

マウスを用いた小核試験

(資料No. MU-15)

試験機関：

報告書作成年：2005年

検体の純度： 原体（純度 ）

試験動物： スイスアラビノ系マウス（7～12週齢、体重 雄；26～33 g、雌；24～29 g）
一群雌雄各5匹

方 法： 検体を滅菌蒸留水に溶解し、15.75、31.25及び62.5 mg/kgの投与レベルで、試験開始時及び初回投与から24時間後に腹腔内投与した。
初回投与から48時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上に70%アルコールで固定後、ギムザ染色し骨髓標本作製した。
なお、陰性対照群として滅菌蒸留水、陽性対照にシクロホスファミド25 mg/kgを用い、同様に処理した。
各標本について、2,000個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。また同様に正染性赤血球数を計数し、正染性赤血球数に対する多染性赤血球数の割合を算出した。

用量設定根拠：

結 果： 骨髓標本の観察結果を表に示した。
いずれの投与群の動物においても、死亡例及び一般状態の異常は認められなかった。雌雄いずれの投与量群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。
陽性対照であるシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

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

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性別	観察動物数	MNPCE/2,000 cells (%)	PCE/ (PCE+NCE) (%)
48	陰性対照 (蒸留水)	15 mL	雄	5	0.40	51
			雌	5	1.00	54
	被験物質	15.75	雄	5	0.60	49
			雌	5	0.20	59
		31.25	雄	5	0.20	47
			雌	5	0.80	57
		62.5	雄	5	1.00	50
			雌	4 [#]	0.75	59
	陽性対照 (CP)	25	雄	5	6.80**	50
			雌	5	5.60**	50

Mann-Whitney、* : p < 0.05、** : p < 0.01、値は平均値

: 1匹死亡

CP : シクロスファミド

PCE : 多染性赤血球数、NCE : 正染性赤血球数

MNPCE/2,000 cells : 多染性赤血球2,000個のうち、小核を有する多染性赤血球数の割合

結論 : 以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

マウスを用いた小核試験

(資料No. MU-18)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体の純度： 原体 ()

試験動物： CD-1系マウス、一群雌雄各5 (陰性対照群及び検体1,000mg/kg群は各15匹)、
週齢は不明、体重 雌雄とも19g以上

方 法： カルボキシメチルセルセルローズ (CMC) を0.5%含む0.5%酢酸水溶液に検体を懸濁し、40、200及び1,000mg/kgの投与量で強制単回経口投与した。投与容量は10mL/kgとし、動物は投与前3～4時間絶食させた。対照群には溶媒を、陽性対照群には、10%エタノールに溶解したクロラムブシル30mg/kgを同様に投与した。

投与24時間後に各群雌雄各5匹の動物を屠殺し、さらに、48及び72時間後に溶媒対照群及び1,000mg/kg投与群から雌雄各5匹の動物を屠殺した。各動物の両大腿骨からウシ胎児血清を用いて骨髓を採取し、塗抹標本作製した。風乾後、標本をメタノール固定し、メイグリュンワルドギムザ染色した。

各標本をコード化した後、1,000個の赤血球を観察し、正染性赤血球に対する多染性赤血球の比率を算出した。また、1,000個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球の割合を計数した。

用量設定根拠：

結 果： 骨髓標本の観察結果を次表に示す。

いずれの投与群の動物においても、有意な体重減少は認められなかった。また、投与に関連した毒性徴候及び死亡例は観察されなかった。しかし、200mg/kg投与群の雄2例に投薬ミス (解剖の結果、肺に鬱血が認められた) と思われる死亡が認められた。1,000mg/kg投与群の雄の1例は自発運動量が減少し、切迫屠殺した。その剖検において、重度の胃の膨満が認められたが、骨髓標本作製した。

雌雄いずれの投与量群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照のクロラムブシルでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

正染性赤血球に対する多染性赤血球の割合は、全群で同等であった。

以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断された。

観察結果

薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	採取時間 (hr)	MNPCE (%)	NCEに対する PCEの比率 (%) #		
溶媒対照	(10mL/kg)	雄	5	24	0.6	2.06		
検体	40		5		1.2	1.88		
	200		3 ¹⁾		1.0	1.71		
	1,000		5		1.0	1.51		
陽性対照 (CB)	30		5		61.9*	1.01		
溶媒対照	(10mL/kg)	雌	5		24	1.4	1.91	
検体	40		5			1.4	1.99	
	200		4 ²⁾			1.3	1.66	
	1,000		5			1.0	1.17	
陽性対照 (CB)	30		5	58.2*		1.06		
溶媒対照	(10mL/kg)	雄	5	48		0.8	1.77	
検体	1,000		5			1.2	1.18	
溶媒対照	(10mL/kg)	雌	5			48	1.0	1.26
検体	1,000		5				1.6	1.50
溶媒対照	(10mL/kg)	雄	5	72	1.0		1.53	
検体	1,000		5		1.6		1.75	
溶媒対照	(10mL/kg)	雌	5		72	1.2	1.78	
検体	1,000		5			2.2	1.46	

1) 雄2匹が死亡したため、骨髓標本が作製できなかった。

2) 雌1匹の骨髓標本が凍結し、スライドの検査ができなかった。

カイ二乗検定 * : $p < 0.01$

t-検定を実施した。

PCE : 多染性赤血球数

NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 多染性赤血球1,000個のうち、小核を有する多染性赤血球数

CB : クロラムブシル

トランスジェニックマウス (Muta™Mouse) を用いる *in vivo* 遺伝子突然変異試験

(資料No. MU-21)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2016年

目的： キャプタンのマウスにおける発がん性試験 (資料No.O-1) において、十二指腸に腫瘍の発生が認められた。また、キャプタンは *in vitro* 試験で突然変異誘発性が認められており、腫瘍の誘発機構に遺伝子突然変異の関与が疑われた。ここではキャプタンの *in vivo* での突然変異誘発性を発がん部位において確認するため、トランスジェニックマウスの肝臓及び十二指腸における遺伝子突然変異性を混餌投与により検討した。

検体の純度： 原体 ()

試験動物： CD₂-LacZ80/HazfBR系マウス (Muta™Mouse)、一群雄6匹、投与開始時9週齢、投与開始時体重範囲：24.7~26.5 g

方法： 検体を0、600、2000及び6000 ppmの用量で飼料に混合し、28日間、自由に摂取させた。陽性対照群にはエチルニトロソウレア (ENU) を2日間腹腔内投与した。最終投与後3日 (陽性対照群は最終投与後10日) に動物を安楽死させ、肝臓及び十二指腸 (胃の幽門部から約6 cm) を摘出、凍結し、試験に供した。
凍結臓器からDNAを抽出し、*in vitro* パッケージングを行った後、宿主大腸菌に感染させて表現型の変化 (レポーター遺伝子: *lacZ*) により遺伝子突然変異を検出した。出現した突然変異プラーク数を総プラーク数で除して、突然変異体頻度を算出した。

用量設定根拠：

結果： 突然変異体頻度を次表に示す。

肝臓及び十二指腸における突然変異体頻度は、いずれのキャプタン投与群においても陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。陽性対照のENU投与群では、肝臓及び十二指腸における突然変異体頻度は、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

突然変異体頻度

薬 物	投 与 量 (ppm)	性	観 察 動物数	突然変異体頻度 ($\times 10^{-6}$) (平均値 \pm SD)	
				肝臓	十二指腸
陰性対照 (飼料のみ)	0	雄	5	45.7 \pm 12.5	83.9 \pm 13.1
検 体	600		5	39.7 \pm 9.2	87.5 \pm 10.8
	2000		5	45.6 \pm 12.8	95.5 \pm 9.3
	6000		5	58.2 \pm 31.3	104.3 \pm 25.2
陽性対照 (ENU)	100 mg/kg		5	112.0 \pm 14.0*	812.0 \pm 101.7#

統計学的手法に関しては、事前に設定したフローに従って実施した。

* : Studentの*t*検定 (両側) $p \leq 0.05$

: Aspin-Welchの*t*検定 (両側) $p \leq 0.05$

検体投与群についてはDunnettの多重比較検定 (両側、有意水準0.05) を実施したが、いずれの群についても有意差は認められなかった。

6000 ppm群では、投与15日目から解剖日までの体重が陰性対照群と比較して有意に低く、投与期間中の体重増加量も陰性対照群と比較して統計学的に有意な低値を示した。

600及び2000 ppm群では、有意な体重減少は認められなかった。

一般状態の変化は、いずれの投与群においても認められなかった。

摂餌量に関しては投与1週目及び3週目において、6000 ppm群で陰性対照群と比較して有意に減少した。600及び2000 ppm群では、有意な摂餌量の減少は認められなかった。

投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)	600	2000	6000
検体摂取量 (mg/kg/日)	85.3	273	776

解剖時の肝臓の絶対及び相対重量は、いずれの投与群においても陰性対照群と比較して有意な差は認められなかった。

解剖時に、6000 ppm群の1例の肝臓に灰色結節が認められた。その他の動物の肝臓及び十二指腸において、肉眼的所見は認められなかった。

結 論 : 以上の結果から本試験条件下において、キャプタンの肝臓及び十二指腸に対する遺伝子突然変異誘発性は陰性と判断された。

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

(資料No. MU-10)

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

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

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

(資料No. MU-11)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(資料No. MU-12)

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

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

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

(資料No. MU-13)

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

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

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

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

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

(資料No. MU-19)

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

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

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

(資料No. MU-22)

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

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

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

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

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

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

(8) 生体機能への影響

薬理試験

(資料No. PH-1)

