

(3) 細菌を用いた DNA 修復試験

(毒性資料 No. 原体-29)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1992年2月13日

検体の純度：

試験方法：DMSO に溶解し、この 20 μ L に必要量の検体を含有するよう調製した。

5000 μ g/ディスクを最高濃

度と決定し、以下公比 2 で 5 用量を設定した。

DNA 損傷の誘起作用を調べるために、*B. subtilis* の野生株である組換修復機構保持株 (H17) とその変異株である欠損株 (M45) の胞子を用いた。両菌株の胞子は、胞子浮遊液として 4 $^{\circ}$ C で保持しているものを使用した。約 45 $^{\circ}$ C に保った胞子法用のニュートリエントアガー 1L 当たり 10mL の割合で胞子浮遊液を加え、攪拌後シャーレに 10mL ずつ分注し、室温で固化させた。代謝活性化させる場合は、S-9* 0.1mL をシャーレに分注してから胞子法用ニュートリエントアガーをシャーレに 10mL ずつ分注し、冷蔵庫で固化させた。

検体あるいは対照物質を含む試料 20 μ L をしみ込ませたディスク (直径 8mm の円形ろ紙) を 1 プレートに 2 枚置き、37 $^{\circ}$ C の孵卵器で 24 時間培養した。代謝活性化させる場合は、ディスクに補酵素液を 20 μ L、検体あるいは対照物質を含む試料 20 μ L をしみ込ませた同様な操作を行った。そして両菌株の阻止円の直径を測定し、ディスクの直径を差し引いたものを生育阻止円 (mm) の直径とした。両菌株の生育阻止円の直径の差が 5mm 以上の場合を陽性と判定した。

陽性対照としてマイトマイシン C 及び 2-アミノアントラセン、陰性対象として硫酸カナマイシンを用いた。

S-9* ;

試験結果：結果を下表に示す。

物質	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$)	-S-9			+S-9		
		阻止円 (mm)		差 (mm)	阻止円 (mm)		差 (mm)
		H17	M45		H17	M45	
検体	312.5	0	0	0	0	0	0
	625	0	0	0	0	0	0
	1250	0	0	0	0	0	0
	2500	0	0	0	0	0	0
	5000	0	0	0	0	0	0
マイトマイシン C (MMC)	0.005	0	9	9	-	-	-
	0.01	0	15	15	-	-	-
2-アミノアントラセン (2-AA)	5	0	0	0	0	8	8
	20	0	0	0	0	9	9
硫酸カナマイシン (KM)	0.5	1	2	1	-	-	-
	1.0	2	3	1	-	-	-
ジメチルスルホキシド (DMSO)	0	0	0	0	0	0	0

- ; 試験せず

検体はいずれの濃度においても代謝活性化の有無にかかわらず両菌株ともに生育阻害は認められなかった。
陽性対照では両菌株間に明らかな生育阻止の差が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性は有さないものと判断された。

(4) ラット肝臓初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験

(毒性資料 No. 原体-30)

試験機関：バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1992 年 12 月 3 日

検体の純度：

試験方法：検体及び陽性対照の 2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF) は DMSO に溶解した。

無処理の SD 系雄ラットをネンブタール麻酔下で 70%エタノール液、コラゲナーゼ液等で生体位灌流し、肝臓摘出し単離肝細胞を調製した。

通常、*in vitro* 系の変異原性試験では S-9 Mix を代表とする外因的な代謝活性化系が検体及びその代謝物の変異原性を検定するのに必須である。これに対して、初代肝培養細胞ではそれ自身が高い内因性の代謝能を有している点の特徴である。

陽性対照として 2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF) を用いた。

肝細胞毒性と用量設定；

本試験では最高用量を 100 μ g/mL として 7 濃度を設定した。

UDS 検査用標本の作製と観察；単離肝細胞に所定の検体液とともに 10 μ Ci/mL の 3 H-チミジンを含む培養液で 18~24 時間培養した。その後、PBS で 2 回洗浄、1%クエン酸ナトリウムで核の膨化処理、氷酢酸と純エタノール混液 (1:3) で細胞を固定、水洗後に風乾した。

オートラジオグラフィ処理のためにスライドガラスの NTB-2 写真用乳剤で処理し暗箱中-20 $^{\circ}$ C で 4~10 日間の保持後に定着固定し、ヘマトキシリンエオシン染色した。

各濃度あたり 3 枚のスライドガラスを作製し、各 50 細胞を観察した。 3 H-チミジンの取り込みを反映する細胞中の粒子を ZEISS 顕微鏡に接続した TV カラーモニターを用いて計測した。

観察結果の表示；

補正した核粒子数＝各スライドグラスでの補正した粒子数（50 細胞）の平均値
細胞質中の粒子数＝各スライドグラスでの細胞質中の粒子数（1 細胞あたり、核の面積に相当する 3 ヶ所の面積中の粒子数の平均値）の平均値
5 個以上の粒子を有する核（％）＝検査細胞数に対する 5 個以上の補正した粒子を有する核（細胞）数の百分率
（修復中の細胞）

試験の評価；試験の信頼性については、主に下記の項目について観察した。

1. 陰性対照群の生存細胞数は 16～24 時間後に 60%以上であること。
2. 陰性対照群の平均補正の核粒子数は「-8～+1 個」の範囲にあり、修復期の細胞が 10%を越えないこと。
3. 陽性対照群の 2-AAF において、補正粒子数を 5 個以上有する細胞の割合が、70～100%であって、補正粒子数が 7～10 個の範囲にあること。
4. 5 個以上の補正粒子数を有する細胞の割合が 20%以上のときに、検体は陽性と判断される。

試験結果：結果を次頁に示す。

陰性対照群での初代培養肝細胞の生存率は 78.0%であった。

100 μ g/mL の濃度は極めて細胞毒性が強く、1 枚のスライドしか評価できなかった。1 μ g/mL では細胞毒性はみられなかったが、その他の用量では中等度の細胞毒性がみられた。従って、UDS を指標とする評価には 100 μ g/mL を除いた用量の観察によった。

処理群では陰性対照に比較して、核当たりの補正粒子数、修復中の細胞の割合に有意な増加は認められなかった。陽性対照では有意な増加を示した。

以上の結果から、本試験条件下において検体はラット肝臓初代培養細胞における UDS を指標とした DNA 損傷作用を誘発せず陰性と判断された。

結果

試験群	核当たりの 補正粒子数 ±SD	細胞質中の 平均粒子数 ±SD	修復中の細胞割合 (%)	生存率 (%)
溶媒対照群 (DMSO)	-0.78±0.77	3.99±0.44	0	100.0
検体群 (µg/mL)				
1.0	-0.99±0.20	4.89±0.44	0.7	90.9
5.0	-0.84±0.55	5.55±2.14	0.7	84.9
15.0	-0.37±0.24	3.50±0.47	0	87.2
30.0	-0.77±0.80	4.80±0.54	0	89.1
60.0	-1.16±1.11	5.25±1.16	0	79.1
80.0	-0.95±0.45	5.74±1.60	2.0	59.8
100.0	-1.17±1.76	3.67±1.97	0	62.0
(1枚のスライドのみ評価)				
陽性対照群				
2-AAF 0.25µg/mL	9.08±1.96	4.19±0.72	80.0*	82.3

DMSO : ジメチルスルホキシド

2-AAF : 2-アセチルアミノフルオレン

* : $p \leq 0.05$ (χ^2 検定)

(5) マウスを用いた小核試験

(毒性資料 No. 原体-31)

試験機関：バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1992年5月21日

検体の純度：

供試生物：Bor:NMRI 系マウス、1群雌雄各5匹、試験開始時8~12週齢、
体重30~44g

試験方法：検体をコーン油に溶解し、5000mg/kgを1回腹腔内投与し16、24、48時間後屠殺し、大腿骨骨髓を採取し、Schmidの方法により骨髓標本作製した。

陰性対照はコーン油を、陽性対照にはシクロホスファミドを同様に腹腔内投与し、24時間後に屠殺した。

各標本につき以下の項目を鏡検した。

1000個の多染性赤血球における正染性赤血球数の割合。

1000個の多染性赤血球における小核を有する多染性赤血球の出現頻度。

用量設定根拠；

評価は小核を有する多染性赤血球数が統計学的に有意に増加した場合を陽性と判断した。

試験結果：結果を下表に示した。

試験群 (mg/kg)	算定した多染性 赤血球総数	1000個の多染性 赤血球あたりの 正染性赤血球数	小核を有する細胞数	
			1000個の正染性 赤血球あたり	1000個の多染性 赤血球あたり
陰性対照群	10000	726±196	1.1±1.1	2.1±1.3
検体 16時間屠殺	10000	1512±518	1.0±0.8	2.2±1.3
検体 24時間屠殺	10000	922±245	1.0±1.0	1.9±1.4
検体 48時間屠殺	10000	1867*±684	1.6±1.2	1.3±0.9
陽性対照群 シクロホスファミド 20mg/kg	10000	581±168	0.9±1.6	19.1*±5.7

