

## VIII 毒性

### 1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
原体 -1	急性毒性 10日間観察	ラット	♂♀ 各10	経口	♂♀ 900、1350、2000、 3000、4500	♂ 2060 ♀ 1530		毒 -11
原体 -2	急性毒性 15日間観察	ラット	♂♀ 各10		♂♀ 0、1000、2000	♂♀ >2000		毒 -12
原体 -3	急性毒性 10日間観察	マウス	♂♀ 各10		♂♀ 600、900、1350、 2000、3000、4500	♂ 1870 ♀ 2670		毒 -13
原体 -4	急性毒性 15日間観察	マウス	♂♀ 各5		♂♀ 0、1300、2000、 3000、4500、6700、 10000	♂ 4000 ♀ 4400		毒 -14
原体 -5		マウス	10 (♂♀各5)		0、1300、2000、3000、 4500、6700、10000	♂+♀ 2870		毒 -15
原体 -6		イヌ	♂♀ 各2		♂♀ 1000、2000	♂♀ >2000		毒 -16
原体 -7		ラット	♂♀ 各10	経皮	♂♀ 2500	♂♀ >2500		毒 -17
原体 -8		ウサギ	♂♀ 各4		♂♀ 1000	♂♀ >1000		毒 -18
原体 -9	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 各7	ダスト 吸入 (全身 曝露)	♂♀ 0.65 g/ m <sup>3</sup> 3.29 g/ m <sup>3</sup> (実際濃度)	♂♀ >3.29 g/m <sup>3</sup>		毒 -19
原体 -10 (GLP) <追加>	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂ 6	経皮	0.5g/部位	刺激性なし		毒 -21
原体 -11 (GLP) <追加>	眼刺激性 7日間	ウサギ	非洗眼 ♂4, ♀2 洗眼 ♂1, ♀2	点眼	0.062g(0.1mL相当) /眼	軽度刺激性 洗眼による 刺激性軽減 を認めた		毒 -22
原体 -12	皮膚感作性 24時間観察 (Sulser & Schwarz法)	モルモ ット	10 (♂♀ 各5)	検体 感作：経皮・50%液 0.3mL (週5日×2週, 10回感作) 惹起：経皮・50%液 0.3mL		感作性なし		毒 -24
原体 -13 (GLP)	皮膚感作性 72時間観察 (Buehler法)	モルモ ット	♀ 10 対照 ♀5	検体 感作：経皮・10%液 0.4mL (週3日×3週, 9回感作) 惹起：経皮・10%液 0.4mL (再惹起は5%)		感作性なし		毒 -25

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
原体 -14 除外	急性 神経毒性	除外申し出書： 急性毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められる。							毒 -27
原体 -15 除外	急性遅発性神 経毒性	提出除外理由書： 遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関などからみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められる。							毒 -28
原体 -16	亜急性毒性 13週間	ラット	♂♀ 各25	混餌	♂♀0, 300, 1000, 3000 ppm ♂20.5, 70.0, 204.5 ♀23.7, 81.8, 239.9	♂♀1000ppm ♂70.0 ♀81.8		毒 -29	
原体 -17 (GLP) 〈追加〉		ラット	♂♀ 各10	混餌	♂♀0, 1000, 2000, 3000, 5000 <sup>#</sup> ppm( <sup>#</sup> 8週で投与中止) ♂78, 151, 252, 351 <sup>#</sup> ♀89, 184, 266, 408 <sup>#</sup>	♂♀1000ppm ♂78 ♀89		毒 -37	
原体 -18 (GLP)		ラット	♂♀ 各10	混餌	♂♀0, 250, 500, 800, 3000 ppm ♂15.14, 30.81, 48.87, 182.99 ♀17.61, 35.79, 56.28, 228.68	♂♀500ppm ♂30.81 ♀35.79		毒 -43	
原体 -19		イヌ	♂♀ 各2	混餌 & カプセル *	♂♀0, 800, 2400, 7200 <sup>#</sup> #7週よりカプセル投与 (180~205mg/kg/日相当) ♂19.1, 61.1, 138.5/#173.0 ♀21.2, 74.5, 150.0/#202.5	♂♀2400ppm ♂61.1 ♀74.5		毒 -51	
原体 -20	21日間反復経 皮毒性	提出除外理由書： 急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められる。							毒 -58
原体 -21	90日間反復吸 入毒性	提出除外理由書： 急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められる。							毒 -59
原体 -22	反復経口神経 毒性	除外申し出書： ラットの90日間反復経口神経毒性試験等において、神経毒性を示唆する所見は認められない。							毒 -60
原体 -23	28日間反復遅 発性神経毒性	提出除外理由書： 遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関などからみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められる。							毒 -61
原体 -24	慢性毒性-1 52週間	イヌ	♂♀ 各6	混餌	♂♀0, 100, 600, 3600 ppm ♂4.12, 24.9, 145.3 ♀4.30, 28.2, 152.5	♂♀100ppm ♂4.12 ♀4.30		毒 -62	
原体 -25 (GLP)	慢性毒性-2 52週間	イヌ	♂♀ 各6	混餌	♂♀ 0, 200, 300, 400, 600 ppm ♂7.8, 12.4, 17.5, 24.6 ♀9.1, 13.1, 18.4, 26.4	♂♀ #600ppm ♂24.6 ♀26.4 (#1対慢毒の総 合的無毒性量)		毒 -72	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供 試 動 物	1群当り 動物数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
原体 -26	慢性毒性/ 発がん性-1 24ヶ月	ラット	♂♀ 各60	混餌	♂♀ 0, 125, 250, 1000 ppm ♂5.3, 10.5, 42.9 ♀6.7, 13.4, 55.1	♂♀ #250ppm ♂ 10.5 ♀ 13.4 発がん性なし (#ラット慢毒/ 発がん性の総 合的無毒性量)		毒- 77
原体 -27 (GLP) 〈追加〉	慢性毒性/ 発がん性-2 24ヶ月	ラット	♂♀ 各60	混餌	♂♀ 0, 150, 300, 1600 ppm ♂6.1, 12.4, 69 ♀8.4, 16.5, 95	♂♀ 150ppm ♂ 6.1 ♀ 8.4 雄の腫瘍性変 化の無影響量 ♂300ppm		毒- 101
原体 -28	発がん性-1 18ヶ月	マウス	♂♀ 各60	混餌	♂♀ 0, 200, 500, 1250ppm ♂27.2, 69.8, 172.4 ♀31.2, 77.7, 192.1	♂♀ 1250ppm ♂ 172.4 ♀ 192.1 発がん性なし		毒- 127
原体 -29 (GLP) 〈追加〉	発がん性-2 99週間	マウス	♂♀ 各50	混餌	♂♀ 0, 160, 800, 4000ppm ♂23, 115, 604 ♀27, 138, 793	♂♀ 160ppm ♂ 23 ♀ 27 腫瘍性変化の 無影響量 ♂♀800ppm		毒- 138
原体 -30	繁殖性 (3世代)	ラット	♂ 10 ♀ 20	混餌	♂♀ 0, 250, 500, 2000ppm P ♂15, 29, 119 ♀17, 34, 136 F1♂15.0, 29.6, 127.4 ♀16.5, 32.8, 135.3 F2♂13.7, 27.5, 110.3 ♀15.0, 29.2, 122.6	親及び児 2000ppm P ♂119♀136 F1♂127.4♀135.3 F2♂110.3♀122.6 繁殖性に 影響なし		毒- 161
原体 -31 (GLP) 〈追加〉	繁殖性 (2世代)	ラット	♂♀ 各28	混餌	♂♀ 0, 300, 1000, 3000ppm P ♂16.7, 55.1, 158.8 ♀21.3, 71.4, 214.0 F1♂20.6, 68.6, 164.7 ♀24.8, 82.1, 191.0	親 300ppm P♂16.7♀21.3 F1♂20.6♀24.8 児 1000ppm P♂55.1♀71.4 F1♂68.6♀82.1 繁殖性に 影響なし		毒- 166
原体 -32	催奇形性	ラット -1	♀ 25~30	経口	♀ 0, 100, 200, 400	親 : 200 児 : 400 催奇形性なし		毒- 175
原体 -33 (GLP) 〈追加〉		ラット -2	♀ 20	経口	♀ 0, 40, 90, 200	親 : 200 児 : 90 催奇形性なし		毒- 178

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供 試 動 物	1群当り 動物数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
原体 -34	催奇形性	ウサギ -1	♀ 15~17	経口	♀ 0, 100, 200, 400	親: 100 児: 100 催奇形性なし		毒- 182
原体 -35 (GLP) <追加>		ウサギ -2	♀ 18	経口	♀ 0, 20, 60, 200	親: 20 児: 60 催奇形性なし		毒- 186
原体 -36 (GLP) <追加>	変異原性 (復帰変異)	サルネネ菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538		<u>in vitro</u>	S9 (-) : 0, 1, 5, 10, 50, 100, 250 S9 (+) : 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/プレート	陰性		毒- 190
原体 -37	変異原性 (復帰変異)	サルネネ菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538		<u>in vitro</u>	0, 100, 500, 1000 μg/プレート	陰性		毒- 193
	変異原性 (復帰変異) 代謝活性化 あり	大腸菌: WP2 hcr			0, 10, 100, 1000 μg/プレート			
原体 -38	変異原性 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> H-17 M-45		<u>in vitro</u>	0, 20, 100, 200, 500, 1000, 2000 μg/disk	陰性		毒- 196
原体 -39	変異原性 (宿主経路試 験)	マウス	♂ 6	経 口	250mg/kg×2 500mg/kg×2	陰性		毒- 197
		サルネネ菌: G46		<u>in vitro</u>	0, 100, 500, 1000 μg/プレート			
原体 -40 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター 卵巣細胞		<u>in vitro</u>	(-S9 Mix) 0, 15, 75, 150 μg/mL (5h) (+S9 Mix) 0, 40, 150, 400 μg/mL (5h) ( )は処理時間	+S9 Mix : 陰性 -S9 Mix : 陰性		毒- 199
原体 -41 (GLP)	変異原性 (小核)	マウス	♂♀ 各5	経口	0, 750, 1500, 3000	陰 性		毒- 201
原体 -42	変異原性 (優性致死)	マウス	♂ 25 ♀ 100	混餌	♂ 0, 1500, 6000ppm ♂ 261.1, 991.6	陰 性		毒- 203

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期 間			供試 動物	1群当り 動物数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
原体 -43	生 体 の 機 能 に 及 ぼ す 影 響	自 律 神 經 系	交 感 神 經	イヌ	2	十 二 指 腸	300	300 影 響 な し		毒- 205
			副 交 感 神 經				300	300 影 響 な し		
		心 血 管 系	3		300		300 影 響 な し			
		呼 吸 器 系	2		300		300 影 響 な し			
原体 -44 (GLP) 〈追加〉	肝変化に関する補足試験-1								毒- 208	
原体 -45 (GLP) 〈追加〉	肝変化に関する補足試験-2								毒- 216	
原体 -46 (GLP) 〈追加〉	精巣変化に関する補足試験-1								毒- 222	
原体 -47 (GLP) 〈追加〉	精巣変化に関する補足試験-2								毒- 225	
原体 -48 (GLP) 〈追加〉	精巣変化に関する補足試験-3								毒- 229	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 動物	1群当り 動物数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
原体 -49 (GLP) 〈追加〉	精巣変化に 関する補足試験 -4							毒- 233
原体 -50 (GLP) 〈追加〉	精巣変化に 関する補足試験 -5							毒- 245
原体 -51 (GLP) 〈追加〉	精巣変化に 関する補足試験 -6							毒- 250
原体 -52 (GLP) 〈追加〉	精巣変化に 関する補足試験 -7							毒- 254

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 動 物	1群当り 動物数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
・ 50%水和剤								
製剤 -1	急性毒性 50%水和剤 7日間観察	ラット	♂♀ 各5	経 口	♂♀ 800、1250、2000、 3200、5000	♂♀ 8000		毒- 259
製剤 -2	急性毒性 50%水和剤 15日間観察	マウス	♂♀ 各5		♂♀ 1800、2700、4000、 6000、9000、13000	♂ 4100 ♀ 4900		毒- 260
製剤 -3	急性毒性 50%水和剤 7日間観察	ラット	♂♀ 各5	経 皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒- 261
製剤 -4	急性毒性 50%水和剤 15日間観察	ウサギ	♂♀ 各4		♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒- 262
製剤 -5	急性毒性 50%水和剤 15日間観察	ラット・ マウス	♂♀ 各10	吸入 ダスト (全身 曝露)	ラット/マウス ♂♀ 13000 mg/ m <sup>3</sup> (実際濃度)	ラット/マウス ♂♀ >13000 mg/m <sup>3</sup>		毒- 263
製剤 -6	皮膚刺激性 50%水和剤 72時間観察	ウサギ	♂ 6	経 皮	0.5g/部位	刺激性なし		毒- 264
製剤 -7	眼刺激性 50%水和剤 4日間観察	ウサギ	♂ 6	点 眼	0.5g/眼 (100%及び 30%, 10%懸濁液)	軽度の刺激性 10%では刺激性 なし		毒- 265
製剤 -8 (GLP)	皮膚感作性 50%水和剤 48時間観察 (Buehler法)	モルモット	♀ 20 対照群 ♀ 10	検体 感作* : 50%液 0.5mL 惹起 : 25%液 0.4mL 陽性対照 (DNCE) 感作* : 0.5%液0.5 mL 惹起 : 0.1%液0.4 mL * (1週間隔で3回感作)		感作性なし		毒- 269

