

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

農 薬 抄 録

一般名 DBN (ジクロベニル)
(除 草 剤)

2001年 (平成13年) 2月 26日 作成
2001年 (平成13年) 10月 2日 改訂
2014年 (平成26年) 9月 30日 改訂
2015年 (平成27年) 2月 10日 改訂

作成会社名 保土谷化学工業株式会社

作成責任者・所属

連絡先

(会社名)

保土谷化学工業株式会社

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

目 次

	頁
I. 開発の経緯.....	1
II. 物理的・化学的性状.....	2
III. 生物活性.....	18
IV. 適用及び使用上の注意.....	19
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係.....	23
VI. 有用動植物等に及ぼす影響.....	26
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等.....	33
VIII. 毒 性.....	毒-1
1. 原体	
(1) 急性毒性試験.....	毒-6
(2) 皮膚刺激性試験.....	毒-11
(3) 眼刺激性試験.....	毒-12
(4) 皮膚感作性試験.....	毒-15
(5) 急性神経毒性試験（試験省略）.....	毒-17
(6) 急性遅発性神経毒性試験（試験省略）.....	毒-18
(7) 90日間反復経口投与毒性試験.....	毒-19
(8) 21日間反復経皮投与毒性試験（試験省略）.....	毒-36
(9) 90日間反復吸入毒性試験（試験省略）.....	毒-37
(10) 反復経口投与神経毒性試験（試験省略）.....	毒-38
(11) 28日間経口投与遅発性神経毒性試験（試験省略）.....	毒-39
(12) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性試験（試験省略）.....	毒-40
(13) 繁殖毒性及び催奇形性試験.....	毒-41
(14) 変異原性試験.....	毒-65
(15) 生体機能影響試験.....	毒-74
2. 製剤.....	毒-83
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解.....	代-1
〔附〕 DBNの開発年表.....	附-1

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

I. 開発の経緯

1-1 発見の経緯

DBN は 1960 年 Philips-Duphar 社により開発されたニトリル系除草剤である。ニトリル系除草剤の活性は、化学構造のシアノ基が主たる作用基であり、DBN を始めとし chlorthiamid (DCBN、1963 年、Shell 社) などへと展開された。

1-2 開発の経過

DBN は非ホルモン型移行性除草剤で、土壌処理によって根から吸収され強い殺草性を示し、多くの植物に非選択的に活性を示す。非農耕地における防除対象となるイネ科雑草、広葉雑草に対して高い除草活性を示し、実用的見地から、本剤を非農耕地用除草剤の主剤として開発を進めるに至った。

1-3 薬剤の有効性

DBN の作用機構は十分に解明されていないが、本剤を吸収した雑草の組織がもろくなることから、セルロース生合成を阻害し、細胞と細胞との結合に関与するペクチンを硬化させ、結果として細胞壁生合成を阻害するものと考えられている。

本剤は土壌中で速やかに分解され、

また、 の除草活性は DBN に比べ低いこ

とが明らかになっている。

本剤の水産動植物・鳥類などの有用動物及び人畜に対する毒性は低い。

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

Ⅱ. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

DBN (MAFF 名)

ジクロベニル (dichlobenil) (ISO 名)

2) 別 名

商品名 DBN

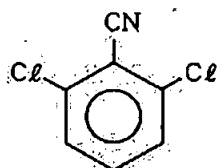
試験名 HW-103G

3) 化学名

2,6-ジクロロベンズニトリル

2,6-dichlorobenzonitrile (IUPAC 名、CA 名)

4) 構造式



5) 分子式

$C_7H_3Cl_2N$

6) 分子量

172.02

7) CAS No.

1194-65-6

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

2. 有効成分の物理的・化学的性状

1) DBN の物理化学的性状

項目	測定値(測定条件)	測定方法/試験機関(報告年等)	
色調	白	官能法/ (2000年)	
形状	固体(粉末)	官能法/ (2000年)	
臭気	刺激臭	官能法/ (2000年)	
密度	1.61 g/cm ³ (20℃)	ルシヤテリエ比重トン法/ (2000年、GLP)	
融点	146.4~146.9℃	溶融顕微鏡法/ (2000年、GLP)	
沸点	270.6℃	示差走査熱量分析(DSC)法 / (2000年、GLP)	
蒸気圧	0.122 Pa (25℃) 1.19 Pa (45℃)	気体流動法/ (2000年、GLP)	
解離定数 (Pka)	pH = 3.0~11.0 の範囲内では 解離せず (25℃)	分光光度法/ (2000年、GLP)	
溶解度	水	24.2 mg/L (25℃, pH 7.7) フラスコ振とう法/ (2000年、GLP)	
	有機溶媒	ヘキサン	2.68 g/L (25℃)
		ヘプタン	2.73 g/L (25℃)
		キシレン	52.8 g/L (25℃)
		トルエン	60.3 g/L (25℃)
		ジクロロメタン	131 g/L (25℃)
		アセトン	92.2 g/L (25℃)
		メタノール	18.9 g/L (25℃)
		エタノール	17.4 g/L (25℃)
酢酸エチル	66.3 g/L (25℃)	フラスコ振とう法/ (2000年、GLP)	
オクタノール/水分係数	log Pow = 3.0 (25℃, pH 7.6)	フラスコ振とう法/ (2000年、GLP)	
生物濃縮性	提出除外 (log Pow が 3.5 未満の場合に該当するため)		
土壌吸着係数 ^{a)}	K _p ^{ads} oc = 225~427 K _p ^{ads} = 2.65~18.6 (25℃)	9 農産第 5089 号 / (2000年、GLP)	
加水分解性 ^{a)}	pH 4.0 半減期 1年以上 (25℃) pH 7.0 半減期 1年以上 (25℃) pH 9.0 半減期 1年以上 (25℃)	9 農産第 5089 号農産園芸局長通達法の 13 / (2000年、GLP)	

a) 後述の「IX. 動植物及び土壌等における代謝分解」の試験結果と同じ

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

項目		測定値(測定条件)	測定方法/試験機関(報告年等)
水中光分解性 b)	滅菌緩衝液	pH 5.0 : $t_{1/2}$ 19.0 時間 (25℃) 東京春の太陽光換算値 3.19 日	9 農産第 5089 号農産園芸局長通達法の 16 / (2000 年、GLP)
		pH 7.0 : $t_{1/2}$ 14.5 時間 (25℃) 東京春の太陽光換算値 2.43 日	
		pH 9.0 : $t_{1/2}$ 7.54 時間 (25℃) 東京春の太陽光換算値 1.27 日	
	自然水	$t_{1/2}$ 7.80 時間 (25℃, pH 7.6) 東京春の太陽光換算値 1.31 日	
		測定条件: 光強度 400 W/m ² 測定波長範囲: 300~800 nm	
水中光分解動態試験 c)	滅菌緩衝液	pH 5.0 : $t_{1/2}$ 6.81 日	(2003)
		pH 7.0 : $t_{1/2}$ 5.39 日	
		pH 9.0 : $t_{1/2}$ 4.59 日	
	自然水	$t_{1/2}$ 2.19 日 (pH6.7)	
		光強度: 17.8 W/m ² 波長範囲: 300~400 nm 東京(北緯 35 度)の春の太陽光換算の推定半減期:	
安定性	対熱	450℃以下で安定	示差走査熱量分析(DSC)法 / (2000 年、GLP)
	その他	—	
スペクトル		UV/VIS、IR、NMR、MS	9 農産第 5089 号農産園芸局長通達法の 4 / (2000 年、GLP)

b) 東京春の太陽光換算値は申請者が算出。

c) 後述の「Ⅷ. 動植物及び土壌等における代謝分解」の試験結果と同じ

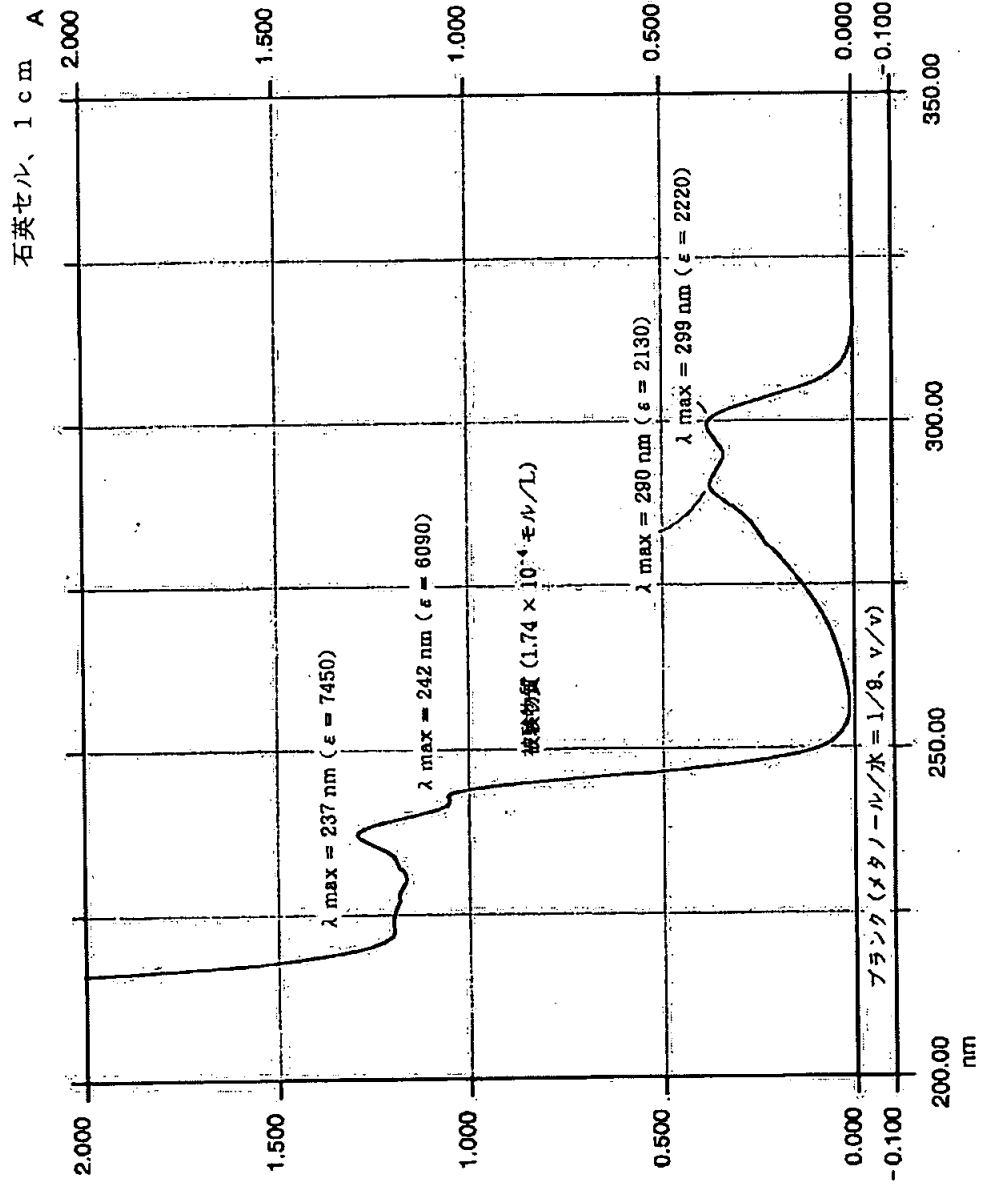
UV/VIS、IR、NMR、MS のスペクトル 各々の測定チャートを次項に示す。

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

----- PARAMETERS OF SPECTRUM ----- 2000/06/13 16:22:37 -----

MEASURING MODE ; ABS
SAMPLING PITCH (Delta λ) ; AUTO (0.1 nm)
SCAN SPEED ; MIDDLE
SLIT WIDTH ; 1.0 nm

図-1-1 DBNのUV/VISスペクトル(中性溶媒)

