

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

農薬抄録

一般名 ホルペット
(殺菌剤)

作成年月日 _____

平成 29 年 4 月 27 日改訂

(作成会社名) アリスタ ライフサイエンス株式会社
(作成責任者・所属) アジア事業部門 登録部

連絡先 アリスタ ライフサイエンス株式会社

目 次

I.	開発の経緯	3
II.	物理的・化学的性状	6
III.	生物活性	18
IV.	適用及び使用上の注意	23
V.	残留性及び環境中予測濃度算定関係	25
VI.	有用動植物等に及ぼす影響	33
VII.	使用時安全上の注意、解毒法等	36
VIII.	毒性	37
	毒性一覧表（原体）	37
	毒性一覧表（製剤）	42
	1. 原体	
	(1) 急性毒性	43
	(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	49
	(3) 皮膚感作性	53
	(4) 急性神経毒性	57
	(5) 急性遅発性神経毒性	58
	(6) 90日間反復経口投与毒性	59
	(7) 21日間反復経皮投与毒性	76
	(8) 反復経口投与神経毒性	82
	(9) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性	87
	(10) 1年間反復投与毒性及び発がん性	88
	(11) 繁殖毒性及び催奇形性	168
	(12) 変異原性	214
	(13) 生体機能影響	247
	2. 製剤	
	(1) 急性毒性	304
	(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	307
	(3) 皮膚感作性	311
IX.	動植物、土壌及び水中運命	314
	〔附〕ホルペットの開発年表	468

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

I. 開発の経緯

ホルペット (N-(トリクロロメチルチオ) フタルイミド) は、1952年に A.R.Kittleson に よって開発され、Standard Oil Development Co.が導入した。その後 Chevron Chemical Co.及び Stauffer Chemical Co.が、多種の果樹、野菜、畑作物、観賞植物用に開発を行ない、世界各国 で様々な作物の保護殺菌剤として 50 年以上使用され続けており、現在、世界 60 カ国で登録 されている。

昨今の殺菌剤の開発においては、きゅうりのべと病におけるフェニルアמיד耐性菌など、 耐性菌の発達が問題となっている。

ホルペットは、世界各国で長期にわたって使用されてきたが、これまで薬剤耐性菌の発生 報告はなく、また、耐性菌の報告が知られている殺菌剤との交叉耐性も報告されていない。 このように長期にわたる使用実績から、本剤は耐性菌が出現する可能性は少ないと考えられ る。また、ホルペットの適用病害はその作用機作から範囲が広く、薬害が少ないことが特徴 である。

ホルペットは日本において昭和44年に登録され、昭和60年に失効した農薬の有効成分であ るが、適用病害及び適用作物の範囲が広く、薬剤耐性菌の出現の可能性も少ないため、アリ スタ ライフサイエンス株式会社はアダマ マクテシム社 (旧マクテシム ケミカル ワーク ス社) (イスラエル国) から導入して開発を行い、今回の農薬登録申請に至った。

日本での登録へ向けて平成9年度より圃場試験を開始し、平成10年度より委託試験を開始 して良好な試験結果を得た。

なお、海外では、JMPR、EPA及びEFSAで評価が実施されており、その評価状況を次表に まとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

	ARfD/ADI (mg/kgbw/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント (mg/kgbw/日)	試験 (設定用量 (mg/kgbw/日))	
JMPR	ADI (1995)	60 で認められた親動物の体重増加抑制を基にした無毒性量 10。	ラット催奇形性試験 (R-5) 0, 10, 60, 360	
		40 で認められた親動物の体重増加抑制及び胎児の骨格変異を基にした無毒性量 10。	ウサギ催奇形性試験 (R-6) 0, 10, 40, 160	
		20 で認められた親動物の体重増加抑制及び摂餌量低下及び胎児の体重減少を基にした無毒性量 10。	ウサギ催奇形性試験 (R-7) 0, 10, 20, 60	
		60 の雌雄で認められた体重増加抑制及び摂餌量低下、並びに 60 の雄で認められた総蛋白、アルブミン及びグロブリンの低下を基にした無毒性量 10。	イヌ 1 年間反復毒性試験 (C-8) 0, 10, 60, 120	
	83 で認められた胃扁平上皮の過角化症を基にした無毒性量 10。	ラット発がん性試験 (C-2) 雄 0, 12, 83, 296 雌 0, 16, 104, 359		
ARfD (2004)	女性* 0.2	60 で認められた胎児の水頭症に対する無毒性量 20。親動物に認められた影響 (体重増加抑制及び摂餌量低下) は強制経口投与に起因するものであり食餌経由では発現しないと判断。一般には設定不要と判断。	ウサギ催奇形性試験 (R-7) 0, 10, 20, 60	
EPA	ADI (2004)	0.09	35 で認められた過角化症/アカントーシス、非腺胃の潰瘍/ただれを基にした無毒性量 9。	ラット 2 年間発がん性反復毒性試験 (C-1) 雄 0, 9, 35, 145 雌 0, 11, 45, 180
	ARfD (2004)	女性* 0.1	20 で認められた胎児の水頭症及び頭蓋骨奇形を基にした無毒性量 10。一般には設定不要と判断。	ウサギ催奇形性試験 (R-7) 0, 10, 20, 60
EFSA	ADI (2009)	0.1	60 で認められた体重増加量及び摂餌量減少を基にした無毒性量 10。	イヌ 1 年間反復毒性試験 (C-8) 0, 10, 60, 120
	ARfD (2009)	0.2	60 で認められた胎児の水頭症を基にした無毒性量 20。	ウサギ催奇形性試験 (R-7) 0, 10, 20, 60

* 妊娠又は妊娠している可能性のある女性

ホルペットの FAO/WHO 合同専門家会議 (JMPR) での評価は、毒性については 1969 年、1973 年、1982 年、1984 年、1986 年、1990 年、1993 年、1995 年、2002 年、2004 年、2007 年に審議され、残留については 1969 年、1974 年、1984 年、1987 年、1990 年、1993 年、1994 年、1997 年、1998 年、1999 年に審議されている。

なお、1995 年の JMPR において、1 日当たり摂取許容量 (ADI) として 0.1 mg/kg (安全係数 : 100)、2007 年に出産可能な女性に対する急性参照用量 (Acute Reference Dose) として 0.2 mg/kg (安全係数 : 100) が設定された。

また、1999 年発行の Reregistration Eligibility Decision (RED) での米国 EPA の評価は次の通りであった。

急性参照用量 0.1 mg/kg/日 (安全係数 100)、13~50 歳の米国人女性の急性食物摂取に対する急性的母集団補正值用量 (Acute Population Adjusted Dose) 0.03 mg/kg/日 (安全係数 100、FQPA による係数 3)、米国人人口の慢性食物摂取に対する慢性参照用量 (Chronic Reference Dose) 及び慢性的母集団補正值用量 (Chronic Population Adjusted Dose) 0.09 mg/kg/日 (安全係数 100)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

さらに、2009年発行のEFSA Scientific ReportでのEFSAの評価は次の通りであった。

1日当たり摂取許容量(ADI)として0.1 mg/kg(安全係数:100)、急性参照用量(ARfD)として0.2 mg/kg(ウサギを用いた催奇形性試験の無毒性量20 mg/kg(安全係数100))

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

海外におけるホルペットの主な適用作物一覧

国名	適用作物
西ヨーロッパ	
オーストリア	ぶどう
キプロス	ぶどう、りんご、なし、アボカド、バナナ、もも、アプリコット、プラム、セルリー、うり科野菜、たまねぎ、いちご、きゅうり、すいか、メロン、ばれいしょ、豆類、レタス、観賞用植物（カーネーション、グラジオラス、百日草、きく、ばら等）
フランス	小麦、大麦、トマト、ぶどう、りんご、ばれいしょ
ギリシャ	ぶどう、もも、アーモンド、トマト、きゅうり、メロン、スカッシュ、すいか、なす、とうがらし、にんじん、ほうれんそう、たまねぎ、カーネーション
オランダ	おうとう、グースベリー、いちご、ブラックベリー、ラズベリー、観賞用植物
イタリア	ぶどう
ルクセンブルグ	おうとう、グースベリー、いちご、ブラックベリー、ラズベリー、観賞用植物
ポルトガル	アーモンドを含む仁果類及び核果類、オリーブ、ぶどう、いちご、ばれいしょ、トマト、なす、リーキ、レタス、フランスまめ、エンダイブ、豆類、ひよこまめ、花き類及び観賞用植物
スペイン	アーモンドを含む仁果類及び核果類、オリーブ、ぶどう、いちご、ばれいしょ、トマト、なす、リーキ、レタス、フランスまめ、エンダイブ、豆類、ひよこまめ、花き類及び観賞用植物
スイス	仁果類、核果類、ぶどう
ラテンアメリカ	
アルゼンチン	ぶどう、ばれいしょ、トマト、いちご、とうがらし、すいか、メロン、ズッキーニ、きゅうり、たまねぎ、にんにく、豆類、セルリー、りんご、なし、アプリコット、プラム、マルメロ、観賞用植物（ばら、あじさい、ゆり）
ボリビア	ぶどう、いちご、りんご、もも、トマト、ばれいしょ、にんじん、すいか、メロン、きゅうり、ズッキーニ、ほうれんそう、豆類、にんにく、たまねぎ、たばこ、観賞用植物（ばら、グラジオラス）
ブラジル	かぼちゃ、メロン、すいか、レタス、にんにく、リーキ、たまねぎ、りんご、豆類、もも、マルメロ、いちご、ぶどう、かんきつ、たばこ、観賞用植物（ばら、なでしこ、きく、あじさい、ゆり、ダリア、ペゴニア、すみれ）
チリ	ぶどう、核果類、仁果類、いちご、トマト、野菜類、ばれいしょ、にんにく、たまねぎ、豆類、樹木
コスタリカ	セルリー、たまねぎ、すいか、メロン、トマト、いちご
キューバ	セルリー、たまねぎ、すいか、メロン、トマト、いちご
エクアドル	ぶどう、トマト、とうがらし、メロン、すいか、ばれいしょ、観賞用植物
エルサルバドル	セルリー、たまねぎ、すいか、メロン、トマト、いちご
グアテマラ	セルリー、たまねぎ、すいか、メロン、トマト、いちご
メキシコ	にんにく、とうがらし、ズッキーニ、メロン、すいか、きゅうり、たまねぎ、いちご、トマト、レタス、ぶどう
ニカラグア	セルリー、たまねぎ、すいか、メロン、トマト、いちご

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

国名	適用作物
パラグアイ	ばれいしょ、トマト、メロン、すいか、きゅうり、ぶどう、果樹、いちご、パイナップル、観賞用植物、野菜類
ドミニカ共和国	セルリー、たまねぎ、すいか、メロン、トマト、いちご
ウルグアイ	ぶどう、りんご、なし、ばれいしょ、観賞用植物（ばら）
中央及び東ヨーロッパ	
ブルガリア	ぶどう、いちご
クロアチア	ぶどう、プラム、りんご、なし、観賞用植物
ハンガリー	ぶどう、ばれいしょ、りんご、いちご、豆類、きゅうり、トマト、たまねぎ、あぶらな科野菜、レタス、セルリー、観賞用植物（ばら、きく、チューリップ）
モルドバ	ぶどう、ばれいしょ
ポーランド	ばれいしょ、りんご、観賞用植物、樹木（苗木）
ルーマニア	ばれいしょ、トマト、きゅうり、たまねぎ、りんご、なし、核果類、ぶどう、プラム、おうとう、酸果おうとう、もも、ホップ
スロバキア	りんご、なし、核果類、ぶどう
ウクライナ	ぶどう、ばれいしょ
北米	
カナダ	りんご、野生りんご、ぶどう、いちご、クランベリー、きゅうり、メロン、かぼちゃ、スカッシュ、トマト、観賞用植物（ばら、カーネーション、ポインセチア、アザレア、マリーゴールド、百日草、アスター、チャイナアスター、きく、アイリス、きんぎょそう）
アメリカ合衆国	アボカド インポートトレランス：りんご、クランベリー、きゅうり、ぶどう、レタス、メロン、たまねぎ、干しぶどう、いちご、トマト
アジア	
インドネシア	ばれいしょ、トマト
イスラエル	りんご、なし、アーモンド、きゅうり
韓国	りんご、いちご、きゅうり、ぶどう
トルコ	りんご、もも、ぶどう、トマト、きゅうり
ベトナム	トマト、ばれいしょ、ぶどう
アフリカ	
南アフリカ	ぶどう、ばれいしょ
モロッコ	ぶどう、トマト

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

(1) 一般名

ホルペット、folpet (ISO名)

(2) 別名

商品名：リナセル、ホルペット、ホルパン、フォルペット、ファルタン、
Folpan、Folpel、Phaltan

試験名：TMF-9831

(3) 化学名

[IUPAC名]

N- (トリクロロメチルチオ) フタルイミド

N-(trichloromethylthio) phthalimide

[CAS名]

2-[(トリクロロメチル)チオ]-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン

2-[(trichloromethyl)thio]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

(4) 構造式



(5) 分子式

$C_9H_4Cl_3NO_2S$

(6) 分子量

296.6

(7) CAS No.

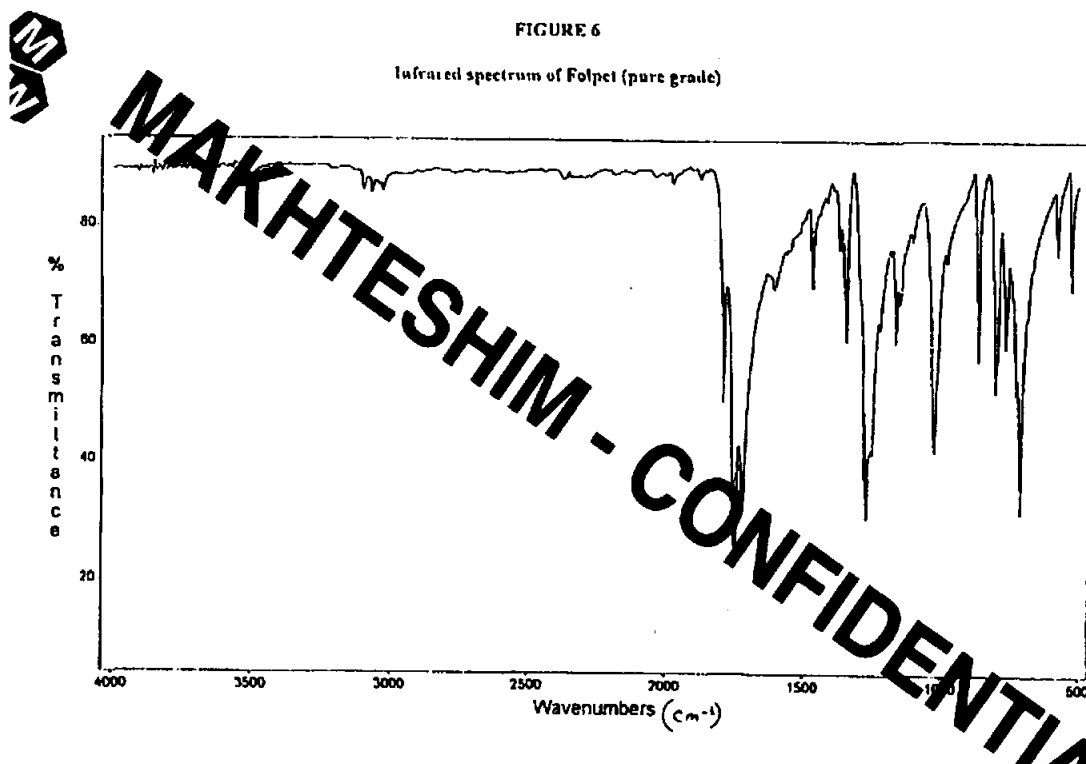
133-07-3

2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関 (報告年)		
色調	白色〔温度：25.6℃、作業面の中心の照度 (Lx)：1840〕	JIS Z 8723「表面色の視感比較方法」準拠	(2003年 GLP)		
形状	固体 (結晶)〔作業面の照度：600Lx、観察時の温度：25.9℃〕	官能法			
臭気	やっとかすかに感ずる特異臭〔測定時の温度：25.7℃〕	官能法			
密度	1.72 g/cm ³ (20.0℃)	比重瓶法	(1995年 GLP)		
融点	179-180℃	金属ブロック付き毛細管法	(1995年 GLP)		
沸点	232℃以上で分解	Siwoloboff法	(2003年 GLP)		
蒸気圧	25℃：2.1×10 ⁻⁵ Pa 35℃：9.7×10 ⁻⁵ Pa 45℃：4.5×10 ⁻⁴ Pa	ガス飽和法	(1991年 GLP)		
解離定数 (pKa)	測定不能 (非解離のため)	電気伝導法	(2003年 GLP)		
溶解性	水	20℃：1.18 mg/L (pH 5.71)	カラム溶出法	(2003年 GLP)	
	有機溶媒	ヘキサン	0.26 g/L (20℃)	フラスコ法	(2003年 GLP)
		トルエン	18.9 g/L (20℃)		
		ジクロロメタン	79 g/L (20℃)		
		アセトン	27 g/L (20℃)		
		メタノール	2.4 g/L (20℃)		
		酢酸エチル	20 g/L (20℃)		
オクタノール/水分配係数 (log Pow)	2.9 (25℃)	HPLC法	(2004年 GLP)		
生物濃縮性	オクタノール/水分配係数が3.5未満であることから試験省略				
土壌吸着係数 (K _F ^{ads} , K _F ^{ads,oc})	測定不可能	-	(2003年)		
加水分解性	半減期 T _{1/2} pH 5：2.6時間 (25℃) pH 7：1.1時間 (25℃) pH 9：67秒 (25℃)	EPA Pesticide Assessment Guideline Series 161-1	(1988年 GLP)		
水中光分解性	緩衝液 (滅菌)	半減期 T _{1/2} ：1.8時間 (pH4, 25℃) (48.4 W/m ² 300-400 nm)	12農産第8147号	(2004年 GLP)	
	フミン酸緩衝液	半減期 T _{1/2} ：1.4時間 (pH4, 25℃) (48.4 W/m ² 300-400 nm)			
安定性	対熱	180℃で融解後、酸化・分解の可能性あり	示差熱法・熱重量法	(2003年 GLP)	
スペクトル	次頁以降参照	IR、UV/VIS、MS、 ¹ H-NMR	(2000年 GLP)		
		¹³ C-NMR	(2003年 GLP)		

IR スペクトル

条件；臭化カリウム錠剤法、Mattson Galaxy 3020 Fourier Transform-Infrared (FT-IR) 分光光度計



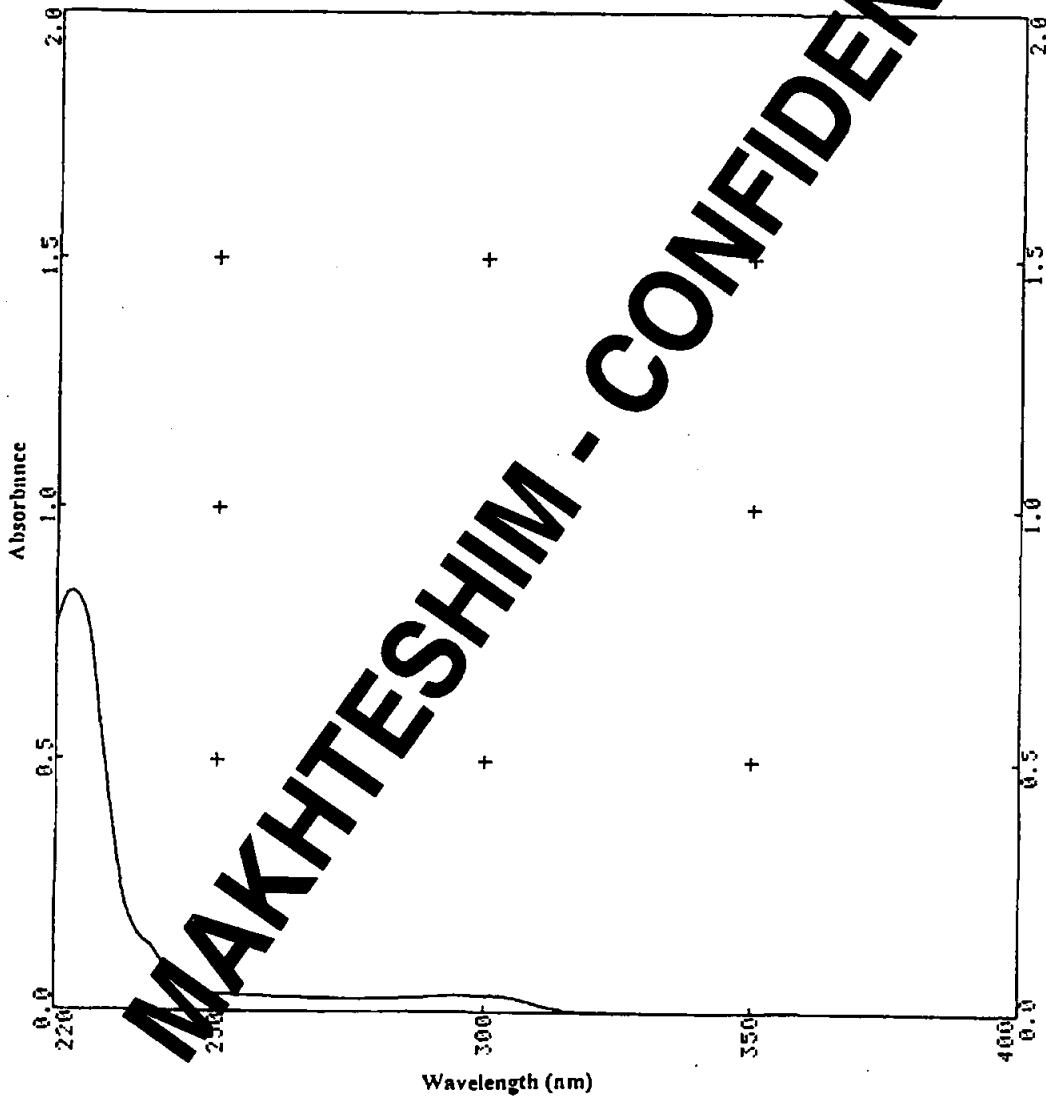
波数 (cm ⁻¹)	帰属
3000-3100	C-H (芳香族炭化水素) 伸縮振動
1600-1800	C=O (アミド) 伸縮振動
1000-1600	C-C (芳香族炭化水素) 伸縮振動
	C-H (芳香族炭化水素) 面内変角振動
	C-N 伸縮振動
< 1000	C-S 伸縮振動
	N-S 伸縮振動
	C-Cl 伸縮振動
	C-H (芳香族炭化水素) 面外変角振動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

