

# 農薬抄録

一般名：インドキサカルブ  
「殺虫剤」

(作成年月日) 平成 16 年 12 月 14 日

(改訂年月日) 平成 19 年 9 月 19 日

(作成会社名) デュポン株式会社

農業製品事業部 登録・環境部

## 目 次

	頁
I. 開発の経緯	I-1
II. 物理的・化学的性状	II-1
III. 生物活性	III-1
IV. 適用及び使用上の注意	IV-1
V. 残留性	V-1
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	VI-1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	VII-1
VIII. 毒性	VIII-1
1 原体	
1 急性毒性	VIII-5
2 皮膚および眼に対する刺激性	VIII-10
3 皮膚感作性	VIII-12
4 急性神経毒性	VIII-14
5 90日間反復経口投与毒性	VIII-21
6 反復経口投与神経毒性	VIII-29
7 催奇形性	VIII-36
8 変異原性	VIII-40
2 製剤	VIII-53
IX. 動植物および土壌等における代謝分解	IX-1
[附] インドキサカルブの開発年表	

## I. 開発の経緯

### 1. オキサダイアジン系殺虫剤発見の経緯

オランダのデュファー社によって、昭和49年(1974年)に、3,4-diphenylpyrazoline基を有し殺虫活性を示す化合物群に関する特許が申請されたが、平成17年(2005年)までにこの系統の化合物群の中で製品化に至った化合物は存在しない。米国デュポン社においては、昭和60年(1985年)から平成2年(1990年)にかけて pyrazoline を semicarbazone や tricyclicpyrazoline または pyridazine 等に置換した多数の類縁化合物を合成し、その生物活性と構造との相関を検討した。その結果、oxadiazine に置換することにより高い活性が得られることが見いだされ、現在のオキサダイアジン系殺虫剤を発見そして開発するに至った。

### 2. オキサダイアジン系殺虫剤開発の経緯

米国デュポン社におけるオキサダイアジン系化合物の広範な研究、開発の結果、平成2年(1990年)に最初のリード化合物を得ることができた。このリード化合物の類縁化合物群からは高い殺虫活性を示す化合物が多数認められたため、毒性・残留性等についてより高い安全性を有する化合物の探査が続けられた。その結果、平成3年(1991年)に indoxacarb<sup>(注)</sup> が高い殺虫活性と安全性が両立する化合物として選抜され、全世界的に開発活動を開始する運びとなった。

(注) indoxacarb : インドキサカルブ。本化合物は不斉炭素を1つ有するため2種類の光学異性体が存在するが、インドキサカルブはS体のみを示すISO一般名である。R体のISO一般名は申請していない。なお、日本において開発された本化合物のラセミ体の名称を、S体であるインドキサカルブと区別するために、インドキサカルブMPとした。デュポン社試験番号DPX-KN128はS体、DPX-KN127はR体、DPX-JW062はラセミ体、DPX-MP062はS体とR体の比率が約75:25の化合物を示す番号である。

### 3. インドキサカルブ開発の経緯

日本では、昭和62年(1987年)から、オキサダイアジン系化合物の研究開発に着手した。平成4年(1992年)から平成6年(1994年)にかけて、まずインドキサカルブMP(ラセミ体、コード名:JW062)に関する種々の基礎試験を実施し、特に鱗翅目幼虫に対する高い殺虫活性が認められた。また、既に市販されている剤とは全く異なる作用機作を有するため、抵抗性問題が顕在化している鱗翅目害虫に対しても有効であることが明らかとなった。この結果に基づき、平成7年(1995年)から(社)日本植物防疫協会および(財)日本葉たばこ技術開発協会においてDPX062フロアブル(インドキサカルブMP10%水和剤)として委託試験を開始した。平成8年(1996年)までにキャベツ、はくさい、だいこん、かんしょ、てんさい、茶、りんご、たばこで鱗翅目害虫に対し「実用性あり」と判定された。

本製剤はトルネードフロアブルとして平成13年(2001年)4月26日に、キャベツ、だいこん、てんさい、かんしょ、たばこの5作物に農薬登録された。また、その後、平成19年(2007年)9月までに、適用拡大として、はくさい、ブロッコリー、ねぎ、いちご、なす、トマト、ピーマン、レタス、しょうが、だいず、えだまめが登録された。

また平成14年(2002年)から(社)日本植物防疫協会、平成15年(2003年)から(財)日本葉たばこ技術開発協会においてインドキサカルブ(MP062)を用いた製剤をDPX-062MP水和剤として委託試験を開始し、平成14~15年度(2002~2003年度)に両協会から「実用性あり」の判定を受け、平成16年(2004年)にトルネードエースDFとして新規申請を行なった。

#### 4. 海外の登録・評価状況

現在、インドキサカルブは、米国をはじめ、オーストラリアおよびニュージーランド等のオセアニア諸国、中国、韓国、台湾、イラン、サウジアラビア等のアジア諸国、イタリア、ドイツ、英国、クロアチア、スイス等のヨーロッパ諸国、ブラジル等の中南米諸国やアフリカ諸国と、各国において農薬登録され、使用されている。

海外においては葉菜類や果菜類、根菜類などの野菜および果樹、いも類、豆類など幅広い作物に適用があり、またワタも主要な適用作物の一つである。2007年9月現在、日本のほかにJMPR、アメリカ、オーストラリアおよびEUでADIが設定されている。

#### (参考)

本剤の開発当初においては、全世界的にラセミ体(コード名:JW062)の原体が供給される予定であったが、その後、殺虫活性を示す光学異性体であるS体の比率を上げた原体(S体とR体の比率が約75:25、コード名:MP062)がラセミ体に替わり供給されることが決定された。しかし、日本において新たに製剤検討等を実施するにはかなりの時間が必要となることから、ラセミ体による登録申請を行いインドキサカルブMP(ラセミ体 コード名:JW062)が登録された。

一方、諸外国においては日本で提出されたインドキサカルブMPの安全性評価用データパッケージを核として、それにS体の比率を上げた原体(コード名:MP062)を検体として用いた数種類の試験成績を加えたもので登録申請を行い、インドキサカルブが登録された。

従って現在は、ラセミ体であるインドキサカルブMP(コード名:JW062)が原体として日本にのみ供給され、日本を除く諸外国では、S体の比率が約75%のMP062原体が供給されている。

今回、原体を世界的に統一するために日本においても同様の手法(ブリッジング)を用いてインドキサカルブの農薬登録を申請した。

以下に上述の各化合物についてまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

各化合物のまとめ

コード名	一般名	異性体比	備考
KN128	インドキサカルブ	S体：100	S体 殺虫活性あり
KN127	なし	R体：100	R体 殺虫活性なし
JW062	インドキサカルブ MP	S体：R体=50：50	ラセミ体 日本でのみ登録及び 供給されている
MP062	(インドキサカルブ原体) <sup>1)</sup>	S体：R体=75：25	海外で実際に供給 されている原体

1) : MP062 の一般名は無いが、他の化合物と区別するためインドキサカルブ原体とした

## 5. 本剤の有効性および既存薬剤との比較

本剤はオキサダイアジン系の殺虫剤であり有効性は次のように要約される。

- 1) 鱗翅目幼虫に対する効果が高いが、他の昆虫などに対する活性が低いため、ハナカメムシやカブリダニ等の天敵への影響が少ない。
- 2) 有機リン剤、カーバメート剤、合成ピレスロイド剤をはじめとする有機合成殺虫剤、BT剤等の微生物由来の殺虫剤など、既存の市販の殺虫剤と異なる、全く新しい作用機構を持つ殺虫剤であるため、抵抗性が問題化しているコナガ等にも有効である。
- 3) 本剤を散布した作物を摂取した鱗翅目幼虫は速やかにその摂食活動が停止する。その後、死亡に至るまでにはある程度の時間を要するが、脱皮阻害剤とは異なり作物への食害が進展することはほとんど無い。
- 4) 哺乳類動物に対する安全性が高いため、安心して使用できる。

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名： インドキサカルブ (ISO 一般名)  
indoxacarb

2) 別名：  
試験名： DPX-KN128

本化合物は、光学異性体のS体とR体の混合物として得られる。殺虫活性を示すのはS体のインドキサカルブ(コード名:KN128)のみであるが、S体のみを得ることが難しいことから農薬用原体としてはS体とR体の混合物を使用する。安全性評価に関する試験はラセミ体であるインドキサカルブ MP(コード名:JW062)およびS体とR体の比率が約75:25の混合物であるMP062を用いて行った。

なお、ISO一般名のインドキサカルブはS体のみを示す。

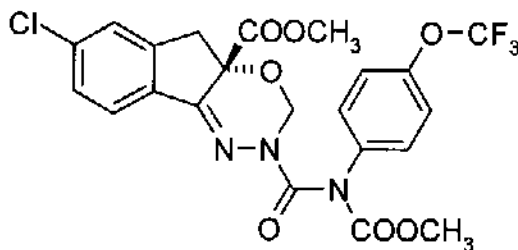
### (3) 化学名

IUPAC名；  
methyl (S)-N-[7-chloro-2,3,4a,5-tetrahydro-4a-(methoxycarbonyl)=  
indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazin-2-ylcarbonyl]-4'-  
(trifluoromethoxy)carbanilate

メチル=(S)-N-[7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-4a-(メトキシカルボニル)=  
インデノ[1,2-e][1,3,4]オキサジアジン-2-イルカルボニル]-4'-  
(トリフルオロメトキシ)カルバニラート

CAS名；  
indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazine-4a(3H)-carboxylic acid,  
7-chloro-2,5-dihydro-2-[[ (methoxycarbonyl) [4-(trifluoromethoxy)=  
phenyl]amino]carbonyl]-, methyl ester, (4a.S)-(9CI)

### (4) 構造式：



(5) 分子式：  $C_{22}H_{17}O_7N_3F_3Cl$   
(6) 分子量： 527.8  
(7) CAS 番号： 173584-44-6

(8) 有効成分の物理的・化学的性状

項目	測定値 (測定条件)		測定方法/試験機関		
色調	白 色		米国 EPA Guidelines OPPTS830.6302 官能法	米国デュポン社	
形状	粉末(固体)		米国 EPA Guidelines OPPTS830.6303 官能法	米国デュポン社	
臭気	僅かな不快感の無い臭気		米国 EPA Guidelines OPPTS830.6304 官能法	米国デュポン社	
密度 (GLP)	1.44g/cm <sup>3</sup> (20℃)		米国 EPA Guidelines OPPTS830.7300 置換法	米国デュポン社	
融点 (GLP)	88.1±0.4℃		米国 EPA Guidelines OPPTS830.7200 毛細管法	米国デュポン社	
沸点 (GLP)	323.4℃で分解のため測定不能		12 農産第 8147 号 OECD 103 熱分析法	(財)残留農薬 研究所	
蒸気圧 (GLP)	9.8×10 <sup>-9</sup> Pa (20℃) 2.5×10 <sup>-8</sup> Pa (25℃)		米国 EPA Guidelines OPPTS830.7950 クヌーセン法	米国デュポン社	
解離定数 (Pka) (GLP)	解離していないと考えられるため、測定不能		OECD 112 UV 分光光度法	米国デュポン社	
溶解度 (GLP)	有機溶媒	水	0.20 mg/L (25℃)	米国 EPA OPPTS830.7860 カラム溶出法	米国デュポン社
		メタノール	109.9 g/L (20℃)	OECD105 フラスコ振とう法	インバレスク リサーチ
		n-ヘキサン	1.307 g/L (20℃)		
		n-オクタノール	11.31 g/L (20℃)		
		アセトン <sup>1)</sup>	>250 g/L (20℃)		
		アセトニトリル	>250 g/L (20℃)		
		酢酸エチル	>250 g/L (20℃)		
		ジクロロメタン	>250 g/L (20℃)		
		ジメチルホルムアミド <sup>1)</sup>	>250 g/L (20℃)		
o-キシレン	>250 g/L (20℃)				

1) : 本欄中の有機溶媒に対する溶解度については予備試験の結果による



有効成分の物理的・化学的性状(続き)

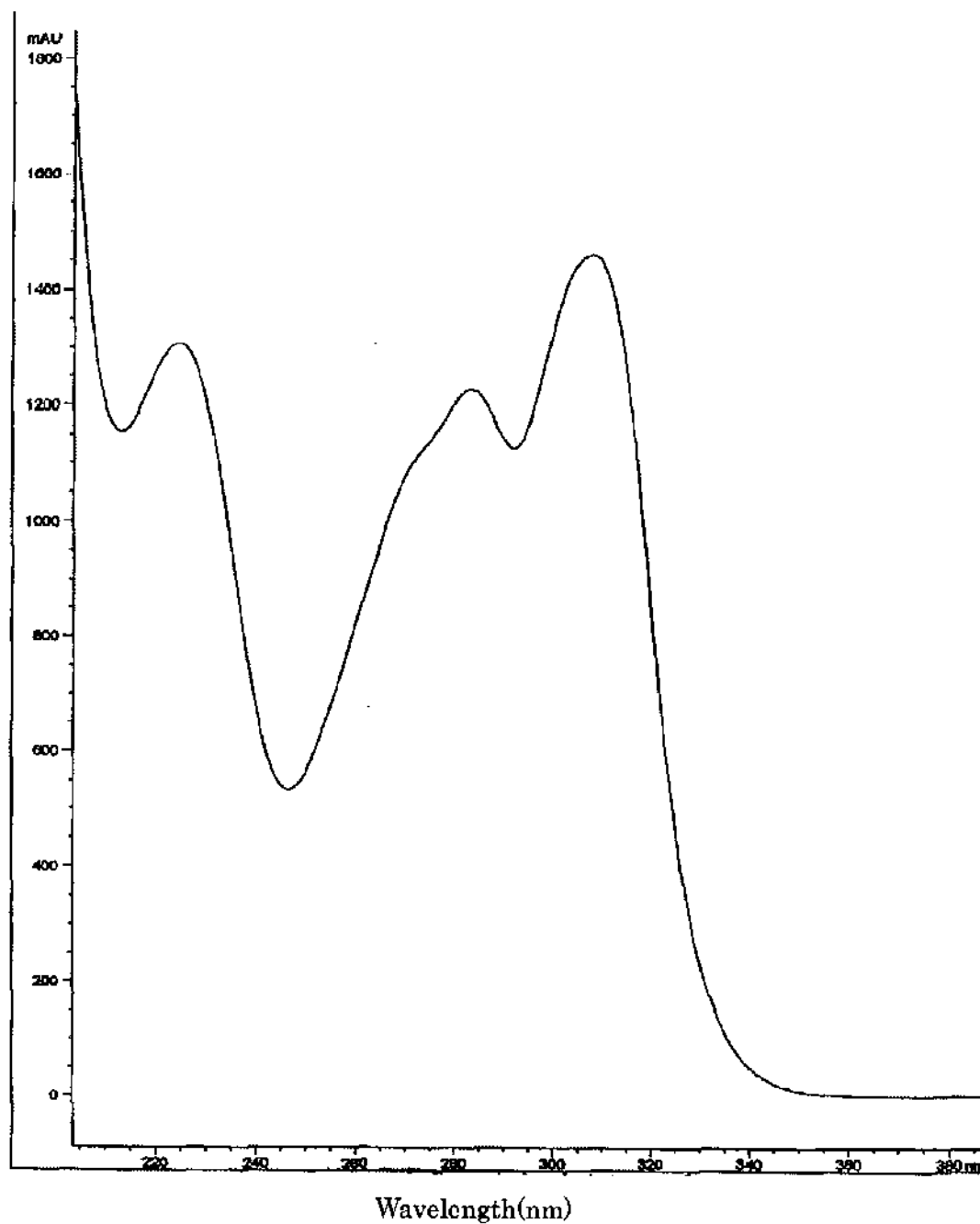
項目		測定値 (測定条件)		測定方法/試験機関
オクタノール/水分配係数 (log Pow) (GLP)		4.65 (25°C)		米国 EPA Guidelines OPPTS830.7550 米国デュポン社 フラスコ振とう法
土壌吸着係数 (K <sub>oc</sub> , K' <sub>oc</sub> ) (GLP)		K' <sub>oc</sub> 28.78~72.58 K <sub>oc</sub> 1375~4568 (25°C)		OECD106 (財)日本食品 分析センター
加水分解性 <sup>3)</sup> t <sub>1/2</sub> (日) (GLP)		pH5 (25°C)	607	米国 EPA Subdivision N, 161-1 リセルカ バイオサイエンス
		pH7 (25°C)	21.7	
		pH9 (25°C)	0.25	
水中光分解性 (GLP)	緩衝液 <sup>3)</sup>	t <sub>1/2</sub> =3 日 (人工太陽光)	波長: 284~386nm 光度: 16.3W/m <sup>2</sup> 温度: 25°C	米国 EPA Subdivision N, 161-2 リセルカ バイオサイエンス
	自然水	t <sub>1/2</sub> =6.28 日 (自然太陽光相当日)		
安定性 (GLP)	対熱	83~88°C付近で融点由来と思われる吸熱ピークが認められ、323.4°C付近で分解点由来の発熱ピークが認められた。従って室温では安定であると考えられる。		12 農産第 8147 号 OECD103 熱分析法 (財)残留農薬 研究所
	その他	水中では pH が高くなると分解が促進される。		—
スペクトル (GLP)				2) 米国デュポン社/ ABC 研究所

- 2): 紫外-可視吸収スペクトル (9 農産第 5089 号、OECD 101 に示された方法)  
赤外線スペクトル (12 農産第 8147 号に示された方法)  
質量スペクトル (12 農産第 8147 号に示された方法)  
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (12 農産第 8147 号に示された方法)  
<sup>13</sup>C-NMR スペクトル (12 農産第 8147 号に示された方法)
- 3): MP062 を用いた試験

(9) UV、赤外、MS、NMR (H-, C-) のスペクトル  
次頁以降に示す。

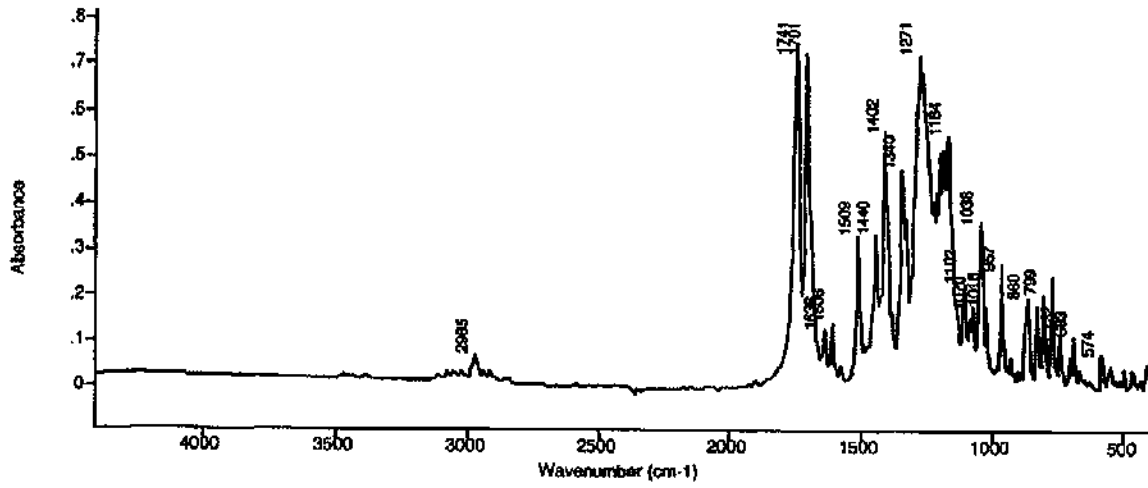
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

### インドキサカルブのUVスペクトル



極大吸収波長：224.3 nm , モル吸光係数：222 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>

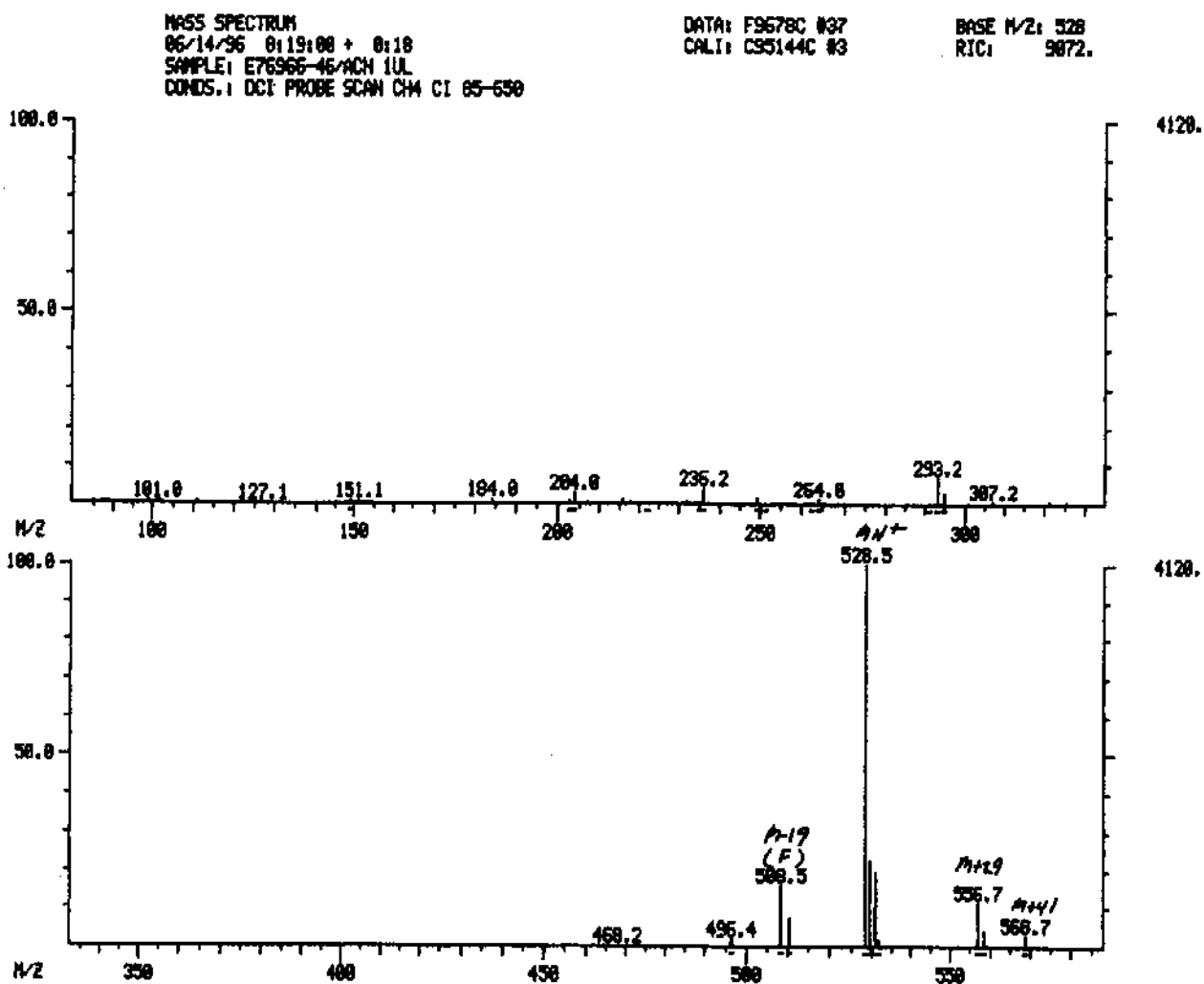
インドキサカルブの赤外スペクトル



官能基	吸収帯の種類				スペクトル中の 吸収帯
	結合	領域	強度	モード	
R-CO-O-R (エステル)	C=O	1750~1735	強い	伸縮	1741 cm <sup>-1</sup>
	C-O	1210~1160	強い	伸縮	1219~1164 cm <sup>-1</sup> に 多数の吸収帯
N=CO-N(尿素)	C=O	1690~1660	強い	伸縮	1702 cm <sup>-1</sup>
芳香環	C-H	3079~3010	弱い	伸縮	弱い
	環	1625~1590	変動する	伸縮	1606 cm <sup>-1</sup>
-CF <sub>3</sub>	C-F	1350~1120	極めて強い	伸縮	1271~1164 cm <sup>-1</sup> に多数
-CH <sub>3</sub>	C-H	2972~2952	強い	伸縮	2965 cm <sup>-1</sup>
芳香環-O-C	C-O-C	1310~1210	極めて強い	逆対称伸縮	1271 cm <sup>-1</sup>
	C-O-C	1050~1010	強い	対称伸縮	1037 cm <sup>-1</sup>

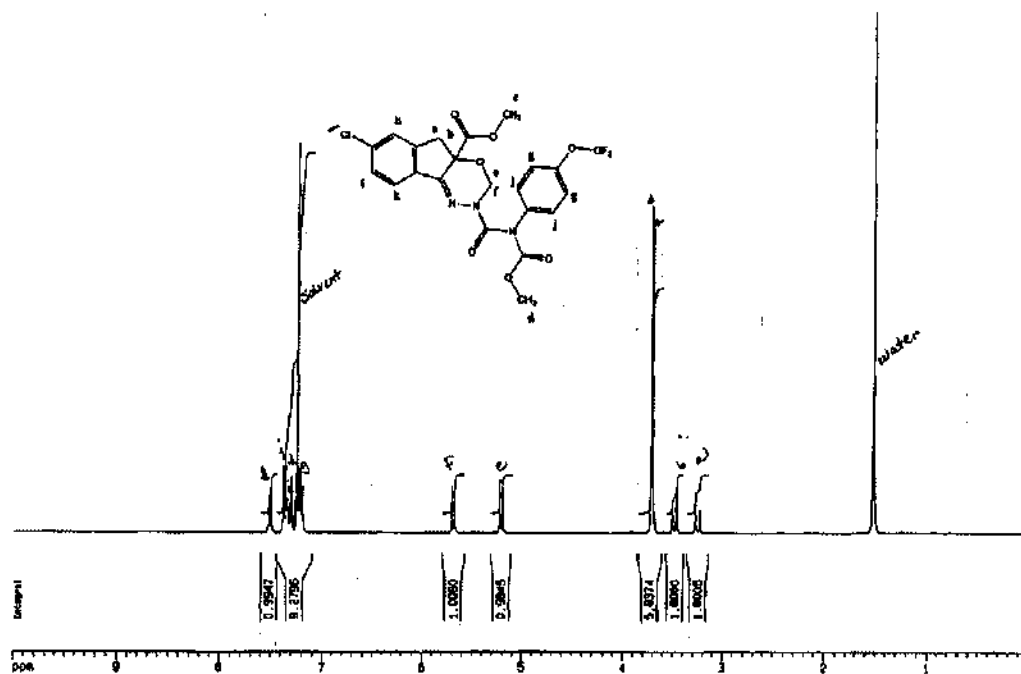
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

