

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性／催奇形性併合試験

(資料 25)

試験機関

報告書作成年 1975 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物

ウイスター系ラット

繁殖試験として 1 群雄 15 匹、雌 30 匹、

開始時体重 雄 40～64 g、雌 39～65 g

離乳児動物を用いた 4 週間投与試験 F<sub>3b</sub> 児動物 1 群 雄雌各 10 匹

催奇形性試験 F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代親動物 1 群 雄 5 匹、雌 10 匹

投与期間

<繁殖試験>

P 親世代：離乳時から 2 回目交配の児動物の離乳時まで投与(1 群雄 15 匹、雌 30 匹)。

F<sub>1b</sub> 親世代及び F<sub>2b</sub> 親世代：離乳時から 2 回目交配の児動物の離乳時まで投与

(1 群雄 10 匹、雌 20 匹、ただし催奇形性試験に供した雄 5 匹、雌 10 匹についても同様に投与したため、1 回目交配時までの結果には 1 群雄 15 匹、雌 30 匹を記載)。

<F<sub>3b</sub> 児動物を用いた 4 週間の投与試験> 離乳時から 4 週間投与(1 群雄 10 匹、雌 10 匹)。

<催奇形性試験> 催奇形性試験群として、P、F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub> 親世代の対照群及び 100 ppm 投与群の雄 5 匹、雌 10 匹を対象に離乳時から 2 回目の交配の妊娠 20 日目まで投与し、帝王切開した。

投与方法

以下の濃度で混餌投与を行った。飼料は 2 週間に一度調製した。

繁殖試験 0、10 及び 100 ppm

F<sub>3b</sub> 児動物を用いた 4 週間の投与試験 0、10 及び 100 ppm

催奇形性試験 0、10 及び 100 ppm

申請者注：報告書中には繁殖試験と同様に投与したとのみ記載されているが、結果には 0 及び 100 ppm 群のみ含まれていることから、10ppm 群は設定しなかったものと考えられる。

用量設定根拠

#### 方法及び観察・検査項目

<繁殖試験> 交配・調整・選抜・及び観察・検査項目：概要を次々頁の表にまとめた。

親動物 (全ての P 世代、F<sub>1b</sub> 世代、F<sub>2b</sub> 世代)

一般状態及び死亡率

全投与期間中に全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

体重変化 投与開始から 0、2、4、6、8、10、12 及び 20 週時の体重を測定した。

申請者注：繁殖試験では摂餌量を測定していないので検体摂取量は不明である。

交配及び妊娠の確認 投与開始から 12 及び 20 週目に雄 1 匹に対して雌 2 匹の割合で同居させ、交配させた。交尾の確認は膣スメア中の精子の観察によった。妊娠の確認は出産をもって行った。

受胎率 交尾雌動物数、妊娠母動物数に基づき妊娠率を算出した。

$$\text{受胎率} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交尾した動物数}} \times 100$$

吸収率 全ての母動物は第 2 産児動物の離乳後に屠殺し、子宮の着床数を観察した。

$$\text{吸収率} = \frac{\text{着床数} - \text{生存出産仔数}}{\text{生存出産仔数}} \times 100$$

児動物の観察 全ての親世代の分娩時に同腹児数、児動物の生後 1、10 及び 20 日の体重及び死亡率を出した。また F<sub>2b</sub> 世代、F<sub>3a</sub> 世代、F<sub>3b</sub> 世代児動物についてのみ児動物の性比、外表奇形の有無も検査した。

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本農薬株式会社にある。

<F<sub>3b</sub> 児動物を用いた 4 週間の投与試験> 1 群雄 10 匹、雌 10 匹

一般状態及び死亡率 全例について 4 週間毎日一般状態及び生死を観察した。

体重変化 離乳時から 4 週間、毎週体重を測定した。

摂餌量 離乳時から 1~4 週間の摂餌量を測定した。

検体摂取量 摂餌量及び投与濃度から 1 日あたりの平均検体摂取量を算出した。

肉眼的病理検査 4 週間後に全生存動物を対象として、剖検し肉眼的病理検査を行った。

臓器重量 全動物の心臓、腎臓、肝臓、脾臓、脳、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺、副腎の各臓器の重量を測定し、また対体重比も算出した。

病理組織学的検査 全動物を対象に、重量測定臓器のほか、肺、気管、唾液腺、膀胱、骨格筋、胸部大動脈、食道、子宮、胃腸管系（6 部位）、膵臓、腋窩及び腸管膜リンパ節について、病理標本を作成し検鏡した。

<催奇形性試験> P、F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub> 世代の離乳時から帝王切開予定日である交配後 20 日まで 0、100 ppm 投与した。1 群 雄 5 匹、雌 10 匹

母動物；

一般状態及び生死 毎日観察した。

交配 離乳後投与開始から 12 及び 20 週に雄 1 匹に対して雌 2 匹の割合で同居させ、交配させた。交尾の確認は膣スミア中の精子の観察によった。精子が検出された日を妊娠 0 日とした。

子宮内観察 妊娠 20 日に母体を断頭により屠殺し、卵巣及び子宮を摘出し、卵巣及び胎児を摘出した後の子宮重量、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、胚吸収数及び胎児吸収数を検査した。吸収部位は胎盤のみがみられる場合は「胚吸収」、胎盤と胎児組織がみられるときは「胎児吸収」と分類した。

着床前及び着床後の死亡は以下の値を計算した。

$$\text{着床前死亡率} = \frac{\text{黄体数} - \text{着床数}}{\text{黄体数}} \times 100 (\%)$$

$$\text{着床後死亡率} = \frac{\text{着床数} - \text{生存胎仔数}}{\text{着床数}} \times 100 (\%)$$

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本農薬株式会社にある。

生存胎児 胎児体重を測定し、肉眼的な異常及び性別を観察した。また胎児の2/3は内臓の異常の有無を、1/3は骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。当該部位の未化骨あるいは化骨不全の割合は次の式にて表した。

$$\frac{\text{未化骨あるいは化骨不全をもつ骨の数}}{\text{検査した骨の全数}} \times 100 (\%)$$

試験方法の概要

世代	期間 (週間)	作業手順	観察・検査項目
P	生育 第1回目交配 12週目 第2回目交配 20週目		一般状態、死亡率及び体重測定
	交配 (3週間)	F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub> を得るため 12 及び 20 週目に交配	
	妊娠 (3週間) 出産----- 哺育 (3週間) 離乳	妊娠は出産にて確認  出産後 1 日目に同腹児が 8 匹以上の腹は無作為に 8 匹に調製。  F <sub>1a</sub> 群は全て離乳時に廃棄  2次交配から得た 10 ppm を除く各投与群の雄 5 匹、雌 10 匹を<催奇形性試験>に使用。  継代用の各群雄 15 匹、雌 30 匹を各腹から無作為に選抜。	出産状況の観察  妊娠率、同腹児数、性別、児奇形率、児の 1、10 及び 20 日後の体重及び死亡率の測定。  第 2 産児が離乳後母獣を屠殺し、子宮の着床数を測定。
F <sub>1</sub>	生育 交配 (3週)	┌ (P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3週)		
	出産----- 哺育 (3週) 離乳-----	F <sub>1b</sub> から F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub> を得る  (P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)  (F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
F <sub>2</sub>	生育 交配 (3週)	┌ (P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3週)		
	出産----- 哺育 (3週) 離乳 生育 (4週間)	F <sub>2b</sub> から F <sub>3a</sub> 、F <sub>3b</sub> を得る  (P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
F <sub>3</sub>	<F <sub>3b</sub> 児動物を用いた 4 週間の投与試験>として使用		一般状態、死亡率、体重、摂餌量を測定。  4 週間後、解剖し臓器重量を測定及び肉眼的病理検査、病理組織学的検査を行った。

## 試験結果

### <繁殖試験>

F<sub>1b</sub> の 1 回目交配における 10 及び 100 ppm 投与群で同腹児数が、対照群に比べて有意に低下したが、2 回目交配及びその他の世代の交配では認められず、毒性学的に意味のない変化と考えられた。児動物の死亡率の増加が、F<sub>1a</sub> 世代児動物の 10 ppm 以上の群で生後 10 日及び 20 日に、F<sub>2a</sub> 世代児動物の 100 ppm 投与群の生後 10 日及び 20 日に認められた。また F<sub>3a</sub> 世代児動物の 10 ppm 投与群で生後 20 日に、及び F<sub>3b</sub> 世代児動物の 100 ppm 投与群で生後 10 日に認められた。しかしこれら以外の世代には対照群との間に差が認められないか、又は対照群より低い死亡率を示す例もあり、偶発的な変化と判断した。

結果の概要を次表に示す。

試験結果 <繁殖試験>

世代		親：P（第1回交配） 児動物：F <sub>1a</sub>			親：P（第2回交配） 児動物：F <sub>1b</sub>			親：F <sub>1b</sub> （第1回交配） 児動物：F <sub>2a</sub>			親：F <sub>1b</sub> （第2回交配） 児動物：F <sub>2b</sub>			親：F <sub>2b</sub> （第1回交配） 児動物：F <sub>3a</sub>			親：F <sub>2b</sub> （第2回交配） 児動物：F <sub>3b</sub>			
投与群（ppm）		対照	10	100	対照	10	100	対照	10	100	対照	10	100	対照	10	100	対照	10	100	
親動物	一般状態・体重	投与の影響は認められなかった。																		
	死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	交配雌数		30	30	30	20	20	20	30	30	30	20	20	20	30	30	30	20	20	18
妊娠率（%）		97	93	93	95	100	100	97	100	90	95	95	90	97	100	100	100	90	83	
児動物	同腹児数		9.2	9.4	9.9	9.8	10.5	11.3	10.6	9.0↓	9.1↓	10.0	10.6	9.8	9.7	9.6	9.3	9.9	9.9	10.1
	出産時性比	雄（%）	—			—			—			47	48	40	53	48	52	49	47	47
		雌（%）	—			—			—			53	52	60	47	52	48	51	53	53
	体重（%）	1日	6.6	6.4	6.5	6.8	6.8	6.4	6.5	6.5	6.6	6.0	6.5	6.6	6.3	6.7	6.5	6.0	6.0	6.4
		10日	21.4	21.6	21.8	22.9	23.5	21.9	20.1	20.7	20.8	20.1	19.8	20.5	18.4	19.6	18.1	21.1	20.8	20.8
		20日	41.8	41.1	41.1	43.8	45.0	43.3	37.0	38.8	38.6	38.9	39.4	38.1	35.0	37.8	34.3	42.0	40.0	41.6
	死亡率（g）	1日	1.1	0.8	3.0	3.2	0.5	0.4	4.5	3.0	3.4	0.5	2.0	4.5	0.8	0.3	1.1	2.0	1.2	3.3
	10日	0.5	8.3↑	8.4↑	0.0	0.0	0.0	6.5	11.8	12.4↑	11.9	5.8	13.2	14.6	21.3	7.2↓	3.3	5.3	10.0↑	
	20日	1.9	8.8↑	14.9↑	0.7	0.7	0.6	7.4	12.3	13.4↑	11.9	9.4	19.4	16.6	24.9↑	11.5	4.6	5.3	10.9	
出産時奇形*率（%）		—			—			—			0	0.6*	0	0.7*	0.7*	0	0	0	0	
吸収指数		—			1.10	1.06	1.06	—			1.10	1.17	1.11	検査不能			1.14	1.15	1.11	

↓↑：P<0.05    ↓⇕：P<0.01    ↓↑↑：P<0.001    t検定    — 検査せず

\*：申請者注；出産時に認められた奇形は報告書本文に計5例とあるのみで個々の所見の内容については記載がない。この奇形率は総児動物を母数とした%と考えられることから、発生頻度はF<sub>2b</sub>10ppm児動物で1例、F<sub>3a</sub>0ppm児動物、及びF<sub>3a</sub>10ppm児動物でいずれも2例と考えられる。

<F<sub>3b</sub> 児動物を用いた 4 週間の投与試験>

結果の概要を以下に示す。

性 別		雄			雌		
投与群 (ppm)		対照	10	100	対照	10	100
1 群動物数		10	10	10	10	10	10
一般状態・死亡		死亡はなく、投与の影響は認められなかった。					
摂餌量		投与の影響は認められなかった。					
平均検体摂取量 (mg/kg)		0	0.83	8.69	0	0.94	9.09
体 重	投与 1 週後		↑110	↑114		↑111	↑114
	投与 2 週後		↑109	↑111			↑110
	投与 3 週後			↑110			
	剖検時			↑109			↑108
臓 器 重 量	肝臓 (対体重比)						↓91
	精巣 (対体重比)			↓90			
	胸腺 (対体重比)			↑116			
	甲状腺 (対体重比)					↑122	
肉眼的病理検査		投与の影響は認められなかった。					
病理組織学的検査		投与の影響は認められなかった。					

↓↑ : P<0.05 t 検定

雌の 100 ppm 投与群において、肝臓重量の対体重比の若干の減少及び雄の 100 ppm 投与群の胸腺の対体重比の増加が認められたが、これらの変化は一方の性のみに認められた事であり、これらの臓器に検体投与に関連した組織病理学的変化が認められないので、これらの所見は毒物学的重要性は少ないものと考えられる。10 ppm 投与群の雌の甲状腺重量の対体重比の増加は用量相関性がなく検体投与の影響とは考えられない。また、100 ppm 投与群の雄の精巣の対体重比の若干の減少は、100 ppm 投与群の体重が対照群に比べて重いことに起因する相対的な変化であり、検体投与の影響とは考えられない。



<催奇形性試験> 結果の概要を以下に示す。

世 代		P		F <sub>1b</sub>		F <sub>2b</sub>			
投 与 群 (ppm)		対照	100	対照	100	対照	100		
親 動 物	交配させた雌数	10	10	10	10	10	9		
	妊娠雌数	9	9	9	4	8	8		
	一般状態・死亡数	死亡あるいは一般状態の変化なし。							
	着 床 所 見	生存胎児をもつ腹数	9	9	9	4	8	8	
		生存胎児総数	90	118	86	45	84	93	
		1腹平均生存胎児数	10	13	10	11	11	12	
		着床前死亡率 (%)	11	16	17	9	12	9	
		着床後死亡率 (%)	17	9	19	8	12	18	
		平均黄体数	13	14	15	14	13	13	
		1腹平均着床数	12	13	11	13	12	12	
		1腹平均胚吸収数	2	1	2	1	1	0.3	
		1腹平均胎児吸収数	0	0	0	0	0	0	
	1腹平均死亡胎児数	0	0	0.1	0	0	0.3		
	臓器 重量	卵巣実重量 (g)	0.10	0.21	0.12	0.14	0.10	0.11	
子宮実重量 (g) \$		4.80	6.26↑	3.28	3.75	4.13	5.20↑		
胎 児 動 物	胎児総数	90	118	86	45	84	93		
	胎児体重 (g) 腹ごとの平均	3.61	3.81	3.77	3.69	4.98	5.02		
	外 表 所 見 #	検査胎児数	90	118	86	45	84	93	
		外表異常をもつ腹数	0	0	0	2	1	0	
		皮下出血	0	0	0	1	0	0	
		停留精巣 片側性	0	0	0	1	0	0	
		水頭症	0	0	0	0	1	0	
	内 臓 所 見	検査胎児数	64	85	61	33	58	64	
		内臓異常をもつ胎児数	8	5	12	7	3	3	
		内臓異常胎児をもつ腹数	6	4	8	3	3	3	
		水腎症	片側*	3/2	3/3	8/5	5/3	1/1	2/2
			両側*	3/2	1/1	0/0	1/1	1/1	1/1
		水尿管*	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
		停留精巣 片側性*	1/1	0/0	2/2	1/1	0/0	0/0	
左精巣無形成*		1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		
水頭症*		1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0		
皮下出血*	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0			