UV/VIS スペクトル

条件；水-メタノール（1：9、v/v）溶液（5.22 mg/L）、Unicam 8755 紫外/可視分光光度計

UV/vis absorption spectrum of Folpet (pure grade) in purified water/methanol (1:9 v/v)
(concentration 5.22 mg/l)

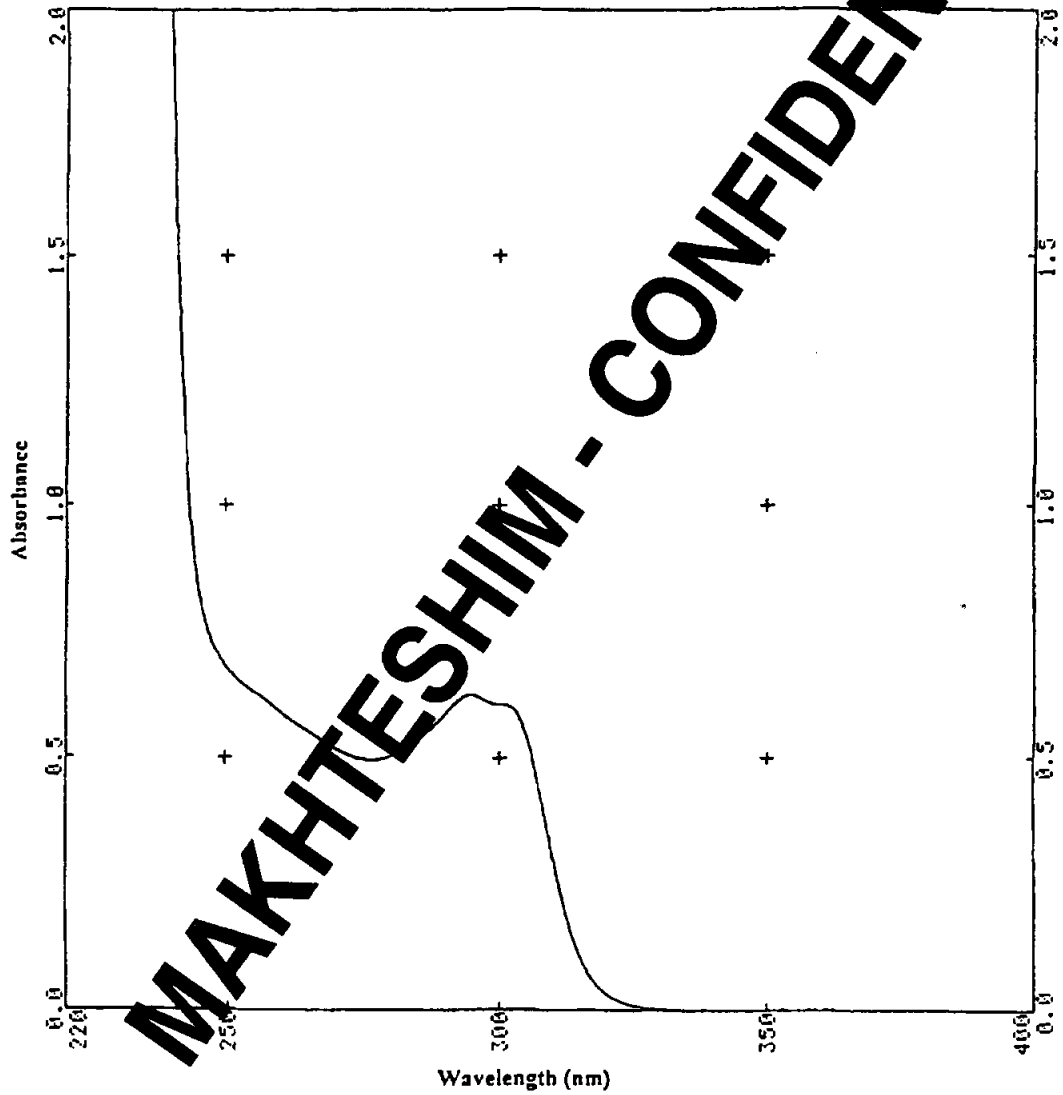


極大吸収波長 λ_{max} (nm)	モル吸光係数 ϵ ($\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
223	47100
236	7900

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

条件；水-メタノール（1：9、v/v）溶液（104 mg/L）、Unicam 8755 紫外/可視分光光度計

UV/vis absorption spectrum of Folpet (pure grade) in purified water/methanol (1:9 v/v)
(concentration 104 mg/l)

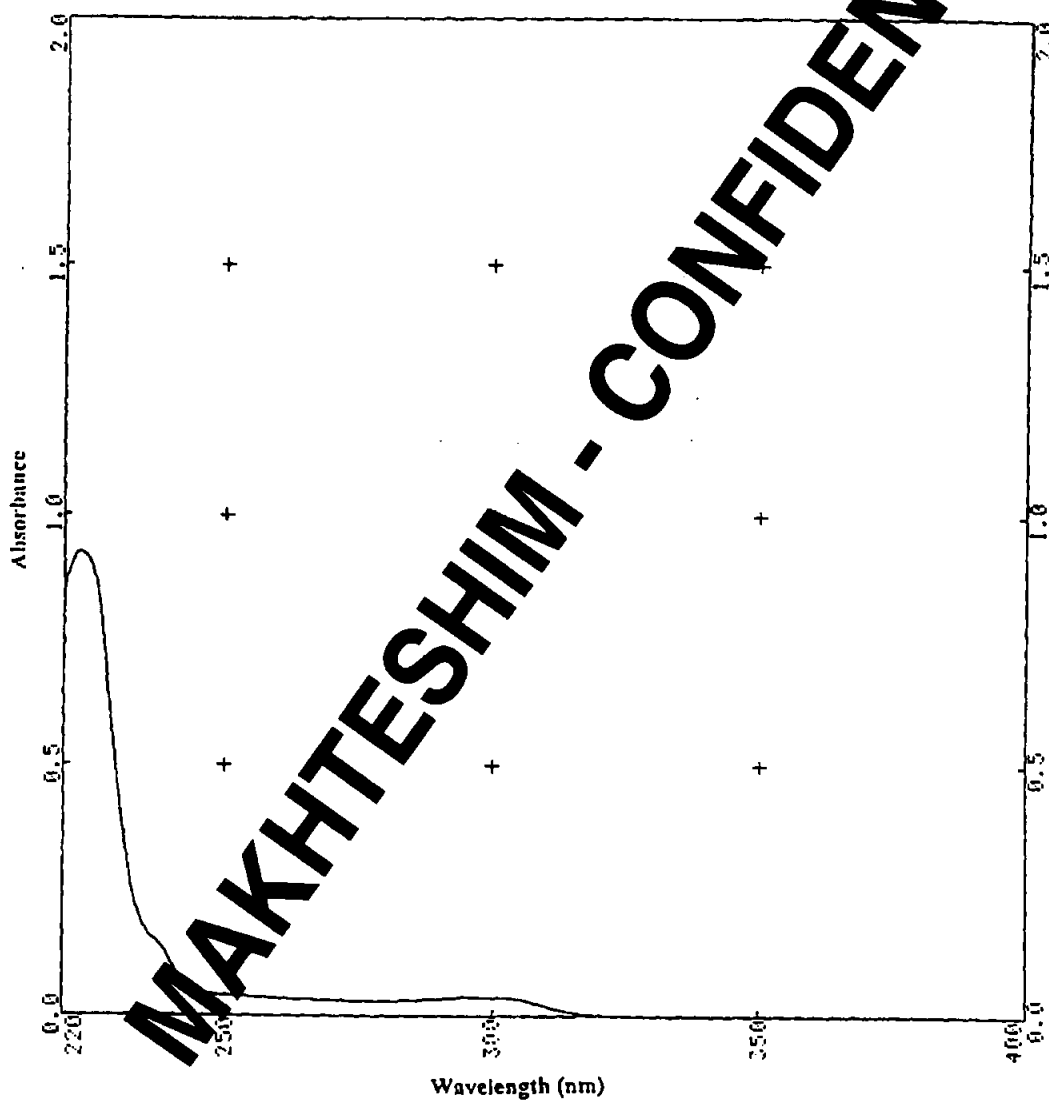


極大吸収波長 λ_{\max} (nm)	モル吸光係数 ϵ ($\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
295	1780
300	1720

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

条件 ; 1M HCl-メタノール (1 : 9, v/v) 溶液 (5.22 mg/L)、Unicam 8755 紫外/可視分光光度計

UV/vis absorption spectrum of Folpet (pure grade) in 1M HCl/methanol (1:9 v/v)
(concentration 5.22 mg/l)

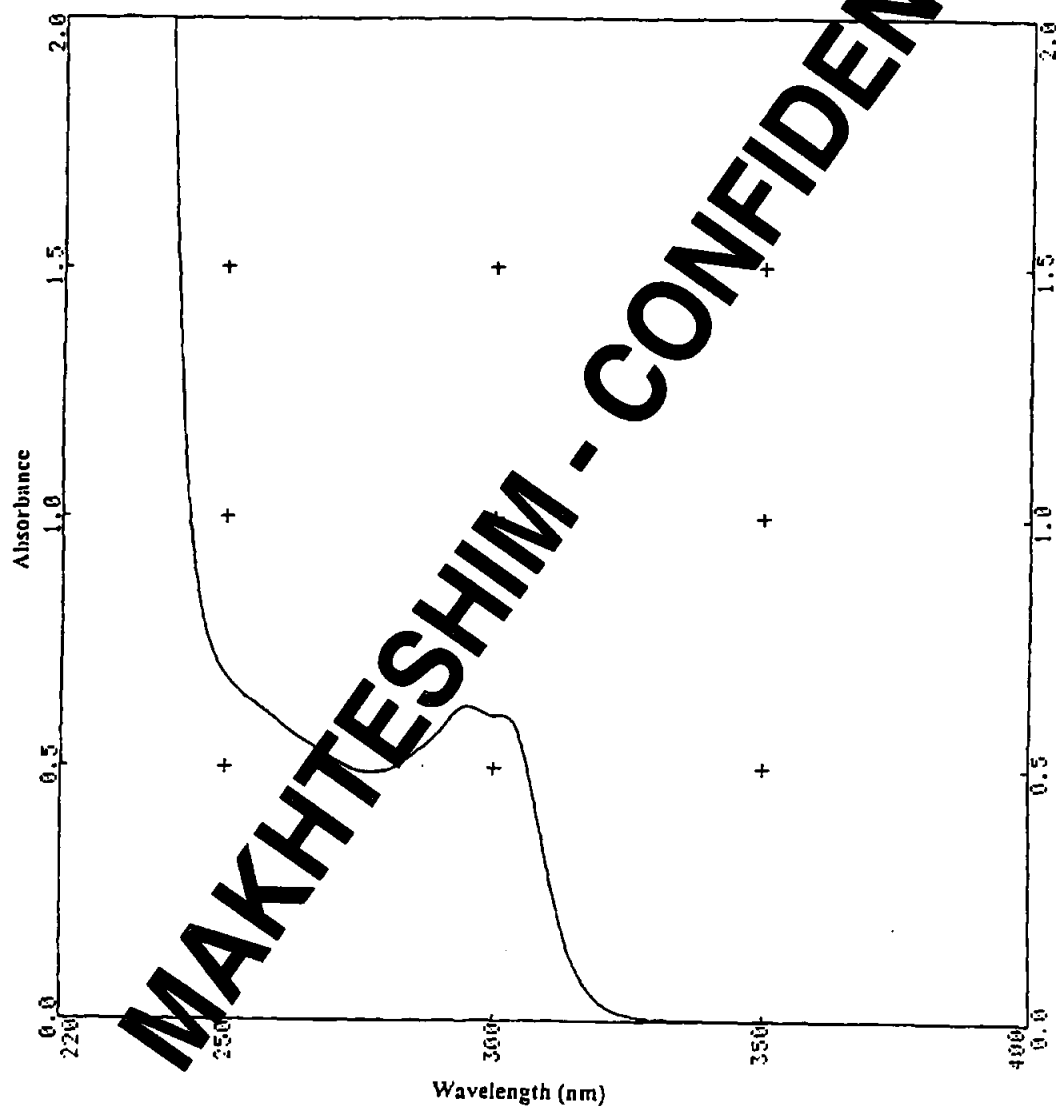


極大吸収波長 λ_{max} (nm)	モル吸光係数 ϵ ($\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
223	52600
237	8410

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

条件 ; 1M HCl-メタノール (1 : 9, v/v) 溶液 (104 mg/L)、Unicam 8755 紫外/可視分光光度計

UV/vis absorption spectrum of Folpet (pure grade) in 1M HCl/methanol (1:9 v/v)
(concentration 104 mg/l)

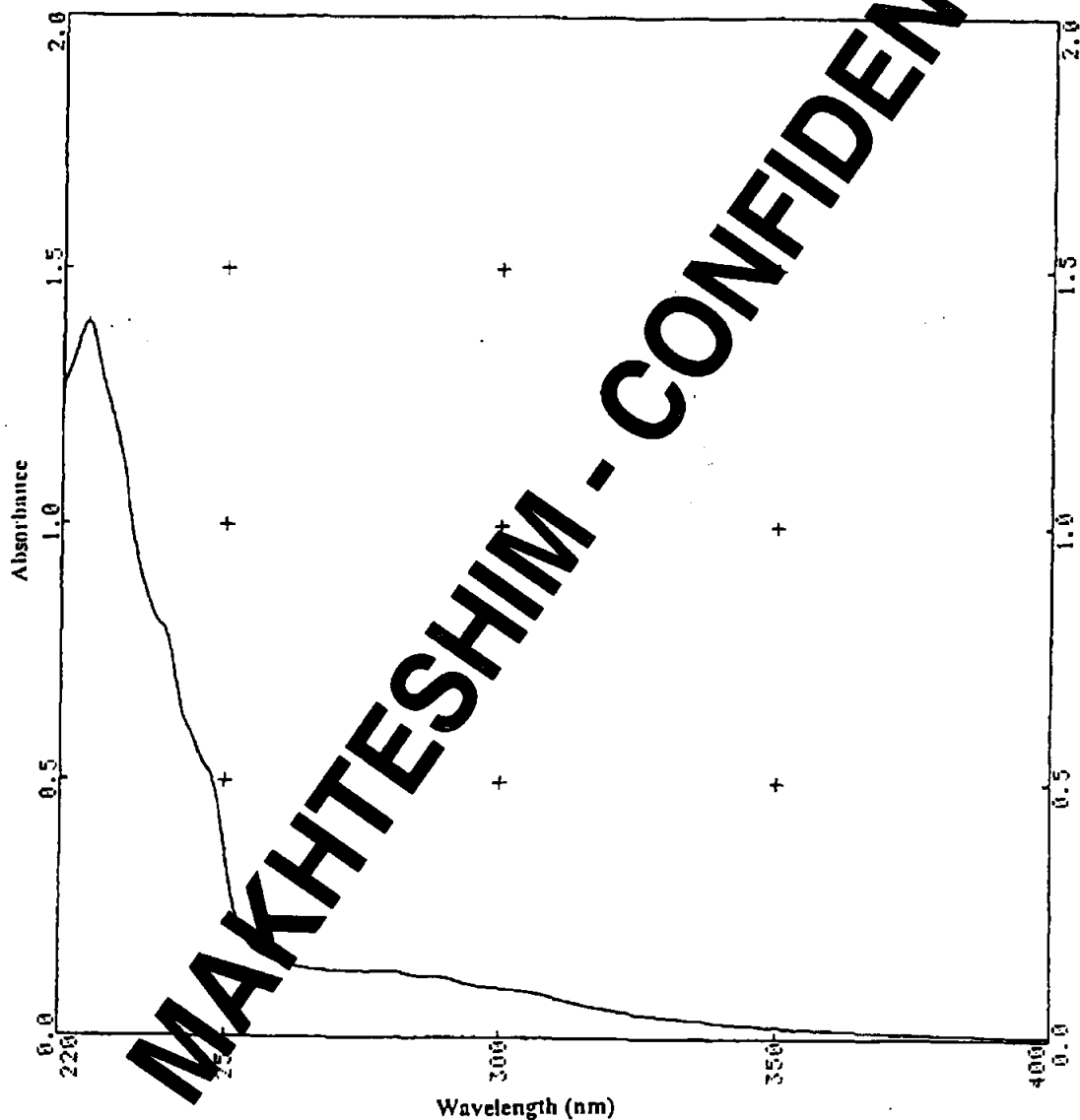


極大吸収波長 λ_{max} (nm)	モル吸光係数 ϵ ($\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
296	1770
301	1720

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

条件 ; 0.104 M NaOH-メタノール (24 : 1、v/v) 溶液 (20.9 mg/L)、Unicam 8755 紫外/可
視分光光度計

UV/vis absorption spectrum of Folpet (pure grade) in 0.104M NaOH/methanol (24:1 v/v)
(concentration 20.9 mg/l)

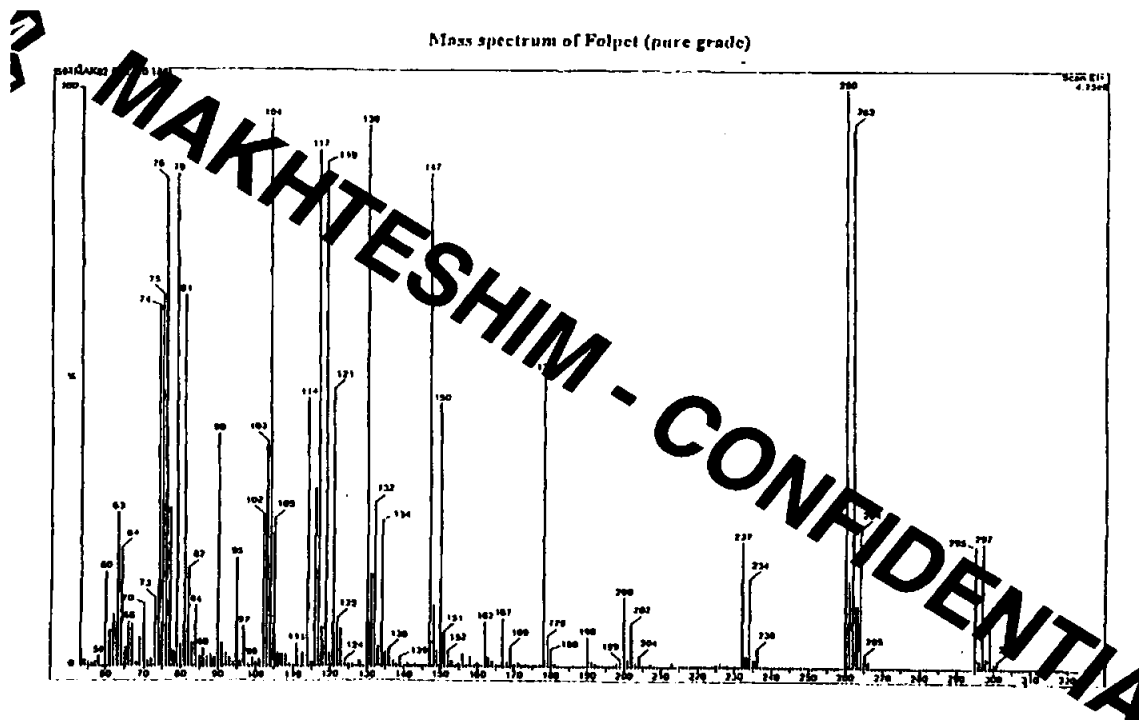


極大吸収波長 λ_{\max} (nm)	モル吸光係数 ϵ ($\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
225	19900
238	11300
247	7410
280	1810
289	1650
301	1320