試験機関：

報告書作成年：1989年

検体の純度： 原体（純度 ）

① マウス中枢神経系に対する作用

1) マウスの自発行動への影響

供試動物： ICR系マウス、体重 29.0～32.6 g、1群雄5匹

方 法： 検体を300、1,000及び3,000 mg/kgの用量で単回経口投与し、5、15、30分、1、3、6及び24時間までIrwin（1968年）の多次元観察法に準じて行動及び徴候の観察を行った。

結 果： 1,000及び3,000 mg/kgで自発運動の抑制、軟便、3,000 mg/kgでは更に流涙がみられたが、投与24時間後には正常に回復した。

2) マウスの自発運動量への影響

試験動物： ICR系マウス、体重 25.5～32.3 g、1群雄10匹

方 法： 検体投与前に回転カゴによる10分間当たりの運動量が100～200回のマウスを選択し、300、1,000及び3,000 mg/kgの検体を単回経口投与し、Irwin（1959年）の回転カゴ法で検討した。運動量は投与直後から20分間間隔で20分後までの回転数を測定し、対照群と比較した。

結 果： 1,000及び3,000 mg/kgで観察期を通じて対照群より低値を示した。

② ウサギの呼吸・循環器系に対する影響

試験動物： 日本白色種ウサギ、体重 3.15～3.32 kg、1群雄5匹

方 法： 1、3及び10 mg/kgの検体を大腿静脈内に単回投与し、呼吸数、呼吸振幅、血圧、心拍数及び心電図について30分間観察した。

結 果：

投与用量 (mg/kg)	呼吸数	呼吸振幅	血 圧	心拍数	心電図
対 照	ほとんど 変化なし	ほとんど 変化なし	ほとんど 変化なし	ほとんど 変化なし	ほとんど 変化なし
キャプタン (mg/kg)	1	ほとんど 変化なし	ほとんど 変化なし	ほとんど 変化なし	ほとんど 変化なし
	3	~41.5%増加	~36.8%減少	収縮期:14.8%下降 拡張期:17.2%下降	ほとんど 変化なし
	10	191.1%増加	53.5%減少	収縮期:42.5%下降 拡張期:39.8%下降	一過性の減少 R-R間隔延長

③ モルモットの平滑筋に対する作用

試験動物： Hartley系モルモット、体重 380～416 g、1群雄3匹

方 法： 18時間絶食させたモルモットの回腸を摘出し、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mLの検体の単独作用とAcetylcholine (Ach) 及びHistamine (Hist) の累積投与による収縮反応に対する影響を調べた。

結 果： いずれの用量においても回腸の静止時筋緊張に対して影響を及ぼさなかった。Ach及びHistによる収縮反応に対しては、 10^{-4} g/mLで僅かに収縮抑制を示した。

④ マウスの消化管機能に対する作用

試験動物： ICR系マウス、体重 26.4～33.0 g、1群雄5匹

方 法： 18時間絶食させた後、300、1,000及び3,000 mg/kgの用量で単回経口投与し、30分後、10%アラビアゴム溶液に懸濁させた活性炭末を0.1 mL/10gの割合で経口投与し、その20分後に屠殺し、幽門から炭末移行先端までの小腸の長さを測定し、小腸全長に対する移行率を求めた。

結 果： 3,000 mg/kgにおいても消化管の輸送機能への影響はなかった。

⑤ ラットの末梢神経系に対する作用

試験動物： Wister系ラット、体重 231～264g、1群雄7匹

方 法： Bulbring (1946年) 及び久我 (1958年) の方法に準じて横隔膜神経筋標本を作製し、1 gの負荷をかけ懸垂し、短形波刺激を連続的に与え、筋収縮を記録した。 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mLの検体の単独作用、並びにd-tubocurarineの 3×10^{-6} g/mL及びphysostigmineの 3×10^{-6} g/mLの反応に対する 10^{-4} g/mLの検体の影響を検査した。

結 果： 単独作用では、いずれの用量においても神経刺激による横隔膜筋収縮に影響を及ぼさなかった。また、 10^{-4} g/mLではd-tubocurarine及びphysostigmineの反応に対しても影響を及ぼさなかった。

⑥ ラット及びウサギの血液系に対する作用

1) ラットの血液凝固時間への影響

試験動物： Wister系ラット、体重 190～220 g、1群雄5匹

方 法： 300、1,000及び3,000 mg/kgの検体を単回経口投与し、その1時間後にpentobarbital (50 mg/kg) 麻酔下で、頸静脈より3.8%クエン酸ナトリウム溶液に血液を1:9の割合で採血し、遠心分離で血漿を分離し、プロトロンビン時間をQuick一段法で測定した。血漿0.1 mLを37°Cで3分間加温し、37°CのSimplastin液 0.2 mLを添加し、fibrinの析出までの時間を測定した。活性部分トロンボプラスチン時間については血漿0.1 mL及びPlatelin-A anto 0.1 mLを添加し、fibrinの析出までの時間を測定した。

結 果： 最高投与量の3,000 mg/kgにおいてもプロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間に影響を与えなかった。

2) ウサギの溶血試験

試験動物： 日本白色種ウサギ、体重 3.02～3.22 kg、1群雄3匹

方 法： ウサギの耳動脈から採血し、遠心分離して赤血球を得、生理食塩液で4回洗浄してから、2.5%の赤血球生食浮遊液とした。 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mLの検体2 mLに同量の赤血球生食浮遊液を添加し、混和後37°Cで30分間保温し、直ちに冷却後、遠心分離して分光光度計で上清液の540 nmにおける吸光度を測定した。陽性対照薬としてSaponinを用いた。

結 果： 10^{-6} ～ 10^{-4} g/mLの範囲でウサギの赤血球に対して溶血作用を示さなかった。

以上の結果からキャプタンの投与により中枢神経系、呼吸・循環器系あるいは平滑筋に軽度の作用がみられた。しかし、これらの作用は大量投与による非特異的な作用と思われ、一般薬理作用として特に問題となる作用は認められなかった。

結果の一覧表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒) *	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経自発行動 [Irwin法] (マウス)	経口	300, 1,000, 3,000	♂5	1,000	300	1,000 mg/kg: 自発運動の抑制、軟便 3,000 mg/kg: 自発運動の抑制、軟便、 流涙 いずれも24時間後に回復
中枢神経自発運動量 [Irwin法] (マウス)	経口	300, 1,000, 3,000	♂10	1,000	300	1,000及び3,000 mg/kgで200分まで対照 群と比べて少ない
呼吸・循環器 (ウサギ)	静脈内	1, 3, 10	♂5	3	1	3 mg/kg: 呼吸数増加、血圧下降、 心拍数一過性減少 10 mg/kg: 呼吸数増加、血圧下降、 心拍数一過性減少、心電図 R-R間隔延長
平滑筋への作用 (モルモット回腸)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴ g/mL	♂3	-	10 ⁻⁴ g/mL	単独では収縮せず
					10 ⁻⁵ g/mL	アセチルコリン、ヒスタミンでは10 ⁻⁴ g/mLでわずかに収縮
消化管機能への作用 (マウス)	経口	300, 1,000, 3,000	♂5	-	3,000	輸送機能影響なし
末梢神経系への作用 [Bulbring、 久我らの方法] (ラット横隔膜神経筋)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴ g/mL	♂7	-	10 ⁻⁴ g/mL	収縮なし ツボクラリン、フィズスチグミンでも同濃度で影響 なし
血液系への作用 プロトンポンプ時間 (ラット)	経口	300, 1,000, 3,000	♂5	-	3,000	プロトンポンプ時間延長なし
血液系への作用 溶血試験 (ウサギ)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴ g/mL	♂3	-	10 ⁻⁴ g/mL	溶血作用なし

* 溶媒には、0.05% Tween-80生理食塩溶液を用いた。

(9) 解毒及び治療

本剤に対する解毒法は、特に報告されていない。

中毒に対する救急治療法は一般療法に従う。すなわち、経口摂取の場合はできるだけ多く、体外に排除し、体内侵入を阻止する。そのためには、催吐、胃洗浄を行うとともに下剤投与を行う。また、皮膚に付着した場合や、眼に入った場合は、十分に水で洗浄する。

その他、安静、保温、輸液、人工呼吸、酸素吸入なども必要に応じて行う。

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

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験

(資料No. A-2)

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

(資料No. T-11)

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

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

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

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

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

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

(資料No. T-12)

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

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

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

(資料 No.MU-20)

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

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

3. 製剤を用いた試験成績

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料A-6)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度： 80.0%水和剤

[組成] キャプタン ; 80.0%
 鉍物質微粉等 ; 20.0%

試験動物： Sprague-Dawley系ラット (8~10週齢)、体重雄230~246g、雌160~170g
1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体を蒸留水で500mg/mLの濃度に懸濁させ、10mL/kgの一定量を強制経口投与した。
投与前18時間半及び投与後3~4時間は絶食させた。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与7日及び14日後に測定した。
試験終了時に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)	雌雄：5,000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄：>5,000
死亡開始及び終了時期	死亡例なし
症状発現及び消失時期	1時間~5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5,000

中毒症状としては、全ての動物に立毛、落屑及び血涙が認められた。体重増加は良好であった。剖検において肉眼的異常は認められなかった。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. A-7)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度： 80.0%水和剤

[組成] キャプタン ; 80.0%
鉍物質微粉等 ; 20.0%

試験動物： CD-1系マウス (7~9週齢)、体重雄26~31 g、雌21~22 g、1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体を蒸留水で500 mg/mLの濃度に懸濁させ、10 mL/kgの一定量を強制経口投与した。
投与前3~4時間及び投与後30分間は絶食させた。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与7及び14日後、並びに死亡時に測定した。試験終了時に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)	雌雄：5,000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄：>5,000
死亡時期	11日
症状発現及び消失時期	9日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：— 雌：5,000