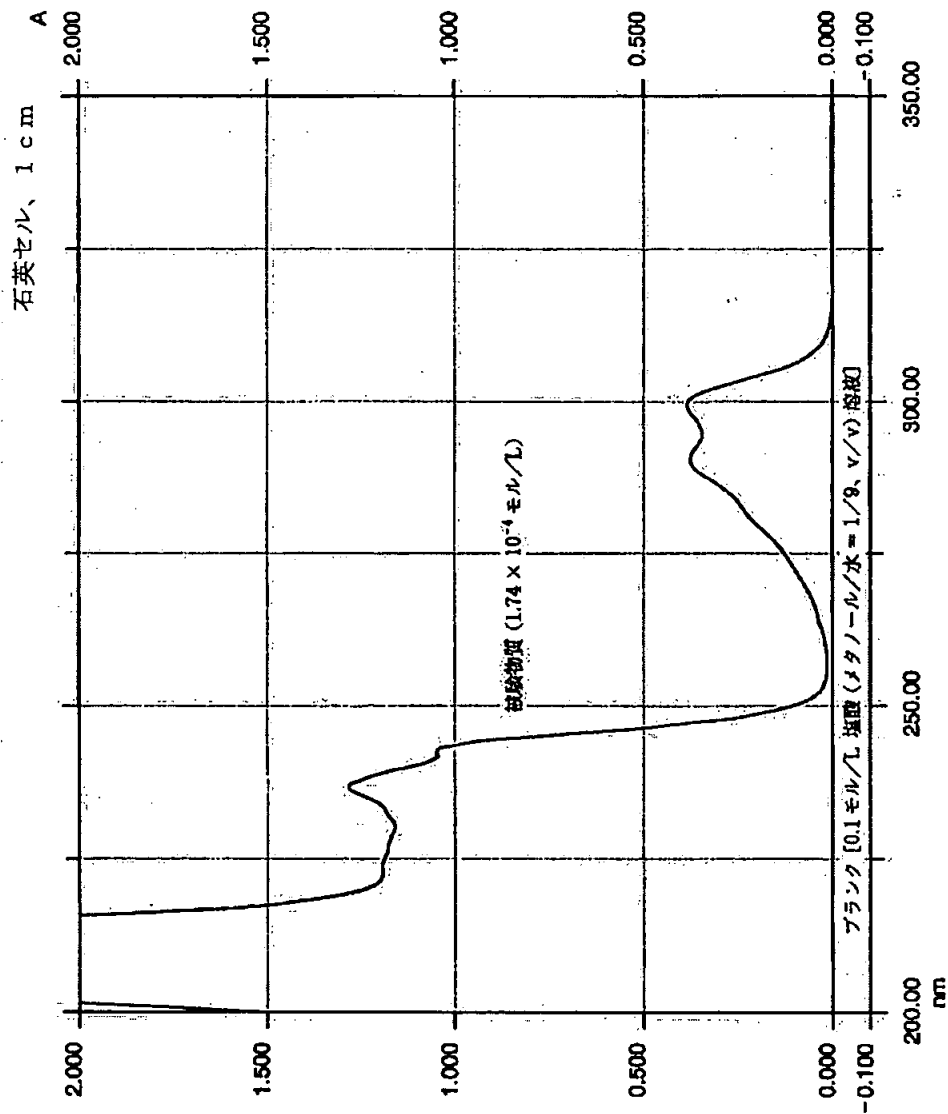


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

----- PARAMETERS OF SPECTRUM ----- 2000/06/13 16:41:11 -----

MEASURING MODE ; ABS
SAMPLING PITCH (Delta λ) ; AUTO (0.1 nm)
SCAN SPEED ; MIDDLE
SLIT WIDTH ; 1.0 nm

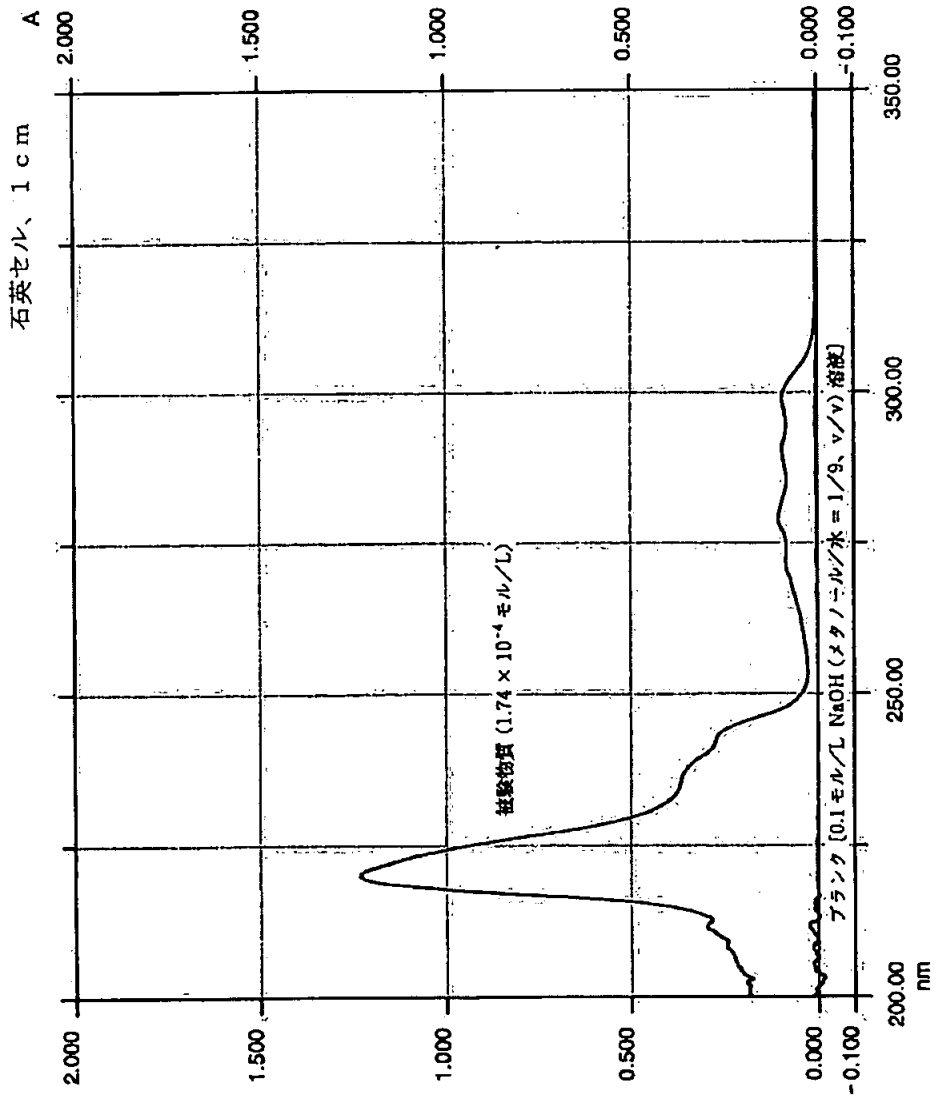
図-1-2 DBNのUV/VISスペクトル(酸性溶媒)



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

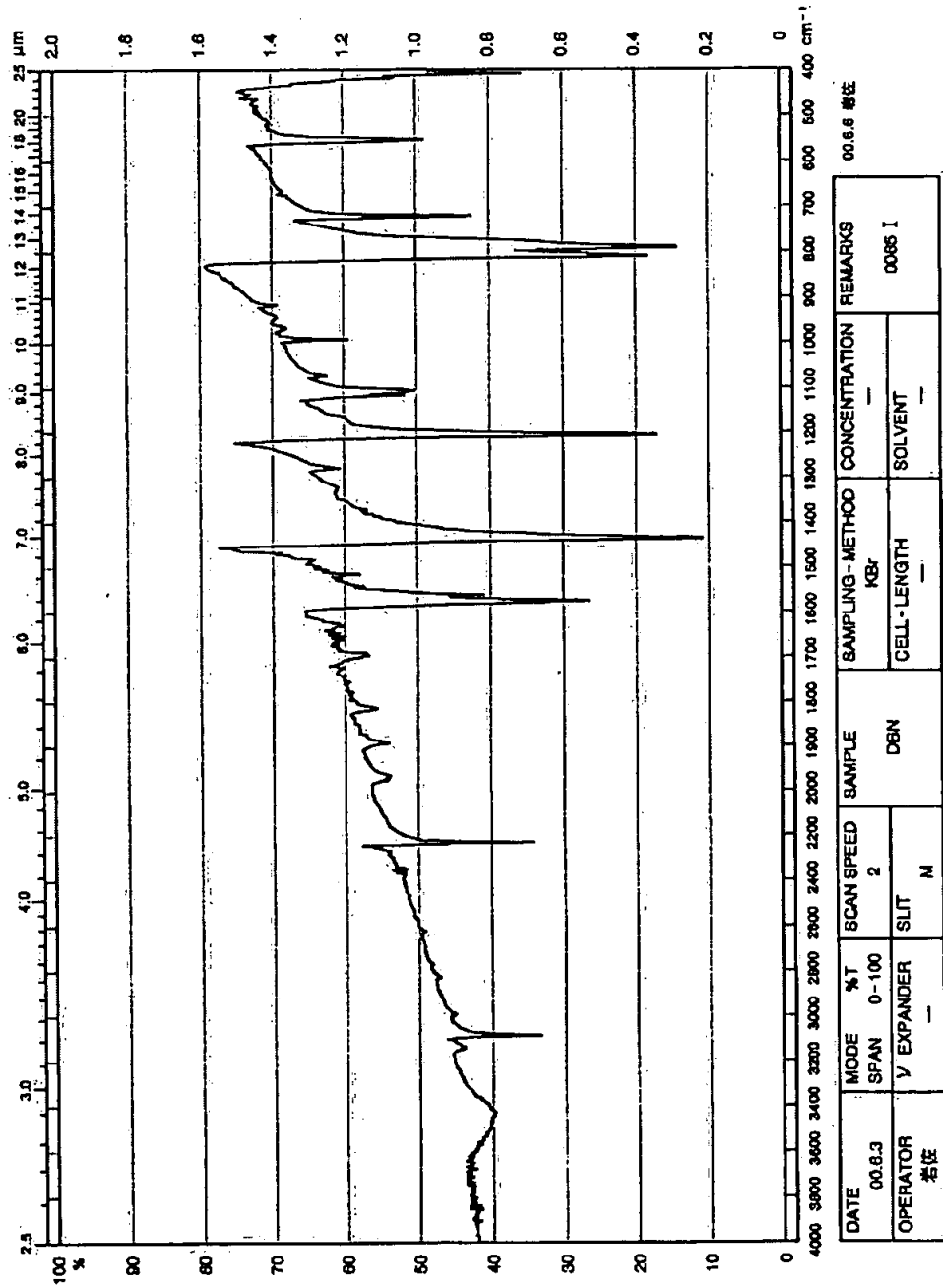
----- PARAMETERS OF SPECTRUM ----- 2000/06/13 17:11:09 -----
MEASURING MODE : ABS
SAMPLING PITCH (Delta λ) : AUTO (0.1 nm)
SCAN SPEED : MIDDLE
SLIT WIDTH : 1.0 nm

図-1-3 DBNのUV/VISスペクトル(アルカリ性溶媒)



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

図-2 DBNのIRスペクトル



IR スペクトルにおける主な吸収波数は以下の通りであった。

3090、2235、1570、1430、1200、800 及び 780 cm^{-1}

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

図-3-1 DBNのNMRスペクトル(1H-NMR)

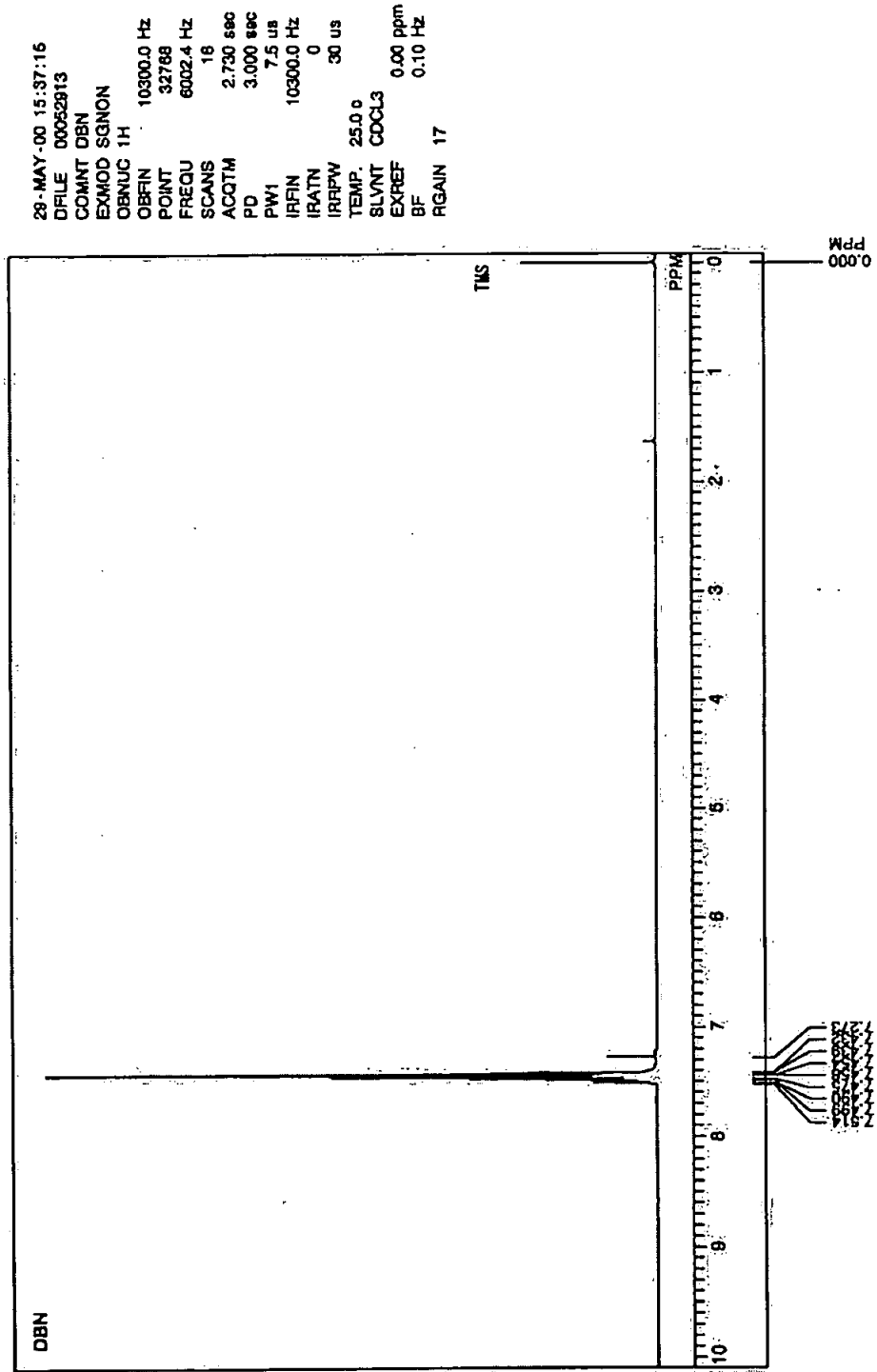
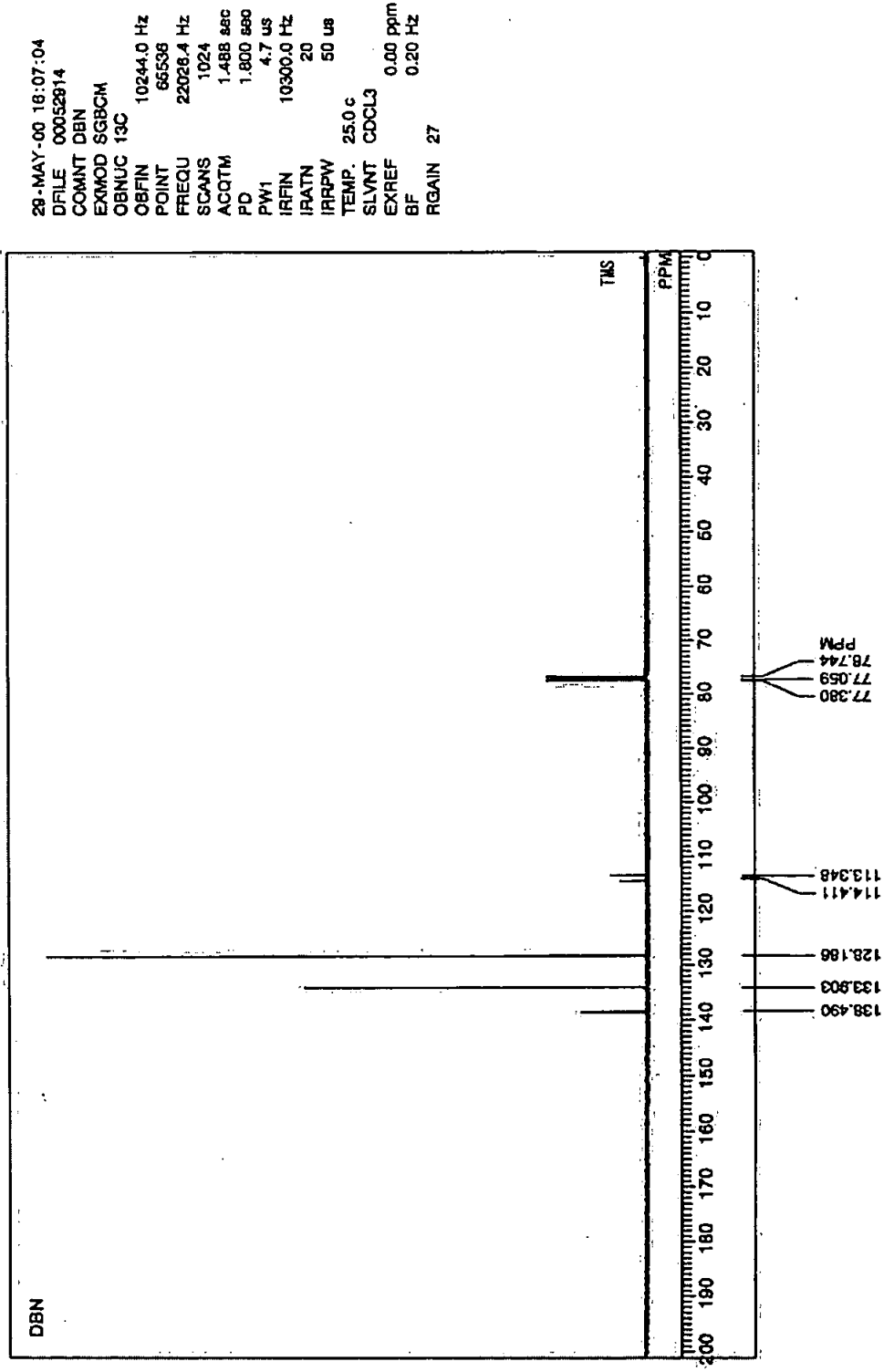


