

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) ラットにおける発達神経毒性試験

(資料 No.T-31)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

試験目的： 本試験の目的は、検体を妊娠及び哺育中の母動物に経口（混餌）投与して、出生児の神経系に及ぼす機能的及び形態的影響の有無を調べることであった。

検体純度：

供試動物： Wistar Crl : W (HAN) BR 系ラット（雄との同居時 12 週齢以上）、1 群雌 30 匹

投与期間： 妊娠 0 日\*）から哺育 21 日まで

\*）膈垢中に精子が認められた日を妊娠 0 日とした。

投与方法： 検体を 0、100、500 及び 1,000 ppm（純度補正した濃度）含有した飼料を自由に摂食させた。検体の賦形剤としてコーン油を飼料重量の 1% 使用し、飼料調製過程には溶媒としてエタノールを用い、蒸発させた。対照群の飼料は、検体を除いて、同じ方法で調製した。妊娠 0 日から哺育 21 日まで、飼料を 1 週間毎自由に摂食させ、生後 21 日目以降は全ての群に無処理の飼料を与えた。なお、試験は 2 ブロックで行い、第 1 ブロックの 2 週後に第 2 ブロックの試験を開始した。

投与量設定根拠；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を下表にまとめた。

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜等	観察・検査項目
P (F0)	馴化 (6 日以上) 交配 (連続 5 日間)	雌 1 対雄 1 で同居。交尾は 膣栓又は膣垢中の精子で確 認 (妊娠 0 日) 妊娠 0 日～哺育 21 日まで 検体投与	生死及び一般状態の観察 (1 日 1 回以上) 出産母動物数、交尾率、受胎率を記録  体重測定；妊娠 0～6、6～13、13～20 日 摂餌量測定；妊娠 0～6、6～13、13～20 日
	妊娠 (3 週)		
P F1	出 産 (F1)	妊娠 24 日以後非分娩 P 屠殺  生後 4 日に各同腹児数を可 能ならば雄 4 匹、雌 4 匹に 調整	妊娠期間、出産率を記録 産児数 (生存及び死亡)、体重、性比、児動 物の状態を記録 P 体重測定；哺育 0～7、7～14、 14～21 日及び哺育 4、11 日 P 摂餌量測定；哺育 0～7、7～14、14～21 日 F1 体重測定；生後 0、4、11、17、21 日、そ の後週 1 回並びに膣開口及び包皮分離時点 F1 臨床徴候観察；1 日 1 回以上 (午後) F1 詳細な臨床観察；1 日 1 回 (午前) F1 発生指標観察；平面立ち直り反応、聴覚 性驚愕反応、眼瞼開裂、膣開口、包皮分離、 縮瞳 (生後 21 日) 臨床病理学的検査 (セット D 及び A～C)； 生後 11 日 肉眼観察、血中 T3 及び T4 レベ ル、甲状腺及び脳重量、脳形態計測、病理 組織学及び形態計測
	哺育 (3 週)	生後 21 日以降無処理飼料投 与	
F1	離乳	哺育 21 日に P 世代親動物屠 殺	簡易 FOB 検査 (セット C)；生後 4、11、21、 35 (±1)、45 (±1) 及び 60 (±2) 日 自発運動量・移動運動量 (セット A)；生後 13、17、21 及び 60 (±2) 日 聴覚性驚愕馴化 (セット B)；生後 22、38 (± 2) 及び 60 (±2) 日 受動的回避の条件付け (セット C)；生後 24 及び 31 日 水迷路 (セット C)；生後 60 (±2) 日及び 7 日後 眼科学的検査 (病理灌流用)；約 6～7 週齢 臨床病理学的検査 (セット A～C)；生後 75 (±5) 日 肉眼観察、血中 T3 及び T4 レベ ル、甲状腺及び脳重量、脳形態計測、病理 組織学及び形態計測

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

母動物；1日1回（週末及び祝日には1日1回以上）、ケージサイドで臨床徴候の有無を観察し、投与開始（妊娠0日）から哺育21日までの毎日1回、詳細な臨床観察を行った。妊娠6、13及び20日並びに哺育4、11及び21日に、各群10匹以上の母動物を対象に、簡易FOB検査を行った。簡易FOBではホームケージでの観察、保定中の観察及びオープンフィールドでの観察を行い、流涙、流涎、立毛、眼球突出、排尿、排便、瞳孔機能、眼瞼閉鎖、痙攣、振戦、異常動作、異常行動、姿勢及び歩行の異常などを評価した。妊娠及び哺育を通して、週1回（妊娠0～6日、6～13日、13～20日及び哺育0～7日、7～14日、14～21日）体重及び摂餌量を測定した。その他に、哺育4日及び哺育11日にも体重を測定した。

妊娠20日から分娩終了まで、毎日各母動物の分娩の徴候の有無を調べ、分娩終了日を母動物については哺育0日（LD0）、児動物については生後0日（PD0）とした。各腹の産児数及び分娩時の児動物の状態を記録した。母動物が雌雄それぞれ3匹以上を分娩した場合又は生後4日までに同腹児数が7匹以上になった場合は、生後4日目に同腹児数が可能な限り雌雄各4匹となるように、同腹児を調整した。

繁殖に関する指標としては交尾率、受胎率、出産率及び妊娠期間を調べた。

出生児（F1世代）；分娩後速やかに性別を判定し、入墨した後体重を測定した。1日1回以上、全ての児動物をケージサイドで観察し、臨床徴候の有無を調べた。詳細な臨床観察を離乳前は1日1回及び離乳後は週1回行った。

生存児動物の体重を生後0、4、11、17及び21日並びにその後は週1回測定した。又、臍開口及び包皮分離時も体重を測定した。摂餌量は生後28日の週から試験終了まで、週1回測定した。

1日1回、以下の発生指標及び反射行動の有無を評価し、開始日を記録した。

包皮分離、臍開口、眼瞼開裂、聴覚性驚愕反応、平面立ち直り反応

又、生後21日に1回、縮瞳をテストした。

生後4日に同腹児数を雌雄各4匹に調整した後、下記の4セット（A～D）の検査にそれぞれ必要な動物を割付け、各齢での評価を行った（雌雄各群児動物各24～28匹<sup>申請者註1</sup>）。

セットA：自発運動量—生後13、17、21及び60日（±2日）—雌雄各1匹/腹/群

セットB：聴覚性驚愕馴化—生後22、38（±2日）及び60日（±2日）—雌雄各1匹/腹/群

セットC：受動的回避—生後24及び31日—雌雄各1匹/腹/群

水迷路—生後60日（±2日）及び7日後—受動的回避試験に用いたものと同じ児動物

簡易FOB—生後4、11、21、35（±1日）、45（±1日）及び60日（±2日）

—受動的回避試験に用いたものと同じ児動物

セット D: 生後 11 日の病理学的検査並びに甲状腺及び脳の測定—生後 11 日に、各群雌雄各 10 匹から甲状腺組織を採取し、病理組織学的検査及び形態計測を行った。又、肝臓を摘出して病理組織学的検査及び重量測定を実施した。無作為に選別した別の各群雌雄各 10 匹から断頭によって血液を採取し、血中 T3 及び T4 レベルを測定した。又、脳を採取して固定後、重量を測定し、病理組織学的検査及び形態計測（肉眼的及び顕微鏡的計測）を行った。

セット A~C: 眼科学的検査: 約 6~7 週齢時に、セット A、B 及び C の無作為に選択した動物（各群雌雄各 10 匹以上）を眼科学的検査に供した。生後 75 日（±5 日）に、これらの動物を麻酔下で灌流屠殺し、神経組織及び筋肉組織を採取して病理組織学的検査を行った。

生後 75 日の病理学的検査並びに甲状腺及び脳の測定—生後 75 日（±5 日）に、無作為に選択した別の動物群（各群雌雄各 10 匹）の眼窩静脈叢から血液を採取して血中 T3 及び T4 を測定し、甲状腺組織の重量を測定して病理組織学的検査を行った。これらの動物から脳も摘出して重量を測定した。

自発運動量は 8 字型迷路で 60 分間テストして、自発運動量及び移動運動量を測定し、それぞれ 60 分間のセッション全体の運動量及び 10 分間のインターバル毎の運動量を調べた。馴化はセッション中の運動量の減少として評価した。

聴覚性驚愕反応試験のセッションは 50 試行とし、各試行について最大反応振幅を測定し、10 試行をブロックとして平均反応振幅及び反応パターン（馴化）を用量群間で比較した。

受動的回避試験では、学習、短期記憶及び長期記憶を検査した。1 回目で習得が認められた動物のみについて、7 日後に記憶試験を実施した。試験は連続した 2 回の試行で 180 秒間「明」区画にとどまるか又は 15 試行が経過するまで繰り返した。基準に達するまでの試行数、試行 1 及び試行 2 における移動までの潜時及び 15 試行以内に基準に達することができなかった群当たりのラット数（学習段階のみ）を調べた。

M 型水迷路を用いて水迷路試験を行った。各動物が連続 5 回エラーがない場合にセッションが終わることとし、最大試行数は 15 回とした。1 回目で習得が認められた動物のみについて、7 日後に記憶試験を実施した。学習（1 回目）試験及び記憶（2 回目）試験ともに基準に達するまでの試行数、各試行の平均エラー数及び正しいゴールに到達するまでの潜時（1 回目試験では試行 2、2 回目試験では試行 1 について測定）を測定した。

眼科学的検査は、半暗室で、散瞳剤を適用して瞳孔を拡張させ、瞳孔反射を、散瞳の前後いずれかでスリット顕微鏡を用いて眼瞼、結膜、角膜、房水及び水晶体を検査し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

た。又、散瞳後、間接検眼鏡を用いて硝子体液、網膜、脈絡膜及び視神経乳頭を検査した。

脳の顕微鏡的形態計測及び病理組織学的検査は対照群及び 1,000 ppm 群を対象として実施し、検体投与に関連した病変が認められなかった場合は、それ以上の検査は行わなかった。脳の顕微鏡的計測については、以下の 6 又は 7 計測を行った。

