

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曹達株式会社にある。

## 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

資料 No.	試験の種類・ 被験物質 (純度)	供試 生物	1群当り の 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> 値(mg/L) [有効成分換算値]				試験機関 (報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
有用1 GLP	魚類急性 毒性試験	コイ	10	半 止 水 式	21.9 ～ 22.4	>14.1*	>14.1*	>14.1*	>14.1*	(2003)	有用-2
有用2 GLP	シソコ類急性 遊泳阻害試験	材 シソコ	20	止 水 式	19.7 ～ 20.0	>0.658*	0.36*	-	-		有用-3
有用3 GLP	藻類生長 阻害試験	緑藻 <sup>1</sup>	初期濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/ml	振 盪 培 養	24.0	ErC <sub>50</sub> (0-72h) : >72.0* EbC <sub>50</sub> (0-72h) : >72.0* NOECr(0-72h) : 72				(1984)	有用-4
有用4	魚類急性 毒性試験 水和剤(10%)	コイ	10	止 水 式	22.9 ～ 23.0	109	85	82	77		有用-5
有用5 GLP	シソコ類急性 遊泳阻害試験 水和剤(10%)	材 シソコ	20	止 水 式	20.1 ～ 20.6	>75.0	10	-	-	(2006)	有用-6
有用6 GLP	藻類生長 阻害試験 水和剤(10%)	緑藻 <sup>1</sup>	初期濃度 8890 cells/ml	振 盪 培 養	23.0 ～ 23.5	ErC <sub>50</sub> (24-72h) : >1000 EbC <sub>50</sub> (0-72h) : 645					有用-7
有用7 GLP	魚類急性 毒性試験 混合乳剤(5%) <sup>2</sup>	コイ	7	半 止 水 式	21.8 ～ 22.0	7.5	7.5	7.5	6.2	(2006)	有用-8
有用8 GLP	シソコ類急性 遊泳阻害試験 混合乳剤(5%) <sup>2</sup>	材 シソコ	20	止 水 式	20.5 ～ 20.6	0.00058	0.00035				有用-9
有用9 GLP	藻類生長 阻害試験 混合乳剤(5%) <sup>2</sup>	緑藻 <sup>1</sup>	初期濃度 9900～ 11400 cells/ml	振 盪 培 養	23.0 ～ 23.3	ErC <sub>50</sub> (24-72h) : 31 EbC <sub>50</sub> (0-72h) : 19				(2006)	有用-10

試験機関；

\* : 平均実測濃度に基づく LC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>

<sup>1</sup> : *Pseudokirchneriella subcapitata*

<sup>2</sup> : ヘキシチアゾクス 5%・DDVP 50%

## 原体

### 水産動植物への影響に関する試験

#### 1) 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：2003 年

被験物質：ヘキシチアゾクス原体

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 10 匹、  
体長：5.3～5.6 cm (平均 5.4 cm)、体重：1.71～2.08 g (平均 1.86 g)

方 法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、48 時間目に試験液を交換する半止水式暴露を 96 時間行った。

被験物質を秤量し、希釈水(暴気した脱塩素水道水)に加えて超音波処理して溶解した後、試験水槽に入れ、さらに

希釈水で 25 L に定容し、100 mg/L の試験液を調製した。試験液の助剤濃度は 0.1 mL/L であった。対照群(含有および無含有希釈水区)、処置群ともに被験物質暴露開始 24、48、72 および 96 時間目に死亡、毒性徴候について観察した。試験は試験液量 25 L とし、無給餌、暴気で行った。

各試験液の水温、pH および溶存酸素濃度は暴露開始 24、48(換水の前後)、72 および 96 時間後に記録した。

試験液中の濃度分析は、暴露開始 0、48(換水の前後)および 96 時間後に各試験水槽の中層から試験液を採取して行った。

試験濃度の設定理由：

試験水温：21.9～22.4℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 100	
	平均実測濃度	0, 14.1	
LC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界]	24 時間	>14.1 [ - ]**	
	48 時間		
	72 時間		
	96 時間		
NOEC (mg/L) *		>14.1	

\*：平均実測濃度に基づく値

\*\*：50%を超える死亡がなかったため算出できず

試験した濃度で死亡も、毒性症状も認められなかった。

試験液は微白色を呈した。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 18.0 mg/L(設定濃度の 18%)で、試験終了時は 11.0 mg/L(設定濃度の 11%)であった。

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曹達株式会社にある。

(有用一水産)

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：2003 年

被験物質：ヘキシチアゾクス原体

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 濃度区 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。

被験物質を に溶解して 12800 mg/L の原液を調製し、さらに、その一部を採り、 で定容して 800、1600、3200 および 6400 mg/L の原液を調製した。ついで、これらの原液から所定量をとり、人工調製水 (ASTM)<sup>1</sup>で 100 mL に定容後、超音波処理し、必要濃度の試験液とした。試験液の助剤濃度は 0.1 mL/L であった。対照群( 含有希釈水区および無含有人工調製水区)、処置群ともに被験物質暴露開始 3、24 および 48 時間後にミジンコの遊泳阻害を観察した。試験は 5 頭/試験液 100mL×4 容器とし、無給餌、暴気で行った。

各試験液の水温、pH および溶存酸素濃度は暴露開始 0 および 48 時間後に記録した。

試験液中の濃度分析は、暴露 0 時間および 48 時間後に 4 容器から一部を採取し、混合した後、遠心分離して得られた上清液について行った。

試験濃度の設定理由：

試験水温：19.7～20.0 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.0800, 0.160, 0.320, 0.640, 1.28	
	平均実測濃度	0, 0.0693, 0.131, 0.276, 0.422, 0.658	
EC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界]	24 時間	>0.658 [ - ]**	
	48 時間	0.36 [0.31～0.42]	
NOEC (mg/L) *	24 時間	0.276	
	48 時間	0.0693	

\*：平均実測濃度に基づく値

\*\*：50%を超える死亡がなかったため算出できず

遊泳阻害は暴露 3 時間後では観察されなかった。暴露 24 時間後では 0.422 mg/L 以上、暴露 48 時間後では 0.131 mg/L 以上の濃度区で観察された。0.64 mg/L 以上の濃度区において未溶解の沈殿物が認められた。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.0687、0.140、0.280、0.553 および 1.04 mg/L(設定濃度の 81～88%)、試験終了時は 0.0699、0.123、0.272、0.313 および 0.384 mg/L(設定濃度の 30～87%)であった。

<sup>1</sup> : America Society for testing and Materials (ASTM) Standards Water

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：ヘキシチアゾクス原体

供試生物：藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*、ATCC 22662 株)、  
初期生物量 約  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法：無菌振盪 (100 rpm) 培養により 96 時間の暴露を 3 連で行った。  
被験物質に 含有 OECD 培地を加えて超音波処理して分散し、試験液を調製した。さらに、対照群として、助剤含有(濃度 0.1 mL/L)および無含有 OECD 培地区を設けた。各試験液の生物量は被験物質暴露 0、24、48、72 および 96 時間目に測定した。  
各試験液の水温および pH は暴露開始時および終了時に記録した。また、振盪培養機内の温度および照度を毎日 1 回測定した。  
試験液中の濃度分析は、暴露開始時および終了時(暴露 96 時間後)に 3 連の容器の一部を採取して混合した後、遠心分離して得られた上清液を用いて行った。

試験濃度の設定理由：

試験水温：24.0 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 100	
	平均実測濃度	0, 72.0	
$E_r C_{50}$ (mg/L) *[95%信頼限界]	0~72 時間	>72.0 [ - ]**	
$E_b C_{50}$ (mg/L) *[95%信頼限界]	0~72 時間		
NOEC <sub>r</sub> (mg/L)	0~72 時間	72.0	
NOEC <sub>b</sub> (mg/L) *	0~72 時間		

\*：平均実測濃度に基づく値

\*\*：50%を超える影響がなかったため算出できず

試験した限界濃度で緑藻に対する影響は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 64.9 mg/L(設定濃度の 65%)、試験終了時は 79.7 mg/L(設定濃度の 80%)であった。

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曹達株式会社にある。

〈有用一水産〉

## 製剤

1) コイを用いた急性毒性試験(10%水和剤)

(資料 No.有用 4)

試験機関：

報告書作成年：1984 年

被験物質：ヘキシチアゾクス 10%水和剤(成分含有率 10.6%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 10 匹、体長：4.1±0.3 cm、体重：1.6±0.4 g

方 法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。

被験物質は、試験区毎に所定量を精秤し、蒸留水を加えて懸濁液とした後、試験容器に入れ、脱塩素水道水で希釈して所定濃度の試験液 (20 L) を調製した。対照群、処置群ともに暴露 3、6、24、48、72、96 時間後に死亡、毒性徴候について観察した。試験は無給餌、無暴気で行った。

試験容器は恒温槽に入れて水温を一定に維持した。希釈液 (脱塩素水道水) の pH、硬度、塩素量および溶存酸素濃度は暴露開始前に測定した。

試験水温：22.9～23.0°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定製剤濃度	0, 20, 27, 37, 51, 70, 96, 132, 180	
	実測濃度(平均)	測定せず	
LC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界]	24 時間	109 [98～122]	
	48 時間	85 [76～94]	
	72 時間	82 [74～91]	
	96 時間	77 [69～86]	
NOEC (mg/L) *		51	

\*：設定濃度

180 mg/L 区では暴露 24 時間までに 100%の死亡が認められた。132 mg/L 区では、暴露 24 時間までに 90%、48 時間までに 100%の死亡が認められた。96 mg/L 区では暴露 24 時間までに 20%が死亡し、96 時間までに 90%が死亡した。70 mg/L 区では 48 時間までに 10%が、96 時間までに 30%が死亡したのみであった。51 mg/L 以下では死亡は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (10%水和剤)

(資料 No.有用 5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：ヘキシチアゾクス 10%水和剤(成分含有率 10.4%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 頭(生後 24 時間以内の個体)

方 法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。希釈水には、活性炭を用いて脱塩素し、暴気した水道水を使用した。被験物質を秤量し、希釈水に加えて、濃度 1000 mg/L の原液を調製し、ついで、この原液から 100 mg/L の原液を調製した。これらの原液から所定量をとり、希釈水で 500 mL に定容して、必要濃度の試験液を調製した。対照群、処置群ともに被験物質暴露開始 24 および 48 時間後にミジンコの遊泳阻害を観察した。試験は 5 頭/試験液 100 mL×4 容器とし、無給餌で行った。各試験液の水温、pH および溶存酸素濃度は、暴露開始時には別途調製した予備溶液を測定し、暴露終了時は各試験液の 1 容器について測定した。

試験濃度の設定理由：

試験水温：20.1～20.6 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定製剤濃度	0, 0.400, 1.48, 5.48, 20.3, 75.0	
	実測濃度(平均)	測定せず	
EC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界]	24 時間	>75.0 [ - ]**	
	48 時間	10 [ 3.0 ~70 ]	
NOEC (mg/L) *	0.400		

\*：設定濃度

\*\*：50%を超える遊泳阻害がなかったため。

24 時間後の遊泳阻害率は対照区で 0%、0.400 mg/L 区で 5%、1.48 mg/L 区で 15%、5.48 mg/L 区で 5%、20.3 mg/L 区で 15%、75.0 mg/L 区で 10%であった。48 時間後の遊泳阻害率は対照区で 0%、0.400 mg/L 区で 10%、1.48 mg/L 区で 50%、5.48 mg/L 区で 45%、20.3 および 75.0 mg/L 区で 60%であった。

20.3 mg/L 以上の濃度区の試験液では、試験開始 24 時間以降わずかに茶色沈殿を認めた。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

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曹達株式会社にある。

(有用一水産)

3) 藻類生長阻害試験(10%水和剤)

(資料 No.有用 6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：ヘキシチアゾクス 10%水和剤 (成分含有率 10.4%)

供試生物：藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、ATCC 22662 株)

初期生物量 8890 cells/mL

方法：無菌振盪 (100 rpm) 培養により 72 時間の暴露を 3 連で行った。

被験物質に OECD 培地を加えて定容し、試験原液を調製した。この原液の所定量を OECD 培地で希釈し、各試験液を調製した。さらに、対照区として、滅菌 OECD 培地区を設けた。各試験液の生物量の測定は被験物質暴露開始 24、48 および 72 時間後に行い、細胞形態の観察は暴露終了時に 1 容器のみを用いて行った。

各試験液の pH は、暴露開始時および終了時に各試験区の 1 容器について測定した。また、振盪培養機内の温度および照度を毎日 1 回測定した。

試験濃度の設定理由：

試験水温：23.0~23.5 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 100, 160, 250, 400, 640, 1000	
	実測濃度	測定せず	
E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界]	24~48 時間	>1000 [ - ]**	
	24~72 時間		
E <sub>0</sub> C <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界]	0~72 時間	645 [576~738]	
NOEC <sub>r</sub> (mg/L)	24~48 時間	100	
	24~72 時間		

\*：設定濃度

\*\*：50%を超える死亡がなかったため

100 mg/L 以上の試験区で試験液の白濁および被験物質の成分の沈殿を認めた。

細胞形態に異常は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

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曹達株式会社にある。

(有用一水産)

#### 4) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験 (ニッソラン V 乳剤)

(資料 No.有用 7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：ヘキシチアゾクス・DDVP 乳剤 (ヘキシチアゾクス 5.3%、DDVP 54.1%含有)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 7 匹

体長：5.0～5.9 cm (平均 5.6 cm)、体重：1.52～2.94 g (平均 2.12 g)

方 法：各濃度あたり 7 匹のコイを用い、48 時間目に試験液の全量を交換する半止水式で 96 時間暴露を行った。

希釈水には、活性炭を用いて脱塩素し、暴気した水道水を使用した。被験物質を希釈水に加えて 1000 mg/L 懸濁液を調製し、この所定量を試験容器に入れ、希釈水で希釈して試験液 (30L) を調製した。対照群、処置群ともに暴露 3、6、24、48、72、96 時間後に死亡、毒性徴候について観察した。試験は無給餌、無暴気で行った。

各試験液の水温、pH および溶存酸素濃度は暴露開始時および 24 時間毎(換水時は換水前後)に記録した。

試験水温：21.8～22.0℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10	
	平均実測濃度	測定せず	
LC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界]	24 時間	7.5 [5.6～10]	
	48 時間		
	72 時間		
	96 時間	6.2 [4.6～9.6]	
NOEC (mg/L) *		1.8	

