程度の結膜の刺激性が認められた。

以上の結果から、ダイアジノン10%粒剤は、ウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性があるものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノン10%粒剤の眼刺激性試験 刺激性評点

項目				最高 評点	投与後時間				
					1時間	1日	2日	3日	
非洗眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	2	1	1	0	
			浮腫	8	2	1	1	0	
			分泌物	6	2	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	2	2	1	0	
			浮腫	8	2	1	0	0	
			分泌物	6	2	1	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	1	0	0	0
		結膜	発赤	6	2	2	1	0	
			浮腫	8	2	1	0	0	
			分泌物	6	2	1	0	0	
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	
			面積		0	0	0	0	
		虹彩			10	1	0	0	0
		結膜	発赤	6	2	2	1	0	
			浮腫	8	2	1	0	0	
			分泌物	6	2	1	0	0	
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0		
		面積		0	0	0	0		
	虹彩			10	0	0	0	0	
	結膜	発赤	6	2	1	0	0		
		浮腫	8	2	1	0	0		
		分泌物	6	2	1	0	0		
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0		
		面積		0	0	0	0		
	虹彩			10	0	0	0	0	
	結膜	発赤	6	2	2	1	0		
		浮腫	8	2	1	0	0		
		分泌物	6	2	1	0	0		
合計				660	80	42	12	0	
平均				110	13.3	7.0	2.0	0.0	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験(10%粒剤) (資料No. 103)

試験機関:

[G L P 対応]

報告書作成年

検体の純度: 10%粒剤

[組成] ダイアジノン 10.0%  
不活性鉱石粒状物及び結合剤等 90.0%

供試動物: モルモット、雌、8~12週齢、体重 327~418 g

検体処置群(A群) 20匹、

検体処置群に対する陰性対照群(B群)、陽性対照群(C群)及び陽性対照群に対する陰性対照群(D群) 1群各10匹

観察期間: 48時間

(実施期間 12月8日~ 1月21日)

試験方法: [Buehler法]

感作濃度設定; 検体の10、25、50及び75%(w/w)のワセリン調製物を貼付し、弱~中程度以上の皮膚刺激性が認められた75%を感作経皮貼付濃度とした。

惹起濃度設定; 検体の50及び75%(w/w)のワセリン調製物を貼付し、皮膚刺激性の認められない50%(w/w)及び75%(w/w)を惹起経皮貼付濃度とした。

感作経皮貼付;

[第1回感作貼付] 全例の左腹側部を動物用バリカンで剪毛し、検体処置群(A群)では75%(w/w)検体ワセリン調製物を、陽性対照群(C群)には0.5%(w/w)濃度の2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)液(無水エタノール溶液)を閉塞貼付した。また各々の陰性対照群としてB群及びD群には検体及びDNCBを用いず同様の処置を行った。各群とも貼付物は6時間後に除去した。

[第2回感作貼付] 第1回感作経皮貼付後7日に同じ部位に同様の処置を行った。

[第3回感作貼付] 第1回感作経皮貼付後14日に同じ部位に同様の処置を行った。

惹起経皮貼付; 第1回感作経皮貼付後28日に惹起投与を行った。惹起投与前日に全例の右腹側部を剪毛し、A群及びB群では50%(w/w)及び75%(w/w)の検体の惹起経皮貼付薬液を、C群及びD群では0.025%(w/v)及び0.05%(w/v)のDNCBの惹起経皮貼付薬液(無水エタノール溶液)を6時間閉塞貼付した。

観察項目: 惹起経皮貼付除去24及び48時間後に、惹起適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

結果：観察した皮膚反応は、下表のとおりである。

群		供試動物数	感作反応動物数								感作陽性率 (%)				
			24時間				48時間								
感作	惹起		皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計			
			0	1	2	3		0	1	2	3				
		24h			48h										
検体	75%貼付 3回	75%/50% 貼付	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒貼付 3回	75%/50% 貼付		10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0
陽性 対照	0.5%貼付 3回	0.05%/0.025% 貼付	10	0	5	5	0	10/10	3	7	0	0	7/10	100	70
	溶媒貼付 3回	0.05%/0.025% 貼付		10	7	3	0	0	3/10	9	1	0	0	1/10	30
				10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
				10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

検体処置群及び検体処置群に対する陰性対照群では、全例において肉眼的に変化は認められなかった(評点0)。また、検体の皮膚感作率は0%と算出した。

以上の結果より、ダイアジノン10%粒剤は、モルモットに対して皮膚感作性はないと判断する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

#### 4. 参考資料

1) ラットを用いた24週間反復経口投与毒性試験[参考資料]

(資料No. 13)

試験機関：  
報告書作成年

<申請者注：

>

検体の純度： (原体)

供試動物： ラット、1群雌雄各30匹、投与開始時雌雄各6週齢、投与開始時平均体重 雄 105 g、雌 90 g、投与4、12及び24週後に各群雌雄各10匹を屠殺した。

投与期間：24週間(6カ月間)

投与方法：検体を0、5、25、125及び500 ppmの濃度で飼料に混入し、24週間にわたって随時摂食させた。

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；全動物について一般症状及び生死を毎日観察した。

投与期間を通じて、検体投与に関連づけられる中毒症状は認められなかった。  
検体投与群及び対照群とも死亡動物はなかった。

体重変化；投与開始後、毎週1回すべての動物の体重を測定した。

投与4週後の500 ppm群の雄において、軽度な体重増加抑制がみられたが、12週及び24週間観察の検体投与群では、検体の投与濃度間に明瞭な差は認められなかったことから、検体の影響とは考えなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

体重変化を次表に示す。

投与週	性別および用量群 (ppm)									
	雄					雌				
	0	5	25	125	500	0	5	25	125	500
4										
12										
24										