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

MS スペクトル

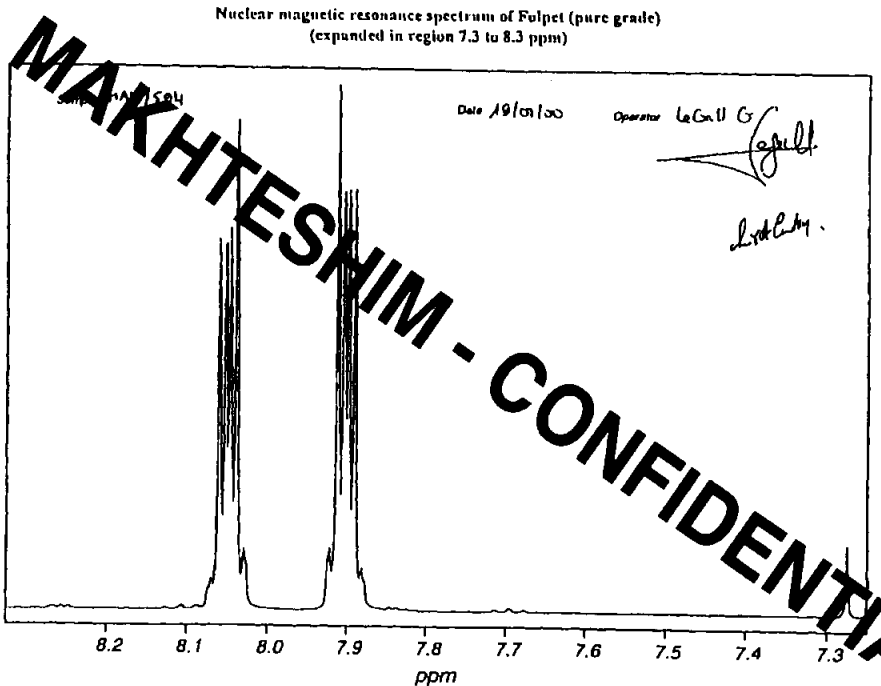
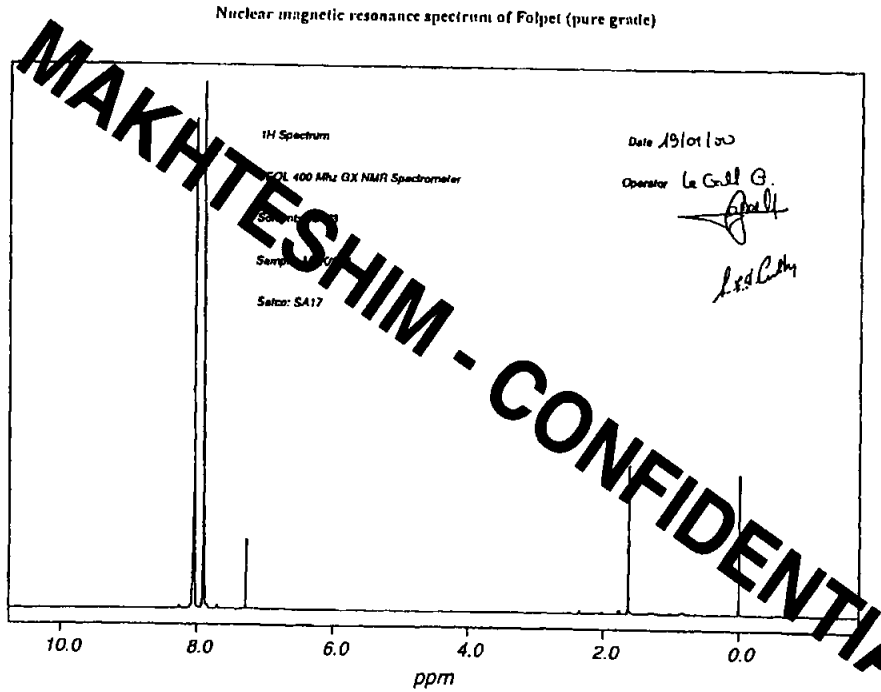
条件 ; Finnigan-Masslab TRIO 1000 質量分光計、電子衝撃イオン化法 (EI)、アセトニトリル溶液、イオン化エネルギー 70 eV、ソース温度 250℃



ピーク m/z	帰属
295	分子イオン
260	m/z=295 フラグメントから Cl の損失
232	m/z=260 フラグメントから CO の損失
178	m/z=295 フラグメントから CCl ₃ の損失
147	m/z=295 フラグメントから SCl ₃ の損失
117	CCl ₃ フラグメント