### インドキサカルブの MS スペクトル



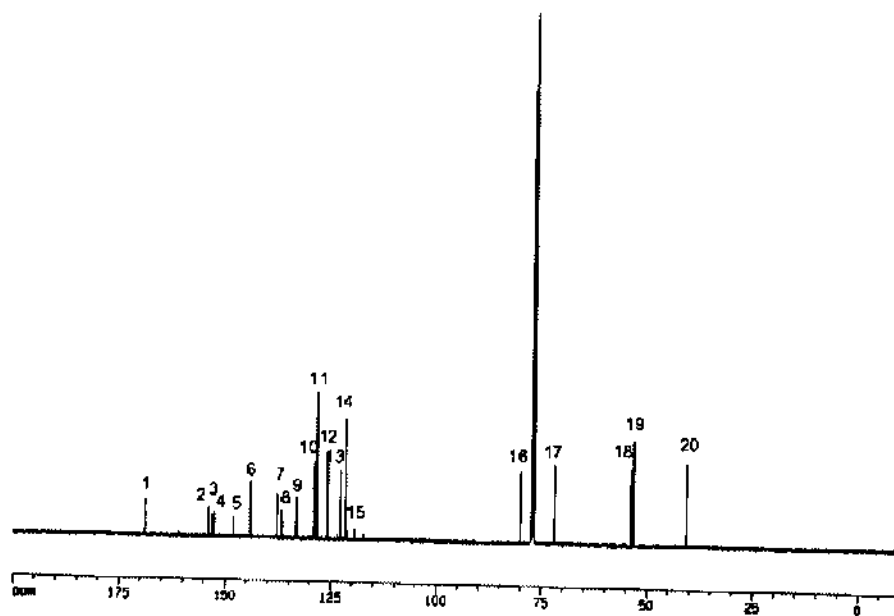
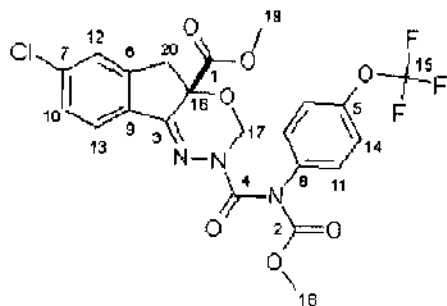
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

### インドキサカルブの $^1\text{H-NMR}$ スペクトル



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

### インドキサカルブの $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル



3. 原体の成分組成(インドキサカルブ工業用原体)

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	インドキサカルブ (KN128 S体)	メチル=(S)-N-[7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-4a-(メトキシカルボニル)インドノ[1,2-e]=[1,3,4]オキサジアジン-2-イルカルボニル]-4'-(トリフルオロメトキシ)カルバニラート		$C_{22}H_{17}O_4N_3F_3Cl$	527		
	KN127 (インドキサカルブの光学異性体 R体)	メチル=(R)-N-[7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-4a-(メトキシカルボニル)インドノ[1,2-e]=[1,3,4]オキサジアジン-2-イルカルボニル]-4'-(トリフルオロメトキシ)カルバニラート		$C_{22}H_{17}O_4N_3F_3Cl$	527		
成分組成	原体混在物						

3. 原体の成分組成 (続き)

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)		
	一般名	化学名				規格値	通常値	
成分組成	原体混在物							



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

#### 4. 製剤の組成

トルネードエースDF (インドキサカルブ 5.0% 水和剤)  
インドキサカルブ 5.0%  
鉱物質微粉、界面活性剤 等 95.0%

### III. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

本剤は広範囲の鱗翅目害虫に対して食毒及び接触毒性を示すが、特に鱗翅目幼虫が経口摂取した場合に高い殺虫活性が認められる。一部の半翅目害虫や鞘翅目害虫にも活性を示すが、その有効性は鱗翅目害虫と比較して低い。

本剤の殺虫スペクトラムの一覧を以下に示す。

鱗翅目害虫	コナガ、アオムシ、タマナギンウワバ、 ヨトウムシ、ハスモンヨトウ、シロイチモジヨトウ、 タバコガ、オオタバコガ、 リンゴコカクモンハマキ、ミダレカクモンハマキ、トビハマキ、 キンモンホソガ、ギンモンハモグリガ、モモハモグリガ、 モンクロシャチホコ、アメリカシロヒトリ、 チャノコカクモンハマキ、チャノホソガ、ヨモギエダシャク、 コブノメイガ、ニカメイガ
半翅目害虫	ツマグロヨコバイ チャノミドリヒメヨコバイ
鞘翅目害虫	テンサイトビハムシ イネミズゾウムシ

#### 2. 作用機作

本剤を処理した作物を摂取した昆虫は、興奮・行動の制御不能状態を経て麻痺症状を示す。本剤は昆虫の神経軸索に作用し、神経膜の Na<sup>+</sup>チャンネルの機能を阻害する。その結果、神経系を麻痺させ昆虫を死に至らしめる。

#### 3. 作用特性と防除上の利点等

インドキサカルブの作用特性および防除上の利点は次の通りである。

- (1) 有機リン剤、カーバメート剤、合成ピレスロイド剤をはじめとする有機合成殺虫剤、BT 剤等の微生物由来の殺虫剤など、既存の市販の殺虫剤と異なる全く新しい作用機構を持つ殺虫剤であるため、他剤とローテーション防除を行うことにより抵抗性問題の対策を図れる。
- (2) 本剤を散布した作物を摂取した鱗翅目幼虫は、速やかにその摂食活動を停止する。その後、死亡に至るまでにはある程度の時間を要するが、作物への食害が進展することはほとんど無いため、比較的低薬量で作物保護効果を示す。
- (3) 鱗翅目以外の昆虫などに対する影響が少ないため、ハナカメムシやカブリダニ等の天敵と組み合わせた害虫の総合防除に貢献できる。
- (4) 哺乳類動物のみならず鳥類、魚介類、有用昆虫等にも比較的安全性が高いため、施設内等でも安心して使用できる。

#### 4. インドキサカルブ及び光学異性体の殺虫活性試験

インドキサカルブ(S体、コード名:KN128)及びインドキサカルブの光学異性体(R体、コード名:KN127)のそれぞれの殺虫活性を、タバコガ(*Helicoverpa virescens*)及びヨトウムシ(*Spodoptera frugiperda*)を用いて検討した。

試験実施場所： 米国デュポン社、スタイン-ハスケル研究所

試験実施日： 1997年4月1～4日

供試動物： ヨトウムシ *Spodoptera frugiperda*  
タバコガ *Helicoverpa virescens*

方法； 被験物質をアセトンに溶解し、ortho X-77水溶液で希釈して供試溶液を調製した。供試溶液は、15、10、5、2.5、1.25および0.625ppmの濃度で、回転式散布装置(10rpm)を用い、溶液が植物体から滴るまで散布した。

供試植物に関して、ヨトウムシについては播種約3週間後のダイズを、タバコガについては播種約5週間後のワタをそれぞれ用いた。

散布後、植物体を静置・風乾し、葉を採取した。採取した葉は8等分し、5.5cm×3.5cm×3.5cmの16穴プラスチックシャーレ(mulling Packages, Inc.)に、3齢幼虫と共に入れた。シャーレには乾燥を防ぐため、2.5cm×2.5cm大の湿らせた濾紙も入れた。1列4穴ずつをプラスチック片(Bio-Serv, Inc.)を用いて封をし、1連とした。試験は6連制とし、1連あたり同数の無処理対照群を設けた。

シャーレは25℃、湿度50%に保ち、16時間/8時間の明暗周期とした。

処理72時間後に、死虫率(死亡数+行方不明数)および食害の程度を観察した。食害の程度は食害指数(0；食害なし～10；植物体が完全に食害)として表した。

結果； ヨトウムシに対する結果を表1に、また、タバコガに対する結果を表2に示す。

インドキサカルブ(S体、コード名:KN128)は最低濃度の0.625ppmにおいても、ヨトウムシに対し高い殺虫活性を示した。また、タバコガに対してKN128は、2.5ppmまでは高い殺虫活性を示し、0.625ppmでは殺虫活性は低いものの食害を効果的に抑制した。

一方、光学異性体(R体、コード名:KN127)については、最高濃度である15ppmにおいても、ヨトウムシおよびタバコガのいずれに対しても殺虫活性を示さなかった。また、食害も抑制せず、植物体の100%が食害を受けた。

表1 ヨトウムシに対する殺虫活性

供試濃度 (ppm)	インドキサカルブ KN128		光学異性体 KN127		無処理	
	死虫率 (%)	食害指数	死虫率 (%)	食害指数	死虫率 (%)	食害指数
15.0	100	1	0	10	0	10
10.0	100	1	0	10	0	10
5.00	100	1	0	10	0	10
2.50	100	1	4	10	0	10
1.25	83	2	0	10	0	10
0.625	88	2	0	9	0	10

食害指数 (食害小0~10食害大)

表2 タバコガに対する殺虫活性

供試濃度 (ppm)	インドキサカルブ KN128		光学異性体 KN127		無処理	
	死虫率 (%)	食害指数	死虫率 (%)	食害指数	死虫率 (%)	食害指数
15.0	100	1	0	10	0	10
10.0	100	1	0	10	0	10
5.00	100	1	0	10	0	10
2.50	100	1	4	10	0	10
1.25	83	2	0	10	0	10
0.625	88	2	0	9	0	10

食害指数 (食害小0~10食害大)

IV. 適用および使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲および使用方法

(トルネードエースDF (インドキサカルブ 5.0%水和剤))

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	インドキサカルブMPを含む農薬の総使用回数
キャベツ	コナガ、アオムシ	2000倍	150~300 L/10a	収穫7日前 まで	2回以内	散布	2回以内
	ヨトウムシ ハスモンヨトウ タマナギンウワバ ハイマダラノメイガ	2000倍					
はくさい	コナガ、アオムシ	2000倍		収穫21日前 まで			
	ヨトウムシ	2000倍					
だいこん	コナガ、アオムシ	2000倍		収穫14日前 まで			
	ヨトウムシ	2000倍					
ブロッコリー	コナガ、アオムシ	2000倍		収穫前日 まで			
ねぎ	シロイチモジヨトウ	1000倍					
いちご	ハスモンヨトウ	2000倍		収穫7日前 まで			
なす	ハスモンヨトウ						
トマト	オオタバコガ						
ピーマン	オオタバコガ						
レタス	ハスモンヨトウ オオタバコガ						
たけのこ	ハスモンヨトウ	2000倍	収穫10日前 まで				
かんしょ	ハスモンヨトウ ナカジロシタバ						
たばこ	タバコアオムシ ヨトウムシ	1000~ 2000倍	150~180 L/10a	1回	1回	1回	

## 2. 使用上の注意事項

### トルネードエースDF (インドキサカルブ 5.0%水和剤)

- (1) 害虫は同一剤の連続使用により抵抗性害虫が出現し、効果の劣った例がある。使用に当たっては、関係機関の指導を受けること。また、過度の連用を避け、可能な限り作用性の異なる薬剤やその他の防除手段を組み合わせる使用すること。
- (2) ねぎのシロイチモジヨトウを防除する場合は、食入前の若令幼虫期に散布すること。
- (3) 蚕に対して長期間毒性があるので散布された薬剤が飛散し、付近の桑に付着する恐れのある場所では使用しないこと。
- (4) ミツバチに対して影響を与える恐れがあるので、散布の際はミツバチ及び巣箱にかからないようにすること。また、散布直後から1日後まではミツバチを移動させるか、巣門を閉じること。
- (5) マルハナバチに対して影響を与える恐れがあるので、散布の際はマルハナバチ及び巣箱にかからないようにすること。また、散布直後から6日後まではマルハナバチを移動させるか、巣門を閉じること。
- (6) つまみ菜・間引き菜には使用しないこと。
- (7) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留

(1) 分析法の原理と操作概要

日本食品分析センター：試料をメタノールを用いて抽出後、多孔性けいそ土カラムに流下させる。ヘキサシ/酢酸エチル混液で溶出させた試料をシリカゲルカラムで精製する。ヘキサシ/イソプロパノールを用いて定容し、HPLCにより定量する。

化学分析センター：試料をメタノールを用いて抽出後、ヘキサシ/酢酸エチル混液で振とうする。無水硫酸ナトリウムを載せたる紙を用いて脱水し、シリカゲルミニカラム及びグラファイトカーボンミニカラムで精製する。ヘキサシ/イソプロパノールを用いて定容し、HPLCにより定量する。

(2) 分析対象の化合物：インドキサカルブ (S体:R体=75:25、分子量:527.8)

メチル=(RS)-4-[7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-4a-(メトキシカルボニル)インデノ[1,2-e][1,3,4]オキサジアジエン-2-イルカルボニル]-4-(トリフルオロメトキシ)カルバニラート

インドキサカルブは光学異性体のS体とR体の混合物である。HPLC分析にはキラル分析用カラムを用い、殺虫活性を有するKN128および不活性体であるKN127に分離して定量し、その合計をインドキサカルブの残留値とした。

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 希釈倍数 使用方法	試験 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)															
					公的分析機関						社内分析機関									
					(財)日本食品分析センター						(株)化学分析コンサルタント									
					KN128		KN127		合計		KN128		KN127		合計					
さといも (露地) (根部) 平成 19年度	5%水和剤 2000倍 200L/10a 散布	日植防 研究所	0 2 2 2	- 7 14 21	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.005	平均値	<0.01	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.01	平均値	<0.01
					残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.01
					残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.01
					残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.01
					残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.01
					残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.01
	5%水和剤 2000倍 200L/10a 散布	宮崎 畑園	2 2 2	7 14 21	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.005	平均値	<0.01	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.01	平均値	<0.01
					残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.01
					残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.01
					残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.01
					残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.01
					残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.005	残留値	<0.01	残留値	<0.01

2. 土壌残留  
インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	供試数/群	試験方法	試験水温(°C)	LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> 値(ppm) ( )内は有効成分換算値				試験機関
						24h	48h	72h	96h	
有用① (GLP)	魚類急性毒性原体 ( ) %	コイ	10	流水式	23±1	1.51 (1.51)	1.24 (1.24)	1.10 (1.10)	0.969 (0.966)	化学物質評価 研究機構 (2003)
有用② (GLP)	シノコ類急性 遊泳阻害 原体 ( ) %	材 シノコ	20	止水式	20.6	遊泳阻 害なし	0.60 <sup>1)</sup> (0.57)	—	—	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997)
有用③ (GLP)	藻類生長阻害 原体 ( ) %	緑藻 <sup>2)</sup>	3000 <sup>3)</sup> cells /ml	止水式	24±2	0.11ppmで阻害なし				米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997)
有用④ (GLP)	魚類急性毒性 原体 ( ) %	ニジ マス	10	流水式	12	—	—	—	0.65	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997)
有用⑤ (GLP)	魚類急性毒性 原体 ( ) %	ブルーギル	10	流水式	20	—	—	—	0.90	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997)
有用 製毒① (GLP)	魚類急性毒性 水和剤(5%)	コイ	10	止水式	22±1	—	8.5	6.4	6.4	食品農医薬品 安全性評価 センター(2003)
有用 製毒② (GLP)	シノコ類急性 遊泳阻害 水和剤(5%)	材 シノコ	20	止水式	20±1	3.95 <sup>1)</sup>	1.01 <sup>1)</sup>	—	—	食品農医薬品 安全性評価 センター(2003)
有用 製毒③ (GLP)	藻類生長阻害 水和剤(5%)	緑藻 <sup>2)</sup>	1×10 <sup>4</sup> <sup>3)</sup> cells/ml	止水式	23±2	—	—	EbC <sub>50</sub> 262	—	食品農医薬品 安全性評価 センター(2003)

表中の値は実測濃度

1): EC<sub>50</sub>値

2): 試験種 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名: *Selenastrum capricornutum*)

3): 初期濃度

魚生物濃縮試験

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	供試標識体	試験濃度 (ppb)	生物濃縮係数 (BCF)	総放射活性の排泄時間 (日)		試験機関 (報告年)
						50%排泄	90%排泄	
有用⑥ (GLP)	魚生物濃縮性 試験 原体	ブルー ギル	IND	10	1559	7.3	24	米国 ABC Laboratories, Inc (1997)
				100	1128	6.2	21	
			TMP	10	1304	6.1	21	
				100	1115	6.0	21	

IND: インダノン-<sup>14</sup>C 標識インドキサカルブ

TMP: トリフルオロメトキシフェニル-<sup>14</sup>C 標識インドキサカルブ



## 2. 有用昆虫に対する影響

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	供試数/群	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 又はLC <sub>50</sub> 値	観察された影響等	試験機関(報告年)
有用製毒④	急性毒性 6日間観察 水和剤(5%)	蚕	60	混餌	25 μl/50g 飼料	4日後累積 死亡率100%	転倒、摂食活動 阻害	日本植物 防疫協会 (2003)
有用⑦	急性毒性 72時間観察 MUP <sup>1)</sup> 原体 (55%)	ミバチ	50	混餌	0.75、1.5、 3.6、12 μg a. i./頭 <sup>2)</sup>	48時間LD <sub>50</sub> : 4.2 μg a. i./頭	転倒	日本植物 防疫協会 (2003)
有用⑧	急性毒性 72時間観察 MUP <sup>1)</sup> 原体 (55%)	ミバチ	50	接触	0.05、0.1、 0.2、0.4、 0.8 μg/頭 <sup>2)</sup>	48時間LD <sub>50</sub> : 0.0579 μg a. i./頭 <sup>2)</sup>	転倒、飛翔困難	日本植物 防疫協会 (2003)
有用製毒⑤	急性毒性 7日間観察 水和剤(5%)	アリカブリ ダニ	50	接触	2000、1000、500 ppm	死亡率 <sup>3)</sup> 14%	—	クアイ化学 工業(株) (2003)
有用- 製毒⑥	急性毒性 7日間観察 水和剤(5%)	クリス カブリダニ	50	接触	2000、1000、500 ppm	死亡率 <sup>3)</sup> 12%	—	クアイ化学 工業(株) (2003)
有用 製毒⑦	急性毒性 7日間観察 水和剤(5%)	タイク ヒメナ カムシ	50	接触	2000、1000、500 ppm	死亡率 <sup>3)</sup> 14%	—	クアイ化学 工業(株) (2003)

1) : Manufacturing Use Product の略 インドキサカルブ原体(MP062)にシリカを添加したもの

2) : a. i. =インドキサカルブ(RN128)

3) : 最高処理濃度における7日後の死亡率

## 3. 鳥類に対する影響

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	供試数/群	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 値及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
有用⑨ (GLP)	急性毒性 21日間観察 原体(%)	コソ ウズラ	10	強制 経口	37.8、63.0、 105、175、292、 486、810、1350、 2250 mg/kg	LD <sub>50</sub> : 98mg/kg NOEL: 37.8mg/kg	嗜眠、立毛、 運動協調性 の消失	米国ワイルドライフ インターナショナル Ltd. (1997)
有用⑩ (GLP)	急性毒性 12日間観察 原体(%)	コソ ウズラ	10	混餌	178、316、562、 1000、1780、 3160、5620 ppm	LD <sub>50</sub> : 808ppm NOEL: 316ppm	嗜眠、立毛、 運動協調性 の消失	米国ワイルドライフ インターナショナル Ltd. (1997)
有用⑪ (GLP)	急性毒性 8日間観察 原体(%)	マガモ	10	接触	178、316、562、 1000、1780、 3160、5620 ppm	LD <sub>50</sub> : >5620ppm NOEL: 562ppm	嗜眠、立毛、 運動協調性 の消失	米国ワイルドライフ インターナショナル Ltd. (1997)

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全上の注意

- (1) 誤食などのないように注意すること。誤って飲み込んだ場合は吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので、眼に入らないように注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (3) 散布の際は、農薬用マスク、手袋、長ズボン、長袖作業衣などを着用し、作業後は手足、顔などを石けんで良く洗い、うがいをすること。
- (4) 使用中に異常を感じたときは、直ちに医師の手当を受けること。

### 2. 解毒法および治療法

嚥下した場合は胃洗浄を行う。

### 3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

VII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	結果	試験機関(報告年)	記載頁
毒① (GLP)	原体・急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	♂:1500 ♀:667, 1000, 1500 mg/kg	LD50: >1500mg/kg	残留農薬 研究所 (2003年)	VII-5
毒② (GLP)	原体・急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経皮	5000mg/kg	LD50: >5000mg/kg	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1996年)	VII-7
毒③ (GLP)	MUP原体 <sup>1)</sup> ・急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	吸入 (ガス)	5500 mg/m <sup>3</sup>	LC50: >5500mg/m <sup>3</sup>	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VII-8
毒④ (GLP)	原体・皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂:6	貼付	0.5g	刺激性なし	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1996年)	VII-10
毒⑤ (GLP)	原体・眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀:6	結膜 囊内	約48mg	軽度の刺激性	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1996年)	VII-11
毒⑥ (GLP)	原体・皮膚感作性 48時間観察	モルモット	♂:20 陽性 対照 ♂:6	[Maxi- miza- tion法]	感作: 皮内: 0.1ml, 5% ポリプロピレングリコール 溶液 経皮: 0.5mL 100% ポリプロピレングリコール 溶液 惹起: 経皮: 0.5mL 100% ポリプロピレングリコール 溶液	陽性	ホワイトイーグル 毒性研究所 (1997年)	VII-12
毒⑦ (GLP)	急性神経 毒性 15日間観察	ラット	♂:12 ♀:12	経口	♂:0, 25, 100, 200 ♀: 0, 12.5, 50, 100 mg/kg	NOAEL (一般毒性) ♂:100 ♀:12.5 mg/kg NOAEL (神経毒性): ♂:100 ♀:50 mg/kg	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VII-14
毒⑧ (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂:10 ♀:10	混餌	♂:0, 10, 50, 100, 200 ♀:0, 10, 25, 50, 100 ppm ♂:0, 0.62, 3.09, 6.01, 15.0 ♀: 0, 0.76, 2.13, 3.78, 8.94 mg/kg/日	NOAEL: ♂: 100 ♀: 25 ppm NOAEL: ♂: 6.01 ♀: 2.13 mg/kg/日	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VII-21

1) : MUP 原体 (MUP: Manufacturing Use Product シリカを添加した原体)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	結果	試験機関(報告年)	記載頁
	90日間反復経口投与毒性	イヌ	インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替					
毒⑨ (GLP)	90日間反復投与神経毒性	ラット	♂:12 ♀:12	混餌	♂:0, 10, 100, 200 ♀:0, 10, 50, 100 .....ppm ♂:0, 0.569, 5.62, 11.9 ♀:0, 0.685, 3.30, 6.09 mg/kg/日	NOAEL (一般毒性*) ♂:50 ♀:25 ppm NOAEL (神経毒性) ♂:200 ♀:100 ppm NOAEL (一般毒性*) ♂:3.09 ♀:2.13 mg/kg/日 (神経毒性) ♂:11.9 ♀:6.09 mg/kg/日 *:90日間反復経口投与毒性(毒⑧)を併せて判断	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VII-29
	反復経口投与発がん性 24ヶ月	ラット	インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替					
	発がん性 18ヶ月	マウス	インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替					
	反復経口投与 12カ月	イヌ	インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替					
	繁殖試験 2世代	ラット	インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替					
毒⑩ (GLP)	催奇形性	ラット	♀:25	経口	0, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 mg/kg/日	NOAEL: 母体:2.0 胎児:2.0 .....mg/kg/日... 催奇形性 なし	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VIII-36
	催奇形性	ウサギ	インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替					
毒⑪ (GLP)	変異原性復帰変異 (Ames)	サルモネラ菌; TA100, TA1535, TA97a, TA98 大腸菌; WP2uvrA(pKM101)		<i>in vitro</i>	0, 10, 50, 100, 250, 500, 1000, 2500, 5000 µg/plate	陰性	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VII-10
毒⑫ (GLP)	変異原性染色体異常	ヒトリンパ細胞		<i>in vitro</i>	①15.7, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 750, 1000 125, 250, 500, 750, 1000 µg/mL	陰性	マイクロバイオソカ ルアツシェーフ Inc. (1996年)	VII-43

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	結果	試験機関(報告年)	記載頁
毒⑬ (GLP)	変異原性 小核	マウス(Cr1:CD-1)	骨髓細胞	経口	♂:0, 3000, 4000 ♀:0, 1000, 2000 mg/kg	陰性	米国デュポン社 ヘスケル研究所 (1997年)	VIII-46
毒⑭ (GLP)								VII-48
毒⑮ (GLP)								VII-51
生体機能影響		インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替						

