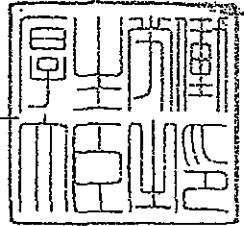




厚生労働省発食安第1106001号
平成 19 年 1 1 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

カルプロパミド

平成 20 年 1 月 10 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 19 年 11 月 6 日厚生労働省発食安第 1106001 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくカルプロパミドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

カルプロパミド

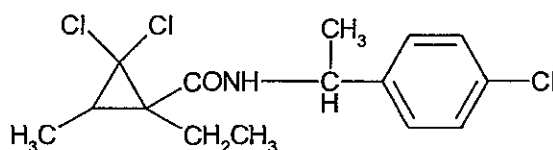
1. 品目名：カルプロパミド (Carpropamid)

2. 用途：殺菌剤

シクロプロパンカルボキサミド系殺菌剤である。作用機構としては、いもち病菌の付着器のメラニン化を阻害することにより、付着器からのイネ表皮細胞への進入を阻害する。

3. 化学名：(1*R*, 3*S*)-2, 2-ジクロロ-*N*-[(*R*)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド
(1*S*, 3*R*)-2, 2-ジクロロ-*N*-[(*R*)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド
(1*R*, 3*S*)-2, 2-ジクロロ-*N*-[(*S*)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド
(1*S*, 3*R*)-2, 2-ジクロロ-*N*-[(*S*)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド
の混合物
存在比はベンジル位炭素の*R*体が>95%、*S*体が<5%

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{15}H_{18}Cl_3NO$
分子量 334.7
水溶解度 3.6 mg/L (20°C)
分配係数 $\log_{10}Pow=4.23$ (ジアステレオマーA)、
4.28 (ジアステレオマーB) (22°C)

注) ジアステレオマーA：(1*R*, 3*S*, *R*) 及び (1*S*, 3*R*, *S*)

ジアステレオマーB：(1*S*, 3*R*, *R*) 及び (1*R*, 3*S*, *S*)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方は以下のとおり。

(1) 15.0%カルプロパミドフロアブル

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	カルプロパミドを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	1500倍	60～ 150L/10a	収穫21日前まで	2回以内	散布	3回以内 (育苗箱への処理は1回以内、本田では2回以内)

(2) 4.0%カルプロパミド箱粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	カルプロパミドを含む農薬の総使用回数
稲 (育苗箱)	いもち病	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約5L) 1箱当たり50g	は種時～移植当日	1回	育苗箱の上から均一に散布する。	3回以内 (育苗箱への処理は1回以内、本田では2回以内)

(3) 20.0%カルプロパミド・40.0%イミダクロプリド顆粒水和剤

作物名	適用病害虫	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イミダクロプリドを含む農薬の総使用回数	カルプロパミドを含む農薬の総使用回数
稲 (育苗箱)	いもち病 イネミズウムシ イネドロオウムシ ツマグロヨコバイ ウンカ類	1000倍	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約5L) 1箱当たり0.5L	移植2日前～移植当日	1回	育苗箱当たり希釈液0.5Lを稲の上から灌注する	3回以内 (本田では2回以内)	3回以内 (本田では2回以内)

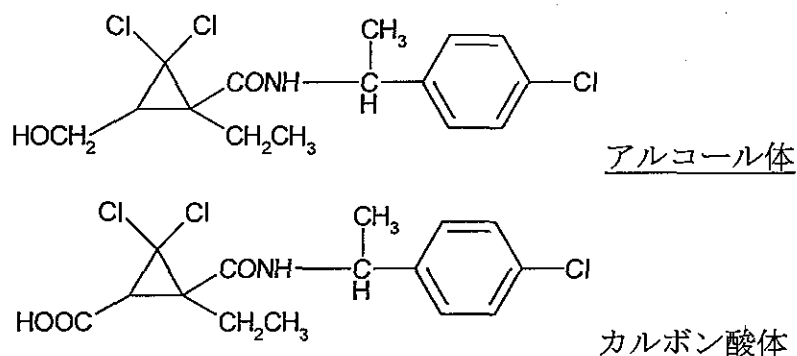
6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ カルプロパミド
- ・ (1*R,S*, 3*S,R*)-2, 2-ジクロロ-*N*-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボキサミド (アルコール体)

- ・ 酸加水分解によりアルコール体を生成する抱合体 (アルコール体抱合体)
- ・ アルコール体及びアルコール体抱合体 (総アルコール体)
- ・ アルカリ加水分解によりアルコール体を生成する脂肪酸エステル類 (アルコール体の脂肪酸エステル体)
- ・ (1*R,S*, 3*S,R*) -2, 2-ジクロロ-*N*- [1- (4-クロロフェニル) エチルカルバモイル] -3-エチルシクロプロパンカルボキサミド (カルボン酸体)



