

③ 混在物 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No. 参考2-(3))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2hcr<sup>-</sup> trp<sup>-</sup> 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート 3 枚を用いた。用量は非代謝活性化系で 125-2000 $\mu$ g/プレート、代謝活性化系で 5-80 $\mu$ g/プレートの範囲のそれぞれ 5 濃度について実施した。

結果については試験実施機関の経験的データに基づき、TA1535、TA1537 株及び WP2hcr<sup>-</sup> trp<sup>-</sup> 株は溶媒対照群と比較して 3 倍以上の変異コロニー数の増加の確認かつ 3 段階の濃度に陽性反応が認められる物質、TA98 株及び TA100 株は溶媒対照群と比較してそれぞれ 2 倍、2.5 倍以上の陽性反応を 3 段階の濃度において認められる物質を陽性と判定することとした。陽性対照としてメチルメタンサルホネート (MMS)、アジ化ナトリウム (SA)、ICR-191、2-ニトロフルオレン (2-NF) 及び 2-アミノアントラセン (2AA) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を表 1 及び表 2 に示した。

2 試験において、検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1 : 試験 1

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数 /プレート
			塩基対置換型
			TA100
溶媒対照 (DMSO)	-	-	94
検 体	20	-	96
	39	-	94*
	78	-	93
	156	-	93
	313	-	72
	625	-	73 <sup>a)</sup>
	1250	-	82 <sup>a)</sup>
	2500	-	91 <sup>a)</sup>
	5000	-	79 <sup>a)</sup>
	10000	-	76 <sup>a)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	-	+	105
検 体	20	+	102
	39	+	118
	78	+	114
	156	+	105
	313	+	77*
	625	+	89 <sup>a)</sup>
	1250	+	135 <sup>a)</sup>
	2500	+	51 <sup>a)</sup>
	5000	+	84 <sup>a)</sup>
	10000	+	109* <sup>a)</sup>
陽性 対照	SA	-	392
	2AA	+	391

表中の復帰変異コロニー数は 3 枚のプレートの平均値(\*のみ 2 枚の平均)

SA : ソル化ナトリウム      2AA : 2-アミノアントラセン

a) : 検体の沈殿

表2：試験2

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基対置換型		フレームシフト型	
			TA1535	WP2her <sup>-</sup>	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	29	6	19	6
検体	18.8	-	30	5	22	6
	37.5	-	26	5	22	7
	75.0	-	26	6	19	5
	150.0	-	24	6	23	4
	300.0	-	20	4	29	3 <sup>b)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	-	+	22	5	34	5
検体	18.8	+	29	6	23	6
	37.5	+	23	4	28	7
	75.0	+	20	6	26	5
	150.0	+	22	5	29	4 <sup>b)</sup>
	300.0	+	18	6	23	3 <sup>b)</sup>
陽性 対照	MMS	4( $\mu\text{l}/\text{プレート}$ )	-	221		
	SA	10	-	653		
	ICR-191	5	-			44
	2-NF	10	-		119	
	2AA	5	+	91		769
	40	+		287		223

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

MMS：メチルメタンサルホネート

SA：アジ化ナトリウム

2-NF：2-ニトロフルオレン

2AA：2-アミノアントラセン

b)：マイクロコロニー

④ 混在物の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No. 参考2-(4))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2hcr<sup>-</sup> trp<sup>-</sup> 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート 3 枚を用いた。用量は非代謝活性化系、代謝活性化系ともに TA100 については 0.020-10.000 $\mu$ l/プレート、その他 4 菌株については 0.625-10.000 $\mu$ l/プレートの範囲について実施した。

結果については試験実施機関の経験的データに基づき、TA1535、TA1537 株及び WP2hcr<sup>-</sup> trp<sup>-</sup> 株は溶媒対照群と比較して 3 倍以上の変異コロニー数の増加の確認かつ 3 段階の濃度に陽性反応が認められる物質、TA98 株及び TA100 株は溶媒対照群と比較してそれぞれ 2 倍、2.5 倍以上の陽性反応を 3 段階の濃度において認められる物質を陽性と判定することとした。陽性対照としてメチルメタンサルホネート (MMS)、アジ化ナトリウム (SA)、ICR-191、2-ニトロフルオレン (2-NF) 及び 2-アミノアントラセン (2AA) を用いた。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を表 1 及び表 2 に示した。

2 試験において、検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1 : 試験 1

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{l}$ /プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数 /プレート	
			塩基対置換型	
			TA100	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	171	
検 体	0.020	-	142	
	0.039	-	174	
	0.078	-	163	
	0.156	-	164	
	0.313	-	142	
	0.625	-	144	
	1.250	-	145	
	2.500	-	151	
	5.000	-	145	
	10.000	-	154	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	166	
検 体	0.020	+	166	
	0.039	+	175	
	0.078	+	163	
	0.156	+	173	
	0.313	+	187	
	0.625	+	185	
	1.250	+	191	
	2.500	+	166	
	5.000	+	172	
	10.000	+	172	
陽性 対照	SA	10( $\mu\text{g}$ /プレート)	-	634
	2AA	5( $\mu\text{g}$ /プレート)	+	1134 <sup>b)</sup>

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値(\*のみ2枚の平均)

SA : アジ化ナトリウム      2AA : 2-アミノアントラセン

a) : 検体の沈殿

b) : マイクロコロニー

表 2 : 試験 2

薬 物	濃 度 ( $\mu$ l/プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基対置換型		フレームシフト型	
			TA1535	WP2hcr <sup>-</sup>	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	17	18	41	6
検 体	0.625	-	12	18	45	7
	1.250	-	15	16	41*	5
	2.500	-	18	18	19	3
	5.000	-	17	13	14	4
	10.000	-	16*	14	20	3
溶媒対照 (DMSO)	-	+	18	21	47	7
検 体	0.625	+	17	19	48	10
	1.250	+	16	21	42	6
	2.500	+	14	18	34	7
	5.000	+	14	18	26	4
	10.000	+	14	19	24	4
陽 性 対 照	MMS	4	-	139*		
	SA	10( $\mu$ g/プレート)	-	854		
	ICR-191	5( $\mu$ g/プレート)	-			187
	2-NF	10( $\mu$ g/プレート)	-		165	
	2AA	5( $\mu$ g/プレート)	+	338		1799
	40( $\mu$ g/プレート)	+		524		457

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値(\*のみ2枚の平均)

MMS : メチルメタンサルフェート

SA : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフロレン

2AA : 2-アミノアントラセン

b) : マイクロコロニー

⑤ 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No. 参考2-(5))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2<sup>hcr-</sup> trp<sup>-</sup> 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート 3 枚を用いた。用量は、TA100 については代謝活性化系の有無に拘らず 0.020-10.000 $\mu$ l/プレート、その他菌株については非代謝活性化系では 0.0375-0.6000 $\mu$ l/プレート、代謝活性化系では 0.1500-2.4000 $\mu$ l/プレートとした。

結果については試験実施機関の経験的データに基づき、TA1535、TA1537 株及び WP2<sup>hcr-</sup> trp<sup>-</sup> 株は溶媒対照群と比較して 3 倍以上の変異コロニー数の増加の確認かつ 3 段階の濃度に陽性反応が認められる物質、TA98 株及び TA100 株は溶媒対照群と比較してそれぞれ 2 倍、2.5 倍以上の陽性反応を 3 段階の濃度において認められる物質を陽性と判定することとした。陽性対照としてメチルメタンサルホネート (MMS)、アジ化ナトリウム (SA)、ICR-191、2-ニトロフルオレン (2-NF) 及び 2-アミノアントラセン (2AA) を用いた。

用量設定根拠;

結果 : 結果を表 1 及び表 2 に示した。

2 試験において、検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1 : 試験 1

薬 物	濃 度 ( $\mu$ l/プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数 /プレート	
			塩基対置換型	
			TA100	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	115	
検 体	0.020	-	95	
	0.039	-	99	
	0.078	-	81	
	0.156	-	72	
	0.313	-	81	
	0.625	-	67	
	1.250	-	39 <sup>a)b)</sup>	
	2.500	-	13 <sup>a)b)</sup>	
	5.000	-	0 <sup>a)b)</sup>	
10.000	-	0 <sup>a)b)</sup>		
溶媒対照 (DMSO)	-	+	141	
検 体	0.020	+	164	
	0.039	+	123	
	0.078	+	136	
	0.156	+	119	
	0.313	+	123	
	0.625	+	133	
	1.250	+	110	
	2.500	+	129	
	5.000	+	87 <sup>a)</sup>	
	10.000	+	30 <sup>a)b)</sup>	
陽性 対照	SA	10( $\mu$ g/プレート)	-	744
	2AA	5( $\mu$ g/プレート)	+	247

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

SA : アソピ化ナトリウム      2AA : 2-アミノアントラセン

a) : 検体の析出

b) : マイクロコロニー



表 2 : 試験 2

薬 物	濃 度 ( $\mu$ l/プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基対置換型		フレームシフト型	
			TA1535	WP2hcr <sup>-</sup>	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	43	8	25	5
検 体	0.0375	-	38	8	23	7
	0.0750	-	36	6	18	9
	0.1500	-	25	6	17	7
	0.3000	-	26	4	15	6
	0.6000	-	22	6	13	1 <sup>b)</sup>
溶媒対照 (DMSO)	-	+	34	7	24	6
検 体	0.1500	+	23	4	31	8
	0.3000	+	28	4	25	6
	0.6000	+	26	6	30	6
	1.2000	+	33	4 <sup>a)b)</sup>	20	2
	2.4000	+	26	4 <sup>a)b)</sup>	20	2 <sup>b)</sup>
陽 性 対 照	MMS	4	-		210	
	SA	10( $\mu$ g/プレート)	-	539		
	ICR-191	5( $\mu$ g/プレート)	-			31
	2-NF	10( $\mu$ g/プレート)	-		123	
	2AA	5( $\mu$ g/プレート)	+	98		161
40( $\mu$ g/プレート)		+		241		366

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

MMS : メチルメタンサルホネート

SA : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフロレン

2AA : 2-アミノアントラセン

a) : 検体の析出

b) : マイクロコロニー

### 3. 製剤

#### 3-1. 15%粒剤

##### (1) 急性毒性

##### ① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 1)  
(GLP 対応)

試験機関 :  
報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 : 15%粒剤

[組成]	エスプロカルブ原体	; 15.0%
	プレチラクロール原体	; 4.5%
	ジメタメトリン原体	; 0.60%
	ピラゾスルフロンエチル原体	; 0.30%
	鉱物質微粉等	; 79.6%

供試動物 : Wistar ラット [Slc:Wistar/ST]、投与開始時 6.5 週齢、  
体重 : 雄 153-169g、雌 120-140g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、約 17 時間絶食したラットに単回強制経口投与した。投与容量は 20ml/kg とした。

観察・検査項目 : 症状及び死亡を投与当日は投与 1、2、3、4、5 及び 6 時間後、翌日から毎日 1 回 14 日間観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 及び 14 日目に測定した。試験期間終了後、全生存動物について肉眼的病理検査を行なった。

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

② マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 3)  
(GLP 対応)

試験機関 :  
報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 : 15%粒剤

[組成]	エスプロカルブ原体	; 15.0%
	プレチラクロール原体	; 4.5%
	ジメタメトリン原体	; 0.60%
	ピラゾスルフロンエチル原体	; 0.30%
	鉍物質微粉等	; 79.6%

供試動物 : ICR マウス (Slc:ICR)、投与開始時 6.5 週齢、  
体重 : 雄 25.7-30.2g、雌 22.4-25.1g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、約 17 時間絶食したマウスに単回強制経口投与した。投与容量は 20ml/kg とした。

観察・検査項目 : 症状及び死亡を投与当日は投与 1、2、3、4、5 及び 6 時間後、翌日から毎日 1 回 14 日間観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 及び 14 日目に測定した。試験期間終了後、全生存動物について肉眼的病理検査を行なった。

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

③ ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 2)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 : 15%粒剤

[組成]	エスプロカルブ原体	; 15.0%
	プレチラクロール原体	; 4.5%
	ジメタメトリン原体	; 0.60%
	ピラゾスルフロニエチル原体	; 0.30%
	鉍物質微粉等	; 79.6%

供試動物 : Wistar ラット [Slc:Wistar/ST]、投与開始時雄 7 週齢、雌 10 週齢、  
体重 : 雄 216-240g、雌 200-217g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 粉碎した検体をリント布 (4×5cm) に均一に広げ、投与 24 時間前に刈毛し精製水で湿らせた背部皮膚に塗布し、サージカルテープで固定した。塗布 24 時間後、被覆物を取り除き、残余検体を微温水で洗い流した。

観察・検査項目 : 症状及び死亡を投与当日は投与 1、2、3、4、5 及び 6 時間後、翌日から毎日 1 回 14 日間観察した。投与部位の刺激性変化を 1 日 1 回、14 日間観察した。体重は投与前、投与後 3、7、10 及び 14 日目に測定した。試験期間終了後、全生存動物について肉眼的病理検査を行なった。

結果 :

投与経路	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

刺激性変化 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 5)  
(GLP 対応)

試験機関 :  
報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 : 15%粒剤

[組成]	エスプロカルブ原体	; 15.0%
	プレチラクロール原体	; 4.5%
	ジメタメトリン原体	; 0.60%
	ピラゾスルフロニエチル原体	; 0.30%
	鉍物質微粉等	; 79.6%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、開始時約 11-12 週齢、体重 : 2.36-2.68kg、雄 6 匹

観察期間 : 6 日間

試験方法 : 各動物の背部皮膚を暴露 24 時間前に刈毛し、粉碎した検体 0.5g を精製水 0.5ml で湿らせリント布 (2×3cm) に塗布し、サージカルテープで閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、残余検体は精製水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察・検査項目 : 暴露前、暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察し、59 農蚕第 4200 号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985 年」に記載されている方法に従って採点した。

観察期間中は、全動物の一般状態を観察し、暴露前及び暴露終了後 24、48 及び 72 時間に体重を測定した。暴露後 72 時間以降も刺激性変化が認められた動物については、回復が認められた暴露後 6 日まで観察を続けた。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次ページの表に示す。

暴露後 1 時間に 5 匹で非常に軽度の紅斑が認められたが、暴露後 24 時間に 4 匹、暴露後 48 時間に 1 匹が回復した。残る 1 匹は暴露後 48 時間にさらにはっきりした紅斑及び非常に軽度の浮腫が認められたが、暴露後 72 時間には紅斑の軽減、浮腫の消失及び鱗屑が観察され、暴露後 6 日には回復した。

一般状態及び体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有するものと判断された。

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間						
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日
11	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0			
	浮腫	4	0	0	0	0			
12	紅斑・痂皮	4	0	2	2	1S	1S	0S	0
	浮腫	4	0	1	1	0	0	0	0
13	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0			
	浮腫	4	0	0	0	0			
14	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0			
	浮腫	4	0	0	0	0			
15	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0			
	浮腫	4	0	0	0	0			
16	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0			
	浮腫	4	0	0	0	0			
合計*	紅斑・痂皮	24	5	3	2	1	1**	0**	0**
	浮腫	24	0	1	1	0	0**	0**	0**
平均	紅斑・痂皮	4	0.8	0.5	0.3	0.2	0.2	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0

S：鱗屑 空欄：観察せず

\*：申請者が算出した

\*\*：暴露後72時間以降は刺激性変化が認められた1匹のみの数値を示した

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 4)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 : 15%粒剤

[組成]	エスプロカルブ原体	; 15.0%
	プレチラクロール原体	; 4.5%
	ジメタメトリン原体	; 0.60%
	ピラゾスルフロニエチル原体	; 0.30%
	鉍物質微粉等	; 79.6%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、開始時 11-12 週齢、体重 : 2.37-2.63kg、  
非洗眼群 ; 雄 6 匹、洗眼群 ; 雄 3 匹

観察期間 : 8 日間

試験方法 : 粉碎した検体 0.1g を左眼に点眼し、約 1 秒間閉眼した。右眼は無処理対照眼とした。洗眼群の 3 匹は、適用 2 分後に約 20ml の生理食塩水で洗眼した。

観察・検査項目 : 適用前、適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、59 農蚕第 4200 号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985 年」に記載されている方法に従って採点した。

観察期間中は、全動物の一般状態を観察し、適用前及び適用後 24、48 及び 72 時間に体重を測定した。適用後 72 時間以降も刺激性変化が認められた動物については、回復が認められた適用後 8 日まで観察を続けた。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は次ページの表に示す。

非洗眼群では、適用後 1 時間に全動物で結膜の浮腫が認められた。適用後 24 時間には全動物で浮腫の軽減が認められたが、角膜の混濁及び結膜の発赤が認められ、4 匹は虹彩の充血も認められた。これらの刺激性変化は適用後 48 時間以降軽減あるいは消失し、虹彩の充血及び結膜の浮腫は適用後 4 日、角膜の混濁は適用後 7 日、結膜の発赤は適用後 8 日までに消失した。

洗眼群では、適用後 1 時間に全動物で結膜の浮腫が認められた。さらに適用後 24 時間には 2 匹に結膜の発赤が認められたが、これら刺激性変化は適用後 48 時間には消失した。

一般状態及び体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性があると判断された。また、洗眼による刺激性の軽減が認められた。

