

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

1-(1) ラットにおける急性経口毒性試験

毒性資料No. 製剤-1

検体の純度：50%水和剤

組成・イプロジオン原体 ; 50.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 ; 50.0%

供試動物：SD系ラット、体重：55～85g、1群雌雄各5匹、(週齢の記載なし)

観察期間：7日間観察

投与方法：検体を水に懸濁させ、800、1250、2000、3200及び5000mg/kgの用量で胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 800、1250、2000、 3200、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 8000 (6480～9840)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1日から開始 投与後4日に終了
症状発現及び消失時間	投与後2時間から発現 投与後4日に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 1250
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

投与後2時間後、わずかに鎮静が認められ5000mg/kg投与では投与翌日に、3200mg/kg投与では投与後2～3日に死亡が認められた。

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。

1-(2) マウスにおける急性経口毒性試験

毒性資料No. 製剤-2

検体の純度：50%水和剤

組成・イプロジオン原体 ; 50.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 ; 50.0%

供試動物：0F1系マウス、体重：21~22 g、1群雌雄各5匹、(週齢の記載なし)

観察期間：15日間観察

投与方法：検体を蒸留水に懸濁させ、1800、2700、4000、6000、9000及び13000mg/kgの用量で強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を15日間観察した。体重を投与前、投与後5、10及び15日に測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 1800、2700、4000、6000、9000、13000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4100 (3000~5600) 雌 4900 (4000~6000)
死亡開始時間及び終了時間	開始時間不明 投与後9日に終了
症状発現及び消失時間	発現時間不明 投与後6時間に終了
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1800 雌 2700

致死用量では正向反射の消失、鎮静、呼吸困難などが認められ、衰弱して投与9日目までに死亡した。非致死用量では投与後6時間まで鎮静と呼吸困難が認められたが、体重には対照群と比して変化を認めなかった。

1-(3) ラットにおける急性経皮毒性試験

毒性資料No. 製剤-3

検体の純度：50%水和剤

組成・イプロジオン原体 ; 50.0%

鋳物質微粉、界面活性剤等 ; 50.0%

供試動物：SD系ラット、体重：160～200 g、1群雌雄各5匹、(週齢の記載なし)

観察期間：7日間観察

投与方法：検体を水に懸濁させ、2000mg/kgの用量でラットの皮膚に塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	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

投与後7日間の観察において、症状の発現や死亡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。

1-(3) . ウサギにおける急性経皮毒性試験

毒性資料No. 製剤-3

検体の純度：50%水和剤

組成・ イプロジオン原体 ; 50.0%

鋳物質微粉、界面活性剤等 ; 50.0%

供試動物：NZW系ウサギ、体重：2.6～3.2kg、1群雌雄各4匹、(週齢の記載なし)

観察期間：15日間観察

投与方法：予めウサギの背部を毛刈りし、検体を蒸留水に懸濁させて2000mg/kgの用量で皮膚に塗布した。その後アルミニウムホイールと絆創膏包帯で被覆した。24時間後に包帯を除去して、塗布部位を微温湯と石けん洗い、乾燥させた。

対照群についても検体の塗布を除いて同様に処理した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を15日間観察した。投与前、投与後5、10及び15日に体重を測定した。観察期間終了時には剖検して胸部及び腹部臓器について肉眼的に観察した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	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

投与後15日間の観察において、症状の発現や死亡は全く認められず、投与部位の皮膚に刺激作用も認めなかった。体重も対照群と同等に推移した。剖検においても肉眼的異常所見は全く認められなかった。

1-(5) ラット及びマウスにおける急性吸入毒性試験

毒性資料No. 製剤-5

検体の純度：50%水和剤

組成・ イプロジオン原体 ; 50.0%

銹物質微粉、界面活性剤等 ; 50.0%

供試動物：CD系ラット(Charles River(仏))、体重 190~225 g 1群雌雄各10匹
OF系マウス (IFFA-CREDO) 、体重 20~22 g 1群雌雄各10匹
(週齢の記載なし)

観察期間：15日間観察

暴露方法：検体及び空気の流速を一定に調節し、ガラス製噴霧器を使用して検体
13000mg/m³の濃度のエアゾールとして一定速度で動物を10匹入れた
30Lの容量の吸入室に導入し、4時間全身暴露させた。空気流量は
BROOKSの流量計で測定した。

検体は40%水性懸濁液とし、空気流量600L/時間とした。これはこれ
より検体濃度が高いか空気流量が少ない場合は噴霧化が不完全とな
るために選択した。

暴露条件：

実際濃度 (mg/m ³)	13000
チャンバー容積 (ℓ)	30
チャンバー内通気量 (ℓ /分)	10
暴露条件	エアゾール 4時間全身暴露

観察・検査項目：暴露中及び暴露後15日間、中毒症状及び生死を観察した。

体重は投与前、投与後5、10、15日に測定した。

試験終了時に剖検し、ラットについては胸部及び腹部臓器を肉眼的
に観察した。

結果：

投与方法	吸 入
投与量 (mg/m ³)	ラット及びマウス 雌雄 13000
LC ₅₀ (mg/ m ³)	ラット及びマウス 雌雄 >13000
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
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/ m ³)	雌雄 13000

ラット、マウス共に暴露中及びその後15日間の観察期間中、症状や死亡は
全く認めず、体重の推移においても対照群と比して差を認めなかった。
剖検においても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。