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試 動物	1群当り 動物数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
・40%フロアブル								
製剤 -16 (GLP)	急性毒性 40%フロアブル 14日間観察	ラット	♂♀ 各5	経 口	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒- 271
製剤 -17 (GLP)		マウス	♂♀ 各5		♂♀ 2000、2515、3162、 3976、5000	♂♀ 2663		毒- 272
製剤- 18 (GLP)		ラット	♂♀ 各5	経 皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒- 273
製剤- 19	急性吸入 40%フロアブル	提出除外理由書： 本剤は気化させて使用する農薬でないため。						毒- 274
製剤 -20 (GLP)	皮膚刺激性 40%フロアブル 4日間観察	ウサギ	♀ 3	経 皮	♂ 0.5mL/部位	軽度の刺激性		毒- 275
製剤 -21 (GLP)	眼刺激性 40%フロアブル 8日間観察	ウサギ	♂ 3	点 眼	♂ 0.1mL/眼	軽度の刺激性		毒- 276
製剤 -22 (GLP)	皮膚感作性 40%フロアブル 48時間観察 (Buehler法)	モルモット	♀ 20 対照群 ♀ 10	検体 感作：検体そのまま 0.5mL (2-3日毎, 9回感作) 惹起：検体そのまま 0.5mL		感作性なし		毒- 278
・20%くん煙剤								
製剤 -23 (GLP)	急性毒性 20%くん煙剤 14日間観察	ラット	♂♀ 各5	経 口	♂♀ 5000	♂♀ >5000		毒- 280
製剤 -24 (GLP)		マウス	♂♀ 各5		♂♀ 5000	♂♀ >5000		毒- 281
製剤- 25 (GLP)		ラット	♂♀ 各5	経 皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒- 282
製剤 -26 (GLP)	急性毒性 20%くん煙剤 14日間観察	ラット	♂♀ 各5	吸入 くん煙 (全身 曝露)	♂♀ 76 mg/m <sup>3</sup> (製剤濃度) 34 mg/m <sup>3</sup> (有効成分) (実際濃度)	♂♀ >76 mg/m <sup>3</sup> (製剤濃度) >34 mg/m <sup>3</sup> (有効成分)		毒- 283



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 動 物	1群当り 動物数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
製剤 -27 (GLP)	皮膚刺激性 20%くん煙剤 7日間観察	ウサギ	6 (♂2, ♀4)	経 皮	0.5g/部位	軽度の刺激性		毒- 285
製剤 -28 (GLP)	眼刺激性 20%くん煙剤 14日間観察	ウサギ	非洗眼 ♀ 6 洗眼 ♂2, ♀1	点 眼	0.5g/眼	中程度刺激性 洗眼効果あり		毒- 287
製剤 -29 (GLP)	皮膚感作性 20%くん煙剤 24日間観察 (Maximization 法)	モルモット	♀ 20 対照群 ♀ 10  陽性対照 ♀ 10	検体 感作：皮内・5%液 0.1mL 経皮・50%液 惹起：経皮・10, 25%液 陽性対照 (DNCB) 感作：皮内・0.1%液 0.1mL 経皮・1%液 惹起：経皮・0.1, 0.25%液 0.2mL		感作性あり		毒- 289

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

### 3. 参考試験

資料 No.	試験の種類 期間	供試 動物	1群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
参考 -1 「 一 覧 表 」	急性毒性 10日間観察	ラット	♂♀ 各10	皮下	♂♀ 1350, 2000, 3000, 4500	♂♀ >4500		毒 -301 292
		ラット	♂♀ 各10	腹腔	♂♀ 400, 600, 900, 1350, 2000, 3000	♂ 1330 ♀ 700		
	急性毒性 15日間観察	♂♀ 各5	♂♀ 400, 600, 900, 1350, 2000, 3000		♂ 2400 ♀ 1200			
	急性毒性 10日間観察	マウス	♂♀ 各10	皮下	♂♀ 2000, 3000, 4500, 6700	♂♀ >6700		
♂♀ 各10			腹腔	♂♀ 400, 600, 900, 1350, 2000, 3000	♂ 900 ♀ 625			
参考 -2	眼への影響 に関する 確認試験 5ヶ月間	ラット	♂♀ 各15	混餌	イ°ロヅカ ♂ 9.87, 33.4, 65.1 ♀ 10.9, 37.2, 71.0	イ°ロヅカ ♂♀ 1000ppm ♂65.1 ♀71.0 眼の変化なし		毒 -302 293

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 1. 原体を用いた試験成績

### 1. 急性毒性

#### (1) ラットにおける急性経口毒性試験-1

毒性資料No.原体-1

検体の純度：

試験動物：CD系(COBS)ラット、8週齢、体重：雄 270-316g、雌 190-242g  
1群雌雄各10匹

試験期間：10日間観察

方法：検体を乳鉢内でオリーブ油に3000mg/20mL/kgの割合で懸濁させ、投与前約4時間絶食させたラットに投与液量を変えて（容量約6～30mL/kg）各投与量に強制経口投与した。

試験項目：一般症状及び生死を投与後30分、1、3、6、12及び24時間に観察し、その後は毎日1回以上、10日間観察した。検体投与前及び観察期間終了後に体重を測定した。死亡動物の体重は発見時に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的病理所見を記録した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 900、1350、2000、3000、4500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2060 (1648～2575) 雌 1530 (1125～2080)
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7日に終了
症状発現及び消失時間	投与後1時間から発現 投与後2日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 900

中毒症状として、鎮静、流涙、紅涙、筋緊張の低下、歩行異常、呼吸異常などがみられた。死亡した動物では体温低下、四肢や全身性の麻痺、昏睡などが認められた。

生存例においては観察期間終了時に体重増加が認められた。

剖検所見では、死亡例において肝の退色及び混濁腫脹、腎混濁、心房及び心室の拡張、肺の赤色肝変化などが認められた。

生存例においては、肉眼的異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(2) ラットにおける急性経口毒性試験-2

毒性資料No.原体-2

検体の純度：

試験動物：CD系(COBS)ラット、体重：220-290g、1群雌雄各10匹  
報告書に週齢の記載なし

試験期間：15日間観察

方法：検体をアラビアゴム10%水溶液に懸濁させ、ラットに強制経口投与した（投与容量5mL/kg）。

試験項目：一般症状及び生死を経時的に投与後15日間観察した。検体投与前及び投与後5、10及び15日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的剖検所見を記録した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、1000、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

検体投与後、いずれの投与群においても、雌雄共に中毒症状や死亡は認められなかった。

体重増加において対照群との差は認められなかった。

試験終了時の剖検では、肉眼的異常所見は全く認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3) マウスにおける急性経口毒性試験

毒性資料No.原体-3

検体の純度：

試験動物：CD-1系 (COBS) マウス、8週齢、体重：雄 33.3-43.0g、雌 24.0-32.3g  
1群雌雄各10匹

試験期間：10日間観察

方法：検体を乳鉢内でオリーブ油に3000mg/20mL/kgの割合で懸濁させ、投与前約4時間絶食させたマウスに投与液量を変えて（容量約4～30mL/kg）各投与量に強制経口投与した。

試験項目：一般症状及び生死を投与後30分、1、3、6、12及び24時間に観察し、その後は毎日1回以上、10日間観察した。検体投与前及び観察期間終了後に体重を測定した。死亡動物の体重は発見時に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的病理所見を記録した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 600、900、1350、2000、3000、4500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1870 (1496～2338) 雌 2670 (2188～3257)
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7日に終了
症状発現及び消失時間	投与後1時間から発現 投与後2日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 900 雌 1350

中毒症状として、鎮静、流涙、紅涙、筋緊張の低下、四肢・全身性麻痺、歩行異常、呼吸異常、失禁、正向反射の低下、強直性痙攣などが認められた。生存例においては観察期間終了時に平均体重の増加が認められた。剖検所見では、死亡例において肝の退色及び混濁腫脹、腎混濁、心房及び心室の拡張、肺の赤色肝変化などが認められた。生存例においては、肉眼的異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

#### (4) マウスにおける急性経口毒性試験

毒性資料No.原体-4

検体の純度：

試験動物：CD1系(COBS)マウス、体重：19-22g、1群雌雄各5匹

試験期間：15日間観察

方法：検体をアラビアゴム10%水溶液に懸濁させ、マウスに強制経口投与した。

試験項目：一般症状及び生死を経時的に投与後15日間観察した。検体投与前及び投与後5、10及び15日に体重を測定した。死亡動物の体重は死亡発見時に測定した。死亡例は発見時、試験終了時には全生存動物について剖検し、肉眼的剖検所見を記録した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、1300、2000、3000、 4500、6700、10000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4000 (3300~4800) 雌 4400 (3300~5900)
死亡開始時間及び終了時間	投与6日後まで
症状発現及び消失時間	非致死量では投与6時間後のみに 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 2000

中毒症状として鎮静、呼吸異常が認められ、死亡した例では投与後6日までに削瘦や衰弱を認めて死亡した。

生存例での体重増加において対照群との差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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(5) マウスにおける急性経口毒性試験

毒性資料No.原体-5

検体の純度：

試験動物：CD1系(COBS)マウス、体重：20-22g、1群各10匹（雌雄各5匹）  
報告書に週齢の記載なし

試験期間：15日間観察

方 法：検体をアラビアゴム10%水溶液に懸濁させ、マウスに強制経口投与した（投与用量50mL/kg）。

試験項目：一般症状及び生死を経時的に投与後15日間観察した。検体投与前及び投与後5、10及び15日に体重を測定した。死亡動物の体重は死亡発見時に測定した。死亡例は発見時、試験終了時には全生存動物について剖検し、肉眼的剖検所見を記録した。

結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、1300、2000、3000、 4500、6700、10000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 2870 (2310~3570)
死亡開始時間及び終了時間	投与24時間から 投与6日後まで
症状発現及び消失時間	— (詳細の記載なし)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 1300

中毒症状として鎮静、呼吸異常が認められ、死亡例は投与後6日までに認められた。

(6) イヌにおける急性経口毒性試験

毒性資料No.原体-6

検体の純度：

試験動物：イヌ（ビーグル又は雑種）、体重：7.5-10.7kg、1群雌雄各2匹

試験期間：15日間観察

方法：検体をアラビアゴム10%水溶液に懸濁させ、イヌに強制経口投与した。

試験項目：一般症状及び生死を経時的に投与後15日間観察した。検体投与前及び投与後5、10及び15日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的剖検所見を記録した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 1000、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

検体投与後いずれの投与群においても、雌雄ともに検体投与による中毒症状や死亡は認められなかった。

体重増加においては15日間安定して順調に推移した。



(7) ラットにおける急性経皮毒性試験

毒性資料No.原体-7

検体の純度：

試験動物：CD系(COBS)ラット、体重：180-220g、1群雌雄各10匹  
報告書に週齢の記載なし

試験期間：15日間観察

方法：検体をアセトンとピーナツオイルを2対1の混合液で懸濁させ、予め除毛したラットの背部皮膚の区画7×6cmに5ml/kgの容量で塗布した。その後、動物が薬剤をなめることを避けるためにカラーを装着し、個別ケージに収めた。塗布の24時間後、カラーを取り外し、適用部位を温石けん水で洗浄した。対照群については溶媒のみを適用した。

試験項目：一般症状及び生死を経時的に投与後15日間観察した。検体投与前及び投与後5、10及び15日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的剖検所見を記録した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、2500
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2500
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2500
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2500

検体投与後いずれの投与群においても、雌雄ともに検体投与による中毒症状や死亡は認められなかった。

体重増加においては雄の投与5日後の平均体重が対照群に比して有意な低値(約8%, P<0.05: Student's t-test)が認められたが、その後は順調に増加した。また雌においては対照群との間に差は認められなかった。

試験終了時の剖検においては雌雄共に肉眼的異常所見は全く認めなかった。

(8) ウサギにおける急性経皮毒性試験

毒性資料No.原体-8

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト系ウサギ、体重：2.3-3.1kg、  
1群雌雄各4匹、報告書に週齢の記載なし

試験期間：15日間観察

方法：検体をアセトンとピーナッツオイルを2対1の混合液で懸濁させ、予め除毛したウサギの背部皮膚の区画14×14cmに2ml/kgの容量で塗布した。その後、動物が薬剤をなめることを避けるために包帯（アルミニウムシートと粘着テープ）で被覆した。塗布の24時間後、包帯を取り外し、適用部位を温石けん水で洗浄した。対照群については溶媒のみを適用した。

試験項目：一般症状及び生死を経時的に投与後15日間観察した。検体投与前及び投与後5、10及び15日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的剖検所見を記録した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、1000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >1000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 1000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 1000

検体投与後いずれの投与群においても、雌雄共に検体投与による中毒症状や死亡は認められなかった。

体重増加においては対照群との間に差は認められなかった。

試験終了時の剖検においては雌雄共に肉眼的異常所見は全く認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