《非洗眼群》

項目			最高 評点	適用後時間								
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日	8日
動物 番号 1	角膜	混濁	4	0	1	1	1	1	0	0	0	0
	虹彩		2	0	1	1	1	0	0	0	0	0
結膜	発赤	3	0	2	2	2	1	1	1	1	0	
	浮腫	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	
動物 番号 2	角膜	混濁	4	0	1	1	1	1	0			
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0			
結膜	発赤	3	0	2	2	2	1	0				
	浮腫	4	3	1	0	0	0	0				
動物 番号 3	角膜	混濁	4	0	1	1	1	1	1	0	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
結膜	発赤	3	0	2	2	2	1	1	1	1	0	
	浮腫	4	3	2	1	1	0	0	0	0	0	
動物 番号 4	角膜	混濁	4	0	1	1	1	1	1	0	0	
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	
結膜	発赤	3	0	2	2	2	1	1	1	0		
	浮腫	4	3	1	1	1	0	0	0	0		
動物 番号 5	角膜	混濁	4	0	1	1	1	1	1	1	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
結膜	発赤	3	0	2	2	2	1	1	1	1	0	
	浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜	混濁	4	0	1	1	1	1	0			
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0			
結膜	発赤	3	0	2	1	1	1	0				
	浮腫	4	2	1	0	0	0	0				
合計*			78	15	29	22	22	12	7	5**	3**	0**
平均*			13	2.5	4.83	3.67	3.67	2	1.17	0.83	0.5	0

\*：申請者が算出した

\*\*：適用後6及び7日は4匹、適用後8日は3匹のみ数値を示した

空欄：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日産化学工業株式会社にある。

《洗眼群》

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間				
			1 時 間	24 時 間	48 時 間	72 時 間	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0.7	0	0
		浮腫	4	1.3	1.0	0	0
	合計*		13	1.3	1.7	0	0

\*：申請者が算出した

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 6)  
(GLP 対応)

試験機関 :  
報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 : 15%粒剤

[組成]	エスプロカルブ原体	; 15.0%
	プレチラクロール原体	; 4.5%
	ジメタメトリン原体	; 0.60%
	ピラゾスルフロニエチル原体	; 0.30%
	鉍物質微粉等	; 79.6%

供試動物 : ハートレーモルモット、開始時 5 週齢、体重 315-391g

検体感作群及び検体対照群 ; 雄 20 匹

陽性物質感作群及び陽性物質対照群 ; 雄 10 匹

観察期間 : 感作開始から惹起終了後 48 時間観察まで (31 日間)

試験操作 : [Buehler 法]

処理方法を次表に示す。

群	匹数	感作投与物質	惹起投与物質
検体感作群	20	検体 50 (w/w) % 白色ワセリン混合物	検体 25 (w/w) % 白色ワセリン混合物
検体対照群	20	白色ワセリン	検体 25 (w/w) % 白色ワセリン混合物
陽性物質感作群	10	DNCB 1 (w/w) % 白色ワセリン混合物	DNCB 0.1 (w/w) % 溶液
陽性物質対照群	10	白色ワセリン	DNCB 0.1 (w/w) % 溶液

感作投与 ; 左腹側部 (5×5cm) を前日に刈毛・剃毛し、感作投与物質 0.5g を塗布したリント布 (直径 2×2cm) をサージカルテープで固定し、6 時間閉塞貼付した。感作投与を感作開始日 (0 日)、7 及び 14 日の 3 回行った。

惹起投与 ; 感作後 28 日に、前日に刈毛・剃毛した右腹側部 (5×5cm) に惹起投与物質 0.5g あるいは 0.5ml を塗布したリント布 (直径 2×2cm) をサージカルテープで固定し、24 時間閉塞貼付した。

投与量設定根拠 ;

観察項目 : 惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に投与部位の皮膚反応(紅斑及び浮腫)を肉眼的に観察し、採点した。一般状態は 1 日 1 回毎日観察し、体重は週 2 回測定した。

採点及び評価方法 ; 各観察時に下記に示した皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligman の基準 1969、1970 年) に従い採点した。評点 1 以上を陽性とする陽性率を求め、検体感作群と検体対照群の陽性率を比較し、感作性を評価した。

皮膚反応の程度

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

結果 : 各観察時における結果を次表に示す。

群	処理		匹数	感作反応動物数								陽性動物数	感作率 (%)
				皮膚反応評点									
	感作	惹起		24 時間後				48 時間後					
				0	1	2	3	0	1	2	3		
検体感作群	検体 50% 白色ワセリン 混合物	検体 25% 白色ワセリン 混合物	20	20	0	0	0	19	1	0	0	1	0
検体対照群	白色ワセリン	検体 25% 白色ワセリン 混合物	20	19	1	0	0	19	1	0	1	2	0
陽性物質感作群	DNCB 1% 白色ワセリン 混合物	DNCB 0.1%溶液	10	1	6	3	0	2	8	0	0	10	100
陽性物質対照群	白色ワセリン	DNCB 0.1%溶液	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

検体感作群では、1 例で評点 1 の散在性の紅斑が認められたが、検体対照群の 2 例で同様の皮膚反応が認められたため、感作率は 0%であった。

一方、陽性物質感作群では、全動物で評点 1-2 の散在性あるいは中等度の紅斑が認められ、感作率は 100%であった。陽性物質対照群では、皮膚反応は認められなかった。

一般状態及び体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性と判断された。

### 3-2. 60%乳剤

#### (1) 急性毒性

##### ① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 7)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 2007 年

検体の純度 : 60%乳剤

[組成]	エスプロカルブ原体	; 60.0%
	ジフルフェニカン原体	; 1.5%
	有機溶剤、界面活性剤等	; 38.5%

供試動物 : SD 系ラット [Cr1:CD(SD)]、投与時 8 週齢、体重 : 194-204g、1 群雌 6 匹

観察期間 : 14 日間観察

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁し単回強制経口投与した。投与容量は 10mL/kg とした。動物は投与前に約 16 時間絶食した。

観察・検査項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与日 (投与直前)、投与後 1、3、7 及び 14 日に測定した。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 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡なし
症状発現及び消失時間	投与後 4 時間/2 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 自発運動の減少が全匹に認められた。

体重 ; 投与翌日に体重減少が認められた。

肉眼的病理検査 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

② ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 8)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 2007 年

検体の純度 : 60%乳剤

[組成] エスプロカルブ原体 ; 60.0%  
 ジフルフェニカン原体 ; 1.5%  
 有機溶剤、界面活性剤等 ; 38.5%

供試動物 : SD 系ラット [Cr1:CD(SD)]、投与時 8 週齢、  
 体重 : 雄 263-283g 雌 224-235g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 検体を 4×5cm のリト布に載せた後、刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

観察・検査項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与日 (投与直前)、投与後 3、7 及び 14 日に測定した。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 :

投与経路	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡なし	死亡なし
症状発現及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 9)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 2007 年

検体の純度 : 60%乳剤

[組成]	エスプロカルブ原体	; 60.0%
	ジフルフェニカン原体	; 1.5%
	有機溶剤、界面活性剤等	; 38.5%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、投与時 18 週齢、体重 : 3.26-3.37kg、雌 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 検体 0.5mL を 2.5×2.5cm のリント布に載せた後、刈毛した背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。貼付終了後にリント布を除去し、皮膚に残った検体を洗浄した。

観察・検査項目 : リント布除去後 1、24、48 及び 72 時間、4 から 14 日までは毎日、投与部位の刺激性変化を観察し、Draize の基準に従って採点した。得られた評点から皮膚一次刺激性指数 (Primary Irritation Index、PII) を算出し、刺激性強度を分類した。また、一般状態及び体重も観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

刺激性変化 ; リント布除去後 1 時間から紅斑及び浮腫が全匹に認められた。しかし、紅斑及び浮腫は、それぞれ、リント布除去後 9 日及び 6 日までに全て消失した。その他の刺激性変化では、鱗屑がリント布除去後 7 日から 14 日まで 1/3 匹で認められた。

刺激性強度 ; 中等度刺激物

一般状態 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して中等度の刺激性を有すると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間							
			1h	24h	48h	72h	4日	5日	6日	7日
1	紅斑・痂皮	4	2	4 <sup>N</sup>	4 <sup>N</sup>	4 <sup>E</sup>	4 <sup>E</sup>	4 <sup>E</sup>	4 <sup>E</sup>	0 <sup>F</sup>
	浮腫	4	2	2	2	2	1	1	0	0
2	紅斑・痂皮	4	4 <sup>N</sup>	4 <sup>N</sup>	4 <sup>N</sup>	4 <sup>E</sup>	4 <sup>E</sup>	4 <sup>E</sup>	4 <sup>E</sup>	4 <sup>E</sup>
	浮腫	4	2	1	1	1	1	1	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	2	2	1	0 <sup>S</sup>
	浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	7	10	10	10	10	10	9	4
	浮腫	12	5	4	4	4	2	2	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	2.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.0	1.3
	浮腫	4	1.7	1.3	1.3	1.3	0.7	0.7	0	0
			PII : 4.5							

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間						
			8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	4 <sup>E</sup>	0 <sup>F</sup>	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0 <sup>S</sup>	0 <sup>S</sup>	0 <sup>S</sup>	0 <sup>S</sup>	0 <sup>S</sup>	0 <sup>S</sup>	0 <sup>S</sup>
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.3	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0

N : 壊死 (部分的)    E : 痂皮形成    F : 痂皮脱落    S : 鱗屑

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 10)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 2007 年

検体の純度 : 60%乳剤

[組成]	エスプロカルブ原体	; 60.0%
	ジフルフェニカン原体	; 1.5%
	有機溶剤、界面活性剤等	; 38.5%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、投与時 15 週齢、体重 : 2.71-3.14kg  
非洗眼群 ; 雌 3 匹、洗眼群 ; 雌 3 匹

観察期間 : 8 日間

試験方法 : 検体 0.1mL を左眼の結膜嚢内に適用した。洗眼群は、適用後 30 秒に注射用水で洗眼した。右眼は無処理対照眼とした。

観察・検査項目 : 適用後 1、24、48 及び 72 時間、4 から 8 日までは毎日、刺激性変化を観察し、Draize の基準に従って採点した。刺激性強度は Kay & Calandra の方法に従って分類した。また、一般状態及び体重も観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

刺激性変化 ; 非洗眼群は、適用後 1 時間から角膜及び結膜に刺激性変化が認められ、適用後 1 時間での刺激性変化が最も強かった。適用後 24 時間では虹彩の異常が発現した。適用後 96 時間以降刺激性変化は回復傾向を示し、適用後 5 日に虹彩の異常、結膜浮腫及び分泌物、適用後 7 日に結膜発赤、適用後 8 日に角膜混濁が、それぞれ全て消失した。洗眼群も適用後 1 時間では非洗眼群と同様の刺激性変化を示したが、適用後 24 時間以降刺激性変化は回復傾向を示した。適用後 4 日には結膜、適用後 7 日で、それぞれ全ての刺激性変化が消失した。

刺激性強度 ; 非洗眼群 中等度刺激物、洗眼群 中等度刺激物、洗眼効果あり。

一般状態 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して中等度の刺激性を有すると判断した。また、洗眼による刺激性の軽減が認められた。



項目			最高 評点	適用後時間										
				時間				日						
				1	24	48	72	4	5	6	7	8		
非洗 眼群	動物 番号 1101	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
			面積	4	4	3	3	3	2	1	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
			面積	4	4	3	3	3	3	2	1	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	1	1	0	0	0
			浮腫	4	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 1103	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
			面積	4	4	3	3	3	2	2	1	1	0	
		虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	合計			110**	96	78	69	64	50	29	14	5	0	
	平均				32.0	26.0	23.0	21.3	16.7	9.7	4.7	1.7	0	
	洗眼群*** (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0.3	0	0	
			面積	4	4.0	1.7	1.7	1.7	0.7	0.3	0.3	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1.0	2.0	1.3	1.0	0	0	0	0	0	
浮腫			4	2.0	1.0	0.3	0	0	0	0	0	0		
分泌物*			3	2.0	1.0	0.3	0	0	0	0	0	0		
合計			110**	30.0	16.3	12.3	10.3	3.3	1.7	1.7	0	0		

\*：農林水産省の指針では要求されていない

\*\*：Draize 法による個体別最高評価点

\*\*\*：適用後時間毎の平均値は、申請者が個体別採点表より算出した。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 11)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 2007 年

検体の純度 : 60%乳剤

[組成] エスプロカルブ原体 ; 60.0%  
ジフルフェニカン原体 ; 1.5%  
有機溶剤、界面活性剤等 ; 38.5%

供試動物 : ハートレー系モルモット、感作開始時 5-6 週齢、体重 : 301-361g  
検体感作群 ; 雌 20 匹、検体非感作群 ; 雌 10 匹

観察期間 : 感作開始日から惹起終了後 48 時間までの 30 日間

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 ;

処理物質 ; 感作及び惹起物質を下表に示す。

群	感作	惹起
検体感作群	75%検体液	25%検体液
検体非感作群	注射用水	25%検体液

処理方法 ; 感作は、約 5×5cm の広さに刈毛・剃毛した動物の左側胴部に、処理物質の 0.2mL を直径 2.5cm のパッチに塗布し 6 時間閉塞貼付した。同様の処理を 7 日間隔で合計 3 回行った。惹起は、最終感作後 14 日目に、約 5×5cm の広さに刈毛・剃毛した動物の右側胴部に、処理物質の 0.2mL を直径 2.5cm のパッチに塗布し 6 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 以下に示した項目について観察及び測定を行った。

一般状態 ; 感作開始日 (0 日) から惹起後の皮膚の観察終了日 (30 日後) まで毎日、動物の一般状態を観察した。体重測定 ; 感作開始日 (0 日)、最終感作日 (14 日後)、惹起日 (28 日後) 及び観察終了日 (30 日後) に全動物の体重を測定した。

皮膚反応 ; 皮膚反応の観察は惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に行い、次に示す Magnusson & Kligman の基準に従って評点した。

皮膚反応の評価表

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

評価 ; 評点1以上を陽性とする陽性率(%)を算出し、感作群と非感作群の反応の程度及び陽性率を比較して感作性を評価した。

結果 ; 各観察時間における結果を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数										陽性率	
				24時間後					48時間後					24時間	48時間
				皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体	感作 75% 検体	惹起 25% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒*	25% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性 対 照	1% DNCB	0.25% DNCB	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100	100
	溶媒**	0.25% DNCB	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

\* : 注射用水      \*\* : エタノール

検体感作群及び検体非感作群で皮膚反応は認められなかった。

なお、直近に実施したモルモットの陽性対照物質(DNCB:2,4-ジニトロクロロベンゼン)に対する感受性の確認試験(2007年07月11日~2007年09月28日)では、陽性率は100%であった。

一般状態では、検体感作群において感作9から20日の間に感作部位に痂皮の形成が認められたが、この変化は検体による皮膚刺激性の二次的な影響に起因したものと考えられた。

体重では検体投与に関連した影響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検体の皮膚感作性は陰性と判断した。