↓↑: P<0.05    ↓◇: P<0.01    ↓↑: P<0.001    t検定 \* =胎児数/腹数

\$ 補正重量(胎児及び羊水を除いた)。

# 報告書原文の胎児内臓所見個別(appendix to table 9 p.93~)から、該当する所見を申請者が抽出した。

<催奇形性試験> 結果つづき

		世 代		P		F <sub>1b</sub>		F <sub>2b</sub>		
		投 与 群 (ppm)		対照	100	対照	100	対照	100	
胎 児 動 物	骨格所見	検査胎児数		26	33	25	12	26	29	
		骨格異常をもつ胎児数		3	11	4	3	2	1	
		骨格異常をもつ胎児を有する腹数		3	6	3	3	2	1	
		化骨核の2分	胸椎	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	
			頭蓋骨	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	
			胸骨	0/0	2/2	2/2	2/2	0/0	0/0	
		頭蓋骨 形の異常		2/2	3/1	0/0	0/0	0/0	0/0	
		胸骨の位置異常		1/1	9/6 <sup>↑</sup>	3/2	1/1	1/1	1/1	
		未化骨#	前肢	中手 (%)	30	34	25	23	20	20
				指節 (%)	59	70 <sup>↑</sup>	59	59	44	44
			後肢	中足 (%)	19	22	22	18	7	3
				指節 (%)	70	71	67	73	63	60
			頸椎椎体 (%)		48	58	42	40	10	2 <sup>↓</sup>
			胸骨分節 (%)		2	0	4	7	0	0
			頭蓋骨 (%)		0.4	0	0	0	0	0
		化骨不全#	前肢	中手 (%)	12	7	12	11	15	16
				指節 (%)	25	23	23	23	13	14
			後肢	中足 (%)	0	0	0.4	3 <sup>↑</sup>	13	17
指節 (%)	28			27	23	30 <sup>↑</sup>	10	10		
頸椎椎体 (%)			26	27	39	27 <sup>↓</sup>	68	29 <sup>↓</sup>		
胸骨分節 (%)			6	9	10	14	3	2		
頭蓋骨 (%)			2	2	6	7	0	0		

↓↑ : P<0.05      ↓↑ : P<0.01      ↓↑ : P<0.001      t検定 \* =胎児数/腹数

$$\#(\%) = \frac{\text{未化骨あるいは化骨不全をもつ骨の数}}{\text{検査した骨の全数}} \times 100 (\%)$$

F<sub>1b</sub> の 100 ppm 投与群において妊娠数が少なかったが、P 及び F<sub>2b</sub> の妊娠数が正常であるので、検体投与による影響とは考えられない。P の 100 ppm 投与群の胎児で前肢指節の未化骨、F<sub>1b</sub> の 100 ppm 投与群の胎児で後肢の中足及び指節の化骨不全に有意差が認められたが、これらの差は骨の発達段階で正常の変異と思われ、さらに対照群の3世代の間でも化骨の程度に広い変動を示しているので検体投与による影響とは考えられない。P の 100 ppm 投与群の胎児で胸骨分節の位置異常に有意差が認められたが、F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub> の投与群には認められず、検体投与によるものとは考えられない。

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本農薬株式会社にある。

以上の結果により、3世代にわたってMIPC原体を飼料中に混入してラットに投与した場合、最高投与濃度 100 ppm においても繁殖能に対して何ら影響を認めなかった。

F<sub>3b</sub> 群のラットに関する 4 週間の投与試験においても何らの影響を認めなかった。

又、本剤を 3 世代の妊娠ラットに投与したとき、最高投与濃度 100 ppm においても母体に何ら影響もなく、又胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

申請者注：無毒性量は雌雄とも 100 ppm と考える。報告書では検体摂取量の記載が無く、また、摂餌量が測定されていないことから検体摂取量の算定は困難である。しかし、三菱化学工業株式会社作成の旧抄録には雄 8.69 mg/kg/日、雌 9.09 mg/kg/日と記載されており、それに従った。

2) ラットにおける催奇形性試験

(資料 26)

試験機関

報告書作成年 1973 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物

ウイスター系ラット、1 群 雌 20 匹 (体重 155~212 g)

投与期間

妊娠 6 日~16 日までの 11 日間

投与方法

検体を 0、200、600、1800 ppm の濃度で飼料に混入し、妊娠 6 日から 16 日までの 11 日間毎日自由摂取させた。雄 1 匹に対し雌 4 匹を同居させ、毎日膣スメアを観察し、精子が確認された日を妊娠 0 日とした。

観察・検査項目

親動物

一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0 日と 20 日に体重を測定した。飼料摂取量は妊娠 6 日から 16 日まで測定した。

妊娠 20 日に母体を帝王切開し、卵巣及び子宮を摘出し、黄体数、着床数及び生存胎児数を検査した。

生存胎児

体重、性別及び外形異常を観察した。各同腹児群の 1/3 は骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査し残りの 2/3 は内臓検査のためにブアン固定を行った。

当該部位の未化骨あるいは化骨不全の割合は次の式にて表した。

$$\frac{\text{未化骨あるいは化骨不全をもつ骨の数}}{\text{検査した骨の全数}} \times 100 (\%)$$

内臓、骨格検査における異常所見の割合は次の式にて表した。

$$\frac{\text{所見を有する胎児数}}{\text{検査した同腹児数}} \times 100 (\%)$$

結果

妊娠 0 日と 20 日の体重の算術平均を投与期間中の平均体重として、摂餌量及び混餌濃度から平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)	200	600	1800
検体摂取量 (mg/kg/日) 雌	13.7	38.0	95.5

申請者計算

結果の概要

投与群 (ppm)		0	200	600	1800		
1群当り雌動物数		20	20	20	20		
妊娠動物数		16	17	18	16		
親動物	一般状態	投与に関連した変化はみられなかった。					
	死亡数	0	0	0	0		
	体重増加量(g、妊娠0~20日目)*	87	92	82	64		
	摂餌量(g、妊娠6~16日目)*	13.3	15.7	13.8	11.2		
	着床所見	検査親動物数	16	17	18	16	
		黄体数*	12.2	12.5	11.7	11.8	
		着床数*	11.6	11.3	10.3	8.9↓	
		生存胎児数*	10.1	10.6	9.4	7.7	
死亡胎児数*#		0	0	0	0		
吸収胚数*#		1	0.47	0.77	0.4		
吸収胎児数*#		0	0	0	0		
胎児動物	胎児総数#	163	183	169	124		
	胎児体重*	4.1	3.9	4.0	4.0		
	検査腹数	16	17	18	16		
	外表所見を有する胎児数	0	0	0	0		
	骨格異常*	未化骨	骨格検査胎児数	50	52	48	31
			第2胸骨分節 (%)	0.0	1.9	0.0	0.0
			第5胸骨分節 (%)	6.0	1.9	0.0	9.7
			前肢 中手 (%)	27.8	26.9	25.8	22.3
			指節 (%)	27.6	28.5	29.5	25.9
			後肢 中足 (%)	17.6	19.6	20.8	19.4
		指節 (%)	34.3	34.2	35.2	33.7	
		頸椎椎体 (%)	65.4	74.0	73.5	72.8	
		化骨不全	頭骨 (%)	1.0	0.7	0.3	0.9
			胸骨分節 (%)	5.7	20.6	17.0	9.2
			前肢 中手 (%)	9.4	10.8	11.7	14.8
			指節 (%)	17.3	19.4	16.0	21.6
	後肢 中足 (%)		1.8	3.1	3.3	0.6	
	指節 (%)		21.1	14.6	14.0	22.5	
頸椎椎体 (%)	17.7	20.6	14.6	19.4			
胸骨分節分離 (%)	3.0	2.9	3.5	1.1			
胸骨分節位置異常 (%)	2.0	1.6	1.7	4.8			
第14肋骨 (%)	8.0	0.0	2.1	0.0			
内臓異常#	水腎症	1例	0	0	2例		
	片側停留睾丸	1例	0	0	0		

↓↑: P<0.05 t-検定 \* : 腹毎の平均値 #これらの数値は個体別表から申請者が算出した。胎児総数は報告書本文中には0/200/600/1800ppm群についてそれぞれ161/181/170/124匹と記載があるが、個体別表から申請者が算出した。

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本農薬株式会社にある。

1800 ppm 投与群の母体は他の群に比較して体重増加量及び飼料摂取量が少なかったが、有意差は認められなかった。1800 ppm 投与群の着床数と生存胎児数がやや少なかったが、これは若干の着床前死亡があった為と考えられる。しかし、検体の投与開始は着床後であることから、この着床前死亡は検体投与と関連づける事は出来ない。

骨格及び内臓検査について検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したとき、最高投与濃度 1800 ppm (95.5 mg/kg/日) においても母体に何ら影響もなく、又、胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

申請者注：報告書に無毒性量の記載は無いが、申請者は母体及び胎児に対する無毒性量はともに 1800 ppm (95.5 mg/kg/日) と判断する。

3) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 27)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体の純度

供試動物

ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギ

1 群 15~19 匹 (試験開始時 21~27 週齢、体重 3.46~4.87kg)

投与期間

投与期間 妊娠 6 日~19 日の 14 日間

試験方法

検体を溶媒(0.5%メチルセルロース、0.5%Tween 80)に懸濁し、5、20 及び 80 mg/kg の投与レベルで妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間、毎日 1 回経口投与した。投与容量は体重 1kg 当り 5mL とした。なお、対照群には溶媒を同様に投与した。

雌動物は人工授精を行ない、黄体形成ホルモンを静脈内投与した。人工授精日を妊娠 0 日とした。

投与量設定の根拠

観察・検査項目

親動物

一般状態及び生死を毎日観察し、体重は妊娠 0 及び 6、8、10、12、14、16、18、20、24、28 日に測定した。摂餌量は妊娠 1-5、6-12、13-19、20-23、24-28 日の値を測定した。

妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児

性別、体重及び外表異常の観察を行った。各腹の全胎児について、内臓異常の有無を検査した後、骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		対 照	5	20	80		
1 群当り動物数(交配動物数)+		17	15	19	15		
親動物	一般状態		不随意咀嚼 1 例	不随意咀嚼 6 例 呼吸数上昇 2 例 運動失調 1 例	不随意咀嚼 15 例 呼吸数上昇 13 例 運動失調 13 例 運動性亢進 7 例、震顫 5		
	不妊雌動物数	1	0	0	0		
	妊娠動物数	16	15	19	15		
	流産	0	1 (妊娠 29 日)	0	0		
	全同腹児死亡	0	0	1 (全吸収胚)	0		
	死亡数	4	2	4	3		
	生存胎児を有する親動物数	12	12	14	12		
	体重変化 a				妊娠 8(94%♂)、12 日(95%♂)		
	摂餌量及び飲水量 a	投与に関連した変化は認められなかった。					
	肉眼的病理検査 a	投与に関連した変化は認められなかった。					
着床所見 a	検査親動物数	12	12	14	12		
	黄体数*	11.2	12.9	10.3	11.0		
	着床数*	9.3	11.8	9.1	9.0		
	生存胎児数*	7.6	9.7	8.2	8.6		
	吸収胚数*	1.8	2.1	0.9	0.4		
	着床前死亡率 * (%)	16.4	9.0	11.8	18.2		
	着床後死亡率 * (%)	18.8	17.7	9.4	4.6		
胎児動物	胎児体重* (g)	39.2	37.5	40.9	42.5		
	性別* (雄%)	58	48	60	47		
	外表・内臓検査	重複奇形児	0	1 例(小頭症、臍帯ヘルニア、脊髄裂、及び動脈の走行異常等)	2 例(鼻部の狭窄、左後肢の伸展異常、心臓の肥大歪曲、肝臓の異常等 1 例、長鼻、上顎の歪曲、眼欠損等 1 例)	0	
		肺中葉の無形成(%)	1.1	0.9	0	0	
	骨格検査	奇形 (例数)	0	0	単眼症 1 例	0	
		異常	胸骨分節の癒合(%)	0	0	0.9	1.0
			肋骨の肥厚(%)	3.3	0.9	1.7	1.0
		変異:13 肋骨(片側及び両側%)	38.5	39.1	53.9	40.8	
		化骨の遅延	大泉門拡張(%)	3.3	0	0.9	0
	胸骨分節(%)		64.8	74.8	61.7	70.9	
指骨及び中手骨(%)	8.8		18.3	11.3	4.9		

+対照群及び 20mg/kg 群については妊娠母動物数が少なかった場合に備えて多めに配置した。

a 帝王切開時に生存胎児を有していた親動物についてのみ記載

空欄は異常なし、 \* : 腹毎の平均値、 † : P<0.05, ‡ : P<0.01 (多重 t 検定又は t 検定))



親動物の 20 及び 80 mg/kg 投与群において、検体投与に伴った一般状態の変化が明瞭に認められ、投与開始 2 日目に体重減少が認められた

(80 mg/kg 投与群で有意、 $P < 0.01$ )。各群に親動物の死亡が 2~4 例みられたが、剖検所見からすべて検体投与に関連するものではないことが判明した。

胎児動物の外表及び内臓検査の結果、小頭症、臍帯ヘルニア、脊髄裂、及び動脈の走行異常等を伴った胎児動物が 5 mg/kg 投与群で 1 例、鼻部の狭窄、左後肢の伸展異常、心臓の肥大歪曲、及び肝臓の異常等を伴った胎児動物が 20 mg/kg 投与群で 1 例、長鼻、上顎の歪曲、眼欠損等を伴った胎児動物が 20 mg/kg 投与群で 1 例見られた。しかし、これらの異常が 3 例の胎児動物に集中して見られたこと、ならびに、80 mg/kg 投与群では同様の異常が全く見られなかったことから、検体投与に関連するものではないと考えられた。

その他の外表及び内臓異常、ならびに骨格検査の結果見られたすべての異常は本試験機関の発生率に関する背景データ\*の範囲内のものであった。

\*申請者注：背景データは報告書に添付されていない。

以上の結果より、MIPC 原体を妊娠ウサギに投与したときの母体における最大無作用量は 5 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 80 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性をおよぼさないと判断される。

申請者注：上記の無作用量と同様に無毒性量も母体で 5 mg/kg/日、胎児で 80 mg/kg/日と判断する。

(13) 変異原性

- 1) 細菌を用いる復帰突然変異試験/細菌を用いる宿主経路復帰突然変異試験/  
細菌を用いる DNA 修復試験

(資料 28)

試験機関

報告書作成年 1975 年[非 GLP]

検体の純度

① 細菌を用いた復帰変異試験

試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1536、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *hcr*<sup>-</sup>、WP2 *hcr* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解させ、S-9 Mix の非存在下では 200~5000 µg/プレート の範囲の 4 濃度、S-9 Mix 存在下では 1000~5000 µg/プレート の範囲の 2 濃度で行った。試験は 2 連制とし、S-9 Mix の非存在下では 2 回行われた。5000 µg/plate を最高投与量とした。

尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
—	β-Propiolactone
9AA	9-Aminoacridine
NBT	2, 4-Dinitrophenyl thiocyanate
2-AA	2-Aminoanthracene

試験結果

検体は代謝活性化も含め、最高投与濃度 5000 µg/プレート 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、陽性対照として用いた AF-2、β-propiolactone、9AA、NBT 及び 2-AA では TA1536 を除くすべての検体菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果により、MIPC 原体は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

試験結果表 復帰変異試験成績

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9Mix 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				
			WP2hcr+	WP2hcr-	TA 1535	TA 1536	TA 1537	TA 1538		
非代謝活性化試験 I	溶媒対照	0	-	28 30 (29)	23 25 (24)	13 15 (14)	0 0 (0)	6 9 (8)	6 25 (16)	
	検体 (MIPC)	1000	-	28,32 (30)	28,35 (32)	27,45 (36)	0,1 (1)	6,10 (8)	9,10 (10)	
		2500	-	11,22 (17)	24,27 (26)	23,28 (26)	0,0 (0)	8,15 (12)	16,24 (20)	
		5000	-	8,13 (11)	12,19 (16)	11,22 (17)	0,0 (0)	7,11 (9)	6,13 (10)	
	陽性対照	名称		AF-2	AF-2	NBT		NBT	NBT	
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$		5	0.25	50		50	50	
		コロニー数/プレート		522 541 (532)	約 2000 約 2000 (約 2000)	134 141 (138)		143 147 (145)	>3000 >3000 (>3000)	
非代謝活性化試験 II	溶媒対照	0	-	21 29 (25)	18 32 (25)	12 16 (14)	0 1 (1)	3 9 (6)	9	
	検体 (MIPC)	200	-	23,28 (26)	35,38 (37)	13,17 (15)	0,0 (0)	11,13 (12)	17,21 (19)	
		1000	-	36,41 (39)	25,30 (27)	20,23 (22)	0,0 (0)	3,8 (6)	20,25 (23)	
		5000	-	23,31 (27)	17,28 (23)	7,18 (13)	0,0 (0)	3,6 (5)	12,13 (13)	
	陽性対照	名称		AF-2	AF-2	$\beta$ -propio-lactone		9AA	NBT	
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$		5	0.25	50		100	50	
		コロニー数/プレート		738 744 (741)	約 2000 約 2000 (約 2000)	602 620 (611)		1006 1052 (1029)	>3000 >3000 (>3000)	
代謝活性化試験	溶媒対照	0	+	16 22 (19)	24 26 (25)	8 15 (12)	0 0 (0)	6 10 (8)	17 20 (19)	
	検体 (MIPC)	1000	-	29,31 (30)	34,44 (39)	21,26 (24)	0,2 (1)	7,13 (10)	18,29 (24)	
		1000	+	29, 29 (29)	33,37 (35)	5,11 (8)	0,0 (0)	4,9 (7)	26,27 (27)	
		5000	-	12,19 (16)	12,18 (15)	12	0,0 (0)	3,3 (3)	11,18 (15)	
		5000	+	12,20 (16)	13,21 (17)	10,10 (10)	0,0 (0)	4,4 (4)	15,18 (17)	
	陽性対照	S9Mixの有無		名称	AF-2	AF-2	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
				$\mu\text{g}/\text{プレート}$	5	0.25	20	20	20	20
		-		コロニー数/プレート	478, 598 (538)	502 636 (569)	7 17 (12)	0 1 (1)	24 25 (24)	42 47 (45)
		+		コロニー数/プレート			140 160 (150)	0 2 (1)	265 282 (274)	>3000 >3000 (>3000)