表中の数値は体重変化量(g) = 最終体重(g) - 投与開始時体重(g)  
統計処理を実施せず。

摂餌量；毎週1回摂餌量をケージ毎に測定し、それらケージの収容動物数から1匹当りの摂餌量を算出した。

摂餌量には、検体投与群と対照群との間に著明な差は認められなかった。

飲水量；毎週1回飲水量をケージ毎に測定し、それらケージの収容動物数から1匹当りの飲水量を算出した。

飲水量には、検体投与群と対照群との間に著明な差は認められなかった。

検体摂取量；WHO方式にて換算した検体摂取量は、5、25、125及び500 ppmでそれぞれ0.25、1.25、6.25及び25 mg/kg/dayであった。

血液学的検査；投与4、12及び24週後に各群雌雄各10匹を対象として、エーテル麻酔下にて、腹部大動脈より採血して、以下の項目の測定を行った。  
赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値

いずれの投与群においても対照群との間に検体投与に関連づけられる差は認められなかった。

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

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、アルカリホスファターゼ(AIP)  
コリンエステラーゼ活性測定は血液生化学的検査と同一時期・動物を対象として、血漿、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性を測定した。

投与4週後に、25 ppm群以上の検体投与群雌雄において赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。投与12週後に、125 ppm群以上の群で明らかな血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の低下がみられた。投与24週後に、500 ppm



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与4及び12週後の中間計画殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

いずれの投与群においても検体投与に関連づけられる変化は認められなかった。

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

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、副腎、精巣、卵巣、胃、十二指腸、小腸、大腸、リンパ節、骨髄、脊髄、眼球、膀胱、気管

500 ppm群の雄において投与24週間後の検査でごく軽度な腎臓の細胞浸潤が散見された。その他、検体投与に関連づけられる変化は認められなかった。

<申請者注：

>

以上の結果から、ダイアジノン原体のラットを用いた24週間混餌経口毒性試験における影響としては、500 ppm及び125 ppm群雌雄での血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、500 ppm群雄における腎臓の細胞浸潤が認められた。従って、当試験における無毒性量は 125 ppm (6.25 mg/kg/day：WHO方式による換算値)、最小中毒量は500 ppm (25 mg/kg/day：WHO方式による換算値)と判定した。

<申請者注：



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) イヌを用いた経口投与による反復経口投与試験[参考データ] (資料No. 15)

試験機関: Food and Drug Administration, U.S Department of Health, Education and Welfare (米国)

報告者及び報告誌: Earl, F.L. *et al*, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 18, 285-295, 1971

<申請者注:

>

検体の純度: 原体(約95%; 安定剤として5%エポキシソールを含有)

供試動物: ビーグル犬、1群雌雄各3匹、開始時7~9カ月齢、体重5.8~9.4 kg

投与期間: 8カ月間

投与方法: 検体をコーン油に溶解してゼラチンカプセル内に封入し、0、2.5、5.0、10及び20 mg/kg/dayの投与群を設けて8カ月間毎日経口投与した。飼料は犬用標準飼料を1日1回、各動物に35 g/kg/日ずつ与えた。

用量設定根拠: 1群2匹のビーグル犬を用いて、5、10、25、50、100、300、400及び500 mg/kg/dayの用量で検体を反復投与して、用量設定試験を実施した。

その結果、5及び10 mg/kg/dayでは69ないし148日間の反復投与で死亡例はみられなかった。25 mg/kg/dayでは10日間の反復投与で1例が死亡し、残りの1例は15日間の反復投与で死亡しなかったものの、瀕死状態であった。50 mg/kg/dayでは5日間の反復投与で2例とも死亡しなかった。100 mg/kg/dayでは5日間の反復投与で1例のみが死亡した。300 mg/kg/dayでは1日ないし3日で2例とも、400 mg/kg/dayでは1日で2例とも死亡した。500 mg/kg/dayでは1日で1例のみ死亡した。

5~100 mg/kg/dayの用量を投与した動物の病理検査では消化管のうっ血ないし出血や硬膜の出血がみられ、病理組織学的検査では消化管内の出血、肝および腎の色素沈着が認められた。ダイアジノンの50 mg/kg/day反復投与では4日間、25 mg/kg/dayでは15日間は生存し得ると考えられた。

以上の結果を参考にして、8カ月間の反復投与を行う本試験の検体投与用量を0、2.5、5.0、10及び20 mg/kg/dayとした。

観察・検査項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般症状及び生死を毎日観察した。

投与量(mg/kg/day)		0	2.5	5.0	10	20
死亡数	雄	0/3	0/3	0/3	1/3	3/3
	雌	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

20 mg/kg/day群において、投与開始後4～14日から、雄2例及び雌1例に、嘔吐、下痢、繊維束攣縮といったコリン作動性所見がみられ始めた。これらの所見は、次第に悪化し、投与14日後に雄1例が、19日後に雌1例が瀕死状態となったため、屠殺した。また、投与24日後に雄1例が死亡した。これら屠殺・死亡した動物の摂餌量は正常動物の摂餌量に比較して減少していた。更に雄1頭に投与開始後4日から下痢及び嘔吐がみられ、投与166日後に死亡した。試験終了時まで生存した動物は雌2例のみであり、これらについても下痢及び嘔吐が複数回みられた。

10 mg/kg群では、投与開始後45日まで雄1頭で強いコリン作動性所見がみられた。その後回復したが、体重が3 kg少なく、試験終了5日前に死亡した。

対照群、2.5及び5.0 mg/kg/day群では、試験期間中、検体投与に関連したと思われる異常所見はみられなかった。

血液学的検査；試験開始前及び試験期間の毎月1回、全動物を対象として頸静脈より採血し、以下の項目について検査した。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間

その結果、いずれの投与群においても、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の検査時間・動物を対象として、血清を用いて以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、尿素窒素、血糖、クレアチニン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)乳酸脱水素酵素、オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ(OCT)、クレアチンフォスフォキナーゼ、アミラーゼ、リパーゼ、総脂質