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(1)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁																																																					
M1-(1) GLP	ラット体内における代謝試験 (単回経口投与)  1) 排泄/組織分布 2) 血漿中濃度推移 3) 代謝	ラット	標識体  10及び500 mg/kg  経口投与	1) 排泄/組織分布 ・尿糞中排泄は72hまでにほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-192h): <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">10 mg/kg</th> <th colspan="2">500 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>71</td> <td>63</td> <td>72</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>23</td> <td>34</td> <td>20</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>94</td> <td>96</td> <td>92</td> <td>91</td> </tr> </tbody> </table> ・組織残留性なし ・吸収率は>63% 2) 血漿中濃度推移 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメーター</th> <th colspan="2">10 mg/kg</th> <th colspan="2">500 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax(µg/mL)</td> <td>4.4</td> <td>5.7</td> <td>61</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>Tmax(h)</td> <td>0.6</td> <td>0.6</td> <td>19</td> <td>6.4</td> </tr> <tr> <td>AUC(µg*h/mL)</td> <td>65</td> <td>69</td> <td>2456</td> <td>2112</td> </tr> <tr> <td>T<sub>1/2</sub>(h)</td> <td>37</td> <td>45</td> <td>41</td> <td>46</td> </tr> </tbody> </table> 3) 主要尿、糞中代謝物		10 mg/kg		500 mg/kg		雄	雌	雄	雌	尿	71	63	72	63	糞	23	34	20	28	合計	94	96	92	91	パラメーター	10 mg/kg		500 mg/kg		雄	雌	雄	雌	Cmax(µg/mL)	4.4	5.7	61	80	Tmax(h)	0.6	0.6	19	6.4	AUC(µg*h/mL)	65	69	2456	2112	T <sub>1/2</sub> (h)	37	45	41	46	1987年	IX-7
	10 mg/kg		500 mg/kg																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
尿	71	63	72	63																																																							
糞	23	34	20	28																																																							
合計	94	96	92	91																																																							
パラメーター	10 mg/kg		500 mg/kg																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
Cmax(µg/mL)	4.4	5.7	61	80																																																							
Tmax(h)	0.6	0.6	19	6.4																																																							
AUC(µg*h/mL)	65	69	2456	2112																																																							
T <sub>1/2</sub> (h)	37	45	41	46																																																							
M2-(1) GLP	イネにおける代謝試験	イネ	標識体  2.8 kg ai/ha  湛水処理	収穫時の総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (%TRR): <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">玄米</th> <th>TRR</th> <th>0.23 ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出液</td> <td>16% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>65% TRR</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">葉</th> <th>TRR</th> <th>1.54 ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出液</td> <td>43% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>30% TRR</td> </tr> </tbody> </table> 同定代謝物 玄米; 水抽出液中放射能レベルが低く (0.028ppm) 同定不可 葉;	玄米	TRR	0.23 ppm	抽出液	16% TRR	抽出残渣	65% TRR	葉	TRR	1.54 ppm	抽出液	43% TRR	抽出残渣	30% TRR	1987年	IX-15																																							
玄米	TRR	0.23 ppm																																																									
	抽出液	16% TRR																																																									
抽出残渣	65% TRR																																																										
葉	TRR	1.54 ppm																																																									
	抽出液	43% TRR																																																									
抽出残渣	30% TRR																																																										
M2-(2)	イネ及びヒエにおける吸収分布比較試験	イネ及びヒエ	標識体 あるいは 標識体	5 葉期中最大濃度 イネ: 0.22-0.26 ppm (浸漬7日後) ヒエ: 0.17-0.21 ppm (浸漬3日後)	1987年	IX-20																																																					
M2-(3) GLP	小麦における代謝試験	小麦	標識体  60%乳剤  3.0 kg ai/ha  3 葉期処理	収穫時の総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (%TRR): <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">玄米</th> <th>TRR</th> <th>0.058 mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出液</td> <td>2.5% TRR (0.001 mg/kg)</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>97.5% TRR</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">初穀</th> <th>TRR</th> <th>0.063 mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出液</td> <td>15.4% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>84.6% TRR</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">麦藁</th> <th>TRR</th> <th>0.116 mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出液</td> <td>26.4% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>73.6% TRR</td> </tr> </tbody> </table> 残留成分 (抽出液中残留成分は全て 0.01 mg/kg 以下) 玄米;  麦藁;	玄米	TRR	0.058 mg/kg	抽出液	2.5% TRR (0.001 mg/kg)	抽出残渣	97.5% TRR	初穀	TRR	0.063 mg/kg	抽出液	15.4% TRR	抽出残渣	84.6% TRR	麦藁	TRR	0.116 mg/kg	抽出液	26.4% TRR	抽出残渣	73.6% TRR	2007年	IX-23																																
玄米	TRR	0.058 mg/kg																																																									
	抽出液	2.5% TRR (0.001 mg/kg)																																																									
抽出残渣	97.5% TRR																																																										
初穀	TRR	0.063 mg/kg																																																									
	抽出液	15.4% TRR																																																									
抽出残渣	84.6% TRR																																																										
麦藁	TRR	0.116 mg/kg																																																									
	抽出液	26.4% TRR																																																									
抽出残渣	73.6% TRR																																																										

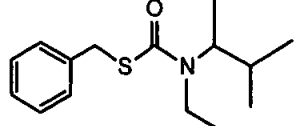
<代謝分解試験一覧表(2)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁
M3-(6) GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的湛水土壌中運命試験)	大阪土壌 (壤土)	標識体 4 mg/kg 処理 温度: 25°C	分解速度(半減期): 水相; 14.0 日 水相+土壌; 306 日 分解生成物最大比率(>10%dose): 二酸化炭素; 15.2%/182 日 土壌抽出残渣: 8.1%/182 日	2005 年	IX-26
M3-(1) GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的土壌中運命試験)	大阪土壌 (壤土)	標識体 4 mg/kg 処理 温度: 28°C	分解速度(半減期): 非滅菌; 29.0 日 滅菌; 1361 日 分解生成物最大比率(>10%dose):  二酸化炭素; 40.2%/98 日 土壌抽出残渣: 29.5%/42 日 土壌残渣のフルボ酸/腐食酸/ヒューミン比: 56%/16%/24%	1987 年	IX-31
M3-(2) GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的土壌中運命試験)	茨城土壌 (砂壤土)	標識体 4 mg/kg 処理 温度: 28°C	分解速度(半減期): 非滅菌; 52.8 日 滅菌; 366 日 分解生成物最大比率(>10%dose): 二酸化炭素; 11.7%/56 日 土壌抽出残渣: 31.7%/56 日	1987 年	IX-32
M3-(3) GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的/嫌氣的土壌中運命試験)	大阪土壌 (壤土)	標識体 4 mg/kg 処理 温度: 28°C	分解速度(半減期): 好氣; 41.9 日 嫌氣; 39.7 日 分解生成物最大比率(>10%dose):  土壌抽出残渣: 32.2%/84 日	1987 年	IX-35
M3-(4) GLP		茨城土壌 (砂壤土)	標識体 4 mg/kg 処理 温度: 28°C	分解速度(半減期): 好氣; 39.4 日 嫌氣; 算出不可 分解生成物最大比率(>10%dose): 二酸化炭素; 11.9%/84 日 土壌抽出残渣: 34.7%/56 日	1987 年	IX-38
M3-(5) GLP	土壌中運命に関する試験 (嫌氣的土壌中運命試験)	大阪土壌 (壤土)	標識体 4 mg/kg 処理 温度: 28°C	分解速度(半減期): 嫌氣; 517 日 分解生成物最大比率(>10%dose): なし 土壌抽出残渣: 10.5%/56 日	1987 年	IX-41
1 GLP	水中運命に関する試験 (加水分解運命試験)	Clark and Lubs の滅菌緩衝液 (pH 5, 7, 9)	非標識体 2 mg/L 処理 温度: 25 及び 40°C	加水分解性: 安定 分解生成物: なし	1987 年	IX-44

<代謝分解試験一覧表(3)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁																									
1 GLP	水中運命に関する試験 (滅菌緩衝液中光分解運命試験)	Clark and Lubsの滅菌緩衝液 (pH 7)	非標識体ある いは 標識体  2あるいは2.8 mg/L 処理  温度：25℃  光源： フックリイトランプ (1500 μW/m <sup>2</sup> )	分解速度(半減期)： 人工光；21.1日 太陽光；14.1日 主要分解生成物(30日後)：	1987年	IX-45																									
M4 GLP	水中運命に関する試験 (滅菌自然水中光分解運命試験)	滅菌 自然水	標識体  2 mg/L 処理  温度：25℃  光源： キセノンランプ(平均 1.29 MJ/m <sup>2</sup> /日)	分解半減期： <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">DT<sub>50</sub> (日)</th> </tr> <tr> <th>人工光</th> <th>太陽光</th> <th>暗所区</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>分解速度</td> <td>212</td> <td>405</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>消失速度</td> <td>78</td> <td>-</td> <td>152</td> </tr> </tbody> </table> 主要光分解物：なし		DT <sub>50</sub> (日)			人工光	太陽光	暗所区	分解速度	212	405	-	消失速度	78	-	152	2005年	IX-48										
	DT <sub>50</sub> (日)																														
	人工光	太陽光	暗所区																												
分解速度	212	405	-																												
消失速度	78	-	152																												
3	土壌吸着性試験	軽殖土(2)  軽殖土(3)  軽殖土(3)  砂壤土(5)	非標識体  土壌/水=1/5  4濃度： 0.456-3.856 mg/L  温度：25℃	吸着平衡化時間：16h 吸着パラメータ： <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>土壌タイプ</th> <th>K</th> <th>1/n</th> <th>r</th> <th>Koc'</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2</td> <td>136</td> <td>0.949</td> <td>1.00</td> <td>4040</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>41.5</td> <td>0.843</td> <td>0.999</td> <td>3370</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>55.0</td> <td>0.885</td> <td>0.996</td> <td>1940</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>37.2</td> <td>0.875</td> <td>0.997</td> <td>2500</td> </tr> </tbody> </table> 移動性の区分：低移動性～微移動性	土壌タイプ	K	1/n	r	Koc'	2	136	0.949	1.00	4040	3	41.5	0.843	0.999	3370	3	55.0	0.885	0.996	1940	5	37.2	0.875	0.997	2500	1991年	IX-51
土壌タイプ	K	1/n	r	Koc'																											
2	136	0.949	1.00	4040																											
3	41.5	0.843	0.999	3370																											
3	55.0	0.885	0.996	1940																											
5	37.2	0.875	0.997	2500																											
10	生物濃縮性試験	コイ	非標識体  試験水濃度： 0.03及び 0.003 mg/L	取込期間：2-8週間 濃縮係数： 0.03 mg/L 試験区；128-178 0.003 mg/L 試験区；110-219 生物濃縮判断：低濃縮性	1988年	IX-55																									

代謝分解物一覧表 (1)

記号	由来	略称	化学名	構造式
A	親化合物 エスプロカルブ	SC-2957	S-ベンジル-1,2-ジメチルピロリド(エチル)チオカ ルハマート	

代謝分解物一覧表 (2)

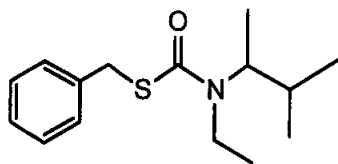
記号	由来	略称	化学名	構造式



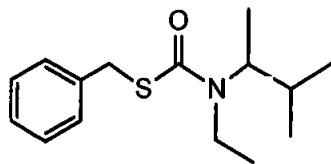
## エス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>の代謝・分解試験に使用した被験物質について

### 1. 標識化合物

代謝・分解試験に供試するため、CC(C)C(C)N(CC)C(=O)SCc1ccccc1とCC(C)C(C)N(CC)C(=O)SCc1ccccc1の2種の<sup>14</sup>C標識化合物を合成した。



標識エス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>



標識エス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>

代謝試験では、CC(C)C(C)N(CC)C(=O)SCc1ccccc1とCC(C)C(C)N(CC)C(=O)SCc1ccccc1の2種の<sup>14</sup>C標識体を使用し、CC(C)C(C)N(CC)C(=O)SCc1ccccc1とCC(C)C(C)N(CC)C(=O)SCc1ccccc1の吸収分布の差をみる試験にのみCC(C)C(C)N(CC)C(=O)SCc1ccccc1標識体を使用した。

### 2. 標識位置設定理由

### 3. <sup>14</sup>C 標識化合物の名称

本抄録中では、<sup>14</sup>C 標識化合物の名称を以下のように表記した。

CC(C)C(C)N(CC)C(=O)SCc1ccccc1 → 標識体、<sup>14</sup>C 標識エス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>あるいは 標識体  
CC(C)C(C)N(CC)C(=O)SCc1ccccc1 → 標識体

### 4. 比放射能の表示

本抄録中では、<sup>14</sup>C 標識化合物の比放射能は、MBq/mg 単位にて表記した。

1. 動物体内運命に関する試験

ラット体内における代謝試験 (単回経口投与)

資料No. M1-(1)

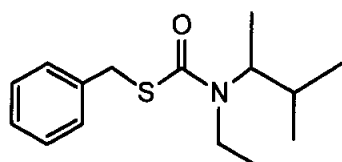
試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

供試標識化合物:

構造式:



化学名; *S*-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

比放射能;

放射化学的純度;

非標識体純度;

供試動物: SD (Cr1:CD BR)系ラット、雄; 7-9週令 (207-307 g), 雌; 7-9週令 (163-248 g)

試験方法:

飼育管理;

投与;

用量設定根拠;

試験設計; 以下の表に試験設計をまとめた。

投与群	用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
1	低用量	単回経口	雌雄各11	排泄/組織分布/ 代謝	尿・糞: 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192 (代謝は0-96) 組織: 24, 72, 192
2	高用量	単回経口	雌雄各11		
3	低用量	単回経口	雌雄各5	血中濃度推移	血液: 1/6, 1/3, 1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 56, 72, 96, 120, 144, 168, 192
4	高用量	単回経口	雌雄各5		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試料の採取；

放射能の測定；

薬物動態解析；

代謝物の分析；尿及び糞中の代謝物の分析は以下の分析手順に従った。

分析機器；

結果：

排泄/組織分布；投与192時間までの尿糞中排泄率を表1及び図1に、投与24、72及び192時間後の放射能分布を表2に、組織中濃度推移を表3にそれぞれ示した（投与群1及び2）。

表1. 雌雄マウスにおける尿糞中累積排泄率（原報告書Table 12）

試料	時間(h)	10 mg/kg		500 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-6	35.5	32.6	13.1	8.5
	0-12	54.4	45.9	19.8	15.1
	0-24	63.6	55.0	38.6	35.1
	0-36	66.1	57.5	57.8	51.1
	0-48	67.6	59.3	66.1	57.6
	0-72	69.1	60.8	69.1	60.5
	0-96	69.9	61.5	70.3	61.6
	0-120	70.4	61.9	71.0	62.2
	0-144	70.7	62.2	71.4	62.6
	0-168	70.9	62.4	71.6	62.8
0-192	71.1	62.5	71.8	63.0	
糞	0-6	0.1	0.0	0.0	0.0
	0-12	5.7	-	0.1	0.2
	0-24	17.4	23.7	6.9	15.0
	0-36	19.5	26.7	13.3	20.9
	0-48	21.0	29.7	17.7	24.9
	0-72	21.8	31.7	19.3	26.5
	0-96	22.3	32.7	19.7	27.0
	0-120	22.4	33.0	20.0	27.7
	0-144	22.6	33.6	20.1	27.8
	0-168	22.7	33.8	20.2	28.1
0-192	22.7	33.9	20.4	28.2	
尿糞合計		93.8	96.4	92.2	91.2

数値は尿あるいは糞中の放射能に対する比率%を示す。

-：試料なし。

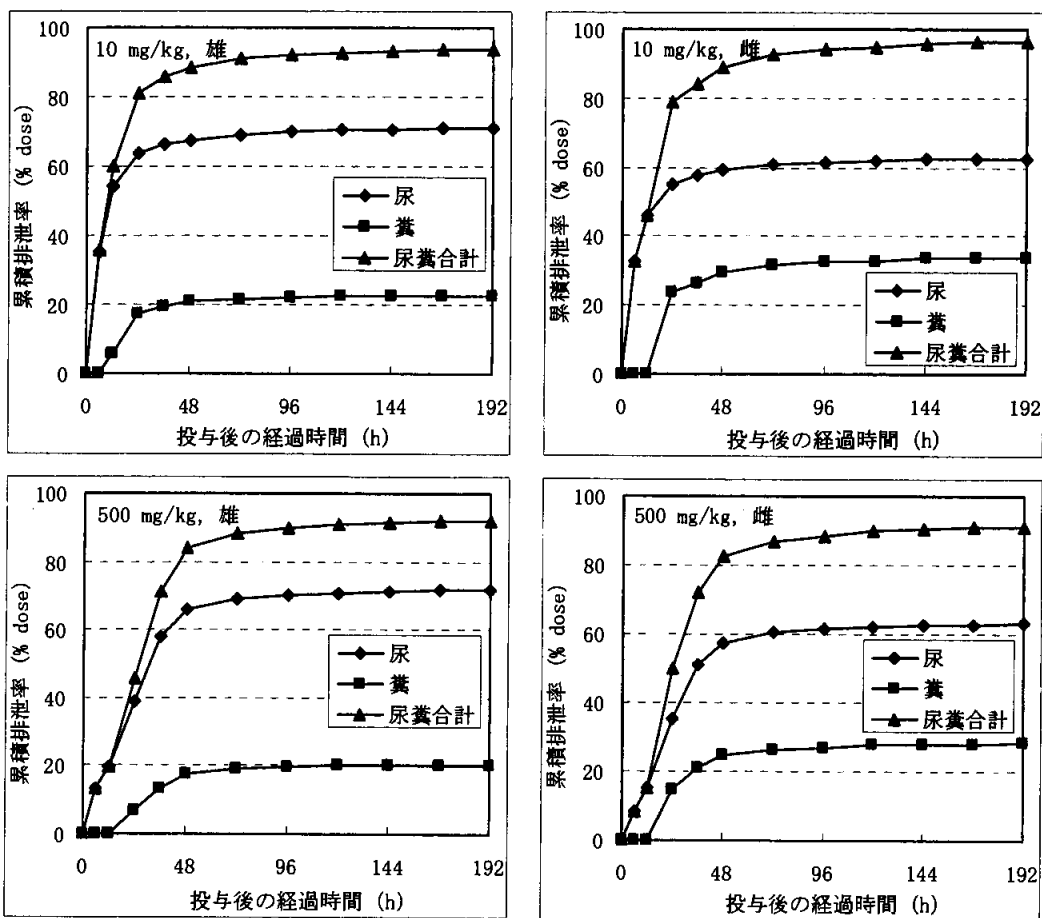


図1. ラット尿糞中の放射能累積排泄率 (原報告書Figure 11~14)

10 mg/kg投与したときの192時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能は63-71%、糞中に排泄された放射能は23-34%であり、雌雄いずれも投与72時間までに投与量の90%以上が排泄された。500 mg/kg投与したときの192時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能は63-72%、糞中に排泄された放射能は20-28%であり、雌雄いずれも投与72時間までに投与量の約90%が排泄された。

表2. 投与24、72及び192時間後の放射能分布 (原報告書Table 6-8)