( ) 内の数値は平均値

② 細菌を用いる宿主経路復帰突然変異試験

試験方法 検体の投与量決定の為、LD<sub>50</sub>（マウス経口 193 mg/kg）を基準として数段階の量をマウスに投与し、臨床症状を観察した(申請者注；この予備検討の結果については、報告書に記載がないため不明)。これに基づき投与量を次表のように設定した。試験には ICR 系雄マウス（9 週齢、体重 35.2～48.2 g）を用い、1 群雄 5 匹で行った。

群	検体名	1 回投与量 mg/kg	総投与量 mg/kg	動物数
対照群	1%Tween 80	—	—	5
検体群(1/16 LD <sub>50</sub> 投与)	MIPC	12.1	24.2	5
検体群 (1/8 LD <sub>50</sub> 投与)	MIPC	24.1	48.2	5
陽性対照	DMN	50.0	50.0	5

検体は 1%Tween 80 に懸濁調製し、24 時間間隔で 2 回強制経口投与した。陽性対照としては、Dimethyl nitrosamine (DMN) 50 mg/kg を 1 回経口投与した。

2 回目の検体投与直後、対数期の *Salmonella typhimurium* G-46 株 (2.0×10<sup>9</sup> 個/mL) 2 mL をマウスの腹腔内に注入した。処置 3 時間後、各群のマウスを頸椎脱臼により屠殺し、1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 1 mL を腹腔内に注入し、腹腔内溶液を出来るだけ完全に回収した。

この回収液を 1/15 M リン酸緩衝液で順次希釈して 10<sup>-6</sup> 希釈液を得、生存菌数の測定には 0.1 mL、復帰変異菌数の測定には 0.4 mL (DMN 対照区は 0.1 mL) を軟寒天液に加え、プレート上の最少寒天培地上に拡げた。37℃ で 2 日間培養後、復帰変異コロニー数及び生存菌数を計数した。各試験区 5 反復とした。

又、*Salmonella typhimurium* G-46 株を用いて *in vitro* における復帰変異試験を行った。

宿主経路試験の結果

群	プレート	総投与量 mg/kg	復帰変異コロニー 数/0.4 mL	生存菌株 ×10 <sup>8</sup> /0.4 mL	復帰変異コロニー 数/10 <sup>8</sup> 生存菌 数	復帰変異コロニー 数/10 <sup>8</sup> 生存菌 数 平均値±S.D.
対照群 (1% Tween)	1	/	2	16.6	0.12	0.13±0.11
	2		0	19.6	0	
	3		2	20.9	0.10	
	4		2.7	27.1	0.10	
	5		7	20.0	0.33	
MIPC (1/16 LD <sub>50</sub> ×2)	1	12.1×2	6	22.6	0.27	0.19±0.08
	2	12.1×2	4	17.3	0.23	
	3	12.1×2	4	24.7	0.16	
	4	12.1×2	1.7	27.1	0.06	
	5	12.1×2	6	24.7	0.24	
MIPC (1/8 LD <sub>50</sub> ×2)	1	24.1×2	9.7	17.5	0.55	0.34±0.24
	2	24.1×2	3.7	25.7	0.14	
	3	24.1×2	7.7	18.7	0.41	
	4	24.1×2	11.7	20.6	0.57	
	5	24.1×2	1.5	28.4	0.05	
DMN	1	50	3021.3	20.5	147.3	157.9±22.3↑
	2	50	2933.3	20.0	146.3	
	3	50	3217.3	23.2	138.7	
	4	50	3974.6	24.5	162.5	
	5	50	4110.6	21.1	194.6	

↑ : P<0.001 (申請者注: 報告書中に統計検定方法の記載はないため不明)

宿主経路試験において検体投与群は、対照群と比較して復帰変異コロニー数の上昇は全く認められなかった。一方、陽性対照として用いた DMN では対照群と比較して復帰変異コロニー数の著しい増加が認められた。

G-46 株を用いた *in vitro* における復帰変異試験の結果

MIPC 濃度 mg/プレート	0	0.2	1	5	β-Propiolactone 1 mg/プレート
復帰変異コロニー数/プレート	2, 5 (4)	3, 8 (6)	2, 5 (4)	2, 6 (4)	178, 289 (234)

( ) 内の数値は平均値

*S. typhimurium* G-46 株を用いた *in vitro* における復帰変異試験では、MIPC のいずれの濃度においても、対照群と比較して復帰変異コロニー数の増加は認められなかったが、陽性対照として用いた β-Propiolactone では対照群と比較して復帰変異コロニー数の著しい増加が認められた。

以上の結果より、MIPC 原体は宿主経路試験において、復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

③細菌を用いた DNA 修復試験

試験方法 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、DNA の損傷の誘発性を Rec-assay にて検定した。  
 検体を溶解させるため DMSO を用いた。  
 最高投与量は 2000 µg/disk とした。  
 尚、陽性対照として Mitomycin C を用いた。

試験結果

薬物	濃度 µg/disk	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
陰性対照 (DMSO)	0	0	0	0
MIPC	200	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	<1	0	<1
陽性対照 (Mitomycin C)	0.1 (力価)	9	0.1	8.9
陰性対照 (DMSO)	0	0	0	0
MIPC	200	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	<1	0	<1
陽性対照 (Mitomycin C)	0.1 (力価)	9	0	9

検体投与群では、最高投与量 2000 µg/disk においても両株に生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照の Mitomycin C では両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果により、MIPC 原体は DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

2) チャイニーズハムスターの肺細胞 Don を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 29)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体の純度

試験方法

雄チャイニーズハムスター肺由来の Don 細胞を用いた。

検体は DMSO に溶解して用いた。試験前に濃度設定のために実施した細胞毒性試験から、Don 細胞に対する 50%細胞増殖抑制濃度は、非活性化法で 48 時間検体処理で約 200 µg/mL であった。一方、活性化法では水への溶解限界である 265 µg/mL と 132.5 µg/mL で細胞を 3 時間処理し、さらに 21 時間培養した際の細胞生存率はそれぞれ 93% と 99% であった。以上のことから、本試験の濃度は、非活性化法で 50、100 及び 200 µg/mL、活性化法 (S-9 Mix) で 66、133 及び 265 µg/mL とした。

各濃度で 100 個 (50 個/プレート×2) の分裂中期像を観察した。

染色体の異常を切断、ギャップ、細粉化、倍数体等に分類し、計測した。染色体の異常が 1 個でも存在する細胞を染色体異常細胞として区分した。染色体異常細胞出現数に関して陰性対照群と検体投与群の間で有意差検定を行い、その結果、有意差及び用量依存性が認められる場合にのみ、その検体は染色体異常誘発能があるものと判定した。

尚、陽性対照としてマイトマイシン C (MMC) 及びシクロホスファミド (CP) を用いた。

試験結果

検体投与群は、細胞毒性を示した濃度を含め、染色体異常細胞数において濃度と相関した増加はなく、代謝活性も含め陰性対照群と比較して有意差は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (MMC) 及びシクロホスファミド (CP) では顕著な染色体異常細胞の増加が認められた。

以上の結果から、本検体におけるチャイニーズハムスター Don 細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験での変異原性は陰性であると判断される。

試験結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	処理 時間 (hrs)	観察 細胞 数	S-9Mix の有無	染色体異常数						細胞数						
					切断						ギャップ		異常 5以上	細粉 化	倍数 体	染色体異常	
					染色体型			染色体分体型			染色 体型	染色 体分 体型				ギャップ 含む	ギャップ 含まず
					A	R	D	F	I	その他							
溶媒対照	0	24	100	+					1				1	1	1		
MIPC	66	24	100		1					1				1	2	1	
	133	24	100											2	0	0	
	265	24	100						2					2	1	1	
陽性対照 (CP)	5	24	100		9	1		18	19	4	1	1	4	1	1	50↑	48↑
無処理	0	24	100	-						1					1	0	
溶媒対照	0	24	100				1								1	1	
MIPC	50	24	100				1					1			1	2	1
	100	24	100								1				1	1	0
	200	24	100							1		1			1	2	1
陽性対照(MMC)	0.02	24	100		3		1	14	9		2	4	5	1	1	36↑	30↑
無処理	0	48	100													0	0
溶媒対照	0	48	100									1			1	1	0
MIPC	50	48	100				1				1					2	1
	100	48	100				1								1	1	1
	200	48	100					1			1	1			1	3	1
陽性対照(MMC)	0.02	48	100		6	1	1	9	8	4	1	10	5	3	2	41↑	34↑

A: 無動原体、 R: 環状、 D: 二動原体、 F: 染色されない領域を有するもの、 I: 交換

↓↑:  $P < 0.001$   $\chi^2$ 検定



3) マウスを用いた小核試験

(資料 30)

試験機関

報告書作成年 2005 年 [GLP 対応]

検体の純度

供試動物

Slc:ICR 系雄性マウス (8 週齢、体重 35~41g)、1 群各 5 匹

試験方法

試験は検体の急性毒性に性差が認められないことから、雄マウスのみを用いて実施した。検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC) /0.1% Tween®80 水溶液 (以下、0.5%CMC/0.1%Tween®80 と記載) に懸濁し、50、100 及び 200 mg/kg の投与量で 24 時間間隔で 2 回、強制経口投与した。溶媒対照群には 0.5%CMC/0.1%Tween®80 を同様に投与し、陽性対照群にはマイトマイシン C の 3mg/kg を単回腹腔内投与した。

最終投与の 24 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドグラス上にメタノール固定後、ギムザ液で染色して骨髓標本を作製した。各標本について、細胞毒性を調べるために 200 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する幼若赤血球の割合を算出した後、引き続き 2000 個の幼若赤血球を観察し小核を有する幼若赤血球を計数した。

判定は、小核を有する幼若赤血球の出現頻度の増加に用量依存性が認められた場合またはいずれかの被験物質投与群で小核を有する幼若赤血球の出現頻度が明らかに増加した場合を陽性と判断した。

用量設定根拠

試験結果

骨髓標本の観察結果を次頁の表に示した。

検体投与群の全ての用量群で自発運動の低下、100mg/kg 以上の用量群で振戦がみられた。200mg/kg 群で呼吸不整、流涙等がみられ、また、1 例ながら 100mg/kg

群で挙尾がみられた。200mg/kg 群では初回投与の 15 分後に 1 例が死亡した。いずれの用量群においても小核を有する幼若赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球に対する幼若赤血球の割合に影響はなかった。

陽性対照であるマイトマイシン C では、小核を有する幼若赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

観察結果：

採取時間 (時間)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNIE (%) (平均値±SD)	IE/(IE+ME) (%) (平均値#±SD)
24	陰性対照 (0.5%CMC /0.1%Tween®80)	-	雄	5	1.1 ± 0.5	51.8 ± 3.4
	検体	50	雄	5	0.9 ± 0.5	51.0 ± 2.0
		100	雄	5	1.4 ± 0.8	50.8 ± 1.7
		200	雄	4	0.8 ± 0.3	54.4 ± 1.5
	陽性対照 (マイトマイシン C)	3	雄	5	34.6 ± 11.6#	51.2 ± 2.9

注) MNIE : Kastenbaum & Bowman の検定。 # : 明らかな上昇。

IE/(IE+ME) : Wilcoxon 順位和検定 (片側)。

IE : 幼若赤血球数、 ME : 成熟赤血球数。

MNIE : 幼若赤血球 2000 個のうち小核を有する幼若赤血球の割合。

以上の結果から、本試験条件下において、MIPC 原体はマウス骨髄細胞に小核を誘発せず、小核誘発性は陰性と判断される。

(14) 生体機能影響

1) MIPC における薬理試験

(資料 31)

試験機関

報告書作成年 1997年[非GLP]

検体の純度 :

① 中枢神経系に及ぼす影響

i) ラットの一般状態観察(Irwinの多次元観察法)

供試動物 SD系ラット、5週齢(体重 148~170 g)、1群雄4匹

投与方法 検体を0.5%トラガントゴム水溶液に懸濁し、ラットに0(溶媒対照)、1、10、30、100、300 mg/kgの用量で経口投与し、投与日は頻繁に、その後は1日1回の頻度で投与後7日までラットの行動をIrwinの多次元観察法に準じて観察した。

結果 次表に各群で観察された症状を示した。「-」は異常なし、症状の程度は「+」は軽度、「++」は中等度、「+++」は重度であり、最高の程度を示した。報告書ではスコアで示されており、正常スコアより1スコアの変化を「+」、2スコアの変化を「++」、3スコアの変化を「+++」とした。

投与量 (mg/kg, 経口)		1	10	30	100	300
【死亡】		0/4	0/4	0/4	0/4	3/4
【症状】						
行動的プロフィール	身づくろいの抑制	-	-	+	+++	+++
	反応性の低下	-	-	+	++	+++
	自発運動の抑制	-	-	+	+++	+++
	触反応の抑制	-	-	+	++	+++
	疼痛反応の抑制	-	-	+	++	+++
神経学的プロフィール	振戦	-	-	+	+++	+++
	姿勢異常	-	-	+	++	+++
	着地姿勢異常 <sup>1)</sup>	-	-	+	++	+++
	四肢筋緊張の低下	-	-	-	-	++
	握力の低下	-	-	-	++	+++
	体緊張の低下	-	-	-	+	++
	腹筋緊張の低下	-	-	-	+++	++
	耳介反射の抑制	-	-	-	+	++
	角膜反射の抑制	-	-	-	-	+++
	同側屈曲反射の抑制	-	-	-	-	++
自律神経性プロフィール	縮瞳	-	++	+++	+++	+++
	排尿	-	-	-	++	++
	流涎	-	-	++	+++	+++
	流涙	-	-	-	++	++
	下痢	-	-	++	++	-
	呼吸の異常 <sup>2)</sup>	-	-	-	-	+++

1) トンボ返りによる着地姿勢の異常

2) Irwin法では該当項目がないが、300mg/kgでは呼吸数の低下及びズルズルとした

呼吸音などの呼吸抑制（困難）症状が見られ、特に、死亡例で顕著であった。

1 mg/kg では影響は見られなかった。10 mg/kg 以上でコリンエステラーゼ阻害を示唆する諸症状が、検体投与後30分から1時間をピークとして発現した。また、300 mg/kgでは検体投与後24時間以内に3例の死亡が見られた。生存例において、これらの症状は投与後24時間以内に消失した。

ii) ウサギの一般状態観察

**供試動物** 日本白色種ウサギ、11週齢（体重 2.1～2.4kg）、1群雄4匹  
**投与方法** 検体を0.5%トラガントゴム水溶液に懸濁し、動物に0（溶媒対照）、30、100、300 mg/kgの用量で経口投与し、投与日は頻繁にその後は1日1回の頻度で投与後7日までケージサイドにて一般症状を観察した。  
**結果** 次表に各群で観察された症状を示した。「-」は異常なし、症状の程度は「+」は軽度、「++」は中等度、「+++」は重度であり、最高の程度を示した。報告書ではobscure, clear, strikingで示されている変化をそれぞれ、「+」、「++」、「+++」とした。

投与量 (mg/kg, 経口)	30	100	300
【死亡】	0/4	0/4	0/4
【症状】			
縮瞳	-	++	++
脱糞	-	-	+++
振戦	-	-	++
流涎	-	-	++
流涙	-	-	++
姿勢異常	-	-	++

30 mg/kgでは影響が見られなかった。100 mg/kg 以上でコリンエステラーゼ阻害を示唆する諸症状が、検体投与後30分から2時間にかけて見られた。これらの症状は、投与後4時間にはほぼ消失し、24時間以降は異常が見られなかった。また、死亡例は見られなかった。

② 呼吸・循環器系に及ぼす影響

**供試動物** 日本白色種ウサギ、12～21週齢（体重 2.39～3.34kg）、1群雄4匹  
**投与方法** 検体を0.5%トラガントゴム水溶液に懸濁し、ウレタン麻醉下でウサギに0（溶媒対照）、30、100、300 mg/kg の用量で十二指腸内に投与し、呼吸数、呼吸換気量、血圧、心拍数及び心電図を測定した。データの解析は、検体投与前、投与後15、30、60及び120分の測定値について行った。  
**結果** 呼吸数、呼吸換気量、平均血圧、心拍数、心電図に対して影響は見

