

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

## 12) 繁殖毒性及び催奇形性

### (1) イソキサチオン原体のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No.28)

試験機関：

報告書作成年：1975年

検体純度： %

供試動物：Wistar 今道系ラット、1群雄 25 匹 雌 40 匹、投与開始時 3 週齢

投与期間：P 世代；投与開始から F<sub>1b</sub> 児離乳時までの約 27 週間

F<sub>1</sub> 世代；離乳時から F<sub>2b</sub> 児離乳時までの約 27 週間

F<sub>2</sub> 世代；離乳時から F<sub>3b</sub> 児離乳時までの約 27 週間

F<sub>3</sub> 世代；離乳後から 13 週間

(1972年 11月～1974年 9月)

投与方法：検体を 0、2.5 および 12.5 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および死亡率；全動物の全検査期間に一般状態および生死を毎日観察した。

体重および摂餌量；P 世代の全動物、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> および F<sub>3</sub> 世代の発育観察用動物を対象に、生育期間中には週 2 回の頻度で体重および摂餌量を測定した。また、各世代の妊娠動物については、3 日毎に体重および摂餌量を測定した。

交配および妊娠の確認；雌雄 1 対 1 で同居させ、早朝に膣栓の有無を調査し、その後膣垢中の精子により交尾を確認した。さらに、交尾 15 日後には placental sign により妊娠を確認した。膣栓または膣垢中の精子を確認した日を妊娠 0 日とした。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

交尾率 = 交尾した雌動物数 / 交配に用いた雌動物数 × 100

妊娠率 = 妊娠した雌動物数 / 交尾した雌動物数 × 100

分娩率 = 生存児を出産した雌動物数 / 妊娠した雌動物数 × 100

哺育率 = 離乳児数 / 哺育 1 日の生存児数 × 100

血液学的検査；発育観察用に選抜された各群 5 腹の F<sub>1b</sub> および F<sub>2b</sub> 動物および各群 10 腹の F<sub>3b</sub> 動物を対象に、13 週間育成後に頸動脈切断により採血し、以下の項目の測定を行っ

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

た。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量

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

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)、総コレステロール、尿素窒素、グルコース、総蛋白、アルブミン/グロブリン比

また、血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性値も測定した。

臓器重量；発育観察用に選抜された各群 5 腹の F<sub>1b</sub> および F<sub>2b</sub> 動物および各群 10 腹の F<sub>3b</sub> 動物を対象に、13 週間育成後に頸動脈切断により放血死させ、以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、前立腺、精囊、卵巣、子宮

病理組織学的検査；発育観察用に選抜された各群 5 腹の F<sub>1b</sub> および F<sub>2b</sub> 動物および各群 10 腹の F<sub>3b</sub> 動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、前立腺、精囊、卵巣、子宮、顎下腺、膵臓、胃、回腸、腸間膜リンパ節、骨髄

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育(13週)		生死および行動の観察(毎日) 体重、摂餌量を週2回測定
	1回目交配	雌1対雄1で同居、交尾は膣栓、 膣垢中精子で確認(妊娠0日)	交配状況の観察
	妊娠(3週)		体重、摂餌量を3日毎に測定
	出産		出産状況の観察
	哺育(3週)		産児数(生存および死亡)を記録
	離乳	F <sub>1a</sub> 児の屠殺・廃棄	生後21日の生存児動物数を記録
	2回目交配	(1回目交配に準ずる)	(1回目交配に準ずる)
	妊娠(3週)	各群20匹の妊娠ラットを選抜し、 そのうち5匹を催奇形性検査用とする	(1回目交配に準ずる)
	出産		出産状況の観察
	哺育(3週)	母動物各群5匹を発育観察用、 各群10匹を継代用として選抜	産児数(生存および死亡)、性別、外表異常を記録
離乳	継代用の同腹児数を雄2匹雌4匹に調整	発育観察用動物の体重を生後1、7、14、 21日に測定	
F <sub>1</sub>	生育(13週)	親動物の屠殺 発育観察用動物の屠殺、検査	発育観察用動物の行動異常、膣開口日齢 の検査、体重、摂餌量を週2回測定
	1回目交配	(P世代に準ずる)	13週後に血液学的検査、血液生化学的検査、 肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査
	妊娠(3週)		
	出産		(P世代に準ずる)
	哺育(3週)		(P世代に準ずる)
	離乳	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	2回目交配	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	出産		(P世代に準ずる)
	哺育(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
離乳	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)	
F <sub>2</sub>	生育(13週)		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	1回目交配	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)	
	妊娠(3週)		
	出産		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
哺育(21日)		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)	
離乳	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)		

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

(表の続き)

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F <sub>2</sub>	2回目交配 妊娠(3週)	各群 20 匹の妊娠ラットを選抜し、そのうち 10 匹を催奇形性検査用とする	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	出産		
F <sub>3</sub>	哺育(3週)	母動物各群 10 匹を発育観察用とする	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	離乳		
	生育(13週)	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)

結 果 :

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		2.5	12.5	
検体摂取量 (mg/kg/日)	P 世代	雄	0.25	1.25
		雌	0.25	1.26
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.24	1.20
		雌	0.24	1.21
	F <sub>2</sub> 世代	雄	0.26	1.30
		雌	0.27	1.33
	F <sub>3</sub> 世代	雄	0.22	1.11
		雌	0.22	1.12

概 要 : 次頁の表に示した。

育成中および交配期間中に各世代に数例の死亡がみられたが、いずれも投与濃度に関係なく、対照群の F<sub>1b</sub> 動物 2 例がケージ故障により死亡した以外は全て剖検で肺に出血点・水腫を認め、胸水の増量がみられたことから、肺感染症による死亡と考えられた。

いずれの世代でも、妊娠中の体重増加、摂餌量に著変はみられなかった。交尾率、生存児数、哺育率が P 世代対照群において低値であったが、次世代以降は回復した。また、12.5 ppm 群の F<sub>1</sub> 世代第 2 産で哺育率が軽度に低下したが、次世代で回復した。これらの変化は用量および世代に関連性がないことから、検体投与による影響とは考えられない。

出生児の発育に及ぼす影響を、生存児数、膈開口日齢、体重変化、摂餌量、一般状態等について調べたが、著変はなく、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検所見、臓器重量、病理組織学的検査においても異常は認められなかった。

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

以上の結果から、3 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、親動物および出産児の発育に対しても、繁殖能に対しても何ら影響はみられなかった。

従って、無毒性量は親動物および児動物に対して 12.5 ppm (P: 雄 1.25 mg/kg/日、雌 1.26 mg/kg/日、F<sub>1</sub>: 雄 1.20 mg/kg/日、雌 1.21 mg/kg/日、F<sub>2</sub>: 雄 1.30 mg/kg/日、雌 1.33 mg/kg/日、F<sub>3</sub>: 雄 1.11 mg/kg/日、雌 1.12 mg/kg/日) と判断される。

繁殖については最高投与量の 12.5 ppm でも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保土谷 UPL 株式会社にある。

結果の概要

世代		親:P、児:F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub>			親:F <sub>1</sub> 、児 F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub>			親:F <sub>2</sub> 、児 F <sub>3a</sub> 、F <sub>3b</sub>			
投与量 (ppm)		0	2.5	12.5	0	2.5	12.5	0	2.5	12.5	
動物数	雄	25	25	25	20	20	20	20	20	20	
	雌	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
一般状態		検体投与に起因する異常なし									
死亡率 (%)	雄	0	0	0	10	0	0	0	5	0	
	雌	2.5	5	2.5	0	0	0	0	0	0	
体重変化 <sup>a)</sup>	生育期	—	有意差なし			/			/		
	妊娠中	—	有意差なし			—	有意差なし		—	有意差なし	
摂餌量	生育期	異常なし			/			/			
	妊娠中	異常なし			異常なし			異常なし			
生育期 検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	—	0.25	1.25	/			/			
	雌	—	0.25	1.26	/			/			
交尾率 (%)	a	75.0	85.0	82.5	95.0	85.0	90.0	100	97.5	100	
	b	79.3	81.3	93.9	94.7	94.1	88.9	100	97.4	95.0	
妊娠率 (%)	a	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	b	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
分娩率 (%)	a	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	b	100	100	95.7	100	100	100	100	100	100	
妊娠期間 <sup>a)</sup> (日)	a	21	21	21	21	21	21	21	21	21	
	b	21	21	21	21	21	21	21	21	21	
哺育率 (%)	a	46.2	51.2	57.9	75.2	73.4	73.9	73.5	65.0	60.2	
	b	79.5	91.5	91.1	91.0	84.9	74.9	96.3	82.9	93.0	
平均出生児数	a	11.3	13.5	11.5	12.7	13.4	12.8	11.3	12.8	11.9	
	b	12.6	12.9	13.7	12.9	14.3	14.2	12.4	15.3	15.2	
児動物 性比 (雄%)	哺育 1日	a	1.02	0.91	0.94	1.04	1.07	1.05	1.16	1.07	1.00
		b	0.96	1.05	1.13	0.95	1.07	1.02	1.01	1.21	1.24
	哺育 21日	a	1.15	0.97	1.02	0.79	0.94	0.92	1.16	0.95	0.92
		b	0.96	1.05	1.13	0.78	0.93	0.93	1.04	1.06	1.23

/ : 測定せず

— : 対照群

a) 対照群との有意差検定は、t 検定を用いて行った。

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

結果の概要 (つづき)

世代			親:P、児:F <sub>1b</sub>			親:F <sub>1</sub> 、児 F <sub>2b</sub>			親:F <sub>2</sub> 、児 F <sub>3b</sub>				
投与量 (ppm)			0	2.5	12.5	0	2.5	12.5	0	2.5	12.5		
発育観察	哺育期 体重 <sup>a)</sup> (g)	哺育 1日	雄	5.8	6.1	6.1	5.6	5.9	5.4	6.1	6.0	5.8	
			雌	5.3	5.5	5.5	5.2	5.6	5.0	5.6	5.6	5.4	
		哺育 7日	雄	11.8	13.1	12.8	13.6	14.0	11.1	13.8	12.5	12.3	
			雌	10.7	12.1	11.8	12.8	13.5	11.0	13.0	11.8	11.9	
		哺育 14日	雄	22.1	24.2	22.4	25.3	25.0	21.8	24.1	23.5	22.7	
			雌	20.7	22.1	21.8	23.7	25.1	21.2	22.8	23.2	21.4	
	哺育 21日	雄	31.9	33.1	31.6	36.2	37.7	32.9	38.2	36.7	36.1		
		雌	29.0	29.8	29.9	34.0	37.5	32.7	36.5	36.3	35.0		
	生存 動物数	生後 1日	雄	34	32	38	29	30	36	69	77	77	
			雌	27	40	34	36	34	34	68	67	69	
		生後 21日	雄	27	32	35	29	30	27	68	66	68	
			雌	19	37	33	34	32	30	67	62	64	
		生後 112 日	雄	27	32	34	29	30	27	68	65	67	
			雌	18	37	32	34	32	30	67	61	64	
	一般状態			検体投与に起因する異常なし									
	臆開口日齢			38.7	36.9	40.7	39.2	38.6	39.6	35.2	36.3	35.0	
	体重変化 <sup>a)</sup>	雄	—	有意差なし			—	有意差なし			—	有意差なし	
		雌	—	有意差なし			—	有意差なし			—	有意差なし	
摂餌量	雄	異常なし			異常なし			異常なし					
	雌	異常なし			異常なし			異常なし					
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	—	0.24	1.20	—	0.26	1.30	—	0.22	1.11			
	雌	—	0.24	1.21	—	0.27	1.33	—	0.22	1.12			
血液学的検査 <sup>a)</sup>			—	有意差なし			—	有意差なし			—	有意差なし	
血液生化学的検査 <sup>a)</sup>			—	有意差なし			—	有意差なし			—	有意差なし	
臓器重量 <sup>a)</sup>			—	有意差なし			—	有意差なし			—	有意差なし	
肉眼的病理検査			検体投与に起因する異常なし										
病理組織学的検査			検体投与に起因する異常なし										

— : 対照群

a) 対照群との有意差検定は、t 検定を用いて行った。

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

(2) イソキサチオン原体のラットを用いた催奇形性試験

(資料 No.28)

試験機関：

報告書作成年：1975年

検体純度： %

供試動物：Wistar 今道系妊娠ラット、交配時約 24 週齢、1 群 4～10 匹

前述の繁殖毒性試験の各世代、第 2 産児妊娠ラットを使用した。

投与期間：各世代離乳時（投与開始）から第 2 産児妊娠 20 日までの約 24 週間

（1972 年 11 月～1974 年 5 月）

投与方法：検体を 0、2.5 および 12.5 ppm 含有した飼料を離乳時から第 2 産児妊娠 20 日\*まで自由に摂取させた。

\*）膈栓または膈垢中の精子が確認された日を妊娠 0 日として起算した。

観察・検査項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し、妊娠確認日を 0 日として、3 日毎に体重および摂餌量を測定した。妊娠 20 日目にエーテルで麻酔死させ、開腹後、子宮、卵巣の状態を観察し、生存胎児数および死亡胚胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重および外表異常の観察を行った。さらに、骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査した。

結果：概要を次頁の表に示した。

P 世代の 2.5 ppm 投与群に死亡胚胎児数が多くみられたが、1 母体の着床数が 25 例と異常に多く、その中の 13 例が死亡していたため、無処置ラットにおいても往々これらの現象が観察されていることから、検体投与に関連があるとは考えられない。また、尾椎骨の骨化数において、危険率 5% で有意な尾椎骨の骨化数減少が F<sub>1b</sub> の 12.5 ppm 投与群でみられたが、同様の傾向が F<sub>2b</sub> 及び F<sub>3b</sub> の同投与群ではみられないため検体投与に関連しない偶発的な所見であると考えた。

以上の結果から、3 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、母動物および胎児動物における無毒性量は 12.5 ppm (P : 0.94 mg/kg/日、F<sub>1</sub> : 0.99 mg/kg/日、F<sub>2</sub> : 1.03 mg/kg/日) であった。また、最高投与量の 12.5 ppm でも胎児動物に対しても催奇形性を及ぼさないと判断される。