*: Wilcoxonの順位和検定で有意差 (p<0.01) あり

死亡例は認められず、一般症状として鎮静、粗毛、よろめき歩行、けいれん、閉眼及び下痢が認められた。

雌雄間に差は認められなかったので雌雄の結果をまとめて評価した。5000mg/kg 群及び陰性対照群では小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、統計学的に有意な変化はなかった。小核を有する細胞の出現頻度は、陰性対照群では 2.1/1000、検体投与群では 16、24、48 時間後の屠殺でそれぞれ 2.2/1000、1.9/1000 及び 1.3/1000 であった。これらの頻度は陽性の結果を意味するものではなかった。

また、検体投与群において多染性赤血球に対する正染性赤血球の割合が 48 時間で有意に増加した。しかし、この変化に対する毒性学的な意味は明らかではなかった。

陽性対照薬剤のシクロホスファミドでは小核を有する多染性赤血球の有意な増加 (19.1/1000) が認められた。小核を有する正染性赤血球数は投与群と陽性対照群とも有意な増加を認めなかった。

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た。

(14) 生体機能への影響に関する試験 カルプロパミドにおける薬理試験

(毒性資料 No. 原体-32)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1995年7月24日

検体の純度：

供試動物：雌雄マウス(ICR系)、雄ラット(SD系)、雄ウサギ(日本白色種)

試験方法：検体は を用いて懸濁混和して調製した。

投与方法は経口投与とし、投与前は前夜より絶食させた。検体の投与量は5000mg/kgを基準として公比約3で、1~3濃度を設定した。投与容量は対照群と最高投与群で20mL/kg、その他の投与群で10mL/kgとした。

1. 中枢神経系に対する作用

1) マウスの一般行動

試験動物：ICRマウス、4週齢、1群雌雄各3匹

方法 検体0、500、1500及び5000mg/kgを経口投与し投与後30分、1、3、6時間、1日及び2日目にIrwin法に従い一般行動の観察を行った。

結果 5000mg/kg雌雄は投与後30分から洗顔行動及び反応性の低下を示したが、3時間以内にそれらの症状は消失した。5000mg/kgの雄1匹は1日後に症状が悪化し体姿勢の異常、振せん及びよろめき歩行等がみられたが、2日後には回復傾向を示した。500及び1500mg/kgでは明らかな一般行動の変化は認められなかった。

2) ウサギの一般行動

試験動物：日本白色ウサギ、9週齢、1群雄3匹

方法 検体0、500、1500及び5000mg/kgを経口投与し投与後30分、1、3、6時間、1日及び2日目にIrwin法に従い一般行動の観察を行った。

結果 5000mg/kgでは投与30分後から行動性の抑制、刺激反応の低下等を認めたが1日後には消失した。500、1500mg/kgでは明らかな一般行動の変化は認められなかった。

3) ウサギの体温

試験動物：日本白色ウサギ、9週齢、1群雄3匹

方法 検体 0、500、1500 及び 5000mg/kg を経口投与し投与後 30 分、1、3、6 時間、1 日及び 2 日目にサーミスタ型温度計を用いて直腸温を測定した。

結果 1500mg/kg では投与後 30 分から 1 時間、5000mg/kg では投与後 30 分から 6 時間に軽度な体温低下（平均で 1℃以内）がみられた。500mg/kg では明らかな変化は認められなかった。

2. 呼吸・循環器系に対する作用

1) 無麻酔のウサギの呼吸数・心拍数

試験動物：日本白色ウサギ、9週齢、1群雄3匹

方法 検体 0、500、1500 及び 5000mg/kg を経口投与し投与後 30 分、1、3、6 時間、1 日及び 2 日目に胸部の動きから呼吸数を、聴診で心拍数を測定した。

結果 呼吸数では 5000mg/kg で投与後 1 時間から 6 時間で明らかな増加が認められた。心拍数は 5000mg/kg で投与後 30 分から 1 時間に明らかな増加がみられ、投与後 1 日でも増加が認められた。

2) 麻酔のウサギの呼吸・血圧・心拍・心電図

試験動物：日本白色ウサギ、9週齢、1群雄3匹

方法 ウレタン麻酔下（1.5g/kg 皮下投与）で胸部に呼吸ピックアップを取り付け呼吸運動を、頸動脈に装着した圧トランスデューサーを介して血圧を、四肢に電極を取り付け第 I 誘導心電図をポリグラフに記録した。安定した状態を確認後、検体 0、5000mg/kg を経口投与し、以後連続して 6 時間記録した。

結果 呼吸抑制が 5000mg/kg で 3 匹のうち 1 匹に、4 から 6 時間に観察された。しかし、対照群を含む全例で呼吸深度の増大がみられておりこの呼吸抑制は、検体投与に起因した変化ではなく麻酔深度に関連した抑制と考えられた。血圧は 5000mg/kg で 2 時間から 6 時間に軽度に下降したが、対照群でも同様であった。心電図には検体の作用は認められなかった。

3. 自律神経系に対する作用

1) ウサギの瞳孔

試験動物：日本白色ウサギ、9週齢、1群雄3匹

方法 検体 0、500、1500 及び 5000mg/kg を経口投与し投与後 30 分、1、3、6 時間、1 日及び 2 日目に瞳孔径をノギスで測定した。

結果 いずれの投与群でも瞳孔に対して明らかな作用は認められなかった。

4. 体性神経系に及ぼす影響

1) 麻酔下のラットの坐骨神経刺激による腓腹筋収縮

試験動物：SD ラット、6 週齢、1 群雄 3 匹

方法 検体 0、5000mg/kg の経口投与直後にウレタン麻酔を行い（1.0g/kg 腹腔内投与）、大腿部で坐骨神経を露出し刺激電極を装着した。次に腓腹筋を半分剥離し、その収縮を張力トランスデューサーによりポリグラフに記録した。

結果 5000mg/kg では明らかな作用は認められなかった。

2) ラットの筋弛緩

試験動物：SD ラット、6 週齢、1 群雄 5 匹

方法 検体 0、500、1500 及び 5000mg/kg を経口投与し投与後 30 分、1、3、6 時間及び 1 日目に、25～50 度まで可変の傾斜板を用い動物が滑り落ちる限界角度を測定した。

結果 全投与群で投与の影響は認められなかった。

5. 消化管に及ぼす影響

1) 麻酔下のウサギの生体位腸管

試験動物：日本白色ウサギ、9 週齢、1 群雄 3 匹

方法 ウレタン麻酔下（1.0g/kg 腹腔内投与）で腸管内にバルーンを挿入し、圧トランスデューサーに接続し、腸管運動をポリグラフに記録した。安定した状態を確認後、検体 0、5000mg/kg を経口投与し、以後連続して 6 時間記録した。

結果 5000mg/kg では明らかな作用は認められなかった。

2) ラットの炭末輸送能

試験動物：SD ラット、6 週齢、1 群雄 5 匹

方法 検体 0、500、1500 及び 5000mg/kg を経口投与し投与後 3 及び 24 時間に 10%炭末液 (1mL/100g 体重) を経口投与し、その 30 分後に動物を屠殺し、全小腸を摘出し、全長及び炭末移動距離を測定し、輸送率を求めた。

結果 いずれの投与群とも作用を示さなかった。

6. 腎機能に及ぼす影響

1) ラットの尿排泄

試験動物：SD ラット、6 週齢、1 群雄 5 匹

方法 採尿前に 2.5mL/100g の生理食塩水を経口投与した。検体 500、1500 及び 5000mg/kg を経口投与し、その直後及び投与後 1 日に 4 時間の尿を各々採取した。尿量、外観、比重、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- を測定した。尿試験紙を用いて pH、潜血、糖、蛋白、ケトン体、ビリルビン、亜硝酸塩及びウロビリノーゲンを測定した。