前頭皮質の厚さ、頭頂葉皮質の厚さ、尾状核被殻と内側の淡蒼球の対角幅、脳梁の厚さ、海馬回の厚さ、外胚芽層（小脳）の厚さ（生後 11 日のみ）、小脳の高さ

病理組織学的検査については、生後 11 日には脳、甲状腺、肝臓（必要に応じて）及び肉眼的病変について、試験終了時には脳及び他の神経組織、骨格筋、甲状腺及び肉眼的病変について病理標本を作製し、検鏡した。脳の 8 面の冠状切片、脊髄の 4 面（頸部、胸部、腰部及び馬尾）の切片は、脳を 10%緩衝ホルマリンで固定後（生後 75 日の検査の灌流用動物では、麻酔下で亜硝酸ナトリウム灌流水を灌流し、10%緩衝ホルマリンで *in situ* 固定後、10%緩衝ホルマリンで後固定した）、パラフィン包埋し、ヘマトキシリン及びエオジン（H&E）、ルクソール・ファスト・ブルー／クレシル・バイオレット及び Sevier-Munger 染色を施した。甲状腺は 10%緩衝ホルマリンで固定後、パラフィン包埋し、H&E で染色した。後根神経節、ガッセル神経節、眼、視神経及び腓腹筋は、メタクリル酸グリコール（GMA）包埋し、改変 Lee 染色液で染色した。末梢神経組織（坐骨、脛骨及び腓腹）は GMA 樹脂包埋した。

## 結 果：

母動物（F0 世代）；

死亡率及び臨床観察；妊娠又は哺育中に、検体投与による死亡、重要な臨床徴候又は検体投与に関連した臨床徴候は認められなかった。

体重変化；妊娠及び哺育中に体重及び体重増加量に及ぼす検体投与の影響は、500 及び/又は 1,000 ppm 群で認められたが、それより低い用量では認められなかった。1,000 ppm 群で体重の低値が、体重増加量では妊娠中には 1,000 ppm 群で、哺育中には 500 及び 1,000 ppm 群で低下が認められた。

妊娠中に 1,000 ppm 群で認められた統計学的に有意な影響は、妊娠 6 日の対照群と比較して平均 5%の体重差（体重差は妊娠 20 日まで持続）及び妊娠 0 日から妊娠 20 日までの対照群と比較して平均 12%の体重増加量の低下であった。

哺育中には、1,000 ppm 群の体重は、測定した全ての日で対照群と比較して平均 4%（哺育 0 日）から 9%（哺育 14 及び 21 日）低く、哺育 4、11、14 及び 21 日には統計学的有意差が認められた。哺育期間（哺育 0～21 日）の体重増加量には、500 及び 1,000 ppm 群でそれぞれ対照群と比較して約 27%及び 44%の低下が認められた（哺育期間中の体重増加量について、統計解析は実施しなかった）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

摂餌量；妊娠又は哺育中にいずれの用量においても、検体投与による影響は認められなかった。妊娠中、1,000 ppm 群の摂餌量 (g/kg/日) は、妊娠 6～13 日 (+17%) 及び妊娠 13～20 日 (+9%) の期間中に対照群と比較して若干多く、妊娠 13～20 日には統計学的有意差が認められたが、対照群に対するこの差は、検体投与による影響ではなく、1,000 ppm 群の体重が有意に低かったことが原因と考えられた。

哺育 7～14 日の期間中、500 ppm 群の摂餌量に統計学的に有意な増加が認められたが、この増加は偶発的で、投与に関連しないと考えられた。又、哺育 14～21 日の期間中、1,000 ppm 群で統計学的に有意に高い摂餌量が認められたが、これらの動物の体重が対照群と比較して低いことによるものと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体 (有効成分) 摂取量は、0、100、500 及び 1,000 ppm 群で、妊娠中 (妊娠 0～6 日、6～13 日及び 13～20 日の週) にはそれぞれ 0、7.4～7.8、37.4～41.7 及び 84.7～102.6 mg/kg/日、哺育中 (哺育 0～7 日、7～14 日及び 14～21 日の週) にはそれぞれ 0、14.4～19.0、64.4～96.5 及び 140.1～212.0 mg/kg/日であった。

簡易 FOB 検査；妊娠又は哺育中に、検体に関連した所見は認められなかった。

様々な用量群で発生頻度の低い所見 (肩の切傷、耳の痂皮及び局所的脱毛など) 及び妊娠 6 日に 1,000 ppm 群で統計学的に有意な糞数の増加が認められたが、いくつかの検査時に認められたこれらの少数の所見は、偶発的で、検体の投与と無関係であると考えられた。

繁殖性；妊娠期間の長さを含む繁殖パラメーターに検体投与の影響は認められなかった。対照群及び 1,000 ppm 投与群のどちらも、受胎率は 96.7%であった。

出生児 (F1 世代)；

同腹児データ；腹数、同腹児数、死産児数、出生率又は生存率を含む同腹児パラメーター (以下で考察する体重を除く) に、検体投与に関連した影響は認められなかった。

臨床観察；離乳前 (生後 0～21 日) には、雌雄とも検体投与に関連した臨床徴候は認められなかった。認められた所見は対照群を含む各群の複数の児動物における衰弱又は蒼白、対照群 1 例における一時的な呼吸困難などであった。又、離乳後にも雌雄とも検体投与に関連した臨床徴候は認められなかった。対照群及び検体投与群の雌雄に各種の軽微な損傷及び様々な臨床的徴候 (流涙など) が散見されたが、偶発的であり検体投与とは無関係と考えられた。

体重変化；哺育中の出生時 (生後 0 日) 及び生後 4 日の体重値は全ての用量で、対照群と同等であった。しかし、1,000 ppm 群の体重は、生後 11 日に対照群と比較して平均 8%低く、生後 21 日にはこの差は対照群と比較して平均 11%まで増大した。出生から生後 21 日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

の離乳までの平均体重増加量は、500 ppm (-6%) 及び 1,000 ppm (-13%) 群の両方で有意に低下した。100 ppm 群の雌雄の体重は、いずれの時点でも対照群と同等であった。離乳後の体重は、500 及び 1,000 ppm 群の雌雄で対照群と比較して低かった。500 ppm 群では、離乳後最初の測定時に雌雄とも対照群と比較して体重が平均 4% 低く、雄では次週に、雌では試験終了時に回復が認められた。1,000 ppm 群では、最初の測定時に対照群と比較して体重が平均 7~10% 低く、この差は試験終了時まで持続した。このような対照群との差は、用量相関性があり、雌雄で認められたことから、投与に起因していると考えられた。

摂餌量；離乳後の摂餌量には、いずれの用量でも検体投与による影響は認められなかった。

発達指標；全発達指標（包皮分離、陰開口、眼瞼開裂、聴覚性驚愕反応、平面立ち直り反応）の発生開始齢は、全ての用量で、対照群と検体投与群の間に差は認められず、検体投与の影響は認められなかった。又、生後 21 日には全ての群で縮瞳が認められた。

簡易 FOB 検査；いずれの検査時にも、全用量で検体投与に関連した所見は認められなかった。いくつかの検査時に様々な用量群で発生頻度の低い所見（鼻先、肩及び片眼の下の切傷など）が散見され、眼球突出、瞳孔サイズ（拡張）及びペンライトに対する瞳孔の無反応といった眼の異常を示す児動物が認められたが、これらの所見は、偶発的で、検体投与とは無関係と考えられた。

自発運動量；対照群と検体投与群のセッション中の自発運動量及び移動運動量を比較した結果、いずれの用量でも雌雄ともに検体に関連した差は認められなかった。全 3 用量について検体投与群の雌雄の結果は、4 回の検査の全てで対照群と同等で、統計学的又は生物学的に有意な差は認められなかった。又、対照群と検体投与群でインターバル毎の運動量を比較した結果でも、検体の投与によると思われる差は認められなかった。各検査時で、投与群の雌雄の自発運動量は、全てのインターバルで対照群と同等で、60 分間の検査中の馴化の速さ又は程度に差は認められなかった。

聴覚性驚愕馴化；50 試行のセッション毎及び 10 試行のブロック毎の聴覚性驚愕反応において、いずれの検査時にも、全ての用量で雌雄ともに対照群との間に有意差はなく、検体投与に関連した影響は認められなかった。

受動的回避；2 回のいずれの検査でも、基準までの試行数又は試行 1 又は 2 での移動までの潜時に、検体投与に関連した有意差はなく、受動的回避反応において、いずれの用量でも、検体投与に関連した影響は認められなかった<sup>申請者註 2</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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

水迷路；いずれの用量でも雌雄ともに、検体投与に関連した差は認められなかった。

学習及び記憶の两段階で、検体投与群の雌雄において、基準に達するまでの試行数、試行 1 及び 2 での脱出までの平均時間（試行時間）に、対照群との間に有意差は認められなかった。さらに、学習又は記憶いずれかの段階で、雌雄ともにエラー数に対照群との差は認められなかった。最終的に、対照群と比較して、習得中に基準に達しなかった動物数にも雌雄ともに差は認められなかった。

眼科学的検査；試験終了時（生後 70 日）に認められた所見は、ごく軽度な角膜混濁で、対照群及び検体投与群ともに認められたことから偶発的と考えられ、雌雄ともに、いずれの用量においても検体投与に関連した病変は認められないと判断した。

臨床化学的検査（T3 及び T4 測定）；生後 11 日又は試験終了時（生後 70 日）の血清中 T3 及び T4 レベルに対照群との間に有意差はなく、検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物、生後 11 日又は試験終了時（生後 70 日）に屠殺した動物に、検体に関連した剖検所見は認められなかった。

臓器重量；対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		100	500	1,000	100	500	1,000
生後 11 日 (肝臓重量測定群)	最終体重						↓85
生後 70 日 (非灌流群)	最終体重						↓88
	脳重量						↓94

対照群との有意差検定は Dunnett 検定を用いて行った (↓↑:  $p \leq 0.05$ , ↓↑↑:  $p < 0.01$ )。

空欄：対照群と有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

生後 11 日には、固定脳重量測定群の検体投与群の雌雄並びに肝臓重量測定群の検体投与群の雄の最終体重に、検体投与の影響は認められなかった。肝臓重量測定群の 1,000 ppm 群では、生後 11 日の雌の最終体重が対照群と比較して統計学的に有意に減少し、検体投与に関連した影響と考えられた。

試験終了時（生後 70 日）には、検体投与群の雌雄灌流動物（神経組織用）並びに検体投与群の雄の非灌流動物の体重に、投与による影響は認められなかった。雌の非灌流動物の 1,000 ppm 群で、最終体重が統計学的に有意に減少し、検体投与に関連した影響と考えられた。