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本農薬株式会社にある。

られなかった。300 mg/kg群では2例の死亡が見られた。これらの動物は死亡する約15～20分前から呼吸数，呼吸換気量，血圧および心拍数が急激に低下し死亡した。生存した2例では影響が見られなかった。

以上の結果から、MI PCの投与により主としてコリンエステラーゼ阻害作用にともなう症状が見られた。無作用量は、ラットで 1 mg/kg、ウサギでは 30 mg/kg であった。また、ウサギにおいて致死量以下の用量では呼吸・循環器系には影響が見られず、無作用量は300 mg/kg であった。

2) MIPCにおける薬理試験(ラットの血漿・血球及び脳中コリンエステラーゼ活性に及ぼす影響)

(資料 32)

試験機関

報告書作成年 1982 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物

Wistar 系雄ラット、1 群 2~8 匹、6 週齢 (体重 112~142 g)

投与方法

検体をオリーブ油に溶解し、0.8、2.3、7.0、21、63 mg/kg の用量で動物に強制経口投与した。投与容量は体重 100g 当り 0.5mL とした。投与後 0.5、2、6、24 時間後に後大静脈より採血 (4 mL) した後、腹大動脈より放血致死させ、すみやかに脳を採取した。脳については、生理食塩水とともにポリトロンでホモジナイズ後遠心分離した上清をサンプルとした。このようにして得られた血液 (血漿と血球) 及び脳についてコリンエステラーゼ (ChE) 活性を測定した。

ChE 活性は、基質としてヨウ化アセチルチオコリンを用い、ChE により加水分解して生成するチオコリンを SH 基定量試薬である DTNB

(5'-5'-ジチオビス-2-ニトロ安息香酸) で発色し比色定量した。標準直線は還元型グルタチオンを用いて作成した。

【供試動物数】

投与量 (mg/kg)	投与後試料採取時間				計
	0.5 時間	2	6	24	
0.8	—	2 匹	2 匹	—	4 匹
2.3	—	2 匹	—	—	2 匹
7.0	2 匹	2 匹	2 匹	—	6 匹
21	2 匹	2 匹	—	—	4 匹
63	2 匹	2 匹	2 匹	2 匹	8 匹

— : 採取せず

結果

コリンエステラーゼ活性

投与量 (mg/kg)		投与後試料採取時間				対照群 (10匹平均)
		0.5	2	6	24	
血漿	0.8	—	0.78 (111)	0.71 (101)	—	0.701
	2.3	—	0.78 (111)	—	—	
	7.0	0.78 (111)	0.35 (50)	0.65 (93)	—	
	21	0.64 (91)	0.38 (54)	—	—	
	63	0.66 (94)	0.39 (56)	0.34 (49)	0.74 (106)	
血球	0.8	—	2.61 (118)	2.16 (98)	—	2.21
	2.3	—	3.02 (137)	—	—	
	7.0	1.73 (78)	1.33 (60)	2.21 (100)	—	
	21	2.05 (93)	1.38 (62)	—	—	
	63	2.03 (92)	1.35 (61)	0.90 (41)	2.17 (98)	
脳	0.8	—	2.89 (103)	2.71 (96)	—	2.81
	2.3	—	2.66 (95)	—	—	
	7.0	2.28 (81)	3.05 (109)	2.55 (91)	—	
	21	1.70 (60)	2.82 (100)	—	—	
	63	1.61 (57)	2.40 (85)	2.49 (87)	3.44 (122)	

( ) 内の数値は、対照群を 100 とした時の値

— : 測定せず

以上の結果より、MIPC のコリンエステラーゼ活性に対する無作用量は 2.3 mg/kg であり、活性阻害の回復時間は、投与後 24 時間であった。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目		動物種	投与経路 (溶媒)	投与量	動物数/ 群	作用量	無作用量	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 Irwin法による多次元観察	ラット	単回経口 (0.5%トラガントゴム水溶液)	0	雄4匹	10	1	症状:振戦、縮瞳、流涎、 下痢、呼吸抑制等  死亡:300 mg/kg 3/4	
				1 10 30 100 300					
	一般症状	ウサギ		0		-	100	30	症状:振戦、縮瞳、流涎、 脱糞等  死亡なし
				30 100 300					
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図をウレタン麻酔下で測定	ウサギ		0				300	呼吸、循環器系への作用なし  死亡:300 mg/kg 2/4
コリンエステラーゼ活性	血漿、血球及び脳における影響 (投与0.5, 2, 6, 24hr後測定)	ラット		単回経口 (オリーブ油)		0	雄 2~8 匹	7.0	2.3
			0.8 2.3 7.0 21 63						



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本農薬株式会社にある。

(15) 解毒及び治療

1) ラットにおける解毒試験(アトロピンの治療効果)

(資料33)

以上の結果から、MI PCによる急性致死に対するアトロピンの有効性が確認された。

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本農薬株式会社にある。

2) ネコにおける解毒試験(アトロピンの脳波的效果)

(資料 34)

以上の結果から MIPC のネコにおける毒性作用に対して、アトロピンの解毒剤としての有効性が示唆された。

2. 原体混在物および代謝物

(1) 急性経口毒性

1) (代謝物 I) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 35)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体の純度

供試動物

ICR 系マウス、1 群雌雄各 5 匹

5 週齢 (体重: 雄 24.6~30.6 g、雌 18.8~25.8 g)

観察期間

14 日間

投与方法

検体はポリトロンを用いオリーブ油に懸濁し、体重 1 kg 当り 10 ml の投与容量で金属製胃ゾンデを用い、強制経口投与した。投与前 4~6 時間絶食させた。

観察・検査項目

中毒症状および生死を 14 日間観察し、死亡動物および観察終了時における全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前、投与 3、7 および 14 日後に行った。

試験結果

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	539、700、910、1183、1538、2000、2600、3380	319、414、539、700、910、1183、1538、2000、2600
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	1955 1519~2838	1035 761~1410
死亡開始時間 死亡終了時間	投与 30 分後 投与 4 日後	投与 30 分後 投与 6 日後
症状発現および 消失時期	投与 30 分後 投与 8 日後	
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	700	414

中毒症状としては、雌雄とも自発運動量減少、うずくまり、横たわり、異常歩行、流涙および間代性痙攣がみられ、さらに雌で立毛が観察された。体重変化について、投与 3 日後において、雄の 700 mg/kg 以上の群、雌の 539 mg/kg 以上の群で増加抑制あるいは減少が認められた。さらに投与 7 日後においても雌の 1538 mg/kg および 2000 mg/kg 群では増加抑制が認められた。投与 14 日後には全群とも良好に増加した。

肉眼的病理検査では、検体投与に関連した異常所見は認められなかった。

2) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 36)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体の純度 (報告書中の検体名は MIPCC)

供試動物 ICR 系マウス、1 群雌雄各 5 匹

5 週齢 (体重: 雄 26.4~31.3 g、雌 21.2~25.1 g)

観察期間 14 日間

投与方法 検体はポリトロンを用いオリーブ油に懸濁し、体重 1 kg 当り 10 ml の投与容量で金属製胃ゾンデを用い、強制経口投与した。投与前 4~6 時間絶食させた。

観察・検査項目 中毒症状および生死を 14 日間観察し、観察終了時における全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前、投与 3、7 および 14 日後に行った。

試験結果

投与方法	経口
性別	雄雌
投与量 (mg/kg)	1775、2308、3000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000
死亡開始時間 死亡終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	投与 30 分後 投与 6 時間後
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状として、雌雄とも自発運動量減少が観察された。

体重変化について、検体投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査では検体投与に関連した異常所見は認められなかった。

3) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 37)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体の純度 (報告書中の検体名は P-MIPC)

供試動物 ICR 系マウス、1 群雌雄各 5 匹  
5 週齢 (体重: 雄 24.8~31.1 g、雌 21.7~25.0 g)

観察期間 14 日間

投与方法 検体はポリトロンを用いオリーブ油に懸濁し、体重 1 kg 当り 10 ml の投与容量で金属製胃ゾンデを用い、強制経口投与した。投与前 4~6 時間絶食させた。

観察・検査項目 中毒症状および生死を 14 日間観察し、死亡動物および観察終了時における全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

体重測定は投与前、投与 3、7 および 14 日後に行った。

試験結果

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	404、525、683、888、1154、1500、1950、2535	888、1154、1500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	1067 938~1213	1067 1012~1124
死亡開始時間 死亡終了時間	投与 3 時間後 投与 24 時間後	
症状発現および 消失時期	投与 30 分後 投与 2 日後	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	525	888

中毒症状として、雌雄とも自発運動量減少、うずくまり、横たわり、異常歩行、流涎、間代性痙攣および挙尾がみられ、さらに雄で流涙が観察された。体重変化について、投与 3 日後に雄の 1500 および 1950 mg/kg 群、雌の 1154 mg/kg 群に若干の増加抑制が認められたが、その後は順調に増加した。肉眼的病理検査では、死亡動物の少数例で肺の一部赤色化または胃の泡沫状物質の貯留が認められたが、被験物質に起因する変化とは認められず、その他の死亡動物および生存動物に異常は認められなかった。

4) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 38)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体の純度

供試動物 ICR 系マウス、1 群雌雄各 5 匹  
5 週齢 (体重: 雄 25.4~30.5 g、雌 20.9~25.6 g)

観察期間 14 日間

投与方法 検体はポリトロンを用いオリーブ油に懸濁し、体重 1 kg 当り 10 ml の投与容量で金属製胃ゾンデを用い、強制経口投与した。投与前 4~6 時間絶食させた。

観察・検査項目 中毒症状および生死を 14 日間観察し、死亡動物および観察終了時における全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前、投与 3、7 および 14 日後に行った。

試験結果

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	455、592、769、1000、1300	350、455、592、769、1000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	650 250~905	712 604~838
死亡開始時間 死亡終了時間	投与 30 分後 投与 30 分後	投与 30 分後 投与 3 時間後
症状発現および 消失時期	投与 30 分後 投与 2 日後	
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	(なし)	455

中毒症状として、雌雄とも自発運動量減少、うずくまり、横たわり、異常歩行、流涙、流涎、間代性痙攣および挙尾が観察された。体重変化について、投与 3 日後の雄の 769 および 1000 mg/kg 群、および雌の全群で若干の体重増加抑制または減少が認められたが、その後は順調に増加した。肉眼的病理検査では、検体投与に関連した異常所見は認められなかった。

(2) 変異原性

1) (I) の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 39)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体の純度

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) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を DMSO に溶解させ、10~1000 µg/プレート の範囲の 6 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

用量設定根拠

予備試験の結果、抗菌性効果を認められたため、抗菌性効果を示した最小濃度の 1000 µg/プレートを最高投与量とした。

尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
AF-2	2-(2-フリル)3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
NaN <sub>3</sub>	アジ化ナトリウム
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9-AA	9-アミノアクリジン
2-AA	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン

試験結果

検体は、代謝活性化を含め、抗菌性効果の認められない最高投与濃度を含めいずれの濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、ENNG、9-AA、2-AA および BP 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を示した。

以上の結果より、  
のと判断される。

は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないも

復帰変異試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix 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	
			TA 100	TA 1535	WP2uvrA <sup>-</sup>	TA 98	TA 1537
対照 (DMSO)		-	189 146 (168)	45 52 (49)	17 20 (19)	16 26 (21)	9 8 (9)
検体	10	-	185 180 (183)	43 53 (48)	19 21 (20)	17 27 (22)	9 10 (10)
	50	-	197 197 (197)	57 63 (60)	11 22 (17)	22 17 (20)	7 7 (7)
	100	-	208 193 (201)	84 79 (82)	19 23 (21)	31 19 (25)	10 8 (9)
	200	-	178 205 (192)	84 83 (83)	15 22 (19)	18 30 (24)	9 11 (10)
	500	-	156* 108* (132)	24* 38* (31)	14* 10* (12)	20* 22* (21)	9* 3* (6)
	1000	-	0* 0* (0)	1* 0* (1)	0* 0* (0)	0* 0* (0)	0* 0* (0)
陽性 対照	S-9Mix を必要 としな いもの	名称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.01	0.5	2	0.1	80
		コロニー数/プレ ート	629 666 (648)	382 435 (409)	318 315 (317)	261 272 (267)	438 458 (448)
対照 (DMSO)		+	164 177 (171)	11 12 (12)	11 16 (14)	40 32 (36)	11 18 (15)
検体	10	+	141 209 (175)	23 12 (18)	18 14 (16)	26 34 (30)	13 14 (14)
	50	+	194 166 (180)	13 14 (14)	16 15 (16)	44 43 (44)	12 19 (16)
	100	+	153 157 (155)	11 12 (12)	15 15 (15)	40 48 (44)	15 13 (14)
	200	+	187 179 (183)	7 18 (13)	16 10 (13)	49 49 (49)	15 15 (15)
	500	+	125 144 (135)	10* 7* (9)	16 14 (15)	62 49 (56)	3* 4* (4)
	1000	+	0* 0* (0)	0* 0* (0)	11* 22* (17)	0* 0* (0)	1* 0* (1)
陽性 対照	S-9Mix を必要 とする もの	名称	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	5	2	10	5	5
		コロニー数/プレ ート	1370 1528 (1449)	87 100 (94)	499 536 (518)	638 585 (612)	203 198 (201)

\* : 抗菌性効果が認められた。( ) 内の数値は平均値。



2) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 40)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体の純度 (報告書中の検体名は MIPCC)

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) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解させ、10~5000 µg/プレートの範囲の 9 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。5000 µg/プレート を最高投与量とした。尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
AF-2	2-(2-フリル)3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
NaN <sub>3</sub>	アジ化ナトリウム
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9AA	9-アミノアクリジン
2-AA	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン

試験結果 検体は、*Salmonella typhimurium* TA1535 菌株の S-9 Mix 非存在下において 2000 µg/プレートの濃度で陰性対照値の 2.1 倍なり、さらに復帰変異コロニー数と検体濃度との間で弱い用量反応性を示したので弱い陽性と認められた。TA1535 菌株の S-9 Mix 存在下およびその他の検定菌株については、代謝活性化を含め、最高投与濃度である 5000 µg/プレートの濃度において、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、ENNG、9-AA、2-AA および BP 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を示した。

以上の結果より、 は代謝活性化を含む本試験条件下で、TA1535 菌株の S-9 Mix 非存在下においてのみ弱い復帰変異誘発性を有するものと判断される。

復帰変異試験の結果表 (1/2)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix 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	
			TA 100	TA 1535	WP2 $uvrA^-$	TA 98	TA 1537
対照 (DMSO)		-	163 129 (146)	50 37 (44)	25 25 (25)	26 30 (28)	13 8 (11)
検体	10	-	159 136 (148)	44 33 (39)	21 10 (16)	20 21 (21)	9 11 (10)
	20	-	141 124 (133)	31 38 (35)	25 15 (20)	29 24 (27)	12 8 (10)
	50	-	148 145 (147)	40 43 (42)	10 20 (15)	26 28 (27)	6 11 (9)
	100	-	146 140 (143)	43 33 (38)	22 17 (20)	26 31 (29)	8 7 (8)
	200	-	151 179 (165)	43 37 (40)	14 25 (20)	19 26 (23)	7 12 (10)
	500	-	188 157 (173)	42 42 (42)	17 23 (20)	27 21 (24)	8 12 (10)
	1000	-	187 184 (186)	69 54 (62)	14 27 (21)	18 17 (18)	12 11 (12)
	2000	-	228 174 (201)	85 97 (91)	12 16 (14)	23 19 (21)	13 12 (13)
	5000	-	195 181 (188)	72 77 (75)	29 29 (29)	39 32 (36)	13 11 (12)
陽性 対照	S-9Mix を必要 としな いもの	名称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.01	0.5	2	0.1	80
		コロニー数/ プレート	577 603 (590)	389 431 (410)	444 411 (428)	447 349 (398)	432 339 (386)

( ) 内の数値は平均値。検体群の 2000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  以上の濃度で全てのプレート上に検体の結晶が析出。