¹H-NMR スペクトル

条件 ; Joel 400 MHz GX 核磁気共鳴 (NMR) 分光法、重水素化クロロホルム溶液



化学シフト (ppm)	帰属
7.9-8.1	芳香族プロトン
7.3	溶媒
1.6	溶媒中の水

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

¹³C-NMR スペクトル

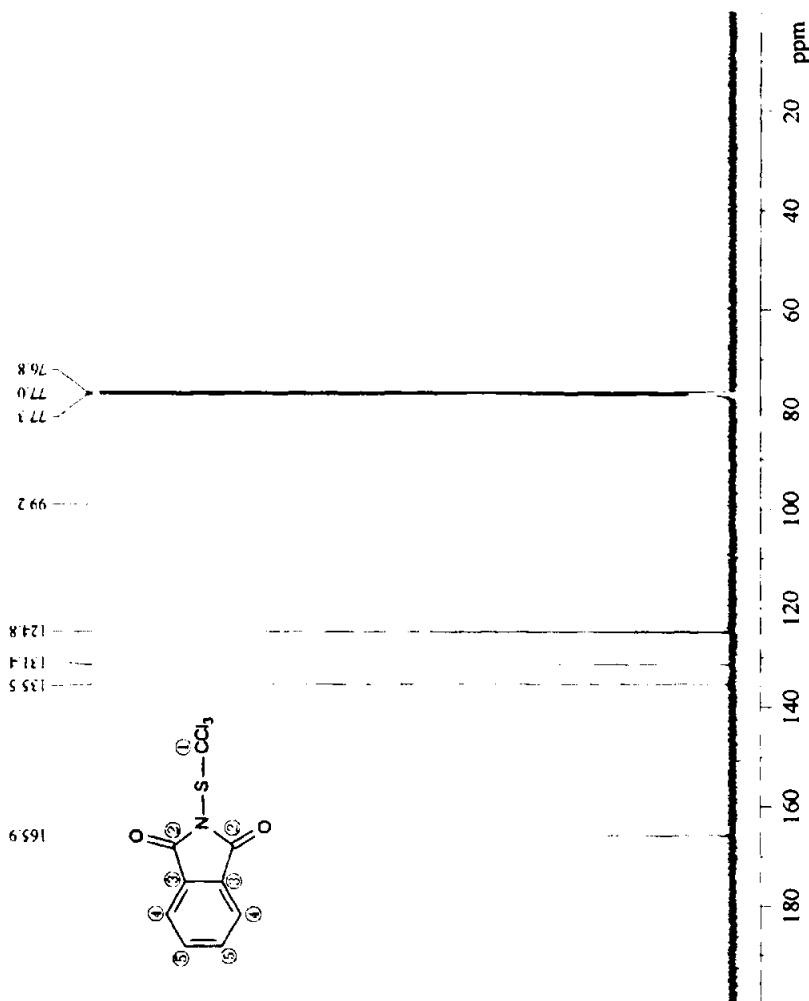
条件 ; AVANCE 500 (BRUKER) 核磁気共鳴スペクトル測定装置、周波数 500 MHz、重水素化クロロホルム溶液 (10.6 mg/mL)

```

Current Data Parameters
NAME: 05091601
EXPNO: 1
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20030916
Time 16.08
INSTRUM drs500
PROBHD 5 mm DCL 13C-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 4000
DS 4
SWH 10303.031 Hz
FIDRES 0.462388 Hz
AQ 1.0813940 sec
RG 16384
DW 16.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00002000 sec
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 125.7716459 MHz
CPDPRG2 walz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -5.00 dB
PL12 14.00 dB
PL13 14.00 dB
SFO2 500.1320005 MHz

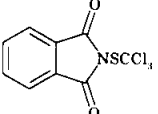
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7577900 MHz
WDW EM
SSB 6
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```



化学シフト (ppm)	帰属
165.9	②
135.5	⑤
131.4	③
124.8	④
99.2	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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区 分	名 称		構造式	分子式	分子量	原体中の含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	ホルペット	N-(トリクロメチル) ファルミド		C ₉ H ₄ Cl ₃ NO ₂ S	296.6		

4. 製剤の組成

- (1) 80%水和剤
- | | |
|--------------|-------|
| ホルペット | 80.0% |
| 鉍物質微粉、界面活性剤等 | 20.0% |

III. 生物活性

1. 活性の範囲

ホルペットは効果が高く、かつ浸透移行性のない殺菌剤であり、多種の果樹、野菜、畑作物及び観賞植物の多くの病害防除に対する保護剤として作用する。

ホルペットは、きゅうり、メロン、たまねぎ、はくさい、ぶどう、ホップ及びレタスべと病、きゅうり、茶、りんご及びもも炭疽病等に効果がある。

活性の範囲を次表に示す。

作物名	病害名	病原菌学名
りんご、なし	斑点落葉病	<i>Alternaria spp.</i>
	炭疽病	<i>Gromerella cinglata</i>
	黒腐病	<i>Physalospora obtusa</i>
	胴腐病	<i>Botryosphaeria ribis</i>
	黒点病	<i>Mycosphaerella pomi</i>
	すす点病	<i>Leptothyrium pomi</i>
	黒星病	<i>Venturia inaequalis</i>
	すす斑病	<i>Gloeodes pomigena</i>
核果類	炭疽病	<i>Gloeosporium fructigenum</i>
	縮葉病	<i>Taphrina deformans</i>
	紅点病	<i>Polystigma ochraceum</i>
	さび病	<i>Tranzschelia discolour</i>
アボカド	黒星病	<i>Sphaceloma persea</i>
ケインベリー	炭疽病	<i>Gloeosporium spp.</i>
	灰色かび病	<i>Botrytis cinerea</i>
おうとう	灰星病	<i>Monilinia fructicola</i>
	Leaf spot	<i>Blumeriella jaapii</i>
かんきつ	黄斑病	<i>Mycosphaerella citri</i>
	黒点病	<i>Diaporthe citri</i>
	そうか病	<i>Elsinoe fawcetti</i>
カカオ	褐色腐敗病	<i>Phytophthora palmivora</i>
ぶどう	黒腐病	<i>Guignardia bidwellii</i>
	べと病	<i>Plasmopara viticola</i>
	つる割病	<i>Phomopsis viticola</i>
	灰色かび病	<i>Botrytis cinerea</i>
	うどんこ病	<i>Uncinula necator</i>
	晩腐病	<i>Glomerella cingulata</i>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

作物名	病害名	病原菌学名
ペカン	黒星病	<i>Fusicladium effusum</i>
いちご	灰色かび病	<i>Botrytis spp.</i>
	じゃのめ病	<i>Mycosphaerella fragariae</i>
	疫病	<i>Phytophthora cactorum</i>
ホップ	べと病	<i>Pseudoperonospora humuli</i>
パイナップル	芯腐病	<i>Phytophthora parasitica</i>
		<i>Phytophthora cinnamomi</i>
茶	白星病	<i>Elsinoe leucospila</i>
	炭疽病	<i>Colletotrichum theae-sinensis</i>
	輪斑病	<i>Pestalotia longiseta</i>
	新梢枯死症	<i>Pestalotia longiseta</i>
セルリー	斑点病	<i>Cercospora spp.</i>
	葉枯病	<i>Septoria apii</i>
はくさい	べと病	<i>Peronospora brassicae</i>
うり科野菜	炭疽病	<i>Colletotrichum orbiculare</i>
	べと病	<i>Pseudoperonospora cubensis</i>
	苗立枯病	<i>Pythium spp.</i>
	うどんこ病	<i>Erysiphe cichoracearum</i>
	苗立枯病	<i>Rhizoctonia solani</i>
	褐斑病	<i>Corynespora melonis</i>
	黒星病	<i>Cladosporium cucumerinum</i>
レタス	べと病	<i>Bremia lactucae</i>
	灰色かび病	<i>Botrytis cinerea</i>
ほうれんそう	べと病	<i>Peronospora spinaciae</i>
リーキ、 エシャロット、 にんにく、 たまねぎ	べと病	<i>Peronospora destructor</i>
	灰色かび病	<i>Botrytis cinerea</i>
	小菌核性腐敗病	<i>B. squamosa</i>
	黒斑病	<i>Alternaria pori</i>

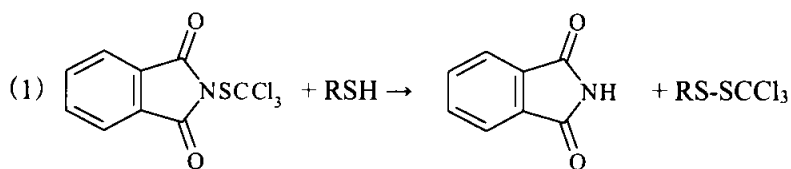
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

作物名	病害名	病原菌学名
トマト、 ばれいしょ	炭疽病	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>
	輪紋病	<i>Alternaria solani</i>
	灰色かび病	<i>Botrytis cinerea</i>
	疫病	<i>Phytophthora infestans</i>
	葉かび病	<i>Cladosporium fulvum</i>
アスター、フロッ クス、アザレア、 カーネーション	斑点病	<i>Alternaria dianthi</i>
	立枯病（茎腐病）	<i>Pellicularia filamentosa</i>
	さび病	<i>Uromyces dianthi</i>
きく	褐斑病	<i>Septoria chrysanthemi</i>
アイリス	黒斑病	<i>Didymellina macrospore</i>
芝	ヘルミントスポリウム病	<i>Helminthosporium spp.</i>
グラジオラス	青かび病	<i>Penicillium gladioli</i>
マリーゴールド、 百日草	黒斑病	<i>Alternaria spp.</i>
ポインセチア	根腐病	<i>Pythium spp.</i>
ばら	灰色かび病	<i>Botrytis cinerea</i>
	黒星病	<i>Diplocarpon rosae</i>
	べと病	<i>Peronospora sparsa</i>

2. 作用機構

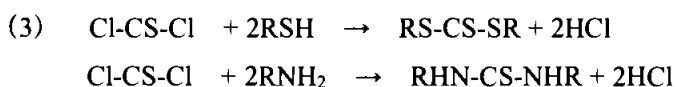
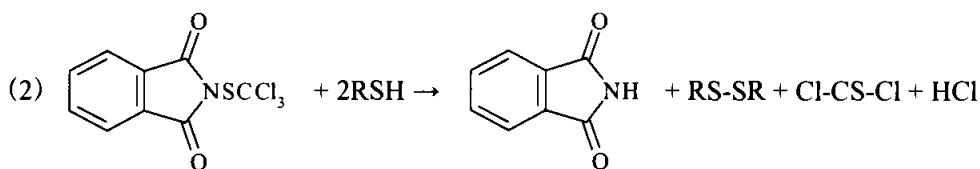
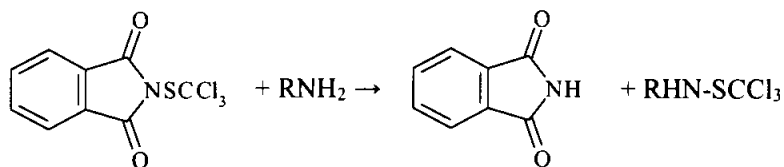
ホルペットは解糖系や TCA 回路に含まれている酵素の分子内に存在する SH 基、NH₂ 基を不活化して生物活性を示す。

分子中の SCl₃ 基が (1) 式に示したように病原菌の原形質、酵素タンパクの SH 基や NH₂ 基と直接に結合するか、あるいは、(2) 式に示したように 2 分子の SH 基を酸化してジスルフィドにするか、又はその際生成するチオホスゲン (Cl-CS-Cl) が (3) 式に示した SH 基、NH₂ 基などと結合して、それら酵素を不活化する作用を有する。その際、生成されるフタルイミドは殺菌活性を示さない。



ホルペット

フタルイミド



このように、ホルペットは TCA 回路のピルビン酸脱水素酵素、 α -ケトグルタル酸脱水素酵素、ペントースリン酸回路のグルコース-6-リン酸脱水素酵素、グルコン酸-6-リン酸脱水素酵素、EMP 経路のヘキソキナーゼ、グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素等を不活化する。更に生合成系に必須な補酵素 NADPH の生成に重要な役割を果たしているペントースリン酸回路の SH 酵素や同じく生合成系にとって重要な補酵素である CoA-SH も不活化する。

以上のように、ホルペットは種々の生化学的回路に含まれる酵素を阻害するため、広範囲の病害防除に効果を示す。

3. 作用特性と防除上の利点等

ホルペットと浸透性殺菌剤との併用は相性が良く、適用病害を広げる為に組み合わせることができる。また、組み合わせることで、浸透性殺菌剤や作用箇所が 1 点の殺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

菌剤を単独で処理した際に発生しやすい、耐性菌の急速な発現を防ぐことができる。
なお、本剤は海外で過去 50 年以上にわたって使用されているが、耐性菌に関する報告はなされていない。

ホルベットは植物への薬害が少なく、人畜に対する毒性の低い殺菌剤である。ミツバチに影響がなく、また他の有用昆虫に影響がない。従って総合的病害虫防除管理 (IPM) で使用可能である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

80%水和剤（リナセル顆粒水和剤）

有効成分の種類及び含有量

N-（トリクロロメチルチオ）フタルイミド…………… 80.0%

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ホルペットを含む農薬の総使用回数
あずき	茎疫病	600 倍	100～300 L/10a	収穫 7 日前 まで	3 回以内	散布	3 回以内
きゅうり	べと病 褐斑病 炭疽病	600～800 倍	150～300 L/10a	収穫前日 まで			
トマト	疫病	600～1000 倍					
メロン	べと病	600 倍	100～300 L/10a	収穫 3 日前 まで	5 回以内	5 回以内	
たまねぎ							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

- (1) 石灰硫黄合剤、ボルドー液等のアルカリ性薬剤及びマシン油剤との混用はさけること。
- (2) 蚕に対して毒性があるので、桑葉にはかからないようにすること。
- (3) 本剤を所定量の水にうすめ、十分かきまぜてから散布すること。
- (4) 本剤の使用に当たっては、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は、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

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

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

(2) 分析対象の化合物

化学名：N-(トリクロロメチルチオ) フタルイミド

N-(trichloromethylthio) phthalimide (IUPAC 名)

N-(トリクロロメタンスルフェニル) フタルイミド

N-(trichloromethanesulfenyl) phthalimide (IUPAC 名)

一般名：ホルペット

分子式： $C_9H_4Cl_3NO_2S$

分子量：296.6

代謝経路での記号：A

(3) 残留試験結果

次頁以降に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

ホルベット剤残留分析結果（作物）

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	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		
						ホルベット			ホルベット		
						分析値	分析値	平均値	分析値	分析値	平均値
作-1	きゅうり (施設) (果実) 平成12年度	80%水和剤 600倍、200L/10a 散布	埼玉県植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
				3	1	0.81	0.78	0.80			
				3	3	0.66	0.63	0.64			
				3	7	0.29	0.28	0.28			
				3	14	0.06	0.06	0.06			
			長野県植防 南信研究所	0	—	<0.01	<0.01	<0.01			
				3	1	2.34	2.29	2.32			
				3	3	0.75	0.70	0.72			
				3	7	0.26	0.25	0.26			
				3	14	0.06	0.06	0.06			
		80%水和剤 800倍、200L/10a 散布	埼玉県植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01			
				3	1	0.47	0.46	0.46			
				3	3	0.23	0.22	0.22			
				3	7	0.14	0.13	0.14			
				3	14	0.03	0.03	0.03			
長野県植防 南信研究所	0		—	<0.01	<0.01	<0.01					
	3		1	1.79	1.73	1.76					
	3		3	0.68	0.68	0.68					
	3		7	0.25	0.23	0.24					
	3		14	0.11	0.10	0.10					
作-2	きゅうり (施設) (果実) 平成16年度	80%水和剤 600倍、 200~250L/10a 散布	日植防研 (福島)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1	1.19	1.16	1.18	1.27	1.13	1.20
				3	3	0.59	0.56	0.58	0.59	0.55	0.57
				3	7	0.07	0.07	0.07	0.13	0.13	0.13
				3	14	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03
			日植防研 (高知)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1	1.79	1.63	1.71	1.36	1.34	1.35
				3	3	1.44	1.43	1.44	1.10	1.08	1.09
				3	7	0.60	0.55	0.58	0.51	0.51	0.51
				3	14	0.29	0.27	0.28	0.11	0.11	0.11
作-3	メロン (施設) (可食部) 平成14年度	80%水和剤 600倍、300L/10a 散布	愛知県農総試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	7	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		80%水和剤 600倍、250L/10a 散布	日植防研 (高知)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	3	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07
				3	7	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02
				3	14	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04	0.04

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	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		
						ホルベット			ホルベット		
						分析値	分析値	平均値	分析値	分析値	平均値
作-4	トマト (施設) (果実) 平成14年度	80%水和剤 600倍、250L/10a 散布	埼玉県植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1	0.16	0.15	0.16	0.06	0.05	0.06
				3	3	0.10	0.10	0.10	0.05	0.05	0.05
				3	7	0.12	0.12	0.12	0.05	0.05	0.05
				3	14	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
		80%水和剤 600倍、223L/10a 散布	日植防研 (宮崎)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1	2.50	2.47	2.48	2.23	2.21	2.22
				3	3	3.01	2.92	2.96	1.24	1.12	1.18
				3	7	1.44	1.39	1.42	0.87	0.85	0.86
				3	14	0.52	0.51	0.52	0.50	0.44	0.47
作-5	トマト (施設) (果実) 平成15年度	80%水和剤 600倍、300L/10a 散布	石川県植防	0	—				<0.01	<0.01	<0.01
				3	1				1.07	1.07	1.07
				3	3				0.31	0.21	0.26
				3	7				0.26	0.23	0.24
				3	14				0.19	0.17	0.18
		80%水和剤 600倍、200L/10a 散布	群馬県植防	0	—				<0.01	<0.01	<0.01
				3	1				0.68	0.61	0.64
				3	3				0.23	0.21	0.22
				3	7				0.07	0.07	0.07
				3	14				0.29	0.28	0.28
作-6	たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成12年度	80%水和剤 600倍、200L/10a 散布	日植防研 (牛久)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				5	1	0.06	0.06	0.06	0.05	0.04	0.04
				5	3	0.06	0.06	0.06	0.03	0.02	0.02
				5	7	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02
				5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			和歌山県植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				5	1	0.03	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
				5	3	0.04	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
				5	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	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		
						ホルベット			ホルベット		
						分析値	分析値	平均値	分析値	分析値	平均値
作-7	あずき (露地) (乾燥子実) 平成16年度	80%水和剤 600倍、120L/10a 散布	北海道 上川農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	7	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
				3	14	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
				3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			山形県 中山間農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	7	0.08	0.08	0.08	0.04	0.04	0.04
				3	14	0.09	0.09	0.09	0.07	0.06	0.06
				3	21	0.01	0.01	0.01	0.01	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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(参考資料)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2. 土壌残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

(2) 分析対象の化合物

① ホルベット	化学名：N-(トリクロロメチル) フタルイミド 分子式：C ₉ H ₄ Cl ₃ NO ₂ S 分子量：296.6 代謝経路での記号：A

(3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期：	親化合物	火山灰土壌 軽埴土	5 時間
		沖積土 埴壤土	8 時間

分析機関：

試料番号	試料調製及び採取場所	処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)				
		濃度	使用回数		ホルベット		合計値		
					最高値	平均値			
土-2	日植防研 (牛久) (牛久市結束町)	純品 2.8 mg/kg 28℃	0	—	< 0.01	< 0.01			
			1	0	2.41	2.38			
			1	1	0.57	0.57			
			1	3	0.13	0.13			
			1	7	0.02	0.02			
			1	14	0.01	0.01			
			1	28	0.01	0.01, < 0.01			
	火山灰土壌 軽埴土 畑地 平成 12 年度	1	45	< 0.01	< 0.01				
		1	60	< 0.01	< 0.01				
		1	90	< 0.01	< 0.01				
		日植防研 (高知) (香美郡野市町)	純品 2.8 mg/kg 28℃	0	—	< 0.01	< 0.01		
				1	0	2.41	2.38		
				1	1	0.74	0.73		
				1	3	0.18	0.17		
1	7			0.04	0.04				
1	14			0.02	0.02				
1	28			0.01	0.01				
沖積土 埴壤土 畑地 平成 12 年度	1	45	0.01	0.01					
	1	60	0.01	0.01					
	1	90	< 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

② 圃場試験

推定半減期：	親化合物	火山灰土壌 軽埴土	約 7 日
		沖積土 埴壤土	約 3 日

分析機関：

試料 番号	試料調製及び採 取場所	処理方法		経 過 日 数	測定値 (mg/kg)					
		濃度	使用 回数		ホルベット		最高値	平均値	合計値	
					最高値	平均値				
土-1	日植防研 (牛久) (牛久市結束町)	—	0	—	< 0.01	< 0.01				
			3	0**	3.75	3.63				
	火山灰土壌 軽埴土		3	1	3.38	3.37				
			3	3	3.31	3.20				
			3	7	1.86	1.70				
			3	14	0.88	0.86				
			3	28	0.68	0.66				
			3	45	0.23	0.20				
	畑地 平成 12 年度		3	60	0.06	0.06				
	日植防研 (高知) (香美郡野市町)	—	0	—	< 0.01	< 0.01				
			3	0**	2.23	2.22				
			3	1	2.64	2.59				
		沖積土 埴壤土		3	3	3.28	3.20			
				3	7	1.18	1.08			
			3	14	1.11	1.10				
			3	28	0.26	0.25				
畑地 平成 12 年度			3	45	0.10	0.09				
	3	59	0.09	0.08						

** 3 時間後

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

資料 No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	一群当 りの供試 数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ (mg/L) 〔() 内は有効成分換算値〕				試験機関 (報告年)	記載 頁
						24 h	48 h	72 h	96 h		
AO-1 (GLP)	魚類急性毒性試験 ・原体 (%)	イ	10 匹	流水 式	22.7~ 23.5	実測値 0.0519 0.0446 0.0446 0.0446 () () () ()				(2002)	33-1
AO-3 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 ・原体 (%)	オミジンコ	40 頭	流水 式	20~ 21	実測値 0.069 0.015 - - () () - -				(1988)	33-4
AO-4 (GLP)	ミジンコ類 繁殖試験 ・原体 (%)	オミジンコ	40 頭	流水 式	20~ 21	実測値 21 日間観察 LOEC : 0.0085 NOEC : 0.0018				(1989)	33-6
AO-5 (GLP)	藻類生長阻害試験 ・原体 (%)	緑藻 <i>Desmodesmus subspicatus</i> CHODAT	10 ⁴ cells/mL	止水 式	21.0~ 23.0	実測値* 0 - 72 時間 : E _r C ₅₀ : () NOEC _r : ()				(1997)	33-8
AO-6 (GLP)	魚類急性毒性試験 ・80%顆粒水和剤	ニジマス	10 匹	流水 式	12.5~ 14.0	0.117	0.105	0.105	0.103	(1988)	33-10
AO-7 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 ・80%顆粒水和剤	オミジンコ	20 頭	半止 水式	19.9~ 20.2	0.82	0.14	-	-	(1996)	33-11
AO-8 (GLP)	藻類生長阻害試験 ・80%顆粒水和剤	緑藻 <i>Desmodesmus subspicatus</i> CHODAT	10 ⁴ cells/mL	止水 式	21.0~ 23.0	0 - 72 時間 : E _r C ₅₀ : 157.8 NOEC : 10.0				(1996)	33-12

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験 (原体)

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. AO-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

被験物質： ホルペット原体 (純度)

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、全長；4.4~5.1 cm (平均 4.7 cm)、体重；0.95~1.5 g (平均 1.2 g)

申請者註：全長及び体重は、暴露終了時における対照区の値

方 法：

暴露方法；流水式

暴露期間；96 時間

環境条件；

供試魚数：10 匹/容器

試験液量：10 L/容器

試験用水：十分にエアレーションした脱塩素水道水

換水率：約 23 回/日

水 質：溶存酸素濃度 8.0~8.6 mg/L、pH 7.1~7.5

照 明：16 時間明/8 時間暗

給 餌：無

試験液の調製方法；必要量の被験物質を秤量し、DMSO に溶解させて各濃度区の 10000 倍の濃度の標準溶液を調製した。希釈装置及び定量ポンプにより試験用水と標準溶液を一定の割合で混合し、マグネティックスターラーで攪拌して連続的に試験液を調製した。

試験水温：22.7~23.5℃

結 果：

設定濃度 (mg/L)	0, 0.0260, 0.0364, 0.0510, 0.0714, 0.100	
実測濃度 (mg/L)	0, 0.0134, 0.0197, 0.0281, 0.0380, 0.0552	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	0.0519 [0.0448~0.0712] ()
	48 h	0.0446 [0.0386~0.0537] ()
	72 h	0.0446 [0.0386~0.0537] ()
	96 h	0.0446 [0.0386~0.0537] ()

* 各値は実測濃度に基づく値
() 内は有効成分に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