② 分析法の概要

・カルプロパミド及びアルコール体

試料をアセトンで抽出し、濃縮後、残った水層をジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を脱水後濃縮する。稲わらについてのみ、上記操作後にアセトンに溶解し、凝固液及びセライトを加えて放置後ろ過し、ろ液をジクロロメタンで抽出する。アセトニトリル及びヘキサンを加えて振とう後、アセトニトリル層を分取後濃縮し、ジクロロメタンに溶解しフロリジルカラムで精製する。その後、水素化ナトリウム/ヨウ化メチルでメチル化し、水及びヘキサンを加えて振とう後、ヘキサン層を脱水後濃縮し、ガスクロマトグラフ (NPD^注) で定量する。

アルコール体については、フロリジルカラム精製後、ジクロロメタン/アセトン混液で溶出し濃縮する。水素化ナトリウム/ヨウ化メチルでメチル化し、水及びヘキサンを加えて振とう後、ヘキサン層を脱水後濃縮する。さらに、ヘキサン/酢酸エチル混液に溶解して、アミノプロピルミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

注) NPD : Nitrogen Phosphorus Detector (窒素リン検出器)

・アルコール体抱合体

試料をアセトンで抽出し、濃縮後、残った水層をジクロロメタンで分配し、水層を分取する。硫酸酸性下で加熱加水分解し、ジクロロメタンで抽出後、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄後、脱水濃縮する。アセトニトリル及びヘキサンを加えて振とう後、アセトニトリル層を分取後濃縮し、ジクロロメタンに溶解しフロリジルカラムで精製する。その後、水素化ナトリウム/ヨウ化メチルでメチル化し、水及びヘキサンを加えて振とう後、ヘキサン層を脱水後濃縮し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

・総アルコール体

試料をアセトンで抽出し、濃縮後、残った水層をジクロロメタンで分配し、両層を分取する。水層を硫酸酸性下で加熱加水分解し、ジクロロメタンで抽出後、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄後、先のジクロロメタン層と合わせて脱水濃縮する。稲わらについてのみ、上記操作後にアセトンに溶解し、凝固液及びセライトを加えて放置後ろ過し、ろ液をジクロロメタンで抽出する。アセトニトリル及びヘキサンを加えて振とう後、アセトニトリル層を分取後濃縮し、ジクロロメタンに溶解しフロリジルカラムで精製する。その後、水素化ナトリウム/ヨウ化メチルでメチル化し、水及びヘキサンを加えて振とう後、ヘキサン層を脱水後濃縮する。さらに、ヘキサン/酢酸エチル混液に溶解して、アミノプロピルミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

・アルコール体の脂肪酸エステル体

試料をアセトンで抽出し、濃縮後、残った水層をヘキサンで分配し、ヘキサン層を脱水濃縮する。ジクロロメタンに溶解しフロリジルカラムで精製し、濃縮する。その後、エタノール性水酸化ナトリウムを加えて、アルカリ加水分解し、濃縮する。水及びジクロロメタンを加えて振とう後、ジクロロメタン層を脱水後濃縮する。ジクロロメタンに溶解して、フロリジルカラムに供し、ジクロロメタン/アセトン混液で溶出させ濃縮する。その後、水素化ナトリウム/ヨウ化メチルでメチル化し、水及びヘキサンを加えて振とう後、ヘキサン層を脱水後濃縮する。さらに、ヘキサン/酢酸エチル混液に溶解して、アミノプロピルミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

・カルボン酸体

試料をアセトンで抽出し、濃縮後、残った水層をジクロロメタンで分配し、水層を分取する。リン酸酸性条件下、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を脱水後濃縮する。ジアゾメタンでメチル化し、濃縮後、ヘキサン/酢酸エチル混液に溶解して、アミノプロピルミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

カルプロパミド以外の分析対象化合物の分析値については、カルプロパミド含量に換算した値で示した。

定量限界 カルプロパミド : 0.005~0.1 ppm
総アルコール体 : 0.01~0.04 ppm
上 記 以 外 : 0.01~0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

水稻

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、4%粒剤を1回箱処理(50g/箱)したところ、散布後142、129日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

カルプロパミド：0.016、0.016 ppm

アルコール体：<0.01、<0.01 ppm

アルコール体抱合体：<0.01、<0.01 ppm

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、4%粒剤を1回箱処理(50g/箱)したところ、散布後142、129日の最大残留量は以下のとおりであった。

カルプロパミド：0.93、1.02 ppm

アルコール体：0.20、0.26 ppm

アルコール体抱合体：0.06、0.06 ppm

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、4%粒剤を1回箱処理(50g/箱)し、15%フロアブルの1,500倍希釈液を計2回散布(150L/10a)したところ、散布後21~28日の最大残留量は以下のとおりであった。