復帰変異試験の結果表 (2/2)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix 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	
			TA 100	TA 1535	WP2 $uvrA^-$	TA 98	TA 1537
対照 (DMSO)		+	134 155 (145)	12 22 (17)	20 23 (22)	63 49 (56)	24 18 (21)
検体	10	+	148 141 (145)	22 13 (18)	12 11 (12)	62 62 (62)	20 19 (20)
	20	+	140 142 (141)	19 12 (16)	16 23 (20)	76 68 (72)	15 19 (17)
	50	+	171 177 (174)	18 19 (19)	21 12 (17)	62 67 (65)	26 24 (25)
	100	+	176 157 (167)	18 13 (16)	20 16 (18)	72 68 (70)	15 17 (16)
	200	+	180 159 (170)	13 18 (16)	22 21 (22)	91 57 (74)	11 22 (17)
	500	+	137 160 (149)	17 13 (15)	19 22 (21)	79 73 (76)	28 26 (27)
	1000	+	124 105 (115)	13 17 (15)	19 14 (17)	71 73 (72)	25 21 (23)
	2000	+	154 122 (138)	17 11 (14)	17 26 (22)	72 54 (63)	13 14 (14)
	5000	+	167 133 (150)	8 13 (11)	26 26 (26)	67 58 (63)	15 20 (18)
陽性 対照	S-9Mix を必要 とする もの	名称	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	5	2	10	5	5
		コロニー数/プレート	1251 1320 (1286)	152 126 (139)	343 462 (403)	608 619 (614)	254 257 (256)

( ) 内の数値は平均値。検体群の 2000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  以上の濃度で全てのプレート上に検体の結晶が析出。

3) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 41)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体の純度 (報告書中の検体名は P-MIPC)

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) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解させ、10~5000 µg/プレートの範囲の 6 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。5000 µg/プレート を最高投与量とした。尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
AF-2	2-(2-フリル)3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
NaN <sub>3</sub>	アジ化ナトリウム
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9-AA	9-アミノアクリジン
2-AA	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン

試験結果 検体は、代謝活性化を含め、最高投与濃度を含めたいずれの濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、ENNG、9-AA、2-AA および BP 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を示した。

以上の結果より、 は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

復帰変異試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mix 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	
			TA 100	TA 1535	WP2uvrA <sup>-</sup>	TA 98	TA 1537
対照 (DMSO)		-	168 175 (172)	39 26 (33)	12 10 (11)	21 33 (27)	6 5 (6)
検体	10	-	157 155 (156)	23 35 (29)	16 13 (15)	20 28 (24)	10 4 (7)
	50	-	146 139 (143)	38 30 (34)	9 12 (11)	26 29 (28)	5 11 (8)
	100	-	129 153 (141)	39 27 (33)	17 15 (16)	32 22 (27)	7 16 (12)
	500	-	113 146 (130)	25 24 (25)	13 14 (14)	26 24 (25)	9 5 (7)
	1000	-	162 136 (149)	40 31 (36)	9* 10* (10)	25 28 (27)	15 14 (15)
	5000	-	21 24 (23)	5 3 (4)	5* 5* (5)	9 21 (15)	3 4 (4)
陽性 対照	S-9Mix を必要 としな いもの	名称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
		$\mu\text{g}$ /プレート	0.01	0.5	2	0.1	80
		コロニー数/プレート	627 626 (627)	552 422 (487)	172 234 (203)	523 516 (520)	795 728 (762)
対照 (DMSO)		+	164 127 (146)	19 12 (16)	15 11 (13)	53 53 (53)	19 20 (20)
検体	10	+	170 168 (169)	17 9 (13)	11 18 (15)	49 42 (46)	11 18 (15)
	50	+	153 178 (166)	13 12 (13)	15 17 (16)	62 69 (66)	20 18 (19)
	100	+	146 140 (143)	11 9 (10)	12 18 (15)	42 57 (50)	23 21 (22)
	500	+	140 148 (144)	10 16 (13)	28 11 (20)	65 32 (49)	19 12 (16)
	1000	+	130 156 (143)	18 20 (19)	10* 12* (11)	72 68 (70)	7 12 (10)
	5000	+	10 33 (22)	1 3 (2)	6* 5* (6)	23 30 (27)	7 1 (4)
陽性 対照	S-9Mix を必要 とする もの	名称	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
		$\mu\text{g}$ /プレート	5	2	10	5	5
		コロニー数/プレート	1142 1229 (1186)	144 191 (168)	491 264 (378)	555 582 (569)	283 343 (313)

\* : 抗菌性効果が認められた。( ) 内の数値は平均値。

検体の肝 S-9 Mix 非存在下の 5000  $\mu\text{g}$ /プレートの濃度で、すべてのプレート上に検体の結晶が析出。

4) の細菌を用いる復帰変異試験

(資料 42)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体の純度

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) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解させ、10~5000 µg/プレートの範囲の 6 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。5000 µg/プレート を最高投与量とした。尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略称	化学名
AF-2	2-(2-フリル)3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
NaN <sub>3</sub>	アジ化ナトリウム
ENNG	N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
9-AA	9-アミノアクリジン
2-AA	2-アミノアントラセン
BP	ベンゾ [a] ピレン

試験結果

検体は、代謝活性化を含め、最高投与濃度である 5000 µg/プレートの濃度において、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、ENNG、9-AA、2-AA および BP 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を示した。

以上の結果より、

は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

復帰変異試験の結果表

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix 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	
			TA 100	TA 1535	WP2 $uvrA^-$	TA 98	TA 1537
対照 (DMSO)		-	139 138 (139)	34 23 (29)	15 11 (13)	20 20 (20)	14 10 (12)
検体	10	-	136 138 (137)	32 30 (31)	13 15 (14)	21 17 (19)	6 4 (5)
	50	-	160 154 (157)	28 32 (30)	19 13 (16)	27 31 (29)	11 8 (10)
	100	-	137 130 (134)	39 25 (32)	17 14 (16)	34 24 (29)	7 5 (6)
	500	-	144 146 (145)	23 22 (23)	15 14 (15)	28 33 (31)	9 6 (8)
	1000		158 134 (146)	39 35 (37)	13 8 (11)	33 30 (32)	8 12 (10)
	5000	-	149 135 (142)	39 34 (37)	7 13 (10)	25 30 (28)	12 12 (12)
陽性 対照	S-9Mix を必要 としな いもの	名称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.01	0.5	2	0.1	80
		コロニー数/プレ ート	560 566 (563)	385 410 (398)	237 254 (246)	294 325 (310)	335 429 (382)
対照 (DMSO)		+	150 137 (144)	17 17 (17)	13 12 (13)	45 32 (39)	21 20 (21)
検体	10	+	154 143 (149)	17 16 (17)	14 15 (15)	48 52 (50)	21 14 (18)
	50	+	142 160 (151)	14 17 (16)	13 11 (12)	39 45 (42)	20 19 (20)
	100	+	141 139 (140)	10 14 (12)	12 8 (10)	46 47 (47)	17 10 (14)
	500	+	163 142 (153)	12 9 (11)	15 13 (14)	51 52 (52)	12 26 (19)
	1000	+	153 175 (164)	14 15 (15)	11 13 (12)	56 47 (52)	21 15 (18)
	5000	+	115 115 (115)	13 14 (14)	12 9 (11)	53 33 (43)	18 11 (15)
陽性 対照	S-9Mix を必要 とする もの	名称	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	5	2	10	5	5
		コロニー数/プレ ート	1278 1162 (1220)	120 137 (129)	412 403 (408)	631 594 (613)	256 290 (273)

( ) 内の数値は平均値。

### 3. 製剤

#### 1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 43)

試験機関

報告書作成年 1989 年 [GLP 対応]

検体の純度	45%MIPC 水和剤
供試動物	CrI:CD(SD)系ラット、4~6 週齢、体重 雄 109~134 g、雌 119~143 g、 1 群雌雄各 5 匹
観察期間	14 日間
投与方法	検体を蒸留水中に懸濁して投与前一晚絶食させた動物に強制経口投与した (投与日: 投与 1 日目)。
観察・検査項目	中毒症状および死亡を 14 日間観察した。体重を投与 1 日目 (投与前)、8 日目、15 日目、死亡時ないし死亡発見時に測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

#### 試験結果

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	500、640、800	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	753 (651~889)	687 (593~784)
死亡開始時間 および終了時間	投与 2 時間目~ 投与 3 時間目	投与 2 時間目~ 投与 2 日目
症状発現および 消失時期*	投与直後~投与 8 日目	
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	640	500

\*経時的な症状発現表が報告書になかったため、報告書本文の記載から判断した。

中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛、嗜眠、呼吸数減少、四肢蒼白、流涎および振戦が見られ、また一部の動物に運動失調、眼球突出、円背位、歩行異常、虚脱および流涙が認められた。体重変化について、雌雄の 500 mg/kg 以上の群において、低い体重増加量を示した動物が投与 8 日目にみられたが、15 日目には順調な増加がすべての生存動物で認められた。解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。



2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 44)

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

検体の純度 45%MIPC 水和剤  
 供試動物 CFLP(ICI 系統 1)系マウス、4~6 週齢、体重 雄 22~28 g、雌 21~25 g  
 1 群雌雄各 5 匹  
 観察期間 14 日間  
 投与方法 検体を蒸留水中に懸濁して投与前 4 時間絶食した動物に強制経口投与した (投与日 : 投与 1 日目)。  
 観察・検査項目 中毒症状および死亡を 14 日間観察した。体重を投与 1 日目 (投与前)、8 日目、15 日目に測定した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	400、640、1000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	623 (436~839)	739 (539~1403)
死亡開始時間 および終了時間	≤投与 30 分	≤投与 30 分~ 投与 3 時間
症状発現および 消失時期*	≤投与 10 分後~投与 3 日目	
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	400	

\*経時的な症状発現表が報告書になかったので、報告書本文の記載から判断した。

中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛、円背位、歩行異常、嗜眠、呼吸数減少、四肢蒼白、流涎および振戦が見られた。また一部の動物に眼瞼下垂および流涙が認められた。雌雄とも順調な体重増加が認められた。解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 45)

試験機関

報告書作成年 1989 年 [GLP 対応]

検体の純度	45%MIPC 水和剤
供試動物	Crl:CD(SD) BR VAF plus 系ラット、7~10 週齢、体重 雄 251~300 g、雌 258~298 g 1 群雌雄各 5 匹
観察期間	14 日間
投与方法	検体を蒸留水で 80%懸濁液とし、2.5mL/kg で刈毛した背部皮膚(体表の約 10%)に塗布し、5×5cm のガーゼで覆い、24 時間閉鎖貼付した。貼付除去後、皮膚に付着している検体を温水(30~40℃)で除去した(貼付除去日:投与 1 日目)。
観察・検査項目	中毒症状および死亡を 14 日間観察した。体重を適用直前、投与 8 日目、投与 15 日目に測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間および終了時間	(死亡例なし)	
症状発現および消失時期	(症状なし)	
最大無毒性量	2000	(なし)
死亡例の見られなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状は、雌雄とも認められなかった。体重変化について、投与 8 日目および 15 日目において、低い増加量を示す雌がみられた。解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

申請者注；体重はいずれの動物も増加しており、影響は軽微と考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4)急性吸入毒性

(資料 46)

45%MIPC 水和剤の試験省略

5) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 47)

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

検体の純度	45%MIPC 水和剤
供試動物	ニュージーランドホワイト系雌雄ウサギ、11～13 週齢、 体重 2.4～3.1 kg、1 群 6 匹 (雄 2 匹、雌 4 匹)
観察期間	4 日間
投与方法	検体 0.5 g を蒸留水で湿らせ、2.5 cm 角のガーゼパッドに塗布し、6 匹のウサギの刈毛した背側腰部の皮膚に 4 時間塗布した。4 時間後、皮膚に残った検体は水で洗って取り除いた。
観察項目	塗布終了後 30 分、2 日、3 日および 4 日後に皮膚反応 (紅斑、痂皮、浮腫) を農林水産省の毒性試験指針 (59 農蚕第 4200 号) に従って観察した。
試験結果	観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

変 化	最高 評点	除 去 後 時 間			
		30 分	1 日	2 日	3 日
紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計 値	8	0	0	0	0

(表中の採点は 6 匹の平均)

皮膚の刺激性変化は観察されなかった。

以上の結果から、45%MIPC 水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないものと考えられる。

6) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 48)

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

検体の純度	45%MIPC 水和剤
供試動物	ニュージーランドホワイト系雌雄ウサギ、9～13 週齢、体重 2.0～3.1 kg、非洗眼群 6 匹 (雄 4 匹、雌 2 匹)、洗眼群 3 匹 (雄 2 匹、雌 1 匹)
観察期間	21 日間
投与方法	9 匹のウサギの一方の眼に検体 40 mg (0.1 ml) を適用し、そのうち 3 匹は適用 2 分後に水で洗眼した。もう一方の眼は無処理対照とした。
観察・検査項目	投与後 1 時間、1、2、3、4 および 7 日後に、また一部の動物については投与 14 および 21 日後まで角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を Draize 法に従って観察した。
試験結果	観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。 非洗眼群では、虹彩の刺激性変化は認められなかった。角膜の混濁が投与 1 日後より、結膜の発赤、浮腫および分泌物が投与後 1 時間より認められた。これらの眼の刺激性変化は投与 14 日後で消失した。 洗眼群では、角膜の発赤が投与 1 日後より、虹彩の刺激性変化が投与 2 日後より、結膜の発赤、浮腫および分泌物が投与 1 時間後より認められた。虹彩の刺激性変化は投与 7 日後に消失した。3 匹中 2 匹では角膜および結膜の刺激性変化は投与 7 日後で消失したものの、1 匹では角膜の混濁が投与 21 日後でも認められた。

以上の結果から、45%MIPC 水和剤はウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性\*を有するものと思われる。

---

\* : Kay J. H. & Calandra J. C.の基準に基づく判定  
“Interpretation of eye irritation test”, J. Soc. Cos. Chem., 13(6), 281-289, 1962

眼刺激性試験の結果表：非洗眼群（1/2）

項 目			最高 評点	投与後時間							
				1時間	1日	2日	3日	4日	7日	14日	
非洗眼群	動物 番号 216	角膜	混濁	4	0	2	2	1	1	1	0
			面積	4	0	2	2	1	1	1	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	1	1	0
			浮腫	4	2	2	2	1	0	0	0
			分泌物	3	2	2	1	1	0	0	0
	動物 番号 237	角膜	混濁	4	0	1	1	1	1	0	—
			面積	4	0	3	2	2	2	0	—
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	—
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	1	0	—
			浮腫	4	2	2	1	1	1	0	—
			分泌物	3	2	2	2	2	1	0	—
	動物 番号 238	角膜	混濁	4	0	1	1	1	1	1	0
			面積	4	0	4	3	3	3	1	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
結膜		発赤	3	2	2	2	2	2	0	0	
		浮腫	4	2	2	2	2	1	0	0	
		分泌物	3	2	2	2	2	2	0	0	
動物 番号 239	角膜	混濁	4	0	1	1	1	1	1	0	
		面積	4	0	4	3	3	3	1	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	2	2	1	0	0	
		浮腫	4	2	2	2	1	1	0	0	
		分泌物	3	2	2	2	2	1	1	0	

—：観察せず

眼刺激性試験の結果表：非洗眼群 (2/2)

項 目			最高 評点	投与後時間								
				1時間	1日	2日	3日	4日	7日	14日		
非洗眼群	動物 番号 240	角膜	混濁	4	0	2	2	2	2	2	2	0
			面積	4	0	4	4	4	3	2	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	1	0	0	
			浮腫	4	2	2	2	1	1	0	0	
			分泌物	3	2	2	2	2	1	1	0	
	動物 番号 241	角膜	混濁	4	0	2	2	2	2	2	2	0
			面積	4	0	4	4	4	4	3	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	2	0	0	
			浮腫	4	3	3	2	2	1	0	0	
			分泌物	3	2	3	3	2	2	0	0	
	合計*			660	74	231	210	187	155	71	0	
	平均*			110	12.3	38.5	35	31.2	25.8	11.8	0	

\* Draize 法による評価点 (1 個体あたり最高 110 点)

眼刺激性試験の結果表：洗眼群

項 目			最高 評点	投与後時間								
				1時間	1日	2日	3日	4日	7日	14日	21日	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	混濁	4	0	1.7	1.7	1.7	1.7	1.3	1.3	1.3	
		面積	4	0	1.7	1.3	1.3	1.3	0.7	0.3	0.3	
	虹彩		2	0	0	0.3	0.3	0.3	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.3	1.3	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0	
		浮腫	4	2.0	1.7	1.0	1.0	1.0	0.7	0	0	
		分泌物	3	2.0	2.0	1.7	1.3	1.3	0.7	0.3	0	
	平均*			110	10.7	33.3	30.7	30	30	17.3	8	6.7

\* Draize 法による評価点 (1 個体あたり最高 110 点)

7) ウサギを用いた眼刺激性試験 (1000 倍水希釈液) (資料 49)

試験機関

報告書作成年 1990 年 [GLP 対応]

検体の純度	45%MIPC 水和剤の 1000 倍水希釈液
供試動物	ニュージーランドホワイト系雌雄ウサギ、9~13 週齢、 体重 2.2~3.2 kg、1 群 6 匹 (雄 2 匹、雌 4 匹)
観察期間	7 日間
投与方法	6 匹のウサギの一方の眼に検体 0.1 ml を点眼した。もう一方の眼は無処 理対照とした。
観察・検査項目	投与後 1 時間、1、2、3、4 および 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変 化を Draize 法に従って観察した。
試験結果	観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。 角膜および虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜の刺激性変化と して軽度の発赤および分泌物が投与 1 時間後に認められ、軽度の浮腫が 1 匹で投与後 1 時間後に認められた。これらの結膜の刺激性変化は投与 1 日後に消失した。