生後 11 日又は試験終了時ともに、検体投与群の雌雄の固定脳及び肝臓重量（絶対及び相対）に、検体投与の影響は認められなかった。又、生後 70 日の雌雄非灌流動物の脳、



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

肝臓及び甲状腺重量（絶対及び相対）にも、検体投与の影響は認められなかった。  
生後 70 日の雌の非灌流動物の 1,000 ppm 群で、脳重量の有意な低値が認められたが、  
体重の低値によるもので、検体投与に直接起因したものではないと考えられた。

脳の形態計測；対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄		雌	
	投与量 (ppm)	0	1,000	0	1,000
生後 11 日	前頭皮質		↓90		
	脳梁		↓75		
生後 70 日	尾状核被殻		↓95		
	脳梁				↓84

対照群との有意差検定は t-検定を用いて行った (↓↑:  $p \leq 0.05$ )。

空欄：対照群と有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

生後 11 日又は試験終了時（生後 70 日）に、肉眼的又は顕微鏡的形態計測値に検体投与に関連した影響は認められなかった。脳の顕微鏡的形態計測で、生後 11 日の雄の検体投与群（1,000 ppm 群）において、前頭皮質及び脳梁の測定値に統計学的に有意な低値が認められたが、以下の理由により、検体投与による影響ではなく、生物学的に有意な変化ではないと考えられた<sup>申請者註 3</sup>。

1. 前脳の切片作製にばらつきがあったこと。
2. 同じ前脳切片の頭頂葉皮質の測定値に、対照群と差が認められなかったこと。
3. 前脳の測定のうち、脳梁の測定値が、前脳切片作製のばらつきで、より大きな変化を受けたこと。
4. 生後 11 日の雌において、前脳皮質あるいは脳梁の測定値に影響が認められなかったこと<sup>申請者註 4</sup>。
5. 生後 70 日の雄の前頭皮質あるいは脳梁の測定値に影響が認められなかったこと。

又、生後 70 日、検体投与群（1,000 ppm 群）の雄の尾状核被殻及び雌の脳梁において対照群と比較して統計学的に有意な低値が認められたが、その差はわずかであり、生後 11 日の測定値には統計学的に有意な影響が認められていないことから<sup>申請者註 5</sup>、いずれもその生物学的意義は疑わしく、検体投与による影響ではないと考えられた。

申請者註 3

申請者註 4

申請者註 5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

病理組織学的検査；認められた全ての病理組織学的所見を下表に示す。

病理組織学的検査

検査 時期	性別		雄		雌	
	投与群 (ppm)		0	1,000	0	1,000
生後 11日	脳、レベル6	所見\検査動物数	10	10	10	10
		空胞化	0	1	0	0
生後 70日	脳、レベル5	所見\検査動物数	10	10	10	10
		空胞化	0	0	0	1
	眼	所見\検査動物数	10	10	10	10
		異形成	0	0	1	0
	左腓腹神経	所見\検査動物数	10	10	9	10
		軸索変性	2	0	0	0
	右坐骨神経	所見\検査動物数	10	10	9	10
		軸索変性	2	0	0	0
	左脛骨神経	所見\検査動物数	9	10	10	10
		軸索変性	1	0	0	0
	右脛骨神経	所見\検査動物数	10	10	10	10
		軸索変性	1	1	0	0
	頸部脊髄	所見\検査動物数	10	10	10	10
		軸索変性	0	0	1	1
	腰部脊髄	所見\検査動物数	10	10	10	10
		軸索変性	1	1	0	0
	胸部脊髄	所見\検査動物数	10	10	10	10
		軸索変性	1	0	0	1
	脊髄神経根	所見\検査動物数	10	10	10	10
		軸索変性	0	1	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	
	囊胞状濾胞	0	0	1	0	

カイ二乗法で有意差が認められた場合、Fischerの正確検定(片側検定)を用いて対照群との有意差検定を行った。いずれの所見においても有意差は認められなかった。

生後11日の検体投与群(1,000 ppm)の雌雄において、全ての脳切片に、検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。生後70日の検体投与群(1000 ppm群)の雌雄では、全ての脳切片、検査した他の神経組織又は骨格筋に、検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

又、11及び生後70日の検体投与群(1,000 ppm)の雌雄の甲状腺組織にも、病理組織学的検査において対照群と差がなかった。

以上の結果より、検体を妊娠ラットに妊娠0日から哺育21日まで飼料に混入して投与した場合、母動物において、1,000 ppm群で妊娠中及び哺育中に体重の低値、体重増加量の減少、500 ppm群で哺育中に体重増加量の減少が認められた。児動物では、哺育中、1,000 ppm群の雌雄で体重の低値、500

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

及び 1,000 ppm 群の雌雄で体重増加量の減少、離乳後には 500 及び 1,000 ppm 群の雌雄で体重の低値が認められた。したがって、500 及び 1,000 ppm 群における体重測定値の低値に基づき、母動物及び児動物に関する無毒性量は 100 ppm（母動物に対する投与量は妊娠中；7.4～7.8 mg/kg/日、哺育中；14.4～19.0 mg/kg/日）と判断された。神経組織に形態学的変化は認められず、児動物の甲状腺機能にも及ぼす影響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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果の概要

投与群 (ppm)			0	100	500	1,000	
1 群当り動物数			30	30	30	30	
母動物	一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった				
	死亡率 (%)		0	0	0	0	
	平均体重 (g) <sup>1)</sup>	妊娠中	6 日	247	243	249	↓234
			4 日	269	264	266	↓252
		哺育中	11 日	288	283	286	↓268
			14 日	288	280	282	↓264
			21 日	287	282	278	↓262
	平均体重増加量 (g) <sup>1)</sup>	妊娠中	0~20 日	105	104	102	↓93
		哺育中 <sup>b</sup>	0~20 日			低下	低下
	摂餌量 <sup>a</sup> <sup>1)</sup>	妊娠中	13~20 日	82.4	82.6	82.8	↑90.2
			7~14 日	181	183	↑202	191
		哺育中	14~21 日	199	211	214	↑226
	検体摂取量 (mg/kg/日)	妊娠中	0~6 日	0	7.8	38.7	85.2
			6~13 日	0	8.1	41.7	102.6
			13~20 日	0	7.4	37.4	84.7
哺育中		0~7 日	0	14.4	64.4	140.1	
		7~14 日	0	16.4	91.4	179.7	
		14~21 日	0	19.0	96.5	212.0	
簡易 FOB 検査： 糞塊数 <sup>1)</sup> ；妊娠 6 日			0.2	0.6	0.7	↑1.1	
出産母動物数			29	28	28	29	
交尾率 (%) <sup>2)</sup>			100.0	100.0	100.0	100.0	
受胎率 (%) <sup>2)</sup>			96.7	93.3	93.3	96.7	
出産率 (%) <sup>2)</sup>			100.0	100.0	100.0	100.0	
妊娠期間 (日) <sup>1)</sup>			21.7	21.8	22.0	21.9	
児動物	腹数		28	25	26	24	
	平均同腹児数 <sup>1)</sup>		11.6	11.4	11.7	11.1	
	性比 (雄%)		49.2	50.4	49.8	45.6	
	平均死産児数 <sup>1)</sup>		0.0	0.1	0.0	0.0	

太枠は検体投与の影響であることを示す

空欄：対照群と有意差なし

交尾率 = (受精した雌動物数 / 雄と同居させた雌動物数) × 100

受胎率 = (妊娠雌動物数 / 受精した雌動物数) × 100

出産率 = (生存児出産雌動物数 / 妊娠雌動物数) × 100

a：体重 kg 当たりの 1 日平均摂餌量 (g/kg/日)

対照群との有意差の検定 (↓↑: p ≤ 0.05, ↓↓↑: p < 0.01)

1)連続的データは等分散の場合には分散分析 (ANOVA) に次いで Dunnett 検定、2)不等分散の場合には Kruskal-Wallis の ANOVA に次いで Mann-Whitney の U 検定を用いた。

2)繁殖性データは Fisher の正確検定を用いて解析した。

b：哺乳中の体重増加量については統計解析を実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果の概要 (つづき)

投与群 (ppm)		0	100	500	1,000	
児動物	平均生存児数	出生時	12	11	12	11
		生後 4 日 <sup>a</sup>	12	11	12	11
		生後 4 日 <sup>b</sup>	8	8	8	8
		生後 21 日	6	6	6	6
	出生率 (%) <sup>2)</sup>		99.6	98.9	99.6	100.0
	生存率 (%) <sup>2)</sup>		99.7	99.6	99.2	99.7
	哺育率 (%) <sup>2)</sup>		75.4	75.0	75.8	75.0
	一般状態	離乳前/後	検体投与に起因する異常は認められなかった			
	平均体重 (g) <sup>1)</sup> (哺育中)	生後 0 日	5.7	5.6	5.9	5.7
		生後 4 日 <sup>a</sup>	9.2	9.2	9.3	8.8
		生後 4 日 <sup>b</sup>	9.2	9.2	9.4	8.9
		生後 11 日	21.5	21.5	21.4	↓19.8
		生後 17 日	35.6	35.4	34.4	↓32.3
		生後 21 日	45.5	45.1	43.3	↓40.3
平均体重 増加量 (g) <sup>1)</sup> (哺育中)	生後 0~4 日	3.5	3.6	3.4	3.2	
	生後 4~11 日	12.3	12.3	12.0	↓11.0	
	生後 11~21 日	24.0	23.6	↓21.9	↓20.5	
	生後 0~21 日	39.8	39.6	↓37.4	↓34.6	
平均体重 (g) <sup>1)</sup> (離乳後)	雄	生後 28 日	73.1	72.0	↓70.1	↓65.7
		生後 35 日	118.7	116.2	115.0	↓108.7
		生後 42 日	163.2	161.0	159.9	↓153.8
		生後 49 日	205.4	202.3	201.6	↓194.8
		生後 56 日	251.4	247.0	247.3	↓237.7
		生後 63 日	284.4	279.2	279.7	↓269.6
		生後 70 日	313.5	307.6	307.7	↓298.0
	雌	生後 29 日	73.0	71.8	↓70.1	↓67.8
		生後 36 日	110.8	107.9	↓106.7	↓103.2
		生後 43 日	137.0	↓133.1	↓132.5	↓129.6
		生後 50 日	156.5	152.3	↓151.3	↓148.3
		生後 57 日	175.2	171.1	↓170.2	↓168.6
		生後 64 日	188.7	184.0	↓183.1	↓180.6
	生後 71 日	198.7	194.3	193.7	↓191.8	

