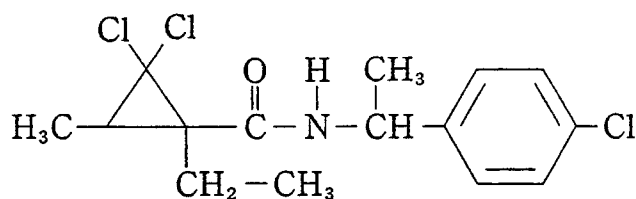


カルプロパミド

1. 品目名：カルプロパミド (carpropamid)

2. 用途：殺菌剤 (カルボキサミド系)

3. 構造式



4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SD ラットを用いた経口 (1 mg/kg) 投与による試験において、血漿中濃度の T_{\max} は 4.2~5.7 時間、 C_{\max} は 0.09~0.3 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2\beta}$ は 54.2~57.3 時間と考えられる。尿中排泄率、胆汁中排泄率及び投与 48 時間後の体内残留率の和から求めた吸収率は投与量の 76% と推定される。投与 72 時間後における組織内濃度は肝 (0.04~0.08 $\mu\text{g eq./g}$) 等で血漿 (0.003~0.02 $\mu\text{g eq./g}$) 中に比べ高濃度である。主要な代謝反応はフェニル環の 3-位の酸化による代謝

物のグルクロン酸抱合体化及びシクロプロパン環のメチル基の酸化による代謝物の硫酸抱合体または、グルクロン酸抱合体化である。投与後 72 時間までに投与量の 9.5~16.9%が尿中に、79.9~93.4%が糞中に排泄される。なお、投与後 72 時間までに 71%が胆汁中に排泄される。

(2) 植物

水稻を用いた試験において、土壌処理 115 日後の残留放射能は、玄米に処理量の 0.05%である。玄米における主要残留物は未変化体である。主要な代謝反応はシクロプロパン環のメチル基の酸化による代謝である。

(3) その他

上記を含め、別添 1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口 LD₅₀は、マウス、ラットともに 5,000 mg/kg 超と考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

B6C3F1 マウスを用いた混餌 (400, 1,600, 6,400 ppm) 投与による 24 カ月間の発がん性試験において、1,600 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、総コレステロールの増加、多核肝細胞増加等、400 ppm 以上の投与群で肝比重量の増加が認められる。また、本試験の追加試験として B6C3F1 マウスを用いた混餌 (50, 1,600 ppm) 投与による 24 カ月間の発がん性試験が実施されている。この試験において、1,600 ppm 投与群で肝比重量の増加、多核肝細胞増加が認められる。これらの試験を併せ、マウスの発がん性試験における無毒性量は 50 ppm (20.8 mg/kg/day) と考えられる。発がん性は認められない。

Wistar ラットを用いた混餌 (400, 2,000, 10,000 ppm) 投与による 24 カ月間の反復投与/発がん性併合試験において、10,000 ppm 投与群で体重増加抑制、甲状腺ホルモンの低下等、2,000 ppm 以上の投与群で死亡率の増加、総ビリルビンの低下、肝比重量の増加等、400 ppm 群の投与群で肝薬物代謝酵素誘導が認められる。肝薬物代謝酵素誘導については、肝細胞増殖判定試験等から肝細胞の実質障害及び肝薬物代謝酵素誘導の随伴病変である肝重量増加、肝細胞肥大・好酸化、小胞体の増加は認められず、肝細胞増殖作用は軽度であり、肝発がん性には関連しないと考えられる。これらの試験成績を併せ、ラットの反復投与/発がん性併合試験における無毒性量は 400 ppm (13.6 mg/kg/day) と考えられる。発がん性は認められない。

ビーグル犬を用いた混餌 (50, 200, 800 → 600 ppm) 投与による 1 年間の反復投与試験において、800 ppm 投与群でプロトポルフィリンIXの蓄積、600 ppm 投与群で ALT 活性の増加、200 ppm 以上の投与群で肝比重量の増加が認められる。プロトポルフィリンIXの蓄積について、ポルフィリン合成阻害の作用機作試験成績及び肝細胞分画を用いた *in vitro* 代謝試験成績等から、肝臓におけるフェロケラーゼ活性の阻害により二次的に起こり、イヌにおいて特異的なものであると考えられる。本試験における無毒性量は 50 ppm (1.43 mg/kg/day) と考えられる。

(3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (400, 2,000, 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、10,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 児動物で体重増加抑制、2,000 ppm 以上の投与群の F₀ 及び F₁ 親動物で門脈周辺部肝細胞肥大、400 ppm 以上の投与群の F₀ 及び F₁ 親動物で肝比重量の増加が認められる。また、本試験の追加試験として SD ラットを用いた混餌 (50, 400 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施されている。この試験において、400 ppm 投与群の F₁ 親動物で肝比重量の増加が認められる。児動物においては、検体投与に起因した影響は認められない。これらの試験を併せ、ラットの 2 世代繁殖試験における無毒性量は 50 ppm (3.4 mg/kg/day) と考えられる。繁殖に及ぼす影響は認められない。

(4) 催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口 (100, 300, 1,000 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物ともに 1,000 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (100, 300, 1,000 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物ともに 1,000 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験, Rec-assay, ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験, チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験, マウスを用いた小核試験の結果は、いずれも陰性と認められる。

(6) その他

上記を含め、別添1（省略）に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	1.43 mg/kg/day
動物種	イヌ
投与量/投与経路	50 ppm/混餌
試験期間	1年間
試験の種類	反復投与試験
安全係数	100
ADI	0.014 mg/kg/day

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると、摂取される農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比は、25.8%である。

(別添2)

農産物名	基準値案 ppm	参考基準値
		登録保留基準値 ppm
米(玄米)	1	1