結果 5000mg/kg で Na^+ の増加と pH の上昇が認められた。pH は翌日には低下が認められた。

7. 血液に及ぼす影響

1) ラットでの血液の溶血性

試験動物：SD ラット、6 週齢、1 群雄 5 匹

方法 検体 0、500、1500 及び 5000mg/kg を経口投与し投与後 3 時間及び 1 日後に腹部大動脈より採血した。のリン酸緩衝液加食塩水溶液 5mL に、各々血液を加え遠心分離後の上清の吸光度を測定することにより、溶血率を測定した。

結果 いずれの投与群とも溶血作用を示さなかった。

2) ラットの血液凝固

方法 検体 0、500、1500 及び 5000mg/kg を経口投与し投与後、3 時間及び 1 日後に腹部大動脈より採血した。クエン酸ソーダを加え血漿を分離してプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

結果 血液凝固系に対して全投与群は明らかな作用を示さなかった。1500mg/kg では、1 日後の測定で活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長がみられた。しかし、この延長は用量依存性のない偶発的変化であり、検体投与による影響とはみなされなかった。

以上の結果から、1500mg/kg では体温の下降、5000mg/kg では行動性の抑制、体温下降及び呼吸・循環系の一過性の亢進が認められた。500mg/kg では各生体機能に変化は認められなかったことから、検体は中枢神経系に対して抑制的な作用は有してはいるが、この薬理作用を示すのに 1500mg/kg 以上という高用量を必要とするものであった。

生体の機能に及ぼす影響に関する試験の総括表

項目 (試験動物)		投与経路 [溶媒]*	投与量 mg/kg	動物数 群	無作用量 mg/kg	作用量 mg/kg	結果の概要
中枢 神経 系	マウスの一般行動 (Irwin法)	経口	0, 500, 1500, 5000	♂♀各3	1500	5000	反応性の低下等
	ウサギ一般行動 (Irwin法)	経口	0, 500, 1500, 5000	♂3	1500	5000	反応性の低下等
	ウサギの体温 直腸温	経口	0, 500, 1500, 5000	♂3	500	1500	一過性の下降
呼吸 ・ 循環 系	無麻酔ウサギの 呼吸数・心拍数	経口	0, 500, 1500, 5000	♂3	1500	5000	一過性の増加
	麻酔ウサギの呼吸・ 血圧・心拍数	経口 (麻酔)	0, 5000	♂3	5000	-	-
	麻酔ウサギの心電図	経口 (麻酔)	0, 5000	♂3	5000	-	-
自律 神経 系	ウサギの瞳孔	経口	0, 500, 1500, 5000	♂3	5000	-	-
体性 神経 系	ラットの腓腹筋収縮	経口 (麻酔)	0, 5000	♂3	5000	-	-
	ラットの筋弛緩 傾斜板法	経口	0, 500, 1500, 5000	♂5	5000	-	-
消化 管	麻酔ウサギの 生体位腸管	経口 (麻酔)	0, 5000	♂3	5000	-	-
	ラットの炭末輸送能	経口	0, 500, 1500, 5000	♂5	5000	-	-
腎 機能	ラットの尿排泄	経口	0, 500, 1500, 5000	♂5	1500	5000	pHの上昇と下降、 Na ⁺ の増加
血液	ラットの溶血	経口	0, 500, 1500, 5000	♂5	5000	-	-
	ラットの血液凝固時間	経口	0, 500, 1500, 5000	♂5	5000	-	-

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(15) その他

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップ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バイエルクロップ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バイエルクロップ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バイエルクロップ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バイエルクロップ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バイエルクロップ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バイエルクロップ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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 原体代謝物を用いた試験成績

(1) のマウスを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 代謝物-1)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年5月30日

検体の純度：

供試動物：ICR系 (Crj:CD-1) マウス、試験開始時5週齢、1群雌雄各5匹
体重 雄;21~25g、雌;16~20g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解しポリエチレングリコール400を加えて調製した。投与前日の夕方から絶食させ胃ゾンデを用いて強制単回経口投与した。投与容量は、体重10g当たり0.1mLとした。

観察・検査項目：一般症状について検体投与日は頻繁に、その後毎日1回以上14日間観察した。体重を投与直前、投与後7日及び14日目に測定した。死亡動物及び観察終了時の生存動物はエーテル麻酔下で放血して、屠殺後剖検した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀ 2960、3850、5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♂♀ >5000
死亡開始時間及び終了時間	♂ 1日~3日 ♀ 1日~2日
症状発現時間及び消失時間	♂ 8分~1日 ♀ 4分~1日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂ 2960 ♀ 2960
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂ 2960 ♀ 2960

死亡例は、雄で投与後1日から3日、雌で投与後1日から2日に認められた。中毒症状は雌雄共に鎮静、歩行異常、閉眼、呼吸異常、ふるえなどで投与後1時間以内にほとんどの動物で発現し、1日以内に消失した。生存例の体重は、雌雄共に順調な増加傾向を示した。剖検では死亡例に肝臓の肥大、退色及び小葉構造の明瞭化が、生存例に肝臓の肥大及び紋理明瞭が認められた。これらは検体に起因した変化と考えられた。

は、カルプロパミドの代謝物の1種のアルコール体[III]である。

(2) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(毒性資料 No. 代謝物-2)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社

安全性評価研究部 [GLP 対応]

報告書作成年：1994年3月16日

検体の純度：

試験方法：プレインキュベーション法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) の4株及びトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli*) の1株を用い、フェノバルビタールと5,6-ベンゾフラボンで酵素誘導したラット肝から調製した薬物代謝酵素系の非存在下及び存在下でAmesらの方法により変異原性を検定した。

各濃度とも3プレートを用い2回行った。復帰変異コロニー数が2倍以上で用量相関性を示した場合、陽性と判定した。

用量設定根拠：

陽性対照としてS-9mixの非存在下では、

(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF2)

アジ化ナトリウム (NaN_3)、9-aminoacridine (9-AA)、

S-9mixの存在下では、2-aminoanthracene (2-AA) を用いた。

結果及び考察：次頁に結果の表を示す。

2回の試験とも代謝活性化の有無にかかわらず溶媒対照の復帰変異コロニー数の2倍以上で、用量相関性のある増加ほどの菌株においても認められなかった。

陽性対照として用いたAF-2、 NaN_3 、9-AA、2-AAでは溶媒対照と比較して顕著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、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発性は有しないものと判断された。

は、カルプロパミドの代謝物の1種のアルコール体[Ⅲ]である。

復帰変異試験成績 (第1回目)

(平均値 ; n=3)

薬物	μg/プレート	S-9Mix 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	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	0	-	161	13	13	17	9
検体	39.1	-	150	13	10	18	7
	78.1	-	162	11	14	16	9
	156.3	-	159	14	15	16	9
	312.5	-	146	11	13	14	8
	625	-	150	11	14	17	8
	1250	-	0*	0*	11*	0*	0*
	2500	-	N	N	**	N	N
	5000	-	N	N	**	N	N
対照 (DMSO)	0	+	147	14	16	34	10
検体	39.1	+	145	13	19	30	10
	78.1	+	154	13	18	33	10
	156.3	+	150	15	19	36	12
	312.5	+	143	14	16	38	10
	625	+	154	17	17	35	9
	1250	+	61*	0*	15*	17*	0*
	2500	+	N	N	**	N	N
	5000	+	N	N	**	N	N
陽性対照							
AF-2	0.01	-	741		150		
NaN ₃	0.5	-		253			
AF-2	0.1	-				298	
9-AA	80.0	-					802
2-AA	1.0	+	673				
2-AA	2.0	+		191			91
2-AA	10.0	+			705		
2-AA	0.5	+				231	

N : 試験実施せず

* : 生育阻害 ** : 著しい生育阻害

AF-2 : (2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN₃ : アジ化ナトリウム、

9-AA : 9-aminoacridine、

2-AA : 2-aminoanthracene

復帰変異試験成績 (第2回目)

(平均値 ; n=3)

薬物	µg/プレート	S-9Mix 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	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	0	-	129	14	19	19	11
検体	39.1	-	138	14	21	19	10
	78.1	-	127	11	19	17	10
	156.3	-	133	10	22	19	10
	312.5	-	121	12	20	19	11
	625	-	124	10	17	18	11
	1250	-	1*	0*	16*	0*	0*
対照 (DMSO)	0	+	127	10	22	31	12
検体	39.1	+	131	10	22	33	11
	78.1	+	147	12	20	34	13
	156.3	+	133	11	23	34	13
	312.5	+	118	13	26	31	13
	625	+	134	11	19	38	11
	1250	+	49*	0*	13*	16*	0*
陽性対照							
AF-2	0.01	-	566		133		
NaN ₃	0.5	-		256			
AF-2	0.1	-				223	
9-AA	80.0	-					737
2-AA	1.0	+	546				
2-AA	2.0	+		191			86
2-AA	10.0	+			685		
2-AA	0.5	+				230	