暴露期間に体色暗化、体色明化、筋肉痙攣、活動度の低下及び褪色斑（体表）が観察された。

試験液中の被験物質濃度の測定結果を下表に示す。

設定濃度 (mg/L)	被験物質濃度 (mg/L)		
	0 時間	96 時間	平均*
0.0260	0.0141 (54.2)	0.0127 (49.0)	0.0134 (51.6)
0.0364	0.0206 (56.7)	0.0187 (51.5)	0.0197 (54.1)
0.0510	0.0305 (59.7)	0.0258 (50.5)	0.0281 (55.1)
0.0714	0.0395 (55.3)	0.0365 (51.2)	0.0380 (53.2)
0.100	0.0571 (57.1)	0.0533 (53.3)	0.0552 (55.2)

* 算術平均値

() 内の数値は設定濃度に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) ミジンコ類急性毒性試験 (原体)

(資料 No. AO-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

被験物質： ホルペット原体 (純度)

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 40 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露方法；流水式

暴露期間；48 時間

環境条件；

供試生物数；10 頭/容器/4 連制

試験液量；1 L/容器

試験用水；逆浸透水と井戸水の混合水

水 質；溶存酸素濃度 8.6~8.8 mg/L、pH 8.0~8.1

照 明；16 時間明/8 時間暗

試験液の調製方法；必要量の被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解して標準溶液 (30 g/L) を調製した。標準溶液を試験用水で順次希釈して各設定濃度の試験液を調製した。

試験水温；20~21℃

結 果：

設定濃度 (mg/L)		0、0.18、0.36、0.75、1.5、3.0
実測濃度 (mg/L)		0、0.0085、0.019、0.048、0.096、0.29
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	0.070 [0.060~0.082] ()
	48 h	0.020 [0.018~0.024] ()

* 各値は実測濃度に基づく値

() 内は有効成分換算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

試験液中の被験物質濃度の測定結果を下表に示す。

設定濃度 (mg/L)	被験物質濃度 (mg/L)		
	0 時間	48 時間	平均*
0.18	0.0091	0.0078	0.0085 (4.7)
0.36	0.027	0.011	0.019 (5.3)
0.75	0.047	0.049	0.048 (6.4)
1.5	0.099	0.092	0.096 (6.4)
3.0	0.26	0.31	0.29 (10)

* 算術平均値

() 内の数値は設定濃度に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

4) ミジンコ類繁殖試験 (原体)

(資料 No. AO-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

被験物質： ホルペット原体 (純度)

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 40 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露方法；流水式

暴露期間；21 日間

環境条件；

供試生物数；10 頭/容器/4 連制

試験液量；1 L/容器

試験用水；表層貯水池水、逆浸透水及び井戸水の混合水

換水率；約 6 回/日

水 質；溶存酸素濃度 6.1~8.3 mg/L、pH 7.4~8.0

照 明；16 時間明/8 時間暗

給 餌；藻類懸濁液 (*Selenastrum capricornutum*) を 2×10^8 cells/容器/日添加

試験液の調製方法；必要量の被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解して標準溶液 (2000 mg/L) を調製した。標準溶液を試験用水で順次希釈して各設定濃度の試験液を調製した。

試験水温；20~21°C

結 果：

設定濃度 (mg/L)	0	0.012	0.024	0.050	0.10	0.20
実測濃度 (mg/L)	0	0.00031	0.0011	0.0018	0.0085	0.017
動物数	40	40	40	40	40	40
一般状態	検体投与による影響なし					遊泳阻害
死亡数	0	3	1	1	4	40
死亡率 (%)	0	7	2	2	10	100
体長 (mm)	4.3	4.3	4.3	4.4	4.0**	-
1 頭当たり平均産仔数 (頭/日)	9.9	9.8	8.3**	9.9	8.2**	-
最初の産仔までの日数	9	9	9	9	9	-
EC ₅₀ (mg/L) *	0.0079					
LOEC (mg/L) *	0.0085					
NOEC (mg/L) *	0.0018					

* 各値は実測濃度に基づく値

** 一元分散分析、Dunnnett's t-test P < 0.05

0.0011 mg/L 区で認められた 1 頭当たりの平均産仔数の有意な減少は、用量相関性がないことから検体投与の影響とは考えられなかった。

- : 全例死亡のため測定せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

試験液中の被験物質濃度の測定結果を下表に示す。

設定濃度 (mg/L)	被験物質濃度 (mg/L)					
	0日	4日	7日	14日	21日	平均
0.012	< 0.000364	< 0.000364	0.00082	0.00029	0.00043	0.00031 (2.6)
0.024	0.00043	< 0.000364	0.0028	0.0014	0.0011	0.0011 (4.6)
0.050	< 0.000364	0.00051	0.0032	0.0026	0.0027	0.0018 (3.6)
0.10	0.0030	0.0042	0.016	0.0099	0.0096	0.0085 (8.5)
0.20	0.0092	0.010	0.031	0.014	0.019	0.017 (8.5)

() 内の数値は設定濃度に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

5) 藻類生長阻害試験 (原体)

(資料 No. AO-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

被験物質: ホルペット原体 (純度)

供試生物: 緑藻 (*Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) CHODAT)

初期濃度 10^4 cells/mL

方 法:

暴露方法; 静置培養

暴露期間; 72 時間

環境条件;

培 地: OECD 培地

試験液量: 500 mL/容器/3 連制

照 明: 連続照明 (約 8000 lux)

pH: 7.6~7.7 (0 時間)、7.4~8.0 (72 時間)

試験液の調製方法; 必要量の被験物質を 100 μ g/L のアセトンを含む培養液に溶解して 0.2、1、2、10 及び 20 μ g/mL の標準溶液を調製した。各標準溶液 250 mL を分取し、滅菌水で最終容量が 500 mL となるように希釈して各設定濃度の試験液を調製した。

培養温度: 21.0~23.0°C

結 果:

設定濃度 (mg/L)	0、0.1、0.5、1.0、5.0、10.0
実測濃度 (mg ai/L) (1 h) *	0、0.095、0.361、0.717、3.882、8.310
ErC ₅₀ (mg ai/L) ^{c)}	(0 - 72 h) > 10.0
NOEC (mg ai/L) ^{c)}	(0 - 72 h) 0.7

* 有効成分換算値

c) 各値は試験開始 1 時間後の実測濃度 (有効成分換算値) に基づき算出した値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

試験液中の被験物質濃度の測定結果を下表に示す。

設定濃度 (mg/L)	被験物質濃度 (mg/L)					
	0 時間	1 時間	2 時間	4 時間	24 時間	48 時間
0.1	0.055 (57.3)	0.095 (99.0)	< 0.046	< 0.046	< 0.046	-
0.5	0.307 (64.0)	0.361 (75.2)	0.291 (60.6)	0.233 (48.5)	< 0.046	< 0.046
1.0	0.570 (59.4)	0.717 (74.7)	0.652 (67.9)	0.437 (45.5)	< 0.017	< 0.046
5.0	3.651 (76.1)	3.882 (80.9)	3.859 (80.4)	2.867 (59.7)	1.113 (23.2)	0.453 (9.4)
10.0	6.374 (66.4)	8.310 (86.6)	5.589 (58.2)	6.259 (65.2)	2.983 (31.1)	1.935 (20.2)

定量限界：0.046 mg/L、検出限界：0.017 mg/L、-：検出されず
() 内の数値は設定濃度に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

6) 魚類急性毒性試験 (製剤)

ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 No. AO-6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

被験物質: 顆粒水和剤 (ホルペット 80%)

供試生物: ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)

1 群各 10 匹、全長; 3.4~4.4 cm (平均 3.9 cm)

体重; 0.53~1.14 g (平均 0.73 g)

方 法:

暴露方法; 流水式

暴露期間; 96 時間

環境条件;

供試魚数: 5 匹/容器/2 連制

試験液量: 15 L/容器

試験用水: 人工調製水

換水率: 約 6.6 回/日

水 質: 溶存酸素濃度 9.9~11.3 mg/L、pH 7.5~7.9

照 明: 16 時間明/8 時間暗

給 餌: 無

試験液の調製方法; 必要量の被験物質を人工調製水で溶解して標準溶液 (1.5 g/L) を調製した。標準溶液を順次希釈して各設定濃度の試験液を調製した。

試験水温: 12.5~14.0°C

結 果:

設定濃度 (µg/L)	0、33、55、91、150、247	
LC ₅₀ (µg/L) * [95%信頼限界]	24 h	117 [91~150]
	48 h	105 [79~147]
	72 h	105 [79~147]
	96 h	103 [75~153]

* 各値は設定濃度 (製剤濃度) に基づく値

**本試験終了後に NOEC を判定するため、0、11、18 及び 30 mg/L の設定濃度で 96 時間の暴露試験を実施した結果から得た。

暴露期間に呼吸数増加及び暗色素沈着が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

7) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (製剤)

(資料 No. AO-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

被験物質： 顆粒水和剤 (ホルペット 80%)

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群各 20 頭 (生後 6~24 時間の個体)

方 法：

暴露方法；半止水式

暴露期間；48 時間

環境条件；

供試生物数；5 頭/容器/4 連制

試験液量；25 mL/容器

試験用水；脱イオン水

水 質；溶存酸素濃度 飽和濃度の 93~101%、pH 7.8~8.1

照 明；16 時間明/8 時間暗

試験液の調製方法；必要量の被験物質を M4 培地に溶解して各設定濃度の試験液を調製した。

試験水温； 19.9~20.2℃

結 果：

設定濃度 (mg/L)		0、0.0156、0.0313、0.0625、0.125、0.250、 0.500、1.000、2.000、4.000
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	0.82 [0.50~1.36]
	48 h	0.14 [0.07~0.26]
NOEC (mg/L) *		0.0625

* 各値は設定濃度 (製剤濃度) に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

8) 藻類生長阻害試験 (製剤)

(資料 No. AO-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1996 年

被験物質: 顆粒水和剤 (ホルペット 80%)

供試生物: 緑藻 (*Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) CHODAT)

初期濃度 10^4 cells/mL

方 法:

暴露方法: 静置培養

暴露期間: 72 時間

環境条件:

培 地: OECD 培地

試験液量: 500 mL/容器/3 連制 (対照区は 6 連)

照 明: 連続照明 (約 8000 lux)

pH: 7.8~8.0 (0 時間)、7.6~8.3 (72 時間)

試験液の調製方法: 必要量の被験物質を滅菌水で溶解して各設定濃度の試験液を調製した。

培養温度: 21.0~23.0°C

結 果:

設定濃度 (mg/L)	0、10.0、18.0、32.4、58.3、105.0	
ErC ₅₀ (mg/L) *	(0 - 72 h)	157.8
EbC ₅₀ (mg/L) *	(0 - 72 h)	23.4
NOEC (mg/L) *	(0 - 72 h)	10.0

* 各値は設定濃度 (製剤濃度) に基づく値

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1) 蚕

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	1試験区当たりの供試生物数	投与方法	LD ₅₀ 又は死亡率	試験実施機関(報告年)
BM	急性毒性・原体(%)	蚕(春嶺×鐘月)	4齢起蚕 20頭×3反復	688 ppm 混餌投与	影響有り 死亡率61.7% (4日後)	(2002)

(2) ミツバチ

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	1試験区当たりの供試生物数	投与方法	LD ₅₀ 又は死亡率	試験実施機関(報告年)
HB-1 (GLP)	急性毒性・原体(%)	ミツバチ <i>Apis mellifera</i> L.	経口(混餌)10頭 接触20頭	経口 (5~236 µg/bee) 表皮接触 (5~200 µg/bee)	経口 LD ₅₀ : >236 µg/bee (48 h) 接触 LD ₅₀ : >200 µg/bee (47 h)	(1993)
HB-2 (GLP)	急性毒性・80%顆粒水和剤	ミツバチ <i>Apis mellifera</i> L.	吸入、接触(ろ紙接触法)、浸潤(直接散布)、食毒(混餌)の各試験について 10頭×3反復	吸入(0.2%) 接触(0.2%) 浸潤(0.2%) 食毒(0.5%)	死亡率(72 h) 吸入:0% 接触:0% 浸潤:0% 食毒:6.7%	(1996)
HB-3 (GLP)	急性毒性・80%顆粒水和剤	ミツバチ <i>Apis mellifera</i> L.	吸入、接触(ろ紙接触法)、浸潤(直接散布)、食毒(混餌)の各試験について 10頭×3反復	吸入(0.2%) 接触(0.2%) 浸潤(0.2%) 食毒(0.5%)	死亡率(72 h) 吸入:3.4% 接触:1.7% 浸潤:5.0% 食毒:5.0%	(1996)

(3) 天敵

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	1試験区当たりの供試生物数	投与方法	LD ₅₀ 又は死亡率	試験実施機関(報告年)
NE	急性毒性・原体(%)	イトビメバチ <i>Diglyphus isaea</i>	10頭 ×3反復	原体懸濁液(1300 ppm)をろ紙に染み込ませ、風乾した後に放飼	死亡率0% (48 h)	(2002)
		コレマンアブラバチ <i>Aphidius colemani</i>	10頭 ×3反復		死亡率0% (24 h)	
		タイリクヒメカメムシ <i>Orius strigicollis</i>	10頭 ×3反復		死亡率3% (48 h) 補正死亡率0%	

(4) 鳥類に対する影響一覧表

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	一群当たりの供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
B-1	急性毒性 (14日間観察) ・原体 (%)	コリン ウズラ	10羽	経口	0、398、631、 1000、1590、 2510 mg/kg	> 2510 mg/kg	1000～2510mg/kg 投 与群で投与後の3日 間に軽度の体重減少	(1982)
B-2	5日間投与毒性 (8日間観察) ・原体 (%)	コリン ウズラ	10羽	混餌	0、5000 ppm	> 5000 ppm	共食いによる死亡 (1例)	(1982)
B-3	繁殖試験 (一世代) ・原体 (%)	コリン ウズラ	12ケージ (雄：雌＝ 1：1)	混餌	0、100、300、 1000 ppm	繁殖能へ影 響なし	100～1000 ppm 投与 群で孵化雛の体重が 低下。 300 ppm 雌1例で斜 頸、協調運動損失。 1000 ppm 雄1例で頭 部損傷、元気消失、反 応低下などが観察さ れた。	(1982)
B-3-1	繁殖予備試験 ・原体 (%)	コリン ウズラ	3ケージ (雄：雌＝ 1：1)	混餌	0、215、464、 1000、2150、 4640 ppm	産卵への影 響なし	1000、2150、4640 ppm 投与群では極めて軽 度の体重増加抑制が 認められた。	(1981)
B-4	5日間投与毒性 (8日間観察) ・原体 (%)	マガモ	10羽	混餌	0、5000 ppm	> 5000 ppm	特に認められなかつ た。	(1982)
B-5	繁殖試験 (一世代) ・原体 (%)	マガモ	12ケージ (雄：雌＝ 1：1)	混餌	0、100、300、 1000 ppm	繁殖能へ影 響なし	腹臥位、下肢の筋硬直 などが観察された。	(1982)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。
作業後は直ちに身体を洗い流し、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (5) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- (6) 夏期高温時の使用をさけること。

2. 解毒法及び治療法

本剤に対する解毒法は特に報告されておらず、中毒に対する救急治療法は一般的な療法（対症療法）に従う。

3. 製造時、使用時等における事故例

で製造、販売を開始して以来、今日まで、製造時及び使用時等における特記すべき事故例は報告されていない。

VIII. 毒性

毒性試験一覧表（原体）

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	一群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg・mg/kg/日)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg・mg/kg/日)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	2000	>2000	(1992)	43
A-2	急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂:5 ♀:5	経皮	0, 5000	>5000	(1982)	44
A-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経皮	2000	>2000	(1992)	45
A-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	吸入	0.80, 1.60, 1.99 (mg/L)	LC ₅₀ : 1.89 mg/L	(1993)	46
A-5	急性毒性 14日間観察	ラット	♂:10 ♀:10	腹腔内投与	20, 30, 40, 50, 60	♂ 40.0 ♀ 36.0	(1983)	48
I-1 (GLP)	皮膚一次刺激性 72時間観察	ウサギ	♀:3	塗布	0.5 g	刺激性なし	(1993)	49
I-2 (GLP)	眼一次刺激性 14日間観察	ウサギ	♂:2 ♀:4	結膜嚢内投与	0.1 mL (約 87 mg)	中程度の刺激性	(1992)	50
S (GLP)	皮膚感受性 24日間観察	モルモット	♂♀:各10 陰性対照 ♂♀:各5	皮内感作: 10%ブピレンゲリコール溶液 0.1 mL 皮内注射 塗布感作: 50%ブピレンゲリコール溶液 0.6 mL 貼付 惹起: 10%、50%ブピレンゲリコール溶液 0.03 mL 貼付		陽性	(1993)	53
AN 省略	急性神経毒性							57
DN-1 省略	急性遅発性神経毒性							58
SA-1	反復投与毒性 90日間観察	ラット	♂:20 ♀:20	混餌投与	0, 2000, 4000, 8000 (ppm)	<2000 ppm (♂: <115.7, ♀: <125.9)	(1982)	59
SA-2 (GLP)	反復投与毒性 90日間+14日間観察	ラット	♂:20 ♀:20	混餌投与	0, 300, 1000, 3000, 10000 (ppm)	♂: 3000 ppm (169.0) ♀: 1000 ppm (67.4)	(1981)	65
SA-3 (GLP)	反復投与毒性 90日間観察	イヌ	♂:4 ♀:4	強制経口	0, 20, 50, 500	20	(2004)	71
SD (GLP)	反復投与毒性 21日間観察	ラット	♂:6 ♀:6	経皮	0, 1.0, 10.0, 30.0, 30.0/20.0	NOEL: ♂: 1 ♀: >30	(1988)	76

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	一群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg・mg/kg/日)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg・mg/kg/日)	試験機関 (報告年)	記載頁
SN	反復投与 神経毒性 90日間観察	ラット	♂: 10 ♀: 10	混餌投与	0, 2500, 5000, 10000 (ppm)	神経毒性: なし 一般毒性: ♂: 2500 ppm (181) ♀: 5000 ppm (397)	(1982)	82
DN-2 省略	28日間反復投 与遅発性神経 毒性							87
C-1 (GLP)	反復投与毒性 /発がん性 2年間観察	ラット	♂: 60 ♀: 60	混餌投与	0, 200, 800, 3200 (ppm)	発がん性: なし 一般毒性 NOAEL: 800 ppm (♂: 39.95, ♀: 50.47)	(1985)	88
C-2 (GLP)	反復投与毒性 2年間観察	ラット	♂: 20 ♀: 20	混餌投与	0, 250, 1500, 5000 (ppm)	発がん性: なし 一般毒性 NOAEL: 190 ppm (♂: 12.4, ♀: 15.7)	(1989)	100
C-3	発がん性 2年間観察	ラット	♂: 60 ♀: 60	混餌投与	0, 500, 1000, 2000 (ppm)	発がん性: なし 一般毒性 NOAEL: 500 ppm (♂: 21.0, ♀: 26.0)	(1985)	115
C-4	発がん性 2年間観察	マウス	♂: 52 ♀: 52	混餌投与	0, 1000, 3500, 7000 (ppm)	発がん性: あり 発がん性 NOAEL: < 1000 ppm (♂: < 122.7, ♀: < 140.7) 一般毒性 NOAEL: < 1000 ppm (♂: < 122.7, ♀: < 140.7)	(1985)	122
C-5	発がん性 2年間観察	マウス	被験群 ♂♀: 各 80 対照群 ♂♀: 各 104	混餌投与	0, 1000, 5000, 12000 (ppm)	発がん性: あり 発がん性 NOAEL: 1000 ppm (♂: 93.0, ♀: 95.5) 一般毒性 NOAEL: < 1000 ppm (♂: < 93.0, ♀: < 95.5)	(1982)	139
C-6 (GLP)	発がん性 2年間観察	マウス	被験群 ♂♀: 各 52 対照群 ♂♀: 各 100	混餌投与	0, 150, 450, 1350 (ppm)	発がん性: あり 発がん性・一般毒性 NOAEL: 450 ppm (♂: 46.7, ♀: 51.3)	(1994)	152
C-7 (GLP)	慢性毒性 1年間観察	イヌ	♂: 5 ♀: 5	強制経口	0, 325, 650, 1300	NOAEL: 325	(1988)	157
C-8 (GLP)	反復投与毒性 1年間観察	イヌ	被験群 ♂♀: 各 6 対照群 ♂: 7, ♀: 6	強制経口	0, 10, 60, 140 (120)	NOEL: 10	(1986)	164
R-1 (GLP)	2世代繁殖性	ラット	♂: 25 ♀: 25	混餌投与	0, 250, 1500, 5000 (ppm)	繁殖毒性: なし 一般毒性: 250 ppm (F ₀ ♂: 18.9, ♀: 22.5) (F ₁ ♂: 25.2, ♀: 28.4)	(1986)	168

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	一群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg・mg/kg/日)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg・mg/kg/日)	試験機関 (報告年)	記載頁
R-2 (GLP)	2 世代繁殖性	ラット	♂ : 30 ♀ : 30	混餌投与	0、200、800、3600 (ppm)	繁殖毒性 : なし 一般毒性 : 800 ppm (F ₀ ♂ : 59.1、♀ : 73.2) (F ₁ ♂ : 90.6、♀ : 94.8)	(1985)	176
R-3 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ : 22	強制経口	0、20、100、800	催奇形性 : なし NOAEL : 母動物 : 100 胎児 : > 800	(2003)	183
R-4	催奇形性	ラット	♀ : 22	強制経口	0、150、550、2000	催奇形性 : なし NOAEL : 母動物及び胎児 150	(1985)	187
R-5 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ : 22	強制経口	0、10、60、360	催奇形性 : なし NOAEL : 母動物 : 10 胎児 : > 360	(1983)	192
R-6	催奇形性	ウサギ	♀ : 14	強制経口	0、10、40、160	催奇形性 : なし NOEL : 母動物及び胎児 10	(1985)	198
R-7 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀ : 20	強制経口	0、10、20、60	催奇形性 : なし NOAEL : 母動物及び胎児 10	(1984)	203
R-8 (GLP)								209
MU-1 (GLP)	変異原性 (Ames test)	細菌	—	—	1.81~500 µg/プレート	陽 性	(1998)	214
MU-2 (GLP)	変異原性 (Ames test)	細菌	—	—	2.5~200 µg/プレート	陽 性	(1993)	217
MU-3 (GLP)	変異原性 (Ames test)	細菌	—	—	2.5~250 µg/プレート	陽 性	(1993)	220
MU-4 (GLP)	変異原性 (in vitro) 染色体異常試験	培養細胞 (CHO)	—	—	0.08~2500 µg/mL	陽 性	(1989)	224
MU-5 (GLP)	変異原性 (in vitro) リンパ球 SCE	ヒトリンパ球	—	—	1.0~3.0 µg/mL	陰 性	(1987)	227

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	一群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg・mg/kg/日)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg・mg/kg/日)	試験機関 (報告年)	記載頁
MU-6	変異原性 (in vitro)	培養細胞 (V79)	—	—	0.125~50 µg/mL	陰性	(1986)	230
MU-7	変異原性 (in vivo) 小核試験	マウス	溶媒対照 ♂♀:各15 低用量群、 中用量群 ♂♀:各5 高用量群 ♂♀:各15 陽性対照 ♂♀:各5	経口	0、10、50、 250	陰性	(1985)	232
MU-8 (GLP)	変異原性 (in vivo) 染色体異常	ラット	陰性対照、 溶媒対照 ♂♀:各12 低用量群、 中用量群、 高用量群-1、 高用量群-2、 ♂♀:各12 陽性対照 ♂♀:各4	経口 陰性・陽性 対照群: 腹腔内	0、150、500、 1500、2000	陰性	(1983)	234
MU-9 (GLP)	変異原性 (in vivo) スポットテスト	マウス	対照群 ♀:146 低用量群 ♀:140 中用量群 ♀:145 高用量群 ♀:144 陽性対照群 ♀:139	検体投与群: 混餌 陽性対照群: 腹腔内	0、100、1500、 5000 (ppm)	陰性	(1985)	237
MU-10	変異原性 (in vivo) 優性致死試験	ラット	♂:20	経口	50、100、200	陰性	(1980)	241
MU-11 (GLP)								245
P-1 (GLP)	生体機能影響 一般症状観察	マウス	♂:6	強制経口	0、500、1000、 2000	2000	(2002)	247
P-2 (GLP)	生体影響試験 呼吸機能	ラット	♂:6	強制経口	0、500、1000、 2000	2000	(2002)	247
P-3 (GLP)	生体影響試験 循環機能	ラット	♂:6	強制経口	0、500、1000、 2000	2000	(2002)	248
MC-1 (GLP)								252

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・ 期間	供試 生物	一群当 たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg ・ mg/kg/日)	LD ₅₀ 値又は 最大無毒性量 (mg/kg・mg/kg/日)	試験機関 (報告年)	記載頁