### (9) ラットにおける急性吸入毒性試験

毒性資料No.原体-9

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、雄6週齢 雌8週齢、体重、雄：158～193g 雌：156～193g  
1群雌雄各7匹（2例は暴露終了直後に屠殺）

観察期間：14日間観察

方 法：0.65g/m<sup>3</sup>暴露では検体をそのまま、3.29 g/m<sup>3</sup>暴露では53 μmのメッシュを通した検体をWrightのダスト発生器を用いてダストを発生させ、4時間全身暴露した。なお、3.29g/m<sup>3</sup>はダスト発生可能な最高濃度であった。

暴露空気をガラスファイバーフィルターで4～7回捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

実際濃度 (g/m <sup>3</sup> )	0.65	3.29
粒子径分布 (%) *		
>5.5 μm	29	37
3.5～5.5	24	22
2.0～3.5	26	24
0.3～2.0	17	13
<0.3	4	4
吸入可能な粒子 (<5.5 μm) の割合 (%)	71	63
チャンバー容積 (ℓ)	100	
チャンバー内通気量 (ℓ /分)	20	
暴露条件	ダスト4時間全身暴露	

\* Andersen Mini-samplerにより測定

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。

また、体重を暴露前、暴露後1、3、7、10及び14日に測定した。

試験期間中は摂餌量、飲水量についても測定した。

暴露終了時は各群2匹、試験終了時は全生存動物を対象に肉眼的病理検査を行なった。肺については摘出して重量を測定し、体重比を計算した。

結果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (g/m <sup>3</sup> )	雌雄 0.65、3.29
LC <sub>50</sub> (g/m <sup>3</sup> )	雌雄 > 3.29
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	暴露後15分から発現 暴露終了後30分に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (g/m <sup>3</sup> )	雌雄 3.29

暴露中にまたたき、くしゃみ、閉眼などが認められた。高濃度群の雄の1例のみに呼吸困難が観察されたが暴露終了30分後には消失した。これらはダストによる非特異的な反応によるものと考えられた。死亡例は認められなかった。体重、摂餌量及び飲水量に暴露による影響は認められなかった。肉眼的剖検所見及び肺重量では投与に関連する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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 2. 皮膚および眼に対する刺激性

### (1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

毒性資料No. 原体-10

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色系ウサギ 2.0～2.6kg 1群雄6羽

観察期間：72時間

投与方法：投与前日にウサギの胴背部を毛刈りし、皮膚の約2.5×2.5cmの広さを検体適用部位とした。翌日、検体0.5gを皮膚に適用し、ただちに0.5mlの蒸留水で湿らせてガーゼパッチで覆い、非刺激性テープで固定した。さらに筒状ネットを胴体に巻き付けテープで固定し4時間適用した。適用時間終了後、被覆物を取り除き、蒸留水で湿らせたガーゼで適用部位を清拭した。

観察項目：1、24、48及び72時間後に、検体適用部位の刺激性変化（紅斑及び痂皮、浮腫）の有無を観察し、Draizeの基準に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間 (hrs)			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
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	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0	0	0	0

いずれの観察時間においても紅斑や浮腫などの皮膚刺激性変化は全く認められなかった。

以上の結果、本検体はウサギの皮膚に対して刺激性を示さなかった。

(2) ウサギを用いた眼刺激性試験

毒性資料No. 原体-11

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色系ウサギ 2.3～2.9kg 非洗眼群6匹（雄4、雌2）、  
洗眼群3匹（雄1、雌2）

観察期間：7日間

投与方法：試験24時間前に眼の検査を行い、異常を認めない動物を試験に使用した。検体0.062g（0.1mL相当）をウサギの右結膜嚢に投与して直ちに眼瞼を軽く1秒間合わせた。左眼は無処置対照眼とした。6匹の動物については洗眼しない非洗眼群とし、他の3匹は投与30秒後に50mLの生理食塩水で洗眼して洗眼群とした。

観察項目：投与1、24、48、72時間後及び7日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察しDraizeの基準に従って採点し、KAY & CALANDRAの方法に準じて刺激性を判定した。

なお、24時間目の観察後フルオロセイン染色して角膜の損傷について検査した。損傷を認めた例はその後の観察でも陰性となるまでフルオロセイン染色を実施して観察した。

結果：観察結果を表に示した。

非洗眼群では投与1時間後から全例で評点2以下の結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められ7日後までに消失した。24時間後に評点1の角膜混濁が1例認められたが72時間後には消失した。

洗眼群では投与1時間後から全例で評点2以下の結膜の発赤と浮腫、2例に評点1の分泌物が認められたが72時間後までには消失した。

以上の結果から、本検体はウサギの眼粘膜に対してそのまま直接投与した場合は軽度の刺激性があるものと考えられた。

なお、洗眼による刺激性の軽減が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 - 眼の観察結果

項 目				最高 評点 ※	適用後時間（時間）					
					1	24	48	72	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹		彩	2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹		彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	1	1	1	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹		彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	0	
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹		彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	0	
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0		
	虹		彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	2	1	0	0	0		
		浮腫	4	1	0	0	0	0		
		分泌物	3	1	0	0	0	0		
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0		
		面積	4	0	1	1	0	0		
	虹		彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	2	2	1	1	0		
		浮腫	4	1	1	1	0	0		
		分泌物	3	1	0	0	0	0		
合計*				330	46	33	17	8	0	
平均				110	7.7	5.5	2.8	1.3	0.0	
洗 眼 群	動物 番号 (3匹 平均)	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		虹		彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		結膜	発赤	3	1.7	1.7	0.7	0.0	0.0	
			浮腫	4	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0	
			分泌物	3	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	
合計*				110	20	10	4	0	0	

※ 判定基準の最高評点

\* Draize法による評価点（最高110点/匹）

### 3. 皮膚感作性

#### (1) モルモットを用いた皮膚感作性試験-1

毒性資料No.原体-12

検体の純度：

試験動物：Dunkin Hartley 系モルモット、約 2 ヶ月齢、開始時体重 400～550g、  
1 群 10 匹（雌雄各 5 匹）

試験期間：約 6 週間

試験方法：(Sulser & Schwarz 法)

感 作：頸背部を約 4×5cm 広さを刈毛し、ジメチルホルムアミドで 50%の濃度  
に調製した検体を 0.3mL、週 5 日、2 週間毎日入念に塗布した。

陽性対照群にはジメチルホルムアミドで調製した濃度 10%のパラフェニ  
レンジアミンと無水フタル酸を同様に塗布した。

惹 起：感作 4 週間後に予め脇腹を約 4×7cm に刈毛し、濃度 50%に調製した検体  
を 0.3mL 入念に塗布し、動物が舐めるのを防ぐため、カラーを首に巻いた。  
陽性対照群のパラフェニレンジアミンは濃度 5%に、無水フタル酸は濃度  
10%に調製して同様に塗布した。

検体及び陽性対照各群の非感作の動物へも同様に塗布した。

観察項目：惹起貼布 24 時間後に皮膚反応を以下の評点に従って評価した。

- 0 = 紅斑なし
- 1 = 僅かな紅斑
- 2 = 明白な紅斑
- 3 = 顕著な紅斑

試験結果：結果を下表に示した。

群		感作	惹起	動物数	感作反応動物数					陽性率 (%)
					24 時間後					
		評 点								
試験群	検体			0	1	2	3	計	24 時間	
		50%	50%	10	10	0	0	0	0/10	0
陽性対照群	パラフェニレンジアミン	10%	5%		0	0	0	10	10/10	100
	無水フタル酸	10%	10%		0	1	2	7	10/10	100

非感作動物には検体及び陽性対照群のいずれにも紅斑は観察されなかった。

試験群では惹起 24 時間後の観察で皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群では明らかな皮膚反応が認められた。

以上の結果から、イプロジオン原体はモルモットに対し皮膚感作性は陰性であると判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## (2) モルモットを用いた皮膚感作性試験-2

毒性資料 No. 原体-13

検体の純度：

供試動物： Hartley系モルモット(約5週齢、体重328～368g)

1群雌各10匹(対照群では5匹)

観察期間： 72時間

試験操作： [Buehler法(感作操作9回)]により行った。

試験濃度設定根拠；予備試験において、検体そのまま及びアセトンで10、25及び50%に希釈した検体を4匹のモルモットの右側腹部に貼付し、6時間後に検体を除去した。検体除去、24及び48時間後に観察して皮膚刺激反応を調べたところ、全ての濃度で皮膚反応が認められ、25及び50%でやや反応が強かった。このことから本試験では感作及び惹起投与濃度を10%とした。なお、陽性対照はDNCBを用い、検体試験群と同様に処置した。感作、惹起濃度は共に0.1%とした。

感作；各感作投与前日に動物の背部を約4×4cmの広さで刈毛した。アセトンで10%w/vに調製した検体0.4mLを2×2cmのコットンパッチに塗布して皮膚に貼付し、絆創膏と伸縮性粘着包帯で固定した。貼付6時間後に被覆物を取り除き、ガーゼで静かに清拭して検体を取り除いた。以後同様に週3回処置を行い全9回適用した。対照群については未処置とした。

惹起；初回感作の33日後に試験群及び対照群に惹起投与を行った。惹起投与前日に動物の右腹側部を刈毛した。アセトンで10%w/vに調製した検体を0.4mL、感作と同様の手順で6時間閉塞貼布した。41日後に濃度5%w/vで再惹起を行った。なお、再惹起の対照群は5匹の予備動物を用いた。

観察項目；動物は毎日1～2回観察し、体重を投与前、初回感作7、14、21、28、35、42日後(試験群のみ)及び屠殺前に測定した。各感作投与24及び48時間には皮膚反応についても評価した。惹起及び再惹起検体の除去24、48及び72時間後に適用部位の紅斑、痂皮及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Draizeの基準に従い評点した。試験群及び対照群の皮膚反応を比較して感作性を評価した。

結果；皮膚反応の観察結果を表に示した。

試験群では惹起24時間後に10例中6例に評点1の紅斑を、1例に評点2の紅斑を認め、48及び72時間後には評点1の紅斑を6及び3例認めた。また、対照群では惹起後24、48及び72時間後に評点1の紅斑が5例中各4、2及び1例認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

再惹起においては試験群で24、48及び72時間後に評点1の紅斑を各4、2及び1例認め、48及び72時間後には1例に落屑も観察された。対照群では24及び48時間後に評点1の紅斑が1例認められた。

しかし、惹起及び再惹起投与での紅斑や再惹起での落屑は溶媒としたアセトンによるものと考えられた。

以上の結果より、本検体はモルモットの皮膚に対し感作性を有しないと判断される。

表. 皮膚反応の観察結果（初回惹起）

群	適用濃度		供試動物数	観察項目	感作反応動物数															陽性率 (%)					
					24 時間					48 時間					72 時間										
	感作 (%)	惹起 (%)			皮膚反応評点					皮膚反応評点					皮膚反応評点										
					0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	24 hr	48 hr	72 hr
検体	10	10	10	a	3	6	1	0	0	7/10	4	6	0	0	0	6/10	7	3	0	0	0	3/10	70	60	30
				b	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0
	---	10	5	a	1	4	0	0	0	4/5	3	2	0	0	0	2/5	4	1	0	0	0	1/5	80	40	10
				b	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5	0	0	0
陽性対照	0.1	0.1	9	a	0	0	2	6	1	9/9	0	0	3	5	1	9/9	0	0	7	1	1	9/9	100	100	100
				b	1	6	1	1	0	8/9	0	4	4	1	0	9/9	0	7	2	0	0	9/9	89	100	100

a 紅斑・痂皮 b 浮腫

\* DNCBの感作時は70%エタノール、惹起時はアセトンで調製

表. 皮膚反応の観察結果（再惹起）

群	適用濃度		供試動物数	観察項目	感作反応動物数															陽性率 (%)					
					24 時間					48 時間					72 時間										
	感作 (%)	惹起 (%)			皮膚反応評点					皮膚反応評点					皮膚反応評点										
					0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	24	48	72
検体	10	5	10	a	6	4	0	0	0	4/10	8	2	0	0	0	2/10	9	1	0	0	0	1/10	40	20	10
				b	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0
	---	5	5	a	4	1	0	0	0	1/5	4	1	0	0	0	1/5	5	0	0	0	0	0/5	20	20	0
				b	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5	0	0	0

a 紅斑・痂皮 b 浮腫

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

#### 4. 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(毒性資料No. 原体-14)

以下の理由から、急性神経毒性試験について除外申し出書とする。

##### 1. 急性経口毒性試験

急性経口毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

##### 2. ラットの90日反復経口毒性試験

ラットの90日反復経口毒性試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

##### 3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、イプロジオンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 5. 急性遅発性神経毒性

ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(毒性資料No. 原体-15)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2)⑧ア及びイの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性毒性試験等他の試験成績から、当該農薬の有効成分がコリンエステラーゼ阻害性を有しないと認められる。また、遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学的構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれはない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 6. 90日間反復経口投与毒性

### (1) ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験-1

毒性資料No.原体-16

検体の純度 :

供試動物 : CD/CRJ系ラット、1群雌雄各25匹 試験開始時6週齢  
各群とも試験30日に各10匹について中間屠殺し、検査した。

投与期間 : 90日間 (試験実施 ; 1977年6月27日～11月12日)

投与方法 : 検体を、0(対照群)、300、1000および3000ppmの濃度で飼料に混入し、  
90日間にわたって摂食させた。検体混入飼料の調製は2週間毎に調製した。