その結果、20 mg/kg/day群の投与166日後に死亡した雄1例において、ALP、AST、乳酸脱水素酵素及びOCTの上昇が認められた。また、同群の別の1例にアミラーゼの上昇がみられた。10 mg/kg/day群では、試験終了5日前に死亡した雄1例においてALP、AST、乳酸脱水素酵素及びOCTの上昇が認められ、3例にアミラーゼの上昇も認められた。これらの変化は他の検査項目で対応する所見がないことから検体投与との関連性を明らかにすることはできなかった。その他の投与群では、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

<申請者注：

血液生化学的検査のまとめ

検査項目	性別及び投与量(mg/kg/day)							
	雄				雌			
	2.5	5.0	10	20	2.5	5.0	10	20
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3
ALP 増加	0 <sup>a</sup>	0	1/3	1/3	0	0	0	0
AST 増加	0	0	1/3	1/3	0	0	0	0
乳酸脱水素酵素 増加	0	0	1/3	1/3	0	0	0	0
OCT 増加	0	0	0/3	1/3	0	0	0	0
アマラーゼ 増加	0/3	0/3	3/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3

a: 発生例数

骨髓球検査；投与期間終了時に全動物を対象として、第3、第4または第5肋骨より骨髓球を採取し、骨髓球対赤血球比を測定した。

その結果、20 mg/kg群において、投与開始後14日に屠殺した雄1例、19日に屠殺した雌1例及び24日死亡した雄1例で、骨髓球対赤血球比が赤血球1に対し、それぞれ183、143及び114と増加が認められた(対照群の平均値は1.4、範囲は1.1から1.9)。しかし、試験終了時まで生存した雌2例では正常であった。その他の検体投与群では対照群と比較して差は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

その結果、20 mg/kg/day群動物において腸管壁の浮腫性肥厚が6例中5例で認められた。その他、検体投与群及び対照群動物の諸臓器において肉眼的変化が散見されたが、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時に20 mg/kg/day群の生存動物を対象として、以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

脳、脊髄、下垂体、胸腺、甲状腺\*、肺、心臓\*、肝臓\*、胆のう\*、膵臓\*、脾臓\*、腎臓\*、副腎\*、膀胱、胃\*、小腸\*、結腸\*、精巣\*、卵巣\*、子宮、坐骨神経、骨格筋

\*印の臓器は10 mg/kg/day群についても病理組織学的検査を行った。また、2.5 mg/kg/day及び対照群では精巣のみ検査を行った。

20 mg/kg/day群において、6例中3例の肝臓に、中程度の肝硬変あるいは関連した巣状壊死ないし浸潤性線維化(fibrous infiltration)といった変化がみられた。肝細胞の解離(hepatic cell dissociation)があった。顕著な精巣萎縮が2例にみられた。3番目に死亡した個体に精原細胞及びセルトリ細胞があったが、発達が阻害されていた。10及び20 mg/kg/day群の各1例の腎臓に、浸潤性線維化を伴

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

う萎縮及び尿細管・糸球体の変質を伴う腎炎がみられた。

10 mg/kg/day群において232日後に死亡した衰弱個体の肝臓では、実質細胞の萎縮及び肝細胞の解離がみられた。脾臓髄質の中程度の萎縮、膵臓腺房細胞の萎縮、間質線維化がみられた。精子形成が阻害されていた。その他にはダイアジノン投与や飢餓に起因する病理組織学的変化はなかった。

以上の結果から、ダイアジノン原体のイヌを用いた8カ月間反復経口投与試験における影響として、20 mg/kg/day群におけるコリン作動性所見(嘔吐、下痢、繊維束攣縮)の発現、腸管壁の浮腫性肥厚がみられた。また、20 mg/kg/day群における肝硬変、10 mg/kg/day群における肝細胞の萎縮、20及び10 mg/kg/day群での精細胞の萎縮または精子形成の阻止、慢性腎症であった。

したがって、本試験条件下における無毒性量は、5.0 mg/kg/day と判定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ブタを用いた経口投与による反復経口投与試験(文献) [参考資料] (資料No. 16)

試験機関 : Food and Drug Administration, U.S Department of Health, Education and Welfare (米国)

報告者及び報告誌 : Earl, F.L. *et al*, Toxicology and Applied Pharmacology, 18, 285-295, 1971

<申請者注 :

>

検体の純度 : 原体(約95% ; 安定剤として5%エポキソールを含有)

供試動物 : ミニブタ(Hornel-Hanford)、開始時5カ月齢、体重 14.0~20.4 kg

検体投与群は雌雄各3匹、対照群は雄2匹、雌4匹、

投与期間 : 8カ月間

投与方法 : 検体をコーン油に溶解し、ゼラチンカプセル内に封入し、0、1.25、2.5、5.0、及び10 mg/kg/dayの投与群を設けて8カ月間毎日経口投与した。飼料としてはブタ用標準飼料を毎日、各動物に25 g/kg/日ずつ与えた。

用量設定根拠 : 1群雌雄各2匹のミニブタを用いて、5、10及び25 mg/kg/dayの用量で、また、1群1ないし2匹のミニブタを用いて、50、100、300及び500 mg/kg/dayの用量で検体を反復投与して、用量設定試験を実施した。

その結果、5 mg/kg/dayでは雌1例が57日間の反復投与で瀕死状態となったため、屠殺したが、他の3例は69日間反復投与で死亡しなかった。10 mg/kg/dayでは雄1例が9日間の反復投与で死亡し、他の雄1例が37日間で、雌1例が20日間で瀕死状態に陥ったため、屠殺した。残りの雌1例は69日間反復投与で死亡しなかった。25 mg/kg/dayでは雌1例が2日間で死亡し、他の雌1例は3日間で瀕死状態となった。雄では21ないし30日間で瀕死状態となった。50 mg/kg/day以上では、500 mg/kgの単回投与により死亡しなかった雄1例を除き、投与1ないし5日間で死亡した。

