

農薬評価書

イプロベンホス

2009年4月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) ラット	7
(2) マウス	9
2. 植物体内運命試験	10
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	11
(2) 土壌吸着試験	12
4. 水中運命試験	12
(1) 加水分解試験	12
(2) 水中光分解試験	12
5. 土壌残留試験	13
6. 作物等残留試験	13
(1) 作物残留試験	13
(2) 魚介類における最大推定残留値	13
7. 乳汁移行試験	13
8. 一般薬理試験	14
9. 急性毒性試験	14
(1) 急性毒性試験	14
(2) 急性遅発性神経毒性試験	17
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17
11. 亜急性毒性試験	18

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2) 90日間亜急性毒性試験/回復試験(ラット)	18
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①	18
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②	19
(5) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
(6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	19
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	20
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	21
13. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖/発生毒性併合試験(ラット)	21
(2) 2世代繁殖試験(ラット)	22
(3) 発生毒性試験(ラット)	23
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	23
14. 遺伝毒性試験	23
15. その他の試験	26
(1) <i>in vitro</i> におけるChE活性阻害試験	26
(2) ChE活性測定試験(ヒト)	27
Ⅲ. 食品健康影響評価	28
・別紙1: 代謝物/分解物略称	31
・別紙2: 検査値等略称	32
・別紙3: 作物残留試験成績	33
・参照	35

<審議の経緯>

- 1967年 3月 7日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007年 8月 2日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007年 12月 18日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1218001 号）、関係書類の接受（参照 2~3）
2007年 12月 20日 第 220 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 5）
2008年 1月 28日 第 11 回農薬専門調査会確認評価第三部会（参照 6）
2009年 2月 24日 第 48 回農薬専門調査会幹事会（参照 7）
2009年 3月 12日 第 277 回食品安全委員会（報告）
2009年 3月 12日 より 4月 10日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 4月 21日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年 4月 23日 第 283 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳
林 真（座長代理）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
白井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎	若栗 忍

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

要 約

有機リン系殺菌剤である「イプロベンホス」(CAS No. 26087-47-8)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びヒヒ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、イプロベンホス投与による影響は主に ChE 活性阻害及び肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の3.54 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.035 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：イプロベンホス

英名：iprobenfos (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：S-ベンジル O,O-ジイソプロピル ホスホロチオエート

英名：S-benzyl O,O-diisopropyl phosphorothioate

CAS (No. 26087-47-8)

和名：O,O-ビス(1-メチルエチル)-S-(フェニルメチル)ホスホロチオエート

英名：O,O-bis(1-methylethyl)-S-(phenylmethyl)phosphorothioate

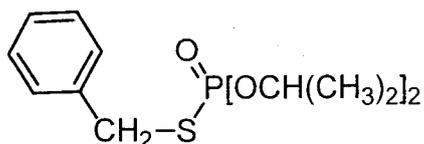
4. 分子式

C₁₃H₂₁O₃PS

5. 分子量

288.34

6. 構造式



7. 開発の経緯

イプロベンホスは、クミアイ化学工業株式会社により開発された浸透移行性の有機リン系殺菌剤であり、稲のいもち病等に効果を示す。作用機構はリン脂質生合成阻害と考えられている。2007年までにインド等8カ国で登録が取得されている。

日本では1967年3月7日に初回農薬登録された。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。
（参照 2）

各種運命試験（II.1~4）は、イプロベンホスの硫黄を ^{35}S で標識したものの（ ^{35}S -イプロベンホス）、ベンゼン環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（[ben- ^{14}C]イプロベンホス）及び片方のイソプロピル基の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[iso- ^{14}C]イプロベンホス）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はイプロベンホスに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に ^{35}S -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 50 mg/kg 体重¹で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

イプロベンホスの吸収は速やかであり、血漿中放射能は投与 6 時間後に最高濃度（ C_{\max} ）に達し、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は 12 時間以内であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	50
T_{\max} (時間)	6
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	48.8*
$T_{1/2}$ (時間)	12 以内