観察・検査項目および結果 :

臨床症状および死亡率 ;

臨床症状および生死を毎日観察した。

3000ppm群では雌雄で立毛、粗毛が認められた。

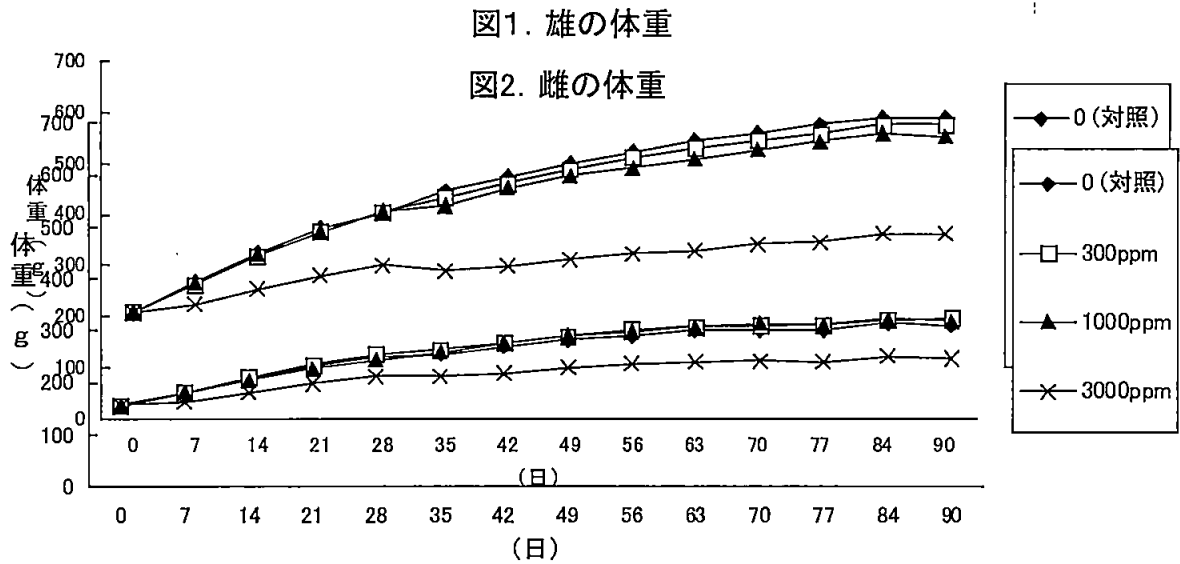
試験期間中、投与に関連する死亡は認められなかった。

体重 ; 投与開始時から7日目までは毎日、その後は週1回すべての生存動物の体重を測定した。

3000ppm群では雌雄において試験期間を通じて対照群に比べて体重が有意 ( $P < 0.01$ 、報告書に検定方法の記載なし) に低く推移した。

1000ppm群においては雄で35日以降、有意 ( $P < 0.05$ ) な低値が散見されたが、臨床症状や摂餌量などの変化はなく、認めた体重の変動も概して大きなものでないことから、有害な影響とは考えなかった。

体重変化を次の図1及び図2に示す。



摂餌量および検体摂取量；摂餌量を週1回測定し、検体摂取量を求めた。

3000ppm群雌雄において試験期間を通して有意( $P < 0.01$  (雌では $P < 0.05$ も散見)、報告書に検定方法の記載なし)な摂餌量の減少(雄: 14~44%, 雌 11~24%)が認められ投与の影響と考えられた。しかし雌では56日以降の測定で有意な減少を認めない週も散見され、回復傾向が示された。1000ppm以下の投与群では対照群に比して著しい差異を認めなかった。

検体摂取量を次表に示す。

表. 検体摂取量

投与用量 (ppm)		300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	20.5	70.0	204.5
	雌	23.7	81.8	239.9

飲水量；飲水量を週1回測定した。

3000ppmにおいては雄で7日から35日の間、一過性(21日)に有意な低値(19%,  $P < 0.05$ 、報告書に検定方法の記載なし)がみられ、42日以降は持続して有意に低かった(33~55%,  $P < 0.01$  (42日のみ $P < 0.05$ ))。また、雌においては35日まで飲水量の有意な増加(+35及び+58%,  $P < 0.05$ 及び $P < 0.01$ )を散見したが、42日以降は試験期間を通して有意な低値(19~55%,  $P < 0.05$ または $P < 0.01$ )が散見された。

1000ppm以下の投与群においては飲水量の有意な増減が散見されたが一定の傾向を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

眼科学的検査；投与 30、60 及び 90 日に全生存動物について眼科学的検査を実施した。

試験期間中、投与に関連した眼科学的異常は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査；30 及び 90 日目の試験終了時に各群 10 匹についてアルコール・エーテル・クロロホルム混合気体麻酔下で腹大動脈より血液サンプルを採取し、血液及び血液生化学的検査を実施した。

#### <血液学的検査>

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)および白血球百分率について測定した。

白血球百分率は血液塗抹し、メイグリュンワルド・ギムザ染色標本を観察して算出した。

3000ppm においては 90 日の測定で白血球数が雌雄において有意に低く、雌ではリンパ球の増加、好中球の減少も有意であった。

1000ppm においては 90 日の雌でリンパ球の増加、好中球の減少が有意に認められた。しかし、白血球数には有意な変動がなく、その程度もわずかであることから、意義のある変動とは考えなかった。

他にも統計学的に有意な差が散見されたがその変動はわずかで、変動に再現性が認められない、あるいは用量との関係が認められないなど、検体投与による影響が明らかなものではなかった。

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示す。

表. 血液学的検査

性別	雄						雌					
	300		1000		3000		300		1000		3000	
検査時期(日)	30	90	30	90	30	90	30	90	30	90	30	90
HCT							↓ 93					
HGB	↑104	↑105			↑111	↑105	↓ 94					
WBC						↓ 51			↑143			↓ 61
好中球									↓ 66			↓ 56
リンパ球									↑112			↑115
単球									↓ 44			
好酸球				↓ 56		↓ 56						

↑↓：P<0.05，↑↓：P<0.01（記載が無く統計手法不明）

表中の値は対照群を 100 とした場合の値

<血液生化学的検査>

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (AP)、血液尿素窒素 (BUN)、総コレステロール (CHOL)、総ビリルビン (TBIL)、グルコース (GLUC)、総蛋白 (TPRO)、ナトリウム (NA)、カリウム (K) について測定した。

3000ppm 群において、雌で対照に比べ有意にグルコースの低値を認めた。また、雄では 90 日の測定で総蛋白も有意に減少した。これらは摂餌量や体重増加量の減少と関連した変化と考えられた。

雄 30 日の測定で総ビリルビンの増加が全ての投与群に認められたが、その濃度 (mg/dl) は対照値 0.1 に対して最大でも約 0.3 と高いものではなかった。また、他の関連する項目に変動がなく、90 日の測定では認めない事から毒性学的に意味のある変動とは思われなかった。

他にも統計学的に有意な変動が散見されたが、変動幅が小さいか再現性や用量との関係を認めないなど、投与に関連したものとは思われなかった。

統計学的に有意差の認められた項目を表に示す。

表. 血液生化学的検査

性別	雄						雌					
	300		1000		3000		300		1000		3000	
投与量 (ppm)	30	90	30	90	30	90	30	90	30	90	30	90
ASAT					↓ 75				↓ 71		↓ 58	
ALAT	↑175	↑175										
AP						↑133						
LDH									↓ 64		↓ 58	
TPRO						↓ 90						
GLUC											↓ 89	↓ 88
BUN										↓ 82		
TBIL	↑ 230		↑220		↑320						↑ 133	
NA			↑102		↑101			↓ 99	↑102		↑101	
K			↑109									

↑ ↓ : P<0.05 , ↑↓ : P<0.01 (記載が無く統計手法不明)

表中の値は対照群を 100 とした場合の値



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

尿検査;30 及び 90 日目の試験終了時に各群 10 匹について以下の項目の尿検査を実施した。なお、尿量は 24 時間蓄尿による量を測定し、他の項目については新鮮尿について実施した。

尿量、色調、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血及び尿沈渣

3000ppm 群の雌雄において 30 及び 90 日の測定で尿量の有意な減少、30 日の測定では比重の有意な減少が認められた。雌 30 日の測定では尿沈渣にリン酸塩と考えられるいくつかの形態の結晶が増加した。しかし、これらに関連する他の尿検査項目や血液性化学検査、病理組織学検査での変化はみられなかった。

臓器重量 ; 30 日に各群 10 匹、90 日目の試験終了時には各群の全生存動物について剖検し、以下の臓器について重量を測定し、対体重比も求めた。

肝臓、脾臓、腎臓、心臓、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、精巣、脳、腸管、盲腸

3000ppm 群の 30 日の検査において雄の副腎実重量が有意 ( $P < 0.05$ ) に大きく、対体重比では 30 及び 90 日の検査でいずれも雌雄共に有意 ( $P < 0.01$ ) に大きかった。

一方、雌雄で脾臓、腎臓、心臓、胸腺が、雄では加えて肝臓実重量が有意に低かったが、これら臓器の対体重比では有意な増加が認められた。また、脳、精巣でも対体重比の有意な増加が認められた。

副腎の変化は低体重の影響に加え、後述する病理組織学的検査で関連する所見がみられたことから投与に関連したものと考えられた。一方、肝、脾臓、腎臓、心臓、胸腺、脳、精巣等で認めた変化は体重減少に伴う二次的な影響と思われた。他にも統計学的に有意な重量変化や対体重比の変動がみられているが、再現性や用量との関係がなく、偶発的な変化と考えられた。

統計学的に有意差の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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 臓器重量

性別	雄						雌					
	300		1000		3000		300		1000		3000	
投与量 (ppm)	30	90	30	90	30	90	30	90	30	90	30	90
検査時期 (日)	30	90	30	90	30	90	30	90	30	90	30	90
体重				↓ 93	↓ 75	↓ 61					↓ 83	↓ 80
脳	実重量					↓ 92						↓ 95
	対体重比				↑108	↑130	↑156					↑119
肝	実重量				↓ 80	↓ 70						
	対体重比		↑104		↑107	↑106	↑114		↑113		↑119	↑119
脾臓	実重量				↓ 76	↓ 67		↑ 110			↓ 77	↓ 86
	対体重比					↑111			↑ 110			
腎臓(右)	実重量				↓ 75	↓ 70					↓ 89	↓ 85
	対体重比					↑114						
腎臓(左)	実重量				↓ 77	↓ 69						↓ 84
	対体重比					↑114						
心臓	実重量				↓ 75	↓ 64					↓ 82	↓ 75
	対体重比					↑106		↓ 92				
副腎(右)	実重量				↑ 120							
	対体重比				↑160	↑159					↑137	↑121
副腎(左)	実重量											
	対体重比				↑155	↑ 168					↑136	↑125
胸腺	実重量					↓ 73		↑126			↓ 71	
	対体重比					↑123		↑118				
甲状腺	実重量					↓ 84			↑ 142			↓ 71
	対体重比					↑140				↑ 126		
下垂体	実重量	↑129	↑114			↓ 84						↓ 74
	対体重比	↑132	↑113			↑ 124	↑139					
精巣(右)	実重量											
	対体重比				↑113	↑137	↑162					
精巣(左)	実重量				↑ 105							
	対体重比				↑114	↑135	↑161					
卵巣(右)	実重量											↓ 83
卵巣(左)	実重量										↓ 77	↓ 83
腸管	実重量	↓ 87			↓ 70	↓ 61					↓ 83	↓ 81
	対体重比	↓ 89						↓ 92				
盲腸	対体重比					↑107	↓ 89				↑ 119	↑137

↑↓ : P<0.05 , ↑↓ : P<0.01 (統計手法の記載無し)

表中の値は対照群を 100 とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

剖検；30日に各群10匹、90日目の試験終了時には各群の全生存動物についてアルコール・エーテル・クロロホルム混合気体麻酔下で腹大動脈より放血致死させて剖検し、肉眼的に観察して記録した。

3000ppm群の30日の剖検で雌雄各10例中2例、最終90日の剖検では雄15例中4例、雌14例中6例に副腎の退色と肥大が認められた。他にも所見を散見したが検体投与に関連すると考えられる変化は認めなかった。

組織病理学的検査；90日目の試験終了時に、各群の全生存動物についてアルコール・エーテル・クロロホルム混合気体麻酔下で放血致死させて剖検し、以下の臓器および組織を10%中性ホルマリン液で固定し、HE染色標本を作製して組織病理学的に検査した。

肝臓、脾臓、腎臓、心臓、副腎、甲状腺、胸腺、下垂体、脳、精巣、卵巣、小腸及び盲腸、肺、脊髄、前立腺、子宮、精嚢、坐骨神経、消化管、膵臓、腸間膜リンパ節、膀胱、骨髄、眼球、骨格筋

3000ppm群においては副腎球状帯細胞の肥大・淡明化が雄で15例中12例、雌で14例中8例に認められた。また、肝細胞萎縮と脾の白皮髄萎縮（各雄7例、雌4例）、胸腺の萎縮（雄7例、雌2例）などが認められた。

