

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(整理番号)

農 薬 抄 録

一般名： イソチアニル
『 殺 菌 剤 』

作成年月日：平成20年1月31日

改訂年月日：平成20年7月28日

作成会社：住友化学株式会社

作成責任者名・所属：国際アグロ事業部 登録部

連絡先	会社名	住友化学株式会社
	担当部課	国際アグロ事業部 登録部

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
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	20
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	32
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	41
VIII. 毒性	42
A. 原体を用いた試験成績	45
1 急性毒性	45
2 皮膚及び眼に対する刺激性	49
3 皮膚感作性	52
4 急性神経毒性	54
5 亜急性毒性	56
6 反復経口投与神経毒性	80
7 慢性毒性及び発がん性	82
8 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性	151
9 変異原性	172
10 生体の機能に及ぼす影響	179
11 補足試験	184
B. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績	202
C. 製剤を用いた試験成績	210
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	218
〔附〕 イソチアニルの開発年表	305

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

I. 開発の経緯

我が国の稲作において、いもち病は稲に発生する最重要病害であり、古来より大幅な減収を度々招いてきた。いもち病の防除薬剤として、今日までに病原菌の特異作用点阻害作用を有する各種薬剤が開発されてきたが、普及の拡大とともに、耐性菌発生/発達の恐れを抱えている。このため、病原菌への直接抗菌作用が無く、寄主植物（稲）に全身獲得抵抗性（systemic acquired resistance, SAR）を与えることで病害の発生を防除する薬剤が、近年「プラントアクチベーター（plant activator）」として注目を集めている。

今日までに国内で開発/農薬登録されたイネいもち病に対するプラントアクチベーターとして、プロベナゾール、アシベンゾラル S-メチル（BTH）及びチアジニルが挙げられる。これら化合物はイネいもち病菌に対して直接抗菌性を示さないが、処理された植物の感染特異的タンパク質（PR-タンパク質）の活性化及びそれらの m-RNA（PR-gene）の増幅惹起など植物の各種抵抗性反応を示すことが知られている。

イソチアニル（isotianil）は、ドイツ バイエル社（現 バイエルクロップサイエンス AG（Bayer CropScience AG））により一連のイソチアゾール系化合物の検索から見いだされた化合物である。既知のイネいもち病に対するプラントアクチベーターと同様に、植物病原糸状菌及び細菌に対して直接抗菌作用は無く、植物自身が持ついもち病菌に対する防御機能を活性化する作用（植物病害抵抗性誘導）を示すと推定されている。

我が国では、平成 15 年（2003 年）より住友化学株式会社及び Bayer CropScience AG の日本法人バイエルクロップサイエンス株式会社がそれぞれイソチアニルのイネいもち病及びイネ白葉枯病に対する薬量、施用方法及び製剤化に関する社内検討を開始し、既存のプラントアクチベーターと比較して低薬量で同等以上の防除効果があることが確認された。また施用方法として、稲体への散布処理及び経根処理（種子処理、育苗箱施用及び水面施用（本田での湛水散布））の検討を行った結果、経根処理でより薬量（環境負荷）の低減が計れることが明らかとなった。

その後、両社（住友化学株式会社及びバイエルクロップサイエンス社グループ）は平成 17 年（2005 年）にイソチアニルの我が国での農薬登録に向けた共同開発に合意し、それぞれ S-2310（住友化学株式会社）及び BYF 1047（バイエルクロップサイエンスグループ）の有効成分開発コードを用いて各種安全性評価及び薬効薬害試験を進めてきた。

今日までに開発されたイソチアニル製剤は何れも粒剤であり、その施用方法は育苗箱への処理又は本田での水面施用（湛水散布）である。またイソチアニル 3.0% 単剤の他、殺虫剤及び/又は殺菌剤との各種混合剤が開発されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

諸外国での開発・登録・使用状況

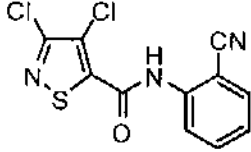
イソチアニルの開発は我が国に引き続き、韓国においても開始されている。

米国、豪州及び南欧諸国でも稲作は行われているが、本化合物の開発予定は今のところない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

	和名	英名
一般名	イソチアニル(ISO名)	isotianil (ISO名)
化学名	3,4-ジクロロ-2'-シアノ-1,2-チアゾール-5-カルボキサリド (IUPAC名) 3,4-ジクロロ-N(2-シアノフェニル)-5-イソチアゾールカルボキサリド (CAS名)	3,4-dichloro-2'-cyano-1,2-thiazole-5-carboxanilide (IUPAC名) 3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)-5-isothiazolocarboxamide (CAS名)
構造式		
分子式	C ₁₁ H ₅ Cl ₂ N ₃ OS	
分子量	298.15	
CAS No.	224049-04-1	

2-1. 有効成分の物理化学的性状

項目	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP(報告年)
色調	白色 (室温)	目視/住友化学 /Non-GLP(2006)
形状	固体 (粉末) (室温)	目視/住友化学 /Non-GLP(2006)
臭気	わずかな芳香臭 (室温)	官能法/住友化学 /Non-GLP(2006)
密度	1.110 g/cm ³ (20℃)	比重瓶法 OECD 109 /残留農薬研究所 /GLP(2007)
融点	融点による吸熱ピーク: 193.7-195.1℃	熱分析法 OECD 102 /残留農薬研究所 /GLP(2007)
沸点	減圧条件下: 沸点由来の重量損失を伴う吸熱ピーク=266.0℃ 大気圧条件下: 気化由来と推定される重量損失を伴う吸熱ピーク=354℃付近 分解由来と推定される重量損失を伴う発熱ピーク=372℃付近 沸点に達する温度以下で熱分解	熱分析法 OECD 103 /残留農薬研究所 /GLP(2007)
蒸気圧	2.36×10 ⁻⁷ Pa (25℃)	コンピュータモテリング法(改良 Grain 法) OECD 104 /Ricerca/GLP(2005)
解離定数 (pKa)	pKa = 8.92 (20±1℃)	分光光度法 OECD 112 /Ricerca/GLP(2005)

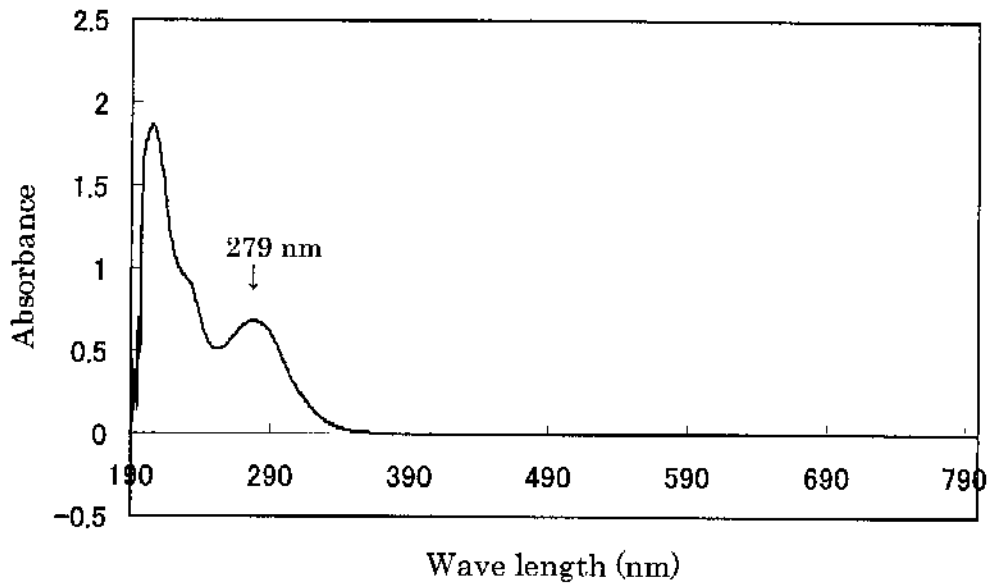
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP(報告年)	
溶解度	水	0.50 mg/L (20℃、純水 pH7.0)	ガム溶出法 OECD 105 /Ricerca/GLP(2004)	
	有機溶媒	n-ヘキサン	0.0594 g/L (20℃)	フラスコ法/残留農薬研究所 /GLP(2007)
		トルエン	6.87 g/L (20℃)	
		ジクロロメタン	16.6 g/L (20℃)	
		アセトン	4.96 g/L (20℃)	
		メタノール	0.775 g/L (20℃)	
	酢酸エチル	3.62 g/L (20℃)		
オクタノール/水分配係数 (log Pow)		log Pow = 2.96 (25±1℃、 純水 pH7.2)	フラスコ振盪法 OECD 107 /Ricerca/GLP(2005)	
生物濃縮性		n-オクタノール/水分配係数(log Pow)が3.5 未満のため実施せず		
土壌吸着係数*		$K_{P(ads)}$ (mL/g) (25℃) : 3.13 (宮崎)、20.31 (埼玉-1)、 27.45 (栃木)、49.91 (埼玉-2) $K_{Poc(ads)}$ (mL/g) (25℃) : 497 (宮崎)、641 (埼玉-1)、 1596 (栃木)、1174 (埼玉-2)	バッチ平衡法 OECD 106 /Ricerca/GLP(2005)	
加水分解性*		$t_{1/2}$ = 1年以上 (pH4、50℃) $t_{1/2}$ = 2.1-2.5日 (pH7、50℃) $t_{1/2}$ = 1.7-1.8日 (pH9、50℃) $t_{1/2}$ = 60.8-71.4日 (pH7、25℃) $t_{1/2}$ = 53.7-55.0日 (pH9、25℃) $t_{1/2}$ = 9.4日 (pH7、40℃) $t_{1/2}$ = 7.3日 (pH9、40℃)	OECD 111/Ricerca /GLP(2005)	
水中光 分解性 *	自然水 (pH 7.3、滅菌)	$t_{1/2}$ = 1.8-2.3日 (25℃、光強度 31.84 W/m ² 、測 定波長範囲 300-400 nm)	12農産第8147号(2-6-2) /Ricerca/GLP(2006)	
	蒸留水 (pH 6.5、滅菌)	$t_{1/2}$ = 2.2日 (25℃、光強度 27.95 W/m ² 、測 定波長範囲 300-400 nm)		
安定性 (対熱)		282℃以下の温度領域で熱的に 安定	熱分析 OECD 113/残留農 薬研究所/GLP(2007)	
スペクトル UV/VIS 赤外吸収 ¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR 質量スペクトル		図1~4および表1~4参照	UV/VIS: OECD 101/残留農 薬研究所/GLP(2007) 赤外吸収: 臭化カリウム(KBr) 錠剤法/残留農薬研究所 /GLP(2007) ¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR: 測定用 機器/広栄テック/GLP(2007) 質量スペクトル: エレクトロスプレー イオン化(ESI)法/残留農薬 研究所/GLP(2007)	

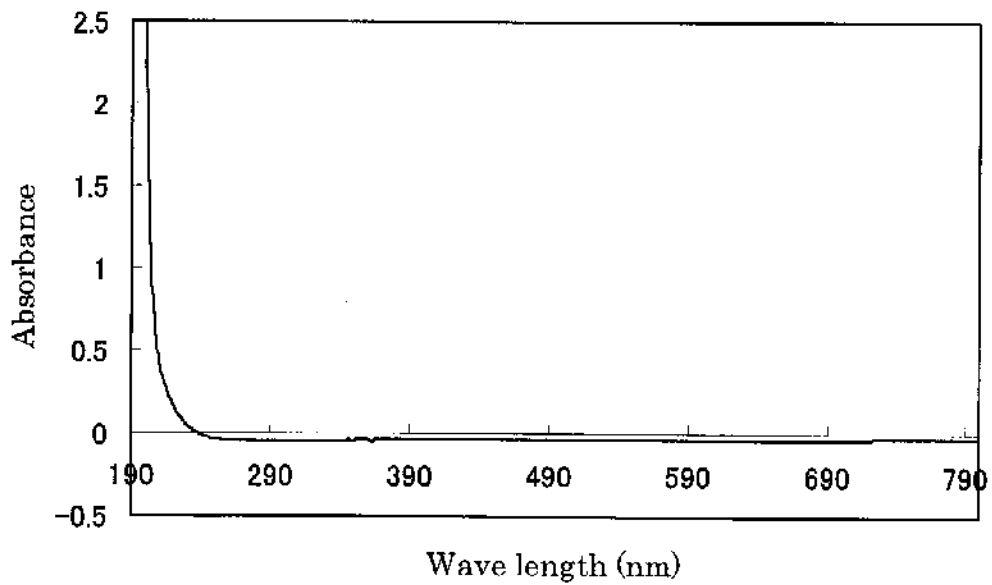
* : 運命試験で実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

メタノール溶液 (濃度20 mg/L)

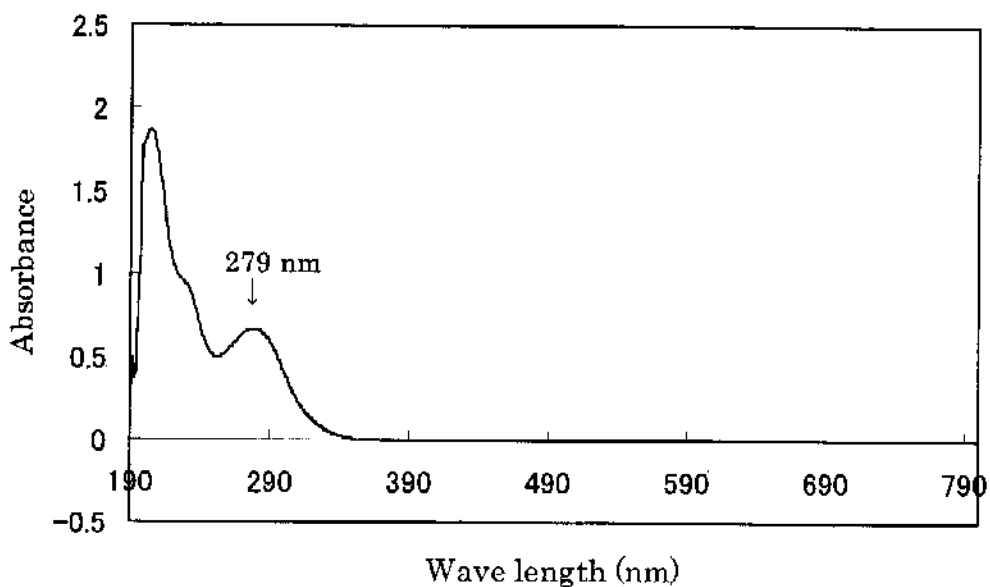


ブランク溶液



図I-1 メタノール溶液中でのイソチアニルのUV/VIS吸収スペクトル

酸性溶液 (濃度20 mg/L)



ブランク溶液

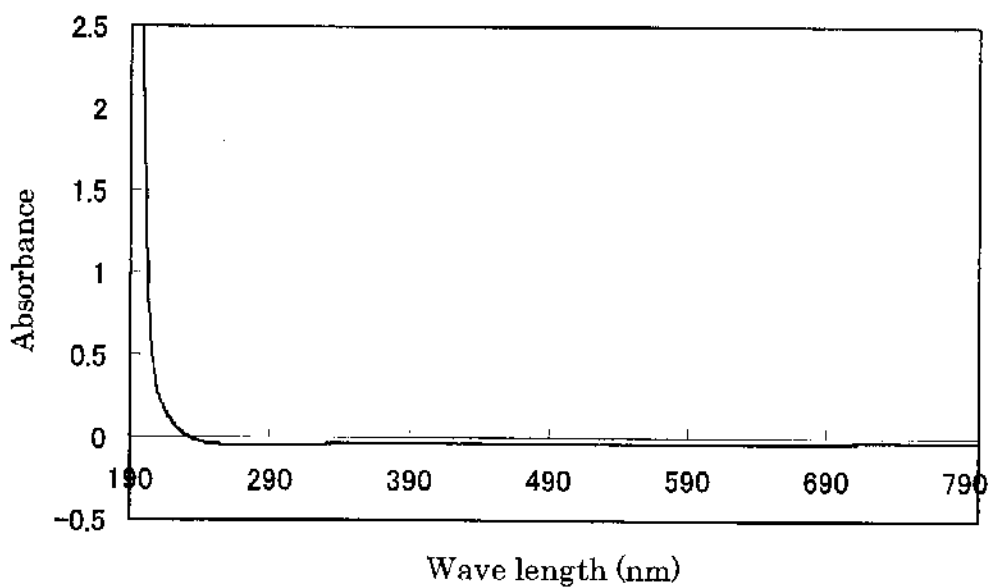
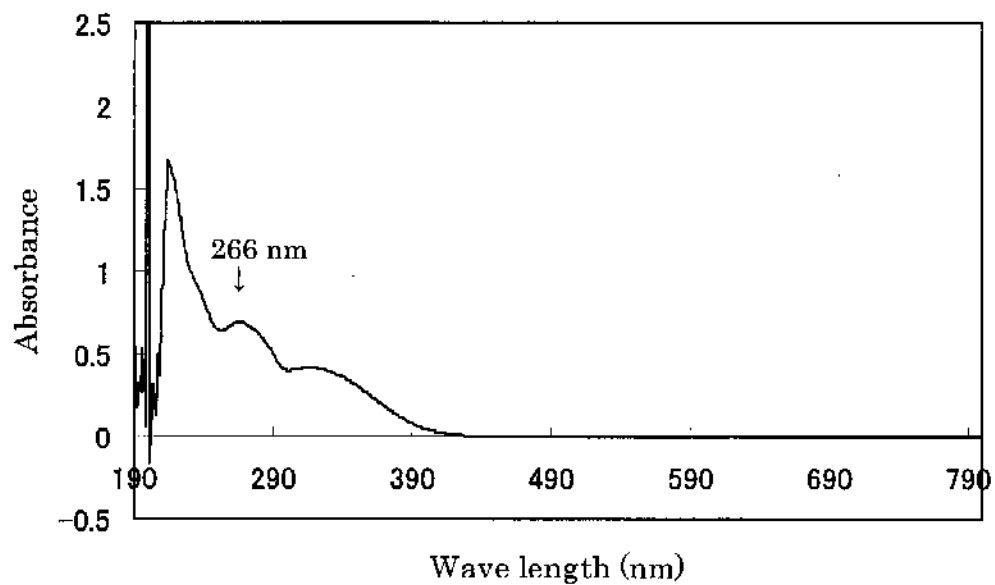


図1-2 酸性条件下でのイソチアニルのUV/VIS吸収スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

塩基性溶液 (濃度20 mg/L)



ブランク溶液

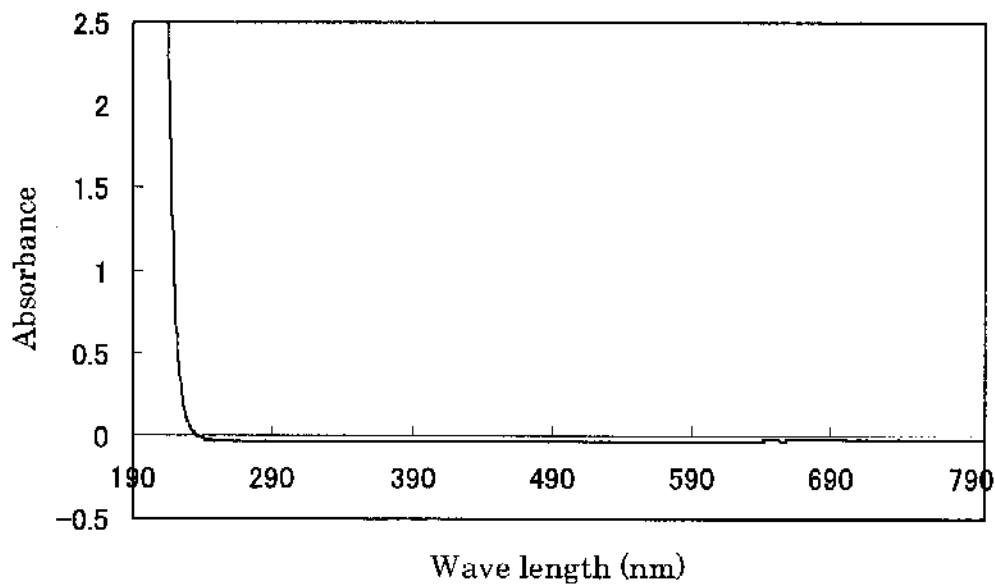
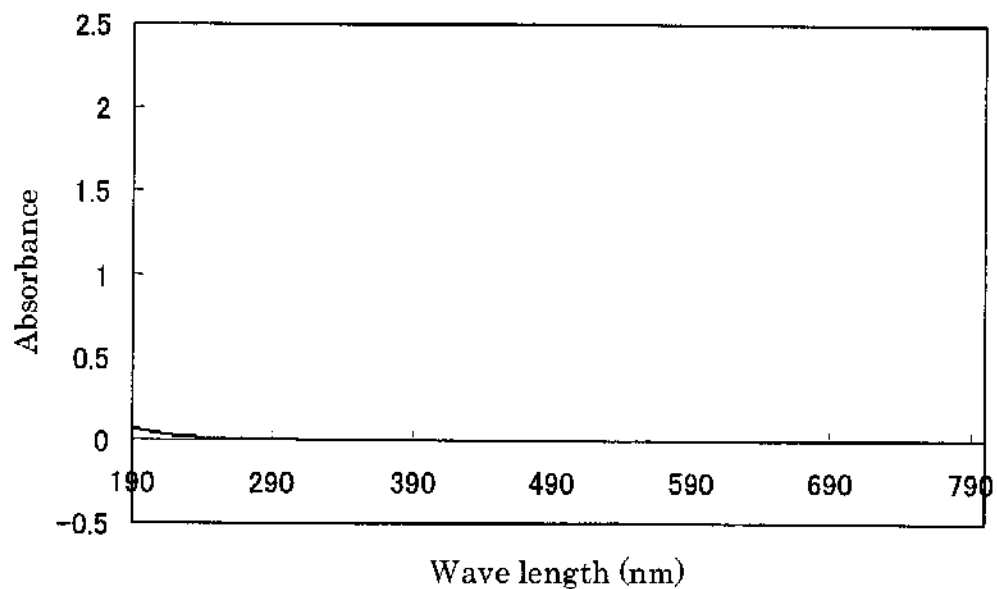