* : 計算値

b. 吸収率

排泄試験[1. (1)④]より得られた投与後 24 時間の尿中排泄率が総投与放射能 (TAR) の 85%であったことから、吸収率は 85%以上であると考えられた。（参照 2）

¹ [1. (1)]において 50 mg/kg 体重は、 ^{35}S -イプロベンホス 78 mg 及び非標識イプロベンホス 222 mg をオリーブ油 30 mL に混合し、その 1 mL (50 mg/kg 体重相当) がラットに投与された。

② 分布

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に ^{35}S -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 3 時間後において放射能は、肝臓 (1.0% TAR)、血漿 (0.5% TAR)、腎臓 (0.3% TAR)、精巣 (0.07% TAR)、肺 (0.06% TAR)、脳 (0.05% TAR) 等に多く分布した。残留放射能濃度は投与 3 または 6 時間後に最大値を示し、血漿中濃度の減少とともに経時的に減少した。(参照 2)

③ 代謝物同定・定量

Wistar ラット（一群雄 3 匹） ^{35}S -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与放射能の大部分は尿中に排泄されるので、尿を試料として試験が実施された。尿中に排泄された放射能のうち、水溶性画分からは総残留放射能 (TRR) の 99%、トルエン可溶性画分中からは 1% TRR 認められた。水溶性画分中残留放射能の 54.0% が B、21.1% が D、14.3% が E であった。また、トルエン可溶性画分中残留放射能の 31.7% が親化合物、その他に数種類の未同定代謝物が認められた。

イプロベンホスの主要代謝経路は、ベンジル基の脱離による B、イソプロピル基の脱離による D 及びリン酸の分解による E の生成であると推定された。(参照 2)

④ 排泄

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に ^{35}S -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

排泄は投与後 24 時間でほぼ完了し、放射能の大部分は尿中に排泄された。(参照 2)

表 2 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量		50 mg/kg 体重
投与後 6 時間	尿	40
	糞	2
投与後 24 時間	尿	85
	糞	9

(2) マウス

① 吸収

a. 血中濃度推移

ddY マウス（一群雄 3 匹）に ^{35}S -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 200 mg/kg 体重²で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

マウスにおける血漿中放射能濃度推移は表 3 に示されている。

イプロベンホスの吸収は速やかであり、血漿中放射能は投与 3 時間後に最高濃度に達し、 $T_{1/2}$ は 8 時間以内と推定された。（参照 2）

表 3 血漿中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	200
T_{\max} (時間)	3
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.2*
$T_{1/2}$ (時間)	8 以内

* : 計算値

b. 吸収率

排泄試験 [1. (2) ③] より得られた投与後 24 時間の尿中排泄率が 67% TAR であったことから、吸収率は 67% 以上であると考えられた。（参照 2）

② 分布

ddY マウス（一群雄 3 匹）に ^{35}S -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 3 時間後において放射能は、腎臓 (0.4% TAR)、肝臓 (0.39% TAR)、肺 (0.04% TAR)、血漿 (0.03% TAR)、精巣 (0.02% TAR) に分布し、その他の臓器では低かった。（参照 2）

③ 排泄

ddY マウス（一群雄 3 匹）に ^{35}S -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

² [1. (2)] において 200 mg/kg 体重は、 ^{35}S -イプロベンホス 78 mg 及び非標識イプロベンホス 42 mg をオリーブ油 15 mL に混合し、その 0.5 mL (200 mg/kg 体重相当) がマウスに投与された。

排泄は 24 時間でほぼ完了し、放射能の大部分は尿中に排泄され、糞中への排泄はわずかであった。(参照 2)

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量		200 mg/kg 体重
投与後 6 時間	尿	40
	糞	12
投与後 24 時間	尿	67
	糞	12

2. 植物体内運命試験

[ben-¹⁴C]イプロベンホスまたは[iso-¹⁴C]イプロベンホスを粒剤として混合調製し、8.6 kg ai/ha となるように水稻（系統：Japonica）の出穂 7 日前に水面施用、もしくは[ben-¹⁴C]イプロベンホスを DL 粉剤として混合調製し、1.2 kg ai/ha となるように慣行収穫期 21 日前に水稻体に散布し、イプロベンホスの水稻における植物体内運命試験が実施された。