1-(6) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

毒性資料No. 製剤-6

検体の純度：50%水和剤

組成・ イプロジオン原体 ; 50.0%

鋳物質微粉、界面活性剤等 ; 50.0%

供試動物：NZW系ウサギ 雄、体重2.5～3.5kg、1群6羽、(週齢の記載なし)

観察期間：72時間

投与方法：予め毛刈りした正常皮膚及び擦過皮膚を検体適用部位とした。検体0.5gを少量の水でペースト状にしてガーゼでカバーした直径3cmのアルミニウム板に塗布し、正常及び擦過皮膚に貼付した。その後、絆創膏と包帯で固定し、24時間適用した。

観察項目：検体貼付24及び72時間後に、塗布部位の刺激性変化（紅斑、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を表に示した。

正常皮膚及び擦過皮膚共に、いずれの観察時間においても皮膚反応は全く認められなかった。

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間 (hrs)			
			正常皮膚		擦過皮膚	
			24	72	24	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
	浮腫	4	0	0	0	0

以上の結果、50%水和剤のウサギの皮膚に対する刺激性は認められなかった。

1-(7) ウサギを用いた眼刺激性試験

毒性資料No. 製剤-7

検体の純度：50%水和剤

組成・ イプロジオン原体 ; 50.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 ; 50.0%

供試動物：NZW系ウサギ 雄、体重2.5～3.5kg、1群6羽、(週齢の記載なし)

観察期間：7日間

投与方法：検体をそのまま(100%) 0.1g、または、30%及び10%の水性懸濁液を0.1mLウサギの左結膜囊に投与した。

観察項目：投与後1時間及び1、2、3、4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、個体別眼粘膜刺激指数(IOI)、平均眼粘膜刺激指数(AOI)及び急性眼粘膜刺激指数(AOI)を求め、KAY & CALANDRAの方法に準じて刺激性を判定した。

結果：製剤そのまま及び30%、10%懸濁液投与での観察結果を表1～3に示した。

製剤そのまま(100%)及び30%懸濁液では眼に刺激反応が認められた。
10%懸濁液では眼に対して刺激性変化は全く認めなかった。

以上の結果から、50%水和剤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、30%懸濁液ではごく軽度の刺激性があるものと考えられた。

また、10%懸濁液を眼に投与した場合は全く刺激性が認められなかった。

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。

表1 眼の観察結果

100%製剤

動物 番号	項目		最高 評点	投与後時間 (時間)					
				1	24	48	72	96	7日
1	角膜 混濁	程度	4	0	1	0	0	0	0
		面積	4	0	2	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
2	角膜 混濁	程度	4	0	1	0	0	0	0
		面積	4	0	2	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
3	角膜 混濁	程度	4	0	1	0	0	0	0
		面積	4	0	2	0	0	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
4	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0
		面積	4	0	4	2	1	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	1	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
5	角膜 混濁	程度	4	0	1	0	0	0	0
		面積	4	0	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
6	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0
		面積	4	0	4	2	1	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	1	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
合計*			660	12	122	24	10	0	0
平均			110	2.0	20.3	4.0	1.7	0	0

* Draize法による評価点 (最高110)

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2 眼の観察結果

30%懸濁液

動物 番号	項目		最高 評点	投与後時間（時間）					
				1	24	48	72	96	7日
1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0
合計*			660	12	4	0	0	0	0
平均			110	2.0	0.7	0	0	0	0

* Draize法による評価点（最高110）

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3 眼の観察結果

10%懸濁液

動物 番号	項目		最高 評点	投与後時間（時間）					
				1	24	48	72	96	7日
1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0
2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0
3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0
4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0
5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0
6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0
合計*			660	0	0	0	0	0	0
平均			110	0	0	0	0	0	0

* Draize法による評価点（最高110）

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-(8) モルモットを用いた皮膚感作性試験

毒性資料 No. 製剤-8

検体の純度：50%水和剤

組成・ イプロジオン原体 ; 50.0%
 鉍物質微粉、界面活性剤等 ; 50.0%

供試動物：Duunkin-Hartley系アルビノモルモット(約6~10週齢、体重294~396g)
 1群雌各20匹(検体投与の対照群では1群10匹)

観察期間：5週間

試験操作：[Buehler法]により行った。

試験濃度設定根拠；予備試験において、検体を2匹のモルモットの皮膚に投与し、一次刺激性を調べたところ、局所投与に使用できる最高濃度である50%(w/w)水溶液を投与しても皮膚に対して何ら刺激作用を示さなかったため、本試験では感作、惹起投与ともに50%(w/w)水溶液を用いることとした。しかし、本試験の感作期間中に刺激が認められたため、惹起投与では25%(w/w)水溶液を用いることにした。

また、陽性対照物質の2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) については感作投与において0.5%、惹起投与において0.1%(w/v)無水エタノール溶液を使用するものとした。

感作；各モルモットの左腹側部を刈毛し、検体の50%(w/w)水溶液あるいは陽性対照物質の0.5%(w/v)エタノール溶液を0.5mL、6時間閉塞貼布した。1過間の間隔で、さらに2回同様に貼付した。

惹起；最終感作の2週間後、各モルモットの両腹側部を刈毛し、右腹側部に検体の25%(w/w)水溶液0.4mLを閉塞貼布した。溶媒のみを左腹側部の刈毛した未処理部位を同様に処理した。

陽性対照群については、同様な方法で右腹側部の刈毛部位にDNCBの0.1%(w/v)エタノール溶液を処理した

観察項目：各感作貼付除去約24時間後、惹起貼付除去24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下に示した基準を用いて採点した。

