

2) の細菌を用いる復帰変異試験

(資料No.I-6)

試験機関

「GLP」

報告書作成年 1986年

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)及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvr A*  $\neg$ )を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9Mix)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。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。2 プレート/用量/菌株で実施した。

抗菌性効果が認められたため、抗菌性効果を示した最小濃度の 2000  $\mu$ g/プレートを最高投与量とした。

但し、サルモネラ菌 (TA 98)及び大腸菌 (WP2 *uvr A*  $\neg$ )については 5000  $\mu$ g/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

結論

復帰変異性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果

復帰変異試験成績

薬物	濃度 ( $\mu$ 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	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		—	150 173 (162)	43 38 (41)	35 26 (31)	20 19 (20)	12 10 (11)
検体	10	—	174 179 (177)	39 41 (40)	22 26 (24)	23 19 (21)	14 6 (10)
	20	—	188 180 (184)	42 39 (41)	25 31 (28)	19 22 (21)	14 7 (11)
	50	—	165 166 (166)	42 42 (42)	34 30 (32)	34 21 (28)	10 12 (11)
	100	—	178 164 (171)	48 45 (47)	26 23 (25)	27 27 (27)	9 6 (8)
	200	—	178 161 (170)	44 43 (44)	23 27 (25)	22 21 (22)	9 11 (10)
	500	—	118* 89* (104)	29* 22* (26)	33 23 (28)	23 21 (22)	7* 4* (6)
	1000	—	97* 112* (105)	4* 26* (15)	17 23 (20)	20 13 (17)	6* 0* (3)
	2000	—	151* 26* (89)	8* 48* (28)	29* 17* (23)	15* 20* (18)	4* 1* (3)
	5000	—	— —	— —	30* 20* (25)	13* 15* (14)	— —
陽性対照	名称	—	AF-2	NaN3	ENNG	AF-2	9-AA
	$\mu$ g/プレート	—	0.01	0.5	2	0.1	80
	コロニー数/プレート	—	423 490 (457)	505 459 (482)	256 275 (266)	335 377 (356)	486 517 (502)
対照 (DMSO)		+	147 177 (162)	15 22 (19)	19 16 (18)	62 58 (60)	30 13 (22)
検体	10	+	161 184 (173)	12 14 (13)	13 28 (21)	54 54 (54)	22 28 (25)
	20	+	183 166 (175)	17 16 (17)	17 18 (18)	49 51 (50)	20 22 (21)
	50	+	173 170 (172)	20 18 (19)	15 23 (19)	51 50 (51)	18 17 (18)
	100	+	210 191 (201)	17 24 (21)	26 30 (28)	53 56 (55)	18 31 (25)
	200	+	217 196 (207)	18 18 (18)	29 21 (25)	60 59 (60)	16 13 (15)
	500	+	136 146 (141)	16 18 (17)	21 33 (27)	56 66 (61)	19 23 (21)
	1000	+	143* 138* (141)	24* 14* (19)	29 18 (24)	61 66 (64)	22* 11* (17)
	2000	+	135* 103* (119)	15* 7* (11)	25 28 (27)	79 51 (65)	12* 15* (14)
	5000	+	— —	— —	10 18 (14)	67 41 (54)	— —
陽性対照	名称	+	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
	$\mu$ g/プレート	+	5	2	10	5	5
	コロニー数/プレート	+	1555 1545(1550)	124 134 (129)	473 412 (443)	464 475 (470)	267 229 (248)

\*: 抗菌性が認められた。—: 試験せず。( )内は平均値。

3) の細菌を用いる復帰変異試験

(資料No.I-7)

試験機関

「GLP」

報告書作成年 1986年

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) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* -) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9Mix) 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。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。2 プレート/用量/菌株で実施した。

抗菌性効果が認められたため、抗菌性効果を示した最小濃度の 1000  $\mu$ g/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

結論

復帰変異性はないものと判断された。

試験結果

復帰変異試験成績

薬物	濃度 ( $\mu$ 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	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		—	150 151 (151)	36 27 (32)	12 19 (16)	23 32 (28)	6 11 (9)
	10	—	150 160 (155)	32 30 (31)	25 16 (21)	28 31 (30)	8 13 (11)
検体	20	—	132 131 (132)	32 40 (36)	24 19 (22)	18 23 (21)	11 8 (10)
	50	—	141 160 (151)	41 28 (35)	11 13 (12)	28 22 (25)	9 9 (9)
	100	—	149 160 (155)	45 34 (40)	15 15 (15)	34 32 (33)	18 9 (14)
	200	—	108 156 (132)	26 36 (31)	18 20 (19)	30 34 (32)	6 10 (8)
	500	—	0* 0* (0)	0* 0* (0)	11* 12* (12)	0* 0* (0)	0* 0* (0)
	1000	—	0* 0* (0)	0* 0* (0)	5* 8* (7)	0* 0* (0)	0* 0* (0)
	陽性対照	名称	—	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2
$\mu$ g/プレート		—	0.01	0.5	2	0.1	80
コロニー数/プレート		—	386 387 (387)	497 475 (486)	297 310 (304)	550 573(562)	622 803(713)
対照 (DMSO)		+	148 114 (131)	11 21 (16)	11 17 (14)	36 51 (44)	25 20 (23)
検体	10	+	156 160 (158)	11 17 (14)	10 10 (10)	64 49 (57)	16 16 (16)
	20	+	177 148 (163)	20 18 (19)	18 14 (16)	55 45 (50)	22 27 (25)
	50	+	150 138 (144)	13 10 (12)	18 15 (17)	58 63 (61)	27 19 (23)
	100	+	125 191 (158)	12 18 (15)	15 15 (15)	44 48 (46)	25 20 (23)
	200	+	125 142 (134)	20 14 (17)	22 15 (19)	53 65 (59)	27 26 (27)
	500	+	125 133 (129)	12 12 (12)	11* 15* (13)	64 62 (63)	21 27 (24)
	1000	+	0* 0* (0)	0* 0* (0)	11* 18* (15)	1* 9* (5)	0* 0* (0)
陽性対照	名称	+	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
	$\mu$ g/プレート	+	5	2	10	5	5
	コロニー数/プレート	+	1327 1463(1395)	156 163(160)	690 617(654)	704 734(719)	355 320(338)

\*: 抗菌性が認められた。( )内は平均値。

4) の細菌を用いる復帰変異試験

(資料No.I-8)

試験機関

「GLP」

報告書作成年 1986年

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)及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* )を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素(S-9Mix)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。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。2 プレート/用量/菌株で実施した。

5000  $\mu$ g/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

結論

復帰変異性はないものと判断された。

試験結果

復帰変異試験成績

薬物	濃度 ( $\mu$ 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	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA^-$	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		—	139	34	15	20	14
			138 (139)	23 (29)	11 (13)	20 (20)	10 (12)
検体	10	—	136	32	13	21	6
			138 (137)	30 (31)	15 (14)	17 (19)	4 (5)
	50	—	160	28	19	27	11
			154 (157)	32 (30)	13 (16)	31 (29)	8 (10)
	100	—	137	29	17	34	7
			130 (134)	25 (32)	14 (16)	24 (29)	5 (6)
	500	—	144	23	15	28	9
146 (145)			22 (23)	14 (15)	33 (31)	6 (8)	
1000	—	158	39	13	33	8	
		134 (146)	35 (37)	8 (11)	30 (32)	12 (10)	
5000	—	149	39	7	25	12	
		135 (142)	34 (37)	13 (10)	30 (28)	12 (12)	
陽性対照	名称	—	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
	$\mu$ g/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	17	14	48	21
			143 (149)	16 (17)	15 (15)	52 (50)	14 (18)
	50	+	142	14	13	39	20
			160 (151)	17 (16)	11 (12)	45 (42)	19 (20)
	100	+	141	10	12	46	17
			139 (140)	14 (12)	8 (10)	47 (47)	10 (14)
	500	+	163	12	15	51	12
142 (153)			9 (11)	13 (14)	52 (52)	26 (19)	
1000	+	153	14	11	56	21	
		175 (164)	15 (15)	13 (12)	47 (52)	15 (18)	
5000	+	115	13	12	53	18	
		115 (115)	14 (14)	9 (11)	33 (43)	11 (15)	
陽性対照	名称	+	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
	$\mu$ g/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。

5) OSBP のマウスを用いた小核試験

(資料No.I-9)

試験機関

「GLP」

報告書作成年 1987 年

検体の純度

供試動物

ICR 系マウス 1 群雄 6 匹

9～10 週齢 (体重 33.8～41.4g)

試験方法

検体を動物に強制経口投与し、小核試験を実施した。

検体を 195、390 及び 780mg/kg の用量で 1 回強制経口投与し\* (試験 1)、さらに試験 2 (追加試験)にて検体を 960mg/kg の用量で 1 回強制投与し、骨髓細胞標本を投与 24 時間後に作製した。

標本は動物あたり全赤血球 (多染性赤血球及び正染性赤血球)1000 個に占める多染性赤血球の出現頻度を調べ、引き続き 1000 個になるまで多染性赤血球を観察し、そのうち、小核を持つ細胞 (MNPCE) の数を数えた。

検体投与群における小核をもつ多染性赤血球の数が陰性対照群と比較して有意に高く、しかも検体の増加に伴い小核をもつ多染性赤血球の有意な増加 (用量反応性)が認められる場合を陽性と判定した。陽性対照としては、シクロホスファミド (CP)を 40mg/kg の用量で 1 回強制経口投与した。

\* LD<sub>50</sub> 値の算出方法により LD<sub>50</sub> 値が異なった為、高用量を 2 濃度設定して試験を行った。

結論

OSBP には小核誘発性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 試験結果

		用量 (mg/kg)	投与 回数	動物 数	多染性赤血球 観察数	MNPCE 数と 出現頻度 (%±S.D.)	多染性赤血球 出現頻度 (%±S.D.)
試験 1	陰性対照群 (オリーブ油)	0	1	6	6000	5 (0.08±0.10)	49.9±3.7
	検体投与群 (OSBP)	195	1	6	6000	7 (0.11±0.08)	50.1±2.0
		390	1	6	6000	1 (0.02±0.04)	51.7±2.5
		780	1	6	6000	6 (0.10±0.06)	51.8±3.8
	陽性対照群 (CP)	40	1	6	6000	83 $\uparrow$ (1.38±0.41)	49.5±4.6
試験 2	陰性対照群 (オリーブ油)	0	1	6	6000	6 (0.10±0.09)	45.7±7.1
	検体投与群 (OSBP)	960	1	6	6000	6 (0.10±0.11)	45.7±9.3
	陽性対照群 (CP)	40	1	6	6000	109 $\uparrow$ (1.82±0.81)	41.0±9.6

$\uparrow$   $\downarrow$  : P<0.01

CP : シクロホスファミド



6) OSBP の細菌を用いる復帰変異試験

(資料No.I-10)

試験機関

報告書作成年 1986年

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*

TA100 及び TA1535 を用い、S-9Mix 非存在下で Ames らの方法で  
変異原性を検定した。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。2 プレート/用量/菌株で実施  
した。

抗菌性が認められたため 500  $\mu$ g/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

結論

OSBP は S-9Mix 非存在下で陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果 復帰変異試験成績

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	
			TA100	TA1535
対照 (DMSO)		—	95	12
			120 (108)	19 (16)
検体 (OSBP)	5	—	126	17
			109 (118)	12 (15)
	10	—	117	25
			108 (113)	24 (25)
	20	—	99	29
			135 (117)	38 (34)
	50	—	122	35
			112 (117)	32 (34)
100	—	0*	0*	
		0* (0)	0* (0)	
200	—	0*	0*	
		0* (0)	0* (0)	
500	—	0*	0*	
		0* (0)	0* (0)	
陽性対照	名称	—	AF-2	NaN <sub>3</sub>
	$\mu\text{g}/\text{プレート}$	—	0.01	0.5
	コロニー数/プレート	—	420 405 (413)	154 151 (153)

\*: 抗菌性が認められた。( )内は平均値。

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

7) OSBP の細菌を用いる復帰変異試験 (誘発突然変異頻度算出試験)

(資料No.I-11)

試験機関

報告書作成年 1987年

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* TA1535 を用い、S-9Mix 非存在下で Ames 試験の欠点を改良した\*誘発突然変異頻度算出法を用い、変異原性を検定した。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。指標菌数測定には 2 プレート/用量、変異株数測定には 4 プレート/用量で実施した。

抗菌性が認められたため抗菌性を示した最小濃度の 200 μg/プレートを最高投与量とした。

誘発突然変異頻度の算出法は次のとおりである。

誘発変異株数=各処理濃度での変異株数/ml-自然変異株数/ml

$$\text{誘発突然変異頻度} = \frac{\text{各処理濃度での変異株数/ml}}{\text{各処理濃度での生菌数/ml}}$$

誘発突然変異頻度数が処理濃度との間で有意な相関関係を示した場合に、変異原性を陽性と判定し、その他の場合は陰性と判定した。

尚、陽性対照として以下を用いた。

略称

化学名

ENNG      N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

\* 本試験法は通常実施しているAmes 試験に比較して、検体に抗菌活性がある場合には非常に優れた試験方法である。

結論

OSBP には復帰変異性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果

OSBPの誘発突然変異頻度算出試験

被験物資	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	指標菌数( <i>his</i> <sup>-</sup> )				変異株数( <i>his</i> <sup>+</sup> )			
		$\frac{\text{His}^- \text{株数}}{\text{(プレート)} \times \text{(平均)}}$	希釈倍数 ( $\times 10^{-n}$ )	$\frac{\text{His}^- \text{株数}}{\text{(mL)}}$	残存生菌率 (%)	$\frac{\text{接種菌量(1mL)}}{\text{(プレート)} \times \text{(平均)}}$	誘発変異株数 ( <i>His</i> <sup>+</sup> /プレート)	誘発変異株数 ( <i>His</i> <sup>+</sup> /mL)	誘発突然変異頻度
検体 (OSBP)	0	32 (32) 32	6	$3.2 \times 10^8$	100	21, 22 (24.5) 29, 23	—	—	—
	20	34 (36) 38	6	$3.6 \times 10^8$	113	22, 29 (25.5) 28, 23	1.00	$1.00 \times 10^0$	$2.70 \times 10^{-9}$
	50	24 (26) 28	6	$2.6 \times 10^8$	81	18, 30 (23.3) 26, 19	—	—	—
	100	17 (17.5) 18	6	$1.75 \times 10^8$	55	19, 25 (19.5) 14, 20	—	—	—
	200	2 (4.5) 7	4	$4.55 \times 10^5$	2.6	10, 7 (4.5) 0, 0	—	—	—
陽性対照 (ENNG)	0	478 (531) 570 544	5	$5.31 \times 10^8$	100	12 (14) 18 12	—	—	—
	50	283 (283) 271 295	5	$2.83 \times 10^8$	53.3	334 (343) 355 341	329	$3.29 \times 10^2$	$1.17 \times 10^{-6}$
	100	186 (187) 203 172	5	$1.87 \times 10^8$	35.2	2208 (2378) 2416 2510	2364	$2.36 \times 10^3$	$1.26 \times 10^{-5}$
	200	59 (51.7) 57 39	5	$5.17 \times 10^7$	9.7	2423 (2218) 1862 2370	2204	$2.20 \times 10^3$	$4.26 \times 10^{-5}$

### 3. 製剤

#### (1) 50%乳剤

##### ① ラットを用いた急性経口毒性試験 (乳剤) (資料 No.3)

	試験機関	
	報告書作成年	1983年
<u>検体の純度</u>	50%乳剤	
<u>供試動物</u>	SD系ラット 1群雌雄各10匹 5週齢 (体重 雄 119~145g、雌 101~123g)	
<u>試験期間</u>	14日間観察	
<u>試験方法</u>	固定用量法。BPMC 乳剤を蒸留水で希釈調整し、金属製胃ゾンデを用い、強制経口投与した。投与前一晩絶食した。	
<u>試験項目</u>	中毒症状及び生死を14日間観察し、死亡動物及び試験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2、7及び14日後に行った。	

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	367、472、619、798、1050、1365	367、472、619、798、1050
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	703	609
95%信頼限界	567~882	525~714
死亡開始時間	投与 2 時間後	投与 2 時間後
死亡終了時間	投与 3 日後	投与 3 日後
症状発現及び消失時期	<p>投与 5~10 分後より自発運動量の低下、筋弛緩、歩行不全、横臥がほぼ全例に認められた。</p> <p>正向反射の消失、体温の低下、振せん、流涎、流涙、眼球突出、尿失禁、呼吸緩慢、チアノーゼ、拳尾等が投与 30 分後から 6 時間後にかけ認められたが、生存動物の大部分は 2 日後までにこれらの症状は消失した。</p>	
体重変化	<p>投与 2 日後に、雌雄の大部分の動物で体重減少あるいは増加抑制が認められたが、7 日後では体重増加が認められた。</p>	
肉眼的病理検査	<p>死亡例では雌雄ともに肺（肝変化、出血斑、うっ血）、胸腺（赤色斑）、肝（うっ血、暗赤色変、萎縮）、脾（退色、萎縮）、副腎（萎縮、うっ血）、膀胱（赤褐色尿の貯留）等が認められた。</p> <p>生存例では雄の肺に赤色斑が少数例認められたが用量依存性はなかった。</p>	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 367	

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 マウスを用いた急性経口毒性試験 (乳剤)

(資料 No.4)

	試験機関	「GLP」
	報告書作成年	1986年
<u>検体の純度</u>	50%乳剤	
<u>供試動物</u>	ICR系マウス 1群雌雄各5匹 5週齢 (体重 雄 22.9~29.6g、雌 20.3~25.6g)	
<u>試験期間</u>	14日間観察	
<u>試験方法</u>	固定用量法。検体を精製水に懸濁し、体重 1kg 当り 10mlを、金属製胃ゾンデを用い、強制経口投与した。投与前 4~6 時間絶食した。	
<u>試験項目</u>	中毒症状及び生死を 14 日間観察し、死亡動物及び試験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 及び 14 日後に行った。	

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	350、455、592、769、1000、1300	455、592、769、1000、1300
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	790	749
95%信頼限界	698~893	690~814
死亡開始時間	投与 30 分後	投与 30 分後
死亡終了時間	投与 24 時間後	投与 48 時間後
症状発現及び消失時期	<p>自発運動量減少が認められ、それに伴ったうずくまりあるいは横たわり姿勢が全群で認められた。</p> <p>流涙が 1000 mg/kg 群を除く 455 mg/kg 以上の群、流涎及び異常歩行が 455 mg/kg の群、間代性痙攣が 769 mg/kg 群を除く 592 mg/kg 以上の群、振顫が 1000 mg/kg 群、拳尾が 592~1000 mg/kg 群及び不整呼吸あるいは呼吸困難が 769 mg/kg 以上の群で認められた。</p> <p>これらの症状のほとんどは投与 30 分後から認められ、投与 2 日後にはすべて消失した。</p>	<p>自発運動量減少が認められ、それに伴ったうずくまりあるいは横たわり姿勢が全群で認められた。</p> <p>流涙が 769 mg/kg 群を除く全群で、流涎及び異常歩行が 455 mg/kg 以上の群、間代性痙攣が 769 及び 1000 mg/kg 群、振顫が 1300 mg/kg 群、拳尾が 592~1000 mg/kg 群及び不整呼吸が 769 mg/kg 群で認められた。</p> <p>これらの症状のほとんどは投与 30 分後から認められ、投与 2 日後にはすべて消失した。</p>
体重変化	検体投与に関連した影響は認められなかった。	
肉眼的病理検査	検体投与に関連した異常所見は認められなかった。	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 350、雌 455	