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

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

結果の概要

世代		親:P、児:F <sub>1b</sub>			親:F <sub>1</sub> 、児:F <sub>2b</sub>			親:F <sub>2</sub> 、児:F <sub>3b</sub>			
投与量 (ppm)		0	2.5	12.5	0	2.5	12.5	0	2.5	12.5	
親動物	1群当り動物数	4	5	5	5	5	5	10	10	10	
	一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった									
	死亡率 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	妊娠中体重変化 <sup>a)</sup>	-	有意差なし		-	有意差なし		-	有意差なし		
	妊娠中摂餌量	異常なし			異常なし			異常なし			
	妊娠中検体摂取量 (mg/kg/日)	-	0.18	0.94	-	0.19	0.99	-	0.20	1.03	
	着床所見	平均着床数	16.3	17.6	17.2	15.4	15.2	15.0	16.4	16.4	17.2
		平均生存胎児数	14.5	13.8	15.8	14.0	13.8	14.0	14.4	15.5	15.5
		死亡胎児数	7	19	7	7	7	5	20	9	17
		死亡胎児率 (%)	10.8	21.6	8.1	9.1	9.2	6.7	12.2	5.5	9.9
胎児動物	体重 (g) <sup>a)</sup>	3.91	3.76	3.76	3.76	3.78	3.78	3.66	3.73	3.79	
	性比	1.00	0.92	1.55	1.12	1.16	0.84	0.97	1.12	0.85	
	検査胎児数	58	69	79	70	69	70	144	155	155	
	外表異常胎児数:										
	水頭症と無眼球症の合併	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	左小眼球症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	右後肢多趾症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	骨格異常胎児数:										
	頸椎左第3・第4椎弓癒合	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	骨格変異胎児数:										
	頸肋	1	0	0	0	2	1	2	1	0	
	13肋骨短小	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腰肋	0	6	2	0	5	1	5	0	0	
尾椎骨の骨化数 <sup>a)</sup>	4.31	4.33	↓3.97	4.09	4.41	4.21	4.14	4.19	4.51		

- : 対照群

死亡胎児率 (%) = (吸収胎児数 / 着床数) × 100

性比 = (雄胎児数 / 雌胎児数)

a) 対照群との有意差検定は、t検定を用いて行った (↑↓: P < 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保土谷 UPL 株式会社にある。

(3) イソキサチオン原体のラットを用いた催奇形性試験

(資料 No.42)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度： %

供試動物：Wistar 系 (RccHan:WIST) ラット、投与開始時 11~13 週齢、1 群 25 匹

投与期間：妊娠期間 15 日間 (2012 年 10 月 25 日~11 月 8 日)

投与方法：検体をコーン油に溶解し、5、10、20 mg/kg の用量で、妊娠 5 日から 19 日まで毎日 1 回強制経口投与した。また、対照群には媒体として用いたコーン油のみを同様に投与した。投与容量は 4 mL/kg とした。なお、妊娠 0 日は膣垢中の精子確認日とした。

観察・検査項目：

親動物；一般状態を毎日 3 回 (投与前、投与後約 2 時間及び夕刻) 観察し、体重及び餌重量を妊娠 0、3、5、8、11、14、17 及び 20 日に測定し、妊娠 0~3、3~5、5~8、8~11、11~14、14~17、17~20 日の摂餌量を算出した。妊娠 20 日に炭酸ガス吸入により安楽死させた後、帝王切開し、妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収胚数を検査した。

生存胎児；剖検時に体重を測定し、性別判定及び外表異常の観察を行った後、アセト・アルコールホルマリン液に固定した。腹毎に約半数の同腹児について内臓検査を実施した。残りの胎児については、骨格標本 (アリザリンレッド及びアルシアンブルー染色標本) を作製し骨格検査を実施した。

結果：概要を次ページ以降の表に示した。

対照群、5 及び 10 mg/kg 投与群では、死亡及び一般状態の変化は認められなかった。20 mg/kg 群では、1/25 例が妊娠 20 日に死後発見された。20 mg/kg 投与群では、一般症状の変化として嗜眠、色素涙、虚弱及び身震いが妊娠 7 日以降一部の動物で継続的に観察された。

体重及び体重増加量では、5 及び 10 mg/kg 投与群に、投与に関連した変化は認められなかった。20 mg/kg 投与群では、投与期間を通じて有意な体重低値及び妊娠 11~14 日を除く妊娠期間に有意な体重増加量の低値が認められた。

摂餌量では、5 mg/kg 投与群には、投与に関連した変化は認められなかった。10 mg/kg

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

投与群では妊娠 8～11 日の平均摂餌量が有意な増加を示したが、他の測定日では同様の変化は認められず一時的な変化であった。20 mg/kg 投与群では、検体投与に関連して投与期間を通じた有意な平均摂餌量の減少が認められた。

病理学的検査では、20 mg/kg 投与群の死亡動物で、肺のうっ血が認められたが、他の動物には検体投与と関連のある所見は認められなかった。

妊娠子宮重量では、対照群と 5 及び 10 mg/kg 投与群との間に差は認められなかった。

20 mg/kg 投与群では、統計学的な有意差は認められないものの、低値傾向を示した。

着床所見では、対照群と全ての検体投与群との間に差は認められなかった。

平均胎児数及び性比では、対照群と全ての検体投与群との間に差は認められなかった。

20 mg/kg 投与群で、胎児体重（雌雄別及び雌+雄）の有意な低値\*が認められた。外表、内臓及び骨格検査では、認められた所見はいずれも偶発的な変化と考えられ、いずれの検体投与群においても検体投与に関連した異常あるいは変異所見は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物における無毒性量は 10 mg/kg/日であった。また、10 mg/kg/日までは胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

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

投与群 (mg/kg/日)	0	5	10	20	
1群当りの動物数	25	25	25	25	
親動物	一般状態				
	嗜眠	0	0	0	10
	虚弱	0	0	0	10
	色素涙	0	0	0	7
	身震い	0	0	0	7
	死亡動物数	0	0	0	1
	流産/早産した動物数	0	0	0	0
	不妊動物数	4	3	4	5
	妊娠動物数	21	22	21	19
	生存児を有する母動物数	21 (84.00%)	22 (88.00%)	21 (84.00%)	19 (79.17%)
	全てが生存児の母動物数	15 (60.00%)	14 (56.00%)	15 (60.00%)	16 (66.67%)
	死亡児を有する母動物数	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.17%)
	全てが死亡児の母動物数	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.17%)
	吸収胚を有する母動物数	6 (24.00%)	8 (32.00%)	5 (20.00%)	3 (12.50%)
	全てが吸収胚の母動物数	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.00%)	0 (0.0%)
	体重 (g) <sup>※b</sup>				
	妊娠 0 日	245.48 ± 9.98	243.87 ± 10.92	245.94 ± 8.63	243.86 ± 8.32
	妊娠 8 日	270.77 ± 12.00	270.66 ± 13.71	274.00 ± 11.15	↓259.40 ± 8.82
	妊娠 11 日	285.19 ± 11.70	285.44 ± 14.87	288.76 ± 12.37	↓262.74 ± 11.31
	妊娠 14 日	299.51 ± 12.47	299.92 ± 16.47	304.16 ± 12.98	↓272.02 ± 15.66
	妊娠 17 日	326.26 ± 14.91	327.06 ± 18.56	328.85 ± 16.18	↓286.98 ± 19.68
	妊娠 20 日	356.62 ± 19.46	361.19 ± 20.06	360.75 ± 18.83	↓297.36 ± 26.66
	妊娠 20 日 <sup>a</sup>	293.57 ± 13.78	294.69 ± 17.38	295.73 ± 12.38	↓241.42 ± 21.77
	体重変化 (率) <sup>※b</sup>				
	5-8 日	2.90 ± 1.16	2.95 ± 1.03	3.04 ± 1.64	↓-1.75 ± 3.25
	8-11 日	5.34 ± 1.05	5.46 ± 0.95	5.39 ± 1.76	↓1.30 ± 3.23
	11-14 日	5.03 ± 0.98	5.07 ± 1.23	5.35 ± 1.79	3.52 ± 3.42
	14-17 日	8.93 ± 1.80	9.05 ± 1.60	8.11 ± 2.33	↓5.49 ± 3.68
	17-20 日	9.28 ± 2.28	10.45 ± 1.64	9.71 ± 2.51	↓3.56 ± 4.84
	摂餌量 (g) <sup>※b</sup>				
5-8 日	59.60 ± 4.85	59.52 ± 5.94	61.74 ± 5.96	↓50.53 ± 8.14	
8-11 日	63.25 ± 4.96	63.87 ± 10.19	↑66.81 ± 5.77	↓40.17 ± 9.86	
11-14 日	69.03 ± 5.03	68.68 ± 8.24	70.13 ± 6.72	↓51.29 ± 12.82	
14-17 日	72.34 ± 6.07	69.95 ± 7.00	73.65 ± 6.36	↓50.75 ± 12.61	
17-20 日	70.70 ± 8.04	68.41 ± 10.51	68.11 ± 7.42	↓37.85 ± 16.60	
死亡動物の剖検所見					
肺：うっ血				1	
妊娠子宮重量 (g) <sup>※b</sup>	63.06 ± 16.01	66.50 ± 10.27	65.02 ± 20.70	55.94 ± 12.23	

※平均値 ± 標準偏差,

a : 妊娠 20 日の補正体重 = 妊娠 20 日の体重 - 妊娠子宮重量,

b : Bartlett 検定で有意差がない場合、分散分析 (ANOVA) および Dunnett 検定。Bartlett 検定で有意差がある場合、Student の t 検定 ↑↓ : p ≤ 0.05, ↑↑ : p ≤ 0.01。

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

投与群 (mg/kg/日)		0	5	10	20	
親動物	母動物数	21	22	21	20	
	着床所見 <sup>※b</sup>	平均黄体数	15.10±1.64	14.32±1.64	15.48±2.42	14.35±1.50
		平均着床数	11.90±3.13	12.73±2.05	12.24±3.60	12.50±2.95
		平均生存胎児数	11.43±3.16	12.23±2.09	11.81±3.96	11.50±4.07
		平均死亡胎児数	0±0	0±0	0±0	0.75±3.35
		平均吸収胚数	0.48±1.12	0.50±0.74	0.43±0.81	0.25±0.72
		着床前胚損失率 (%)	20.97±20.15	11.07±9.87	19.02±24.90	12.61±18.21
		着床後胚損失率 (%)	4.30±8.97	3.87±5.59	8.44±22.38	7.16±22.76
		生存胎児率 (%)	95.70±8.97	96.13±5.59	91.56±22.38	92.84±22.76
死亡胎児率 (%)	0±0	0±0	0±0	5.00±22.36		
胎児動物	平均雄胎児数 <sup>※b</sup>	6.24±1.95	5.95±2.34	6.50±2.33	6.32±1.95	
	平均雌胎児数 <sup>※b</sup>	5.19±2.02	6.27±2.19	5.90±1.74	5.79±2.32	
	平均総胎児数 <sup>※b</sup>	11.43±3.16	12.23±2.09	12.40±2.96	12.11±3.13	
	性比 (雄/雌) <sup>※b</sup>	143.61±74.34	119.25±85.82	119.70±55.91	131.13±81.05	
	平均雄胎児体重 (g) <sup>※b</sup>	3.49±0.25	3.41±0.51	3.45±0.41	↓3.00±0.54	
	平均雌胎児体重 (g) <sup>※b</sup>	3.32±0.22	3.19±0.48	3.25±0.36	↓2.82±0.49	
	平均胎児体重 (g) <sup>※b</sup>	3.40±0.21	3.29±0.48	3.36±0.38	↓2.92±0.52	
	検査胎児数	240	269	248	230	
	外表検査 <sup>c</sup> /観察胎児数	240	269	248	230	
	矮小児	0 (0.0) [0]	1 (0.4) [1]	0 (0.0) [0]	↑16 (7.0) [1]	
	内臓検査 <sup>c</sup> /観察胎児数	115	130	119	103	
	無眼球	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (1.0) [1]	
	心臓: 変形	1 (0.9) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	
	腸管: うっ血	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (1.0) [1]	
	腎臓: うっ血	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (1.0) [1]	
	骨格検査 <sup>c</sup> /観察胎児数	125	139	129	111	
	頭頂骨 骨化遅延	2 (1.6) [1]	1 (0.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	
	頭頂間骨 骨化遅延	9 (7.2) [5]	↓1 (0.7) [1]	4 (3.1) [3]	3 (2.7) [3]	
	後頭骨 骨化遅延	7 (5.6) [4]	4 (2.9) [4]	↓1 (0.8) [1]	↓0 (0.0) [0]	
	後頭骨 二分骨化	0 (0.0) [0]	2 (1.4) [2]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	
	第9胸椎椎体 ダンベル状骨化	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	
	第10胸椎椎体 ダンベル状骨化	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	
	第11胸椎椎体 ダンベル状骨化	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (0.9) [1]	
	第12胸椎椎体 ダンベル状骨化	1 (0.8) [1]	2 (1.4) [2]	0 (0.0) [0]	1 (0.9) [1]	
	第1胸骨分節 未骨化	0 (0.0) [0]	↑10 (7.2) [↑4]	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	
	第2胸骨分節 欠損	0 (0.0) [0]	1 (0.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (0.9) [1]	
	第2胸骨分節 二分骨化	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (0.9) [1]	
	第2胸骨分節 ダンベル状骨化	0 (0.0) [0]	1 (0.7) [1]	0 (0.0) [0]	3 (2.7) [2]	
	第2胸骨分節 低形成	3 (2.4) [3]	0 (0.0) [0]	3 (2.3) [2]	1 (0.9) [1]	
	第2胸骨分節 未骨化	1 (0.8) [1]	↑13 (9.4) [6]	↑14 (10.9) [7]	↑8 (7.2) [4]	
	第3胸骨分節 二分骨化	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	
	第3胸骨分節 形態異常	1 (0.8) [1]	1 (0.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (0.9) [1]	
	第3胸骨分節 未骨化	0 (0.0) [0]	↑10 (7.2) [4]	2 (1.6) [2]	0 (0.0) [0]	
第4胸骨分節 欠損	0 (0.0) [0]	1 (0.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]		
第4胸骨分節 二分骨化	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (0.9) [1]		

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

(前頁表の続き)