\*：設定濃度

症状としては、3.2 mg/L 区では暴露 48 時間から遊泳緩慢が見られた。5.6 mg/L 区では暴露 3 時間後から上層遊泳、6 時間後から鼻上げ、24 時間後から着底、48 時間後から遊泳緩慢、横転、横臥、72 時間後から平衡失調がみられ、96 時間後には 29%が死亡した。10 mg/L 区では暴露 3 時間後から上層遊泳、6 時間後から横転、着底、鼻上げがみられ、24 時間後には 100%が死亡した。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。



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曹達株式会社にある。

〈有用－水産〉

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (ニッソラン V 乳剤)

(資料 No.有用 8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：ヘキシチアゾクス・DDVP 乳剤 (ヘキシチアゾクス 5.3%、DDVP 54.1%含有)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 濃度区 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：各濃度あたり 20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。

希釈水には、Elendt M4 人工調製水を使用した。被験物質に希釈水を加えて、濃度 10 mg/L の原液を調製し、ついで、この原液の所定量を希釈水で 1 L に定容して各濃度区の試験液とした。対照群、処置群ともに被験物質暴露開始後 24 および 48 時間後にミジンコの遊泳阻害を観察した。試験は 5 頭/試験液 100 mL×4 容器とし、無給餌、密閉型で行った。

各試験液の水温、pH および溶存酸素濃度は暴露開始時および 48 時間後に測定した。

試験濃度の設定理由：

試験水温：20.5～20.6 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.000056, 0.00010, 0.00018, 0.00032, 0.00056, 0.0010	
	実測濃度	測定せず	
EC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界]	24 時間	0.00058 [0.00050～0.00066]	
	48 時間	0.00035 [0.00030～0.00041]	
NOEC (mg/L) *	24 時間	0.00032	
	48 時間	0.00018	

\*：設定濃度

暴露 24 時間後、0.00056 mg/L 区で 45%、0.0010 mg/L 区で 100%の遊泳阻害が認められた。暴露 48 時間後、0.00032 mg/L 区で 45%、0.00056 mg/L 区で 90%、0.0010 mg/L 区で 100%の遊泳阻害が認められた。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

6) 藻類生長阻害試験 (ニッソラン V 乳剤)

(資料 No.有用 9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：ヘキシチアゾクス・DDVP 乳剤 (ヘキシチアゾクス 5.3%、DDVP 54.1%含有)

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*、ATCC22662)

初期生物量 9900~11400 cells/mL

方 法：無菌振盪 (100 rpm) 培養により 72 時間の暴露を 3 連で行った。  
被験物質に OECD 培地を加えて定容し、試験原液を調製した。この原液の所定量を OECD 培地で希釈し、各試験液を調製した。さらに、対照区として、滅菌 OECD 培地区を設けた。各試験液の生物量の測定および細胞形態の観察は被験物質暴露開始時、24、48 および 72 時間後に行った。  
各試験液の pH および温度は、暴露開始時は別途調製した予備溶液を測定し、終了時(暴露 72 時間後)は 3 連の試験液のうち 1 容器について測定した。また、振盪培養機内の温度および照度を毎日 1 回測定した。

試験濃度の設定理由：

試験水温：23.0~23.3 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 2.00, 4.00, 8.00, 16.0, 32.0	
	実測濃度	測定せず	
$E_rC_{50}$ (mg/L) * [95%信頼限界]		0~72 時間	31 [28~36]
$E_bC_{50}$ (mg/L) * [95%信頼限界]		0~72 時間	19 [17~23]
$NOEC_r$ (mg/L) *		24~48 時間	16.0
		24~72 時間	8.00
$NOEC_b$ (mg/L) *		4.00	

\*：設定濃度

暴露開始時および 24 時間後の試験液は全て無色透明、48 時間後では 16 mg/L 以下の区では僅かに緑色、32.0 mg/L 区では無色透明であった。暴露終了時は 16 mg/L 以下の区では緑色、32.0 mg/L 区で僅かに緑色であった。

細胞形態に異常は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

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曹達株式会社にある。

( 有用－水産以外)

## 2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

### 2-1. 蚕に対する影響

供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	供試 薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
春蚕期 陽光 × 麗玉  晩秋蚕期 昭山 × 玲風	50 頭/区  2 連制	水和剤 (10%)	残毒性  2000 倍希釈液 を 100L/10a 桑 葉に散布し、4 齢起蚕～上簇 まで連続給桑し た。 中毒症状、結 繭蚕数、減蚕・ 健蛹歩合など を観察した。	春蚕期試験では、いずれの区に おいても明らかな中毒症状は認 められなかった。  晩秋蚕期試験では、いずれの区 においても明らかな中毒症状は 認められず、減蚕・健蛹歩合、結 繭蚕数も無処理区と同等であつ たが、散布当日、1、3 日前散布 区で若干繭重量が軽くなった。  以上のことから、散布後 3 日以上 経過すれば安全になると判断し た。	(1984 年)
夏蚕期 錦秋 × 鐘和  晩秋蚕期 錦秋 × 鐘和	50 頭/区  2 連制	水和剤 (10%)	残毒性  2000 倍希釈液 を 120L/10a 桑 葉に散布し、4 齢起蚕～上簇 まで連続給桑し た。 中毒症状、結 繭蚕数、減蚕・ 健蛹歩合など を観察した。	両蚕期試験とも、散布当日におい ても中毒症状は見られず、繭質に も影響を及ぼさなかった。	(1984 年)
夏蚕期 芙蓉 × 東海  晩秋蚕期 錦秋 × 鐘和	50 頭/区  2 連制	水和剤 (10%)	残毒性  2000 倍希釈液 を 120L/10a 桑 葉に散布し、4 齢起蚕～上簇 まで連続給桑し た。 中毒症状、結 繭蚕数、減蚕・ 化蛹歩合など を観察した。	両蚕期試験とも、散布当日におい ても中毒症状は見られず、繭質にも 影響は認められなかった。	(1984 年)

2-2. ミツバチに対する影響

供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	供試薬剤 (純度%)	試験方法	試験結果			試験機関 (報告年)	
				濃度 ( $\mu\text{g}/\text{頭}$ )	死亡率(%) 24h 48h			
セイウミツバチ ( <i>Apis mellifera</i> ) 羽化後およそ 2~5 週間経過した働き蜂	1 区 10 頭 3 反復	原体	毒餌法 50% ショ糖液に界面活性剤を加えた溶液に検体(原体)を混合したものと与え、給与 4、24、48 時間後の異常・死亡率を調べた。 200 $\mu\text{L}$ の検体をガラス製給餌管に注入し、4-6 時間後にショ糖液入りの給餌管と交換した。 注入時と回収時の給餌管の重量の差から摂食量を求めた。	対照	-	6.7	10.0	(2006 年)
				検体	150	3.3	6.7	
				15	20.0	20.0		
				0.198	76.7	86.7		
				0.1485	46.7	56.7		
				0.1114	40.0	56.7		
				0.0835	10.0	10.0		
				毒餌処理の場合、150 $\mu\text{g}/\text{頭}$ でも殺虫率が 6.7%であり、異常は全ての処理区で認められなかった。 $\text{LD}_{50}(48\text{hr}) > 150 \mu\text{g}/\text{bee}$				
セイウミツバチ ( <i>Apis mellifera</i> ) 羽化直後の働き蜂を放ち 7 日後回収、供試	1 区 20 頭 3 反復	原体	局所施用法	$\text{LD}_{50}(72\text{hr}) > 200 \mu\text{g}/\text{bee}$			(1983 年)	
			濾紙法	$\text{LC}_{50}(72\text{hr}) > 1000 \text{ ppm}$				
水和剤 (10)		浸漬法	$\text{LC}_{50}(72\text{hr}) > 1000 \text{ ppm}$					
		濾紙法	$\text{LC}_{50}(72\text{hr}) > 1000 \text{ ppm}$					
働き蜂	1 区 1 巣箱/ハウス 働き蜂 8000 頭 女王蜂 1 頭		2000 倍 イチゴハウス 100L/550 $\text{m}^2$ 動噴により全面散布	影響なし			(1984 年)	

### 2-3. 天敵に対する影響

供試薬剤:10%水和剤

供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
ヤノネイロコバチ (成虫)	50 頭前後	試験管に 2000 倍及び 3000 倍の薬液を満たし廃棄風乾後供試虫を放飼。48 時間後の生死を調査	接触毒性 なし	(1983 年)
キムネタマキスイ (成虫)	約 10 頭 3 反復	試験管に 2000 倍及び 3000 倍の薬液を満たし廃棄風乾後供試虫を入れ 23~25℃ 保存。1、2、3 日後の生死を調査	接触毒性 なし	
	約 10 頭 3 反復	2000 倍及び 3000 倍の薬液にヤシシロマルカイガラ寄生カボチャ片を浸漬風乾し、それを試験管に入れ供試虫を入れ 23~25℃ 保存。1、2、3 日後の生死を調査	摂食毒性 なし	
ハネカクシ科の 1 種(成虫) ( <i>Oligota</i> sp.)	成虫 20 頭 1 反復	室内試験 シャーレ内に 100 ppm を散布したミカンハダニ寄生温州ミカン枝と 20 頭のハネカクシを入れた。	10 日後まで観察したが、死亡無し。	(1981 年)
	1 区 1 樹 3 連制	圃場試験 100ppm を十分量散布した 1 樹から 50 葉を任意に選び寄生ハネカクシ成虫数を調査	30 日後まで観察したが、影響なし。	

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曹達株式会社にある。

〈 有用－水産以外〉

供試薬剤：10%水和剤

供試生物	供試虫(卵)数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
チリカブリダニ (雌成虫)	10 頭/シャーレ 1 区 3 反復	シャーレ法 シャーレ内にインゲン初生葉を入れ、ナミハダニ雌成虫 30 頭/シャーレを接種し、翌日、チリカブリダニ雌成虫 10 頭/シャーレを接種。その翌日散布濃度 100、150 ppm の薬液を回転散布塔で 3mL/シャーレ散布し、シャーレは 25℃の恒温室においた。	2 日後まで殺虫効果は弱かった。	(1981 年)
チリカブリダニ (卵)	1 区 3 シャーレ 合計で 40~80 卵	シャーレ法 インゲン葉によるシャーレ法にて、1 区 3 シャーレを設けた。処理 3 日前にナミハダニ雌成虫 20 頭/シャーレを、翌日チリカブリダニ雌成虫を 15 頭/シャーレ接種。48 時間産卵後、雌成虫を除去し、回転散布塔で 100、150 ppm 薬液を 3mL/シャーレ散布した。	卵、ふ化幼虫に悪影響無し。	
チリカブリダニ (不妊試験)	1 区 5 シャーレ 平均産卵数 約 50 卵	シャーレ法 インゲン苗に寄生ナミハダニを餌としたチリカブリダニを増殖させた後、薬剤を散布した。 2 日後ナミハダニを接種してあるシャーレ内のインゲン葉に 100、150 ppm 薬剤処理されたチリカブリダニ雌成虫 15 頭/シャーレ接種し 48 時間産卵。雌成虫を除去後、産卵数を調査し 2、5 日後生存幼虫数を調査。	不妊(殺卵)効果無し。	
チリカブリダニ (ポット試験)	—	ナミハダニ寄生鉢植えインゲンにチリカブリダニ寄生インゲン葉を 1 枚宛のせ接種。2 日後 100、150 ppm 薬剤散布。ポット当りチリカブリダニ雌成虫数を調査。 試験Ⅰ：散布 9 日後までビニールハウスにおきその後 17 日後まで軒下においた。 試験Ⅱ：ポットは 11 日後まで雨露のかからぬ軒下においた。	棲息密度に悪影響無し。	

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曹達株式会社にある。

〈有用—水産以外〉

#### 2-4. 鳥類に対する急性毒性

供試薬剤 (純度)	試験の種類 (観察期間)	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	経口投与	ウズラ <i>Coturnix japonica</i>	雌雄 各 10	強制単回 経口投与	2500 5000	>5000	(1983 年)
原体	(14 日間)	マガモ <i>Anas platyrhynchos</i>	雌雄 各 5	強制単回 経口投与	398 631 1000 1590 2510	>2510 NOEL: 1590	
原体	混餌投与	マガモ <i>Anas platyrhynchos</i>	10	飼料混入 5 日間 投与	562 1000 1780 3160 5620	LC <sub>50</sub> : >5620 ppm NOEC: 5620 ppm	(1984 年)
	(8 日間)	ウズラ <i>Colinus virginianus</i>	10	飼料混入 5 日間 投与	(ppm)	LC <sub>50</sub> : >5620 ppm NOEL: 5620 ppm	

1): Wildlife International Ltd. (米国)

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曹達株式会社にある。

## 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

【ニッソラン水和剤(ヘキサゾクス10%)】

粉末は眼に対して弱い刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗いすること。

### 2. 解毒方法及び治療法

該当事項なし

### 3. 製造時、使用時等における事故例

現在まで、製造時あるいは試験期間中における事故例はない。



## 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 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 A1 [GLP]	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	経口	♂2000 ♀2000	♂>2000 ♀>2000	(2010年)	毒 A-1
毒 A2	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経口	♂5000 ♀5000	♂>5000 ♀>5000	(1984年)	毒 A-2
毒 A3	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経口	♂2500, 5000 ♀2500, 5000	♂>5000 ♀>5000	(1984年)	毒 A-3
毒 A4	急性毒性試験 (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	経口	♂5000 ♀5000	♂>5000 ♀>5000	(1984年)	毒 A-4
毒 A5	急性毒性試験 (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	経口	♂2500, 5000 ♀2500, 5000	♂>5000 ♀>5000	(1984年)	毒 A-5
毒 A6	急性毒性試験 (14日間観察)	イヌ	♂5 ♀5	経口 (カプセル)	♂5000 ♀5000	♂>5000 ♀>5000		毒 A-6
毒 A7 [GLP]	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	経皮	♂2000 ♀2000	♂>2000 ♀>2000	(2010年)	毒 A-7
毒 A8	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経皮	♂5000 ♀5000	♂>5000 ♀>5000	(1984年)	毒 A-8
毒 A9	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	経皮	♂2000, 5000 ♀2000, 5000	♂>5000 ♀>5000	(1984年)	毒 A-9
毒 A10 [GLP]	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂3 ♀3	吸入 ダスト	♂2.634, 3.829mg/L ♀2.634, 3.829 mg/L	♂>3.829 mg/L ♀>3.829 mg/L	(2010)	毒 A-10
毒 A11	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂5 ♀5	吸入 ダスト	♂2.0 mg/L ♀2.0 mg/L	♂>2.0 mg/L ♀>2.0 mg/L	(1984年)	毒 A-12
毒 A12 [GLP]	皮膚刺激性試験 (72時間)	ウサギ	♂3	貼付	♂0.5 g/匹	刺激性なし	(2010年)	毒 A-14
毒 A13	皮膚刺激性試験 (72時間)	ウサギ	♂6	貼付	♂0.5 g/匹	刺激性なし	(1984年)	毒 A-15
毒 A14 [GLP]	眼刺激性試験 (72時間)	ウサギ	♂3	点眼	♂0.1mL 相当/匹	刺激性なし	(2010年)	毒 A-16
毒 A15	眼刺激性試験 (72時間)	ウサギ	♂6	点眼	♂0.1 g/匹	軽微な 刺激性あり	(1984年)	毒 A-17
毒 A16 [GLP]	皮膚感作性 Maximization 法	モルモット	試験♀ 20 対照♀ 10	感作 惹起	皮内 1%、貼付 50% 貼付 25, 50%	感作性なし	(2007年)	毒 A-18
毒 A17	皮膚感作性 Maximization 法	モルモット	♀10	感作 惹起	皮内 5%、貼付 50% 貼付 50%	感作性なし	(1984年)	毒 A-21