5~50 mg/kg/dayの用量を投与した動物の病理検査では消化管のうっ血ないし出血、硬膜の出血、心臓(心外膜、心筋、心内膜、弁膜)の出血、脾臓の脂肪増大及び胃のうっ血、浮腫による十二指腸や空腸の肥厚がみられ、死亡例では腹膜炎による粘膜組織の軟化がみられた。病理組織学的検査では肋骨の骨髓における細胞枯渇、大腸の出血、小腸の漿膜表面の炎症、脾臓周辺の炎症を伴う脂肪壊死、腹膜炎、腎臓における腎細管上皮の空胞形成を伴う管状円柱を持った尿細管の膨張、肝臓の門脈あるいは小葉間膜における100  $\mu$ m径以下の炎症、肝Kupffer細胞及び肝細胞における色素沈着、細胞変異を伴わない腸管壁の肥厚が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

ダイアジノンの25 mg/kg/day反復投与では、雌は2ないし3日間の反復投与で死亡したものの、30日間は生存し得ると考えられた。

以上の結果を参考にして、8ヵ月間の反復投与を行なう本試験の検体投与用量を0、1.25、2.5、5.0及び10 mg/kg/dayとした。

#### 試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日観察した。

投与量(mg/kg/day)		0	1.25	2.5	5.0	10
死亡数	雄	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3
	雌	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3

10 mg/kg群においては、嘔吐、下痢、繊維束攣縮といったコリン作動性所見がみられ、雄は投与開始後16、20及び38日で、雌は12及び25日で死亡し、残りの1例は、投与開始後4ヵ月でコリン作動性所見を発現し、その後回復した。

5.0 mg/kg群においては、1例が投与開始後6ヵ月間、強いコリン作動性所見を示したが、試験終了時まで生存した。その他の個体には、異常所見が認められなかった。

2.5 mg/kg群においては、1例が投与開始後19週にコリン作動性所見を発現し、瀕死状態となったため、屠殺した。その他の個体には、異常所見が認められなかった。

1.25 mg/kg/day群及び対照群では、試験期間中、検体投与に関連したと思われる異常所見は認められなかった。

血液学的検査；試験開始前及び試験期間の毎月1回、全動物を対象として、前方大静脈より採血し、以下の項目について検査した。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球百分比、血小板数、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間

その結果、5.0 mg/kg群の3例において赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の一時的な減少が認められた。その他の検体投与群動物には、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の検査時期・動物を対象として、血清を用いて以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、尿素窒素、血糖、クレアチニン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)乳酸脱水素酵素、オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ(OCT)、クレアチンフォスフォキナーゼ、アミラーゼ、リパーゼ、総脂質

その結果、検体投与群において、OCT、CPK及びアミラーゼの上昇が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

その他の検査項目では、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

骨髓球検査；投与期間終了時に全動物を対象として、第3、第4または第5肋骨より骨髓球を採取し、骨髓球対赤血球比を測定した。

その結果、死亡動物において骨髓球対赤血球比の増加が認められた。10 mg/kg群では赤血球1に対して骨髓球2.4～4.5であり、網状赤血球減少症がみられた。5.0 mg/kg群の1例では赤血球1に対して骨髓球9.2であり、髄質の欠乏所見がみられた。

その他の検体投与群では対照群と比較して差を認められなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

その結果、10 mg/kg群の動物及び5.0 mg/kg群の1例において腸管壁の浮腫性肥厚が認められた。また、10 mg/kg群の動物には小腸の潰瘍、肝硬変が観察された。5.0 mg/kg群の1例には肝臓の脆弱が認められ、2.5 mg/kg群の1例にも肝臓の退色変化及び腹水貯留を認めた。その他、検体投与群及び対照群動物の諸臓器において肉眼的変化が散見されたが、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時に10mg/kg群及び対照群の生存動物を対象として、以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

脳、脊髄、下垂体、胸腺、甲状腺\*、肺、心臓\*、肝臓\*、胆のう\*、脾臓\*、脾臓\*、腎臓\*、副腎\*、膀胱、胃\*、小腸\*、結腸\*、精巣\*、卵巣\*、子宮、坐骨神経、骨格筋

\*印の臓器は5.0 mg/kg群についても病理組織学的検査を行った。また、2.5 mg/kg群では肝臓、腎臓及び副腎について、1.25 mg/kg群では肝臓のみの病理組織学的検査を行った。

その結果、10及び5.0 mg/kg群において腸管の軽度な漿膜肥厚、限局性充血、腸管壁の出血が認められた。また、10 mg/kg群では肝臓の結合組織の肥厚、5.0 mg/kg群の1例には肝臓のうっ血、2.5 mg/kg群の1例で肝臓の結合組織の肥厚と他の1例で肝臓のうっ血が観察された。その他、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

以上の結果から、ダイアジノン原体のブタを用いた8カ月間反復経口投与試験における影響としては、10、5.0及び2.5 mg/kg群におけるコリン作動性神経興奮症状の発症(嘔吐・下痢・線維束攣縮)、10及び5.0 mg/kg群での腸管壁の浮腫性肥厚、軽度の漿膜肥厚、限局性充血、腸管壁の出血、10、5.0及び2.5 mg/kg群での肝臓における病理組織学的変化であった。したがって、当試験における無毒性量は、1.25 mg/kg/day と判定した。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4)ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験[参考データ] (資料No. 22)

試験機関：  
報告書作成年

<申請者注：

>

検体の純度：25%水和剤(製剤組成不明、有効成分含量22.9-24.4%)