投与群 (mg/kg/日)		0		5		10		20	
胎 児 動 物	第4胸骨分節 ダンベル状骨化	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	2 (1.8)	[1]
	第4胸骨分節 形態異常	1 (0.8)	[1]	1 (0.7)	[1]	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]
	第4胸骨分節 未骨化	0 (0.0)	[0]	↑11 (7.9)	[4]	3 (2.3)	[2]	0 (0.0)	[0]
	第5胸骨分節 欠損	2 (1.6)	[2]	1 (0.7)	[1]	1 (0.8)	[1]	3 (2.7)	[2]
	第5胸骨分節 二分骨化	1 (0.8)	[1]	1 (0.7)	[1]	1 (0.8)	[1]	0 (0.0)	[0]
	第5胸骨分節 ダンベル状骨化	2 (1.6)	[2]	2 (1.4)	[2]	4 (3.1)	[4]	5 (4.5)	[3]
	第5胸骨分節 低形成	4 (3.2)	[4]	3 (2.2)	[3]	5 (3.9)	[5]	7 (6.3)	[6]
	第5胸骨分節 骨化遅延	5 (4.0)	[4]	1 (0.7)	[1]	1 (0.8)	[1]	↓0 (0.0)	[0]
	第5胸骨分節 未骨化	29 (23.2)	[12]	30 (21.6)	[13]	30 (23.3)	[10]	27 (24.3)	[11]
	肋骨 完全過剰肋骨	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	1 (0.8)	[1]	0 (0.0)	[0]
	肋骨 短小過剰肋骨	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	1 (0.8)	[1]	3 (2.7)	[3]
	第14肋骨 過剰骨化部位	4 (3.2)	[3]	15 (10.8)	[10]	12 (9.3)	[7]	10 (9.0)	[6]
	剣状突起 骨化遅延	18 (14.4)	[9]	14 (10.1)	[10]	16 (12.4)	[10]	14 (12.6)	[8]
	剣状突起 未骨化	8 (6.4)	[4]	20 (14.4)	[9]	17 (13.2)	[8]	20 (18.0)	[↑11]
	第2仙椎椎体 未骨化	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	1 (0.8)	[1]	0 (0.0)	[0]
	第3仙椎椎体 未骨化	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	1 (0.8)	[1]	0 (0.0)	[0]
	第4仙椎椎体 未骨化	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	1 (0.8)	[1]	0 (0.0)	[0]
	第2仙椎 未骨化	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	1 (0.8)	[1]	0 (0.0)	[0]
	第3仙椎 未骨化	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	1 (0.8)	[1]	0 (0.0)	[0]
	第4仙椎 未骨化	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	1 (0.8)	[1]	0 (0.0)	[0]
尾椎椎体 欠損	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	1 (0.8)	[1]	0 (0.0)	[0]	
恥骨 欠損	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	1 (0.8)	[1]	0 (0.0)	[0]	
恥骨 低形成	0 (0.0)	[0]	4 (2.9)	[2]	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	
鱗状骨 骨化遅延	0 (0.0)	[0]	2 (1.4)	[2]	0 (0.0)	[0]	0 (0.0)	[0]	

※平均値 ± 標準偏差

外表、内臓及び骨格検査所見欄の ( ) 内の数値は発生率 [所見が認められた胎児数/観察胎児数×100]、[ ] 内の数値は各所見が認められた胎児を有する母動物数。

b: Bartlett 検定で有意差がない場合、分散分析 (ANOVA) および Dunnett 検定。Bartlett 検定で有意差がある場合、Student の t 検定 ↑↓: p ≤ 0.05、↑↓: p ≤ 0.01。

c: カイ二乗検定 ↑↓: p ≤ 0.05、↑↓: p ≤ 0.01

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

(4) イソキサチオン原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.29)

試験機関：

報告書作成年：1979年

検体純度： %

供試動物：ニュージーランド・ホワイト種モルトン系妊娠ウサギ、1群 14～16匹、5～6ヵ月齢

投与期間：器官形成期間 13日間

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、0.05、0.2 および 1.0 mg/kg の投与レベルで妊娠 6 日目<sup>\*</sup>から 18 日目までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群にコーンオイルを同様に投与した。

\* ) 人工授精日を妊娠 0 日として起算した。

観察・検査項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0 日目から 28 日目まで体重を毎日測定し、妊娠 0、6、8、10、12、14、16、18、23、28 日目に平均値を算出した。妊娠 29 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存胎児数および吸収胚数を検査した。

生存胎児；性別、体重、外表異常、内臓および骨格の検査を行った。

結果：概要を次頁の表に示した。

親動物；0.05 および 1.0 mg/kg 投与群で死亡が認められた。1.0 mg/kg 投与群の死亡した 2 例には腸に障害の形跡が認められたが、0.05 mg/kg 投与群の死亡した 1 例の死亡原因は確認できなかった。

0.05 mg/kg 投与群の体重増加は試験期間を通して対照群よりもわずかに上回っていた。0.2 mg/kg 投与群で初期にわずかな体重減少がみられたが、その後の体重増加率は対照群と同等であった。1.0 mg/kg 投与群では後期に著明な体重増加抑制が認められた。

肉眼的病理検査では、検体投与によるいかなる異常も認められなかった。

対照群の 1 例に全例吸収がみられたが、他の全ての妊娠動物は、終了時まで妊娠を維持した。0.2 および 1.0 mg/kg 投与群で、生存胎児数のわずかな減少が認められ、検体投与による毒性影響と考えられた。また、着床前死亡率もわずかに増加したが、これらの群の着床前死亡率は同研究所における対照群の正常範囲（平均 17.1%、範囲 6.5～28.4%）以内であるため検体投与による毒性影響とは判断しなかった。



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

胎児動物；内臓および骨格の検査では、全群において少数の軽度の異常が認められたが、その種類と発生率は同系統のウサギにおいて自然発生的にみられるものであった。外表異常では、0.05 mg/kg 投与群の 1 例の胎児に奇形（口蓋裂、頭部陥没、下顎短小、後肢第 1 指欠損等）が認められたが、偶発的及び用量相関性を欠く変化から検体投与に関連して生じたものとは考えられなかった。

親動物については 1.0 mg/kg 投与群において著名な体重増加抑制、また胎児動物については 0.2 mg/kg 以上の投与群において生存胎児数の軽度の減少が観察された。しかし、胎児の発生や成長に対する影響は認められなかった。

以上の結果、本試験の母動物における無毒性量は 0.05 mg/kg/日であり、最高投与量の 1.0 mg/kg/日でも胎児に対して毒性及び催奇形性を及ぼさないと判断される。

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

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	0.05	0.2	1.0	
親動物	1群当り動物数	14	14	14	16	
	一般状態	検体投与に起因する異常なし				
	死亡数 (率) #	0	1 (7.1%)	0	2 (12.5%)	
	体重 (g) *	妊娠 6 日	3850	3803	3721	3733
		妊娠 8 日	3848	3802	3709	3739
		妊娠 10 日	3867	3855	3694	3755
		妊娠 12 日	3900	3920	3739	3805
		妊娠 14 日	3962	3979	3796	3830
		妊娠 16 日	4000	4057	3858	3836
		妊娠 18 日	4018	4029	3872	3867
		妊娠 23 日	4166	4172	3973	3925
	妊娠 28 日	4259	4265	4103	4034	
	肉眼的病理検査	検体投与に起因する異常なし				
	妊娠数 (率) #	11(78.6%)	11 (78.6%)	12 (85.7%)	11 (68.8%)	
着床所見	平均黄体数*	11.0	10.5	10.2	10.0	
	平均着床数*	8.9	8.4	7.7	7.7	
	平均生存胎児数*	7.4	7.9	6.4	6.5	
	平均前期吸収胚数*	1.3 <sup>a)</sup>	0.4	0.8	1.0.3	
	平均後期吸収胚数*	0.3	0.1	0.5	1.0	
	着床前死亡率 (%)	19.0	20.7	24.6	22.7	
	着床後死亡率 (%)	17.3	5.4	16.3	16.5	

a) 1例で全胎仔吸収が認められた。

着床前死亡率 = ((黄体数 - 着床数) / 黄体数) × 100

着床後死亡率 = ((着床数 - 生存胎児数) / 着床数) × 100

# : Fisher 法を用いて統計検査を実施した項目 (申請者が実施)。

\* : Dunnett 法を用いて統計検査を実施した項目 (↓ : P < 0.05、申請者が実施)。

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

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		0	0.05	0.2	1.0
胎 児 動 物	体重 (g)	42.1	42.0	43.7	45.0
	性比 (雄%)	55.4	50.6	50.0	53.8
	検査胎児数	81	87	77	71 (64 <sup>b)</sup> )
	外表異常胎児数 (率) # :				
	口蓋裂、頭部陥没、下顎短小、後肢第 1 指欠損等	0	1 (1.1%)	0	0
	内臓異常胎児数 (率) # :				
	甲状腺大型化	0	1 (1.1%)	1 (1.3%)	0
	肩甲骨部皮下出血	0	1 (1.1%)	0	0
	胆嚢異型	22 (27.2%)	8 (9.2%)	15 (19.5%)	23 (32.4%)
	胃内ガス膨満	1 (1.2%)	4 (4.6%)	0	0
	片側性水腎症	0	1 (1.1%)	0	1 (1.4%)
	両側性水腎症	0	0	0	1 (1.4%)
	片側性精巣下降不全	0	1 (1.1%)	0	0
	小型 (体重 32.0 g 未満)	3 (3.7%)	6 (6.9%)	5 (6.5%)	3 (4.2%)
	骨格異常胎児数 (率) # :				
	大泉門サイズ\$ -小	22 (27.2%)	18 (20.7%)	11 (14.3%)	9 (14.1%)
	-中	54 (66.7%)	58 (66.7%)	58 (75.3%)	52 (81.3%)
	-大	5 (6.2%)	11 (12.6%)	8 (10.4%)	3 (4.7%)
	過剰頭蓋縫合#	2 (2.5%)	2 (2.3%)	0	0
	過剰頭蓋裂#	1 (1.2%)	2 (2.3%)	0	0
	前頭縫合化骨不全#	0	1 (1.1%)	1 (1.3%)	4 (6.3%)
	大泉門異常#	0	2 (2.3%)	3 (3.9%)	2 (3.1%)
	小泉門拡大#	0	5 (5.7%)	0	2 (3.1%)
	上後頭骨化骨不全#	1 (1.2%)	2 (2.3%)	0	0
	上後頭骨変形・下後頭とほぼ癒合#	0	1 (1.1%)	0	0
	舌骨弓化骨不全#	1 (1.2%)	1 (1.1%)	3 (3.9%)	1 (1.6%)
	舌骨角湾曲#	1 (1.2%)	3 (3.4%)	5 (6.5%)	4 (6.3%)
舌骨角短小#	1 (1.2%)	0	0	0	

b) 骨格検査例数。標本が作成できなかった胎児 7 匹を除く。

# : Fisher 法を用いて統計検査を実施した項目 (申請者が実施)。

\$ : データに正規性を仮定する ridit 解析ならびに特段の分布形を仮定しない Kraskal-Wallis 検定 (ノンパラメトリック ANOVA) の 2 手法による全群の包括検定を行い、その post-hoc 検定としてそれぞれ多重性調整付 ridit 解析および Steel 多重検定を用いた対照群と投与群との 2 対比較 (申請者が実施)。

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

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)	0	0.05	0.2	1.0
胎児動物				
検査胎児数	81	87	77	71 (64 <sup>b)</sup> )
骨格異常胎児数 (率) :				
肋骨数 -12	34 (42.0%)	37 (42.5%)	32 (41.6%)	19 (29.7%)
-12/13	7 (8.6%)	8 (9.2%)	13 (16.9%)	9 (14.1%)
-13	40 (49.4%)	42 (48.3%)	32 (41.6%)	36 (56.3%)
胸骨分節異常配列	0	3 (3.4%)	2 (2.6%)	0
胸骨分節化骨不全	60 (74.1%)	↓53 (60.9%)	49 (63.6%)	↓34 (53.1%)
胸椎体化骨不全	1 (1.2%)	5 (5.7%)	3 (3.9%)	1 (1.6%)
第12胸椎・第1腰椎片側癒合	0	1 (1.1%)	0	0
腰椎弓化骨不全	40 (49.6%)	↓27 (31.0%)	↓22 (28.6%)	↓11 (17.2%)
腸骨頭部未化骨	16 (19.8%)	18 (20.7%)	8 (10.4%)	11 (17.2%)
後肢内側捻転	0	0	2 (2.6%)	0
右前足外側展開	0	0	1 (1.3%)	0
片側前肢屈曲	0	0	1 (1.3%)	0
指節骨化骨不全	3 (3.7%)	11 (12.6%)	2 (2.6%)	3 (4.7%)

b) 骨格検査例数。標本が作成できなかった胎児7匹を除く。

Fisher法を用いて統計検査を実施 (↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01、申請者が実施)。

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

### 13) 変異原性

#### (1) イソキサチオン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No.30)

試験機関:

報告書作成年: 1977 年

検体の純度: %

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *hcr*株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。  
検体を溶解させるためジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた。  
1~5000 µg/plate の範囲の 7 濃度で実施した。試験は 2 回行った。

結果: 結果を次頁の表に示した。

2 回の試験において検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、最高用量 (5000 µg/plate) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2 ([2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)-acrylamide])、β-propiolactone、9-aminoacridine、2-nitrofluorene 及び 2-aminoanthracene ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

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

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2hcr	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)		-	48	26	164	11	19	27
検体	1	-	36	37	152	6	16	43
	10	-	48	51	138	10	17	37
	50	-	38	41	119	9	8	28
	100	-	47	37	147	13	10	28
	500	-	41	26	155	12	21	22
	1000	-	33	30	148	9	15	24
	5000	-	32	38	140	9	19	24
対照 (DMSO)		+	63	19	133	12	15	56
検体	1	+	45	27	128	13	22	40
	10	+	63	24	126	13	30	29
	50	+	62	23	107	14	28	41
	100	+	63	17	92	14	21	48
	500	+	48	29	96	15	24	32
	1000	+	49	24	124	10	18	35
	5000	+	48	16	113	10	21	23
陽性対照	名称	-	AF-2	8-PL	AF-2	9-AA	2-NF	AF-2
	( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )		0.1	50	0.1	100	50	0.1
	コロニー数 /plate		250	560	200	456	349	460
	名称	+	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )		20	20	20	20	20	20
	コロニー数 /plate		720	148	2014	321	2040	1294

AF-2 : [2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide]

8-PL : 8-propiolactone

9-AA : 9-aminoacridine

2-NF : 2-nitrofluorene

2-AA : 2-aminoanthracene

(表中の数値は2反復の平均値)

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

(2) イソキサチオン原体の細菌を用いた宿主経路試験及び復帰突然変異試験

(資料 No.30)

試験機関:

報告書作成年: 1977年

検体の純度: %

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* G46 株を用い、ICR 系雄マウスにおける宿主経路試験で変異原性を検定した。