中毒症状としては、死亡動物の雄1匹に限られ、投与9日後の鎮静、立毛及び運動失調のみであった。体重増加は死亡動物を除き良好であった。肉眼的剖検所見は死亡動物の自己融解のみでそれ以外何も認められなかった。死亡動物と投与との関連は明らかでなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. A-8)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度： 80.0%水和剤

[組成] キャプタン ; 80.0%
鉍物質微粉等 ; 20.0%

試験動物： Sprague-Dawley系ラット (8~10週齢)、体重雄217~238 g、雌160~183 g、
1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体を水で湿らせてガーゼに塗布し、各ラットの脱毛背部に貼布した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を適用直前、適用7日及び14日後 に測定した。
試験終了時に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)	雌雄：2,000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄：>2,000
死亡開始及び終了時期	死亡例なし
症状発現及び消失時期	症状発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄：2,000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：2,000

中毒症状は何も認められず、体重増加も良好であった。肉眼的病理所見も認められなかった。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. A-5)

試験機関：

報告書作成年：1974年

検体の純度： 水和剤SX-598 (純度82.7%)

試験動物： Sprague-Dawley系成熟ラット (週齢不明)、1群雌雄各5匹
(体重範囲：雄211~295 g、雌215~270 g)

試験期間： 14日間観察

方 法： 気中濃度；2.6、3.9、8.9、12.8 mg/L

検体微粒子を2L容丸底フラスコに入れ、攪拌下に空気を送り、浮遊微粒子流を発生させ、送入空気量及び希釈空気量により気中濃度を調節した。1時間の曝露時間中、14回濃度を重量法により測定した。

粒子径： 測定せず (ただし、重量法による気中濃度測定には0.8 µmのフィルターを使用した)

曝露条件： チャンバー容積：21 Lの鼻腔曝露チャンバー
通気量：記載なし (算出不可)

試験項目： 曝露前、曝露後及び曝露後1、7及び14日目の体重を測定した。また、生存動物につきBeuthanasiaの腹腔内注射により屠殺し剖検を行い、胸腺、心、肺、肝、胃、副腎、脾、生殖腺、胃腸管、膀胱、膵、唾液腺、体脂肪、骨格筋、歯、眼、皮膚について、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

性	LC ₅₀ 値 (mg/L) (95%信頼限界)	死亡開始及び 終了時期	症状発現 時期	死亡例のみられなかつ た最高用量 (mg/L)
雄	5.8 (2.5~13.9)	<1~20時間	<1時間	2.6
雌	* (算出不能)	<1時間		8.9

*：8.9 mg/Lで全例生存、12.8 mg/Lで全例死亡

中毒症状としては、生存動物で一時的な体重減少、鼻漏、鎮静状態、ラ音症状及び摂餌量の減少が共通して認められた。

肉眼的病理検査では、雌の3.9 mg/L投与群1例の胸腔内に不透明液の貯留が認められた以外、検体曝露に起因すると考えられる所見は認められなかった。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No. SI-1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度： 80%水和剤

[組成] キャプタン ；80.0%
 鉍物質微粉等；20.0%

試験動物： New Zealand Whiteウサギ（約2ヶ月齢、体重2.35～2.68 kg）、1群雄6匹

試験期間： 72時間観察

方 法： 試験前日に6匹のウサギの背部を剪毛し、さらに、試験開始前に軽く剃毛した。検体貼付部位は、1匹につき、肩甲骨付近及び背部正中線付近左右3ヶ所の計6ヶ所（内2ヶ所は、検体を適用しない空試験部位）とした（約6 cm²/局所）。検体貼付部位6ヶ所の内、3ヶ所は角層剥離皮膚（abraded skin）として、残り3ヶ所は健全皮膚（intact skin）とし、角層剥離皮膚は、注射針を用いて貼付開始直前に、真皮に傷をつけたり出血しない程度に井桁状に傷をつけて作製した。なお、健全皮膚と角層剥離皮膚部位を3匹ずつ逆方向に設定した。

健全皮膚と角層剥離皮膚1ヶ所ずつに、検体の原末とその300倍希釈液を以下に示す方法で貼付適用した。

① 検体原末：原末0.5 gをガーゼにとり、これに約0.5 mLの蒸留水を添加しペースト状にし、貼付パッチとした。

② 検体300倍希釈液：原末0.5 gを局方注射用蒸留水に懸濁し、総量150 mLとし、これより0.5 mLとりガーゼに浸み込ませ、貼付パッチとした。

貼付パッチを背部皮膚に貼付し、貼付部位をマーキングした後、ほぼ同面積のアルミホイルで覆い、移動しないように粘着テープで固定した。貼付時間は4時間とし、貼付時間中首枷固定器に保定した。

試験項目： 貼付開始4時間後に貼付パッチと粘着テープをはがし、検体を水道水で洗浄除去し、貼付終了後30分、貼付開始後24、48、72時間目に紅斑及び浮腫についてDraize法に従って観察した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は、次表の通りである。なお、採点は紅斑と痂皮形成が0～4で、浮腫形成が0～4である。

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

貼付皮膚	検 体	*1 0.5時間		*2 24時間		*2 48時間		*2 72時間	
		紅斑	浮腫	紅斑	浮腫	紅斑	浮腫	紅斑	浮腫
健 常 (6匹平均)	原末投与	0.17	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	300倍希釈液投与	0.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	空試験	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
損 傷 (6匹平均)	原末投与	0.33	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	300倍希釈液投与	0.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	空試験	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

*1 貼付終了後時間、*2 貼付開始後時間

検体原末あるいは検体の300倍希釈液を4時間貼付した直後（貼付終了後30分）の観察ではごく軽度の紅斑が健常皮膚に1例、角層剥離皮膚に1～2例、ごく軽度から軽度の浮腫が健常皮膚に6例、角層剥離皮膚に2例観察されたが、翌日（貼付開始後24時間）以降には検体による紅斑あるいは浮腫は全く認められなかった。また、貼付開始後48及び72時間でも同様であった。24及び72時間の皮膚一次刺激性インデックスは、紅斑、浮腫が観察されなかったため0であった。

以上の結果からキャプタン80%水和剤及びその300倍希釈液はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験

(資料No. EI-4)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度： 80%水和剤

[組成] キャプタン ; 80.0%
 鉍物質微粉等 ; 20.0%

試験動物： New Zealand White ウサギ (約3ヶ月齢)、1群雄6匹又は3匹

試験期間： 21日間観察

方 法： 以下に示すように5群を設定した。

群	検体	投与量	動物数
1	キャプタン製剤 (80%水和剤) 原末	100 mg/眼	6
2	キャプタン製剤 (80%水和剤) 原末	100 mg/眼	3 (洗眼処置)
3	キャプタン製剤 (80%水和剤) 300倍希釈	0.1 mL/眼	3
4	キャプタン製剤 (80%水和剤) 300倍希釈	0.1 mL/眼	3 (洗眼処置)
5	キャプタン製剤 (80%水和剤) 600倍希釈	0.1 mL/眼	3

いずれの群においても、片眼の結膜嚢内に検体を所定量投与し、片眼は無処置の対照眼とした。また、第2群、第4群においては、検体投与後2~3分後に微温湯にて、洗眼処置を施した。

試験項目： 全動物について、点眼1、24、48、72時間後に、肉眼的あるいはスリットランプを用いて角膜、虹彩、結膜等の刺激性変化を観察した。72時間後に刺激作用が観察されなかった動物については、そこで観察を終了し、刺激作用が残っていた動物については以後毎日観察を続け、作用なしの状態が2日間続いた時点で観察を終了した (観察は点眼21日後まで)。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。なお、採点は角膜の混濁で0~4、虹彩で0~2、結膜の発赤で0~3、浮腫で0~4で行い、閉眼、眼瞼周囲充血、角膜反射、流涙及び眼脂については以下の池田氏の眼粘膜刺激性試験症状判定基準に従った。