画分	投与放射能に対する比率(%)											
	0-24時間				0-72時間				0-192時間			
	10 mg/kg		500 mg/kg		10 mg/kg		500 mg/kg		10 mg/kg		500 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	62.4	57.6	41.5	33.0	66.2	62.0	75.8	55.8	71.1	62.5	71.8	63.0
糞	18.8	22.4	8.00	8.19	26.7	28.5	12.07	26.7	22.7	33.9	20.4	28.2
各組織合計*	3.21	2.69	5.07	7.03	0.82	0.78	1.29	1.05	0.26	0.32	0.23	0.22
胃腸内容物	6.06	5.72	27.5	33.5	0.99	0.52	0.80	0.51	0.04	0.02	0.02	0.02
ケージ洗浄	2.46	3.32	3.84	7.21	1.20	2.60	4.63	2.30	1.96	0.96	2.49	2.35
合計	93.0	91.8	85.9	88.9	95.9	94.4	94.6	86.4	96.1	97.6	95.0	93.8
吸収率#	-	-	-	-	-	-	-	-	71.4	62.8	72.0	63.2

\*: 屍体を含む。#: 0-192時間における尿+各組織合計を吸収率として申請者が算出した。

各時点において10及び500 mg/kgいずれの場合も雄の尿中排泄率は、雌よりも高

く、逆に糞中排泄率は雌の方が高かった。192時間後の雄の尿中排泄率は71-72%であり、雌の尿中排泄率は63%であった。組織中濃度及び胃腸内容物中濃度は経時的に低下し、192時間後ではそれぞれ0.2-0.3%及び0.0%であった。0-192時間における尿中排泄率と各組織残留率の合計からの吸収率は、投与量にほとんど差はなく、雄で71-72%、雌で63%であった。

表3. 組織中濃度推移 (原報告書Table 13~15)

試料	投与24時間後				投与72時間後				投与192時間後			
	10 mg/kg		500 mg/kg		10 mg/kg		500 mg/kg		10 mg/kg		500 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝臓	1.46	1.16	47.09	55.77	0.46	0.34	17.10	11.58	0.12	0.09	4.40	2.90
腎臓	1.24	0.91	65.20	48.97	0.44	0.40	11.46	8.67	0.11	0.13	2.53	2.37
脳	0.14	0.05	10.89	12.66	0.02	0.02	1.19	0.71	0.01	0.01	0.12	0.28
小腸	4.59	3.32	230.99	262.67	0.60	0.52	32.96	21.84	0.06	0.03	1.21	1.14
大腸	2.85	3.91	144.19	272.48	0.43	0.27	25.14	19.07	0.03	0.03	1.27	1.34
胃	0.36	0.49	795.16	1135.80	0.08	0.09	5.13	2.79	0.02	0.02	0.44	0.52
生殖腺	0.18	0.45	10.49	95.06	0.04	0.10	2.02	12.96	0.01	0.03	0.31	1.37
心臓	0.28	0.24	18.40	16.63	0.07	0.09	3.91	2.84	0.02	0.04	0.89	1.01
脾臓	0.22	0.19	20.16	22.70	0.06	0.08	3.43	2.27	0.02	0.04	1.04	1.03
肺	0.48	0.41	20.22	20.60	0.18	0.21	5.57	4.52	0.06	0.08	1.59	1.88
脂肪	0.64	0.58	92.93	132.26	0.05	0.07	10.34	77.06	0.04	0.04	1.83	3.18
筋肉	0.16	0.12	12.42	25.60	0.03	0.03	1.89	1.28	0.02	0.01	0.32	0.40
皮膚	0.21	0.17	15.87	28.15	0.08	0.07	12.78	4.62	0.02	0.04	1.47	1.21
骨	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
全血	0.54	0.43	22.02	21.66	0.20	0.26	9.19	6.77	0.08	0.13	4.49	4.25

濃度は $\mu\text{g}$  親化合物換算/g、全血は $\mu\text{g}$  親化合物換算/mLを示す。

10 mg/kg投与の場合、24及び72時間後において、雌雄いずれも消化管を除き、肝臓及び腎臓に比較的高い放射能濃度が検出された。500 mg/kg投与の場合、雌雄の肝臓、腎臓及び脂肪組織更に雌の生殖腺に比較的高い放射能濃度が検出された。しかし、192時間後では、いずれの投与群も組織中濃度は全血と同濃度またはそれ以下にまで減少した。

血中濃度推移；低用量及び高用量投与したときの血漿中放射能濃度推移の平均値 (n = 5) を表 4 及び図 2 に示した (投与群3及び4)。

表 4. 血漿中濃度推移 (原報告書Table 3)

採取時間 (h)	血漿中濃度 (μg 親化合物換算/mL)			
	10 mg/kg		500 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
1/6	0.92	1.85	3.37	2.96
1/3	3.10	4.72	11.05	10.14
1/2	4.30	5.65	23.52	20.09
1	3.73	4.48	31.60	29.15
2	2.62	3.53	25.95	36.54
4	2.13	2.61	35.22	59.66
6	2.25	2.30	53.34	77.34
8	1.79	1.74	41.72	73.67
12	1.10	1.10	31.59	59.79
24	0.78	0.54	41.95	34.37
36	0.42	0.39	29.77	30.02
48	0.37	0.30	10.68	8.92
56	0.24	0.28	8.19	7.14
72	0.21	0.20	5.71	5.43
96	0.11	0.13	3.55	3.94
120	0.08	0.10	2.52	2.61
144	0.06	0.07	1.79	1.93
168	0.04	0.05	1.51	1.51
192	0.03	0.04	1.27	1.26

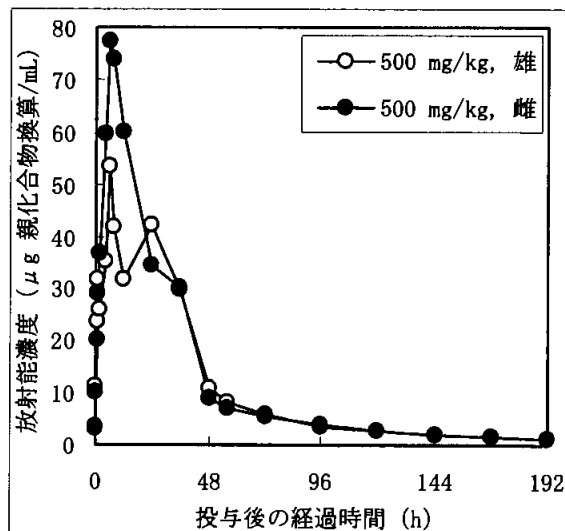
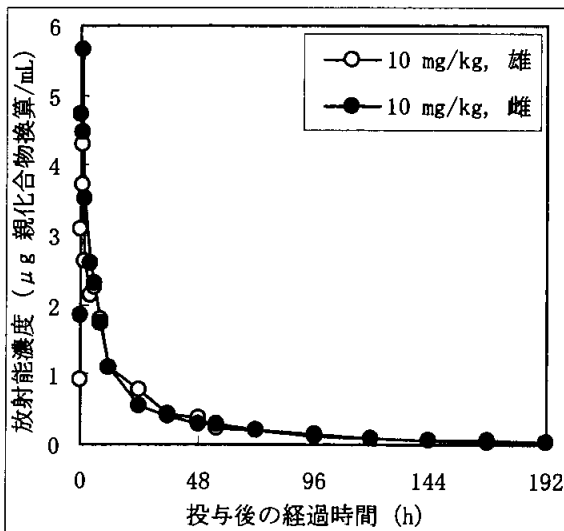


図 2. 血漿中濃度推移

上記の結果を基に血漿及中の放射能濃度推移に関する各パラメータを表 5 にまとめた。

表 5. 血漿及び血液における薬物動態パラメータ (原報告書Table 4)

投与量	性	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	T <sub>1/2</sub>	AUC
10 mg/kg	雄	4.35	0.60	37.42	65.4
	雌	5.71	0.59	44.73	68.5
500 mg/kg	雄	60.64	19.28	40.85	2455.9
	雌	79.68	6.41	46.36	2112.2

各パラメータの単位は、C<sub>max</sub> : μg 親化合物換算/mL、T<sub>max</sub> : h、T<sub>1/2</sub> : h、AUC<sub>120</sub> : μg 親化合物換算\*h/mL。

10 mg/kg投与したときの血漿中平均濃度は、雌雄ともに投与0.6時間後に最高血漿中濃度 (Cmax : 4.4-5.7  $\mu\text{g}$  親化合物換算/mL) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、37-45時間であった。AUCは65-69  $\mu\text{g}$  親化合物換算\*h/mLであった。各パラメータにおける性差は認められなかった。500 mg/kg投与したときは、6-19時間後に最高血漿中濃度 (Cmax : 61-80  $\mu\text{g}$  親化合物換算/mL) に達し、放射能消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は41-46時間であった。また、AUCは2112-2456  $\mu\text{g}$  親化合物換算\*h/mLであった。個々のラットで複雑な推移を示したためにTmaxにおいて雌雄間で大きな差が出たが、その他のパラメータでの性差は認められなかった。平均値に基づくグラフにおいては、変化に富んだ血漿中濃度推移は500 mg/kg投与の雄にしかみられないが、個々のラットでみると、10 mg/kg投与の雌雄及び500 mg/kg投与の雌で最初のピーク後に第2のピークがみられたり、500 mg/kg投与の雄で最初のピークよりも高い第2及び第3のピークがみられた。これらの結果により、親化合物あるいはその代謝物の消化管における再吸収が示唆された。

代 謝 ; 投与0-96時間に採取した尿糞中の分析結果を表6に、尿の代謝物を表7にまとめた。

表6. 投与0-96時間に採取した尿糞中の分析結果 (原報告書Table 22~26)

画分/代謝物 (記号)	10 mg/kg				500 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
有機画分	67.3	68.0	65.2	53.7	77.3	62.1	75.4	58.1
エスプロカルブ (A)	ND	○	ND	ND	ND	○	ND	○
水画分	29.9	19.1	34.0	26.0	24.5	24.4	28.0	22.0
抽出残渣	-	18.0	-	24.3	-	19.5	-	21.9
合計	97.1	105.0	99.2	104.0	101.8	105.9	103.4	102.0

数値は尿あるいは糞中の放射能に対する比率%を示す。ND : 検出せず、- : 分析せず



表7. 投与 0-96 時間に採取した尿中代謝物のまとめ (原報告書 Table 27)

代謝物	10 mg/kg		500 mg/kg		同定方法
	雄	雌	雄	雌	
合計	83.0	84.0	87.5	85.2	

数値は尿中の放射能に対する比率%を示す。

エプ ロルブ はラットにおいて両投与量ともに尿中及び糞中に排泄される前に大部分が代謝された (尿中に親化合物は検出されず、糞中は投与放射能の3%以下)。尿中の主要代謝物は、

代謝様

式に関しての性差は認められなかった。  
尿糞中の代謝物を基に推定代謝経路を以下に示した。

## 2. 植物体内運命に関する試験

### ① 俵における代謝試験

資料No. M2-(1)

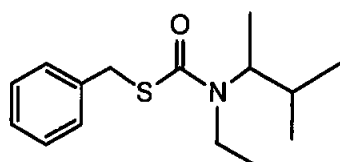
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

構造式：



化学名； *S*-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

比放射能；

放射化学的純度；

非標識体純度；

供試植物：俵（品種：日本晴）

栽培条件；

方法：

処理液の調製；

処理方法；

処理量の設定根拠；

採取時期；

分析方法；

分析機器；

結 果：

A) 吸収と分布

部位別濃度推移；吸収分布用試料における放射能濃度の推移を表1に示した。また、処理114日後における体中の部位別残留放射能比率を表2に示した。

表1. 体の部位別放射能濃度推移 (原報告書Table 2)

部位	親化合物換算濃度 (ppm)					
	3 DAT	7 DAT	17 DAT	31 DAT	60 DAT	114 DAT
葉	5.40 (31.64)	5.76 (29.56)	3.06 (17.20)	1.95 (6.49)	0.89 (6.31)	2.96 (2.96)
茎				0.94 (1.97)	0.38 (1.62)	1.07 (1.07)
籾	試料なし					0.27 (0.27)

DAT : days after treatment

数値は湿重量に対する濃度、( )内は乾燥重量に対する濃度

表2. 処理114日後における体中の部位別残留放射能比率 (原報告書Table 3)

部位	処理量に対する比率 (%)	体中残留量に対する比率 (%)
葉	1.09	49.3
茎	1.12	50.4
籾	0.008	0.4
合計	2.218	100.0

茎葉中の湿重量に対する放射能濃度は、処理7日後で最大5.76 ppmとなり、それ以降は徐々に減少した。乾燥重量に対する濃度では、葉で処理114日後には処理3日後の濃度の10%未満であった。処理114日後における体中の部位別残留放射能比率は、葉及び茎で処理量の1.1%であり、茎葉中の放射能はほぼ均一に分布していた。籾中の放射能比率は非常に低く、処理放射能の0.008%であった。体中の残留放射能は処理量の2.2%であった。

B) 同定 (残留物の性質)

代謝物の分析；処理29、60及び163日後の試料分析結果を表3にまとめた。

表3. 処理29、60及び163日後の試料中の放射能分布及び分析結果 (原報告書Table 4、5及び7)

部位	画分/代謝物(記号)	29 DAT		60 DAT		163 DAT	
		% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm
葉	水抽出液	16.5	1.23	18.6	0.48	20.3	0.59
	クロホルム抽出液	4.4	0.33*	1.8	0.045	2.1	0.06
	エス <sup>o</sup> カルブ <sup>o</sup> (A)	-	-	-	-	ND	ND
	抽出残渣	24.3	1.82	9.2	0.24	15.7	0.46
合計	50.2	3.76	57.8	1.48	53.1	1.54	
茎	水抽出液	14.4	0.57	22.3	0.28	10.0	0.11
	エタノール可溶画分	10.7	0.42*	17.3	0.22*	4.1	0.048*
	可溶画分+不溶画分	1.4	0.055*	1.2	0.015*	0.8	0.009*
	クロホルム抽出液	2.1	0.083	2.5	0.031**	1.7	0.019
	アセトン洗浄液	0.95	0.037	1.2	0.015	0.50	0.006
	抽出残渣	15.1	0.60	15.0	0.19	15.9	0.18
	合計	49.8	1.96	42.2	0.53	43.1	0.50
玄米	水抽出液	試料なし				0.32	0.028
	エタノール可溶画分					0.12	0.011*
	可溶画分+不溶画分					0.19	0.017*
	クロホルム抽出液					0.09	0.008
	エス <sup>o</sup> カルブ <sup>o</sup> (A)					ND	ND
	アセトン洗浄液					0.01	0.001
	抽出残渣					1.7	0.15
	合計					2.6	0.23
籾殻	水抽出液	試料なし				0.23	0.032
	エタノール可溶画分					0.19	0.025*
	可溶画分+不溶画分					0.04	0.005*
	クロホルム抽出液					0.02	0.003
	アセトン洗浄液					0.02	0.002
	抽出残渣					0.36	0.049
	合計					1.2	0.16

% TRR : 俵中総放射能に対する比率、ppm : 親化合物換算濃度、DAT : days after treatment、- : 分析せず、ND : 検出せず、\* : 申請者が算出した。\*\* : 申請者が修正した。

葉における放射能の大部分は水抽出液及び抽出残渣中にみられ、それらの比率はそれぞれ俵中放射能の17-20%及び9-24%であった。茎も同様であり、水抽出液中に俵中放射能の10-22%、抽出残渣中に15-16%であった。処理163日後の玄米中には親化合物換算で0.23 ppmの放射能が検出された。玄米中の放射能は、抽出残渣が大部分を占め (0.15 ppm、玄米中の65%)、水抽出液は0.028 ppm (玄米中の12%) であった。水抽出液を更に分画した結果、葉、茎及び籾殻では水抽出液中放射能の63-86%がエタノール可溶画分にみられたのに対し、玄米では逆に不溶画分の比率の方が高くなった。葉のエタノール可溶画分の分析の結果、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

が同定された。

クロロム抽出液中にはエ  
スプロカルブ（記号A）は検出されなかった。  
玄米中の残留放射能濃度は非常に低く、代謝物同定はできなかった。

②イ及びヒエにおける吸収分布比較試験

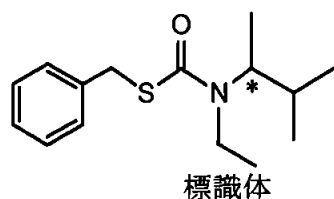
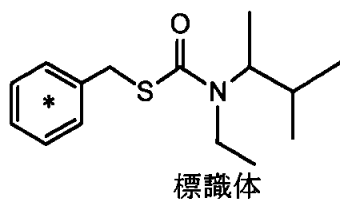
資料No. M2-(2)

試験機関：

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

構造式；



化学名；S-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

比放射能；

放射化学的純度

供試植物：イ（品種：日本晴）及びヒエ

方 法：

処理液の調製；

栽培条件；

処理及び採取時期；

放射能測定；

結 果：

オートラジオグラム；

吸収及び分布の経時的変化；

表1. 放射能分布の経時的変化 (原報告書Table 2、3、4及び5)