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	結果	試験機関(報告年)	記載頁
製毒① (GLP)	5%水和剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♀:3	経口	2000 mg/kg	LD50: >2000 mg/kg	(財)残留農業 研究所 (2003年)	VII-53
製毒② (GLP)	5%水和剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経皮	2000 mg/kg	LD50: >2000 mg/kg	(財)残留農業 研究所 (2003年)	VII-54
製毒③ (GLP)	5%水和剤 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀:3	塗布	0.5mL	刺激性 なし	(財)残留農業 研究所 (2003年)	VIII-55
製毒④ (GLP)	5%水和剤 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀:6	結膜 嚢内	0.1g	ごく軽度の刺 激性	(財)残留農業 研究所 (2003年)	VII-56
製毒⑤ (GLP)	5%水和剤 皮膚感作性 48時間観察	モルモット	検体 投与群 ♀:20	[Buch- ler 法]	感作:5%水和剤・ 50%溶液 0.2ml 経皮 惹起:5%水和剤・ 50%溶液 0.2ml 経皮	陰性	(財)残留農業 研究所 (2003年)	VIII-57

1. 原体

(1)急性毒性

①急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒①)

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：2003年[GLP対応]

検体純度： % (S体/R体=71.3/22.0)

供試動物：Fischer系ラット(Crj:F334) 9週齢、一群雌雄各5匹、  
体重；雄170～179g、雌118～131g

観察期間：14日間

投与方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、単回経口投与した。ラットは投与前日夕方から投与後3時間後まで絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与7および14日後に測定した。死亡ラットおよび試験終了時の全生存ラットを剖検した。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂：1500 ♀：667、1000、1500
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀：>1500
死亡開始時間 および終了時間	投与後6日から11日
症状発現および 消失時間	投与後1時間から11日目まで
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂：1500 ♀：667

観察期間中に雌の1000および1500mg/kg群においてそれぞれ1例および2例の死亡が認められた。雄で死亡は認められなかった。中毒症状として、雌ラットでは消瘦、横臥位、円背位、起立不能、混迷、昏睡、鎮静、自発運動低下、挙尾、よろめき歩行、つま先歩行、後肢麻痺、拘縮、呼吸緩徐、体温低下、流涙、眼瞼下垂、眼球退色、眼周囲・鼻吻・顔・頭部および外陰部の被毛の汚れが認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雄では円背位、鎮静および肛門周囲部の被毛の汚れが認められた。これらの症状は投与後 1 時間から 11 日にかけて認められた。体重は雌の 1000 および 1500mg/kg 投与区においてそれぞれ 1 例減少が認められた。投与 14 日後では投与前の値と比べて全生存動物において増加していた。

死亡動物の解剖所見として、肺の赤色化、胸腺の小型化、腺胃部の赤色あるいは黒色斑散在、胃・腸・盲腸のガス貯留、大腸の赤色あるいは黒色内容物、脾臓の暗調化と小型化、眼周囲・鼻吻・頭部および外陰部の被毛の汚れが認められたが、これらの所見は急性経口毒性試験における死亡動物において一般的に認められる所見あるいは検体投与によるストレス反応として認められるものであり、本検体に直接起因すると思われる所見は認められなかった。観察終了時の剖検では雌雄ともに脾臓の暗調化が認められた。



②急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 毒②)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1996年[GLP 対応]

検体純度： % (S体/R体=79/21)

供試動物：Cr1:CD(SD)BR ラット、8~9週齢、一群雌雄各5匹、  
体重；雄 246~259g、雌 216~234g

観察期間：14日間

投与方法：粉砕後に脱イオン水を加えてペースト状にした検体を、剃毛した背部皮膚に広げ、  
閉塞塗布した。24時間後、適用部位に残存する検体をぬるま湯で洗浄した。

観察・検査項目：中毒症状、皮膚刺激性および生死を14日間観察した。体重は投与前、投与  
1、7および14日後に測定した。試験終了時に全生存ラットを剖検した。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	♂♀：5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀：>5000
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 消失時間	発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀：5000

死亡および中毒症状は認められなかった。剖検所見でも臓器、組織への影響は認められなかった。また皮膚刺激性も観察されなかった。

③急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 毒③)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1997年[GLP対応]

検体純度： %\* (S体/R体=74/26)

\*：検体はダストを発生させるために粘性の強いインドキサカルブ原体(MP062)にシリカを29.3%添加したものを使用

供試動物：Cr1:CD(SD)BRラット、8週齢、一群雌雄各5匹  
体重；雄 255～266g 雌 194～203g、

観察期間：14日間

暴露方法：粉碎した検体をFluid Energy Processing model 00 Jet-O-Mizer ジェットミルを用いてダストを発生させ4時間鼻部暴露した。暴露空気をガラス繊維フィルターを用いて捕集し、重量分析法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度(mg/m <sup>3</sup> )		5500
実際濃度(mg/m <sup>3</sup> )		5500
粒子径分布(%)*	1μm以下	15
	3μm以下	70
	10μm以下	98
空気力学的質量中位径(μm)		2.2
呼吸可能な粒子(<10μm)の割合(%)		98
チャンバー容積(L)		34
チャンバー内通気量(L/分)		35
暴露条件		ダスト 4時間 鼻部暴露

\*1：重量分析法により2回測定した平均

観察・検査項目：暴露中および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。死亡動物および観察期間終了時の全生存動物を剖検した。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	5500
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	♂♀： >5500
死亡開始時間 および終了時間	暴露後 12 日目に 1 例のみ
症状発現および 消失時間*1	暴露終了時から 試験終了時まで
死亡例の認められな かった最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	♂： 5500

\*1：暴露中はチャンパー内の検体濃度が高かったため観察できなかった。

中毒症状として雄では鼻部の赤色分泌物、会陰部の黄色汚染、会陰部の湿りが認められたが、暴露後 11 日以降は認められなかった。雌では会陰部の黄色汚染、鼻部の赤色分泌物、眼の赤色分泌物、嗜眠、円背位、衰弱、歩行異常、呼吸困難および不動が認められた。

暴露 12 日目に雌 1 匹の死亡が認められたが、死亡動物を含む全動物の肉眼的病理所見では、検体投与による特異的および標的臓器に対する毒性を示す所見は認められなかった。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

①皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 毒④)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1996年[GLP 対応]

検体純度： % (S 体/R 体=79/21)

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、一群雄各 6 匹、体重 2359～2654g

観察期間：3 日間

投与方法：粉碎した検体 0.5g に 0.35ml の脱イオン水を加えてペースト状にし、ガーゼ (6cm<sup>2</sup>) に塗布後、剃毛した動物の背部皮膚に閉塞貼付した。約 4 時間後、適用部位に残った検体をぬるま湯で洗浄した。

観察項目：検体除去 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高評点*	適用後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅 斑	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値

\*：判定基準の最高評点

観察期間中に刺激性の変化および中毒症状は観察されなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性を有さないものと判断される。

②眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒⑤)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所

報告書作成年：1996年[GLP対応]

検体純度： % (S体/R体=79/21)

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ 一群雌6匹、体重2233~2558g

観察期間：3日間

投与方法：粉碎した検体約48mg(約0.1mL)を右眼下結膜嚢に適用した。左眼は対照区として何も処理しなかった。処理区、投与区ともに洗眼は行わなかった。

観察項目：適用後1、24、48および72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。結果は、EEC Commission Directive 93/21 および EPA (PR Notice 81-3) の分類に従って解釈した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである (6匹の平均値)。

項目		最高 評点**	投与後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
角膜の混濁	程度	4	1.2	0.33	0	0
	面積	4	3.5	0.67	0	0
虹彩		2	0.83	0.17	0	0
結膜	発赤	3	2	1.5	0.67	0
	浮腫	4	2	1.0	0.33	0
	分泌物	3	1.5	0	0	0
合計*		110	36.2	12.5	2	0

\*：角膜混濁(程度×面積×5) + 虹彩(評点×5) + 結膜((発赤+浮腫+分泌物)×2)

\*\*：判定基準の最高評点

検体投与1時間後に、すべてのウサギの結膜に水疱が認められた。また角膜、虹彩、結膜に刺激性の変化が認められたが、これらの変化は72時間後にはすべて消失した。中毒症状は観察されなかった。

以上の結果から、検体は、ウサギの眼に対しEECの分類では刺激性なし、EPAの分類ではカテゴリーIII相当(軽度の刺激性)と判断される。

(3)皮膚感受性

モルモットを用いた皮膚感受性試験

(資料 毒⑥)

試験機関：ホワイトイーグル毒性研究所

報告書作成年：1996年[GLP 対応]

検体純度： % (S体/R体=79/21)

供試動物：Hartley系モルモット雄、一群20匹(陽性対照群6匹)、体重：362~530g

観察期間：48時間観察

試験操作：Maximization法

投与量設定根拠；

感作；刈毛した動物の肩甲骨部に、以下の皮内投与溶液0.1mlを皮内注射した。

群	前方部位	中間部位	後方部位
検体 処理	70%脱脂完全アジエント+ 脱脂水(1:1)乳化液	5%検体プロピレングリコール 溶液	5%検体プロピレングリコール溶液+ 70%脱脂完全アジエント(1:1)乳化液
溶媒 対照	70%脱脂完全アジエント+ 脱脂水(1:1)乳化液	プロピレングリコール	プロピレングリコール+ 70%脱脂完全アジエント(1:1)乳化液
陽性 対照	70%脱脂完全アジエント+ 脱脂水(1:1)乳化液	0.1%DNCB 50%エタノール 生理食塩水	0.1%DNCB 50%エタノール生理食塩水+ 70%脱脂完全アジエント(1:1)乳化液
陽性溶 媒対照	70%脱脂完全アジエント+ 脱脂水(1:1)	50%エタノール生理食塩水	50%エタノール生理食塩水+ 70%脱脂完全アジエント(1:1)乳化液

皮内投与6日後(試験7日目)に注射部位を剃毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウムを含んだワセリンを塗布した。試験8日目に感作溶液を48時間閉塞貼付した。陽性対照群にはDNCBの0.1%エタノール溶液0.1mlを用いた。

惹起；試験21日目に両側腹部を刈毛し、惹起用溶液を24時間閉塞適用した。

観察項目：惹起24および48時間後に適用部位の観察を行い、皮膚反応を評価した。

皮膚反応は以下の基準に従い採点した。

皮膚反応	評 点
皮膚反応なし	0
かろうじて識別できる紅斑*	0.5
散在性で軽度の紅斑	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑	3

\*：「かろうじて識別できる紅斑」は陽性反応ではない。

結果：各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	観察時間	感作反応動物数/供試動物数						陽性率 (%)
				皮膚反応評点						
				0	0.5*	1	2	3	焼痂	
検体処理	検体 +プロピレン グリコール	100%検体	24	1/20	6/20	7/20	6/20	0/20	0/20	65
		プロピレン/グリ コール溶液	48	1/20	3/20	9/20	3/20	1/20	0/20	65
		33.3%検体	24	5/20	8/20	6/20	1/20	0/20	0/20	35
		プロピレン/グリ コール溶液	48	10/20	3/20	6/20	1/20	0/20	0/20	35
		プロピレン/グリ コール	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
			48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
溶媒 対照	プロピレン グリコール	100%検体	24	18/20	2/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		プロピレン/グリ コール溶液	48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		33.3%検体	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		プロピレン/グリ コール溶液	48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		プロピレン/グリ コール	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
			48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
陽性 対照	DNCB +50%EtOH	0.1%DNCB	24	0/6	0/6	0/6	3/6	2/6	1/6	100
		アセトン溶液	48	0/6	0/6	0/6	1/6	3/6	2/6	100
		0.03%DNCB	24	0/6	1/6	4/6	1/6	0/6	0/6	83
		アセトン溶液	48	0/6	1/6	4/6	1/6	0/6	0/6	83
		アセトン	24	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
			48	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
陽性 溶媒 対照	50%EtOH	0.1%DNCB	24	4/6	2/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
		アセトン溶液	48	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
		0.03%DNCB	24	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
		アセトン溶液	48	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
		アセトン	24	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
			48	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0

\*：評点0.5の「かろうじて識別できる紅斑」は陽性反応ではない。

検体処理群において検体での惹起処理24時間後に軽度～中等度の紅斑が認められた。また、48時間後には膨隆を伴うあるいは伴わない強い紅斑が観察された。陽性率は65%であった。

陽性対照群においては、明瞭な紅斑あるいは焼痂が認められた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陽性であると判断された。

(4) 急性神経毒性試験

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 毒⑦)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体純度： % (S体/R体=79/21)

供試動物： Cr1:CD BR ラット、1群雌雄各12匹、約7週齢、  
体重；雄 263.2~352.2g、雌 185.1~235.9g

観察期間： 15日間

投与方法： 検体をアセトニトリルに溶解し、アセトニトリルを窒素気流下で揮散させた後、ポリエチレングリコールに溶解させて、雄には0、25、100および200 mg/kg、雌には0、12.5、50および100mg/kgの用量で強制的に単回経口投与した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 試験期間中毎日1回、生死を観察した。

試験12日目に100 mg/kg 群雌1匹の死亡が認められた。死亡例には死亡前日に歩行の異常、屈曲姿勢などが観察され、肉眼的病理所見は認められなかったものの、検体投与による影響と考えられた。雄には死亡例は認められなかった。

一般状態； 試験期間中少なくとも毎日1回、行動および外見の異常を観察した。

認められた所見を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg)	0	25	100	200	0	12.5	50	100
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
症状								
脱毛	0	1(2)	2(8)	3(4)	0	0	3*(3)	7*(4)
下痢	0	0	0	2(6)	—	—	—	—
眼脂	1(7)	1(7)	1(3)	0	—	—	—	—
蒼白	0	0	0	1(10)	0	0	0	7*(10)
会陰部の汚れ	0	0	0	2(7)	0	0	0	2(6)
発声	0	0	0	1(2)	—	—	—	—
異常な歩行あるいは移動	—	—	—	—	0	0	0	1(11)
屈曲姿勢	—	—	—	—	0	0	0	2(9)
活動性の亢進	—	—	—	—	0	0	0	1(3)
ケージをなめる行動	—	—	—	—	0	0	0	2(5)

\* p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定) 申請者注：# p<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

( )内は所見が初めて観察された日の中間値 — なし(申請者記載)



雌では、50 mg/kg 群で脱毛、100 mg/kg 群で蒼白および脱毛の有意な増加が認められた（申請者注：脱毛の増加は Fisher の直接確率計算法では 100 mg/kg 群のみ有意であった。）このほかに、100 mg/kg 群では、歩行あるいは移動の異常、屈曲姿勢、活動性の亢進およびケージをなめる行動などが試験 3 日目又はそれ以降に観察されたが、統計学的有意差はなかった。死亡ラット雌 1 匹において、死亡前日に歩行または移動の異常および屈曲姿勢などが認められた。

雄では、統計学的に有意な検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化；検体投与前、試験 2、8 および 15 日目に体重を測定した。試験 1~2、2~8、8~15 日の期間の体重増加量を比較した。

雄では、200 mg/kg 群の試験 2~8 日の期間に統計学的有意差を伴った体重増加量の抑制が認められたが、体重への影響は認められなかった。雌では、50 および 100 mg/kg 群で試験 8 日目に統計学的に有意な体重減少が認められた。また 50mg/kg 群雌において試験 2~8 日の期間に有意な平均体重増加量の抑制が認められた。100 mg/kg 群雌では、試験前半(2~8 日)に体重増加量の減少、後半(8~15 日)に増加が認められ、全試験期間中(1~15 日)では体重増加量は有意に減少した。

下表に統計学的有意差の認められた体重および体重増加量を示した。

雄ラットの体重増加量(g)

用量	試験 1-2 日	試験 2-8 日	試験 8-15 日	全期間 1-15 日
0 mg/kg	-0.2±4.2	45.6±11.9	39.4±10.1	84.8±19.8
25 mg/kg	-1.8±3.5	42.9±15.6	38.9±15.0	80.1±29.2
100 mg/kg	-0.6±7.3	37.3±11.0	42.1±7.4	78.8±15.1
200 mg/kg	-2.1±4.6	29.4±10.6*	48.0±13.5	75.3±19.1

平均±標準偏差、 \* p<0.05（一元配置分散分析、Dunnett 検定）

雌ラットの体重(g)

用量	試験 1 日目	試験 2 日目	試験 8 日目	試験 15 日目 <sup>a</sup>
0 mg/kg	195.8±9.3	197.4±10.2	216.5±12.1	231.2±15.0
12.5 mg/kg	197.8±12.2	197.4±14.3	217.9±13.6	235.9±19.1
50 mg/kg	192.9±14.3	190.9±14.7	200.3±20.7*	221.3±21.1
100 mg/kg	195.1±10.9	196.1±10.4	185.1±12.0*	213.9±14.0

平均±標準偏差、<sup>a</sup> 100 mg/kg 群雌の動物数は 11、

\* p<0.05（一元配置分散分析、Dunnett 検定）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

雌ラットの体重増加量(g)

用量	試験 1-2 日	試験 2-8 日	試験 8-15 日 <sup>a</sup>	全期間 1-15 日 <sup>a</sup>
0 mg/kg	1.6±5.3	19.1±5.1	14.7±5.6	35.4±8.8
12.5 mg/kg	-0.3±5.4	20.4±7.4	18.1±7.7	38.2±10.1
50 mg/kg	-2.1±5.7	9.4±10.2*	20.9±6.3	28.3±9.6
100 mg/kg	1.0±5.5	-11.0±9.3*	28.7±11.5*	19.5±10.8*

平均±標準偏差、<sup>a</sup> 100 mg/kg群雌の動物数は11

\* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnett 検定)

摂餌量；試験 1~2 および 8~15 日の間、全動物の摂餌量を測定した。試験 2~8 日は過失により重量を測定せずに飼料を給餌器に充填していたためデータは得られなかった。

雄の 100 および 200 mg/kg 群では、試験 1~2 日の期間で統計学的有意な摂餌量の減少が認められた。試験 8~15 日では、対照群と検体投与群の摂餌量の間には統計学的有意差は認められなかった。50 mg/kg 群雌では、試験 1~2 日の期間、統計学的に有意な摂餌量の減少が認められた。試験 8~15 日では、100 mg/kg 群の雌のみで平均摂餌量の統計学的に有意な減少が認められた。

雄ラットの 1 日当たりの摂餌量(g)

用量	試験 1-2 日	試験 8-15 日
0 mg/kg	19.2±3.1	26.3±4.3
25 mg/kg	16.2±3.1	26.2±5.3
100 mg/kg	14.9±3.3*	25.8±2.7
200 mg/kg	14.2±3.1*	27.7±3.7

平均±標準偏差、動物数は12

\* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnett 検定)

雌ラットの 1 日当たりの摂餌量(g)

用量	試験 1-2 日	試験 8-15 日 <sup>a</sup>
0 mg/kg	16.3±2.4	19.6±1.7
12.5 mg/kg	14.7±3.1	20.1±2.4
50 mg/kg	12.7±3.3*	19.9±2.3
100 mg/kg	13.6±3.0	16.2±3.5*

平均±標準偏差、動物数は12 (<sup>a</sup>を除く)

<sup>a</sup> 100 mg/kg群雌の動物数は11、\* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnett検定)

詳細な状態の観察；

全動物を対象に投与前、投与後 2~4 時間(試験 1 日目)、8 および 15 日目に機能観察総合検査(FOB)および自発運動からなる神経行動学的検査を行った。観察項目を以下に示す。

機能観察総合検査 (FOB) ;

FOB の評価は下記の 3 つの環境下において行った。

1) ホームケージ内評価項目 ;

眼瞼閉鎖、身もだえ、旋回、噛み付き、姿勢

2) ホームケージから取り出し、取扱い時 ;

被毛状態、ケージからの取出し易さ、取扱いの容易さ、筋緊張、  
発声、立毛、咬傷、眼瞼閉鎖、流涙、眼球突出、流涎

3) オープンフィールド内(約 85×59×20 cm) ;

活動性、身づくろい、協調性、運動性、歩行、正向反射、痙攣/振戦  
排糞、下痢、排尿、眼瞼閉鎖、呼吸困難、発声

刺激に対する反応

接近/接触反応、聴覚反応、痛覚反応、瞳孔収縮、前後肢の握力、開脚幅

自発運動量 ;

全動物について FOB 評価と同じ日に、自動運動モニター 30 基を用い、自発運動量試験を実施した。個体別に試験した。連続運動は、持続時間に関係なく 1 回の運動として測定した。各試験時間は 60 分間とし、結果は試験の合計ならびに 10 分を 1 ブロックとする連続した 6 ブロックとして示した。

FOB 評価項目

雄の 200 mg/kg 群において試験 15 日目に前肢握力および後肢開脚幅の測定値に統計学的に有意な減少が認められた。また試験 8 日目の雄の 100 mg/kg 群において、対照群と比較して後肢握力が高く、統計学的有意差が認められたが、用量依存性が認められなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。その他の観察項目において、検体に関連した変化は認められなかった。

雌においては、いずれの投与群においても機能観察総合検査の評価項目に検体に関連した変化は認められなかった。

雄ラットの四肢握力 (kg)

用量	投与前	試験 1 日目	試験 8 日目	試験 15 日目
0 mg/kg	0.53±0.09	0.51±0.12	0.58±0.16	0.72±0.11
25 mg/kg	0.52±0.12	0.62±0.17	0.57±0.18	0.63±0.14
100 mg/kg	0.53±0.10	0.59±0.11	0.63±0.18	0.64±0.09
200 mg/kg	0.49±0.10	0.55±0.13	0.66±0.17	0.57±0.11*

3 回試行の平均±標準偏差、\* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnett 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雄ラットの後肢開脚幅 (cm)

用量	投与前	試験 1 日目	試験 8 日目	試験 15 日目
0 mg/kg	6.8±1.1	7.1±1.2	6.9±1.3	7.3±1.1
25 mg/kg	6.4±1.5	6.9±0.9	5.9±1.4	6.7±1.5
100 mg/kg	6.6±1.5	6.7±1.6	5.6±1.8	6.9±1.6
200 mg/kg	6.6±1.6	6.6±1.3	6.1±1.4	5.8±1.1*

3 回試行の平均±標準偏差、\* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnnett 検定)

雄ラットの後肢握力 (kg)

用量	投与前	試験 1 日目	試験 8 日目	試験 15 日目
0 mg/kg	0.44±0.07	0.53±0.11	0.59±0.12	0.76±0.15
25 mg/kg	0.44±0.06	0.50±0.13	0.64±0.08	0.76±0.09
100 mg/kg	0.46±0.06	0.58±0.12	0.73±0.15*	0.77±0.10
200 mg/kg	0.43±0.07	0.50±0.07	0.69±0.13	0.76±0.18

3 回試行の平均±標準偏差、\* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnnett 検定)

その他の FOB 評価項目では、25mg/kg 以上の群の雄において試験一日目の排便頻度の有意な減少が認められたが、同日に同じ動物で実施した自発運動量試験では有意な影響は認められなかったため、毒性学的に意義あるものとは考えられなかった。

雌において、その他の FOB 評価項目には、統計学的に有意差がみられた項目は認められなかった。

自発運動量

雄では、試験期間中の平均移動持続時間および平均移動回数とも、検体投与の影響は認められなかった。

雌では、100 mg/kg 群において試験 1~8 日目の最初の 10 分ブロックで平均移動持続時間に統計学的に有意な減少が認められ、これは高用量群で認められたことから投与に関連した影響と考えられた。各 60 分試験における総平均移動持続時間および総平均移動回数に、検体投与の影響は認められなかった。

雌ラットの平均移動時間 (sec)

	用量 (mg/kg)	動物 数	10 分間分画						合計
			1	2	3	4	5	6	
投与 前	0	12	372 ±39	293 ±91	145 ±75	102 ±101	152 ±114	115 ±83	1178 ±342
	12.5	12	397 ±49	312 ±67	218 ±105	231 ±62*	152 ±80	30 ±38*	1341 ±311
	50	12	381 ±48	293 ±92	246 ±77*	177 ±132	71 ±87	40 ±66*	1208 ±357
	100	12	384 ±30	271 ±72	199 ±106	117 ±82	85 ±95	69 ±85	1125 ±277
試験 1 日	0	12	347 ±79	186 ±85	105 ±87	42 ±55	11 ±16	18 ±30	710 ±213
	12.5	12	340 ±74	195 ±91	134 ±76	81 ±84	43 ±67	25 ±38	817 ±207
	50	12	323 ±66	179 ±106	78 ±79	47 ±80	10 ±23	13 ±23	649 ±287
	100	12	218 ±98*	120 ±88	79 ±76	75 ±71	29 ±23	37 ±66	560 ±222
試験 8 日	0	12	403 ±62	244 ±122	135 ±109	103 ±89	72 ±69	124 ±132	1082 ±396
	12.5	12	417 ±29	318 ±78	199 ±120	114 ±131	78 ±94	154 ±151	1279 ±384
	50	12	381 ±79	254 ±102	157 ±111	90 ±126	71 ±93	64 ±67	1017 ±436
	100	12	319 ±45*	241 ±74	145 ±81	113 ±73	74 ±66	65 ±90	957 ±193

平均±標準偏差 \* : p<0.05 (Kruskal-Wallis 検定と Dunn 検定)

肉眼的病理検査： 試験終了時に各群雌雄各 6 匹を選抜し、ペントバルビタールによる麻酔後、放血により安楽死させ、全身灌流固定を行った。灌流固定および灌流時に肉眼的病理検査を行なった。

検体投与に関連する肉眼的病変は観察されなかった。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査に用いた動物を対象として、以下の組織の病理標本を作製し、対照群および最高用量群(雄 200 mg/kg 群、雌 100mg/kg 群)について鏡検した。

脳(前脳、大脳、中脳、脳橋、延髄および小脳)、脊髄(頸部および腰部)、坐骨神経、脛骨神経、ガッセル神経節、頸部および腰背部神経根線維および神経節、頸部および腰部腹部神経根線維および腓腹筋