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 ラットを用いた急性経皮毒性試験 (乳剤) (資料 No.8)

試験機関

報告書作成年 1983年

検体の純度 50%乳剤

供試動物 SD系ラット 1群雌雄各10匹  
8週齢 (体重 雄 282~341g、雌 194~215g)

試験期間 14日間観察

試験方法 動物の背部中央を刈毛し、この部位に原液(1050 mg/kg)を塗布した。  
塗布 24 時間後に、塗布部を中性洗剤で洗浄した。

試験項目 中毒症状、皮膚症状及び生死を 14 日間観察し、試験終了時に全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。  
体重測定は、投与前、投与 1、3、7 及び 14 日後に行った。

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。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1050	
LD <sub>50</sub>	1050 mg/kg 以上	
死亡開始時間 及び終了時間	投与 14 日後まで死亡例なし	
症状発現及び 消失時期	投与 20 分後より自発運動量の低下、つま先立ち歩行、尿失禁が雌雄に認められたが、投与 2 日後には消失した。 塗布部位に雌雄とも投与 1 日後より紅斑点、浮腫、鱗屑がみられたが、雄では投与 4 日後、雌では投与 12 日後までに回復した。	
体重変化	投与 1 日後に体重減少が認められたが 3 日後には回復した。	
肉眼的病理検査	雌 1 例に腸内ガスの充満を認めたが非特異的所見と思われる。	
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 1050	

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 ラットを用いた急性吸入毒性試験（乳剤）

（資料 No.11）

試験機関

「GLP」

報告書作成年

1986 年

検体の純度

50%乳剤

供試動物

SD 系ラット 1 群雌雄各 10 匹

6 週齢（体重 雄 194~252g、雌 140~174g）

試験期間

14 日間観察

試験方法

大気微量分析用グラスフィルターを用いて採気し、液体クロマトグラフを用いて分析し、気中 BPMC 濃度 (g/m<sup>3</sup>) を測定した。

暴露量：

	検体暴露群(mg/m <sup>3</sup> )				乳化用基剤 対照群(mg/m <sup>3</sup> )
	1180	1740	2630	3480	5550
実測濃度	1180	1740	2630	3480	5550
設定濃度	1130	1700	2550	3830	5210

暴露条件：

粒子径 ( $\mu\text{m}$ )	粒度分布(分析値)	
	1.18g/m <sup>3</sup> 相当群(%)	3.48g/m <sup>3</sup> 相当群(%)
$\geq 9.0$	6.67	7.63
5.8~9.0	17.39	17.19
4.7~5.8	7.56	10.10
3.3~4.7	15.53	15.99
2.1~3.3	17.59	17.59
1.1~2.1	16.91	19.80
0.7~1.1	15.33	9.97
0.4~0.7	3.02	1.74
呼吸可能な粒子(<9.0 $\mu\text{m}$ )の割合	93.33	92.37
チャンパー容積	480 $\ell$	
チャンパー内通気量	96 $\ell$ /分	
暴露条件	ミスト、4 時間、全身暴露	

試験項目

暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査

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。

を実施した。

体重測定は暴露前、暴露後 3、7 及び 14 日目に行った。

### 試験結果

	雄	雌
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) 95%信頼限界	約 2700	2290 1970~2650
死亡開始及び 終了時間	暴露終了直後 暴露終了 1 日目	
症状発現及び 消失時期	<p>暴露開始直後に、流涎が全群のほぼ全例に、3480 mg/m<sup>3</sup>群の雌雄に自発運動量減少及び振顫がほぼ全例に認められた。</p> <p>暴露開始 1 時間後から暴露終了時までの間に全群のほぼ全例に自発運動量減少、流涎、流涙及び鼻汁の増加がみられ、3480 mg/m<sup>3</sup>群の雌雄では振顫が継続して認められた。</p> <p>暴露終了直後には自発運動量減少、流涎、流涙、鼻汁の増加、尿失禁及び歩行失調又は横たわりが全群のほぼ全例に認められた。暴露終了直後から暴露 2 時間後までに間代性痙攣が 1180 mg/m<sup>3</sup>群の雌及び 2630 mg/m<sup>3</sup>群の雄の少数例に、筋緊張の低下が 3480 mg/m<sup>3</sup>群を除く全群に、あえぎが 1740 mg/m<sup>3</sup>、2630 mg/m<sup>3</sup>群の雌及び 3480 mg/m<sup>3</sup>群の雌雄に、2630 mg/m<sup>3</sup>群の雌(1 例)に振顫、雌雄に眼球突出が認められた。</p> <p>暴露 1 日後には自発運動量減少が全群の全例に、1740 mg/m<sup>3</sup>群に歩行失調及び筋緊張の低下、2630 mg/m<sup>3</sup>群及び 3480 mg/m<sup>3</sup>群にはこれらの症状に加えて流涙及びうずくまりがみられた。</p> <p>これらの症状は暴露 5 日後までには消失した。</p>	
体重変化	暴露 3 日後に、雄の 1180 mg/m <sup>3</sup> 群を除いた全群の雌雄に体重の減少が認められたが、暴露 7 日後には全群が回復した。	
肉眼的病理検査	検体暴露に関連した異常所見は認められなかった	
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	雄 1740、雌 1180	

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。

⑤ ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (乳剤)

(資料 No.15)

試験機関

報告書作成年

1983年

検体の純度

50%乳剤

供試動物

日本白色種ウサギ 雄9匹 4カ月齢 (体重 2.6~3.2kg)

試験期間

22日間観察

試験方法

検体 0.1ml を下眼瞼内に投与し、6匹については24時間後に洗眼した (非洗眼群)。3匹については投与30秒後に洗眼した (洗眼群)。

観察項目

投与1時間、24時間、48時間、72時間後及び6日、10日、14日、18日、22日後にスリットランプを用いて、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。

判定の基準はEPAの1987年のガイドラインに従った。

試験結果

観察した刺激性変化は以下の表の通りである。

項目	投与後時間									
	1時間	24時間	48時間	72時間	6日	10日	14日	18日	22日	
非洗眼群 (6匹の 平均)	角膜	※	40.0	40.0	36.7	35.0	29.2	25.0	21.7	21.7
	虹彩	0	2.5	0	0.8	0.8	0	0	0	0
	結膜	11.3	9.7	7.0	7.7	5.0	2.0	1.0	0	0
洗眼群 (3匹の 平均)	角膜	18.3	40.0	40.0	40.0	6.7	0	0	—	—
	虹彩	0	3.3	0	0	0	0	0	—	—
	結膜	10.7	12.7	6.7	6.0	3.3	1.3	0	—	—

※角膜の混濁の範囲が一部観察不可

—観察せず

角膜：集計最高評価点 80

虹彩：集計最高評価点 10

結膜：集計最高評価点 20

結論

50%乳剤は重度の眼刺激性を有すると判断された。また、洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑥ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験（乳剤の希釈液）（資料 No.16）

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体の純度 50%乳剤の 100 倍及び 500 倍希釈液

供試動物 日本白色種ウサギ 雄 6 匹 9.5～13 週齢（体重 1.8～2.5kg）

試験期間 3 日間観察

試験方法 BPMC 乳剤を蒸留水で 100 倍及び 500 倍に希釈し、検体とした。検体 0.1ml を下眼瞼内に投与し、24 時間後に洗眼した。  
供試動物数は 100 倍希釈群、500 倍希釈群にそれぞれ 3 匹ずつとした。

観察項目 投与 1、24、48 及び 72 時間後にスリットランプを用いて角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。  
判定の基準は EPA の 1987 年のガイドラインに従った。

試験結果

観察した刺激性変化は以下の表の通りである。

項目	投与後時間			
	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
100 倍希釈群 (非洗眼) (3 匹の平均)	角膜	0	0	0
	虹彩	0	0	0
	結膜	3.3	0.7	0
500 倍希釈群 (非洗眼) (3 匹の平均)	角膜	0	0	0
	虹彩	0	0	0
	結膜	2.0	0	0

角膜：集計最高評価点 80

虹彩：集計最高評価点 10

結膜：集計最高評価点 20

結論

100 倍希釈液は軽度の眼刺激性、500 倍希釈液は極軽度の眼刺激性を有すると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑦ ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (乳剤)

(資料 No.18)

試験機関

「GLP」

報告書作成年

1986 年

検体の純度

50%乳剤

供試動物 日本白色種ウサギ 雄 6 匹 11 週齢 (体重 2.3~2.5kg)

試験期間 7 日間観察

試験方法 検体 0.5ml を刈毛した動物の背部皮膚 (2.5 cm 四方) に塗布した。  
塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体はエーテル及び水を用いて  
拭き取った。

観察項目 塗布終了 1、24、48、72、96 時間後及び 7 日後に塗布部分の刺激性変  
化 (紅斑、浮腫) の有無等を観察した。

刺激性変化の判定は農林水産省のガイドラインに従った。

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	塗布後時間					
	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日
紅斑	1.7	2.5	2.5	2.5	2.2	0
浮腫	1.5	1.5	1.3	1.3	0.3	0
合計	3.2	4.0	3.8	3.8	2.5	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

紅斑: 反応最高評価点 4

浮腫: 反応最高評価点 4

結論 50%乳剤は中等度の皮膚刺激性を有すると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑧ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（乳剤の希釈液）（資料 No.19）

試験機関 「GLP」

報告書作成年 1986年

検体の純度 50%乳剤の100倍希釈液

供試動物 日本白色種ウサギ 雄6匹 10週齢（体重 2.1～2.5kg）

試験期間 3日間観察

試験方法 BPMC 乳剤を蒸留水で100倍に希釈し、検体とした。  
検体 0.5mlを刈毛した動物の背部皮膚（2.5 cm四方）に塗布した。  
塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体はエーテル及び水を用いて拭き取った。

観察項目 塗布終了1、24、48及び72時間後に塗布部分の刺激性変化（紅斑、浮腫）の有無等を観察した。  
刺激性変化の判定は農林水産省のガイドラインに従った。

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	塗布後時間			
	1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0
合計	0	0	0	0

注) 表の点数は6匹の平均値である。

紅斑: 反応最高評価点 4

浮腫: 反応最高評価点 4

結論 100倍希釈液は皮膚刺激性を有しないと判断された。



- ⑨ モルモットを用いた皮膚感作性試験 (乳剤) (資料 No.22)  
試験機関 「GLP」  
報告書作成年 1986 年  
検体の純度 50%乳剤

供試動物 ハートレイ系モルモット (雌) 1 群 20 匹、  
陰性及び陽性対照群は各群 10 匹  
6 週齢 (体重 327~415g)

試験期間 29 日間 (観察期間 48 時間)

試験方法 Maximization 法に従い実施

- 試験群: (検体投与群) 感作・誘発とも検体を投与。  
(陰性対照群) 感作には薬剤を用いず、誘発では検体及び DNCB  
(2,4-ジニトロクロロベンゼン)を異部位に投与。  
(陽性対照群) 感作・誘発とも DNCB を投与。

薬剤投与濃度 (皮内注射、塗布): (検体) 3.0% 懸濁液 (蒸留水)  
(DNCB) 0.05% オリーブ油溶液

薬剤投与濃度設定根拠:

感作: 背部を刈毛し、1 日後、①Adjuvant+蒸留水 (1:1) 0.05ml、②薬液 0.05 ml、③薬液 (②の 3 倍濃度溶液)+Adjuvant+蒸留水 (1:1:1) 0.05mlを皮内注射し、皮内注射 6 日後、同部位に 10%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液 0.5mlを塗布した。その 1 日後薬液 0.5mlを塗布し、48 時間後閉塞貼布した。

誘発: 感作貼布除去 11 日後、各動物の両腹側部を刈毛し、1 日後、第 1 回惹起暴露の薬液 0.5mlを左側に塗布した。右側には蒸留水及びオリーブ油を塗布し、24 時間閉塞貼布した。  
暴露終了 3 日後に刈毛し、1 日後、第 1 回目と同様な方法において第 2 回惹起暴露を行った。  
陰性対照群及び陽性対照群の DNCB については第 2 回目の惹起暴露は行わなかった。

観察項目 誘発貼布除去 24 時間及び 48 時間後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。  
以下の式にて各試験群の陽性率を求めた。

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。

$$\text{陽性率} = \frac{\text{感作陽性動物数}}{\text{使用動物数}} \times 100(\%)$$

試験結果 検体投与群、陰性対照群及び蒸留水投与部位には全く皮膚反応は認められなかった(陽性率 0%)。  
陽性対照群のオリーブ油投与部位に暴露終了 24 時間後に評価値 1 の軽度な皮膚反応が 1 例認められた (陽性率 10%)。  
尚 48 時間後及び陰性対照群のオリーブ油投与部位については全く皮膚反応は認められなかった。  
一方、陽性対照群においては、評価値 3 の紅斑及び浮腫が全例に認められ、陽性率は 100%であった。

結論 50%乳剤は皮膚感作性を有しないと判断された。

50%乳剤の皮膚感作性試験の結果表

		供試動物数	感作反応動物数												陽性率														
			初回惹起						2回目惹起						初回惹起		2回目惹起												
			24時間後			48時間後			24時間後			48時間後			24時間後	48時間後	24時間後	48時間後											
			皮膚反応評点		計	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		0	1		2	3		0	1	2	3											
検体	皮内: 3%検体液 経皮: 3%検体液	<初回惹起> 左腹側部:3%検体液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	0	
			20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20						
	無処置	<初回惹起> 左腹側部:3%検体液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10					
			10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10						
陽性対照	皮内: 0.05%DNCB	<初回惹起のみ> 左腹側部:0.05%DNCB 液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10																
			10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10																
	経皮: 0.05%DNCB	<初回惹起のみ> 左腹側部:0.05%DNCB 液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10																
			10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10																

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2)15%FD 剤

(資料 No.5)

①ラットを用いた急性経口毒性試験 (FD 剤)

	試験機関	「GLP」
	報告書作成年	1986 年
<u>検体の純度</u>	15%FD 剤	
<u>供試動物</u>	SD 系ラット 1 群雌雄各 5 匹 5 週齢 (体重 雄 121~138g、雌 106~126g) (雄の 1050 mg/kg 群のみ 6 週齢、体重 160~167g)	
<u>試験期間</u>	14 日間観察	
<u>試験方法</u>	固定用量法。検体を精製水に懸濁し、体重 1kg 当り 10ml を、金属製胃ゾンデを用い、強制経口投与した。投与前一晚絶食した。	
<u>試験項目</u>	中毒症状及び生死を 14 日間観察し、死亡動物及び試験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 及び 14 日後に行った。	

試験結果

	雄	雌
投与量 mg/kg	808、1050、1365、1775、2308、3000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	1732 1426～2095	1399 1157～1699
死亡開始時間 死亡終了時間	投与 30 分後 投与 3 時間後	投与 30 分後 投与 24 時間後
症状発現及び 消失時期	<p>自発運動量減少が認められ、それに伴ったうずくまりあるいは横たわり姿勢が全群で認められた。</p> <p>異常歩行、流涙、流涎が全群、間代性痙攣が 1365 及び 1775 mg/kg 群、振顫あるいは挙尾が 808～2308 mg/kg 群及び不整呼吸あるいは呼吸困難が 1050 mg/kg 以上の群で認められた。</p> <p>これらの症状のほとんどは投与 30 分後から認められ、かつ、投与当日に限って認められたものがほとんどであり、自発運動量減少及び異常歩行が投与 1 日後に認められたが、2 日後にはすべて消失した。</p>	<p>自発運動量減少が認められ、それに伴ったうずくまりあるいは横たわり姿勢が全群で認められた。</p> <p>異常歩行、流涙、流涎が全群、間代性痙攣が 808～3000 mg/kg 群、振顫あるいは挙尾が 808～2308 mg/kg 群及び不整呼吸が 1050 mg/kg を除く全群で認められた。</p> <p>これらの症状のほとんどは投与 30 分後から認められ、かつ、投与当日に限って認められたものがほとんどであり、自発運動量減少及び異常歩行が投与 1 日後に認められたが、投与 2 日後にはすべて消失した。</p>
体重変化	1775 mg/kg 以上の群で若干の体重増加抑制傾向が投与 3 日後に認められたが、その後は順調に増加した。	1365 mg/kg 以上の群で若干の体重増加抑制傾向が投与 3 日後に認められたが、その後は順調に増加した。
肉眼的病理検査	検体投与に関連した異常所見は認められなかった。	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 1050、雌 808	

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 マウスを用いた急性経口毒性試験 (FD 剤)	(資料 No.6)
試験機関	「GLP」
報告書作成年	1986 年
<u>検体の純度</u>	15%FD 剤
<u>供試動物</u>	ICR 系マウス 1 群雌雄各 5 匹 5 週齢 (体重: 雄 24.3~31.2g、雌 19.4~24.4g)
<u>試験期間</u>	14 日間観察
<u>試験方法</u>	固定用量法。検体を精製水に懸濁し、体重 1kg 当り 10ml (雄の 3900 及び 5070 mg/kg 群については、体重 1kg 当り 20ml)を、金属製ゾンデを用い、強制経口投与した。投与前 4~6 時間絶食した。
<u>試験項目</u>	中毒症状及び生死を 14 日間観察し、死亡動物及び試験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 及び 14 日後に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1050、1365、1775、2308、3000、 3900、5070	1050、1365、1775、2308、3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	2496 2248~2773	2133 2024~2248
死亡開始時間 死亡終了時間	投与 30 分後 投与 24 時間後	投与 1 時間後 投与 24 時間後
症状発現及び 消失時期	<p>自発運動量減少が認められ、それに伴ったうずくまり、あるいは横たわり姿勢が全群で認められた。</p> <p>異常歩行及び流涎が全群、流涙が 1365、1775 及び 5070 mg/kg 群、間代性痙攣が 3900 mg/kg を除く全群、振顫が 3900 mg/kg 以上の群、拳尾が全群、不整呼吸が 1775~3900 mg/kg 群で認められた。</p> <p>これらの症状のほとんどは投与 30 分後から認められ、かつ投与当日に限って認められた。</p>	<p>自発運動量減少が認められ、それに伴ったうずくまり、あるいは横たわり姿勢が全群で認められた。</p> <p>異常歩行が全群、流涎が 1365 mg/kg 以上の群、流涙が 1775 mg/kg 群、拳尾が全群、不整呼吸が 2308 mg/kg 以上の群で認められた。</p> <p>これらの症状のほとんどは投与 30 分後から認められ、かつ、当日に限って認められた。</p>
体重変化	投与 3~7 日後に若干の増加抑制傾向の認められた例もあるが投与 14 日後には回復した。	
肉眼的病理検査	検体投与に関連した異常所見は認められなかった。	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 1365、雌 1775	