図1-3 塩基性条件下でのイソチアニルのUV/VIS吸収スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

水溶液 (濃度0.25 mg/L)



ブランク溶液

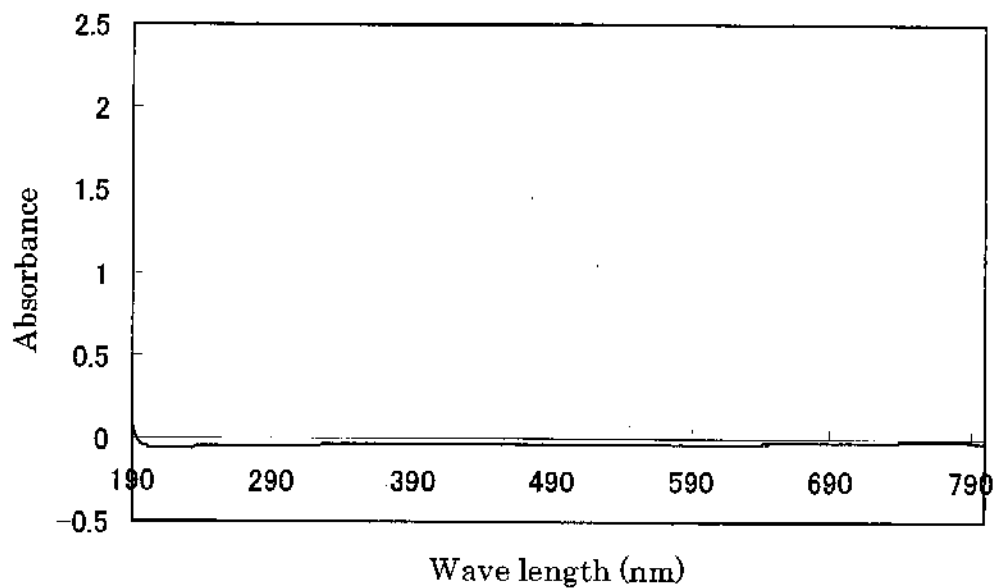


図1-4 中性条件下でのイソチアニルのUV/VIS吸収スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

試験溶液	溶媒比 (v/v)	pH	極大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 (log ϵ)
メタノール溶液	—	—	279	4.01
酸性溶液	1M HCl/メタノール(1/9)	0.83	279	4.00
塩基性溶液	1M NaOH/メタノール(1/9)	13.27	266	4.02
水溶液 (中性)	—	7.11	—	—

表1 イソチアニルのUV/VISスペクトルの結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

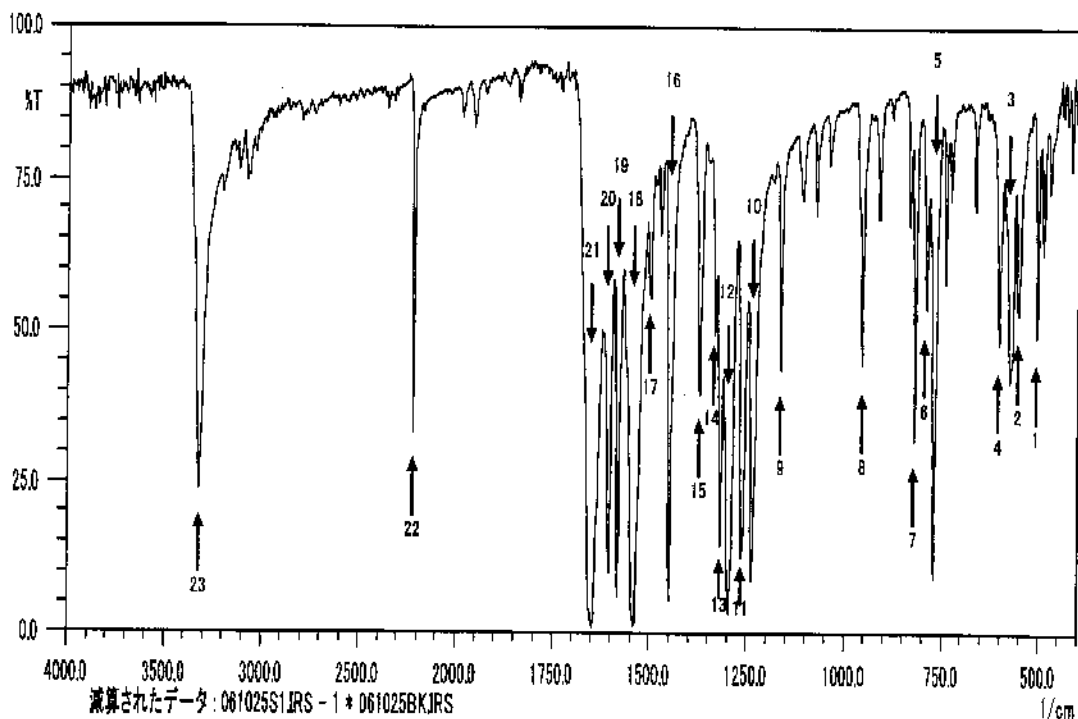


図2 イソチアニルの赤外吸収スペクトル

No.	振動波数 (cm ⁻¹)	透過率 (%T)	帰属
1	507.2	49.254	
2	553.5	53.254	
3	574.7	42.013	
4	603.7	48.02	
5	771.5	9.539	
6	792.7	54.092	
7	821.6	32.067	
8	956.6	44.698	
9	1164.9	43.939	
10	1240.1	8.912	
11	1265.2	12.711	
12	1298.0	3.733	
13	1319.2	14.764	
14	1334.6	49.858	
15	1373.2	39.797	
16	1452.8	5.787	
17	1500.5	55.821	
18	1544.9	1.409	
19	1583.4	6.341	
20	1606.6	10.474	
21	1651.0	1.058	- (C=O) -
22	2225.7	24.898	- CN
23	3323.1	23.605	- NH -

Threshold: 75, Noise level: 10.

表2 イソチアニルの赤外吸収スペクトルの結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

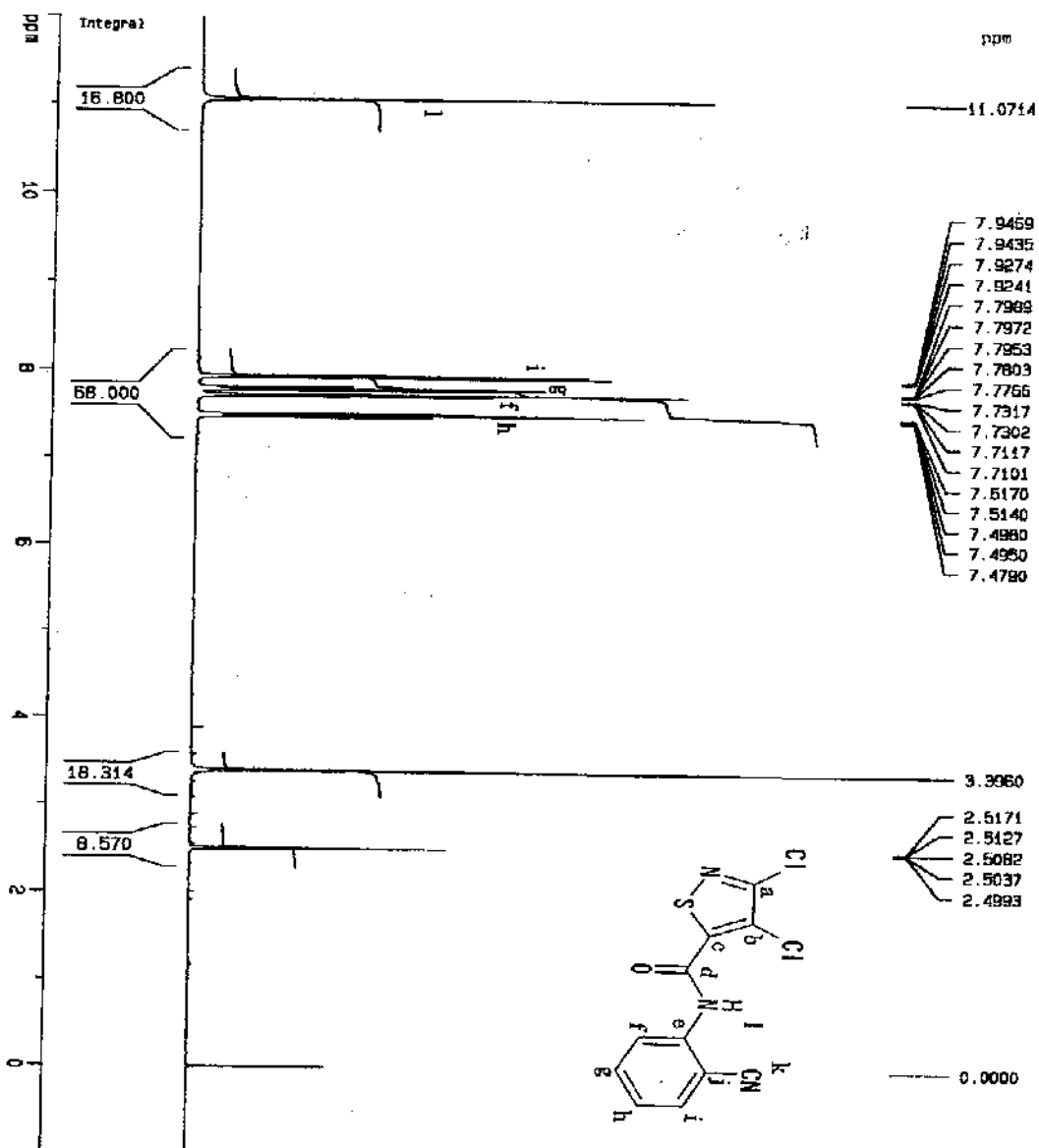


図 3-1 イソチアニルの ¹H-NMR スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

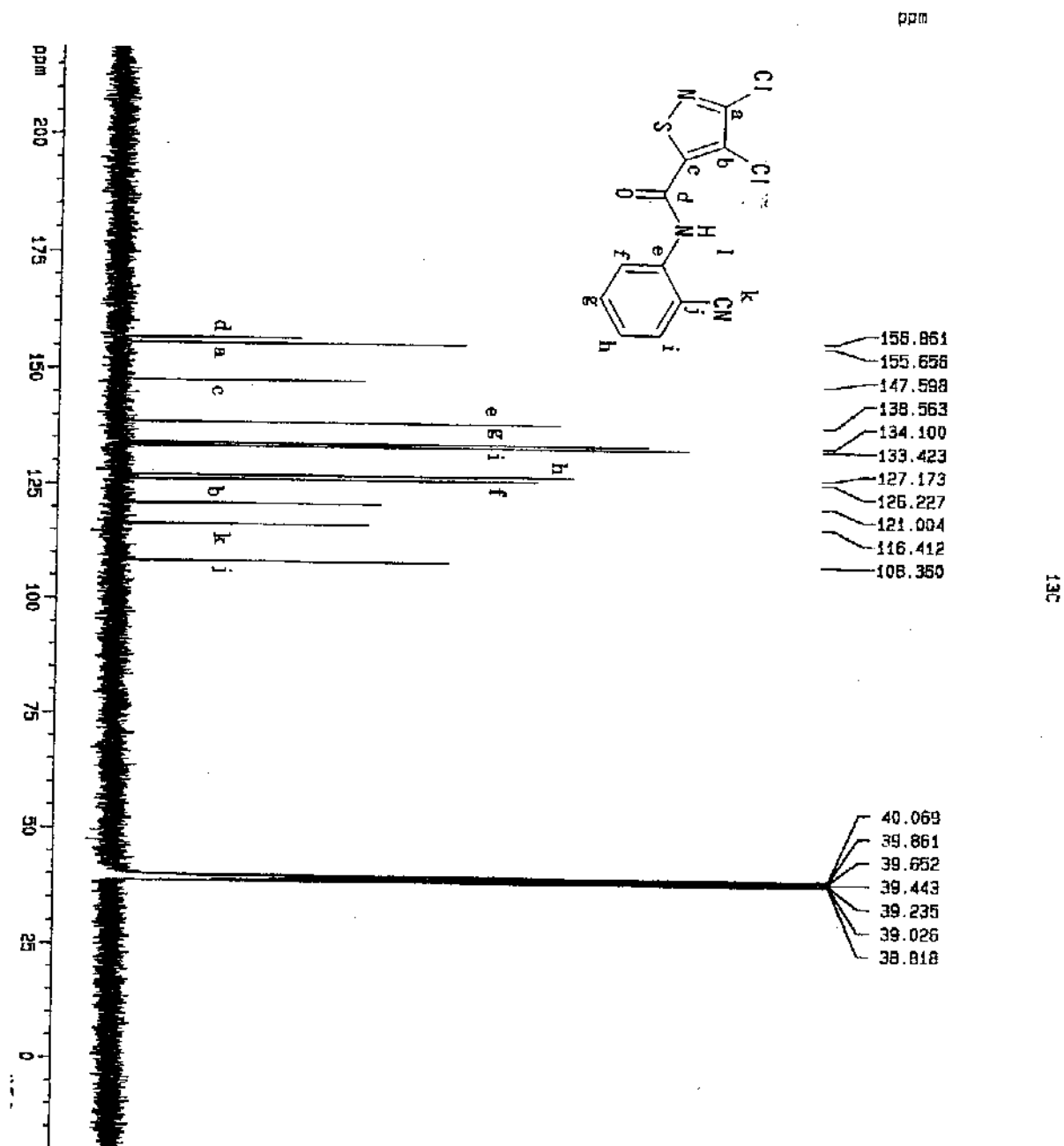


図 3-2 イソチアニルの ^{13}C -NMR スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

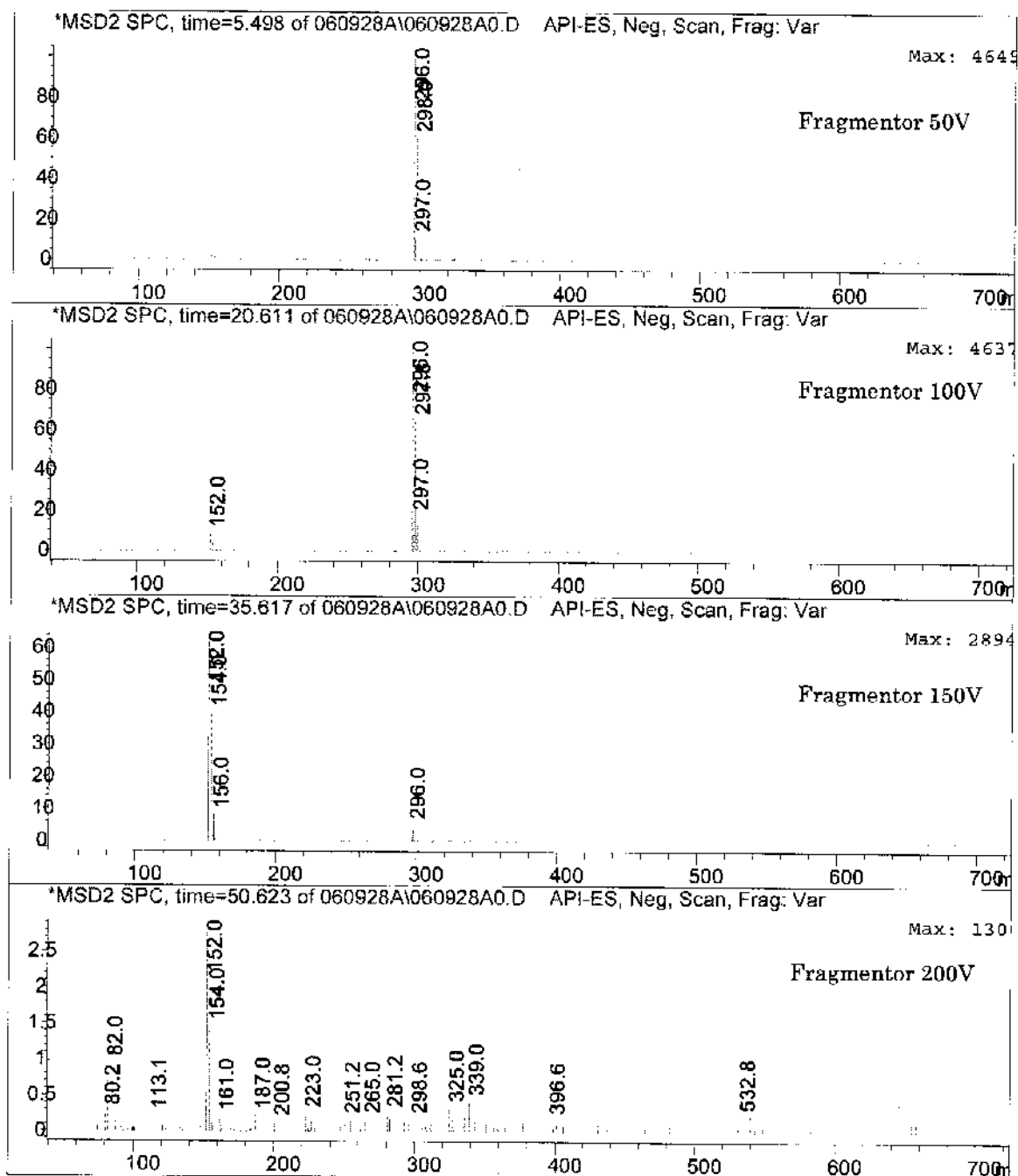


図4 イソチアニルの質量スペクトル (負イオンモード)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

フラグメンター電圧	m/z	相対強度 ^{a)}	帰属
50 V	296.00	100.0	[M-H] ⁻
	297.00	10.9	
	298.00	60.6	[M-H] ^{-b)}
	299.00	8.2	
	299.80	8.4	[M-H] ^{-b)}
100 V	152.00	8.5	[C ₃ Cl ₂ NS] ⁻
	154.00	6.2	[C ₃ Cl ₂ NS] ^{-b)}
	296.00	100.0	[M-H] ⁻
	297.00	18.7	
	297.80	65.9	[M-H] ^{-b)}
	299.00	9.4	
	300.00	13.1	[M-H] ^{-b)}
150 V	152.00	100.0	[C ₃ Cl ₂ NS] ⁻
	154.00	63.7	[C ₃ Cl ₂ NS] ^{-b)}
	156.00	13.7	[C ₃ Cl ₂ NS] ^{-b)}
	296.00	8.4	[M-H] ⁻
	297.80	5.1	[M-H] ^{-b)}
200 V	82.00	30.7	
	152.00	100.0	[C ₃ Cl ₂ NS] ⁻
	154.00	50.5	[C ₃ Cl ₂ NS] ^{-b)}
	325.00	27.7	
	339.00	14.0	

^{a)} 各フラグメンター電圧における基準イオンピークに対する強度（百分率）

^{b)} 塩素原子に関する同位体ピーク

表3 イソチアニルの質量スペクトル（負イオンモード）

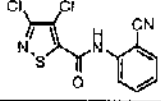
表 4 各種スペクトルの測定条件

スペクトル	測定条件
UV/VIS	機器：ニ光束型紫外可視分光光度計（島津製作所製 UV-2500PC 型） 光源：ハロゲンランプおよびキセノンランプ 操作波長範囲：190～800 nm スキャン速度：約 154 nm/min（低速モード） スリット幅：2.0 nm サンプリングピッチ：0.5 nm 試料セル：光路長 10 mm の長方セル（石英製）
赤外吸収	機器：フーリエ変換赤外分光光度計（島津製作所製 FTIR-8200PC 型） 測定モード：透過率モード（%T） 波数範囲：4000～400 cm^{-1} 積算回数：20 回 アポダイズ関数：Happ-Genzel 関数 分解：4 cm^{-1} スキャンスピード：2.8 mm/sec アンプゲイン：AUTO 光束：内部
^1H -NMR、 ^{13}C -NMR	機器：核磁気共鳴スペクトル測定装置（DPX400 型） 観測核： ^1H および ^{13}C サンプルスピニング：20Hz 積算回数：16 回（ ^1H ）、1024 回（ ^{13}C ） 化学シフトの基準：TMS のメチル基由来のピークを 0.00 ppm とした。 スペクトルの描き出し範囲：-1.0 ppm～12.0 ppm（ ^1H ）、 -20 ppm～230 ppm（ ^{13}C ）
質量	機器：高速液体クロマトグラフ質量分析計（Agilent Technologies 社製 1100 Series） イオン化法式：エレクトロスプレーイオン化法（ESI） 測定モード：スキャン（SCAN）測定 測定質量範囲：m/z 70～700 乾燥ガス流量：12 L/min 乾燥ガス温度：350℃ ネブライザー圧力：50 psi フラグメンター電圧：50～200 V