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

脳、脊髄および骨格筋の切片はパラフィン包埋後、ヘマトキシリンおよびエオジン(HE)で染色した。脳および脊髄は追加の切片を作製し、ルクソール・ファスト・ブルーおよび過ヨウ素酸シフ(LFB/PAS)で染色した。坐骨神経、脛骨神経、ガッセル神経節、背部神経根線維および神経節、腹部神経根線維の切片は、ヘマトキシリンおよびエオジンで染色した。

検体投与に関すると思われる病理組織学的所見は認められなかった。認められた病理組織学的病変は、すべての供試された解剖部位において1又は2個の神経線維のみに典型的かつ散発的に認められる、きわめて軽度の変化(軸索/ミエリン変性)であった。高用量群(200又は100 mg/kg)で認められた病変は、特性および程度ともに、対照群(0 mg/kg)で認められた病変と同等であった。

以上の結果から、本試験条件下における検体の影響として、雄では200 mg/kg群で前肢握力の減少および後肢開脚幅の減少が認められた。このことから雄における一般毒性および神経毒性に関する無毒性量は100 mg/kgであると判断される。また雌では、50 mg/kg群で体重の減少および体重増加の抑制が認められたことから、雌における一般毒性に関する無毒性量は12.5 mg/kg、100 mg/kg群の雌に自発運動量の一過性の減少が認められたことから、雌における神経毒性に関する無毒性量は50 mg/kgと判断された。

(5) 90日間反復経口投与毒性

ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒⑧)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1997年[G.I.P.対応]

検体純度： % (S体/R体=79/21)

供試動物：Cr1:CD(SD)BRラット、一群雌雄各10匹、開始時約7週齢、  
体重；雄171.3~265.7g、雌149.0~194.2g

投与期間：90日間(1996年9月3日~1996年12月5日)

投与方法：検体をアセトンに溶解して、雄は0、10、50、100、200ppm、雌は0、10、25、50、  
100ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間毎に調製し、必要時まで冷蔵保存した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)	0	10	25	50	100	200	
死亡率 (%)	雄	0	0	—	0	0	0
	雌	10	0	0	0	50	—

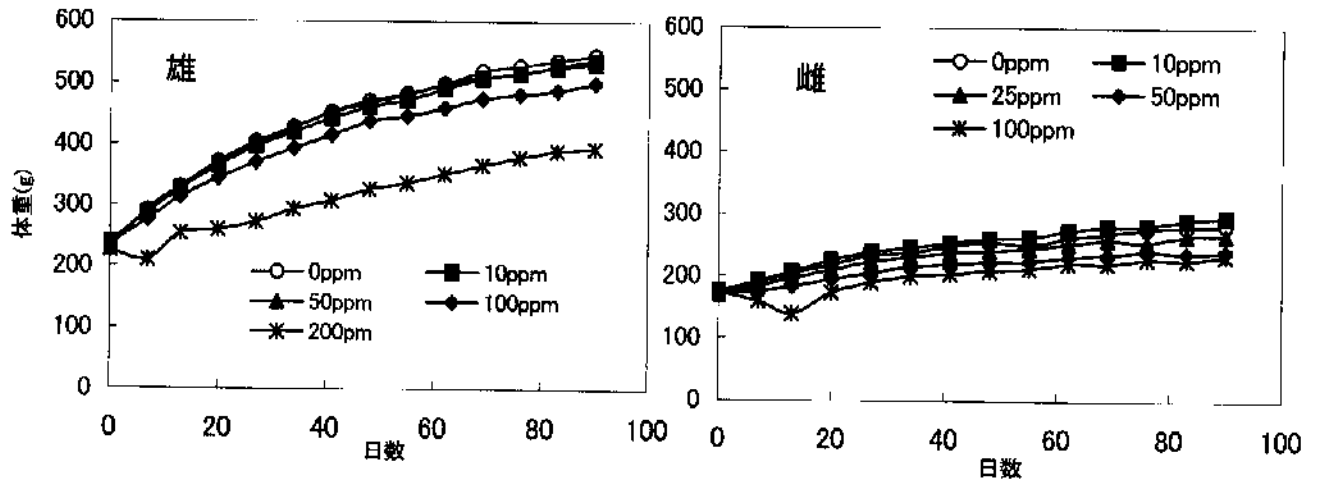
—：この濃度での投与なし

雌の100ppm群で、投与2~3週時に5例の死亡が認められた(死亡3例、切迫屠殺2例)。死亡例には、体重減少、衰弱、脾臓萎縮などが認められたが、死因は特定できなかった。試験41日目に死亡した対照群の雌1匹には、尿路結石、炎症および閉塞が認められた。雄では、いずれの群でも検体投与に関連する中毒症状および死亡例は認められなかった。

体重変化； 投与開始前、投与期間中毎週1回、全動物の体重を測定した。

200ppm群雄および50ppm以上の群の雌では、試験期間を通して平均体重が対照群より低く推移し、対照群との間に統計学的有意差が認められた(一元配置分散分析およびDunnett検定)。体重増加量は、雄では100ppm群で投与1および3週時、200ppm群で投与1、2および4週時に、雌では50ppm群で投与1週時、100ppm群で投与開始から3週時まで有意な減少が認められたが、その後の体重増加量は対照群と同等か、対照群の値を上回っていた。

次図に各群雌雄の平均体重変化を示す。



摂餌量及び食餌効率： 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率も算出した。

雄では、200 ppm 群で試験期間中のほとんどの測定期間において統計学的に有意な摂餌量の減少が認められ、総摂餌量(試験0~90日)は対照群の85%であった。また総食餌効率は対照群に対して65%であり、これは主として試験開始後ほぼ1カ月間に食餌効率が低下したことに起因していた。100 ppm 以下の群の摂餌量および食餌効率に有意差は認められなかった。

雌では、100 ppm 群に試験開始後最初の2週間で摂餌量に統計学的に有意な減少が認められたものの、総摂餌量に有意差は認められなかった。50および100 ppm 群の、総食餌効率に検体投与に関連のある低下が認められ、それぞれ対照群に対して75%および71%であった。両群におけるこの変化は、主に試験開始後最初の2週にわたる食餌効率の低下(100 ppm 群で統計学的に有意)に起因しており、2週時以降の食餌効率は対照群の値と同等又は上回っていた。

検体摂取量： 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

用量群 (ppm)		10	25	50	100	200
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.62	—	3.09	6.01	15.0
	雌	0.76	2.13	3.78	8.94	—

—：この濃度での投与なし

血液学的検査： 雄では投与後50日および92日、雌では投与後51日および93日に眼窩洞から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(PLAT)、網赤血球数(Retic)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球百分比好中球(Neut)、好中球桿状核(Band)、リンパ球(Lymph)、異型リンパ球(Alym)、単球(Mono)、好酸球(Eosin)、好塩基球(Baso)数は白血球数および白血球百分比から算出した。



次表に対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	検査時期 (日)	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		10	50	100	200	10	25	50	100
RBC	45				↓ 91		↓ 94	↓ 94	↓ 82
	90			↓ 91	↓ 84			↓ 90	↓ 85
Hb	45			↓ 94	↓ 93	↓ 96	↓ 94	↓ 95	↓ 88
	90		↓ 94	↓ 92	↓ 89		↓ 94	↓ 93	↓ 92
Ht	45					↓ 94	↓ 94	↓ 96	↓ 86
	90			↓ 94	↓ 91	↓ 94	↓ 94	↓ 92	↓ 92
MCV	45				↑ 105				
	90				↑ 109				↑ 108
MCH	45								
	90				↑ 105				↑ 105
MCHC	45		↓ 94						
	90								
Lymph	45								
	90		↓ 78	↓ 75					
Mono	45								
	90							↓ 42	↓ 29
Eosin	45								
	90				↓ 18				

↑ ↓ : Dunnett の検定 (P < 0.05)

表中の値は対照群に対する変動率(%)

200 ppm 群雄および 100 ppm 群雌で、循環赤血球血量に関する指標(RBC、Hb、Ht)の平均値が減少した。また個別血液検査データの評価から、同群の一部の動物に貧血(100 ppm 群雌では一過性の貧血のみ)が認められた。貧血は赤血球質量の減少であり、赤血球の変化の指標となる RBC、Hb、Ht を基に判断した。すなわち、複数(2 以上)の指標についてそれらの数値が、試験機関の歴史的背景データの範囲より低い場合に貧血であると判断した。

以下に貧血の発生頻度を個別別に示す。

貧血と判断されたラットの出現頻度

検査時期	用量群 (ppm)									
	雄					雌				
	0	10	50	100	200	0	10	25	50	100
45 日	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/9	0/10	0/10	0/10	4/4
90 日	0/10	0/10	0/10	1/9	4/10	0/9	1/8	0/9	1/9	0/4

貧血と判断された動物数/検査動物数

200 ppm 群雄、100 ppm 群雌で認められた軽度の貧血は、MCV の統計学的に有意な増加(45 日 100 ppm 群雌を除く)を伴い、これは正常な骨髄の再生反応を示すものであった。またこれらの動物には、再生反応を伴う軽度の貧血および鉄含有量の増加および脾臓における髓外造血のような二次的な生理学的反応が認められた。溶血性貧血は、循環系から損耗した赤血球が補われないことである。これらの群の雌雄における MCH の増加(90 日試料採取時期で統計学的に有意)は、溶血性貧血を伴っていると考えられた。再生反応の存在が認められたことから、これらの群において赤血球に及ぼした影響は投与中止後に回復することが示唆された。

100 ppm 以下の群の雄および 50 ppm 以下の群の雌で、赤血球に関する 1 つ以上のパラメータで統計学的に有意な変化が認められた。さらに、脾臓における軽度の造血および色素沈着など、オキシダントに対する赤血球暴露の二次的な生物学的マーカーがこれらの低用量群の数例で認められた。しかし、これらの群における赤血球の量的指標は、群平均値の変化が極めて小さく(一貫して、対照群と比較して 10%以下)、ほとんどの個体別動物の値は当試験施設の歴史的背景データの範囲内であった。二次的な組織学的変化は赤血球に及ぼす軽度の影響を示唆しているが、本試験において観察されたいかなる影響も貧血をもたらす程の強い変化ではなかった。したがって、100 ppm 以下の群の雄および 50 ppm 以下の群の雌で認められたごく軽度の変化については十分に補われ、生物学的な悪影響ではないと考えられた。

50 および 100 ppm 群の雄で、赤血球血色素濃度およびリンパ球数の平均値に統計学的に有意な減少が認められた場合があったが、用量-反応相関性が認められず、検体に関連した変化とは判断されなかった。

50 および 100 ppm 群の雌の単球数および 200 ppm 群の雄の好酸球数の平均値が統計学的に有意に減少したが、これらは対照群の値が極めて高かったためと考えられた。したがって、検体に関連した変化とは考えられず、生物学的に有意な変化ではないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時に、以下の血液生化学的パラメーターの測定または計算を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)およびソルビトールデヒドロゲナーゼ(SDH)の活性；グルコース(GLUCO)、尿素窒素(BUN)、カルシウム(CALC)、無機リン(PHOS)、ビリルビン(BILRN)、コレステロール(CHOL)、クレアチニン(CREAT)、総タンパク(TPROT)、アルブミン(ALBMN)、グロブリン(GLOBN)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)および塩素(Cl)の濃度

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

用量群 (ppm)	雄							
	10	50	100	200	10	50	100	200
検査時期(日)	45				90			
ALT				128 ↑				
AST			95 ↓			78 ↓	74 ↓	
SDH			75 ↓	60 ↓				66 ↓
BILRN				125 ↑				
TPROT				92 ↓				93 ↓
GLOBN				80 ↓				83 ↓
GLUCO								79 ↓
BUN								113 ↑
PHOS						89 ↓		
CALC					96 ↓			
Na	99 ↓		99 ↓	99 ↓		101 ↑		
K								108 ↑
Cl		103 ↑		103 ↑		103 ↑		104 ↑

用量群 (ppm)	雌							
	10	25	50	100	10	25	50	100
検査時期(日)	45				90			
ALT								50 ↓
AST								74 ↓
SDH		78 ↓	72 ↓	57 ↓			76 ↓	54 ↓
BILRN			75 ↓					
TPROT				89 ↓				
GLUCO							89 ↓	
BUN		140 ↑	133 ↑	140 ↑		131 ↑		
CALC	85 ↓	85 ↓	89 ↓	90 ↓				
Cl			102 ↑	105 ↑			103 ↑	105 ↑

↑ ↓ : Dunnett の検定 (P < 0.05)      ↑ ↓ : Mann-Whitney の U 検定 (P < 0.05)  
 表中の値は対照群に対する変動率(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

200 ppm 群の雄では、いずれの時期に採取した試料においても総蛋白およびグロブリン濃度の軽度な減少が認められた(統計学的に有意)。これらの変化は、グロブリン合成の減少によるものと考えられ、生物学的な悪影響と考えられた。ラット雌雄で、その他にも統計学的に有意な血液生化学的所見が認められたが、変化の程度が小さく、用量-反応相関性が認められなかったことから毒性学的に重要であるとは考えられなかった。

尿 検 査； 血液試料採取の前日に各ラットから尿を採取し、以下の項目について検査した。

尿量(VOL)、重量オスモル濃度(OSMOL)、ウロビリノーゲン(UROBL)、pH、ヘモグロビン又は潜血(BLOOD)、グルコース、タンパク、ビリルビンおよびケトン体(アセト酢酸)、尿の外観(色調および透明度)、沈渣

試験期間中、尿の分析値に検体投与に関連のある悪影響あるいは生物学的な悪影響は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前および試験終了後の屠殺前の2回、全生存動物を対象に眼科学的検査を行った。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量； 最終屠殺動物について、肝臓、腎臓、副腎、精巣および脳の重量を測定した。対照群と比べて統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
		10	50	100	200	10	25	50	100
体重		99	97	91	71 ↓	105	94	85 ↓	81 ↓
肝臓	重量				71 ↓				
	体重比								112 ↑
	脳重比				73 ↓				
腎臓	重量				74 ↓				
	体重比								
	脳重比				76 ↓				
副腎	重量							83 ↓	
	体重比				125 ↑				
	脳重比							87 ↓	
精巣	重量								
	体重比				136 ↑				
	脳重比								
脳	重量								
	体重比			113 ↑	137 ↑			116 ↑	117 ↑

↑ ↓ : Dunnett の検定 (P < 0.05) 表中の値は対照群に対する変動率(%)

200 ppm 群雄では、対照群と比較して肝臓および腎臓の絶対重量および対脳重比は低く、副腎、精巣および脳の重量および対体重比は高かった。100 ppm 群雄では、対照群と比較して脳の対体重比が高かった。

100 ppm 群雌では、肝臓および脳の対体重比が高かった。50 ppm 群雌では、対照群と比較して脳の対体重比が高く、副腎の絶対重量および対脳重比が低かった。臓器重量におけるこれらの差は、検体投与群の動物の最終体重が低かったことに起因し、標的臓器に対する影響を示唆するものではなかった。雌の 50 ppm 群で認められた副腎の重量および対脳重量比の減少には用量との相関性がなく、検体投与の影響とは判断できなかった。

肉眼的病理検査； 全動物を対象に剖検を行った。

剖検時に認められた検体投与に関連のある肉眼的病理所見は、死亡して発見または切迫屠殺した 100 ppm 群雌の瘦身状態であった。その他の肉眼的病理所見は、この系統の同齢のラットに散発的に認められる自然発生的な病変と考えられた。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、200ppm 群雄および 100ppm 群雌および対象群について鏡検した。肝臓、腎臓、肺、脾臓、骨髄および肉眼的病変部について全群の鏡検を行った。

肝臓、腎臓、肺、心臓、骨格筋、脾臓、大動脈、脳(大脳、中脳、小脳、延髄/脳橋)、脊髓(頸部、胸部および腰部)、胃、十二指腸、空腸、回腸、脾臓、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、唾液腺、下顎リンパ節、ハーダー腺、眼窩外涙腺、胸腺、副腎、坐骨神経、下垂体、甲状腺、上皮小体、気管、食道、眼、皮膚；雌の乳腺、卵巣、子宮、膈；雄の前立腺、精囊、精巣、精巣上体；膀胱、大腿骨(関節を含む)、胸骨、骨髄、鼻およびほとんどすべての肉眼的病変部。

肝臓、腎臓および脾臓に検体に関連のあるごく軽度～軽度の二次的病理組織学的所見が認められた。病変が認められた動物数を次表に示す。

投与量 (ppm)	0	10	25	50	100	200
群当たり動物数	10	10	10	10	10	10
雄						
肝臓、色素沈着増加	0	0	—	0	0	1
脾臓、色素沈着増加	0	0	—	2	6	10
脾臓、髓外造血亢進	0	0	—	7	6	9
雌						
肝臓、色素沈着増加	0	0	0	3	10	—
腎臓、ヘムグロビン沈着	0	0	0	0	5	—
脾臓、色素沈着増加	0	6	10	9	5	—
脾臓、髓外造血亢進	1	4	4	6	2	—

—：この濃度での投与なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本試験のラット雌雄で認められた肝臓および脾臓のマクロファージにおける褐色色素は、Perls の鉄染色で陽性であり、ヘモジデリンであることを示唆していた。検体投与群のラット雌雄で、赤血球造血亢進が赤脾髄にみられた。これらの変化は、検体が誘発した溶血に対する正常な二次的生理学的反応であり、臓器に対する一次的な毒性または生物学的な悪影響を示すものではないと考えられた。

100 ppm 群雌の死亡動物 3 匹および切迫屠殺した 2 匹で、脾臓、胸腺(一匹を除く)および骨髄の萎縮が認められ、体重減少、栄養の不均衡およびストレスによるものと考えられた。これら 5 匹のラットには、腎尿細管および/または管腔にヘモグロビンが認められ、血流中における顕著な赤血球の溶解が示唆された。

200 ppm 群雄 2 匹では、腎皮質尿細管皮質細胞にごくわずかな褐色色素の沈着が認められたが、鉄染色で陰性であったことからリポフスチンと考えられた。リポフスチンは、げっ歯類、イヌおよびヒト以外の霊長類を用いた試験の対照群動物の肝臓および腎臓に認められるため、これらの雄 2 匹における少量の色素沈着に毒性学的な意義はないものと考えられた。

以上の結果から、雄の無毒性量は、200 ppm 群で認められた体重減少、軽度の溶血性貧血ならびに総蛋白およびグロブリン濃度の減少に基づき、100 ppm (6.01 mg/kg/日)、雌の無毒性量は、50 ppm 群における体重および食餌効率の減少に基づき、25 ppm (2.13 mg/kg/日)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デュポン株式会社にある。

(6) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 毒⑧)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1997 年 [GLP 対応]

検体純度： % (S 体/R 体=79/21)

供試動物：Cr1: CD BR ラット、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時約 34 日齢、  
投与開始時の体重範囲 (雄：194.6~255.4 g、雌：151.1~192.9 g)

投与期間：90 日間 (1996 年 6 月 24 日~1996 年 9 月 24 日)

投与方法：検体をアセトンに溶解し、雄には 0、10、100 および 200ppm の濃度で、雌には 0、10、50 および 100ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって、随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間毎に調製し、用時まで冷蔵保存した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死について毎日 1 回観察を行った。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	10	♂100、♀50	♂200、♀100
死亡率	雄	0/12(0)	0/12(0)	0/12(0)	0/12(0)
	雌	0/12(0)	0/12(0)	0/12(0)	3/12(25)

死亡数/動物数 ( )内は死亡率% (申請者が算出) (Cochran-Armitage 検定 (雌雄))

雄では死亡例はみられなかった。

雌では、100ppm 群において試験開始後 2 週間で 3 匹が死亡した (試験 9、11 および 12 日)。これらの死亡例には、死亡前の体重および摂餌量の明らかな減少が認められた。死亡例の所見からは死因を特定することはできなかったが、90 日間反復経口投与毒性試験 (毒⑧) の 100ppm 群雌でも死亡例が認められたことを考慮すると、一般状態の悪化による検体投与に関連した影響と考えられた。

一般状態；試験期間中毎日少なくとも 1 回、行動および外見の異常を観察した。  
認められた所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雌雄のいずれの用量群においても、毒性学的に意義のある検体に関連した異常は認められなかった。雌の 50 および 100ppm 群において、脱毛の発現頻度が対照群と比較して統計学的有意に増加した。しかし、用量に関連した変化ではなく、雄においては 200ppm 群でも脱毛の増加が認められなかったため、検体に関連した変化ではないと考えられた。したがって、50 および 100ppm の雌で認められた脱毛の発現頻度の増加には毒性学的意義はないと考えられた。

性別	雄				雌			
	0	10	100	200	0	10	50	100
投与量 (ppm)								
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
症状								
脱毛	0	0	2(46)	1	1(21)	0	5(42)*	5(14)*
眼脂 (両眼)	0	1(42)	0	0	-	-	-	-
眼脂 (左眼)	1(63)	1(42)	0	0	-	-	-	-
眼脂 (右眼)	0	0	1(84)	0	0	1(56)	0	0
痂皮	0	3(44)	0	0	-	-	-	-
血がった歯	0	3(42)	0	0	0	1(56)	0	0
ケージボードの汚れ	-	-	-	-	0	0	0	2(11)

-: なし(申請者記載) ( )内は初めて所見が観察された日の中間値

\* p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)

体重変化 ; 試験期間中は毎週 1 回体重を測定し、さらに自発運動量(MA)および機能観察総合検査(FOB)の評価日にも測定した。

次表に対照区と比較して体重および体重増加量が減少した期間を示した。雄の 100 および 200ppm 群ならびに雌の 50 および 100ppm 群において、検体に関連した体重および体重増加量の低下が認められた。これらの低下は検体に関連した変化であり、毒性学的に意義のある変化であると考えられた。体重および体重増加量が低かったのは、対照群と比較して摂餌量および食餌効率が低かったことに関連があると考えられた。

対照区と比較して体重および体重増加量が減少した期間

用量群		体重	体重増加量
雄	100ppm	試験 7~21 日 ↓ 試験 56~91 日 ↓	試験 0~7 日 ↓ 試験 0~91 日 ↓ (18%)
	200ppm	試験 7~91 日 ↓	試験 0~21 日 ↓ 試験 63~67 日 ↓ 試験 0~91 日 ↓ (21%)
雌	50ppm	試験 7~49 日 ↓ 試験 63~91 日 ↓	試験 0~7 日 ↓ 試験 0~91 日 ↓ (23%)
	100ppm	試験 7~91 日 ↓	試験 0~7 日 ↓ 試験 21~28 日 ↓ 試験 0~91 日 ↓ (35%)

↑ ↓ : 一元配置分散分析および Dunnet の検定 (P<0.05) ( )内は対照群に対する低下率



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

摂餌量および食餌効率； 各動物の摂餌量は、週1回測定した。これらの測定値および体重データから、個体別に1日あたり平均摂餌量および食餌効率を算出した。

雄の100および200ppm群ならびに雌の50および100ppm群において、検体に関連した摂餌量の低下が認められた。摂餌量および食餌効率の減少は体重および体重増加量の毒性的に意義のある減少をもたらしたので、検体に関連した影響であると考えられた。

対照区と比較して摂取量および食餌効率が減少した期間

用量群		摂餌量	食餌効率
雄	100ppm	試験 0~28 日 ↓ 試験 42~49 日 ↓ 試験 67~77 日 ↓ 試験 0~91 日 ↓ (12%)	試験 0~91 日 (8%、NS)
	200ppm	試験 0~28 日 ↓ 試験 42~56 日 ↓ 試験 67~77 日 ↓ 試験 0~91 日 ↓ (16%)	試験 0~7 日 ↓ 試験 63~37 日 ↓ 試験 0~91 日 (13%、NS)
雌	50ppm	試験 0~63 日 ↓ 試験 67~91 日 ↓ 試験 0~91 日 ↓ (16%)	試験 21~28 日 ↓ 試験 63~67 日 ↓ 試験 0~91 日 (9%、NS)
	100ppm	試験 0~63 日 ↓ 試験 67~91 日 ↓ 試験 0~91 日 ↓ (26%)	試験 0~7 日 ↓ 試験 21~28 日 ↓ 試験 0~91 日 ↓ (12%)

↑ ↓ : 一元配置分散分析および Dunnet の検定 (P < 0.05)

( ) 内は対照群に対する低下率、NS : 統計学的有意差なし

なお、雄の10ppm群においても、試験42~49日時に摂餌量の有意な減少が認められた。しかし、この期間以外に摂餌量の有意な減少は認められず、試験0~91日の全試験期間中の摂餌量は対照群と比較して5%低かったに過ぎなかったことから、この変化に毒性的意義はないと考えられた。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

用量群 (ppm)	10	50	100	200
雄 (mg/kg/日)	0.569	—	5.62	11.9
雌 (mg/kg/日)	0.685	3.30	6.09	—

詳細な状態観察；

全動物を対象に、投与前、投与後 4、8 および 13 週時に機能観察総合検査(FOB)および自発運動量検査からなる神経行動学的バッテリー試験を行った。観察項目を以下に示す。

<機能観察総合検査(FOB)>

ホームケージ内評価項目；

姿勢、眼瞼閉鎖、身もだえ、旋回、嘔み付き

ホームケージからの取出し、取扱い時評価項目；

ケージからの取り出し易さ、ハンドリングのし易さ、筋緊張、発声、立毛、眼瞼閉鎖、被毛状態、流涙、流涎、眼球突出、尾や足の咬傷

オープンフィールド(約 85 × 59 × 20cm)内評価項目；

正向反射、努力性呼吸、けいれん、協調性、身づくろい、歩様、活動性、覚醒状態、発声、眼瞼閉鎖、排糞、排尿

オープンフィールド内評価によって判定する操作；

接近反応と触覚反応、聴覚反応、痛覚反応、前肢握力、後肢握力、開脚幅

自発運動量測定時評価項目；

排糞、排尿、瞳孔反射

<自発運動量検査>

自発運動量は自動計測装置を用いて、移動時間と移動回数を 10 分間隔の連続する 6 分面の合計 60 分間で評価した。

以下に、対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を中心に記述する。

いずれの投与群の雌雄でも、機能観察総合検査で評価した項目の発現頻度に、検体に関連した変化は認められなかった。

雄の 200ppm 群においては、4 週時のオープンフィールドでの評価で対照群と比較して排便の発現頻度に有意な減少が認められた。しかし、自発運動量評価時に認められた排便の発現頻度は対照群と同等であったことから、これは検体に関連した変化ではないと考えられた。