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 ラットを用いた急性経皮毒性試験 (FD 剤)	(資料 No.9)
試験機関	「GLP」
報告書作成年	1986 年
<u>検体の純度</u>	15%FD 剤
<u>供試動物</u>	SD 系ラット 1 群雌雄各 5 匹 雄 (7 週齢:体重 252~271g)、雌 (9 週齢:体重 203~220g)
<u>試験期間</u>	14 日間観察
<u>試験方法</u>	動物の背部中央を刈毛した後、この部位を水で湿らせ、検体の 2000 mg/kg の用量を均一に塗布した。 塗布 24 時間後に塗布部を微温水で洗浄した。
<u>試験項目</u>	中毒症状、皮膚症状及び生死を 14 日間観察し、試験終了時に全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。 体重測定は投与前、投与 3、7 及び 14 日後に行った。



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。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub>	2000 mg/kg 以上	
死亡開始時間 及び終了時間	投与 14 日後まで死亡例なし	
症状発現及び 消失時期	異常なし	紅斑及び浮腫が、投与後 1~8 日に 1~5 例認められた(紅斑は投与 9 日後、浮腫は投与 6 日後に回復した)。角質層の硬化及び痂皮が投与後 3~14 日まで 1~3 例認められた(角質層の硬化は投与 7 日後に回復した)。びらんが投与後 6 日に 1 例認められた。
体重変化	検体投与に関連した影響は認められなかった。	
肉眼的病理検査	検体投与に関連した異常所見は認められなかった。	
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000	

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 ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (FD 剤) (資料 No.14)

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体の純度 15%FD 剤

供試動物 日本白色種ウサギ 雄 9 匹 9~14 週齢 (体重 2.2~2.6kg)

試験期間 6 日間観察

試験方法 検体 100 mg を下眼瞼内に投与し、6 匹については 24 時間後に洗眼した。(非洗眼群)  
3 匹については投与 30 秒後に洗眼した。(洗眼群)

観察項目 投与 1、24、48、72 時間及び 6 日後にスリットランプを用いて、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。  
判定の規準は EPA の 1987 年のガイドラインに従った。

試験結果 観察した刺激性変化は以下の表の通りである。

項 目	投 与 後 時 間					
	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	6 日間	
非洗眼群 (6 匹 平均)	角膜	0	11.5	5.8	1.7	0
	虹彩	0	5.0	0	0	0
	結膜	7.7	8.3	2.0	0.7	0
洗眼群 (3 匹 平均)	角膜	0	0	0	0	—
	虹彩	0	0	0	0	—
	結膜	5.3	2.0	0	0	—

—: 観察せず 角膜 : 集計最高評価点 80

虹彩 : 集計最高評価点 10

結膜 : 集計最高評価点 20

結 論 15%FD 剤は中等度の眼刺激性を有すると判断された。また、洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑤ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (FD 剤)

(資料 No.20)

試験機関 「GLP」  
報告書作成年 1986 年  
検体の純度 15%FD 剤

供試動物 日本白色種ウサギ 雄 6 匹 13 週齢 (体重 2.7~3.1kg)  
試験期間 3 日間観察  
試験方法 検体 0.5g を水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚 (2.5 cm 四方) に塗布した。  
塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は、エーテル及び水を用いて拭き取った。  
観察項目 塗布終了 1、24、48 及び 72 時間後に塗布部分の刺激性変化 (紅斑、浮腫) の有無等を観察した。  
刺激性変化の判定は農林水産省のガイドラインに従った。  
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	塗布後時間			
	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0
合計	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

紅斑: 反応最高評価点 4

浮腫: 反応最高評価点 4

結論 15%FD 剤は皮膚刺激性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験 (FD 剤) (資料 No.23)  
試験機関 「GLP」

報告書作成年 1986 年

検体の純度 15%FD 剤

供試動物 ハートレイ系モルモット (雌) 1 群 20 匹  
陰性及び陽性対照群 各群 10 匹  
5 週齢 (体重 300~340g)

試験期間 29 日間 (観察期間 48 時間)

試験方法 Maximization 法に従い実施

試験群: (検体投与群) 感作・誘発とも検体を投与。  
(陰性対照群) 感作には薬剤を用いず、誘発では検体及び DNCB  
(2,4-ジニトロクロロベンゼン)を異部位に投与。  
(陽性対照群) 感作・誘発とも DNCB を投与。

薬剤投与濃度 (皮下又は皮下) : (検体) 7%懸濁液 (蒸留水)  
(注射、塗布) (DNCB) 0.05%オリーブ油溶液

薬剤投与濃度設定根拠:

感作: 背部を刈毛し、1 日後、①Adjuvant+蒸留水 (1:1) 0.05mlを皮下注射、②  
薬液 0.05ml、③薬液 (②の 3 倍濃度溶液)+Adjuvant+蒸留水 (1:1:1)  
0.05mlを注射し(FD 剤の場合、懸濁液で皮下注射は出来ないため皮下注  
射とした。DNCB は皮下注射)、注射 6 日後、同部位に 10%ラウリル硫酸ナ  
トリウム水溶液 0.5mlを塗布し、1 日後薬液 0.5mlを塗布し、48 時間後閉  
塞貼布した。

誘発 感作貼布除去 11 日後、各動物の両腹側部を刈毛し、1 日後、第 1 回惹起  
暴露の薬液 0.5mlを左側に塗布し、右側には蒸留水及びオリーブ油を塗  
布し、24 時間閉塞貼布した。

暴露終了 3 日後に刈毛し、1 日後、第 1 回目と同様な方法において第 2  
回惹起暴露を行った。

陰性対照群及び陽性対照群の DNCB については第 2 回目の惹起暴露  
は行わなかった。

観察項目 誘発貼布除去 24 時間及び 48 時間後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。

以下の式にて各試験群の陽性率を求めた。

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。

$$\text{陽性率} = \frac{\text{感作陽性動物数}}{\text{使用動物数}} \times 100(\%)$$

**試験結果** 検体投与群、陰性対照群及び、蒸留水及びオリーブ油投与部位には全く皮膚反応は認められなかった（陽性率 0%）。  
一方、陽性対照群においては、評価値 3 の紅斑及び浮腫が全例に認められ、陽性率は 100%であった。

**結論** 15%FD 剤は皮膚感作性を有しないと判断された。

15%粉剤の皮膚感作性試験の結果表

		供試動物数	感作反応動物数												陽性率								
			初回惹起						2回目惹起						初回惹起		2回目惹起						
			24時間後			48時間後			24時間後			48時間後			24時間後	48時間後	24時間後	48時間後					
			皮膚反応評点		計	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		0	1		2	3		0	1	2	3					
検体	皮内: 7%検体液 経皮: 7%検体液	20	〈初回惹起〉 左腹側部:7%検体液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)		20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	0
			〈2回目惹起〉 左腹側部:7%検体液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)		20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20				
	無処置	10	〈初回惹起〉 左腹側部:7%検体液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10				
			〈2回目惹起〉 左腹側部:7%検体液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10				
陽性対照	皮内: 0.05%DNCB 液 経皮: 0.05%DNCB	10	〈初回惹起のみ〉 左腹側部:0.05%DNCB液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)		0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10						100	100	-	-
			〈2回目惹起のみ〉 左腹側部:0.05%DNCB液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10									
	無処置	10	〈初回惹起のみ〉 左腹側部:0.05%DNCB液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10								-	-
			〈2回目惹起のみ〉 左腹側部:0.05%DNCB液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 2%粉剤

① ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (粉剤) (資料 No.13)

試験機関

報告書作成年 1983年

検体の純度 2%粉剤

供試動物 日本白色種ウサギ 雄9匹 9~14週齢 (体重 2.2~2.6kg)

試験期間 3日間観察

試験方法 検体 100 mgを下眼瞼内に投与し、6匹については24時間後に洗眼した。(非洗眼群)

3匹については投与30秒後に洗眼した。(洗眼群)

観察項目 投与1、24、48及び72時間後にスリットランプを用いて、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

判定の基準はEPAの1978年のガイドラインに従った。

試験結果

観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項目	投与後時間				
	1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (6匹 平均)	角膜	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0
	結膜	4.3	2.0	0	0
洗眼群 (3匹 平均)	角膜	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0
	結膜	3.3	0.7	0	0

角膜 : 集計最高評価点 80

虹彩 : 集計最高評価点 10

結膜 : 集計最高評価点 20

結論

2%粉剤は軽度の刺激性を有すると判断された。また、洗眼効果が認められた。

## IX. 動植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 種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁																										
M-1	動物 体内 運命	雄性 ラット	<sup>14</sup> C-BPMC 単回経口 20 mg/kg	<p>血中濃度推移(吸収):</p> <p><math>T_{max}</math>: 0.5 時間</p> <p><math>C_{max}</math>: 12.63 <math>\mu\text{g eq./g}</math></p> <p><math>T_{1/2(0.25-2hr)}</math>: 1.25 時間</p> <p><math>T_{1/2(4-1080 hr)}</math>: 247.5 時間</p> <p>分布(投与後 24 および 96 時間):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">臓器/組織</th> <th colspan="2">濃度 (<math>\mu\text{g eq./g}</math>)</th> </tr> <tr> <th>24 時間</th> <th>96 時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>2.18</td> <td>1.91</td> </tr> <tr> <td>肝</td> <td>1.57</td> <td>0.42</td> </tr> <tr> <td>腎</td> <td>4.13</td> <td>0.51</td> </tr> <tr> <td>脾</td> <td>0.57</td> <td>0.54</td> </tr> <tr> <td>心</td> <td>0.30</td> <td>0.18</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>0.68</td> <td>0.40</td> </tr> <tr> <td>脂肪</td> <td>0.13</td> <td>0.09</td> </tr> </tbody> </table> <p>排泄:</p> <p>尿中排泄: 88.70%</p> <p>糞中排泄: 7.55% (回収率: 96.25%)</p> <p>消化管吸収率:</p> <p>投与後 120 時間で投与量の 88.7% 以上が消化管からほぼ定量的に吸収された。</p> <p>胆汁排泄(72 時間):</p> <p>胆汁中排泄: 54.71%</p>	臓器/組織	濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ )		24 時間	96 時間	血液	2.18	1.91	肝	1.57	0.42	腎	4.13	0.51	脾	0.57	0.54	心	0.30	0.18	肺	0.68	0.40	脂肪	0.13	0.09	第一化学 薬品部 東海研究所 (1974)	277
		臓器/組織	濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ )																													
24 時間	96 時間																															
血液	2.18	1.91																														
肝	1.57	0.42																														
腎	4.13	0.51																														
脾	0.57	0.54																														
心	0.30	0.18																														
肺	0.68	0.40																														
脂肪	0.13	0.09																														
雄性 ラット	<sup>14</sup> C-BPMC 反復経口 20 mg/kg/日 (15 日間)	<p>分布(最終投与後 24 および 96 時間):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">臓器/組織</th> <th colspan="2">濃度 (<math>\mu\text{g eq./g}</math>)</th> </tr> <tr> <th>24 時間</th> <th>96 時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>24.80</td> <td>11.88</td> </tr> <tr> <td>肝</td> <td>4.53</td> <td>1.53</td> </tr> <tr> <td>腎</td> <td>10.43</td> <td>4.90</td> </tr> <tr> <td>脾</td> <td>4.48</td> <td>3.70</td> </tr> <tr> <td>心</td> <td>1.37</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>3.25</td> <td>1.68</td> </tr> <tr> <td>脂肪</td> <td>0.23</td> <td>0.11</td> </tr> </tbody> </table>	臓器/組織	濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ )		24 時間	96 時間	血液	24.80	11.88	肝	4.53	1.53	腎	10.43	4.90	脾	4.48	3.70	心	1.37	0.75	肺	3.25	1.68	脂肪	0.23	0.11				
臓器/組織	濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ )																															
	24 時間	96 時間																														
血液	24.80	11.88																														
肝	4.53	1.53																														
腎	10.43	4.90																														
脾	4.48	3.70																														
心	1.37	0.75																														
肺	3.25	1.68																														
脂肪	0.23	0.11																														

網掛け : 平成 4 年 11 月 26 日開催の残留農薬安全性委員会で評価済



資料 No.	試験種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁																																
M-2	動物 体内 運命	雄性 ラット	<sup>14</sup> C-BPMC 単回経口 20 mg/kg	代謝 (投与後 72 時間)  <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="2">排泄量 (%)</th> </tr> <tr> <th>尿中</th> <th>胆汁中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>0.5</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>-</td> <td>5.2</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>10.6</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>5.5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>M</td> <td>5.3</td> <td>3.1</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>6.2</td> <td>12.9</td> </tr> <tr> <td>P</td> <td>11.1</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>Q/W&amp;U</td> <td>8.6</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>R/S</td> <td>8.3</td> <td>3.3</td> </tr> </tbody> </table>	代謝物	排泄量 (%)		尿中	胆汁中	A	0.5	0.6	B	-	5.2	D	10.6	15.6	F	5.5	-	M	5.3	3.1	N	6.2	12.9	P	11.1	1.2	Q/W&U	8.6	1.2	R/S	8.3	3.3	第一化学 薬品部 薬物研究所 (1976)	284
代謝物		排泄量 (%)																																				
	尿中	胆汁中																																				
A	0.5	0.6																																				
B	-	5.2																																				
D	10.6	15.6																																				
F	5.5	-																																				
M	5.3	3.1																																				
N	6.2	12.9																																				
P	11.1	1.2																																				
Q/W&U	8.6	1.2																																				
R/S	8.3	3.3																																				
M-3	雄性 ラット	<sup>14</sup> C-BPMC 単回経口 200 mg/kg  BPMC 400ppm 混餌投与	資料 M-2 では未同定として残された代謝物、 P、Q、R および S を単離、機器分析により同定。	三菱化学 成安全科 学研究所 (1984)	286																																	

網掛け : 平成 4 年 11 月 26 日開催の残留農薬安全性委員会で評価済

資料 No.	試験 種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁																																								
M-4	植物 体内 運命	水稻	<sup>14</sup> C-BPMC 表面塗布 220 μg、1回 分けつ期および 乳熟期	<u>乳熟期処理玄米中代謝物:</u> TRR: 1.64 mg eq./kg A: 22.56% of TRR D: 25.00% of TRR N: 7.93% of TRR  <u>乳熟期処理イナワラ中代謝物:</u> TRR: 4.78 mg eq./kg A: 17.15% of TRR D: 14.64% of TRR N: 1.05% of TRR	理化学 研究所 (1976)	288																																								
M-5 GLP		きゅうり	<sup>14</sup> C-BPMC 茎葉散布  1回 (229 gai/ha) および 7日間隔で3回 散布 (688gai/ha)	<u>果実中代謝物 (1回処理区):</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="2">生成量 (mg eq./kg)</th> </tr> <tr> <th>処理直後</th> <th>6日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>0.346</td> <td>0.028</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>0.014</td> <td>0.026</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>0.010</td> <td>0.017</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>0.400</td> <td>0.177</td> </tr> </tbody> </table> <u>果実中代謝物 (3回処理区):</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="3">生成量 (mg eq./kg)</th> </tr> <tr> <th>1日後</th> <th>7日後</th> <th>14日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>0.33</td> <td>0.40</td> <td>0.048</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>0.23</td> <td>0.16</td> <td>0.061</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>0.12</td> <td>0.12</td> <td>0.053</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>1.55</td> <td>1.45</td> <td>0.775</td> </tr> </tbody> </table>	代謝物	生成量 (mg eq./kg)		処理直後	6日後	A	0.346	0.028	D	0.014	0.026	C	0.010	0.017	TRR	0.400	0.177	代謝物	生成量 (mg eq./kg)			1日後	7日後	14日後	A	0.33	0.40	0.048	D	0.23	0.16	0.061	C	0.12	0.12	0.053	TRR	1.55	1.45	0.775	Hugtingdon Life Science ltd. (2004)	293
代謝物		生成量 (mg eq./kg)																																												
	処理直後	6日後																																												
A	0.346	0.028																																												
D	0.014	0.026																																												
C	0.010	0.017																																												
TRR	0.400	0.177																																												
代謝物	生成量 (mg eq./kg)																																													
	1日後	7日後	14日後																																											
A	0.33	0.40	0.048																																											
D	0.23	0.16	0.061																																											
C	0.12	0.12	0.053																																											
TRR	1.55	1.45	0.775																																											
M-6 GLP	いちご	<sup>14</sup> C-BPMC 茎葉散布 140 gai/ha 1回散布	<u>果実中代謝物:</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">代謝物</th> <th colspan="3">生成量 (mg eq./kg)</th> </tr> <tr> <th>0日後</th> <th>1日後</th> <th>14日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>0.163</td> <td>0.059</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>&lt; 0.002</td> <td>0.001</td> <td>&lt; 0.002</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>&lt; 0.002</td> <td>0.001</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>0.167</td> <td>0.071</td> <td>0.012</td> </tr> </tbody> </table>	代謝物	生成量 (mg eq./kg)			0日後	1日後	14日後	A	0.163	0.059	0.001	D	< 0.002	0.001	< 0.002	C	< 0.002	0.001	0.001	TRR	0.167	0.071	0.012	Hugtingdon Life Science ltd. (2004)	298																		
代謝物	生成量 (mg eq./kg)																																													
	0日後	1日後	14日後																																											
A	0.163	0.059	0.001																																											
D	< 0.002	0.001	< 0.002																																											
C	< 0.002	0.001	0.001																																											
TRR	0.167	0.071	0.012																																											