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

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	イソチアニル	3,4-dichloro 2-cyano-1,2-thiazole -5-carboxanilide		$C_{11}H_6Cl_2N_3OS$	298.15		
原体混在物							

*) 一部の原体混在物は略称を記載した。

4. 製剤の組成

[3.0%粒剤]

イソチアニル	3.0%
界面活性剤、鉱物質細粒 等	97.0%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

イソチアニルはイネのいもち病、白葉枯病 および穂枯れ（ごま葉枯病菌）に対し、実用場面で優れた防除効果を示す。

2. 作用機構

イソチアニルはイネいもち病、イネ白葉枯病に対し、実用場面では防除効果を示すが、これら植物病原糸状菌、細菌に対して培地上での直接的抗菌作用を持たない。イネへのイソチアニル処理4日以降のいもち病菌接種試験における防除効果は、処理1日後接種試験の防除効果と比較して極めて高い防除効果が得られた。

また、イソチアニルを処理したイネにおいて、葉身におけるペルオキシダーゼ、リポキシゲナーゼ活性の増強、PR-6 タンパク質の増加などが確認されている。

現在、主にイネいもち病防除を目的として使用されているプロベナゾール、チアジニル等、既知の植物病害抵抗性誘導剤は、直接的な抗菌活性を持たないが、実用場面においては優れた予防効果を有するという特徴のほか、処理植物において感染特異的タンパク質(PR-protein)の増加(活性化)、またはそれらの m-RNA (PR-gene) の増幅を惹起するなどの各種の抵抗性関連反応を示すことが知られている。

これらのことから、イソチアニルの作用機構は、既知の植物病害抵抗性誘導剤と同様に、植物自身が持つ病原菌に対する防御機構を活性化する作用(植物病害抵抗性誘導)であると推定される。

3. 作用特性と防除上の利点

イソチアニルは植物病害抵抗性誘導剤であることから、イネに対して予防的に処理することにより高い防除効果及び残効性を発揮する。散布処理でも効果はあるが、処理方法としては水面施用、イネ苗箱施用、種子処理等の、いわゆる経根処理により、より低薬量で高い効果を得ることができる。

病害抵抗性誘導剤は、国際殺菌剤耐性対策委員会(FRAC)によるリスク分類では、リスクの低い作用機構に分類されている。一方、イネいもち病菌の耐性菌リスクは中程度とされるが、イネいもち病では過去30年以上にわたって、病害抵抗性誘導剤が広く使用されているにもかかわらず、耐性菌の発生が全く報告されていない。このため、使用現場において特に耐性菌発生回避のための対策を必要とせず、耐性菌リスクの高い薬剤に比べて、追加防除回数をやや低減できる可能性が高い。

イネに使用される既知の病害抵抗性誘導剤は、過剰に投与したり、イネ出芽時に施用した場合や、極端な気候条件下において、黄化や生育抑制などの薬害を起こすことがあるが、イソチアニルは施用量が少なく、これらの薬害の危険性は比較的小さく、ごく稀に、黄化等の症状がみられることがあるが、イネの生育および収量に悪影響は認められていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

IV. 適用および使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

[ルーチン粒剤 (イソチアニル 3.0%)]

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イソチアニルを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	白葉枯病	育苗箱 (30×60× 3 cm、使用 土壌約 5L) 1 箱当り 50g	移植当日	1 回	育苗箱の上 から均一に 散布する。	3 回以内 (育苗土壌への 混和及び育苗 箱への処理は 合計 1 回以 内、本田では 2 回以内)
	いもち病		は種時(覆土前) ～移植当日		育苗箱の床 土又は覆土 に均一に混 和する。	
稲		1 kg/10a	移植直後～ 葉いもちの初発 3 日前まで 但し、収穫 30 日 前まで	2 回以内	湛水散布	

2. 使用上の注意事項

[ルーチン粒剤 (イソチアニル 3.0%)]

- (1) 本剤を床土または覆土に混和処理する場合、処理後速やかに使用すること。また本剤を処理した床上または覆土を放置しないこと。
- (2) 散布に当っては、湛水状態 (水深 3～5cm) で均一に散布し、散布後少なくとも 7 日間は湛水状態を保ち、田面を露出させず、落水及びかけ流しをしないこと。
- (3) 本剤の使用に当っては使用量、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病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

[ルーチン粒剤 (イソチアニル 3.0%)]

この登録に係る使用方法では該当がない。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトリル/水(8:2)で抽出し、C₁₈ミニカラムで精製し、
高速液体クロマトグラフ付質量分析計(LC-MS/MS)を用いて定量する。

2) 分析対象の化合物

イソチアニル

化学名：3,4-ジクロロ-N-(2-シアノフェニル)イソチアゾール-5-カルボキサミド
3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)isothiazole-5-carboxamide

分子式：C₁₁H₅Cl₂N₃OS

分子量：298.15

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					財団法人 残留農薬研究所 No: RKR-0002J		バイオクロップサイエンス(株) 結城中央研究所 No: RKR-0003J	
水稲 (玄米) 平成17年度	粒剤 (3.0%) 50g/箱, 育苗箱処理,1回 + 1 kg/10a, 湛水散布,2回	大分肥料植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	30	0.02	0.02	0.08	0.08
			3	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		日植防(宮崎)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 平成17年度	粒剤 (3.0%) 50g/箱, 育苗箱処理,1回 + 1 kg/10a, 湛水散布,2回	大分肥料植防	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	30	0.60	0.60	0.82	0.81
			3	45	0.28	0.28	0.60	0.60
			3	60	0.15	0.13	0.32	0.31
			3	76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		日植防(宮崎)	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	30	0.27	0.26	0.27	0.26
			3	45	0.41	0.38	0.89	0.84
			3	60	0.13	0.10	0.14	0.12
			3	75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

【参考データ】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

2. 乳汁への移行性

(1) 試験の概要

①被験物質

イソチアニル;

②供試動物

1日の平均搾乳量が21.1 kg以上のホルスタイン種系雌牛で、投与量群毎に2頭(3投与群合計6頭)を用いて試験を実施した。投与開始時の体重は436~735 kgであった。

③投与量*

イソチアニル換算での総投与量 10 mg/頭群、20 mg/頭群および40 mg/頭群を設定し、1日1頭あたりイソチアニル6.7~27 mg を投与した。

④投与方法

3種の被験物質を充填したカプセルを、1日1回、朝の搾乳直後に強制経口投与した。投与は連続7日間行った。

⑤試料の採取

搾乳は投与前、投与開始1、3、5および7日後、最終投与1、3および5日後の朝夕2回搾乳し、それぞれの搾乳量を測定後、搾乳時毎に約100 mL取り、-20℃で分析開始まで冷凍保存した。尚、分析試料は夕・朝の搾乳を混和均質化後、分析に供した。

⑥分析法の原理と操作概要

【イソチアニルの分析法】

試料にアセトニトリルを加えて磨砕抽出し、C₁₈ ミニカラムを通過させて精製。精製液を減圧濃縮し、水/アセトニトリル混液で溶解して高速液体クロマトグラフ付質量分析計(LC-MS/MS)を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

イソチアニル

化学名 : 3,4-ジクロロ-N-(2-シアノフェニル)イソチアゾール-5-カルボキサミド

3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)isothiazole-5-carboxamide

分子式 : C₁₁H₅Cl₂N₃OS

分子量 : 298.15

申請者註:

稲わら2 kg中にイソチアニル1.68 ppm.

が残留すると想定し、2倍の安全率を乗じて、総投与量10 mg群を設定。同様に
して、イソチアニル3.25 ppm が稲わら中に残留す

ると想定し、総投与量20 mg群を設定。イソチアニル6.75 ppm

が稲わら中に残留すると想定し、総投与量40 mg群を設定。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(3) 乳汁試験結果

①観察

試験期間中、被験物質投与による異常所見は認められなかった。

②分析

被験物質(イソチアニル)を、それぞれイソチアニル換算で 0.01 および 0.2 ppm になるように生乳に添加して実施した回収率試験の結果、イソチアニルで 88～108% の回収率を得た。

また、各被験物質を 0.1～0.2 ppm になるように添加し、30 日間-20℃で保存した乳汁中の安定性試験の結果、回収率は 78～82%であった。

下表に示すように、乳汁中の被験物質はいずれの投与群とも定量限界(0.01 ppm)未満であった。

試験機関	動物試験機関：有限会社 タカムラ医薬品開発研究所 分析試験機関：バイエルクロップサイエンス(株) レポート No. RKR-0001J								平成 16 年度
	結果	経過日数**	I 群		II 群		III 群		
投与量 (mg/頭・日)			総投与量：10 イソチアニル：6.7,		総投与量：20 イソチアニル：13,		総投与量：40 イソチアニル：27,		
分析成分			イソチア ニル		イソチア ニル		イソチア ニル		
分析結果* (ppm)	開始前		<0.01		<0.01		<0.01		
	投与開始 1 日後		<0.01		<0.01		<0.01		
	投与開始 3 日後		<0.01		<0.01		<0.01		
	投与開始 5 日後		<0.01		<0.01		<0.01		
	投与開始 7 日後		<0.01		<0.01		<0.01		
	投与終了 1 日後		<0.01		<0.01		<0.01		
	投与終了 3 日後		<0.01		<0.01		<0.01		
	投与終了 5 日後		<0.01		<0.01		<0.01		

**：投与開始日夕及び翌日朝の乳汁を投与開始 1 日後、最終投与日夕及び翌日朝の乳汁を投与開始 7 日後、その夕及び翌日朝の乳汁を最終投与 1 日後とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

3. 土壌残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

イソチアニルの分析法

試料を含水アセトリルで超音波抽出およびソックスレー抽出。C18 ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ付質量分析計(LC-MS/MS)を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

イソチアニル

化学名 : 3,4-ジクロロ-N-(2-シアノフェニル)イソチアゾール-5-カルボキサミド
3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)isothiazole-5-carboxamide

分子式 : $C_{11}H_5Cl_2N_3OS$

分子量 : 298.15

(3) 残留試験結果

(i) 容器内試験 (報告書番号 : RKR-0012J)

1) グラフから求めた半減期

親化合物(イソチアニル)

半減期 : 日本植物防疫協会研究所(淡色黒ボク土、軽埴土)	4.4 日
日本植物防疫協会研究所高知試験場(灰色低地土、軽埴土)	1.5 日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

2) 計算式から求めた半減期# (#:申請者計算、近似式*:Gustafson)

親化合物(イソチアニル)

半減期: 日本植物防疫協会研究所(淡色黒ボク土、軽埴土) 32日 (近似式*)

日本植物防疫協会研究所高知試験場(灰色低地土、軽埴土) 1.3日 (近似式*)

分析機関: バイエルクロップサイエンス株式会社

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値(mg/kg)	
	濃度	回数		親化合物 イソチアニル	
				最高値	平均値
日本植物 防疫協会 研究所 (淡色黒ボク土、 軽埴土) 水田 平成17年度	原体	0	—	<0.01	<0.01
	60 µg/mL 水/アセトン混 合溶液 0.1 mL 土壌濃度: 0.3 mg/kg 25°C	1	0	0.29	0.29
		1	1	0.23	0.22
		1	3	0.17	0.16
		1	7	0.13	0.12
		1	14	0.11	0.11
		1	30	0.09	0.09
		1	59	0.07	0.07
		1	91	0.06	0.06
		1	120	0.05	0.05
		1	181	0.04	0.04
		1	269	0.04	0.04
		1	360	0.03	0.03
日本植物 防疫協会 研究所 高知試験場 (灰色低地土、 軽埴土) 水田 平成17年度	原体	0	—	<0.01	<0.01
	60 µg/mL 水/アセトン混 合溶液 0.1 mL 土壌濃度: 0.3 mg/kg 25°C	1	0	0.30	0.30
		1	1	0.17	0.17
		1	3	0.10	0.10
		1	7	0.06	0.06
		1	14	0.04	0.04
		1	30	0.03	0.03
		1	59	0.02	0.02
		1	91	0.02	0.02
		1	120	0.01	0.01
		1	181	0.01	0.01
		1	269	<0.01	<0.01
		1	360	<0.01	<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住友化学株式会社にある。

(ii) 圃場試験 (報告書番号 : RKR-0013J)

1) グラフから求めた半減期

① 親化合物 (イソチアニル)

半減期 : 日本植物防疫協会研究所 (淡色黒ボク土、軽埴土)	0.5 日
日本植物防疫協会研究所高知試験場 (灰色低地土、軽埴土)	13 日

2) 計算式から求めた半減期# (#: 申請者計算、近似式*1: 非直線一次式、*2: Gustafson)

親化合物 (イソチアニル)

半減期 : 日本植物防疫協会研究所 (淡色黒ボク土、軽埴土)	0.6 日 (近似式*1)
日本植物防疫協会研究所高知試験場 (灰色低地土、軽埴土)	30 日 (近似式*2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

分析機関: バイエルクロップサイエンス株式会社

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値(mg/kg)	
	濃度・量	回数		親化合物 イソチアニル	
				最高値	平均値
日本植物 防疫協会 研究所 (黒 黒ボク土 軽塩土) 水田 平成17年度	粒剤 (3%) 1 kg/10 a 散布	0	—	<0.01	<0.01
		3	0	2.32	2.30
		3	1	0.64	0.64
		3	3	0.28	0.27
		3	5	0.45	0.45
		3	7	0.41	0.40
		3	14	0.17	0.17
		3	30	0.11	0.10
		3	60	0.07	0.06
		3	90	0.05	0.05
		3	120	0.05	0.04
		3	180	0.05	0.05
		3	270	0.07	0.07
		3	360	0.03	0.03
日本植物 防疫協会 研究所 高知試験場 (灰色低地土、 軽塩土) 水田 平成17年度	粒剤 (3%) 1 kg/10 a 散布	0	—	<0.01	<0.01
		3	0	0.32	0.32
		3	1	0.17	0.16
		3	3	0.30	0.30
		3	5	0.38	0.38
		3	7	0.34	0.34
		3	14	0.17	0.17
		3	30	0.13	0.12
		3	69	0.06	0.06
		3	91	0.04	0.04
		3	120	0.05	0.05
		3	178	0.14	0.13
		3	269	0.04	0.04
		3	359	0.02	0.02

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

4. 環境中予測濃度算定関係

4-1. 水質汚濁性

(1) 分析法の原理と操作概要

イソチアニル

の分析法

試料を吸引濾過した後、C₁₈ミニカラムで抽出し、高速液体クロマトグラフ(LC-UV)を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

イソチアニル

化学名：3,4-ジクロロ-N-(2-シアノフェニル)イソチアゾール-5-カルボキサミド

3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)isothiazole-5-carboxamide

分子式：C₁₁H₅Cl₂N₃OS

分子量：298.15

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(3) 試験結果

(i) 田面水 (報告書番号 : RKR-0014J)

分析機関:財団法人 残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値(mg/L)	
	濃度・量	回 数		親化合物 イソチアニル	
				最高値	平均値
残留農薬 研究所 試験区1 (灰色低地土、 軽壌土) 水田 平成17年度	粒剤(3%) 1 kg/10 a 田面散布	0	—	<0.001	<0.001
		1	0	0.036	0.036
		1	1	0.026	0.026
		1	3	0.019	0.018
		1	7	<0.001	<0.001
		1	14	0.001	0.001
		1	21	<0.001	<0.001
		1	28	<0.001	<0.001
		1	35	<0.001	<0.001
		1	42	<0.001	<0.001
残留農薬 研究所 試験区2 (多湿黒ボク土 壇壌土) 水田 平成17年度	粒剤(3%) 1 kg/10 a 田面散布	0	—	<0.001	<0.001
		1	0	0.043	0.042
		1	1	0.016	0.016
		1	3	0.010	0.010
		1	7	<0.001	<0.001
		1	14	<0.001	<0.001
		1	21	0.001	0.001
		1	28	<0.001	<0.001
		1	35	<0.001	<0.001
		1	42	<0.001	<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(ii) 浸透水 (報告書番号 : RKR-0015J)

分析機関:財団法人 残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値(mg/l)	
	濃度・量	回 数		親化合物 インチアニル	
				最高値	平均値
残留農薬 研究所 試験区1 (灰色低地土、 軽塩土) 水田 平成17年度	粒剤(3%) 1 kg/10 a 田面散布	0	—	<0.001	<0.001
		1	7	<0.001	<0.001
		1	14	<0.001	<0.001
		1	21	<0.001	<0.001
		1	28	<0.001	<0.001
		1	35	<0.001	<0.001
		1	42	<0.001	<0.001
残留農薬 研究所 試験区2 (多湿黒ボク土 塩壌土) 水田 平成17年度	粒剤(3%) 1 kg/10 a 田面散布	0	—	<0.001	<0.001
		1	7	<0.001	<0.001
		1	14	<0.001	<0.001
		1	21	<0.001	<0.001
		1	28	<0.001	<0.001
		1	35	<0.001	<0.001
		1	42	<0.001	<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

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・ 試験物質	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)				試験機関 (報告年)	備考 ・頁
						24h	48h	72h	96h		
1-1 GLP	魚類急性毒性 試験 原体	コイ	10	流水式	22.5 ～ 22.6	>1.0	>1.0	>1.0	>1.0	(2004)	3 3
1-2 GLP	シロコ類急性 遊泳阻害試験 原体	オシロコ	20	止水式	20.1 ～ 20.2	>1.0	>1.0	—	—	(2005)	3 4
1-3 GLP	藻類生長阻害 試験 原体	緑藻 <i>Pseudokiric hneriella subcapitata</i>	初期 濃度 10 ⁴ cells/ ml	振とう 培養法	22.1 ～ 23.2	ErC50(0-72h) : >1.0 [EbC50(0-72h) : >1.0] [NOECr(0-72h) : 0.46] [NOECb(0-72h) : 0.22]				(2005)	3 5
製 1-1 GLP	魚類急性毒性 試験 粒剤(3.0%)	コイ	10	止水式	21.9 ～ 22.8	>1000	>1000	>1000	>1000	(2007)	3 7
製 1-2 GLP	シロコ類急性 遊泳阻害試験 粒剤(3.0%)	オシロコ	20	止水式	20.2 ～ 20.8	>1000	>1000	—	—	(2007)	3 8
製 1-3 GLP	藻類生長阻害 試験 粒剤(3.0%)	緑藻 <i>Pseudokiric hneriella subcapitata</i>	初期 濃度 7120 cells/ mL	振盪 培養	22	ErC50(0-72h) : >1000 [EbC50(0-72h) : >1000] [NOECr(0-72h) : 10] [NOECb(0-72h) : 1]				(2007)	3 9

Pseudokirichneriella subcapitata : 旧学名は *Selenastrum capricornutum*

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(1) イソチアニル原体のコイを用いた急性毒性試験

(資料1-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：イソチアニル原体

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 尾、体長：4.1~4.8cm (平均 4.3cm)、体重：0.68~1.11g (平均 0.86g)

方法：

暴露条件；流水系

環境条件；試験液量 20L/容器、照明 室内光で 16 時間明/8 時間暗、DO 8.2~8.3mg/L、pH 7.7~7.8

試験液の調製方法；

イソチアニル原体が難水溶性のため、溶解剤として N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) / 硬化ヒマシ油 (IC0-40) の 3/1 (w/w) 混合液を用いて設定濃度の 10000 倍の試験原液を調製した。定量ポンプ等を用いて試験原液と希釈水を一定流量で連続的に混合するシステムにより試験液を調製し、試験液中の助剤濃度は 100 μL/L とした。試験液は暴露開始の前日より流し、最初の試験液は希釈水 20L を入れた容器に攪拌しながら試験原液又は助剤を各々 2.0mL を添加して調製した。試験原液は暴露開始 48 時間後に交換した。

なお、対照には希釈水のみが無処理対照区とイソチアニル原体の溶解に用いた溶解剤のみを助剤対照区(助剤濃度:100 μL/L)を設けた。

試験水温：22.5~22.6℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.0	
	実測濃度	0h	1.1
LC ₅₀ (mg/L) *		96h	1.1
		24h	>1.0
		48h	>1.0
		72h	>1.0
		96h	>1.0
NOEC (mg/L) *		1.0	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *		1.0	

*: 設定濃度に基づく値

イソチアニル原体 1.0mg/L (溶解上限) のみの限度試験において、供試生物に何ら異常は認められず、無影響であった。又、助剤対照区においても何ら異常は認められなかった。試験液中の被験物質濃度は、暴露開始時および終了時ともに設定濃度の 110% であり、暴露期間中安定して維持されていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) イソチアニル原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 1-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：イソチアニル原体