雌雄のいずれの投与群においても、移動持続時間および移動回数に検体投与に関連した変化は認められなかった。

雄の 200ppm 群では、試験 8 週時の評価で 5 回目の測定で 10 分間の平均移動回数の統計学的に有意な減少が認められた。しかしながら、総移動回数または運動移動時間に用量-反応相関性が認められなかったため、この差は偶発的な変化であると考えられた。

雌の 100ppm 群では、試験 4 および 8 週時の評価において、総移動持続時間の低下が認められた(統計学的有意差なし)。試験 13 週時の評価でも最初および 4 回目の 10 分間で移動持続時間の有意な減少が認められ、総移動持続時間の減少にも明瞭な用量に関連した傾向が認められた。しかし、同群では投与前の評価時(ベースライン)にも平均総移動持続時間の減少が認められていたこと、ならびに総平均移動回数には統計学的有意差が認められなかったことから、これは検体に関連した影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雄ラットの平均移動回数

検査日	用量 (ppm)	動物 数	10 分間分画						合計
			1	2	3	4	5	6	
投与 前	0	12	138 ±15	131 ±15	102 ±43	49 ±47	27 ±41	23 ±49	470 ±136
	10	12	136 ±16	113 ±35	64 ±42	13 ±22	3 ±5	5 ±5	334 ±88*
	100	12	131 ±9	132 ±12	94 ±55	39 ±45	15 ±21	6 ±5	417 ±102
	200	12	129 ±15	130 ±13	96 ±39	40 ±45	16 ±21	8 ±7	419 ±76
4 週時	0	12	131 ±17	124 ±23	100 ±54	90 ±47	78 ±53	69 ±57	592 ±134
	10	12	131 ±17	139 ±19	120 ±22	84 ±57	45 ±45	40 ±59	559 ±139
	100	12	130 ±16	131 ±11	133 ±11	99 ±40	88 ±50	89 ±43	670 ±110
	200	12	125 ±21	129 ±23	104 ±44	83 ±54	70 ±53	67 ±51	579 ±166
8 週時	0	12	138 ±13	125 ±27	115 ±24	111 ±30	127 ±13	91 ±47	707 ±95
	10	12	136 ±13	126 ±20	109 ±37	96 ±55	95 ±49	77 ±54	639 ±177
	100	12	136 ±14	133 ±10	132 ±18	121 ±37	124 ±39	107 ±41	754 ±109
	200	12	133 ±14	127 ±17	99 ±53	85 ±59	88 ±44*	77 ±52	608 ±170
13 週時	0	12	132 ±16	129 ±23	131 ±16	100 ±35	105 ±45	84 ±41	680 ±95
	10	12	137 ±19	126 ±26	111 ±30	90 ±44	87 ±44	84 ±56	634 ±165
	100	12	132 ±17	125 ±17	119 ±17	104 ±35	107 ±42	74 ±38	661 ±117
	200	12	133 ±22	132 ±14	122 ±29	111 ±28	96 ±40	89 ±54	684 ±110

平均±標準偏差

\* : p<0.05 (Kruskal-Wallis 検定と Dunn 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雌ラットの平均移動持続時間 (sec)

検査日	用量 (ppm)	動物数	10 分間分画						合計
			1	2	3	4	5	6	
投与前	0	12	321 ±65	261 ±77	227 ±115	163 ±129	95 ±124	38 ±83	1105 ±478
	10	12	336 ±45	269 ±54	205 ±77	136 ±116	60 ±102	23 ±46	1029 ±284
	50	12	312 ±40	248 ±55	200 ±79	119 ±91	106 ±127	43 ±72	1028 ±347
	100	12	310 ±42	239 ±51	160 ±73	83 ±85	43 ±68	6 ±09	840 ±220
4 週時	0	12	413 ±45	319 ±53	252 ±99	237 ±120	222 ±117	181 ±112	1624 ±408
	10	12	427 ±32	374 ±74	333 ±68	243 ±81	165 ±119	250 ±154	1791 ±314
	50	12	396 ±40	326 ±38	268 ±61	255 ±98	217 ±78	204 ±84	1665 ±270
	100	9	373 ±42	292 ±66	209 ±62	184 ±85	139 ±88	105 ±106	1302 ±277
8 週時	0	12	394 ±44	304 ±85	263 ±68	250 ±79	249 ±79	193 ±103	1652 ±360
	10	12	405 ±52	311 ±97	266 ±111	241 ±129	262 ±101	225 ±104	1710 ±532
	50	12	400 ±49	295 ±64	265 ±59	230 ±50	236 ±75	237 ±107	1663 ±269
	100	9	356 ±63	236 ±46	230 ±43	204 ±80	164 ±97	146 ±122	1337 ±333
13 週時	0	12	419 ±65	287 ±53	265 ±88	245 ±78	185 ±79	245 ±118	1646 ±416
	10	12	422 ±30	331 ±80	310 ±91	254 ±106	249 ±84	203 ±81	1769 ±334
	50	12	379 ±44	284 ±53	239 ±53	200 ±42	223 ±44	182 ±89	1506 ±239
	100	9	339 ±48*	240 ±48	237 ±45	154 ±53*	142 ±82	161 ±89	1274 ±208

平均±標準偏差

\* : p<0.05 (Kruskal-Wallis 検定と Dunn 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

肉眼的病理検査；各群から無作為に選抜した6匹ずつの動物を対象とした。

検体投与に関連する肉眼的病変は観察されなかった。

病理組織学的検査；最終神経行動学的試験終了後、各群雌雄各6匹を *in situ* 灌流法によって屠殺し、肉眼的病理検査を行った。全群の神経系および筋肉組織試料を保存し、対照群および高用量群(雄では200ppm、雌では100ppm)については、組織標本作製、神経病理学的影響を評価した。対象とした組織を以下に示す。なお、低用量群(10ppm)および中用量群(雄では100ppm、雌では50ppm)の組織も保存したが、検査は行わなかった。

脳(前脳、大脳、中脳、橋、延髄、小脳)、脊髓(頸部および腰部)、坐骨神経、脛骨神経、ガッセル神経節、頸部及び腰部の背根神経線維および神経節、頸部および腰部の腹根神経線維および腓腹筋

脳、脊髓および骨格筋の粗大切片はパラフィンに包埋し、厚さ約5 $\mu$ mの切片を作製し、ヘマトキシリンおよびエオジン(HE)で染色した。さらに脳および脊髓粗大切片は同様に別の切片を作製し、ルクソール・ファースト・ブルーおよび過ヨウ素酸シッフ(LFB/PAS)で染色した。坐骨および脛骨神経、ガッセル神経節、背部神経根線維および神経節、および腹部神経根線維の粗大切片はグリコール・メタアクリレートに包埋し、厚さ約3 $\mu$ mの切片を作製し、ヘマトキシリンおよびエオジンで染色した。

検体投与に関連する組織学的病変は観察されなかった。

認められた病理組織学的変化は、特定の部位の1または2本の神経線維に偶発的に認められた軽微な変化(軸索/ミエリンの変性)であった。高用量群(100または200ppm)で認められた変化の特徴および強さは対照群で認められた変化と基本的に同じであり、ラットでは自然発生的に認められる変化であった。したがって、この試験で認められた病理組織学的変化は、検体に関連した変化ではないと判断した。

以上の結果、雄の100ppm以上の群ならびに雌の50ppm以上の群において、体重、体重増加量、摂餌量および食餌効率の減少が認められたことから、本試験における一般毒性の無毒性量は雌雄とも10ppm(雄で0.569 mg/kg/日、雌で0.685 mg/kg/日)と考えられた。一方で、90日間反復経口投与毒性試験(毒⑧)において、雄では50ppm、雌では25ppmを加えた投与量で試験が実施され、無毒性量は雄で100ppm、雌で25ppmと判断された。反復経口投与神経毒性試験における一般毒性については、これら2試験の結果を併せて判断し、無毒性量として雄で50ppm(3.09 mg/kg/日)、雌で25ppm(2.13 mg/kg/日)を提示する。なお、神経毒性の無毒性量は雄で200ppm(11.9 mg/kg/日)、雌で100ppm(6.09 mg/kg/日)と判断される。

(7) 催奇形性

ラットを用いた催奇形性試験

(資料 毒⑩)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体純度： % (S 体/R 体=79/21)

供試動物：Cr1:CD(SD)BR 妊娠ラット、約 10 週齢、1 群 25 匹

投与期間：妊娠 6 日目～20 日目\*の 15 日間、交配開始；1997 年 2 月 2 日

(\*申請者注；試験報告書では膣栓が認められた日を妊娠 1 日目としているが、本概要書では農産第 8147 号の指針に従い、膣栓が認められた日を妊娠 0 日目とした。)

投与方法：検体をポリエチレングリコール(PEG)に溶解し、0、0.5、1.0、2.0 および 4.0mg/kg の用量で妊娠 6 日目～20 日目までの 15 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群の動物には PEG のみを同様に投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目：

母動物；一般状態および生死を毎日観察した。体重および摂餌量は妊娠 0、6、8、10、12、14、16、18、20 および 21 日に測定した。妊娠 21 日目に動物を二酸化炭素を吸入させて窒息死させ、腹腔内および腹腔内の臓器を肉眼的に検査した。子宮と卵巣を摘出し、子宮重量、子宮内の生存胎児数、死亡胎児数および胎盤重量、卵巣の黄体数を計測した。また、妊娠動物数および全胚吸収動物数を把握するため、妊娠していないとみられた動物の子宮を切開して、早期吸収胚の有無を検査した。

生存胎児；体重を測定し、性別および外表異常を検査した。各腹の最初の児動物から 1 匹おきに断頭し、内臓検査を行なった。腎の発育遅延は Woo および Hoar の手法を用いて分類した。頭部はブアン液に固定して検査した。残りの胎児はペントパービタルナトリウムの腹腔内注射により屠殺した。胎児は全てエタノールで固定し、内臓を除去して 1%水酸化カリウム水溶液で透徹した後、アリザリン赤で染色し、骨格異常について検査した。

結 果：試験結果の概要を表にまとめた。

母動物；

一般状態：1.0 mg/kg 以上の検体投与群において脱毛の発生頻度が増加し、4.0 および 2.0 mg/kg 群においては有意差が認められた（申請者注：Fisher の直接確率計算法では有意差は認められなかった）。この所見について個体別データを精査した結果、毛づくろいや身づくろいに起因することが示唆され、脱毛が認められた部位は特定できなかった。また他の毒性試験において検体の皮膚に対する毒性は認められていないことから、この所見は有害な毒性影響ではないと判断された。

死亡率：4.0 mg/kg 群において、1 例が妊娠 17 日目に死亡し、他の 1 例は妊娠 15 日目に切迫屠殺された。死亡した動物には挿管による外傷が、切迫屠殺した動物には両側性水腎症が認められた。これらの所見は投与に関連しないと考えられた。2.0 mg/kg 以下の群では死亡例は認められなかった。

体重および体重変化：4.0 mg/kg 群において妊娠 6 日目を以降に体重増加抑制が認められた。2.0 mg/kg 以下の群では体重への影響は認められなかった。

摂餌量：4.0 mg/kg 群において妊娠 6 日目を以降に平均摂餌量の有意な減少が認められた。2.0 mg/kg 群では妊娠 6～8 日目に摂餌量の減少に有意差が認められたが、減少の程度が小さく、母動物に対する毒性も認められなかったことから、生物学的に意義のあるものとは考えられなかった。0.5 および 1.0 mg/kg 群では摂餌量への影響は認められなかった。

肉眼的病理検査：妊娠 15 日目に切迫屠殺した 4.0 mg/kg 群ラット 1 例に両側性水腎症が認められた以外には、すべての群において投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

繁殖能に対する影響：早産動物数、全胚吸収動物数、着床数、生存胎児数および性比に投与に関連した影響は認められなかった。

胎児動物；

死亡率：死亡率に投与に関連した影響は認められなかった。

体重：4.0 mg/kg 群胎児の平均体重に有意差を伴った低下が認められた。その他の投与群においては影響が認められなかった。

奇形および変異の発生率：奇形および変異に分類した所見について、それらの発生頻度に投与に関連した増加は認められなかった。4.0 mg/kg 群において、22 腹中 2 腹の胎児各 1 例（胎児 303 例中 2 例）において、発育遅延による影響とみられる波状肋骨が観察された。この所見の発現頻度は、対照群と比較すると統計学的有意差が認められたが、次頁後段に示した歴史的背景データの範囲内であり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

以上の結果、4.0 mg/kg 群の母動物および胎児の体重増加に影響が認められたことから母動物および胎児に対する無毒性量は、いずれも 2.0 mg/kg であると判断される。また、最高投与量の 4.0 mg/kg 群においても胎児動物に対する催奇形性は認められなかった。

結果の概要

投与群(mg/kg/日)		0	0.5	1.0	2.0	4.0	
1群当りの動物数		25	25	25	25	25	
母動物	一般状態 <sup>1)</sup>						
	脱毛(所見動物数)	4	6	9	10* <sup>2)</sup>	10* <sup>2)</sup>	
	体重変化(g, 妊娠6~21日)	125.4	122.8	125.7	119.3	83.2*	
	摂餌量(g/day, 妊娠6~21日, %対照群)	—	96	98	97	82*	
	死亡動物数	0	0	0	0	2	
	妊娠動物数	25	25	24	25	23	
	早産動物数	0	0	0	0	0	
	全胚吸収動物数	0	0	0	0	0	
	着床所見	腹数	25	25	21	25	22
		黄体数/腹	15.0	14.5	15.6	15.3	15.0
		着床数/腹	14.5	14.0	14.3	14.5	13.9
		早期吸収胚数/腹	0.2	0.2	0.5	0.4	0.1
		後期吸収胚数/腹	0	0	0.1	0	0
生存胎児数/腹		14.3	13.7	13.7	14.1	13.8	
死亡胎児数/腹		0	0	0	0	0	
胎児動物	平均体重	5.12	5.10	5.20	5.01	4.79*	
	性比(雄/総胎児数)	0.52	0.48	0.54	0.50	0.55	
	外表異常	検査胎児数	357	343	329	352	303
		異常が認められた胎児数	0	0	0	0	0
	内臓	検査胎児数	187	180	173	183	156
		異常が認められた胎児数	0	0	0	0	0
	頭部	検査胎児数	187	180	173	183	156
		頭部の膨張	0	0	0	1	0
		眼の欠損	0	0	0	0	1
		小眼球	0	0	1	0	1
	骨格異常	検査胎児数	357	343	329	352	303
		異常が認められた胎児数	0	0	0	0	0
	異常が認められた胎児総数		0	0	1	1	2

1) 妊娠6日日以降対照区と比較して統計学的に有意差が認められた症状を記載

2) 申請者注: Fisherの直接確率計算法では有意差なし

統計学的手法:

母動物の体重, 体重増加量, 摂餌量: 線形対比

一般状態, 妊娠動物数, 死亡動物数, 早産動物数, 全胚吸収動物数: Cochran-Armitage検定

生存胎児数, 死亡胎児数, 吸収胚数, 着床数, 黄体数, 異常胎児発生頻度: Jonckheere検定

胎児体重, 性比: 最小二乗線形対比

\*:  $P \leq 0.05$



結果の概要(続き)

投与群			0	0.5	1.0	2.0	4.0		
胎児動物	変異	外表異常	検査胎児数	357	343	329	352	303	
			異常が認められた胎児数	0	0	0	0	0	
		内臓	検査胎児数	188	180	173	183	156	
			異常が認められた胎児数	0	0	0	0	0	
		頭部	検査胎児数	187	180	173	183	156	
			異常が認められた胎児数	0	0	0	0	0	
		骨格異常	検査胎児数	357	343	329	352	303	
	肋骨(頸の発育不全)		6	7	6	13	6		
	異常が認められた胎児総数			6	7	6	13	6	
	胎児動物	発育遅延	外表異常	検査胎児数	357	343	329	352	303
				異常が認められた胎児数	0	0	0	0	0
			内臓	検査胎児数	188	180	173	183	156
				動脈管の開放	0	0	0	0	1
				腎臓：小乳頭(サイズ1)	5	2	1	3	0
腎臓：小乳頭(サイズ2)				17	20	16	23	10	
腎臓：乳頭(サイズ3)			36	35	21	29	17		
頭部		検査胎児数	187	180	173	183	156		
		異常が認められた胎児数	0	0	0	0	0		
骨格異常		検査胎児数	357	343	329	352	303		
		骨盤化骨遅延	0	1	0	0	0		
		波状肋骨	0	0	0	1	2*		
		頭蓋骨化骨遅延	4	13	8	5	19		
		胸骨分節化骨遅延	14	1	4	8	15		
椎骨化骨遅延	93	112	109	122	107				
発育遅延が認められた胎児総数			149	162	142	162	140		

\*:  $P \leq 0.05$

統計学的手法 異常胎児の発生頻度：Jonckheere の検定

ラット催奇形性試験の無処理対照群における波状肋骨の頻度(試験実施機関の背景データ)

試験数	報告年	検査胎児数/腹数	波状肋骨の所見胎児数/腹数
29	1984-1991	187~377/16~24	0~10/0~7
15*	1991-1996	299~406/19~25	0~8/0~2
26	1997-2004	139~377/20~25	0~5/0~1
計 70	1984-2004	139~406/16~25	0~10/0~7

\*: 本試験報告書において背景データとして引用された試験

(8) 変異原性

① 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 毒⑩)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1997年[GLP対応]

検体純度： % (S体/R体=79/21)

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA97a, TA98株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA/pKM101) 株を用い、ラットの肝臓から調整した代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、10～5000  $\mu$ g/プレートの範囲の8濃度で実施した。試験は3連で2回行った。陽性対照として2-アミノアントラセン、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191 アクリジンおよびメチルメタンスルホネートを用いた。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

2回の試験において、検体は代謝活性化系 (S9 mix) の有無にかかわらず、いずれの用量および菌株でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた2-アミノアントラセン、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191 アクリジンおよびメチルメタンスルホネートでは、全ての菌株で明らかな復帰変異コロニーの増加を示した。

以上の結果より、検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さないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

<一回目試験>

薬物および 濃度(μg/plate)		S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA*	TA97a	TA98	
対照(DMSO)	0	-	123	13	188	96	35	
検体	10	-	129	12	244	114	31	
	50	-	121	9	237	109	36	
	100	-	122	13	259	93	36	
	250	-	121	14	236	110	30	
	500	-	136	11	185	123	41	
	1000	-	133	17	242	114	37	
	2500	-	131	15	198	125	33	
	5000	-	130	14	230	104	36	
対照(DMSO)	0	+	139	10	196	113	34	
検体	10	+	114	10	272	129	29	
	50	+	101	9	249	131	33	
	100	+	146	10	277	107	36	
	250	+	132	9	252	135	35	
	500	+	120	11	274	156	37	
	1000	+	139	11	210	141	32	
	2500	+	129	13	202	129	33	
	5000	+	129	12	239	136	39	
陽性 対照	2AA	**	+	1340	246	1537	1231	1907
	2NF	25	-					1334
	NAAZ	2	-	560	450			
	ICR-191	2	-				1361	
	MMS	1000	-			1531		

表中の値は3枚の平均値

2AA : 2-アミノアントラセン、2NF : 2-ニトロフルオレン、  
NAAZ : アジ化ナトリウム、ICR-191 : ICR-191 アクリジン  
MMS : メチルメタンサルホネート

\* : WP2uvrA(pKM101)

\*\* : 用量は TA100 および TA97a: 1μg/plate、TA1535 および TA98: 2 μg/plate、  
WPuvrA(pR101):250μg/plate

<二回目試験>

薬物および 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )		S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA*	TA97a	TA98	
対照 (DMSO)	0	-	175	12	146	87	29	
検体	100	-	138	11	146	78	41	
	250	-	163	13	165	80	32	
	500	-	163	17	178	79	33	
	1000	-	167	12	178	91	31	
	2500	-	170	12	170	90	35	
	5000	-	184	15	184	97	34	
対照 (DMSO)	0	+	153	7	163	102	36	
検体	100	+	136	12	175	97	33	
	250	+	151	13	167	87	32	
	500	+	145	15	157	101	40	
	1000	+	142	14	161	102	29	
	2500	+	154	12	162	105	36	
	5000	+	166	18	164	104	42	
陽性 対照	2AA	**	+	2015	392	2039	625	1876
	2NF	25	-					1203
	NAAZ	2	-	1498	440			
	ICR-191	2	-				1306	
	MMS	1000	-			2290		

表中の値は3枚の平均値

2AA : 2-アミノアントラセン    2NF : 2-ニトロフルオレン  
 NAAZ : アジ化ナトリウム    ICR-191 : ICR-191 アクリジン  
 MMS : メチルメタンサルホネート

\* : WP2uvrA(pKM101)

\*\* : 用量は TA100 および TA97a:  $1\mu\text{g}/\text{plate}$ 、TA1535 および TA98:  $2\mu\text{g}/\text{plate}$ 、  
 WPuvrA(pKM101):  $25\mu\text{g}/\text{plate}$

②ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 毒⑫)

試験機関：マイクロバイオン・カルアツシエツ Inc.  
報告書作成年：1996年[GLP 対応]

検体純度： % (S 体/R 体=79/21)

試験方法：ヒト末梢血リンパ球 (HPBL) を用い、ラットの肝臓から調整した代謝活性化系 (S9mix) の存在下および非存在下で有糸分裂中期像を観察することにより、染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。試験は 2 回行い、1 回目試験では 15.7、31.3、62.5、125、250、500、750 および 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の 8 用量、2 回目試験では 125、250、500、750 および 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の 5 用量とした。陽性対照にはマイトマイシン C (MMC) およびシクロホスファミド (CP) を用いた。

用量設定根拠；

試験結果：結果を次表に示した。

代謝活性化系の有無にかかわらず、染色体異常を示す細胞数の増加は認められなかった。また、倍数性細胞の増加も認められなかった。一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (MMC) およびシクロホスファミド (CP) は染色体異常を有意に増加させた。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性を有さないものと判断される。

<一回目試験>

薬物	濃度 ( $\mu$ g/ml)	暴露 時間	標本 作成 時間	有糸 分裂 指数	観察 細胞 数	S-9 Mix の有無	染色体異常を有する細胞数						異常 細胞 (%)	細胞 当たり 平均 異常数
							染色分体型			染色体型				
							ギャ ップ	切 断	交 換	切 断	二 動 原 体	環 化		
無処理	—	4	24	4.1	200	— <sup>4)</sup>	2	0	0	0	0	0	0.0	0.000
溶媒対照 (DMSO) <sup>1)</sup>	—	4	24	3.9	200	—	1	2	2	0	0	0	1.5	0.020
検体	250	4	24	1.9	200	—	0	2	0	0	1	0	1.5	0.015
	500	4	24	1.1	200	—	0	4	1	2	0	0	1.5	0.035
	750	4	24	0.9	200	—	0	0	0	0	0	0	0.0	0.000
	1000	4	24	0.7	200	—	0	0	0	0	0	0	0.0	0.000
MMC <sup>2)</sup>	0.25	4	24	2.7	200	—	5	21	13	1	1	0	15.0**	0.180
無処理	—	4	24	3.1	200	+ <sup>5)</sup>	0	0	0	0	0	0	0.0	0.000
溶媒対照 (DMSO)	—	4	24	3.4	200	+	0	0	0	0	0	0	0.0	0.000
検体	250	4	24	1.0	200	+	0	0	1	0	0	0	0.5	0.005
	500	4	24	0.5	200	+	0	0	1	0	0	0	0.5	0.005
	750	4	24	0.7	200	+	0	0	1	0	0	0	0.5	0.005
	1000	4	24	0.8	200	+	0	2	0	4	0	0	1.5	0.030
CP <sup>3)</sup>	25	4	24	0.4	200	+	6	55	10	2	2	0	25.5**	0.345

注) 15.7、31.3、62.5 および 125  $\mu$ g/kg 用量群においても試験を実施したが、顕微鏡観察は要求されなかった。

\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $< 0.01$  (Fisher の直接法)