植物名	標識体	画分	処理量に対する比率 (%)					
			3時間	6時間	24時間	3日	7日	17日
イ		根	1.34	2.06	8.21	11.04	15.89	15.28
		茎葉	0.62	0.90	1.76	4.08	8.87	8.55
		洗液	1.05	0.94	0.90	0.96	1.02	1.03
		水耕液	94.07	96.77	69.66	63.09	38.66	33.44
		損失	2.92	-	19.47	20.83	35.56	41.70
		合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
		根	0.81	1.24	6.41	7.92	14.67	16.46
		茎葉	0.32	0.53	1.61	4.72	10.56	13.14
		洗液	0.84	0.54	0.84	0.73	0.67	0.33
		水耕液	94.81	92.10	71.13	59.88	36.90	23.22
		損失	3.22	5.59	20.01	26.75	37.20	46.85
		合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
ヒ		根	3.82	7.49	7.65	23.23	22.66	試料なし
		茎葉	1.09	1.04	3.36	17.92	36.23	
		洗液	0.81	1.54	1.28	1.13	0.44	
		水耕液	89.08	82.57	71.72	41.89	15.69	
		損失	5.20	7.36	15.99	15.83	25.98	
		合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	
		根	3.24	2.36	10.44	9.96	19.33	
		茎葉	0.68	0.66	3.12	11.47	29.10	
		洗液	0.71	0.83	1.53	0.85	0.72	
		水耕液	90.32	88.37	63.54	57.61	18.43	
		損失	5.05	7.75	21.37	20.11	32.42	
		合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	

標識体処理のイでは根及び茎葉中の放射エネルギーは経時的に増加し、7日間浸漬で根が16%、茎葉が9%であった。それに伴い水耕液中残存量は39%に減少した。総回収量は64%であった。標識体の場合も同様であり、7日間浸漬後の根及び茎葉中の放射エネルギーはそれぞれ15%及び11%であった。ヒはイに比べ吸収量が大きく、標識体処理の場合、7日間浸漬の根で23%、茎葉で36%であった。標識体処理の場合、根で19%、茎葉で29%であった。イとヒの吸収量の差は生育速度の違いによるものと考えられた。

表2. 植物中の親化合物換算放射能濃度の経時変化 (原報告書Table 6、7、8及び9)

植物名	標識体	画分	親化合物換算濃度 (ppm*)					
			3時間	6時間	24時間	3日	7日	17日
イ		根	0.26	0.14	0.70	0.73	0.72	0.84
		茎葉	0.03	0.02	0.03	0.06	0.09	0.09
		全体	0.09	0.04	0.16	0.16	0.22	0.19
		根	0.07	0.15	0.48	0.73	0.53	0.33
		茎葉	0.01	0.01	0.03	0.08	0.14	0.10
		全体	0.04	0.04	0.14	0.21	0.26	0.18
ヒ		根	0.19	0.30	0.28	0.55	0.21	試料なし
		茎葉	0.01	0.01	0.09	0.11	0.14	
		全体	0.05	0.08	0.10	0.21	0.17	
		根	0.19	0.30	0.40	0.52	0.15	
		茎葉	0.01	0.01	0.02	0.10	0.12	
		全体	0.04	0.05	0.11	0.17	0.15	

\*: 申請者が標識化合物の比放射能の値から算出した。



イ全体の濃度は両標識体ともに浸漬7日後に最大0.22-0.26 ppmとなった。茎葉中の濃度は根に比べ低い濃度推移を示した。一方、ロ全体の濃度は浸漬3日後に最大0.17-0.21 ppmとなった。茎葉濃度はイ同様低く推移した。

③小麦における代謝試験

資料No. M2-(3)

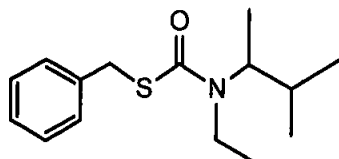
試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2007年

供試標識化合物:

構造式;



化学名; *S*-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

比放射能;

放射化学的純度;

供試植物: 小麦 (品種; Cordiale)

処理方法:

試料採取:

試験方法:

分析機器：

結果：放射能分布；各試料における放射能分布を表1にまとめた。

表1. 各試料中における TRR 及び放射能分布 (原報告書 Table 2、3、4)

	玄麦		粃殻		麦藁	
	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg
表面洗淨	ND	ND	ND	ND	0.2	<0.001
含水アセトン抽出	2.5	0.001	15.4	0.010	26.2	0.031
酢酸エチル画分	-	-	3.1	0.002	5.2	0.006
水画分	-	-	12.3	0.008	21.0	0.025
固相抽出	-	-	ND	ND	1.0	0.001
酸性下酢酸エチル画分	-	-	ND	ND	ND	ND
アルカリ処理後酸性下酢酸エチル画分	-	-	4.4	0.003	8.7	0.010
残渣	97.5	0.056	84.6	0.053	73.6	0.086
タンパク画分						
デンプン画分						
リグニン画分						
合計	100.0	0.058	100.0	0.063	100.0	0.116

mg/kg：エプ・ロルフ<sup>®</sup>換算濃度、ND：検出されず、-：測定せず、  
合計=表面洗淨+含水アセトン抽出+残渣

玄麦における総残留放射能 (TRR) は 0.058 mg/kg であった。放射能分布は、含水アセトン抽出液に 2.5% TRR (0.001 mg/kg) であり、大部分は残渣であった (97.5% TRR、0.056 mg/kg)。

粃殻における TRR は 0.063 mg/kg であった。放射能分布は、含水アセトン抽出液に 15.4% TRR (0.010 ppm) であり、大部分は残渣であった (84.6% TRR、0.053 mg/kg)。

麦藁における TRR は 0.116 mg/kg であった。放射能分布は、表面洗淨画分に若干検出され (0.2% TRR)、含水アセトン抽出液に 26.2% TRR (0.031 mg/kg)、残渣に 73.6% TRR (0.086 mg/kg) であった。

全ての酢酸エチル画分は <10% TRR (<0.01 mg/kg) であり、クロマトグラム分析は実施しなかった。つ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

まり、小麦中の残留成分の中で親化合物は<10% TRR ( $\leq 0.01$  mg/kg) であることが明確となった。

### 3. 土壌中運命に関する試験

#### ①好氣的湛水土壌中運命試験

資料No. M3-(6)

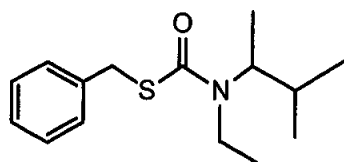
試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2005年

供試標識化合物:

構造式:



化学名; *S*-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

比放射能;

放射化学的純度;

供試土壌: 大阪府立食とみどりの総合技術センターで採取された壤土を使用した。USDA法に基づく土壌特性を以下の表にまとめた。

粒径組成 (%)			有機炭素 (%)	pH(H <sub>2</sub> O)	陽イオン交換容量 (mEq/100g)	微生物バイオマス(μg C/g)	
砂	シルト	粘土				開始時	終了時
51	30	19	1.7	6.9	15.4	452.66	112

方法: 農林水産省試験ガイドライン2-5-1に準拠

試験溶液の調製;

試験系;

処理量の設定根拠;

分析法;

分析機器；

分解速度算出法；親化合物の処理放射能に対する比率（％）をインキュベート日数に対してプロットし、水中、土壌中及び全試験系中の $DT_{50}$ 及び $DT_{90}$ を算出した。

結果：各サンプル中の放射能分布及び分析結果を表1に、全試験系のまとめを表2にそれぞれ示した。

表1. 各サンプル中の放射能分布及び分析結果 (原報告書Table 1~4、6及び7)

画分及び代謝物 (記号)	採取時期 (処理後の日数)							
	0	3	7	14	30	59	120	182
NaOHトラップ	-	0.1	0.3	0.3	1.1	6.3	9.2	15.2
ポリウレタンフォームトラップ*	-	8.2	17.2	7.3	16.4	14.4	18.7	18.5
器具洗浄	-	2.2	0.8	1.7	0.9	0.5	0.6	0.2
水相	42.9	28.7	20.6	18.5	9.6	4.7	2.9	2.3
エス・カルブ (A)	42.8	27.6	19.4	16.9	7.7	3.5	2.2	1.0
	1.233	0.793	0.558	0.487	0.221	0.099	0.062	0.027
その他 (バックグラウンド)	0.1	0.6	0.3	0.2	0.3	<0.1	0.1	0.1
	0.002	0.018	0.008	0.006	0.007	0.001	0.002	0.002
土壌抽出液	53.6	52.0	53.4	63.3	60.5	63.7	57.0	52.1
エス・カルブ (A)	53.3	51.8	53.1	63.2	59.6	62.1	56.4	51.4
	2.103	2.043	2.093	2.492	2.349	2.449	2.223	2.027
その他 (バックグラウンド)	0.2	0.2	0.3	<0.1	0.2	0.4	0.2	0.5
	0.008	0.007	0.010	0.002	0.007	0.016	0.007	0.018
土壌残渣	0.6	1.3	1.7	2.3	3.4	5.9	7.2	8.1
合計	97.1	92.3	93.9	93.3	91.7	95.4	95.5	96.4

上段は処理放射能に対する平均比率(%), 下段は平均濃度(mg/kg)を示す。トラップ、洗浄、水相、土壌抽出液、土壌残渣及び合計は処理放射能に対する比率(%)のみを示す。- : 分析せず、ND : 検出せず

\* : ポリウレタンフォーム中の放射能のほとんどはエス・カルブであった。

合計 = 各トラップ + 洗浄 + 水相 + 土壌抽出液 + 残渣。

放射能の平均回収率は92~97%の範囲であった。水相中のエス・カルブ (記号A) は処理直後で43%、処理14日後で17%、処理182日後には1%と経時的に減衰した。土壌中のエス・カルブ (記号A) は最初53%から処理59日後の62%まで増加後、処理182日後の51%まで減衰した。一方、ポリウレタンフォーム中の放射能比率が処理120日後で最大19%となり、その成分のほとんどがエス・カルブ (記号A) であったことから、水中のエス・カルブ (記号A) 減衰の大きな原因は揮散であることが示唆された。水相及び土壌中で10%を超える

分解物は二酸化炭素のみ（処理182日後で15%）であった。

表2. 分析結果のまとめ（原報告書Table 5）

代謝物 (記号)	採取時期（処理後の日数）							
	0	3	7	14	30	59	120	182
ポリウレタンフォーム・水相・土 壌抽出	96.5	88.9	91.2	89.1	86.4	82.7	78.5	72.7
エス <sup>o</sup> カルブ <sup>o</sup> (A)	96.2	87.6	89.5	87.4	83.6	79.8	76.9	70.4
その他	0.3	0.8	0.7	0.3	0.5	0.5	0.4	0.7

数値は処理放射能に対する平均比率(%)を示す。

表1の水相及び水相+土壤中のエス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>のDT<sub>50</sub>及びDT<sub>90</sub>を算出した。また、表2の結果を基に揮発したエス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>を含めた全試験系中の代謝分解によるDT<sub>50</sub>及びDT<sub>90</sub>も算出した。図1に消失曲線、表3に各条件下におけるDT<sub>50</sub>及びDT<sub>90</sub>をまとめた。

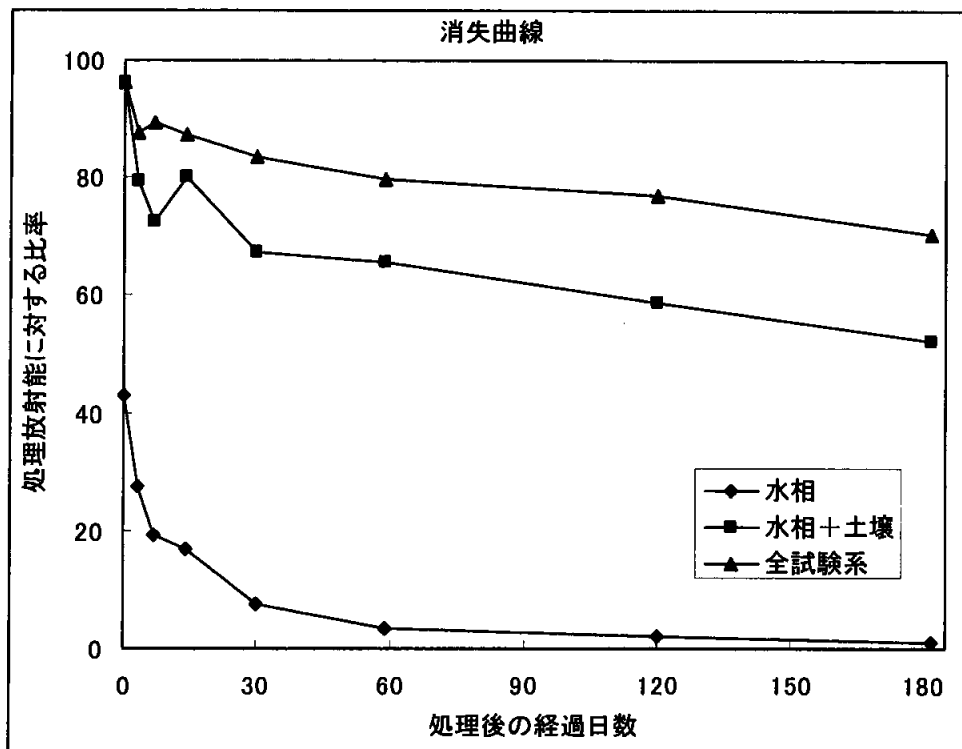


図1. エス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>の消失曲線（原報告書Figure 2及び4）

申請者注）水相+土壌の消失曲線は申請者が追加した。



表 3. エプカルフのDT<sub>50</sub>及びDT<sub>90</sub>

画分	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)	相関係数(r <sup>2</sup> )
水相	14.0	46.6	0.970
水相+土壌	306	1016	0.816
全試験系	484	1608	0.641

エプカルフの水相からの消失は速やかで、DT<sub>50</sub>及びDT<sub>90</sub>はそれぞれ14及び47日であった。一方、水相と土壌中のエプカルフの半減期は306日であり、揮散したエプカルフを残留とした全試験系の半減期は484日であった。

好気湛水土壌中におけるエプカルフの推定分解経路を以下に示した。

②好氣的土壤中運命試験 1

資料No. M3-(1)

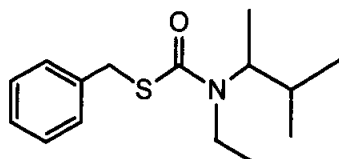
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

構造式：



化学名；S-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

比放射能；

放射化学的純度；

非標識体純度；

供試土壌：大阪で採取した沖積壤土を使用した。土壌特性を以下の表にまとめた。

粒径組成 (%)			有機炭素 (%)	pH	陽イオン交換容量 (mEq/100g)
砂	シルト	粘土			
42.0	44.0	14.0	2.0	5.3	9.6

方法：EPAカトライン (Subdivision N, 162-1) に準拠

試験溶液の調製；

試験系；

処理量の設定根拠；

分析法；

結 果：各試料中の分析結果の平均値を表1に示した。

表1. 各試料中の放射能分布と分析結果 (原報告書Table IV及びV)

画分及び代謝物(記号)	処理後の経過日数								
	0	7	14	28	35*	42	70	77*	98
水酸化ナトリウム(CO <sub>2</sub> )	0.00	0.00	1.32	6.37	0.24	28.14	35.16	0.22	40.15
有機揮発成分	0.00	0.18	0.48	0.67	2.40	0.63	0.55	3.98	4.76
抽出液	92.76	88.42	86.31	69.40	83.52	34.32	22.06	100.16	13.62
エス <sup>o</sup> ロカル <sup>o</sup> (A)	90.13 (3.61)	82.77 (3.31)	82.83 (3.31)	56.35 (2.25)	90.75 (3.63)	27.64 (1.11)	15.40 (0.62)	86.79 (3.47)	10.91 (0.44)
残渣	3.01	5.35	5.89	21.98	1.82	29.48	25.55	2.39	24.23
合計	95.77	93.95	93.99	98.41	87.98	92.55	83.31	106.75	82.75

数値は処理放射能に対する比率(%)を示す。\*: 滅菌試料

( )内の数値は濃度ppmを示す。処理濃度4 ppmを基に申請者が算出した。

合計=水酸化ナトリウム+有機揮発成分+抽出液+残渣

非滅菌土壌の平均回収率は91.5%であり、滅菌土壌の平均回収率は97.4%であった。3時点で回収が9割未満となったが、原因としては添加時の被験物質の揮発によるもの及び

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

アルカリラップ交換時のロスが考えられた。大部分は9割以上の回収率となっていることから回収不足による本試験への影響は小さいと考えられた。非滅菌土壌においてエスポカルブ(記号A)は速やかに減衰し、処理98日後には処理放射能に対して約10%のみ残存していた。