- 0 - 肉眼的変化なし
- 1 - 散在性又は斑状の紅斑
- 2 - 中等度びまん性紅斑
- 3 - 強い紅斑と浮腫

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。

なお、対照群に反応が認められた場合は対照群で最も重症であった反応よりもさらに強い反応について試験群での陽性反応と判断した。

結果：検体処理群では感作期間中、数例に散在性の軽度の紅斑が認められた。

惹起貼付除去後24、48時間の観察で、検体処理部位または溶媒部位ともに皮膚に対する刺激作用は認められなかった。

なお、試験群1例が13日目に死亡したが、試験への影響は認めなかった。

一方、陽性対照群では感作期間中、軽度から中等度の紅斑、痂皮等が認められ、惹起貼付除去後24時間の観察では20匹中18匹に、48時間後の観察では20匹中17匹に対照群を上回る皮膚反応が認められた。

各観察時間における皮膚反応の判定結果を以下の表に示す。

	群		供 試 動 物 数	感 作 反 応 動 物 数										陽 性 率	
	適用濃度			24 時間					48 時間					24 時間	48 時間
	感 作	惹 起		皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検 体	50%	25%	19	19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0	0
		蒸留水		19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0	0
	蒸留水	25%	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		蒸留水		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽 性 対 照	0.5%	0.1%	20	0	2	18	0	18/20	0	3	17	0	17/20	90	85
	エタノール	0.1%	18	2	16	0	0/18	5	13	0	0	0/18	0	0	

陽性対照試験群の評点2以上が陽性反応に該当。

以上の結果より、イプロジオン50%水和剤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。

2-(1) ラットにおける急性経口毒性試験

毒性資料No. 製剤-16

検体の純度：40%水和剤（フロアブル）

組成・ イプロジオン原体 ; 40.0%

水、界面活性剤等 ; 60.0%

供試動物： SD系ラット、5～8週齢、体重：雄 143～172 g 雌 140～161g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体をそのまま2000mg/kg（1.73ml/kg:比重 1.16）の用量で胃
ゾンデを用いて強制経口投与した。

観察・検査項目：投与後30分、1、2、4時間後、その後は毎日1回一般症状の観察
を14日間にわたって観察した。体重測定を投与前、投与後7及び14日
に実施した。

試験終了時、全動物について剖検し、胸腔及び腹腔内を肉眼的に観察
した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ (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	投与後30分から発現 投与後2日に終了
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

症状として嗜眠、呼吸数低下、運動失調、うずくまり姿勢、眼瞼下垂及び
正向反射の消失も認められた。しかし、投与後1～2日後には症状は消失し、
死亡は全く認めなかった。

2-(2) マウスにおける急性経口毒性試験

毒性資料No. 製剤-17

検体の純度：40%水和剤（フロアブル）

組成・ イプロジオン原体 ; 40.0%

水、界面活性剤等 ; 60.0%

供試動物： CD1系マウス、体重：6～8週齢、雄 23～29 g 雌 20～24 g、
1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させ、2000、2515、3162、3976及び5000mg/kg
の用量で強制経口投与した。

観察・検査項目：投与後30分、1、2、4時間後、その後は毎日1回一般症状の観察
を14日間にわたって観察した。体重測定を投与前、投与後7及び14日
に実施した。

試験終了時、全動物について剖検し、胸腔及び腹腔内を肉眼的に観察
した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000、2515、3162、 3976、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2663 (2357～3009) 雌 2663 (2367～2997)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1日から開始 投与後3日*に終了
症状発現及び消失時間	投与後30分から発現 投与後2日に終了
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

* 切迫屠殺例

症状は全ての投与群で認められ、主な症状として、運動失調、うずくまり姿勢、嗜眠、眼瞼下垂、呼吸異常、正向反射の消失等が認められた。生存例では投与1～2日後までには症状は消失した。死亡例は2515mg/kg以上の投与群で認められ、投与1～2日後に死亡したが、雄3162mg/kg群の1例のみ瀕死となり投与後3日に切迫屠殺した。剖検においては、死亡例の肺に出血、赤色化を、肝に斑状の退色部位または暗色化、腎の暗色化が認められた。生存例及び切迫屠殺例では肉眼的異常所見は認めなかった。

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。

2-(3) ラットにおける急性経皮毒性試験

毒性資料No. 製剤-18

検体の純度：40%水和剤（フロアブル）

組成・ イプロジオン原体 ; 40.0%

水、界面活性剤等 ; 60.0%

供試動物： SD系ラット、約14週齢、体重：雄 233～251g 雌 219～252g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：投与前日に動物用バリカンを用いて動物の背部と側腹部を刈毛した。検体をそのまま2000mg/kgの用量でラットの皮膚に塗布し、塗布部位をガーゼで覆い粘着絆創膏で固定して24時間適用した。塗布24時間後に絆創膏をはずし、投与部位を蒸留水で湿らせた綿で清拭した。

観察・検査項目：投与後30分、1、2、4時間後、その後は毎日1回、14日間にわたって一般症状を観察した。体重測定は投与前、投与後7及び14日に実施した。試験終了時、全動物について剖検し、胸腔及び腹腔内を肉眼的に観察した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	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

投与後14日間の観察において、症状の発現や皮膚刺激性の徴候、死亡は全く認めなかった。

試験期間中体重は順調に増加した。

剖検においても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。

2-(4) ラットを用いた急性吸入毒性試験/ 40%水和剤（フロアブル）

毒性資料 No. 製剤-19

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「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）③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから、急性吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