カルプロパミド：0.182、0.228 ppm

総アルコール体：<0.01、<0.01 ppm

アルコール体：<0.01、<0.01 ppm

アルコール体抱合体：<0.01、<0.01 ppm

アルコール体の脂肪酸エステル体：－、<0.01 ppm

カルボン酸体：－、<0.01 ppm

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、4%粒剤を1回箱処理(50g/箱)し、15%フロアブルの1,500倍希釈液を計2回散布(150L/10a)したところ、散布後21~28日の最大残留量は以下のとおりであった。

カルプロパミド：4.77、6.50 ppm

総アルコール体：0.65、0.65 ppm

アルコール体：0.64、0.62 ppm

アルコール体抱合体：0.02、0.06 ppm

アルコール体の脂肪酸エステル体：－、0.08 ppm

カルボン酸体：－、0.02 ppm

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、4%粒剤を1回箱処理(50g/箱)し、15%フロアブルの1,500倍希釈液を計2回散布(150L/10a)したところ、散布後21~42日の最大残留量は以下のとおりであった。

カルプロパミド：0.312、0.149 ppm

総アルコール体：0.02、0.01 ppm

アルコール体：<0.01、<0.01 ppm

アルコール体抱合体：0.02、<0.01 ppm

アルコール体の脂肪酸エステル体：<0.01、－ ppm

カルボン酸体：<0.01、－ ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、4%粒剤を1回箱処理（50g/箱）し、15%フロアブルの1,500倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後21～42日の最大残留量は以下のとおりであった。

カルプロパミド：6.48、3.52 ppm

総アルコール体：0.68、0.32 ppm

アルコール体：0.75、0.34 ppm

アルコール体抱合体：0.08、0.08 ppm

アルコール体の脂肪酸エステル体：0.11、－ ppm

カルボン酸体：0.05、－ ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、4%粒剤を1回箱処理（50g/箱）し、15%フロアブルの1,500倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後21～42日の最大残留量は以下のとおりであった。

カルプロパミド：0.312、0.442 ppm

アルコール体：<0.01、<0.01 ppm

アルコール体抱合体：<0.01、0.01 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、4%粒剤を1回箱処理（50g/箱）し、15%フロアブルの1,500倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後21～42日の最大残留量は以下のとおりであった。

カルプロパミド：8.91、7.19 ppm

アルコール体：0.67、0.46 ppm

アルコール体抱合体：0.06、0.12 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、4%粒剤を1回箱処理（50g/箱）し、0.5%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後21～32日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

カルプロパミド：0.112、0.123 ppm

総アルコール体：<0.01、0.01 ppm

アルコール体：<0.01、<0.01 ppm

アルコール体抱合体：<0.01、<0.01 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、4%粒剤を1回箱処理（50g/箱）し、0.5%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後21～32日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

カルプロパミド：1.40、2.66 ppm

総アルコール体：0.23、0.50 ppm

アルコール体：0.21、0.36 ppm

アルコール体抱合体：<0.02、0.07 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、4%粒剤を1回箱処理（50g/箱）し、0.5%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後25～46日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

カルプロパミド：0.096、0.100 ppm

総アルコール体：<0.01、<0.01 ppm

アルコール体：<0.01、<0.01 ppm

アルコール体抱合体：<0.01、<0.01 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、4%粒剤を1回箱処理（50g/箱）し、0.5%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後25～46日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

カルプロパミド：2.92、10.2 ppm

総アルコール体：0.42、1.18 ppm

アルコール体：0.26、0.71 ppm

アルコール体抱合体：0.16、0.16 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、4%粒剤を1回箱処理（50g/箱）し、0.5%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後21～42日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

カルプロパミド：0.114、0.223 ppm

アルコール体：<0.01、<0.01 ppm

アルコール体抱合体：<0.01、<0.01 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、4%粒剤を1回箱処理（50g/箱）し、0.5%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後21～42日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

カルプロパミド：2.29、6.79 ppm

アルコール体：0.34、0.48 ppm

アルコール体抱合体：0.08、0.10 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、40%顆粒水和剤の50倍希釈液を1回箱灌注（250mL/箱）し、15%フロアブルを計2回散布（150L/10a）したところ、散布後21～42日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

カルプロパミド：0.30、0.34 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、40%顆粒水和剤の50倍希釈液を1回箱灌注（250mL/箱）し、15%フロアブルを計2回散布（150L/10a）したところ、散布後21～42日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

カルプロパミド：4.92、8.50 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、40%顆粒水和剤の50倍希釈液を1回箱灌注（250mL/箱）し、0.5%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後21～42日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

カルプロパミド：0.17、0.09 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、40%顆粒水和剤の50倍希釈液を1回箱灌注（250mL/箱）し、0.5%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後21～42日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

カルプロパミド：2.8、4.0 ppm

これらの試験結果の概要については、別紙1を参照。

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

注2) 分析対象化合物のうち、作物残留試験結果本文中に記載がなされていない化合物については、分析が実施されていない。

7. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度^{注1)}及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下の通り魚介類中の推定残留量を算出した。