網掛けは残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験

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曹達株式会社にある。

<毒性一覧>

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
毒 A18	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	皮下	♂5000 ♀5000	♂>5000 ♀>5000	(1984年)*	毒 A-23	
毒 A19	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂10 ♀10	腹腔内	♂5000 ♀5000	♂>5000 ♀>5000		毒 A-24	
毒 A20	急性毒性試験 (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	皮下	♂5000 ♀5000	♂>5000 ♀>5000		毒 A-25	
毒 A21	急性毒性試験 (14日間観察)	マウス	♂10 ♀10	腹腔内	♂5000 ♀5000	♂>5000 ♀>5000		毒 A-26	
	急性神経毒性試験	28日間反復投与毒性試験の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略する。							毒 A-27
	急性遅発性神経毒性試験	急性毒性試験等の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられるため、試験を省略する。							毒 A-28
毒 A22	90日間反復経口投与毒性試験 (90日間)	ラット	♂20+20 ♀20+20	混餌	0, 10, 70, 500, 3500 ppm ♂0, 1.2, 8.1, 58.6, 397.5 ♀0, 0.8, 5.4, 38.1, 257.6	♀♂70 ppm ♂8.1 ♀5.4	(1985年)	毒 A-29	
毒 A23									
毒 A24	28日間反復投与毒性試験 (28日間)	マウス	♂10 ♀10	混餌	0, 50, 300, 1800, 10800 ppm ♂0, 9.9, 55.1, 319.1, 1908.4 ♀0, 13.2, 62.9, 388.2, 2045.0	♀♂300 ppm ♂55.1 ♀62.9	(1983年)	毒 A-41	
毒 A25 [GLP]	28日間反復経口投与神経毒性試験 (28日間)	ラット	♂10 ♀10	混餌	0, 100, 1000, 10000 ppm ♂0, 8.8, 88.7, 868.2 ♀0, 9.5, 90.1, 892.7	一般毒性 ♂1000 ppm ♀100 ppm ♂88.7 ♀9.5 神経毒性なし	(2004年)	毒 A-46	
	反復経口投与神経毒性試験	28日間反復経口投与神経毒性試験および長期毒性試験の成績から、神経毒性を有する恐れがないと考えられるため、試験を省略する。							毒 A-50
	28日間反復経口投与遅発性神経毒性試験	急性遅発性神経毒性試験を実施する必要がないことから、試験を省略する。							毒 A-51
毒 A26	2年反復経口投与毒性/発がん性試験 (2年間)	ラット	♂50+30 ♀50+30	混餌	0, 60, 430, 3000 ppm ♂0, 3.20, 23.1, 163 ♀0, 4.02, 29.3, 207	♀♂430 ppm ♂23.1 ♀29.3 発がん性なし	(1984年)	毒 A-52	
毒 A27	2年反復経口投与毒性/発がん性試験 (2年間)	マウス	♂50+30 ♀50+30	混餌	0, 40, 250, 1500 ppm ♂0, 6.72, 41.6, 267 ♀0, 8.38, 51.2, 318	♀♂40 ppm ♂6.72 ♀8.38 1500 ppm 群で肝腫瘍増加	(2009年)	毒 A-71	

網掛けは残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験

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曹達株式会社にある。

< 毒性一覧 >

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 A28 [GLP]	1年反復経口投与 毒性試験 (1年間)	イヌ	♂ 4 ♀ 4	混餌	0, 100, 500, 5000 ppm	♀ ♂ 100 ppm	(1984年)	毒 A-91
					♂ 0, 2.87, 13.1, 153 ♀ 0, 3.17, 13.9, 148	♂ 2.87 ♀ 3.17		
毒 A29 [GLP]								毒 A-97
毒 A30	繁殖毒性試験 (3世代)	ラット	♂ 30 ♀ 30	混餌	0, 60, 400, 2400 ppm	親動物 F0: ♂ 4.22 ♀ 5.21 F1: ♂ 4.30 ♀ 5.27 (♂ ♀ 60 ppm)	(1985年)	毒 A-99
					F0(育成期) ♂ 0, 4.22, 28.7, 173 ♀ 0, 5.21, 34.0, 206 F1(育成期) ♂ 0, 4.30, 29.0, 177 ♀ 0, 5.27, 35.2, 201 F2(育成期) ♂ 0, 4.83, 31.5, 192 ♀ 0, 5.34, 35.1, 216	児動物 F1: ♂ 4.30 ♀ 5.27 F2: ♂ 4.83 ♀ 5.34 (♂ ♀ 60 ppm)  繁殖性 F0: ♂ 173 ♀ 206 F1: ♂ 177 ♀ 201 (♂ ♀ 2400 ppm)		
毒 A31	催奇形性試験 (妊娠 7 日から 17 日 までの 11 日間投与)	ラット	妊娠 ♀ 24	経口	0, 240, 720, 2160	母動物 240 児動物 240 催奇性なし	(1984年) (改定 2009年)	毒 A-110
毒 A32	催奇形性試験 (妊娠 6 日から 18 日 までの 13 日間投与)	ウサギ	妊娠 ♀ 15	経口	0, 120, 360, 1080	母動物 1080 児動物 1080 催奇性なし	(1984年)	毒 A-115

網掛けは残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験

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曹達株式会社にある。

<毒性一覧>

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 A33 [GLP]	変異原性試験 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA100,TA1535, TA98,TA1537, 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	陰性	(2005年)	毒 A-120
毒 A34	変異原性試験 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA100,TA1535, TA98,TA1537, TA1538 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	-S9、+S9:0, 100, 200, 400, 800, 1600, 3200, 6400 µg/プレート	陰性	(1983年)	毒 A-123
毒 A35 [GLP]	変異原性試験 染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞(CHO)		<i>in vitro</i>	-S9:0, 5, 20, 35, 50 +S9:0, 35, 50, 200, 350, 500 µg/mL	陰性	(1986年)	毒 A-125
毒 A36	変異原性試験 染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞(CHO)		<i>in vitro</i>	-S9:0, 20, 30, 40, 50 +S9:0, 40, 100, 150, 200, 300, 400 µg/mL	陰性	(1984年)	毒 A-128
毒 A37 [GLP]	変異原性試験 染色体異常試験	チャイニーズハムスター V79 細胞		<i>in vitro</i>	-S9、+S9:0, 9.38, 18.8, 37.5, 75.0, 150 µg/mL	陰性	(1986年)	毒 A-130
毒 A38 [GLP]	変異原性試験 小核試験	マウス	♂5 ♀5	腹腔内	0, 500, 1000, 2000	陰性	(2001年)	毒 A-132
毒 A39	変異原性試験 小核試験	マウス	♂5 ♀5	経口	0, 100, 500, 1000	陰性	(1984年)	毒 A-134
毒 A40 [GLP]	変異原性試験 染色体異常試験	チャイニーズ ハムスター 骨髄 細胞 ( <i>in vivo</i> )	♂5 ♀5	経口	0, 1000, 2000, 4000	陰性	(1986年)	毒 A-136
毒 A41	変異原性試験 不定期 DNA 合成試験	ラット 初代培養肝細胞		<i>in vitro</i>	0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 250 µg/mL	陰性	(1984年)	毒 A-140
毒 A42	変異原性試験 遺伝子転換及び 復帰突然変異	酵母 D4、S138、 S211 株		<i>in vitro</i>	S138, S211:0, 312, 625, 1250, 2500, 5000, 10000 µg/mL D4:0, 1, 10, 100, 500, 1000, 2500, 5000, 10000 µg/プレート	陰性	(1984年)	毒 A-142
毒 A43	変異原性試験 DNA 修復試験	枯草菌( <i>Bacillus subtilis</i> ) H17(Rec+), M45(Rec-)		<i>in vitro</i>	0, 400, 800, 1600, 3200 µg/ディスク	陰性	(1983年)*	毒 A-145

網掛けは残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験

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曹達株式会社にある。

< 毒性一覧 >

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
毒 A44	一般状態	マウス	♂3	腹腔内	200, 1000, 5000	200: 反応性低下、立毛等	(1984 年)	毒 A-146	
	ヘントバルビタール 睡眠延長作用	マウス	♂6~ 7	腹腔内	0, 200, 1000, 5000	200			
	中枢神経系	ヘントラゾール 抗痙攣作用	マウス	♂6	腹腔内	0, 30, 45, 60, 120			30: 痙攣発現 遅延傾向
		ストリキニーネ 抗痙攣作用	マウス	♂6	腹腔内	0, 29, 42, 57, 144, 228			42: 痙攣発現 短縮傾向
		体温への影響 (直腸体温)	ウサギ	♂5	静脈内	0, 30, 60			影響なし
			ラット	♂6	腹腔内	0, 1250, 2500			影響なし
		自発運動	マウス	♂3	静脈内	0, 30, 60, 120			30: 増加傾向 120: 減少傾向
		脳波への影響	ウサギ	♂3	静脈内	50			影響なし
		呼吸循環器	血圧	ウレタン 麻酔下 ウサギ	♂7	静脈内			25, 50
	心拍数		50: 軽度減少						
	呼吸		25: 浅呼吸						
	体性神経	血圧	ラット	♂13	静脈内	50, 100			100: 低下傾向
		心拍数							100: 減少傾向
		前脛骨筋収縮							影響なし
	自律神経系	摘出回腸	モルモット	♂3	<i>in vitro</i>	10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> , 10 <sup>-3</sup> g/mL ド液			10 <sup>-5</sup> : 収縮阻害
		摘出輸精管		♂5	タイロー				10 <sup>-3</sup> : 収縮阻害
		摘出気管		♂13					10 <sup>-4</sup> : 収縮阻害
		小腸輸送	マウス	♂10	静脈内	0, 50, 100, 150			影響なし
	血液	胃液分泌	ラット	♂5-6	経口	0, 300, 1000, 3000			影響なし
		血液凝固	ラット	♂7	腹腔内	0, 300, 1000, 3000			3000: 凝固時間短縮
		溶血	ウサギ	1	<i>in vitro</i>	0, 0.1, 1, 10%			影響なし
毒 A45									
毒 A46 [GLP]									

網掛けは残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験

LD50 値又は無毒性量(mg/kg)の欄で、「数値: 所見」の記載は「作用量: 所見」を示し、作用量が低用量の場合無毒性量は当該数値以下となる。

2. 代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒B1	急性毒性 (14日間)	ラット	♂10 ♀10	経口	♂:808,1050,1365,1775,2308,3000 ♀:781,1058,1423,1920,2595,3500	♂ 2321 ♀ 1079	(1984年)	毒 B-1
	急性毒性 (14日間)	ラット	♂10 ♀10	経口	♂:269,350,455,592,769,1000 ♀:269,350,455,592,769,1000	♂ 494 ♀ 341		毒 B-1
	急性毒性 (14日間)	ラット	♂4 ♀5	経口	♂:5000 ♀:5000	♂ > 5000 ♀ 約 5000		毒 B-1
	急性毒性 (14日間)	ラット	♂5 ♀5	経口	♂:5000 ♀:5000	♂ > 5000 ♀ > 5000		毒 B-1
	急性毒性 (14日間)	ラット	♂4 ♀5	経口	♂:5000 ♀:5000	♂ > 5000 ♀ > 5000		毒 B-1
	急性毒性 (14日間)	ラット	♂5	経口	♂:5000	♂ > 5000		毒 B-1
	急性毒性 (14日間)	ラット	♂5 ♀5	経口	♂:5000 ♀:5000	♂ > 5000 ♀ 約 5000		毒 B-1
	急性毒性 (14日間)	ラット	♂5 ♀5	経口	♂:5000 ♀:5000	♂ > 5000 ♀ > 5000		毒 B-1
毒B2	変異原性試験 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA100,TA1535, TA98,TA1537,TA1538 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	-S9: 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/プレート +S9: 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 µg/プレート	陰性	(1984年)	毒 B-6
	変異原性試験 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA100,TA1535, TA98,TA1537,TA1538 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	-S9: 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 µg/プレート +S9: 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/プレート	陰性		毒 B-6
	変異原性試験 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA100,TA1535, TA98,TA1537,TA1538 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 µg/プレート	陰性		毒 B-6
	変異原性試験 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA100,TA1535, TA98,TA1537,TA1538 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000 µg/プレート	陰性		毒 B-6
	変異原性試験 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA100,TA1535, TA98,TA1537,TA1538 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 µg/プレート	陰性		毒 B-6
	変異原性試験 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA100,TA1535, TA98,TA1537,TA1538 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 µg/プレート	陰性		毒 B-6
	変異原性試験 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA100,TA1535, TA98,TA1537,TA1538 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 µg/プレート	陰性		毒 B-6
	変異原性試験 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA100,TA1535, TA98,TA1537,TA1538 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000 µg/プレート	陰性		毒 B-6