陽性対照としては、ジメチルニトロソアミン (DMN) を用いた。

また、G46 株を用いて非代謝活性化条件下で、Ames らの方法で変異原性を検定した。

結果: 結果を次頁の表に示した。

宿主経路試験において、検体は対照と比較して復帰変異コロニー数の有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた DMN では著明な復帰変異コロニー数の増加を示した。また、G46 株を用いた復帰変異試験 (Ames らの方法) でも、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果より、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

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

宿主経由試験

薬物	総投与量 mg/kg	復帰変異菌数 /ml	生存菌数 ×10 <sup>-8</sup> /ml	(復帰変異菌数 /生存菌数) ×10 <sup>-8</sup>	平均値±SD
対 照 (1% Tween 80)		19.2	33.5	0.57	0.60±0.21
		10.0	37.8	0.26	
		32.5	40.5	0.80	
		21.7	44.7	0.48	
		26.7	34.3	0.78	
		21.7	30.7	0.71	
検 体	5×2	25.0	35.6	0.70	0.50±0.11
		10.8	29.4	0.37	
		20.8	43.0	0.48	
		15.8	30.4	0.52	
		19.2	38.1	0.50	
		19.2	43.9	0.44	
	20×2	26.7	43.6	0.61	0.38±0.12
		13.3	41.4	0.32	
		11.7	46.7	0.25	
		13.3	37.2	0.36	
		17.5	47.7	0.37	
		15.8	46.3	0.34	
陽性対照 (DMN)	50	3283	45.2	73	104±24***
		3653	34.9	105	
		2397	24.6	97	
		2973	34.3	87	
		3423	25.8	133	
		4597	35.2	131	

\*\*\* p<0.001 (t検定)

DMN: dimethylnitrosamine

復帰変異試験

検 体 µg/plate	0	1	10	50	100	500	1000	5000	陽性対照 1000
復帰変異コロニー数	2	2	6	0	4	4	1	2	58
/plate	3	1	8	3	5	5	6	5	59

陽性対照: β-propiolactone



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

(3) イソキサチオン原体の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 No.30)

試験機関:

報告書作成年: 1977 年

検体の純度: %

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復能保持 (H-17 rec<sup>+</sup>) 及び欠損株 (M-45 rec<sup>-</sup>) を用い、非代謝活性化によって DNA の損傷の誘発性を検定した。検体を溶解させるため DMSO を用いた。

結果: 結果を下表に示した。

薬物	濃度 (%v/v)	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
対照 (DMSO)	不明	0	0	0
検体	1	0	0	0
	5	0	0	0
	10	0	0	0
	25	0	0	0
	50	0	0	0
	100	0	0	0
陰性対照 (カナマイシン)	10 (µg/disk)	7.5	6.5	1.0
陽性対照 (マイトマイシン C)	0.1 (µg/disk)	13	4.5	8.5

検体は、いずれの濃度においても両菌株に生育阻止を認めなかった。

一方、陽性対照のマイトマイシン C では両菌株間に明らかな生育阻止の差が生じた。

また、陰性対照のカナマイシンでは両菌株に同程度の生育阻止帯が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下で DNA 損傷の誘発性を有しないものと判断される。

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

(4) イソキサチオン原体のチャイニーズハムスター卵細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験  
(資料 No.31)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984 年

検体の純度: %

試験方法: チャイニーズハムスターの継代培養した卵細胞を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は 1%無水エタノールに溶解して用いた。

観察は 1 濃度あたり 100 個の分裂中期像について行い、試験は 2 回行った。

染色体の異常をギャップ (gap)、欠失 (deletion)、交換 (exchange)、等位切断 (isolocus)、その他の異常 (other) に分類し、計測した。

染色体異常細胞の出現率が統計学的に有意に増加した場合、陽性とした。

結果: 結果を次頁の表に示した。

検体処理群では、いかなる濃度においても、代謝活性化、非活性化にかかわらず、染色体異常細胞の増加を全く誘発することはなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (非活性化) 及びシクロホスファミド (活性化) では顕著な染色体異常細胞の増加がみられた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

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

(表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	処理時間	観察細胞数	S-9 Mix 有無	染色体異常を有する細胞数									判定	
					キ・ヤツブ	染色分体型		染色体型		等位切断	その他	合計			
						欠失	交換	欠失	交換			+キ・ヤツブ	-キ・ヤツブ		
無処理	—	24	100	—	0.5	0.5	0	0	0	0	0	1	0.5	—	
溶媒対照 (無水エタノール)	1%	24	100	—	1	0.5	0	0.5	0.5	3	0	5	4.5	—	
検体	3.0	24	100	—	0.5	0.5	0	0	0	1	0	2	1.5	—	
	9.5				0.5	0.5	0	0.5	0	1	0	2.5	2	—	
	30.0				0.5	0	0	0	0	1.5	0	2	1.5	—	
陽性対照 (MMC)	0.10	24	100	—	1.5	8.5	9	8	0.5	5	0	24	23.5	+	
無処理	—	12	100	+	0	1.5	4.5	0.5	0	1.5	0.5a	3.5	3.5	—	
溶媒対照 (無水エタノール)	1%	12	100	+	2.5	1	0	0	0	1	0	4	2	—	
検体	9.0	12	100	+	0	0.5	0	0.5	0.5	0	0	1.5	1.5	—	
	28.0				1	0.5	1	0	0	1.5	0	4	3	—	
	90.0				0	0.5	0	0.5	0	1	0	2	2	—	
陽性対照 (CPA)	6.60	12	100	+	2.5	3	2	4	1.5	4	0.5a	14	12.5	+	
無処理	—	24	100	+	1	0	1	1	0.5	2	0	5	4	—	
溶媒対照 (無水エタノール)	1%	24	100	+	0.5	0	0	0	0	2.5	0	3	2.5	—	
検体	9.0	24	100	+	0.5	1	0	0	0.5	1	0	3	2.5	—	
	28.0				0	0	0	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0.5	—
	90.0				0	1	0	0.5	0	1.5	1a	3	3	—	
陽性対照 (CPA)	6.60	24	100	+	3.5	3.5	14	3.5	1	11.5	1.5a	22.5	21	+	

MMC : マイトマイシンC

CPA : シクロホスファミド

a : 核内倍化

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

(5) イソキサチオン原体のマウスを用いた小核試験

(資料 No.32)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984 年

検体の純度: %

供試動物: スイス種 CD-1 系マウス、体重 22~30 g、1 群雌雄各 5 匹

試験方法: 検体をコーンオイルに溶解し、雄は平均 4.04, 13.5, 40.4 mg/kg、雌は平均 4.61, 15.7, 46.1 mg/kg の投与レベルで、強制的に 2 回経口投与した。

2 回目の投与 6 時間後に屠殺し、大腿骨から骨髓細胞を取り出し塗抹標本を作製し、メイ・グリュンワルド液及びギムザ液で染色し骨髓標本を作製した。

各塗抹標本につき、多染性赤血球 (PCE) 1000 個以上を観察し、小核の有無及び正常赤血球数と、小核をもつ正染性赤血球数 (NCE) を計測した。

多染性赤血球の小核出現頻度の増加が統計学的に有意である場合、陽性とした。

結果: 結果を下表に示した。

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)		観察 動物数		小核を有する 多染性赤血球数		NCE/ PCE (Mean)
		雄	雌	雄	雌	(Mean ± SE)	範囲	
第 2 回投与 の 6 時間後 (投与開始の 30 時間後)	溶媒対照 (コーンオイル)	—	—	5	5	1.3 ± 0.3	0~3	0.92
	検体	4.04	4.61	5	5	0.8 ± 0.3	0~3	0.95
		13.5	15.7	5	5	1.0 ± 0.4	0~3	0.86
		40.4	46.1	5	5	1.1 ± 0.3	0~3	0.99
	陽性対照 (マイトマイシン C)	14.0	14.0	5	5	48.0 ± 3.9*	33~73	1.41

\* P < 0.001 (χ<sup>2</sup> 検定)

検体投与群はいかなる濃度でも、小核を有する多染性赤血球の出現頻度の増加を全く誘発することはなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C では、小核を有する多染性赤血球の顕著な出現頻度の増加がみられた。

以上の結果より、検体は本試験条件下で小核誘発性は有しないものと判断される。

#### 14) 生体機能影響

イソキサチオン原体の生体機能に及ぼす影響に関する試験

(資料 No.33)

試験機関:

報告書作成年: 1989 年

検体純度: %

##### ① マウスの中樞神経系に対する作用

###### 1) 自発運動量に対する作用

供試動物: ddY 系雄マウス、5~6 週齢、体重 21~23 g、1 群 12 匹

方 法: 検体を 0.5% トラガント末懸濁液中に懸濁させ、0、0.5、5.0 および 50 mg/kg を経口投与し、4 時間後まで自発運動量を測定した。

結 果: 各投与群の自発運動量に有意差は認められなかった。

###### 2) チオペンタール麻酔に対する作用

供試動物: ddY 系雄マウス、5~6 週齢、体重 21~23 g、1 群 10 匹

方 法: 検体を 0.5% トラガント末懸濁液中に懸濁させ、0、0.5、5.0 および 50 mg/kg を経口投与し、2 時間後にチオペンタールナトリウム 30 mg/kg を静注して正向反射の消失持続時間を測定した。

結 果: 50 mg/kg 投与群で、軽度の麻酔持続時間延長傾向が認められたが、有意差は伴わなかった。

次表に変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

投与量 (mg/kg)	0.5	5.0	50
麻酔持続時間	89	101	121

t 検定で統計解析を実施

##### 3) 抗痙攣作用

###### a) 最大電撃痙攣

供試動物: ddY 系雄マウス、5~6 週齢、体重 21~23 g、1 群 10 匹

方 法: 検体を 0.5% トラガント末懸濁液中に懸濁させ、0、0.5、5.0 および 50 mg/kg

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

を経口投与し、2 時間後にマウスの両角膜に 1000 V、10.0 mA、0.2 秒の条件で最大電撃を加え、強直性痙攣の発現の有無を 30 分間観察した。

結果：50 mg/kg 投与群で、軽度の抑制作用が認められた。  
次表に強直性痙攣の発現頻度を示す。

投与量 (mg/kg)	0	0.5	5.0	50
発現頻度	10/10	10/10	9/10	7/10

[申請者注]：発生頻度に統計学的な有意差は認められない (Fischer 直接確率法  $p < 0.05$ )。よって、投与による影響ではないと判断する。

#### b) ペンチレンテトラゾール (PTZ) 痙攣

供試動物：ddY 系雄マウス、5~6 週齢、体重 21~23 g、1 群 10 匹

方法：検体を 0.5% トラガント末懸濁液中に懸濁させ、0、0.5、5.0 および 50 mg/kg を経口投与し、2 時間後に PTZ 100 mg/kg を皮下注射後、間代性痙攣の有無を 30 分間観察した。

結果：各投与群とも、影響は認められなかった。

#### 4) 筋弛緩作用

供試動物：ddY 系雄マウス、5~6 週齢、体重 21~23 g、1 群 10 匹

方法：検体を 0.5% トラガント末懸濁液中に懸濁させ、0、0.5、5.0 および 50 mg/kg を経口投与し、0.5、1、3 および 4 時間後に懸垂時間を指標とした筋弛緩作用を観察した。

結果：各投与群とも、筋弛緩作用は認められなかった。

#### ② ラットの呼吸・循環器系に対する作用

供試動物：SD 系雄ラット、8 週齢、体重 200~250 g、1 群 5 匹

方法：麻酔下で背位に固定後、気管を露出させ気管カニューレを挿入固定した。検体を 0.5% トラガント末懸濁液に懸濁させ、0、0.5、5.0 および 50 mg/kg を十二指腸内に挿入したカニューレより投与し、4 時間後まで呼吸数、血圧、心拍数を測定した。

結果：50 mg/kg 投与群では、呼吸、収縮期血圧および心拍数の有意な抑制作用が認められた。

投与前値と比べ統計学的有意差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保土谷 UPL 株式会社にある。

投与量	測定項目	測定時間		
		120 分後	180 分後	240 分後
50 mg/kg	呼吸数	72	↓58	65
	収縮期血圧	79	↓77	80
	心拍数	↓92	↓89	↓87

有意差検定は Student の t 検定を用いて行った (↓:  $P < 0.05$ )。

表中の数値は変動の目安として投与前値を 100 とした場合の値を表したもの。

③ ウサギの自律神経系（摘出回腸）に対する作用

供試動物：日本白色種雄ウサギ、16 週齢、1 群 5 匹

方 法：回腸を摘出して標本を作成し、タイロード液を満したマグヌス槽内に懸垂させた。検体を 0.5% トラガント末懸濁液中に懸濁させ、槽内に  $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$  および  $1 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度で注入し、15 分間観察した。

結 果： $1 \times 10^{-4}$  g/mL 群で、発生張力の増加傾向が認められた。

④ マウスの消化器（腸管内輸送能）に対する作用

供試動物：ddY 系雄マウス、5~6 週齢、体重 20~23 g、1 群 10 匹

方 法：検体を 0.5% トラガント末懸濁液に懸濁させ、0、0.5、5.0 および 50 mg/kg を経口投与し、2 時間後に 10% 活性炭末懸濁液を経口投与した。30 分後に胃腸管を摘出し、腸管輸送能を測定した。

結 果：50 mg/kg 投与群で、有意な促進作用が認められた。

次表に変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

投与量 (mg/kg)	0.5	5.0	50
腸管輸送速度	95	112	↑146

有意差検定は Student の t 検定を用いて行った (↑:  $P < 0.05$ )。

⑤ ラットの骨格筋（神経—筋標本）に対する作用

供試動物：SD 系雄ラット、8 週齢、体重 200~250 g、1 群 5 匹

方 法：横隔膜神経—筋標本を作成し、Krebs 液を満したマグヌス槽内に懸垂させた。検体を 0.5% トラガント末懸濁液中に懸濁させ、槽内に  $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$  および  $1 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度で注入し、神経を刺激した。

結 果： $1 \times 10^{-4}$  g/mL 群で、検体注入 10~15 分後より収縮力に対して軽度の抑制傾向が認められた。

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

#### ⑥ ラットの血液凝固に対する作用

供試動物：SD 系雄ラット、8 週齢、体重 200～230 g、1 群 10 匹

方 法：検体を 0.5%トラガント末懸濁液中に懸濁させ、0、0.5、5.0 および 50 mg/kg を経口投与し、2 時間後に麻酔して採血し、プロトロンビン時間 (PT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。