* : 生育阻害

AF-2 : (2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN₃ : アジ化ナトリウム、

9-AA : 9-aminoacridine、

2-AA : 2-aminoanthracene

3. 製剤毒性

(1) 15%フロアブルのラットを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-1)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年8月3日

検体：ウィンフロアブル

組成 カルプロパミド原体 15.0%

鉍物質微粉、界面活性剂等 85.0%

供試動物：SD系雌雄ラット、1群雌雄各5匹、試験開始時7週齢

体重 雄189~193g、雌147~156g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体は蒸留水で調製し、5000mg/kgを強制経口投与した。

投与容量は、体重100g当たり1mLとした。

観察・検査項目：投与日は頻繁にその後毎日1回以上注意深く14日間観察した。

体重を投与直前、投与後7日及び14日目に測定した。

試験終了時の全生存動物について剖検した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀ >5000
死亡開始時間及び終了時間	—
症状発現時間及び消失時間	—
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀： 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀： 5000

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。体重変化は認められなかった。剖検では雌雄共に異常は認められなかった。

(2) 15%フロアブルのマウスを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-2)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年8月10日

検体：ウィンフロアブル

組成 カルプロパミド原体 15.0%
鉍物質微粉、界面活性剤等 85.0%

供試動物：ICR系 (Crj:CD-1) マウス、1群雌雄各5匹、試験開始時5週齢
体重 雄21~25g、雌17~21g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体は蒸留水で調製し、5000mg/kgを強制経口投与した。
投与容量は、体重10g当たり0.1mLとした。

観察・検査項目：投与日は頻繁にその後毎日1回以上注意深く14日間観察した。
体重を投与直前、投与後7日及び14日目に測定した。
試験終了時の全生存動物について剖検した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀ >5000
死亡開始時間及び終了時間	—
症状発現時間及び消失時間	—
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ : 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ : 5000

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。体重変化は認められなかった。剖検では雌雄共に異常は認められなかった。

(3) 15%フロアブルのラットにおける急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-3)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年8月10日

検体：ウィンフロアブル

組成 カルプロパミド原体 15.0%
鉍物質微粉、界面活性剤等 85.0%

供試動物：SD系 (Crj:CD) ラット、1群雌雄各5匹、試験開始時7週齢

体重 雄204~223g、雌160~174g

観察期間：14日間観察

試験方法：検体をそのまま使用した。投与前日に動物の背部中央を約4×5cmの広さで剪毛した。処理部位をガーゼで覆い絆創膏で24時間固定した。投与容量は体重100g当たり0.2mLとした。処理後24時間目に処理部位を微温湯で洗浄した。

観察・検査項目：検体処理日は頻繁にその後毎日1回以上注意深く14日間観察した。また塗布部位の皮膚の状態を観察した。体重を処理直前、処理後7日及び14日目に測定した。終了時の生存動物について屠殺剖検した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mL/kg)	♂♀ 2
LD ₅₀ (mL/kg)	♂♀ >2
死亡開始時間及び終了時間	—
症状発現時間及び消失時間	—
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mL/kg)	♂♀： 2
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mL/kg)	♂♀： 2

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。処理部位に発赤が見られ、皮膚に対する刺激性が認められた。この皮膚症状は投与後2日には消失した。体重の影響は認められなかった。剖検では雌雄共に異常は認められなかった。

(4) 15%フロアブルのラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-4)

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2)③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

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

(5) 15%フロアブルのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-5)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年9月14日

検体：ウィンフロアブル
組成 カルプロパミド原体 15.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 85.0%

供試動物：ウサギ・日本白色種 (Kb1:JW)、1群雄6匹、試験開始時11週齢
投与前日体重 2.22~2.48kg

試験期間：7日間観察

試験方法：投与1日前に動物の背部から横腹部にかけて剃毛した。投与部位として検体原液、1500倍希釈液及び無処理の3部位を設け、3つの適用部位の順序は個体毎に変えた。検体及び1500倍希釈液の0.5mLを各ガーゼパッチ(6cm²)に塗布し、貼布した。無処理部位にはパッチのみを貼布した。これらを閉塞性包帯で固定、4時間暴露した。暴露終了時にガーゼパッチを取り除き残存した検体を蒸留水で清拭した。

観察項目：パッチ除去後60分、24、48、72時間及び7日に紅斑/痂皮の形成と浮腫の有無についてDraizeの評点法(最高評点は紅斑・痂皮4、浮腫4)に従って採点した。観察は1日1回行い、投与前日及び投与後6日に体重測定を行った。

刺激性の評価：適用終了後の各判定時間において、(1)紅斑と痂皮の形成、(2)浮腫の形成についての個体毎の評点から、各平均評点、また、各個体の一次刺激性指数(P. I. I)を

$$\left\{ \frac{\text{紅斑と浮腫に関する評点の和}}{2} \right\}$$

で算出し、平均P. I. Iを求め、その値から下記の評価基準で評価した。

評価基準	平均P, I, I
刺激性なし	0.0~0.19
軽微刺激性	0.2~0.99
軽度刺激性	1.0~1.99
中程度刺激性	2.0~2.99
重度刺激性	3.0~4.0

試験結果：観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

検体原液では2例に軽微な紅斑及び浮腫を認めたが、処理後7日には皮膚反応は認められなかった。

1500倍希釈液及び無処理部位では皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、ウィンフロアブル、15%フロアブルはウサギの皮膚に対し軽微な刺激性、1500倍希釈液は刺激性がないものと思われる。

検体原液

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間				
			60分	24時間	48時間	72時間	7日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	0
	浮腫	4	1	1	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	1	1	0	0
	浮腫	4	0	1	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	1	2	2	1	0
	浮腫	24	1	2	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.17	0.33	0.33	0.17	0
	浮腫	4	0.17	0.33	0	0	0

1500倍希釈液

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間				
			60分	24時間	48時間	72時間	7日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0

(6) 15%フロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-6)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年9月14日

検体：ウィンフロアブル

組成 カルプロパミド原体 15.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 85.0%

供試動物：ウサギ・日本白色種 (Kb1:JW) 雄、1群雄6匹、非洗眼群3匹、

試験開始時10週齢

投与前日体重 2.14~2.44kg

観察期間：7日間観察

試験方法：9匹の動物の左下眼瞼結膜嚢内に検体0.1mLをそのまま滴下し、約1秒間両眼瞼を軽く合わせ保持した。

3匹は処理後2~3分に生理食塩水で洗眼し洗眼群とし、残りの6匹はそのままにして非洗眼群とした。

更に別の6匹に1500倍希釈液0.1mLを同様に処理し、洗眼は行わなかった。いずれの群も右目を対照とした。

観察項目：処理直前、処理後1、24、48、72時間、及び7日に角膜、虹彩、結膜及び分泌物の刺激性変化を観察し、「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、59農蚕第4200号」の判定基準に従って採点した。

なお、角膜の上皮欠損の有無を確認するために、投与24時間後から上皮欠損が消失するまでフルオレセインを用いて角膜を検査した。

中毒症状を毎日1回、7日間観察し体重測定を投与前日と1週間後に行った。

眼に対する刺激性の程度の分類については、以下に示す分類基準に従った。

分類基準	軽微刺激性	軽度刺激性	中程度刺激性	重度刺激性	腐食性 (重度な眼障害の危険性)
症状	一次刺激性指数(P. I. I)				
角膜混濁	0.2~0.99	1.00~1.99	2.00~2.99		≥3.0
虹彩の充血、 光に対する反応 3匹使用の場合	0.2~0.49 —	0.5~0.99 —	1.00~1.50 1.00~1.99		>1.5 =2.0
結膜の発赤	0.4~0.99	1.00~2.49	≥2.5		—
結膜の浮腫	0.4~0.99	1.00~1.99	≥2.0		—
					その他明らかな組織破壊 (壊死)
症状持続期間	—	24時間以上 7日以内	24時間以上 14日以内	21日以内	21日以上