抽出液中の放射能は経時的に減少し、二酸化炭素及び残渣が増加した。二酸化炭素及び残渣は最終分析時点で40%及び24%を超えて検出された。

非滅菌土壌と滅菌土壌の結果より、エスポカルブ(記号A)の土壌分解は主に微生物分解であることが明確となった。

エスポカルブの非滅菌及び滅菌土壌における消失曲線を作成し、半減期を算出した(図1)。

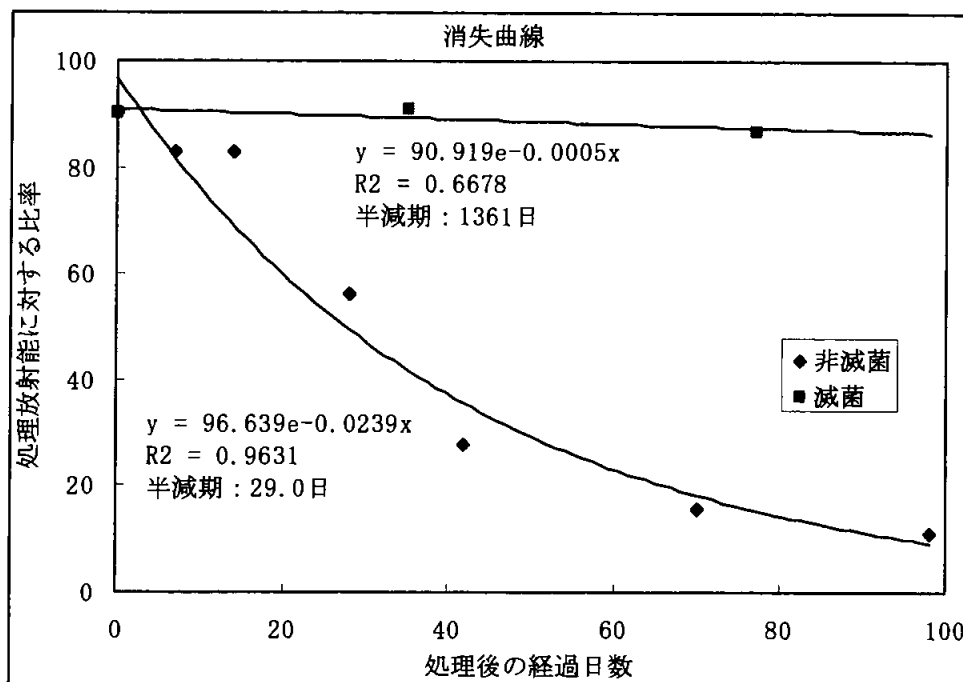


図1. エスポカルブの非滅菌及び滅菌土壌における消失曲線

申請者注) 非線形回帰分析により得られた式より半減期を算出した。

非滅菌土壌中のエスポカルブの半減期は29日であり、滅菌土壌中では1361日であった。

代表試料を用いた土壌残渣の特徴付けの結果を表2に示した。

酸加水分解によって遊離した放射能は1割ほどしかなく残りの9割は残渣として残った。

アルカリ加水分解によって50%以上の放射能がフルボ酸画分に検出された。残渣中の約23%はフェニル画分であった。

表 2. 土壌残渣の特徴付け (原報告書Table VI及びVII)

	試料名	残渣比率	処理後の分配比率			
			水面分	有機画分	残渣	
酸加水分解	28 DAT-A	20.4	7.4	2.5	90.1	
	28 DAT-B	23.6	8.5	2.1	89.4	
	42 DAT-A	21.9	9.7	3.6	86.8	
	42 DAT-B	37.1	10.4	1.4	88.2	
アルカリ加水分解	試料名	残渣比率	処理後の分配比率			
			有機画分	アミノ酸	アミン酸	アミン
	42 DAT-A	21.9	6.7	57.1	13.1	23.1
	42 DAT-B	37.1	4.0	55.9	16.3	23.8

推定代謝経路を以下に示した。

②好氣的土壤中運命試験 2

資料No. M3-(2)

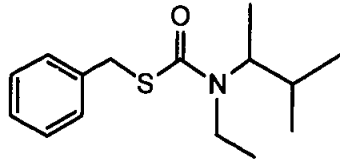
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

構造式；



化学名；S-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

比放射能；

放射化学的純度；

非標識体純度；

供試土壌：茨城で採取した火山灰砂壤土を使用した。土壌特性を以下の表にまとめた。

粒径組成 (%)			有機炭素 (%)	pH	陽イオン交換容量 (mEq/100g)
砂	シルト	粘土			
60.1	33.0	7.0	8.3	5.6	41.7

方法：EPAカトライン (Subdivision N, 162-1) に準拠

試験溶液の調製；

試験系；

処理量の設定根拠；

分析法；

結 果：各試料中の分析結果の平均値を表1に示した。

表1. 各試料中の放射能分布と分析結果（原報告書Table IV及びV）

画分及び代謝物（記号）	処理後の経過日数					
	0	14	21*	28	56	56*
水酸化ナトリウム(CO <sub>2</sub> )	0.00	2.13	0.02	7.01	11.66	0.00
有機揮発成分	0.00	0.04	0.05	0.08	0.05	0.14
抽出液	96.23	72.10	87.12	66.02	48.82	86.12
エス <sup>o</sup> ロカル <sup>o</sup> (A)	93.44 (3.74)	28.97 (1.16)	87.28 (3.49)	57.08 (2.28)	44.79 (1.79)	83.66 (3.35)
残渣	3.82	24.04	12.63	21.63	31.68	12.87
合計	100.05	98.31	99.82	94.73	92.20	99.13

数値は処理放射能に対する比率(%)を示す。\*：滅菌試料

( )内の数値は濃度ppmを示す。処理濃度4 ppmを基に申請者が算出した。

合計=水酸化ナトリウム+有機揮発成分+抽出液+残渣

非滅菌及び滅菌土壌ともに平均回収率は92 %以上であった。非滅菌土壌においてエス<sup>o</sup>ロカル<sup>o</sup>（記号A）は経時的に減衰し、処理56日後には処理放射能に対して約45 %が残存していた。

抽出液中の放射能は経時的に減少し、二酸化炭素及び残渣が増加した。二酸化炭素及び残渣は最終分析時点で約12 %及び約32 %検出された。一方、滅菌土壌中からは約3 %のその他代謝物が検出されたのみであり、エス<sup>o</sup>ロカル<sup>o</sup>（記号A）の土壌分解は主に微生物分解であることが明確となった。

処理14日後のデータを除き、エス<sup>o</sup>ロカル<sup>o</sup>の非滅菌及び滅菌土壌における消失曲線を作成し、半減期を算出した（図1）。

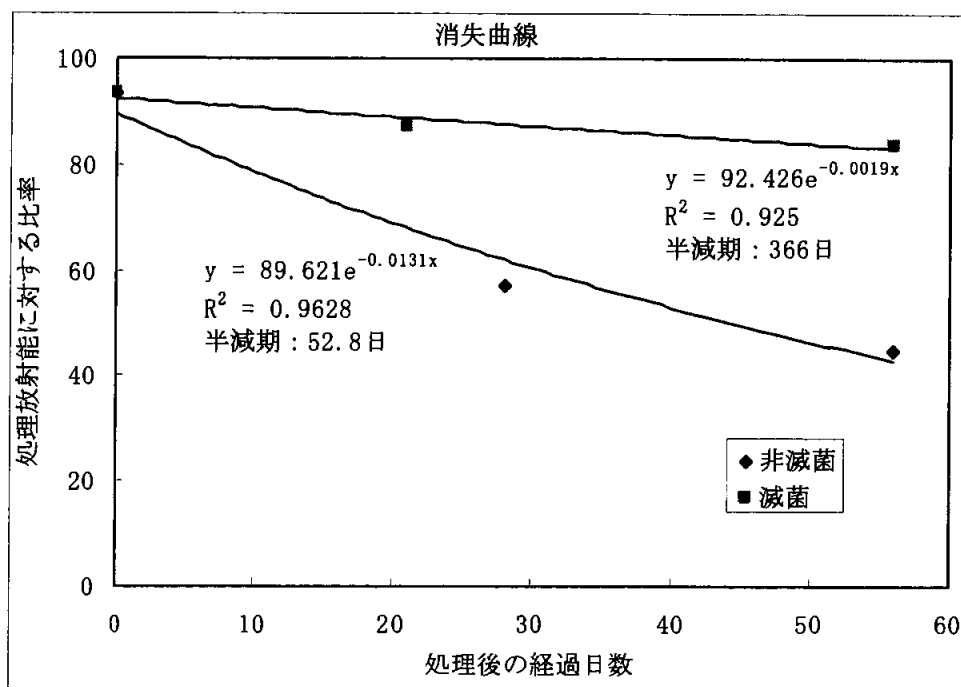


図1. エス・カルブの非滅菌及び滅菌土壌における消失曲線

申請者注) 非線形回帰分析により得られた式より半減期を算出した。

非滅菌土壌中のエス・カルブの半減期は52.8日であり、滅菌土壌中では366日であった。推定代謝経路を以下に示した。



③好氣的／嫌氣的土壤中運命試験 1

資料No. M3-(3)

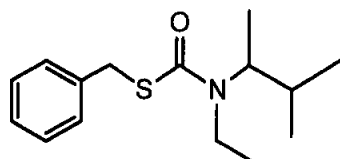
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

構造式；



化学名；S-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

比放射能；

放射化学的純度；

非標識体純度；

供試土壌：大阪で採取した沖積壤土を使用した。土壌特性を以下の表にまとめた。

粒径組成(%)			有機炭素 (%)	pH	陽イオン交換容量 (mEq/100g)
砂	シルト	粘土			
42.0	44.0	14.0	2.0	5.3	9.6

方法：EPAカトライン (Subdivision N, 162-2) に準拠

試験溶液の調製；

試験系；

処理量の設定根拠；

分析法；

結果：各試料中の分析結果の平均値を表1に示した。

表1. 各試料中の放射能分布と分析結果（原報告書Table IV及びV）

画分及び代謝物（記号）	処理後の経過日数					
	好気条件				嫌気条件	
	0	7	14	28	56	84*
水酸化ナトリウム(CO <sub>2</sub> )	0.00	0.00	1.32	6.37	6.44	7.13
有機揮発成分	0.00	0.18	0.48	0.67	0.89	0.53
水相	—	—	—	—	1.54	1.5
土壌抽出液	92.76	88.42	86.31	69.40	60.89	38.33
エス <sup>o</sup> カルブ <sup>o</sup> (A)	90.13 (3.61)	82.77 (3.31)	82.83 (3.31)	56.35 (2.25)	65.09 (2.60)	39.91 (1.60)
残渣	3.01	5.35	5.89	21.98	15.94	32.21
合計	95.77	93.95	93.99	98.41	85.69	79.70

数値は処理放射能に対する比率(%)を示す。\*:1連のみのデータ、

( )内の数値は濃度ppmを示す。処理濃度4 ppmを基に申請者が算出した。

合計=水酸化ナトリウム+有機揮発成分+抽出液+残渣

放射能の平均回収率は91.3%であったが、湛水条件の2時点で回収が9割未満となった。原因としては水添加時の二酸化炭素トラップロスが最も高く、エス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>（記号A）を含む代謝物の分析結果への影響は小さいと考えられた。好気条件においてエス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>（記号A）は速やかに減衰し、処理28日後には処理放射能に対して約56%となった。

エス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>の好気条件及び嫌気条件における消失曲線を作成し、半減期を算出した（図1）。

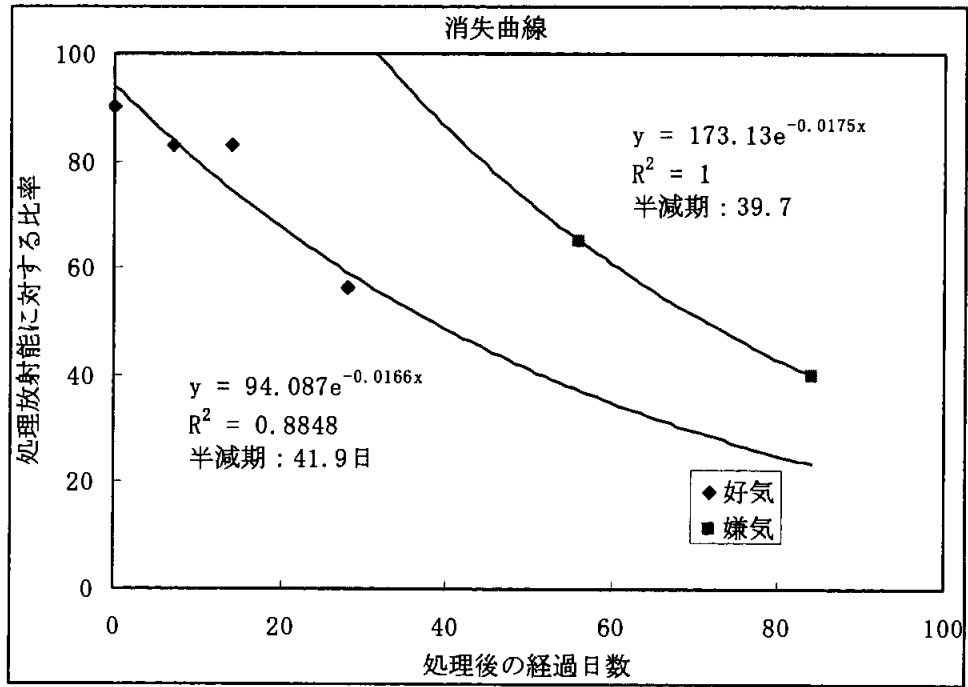


図1. エプ°カルフ°の好気び嫌気土壤における消失曲線

申請者注) 非線形回帰分析により得られた式より半減期を算出した。

好気土壤中のエプ°カルフ°の半減期は42日、嫌気土壤中では40日であり、両条件の減衰速度はあまり変わらなかった。

推定代謝経路を以下に示した。

③好氣的／嫌氣的土壤中運命試験 2

資料No. M3-(4)

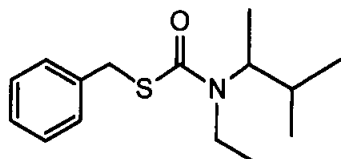
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

構造式；



化学名；S-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

比放射能；

放射化学的純度；

非標識体純度；

供試土壌：茨城で採取した火山灰砂壤土を使用した。土壌特性を以下の表にまとめた。

粒径組成 (%)			有機炭素 (%)	pH	陽イオン交換容量 (mEq/100g)
砂	シルト	粘土			
60.1	33.0	7.0	8.3	5.6	41.7

方 法：EPAがトラン (Subdivision N, 162-2) に準拠

試験溶液の調製；

試 験 系；

処理量の設定根拠；

分 析 法；

結果：各試料中の分析結果の平均値を表1に示した。

表1. 各試料中の放射能分布と分析結果（原報告書Table IV及びV）

画分及び代謝物（記号）	処理後の経過日数				
	好気条件			嫌気条件	
	0	14	28	56	84
水酸化ナトリウム(CO <sub>2</sub> )	0.00	2.13	7.01	10.30	11.92
有機揮発成分	0.00	0.04	0.08	0.07	0.08
水相	—	—	—	0.73	NA
土壌抽出液	96.23	72.10	66.02	46.57	47.97
エス・カルブ <sup>®</sup> (A)	93.44 (3.74)	28.97 (1.16)	57.08 (2.28)	43.39 (1.74)	47.80 (1.91)
残渣	3.82	24.04	21.63	34.69	33.98
合計	100.05	98.31	94.73	92.36	93.93

数値は処理放射能に対する比率(%)を示す。NA：分析せず

( )内の数値は濃度ppmを示す。処理濃度4 ppmを基に申請者が算出した。

合計＝水酸化ナトリウム＋有機揮発成分＋抽出液＋残渣

放射能の平均回収率は92%以上であった。好気条件においてエス・カルブ<sup>®</sup>（記号A）は経時的に減衰し、処理28日後には処理放射能に対して約57%が残存していた。

二酸化炭素及び残渣は最終分析時点で約12%及び約34%検出された。

処理14日後のデータを除き、エス・カルブ<sup>®</sup>の好気条件及び嫌気条件における消失曲線を作成し、半減期を算出した（図1）。

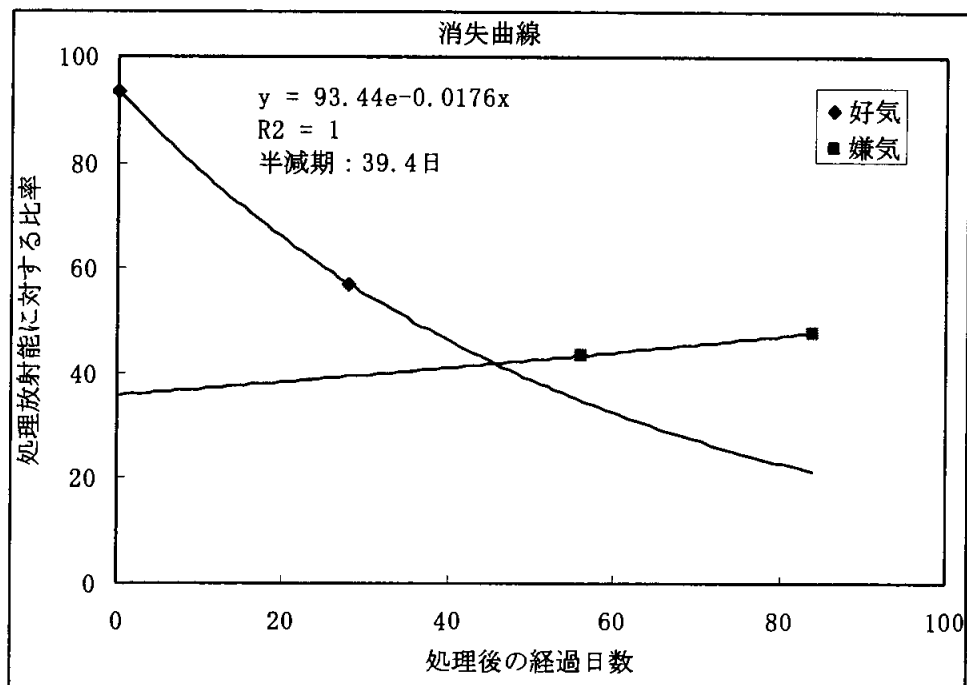


図1. エス<sup>14</sup>カルブの好気条件及び嫌気条件における消失曲線

申請者注) 非線形回帰分析により得られた式より半減期を算出した。

好気土壌中のエス<sup>14</sup>カルブの半減期は39.4日であり、嫌気土壌中では算出不可であった。  
推定代謝経路を以下に示した。

④嫌氣的土壤中運命試験

資料No. M3-(5)