以上の結果から、45%MIPC 水和剤の 1000 倍水希釈液は、ウサギの眼粘膜に対して非常に軽度の刺激性がある\*ものと思われる。

---

\* : Kay J. H. & Calandra J. C.の基準に基づく判定  
“Interpretation of eye irritation test”, J. Soc. Cos. Chem., 13(6), 281-289, 1962



眼刺激性試験の結果表：非洗眼群（1/2）

項 目			最高 評点	投与後時間						
				1時間	1日	2日	3日	4日	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1091	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 1140	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0
動物 番号 1141	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0	
動物 番号 1145	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0	

眼刺激性試験の結果表：非洗眼群（2/2）

項 目			最高 評点	投与後時間						
				1時間	1日	2日	3日	4日	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1146	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 1147	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0
	合計*			660	26	0	0	0	0	0
	平均			110	4.3	0	0	0	0	0

\* Draize 法による評価点（1個体あたり最高110点）

8) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 50)

試験機関

報告書作成年 1990年 [GLP 対応]

検体の純度	45%MIPC 水和剤
供試動物	ハートレー／ダンキン系雌モルモット、体重 400～536 g 1 群 20 匹、但し陽性誘発対照群は 1 群 10 匹
観察期間	3 日間（惹起終了後）
試験方法	Buehler 法 試験群として次の 4 群を設けた。 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 検体投与群－感作・惹起とも検体を投与、20 匹。</li><li>・ 検体投与群に対する対照群－感作には検体を投与せず、惹起に検体を投与、10 匹。</li><li>・ 陽性対照群－感作・惹起ともホルマリンを投与、10 匹。</li><li>・ 陽性対照群に対する対照群－感作にはホルマリンを投与せず、惹起にホルマリンを投与、10 匹。</li></ul>

用量設定根拠：

感作、経皮貼付－50%

惹起、経皮貼付－50%

尚、ホルマリン（水溶液）の濃度は背景データに基づき次のように設定した。

感作、経皮貼付－30%

惹起、経皮貼付－15%

感作： 左肩部を刈毛し、検体投与群では検体液 0.5 ml をパッチに塗り 6 時間閉塞貼付し、陽性対照群ではホルマリン液 0.5 ml を同様に 6 時間閉塞貼付した（初回感作）。初回感作の 7 日および 14 日後に初回感作と同様の方法で処理した。

惹起： 最終感作処理の 14 日後、刈毛した動物の右体側部に、検体投与群およびその対照群では検体液 0.5 ml を 6 時間閉塞貼付した。陽性対照群およびその対照群ではホルマリン液 0.5 ml を同様に処理した。

観察項目 惹起閉塞貼付除去 24、48 および 78 時間後に、処理部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

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本農業株式会社にある。

感作性判断基準 対照群でみられた最大皮膚反応を超えた反応が継続して観察された場合、その個体は陽性と判断された。

結 果 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感 作 反 応 動 物 数															陽性動物数							
				24 時間					48 時間					72 時間												
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計					
				0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2		3		4				
検体	50% 検体	50% 検体	20	紅斑	20	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0/20	
				浮腫	20	0	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20		
	水	50% 検体	10	紅斑	10	0	0	0	0	0	-	10	0	0	0	0	0	-	10	0	0	0	0	-	-	
				浮腫	10	0	0	0	0	0	-	10	0	0	0	0	0	-	10	0	0	0	0	-		
陽性 対照	30%ホ ルマリン	15%ホ ルマリン	10	紅斑	4	5	1	0	0	0	6	6	2	2	0	0	0	4	5	3	2	0	0	0	5	4/10
				浮腫	9	1	0	0	0	0	10	9	1	0	0	0	0	10	9	1	0	0	0	0	10	
	水	15%ホ ルマリン	10	紅斑	10	0	0	0	0	0	-	10	0	0	0	0	0	-	10	0	0	0	0	0	-	-
				浮腫	10	0	0	0	0	0	-	10	0	0	0	0	0	-	10	0	0	0	0	0	-	

検体投与群において、いずれの観察時間においても皮膚の刺激性変化は認められなかった。一方、陽性対照群ではその対照群に比べて明らかな皮膚の刺激性変化が認められた。

以上の結果から、45%MIPC 水和剤の皮膚感作性は陰性と判断される。

IX. 動物およ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	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1	動物代謝	ラット	<sup>14</sup> C-MIPC 単回経口 20 mg/kg	血中濃度推移 (雄) : Tmax ; 1 hr Cmax ; 11.11 µg eq./ml T1/2 ; 5.12 hr(1-3 hr), 216.6 hr(3 hr 以降) 排泄(雄, 120 時間) : 糞中 2.5% 尿中 97.4% 排泄(雄, 72 時間) : 胆汁中 30.2% 体内分布(雄, 96 時間, µg eq./g) : 血液 6.01 脾 1.21 肺 1.01 下垂体 0.71 腎 0.61 肝 0.61 心 0.51 骨髄 0.50 全身オートラジオグラフィ(ARG) (雄、妊娠雌) : 雄ラットで 72 時間後血液、肝、腎、脾に高濃度に分布した。分娩直前雌ラットでは投与後初期には胎児への移行もみられたが、72 時間では消失した。	(1974 年)	183
			<sup>14</sup> C-MIPC 反復経口 20 mg/kg/日 15 日投与	排泄(雄, 最終投与後 96 時間) : 糞中 13.9% 尿中 79.7% 体内分布(雄, 最終投与後 96 時間, µg eq./g) : 血液 50.92 脾 14.76 下垂体 6.24 肺 5.85 甲状腺 4.35 腎 3.90 肝 3.35 骨髄 2.65 心 2.49 副腎 2.00 膵 1.15 全身オートラジオグラフィ(ARG) (雄) : 雄ラットで 72 時間後血液、肝、腎、脾に高濃度に分布した。		

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																		
M-2	動物代謝	ラット雄	<sup>14</sup> C-MIPC 単回経口 20 mg/kg	代謝： 尿中(48 時間, %) A 0.2 B 0.8 C 0.8 D 0.8 E 1.1 I 0.2 J 9.2 K 2.4 N 38.1 O 0.9 胆汁中(24 時間, %) A 0.6 B 7.2 C 10.8 D 7.2 E 2.2 I 0.7 J 19.2 K 2.2 N 2.7	(1976 年)	191																		
M-3	動物代謝	ラット雄	非標識体 混餌 400 ppm 1 ヶ月間	代謝物同定： 資料 M-2 で未同定であった尿中主代謝物 U は [I] の硫酸抱合体[N]であった。	(1981 年)	195																		
M-4	動物代謝	ラット雄	<sup>14</sup> C-MIPC 単回経口 20 mg/kg	血液中分布： 血液中の <sup>14</sup> C は赤血球細胞内に分布し、ヘモグロビンのグロビン部分に結合していることが推定された。	(1975 年)	196																		
M-6	土壌中動態	4 種土壌	<sup>14</sup> C-MIPC 湛水条件 畑地条件 20 ppm	半減期： 湛水条件；36～39 日 畑地条件；2～18 日 代謝(14 日後,%AR)： <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>湛水条件</th> <th>畑地条件</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>67.9～71.9</td> <td>0.61～57.0</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>0.09～0.75</td> <td>&lt;0.01～0.13</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>0.04～0.05</td> <td>&lt;0.01～0.28</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>0.02～0.03</td> <td>&lt;0.01～0.26</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>0.47～0.74</td> <td>0.04～0.20</td> </tr> </tbody> </table>		湛水条件	畑地条件	A	67.9～71.9	0.61～57.0	B	0.09～0.75	<0.01～0.13	C	0.04～0.05	<0.01～0.28	F	0.02～0.03	<0.01～0.26	I	0.47～0.74	0.04～0.20	(1977 年)	198
	湛水条件	畑地条件																						
A	67.9～71.9	0.61～57.0																						
B	0.09～0.75	<0.01～0.13																						
C	0.04～0.05	<0.01～0.28																						
F	0.02～0.03	<0.01～0.26																						
I	0.47～0.74	0.04～0.20																						
PC-10 (GLP)	加水分解	3 種緩衝液	非標識体 50 mg/l	半減期： pH 4 50℃、5 日間分解せず pH 7 353 日(25℃) pH 9 5.3 日(25℃) 分解物： I：pH 7,9 において経時的に増加	(2001 年)	201																		

%AR：施用量に対する割合

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本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-7 (GLP)	水中 光分解	蒸留水 自然水	<sup>14</sup> C-MIPC 135 mg/l	MIPC は自然水中において半減期 41.4 日で減衰し [I] が生成したが、加水分解が主な分解要因と考えられた。一方、蒸留水中では MIPC の減衰は認められなかった。	(2006 年)	205
PC-9 (GLP)	土壌 吸着	4 種 土壌	非標識体 0.2~20 μg/ml	土壌吸着係数 K <sub>f</sub> <sup>abs</sup> : 0.323~0.988 K <sub>f</sub> <sup>abs</sup> <sub>oc</sub> : 21~58	(2001 年)	208

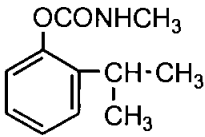
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝・分解試験に用いた標識化合物及び合成法



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本農薬株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称	化学名	構造式
[A]	親化合物	MIPC (イソプロカルブ)	2-isopropylphenyl N-methyl carbamate	
[B]				
[C]				
[D]				
[E]				
[F]				
[I]				
[J]				
[K]				
[N]				
[O]				

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本農薬株式会社にある。

## 1. 動物代謝

(1)  $^{14}\text{C}$  標識 MIPC を用いたラット体内における代謝試験 (吸収・分布・排泄)

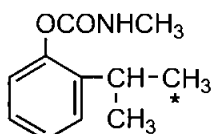
(資料 M-1)

試験機関:

報告書作成年: 1974年[非 GLP]

供試標識化合物:  $^{14}\text{C}$ -MIPC 標識化合物

構造式:



化学名: 2-イソプロピルフェニル N-メチルカーバメート

比放射能:

放射化学的純度:

供試動物: Wistar 系雄、及び妊娠ラット (体重 200~250 g) を使用した。

方 法:

1) 吸収・排泄・体内分布

12 時間絶食した雄ラット (各群 3 匹) に 1%カルボキシメチルセルローズ(CMC)水溶液に懸濁した標識化合物を 20 mg/2 ml/kg の割合で単回または 1 日 1 回ずつ 15 回強制経口投与後、代謝ケージに入れ、尿、糞及び組織中の  $^{14}\text{C}$  量を経時的に測定した。また胆管カニューレ処置ラット (雄 3 匹、20 mg/2 ml/kg 単回経口投与) より胆汁を経時的に採取し、その  $^{14}\text{C}$  量を測定した。

2) 全身オートラジオグラフィ

雄ラット (3 匹) に 1%CMC に懸濁した標識化合物を 20 mg/2 ml/kg の割合で単回または 1 日 1 回ずつ 15 回強制経口投与後、1、6、及び 72 時間後に常法に従ってオートラジオグラムを作成し  $^{14}\text{C}$  の体内分布を観察した。

また、妊娠ラット (3 匹) についても同様に標識化合物を単回強制経口投与し、オートラジオグラムを作成し  $^{14}\text{C}$  の体内分布を観察した。

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本農薬株式会社にある。

結 果：

吸 収：単回投与後の血液中放射能濃度の推移を下表に示す。

時間	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./ml}$ )
0.25 hr	7.61
0.5	10.48
1	11.11
2	10.01
3	8.04
4	7.52
6	7.25
9	6.95
12	6.74
1 day	6.44
2	6.62
3	6.13
4	5.62
5	5.13
10	4.02
15	2.23
20	2.09
25	1.52
30	0.84
35	0.44
40	0.27
45	0.11
50	未検出
Tmax	1 hr
Cmax	11.11 $\mu\text{g eq./ml}$
T1/2(1-3 hr)	5.12 hr
T1/2(3 hr 以降)	216.6 hr

MIPC は速やかに吸収され投与後 1 時間で最高濃度 (11.11  $\mu\text{g eq./ml}$ ) に達し 3 時間まで半減期 5.12 時間で減少したが、その後の減衰は緩慢で 3 時間以降の消失半減期は 216.6 時間であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

分 布：単回投与後の1、24、及び96時間における臓器・組織中放射能濃度を下表に示す。

臓器・組織	放射能濃度*： $\mu\text{g eq./g}$		
	1時間	24時間	96時間
肝	17.31 (3.10)	1.21 (0.34)	0.61 (0.13)
脾	6.87 (0.06)	1.68 (0.02)	1.21 (0.01)
副腎	9.13 (0.02)	0.56 (0.00)	0.43 (0.01)
腎	25.20 (0.94)	1.30 (0.06)	0.61 (0.02)
膵	7.81	0.43	0.20
筋肉	4.20	0.22	0.11
胸腺	4.61 (0.03)	0.25 (0.00)	0.12 (0.00)
精巣	5.32 (0.27)	0.18 (0.01)	0.11 (0.00)
脂肪	10.21	0.16	0.10
小脳	3.80 (0.02)	0.22 (0.00)	0.12 (0.00)
大脳	3.71 (0.09)	0.13 (0.00)	0.10 (0.00)
心	6.60 (0.10)	0.74 (0.01)	0.51 (0.01)
肺	8.50 (0.28)	1.66 (0.04)	1.01 (0.02)
胃	60.72 (1.37)	0.60 (0.02)	0.22 (0.00)
小腸	16.54	0.47	0.10
骨髄	7.01	1.89	0.50
唾液腺	6.92 (0.10)	0.55 (0.01)	0.21 (0.00)
甲状腺	6.81 (0.00)	0.55 (0.00)	0.32 (0.00)
下垂体	7.12 (0.00)	1.01 (0.00)	0.71 (0.00)
血液	10.73 (4.13)	8.08 (3.11)	6.01 (2.31)
血漿	10.60 (2.25)	1.39 (0.29)	0.30 (0.07)
赤血球	5.22	7.36	5.85

\*：括弧内は投与量に対する割合（%）

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本農薬株式会社にある。

投与後1時間では胃、腎、肝、小腸、血液、血漿、脂肪に高濃度の分布がみられ、24時間では血液、骨髄、脾、肺、腎、肝、血漿に、96時間では血液、脾、肺に比較的高濃度の分布が認められた。全血中放射能のうち血球部分への割合は、投与後1時間で48.6%、24時間で91.1%、96時間では97.4%と時間の経過とともに高くなり、96時間後には全血中放射能の大部分は血球に分布した。

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本農薬株式会社にある。

反復投与の最終投与後 24、及び 96 時間における臓器・組織中放射能濃度を下表に示す。

臓器・組織	放射能濃度* : $\mu\text{g eq./g}$					
	最終投与後 24 時間				最終投与後 96 時間	
	1 日	5 日	10 日	15 日	1 日	15 日
血液	8.08	24.02 (100)	47.13 (98.08)	64.10 (106.84)	6.01	50.92 (59.43)
肝	1.21	2.84 (11.77)	4.34 (8.15)	5.33 (9.82)	0.61	3.35 (5.13)
脾	1.68	8.61 (35.80)	12.01 (22.44)	14.67 (27.25)	1.21	14.76 (17.15)
副腎	0.56	1.79 (7.41)	2.32 (5.78)	3.78 (5.25)	0.43	2.00 (3.05)
腎	1.30	3.31 (13.77)	5.51 (11.36)	7.44 (12.50)	0.61	3.90 (5.99)
膵	0.43	0.89 (3.71)	1.30 (3.50)	2.28 (2.93)	0.20	1.15 (1.75)
筋肉	0.22	0.56 (2.32)	0.78 (1.42)	0.94 (1.79)	0.11	0.58 (0.85)
胸腺	0.25	0.47 (1.95)	0.72 (1.55)	1.02 (1.63)	0.12	0.50 (0.77)
精巣	0.18	0.55 (2.28)	0.69 (1.51)	0.97 (1.59)	0.11	0.47 (0.69)
脂肪	0.16	0.27 (1.14)	0.26 (0.65)	0.43 (0.57)	0.10	0.25 (0.37)
小脳	0.22	0.72 (2.97)	0.71 (1.51)	0.99 (1.63)	0.12	0.65 (0.98)
大脳	0.13	0.42 (1.75)	0.60 (1.30)	0.84 (1.34)	0.10	0.56 (0.85)
心	0.74	2.54 (10.59)	3.36 (6.84)	4.47 (7.62)	0.51	2.49 (3.79)
肺	1.66	4.61 (19.18)	7.59 (13.69)	8.94 (17.19)	1.01	5.85 (8.96)
胃	0.60	0.86 (3.54)	1.36 (2.52)	1.67 (3.09)	0.22	0.80 (1.22)
腸	0.47	0.82 (3.38)	1.09 (2.12)	1.39 (2.48)	0.10	0.77 (1.18)
骨髓	1.89	2.87 (8.88)	4.11 (7.82)	5.11 (9.33)	0.50	2.65 (4.03)
唾液腺	0.55	1.14 (4.76)	1.59 (4.15)	2.73 (3.58)	0.21	0.98 (1.51)
甲状腺	0.55	2.27 (9.41)	5.37 (10.02)	6.56 (12.18)	0.32	4.35 (4.89)
下垂体	1.01	4.72 (19.67)	4.11 (12.91)	8.43 (9.33)	0.71	6.24 (7.21)
血漿	1.39	2.65 (11.03)	3.36 (6.64)	4.36 (7.62)	0.30	1.90 (2.16)