試験結果：一次刺激性指数(P. I. I.)を下表に、刺激性変化の採点を次表に示した。原液非洗眼群では、処理後24時間に角膜混濁の程度が1.0、虹彩の充血が0.17、結膜の発赤が2.0、結膜浮腫が1.17であった。これらの刺激反応はその後、時間の経過と共に軽減し、投与後7日には消失した。洗眼群では、投与後24時間に角膜混濁の程度が1.0、虹彩の充血が0.33、結膜の発赤が1.33、結膜浮腫が1.0であった。これらの刺激反応は、その後の時間の経過と共に軽減し、投与後7日には消失した。1500倍希釈液では、全動物、各項目において何ら異常は認められなかった。中毒症状は各群共に認められず、体重も順調な増加傾向を示した。

以上の結果から、ウインフロアブル、15%フロアブルはウサギの眼粘膜に対し軽度の眼刺激性があるものと思われる。洗眼群では結膜の発赤、浮腫は非洗眼群よりわずかに小さかったものの、角膜や虹彩の結果は非洗眼群とほぼ同じであり、明らかな洗眼効果は得られなかった。

一方、1500倍希釈液はウサギの眼粘膜に対し刺激性がないものと思われた。

原液

項目		最高 評点	処理後時間							
			直前	1時間	24時間#	48時間#	72時間#	7日		
非洗眼群	1	角膜混濁	程度	4	0	0	1	0	0	0
			面積	4	0	0	1	0	0	0
			欠損 [®]	4	-	-	1	0	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	1	2	1	0	0
			浮腫	4	0	1	1	0	0	0
			分泌物	3	0	2	1	1	0	0
非洗眼群	2	角膜混濁	程度	4	0	0	1	1	0	0
			面積	4	0	0	1	1	0	0
			欠損 [®]	4	-	-	1	1	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	1	2	1	1	0
			浮腫	4	0	1	1	0	0	0
			分泌物	3	0	1	1	1	0	0
非洗眼群	3	角膜混濁	程度	4	0	0	1	0	0	0
			面積	4	0	0	1	0	0	0
			欠損 [®]	4	0	-	1	0	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	2	2	1	1	0
			浮腫	4	-	2	1	0	0	0
			分泌物	3	0	1	1	1	0	0
非洗眼群	4	角膜混濁	程度	4	0	0	1	0	0	0
			面積	4	0	0	1	0	0	0
			欠損 [®]	4	0	-	1	0	-	-
		虹彩		2	0		0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	2	2	1	0	0
			浮腫	4	0	1	1	0	0	0
			分泌物	3	0	2	1	1	0	0

項目			最高 評点	処理後時間						
				直前	1時間	24時間	48時間	72時間	7日	
非洗眼群	5	角膜 混濁	程度	4	0	0	1	1	0	0
			面積	4	0	0	3	2	0	0
			欠損 [®]	4	-	-	1	1	0	-
	虹彩		2	0	0	1	2	0	0	
	結膜	発赤	3	0	1	2	2	2	0	
		浮腫	4	0	2	2	1	1	0	
		分泌物	3	0	2	2	1	1	0	
非洗眼群	6	角膜 混濁	程度	4	0	0	1	1	0	0
			面積	4	0	0	2	1	0	0
			欠損 [®]	4	-	-	1	1	0	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	1	2	1	1	0	
		浮腫	4	0	2	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	2	2	1	1	0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	1.0	0.67	0.33	0	
		面積	4	0	0	1.67	0.67	0.33	0	
		欠損 [®]	4	-	-	1.0	0.67	0.33	0	
	虹彩		2	0	0	0.33	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	1.33	1.33	1.0	0.67	0	
		浮腫	4	0	1.0	1.0	0.67	0	0	
		分泌物	3	0	1.33	1.33	1.0	0.33	0	

®：上皮欠損、フルオレセイン染色により検査

-：検査せず

1500倍希釈液

項目		最高 評点	処理後時間							
			直前	1時間	24時間	48時間	72時間	7日		
非洗眼群	1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			欠損 [®]	4	-	-	-	-	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0
非洗眼群	2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			欠損 [®]	4	-	-	-	-	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	-	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0
非洗眼群	3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			欠損 [®]	4	0	-	-	-	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	-	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0
非洗眼群	4	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			欠損 [®]	4	0	-	-	-	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

項目			最高 評点	処理後時間						
				直前	1時間	24時間	48時間	72時間	7日	
非 洗 眼 群	5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			欠損 ^②	4	-	-	-	-	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	
非 洗 眼 群	6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			欠損 ^②	4	-	-	-	-	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	

②：上皮欠損、フルオレセイン染色により検査

-：検査せず

原液の刺激性:一次刺激性指数(P. I. I.)

群	項目		最高 評点	判定時間					
				直前	1時間	24時間	48時間	72時間	7日
無洗 眼群	角膜 混濁	程度	[4]	0	0	1.0	0.5	0	0
		範囲	[4]	0	0	1.5	0.67	0	0
		上皮欠損 [@]	[4]	-	-	1.0	0.5	-	0
	虹彩 [#]	[2]	0	0	0.17	0	0	0	
	結膜	発赤	[3]	0	1.33	2.0	1.17	0.83	0
		浮腫	[4]	0	1.5	1.17	0.17	0.17	0
分泌物		[3]	0	1.67	1.67	0.67	0.33	0	
洗 ^{*2} 眼群	角膜 混濁	程度	[4]	0	0	1.0	0.67	0.33	0
		範囲	[4]	0	0	1.67	0.67	0.33	0
		上皮欠損 [@]	[4]	-	-	1.0	0.67	0.33	0
	虹彩	[2]	0	0	0.33	0	0	-	
	結膜	発赤	[3]	0	1.33	1.33	1.0	0.67	0
		浮腫	[4]	0	1.0	1.0	0.67	0	0
分泌物		[3]	0	1.33	1.33	1.0	0.33	0	

*1: 6匹の平均、*2: 3匹の平均、@: フルオレセイン染色により検査、-: 検査せず

1500倍希釈液の刺激性:一次刺激性指数(P. I. I.)

群	項目		最高 評点	判定時間				
				直前	1時間	24時間	48時間	72時間
無洗 眼群	角膜 混濁	程度	[4]	0	0	0	0	0
		範囲	[4]	0	0	0	0	0
		上皮欠損 [@]	[4]	-	-	0	-	-
	虹彩	[2]	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	[3]	0	0	0	0	0
		浮腫	[4]	0	0	0	0	0
分泌物		[3]	0	0	0	0	0	

*1: 6匹の平均、@: フルオレセイン染色により検査、-: 検査せず

(7) 15%フロアブルのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(毒性資料 No. 製剤-7)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年9月14日

検体：ウィンフロアブル

組成	カルプロパミド原体	15.0%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	85.0%

供試動物：Hartley系 (Crj:Hartley) 雌モルモット、1群10匹 (体重 282~327g)

観察期間：約5週間

試験方法：(Buehler法)

投与量設定根拠：

感 作：試験の開始前日に毛刈りした腹側部皮膚に、感作試料0.5mLを6時間、7日間隔で3回閉塞貼布した。

惹 起：最終感作後2週間目に全動物の反対側腹部皮膚に各所定濃度惹起試料液0.05mLをパッチ用フィンチャンパーに塗布し、24時間閉塞貼布した。

観察項目：惹起後24及び48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。以下の判定基準に従った。

判定	炎症の程度	点数*
—	: 変化なし	0
+1	: 明らかな紅斑	1.0
+2	: 発赤+浮腫又は強い紅斑	2.0
+3	: 発赤+浮腫+出血, 水疱, 丘疹または膿疱	3.0

*;0-非炎症、1.0~3.0-刺激又はアレルギー反応

試験結果：結果を下表に示した。

群			動物数	除去後 24 時間					除去後 48 時間					陽性率 (%)	
				評点					評点					24h	48h
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
陰性 対照群	蒸留水	0.01%	9 ²⁾	9	0	0	0	0/9	9	0	0	0	0/9	0	0
		0.1%		9	0	0	0	0/9	9	0	0	0	0/9	0	0
		1.0% ¹⁾		8	0	0	0	0/8	9	0	0	0	0/9	0	0
		10%		9	0	0	0	0/9	9	0	0	0	0/9	0	0
試験群	100%検体	0.01% ¹⁾	10	9	0	0	0	0/9	10	0	0	0	0/10	0	0
		0.1% ¹⁾		9	0	0	0	0/9	10	0	0	0	0/10	0	0
		1.0% ¹⁾		8	1	0	0	1/9	8	2	0	0	2/10	11	20
		10%		4	4	2	0	6/10	6	4	0	0	4/10	60	40