水産動植物被害予測濃度については、本農薬が水田においてのみ使用されることから、水田PECtier2^{注2)}を算出したところ、1.7ppbとなった。

また、BCFについて、本農薬ではコイを用いた濃縮性試験が実施され、実測値64が得られている。

水産動植物被害予測濃度：1.7ppb、BCF：64

推定残留量＝1.7ppb × (64×5) ＝ 544ppb ＝ 0.544ppm

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

(参考：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

8. 乳汁残留性試験

乳牛に対してカルプロパミドを7日間投与(40mg/牛/日)し、牛乳に含まれるカルプロパミド及びアルコール体含量を測定したところ、投与開始後1~14日後の残留量はいずれも定量限界未満であった。(定量限界：0.01ppm)

9. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第2項の規定に基づき、平成19年5月22日付け厚生労働省発食安第0522005号及び同法第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年8月28日付け厚生労働省発食安第0828002号により食品安全委員会あて意見を求めたカルプロパミドに係る食品健康影響評価(案)について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.43 mg/kg 体重/day

(動物種)	イヌ
(投与方法)	混餌投与
(試験の種類)	慢性毒性試験
(期間)	1年間

安全係数：100

ADI：0.014 mg/kg 体重/day

10. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

11. 基準値案

(1) 残留の規制対象

カルプロパミド本体のみ

作物残留試験において、カルプロパミド、アルコール体、アルコール抱合体、アルコール体の脂肪酸エステル体及びカルボン酸体の分析が行われているが、玄米中においてカルプロパミドと比較して十分に低い残留であることから、農産物の規制対象として各代謝物を規制対象に含めないこととした。

また、魚介類については推定残留量を算出する際に用いた実測BCFおよび水田PECがカルプロパミドのみを対象としていることから、魚介類の規制対象をカルプロパミドのみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価（案）においては、暴露評価対象物質としてカルプロパミドを設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

別紙 2 中で「基準値現行」の欄において 0.1ppm の基準値を設定している農産物は、本来、食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量」（一律基準）である 0.01ppm で規制するところ、分析法の状況を考慮し、0.01ppm までの分析が困難と考えられたことから 0.1ppm の残留基準を設定したものである。今回、本剤については 0.01ppm までの分析が可能となったことから、0.1ppm の基準を削除し、一律基準（0.01ppm）で規制することとした。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のカルプロパミドが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量（理論最大 1 日摂取量（TMD I））の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。

	TMD I / ADI (%) 注)
国民平均	32.4
幼小児（1～6 歳）	55.8
妊婦	25.2
高齢者（65 歳以上）	32.3

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

カルプロパミド国内作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				カルプロパミド最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	4%粒剤	50g/箱 施用	1回	142日 ----- 129日	圃場A:0.016(1回、142日) 圃場B:0.016(1回、129日)
水稻 (稲わら)	2	4%粒剤	50g/箱 施用	1回	142日 ----- 129日	圃場A:0.93(1回、142日) 圃場B:1.02(1回、129日)
水稻 (玄米)	2	4%粒剤 +15%フロアブル	50g/箱 施用 +1500倍散布 150L/10a	1+2回	21, 28日	圃場A:0.182(3回、28日) 圃場B:0.228(3回、28日)
水稻 (稲わら)	2	4%粒剤 +15%フロアブル	50g/箱 施用 +1500倍散布 150L/10a	1+2回	21, 28日	圃場A:4.77(3回、28日) 圃場B:6.50
水稻 (玄米)	2	4%粒剤 +15%フロアブル	50g/箱 施用 +1500倍散布 150L/10a	1+2回	21, 28, 42日	圃場A:0.312 圃場B:0.149(3回、42日)
水稻 (稲わら)	2	4%粒剤 +15%フロアブル	50g/箱 施用 +1500倍散布 150L/10a	1+2回	21, 28, 42日	圃場A:6.48 圃場B:3.52(3回、42日)
水稻 (玄米)	2	4%粒剤 +15%フロアブル	50g/箱 施用 +1500倍散布 150L/10a	1+2回	21, 28, 42日	圃場A:0.312 圃場B:0.442
水稻 (稲わら)	2	4%粒剤 +15%フロアブル	50g/箱 施用 +1500倍散布 150L/10a	1+2回	21, 28, 42日	圃場A:8.91 圃場B:7.19
水稻 (玄米)	2	4%粒剤 +0.5%粉剤	50g/箱 施用 +散布 4kg/10a	1+2回	22, 32日 ----- 21, 28日	圃場A:0.112(3回、22日)(#) 圃場B:0.123(3回、28日)(#)
水稻 (稲わら)	2	4%粒剤 +0.5%粉剤	50g/箱 施用 +散布 4kg/10a	1+2回	22, 32日 ----- 21, 28日	圃場A:1.40(3回、32日)(#) 圃場B:2.66(3回、28日)(#)