DMSO<sup>1)</sup>: ジメチルスルホキシド、MMC<sup>2)</sup>: マイトマイシンC

CP<sup>3)</sup>: シクロホスファミド

—<sup>4)</sup>: S-9 mix非存在下、+<sup>5)</sup>: S-9 mix存在下

<二回日試験>

薬物	濃度 ( $\mu R/ml$ )	暴露 時間	標本 作成 時間	有糸 分裂 指数	観察 細胞 数	S-9 Mix の 有無	染色体異常を有する細胞数						異常 細胞 (%)		細胞 当たり 平均 異常数
							染色分体型			染色体型			倍数体	構造	
							ギョ ッ*	切断	交換	切断	二動 原体	環化			
無処理	—	4	24	5.9	200	— <sup>4)</sup>	0	0	0	0	0	0		0.0	0.000
溶媒対照 (DMSO) <sup>1)</sup>	—	4	24	4.0	200	—	0	0	0	0	0	0		0.0	0.000
検体	250	4	24	3.3	200	—	2	0	2	1	1	0		2.0	0.020
	500	4	24	1.8	200	—	0	1	1	1	0	0		1.5	0.015
	750	4	24	1.2	200	—	0	0	0	0	1	0		0.5	0.005
	1000	4	24	1.1	200	—	0	0	0	0	0	0		0.0	0.000
MMC <sup>2)</sup>	0.25	4	24	2.6	200	—	5	49	23	0	1	0		25.0**	0.365
無処理	—	4	48	4.7	200	—	0	0	0	0	0	0	1.0	0.0	0.000
溶媒対照 (DMSO)	—	4	48	6.2	200	—	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0	0.000
検体	250	4	48	4.2	200	—	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.000
	500	4	48	3.0	200	—	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0	0.000
	750	4	48	1.1	200	—	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0	0.000
	1000	4	48	0.6	200	—	1	1	0	0	0	0	0.0	0.5	0.005
MMC	0.25	4	48	3.0	200	—	0	11	3	0	1	0	0.5	6.5**	0.075
無処理	—	4	24	4.1	200	+ <sup>5)</sup>	0	0	0	0	0	0		0.0	0.000
溶媒対照 (DMSO)	—	4	24	3.0	200	+	1	0	0	0	0	0		0.0	0.000
検体	250	4	24	1.1	200	+	0	1	0	0	0	0		0.5	0.005
	500	4	24	1.3	200	+	1	0	0	0	0	0		0.0	0.000
	750	4	24	0.7	200	+	0	3	0	0	0	0		1.5	0.015
	1000	4	24	0.3	200	+	2	0	0	0	0	0		0.0	0.000
CP <sup>3)</sup>	25	4	24	0.8	200	+	2	29	13	0	0	0		14.0**	0.210
無処理	—	4	48	9.1	200	+	5	3	0	2	0	0	0.0	2.0	0.025
溶媒対照 (DMSO)	—	4	48	10.0	200	+	3	1	0	0	0	0	0.5	0.5	0.005
検体	250	4	48	1.1	200	+	1	2	0	0	0	0	0.0	1.0	0.010
	500	4	48	1.3	200	+	4	0	0	4	0	0	0.5	1.6	0.020
	750	4	48	2.2	200	+	1	0	0	3	0	0	1.0	1.0	0.015
	1000	4	48	1.7	200	+	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0	0.000
CP	25	4	48	3.4	200	+	12	14	7	0	1	0	2.5*	14.5**	0.160

注) 125  $\mu g/kg$  用量群においても試験を実施したが、顕微鏡観察は要求されなかった。

\*\* : <0.01 (Fisher の直接法)

DMSO<sup>1)</sup> : ジメチルスルホキシド、MMC<sup>2)</sup> : マイトマイシンC

CP<sup>3)</sup> : シクロホスファミド

—<sup>4)</sup> : S-9 mix非存在下、+<sup>5)</sup> : S-9 mix存在下

③マウスを用いた小核試験

(資料 毒⑬)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1997年[GLP対応]

検体純度： % (S体/R体=79/21)

供試動物：Crl:CD-1(ICR)BR マウス、約7週齢、一群雌雄各6匹(対照群は各5匹)  
体重：雄 27.1~36.7g、雌 21.8~27.5g

試験方法：検体をコーン油に懸濁し、雄は4000および3000mg/kg、雌は2000および1000 mg/kgの用量で単回経口投与した。投与24、48および72時間後に屠殺し、骨髓塗抹標本作製した。陽性対照群にはシクロホスファミド(40mg/kg)を同様に投与した。1匹当たり2000個の多染性赤血球について、小核の出現頻度を記録した。4000 mg/kg群雄および2000 mg/kg群雌は投与24、48および72時間後に、3000 mg/kg群雄および1000 mg/kg群雌は投与24時間後に屠殺して、小核の出現頻度を検査した。

用量設定根拠；

試験結果：骨髓標本の観察結果を次表に示した。

投与24時間後、3000 mg/kg群雄に1例の死亡が認められた。検体投与群の雌雄ともに、多染性赤血球の有意な増加は認められなかった。陽性対照群では雌雄ともに多染性赤血球の出現頻度に統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において、検体はマウスの骨髓細胞中に小核の増加を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性別	観察 動物数	MNPCE 平均値 (%)	PCE 平均値 (%)	PCE/NCE 平均値 (%)
24	陰性対照 (コーン油)	—	雄	5	0.25	45.8	0.86
			雌	5	0.17	49.0	0.97
	検体	1000	雌	5	0.05	57.8	1.29
				5	0.11	49.3	1.25
			雄	5	0.02	45.7	0.85
				5	0.38	40.6	0.75
陽性対照 (シクロホスファミド)	40	雄	5	2.00*	46.1	0.88	
		雌	5	1.99*	50.3	1.02	
48	陰性対照 (コーン油)	—	雄	5	0.29	48.8	0.99
			雌	5	0.08	54.9	1.27
	検体	2000	雌	5	0.13	52.3	1.14
			雄	5	0.51	40.0	0.70
72	陰性対照 (コーン油)	—	雄	5	0.16	49.1	1.00
			雌	4	0.05	62.3	1.70
	検体	2000	雌	5	0.11	58.2	1.49
			雄	5	0.20	40.4	0.76

\*分散分析  $\alpha = 0.05$

MNPCE : 小核を有する多染性赤血球

PCE : 多染性赤血球      NCE : 正染性赤血球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

④

(資料 毒④)

試験実施機関：

報告書作成年：

検体純度： % (S 体/R 体 = 79/21)

試験方法：

用量設定根拠：

試験結果：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

⑤

(資料 毒⑤)

試験機関：  
報告書作成年：

検体純度： % (S体/R体=79/21)

試験方法：

用量設定根拠；

試験結果：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



## 2. 製剤

### (1) 急性毒性

#### ① 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製毒①)

試験機関：(財)残留農薬研究所  
報告書作成年：2003年[GLP対応]

検体純度：インドキサカルブ 5.0%水和剤

供試動物：Fischer系ラット(F334/DuCrj) 9週齢、一群雌各3匹、体重115~125g

観察期間：14日間

投与方法：検体を注射用水に懸濁し、投与前日の夕方から絶食させたラットに20ml/kgの投与容量で単回経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与7および14日後に測定した。死亡ラットおよび試験終了時の全生存ラットについて組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♀：2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) GSH カテゴリー	♀：2000mg/kg以上 カテゴリー5(>2000mg/kg)
死亡開始時間 および終了時間	投与後6日
症状発現および 消失時間	投与4時間後から6日日まで

投与1回目(2000mg/kg, ステップ1)では投与6日後に1例の死亡が認められた。

2回目の投与(2000mg/kg, ステップ2)では死亡は認められなかった。

臨床症状として、腹臥位、円背位、起立不能、昏迷、鎮静、よろめき歩行、はいずり歩行、呼吸緩徐、体温下降、口周囲部及び外陰部被毛の汚れ等が認められた。

体重は7日後の測定で1例に体重の低下が認められたが、投与14日後では全動物において投与前の値と比べて増加していた。

死亡動物の解剖所見として、肺の赤色あるいは黒色斑散在、胸腺の赤色あるいは黒色斑散在、腺胃部の赤色あるいは黒色斑散在、口周囲部及び外陰部被毛の汚れが認められた。これらの所見は急性経口毒性試験における死亡動物においてしばしば認められる所見であり、本検体投与に直接起因すると思われる異常は認められなかった。

②急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製毒②)

試験機関：(財)残留農薬研究所  
報告書作成年：2003年[GLP対応]

検体純度：インドキサカルブ 5.0%水和剤

供試動物：Fischer系ラット(F334/DuCrj) 9週齢、一群雌雄各5匹、  
体重；雄193～201g、雌129～134g

観察期間：14日間

投与方法：脱イオン水で湿らせたパッドの上に検体を均一にのせ、刈毛した背部皮膚に当て閉塞貼付した。24時間後に貼付物を除去し、適用部位の残存検体を微温湯で洗浄した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。検体投与前、投与7および14日後に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の生存動物は屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀：2000mg/kg
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀：>2000mg/kg
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 消失時間	発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀：2000mg/kg

死亡および臨床症状は認められなかった。体重は投与後7及び14日後において投与前と比較して全動物において増加していた。剖検所見でも異常は認められなかった。



(2) 皮膚および眼に対する刺激性

① 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製毒③)

試験機関：(財)残留農薬研究所  
報告書作成年：2003年[GLP対応]

検体純度：インドキサカルブ 5.0%水和剤

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、11週齢、雌3匹、体重；2195～2483g

観察期間：3日間

投与方法：微粉末化した検体0.5gを、剪毛・剃毛した背部皮膚(約6cm<sup>2</sup>)に直接適用後、脱イオン水0.5mLで湿らせたガーゼパッチを当て半閉塞貼付した。4時間後に貼付物を除去し、処理部位の残存検体を脱イオン水で洗浄した。

観察項目：検体除去1、24、48および72時間後に適用部位の刺激性変化を観察し、農林水産省の指針に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点*	暴露後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑及び痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0

注) 表の点数は3匹の平均値 \*：判定基準の最高評点

観察期間中に刺激性の変化は観察されなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性を有さないものと判断される。

②眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製毒④)

試験機関：(財)残留農薬研究所  
報告書作成年：2003年[GLP対応]

検体純度：インドキサカルブ 5.0%水和剤

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、11週齢、一群雌6匹(非洗眼・洗眼区各3匹)、  
体重 2209～2464g

投与方法：微粉末化した検体 0.1g を左眼の結膜囊内に適用した。右眼は無処置対照眼とした。洗眼群は適用 30 秒後に微温湯にて 30 秒間洗浄した。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に眼の損傷および臨床症状を観察した。角膜、虹彩及び結膜に対する刺激性変化はスリットランプを用いて観察した。採点は農林水産省の指針に従った。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目		最高点	投与時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	0	0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	0	0	0
		浮腫	4	0.7	0	0	0

非洗眼群及び洗眼群ともに、角膜及び虹彩において刺激性変化は認められなかった。結膜においては投与 1 時間後に刺激性変化が認められたが、その程度は軽度であり投与 24 時間後までに消失した。投与 30 秒後の洗眼に明確な効果は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対してごく軽度の刺激性があると判断される。

(3)皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製毒⑤)

試験機関：(財)残留農薬研究所  
報告書作成年：2003年[GLP対応]

検体純度：インドキサカルブ 5.0%水和剤

供試動物：ハートレイ系モルモット雌、6週齢、検体投与群 20匹、体重 343~420g

観察期間：48時間

試験操作：Buehler法

投与量設定根拠；

感作経皮貼付；

投与前日に動物の左肩甲部を剪毛・剃毛し投与区(2×2cm)を設けた。A群には検体の50%脱イオン懸濁溶液、B群には脱イオン水のみ、C群には陽性対照として1%DNCBエタノール溶液(W/V)、D群には80%エタノール各0.2mlをリント布パッチ(2×2cm)に滴下し、投与区に当てて閉塞貼付した。各群とも6時間後に貼付物を除去した。

第1回感作経皮貼付から7日後に第2回目を、14日後に第3回目の感作経皮貼付を行った。各群とも第1回目と同じ部位に同じ処理を行った。

惹起経皮貼付；

第1回の感作経皮貼付から28日後に行った。投与前日に動物の左右腹部(各2×2cm)を剪毛・剃毛した。A及びB群には検体の50%脱イオン懸濁溶液、陽性対照のC及びD群には0.1%DNCBアセトン溶液各0.2mlをリント布に滴下し、左側投与区に当てて閉塞貼付した。

A及びB群の右側投与区には脱イオン水を、C及びD群の右側投与区にはアセトン0.2mlをリント布に滴下し閉塞貼付した。各群とも6時間後に貼付物を除去した。

観察項目：惹起24および48時間後に投与部位の観察を行った。皮膚反応は以下の基準に従い採点した。

皮膚反応	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度びまん性の紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

皮膚感作率の算出：各動物において惹起経皮貼付除去後 24 及び 48 時間の観察時に採点された点数のうち最高点をその動物の評点とした。検体投与群及び陽性対照群においてそれぞれの陰性対照群に認められた最高評点より高い値の評点(但し評点 1 以上)を示した動物を感作陽性とした。

感作率は(感作陽性動物数/供試動物数)×100 として算出した。

得られた皮膚感作率を以下に示す基準に当てはめ、皮膚感作性を評価した。

感作率(%)	区分	程度
0~8	I	微弱
9~28	II	軽度
29~64	III	中程度
65~80	IV	重度
81~100	V	極度

結果：各観察時間における観察結果を下表に示す。

	群		観察時間	感作反応動物数/供試動物数				感作陽性率(%)
	感作	惹起		皮膚感作評点				
				0	1	2	3	
検体	検体 50% 脱イオン懸濁液	検体 50% 脱イオン懸濁液	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0
			48	20/20	0/20	0/20	0/20	0
	溶媒 (脱イオン水)	検体 50% 脱イオン懸濁液	24	10/10	0/10	0/10	0/10	0
			48	10/10	0/10	0/10	0/10	0
陽性 対照 群	1%DNCB エタノール溶液	0.1%DNCB アセトン溶液	24	0/10	3/10	7/10	0/10	100
			48	1/10	3/10	6/10	0/10	90
	溶媒 (80%エタノール)	アセトン	24	5/5	0/5	0/5	0/5	0
			48	5/5	0/5	0/5	0/5	0

検体投与群では全動物が評点 0 であった。検体投与群の陰性対照群においても全動物の評点が 0 であったため、検体投与群における感作陽性の評点基準を 1 (散在性の軽度の紅斑) 以上とした。その結果、検体の皮膚感作率は 0% であった。陽性対照群の皮膚感作率は 100% であった。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

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
代① (GLP)	動物体内運命	ラット Cr1:CD (SD)系 MP062 (IND 標識体)	単回強制経口投与 (5mg/kg)	<p>吸収・排泄</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血漿中<math>t_{C_{max}}</math>: 7.3~8 時間</li> <li>● 血漿中半減期: 39~49 時間</li> <li>● 投与 96 時間以内に大部分が排泄された。</li> </ul> <p>分布</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● インドキサカルブ MP (JW062) と比較して脂肪への残留が高かった。</li> <li>● 組織中の分布に性差は認められなかった。</li> </ul> <p>代謝</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 組織では、脂肪中に残留放射活性の %以上が、主にとして認められた。</li> <li>● 糞中には、主にが認められた。</li> <li>● 尿中には、が認められた。</li> </ul>	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997 年)	IX-8
-	植物体中運命	インドキサカルブ MP (JW062) を用いた試験成績で代替				
代② (GLP)	土壌中運命	Speyer2.2 土壌 (loam Sand) 12 カ月 MP062 (IND 標識体・TMP 標識体)	土壌中 最終濃度 0.5mg/kg 好気条件下	<p>減衰</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 半減期: 6 日</li> <li>● 90%減衰期: 21 日</li> </ul> <p>代謝</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 投与放射能の 9~19%が<math>CO_2</math>として回収された。</li> <li>● 投与放射能の約 60%が土壌有機物との結合性残留物として回収された。</li> </ul> <p>分解物</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 主にが認められた。</li> </ul>	ハンチントン ライオニス (2003 年)	IX-21

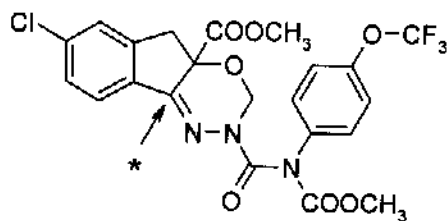
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

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
水① (GLP)	加水分解	緩衝液 MP062 (IND 標識体・ TMP 標識体)	0.1ppm	半減期	pH5: 607 日 pH7: 21.7 日 pH9: 0.25 日  ● 主に  が認められた。	リセルカ バイオサイエンス (2002年)	IX-30
			pH5 pH7 pH9	分解物			
水② (GLP)	水中光分解	緩衝液 MP062 (IND 標識体・ TMP 標識体)	0.1ppm	半減期	緩衝液(pH5): 人工光 3 日 太陽光 6.28 日 (東京、春)  ● 種々の分解物が認められ、CO <sub>2</sub> の発生も認められた。	リセルカ バイオサイエンス (2002年)	IX-35
			波長: 284~386nm 光度: 16.3W/m <sup>2</sup>	分解物			
-		自然水	インドキサカルブ MP (JW062) を用いた試験成績で代替				
土吸 ① (GLP)	土壌吸着	4 種類 土壌 KN128	-	-	K=28.78~72.58 (25°C) r=0.976~0.984 K <sub>oc</sub> =1375~4568 (25°C)	(財)日本食品 分析センター (2003年)	IX-41

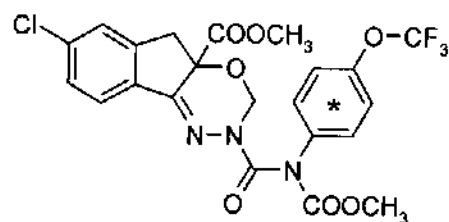
#### 標識位置

標識位置はインドキサカルブのインダノン環 1 位の炭素、またはトリフルオロメトキシフェニルの炭素(U)とした。

標識位置選定理由:



インダノン-1-<sup>14</sup>C  
IND 標識体



トリフルオロメトキシフェニル(U)-<sup>14</sup>C  
TMP 標識体

\* 標識位置

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
I	親化合物 ラセミ体 又は S体:R体 75:25	JW062 又は MP062	メチル=( <i>RS</i> )- <i>N</i> -[7-クロロ -2, 3, 4a, 5-テトラヒドロ-4a- (メトキシカルボニル)インデノ [1, 2- <i>c</i> ]=[1, 3, 4]オキサジアジン-2- イルカルボニル]-4'-(トリフルオロ メトキシ)=カルバニラート	
I-S	親化合物 ( <i>S</i> )-体 殺虫活性 異性体	KN128	メチル=( <i>S</i> )- <i>N</i> -[7-クロロ -2, 3, 4a, 5-テトラヒドロ-4a- (メトキシカルボニル)インデノ [1, 2- <i>e</i> ]=[1, 3, 4]オキサジアジン-2- イルカルボニル]-4'-(トリフルオロ メトキシ)=カルバニラート	
I-R	親化合物 ( <i>R</i> )-体 不活性 異性体	KN127	メチル=( <i>R</i> )- <i>N</i> -[7-クロロ -2, 3, 4a, 5-テトラヒドロ-4a- (メトキシカルボニル)インデノ [1, 2- <i>e</i> ]=[1, 3, 4]オキサジアジン-2- イルカルボニル]-4'-(トリフルオロ メトキシ)=カルバニラート	
II				
II-S				
II-R				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
III				
IV				
V				
VI				
VII				
VIII				
IX				
X				



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
XI				
XII				
XIII				
XIV				
XV				
XVI				
XVII				
XVIII				
XIX				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
XX				
XXI				
XXII				
XXIII				
XXIV				
XXV				
XXVI				
XXVII				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
XXVIII				
XXIX				
XXX				
XXXI				
XXXII				
XXXIII				
XXXIV				

## 1. 動物体内運命

### (1) ラット体内におけるインドキサカルブ (MP062) の代謝試験 (資料 代①)

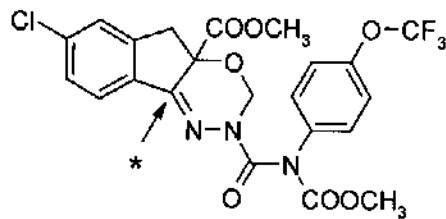
試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1997年

供試標識化合物：[インダノン-1-<sup>14</sup>C] DPX-MP062 (IND-MP062)

構造式：



化学名；メチル=(*RS*)-*N*-[7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-4a-(メトキシカルボニル)インデノ[1,2-*a*]=[1,3,4]オキサジアジン-2-イルカルボニル]-4'-(トリフルオロメトキシ)カルバニラート

比放射能； Ci/mg

放射化学的純度； % (S体/R体=74/26)

標識位置の設定理由；

供試動物；Cr1:CD(SD)BR系ラット 7~12週齢

体重；雄 187~202g 雌 170~182g

試験方法；

投与；IND-MP062 をポリエチレングリコールに溶解させ、5mg/kg を強制経口投与した。

用量設定根拠；

結 果：

吸収・排泄；

血中濃度推移

頰静脈にカニューレを挿入したラットに検体を5 mg/kg投与し、投与直前、投与後0.5、1、2、4、6、8、12、24時間および以後168時間後まで24時間ごとに全血を採取した。血漿および赤血球に分離し、これらの試料中の総<sup>14</sup>Cを測定した。各採取時期のデータを経時的に解析し、以下の薬理動態パラメータすなわち $C_{max}$ 、 $t_{Cmax}$ 、 $C_{max/2}$ 、 $t_{Cmax/2}$ 、半減期( $t_{1/2}$ )およびAUCを求めた。得られたデータを、IND-JW062を同量ラットに投与した場合と比較した。表1に血中濃度推移をまた表2に薬物動態パラメーターの比較を示す。また図1-1および1-2にIND-MP062を投与した場合の血漿及び赤血球中における放射能の濃度推移を示した。

表1 血中濃度推移の比較

投与後 時間(hr)	IND-MP062				IND-JW062			
	血漿(μg eq/g)		赤血球(μg eq/g)		血漿(μg eq/g)		赤血球(μg eq/g)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.60	1.03	0.30	0.43	0.92	1.31	0.39	0.53
1	0.79	1.17	0.42	0.71	1.28	1.90	0.74	1.06
2	1.23	1.51	0.65	0.89	1.62	1.96	0.80	1.28
4	2.00	2.33	0.91	1.10	1.92	2.49	0.82	1.16
6	2.24	2.82	1.04	1.31	—	—	—	—
8	2.24	2.68	1.02	1.38	2.24	2.80	0.98	1.30
12	1.93	2.16	0.98	1.12	2.28	2.14	1.01	1.18
24	1.13	1.37	0.69	0.85	1.13	1.49	0.73	0.86
48	0.53	0.70	0.44	0.54	0.45	0.77	0.46	0.57
72	0.27	0.44	0.30	0.36	0.27	0.52	0.31	0.40
96	0.15	0.30	0.23	0.29	0.16	0.37	0.24	0.31
120	0.10	0.22	0.19	0.24	0.10	0.26	0.20	0.23
144	0.06	0.16	0.17	0.18	0.06	0.19	0.16	0.19
168	0.04	0.11	0.14	0.15	0.04	0.15	0.14	0.15

—：この時間の分析なし

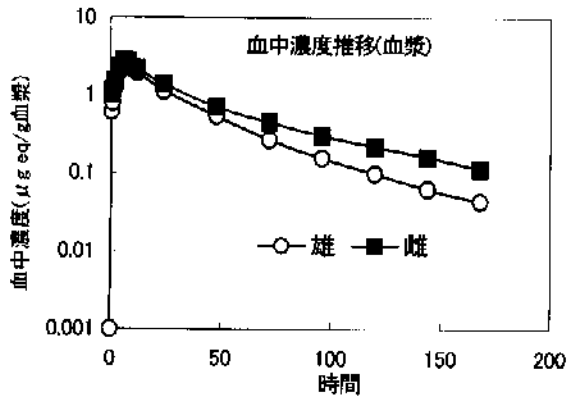


図 1-1 血中濃度推移(IND-MP062 標識体 血漿)

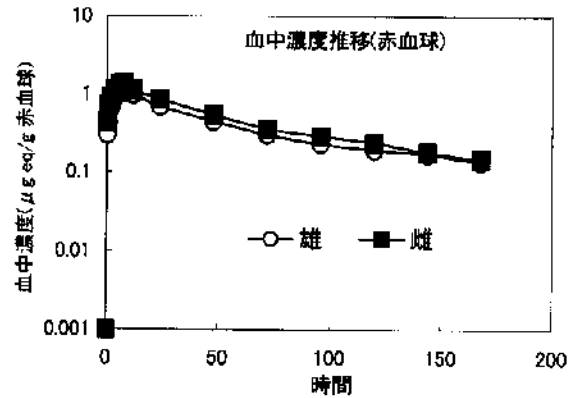


図 1-2 血中濃度推移(IND-MP062 標識体 赤血球)

表 2 薬物動態パラメーターの比較

薬理動態パラメーター	IND-MP062				IND-JW062			
	血漿		赤血球		血漿		赤血球	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$t_{1/2}$ (時間)	39	49	91	74	35	52	97	68
AUC( $\mu\text{g/g}\cdot\text{時間}$ )	83	117	80	91	80	135	82	94
$t_{C_{max}}$ (時間)	8.0	7.3	8.7	6.0	6.8	5.3	6.8	3.3
$t_{C_{max}/2}$ (時間)	25	27	35	33	24	24	38	32
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	2.3	2.9	1.1	1.4	2.4	3.0	1.1	1.5
$C_{max}/2$ ( $\mu\text{g/g}$ )	1.2	1.4	0.6	0.7	1.2	1.5	0.6	0.7

$t_{1/2}$  : 半減期

AUC : 濃度-時間曲線下面積

$t_{C_{max}}$  :  $C_{max}$ に達するまでの時間

$t_{C_{max}/2}$  :  $C_{max}/2$ に達するまでの時間

$C_{max}$  : 最高濃度

$C_{max}/2$  : 最高濃度の1/2濃度

血漿におけるIND-MP062の残留 $^{14}\text{C}$ の平均ピーク時間( $t_{C_{max}}$ )は雄(8時間)および雌(7.3時間)で同様であった。また1/2ピーク時間( $t_{C_{max}/2}$ )も極めて類似していた(雄:25時間、雌:27時間)。これらのデータから、吸収はいずれの性においてもほぼ同様であった。

血漿におけるIND-MP062の最終消失半減期は、雄ラットでは39時間であり、雌ラットでは49時間で、残留 $^{14}\text{C}$ の消失は雌の方が遅く変動的であった。

IND-MP062は血漿と比較して赤血球に停滞し、雄ラットでは、残留 $^{14}\text{C}$ の半減期は赤血球で91時間であり、血漿で39時間であった。

薬理動態パラメーターの平均値の比較において、IND-MP062およびIND-JW062に相違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デュポン株式会社にある。

### 物質収支

IND-MP062 および IND-JW062 をそれぞれラットに 5 mg/kg に投与した場合の物質収支および累積放射能排泄率を下表 3 および表 4 にそれぞれ示す。