太枠は検体投与の影響であることを示す。

a: 調整前、 b: 調整後

出生率 = (1 腹当たりの出産生存児数 / 1 腹当たりの総児動物数) × 100

生存率 = (1 腹当たりの生後 4 日の (間引き前) 生存児数 / 1 腹当たりの出産生存児数) × 100

哺育率 = (1 腹当たりの生後 21 日の生存児数 / 1 腹当たりの生後 4 日間引き後の生存児数) × 100

対照群との有意差の検定 (↓↑: p ≤ 0.05, ↓↓↑↑: p < 0.01)

1) 連続的データは等分散の場合には分散分析 (ANOVA) に次いで Dunnett 検定、不等分散の場合には Kruskal-Wallis の ANOVA に次いで Mann-Whitney の U 検定を用いた。

2) 繁殖性データは Fisher の正確検定を用いて解析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果の概要 (つづき)

投与群 (ppm)			0	100	500	1,000	
平均摂餌 量 (g) <sup>1)</sup>	雄	生後 70 日	26.9	26.4	↓25.8	↓25.2	
	雌	生後 43 日	18.7	18.6	18.4	↑21.1	
発 達 指 標 <sup>2)</sup>	包皮分離 (日齢)		45.4	44.1	45.0	45.6	
	臆開口 (日齢)		33.8	33.8	33.4	34.0	
	眼瞼開裂 (日齢)		14.7	14.7	14.6	14.8	
	聴覚性驚愕 (日齢)		13.2	13.4	13.2	13.3	
	生後 21 日縮瞳 (%)		100	100	100	100	
	平面立ち直り反応 (日齢)		5.2	5.1	5.0	5.2	
簡易 FOB 検査			検体投与に起因する異常は認められなかった				
児 動 物  自 発 運 動 量 <sup>3)</sup>	検査動物数		雄	28	25	26	24
			雌	28	25	26	24
	自発運動量 (60 分間の 回数)	生後 13 日	雄	158	158	204	162
			雌	160	152	179	144
		生後 17 日	雄	365	353	421	341
			雌	370	357	403	313
		生後 21 日	雄	495	459	520	491
			雌	463	495	506	459
	生後 60 日	雄	650	603	634	682	
		雌	889	867	859	890	
	移動運動量 (60 分間の 回数)	生後 13 日	雄	10	18	24	16
			雌	14	15	21	16
		生後 17 日	雄	68	66	85	63
			雌	67	66	80	64
		生後 21 日	雄	101	82	102	108
			雌	102	100	114	105
	生後 60 日	雄	363	350	358	393	
		雌	441	429	426	439	

対照群との有意差の検定 (↓↑:  $p \leq 0.05$ , ↓↑:  $p < 0.01$ )

1) 連続的データは等分散の場合には分散分析 (ANOVA) に次いで Dunnett 検定、不等分散の場合には Kruskal-Wallis の ANOVA に次いで Mann-Whitney の U 検定を用いた。

2) Dunnett 検定を用いて解析した。

3) ANOVA を用いて解析した。

結果の概要 (つづき)

投与群 (ppm)			0	100	500	1,000		
児動物	聴覚性驚愕反応 <sup>1)</sup>	検査動物数	雄	28	24 or 25 (生後38日)	26 or 25 (生後38日)	24 or 23 (生後22日)	
			雌	28	25 or 24 (生後22日)	26	24 or 23 (生後22日)	
		反応振幅 (g)	生後22日	雄	41	42	37	34
				雌	35	37	42	32
		生後38日	雄	106	104	111	122	
			雌	85	90	88	78	
		生後60日	雄	273	243	348	318	
			雌	129	171	188	150	
		受動的回避試験 <sup>2)</sup>	セッション1	検査動物数 <sup>a</sup>	雄	28	25	26
	雌				27	25	25	23
	試行回数 <sup>3)</sup>			雄	3.3	3.5	3.9	3.3
				雌	3.7	3.2	3.3	3.7
	1 試行目潜時 (秒)			雄	45.1	37.5	43.8	47.1
				雌	39.6	43.4	35.2	56.8
	2 試行目潜時 (秒)		雄	172.2	166.9	152.6	171.2	
			雌	154.0	173.5	162.6	167.5	
	セッション2		検査動物数 <sup>a</sup>	雄	26	24	25	22
				雌	27	23	24	21
試行回数 <sup>3)</sup>			雄	2.5	2.2	2.4	2.1	
			雌	2.2	2.4	2.4	2.4	
1 試行目潜時 (秒)		雄	162.5	↑180.0	179.2	177.4		
		雌	162.7	166.5	158.9	168.6		
2 試行目潜時 (秒)	雄	171.1	179.0	169.4	173.7			
	雌	180.0	167.8	180.0	172.9			

a: 評価に用いた動物数

対照群との有意差の検定 (↓↑:  $p \leq 0.05$ , ↓↑↑:  $p < 0.01$ )

- 1) 分散分析 (ANOVA) を用いて解析した。
- 2) ANOVA に続き Dunnett の検定を用いて解析した。
- 3) ノンパラメトリック検定を用いて解析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果の概要 (つづき)

投与群 (ppm)			0	100	500	1,000		
児動物	水迷路試験	セッション 1	検査動物数	雄	28	25	26	24
				雌	28	24	25	24
		セッション 1	試行回数 <sup>2)</sup>	雄	7.9	8.0	8.0	7.3
				雌	8.3	8.3	8.4	8.6
		セッション 1	1 試行目 エラー数	雄	1.0	0.8	1.0	0.9
				雌	0.7	1.0	1.0	1.0
		セッション 1	2 試行目 エラー数	雄	0.6	0.8	0.4	0.4
				雌	0.7	0.9	0.7	0.9
		セッション 1	2 試行目潜時 (秒)	雄	13.0	16.5	14.3	14.4
				雌	13.8	14.9	16.2	16.6
	セッション 2 <sup>1)</sup>	検査動物数	雄	28	25	25	24	
			雌	24	24	23	22	
		セッション 2	試行回数 <sup>2)</sup>	雄	5.7	5.9	6.4	6.5
				雌	7.0	7.8	7.1	8.0
		セッション 2	1 試行目 エラー数	雄	0.4	0.8	0.1	0.8
				雌	0.5	1.0	1.0	0.7
		セッション 2	2 試行目 エラー数	雄	0.1	0.2	0.1	0.2
				雌	0.2	0.2	0.6	0.3
		セッション 2	1 試行目潜時 (秒)	雄	7.6	11.6	7.0	10.0
				雌	7.3	11.6	12.4	10.2
眼科学的検査 (約 6~7 週齢)			検体投与に起因する異常は認められなかった					
臨床 化学的 検査 <sup>1)</sup>	T4 ( $\mu\text{g/dL}$ )	生後 11 日	雄	3.65	4.02	4.12	3.77	
			雌	4.14	4.45	3.98	4.19	
		生後 70 日	雄	5.33	5.60	4.98	5.12	
			雌	3.63	3.92	3.50	3.55	
	T3 ( $\text{ng/mL}$ )	生後 11 日	雄	0.56	0.56	0.55	0.48	
			雌	0.61	0.61	0.58	0.55	
		生後 70 日	雄	0.94	0.85	0.87	0.91	
			雌	0.99	0.94	0.91	0.96	
肉眼的病理検査 [途中死亡、生後 11 日、試験終了時 (生後 70 日)]			検体投与に起因する異常は認められなかった					

対照群との有意差の検定 ( $\downarrow\uparrow: p \leq 0.05$ ,  $\downarrow\uparrow: p < 0.01$ )

1) 分散分析に続き Dunnett の検定を用いて解析した。

2) ノンパラメトリック検定を用いて解析した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果の概要 (つづき)

投与群 (ppm)			0	100	500	1,000		
児動物	臓器重量 <sup>1)</sup>	生後11日脳重量群	検査動物数	雄	5	5	5	5
			雌	5	5	5	5	
		最終体重 (g)	雄	21.2	20.5	22.3	19.2	
			雌	21.6	19.8	19.6	19.3	
		固定脳重量 (g)	雄	1.321	1.220	1.255	1.157	
			雌	1.234	1.212	1.176	1.145	
		固定脳重量対体重比 (%)	雄	6.227	5.970	5.669	6.062	
			雌	5.874	6.420	6.090	6.046	
		生後11日肝臓重量群	検査動物数	雄	9	10	9	10
			雌	10	10	9	10	
		最終体重 (g)	雄	21.6	20.0	21.7	20.5	
			雌	21.5	21.8	19.9	↓18.2	
	肝臓重量 (g)	雄	0.724	0.691	0.723	0.737		
		雌	0.748	0.742	0.707	0.707		
	肝臓重量対体重比 (%)	雄	3.344	3.457	3.327	3.592		
		雌	3.504	3.403	3.572	3.902		
	生後70日灌流群	検査動物数	雄	10	10	10	10	
			雌	10	10	10	10	
		最終体重 (g)	雄	328.8	335.5	316.3	300.8	
			雌	210.5	199.2	205.7	196.1	
		固定脳重量 (g)	雄	1.905	1.930	1.874	1.867	
			雌	1.758	1.754	1.718	1.721	
		固定脳重量対体重比 (%)	雄	0.584	0.578	0.596	0.627	
			雌	0.838	0.884	0.838	0.885	

太枠は検体投与の影響であることを示す。

対照群との有意差の検定 (↓↑:  $p \leq 0.05$ 、↓↑↑:  $p < 0.01$ )

1) 等分散の場合には分散分析 (ANOVA) に次いで Dunnett 検定、不等分散の場合には Kruskal-Wallis の ANOVA に次いで Mann-Whitney の U 検定を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果の概要 (つづき)