農作物	試験圃 場数	試験条件				カルプロパミド最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	4%粒剤 +0.5%粉剤	50g/箱 施用 +散布 4kg/10a	1+2回	25, 32, 46日 ----- 26, 40日	圃場A:0.096(3回、46日)(#) 圃場B:0.100(3回、26日)(#)
水稻 (稲わら)	2	4%粒剤 +0.5%粉剤	50g/箱 施用 +散布 4kg/10a	1+2回	25, 32, 46日 ----- 26, 40日	圃場A:2.92(3回、32日)(#) 圃場B:10.2(3回、26日)(#)
水稻 (玄米)	2	4%粒剤 +0.5%粉剤	50g/箱 施用 +散布 4kg/10a	1+2回	21, 28, 39日 ----- 21, 28, 42日	圃場A:0.114(3回、21日)(#) 圃場B:0.223(3回、21日)(#)
水稻 (稲わら)	2	4%粒剤 +0.5%粉剤	50g/箱 施用 +散布 4kg/10a	1+2回	21, 28, 39日 ----- 21, 28, 42日	圃場A:2.29(3回、21日)(#) 圃場B:6.79(3回、21日)(#)
水稻 (玄米)	2	40%顆粒水和剤 +15%フロアブル	50倍散布 250mL/箱灌注 +1500倍散布 150L/10a	1+2回	21, 28, 42日	圃場A:0.30(3回、28日)(#) 圃場B:0.34(3回、28日)(#)
水稻 (稲わら)	2	40%顆粒水和剤 +15%フロアブル	50倍散布 250mL/箱灌注 +1500倍散布 150L/10a	1+2回	21, 28, 42日	圃場A:4.92(3回、21日)(#) 圃場B:8.50(3回、28日)(#)
水稻 (玄米)	2	40%顆粒水和剤 +0.5%粉剤	50倍散布 250mL/箱灌注 +散布 4kg/10a	1+2回	21, 28, 42日	圃場A:0.17(3回、21日)(#) 圃場B:0.09(3回、28日)(#)
水稻 (稲わら)	2	40%顆粒水和剤 +0.5%粉剤	50倍散布 250mL/箱灌注 +散布 4kg/10a	1+2回	21, 28, 42日	圃場A:2.8(3回、28日)(#) 圃場B:4.0(3回、21日)(#)

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「カルプロパミド」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	1	1	○			0.016, 0.016, 0.182, 0.228, 0.312, 0.149, 0.312, 0.442, 0.112(#), 0.123(#), 0.096(#), 0.100(#), 0.114(#), 0.223(#), 0.30(#), 0.34(#), 0.17(#), 0.09(#)
小麦		0.1				
大麦		0.1				
ライ麦		0.1				
とうもろこし		0.1				
そば		0.1				
その他の穀類		0.1				
大豆		0.1				
小豆類		0.1				
えんどう		0.1				
そらまめ		0.1				
らつかせい		0.1				
その他の豆類		0.1				
ばれいしよ		0.1				
さといも類		0.1				
かんしよ		0.1				
やまいも		0.1				
こんにやくいも		0.1				
その他のいも類		0.1				
てんさい		0.1				
さとうきび		0.1				
だいこん類の根		0.1				
だいこん類の葉		0.1				
かぶ類の根		0.1				
かぶ類の葉		0.1				
西洋わさび		0.1				
クレソン		0.1				
はくさい		0.1				
キャベツ		0.1				
芽キャベツ		0.1				
ケール		0.1				
こまつな		0.1				
きょうな		0.1				
チンゲンサイ		0.1				
カリフラワー		0.1				
ブロッコリー		0.1				
その他のあぶらな科野菜		0.1				
ごぼう		0.1				
サルシフィー		0.1				
アーティチョーク		0.1				
チコリ		0.1				
エンダイブ		0.1				
しゅんぎく		0.1				
レタス		0.1				
その他のきく科野菜		0.1				
たまねぎ		0.1				
ねぎ		0.1				
にんにく		0.1				
にら		0.1				
アスパラガス		0.1				
わけぎ		0.1				
その他のゆり科野菜		0.1				