1)：1例はテープによる損傷のため、貼布除去後の評価はできなかった。

2)：1例は外観及び皮膚所見に異常は認められなかったが、体重減少が著しかったため、対象の評価からはずした。

試験群の1.0及び10%惹起濃度において、貼布除去24時間では各1及び6例、48時間では各2及び4例に評点1から2の皮膚反応が認められた。

陰性対照群では、全惹起濃度において皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、ウィンフロアブル、15%フロアブルはモルモットに対して感作性を有すると判断された。

陽性対照として用いたDNCBのBuehler法による試験結果を次に示す。

群			動物数	除去後24時間				除去後48時間				計		陽性率 (%)	
				評点				評点				24h	48h	24h	48h
				0	1	2	3	0	1	2	3				
感作群	0.1%	0.001 (%)	9	1	0	0	10	0	0	0	1/10	0/10	10	0	
		0.005	8	2	0	0	8	2	0	0	2/10	2/10	20	20	
		0.01	3	6	1	0	7	3	0	0	7/10	3/10	70	30	
非感作群	0.1%	0.001	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	0	0	
		0.005	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	0	0	
		0.01	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	0	0	

感作濃度（6時間閉塞貼布濃度）：0.1%

陽性対照物質であるDNCBは明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認された。

(8) 4%粒剤のラットにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-8)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年12月22日

検体：ウィン箱粒剤

組成 カルプロパミド原体 4.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 96.0%

供試動物：SD系 (Crj:CD) 雌雄ラット、1群雌雄各5匹、試験開始時7週齢、
体重 雄192~209g、雌144~162g

観察期間：14日間観察

試験方法：検体は摩砕後、蒸留水で調製した。

投与前日の夕方から絶食させたラットに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。投与容量は体重100g当たり2mLとした。

観察・検査項目：検体投与日は頻繁にその後毎日1回以上注意深く14日間観察した。
体重は投与直前、投与後7日及び14日目に測定した。

観察終了時の生存動物はエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♂♀ >5000
死亡開始時間及び終了時間	—
症状発現時間及び消失時間	—
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。体重変化は雌雄共に認められなかった。剖検では雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。

(9) 4%粒剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-9)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年12月22日

検体：ウィン箱粒剤
組成 カルプロパミド原体 4.0%
鉍物質微粉、界面活性剤等 96.0%

供試動物：ICR系 (Crj:CD-1) 雌雄マウス、1群雌雄各5匹、試験開始時5週齢、
体重 雄21~24g、雌17~20g

観察期間：14日間観察

試験方法：検体は摩砕後、蒸留水で調製した。

投与前日の夕方から絶食させたマウスに胃ゾンデを用いて強制的に
単回経口投与した。投与容量は体重10g当たり0.2mLとした。

観察・検査項目：検体投与日は頻繁にその後毎日1回以上注意深く14日間観察し
た。体重は検体投与直前、投与後7日及び14日目に測定した。

観察終了時の生存動物はエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♂♀ >5000
死亡開始時間及び終了時間	—
症状発現時間及び消失時間	—
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀ 5000

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。体重変化は認められ
なかった。剖検では、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかつ
た。

(10) 4%粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-10)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年11月18日

検体：ウィン箱粒剤

組成 カルプロパミド原体 4.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 96.0%

供試動物：SD系 (Crj:CD) 雌雄ラット、1群雌雄各5匹、試験開始時7週齢、
体重 雄210~222g、雌170~185g

観察期間：14日間観察

試験方法：検体は摩砕後、蒸留水で調製した。

投与前日に動物の背部中央を約4×5cmの広さで剪毛した。

投与容量は、体重100g当たり0.5mLとし、適用部位をガーゼとスポンジで覆い、外科用絆創膏で24時間固定した。処理後24時間に適用部位を微温湯で洗浄した。

観察・検査項目：検体投与日は頻繁にその後毎日1回以上注意深く14日間観察した。

また塗布部位の皮膚の状態を観察した。

体重は検体投与直前、投与後7日及び14日目に測定した。

観察終了時の生存動物はエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

試験結果：

投与方法 (mg/kg)	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀ : 2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♂♀ : >2000
死亡開始時間及び終了時間	—
症状発現時間及び消失時間	—
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀ 2000

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。体重変化は認められなかった。塗布部位の皮膚に刺激症状は認められなかった。

剖検では、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。

(11) 4%粒剤のラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-11)

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2)③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

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

(12) 4%箱粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-12)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年11月18日

検体：ウィン箱粒剤

組成 カルプロパミド原体 4.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 96.0%

供試動物：ウサギ・日本白色種 (KBL:JW) 雄、1群6匹、試験開始時10週齢、
投与前日体重 2.32~2.61kg

観察期間：72時間観察

試験方法：投与1日前に動物の背部及び横腹部を剃毛し、検体、蒸留水及び無処理の3
部位を設けた。検体適用量は0.5gとし、あらかじめ粉状にして処理時に皮膚
とよく接触させるため蒸留水0.3mLを用いて湿らせ、これをガーゼパッ
チ上(約6cm²)に塗布し、貼布した。また、蒸留水部位には蒸留水0.5mL
を同様につけたガーゼパッチを、無処理部位にはパッチのみを貼布した。
これらを閉塞性包帯で固定し、4時間暴露した。暴露終了時に、ガーゼパ
ッチを取り除き、適用部位に残存した検体を蒸留水で清拭した。
1日1回観察し、体重測定は投与前日及び投与後72時間に行った。

観察項目：パッチ除去後60分、24、48及び72時間に紅斑/痂皮の形成及び浮腫につい
てDraizeの評点法(最高評点は紅斑・痂皮4、浮腫4)に従って採点した。

刺激性の評価：適用終了後の各判定時間において、(1)紅斑と痂皮の形成、(2)浮腫の
形成についての個体毎の評点から、各平均評点、また、各個体の一次刺激
性指数(P. I. I)を

$$\left\{ \frac{\text{紅斑と浮腫に関する評点の和}}{2} \right\}$$

で算出し、平均P. I. Iを求め、その値から下記の評価基準で評価した。

評価基準	平均P, I, I
刺激性なし	0.0~0.19
軽微刺激性	0.2~0.99
軽度刺激性	1.0~1.99
中程度刺激性	2.0~2.99
重度刺激性	3.0~4.0

試験結果：観察した刺激性変化を次表に示す。

動物番号	項目	最高 評点	処理後時間			
			60分	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

いずれの判定時においても6例全例に皮膚反応は認められなかった。
 検体に起因する中毒症状は認められず、体重は順調な増加傾向を示した。

以上の結果から、ウィン箱粒剤、4%粒剤はウサギの皮膚に対し刺激性はないもの
 と思われる。

(13) 4%箱粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-13)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年11月18日

検体：ウィン箱粒剤

組成 カルプロパミド原体 4.0%
鉍物質微粉、界面活性剤等 96.0%

供試動物：ウサギ・日本白色種 (Kb1:JW) 雄 非洗眼群6匹、洗眼群3匹、

試験開始時10週齢、

投与前日体重 2.10~2.29kg

観察期間：7日間観察

試験方法：9匹の動物の左下眼瞼結膜嚢内に摩砕した検体の0.1gをそのまま滴下し、約1秒間両眼瞼を軽く合わせ保持した。

3匹は処理後2~3分に生理食塩水で洗眼し洗眼群とし、残りの6匹はそのままにして非洗眼群とした。

いずれの群も反対側眼を対照とし、非洗眼群では無処理、洗眼群では洗眼のみを実施した。

観察項目：検体投与直前、投与後1、24、48、72及び7日に角膜、虹彩、結膜及び分泌物の刺激性変化を観察し、「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、59農蚕第4200号」の判定基準に従って採点した。

なお、角膜の上皮欠損の有無を確認するために、投与24時間後から上皮欠損が消失するまでフルオレセインを用いて角膜を検査した。

中毒症状を毎日1回観察し、体重測定を投与前日と1週間後に行った。

眼に対する刺激性の程度のカテゴリについては、以下に示す分類基準に従った。

分類基準	軽微刺激性	軽度刺激性	中程度刺激性	重度刺激性	腐食性 (重度な眼障害の危険性)
症状	一次刺激性指数 (P. I. I)				
角膜混濁	0.2~0.99	1.00~1.99	2.00~2.99		≥3.0
虹彩の充血、 光に対する反応 3匹使用の場合	0.2~0.49	0.5~0.99	1.00~1.50		>1.5
	—	—	1.00~1.99		=2.0
結膜の発赤	0.4~0.99	1.00~2.49	≥2.5		—
結膜の浮腫	0.4~0.99	1.00~1.99	≥2.0		—
					その他明らかな組織破壊 (壊死)
症状持続期間	—	24時間以上 7日以内	24時間以上 14日以内	21日以内	21日以上