網掛け : 平成4年11月26日開催の残留農薬安全性委員会で評価済

資料 No.	試験種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁																																																																												
M-7	土壌中運命	水田土壌 畑地土壌	<sup>14</sup> C-BPMC 湛水条件 地畑条件 20 mg/kg	<p>湛水条件:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">代謝物</th> <th colspan="4">生成量 (% of Dose)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">火山灰土壌</th> <th colspan="2">鉱質土壌</th> </tr> <tr> <th>6日後</th> <th>30日後</th> <th>6日後</th> <th>30日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>52.8</td> <td>8.70</td> <td>77.4</td> <td>30.8</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>0.01</td> <td>0.03</td> <td>0.25</td> <td>0.19</td> </tr> <tr> <td>J</td> <td>0.01</td> <td>0.03</td> <td>0.15</td> <td>0.17</td> </tr> <tr> <td>K</td> <td>0.16</td> <td>0.39</td> <td>0.30</td> <td>0.47</td> </tr> <tr> <td>非抽出</td> <td>15</td> <td>38</td> <td>11</td> <td>34</td> </tr> </tbody> </table> <p>畑地条件:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">代謝物</th> <th colspan="4">生成量 (% of Dose)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">火山灰土壌</th> <th colspan="2">鉱質土壌</th> </tr> <tr> <th>6日後</th> <th>30日後</th> <th>6日後</th> <th>30日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>55.3</td> <td>3.32</td> <td>5.71</td> <td>33.3</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>0.19</td> <td>0.05</td> <td>0.36</td> <td>0.21</td> </tr> <tr> <td>J</td> <td>0.70</td> <td>0.05</td> <td>1.03</td> <td>0.36</td> </tr> <tr> <td>K</td> <td>1.21</td> <td>0.11</td> <td>0.52</td> <td>0.44</td> </tr> <tr> <td>非抽出</td> <td>5</td> <td>15</td> <td>5</td> <td>39</td> </tr> </tbody> </table>	代謝物	生成量 (% of Dose)				火山灰土壌		鉱質土壌		6日後	30日後	6日後	30日後	A	52.8	8.70	77.4	30.8	I	0.01	0.03	0.25	0.19	J	0.01	0.03	0.15	0.17	K	0.16	0.39	0.30	0.47	非抽出	15	38	11	34	代謝物	生成量 (% of Dose)				火山灰土壌		鉱質土壌		6日後	30日後	6日後	30日後	A	55.3	3.32	5.71	33.3	I	0.19	0.05	0.36	0.21	J	0.70	0.05	1.03	0.36	K	1.21	0.11	0.52	0.44	非抽出	5	15	5	39	理化学研究所 (1976)	302
代謝物	生成量 (% of Dose)																																																																																	
	火山灰土壌		鉱質土壌																																																																															
	6日後	30日後	6日後	30日後																																																																														
A	52.8	8.70	77.4	30.8																																																																														
I	0.01	0.03	0.25	0.19																																																																														
J	0.01	0.03	0.15	0.17																																																																														
K	0.16	0.39	0.30	0.47																																																																														
非抽出	15	38	11	34																																																																														
代謝物	生成量 (% of Dose)																																																																																	
	火山灰土壌		鉱質土壌																																																																															
	6日後	30日後	6日後	30日後																																																																														
A	55.3	3.32	5.71	33.3																																																																														
I	0.19	0.05	0.36	0.21																																																																														
J	0.70	0.05	1.03	0.36																																																																														
K	1.21	0.11	0.52	0.44																																																																														
非抽出	5	15	5	39																																																																														
M-17	土壌吸着	水田土壌 (4種)	<p>バッチ吸着法 BPMC 純品</p> <p>00368, 0184, 0920, 0911 及び 462 µg/mL</p> <p>25±1°C, 遮光下</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="4">土壌</th> </tr> <tr> <th>古川 (No. 2)</th> <th>牛久 (No. 6)</th> <th>高知 (No. 8)</th> <th>宮崎 (No. 9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1/n</td> <td>0.908</td> <td>0.940</td> <td>0.865</td> <td>0.919</td> </tr> <tr> <td>K<sub>d</sub></td> <td>5.96</td> <td>5.63</td> <td>1.83</td> <td>2.19</td> </tr> <tr> <td>f<sub>oc</sub></td> <td>0.998</td> <td>1.000</td> <td>0.992</td> <td>0.988</td> </tr> <tr> <td>OC%</td> <td>3.37</td> <td>2.60</td> <td>1.21</td> <td>1.49</td> </tr> <tr> <td>K<sub>oc</sub></td> <td>177</td> <td>216</td> <td>151</td> <td>147</td> </tr> </tbody> </table> <p>土壌吸着平衡定数: K<sub>oc</sub> = 212 (r = 0.966)</p>	項目	土壌				古川 (No. 2)	牛久 (No. 6)	高知 (No. 8)	宮崎 (No. 9)	1/n	0.908	0.940	0.865	0.919	K <sub>d</sub>	5.96	5.63	1.83	2.19	f <sub>oc</sub>	0.998	1.000	0.992	0.988	OC%	3.37	2.60	1.21	1.49	K <sub>oc</sub>	177	216	151	147	化学分析 コンサル タント (1991)	305																																										
項目	土壌																																																																																	
	古川 (No. 2)	牛久 (No. 6)	高知 (No. 8)	宮崎 (No. 9)																																																																														
1/n	0.908	0.940	0.865	0.919																																																																														
K <sub>d</sub>	5.96	5.63	1.83	2.19																																																																														
f <sub>oc</sub>	0.998	1.000	0.992	0.988																																																																														
OC%	3.37	2.60	1.21	1.49																																																																														
K <sub>oc</sub>	177	216	151	147																																																																														
M-18 (参考)		水田土壌 (2種)	<p>BPMC 1, 2, 5 及び 10mg/L 20°C</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="2">土壌</th> </tr> <tr> <th>宇都宮土壌</th> <th>新潟土壌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>K<sub>d</sub></td> <td>6.5</td> <td>11.8</td> </tr> <tr> <td>OC%</td> <td>5.2</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>K<sub>oc</sub></td> <td>125</td> <td>661</td> </tr> </tbody> </table>	項目	土壌		宇都宮土壌	新潟土壌	K <sub>d</sub>	6.5	11.8	OC%	5.2	1.8	K <sub>oc</sub>	125	661	㈱三菱化 成安全科 学研究所 (1984)	308																																																														
項目	土壌																																																																																	
	宇都宮土壌	新潟土壌																																																																																
K <sub>d</sub>	6.5	11.8																																																																																
OC%	5.2	1.8																																																																																
K <sub>oc</sub>	125	661																																																																																

網掛け : 平成4年11月26日開催の残留農薬安全性委員会で評価済

資料 No.	試験種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁																																																																																									
M-14 GLP	水中光分解運命	精製水 自然水 (利根川)	BPMC 純品 5 mg/L キセノンランプ (波長範囲: 300 ~800nm、 765 W/m <sup>2</sup> ) 25°C	<u>BPMC の水中光分解半減期:</u> 精製水中: 468 日 河川水中: 285 日  <u>主要生成物 K の水中光分解半減期:</u> 精製水中: 185 日 河川水中: 108 日 北緯 35°C(東京)、春(4~6月)の太陽光換算値	㈱三菱化学安全科学研究所 (2000)	309																																																																																									
M-15 (参考)	水中光分解運命	緩衝液 pH 5	BPMC 純品 2 mg/L 自然太陽光	<u>BPMC の水中光分解半減期:</u> 28 日以上	㈱三菱化学安全科学研究所 (1984)	312																																																																																									
M-12 GLP	加水分解運命	緩衝液 pH 7、9	BPMC 純品 50 mg/L pH 7: 50, 60, 70°C pH 9: 20、30°C	<u>BPMC の加水分解半減期(Arrhenius プロットからの外挿、25°C):</u> pH 7.0 566 日 pH 9.0 7.8 日 代謝物 K が生成され、経時的に増加した	㈱三菱化学安全科学研究所 (2000)	313																																																																																									
M-13 (参考)	加水分解運命	緩衝液 pH 2, 9, 10	10 mg/L 20、40°Cで振とう	<u>BPMC の加水分解半減期:</u> pH 2: 20°C >28 日 40°C >28 日 pH 9: 20°C 17 日 40°C 0.6 日 pH 10: 20°C 2.1 日 40°C 0.09 日 pH 9, 10 で代謝物 K が生成された	㈱三菱化学安全科学研究所 (1984)	315																																																																																									
M-9 (参考)	微生物による分解	土壌単離 糸状菌	<sup>3</sup> H-BPMC 2 mg/L 7~10 日培養	<u>主要代謝物:</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">代謝物</th> <th colspan="6">生成量 (% of dose)</th> </tr> <tr> <th colspan="6">菌株</th> </tr> <tr> <th>I</th> <th>II</th> <th>III</th> <th>IV</th> <th>V</th> <th>VI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>21.7</td> <td>20.4</td> <td>21.7</td> <td>0.40</td> <td>0.30</td> <td>2.14</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>1.85</td> <td>2.71</td> <td>3.27</td> <td>1.86</td> <td>0.78</td> <td>1.90</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>1.53</td> <td>9.03</td> <td>8.20</td> <td>1.55</td> <td>6.51</td> <td>1.03</td> </tr> <tr> <td>D/E/G</td> <td>13.2</td> <td>7.89</td> <td>8.85</td> <td>31.7</td> <td>32.3</td> <td>2.43</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>3.61</td> <td>0.03</td> <td>1.71</td> <td>2.66</td> <td>0.90</td> <td>3.77</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>0.41</td> <td>1.51</td> <td>0.87</td> <td>0.95</td> <td>0.52</td> <td>1.14</td> </tr> <tr> <td>J</td> <td>0.37</td> <td>0.48</td> <td>0.66</td> <td>0.22</td> <td>0.03</td> <td>2.15</td> </tr> <tr> <td>K</td> <td>0.15</td> <td>1.54</td> <td>1.23</td> <td>0.05</td> <td>0.02</td> <td>4.04</td> </tr> <tr> <td>M</td> <td></td> <td>1.22</td> <td>1.15</td> <td>0.16</td> <td>0.02</td> <td>1.14</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td></td> <td>0.47</td> <td>0.36</td> <td>0.08</td> <td>0.08</td> <td>0.26</td> </tr> </tbody> </table>	代謝物	生成量 (% of dose)						菌株						I	II	III	IV	V	VI	A	21.7	20.4	21.7	0.40	0.30	2.14	B	1.85	2.71	3.27	1.86	0.78	1.90	C	1.53	9.03	8.20	1.55	6.51	1.03	D/E/G	13.2	7.89	8.85	31.7	32.3	2.43	F	3.61	0.03	1.71	2.66	0.90	3.77	I	0.41	1.51	0.87	0.95	0.52	1.14	J	0.37	0.48	0.66	0.22	0.03	2.15	K	0.15	1.54	1.23	0.05	0.02	4.04	M		1.22	1.15	0.16	0.02	1.14	N		0.47	0.36	0.08	0.08	0.26	国立衛生試験所 (1974)	316
代謝物	生成量 (% of dose)																																																																																														
	菌株																																																																																														
	I	II	III	IV	V	VI																																																																																									
A	21.7	20.4	21.7	0.40	0.30	2.14																																																																																									
B	1.85	2.71	3.27	1.86	0.78	1.90																																																																																									
C	1.53	9.03	8.20	1.55	6.51	1.03																																																																																									
D/E/G	13.2	7.89	8.85	31.7	32.3	2.43																																																																																									
F	3.61	0.03	1.71	2.66	0.90	3.77																																																																																									
I	0.41	1.51	0.87	0.95	0.52	1.14																																																																																									
J	0.37	0.48	0.66	0.22	0.03	2.15																																																																																									
K	0.15	1.54	1.23	0.05	0.02	4.04																																																																																									
M		1.22	1.15	0.16	0.02	1.14																																																																																									
N		0.47	0.36	0.08	0.08	0.26																																																																																									
M-10 (参考)	土壌からの溶脱	土壌 (2種)	類似化合物からの外挿	<u>土壌 TLC の Rf 値:</u> 茨城: 0.11、栃木: 0.13 <u>土壌カラム内での移動:</u> 茨城: 4 cm、栃木: 6 cm	㈱三菱化学安全科学研究所 (1984)	318																																																																																									
M-11 (参考)	土壌からの揮発性			算出された土壌表面からの揮発速度定数は 0.09 (日 <sup>-1</sup> ) であり、半減期は概ね 8 日であった。	㈱三菱化学安全科学研究所 (1984)	319																																																																																									
M-16 (参考)	水中からの揮発性			算出された水からの揮発速度定数は水深 5 ~ 100 cm において 0.054 ~ 0.0027 (日 <sup>-1</sup> ) であり、半減期は概ね 13 ~ 256 日であった。	㈱三菱化学安全科学研究所 (1984)	320																																																																																									

網掛け : 平成 4 年 11 月 26 日開催の残留農薬安全性委員会で評価済

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それらの合成法>

< 代謝分解物一覧表 >

記号	由来	略号	化学名	構造式
A	親化合物	BPMC	2- <i>sec</i> -butylphenyl <i>N</i> -methylcarbamate	
B	動物 植物 土壌	B-N-CH <sub>2</sub> OH	2- <i>sec</i> -butylphenyl <i>N</i> -hydroxymethylcarbamate	
C	動物 植物 土壌	B-1-OH	2-(1-hydroxy-1-methylpropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate	
D	動物 植物 土壌	B-2-OH	2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate	
E	動物 植物	B-3-OH	2-(3-hydroxy-1-methylpropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate	
F	動物 植物	B-3-COOH	2-(2-carboxy-1-methylethyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate	
G	動物 植物	B-1-CH <sub>2</sub> OH	2-(1-hydroxymethylpropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate	
H	動物	B-1-COOH	2-(1-carboxypropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate	
I	動物 植物 土壌	B-2-CO	2-(1-methyl-2-oxopropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate	
J	動物 植物 土壌	B-NH <sub>2</sub>	2- <i>sec</i> -butylphenylcarbamate	
K	動物 植物 土壌 加水分解 光分解	OSBP	2- <i>sec</i> -butylphenol	
L	植物	B-4-OH	2- <i>sec</i> -butyl-4-hydroxyphenyl- <i>N</i> -methylcarbamate	
M	動物 植物	[P-1-OH]	2-(1-hydroxy-1-methylpropyl)-phenol	

< 代謝分解物一覧表 続き >

記号	由来	略号	化学名	構造式
N	動物 植物	P-2-OH	2-(2-hydroxy-1-methylpropyl) - phenol	
O	動物	P-2-CO	2-(1-methyl-2-oxopropyl) phenol	
P	動物	PS	2-sec-butylphenylsulfate	
Q	動物 植物	PS-1-OH	2-(1-hydroxy-1-methylpropyl) - phenylsulfate	
R	動物	PS-2-OH	2-(2-hydroxy-1-methylpropyl) - phenylsulfate	
S	動物	PS-2-CO	2-(1-methyl-2-oxopropyl) - phenylsulfate	
T	動物	[B-2-OH- N-CH2OH]	2-(2-hydroxy-1-methylpropyl) - phenyl N-hydroxymethyl carbamate	
U	動物	[P-CH2OH]	2-(1-hydroxymethylpropyl) - phenol	
V	動物	[P-1- COOH]	2-(1-carboxypropyl) phenol	
W	動物	[P-3-OH]	2-(3-hydroxy-1-methylpropyl) - phenol	
X	動物	[P-3- CCOH]	2-(2-carboxy-1-methylethyl) - phenol	

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。

<代謝分解物記号対照表>

資料番号	報告書中の代謝物記号	抄録中の略号	資料番号	報告書中の代謝物記号	抄録中の略号
M-2	1	B	M-5	J	J
M-2	2	J	M-5	M	M
M-2	4	C	M-5	N	N
M-2	5	D	M-6	C	C
M-2	6	E	M-6	D	D
M-2	7	G	M-6	E	E
M-2	8	F	M-6	N	N
M-2	8'	X	M-6	J	J
M-2	9	H	M-6	Q	Q
M-2	9'	V	M-7	B-N-CH <sub>2</sub> OH	B
M-2	10	I	M-7	B-1-OH	C
M-2	15	K	M-7	B-2-OH	D
M-2	16	M	M-7	B-2-CO	I
M-2	17	N	M-7	B-NH <sub>2</sub>	J
M-2	18	W	M-7	OSBP	K
M-2	19	U	M-8	B-2-OH	D
M-2	20	O	M-8	B-3-OH	E
M-3	A-2	T	M-8	B-2-CO	I
M-3	C-1	-	M-8	B-NH <sub>2</sub>	J
M-3	D-1	R	M-8	OSBP	K
M-3	D-2	S	M-8	P-1-OH	M
M-3	E	P	M-8	P-2-OH	N
M-3	F	Q	M-9	B-N-CH <sub>2</sub> OH	B
M-4	B-N-CH <sub>2</sub> OH	B	M-9	B-1-OH	C
M-4	B-1-OH	C	M-9	B-2-OH	D
M-4	B-2-OH	D	M-9	B-3-OH	E
M-4	B-3-OH	E	M-9	B-1-CH <sub>2</sub> OH	G
M-4	B-1-CH <sub>2</sub> OH	G	M-9	B-3-COOH	F
M-4	B-2-CO	I	M-9	B-2-CO	I
M-4	B-NH <sub>2</sub>	J	M-9	B-NH <sub>2</sub>	J
M-4	OSBP	K	M-9	OSBP	K
M-4	B-4-OH	L	M-9	P-1-OH	M
M-4	P-2-OH	N	M-9	P-2-OH	N
M-5	C	C	M-12	OSBP	K
M-5	D	D	M-13	OSBP	K
M-5	F	F			



## 1. 動物体内運命に関する試験

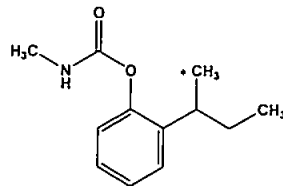
### 1) $^{14}\text{C}$ 標識 BPMC を用いたラットにおける吸収・分布・排泄試験 (1)

(資料 No.M-1)

試験実施機関:

報告書作成年: 1974 年

供試標識化合物 :



$^{14}\text{C}$ -BPMC

\*:  $^{14}\text{C}$  標識位置

化学名 : 2-sec-ブチルフェニル-N-メチルカーバメート (以下  $^{14}\text{C}$ -BPMC)

比放射能 :

放射化学的純度 :

#### 【標識位置の選択理由】

供試動物 : Wistar 系ラット雄及び同妊娠ラット、開始時体重 200-250 g

方法 :

投与 : 投与方法; 12 時間絶食した雄ラットに 1%CMC に懸濁した標識化合物を 20mg/2ml/kg の投与量で 1 回または 1 日 1 回ずつ 15 回強制経口投与した。

#### 【投与量の選択理由】

試験設計 : 試験群の構成及び各群における検討項目の概要を以下に示す。

検討項目	投与	用量 (mg/kg)	動物数	試料及び試料採取時間
吸収 (血中濃度)	単回強制経口	20	雄、3頭	0.25、0.5、1、2、4、6、8、12時間 1、2、3、4、5、10、20、25、30、35、40 及び 45 日後
分布	単回強制経口	20	雄、3頭	大脳、小脳、心、肺、腎、脾臓、胃、小腸、睾丸、筋肉、白色脂肪、骨髄、血液、血漿： 6、24、及び96時間後
	反復強制経口	20	雄、3頭	大脳、小脳、心、肺、腎、脾臓、胃、小腸、睾丸、筋肉、白色脂肪、骨髄、血液、血漿： 5、10、15 日後及び最終投与の96時間後
排泄	単回強制経口	20	雄、3頭	尿・糞： 6、12、48、96 及び 120 時間後
	反復強制経口	20	雄、3頭	尿・糞： 5、10、15 日後及び最終投与の96時間後
胆汁排泄	単回強制経口	20	雄、3頭	胆汁： 0.5、1、2、3、4、6、8、24、48 及び 72 時間後
全身オートラジオグラフィ (分布)	単回強制経口	20	雄及び妊娠雌、各3頭	1、6 及び 72 時間
	反復強制経口	20	雄、3頭	24 及び 72 時間