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
にんじん		0.1				
パースニップ		0.1				
パセリ		0.1				
セロリ		0.1				
みつば		0.1				
その他のせり科野菜		0.1				
トマト		0.1				
ピーマン		0.1				
なす		0.1				
その他のなす科野菜		0.1				
きゅうり		0.1				
かぼちや		0.1				
しろうり		0.1				
すいか		0.1				
メロン類果実		0.1				
まくわうり		0.1				
その他のうり科野菜		0.1				
ほうれんそう		0.1				
たけのこ		0.1				
オクラ		0.1				
しょうが		0.1				
未成熟えんどう		0.1				
未成熟いんげん		0.1				
えだまめ		0.1				
マッシュルーム		0.1				
しいたけ		0.1				
その他のきのこ類		0.1				
その他の野菜		0.1				
みかん		0.1				
なつみかんの果実全体		0.1				
レモン		0.1				
オレンジ		0.1				
グレープフルーツ		0.1				
ライム		0.1				
その他のかんきつ類果実		0.1				
りんご		0.1				
日本なし		0.1				
西洋なし		0.1				
マルメロ		0.1				
びわ		0.1				
もも		0.1				
ネクタリン		0.1				
あんず		0.1				
すもも		0.1				
うめ		0.1				
おうとう		0.1				
いちご		0.1				
ラズベリー		0.1				
ブラックベリー		0.1				
ブルーベリー		0.1				
クランベリー		0.1				
ハuckleベリー		0.1				
その他のベリー類果実		0.1				
ぶどう		0.1				
かき		0.1				
バナナ		0.1				
キウイ		0.1				
パイナップル		0.1				
アボカド		0.1				
パイナップル		0.1				

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
グアバ		0.1				
マンゴー		0.1				
パッションフルーツ		0.1				
なつめやし		0.1				
その他の果実		0.1				
ひまわりの種子		0.1				
ごまの種子		0.1				
べにばなの種子		0.1				
綿実		0.1				
なたね		0.1				
その他のオイルシード		0.1				
ぎんなん		0.1				
くり		0.1				
ペカン		0.1				
アーモンド		0.1				
くるみ		0.1				
その他のナッツ類		0.1				
茶		0.1				
コーヒー豆		0.1				
カカオ豆		0.1				
ホップ		0.1				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				
魚介類	0.6					

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (#)で示した作物残留試験成績は、適用範囲内で行われていない。

カルプロパミド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米)	1	185.1	97.7	139.7	188.8
魚介類	0.6	56.5	25.7	56.5	56.5
計		241.6	123.4	196.2	245.3
ADI比 (%)		32.4	55.8	25.2	32.3

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

妊婦及び高齢者については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成 9年12月22日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留基準値の告示
平成19年 5月22日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 5月24日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年 7月23日 第6回農薬専門調査会確認評価第三部会
平成19年 8月17日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
平成19年 8月28日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成19年 8月30日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年10月19日 第29回農薬専門調査会幹事会
平成19年11月 1日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年11月 6日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成19年11月12日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成19年12月13日 食品安全委員会（報告）
平成19年12月13日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申 (案)

カルプロパミド

食品名	残留基準値 ppm
魚介類	0.6

カルプロパミドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定に
対して寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部改正（食品中の農薬カルプロパミドの残留基準設定）」に関する意見の募集に対して寄せられたコメント

意見募集手続き中

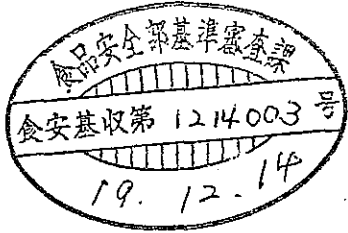
- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）
に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成20年1月2日～平成20年3月1日

2. 現在までに寄せられた意見数

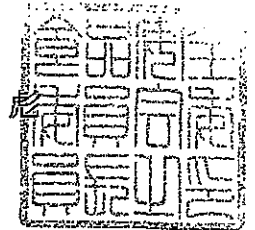
なし



府食第 1222 号
平成 19 年 12 月 13 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号、平成 19 年 5 月 22 日付け厚生労働省発食安第 0522005 号及び平成 19 年 8 月 28 日付け厚生労働省発食安第 0828002 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたカルプロパミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

カルプロパミドの一日摂取許容量を 0.014 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

カルプロパミド

2007年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) 薬物動態	9
(2) 排泄	9
(3) 体内分布	10
(4) 代謝物同定・定量	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) 水稻(水耕液処理、塗布処理)	11
(2) 水稻(箱処理)	12
3. 土壌中運命試験	13
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	13
(2) 好氣的土壌中運命試験(畑地土壌)	13
(3) 土壌吸着試験	13
4. 水中運命試験	14
(1) 加水分解試験	13
(2) 水中光分解試験(純水及び自然水)	14
(3) 水中光分解試験(自然水、水田水及びフミン酸水溶液)	14
5. 土壌残留試験	15
6. 作物等残留試験	15
(1) 作物残留試験	15
(2) 魚介類における最大推定残留値	15
7. 後作物残留試験	15
8. 乳汁への移行試験	16

9. 一般薬理試験	16
10. 急性毒性試験	17
11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	18
12. 亜急性毒性試験	18
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	18
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①	19
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②	20
(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	21
13. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①	21
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②	21
(3) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)	22
(4) 2年間発がん性試験(マウス)①	23
(5) 2年間発がん性試験(マウス)②	24
14. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	25
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	26
(3) 発生毒性試験(ラット)	26
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	26
15. 遺伝毒性試験	26
16. その他の試験	27
(1) イヌにおけるポルフィリン合成阻害の作用機作	27
(2) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)	28
(3) 肝細胞分画を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験	29
Ⅲ. 食品健康影響評価	30
・ 別紙1:代謝物/分解物略称	33
・ 別紙2:検査値等略称	34
・ 別紙3:作物残留試験成績	36
・ 別紙4:後作物残留試験成績	37
・ 参照	38