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の幼体)

方法：

暴露条件；止水系

環境条件；照明 室内光(613~870 lx)で 16 時間明/8 時間暗

暴露期間中の DO は 8.4~8.6mg/L、pH は 7.8~8.0 であった。

試験液の調製方法；

イソチアニル原体が難水溶性であるため、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)/硬化ヒマシ油(HCO-40)の 3/1(w/w)混合液を溶解助剤として使用した。イソチアニル原体を電子天秤で 0.1000g 秤量し、溶解助剤で 10mL に定容した。試験液は、500mL の希釈水に直接試験原液 (助剤対照区の場合は溶解助剤) を必要量添加して調製した。

なお、対照にはイソチアニル原体を加えない希釈水のみは無処理対照区および 1.0mg/L 区と同じ助剤濃度の助剤対照区を設けた。

試験水温：20.1~20.2℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1.0	
	実測濃度	0h	1.0
EC ₅₀ (mg/L) *		48h	1.0
		24h	>1.0
		48h	>1.0
NOEC (mg/L) *		1.0	

*: 設定濃度に基づく値

中毒症状は、暴露 24 および 48 時間のいずれにおいても見られなかった。

無処理対照区の暴露終了時の遊泳阻害率は 0%で生物に異常は見られず、また暴露開始時に水面に浮いたミジンコは認められなかった。

試験液中の被験物質濃度は、暴露開始時(0 時間)および終了時(48 時間)ともに設定濃度に対する割合が 100%であり、暴露期間中は安定して維持されていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(3) イソチアニル原体の藻類生長阻害試験

(資料 1-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：イソチアニル原体

供試生物：淡水緑藻（学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株）

初期細胞濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件；振盪培養

環境条件；pH 試験開始時 7.8 ~ 7.9、暴露 72 時間後 8.6 ~ 9.1

培養器内の照度 3900 ~ 4500 lux

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法；

イソチアニル原体が難水溶性であるため、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)/硬化ヒマシ油(HCO-40)の3/1(w/w)混合液を溶解助剤として使用した。イソチアニル原体を電子天秤で0.1000g秤量し、これに溶解助剤を添加してよく混和し、溶解助剤で10mLに定容後、更に溶解助剤で適宜希釈して各試験原液を調製した。これらの試験原液からそれぞれ一定量を培地に添加し、培地で500mLに定容して各設定濃度の試験液を調製した。いずれの試験区の試験液についてもpH測定用の液量を加味して一括調製した。なお、試験原液および試験液は暴露直前に調製した。

なお、対照にはイソチアニル原体を加えない培地のみの無処理対照区と、試験最高濃度区と同一助剤濃度の助剤対照区(100 μL/L)を設けた。

培養温度：22.1~23.2℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.10、0.22、0.46、1.0	
	実測濃度	0h	0.092、0.21、0.45、1.0
		72h	0.092、0.21、0.44、0.99
EbC ₅₀ 値 (mg/L) *		0 - 72h	>1.0
ErC ₅₀ 値 (mg/L) *		24 - 48h	>1.0
		24 - 72h	>1.0
NOECb (mg/L) *		0 - 72h	0.22
NOECr (mg/L) *		24 - 48h	0.46
		24 - 72h	0.46

*: 設定濃度に基づく値

細胞の形態学的変化などについて光学顕微鏡下で観察した結果、全ての試験区において異常は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度は、暴露開始時および終了時ともに設定濃度の92%以上であり、暴露期間中安定して維持されていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

申請者注：暴露期間 0 - 72 h の ErC_{50} 、 $NOECr$ 値は当該試験報告書において算出されていないが、当該試験において得られた以下に示す細胞数計数結果から、生長速度および生長阻害率とともに算出可能である。算出された ErC_{50} 、 $NOECr$ 値は下表に示すとおり。

設定濃度 (mg/L)		対照区	助剤 対照区	0.10	0.22	0.46	1.0
0 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	B	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	C	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	平均	10000		10000	10000	10000	10000
72 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	2633800	2513200	2521000	2459400	2215400	1778000
	B	2721200	2505400	2728000	2436200	2343800	1840400
	C	2788800	2620000	2596800	2576800	2487600	1669000
	平均	2630400		2615267	2490800	2348933	1762467
生長速度 [0 - 72 h] (/d)		1.84652		1.85533	1.83915	1.81933	1.72368
[生長阻害率]				[-0.5%]	[0.4%]	[1.5%]	[6.7%]
ErC_{50} [0 - 72 h] (mg/L)				>1.0			
$NOECr$ [0 - 72 h] (mg/L) *				0.46			

*：計算ソフト Ecolox Statics ver. 2.1 により解析した (Dunnett 法)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(4) イソチアニル3%粒剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 製1-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

被験物質：3.0%粒剤

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)、1群10匹、
体長：5.3~5.7cm (平均5.5cm)、体重：1.6~3.2g (平均2.4g)

試験方法：所定量の検体を十分に通気した希釈水50Lに入れ、攪拌して濃度区1000mg/Lの試験液を調製した。対照区は希釈水のみとした。試験水槽にコイ10匹を投入し、止水条件下で96時間暴露した。1、3、6、24、48、72及び96時間後に死亡および毒性徴候を観察し、記録した。水温、pH及び溶存酸素濃度を暴露開始時及び毎日1回測定した。

結果：

試験濃度 (mg/L)		0、1000
LC ₅₀ (mg/L)	24h	>1000
	48h	>1000
	72h	>1000
	96h	>1000
NOEC (mg/L)	1000	

暴露期間中、1000mg/L区で試験液の白濁及び検体の沈殿が認められた。

暴露期間中の水温は21.9~22.8℃、pHは7.7~8.6、溶存酸素濃度は7.1~8.3mg/Lであった。

暴露期間中の毒性症状および死亡は、対照区も含めて全く認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(5) イソチアニル3%粒剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 製1-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007年

被験物質: 3.0%粒剤

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
一群各20頭 (生後24時間以内の幼体)

試験方法: 検体を所定量秤量し、十分に通気した希釈水 (人工調製水 M4) 100mL に添加してテフロン棒で攪拌し、100、180、320、560 及び 1000mg/L の濃度の各試験水を調製し、対照区は希釈水のみとした。なお、1濃度区につき4連とした。各試験水にそれぞれにミジンコを5頭ずつ投入し、止水条件下で48時間暴露した。暴露24および48時間後にミジンコの遊泳状態を観察し、遊泳阻害数を記録した。遊泳阻害は試験容器を穏やかに動かした後、15秒間泳げない場合とした。水温、pH及び溶存酸素濃度を暴露開始時、24及び48時間後に測定した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100、180、320、560、1000
EC ₅₀ (mg/L)	24h	>1000
	48h	>1000
NOEC (mg/L)	320	

100mg/L以上の濃度区の試験水において、検体の沈殿、320mg/L以上で白濁が認められた。暴露期間中の水温は20.2~20.8℃、pHは7.8~8.1、溶存酸素濃度は6.9~7.6mg/Lであった。毒性症状として、320及び560mg/Lで触覚運動の減少、1000mg/Lで這いずり、横転及び体色変化が認められた。

遊泳阻害率は、100、180、320、560及び1000mg/L区でそれぞれ0、0、0、5および15%であった。なお、対照区では0%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住友化学株式会社にある。

(6) イソチアニル 3% 粒剤の藻類生長阻害試験

(資料 製 1-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: 3.0% 粒剤

供試生物: 淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)
初期細胞濃度 7120 cells/mL

試験方法: 予備試験の結果から、対照区、0.1、1、10、100 及び 1000mg/L で試験を行った。試験培地に前培養液を加えて初期細胞濃度の試験用水とし、フラスコに 100mL ずつ分注した。0.1、1 及び 10mg/L については、まず所定量の検体を試験培地に加えて調製用原液を調製した。その後、所定量の調製用原液を添加して 0.1、1 及び 10mg/L 各濃度の試験水を調製した。100 及び 1000mg/L については所定量の検体を試験用水に直接加え、混和して調製した。なお、各濃度の試験水とも 3 連とした。試験水調製後は、22℃、4440~8880lux の培養装置で 72 時間振とう培養した。対照区は検体を含まない試験用水のみとした。

暴露後 24、48 および 72 時間後に細胞濃度を測定し、暴露終了時に細胞を観察した。pH は暴露開始時および終了時に測定した。培養装置内の温度および照度を 1 日 1 回測定した。細胞濃度の推移から面積法および速度法で生長阻害率を算出し、50% 生長阻害濃度 (EC₅₀) を求めた。また、最大無影響濃度 (NOEC) を算出した。

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.1、1、10、100、1000
E _b C ₅₀ (mg/L)	0-72h	>1000
E _r C ₅₀ (mg/L)	0-72h	>1000
NOEC _b (0-72h) (mg/L)		1
NOEC _r (0-72h) (mg/L)		10

暴露期間中、10mg/L 以上の濃度区で緑藻の集塊と考えられる沈殿物、100mg/L 以上では試験水の白濁、検体の沈殿と水面浮遊が認められた。

暴露期間中の培養装置内の温度は 22.0℃、照度は 4650~4720lx、であった。試験水の pH は暴露開始時で 8.0~8.8、終了時で 8.0~8.4 であった。

暴露終了時における藻類の形態観察では、対照区および全濃度区とも形態異常や細胞凝集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住友化学株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

蚕、ミツバチ、天敵等に対する影響

試験の種類 被験物質	供試生物	1 試験区当り の供試虫数	投与方法	投与量	試験結果	試験機関 (報告年)
ミツバチ影響試験					剤型が粒剤のため省略した。	
蚕影響試験					剤型が粒剤のため省略した。	
天敵昆虫等影響試験					剤型が粒剤のため省略した。	

鳥類に対する影響

試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当りの 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ および無影 響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
急性経口 毒性試験 原体	コリンカスラ (<i>Colinus virginianus</i>)	雌雄 各 5 羽	強剤 経口 投与	292, 486, 810, 1350, 2250 mg/kg	LD ₅₀ : >2250 mg/kg	特になし	(2006)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

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

かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 解毒方及び治療法

通常の使用方法ではその該当がない。

3. 製造時、使用時等における事故例

現在までのところ、特に報告例はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

A. 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 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	各段階 ♀3	経口	♀: 2000	♀: >2000	(2005年)	45
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 2000	♂♀: >2000	(2006年)	46
1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀: 5000 (mg/m ³) 4時間鼻部曝露	♂♀: LC ₅₀ >4750 (mg/m ³)	(2007年)	47
2-1 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂: 3	皮膚貼付	0.5g/皮膚 (2.5cm 四方)	刺激性なし	(2005年)	49
2-2 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂: 3	眼への適用	0.043g (0.1mL 容量)/眼	實際上 刺激性なし	(2005年)	50
3-1 (GLP)	皮膚感作性	モルモット	♀: 20	Maximization 法	5%で一次感作(皮内)、50%で二次感作(経皮)、50%で惹起 [Magnusson and Kligman 法]	皮膚感作性あり	(2005年)	52
4	急性神経毒性	急性経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						54
-	急性遅発性神経毒性	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、試験省略						-
5-1 (GLP)	亜急性毒性 90日間	ラット	♂♀各10	飼料混入	♂♀: 0, 20, 500, 2500, 20000 ppm	♂♀: 500ppm ♂29.7 ♀35.1	(2007年)	56
5-2 (GLP)	亜急性毒性 90日間	イヌ	♂♀各4	飼料混入	♂♀: 0, 500, 2000, 8000 ppm	♂♀: 500ppm ♂12.2 ♀13.4	(2007年)	69
6	反復経口投与神経毒性	亜急性投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						80
-	28日間反復投与遅発性神経毒性	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、急性遅発性神経試験を提出する必要がないため、試験省略						-
7-1 (GLP)	慢性毒性 12ヶ月	ラット	♂♀各21	飼料混入	♂♀: 0, 60, 600, 6000, 20000 ppm	♂♀: 60ppm ♂ 2.83 ♀ 3.70	(2007年)	82
7-2 (GLP)	慢性毒性 12ヶ月	イヌ	♂♀各4	飼料混入	♂♀: 0, 200, 1000, 5000/3000 ppm	♂♀: 200ppm ♂ 5.22 ♀ 5.33	(2007年)	98
7-3 (GLP)	発がん性 24ヶ月	ラット	♂♀各51	飼料混入	♂♀: 0, 2000, 5000, 20000 ppm	♂♀: <2000ppm ♂ <79.2 ♀ <105 発がん性なし	(2007年)	116
7-4 (GLP)	発がん性 18ヶ月	マウス	主群: ♂♀各56 衛星群: ♂♀各12	飼料混入	♂♀: 0, 70, 700, 7000 ppm	♂♀: 7000ppm ♂ 706 ♀ 667 発がん性なし	(2007年)	137

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

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 (NOEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
8-1 (GLP)	繁殖性	ラット	♂♀各 24	飼料混入	♂♀ : 0, 50, 1000, 10000	親動物 : 50ppm ♂3.35, ♀4.16 児動物 : 50ppm ♂3.35, ♀4.16 繁殖性 : 10000 ppm ♂662, ♀831	(2007年)	151	
8-2 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ : 29	経口	♀ : 0, 100, 300, 1000	母動物 : 1000 胎児 : 1000 催奇形性なし	(2007年)	162	
8-3 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀ : 25	経口	♀ : 0, 100, 300, 1000	母動物 : 300 胎児 : 300 催奇形性なし	(2007年)	166	
9-1 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異)	ネisseria菌 : (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 株)		in vitro (プレート法及びブレイクアップ法)	(-S9) 16~5000 µg/プレート (+S9) 16~5000 µg/プレート 用量 : 6段階、3連制	陰性	(2005年)	172	
9-2 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	チヤイースハムカ-肺由来培養細胞 : V79		in vitro	(-S9) 7~28 µg/mL (+S9) 7~28 µg/mL	陰性	(2005年)	175	
9-3 (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス	♂ : 5	経口	♂ : 500, 1000, 2000	陰性	(2006年)	177	
10 (GLP)	生体の機能に及ぼす影響	ラットの中樞神経系に対する作用 ①一般状態及び行動(♂♀各3, 経口, 0, 200, 600, 2000) : 影響なし ②自発運動量(♂♀各5, 経口, 0, 200, 600, 2000) : 影響なし ③誘発痙攣に対する協力作用(♂10, 経口, 0, 200, 600, 2000) : 影響なし ④誘発痙攣に対する拮抗作用(♂10, 経口, 0, 200, 600, 2000) : 影響なし ラットの腎機能に対する作用 ①尿量・尿中電解質に対する作用(♂10, 経口, 0, 200, 600, 2000) : 影響なし ラットの呼吸器に対する作用 ①呼吸数, 1回換気量及び分時換気量(♂6, 経口, 0, 200, 600, 2000) : 影響なし イヌの循環器系に対する作用 ①血圧, 心拍数, 心電図(♂4, 経口, 0, 200, 600, 2000) : 影響なし					(2007年)	179	
11-1 (非GLP)	補足試験								184
11-2 (非GLP)	補足試験								186
11-3 (非GLP)	補足試験								189
11-4 (GLP)	補足試験								191
11-5 (GLP)	補足試験								196
11-6 (GLP)	補足試験								199

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

B. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

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
代1-1 (GLP)	急性毒性 (DCIT-Acid) 14日間観察	ラット	各段階♀3	経口	♀: 0, 300, 2000	♀: 300-2000	(2006年)	202
代1-2 (GLP)	急性毒性 (Anthranilo nitrile) 14日間観察	ラット	各段階♀3	経口	♀: 0, 300, 2000	♀: 300-2000	(2006年)	203
代2-1 (GLP)	変異原性 (DCIT Acid) 復帰突然変異	ネisseria菌: (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) 大腸菌: (WP2uvrA株)		in vitro (フレイクエーション法)	(-S9) 78.1~5000 µg/プレート (+S9) 78.1~5000 µg/プレート 用量: 6~7段階、3連制	陰性	(2006年)	204
代2-2 (GLP)	変異原性 (Anthranilo nitrile) 復帰突然変異	ネisseria菌: (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) 大腸菌: (WP2uvrA株)		in vitro (フレイクエーション法)	(-S9) 78.1~5000 µg/プレート (+S9) 78.1~5000 µg/プレート 用量: 6~7段階、3連制	陰性	(2006年)	207

C. 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 ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
製1-1 (GLP)	急性毒性 (3.0%粒剤) 14日間観察	ラット	各段階♀3	経口	♀: 2000	♀: >2000	(2007年)	210
製1-2 (GLP)	急性毒性 (3.0%粒剤) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 2000	♂♀: >2000	(2007年)	211
製2-1 (GLP)	皮膚刺激性 (3.0%粒剤) 72時間観察	ウサギ	♀3	皮膚貼付	0.5g/皮膚 (2.5cm 四方)	刺激性なし	(2007年)	212
製2-2 (GLP)	眼刺激性 (3.0%粒剤) 72時間観察	ウサギ	♀3	眼への適用	0.1g/眼	ごく軽度の刺激性あり 洗眼効果あり	(2007年)	214
製3-1 (GLP)	皮膚感作性 (3.0%粒剤)	モルモット	♀: 20 (感作群)	Buehler法	感作、巻起ともに50%	皮膚感作性なし	(2007年)	216

ボゾ: ボゾリサーチセンター

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

A. 原体を用いた試験成績

1. 急性毒性

(1) イソチアニル原体のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 1-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体の純度:

供試動物: Wistar (HsdCpb: Wu) 系ラット、10~12 週齢、体重: 161~176 g、
各段階雌 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体を 2% Cremophor EL を溶解補助剤として脱イオン水に懸濁して単回経口投与した。投与前には約 16~24 時間絶食した。投与は 2000 mg/kg の割合で 2 回実施した。

観察・検査項目: 一般状態および生死を 14 日間観察し、体重測定を投与日、投与後 7 および 14 日に実施した。観察期間終了時の全供試動物について剖検を実施した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

症状の発現は認められず、体重測定および剖検においても検体の投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) イソチアニル原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料1-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体の純度：

供試動物：Cr1:CD (SD) 系ラット、一群雌雄各 5 匹

投与時週齢：8 週齢、投与時体重；雄 309～314 g 雌 205～221 g

観察期間：14 日間

投与方法：2000 mg/kg の投与量で単回経皮投与した。すなわち、所定量の検体を注射用水にて湿らせ、刈毛した背部に塗布して閉塞し、24 時間後に検体を拭き取った。

観察・検査項目：一般状態及び生死を 14 日間観察し、体重測定を投与日（投与直前）、投与後 7 および 14 日に行った。観察期間終了時、全供試動物を安楽死させ、投与部位を含む全身の主要な器官・組織について剖検を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
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	発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

いずれにおいても症状の発現は認められず、体重測定および剖検においても検体の投与による影響は認められなかった。また、投与部位の皮膚にも刺激性およ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住友化学株式会社にある。

(3) イソチアニル原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1 - 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体の純度：

供試動物：Cr1 : CD (SD) 系ラット、一群雌雄各 5 匹、

曝露時週齢；8 週齢、曝露時体重；雄 309~352 g、雌 205~225 g

観察期間：14 日間

曝露方法：乳鉢で粉碎した検体をライトダストフィーダーを用いてダストエアロゾルを発生させ、4 時間鼻部曝露させた。曝露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、化学分析及び重量分析により実測気中濃度を求めた。また、対照群には空気のみを曝露させた。

曝露条件；

設定濃度 (mg/m ³)	5000
実測気中濃度 (mg/m ³)	4750 (化学分析値) 4600 (重量分析値)
粒子径分布 (%) ¹⁾	
< 14.9 (μm)	92.0
< 8.9	77.0
< 5.1	43.9
< 2.1	15.0
< 1.55	2.8
< 0.75	1.4
空気力学的質量中位径 (μm)	5.26
幾何学標準偏差 (GSD)	2.16
呼吸可能な粒子 (<4μm) の割合 (%)	35.3
チャンバー容積 (L)	30
チャンバー内通気量 (L/分)	40
曝露条件	ダストエアロゾル 4 時間 鼻部曝露

1) カスケードインパクターを用いて 2 回測定した平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

観察・検査項目：曝露日は曝露前、曝露中（曝露開始後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間及び 4 時間）及び曝露終了後（曝露終了直後、ならびに、その後は 1 時間間隔で 4 時間まで）に、全動物について一般症状を観察した。曝露中の観察は、観察可能な死亡、振戦等についてのみ実施した。曝露日翌日以降は全動物について 1 日 1 回の観察を実施した。

曝露日、曝露終了後 3 日、7 日及び 14 日目に全動物について体重を測定した。また、体重増加量を算出した。

観察期間終了時、全動物について全ての器官及び組織の詳細な剖検を行った。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (mg/m ³)	5000 (設定値) <4750 (化学分析値) > <4600 (重量分析値) >
LC50 (mg/m ³)	雄 > 4750 雌 > 4750
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	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	4750

中毒症状は認められず、また、肉眼的病理検査でも何ら特記すべき変化は認められなかった。

体重値の有意な変化はみられなかったが、体重増加量においてのみ曝露後 14 日目に雌の 5000 mg/m³ 群において低値が認められた。

申請者注：報告書中では呼吸可能な粒子 (<4µm) の割合 (%) を明記していないが、報告書中に記載している粒子径分布に基づき申請者が呼吸可能な粒子 (<4µm) の割合 (%) を算出したところ、35.3%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住友化学株式会社にある。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