結 果：各投与群とも、血液凝固時間に対して影響は認められなかった。

#### ⑦ ラットの解毒試験

##### 1) 救命試験

供試動物：SD 系雄ラット、8 週齢、体重 200～210 g、1 群 10 匹

方 法：検体を 0.5%トラガント末懸濁液中に懸濁させ、250、300 および 400 mg/kg を経口投与し、投与直後にアトロピン投与群として硫酸アトロピン 20 mg/kg を、PAM 投与群として PAM 100 mg/kg を、アトロピン+PAM 投与群としてアトロピン 20 mg/kg、PAM 100 mg/kg を皮下注射した。対照群として検体経口投与のみとし、各投与群とも 7 日間観察した。

結 果：次表に示すように、硫酸アトロピンあるいは PAM ともいずれも単独投与で救命効果が認められた。

群	死亡率		
	250 mg/kg	300 mg/kg	400 mg/kg
対照群	3/10	3/10	9/10
アトロピン投与群	4/10	1/10	2/10
PAM 投与群	1/10	1/10	1/10
アトロピン+PAM 投与群	0/10	1/10	2/10

##### 2) アセチルコリンエステラーゼ (ACh-E) 活性測定

供試動物：SD 系雄ラット、8 週齢、体重 200～210 g、1 群 5 匹

方 法：検体を 0.5%トラガント末懸濁液に懸濁させ、0、0.5、5.0 および 50 mg/kg を経口投与し、血清 ACh-E 活性測定群として投与 2 時間後に心臓より採血を行い血清を分離、脳 ACh-E 活性測定群として投与 5 時間後に屠殺して脳を摘出し、ACh-E 活性を測定した。

血清および脳を含む生理食塩水中にアトロピン (終濃度： $4 \times 10^{-5}$  M)、PAM (終濃度： $2 \times 10^{-4}$  M) およびアトロピン+PAM をそれぞれ添加し、活性を測定した。



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

結 果：各投与群とも脳内 ACh-E 活性に阻害作用は認められなかった。

血中 ACh-E について、対照群の活性値を 100%とした時の値を示した。

投与量 (mg/kg)	0.5	5.0	50
検体投与のみ a)	86.0	↓58.0	↓19.2
アトロピン添加	90.8	66.8	22.8
PAM 添加	94.3	92.3	82.0
アトロピン+PAM 添加	88.0	100.0	89.0

a) 有意差検定は Student の t 検定を用いて行った (↓: P < 0.05)。

以上のように、血中 ACh-E 活性阻害は PAM によって有効に回復した。

以上の結果から、本剤の高用量 (50 mg/kg あるいは  $1 \times 10^{-4}$  g/mL) で中枢神経系、呼吸循環器系、消化器系および骨格筋に対して軽度の作用が認められたが、高濃度、高用量においての作用であり、特に問題はないと判断される。

また、コリンエステラーゼ活性は血液で解毒剤により阻害されたが、一方脳では解毒剤による効果は認められなかった。

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

イソキサチオンの「生体機能への影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	自発運動量	マウス	強制経口 (トラカント末)	0, 0.5, 5.0, 50	♂12	-	50	影響は認められなかった。
	フォペンタル麻酔	マウス	強制経口 (トラカント末)	0, 0.5, 5.0, 50	♂10	-	50	麻酔持続時間に有意差は認められなかった。
	最大電撃痙攣	マウス	強制経口 (トラカント末)	0, 0.5, 5.0, 50	♂10	-	50	痙攣の発生頻度に有意差は認められなかった。
	PTZ痙攣	マウス	強制経口 (トラカント末)	0, 0.5, 5.0, 50	♂10	-	50	影響は認められなかった。
	筋弛緩作用	マウス	強制経口 (トラカント末)	0, 0.5, 5.0, 50	♂10	-	50	各投与群共、筋弛緩作用は認められなかった。
呼吸循環系に対する作用	ラット (麻酔下)	十二指腸内 (トラカント末)	0, 0.5, 5.0, 50	♂5	50	5.0	50 mg/kg 群で呼吸、収縮期血圧および心拍数の有意な抑制作用がみられた。	
摘出回腸に対する作用	ウサギ	<i>in vitro</i> (トラカント末)	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL	♂5	1×10 <sup>-4</sup> g/mL	1×10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL 群で、発生張力の増加が認められた。	
腸管内輸送能に対する作用	マウス	強制経口 (トラカント末)	0, 0.5, 5.0, 50	♂10	50	5.0	50 mg/kg 群で、有意な促進作用が認められた。	
骨格筋に対する作用	ラット	<i>in vitro</i> (トラカント末)	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL	♂5	1×10 <sup>-4</sup> g/mL	1×10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL 群で、収縮力に対して軽度の抑制が認められた。	
血液凝固に対する作用	ラット	強制経口 (トラカント末)	0, 0.5, 5.0, 50	♂10	-	50	各投与群共、血液凝固時間に対して影響は認められなかった。	
解毒試験	救命試験	ラット	強制経口 (トラカント末)	250, 300, 400 (アトロピン 20 mg/kg PAM 100 mg/kg)	♂10	-	-	硫酸アトロピンあるいは PAM ともいずれも単独投与により救命効果が認められた。
	ACh-E 活性測定	ラット	強制経口 (トラカント末)	0, 0.5, 5.0, 50 (アトロピン終濃度 : 4×10 <sup>-5</sup> M PAM 終濃度 : 2×10 <sup>-4</sup> M)	♂5	-	-	血中 ACh-E 活性阻害は、PAM によって有効に回復した。

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

## 15) 解毒及び治療

### (1) イソキサチオンのマウスにおける解毒試験

(資料 No.34)

試験機関:

報告書作成年: 1973 年

検体純度:

供試動物: マウス、1 群 5 匹

試験方法: 検体 25 mg/kg を経口投与し、投与 2 時間後に屠殺、採血して血清を分離した。また、同様に投与し、5 時間後に屠殺して脳を摘出、ホモジナイズした。それぞれ  $2 \times 10^{-4}$  M になるように PAM を添加し、20 分間 37°C でインキュベート後、コリンエステラーゼ活性を測定した。

MEP (394 mg/kg)、ダイアジノン (24 mg/kg) についても同様に測定したが、MEP の血清に関しては、投与 24 時間後に屠殺、採血して測定した。

試験結果: 血清および脳における屠殺後および PAM 添加後のコリンエステラーゼ活性値を下表に示す。

薬物	血清コリンエステラーゼ活性 (%)		脳コリンエステラーゼ活性 (%)	
	屠殺後	PAM 添加後	屠殺後	PAM 添加後
検体	9.1	43.3	30.5	72.5
MEP	5.8	13.5	34.8	50.8
ダイアジノン	7.7	53.2	32.0	74.5

注) 対照群の活性値を 100% とした。

血清および脳における MEP によるコリンエステラーゼ阻害は PAM によって十分回復しないが、本検体による阻害はダイアジノンによるものと同程度の明瞭な治療効果が認められた。

以上の結果から、本検体によるコリンエステラーゼ阻害は、血清および脳ともに PAM によって有効に回復した。

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

(2) イソキサチオン乳剤の急性農薬中毒症の 1 例 (その 1)

(資料 No.35)

医 療 機 関：東京都練馬区 島村病院

報告書作成年：1977 年

中毒患者：男性、56 歳

服 用 量：イソキサチオン乳剤 (カルホス乳剤) 約 50 mL

症 状：呼吸困難、チアノーゼ

治 療 法：服用当日胃洗浄、2 日目に酸素吸入を行い、強心剤、安定剤、利尿剤等を投与し、特殊治療として硫酸アトロピンを 15 分～30 分間隔で合計 10 筒を投与した。

経 過：3 日目には症状は軽快し、6 日目に退院した。

以上のように、イソキサチオン乳剤の服用後 24 時間以上経過した症例にも硫酸アトロピンが著効を示すことが認められた。

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

(3) イソキサチオン乳剤の急性農薬中毒症の 1 例 (その 2)

(資料 No.36)

医 療 機 関：群馬県前橋市 石坂病院

報告書作成年：1978 年

中毒患者：男性、59 歳

服 用 量：イソキサチオン乳剤（カルホス乳剤）200 mL

症 状：呼吸困難、嘔気、流唾

治 療 法：服用当日約 1 時間胃洗浄後、大量輸液を実施するとともに、硫酸アトロピンを 5 筒×4 回、2 筒×2 回を約 60 分間隔で静注。

2～8 日目までは硫酸アトロピン 2 筒×2 回/日を静注した。

9 日目からは硫酸アトロピンの投与を中止した。

15 日目に再び流唾が認められたため、26 日目まで硫酸アトロピン 1 筒×2 回/日を投与した。

経 過：26 日目には自覚症状はほとんど消失し、32 日目に全治退院した。

以上のように、十分な胃洗浄、輸液、硫酸アトロピンの大量静注により中毒症状が軽快し、救命できた。

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

(4) イソキサチオン乳剤の急性農薬中毒症の 1 例 (その 3)

(資料 No.37)

医 療 機 関：日本医科大学第二外科

報告書作成年：1979 年

中毒患者：男性、46 歳

服 用 量：イソキサチオン乳剤 (カルホス乳剤) 約 50 mL

症 状：意識不明、呼吸停止、流涎、失禁、対光反射・捷毛反射なし、瞳孔縮小、血清コリンエステラーゼ値の異常低下

治 療 法：服用当日深夜に来院し、翌日午前 1 時頃 (2 日目) から胃洗浄、人工呼吸、補液を行い、硫酸アトロピン 3 筒を筋注した。

3 日目には硫酸アトロピン 1 筒を筋注し、PAM 1 g を静注した。

4 日目にも同様の処置を施した。

その後、12 日目まで補液のみを行った。

経 過：4 日目には興奮状態が治まり、食欲も回復した。

5 日目には倦怠感を除いて異常は認められなかった。

コリンエステラーゼ値は病日に伴って改善されてはいるが、臨床症状が全く消失した時点においても異常値を示した。

16 日目に軽快退院した。

以上のように、胃洗浄、補液、硫酸アトロピンおよび PAM の投与により中毒症状が軽快した。

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

(5) イソキサチオン乳剤の急性農薬中毒症の 1 例 (その 4)

(資料 No.38)

医 療 機 関：埼玉県三郷市 吉川中央病院

報告書作成年：1981 年

中毒患者：男性、26 歳

服 用 量：イソキサチオン乳剤 (カルホス乳剤) 20～30 mL

症 状：入院時に顔面蒼白、やや縮瞳、白血球数増加、コリンエステラーゼ値は正常。1 日目  
夜間に興奮、軽い不穏状態、血圧 160/90 を示し、一時、軽度の全身痙攣を起こした。

治 療 法：服用当日は胃洗浄、輸液を行い、強心利尿剤等とともに硫酸アトロピン 4 筒を点滴静  
注した。

2 日目には硫酸アトロピン 2 筒を点滴静注した。

3 日目以降は硫酸アトロピン投与を中止した。

経 過：3 日目から軽快し、食欲も良好となった。

6 日目に退院した。

以上のように、早期に強力な胃洗浄、下剤投与、十分量の輸液による利尿を行うことによ  
り、症状の発現は最小限に抑制され、硫酸アトロピンの投与が有効であることが確認された。

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

16) その他

- (1) イソキサチオン原体のラットを用いた 90 日間混餌投与によるコリンエステラーゼ活性阻害回復試験

(資料 No.39)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度： %

試験目的：検体をラットに 13 週間にわたって連続混餌投与し、反復経口投与によるコリンエステラーゼ活性阻害からの回復を確認する目的で実施した。

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、1 群雌雄各 20 匹、投与開始時 4～5 週齢、

投与開始時体重 雄：123～140 g 雌：118～135 g

投与期間：13 週間（2007 年 10 月 22 日～2008 年 1 月 22 日）

回復期間：1, 3 あるいは 5 週間（～2008 年 2 月 26 日）

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、5、50 および 500 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；投与期間中、全動物について死亡の有無および一般状態を毎日観察した。また、触診を含む観察を少なくとも毎週 1 回実施した。

いずれの用量群においても死亡は認められなかった。

認められた主な所見を次表に示す。



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

性別	雄				雌			
	0	5	50	500	0	5	50	500
投与量 (ppm)	0	5	50	500	0	5	50	500
症状\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
嚙縮	0	0	0	0	0	0	0	16
縮腫	0	0	0	0	0	0	0	2

表中の数値は所見が認められた動物数を示す。

有意差検定は、Fisher の直接確率計算法を用いて行った ( $\uparrow$ :  $P < 0.05$ )。

500 ppm 群の雌 6 例で嚙縮が投与 1 から 5 週にかけて認められ、投与 6 週には消失した。嚙縮の発生頻度は対照群と比較して有意差が認められた (Fisher の直接確率計算法)。また、発生頻度に有意差は認められなかったが、500 ppm 群の雌 2 例で縮腫が投与 1 から 4 週および 6 から 10 週にかけて認められた。その他は発生頻度が少なく、用量相関性もないため偶発的な症状であると考えられた。

体重変化；全動物について、投与開始日、その後毎週 1 回および剖検日に測定した

500 ppm 群の雌雄において、摂餌量減少に起因すると考えられる体重増加抑制が認められ、投与 1 週の体重が対照群と比較して有意に低下したが、雄では投与 2 週、雌では投与 3 週までに回復した。

摂餌量；全動物について投与期間中毎週 1 回、3 日分のケージ別摂餌量を測定し、1 日平均摂餌量を算出した。

500 ppm 群の雌雄において、検体混合飼料に対する軽度の忌避と考えられる摂餌量の減少がみられ、投与 1 週目の摂餌量が雄で対照群の 95%、雌で 87% に減少した。一方、投与 2 週目から投与終了時までの摂餌量は高値で推移し、しばしば対照群と比較して有意差が認められたが、回復期間においては対照群との差が認められなかった。

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。

投与量 (ppm)		5	50	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.308	3.10	32.0
	雌	0.356	3.58	38.1

コリンエステラーゼ活性；13 週間投与終了後、投与期間終了の 1、3 および 5 週後に各群雌雄各 5 匹を対象に、後大静脈より採血し、安楽死させた。得られたヘパリン処理血液試料から血漿と赤血球を分離し、コリンエステラーゼ (ChE) 活性を測定した。ま