閉 眼

眼裂が半分閉じているもの ----- +
 眼裂が半分以上閉じているもの ----- ++

眼瞼周囲充血

認めたものはすべて ----- +

角膜反射消失

認めたものはすべて ----- +

流 涙

正常よりわずかにある	-----	+
眼裂が湿る	-----	++
流出している	-----	+++

眼 脂

正常よりわずかにある（眼球上又は結膜上の付着）	----	+
まつ毛に付着	-----	++
眼裂の回りにこびりつく	-----	+++

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

項 目		検体投与後時間									
		1hr	24hr	48hr	72hr	6日	9日	12日	15日	18日	21日
原末投与 非洗眼群 (6匹平均)	角 膜	0	1.0	1.8	1.3	2.0	2.2	2.3	1.8	2.0	2.2
	虹 彩	0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.7	0	0	0
	結 膜	1.0	1.8	2.5	2.7	2.0	1.3	1.2	0.7	0.2	0.2
	結膜浮腫	3.0	3.8	4.0	4.0	2.7	1.7	1.5	0.7	0.5	0.2
	閉 眼	-~+	++	++	++	+~++	-~++	-~++	-~+	-~+	-~+
	眼瞼周囲充血	+	+	+	+	+	+	+	-~+	-~+	-~+
	角膜反射消失	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	流 涙	+~ +++	++ +++	+~++	+~++	+~ +++	-~+++	-~++	-~+	-~+	-~++
	眼 脂	-	+++	+++	+++	+~ +++	-~+++	-~+++	-	-~+	-~++
原末投与 洗眼群 (3匹平均)	角 膜	0	0.3	0	0	0	0	0			
	虹 彩	0	0.3	0.3	0	0	0	0			
	結 膜	1.0	2.0	2.3	1.3	1.0	0	0			
	結膜浮腫	2.0	2.0	2.0	2.0	0.3	0	0			
	閉 眼	-	+	+	-~+	-	-	-			
	眼瞼周囲充血	+	+	+	+	-~+	-~+	-			
	角膜反射消失	-	-	-	-	-	-	-			
	流 涙	+~++	+~++	+~++	-~+	-	-	-			
	眼 脂	-	++	+	+	-	-	-			
300倍 希釈液投与 非洗眼群 (3匹平均)	角 膜	0	0	0	0						
	虹 彩	0	0	0	0						
	結 膜	0	0	0	0						
	結膜浮腫	0	0	0	0						
	閉 眼	-	-	-	-						
	眼瞼周囲充血	-~+	-	-	-						
	角膜反射消失	-	-	-	-						
	流 涙	-~+	-	-	-						
	眼 脂	-	-	-	-						
300倍 希釈液投与 洗眼群 (3匹平均)	角 膜	0	0	0	0						
	虹 彩	0	0	0	0						
	結 膜	0	0	0	0						
	結膜浮腫	0	0	0	0						
	閉 眼	-	-	-	-						
	眼瞼周囲充血	-	-	-	-						
	角膜反射消失	-	-	-	-						
	流 涙	-	-	-	-						
	眼 脂	-	-	-	-						
600倍 希釈液投与 非洗眼群 (3匹平均)	角 膜	0	0	0	0						
	虹 彩	0	0	0	0						
	結 膜	0	0	0	0						
	結膜浮腫	0	0	0	0						
	閉 眼	-	-	-	-						
	眼瞼周囲充血	-	-	-	-						
	角膜反射消失	-	-	-	-						
	流 涙	-	-	-	-						
	眼 脂	-	-	-	-						

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

第1群の検体投与群では、種々の眼粘膜刺激症状が観察終了時まで継続的にみられた。しかし、角膜混濁が重度にみられた1例を除いて他の眼粘膜刺激症状は減退する傾向を有していた。

第2群の検体投与後、洗眼処置を施した場合は、眼粘膜刺激症状が持続的に認められたものの、その後これらの刺激症状は減退し、点眼10及び12日後には完全に消失していた。

第3群の検体300倍希釈液投与群では、眼瞼周囲充血及び流涙が一過性に認められたが、その後消失し、他に眼粘膜刺激症状はみられなかった。

第3群（300倍希釈液－洗眼処理群）及び第4群（600倍希釈液）では眼粘膜刺激症状は全くみられなかった。

以上の結果から、洗眼処置により眼粘膜刺激症状は軽減され、可逆的なものとなるものの、キャプタン80%水和剤は、ウサギの眼粘膜に対して刺激性を有すると判断される。しかしながら、本剤の300倍希釈液の眼粘膜刺激性は極軽微なものであり、更に600倍希釈液には眼粘膜刺激性はないものと判断される。

ウサギを用いた皮膚感作性試験

(資料No. SS-3)

試験機関：

報告書作成年：1969年

検体の純度： キャプタン原体 ;
 キャプタン80水和剤 ; 79.3%
 原体 ;
 水和剤 ; 80.3%
 フロアブル ; 38.4%

試験動物： New Zealand Whiteウサギ、1群雄8匹

試験期間： 16日間感作暴露

方 法：

感 作； キャプタン原体及び 原体は、アセトンでそれぞれ0.1、1.0及び2.0%（重量/容積）の濃度に溶解して用いた。水和剤は、両剤とも水で40%（重量/容積）の濃度に懸濁して用いた。 フロアブルは、無希釈のまま用いた。所定濃度の各検体0.1 mLを、刈毛したウサギの右肩（3 cm²）に、毎日1回、16日間にわたって塗布した。皮膚刺激程度が極度に近づくと、塗布部位を移動した。刈毛は毎日実施した。3種の製剤を塗布した動物は、次の塗布の4時間前に水で適用部位を洗浄した。

惹 起； 16回目の最終感作の11日後に、原体塗布群には、感作時と同様、0.1、1.0及び2.0%の濃度で惹起させた。製剤塗布群には、各製剤及び2.0%の原体で惹起させた。キャプタン原体及び 原体に極めて強く反応した動物には、さらに7日後に各製剤と2.0%の原体で再惹起させた。

試験項目： 感作時は、毎日塗布前に適用部位をDraize法に従って観察した。惹起後、適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。なお、皮膚反応の採点は0～6で判定した。

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

結果： 感作期間中及び誘発時における皮膚反応の結果は下表の通りである。

感作日数	キャプタン原体			原体			キャプタン 80 水和剤	水和剤	フロアブル	
	0.1%	1.0%	2.0%	0.1%	1.0%	2.0%	40%	40%	100%	
1	0.5	0.0	0.6	1.1	0.6	0.8	2.6	3.3	3.4	
2	0.4	0.5	1.1	1.4	0.8	1.0	1.8	1.8	4.7	
3	0.4	0.5	1.9	1.5	0.8	1.3	2.3	2.0	4.6	
4	1.1	0.9	2.9	1.8	1.9	1.8	2.4	1.8	2.1	
5	1.0	1.9	2.6	1.9	1.5	1.3	1.4	2.3	0.6	
6	1.0	1.8	2.5	2.3	1.5	1.8	2.1	2.6	2.4	
7	1.4	1.6	2.5	2.6	2.0	1.5	1.8	0.8	1.5	
8	1.5	1.5	2.4	2.5	2.1	1.9	2.5	2.1	2.9	
9	1.5	1.0	2.0	3.9	3.3	2.9	3.0	2.6	3.3	
10	1.6	2.3	2.4	3.9	3.5	4.3	3.5	2.3	2.9	
11	1.6	1.3	3.0	4.0	4.6	3.8	3.4	2.6	2.0	
12	-*	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	3.3	3.5	4.8	3.6	3.9	3.5	4.0	3.6	3.3	
14	2.4	2.8	3.4	3.3	4.0	3.8	4.3	2.5	1.9	
15	3.1	3.4	4.3	4.9	5.0	4.3	4.1	2.0	1.9	
16	2.0	2.1	3.6	4.6	4.1	4.4	3.6	2.5	3.1	
惹 起										
原 体	0.1%	0.1	0.7	0.5	2.5	2.0	2.0	-	-	-
	1.0%	0.4	0.9	0.5	2.6	2.1	2.5	-	-	-
	2.0%	0.3	0.3	0.4	2.3	2.1	2.8	0.0	1.9	2.6
当該製剤	-	-	-	-	-	-	-	1.3	0.1	3.4

*：観察せず。

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

キャプタン原体；

各濃度群の生存動物23例中、2例のみに陽性反応がみられたが（1例は擬陽性）、発生頻度及び重篤度に用量相関性は認められなかった。

原体；

0.1、1.0あるいは2.0%の濃度群において、生存動物21例中、16例に陽性反応を示した。

キャプタン80%水和剤；

8例中、1例は製剤によって皮膚反応を示したが、原体では過敏反応を示さなかった。

%水和剤；

2.0%のダイホルタン原体溶液で陽性反応を示した3例においても、製剤では過敏反応は示さなかった。

フロアブル；

7例の生存動物中、4例は製剤及び原体で過敏性反応を示した。

以上の結果から、キャプタン原体、キャプタン80%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. A-14)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検体の純度： 80%顆粒水和剤

[組成] キャプタン； 80%
鉍物質微粉、界面活性剤等； 20%

供試動物： CrI：WI (Glx/BRL/Han) BR系ラット、試験開始時5～7週齢、
試験前日の体重；雄133～157 g、雌 106～117 g、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を精製水に分散させ、経口投与した。試験動物を投与前に一晚絶食させた。

観察・検査項目：症状及び生死を14日間観察した。試験前日、1、8及び15日に体重を測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した、肉眼的病理検査では、外観及び口腔の検査、全ての内臓及び腹部、胸部及び頭蓋腔内の組織、肝及び腎の切片、及び胃、小腸及び大腸の粘膜表面の代表的な切片について検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量	5,000 mg/kg
LD ₅₀	雄：>5,000 mg/kg、雌：>5,000 mg/kg
死亡開始時間及び終了時間	試験期間中に死亡は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	投与1時間後から発現 投与5日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量	5,000 mg/kg

中毒症状としては雌雄に関係なく、白色物質を含む軟便、淡色便及び肛門生殖器部の汚染が観察され、雄の1例で流涙、背弯姿勢及び立毛が、雌の2例で嗜眠が観察された。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. A-15)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検体の純度： 80%顆粒水和剤

[組成] キャプタン； 80%
鉍物質微粉、界面活性剤等； 20%

供試動物： CrI：WI (Glx/BRL/Han) BR系ラット、試験開始時9～10週齢、
体重；雄270～295 g、雌：171～198 g、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を水に湿らせペースト状にし、背部に24時間半閉塞貼布した。

観察・検査項目：症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量	2,000 mg/kg
LD ₅₀	雄：>2,000 mg/kg、雌：>2,000 mg/kg
死亡開始時間及び終了時間	試験期間中に死亡は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	投与15分後から発現 投与3日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量	2,000 mg/kg

中毒症状としては雌雄に関係なく、口吻の汚染及び肛門生殖器部の汚染が観察された。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、雄の一例で適用部位の皮膚に、点状出血が試験第2日に観察されたが、被験物質の皮膚への付着による可能性が示唆された。

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

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. SI-5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2003年