投与群 (ppm)			0	100	500	1,000		
児動物	臓器重量 <sup>1)</sup>	検査動物数	雄	10	10	10	10	
			雌	10	10	10	10	
		最終体重 (g)	雄	328.3	305.2	317.7	303.0	
			雌	215.7	200.7	207.5	↓190.5	
		脳重量 (g)	雄	1.922	1.945	1.909	1.865	
			雌	1.807	1.771	1.757	↓1.695	
		脳重量対体重比 (%)	雄	0.589	0.654	0.603	0.620	
			雌	0.844	0.888	0.850	0.894	
		肝臓重量 (g)	雄	16.807	15.764	16.800	14.916	
			雌	10.529	9.984	10.476	9.423	
		肝臓重量対体重比 (%)	雄	5.111	5.122	5.290	4.928	
			雌	4.887	4.964	5.031	4.959	
	甲状腺重量 (g)	雄	0.024	0.023	0.021	0.020		
		雌	0.017	0.017	0.015	0.017		
	甲状腺重量対体重比 (%)	雄	0.0075	0.0074	0.0067	0.0066		
		雌	0.0080	0.0087	0.0075	0.0091		
	脳の肉眼的形態計測 <sup>1)</sup>	生後11日	検査動物数	雄	5	5	5	5
				雌	5	5	5	5
大脳前後長 (mm)			雄	12.46	12.17	12.64	12.03	
			雌	12.15	12.32	12.29	11.91	
小脳前後長 (mm)		雄	7.86	7.66	7.41	7.42		
		雌	7.48	7.49	7.52	7.39		
生後70日		検査動物数	雄	10	10	10	10	
			雌	10	10	10	10	
		大脳前後長 (mm)	雄	14.75	14.83	14.75	14.81	
			雌	14.44	14.23	14.23	14.15	
	小脳前後長 (mm)	雄	7.69	7.72	7.81	7.61		
		雌	7.71	7.57	7.59	7.63		

太枠は検体投与の影響であることを示す。

対照群との有意差の検定 (↓↑:  $p \leq 0.05$ , ↓↓↑:  $p < 0.01$ )

1) 臓器重量及び脳の肉眼的形態計測について分散分析 (ANOVA) に続き Dunnett の検定を用いて解析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果の概要 (つづき)

投与群 (ppm)			0	100	500	1,000	
脳 の 顕 微 鏡 的 形 態 計 測	生 後 11 日	検査動物数	雄	10	—	—	10
			雌	10 <sup>a</sup>	—	—	10 <sup>b</sup>
		前頭皮質 (mm)	雄	1.69689	—	—	↓1.52121
			雌	1.56926	—	—	1.50921
		頭頂葉皮質 (mm)	雄	1.66360	—	—	1.63232
			雌	1.62372	—	—	1.60546
		尾状核被殻 (mm)	雄	2.80643	—	—	2.88920
			雌	2.67349	—	—	2.78638
		脳梁 (mm)	雄	0.63101	—	—	↓0.47252
			雌	0.60164	—	—	0.54249
	海馬回 (mm)	雄	1.24638	—	—	1.23672	
		雌	1.18728	—	—	1.17650	
	小脳外胚芽層 (mm)	雄	0.10047	—	—	0.09452	
		雌	0.09415	—	—	0.08807	
	小脳 (mm)	雄	3.91592	—	—	3.98068	
		雌	4.02269	—	—	3.96305	
	生 後 70 日	検査動物数	雄	10	—	—	10 <sup>c</sup>
			雌	10	—	—	10
		前頭皮質 (mm)	雄	1.92132	—	—	1.92284
			雌	1.86174	—	—	1.83366
頭頂葉皮質 (mm)		雄	2.06155	—	—	2.03460	
		雌	1.94728	—	—	1.92063	
尾状核被殻 (mm)		雄	3.76263	—	—	↓3.59050	
		雌	3.61659	—	—	3.53226	
脳梁 (mm)		雄	0.44083	—	—	0.44219	
		雌	0.46907	—	—	↓0.39521	
海馬回 (mm)	雄	1.85481	—	—	1.84587		
	雌	1.74941	—	—	1.75916		
小脳 (mm)	雄	5.77392	—	—	5.59462		
	雌	5.49144	—	—	5.29180		
病理組 織学的 検査 <sup>2)</sup>	生後 11 日	脳、甲状腺	検体投与に起因する異常は認められなかった				
	生後 70 日	脳、他の神経組 織、骨格筋、甲状 腺	検体投与に起因する異常は認められなかった				

a : 脳梁のみ検査動物数 8、

b : 小脳のみ検査動物数 9、

c : 前納皮質のみ検査数 9

対照群との有意差の検定 (↓↑ :  $p \leq 0.05$ 、↓↑↑ :  $p < 0.01$ )

1) t-検定を用いて解析した。

2) カイ二乗法で有意差が認められた場合、Fischer の正確検定を用いて解析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No. T-32)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料No.T-33)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

## 2. 製剤を用いた試験成績

### 1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. FT-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質の純度：70.0%アミカルバゾン水和剤

組成	アミカルバゾン	70.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	30.0%

供試動物： Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD (SD)]、8 週齢、体重 178～184 g  
1 群雌各 3 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 被験物質を蒸留水に懸濁して、胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。動物は投与前に約 18 時間絶食し、投与終了約 4 時間後に給餌した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。観察終了時に全生存動物について剖検を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2,000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 > 2,000
死亡開始時間及び終了時間	投与翌日 (1 例/第 1 段階)
症状発現時間及び消失時間	投与 15 分後及び投与翌日

一般状態では、死亡動物の 1 例で投与 15 分後から自発運動の減少が認められ、投与翌日に死亡した。生存動物では各段階全例で投与日に自発運動の減少が認められたが、投与翌日には消失した。

体重推移では、各段階で投与翌日に体重増加抑制あるいは体重減少が認められたが、その後は順調な推移を示した。

剖検では、死亡及び生存動物について異常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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. FT-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質の純度：70.0%アミカルバゾン水和剤

組成	アミカルバゾン	70.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	30.0%

供試動物： Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD (SD)]、8 週齢  
体重；雄 260～272 g、雌 219～238 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 乳鉢で粉末にした後、蒸留水で湿らせた所定量の被験物質をリント布 (4 cm×5 cm) に均一にのせ、刈毛した背部皮膚 (5 cm×6 cm) に半閉塞貼付した。貼付時間は 24 時間とし、皮膚に残った被験物質は水及び布を用いて拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。観察終了時に全生存動物について塗布部位を含む器官・組織の剖検を行なった。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2,000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 > 2,000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2,000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2,000

中毒症状は全く認められなかった。  
体重推移及び剖検にも異常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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. FT-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質の純度：70.0%アミカルバゾン水和剤

組成	アミカルバゾン	70.0%
	鋳物質微粉、界面活性剤等	30.0%

供試動物： 日本白色種ウサギ (Jla: JW)、18 週齢、体重 3.20~3.39 kg、1 群雌 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 乳鉢で粉碎した被験物質 0.5 g をリント布 (2.5cm×2.5 cm) にのせて注射用水で均一に湿らせたものを、刈毛した動物の背部皮膚に半閉塞貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った被験物質は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目： 被験物質除去後 1、24、48 及び 72 時間に貼付部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、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次頁の表のとおりである。  
全例の被験物質投与部位のいずれにおいても、紅斑、浮腫等の皮膚反応は認められなかった。  
全例の一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、被験物質はウサギの皮膚に対して刺激性を有しないと判定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

動物 番号	項目	最高 評点*	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

\*：判定基準の最高評点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

4) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. FT-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質の純度：70.0%アミカルバゾン水和剤

組成	アミカルバゾン	70.0%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	30.0%

供試動物： 日本白色種ウサギ (Jla: JW)、15 週齢、体重 2.69~2.95 kg、1 群雌各 3 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： (非洗眼群) 微粉碎した被験物質 0.1 g を左眼の結膜嚢に投与した。その後上下の眼瞼を約 1 秒間緩やかに合わせ、保持した。右眼を無処置対照とした。  
(洗眼群) 非洗眼群と同様に投与し、その 30 秒後に注射用水で洗眼した。

観察項目： 投与 1、24、48、72 及び 96 時間後、その後は投与 14 日後まで 1 日 1 回、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、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次頁以降の表のとおりである。  
投与 1 時間後、非洗眼群の全例において角膜混濁 (評点 1)、結膜発赤 (評点 1)、結膜浮腫 (評点 1~2) 及び分泌物 (評点 2) が認められた。投与 24 時間後には 1 例で一過性の虹彩異常 (評点 1) が認められた。これらの変化は時間とともに軽減し、投与 14 日後までには全て消失した。  
また閉眼が投与直後に 2 例、投与 4 時間後に 2 例、投与 5 及び 6 時間後に全例で認められたが、投与 1 日後までに全て消失した。  
非洗眼群及び洗眼群の全例において、一般状態及び体重の異常は認められなかった。

以上の結果から、被験物質はウサギの眼に対し「中程度の刺激性あり」と結論された。また、眼刺激に対する明らかな洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

項目			最高 評点*	投与後時間							
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	6日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	程度	4	1	1	1	1	1	0	0
		混濁	面積	4	3	3	3	2	1	0	0
		虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	1
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	1	1	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	程度	4	1	1	1	1	1	1	1
		混濁	面積	4	3	3	3	3	3	2	2
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	1
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	程度	4	1	1	1	1	0	0	0
		混濁	面積	4	2	1	1	1	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	1	0	0	0	0	0
合計**			330	66	64	47	36	26	14	14	
平均			110	22.0	21.3	15.7	12.0	8.7	4.7	4.7	

\* : 判定基準の最高評点,\*\* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

項目				最高 評点*	投与後時間									
					7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	
			面積	4	2	1	1	1	1	1	1	1	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計**				330	12	5	5	5	5	5	5	0	
	平均				110	4.0	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	0	

\* : 判定基準の最高評点, \*\* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

項目				最高 評点*	投与後時間				
					1時間	24時間	48時間	72時間	
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0		
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0		
	虹彩			2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0.0	0.0		
		浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0		
		分泌物	3	0.67	0.0	0.0	0.0		
	合計**				110	5.3	2.0	0.0	0.0

\* : 判定基準の最高評点, \*\* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. FT-5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2012年

被験物質の純度：70.0%アミカルバゾン水和剤

組成 アミカルバゾン 70.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 30.0%

供試動物： Hartley系白色モルモット (KwI:Hartley)、5~6週齢、体重328~434g、

試験群；雌20匹、対照群；雌10匹

観察期間： 30日間

試験方法： [Buehler法]

用量設定根拠；

感 作；50%被験液をパッチに塗布して、動物の左胸部に貼付した。6時間後にパッチを除去し、貼付部位皮膚を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。この操作を感作0日(開始日)、7及び14日後の3回行なった。