<申請者注：

>

供試動物：アルビノラット(Carworth Farms strain)、1群雌雄各20匹、

開始時体重 62~63g

投与期間：104週間

投与方法：検体(25%水和剤)を純度分析し、ダイアジノン純度を基に基礎飼料に添加し調製した。投与濃度はダイアジノン有効成分量とした。

<u>投与量</u>	<u>雄</u>	<u>雌</u>
対照群	20	20
10 ppm	20	20
100 ppm	20	20
1000 ppm <sup>*)</sup>	20	—

<sup>\*)</sup> 1000 ppm群は、投与開始時の投与量を100 ppmとし、その後10週間をかけて1000 ppm投与量に増量した。

<u>投与量</u>	<u>投与期間</u>
100 ppm	1~3
200 ppm	4~5
300 ppm	6
500 ppm	7~8
750 ppm	9~10
1000 ppm	11~104

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日観察した。

一般症状には、検体投与に関連づけられる変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

投与期間中の死亡動物数を下表に示す。

性別	雄				雌		
	0	10	100	1000	0	10	100
投与量 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100
供試動物数	20	20	20	20	20	20	20

検体投与群と対照群の間に死亡率の差を認めなかった。

体重変化；投与期間中毎週1回、全動物の体重を測定した。

検体投与群と対照群の間に有意な差を認めなかった。

項目		性別及び投与量 (ppm)						
		雄				雌		
		0	10	100	1000	0	10	100
体重 (g)	開始時							
	終了時							

統計学的有意差：有意差なし (Studentのt検定)

摂餌量；各動物の摂餌量を週1回測定した。

検体投与群と対照群の間に有意な差を認めなかった。

検体摂取量；摂餌量より算出した1日当りの平均検体摂取量は、下表のとおりであった。

検査週	性別及び投与量 (ppm)				
	雄			雌	
	10	100	1000	10	100
0～104週	0.166 <sup>#</sup> (0.4)	1.60 (3.6)		0.142 (0.5)	1.44 (4.8)
100 ppm 0～3週			1.23		
200 ppm 4～5週			3.15		
300 ppm 6週			4.98		
500 ppm 7～8週			8.16		
750 ppm 9～10週			12.4		
1000 ppm 11～104週			15.7		

#：mg/ラット/day ( )：平均検体摂取量 mg/kg/day (ラット1匹あたりの摂取量および104週後の群平均体重から申請者が算出)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

血液学的検査；投与104週後に各群雌雄各5匹を対象として、ヘマトクリット(Ht)値を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	性別及び投与量(ppm)						
	雄				雌		
	0	10	100	1000	0	10	100

統計学的有意差：\*有意差あり(Studentのt検定、有意水準不明)

1000 ppm群雄において軽度な減少がみられ、有意な差として認められた。100及び10 ppm群には対照群の間に有意な差は認めなかった。

コリンエステラーゼ活性検査；投与104週後に各群雌雄各5匹を対象として、血漿コリンエステラーゼ活性、赤血球コリンエステラーゼ活性及び脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	性別及び投与量(ppm)				
	雄			雌	
	10	100	1000	10	100

統計学的有意差：\*有意差あり(Studentのt検定、有意水準不明)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの

1000 ppm群雄の血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性は完全に阻害され、また、脳コリンエステラーゼ活性も有意に阻害された。

100 ppm群雌雄の血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性は完全に阻害され、脳コリンエステラーゼ活性は雌では有意な阻害が認められたが、雄には軽度な阻害として認められた。

10 ppm群雌雄の血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性は対照群に比較し有意に阻害された。しかし、脳コリンエステラーゼ活性では影響を認めなかった。

<申請者注：

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

>

肉眼的病理検査；試験終了時、対照群及び検体投与群の動物を対象として肉眼的病理検査を行った。

対照群を含む全ての群において検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

臓器重量；投与104週後のすべての生存動物を対象として、肝臓と腎臓の重量を測定し、同時に対体重比を算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

項 日	性別及び用量群 (ppm)				
	雄			雌	
	10	100	1000	10	100

統計学的有意差：\*有意差あり (Studentのt検定、有意水準不明)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの

100 ppm群雄における腎臓の対体重比の有意な減少が認められたが、投与量との関連性は認められなかった。その他の検体投与群における肝臓と腎臓の重量及び対体重比は対照群との間に有意な差を認めなかった。

病理組織学的検査；投与104週後に各群雌雄各5匹を対象として、以下の臓器について病理組織学的検査用として保存した。但し、病理組織学的検査は\*)印の臓器について各群雌雄各3匹を対象として行い、腫瘍性病変部位については全動物を対象とした。

肝臓\*)、腎臓\*)、副腎\*)、胃\*)、大腸\*)及び小腸\*)、性腺(精巣、卵巣)\*、膀胱\*)、甲状腺、膵臓、脾臓、心臓、骨髄、腫瘍性病変部位

その結果、検体投与に起因したと思われる変化はなかった。

腫瘍性病変についても検体投与による影響は認められなかった。

組織中及び尿中のダイアジノン分析；投与104週後に2週間の休薬期間において、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

対照群を含む各群を対象として、肝臓、腎臓、脳、脂肪、血液及び尿のダイアジノン分析を行った。

1000 ppm群雄の脂肪において最高6.82 ppmが残存し(1匹)、同群のその他の動物では1.55 ppm~2.48 ppmの範囲で残存した。1000 ppm群雄の血液については、脂肪において最高量を残存した1匹にのみ0.36 ppmが残存し、その他の動物では残存しなかった。1000 ppm群雄の肝臓、腎臓、脳及び尿からはダイアジノンは検出されず、また、その他検体投与群雌雄の肝臓、腎臓、脳、脂肪、血液及び尿からもダイアジノンは検出されなかった。

以上、ダイアジノン25%水和剤のラットを用いた104週間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響としては、1000 ppm群雄におけるヘマトクリット値の軽度ではあるが有意な減少、すべての検体投与群の雌雄において血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な阻害がみられ、1000 ppm群の雌雄において有意な脳コリンエステラーゼ活性阻害がみられた。