図-3-2 DBNのNMRスペクトル (¹³C-NMR)



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

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

各 NMR スペクトルにおける吸収ピーク位置 (化学シフト、ppm)、吸収ピークの分裂様式、スピン結合定数及び帰属は以下の通りであった。

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

図-4-1 DBNのMSスペクトル(EI-MS)

スキャン番号 : 7 バックグラウンド : 22
ピーク数 : 163 保持時間 : 0.060
ベースピーク : 171.05 (4589632)

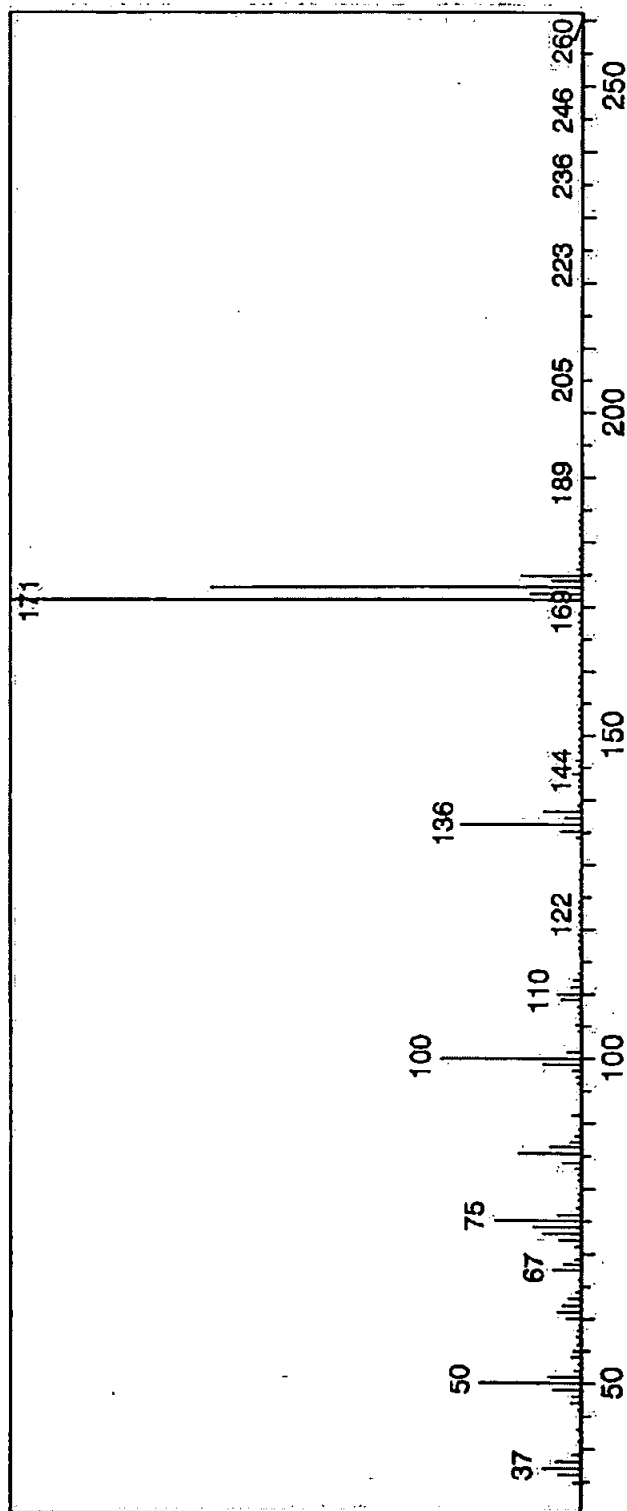
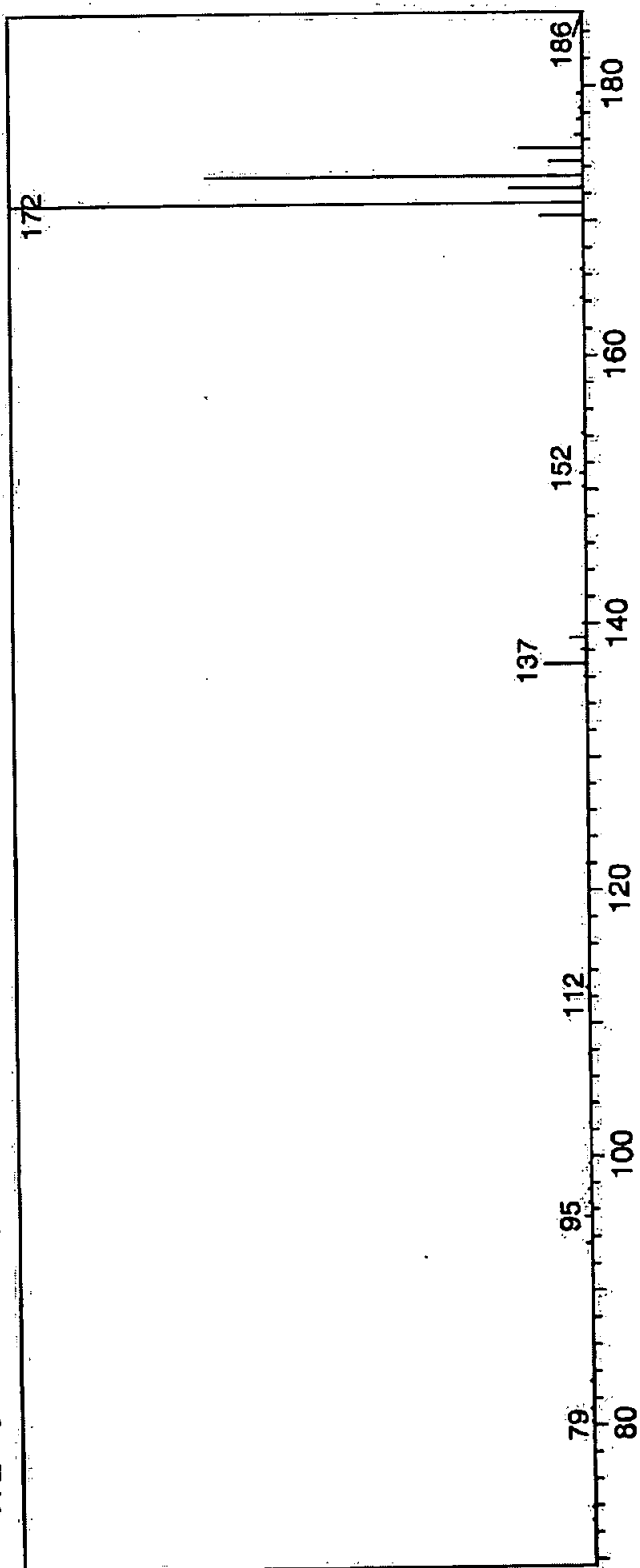


図-4-2 DBNのMSスペクトル(CI-MS)

スキャン番号 : 12 バックグラウンド : 89
ピーク数 : 50 保持時間 : 0.102
ベースピーク : 171.85 (346212)



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

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

2) 代謝物 の物理化学的性状

1) 化学名

2) 構造式

3) 分子式

4) 分子量

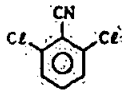
5) CAS No.

項目		測定値(測定条件)	測定方法/試験機関(報告年等)
色調			官能法/ (2001年)
形状			官能法/ (2001年)
臭気			官能法/ (2001年)
蒸気圧			蒸気圧天秤法/ (2001年、GLP)
解離定数 (Pka)			分光光度法/ (2001年、GLP)
水溶解度			フラスコ振とう法/ (2001年、GLP)
オクタノール/水分配係数			フラスコ振とう法/ (2000年、GLP)
土壌吸着係数			9農産第5089号 / (2001年、GLP)
加水分解性			9農産第5089号農産園芸局長通達法の13 / (2001年、GLP)
水中光 分解性	滅菌 蒸留水		9農産第5089号農産園芸局長通達法の16 / (2001年、GLP)

*東京(北緯35度)の春の太陽光換算の推定半減期は申請者が算出

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

3. 原体の成分組成

区分	名 称		構 造 式	分子式	分子量	含 有 量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値 又は レンジ
有効成分	DBN	2,6-ジクロロベンゾ ニトリル		$C_7H_3Cl_2N$	172.0		

入

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

4. 製剤の組成

1	3%粒剤 (イソウロン・DBN・DCMU 粒剤) イソウロン 1.0% DBN 3.0% DCMU 6.0% 鉱物質微粉等 90.0%
2	2%粒剤 (ターバシル・DBN 粒剤) ターバシル 3.0% DBN 2.0% 鉱物質微粉等 95.0%
3	0.5%複合肥料 DBN 0.50% 肥料等 99.5%

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

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

DBN は、非農耕地用除草剤で、イネ科、カヤツリグサ科雑草に高い除草活性を示すほか、一年生広葉雑草、ヤブガラシ、ヨモギ、タンポポ、スギナなどの多年生雑草に対しても除草活性を示す。処理適期幅は長く、雑草の発生前から発生盛期まで有効である。

2. 作用機構

DBN は非ホルモン型移行性除草剤で、土壌処理により根から吸収され、強い殺草活性を示す。吸収は溶液のみならずガス状でも行われ、土壌混和処理によってより高い除草活性を示す。

DBN の作用機構は十分に解明されていないが、吸収した雑草は組織がもろくなることから、セルロース生合成を阻害し、細胞と細胞とを結合しているペクチンを硬化させ、結果として細胞壁生合成を阻害するものと考えられている。

本剤を雑草に処理した場合、地上部の生育停止が見られ、一旦濃緑化した後、黄化しながら徐々に枯死に至る。

また、DBN は蒸気圧が高く、乾燥土壌では除草効果が低くなることやハウス内で使用した場合は DBN の揮散により作物葉面に葉害を発生することがある。

3. 作用特性と防除上の利点等

DBN は、イネ科及び広葉雑草の 1 年生から多年生雑草まで広い殺草スペクトラムを持ち、処理適期も長く、雑草の出芽前から発生後まで有効である。

DBN の植物体内への取り込みは、根から吸収されるのが主体であるが、茎葉からガス状でも吸収される。

したがって、幅広い雑草に対し除草活性が求められる非農耕地除草剤として適用性が高い。

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

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用雑草の範囲及び使用方法

(1) 混合剤 — ワイドウェイ E 粒剤：3%粒剤（イソウロン・DBN・DCMU 粒剤）

イソウロン	1.0%
DBN	3.0%
DCMU	6.0%

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	10a 当り 使用量 (kg)	本剤の 使用 回数	使用方法	イソウロンを 含む農薬の 総使用 回数	DBN を 含む農薬 の総使用 回数	DCMU を 含む農薬 の総使用 回数
樹木等	公園 庭園 駐車場 道路 運動場 鉄道 宅地等	一年生 雑草	雑草発生前	10~20	3回 以内	植栽地 を除く 樹木等 の 周辺地 に 全面 土壌 散布	3回 以内	3回 以内	3回 以内
			生育初期 (草丈 20 cm 以下)	7.5~10					
		多年生 広葉雑草 スギナ	雑草発生前 ~ 発生初期 (草丈 20 cm 以下)	10~20					