MC-2 (GLP)								254
MC-3 (GLP)								257
MC-4 (GLP)								261
MC-5 (GLP)								264
MC-7-1 (GLP)								268
MC-7-2 (GLP)								286

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

毒性試験一覧表（製剤）

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	一群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
FA-1 (GLP)	急性毒性 80%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	2000	> 2000	(1992年)	304
FA-2 (GLP)	急性毒性 80%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	5000	> 5000	(1998年)	305
FA-3 (GLP)	急性毒性 80%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経皮	2000	> 2000	(1998年)	306
FI-1 (GLP)	皮膚刺激性 80%顆粒水和剤 7日間観察	ウサギ	♂:2 ♀:1	塗布	0.5 g	弱刺激性	(1992年)	307
FI-2 (GLP)	眼刺激性 80%顆粒水和剤 15日間観察	ウサギ	3匹	結膜嚢内投与	0.1 g	刺激性あり	(1996年)	309
FS-1 (GLP)	皮膚感作性 80%顆粒水和剤 Maximization 法 30日間観察	モルモット	♂:20 陰性対照 ♂:10	皮内感作: 1%滅菌水懸濁液 0.1 mL 皮内 塗布感作: 50%ワリン混合物貼布 惹起: 50%ワリン混合物貼布		19/20 例で陽性	(1998年)	311

参考文献

参考文献 (MC-6)								313
-------------	--	--	--	--	--	--	--	-----

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. A-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体純度：

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、5～8 週齢

試験開始時体重 雄：149～164 g、雌：136～153 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 検体を蒸留水に懸濁して単回経口投与した。投与前日の夕刻から投与後 2 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全生存動物を屠殺し、体表、胸腔内及び腹腔内臓器の肉眼的病理検査を行った。
また、体重を試験開始前、試験 7 及び 14 日に測定した。

結 果：

投与方法	経 口
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	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	毒性症状の発現は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

雌雄とも毒性症状の発現は認められなかった。

剖検では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

検体投与による体重に及ぼす影響は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ウサギを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. A-2)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体純度：

供試動物： ニュージーランドホワイトウサギ、10～12週齢

試験開始時体重 雄：2.16～2.61 kg、雌：1.99～2.59 kg、一群雌雄各5匹

観察期間： 14日間観察

投与方法： 体重1 kg当たり5 gの検体を同量の生理食塩水と混合し、各動物の腹側部を剪毛して皮下注射用針で擦過傷を付けた部位に貼付した。検体は暴露24時間後に除去した。なお、対照群には5 mL/kg (体重)の生理食塩水を貼付した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全生存動物を屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

皮膚及び異常組織について病理組織学的検査を行った。

また、体重を試験開始前、試験7及び14日に測定した。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	毒性症状の発現は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

雌雄とも毒性症状の発現は認められなかった。

剖検では検体投与に起因する肉眼的病理学的変化は認められなかった。

検体投与による体重に及ぼす影響は認められなかった。

病理組織学的所見では検体投与群雌に軽度の過角化症、非化膿性皮膚炎及び棘細胞増生が認められた。

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. A-3)

試験機関：

〔GLP 対応〕

報告書作成年：1992 年

検体純度：

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、10～14 週齢

試験開始時体重 雄：237～293 g、雌：201～213 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 投与前日に剪毛した背及び腹側部皮膚（約 5 cm×4 cm）を、予め蒸留水で湿潤させ、2000 mg/kg（体重）の検体を 24 時間、半閉塞貼付した。24 時間後、蒸留水を含ませた脱脂綿で検体を除去した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全生存動物を屠殺し、体表、胸腔内及び腹腔内臓器の肉眼的病理検査を行った。

体重を試験開始前、試験 7 及び 14 日に測定した。

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	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	毒性症状の発現は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

雌雄とも毒性症状の発現は認められなかった。

剖検では検体投与に起因する肉眼的病理変化は認められなかった。

検体投与による体重に及ぼす影響は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No. A-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体純度：

供試動物： CD (SD) 系ラット、雄 7 週齢、雌 12 週齢

試験開始時体重 雄：219～250 g、雌：217～249 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間観察

暴露方法： 微粉末原体を粉塵発生装置にてダストを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。

設定濃度；3.12、5.54 及び 7.12 mg/L

実際濃度；0.80、1.60 及び 1.99 mg/L

暴露空気はガラス繊維フィルターに通して毎分約 4 L の流量で採取した。検体の大気中実際濃度を求めるためフィルター及び回収した検体の重量を測定した。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	3.12	5.54	7.12
実際濃度 (mg/L)	0.80	1.60	1.99
粒子径分布 (%) *			
> 9.8 (µm)	17.0	17.9	23.9
6.0～9.8	19.1	20.9	20.7
3.5～6.0	29.5	31.9	24.7
1.55～3.5	26.8	23.4	20.1
0.93～1.55	4.9	3.0	4.3
0.52～0.93	1.2	1.1	3.2
< 0.52	1.5	1.8	3.1
空気力学的質量中位径 (µm)	4.6 ± 2.4	4.9 ± 2.5	5.2 ± 3.1
呼吸可能な粒子 (< 6.0 µm) の割合 (%)	63.9 ± 1.6	61.2 ± 3.0	55.4 ± 7.2
チャンバー容積 (L)	60		
チャンパー内通気量 (L/分)	18.0		
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露		

* カスケードインパクターによって 4 回測定した平均値

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た。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について臓器・器官の肉眼的病理検査を行い、摘出した肺並びに気管、肝及び腎の重量を測定した。

また、体重を試験開始前及び暴露後 14 日間毎日測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結 果：

投与方法	吸 入	
暴露濃度 (mg/L)	0.80、1.60、1.99	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	1.89 (1.47~2.31)	
死亡開始時間	雄：暴露後 60 分	雌：暴露中 210 分
死亡終了時間	雄：暴露後 2 日	雌：暴露後 2 日
症状発現時間	雌雄共に暴露中 60 分	
症状消失時間	雄：暴露後 14 日	雌：暴露後 12 日
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雄 0.80	雌 0.80

1.60 mg/L 暴露群の雄 3 匹、雌 1 匹及び 1.99 mg/L 暴露群の雄 4 匹、雌 1 匹で死亡が認められた。

毒性症状としては雌雄とも、暴露期間中に不整呼吸、呼吸数減少、浅呼吸、呼吸困難などが観察された。また、暴露後の観察期間中には呼吸数減少、不整呼吸、深呼吸、ラ音、呼吸困難、閉眼、腹臥位、円背位、自発運動の低下、立毛、被毛の汚染、奇声等が観察された。

肉眼的病理所見では、死亡動物に気管内に粘液貯留、肺の虚脱及び暗色あるいは淡色化が認められた。

試験終了時における剖検所見としては特記すべき変化は認められなかった。

臓器重量では死亡動物の肺重量が増加傾向を示した。

暴露初期の影響を受けた動物のうち生存した全動物において暴露翌日に体重低下が認められ、その後の体重低下、又は体重増加抑制が暴露後 2 日に全暴露群の一部の動物で認められた。1.60 mg/L 暴露群の雄 1 匹に暴露後 12 日まで体重増加抑制が認められた。その他のラットの体重は暴露後 3 日以降、体重増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

4) 急性腹腔内投与毒性

ラットを用いた急性腹腔内投与毒性試験

(資料 No. A-5)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体純度：

供試動物： Wistar 系ラット、試験開始時平均体重 雄：188～208 g、雌：180～194 g
一群雌雄各 10 匹

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 微粉末原体をタイロード液に懸濁し 0.2 mL/100 g (体重) の容量で腹腔内に単
回投与した。

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に全生存
動物について臓器・器官の肉眼的病理検査を行った。

体重を試験開始前及び試験 14 日に測定した。

結 果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	20、30、40、50、60
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 40.0 (35.4～45.2) 雌 36.0 (32.1～40.3)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 24 時間以内から開始 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
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 20 雌 20

30 mg/kg 投与群の雄 1 匹、雌 1 匹、40 mg/kg 投与群の雄 3 匹、雌 4 匹、50 mg/kg
投与群の雄 9 匹、雌 10 匹及び 60 mg/kg 投与群の雄 10 匹、雌 10 匹で死亡が認
められた。

毒性症状としては全ての投与群雌雄で、投与直後に腹痛の諸症状、強直性間
代性痙攣、よろめき、呼吸困難、調和運動障害が観察された。投与数分後に、
これらの症状は鎮静及び昏睡に変化した。

死亡動物及び試験終了時における生存動物の肉眼的剖検では共に腸管の充血
が観察された。また、試験終了時の剖検では肝に斑点及び硬化が観察された。

40 及び 50 mg/kg 投与群雌雄で体重増加量が減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚一次刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 1-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体純度：

供試動物： ニュージーランドホワイトウサギ、約 4 ヶ月齢

試験開始時体重 3.08~3.61 kg、一群雌 3 匹

観察期間： 72 時間観察

投与方法： 適用前日に背部を剪毛し、左右の背部剪毛部分に 2 箇所の試験部位 (6×6 cm) の印を付け、約 0.2 mL の純水で湿らせ、左側には検体 0.5 g を直接皮膚に適用し半閉塞包帯した。右側は対照とした。適用 4 時間後に被覆物を除去し、皮膚に付着した検体を除去するために、適用部位を温水で静かに洗浄して、ペーパータオルで水気を拭き取った。

観察・検査項目：被覆物の除去後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点し、判定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

動物番号	項目	最高評点*	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
822F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
823F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
830F	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
	浮腫	4		0	0	0

*：判定基準の最高評点

観察期間中、何れの観察時点においても、各動物の試験部位に皮膚反応は認められなかった。

対照部位は、対照手順に対して何ら皮膚反応を示さなかった。

以上の結果から、本試験条件下において検体はウサギ皮膚に対して刺激性を有さないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) 眼一次刺激性

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No. I-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体純度：

供試動物： ニュージーランドホワイトウサギ、12～16 週齢

試験開始時体重 雄：2.40～2.66 kg、雌：2.38～2.75 kg、一群雄 2 匹、雌 4 匹

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 微粉末検体 0.1 mL (約 87 mg) を右眼結膜囊内に投与した。洗眼は行わなかった。なお、左眼を無処理対照とした。

観察・検査項目：投与後 1、24、48 及び 72 時間、7 及び 14 日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点し、Kay and Calandra 分類基準に従って判定した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次表の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 刺激性変化の採点

項目	最高 評点*	投与後時間							
		1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日		
動物番号 85雄	角膜混濁	程度 a	4	0	4	4	4	2	0
		面積 b	4	4	2	2	2	2	0
	虹彩 c		2	1	1	1	1	0	0
	結膜	発赤 d	3	2	2	2	2	0	0
		浮腫 e	4	2	2	2	2	0	0
		分泌物 f	3	3	3	3	1	0	0
	合計		110	19	59	59	55	20	0
動物番号 89雄	角膜混濁	程度 a	4	0	0	0	0	0	
		面積 b	4	0	0	0	0	0	
	虹彩 c		2	1	1	0	0	0	
	結膜	発赤 d	3	2	2	2	2	0	
		浮腫 e	4	2	2	2	1	0	
		分泌物 f	3	2	2	2	0	0	
	合計		110	17	17	12	6	0	
動物番号 76雌	角膜混濁	程度 a	4	0	3	4	4	1	0
		面積 b	4	4	1	1	1	1	0
	虹彩 c		2	1	1	1	0	0	0
	結膜	発赤 d	3	2	2	2	2	1	0
		浮腫 e	4	2	2	2	2	1	0
		分泌物 f	3	3	3	2	1	0	0
	合計		110	19	34	37	30	9	0
動物番号 93雌	角膜混濁	程度 a	4	0	1	1	0	0	
		面積 b	4	4	1	1	0	0	
	虹彩 c		2	1	0	0	0	0	
	結膜	発赤 d	3	2	2	1	1	0	
		浮腫 e	4	2	1	1	0	0	
		分泌物 f	3	2	2	1	0	0	
	合計		110	17	15	11	2	0	
動物番号 96雌	角膜混濁	程度 a	4	0	2	2	2	0	0
		面積 b	4	0	1	1	1	0	0
	虹彩 c		2	1	1	0	0	0	0
	結膜	発赤 d	3	2	2	2	2	1	0
		浮腫 e	4	2	2	2	2	1	0
		分泌物 f	3	2	3	3	2	0	0
	合計		110	17	29	24	22	4	0
動物番号 102雌	角膜混濁	程度 a	4	0	0	0	0	0	
		面積 b	4	4	0	0	0	0	
	虹彩 c		2	1	0	0	0	0	
	結膜	発赤 d	3	2	2	1	1	0	
		浮腫 e	4	2	1	1	0	0	
		分泌物 f	3	3	2	1	0	0	
	合計		110	19	10	6	2	0	
合計		660	108	164	149	117	33	0	
平均**		110	18.0	27.3	24.8	19.5	5.5	0	

*: 判定基準の最高評点、評点 = (a×b) × 5 + c×5 + (d+e+f) × 2

** : 14日の観察を除き6匹の平均値 (14日の観察は3匹のみ)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

角膜の刺激性変化として光沢消失が投与 1 時間後に認められ (6 匹中 4 匹)、角膜混濁が 24 及び 48 時間後に 6 匹中 4 匹で、7 日には 6 匹中 2 匹で認められた。また、角膜血管新生が 7 日及び 14 日後に認められた (7 日に角膜混濁が認められた 2 匹)。虹彩の刺激性変化として虹彩炎が投与 72 時間後まで観察された。軽度の結膜刺激性が 7 日後に 6 匹中 2 匹に認められた。また、瞬膜蒼白が投与 7 日後まで認められた。

以上の結果から、本試験条件下において検体はウサギの眼粘膜に対して中程度の刺激性を有すると考えられる。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. S)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体純度：

供試動物： ハートレー系白色モルモット、6~8 週齢

開始時体重 雄；315~380 g、雌；336~410 g

検体投与群；雌雄各 10 匹、陰性対照群；雌雄各 5 匹

観察期間： 感作開始から惹起終了後 48 時間観察まで (24 日間)

試験方法： [Maximization 法] 試験の概要を下表に示す。

群	供試動物数	投 与		
		初回感作 (皮内注射)	2 回目感作 (貼付適用)	惹起 (貼付適用)
検体投与	雌雄各 10 匹	① FCA ② 10% (w/v) 検体・プロピレングリコール溶液 ③ 10% (w/v) 検体・プロピレングリコール+FCA 溶液	50% (w/v) 検体・プロピレングリコール溶液	① 10% (w/v) 検体・プロピレングリコール溶液 ② 50% (w/v) 検体・プロピレングリコール溶液 ③ プロピレングリコール溶液
陰性対照	雌雄各 5 匹	① FCA ② プロピレングリコール溶液 ③ プロピレングリコール+FCA 溶液	プロピレングリコール溶液	① 10% (w/v) 検体・プロピレングリコール溶液 ② 50% (w/v) 検体・プロピレングリコール溶液 ③ プロピレングリコール溶液

FCA： Freund's complete adjuvant と水の等量混合液

投与量設定根拠：

初回感作 (皮内注射)；無処置のモルモット 4 匹の肩甲骨部分の皮膚に皮内注射した (0.1 mL)。各動物とも処置部位は 6 箇所として、2 匹にはプロピレングリコール及びプロピレングリコール+FCA 溶液で調製した 5、10 及び 30% (w/v) 検体を、別の 2 匹には同様に調製した 0.5、1 及び 3% (w/v) 検体を皮内注射し、24 及び 48 時間及び 7 日後に投与による皮膚反応を評価した。30% (w/v) 検体は皮内注射が困難であった。全身的に耐性のある濃度であり、皮膚の壊死又は潰瘍を形成しない濃度として 10% (w/v) を初回感作濃度とした。

2 回目感作 (貼付適用)；無処置のモルモット 2 匹に、貼付適用 5 日以上前に FCA (0.1 mL) を皮内注射した。左右腹側部を剃毛し、プロピレングリコールで調製した 5、10、30 及び 50% (w/v) 検体 (0.25 mL) を処理し、48 時間閉塞貼付し

て、被覆物除去 24 及び 48 時間及び 7 日後に皮膚反応を評価した。何れの濃度でも皮膚反応は認められなかったことから、50% (w/v) を貼付適用濃度とした。

惹起；無処置のモルモット 3 匹に、貼付適用 20 日以上前に FCA (0.1 mL) を皮内注射した。左右腹側部を剃毛し、プロピレングリコールで調製した 5、10、30 及び 50% (w/v) 検体 (0.03 mL) を処理し、24 時間閉塞貼付して、被覆物除去 24 及び 48 時間後に皮膚反応を評価した。何れの濃度でも皮膚反応が認められなかったため、皮膚刺激を示さない最高濃度として 50% (w/v) を惹起濃度とした。

感作；

初回感作 (皮内注射)；試験 1 日に肩甲骨上 4×2 cm の脊柱と平行 1 列となるように背面正中線の左右各々 3 箇所 に 3 対の皮内注射 (0.1 mL) を行った。検体投与群には FCA、10% (w/v) 検体・プロピレングリコール溶液及び 10% (w/v) 検体・プロピレングリコール+FCA 溶液を各々、頭側、中央部及び尾側の注射部位に投与した。陰性対照群には FCA、溶媒、溶媒+FCA を同様に各々、頭側、中央部及び尾側の注射部位に投与した。

2 回目感作 (貼付適用)；試験 7 日に剃毛した背側部に、試験溶液の経皮吸収を促進させるためにラウリル硫酸ナトリウム 10% (w/v)・ワセリン (0.5 mL) を塗布した。試験 8 日に剃毛し、検体投与群に 50% (w/v) 検体・プロピレングリコール溶液 (0.6 mL) を適用し、4×2.5 cm の吸湿性パッチに溶液を含ませて 48 時間閉塞貼付した。被覆物の除去後直ちに溶媒を含ませたティッシュペーパーで適用部位を清拭した。陰性対照群には同様の方法で溶媒を適用した。

惹起；全ての動物について、試験 21 日に胸部左右を刈毛し、試験 22 日に剃毛して左腹側部 5×5 cm、右腹側部 10×5 cm を露出させた。検体投与群及び陰性対照群共に、左腹側部の適用部位に溶媒 (0.03 mL) を適用し、右腹側部へは、50% (w/v) 検体・プロピレングリコール溶液及び 10% (w/v) 検体・プロピレングリコール溶液を各々 0.03 mL ずつ適用し、適用液を各々直径 1 cm の吸湿性パッチに含ませて、24 時間閉塞貼付した。被覆物の除去後直ちに溶媒を含ませたティッシュペーパーで適用部位を清拭した。

観察項目： 惹起終了 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑又は浮腫の有無を観察した。皮膚反応の評価は次表に基づいた。

反応	評点
反応なし	0
かろうじて識別できる紅斑	±
軽度の紅斑	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑	3

硬化した浮腫又は痂皮形成については評点 3 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結 果： 結果を下表にまとめた。

群	2回目感作 (貼付適用)	惹 起	供 試 動 物 数	感作反応動物数										陽性率 (%)			
				惹起終了24時間後					惹起終了48時間後					24 時 間	48 時 間		
				皮膚反応評点					皮膚反応評点								
				陽性 動物数*					陽性 動物数*								
0	±	1	2	3	0	±	1	2	3	0	±	1	2	3			
検 体 投 与	50% (w/v) 検体	10% (w/v) 検体	20	1	5	8	1	5	14/20	5	5	3	1	6	10/20	70	50
		50% (w/v) 検体		0	1	1	0	18	19/20	0	0	0	0	20	20/20	95	100
		溶 媒		20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
陰 性 対 照	溶 媒	10% (w/v) 検体	10	9	1	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
		50% (w/v) 検体		10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
		溶 媒		10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0

*：評点1以上を陽性とした。

溶媒：プロピレングリコール溶液

50% (w/v) 検体溶液で惹起された部位では、全ての動物で痂皮形成及び/又は浮腫と落屑が認められ、更に2匹では裂傷を呈し、1匹は柔軟性の低下を示した。陰性対照群の動物では皮膚反応は認められなかった。

10% (w/v) 検体溶液で惹起された部位では、検体投与群9匹で痂皮形成及び/又は浮腫が、1匹で中等度の紅斑が、5匹で軽度の紅斑が認められた。また、かろうじて識別できる紅斑が別の4匹で認められた。落屑が12匹で観察され、裂傷が1匹で認められた。陰性対照群の動物では、かろうじて識別できる紅斑が1匹で観察された。

溶媒で惹起された部位では、検体投与群並びに対照群の動物で皮膚反応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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

陽性対照試験；

同試験機関において、陽性対照（2-メルカプトベンゾチアゾール）に関する試験を1993年9月7日から10月10日に実施した。結果は次表の通り。

群	2回目感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数			陽性率 (%)
				24時間後	48時間後	総陽性動物数	
陽性対照	陽性対照 50% (w/v)	陽性対照 10% (w/v)	20	5/20	2/20	5/20	25
		陽性対照 50% (w/v)		10/20	10/20	12/20	60
陰性対照	溶媒	陽性対照 10% (w/v)	10	0/10	0/10	0/10	0
		陽性対照 50% (w/v)		0/10	0/10	0/10	0

評点1以上を陽性とした。

陽性対照：2-メルカプトベンゾチアゾール

溶媒：プロピレングリコール溶液

以上より、本試験条件下において、検体は皮膚感作性物質として分類するための閾値（30%以上の陽性率）を上回る結果であったことから、検体は皮膚感作性を有すると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

(資料 No. AN 省略)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料 No. DN-1 省略)

試験省略

(6) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた混餌による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. SA-1)

試験機関：

報告書作成年：1982 年

検体純度：

供試動物： Fisher F-344 系ラット、試験開始時 5～6 週齢

試験開始時体重 雄：80～108 g、雌：76～98 g、一群雌雄各 20 匹

投与期間： 13 週間 (1982 年 5 月 13 日～1982 年 8 月 23 日)

投与方法： 検体を 0、2000、4000 及び 8000 ppm の濃度で飼料中に混入し、13 週間にわたって自由摂食させた。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察し、詳細な臨床症状について週 1 回観察した。

対照群に比較して 8000 ppm 投与群雄で鼻部の汚染の頻度に有意な増加が認められた。その他、脱毛、眼周囲、泌尿生殖器の汚れ並びに眼瞼下垂が認められたが、当試験実施機関で一般的にみられる所見で、投与との関連性はないと考えられた。

投与期間中の死亡は対照群を含む全ての試験群で認められなかった。

体重変化；投与開始日及びその後は週 1 回、全ての動物の体重を測定した。

4000 及び 8000 ppm 投与群雄並びに 8000 ppm 投与群雌で有意な体重増加抑制が用量依存的に認められた。

体重変化量 (第 0～13 週) を下表に示す。

単位：g

投与量 (ppm)	0	2000	4000	8000
雄	237.7	231.4 (97)	↓214.7 (90)	↓187.0 (79)
雌	107.6	103.3 (96)	103.9 (97)	↓92.9 (86)

() 内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。

Student の t 検定 ↓：P < 0.001

(申請者註：

)