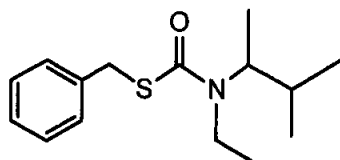
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

構造式；



化学名；S-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

比放射能；

放射化学的純度；

非標識体純度；

供試土壌：大阪で採取した沖積壤土を使用した。土壌特性を以下の表にまとめた。

粒径組成 (%)			有機炭素 (%)	pH	陽イオン交換容量 (mEq/100g)
砂	シルト	粘土			
42.0	44.0	14.0	2.0	5.3	9.6

方法：EPAガイドライン (Subdivision N, 162-3) に準拠

試験溶液の調製；

試験系；

処理量の設定根拠；

分析法；

結果：各試料中の分析結果の平均値を表1に示した。

表1. 各試料中の放射能分布と分析結果（原報告書Table IV及び本文）

画分及び代謝物（記号）	処理後の経過日数			
	0	28	56	84
水酸化ナトリウム(CO <sub>2</sub> )	0.00	0.59	0.44	0.99
有機揮発成分	0.00	1.93	1.63	2.96
水相	0.00	0.00	0.00	0.96
土壌抽出液	96.12	94.18	88.45	97.42
エス <sup>o</sup> カルブ <sup>o</sup> (A)	ND (ND)	89.8 (3.59)	88.2 (3.53)	83.3 (3.33)
残渣	3.23	4.20	10.50	5.93
合計	99.35	100.90	101.02	108.26

数値は処理放射能に対する比率(%)を示す。ND：データなし

( )内の数値は濃度ppmを示す。処理濃度4 ppmを基に申請者が算出した。

合計=水酸化ナトリウム+有機揮発成分+抽出液+残渣

放射能の平均回収率は99%以上であった。嫌気条件下ではエス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>（記号A）の分解物は明確にみられず、好気条件に比べると分解が遅いことが明確になった。二酸化炭素は1%未満であり、エス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>（記号A）の消失の大きな要因は残渣であった。

エス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>の嫌気条件における消失曲線を作成し、半減期を算出した（図1）。



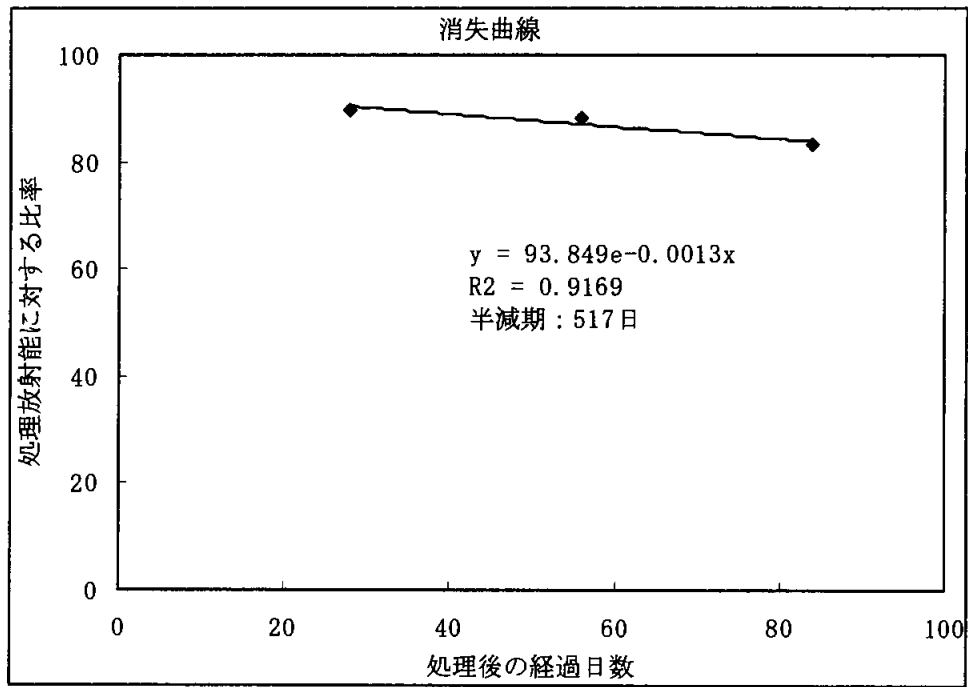


図1. エス<sup>137</sup>カルブ<sup>137</sup>の好気条件及び嫌気条件における消失曲線  
申請者注) 非線形回帰分析により得られた式より半減期を算出した。

嫌気土壌中のエス<sup>137</sup>カルブ<sup>137</sup>の半減期は517日であった。  
推定代謝経路を以下に示した。

#### 4. 水中運命に関する試験

##### ①加水分解試験

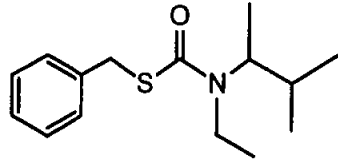
資料No. 15

試験機関：

報告書作成年：1987年

供試化合物：

構造式；



化学名； *S*-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

純度；

供試水溶液： pH 5, 7 及び 9 緩衝液；0.001M の Clark and Lubs 溶液を調整し、オートクレーブ滅菌(122 °C、1 時間) した。

試験方法：

分析法： 各緩衝液中のエス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>をトルエンで抽出し(平均回収率：96.2%)、フュースト<sup>o</sup>シリカキャピラリーカラムを装着した NPD 検出器付ガスクロマトグラフ( GC )により定量した。

結果： 各温度及び各 pH のエス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>濃度(平均値)を表 1 に示した。

表 1. 各温度及び各 pH におけるエス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>濃度(原報告書 Table 3 及び 6)

温度	pH	処理後の日数						
		0	3	7	10	15	23	30
25 °C	5	1.92	1.90	1.90	1.92	1.88	1.93	1.86
	7	1.91	1.89	1.88	1.91	1.88	1.89	1.89
	9	1.95	1.90	1.91	1.85	1.93	1.91	1.89
40 °C	5	1.92	1.91	1.87	1.92	1.90	1.86	1.83
	7	1.91	1.92	1.87	1.96	1.87	1.92	1.87
	9	1.95	1.89	1.86	1.96	1.92	1.96	1.86

数値は濃度 (mg/L) を示す。

各温度及び各 pH において処理 30 日後のエス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>濃度は初期濃度に対して 95 % 以上であり、エス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup>は水中で安定であることが確認された。

②水中光分解運命試験

(1) 滅菌緩衝液中光分解運命試験

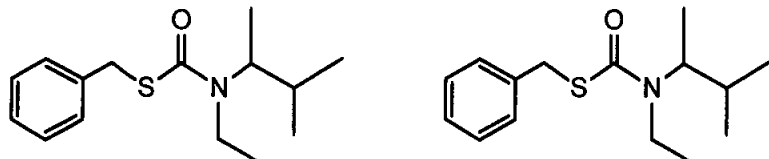
資料No. 16-1

試験機関:

報告書作成年: 1987年

供試標識化合物:

構造式;



化学名; S-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

純度;

比放射能;

放射化学的純度;

供試水: pH 7 緩衝液; 0.001M の Clark and Lubs 溶液を調整し、オートクレーブ滅菌 (122 °C、1 時間) した。

光源: フラックライトランプを設置した人工光照射装置を使用した。

光強度: 1500  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$

試験方法:

条件	処理後の日数													
	0	0.7	1.7	5.8	8.7	13.7	15.8	19.7	22.7	26.7	29.7	33.7	36.7	39.7
照射区	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
暗所区	○	-	-	-	○	-	○	-	○	-	○	-	○	○

○: 試験水を採取、-: 未実施

申請者注) 暗所区の採取時間は原報告書 Figure 11 を参考とした。

分析法:

分解速度；エスポカルブの濃度 (mg/L) をインキュベーション日数に対してプロットし、非線形回帰分析により得られた直線式より半減期を算出した。自然太陽光下における半減期は人工光照射の値に 0.71 を乗じて求めた。

申請者注) 人工光を 30 日間連続照射した時の全照射量 1000 mW・時間/cm<sup>2</sup> 及び太陽光の 30 日間の全照射量 710 mW・時間/cm<sup>2</sup> から換算係数を 0.71 とした。

結果：非標識体エスポカルブを処理した照射区滅菌緩衝液中の濃度を表 1 に、その消失曲線を図 1 に示した。

表 1. 非標識体エスポカルブを処理した照射区滅菌緩衝液中の平均濃度 (原報告書 Table 9)

照射条件	照射日数													
	0	0.7	1.7	5.8	8.7	13.7	15.8	19.7	22.7	26.7	29.7	33.7	36.7	39.7
pH 7 25 °C	1.75	1.73	1.72	1.16	1.16	0.92	1.08	0.84	0.83	0.64	0.61	0.57	0.51	0.46

数値は平均濃度 (mg/L) を示した。

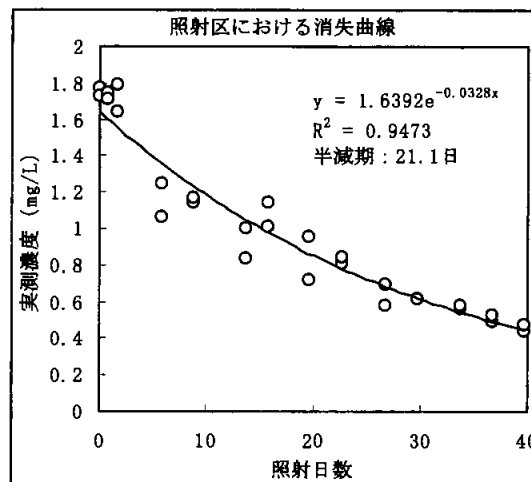


図 1. エスポカルブの消失曲線

エスポカルブは擬一次的な光分解を起こし、半減期は 21.1 日 (自然太陽光下 14.1 日) であった。暗所区におけるエスポカルブは試験期間中安定であった。

2.8 mg/L の 30 日照射試料の分析結果を表 2 に示す。

表 2. 30 日照射試料の分析結果

化合物名 (記号)	処理時に対する比率(%)*	
	アール化合物	アミン化合物
エス <sup>o</sup> カルブ <sup>o</sup> (A, 照射前)	100 <sup>#</sup>	100 <sup>#</sup>
エス <sup>o</sup> カルブ <sup>o</sup> (A, 照射後)	58	58
合計	92	86

\* : 初期濃度 10.6  $\mu\text{E/L}$  (2.8 mg/L) を基に申請者が算出した。

# : GC による分析値

エス<sup>o</sup>カルブ<sup>o</sup> の推定分解経路を以下に示した。

(2) 滅菌自然水中光分解運命試験

資料No. M4

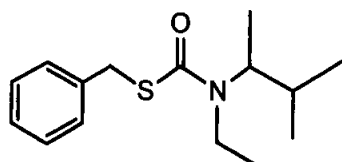
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2005年

供試標識化合物：

構造式；



化学名； *S*-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

比放射能；

放射化学的純度；

供試水： Fountains Abbey (North Yorkshire) の湖より入手した自然水を 0.2 μm の滅菌フィルターに通して使用した。自然水は 2004 年 12 月 21 日に採取した。自然水の滅菌後の pH は 7.7 であった。

光源： キセノンランプ（波長範囲 300nm～800nm、UV 特殊ガラスフィルター付）を設置した人工光照射装置 SUNTEST CPS+ を使用した。

光強度： 平均 1.29 MJ/m<sup>2</sup>/日（測定波長範囲 300～400 nm）

試験方法：

下表に示す処理後時間に試料を採取した。

供試水	光条件	処理後時間 (h)						
		0	3	5	8	11	13	16
滅菌自然水	照射区	○	○	○	○	○	○	○
	暗所区	—	—	—	—	○	—	○

○：試験水を採取、—：未実施

分析機器；

分解速度；Esp カルブの処理放射能に対する比率%をインキュベーション日数に対してプロットし、非線形回帰分析により得られた直線式より DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> を算出した。自然太陽光下における DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> は人工光照射の値に 1.912 を乗じて求めた。

結果：滅菌自然水中の <sup>14</sup>C 分布をそれぞれ表 1 及び表 2 に示した。

表 1. 滅菌自然水中の <sup>14</sup>C 分布 (原報告書 Table 1~5)

分解物 (記号)	処理後の経過日数								
	照射区							暗所区	
	0	3	5	8	11	13	16	11	16
水試料画分	75.2 (1.52)	92.4 (1.86)	91.2 (1.84)	87.4 (1.76)	87.3 (1.76)	88.1 (1.78)	84.4 (1.70)	86.5 (1.74)	86.7 (1.75)
Esp (A)	74.7 (1.50)	92.2 (1.86)	90.1 (1.82)	86.4 (1.74)	85.8 (1.73)	85.6 (1.72)	80.1 (1.61)	85.6 (1.72)	86.6 (1.75)
バックグラウンド	0.5 (0.01)	0.2 ( $<0.01$ )	0.5 (0.01)	0.5 (0.01)	0.7 (0.01)	0.5 (0.01)	0.9 (0.02)	0.9 (0.02)	0.1 ( $<0.01$ )
容器洗浄	21.5 (0.43)	2.4 (0.05)	2.4 (0.05)	3.2 (0.06)	2.4 (0.05)	2.1 (0.04)	2.1 (0.04)	3.4 (0.07)	3.3 (0.07)
Esp (A)	21.3 (0.43)	2.4 (0.05)	2.4 (0.05)	3.2 (0.06)	2.4 (0.05)	2.1 (0.04)	2.1 (0.04)	3.4 (0.07)	3.3 (0.07)
ポリウレタンフォーム	—	2.2 (0.04)	2.7 (0.05)	3.6 (0.07)	5.7 (0.11)	5.7 (0.11)	8.9 (0.18)	3.2 (0.06)	5.6 (0.11)
Esp (A)	—	2.2 (0.04)	2.7 (0.05)	3.5 (0.07)	5.7 (0.11)	5.7 (0.11)	8.8 (0.18)	3.2 (0.06)	5.5 (0.11)
合計 (回収)	96.7 (1.95)	97.0 (1.95)	96.3 (1.94)	94.2 (1.90)	95.4 (1.92)	95.9 (1.93)	95.4 (1.92)	93.1 (1.88)	95.6 (1.93)

数値は処理放射能に対する比率(%)、( )内の数値は濃度(mg/L)を示した。—：未実施

Esp：Esp カルブ

合計＝水試料画分＋容器洗浄＋ポリウレタンフォーム

申請者注) 容器内洗浄及びポリウレタンフォーム中の放射能の大部分はEsp カルブであり、その他の分解物は省略した。

滅菌自然水中においてエプカルフ（記号 A）は揮散による容器及びポリウレタンフォームへの吸着がみられたが（4.6～21.5%）、光照射時間の経過とともに少し光分解していることが示された。

エプカルフの分解速度（光分解のみ考慮）と消失速度（揮発と分解を考慮）を以下のグラフより算出し、DT<sub>50</sub>及びDT<sub>90</sub>を表2に示した。

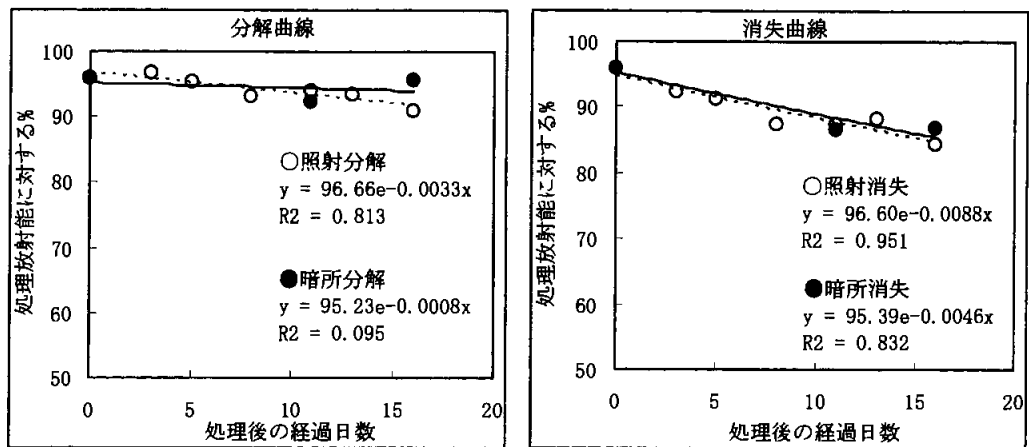


図1. エプカルフの分解及び消失曲線（原報告書 Figure 8～11）

表2. 回帰分析により算出したDT<sub>50</sub>及びDT<sub>90</sub>

		照射区（日）		暗所区（日）
		人工光	北緯 35° 春の 太陽光換算値	
DT <sub>50</sub>	分解速度	212	405	-
	消失速度	78	-	152
DT <sub>90</sub>	分解速度	703	1344	-
	消失速度	260	-	506