(2) 混合剤 — グラスジャック S 粒剤：2%粒剤（ターバシル・DBN 粒剤）

ターバシル	3.0%
DBN	2.0%

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量	本剤の 使用回 数	使用方法	ターバシルを 含む農薬の 総使用回数	DBN を 含む農薬の 総使用回数
樹木等	公園 庭園 堤とう 駐車場 道路 運動場 宅地 鉄道等	一年生雑草	雑草発生前	5~10 kg/10a	1回	植栽地を除く 樹木等の 周辺地に全 面土壌散布	1回	3回以内
			雑草生育初期 (草丈20cm以下)	10~20 kg/10a				
		多年生広葉雑草 (セイヨウアサガラ を除く) スギナ	雑草生育初期 (草丈30cm以下、 株径30cm以下)	10~30 g/株		株元処理		

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

(3) 単 剤 —フィールドワーク (DBN 0.5%複合肥料)

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	本剤の 使用回数	使用方法	DBNを 含む農薬の総 使用回数
日本芝	一年生雑草 (マメ科雑草を 除く)	秋冬期雑草発生 初期	20~25 g/m ²	1回	土壌散布	3回以内 (変更申請中)

2. 使用上の注意事項

1) ワイドウェイ E 粒剤：3%粒剤 (イソウロン・DBN・DCMU 粒剤)

- (1) 本剤は雑草が大きくなりすぎると効果が劣るので、雑草発生前～生育初期、あるいは雑草を刈払った後早目に使用すること。
- (2) 土壌が極端に乾燥している場合は効果が劣るので、土壌が適度の水分を含んでいるときに使用すること。
- (3) 樹木等の周辺では樹冠下より1m以上離して使用すること。
- (4) 激しい降雨が予想される場合は、使用を避けること。
- (5) 本剤の飛散あるいは流出によって、有用植物に薬害が生じることのないよう十分に注意して散布すること。
- (6) 本剤が水田に流入すると、稲が枯れるので十分注意すること。
- (7) 本剤は非農耕地用なので、ハウス等の施設内及びその周辺では使用しないこと。
- (8) 急な傾斜地では使用しないこと。
- (9) 植栽または播種予定地では使用しないこと。
- (10) 水源地、養殖池等に本剤が飛散・流入しないように十分に注意すること。
- (11) 散布に使用した器具、容器の洗浄水は河川等に流さず、空容器、空袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (12) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

2) グラスジャック S 粒剤：2%粒剤 (ターバシル・DBN 粒剤)

- (1) 本剤は雑草が大きくなりすぎると効果が劣るので、雑草発生前～生育初期 (草丈20cm以下)、あるいは雑草を刈り払った後早めに散布すること。
- (2) セイタカアワダチソウには効果が劣るので、使用を避けること。
- (3) 土壌が極端に乾燥している場合は効果が劣るので、土壌が適度の水分を含んでいるときに使用すること。

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

- (4) ススキの株数が多い場合には40kg/10aを超えないように適用の範囲内で使用すること。
- (5) 樹木等の周辺では樹冠下より1 m以上離して使用すること。
- (6) 激しい降雨が予想される場合は、使用を避けること。
- (7) 本剤の飛散あるいは流出によって、有用植物に薬害が生じることのないよう十分に注意して散布すること。
- (8) 本剤が水田に流入すると、稲が枯れるので、十分注意すること。
- (9) 本剤は非農耕地用なので、ハウス等の施設内及びその周辺では使用しないこと。
- (10) 急な傾斜地では使用しないこと。
- (11) 植栽または播種予定地では使用しないこと。
- (12) 水源池、養殖池等に本剤が飛散・流入しないように十分に注意すること。
- (13) 使用量に合わせ秤量し、使い切ること。散布器具、容器の洗浄水等は河川に流さず、空容器、空袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (14) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3) フィールドワーク (DBN 0.5%複合肥料)

(1) 一般的注意事項

- 1) 本剤は雑草の発生初期までの散布が有効であるため、時期を失ないように散布すること。
 - 2) 本剤はマメ科雑草には効果が劣るので、それらが優先するところでは使用しないこと(効果)。また高温時の処理は残効期間が短くなる傾向があるので、高温期を避けて使用すること。
 - 3) 過乾の場合は効果が不安定となるので、降雨前、降雨後など、土壌水分が適湿の状態での散布が望ましい。
 - 4) はげしい降雨が予想される場合は、除草効果が不安定となり、また本剤が流亡する恐れがあるので使用を避けること。
 - 5) 十分に活着した日本芝に使用すること。なお、ペントグラスなどの西洋芝では薬害が生ずるので本剤が飛散しないように十分注意すること。
 - 6) 本剤の使用に用いた器具類は、使用後できるだけ早く水又は石けん水で洗っておき、他の用途に使用する場合、薬害の原因にならないように注意すること。
 - 7) 散布器具の洗浄水は河川等に流さず、空袋は環境に影響を与えないよう、適切に処理すること。
- (2) 本剤の使用に当たっては土壌条件、気象状況並びに発生する雑草の相違から一年生雑草への効果及び芝への影響も異なるので、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、関係機関の指導を受けることが望ましい。

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

3. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

1) ワイドウェイ E 粒剤：3%粒剤（イソウロン・DBN・DCMU 粒剤）

- (1) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。
また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

2) グラスジャック S 粒剤：2%粒剤（ターバシル・DBN 粒剤）

- (1) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。
また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

3) フィールドワーク（DBN 0.5%複合肥料）

この登録に係る使用方法では該当がない。

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

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 土壌残留試験

(1) 分析法の原理と操作概要

土壌を良く混合した後、アセトンで抽出し、ろ過後、食塩を加えヘキサンに転溶して無水硫酸ナトリウムで脱水する。ロータリーエバポレーターを用いて減圧濃縮後アセトンで定容しガスクロマトグラフィー (ECD 検出器) で定量する。

なお、BAM [N]の場合は酢酸エチルに転溶する。4-ヒドロキシ体はジエチルエーテルに転溶して、アセトン+磷酸水で定容し高速液体クロマトグラフィー (UV 検出器) で定量する。

(2) 分析対象の化合物

親化合物 (DBN)

化学名 : 2,6-ジクロロベンゾニトリル

分子式 : $C_7H_3Cl_2N$

分子量 : 172.0

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

(3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期：親化合物 火山灰軽埴土 約 10 日
 沖積軽埴土 約 95 日

分析機関

試料調製 及び 採集場所	検体の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)								合計*
				親化合物 [A]								
	濃度	回数		最高	平均	最高	平均	最高	平均	最高	平均	
日植調研 (火山灰 軽埴土) 圃場 平成 14年度	240 μg /40 g (乾土) (30℃)	0	—	<0.03	<0.03							
		1	0	5.59	5.47							
		1	14	2.08	2.06							
		1	31	1.97	1.96							
		1	60	1.64	1.56							
		1	90	0.98	0.98							
		1	119	0.92	0.78							
		1	150	0.30	0.30							
		1	180	0.72	0.66							
		1	210	0.50	0.42							
日植調研 (福岡) (沖積 軽埴土) 圃場 平成 14年度	240 μg /40 g (乾土) (30℃)	0	—	<0.03	<0.03							
		1	0	5.22	5.18							
		1	14	3.04	3.04							
		1	31	3.05	3.05							
		1	60	2.98	2.80							
		1	90	2.95	2.68							
		1	119	1.92	1.70							
		1	150	1.83	1.68							
		1	180	2.26	2.16							
		1	210	1.82	1.69							

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

② 圃場試験

推定半減期：親化合物

火山灰軽埴土 約 0.5 日

沖積軽埴土 約 7 日

分析機関：

試料調製 及び 採集場所	検体の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)								
	濃度	回 数		親化合物 [A]								合計*
				最高	平均	最高	平均	最高	平均	最高	平均	
日植調研 (火山灰 軽埴土) 圃場 平成 14 年度	3%粒剤 20 kg /10 a	0	—	<0.03	<0.03							
		1	0	8.64	8.52							
		1	1	3.04	3.03							
		1	15	1.25	1.23							
		1	30	0.57	0.56							
		1	59	0.43	0.42							
		1	92	0.42	0.42							
		1	120	0.43	0.38							
日植調研 (福岡) (沖積 軽埴土) 圃場 平成 14 年度	3%粒剤 20 kg /10 a	0	—	<0.03	<0.03							
		1	0	6.30	6.18							
		1	1	3.70	3.68							
		1	15	1.90	1.81							
		1	30	1.24	1.22							
		1	60	0.64	0.63							
		1	91	0.57	0.55							
		1	120	0.24	0.24							

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

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群当りの供試数	試験方法	試験水温(°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(mg/L) (有効成分換算値)				試験機関 (報告年)	記載頁
						24 h	48 h	72 h	96 h		
有用 1 GLP	魚類急性毒性試験原体 ()	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	半止水式	21	>5.1	>5.1	>5.1	>5.1	(2000)	24
有用 2 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験原体 ()	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	10 2 回復	止水式	20 ~ 21	>12	>12	—	—	(2000)	25
有用 4 GLP	藻類生長阻害試験原体 ()	緑藻 <i>Pseudo-kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ ml	振とう培養法	24	EbC ₅₀ (0~72h) : >3.6 ErC ₅₀ (0~72h) : >3.6				(2000)	27

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

1. 原体

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.有用 1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

被験物質：DBN 原体（純度 ）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 10 匹、平均全長 37 mm (29~43 mm)、
平均体重 0.78 g (0.38~1.3 g)

方 法：試験は暴露開始 48 時間後に試験液の全量を交換する半止水式で行った。

試験用水として井戸水を使用し、検体の設定濃度に希釈した試験液 15 L を入れた
19.5 L の水槽で試験した。

設定濃度は予備試験の結果に基づいて 2.3、3.9、6.5、11 及び 18 mg/l の濃度にな
るようにアセトンに溶解した検体を溶解し調製した。

環境条件：試験水温；21℃、照明；16 時間蛍光灯照明、pH；6.5~7.0、

溶存酸素濃度；57~106%

暴露 72 時間の溶存酸素濃度が飽和濃度の 60% 以下になったため、すべての試験
水槽について軽度の曝気を行った。

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	2.3、3.9、6.5、11、18	
	実測濃度(平均値) {有効成分換算値}	0.54、1.1、1.7、3.2、5.1	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	> 5.1	
	48 h	> 5.1	
	72 h	> 5.1	
	96 h	> 5.1	

*：実測濃度から算出（有効成分換算値）

症状としては、3.2 mg/L 以上の試験区で不活発になり、5.1 mg/L の数例に平衡感
覚を失ったのが観察された。

試験液中の検体の測定結果は、試験開始時は 0.72、1.2、2.1、3.6、5.9 mg/L（設
定濃度の 30.8~32.8%）で、試験 48 時間時の交換新溶液は 0.63、1.4、2.3、3.8、
6.8 mg/L（設定濃度の 27.4~37.8%）と一定であった。試験終了時は 0.47、0.81、
1.3、2.7、3.8 mg/L（設定濃度の 15.0~24.5%）と低下した。

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

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.有用 2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

被験物質：DBN 原体（純度 ）

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 10 頭 2 反復、孵化後 24 時間以内

方 法：試験方法は止水式とし、試験は試験水 200mL（文献 [USEPA, 1975] の硬水組成に基づく井戸水）を入れた 250 mL 容水槽で行った。試験液はアセトンを溶媒として 0.1 mL 溶媒/L 培地で調製した。

環境条件：試験水温；20～21℃、溶存酸素濃度（飽和濃度に対する%）；94～101%、
pH；7.9～8.2

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	2.3、3.9、6.5、11、18
	実測濃度 (平均値) {有効成分換 算値}	1.3、2.3、4.2、7.5、12
EC ₅₀ (mg/L)	24 h	> 12*
	48 h	> 12*

*：各値は実測濃度に基づく値（有効成分換算値）

中毒症状は 7.5 mg/L 以上の処理群のすべてに不活発が認められた。

暴露期間を通じて試験液中の検体濃度は概ね一定で、平均実測値は設定濃度の 57%～68%であった。実測濃度は設定濃度より低かったが、適切な濃度勾配は得られた。

なお、12 mg/L の溶解液表面に未溶解の検体がみられた。

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

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用 4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

被験物質：DBN 原体（純度 ）

供試生物：淡水藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期細胞濃度 約 1×10^4 cells/mL
各濃度 3 連で実施

方法：試験は APP 培地 100 mL を入れ、ガス交換が可能なステンレススチール製キャップで閉塞した 250mL 容の三角フラスコ中で藻類を 72 時間培養した。これらフラスコは、 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ に制御した水槽内の電動式振とう器 (100 ± 10 rpm) に設置し、照度 380~400 フットカンデラ (4000~4300 ルクス) で連続照明した。

試験液の調製方法：試験液はジメチルフォルムアミド 400 μL を 4 L の AAP 培地に加えたものに被験物質を添加し、18 a.i. mg/L 液を調整し、その後各所定濃度になる様に調製した。

培養温度：24 $^\circ\text{C}$

試験培地 pH：7.4~9.1

生物量の測定：24 時間間隔で血球計算盤および顕微鏡で測定

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.013、0.043、0.15、0.49、1.6、5.4、18
	実測濃度 (平均値) {有効成分換算値}	0.0057、0.0111、0.033、0.062、0.31、1.0、3.6
ErC ₅₀ (mg/L)		>3.6*
EbC ₅₀ (mg/L)		>3.6*
NOECr (mg/L)		0.032*
NOECb (mg/L)		0.062*

*：各値は実測濃度に基づく値 (有効成分換算値)

試験液中の検体の測定結果は、試験開始時においては 0.088~3.5 mg/L で、期待された濃度勾配が得られた。試験終了時の試験濃度は開始時より全般に低下しており、設定濃度の 13~43% の範囲であった。最低濃度の 0.043 mg/kg は検体の最小検出量よりも低かった。