\* : 括弧内は 5 回投与後 24 時間の血液中濃度を 100 とし、以下の計算式により算出した。

$$\text{Ratio} = \frac{A}{B} \times 100$$

$$A : \frac{\text{Tissue level/g}}{\text{Total dosage/g}}$$

$$B : \frac{\text{5 day Blood level/g}}{\text{5 days dosage/g}}$$

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本農薬株式会社にある。

反復投与後の組織内濃度は単回投与と同じく血液、脾、下垂体、肺に比較的高濃度の分布がみられ、いずれの組織も投与回数の増加と共に高くなり、15日投与の24時間後の濃度を単回投与後24時間と比較すると、甲状腺11.9倍、脾8.7倍、血液7.9倍、その他組織では4~8倍高かった。しかしながら下表に示すように、15回投与後24及び96時間の濃度の実測値と単回投与における組織中濃度の消失パターンからの累積量の理論値と比較すると大きな差はなく反復投与により蓄積したものは単回投与のパターンで消失していくと推察される。

臓器・組織	放射能濃度： $\mu\text{g eq./g}$					
	最終投与後24時間			最終投与後96時間		
	実測値 A	理論値 B	A/B	実測値 A	理論値 B	A/B
脾	14.67	13.06	1.12	14.76	9.41	1.57
腎	7.44	5.36	1.38	3.90	2.51	1.55
心	4.47	5.36	0.83	2.49	3.70	0.67
肺	8.94	5.09	1.75	5.85	1.56	3.75
肝	5.33	5.73	0.93	3.35	2.89	1.16
血液	64.10	66.54	0.96	50.92	49.53	1.03

全身オートラジオグラフィによる体内分布の観察結果、単回投与の雄ラットでは、投与後1時間で小腸内容、胃内容、腎、肝、肺、心、血液、皮下結合組織に高濃度に分布した。6時間では小腸、肝、腎、血液に高く、72時間では血液、肝、腎、脾に高濃度であった。分娩直前の雌ラットでは各時点とも脂肪に高濃度の分布がみられたことを除けば雄ラットとほぼ同様なパターンであった。投与後初期に胎児への以降も認められたが72時間では消失した。反復投与の最終投与後24時間では血液、肝、腎、小腸に、72時間後には血液、肝、脾、腎に高濃度に分布した。

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本農薬株式会社にある。

排泄：単回投与後の尿、糞、及び胆汁への累積排泄率（%）を下表に示す。

時間 (hr)	累積排泄率 (投与放射能に対する割合%)			
	尿	糞	合計	胆汁
0.5				0.57
1				2.21
2				6.97
3				12.22
4				17.24
6	16.04			24.07
8				27.30
12	71.68			
24	94.57	2.23	96.80	29.88
48	96.25	2.43	98.67	30.16
72	96.79	2.50	99.29	30.22
96	97.11	2.51	99.61	
120	97.39	2.51	99.90	

尿中への排泄は投与後6時間までに16%、12時間までに72%、120時間までに97%に達した。一方糞中へは120時間までに2.5%にすぎなかった。胆汁中への排泄は投与後2時間までに7%、6時間までに24%、72時間までには30%であった。

反復投与後の尿及び糞への投与後24時間における1日投与量当りの累積排泄率（%）を下表に示す。

時間 (日)	累積排泄率 (1日当たりの投与放射能に対する割合%)		
	尿	糞	合計
5	424	69.6	493.8
10	822.1	141.0	963.1
15	1192.8	207.1	1399.9
15(96hr)*	1195.8 (79.73)	208.5 (13.90)	1404.3 (93.63)

\*：投与後96時間における累積排泄率  
括弧内は投与総放射能に対する割合（%）



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本農薬株式会社にある。

尿、糞中排泄率は15回まで直線的に増加し、15回投与後96時間までの総排泄率は尿中に79.7%、糞中に13.9%であり単回投与と比較すると糞中への排泄がやや多かった。

以上の結果から、 $^{14}\text{C}$ -MIPCの吸収・排泄は速く、血中濃度は投与後1時間で最高値を示し、かつ24時間で95%が尿中に排泄された。また糞中への排泄率が低いのに対し、胆汁中への排泄率が高いことから、胆汁中排泄物の大部分は腸肝循環を経て、尿中に排泄されると推察された。

放射能の臓器内分布は、雄の単回投与で腎・肝・血液・脾に多く、雌（分娩直前）でも脂肪への分布が多い以外雄との差はなく、胎児への移行も投与初期に僅かに観察されたものの72時間では消失した。反復投与では単回投与に比べ各臓器とも放射能濃度は高く単回投与時に比べ3~12倍に達したが、反復投与により蓄積したものは単回投与のパターンで消失していくと推察された。

全血中濃度は投与後1時間で最高値に達し、明らかな二相性を示しながら初め速やかに次いで血球の生理学的半減期とほぼ一致する緩やかな減少傾向を示した。全血中放射能の血球への分布は、投与後1時間では48.6%であったが、経時的に増加し96時間では97.4%と大部分血球に分布し、これらは資料M-4に述べる長期血中残留実験の結果からグロビンに結合していると推定された。反復投与でみられる脾臓への高い放射能の残留は、この臓器が残血量の多い臓器であるためと推察された。また、反復投与が単回投与に比べ、糞への $^{14}\text{C}$ 排泄率が増加する現象も血球の代謝に伴うものと推定された。

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本農薬株式会社にある。

(2)  $^{14}\text{C}$  標識 MIPC を用いたラット体内における代謝試験(1974 年・ )の  
尿・胆汁中の代謝

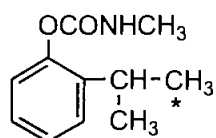
(資料 M-2)

試験機関 :

報告書作成年 : 1976 年[非 GLP]

供試標識化合物 :  $^{14}\text{C}$ -MIPC 標識化合物

構造式 ;



\* :  $^{14}\text{C}$  標識位置

化学名 ; 2-イソプロピルフェニル N-メチルカーバメート

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試動物 : Wistar 系雄ラット (体重 200~250 g) を使用した。

方 法 :

投与及び試料の採取 ; ラット (3 匹) に 1% CMC 水溶液に懸濁した  $^{14}\text{C}$ -MIPC を

20 mg/2 mL/kg の割合で単回投与後、代謝ケージに入れ、48 時間までの尿を  
採取、また胆管カニューレにより胆汁を 24 時間まで採取した。

*in vitro* での代謝を検討するためラット (体重 150~160 g、3 匹) の肝をホモ  
ジナイズ後、10000 g 上清部に  $^{14}\text{C}$ -MIPC 5  $\mu\text{mol}$  (0.45  $\mu\text{Ci}$ ) と助因子

(NADP, G-6-P, ニコチンアミド) を加え 37°C・4 時間インキュベートし、  
代謝物を分析した。

代謝物の分析 ; 尿、胆汁は

によ

り分離・同定し、 で定量した。また、尿は

に

供した。

を試みた。

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本農薬株式会社にある。

結 果：

1) 尿中代謝物の分析結果

結果の概要を以下の表に示す。

投与後 48 時間までの尿中  $^{14}\text{C}$  に対する%

代謝物	遊離型	抱合型	合計
MIPC [A]	0.2	-	0.2
[B]	0.6	0.2	0.8
[C]	0.7	0.1	0.8
[D]	0.7	0.1	0.8**
[E]	-	1.1	1.1
[F]	trace	-	trace
[I]	0.2	-	0.2
[J]	6.0	3.2	9.2
[K]	2.4	-	2.4
[O]	-	0.9	0.9
U* (主成分 [N])	26.9	11.2	38.1
その他の未知代謝物	20.7	10.2	30.9***
合計	58.4	27.0	85.4

\*：本報では [I] や [J] 等に極性物質が結合した混合物と推定され未同定であったが、資料 M-3 の試験によって主成分は [I] の硫酸抱合体 [N] と同定された (申請者注)。

\*\*：報告書では 2.8 であるが誤記と思われる (申請者注)

\*\*\*：10 種の未知代謝物の合計 (申請者注)

-：未検出

遊離型代謝物は 58.4%、抱合型代謝物は 27.0%であり尿中放射能の 85.4%が回収された。グルスラーゼ処理後検出された代謝物は未変化体も含め 21 種であり、尿中の主代謝物は U (38.1%) 及び [J] (9.2%) であった。未変化体 (0.2%) は僅かに存在するのみであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2) 胆汁中代謝物の分析結果

結果の概要を以下の表に示す。

投与後 24 時間までの胆汁中  $^{14}\text{C}$  に対する%

代謝物	遊離型	抱合型	合計
MIPC [A]	0.6	-	0.6
[B]	0.9	6.3	7.2
[C]	0.9	9.9	10.8
[D]	0.9	6.3	7.2
[E]	0.6	1.6	2.2
[F]	trace	-	trace
[I]	0.6	0.1	0.7
[J]	7.0	12.2	19.2
[K]	0.6	1.6	2.2
[O]	trace	trace	trace
U (主成分 [N])	2.7	trace	2.7
その他の未知代謝物	22.4	8.0	30.4*
合計	37.2	46.0	83.2

\* : 9 種の未知代謝物の合計 (申請者注)

- : 未検出

遊離型代謝物は 37.2%、抱合型代謝物は 46.0%であり、尿中では遊離型の方が多かったが胆汁中では抱合型の方が多く存在した。グルスラーゼ処理後検出された代謝物は 20 種であり、[J] が最も多く遊離型・抱合型あわせて胆汁中放射能の 19.2%存在した。ついで、[C] (10.8%)、[B] (7.2%)、[D] (7.2%) であった。尿中に多く存在した U (2.7%) は少なかった。未変化体は尿中同様僅かであった (0.6%)。

## 3) *in vitro* 法による代謝物

TLC で 6 種検出され未変化の MIPC が 60%以上占めていた。代謝物として

[B]、[C] が比較的多く検出され、他に [J]、[F]、[D] が痕跡程度検出された。

結論 : MIPC は速やかに代謝され、尿中および胆汁中における未変化体はいずれも僅かであった。尿及び胆汁中には TLC 上で未変化体も含めそれぞれ 21 種と 20 種の代謝物が、また *in vitro* 法によって 6 種が検出され、主な代謝物は U (主成分 [N])、[B]、[C]、[D]、[J] であった。以上の結果から MIPC の主要な代謝経路は、側鎖の酸化とカルバモイル基の加水分解と推察されベンゼン環の水酸化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

動物における推定代謝経路を下図に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3)  $^{14}\text{C}$  標識 MIPC を用いたラット体内における代謝試験(1974 年 )の  
尿中の主要代謝物の同定

(資料 M-3)

試験機関 :

報告書作成年 : 1981 年[非 GLP]

目 的 : 資料 M-2 において未同定の尿中主代謝物 U を同定する目的で以下の試験を行った。

供試化合物 : 非標識 MIPC\*

供 試 動 物 : Wistar 系雄ラット (体重 200~250 g、3 匹) を使用した。

方 法 : ラットに MIPC 含有粉末飼料 (MIPC 400 ppm 含有) を 1 ヶ月間自由に摂取させ、  
その間の尿を採取した。尿より

によって代謝物を分離・精製し、 同定した。

非標識 MIPC 投与から分離・精製した代謝物とのコクロマトグラフィーを行う  
ため、ラット 2 匹に 1% CMC 水溶液に懸濁した  $^{14}\text{C}$ -MIPC (比活性 放  
射化学的純度 ) を 20mg/kg の割合で強制経口投与し、48 時間後までの尿を  
採取して資料 M-2 の方法に準じて代謝物を分析した。

結 果 : コクロマトグラフィーにて資料 M-2 の未同定代謝物 U に相当する代謝物の  
スペクトルデータ及び合成標品と比較した結果、この代謝物は  
[I] の硫酸抱合体と同定した。

\* : 報告書に純度の記載なく不明

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本農薬株式会社にある。

(4)  $^{14}\text{C}$  標識 MIPC を用いたラット体内における MIPC の長期血中残留に関する実験

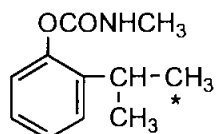
(資料 M-4)

試験機関：

報告書作成年：1975 年[非 GLP]

供試標識化合物： $^{14}\text{C}$ -MIPC 標識化合物

構造式；



\*： $^{14}\text{C}$  標識位置

化学名； 2-イソプロピルフェニル N-メチルカーバメート

比放射能；

放射化学的純度；

供試動物：Wistar 系雄ラット（体重 200～250 g）を使用した。

方 法：12 時間絶食したラット（3 匹）に 1% CMC 水溶液に懸濁した  $^{14}\text{C}$ -MIPC を 20 mg/2 ml/kg の割合で 1 回強制経口投与後、96 時間目の血液から遠心分離により血球部分を採取し、buffy coat（血小板、白血球を含む）を除いて実験に供した。

1)  $^{14}\text{C}$  の局在部位

生理食塩水に分散した赤血球に 0、0.3、0.6、及び 0.9% の食塩水を 3 倍容加え振とう溶血後、遠心して上清部の溶血度を で 各々測定した。また、希酢酸溶液中で溶血した赤血球上清部の  $^{14}\text{C}$  量を測定した。

2) 結合基質

希酢酸溶液中で溶血した赤血球を で 抽出し、抽出液と残渣の  $^{14}\text{C}$  量を測定した。また 0.3% 食塩水で振とう溶血した赤血球上清 1 ml を  $^{14}\text{C}$  の溶出位置から分子重量分布を測定した。さらに

上清部と沈殿部の  $^{14}\text{C}$  量を測

定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果：

1)  $^{14}\text{C}$  の局在部位

上清部の吸光度及び放射能濃度を下表に示す。

赤血球に分布した  $^{14}\text{C}$  は、溶血度に比例して溶出し、希酢酸による完全溶血後の  $^{14}\text{C}$  は大部分液相部に分布し、膜部分にはほとんど認められなかった。

食塩水濃度 (%)	吸光度	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./ml}$ 赤血球)
0.9	54.00	0.21
0.6	247.33	1.38
0.3	662.33	3.91
0	824.66	4.16

2) 結合基質

溶血上清中の  $^{14}\text{C}$  はクロロホルム-メタノール分配において、主として蛋白質フラクションが分布する上清部に分配された。また Sephadex G-10 カラムによって 95.6%の  $^{14}\text{C}$  は高分子フラクションに溶出し、さらに Sephadex G-100 カラムではヘモグロビンの溶出位置と一致した。この Sephadex G-100 による  $^{14}\text{C}$  ピークフラクションは酸性アセトン抽出で大部分沈澱部に分布し、上清部には3%が分布したのみであった。

結 論： $^{14}\text{C}$ -MIPC 投与時のラット血中における  $^{14}\text{C}$  は、赤血球細胞内に分布し、ヘモグロビンのグロビン部分に結合していることが推定された。



## 2. 土壌中動態

### (1) <sup>14</sup>C 標識 MIPC の土壌動態試験

(資料 M-6)

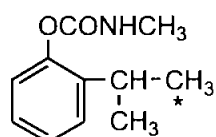
試験機関：

報告書作成年：1977年[非

GLP]

供試標識化合物：<sup>14</sup>C-MIPC 標識化合物

構造式；



\*：<sup>14</sup>C 標識位置

化学名； 2-イソプロピルフェニル N-メチルカーバメート

比放射能；

放射化学的純度；

供試土壌：栃木土壌（火山灰土壌）と高知土壌（鈹質土壌）の各々について水田及び畑地土壌を使用した。

項目		栃木土壌 (水田)	高知土壌 (水田)	栃木土壌 (畑地)	高知土壌 (畑地)
土性		埴壤土	壤土	埴壤土	壤土
組成	粘土 (%)	34	21	34	34
有機物炭素含有率 (%)		9.2	2.5	9.2	1.2
pH		6.4	—	6.4	—
陽イオン交換容量 (meq./100 g)		—	10.1	—	17.8
最大容水量 (%)		—	—	107	77