- 吸収 : 尾静脈より 20  $\mu$ L ずつ採血し、液体シンチレーション計数に付した。
- 分布 : 採取した臓器・組織を、燃焼法による放射能測定に供した。また、ラット全身を凍結させ 50  $\mu$ m の凍結切片を作成し、フィルムに感光させて放射能を検出した。
- 排泄 : 糞試料は水を加え均質化した後に一部を燃焼法により、尿及び胆汁は適宜希釈した後、一部をシンチラントと混合して直接液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

結果

- 1) 吸収 ;  $^{14}\text{C}$ -BPMC 20 mg/kg 単回経口投与後の雄性ラット血液中放射能濃度推移を次表に示す。全血中濃度は投与後 30 分で最高値に達し、明らかな二相性 ( $T_{1/2}=1.25$  時間及び 247.5 時間)を示し減衰した。第 2 相の減衰半減期は概ね血球の生理学的半減期と一致した。全血中放射能の大部分は血球に分布していることから、放射能はグロビンに結合しているものと推察された。

20 mg/kg 単回経口投与後の雄ラット血中放射能濃度推移

投与後時間	血液中放射能濃度 ( $\mu\text{g}$ BPMC eq./g)	投与後時間	血液中放射能濃度 ( $\mu\text{g}$ BPMC eq./g)
0.25 時間	5.21 $\pm$ 0.20	4 日	2.03 $\pm$ 0.11
0.5 時間	12.63 $\pm$ 0.19	5 日	2.00 $\pm$ 0.31
1 時間	10.59 $\pm$ 0.35	10 日	1.83 $\pm$ 0.30
2 時間	5.59 $\pm$ 0.09	15 日	1.21 $\pm$ 0.16
4 時間	3.50 $\pm$ 0.39	20 日	1.35 $\pm$ 0.38
6 時間	3.35 $\pm$ 0.01	25 日	0.71 $\pm$ 0.13
8 時間	3.30 $\pm$ 0.22	30 日	0.46 $\pm$ 0.08
12 時間	3.12 $\pm$ 0.21	35 日	0.21 $\pm$ 0.06
1 日	2.91 $\pm$ 0.37	40 日	0.17 $\pm$ 0.04
2 日	2.22 $\pm$ 0.13	45 日	< LOQ
3 日	2.01 $\pm$ 0.24	-	-
$T_{\text{max}}$ (hr)	0.5		
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}$ eq./g)	12.63		
$T_{1/2}$ (hr) [0.5-2hr]	1.25		
$T_{1/2}$ (hr) [4-1080hr]	247.5		

- 2) 分布 ; 臓器及び組織中放射能濃度推移を下表に示す。投与直後には、高濃度の放射能が消化管に認められ、次いで肝及び腎に高い放射能が認められた。一方、投与 24 あるいは 96 時間後には消化管を含むこれら全ての臓器及び組織中放射能濃度は大きく低下し、血液(血球)が最高の放射能濃度となる組織であった。全身オートラジオグラムにおいても、同様の傾向が認められたほか、妊娠雌においては、脂肪への分布が認められた。また、胎児への移行も投与初期には若干ながら認められたものの、72 時間後には消失した。反復投与では 1 回投与に比べ多くの臓器に放射能濃度の増加が認められたが、この傾向は血液及び腎において特に顕著であった。

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。

20 mg/kg 単回経口投与後における雄ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度(μg BPMC eq./g) <sup>A</sup>		
	1 hr	24 hr	96 hr
肝	10.91 (2.13)	1.57 (0.48)	0.42 (0.12)
脾	1.24 (0.02)	0.57 (0.01)	0.54 (0.01)
副腎	2.45 (< 0.01)	0.36 (< 0.01)	0.18 (<0.01)
腎	8.65 (0.43)	4.13 (0.02)	0.51(0.02)
膵	1.93 (- <sup>B</sup> )	0.39 (-)	0.10 (-)
筋肉	1.25 (-)	0.18 (-)	0.12 (-)
胸腺	1.16 (0.02)	0.15 (<0.01)	0.04 (<0.01)
精巣	1.05 (0.06)	0.13 (0.01)	0.05 (<0.01)
脂肪	1.72 (-)	0.13 (-)	0.09 (-)
小脳	0.75 (0.01)	0.11 (<0.01)	0.05 (<0.01)
大脳	0.75 (0.03)	0.09 (<0.01)	0.09 (<0.01)
心	1.74 (0.03)	0.30 (0.01)	0.18 (<0.01)
肺	2.74 (0.08)	0.68 (0.02)	0.40 (0.01)
胃	246.33 (7.04)	0.28 (0.01)	0.10 (<0.01)
腸管	8.47 (-)	1.30 (-)	0.09 (-)
骨髄	1.86 (-)	0.43 (-)	0.25 (-)
唾液腺	1.74 (0.03)	0.22 (0.01)	0.09 (<0.01)
甲状腺	1.72 (<0.01)	0.47 (<0.01)	0.15 (<0.01)
下垂体	2.81 (<0.01)	0.69 (<0.01)	0.47 (<0.01)
血液	12.211 (5.24)	2.18 (0.75)	1.91 (0.83)
血漿 <sup>C</sup>	2.73 (0.65)	0.48 (0.11)	0.15 (0.03)
血球 <sup>C</sup>	10.79	1.93	1.83

<sup>A</sup>: 括弧内は放射能分布(投与量に対する割合%)

<sup>B</sup>-: 算出せず

<sup>C</sup>: 全血及びヘマトクリット値からの計算値

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。

20 mg/kg 反復経口投与後における雄ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度(μg BPMC eq./g)			
	最終投与 24 時間後			最終投与 96 時間後
	5 回投与	10 回投与	15 回投与	15 回投与
肝	2.96	3.26	4.53	1.53
脾	1.58	2.36	4.48	3.70
副腎	0.66	0.63	1.45	0.77
腎	10.39	12.05	10.43	4.90
膵	0.60	0.65	0.93	0.45
筋肉	0.41	0.53	0.73	0.48
胸腺	0.22	0.31	0.41	0.17
精巣	0.26	0.32	0.46	0.20
脂肪	0.25	0.28	0.23	0.11
小脳	0.25	0.33	0.49	0.30
大脳	0.20	0.28	0.40	0.29
心	0.37	0.99	1.37	0.75
肺	1.47	2.09	3.25	1.68
胃	0.88	0.97	1.03	0.36
腸管	0.52	1.58	1.08	0.24
骨髄	0.73	0.90	1.83	0.85
唾液腺	0.48	0.64	0.78	0.32
甲状腺	1.28	1.39	2.15	1.62
下垂体	1.64	1.65	3.71	1.96
血液	5.70	9.94	24.80	11.88
血漿	0.99	1.10	2.14	0.41

3) 排泄 ; <sup>14</sup>C-BPMC 20 mg/kg 単回経口投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率を下表に示す。投与後 6 時間までに投与量の 37%が尿中に排泄され、投与後 24 時間までに投与量の 75%及び 5%、投与後 72 時間では投与量の 88%及び 7%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。主排泄経路は尿であった。

一方、胆汁排泄試験においては、投与後 24 時間までに投与量の 53%、投与後 72 時間までに投与量の 55% が胆汁中へと排泄されており、一旦胆汁中へと排泄された化合物の多くが再吸収され、尿中へと排泄されることが示唆された。以上の結果から、本化合物の経口吸収率は少なくとも 88.7% (経口投与時の尿中排泄率、下表参照) であることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

20 mg/kg 単回経口投与後における放射能の排泄

投与後時間 (hr)	累積排泄率 (投与放射エネルギーに対する割合%)		
	尿	糞	合計
0-6	37.02	N.S. <sup>A</sup>	37.02
0-12	56.61	N.S. <sup>A</sup>	56.61
0-24	75.31	4.81	80.12
0-48	83.84	6.74	90.58
0-72	87.74	7.28	95.02
0-96	88.30	7.49	95.76
0-120	88.70	7.55	96.25

<sup>A</sup>: 試料なし

20 mg/kg 反復経口投与後における放射能の排泄

投与後時間 (日)	累積排泄率 (毎日の投与放射エネルギーに対する割合%)		
	尿	糞	合計
5	352.3	85.5	437.8
10	696.8	169.5	866.3
15	1040.9	248.6	1289.5
最終投与 96 時間	1046.0 (69.73)	249.5 (16.63)	1295.5 (86.36)

( )は投与放射エネルギーに対する割合

20 mg/kg 単回経口投与後における放射能の胆汁中排泄

投与後時間 (hr)	累積排泄率 (投与放射エネルギーに対する割合%)
0-0.5	3.13
0-1	15.14
0-2	30.73
0-3	42.98
0-4	47.39
0-6	50.49
0-8	51.36
0-24	53.07
0-48	54.59
0-72	54.71

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。

結論

: 以上の結果から  $^{14}\text{C}$ -BPMC は経口投与後、高い吸収率で速やかに吸収された後に、主に尿及び胆汁中へと排泄されることが判明した。胆汁中の化合物は腸管において再吸収され、最終的に主に尿中へと排泄されることも示唆された。吸収された化合物の一部は血球成分に結合し、極めて緩徐に減衰することも明らかとなった。

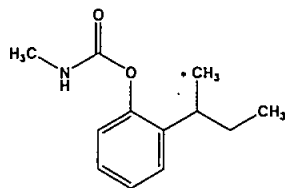
## 2) ラットにおける代謝試験

(資料 No.M-2)

試験実施機関:

報告書作成年: 1976 年

供試標識化合物 :



$^{14}\text{C}$ -BPMC

\*:  $^{14}\text{C}$  標識位置

化学名 : 2-sec-ブチルフェニル-N-メチルカーバメート (以下  $^{14}\text{C}$ -BPMC)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試動物 : Wistar 系ラット雄性ラット 3 頭、開始時体重 200-250 g

方法 :

投与 : 1%CMC に懸濁した標識化合物を 20mg/2ml/kg の投与量で強制経口投与した。

試料採取 : 投与後のラットを代謝ケージ中で飼育し、投与 48 時間後までの尿を捕集した。また、胆管にカニューレを挿入したラットからは、投与 24 時間後までの胆汁を採取した。

代謝物の分析 :

*In vitro* 代謝 : ラット(体重 150~160g、3 頭) の肝をホモジナイズ後、10000 × g 遠心分離の上清部に  $^{14}\text{C}$ -BPMC 5  $\mu\text{mol}$  (0.45  $\mu\text{Ci}$ ) とコファクターを加え 37°C、4 時間インキュベートし、上述と同様の方法によって代謝物を同定した。

結果 :

1) 尿中代謝物: 尿中に同定された代謝物の定量結果を下表に示す。尿中には未変化体は殆ど残存せず、大部分が極性の進んだ代謝物であった。尿中には代謝物 P



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。

及び D といった尿中放射能の 10% を超過する主代謝物のほか、代謝物 F、M、N 及び Q のように尿中放射能の 5% を超過する代謝物を含め、合計 21 種が検出された。

2)胆汁中代謝物 ;胆汁中代謝物も尿中とほぼ同様のプロファイルを示したが、代謝物 P の存在比が低く、代わって代謝物 N 及びその前駆体と考えられる代謝物が著量認められた。これらの主要代謝物を含め、胆汁中には 29 種の代謝物が検出された。

3) *In vitro* 代謝物 ; 代謝物 B、D、及び N が多く検出され、他に J、C、及び M が微量検出された。

尿及び胆汁中代謝物の分析結果

代謝物		排泄量(尿及び胆汁中放射エネルギーに対する割合、%) <sup>A</sup>	
報告書中の略号	略号	尿中	胆汁中
BPMC	A	0.5 (0.4)	0.6 (0.3)
B-N-CH <sub>2</sub> OH	B	trace	5.2 (2.8)
B-1-OH	C	trace	4.3 (2.3)
B-2-OH	D	10.6 (8.9)	15.6 (8.3)
B-3-COOH	F	5.5 (4.6)	— <sup>B</sup>
B-1-COOH	H	trace	0.4 (0.2)
B-2-CO	I	0.7 (0.6)	1.4 (0.7)
P-1-OH	M	5.3 (5.2)	3.1 (1.6)
P-2-OH	N	6.2 (5.2)	12.9 (6.8)
P-2-CO	O	trace	trace
OSBP (K) の硫酸抱合体 <sup>C</sup>	P	11.1 (9.3)	1.2 (0.6)
P-1-OH/P-3-OH/P-CH <sub>2</sub> OH (M/W/U) の硫酸抱合体 <sup>C</sup>	Q/W & U	8.6 (7.2)	1.2 (0.6)
P-2-OH/P-2-CO (N/O) の硫酸抱合体 <sup>C</sup>	R/S	8.3 (7.0)	3.3 (1.8)
B-2-OH-N-CH <sub>2</sub> OH	T	4.1 (3.4)	12.9 (6.8)
P-1-COOH <sup>C</sup>	V	3.1 (2.6)	3.1 (1.6)
P-3-CCOH <sup>C</sup>	X	4.1 (3.4)	2.1 (1.1)
その他		27.9 (26.7)	23.0 (17.4)
合計		96.0 (84.5)	90.3 (52.9)

<sup>A</sup>: 遊離型と抱合型(グルスラーゼで加水分解されるもの)代謝物の合計。( )内は投与放射エネルギーに対する割合(資料 M-1 に示された排泄率を用い、申請者が算出)

<sup>B</sup> -: 検出されず

<sup>C</sup>: 未同定であったが、資料(M-3)の実験において同定された。

結論 : <sup>14</sup>C-BPMC は速やかに代謝され、尿中及び胆汁中に於ける未変化体量は何れもわずかであった。胆汁、尿中には多種の代謝物が検出された。以上の結果から BPMC 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、及び引き続き硫酸抱合と推察された。

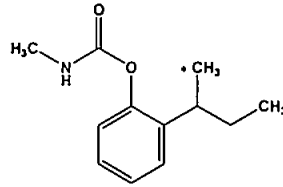
3) BPMC のラット尿中代謝物の単離及び同定

(資料 No.M-3)

試験実施機関:

報告書作成年: 1984 年

供試標識化合物 :



$^{14}\text{C}$ -BPMC

\*:  $^{14}\text{C}$  標識位置

化学名 : 2-sec-ブチルフェニル-N-メチルカーバメート (以下  $^{14}\text{C}$ -BPMC)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試動物 : Wistar 系ラット雄性ラット、開始時体重 200-220 g

方法 :

投与 ; BPMC 含有粉末飼料 (BPMC 400ppm 含有) を 1 ヶ月間自由に摂取させ、代謝ケージ中で飼育し、尿を採取した。別途  $^{14}\text{C}$ -BPMC の CMC 懸濁液 1mL を 20mg/kg の投与量で経口投与し 48 時間後まで尿を採取し、分離の指標とした。

代謝物の単離 :

結果 :  $^{14}\text{C}$ -BPMC を用いたラットでの代謝 (資料 M-2) において未同定であった主代謝物 P、Q、R 及び S の 4 種を単離し、それぞれ代謝物 K、代謝物 M、及び N と代謝物 O の硫酸抱合体であることを確認した。また、代謝物 T、代謝物 N のグルクロン抱合体の存在を確認した。以上の結果を加味したラット代謝経路図を次頁に示す。

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。

動物における BPMC の推定代謝経路 (試験 M-2 及び M-3 のまとめ)

[ ] は想定された中間体

## 2. 植物体内運命に関する試験

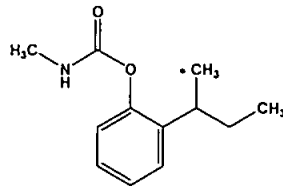
### 1) $^{14}\text{C}$ 標識 BPMC を用いた水稲における代謝試験

(資料 No.M-4)

試験実施機関: 理化学研究所

報告書作成年: 1976 年

供試標識化合物 :



$^{14}\text{C}$ -BPMC

\*:  $^{14}\text{C}$  標識位置

化学名 : 2-sec-ブチルフェニル-N-メチルカーバメート (以下  $^{14}\text{C}$ -BPMC)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試植物 : 水稲 (吸収移行性試験供試品種: 十石、代謝試験供試品種: ササニシキ)

方法 :

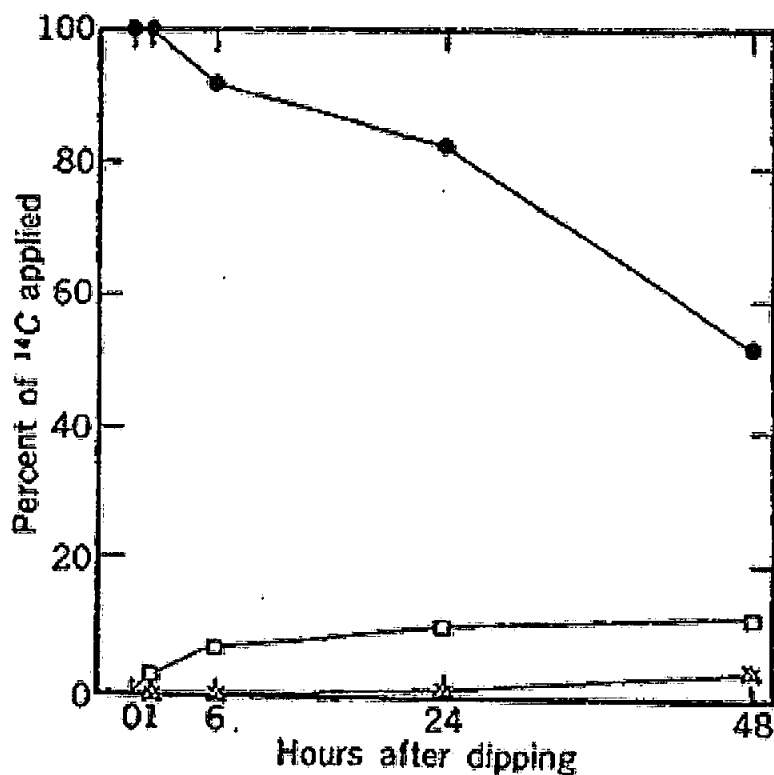
吸収・移行性 : 根部吸収移行試験: 3 ~ 4 葉期の稲の根部を  $^{14}\text{C}$ -BPMC 4ppm の水耕液 20mL に浸漬し、1, 6, 24, 48 時間後に、各部位への移行を調べた。また、1/5000 アールポットに栽培した分けつ期の稲に、220  $\mu\text{g}$  の  $^{14}\text{C}$ -BPMC (5.1  $\mu\text{Ci}$ ) 及び展着剤 2 mg を含むメタノール水(1:3)溶液 100  $\mu\text{L}$  を、上位 3 葉に均一に塗布、または 220  $\mu\text{g}$  の  $^{14}\text{C}$ -BPMC (5.1  $\mu\text{Ci}$ ) を含むメタノール水(1:1)溶液 50  $\mu\text{L}$  を稈にゆっくりと注入施用した。温室内で育成し、処理の 1, 3, 9, 27 及び 62 日後(収穫期)に地上部を切り取り、各部位中の  $^{14}\text{C}$  量をオートラジオグラフィーまたは液体シンチレーション計数で測定した。