試験結果：反応結果を次表に示した。

非洗眼群では、各評価対象項目共に投与後24時間に認められ、角膜混濁の程度が0.5、虹彩の充血が0.33、結膜の発赤が1.67、結膜浮腫が0.17であった。これらの刺激反応はその後、時間の経過と共に軽減し、投与後7日には消失した。

一方、洗眼群も投与後24時間に認められ、角膜混濁の程度が0.33、結膜の発赤が1.0であった。また、結膜の浮腫については、24時間以降反応を認めず、虹彩ではいずれの検査時期も全例に反応は認められなかった。

投与後72時間では全ての反応が消失した。

検体に起因する中毒症状は各群共に認められず、体重も順調な増加傾向を示した。

以上の結果から、ウィン箱粒剤、4%粒剤はウサギの眼粘膜に対し軽度の眼刺激性があるものと思われる。洗眼による刺激反応の明らかな軽減が認められた。

項目		最高 評点	処理後時間							
			直前	1時間	24時間 [#]	48時間 [#]	72時間 [#]	7日		
非 洗 眼 群	1	角膜 混濁	程度	4	0	0	1	0	0	0
			面積	4	0	0	1	0	0	0
			欠損 [®]	4	-	-	1	0	-	-
	虹彩		2	0	0	1	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	1	2	1	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	1	0	0	0	0	
非 洗 眼 群	2	角膜 混濁	程度	4	0	0	1	1	1	0
			面積	4	0	0	1	1	1	0
			欠損 [®]	4	-	-	1	1	1	0
	虹彩		2	0	1	1	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	2	2	1	1	0	
		浮腫	4	0	2	2	0	0	0	
		分泌物	3	0	2	1	0	0	0	
非 洗 眼 群	3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			欠損 [®]	4	0	-	0	-	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	2	1	1	0	0	
		浮腫	4	-	2	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	2	0	0	0	0	
非 洗 眼 群	4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			欠損 [®]	4	0	-	0	-	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	2	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	1	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	1	0	0	0	0	

項目			最高 評点	処理後時間						
				直前	1時間	24時間#	48時間#	72時間#	7日	
非 洗 眼 群	5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			欠損 [®]	4	-	-	0	-	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	2	2	1	1	0	
		浮腫	4	0	2	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	3	0	0	0	0	
非 洗 眼 群	6	角膜 混濁	程度	4	0	0	1	0	0	0
			面積	4	0	0	1	0	0	0
			欠損 [®]	4	-	-	1	0	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	2	2	1	1	0	
		浮腫	4	0	2	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	2	0	0	0	0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0.33	0	0	-	
		面積	4	0	0	0.33	0	0	-	
		欠損 [®]	4	-	-	0.33	0	-	-	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	-	
	結膜	発赤	3	0	1.33	1.0	0.33	0	-	
		浮腫	4	0	1.33	0	0	0	-	
		分泌物	3	0	1.33	0	0	0	-	

® : 上皮欠損、フルオレセイン染色により検査

- : 検査せず

刺激性：一次刺激性指数(P. I. I.)

群	項目	最高 評点	判定時間						
			直前	1時間	24時間	48時間	72時間	7日	
無洗眼群*1	角膜	混濁程度	[4]	0	0	0.5	0.17	0.17	0
		混濁範囲	[4]	0	0	0.5	0.17	0.17	0
		上皮欠損 [®]	[4]	-	-	0.5	0.17	0.17	0
	虹彩		[2]	0	0.17	0.33	0	0	0
	結膜	発赤	[3]	0	1.83	1.67	0.83	0	0
		浮腫	[4]	0	1.5	0.17	0	-	0
		分泌物	[3]	0	1.83	0.17	0	0	0
洗眼群*2	角膜	混濁程度	[4]	0	0	0.33	0	0	
		混濁範囲	[4]	0	0	0.33	0	0	
		上皮欠損 [®]	[4]	-	-	0.33	0	0	
	虹彩		[2]	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	[3]	0	1.33	1.0	0.33	0	
		浮腫	[4]	0	0.33	0	0	0	
		分泌物	[3]	0	0.33	0	0	0	

*1：6匹の平均、 *2：3匹の平均、 @：フルオレセイン染色により検査
-：検査せず

(14) 4%箱粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(毒性資料 No. 製剤-14)

試験機関：日本バイエルアグロケム株式会社
安全性評価研究部

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年12月22日

検体：ウィン箱粒剤

組成 カルプロパミド原体 4.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 96.0%

供試動物：Hartley系 (Crj:Hartley) 雌モルモット、1群10匹、体重 295～339g

観察期間：約5週間

試験方法：(Buehler法)

投与量設定根拠：

感 作：試験開始前日に毛刈りした横腹部皮膚に、感作試料0.5gを6時間、7日間隔で3回閉塞貼布した。

惹 起：最終感作後2週間目に全動物の反対側腹部皮膚に各所定濃度惹起試料液0.05mLをパッチ用フィンチャンバーに塗布し、24時間の閉塞貼布した。

観察項目：惹起除去後24及び48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。以下の判定基準に従った。

判定	炎症の程度	点数*
—	: 変化なし	0
+1	: 明らかな紅斑	1.0
+2	: 発赤+浮腫又は強い紅斑	2.0
+3	: 発赤+浮腫+出血, 水疱, 丘疹または膿疱	3.0

*;0-非炎症、1.0～3.0-刺激又はアレルギー反応

試験結果：結果を下表に示した。

群			動物数	除去後 24 時間					除去後 48 時間					陽性率 (%)	
				評点					評点						
	感作	惹起		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	24h	48h
陰性 対照群	蒸留水	5%	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		10%		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		50%		9	1	0	0	1/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		100%		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	10	0
試験群	100%検体	5%	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		10%		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		50%		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		100%		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

試験群の動物は、全惹起濃度において皮膚反応は認められなかった。
貼布除去後24時間目に陰性対照群の50%濃度で1例に紅斑が認められたが、48時間目では認められなかった。

陰性対照群では、全惹起濃度において皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、ウィン箱粒剤、4%粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

陽性対照として用いたDNCBのBuehler法による試験結果を次に示す。

群			動物数	除去後24時間				除去後48時間				計		陽性率 (%)	
				評点				評点							
	感作	惹起		0	1	2	3	0	1	2	3	24h	48h	24h	48h
感作群	0.1%	0.001 (%)	10	9	1	0	0	10	0	0	0	1/10	0/10	10	0
		0.005		8	2	0	0	8	2	0	0	2/10	2/10	20	20
		0.01		3	6	1	0	7	3	0	0	7/10	3/10	70	30
非感作群	0.1%	0.001	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	0	0
		0.005		10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	0	0
		0.01		10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	0	0

感作濃度 (6時間閉塞貼布濃度) : 0.1%

陽性対照物質であるDNCBは明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認された。

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>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等 期間	試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
1	動物体内運命試験	ラット 72時間 ①③④ 48時間②	¹⁴ C 標識化合物 投与： ①経口投与 1mg/kg単回 1mg/kg反復* 20mg/kg単回 各群♂♀4・5匹 ②経口投与 1mg/kg単回 ♂15匹(各採取時に5匹) ③経口投与 1mg/kg単回 ♂5匹 ④十二指腸内投与 1mg/kg単回 ♂4匹 *非標識化合物を1日1回14日間投与後、標識化合物を15日目に1回投与	<u>血漿中濃度</u> ① Pmax=0.063-0.32 Tmax=2.99-8.68時間 T _{1/2} (α相)=3.96-6.58時間 T _{1/2} (β相)=30.11-74.49時間 <u>吸収率</u> ④ ♂約76% <u>排泄(72時間後)</u> <u>経口投与</u> ① 呼気 ♂<0.01% (1mg/kg単回) 糞 ♂80-93%、♀68-80% 尿 ♂10-11%、♀14-21% 体内残留量(胃・腸管を除く) ♂0.89-1.06%、♀0.49-0.58% <u>十二指腸内投与</u> ④ 胆汁 ♂71% 糞 ♂22% 尿 ♂5% 体内残留量(胃・腸管を除く) ♂0.43% <u>臓器・組織中濃度</u> ② 投与8時間後の相対濃度は、肝臓で約1.23、脂肪で約0.76、腎臓で約0.47、血漿で約0.35、肺で約0.16であり、他の臓器・組織では0.15未満であった。 <u>代謝</u> ①②④ <u>主成分(非抱合体と抱合体の含量)</u> 糞： 親化合物[I]、 [II]、 [III] 尿： [II]、 [III]、 [V] 胆汁： [II]、 [III] <u>全身オートラジオグラフィ</u> ③ 投与放射能は体内に広く分布し、胃・腸管内、肝臓、腎臓、血液中に比較的多く分布した。特定の臓器・組織に蓄積する傾向は認められなかった。	日本バイエルファーマ(株) 結城中央研究所 (1995年)	代 -7