本試験では検体の最大溶解濃度で試験を実施したが、EC₅₀ は求められなかった。

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

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕、ミツバチ

資料 No.	試験名称及び被験物質	供試生物 (年齢)	1群当り供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1	蚕 急性経口毒性試験 原体 ()	蚕 <i>Bombyx mori</i> 春嶺× 鐘月系 (4齢起蚕)	20頭 3反復	経口投与 (混餌): 人工飼料 50g 当り被験物質 0.2、2.1 mg	死亡率 (給餌4日後) : 0% 中毒症状 : なし 生育 : (検体混入量、mg) 0.2 2.1 無処理 脱皮虫率 (5齢) (%) 91.7 83.3 83.3 上簇虫率 (%) 90.0 86.7 86.7 平均結繭蚕数 (頭) 19.3 19.7 20.0 健蛹歩合 (%) 96.7 98.3 100.0 繭調査 繭重 (g) 雄 1.74 1.77 1.73 雌 2.11 2.15 2.10 繭層重 (cg)* 雄 43 43 42 雌 45 44 44 繭層歩合 (%) 雄 24.9 24.1 24.4 雌 21.2 20.6 21.2 いずれもDBN投与による影響は認められなかった。	(2000年)
2 GLP	ミツバチ 急性経口毒性試験 原体 ()	セイヨウミツバチ <i>Apis mellifera</i> (4~15日齢)	10頭 /群 3反復	経口投与 (混餌): 6.25, 12.5, 25, 50,100 µg a.i./bee (設定濃度) OECD ガイドライン No.213	LD ₅₀ (µg a.i./bee) (95%信頼限界) 24時間 : 5.05 (1.38~8.51) 48時間 : 4.56 (1.51~7.33) 72時間 : 3.62 (0.74~6.49) 96時間 : 2.66 (0.23~5.52)	(2000年)
	ミツバチ 急性接触毒性試験 原体 ()	セイヨウミツバチ <i>Apis mellifera</i> (4~15日齢)	10頭 /群 3反復	胸部に塗布: 6.25, 12.5, 25, 50,100 µg a.i./bee (設定濃度) OECDガイドライン No.214	LD ₅₀ (µg a.i./bee) (95%信頼限界) 24時間 : >100 48時間 : 56.75 (44.46~78.16) 72時間 : 45.60 (34.28~66.53) 96時間 : 33.57 (24.55~48.75)	

* cg : センチグラム、100 cg = 1 g

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

2-2 天敵

資料 No.	試験名称及び被験物質	供試生物 (齢期)	1群当り供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1 GLP	天敵昆虫等急性毒性試験 (接触毒性) 原体 ()	ヒメハナカメムシ <i>Orius laevigatus</i>	10頭 8反復	3及び6 kg a.i./ha 暴露	9日後死虫率 (補正死虫率) 対照群 : 5.7% 3 kg a.i./ha : 73.8% (72.2%) 6 kg a.i./ha : 93.8% (93.4%) 対照群に対して $p < 0.001$ で検体処理群は有意差あり (Fisherの直接確率検定)	(2002年)
	天敵昆虫等急性毒性試験 (繁殖能) 原体 ()	(4~5日齢)	雌1頭 15反復	3 kg a.i./ha 暴露	4日後平均卵数 対照群 : 45 3 kg a.i./ha : 39 0~2日卵の平均孵化率 対照群 : 79.1% 3 kg a.i./ha : 61.5% いずれも有意差なく (ANOVA) 影響は認められなかった。	
2 GLP	天敵昆虫等急性毒性試験 (接触毒性) 原体 ()	カブリダニ <i>Amblyseius cucumeris</i> (5日齢幼虫)	20頭 5反復	3及び6 kg a.i./ha 暴露	7日後死虫率 (補正死虫率) 対照群 : 1.0% 3 kg a.i./ha : 86.0% 6 kg a.i./ha : 88.0% いずれの投与群でも有意差が認められた (Fischer直接確立検定、 $p < 0.001$)。7日目の死亡率が50%を超えていたため、繁殖性について有効なデータは得られなかった。	(2002年)
3 GLP	天敵昆虫等急性毒性試験 (接触毒性) 原体 ()	コレマンアブラバチ <i>Aphidius colemani</i> (48時間齢以下成虫)	10頭 4反復	3及び6 kg a.i./ha 暴露	48時間後死虫率 (補正死虫率) 対照群 : 5.0% 3 kg a.i./ha : 100.0% 6 kg/a.i ha : 100.0%	(2002年)

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

2-3 鳥類に対する影響

資料 No.	試験名称及び被験物質	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及び無影響量 (mg/kg)	観察された影響等	試験機関 (報告年)
1 GLP	鳥類強制経口投与試験 原体 ()	コリンウズラ <i>Colinus virginianus</i>	投与群 雌雄各 5 対照群 雌雄各 10	強制経口 (コーンオイルに懸濁)	0, 15, 45, 135, 405, 1215	LD ₅₀ 雌雄 : 756 NOEL 雌雄 : 45	1215 mg/kg 群は全例が死亡、405 mg/kg 以上で体重及び摂餌量の低下、135 mg/kg に立羽、1215 mg/kg の死亡例で消化管の萎縮	(2000年)
2 GLP	鳥類強制経口投与試験 原体 ()	マガモ <i>Anas platyrhynchos</i>	投与群 雌雄各 5 対照群 雌雄各 10	強制経口 (カプセル)	0, 125, 250, 500, 1000, 2000	LD ₅₀ 雌雄 : >2000 NOEL 雌雄 : >2000	なし	(2000年)

2-4 ミミズに対する影響

資料 No.	試験名称及び被験物質	供試生物	1群当り供試数	試験方法	試験結果	観察された影響等	試験機関 (報告年)
1 GLP	ミミズ急性毒性試験 原体 ()	ミミズ <i>Eisena fetida</i>	10例 4反復	検体を人工土壌に均質混合し、試験を実施した。 設定濃度 : 62.5, 125, 250, 500, 1000 mg a.i./kg 乾燥土壌 (処理濃度) OECD ガイドライン No.207	LC ₅₀ : 試験 7 日 : 258.82 試験 14 日 : 169.82 NOEC 7 日後 : 62.5 LOEC 14 日後 : 125 (mg a.i./kg 乾燥土壌)	試験 14 日 : 1000 mg/kg 乾燥土群で全例死亡 全投与群で体重低下	(2000年)

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

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- 1) ワイドウェイ E 粒剤：3%粒剤（イソウロン・DBN・DCMU 粒剤）
 - 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
 - 2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
 - 3) 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。
 - 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
 - 5) 公園、庭園等で使用する場合は、散布中及び散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
 - 6) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。
- 2) グラスジャック S 粒剤：2%粒剤（ターバシル・DBN粒剤）
 - 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
 - 2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。
 - 3) 公園、堤とう等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
 - 4) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。
- 3) フィールドワーク（DBN 0.5%複合肥料）

公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

2. 解毒法及び治療法

特に中毒症状がないので特別の治療法はない。必要に応じて対症療法を行なう。

3. 製造時、使用時等における事故

特になし。

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

VIII. 毒 性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
1 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	雌雄各5	強制経口	0, 2253, 2816, 3520, 4400, 5500	雄 4540.6 雌 3930.4	(1999年)	毒-6	
2 GLP	急性毒性 (14日間観察)	マウス	雌雄各5	強制経口	0, 1984, 2500, 3149, 3968, 5000	雄 2960.1 雌 3701.4	(1999年)	毒-7	
3 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	雌雄各5	経皮	0, 2000	雌雄 >2000	(1999年)	毒-8	
4 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	雌雄各5	吸入	3.2 (mg/L)	雌雄 >3.2 (mg/L)	(2000年)	毒-9	
5 GLP	皮膚刺激性	ウサギ	雄6	貼布	0.5 (g)	刺激性なし	(2000年)	毒-11	
6 GLP	眼刺激性	ウサギ	非洗眼群6 洗眼群3	点眼	0.1 (g)	刺激性なし	(2000年)	毒-12	
7 GLP	皮膚感作性 Maximization 法	モルモット	雌 10~20	感作Ⅰ: 0.9%懸濁液 0.05 mL 皮内投与 感作Ⅱ: 60%懸濁液 0.2 mL 48時間貼付 貼付惹起: 60%懸濁液 24時間貼付		陰性	(2000年)	毒-15	
8 省略	急性神経毒性	急性経口毒性試験における一般状態の観察及びラットを用いた90日間反復経口毒性試験において、特異的な神経毒性を示唆する所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため。							毒-17
9 省略	急性遅発性神経毒性	急性経口毒性試験の一般状態の観察において、コリンエステラーゼ阻害性を示さなかったこと、また、遅発性神経毒性を有するりん酸エステル系とは化学構造上、相関がみられないため。							毒-18
10 GLP	90日間反復経口投与毒性	ラット	雌雄各12	飼料混入	0, 40, 140, 480 (ppm) 雄: 0, 2.9, 10.2, 34.5 雌: 0, 3.5, 13.4, 41.3	雌雄ともに 40 (ppm) 雄 2.9 雌 3.5	(2000年)	毒-19	

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
11 GLP	90日間反復経口投与毒性	イヌ	雌雄各4	経口 (ガブセル)	0, 1.25, 5, 20	雌雄ともに1.25	(2000年)	毒-28
12 省略	21日間反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、他の急性経口、急性吸入毒性試験と比較して、著しく強い経皮毒性が認められなかったため。						毒-36
13 省略	90日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、他の急性経口、急性経皮毒性試験と比較して、著しく強い吸入毒性が認められなかったため。						毒-37
14 省略	28日間反復投与遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められる場合に該当するため。						毒-39
15 省略	1年間反復経口投与毒性/発がん性	適用が非食用農作物に限られるため。						毒-40
16 GLP	繁殖毒性	ラット	雄25 雌25	飼料混入	0, 40, 200, 1000 (ppm) 親: P (児: F ₁) 雄: 0, 2.7, 13.2, 64.7 雌: 0, 3.0, 14.8, 71.5 親: F ₁ (児: F ₂) 雄: 0, 3.9, 20.1, 98.6 雌: 0, 4.2, 21.0, 106.1	親動物: 40 児動物: 200 (ppm) 繁殖影響なし 親動物: P: 雄 2.7 雌 3.0 F ₁ : 雄 3.9 雌 4.2 児動物: F ₁ : 雄 13.2 雌 14.8 F ₂ : 雄 20.1 雌 21.0	(2000年)	毒-41
17 GLP	催奇形性	ラット	雌25	強制経口	0, 20, 60, 180	母動物: 20 胎児: >180 催奇形性なし	(2000年)	毒-57
18 GLP	催奇形性	ウサギ	雌22	強制経口	0, 10, 30, 100	母動物: 10 胎児: 30 催奇形性なし	(2000年)	毒-61
19 GLP	変異原性 (復帰変異性)	枯草菌: TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	156.3, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 (µg/plate)	陰性	(1999年)	毒-65
20 GLP	変異原性 (DNA修復)	枯草菌		in vitro	312.5, 625, 1250, 2500, 5000 (µg/plate)	陰性	(1999年)	毒-68

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
21 GLP	変異原性 (染色体異常)	CHL		<i>in vitro</i>	0、0.430、 0.860、 1.720 (mg/mL)	陰性	(1999年)	毒 -70		
22 GLP	変異原性 (小核試験)	マウス	雄 6	腹腔内	0、625、 1250、 2500	陰性	(1999年)	毒 -72		
23 GLP	生体機能への影響に関する試験	一般状態	マウス	雄各 5	強制 経口	0、 200、 600、 2000	600 及び 2000 mg/kg で立毛、眼瞼下垂、 うずくまり等が発現 200 mg/kg で立毛	(2000年)	毒 -74	
		中枢神経系	自発運動量	マウス			雄各 8			600 及び 2000mg/kg で自発運動量低下 200 mg/kg では影響 なし
			電撃痙攣	マウス			雄各 8			影響なし
			体温	ラット			雄各 6			600 及び 2000 mg/kg で体温低下 200 mg/kg では影響 なし
		腎機能	尿・ 電解質 排泄	ラット	雄各 6	強制 経口	0、 200、 600、 2000			200mg/kg 以上で尿 量、Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄量 増加、浸透圧低下 60 mg/kg 以下では影 響なし
		消化器系	摘出 回腸 収縮	モルモ ット	雄各 5	<i>in vitro</i>	0 2×10 ⁻⁷ 2×10 ⁻⁸ 2×10 ⁻⁵ (g/mL)			検体の直接作用なし 2×10 ⁻⁵ g/mL で BaCl ₂ 誘発収縮の抑制
			小腸 輸送能	マウス	雄各 8					影響なし
		骨格筋	握力	ラット	雄各 6	強制 経口	0、 200、 600、 2000			影響なし
		血液	血液 凝固能	ラット	雄各 6					影響なし

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

資料 No.	試験の 種類・期間		供試 動物	1群 当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
24 GLP	生体機能への影響に関する試験	呼吸数	イヌ	雄 3	強制 経口	0、 200、 600、 2000	影響なし	(2000年)	毒 80
		血圧					影響なし		
		心拍数					影響なし		
		心電図					影響なし		

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

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製剤 1 GLP	3%粒剤(イソウロン・DBN・DCMU 粒剤) 急性毒性 15日間観察	ラット	雌雄各5	強制経口	5000	雌雄 >5000	(2000年)	毒-83
製剤 2 GLP	3%粒剤(イソウロン・DBN・DCMU 粒剤) 急性毒性 16日間観察	マウス	雌雄各5	強制経口	5000	雌雄 >5000	(2000年)	毒-84
製剤 3 GLP	3%粒剤(イソウロン・DBN・DCMU 粒剤) 急性毒性 15日間観察	ラット	雌雄各5	経皮	2000	雌雄 >2000	(2000年)	毒-85
製剤 4 GLP	3%粒剤(イソウロン・DBN・DCMU 粒剤) 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雄6	塗布	0.5 (g)	刺激性なし	(2000年)	毒-86
製剤 5 GLP	3%粒剤(イソウロン・DBN・DCMU 粒剤) 眼刺激性 14日間観察	ウサギ	非洗眼群6 洗眼群3	点眼	87 (mg)	軽度刺激性 (洗眼効果あり)	(2000年)	毒-88
製剤 6 GLP	3%粒剤(イソウロン・DBN・DCMU 粒剤) 皮膚感作性 Maximization 法 30日間観察	モルモット	雌 10~20	感作Ⅰ: 1%懸濁液 0.1 mL 皮内投与 感作Ⅱ: 50%懸濁液 48時間貼付 貼付惹起: 60%懸濁液 24時間貼付		陰性	(2001年)	毒-91