表 3 物質収支(投与放射能に対する割合[%])

	IND-MP062		IND-JW062	
	雄	雌	雄	雌
尿	35	45	41	37
糞	47	33	44	44
組織	4.4	12.9	3.4	7.8
回収率 <sup>1)</sup>	90	95	95	94

1): ケージ洗液および残餌を含む(4%以下)

表 4 累積放射能排出率

投与後 時間 (hr)	IND-MP062						IND-JW062					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
8	8.8	1.2	10.0	11.1	0.09	11.2	13.4	0.96	14.4	12.5	1.1	13.6
24	25.7	20.2	45.9	31.3	8.4	42.7	29.7	20.6	50.3	26.4	14.2	40.6
48	30.4	38.3	68.7	40.0	23.5	63.5	34.8	37.2	72.0	31.7	33.8	65.5
72	31.9	41.9	73.8	42.2	27.1	69.3	36.8	40.8	77.6	33.8	38.6	72.4
96	33.1	43.7	76.8	43.4	29.4	72.8	38.3	42.2	80.5	35.1	40.4	75.5
120	33.7	44.9	78.6	44.2	30.9	75.1	39.3	43.3	82.6	35.9	41.6	77.6
144	34.2	45.9	80.1	44.8	32.1	76.9	40.1	44.1	84.2	36.6	42.9	79.5
168	34.6	46.6	81.2	45.3	33.3	78.6	40.7	44.8	85.5	37.3	44.3	81.6

全群において投与量の 90%以上が回収された(各群とも平均値)。IND-MP062 を投与した場合、168 時間後の組織における放射能の分布率は雄(4.4%)と比較して雌(12.9%)が高かった。また尿中排泄率も雌の方が高かった。IND-MP062 と IND-JW062 を比較した場合、雌の尿中および糞中に排泄された総残留<sup>14</sup>Cの排泄速度および排泄率はほぼ同様であった。また IND-JW062 を用いた予備試験の結果、呼気中への放射能の放出はほとんど認められなかった(投与量の 1%未満)。

組織中残留物(分布)

最終屠殺時(投与後 168 時間)の組織における残留放射能%(投与量に対する%)および総<sup>14</sup>C濃度を測定した。以下の組織を採取し、総残留<sup>14</sup>Cを測定した。得られたデータを、IND-JW062 を同量ラットに投与した場合の組織内分布率および組織内濃度データと比較した。結果を表 5-1 及び 5-2 に示した。

全血 副腎 皮膚 筋肉  
 血漿 腎臓 脾臓 骨(骨髄および骨髄以外の部分)  
 赤血球 心臓 脳 消化管およびその内容物  
 肝臓 肺 脂肪 カーカス 精巣 卵巣 子宮

表 5-1 組織内分布の比較(残留濃度  $\mu\text{g eq/g}$  組織)

試料採取時期 (投与後時間)	IND-MP062 (5 mg/kg)						投与量 IND-JW062 (5 mg/kg)					
	雄			雌			雄			雌		
	$t_{C_{max}}$	$t_{C_{max}/2}$	最終屠殺	$t_{C_{max}}$	$t_{C_{max}/2}$	最終屠殺	$t_{C_{max}}$	$t_{C_{max}/2}$	最終屠殺	$t_{C_{max}}$	$t_{C_{max}/2}$	最終屠殺
	6	24	168	6	24	168	6	24	168	6	24	168
血漿	—	—	0.04	—	—	0.10	2.83	1.50	0.08	3.46	2.56	0.11
赤血球	—	—	0.15	—	—	0.19	1.24	0.84	0.19	1.33	1.13	0.18
全血	—	—	0.04	—	—	0.05	1.95	1.10	0.14	2.40	1.76	0.13
副腎	—	—	0.29	—	—	1.63	1.16	0.53	0.21	2.08	1.23	0.56
骨	—	—	0.02	—	—	0.05	0.39	0.24	0.03	0.45	0.45	0.05
脳	—	—	0.05	—	—	0.10	1.00	0.47	0.03	1.39	0.68	0.05
カーカス	—	—	0.12	—	—	0.41	0.78	0.62	0.12	1.05	0.99	0.34
脂肪	—	—	1.25	—	—	6.47	3.55	4.92	0.87	8.19	7.66	3.16
消化管内容物	—	—	0.10	—	—	0.34	18.5	5.26	0.10	22.7	12.7	0.24
消化管	—	—	0.08	—	—	0.34	4.25	1.48	0.08	4.58	3.22	0.18
心臓	—	—	0.09	—	—	0.16	1.76	0.77	0.08	1.91	1.06	0.11
腎臓	—	—	0.15	—	—	0.29	3.45	1.44	0.14	4.74	2.02	0.24
肝臓	—	—	0.26	—	—	0.45	4.09	1.65	0.26	5.03	2.23	0.35
肺	—	—	0.13	—	—	0.29	1.90	0.87	0.13	2.26	1.43	0.19
骨髄	—	—	0.02	—	—	0.08	0.77	0.43	0.05	1.48	1.22	0.08
筋肉	—	—	0.03	—	—	0.10	0.40	0.26	0.02	0.48	0.40	0.04
皮膚	—	—	0.11	—	—	0.31	0.98	0.89	0.08	1.19	1.77	0.23
脾臓	—	—	0.04	—	—	0.10	0.73	0.35	0.05	0.99	0.54	0.08
精巣/卵巣	—	—	0.03	—	—	1.02	0.64	0.35	0.02	1.38	1.00	0.36
子宮 <sup>1)</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.89	0.86	0.13

— : 測定せず。

1) : IND-MP062 投与試験では、採取せずカーカスに含めた。



表 5-2 組織内分布の比較(投与放射能に対する割合[%])

試料採取時期 (投与後時間)	IND-MP062 (5 mg/kg)						IND-JW062 (5 mg/kg)					
	雄			雌			雄			雌		
	$t_{C_{max}}$	$t_{C_{max}/2}$	最終 屠殺	$t_{C_{max}}$	$t_{C_{max}/2}$	最終 屠殺	$t_{C_{max}}$	$t_{C_{max}/2}$	最終 屠殺	$t_{C_{max}}$	$t_{C_{max}/2}$	最終 屠殺
	6	24	168	6	24	168	6	24	168	6	24	168
全血	—	—	0.088	—	—	0.089	2.90	1.66	0.26	3.47	2.58	0.24
副腎	—	—	0.002	—	—	0.015	0.006	0.004	0.001	0.016	0.008	0.005
骨	—	—	0.036	—	—	0.090	0.61	0.38	0.056	0.67	0.69	0.093
脳	—	—	0.009	—	—	0.021	0.17	0.09	0.006	0.26	0.13	0.012
脂肪	—	—	2.60	—	—	8.76	4.84	6.77	1.76	10.2	9.6	4.7
消化管内容物	—	—	0.26	—	—	0.44	46.4	10.2	0.22	39.5	20.8	0.51
消化管	—	—	0.093	—	—	0.33	3.46	1.30	0.088	3.83	2.53	0.199
心臓	—	—	0.009	—	—	0.014	0.13	0.061	0.008	0.14	0.08	0.010
腎臓	—	—	0.038	—	—	0.056	0.60	0.27	0.034	0.71	0.29	0.049
肝臓	—	—	0.34	—	—	0.42	2.87	1.69	0.31	3.04	1.53	0.40
肺	—	—	0.019	—	—	0.036	0.20	0.10	0.017	0.24	0.16	0.027
骨髄	—	—	0.0002	—	—	0.0005	0.0051	0.0026	0.00015	0.007	0.005	0.0002
筋肉	—	—	0.37	—	—	0.93	3.41	2.23	0.25	3.93	3.32	0.42
皮膚	—	—	0.62	—	—	1.39	3.96	3.65	0.44	4.68	7.00	1.11
脾臓	—	—	0.0047	—	—	0.007	0.04	0.02	0.003	0.045	0.023	0.004
精巣/卵巣	—	—	0.009	—	—	0.014	0.15	0.058	0.005	0.019	0.012	0.005
子宮	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.037	0.029	0.007
カーカス	—	—	<0.00	—	—	0.33	<0.00	<0.00	<0.00	0.48	0.64	0.05
合計	—	—	4.4	—	—	12.9	69.3	28.2	3.4	71.3	49.4	7.8
消化管内容物 を除く合計	—	—	4.1	—	—	12.2	19.5	16.8	3.1	28.0	26.0	7.1

— : 測定せず。

IND-MP062 と IND-JW062 を比較した場合、血漿および赤血球における残留放射能の薬理動態は極めて類似していたため、 $t_{C_{max}}$  および  $t_{C_{max}/2}$  の残留放射能の測定は行わなかった。

IND-MP062 投与群では、投与後 168 時間後の組織内残留放射能% (投与量に対する%) は、雄(4.4%)と比較して雌(12.9%)が高かった。IND-JW062 投与群でも、組織内残

留放射能%は、雄(3.4%)より雌(7.8%)が高かった。これらのデータから、雌ラットでは雄ラットと比較して組織内に残留した放射能の割合がわずかに変動的であり、かつ、2~3倍高かった。また IND-JW062 投与群と比較して、IND-MP062 を投与した場合に、組織内の残留放射能の割合はわずかに高かった。

IND-MP062 投与群において全組織において、脂肪における残留放射能の割合が最も高く、雌(8.8%)が雄(2.6%)と比較して高かった。IND-JW062 投与群でも、脂肪中の残留放射能%は雌(4.7%)が雄(1.8%)と比較して高かった。組織内の残留放射能%は、雄および雌のいずれについても、IND-JW062 を投与した場合と比較して、IND-MP062 を投与した場合に高く、これは、殆ど脂肪の残留放射能に起因するものと考えられる。

脂肪対血漿比(血漿中濃度に対する脂肪中濃度の比)は、雄(31:1)と比較して雌(63:1)で大きかった。この明らかな性差は、雄と比較して雌の脂肪中の濃度が高く、血漿中濃度が低かったことにも一部起因する。脂肪以外の組織の組織対血漿比(血漿濃度に対する組織内濃度の割合)は、雌および雄でそれぞれ0.5~16 および0.4~7.1の範囲にあった。ラットにIND-MP062 を投与した場合、IND-JW062 を投与した場合と比較して、残留<sup>14</sup>C濃度がわずかに高い傾向が認められた。IND-JW062 を投与した場合の脂肪対血漿比(血漿濃度に対する脂肪濃度の割合)は、雌および雄でそれぞれ29:1 および11:1 であり、脂肪以外の組織の組織対血漿比(血漿濃度に対する組織内濃度の比)は、雌および雄でそれぞれ0.4~5.1 および0.3~3.3の範囲にあった。

代謝物の定量および同定

脂肪：

脂肪中の代謝物組成(個体別)を表6に示す。残留放射能の %以上が脂肪から抽出され、その大部分は が占めていた。親化合物は検出されなかった。一部のラットでは、種類の が脂肪においてしばしば検出された。キラルクロマトグラフィーの結果、 の濃度は と比較して高く、IND-JW062 投与群における の比率は約 であり、IND-MP062 投与群においては であった。脂肪中の 濃度が、IND-JW062 投与群と比較して IND-MP062 投与群で高いのは、被験物質中の S 体(KN128)の割合が IND-MP062 で高いためと考えられた。IND-MP062 又は IND-JW062 を投与したラットの脂肪では、 と比較して の濃度が高く、 の立体選択的な代謝および/または分布がなされたと考えられた。

表6 脂肪中の代謝物組成(個体別)

群		親化合物						
		% *1	μg/g *2					
IND MP062	雄(#1)	nd *5	nd					
	雌(#1)	nd	nd					
	(#2)	nd	nd					
	(#3)	nd	nd					
	(#4)	nd	nd					
	(#5)	nd	nd					
IND JW062	雄(#1)	nd	nd					
	雌(#1)	nd	nd					
	(#2)	nd	nd					
	(#3)	nd	nd					
	(#4)	nd	nd					
	(#5)	nd	nd					

糞：

糞中の代謝物組成を表7に示す。平均糞中総排泄率は33～47%であった。一般的に放射能の大部分は投与後72～96時間に排泄され、速度および排泄率はIND-MP062およびIND-JW062で同様であった。

各試料(糞中に排泄された放射能の90%以上を含有する混合試料)について糞代謝物を分離した。合わせた糞試料をアセトニトリルで抽出し、抽出液を用いてHPLCにより糞中代謝物のプロファイリングを行った。放射能の69～90%がアセトニトリル中に抽出され、残渣中の放射能は2.5～7.5%を占めていた。IND-MP062投与群における糞抽出液は、10領域に分離された。いずれの性においても、糞から親化合物が検出され、親化合物は投与量の1.4～1.8%を占めていた。

糞抽出液では、種類の成分を同定できた。IND-JW062のデータとの直接比較から、これらは  
と  
同定された。

表7 糞中の代謝物組成 (投与放射能に対する割合[%])

代謝物	群	IND-MP062		IND-JW062	
		雄	雄	雌	雌
親化合物		1.4	1.8	5.7	19.2

尿：

尿中の代謝物組成を表 8 に示す。平均尿中排泄率(投与量に対する%)は 35~45%であった。糞と同様に、放射能の大部分が投与後 72~96 時間に排泄された。排泄速度および排泄率は、IND-MP062 および IND-JW062 で同様であった。

各ラット試料(尿中に排泄された放射能の 90%以上を含有する混合試料)について、尿中代謝物の分離を行った。IND-MP062 を投与したラットの尿のHPLC分析において、  
 が認められた。種類の分離したクロマトグラフィー領域が定量され、大部分の領域に、それぞれの代謝物が含まれていた。各代謝物領域は投与量の %を占めていた。IND-JW062 のデータとの直接比較の結果、これらの代謝物はDPX-MP062 分子の  
 を含有していた。それぞれが投与量の約 %を占めていた種類の代謝物は  
 と同定された。投与量の %以下を占めていた種類の代謝物は

と同定された(割合の多い順に示した)。

表8 尿中の代謝物組成 (投与放射能に対する割合 [%])

群 代謝物	IND-MP062		IND-JW062	
	雄	雌	雄	雌

## 推定代謝経路

推定代謝経路を図2に示す。

脂肪、糞、尿およびラットの肝臓のマイクロソームインキュベーション液において同定されたインドキサカルブ MP の代謝物に基づき、インドキサカルブ原体の代謝経路を推定した。主要な代謝経路として親化合物から

および を経由した代謝が考えられた。

代謝物 は、

されて生成すると考えられ、脂肪、糞および肝臓のマイクロソームから検出された。投与後 7 H 目の脂肪および糞では投与量の最大 % を占めていた。続いて により代謝物

が生成すると考えられる。 は一時的に糞中の少量代謝物として同定され、肝臓のマイクロソーム試料において確認された。

により生成した代謝物 は、糞において投与量の最大 % を占めていた。

肝マイクロソームの酵素活性により生成した 代謝物 は、尿で検出された数種類の代謝物の先駆体の1つであると考えられる。

代謝物 の 後に、 により生成物が生成すると考えられる。代謝物 は代謝物としては検出されなかったが、この代謝物が

が生成すると考えられる。代謝物 は、IND-MP062 の単回低用量投与(5mg/kg)では、投与量の % を占めていた。

代謝物 は の代謝物であると考えられる。代謝物

はいずれも尿中代謝物として検出された。代謝物 は であると考えられる。代謝物

はさらに代謝されて尿中代謝物の が生成すると考えられる。代謝物

およびその抱合体は、代謝物 により生成すると考えられる。代謝物 VIII

および/又はそれらの抱合体は尿中に排泄され、IND-MP062 の投与において、これらの全ての合計で投与量の最大 % 占めており、これらの反応が IND-MP062 の代謝において主要な役割を果たすと考えられる。

代謝物がさらに代謝されて、代謝物が生成する。代謝物におけるにより代謝物が生成し、これは経路である。代謝物により代謝物が生成し、硫酸抱合体として排泄された。TMP-JW062を低用量で単回投与した場合、投与量の%が代謝物として尿中に排泄された。又、尿において代謝物は投与量の最大%を占めていた。その他に、代謝物のによる代謝物の生成およびによる代謝物の生成を経て、代謝物が排泄される経路も重要である。代謝物は尿中で検出され、投与量の%を占めていた。代謝物は排泄物中の代謝物として検出されなかった。その他に代謝物から種類の少量代謝物、が生成すると考えられる。代謝物はにより生成し、投与量(単回低用量投与)の%未満を占めていた。代謝物のは、%未満を占めていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

図 2 推定代謝経路



## 2. 土壌中運命

### (1) 好氣的土壌におけるインドキサカルブ (MP062) の代謝試験 (資料 代②)

試験実施機関：ハンチントン ライフサイエンス Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

供試標識化合物：

① [インダノン-1-<sup>14</sup>C] DPX-MP062 (以下 IND-MP062)

比放射能； Ci/mg

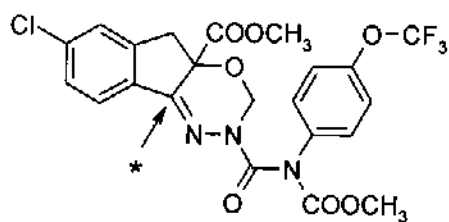
放射化学的純度； %以上

② [トリフルオロメトキシフェニル-<sup>14</sup>C] DPX-MP062 (以下 TMP-MP062)

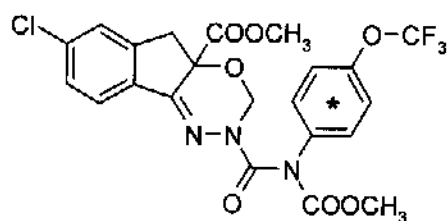
比放射能； Ci/mg

放射化学的純度； %以上

構造式；



IND-MP062



TMP-MP062

\*：標識位置

化学名； メチル=(RS)-N-[7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-4a-(メトキシカルボニル)インデノ[1,2-e]=[1,3,4]オキサジアジン-2-イルカルボニル]-1'-(トリフルオロメトキシ)カルバニラート

標識位置の設定理由；

供試土壌：Speyer2.2 土壌（土性：壤質砂土、採取場所：ドイツ国 レインランド）

粒度組成 (%)	砂	79.57
	シルト	13.39
	粘土	7.03
PH		6.2
有機物含有率 (%)		4.8
CEC (meq/100g)		11.8
容水率 (%、0.33bar)		19.9%

試験方法：乾土 50g を直径約 5cm の 250mL 試験容器に充填し（土壌の厚さは約 1.8cm）、水分含量が最大容水量の 50%になるよう蒸留水で調整した。アセトニトリルに溶解させた標識検体を土壌表面に処理し、最終濃度が約 0.5mg/kg(乾土)となるようにした(高濃度処理群として最終濃度が約 4mg/gk(乾土)となるような処理群も準備したが分析には用いなかった)。試験容器は好気的条件下、暗所 20°Cで培養した。

土壌を処理直後(0)、3、7、14、30、59、90、120、162、220、269 および 365 日後に採取し分析に供試した。また、ポリウレタンフォームおよび 1M 水酸化カリウム溶液を用いて、各試験系から発生する揮発性物質および二酸化炭素を捕集した。

分析方法：

土壌抽出および分析；

採取した土壌にアセトニトリル:水(4:1v/v)を約 100mL 添加し、振とう抽出させた後、土壌および抽出液(抽出液 1)を、遠心分離した。この操作をさらに 2 回繰り返して抽出液 2 および 3 を得た。必要に応じてアセトン:水(1:1v/v)を 100ml 添加してさらに抽出した(抽出液 4)。

各抽出液の 20%を合わせ、その一部を LSC に分析供した。合わせた抽出液の一部(通常 25ml)を減圧下で約 8ml に濃縮し、次いでアセトニトリルおよび水の反復洗浄液で 10ml の定容とし、濃縮した溶液の一部を LSC 分析に供した。溶液を逆相高速液体クロマトグラフィーにより分析した。

また、IND-MP062 を処理した土壌を用いて DPX-MP062 およびの異性体比(S 体および R 体の比)を分析した。

非抽出性放射能の分析；

抽出残渣を風乾させ、乳鉢と乳棒で粉碎した後、その一部(約 0.4~0.5g)を燃焼して LSC で分析して非抽出性残留放射能を測定した。

試験後期の幾つかの試料については、別の方法を用いて分析した。すなわち残渣の一部(約 25g)を丸底フラスコに秤取し、エタノールアミン(75ml)を用いて約 6 時間還流加熱した。次いで、試料を冷却して秤量し、良く混合した。一部(約 0.3g)3 連を燃焼して放射能測定に供した。別の方法を採用したのは、これらの試験後期の試料では不均一な分布をしているために、燃焼用の一部 0.5g の少量を採取するだけではこれら後期試料中の総非抽出性放射能を正確に見積もることが出来ないと考えられたためであった。

#### 非抽出性放射能の特性検討；

試験 7、59 および 120 日目の試料から得た非抽出性残留物を、フミン質、フミン酸およびフルボ酸画分に分画して特性検討した。抽出残渣の一部(約 25g)に 0.5M 水酸化ナトリウムを約 75ml 添加して 24 時間振とう抽出した。遠心分離して残渣(フミン質画分)を分離し、上澄液を得た。残渣は 0.5M 水酸化ナトリウムで 2 回洗浄し、風乾した。これを秤量し、一部(約 0.5g)3 連を LSC 分析に供した。上澄液は洗浄液と混合して濃塩酸で pH11 に調整し、室温で約 24 時間静置しておいた。試料を遠心し、沈殿物を 1M 塩酸で 2 回洗浄し、上澄液とこれら洗浄液を合わせた(フルボ酸画分)。この溶液の液量を測定し、その一部(0.5ml)2 連を LSC に供した。沈殿物(フミン酸画分)を 0.5M 水酸化ナトリウム(約 150ml)に再溶解して溶液の液量を測定し、その一部(0.5ml)2 連を LSC 分析に供した。

#### 揮発性放射能の特性検討；

水酸化カリウム水溶液中に捕集された揮発性放射能を特性検討するために、捕集液をプールして代表試料を調製した。これらは 120 日目試料の水酸化カリウム溶液トラップの全てを各群ごとにプールしたものとした。各プールしたものに炭酸ナトリウムを加えて溶解した。次いで、飽和塩化バリウム溶液を加え、生成した沈殿を混合物から遠心分離し、上澄液の一部を LSC 分析に供した。溶液中に放射能が認められなければ、 $^{14}\text{CO}_2$  が炭酸バリウムとして沈殿したことが証明される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

下図に分析スキームを示す。

結 果：

分布および回収率；

各サンプル採取時における放射能の分布および回収率を下表 1 に示す。処理後 365 日間培養した場合、IND-MP062 処理区では抽出性の残留物として処理量の 22.1%、二酸化炭素として 19.1%、また土壌結合性残留物として 66.1%が回収された。

また、TMP-MP062 処理区では抽出性の残留物として処理量の 19.8%、二酸化炭素として 8.8%、また土壌結合性残留物として 61.8%が回収された。

表 1 放射能の分布および回収率

検体 サンプル 採取日	IND-MP062					TMP-MP062				
	抽出液	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	揮発性	結合残 留物性	回収率 (%)	抽出液	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	揮発性	結合残 留物性	回収率 (%)
0 時間	96.5	NS	NS	0.8	97.3	95.4	NS	NS	1.7	97.1
3 日後	85.0	1.4	ND	7.7	94.1	81.2	ND	ND	9.1	90.3
7 日後	79.2	3.2	ND	10.8	93.2	80.0	ND	ND	13.8	93.8
14 日後	61.9	6.9	ND	22.7	91.5	61.3	0.5	NS	33.5	95.3
30 日後	43.8	11.9	ND	35.2	90.9	43.4	3.9	0.2	44.5	92.0
59 日後	52.7	5.4	ND	34.2	92.3	35.4	7.0	ND	50.0	92.4
90 日後	39.2	14.5	ND	38.8	92.5	29.5	9.0	0.2	57.9	96.6
120 日後	34.5	16.1	ND	42.4	93.0	28.0	8.4	0.2	52.9	89.5
162 日後	33.5	15.4	ND	46.3	95.2	23.6	9.6	ND	74.7	107.9
220 日後	26.1	22.6	ND	61.7	110.4	25.5	13.7	ND	34.4	73.6
269 日後	23.4	20.1	ND	34.5	78.0	20.3	15.0	ND	58.9	94.2
365 日後	22.1	19.1	ND	66.1	107.3	19.8	8.8	ND	61.8	90.4

NS：サンプリングせず

ND：検出限界以下

半減期；

計算の結果、検体の土壌半減期(DT<sub>50</sub>)および 90%消失率(DT<sub>90</sub>)は以下の通りであった。これは標識したインドキサカルブMPを用いた試験結果(DT<sub>50</sub>: 3 日、DT<sub>90</sub>: 26 日)とほぼ同様であった。

DT<sub>50</sub>: 6 日

DT<sub>90</sub>: 21 日

また、  
の上壤半減期(DT<sub>50</sub>)および 90%消失率(DT<sub>90</sub>)  
は以下の通りであった。

DT<sub>50</sub>: 6 日

DT<sub>90</sub>: 18 日

代謝物；

表 2 に IND-MP062 を処理した場合の代謝物組成を示す。IND-MP062 を処理した土壌中において、総放射能に対する親化合物の割合は処理後 30 日目までは急速に減少し(処理後 30 日で 17.2%)、その後緩やかに減少を続けた(365 日後で 9.7%)。主要代謝物は、  
であった。

は処理 7 日後に総放射能の % に達した後、365 日目には % に減少した。 は 3 日目に最大 % に達した後、269 日後には % に減少した。その他マイナーな代謝物(総放射能の 10% 未満)として、 (162 日後に %) および (3 日後に最大 %) が同定された。また、暫定的ではあるが