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

対照群値と差がなく、偶発的に生じた有意差であると判断した。

肉眼的病理検査；13 週間投与終了後、投与期間終了の 1、3 および 5 週後に ChE 活性測定に供した動物について剖検を行った。

いずれの時点においても、全ての動物で検体投与に関連する所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による影響として、500 ppm 群で雌に嚙縮および縮瞳が認められ、雌雄で検体の軽度の忌避に起因すると思われる摂餌量の減少が認められた。摂餌量減少に起因すると考えられる体重増加抑制が認められたが、雄では投与 2 週、雌では投与 3 週までに回復した。また、血漿コリンエステラーゼ活性阻害を示す用量は 50 ppm（雄 3.10 mg/kg/日、雌 3.58 mg/kg/日）以上、回復期間は雌雄とも投与終了後 1 週間、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害を示す用量は 50 ppm（雄 3.10 mg/kg/日、雌 3.58 mg/kg/日）以上、回復期間は雌雄とも投与終了後 5 週間、脳コリンエステラーゼ活性阻害を示す用量は 500 ppm（雄 32.0 mg/kg/日、雌 38.1 mg/kg/日）以上、回復期間は投与終了後雄で 1 週間、雌で 3 週間であった。

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

た、各動物から脳を摘出し、脳の ChE 活性を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	5	50	500	5	50	500
投与 13 週	血漿 ChE 活性	79	↓54	↓12	109	45	↓4
	赤血球 ChE 活性	116	36	↓4	97	↓29	↓3
	脳 ChE 活性	94	97	↓64	100	99	↓29
回復 1 週	赤血球 ChE 活性	105	↓50	↓30	110	50	↓40
	脳 ChE 活性	104	103	↓82	102	100	↓73
回復 3 週	赤血球 ChE 活性	108	↓77	↓69	100	↓76	↓66
回復 5 週	赤血球 ChE 活性	97	↓86	↓83	96	93	↓86

有意差検定は、Dunnett 多重比較検定を用いて行った (↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01)。

表中の数値は変動の目安として溶媒対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

血漿中の ChE 活性は 13 週投与終了時に 50 および 500 ppm 群の雌雄で明らかな阻害が認められたが、回復 1 週には対照群の 80% 以上に回復した。赤血球中の ChE 活性は 13 週投与終了時に 50 および 500 ppm 群の雌雄で明らかな阻害が認められたが、回復 5 週には対照群の 80% 以上に回復した。脳中の ChE 活性は 13 週投与終了時に 500 ppm 群の雌雄で明らかな阻害が認められたが、雄で回復 1 週、雌で回復 3 週には対照群の 80% 以上に回復した。

脳重量; 13 週間投与終了後、投与期間終了の 1、3 および 5 週後に ChE 活性測定に供した動物について、剖検後、脳重量を測定し、体重比重量を算出した。

溶媒対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	5	50	500	5	50	500
回復 3 週	重量	102	100	100	96	↓92	95
	体重比	96	96	96	93	95	93

有意差検定は、Dunnett 多重比較検定を用いて行った (↓: P < 0.01)。

表中の数値は変動の目安として溶媒対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

いずれの時点においても、検体投与に関連する変化は認められなかった。

50 ppm 群雌において回復 3 週の絶対重量に有意差がみられたが、体重比重量では

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

(2) イソキサチオン原体のヒトに対する 9 週間の経口投与によるコリンエステラーゼ活性阻害試験

(資料 No.40)

試験機関：

報告書作成年：1979 年

検体の純度： %

被験者：男性、年齢 18～48 才、体重 56～102 kg、投与群 10 名、対照群 5 名

試験期間：15 週間

本試験は、3 週間を 1 単位期間として 5 期間で構成した。

すなわち、① 投与開始前期間、② 前期、③ 中期、④ 後期各投与期間、

⑤ 回復期間である。

投与方法：

試験項目及び結果：

一般状態（医学的診断）；診断は全被験者を対象として投与前、各投与期間の 4 日目及び回復期間の 4 日目に行った。

振顫が投与群及び対照群ともに認められたが、統計学的に有意差はなく、投与に起

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

因する症状とは考えられなかった。

血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性；全被験者を対象として、投与前、投与期間及び回復期間を通して、それぞれ 1、2、3、7、10、14、17 及び 21 日目、計 40 回静脈から採血し、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。

対照群と投与群の血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性値の解析では、検体投与に関連のある変化はなかった。

次頁の図 1、2 に対照群値を 100 とした場合の血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性値を示した。

血液学的検査；全被験者を対象として、投与前、各投与期間の 3 日目及び回復期間の 3、17 日に採血し、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、白血球百分比、ヘマトクリット値、血小板数、MCHC 及び MCV を測定した。

各検査時期とも検体投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、被験者を対象として、その血漿及び血清を用いて、尿素、グルコース、総蛋白、電気泳動蛋白分画、ALP、ALT、AST、ビリルビン、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン及び LDH を測定した。

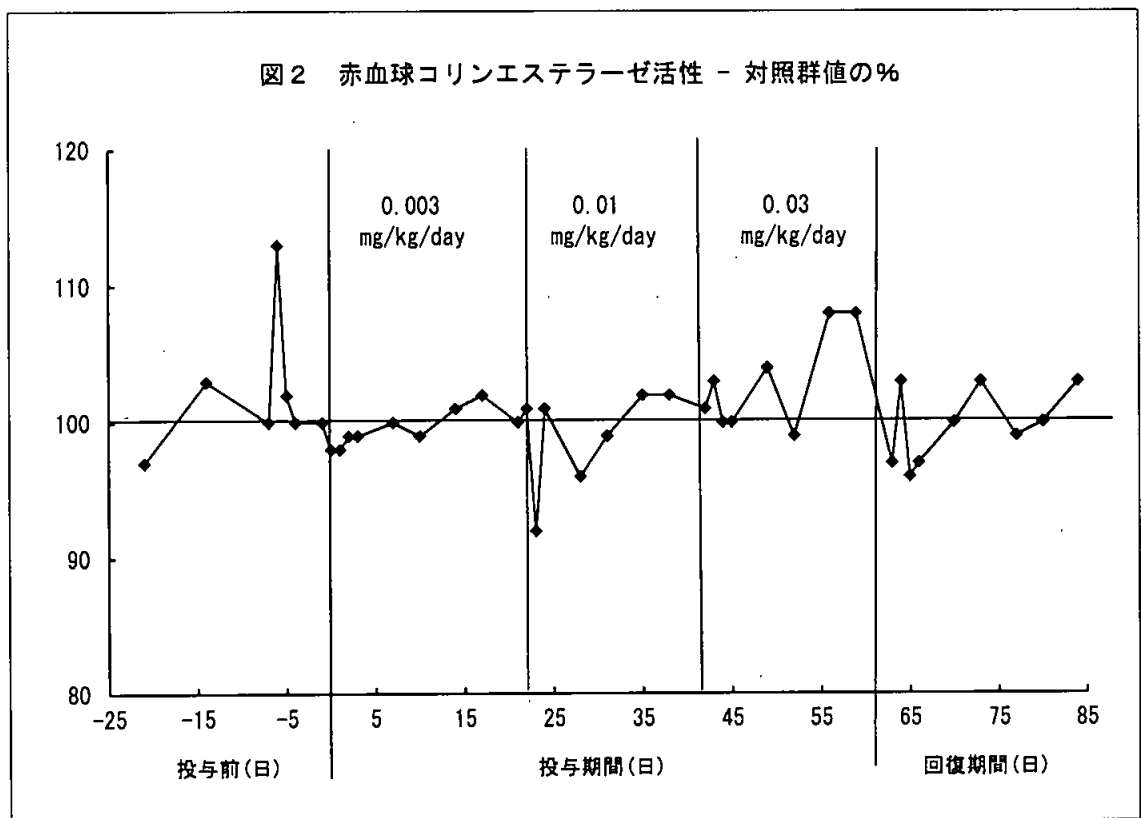
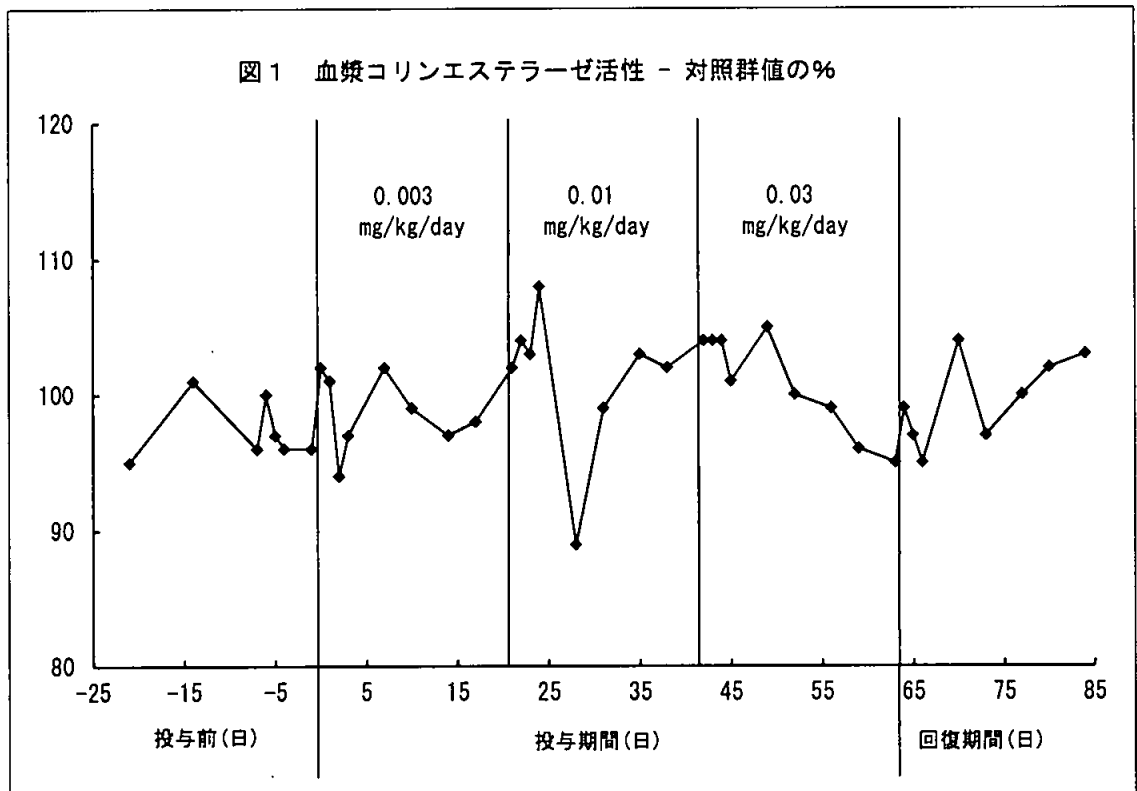
各検査時期とも検体投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

尿検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、被験者を対象として、採尿して pH、比重、グルコース及び蛋白を測定し、さらに沈渣の顕微鏡検査を行った。

各検査時期とも検体投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤のヒトに対する 9 週間経口増量投与による試験で、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性においても、また、他の検査項目においても検体投与に関連のあ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保土谷 UPL 株式会社にある。



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

## 2. 製剤

### 1) 50%乳剤

#### (1) イソキサチオン 50%乳剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.製剤 1)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：イソキサチオン 50%乳剤

組成 イソキサチオン原体 50.0%

有機溶媒、乳化剤等 50.0%

供試動物：CRJ:CD(SD)系ラット、5週齢、体重 雄 130～145 g 雌 115～125 g、

1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を蒸留水で希釈して経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	192, 240, 300, 375, 469, 586
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 330 (280～389) 雌 300 (250～360)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1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 3時間から発現 投与後 3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 192
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 192

中毒症状としては、雌雄共に振戦、流涙、流涎、血涙、血尿等が観察された。  
肉眼的病理検査では変化は認められなかった。

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

(2) イソキサチオン 50%乳剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.製剤 2)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度: イソキサチオン 50%乳剤

組成 イソキサチオン原体 50.0%

有機溶媒、乳化剤等 50.0%

供試動物: JCL:ICR系マウス、6週齢、体重 雄 24~28 g 雌 26~30 g、1群雌雄各 10匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を蒸留水で希釈して経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	123, 154, 192, 240, 300, 375
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 206 (173~245) 雌 235 (197~280)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 2時間以内に開始 投与後 2日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与直後から発現 投与後 4日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 123

中毒症状としては、雌雄共に流涙、流涎、血涙、挙尾反応等が観察された。

肉眼的病理検査では変化は認められなかった。



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

(3) イソキサチオン 50%乳剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.製剤 3)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：イソキサチオン 50%乳剤

組成 イソキサチオン原体 50.0%

有機溶媒、乳化剤等 50.0%

供試動物：CRJ:CD(SD)系ラット、5週齢、体重雄145～150g 雌125～130g、

1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を剪毛した背中央部に24時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	3846, 5000, 6500
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	投与後2日から開始 投与後3日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後1日から発現 投与後3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 3846
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

中毒症状としては、雌雄共に振戦、流涎、血涙等が観察された。

6500 mg/kg 投与群でのみ雌雄各1例の死亡が認められた。

肉眼的病理検査では変化は認められなかった。

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

(4) イソキサチオン 50%乳剤のマウスにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.製剤 4)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：イソキサチオン 50%乳剤

組成 イソキサチオン原体 50.0%

有機溶媒、乳化剤等 50.0%

供試動物：JCL:ICR系マウス、6週齢、体重・雄 24~28 g、雌 26~30 g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を剪毛した背中央部に24時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2276, 2959, 3846, 5000, 6500, 8450
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4200 (3447~5124) 雌 4700 (3917~5640)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後2日から開始 投与後4日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与直後から発現 投与後5日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2276

中毒症状としては、雌雄共に流涎、血涙、痙攣、尿失禁、体温低下等が観察された。肉眼的病理検査では変化は認められなかった。

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

(5) イソキサチオン 50%乳剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.製剤 5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体の純度: イソキサチオン 50%乳剤

組成 イソキサチオン原体 50.0%

有機溶媒、乳化剤等 50.0%

供試動物: Wistar 系ラット、7~9 週齢、体重 雄 184~226 g 雌 180~208 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: エアゾル発生器を用いて検体をミスト化し、4 時間全身暴露させた。

暴露空気をグラスファイバーフィルターで捕集し、ガスクロマトグラフィーにより暴露濃度を測定した。

暴露条件:

実 際 濃 度 (mg/m <sup>3</sup> ) <sup>1)</sup>	1930	2550	3630	4370
粒 子 径 分 布 (%)				
>5.5 (μm)	6.7	9.4	21.0	19.2
2.0 ~ 5.5	11.1	16.6	22.5	22.4
<2.0	82.3	74.1	56.5	58.5
呼吸可能な粒子 (<5.5 μm)の割合 (%)	93.4	90.6	79.0	80.9
チャンパー容積 (L)	約 115			
チャンパー内通気量(L/分)	25			
暴 露 条 件	ミスト 4 時間 全身暴露			

1) 試験報告書に設定濃度に関する記載が無かったため不明

観察・検査項目: 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察し、体重、摂餌量及び飲水量を測定した。

また、死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を実施するとともに、肺重量を測定し、肺重量対体重比を算出した。

更に、肺、肝及び腎の病理組織学的検査を実施した。

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

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/m <sup>3</sup> )	1930, 2550, 3630, 4370
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	雄 3630 ~ 4370 雌 2550 ~ 3630
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	暴 露 後 1 日 から 開 始 暴 露 後 12 日 に 終 了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	暴 露 直 後 から 発 現 消 失 せ ず
毒 性 徴 候 の 認 め ら れ な か っ た 最 高 投 与 量 (mg/kg)	全 投 与 量 で 症 状 発 現
死 亡 例 の 認 め ら れ な か っ た 最 高 暴 露 濃 度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄 3630 雌 2550

中毒症状としては、雌雄共に、暴露中は流涙、不完全閉眼、背弯姿勢、立毛等、暴露後は体毛の汚れ又は変色、呼吸パターンの乱れ、全身振戦、接触に対する無反応、下痢、小型の糞等が観察された。

途中死亡例では死亡時まで体重減少が、生存例では暴露7日後まで減少又は増加抑制がみられたが、その後は対照群と同様の体重増加が認められた。

摂餌量及び飲水量で、用量相関のある抑制が認められた。

肉眼的及び病理組織学的検査では、死亡例で肺のうっ血等が認められた。

また、死亡例の大部分で肺重量の増加が認められた。

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

(6) イソキサチオン 50%乳剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.製剤 6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1982年

検体の純度：イソキサチオン 50%乳剤

組成 イソキサチオン原体 50.0%

有機溶媒、乳化剤等 50.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約 12~15 週齢、体重 2.8~3.2 kg、

1 群雄 2 匹 + 雌 4 匹

観察期間：14 日間

投与方法：動物の背部 4 カ所を刈毛し、2 カ所を健常皮膚、他の 2 カ所を擦過皮膚とし、検体 0.5 mL を 2.5 cm 四方に適用した。暴露時間は 24 時間とし、皮膚に残った検体は除去した。

観察項目：暴露終了後 1 日、3~14 日は毎日、適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、米国環境保護庁の判定基準に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

健常皮膚（2 カ所平均）

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間(日)													
			1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1	紅斑・痂皮	4	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	浮腫	4	1.5	1.0	1.0	1.0	0.5	0	0	0	0	0	0	0		
2	紅斑・痂皮	4	2.0	1.0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	浮腫	4	1.0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
3	紅斑・痂皮	4	3.0	3.0	2.5	2.5	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0		
	浮腫	4	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.5	2.0	1.5	1.5	1.0	1.0	0.5		
4	紅斑・痂皮	4	2.0	2.0	1.0	1.5	1.5	0.5	0	0	0	0	0	0		
	浮腫	4	1.0	2.0	1.5	1.5	1.5	0.5	0	0	0	0	0	0		
5	紅斑・痂皮	4	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0		
	浮腫	4	1.5	1.5	2.5	2.5	2.5	1.5	1.5	1.5	0.5	1.0	0.5	0		
6	紅斑・痂皮	4	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	浮腫	4	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
合計	紅斑・痂皮	4	11.0	9.0	6.5	6.5	6.5	4.0	3.5	3.5	3.5	2.0	2.0	2.0		
	浮腫	4	7.5	8.0	8.0	8.0	7.5	4.5	3.5	3.0	2.0	2.0	1.5	0.5		
平均	紅斑・痂皮	4	1.8	1.5	1.1	1.1	1.1	0.7	0.6	0.6	0.6	0.3	0.3	0.3		
	浮腫	4	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	0.8	0.6	0.5	0.3	0.3	0.3	0.1		

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

擦過皮膚 (2カ所平均)

動物 番号	項目	最高 評点	暴 露 後 時 間 (日)													
			1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1	紅斑・痂皮	4	2.0	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	浮腫	4	1.0	1.0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	紅斑・痂皮	4	2.0	1.0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	浮腫	4	1.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	紅斑・痂皮	4	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	0
	浮腫	4	2.0	3.0	3.0	2.5	2.5	2.5	2.5	1.5	1.5	1.0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.5	1.0	0.5	0.5	0	0	0	0	
	浮腫	4	2.0	2.0	1.0	1.5	1.0	0.5	0.5	0.5	0	0	0	0	0	
5	紅斑・痂皮	4	2.0	2.0	1.0	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0	
	浮腫	4	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0	
6	紅斑・痂皮	4	1.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	浮腫	4	1.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
合計	紅斑・痂皮	4	12.0	9.0	6.0	6.0	6.0	4.5	4.0	3.5	3.5	2.0	2.0	2.0	0	
	浮腫	4	9.5	8.5	6.0	5.5	5.0	4.0	4.0	3.0	2.5	2.0	1.0	0.5	0	
平均	紅斑・痂皮	4	2.0	1.5	1.0	1.0	1.0	0.8	0.7	0.6	0.6	0.3	0.3	0.3	0	
	浮腫	4	1.6	1.4	1.0	0.9	0.8	0.7	0.7	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0	

6例中3例で、明瞭に判別できる皮膚刺激性が認められた。

以上の結果から、イソキサチオン 50%乳剤はウサギの皮膚に対して刺激性があるものと判断される。

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

(7) イソキサチオン 50%乳剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.製剤 7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1982年

検体の純度：イソキサチオン 50%乳剤

組成 イソキサチオン原体 50.0%

有機溶媒、乳化剤等 50.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約 14~17 週令、体重 3.2~3.6 kg、

1 群雄 1 匹+雌 2 匹、又は雌 6 匹

観察期間：10 日間

投与方法：検体 0.1 mL を一方の眼に投与し、もう一方の眼は無処置対照とした。

3 匹は投与 20~30 秒後に洗眼し、6 匹（雌 6 匹）については洗眼しなかった。

観察項目：適用後 1、2、3、4、7 及び 10 日に角膜、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下表の通りである。

項目		最高 評点	適用後時間							
			1日	2日	3日	4日	7日	10日		
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 程度	4	D	1	1	1	0	0	
		混濁 面積	4	4	1	2	2	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	1	0
			浮腫	4	2	2	2	1	0	0
			分泌物	3	1	1	1	1	1	0
	動物 番号 2	角膜 程度	4	0	0	0	0	0	0	
		混濁 面積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 程度	4	D	D	0	0	0	0	
		混濁 面積	4	1	1	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
			分泌物	3	1	1	0	0	0	0

D：角膜の混濁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保士谷 UPL 株式会社にある。

(表の続き)

項 目			最高 評点	適 用 後 時 間						
				1日	2日	3日	4日	7日	10日	
非洗眼群	動物 番号 4	角膜	程 度	4	0	0	0	0	0	0
		混濁	面 積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜	程 度	4	0	0	0	0	0	0
		混濁	面 積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮 腫	4	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜	程 度	4	1	1	2	1	0	0
		混濁	面 積	4	2	3	1	2	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	2	2	1	1	1	0
			浮 腫	4	2	2	1	1	0	0
			分泌物	3	3	2	1	0	0	0
	合 計*			110	60	56	42	32	6	0
	平均	角膜	程 度	4	0.2	0.3	0.5	0.3	0	0
		混濁	面 積	4	1.2	0.8	0.5	0.7	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1.7	1.3	1.0	0.5	0.3	0
			浮 腫	4	1.2	1.0	0.5	0.3	0	0
分泌物			3	1.3	0.3	0.2	0	0	0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	程 度	4	0	0	0	0	0	0	
	混濁	面 積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1.0	0.3	0	0	0	0	
		浮 腫	4	0.3	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	0.6	0	0	0	0	0	
	合 計*			110	12	2	0	0	0	0

\* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

非洗眼群では、虹彩の刺激性変化は認められなかったが、6例中2例で角膜障害がみられ、又、全例で結膜の刺激性変化が適用後4~7日まで認められた。

洗眼群では、3例中1例には適用後2日まで結膜に刺激性変化が認められたのみで、洗眼の効果が認められた。



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

以上の結果から、イソキサチオン 50%乳剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性があるものと判断される。なお、洗眼効果が認められた。

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

(8) イソキサチオン 50%乳剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.製剤 8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度: イソキサチオン 50%乳剤

組成   イソキサチオン原体   50.0%

有機溶媒、乳化剤等   50.0%

供試動物: Crj:Hartley 系モルモット、6 週齢、体重 雄 402~509 g 雌 379~435 g、

1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 48 時間

試験操作: Buehler 法

用量設定の根拠; 同系モルモット雌雄各 1 匹を用いて、12.5、25、50 及び 100 v/v%の濃度で一次刺激性を試験した結果、50 v/v%以上の濃度で散在性の軽度の紅斑がみられ、25 v/v%以下では紅斑は認められなかった。従って、25 v/v%を感作及び惹起濃度とした。

感作; 左腹側部を刈毛し、検体の 25 v/v%蒸留水溶液 0.5 mL を塗布したパッチ (2.2×2.5 cm) を 6 時間閉塞貼付した。1 週間に 1 回、計 3 回同様に行った。

惹起; 右腹側部を刈毛し、第 1 回の感作 28 日後に検体の 25 v/v%蒸留水溶液 0.5 mL を塗布したパッチ (2.2×2.5 cm) を 6 時間閉塞貼付した。

陽性対照として、ジニトロクロロベンゼン (DNCB) (感作 1 w/w%白色ワセリン; 0.5 g、惹起 0.1 w/v%エタノール及び蒸留水溶液; 0.5 mL) を用いて、同様に試験を行った。

観察項目: 惹起 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

判定基準	肉眼的に変化なし	0
	軽度又はまばらな紅斑	1
	中等度の紅斑	2
	強度の紅斑及び浮腫	3

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

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数						陽性率			
				24 時間後			48 時間後						
感作	惹起	検体		皮膚反応評点			皮膚反応評点			24 時間	48 時間		
			0	1	2 3	計	0	1	2 3	計			
検体	25%検体	25%検体	10	10			0/10	10			0/10	0%	0%
	溶媒	25%検体	10	10			0/10	10			0/10	—	—
陽性 対照	1%DNCB	0.1%DNCB	10			10	10/10			10	10/10	100 %	100 %

検体感作群では、皮膚反応はみられなかった。

一方、陽性対照群においては雌雄全例に中等度でび漫性の紅斑が認められた。

以上の結果から、イソキサチオン 50%乳剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。

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

2) 40%水和剤

(1) イソキサチオン 40%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.製剤 9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体の純度: イソキサチオン 40%水和剤

組成 イソキサチオン原体 40.0%

鉱物質微粉等 60.0%

供試動物: Wistar 系ラット、6 週齢、体重 雄 161 g 雌 141 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を蒸留水に懸濁し、経口投与した。投与前に 16 時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 0, 357, 500, 700, 980, 1372 雌 0, 224, 280, 350, 438, 547
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 600 (480~750) 雌 350 (307~399)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1 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 2 時間から発現 投与後 6 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 357 雌 224

中毒症状としては、雌雄共に鎮静、振戦、流涙、血涙、流涎、尿失禁、呼吸微弱及び鼻水が観察された。

対照群に比べ投与群で体重増加抑制が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡例において脾臓の萎縮及び暗赤色化が認められた。

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

(2) イソキサチオン 40%水和剤の Maus における急性経口毒性試験

(資料 No. 製剤 10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体の純度: イソキサチオン 40%水和剤

組成    イソキサチオン原体    40.0%  
         鉍物質微粉等            60.0%

供試動物: ICR 系 Maus、6 週齢、体重 雄 31 g 雌 26 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を蒸留水に懸濁し、経口投与した。投与前に 16 時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果:

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	0, 91, 128, 179, 250, 350
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 180 (144~225) 雌 192 (154~240)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 1 日から開始 投与後 7 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 2 時間から発現 投与後 4 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 91

中毒症状としては、雌雄共に鎮静、振戦、流涙、血涙、流涎、尿失禁、間代性痙攣及び呼吸微弱が観察された。

対照群に比べ投与群で体重増加抑制が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡例において脾臓の萎縮及び暗赤色化が認められた。

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

(3) イソキサチオン 40%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.製剤 11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体の純度: イソキサチオン 40%水和剤

組成   イソキサチオン原体   40.0%  
          鉱物質微粉等       60.0%

供試動物: Wistar系ラット、7週令、体重 雄 215 g、雌 162 g、1群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を蒸留水に懸濁し、剪毛背中央部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結 果:

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも >2000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 1 日から発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状としては、雌雄共に眼瞼に血痕の付着が観察された。  
体重変化及び肉眼的病理検査において異常は認められなかった。

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

(4) イソキサチオン 40%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.製剤 12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度：イソキサチオン 40%水和剤

組成 イソキサチオン原体 40.0%

鉱物質微粉等 60.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、10 週齢、体重 2.16～2.22 kg、1 群雄 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：動物の背部左右 2 カ所ずつを刈毛し、左側は健常皮膚、右側は擦過皮膚とした。

検体 0.5 g を生理食塩水で湿らせ、2×3 cm のパッチに適用し、健常皮膚及び擦過皮膚のそれぞれ 1 カ所に貼付した。

暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は生理食塩水で洗浄した。

観察項目：暴露終了 30 分後、1、2 及び 3 日後に貼付部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）

の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

また、一般状態についても観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

健常皮膚

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			30分	1日	2日	3日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

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

損傷皮膚

動物番号	項目	最高 評点	暴 露 後 時 間			
			30 分	1 日	2 日	3 日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

いずれの動物においても一般状態に異常はみられず、健常皮膚、擦過皮膚ともに何ら変化は認められなかった。

以上の結果から、イソキサチオン 40%水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。



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

(5) イソキサチオン 40%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.製剤 13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度：イソキサチオン 40%水和剤

組成 イソキサチオン原体 40.0%  
 鉍物質微粉等 60.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、10 週齢、体重 2.20～2.52 kg、1 群雄 3 又は 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.1 g を左眼に適用し、右眼は無処置対照とした。