3%粒剤 (イソウロン・DBN・DCMU 粒剤): イソウロン 1.0%、DBN 3.0%、DCMU 6.0%

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

1. 原体

(1) 急性毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体純度: DBN 原体 (純度)

供試動物: SD 系 [Crj;CD(SD)IGS] ラット、6~7 週齢、

体重、雄 198.5~218.7 g、雌 135.8~161.2 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 単回経口投与

投与方法: 検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し経口投与した。投与前に約 18 時間絶食させた。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。また、体重は投与後 1、2、3、7、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、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)	0、2253、2816、3520、4400、5500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4540.6 (3785.4~6382.9) 雌 3930.4 (3329.9~4693.9)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 4 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 5 分から発現 投与後 6 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2816 雌 2816

一般状態所見としては、自発運動の低下、眼瞼下垂、流涎、不整呼吸、立毛、歩行異常がみられ、更に高用量群では紅涙、血尿、鎮静、体温下降などが認められた。剖検所見では、各投与群の死亡例に肝臓の退色、胃の膨満、胸腺の暗赤色化がみられ、高投与用量群の一部では胸腺の萎縮、腎臓の退色及び胃(腺胃)粘膜の暗赤色斑が認められた。生存例では各投与群の雌雄に異常所見は認められなかった。

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

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体純度: DBN 原体 (純度)

: ICR 系 [Crj; CD-1 (ICR)] マウス、6~7 週齢

体重; 雄 30.7~36.0 g、雌 22.7~27.5 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

試験方法: 単回経口投与

投与方法: 検体を 0.5% CMC-Na 水溶液に懸濁し経口投与した。投与前に約 3 時間絶食させ、投与後約 3 時間経過してから給餌した。

試験項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。

また、体重は投与後 1、2、3、7 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、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)	0、1984、2500、3149、3968、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2960.1 (2457.0~3561.3) 雌 3701.4 (3048.3~4810.1)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 3 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 5 分から発現 投与後 3 日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 1984

一般状態変化としては、自発運動の低下、流涎、流涙、歩行異常がみられ、更に高用量群では鎮静、深呼吸、腹臥位、体温下降及び立毛がみられた。

剖検所見では、胸腺の暗赤色化 (3968mg/kg 以上の投与群では胸腺の萎縮もみられた。)、肝臓の退色及び胃の膨満が認められたが、生存例では各投与群の雌雄に変化は認められなかった。

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

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体純度: DBN 原体 (純度)

供試動物: SD 系 [Crj:CD(SD)IGS] ラット、7~8 週齢

体重; 雄 276.4~307.0 g、雌 197.8~211.6 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 単回経皮投与、投与約 24 時間前に動物の躯幹背部を剪毛し、最新の体重から算出した投与量の検体を個体毎に秤量し、リント布 (4×5 cm) にのせた後、水で浸潤させて貼付した。更に、油紙で覆い、シルキーテックスで固定した。投与 24 時間後に被覆物を除去し、残存被検物を洗浄した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。

また、体重は投与後 1、2、3、7 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)	0 (対照)、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに >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	特記すべき症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000
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

一般状態、体重及び剖検所見においても検体投与に起因する変化は認められなかった。
また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

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

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度: DBN 原体 (純度)

供試動物: Crj:CD(SD)IGS 系ラット、5 週齢、体重; 雄 155~160 g、雌 136~148 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

暴露方法: 検体にホワイトカーボン 15%を混合し、ジェットミル粉碎した試料を流動床式粉塵発生器を用いてダストを発生させ 4 時間全身暴露した。なお、ダストを安定に発生可能な最高濃度は約 3 mg/L であった。

チャンバー内の暴露空気をガラス繊維フィルターを用いて捕集し、高速液体クロマトグラフで定量し、暴露濃度を算出した。

暴露条件:

設定濃度 (mg/L)	3
実際濃度 (mg/L)	3.2
粒子径分布 (wt%)	
>8.23 (μm)	10.3
~5.21	22.2
~3.42	21.1
~2.11	24.9
~1.55	11.9
~1.05	7.0
~0.48	0.5
質量基準空気動学的中位径 (μm)	3.71
幾何標準偏差	1.95
呼吸可能な粒子 (< 4 μm) の割合 (%)	54.5
チャンバー容積 (L)	120
チャンバー内通気量 (L/分)	30
暴露条件	ダスト 4 時間 全身暴露

観察・検査項目: 暴露中、暴露終了後 1 及び 2 時間、その後は 1 日 1 回、14 日間にわたって、一般状態及び生死を観察した。

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

暴露直前、4日、8日及び15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、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	3.2
LC ₅₀ (mg/L)	>3.2
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現 及び消失時間	暴露終了時に発現 暴露終了2日後に消失
死亡例が認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	>3.2

一般状態変化としては、雌雄に関係なく流涎及び自発運動の低下が認められたが、暴露後終了32日に症状の消失が認められた。

死亡例は認められず、また、体重は雌雄とも増加した。

肉眼的病理検査では、何ら特記すべき変化は認められなかった。

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

(2) 皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度: DBN 原体 ()

試験動物: 日本白色種ウサギ (Kbs-JW)、9~10 週齢、体重: 雄 1.91~2.18 kg、1 群 6 匹

観察期間: 3 日間

投与方法: 検体 0.5 g を注射用水で湿らせて 2.5×2.5 cm のリント布パッチに均一に広げ、刈毛した動物の背部片側の皮膚に閉塞貼付した。他の 1 ヶ所は対照部位とした。

暴露時間は 4 時間とし、貼付除去後、適用部位に残った被検物質を注射用水で洗浄した。

観察項目: 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察し、農水省指針及び OECD ガイドラインの判定基準に従って採点した。

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。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

表中の点数は 6 匹の平均値である。

塗布した皮膚には、全例とも異常は認められなかった。

以上の結果から、DBN はウサギの皮膚に対し刺激性はないものと考えられる。

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

(3) 眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度: DBN 原体 ()

供試動物: 日本白色種ウサギ (Kbs:JW)、9~10 週齢、体重; 雄 1.85~2.15kg、洗眼群 3 匹、非洗眼群 6 匹

観察期間: 72 時間

投与方法: 検体 0.1 g を右眼の結膜嚢内に適用し、洗眼群の処置眼は適用 30 秒後に適量の生理食塩液で 30 秒間洗眼した。各動物の左眼は無処置対照眼とした。

観察項目: 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って判定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

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	0	0	0	0
			面 積	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
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	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
			分泌物	3	1	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	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	
		分泌物	3	0	0	0	0	

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

(表の続き)

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 4	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	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
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	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
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
			面 積	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
			分泌物	3	0	0	0	0
合 計*			110	1.7	0	0	0	
平均	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	0.7	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0.2	0	0	0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	
		面 積	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	
		分泌物	3	0	0	0	0	
合 計*			110	0	0	0	0	

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化は洗眼群では認められず、非洗眼群では、投与後 1 時間に結膜に評点 1 の発赤が 6 例中 4 例に、評点 1 の分泌物が 1 例にみられたが、これらの変化は投与後 24 時間には全て消失した。

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

以上の結果から、DBN はウサギの眼粘膜に対して実質無刺激物であり、洗眼効果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保土谷化学工業株式会社にある。

(4) 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度: DBN ()

供試動物: Hartley 系モルモット、5 週齢、雌; 体重 312~366 g、1 群 10~20 匹

観察期間: 惹起後 48 時間観察

試験方法: Maximization 法

投与量設定根拠: 予備試験において、0.03、0.06、0.12、0.24、0.47 及び 0.94%懸濁液の 0.1 mL をモルモットの背部に皮内投与した結果、0.47%以上の濃度で中~強度の紅斑と軽度の浮腫、0.24%以下の濃度で中~強度又は明らかな紅斑と軽度の浮腫がみられた。更に、検体の 1.88、3.75、7.5、15、30 及び 60%懸濁液 0.1 mL をモルモットの腹側部に 24 時間閉塞貼付した結果、いずれの濃度にも皮膚反応は認められなかったことから、感作には皮内投与可能な最高濃度であり、皮内投与部位に中等度の刺激性を呈した最高濃度である 0.94%に近似した値の 0.9%を設定し、再感作及び惹起には閉塞貼付部位に皮膚反応が認められず、投与及び調製が可能な最高濃度と考えられる 60%を設定した。

感作: 感作前日にモルモットの頸背部を剪毛 (2×4 cm) した背部正中線を対称軸として左右各 3 カ所に各群に対応する以下の投与液を 0.05 mL ずつ皮内投与した。

- ① 検体感作群: FCA エマルジョン、0.9%検体懸濁液及び 0.9%検体懸濁液-FCA のエマルジョン
- ② 陽性物質感作群: FCA エマルジョン、0.1% DNCB (2,4-dinitrochloro benzene) 溶液及び 0.1% DNCB 溶液-FCA のエマルジョン
- ③ 検体非感作群: FCA エマルジョン、0.5% CMC-Na 懸濁液及び 0.5% CMC-Na 懸濁液-FCA のエマルジョン
- ④ 陽性物質非感作群: FCA エマルジョン、80%エタノール溶液及び 80%エタノール溶液-FCA のエマルジョン

再感作: 起炎剤 (SLS: 10%ラウリル硫酸ナトリウム) 塗布 24 時間後に微温湯を用いて起炎剤を除去し、検体感作群には 60%検体懸濁液 0.2 mL、陽性物質感作群には 1.0% DNCB 溶液 0.2 mL、検体非感作群には 0.5% CMC-Na 懸濁液 0.2 mL 並びに陽性物質非感作群には 80%エタノール溶液 0.2 mL を感作部位に貼付した後、粘性伸縮包帯を用いて 48 時間閉塞貼付した。48 時間経過後、被覆物を除去した。

惹起: 再感作誘導終了 2 週間後にモルモットの右腹側部を剪毛 (5×5 cm) し、陽性物質感作群と検体非感作群には 60%検体懸濁液 0.1 mL 並びに陽性物質感作群と検体非

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

感作群には 0.1% DNCB アセトン 0.1 mL を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起終了 24、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、判定は Magnusson らの判定基準に従って評価した。

体重は感作開始日（0 日）及び最終判定日（27 日）に測定した。

結果：観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

試験群	投与物質		供試動物数	感作反応動物数								陽性率		
	感作	惹起		24 時間後				48 時間後				24 時間	48 時間	
				評点				評点						
0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3			
検体	皮内、経皮： 0.5%CMC-Na	60%DBN	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
	皮内：0.9%DBN 経皮：60%DBN	60%DBN	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
陽性 対照	皮内、経皮： 80%エタノール	0.1%DNCB	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
	皮内：0.1%DNCB 経皮：1.0%DNCB	0.1%DNCB	10	0	0	0	10	0	0	0	10	100	100	

惹起終了後 24 時間及び 48 時間の観察時において、検体感作群の 20 匹、検体非感作群の 10 匹及び陽性物質非感作群の 10 匹の全動物に皮膚反応は認められなかった。一方、陽性物質感作群の 10 匹では、惹起終了後 24 時間及び 48 時間のいずれの観察時にも評点 3 の浮腫を伴った強度の紅斑が全例に認められ、感作率は 100%であった。また、一般状態及び体重については、試験期間を通して、異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤の感作性は 0%であり、皮膚感作性は陰性であると判断される。

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

(5) 急性神経毒性試験

(資料 No.8)

急性経口毒性試験における一般状態の観察及びラットを用いた 90 日間反復経口毒性試験において、特異的な神経毒性を示唆する所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため試験省略。

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

(6) 急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.9)

急性経口毒性試験の一般状態の観察において、コリンエステラーゼ阻害性を示さなかったこと、また、遅発性神経毒性を有するりん酸エステル系とは化学構造上、相関がみられないため試験省略。

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

(7) 90 日間反復経口投与毒性試験

1) ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度: DBN ()

供試動物: Crj;CD(SD)IGS 系ラット、約 5 週齢、1 群雌雄各 12 匹、

投与開始時平均体重; 雄 174.9~202.2 g、雌 129.8~154.8 g

投与期間: 90 日間 (13 週間投与: 1999 年 7 月 28 日~1999 年 10 月 27 日)

投与方法: 検体を 40、140 及び 480 ppm の濃度で粉末飼料に直接混合し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体混合飼料は毎週調製し、冷蔵保存した。室温開放下後は毎日交換した。

投与量設定根拠; 同研究所で本試験と同系のラットを用い 0、100、300 及び 1000 ppm の投与量で実施した 28 日間経口反復投与試験の結果、300 ppm 以上の投与群雄で肝臓重量の増加が、1000 ppm 投与群雌で肝臓重量及び腎臓相対重量の増加、雌雄にコレステロール、リン脂質等の増加がみられた。100 ppm 投与群では検体投与の影響がみられなかったことから、投与期間が長くなることを考慮して本試験における最高用量を 480 ppm、最低用量を 40 ppm とした。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び死亡の有無を毎日 2 回観察した。

投与期間中に対照群を含む各試験群に死亡例はみられず、一般症状の変化もみられなかった。

詳細な症状観察; 毎週 1 回、Irwin の多次元観察法に準じたランク付けによる症状観察を行うとともに、第 13 週に正向反射、視覚テスト、聴覚テスト、握力検査、自発運動量の機能検査を行った。

ランク付けによる症状観察並びに第 13 週に行った機能検査でも、各試験群に検体投与の影響はみられなかった。

体重変化; 各動物の体重を検体投与開始前 1 週から投与 13 週間後まで毎週 1 回測定した。

投与 70 日に 140 ppm 群雌にみられた有意な体重増加は一過性の変動であり、偶発的なものと考えられた。試験期間を通じて検体投与群雄及び 40 ppm 並びに 480 ppm 投与群雌に変化がなく、140 ppm 投与群雌の他の測定日には影響がなかった。