惹 起；感作28日後、50%被験液をパッチに塗布して、動物の右胸部に貼付した。6時間後にパッチを除去し、貼付部位皮膚を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

観察項目： 各感作処置と惹起のパッチ除去24及び48時間後に、貼付部位の紅斑及び浮腫の形成を肉眼的に観察した。動物の一般状態は、感作開始日から30日後まで1日1回観察した。また感作開始日、14日後(最終感作日)、28日後(惹起日)、30日後(観察終了日)に全例の体重を測定した。

評点	判定基準
0	肉眼的変化なし
1	散在性又は斑状の紅斑
2	中等度びまん性紅斑
3	強い紅斑と浮腫

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結 果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を次頁の表に示す。

被験物質感作群及び対照群とも、感作処置時におけるパッチ除去 24 及び 48 時間後の平均評点はすべて 0 であった。

また被験物質感作群及び対照群とも、被験物質で惹起処置した部位に皮膚反応は認められず、陽性率はいずれも 0% であった。

各試験群いずれの動物においても、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

一方、定期的に試験機関が実施している陽性対照物質を用いた皮膚感作性試験では全例に明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、被験物質はモルモットに対して皮膚感作性を有しないと結論された。

	群		供 試 動 物 数	感作反応動物数										陽性率	
	感作	惹起		24 時間後皮膚反応評点					48 時間後皮膚反応評点					24 時間	48 時間
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
対照	注射用水	50% 被験物質	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0%	0%
被験 物質	50% 被験物質	50% 被験物質	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0%	0%
陽性 対照	1% DNCB	0.25% DNCB	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100%	100%

陽性試験は定期的に実施した試験（実施期間：2012年3月12日～5月30日）を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

#### IX. 動植物および土壌等における代謝分解

アミカルバゾンの代謝分解試験は以下の 標識化合物を用いて行った。

名称	標識位置 (*)
アミカルバゾン	

[標識位置の選定理由]

<代謝分解試験一覧表>

[アミカルバゾン]

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																																												
MA-1 (GLP)	動物代謝 低用量	ラット	<p>標識化合物： アミカルバゾン</p> <p>投与方法： 雄ラット 4 匹に 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与。</p> <p>試料採取： 投与 6、12、24、48 及び 72 時間後に尿を採取。投与 24、48 及び 72 時間後に糞を採取。投与 72 時間後に血液、脂肪、腎臓、肝臓及び脾臓を採取。</p> <p>試験項目： 排泄率の測定、組織中濃度の測定、代謝物の検索</p>	<p>・吸収・排泄 投与後 72 時間までの放射能の総回収率は、投与量の 88~95%であった。主要排泄経路は尿中排泄であり、呼気中には CO<sub>2</sub> 及び揮発性代謝物は検出されなかった。組織中放射能の割合は、いずれの組織においても投与量の 1%未満であった。組織中放射能濃度は肝臓、次に腎臓で高かった。</p> <p>・主要代謝物</p> <p>想定代謝経路</p>	(1997)	290																																																																												
MA-2 (GLP)	動物代謝 高/低用量	ラット	<p>標識化合物： アミカルバゾン</p> <p>投与方法： 雌雄ラットに 5 mg/kg 及び 100 mg/kg 体重の用量で単回経口投与</p> <p>・排泄試験；雌雄各 4 匹 又は 3 匹</p> <p>・薬物動態；雌雄各 3 匹</p> <p>・組織分布；雌雄各 3 匹 又は 4 匹</p> <p>・胆汁排泄；雌雄各 3 匹 又は 4 匹</p> <p>試料採取： ・排泄試験； 尿及びケージ洗液は投与後 8、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に、糞は 24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に、血液、組織及びカーカスは 168 時間後に採取。</p> <p>・薬物動態； 血液を投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72 時間後に採取し、血漿も調製した。</p>	<p>・薬物動態パラメーター</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">項目</th> <th colspan="4">5 mg/kg</th> </tr> <tr> <th colspan="2">全血</th> <th colspan="2">血漿</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t<sub>1/2</sub></td> <td>4.60</td> <td>14.90</td> <td>19.21</td> <td>15.76</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (hr)</td> <td>2.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (µg/g)</td> <td>5.763</td> <td>7.783</td> <td>10.030</td> <td>9.813</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub></td> <td>34.18</td> <td>67.27</td> <td>55.61</td> <td>90.87</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>inf</sub></td> <td>34.71</td> <td>67.59</td> <td>56.25</td> <td>91.40</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">項目</th> <th colspan="4">100 mg/kg</th> </tr> <tr> <th colspan="2">全血</th> <th colspan="2">血漿</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t<sub>1/2</sub></td> <td>3.03</td> <td>5.97</td> <td>2.88</td> <td>5.65</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (hr)</td> <td>2.0</td> <td>4.0</td> <td>4.0</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (µg/g)</td> <td>66.517</td> <td>83.390</td> <td>79.917</td> <td>96.940</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub></td> <td>684.70</td> <td>952.04</td> <td>877.41</td> <td>1219.41</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>inf</sub></td> <td>690.26</td> <td>956.55</td> <td>883.56</td> <td>1223.84</td> </tr> </tbody> </table> <p>AUC: 単位、hr・µg/g 血漿中の放射能は、5 mg/kg 群では、投与後 1 時間で最高濃度に達し、その後 16~19 時間の半減期で減少した。一方、100 mg/kg 群では、投与後 4 時間で最高濃度に達し、その後 3~6 時間の半減期で減少した。AUC 値は両用量で雄よりも雌で高かった。</p> <p>・吸収・排泄 1) 排泄バランス 投与後 168 時間までの放射能の総排泄量は、投与量の 96~100%であった。100 mg/kg 群雄の主要排泄経路は糞中排泄 (52%AD) であったが、5 mg/kg 群雌雄及び 100 mg/kg 群雌の主要排泄経路は尿 (ケージ洗液を含む、以降同じ) 中排泄 (59~88%AD) であった。</p>	項目	5 mg/kg				全血		血漿		雄	雌	雄	雌	t <sub>1/2</sub>	4.60	14.90	19.21	15.76	T <sub>max</sub> (hr)	2.0	1.0	1.0	1.0	C <sub>max</sub> (µg/g)	5.763	7.783	10.030	9.813	AUC <sub>0-∞</sub>	34.18	67.27	55.61	90.87	AUC <sub>inf</sub>	34.71	67.59	56.25	91.40	項目	100 mg/kg				全血		血漿		雄	雌	雄	雌	t <sub>1/2</sub>	3.03	5.97	2.88	5.65	T <sub>max</sub> (hr)	2.0	4.0	4.0	4.0	C <sub>max</sub> (µg/g)	66.517	83.390	79.917	96.940	AUC <sub>0-∞</sub>	684.70	952.04	877.41	1219.41	AUC <sub>inf</sub>	690.26	956.55	883.56	1223.84	(2013)	296
項目	5 mg/kg																																																																																	
	全血		血漿																																																																															
	雄	雌	雄	雌																																																																														
t <sub>1/2</sub>	4.60	14.90	19.21	15.76																																																																														
T <sub>max</sub> (hr)	2.0	1.0	1.0	1.0																																																																														
C <sub>max</sub> (µg/g)	5.763	7.783	10.030	9.813																																																																														
AUC <sub>0-∞</sub>	34.18	67.27	55.61	90.87																																																																														
AUC <sub>inf</sub>	34.71	67.59	56.25	91.40																																																																														
項目	100 mg/kg																																																																																	
	全血		血漿																																																																															
	雄	雌	雄	雌																																																																														
t <sub>1/2</sub>	3.03	5.97	2.88	5.65																																																																														
T <sub>max</sub> (hr)	2.0	4.0	4.0	4.0																																																																														
C <sub>max</sub> (µg/g)	66.517	83.390	79.917	96.940																																																																														
AUC <sub>0-∞</sub>	684.70	952.04	877.41	1219.41																																																																														
AUC <sub>inf</sub>	690.26	956.55	883.56	1223.84																																																																														

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	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
			<p>・組織分布； 5 mg/kg 群では投与後 1、24 及び 168 時間後に、100 mg/kg 群では投与後 4、24 及び 168 時間後に血液、組織及びカーカスを採取。</p> <p>・胆汁排泄； 胆汁は、投与後 4、8、24、48 及び 72 時間後に、尿及びケージ洗液は、8、24、48 及び 72 時間後に、糞は 24、48 及び 72 時間後に、消化管及びカーカスは 72 時間後に採取。</p> <p>試験項目：薬物動態パラメーター (<math>T_{max}</math>、<math>C_{max}</math>、<math>T_{1/2}</math>、AUC 等) の測定、排泄率及び吸収率の測定、組織分布及び尿、ケージ洗液、糞及び胆汁中の代謝物の検索</p>	<p>2) 胆汁排泄 投与後 72 時間までの放射能の総排泄量は、投与量の 95~100%であった。100 mg/kg 群では雌雄とも胆汁排泄 (44~52%AD) が主であり、次いで尿排泄 (42~52%AD) であった。5 mg/kg 群では雌雄とも尿排泄 (60~63%AD) が高く、次いで胆汁排泄 (29~39%AD) であった。投与後 72 時間までの放射能の吸収率は、94~99%AD であった。</p> <p>・組織分布 組織中最高濃度は、5 mg/kg 群では投与後 1 時間に、100 mg/kg 群では投与後 4 時間に認められ、消化管、膀胱、肝臓、腎臓、血漿、血液、下垂体、甲状腺、副腎、大脳、肺、赤血球、心臓、脾臓、腸間膜リンパ節、骨髄、子宮、卵巣で高い濃度が検出された。組織中濃度は 24 時間後には減少し 168 時間後の組織中濃度は &lt; 0.30%AD であった。</p> <p>・主要代謝物</p> <p>想定代謝経路</p>		
	植物代謝					320
MS-1 (GLP)	好氣的土壤中動態	埴壤土、他	<p>標識化合物： アミカルバゾン</p> <p>埴壤土、砂埴土、壤質砂土、壤土に約 0.5 ppm (乾土換算) で処理し、暗条件下 20±1°C でインキュベート。 処理後 0、7、14、30、61、92、125 及び 222 日 (Mindon, NE 土壌は処理後 0、7、14、31、59、96、122 及び 221 日) に土壌試料を採取。</p> <p>試験項目： 消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<p>・消失半減期 埴壤土 70 日、砂埴土 58 日 壤質砂土 72 日、壤土 59 日</p> <p>・主要代謝物</p> <p>想定代謝経路</p>	(2010)	321