検体の純度： 80%顆粒水和剤

[組成] キャプタン； 80%
鋳物質微粉、界面活性剤等； 20%

供試動物： 日本白色種 ウサギ、体重 2.84～2.92 kg 雄3匹

観察期間： 72時間

投与方法： 約6 cm²の枠を設けた伸縮性粘着包帯を毛刈した背部に貼り付けた。少量の生理食塩水で投与部位の皮膚を湿潤させ、検体をこの枠内に0.5 g投与し、その上にリント布、パラフィルム、ガーゼの順で覆い、伸縮性粘着包帯でパッチ全体を覆うように固定した。更に包帯で覆い4時間閉鎖暴露した。被覆の除去後、投与部位を微温湯にひたしたガーゼで清拭した。

試験項目： 投与直前、パッチ除去1、24、48及び72時間後に観察した。

結果： 観察した刺激性変化は次表の通りである。

項目	最高評点	投与直前	貼付除去後			
			1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑	4	0	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0	0

注) 表の点数は3匹の平均点である。

投与直前、パッチ除去1、24、48及び72時間後のいずれの観察時点においても全例で異常は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下において、キャプタン80%顆粒水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性を示さないと結論した。

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

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. EI-5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検体の純度： 80%顆粒水和剤

〔組成〕 キャプタン； 80%

鋳物質微粉、界面活性剤等； 20%

供試動物： ニュージーランドホワイトウサギ Cri:NZW/Kbl.BR、体重2.54 kg 雌1匹

観察期間： 24時間

投与方法： 検体75 mgを左眼に適用した、洗眼は行わなかった。

試験項目： 適用直後、適用30分後、1、4、24時間後に、結膜、虹彩及び角膜の刺激性変化を観察した。なお、OECDガイドライン、EPAガイドラインに従い採点した。

結果： 観察した刺激性変化は次表の通りである。

項目		最高 評点	適用後時間				
			適用直後	30分後	1時間後	4時間後	24時間後
角 膜	程度	4	0	0	0	0	0
	混濁	4	0	0	0	0	0
虹 彩		2	0	0	0	0	2
結 膜	浮腫	2	1	2	1	1	2
	分泌物	3	0	3	3	3	3
	発赤	3	1	1	1	3	2

結膜ではびまん性の深紅色、眼瞼の半分が閉鎖する結膜浮腫及び眼瞼付近の毛の湿潤を伴う分泌物が認められた。

虹彩では適用24時間後に光に対する反応が消失した。

以上の結果から、本試験条件下において、キャプタン80%顆粒水和剤はウサギの眼粘膜に対して非常に強い刺激性であると考えられる。

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

ウサギを用いた眼刺激性試験（80%顆粒水和剤、300倍希釈液）

（資料No. EI-6）

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2002年

検体の純度： 80%顆粒水和剤

[組成] キャプタン； 80%
鉍物質微粉、界面活性剤等； 20%

供試動物： 日本白色種 ウサギ、体重 2.62～2.79 kg 雄3匹

観察期間： 72時間

投与方法： 検体を注射用水で300倍希釈液（3.3 mg/mL）を調製し、右眼に0.1 mL点眼した。

投与濃度の設定根拠；原末を用いた眼刺激性試験（Covance, 1999）で、強い刺激性が認められたため、想定される最高使用濃度である検体の300倍希釈液を設定した。

試験項目： 適用直後、適用1、24、48及び72時間後に、結膜、虹彩及び角膜の刺激性変化を観察した。なお、判定は農水省ガイドラインに従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化は次表の通りである。

項目		最高 評点	適用後時間				
			適用直後	1時間後	24時間後	48時間後	72時間後
角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
結膜	浮腫	2	0	0	0	0	0
	発赤	3	0	0	0	0	0

角膜、虹彩及び結膜に対して検体投与の影響はみられなかった。

以上の結果から、本試験条件下において、キャプタン80%顆粒水和剤の300倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して刺激性を示さないと結論された。

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

モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 No. SS-9)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2003年

検体の純度: 80%顆粒水和剤

[組成] キャプタン; 80%
鉍物質微粉、界面活性剤等; 20%

供試動物:

予備試験: Hartley系モルモット、4週齢(検疫馴化開始時)、体重329~351 g(検疫馴化終了時)、1群5匹

本試験: Hartley系モルモット、4週齢(検疫馴化開始時)、体重302~348 g(検疫馴化終了時)、3群構成(被験物質群20匹、陰性対照物質群10匹、陽性対照物質群10匹)

観察期間: 39日間(本試験)

試験操作: [Buehler法]

投与量設定根拠: キャプタン顆粒水和剤800、400、200及び100 mg/mL調製液を2匹のモルモットに6時間閉塞貼付した結果、刺激性は認められなかった。

従って、最高濃度である800 mg/mLを感作及び惹起濃度とした。

感作: 左腹側部を刈毛し、被験物質群にはキャプタン顆粒水和剤800 mg/mL調製液を、陰性対照物質群には注射用水、陽性対照物質群には、1w/v%DNCBを6時間閉塞貼付した(週1回、3週間(計3回))。

惹起: 最終感作の2週間後に右腹側部を刈毛し、陰性対照物質群及び被験物質群には注射用水及びキャプタン顆粒水和剤800 mg/mL調製液を、陽性対照物質群には1w/v%DNCBをそれぞれ0.5 mLずつ6時間閉塞貼付した。

観察項目: 惹起終了後24及び48時間目に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を下記の判定基準に基づき肉眼的に観察した。

【判定基準】

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

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

結 果： 惹起終了後24及び48時間の観察結果を下表に示す。

群	感 作	惹 起	試 供 動 物 数	感作反応動物数											
				惹起終了後24時間目					惹起終了後48時間目						
				皮膚反 応評点				平均 反応値*2	陽性率*3	皮膚反 応評点				平均 反応値*2	陽性率*3
				0	1	2	3			0	1	2	3		
被 験 物 質	800 mg/mL キャプタン*1	800 mg/mL キャプタン*1 及び注射用水	20	0	0	0	0	0.0	0/20	0	0	0	0	0.0	0/20
陰 性 対 照	注射用水	800 mg/mL キャプタン*1 及び注射用水	10	0	0	0	0	0.0	0/10	0	0	0	0	0.0	0/10
陽 性 対 照	1 w/v%DNCB	1 w/v%DNCB	10	0	0	2	8	2.2	10/10	0	2	6	2	2.2	10/10

*1 : キャプタン顆粒水和剤

*2 : 平均反応値=Σ(各試験動物の評点)/合計動物数

*3 : 陽性率=陽性動物数/合計動物数

被験物質群及び陰性対照物質群では、惹起終了後24及び48時間目のいずれの観察時間においても全例で皮膚反応はみられなかった。陽性対照物質群では、惹起終了後24及び48時間目のいずれの観察時間においても全例で明瞭な皮膚反応（評点1～3の紅斑）がみられた。

以上の結果から、本試験条件下では、キャプタン顆粒水和剤はモルモットに対し、皮膚感作性を示さないと判断された。

豚及び鶏を用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料No. SA-2)

試験機関：

報告書発表年：1956年

投稿誌：Journal of the American Veterinary Medical Association, Vol.128, №12, (pp614~616)

(1) 豚

検体の純度： 記載なし (75%製剤)

試験動物： 試験①—Yorkshire種豚、雌10頭 (検体投与群—7頭、対照群—3頭)

試験②—Yorkshire種豚、雌雄各3頭 (検体投与群—雌雄各2頭、対照群—雌雄各1頭)

試験期間： 96日間

方法： とうもろこし100ポンド (約45.4 kg) に検体を0.93オンス (約26.4 g) の割合で処理し、粉末アルファルファ、油かす、ミネラル及びビタミン等と混合して、0.048%の濃度で96日間にわたって自由に摂食させた。対照群には、検体を含まない同じ混合飼料を与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態については特に記載なし。死亡例は全試験期間を通して認められなかった。

体重変化及び食餌効率；試験開始時と終了時における平均体重並びに食餌効率は以下の通りであった。

(試験①)

群	開始時体重 (ポント)	終了時体重 (ポント)	増加 (ポント)	食餌効率
検体投与群	112 [約50.8 kg]	251 [約113.9 kg]	139 [約63.1 kg]	3.01
対照群	157 [約71.2 kg]	305 [約138.3 kg]	148 [約67.1 kg]	3.58

(試験②)

群	開始時体重 (ポント)	終了時体重 (ポント)	増加 (ポント)	食餌効率
検体投与群	57 [約25.9 kg]	212 [約96.2 kg]	155 [約70.3 kg]	3.08
対照群	55 [約25.0 kg]	207 [約93.9 kg]	152 [約68.9 kg]	3.11

血液学的検査；全動物を対象として耳介静脈より採血し、総赤血球数、総白血球数及び白血球分画について検査した。検体投与によると思われる影響はみられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物を対象にして検査を実施した。検体投与によると思われる

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

る影響は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象としてその肝、腎について検査を実施した。検体投与によると思われる影響は認められなかった。

臓器/組織中の残留；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象としてその脾、心、腎、横/縦隔膜、脂肪組織について、検体の残留量を検査した。いずれの臓器/組織においても検体は検出されなかった。

(2) 鶏

検体の純度： 記載なし（75%製剤）

試験動物： White Plymouth Rock種鶏（2日齢）、40羽（検体投与群－30羽、対照群－10羽、各群とも性比は1：1）

試験期間： 74日間（4週齢まで人工孵化器で飼育）

方法： とうもろこし100ポンド（約45.4 kg）当りに検体を0.93オンス（約26.4 g）の割合で処理し、更に調製して0.032%の濃度で74日間にわたって自由に摂食させた。対照群には、検体を含まない同じ混合飼料を与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態については特に記載なし。死亡例は試験全期間を通して認められなかった。