1000ppm群においても副腎球状帯に脂肪滴の増加を伴う細胞肥大・淡明化が雄12例中4例、雌で13例中2例に認められた。

予備試験においても高い濃度（3375～3480ppm）での投与で副腎への影響が示唆され、副腎で認めた変化は検体の高濃度投与に関連する変化と考えられた。一方、肝臓や脾臓、胸腺などに認められた所見は体重減少に関連する二次的な変化と考えられた。また、他にも所見が散見されたが、対照群でも認めるか用量との関係がなく、いずれも投与とは関連しない偶発的なものと考えられた。

認められた主な病理組織学的所見数を次表に示す。

表. 病理組織学的所見数

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
検査動物数		15	15	12 <sup>#</sup>	15	15	15	13 <sup>#</sup>	14 <sup>#</sup>
肝臓	肝細胞萎縮	0	0	0	▲7	0	0	0	↑4
	組織球性細胞結節	1	0	0	2	2	1	3	4
脾臓	白脾髄萎縮	1	3	0	↑7	1	2	0	4
腎	嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
	石灰沈着	1	0	0	1	0	0	0	0
	間質性腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	間質リンパ球集簇	0	0	0	0	1	0	0	1
心臓	組織球性細胞結節	0	1	1	0	0	0	0	0
副腎	球状帯細胞肥大	0	0	↑4	▲12	0	0	2	↑8
胸腺	皮質萎縮	0	0	0	▲7	1	1	0	2
脾臓	限局性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
腸管	パイル板石灰沈着	1	1	1	2	0	3	↑4	1
精巣	精細管上皮の壊死	0	1	0	1	0	0	0	0
前立腺	間質リンパ球浸潤	1	3	1	2	0	0	0	0

↑P<0.05, ▲P<0.01 (Fisherの直接確率計算法 [申請者により実施])

# 試験操作中の事故により試験から動物を除外している。

以上の結果、イプロジオンを300、1000及び3000ppmの濃度でSDラットに90日間連続で混餌投与したところ、試験期間中投与に関連する死亡は認めなかった。

3000ppm群の雌雄に立毛、粗毛などを認め、摂餌量、飲水量が減少し、体重増加も減少した。白血球数が雌雄において低く、雌ではリンパ球の増加、好中球の減少を認めた。低栄養に伴い血液中の血糖値や蛋白量の減少が認められた。剖検では雌雄で副腎の退色変化や肥大を認め、対体重比重量も増加（雄30日でのみ実重量も増加）し、組織病理学的検査で球状帯細胞の肥大が認められた。

これらのことから、本試験における無毒性量は、雌雄共に1000ppm（雄；70.0、雌；81.8 mg/kg/日）と判断された。

#### 申請者注

本概要作成にあたり、病理組織学的所見について申請者が統計処理を実施したところ、1000ppm雄での副腎球状帯細胞肥大所見に有意差（P<0.05）を認めた。一方、別のラット90日間反復経口毒性試験-2（毒性資料No. 原体-17）およびラット1年間反復経口投与/発がん性併合試験-1（毒性資料No. 原体-26）での同用量1000ppm投与群では同所見の有意な増加は認められていないことから、本試験1000ppmでみられた副腎球状帯細胞肥大の頻度の増加は偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## (2) ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験-2

毒性資料No.原体-17

検体の純度 :

供試動物 : Cr1:CD(SD)BR 系ラット、1 群雌雄各 10 匹 試験開始時週齢 6 週齢

投与期間 : 90 日間

投与方法 : 検体を、0(対照群)、1000、2000、3000 および 5000 \*ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって摂食させた。飼料は毎週調製した。

\*5000ppm 群は一般状態の悪化がみられ、7 週に雄 1 例が死亡したため、8 週目に投与を中止し、屠殺剖検して肉眼的及び病理学的検査を行った。このため、以降の評価は 1000~3000ppm 投与群に限られる。

観察・検査項目および結果 :

臨床症状および死亡率 ;

臨床症状および生死を少なくとも 1 日 1 回観察した。

5000ppm 群では投与直後から、体重低下を伴う重度の摂餌量低下がみられ、投与 2 週目から、全例で、立毛、円背、四肢の蒼白および/または冷感、痩せなどが認められた。雄 1 匹が 7 週目に死亡し、他動物の一般状態も悪化し、摂餌量及び体重が回復する徴候は認められなかった。このことから、5000ppm 群は 8 週目に投与を中止し、屠殺剖検した。

3000ppm 以下では検体投与に関連する死亡は認めなかった。

雄 3000ppm の 1 例で左後肢皮膚の広汎な損傷を認めたため 13 週に切迫屠殺した。

3000ppm 群の雌雄の数例で 4 週頃より円背姿勢、立毛や削瘦、四肢の蒼白などが観察された。2000ppm でも雌 1 例に立毛を認めた。

体 重 ; 投与開始時、その後週 1 回体重を測定した。

5000 ppm 群ラットでは投与直後から、体重低下が認められた。

雄 2000 及び 3000ppm 群では試験期間を通して体重増加量が有意に低かった。また、雌 2000 及び 3000ppm 群では 7 週までの体重増加量が有意に低かったがその後の増加量は対照群と同等であった。しかし、7 週までの有意な低値から全試験期間でみた場合では体重増加量は有意な低値となった。1000ppm 投与群の体重変化は対照群と同程度のものではなかった。

体重変化を次の表及び図に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

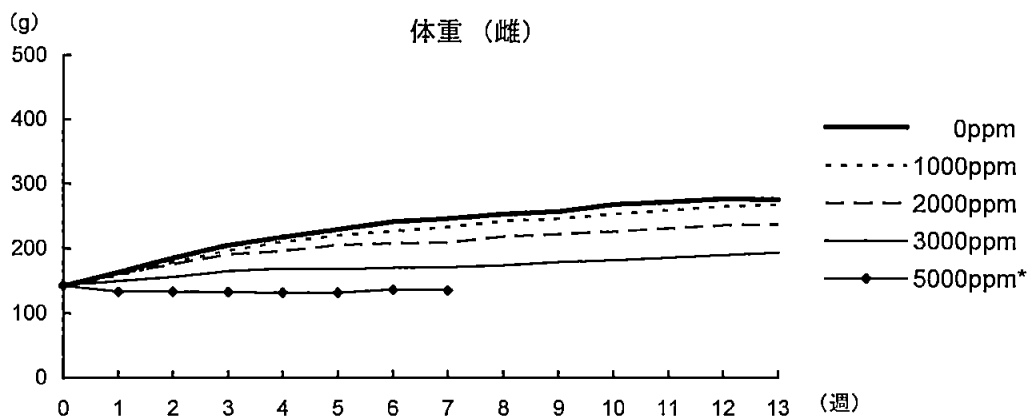
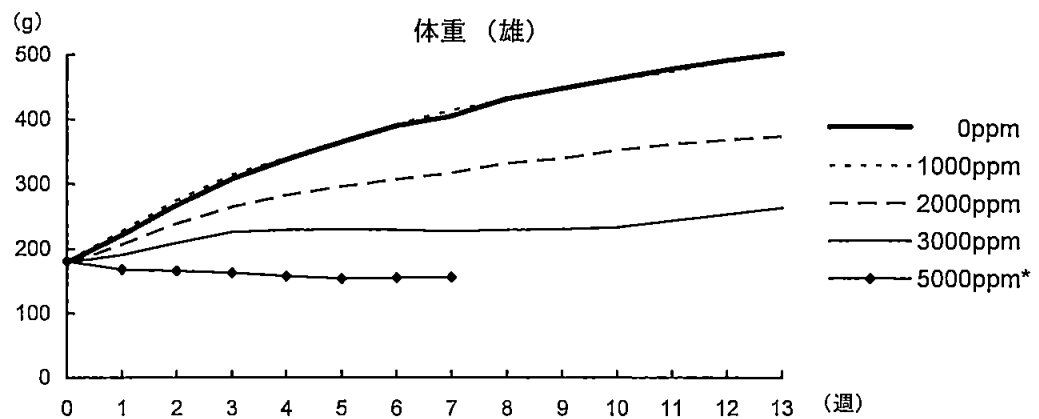
表. 平均体重増加量 (g)

性別	雄					雌				
	0	1000	2000	3000	5000*	0	1000	2000	3000	5000*
0 - 7 週	226	233	↓141	↓48	-25	104	92	↓66	↓28	-8
7 - 13 週	98	87	↓ 57	↓31	---	30	34	28	23	---
0 - 13 週	323	320	↓198	↓84	---	135	126	↓94	↓51	---

↓ P<0.01 (Williams'test)

\* 参考値

図. 投与期間中の体重変化



摂餌量・飼料効率および検体摂取量;全動物の摂餌量を週1回個体ごとに測定し、飼料効率及び検体摂取量を計算した。

雄 2000 及び 3000ppm 群では投与期間を通して平均累積摂餌量が有意に低かった。雌 3000ppm 群では雄よりも程度は少なかったが 8 週以降、有意な低値が認められた。

飼料効率では 2000 及び 3000ppm 群の雌雄で統計学的に有意ではなかったが用量に関連して効率が低下していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 平均累積摂餌量 (g) 及び飼料効率

性別 投与群 (ppm)	雄					雌				
	0	1000	2000	3000	5000*	0	1000	2000	3000	5000*
1 - 7 週	1313 /5.8	1353 /5.8	↓1060 /7.5	↓966 /20.7	557 /---	919 /8.8	933 /10.2	942 /14.3	790 /28.3	533 /---
8 - 13 週	1159 /11.9	1208 /13.9	↓951 /16.6	↓716 /22.7	---	819 /27.0	825 24.1	736 /26.2	↓575 /24.6	---
1 - 13 週	2471 /7.6	2561 /8.0	↓2010 /10.2	↓1712 /20.4	---	1737 /12.9	1757 /14.0	1678 /17.9	1365 /26.6	---

↓ P<0.05    ↓ P<0.01 (Williams' test)

上段：平均累積摂餌量/下段：飼料効率 = 総摂餌量(g/ラット) / 体重増加量(g/ラット)

\* 参考値

検体摂取量は以下の通りであった。

表. 検体摂取量

投与用量 (ppm)		1000	2000	3000	5000*
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	78	151	252	351
	雌	89	184	266	408

\* 参考値 (1-7 週までの検体摂取量)

眼科学的検査；投与前に全動物、13 週目には対照群および 3000ppm 群の全動物について眼科学的検査を実施した。

投与に関連した眼科学的異常は認められなかった。

最終検査：投与期間終了時に全生存動物について剖検し、肉眼的に観察した。また、臓器を摘出すると共に主要な臓器について重量測定、病理組織学的検査を行った。

臓器重量；全ての動物を対象として、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、甲状腺および子宮の重量を秤量した。

雌 3000ppm 群の子宮と卵巣実重量及び 2000ppm の卵巣実重量が対照群に比して有意に低かった。また、雌の肝実重量に有意な差は認めなかったが、最終体重を共変量として調整した肝調整重量が投与用量に依存して雌の全ての投与群で対照群を有意に上回った。

(申請者注：雌の肝調整重量変化は有意な実重量の変動や関連する肝組織変化が無く、投与の影響とは考えられていない。)

他にも統計学的有意差のあったパラメータが散見されたが、体重への影響に関連する変化と考えられ、肉眼的、病理組織学的検査では変化を認めないことから毒性学的に意義のあるものとは思われなかった。

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示す。

表. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		1000	2000	3000	1000	2000	3000
体重		100	↓75	↓52	97	↓86	↓70
下垂体	実重量		↓80	↓65			
	調整重量						↓74
脳	実重量						↓92
心	調整重量						↓88
肝	調整重量				↑116	↑132	↑138
子宮	実重量						↓26
卵巣	実重量					↓79	↓49

↓ : P<0.05 , ↑↓ : P<0.01

(Williams' test) (体重のみ Dunnett 多重比較検定[申請者により実施])

表中の値は対照群を 100 とした場合の値

調整重量 : 最終体重を共変量とした調整重量

剖検 ; 全動物について剖検し、主要臓器、組織および体腔等について肉眼的に観察して記録した。

8週で投与中止し、屠殺した 5000ppm 群においては雌雄で数例の脱毛、多数例で脂肪が減少していた。雄では多くの例で精嚢、前立腺及び精巣が小さかった。

3000 あるいは 2000ppm 群雌雄で脂肪組織の減少、副腎の蒼白化が認められ、雌で皮膚の脱毛が多かった。雄 3000ppm では小型の精嚢や前立腺がみられ、2000 及び 3000ppm 雌の子宮で菲薄化の頻度が高かった。

以下に主要な肉眼的観察所見を示した。

表. 主な肉眼的観察所見数

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	1000	2000	3000	5000*	0	1000	2000	3000	5000*
検査動物数		10	10	10	10 <sup>a)</sup>	10 <sup>b)</sup>	10	10	10	10	10
皮膚	脱毛	2	0	0	4	6	1	2	5	↑6	3
尾	汚れ	0	0	0	3	0	0	0	0	2	0
脂肪	減少	0	0	1	↑9	9	0	0	0	↑5	10
副腎	蒼白化	0	0	0	↑6	0	0	0	↑5	↑10	0
精嚢	小型化	0	0	0	↑6	9	-	-	-	-	-
	内容物の減少	0	0	0	↑6	0	-	-	-	-	-
前立腺	小型化	0	0	0	↑4	9	-	-	-	-	-
精巣	小型化	0	0	0	1	4	-	-	-	-	-
子宮	菲薄化	-	-	-	-	-	0	0	↑4	↑10	0
	小型化	-	-	-	-	-	0	0	0	0	10