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

2-(5) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

毒性資料No. 製剤-20

検体の純度：40%水和剤（フロアブル）

組成・ イプロジオン原体 ; 40.0%

水、界面活性剤等 ; 60.0%

供試動物：NZW系ウサギ 雌、12~16週齢、体重2.74~2.94kg、1群3羽

観察期間：72時間

投与方法：動物の背部を予め毛刈りした皮膚を検体適用部位とした。検体0.5mlをガーゼ（2.5×2.5cm）に塗布し、皮膚に貼付して外科用粘着テープで固定し、さらに伸縮性コルセットで覆って4時間適用した。貼付4時間後に被覆物を除去して蒸留水に浸した綿で清拭した。

観察項目：検体除去1、24、48及び72時間後に、塗布部位の刺激性変化（紅斑、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	1	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	3	2	0	0
	浮腫	12	3	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1	0.7	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0

検体除去1時間後の観察で全例に評点1の紅斑及び浮腫が認められた。24時間後では2例に紅斑を認めるのみとなり、48時間後には消失した。

以上の結果、40%水和剤（フロアブル）はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

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。

2-(6) ウサギを用いた眼刺激性試験

毒性資料No. 製剤-21

検体の純度：40%水和剤（フロアブル）

組成・ イプロジオン原体 ; 40.0%

水、界面活性剤等 ; 60.0%

供試動物：NZW系ウサギ 雄、12～16週齢、体重2.53～2.96kg、1群3羽

観察期間：72時間

投与方法：まず、ウサギ1羽に検体をそのまま0.1ml右結膜嚢に投与した。左眼は無処置対照とした。初期疼痛反応を観察した後、さらに2匹についても同様に投与した。

観察項目：投与後1、24、48及び72時間に角膜、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。

結果：観察結果を表に示した。

投与後1時間では全例で評点1の紅斑、2例では浮腫も認められた。24時間後では紅斑2例、浮腫1例、48時間後で紅斑を1例に認めるのみとなり、72時間後には全て消失した。なお、投与後48時間まで投与眼周囲に検体の残存が認められていた。

以上の結果から、40%水和剤（フロアブル）はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があるものと考えられた。

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。

表. 眼の観察結果

動物 番号	項目		最高 評点	投与後時間 (時間)			
				1	24	48	72
1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0
		浮腫	4	1	1	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
合計*			660	10	6	2	0
平均			110	3.3	2.0	0.7	0.0

* Draize法による評価点 (最高110)

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-(7)モルモットを用いた皮膚感作性試験

毒性資料 No. 製剤-22

検体の純度：40%水和剤（フロアブル）

組成・ イプロジオン原体 ; 40.0%
水、界面活性剤等 ; 60.0%

供試動物：Duunkin-Hartley系モルモット（約6～12週齢、体重300～380g）

1 群雌各 20 匹（検体投与の対照群では 1 群 10 匹）

観察期間：5 週間

試験操作：[Buehler 法]により行った。

試験濃度設定根拠；予備試験において、検体そのまま及び蒸留水で25、50及び75%に希釈した検体を2匹のモルモットに、あるいは検体そのまま及び75%希釈検体を本試験の対照動物と同じ処置を施した2匹のモルモットの皮膚に6時間塗布し、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、いずれの濃度においても皮膚に対して何ら刺激作用を示さなかった。このことから本試験では感作、惹起投与ともに検体をそのまま用いることとした。

感作；各モルモットの左腹側部を刈毛し、検体を0.5mL、吸水性布パッチ（約1.5×3.5cm）に塗布して皮膚に貼付して外科用粘着テープで固定した。さらにアルミホイルと伸縮性絆創膏で覆い、6時間閉塞貼布した。以後2～3日毎に同様の処置を行い全9回実施した。対照群には検体塗布を除いて同様に処置した

惹起；最終感作の10日後（28日目）、各モルモットの右腹側部を刈毛し検体を0.5mL、感作と同様の手順で6時間閉塞貼布した。

観察項目：；惹起検体の除去24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下に示した基準を用いて採点した。

- 0 - 肉眼的変化なし
- 1 - 散在性の軽度紅斑
- 2 - 中等度でびまん性紅斑
- 3 - 強い紅斑と浮腫

なお、対照群に反応が認められた場合は対照群で最も重症であった反応よりもさらに強い反応について試験群での陽性反応と判断した。

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

結果：各観察時間における皮膚反応の判定結果を表に示した。

検体処理群及び対照群のいずれにおいても、感作期間中及び惹起後の皮膚に刺激性反応は全く認められなかった。

表. 各観察時間における皮膚反応の判定結果

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率	
	適用濃度			24時間					48時間					24時間	48時間
	感作	惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体	100%	100%	19	19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0%	0%
	蒸留水	100%	9	9	0	0	0	0/9	9	0	0	0	0/9	0%	0%
陽性対照	0.5%	0.1%	20	0	2	17	0	17/19	0	2	17	0	17/19	89%	89%
	エタノール	0.1%	10	6	4	0	0	0/10	7	3	0	0	0/10	0%	0%