体重変化； 対照群に比べ、投与群の体重増加率がわずかに高かった。試験終了時の平均体重は、対照群で3.12ポンド（約1.42 kg）、投与群で3.25ポンド（約1.47 kg）であり、1%レベルで統計学的に有意な増加がみられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物を対象に検査した。検体投与によると思われる影響は認められなかった。

鶏肉への影響；試験終了後、試験動物を調理した。鶏肉への異臭附与はなかった。

以上の結果から、本剤の豚に対する96日間飼料混入投与及び鶏に対する74日間飼料混入投与による亜急性毒性試験において検体投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

申請者註

IX 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

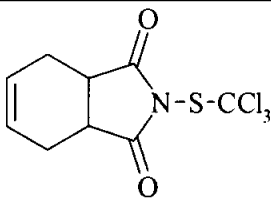
資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	投与方法・処理方法	試験結果の概要	実施期間 (報告年)	頁
ME-1 (95JMPR)	動物代謝試験	ラット	経口：100 mg/kg (単回) 腹腔内：20 mg/kg (単回) 標識	経口投与では、9時間以内に投与量の約50%が排泄されたのに対し、腹腔内投与では、投与後2日目における排泄量は50%に達せず、経口投与に比して排泄が緩慢であった。	(1973)	469
ME-2						473
ME-3	動物代謝試験	ラット	経口： ♂ 77.4~91.9 mg/kg (単回) ♀ 77.7~83.5 mg/kg (単回) 標識	96時間日における回収率は96.8% (尿中84.5%、糞中12.3%、組織中<0.1%、呼気中には検出されず) であり、主として尿中から排泄された。 投与8日目にはいずれの組織においても1 ppm以下になり、特異的な残留は認められず、	(1973)	478
		ヤギ	経口：200 mg/kg (単回) 標識			
ME-13 (95JMPR) (GLP)	動物代謝試験	ラット	経口：10 mg/kg、 2 MBq (単回) 標識	投与48時間以内に雄では投与放射能の平均81.2%が尿中に、9.1%が糞中に排泄された。雌では同期間に投与放射能の81.1%が尿中に、8.0%が糞中に排泄された。 組織中に放射能の残留は殆ど認められず、最高濃度は、腎で検出された (雄0.079 µg当量/g及び0.099 µg当量/g)。	(1990)	482
ME-14 (95JMPR) (GLP)	動物代謝試験	ラット	経口：500 mg/kg、 2 MBq (単回) 標識	投与96時間以内に雄では投与放射能の平均68.9%が尿中に、23.0%が糞中に排泄された。雌では同期間に投与放射能の73.4%が尿中に、25.0%が糞中に排泄された。 組織中に放射能の残留は殆ど認められず、最高濃度は、血液で検出された (雄2.649 µg当量/g及び1.974 µg当量/g)。	(1990)	485
ME-15 (95JMPR) (GLP)	動物代謝試験	ラット	経口：10 mg/kg、2 MBq (14日間反復) 標識	非標識キプロンを14日間、前投与した場合、単回投与した際と比較して、排泄経路及び速度に影響を認めなかった。 投与48時間以内に雄では投与放射能の平均87.7%が尿中に、8.7%が糞中に排泄された。雌では同期間に投与放射能の90.5%が尿中に、6.8%が糞中に排泄された。 組織中に放射能の残留は殆ど認められず、最高濃度は、腎で検出された (雄0.043 µg当量/g及び0.039 µg当量/g)。	(1990)	488
ME-16 (95JMPR) (GLP)	動物代謝試験	ラット	代謝物同定 標識	尿中代謝物に占める親化合物の割合は、雄で5~15%、雌で6~20%であり、	(1990)	491
				糞中代謝物に占める親化合物の割合は、雄で36~74%、雌で42~79%であり、		

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	投与方法・処理方法	試験結果の概要	実施期間 (報告年)	頁
ME-4	動物代謝試験	ヤギ	経口：13 mg/動物・10回 (反復) 標識	牛乳中に検出された放射能は0.13~0.63 ppmで、 投与された放射能の多くは尿中から排泄	(1980)	496
ME-8						498
ME-31						500
ME-17						504
ME-9						507
ME-10	植物代謝試験	大豆	種子粉衣、0.164 mg種子 (単回) 標識	収穫時のさや及び莢葉部には、キプタ換算で1~10 ppbの放射能が検出されたが、これは対照と同レベルであった。土壌にも1~2 ppbしか検出されなかったことより、キプタをタイス種子に処理しても、さや、莢葉部及び土壌には殆ど残留しないと考えられた。	(1980)	509
ME-21 (GLP)	植物代謝試験	トマト レタス	約4.0ポンド/エーカー (448 g/10a) 散布 標識	トマト及びレタスの葉は処理放射能の大半を含有して、その多くは親化合物であった。	(1988)	510
ME-22 (GLP)	植物代謝試験	トマト レタス	約4.0ポンド/エーカー (448 g/10a) 散布 標識		(1988)	517

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理方法	試験結果の概要	実施期間(報告年)	頁
ME-23	植物代謝試験	りんご	散布 標識		(1975)	524
ME-11	好氣的土壤中動態試験	土 壤	混 和：5.33 ppm (単回) 標識	土壤中の放射性キャブタン濃度は処理後急速に低下し、7日日には約99%が分解された。	(1974)	530
ME-32	好氣的土壤中動態試験	土 壤	添加：4.6, 6.1 ppm (単回) 標識	キャブタンの土壌分解半減期は約11日で、急速に分解	(1988)	533
ME-33 GLP	好氣的土壤中動態試験	土 壤	添加：0, 8.76 ppm (単回) 標識	キャブタンは急速に分解し、 分解半減期は4時間未満であった。	(1992)	536
ME-12	嫌氣的土壤中動態試験	土 壤	混 和：6.21 ppm (単回) 標識	放射性キャブタンは処理後1週間で完全に分解	(1979)	542
ME-34	嫌氣的土壤中動態試験	土 壤	添加：4.6, 6.1 ppm (単回) 標識	キャブタンの土壌分解半減期は約1日で、急速に分解	(1988)	545
ME-35 GLP	嫌氣的土壤中動態試験	土 壤	添加：0, 8.76 ppm (単回) 標識	キャブタンは急速に分解し、 嫌氣的条件下での分解半減期は1日未満であった。	(1992)	548
物化資料 No.5	土壌吸着性試験	土 壤	OECDテストがトラン106	経時的に急速な分解を示し、残存率の変化量にプロットが得られなかったため、吸着等温係数を算出することは不可能であった。	(1991)	555
ME-18 (GLP)	加水分解	緩衝水溶液 (25℃)	標識	t _{1/2} ：11.7時間 (pH5) 4.7時間 (pH7) 8.1時間 (pH9)	(1989)	557
物化資料 No.7	水中光分解	滅菌蒸留水	紫外光照射 (300~400 nm、35.7W/m ²)	t _{1/2} ：12.7時間 水中光分解性なし	(2001)	562
		河川水	紫外光照射 (300~400 nm、35.7W/m ²)	t _{1/2} ：1.8時間 水中光分解性なし		
ME-19 (GLP)	水中光分解	無菌緩衝水溶液 (25℃)	UV光源 (320~380 nm、2 × 10 ³ μW/cm ²) pH5、1 μg/L 標識	t _{1/2} ：9.9時間 水中光分解性なし	(1986)	563

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

<代謝分解試験における化合物の構造と略称>

記号	由来	構造	化学名	略称
(A)	—		N-(trichloromethylthio)cyclohex-4-ene-1,2-dicarboximide	Captan (CA)

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

記号	由来	構造	化学名	略称

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

記号	由来	構造	化学名	略称

1. 動物体内運命に関する試験

標識キャプタンを用いたラット体内における代謝試験

(資料No. ME-1)

試験機関：

報告書作成年：1973年

投稿雑誌：Xenobiotica, vol.4, No.2 (1974)

供試標識化合物：

キャプタン

放射化学的純度；

比活性；

試験動物： Simonsen系アルビノラット、雌雄各8匹 (体重180～215 g)

方 法：

<投与方法>

吸収排泄及び体内分布を検討するために、0.34 mCi/mMのキャプタンを0.05%Tween-20を含む1%トラガカントガム水溶液に懸濁し、雌雄各8匹のラットに経口投与した (平均投与量100 mg/kg)。また同等の比活性を有するキャプタンを DMSOとコーン油の等量混合液に溶解し、20 mg/kg量を2匹の雄ラットに腹腔内投与した。一方尿中代謝物を検討するために、0.05 mCi/mMのキャプタンを上記と同様のTween及びトラガカントガムを含む水溶液に懸濁し、200 mgを雄ラットに経口投与した。

<吸収排泄>

100 mg/kgを投与したラットのうち雌雄各2匹を対象として尿、糞及び呼気を経時的に採取し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。呼気は、CO₂捕集のため第1のトラップには、10%水酸化ナトリウムを入れ、第2のトラップには、第1のトラップで捕集されなかった揮発性代謝物である硫化カルボニルを捕集するためViles溶液を入れた。

<体内分布>

投与1、2、4及び8日後に雌雄各2匹のラットを屠殺し、膀胱、生殖腺、脳、腎、肝、腸、脂肪 (輸精管周辺)、胃、肺、筋 (腓腹筋)、血液及びカーカスを採取した。そしてこれら組織について放射能を測定した。

<代謝物の分析>

0～72時間の尿を分析に供した。尿中代謝物は、カラムクロマトグラフィー、TLC、電気泳動及び各種スペクトル (IR、UV、Raman、NMR、X-ray、MS) を用いて分離同定した。