水稻試料中の放射能濃度は表 5、水稻試料中の代謝物は表 6 に示されている³。

[ben-¹⁴C]イプロベンホス及び[iso-¹⁴C]イプロベンホス粒剤処理区では、処理 21 日後の全放射能濃度は茎葉部と根部で類似していたが、登熟期の稲わら以外の試料中残留放射能は、[ben-¹⁴C]イプロベンホス粒剤処理区の方が低かった。DL 粉剤処理区における放射能濃度は、いずれの試料も粒剤処理区試料から得られた値よりもはるかに低かった。残留放射能は主に稲わらで多く検出された。

可食部となる玄米中からは、[ben-¹⁴C]イプロベンホス粒剤処理区では G、[ben-¹⁴C]イプロベンホス DL 粉剤処理区では親化合物、[iso-¹⁴C]イプロベンホス DL 粉剤処理区では C が最も多く認められた。茎葉部及び根部からは親化合物が最も多く認められ、稲わら及びもみ殻からは親化合物、分子量が 182 の未同定代謝物 MW182、C 等が多く認められた。

イプロベンホスの水稻中における主要代謝経路は、*S*-ベンジル基メチレンの酸化により不安定な中間体が生成され、中間体が B 及び F に開裂後、B の酸化により C が生成、F の水酸化により G が生成される経路であると推定された。(参照 2)

³ 表 5 及び 6 共通：玄米、稲わら及びもみ殻は、[ben-¹⁴C]イプロベンホス粒剤及び[iso-¹⁴C]イプロベンホス粒剤処理区では処理 69 日後、[ben-¹⁴C]イプロベンホス DL 粉剤処理区では処理 21 日後に収穫された。茎葉部及び根部はいずれの処理区においても処理 21 日後に収穫された。

表 5 水稻試料中の放射能濃度 (mg/kg)

標識体	[ben- ¹⁴ C]イプロベンホス		[iso- ¹⁴ C]イプロベンホス
	8.6 kg ai/ha (粒剤)	1.2 kg ai/ha (DL 粉剤)	8.6 kg ai/ha (粒剤)
茎葉部	39.3		33.9
根部	9.77		7.54
玄米	2.67	0.09	14.0
稲わら	54.5	5.55	61.7
もみ殻	17.1	1.14	51.0

表 6 水稻試料中の代謝物 (%TRR)

標識体	[ben- ¹⁴ C]イプロベンホス		[iso- ¹⁴ C]イプロベンホス
	8.6 kg ai/ha (粒剤)	1.2 kg ai/ha (DL 粉剤)	8.6 kg ai/ha (粒剤)
茎葉部	親化合物 (30.8)、F (13.9)、 MW182 (6.6)、D (6.5)、 E (6.0)、G (3.9)		親化合物 (35.7)、C (29.7)、 B (9.8)、D (1.7)
根部	親化合物 (34.4)、F (12.4)、 MW182 (3.9)、D (6.1)、 E (1.0)		親化合物 (73.2)、C (3.8)、 B (3.4)、D (0.7)
玄米	G (25.1)、D (6.4)、親化 合物 (0.7)	親化合物 (33.3)、G (22.2)、 F (11.1)、E (7.8)	C (79.4)、B (9.4)、親化 合物 (2.2)
稲わら	親化合物 (16.3)、MW182 (21.8)、F (8.0)、D (7.2)、	親化合物 (27.4)、D (6.1)、 G (5.2)、F (4.1)	C (19.3)、親化合物 (13.2)、 D (2.5)、B (2.1)
もみ殻	MW182 (10.5)、親化合物 (7.3)、G (5.8)、D (5.6)、 F (4.0)	親化合物 (39.4)、F (5.3)、 G (3.5)、D (2.6)、E (2.6)	C (73.7)、親化合物 (1.4)、 B (0.7)、D (0.5)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[ben-¹⁴C]イプロベンホスまたは[iso-¹⁴C]イプロベンホスをシルト質埴土（静岡）に乾土あたり 8.5 mg/kg（8.5 kg ai/ha 相当量）となるようにそれぞれ添加し、約 25℃の暗条件下で 6 カ月間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