-: 算出不可

エプカルフの消失の主要因は光分解よりもむしろ揮発であり、人工光による分解は極めて緩慢であることが確認された。

エプカルフの推定分解経路を以下に示した。



5. 土壌吸着性試験

資料 No. 3

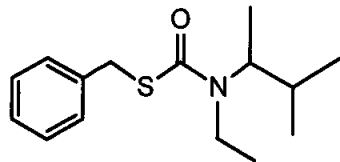
試験機関：

[非 GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

供試標識化合物：

構造式；



化学名；S-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

純度；

供試土壌：本試験で使用した水田土壌の特性（日本植物防疫協会資料）を以下に示した。

採取場所	植調古川試験地	植調新潟試験地	植調研牛久圃場*	日植防研宮崎
土壌群名	細粒強グライ土	沖積固結強グライ土	洪積埴壤土	灰色低地土
OECD 土壌タイプ <sup>†</sup>	2	3	3	5
土性	軽埴土	軽埴土	軽埴土	砂壤土
砂 (%)	14.0	24.4	39.8	73.2
シルト (%)	44.1	44.5	24.0	13.5
粘土 (%)	41.9	31.1	36.2	13.3
有機炭素含有率 (%)	3.37	1.23	2.83	1.49
pH (KCl)	4.9	5.4	5.7	5.5
陽イオン交換容量 (me/100g)	27.7	21.5	22.9	8.3
リン酸吸収係数	830	790	920	490
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物モンモロナイト	カオリン鉱物モンモロナイト	ハロイイト	カオリン鉱物パーミキュライト
水分 (%) <sup>#</sup>	4.9	3.3	4.2	2.2

\*：火山灰土壌、#：(株)化学分析コンサルタントによる測定値

申請者注) OECD 土壌タイプ<sup>†</sup> は有機炭素含有率、粘土含有率及び pH を参考に申請者が付与した。

試験方法：①吸着平衡化試験

②添加回収試験

③高次試験及び物質収支

結果：①吸着平衡化試験：平衡化の判断は変化率が10%以内の場合とし、各土壌とも振盪16時間を平衡化時間とした。また、土壌なしのコントロール試験では平均回収率が83.4~87.0%であった。吸着平衡化試験の結果を表1に示した。

表1. 吸着平衡化試験結果

供試土壌 (OECDタイプ)	振盪時間(h)	振盪後の水相中残存率(%)		変化率(%)	
		実測値	平均値		
古川 (2)	4	2.4	2.1	2.2	-
	6	2.2	2.4	2.3	4
	8	2.1	2.2	2.2	-4
	16	2.1	2.1	2.1	-4
	24	2.0	2.1	2.0	-5
新潟 (3)	4	5.9	6.3	6.1	-
	6	5.8	5.8	5.8	-5
	8	5.5	5.2	5.4	-7
	16	5.8	5.8	5.8	7
	24	5.2	5.0	5.1	-14
牛久 (3)	4	4.6	5.2	4.9	-
	6	5.8	5.8	5.8	18
	8	5.4	5.2	5.3	-7
	16	4.7	4.8	4.8	-9
	24	4.1	4.1	4.1	-14
宮崎 (5)	4	8.0	8.0	8.0	-
	6	7.4	7.3	7.4	-8
	8	7.0	7.6	7.3	-1
	16	6.5	6.8	6.6	-10
	24	6.4	6.5	6.4	-3

つづき

	振盪時間(h)	振盪後の水相中回収率(%)		
		実測値		平均値
土壌なし コントロール	4	82.7	87.9	85.3
	6	87.3	86.6	87.0
	8	88.0	85.2	86.6
	16	83.2	85.9	84.6
	24	85.0	81.8	83.4

②添加回収試験：土壌からの平均回収率は 82.0～85.0%であった。結果を表 2 に示した。

表 2. 添加回収試験結果

土壌名(OECD)	添加濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	回収率(%)		
		実測値		平均値
古川(2)	2.0	85.8	84.1	85.0
新潟(3)		88.0	76.0	82.0
牛久(3)		80.4	85.6	83.0
宮崎(5)		84.4	82.2	83.3

③高次試験及び物質収支：各土壌の 16 時間振盪後の水相濃度及び固相濃度より吸着係数(K)は 37.2～136、相関係数は 0.996～1.00 であった。K を有機炭素含有率で割り求めた有機炭素吸着係数( $K_{oc}$ )は 1940～4040 であった。高次試験結果を表 3 に示した。また、コントロール試験での平均回収率は 72.6～84.5%であった。

表 3. 高次試験結果

土壌名 (OECD)	初期添加量 (μg)	水相濃度 (μg/ml)	固相濃度 (μg/ml)	吸着係数 (K)	吸着指数 (1/n)	相関係数 (r)	有機炭素含有率 (%)	有機炭素吸着係数 (Koc')
古川 (2)	11.40	0.01374	2.304	136	0.949	1.00	3.37	4040
		0.01311	2.306					
	22.80	0.02886	4.600					
		0.02952	4.595					
	48.20	0.06180	9.718					
		0.06256	9.714					
96.40	0.1298	19.40						
	0.1257	19.42						
新潟 (3)	11.40	0.03030	2.216	41.5	0.843	0.999	1.23	3370
		0.02993	2.218					
	22.80	0.06967	4.385					
		0.07275	4.368					
	48.20	0.1687	9.156					
		0.1804	9.095					
96.40	0.3570	18.21						
	0.3628	18.17						
牛久 (3)	11.40	0.02843	2.227	55.0	0.885	0.996	2.83	1940
		0.02846	2.227					
	22.80	0.05325	4.470					
		0.05152	4.481					
	48.20	0.1437	9.287					
		0.1448	9.283					
96.40	0.2773	18.62						
	0.2962	18.52						
宮崎 (5)	11.40	0.03733	2.136	37.2	0.875	0.997	1.49	2500
		0.04180	2.114					
	22.80	0.08559	4.216					
		0.07707	4.259					
	48.20	0.1777	8.926					
		0.1986	8.820					
96.40	0.4522	17.35						
	0.4142	17.55						

以上の結果、エプコルブは4種類の土壌において低移動性～微移動性と判断された。

初期添加量が 22.8 μg の試料における物質収支は平均で 93.0～98.2%であった。物質収支の結果を表 4 に示した。

表 4. 物質収支結果

土壌名 (OECD)	初期添加量 (μg)	平衡化時の吸着量 (μg)	平衡溶液中の量 (μg)	回収率 (%)	
				実測値	平均値
古川 (2)	22.80	20.73	0.72	94.1	93.0
	22.80	20.22	0.74	91.9	
新潟 (3)	22.80	19.83	1.75	94.6	98.2
	22.80	21.36	1.83	101.7	
牛久 (3)	22.80	20.52	1.34	95.9	95.0
	22.80	20.16	1.29	94.1	
宮崎 (5)	22.80	19.83	2.14	96.4	96.3
	22.80	20.01	1.93	96.2	

6. 生物濃縮性試験

資料 No. 10

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：1988 年

被験物質：エプカルフ原体（純度 ）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 15 匹，体長：平均 9.3 cm，体重：平均 21.0 g

馴化は流水温度 25±2℃の馴化槽で 22 日間飼育し、さらに試験水槽へ移し、同条件で 7 日間以上飼育した。

方 法：化審法に準拠

試験水供給方法 連続流水式

試験水槽 100L 容ガラス製水槽

試験水量 原液 2 mL/分及び試験用水 800 mL/分の割合で 1155L/日を試験水槽に供した。

供試開始時 15 匹/試験区（暴露開始時）

暴露期間 8 週間

試験濃度 第 1 試験区 0.03 mg/L、第 2 試験区 0.003 mg/L

溶存酸素濃度 第 1 試験区 7.0-7.5 mg/L、第 2 試験区 7.2-7.7 mg/L

試験水温 25±2℃

原液調製法 被験物質及び 20 倍量の HCO-20 を練り合わせた後、イオン交換水で希釈し 12 mg/L（第 1 試験区）及び 1.2 mg/L（第 2 試験区）の原液を調製した。

分析回数 試験水及び供試魚分析は 2、4、6、8 週の計 4 回実施した。

結 果：

(1) 魚体中の被験物質濃度 (mg/kg)

試験区 (mg/L)	取込期間 (週)			
	2	4	6	8
0.03	4.10, 3.51	3.26, 3.48	4.07, 4.45	4.60, 4.48
0.003	0.314, 0.328	0.291, 0.577	0.426, 0.406	0.421, 0.522

魚体中の被験物質濃度は、0.03 mg/L 試験区で 3.26-4.60 mg/kg、0.003 mg/L 試験区で 0.291-0.577 mg/kg であった。

(2) 試験水中の被験物質濃度 (mg/L)

試験区 (mg/L)	取込期間 (週)			
	2	4	6	8
0.03	0.0252	0.0254	0.0257	0.0258
0.003	0.00262	0.00263	0.00267	0.00269

試験水中の被験物質濃度は、0.03 mg/L 試験区で 0.0252-0.0258 mg/L、0.003 mg/L 試験区で 0.00262-0.00269 mg/L であった。

(3) 濃縮係数

試験区 (mg/L)	取込期間 (週)			
	2	4	6	8
0.03	163, 139 (151)	128, 137 (133)	158, 173 (166)	178, 173 (176)
0.003	120, 125 (123)	110, 219 (165)	160, 152 (156)	156, 194 (175)

濃縮係数は、0.03 mg/L 試験区で 128-178、0.003 mg/L 試験区で 110-219 であり、8 週間には十分平衡に達したと考えられた。

申請者注) 各時点における濃縮係数の平均値を( )内に示した。各時点の平均濃縮係数を基にした ±20%未満の変動(定常状態)における濃縮係数は 0.03 mg/L 試験区で 171(6-8 週の平均)、0.003 mg/L 試験区で 165(4-8 週の平均)であった。また、平均濃縮係数の最大値は 0.03 mg/L 試験区で 176(8 週)、0.003 mg/L 試験区で 175(8 週)であった。

(4) 観察 供試魚に異常は認められなかった。

(5) 脂質含量 平均 4.2%

## 代謝分解のまとめ

### 動物 (資料 No. M1-(1))

#### 吸収

$^{14}\text{C}$ 標識エス<sup>®</sup>ロカル<sup>®</sup>を雌雄ラットに低用量10 mg/kgで単回経口投与したときの血漿中薬物動態は、投与0.6時間後に最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) は、37-45時間であった。AUCは65-69 μg 親化合物換算\*h/mLであった。高用量500 mg/kgで投与したときは、投与6-19時間後に最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) に達し、放射能消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) は41-46時間であった。また、AUCは2112-2456 μg 親化合物換算\*h/mLであった。個々のラットで複雑な推移を示したためにT<sub>max</sub>において雌雄間で大きな差が出たが、その他のパラメータでの性差は認められなかった。

0-192時間における尿中排泄率と各組織残留率の合計からの吸収率は、投与量にほとんど差はなく、雄で71-72%、雌で63%であった。

#### 分布

$^{14}\text{C}$ 標識エス<sup>®</sup>ロカル<sup>®</sup>を単回経口投与したとき、低用量の24及び72時間後において、雌雄いずれも肝臓及び腎臓に比較的高い放射能濃度が検出された。高用量では雌雄の肝臓、腎臓及び脂肪組織更に雌の生殖腺に比較的高い放射能濃度が検出された。しかし、192時間後では、いずれの投与群も組織中濃度は全血と同濃度またはそれ以下にまで減少した。

#### 代謝

$^{14}\text{C}$ 標識エス<sup>®</sup>ロカル<sup>®</sup>を単回経口投与したとき、両投与量ともに尿中及び糞中に排泄される前に大部分が代謝された (尿中に親化合物は検出されず、糞中は投与放射能の3%以下)。

代謝様式に関する性差は認められなかった。

#### 排泄

$^{14}\text{C}$ 標識エス<sup>®</sup>ロカル<sup>®</sup>を単回経口投与したとき、両投与量とも192時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能は63-72%、糞中に排泄された放射能は20-34%であり、雌雄いずれも投与72時間までに投与量の約90%が排泄された。

### 植物 (資料 No. M2-(1) 及び M2-(3))

#### イネ

$^{14}\text{C}$ 標識エス<sup>®</sup>ロカル<sup>®</sup>を2.8 kg ai/haの割合でイネに湛水処理したとき、処理163日後の玄米中には親化合物換算で0.23 ppmの放射能が検出された。玄米中の放射能は、抽出残渣が大部分を占め (0.15 ppm、玄米中の65%)、水抽出液は0.028 ppm (玄米中の12%) であった。水抽出画分は更

にエタノールで抽出し (0.011 ppm) 機器分析に供したが、放射能濃度が非常に低く、代謝物の同定はできなかった。

### 小麦

標識エス<sup>14</sup>カルブ<sup>14</sup>を 3.0 kg ai/ha の割合で 3 葉期の小麦に茎葉処理したとき、処理 134 日後の玄麦中には親化合物換算で 0.058 mg/kg の放射能が検出された。玄麦中の放射能は、抽出液にわずかに 2.5% TRR (0.001 mg/kg) であり、大部分が抽出残渣であった (0.056 mg/kg、98% TRR)。

### 土壌 (資料 No. M3-(1)~M3-(6))

<sup>14</sup>C 標識エス<sup>14</sup>カルブ<sup>14</sup>を用いて、好気湛水条件下 (資料 No. M3-(6))、好気条件下 (資料 No. M3-(1) 及び M3-(2))、好気/嫌気条件下 (資料 No. M3-(3) 及び M3-(4)) 及び嫌気条件下 (資料 No. M3-(5)) におけるエス<sup>14</sup>カルブ<sup>14</sup>の土壌代謝について検討した。

好気湛水条件下でエス<sup>14</sup>カルブ<sup>14</sup>の水相中消失は半減期 14 日と速やかであったが、嫌気状態となった土壌中では分解が遅く、水相と土壌をあわせた半減期は 306 日であった。処理放射能の 10% を超える分解物は二酸化炭素 (処理 182 日後で 15%) のみであり、揮散したエス<sup>14</sup>カルブ<sup>14</sup>がトラップ中に検出された (処理 182 日後で 18.5%)。

好気条件下でのエス<sup>14</sup>カルブ<sup>14</sup>の半減期は、29~53 日であった。滅菌土壌中の半減期が 1 年以上となることから、分解の主要因は土壌微生物分解であることが確認された。

最初から嫌気条件下では、エス<sup>14</sup>カルブ<sup>14</sup>の減衰は極めて遅く、半減期は 517 日であった。酸化代謝物は検出されず、揮発及び土壌抽出残渣の増加によって消失していくことが示唆された。

### 加水分解運命 (資料 No. 1)

pH 5、7、9 における加水分解物は 40°C、30 日間の苛酷条件下でさえも検出されず、エス<sup>14</sup>カルブ<sup>14</sup>は安定であることが確認された。

### 水中光分解運命 (資料 No. 1 及び M4)

エス<sup>14</sup>カルブ<sup>14</sup>は滅菌緩衝液中で半減期 14 日 (太陽光換算) で減衰したが、滅菌自然水中の分解半減期は 405 日 (太陽光換算) であった。これは低波長側に吸収が大きいブラックライトランプと太陽光に類似したキルランプの差であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

土壌吸脱着 (資料 No. 3)

日本の1火山灰土壌を含む4土壌(軽埴土及び砂壌土)における有機炭素吸着係数 $K_{p,oc}$ は、1940～4040であり、低移動性～微移動性の区分であった。

生物濃縮性 (資料 No. 10)

コイにおける生物濃縮係数は、1000未満であり、生物濃縮性は低いことが示唆された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

代謝分解の概要 動物、植物、土壌等代謝分解物比較

代謝分解物		親化合物																合計	
		A																	
動物	雄マウス	ND																	
	0-96h, 尿	ND																	
植物	500 mg/kg																		
	玄米, 163日後																		
	イネ, 2.8 kg ai/ha	ND																	
	葉, 163日後																		
	茎, 163日後																		
	玄麦, 134日後																		
	小麦, 3.0 kg ai/ha																		
	麦藁, 134日後																		
	土壌	好気汚水(M3-6)	65.6																
		大阪土壌, 4 ppm																	
59日後																			
水相+土壌																			
好気(M3-1)		10.91 (0.44)																	
加水分解	大阪土壌, 4 ppm																		
	嫌気(M3-5)	83.3																	
	大阪土壌, 4 ppm																		
	滅菌経菌液(1)	91.5 (1.83)																	
	2 ppm, 40°C																		
水中光分解	pH 5, 30日後	93.5 (1.87)																	
	pH 7, 30日後	93.0 (1.86)																	
	pH 9, 30日後																		
	滅菌経菌液(1)	58 (1.62)																	
	2.8 ppm, 25°C																		
水中光分解	滅菌自然水(M4)	80.1 (1.61)																	
	2 ppm, 25°C																		
	照射, 16日後	86.6 (1.75)																	
	照射, 30日後																		
	照射, 16日後																		
	照射, 16日後																		
	照射, 16日後																		

注1) 動物の数値は尿中放射能に対する%, イネの数値は植物体中放射能に対する%, 小麦の数値は各試料中放射能に対する%, その他の数値は処理放射能に対する%, カッコ内の数値は濃度(ppm)あるいはmg/kgを表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

## エスプロカルブの開発年表