(1) イソチアニル原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 2-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体の純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、15 週齢、体重 2732.0~2884.0 g、
一群 3 匹

観察期間: 検体除去後 72 時間観察

投与方法: 検体 0.5 g を 0.5 mL の注射用水で湿らせたリント布 (2.5 cm × 2.5 cm) 上に均一に展延したものを、剪毛した背部の無傷皮膚 1 ヶ所に貼付し、閉塞固定した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚表面に付着した検体は水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去の 1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

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。

動物番号	項目	最高評点※	暴露後時間 (時間)			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

観察期間を通じて、皮膚の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、イソチアニル原体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) イソチアニル原体のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料2-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、16週齢、体重2817.7～2981.9g、
一群3匹

観察期間：適用後72時間観察

投与方法：検体をウサギの片側下眼瞼結膜嚢に1匹あたり0.043g(0.1mL容量)適用した。

観察項目：適用の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*	適用後時間(時間)				
				1	24	48	72	
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
			眼脂分泌	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	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	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	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	1	0	0	0
合計*			330	2	0	0	0	
平均			110	0.7	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点 * Draize法による評価点(最高110点/匹)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜の刺激性変化は、適用 1 時間後に認められたが、適用 24 時間後には消失した。

以上の結果から、イソチアニル原体はウサギ眼粘膜に対して、實際上刺激性はないと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

3. 皮膚感作性

(1) イソチアニル原体のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料3-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体の純度:

供試動物: Cr1: HA 系雌性モルモット、4~5 週齢、体重 258~320 g

検体対照群 10 匹、検体感作群 20 匹

観察期間: 感作開始後 24 日間観察

試験操作: Magnusson and Kligman 法による Guinea Pig Maximization Test

投与量設定根拠:

感作: 一次感作 (皮内)

背部および腹側部を刈毛し、脊柱の両側にそれぞれ以下に示す 3 対の皮内注射 (0.1 mL/箇所) を行った。

上部: フロイント完全アジュバント (FCA) と生理食塩液 1:1 の混合物

中部: ポリエチレングリコール 400 (PEG400) で調製した 5%濃度の検体液

下部: 同量の PEG400 と FCA で調製した 5%濃度の検体液

検体対照群は投与液に検体を含まないことを除き、検体感作群と同様に処置した。

二次感作 (経皮)

一次感作の 1 週間後、検体感作群には 50%濃度の検体液 (媒体: PEG400)、検体対照群には媒体をそれぞれ 0.5 mL ずつ塗布したパッチを 48 時間閉塞貼付した。

惹起: 一次感作の 3 週間後、刈毛した右腹側部の下部に、50%濃度の検体液 (媒体: PEG400) 0.5 mL を塗布したパッチを、また、対照として、刈毛した右腹側部の上部に、媒体のみ 0.5 mL を塗布したパッチを 24 時間貼付した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

観察項目：惹起暴露開始の 48 および 72 時間後に Magnusson and Klugman の基準に従って皮膚反応を以下のように評価した。

0：肉眼的反応なし

1：散在性または斑状の紅斑

2：中等度びまん性紅斑

3：強い紅斑と浮腫

その他に一般状態および体重についても観察した。

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数およびその評点を下表に示す。

群		供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)				
			48 時間後				計	72 時間後				48 時間	72 時間		
感作	惹起	皮膚反応評点				0		皮膚反応評点							
		0	1	2	3		0	1	2	3					
検体	一次:媒体	媒体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	二次:媒体			50%検体	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0
	一次:5%検体	媒体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	二次:50%検体			50%検体	10	10	0	0	10/20	10	10	0	0	10/20	50

検体感作群の 20 例中 10 例 (50%) に皮膚反応 (グレード 1) が認められた。対照群には皮膚反応は認められなかった。

また、定期的実施された陽性対照 (α -ヘキシルシンナムアルデヒド) を用いた試験 (一次感作 (皮内) 5%、二次感作 (経皮) 25%、惹起 12% の濃度で実施、2005 年 2 月報告) では、100% の動物に皮膚反応が認められた。

以上の結果より、判定基準に基づき、イソチアニル原体は皮膚感作性を有すると判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

4. 急性神経毒性

イソチアニル原体の急性神経毒性試験の省略理由

(資料4)

イソチアニル原体の急性神経毒性について、関連する試験結果から考察した。

1 急性経口毒性試験 (資料1-1)

ラットの急性経口毒性試験は、雌ラットを用いて 2000mg/kg の投与量にて実施された。死亡および症状の発現は認められていない。

なお、2000mg/kg は急性神経毒性試験ガイドラインに定められた上限用量である。

2 ラットの90日間反復経口投与毒性試験 (資料5-1)

ラット90日間反復経口投与毒性試験は、雌雄ラットに0、20、500、2500および20000ppm(雄：1.18~1238mg/kg、雌：1.39~1398mg/kg)の用量にて実施された。本試験において詳細な状態の観察(外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系および異常行動等の観察)および機能検査(種々の刺激(聴覚刺激、視覚刺激、固有受容器刺激等)に対する感覚運動反応、握力および自発運動量の測定)が実施されたが、いずれにおいても本剤が関連したと考えられる影響は認められず、特異的な神経毒性を示唆する所見は得られていない。

神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄ならびに眼球および付属器における病理組織学的検査においても異常は認められていない。また、脳重量および眼科学的検査においても本剤が関連したと考えられる所見はない。

3 生体機能への影響に関する試験からの考察 (資料10)

生体機能への影響に関する試験において「ラットの一般症状及び行動に及ぼす影響」、ならびに「ラットの自発運動量に及ぼす影響」について検討された。一般症状及び行動に関する検討では雌雄ラットに0、200、600および2000mg/kgの用量にて単回経口投与し、詳細な状態の観察項目である外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、神経系および異常行動等の観察ならびに機能検査項目である種々の刺激に対する感覚運動反応および握力の測定が実施された。自発運動量に関する検討では雄ラットに0、200、600および2000mg/kgの用量にて単回経口投与し、自動測定機器を用いて自発運動量が測定された。いずれの検討試験においても急性神経毒性試験の上限用量である2000mg/kgで本剤が関連したと考えられる影響は認められず、特異的な神経毒性を示唆する所見は得られていない。

4 既知神経毒性物質との化学構造相関

有機リン、カーバメート、ピレスロイド化合物などの既知神経毒性物質^{1)、2)}との化学構造に相関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住友化学株式会社にある。

5 考察・結論

ラットの急性経口毒性試験において、急性神経毒性試験の上限用量である 2000mg/kg において死亡および症状発現は認められていない。また、生体機能への影響に関する試験においても 2000mg/kg の投与量でラットの一般症状及び行動ならびに自発運動量に対して本剤が関連する影響は認められていない。ラット 90 日反復経口投与毒性試験においても致死用量以下の用量において特異的な神経毒性を示唆する所見は何ら認められていない。さらに本剤の化学構造も既知神経毒性物質との相関はない。従って、以上の点を考慮すると、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。

以上のことから、インチアニル原体の急性神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられる。

[参考文献]

- 1) EPA Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment (1998)
- 2) WHO Environmental Health Criteria 223, Neurotoxicity Risk Assessment for Human Health: Principles and Approaches (2001)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

5. 亜急性毒性

(1) イソチアニル原体のラットを用いた飼料混入投与による

90日間反復経口投与毒性試験

(資料5-1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2007年

検体純度:

供試動物: Wistar Hannover系 SPF(Br1Han:WIST@JcI[GALAS])ラット、1群雌雄各10匹

投与開始時週齢: 5週齢

投与開始時体重: 雄 126~142 g、雌 98~113 g

投与期間: 93日間(雄 2004年9月17日~2004年12月19日、雌 2004年9月24日~2004年12月26日)

投与方法: 検体を0、20、500、2500及び20000 ppmの濃度で飼料に混入し、雌雄それぞれ1群各10匹のラットに93日間、混餌経口投与した。投与期間中、検体を混入した飼料は投与開始前に1回、その後第4回調製までは2週に1回の頻度で、以降は4週に1回の頻度で調製した。

用量設定根拠:

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。また、触診を含む観察を週1回実施した。

死亡率; 何れの用量群においても、投与期間中、動物の死亡はなかった。

一般状態の観察; 何れの投与群においても、対照群に比較して発生頻度が有意に変動した一般状態の所見は認められなかった。

詳細な状態の観察; 投与開始前1回と投与期間中週1回、次の項目について詳細な臨床症状を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ケージ内：	興奮、鎮静、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）
ハンドリング：	取り扱い難さ、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、膺などからの分泌物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿潤）、皮膚及び可視粘膜の変化（充血）
オープンフィールド：	跳躍、旋回、痙攣、歩様異常（運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、身づくろい動作（頻度）、立ち上がり姿勢（頻度）、呼吸（促迫、緩徐）、発声、立毛、排尿（回数）、排便（回数）、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

統計学的に有意な発生頻度の変動が認められた臨床症状を下表に示す。

詳細な状態	投与週	スコア	投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	20	500	2500	20000	0	20	500	2500	20000
オープンフィールド：立ち上がり姿勢	0	0	0	0	0	3	1	0	1	0	5	0
		1	10	10	10	7	9	10	8	8	5	10
		2	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
						↓					↓	
	6	0	6	4	1	2	7					
		1	4	6	8	8	3					
		2	0	0	1	0	0					
		3	0	0	0	0	0					
						↑						

スコア：0；立ち上がり姿勢なし、1；時々立ち上がり姿勢、2；頻繁に立ち上がり姿勢、3；連続立ち上がり姿勢

表中の数値は観察動物数

Dunnnettの多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↓、 $p \leq 0.01$

2500 ppm 群では投与開始前の雌雄にオープンフィールドにおける立ち上がり姿勢に有意な減少がみられたが、投与開始後には何れも有意な変動は認められなかった。

500 ppm 群の雄において投与 6 週にオープンフィールドでの立ち上がり姿勢の有意な増加が認められたが、投与量と関連のない偶発的な変動であった。雌では異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

20000 及び 20 ppm 群の雌雄では異常は認められなかった。

機能検査；投与 11 週時に、全動物について機能検査を実施した。検査は以下の項目について行なった。

自発運動量、握力（前肢、後肢）、感覚運動反応（位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射）

統計学的に有意な変化が認められた機能検査項目及び対応する残留農薬研究所における背景値について下表に示す。

検査項目	動物	投与量 (ppm)	カウント/10 分間						Total
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
自発運動量	雌	0	1389	1104	720	524	480	329	4546
		20	1252	886	558	259	↓204	331	3490
		500	1252	926	500	412	↓205	↓59	↓3353
		2500	1288	↓793	562	328	↓213	233	3416
		20000	1263	↓842	469	354	324	223	3474
自発運動量背景値		平均	1373	769	406	246	190	181	3166
(N=51)		S. D.	284	297	422	310	216	237	1245

各用量群の数值は平均値
Dunnett の多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↑、 $p \leq 0.01$

雄では、全投与群で対照群と比較して機能検査項目に、有意な変化はなかった。

雌の自発運動量において、20000 ppm群では10から20分、2500 ppm群では10から20分及び40から50分、500 ppm群では40から50分及び50分から60分で、20 ppm群では40から50分で、それぞれ対照群と比較して有意に減少した。また500 ppm群では60分間を通じた総自発運動量も有意に減少した。雌の自発運動量は、背景値と比較すると、対照群では何れの時間帯でも高い値を示しており、また投与群において有意な減少を示した時間帯でも、500 ppm群の50から60分を除き、高い値を示した。従って、散見されたこれらの有意な減少は、対照群の値が高かったことによるものであり、検体投与とは関連がないと判断した。また500 ppm群の50から60分の極端な減少は投与量との関連のない偶発性の変動と判断した。

雌におけるその他の機能検査項目に有意な変化はなかった。

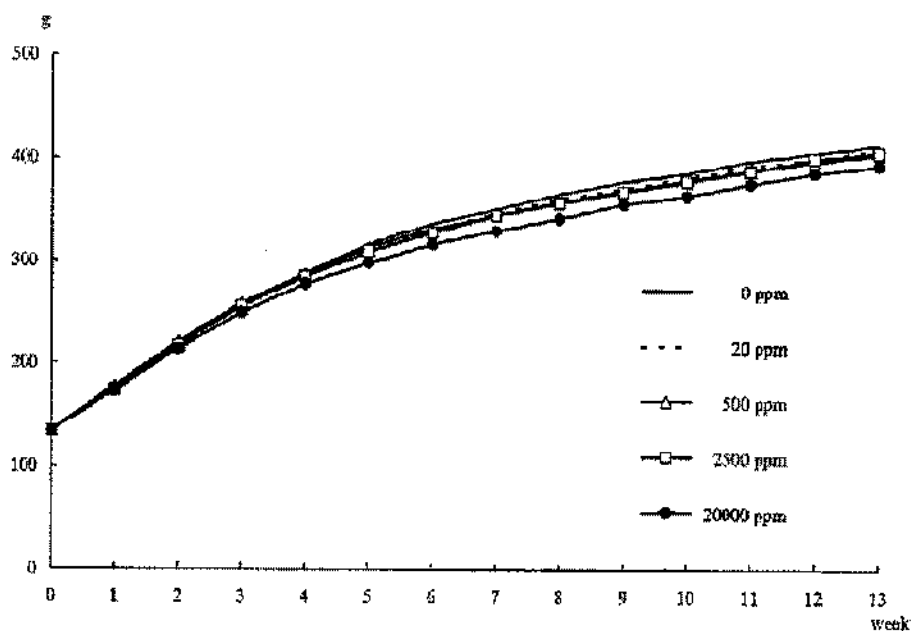
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

体重変化；全生存動物について、投与開始時（調製飼料の給与開始直前、0週）、投与期間中毎週1回、体重を測定した。また各群の雌雄別に週毎の平均体重及び体重増加量、全期間にわたる総体重増加量を算出した。

平均体重（g）、平均体重増加量（g）及び総体重増加量（g）に関して統計学的有意差がみられた群の投与週及び値を下表及び下図に示す。

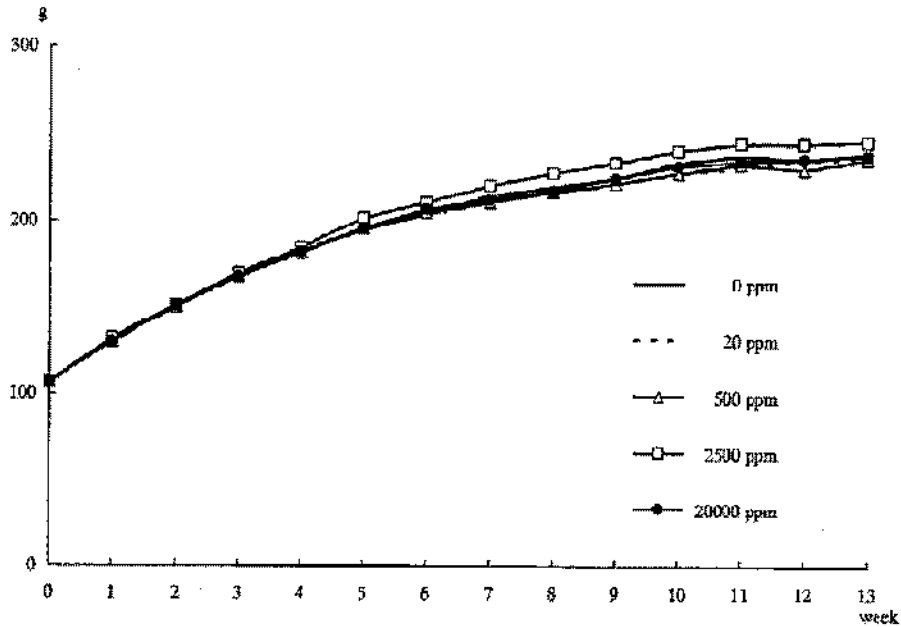
性別	平均体重					平均体重増加量					総体重増加量					
	雄		雌			雄			雌		雄			雌		
投与(ppm)	0	2500	20000	0	20000	0	2500	20000	0	20	20000	0	2500	20000	0	20000
週	13	411	404 (98)	392 (95)	239	238 (100)										
	4-5							28		↓21						
	6-7									11		↓6				
	11-12						7	↑12		-2	↑4					
	0-13												277	270 (97)	258 (93)	13

()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。
Dunnettの多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↓、 $p \leq 0.01$



雄ラットの体重変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



雌ラットの体重変化

20000 ppm 群の雄において、投与 4 から 5 週に体重増加量が対照群と比較して統計学的に有意な低値を示し、13 週時における群平均体重（対照群の 95%）および総体重増加量（対照群の 93%）がやや低値を示した。

20000 ppm 群の雌（投与 6-7 週）及び 2500 ppm 群の雄（投与 11-12 週）において、一時的な体重増加量の有意な変動が認められたが、これらの変化は、持続性がなく、投与期間を通じた総体重増加量及び 13 週間投与終了後の平均体重は対照群と同程度であったことから、検体投与と関連しない変化であると判断した。

20 ppm 群の雌で投与 11-12 週に体重増加量が有意に増加したが、平均体重は対照群とほぼ同様に推移した。

500 ppm 群の雌雄の平均体重は対照群とほぼ同様に推移した。

摂餌量及び食餌効率；全ケージについて、投与期間中毎週 1 回、連続 4 日分のケージ別摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。各群の総平均摂餌量及び総平均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住友化学株式会社にある。

投与量 (ppm)	摂餌量 (g/rat/day)		食餌効率 (%)	
	雄	雌	雄	雌
0	18.5	14.2	16.6	10.5
20	18.1	13.6	16.5	10.8
500	18.3	13.7	16.2	10.5
2500	18.2	14.5	16.4	10.9
20000	18.4	13.8	15.6 (94)	10.8

()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。
Dunnettの多重比較法(摂餌量のみ。食餌効率は有意差検定実施せず。)

総平均摂餌量は、全ての投与群の雌雄で対照群とほぼ同程度であった。

総平均食餌効率は、20000 ppm群の雄でわずかに低値を示した。20000 ppm群の雌及び2500 ppm以下の投与群の雌雄には、対照群と比較して明らかな差はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

(単位: mg/kg/日)

投与量 (ppm)	雄	雌
20	1.18	1.39
500	29.7	35.1
2500	148	178
20000	1238	1398

血液学的検査；13週間投与終了後の全生存動物の後大静脈より採血し、以下の項目に関する血液学的検査を実施した。また、血液塗抹標本を作成した。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、網赤血球数 (Retics)、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、白血球数 (WBC)、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球 (L)、好中球 (N)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、大型非染色球 (LUC)]

検査項目 (略号)。網赤血球及び白血球のディファレンシャルカウントは絶対値。

さらに、大腿骨髄から骨髓細胞を採取し、骨髓有核細胞数の測定及び塗抹標本の作製を行なった。ただし、血液学的検査及び骨髓有核細胞数において、検体による造血系への影響を疑うような変化は認められなかったため、塗抹標本を用いた骨髓細胞形態検査は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

血液学的検査で投与群に認められた統計学的に有意な変動を下表に示す。

検査項目	雄				雌			
	20	500	2500	20000	20	500	2500	20000
平均赤血球容積 (MCV)	101	100	100	100	100	100	99	↓ 96
平均赤血球血色素量 (MCH)	101	98	99	99	100	100	98	↓ 95
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	100	↓ 98	99	100	100	100	100	99
プロトロンビン時間 (PT)	95	99	94	90	98	99	96	↓ 95
白血球数 (WBC)	96	97	106	103	117	128	127	↑ 140
白血球のディファレンシャルカウント								
リンパ球数 (L)	97	102	114	107	127	↑ 143	↑ 142	↑ 164
好酸球数 (E)	100	↓ 60	90	↓ 60	117	133	100	83
好塩基球数 (B)	100	100	100	100	100	100	100	↑ 100
骨髓有核細胞数	↓ 86	100	89	93	103	102	108	100

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。

Dunnett の多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↑、 $p \leq 0.01$

20000 ppm 群では、雌の白血球数、リンパ球数及び好塩基球数が対照群と比較して統計学的に有意に増加し、雄の好酸球数及び雌の平均赤血球容積、平均赤血球血色素量並びにプロトロンビン時間が有意に減少した。

2500 ppm 群では、雌のリンパ球数が統計学的に有意に増加した。

500 ppm 群では、雌のリンパ球数が有意に増加し、雄の平均赤血球血色素濃度及び好酸球数が有意に減少した。

20 ppm 群では、雄の骨髓有核細胞数が有意に減少した。

その他には対照群と比較して有意に増減した検査項目はなかった。

リンパ球数の増加 (500 ppm 群以上の投与群の雌) と白血球数の増加 (20000 ppm 群の雌) については投与量との関連性が乏しいこと、また、その値は、背景値の平均値 \pm 2SD の範囲 (リンパ球数、1.33~4.49 ; 白血球数、2.03~5.83 ; 単位はともに $10^3/\mu\text{L}$) の範囲内に入っている (次表) こと、さらに、一般状態の観察、病理組織学的検査や血液学的検査における他の測定項目にも関連するような変化は認められなかったことから、いずれも毒性学的意義のない変化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住友化学株式会社にある。