網掛けは残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験

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曹達株式会社にある。

< 毒性一覧 >

### 3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 C1	急性毒性試験 10%水和剤 (14日間)	ラット	♂10 ♀10	経口	♂♀ : 2500,5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	(1984年)	毒 C-1
毒 C2	急性毒性試験 10%水和剤 (14日間)	マウス	♂10 ♀10	経口	♂♀ : 5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	(1986年)	毒 C-2
毒 C3	急性毒性試験 10%水和剤 (14日間)	ラット	♂10 ♀10	経皮	♂♀ : 5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	(1984年)	毒 C-3
毒 C4	急性毒性試験 10%水和剤 (14日間)	ラット	♂10 ♀10	吸入 ダスト	♂♀ : 2.1 mg/L	♂♀ : > 2.1mg/L		毒 C-4
毒 C5	皮膚刺激性試験 10%水和剤 (72時間)	ウサギ	♂6	貼付	♂ 0.5 g/匹	刺激性なし		毒 C-6
毒 C6	眼刺激性試験 10%水和剤 (72時間)	ウサギ	♂6	点眼	♂0.1 g/匹	弱い刺激性 あり		毒 C-7
毒 C7	眼刺激性試験 10%水和剤 2000倍希釈液 (72時間)	ウサギ	♂6	点眼	♂0.1 mL/匹	刺激性なし		毒 C-9
毒 C8	皮膚感作性試験 10%水和剤 (Maximization) (24日間)	モモット	♀10	感作 惹起	皮内 0.1%、貼付 50% 貼付 50%	感作性なし		毒 C-10

網掛けは残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験

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曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

## 1. 原体を用いた試験成績

### ① 急性毒性試験

(1)ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A1)

試験期間:

[GLP 対応]

報告書作成年:2010 年

検体純度 :

試験動物 : Cri:CD(SD)系ラット、1 群雌雄各 5 匹、8 週齢、体重;雄 250.4±9.4 g、  
雌 183.7±6.9 g

観察期間 : 14 日間(2010 年 2 月 23 日～2010 年 3 月 9 日)

投与方法 : 検体を乳鉢で粉碎し、5%アラビアゴム水溶液を少量ずつ加えながら投与容量を 10 mL/kg 体重となるように調製した。投与前 1 夜絶食させたラットに試験液を胃ゾンデにより強制経口投与し、投与後 4 時間絶食させた。

観察・検査項目:中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与直前、投与後 1、7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄:2000 雌:2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>2000 雌:>2000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	中毒症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:2000 雌:2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:2000 雌:2000

観察期間を通じて、死亡及び中毒症状の発現は投与群雌雄ともに認められなかった。また、全ての個体の体重に異常はみられなかった。

剖検所見では、雌雄ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

① 急性毒性試験

(2) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A2)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

試験動物 : Crj: Wistar 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、6 週齢、体重; 雄 173~191g、雌 120~136g

観察期間 : 14 日間(1984 年 2 月 7 日~1984 年 2 月 21 日)

投与方法 : 検体を 0.25%カルボキシメチルセルローズ(CMC)水溶液(Tween80 0.2%添加)に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 18 時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: >5000 雌: >5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	投与後 1 時間から開始 投与後 4 時間に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: <5000 雌: <5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000

中毒症状としては、雌雄ともに自発運動の減少が観察され、これらの所見は投与後 1 時間から発現し、投与後 4 時間までに消失した。

剖検所見では、雌雄ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

① 急性毒性試験

(3) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A3)

試験期間:

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

試験動物 : Slc:SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、6 週齢、体重; 雄 140~165 g、  
雌 110~126 g

観察期間 : 14 日間(1982 年 7 月 13 日~1982 年 7 月 27 日)

投与方法 : 検体に少量の Tween 80 を加え、蒸留水で懸濁して投与容量を 1 mL/100 g(体重)  
となるように調製した。投与前 1 夜絶食させたラットに試験液を胃ゾンデにより強制  
経口投与し、投与後 3 時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 1、2、3、7 及び  
14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を  
行った。

結果:

試験方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄: 2500、5000 雌: 2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: > 5000 雌: > 5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	中毒症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000

観察期間を通じて、中毒症状はいずれの投与群雌雄にも認められなかった。また、  
全ての個体の体重に異常はみられなかった。

剖検所見では、いずれの投与群の雌雄ともに主要な組織器官に特記すべき変化は  
認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体—急毒・刺激・感作>

① 急性毒性試験

(4) マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A4)

試験機関:

報告書作成年:1984 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:ICR 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、6 週齢、  
体重;雄 25.1~28.5g、雌 18.9~21.9g

観察期間 : 14 日間(1984 年 1 月 26 日~1984 年 2 月 9 日)

投与方法 : 検体を 0.25%カルボキシメチルセルローズ(CMC)水溶液(Tween80 0.2%添加)懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 18 時間絶食させた。

観察・検査項目:中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄:5000 雌:5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>5000 雌:>5000
死亡開始時間及び 終了時間	雄;投与後 2 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後 1 時間から開始 投与後 4 日に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<5000 雌:<5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<5000 雌:5000

5000 mg/kg 群雄で投与 2 日後に 1/10 例が死亡した。中毒症状としては、雌雄ともに自発運動の減少及び眼瞼下垂が観察され、これらの所見は投与後 1 時間から発現し、投与後 4 日までに消失した。体重には検体投与による影響は認められなかった。

死亡動物に肉眼的病理所見はみられなかった。試験終了時の生存動物の剖検所見では、雌雄ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 原体－急毒・刺激・感作 >

① 急性毒性試験

(5) マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A5)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

試験動物 : Slc:ICR 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、6 週齢、体重; 雄 21.0~27.0 g、  
雌 20.7~25.5 g

観察期間 : 14 日間(1982 年 7 月 27 日~1982 年 8 月 10 日)

投与方法 : 検体に少量の Tween 80 を加えた蒸留水で懸濁し、0.1 mL/10 g(体重)となるように調製し、ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 夜及び投与後 3 時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 1、2、3、7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄: 2500、5000 雌: 2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: >5000 雌: >5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	中毒症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000

いずれの投与群雌雄にも中毒症状及び死亡例は認められなかった。

また、剖検所見でも異常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曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

① 急性毒性試験

(6) イヌを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A6)

試験機関:

報告書作成年:1984 年

検体純度 :

試験動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 5 匹、14 ヶ月齢、平均体重;雄 12.6 kg、雌 10.0 kg

観察期間 : 14 日間(1981 年 11 月 9 日～1981 年 11 月 25 日)

投与方法 : 検体をそのままゼラチンカプセルに入れ、強制経口投与した。投与前 1 夜(約 18 時間)絶食させた。

観察・検査項目:中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始時、投与後 1、2、3、7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄:5000 雌:5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>5000 雌:>5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	中毒症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:5000 雌:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:5000 雌:5000

いずれの投与群雌雄にも中毒症状及び死亡例は認められなかった。

また、剖検所見でも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曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

① 急性毒性試験

(7)ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2010 年

検体純度 :

試験動物 : Crl:CD(SD)系ラット、1 群雌雄各 5 匹、雄 8 週齢、雌 10 週齢、  
体重;雄 283.7±13.4 g、雌 233.7±6.7 g

観察期間 : 14 日間(2010 年 2 月 16 日～2010 年 3 月 2 日)

投与方法 : 検体を乳鉢で微粉化し、2 倍量の蒸留水を加え、ペースト状とし、塗布前日に電気バリカンで除毛した背部皮膚(6×7 cm)に塗布してその上に歯科用防湿ゴム(約 8×9cm)をあて、弾力包帯を巻き通気性テープで 24 時間固定した。24 時間閉鎖塗布後、塗布面を水で拭き取った。

観察・検査項目:中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄:2000 雌:2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>2000 雌:>2000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	中毒症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:2000 雌:2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:2000 雌:2000

観察期間を通じて、死亡及び中毒症状の発現は投与群雌雄ともに認められなかった。また、全ての個体の体重に異常はみられなかった。

剖検所見では、雌雄ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

① 急性毒性試験

(8) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A8)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:Wistar 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、6 週齢、体重; 雄 210~237 g、  
雌 127~160 g

観察期間 : 14 日間(1984 年 2 月 7 日~1984 年 2 月 21 日)

投与方法 : 検体 20 g に生理食塩水 10 g を加え、ペースト状とし、塗布前日に電気バリカンで除毛した背部中央部皮膚(5×6 cm)に塗布してアルミ箔で覆い 24 時間固定した。  
24 時間暴露後、塗布面を滅菌蒸留水で洗浄し拭き取った。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: > 5000 雌: > 5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	中毒症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000

観察期間を通じて、死亡及び中毒症状の発現は投与群雌雄ともに認められなかった。また、全ての個体の体重に異常はみられなかった。

剖検所見では、雌雄ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

① 急性毒性試験

(9) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A9)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

試験動物 : Slc:SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、6 週齢、体重; 雄 169~188 g、雌 125~140 g

観察期間 : 14 日間(1982 年 7 月 20 日~1982 年 8 月 3 日)

投与方法 : 検体を生理食塩水で湿らせて、投与前日に背部を刈毛した体表の約 10%を被うように塗布して、ガーゼとアルミホイルで覆い粘着テープで固定し、24 時間暴露した。24 時間後、残存する検体をガーゼで除去した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は塗布直前、塗布後 1、2、3、7 及び 14 日に測定し、摂餌量は塗布後 1、2、3、7 及び 14 日に群単位で測定した。試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄: 2000、5000 雌: 2000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: >5000 雌: >5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	異常所見は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000

観察期間中、雌雄ともに死亡例、異常行動及び毒性症状の発現は観察されなかった。体重及び摂餌量は塗布翌日に低下したが、以後回復した。

剖検所見では、雌雄ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-急毒・刺激・感作>

① 急性毒性試験

(10)ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No. 毒 A10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2010 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット、1 群雌雄各 3 匹、8~10 週齢、  
体重;雄 280~401 g、雌 195~244 g

観察期間 : 14 日間(2010 年 1 月 5 日~2010 年 2 月 5 日)

投与方法 : 検体粉末をピストンフィード回転ブラシ発生器に加えて微粉化ジェットミルにより噴出させたダストは、flow-past 吸入曝露システムに直径 40mm の管を介して 4 時間鼻部曝露させた。曝露濃度は装置の供給しうる最高到達濃度とした。エアロゾル濃度及び粒径は各曝露で少なくとも 3 回及び 2 回曝露空気をプレフィルター及びマーサーカスケードインパクターで採集して粒子径別に秤量した。設定(名目)濃度は技術的な最高到達濃度とした。  
対照群には検体を含まない清浄空気のみを曝露させた。

曝露条件;

設定(名目)濃度(mg/L)	技術的な最高到達濃度
実濃度(mg/L)	2.634, 3.829
粒子径分布(%)	4 時間曝露中 2 回サンプリング
< 0.25(μm) :	0, 0(%)
0.25 ≤ ~ < 0.65 :	6.3, 3.0
0.65 ≤ ~ < 0.93 :	18.2, 8.6
0.93 ≤ ~ < 1.60 :	45.5, 19.7
1.60 ≤ ~ < 2.20 :	67.2, 33.4
2.20 ≤ ~ < 3.10 :	77.1, 46.5
3.10 ≤ ~ < 4.60 :	88.4, 57.9
空気力学的中位径(μm)	1.8, 3.3
吸入可能な粒子(<10 μm)の割合(%)	88.4, 57.9
チャンバー内通気量(L/分)	1
曝露条件	エアロゾル(ダスト) 4 時間 鼻部曝露

観察・検査項目:症状及び生死を毎日観察した。体重は曝露直前、曝露後 1、3、7 及び 14 日に個体別に測定した。試験終了時の全動物について臓器・組織の肉眼的病理検査および臓器重量の測定を行った。

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曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

結果:

試験方法	吸入
暴露濃度(実濃度) (mg/L)	雄:2.634, 3.829 雌:2.634, 3.829
LC <sub>50</sub> (mg/L) (95%信頼限界)	雄:> 3.829 雌:> 3.829
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	暴露終了直後に発現 暴露1日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	雄:< 2.634 雌:< 2.634
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	雄: 3.829 雌: 3.829

一般症状としては暴露直後から雌雄に閉眼が、また暴露 2 時間後から自発運動の低下が観察されたが、暴露 1 日後には回復した。

全群で体重の減少がみられたが曝露 3 日後には元に戻った。

試験終了時における剖検では投与群の一部に気管支リンパ節の大型化または縦隔リンパ節の暗色化、結腸・直腸・肝臓の暗色部位、肝臓の蒼白が認められたが、単回投与による変化とは考えられなかった。また肺重量に変化はなかった。

以上の結果から、本試験条件下におけるヘキシチアゾクス原体の 4 時間暴露による LC<sub>50</sub> 値は 3.829 mg/L 以上と判断される。

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曹達株式会社にある。

<原体-急毒・刺激・感作>

① 急性毒性試験

(11)ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No. 毒 A11)

試験機関:

報告書作成年:1984年

検体純度 :

試験動物 : Slc:SD系ラット、1群雌雄各5匹、7週齢、体重;雄 224~249g、雌 165~178g

観察期間 : 14日間(1982年12月2日~1982年12月16日)

投与方法 : 検体粉末を粉塵発生装置により噴出させたダストは、フィルターで浄化した空気と混合して上方から暴露室内に噴出させ4時間全身暴露させた。暴露濃度はダスト発生器の供給しうる最高濃度とした。なお、暴露中は絶水、絶食とした。ダスト濃度及び粒径は1時間に2回(合計8回)暴露室側面のサンプリング孔から28Lの暴露空気をアンダーセン・サンプラーで採集して粒子径別に秤量して実際濃度を測定した。設定(名目)濃度は使用した検体重量及び総通気量から求めた。対照群には検体を含まない清浄空気のみを暴露させた。

暴露条件;

設定(名目)濃度(mg/L)	15.0
実濃度(mg/L)	2.0±0.1(1.9~2.2)
粒子径分布(%)	4時間暴露中8回サンプリング
<0.43(μm) :	0~3.8(%)
0.43≤~<0.65 :	0~5.8
0.65≤~<1.1 :	0~5.8
1.1≤ ~<2.1 :	3.8~10.3
2.1≤ ~<3.3 :	9.4~20.7
3.3≤ ~<4.7 :	17.3~28.3
4.7≤ ~<7.0 :	15.1~34.6
7.0≤ ~<11 :	7.7~21.2
11≤ :	7.7~14.8
空気力学的中位径(μm)	4.2±0.7
吸入可能な粒子(<10 μm)の割合(%)	86.5±3.4
チャンバー容積(L)	590 L
チャンバー内通気量(L/分)	(対照群:135)、検体暴露群:132
暴露条件	ダスト4時間 全身暴露

観察・検査項目:中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は暴露直前、暴露後1、2、3、7及び14日に個体別体重を測定した。試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

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曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

結果:

試験方法	吸入
暴露濃度(実濃度) (mg/L)	雄:2.0 雌:2.0
LC <sub>50</sub> (mg/L) (95%信頼限界)	雄:>2.0 雌:>2.0
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	暴露終了直後に発現 暴露1日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	雄:<2.0 雌:<2.0
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	雄:2.0 雌:2.0

一般症状としては暴露直後から雌雄に自発運動の低下が観察されたが、暴露3時間後には雌の1例を除いて回復した。流涙及び鼻汁が暴露群の雌1例に観察された。

対照群では体重の減少はみられなかった。暴露群では雌雄共に1日後に体重の減少が観察されたが2日後には回復した。

試験終了時における剖検では各臓器・組織に肉眼的異常所見は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下におけるヘキシチアゾクス原体の4時間暴露によるLC<sub>50</sub>値は2.0 mg/L以上と判断される。

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曹達株式会社にある。

<原体-急毒・刺激・感作>

② 皮膚刺激性試験

(1)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 A12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2010 年

検体純度 :

試験動物 : Kbs:NZW ウサギ、1 群雄 3 匹、約 18~19 週齢、  
体重;雄 3.0256~3.4965 kg

観察期間 : 72 時間(2010 年 3 月 9 日~2010 年 3 月 12 日)

投与方法 : 検体を微粉碎し 0.5 g を少量のイオン交換水で湿らせてリント布 (パッチ) に塗り、それを処理前日電気バリカンで刈毛した背部皮膚 (約 6 cm<sup>2</sup>) に塗布して、固定し、4 時間暴露させた。暴露後にイオン交換水で皮膚に付着した被験物質を拭き取った。

観察項目 : 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)を Draize らの方法に従って採点し、刺激スコア (PII) を求めた。

結果 : 観察した皮膚の刺激性変化の採点を以下の表に示す。

動物番号	観察項目	最高 評価点	暴露後時間			
			1 hr.	24 hr.	48 hr.	72 hr.
1001	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1002	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1003	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
24 hr.と 72 hr.の合計			0			
PII			0			
分類			刺激性なし			

適用部位に何ら所見は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して一次刺激性を示さなかった。

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曹達株式会社にある。

<原体—急毒・刺激・感作>

② 皮膚刺激性試験

(2)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 A13)

試験機関:

報告書作成年:1984年

検体純度 :

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、1群雄6匹、約6ヶ月齢、  
平均体重;雄 3.35±0.27 kg

観察期間 : 72時間(1983年3月8日~1983年3月11日)

投与方法 : 検体 500 mg を少量の水で湿らせて 3×3 cm のガーゼに塗布し、それを処理前日電気バリカンで刈毛した背部皮膚に貼付して、上部から粘着テープで固定、4時間暴露させた。暴露4時間後にガーゼパッチを除き、皮膚に残留した検体を拭き去った。暴露時間中は動物を固定台に保定し、飼料、飲水は与えなかった。

観察項目 : 暴露終了直後、終了後30分、60分及び24時間、48時間及び72時間に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を Draize らの方法に従って採点した。

結果 : 観察した皮膚の刺激性変化の採点を以下の表に示す。

動物番号	観察項目	最高 評価点	暴露後時間					
			0hr.	0.5 hr.	1 hr.	24 hr.	48 hr.	72 hr.
12401001	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
12401002	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
12401003	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
12401004	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
12401005	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
12401006	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0

適用部位に何ら所見は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して一次刺激性を示さなかった。

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曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

③ 眼刺激性試験

(1)ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 A14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2010 年

検体純度 :

試験動物 : Kbs:NZW ウサギ、1 群雄 3 匹、約 16~17 週齢、  
体重:雄 3.0902~3.1628 kg

観察期間 : 72 時間(2010 年 3 月 8 日~2010 年 3 月 11 日)

投与方法 : 乳鉢で粉碎した検体粉末約 0.066 g/匹 (0.1 mL に相当) を右眼に適用した。処理後洗眼は行わなかった。なお、左眼は無処理対照とした。

観察項目 : 適用後 1、24、48 及び 72 時間時に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize らの方法に従って採点した。

結果 : 観察された刺激性変化の採点を以下の表に示す。

群	動物番号	項目		最高 評点	適用後時間			
		観察部位			1	24	48	72
非洗 眼群	1001	角膜 混濁	程度(A)	4	0	0	0	0
			範囲(B)	4	0	0	0	0
		虹彩(C)		2	0	0	0	0
		結膜	発赤(D)	3	0	0	0	0
			浮腫(E)	4	0	0	0	0
			分泌物(F)	3	1	0	0	0
		総合スコア*		110	2	0	0	0
	1002	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			範囲	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	1	0	0	0
		総合スコア*		110	2	0	0	0
	1003	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			範囲	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	1	0	0	0
		総合スコア*		110	2	0	0	0
総合スコアの平均					2.0	0.0	0.0	0.0

\*:総合スコア=A×B×5+C×5+(D+E+F) ×2

投与 1 時間にすべての個体で少量の分泌物 (評点 : 1) が認められたが、投与 24 時間後にはすべて回復した。従って、すべての個体の総合スコアは投与 1 時間後が 2、投与 24 時間後以降は 0 であった。Kay and Calandra (1962) の判定法に従うと、刺激性なしと分類された。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して一次刺激性を示さなかった。

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曹達株式会社にある。

<原体-急毒・刺激・感作>

③ 眼刺激性試験

(2)ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 A15)

試験機関:

報告書作成年:1984年

検体純度 :

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、1群雄6匹、4~5ヶ月齢、  
平均体重;雄 3.11±0.08 kg

観察期間 : 72時間(1983年5月14日~1983年5月17日)

投与方法 : 乳鉢で粉碎した検体粉末0.1gを左眼に適用した。処理後洗眼は行わなかった。  
なお、右眼は無処理対照とした。

観察項目 : 適用後 1、24、48 及び 72 時間時に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、  
Draizeらの方法に従って採点した。

結果 : 観察された刺激性変化の採点を以下の表に示す。

群	項目		最高 評点	適用後時間				
	動物番号	観察部位		1	24	48	72	
非洗 眼群	12411001	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	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
		12411002	角膜	程度	4	0	0	0
	混濁		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
	12411003		角膜	程度	4	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0
		12411004	角膜	程度	4	0	0	0
	混濁		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
	12411005		角膜	程度	4	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	0	0
浮腫			4	0	0	0	0	
12411006		角膜	程度	4	0	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	合計				8	3	1	0
平均				1.3	0.5	0.2	0	

結膜に軽微な刺激性反応が観察されたが、処理72時間後には回復した。  
以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して軽微な一次刺激性を示した。



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曹達株式会社にある。

<原体-急毒・刺激・感作>

④ 皮膚感作性試験

(1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 A16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

検体純度 :

[申請者註:

]

陽性対照化合物; 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) (別試験)

供試動物 : ハートレイ系モルモット、検体処理群雌 20 匹、対照群雌 10 匹、  
体重; 雌 354.2~446.8 g

観察期間 : 28 日間 (2006 年 2 月 7 日~2006 年 3 月 7 日)

試験手順 : Maximization 法により以下の手順で実施した。

投与量設定根拠;

感作;

1) 皮内注射による感作: 毛刈りした背部皮膚 3 部位に次の 3 種の液を皮内注射した。

A) 0.1 mL の Freund Complete Adjuvant (FCA) と生理食塩水の 1:1 混合液

B) 0.1 mL の流動パラフィン中、検体 1% 液

C) 0.1 mL の FCA と生理食塩水の 1:1 混合液中、検体 1% 液

なお、対照群には以下に示す 3 種の液を皮内注射した。

A) FCA と生理食塩水の等量 (1:1) 混合液

B) 溶媒の流動パラフィンのみ

C) FCA と生理食塩水の等量 (1:1) 混合液中に流動パラフィン 50% (v/v) 液

2) 皮膚貼付による感作: 皮内注射による感作の 6 日後に皮内注射部位を除毛して 10% ラウリル硫酸ナトリウム含有白色ワセリン 0.5 mL を開放塗布し、その 24 時間後 (皮内注射による感作の 7 日後) に、流動パラフィン中 50% 検体液の 0.4 mL を 2×4 cm のリント布に含ませて背部皮膚 (皮内注射の同部位) に 48 時間閉塞貼付した。

暴露後、皮膚に付着した検体及び溶媒をエーテルで拭き取った。

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曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

誘発:

閉塞貼付感作後 14 日目に各動物の右腹側部を除毛して、流動パラフィンに 25%及び 50%(w/v) 混合した検体を 2×2 cm のリント布に 0.2 mL 含ませて 24 時間閉塞貼付した。

暴露後、皮膚に付着した検体及び溶媒をエーテルで拭き取り、除去 24 及び 48 時間後に皮膚反応を観察した。

観察項目 : 誘発パッチ除去の 24 及び 48 時間後に以下の基準で皮膚反応を観察、評価した。

スコア	判定基準
0	肉眼的変化なし
1	散在性又は斑状の紅斑
2	中等度び慢性の紅斑
3	強い紅斑と浮腫

結果 : 誘発後、各観察時間における感作性変化が認められた動物数を以下の表に示す。

群	試験動物数	検体濃度		感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率 %	
		感作時	誘発時	24 時間				48 時間				24 時間	48 時間			
				皮膚反応評点												
				0	1	2	3	0	1	2	3					
検体	感作群	20	1% 50%	50% 25%	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	10	—	50% 25%	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
*陽性対照	感作群	10	0.5% 0.5%	0.1% 0.05%	0	0	10	0	0	0	10	0	2	2	10	100
	対照群	5	—	0.1% 0.05%	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

感作濃度は皮内注射、貼付の順、誘発には個体毎に 2 濃度を用いた  
何れの処置、個体でも誘発の 2 濃度間に評点の差は認められなかった

対照群及び検体処理群では何ら皮膚反応は認められなかった。

一方、本試験に先立って実施した別試験<sup>申請者注\*</sup>の陽性対照物質の DNCB 処理群では全例(10 匹)に中等度からび慢性の紅斑(スコア 2)が観察されたことから、本試

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曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

験系における DNCB の皮膚感作性は陽性であり、試験系の感度には問題はないことが確認された。以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

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曹達株式会社にある。

<原体—急毒・刺激・感作>

④ 皮膚感作性試験

(2) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 A17)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

陽性対照化合物; 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB)

供試動物 : ハートレー系モルモット、1 群雌各 10 匹、平均体重; 雌 342.9 ± 18.7g

観察期間 : 24 日間 (1983 年 3 月 22 日 ~ 1983 年 4 月 15 日)

試験手順 : Maximization 法により以下の手順で実施した。

感作:

1) 皮内注射による感作: 毛刈りした背部皮膚 3 部位に次の試験液を皮内注射した。

A) 0.05 mL の Freund Complete Adjuvant (FCA)

B) 0.05 mL の検体あるいは陽性対照物質 (DNCB)

C) 0.05 mL の検体あるいは DNCB と FCA との混合乳液

なお、各試験液の調製方法を以下に示す。

A) FCA に等量の蒸留水を加えて混合、乳化させた乳液

B) 検体をアセトンに溶解してオリーブ油を加えた後、温水中で加温してアセトンを揮発させ、5% (w/v) 溶液を調製した。また、DNCB はオリーブ油に溶解して 0.1% (w/v) 溶液とした。

C) 検体をアセトンに溶解し FCA を加え、温水中で加温してアセトンを揮発させた後、これに等量の蒸留水を加えて乳化して 5% (w/v) 液とした。また DNCB を FCA に溶解させ、等量の蒸留水を加え、乳化して 0.1% (w/v) 液とした。

投与量設定根拠は検体の溶解性から皮内注射が可能な最高濃度とした。

また、DNCB は全ての動物に皮膚感作を生じさせる濃度として選択した。

2) 皮膚貼付による感作: 皮内注射感作の 1 週間後に以下の剤を調製して、2 × 4 cm の濾紙に塗り、毛刈りした背部皮膚 (皮内注射の同部位) に 48 時間閉塞貼付した。

なお、貼付 24 時間前には白色ワセリン中 10% ラウリル硫酸ナトリウムを塗布した。

A) 検体をワセリンに混合した 50% (w/w) 剤。

B) DNCB をワセリンに混合した 1% (w/w) 剤。

投与量設定根拠は検体のパッチ上に塗りつけることのできる最大濃度とした。

また、DNCB は全ての動物に皮膚アレルギーを生じさせる濃度として設定した。

誘発:

閉塞貼付感作後 13 日目に各動物の腹側部約 5 × 5 cm を毛刈りして、ワセリンに 50% (w/w) 混合した検体あるいは 1% (w/w) 混合した DNCB を 2 × 2 cm の濾紙パッチに塗り拡げて 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曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

観察項目 : 誘発パッチを除去したのち 24 時間、48 時間及び 72 時間目に以下の基準で皮膚反応を観察、評価した。

スコア	判定基準
0	反応なし
1	軽度または散在性の紅斑
2	中等度、び慢性の紅斑
3	強い紅斑に浮腫

結果 : 各観察時間における感作性変化の認められた動物数を次表に示す。

群			動物数	感作反応動物数															陽性率 (%)						
				24 時間					48 時間					72 時間											
				感作	惹起	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	時間				
		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		24	48	72	
検体	5%	50%	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DNCB	0.1%	1%	10	0	0	0	10	30	0	0	0	10	30	0	0	0	10	30	100	100	100	100	100	100	100

検体処理群では何ら皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照の DNCB 処理群では全例に強い皮膚反応が観察された。

以上の結果から、検体は感作性を持たないと判断される。

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曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

⑤ 急性毒性試験

(1) ラットを用いた急性皮下投与毒性試験

(資料 No. 毒 A18)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

試験動物 : Crj: Wistar 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、6 週齢、  
体重; 雄 204~225 g、雌 140~165 g

観察期間 : 14 日間(1984 年 2 月 7 日~1984 年 2 月 21 日)

投与方法 : 検体を 0.2% Tween80 添加の生理食塩水で懸濁し滅菌注射ポンプ及び注射針を用いて背部皮下に投与した。投与容量は 2 mL/100 g(体重)とし、投与前の絶食は行わなかった。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理查を行った。

結果:

試験方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: > 5000 雌: > 5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	異常所見は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000

試験期間中異常所見は認められなかった。

肉眼的剖検所見では、雌雄ともに注射部位の皮下に流動物質及び検体の残存痕跡が認められた。

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曹達株式会社にある。

<原体-急毒・刺激・感作>

⑤ 急性毒性試験

(2) ラットを用いた急性腹腔内投与毒性試験

(資料 No. 毒 A19)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

試験動物 : Crj: Wistar 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、6 週齢、体重; 雄 191~263g、雌 140~159g