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

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
MS-2 (GLP)	嫌氣的土壤中動態	シルト質壤土及び水	<p>標識化合物： アミカルバゾン</p> <p>嫌氣的条件に維持したシルト質壤土及び自然水から成る試験系に水相中濃度が約0.025ppmとなるように処理し、暗条件下21±1℃でインキュベート。処理後、0、1、7、14、26、56、88、146、182、274及び367日に水及び土壌試料を採取。</p> <p>試験項目： 消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<p>・消失半減期 1051日</p> <p>・分解物 顕著な分解物は認められなかった。</p>	(1997)	329
MS-3 (GLP)	土壌リーチング	シルト質壇壤土	<p>非標識化合物： アミカルバゾン</p> <p>ネブラスカ州 Springfield にあるトウモロコシ圃場にてアミカルバゾン製剤 (WDG) を0.50ポンド a.i./エーカーで出芽前に非耕起広域散布。土壌コア試料を処理直後 (0 DAT) から540日目 (540 DAT) まで経時的に採取し、深さ36インチまで6インチごとに分画。</p> <p>アミカルバゾン [A]、  の土壌中濃度を測定。</p> <p>試験項目： 消失半減期の計算、リーチング</p>	<p>・アミカルバゾンの消失半減期 30.2日</p> <p>・最高検出濃度 アミカルバゾン [A] : 0.11 µg/g (1 DAT、0~6インチ層) リーチングは僅かであった。</p>	(1999)	332
	好氣的湛水土壤中動態	土壌及び水				341

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	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															
MW-1 (GLP)	水中動態 (加水分解)	滅菌緩衝液 (pH 5, 7 及び 9)	<p>標識化合物： アミカルバゾン</p> <p>各緩衝液に濃度 1.1 ppm となるように添加、暗条件下 25 ± 0.4°C で 30 日間インキュベート。処理後、0、6、10、15、20、24 及び 30 日目に試料採取。</p> <p>試験項目： 消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<p>・消失半減期 pH 5 及び pH 7：安定 pH 9：65 日</p> <p>・分解物</p>	(1998)	342															
MW-2 (GLP)	水中動態 (水中光分解)	滅菌緩衝液 (pH 7) 自然水 (池の水)	<p>標識化合物： アミカルバゾン</p> <p>0.5 ppm 濃度にて、25 ± 1°C でキセノンアークランプ光 (290 nm 以下除去) を約 12 日間照射 (平均 686 又は 684 W/m<sup>2</sup>、300～800 nm)。照射後、0、3、5、7、10 及び 12 日目に試料採取。</p> <p>試験項目： 消失半減期の計算、分解物の検索</p>	<p>・消失半減期 滅菌緩衝液：安定 自然水：21.7 日 (試験系) 149 日 (東京北緯 35 度、春太陽光換算)</p> <p>・分解物</p>	(1999)	345															
S-1 (GLP)	土壌吸着性	シルト質壤土	<p>標識化合物： アミカルバゾン</p> <p>吸着試験；土壌/水 (3/5) の試験系において、試験溶液濃度を 0.01、0.10、0.96、4.77mg/L とし、20°C の遮光条件下で 24 時間振盪。</p> <p>脱着試験；吸着試験後の試料に 0.01M CaCl<sub>2</sub> 溶液を添加、20°C の遮光条件下で 24 時間振盪。</p> <p>0.96mg/L のみ脱着操作を 3 回実施。</p> <p>試験項目： 土壌吸着係数、土壌脱着係数</p>	<p>・吸着試験結果</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌名 (OC%<sup>1)</sup>)</th> <th>Gangwish (1.67)</th> <th>Louisiana (0.88)</th> <th>Olsen (1.36)</th> <th>Wisconsin (2.47)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>K<sub>F</sub><sup>ads</sup><sup>2)</sup></td> <td>0.6001</td> <td>0.2815</td> <td>0.5037</td> <td>0.5665</td> </tr> <tr> <td>K<sub>F</sub><sup>ads</sup><sub>OC</sub><sup>3)</sup></td> <td>35.9</td> <td>32.0</td> <td>37.0</td> <td>22.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 土壌の有機炭素含有率 2) フロインドリッヒ土壌吸着係数 3) フロインドリッヒ有機炭素土壌吸着係数</p> <p>・1 回目の脱着試験結果 K<sub>F</sub><sup>des</sup><sub>OC</sub> は 58.2～95.7 の範囲であった。</p> <p>・3 回目の脱着試験結果 K<sub>F</sub><sup>des</sup><sub>OC</sub> は 20.3～33.1 の範囲であった。</p> <p>McCall らによる土壌移動性分類に基づくと、「高度の移動性」と分類された。</p>	土壌名 (OC% <sup>1)</sup> )	Gangwish (1.67)	Louisiana (0.88)	Olsen (1.36)	Wisconsin (2.47)	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> <sup>2)</sup>	0.6001	0.2815	0.5037	0.5665	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> <sub>OC</sub> <sup>3)</sup>	35.9	32.0	37.0	22.9	(1999)	350
土壌名 (OC% <sup>1)</sup> )	Gangwish (1.67)	Louisiana (0.88)	Olsen (1.36)	Wisconsin (2.47)																	
K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> <sup>2)</sup>	0.6001	0.2815	0.5037	0.5665																	
K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> <sub>OC</sub> <sup>3)</sup>	35.9	32.0	37.0	22.9																	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	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															
S-2 (GLP)	土壌吸着性	火山灰土壌 (2種)	<p>非標識化合物： アミカルバゾン</p> <p>処理方法： 土壌/溶液 (埼玉岡部土壌は 1/1、茨城土壌は 1/2) の試験系において、試験溶液濃度を 0.05、0.2、1.0 及び 5.0 µg/L とし、25°C の遮光条件下で 48 時間振盪。</p> <p>試験項目： 土壌吸着係数</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌名 (OC% <sup>1)</sup>)</th> <th>埼玉岡部 (3.02)</th> <th>茨城 (4.85)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>K<sub>F</sub><sup>ads</sup> <sup>2)</sup></td> <td>0.311</td> <td>0.970</td> </tr> <tr> <td>K<sub>F</sub><sup>ads</sup>OC <sup>3)</sup></td> <td>10.3</td> <td>20.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 土壌の有機炭素含有率 2) フロインドリックヒ土壌吸着係数 3) フロインドリックヒ有機炭素土壌吸着係数</p> <p>アミカルバゾンは火山灰土壌中で高い移動性を有すると考えられた。</p>	土壌名 (OC% <sup>1)</sup> )	埼玉岡部 (3.02)	茨城 (4.85)	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> <sup>2)</sup>	0.311	0.970	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> OC <sup>3)</sup>	10.3	20.0	(2012)	354						
土壌名 (OC% <sup>1)</sup> )	埼玉岡部 (3.02)	茨城 (4.85)																			
K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> <sup>2)</sup>	0.311	0.970																			
K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> OC <sup>3)</sup>	10.3	20.0																			
MS-4 (GLP)				<table border="1"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>																	358
	生物濃縮性					363															



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

同定代謝物

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	アミカルバゾン amicarbazone MKH 3586	4-amino- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-4,5-dihydro-3-isopropyl-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-1-carboxamide	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

暫定同定代謝物及び想定中間代謝物


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

## 1. 動物代謝に関する試験

### 1) アミカルバゾンのラットにおける代謝試験-低用量-

(資料 No. MA-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

供試標識化合物: アミカルバゾン

化学構造:

\*: 標識位置

化学名: 4-アミノ-N-tert-ブチル-4,5-ジヒドロ-3-イソプロピル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキサミド

放射化学的純度:

比放射能:

供試動物: Fisher 系ラット雄 4 匹、投与時: 約 9 週齢、体重 179.0~189.7 g

方法:

投与方法: 標識アミカルバゾン原液の溶媒を窒素気流下で除去した後、水道水に溶解させ、ボルテックスミキサーで 2 分間混合して投与液を調製した。投与量は 5 mg/kg とし、ラットに単回強制経口投与した。

投与量設定根拠:

試料の採取: アミカルバゾンを投与後、ラットを代謝ケージに個別に収容し、投与 6、12、24、48 及び 72 時間後に尿を、投与 24、48 及び 72 時間後に糞を採取した。試験終了時に代謝ケージを用いて洗浄し、ケージ洗浄液とした。尿及び糞の採取容器も洗浄し、トラップ洗浄液とした。呼気中の揮発性代謝物及び CO<sub>2</sub> は、捕集し、捕集液は 24 時間毎に交換した。投与 72 時間後に、ラットをハロタンで麻酔した後、下腹部から胸部にかけて切開し、腎動脈から採血して失血死させた。血液を採取後、脂肪、腎臓、肝臓及び脾臓を採取した。予備試験において、ラットに投与 72 時間後の消化管中放射能は投与量の 0.01% 未満であったことから、消化管は採取しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

分析方法：

図 1 糞試料の抽出及び分析スキーム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果：

排泄： 投与後 72 時間までの各試料における放射能分布、及び放射能の排泄を表 1 及び表 2 に示す。放射能の総回収率は、投与量の 88~95%であった。放射能の排泄は速やかであり、投与後 24 時間までに尿及び糞中に 87~95%が排泄された。主要排泄経路は尿中排泄であった。

捕集液及び 捕集液中に検出された放射能は 1%未満であり、呼気への排泄は見られなかった。尿トラップ及び糞トラップ洗浄液、及びケージ洗浄液中の放射能は合わせて 1~2%であった。残屍体中に検出された放射能は投与量の 1%未満であった。

表 1 投与後 72 時間の放射能分布

試料	投与量に対する割合 (%)				
	ラット 1	ラット 2	ラット 3	ラット 4	平均値
尿	67	54	67	67	64
糞	20	38	23	27	27
捕集液	<1	<1	<1	<1	<1
捕集液	<1	<1	<1	<1	<1
尿トラップ洗浄液	1	1	1	1	1
糞トラップ洗浄液	<1	<1	<1	<1	<1
ケージ洗浄液	<1	<1	1	<1	<1
総排泄量	88	93	91	95	92
残屍体	<1	<1	<1	<1	<1
総回収量	88	93	91	95	92