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0701015号)
(参照1)
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会(要請事項説明)(参照2)
- 2003年 10月 8日 追加資料受理(参照3)
(カルプロパミドを含む要請対象93農薬を特定)
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会(参照4)
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会(参照5)
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会(参照6)

ーポジティブリスト制度関連ー

- 1997年 12月 22日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照7)
- 2007年 5月 22日 厚生労働大臣より残留基準(暫定基準)設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0522005号)、関係書類の接受(参照8,9)
- 2007年 5月 24日 第191回食品安全委員会(要請事項説明)(参照10)
- 2007年 7月 23日 第6回農薬専門調査会確認評価第三部会(参照11)
- 2007年 8月 17日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
- 2007年 8月 28日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請(厚生労働省発食安第0828002号)、関係書類の接受(12,13)
- 2007年 8月 30日 第204回食品安全委員会(要請事項説明)(参照14)
- 2007年 10月 19日 第29回農薬専門調査会幹事会(参照15)
- 2007年 11月 1日 第213回食品安全委員会(報告)
- 2007年 11月 1日より11月30日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 12月 11日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 12月 13日 第219回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2006年12月21日から)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)

三枝順三
佐々木有

西川秋佳**
布柴達男

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

根岸友惠
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から
** : 2007年4月25日から
*** : 2007年6月30日まで
**** : 2007年7月 1日から

要 約

シクロプロパンカルボキサミド系殺菌剤である「カルプロパミド」(CAS No. 104030-54-8)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、カルプロパミド投与による影響は主に肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.43 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数100で除した0.014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：カルプロパミド

英名：carpropamid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(1*R*,3*S*)-2,2-ジクロロ-*N*[(*R*)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド、
(1*S*,3*R*)-2,2-ジクロロ-*N*[(*R*)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド、
(1*R*,3*S*)-2,2-ジクロロ-*N*[(*S*)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド及び
(1*S*,3*R*)-2,2-ジクロロ-*N*[(*S*)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド
の混合物

英名：(1*R*,3*S*)-2,2-dichloro-*N*[(*R*)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-1-ethyl-3-methylcyclopropanecarboxamide,
(1*S*,3*R*)-2,2-dichloro-*N*[(*R*)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-1-ethyl-3-methylcyclopropanecarboxamide,
(1*R*,3*S*)-2,2-dichloro-*N*[(*S*)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-1-ethyl-3-methylcyclopropanecarboxamide 及び
(1*S*,3*R*)-2,2-dichloro-*N*[(*S*)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-1-ethyl-3-methylcyclopropanecarboxamide
の混合物

CAS (No. 104030-54-8)

和名：2,2-ジクロロ-*N*[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド

英名：2,2-dichloro-*N*[1-(4-chlorophenyl)ethyl]-1-ethyl-3-methylcyclopropanecarboxamide

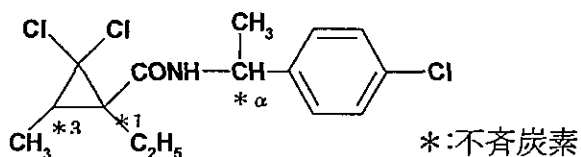
4. 分子式

C₁₅H₁₈Cl₃NO

5. 分子量

334.7

6. 構造式



	シクロプロパン環炭素		ベンジル位炭素	存在比
	1位	3位	α位	
AR	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	} >95%
BR	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	
BS	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	} <5%
AS	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	

※ジアステレオマーA : AR 及び AS ジアステレオマーB : BR 及び BS

7. 開発の経緯

カルプロパミドは、日本バイエルアグロケム社（現バイエルクロップサイエンス株式会社）によりいもち病防除薬剤として開発されたシクロプロパンカルボキサミド系殺菌剤であり、いもち病菌の付着器のメラニン化を強く阻害して付着器からのイネ表皮細胞への侵入を阻害する。本剤は4種類の異性体からなり、ベンジル位炭素の立体配置が*R*の場合に高い生物活性が認められたため、ベンジル位炭素の立体配置が*R:S* = 約 95:5 の化合物が開発された。日本においては1997年に初めて農薬登録された。海外ではブラジル、韓国等において登録が取得されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。さらに、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録 (2007 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 8)

各種運命試験 (II-1~4) は、カルプロパミドのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの (^{14}C -カルプロパミド) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合カルプロパミドに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態

SD ラット (一群雌雄各 4~5 匹) に ^{14}C -カルプロパミドを低用量または高用量 (1 または 20 mg/kg 体重) で単回経口投与し、また低用量で反復経口投与 (非標識体を 1 日 1 回 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与) して、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