リンパ球数及び白血球数の背景値との比較 (単位: $10^3/\mu\text{L}$)

項目/個体数	背景値	投与量 (ppm)				
		0	20	500	2500	20000
	70	9	10	10	10	9
リンパ球数	2.91 ±0.79	2.31 ±0.63	2.93 ±0.86	↑3.30 ±0.85	↑3.29 ±0.73	↑3.78 ±0.74
白血球数	3.93 ±0.95	3.26 ±0.91	3.82 ±0.97	4.17 ±0.81	4.14 ±0.81	↑4.58 ±0.87

表中の数値は平均値±標準偏差
背景値は同系統ほぼ同週齢の雌ラットの背景値
Dunnettの多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↑、 $p \leq 0.01$

プロトロンビン時間の短縮 (20000 ppm 群の雌) は、その値 ($15.6 \pm 0.6 \text{ sec}$) が背景値の平均値±2SDの範囲 ($15.1 \sim 18.7 \text{ sec}$ 、背景値; $16.9 \pm 0.9 \text{ sec}$ (N=40)) 内であったことから、変動は軽度なものであると考えられた。さらに他の血液凝固関連項目である活性化部分トロンボプラスチン時間や血小板数には変化がなかったことから、プロトロンビン時間のみの僅かな変動には毒性学的意義はないと考えられた。また、同群雌では平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の減少も見られたが、ヘマトクリット値、血色素量及び赤血球数には明らかな変動が認められなかったため、毒性学的意義のない変化と判断した。

その他、好酸球及び好塩基球数の変化は、細胞の絶対数が非常に少なく、実測値では対照群との差が僅かであったことから毒性学的意義はないと考えられ、平均赤血球血色素濃度及び骨髓有核細胞数の減少は投与量と関連のない変動であった。

血液生化学的検査; 13週間投与終了後に全動物について以下の項目に関する血液生化学的検査を実施した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

検査項目 (略号)

血液生化学的検査で投与群に認められた統計学的に有意な変動を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

検査項目	雄				雌			
	20	500	2500	20000	20	500	2500	20000
アルカリホスファターゼ (ALP)	108	89	90	↓ 77	97	78	85	91
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)	0	100	100	↑200	(0)	(1)	(1)	↑ (1)
アルブミン (Alb)	100	99	101	103	101	100	104	↑107
アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)	105	104	108	↑108	102	102	103	108
総コレステロール (T.Chol)	119	117	↑128	↑156	110	110	↑129	↑156
トリグリセライド (TG)	85	82	98	113	130	105	↑175	135
カリウム (K)	102	104	↑108	↑107	100	101	103	99
塩素 (Cl)	100	100	100	99	100	100	↓ 98	98

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、ただし雌の GGTP は対照群の値が 0 であったため実測値 (U/L) を括弧を付して表示。

Dunnett の多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↑、 $p \leq 0.01$

20000 ppm 群では、雌雄のγ-グルタミルトランスペプチダーゼ及び総コレステロール、雄のアルブミン/グロブリン比及びカリウム、並びに雌のアルブミンがそれぞれ対照群と比較して統計学的に有意に増加した。さらに雄ではアルカリホスファターゼが有意に減少した。

2500 ppm 群では、雌雄の総コレステロール、雄のカリウム、及び雌のトリグリセライドがそれぞれ有意に増加した。さらに雌では塩素が有意に減少した。

500 及び 20 ppm 群雌雄には、対照群と比較して有意に増減した検査項目はなかった。

総コレステロールの増加 (2500 ppm 以上の投与群の雌雄)、及びγ-グルタミルトランスペプチダーゼの増加 (20000 ppm 群の雌雄) は肝臓に対する検体の影響を示すものと判断した。

カリウムの増加がみられた 2500 及び 20000 ppm の雄のカリウム値を背景値と比較した結果、何れの値も平均背景値以下であったので、このカリウムの増加には毒性的な意義はないものと判断した (次表)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

雄ラットにおけるカリウムの背景値との比較 (単位: mEq/L)

項目/個体数	背景値	投与量 (ppm)		
		0	2500	20000
	69	10	10	10
カリウム	3.41 ±0.62	3.05 ±0.17	↑3.28 ±0.10	↑3.26 ±0.13

表中の数値は平均値±標準偏差
 背景値は同系統ほぼ同週齢の雄ラットの背景値
 Dunnettの多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↑、 $p \leq 0.01$

20000 ppm 群の雌雄にみられた血漿蛋白質分画の変動 (雌: アルブミンの増加、雄: アルブミン/グロブリン比の増加) は、雌雄とも総蛋白には有意な変動がないこと、雌では血中アルブミンの増加の原因として考えられる脱水を示唆するような検査項目の変動 (尿比重の増加、ヘマトクリット値の増加で示される血液濃縮或いは血中尿素窒素又はクレアチニンの増加) が観察されなかったこと、及び雄では、変動の程度が僅かであり、アルブミン及びグロブリンには有意な変動が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。また、アルカリフォスファターゼの変動については、この検査項目の減少における毒性学的意義はないものと判断した。

2500 ppm 群におけるトリグリセライドあるいは塩素の変動は、いずれも投与量と関連のない偶発的なものであると判断した。

尿検査: 投与13週時に全動物について下表に示す項目に関する尿検査を実施した。

A: 尿比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン
B: 尿色、尿量、尿沈渣

A: 新鮮尿、B: 24時間の蓄積尿

統計学的に有意な変動のみられた検査項目について次表に纏める。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

検査項目	グレード	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	20	500	2500	20000	0	20	500	2500	20000
尿比重		1.035	1.033	1.027	1.045	1.029	1.029	1.018	1.019	1.020	↓1.015
ビリルビン	-	10	10	10	4	9	10	10	10	10	9
	+				↑6	1					1

グレード：-：なし、+：軽度

Dunnettの多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↓、 $p \leq 0.01$

対照群と比較して統計学的に有意な変動が認められた項目は20000 ppm群の雌における尿比重（減少）及び2500 ppm群の雄におけるビリルビン（陽性を示す動物の増加）であった。雄のビリルビン陽性を示す動物の増加は投与量と関連のない偶発的な変動であったが、雌の尿比重の減少は高用量群でのみの変化であったことから、検体投与に関連する変化であると考えた。

その他には対照群と比較して有意に増減した尿検査項目はなかった。

眼科学的検査；馴化期間中に全馴化動物について、投与 13 週時に対照群と高用量群の全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行なった。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体／硝子体、眼底

20000 ppm 群の雌 1 例で投与 13 週時に角膜白濁が認められたが、検体投与に関連したものとは考えられなかった。したがって、20000 ppm 群では検体投与に関連するような異常は認められなかったことから、他の投与群については眼科学的検査を実施しなかった。

臓器重量；13週間投与終了後の全動物について、剖検時に以下の臓器の絶対重量を測定し、相対重量も算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む、両側）、心臓、胸腺、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、卵巣（両側）、子宮

臓器重量において統計学的有意差の認められた臓器を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

性及び投与量 (ppm)		雄				雌			
		20	500	2500	20000	20	500	2500	20000
最終体重		100	99	99	95	98	97	103	99
胸腺	絶対重量	↑131	112	104	101	98	103	95	96
	相対重量	↑132	112	104	106	100	106	93	97
肝臓	絶対重量	102	100	109	↑123	99	102	↑115	↑123
	相対重量	103	101	↑111	↑129	102	104	↑113	↑126
腎臓	相対重量	97	98	102	105	103	105	105	↑109

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。

Dunnnett の多重比較法 ↑↓、 $p < 0.05$; ↑↑、 $p < 0.01$

20000 ppm 群では、雌雄の肝臓の絶対及び相対重量、並びに雌の腎臓の相対重量が対照群に比較して統計学的に有意に増加した。

2500 ppm 群では、雌雄の肝臓の相対重量及び雌の絶対重量が有意に増加した。

20 ppm 群では、雄の胸腺の絶対及び相対重量が有意に増加した。

500 ppm 群の雌雄には、重量が対照群に比較して有意に増減した臓器はなかった。

肝臓重量の増加 (20000 ppm 群の雌雄、2500 ppm 群の雌; 絶対及び相対重量、2500 ppm 群の雄; 相対重量) が認められたが、病理組織学的検査では肝臓に検体投与によると考えられる所見は認められなかった。

20000 ppm 群の雌の腎臓において、相対重量が増加し、同時に尿比重の減少もみられた。これらは高用量群のみの変化であり、腎臓に対する検体の影響を示すものであると考えられた。

20 ppm 群の雄で認められた胸腺の絶対及び相対重量の有意な増加は、投与量と関連のない偶発的な変動であった。

肉眼的病理検査; 全動物について剖検を実施し、肉眼的異常を記録した。

全用量群の雌雄において、対照群と比較して種類及び頻度に明らかな差が認められた剖検所見はなかった。

病理組織学的検査; 次に示す動物/臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

(1) 0及び20000 ppm群の全動物から採取した次表に示す臓器・組織

(2) 20、500及び2500 ppm群の計画殺動物から採取した前胃及び肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髄（胸骨、片側大腿骨及び椎骨3カ所）、膝関節（片側）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、精のう（両側）、凝固腺（両側）、卵巣（両側）、子宮（角部及び頸部）、膣、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

病理組織学的検査で、認められた主な組織病変を下表に示す。

性及び投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	20	500	2500	20000	0	20	500	2500	20000
臓器・病変 (N=)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
境界部粘膜上皮過形成	0	0	0	0	↑ 7	0	0	0	0	↑ 5

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数

Fisherの直接確率計算法、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$

検体投与群において対照群に比較して発生頻度が統計学的に有意に変動した病変は20000 ppm群の雌雄にのみ認められ、前胃境界部粘膜上皮過形成の発生頻度が有意に増加し、検体投与に関連する変化であると考えられた。この所見は前胃の腺胃との境界部に限局し、程度はすべて軽度であり、潰瘍などの炎症性病変は伴わなかった。

その他に認められた変化は、何れも対照群の動物には観察されなかったものの、本系統・本週齢のラットで自然発生する病変であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、2500 ppm以上の投与群の雌雄では肝臓に対して、20000 ppm群の雄ないし雌においては体重、前胃及び腎臓に対して、検体投与の影響が認められた。

従って、Wistar Hannover系SPFラットにおける検体の無毒性量は、本試験条件下では雌雄とも500 ppm（雄29.7 mg/kg/日、雌35.1 mg/kg/日）と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) イソチアニル原体のイヌを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験
(資料5-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、

投与開始時月齢：6カ月齢、

投与開始時体重：雄 8.7~10.3 kg、雌 8.2~9.3 kg

投与期間：13週間（雄；2004年12月16日~2005年3月17日、

雌；2004年12月24日~2005年3月27日）

投与方法：検体を0、500、2000及び8000 ppmの濃度で飼料に混入し、13週間以上（91~94日間）にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前に1回、試験期間中は4週間に1回調製した。

用量設定根拠：

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。

いずれの用量群にも、投与期間中、動物の死亡はなかった。

一般状態の観察の結果、8000 ppm群では飼料嘔吐が雌1例で投与1週時（投与初

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

日)に認められた。また、発情徴候と考えられる臍からの血様分泌物が投与 6-7 週、13 週、12-13 週に雌各 1 例に観察された。この発情徴候の高頻度の発現は対照群では認められておらず、検体投与との関連性が疑われた。しかし、背景データを試験ごと (16 頭/試験) にみると、各試験における発情動物数は 0~7 例までばらつきがあることに加えて、当該試験における投与 6~7 週時という初発週は背景データに比べて特に早いとはいえず、発情動物の偏りによる偶発的な変化である可能性も考えられた。その他に、泡沫液嘔吐が雄 2 例、雌 3 例で、尾部の脱毛が雄 1 例で、ケージの金網床での圧迫によると考えられる前肢指間部皮膚の腫脹が雌 1 例で認められたが、これらはいずれも検体投与とは無関係な自然発生病変と考えられた。

2000 ppm 以下の群では、2000 ppm 群で飼料嘔吐が雌 1 例に観察されたが、その発現時期は投与 2 週時であり、8000 ppm 群で同症状がみられた時期とは異なっていたため、偶発的な所見と考えられた。その他に用量と関連性のある症状の発現はなかった。

詳細な状態の観察；全動物について、投与開始前 1 回と投与期間中週 1 回、下表の項目について観察、測定した。

ケージ内：活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣（間代性、強直性）
ケージから取り出す時：社交性（友好的、無関心、攻撃的）
オープンフィールド：活動性（探索行動を含む）、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、歩行状態（運動協調性を含む）、呼吸状態、皮膚・被毛の状態（立毛など）、眼球の状態、眼瞼の状態（閉鎖の有無）、瞳孔の状態（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（眼、耳孔、鼻孔、臍などからの分泌物）、眼球結膜・口腔粘膜の状態（貧血、充血）、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応
触診：外皮（臍、爪の異常）、筋肉（発達、緊張度）

観察項目（説明あるいは例）

詳細な状態の観察では一般症状観察における臍からの血様分泌物及び皮膚や被毛の所見以外には異常は認められなかった。

体重変化；入荷時、投与開始 7 日前、投与開始日及び投与期間中週 1 回、各投与週の最終日に全動物の体重を給餌前に測定した。

投与開始から投与 13 週までの各個体の体重増加量及びその平均を次表に示す。体重には検体投与による影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

投与量 (ppm) /性	0		500		2000		8000	
	動物 番号	増加量 (kg)	動物 番号	増加量 (kg)	動物 番号	増加量 (kg)	動物 番号	増加量 (kg)
雄	1	1.0	5	1.4	9	-0.4	13	1.5
	2	-0.9	6	1.1	10	1.1	14	0.6
	3	1.5	7	0.8	11	0.5	15	0.5
	4	0.9	8	1.3	12	0.9	16	0.6
	平均	0.6	平均	1.2	平均	0.5	平均	0.8
雌	21	0	25	1.4	29	0.9	33	1.0
	22	-0.2	26	0.3	30	1.2	34	1.3
	23	0.4	27	1.1	31	-0.3	35	1.1
	24	0.5	28	0.2	32	1.0	36	1.1
	平均	0.2	平均	0.8	平均	0.7	平均	1.1

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定した。

検体投与群において摂餌量には投与に関連づけられる異常は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の総平均検体摂取量を下表に示す。

用量 (ppm)	雄 (mg/kg/day)	雌 (mg/kg/day)
500	12.2	13.4
2000	51.1	54.4
8000	200	211

血液学的検査；投与開始前ならびに投与 4、8 及び 13 週時に全動物について、橈側皮静脈より採血し、下表の項目に関する血液学的検査を実施した。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、網赤血球数 (Retics)、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、白血球数 (WBC)、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球]

検査項目 (略号)。網赤血球数及び白血球のディファレンシャルカウントは絶対値。

対照群と比較して統計学的に有意な変化が認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	投与週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		500	2000	8000	500	2000	8000
赤血球数 (RBC)	8	97	↓92	95	99	100	102
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	8	99	100	99	100	↓98	99
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	-1*	106	99	97	97	96	99
	4	103	97	93	97	95	↓87
	8	104	96	↓91	97	96	↓88
	13	104	94	↓89	97	94	92
白血球のディファレンシャルカウント							
リンパ球	13	120	110	↑148	83	118	132
単球	-1	↑147	↑147	↑142	↓63	81	↓66
	8	131	131	↑181	86	111	144

Dunnett の多重比較法 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↑、 $p \leq 0.01$ 。

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。

a: 参考 (統計学的有意差なし)。

8000 ppm 群の雌雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められ、雄 (投与 8、13 週時)、雌 (投与 4、8 週時) の変化は統計学的に有意であった。同変化は両性に共通し、かつ、全検査時期を通じて認められたことから投与に起因した変化と考えられた。しかし、短縮の程度は約 10% に過ぎず、各個体値も背景値 (雄 14.2 ± 0.9 秒、雌 14.2 ± 0.8 秒、雌雄とも $N=36$) の平均 $-3SD$ (雄 11.5 秒、雌 11.8 秒) 以上であった。さらに、病理組織学的にも病的な血液凝固促進を示唆する血栓形成などの変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

また、8000 ppm 群の雄でリンパ球数及び単球数がそれぞれ投与 13 週及び 8 週時に統計学的に有意に増加し、2000 ppm 群の雄で赤血球数が、同群の雌で平均赤血球血色素濃度がそれぞれ投与 8 週時に統計学的に有意に減少した。しかしこれらの変化は投与開始前から統計学的有意差がみられている、経時的には増減していない、変化に持続性がない、片性にしか認められていない、あるいは用量との関連性がない、といった理由でいずれも検体投与とは無関係と考えられた。

その他に、用量と関連性のある変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

血液生化学的検査；投与開始前ならびに投与4、8及び13週時に全動物について血液生化学的検査を実施した。検査には血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血漿を用い、下表の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

検査項目 (略号)

検体投与群において対照群に比して統計学的に有意な変化が認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	投 与 週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		500	2000	8000	500	2000	8000
アルカリホスファターゼ (ALP)	-1 ^a	104	109	104	130	116	104
	4 ^a	112	115	141	126	124	125
	8	111	112	↑169	155	157	↑238
	13	114	120	↑270	153	174	↑347
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	-1 ^a	104	104	104	107	97	103
	4 ^a	103	97	138	106	94	97
	8	107	104	↑121	110	110	113
	13	106	106	↑158	107	114	131
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	-1 ^a	91	106	106	100	100	120
	4 ^a	88	100	121	94	100	144
	8	85	112	↑174	107	148	352
	13	103	133	↑607	104	207	611
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)	-1 ^a	75	100	125	133	133	100
	4 ^a	75	100	100	100	100	100
	8	100	133	↑167	100	133	167
	13	100	125	↑300	133	133	↑233
尿素窒素 (BUN)	8	↓78	92	90	98	116	112
総蛋白 (TP)	-1	101	↑106	100	98	99	93
	4	101	↑109	107	102	101	97
	13	97	↑109	105	99	98	96
アルブミン (Alb)	4	103	105	↑106	103	104	101
グロブリン (Glob)	13	93	↑113	106	94	91	91
総コレステロール (T. Chol)	-1 ^a	79	85	79	105	99	97
	4	85	109	119	114	123	↑136
	8	77	102	106	113	117	↑148
	13	82	114	117	116	120	↑177
トリグリセライド (TG)	-1 ^a	100	117	86	96	107	71
	4	131	148	186	137	↑189	↑153
	8	122	141	148	↑158	↑184	↑174
	13	109	↑150	136	135	↑160	↑160
カリウム (K)	4	↑107	102	103	101	102	108
	13	103	107	↑107	102	102	104

Dunnett の多重比較法 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$ 。

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。

a: 参考 (統計学的有意差なし)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

8000 ppm 群では、雌雄とも投与に関連する変化として肝機能関連酵素、すなわち、ALP、AST、ALT 及び GGTP が増加し、統計学的有意差も認められた (ALP: 雌雄の投与 8、13 週、AST: 雄の投与 8、13 週、ALT: 雄の投与 8、13 週、GGTP: 雄の投与 8、13 週、雌の投与 13 週)。さらに、雌の総コレステロール及びトリグリセライドが統計学的に有意に増加した。ただし、トリグリセライドについてはいずれの検査時も 2000 ppm 群の値を超えることはなく、その増加に用量との関連性は認められなかった。一方、雄では総コレステロールには変化がなかったが、トリグリセライドは投与 4 週時に増加傾向を示した。この高値は 1 例にしかみられなかったが、トリグリセライドの増加は本検体のイヌにおける 28 日間反復経口投与毒性試験でも雄の 8000 ppm 群において認められていることから、この変化も投与によるものと判断した。この他、雄でアルブミンが投与 4 週時に、カリウムが投与 13 週時に統計学的に有意に増加したが、これらの変化は他の検査時期あるいは雌では認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

2000 ppm 群では、用量と関連性がある変化として ALT が雄で投与 13 週時、雌で投与 8 及び 13 週時に増加傾向を示した。2000 ppm 群で認められた ALT 以外の変化はいずれも 8000 ppm 群の値あるいは投与開始前 (-1 週) の値と比較して用量との関連性が認められないか、偶発的変化と考えられた。

500 ppm 群では、用量に関連性のある変化は認められなかった。

尿検査; 投与開始前ならびに投与 4、8 及び 13 週時に全動物について次表の項目に関する尿検査を実施した。

A: 比重、外観、pH、蛋白質、ブドウ糖、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体、潜血
B: 尿量、尿沈渣

A: 新鮮尿、B: 24 時間採取した尿

尿検査ではいずれの動物にも明らかな異常は認められなかった。

8000 ppm 群では投与 13 週時の検査で雌 2 例に高度の潜血が観察されたが、これは兩個体にみられていた腫からの血様分泌物によるものと考えられた。

眼科学的検査; 投与開始前及び試験 13 週時に全動物について下表の部位について眼科学的検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

眼科学的検査ではいずれの動物においても異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

臓器重量；13週間投与終了後に全動物について、剖検後、下表の臓器重量（絶対重量）を測定した。最終体重に基づき、臓器の比体重値（相対重量）を算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓、胸腺、肝臓（胆のうを含む）*、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮

*：胆のうは胆汁を抜いた後、肝臓とともに測定した。

対照群と統計学的に有意な変化が認められた項目及び統計学的に有意ではないものの対照群に比して増減が認められた項目を下表に示す。

項目	投与量 (ppm)						
	雄			雌			
	500	2000	8000	500	2000	8000	
肝臓	絶対重量	105	119	↑135	100	114	↑136
	相対重量	99	120	↑132	94	109	↑123
卵巣	絶対重量	—	—	—	107	112	↑200
	相対重量	—	—	—	101	110	↑181
子宮	絶対重量	—	—	—	76	97	503
	相対重量	—	—	—	69	94	456

Dunnett の多重比較法 ↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↓、 $p \leq 0.01$ 。

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。

8000 ppm 群では雌雄とも肝臓の絶対及び相対重量が統計学的に有意に増加した。加えて、雌では卵巣ならびに子宮の絶対及び相対重量が統計学的に有意な増加（卵巣）あるいは統計学的有意差はないものの明らかな増加傾向（子宮）を示した。卵巣ならびに子宮の重量増加は、投与期間中に膈からの血様分泌物がみられた雌 3 例が高値を示したためであった。また、雄 2 例で甲状腺の絶対および相対重量が高値を示した。同変化については被験物質の肝臓に対する影響によって生じた二次的変化である可能性も考えられたが、この 2 例の値は背景値（絶対重量 877 ± 232 g、相対重量 0.0085 ± 0.0024 、 $N=36$ ）の平均 + 3SD（絶対重量 1573 g、相対重量 0.0157）以下であるうえ、当該臓器はもともと重量の個体差が大きいことから被験物質投与との関連は明らかでなく、病理組織学的にも異常がみられなかったことも考慮するとその毒性学的意義は低いものと考えられた。この他、雄 2 例では前立腺の絶対および相対重量が低値を示した。同様の変化は 2000 ppm 群の雄 1 例でも認められたが、いずれも病理組織学的に異常はみられなかった。加えて、絶対・相対重量とも 2000 ppm 群の雄 1 例の値は 8000 ppm 群の 2 例の値よりも低く、用量との明らかな関連性はみられなかったこと、また、9 カ月齢という剖検時の動物の月齢を考慮すると、これら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

前立腺低値は被験物質の影響とは考えられず、性成熟のばらつきによるものであると推察された。上記以外に雄 1 例では精巣の絶対および相対重量が低値を示し、病理組織学的には精細管萎縮/低形成が認められた。しかしながら、後述の通り同所見は被験物質投与に起因したものとは考えられなかったため、それに随伴するこの精巣重量の低値も性成熟のばらつきによるものであると考えられた。

2000 ppm 群では統計学的に有意な臓器重量の変化はみられなかった。雄 1 例で肝臓の相対重量の高値ならびに前立腺の絶対及び相対重量の低値、雌 2 例で副腎の絶対及び相対重量の高値が認められたが、これらの変化には用量との明らかな関連性がなく、病理組織学的にも異常はみられなかったので偶発的变化と考えられた。

500 ppm 群では雌雄とも臓器重量の変化はみられなかった。

肉眼的病理検査；13 週間投与終了後に全ての動物について剖検を行った。

対照群と比して統計学的有意差の認められた項目及び検体投与に関連のある所見を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	500	2000	8000	0	500	2000	8000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	表面粗造	0	0	0	↑4	0	0	0	3
肝臓	腫大	0	0	0	2	0	0	0	3

Fisher の直接確率計算法、片側検定 $\uparrow\downarrow$ 、 $p \leq 0.05$ 。

8000 ppm 群では雌雄に肝臓の表面粗造及び腫大がみられ、検体投与に関連のある可能性がある変化であった。雄における表面粗造の発生頻度は統計学的に有意に増加した。

その他の検体投与群で認められた所見は、いずれも対照群と比較してあるいは病理組織学的検査の結果から、検体投与とは無関係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住友化学株式会社にある。

病理組織学的検査；全動物について、以下の臓器・組織を対象に病理組織学的検査を実施した。

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側、筋肉に近い部分）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓（中央部及び尾部）、骨及び骨髄（胸骨及び関節部分を含む片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓（左室壁、右室壁及び弁膜部を含む心室中隔）、大動脈、咽頭、唾液腺（下顎腺及び耳下腺）、食道、胃（噴門部、胃底部及び幽門部）、肝臓（外側左葉、外側右葉及び肝門部）、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸（パイエル氏板を含む）、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺（主要気管支を含む右葉起始部、左後葉及び右後葉）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮（角部、体部及び頸管部）、膣、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、涙腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

対照群と比して統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	500	2000	8000	0	500	2000	8000
臓器	所見検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑4	0	0	0	↑4
	胆管増生	0	0	0	↑4	0	0	0	↑4

Fisher の直接確率計算法、片側検定 ↑↓、 $p \leq 0.05$ 。

8000 ppm 群では雌雄とも肝臓に変化が認められた。すなわち、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び胆管増生が雌雄全例で観察され、これらの病変の発生頻度は対照群に比して統計学的にも有意に増加した。2000 ppm 以下の群では肝臓重量が高値を示した雄 1 例を含め、雌雄ともいずれの動物の肝臓にも異常はみられなかった。

この他、8000 および 2000 ppm 群の各雄 2 例では精巣の精細管萎縮/低形成が観察された。しかしながら、同所見は対照群においても雄 1 例で認められたうえ、その形態像にも群間で差はなく、背景データにおいても対照群の動物で 1 試験（4 頭）あたり 0~4 例にみられている。これらのことから、9 カ月齢という剖検時の動物の月齢も考慮すると、同変化は被験物質の影響ではなく、性成熟のばらつきによるものであると考えられた。

検体投与群で認められたその他の病変は用量との関連性が認められない、あるいは対照群にも同様に認められていることから、いずれも自然発生性病変と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

以上の結果から、本検体を 90 日間反復経口投与することにより、本検体の毒性と考えられる明らかな変化が肝臓に認められた。すなわち、8000 ppm 群では雌雄とも血漿 ALP、AST、ALT 及び GGTP の増加、肝臓の絶対及び相対重量の増加、表面粗造及び腫大、ならびに小葉中心性肝細胞肥大及び胆管増生が認められた。小葉中心性肝細胞肥大は検体に対する適応性変化と考えられ、ALP 及び GGTP の増加は胆管増生と対応しており、また AST 及び ALT の増加が認められたことから、肝細胞障害が生じている可能性が示唆されたが、肝細胞の変性や壊死はみられなかった。また 8000 ppm 群の雌でみられた総コレステロールの増加は胆道閉塞や胆汁うっ滞時にみられることが知られていることからこれも肝臓に対する検体の影響を示唆する変化と考えられた。2000 ppm 群の雌雄では ALT の増加傾向が認められ、用量との関連性がみられることから肝臓に対して軽微ながら影響があったものと推察された。

従って、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 500 ppm (雄 : 12.2 mg/kg/日 ; 雌 : 13.4 mg/kg/日) 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住友化学株式会社にある。

6. 反復経口投与神経毒性

イソチアニル原体の反復経口投与神経毒性試験の省略理由

(資料6)

イソチアニル原体の反復経口投与神経毒性について、関連する試験結果から考察した。

1 ラットの90日間反復経口投与毒性試験 (資料5-1)

ラット90日間反復経口投与毒性試験は、雌雄ラットに0、20、500、2500および20000ppm(雄：1.18~1238mg/kg、雌：1.39~1398mg/kg)の用量にて実施された。本試験において詳細な状態の観察(外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系および異常行動等の観察)および機能検査(種々の刺激(聴覚刺激、視覚刺激、固有受容器刺激等)に対する感覚運動反応、握力および自発運動量の測定)が実施されたが、いずれにおいても本剤が関連したと考えられる影響は認められず、特異的な神経毒性を示唆する所見は得られていない。

神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄ならびに眼球および付属器における病理組織学的検査においても異常は認められていない。また、脳重量および眼科学的検査においても本剤が関連したと考えられる所見はない。

2 ラット1年間反復経口投与毒性試験 (資料7-3)

ラット1年間反復経口投与毒性試験は、雌雄ラットに0、20、500、2500および20000ppm(雄：2.83~979mg/kg、雌：3.70~1254mg/kg)の用量にて実施された。本試験において詳細な状態の観察(外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系および異常行動等の観察)および機能検査(種々の刺激(聴覚刺激、視覚刺激、固有受容器刺激等)に対する感覚運動反応、握力および自発運動量の測定)が実施されたが、いずれにおいても本剤が関連したと考えられる影響は認められず、特異的な神経毒性を示唆する所見は得られていない。

神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄ならびに眼球および付属器における病理組織学的検査においても異常は認められていない。また、脳重量および眼科学的検査においても本剤が関連したと考えられる所見はない。

3 その他の試験(90日より長期の試験)

下記の長期の試験において、レポートの要約、考察及び結論の中に致死用量以下の用量で本剤が関連したと思われる特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

- (1) 亜急性毒性試験(イヌ;2007年 資料5-2)
- (2) 慢性毒性試験(イヌ;2007年 資料7-4)
- (3) 発がん性試験(ラット;2007年 資料7-1)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(4) 発がん性試験 (マウス; 2007年 資料7-2)

(5) 繁殖試験 (ラット; 2007年 資料8-1)

4 既知神経毒性物質との化学構造相関

有機リン、カーバメート、ピレスロイド化合物などの既知神経毒性物質^{1)、2)}との化学構造に相関はないものと考えられる。

5 考察・結論

ラットの90日反復経口投与毒性試験および1年間反復経口投与毒性試験において詳細な状態の観察および機能検査が実施されているが特異的な神経症状を示唆する毒性症状は認められず、神経毒性に関わる病理組織学的異常所見も何ら認められていない。その他の90日より長期の試験においても、致死用量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められていない。また、本剤の化学構造も既知神経毒性物質と相関はない。従って、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。

以上のことから、イソチアニル原体の反復経口投与神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられる。

[参考文献]

1) EPA Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment (1998)

2) WHO Environmental Health Criteria 223, Neurotoxicity Risk Assessment for Human Health: Principles and Approaches (2001)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

7. 慢性毒性及び発がん性

(1) イソチアニル原体のラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験
(資料7-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

検体純度:

供試動物: Wistar Hannover 系 SPF ラット (Br/Han:WIST@Jcl [GALAS])、1 群雌雄各 21 匹

投与開始時週齢; 5 週齢

投与開始時体重; 雄 106~132 g、雌 101~128 g

投与期間: 1 年間 (雄 2005 年 3 月 31 日~2006 年 4 月 2 日、雌 2005 年 4 月 8 日~2006 年 4 月 10 日)

投与方法: 検体を 0、60、600、6000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、雌雄それぞれ 1 群各 21 匹のラットに 1 年間、混餌経口投与した。投与期間中、検体を混入した飼料は投与開始前に 1 回、投与期間中は 4 週に 1 回の頻度で調製した。

用量設定根拠:

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、触診を含む観察は毎週 1 回行った。

死亡率; 死亡のみられた投与群と発生週及び投与期間中の総死亡動物数について次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

性別	雄		雌	
	30	0-52	11	0-52
投与量 (ppm)/週				
0	0/21	0/21	0/21	0/21
60	1/21	1/21	0/21	0/21
600	0/21	0/21	1/21	1/21
6000	0/21	0/21	0/21	0/21
20000	0/21	0/21	0/21	0/21

投与11週に600 ppm群の雌1例、投与30週に60 ppm群の雄1例がそれぞれ死亡した。病理組織学的検査の結果、雌1例では心臓の心筋変性、肝臓の出血と小葉中心性肝細胞萎縮、リンパ節の出血、骨髄や脾臓の造血亢進、皮下の水腫などが観察され、主要な死因は心臓障害と考えられた。雄1例は骨髄性白血病による死亡であった。その他の用量群の雌雄には死亡は認められなかった。

一般状態の観察；何れの投与群においても、対照群に比較して発生頻度が有意に変動した一般状態の所見は認められなかった。

詳細な状態の観察；以下の項目について詳細な臨床症状を投与開始前1回と、投与期間中毎週1回、観察した。

ケージ内：	興奮、鎮静、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）
ハンドリング：	取り扱い難さ、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、臍などからの分泌物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿潤）、皮膚及び可視粘膜の変化（充血）
オープンフィールド：	跳躍、旋回、痙攣、歩様異常（運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、身づくろい動作（頻度）、立ち上がり姿勢（頻度）、呼吸（促迫、緩徐）、発声、立毛、排尿（回数）、排便（回数）、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

統計学的に有意な発生頻度の変動が認められた臨床症状を次表に示す。

詳細な状態の観察において有意な変動の認められた検査項目

詳細な状態	スコア	週	投与量 (ppm)					週	投与量 (ppm)				
			雄						雌				
			0	60	600	6000	20000		0	60	600	6000	20000
オープンフィールド立ち上がり姿勢	0	1	0	0	7	7	1	2	0	1	0	0	1
	1		21	21	14	14	20		16	18	20	21	20
	2		0	0	0	0	0		5	2	1	0	0
	3		0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
					↓	↓					↓	↓	
	0	12	12	5	9	7	2	6	4	3	0	1	0
	1		9	15	12	14	17		16	16	17	18	20
	2		0	1	0	0	1		1	2	4	2	1
	3		0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
							↑			↑			
	0	34	16	15	15	10	7	7	3	2	0	0	2
	1		4	5	6	11	14		17	19	18	19	19
	2		1	0	0	0	0		1	0	8	2	0
	3		0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
							↑			↑			
	0							9	1	2	0	1	0
	1								18	18	11	15	20
	2								2	1	10	5	1
	3								0	0	0	0	0
									↑				
	0							15	1	3	6	7	1
	1								18	17	18	14	19
	2								2	1	1	0	1
	3								0	0	0	0	0
										↓			
	0							30	15	16	5	12	9
	1								6	4	15	9	12
	2								0	1	0	0	0
	3								0	0	0	0	0
									↑				
	0							40	10	11	7	2	1
	1								11	10	13	18	20
	2								0	0	0	1	0
	3								0	0	0	0	0
										↑	↑		
	0							49	18	14	14	11	10
	1								3	7	6	9	11
	2								0	0	0	1	0
	3								0	0	0	0	0
											↑		
0							61	16	18	13	9	14	
1								5	3	7	12	7	
2								0	0	0	1	0	
3								0	0	0	0	0	
									↑				

スコア：0；なし、1；時々みられる、2；頻繁にみられる、3；連続してみられる
 表中の数値は観察動物数、Dunnnettの多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↓、 $p \leq 0.01$

詳細な状態の観察において有意な変動の認められた検査項 (続き)

詳細な状態	スコア	週	投与量 (ppm)					週	投与量 (ppm)				
			雄						雌				
			0	60	600	6000	20000		0	60	600	6000	20000
オープンフィールド身づくろい動作	0	8						20	20	16	21	21	
	1							1	1	5	0	0	
	2							0	0	0	0	0	
	3							0	0	0	0	0	
										↑			
	0	15						21	20	17	21	21	
	1							0	1	3	0	0	
	2							0	0	0	0	0	
	3							0	0	0	0	0	
										↑			
	0	19						17	21	20	21	21	
	1							4	0	0	0	0	
	2							0	0	0	0	0	
	3							0	0	0	0	0	
									↓	↓	↓	↓	
	0	25						17	19	19	21	21	
	1							4	2	1	0	0	
	2							0	0	0	0	0	
	3							0	0	0	0	0	
											↓	↓	

スコア：0；なし、1；時々みられる、2；頻繁にみられる、3；連続してみられる
 表中の数値は観察動物数、Dunnettの多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↓、 $p \leq 0.01$

上記の表に示すように、詳細な状態の観察において、統計学的に有意な変動がみられた検査項目は、オープンフィールドにおける立ち上がり姿勢と身づくろい動作であった。立ち上がり姿勢では、600 ppm以上の投与群の雌雄において有意な増減が散見してみられた。身づくろい動作では、60 ppm以上の投与群の雌において有意な増減がみられた。これらのオープンフィールドの観察項目の有意な変動は、散発的で持続性がなく、また、投与量と有意な変化の発生に関連性はみられなかった。

機能検査；投与49週時に、各群雌雄10匹ずつを対象として機能検査を、以下の項目について実施した。

自発運動量、握力（前肢、後肢）、感覚運動反応（位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

統計学的に有意な変化が認められた機能検査項目について下表に示す。

検査項目	動物	投与量 (ppm)	カウント/10分間						Total
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
自発運動量	雄	0	402	80	4	8	44	24	561
		60	404	86	↑67	52	40	12	663
		600	517	142	↑33	23	4	28	747
		6000	557	149	20	28	11	18	784
		20000	561	172	15	24	21	20	812

各用量群の数値は平均値、検査動物数は各群 10 匹。
Dunnnett の多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$

雌では、機能検査項目に全投与群で対照群と比較して有意な変化はなかった。

雄では自発運動量が、600 ppm及び60 ppm群において20から30分で、対照群と比較して有意に増加した。一方、6000 ppm及び20000 ppm群では有意な増減はみられなかった。雄におけるその他の機能検査項目に有意な変化はなかった。

従って、これらの変動は投与量と関連性のない変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

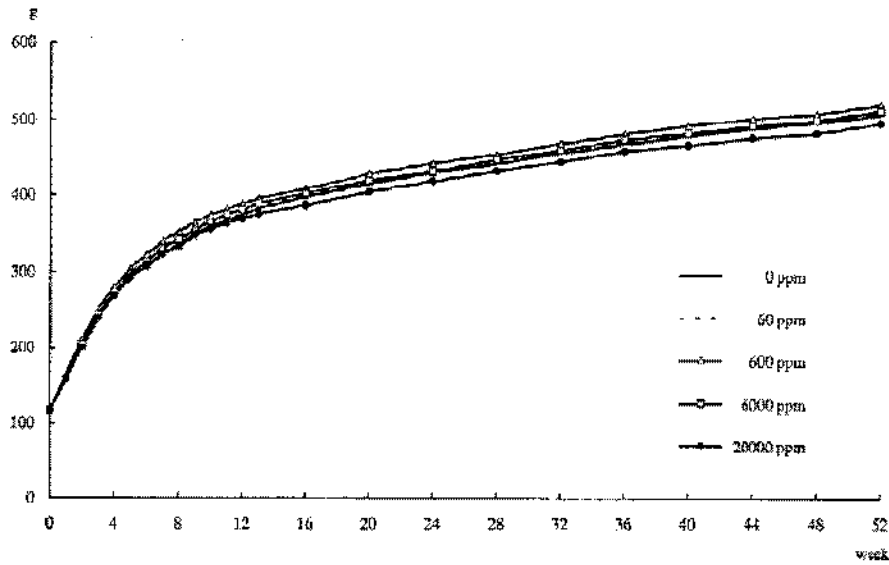
体重変化；全生存動物について、投与開始時（調製飼料の給与開始直前、0週）、投与1週から13週までは毎週1回、投与16週から投与終了時（52週）までは4週に1回の頻度で体重を測定した。また各群の雌雄別に週毎の平均体重及び体重増加量、全期間にわたる平均累積体重増加量を算出した。

平均体重 (g) 及び平均累積体重増加量 (g) に関して統計学的有意差がみられた群の投与週及び値を下表及び下図に示す。

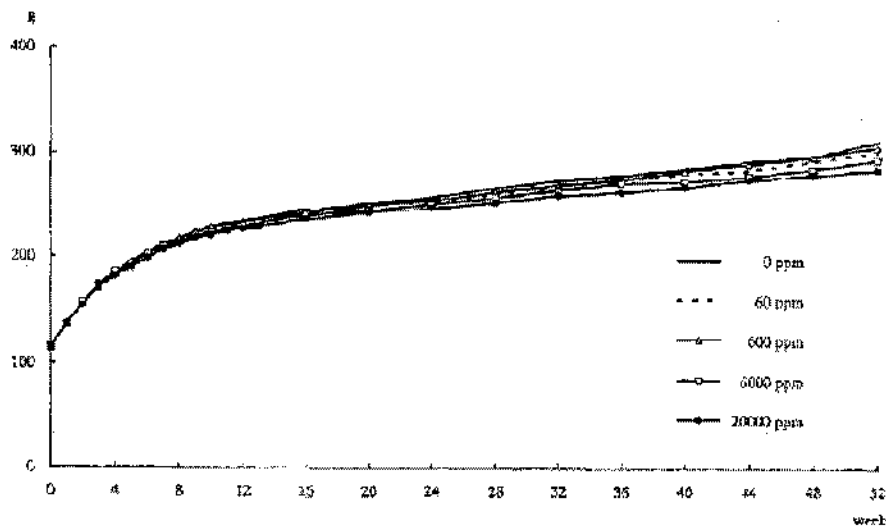
		平均体重				平均累積体重増加量			
		雄		雌		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	20000	0	20000	0	20000	0	20000
週	1					43	↓39		
	28							152	↓138
	44							178	↓159
	52			310	↓283 (91)			196	↓169 (86)

() 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。
Dunnnett の多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