代謝 :

結果

1) 吸収・移行 ; 水稲幼苗による水耕栽培における  $^{14}\text{C}$ -BPMC の吸収を下図に示す。水耕液中の放射能は経時的に速やかに減衰し、浸漬 48 時間目には概ね半減した。一方、稲体中放射能は処理 6 時間までは速やかに増加したものの、以後の増加は緩やかで、処理 48 時間では水耕液中放射能の概ね 15、5、及び 5% がそれぞれアセトン/クロロホルム抽出画分、水抽出画分及び抽出残渣画分に認められた。この際、水耕液中放射能の約 90% が未変化の BPMC で占められていた。

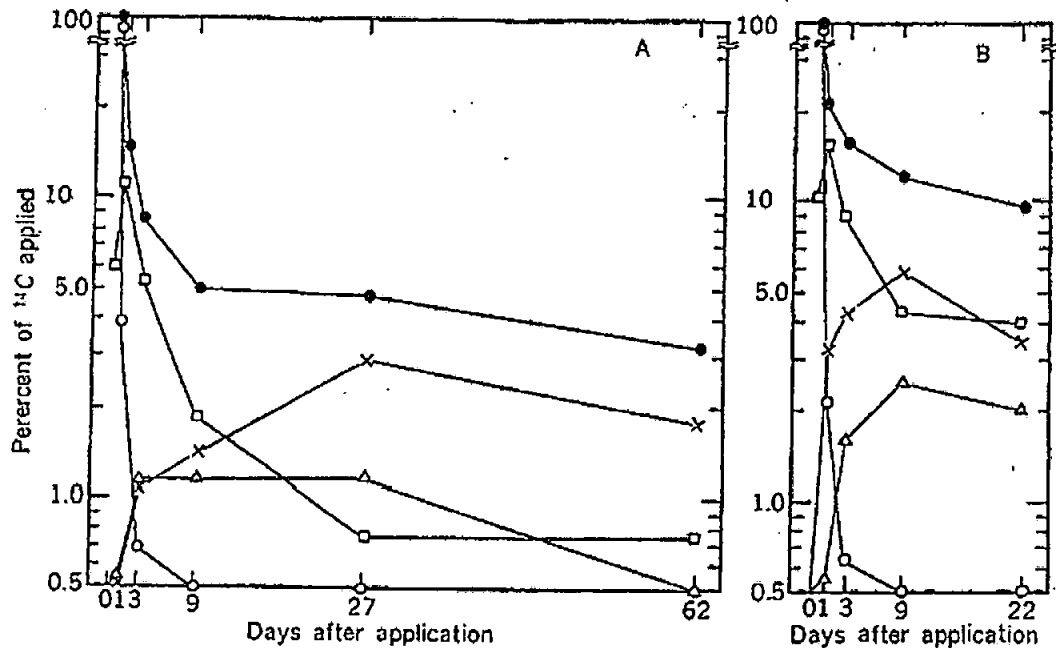
葉面塗布処理においては、塗布部位よりも上方の特に葉の先端への移行が認められた。また、注入法では生長の速い葉への移行が多い傾向が認められたが、この方法でも、葉の先端部分に多くの放射能が分布した。施用部位から下方への移行や収穫時の止葉、穂への移行は何れの方法でも認められなかった。収穫時に於ける残留が少なかった原因は主として蒸散による消失と考えられた。



水耕栽培水稲による  $^{14}\text{C}$ -BPMC の吸収

●: 水耕中残存放射能、□: アセトン/クロロホルム抽出性画分、  
 △: 水抽出性画分、×: 非抽出性画分

2) 代謝 ; 分けつ期及び乳熟期処理後の放射能の分布及び回収率を下图に示す。処理後急速に放射能回収率は低下し、分けつ期施用9日で95%、乳熟期施用9日で87%が回収されなかった。これらの大部分は揮散したものと推定された。最終サンプリング時点での回収率は分けつ期処理で3%、乳熟期処理で9.5%となった。また、分けつ期処理のBPMCは乳熟期処理に比べて、アセトン-クロロホルム抽出画分の減少が大きく、代謝が盛んであることが示唆された。



分けつ期及び乳熟期 <sup>14</sup>C-BPMC 塗布処理後放射能の分布の経時推移

A: 分けつ期処理、B: 乳熟期処理

●: 総回収、○: エーテル抽出画分、□: アセトン-クロロホルム抽出画分、  
 △: 水抽出画分、×: 非抽出画分

各処理時期における最終サンプリング時点での代謝物分析結果及び乳熟期処理玄米中代謝物分析結果を下表に示す。植物体全体でみると、未変化のBPMC及び代謝物D(及びその抱合体)が最も著量検出されたが、施用量の2.69%以下に過ぎなかった。残留総放射能(TRR)に対する割合として表示した場合、分けつ期処理では代謝物Dのみが、乳熟期処理では未変化体及び代謝物Dのみが10%を超過する主代謝物であった。

玄米中放射能の分析結果を以下に示す。乳熟期処理により得られた玄米中でも、未変化のBPMC及び代謝物D(抱合体を含む)が最も著量検出される主代謝物であった。これら以外に、代謝物B、代謝物C、代謝物J及び代謝物Nが検出されたものの、何れも残留総放射能の8%以下の微量成分であった。

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業株式会社にある。

水稻の収穫時に確認された代謝物

代謝物		残留総放射能に対する割合(%、[]内は処理量に対する割合) <sup>△</sup>							
		分けつ期処理、 62日後採取		乳熟期処理、22日後採取					
略称	記号	イナワラ		モミガラ		玄米			
BPMC	A	3.32	[0.10]	17.15	[0.82]	56.18	[1.50]	22.56	[0.37]
B-1-OH	C	1.00	[0.03]	2.51	[0.12]	1.50	[0.04]	1.22	[0.02]
B-2-OH	D	19.27	[0.58]	14.64	[0.70]	9.36	[0.25]	25.00	[0.41]
B-4-OH	L	trace	[-]	0.42	[0.02]	trace	[-]	trace	[-]
B-N-CH <sub>2</sub> OH	B	0.66	[0.02]	1.67	[0.08]	2.62	[0.07]	1.22	[0.02]
B-NH <sub>2</sub>	J	0.66	[0.02]	0.84	[0.04]	0.75	[0.02]	3.66	[0.06]
P-2-OH	N	1.33	[0.04]	1.05	[0.05]	1.50	[0.04]	7.93	[0.13]
未同定		17.28	[0.52]	10.04	[0.48]	7.87	[0.21]	16.46	[0.27]
非抽出画分		56.48	[1.70]	51.67	[2.47]	20.22	[0.54]	21.95	[0.36]
合計		100.00	[3.01]	100.00	[4.78]	100.00	[2.67]	100.00	[1.64]

△: TRR 換算値は申請者が算出。

結論 : BPMC は根及び葉から吸収され、葉の上部及び先端部分に移行し、大部分の放射能は葉面からの蒸散によって速やかに消失した。BPMC は主に *sec*-ブチル基及び *N*-メチル基の酸化により代謝され、生成した代謝物はさらに抱合体化されることが示唆された。稲体中あるいは玄米中の別を問わず、未変化体及び代謝物 D のみが 10% を超過する主代謝物であった。以上の結果から想定される代謝経路を以下に示す。

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。

### 水稻における BPMC の推定代謝経路



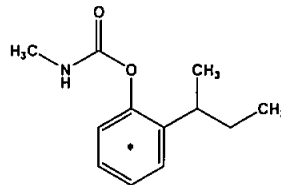
2)  $^{14}\text{C}$  標識 BPMC を用いたきゅうりにおける試験

(資料 No.M-5)

試験実施機関: Huntingdon Life Sciences Ltd (英国)

報告書作成年: 2004 年 (GLP 対応)

供試標識化合物 :



$^{14}\text{C}$ -BPMC

\*:  $^{14}\text{C}$  標識位置

化学名 : 2-*sec*-ブチルフェニル-N-メチルカーバメート (以下  $^{14}\text{C}$ -BPMC)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試植物 : きゅうり(品種: Aviance)、3 個体

方法 :

栽培 : ポット(直径 30 cm) に移植した幼苗を、温度 19~26°C、メタルハライドランプで 15 時間照明、9 時間暗の条件で栽培した。

処理 : アセトニトリルに溶解した標識 BPMC を非標識体と混合し、ブランク製剤(乳剤)に溶解して概ね 50%の乳剤とした。得られた処理液を 1 週間間隔で 3 回散布処理 (46 mL/個体) した。3 回の処理量の総計は 688 g a.i./ha 相当であった。処理に先立ち、果実の一部をポリエチレン樹脂製の袋で覆い、直接散布液が付着することを防いだ。

試料採取 : 果実及び葉の分析用試料は、各々 1 回目の散布 2~3 時間後及び 6 日後、3 回目の散布 (収穫最盛期) 1、7 及び 14 日後に採取した。散布液の直接付着から保護した果実は 3 回目の散布 1 日後に採取した。

放射能分析 :

代謝物分析 :

## 結果

放射能濃度推移； 果実及び葉の残留総放射能 (TRR) 濃度推移を表面洗浄画分、抽出画分、及び抽出残渣への分布割合とともに下表に示す。果実の残留放射能は散布直後から (0.40 mg/kg) から減衰し、6 日後には 0.18 mg/kg となった。収穫盛期にあたる 3 回目散布1日後には 1.55 mg/kg であったが、14 日後には約 1/2 に減少した。処理直後においても TRR の大部分が抽出画分に分布し、収穫時期を問わず抽出残渣中放射能は 23.4% 以下に留まった。また表面洗浄画分への分布も少量であり、当該化合物の吸収が速やかであることが示唆された。散布液の直接付着を防いだ果実からも低濃度ではあるものの放射能は検出されたことから、当該化合物あるいはその代謝物が植物体内で移行性を示すことも明らかとなった。

葉の残留放射能も果実に比べ全体に高濃度ではあるものの同様の推移を示し、散布直後の 33.43 mg/kg から 6 日後には 16.07 mg/kg に減衰した。また、3 回目散布1日後では 86.53 mg/kg であったが、14 日後には 37.17 mg/kg に減少した。

果実における放射能分布及び残留総放射能推移

散布後の経過日数		残留放射能分布 (% of TRR) <sup>A</sup>			
		表面洗浄	抽出液	抽出残渣	合計
1 回散布	0 日	11.0 (0.044)	86.9 (0.348)	2.1 (0.008)	100 (0.400)
	6 日	2.8 (0.005)	88.6 (0.157)	8.7 (0.015)	100 (0.177)
3 回散布	1 日 (初回散布後 15 日、収穫期)	1.7 (0.03)	80.5 (1.25)	17.8 (0.28)	100 (1.55)
	7 日 (初回散布後 21 日)	1.8 (0.03)	74.8 (1.08)	23.4 (0.34)	100 (1.45)
	14 日 (初回散布 後 28 日)	5.0 (0.039)	88.4 (0.685)	6.6 (0.051)	100 (0.775)
ポリエチレン樹脂 被覆 3 回目散布	1 日 (初回散布後 15 日収穫期)	<1.7 (<0.002)	100 <sup>B</sup> (0.105)		100 (0.105)

<sup>A</sup>: ( ) 内は濃度 (mg eq./kg) 表示値。

<sup>B</sup>: 抽出を行わず、TRR 測定のみ実施。

葉における放射能分布及び残留総放射能推移

散布後の経過日数		残留放射能分布 (% of TRR) <sup>A</sup>			
		表面洗浄	抽出液	抽出残渣	合計
1回散布	0日	40.2 (13.44)	59.8 <sup>B</sup> (19.99)		100 (33.43)
	6日	10.7 (1.72)	89.3 <sup>B</sup> (14.35)		100 (16.07)
3回散布	1日(初回散布後 15日)	9.2 (7.96)	84.4 (73.03)	6.3 (5.45)	100 (86.53)
	7日(初回散布後 21日)	9.4 (6.92)	90.6 <sup>B</sup> (66.71)		100 (73.63)
	14日(初回散布 後28日)	8.4 (3.12)	91.6 <sup>B</sup> (34.05)		100 (37.17)

<sup>A</sup>: ( )内は濃度 (mg eq./kg) 表示値。

<sup>B</sup>: 抽出を行わず、TRR 測定のみ実施。

代謝物分析 : 果実及び葉の代謝分解物の分析結果を以下の表に示す。未変化体が1回目散布2時間後(86.4%)から6日(15.7%)、また収穫期の3回散布1日後(21.2%)から14日(6.2%)の間に何れも速やかに減衰した。未変化体が収穫期(3回散布1日後)果実の主な残留代謝物であり(6.2-86.4%)、次いで代謝物D(3.4-14.6%)、C(2.4-9.8%)、またその他に、代謝物M、F、N及びJが微量(<1.2%)検出された。複数の成分からなる未同定1が最も多くを占めたが、収穫期(3回散布1日後)における個々の成分の残留量は各々5.8%以下(0.09 mg. eq./kg 以下)にすぎなかった。

収穫期(3回散布1日)の果実抽出放射能の $\beta$ -glucosidase 処理により、未同定1に含まれる成分が減少して代謝物D及びC、またM、N及びJの増加が認められ、これら代謝分解物の糖抱合体の存在が示唆された。

3回散布1日(収穫期)及び7日後の抽出残渣のアルカリ(1M NaOH、37°C、16hr)処理により放射能が抽出され(11-13%)、少なくとも8種の未知成分を認めたが、何れも微量(<4.2%、<0.06mg/kg)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。

放射能			残留放射能に対する割合 (%) <sup>A</sup>						
			果実					葉	
			1回散布		3回散布				3回散布
			0日後	6日後	1日後	7日後	14日後	1日後試料 酵素処理 <sup>B</sup>	1日後
抽出画分 表面洗浄画分合計			97.9 (0.392)	91.4 (0.162)	82.2 (1.27)	76.6 (1.11)	93.4 (0.72)	82.2 (1.27)	93.6 (80.99)
代謝分解物	BPMC	A	86.4 (0.346)	15.7 (0.028)	21.2 (0.33)	27.5 (0.40)	6.2 (0.048)	23.4 (0.36)	32.7 (28.30)
	B-3-COOH	F	<0.2 (<0.001)	<0.2 (<0.001)	0.6 (0.01)	0.4 (0.01)	0.6 (0.005)	0.5 (0.01)	0.2 (0.17)
	B-2-OH	D	3.4 (0.014)	14.6 (0.026)	14.6 (0.23)	11.3 (0.16)	7.9 (0.061)	16.6 (0.26)	5.2 (4.50)
	B-1-OH	C	2.4 (0.010)	9.8 (0.017)	7.9 (0.12)	7.4 (0.11)	6.9 (0.053)	9.0 (0.14)	3.2 (2.77)
	P-2-OH	N	<0.2 (<0.001)	1.0 (0.002)	0.3 (<0.01)	0.3 (<0.01)	0.6 (0.005)	0.5 (0.01)	<0.2 (<0.17)
	B-NH <sub>2</sub>	J	<0.2 (<0.001)	<0.2 (<0.001)	0.2 (<0.01)	<0.2 (<0.01)	0.3 (0.002)	0.3 (0.01)	<0.2 (<0.17)
	P-1-OH	M	<0.2 (<0.001)	1.2 (0.002)	0.9 (0.01)	1.0 (0.01)	0.9 (0.007)	1.2 (0.02)	1.2 (1.04)
	未同定1 <sup>C</sup>		2.9 (0.012)	46.4 (0.082)	35.0 (0.54)	27.5 (0.40)	68.7 (0.532)	27.6 (0.42)	49.0 (42.40)
	未同定3		<0.2 (<0.001)	<0.2 (<0.001)	0.3 (<0.01)	0.2 (<0.01)	0.2 (0.002)	0.4 (0.01)	0.1 (0.09)
	未同定10		0.2 (0.001)	<0.2 (<0.001)	0.1 (<0.01)	0.4 (0.01)	0.2 (0.002)	0.1 (<0.02)	0.3 (0.26)
	未同定11		<0.2 (<0.001)	<0.2 (0.001)	<0.2 (<0.01)	<0.2 (<0.01)	<0.2 (<0.002)	<0.2 (<0.02)	0.4 (0.35)
その他		2.6 (0.011)	2.7 (0.005)	1.2 (0.02)	0.5 (0.01)	0.9 (0.007)	2.4 (0.04)	1.3 (1.12)	
抽出残渣放射能			2.1 (0.008)	8.7 (0.015)	6.6 (0.10)	9.8 (0.14)	6.6 (0.051)	6.6 (0.10)	6.3 (5.45)
アルカリ処理 <sup>D</sup>			/	/	11.2 (0.17)	13.6 (0.20)	/	11.2 (0.17)	/
合計			100 (0.400)	100 (0.177)	100 (1.55)	100 (1.45)	100 (0.775)	100 (1.55)	100 (86.53)

<sup>A</sup>: ( ) 内は濃度表示値 (mg eq./kg)

<sup>B</sup>:  $\beta$ -glucosidase 処理 (37°C、16 時間)

<sup>C</sup>: 少なくとも 10 成分の混合物で各々 <58% (<0.09 mg eq/kg)

<sup>D</sup>: 1M NaOH、37°C、16 時間処理

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。

結論

: 以上の結果から、BPMC はきゅうりにおいて、ブチル側鎖の水酸化及び酸化、メチルカーバメート側鎖の加水分解、N-脱メチル化、またグルコース抱合を受けて代謝分解されるものと考えられる。想定代謝経路を以下に示す。

きゅうりにおける BPMC の推定代謝経路

[ ] 内は想定中間体

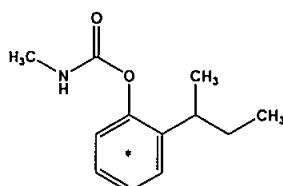
3)  $^{14}\text{C}$  標識 BPMC を用いたいちごにおける試験

(資料 No.M-6)

試験実施機関: Huntingdon Life Sciences Ltd (英国)

報告書作成年: 2004 年 (GLP 対応)

供試標識化合物 :



$^{14}\text{C}$ -BPMC

\*: $^{14}\text{C}$  標識位置

化学名 : 2-*sec*-ブチルフェニル-*N*-メチルカーバメート (以下  $^{14}\text{C}$ -BPMC)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試植物 : いちご (品種: Elsanata)