摂餌量； 全ての動物の摂餌量を週毎に測定した。

体重変化に類似し、摂餌量が 4000 及び 8000 ppm 投与群雄並びに 8000 ppm 投与群雌で減少した

飼料効率；飼料効率を摂餌量当たりの体重変化量として 1 週間毎に算出した。

8000 ppm 投与群の投与第 1 週で軽度の低下傾向が認められたが、その後は影響を認めなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)	2000	4000	8000
実際の投与濃度 (ppm)	1700	3450	6850
検体摂取量 ^{註)} (mg/kg/日)	雄		
	雌		

血液学的検査；投与前に余剰動物の雌雄各 10 匹、投与第 11 週時に対照群及び 8000 ppm 投与群の雌雄各 10 匹から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数、総白血球数及び型別白血球数、また、赤血球のデータから平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC) を算出

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。

性 別	雄			雌		
	2000	4000	8000	2000	4000	8000
投与量 (ppm)						
ヘモグロビン濃度			↑103			
ヘマトクリット値			↑102			
平均赤血球容積			↑104			
血小板数						↑113

Student の t 検定 ↓↑ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

8000 ppm 投与群雄でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球容積に有意な増加が認められた。また、同投与群雌で血小板数の軽度の増加が認められた。これらの変化は軽度で、通常の変動幅から逸脱するものではなかった。

血液生化学的検査；投与前に余剰動物の雌雄各 10 匹、投与第 11 週時に各試験群雌雄各 10 匹から採取した血液を用い、以下の項目の測定を行った。

尿素窒素、グルコース、クレアチニン、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、無機リン、カルシウム、塩素、尿酸

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。

性 別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	2000	4000	8000	2000	4000	8000
ALP		↓70	↓61	↓60	↓66	↓62	↓58
ALT			↓81	↓46		↓85	↓45
AST			↓83	↓85			↓87
LDH			↓56				
尿素窒素			↑107	↑114	↓91	↓87	↓93
グルコース			↑107		↑106	↑107	
ビリルビン					↑150	↑150	↑150
クレアチニン			↑113	↑113	↓90	↓90	↓90
尿 酸		↓67	↓67				
総蛋白質			↓96				↓93
アルブミン		↑111			↓88		↓90
α ₁ グロブリン							↓82
塩 素			↑102	↑102			

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

アルカリホスファターゼ (ALP) は、全投与群雌雄において用量依存的に有意な低下を示した。アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) は 4000 及び 8000 ppm 投与群雌雄で用量依存的に有意な低下を示した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) は 4000 及び 8000 ppm 投与群雄及び 8000 ppm 投与群雌で有意な低下を示した。乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性は 8000 ppm 投与群雄で有意な低下を示した。

その他の変化として、4000 及び 8000 ppm 投与群雄で尿素窒素及び塩素の上昇、並びに 4000 ppm 投与群雄で総蛋白質の減少が認められた。また全投与群雌で尿素窒素の減少が、8000 ppm 投与群雌で総蛋白質の減少が認められ、2000 及び 8000 ppm 投与群雌でアルブミンの減少が認められた。

尿検査： 投与第 11 週時に血液学的検査に供した対照群及び 8000 ppm 投与群の雌雄各 10 匹のラットを対象として 16 時から翌朝 8 時 30 分まで飲水及び給餌を制限して代謝ケージに収容し、尿を採取した。尿について以下の項目を検査した。

尿量、比重、蛋白質、pH、ケトン体、グルコース、潜血、ウロビリノーゲン、総還元物質、沈渣の鏡検

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量：本試験終了時 (13 週) に以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、腎、心、肝、脾、精巣、卵巣

本試験終了時に、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記す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

臓器重量

性別	雄			雌		
	2000	4000	8000	2000	4000	8000
心			↓84	↓94		↓92
肝			↓92			
脾		↓92	↓86			
腎			↓93			
副腎					↓88	↓90
精巣		↓89	↓90			

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05, ⇕ : P < 0.01, ⇕↓ : P < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

対体重比

性別	雄			雌		
	2000	4000	8000	2000	4000	8000
脾				↑105		↑110
腎			↑109			↑106

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05, ⇕ : P < 0.01, ⇕↓ : P < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

8000 ppm 投与群雌雄及び 2000 ppm 投与群雌の心、8000 ppm 投与群雄の肝及び腎、4000 及び 8000 ppm 投与群雄の脾及び精巣、4000 及び 8000 ppm 投与群雌の副腎について重量の減少が認められた。しかし、これらの各種臓器の重量の変動並びに対体重比の若干の変動は、投与動物の体重低下に起因するものと考えられた。

肉眼的病理検査；本試験終了時に全ての動物について剖検を行った。

卵巢脂肪パッドにおける堅い腫瘤、眼の分泌物、リンパ節のうっ血、卵巢囊腫、並びに精巣の小型及び蒼白が認められた。これらの変化は何れもこの週齢の同系統ラットに広く認められる所見で、検体投与によるものとは考えられなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 8000 ppm 投与群の全ての動物について次の臓器を鏡検した。

副腎、骨（胸骨、脛骨—大腿骨関節）、脳（小脳、大脳皮質及び延髄）、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球及び視神経、心、腎、肝、肺、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺（尾側/頸部）、食道、卵巢、膵、下垂体、唾液腺、骨格筋、脾、胃（底部及び幽門部）、精巣、胸腺、甲状腺（及び上皮小体）、膀胱、子宮頸、子宮、肉眼的異常組織

また、2000 及び 4000 ppm 投与群では肉眼的病理検査で異常所見を認めた組織並びに標的組織（腎、食道、胃）を検査した。認められた主要な病理所見を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	2000	4000	8000	0	2000	4000	8000
臓器	検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	所見								
食道	び慢性軽度過角化症	0	2	↑20	2	0	↑8	↑16	1
	び慢性中等度過角化症	0	0	0	↑18	0	0	2	↑19
	び慢性軽度棘細胞増生	0	0	0	0	0	1	1	1
胃 (前胃)	び慢性軽度過角化症	0	↑6	1	0	0	0	0	0
	び慢性中等度過角化症	0	↑14	↑19	↑20	0	↑20	↑20	↑19
	び慢性重度過角化症	0	0	0	0	0	0	0	1
	び慢性軽度棘細胞増生	0	↑15	↑11	3	0	↑10	2	1
	び慢性中等度棘細胞増生	0	5	↑8	↑17	0	↑10	↑18	↑18
	び慢性重度棘細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1
	棘細胞乳頭間隆起の伸長	0	4	↑6	↑10	0	↑11	↑18	↑19
	び慢性軽度急性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	2
	限局性軽度急性胃炎	0	0	2	0	0	0	0	1
	限局性中等度急性胃炎	0	0	1	0	0	0	1	0
	散発性深在性炎症性潰瘍	0	0	0	1	0	0	1	1
	散発性限局性表在性炎症性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	1
腎	限局性好塩基性尿細管萎縮 (2病巣まで)	14	16	↓5	↓1	0	0	0	0
	限局性好塩基性尿細管萎縮 (5病巣まで)	5	4	↑14	↑11	0	0	0	0
	限局性好塩基性尿細管萎縮 (10病巣まで)	0	0	1	↑8	0	0	0	0

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.001

検体投与に関連した変化が全ての投与群雌雄の食道、胃並びに 4000 及び 8000 ppm 投与群雄の腎に認められた。

食道では、4000 及び 8000 ppm 投与群雄及び全ての投与群雌で粘膜扁平上皮細胞が刺激性検体と反応して過角化症を生じ、用量依存的に有意に増加した。また、雌で棘細胞増生が各投与群当たり 1 匹ずつ認められた。

前胃では過角化症及び棘細胞増生が全ての投与群雌雄で有意に増加した。乳頭間隆起の伸長を伴う棘細胞増生の程度は明らかに用量依存的で 2000 ppm 投与群では軽度であるが、4000 及び 8000 ppm 投与群では中等度の所見が高頻度に認められた。急性胃炎が 4000 ppm 投与群雄 3 匹、雌 1 匹並びに 8000 ppm 投与群雌 3 匹で認められた。炎症性潰瘍が 8000 ppm 群雄 1 匹及び 4000 ppm 投与群雌 2 匹及び 8000 ppm 投与群雌 2 匹で認められた。

腎では全投与群雄で好塩基性尿細管萎縮の病巣数が用量依存的に有意に増加したが、この病巣の程度は何れも軽度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

その他に認められた病変（限局性の網膜異形成、卵巣周辺の脂肪壊死、軽度心筋炎、肝の無酸素性空胞化、細胞の脂肪変性、肺における軽度間質性肺炎、軽度肺胞炎、気管支周辺のリンパ球過形成、リンパ節のうっ血及び組織球症、卵巣傍嚢腫、及び精巣精上皮の変性など）は何れもこの週齢の同系統ラットに広くみられる所見であった。

以上の試験結果より、F-344 ラットに検体を 13 週間混餌投与した場合、全ての投与群でアルカリホスファターゼの低下並びに食道及び胃に過角化症などの影響が認められた。4000 ppm 以上の投与量においては、食道及び胃の損傷が顕著であり、その結果、寿命が短縮する原因になると考えられ、2000 ppm がラットの最大耐用量（MTD）と考えられた。

F-344 ラットを用いた発がん性試験では 500、1000 及び 2000 ppm の投与量が推奨された。

申請者註：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) ラットを用いた混餌による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. SA-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1981 年

検体純度：

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、試験開始時約 7 週齢

試験開始体重 雄：201.6～345.2 g、雌：155.5～222.1 g、一群雌雄各 20 匹（本試験群各 10 匹、回復試験群各 10 匹）

試験期間： 15 週間

（検体投与 13 週間、回復試験 2 週間、1979 年 8 月 13 日～1979 年 11 月 28 日）

投与方法： 検体を 0、300、1000、3000 及び 10000 ppm の濃度で飼料中に混入し、13 週間にわたって自由摂食させた。回復試験では、更に 2 週間、検体を含まない飼料を摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製し、使用時まで冷凍保存した。300 ppm 投与群の飼料を週 3 回交換し、その他は週 2 回交換した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死について毎日観察し、詳細な臨床症状について週に 1 回観察した。

削瘦及び/又は円背、被毛粗剛、眼球の異常（眼球突出、流涙、着色瘡皮の形成、眼球混濁及び/又は潰瘍）、飼料の散乱及び食べこぼし、限局性のびらん、不正咬合、脱毛、鼻汁、鼻出血及び着色尿といったこの系統のラットに一般に認められる散発的な所見を観察したが、何れも検体投与に起因するとは考えられなかった。

試験期間中に死亡は認められなかった。

体重変化；投与開始 1 週前から試験 15 週まで週 1 回、全ての動物の体重を測定した。

10000 ppm 投与群雄で試験 13 週の平均体重が有意に低下し、また、同投与群雌雄で 0～13 週の体重増加率（試験開始時、試験 1 週、3 週、5 週、8 週及び 13 週の値より算出）が、同投与群雌で 0～15 週（回復期間を含む）の体重増加率（前述に加え試験 15 週の値より算出）が有意に減少し、検体投与に起因すると考えられた。

摂餌量；全ての動物の摂餌量を週 1 回測定した。

摂餌量は雌雄共に検体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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の設定濃度（検体純度を 100%とした場合）に基づいた平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		300	1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	16.8	56.4	169.0	614.0
	雌	20.9	67.4	205.6	718.0

申請者註：

血液学的検査；投与前に余剰動物群雌雄各 10 匹、試験 6 及び 13 週に本試験動物及び回復試験動物の各試験群雌雄各 5 匹を対象として、尾静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数、総白血球数及び型別白血球数

試験 6 週に 1000 ppm 投与群において、雄で血小板数の有意な増加及び雌で有意な減少が認められたが、用量相関性がないことから検体投与による変化ではなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査同様、投与前に余剰動物群雌雄各 10 匹、試験 6 及び 13 週に本試験動物及び回復試験動物の各試験群雌雄各 5 匹を対象として、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

血清総コレステロール (T. Chol)、クレアチニン (CREAT)、血液尿素窒素 (BUN)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、グルコース、リン酸 (IN PHOS)、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、総ビリルビン (T. Bil) 及び直接ビリルビン (D. Bil)

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

性別	雄								雌							
	300		1000		3000		10000		300		1000		3000		10000	
検査時期(週)	6	13	— ^{註)}		6	13	6	13	— ^{註)}		— ^{註)}		6	13	6	13
CREAT													↓85		↓87	
LDH					↓38		↓46							↑218		↑214
総蛋白質							↓92	↓92					↓94		↓94	↓91
アルブミン							↓94						↓89			↓89
グロブリン								↓84					↓88		↓91	↓93
A/G 比		↑117						↑112					↑115			
グルコース																↓86

Bartlett 検定、一元分散分析、Scheffe の多重比較分析、Games と Howell の多重比較分析 ↑↓ : P < 0.05

表中の数値は変動の目安として対照群の平均値を 100 とした場合の数値である。

註) 検査時期 (試験 6 及び 13 週) において有意差なし。

10000 ppm 投与群において、試験 6 及び 13 週に雌雄で総蛋白質の有意な減少、試験 6 週に雄及び試験 13 週に雌でアルブミンの有意な減少、試験 13 週に雌雄及び試験 6 週に雌でグロブリンの有意な減少が認められた。これらの減少は検体投与に関連しており、総蛋白質の減少はアルブミン又はグロブリンの減少によるものであった。

試験 6 週に 3000 ppm 投与群雌で総蛋白質及びグロブリンの有意な減少、及び 13 週時にアルブミンの減少が認められたが、検査時期を通して一貫した変化がみられなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

試験 13 週に 3000 及び 10000 ppm 投与群雌で乳酸脱水素酵素 (LDH) の有意な上昇が認められたが、同試験機関における同一系統の背景データと比較すると正常値域内にあるため、検体投与による影響とは考えられなかった。

その他に、試験 6 週に 3000 及び 10000 ppm 投与群雌でクレアチニンの減少、試験 13 週に 10000 ppm 投与群雌でグルコースの減少、試験 6 週に 3000 ppm 投与群雌、及び試験 13 週に 300 及び 10000 ppm 投与群雌で A/G 比の増加、試験 6 週に 3000 及び 10000 ppm 投与群雌で LDH の減少が認められたが、散発的であり、何れも検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査： 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量 (投与前は測定せず)、外観、比重、蛋白質、pH、ケトン体、ウロビリノーゲン

検体投与による変化は認められなかった。

眼科学的検査： 眼科学的検査は行わなかった。

臓器重量；検体投与試験終了時（試験 13 週）及び回復試験終了時（試験 15 週）に雌雄各 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

固定前に重量を測定 - 脳（脳幹を含む）、心、肝、腎及び精巣上体を含む
精巣

固定後に重量を測定 - 卵巣

検体投与試験終了時に、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記す。

臓器重量（試験 13 週）

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
体重				↓85					
脳			↓93	↓93					

Bartlett 検定、一元分散分析、Scheffe の多重比較分析、Games と Howell の多重比較分析 ↓: P<0.05
表中の数値は変動の目安として対照群の平均値を 100 とした場合の数値である。

対体重比（試験 13 週）

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
腎				↑125					

Bartlett 検定、一元分散分析、Scheffe の多重比較分析、Games と Howell の多重比較分析 ↑: P<0.05
表中の数値は変動の目安として対照群の平均値を 100 とした場合の数値である。

試験 13 週に 10000 ppm 投与群雄で体重の低下、3000 及び 10000 ppm 投与群雄で脳重量の減少が認められた。10000 ppm 投与群雄で認められた有意な脳重量の減少は検体投与に関連した発育抑制の結果であると考えられた。10000 ppm 投与群雄で腎の対体重比の増加が認められた。回復試験群の臓器重量データの統計学的解析では、何れの投与群でも有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；検体投与試験終了時（試験 13 週）及び回復試験終了時（試験 15 週）に雌雄各 10 匹を対象として剖検を行った。

試験 13 週に屠殺した動物では、眼球、甲状腺、胸腺、肺、心臓、肝、脾、腎、胃、腸、精巣、子宮、卵巣及びリンパ節（下顎、頸部、縦隔、腸間膜、回盲）に散発的な肉眼的病理変化が、試験 15 週に屠殺した動物で胸腺、肺、肝、脾、腎、副腎、胃、腸、膀胱、子宮、卵巣及びリンパ節（頸部、下顎、縦隔、脾、腸間膜）の変化が、更に 10000 ppm 投与群雄 1 匹で精巣上体脂肪パッドの捻転、また、10000 ppm 投与群雄 1 匹で一部横隔膜の肝臓への癒着が認められた。しかし、これらの所見の全ては散発的なものであり、何れの所見も検体投与によるものとは考えられなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、対照群及び 10000 ppm 投与群については下に示した全組織について、300、1000 及び 3000 ppm 投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

群では肝、腎、心及び異常を示した臓器について、病理標本を作成し、鏡検した。また、胃については 3000 ppm 投与群の雌 2 匹についても実施した。

脳、下垂体、胸部及び腰部脊髄、眼、下顎唾液腺、甲状腺、気管、胸腺、食道、心、肝、腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣上体を含む精巣、前立腺、卵巣、子宮、骨及び骨髄（大腿骨）、肺、脾、副腎、膵及び異常病変を示した臓器

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を次頁の表に示す。

試験 13 週に屠殺した 10000 ppm 投与群雌雄の前胃に棘細胞増生、角化亢進、粘膜下浮腫、炎症性多細胞浸潤及び散発性限局性びらん又は潰瘍が認められた。3000 ppm 投与群の胃の検査を行った雌 2 匹でも同様の所見が認められた。この胃の病変は回復試験動物では認められず、検体投与に起因した影響であると考えられた。

また、気管支周囲及び脈管周囲のリンパ過形成並びに限局性肺炎からなる初期の慢性肺炎を含む様々な散発性の病変及び散発性の所見が投与群及び対照群で観察されたが、投与との関連はないものと考えられた。

〔腫瘍性病変〕

検体投与試験終了時（試験 13 週終了時）に対照群雌 1 匹で卵巣の顆粒膜細胞腫が認められた。

申請者註：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表〔非腫瘍性病変：検体投与終了時（試験 13 週）〕

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000
肺	限局性肺炎	6/10	2/2	1/1	1/1	2/10	4/10	—	—	—	4/10
	気管支周囲性リンパ過形成	10/10	2/2	1/1	1/1	10/10	10/10	—	—	—	10/10
	血管周囲性リンパ過形成	10/10	2/2	1/1	1/1	10/10	10/10	—	—	—	10/10
肝	うっ血	3/10	4/10	1/10	2/10	5/10	5/10	2/10	2/10	3/10	7/10
	小肉芽腫	10/10	10/10	10/10	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
腎	うっ血	7/10	6/10	7/10	5/10	5/10	4/10	4/10	4/10	6/10	4/10
	腎盂内微小結石	2/10	3/10	0/10	0/10	0/10	2/10	3/10	1/10	0/10	0/10
	限局性腎症	6/10	8/10	6/10	7/10	5/10	1/10	1/10	0/10	1/10	1/10
胃	炎症性多細胞浸潤	1/10	0/1	—	—	9/10	0/10	—	—	2/2	10/10
	粘膜下浮腫	0/10	0/1	—	—	10/10	0/10	—	—	2/2	10/10
	棘細胞増生	0/10	0/1	—	—	10/10	0/10	—	—	1/2	9/10
	角化亢進	0/10	0/1	—	—	10/10	0/10	—	—	0/2	3/10
	限局性びらん	0/10	0/1	—	—	2/10	0/10	—	—	1/2	4/10
	限局性潰瘍	0/10	0/1	—	—	1/10	0/10	—	—	0/2	2/10
前立腺	限局性非化膿性前立腺炎	7/10	—	—	—	4/10					
子宮	子宮内水腫						2/10	1/1	1/1	2/2	3/10

統計検定未実施。—：検査例なし。

表中の数字は、影響が認められた動物数/検査動物数。

表〔非腫瘍性病変：回復期間終了時（試験 15 週）〕

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000
肺	限局性肺炎	0/10	—	0/1	0/2	2/10	1/10	0/1	0/1	0/1	1/10
	気管支周囲性リンパ過形成	10/10	—	1/1	2/2	10/10	10/10	1/1	1/1	1/1	10/10
	血管周囲性リンパ過形成	10/10	—	1/1	2/2	10/10	9/10	1/1	1/1	1/1	8/10
肝	小肉芽腫	10/10	10/10	10/10	9/10	10/10	10/10	9/10	10/10	9/10	10/10
	うっ血	8/10	1/10	5/10	8/10	7/10	1/10	5/10	2/10	6/10	6/10
	出血	6/10	6/10	5/10	2/10	4/10	0/10	0/10	1/10	4/10	0/10
	壊死	6/10	6/10	5/10	2/10	4/10	0/10	0/10	1/10	4/10	1/10
腎	うっ血	7/10	4/10	5/10	9/10	7/10	6/10	3/10	4/8	4/10	5/10
	限局性腎症	7/10	4/10	5/10	8/10	10/10	2/10	2/10	0/8	4/10	1/10
	血管周囲性リンパ様病巣	6/10	8/10	4/10	6/10	7/10	4/10	2/10	4/8	3/10	3/10
	腎盂内微小結石	2/10	2/10	0/10	2/10	2/10	0/10	2/10	0/8	1/10	0/10
前立腺	非化膿性前立腺炎	4/10	—	—	—	2/10					
子宮	子宮内水腫						5/10	2/3	0/1	1/1	2/10

統計検定未実施。—：検査例なし。

表中の数字は、影響が認められた動物数/検査動物数。

胃：0 ppm（雌雄各 10 匹）、300 ppm（雌 2 例）、1000 ppm（雄 4 匹、雌 2 匹）、3000 ppm（雄 1 匹、雌 2 匹）、10000 ppm（雌雄各 10 匹）について検査したが、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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. SA-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度：

供試動物： ビーグル犬、開始時約 23～26 週齢

開始時体重 雄：9.4～12.6 kg、雌：8.6～11.2 kg、一群雌雄各 4 匹

投与期間： 13 週間 (2002 年 11 月 13 日～2003 年 2 月 17 日)

投与方法： 0、20、50 及び 500 mg/kg/日の検体をゼラチンカプセルに詰めて 13 週間にわたって週 7 日経口投与した。検体は最新の体重を基に必要量を算出した (純度補正なし)。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。詳細な身体検査を投与第 1 週は毎日、第 2～4 週は週 2 回、その後は週 1 回実施した。

投与期間中の死亡は認められなかった。500 mg/kg/日投与群雌雄で投与時の流涎、投与後の嘔吐、褪色便、歯肉からの赤色分泌物及び歯肉発赤が観察された。

50 mg/kg/日投与群雄 1 匹で口からの赤色分泌物が観察され、更にこの動物は歯肉の発赤も呈した。歯肉の発赤は 50 mg/kg/日投与群の別の雄 1 匹及び雌 1 匹でも観察された。20 mg/kg/日投与群の雄 1 匹及び雌 2 匹で歯肉の発赤が観察された。軟便・下痢は対照群を含む全試験群で観察された。

20、50 又は 500 mg/kg/日投与群の動物で認められた試験開始後の数週間における歯肉の発赤については用量依存性が明らかでなく、所見は持続しなかったため、毒性学的意義は無いと考えられた。

体重変化；投与開始 1 週間前から週 1 回全ての動物の体重を測定した。

試験第 0～1 週間に 500 mg/kg/日投与群の雄 3 匹及び雌 4 匹に認められた体重低下以外、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量；全ての動物の摂餌量を毎日測定し、週間摂餌量を算出した。

500 mg/kg/日投与群に食欲不振がみられたため、同投与群の給餌時間 (通常 1～2 時間) を延長し 5～6 時間とした。

試験第 1 週に 500 mg/kg/日投与群雌雄及びより小さい程度であるが 50 mg/kg/日投与群雌で対照群及び投与前値と比較して平均摂餌量の減少を示したが、それ以降は差がなく正常に推移した。

血液学的検査；投与前、試験第6及び13週に全ての動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、白血球数、型別白血球数 (好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球、巨大不染性細胞)、血小板数、網状赤血球数、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)、血液塗抹標本
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。

性別	雄			雌		
	20	50	500	20	50	500
投与量 (mg/kg/日)	20	50	500	20	50	500
検査時期 (週)	13	13	13	13	13	13
Ht			↓92			