従って、本試験においてラットにおける無毒性量は得られなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) ラットを用いた経口投与による発痛性試験 [参考データ]

(資料No. 25)

試験機関：

報告書作成年

<申請者注：

>

検体の純度： (原体)

供試動物： ラット 検体投与群は各群雌雄各50匹、対照群は雌雄各25匹  
投与開始時の週令 7週令

投与期間：103週間

投与方法：実験用飼料に所定量の検体を添加し調製した。飼料中に検体を均一に分散させる目的で少量のアセトンを助剤として用いた。飼料の最終重量の2%に相当するコーン油を粉立ち防止を目的に添加した。

飼料は自由摂取とし、週に2回新鮮な飼料を与えた。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日2回観察した。

一般症状としては、800 ppm群雌雄及び400 ppm群雌雄において過剰活動が、800 ppm群雌において退色尿が認められた。また、鼓張、膣出血、膣排泄物が検体投与群で認められた。さらに、組織塊が800 ppm群雌及び400 ppm群雌に、頻呼吸が対照群と比較して検体投与群で高頻度に認められた。

雌雄とも十分な数の動物が試験終了時まで生存した。

<申請者注：

>

投与量(ppm)	0	400	800
雄			
雌			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

体重変化；2週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。

検体投与群と対照群の間に有意な差を認めなかった。

検体摂取量；♂♀20 mg/kg/day, 40 mg/kg/day

申請者注：

病理組織学的検査；投与期間終了時のすべての生存動物、途中死亡動物及び瀕死状態で切迫屠殺した動物を対象として以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

皮膚、肺及び気管支、気管、骨及び骨髄、脾臓、リンパ腺、心臓、唾腺、肝臓、膵臓、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、乳腺、前立腺または子宮、精巣または卵巣、脳、その他病変部

その結果、400 ppm群雄において白血病またはリンパ腫の発生頻度の増加が認められたが、800 ppm群雄では対照群雄における発生頻度と同等であり、検体投与に起因した発生頻度の増加とは考えられなかった。検体投与群雌において子宮内膜間質ポリープの発生頻度の増加が認められたが、この病変は、F344系ラットで一般的に見られる病変(背景データでの発生率の範囲(文献値)：8～37%)であるので、検体投与に起因した発生頻度の増加とは考えられなかった。

その他の腫瘍性病変及び非腫瘍性病変が、検体投与群及び対照群ともに同等の頻度で認められ、検体投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度の上昇及び早期化は認められなかった。

投与量(ppm)	0		400		800	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数	25	25	50	50	50	50

↑(↓)：対照群と比較してそれぞれ、 $P < 0.05$ 水準で増加(減少)Fisher検定

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は次表のとおりであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

性	雄			雌		
投与量(ppm)	0	400	800	0	400	800
検査動物数	25	50	50	25	50	50

以上、ダイアジノン原体のラットを用いた103週間飼料混入投与による発癌性試験における影響としては、800 ppm群雌雄及び400 ppm群雄における過剰活動、800 ppm群雌における退色尿、また、検体投与群における鼓張、膈出血、膈排泄物が認められた。さらに、組織塊が800 ppm群雄及び400 ppm群雌に、頻呼吸が対照群と比較して検体投与群で高頻度に認められた。

腫瘍性病変及び非腫瘍性病変が、検体投与群及び対照群ともに同等の頻度で認められ、検体投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度の上昇及び早期化は認められず、発癌性はないものと判断した。

<申請者注:

>









本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

主要な非腫瘍性病変(続き)

投与群 (ppm)	0		400		800	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
供試動物数	25	25	50	50	50	50
病理検査例数	25	25	50	50	50	50

有意差なし (Fisherの直接確率計算法: 申請者実施)

NOS: 分類なし

( )内発生率

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

全ての腫瘍性病変

投与群 (ppm)	0		400		800	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
供試動物数	25	25	50	50	50	50
病理検査例数	25	25	50	50	50	50

有意差なし (Fisherの直接確率計算法 : 申請者実施)

NOS: 分類なし

( ) 内発生率









本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ラットを用いた繁殖試験 [参考データ]

(資料No. 29)

試験機関：

報告書作成年

<申請者注：

>

検体の純度：50%水和剤(製剤組成不明)

<申請者注：

>

供試動物：アルビノラット(系統について報告書に記載なし)