—：報告書に記載無く不明（申請者注）

方 法：<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 捕集トラップを付けた三角フラスコに、乾土当たり 10 g の土壌を加え、水田土壌では湛水し、畑地土壌では最大容水量の 60% 相当の水を加えて 30℃ で 7 日間プレインキュベーション後、<sup>14</sup>C-MIPC 20 ppm（メタノール/水 1/200 溶液）を添加し（乾土あたり 3.9ppm 濃度）、所定期間 30℃ でインキュベーション後、

で定量した。

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本農薬株式会社にある。

により代謝物分析を行った。発生する  $^{14}\text{CO}_2$  は  
で定量した。

結果：MIPC の土壌中分解物の経時変化を下表に示す

分解物	施用した $^{14}\text{C}$ に対する割合 (%)							
	湛水条件				畑地条件			
	栃木		高知		栃木		高知	
	2日	14日	2日	14日	2日	14日	2日	14日
エーテル可溶性画分								
MIPC [A]	84.2	67.9	90.8	71.9	90.2	57.0	52.5	0.61
[B]	<0.01	0.09	0.07	0.75	0.13	0.13	0.01	<0.01
[C]	<0.01	0.04	<0.01	0.05	0.21	0.28	0.26	<0.01
[E]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.11	<0.01	0.14	<0.01
[F]	<0.01	0.03	0.04	0.02	0.40	0.26	0.60	<0.01
[I]	<0.01	0.47	0.57	0.74	<0.01	0.20	<0.01	0.04
その他	<0.01	<0.01	0.07	0.28	0.19	0.28	0.36	0.70
水可溶性画分	0.6	<0.1	0.9	1.2	0.2	0.5	2.4	3.2
$^{14}\text{CO}_2$	<0.1	0.5	0.1	0.4	<0.1	1.1	0.5	8.2
土壌結合性残留物	9.7	23.7	2.1	0.9	5.8	22.5	30.1	48.2
回収率	94.6	92.7	94.7	85.3	97.3	82.3	86.9	61.0

$^{14}\text{CO}_2$  発生量は経時的に増加し、高知畑地土壌の30日目で18%に達したが、その他の地点では2%以下であった（報告書文章中記載より申請者が追記）

エーテル可溶性画分から TLC 上に16種の代謝物が検出され、その内

[B]、 [C]、 [E]、 [I] が同定された。湛水条件では [I]、 [B]、畑地条件では [F]、 [C] が主分解物であった。

また  $^{14}\text{CO}_2$  の発生量は経時的に増加し、高知畑地土壌の30日目（試験最終日）で18%に達したが、その他では2%以下であった。

[申請者注] 上記2時点の結果から MIPC の推定半減期は以下の通り算出された（申請者算出）。

湛水条件：36日（高知土壌）、39日（栃木土壌）

畑地条件：2日（高知土壌）、18日（栃木土壌）

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本農薬株式会社にある。

以上の結果より、MIPCの土壌代謝は湛水条件に比べ畑地条件で速く、主にイソプロピル基とN-メチル基の酸化、およびエステル結合の加水分解により代謝した。

また抽出残留物は経時的に増加し、施用14日後で施用量の1/10～1/2に達する事から、代謝物はさらに代謝を受け土壌と強く結合するものと推定された。

土壌における推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### 3. 水中動態

#### (1) 加水分解試験

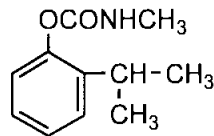
(資料 PC-10)

試験機関：

報告書作成年：2001年 [GLP 対応]

供試化合物：

構造式；



化学名；

2-イソプロピルフェニル N-メチルカーバメート

純度；

供試緩衝液

: 0.1 M クエン酸一カリウム (pH4)、0.1M リン酸一カリウム(pH7)、0.1 M ホウ酸/0.1M 塩化カリウム水溶液(pH9)を 0.1N 水酸化ナトリウムにより各 pH に調整することにより、緩衝液を調製した。緩衝液は細孔径 0.45 μm のメンブランフィルターにてろ過滅菌後、アルゴンガスを通気し脱酸素した後、試験に供試した。

方法：

試験液

: 5 mg/mL の MIPC アセトニトリル溶液 0.5 mL を各緩衝液で 50 mL に定容し、最終濃度が 50 mg/L (アセトニトリル濃度：1%(v/v)) となる試験液を調製した。

反応条件

: pH 4、7、9 の 50°C 5 日間の予備試験の結果、分解率 (pH 4:-0.2%, pH 7:39.2%, pH9:99.96%) が 10%以上となった pH 7 及び pH 9 について以下の条件で実施した。試験液は恒温槽中に浸漬し暗所下に維持した。実験終了後の試験液について微生物検査を行い試験中の無菌状態が維持されていたことを確認した。

pH	濃度 (mg/L)	温度 (°C)	採取時点 (hr)
7	50	50	0, 72, 96, 144, 168, 240, 288
		60*	0, 4, 8, 24, 48, 72, 96
		70	0, 4, 8, 24, 28, 32, 48
9	50	20	0, 72, 96, 144, 168, 240, 312
		40	0, 4, 8, 24, 32, 48

\*：繰り返し精度を確認するため 2 回試験した。



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本農薬株式会社にある。

pH 7 における加水分解試験結果

温度 (°C)	時間 (hr)	濃度 (mg/L)		MIPC 初期値に対する割合 (%)*		
		MIPC	(I)	MIPC	(I)	回収率
50	0	49.5	0			
	72	36.5	9.5	73.7	27.2	101.0
	96	32.9	12	66.5	34.4	100.9
	144	27.0	16.3	54.5	46.7	101.3
	168	24.2	18.1	48.9	51.9	100.8
	240	17.7	22.2	35.8	63.6	99.4
	288	13.9	21.9	28.1	62.8	90.8
60-①	0	49.2	0			
	4	46.4	2.7	94.3	7.8	102.1
	8	43.1	5.1	87.6	14.7	102.3
	24	32.5	12.7	66.1	36.6	102.7
	48	21.3	18.6	43.3	53.6	96.9
	72	14.0	24.6	28.5	70.9	99.4
	96	8.9	26.6	18.1	76.7	94.8
60-②	0	49.9	0			
	4	46.1	2.8	92.4	8.0	100.3
	8	43.2	5.4	86.6	15.4	101.9
	24	32.5	12.9	65.1	36.7	101.8
	48	21.3	19.6	42.7	55.7	98.4
	72	13.9	24.8	27.9	70.5	98.4
	96	9.0	27.8	18.0	79.0	97.1
70	0	49.9	0			
	4	37.1	9.2	74.3	26.2	100.5
	8	28.5	15.2	57.1	43.2	100.3
	24	9.0	27.2	18.0	77.3	95.4
	28	6.8	28.3	13.6	80.4	94.1
	32	5.3	30.5	10.6	86.7	97.3
	48	1.7	29.9	3.4	85.0	88.4

\* : (I) は分子量補正を行い算出 ( (I) 濃度 x 193.19/136.19)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

pH 9 における加水分解試験結果

温度 (°C)	時間 (hr)	濃度 (mg/L)		MIPC 初期値に対する割合 (%)*		
		MIPC	(I)	MIPC	(I)	回収率
20	0	49.3	0			
	72	40	6.4	81.1	18.4	99.6
	96	38	8.2	77.1	23.6	100.7
	144	33.4	11	67.7	31.7	99.4
	168	31.2	12.7	63.3	36.5	99.8
	240	25.7	16	52.1	46.0	98.2
	312	22	19.1	44.6	55.0	99.6
40	0	49.1	0			
	4	38.2	6.1	77.8	17.6	95.4
	8	31.3	11.3	63.7	32.6	96.4
	24	13.2	22.7	26.9	65.6	92.5
	28	10.7	25.1	21.8	72.5	94.3
	32	8.5	26.1	17.3	75.4	92.7
	48	3.5	25	7.1	72.2	79.4

\*: (I) は分子量補正を行い算出 ( (I) 濃度 x 193.19/136.19)

以上の結果から、MIPC は酸性条件下で安定であり、中性～塩基性条件下で加水分解を受け、加水分解物として (I) の生成が明らかとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 水中光分解動態試験

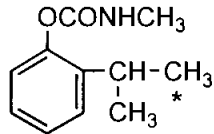
(資料 M-7)

試験機関：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

供試標識化合物：<sup>14</sup>C-MIPC 標識化合物

構造式；



\*：<sup>14</sup>C 標識位置

化学名； 2-イソプロピルフェニル N-メチルカーバメート

比放射能；

放射化学的純度；

供試水：供試水として、蒸留水及び

の井戸より採取した地下水を用いた

。採取した地下水は供試までの期間、変性を防ぐためメンブレンフィルターにてろ過滅菌処理後に冷蔵保存した。供試水の水質を表 1 に示す。

表 1 供試水の水質測定結果

測定項目	自然水	蒸留水
pH	7.80(24.9°C)	5.97**
溶存酸素量	8.62 mg/L(24.9°C)	8.56 mg/L(25.1°C)
電気伝導度	0.22 mS/cm(25.1°C)	1.41mS/cm(25.3°C)
蒸発残留物量	140 mg/L	<5 mg/L**
吸光度	<0.02* (200-800 nm)	0.001** (210-400 nm)

\*：測定水温 25.1°C

\*\*：製造メーカーによる報告値

人工光源：キセノンアークランプ（波長 290 nm 以下の紫外線吸収フィルター使用）

光強度：平均 634.4 W/m<sup>2</sup>（波長範囲:300-800 nm）



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本農薬株式会社にある。

方 法 :

供試水の滅菌 : 細孔径 0.22  $\mu\text{m}$  のセルロースアセテートメンブレンフィルターにてろ過滅菌し使用した。

試験溶液 : ジメチルホルムアミドに溶解した  $^{14}\text{C}$ -MIPC 15  $\mu\text{L}$  を供試水 3 mL に添加して、最終 MIPC 濃度を 135 mg/L (ジメチルホルムアミド最終濃度 : 0.5% v/v) となる試験溶液を調製した。

温度 : 試験容器は試験期間を通じて  $25\pm 2^\circ\text{C}$  に維持した。

光照射 : 試験溶液をガラス製容器に入れ、石英ガラス板で上部を密封したものを  $25^\circ\text{C}$  の恒温槽中に静置し、石英ガラス面を垂直に光照射した。

照射時間 : 照射時間は、0, 1, 2, 3, 4, 5, 及び 6 日とし、遮光区については試験容器全体をアルミ箔で覆い照射試料と同条件で 6 日間保持した。

分析 : 反応終了後、反応液を

により分析し、分解物を分別定量した。一部の試料については、

による同定の検証を行なった。

半減期の算出 : 添加放射エネルギーに対する母化合物の残存率の対数変換値を光照射時間に対して最小二乗法により回帰し、得られた反応速度定数から半減期を算出した。

結 果 :

水中光分解 : 蒸留水及び自然水中における  $^{14}\text{C}$ -MIPC の分解を表 2 に示す。自然水中の MIPC は、人工太陽光の照射下で緩やかに減衰し、6 日後 (太陽光換算で 385 日) では添加放射能の 91.7% となった。分解物として N-メチルカルバミン酸が脱離した [I] が生成し、6 日後には添加放射能の 11.7% に達した。遮光区においても 10.7% の (I) の生成を認めたことから、分解は光が関与しない加水分解によるものと考えられた。一方、蒸留水中の MIPC は光照射により分解せず、6 日後でも 103.2% の放射能が MIPC として回収された。

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本農薬株式会社にある。

表2 水中光分解

供試水	分解物	分解物量（添加放射エネルギーに対する割合：％）							
		照射時間（日）							
		0	1	2	3	4	5	6	6（遮光）
自然水	MIPC〔A〕	100.4	100.7	98.9	96.7	95.6	92.9	91.7	90.7
	〔I〕	—	1.4	2.6	5.0	7.0	8.3	11.7	10.7
	原点	—	—	—	—	—	—	—	—
	合計	100.4	102.1	101.6	101.7	102.6	101.2	103.3	101.4
蒸留水	MIPC〔A〕	100.3	99.9	101.2	102.5	101.7	101.9	103.2	103.2
	〔I〕	—	—	—	—	—	—	—	—
	原点	—	—	—	—	—	—	—	—
	合計	100.3	99.9	101.2	102.5	101.7	101.9	103.2	103.2

—：検出せず

半減期 ; MIPC の自然水中消失速度定数 (k) は 0.017/日であり半減期 (DT<sub>50</sub>) は 41.4 日と算出された。尚、光が関与した MIPC の減衰は認められなかったため、自然太陽光下における推定半減期の算出は実施しなかった。

以上の結果から、自然水中での MIPC の減衰における水中光分解の寄与は小さく、加水分解が分解要因と考えられた。一方、蒸留水中では明らかな MIPC の分解傾向は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

#### 4. 土壌吸着性

##### (1) 土壌吸着性試験

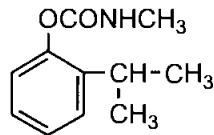
(資料 PC-9)

試験機関：

報告書作成年：2001年 [GLP 対応]

供試化合物：

構造式：



化学名： 2-イソプロピルフェニル N-メチルカーバメート

純度：

供試土壌： 供試した土壌の特性を以下に示す。

項目		十勝農試土壌	日植防（牛久） 土壌	日植防（高知） 土壌	日植防（宮崎） 土壌
		畑地土壌 淡色黒ボク土壌	畑地土壌 褐色火山灰土壌	水田土壌 灰色低地土壌	畑地土壌 砂丘未熟土壌
土性		壤土	微砂質埴壤土	軽埴土	砂土
組成	粗砂 (%)	17.5	26.2	5.6	7.3
	細砂 (%)	43.0	(粗砂+細砂)	36.1	82.8
	シルト (%)	24.9		31.9	5.2
	粘土 (%)	14.6	22.9	26.4	4.7
有機炭素含有量 (%)		2.45	2.25	1.24	0.96
pH 水		5.6	6.8	6.4	6.2
CaCl <sub>2</sub>		4.7	5.6	5.2	4.6
土壌中水分量 (%)		6.92	14.86	1.83	1.95
OECD 土壌 No.		4	3	1	5

方法： 遠沈管に 4.0 g の土壌を秤取し、0.01 M 塩化カルシウム水溶液を 3.6 mL 加え、25°C で 12 時間振とうした。この懸濁液に MIPC の濃度が 0.2、2.0、5.0、10、及び 20 µg/mL となるよう MIPC 2.0、20.0、50.0、100.0、及び 200.0 µg/mL の 0.01M 塩化カルシウム溶液よりそれぞれ 0.4 mL を添加し、4 時間振とうした後、遠心分離し水相と土壌相に分離した。

にて分析し水相中濃度を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- 土壌/水比 : MIPC 20  $\mu$  g/mL、24 時間振とうにおける土壌/MIPC 0.01M CaCl<sub>2</sub> 溶液比 1/1~1/25 の予備検討より 1/1 を選択した。被験物質の容器への吸着は無く水溶液中で安定であることが確認された。
- 平衡化時間 : MIPC 20  $\mu$  g/mL、土壌/MIPC 0.01M CaCl<sub>2</sub> 溶液比 1/1 における 2~24 時間振とうの予備検討より平衡化時間は 4 時間とした。物質収支として良好な回収率 (97.0~100%) であることを確認し、本試験では土壌中濃度は水中濃度測定値から算出することとした。
- 吸着係数の計算 : 算出されたピフルブミドの水相および土壌相の濃度からフロインドリッヒの吸着等温式を用い吸着係数を算出した。

結 果 :

- 吸着平衡 : フロインドリッヒの吸着等温式から求めた土壌吸着係数( $K_F^{ads}$ )、その有機炭素含有率補正值 ( $K_{Foc}^{ads}$ )、フロインドリッヒの吸着等温式の定数項およびその相関係数を下表に示す。 $K_{Foc}^{ads}$  は 21~58 であった。

フロインドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

供試土壌	1/n	$K_F^{ads}$	r	OC(%)	$K_{Foc}^{ads}$
十勝土壌	0.9468	0.513	0.9874	2.45	21
牛久土壌	0.8052	0.988	0.9931	2.25	44
高知土壌	0.8220	0.723	0.9907	1.24	58
宮崎土壌	0.8743	0.323	0.9724	0.96	34

1/n、 $K_F^{ads}$ 、r : フロインドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

OC(%) : 土壌の有機物炭素含有率

$K_{Foc}^{ads}$  :  $K_F^{ads}$  値を有機物炭素含有率で除し求めた土壌吸着係数

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本農薬株式会社にある。

<代謝分解のまとめ>

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本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要>



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本農薬株式会社にある。

MI P C の開発年表

[ 附 ]