方法 :

栽培 : 栽培容器 (Grow-Bag) に移植した幼苗を屋外に設置したネット覆いの下で栽培し、試験期間中の気温及び降水量を記録した。

処理 : アセトニトリルに溶解した標識 BPMC を非標識体と混合し、ブランク製剤 (乳剤) に溶解して概ね 50% の乳剤とした。得られた処理液を 1 回散布 (280L/ha 相当) 処理した。処理量は 140 g a.i./ha 相当であった。処理に先立ち、果実の一部をポリエチレン樹脂製の袋で覆い、直接散布液が付着することを防いだ。

試料採取 : 果実の分析用試料は、処理当日、翌日、及び 14 日後に採取し、散布液の直接付着から保護した果実は処理 14 日後に採取した。

放射能分析 :

代謝物分析 :

結果

放射能濃度推移； 果実の残留放射能の濃度を下表に示す。果実の残留放射能は散布直後 (0.167mg/kg) から急激に減衰し、1日後 (収穫期) 0.071 mg/kg、14 日後には 0.012mg/kgとなった。ポリエチレンで覆った果実では、収穫期(1 日後)及び 14 日後に微量ではあるものの放射能が検出され (各々0.015 及び 0.011mg/kg)、植物体での放射能の移行が示唆された。

放射能画分	放射能分布(% of TRR) <sup>A</sup>				
	0 日	1 日	14 日	ポリエチレン樹脂被覆	
				1 日	14 日
表面洗浄	50.2 (0.084)	9.6 (0.007)	6.2 (0.001)	10.0 (0.002)	<1.2 (<0.001)
有機層	nd (nd) <sup>B</sup>	9.3 (0.007)	4.2 (0.001)	10.0 (0.002)	nd (nd)
水層	nd (nd)	0.3 (<0.001)	2.0 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	nd (nd)
抽出液	49.8 (0.083)	90.4 (0.064)	93.8 (0.011)	83.6 (0.013)	88.5 (0.010)
有機層	49.5 (0.083)	89.2 (0.063)	54.2 (0.007)	80.4 (0.012)	58.1 (0.006)
水層	0.3 (0.001)	1.2 (0.001)	39.6 (0.005)	3.2 (<0.001)	30.4 (0.003)
抽出残渣	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	<0.5 (<0.001)	6.4 (0.001)	11.5 (0.001)
総合計 (TRR)	100 (0.167)	100 (0.071)	100 (0.012)	100 (0.015)	100 (0.011)

<sup>A</sup>: ( ) 内は濃度表示値 (mgeq./kg)、<sup>B</sup>: 測定せず

代謝物分析: 果実の代謝分解物の分析結果を以下の表に示す。未変化体は散布 0 日の 98.1%、0.163mg/kg から 14 日の 12.6%、0.001mg/kg に減衰した。未変化体が主な残留代謝物であり、次いで代謝物 C (1.2-4.7%、0.001mg/kg)、D (1.2-3.5%、<0.002mg/kg)であった。その他に代謝物 N (<0.2、0.3%、<0.002mg/kg)、及び J (0.5-1.5%、<0.002mg/kg)が微量検出された。また少なくとも6種以上の複数の成分からなる未同定1が最も多くを占めたが、個々の成分の残留量は各々<3.1% (<0.001mg/kg)であった。

14 日後の果実抽出放射能の  $\beta$ -glucosidase 処理により複数の成分からなる未同定物質 (<9.5%)、また代謝物 J (1.6%、<0.001mg/kg) 及び Q (1.8%、<0.001mg/kg) が認められ、これら代謝分解物の糖抱合体の存在が示唆された。

放射能		残留総放射能に対する割合(% of TRR) <sup>A</sup>				
		0日	1日	14日	14日、 酵素処理後 <sup>B</sup>	
抽出放射能/表面洗浄の合計		99.7 (0.167)	98.5 (0.070)	58.4 (0.008)	77.1 (0.010)	
代謝 分解 物	BPMC	A	98.1 (0.163)	87.2 (0.059)	12.6 (0.001)	12.6 (0.001)
	B-3-OH	E	<0.2 (<0.002)	<0.2 (<0.002)	-	-
	B-2-OH	D	<0.2 (<0.002)	1.2 (0.001)	3.5 (<0.002)	3.5 (<0.003)
	B-1-OH	C	<0.2 (<0.002)	1.2 (0.001)	4.7 (0.001)	4.7 (0.001)
	P-2-OH	N	<0.2 (<0.002)	<0.2 (<0.002)	0.3 (<0.002)	0.3 (<0.003)
	B-NH <sub>2</sub>	J	<0.2 (<0.002)	0.5 (<0.002)	1.5 (<0.002)	3.1 (<0.003)
	未同定 1		<0.2 (<0.002)	3.7 (<0.002)	24.9 (0.003)	40.8 (0.005)
	未同定 1a		<0.2 (<0.002)	<0.2 (<0.002)	1.0 (<0.002)	1.9 (<0.003)
	未同定 2a		<0.2 (<0.002)	<0.2 (<0.002)	1.6 (<0.002)	1.6 (<0.003)
	未同定 7a		<0.2 (<0.002)	<0.2 (<0.002)	2.8 (<0.002)	2.8 (<0.003)
その他		1.6 (0.003)	4.6 (0.003)	5.5 (0.001)	5.8 (0.001)	
水層			0.3 (0.001)	1.5 (0.001)	41.6 (0.005)	11.5 (0.001)
抽出残渣放射能			<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	<0.5 (<0.001)	<0.5 (<0.001)
合計			100 (0.167)	100 (0.071)	100 (0.012)	100 (0.012)

<sup>A</sup>: ( )内は濃度表示値 (mg eq./kg)

<sup>B</sup>: 未分析の有機溶媒可溶分画が 4.4% (0.001mg eq./kg)、放射能ロスが 7.0%みられた。

結論 : 以上の結果から、BPMC はいちごにおいて *sec*-ブチル側鎖の水酸化及び酸化、メチルカーバメート側鎖の加水分解、*N*-脱メチル化、またグルコース抱合を受けて代謝分解されるものと考えられる。次頁に想定代謝経路を示す



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。

いちごにおける BPMC の推定代謝経路

[ ]内は想定中間体

### 3. 土壌中運命に関する試験

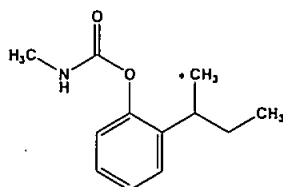
#### 1) 湛水土壤及び畑地土壤分解試験代謝試験

(資料 No.M-7)

試験実施機関: 理化学研究所

報告書作成年: 1976 年

供試標識化合物 :



<sup>14</sup>C-BPMC

\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : 2-sec-ブチルフェニル-N-メチルカーバメート (以下 <sup>14</sup>C-BPMC)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試土壤 : 栃木 (火山灰土壤)と高知 (鋳質土壤)の各々について水田及び畑地状態として使用した。土壤特性を下表に示す。

	水田土壤		畑地土壤	
	栃木火山灰土壤	高知鋳質土壤	栃木火山灰土壤	高知鋳質土壤
土性	埴壤土	壤土	埴壤土	壤土
最大容水量	—	—	107	77
粘土(%)	34	21	34	34
全炭素量(%)	9.2	2.5	9.2	1.2
pH	6.4	—	6.4	—
陽イオン交換容量 (meq/100g 乾土)	—	10.1	—	17.8

方法 : <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 捕集トラップを付した三角フラスコに 10g (乾土等量) の土壤を加え、水田土壤では湛水し、畑地土壤では最大容水量の 60%相当の水を加えて 7 日間のプレインキュベート後 <sup>14</sup>C-BPMC を 20 mg/kg 乾土となるよう添加した。30°Cで 6 日及び 30 日のインキュベート後、土壤及び田水試料を得、これらの溶媒抽出物を TLC により分離・同定し、液体シンチレーションカウンターで定量した。

結果 : 結果を下表に示す。水田状態であるか、畑地状態であるかを問わず、何れの土壤においても未変化の BPMC (A) が最も著量検出され、加えて少量の代謝物 I、J 及び K が検出された。これらを含め、植物代謝物 (資料 M-4 参照)

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。

とよく一致する 22 種の代謝物が認められたが、上記以外の代謝物は極めて微量であった。未変化の BPMC (A) が最も著量検出されたものの、栃木土壌においては 30 日後には 8.7% 以下、高知土壌では 33.3% 以下と、その分解は速やかであることが示された。

結論

: 土壌中で BPMC は *sec*-ブチル基の酸化、*N*-脱メチル化及びエステル結合の加水分解を受け、主分解物として代謝物 I、J、及び K を生成した。また抽出残留物量は経時的に増加し、施用 30 日後での施用量の 1/6~1/3 に達することから、分解物はさらなる分解を受け土壌と強く結合するものと推察された。以下に想定代謝経路を示す。

分解物		処理放射能に対する割合 (%)											
		栃木土壌						高知土壌					
		湛水条件			畑地条件			湛水条件			畑地条件		
略称	略号	6日	14日	30日	6日	14日	30日	6日	14日	30日	6日	14日	30日
BPMC	A	52.8	37.1	8.70	55.3	12.5	3.32	77.4	68.3	30.8	57.1	40.7	33.3
B-2-CO	I	0.01	0.11	0.03	0.19	0.07	0.05	0.25	0.27	0.19	0.36	0.30	0.21
B-NH <sub>2</sub>	J	0.01	0.08	0.03	0.70	0.24	0.05	0.15	0.23	0.17	1.03	0.37	0.36
OSBP	K	0.16	0.51	0.39	1.21	0.35	0.11	0.30	0.54	0.47	0.52	0.32	0.44
抽出残留物		15	20	38	5	35	37	5	10	17	5	12	39

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。

土壌における BPMC の推定代謝経路

#### 4. 土壌吸脱着試験

1) 土壌吸着試験 (1)

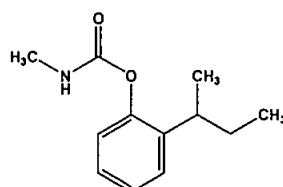
(資料 No.M-17)

[Non-GLP]

試験実施機関: 化学分析コンサルタント

報告書作成年: 1991 年

供試化合物



非標識 BPMC

化学名 : 2-sec-ブチルフェニル-N-メチルカーバメート (以下 BPMC)

純度 :

供試土壌 : 以下にその特性を示す 4 種の水田土壌を用いた。

項目	土壌種				
	2	6	8	9	
採取場所	日植調研 古川試験地 水田土壌 (古川市塚目屋敷)	日植調研 牛久圃場 水田土壌 (牛久市柏田町)	日植防研 高知試験場 水田土壌 (香美郡野市町)	日植防研 宮崎試験場 水田土壌 (宮崎郡砂土原町)	
土壌群名	細粒強グライ土	黒ボク土	黄褐色土	灰色低地土	
土性	Lic	Lic	Lic	SL	
砂 %	14.0	28.0	42.2	73.2	
シルト %	44.1	35.4	31.9	13.5	
粘土 %	41.9	36.6	25.9	13.3	
有機炭素含有率(%)	3.37	2.60	1.21	1.49	
有機炭素測定法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	
pH	H <sub>2</sub> O	5.7	6.7	7.5	6.0
	KCl	4.9	6.0	6.5	5.5
陽イオン交換容量 (meq/100g soil)	27.7	21.5	11.3	8.3	
リン酸吸収係数	830	820	390	490	
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物 モンモリロナイト	カオリン鉱物 モンモリロナイト	クロライト イライト	カオリン鉱物 パーミキュライト	
水分(%)*	4.9	9.5	1.7	2.2	

試験土壌の特性は、日本植物防疫協会資料による

\*: (株)化学分析コンサルタント測定値

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

吸着操作 : 遠沈管内に各供試土壌(風乾細土) 5g を量り取り純水 5ml を加え、1 夜放置した。0.01M 塩化カルシウム溶液に BPMC を溶解した試験溶液 20mL を遠沈管内に加えて密栓後、恒温槽内(25±1°C、遮光下)で振とうした。BPMC 濃度は、平衡化試験では、0.911 μg/mL と、高次試験では 0.0368、0.184、0.920 及び 4.62 μg/mL とした。

平衡化時間 : 平衡化試験では、4、6、8、16、及び 24 時間、高次試験では 16 時間とした。

分析

物質収支

土壌中物質質量と水相中物質質量から物質収支を算出した。

結果

平衡化試験 : 結果を下表に示す。何れの土壌においても 16 時間後には吸着平衡に達したと判断されたことから、高次試験における平衡化時間を 16 時間とした。

振盪時間 (hr)	水相中残存 BPMC (初期添加量に対する割合、%)			
	土壌			
	No. 2	No. 6	No. 8	No. 9
4	48.0	65.0	84.2	82.4
6	49.0	61.7	83.5	79.5
8	47.0	63.2	82.0	77.7
16	46.4	59.9	81.4	71.8
24	42.6	58.0	76.6	71.2

物質収支 : 結果を下表に示す。何れの土壌においても物質収支は、89.9 ~ 99.8% の範囲にあり、吸脱着平衡及びそれ以後の分析過程においても BPMC は安定であったことが示唆された(下表参照)。

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。

項目	土壌			
	No. 2	No. 6	No. 8	No. 9
初期添加量 (μg)	18.40	18.40	18.40	18.40
平衡到達時吸着量 (μg)	9.42	7.65	3.75	4.79
平衡到達時水相中物質質量(μg)	8.95	8.90	13.44	13.38
不足量(μg)	0.04	1.86	1.22	0.24
回収率 (%)	99.8	89.9	93.4	98.6

高次試験 ; 結果を下表に示す。フロインドリッヒの吸着等温式から算出された吸着定数 (K) は 1.83 ~ 5.96 であった。また、得られた吸着定数と土壌中有機物含有率 (OC%) の回帰直線の勾配として算出した  $K_{oc}$  は 212 (相関係数: 0.966、切片: -0.683) であり、その土壌吸着の程度は弱いものと考えられた。

項目	土壌			
	No. 2	No. 6	No. 8	No. 9
吸着指数 (1/n)	0.908	0.940	0.865	0.919
吸着平衡定数 (K)	5.96	5.63	1.83	2.19
相関係数 (r)	0.998	1.000	0.992	0.988
有機炭素含有量 (OC%)	3.37	2.60	1.21	1.49
有機炭素吸着平衡定数 ( $K'_{oc}$ )	177	216	151	147

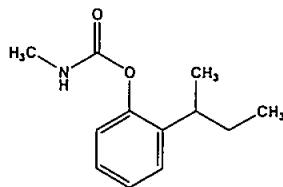
1) 土壌吸着試験 (2)

(資料 No.M-18)

試験実施機関: (株)三菱化成安全科学研究所

報告書作成年: 1984年

供試化合物



非標識 BPMC

化学名 : 2-*sec*-ブチルフェニル-*N*-メチルカーバメート (以下 BPMC)

純度 :

供試土壌 : 宇都宮土壌 (有機炭素含有率; 5.2%) 及び新潟土壌 (有機炭素含有率; 1.8%) を使用した。

方法 : BPMC の 0.01M 塩化カルシウム溶液 (設定濃度: 1、2、5 及び 10mg/L) の 50ml と 2g の土壌を 20°C で 24 時間振とうし、水相と土壌相中の BPMC を分析した。

Freundlich の吸着等温式から、それぞれの土壌に対する吸着定数を求め、さらに有機炭素含有率で補正して、有機炭素吸着定数 ( $K_{oc}$ ) を算出した。

結果 : 結果を下表に示す。BPMC の土壌吸着定数の平均値は 393 であり、その土壌への吸着性は弱いと判断された。

土壌	宇都宮	新潟
有機炭素含有率、%	5.2	1.8
土壌吸着定数、 $K_d$	6.5	11.8
有機炭素吸着定数、 $K_{oc}$	125	661



## 5. 水中運命に関する試験

### 1) 水中光分解性試験

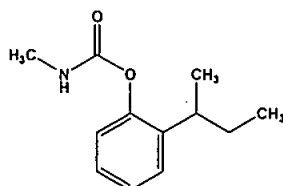
(資料 No.M-14)

[GLP 対応]

試験実施機関: 三菱化学安全科学研究所

報告書作成年: 2000 年

供試化合物



非標識 BPMC

化学名 : 2-*sec*-ブチルフェニル-*N*-メチルカーバメート (以下 BPMC)

純度 :

供試水 :

精製水 : 波崎町水道水を milli-Q SP 型超純水製造装置 (millipore 製) で精製し、除菌フィルター (ミリポア製、0.45  $\mu$ m) を通して滅菌した後、アルゴンガスを 5 分間通気した後に使用した。

自然水 : 利根川下流 (茨城県鹿島郡波崎町西宝山 (現在: 神栖市波崎町)) から 2000 年 4 月 5 日に採取した河川水を濾過し、浮遊物を除いた後、さらに除菌フィルター (ミリポア製、0.45  $\mu$ m) を通して滅菌した後、アルゴンガスを 5 分間通気した後に使用した。尚、pH は 8.58 であった。

方法 :

光源 : キセノンアークランプを光源として使用した。光源とともに UV フィルターを使用して、290nm 以下の波長を除去した。光強度は  $765\text{W}/\text{m}^2 \pm 10\%$  (波長: 300-800nm)、分光照射照度は  $8.03 \times 10^{-3}$  (300nm)  $\sim 21.4 \times 10^{-3}$  (800nm)  $\text{E} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1}$  の範囲であった。

試験液の調製 : 被験物質をアセトニトリルに溶解し、5mg/mL 溶液を調製した。得られたストック液 500  $\mu$ L を供試水 50mL に無菌的に添加し、試験溶液とした。

試験設計 : 試験温度は  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  とし、50mL 容石英ガラスセル (光行路長 2cm) に充填した試験液を照射した。照射時間は、0 (調製直後)、3、7、10、14、17 及び 30 日とし、精製水及び河川水の 0 及び 30 日区には各 2 連の遮光区を設けた。

分析 ;

計算 ; 添加 BPMC 量に対する BPMC 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直線回帰し、得られた反応速度定数から半減期及び 90% 減衰期を算出した。また、得られた半減期及び 90% 減衰期を実験室内での放射照度及び全日射照射照度の積算値の比で補正し、北緯 35 度(東京)、春(4-6 月)における太陽光下での半減期及び 90% 減衰期を推定した。

結果 ;

被験物質の吸着 ; 分取液及び容器からの直接抽出液の BPMC 濃度測定値に差がなく、試験結果に影響を与えられとされる試験容器への BPMC の吸着は認められなかった。

BPMC の分解 ; 下表に各時点における BPMC の残存率、及び一次反応として算出した反応速度定数に基づき算出した半減期及び 90% 減衰期を示す。光照射系において BPMC は、経時的に減少し、試験開始 30 日後の残存率は、精製水で 70.9%、河川水で 57.1%となった。精製水の遮光区では 30 日後でも殆ど分解は認められず、先の減衰は光分解であることが示唆された。一方、自然水の遮光区の 30 日後における残存率は 78.5% と顕著な分解が認められた。これは、本試験の供試河川水の pH が 8.58 であったため、加水分解を受けたためであると考えられた。