各パラメーターには雌雄間、投与方法の違いによる変動が認められた。また $T_{1/2}$ は α 相 (分布相) で 3.96~6.58 時間、 β 相 (消失相) で 30.1~74.5 時間であったことから、放射能は体内に速やかに分布した後、体外へ排泄されることが示された。

(参照 8)

表 1 血漿中放射能濃度推移

	1 mg/kg 単回経口		20 mg/kg 単回経口		1 mg/kg 反復経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	5.68	4.23	5.71	5.29	8.68	2.99
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.30	0.086	0.32	0.063	0.26	0.097
$T_{1/2}(\alpha)$ (時間)	4.02	6.58	3.96	6.39	5.70	5.35
$T_{1/2}(\beta)$ (時間)	57.2	54.2	30.1	74.5	57.5	49.4

(2) 排泄

SD ラット (一群雌雄各 4~5 匹) に ^{14}C -カルプロパミドを低用量または高用量 (1 または 20 mg/kg 体重) で単回経口投与し、また、低用量で反復経口投与して、排泄試験が実施された。

各投与群の投与後 24 時間の尿及び糞中の排泄は雄で総投与放射能 (TAR) の 59.3~81.2%、雌で 33.7~55.2%と雌の排泄が低かったが、投与後 48 時間で排泄は雄で 84.4~99.3%TAR、雌で 80.0~92.1%TAR となり、大部分の放射能が排泄された。投与放射能は主に糞中に排泄されたが、投与後 48 時間の糞中への排泄率 (全体の排泄率中、糞中への排泄が占める割合) は雄で 88.8~90.7%、雌で 75.8~83.2%で

あり、投与後 72 時間の排泄率においても雌雄とも排泄率の比（糞：尿）はほぼ一定であり、雄で約 9：1、雌で約 8：2 であった。

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄各 4 匹）に ^{14}C -カルプロパミドを 1 mg/kg 体重で十二指腸内に投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の排泄は 92.8%TAR であり、胆汁中に 69.3%TAR、糞中に 19.1%TAR、尿中に 4.34%TAR が排泄された。（参照 8）

（3）体内分布

SD ラット（一群雄各 15 匹）に ^{14}C -カルプロパミドを低用量（1 mg/kg 体重）で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

いずれの臓器・組織においても投与 8 時間後の放射能濃度が最も高く、その後、時間の経過とともに減少した。投与 8 時間後の放射能濃度は、肝臓で 1.23 $\mu\text{g/g}$ （5.2%TAR）、腎脂肪で 0.76 $\mu\text{g/g}$ （3.8%TAR）、皮膚で 0.06 $\mu\text{g/g}$ （1.4%TAR）、血漿で 0.35 $\mu\text{g/g}$ （1.1%TAR）であった。

また排泄試験[1.(2)]において、各試験終了時（投与 72 時間後）に組織中残留放射能を測定したが、肝で 0.21～0.50%TAR、筋肉で 0.05～0.16%TAR、皮膚で 0.03～0.12%TAR の放射能が検出された他はいずれの組織中も 0.1%TAR 未満であった。多くの臓器・組織において雌より雄で残留放射能が高い傾向が認められた。（参照 8）

（4）代謝物同定・定量

排泄試験[1.(2)]の経口投与試験における尿糞中及び胆汁排泄試験における尿、糞及び胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

経口投与試験での糞中には親化合物が雄で 6.9～11.7%TAR、雌で 4.7～9.0%TAR 存在した。糞中に認められた代謝物は II が雄で 15.1～17.1%TAR（遊離体と抱合体の合計、以下同様）、雌で 24.8～32.1%TAR、III が雄で 6.9～10.7%TAR、雌で 5.8～7.4%TAR 存在した他、IV、V 及び VI が検出された。また、III-E 及び 5 種類の未同定化合物が雌雄とも認められた。胆汁排泄試験での糞中には親化合物が 18.0%TAR 存在した他、代謝物 II、III 及び IV（いずれも 2.0%TAR 未満）が検出された。

経口投与試験での尿中に親化合物は認められなかった。尿中に認められた代謝物は、遊離体と抱合体を合計すると、雄では V（2.4～3.4%TAR）、雌では II、III 及び V（1.9～5.3%TAR）が主であった。胆汁排泄試験での尿中には親化合物は存在せず、代謝物 II、III、IV、V 及び VI（いずれも 0.5%TAR 以下）が存在した。

胆汁中に存在した親化合物は 0.1%TAR であった。主要な代謝物は II（28.6%TAR）、III（18.6%TAR）で、ほとんどが抱合体として存在した。また、代謝物 IV、V、VI 及び III-E が 0.7～3.9%TAR 認められた。

体内分布試験[1.(3)]における肝、腎及び血漿中の代謝物の同定・定量試験が実施された。