P世代；1群雌雄各20匹、開始時体重 雄62～102 g 雌62～94 g

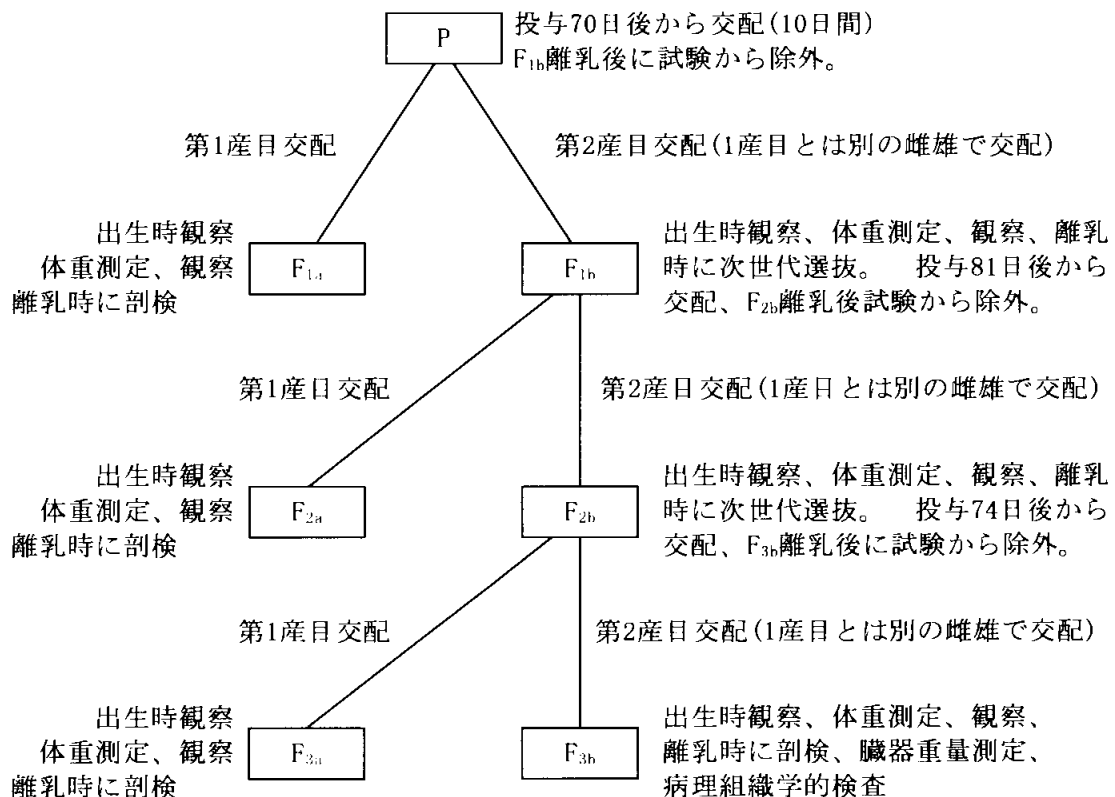
F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>世代；1群雄10匹、雌20匹

投与期間：P世代；投与開始から、F<sub>1b</sub>離乳時までの25週間

F<sub>1</sub>世代；離乳時からF<sub>2b</sub>離乳までの24週間

F<sub>2</sub>世代；離乳時からF<sub>3b</sub>離乳までの24週間

F<sub>3</sub>世代；離乳時に剖検



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

投与方法：検体(50%水和剤)のダイアジノン純度を基に基礎飼料に添加調製し、自由に摂取させた。

P世代；0及び4 ppm

F<sub>1</sub>世代；0、4及び8 ppm(P世代の4 ppm投与群の出生児より4及び8 ppm投与群を作成した)

F<sub>2</sub>世代；0、4及び8 ppm

F<sub>3</sub>世代；0、4及び8 ppm

試験方法及び検査項目：概要を表1にまとめた。

P世代の親動物は投与用量0及び4 ppmで70日間育成した後交配し、出産状況の観察を行った(1産目)。得られたF<sub>1a</sub>哺育児は離乳まで哺育させ、離乳時の検査を行って剖検した。その後、P世代の親動物は1産目の雌雄と別の雌雄で再交配を行い、出産状況の観察を行った(2産目)。得られたF<sub>1b</sub>哺育児は離乳まで哺育させ、離乳時の検査を行った後、各群雄10匹、雌20匹を無作為に選抜してF<sub>1</sub>世代の親動物とした。F<sub>1b</sub>の離乳後に、P世代の親動物及び次世代の親動物として選抜されなかったF<sub>1b</sub>児動物は試験から除外した。

F<sub>1</sub>世代の親動物は投与用量0、4及び8 ppmで81日間育成した。F<sub>1</sub>世代の親動物の4及び8 ppm投与群は、4 ppm投与群のF<sub>1b</sub>哺育児より作成した。F<sub>1</sub>世代の親動物はP世代と同様に育成、繁殖、観察、検査を行い、F<sub>2a</sub>及びF<sub>2b</sub>を得た。F<sub>2b</sub>哺育児の離乳時に各群雄10匹、雌20匹を無作為に選抜してF<sub>2</sub>世代の親動物とした。F<sub>2b</sub>の離乳後に、F<sub>1</sub>世代の親動物及び次世代の親動物として選抜されなかったF<sub>2b</sub>児動物は試験から除外した。

F<sub>2</sub>世代の親動物は投与用量0、4及び8 ppmで74日間育成し、P及びF<sub>1</sub>世代と同様に育成、繁殖、観察、検査を行い、F<sub>3a</sub>及びF<sub>3b</sub>を得た。F<sub>3b</sub>哺育児の離乳時に各腹雌雄各2匹について、心臓、肝臓、腎臓の重量及び体重を測定し、さらに脾臓、副腎、甲状腺、性腺、骨髄を病理組織学的検査用として摘出し、ホルマリンで固定した。F<sub>3b</sub>離乳児の各群10腹の雌雄各1匹について病理組織学的検査を行った。F<sub>2</sub>世代の母動物の各群2匹について子宮の着床痕を調査し試験を終了した。

一般症状及び死亡率；全動物の全検査期間に一般症状及び生死を毎日観察した。

体重変化；P世代の親動物の雄では投与開始から25週間(F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>世代では24週間)、雌では投与開始から9週間(F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>世代では10週間)、2週間に1回体重を測定した。ただし、交配中の雄、交配、妊娠及び哺育中の雌では体重測定を行わなかった。

臓器重量；F<sub>3</sub>世代の児動物について、各群各腹雌雄各2匹を対象として、心臓、肝臓及び腎臓重量を測定した。

病理組織学的検査；臓器重量測定を実施した動物を対象として、病理組織学的検査用とし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

て以下の臓器を摘出し、ホルマリンで固定保存した。

心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、性腺、骨髄

病理組織学的検査は、F<sub>36</sub>離乳児の各群10腹の雌雄各1匹について行った。

繁殖に関する指標；出産状況の観察として、生存産児数、死産児数、出生時の生存児体重及び出生児の外表検査を、哺育児の観察として、離乳時生存率、離乳時体重及び外表検査を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表1 試験方法及び検査項目の概要