3 匹は投与 2 分後に洗眼し、6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後 1 時間、1、2 及び 3 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。また、一般状態についても観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項	目	最高 評点	適用後時間				
			1 時間	1 日	2 日	3 日	
非洗眼群	動物 番号 1	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 2	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 3	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	1	1	0	0
	動物 番号 4	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 5	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	1	0	0	0

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

(表の続き)

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間				
			1 時間	1 日	2 日	3 日	
非 洗 眼 群	動物 番号 6	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	1	1	0	0
	合 計			6	2	0	0
	平均	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
結膜浮腫		4	1.0	0.3	0	0	
洗眼群 (3 匹平均)	角 膜	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜発赤	3	0	0	0	0	
	結膜浮腫	4	0.7	0	0	0	

いずれの動物においても一般状態に異常はみられず、非洗眼群、洗眼群ともに角膜、虹彩及び結膜に陽性反応は認められなかった。

以上の結果から、イソキサチオン 40%水和剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと思われる。

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

(6) イソキサチオン 40%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.製剤 14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度: イソキサチオン 40%水和剤

組成   イソキサチオン原体   40.0%

          鉱物質微粉等           60.0%

供試動物: Dunkin/Hartley 系モルモット、約 8~9 週齢、体重 340~443 g、1 群雌 10 匹

観察期間: 72 時間

試験操作: Buehler 法

用量設定の根拠; 同系モルモット 4 匹を用いて、20、30、40 及び 50%w/w の濃度で局所刺激性を試験した結果、最高濃度でも何ら影響は認められなかったため、50%w/w を感作及び惹起濃度とした。

感作; 左肩部を刈毛し、検体の 50%w/w 蒸留水溶液約 0.5 mL を浸したガーゼパッチ (2 × 2 cm) を 6 時間閉塞貼付し、約 24 時間後に皮膚反応を観察した。1 週間に 1 回、計 3 回同様に行った。

惹起; 右腹側部を刈毛し、最終感作の 2 週間後に検体の 50%w/w 蒸留水溶液約 0.5 mL を浸したガーゼパッチ (2 × 2 cm) を 6 時間閉塞貼付した。

陽性対照として、ホルマリン (感作 30%及び惹起 15%v/v 蒸留水溶液) を用いて、同様に試験を行った。

観察項目: 惹起 24、48 及び 72 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

判定基準

紅斑及び痂皮の形成;

紅斑なし           0

軽度の紅斑       1

はっきりした紅斑   2

中等度の紅斑       3

高度紅斑から僅かな   4

痂皮の形成まで

浮腫の形成;

浮腫なし           0

軽度の浮腫       1

はっきりした浮腫   2

中等度の浮腫       3

高度浮腫           4

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

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群				供試動物数	感作反応動物数									陽性率								
					24 時間後					48 時間後							72 時間後					
					感作	惹起	反応	皮膚反応評点					皮膚反応評点				皮膚反応評点				24	48
			0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	時間	
検体	50% 検体	50% 検体	紅斑 浮腫	10					0/10	10					0/10	10					0/10	0%
				10					0/10	10					0/10	10					0/10	
	蒸留水	50% 検体	紅斑 浮腫	10					0/10	10					0/10	10					0/10	—
				10					0/10	10					0/10	10					0/10	
陽性 対照	30% ホルマリン	15% ホルマリン	紅斑 浮腫	10			10		10/10			10		10/10		1		9		10/10	100%	
				10					0/10	10					0/10	10					0/10	
	蒸留水	15% ホルマリン	紅斑 浮腫	10					0/10	10					0/10	10					0/10	—
				10					0/10	10					0/10	10					0/10	

検体感作群では、皮膚反応はみられなかった。

一方、陽性対照においては明白な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、イソキサチオン 40%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。

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

### 3) 3%粉剤

#### (1) イソキサチオン 3%粉剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 製剤 15)

試験機関:

報告書作成年: 1980 年

検体の純度: イソキサチオン 3%粉剤

組成    イソキサチオン原体    3.0%

         鉱物質微粉等            97.0%

供試動物: Wistar系ラット、5週齢、体重 雄 110~125 g 雌 110~125 g、1群雌雄各 10匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を 0.2%ヒドロキシエチルセルロース溶液に懸濁して経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雄 2730, 3550, 4615, 6000, 7800, 10140 雌 1750, 2276, 2959, 3846, 5000, 6500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 5300 (4077~6890) 雌 3350 (2939~3819)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 2 時間から開始 投与後 3 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 1 時間から発現 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2730    雌 1750
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2730    雌 1750

中毒症状としては、雌雄共に自発運動減少、流涙、流涎、尿失禁、痙攣等が観察された。

肉眼的病理検査では変化は認められなかった。

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

(2) イソキサチオン 3%粉剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.製剤 16)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：イソキサチオン 3%粉剤

組成   イソキサチオン原体   3.0%  
          鉍物質微粉等           97.0%

供試動物：Wistar系ラット、5週齢、体重 90~100 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：7日間

投与方法：検体を1%CMCに懸濁して経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雄 2000, 2400, 3000, 3600, 4000, 4400 雌 2000, 2400, 3000, 3600, 4000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 3250 (2500~4300) 雌 2820 (2060~3600)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 2 時間から開始 投与後 2 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 1 時間から発現 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状としては、雌雄共に運動の減少、流涎、眼脂、失禁、静居等が観察された。

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

(3) イソキサチオン 3%粉剤のマウス (CD-1) における急性経口毒性試験

(資料 No.製剤 17)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度: イソキサチオン 3%粉剤

組成    イソキサチオン原体    3.0%  
         鉱物質微粉等            97.0%

供試動物: CRJ:CD-1(ICR)系マウス、5週齢、体重 雄 23~25 g 雌 22~23-g、  
1群雌雄各 10匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を 0.5%ヒドロキシエチルセルロース溶液に懸濁して経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	1600, 2000, 2500, 3125, 3906, 4883
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2600 (2203~3068) 雌 2800 (2333~3360)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 1時間から開始 投与後 3日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 15分から発現 投与後 5日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 1600
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 1600

中毒症状としては、雌雄共に自発運動減少、振戦、流涙、痙攣等が観察された。  
肉眼的病理検査では変化は認められなかった。

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

(4) イソキサチオン 3%粉剤のマウス (B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>) における急性経口毒性試験

(資料 No.製剤 17)

試験機関:

報告書作成年: 1981 年

検体の純度: イソキサチオン 3%粉剤

組成    イソキサチオン原体    3.0%  
         鉱物質微粉等            97.0%

供試動物: CRJ:B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>系マウス、5週齢、体重 雄 21~23 g 雌 18~21 g、1群雌雄各 10匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を 0.5%ヒドロキシエチルセルローズ溶液に懸濁して経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	1600, 2000, 2500, 3125, 3906, 4883
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2500 (2137~2925) 雌 2620 (2339~3065)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 30分から開始 投与後 3日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 15分から発現 投与後 5日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 1600
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 1600

中毒症状としては、雌雄共に自発運動減少、振戦、流涙、痙攣等が観察された。  
肉眼的病理検査では変化は認められなかった。



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

(5) イソキサチオン 3%粉剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.製剤 18)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：イソキサチオン 3%粉剤

組成	イソキサチオン原体	3.0%
	鉱物質微粉等	97.0%

供試動物：ddy系マウス、週齢不明、体重 20g、1群雌雄各 10匹

観察期間：7日間

投与方法：検体を 1%CMC に懸濁して経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 7日間観察した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 1600, 2000, 2400, 2800, 3200 雌 1800, 2000, 2500, 3000, 3500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2450 (2043~2938) 雌 2350 (2069~2670)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 30分から開始 投与後 2日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 30分から発現 投与後 3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1600 雌 1800

中毒症状としては、雌雄共に動作不活発、静居、チアノーゼ、流涎、流涙、尿失禁等が観察された。

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

(6) イソキサチオン 3%粉剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.製剤 19)

試験機関：

報告書作成年：1980年

検体の純度：イソキサチオン 3%粉剤

組成   イソキサチオン原体   3.0%  
        鉱物質微粉等           97.0%

供試動物：Wistar系ラット、5週齢、体重 雄 125～145 g 雌 120～140 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を 0.2%ヒドロキシエチルセルロース溶液に懸濁し、剪毛した背中央部に 24時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14日間観察した。試験終了時の全動物について、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0, 20000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも >20000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与後 1 時間から発現 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全投与量で症状発現
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 20000

中毒症状としては、雌雄共に若干の食欲不振が観察された。

肉眼的病理検査では変化は認められなかった。

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

(7) イソキサチオン 3%粉剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.製剤 20)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：イソキサチオン 3%粉剤

組成 イソキサチオン原体 3.0%

鉍物質微粉等 97.0%

供試動物：Wistar系ラット、5週齢、体重 90~100 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：7日間

投与方法：検体を蒸留水に懸濁し、剪毛した背部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 7 日間観察した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄 5000, 6000, 7000 雌 5000, 6000, 7000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも >7000*
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 7000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 7000

中毒症状は観察されなかった。

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

(8) イソキサチオン 3%粉剤のマウスにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.製剤 21)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：イソキサチオン 3%粉剤

組成 イソキサチオン原体 3.0%

鉱物質微粉等 97.0%

供試動物：ddy系マウス、週齢不明、体重 20 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：7日間

投与方法：検体を蒸留水に懸濁し、剪毛した背部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 7 日間観察した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄 5000, 6000, 7000 雌 5000, 7000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも >7000*
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 7000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 7000

中毒症状は観察されなかった。

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

(9) イソキサチオン 3%粉剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.製剤 22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度：イソキサチオン 3%粉剤

組成   イソキサチオン原体   3.0%  
          鉍物質微粉等       97.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、10 週齢、体重 2.30～2.46 kg、1 群雄 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：動物の背部を刈毛し、適用部位（2×3 cm）を脊椎中線の左右にそれぞれ 2 カ所ずつ設け、左側は健常皮膚、右側は擦過皮膚とした。検体 0.5 g を生理食塩水で湿らせ、健常皮膚及び擦過皮膚のそれぞれ頭部側 1 カ所に適用した。また、対照として尾部側の健常皮膚及び擦過皮膚にはパッチのみを適用した。暴露時間は 4 時間とした。

試験項目：暴露終了 30 分、1、2 及び 3 日後に貼付部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

また、一般状態についても観察を行った。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

健常皮膚

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			30分	1日	2日	3日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

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

損傷皮膚

動物番号	項目	最高 評点	暴 露 後 時 間			
			30 分	1 日	2 日	3 日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

いずれの動物においても一般状態に異常はみられず、健常皮膚、擦過皮膚ともに何ら変化は認められなかった。

以上の結果から、イソキサチオン 3%粉剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

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

(10) イソキサチオン 3%粉剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.製剤 23)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度：イソキサチオン 3%粉剤

組成 イソキサチオン原体 3.0%

鋳物質微粉等 97.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、10 週齢、体重 2.26～2.48 kg、1 群雄 3 又は 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.1 g を左眼に適用し、右眼は無処置対照とした。

3 匹は投与 2 分後に洗眼し、6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後 1 時間、1、2 及び 3 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省

ガイドラインに従って採点した。また、一般状態についても観察を行った。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項	目	最高 評点	適用後時間				
			1時間	1日	2日	3日	
非洗眼群	動物 番号 1	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0

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

(表の続き)

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間				
			1時間	1日	2日	3日	
非 洗 眼 群	動物 番号 6	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	合 計			0	0	0	0
	平均	角 膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
結膜浮腫		4	0	0	0	0	
洗眼群 (3匹平均)	角 膜	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜発赤	3	0	0	0	0	
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	

非洗眼群、洗眼群ともに角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化は認められなかった。  
一般状態にも異常は認められなかった。

以上の結果から、イソキサチオン 3%粉剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断される。



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

(11) イソキサチオン 3%粉剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.製剤 24)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度: イソキサチオン 3%粉剤

組成	イソキサチオン原体	3.0%
	鉱物質微粉等	97.0%

供試動物: Dunkin/Hartley 系モルモット、約 8~9 週齢、体重 340~445 g、1 群雌 10 匹

観察期間: 72 時間

試験操作: Buehler 法

用量設定の根拠; 同系モルモット 4 匹を用いて、40、50、60 及び 70%w/w の濃度で局所刺激性を試験した結果、最高濃度でも影響は認められなかったため、70%w/w を感作及び惹起濃度とした。

感作; 左肩部を刈毛し、検体の 70%w/w Alembicol D 溶液約 0.5 mL を浸したガーゼパッチ (2×2 cm) を 6 時間閉塞貼付し、約 24 時間後に皮膚反応を観察した。  
1 週間に 1 回、計 3 回同様に行った。

惹起; 右腹側部を刈毛し、最終感作の 2 週間後に検体の 70%w/w Alembicol D 溶液約 0.5 mL を浸したガーゼパッチ (2×2 cm) を 6 時間閉塞貼付した。  
陽性対照として、ホルマリン (感作 30%及び惹起 15%v/v 蒸留水溶液) を用いて、同様に試験を行った。

観察項目: 誘発 24、48 及び 72 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

判定基準

紅斑及び痂皮の形成;		浮腫の形成;	
紅斑なし	0	浮腫なし	0
軽度の紅斑	1	軽度の浮腫	1
はっきりした紅斑	2	はっきりした浮腫	2
中等度の紅斑	3	中等度の浮腫	3
高度紅斑から僅かな 痂皮の形成まで	4	高度浮腫	4

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

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群				供試動物数	感作反応動物数									陽性率							
					24 時間後					48 時間後							72 時間後				
					皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24 48 72 時間	
感作	惹起	反応	数	0	1	2	3	4		0	1	2	3		4	0	1	2			3
検体	70% 検体	70% 検体	紅斑 浮腫	10	10					0/10	10				0/10	10				0/10	0%
				10	10					0/10	10				0/10	10				0/10	
	溶媒	70% 検体	紅斑 浮腫	10	10					0/10	10				0/10	10				0/10	—
陽性 対照	30% ホルマリン	15% ホルマリン	紅斑 浮腫	10		10				10/10		10			10/10	1	9			10/10	100%
				10	10					0/10	10				0/10	10				0/10	
	蒸留水	15% ホルマリン	紅斑 浮腫	10	10					0/10	10				0/10	10				0/10	—
				10	10					0/10	10				0/10	10				0/10	

検体感作群では、皮膚反応はみられなかった。

一方、陽性対照においては明白な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、イソキサチオン 3%粉剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。