陽性対照試験はDNCB (2, 4-dinitrochlorobenzene) を用いて1991年2月8日～3月21日に実施

* DNCBはエタノールで調製

陽性対照試験：試験群の評点2以上が陽性反応に該当

以上の結果より、40%水和剤（フロアブル）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。

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-(1) ラットにおける急性経口毒性試験

毒性資料No.製剤-23

検体の純度：20%くん煙剤

組成・イプロジオン原体 ; 20.0%
塩素酸カリウム ; 11.5%
鉍物質微粉、発熱剤等 ; 68.5%

供試試験：Wistar-Imamichiラット、約6週齢、体重：雄152～172g、雌113～132g
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を滅菌蒸留水に懸濁し、体重100g当たり2ml の容量で強制単回経口投与した。投与前に約17時間絶食した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は、投与日(0日)、投与後7及び14日目に測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀ 5000
LD50値(mg/kg)	♂♀ >5000
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	投与直後から発現 投与後4日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 5,000

中毒症状としては、5,000mg/kgの雌雄の一部の動物で自発運動の低下、腹臥、流涎、下痢、口周囲の汚れ、よろめき歩行および下腹部の汚れ等が観察された。体重及び剖検所見では、雌雄共に被験物質投与の影響と考えら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。

3-(2) マウスにおける急性経口毒性試験

毒性資料No.製剤-24

検体の純度：20%くん煙剤

組成・イプロジオン原体 ; 20.0%

塩素酸カリウム ; 11.5%

鉍物質微粉、発熱剤等 ; 68.5%

試験動物：Crj：CD-1マウス（約6週齢、体重：雄23.8～27.0g、雌20.0～23.2g）
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を滅菌蒸留水で懸濁し、体重100g当たり2mlの容量で強制単回経口投与した。投与前に約17時間絶食した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は、投与日(0日)、投与後7、14日目に測定した。

試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀ 5000
LD50値(mg/kg)	♂♀ >5000
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	投与後1時間から発現 投与後3時間目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 5,000

中毒症状としては、5,000mg/kgの雄のみに投与後1時間に自発運動の低下が観察された。

体重及び剖検所見では、雌雄共に被験物質投与の影響と考えら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。

3-(3) ラットにおける急性経皮毒性試験

毒性資料No.製剤-23

検体の純度：20%くん煙剤

組成・イプロジオン原体 ; 20.0%

塩素酸カリウム ; 11.5%

鉍物質微粉、発熱剤等 ; 68.5%

試験動物：Wistar-Imamichiラット、約8週齢、体重：雄280～301g、雌191～215g
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を少量の滅菌蒸留水で湿らせて剪毛した躯幹背部に24時間塗布した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

体重は、投与日(0日)、投与後7、14日目に測定した。

試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	♂♀ 2000
LD50値(mg/kg)	♂♀ >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	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	♂♀ 2000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	♂♀ 2000

雌雄共に死亡例および中毒症状は認められなかった。

体重及び剖検所見では、雌雄共に被験物質投与の影響と考えら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。

3-(4) ラットにおける急性吸入毒性試験

毒性資料No.製剤-26

検体の純度：20%くん煙剤

組成・イプロジオン原体 ; 20.0%

塩素酸カリウム ; 11.5%

鉍物質微粉、発熱剤等 ; 68.5%

試験動物：Sprague-Dawley CDラット 雄7週齢、雌8週齢、体重：雄240～254g、雌204～238g 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間

暴露方法：検体を燃やして煙として吸入させた。

T S I 空気力学粒子径測定器を用いて粒度分布を測定した。

暴露条件：

実際濃度 (mg/m ³)	製剤濃度 (くん煙剤) : 76 有効成分濃度 : 34
粒子径分布 (%) 粒子径 (μm)	
10.0 <	98
4.0 <	50
1.0 <	16
平均粒子径 μm (空気力学的質量中位径)	4.1
チャンバー容積	10m ³
通気量	20600 /分
暴露条件	くん煙 (ダスト) 4時間 全身暴露

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。

体重は、1日目(暴露直前)、2、3、5、8および15日目(屠殺直前)に測定した。

試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

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。

結果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/)	♂♀ 76mg/m ³ (くん煙剤) 34mg/m ³ (有効成分)
LC50値 (mg/)	♂♀ > 76mg/m ³ (くん煙剤) > 34mg/m ³ (有効成分)
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	投与後15分から発現 投与後8日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ > 76mg/m ³ (くん煙剤) > 34mg/m ³ (有効成分)

中毒症状として暴露中あるいは暴露直後、呼吸（努力呼吸、喘ぎ）および分泌（流涎過多）反応が検体処置の症状として認められた。

体重の減少が暴露当日に認められたが時間の経過とともに回復した。

肉眼的病理検査では特記すべき変化は認められなかった。

3-(5) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

毒性資料No.製剤-27

検体の純度：20%くん煙剤

組成・イプロジオン原体 ; 20.0%
塩素酸カリウム ; 11.5%
鉍物質微粉、発熱剤等 ; 68.5%

供試動物：New Zealand 白色ウサギ 12 ~16週齢、体重：雄2,340~2,670g
1群雄2匹, 雌4匹 計6匹

観察期間：7日間

投与方法：検体の0.5gを0.5mlの蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚(2.5cm四方)に塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水で湿らせた綿棒を用いて拭き取った。

観察項目：塗布終了後1、24、48、72時間及び7日後に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize法(最高評点は紅斑・痂皮、浮腫各4点)に従って採点した。

また、24時間目と72時間目の試験部位の合計評点を平均することにより皮膚一次刺激性指数を求めた。この皮膚一次刺激性指数により刺激性の程度の分類を行った。

結果：観察され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	7日
1	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	6	5	2	2	0
	浮腫	24	5	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1	0.83	0.33	0.33	0
	浮腫	4	0.83	0	0	0	0