観察期間 : 14 日間(1984 年 2 月 7 日~1984 年 2 月 21 日)

投与方法 : 検体を 0.2% Tween80 添加の生理食塩水で懸濁し滅菌注射ポンプ及び注射針を用いて腹腔内に投与した。投与容量は 2 mL/100 g(体重)とし、投与前の絶食は行わなかった。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: > 5000 雌: > 5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	投与後 1 時間から開始 投与後 6 時間までに消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: < 5000 雌: < 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000

中毒症状としては、雌雄ともに自発運動の減少が観察され、これらの所見は投与後 1 時間から発現し、投与後 4~6 時間までに消失した。

剖検所見では、雌雄ともに肝臓の肥大及び肝臓、脾臓、膵臓に癒着が観察され、腹腔内の各臓器表面に検体の残存が認められた。体重は投与後 1 週及び 2 週時に全例で増加が認められた。

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曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

⑤ 急性毒性試験

(3) マウスを用いた急性皮下投与毒性試験

(資料 No. 毒 A20)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:ICR 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、6 週齢、体重;雄 29.9~33.8 g、  
雌 21.4~27.0 g

観察期間 : 14 日間(1984 年 1 月 26 日~1984 年 2 月 9 日)

投与方法 : 検体を 0.2% Tween80 添加の生理食塩水で懸濁し滅菌注射ポンプ及び注射針を用いて背部皮下に投与した。投与容量は 0.4 mL/20 g(体重)とし、投与前の絶食は行わなかった。

観察・検査項目:中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雄:5000 雌:5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>5000 雌:>5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び 消失時間	異常所見は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:5000 雌:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:5000 雌:5000

試験期間中異常所見は認められなかった。体重は投与後 1 及び 2 週時に全例で増加が認められた。

肉眼的剖検所見では、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曹達株式会社にある。

<原体—急毒・刺激・感作>

⑤ 急性毒性試験

(4) マウスを用いた急性腹腔内投与毒性試験

(資料 No. 毒 A21)

試験機関:

報告書作成年:1984 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:ICR 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、6 週齢、体重;雄 30.3~33.7g、  
雌 23.3~26.8g

観察期間 : 14 日間(1984 年 1 月 26 日~1984 年 2 月 9 日)

投与方法 : 検体を 0.2% Tween80 添加の生理食塩水で懸濁し滅菌注射ポンプ及び注射針を用いて腹腔内に投与した。投与容量は 0.4 mL/20 g(体重)とし、投与前の絶食は行わなかった。

観察・検査項目:中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全生存動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

試験方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄:5000 雌:5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄:>5000 雌:>5000
死亡開始時間及び 終了時間	雌:投与後 4 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 1 時間から開始 投与後 5 日までに消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<5000 雌:<5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌:<5000

雌 2 例が投与後 4 日に死亡した。中毒症状としては、雌雄ともに自発運動の減少及び眼瞼下垂が観察され、雌では音あるいは接触に対する反射の消失、腹臥位あるいは背位姿勢、体温低下及び流涙が観察された。これらの所見は投与後 1 時間から発現し、投与後 5 日までに消失した。

剖検所見では、雌雄ともに肝臓の局所的腫脹及び癒着が観察され、腹腔内の各臓器表面に検体の残存が認められた。

体重は投与後 1 週時に減少がみられたが、2 週時には全例に増加が認められた。

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曹達株式会社にある。

<原体ーラット急性神経>

⑥ 急性神経毒性試験

試験未実施

28 日間反復投与神経毒性試験の結果(資料 No.毒 A25、概要は下記)から、神経毒性を有するおそれがないと認められたことから本試験を省略する。

[28 日間反復投与神経毒性試験の結果概要]

検体を 0、100、1000 及び 10000 ppm の濃度で直接粉末飼料に混入し、28 日間自由摂取させた結果、10000 ppm 群雌雄に、体重増加抑制と摂餌量の減少傾向、自発運動量の低下、肝臓重量の増加がみられたが、神経病理組織検査で異常所見は認められなかった。1000 ppm 群以上の雌及び 10000 ppm 群雄で肝臓重量対体重比の増加がみられた。従って、本試験における一般毒性に関する無毒性量は雄で 1000 ppm (88.7 mg/kg/day)、雌で 100 ppm (9.5 mg/kg/day)と考えられ、神経毒性は最高投与群の 10000 ppm (雄で 868.2 mg/kg/day、雌で 892.7 mg/kg/day)でも認められなかった(報告書ページ 8)。

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曹達株式会社にある。

<原体-ラット急性遅発性神経>

⑦ 急性遅発性神経毒性試験

試験未実施

急性毒性試験の結果等から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられることから本試験を省略する。

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曹達株式会社にある。

<原体-90日反復>

⑧ 90 日間反復投与

ラットを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験

(資料 No. 毒 A22)

試験機関:

報告書作成年:1985 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:F344/Du 系ラット、主試験群は各群各性 20 匹、また、衛星群(中間検査動物)として各群各性 20 匹、6 週齢、平均体重:雄 136.7(122.1~147.2)g、雌 104.7(95.9~112.7)g、飼育管理は同群同性のラット 3 匹を 1 ケージに群飼した。

試験期間 : 3 ヶ月間(1981 年 4 月 23 日~1981 年 8 月 7 日)

投与方法 : 検体をアセトンに溶解して直接粉末飼料に混合し、0、10、70、500 及び 3500 ppm 濃度の試験飼料を調製して、ラットに 3 ヶ月間(13 週間)随時摂食させた。なお、試験飼料は 2 週間に 1 回調製し、使用時まで-20℃で凍結保存して、毎週 2 回給餌した。

試験設計; 試験群及び各群の供試動物数を以下の表に示す。

投与量(ppm)		0	10	70	500	3500
主試験群 (3 ヶ月間投与)	雄	20	20	20	20	20
	雌	20	20	20	20	20
衛星群 (中間検査動物)*	雄	20	20	20	20	20
	雌	20	20	20	20	20
試験開始時 検査動物**	雄	20	—	—	—	—
	雌	20	—	—	—	—

\*:血液学的検査(1.5 ヶ月)、血液生化学検査(2 ヶ月)及びコリンエステラーゼ活性測定(1 及び 2 ヶ月)に用いた。

\*\* :血液学的検査、血液生化学検査及びコリンエステラーゼ活性測定に用いた。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

3500 ppm 群雄の 1 例に外傷によると考えられる口周囲の血痕が観察された。  
いずれの投与群にも死亡例は観察されなかった。

体重変化; 投与開始前、その後は毎週 1 回、全ての動物の個体別体重を測定した。

3500 ppm 群の雌雄及び 500 ppm 群の雌で体重増加抑制が認められた。3500 ppm 群の雌雄の体重増加抑制は試験初期から終了時まで観察され、500 ppm 群の雌では試験 11-13 週時に軽度の増加抑制が観察された。これらの変化は投与の影響と考えられた。

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曹達株式会社にある。

<原体-90日反復>

統計的に有意差の認められた主な週の体重及び体重増加量を以下の表に示す。

投与量(ppm)		10	70	500	3500
体重	4週	雄			↓97
		雌			↓96
	5週	雄			↓95
		雌			♁94
	6週	雄			↓95
		雌			♁93
	7週	雄			↓95
		雌			♁93
	9週	雄			↓94
		雌			♁93
	11週	雄			↓96
		雌			♁91
	12週	雄			↓95
		雌			♁92
13週	雄			↓97	
	雌			♁92	
体重増加量(0~13週)					
	雄				↓94
	雌				♁82

t-検定 ↑↓:P<0.05, ↑↑:P<0.01, ♁♁: P<0.001

表中の数値は対照群を100とした場合の数、空欄は有意差なし

摂餌量及び摂餌効率; 毎週1回、摂餌量を各群のケージ毎に測定し、1日1匹当たりの摂餌量を計算した。また、ケージ毎の体重及び摂餌量から摂餌効率を算出した。

3500 ppm 群の雄で試験4及び7週時に摂餌量の有意な減少がみられ、同群の雌では4、5、8及び11週時に有意な減少がみられた。これらの変化は投与の影響と考えられた。10及び70 ppm 群の変化は、用量相関を欠き、投与の影響とは考えられなかった。

対照群に比較して有意差のみられた週の摂餌量を以下の表に示す。

投与量(ppm)		10	70	500	3500
摂餌量 (g/kg/day)	2週		↑110		
	4週	雄			↓91
		雌			↓94
	5週	雌			↓92
	6週	雌	↓92		
	7週	雄			↓90
	8週	雌			↓95
11週	雌			↓90	

t-検定 ↑↓:P<0.05, ↑↑:P<0.01

表中の数値は対照群を100とした場合の数、空欄は有意差なし

摂餌効率は3500 ppm 群の雌で試験1、4及び5週時に対照群と比較して有意に低く、500 ppm 群の雌で1及び4週時に有意に低い値を示した。これらの

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曹達株式会社にある。

<原体-90日反復>

変化は投与の影響と考えられた。他にも有意差が散見されたが、用量との関連性がない、または体重及び摂餌量の変化を伴わないことから、検体投与によるものとは考えられなかった。

対照群に比較して統計学的有意差のみられた週の摂餌効率を以下の表に示す。

投与量(ppm)		10	70	500	3500	
摂餌効率	1週	雄		↑109		
		雌			↓92	↔78
	3週	雄			↓82	
		雌		↓75	↓72	↓61
	5週	雌				↓64
	8週	雄		↓70		
	13週	雄		↑162		↑186

t-検定 ↑↓:P<0.05, ↑↓:P<0.01

表中の数値は対照群を100とした場合の数、空欄は有意差なし

飲水量; 試験6週時に水道水をポリカーボネート瓶で給水し24時間の飲水量を測定した。

いずれの投与群においても対照群と比較して有意差は認められなかった。

検体摂取量; 摂餌量、体重及び飼料中の検体濃度から検体摂取量を計算した。

検体摂取量を以下の表に示す。

投与量(ppm)		10	70	500	3500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.2	8.1	58.6	397.5
	雌	0.8	5.4	38.1	257.6

血液学的検査; 試験開始時(無処置ラットを使用)、試験1.5ヶ月時及び3ヶ月の試験終了時に雌雄各10匹の眼窩静脈叢より採血し、以下の項目の測定を行った。なお、採血前の絶食は行わなかった。

赤血球数、ヘマトクリット値(PCV)、ヘモグロビン濃度(Hb)、総白血球数、白血球百分比、血小板数、MCV、MCH及びMCHC

雄では1.5ヶ月時の検査において3500ppm群でヘモグロビン濃度、MCV及びMCHの有意な減少と血小板数の有意な増加がみられ、また、3ヶ月時の検査では赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及びMCVの有意な減少と血小板数の有意な増加が認められた。これらの変化は投与の影響と考えられた。70ppm群にMCHの有意な増加がみられたが、投与量との関連が無く、検体の影響とは考えられなかった。

雌では3500ppm群の1.5ヶ月及び3ヶ月時にMCHの有意な減少、3ヶ月時にMCHCの有意な減少、500ppm群の3ヶ月時にMCV、MCHの有意な増加ならびに血小板数の有意な減少、70ppm群の赤血球数及びヘマトクリット値の増加が観察された。雌にみられたこれらの変動は軽度、または用量との関連性がみられなかったことから検体投与による影響ではないと考えられた。

白血球数及び白血球百分比の項目に有意な変動がみられたが、これらは一時

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曹達株式会社にある。

<原体-90日反復>

的であり、用量との関連性もなく、検体投与による影響ではないと考えられた。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		10	70	500	3500	10	70	500	3500
赤血球	1.5ヶ月						↑103		
	3ヶ月				↓96				
PCV	1.5ヶ月						↑103		
	3ヶ月				↓95				
Hb	1.5ヶ月				↓97				
	3ヶ月				↓95				
MCV	1.5ヶ月				♁98				
	3ヶ月				↓99			↑101	
MCH	1.5ヶ月				↓98				↓98
	3ヶ月		↑101					↑101	↓99
MCHC	3ヶ月								↓99
血小板数	1.5ヶ月				↑108				
	3ヶ月				↑105			↓94	

t-検定 ↑↓:P<0.05、↑↑↓↓:P<0.01、♁♁:P<0.001

表中の数値は対照群を100とした場合の数、空欄は有意差なし

対照群と比較して統計学的有意差の認められた白血球数及び白血球百分比について以下の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		10	70	500	3500	10	70	500	3500
総白血球数	1.5ヶ月			↓90	↓88				
好中球数	1.5ヶ月		↑131	↑141					♁72
	3ヶ月			↑148					
リンパ球数	1.5ヶ月		↓95	↓95					↑104
	3ヶ月			↓94					
好酸球数	3ヶ月						↑300		

t-検定 ↑↓:P<0.05、↑↑↓↓:P<0.01、♁♁:P<0.001

表中の数値は対照群を100とした場合の数、空欄は有意差なし

血液生化学検査；試験開始時(無処置ラットを使用)及び試験2ヶ月時(中間検査用衛星群を使用)には各群各性10匹を対象にし、また、試験終了時には全生存動物を対象にして、16時間絶食させた後、ペントバルビタール麻酔下で頸動脈より採血し、遠心分離した血清を用いて以下の項目を測定した。

ナトリウム(Na)、カリウム(K)、グルコース、尿素窒素(BUN)、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、A/G比、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)及び総カルシウム(Ca)

3500 ppm群の雌雄で2ヶ月時及び試験終了時(3ヶ月)に総コレステロール、総蛋白、アルブミン及び総カルシウム(雌2ヶ月目の総カルシウムを除く)の統計学的に有意な上昇とALPの有意な低下が認められた。500 ppm群の雄でも総蛋白、アルブミン及び総カルシウムの上昇がみられた。これらの変化は投与の