↑P<0.05, ↑ P<0.01 (Fisher の直接確率計算法 [申請者により実施])

<sup>a)</sup> 切迫屠殺 <sup>b)</sup> 死亡例各 1 例を含む

\* 参考値



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

組織病理学的検査；以下の臓器および組織を摘出して10%緩衝ホルマリン（眼のみダビドソン固定液）に保存した。副腎、肝、精巣\*、前立腺\*、精巣上体\*、精囊\*、子宮及び卵巣について組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色後組織学的に検査した。なお8週時に投与中止して剖検した5000ppm投与群についても検査した。

\* の臓器は試験終了後、追加して組織学的検査を実施。

副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈、脳、眼、大腿骨、ハーダー腺、頭部（鼻腔、副鼻腔、口腔、鼻咽頭、中耳、歯、涙腺、ジンバル腺）、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜および頸部）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、骨格および骨髄（胸骨）、精巣上体、食道、精囊、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮、膣、その他肉眼的異常部位

5000ppm投与群（8週目に投与中止して剖検）

8週目に投与中止した5000ppm投与群では、雌雄で副腎球状帯細胞の肥大が認められ、雄の束状帯細胞の空胞化の頻度が高かった。また、雄ではびまん性肝細胞肥大も雄1例に認められた。雄の生殖器では、前立腺萎縮と精囊の分泌低下が検査した全例で認められ、精巣上体での精子消失や異常な精子、精巣精細管の萎縮が10例中5～6例に観察され、3例に精巣間質細胞の過形成が認められた。

雌では子宮の萎縮を6例、卵巣の黄体数減少が2例認められた。

3000ppm投与群では雄10例中4例に小葉中心性肝細胞肥大、雌雄全例で副腎球状帯細胞の肥大を認め、副腎束状帯細胞の微細空胞化も雄で全例、雌で1例認められた。3000ppm雄9例中9例に精囊の分泌低下、およそ半数例で前立腺萎縮、精巣間質細胞の過形成が認められた。3000ppm雌で10例中9例に子宮萎縮を認め、4例で卵巣黄体数が減少し、黄体消失も1例認めた。

2000ppmでは副腎球状帯細胞の肥大が雌雄共に10例中9例、雄ではさらに副腎束状帯細胞の微細空胞化を3例に認めた。雄1例に前立腺萎縮、雌2例に卵巣黄体数の減少、子宮の萎縮も認められた。

1000ppm雌の1例に黄体消失を認めたが、この群の他の動物には同様の所見を認めず、無処理動物でも認めることがあることから、毒性学的に意義のある変化とは思われなかった。

次の表に認められた主な病理組織的所見を示した。

表. 主な病理組織学的所見

性別	雄					雌				
	0	1000	2000	3000	5000 <sup>#1</sup>	0	1000	2000	3000	5000 <sup>#2</sup>
投与量 (ppm)	0	1000	2000	3000	5000 <sup>#1</sup>	0	1000	2000	3000	5000 <sup>#2</sup>
検査動物数	10	10	10	10 <sup>a)</sup>	10 <sup>b)</sup>	10	10	10	10	10
肝:										
肝細胞肥大(小葉中心性)	0	0	0	↑4	0	0	0	0	0	0
(びまん性)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎:										
球状帯細胞肥大	0	0	↑9	↑10	↑8[9]	0	0	↑9	↑10	↑8
束状帯細胞微細空胞化	0	0	3	↑10	1[9]	0	0	0	1	0
束状帯細胞空胞化	0	0	0	0	↑6[9]	0	0	0	0	1
子宮: 萎縮						0	0	2	↑9	↑6
卵巢:										
黄体数減少						0	0	2	↑4	2
黄体消失						0	1	0	1	0
精巣 <sup>#2</sup> :										
間質細胞過形成	1	1	2	5	3					
精細管萎縮	0	0	0	0	↑6					
精巣上体 <sup>#2</sup> :										
精子消失	0	0	0	0	↑5					
異常精子	0	0	0	0	↑6					
前立腺 <sup>#2</sup> : 萎縮	0	0	1	↑5[9]	↑9[9]					
精囊 <sup>#2</sup> : 分泌低下	0	0	0	↑9[9]	↑7[7]					

↑ P<0.05, ↑ P<0.01 (Fisher の直接確率計算法 [申請者により実施])

[ ]内の数は検査動物数と異なる場合の検査数

<sup>a)</sup> 切迫屠殺、<sup>b)</sup> 死亡例各 1 例を含む。

<sup>#1</sup> 5000ppm は 8 週目に投与中止して剖検した。

<sup>#2</sup> 本試験終了後に追加実施した組織学的検査。

イプロジオンを 1000、2000、3000 及び 5000ppm の濃度で SD ラットに 90 日間連続で混餌投与した。5000ppm では体重低下と重度の摂餌量の減少がみられ、立毛、円背姿勢、削瘦などの一般状態の悪化が持続し、7 週に雄 1 例が死亡したため 8 週目に投与中止し剖検した。3000ppm では数例に円背姿勢、立毛や削瘦などを認めたが、投与に関連した死亡は認めなかった。

5000ppm では雌雄で副腎球状帯細胞肥大、雄で束状帯細胞の空胞化が認められた。また、雄では前立腺萎縮と精囊の分泌低下、精巣上体での精子消失や異常な精子、精巣精細管の萎縮が観察され、精巣間質細胞の過形成も認められた。

3000ppm では雄で肝細胞肥大、3000 及び 2000ppm の雌雄で副腎球状帯細胞の肥大が認められた。また雄の精巣間質細胞過形成や前立腺萎縮などの頻度が高く、雌では子宮、卵巢重量が低下し、子宮の萎縮や卵巢黄体数の減少が認められた。1000ppm においては雌雄共に検体投与に関連すると考えられる影響は認めなかった。

以上の結果、本試験における無毒性量は、雌雄共 1000ppm (雄 78 mg/kg/日, 雌 89 mg/kg/日) 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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3) ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験-3

毒性資料No.原体-18

検体の純度 :

供試動物 : Cr1:CD(SD)BR 系ラット、1 群雌雄各 10 匹 試験開始時週齢 7 週齢

投与期間 : 90 日間(1996 年 7 月 17 日～1996 年 10 月 18 日)

投与方法: 検体を、0(対照群)、250、500、800 および 3000ppm の濃度で飼料に混入し、  
90 日間にわたって摂食させた。

観察・検査項目および結果:

臨床症状および死亡率;

臨床症状および生死を少なくとも 1 日 2 回 (週末と祝祭日は 1 回) 観察した。  
個体別の精査は週 1 回実施した。

試験期間中に死亡および投与に関連する臨床症状の異常は認められなかった。

体重; 投与開始前及び投与開始時、その後週 1 回全ての生存動物の体重を測定した。

3000ppm 群雌雄において試験期間を通じて対照群に比べて体重が有意  
(Dunnett's test または Mann-Whitney's test) に低く推移し、試験終了時に  
おいて対照群に比べ雄では約 20%、雌では約 12%体重が低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

800ppm 群においては試験終了時体重が雄で 7%、雌で 5%低く体重減少傾向が認められた (有意差なし)。この群での有意な変化は雄で 3 週時に低値 (P<0.05 : 約 10%) を認め、雌においては、3~8 週の測定値が低かった (P<0.05 または P<0.01 : 7~14%)。

500ppm 以下の投与群においては体重の変動に有意差は認められなかった。

図1. 雄の体重

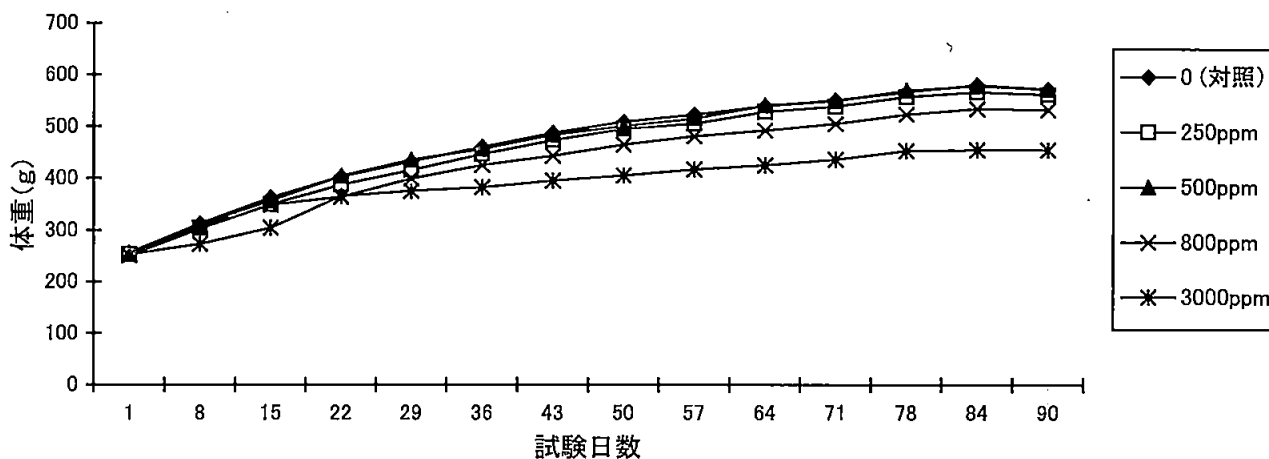
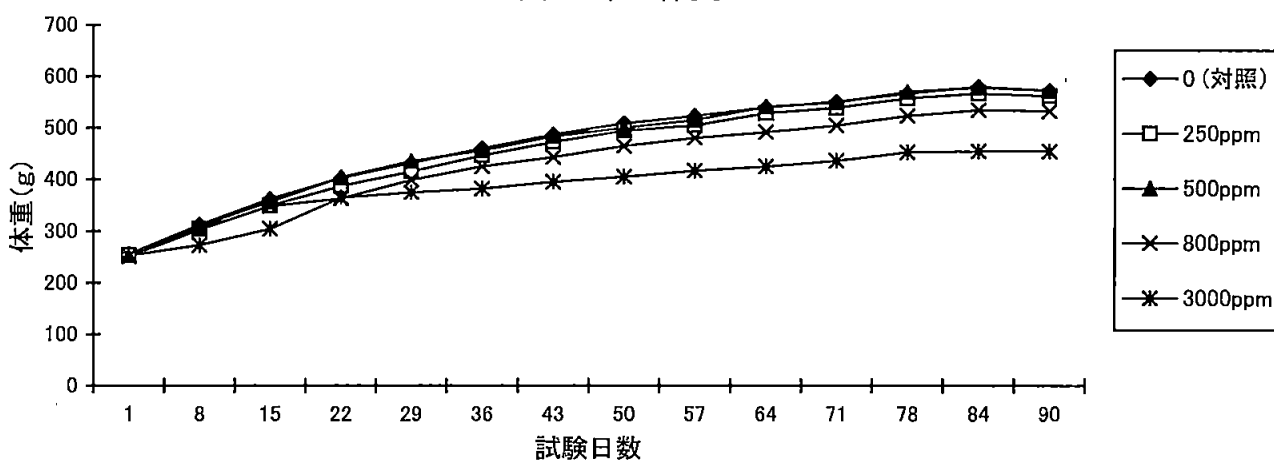


図1. 雄の体重



体重変化を次の図 1 及び図 2 に示した。

摂餌量および検体摂取量；

全動物の摂餌量を週 1 回個体ごとに測定し、検体摂取量を計算した。

3000ppm 群の雄において試験期間を通して有意 (P<0.01, Dunnett's test または Mann-Whitney's test) な摂餌量の減少が認められ、対照群に比しておよそ 20%低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

同群雌においては摂餌量の有意な減少は1、6及び7週に散見されたが8週以降、試験終了時まで有意な変化は認めなかったことから影響と考えなかった。

800ppm以下の群では雌雄共に摂餌量に影響はみられなかった。

検体摂取量は以下の通りであった。

表. 検体摂取量

投与用量 (ppm)		250	500	800	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	15.14	30.81	48.87	182.99
	雌	17.61	35.79	56.28	228.68

眼科学的検査；投与前に全動物、12週目には対照群および高用量群の全生存動物について眼科学的検査を実施した。

試験期間中、投与に関連した眼科学的異常は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査；13週目に一夜絶食の後、全群の全動物からイソフラン吸入麻酔下で眼窩静脈叢より血液サンプルを採取し、血液及び血液生化学的検査の各項目について測定または算定した。

#### <血液学的検査>

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球数(WBC)および白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間血液塗抹標本を作製し、ライト染色した。これらは上記測定値が異常を示した場合に検査した。また、網状赤血球の検査用に血液塗抹標本をブリリアントクレシルブルーにて染色したが、赤血球に異常が観察されなかったため検査しなかった。

3000ppm雄において、平均白血球数が対照群に比べ有意に減少した。雌の全ての投与群で、MCHCが有意に減少した。しかしながら、これらは変動の幅が少なく、明瞭な用量間差が認められないこと、そしてその他の赤血球系の項目に差が認められないことから、生物学的に意義がないものと考えられた。