雄ラットの体重変化



雌ラットの体重変化

20000 ppm 群の雄において、投与1週のみ体重増加量の統計学的に有意な低下が認められたが、平均体重は対照群とほぼ同様に推移しており、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

20000 ppm 群の雌において、投与期間終了時の平均体重及び平均累積体重増加量が対照群のそれぞれ91及び86%となり、その低下には統計学的有意差が認められた。ただし、投与期間中における有意な低下は28、44及び52週の体重増加量に観察されたのみであり、また、摂餌量や食餌効率には異常は認められなかったことから、体重に対する検体の影響は軽度なものであったと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全ケージについて投与1週から13週までは毎週1回、投与16週から投与終了時（52週）までは4週に1回の頻度で連続4日分のケージ別摂餌量を測定し、1～13週における食餌効率も算出した。各群の総平均摂餌量及び総平均食餌効率を下表に示す。

投与量 (ppm)	摂餌量 (g/rat/day)		食餌効率 (%)	
	雄	雌	雄	雌
0	18.6	14.6	15.3	9.0
60	18.9	15.2	15.1	8.6
600	19.0	15.4	15.5	8.6
6000	19.5	15.4	15.2	8.2
20000	19.1	15.0	14.6	8.5

()の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

摂餌量及び食餌効率においては投与量に関連するような変化は認められず、これらの項目に検体投与の影響はないと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

(単位：mg/kg/day)

投与量 (ppm)	雄	雌
60	2.83	3.70
600	27.9	37.3
6000	291	381
20000	979	1254

血液学的検査；14、26及び52週間投与終了後に、各群雌雄10匹を対象として以下の項目に関する血液学的検査を実施した。14及び26週間投与終了後では、頸静脈より、52週間投与終了後では、後大静脈より採血した。また、血液塗抹標本を作成した。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、網赤血球数 (Retics)、白血球数 (WBC)、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球 (L)、好中球 (N)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、大型非染色球 (LUC)]

検査項目 (略号)。網赤血球及び白血球のディファレンシャルカウントは絶対値

52週間投与終了後では、血液凝固能を調査するために以下の検査も実施した。

プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

検査項目 (略号)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

さらに、大腿骨骨髓から骨髓細胞を採取し、骨髓有核細胞数の測定及び塗抹標本の作製を行なった。ただし、血液学的検査及び骨髓有核細胞数において、検体による造血器系への影響を疑うような変化は認められなかったため、塗抹標本を用いた骨髓細胞形態検査は実施しなかった。

投与期間中の切迫殺動物は、尾端切断により血液を採取し、塗抹標本を作製し、鏡検して以下の白血球百分率を求めた。

白血球百分率 [リンパ球 (L)、好中球 (N)、桿状核好中球 (St)、分葉核好中球 (Seg)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、その他 (UC)]

検査項目 (略号)

血液学的検査で投与群に認められた統計学的に有意な変動を下表に示す。

性及び投与量 (ppm)	検査項目及び検査時期	雄				雌			
		60	600	6000	20000	60	600	6000	20000
ヘマトクリット値 (Ht)	14*	100	100	101	↓97	100	97	100	96
	26	95	99	98	↓97	99	97	100	98
血色素量 (Hb)	14	101	101	101	↓97	99	96	97	↓94
	52	103	102	103	100	101	97	98	↓95
平均赤血球容積 (MCV)	14	101	98	98	↓95	98	99	98	97
	26	102	98	99	↓96	99	99	99	98
	52	100	97	98	↓96	99	99	98	98
平均赤血球血色素量 (MCH)	14	101	99	98	95	98	98	96	↓95
	26	103	99	99	↓96	99	99	97	↓96
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	26	101	101	100	100	99	99	↓98	↓98
網赤血球数 (Retics)	14	100	107	112	↑121	92	107	111	111
プロトロンビン時間 (PT)	52	101	99	↓94	97	99	98	99	97
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	52	96	95	↓87	↓89	96	97	97	97
白血球数 (WBC)	14	103	↑133	124	127	113	113	129	120
白血球のディファレンシャルカウント									
リンパ球数 (L)	14	108	↑137	↑130	133	107	114	137	129
好中球数 (N)	52	75	88	84	69	96	100	84	↓75
好酸球数 (E)	26	113	125	100	75	100	117	83	↓67
	52	83	83	67	↓58	100	100	71	71
大型非染色球 (LUC)	14	100	167	167	167	100	150	↑200	150

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を。

Dunnett の多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$

*: 検査時期 (週)

20000 ppm 群においてヘマトクリット値が雄の 14 及び 26 週間投与終了後に、血色素量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

が雌雄の 14 週間投与終了後及び雌の 52 週間投与終了後に減少し、検体によって貧血が生じたことが示唆された。これに伴い、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の有意な減少が投与期間中いくつかの検査時期で観察され、貧血が小球性低色素性である可能性が示唆された。また、雄の 14 週間投与終了後にみられた網赤血球数の有意な増加は、検体によってもたらされた貧血に対する生体の反応を示すものと考えられた。

20000 及び 6000 ppm 群の雄では、52 週投与終了後に血液凝固関連項目の活性化部分トロンボプラスチン時間が有意に短縮した。下表に示すように、これら動物の活性化部分トロンボプラスチン時間の値は、背景値の平均値±2SD (17.4~23.8 sec) の範囲内であった。さらに、同じ血液凝固関連項目であるプロトロンビン時間では用量と関連のある変動はなく、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。また、血小板数には両群ともに異常はなかった。従って、これらの群の活性化トロンボプラスチン時間の僅かな短縮に毒性学的意義はないと判断した。

活性化部分トロンボプラスチン時間の背景値との比較 (単位: sec)

項目	背景 データ	投与量 (ppm)				
		0	60	600	6000	20000
活性化部分トロンボプラスチン時間	20.6 ±1.6	21.9 ±1.5	21.0 ±1.9	20.7 ±0.9	↓19.0 ±0.9	↓19.5 ±1.2

検査時期: 52 週間投与終了後、当研究所における同系統ほぼ同週齢の雄ラットの背景値: 個体数は 53 表中の数値は平均値±標準偏差

Dunnett の多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↑、 $p \leq 0.01$

白血球のディファレンシャルカウントでは、20000 ppm 群の雌雄に有意な変動が認められた。好中球の有意な減少が雌の 52 週間投与終了後に観察されたが、これらの動物の白血球数には異常がなく、病理組織学的検査において造血器系組織に異常は観察されなかったことから好中球の有意な減少に毒性学的意義はないと考えた。また好酸球数の有意な減少が雄の 52 週間投与終了後及び雌の 26 週間投与終了後に認められた。しかしながら、ディファレンシャルカウントにおけるこの細胞の絶対数は非常に少なく、実測値では対照群との間の差が僅かであること、及び雌雄それぞれ 1 検査時期でのみ観察された持続性のない変化であったことから、この細胞数の変化に毒性学的意義はないものと考えた。

6000 ppm 群の雌では 26 週間投与終了後に平均赤血球血色素濃度の有意な減少が認められたが、これらの動物には同時期を含めて何れの検査時期にも赤血球関連項目の有意な変動が認められなかったことから、この変化に毒性学的意義はないと判断した。

その他、6000 及び/又は 600 ppm 群における雄又は雌の 14 週間投与終了後に観察され

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

た有意な変化は何れも投与量と関連しない偶発性の変化であると判断した。

血液生化学的検査；14、26及び52週間投与終了後に各群雌雄10匹について以下の項目に関する血液生化学的検査を実施した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

検査項目 (略号)

血液生化学的検査で投与群に認められた統計学的に有意な変動を下表に示す。

性及び投与量 (ppm)		雄				雌			
検査時期及び検査項目		60	600	6000	20000	60	600	6000	20000
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)	14*	(0)	(0)	(1)	↑ (2)	(0)	(0)	(1)	↑ (2)
	26	(0)	(1)	↑ (1)	↑ (3)	(0)	(0)	(1)	↑ (2)
	52	100	100	↑200	↑400	100	100	100	↑200
クレアチニン (Creat)	52	93	↓90	90	↓88	100	95	95	98
総蛋白 (TP)	14	103	↑106	104	104	104	102	102	99
アルブミン (Alb)	14	102	105	103	↑105	104	101	103	100
	52	100	100	99	102	100	102	101	↑105
グロブリン (Glob)	14	104	↑108	106	103	102	103	100	97
血糖 (Gluc)	14	105	115	96	99	90	90	88	↓85
総コレステロール (T.Chol)	14	125	↑137	↑169	↑160	112	128	↑134	↑166
	26	119	↑132	↑159	↑149	112	↑131	↑138	↑160
	52	122	↑134	↑161	↑154	122	↑151	128	↑155
総ビリルビン (T.Bil)	26	↑117	117	117	↑117	100	89	100	111
カルシウム (Ca)	26	101	102	100	101	↑104	102	103	102
無機リン	26	102	112	110	↑114	94	97	111	106
ナトリウム (Na)	52	100	↓99	↓99	↓98	100	99	99	100
カリウム (K)	26	105	106	105	102	105	↑113	↑109	109
塩素 (Cl)	52	100	99	99	↓98	99	99	99	99

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の、ただし雌雄の14及び26週間投与終了後のGGTPは対照群の値が0であったため実測値 (U/L) を括弧を付して表示。

Dunnettの多重比較法、↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↓、 $p \leq 0.01$

*：検査時期 (週)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

20000 ppm 群では、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ及び総コレステロールが雌雄の全検査時期で有意に増加した。

この他、アルブミンが雌雄のそれぞれ52及び14週間投与終了後で、有意に増加したが、各検査時期におけるアルブミンの値は雄では 4.27 ± 0.18 g/dL、雌では 4.81 ± 0.21 g/dLであり、当研究所の背景値は13週の雄及び52週の雌でそれぞれ 4.06 ± 0.21 g/dL (N=83) 及び 4.60 ± 0.23 g/dL (N=53) である。従ってこれらアルブミンの値は、何れも背景値の平均値 $\pm 2SD$ (雄13週、 $3.64 \sim 4.48$ g/dL、雌52週、 $4.14 \sim 5.06$ g/dL) の範囲内であり、軽微な変化であることが示された。さらに、これらの動物の当該検査時期の総蛋白には異常が認められず、血中アルブミンの増加の原因として考えられる脱水を示唆するような検査項目の変動(尿比重、ヘマトクリット値、血中尿素窒素、クレアチニン等の増加)は観察されなかったことから、これらの動物における一時的なアルブミンの有意な増加に毒性学的意義はないものと判断した。さらに雄では、総ビリルビン及び無機リンが26週間投与終了後に有意に増加し、雌では血糖が投与14週間投与終了後に有意に減少したが、これらの変化はそれ以降の検査時期には観察されなかったことから検体投与とは関連しない偶発性のものと判断した。また、雄でクレアチニン、ナトリウム及び塩素が52週間投与終了後に有意に減少したが、クレアチニンについてはその減少に毒性学的意義はないものと判断した。

6000 ppm 群では、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼが雄の投与26及び52週間投与終了後に、総コレステロールが雄の全検査時期及び雌の14及び26週間投与終了後に有意に増加した。

この他、雄ではナトリウムが52週間投与終了後に有意に減少した。

これら以外の変動は何れも投与量と関連しない偶発性の変化であると判断した。

600 ppm 群では、総コレステロールが雄の全検査時期ならびに雌の投与26及び52週間投与終了後に有意に増加した。

この他、雄ではクレアチニン及びナトリウムが52週間投与終了後に有意に減少したが、クレアチニンについてはその減少に毒性学的意義はないものと判断した。

これら以外の変動は何れも投与量と関連しない偶発性の変化であると判断した。

60 ppm 群では用量に関連のある変化は認められなかった。

600 ppm 群以上でみられた γ -グルタミルトランスペプチダーゼ及び総コレステロールの有意な増加は検体の肝臓への影響を示すものであると考えられた。

ナトリウム及び塩素の有意な減少については、20000 及び 6000 ppm 群の雄における腎臓の病理組織学的検査の結果から、検体の腎臓への影響と関連する可能性も考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

しかしながら、次表に示すように、これら電解質の変動は何れの群でも当研究所における同系統ほぼ同週齢の雄ラットの背景値の平均値±2SD（ナトリウム、143.2～151.2 mEq/L；塩素、106.5～114.9 mEq/L）の範囲以内であり、毒性変化とは考えられなかった。

ナトリウム及び塩素値の背景値との比較（単位：mEq/L）

項目	背景データ	投与量 (ppm)				
		0	60	600	6000	20000
ナトリウム	147.2 ±2.0	147.4 ±1.4	146.9 ±1.9	↓145.5 ±1.1	↓145.5 ±1.7	↓144.4 ±1.3
塩素	110.7 ±2.1	111.1 ±2.3	111.4 ±1.8	110.4 ±1.4	109.5 ±1.3	↓108.8 ±1.2

検査時期は52週間投与終了後、背景値の個体数は両電解質ともに53

表中の数値は平均値±標準偏差

Dunnettの多重比較法、↓、 $p \leq 0.05$ ；↓↓、 $p \leq 0.01$

尿検査；投与13、25及び51週時に、各群雌雄10匹ずつを対象として尿検査を、以下の項目について実施した。Aの項目は新鮮尿を、Bの項目は24時間の蓄積尿を用いて検査した。

A： 尿比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン
B： 尿色、尿量、尿沈渣

統計学的に有意な変動のみられた検査項目について次表に纏める。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

週	検査項目	グレード	投与群 (ppm)									
			雄					雌				
			0	60	600	6000	20000	0	60	600	6000	20000
25	尿比重	-						1.027	1.019	1.018	↓1.013	↓1.012
	蛋白	-						3	7	5	9	10
		±						3	1			
		+						4	1	3		
		++							1	2	1	
												↓
	ケトン体	-						5	9	10	10	10
		±						5	1			
									↓	↓	↓	↓
	ウロビリノーゲン	0.1						6	9	9	10	10
1.0							4	1	1			
										↓	↓	
51	ウロビリノーゲン	0.1	5	10	5	9	9					
		1.0	5		5	1	1					
				↓								
	尿沈渣中針状結晶	-	10	10	10	8	3	10	10	10	9	7
		+				2	5				1	3
		++					2					
						↑					↑	

グレード：-；なし、±；痕跡、+；軽度、++；中等度
Dunnettの多重比較法、↑↓、p<0.05；↑↓、p<0.01

尿検査において認められた統計学的に有意な変動は、雄では51週時にみられたウロビリノーゲンの減少(60 ppm群)及び尿沈渣中の針状結晶の増加(20000 ppm群)であり、雌では25週時における尿比重とウロビリノーゲンの減少(6000 ppm以上の投与群)、蛋白の減少(20000 ppm群)及びケトン体の減少(60 ppm群以上)並びに51週時にみられた尿沈渣中の針状結晶の増加(20000 ppm群)であった。

25週時で認められた雌の変化は、51週時には観察されなかったことから、検体投与とは関連しない偶発的なものであると判断した。

60 ppm群の雄の51週時におけるウロビリノーゲンの有意な減少は投与量と関連のない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

偶発的な変動であった。

51 週時に 20000 ppm 群雌雄の尿沈渣中に観察された針状結晶は、無処置動物には認められない異常結晶であることから、検体投与の影響であると考えられたが、病理組織学的検査で腎臓に観察された所見との関連を明らかにできず、その毒性学的意義は疑わしい。

眼科学的検査；馴化期間中に全馴化動物について、投与 52 週時に対照群と高投与群の全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行なった。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体／硝子体、眼底

52 週時の眼科学的検査において、20000 ppm 群の雄 1 例で角膜混濁が観察されたが、同様の変化は対照群の雄 1 例にも観察されたため、この変化と検体投与との関連はないと判断した。同群の雌を含めてその他の群には眼科学的検査における異常は認められなかった。

臓器重量；52週間投与終了後に生存動物の中から各群雌雄10匹ずつについて、剖検後、以下の臓器の絶対重量を測定し、相対重量も算出した。

脳、甲状腺（上皮小体を含む、両側）、心臓、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、卵巣（両側）、子宮

臓器重量において統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

性及び用量 (ppm)		雄				雌			
		60	600	6000	20000	60	600	6000	20000
検査項目		60	600	6000	20000	60	600	6000	20000
最終体重		104	102	103	100	96	99	94	89
甲状腺	相対重量	108	116	100	↑114	92	109	99	100
	絶対重量	105	113	113	↑125	102	114	112	112
肝臓	相対重量	101	↑111	↑109	↑125	105	↑114	↑119	↑126
	絶対重量	106	110	↑111	↑113	98	102	99	98
腎臓	相対重量	102	106	108	↑112	102	104	105	111

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。

Dunnett の多重比較法 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$

20000 ppm 群の雌雄において肝臓の相対重量が有意に増加した。さらに雄では肝臓の絶

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

対重量、甲状腺の相対重量ならびに腎臓の絶対及び相対重量が有意に増加した。

6000 ppm群の雌雄において肝臓の相対重量が、雄において腎臓の絶対重量が有意に増加した。

600 ppm群の雌雄において肝臓の相対重量が有意に増加した。

60 ppm群の雌雄には重量が対照群に比較して有意に増減した臓器はなかった。

600 ppm以上の投与群の雌雄で観察された肝臓の相対重量の増加と、20000 ppm群の雄で認められた絶対重量の増加は、検体投与の影響と考えられた。また6000 ppm群雄の腎臓の絶対重量の増加と、20000 ppm群雄の腎臓の絶対重量及び相対重量の増加は検体投与の影響と考えられた。

20000 ppm群の雄で認められた甲状腺の相対重量の増加は、絶対重量には有意な増加がなく、また病理組織学的検査でも甲状腺に異常はなかったが、高投与群のみに観察された変化であることから、検体投与によるものであることを否定できなかった。

肉眼的病理検査；投与期間中の死亡・切迫殺動物を含めた全動物について剖検を実施し、肉眼的異常を記録した。

全投与群の雌雄において、対照群と比較して種類及び頻度に明らかな差が認められた剖検所見はなかった。

病理組織学的検査；次に示す動物／臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 対照群及び20000 ppm群の全動物から採取した下表に示す臓器・組織
- (2) 60, 600及び6000 ppm群の死亡・切迫殺動物から採取した下表に示す臓器・組織
- (3) 60, 600及び6000 ppm群の計画殺動物の雄から採取した肝臓及び腎臓ならびに雌雄から採取した肺、前胃及び肉眼的異常部位

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髄（胸骨及び片側大腿骨）、膝関節（片側）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、精のう（両側）、凝固腺（両側）、卵巣（両側）、子宮（角部及び頸部）、瞳、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

対照群に比較して発生頻度に統計学的有意差が認められた組織所見を次表に示す。

臓器・病変	性及び投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	60	600	6000	20000	0	60	600	6000	20000
肺：	(N=)	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
肺胞壁細気管支化		0	0	0	1	↑13	0	0	0	0	1
前胃	(N=)	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
境界部粘膜上皮過形成		0	0	0	↑9	↑16	0	0	0	4	↑15
肝臓：	(N=)	21	21	21	21	21	21	0	1	0	21
びまん性肝細胞肥大		0	0	0	0	↑10	0	-	0	-	0
腎臓：	(N=)	21	21	21	21	21	21	0	1	0	21
近位尿細管直部腔拡張		0	0	0	1	↑7	0	-	0	-	0
尿細管好塩基性化		2	3	7	6	↑12	4	-	0	-	6

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数、-：対象動物がいないため検査を実施せず
Fisherの直接確率計算法、↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$

肺では、20000 ppm 群の雄で肺胞壁の細気管支化の発生頻度が有意に増加した。同様の変化は20000 ppm 群の雌及び6000 ppm 群の雄にも観察されたが、発生頻度は各1例のみであり、20000 ppm 群の雄の1匹が中等度の病変を示した以外はいずれの動物でも病変の程度は軽度であった。

前胃では、20000 ppm 群の雌雄及び6000 ppm 群の雄において、境界部粘膜上皮過形成の発生頻度が有意に増加した。本所見は6000 ppm 群の雌の4匹にも観察され、検体投与の影響があったものと考えられた。組織学的には前胃の腺胃との境界部に限局した病変であり、潰瘍などの炎症性病変は伴わなかった。いずれの動物においても病変の程度は軽度であった。

肝臓では、20000 ppm 群の雄において、びまん性肝細胞肥大の発生頻度が有意に増加した。病変の程度は何れも軽度であった。

腎臓では、20000 ppm 群の雄において近位尿細管直部腔拡張及び尿細管好塩基性化の発生頻度が有意に増加した。腎臓の近位尿細管直部腔拡張は6000 ppm 群の雄の1例にも観察された。両所見とも病変の程度は全て軽度であった。

600 及び 60 ppm 群の雌雄には、対照群に比較して種類及び発生頻度に明らかな差が認められた病理組織学的所見はなかった。

以上の結果から、検体投与に起因すると考えられる変化として、体重減少、貧血、肺、前胃、肝臓、腎臓ないし甲状腺に対する影響を示唆する所見が600 ppm 群以上の投与群で認められた。60 ppm 群では検体投与と関連性のある変化はなかった。

従って、Wistar Hannover 系 SPF ラットにおける検体の無毒性量は、本試験条件下では雌雄とも60 ppm (雄 2.83 mg/kg/日、雌 3.70 mg/kg/日) と判断した。