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

摂餌量及び食餌効率；試験期間中、毎週 1 回、前日の給餌量から残量を差し引いた摂餌量を測定するとともに、摂餌量と体重変化量から食餌効率を算出した。

480 ppm 投与群雌の投与初日に摂餌量の有意な減少があったが、食餌効率に変化なく、その後の摂餌量は対照群と同様であった。したがって、投与初日の減少は検体投与の影響ではないと考えられた。

試験期間中の体重推移及び摂餌量から算出した食餌効率を下表に示す。

測定日 (週)	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	40	140	480	0	40	140	480
0	34.4	34.3	36.0	34.5	15.6	18.3	17.4	18.6
4	15.5	15.8	16.5	17.9	8.2	8.6	7.6	10.1
8	9.2	8.6	9.3	10.2	5.3	3.8	5.0	5.3
12	1.8	3.5	2.4	3.6	0.0	-1.1	-1.8	-1.3

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		40	140	480
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.9	10.2	34.5
	雌	3.5	13.4	41.3

眼科学的検査；投与開始前及び第 13 週に全動物について、検眼鏡による前眼部及び中間透光体の観察を行った後、散瞳剤を点眼して眼底カメラによる眼科学的検査を行った。検体投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与終了時に、前日より約 20 時間絶食させ、エーテル麻酔下で開腹し、腹部大動脈から採血して以下の検査を行った。

白血球数、白血球型別百分率、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べて、統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

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

検査項目		性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		40	140	480	40	140	480
網状赤血球数							↑171
白血球百分率	リンパ球					↓93	(91)
	桿状好中球						↑371
	分節好中球					↑173	↑202

Dunnett の一対比較検定 : †† $P \leq 0.05$ 、‡‡ $P \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

140 ppm 投与群雌でリンパ球の減少及び分節好中球の増加、480 ppm 投与群雌で桿状及び分節好中球の増加並びにリンパ球の減少傾向が認められた。また、480 ppm 投与群雌では網状赤血球数の有意な増加もみられた。

雄では各投与群とも検体投与による変化は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血清及び血漿を用い、以下の項目の検査を行った。

AST (GOT)、ALT (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 γ -GTP、コリンエステラーゼ (ChE)、グルコース (GLU)、総蛋白、アルブミン、A/G 比、蛋白分画、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、総胆汁酸、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)、ラクテートデヒドロゲナーゼ (LDH)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)

対照群と比べて統計学的有意差の認められた検査項目及び対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

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

検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	40	140	480	40	140	480
コリンエステラーゼ						↓74
総コレステロール			↑158		↑126	↑134
トリグリセリド					↑127	↑149
リン脂質			↑141		↑125	↑132
尿素窒素				↑121		↑121
総蛋白			↑111		↑107	↑109
アルブミン			↑114			↑106
カルシウム			↑104			
ナトリウム		↓99				
塩素			↓98		↓99	↓98

Dunnett の一対比較検定： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

480 ppm 投与群雄で総コレステロール、リン脂質、総蛋白、アルブミン及びカルシウムの有意な増加及び塩素の有意な低下がみられた。雌では 140 ppm 以上の投与群で総コレステロール、リン脂質、総蛋白及びトリグリセリドの有意な増加並びに塩素の有意な低下がみられ、更に 480 ppm 投与群雌ではアルブミンの増加並びにコリンエステラーゼ活性に有意な低下もみられた。これらは検体投与の影響と考えられた。

140 ppm 投与群雄でナトリウムの有意な低下が、40 及び 480 ppm 投与群雌で尿素窒素の有意な増加がみられたが、軽度な変化であり、用量依存性もみられなかったことから偶発的变化と考えられた。

尿検査；投与終了時に動物に 5 mL の局方注射用水を強制経口投与し、代謝ケージに 3 時間収容して新鮮尿を採取した。引き続き絶食下で 17 時間採尿を継続した。採尿期間中は水を自由に摂取させた。得られた蓄尿で以下の検査を行った。

新鮮尿 蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、pH、及び沈渣、色調

蓄尿 尿量、比重、ナトリウム、カリウム、塩素

新鮮尿を用いた半定量試験結果を下表に示す。(数値は例数を示す)。

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

検査項目	性別及び投与量 (ppm)								
	程度	雄				雌			
		0	40	140	480	0	40	140	480
潜血	—	7	9	8	10	12	12	12	11
	±	3		2	2				1
	+	1	1	1					
	++	1		1					
	+++		2						
ケトン体	—	6	5	2	4	12	12	12	12
	±	6	6	10	8				
	+		1						
ブドウ糖	—	12	12	12	12	12	12	12	12
蛋白質	—			1		12	12	11	10
	±	8	4	4	3			1	2
	+	3	5	5	7				
	++	1	1	1	2				
	+++		2	1					
pH	6.5	1	1				1	1	
	7.0	2	4	2	4	3	2	3	1
	7.5	4	2	5	5	5	3	3	1
	8.0	4	2	4	2	4	5	3	9
	8.5	1	3	1	1		1	2	1
Steel's test p value		-	0.9999	0.9862	0.8932	-	0.8910	0.9969	0.0491
ウロビリノーゲン	0.1	12	12	12	12	12	12	12	12
ビリルビン	—	12	12	12	12	12	12	12	12
色調	淡黄色	12	11	12	12	12	11	12	12
	黄色		1						
	他						1		

480 ppm 投与群雌の pH に有意差(p<0.05)が認められた。

40 及び 140 ppm 投与群雄で蛋白が強陽性を示す動物がみられたが、480 ppm 投与群ではみられなかった。40 ppm 投与群雄で潜血が強陽性を示し、沈渣中に赤血球(+++)の検出された動物はあったが、140 ppm 以上の投与群では類似した変化はみられなかった。

臓器重量；すべての動物について、投与終了時に屠殺し、以下の臓器重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比を算出した。

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

脳、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣及び子宮

対照群と比べて統計学的有意差の認められた臓器を次表に示す。

臓器		性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		40	140	480	40	140	480
脳	対体重比						↓94
	絶対重量			↑128		↑116	↑130
肝臓	対体重比		↑109	↑130		↑109	↑123
	絶対重量			↑112		↑108	↑109
腎臓	対体重比			↑114			

Dunnett の一対比較検定 : † ‡ P ≤ 0.05, † ‡ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

140 ppm 以上の投与群雌雄で肝臓の相対重量が、雌で肝臓及び腎臓の絶対重量が有意に増加した。また、480 ppm 投与群雄で肝臓の絶対重量及び腎臓重量（絶対重量及び対体重比重量）が有意に増加した。

480 ppm 投与群雌で脳の対体重比重量の低下がみられたが、体重が対照群に比して増加傾向がみられ、偶発的な変化であると考えられた。

その他の臓器には重量の変化が認められなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了翌日、全例について麻酔後放血致死させた後、体表、頭蓋内、胸腔内、腹腔内器官について、詳細な観察を行った。

140 ppm 投与群では肝臓の肥大が雄 3 例、雌 4 例に、腎臓の肥大が雌 2 例にみられ、480 ppm 投与群では肝臓の肥大が雌雄各 10 例、腎臓の肥大が雄 1 例、雌 2 例にみられた。

その他に腎臓の代償性肥大、精巣の萎縮あるいは軟弱、肝横隔膜結節、子宮腫脹等が観察されたが、いずれも検体投与とは関連しない変化であると考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を行った全動物について、以下の臓器組織を 10% 中性緩衝ホルマリン固定後、ヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製し、観察した。但し、眼球及びハーダー腺はグルタルアルデヒド・ホルマリン、精巣はブアン液で固定後、10% 中性緩衝ホルマリンに再固定した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、喉頭、気管、気管支、肺、唾液腺、心臓、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、輸精管、

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

卵巣、卵管、子宮、膣、乳腺（雌のみ）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、骨及び骨髄、脊髄、坐骨神経、骨格筋、皮膚、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、胸部大動脈、眼球（視神経を含む）、ハーダー腺及び肉眼的異常部位

観察された所見を別表に示す。

140 ppm 投与群では肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が雌雄各 4 例にみられ、480 ppm 投与群では全例にみられた。480 ppm 投与群では雄全例及び雌 8 例に腎尿細管好酸性小体/硝子滴変性が認められた。

腎臓の単核細胞浸潤、肺の動脈壁石灰化等のその他の所見はいずれもラットにおいてしばしば認めらる所見であり、発現頻度と投与量に関連性がみられないことから、自然発生病変であると考えられた。

検体のラットに対する 90 日間反復経口投与毒性試験における影響が、肝臓、腎臓にみられ、140 ppm 以上の投与群雌雄で肝臓重量の増加が、病理組織学的検査において小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、この肝臓の変化に伴う総コレステロール、リン脂質、トリグリセリド、総蛋白及びアルブミンの増加が認められた。

腎臓においては、480 ppm 投与群雄及び 140 ppm 以上の投与群雌で重量増加及び肥大がみられ、病理組織学的検査において尿細管に好酸性小体の増加/硝子滴変性が認められた。血液生化学的検査でみられた塩素の減少は腎臓の変化に関連する変化と考えられた。

40 ppm 投与群では雌雄とも毒性学的変化が認められなかった。

以上の結果、本試験における無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄 2.9 mg/kg/日、雌 3.5 mg/kg/日）であると考えられた。

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

病理所見		性別及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	40	140	480	0	40	140	480
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大			↑4	↑12			↑4	↑12
	単核細胞浸潤	9	12	12	8	8	11	11	8
	微小肉芽	2	1		2	3	2		1
	限極性変性/肝細胞壊死					2	1		
	胆管過形成	1	1	1	1			1	
	ヘルニア結節		1	1				1	
膵臓	ラ氏島細胞過形成	2	—	—	2		—	—	
	単核細胞浸潤	2	—	—	2	2	—	—	3
	被膜炎症		—	—			—	—	1
胃	前胃角化亢進		—	—			—	—	1
	前胃粘膜上皮過形成		—	—			—	—	1
	前胃漿膜肥厚		—	—			—	—	1
心臓	単核細胞浸潤	1	—	—	2		—	—	
	心筋線維化	2	—	—			—	—	
肺	動脈石灰化	4	5		2	2	3	5	2
	単核細胞浸潤	3	2	3	4	3	1		
	肺胞壁骨化生		1					1	1
	出血				1				
	泡沫細胞集簇	1	1	2	5			1	2
腎臓	好酸性小体増加/硝子滴変性	1		1	↑12				↑8
	尿管好塩基性変性	9	11	10	11	2	5	3	4
	単核細胞浸潤	10	10	6	9	5	4	3	5
	石灰化	2	3	4	4	3	3	1	4
	水腎症		1						
	嚢胞様尿管		1	1		2	1	1	
	蛋白円柱	3	4	5	6			1	
	線維化		2			1			
	集合管拡張				1				
	尿管上皮過形成		2						
	腎盂上皮過形成	1		1					
被膜肥厚					1				
膀胱	単核細胞浸潤	2	—	—	3	1	—	—	

— : 未検査、数値は発現数又は発現数/検査数

Fisherの直接確立法(片側) : † P≤0.05, ‡ P≤0.01

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

(続き)

病理所見		性別及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	40	140	480	0	40	140	480
脾臓	ヘモジデリン沈着		-	-	1		-	-	2
	髄外増血		-	-			-	-	2
	被膜炎		-	-			-	-	1
	線維化		-	-			-	-	1
	壊死		-	-			-	-	1
胸腺	上皮細管		-	-	2	3	-	-	4
	濾胞過形成		-	-	1		-	-	
下垂体	石灰化	1	-	-			-	-	
	中間部過形成		-	-	1		-	-	
	中間部好酸性結晶体		-	-			-	-	1
甲状腺	濾胞拡張	1	-	-	1		-	-	
	後嚕体遺残	2	-	-		2	-	-	1
	単核細胞浸潤	1	-	-			-	-	
副腎	石灰化	2	-	-			-	-	
	単核細胞浸潤		-	-	1		-	-	
精巣	精細管萎縮		1/1	-		-	-	-	
輸精管	単核細胞浸潤		-	-	1	-	-	-	-
	過形成		-	-	1	-	-	-	-
精巣 上体	単核細胞浸潤	5	0/1	-	5	-	-	-	-
	精母細胞層		1/1	-		-	-	-	-
前立腺	単核細胞浸潤	7	-	-	6	-	-	-	-
卵巣	嚢胞	-	-	-	-			1/1	
子宮	粘膜扁平上皮化生	-	-	-	-	1	0/2	1/2	1
	内腔拡張	-	-	-	-		2/2	2/2	
骨格筋	単核細胞浸潤	1	-	-	1		-	-	
皮膚	単核細胞浸潤	1	-	-			-	-	
眼球	網膜異形成	1	-	-	1		-	-	
	角膜肥厚	2	-	-		1	-	-	
	結膜石灰化		-	-	1		-	-	
ハーダ ー腺	単核細胞浸潤	3	-	-	2	3	-	-	1
リンパ 節	形質細胞浸潤		-	-			-	-	1/1
	類洞拡張		-	-			-	-	1/1
	皮膜肥厚		-	-			-	-	1/1

- : 未検査、数値は発現数又は発現数/検査数 Fisherの直接確立法(片側): 有意差なし

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

2) イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度: DBN ()

供試動物: ビーグル犬、約 6 ヶ月齢、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時平均体重; 雄 7.6~9.2 kg、
雌 7.0~9.0 kg

投与期間: 90 日間 (13 週間投与: 1999 年 7 月 21 日~1999 年 10 月 21 日)

投与方法: 1.25、5 及び 20 mg/kg の検体を 13 週間毎日 1 回ゼラチンカプセルを用いて経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを同様に投与した。検体のカプセルへの充填は毎週少なくとも 1 回行い、最長 7 日間室温遮光保存した。