が代謝物として同定された。他に  
が検出されたが、いずれも総放射能に対して % を上回らなかった。

表 3 に TMP-MP062 を処理した場合の代謝物組成を示す。TMP-MP062 を処理した土壌中においても、総放射能に対する親化合物の割合は処理後 30 日目までは急速に減少したが(処理後 30 日で %)、その後はほぼ一定のレベルを保持していた。主要代謝物(総放射能の % 以上)は、  
であった。

は処理 7 日後に処理放射能の % に達した後、365 日後には % に減少した。 は処理 7 日後に % となり、269 日目には % に減少した。その他マイナーな代謝物として (162 日後で最大 %)、 (3 日後で最大 %)、 (7 日後で最大 %) が同定された。さらにマイナーな代謝物 3 種、 (3 日後に最大 %)、 (14 日後で最大 %) および (3 日後で最大 %) が暫定的に同定された。他に  
が検出されたが、そのいずれも総放射能の % を上回らなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

キラルクロマトグラフィー；

下表 4 および 5 にキラルクロマトグラフィーの結果を示す。親化合物の異性体比はサンプル採取日により変動が認められたが、R 体:S 体は概ね 1:3~1:4 の範囲であった。

の異性体の比率はさらに変動し易く、幅広い比率を示した。変動の要因として各サンプル採取時に存在した放射能の量が極めて少量であったためと考えられた。

表 4 親化合物の異性体比の経時的変化

	サンプル採取日							
	0	3	7	14	30	59	90	120
R 体 (KN127)	24.0	8.7	7.3	10.0	4.8	3.5	7.2	3.9
S 体 (KN128)	72.5	36.2	29.4	20.0	12.4	12.6	9.7	11.9
R 体 : S 体	1 : 3	1 : 4	1 : 4	1 : 2	1 : 2.6	1 : 3.6	1 : 1.3	1 : 3.1
合計	96.5	43.9	36.7	30.0	17.2	16.1	16.9	15.8

表中の値は総放射能に対する割合 (%)

表 5 の異性体比の経時的変化

	サンプル採取日			
	3	7	14	30
R 体	0.9	3.0	1.9	1.9
S 体	10.0	13.4	8.8	2.1
R 体 : S 体	1 : 25	1 : 15	1 : 2.9	1 : 1.1
合計	10.4	14.3	11.8	4.0

表中の値は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デュポン株式会社にある。

代謝経路；

下図 1 に本試験結果から推定されたインドキサカルブ原体 (MP062) の好氣的土壌における代謝経路を示す。

図 1 インドキサカルブ原体 (MP062) の推定代謝経路

### 3. 水中運命

#### (1) インドキサカルブ (MP062) の加水分解試験 (資料 水①)

試験機関：リセルカバイオサイエンス, LLC

[GLP 対応]

報告書作成年：2002年

供試化合物：

① [インダノン-1-<sup>14</sup>C] DPX-MP062 (IND-MP062)

放射化学的純度： %

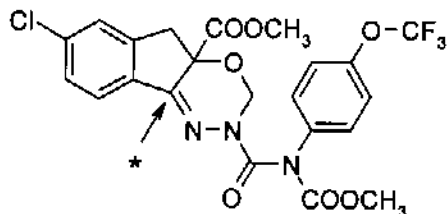
比放射能： Ci/mg

② [トリフルオロメトキシフェニル(U)-<sup>14</sup>C]- DPX-MP062 (TMP-MP062)

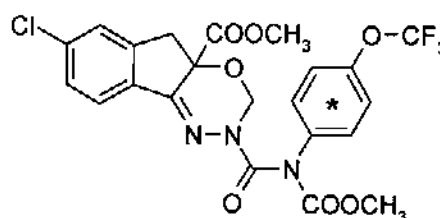
放射化学的純度： %

比放射能： Ci/mg

構造式：



IND-MP062



TMP-MP062

\*：標識位置

化学名：メチル=(*RS*)-*N*-[7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-4a-(メトキシカルボニル)インデノ[1,2-*e*]=[1,3,4]オキサジアジン-2-イルカルボニル]-4'-(トリフルオロメトキシ)カルバニラート

供試水溶液：

pH 5 酢酸ナトリウム滅菌緩衝液

pH 7 リン酸ナトリウム滅菌緩衝液

pH 9 ホウ酸滅菌緩衝液

試験方法：

検体をアセトニトリルに溶解させて各緩衝液に添加し、<sup>14</sup>C DPX-MP062 の最終濃度が約 0.1 µg/ml となるように調整した。pH 5 及び 7 の滅菌緩衝液は 30 日間、pH 9 の滅菌緩衝液は 4 日間、暗黒下、25 ± 1°C でインキュベーションした。所定の時期に試料を採取し、液体シンチレーションカウンターおよび高速液体クロマトグラフィー (HPLC-RAD) を用いて分析した。

また pH 5 の試験 0 及び 3 日目、pH 7 の 15 日目の試料を HPLC で分析して、KN128 と KN127 の異性体比を求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

MP062 の半減期は、2 つの標識体から得られた処理量に対する%対時間のプロットを用いて、一次カイネティックモデルから求めた。

親化合物の分解速度を示す微分一次方程式は

$$dM_p/dt = -k_p \times M_p$$

これは、数字に関して積分され、非線形最少二乗法を用いて実験データに回帰される。

親化合物に適合する積分式は

$$M_p = M_0 \times \exp(-k_p \times t)$$

$M_p$  = 時間  $t$  における DPX-MP062 の濃度

$M_0$  =  $t=0$  における水相中の DPX-MP062 の濃度

結果：

1) 分布

以下に各緩衝液における放射能分布を示す。

表1 pH5 の緩衝液における放射能分布 (処理放射能に対する割合[%])

	IND-MP062						
	経過日数						
	0	1	3	7	15	21	30
親化合物 (濃度 $\mu\text{g/L}$ )	96.0 (0.102)	98.4 (0.105)	97.6 (0.104)	90.9 (0.097)	99.8 (0.106)	94.5 (0.100)	94.8 (0.101)
未同定物質							
合計(回収率)							

	TMP-MP062						
	経過日数						
	0	1	3	7	15	21	30
親化合物 (濃度 $\mu\text{g/L}$ )	96.9 (0.104)	92.8 (0.099)	97.1 (0.103)	96.5 (0.103)	98.5 (0.106)	97.2 (0.104)	87.3 (0.093)
未同定物質 <sup>1)</sup>							
合計(回収率)							

ND：検出限界以下

1)：各分解物の割合は処理放射能の1.1%未満

表2 pH7の緩衝液における放射能分布 (処理放射能に対する割合[%])

	IND-MP062				
	経過日数				
	0	7	15	21	30
親化合物 (濃度 $\mu\text{g/L}$ )	92.7 (0.102)	74.1 (0.082)	55.5 (0.061)	49.5 (0.054)	38.4 (0.042)

	TMP-MP062				
	経過日数				
	0	7	15	21	30
親化合物 (濃度 $\mu\text{g/L}$ )	98.0 (0.108)	70.9 (0.078)	58.9 (0.065)	52.2 (0.057)	32.4 (0.036)

ND：検出限界以下

1)：各未同定物質の割合は処理放射能の2%未満

表3 pH9の緩衝液における放射能分布 (処理放射能に対する割合[%])

	IND-MP062						
	経過日数						
	0	4hr.	8 hr.	12 hr.	1	2	4
親化合物 (濃度 $\mu\text{g/L}$ )	90.9 (0.106)	44.9 (0.053)	31.3 (0.037)	23.5 (0.027)	9.6 (0.011)	6.2 (0.007)	6.4 (0.007)

	TMP-MP062						
	経過日数						
	0	4hr.	8 hr.	12 hr.	1	2	4
親化合物 (濃度 $\mu\text{g/L}$ )	95.1 (0.113)	56.1 (0.067)	39.1 (0.047)	27.9 (0.033)	10.9 (0.013)	7.7 (0.009)	5.1 (0.006)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

DPX-MP062 はpH5 で安定であり、処理放射能の 10%を上回る分解物は検出されなかった。pH7 及び 9 の滅菌緩衝液において処理放射能の 10%を上回る主な加水分解生成物は、代  
及び  
であった。pH7 及び 9 の試料においてDPX-MP062 のい  
ずれの標識体を処理した場合にも  
が検出された。  
は、  
[トリフルオロメトキシフェニル-(U)-<sup>14</sup>C]DPX-MP062 で処理したpH7 の試料から検出された。  
キラルクロマトグラフィーを用いて測定した結果、DPX-MP062 の鏡像異性体比は試験期間中にわ  
たって安定であった。従って、DPX-KN128 及び 1N-KN127 は同じ速度で加水分解すると考えられる。

## 2) 推定半減期

下表に各緩衝液における推定半減期を示す。

表 4 各緩衝液中における検体の半減期

試料	速度定数(日 <sup>-1</sup> )	半減期(日)
pH5 滅菌緩衝液	1 年以上(607 日)	
pH7 滅菌緩衝液	0.0319	21.7
pH9 滅菌緩衝液	2.770	0.25

検体は pH5 では安定であった。pH5、7 および 9 における推定半減期はそれぞれ 607、21.7 および 0.25 日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3) 推定加水分解経路

下図に推定加水分解経路を示す。

図 1 推定加水分解経路

(2) インドキサカルブ (MP062) の水中光分解試験 (資料 水②)

試験機関：リセルカバイオサイエンス, LLC

[GLP対応]

報告書作成年：2002年

供試化合物：

[インダノン-1-<sup>14</sup>C]DPX-MP062 (IND-MP062)

比放射能： Ci/mg

放射化学的純度： %

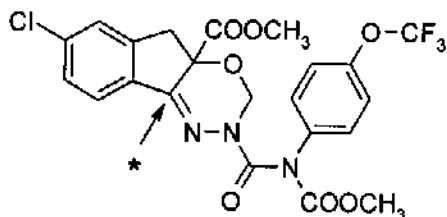
[トリフルオロメトキシフェニル(U)-<sup>14</sup>C]-DPX-MP062 (TMP-MP062)

比放射能： Ci/mg

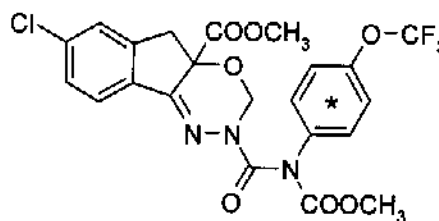
放射化学的純度： %

比放射能： Ci/mg

構造式： b



IND-MP062



TMP-MP062

\*：標識位置

化学名； メチル-(RS)-N-[7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-4a-(メトキシカルボニル)インデノ[1,2-e]=[1,3,4]オキサジアジン-2-イルカルボニル]-1'-(トリフルオロメトキシ)カルバニラート

供試水：pH5の酢酸ナトリウム滅菌緩衝液

光源：Suntest®ユニットキセノンアークランプ

UV Special Suprax®ガラスフィルターおよび0.01インチのアセテートフィルター(290nm以下を除去)を使用した。

光強度：平均16.29W/m<sup>2</sup> (284~386nm)

試験方法：pH5の滅菌緩衝液を石英容器に入れ、アセトニトリルに溶解させた[インダノン-1-<sup>14</sup>C]DPX-MP062 又は[トリフルオロメトキシフェニル(U)-<sup>14</sup>C]DPX-MP062 を添加し、最終濃度が約0.1µg/mlになるように調整した。その容器を連続照射下、25±1°Cで15日間(暗所対照は30日間)インキュベーションした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

試料の分析には液体シンチレーションカウンターおよび高速液体クロマトグラフィー (HPLC-RAD) を用いた。量子収率は化学照射線量計を用いて測定した。また揮発性物質およびキラル分析も実施した。照射試料は被験物質の石英容器への処理直後 (試験 0 日目) および 0.25 (6 時間後)、0.5 (12 時間後)、1、2、3、7、10 および 15 日目に分析した。暗所対照試料は、試験 0、1、3、7、15、21 および 30 日目に分析した。揮発性物質試料は 3、7、10 および 15 日目に分析した。

#### 半減期の算出

DPX-MP062 の  $DT_{50}$  及び  $DT_{90}$  値は、暗所対照及び光照射下における両方の放射能標識体から得られた処理量に対する % 対時間のプロットを用いて、一次カイネティックモデルから求めた。

親化合物の分解速度を示す微分一次方程式は

$$dM_p/dt = -k_p \times M_p$$

これは、数字に関して積分され、非線形最少二乗法を用いて実験データに回帰される。

親化合物に適合する積分式は

$$M_p = M_0 \times \exp(-k_p \times t)$$

ここで、 $M_p$  = 時間  $t$  における DPX-MP062 の濃度

$M_0$  =  $t=0$  における水相中の DPX-MP062 の濃度



試験結果：

1) 分布

以下に緩衝液における放射能分布を示す。

光照射区

pH5 の緩衝液に IND-MP062 を添加した場合の放射能分布 (処理放射能に対する割合 [%])

分析化合物	経過日数(日)								
	0	0.25	0.5	1	2	3	7	10	15
親化合物 (濃度 $\mu\text{g/L}$ )	93.6 (0.097)	84.5 (0.088)	80.3 (0.084)	75.2 (0.078)	52.5 (0.055)	42.1 (0.044)	21.6 (0.022)	7.2 (0.007)	6.3 (0.007)

光照射区

pH5 の緩衝液に TMP-MP062 を添加した場合の放射能分布 (処理放射能に対する割合 [%])

分析化合物	経過日数(日)								
	0	0.25	0.5	1	2	3	7	10	15
親化合物 (濃度 $\mu\text{g/L}$ )	96.5 (0.100)	90.0 (0.094)	84.8 (0.088)	67.8 (0.071)	53.4 (0.056)	37.8 (0.039)	15.4 (0.016)	6.4 (0.007)	5.8 (0.006)

暗所対照区

pH5 の緩衝液に IND-MP062 を添加した場合の放射能分布 (処理放射能に対する割合[%])

分析化合物	経過日数(日)						
	0	1	3	7	15	21	30
親化合物 (濃度 $\mu\text{g/L}$ )	96.0 (0.102)	98.4 (0.105)	97.6 (0.104)	90.9 (0.097)	99.8 (0.106)	94.5 (0.100)	94.8 (0.101)

pH5 の緩衝液に TMP-MP062 を添加した場合の放射能分布 (処理放射能に対する割合[%])

分析化合物	経過日数(日)						
	0	1	3	7	15	21	30
親化合物 (濃度 $\mu\text{g/L}$ )	96.9 (0.104)	92.8 (0.099)	97.3 (0.103)	96.5 (0.103)	98.5 (0.106)	97.2 (0.104)	87.3 (0.093)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

## 2) 代謝

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デュポン株式会社にある。

3) 推定半減期

供試水	光照射区	暗所対照区
酢酸ナトリウム滅菌緩衝液 (pH5)	3日(人工太陽光)	1年以上
	4.5日(太陽光換算) <sup>(注)</sup>	

注) 北緯 39° 40' 米国 デラウェア州 ウィルミントン における太陽光

申請者注：インドキサカルブ MP の東京、春における太陽光下での半減期算出結果

試験開始から半減期までの放射照度の積算値：

$$16.29 \times 3 \times 24 \times 3600 \times 10^{-6} = 4.22 \text{ (MJ/m}^2\text{)}$$

太陽光下での半減期：  $4.22 / 0.672 = 6.28$  日

4. 土壌吸着

(1) インドキサカルブ (KN128) を用いた土壌吸着試験 (資料 土吸①)

試験機関：(財)日本食品分析センター

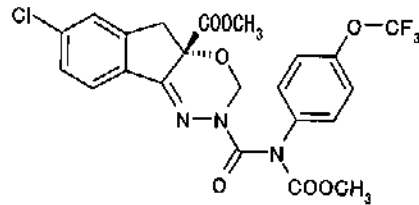
[GLP 対応]

報告書作成年：2003年

供試化合物：インドキサカルブ (KN128)

純度； %

構造式；



化学名； メチル=(S)-N-[7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-4a-(メトキシカルボニル)インデノ[1,2-e]=[1,3,4]オキサジアジン-2-イルカルボニル]-4'-(トリフルオロメトキシ)カルバニラート

供試土壌：

土壌番号	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
採取場所 (略称)	宮崎県佐土原町 日植防研究所 宮崎試験地 (宮崎)	埼玉県大里郡 岡部町 普通畑地 (埼玉岡部)	栃木県栃木市大塚町 栃木県農試 栃木分場 (栃木)	茨城県牛久市結束町 日本植物防疫協会 研究所 (茨城)
成因	砂丘未熟土	黒ボク土	灰色低地土	黒ボク土
土性	砂土	壤土	壤土	壤土
粗砂(%)	1.0	5.2	0.3	0.5
細砂(%)	77.2	14.3	17.6	16.0
シルト(%)	5.4	40.4	41.7	47.0
粘土(%)	3.5	15.7	20.5	19.5
有機炭素含有率 OC%	0.63	3.17	1.72	5.28
pH H <sub>2</sub> O	5.9	5.6	6.4	6.3
0.01mol/L CaCl <sub>2</sub>	5.5	5.4	5.7	5.8
陽イオン交換容量 C. E. C. mc/100g	5.2	24.6	15.3	31.5
リン酸吸収係数	370	1840	830	2040
粘土鉱物の種類	アロフェン	アロフェン 緑泥土-パーシット付中間体	カオリン鉱物	緑泥石(クロライト) アロフェン
土壌含水比 (%)	0.9	12.0	8.2	8.1
OECD土壌タイプ <sup>(注)</sup>	5	4	3	2

注) OECD 土壌タイプにはその土壌と合致したものもしくは最も類似している OECD ガイドラインでの土壌タイプを記載

試験方法：

供試土壌は日本植物防疫協会より購入した4種の土壌を用いた。

土壌含水比の測定；

水比は土壌を105℃で12時間加熱乾燥させた前後の重量を測定し算出した。

吸着等温試験；

検体10mgを量りとり、0.01mol/l塩化カルシウム溶液300mlを加え試験溶液(原液)とした。土壌に0.01mol/l塩化カルシウム溶液を添加し、25±2℃で振とうして平衡化した後、試験溶液を添加し、2時間振とうした。振とう2時間後に遠心分離により、水相および土壌中の検体濃度を以下の手順で分析し、得られた値を用いて土壌吸着係数及び有機炭素吸着係数を求めた。

分析操作；

水相の分析は、水相を遠心分離後に、ヘキサンを用いて分配し濃縮乾固したのち、アセトニトリル-0.1%酢酸(1:1 V/V)に溶解させHPLCにて分析した。

土壌の分析は、遠心分離により得られた土壌をアセトニトリル-水(9:1 V/V)を用いて抽出し、抽出液をC<sub>18</sub>ミニカラム及びシリカゲルミニカラムを用いて前処理した後、HPLCにて分析した。

物質収支；

水相及び土壌中の検体量の合量を初期添加量で除した回収率を物質収支とした。

結果：

土壌番号	採取場所 土性	フロイン ドリッヒ 吸着係数 K <sub>r</sub> <sup>ads</sup>	フロイン ドリッヒ 指数 1/n	相関係数 r	有機炭素 含有率 OC%	K <sub>r</sub> <sup>ads</sup> <sub>OC</sub>	回収率 (%)
No. 1	宮崎 砂土	28.78	0.999	0.97585	0.63	4568	95.0
No. 2	埼玉岡部 壤土	59.22	0.941	0.97631	3.17	1868	92.4
No. 3	栃木 壤土	43.49	0.960	0.98247	1.72	2528	86.7
No. 4	茨城 壤土	72.58	0.882	0.98429	5.28	1375	90.8

## 代謝分解のまとめ

インドキサカルブ (DPX-MP062) の動物、土壌および水における代謝、分解、残留の要約は下記のとおりであり、代謝分解経路および代謝分解の概要を別紙 (「インドキサカルブの代謝分解経路図」および「インドキサカルブの代謝分解の概要」) に示した。

**動物** : Cr1:CD (SD) 系ラットを用いて、標識インドキサカルブの吸収、分布、排泄、代謝を検討した。標識位置はインダノン 1 位の炭素 (IND 標識体) およびトリフルオロメトキシフェニル (U) の炭素 (TMP 標識体) とした。また、先に実施したインドキサカルブ MP (DPX-JW062) の吸収、分布、排泄、代謝と比較した。以下、インドキサカルブ標識体を IND-MP062 および TMP-MP062、インドキサカルブ MP 標識体を IND-JW062 および TMP-JW062 とした。

吸収 :

### インドキサカルブ (MP062)

標識インドキサカルブ (IND-MP062) を 5mg/kg の用量でラットに単回強制経口投与したところ、投与後速やかに吸収され、吸収は投与後 6~8 時間でプラトーに達した。血漿中の IND-MP062 濃度がピークに達するまでの時間において性差はほとんど認められず、ピーク濃度の半減期 ( $t_{C_{max}/2}$ ) も両性間で極めて類似していた。また IND-MP062 は性別に関係なく血漿よりも赤血球に残留する傾向が認められた。

### インドキサカルブ MP (JW062)

低用量 (5 mg/kg) で強制経口投与した場合、吸収は容易に行われるが、高用量 (150 mg/kg) では吸収が飽和した。推定吸収率は低用量では 65~80% であったが、高用量では 8~14% であった。吸収は投与後 6~24 時間の間で定常状態となり、性および標識体により半減期は 35~188 時間であった。血漿中半減期は雌よりも雄の方が短かった。TMP 標識体投与群では、

と推定される代謝物が赤血球に保持されたため、血漿中半減期は長くなった。反復投与による影響は認められなかった。

インドキサカルブ (IND-MP062) またはインドキサカルブ MP (IND-JW062) をラットに 5mg/kg の用量で投与した場合の吸収は類似していた。検体は投与後速やかに吸収され、吸収は投与後約 6~8 時間でプラトーに達した。血漿中における半減期は性に依存していたが (雄では 35~39 時間、雌は 49~52 時間)、インドキサカルブとインドキサカルブ MP では類似していた。

分布・排泄；

インドキサカルブ (MP062)

標識インドキサカルブ (IND-MP062) を単回強制経口投与した場合、投与量の 72.8 ~ 76.8% が投与後 96 時間以内に尿中および糞中に排出された。168 時間後の尿中への累積排出率は 34.6% ~ 45.3%、糞中への累積排出率は 33.3% ~ 46.6% であった。IND-MP062 投与 168 時間後の組織内分布は、雄 (4.4%) よりも雌 (12.9%) が高かった。各組織中における分布を比較すると、脂肪への残留割合が最も高く、そのほとんどは代謝物 であった。

インドキサカルブ MP (JW062)

低用量で投与した場合、7H 後の時点で投与放射能の 37 ~ 56% が尿に、27 ~ 41% が糞に、3.4 ~ 16.6% が組織に分布した。組織中残留率は雄よりも雌の方がやや高かった。高用量 (150 mg/kg) を投与したラットにおける放射活性の分布は、尿 (13 ~ 20%) と組織 (1.4 ~ 4.4%) の割合が低下して糞 (65 ~ 78%) の占める割合が高まった。組織中の放射活性は殆どが代謝物 として脂肪組織中に分布した。反復投与による影響は認められなかった。

インドキサカルブ (IND-MP062) またはインドキサカルブ MP (IND-JW062) をラットに 5mg/kg の用量で投与した場合、168 時間後の組織中における分布はいずれの検体も脂肪中への残留量が最も高く、また雄よりも雌の方が高かった。累積排出率 (糞 + 尿) もインドキサカルブ およびインドキサカルブ MP で類似しており、168 時間後で約 80 ~ 85% であった。累積排出率に性差は認められなかった。

代謝；

インドキサカルブ (MP062) / インドキサカルブ MP (JW062)

胆汁中への親化合物の排泄が極めてわずかであったことから、本剤は主として肝臓で代謝されると考えられる。若下量の親化合物が糞中に排泄されたが、尿には排泄されなかった。低用量投与群における糞中代謝物の大部分は、親化合物 または であった。尿中には が主に認められ、それぞれの標識体に固有の代謝物が認められた。反復投与による代謝の変動は認められなかった。赤血球中で代謝物 が主には認められた。

インドキサカルブ (IND-MP062) またはインドキサカルブ MP (IND-JW062) をラットに 5mg/kg の用量で投与した場合、組織中分布はいずれの検体も脂肪中への残留量が最も高かった。また累積排出率 (糞 + 尿) もインドキサカルブ およびイ



インドキサカルブ MP で類似しており、約 80～85%であった。

**土壌：** 標識インドキサカルブ (IND-MP062 および TMP-MP062) を用いて、壤質砂土における好氣的条件下における消長、分布、代謝を検討した。

消長；検体の半減期 (DT<sub>50</sub>) および 90%消失期 (DT<sub>90</sub>) はそれぞれ以下の通りであった。

土壌の区分	半減期 (DT <sub>50</sub> )	90%消失期 (DT <sub>90</sub> )
壤質砂土	6 日	21 日

代謝；

処理 12 ヶ月後の揮発性放射能は CO<sub>2</sub> として処理放射能の約 9～37% を占めていた。また、結合性残留物としての残留放射能は 12 ヶ月後に投与放射能の約 62～65% を占めていた。代謝物としては

が認められた。

**水中：** 標識インドキサカルブ (IND-MP062 および TMP-MP062) を用いて、緩衝液中 (pH5、7、9) における加水分解性および緩衝液中 (pH5) における光分解性を検討した。

半減期を下表に示す。光照射により分解は促進された。また、加水分解速度は pH に依存し、アルカリ性側で分解が促進された。

試験名	供試水	半減期
加水分解	pH5	607 日
	pH7	21.7 日
	pH9	0.25 日
水中光分解	緩衝液 (pH5)	3 日 (a)

(注) 東京の春における太陽光下での半減期 6.28 日

分解物としては、水中光分解試験においては、

が、加水分解試験では

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デュポン株式会社にある。

インドキサカルブの代謝分解経路図





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

## インドキサカルブおよびインドキサカルブ MP の開発年表

[附]