資料 No.	試験の種類	供試動植物等期間	試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
2	植物体内運命試験	稲(幼苗) 14日① 10日②	¹⁴ C 標識化合物 ①水耕液処理 (水耕液濃度 6.66mg/L) ②塗布処理 (5.5 μg又は1.1 μg/葉)	<u>水耕液処理①</u> 処理放射能は速やかに植物体内へ吸収され、全体へ移行した。植物地上部における主な残留成分は親化合物[I]で、代謝物として [II]、 [III]、 [III] の [V]が検出された。いずれの代謝物も処理14日後に最も多く認められ、[III]は回収放射エネルギーの6.7%、[III]の は1.4%、[II]は1.7%、[V]は0.8%であった。 <u>塗布処理②</u> 処理部位以外の地上部及び根部への放射能の移行は極めて少なく、処理部位に認められた放射能多くは表面洗浄液に回収された。植物地上部(処理部位)における主な残留成分は親化合物[I]で、回収放射エネルギーの94%以上残存した。代謝物として[II]、[III]、[III] 及び [V]が認められ、その生成量はいずれも回収放射エネルギーの<1%であった。	日本バ ^イ エル ^グ ロム(株) 結城中央研究所 (1995年)	代 -32
3	植物体内運命試験	稲 青刈り 67日① 収穫期 115日①② 122日③	¹⁴ C 標識化合物 ①0.4kg a.i./ha 植穴処理 ②1.6kg a.i./ha 植穴処理 ③83.3kg a.i./ha 土壌混和処理 (代謝物の同定用)	<u>残留量(ppm)及び分布(処理量に対する%)</u> ① 青刈り 0.556ppm、7.36% 稲わら 1.632ppm、7.44% 玄米 0.012ppm、0.05% <u>代謝①</u> 青刈り、稲わら及び玄米のいずれにおいても主な残留成分は親化合物[I]で、アルカリ抽出後の回収放射能を合わせると、青刈りで回収放射エネルギーの62.7%、稲わらで56.5%、玄米で56.2%であった。いずれの試料においても主な代謝物は [III]で、青刈りではアルカリ抽出により [III]が回収放射エネルギーの4.1%、[III]のグルコース抱合体が1.5%、 [III] が5.1%、その後のアルカリ抽出により [III]が0.3%回収され、稲わらではそれぞれ3.1%、3.0%、3.5%、0.2%認められた。また、玄米では [III]が3.8%、 [III] が1.2%、 [III] が0.7% 認められた。その他の代謝物として [II]及び [V]が検出されたが、いずれも回収放射エネルギーの2.2%以下であった。	日本バ ^イ エル ^グ ロム(株) 結城中央研究所 (1995年)	代 -37

資料 No.	試験の種類	供試動植物等 期間	試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
4	好氣的湛 水土壤中 運命試験	沖積土壤 32週①② 火山灰土 壤 32週①②	フェニル-U- ¹⁴ C標識化 合物 ①0.4mg/kg処理 ②4mg/kg処理 (代謝物の同定用) 28°C	推定半減期① 沖積土壤：120日 火山灰土壤：222日 代謝① 試験終了時に親化合物[I]は処理放 射エネルギーの32.3% (沖積土壤) 及び 48.3% (火山灰土壤) 残存した。二酸 化炭素が比較的多く認められ、その 生成量は25.4% (沖積土壤) 及び 12.1% (火山灰土壤) であった。その 他には [V]が16週後に最大 3.9% (沖積土壤) 及び2.4% (火山灰 土壤) 認められた。	日本ハ イェル グロム (株) 結城中央研 究所 (1995年)	代 -44
F1	好氣的土 壤中運命 試験	沖積土壤 6週① 火山灰土 壤 6週① 14週②	フェニル-U- ¹⁴ C標識化 合物 ①0.58mg/kg処理 ②0.50mg/kg処理 28°C	推定半減期② 火山灰土壤：約240日 代謝 ② 試験終了時に親化合物[I]は74.9%残 存した。その他には二酸化炭素が 0.8%、未同定成分が最大5.1% (14週 後)、未抽出残渣が最大19.7% (14 週後) 認められた。	日本ハ イェル グロム (株) 結城中央研 究所 (1999年)	代 -51
8	加水分解 運命試験	pH4、7、9 緩衝液 5日	フェニル-U- ¹⁴ C標識化 合物 1mg/L (アセトリル0.5%) 50±0.1°C	推定半減期 pH4 >1年 pH7 >1年 pH9 >1年 (25°C外挿値) いずれのpHにおいても分解物は認め られず、親化合物[I]は安定であつ た。	日本ハ イェル グロム (株) 結城中央研 究所 (1995年)	代 -53
6	水中光分 解運命試 験	滅菌純水 河川水(鬼 怒川) 15日	フェニル-U- ¹⁴ C標識化 合物 1mg/L (アセトリル0.3%) 25±1°C キラング 連続照射 36-38W/m ² (310- 400nm)	推定半減期 滅菌純水 >150日 河川水 約42日 純水において親化合物[I]は安定で あり、試験終了時に処理放射エネルギー の96.4%残存した。 河川水では、試験終了時に親化合物 [I]は76.6%残存した。分解物として [VII]が2.0%、 [VIII]が5.1%、 二酸化炭素が3.1%検出された。	日本ハ イェル グロム (株) 結城中央研 究所 (1995年)	代 -55

資料 No.	試験の種類	供試動植物等 期間	試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
7	水中光分解運命試験	河川水(鬼怒川、田川) 12日 水田水 12日 フミン酸(10、50、100ppm)水溶液 7日	フェニル-U- ¹⁴ C標識化合物 河川水及び水田水 0.4mg/L (アセトリル0.5%) フミン酸水溶液 1mg/L (アセトリル0.4%) 25±1℃ キノンランプ 連続照射 42-43W/m ² (310-400nm)	推定半減期： 河川水(鬼怒川) 21.7日 河川水(田川) 25.4日 水田水 44.3日 フミン酸(10ppm)水溶液 80.4日 フミン酸(50ppm)水溶液 20.0日 フミン酸(100ppm)水溶液 12.0日	日本バイエル グロム (株) 結城中央研究所 (1995年)	代 -59
5	土壌吸着性	4種類の水田土壌 48時間	フェニル-U- ¹⁴ C標識化合物 0.012、0.06、 0.3、1.5 mg/L 25℃	K = 8.95~42.9 Koc' = 574~1412	日本バイエル グロム (株) 結城中央研究所 (1994年)	代 -62
F2	生物濃縮性	コイ 取り込み期間： 2、14、28、42及び 56日間 排泄期間：7日間	原体 (96.3%) 試験濃度(mg/L)： 0.007、0.070	BCF _{ss} ： 62.9 (試験濃度 0.007mg/L) 64.2 (試験濃度 0.070 mg/L) 平均値：63.6	日本バイエル グロム (株) 結城中央研究所 (1993年)	代 -64

<代謝分解物一覧>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
[I]	親化合物	カルプロパミド KTU3616	(1RS,3SR)-2,2-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド (1RS,3SR)-2,2-dichloro-N-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]-1-ethyl-3-methylcyclopropanecarboxamide	
[II]	動物 植物	YRC2616		
[III]	動物 植物	YRC1790		
[IV]	動物			
[V]	動物 植物 土壌	YRC1736		
[VI]	動物			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
[VII]	水			
[VIII]	水			
[II]-	動物	[II]の 抱合体		
[III]-	動物	[III]の 抱合体		
[III]-	動物	[III]の 抱合体		
[III]-	植物	[III]の 抱合体		
[III]-	動物 植物	[III]の		
[IV]-	動物	[IV]の 抱合体		
[IV]-	動物	[IV]の 抱合体		