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示す。

表. 血液学的検査

性別	雄				雌			
	250	500	1000	2000	250	500	1000	2000
投与量(ppm)								
MCHC					↓98	↓98	↓98	↓98
WBC				↓78				

↓ : P<0.05 , ↓↓ : P<0.01 (Dunnett' s test or Mann-Whitney' s test)

表中の値は対照群を 100 とした場合の値

<血液生化学的検査>

総ビリルビン (TBIL)、グルコース (GLUC)、尿素 (UREA)、総蛋白質 (TPRO)、アルブミン (ALB)、総コレステロール (CHOL)、トリグリセリド (TRIG)、無機リン酸 (PHOS)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アルカリホスファターゼ (AP)、塩素 (CL)、ナトリウム (NA)、カリウム (K)、カルシウム (CA)、クレアチニン (CREA)

3000ppm 群雄において、対照に比べ有意にクレアチニンの増加、ASAT 活性の低下が認められた。雌においてはグルコースの有意な低下が認められた。また雌雄共に ALAT 活性低下が有意に認められた。

雄の ASAT 活性 (平均値 47.7 IU/L)、雌雄での ALAT で認められた活性低下 (平均値 雄 19.6、雌 20.4 IU/L) は、これらは同系統の同齢ラットの通常値 (背景データ (平均値) ASAT : 雄 52.3 IU/L (標準偏差 (SD) 16.43)、ALAT : 雄 24.4IU/L (SD 11.83)、雌 : 19.2IU/L (SD 5.51) の範囲内であったこと、また、ASAT、ALAT の低下は毒性学的意義が低いことから毒性影響とはまた考えられなかった。

800ppm 以下の投与群では雌雄共に変動は認められなかった。

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示す。

表. 血液生化学的検査

性別	雄				雌			
	250	500	800	3000	250	500	800	3000
投与量(ppm)								
ASAT				↓ 76				
ALAT				↓↓ 64				↓↓93
GLUC								↓76
CREA				↑119				

↓ : P<0.05 , ↑↓ : P<0.01 (Dunnett' s test or Mann-Whitney' s test)

表中の値は対照群を 100 とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

尿検査；13週目に、全群全動物の一夜尿を採取した。尿採取の期間は、水および餌を与えなかった。以下の項目を測定した。

尿量、pH、尿屈折率、グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血、蛋白質、ウロビリノーゲン、尿沈渣

800ppm 群雄において平均尿量の有意な減少が認められたが、3000ppm 群を含む他の投与群には同様な変化は認められないことから、この変動は偶発的なものと考えた。

臓器重量；試験終了時、ペントバルビタールによる深麻酔下、全群の全動物を屠殺した。全動物を対象として、副腎、脳、精巣上皮、心臓、腎臓、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）および子宮の重量を秤量した。

3000ppm 群において雄では副腎対体重比が対照群に比べ有意に増加した。また、前立腺の実重量および対脳重量比は対照群に比べ有意に低くかった。

3000pp 群の雌雄において肝臓対体重比が有意に増加したが、組織学的変化と関連は認められなかった。

3000ppm 群及び 800ppm 群雄において脳重量および精巣重量の有意な低値が認められたが、その程度はわずかであり生物学的に意義は無いものと考えられた。他に認められた臓器重量の変化はいずれも、用量との関連が無く、単独の用量でのみ発現したか、高用量群で認められた最終体重の減少に明らかに関連したものであり、投与の直接的影響とは見なさなかった。

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示す。

表. 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		250	500	800	3000	250	500	800	3000
体重					↓ 79				↓ 82
脳	実重量			↓ 95	↓ 95				
	対脳重量比				↑ 123				↑ 121
心臓	実重量				↓ 76				
	対脳重量比				↓ 80				
肝臓	対体重比		↑ 107		↑ 118				↑ 129
下垂体	実重量								↓ 71
	対脳重量比								↓ 73
脾臓	実重量								↓ 83
	対脳重量比								↓ 85
腎臓	実重量				↓ 84				↓ 87
	対体重比								
	対脳重量比				↓ 88				↓ 88
副腎	対体重比				↑ 142				

(続く)

(続き)

性別	雄				雌			
	250	500	800	3000	250	500	800	3000
体重				↓ 79				↓ 82
甲状腺	実重量	↑132						↓ 79
	対体重比	↑137						
	対脳重量比	↑134						↓ 79
精巣 上体	実重量		↓ 94	↓ 82				
	対脳重量比			↓ 86				
前立腺	実重量			↓ 65				
	対脳重量比			↓ 68				
精巣	実重量		↓ 91	↓ 92				
	対体重比			↑ 118				

↑↓ : P<0.05 , ↑↓ : P<0.01 (Dunnett' s test or Mann-Whitney' s test)

表中の値は対照群を100とした場合の値

剖検 ; 全動物について剖検し、主要臓器、組織および体腔等について肉眼的に観察して記録した。

3000ppm 群で雄及び雌に、各 10 例中それぞれ 2 及び 4 例に副腎の蒼白化が認められた。

3000ppm 群の 1 匹の雄において小さな前立腺が認められたが、この群の平均前立腺重量が減少していたことから、投与による変化と見なした。

他に認められた変化は、対照群と同程度の頻度で認められているか、または一例のみで認められていたことから、投与に関連するものとは考えなかった。

組織病理学的検査 ; 以下の臓器および組織を、10%中性ホルマリン液またはダビットソン溶液で固定した。

副腎、大動脈、関節面(大腿脛骨)、骨格および骨髄(胸骨)、脳、精巣上体、食道、リンパ節(腸間膜および下顎)、乳腺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、眼並びに視神経、ハーダー腺、心臓、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、腎臓、喉頭、肝臓、肺、胃、唾液腺、精巣、甲状腺(上皮小体を含む)、舌、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的異常部位

以下の組織について組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色後、組織学的に検査した :

- 対照群および高用量群について、喉頭を除く上記の全ての組織。
- 低および中用量の肝臓、肺、腎臓、精巣および副腎
- 肉眼的に異常のみとめられた組織



3000ppm 群雌雄において副腎の束状帯および球状帯で細胞の空胞化の頻度及び程度が上昇した。さらに、雄の全例および雌の半数で束状帯細胞のびまん性肥大が認められた。雄 10 例中 3 例の精巣において精細管の軽微から軽度の萎縮が認められた。また、雄 2 例においては前立腺の分泌不全も認められた。

800ppm 群雌雄において副腎の束状帯および球状帯で細胞の空胞化の頻度及び程度が上昇した。

500ppm 群の雄 2 匹に認められた多巢性ないしびまん性の副腎束状帯細胞の軽微な肥大が認められたが、用量関連性がないため偶発的なものと判断された。他にも所見が散見されたが、認められたいずれの組織病理学的所見も、偶発的であるか又は投与群および対照群で同程度に認められたものであった。

申請者注：申請者の実施した統計解析で肺の胸膜下細胞浸潤所見が雄 3000ppm で、雌 800ppm 以上では肺泡マクロファージが有意に多かった。雄の胸膜下細胞浸潤所見は、雌での同所見が対照と同程度の発生数で用量との関連性が無く、肺での他の細胞浸潤所見（単核細胞浸潤）は雄の投与群でよりもむしろ対照群で多くみられていたことに加えて発生数に用量との関連を雌雄共に認めなかった。加えて、雌雄対照群での発生数から肺において細胞浸潤所見は正常でも比較的高い頻度で認められるものと考えられた。雌で有意差がみられた肺泡マクロファージ所見については、雄では群間に差が無かった。雄での肺の細胞浸潤や雌での肺泡マクロファージなどいずれの所見とも関連するような他の有意な肺所見は伴わなかった。以上より、雌雄の肺でみられたいずれの有意な所見は検体投与によって誘発されたものとは考えられなかった。

以下に認められた主な病理組織学的所見を示した。また副腎所見についてはその程度についても示した。

表. 病理組織学的所見

性 別	雄					雌				
	0	250	500	800	3000	0	250	500	800	3000
投与量 (ppm)	0	250	500	800	3000	0	250	500	800	3000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎 -束状帯細胞-										
空胞化 軽微	2	3	3	5	0	2	3	4	3	3
軽度	4	3	2	3	6	0	0	0	5	5
中程度	0	0	0	1	4	0	0	0	0	1
合計	6	6	5	9	↑10	2	3	4	8	↑9
肥大 軽微	0	0	2	0	↑10	0	0	0	0	↑5
-球状帯細胞-										
空胞化 微度	2	2	2	6	3	2	0	1	4	3
軽度	0	0	0	1	6	0	0	0	0	6
合計	2	2	2	7	↑9	2	0	1	4	↑9

(続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(続き)

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	250	500	800	3000	0	250	500	800	3000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝	肝細胞空胞化	3	3	1	2	1	8	7	6	6	5
	慢性動脈(周囲)炎	1	2	1	2	1	0	0	0	0	0
	壊死巣	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1
腎	皮質塩基性尿細管	7	8	8	8	5	2	1	3	4	3
	間質単核細胞浸潤	4	9	7	7	1	3	3	3	6	2
肺	静脈周囲炎	4	5	5	4	4	2	5	2	0	4
	胸膜下細胞浸潤	1	1	1	3	↑7	3	2	1	0	4
	肉芽/単核細胞浸潤	8	5	6	3	5	4	3	2	4	5
	肺泡マクロファージ	3	4	4	6	4	0	2	2	↑5	↑5
精巢	精細管萎縮	0	0	0	0	3	---	---	---	---	---
前立腺	分泌不全	0	—	—	—	2	---	---	---	---	---

↑ ↓ P<0.05, ↑↓ P<0.01 (Fisher の直接確率計算法 [申請者により実施])

— は検査せず

イプロジオンを 250, 500, 800 及び 3000ppm の濃度で SD ラットに 90 日間連続で混餌投与した。試験の期間中いかなる死亡も投与に関連した一般症状の変化も引き起こさなかった。

3000ppm 群の雌雄において有意な体重減少が認められ、雄においては同時に摂餌量が減少した。雄でクレアチニンの増加、雌ではグルコースの低下が認められた。

雄の副腎重量の対体重比が有意に増加し、雌雄共に副腎の蒼白化を呈する動物の割合が増加した。雌雄において副腎束状帯細胞肥大、副腎束状帯および球状帯における空胞化の頻度増加が認められた。雄 10 匹中 3 例において軽微な精巢の組織学的変化(細精管の軽微から軽度の萎縮)、2 例の前立腺において分泌不全を認め、前立腺実重量及び対体重比の低下が認められた。

800ppm 雌雄では体重減少傾向がみられ、副腎束状帯および球状帯における空胞化の頻度増加が認められた。

以上の結果から、本試験における無毒性量は、雌雄とも 500ppm (雄; 30.81、雌; 35.79 mg/kg/日) 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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

#### (4) イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験

毒性資料No.原体-19

検体純度：

供試動物：純系ビーグル犬

開始時5～6ヶ月齢：体重 雄 11.3～12.6kg、雌 9.3～10.7kg  
1群雌雄各2匹

投与期間：3ヶ月間

投与方法：検体を800、2400及び7200ppmの濃度で飼料に混合し、3ヶ月間にわたって摂取させた。飼料の調製は1ヶ月毎に行った。なお、7200ppm群については混合した検体の風味により摂餌量の低下が認められたため、7週目からはゼラチンカプセルに検体を入れて検体2g/動物/日（180～205mg/kg/日に相当）で直接投与した。

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。

7200ppm群の雄の1例のみに5週より衰弱が認められたが、他の例では異常はみられなかった。また、死亡例は認めなかった。

体重変化；試験期間中週1回体重を測定した。

7200ppm群では摂餌量の低下により1週より雌雄共に全例で体重減少が認められたが、検体をカプセルに入れての直接投与とした後は衰弱を認めた雄の1例を除いて回復した。

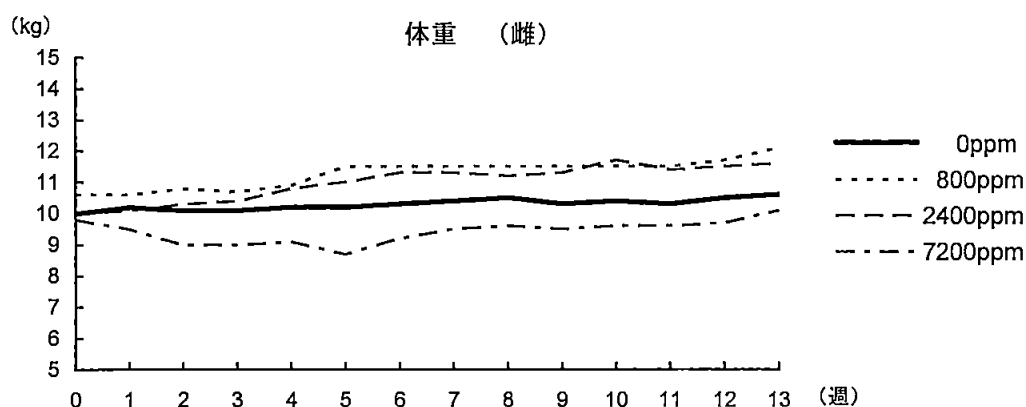
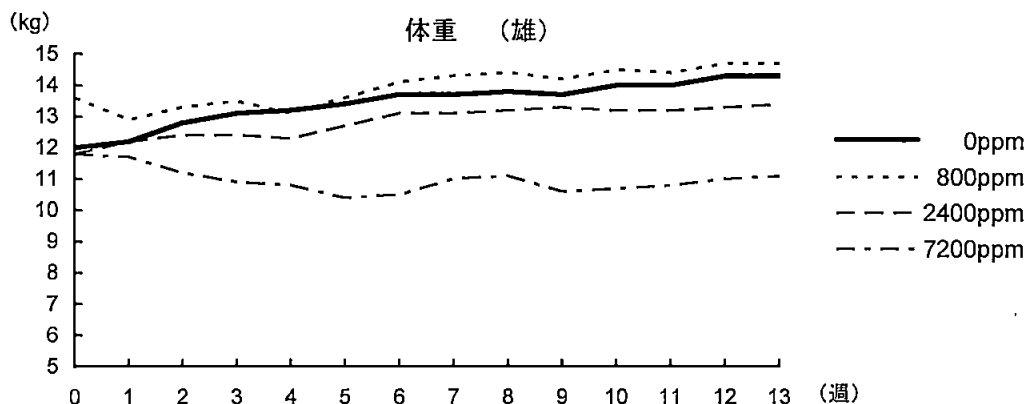
体重増加量を以下の表に、また、平均体重の変化を次頁の図に示した。