*判定基準の最高評点

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。

塗布1時間後に非常に軽度な紅斑と浮腫が認められたが、紅斑は7日後には消失し、浮腫は24時間後に消失した。7日後に1例の動物の塗布部位に落屑が認められた。皮膚一次刺激性指数は0.6であり、軽度の刺激性と分類された。

以上の結果から20%くん煙剤は、ウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

3-(6) ウサギを用いた眼刺激性試験

毒性資料No.製剤-28

検体の純度：20%くん煙剤

組成・イプロジオン原体	；20.0%
塩素酸カリウム	；11.5%
鉍物質微粉、発熱剤等	；68.5%

試験動物：New Zealand 白色ウサギ 12 ～16週齢、体重：雄2, 33～3, 47g
非洗眼群 雌6匹 洗眼群 雄2匹、雌1匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体の容量0.1ml (重量約78mg)を9匹の動物の右眼の結膜囊内に投与し、3匹は2～3分後に洗眼を行い、6匹については洗眼を行わなかった。各動物の左眼を対照とした。

試験項目：投与後1、24、48、72時間、7及び14日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化をDraize法（最高評点は角膜、結膜浮腫各4点；虹彩2点；結膜発赤3点）に従って採点した。さらに得られた評点より、Kay and Calandra の分類基準に従って刺激性の程度の分類を行った。

結果：観察した刺激性変化の採点を表に示した。

角膜及び虹彩の刺激性変化として投与後1時間の観察から角膜、混濁および虹彩の炎症が洗眼群、非洗眼群とも認められた。結膜の刺激性変化（発赤、浮腫、分泌物）が投与後1時間の観察から洗眼群、非洗眼群ともに認められた。これらの変化は投与後7日後あるいは14日後には消失した。

以上の結果から、20%くん煙剤はウサギの眼粘膜に対して、中程度の刺激性があると思われた。なお、洗眼により刺激性は弱められると考えられる。

眼の刺激性変化

動物 番号	項目		最高 評点	投与後時間 (時間)						
				1	24	48	72	7日	14日	
非 洗 眼 群	1	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0
			面積	4	4	2	2	2	0	0
		虹彩		2	1	1	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	0	0
			浮腫	4	2	2	2	2	0	0
			分泌物	3	3	3	2	2	0	0
	2	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0
			面積	4	4	2	1	1	0	0
		虹彩		2	1	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	0
			浮腫	4	2	2	1	1	0	0
			分泌物	3	2	3	0	0	0	0
	3	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0
			面積	4	4	2	1	1	0	0
		虹彩		2	1	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	0
			浮腫	4	2	2	1	0	0	0
			分泌物	3	3	0	0	0	0	0
	4	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0
			面積	4	0	3	2	2	0	0
		虹彩		2	0	1	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	1	0
			浮腫	4	2	2	2	2	1	0
			分泌物	3	2	3	3	2	0	0
5	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0	
		面積	4	4	3	2	2	0	0	
	虹彩		2	1	1	1	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	2	2	1	0	
		浮腫	4	2	2	2	1	0	0	
		分泌物	3	2	3	1	0	0	0	
6	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	0	
		面積	4	0	1	1	0	0	0	
	虹彩		2	1	1	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
		分泌物	3	2	0	0	0	0	0	
合計*			660	97	163	120	86	10	0	
平均			110	16.2	27.2	20.0	14.3	1.7	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.0	1.0	1.0	0	0	0	
		面積	4	4.0	1.0	1.0	0	0	0	
	虹彩		2	1.0	0.33	0.0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.67	1.33	1.33	0.33	0	0	
		浮腫	4	1.67	1.33	0.67	0	0	0	
		分泌物	3	1.0	0.33	0.0	0	0	0	
合計*			110	13.7	12.7	9.0	0.7	0.0	0.0	

* Draize法による評価点 (最高110)

[{角膜の評点(E) × (F) × 5} + {虹彩の評点(D) × 5} + [結膜の評点 {(A)+(B)+(C)} × 2]]

3-(7) モルモットを用いた皮膚感作性試験

毒性資料No.製剤-29

検体の純度：20%くん煙剤

組成・イプロジオン原体	；20.0%
塩素酸カリウム	；11.5%
鉍物質微粉、発熱剤等	；68.5%

供試動物：Dunkin-Hartley 系モルモット、1群 雌20匹（陽性対照は10匹）、
約8～12週齢、体重：334～449g

観察期間：約4週間

方法：Maximization 法

投与量設定根拠；皮内注射に用いる濃度の選択は検体1%あるいは5%W/V英国薬局方液体パラフィンを2匹のモルモットに皮内注射し、局部壊死潰瘍あるいは組織的毒性を引き起こさない濃度を選択した。

局所感作に用いる濃度の選択は検体50%、25%、10%および5%W/Wの95%エタノール溶液を2匹のモルモットに適用し、48時間の閉塞暴露後、軽度から中程度の皮膚刺激性を引き起こした濃度を選択した。

局所惹起に用いる濃度の選択は、検体50%、25%、10%および5%W/Wの95%エタノール溶液を2匹のモルモットに適用し、24時間閉塞暴露後、最大無刺激濃度とそれより低い1つの濃度を選択した。