結 果：

<吸収排泄>

排泄率（投与量に対する%）は以下の通りであった。

投与量	検査試料	時 間 (hr)					計
		0~9	9~15	15~24	24~48	48~96	
雌雄各2匹 単回経口投与 平均100 mg/kg	呼 気	18.1	3.2	1.0	0.5		22.8
	尿	28.2	9.5	4.0	7.7	2.4	51.4
	糞	14.3 (0~24 hr)			0.8	0.8	15.9
投与量	検査試料	時 間 (日)			計		
		0~4	4~10				
雄2匹 単回腹腔内投与 20 mg/kg	呼 気	18.4			18.4		
	尿	45.5		14.8	60.3		
	糞	5.8		18.8	24.6		

経口投与したキャプタンは、9時間以内に投与量の約50%が排泄された。

一方、腹腔内投与では、投与2日後における排泄量は50%に達せず、経口投与に比較して排泄が緩慢であったが、尿、糞、呼気への排泄の割合は、経口投与のそれとほぼ等しかった。

<体内分布>

各組織における残留濃度（単位：ppm、キャプタン換算）は以下の通りであった。

投与量	組 織	時 間 (投与後日数)			
		1	2	4	8
単回経口投与 平均100 mg/kg	膀 胱	6.13	3.87	1.83	1.97
	血 液	2.95	2.22	1.44	0.98
	脳	1.22	0.93	0.69	0.60
	脂 肪	0.27	0.22	0.22	0.16
	生殖腺	2.49	2.13	1.31	0.69
	腸	31.17	2.31	0.62	0.22
	腎	11.55	7.36	4.27	2.11
	肝	4.22	2.61	1.53	0.69
	肺	3.93	2.62	1.90	1.01
	筋	1.43	1.08	1.08	0.85
	胃	33.78	9.47	2.69	0.42
	カーカス	0.66	0.39	0.32	0.22

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

投与1日後の各組織における放射能キャプタンの分布は、膀胱、腎及び肝で高値を示したが、以後急速に減少し、投与8日後には膀胱（1.97 ppm）、腎（2.11 ppm）、肺（1.01 ppm）を除いて各組織とも1 ppm以下になった。一方消化管（腸・胃）では投与1日後に30 ppm以上検出されたが、これは消化管内に残存したのも含まれると思われる、以後急速に減少した。投与4日後に組織中に残留している放射能は投与量の0.6%に過ぎなかった。また、いずれの組織においても特異的な蓄積性は認められなかった。

<代謝物の分析>

<推定代謝経路>

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

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

(資料No. ME-2)

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

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

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

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

標識キャプタンを用いたラット及びヤギ体内における代謝試験

(資料No. ME-3)

試験機関：

報告書作成年：1973年

1. ラット

供試標識化合物： キャプタン

放射化学的純度；

比活性；

試験動物： Simonsen系アルビノラット、雌雄各8匹（体重168～207 g）

方 法：

<投与方法>

放射性キャプタンを、0.05%Tween-20を含む1%トラガカントガム水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した（投与量は、雄77.4～91.9 mg/kg、雌77.7～83.5 mg/kg）。

<吸収排泄>

全動物の尿、糞及び雌雄各2匹の呼気を経時的に採取し、液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能を測定した。

<体内分布>

投与後1、2、4及び8日目に雌雄各2匹のラットを屠殺し、血液、脳、脂肪（輸精管周辺）、生殖腺、皮、腎、肝、肺、腓腹筋、胃、腸及びカーカスを採取した。これらをサンプルオキシダイザーで燃焼後、LSCで放射能を測定した。

<代謝物の分析>

結 果：

<吸収排泄>

経口投与した放射性キャプタンは、投与後48時間までに投与量の92%が排泄された。96時間目における総放射能の回収率を下表に示した。合計回収率は96.8%（尿中84.5%、糞中12.3%、組織中< 0.1%、呼気中には検出されず）であり、主として尿中から急速に排泄された。

試 料	96時間目における回収率 (%)		
	雄*	雌*	平 均
尿	90.2	78.9	84.5
糞	7.8	16.8	12.3
呼 気	—	—	—
組 織	<0.1	<0.1	<0.1
合 計	98.1	95.8	96.8

* 2匹の平均値

<体内分布>

主要組織中の残留濃度（ppm、キャプタン換算）を下表に示す。

投与量	組 織	投与後日数（日）			
		1	2	4	8
単回経口投与 雄 77.4~91.9 mg/kg 雌 77.7~83.5 mg/kg	血 液	21.8	1.97	1.32	0.49
	脳	13.8	0.47	0.20	0.18
	肝	17.7	1.50	0.63	0.20
	腎	42.9	1.22	0.58	0.28
	肺	14.5	0.91	0.29	0.41
	生殖腺	21.9	0.80	0.28	0.10
	脂 肪	7.05	0.00	0.00	0.00

各組織中の放射性キャプタン濃度は、投与1日後では高値を示したが、以後急速に減少し2日目にはその5%にまで低下した。更に8日目にはいずれの組織においても1ppm以下になり、特異的な残留は認められなかった。

<代謝物の分析>

<推定代謝経路>

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

2. ヤギ

供試標識化合物：ラットに同じ

試験動物： ヤギ、1頭（体重27.7 kg）

方 法： Mitomaらの方法に従い、ヤギに放射性キャプタン（1.9 mCi/mM）200 mg/頭を3日間連続経口投与した。その後3日間に亘って経時的に採尿し、尿中代謝物を推定した。

結 果： 経口投与されたキャプタンは、ラットと同様急速に排泄された。

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

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

チレーションカウンターで分析した。血液、骨、胃、小腸及び大腸は燃焼させた。カーカスは水酸化ナトリウム80 gを添加したTriton X 405：メタノール：水（1：3：6）の1 L混合液で可溶化した。可溶化した試料は、シンチレーションカウンターで分析した。

試験結果：

総排泄率； 供試動物の尿および糞中に排泄された各日の放射能を表1に示した。

表1： 標識キャプタン（10 mg/kg）を単回経口投与したラットの放射能累積排泄率

性別	試料	累積排泄率 (%)						
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
雄	尿	77.2	81.2	81.5	81.6	81.7	81.8	81.9
	糞	7.4	9.1	9.2	9.3	9.4	9.5	9.6
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	0.1
	合計	84.6	90.3	90.7	90.9	91.1	91.3	91.6
雌	尿	71.0	81.1	81.7	81.9	82.0	82.1	82.2
	糞	6.2	8.0	8.3	8.5	8.6	8.7	8.8
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	0.2
	合計	77.2	89.1	90.0	90.4	90.6	90.8	91.2

表の数値を概算で示す際に多少の違いが生ずるため、合計値は報告書中の数値と異なる場合がある。
—：試料の採取せず。

雌雄ラットの排泄のプロフィールは類似していた。雄は投与48時間以内に投与放射能の平均81.2%を尿中に、9.1%を糞中に排泄した。雌は同期間に投与放射能の81.1%を尿中に、8.0%を糞中に排泄した。 として呼気中に排泄された放射能は、投与放射能の< 0.14%であった。

組織内濃度； 標識キャプタンを単回経口投与後に雌雄ラットの組織中にみられた放射能濃度を次頁の表2に示した。

放射能の最高濃度は腎でみられた（雄で0.079及び雌で0.099 μg 当量/g）。雌雄を併せた組織中の平均総放射能は、投与放射能の< 0.06%であった。

結論： 放射能排泄の主な経路は尿であった。 として排泄された放射能は無視できる量であった。組織には極く少量の放射能がみられた。全体としての放射能の平均回収率は雌雄いずれにおいても>90.8%であった。

表2： 標識キャプタン（10 mg/kg）を単回経口投与した雌雄ラットの組織中にみられた放射能

組 織	雄		雌	
	濃 度 (μg 当量/g)	投与量 (%)	濃 度 (μg 当量/g)	投与量 (%)
脳	<0.018	<0.001	<0.020	<0.001
性 腺	<0.018	0.001	<0.015	0.000
心	<0.029	<0.001	<0.029	<0.001
腎	0.079	0.008	0.099	0.009
肝	<0.020	0.009	<0.020	0.006
肺	<0.024	0.001	<0.029	0.002
脾	<0.032	<0.001	<0.043	<0.001
子 宮	N/A	N/A	<0.051	<0.001
胃*	0.034	0.011	0.038	0.010
小 腸*	<0.028	0.018	<0.030	0.014
大 腸*	<0.025	0.005	<0.033	0.007
骨	<0.028	—	<0.030	—
脂 肪	<0.023	—	<0.039	—
筋	<0.032	—	<0.035	—
血 液	0.054	—	0.050	—
血 漿	<0.023	—	<0.024	—
カーカス	0.036	0.337	0.055	0.448
合 計	N/A	0.391	N/A	0.496

数値は5匹の平均値を示す。

<：未満（少なくとも1匹の数値が検出限界未満であることを示す。

—：測定せず。

*：内容物を含む。

N/A：該当せず。

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

一カスは水酸化ナトリウム80 gを添加したTriton X 405：メタノール：水（1：3：6）の1 L混合液で可溶化した。可溶化した試料は、シンチレーションカウンターで分析した。

試験結果：

総排泄率； 供試動物の尿及び糞中に排泄された各日の放射能を表1に示した。

表1： 標識キャプタン（500 mg/kg）を単回経口投与したラットの放射能累積排泄

性別	試料	累積排泄率 (%)						
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
雄	尿	10.5	48.7	67.7	68.9	69.2	69.3	69.4
	糞	3.9	17.2	22.5	23.0	23.5	23.6	23.7
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	0.1
	合計	14.4	65.9	90.2	91.9	92.7	92.9	93.2
雌	尿	11.9	50.2	72.9	73.4	73.5	73.6	73.7
	糞	5.6	21.5	24.7	25.0	25.1	25.2	25.3
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	0.1
	合計	17.5	71.7	97.6	98.4	98.6	98.8	99.1