Hb			↓91			
赤血球数			↓90			
白血球数						↓83
好酸球	↓50*					
APTT			↑119			

Williams 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↑ : P < 0.01

* Dunnett 検定 ↑↑ : P < 0.01

表中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の。

試験第13週に500 mg/kg/日投与群雄でHt、Hb、赤血球数が対照群に比べ有意に減少したが、MCH、MCV及びMCHCへの影響はなく、投与前値の対照群との差と同等であったことから、検体投与に起因したものではないと判断された。試験第13週に500 mg/kg/日投与群雌で白血球数が対照群に比べ有意に減少したが、雄で認められなかったこと、また、個体別値は投与前値及び第6週の値と変化がないことから、毒性学的に重要ではないと判断された。他に、試験第13週に500 mg/kg/日投与群雄のAPTTが有意に延長し、また、20 mg/kg/日投与群雄の好酸球数が有意に減少したが、投与に関連した影響ではないと判断された。

血液生化学的検査；投与前、試験第6及び13週に全ての動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)、総ビリルビン、血液尿素窒素、血中クレアチニン、グルコース、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、塩素、トリグリセリド、総蛋白質、アルブミン、カルシウム、無機リン、アルブミン/グロブリン比

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

性別	雄						雌					
	20		50		500		20		50		500	
投与量 (mg/kg/日)												
検査時期 (週)	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
γ-GTP											↓50	
総ビリルビン					↓50						↓50	
グルコース						↑111		↑112		↑110	↑116	↑117
トリグリセリド						↑205					↑144	
カルシウム						↓97						
総蛋白質						↓93						

Williams 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↑ : P < 0.01

表中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の。

試験第 6 又は 13 週に 500 mg/kg/日投与群雌雄で対照群と比較してトリグリセリドが有意に増加した。試験第 13 週に 500 mg/kg/日投与群雄で対照群と比較して総蛋白質が有意に低下したが、アルブミン/グロブリン比には影響がみられず、雌で同様の差が認められないことから、これらは毒性学的に重要ではないと判断された。γ-GTP、総ビリルビン、グルコース、カルシウムで認められた有意な変化は、投与前値に類似しているか、又は雌雄間で変動が一致していないことから投与に関連しないと判断された。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を測定した。

外観、尿量、pH、比重、総蛋白質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血色素、尿沈渣

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。

性別	雄			雌		
	20	50	500	20	50	500
投与量 (mg/kg/日)						
検査時期 (週)	13	13	13	13	13	13
総蛋白質						↓50

Williams 検定：↑↓ : P < 0.05、

表中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の。

試験第 13 週に、500 mg/kg/日投与群雌の尿中総蛋白質が対照群と比較して有意に低下した。

眼科学的検査；投与開始前及び試験第 12 週に全動物を検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了後の全ての動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、下垂体、脳、前立腺、精巣上体、脾、心、精巣、腎、胸腺、肝、甲状腺 (含上皮小体)、卵巣及び子宮 (含子宮頸部)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

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。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		20	50	500	20	50	500
肝	重量			↑123			
甲状腺及び 上皮小体	重量			↑162			

Williams 検定 ↑↓: P < 0.05

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。

500 mg/kg/日投与群雄の肝重量が対照群と比較して有意に増加した。その他の投与群の雌雄において、肝重量の増加傾向がみられた。また、同じく 500 mg/kg/日投与群の雄で甲状腺及び上皮小体の重量において、対照群に対して統計学的に有意な増加がみられたが、関連する病理学的所見が認められなかったことから、毒性学的な重要性はないと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全ての動物について剖検を行った。

500 mg/kg/日投与群の雄 1 匹において肝腫大が認められた。

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

副腎、脳、大腿骨及び関節、心、腎、肝、肺、脊髄、胸骨（含骨髄）、胃、甲状腺、子宮

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。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	20	50	500	0	20	50	500
肝	小葉中心性 肝細胞空胞化（軽微）	0	1	↑4	↑4	0	2	↑4	↑4

Fisher の直接検定 ↑↓: P < 0.05

50 及び 500 mg/kg/日投与群の全ての動物において、軽微な小葉中心性肝細胞空胞化の発生が対照群に比較し統計学的に有意に増加した。

その他の所見は偶発的であると考えられ、毒性学的意義はないと判断された。

以上の結果から、検体のイヌに対する 90 日間経口（カプセル）投与毒性試験における影響として、500 mg/kg/日投与群に体重の低下及び摂餌量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄共 50 mg/kg/日であると判断される。

申請者註)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

申請者註)

本試験では、投与1週の間は毎日、投与2~4週は週2回（週の半ば及び週末）及びその後は週1回観察を実施した。試験計画書には次の項目が記載された。

動物及び飼育ケージを肉眼的に観察する。

皮膚及び被毛、眼及び粘膜、呼吸器、循環器、自律神経系及び中枢神経系、身体運動活性、行動様式

更に週1回、より詳細な身体検査を実施した。詳細な身体検査について試験機関に確認したところ、次のような回答を得られた。

1. 詳細な身体検査はケージ外にて実施した。

2. 外観の観察において次の変化を観察した。

皮膚、被毛、眼の変化、眼球、粘膜、体位及び姿勢、自律神経系、運動協調性及び歩行の異常、神経系の変化など。

更に投与に関連した変化については、観察された時点で個体別症状シートに記録した。

申請者註 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No. SD)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体純度：

供試動物： Sprague-Dawley CrI：CD ラット、一群雌雄各 6 匹

投与開始時：雄 49 日齢、雌 76 日齢

体重範囲 雄：207～250 g、雌：204～245 g

投与期間： 21 日間投与、28 日間観察（1988 年 3 月 9 日～1988 年 4 月 7 日）

投与方法： 検体を 0、0.5、5.0、10.0 及び 15.0 mg/mL の濃度で鉱物油に混合し、2 mL/kg 体重の投与量で、剃毛した腹部背面に週 5 回、1 日 6 時間半閉塞貼付した。投与液は週 1 回調製し、室温で保存した。貼付中はプラスチック製カラーを動物の頸部に装着した。

試験群： 試験群は下表の通り。30 mg/kg 投与群を 2 群（D 及び E 群）設けた。30 mg/kg 投与群の雄 1 群は試験 13 日に投与を中止し（D 群）、また別の雄 1 群は試験 6 日に 20 mg/kg に検体投与量を減量し、試験 13 日に投与を中止した（E 群）。

群	投与量 (mg/kg)	動物数	
		雄	雌
A	0	6	6
B	1.0	6	6
C	10.0	6	6
D ^(a)	30.0	6	6
E ^(b)	30.0/20.0	6	6

(a)：雄で試験 13 日に投与を中止した。

(b)：雄で試験 6 日に 20 mg/kg に変更し、試験 13 日に投与を中止した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死について毎日観察し、詳細な臨床症状について週 1 回観察した。

検体投与に関連した全身性の毒性症状は認められなかった。紅涙及び鼻分泌物が対照群を含む複数の動物で認められたが、カラーの装着及び/又は被覆の結果と考えられた。10 mg/kg 投与群（C 群）雌 1 匹で試験 1 日に肛門/性器の分泌物が認められた。

皮膚刺激性；試験 0、2、9、14 (D 及び E 群雄のみ)、16、23 及び 28 日に検体除去後約 30 分に Draize 変法を用いて評価した。

結果を下表に示す。数値は紅斑及び痂皮形成と浮腫の合計を平均したものである。最高評点は 8 である。

群	最高 評点	観察時期							
		試験 0 日	試験 2 日	試験 9 日	試験 14 日	試験 16 日	試験 23 日	試験 28 日	
A (対照群)	雄	8	0.0	0.5	1.3	—	0.7	0.2	0.2
	雌	8	0.0	0.2	0.0	—	0.0	0.0	0.0
B (1 mg/kg)	雄	8	0.0	1.7	2.8	—	4.2	3.8	2.0
	雌	8	0.0	0.2	0.3	—	0.3	0.8	0.7
C (10 mg/kg)	雄	8	0.0	2.2	6.0	—	6.2	6.2	5.8
	雌	8	0.0	0.7	2.3	—	3.3	4.2	3.2
D ^(a) (30 mg/kg)	雄	8	0.0	3.2	6.3	6.0	—	—	—
	雌	8	0.0	1.2	4.7	—	5.5	5.8	5.8
E ^(b) (雄 30/20 mg/kg) (雌 30 mg/kg)	雄	8	0.0	4.2	5.8	5.8	5.5	2.0	1.7
	雌	8	0.2	0.8	4.2	—	4.5	5.0	5.0

(a)：試験 13 日に D 群雄への投与を中止し、試験 15 日に屠殺した。

(b)：試験 6 日に E 群雄への投与量を 30 から 20 mg/kg に変更し、試験 13 日に投与を中止した。

—：観察せず。

皮膚刺激性の発現頻度及び程度は、雌よりも雄で顕著であった。強い皮膚刺激性のため、30 mg/kg 投与群の一方の群 (E 群) の雄の投与量を試験 6 日に 20 mg/kg に変更し、試験 13 日に 20 (E 群) 及び 30 mg/kg 投与群 (D 群) 雄への投与を中止した。D 群雄を試験 15 日に屠殺し、E 群雄は回復試験群とした。試験 28 日の観察で回復試験群では、刺激性症状が軽減した。

多数の点状痂皮が全投与群雄の一部並びに 30 mg/kg 投与群雌 1 匹で観察された。皮膚の乾燥及び鱗片化が全ての投与群雌雄で認められた。

体重変化；試験 0 日の投与前、その後は毎週月曜及び水曜日の朝に全ての動物の体重を測定した。試験終了時には屠殺前に絶食時最終体重を測定した。

30/20 mg 投与群 (E 群) 雄で試験第 2 週に顕著な体重増加抑制が認められ、10 mg/kg 投与群 (C 群) 雄で、試験第 2 及び 3 週に顕著な体重増加抑制が認められ、総体重増加量も抑制された。これらの抑制は用量依存的に認められ、検体投与に関連すると考えられた。雌の体重増加量には変化は認められなかった。平均体重については、対照群 (A 群) 及び全投与群間において有意差は認められなかった。

摂餌量； 全動物の摂餌量を週1回測定した。

対照群及び投与群の摂餌量に顕著な差は認められなかった。

血液学的検査；屠殺時に全動物の腹大動脈から採血し、抗凝固剤（EDTA）を加え、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、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、型別白血球数、網状赤血球数

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。

性別	雄				雌				
	試験群	B	C	D ^(a)	E	B	C	D	E
投与量 (mg/kg)		1	10	30	30/20	1	10	30	30
好中球分葉核								↑300	(156)
リンパ球								↓79	(94)

Kruskal-Wallis の ANOVA + Mann-Whitney U 検定 ↑↓: P < 0.02

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。

() 内は統計学的な有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(a) 試験 15 日に屠殺し、血液試料を採取しなかった。

30 mg/kg 投与群（D 群）雌で好中球分葉核の有意な増加並びにリンパ球の有意な減少を認めた。他方の 30 mg/kg 投与群（E 群）雌でも有意ではないが好中球分葉核の増加並びにリンパ球の減少傾向が認められた。投与に関連したこれらの増加は、これらの群において重度の皮膚刺激性が認められたことに起因したと考えられた。

血液生化学的検査；屠殺時に全動物の腹大動脈から採血し、遠心分離によって血清を採取し、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、尿酸、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、BUN/クレアチニン比、直接ビリルビン、間接ビリルビン、総ビリルビン、グルコース（絶食時）、乳酸脱水素酵素、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、クレアチンホスホキナーゼ活性（CPK）、コレステロール、トリグリセリド、総蛋白質、アルカリホスファターゼ（ALP）、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比

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。

性別	雄				雌				
	試験群	B	C	D (a)	E	B	C	D	E
投与量 (mg/kg)		1	10	30	30/20	1	10	30	30
ナトリウム					↓99				
カリウム								↑126	
リン					↓89				
トリグリセリド								↑188	
コレステロール								↓48	
BUN								↑194	↑156
クレアチニン								↑150	
BUN/クレアチニン比									↑173

Bartlett 検定、一元分散分析、Dunnett 検定 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群の平均値を 100 とした場合の数値である。

(a) 試験 15 日に屠殺し、血液試料を採取しなかった。

一方又は双方の 30 mg/kg 投与群雌でカリウム、血中尿素窒素 (BUN)、クレアチニン及び BUN/クレアチニン比の有意な増加が認められたが、病理組織学的検査では腎に損傷 (病変) が認められなかったことから、これらの有意差は投与に直接関連する影響ではないと考えられた。これらの変化は恐らく皮膚刺激性に関連する軽度の脱水作用の結果と考えられた。

30/20 mg/kg 投与群 (E 群) 雄で、ナトリウム及び無機リン値の顕著な減少が認められたが、これらの値は背景データの範囲内であり、投与には関連しないと考えられた。

トリグリセリドの顕著な上昇及びコレステロールの顕著な減少が D 群雌で認められた。これらは皮膚の影響に関連した可能性があり、恐らく投与に関連した変化と考えられた。

その他の血液生化学的検査項目には、顕著な差は認められなかった。

臓器重量；屠殺後の剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳、肝、腎、副腎、精巣又は卵巣

本試験終了時に、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記す。

臓器重量

性別	雄				雌				
	試験群	B	C	D	E	B	C	D	E
投与量 (mg/kg)		1	10	30	30/20	1	10	30	30
脳						↓96	↓96	↓95	

Bartlett 検定、一元分散分析、Dunnett 検定 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群の平均値を 100 とした場合の数値である。

1 (B 群)、10 (C 群) 及び 30 mg/kg 投与群 (D 群) 雌において、平均脳重量の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

有意な減少が認められたが、対照群の値を若干下回ったのみであり、しかも、病理組織学的検査を実施した 30 mg/kg 投与群の脳には病変が認められなかったことから、これは検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

投与群及び対照群の動物の臓器重量、臓器重量/体重比、及び臓器重量/脳重量比にその他の顕著な差は認められなかった。

肉眼的病理検査；全ての動物について剖検を実施した。

全ての投与群において投与部位の皮膚に検体投与に関連すると考えられた肉眼的変化が認められた。これらの変化は、痂皮、乾燥/鱗片化、発赤、腫脹、肥厚及び腐肉の形成であった。

30/20 mg 投与群 (E 群) 雄の皮膚において肉眼的変化の出現は低頻度であった。これは検体の投与回数が少なかったこと、並びに回復期間を設けたことによるものであった。全ての組織で発現したその他の変化は本質的には自然発生的と考えられた。

病理組織学的検査；対照群 (A 群)、30 mg/kg 投与群 (D 群雌及び E 群) について、以下に示す組織について鏡検した。

副腎、脳、腎、肝、肺、脾、生殖腺、非適用部位の皮膚、適用部位の皮膚、肉眼的病変部

また、1 (B 群) 及び 10 mg/kg 投与群 (C 群) については、肺、肝、腎、適用部位及び非適用部位の皮膚、並びに肉眼的病変部を鏡検した。

下表に皮膚の所見の発現頻度を示す。

検査時期	性別		雄					雌				
	試験群		A	B	C	D ^(a)	E	A	B	C	D	E
	投与量 (mg/kg)		0	1	10	30	30/20	0	1	10	30	30
試験期間終了時	臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	皮膚- 適用部位	棘細胞増生	2	5	6	0	1	0	2	6	6	6
		慢性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		痂皮性滲出物	1	3	4	0	1	0	1	3	5	4
		過角化症	1	2	6	0	5	0	0	5	4	4
		潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	3	3
	臓器	所見\検査動物数	6	6	6	0	5	6	6	6	6	6
	皮膚- 非適用部位	棘細胞増生	3	4	1	0	0	0	0	3	5	3
		痂皮性滲出物	1	3	1	0	0	0	0	1	1	0
		過角化症	1	0	1	0	0	0	0	1	0	3

(a) D 群雄は試験 15 日に屠殺・剖検した。

大半の投与群雌雄において、貼付部位の皮膚に検体投与に関連した病変が認められた。棘細胞増生及び痂皮性滲出物の発生頻度の増加及び/又は病変の程度の増悪が、1 (B 群) 及び 10 mg/kg 投与群 (C 群) 雌雄並びに 30 mg/kg 投与群 (D 及び E 群) 雌で投与量に依存して認められた。30 mg/kg 投与群 (E 群) 雄では棘細胞増生の発生頻度に増加は認められなかったが、同投与群雄 1 匹では棘細胞増生の程度が顕著 (中等度) であったため、検体投与に関連した病変と考えられた。

更に検体投与に関連した過角化症の発生頻度の増加及び/又は病変の程度の増悪が 1 mg/kg 投与群 (B 群) 雄、10 mg/kg 投与群 (C 群) 雌雄、30 mg/kg 投与群 (D 及び E 群) 雌、30/20 mg/kg 投与群 (E 群) 雄で認められた。検体投与に関連した皮膚の潰瘍が 10 mg/kg 投与群 (C 群) 雄、30 mg/kg 投与群 (D 及び E 群) 雌で認められた。

皮膚及びその他の組織におけるその他の病変は何れも本質的には自然発生的であり、この系統及び週齢のラットに異常な所見ではなかった。

以上の結果より、本試験条件下において検体をラットに 21 日間反復経皮投与した場合の全身性影響に関する無影響量 (NOEL) は、10 mg/kg 以上の投与群雄で体重増加抑制が認められたことから、雄では 1 mg/kg、雌では > 30 mg/kg であった。皮膚刺激性は全ての投与群で認められた。

(8) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No. SN)

試験機関：

報告書作成年：1982 年

検体純度：

供試動物： CD (Sprague-Dawley) 系ラット、一群雌雄各 10 匹

試験開始時体重 雄：103～124 g、雌：101～123 g

投与期間： 13 週間 (1981 年 9 月 20 日～12 月 13 日)

投与方法： 検体を 0、2500、5000 及び 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって自由摂取させた。また、陽性対照としてイソニアジドを 3500 ppm の濃度で飼料に混入し自由摂取させた。検体又は陽性対照を混入した飼料は毎週調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を 1 日 2 回、週末及び休日は 1 日 1 回観察した。

脱毛、立毛、落屑、紅涙、鼻部、口吻部、触毛及び顔面の汚れなどが検体投与群雌雄で散見されたが、統計学的に有意ではないため、検体投与によるものとは考えられなかった。陽性対照群では脱毛、立毛、紅涙、後肢の進行性麻痺、筋の消瘦、円背位、陰茎脱出及び蒼白化からなる様々な臨床徴候が認められた。また、検体投与群雌雄に死亡は観察されず、陽性対照群では試験第 4 週に雌 1 匹を切迫屠殺し、試験第 5 週に 17 匹を重度の自発運動低下のため屠殺した。2 匹 (雌雄各 1 匹) は試験第 5 週に喰殺された (雌 1 匹は完全に喰殺されたため、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査はできなかった)。

体重変化；体重を投与開始日及び開始後は毎週 1 回測定した。

5000 及び 10000 ppm 投与群雄で試験第 1 週より 13 週まで陰性対照群と比較して体重が有意に低下した。また、10000 ppm 投与群雌で試験第 1、2、5～9 及び 13 週に陰性対照群と比較して体重が有意に低下した。(申請者註：

) なお、陽性対照群では、体重を測定した試験第 4 週まで雌雄共に体重増加が殆どみられなかった。

摂餌量及び食餌効率；全ての動物の摂餌量を毎週測定し、食事効率も算出した。

検体投与群雌雄で、陰性対照群よりも摂餌量が低下し、雄では用量相関的であった。陽性対照群の試験第 4 週までの摂餌量は陰性対照群の 50%程度であった。検体投与群の食餌効率は対照群と比べて大きな差はなかった。10000 ppm 投与群雌雄では試験第 1 週に差が認められ、この差は体重増加量の減少によるものと思われた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りである。

投与量 (ppm)		検 体			陽性対照
		2500	5000	10000	3500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	181	363	701	247
	雌	201	397	790	278

飲水量； 毎日目視観察し、試験第4及び10週時には、連続する4日間の飲水量を実際に測定した。

試験第4週時には、全ての投与群雄で陰性対照群に比して飲水量が増加し、5000及び10000 ppm 群雄では試験第10週時にも増加した。雌では影響は認められなかった。

機能検査； 正向反射及び握力について、試験開始前、試験第1、4、8及び13週に全ての動物を対象として検査した。陽性対照群は試験第4週の検査の後に屠殺した。

- (1) 正向反射； 試験期間を通して検体投与群及び陽性対照群において異常はみられなかった。
- (2) 握 力； 検体投与群では異常はみられなかった。試験第4週時に陽性対照群の殆どの雄と一部の雌で肢の麻痺及び握力の消失が、特に後肢で観察された。

肉眼的病理検査； 全ての切迫屠殺、試験終了時の全生存動物について剖検を行った。組織学的検査に供した動物(陰性対照群及び10000 ppm 投与群の雌雄各7匹、2500及び5000 ppm 投与群雌雄各10匹、陽性対照群の雄7匹、雌6匹)は、エーテル麻酔した後、生理的食塩水及び4%パラホルムアルデヒド 0.1M リン酸緩衝液で灌流固定した。

また、陰性及び陽性対照群並びに10000 ppm 投与群の雌雄各3匹については、酸性ホスファターゼ染色に供するため、二酸化炭素で屠殺した。

異常所見及び胸腔内臓器を *in situ* で検査し、更に位置、形態学的又は相互作用の異常について記録した。

検体投与による異常は認められなかった。腎臓において皮質の変色、不規則な皮質表面等が認められたが、用量相関性がなく、パラホルムアルデヒドの灌流に伴う急速な固定による所見と考えられた。陽性対照群では、脱毛、筋の削瘦及び腎脂肪体の減少などが高頻度で認められた。病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した動物(陰性対照群及び10000 ppm 投与群雌雄各7匹、2500及び5000 ppm 投与群雌雄各10匹、陽性対照群雄7匹、雌6匹)を対象に、脳、脊髓、坐骨神経及び肉眼的病理所見が認められた組織について、病理組織標本を作製し鏡検した。また、陰性及び陽性対照群並びに10000 ppm 投与群の雌雄各3匹については、脳、坐骨神経及び脊髓を酸性ホスファターゼ染色に供した。表〔神経系の病理組織学的検査〕及び〔酸性ホスファターゼ染色〕に概要を示

す。

検体投与に関連した神経病理組織学的変化は認められなかった。陽性対照群では、坐骨神経の酸性ホスファターゼ陽性顆粒の密度増加（重度）、中脳、小脳中心部及び基底核の空胞化、脊髄の様々な部位での線維変性、坐骨神経の脱髄を伴う軸索変性が認められた。

5000 及び 10000 ppm 投与群雄では、腎に散発性囊胞状尿細管拡張を伴った限局性好塩基性尿細管萎縮が認められ、尿細管萎縮は用量関連的に程度の増強傾向が認められた。病理組織学的検査で腎に認められた主な所見を以下に示す。

病理組織学的検査で腎に認められた主な所見

試験群	雄					雌				
	陰性 対照	陽性 対照	検体 (ppm)			陰性 対照	陽性 対照	検体 (ppm)		
			2500	5000	10000			2500	5000	10000
検査動物数	10	9*	10	10	10	10	9	10	10	10
限局性好塩基性 尿細管萎縮 軽度	5		4	3	2			1		
限局性好塩基性 尿細管萎縮 中等度			1	3	5					
散発性囊胞状 尿細管拡張			1		5					

* 陽性対照群雄 1 匹は喰殺により腎を検査できなかった。

以上の結果から、本試験条件下において、検体 10000 ppm の濃度まで混餌投与した場合、神経への影響は認められなかった。

申請者註：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表〔神経系の病理組織学的検査〕

試験群		雄					雌				
		陰性 対照	陽性 対照	検体 (ppm)			陰性 対照	陽性 対照	検体 (ppm)		
				2500	5000	10000			2500	5000	10000
検査動物数		7	7	10	10	7	7	6	10	10	7
脳	大脳充血 中等度								1		
	髄膜及び大脳脈管 充血 重度							1			
小 脳	小脳中心部の空胞 化 重度		5								
	小脳中心部の空胞 化 中等度						4				
中 脳	小丘の後方部（下 丘）の空胞化 軽度		4								
基底核	空胞化 軽度		5								
	空胞化 中等度		1								
坐 骨 神 経	脱髄を伴う限局性 軸索変性 軽度						1				
	脱髄を伴う限局性 軸索変性 中等度		5				5				
	脱髄を伴うび慢性 軸索変性 中等度		1								
	び慢性シュワン細 胞増殖 軽度		6				4				
腰 部 脊 髄	背根神経節神経細 胞変性（中心性ニッ スル小体消失）		1								
	背側路の線維変 性 軽度		2								
	背側路の線維変性 中等度		2								
	腹側路の線維変性 軽度						1				
	腹側路の線維変性 中等度						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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 (酸性ホスファターゼ染色)

試験群		雄					雌				
		陰性 対照	陽性 対照	検体 (ppm)			陰性 対照	陽性 対照	検体 (ppm)		
				2500	5000	10000			2500	5000	10000
検査動物数		3	3	—	—	3	3	3	—	—	3
脳	赤褐色顆粒の密度及び 程度の増加 軽度	3	3			3	3	3			3
	赤褐色顆粒の密度及び 程度の増加 軽度	3	0			3	3	0			3
坐骨 神経	赤褐色顆粒の密度及び 程度の増加 中等度	0	0			0	0	2			0
	赤褐色顆粒の密度及び 程度の増加 重度	0	3			0	0	1			0
脊髄	赤褐色顆粒の密度及び 程度の増加 軽度	3	3			3	3	3			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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(9) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 No. DN-2 省略)

試験省略