投与量設定根拠: 同研究所でビーグル犬を用い 0、10、50 及び 250 mg/kg の投与量で実施した 28 日間経口反復投与試験の結果、250 mg/kg 投与群では雌 2 匹が死亡、50 mg/kg 以上の投与群雌雄及び 10 mg/kg 投与群雌雄各 1 匹に肝臓重量の増加がみられ、50 mg/kg 以上の投与群では雌雄とも血液学的又は血液生化学的検査で検体投与の影響がみられた。また病理組織学的検査では肝細胞肥大及び変性がみられた。したがって、本試験では最高用量を 20 mg/kg とし、以下 5 mg/kg 及び 1.25 mg/kg の用量を設定した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 全動物について、一般状態及び死亡の有無を毎日投与前及び投与後の 2 回観察した。

投与期間中に死亡はみられなかった。

対照群を含む各投与群において軟便が頻繁に認められたが、各群における発現頻度は対照群と差がなかった。また、各投与群において、嘔吐、下痢あるいは粘液便排泄が認められたが個体ごとの発現頻度が投与期間を通じて 1~2 回であったことから検体投与の影響ではないと考えられた。

体重変化; 各動物の体重を検体投与開始前 1 週から 13 週間毎週 1 回測定した。最終体重は屠殺日に測定した。

試験期間中の各群の平均体重 (kg) を次表に示す。

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

平均体重 (kg) 測定日 (週)	性別及び投与量 (mg/kg)							
	雄				雌			
	0	1.25	5	20	0	1.25	5	20
0	8.50	8.45	8.60	8.65	8.10	7.75	8.05	7.75
4	9.70	9.45	9.10	9.55	8.80	8.60	8.75	8.60
8	10.30	10.00	9.65	10.20	9.20	8.95	9.15	9.15
13	10.80	10.05	10.05	10.75	9.75	9.20	9.05	9.40
増加量 (kg) (0~13 週)	2.30	1.60	1.45	2.10	1.65	1.45	1.00	1.65

投与期間を通じて、いずれの投与群にも検体投与の影響はみられなかった。

摂餌量及び食餌効率；試験期間中、毎日各動物に 1 回 350 g の固形飼料を与え、翌朝残量を測定して摂餌量を算出した。

各群の平均摂餌量 (g/動物/週) を下表に示す。

平均摂取量 (g) 測定日 (週)	性別及び投与量 (mg/kg)							
	雄				雌			
	0	1.25	5	20	0	1.25	5	20
1	2333	2141	2058	2207	1960	2178	2247	2082
4	2413	↓1884	1907	2206	1853	2136	1942	2155
8	2308	2035	↓1843	2259	1913	2082	1919	2161
13	2211	1854	1709	1942	1709	1841	1789	1606

Dunnett の一対比較検定： ↓ $P \leq 0.05$

5 mg/kg 投与群及び 1.25 mg/kg 投与群雄において投与期間中に統計学的に有意な摂餌量の低下が散見されたが、20 mg/kg 投与群では摂餌量の変化がみられないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。雌ではいずれの投与群にも対照群と比べて統計学的に有意な変化は認められなかった。

試験期間中の体重推移及び摂餌量から算出した食餌効率を次表に示す。

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

食餌効率 測定日 (週)	性別及び投与量 (mg/kg)							
	雄				雌			
	0	1.25	5	20	0	1.25	5	20
第 0~4 週	12.93	12.28	46.40	10.08	8.55	10.18	8.65	10.15
第 4~8 週	6.33	6.80	7.33	7.38	5.48	4.70	5.20	6.55
第 8~13 週	4.28	0.58	4.23	4.93	5.90	2.50	1.00	2.63

Dunnett の一対比較検定 : ↓ $P \leq 0.05$

5 mg/kg 投与群雄で第 4 週までに統計学的に有意な食餌効率の低下が認められたが、同群雌及び 20 mg/kg 投与群雌雄では変化が認められないことから、検体投与の影響ではないと判断した。

眼科学的検査 ;

投与開始 6 日前及び第 13 週に全動物について、散瞳剤点眼後、眼底カメラによる眼科学的検査を行った。

検体投与と関連する変化は認められなかった。

血液学的検査 ;

投与開始 8 日前、第 7 週及び 13 週に全動物について、撓側皮静脈から血液を採取し、以下の項目について検査した。

白血球数、白血球型別百分率、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べて統計学的有意差の認められた検査項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	性別及び投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		1.25	5	20	1.25	5	20
プロトロンビン時間	7		↑106				
	13		↑105				

Dunnett の一対比較検定 : ↑ $P \leq 0.05$, ◆ $P \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

5 mg/kg 投与群雄でプロトロンビン時間の統計学的に有意な延長がみられたが、用量相関性が見られず、検体投与の影響ではないと考えられた。

その他の項目には変化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保土谷化学工業株式会社にある。

血液生化学的検査；

投与開始 8 日前、第 7 週及び 13 週に全動物について、撓側皮静脈から血液を採取し、以下の項目について検査した。

AST (GOT)、ALT (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 γ -GTP、グルコース、総蛋白、アルブミン、A/G 比、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	性別及び投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		1.25	5	20	1.25	5	20
総コレステロール	7			↑129			↑158
	13		↑128	↑147			↑168
リン脂質	7			↑123			↑141
	13		↑123	↑140			↑140
トリグリセリド	7			↑270			↑211
	13			↑235			↑275
尿素窒素	7				↑114	↑84	↑86
ナトリウム	13	↓98					

Dunnett の一対比較検定： ↑↓ $P \leq 0.05$ 、↑ $P \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

5 mg/kg 以上の投与群雌雄で第 7 週及び 13 週に総コレステロール及びリン脂質の増加又は増加傾向がみられ、20 mg/kg 投与群雌雄ではトリグリセリドの増加もみられた。また、20 mg/kg 投与群雄では第 7 週及び 13 週に ALP の増加傾向が、第 13 週には OCT の高値が 1 例にみられた。

1.25 mg/kg 投与群雄で第 13 週にナトリウムの有意な低下、同群雌で尿素窒素の有意な増加がみられたが、5 mg/kg 及び 20 mg/kg で同様な傾向がみられないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、5 mg/kg 及び 20 mg/kg 投与群雌で尿素窒素の有意な低下あるいは低下傾向がみられたが、投与量増加に伴う変化を示さず、毒性的に意義の乏しい変化であると考えられた。

尿検査；投与開始前、第 7 週及び 13 週に全動物から新鮮尿及び 17 時間蓄尿を採取し、以下の

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

項目について検査した。

新鮮尿 蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、
pH 及び沈渣

蓄尿 色調、尿量、比重、ナトリウム、カリウム、塩素

新鮮尿の検査では 20 mg/kg 投与群雌雄各 1 例で第 7 週又は 13 週に潜血陽性反応が認められた。

また 5 mg/kg 投与群雄 1 例で 13 週に蛋白陽性反応が認められたが、20 mg/kg 投与群では認められないことから検体投与の影響ではないと考えられた。

その他の投与群でも潜血及び蛋白陽性反応が認められたが、その発現頻度及び程度は対照群と同等であった。

蓄尿では 1.25 mg/kg 投与群雌でカリウム排泄量が有意に高かったが、同群雄及び 5 及び 20 mg/kg 投与群雌雄で同様の変化が認められないことから、検体投与の影響でないと考えられた。

臓器重量；すべての動物について、投与終了時に屠殺し、以下の臓器重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、顎下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣及び子宮

対照群と比べて統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

測定臓器	性別及び投与量 (mg/kg)					
	雄			雌		
	1.25	5	20	1.25	5	20
肝臓	絶対重量		↑128			↑128
	対体重比		↑117	↑128		↑131

Dunnett の一対比較検定： † P ≤ 0.05、‡ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

20 mg/kg 投与群雌雄において統計学的に有意な肝臓重量の増加が認められた。

5 mg/kg 投与群雄でも肝臓の対体重比重量の増加が認められた。

その他の臓器には重量の変化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保土谷化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査；

投与期間終了翌日、全動物について麻酔後放血致死させた後、体表、頭蓋内、胸腔内、腹腔内器官について、詳細な観察を行った。

20 mg/kg 投与群雌雄全例及び5 mg/kg 投与群雄2例雌1例で肝臓の肥大が認められた。また、20 mg/kg 投与群雄1例の脾臓に灰白色斑、同群雌1例の卵巣に嚢胞が認められたが、自然発生的にしばしば認められる変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

その他に、1.25 mg/kg 投与群雄1例で小腸、大腸、脾臓の癒着及び肺の胸壁への癒着が、同群雌1例で腎に陥凹が認められたが、5及び20 mg/kg 投与群では認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を行った全動物について、以下の臓器組織を10%中性緩衝ホルマリン固定後、ヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製し、観察した。但し、眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリン、精巣はブアン液で固定した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、喉頭、気管、気管支、肺、唾液腺、心臓、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、陰、乳腺（雌のみ）、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、骨及び骨髄、脊髄、坐骨神経、骨格筋、皮膚、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節、大動脈、眼球（視神経を含む）、涙腺及び肉眼的異常部位

観察された所見を別表に示す。

5 mg/kg 及び20 mg/kg 投与群雌雄で小葉中心部肝細胞肥大及び肝細胞内好酸性封入物が認められた。

その他に、対照群を含む各群の肝臓に単核細胞浸潤、肺に単核細胞浸潤、下垂体前葉嚢胞、腎に乳頭部石灰沈着などが認められたが、対照群と検体投与群の間の発現率に差がなく、自然発生的にしばしば認められる所見であることから、いずれも偶発的病変と考えられた。

なお、統計処理に関し、母集団の数が小さい場合カイ二乗検定は不适当とされ、Fisherの検定が用いられることがある。しかし、Fisher検定において母集団が5匹の場合は4匹以上の異常が発生しない場合には統計学的有意差が検出できない。

本結果から用量依存性変化として肝臓における小葉中心部肝細胞肥大のみであり、その他の所見は対照群を含む各群の発現率に差の認められる変化はなく、偶発性病変が散見された。

これらのことから、毒性学的評価は統計学的手法を用いなかった。

以上の結果から、20 mg/kg 投与群では雌雄ともに肝臓重量増加、肝細胞肥大、肝細胞内酸性封入体、血液中脂質増加、ALP及びOCT活性増加等がみられ、5 mg/kg 投与群でも雌雄で血液中脂質の増加、肝臓重量増加、肝細胞肥大、肝細胞内酸性封入体等が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は雌雄とも1.25 mg/kg/日であると考えられた。

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

病理所見		性別及び投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		0	1.25	5	20	0	1.25	5	20
肝臓	小葉中心部肝細胞肥大			2	4			1	4
	肝細胞好酸性封入物				1			1	3
	単核細胞浸潤	4	4	4	4	4	3	3	3
	微小肉芽腫	1		1	2	2	3	1	1
胆嚢	粘膜浮腫								3
	単核細胞浸潤							1	1
顎下腺	単核細胞浸潤			1			1	1	2
	腺房細胞萎縮								1
舌下腺	単核細胞浸潤	1	1	1	2		2	1	1
耳下腺	単核細胞浸潤	1			1	1	1		
	腺房細胞萎縮	1		1		1	1	3	1
膵臓	腺房細胞萎縮		1						
舌	単核細胞浸潤					1			
食道	粘膜下単核細胞浸潤						1		1
胃	漿膜肥厚		1						
十二指腸	異所性膵組織								1
空腸	漿膜肥厚		1						
回腸	漿膜肥厚		1						
盲腸	漿膜肥厚		1						
肺	単核細胞浸潤	4	4	4	4	4	4	3	4
	肺胞壁骨化成				2				
	泡沫細胞集簇		1	1	1	2		1	1
	肺胞内蛋白様物質			1					
	胸膜肥厚		1						
	線維化						1		
腎臓	乳頭石灰沈着	4	4	4	4	4	4	4	4
	尿細管好塩基性変性			1	3		1		
	皮質単核細胞浸潤		2		1		1		2
	蛋白円柱		1				1	1	1
	皮質石灰沈着					1	1		1
	髓質線維化						2		
	皮質線維化						1		
	腎乳頭粘膜単核細胞浸潤					1	1		
	腎盂上皮過形成						1		
	腎盂上皮脱落						1		
	尿細管嚢胞						1		
	腎組織形成障害						1		

(注) 統計検定実施せず

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

(続き)

病理所見		性別及び投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		0	1.25	5	20	0	1.25	5	20
膀胱	筋層硝子質化	1		1		2		1	1
	粘膜上皮過形成			1			1		
	単核細胞浸潤						1		
脾臓	脾柱石灰沈着	3	1			2			1
	皮膜肥厚		1		1				
	ヘモジデリン増加		1						
胸腺	上皮細管	2		1	2	2	1	2	1
	濾胞リンパ球過形成			1	1			1	
腸間膜リンパ節	濾胞リンパ球過形成						1		1
	細網内皮症							1	
顎下リンパ節	濾胞リンパ球過形成								1
脳	髄膜単核細胞浸潤				1				
	髄膜石灰沈着							1	
下垂体	前葉嚢胞	4		1		4	1	1	1
副腎	皮質空胞化						1		
甲状腺	濾胞嚢胞								1
上皮小体	嚢胞		1	1	1	2	1		
精巣	精細管萎縮		1	1	1	-	-	-	-
精巣上体	精細管粘膜石灰沈着				1	-	-	-	-
前立腺	単核細胞浸潤		1	1	1	-	-	-	-
卵巣	黄体	-	-	-	-	3	1		1
	黄体嚢胞	-	-	-	-		1		1
乳腺	乳腺過形成	-	-	-	-	2	1		1
	線維化	-	-	-	-	2	1		1
	出血	-	-	-	-	1			
涙腺	拡張					1			

(注) 統計検定実施せず

- : 適用外

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

(8) 21日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.12)

急性経皮毒性試験の結果から、他の急性経口、急性吸入毒性試験と比較して、著しく強い経皮毒性が認められなかったため試験省略。

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

(9) 90日間反復吸入毒性試験

(資料 No.13)

急性吸入毒性試験の結果から、他の急性経口、急性経皮毒性試験と比較して、著しく強い吸入毒性が認められなかったため試験省略。

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

(10) 反復経口投与神経毒性試験

ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験との併合試験として実施(資料No.10参照)。

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

(11) 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No.14)

遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められる場合に該当するため試験省略。

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

(12) 1年間反復経口投与および発がん性試験

(資料 No.15)

適用が非食用農作物に限られるため試験省略。