表の数値を概算で示す際に多少の違いが生じるため、合計値は報告書の実際の値と異なる場合がある。

—：試料の採取せず。

雌雄ラットの排泄のプロフィールは類似していた。雄は投与96時間以内に投与放射能の平均68.9%を尿中に、23.0%を糞中に排泄した。雌は同期間に投与放射能の73.4%を尿中に、25.0%を糞中に排泄した。 として雄1匹の呼気中に排泄された放射能は、投与放射能の< 0.06%であった。

組織内濃度； 標識キャプタン（500 mg/kg）を単回経口投与後に雌雄ラットの組織中にみられた放射能濃度を次頁の表2に示した。

放射能の最高濃度は血液でみられた（雄で2.649及び雌で1.974 μg 当量/g）。組織中の平均総放射能は、雌雄を併せて投与放射能の< 0.04%であった。

結論： 放射能排泄の主な経路は尿であった。放射能排泄の割合は10 mg/kgの用量と比較するとやや延長した。 として排泄された放射能は無視できる量であった。組織には極く少量の放射能がみられた。全体としての放射能の平均回収率は、雌雄いずれにおいても> 92%であった。

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

表2： 標識キャプタン (500 mg/kg) を単回経口投与後に雌雄ラットの組織中にみられた放射能

組 織	雄		雌	
	濃 度 (μg 当量/g)	投与量 (%)	濃 度 (μg 当量/g)	投与量 (%)
脳	<1.231	0.001	<1.282	0.002
性 腺	<0.720	0.001	<0.633	<0.001
心	<1.264	0.001	<1.374	0.001
腎	<1.223	0.002	<0.939	0.002
肝	<0.978	0.012	<0.985	0.009
肺	<1.046	<0.001	<0.897	0.001
脾	<2.224	<0.001	<2.298	<0.001
子 宮	N/A	N/A	<2.473	<0.001
胃*	<1.378	0.010	<0.892	0.004
小 腸*	<1.015	0.010	<1.093	0.009
大 腸*	<1.075	0.005	<1.037	0.004
骨	<1.176	—	<0.968	—
脂 肪	<2.861	—	<2.454	—
筋 肉	<1.719	—	<1.757	—
血 液	2.649	—	1.974	—
血 漿	<1.201	—	<1.058	—
カーカス	1.764	0.327	1.577	0.284
合 計	N/A	0.371	N/A	0.316

数値は5匹の平均値を示す。

<：未満（少なくとも1匹の数値が検出限界未満であることを示す。

—：測定せず。

*：内容物を含む。

N/A：該当せず。

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

試験結果：

総排泄率； 供試動物の尿および糞中に排泄された各日の放射能を表1に示した。

表1：非標識キャプタン（10 mg/kg）を14日間経口投与した後に 標識キャプタン（10 mg/kg）を単回経口投与したラットの放射能の累積排泄

性別	試料	累積排泄率 (%)						
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
雄	尿	75.2	87.7	88.1	88.2	88.3	88.4	88.5
	糞	5.3	8.7	9	9.1	9.2	9.3	9.6
	合計	80.5	96.4	97.1	97.3	97.5	97.7	98.1
雌	尿	85.6	90.5	90.7	90.8	90.9	91	91.1
	糞	5.2	6.8	6.9	7	7.1	7.2	7.5
	合計	90.8	97.3	97.6	97.8	98	98.2	98.6

表の数値を概算で示す際に多少の差異が生ずるため、合計値は報告書の実際の値とやや異なる場合がある。

—：試料採取せず。

雌雄ラットの排泄のプロフィールは類似していた。雄は投与48時間以内に投与放射能の平均87.7%を尿中に、8.7%を糞中に排泄した。雌は同期間に投与放射能の90.5%を尿中に、6.8%を糞中に排泄した。

組織内濃度； 標識キャプタンを経口投与後に雌雄ラットの組織中にみられた放射能を次頁の表2に示した。

放射能の最高濃度は腎でみられた（雄で0.043及び雌で0.039 μg 当量/g）。雌雄を併せた組織中の平均総放射能は、投与放射能の< 0.02%であった。

結論： 放射能排泄の主な経路は尿であった。組織には極く少量の放射能がみられた。非標識キャプタンをラットに前投与しても、単回経口投与した放射能標識キャプタンの排泄経路及び速度のいずれにも、ほとんどあるいは全く影響を及ぼさないことが示された。

表2： 標識キャプタン（10 mg/kg）を単回経口投与後に雌雄ラットの組織中にみられた放射能

組 織	雄		雌	
	濃 度 (μg 当量/g)	投与量 (%)	濃 度 (μg 当量/g)	投与量 (%)
脳	<0.011	<0.001	<0.011	<0.001
性 腺	0.017	0.002	<0.021	<0.001
心	<0.023	<0.001	<0.015	<0.001
腎	0.043	0.004	0.039	0.003
肝	<0.014	<0.006	<0.011	<0.004
肺	0.037	0.002	0.034	0.002
脾	0.034	<0.001	<0.033	<0.001
子 宮	N/A	N/A	<0.012	<0.001
胃*	<0.011	<0.002	<0.011	<0.001
小 腸*	0.014	<0.004	<0.016	<0.005
大 腸*	<0.016	<0.003	<0.021	<0.003
骨	<0.019	—	0.020	—
脂 肪	<0.011	—	<0.011	—
筋 肉	0.018	—	0.016	—
血 液	0.036	—	0.033	—
血 漿	<0.011	—	<0.011	—
カーカス	0.054	0.427	0.033	0.251
合 計	N/A	0.441	N/A	0.262

数値は5匹の平均値を示す。

< : 未満（少なくとも1匹の数値が検出限界未満であることを示す。

— : 測定せず。

* : 内容物を含む。

N/A : 該当せず。

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

キャプタンの生体内変換試験

(資料No. ME-16)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年 (CTL/P/2951)

供試標識化合物： を で標識した
 【 標識キャプタン】

*； 標識キャプタンの放射能標識位置

試験動物： 本試験では動物を用いなかった。試料は下記3試験で得られた試料を用いた。

- ① 単回経口投与後の排泄及び組織内貯留試験 (10 mg/kg) (資料No. ME-13)
- ② 単回経口投与後の排泄及び組織内貯留試験 (500 mg/kg) (資料No. ME-14)
- ③ 反復投与試験 (10 mg/kg) (資料No. ME-15)

試験方法： 上記の試験で得られた尿及び糞の試料を本試験に用いた。尿及び糞のアセトン抽出試料をキャプタンの代謝物の分析に用いた。尿試料は雌雄別々に下記の試験から等量を採取し、混合した。

- ① 10 mg/kg (6~36時間の採取時間)
- ② 500 mg/kg (6~36時間の採取時間)
- ③ 10 mg/kg反復投与 (6~36時間の採取時間及び48~72時間の採取時間) 糞試料も雌雄別々に下記の試験から等量を採取し、混合した。
 - ① 10 mg/kg (6~72時間の採取時間)
 - ② 500 mg/kg (6~72時間の採取時間)
 - ③ 10 mg/kg反復投与 (6~72時間の採取時間)

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

結 論：

キャプタンの推定代謝経路を図1に示す。

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

表1：キャプタンの代謝物及び同定に用いられた方法

*：構造決定後の名称及び代謝物の番号（括弧内）。

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

表2：尿中代謝物の定量

(単位：%)

代謝物番号	低用量 6～36時間		反復投与 6～36時間		高用量 6～36時間		高用量 48～72時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌

数字は尿中放射能の割合 (%) を示す。

表3：糞中代謝物の定量

(単位：%)

代謝物番号	低用量 6～72時間		反復投与 6～72時間		高用量 6～72時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌

数字は糞中放射能の割合 (%) を示す。

申請者註：

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

図1：キャプタンの推定代謝経路

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

標識キャプタンを用いたヤギ体内における代謝試験

(資料No. ME-4)

試験機関：

報告書作成年：1980年

供試標識化合物： キャプタン

放射化学的純度；

比活性；

試験動物： 泌乳期ヤギ、2頭（体重約30 kg）

方 法： 放射性キャプタン13 mgをカプセルに充填し、ヤギ1頭に1日3回、4日間にわたり計10回投与した（14 mg/kg/日相当）。他の1頭は対照とした。この間糞、尿を1日1回、乳を1日2回採取した。最終投与後4時間目にヤギを屠殺し、腎、肝、脳、血液、心、筋、脂肪組織を摘出した。これらのサンプルを溶媒で抽出後、または、そのままサンプルオキシダイザーによって燃焼し、代謝物をTLCで分離同定して、液体シンチレーションカウンターによって放射能を測定した。

結 果： 乳中の放射能は1～4日間を通して0.13～0.63 ppm（キャプタン換算）検出された

投与量	試 料	時 間（日）			
		1（投与前）	2	3	4
14mg/kg/日 4日間 (13mg×10回)	尿	0.0	59.8	123.5	75.1
	糞	0.0	13.4	8.5	0.9

上表の結果から本剤は主として尿中から排泄されるものと考えられた。

組織別の放射能は腎及び肝に高く、それぞれ2.3 ppm、1.7 ppm検出された。しかし、その他の組織では低く、0.4～0.7 ppm程度であった。

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

[推定代謝経路]

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

(資料No. ME-8)

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

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

(資料No. ME-31)

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

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

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

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

(資料No. ME-17)

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

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

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

2. 植物代謝に関する試験

(資料No. ME-9)

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