以上に基づき、皮内注射の濃度は5%W/V、局所感作には50%W/W、局所惹起に25%および10%W/Wを選択した。

感 作：各動物の肩部の約4×6cmの範囲の被毛を刈り、下記①から③の調製液各0.1mLを左右2ヶ所ずつ（計6ヶ所）に皮内注射した。

①フロインド完全アジュバントと蒸留水の等容量混合液

②検体5%（W/V）の英国薬局方液体パラフィン溶液

③検体5%（W/V）の完全アジュバントと英国薬局方液体パラフィンの等容量混合液

対照群については検体を含まない調製液を同様に皮内注射した。

皮内注射1週間後に、同部位の被毛を刈毛し、検体50%W/Wの95%エタノール溶液を約4×2cmのろ紙に含ませて、48時間閉塞塗布した。

対照群には検体を含まない95%エタノール溶液のみを同様に処理した。

陽性対照物質（DNCB）については、下記の通りとした。

- ①フロインドの完全アジュバントと蒸留水の等容量混合液
- ②DNCB0.1%W/Vの英国薬局方落花生油
- ③DNCB0.1%W/Vのフロインド完全アジュバントと英国薬局方落花生油の等容量混合液

対照群については検体を含まない調製液を同様に皮内注射した。

皮内注射1週間後に、同部位の被毛を刈毛し、DNCB1.0%W/Wの無水エタノール溶液を約4×2cmのろ紙にしみ込ませて48時間閉塞塗布した。

対照群には検体を含まない無水エタノール溶液のみを同様に処理した。

惹起：皮内注射から21日目に各動物の両脇腹の約5×7cmの範囲の被毛を刈り、右脇腹には検体25及び10%W/Wの95%エタノール溶液、また、左脇腹には95%エタノール溶液のみを24時間閉塞塗布した。

陽性対照物質（DNCB）については、同様に右脇腹にはDNCB0.25及び0.1%W/Wの無水エタノール溶液、左脇腹には無水エタノール溶液のみを処理した。

観察項目：惹起終了24時間および48時間後に紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の採点基準に従って評価した。

- 0 = 変化なし
- 1 = 散在性の軽度の紅斑
- 2 = 中程度瀰慢性紅斑
- 3 = 強い紅斑及び浮腫

結果：惹起後及び再惹起後の各観察時間における変化が認められた動物数を表に示した。

24時間後、検体処置群において一部の動物に散在性軽度紅斑が認められ、最大で陽性率45%を示した。48時間後では消失し皮膚反応は認められなくなった。

陰性対照群の動物には皮膚反応は認められなかった。

陽性対照群においては散在性軽度紅斑あるいは中程度及び、びまん性紅斑が認められた。

陽性対照試験の結果が明瞭でなかったため、結果を確認するために検体及び陽性対照物質の両方で最初の惹起後14日目に再惹起を行った。再惹起では検体処置群では24時間後で陽性率が最大20%認められたが、初回の惹起時と同様に48時間後には消失した。

以上の結果、ロブルールくん煙剤はモルモットに対して皮膚感作性を有すると判断される。

表. 皮膚反応の結果 (1回目)

試験群				動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
					24時間後					48時間後						
					評点					評点					24時間	48時間
	感作	惹起		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計			
検体	試験群	50% 検体*	25% 検体	20	11	9	0	0	9/20	20	0	0	0	0/20	45	0
			10% 検体		16	4	0	0	4/20	20	0	0	0	0/20	20	0
	対照群	95% エタノール	25% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
			10% 検体		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照	試験群	1.0% DNCB	0.25%DNCB	10	3	7	0	0	7/10	9	1	0	0	1/10	70	10
			0.1%DNCB		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	対照群	無水 エタノール	0.25%DNCB	10	5	5	0	0	5/10	8	2	0	0	2/10	50	20
			0.1%DNCB		7	3	0	0	3/10	9	1	0	0	1/10	30	10

表. 皮膚反応の結果 (再惹起)

試験群				動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
					24時間後					48時間後						
					評点					評点					24時間	48時間
	感作	惹起		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計			
検体	試験群	50% 検体*	25% 検体	20	16	4	0	0	4/20	20	0	0	0	0/20	20	0
			10% 検体		20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	対照群	95% エタノール	25% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
			10% 検体		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照	試験群	1.0% DNCB	0.25%DNCB	10	0	4	6	0	10/10	1	9	0	0	9/10	100	90
			0.1%DNCB		0	8	2	0	10/10	9	1	0	0	1/10	100	10
	対照群	無水 エタノール	0.25%DNCB	10	9	1	0	0	1/10	10	0	0	0	0/10	10	0
			0.1%DNCB		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

*検体は95%エタノールで調製

陽性率 = 感作反応1以上を示した動物数 / 供試動物数 × 100

3. 参考試験

(1) 急性毒性試験 / 皮下及び腹腔投与の一覧 (参考資料)

毒性資料No.参考-1

試験機関			
報告書作成年			
検体の純度 (%)	98.2	98.2	100
動物種	ラット (CD系)	ラット (CD系)	ラット (CD系)
投与方法	皮下	腹腔	腹腔
1群当り動物数	♂♀ 各 10	♂♀各 10	♂♀各 5
投与量 (mg/kg)	1350, 2000, 3000, 4500	400, 600, 900, 1350, 2000, 3000	400, 600, 900, 1350, 2000, 3000
観察期間	10 日間	10 日間	15 日間
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀ >4500	♂ 1330 ♀ 700	♂ 2400 ♀ 1200
一般症状	正常	流涙, 筋緊張の低下, 沈うつ, 呼吸緩除, 呼吸困難, 四肢ならびに全身性麻痺	筋弛緩を伴う沈うつ, 正向反射の消失および呼吸緩除
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	24 時間開始 96 時間終了	24 時間開始 114 時間終了
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 4500	♂ 600 ♀ 400	♂ 1350 ♀ 900