表. 体重増加量 (kg)

性別	雄				雌			
	0	800	2400	7200	0	800	2400	7200
投与量 (ppm)	0	800	2400	7200	0	800	2400	7200
0週	12.0	13.6	11.8	11.8	10.0	10.6	10.0	9.8
6週	13.7	14.1	13.1	10.5 <sup>a)</sup>	10.3	11.5	11.3	9.2
(体重増加量 0-6週)	(+1.7)	(+0.5)	(+1.3)	(-1.3)	(+0.3)	(+0.9)	(+1.3)	(-0.6)
13週	14.3	14.7	13.4	11.1 <sup>b)</sup>	10.6	12.1	11.6	10.1
(体重増加量 0-13週)	(+2.3)	(+1.1)	(+1.6)	(-0.7)	(+0.6)	(+1.5)	(+1.6)	(+0.3)

衰弱動物を除いた場合の数値は <sup>a)</sup>11.5g(-0.3), <sup>b)</sup>12.0g(+0.2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。



摂餌量；試験期間中、残餌量を毎日測定した。

7200ppm群においては摂餌量に規則的な減少が認められた。これは飼料に添加した検体濃度が高いことにより飼料の風味が変わった事が原因と推察された。このため、7週目よりは検体をゼラチンカプセルに入れて投与したところ摂餌量の減少は回復(雄1例の10~11週を除く)した。

検体摂取量；検体摂取量を以下に示した。

表. 検体摂取量

投与用量(ppm)		800	2400	7200	
				1-6週 <sup>a)</sup>	7-13週 <sup>b)</sup>
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	19.1	61.1	138.5	173.0
	雌	21.2	74.5	150.0	202.5

<sup>a)</sup> 混餌投与

<sup>b)</sup> ゼラチンカプセルによる直接投与

血液学的検査；投与開始前に2回、投与1、2及び3ヶ月に全動物について頸静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、網状赤血球数、血小板数、白血球百分率、プロトロンビン時間 3カ月の検査では骨髄についても検査した。

主な血液学的検査項目について表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表. 血液学的検査

性別	雄								
投与量 (ppm)	800			2400			7200		
検査時期 (月)	1	2	3	1	2	3	1	2	3
RBC 平均	109	107	109	94	93	94	97	80	83
(動物♂1)	(113)	(110)	(111)	(95)	(96)	(96)	(94)	(73)	(73)
(動物♂2)	(106)	(104)	(106)	(94)	(90)	(91)	(101)	(87)	(93)
Ht 平均	103	104	104	102	104	105	106	86	88
(動物♂1)	(108)	(108)	(105)	(103)	(108)	(109)	(103)	(75)	(77)
(動物♂2)	(99)	(101)	(103)	(101)	(101)	(101)	(108)	(97)	(99)
Hb 平均	97	110	104	100	108	101	100	93	87
(動物♂1)	(99)	(116)	(105)	(99)	(116)	(103)	(101)	(85)	(78)
(動物♂2)	(96)	(105)	(103)	(101)	(100)	(100)	(99)	(100)	(97)

性別	雌								
投与量 (ppm)	800			2400			7200		
検査時期 (月)	1	2	3	1	2	3	1	2	3
RBC 平均	94	104	105	100	99	104	97	88	102
(動物♀1)	(80)	(97)	(100)	(103)	(98)	(106)	(97)	(80)	(99)
(動物♀2)	(109)	(111)	(110)	(98)	(101)	(103)	(97)	(96)	(106)
Ht 平均	95	103	109	97	95	103	100	89	104
(動物♀1)	(77)	(91)	(100)	(96)	(89)	(96)	(100)	(79)	(100)
(動物♀2)	(113)	(115)	(119)	(98)	(100)	(110)	(100)	(100)	(108)
Hb 平均	97	92	100	99	92	95	101	87	97
(動物♀1)	(85)	(92)	(99)	(97)	(87)	(90)	(100)	(80)	(92)
(動物♀2)	(109)	(92)	(102)	(100)	(98)	(99)	(103)	(94)	(102)

表中の数値は対照を100とした場合の値

( )内は対照を100とした場合の個体別の値

1群2匹のため変動の割合のみを示し統計は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

7200ppm群において2ヶ月の検査で雌雄各1匹に貧血傾向（RBC、Ht及びHbの値が対照群の値100に対して雄：73、74及び85%、雌：80、79及び80%）が認められ、3ヶ月の検査においても同じ雄で同様の傾向（同73、76及び78%）が認められた。

他の投与群及び投与時期においては対照群との間に顕著な差は認めなかった。

血液生化学的検査；投与開始前に2回、投与1、2及び3ヶ月に全動物について頸静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ASAT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、総蛋白（PROT）、総コレステロール（CHOL）、グルコース（GLU）、総ビリルビン（BIL）、尿素（UREA）、ナトリウム（Na）、カリウム（K）、クロール（Cl）、カルシウム（Ca）、無機リン（P）、蛋白電気泳動

主な血液生化学的検査項目について表に示した。

表. 血液生化学的検査（雄）

性別	雄								
	800			2400			7200		
投与量 (ppm)									
検査時期 (月)	1	2	3	1	2	3	1	2	3
ALP 平均	78	89	113	100	98	95	165	275	173
(動物♂1)	(70)	(74)	(84)	(78)	(81)	(81)	(252)	(435)	(265)
(動物♂2)	(87)	(103)	(143)	(122)	(116)	(108)	(78)	(115)	(81)
ASAT 平均	100	108	98	93	116	96	469	316	83
(動物♂1)	(102)	(103)	(100)	(98)	(157)	(109)	(865)	(514)	(78)
(動物♂2)	(98)	(114)	(96)	(87)	(76)	(83)	(73)	(119)	(87)
ALAT 平均	127	86	45	159	128	61	1015	894	58
(動物♂1)	(102)	(78)	(48)	(122)	(144)	(60)	(1902)	(1667)	(69)
(動物♂2)	(151)	(94)	(42)	(195)	(111)	(63)	(127)	(122)	(48)

表中の数値は対照を100とした場合の値

( )内は対照を100とした場合の個体別の値

1群2匹のため変動の割合のみを示し統計は実施していない。

表. 血液生化学的検査 (雌)

性別	雌								
	800			2400			7200		
投与量 (ppm)									
検査時期 (月)	1	2	3	1	2	3	1	2	3
ALP 平均	97	129	93	194	244	174	300	409	141
(動物♀1)	(129)	(183)	(134)	(181)	(234)	(182)	(271)	(469)	(152)
(動物♀2)	(65)	(74)	(52)	(206)	(254)	(166)	(329)	(350)	(130)
ASAT 平均	64	86	93	61	93	95	67	167	82
(動物♀1)	(55)	(81)	(95)	(58)	(95)	(95)	(76)	(248)	(77)
(動物♀2)	(73)	(90)	(91)	(64)	(90)	(95)	(58)	(86)	(86)
ALAT 平均	61	48	55	66	43	52	334	317	64
(動物♀1)	(48)	(52)	(54)	(75)	(38)	(54)	(622)	(574)	(61)
(動物♀2)	(75)	(43)	(57)	(58)	(49)	(50)	(46)	(61)	(68)
LDH 平均	28	75	138	48	207	314	50	203	100
(動物♀1)	(25)	(58)	(166)	(34)	(213)	(283)	(36)	(84)	(102)
(動物♀2)	(32)	(92)	(111)	(61)	(200)	(345)	(64)	(321)	(98)

表中の数値は対照を100とした場合の値

( )内は対照を100とした場合の個体別の値

1群2匹のため変動の割合のみを示し統計は実施していない。

7200ppm群において、雄1例、雌2例でALPの上昇（対照群の値100に対して雄:252~435%、雌:152~469%）が全ての検査時期に認められたが、雌の1例では3ヶ月にはほぼ平常値（同130%）となった。雄ではまた、1及び2ヶ月にトランスアミナーゼも上昇（ASAT：同514~865%、ALAT：同1667~1902%）したが、3ヶ月には平常値となった。雌においても1及び2ヶ月の検査で1例にトランスアミナーゼの上昇（同ASAT:248%、ALAT：574~622%）、別の1例で2ヶ月時にLDHも上昇（同321%）した。しかし、トランスアミナーゼ及びLDHとも3ヶ月には平常となった。

尿検査；投与開始時、1、2及び3ヶ月に以下の項目について尿検査を行った。

グルコース、胆汁色素、タンパク質、ケトン体、潜血及び沈渣

いずれの投与群及び検査時期とも、検体投与に起因すると思われる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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

眼科学的検査；投与開始前、1、2及び3ヶ月に全動物について眼科学的検査を実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

直腸温測定；月に2回、投与の3時間後に直腸温を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全動物について、ネンブタール静脈注射による麻酔下で頸動脈にカニューレを挿入して放血致死させ剖検し、以下の臓器重量を測定した。また、対体重比も求めた。

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

7200ppm群では雌雄で軽度な肝重量の増加（対照群の値100に対して実重量：119～124%、対体重比：126～141%）が認められた。しかし、病理組織学的検査においては検体投与に関連すると考えられる変化は認めなかった。

肝重量について次の表に示した。

表. 肝臓重量

性別	雄			雌			
	800	2400	7200	800	2400	7200	
投与量 (ppm)	800	2400	7200	800	2400	7200	
体重	107	99	84	115	111	98	
肝臓	(実重量)	125	120	119	115	129	124
	(対体重比)	117	121	141	100	116	126

表中の数値は対照を100とした場合の値

1群2匹のため変動の割合のみを示し統計は実施していない。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物について、剖検を行った。

7200ppm群では雄1例、雌2例に肝の軽度腫大が認められた。別の雄1例には肝の退色が認められた。

申請者注：この肝の肉眼所見には組織学的な変化は伴わなかったが、7200ppmでは軽度の肝重量増加や、血液生化学的検査で試験最終時のALPがわずかに高く、中間検査（1および2ヶ月時）でもALP、トランスアミナーゼの上昇など、肝への影響がうかがわれていることから投与による影響と考えられた。

2400ppmでは雌雄の全例に腸間膜リンパ節の充血がみられ、雄の1例では軽度な肥大も認められたが、この群においてのみ認められた所見であり、投与に関連するものとは思われなかった。800ppm及び対照群においては所見を全く認めなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織の病理標本を作成し、病理組織学的検査を行った。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、下垂体、精巣、前立腺、卵巣、子宮、胃、膵臓、空腸、結腸、上皮小体、気管、食道、大動脈、横紋筋、膀胱、脊髄、耳下腺、リンパ節、精巣上体、舌、眼球

投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果、本検体をイヌに3ヶ月間経口的に摂取させたところ、最高用量の7200ppm群で体重増加抑制、貧血傾向、アルカリホスファターゼやトランスアミナーゼなどの血清酵素の上昇が認められた。また、肝の肉眼的観察で軽度腫大や退色、肝重量の軽度増加も認められ、検体投与の影響がうかがわれた。これらのことから本試験における無毒性量は雌雄共に2400ppm（雄：61.1mg/kg/日、雌：74.5mg/kg/日）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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 7. 21日間反復経皮投与毒性試験

毒性資料No. 原体-20

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」（2）⑩イの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い経皮毒性が認められない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

#### 8. 90日間反復吸入毒性試験

毒性資料No. 原体-21

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」（2）⑪イの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性吸入毒性試験の結果から、著しく強い吸入毒性が認められない。

## 9. 反復経口神経毒性試験

毒性資料No. 原体-22

以下の理由から、反復経口神経毒性試験について除外申し出書とする。

### 1. ラットの90日間反復経口投与毒性試験

ラットの90日間反復経口投与毒性試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

### 2. その他の試験（90日より長期の試験）

ラット慢性毒性／発がん性併合試験、マウス2年慢性毒性試験、イヌ1年間反復経口投与毒性試験及びラット繁殖試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

### 3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、イプロジオンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

10. 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

毒性資料No. 原体-23

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2)⑬の規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要があると認められる場合であっては、本試験成績の提出を必要としないものとする。