イプロベンホスは好氣的湛水条件下で比較的緩やかに分解され、2 種類の速度式で算出された推定半減期は 165~201 日（一次速度式）及び 160~189 日（Gustafson 式）であった。主要分解物は J であり、処理 90 日後で総処理放射能（TAR）の 17.2%、184 日後で 18.2%検出された。その他に処理 184 日後で C が 2.9%TAR、D 及び I が 1%TAR 未満検出された。結合性残留物が比較的多く、処理 184 日後の[ben-¹⁴C]イプロベンホ

ス処理区で 26.8%TAR、[iso-¹⁴C]イプロベンホス処理区で 11.5%TAR 検出された。その大部分はフミン画分に分布していた。

好氣的湛水土壌中におけるイプロベンホスの主要分解経路は、ベンジルエステルの加水分解により生じたイソプロピルチオリン酸から J の生成、また、ベンジルラジカルの開裂及びアルキル基の分解により最終的には CO₂ にまで分解される経路であると推定された。(参照 2)

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [砂壤土 (群馬)、埴壤土 (茨城及び静岡) 及び壤質砂土 (静岡)] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.18~10.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 247~580 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[ben-¹⁴C]イプロベンホスを pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 5 mg/L となるように添加し、25°C で 32 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。各緩衝液中におけるイプロベンホスの残存率は、処理 32 日後で 90.1~91.3%TAR であり、推定半減期は 207~209 日であった。分解物として D が 8.9~9.7%TAR 生成し、pH による差はほとんど認められなかった。

イプロベンホスの加水分解経路は、リン酸部分のエステル基が水分子 (あるいは水酸化物イオン) で求核的に置換されて D を生成するが、本条件下では大部分が安定と考えられた。(参照 2)

(2) 水中光分解試験

[ben-¹⁴C]イプロベンホスを滅菌蒸留水 (pH 5.7) 及び滅菌自然水 (河川水、静岡、pH 7.8) に 5 mg/L の用量で添加し、25°C でキセノンアークランプ光 (光強度: 51.5 W/m²、測定波長: 300~400 nm) を 120 時間照射し、水中光分解試験が実施された。

イプロベンホスの推定半減期は、滅菌蒸留水で 770 時間、滅菌自然水では 154 時間、東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ 213 日及び 42.4 日であった。分解物として、120 時間後に K が 4.6~7.8%TAR、その他 L、M、N 及び O がいずれも 2.3%TAR 未満検出された。

イプロベンホスの水中光分解経路は、C-S 結合の開裂により K が生成した後、ベンゼン環の水酸化またはアルコール部位の酸化を受けると推

定された。(参照 2)

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土①及び②（静岡）、沖積土・壤土（兵庫）、火山灰土・軽埴土（茨城）ならびに沖積土・砂質埴土（高知）を用いた土壌残留試験が実施された。結果は表 7 に示されている。(参照 2)

表 7 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験（水田状態）	濃度	土壌	推定半減期（日）
圃場試験	8.5 kg ai/ha 2回散布	沖積土・埴壤土①	15
		沖積土・壤土	15
		火山灰土・軽埴土	<7
		沖積土・砂質埴土	<7
容器内試験	51 mg/kg	沖積土・埴壤土②	28
	10.0 mg/kg	沖積土・砂質埴土	≥90
		火山灰土・軽埴土	14~30

※容器内試験で純品、圃場試験では粒剤（17.0%）を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いてイプロベンホスを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。イプロベンホスの玄米における最高値は、粒剤施用区の最終散布 27 日後に収穫した試料の 0.165 mg/kg、稲わらにおける最高値は、最終処理 30 日後（箱施用 1 回及び田面水施用 2 回処理後）に収穫した試料の 32.0 mg/kg であった。(参照 2)

(2) 魚介類における最大推定残留値

イプロベンホスの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

イプロベンホスの水産 PEC は 4.2 µg/L、BCF は 14（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.29 mg/kg であった。(参照 4)