試験機関		
報告書作成年		
検体の純度 (%)	98.2	98.2
動物種	マウス (CD1系)	マウス (CD1系)
投与方法	皮下	腹腔
1群当り動物数	♂♀各 10	♂♀各 10
投与量 (mg/kg)	2000, 3000, 4500, 6700	400, 600, 900, 1350, 2000, 3000
観察期間	10 日間	10 日間
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀ >6700	♂ 900 ♀ 625
一般症状	正常	流涙, 筋緊張の低下, 沈うつ, 呼吸緩除, 呼吸困難, 四肢ならびに全身性麻痺
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	24 時間開始 114 時間終了
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 6700	♂ 600 ♀ 400

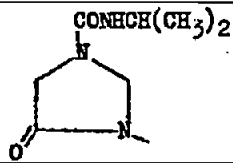
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(2) 眼への影響に関する確認試験 (参考資料)

(ラットを用いた5ヶ月間反復経口投与毒性試験)

毒性資料No.参考-2

試験目的:

薬剤:	構造	R	薬剤名 (純度)
			検体; イプロジオン

供試動物: CD (チャールスリバー (仏)) 系ラット、1群雌雄各15匹、約4週齢

投与期間: 5ヶ月間

投与方法: 検体ならびに陽性対照物質を、150、500および1000ppmの濃度で飼料に混入し、5ヶ月間にわたって摂食させた。なお、飼料のみを与えた対照群 (0ppm) を設けた。飼料は毎週調製した。

観察・検査項目および結果:

一般症状および死亡率; 一般症状を毎日観察した。

イプロジオン投与群に一般症状、眼の変化ならびに死亡は認めなかった。

表.

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)						
動物数						
白内障 (%)						

体重；12週までは毎週、その後は隔週で体重を測定した。

イプロジオン投与群では1000ppmの雄で11週のみ有意な低値が認められた ($P < 0.01$, 91*)。また、雌では500ppmおよび1000ppmで14週のみ有意な低値が認められた (いずれも $P < 0.05$, 93*)。しかし全て単発の変化で、試験を通して雌雄いずれの投与群も対照群とほぼ一致した体重推移を示した。従って、いずれのわずかな体重変化も投与による影響とは思われなかった。

* (ANOVA + Student's t-test, 数値は対照を100とした場合の値)

摂餌量・検体摂取量；8週までは毎週、その後隔週で摂餌量を測定した。

イプロジオン投与群では雄の全投与群、雌の150ppmの摂餌量は対照群と同等であった。雌の500ppm以上では2週目まで、および10週以降で対照に比してやや低い(15%以内)傾向があったが体重への明らかな影響がなく、毒性影響とは考えられなかった。

試験期間中の検体摂取量を以下に示した。

表. 検体摂取量 (mg/kg/日)

投与用量 (ppm)		150	500	1000
イプロジオン 投与群	雄	9.87	33.4	65.1
	雌	10.9	37.2	71.0

申請者により算出

血液学的検査；投与終了時、各群雌雄5例について以下の項目を検査した。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血液凝固時間

イプロジオン投与群のいずれも投与に関連する変動を認めなかった。

血液性化学的検査；投与終了時、各群雌雄5例について以下の項目を検査した。

糖、BUN、ASAT、ALAT、ALP、BSP 検査

イプロジオン投与群
変動を認めなかった。

のいずれも投与に関連する

尿検査；投与終了時、各群雌雄 10 例について以下の項目を検査した。

糖、蛋白、ウロビリリン、ビリルビン

イプロジオン投与群
変動を認めなかった。

のいずれも投与に関連する

臓器重量；試験終了時、全動物を屠殺して剖検して以下の臓器重量を測定した。また対体重比も求めた。

肝臓、心臓、脾臓、甲状腺、副腎、腎臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮

イプロジオン投与群において心臓、腎臓および肝臓の実重量に有意な変動を認めしたが、対体重比に有意な変化がなく、用量との関係も明らかでなかった。また、組織学的検査で関連する所見も認められていないこのから、投与に関連したものは考えなかった。

統計学的に有意差の認められた項目を表に示す。

表. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		150	500	1000	150	500	1000
イプロジオン投与群							
最終体重							
心臓	実重量		↓86	↓89			
腎臓	実重量			↓84		↓83	
肝臓	実重量					↓89	

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。

↑↓ : $P < 0.05$, ▲▼ : $P < 0.01$ (共分散分析)
数値は対照を 100 とした場合の値

組織学的検査 ; 試験終了時、以下の臓器および組織を固定して標本を作製し、各群雌雄各 10 例 (眼および視神経は 5 例) について鏡検した。

肝臓、心臓、脾臓、甲状腺、副腎、腎臓、精巣、卵巣、前立腺、子宮、食道、胃、小腸、大腸、膵臓、唾液腺、気管、肺、大動脈、腸間膜リンパ、胸腺、上皮小体、下垂体、骨格筋、膀胱、精巣上体、精囊、脳、脊髄、眼、視神経

イプロジオン投与群に投与に関連した所見は認めなかった。

イプロジオン投与による白内障の誘発は認めなかった。また、他の検査項目においてもイプロジオン投与の影響は認めなかった。

本試験におけるイプロジオンの無毒性量は、雌雄共 1000ppm (雄 65.1 mg/kg/日, 雌 71.0 mg/kg/日) であった。