試験区	照射	照射期間 (日)	BPMC 濃度 (mg/L)	残存率 (%)	50% 減衰期 (日)	90% 減衰期 (日)
精製水	照射区	0	48.8	100.0	60.5	201
		3	48.3	99.0		
		7	46.9	96.1		
		10	46.1	94.5		
		14	44.3	90.8		
		17	42.7	87.5		
		30	34.6	70.9		
	遮光区	0	50.6	100.0	-	-
		30	50.1	99.0	-	-
河川水	照射区	0	49.2	100.0	36.8	122
		3	46.2	93.9		
		7	42.2	85.8		
		10	39.8	80.9		
		14	36.6	74.4		
		17	34.5	70.1		
		30	28.1	57.1		
	遮光区	0	50.7	100.0	-	-
		30	39.8	78.5	-	-

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

分解物 : 分析の結果、主な分解物として代謝物 K (OSBP) が同定された。代謝物 K は、精製水中において、0.3mg/L (試験開始 3 日後)、から最大 0.5mg/L (7-14 日後) に増加し、0.3mg/L (30 日後) となった。また、河川水中においては、1.4mg/L (試験開始 3 日後)、から最大 1.8mg/L (7-14 日後) に増加し、0.7mg/L (30 日後) となった。精製水では 14 日後からのデータを、河川水では 10 日後からのデータをもとに減衰曲線を作成したところ、代謝物 K の見かけの分解速度回帰は、ほぼ一次反応速度式に従うことが明らかとなり、得られた見かけの反応速度定数から、精製水における半減期及び 90% 減衰期は、23.9 及び 79.4 日と算出された。同様に自然水中では 13.9 日及び 46.1 日となった。

太陽光下での半減期の算出: 結果を下表に示す。

太陽光下換算		DT <sub>50</sub> (day)	DT <sub>90</sub> (day)
BPMC	精製水(光照射)	468	1556
	河川水(光照射)	285	947
K (OSBP)	精製水(光照射)	185	615
	河川水(光照射)	108	357

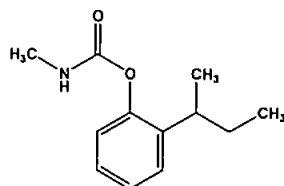
2) 水中光分解性試験 (2)

(資料 No.M-15)

試験実施機関: 三菱化学安全科学研究所

報告書作成年: 1984 年

供試化合物



非標識 BPMC

化学名 : 2-*sec*-ブチルフェニル-N-メチルカーバメート (以下 BPMC)

純度 :

供試緩衝液 : 0.1 M 酢酸ナトリウム緩衝液、pH 5.0

方法 : 2 mg/L の BPMC の緩衝液溶液を 9 月から 10 月にかけて、太陽光に 28 日間曝露し、一定時間毎に分析した。被験物質は塩基性条件下において容易に加水分解を受けることから (資料 No. M-12 参照)、加水分解の影響をさけるべく、pH 5.0 の緩衝液を用いた。また、比較対照としてカルバリルを用いた。

結果 : 結果を下表に示す。BPMC の減少は認められず、当該実験条件下において安定であった。一方、カルバリルは半減期 23 日の速度で分解された。

項目	BPMC	カルバリル
分解速度定数 (1/日)	< 0.001	0.03
半減期 (日)	> 28	23

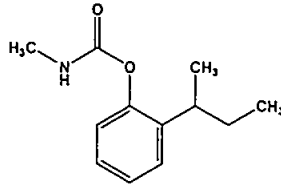
3) 水中加水分解運命試験(1)

(資料 No.M-12)

[GLP 対応]

試験実施機関: 三菱化学安全科学研究所  
報告書作成年: 2000 年

供試化合物



BPMC 原体

化学名 : 2-sec-ブチルフェニル-N-メチルカーバメート (以下 BPMC)

純度 :

供試緩衝液 : 緩衝液は、除菌フィルター (Millipore 製、ステリフィル D-HV、0.45  $\mu$ m) を通して滅菌後使用した。

pH4.0 : 0.1M クエン酸一カリウムと 0.1N 水酸化ナトリウムで調製した。

pH7.0 : 0.1M リン酸一カリウムと 0.1N 水酸化ナトリウムで調製した。

pH9.0 : 0.1M ホウ酸と 0.1N 水酸化ナトリウムで調製した。

各供試水溶液は、除菌フィルター (0.45  $\mu$ m) を通して濾過滅菌後使用した。溶液の調整前にアルゴンガスを 5 分間通気して脱酸素した。

方法 :

予備試験 : BPMC の 50 mg/L (水溶解度の 1/8) の pH 4、7 及び 9 の緩衝液溶液を 50°C において 5 日間暗所下でインキュベーションし、分析に供した。被験物質の定量は HPLC により行い、分解物の確認は、標品との BPMC に対する相対保持時間の比較により行った。また、BPMC の試験容器への吸着の有無を確認した。

本試験 : 予備試験で BPMC の分解率が 10% 以上となった pH 7 及び 9 のみ本試験を暗所下で実施した。各 pH における分解速度を考慮して、pH 7 では 50、60 及び 70°C で、pH9 については 20 及び 30°C での試験を実施した。BPMC 濃度は 50 mg/L とした。各試験溶液中の被験物質濃度測定値から、各温度における減衰式の勾配を算出し、さらに加水分解反応の偽一次反応速度定数、半減期及び 90% 減衰期、及び 25°C における BPMC の半減期を算出した。

結果 :

1) 予備試験 : BPMC のガラス製の試験容器への吸着は認められなかった。試験温度 50°C における pH4、7 及び 9 の緩衝液中における 5 日後の BPMC 分解率は、pH4

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。

で1.6%、pH7 で22.8%、pH9 で99.8%であった。この結果から分解率が10%以上となったpH7及び9について本試験を実施した。

2) 本試験 ; 本試験におけるBPMCの分解率、算出された半減期、90%減衰期、分解物の生成量を次表に示す。

pH	試験温度 (°C)	試験期間*	BPMCの分解率 (%)	代謝物(K)の生成量 (mg/L)	半減期 (DT <sub>50</sub> )	90%減衰期 (DT <sub>50</sub> )
7.0	50	12日	63.3	23.1	8.3日	27.5日
	60	78時間	69.3	25.4	46時間	152時間
	70	24時間	77.4	27.6	11時間	37時間
9.0	20	18日	56.0	21.1	15.1日	50.3日
	30	144時間	71.7	25.9	79時間	263時間

\*:試験開始から測定時までの期間

上記の結果をもとに、試験温度に対する反応定数のArrheniusプロットから25°Cにおける半減期を外挿して求めた結果、BPMCの半減期は、pH7で566日(13590時間)、pH9で7.8日(186時間)であった。

標品とのBPMCに対する相対保持時間の比較により、分解物は、2-sec-ブチルフェノール(OSBP、代謝物K)であることが確認された。代謝(分解)物Kは、次表に示すように経時的に増加して試験期間終了時まで減少しなかった。

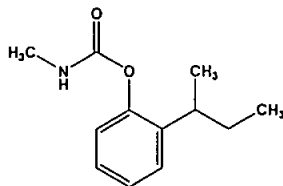
pH	試験温度	処理量に対する割合(%)								
		5日	6日	7日	8日	9日	12日			
7.0	50°C									
		26.1	29.7	32.7	35.9	39.1	46.1			
	60°C	24時間	30時間	48時間	54時間	72時間	78時間			
		24.1	28.3	39.4	42.2	48.6	50.6			
	70°C	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	24時間		
		9.4	16.7	23.2	28.7	33.2	37.3	54.2		
9.0	20°C	2日	4日	7日	9日	11日	14日	18日		
		7.4	13.9	21.9	26.7	30.5	36.3	42.0		
	30°C	6時間	24時間	30時間	48時間	54時間	72時間	78時間	144時間	
		4.6	15.6	18.6	26.7	29.1	35.6	38.0	52.3	

4) 加水分解運命試験 (2)

(資料 No.M-13)

試験実施機関: 三菱化学安全科学研究所  
報告書作成年: 1984 年

供試化合物



非標識 BPMC

化学名 : 2-sec-ブチルフェニル-N-メチルカーバメート (以下 BPMC)

純度 :

方法 : 被験物質を 10 mg/L となるよう以下に示す 3 種類の緩衝液に添加し、20°C または 40°C で振とうし、一定時間毎に HPLC により分析した。  
pH2; 0.2N 塩酸/0.2N 塩化カリウム  
pH9; 0.1M 塩化カリウム/0.1M ホウ酸/0.1N 水酸化ナトリウム  
pH10; 0.1M 塩化カリウム/0.1M ホウ酸/0.1N 水酸化ナトリウム

結果 : 結果を下表に示す。BPMC は pH2、20°C 及び 40°C の緩衝液中において殆ど減少せず、安定であった(半減期:>28 日)ものの、pH 及び温度の上昇に伴い、その安定性は顕著に低下する傾向が認められた。アルカリ加水分解では、エステル結合の開裂が主であり、pH9 及び 10 の緩衝液中における主分解物として、2-sec-ブチルフェノールが定量的に検出された。

試験温度 (°C)	BPMC の半減期 (日)	
	緩衝液の pH	
	9	10
20°C	17 日	2.1 日
40°C	0.6 日	0.09 日

## 6. 参考試験

### 1) BPMC の微生物による分解

(資料 No.M-9)

試験実施機関: 国立衛生試験所

報告書作成年: 1974 年

結論 : BPMC の分解は菌株による差が大きく、分解速度、分解生成物の組成に大きな差が認められたものの、BPMC は何れの菌株によっても、主に側鎖の酸化



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。

とカルバモイル基の脱 *N*-メチル化と引き続き加水分解によって代謝されることが明らかとなった。また、一部の菌種ではさらに高度の分解を受けることが示唆された。

分解物		添加放射能に対する割合 (% of dosed <sup>3</sup> H)					
		供試菌株					
略称	記号	(I) <sup>A</sup>	(II) <sup>B</sup>	(III) <sup>B</sup>	(IV) <sup>B</sup>	(V) <sup>B</sup>	(VI) <sup>B</sup>
BPMC	A	21.7	20.4	21.7	0.40	0.30	2.14
B-N-CH <sub>2</sub> OH	B	1.85	2.71	3.27	1.86	0.78	1.90
B-1-OH	C	1.53	9.03	8.20	1.55	6.51	1.03
B-2-OH/B-3-OH/B-1-CH <sub>2</sub> OH	D/E/G	13.2	7.89	8.85	31.7	32.3	2.43
B-3-COOH	F	3.61	0.03	1.71	2.66	0.90	3.77
B-2-CO	I	0.41	1.51	0.87	0.95	0.52	1.14
B-NH <sub>2</sub>	J	0.37	0.48	0.66	0.22	0.03	2.15
OSBP	K	0.15	1.54	1.23	0.05	0.02	4.04
P-1-OH	M	—	1.22	1.15	0.16	0.02	1.14
P-2-OH	N	—	0.47	0.36	0.08	0.08	0.26
その他の未知代謝物		2.94	2.05	3.34	2.56	0.38	3.24
合計		45.8	47.3	51.3	42.2	41.8	23.2

A: 添加後 7 日目

B: " 10 日目

—: 検出されず

2) BPMC の土壌からの溶脱試験

(資料 No.M-10)

試験実施機関: ㈱三菱化成安全科学研究所

報告書作成年: 1984 年

結果

: BPMC の Koc (平均: 393) と MIPC の Koc (平均: 135) との比較から、BPMC の土壌 TLC における Rf 値は茨城土壌で 0.11、栃木土壌で 0.13 と予想された。さらに、BPMC の土壌カラム内での移動は茨城土壌で深さ 4cm まで、栃木土壌では深さ 6cm までに大部分が分布すると予想された。

これらの予想結果から BPMC は MIPC に比べて、土壌内での移動が少ないことが示唆された。従って、BPMC は土壌内を移動し、地下水を汚染することはないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) BPMC の土壌からの揮発性

(資料 No.M-11)

試験実施機関: (株)三菱化成安全科学研究所

報告書作成年: 1984 年

結果 : 推算された土壌表面からの BPMC の揮発速度定数は  $0.09 \text{ day}^{-1}$  となり、半減期は約 8 日と予想された。  
従って、BPMC は Diuron や Carbofuran と同程度の土壌からの揮発性を有しており、Lindane や Chlorpyrifos に比べて土壌からの揮発性は小さいと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

#### 4) BPMC の水中からの揮発性

(資料 No.M-16)

試験実施機関: 三菱化学安全科学研究所  
報告書作成年: 1984 年

結果 : 結果を下表に示す。BPMC は、他のカーバメート系殺虫剤と同様に、水溶解度が大きく、蒸気圧が低いため、水深が非常に浅い場合を除き、水中からの揮発性は殆どないものと考えられる。

水深 (cm)	速度定数 (1/日)	半減期 (日)
5	0.054	13
10	0.027	26
50	0.0054	128
100	0.0027	256

### <代謝分解のまとめ>

BPMC の動物・植物・土壌及び微生物における代謝・分解・残留の要約は下記の通りである。代謝経路及び結果の概略を図及び表に示した。

#### (1) 動物代謝

ラットに 20 mg/kg の用量で  $^{14}\text{C}$ -BPMC を単回経口投与し、その吸収(血中濃度推移)、分布(臓器・組織中納車能濃度推移及び全身オートラジオグラム)、代謝及び排泄について検討した。また、同用量を反復経口投与し放射能の体内分布の経時的推移についても検討を加えた。

血中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与後 30 分で最高濃度に達した後、初期には速やかに、次いで緩やかに減少した。各々の相の半減期は 1.25 時間及び 247.5 時間であり、後半相の血中放射能の半減期は血球の生理学的半減期とほぼ一致した。この結果から、BPMC 由来成分の一部は血球成分と強固に結合することが示唆された。

投与直後には、高濃度の放射能が消化管に認められ、次いで肝及び腎に高い放射能が認められたが、投与 24 あるいは 96 時間後には消化管を含むこれら全ての臓器及び組織中放射能濃度は大きく低下し、血液(血球)が最高の放射能濃度を示す組織であった。全身オートラジオグラムにおいても、同様の傾向が認められたほか、妊娠雌においては、脂肪への分布も認められた。また、胎児への移行も投与初期には若干ながら認められたものの、72 時間後には消失した。

投与後 6 時間までに投与量の 37% が尿中に排泄され、投与後 24 時間には投与量の 75% 及び 5% が尿及び糞中に排泄され、排泄は極めて速やかに尿中を主経路として排泄されることが明らかとなった。一方、胆汁排泄試験においては、投与後 72 時間までに投与量の 55% が胆汁中へと排泄されており、一旦胆汁中へと排泄された化合物の多くが再吸収された後に尿中へと排泄されることが示唆された。以上の結果から、本化合物の経口吸収率は少なくとも 88.7% であることが示唆された。

尿中及び胆汁中における未変化体量は何れもわずかであった。胆汁、尿中には多数の代謝物が検出されたが多くは微量代謝物であった。主要代謝物として代謝物 D、F、M、N、P 及び Q 等が同定され、主要な代謝経路は、*sec*-ブチル基各炭素原子の水酸化及びさらなる酸化とカルバモイル基の加水分解と引き続くフェノール性水酸基の硫酸抱合であることが明らかとなった。

反復投与では 1 回投与に比べ多くの臓器に放射能濃度の増加が認められたが、この傾向は血液及び腎、脾、肝等の臓器・組織において特に顕著であった。

#### (2) 植物代謝

水稻、きゅうり及びいちごに  $^{14}\text{C}$ -BPMC を処理し、その吸収・移行及び代謝について検討した。

水稻において  $^{14}\text{C}$ -BPMC は、根・葉から容易に吸収され、上部、特に葉の先端方向へ移行・分布し、多くが蒸散によって消失するものと推察された。また、分けつ期に施用した場合、乳熟期処理に比べてアセトンクロロホルム抽出分画の減少が大きく、代謝が盛んであることが示唆された。きゅうり及びいちごの収穫期に散布した場合も、BPMC は茎葉と果実から容易に吸収され、一部は他の部位に移行することが明らかとなった。

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業株式会社にある。

植物種を問わず BPMC は *sec*-ブチル基と *N*-メチル基の酸化とカルバモイル基の加水分解により代謝されたが、カルバモイル基の加水分解は動物に比べ少なく、主代謝物は未変化体 (A) 及び代謝物 D であった。これらの代謝経路はほぼ動物の場合に一致しており、植物にのみ生成する代謝物として代謝物 L (フェニル環 4 位水酸化体) が検出されたが、生成量は 0.01% 以下と極めて微量であった。

### (3) 土壌中運命

好氣的湛水状態及び好氣状態の鈹質土及び砂火山灰土に 20 mg/kg 乾土となるよう <sup>14</sup>C-BPMC を添加し、遮光下で濃度消長及び代謝分解物について精査した。

好氣的湛水状態であるか、畑地状態であるかを問わず、何れの土壌においても未変化の BPMC (A) が最も著量検出されたものの、6 及び 30 日後には、それぞれ添加量の 77.4 及び 33.3% 以下にまで減衰していた。この際、代謝物 I、J 及び K 等も検出されたが、何れも 1.21% 以下と微量であったが、非抽出画分に著量の放射能が認められた。このことから、BPMC は土壌中において動植物と同様、*sec*-ブチル基と *N*-メチル基の水酸化とカルバモイル基の加水分解を受け、最終的には土壌中の腐植画分に主に取り込まれ、非抽出性になるものと推察された。

### (4) 土壌吸着試験

4 種土壌を用いた試験では、平衡化時間を 16 時間とした場合の高次試験の結果、フロインドリツヒ吸着等温式から算出された吸着定数は 1.83~5.96 であった。また、吸着定数と土壌中有機炭素含有率の回帰直線の勾配として算出した  $K_{oc}$  は 212 (相関係数: 0.966) であった。また、2 種土壌を使用した試験では、吸着定数は 6.5~11.8 であった。従って、BPMC は土壌への吸着性は低いと判断された。

### (5) 水中運命

BPMC は酸性条件下では安定であるが、pH7 の半減期は 50°C で 8.3 日、pH9.0 では 30°C で 3.3 日と中性から塩基性条件下では比較的カルバモイル基の加水分解を受けやすい。この際生成する代謝物は J であった。光分解に対しては、精製水中、自然水 (河川水) 中の何れにおいても比較的安定であった。

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。

BPMC の動植物、土壌及び水中における想定代謝経路図

A: 動物  
P: 植物  
S: 土壌  
W: 水中

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業 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業 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業 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業株式会社にある。

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業 会社にある。

本資料に記載し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。

〔附〕

## BPMCの開発年表