7. 乳汁移行試験

ホルスタイン種乳牛（1 群 2 頭）にイプロベンホスを 14 日間混餌（0、52.5 及び 525 mg/頭/日）投与し、乳汁移行試験が実施された。投与開始 0、1、3、7 及び 14 日、投与終了 3 及び 7 日後の乳汁が分析された。

投与開始日から投与終了 7 日後まで、搾乳した試料中イプロベンホスはすべて定量限界未満（0.0025 mg/kg 未満）であった。(参照 2)

8. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 2)

表 8 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 10	100、300、1,000 (経口)	300	1,000	よろめき歩行、流涎(投与後 30 分には回復)
	自発運動量	ICR マウス	雄 10	100、300、1,000 (経口)	300	1,000	10 分後に有意な低下、140 分後に有意な上昇がみられた。
呼吸器系	呼吸数 呼吸振幅 血圧 心拍数 心電図 上記項目に対する ACh 及び Adr の影響	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0.2、1、5、25 (静脈内注射)	0.2	1	呼吸数：1 mg/kg 体重投与群で一過性増加、5 mg/kg 体重以上投与群で増加。 呼吸振幅：5 mg/kg 体重以上投与群で一過性減少、25 mg/kg 体重投与群で減少。 血圧：5 mg/kg 体重投与群で一過性下降、25 mg/kg 体重投与群で下降後上昇し、その後回復。 心拍数：5 mg/kg 体重以上投与群で一過性減少。 心電図：25 mg/kg 体重投与群で徐脈を伴うわずかな R-R 間の延長。 ACh 及び Adr 反応への影響なし。
平滑筋	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 5~6	1×10^{-6} ~ 3×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-6} g/mL	1×10^{-5} g/mL	ACh 及び His による収縮へ抑制的に作用。
	摘出子宮	Wistar ラット	雌 5~6	1×10^{-6} ~ 3×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-6} g/mL	1×10^{-5} g/mL	ACh 及び His による収縮へ抑制的に作用。
肝機能	BSP 排泄能	Wistar ラット	雄 10	30、100、300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重投与群で BSP 排泄抑制がみられた。

※投与溶媒は 0.5%CMC 生理食塩水液を用いた。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

イプロベンホス(原体)を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 2)

表9 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	790	680	動作緩慢、腹臥、呼吸促迫、挙尾、痙攣、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛（症状はすべて投与後 4 日には回復） 518 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 622 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	1,280	1,140	振戦、沈静、脱水様症状（症状はすべて投与後 2 日には回復） 1,000 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 900 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	2,780	3,200	動作緩慢、腹臥、呼吸促迫、挙尾、痙攣、眼球周囲出血、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛（症状はすべて投与後 4 日には回復） 雌雄とも 2,200 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	2,860	2,600	動作緩慢、腹臥、呼吸促迫、挙尾、痙攣、眼球周囲出血、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛（症状はすべて投与後 6 日には回復） 1,690 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,800	3,450	動作緩慢、腹臥、呼吸促迫、挙尾、痙攣、眼球周囲出血、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛（症状はすべて投与後 6 日には回復） 1,690 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で死亡例
	C3H/He マウス 雌雄各 10 匹	1,710	1,950	動作緩慢、腹臥、呼吸促迫、挙尾、痙攣、眼球周囲出血、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛（症状はすべて投与後 3 日には回復） 769 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で死亡例
	ビーグル犬 雌雄各 1 匹	>800	>800	800 mg/kg 体重投与群の雄及び 200 mg/kg 体重以上投与群の雌で低体重全投与群の雌雄で血清及び血漿 ChE 活性が投与 1 時間後に大きく阻害された。24 時間後以降回復傾向がみられたが、96 時間でも全快はしなかった。 死亡例なし