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曹達株式会社にある。

<原体-90日反復>

影響と考えられた。

以上の他、BUN、K、LDH、GOT あるいは総ビリルビンに統計学的有意な変動がみられたが、BUN、K、LDH(雄の 10 ppm 群)の変動には用量相関性がなく、3500 ppm 群雌の LDH、GOT、総ビリルビンの変動は単回で軽微、片性のみであることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目について以下の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		10	70	500	3500	10	70	500	3500
BUN	3ヶ月			↓88					
総コレステロール	2ヶ月				↑113				↑119
	3ヶ月				◇136				◇124
総ビリルビン	2ヶ月								↓80
総蛋白	2ヶ月			↑107	◇114				◇110
	3ヶ月				◇112				◇110
アルブミン	2ヶ月			↑105	◇111				◇108
	3ヶ月			↑103	◇111				◇108
K	2ヶ月							↓88	
Ca	2ヶ月			↑104	↑104				
	3ヶ月				↑103				↑103
ALP	2ヶ月				↓90				↓76
	3ヶ月								◇81
LDH	2ヶ月	↑109							↑112
GOT	2ヶ月				↓87				
	3ヶ月								↓91

t-検定 ↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01、◇◇:P<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数、空欄は有意差なし

コリンエステラーゼ活性測定；試験開始時は無処置ラットを使用し、1ヶ月時及び2ヶ月時は各衛星群雌雄各 10 匹を対象とし、また、試験終了時(3ヶ月)は主試験群から各群雌雄各 10 匹を対象として、ペントバルビタール麻酔下で頸動脈より採血し、血漿及び赤血球についてコリンエステラーゼ活性を測定した。更に、試験終了時には脳を摘出して脳コリンエステラーゼ活性を測定した。いずれの検査時期においても赤血球及び脳のアセチルコリンエステラーゼ活性に変動はみられなかった。

血漿コリンエステラーゼ活性は 3500 ppm 群の雄で試験終了時に上昇し、同群の雌で低下がみられ、また、500 ppm 群の雌でも低下した。これらの変化は投与の影響と考えられた。

これら以外に、500 ppm 群の雄で1ヶ月時に低下がみられたが、用量相関性がなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果から検体には有機リン剤あるいはカーバメート等にみられるアセチルコリンエステラーゼ阻害作用はなく、血漿コリンエステラーゼの産生あるいは排泄に影響を及ぼすことが考えられた。



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曹達株式会社にある。

<原体-90日反復>

対照群と比較して統計学的有意差の認められた値を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		10	70	500	3500	10	70	500	3500
血漿 コリンエステラーゼ	1ヶ月			↓89					↓90
	2ヶ月							↓88	▽75
	3ヶ月				↑117			↓87	▽76

t-検定 ↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01、▽◇:P<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数、空欄は有意差なし

尿検査; 試験 1.5ヶ月時及び3ヶ月時に各群雌雄各 10 匹を対象として、各動物を代謝ケージに収容して 24 時間尿を採取し、以下の項目について測定した。なお、採尿中は絶食させた。

色調、尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン及び尿沈渣

3500 ppm 群の雄で 1.5ヶ月時及び試験終了時(3ヶ月)に蛋白の排泄が対照群と比較して有意に増加し、投与の影響と考えられた。

その他に、3500 ppm 群の雌に尿量の低下及び比重の上昇がみられたが、1.5ヶ月時のみで、片性の変化であることから、偶発的な変動と考えられた。1.5ヶ月時に pH の低下が雄の投与群に散見されたが、用量との関連性も乏しく、単回、片性の変化であることから、偶発的な変動と考えられた。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた値を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		10	70	500	3500	10	70	500	3500
pH	1.5ヶ月	↓98		↓98	▽97				
蛋白	1.5ヶ月				↑*				
	3ヶ月				↑*				
尿量	1.5ヶ月								↓79
比重	1.5ヶ月								↑101

t 検定または U-検定 ↑↓:P<0.05、▽◇:P<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数、空欄は有意差なし

\*対照群の蛋白の範囲は 30-100 mg/dl、3500 ppm 群は 100-300 mg/dl

肉眼的病理検査; 試験終了時に全生存動物(各群各性 20 匹)を対象にして、16 時間絶食させた後、ペントバルビタール麻酔下で頸動脈より放血、屠殺し、剖検した。先ず外表及び開口部を検査し、頸部臓器組織、頭蓋腔、胸腔、腹腔及び骨盤腔とこれらに含まれる臓器及び肝臓、腎臓、脾臓の断面を肉眼的に検査した。

対照群及び 70 ppm 群の雄の精巣に各々出血 1/20 例、萎縮 1/20 例にみられ、10 ppm 群の雄で胸腺に出血 1/20 例、雌で卵巣に嚢胞 1/20 例、3500 ppm 群の雌で胸腺萎縮 1/20 例が観察されたが、発現率は低く用量との関連性はないことから、検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量; 肉眼的病理検査を行った動物(各群各性 20 匹)を対象として、摘出した以下の臓器の重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

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曹達株式会社にある。

＜原体－90日反復＞

500 ppm 及び 3500 ppm 群の雌雄で肝臓重量は対照群に比較して統計学的に有意な増加を示し、これらの対体重比にも有意な上昇が観察された。これらは明らかに検体投与に関連する所見と考えられた。70 ppm 群の雌でも肝臓の対体重比が軽度上昇したが、重量及び組織に変化がないことから、投与との関連はないと考えられた。

3500 ppm 群の雄で副腎重量の増加及び雌雄でその対体重比に上昇がみられた。この変化は後述の病理組織学的な変化を伴っており、投与の影響と考えられた。

3500 ppm 群の雌雄で、脾臓の重量と対体重比の低下、腎臓の対体重比の上昇、同群雄で精巣の対体重比の上昇、同群雌で脳の重量と対体重比の低下、胸腺及び肺の重量低下、卵巣の重量(片側)と対体重比の上昇がみられた。500 ppm 群の雌で、脳、腎臓及び卵巣の対体重比の上昇がみられた。これらの変化は 3500 ppm 群雌雄及び 500 ppm 群雌の低体重に起因する変化と考えられ、病理組織学的な変化を伴っていなかった。

その他、10 ppm 群の雌雄で投与と関連のない心臓重量の低下がみられた。

対照群に比較して統計学的有意差の認められた臓器重量及びそれらの対体重比を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		10	70	500	3500	10	70	500	3500
体重		99	97	99	97	99	98	↓96	⇩91
脳	重量								↓98
	対体重比							↑103	⇩107
胸腺	重量								⇩83
心臓	重量	↓96				↓95			
肺	重量								↓91
肝臓	重量			↑107	⇩140			⇩109	⇩139
	対体重比			⇩108	⇩145		↑103	⇩113	⇩152
脾臓	重量				⇩92				⇩83
	対体重比				↓95				⇩91
腎臓	右	重量							
		対体重比				↑106			⇩107
	左	重量							
		対体重比				↑106		↑107	⇩110
副腎	右	重量			⇩115				
		対体重比				⇩119			
	左	重量				↑109			
		対体重比				↑113			↑108
精巣	右	重量				—	—	—	—
		対体重比					—	—	—
	左	重量					—	—	—
		対体重比				↑107	—	—	—
卵巣	右	重量	—	—	—				↑114
		対体重比	—	—	—	—		↑115	⇩126
	左	重量	—	—	—	—			
		対体重比	—	—	—	—		↑110	↑112

t-検定 ↑↓:P<0.05, ↑↓:P<0.01, ⇩⇩:P<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数、空欄は有意差なし

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器について病理標本を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し鏡検した。また、肝臓はPAS染色を行った。

大脳、小脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、唾液腺、甲状腺及び上皮小体、胸腺、食道、気管、肺、大動脈、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、リンパ節(腸間膜リンパ節)、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、骨、骨髄、筋肉(大腿)、皮膚、皮下組織、乳腺及び異常部位

検体投与による影響は肝臓及び副腎に認められた。肝臓では3500 ppm群の雌雄の全例に小葉中心性肝細胞腫大がみられ、この細胞質はPAS染色陰性であった。副腎皮質束状帯の脂肪変性が3500 ppm群の雄の全例(20/20)にみられ、同群の雌では13/20(65%)、また、500 ppm群の雄で全例(20/20)、雌で4/20(20%)に観察され、投与量の増加に伴って病変の程度も上昇した。

腎症が3500 ppm群の雄で全例(20/20)にみられ、対照群、10、70及び500 ppm群の雄で各群とも12/20例に観察された。病変の程度は群間で差はなく、投与の影響とは考えられなかった。雌では70及び500 ppm群に各々1例に腎症が、対照群を含む全群の全例に尿細管石灰沈着がみられたが、それらの病変の程度は全て同等であり、投与の影響とは考えられなかった。

胸腺の出血が対照群を含む全群のほぼ同数例にみられ、また、肝臓の小肉芽腫、ハーダー腺の炎症あるいはリンパ球浸潤が散見されたが、検体投与との関連性は認められなかった。

以上の他、胃の出血、膵臓の萎縮、精巣の出血あるいは精子低形成、卵巣の上皮嚢胞、下垂体嚢胞が観察されたが、いずれも発生数は少なく、検体投与による影響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曹達株式会社にある。

<原体-90日反復>

観察された全ての病理組織学的所見を以下の表に示す。

性別		雄					雌				
投与用量(ppm)		0	10	70	500	3500	0	10	70	500	3500
臓器・所見\検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝臓	小肉芽腫	1					1	2	4	1	
	小葉中心性 肝細胞腫大					↑20					↑20
胃	出血							1			
脾臓	萎縮		1		1						
腎臓	腎症	12	12	12	12	20			1	1	
	尿細管石灰沈着						20	20	20	20	20
臓器・所見\検査動物数		20	20	20	19	20	-	-	-	-	-
精巣	出血	1					-	-	-	-	-
	精子低形成			1		1	-	-	-	-	-
臓器・所見\検査動物数		-	-	-	-	-	20	20	20	20	20
卵巣	上皮嚢胞		-	-	-	-		1			
下垂体	嚢胞	-	-	-	-	-	1				
臓器・所見\検査動物数		19	20	20	20	20	20	20	20	20	20
副腎	皮質束状帯脂肪 変性				↑20	↑20				4	↑13
臓器・所見\検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
胸腺	出血	6	5	3	4	4	4	1	2	5	3
ハート腺	リンパ球浸潤		2				6	7	4	4	
	急性炎症									1	
	慢性炎症	1									1

[申請者註]カイ平方検定 ↑↓:P<0.05、空欄は有意差なし

以上の結果から、検体のラットに対する3ヶ月間飼料混入投与による影響を列挙する。

3500 ppm 群の雌雄で、体重増加抑制、摂餌量の低下、血液生化学的変化(総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総カルシウムの上昇、ALP の低下)、肝臓の重量及び対体重比の上昇、病理組織所見(小葉中心性の肝細胞腫大、副腎皮質束状帯の脂肪変性)がみられた。

3500 ppm 群の雄ではさらに、血液学的変化(赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、MCV 及び MCH の低下と血小板数の増加)、血漿コリンエステラーゼ活性の上昇、尿蛋白の上昇、副腎の重量及び対体重比の上昇が、同群の雌では摂餌効率の低下、血漿コリンエステラーゼ活性の低下、副腎の対体重比の上昇がみられた。

500 ppm 群の雌雄で、肝臓の重量及び対体重比の上昇、病理組織所見(副腎皮質束状帯の脂肪変性)、同群の雄で血液生化学的変化(総蛋白、アルブミン、総カルシウムの上昇)が、同群の雌で体重増加抑制、摂餌効率の低下、血漿コリンエステラーゼ活性の低下がみられた。

従って、本試験における無毒性量は 70 ppm(雄 8.1 mg/kg/day、雌 5.4 mg/kg/day)と判断される。

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曹達株式会社にある。

<原体ーマウス 28 日間>

⑨ 28 日間反復投与

(資料 No. 毒 A23)

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曹達株式会社にある。

<原体-マウス 28 日間>

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曹達株式会社にある。

<原体-マウス 28 日間>

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曹達株式会社にある。

<原体-マウス 28 日間>

⑨ 28 日間反復投与

(2)マウスを用いた 4 週間亜急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A24)

試験機関:

報告書作成年:1983 年

検体純度 :

試験動物 : Slc:B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、6 週齢、平均体重:雄 23.06(21.55~24.11)g、雌 17.50(16.03~18.17)g、同群同性のマウスを 1 ケージ当たり 2 から 3 匹で群飼した。

試験期間 : 4 週間(1981 年 10 月 8 日~1981 年 11 月 13 日)

投与方法 : 検体をアセトンに溶解して飼料に混合したのち、アセトンを完全に蒸発させて調製したプレミックスを、更に粉末飼料に混合し、0、50、300、1800 及び 10800 ppm 濃度の試験飼料を調製して、マウスに 4 週間随時摂食させた。なお、試験用飼料は試験開始 6 日前に調製し、試験期間中-20℃で冷凍保存した。毎週 2 回、使用時に室温に戻して給餌した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

50 ppm 群雄 1 例が試験 3 週時に死亡した。死亡前に元気消失、粗毛、削瘦、衰弱が認められた。死因は背部及び腹部の咬傷であると考えられた。その他に検体投与による一般症状の異常は認められなかった。

体重変化; 毎週 1 回、全ての動物の個体別体重を測定した。

50、1800 及び 10800 ppm 群の雄で試験期間中の体重増加量が、対照群と比較して統計学的に有意な低値であった。50 ppm 群の雄(試験 4 週時)及び 1800 ppm 群の雄(試験 3 及び 4 週時)の体重は対照に比べ低値であった。しかし、300 ppm 群の雄及び全投与群の雌の体重に、統計学的有意差はみられなかった。従って、50 ppm 群の雄でみられた体重増加抑制及び体重増加量の低下は、検体投与との関連はないと考えられる。

統計学的に有意差の認められた項目を以下の表に示す。

投与量(ppm)		50	300	1800	10800
体重	3 週 雄			↓96	
	4 週 雄	↓97		↓96	
体重増加量	雄	↓85		↓84	↓83

t-検定 ↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数、空欄は有意差なし

[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曹達株式会社にある。

< 原体 - マウス 28 日間 >

摂餌量及び摂餌効率; 毎週 1 回、摂餌量をケージ毎に測定し 1 日 1 匹当たりの平均摂餌量を算出した。同時期に測定した体重から食餌効率を算出した。

50 ppm 群の雄で試験 2 週目に一過性の摂餌量の増加がみられたが、投与量との関連はなく、摂餌量及び摂餌効率には検体投与に関連した影響は認められなかった。

検体摂取量; 摂餌量、体重及び飼料中の検体濃度から検体摂取量を計算した。

平均検体摂取量を以下の表に示す。

投与量(ppm)		50	300	1800	10800
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	9.9	55.1	319.1	1908.4
	雌	13.2	62.9	388.2	2045.0

血液学的検査; 試験終了時(4 週)に 1 群雌雄各 8 匹を対象として、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、総白血球数、白血球分類、血小板数を測定し、MCV、MCH 及び MCHC を算出