世代	期間	作業手順	主要な検査項目
P	生育(70日間)		体重を2週間に1回測定 交配期間、妊娠期間、哺育期間は体重測定せず
	交配(10日間) 妊娠	雌雄1対1で交配。	
	----- 出産 -----	(F <sub>1a</sub> )	出産状況の観察; 生存産児数、死産児数、生存児の 体重測定及び外表検査
	哺育		
	----- 離乳 -----	F <sub>1a</sub> は検査終了後剖検	離乳時の生存児数、離乳児の体重測定及び外表検査
	交配 妊娠	雌雄1対1で再交配 (1産目とは別の雌雄)	
----- 出産 -----	(F <sub>1b</sub> )	出産状況の観察; 生存産児数、死産児数、生存児の 体重測定及び外表検査	
哺育			
----- 離乳 -----	F <sub>1</sub> 世代の親動物として各 群雄10匹、雌20匹を無作 為に選抜	離乳時の生存児数、離乳児の体重測定及び外表検査	
F <sub>1</sub>	生育(81日間)	残りのF <sub>1b</sub> 児動物及びP親 動物は試験から除外	
	交配 妊娠	} 上記F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub> を得るための手順、検査項目に準ずる。	
	----- 出産 -----		(F <sub>2a</sub> )
	----- 離乳 -----		
	交配 妊娠		} 上記F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub> を得るための手順、検査項目に準ずる。
	----- 出産 -----	(F <sub>2b</sub> )	
----- 離乳 -----			
F <sub>2</sub>	生育(74日間)		
	交配 妊娠	} 上記F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub> を得るための手順、検査項目に準ずる。	
	----- 出産 -----		(F <sub>3a</sub> )
	----- 離乳 -----		
	交配 妊娠		} 上記F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub> を得るための手順、検査項目に準ずる。
	----- 出産 -----	(F <sub>3b</sub> )	
----- 離乳 -----			
F <sub>3</sub>	----- 離乳 -----	F <sub>2</sub> 親動物は試験から 除外	F <sub>3a</sub> 離乳児の各腹雌雄各2匹; 臓器重量(心臓、肝臓及び腎臓)、体重測定 F <sub>3b</sub> 離乳児の各群10腹の雌雄各1匹; 病理組織学的検査(心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、 甲状腺、性腺、骨髄) F <sub>2</sub> 母動物の各群2匹; 子宮の着床痕数を調査

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

結果：概要を表2に示した。

〔親動物〕

一般症状及び死亡率；いずれの投与群の動物にも検体投与に関連すると思われる症状及び死亡は認められなかった。

体重変化；いずれの世代においても、各投与群の体重値は対照群と同等であった。

繁殖に関する指標；いずれの世代においても、各投与群の交配雌数に対する出産雌数の割合は対照群と同等であり、繁殖能に検体投与の影響は認められなかった。

〔児動物〕

死産児数；8 ppm投与群のF<sub>1</sub>世代の2産目(F<sub>2b</sub>)及び4 ppm投与群のF<sub>2</sub>世代の1産目(F<sub>3a</sub>)で死産児数が対照群と比較して増加したが、8 ppm投与群の増加は2腹に限定してみられた増加によるものであり、これらの腹では6～7匹の生存児が得られており、その後の発育に影響はみられなかった。また、4 ppm投与群の増加は1腹のみの増加によるものであった。

生存産児数；いずれの世代においても、各投与群の生存産児数には検体投与に関連すると思われる差異は認められなかった。

生存児体重；いずれの世代においても、各投与群の出生時及び離乳時における体重には検体投与に関連すると思われる差異は認められなかった。

離乳時生存率；いずれの世代においても、各投与群の哺育児の離乳時生存率には検体投与に関連すると思われる差異は認められなかった。

臓器重量；F<sub>3b</sub>離乳児の肝臓、腎臓及び心臓について重量測定を行ったが、投与に関連すると思われる差異は認められなかった。

病理組織学的検査；F<sub>3b</sub>離乳児について主要臓器の病理組織学的検査を行った結果、投与群において腎臓の軽度な上位尿細管のアルブミン様物質の沈着が対照群より多く認められた。しかし、この病変の発生頻度には4及び8 ppm投与群で差はみられないこと、変化の程度に対照群との間で差はみられないこと、通常成熟ラットにみられるものであること、死後変化によるものと思われることから、毒性的に意義のある変化とは考えられなかった。

<申請者注>

検体摂取量；

以上の結果より、3世代にわたってラットにダイアジノン50%水和剤を混餌投与した場合、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

親動物及び児動物に検体投与に関連した変化は認められず、親動物の繁殖能力に対しても影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は、親動物及び児動物とも8 ppm(申請者注： )であると判断した。

表2 結果の概要

世代		親:P 児:F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>				親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>				親:F <sub>2</sub> 児:F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub>								
投与群(ppm)		0		4		0		4		8		0		4		8		
産次		F <sub>1a</sub>	F <sub>1b</sub>	F <sub>1a</sub>	F <sub>1b</sub>	F <sub>2a</sub>	F <sub>2b</sub>	F <sub>2a</sub>	F <sub>2b</sub>	F <sub>2a</sub>	F <sub>2b</sub>	F <sub>3a</sub>	F <sub>3b</sub>	F <sub>3a</sub>	F <sub>3b</sub>	F <sub>3a</sub>	F <sub>3b</sub>	
動物数	雄																	
	雌																	
親動物	死亡率	雄																
		雌																
	体重変化	雌雄																
	出産雌数/交配雌数																	
児動物	総死産児数																	
	総生存産児数																	
	平均生存産児数																	
	生存児体重(g) <sup>a</sup>	出生時																
		離乳時																
	離乳時生存率(%)																	
	外表検査																	
臓器重量(g) <sup>a</sup>																		

<sup>a</sup>: 群平均値

検定に必要な個体データがないため統計検定実施せず