	ヒヒ 雌雄各 1 匹	>200	>200	血清及び血漿 ChE 活性が投与後に大きく阻害されたが 7 日以内に正常値まで回復した。 200 mg/kg 体重投与群の雌雄で嘔吐（投与後 18 時間には回復） 死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,000	>1,000	立毛、眼脂、眼瞼出血（症状はすべて投与後 4 日には回復） 死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>4,000	>4,000	症状及び死亡例なし
腹腔	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	594	220	痙攣、立毛、牙関緊急様相（症状はすべて投与後 3 日には回復） 220 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
	ddY-S マウス 雌雄各 10 匹	390	335	痙攣、チェンストーク呼吸、立毛（症状はすべて投与後 1 日には回復） 286 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	769	525	脱力、自発運動低下、沈鬱、間欠的痙攣（症状はすべて投与後 2 日には回復） 769 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 591 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
	ddY-S マウス 雌雄各 10 匹	1,760	1,590	立毛、流涙、呼吸促迫（症状はすべて投与後 2 日には回復） 1,300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
吸入 (全身)	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸抑制、睡眠/昏睡、運動低下、立毛、行動抑制、弓なり姿勢、被毛のみだれ、うずくまり、振戦、衰弱、あえぎ（症状はすべて投与後 13 日には回復） 0.51 mg/L 以上暴露群の雄で死亡例、雌では死亡例なし
		1.12	0.34	
吸入 (鼻部)	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動低下、鼻汁、流涎、ラッセル音（症状はすべて投与後 6 日には回復） 死亡例なし
		>5.15	>5.15	

イプロベンホスの代謝物 B、C、D、E、G 及び J を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 2）

表 10 急性毒性試験概要（代謝物）

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
B	経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,000	>2,000	うずくまり、自発運動低下、立毛、呼吸促迫、下痢、鼻出血、削瘦（症状の消失時間不明） 1,000 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
C		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	自発運動低下、つま先歩行、よろめき歩行、半眼、閉眼、流涙、体温低下、立毛、円背位、緩徐呼吸、会陰部の汚れ、軟便 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
D		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,000	>1,000	自発運動低下（投与後 1 時間には回復） 死亡例なし
E		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,000	>1,000	うずくまり（投与後 1 時間には回復） 死亡例なし
G		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	軟便 死亡例なし
J		SD ラット 雌 3 匹	/	>300	立毛、不規則呼吸、浅速呼吸、自発運動低下、振戦、痙攣、瞳孔反射消失、鼻汁、横臥位、流涙、口周囲の汚れ、体温下降 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例

(2) 急性遅発性神経毒性試験

ニワトリ（一群雌 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、80、160 及び 320 mg/kg 体重、投与 21 日後の生存動物には、再度同じ用量で投与を実施）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

本試験において、320 mg/kg 体重投与群で嗜眠、意気消沈、流涎及び汚褥、160 mg/kg 体重以上投与群で体重増加抑制が認められたが、急性遅発性神経毒性に関連した毒性所見は認められなかった。（参照 2）

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜に対し、ごく軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する

刺激性は認められなかった。(参照 2)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、中程度の皮膚感作性が認められた。(参照 2)

1 1. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100 及び 500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

100 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、明らかな毒性を示すものではなかった。

本試験において、投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm (雄 : 47.5 mg/kg 体重/日、雌 : 54.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(2) 90 日間亜急性毒性試験/回復試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、10、50、200 及び 1,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また投与期間終了後、各群の雌雄 10 匹について 4 週間休薬させ、回復試験も併せて実施された。

200 ppm 以上投与群の雌で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、回復試験終了後には、対照群と同等の値にまで回復した。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で ALT 増加、1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm (4.4 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (17.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ddY-S マウス (一群雌雄各 40 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、10、50、200 及び 1,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

50 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、明らかな毒性を示すものではなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 38.7 mg/kg 体重/日、雌 : 37.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 11 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・肝細胞空胞化 ・腎蛋白円柱 ・脾ヘモジデリン沈着 ・副腎髄質周辺細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・肝細胞空胞化 ・腎蛋白円柱 ・脾ヘモジデリン沈着 ・副腎髄質周辺細胞空胞化
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、5、10、50、200 及び 1,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

200 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、明らかな毒性を示すものではなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で Hb 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：33.7 mg/kg 体重/日、雌：29.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 12 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少、RBC 減少傾向 ・AST 増加 ・尿 pH 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少 ・AST 増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.05、0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、明らかな毒性を示すものではなかった。

本試験において、投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

(6) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 1,000 ppm）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められ