50 ppm 群の雌で MCH が対照群に比較して統計学的有意な低値を示したが、用量との関連はなく、また、他の検査項目では、いずれの群においても検体投与による影響は認められなかった。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別	雄				雌			
	50	300	1800	10800	50	300	1800	10800
MCH					↓96			

t-検定 ↑↓:P<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数、空欄は有意差なし

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曹達株式会社にある。

＜原体マウス 28 日間＞

血液生化学検査；試験終了時に全動物を対象として、16 時間絶食ののちに眼窩静脈叢より採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目について測定を行った。

グルコース、尿素窒素、総コレステロール、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、A/G 比、ナトリウム、カリウム、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素 (LDH)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ及びグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ

1800 ppm 群の雄及び 10800 ppm 群の雌雄で総コレステロールに統計学的に有意な低下がみられた。また、1800 ppm 群の雄で LDH の有意な低下がみられ、同群の雌でグルコースの有意な上昇が観察された。総コレステロール以外の変動には用量との関連性はなかった。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	50	300	1800	10800	50	300	1800	10800
総コレステロール				↓84	◇68				↓71
LDH				↓76					
グルコース									↑121

t-検定 ↑↓:P<0.05, ◇◇:P<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数、空欄は有意差なし

尿検査；試験 2～3 週時に各群雌雄各 8 匹を対象として、各動物を代謝ケージに収容して 24 時間尿を採取し、以下の項目について測定した。なお、採尿中は絶食させた。

色調、尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン及びビリルビン。

10800 ppm 群の雄で尿比重に統計学的有意な上昇がみられ、同群の尿量は減少傾向(対照の 88%)を示した。その他の項目に変動はみられなかった。

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	50	300	1800	10800	50	300	1800	10800
比重					◇101				

t-検定 ◇:P<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数、空欄は有意差なし

肉眼的病理検査；血液生化学検査のために採血した動物を、頸椎脱臼により屠殺し、剖検した。先ず外表及び開口部を検査し、頸部臓器組織、頭蓋腔、胸腔、腹腔及び骨盤腔とこれらに含まれる臓器・組織を肉眼的に検査した。

雄の検体投与群(各群に 1 匹ずつ)に腹部及び背部の皮膚に痂皮が散見されたが、これらは雄の闘争によるもので検体投与に起因するものではないと判断された。

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曹達株式会社にある。

＜原体－マウス 28 日間＞

臓器重量；肉眼的病理検査を行った動物を対象として、摘出した以下の臓器の重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓及び精巣

10800 ppm 群の雌雄で対照群に比較して肝臓重量及びその対体重比に統計学的有意な増加が観察され、1800 ppm 群の雌で肝臓重量の有意な増加及び同群雌雄で肝臓の対体重比の有意な上昇がみられた。

10800 ppm 群の雄で脳重量の低下がみられ、50 ppm 群の雄で肝重量の低下、300 ppm 群の雌で胸腺の対体重比の低下、1800 ppm 群の雌で肺重量の低下が観察され、これらには統計学的有意差がみられたが、いずれも投与量との間に関連性はなかった。

対照群に比較して統計学的有意差の認められた臓器重量及びその対体重比を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		50	300	1800	10800	50	300	1800	10800
体重				↓97				↓96	
肝臓	重量	↓96			♁140			↑106	♁148
	対体重比			↑108	♁145			↑110	♁153
脳	重量				♁97				
胸腺	対体重比						↓89		
肺	重量							↓94	

t-検定 ↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01、♁:P<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数、空欄は有意差なし

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曹達株式会社にある。

<原体マウス 28 日間>

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器について病理標本を作成し、鏡検した。

大脳、小脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、唾液腺、甲状腺及び上皮小体、胸腺、食道、気管、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、リンパ節(腸間膜リンパ節)、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、骨、骨髄(大腿骨)、筋肉(大腿)、皮膚(乳腺)

1800 ppm 以上の投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞腫大の発現頻度が増加し、検体投与に関連した所見であると考えられた。

その他は肝臓に小肉芽腫、クッパー細胞のヘモジデリン沈着、脂肪変性、腎臓に脂肪変性、ハーダー腺に炎症等が散見されたが発現頻度は低く、また、投与用量との関連性はなかったことから、検体投与によるものではないと考えられた。

眼球にみられた壊死を伴う全眼球炎は眼窩静脈叢からの採血によるものであった。

10800 ppm 群にみられた卵巣の神経節神経腫(良性腫瘍)は、他の雌動物に発現はみられず、また、検体投与期間が4週間と短期間であったことから、自然発生腫瘍と考えられた。

主な病変を以下の表に示す。

性別		雄					雌				
臓器・所見\投与量(ppm)		0	50	300	1800	10800	0	50	300	1800	10800
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	小肉芽腫				1						
	ヘモジデリン沈着	1									
	小葉中心性肝細胞腫大				↑8	↑10			1	↑8	
	肝細胞脂肪変性							1		2	1
腎臓	脂肪変性		1	2	1						
検査動物数		10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
胸腺	嚢胞					1					
	ハーダー腺 急性炎症	5				3	2				4
眼球	壊死	1				1					1
検査動物数		-	-	-	-	-	9				10
卵巣	神経節神経腫[B]	-	-	-	-	-					1

Fisher の直接確率計算法 ↑:P<0.01 (申請者実施)

[B]は良性腫瘍を示す

空欄は有意差なし、-は該当しないことを示す

以上の結果から、ヘキシチアゾクスのマウスに対する4週間飼料混入投与による影響を列挙する。

10800 ppm 群の雌雄で、肝臓の小葉中心性肝細胞腫大、肝臓重量および対体重比の増加、血液生化学検査的变化(総コレステロールの減少)、同群雄で尿検査所見(比重の増加)がみられた。

1800 ppm 群の雌雄で、小葉中心性肝細胞腫大、肝臓の対体重比増加、同群雄で総コレステロールの減少、雌で肝臓重量増加がみられた。

従って、本試験における無毒性量は300 ppm(雄 55.1 mg/kg/day、雌 62.9 mg/kg/day)であると判断される。また、マウスに対する検体の標的臓器は肝臓であると考えられる。

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曹達株式会社にある。

<原体ーラット反復神経>

⑩ 28 日間反復神経

ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No. 毒 A25)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2004 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット、1 群雌雄各 10 匹、5 週齢、体重;雄 123~147 g、  
雌 118~133 g

試験期間 : 28 日間(2003 年 9 月 3 日~2003 年 10 月 2 日)

投与方法 : 検体を 0、100、1000 及び 10000 ppm の濃度で直接粉末飼料に混入し、28 日間自由摂取させた。なお、試験飼料は 6~8 日毎に調製した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態観察では 10000 ppm 群雄 1 例で試験 27 日目に右側頸部に外傷がみられ、その治癒機転として痂皮形成がみられたが、他に検体投与に関連した変化は認められなかった。また、試験期間中に死亡例はみられなかった。

詳細な観察; 全動物を対象とし、以下の項目について詳細な観察を毎週 1 回行った。

ケージ外から観察; 姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦・痙攣、常同行動/回転・旋回、異常行動/自傷

検体投与による影響は認められなかった。

ケージから取り出す時の観察; 取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼及び粘膜の外観、瞳孔径、流涙、流涎、体温

検体投与による影響は認められなかった。

オープンフィールド内での観察; 痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、常同行動/毛繕い・匂嗅ぎ、異常行動/後方突進・発声、呼吸

検体投与による影響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曹達株式会社にある。

＜原体ーラット反復神経＞

体重変化；試験 1、4、7、10、14、21 及び 29 日に個別別体重を測定した。

試験期間を通じて 10000 ppm 群雌雄の体重は、対照群及び他の群雌雄と比較して低値を示したが、統計学的な有意差は認められなかった。

投与量(ppm)		100	1000	10000
29 日目	雄	99	100	93
	雌	104	106	95

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数で、参考のために示す

Dunnett の検定で有意差なし(P<0.05)

しかし、試験終了時の臓器重量測定に用いた 5 例の平均体重は 10000 ppm 群雄で対照群に比較して統計学的に有意な低値を示した。

摂餌量；投与 1、7、14、21 及び 29 日に摂餌量を個別別に測定した。

10000 ppm 群雌雄で試験 7 日目に統計学的に有意な低値がみられ、投与期間を通じ低値で推移し、同群雄では試験 21 及び 29 日目にも有意差が認められた。

対照群に比較して有意差のみられた試験 7 日目及び 29 日目の摂餌量を以下の表に示す。

投与量(ppm)		100	1000	10000
7 日目	雄			↓93
	雌			↓88
21 日目	雄			↓91
	雌			
29 日目	雄			↓90
	雌			

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数

Dunnett の検定 ↑↓:P<0.05、↑↑:P<0.01

検体摂取量；検体摂取量を以下の表に示す。

投与量(ppm)		100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	8.8	88.7	868.2
	雌	9.5	90.1	892.7

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曹達株式会社にある。

＜原体ーラット反復神経＞

機能検査；投与開始前及び試験 4 週時(27 日目)に、全生存動物を対象として、以下の検査を行った。

視覚(接近反応)、聴覚(音に対する反応)、触覚(接触反応)及び痛覚(尾根部を挟む)、固有受容反応(強制姿勢からの復帰)、正向反射、握力(前肢及び後肢)、後肢の開脚幅、自発運動量(10 分間隔で 1 時間測定)

検体投与に関連した変化は 10000 ppm 群雌雄にみられた試験 4 週時の自発運動量の有意な低下で、雄では測定 0~10 分、20~30 分及び 60 分間の総運動量に、雌ではほとんどの測定時間及び 60 分間の総運動量に認められた。その他の検査項目に検体投与による影響は認められなかった。

対照群に比較して統計学的有意差の認められた試験 4 週時における自発運動量を以下の表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	1000	10000	100	1000	10000
測定 時間 (分)	0~10	↓56		↓51			↓53
	10~20						↓46
	20~30			↓28			↓48
	30~40						↓47
	40~50						↓36
	合計(0-60)			↓43			↓47

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数

Dunnett の検定 ↑↓:P<0.05、↑↑↓:P<0.01、空欄は有意差なし

肉眼的病理検査；試験終了時に各群雌雄各 5 匹についてエーテル麻酔下で放血、屠殺して、全身の臓器・組織を肉眼的に観察し、以下の臓器・組織を 10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

前脳及び海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経及び網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大及び腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根及び後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経(膝部)及び脛骨神経の腓腹筋分岐部、骨格筋(腓腹筋)

10000 ppm 群雄 1 例の頸部に痂皮が認められたが、その他に検体投与に関連する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曹達株式会社にある。

< 原体ラット反復神経 >

臓器重量；肉眼的検査を行った各群雌雄各 5 匹を対象として、固定後、肝臓及び副腎の重量を測定し、対体重比も算出した。

10000 ppm 群雌雄及び 1000 ppm 群雌で肝臓重量の対体重比が対照群に比較して統計学的に有意な上昇を示し、10000 ppm 群雌で肝臓重量の増加が認められた。

対照群に比較して有意差の認められた項目について以下の表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	1000	10000	100	1000	10000
体重				↓90			
肝臓	重量						↑132
	対体重比			↑122		↑112	↑142

表中の数値は対照群を 100 とした場合の数

Dunnett の検定 ↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01、空欄は有意差なし

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各 5 匹をペントバルビタールナトリウムで麻酔し、心臓から全身灌流固定を行った（前処理液：ヘパリン・亜硝酸ナトリウム添加ラク トリンゲル液、固定液：3%グルタルアルデヒド、3%パラホルムアルデヒド、0.1%ピ クリン酸、0.05%塩化カルシウムを含む 0.1 M リン酸緩衝液）。

灌流固定後、以下の臓器・組織を摘出し、灌流固定液中に保存した。

灌流固定した全例の保存組織をパラフィンに包埋、薄切して、ヘマトキシリン・エ オジン染色を施し、対照と 10000 ppm 群雌雄について鏡検した。なお、脊髄及 び末梢神経の切片は横断面と縦断面を観察した。

前脳及び海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経及び網膜を 含む眼球、脊髄の頸膨大及び腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根及び後 根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経（膝部）及び脛骨神経の腓腹筋分岐部、 骨格筋（腓腹筋）

10000 ppm 群雌雄の上記組織に、何ら異常所見は認められなかった。従って 100 及び 1000 ppm 群の病理組織学的検査は行わなかった。

以上の結果から、10000 ppm 群雌雄に、体重増加抑制と摂餌量の減少傾向、自発運動量の低下、 肝臓の対体重比増加、同群雌に肝臓の重量増加がみられた。神経病理組織検査で 10000 ppm 群 雌雄に異常所見は認められなかった。

1000 ppm 群雌に肝臓対体重比の増加がみられたが、同群雄に投与の影響は認められなかった。

従って、本試験における一般毒性に関する無毒性量は雄で 1000 ppm (88.7 mg/kg/day)、雌で 100 ppm (9.5 mg/kg/day) と考えられ、神経毒性は最高濃度の 10000 ppm (雄で 868.2 mg/kg/day、雌で 892.7 mg/kg/day) でも認められなかった。



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曹達株式会社にある。

<原体-ラット反復経口投与神経>

⑪ 反復経口投与神経毒性試験

試験未実施

28日間反復投与神経毒性試験の結果(資料 No.毒 A25、概要は下記)と長期毒性試験の結果(資料 No.毒 A22、26)から、神経毒性を有するおそれがないと認められたことから本試験を省略する。

[28日間反復投与神経毒性試験の結果概要]

検体を0、100、1000及び10000 ppmの濃度で直接粉末飼料に混入し、28日間自由摂取させた結果、10000 ppm群雌雄に、体重増加抑制と摂餌量の減少傾向、自発運動量の低下、肝臓重量の増加がみられたが、神経病理組織検査で異常所見は認められなかった。1000 ppm群以上の雌及び10000 ppm群雄で肝臓重量対体重比の増加がみられた。従って、本試験における一般毒性に関する無毒性量は雄で1000 ppm(88.7 mg/kg/day)、雌で100 ppm(9.5 mg/kg/day)と考えられ、神経毒性は最高投与群の10000 ppm(雄で868.2 mg/kg/day、雌で892.7 mg/kg/day)でも認められなかった(報告書ページ8)。

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曹達株式会社にある。

＜原体ーラット 28 日間反復経口投与遅発性神経＞

⑫ 28 日間反復経口投与遅発性神経毒性試験

試験未実施

急性遅発性神経毒性試験が不要であることから本試験を省略する。