表 2 投与後各採取時点における放射能の排泄

試料	採取時点 (時間)	投与量に対する割合 (%)				
		ラット 1	ラット 2	ラット 3	ラット 4	平均値
尿	6	48	32	42	50	43
	12	14	18	18	13	16
	24	5	4	5	5	5
	48	<1	<1	2	<1	<1
	72	<1	<1	<1	<1	<1
	合計	67	54	67	68	64
糞	24	20	38	23	27	27
	48	<1	<1	<1	<1	<1
	72	<1	<1	<1	<1	<1
	合計	20	38	23	27	27

組織分布：投与後 72 時間における組織中放射能の割合及び組織中放射能濃度を表 3 に示す。組織中放射能の割合は、いずれの組織においても投与量の 1%未満であった。組織中放射能濃度は肝臓、次いで腎臓で高くそれぞれ平均 0.073 ppm 及び 0.053 ppm 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 3 投与後 72 時間における組織中放射能の割合及び組織中放射能濃度

組織	組織中放射能の割合 (投与量に対する%)					組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g}$ アミカルバゾン換算/g 組織 (ppm))				
	ラット 1	ラット 2	ラット 3	ラット 4	平均値	ラット 1	ラット 2	ラット 3	ラット 4	平均値
血液	<1	<1	<1	<1	<1	0.022	0.020	0.017	0.014	0.018
脂肪	<1	<1	<1	<1	<1	0.004	0.003	0.004	0.003	0.004
腎臓	<1	<1	<1	<1	<1	0.052	0.061	0.052	0.045	0.053
肝臓	<1	<1	<1	<1	<1	0.073	0.063	0.068	0.087	0.073
脾臓	<1	<1	<1	<1	<1	0.009	0.010	0.008	0.008	0.009

代謝物の同定及び分析：投与後の各採取時点における尿中代謝物の生成割合を表 4 に示す。

尿中の主要代謝物は

及びアミカルバゾン [A] がそれぞれ投与量

の 5%以下検出された。

投与後 0~24 時間の糞中代謝物の生成割合を表 5 に示す。糞中の主要代謝物は  
であり、他に、

アミカルバゾン [A] が 投与量の 5%以下

検出された。

表 4 投与後の各採取時点における尿中代謝物の生成割合

ピーク	代謝物名称	投与量に対する割合 (%)			
		6 時間	12 時間	24 時間	合計
U2					
U4					
U7					
U8					
U10					
U11					
U13					
U14					
U16	アミカルバゾン [A]	2	<1	<1	2
U17					
-					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 5 投与後 0~24 時間の糞中代謝物の生成割合

ピーク	代謝物名称	投与量に対する割合 (%)
F8		
F9		
F10		
F13		
F14		
F16	アミカルバゾン [A]	<1
F17		
-		

a)

b)

想定代謝経路：



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

図2 アミカルバゾンのラットにおける想定代謝経路<sup>申請者註</sup>

---

申請者註

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) アミカルバゾンのラットにおける代謝試験-低用量及び高用量-

(資料 No. MA-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

供試化合物:

1) 標識化合物:

アミカルバゾン

3 種類のロットを使用

化学構造:

\*: 標識位置

化学名: 4-アミノ-N-tert-ブチル-4,5-ジヒドロ-3-イソプロピル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキサミド

放射化学的純度:

比放射能:

2) 非標識化合物: アミカルバゾン

化学名: 4-アミノ-N-tert-ブチル-4,5-ジヒドロ-3-イソプロピル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキサミド

純度:

供試動物: Sprague Dawley (SD) 系ラット雌雄、

受領時週齢: 最低約 6 週齢、その後胆汁排泄実験では 2~3 日間の馴化期間、その他の実験では最低 6 日間の馴化期間を設けた。

投与時体重: 排泄実験; 低用量群 雄 369±30 g、雌 267±14 g

高用量群 雄 282±8 g、雌 266±9 g

薬物動態実験; 低用量群 雄 415±15 g、雌 308±1 g

高用量群 雄 403±3 g、雌 307±7 g

組織分布実験; 低用量群 雄 360±16 g、雌 259±10 g

高用量群 雄 273±12 g、雌 263±7 g

胆汁排泄実験; 低用量群 雄 310±7 g、雌 282±11 g

高用量群 雄 293±9 g、雌 289±11 g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

試験方法：

投与方法：非標識アミカルバゾンと アミカルバゾン原液（水溶液）を  
0.5% CMC（低用量）又は0.4% Tween 80（高用量）に懸濁して投与液（1 mg/mL 又は  
20 mg/mL）を調製した（但し、胆汁排泄試験高用量群雌の再試験では、0.5%MC で調  
製）。低用量は5 mg/kg、高用量は100 mg/kg とし、5 mL/kg の容量で約10～18時間絶  
食後単回強制経口投与した。各投与時における投与液の放射化学的純度は 分析  
により測定した。

投与量設定根拠：

試験構成；本試験の概要を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

試験の概要：標識体；

アミカルバゾン

実験の種類	用量 (mg/kg)	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時点 (時間)
排泄	低用量 5	単回 経口	雌雄 各 4 匹 <sup>a)</sup>	排泄 バランス	尿：0 (投与前)、0-8、8-24、48、72、96、120、144、168 糞：0 (投与前)、24、48、72、96、120、144、168 ケージ洗液：0-8、8-24、48、72、96、120、144、168 血液/血漿/赤血球：168 組織：168 カーカス：168
	高用量 100		雌雄 各 4 匹		
薬物 動態	低用量 5	単回 経口	雌雄 各 3 匹	薬物 動態	血液/血漿：0、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72
	高用量 100		雌雄 各 3 匹		
組織 分布	低用量 5	単回 経口	雌雄 各 3 匹/各時点 但し 168 時間 後は雌雄 各 4 匹 <sup>b)</sup>	組織 分布	血液/血漿/赤血球：1、24、168 (排泄実験と共通) 組織：1、24、168 (排泄実験と共通) カーカス：1、24、168 (排泄実験と共通)
	高用量 100		雌雄 各 3 匹/各時点 但し 168 時間 後は雌雄 各 4 匹		
胆汁 排泄	低用量 5	単回 経口	雌雄 各 4 匹 <sup>c)</sup>	胆汁 排泄 バランス	胆汁：0 (投与前)、0-4、4-8、8-24、48、72 尿：0 (投与前)、0-8、8-24、48、72 糞：0 (投与前)、24、48、72 ケージ洗液：0-8、8-24、48、72 消化管 (内容物含む)：72 カーカス：72
	高用量 100		雄 4 匹 雌 9 匹 <sup>d)</sup>		

a) 雌に関しては、物質収支が 90%に満たなかった 1 匹のデータを結果から除外した。

b) 雌の 168 時間に関しては、物質収支が 90%に満たなかった 1 匹のデータを結果から除外した。

c) 雄に関しては、試験実施中に死亡した 1 匹のデータを結果から除外した。

d) 雄に関しては 1 匹、雌に関しては、試験実施中に死亡した 5 匹のデータを結果から除外した。なお、この死亡は実験操作によるもので、検体投与による影響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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

試料の採取：

1) 排泄実験

アミカルバゾン投与後、ガラス製代謝ケージで個別飼育の雌雄ラットから、各採取時点で尿及び糞試料を採取した。各試料採取後代謝ケージ内を水で洗浄し、ケージ洗液を採取した。最終調査時点（組織分布試験と共通）では、尿及び糞の採取後代謝ケージ内を洗浄剤、次いで水：エタノール混液で洗浄し、最後にガーゼでふき取り、ケージ洗液とケージ洗浄試料を採取した。次いで、血液を、ラットをインフルラン麻酔下で腹部大動脈から放血して採取し、屠殺後、組織とカーカスを採取した。

尚、ラットにおける動物代謝試験（資料 No. MA-1）において、呼気中から検出可能な放射能が認められないことが確認されていたため、呼気の捕集は実施しなかった。

2) 薬物動態実験

頸静脈カニューレを外科的に挿入した雌雄ラットに アミカルバゾン  
を投与後、48 時間後までの各採取時点で血液試料をカニューレから抗凝固剤（K<sub>2</sub>EDTA）を入れた管に採取した（ただし、一部試料はカニューレの不具合で尾部から採取）。72 時間後では、排泄実験と同様に採取した。

3) 組織分布実験

各試料採取時間で 3 匹のラットから、血液をインフルラン麻酔下で腹部大動脈から採取後、屠殺して以下の組織を採取した。尚、168 時間後は、排泄実験で採取した。

全血、赤血球、血漿、肝臓、リンパ節（腸間膜）、心臓、胸腺、肺、腹部脂肪、脾臓、腎臓（左右）、副腎、膵臓、精巣（左右）、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膀胱、甲状腺、大脳、小脳、下垂体、脊髄、眼、骨格筋（臀筋）、皮膚（被毛を含む）、大腿骨、大腿骨骨髓、GI 管（内容物を含む）、カーカス

4) 胆汁排泄実験

胆管カニューレを外科的に挿入した雌雄ラットに アミカルバゾン  
を投与後、ガラス製代謝ケージで個別飼育の雌雄ラットから、各採取時点で胆汁試料をカニューレから採取した。尿、糞、ケージ洗液、消化管（内容物を含む）及びカーカスは、各採取時点で排泄実験と同様の方法で採取した。尚、ラットには、胆汁酸ナトリウム溶液を、十二指腸カニューレにより連続的に注入した。

放射能の測定：

投与液、尿、ケージ洗液及び胆汁；直接 により放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

血液；全血中の放射能を測定、赤血球は能は測定しなかった。分析により測定後、血漿と赤血球を分離し、血漿中放射能を分析により測定した。尚、薬物動態実験では、赤血球中の放射能は測定しなかった。

糞；糞重量の3倍の水で均質化した糞ホモジネートをにより放射能を測定した。

臓器・組織；消化管（内容物を含む）及び肝臓を除く全組織・臓器は、測定した（膀胱及び心臓は切開後、（内容物を含む）及び肝臓は、り放射能を測定した。消化管で洗浄、乾燥後に測定）。消化管で可溶化後、により放射能を測定した。

カーカス：で可溶化後、試料をにした後、により放射能を測定した。

放射性成分の分布及び定量：

選定した尿、胆汁、ケージ洗液及び糞ホモジネート試料のプール試料を用いて放射性成分の分布を調査し、定量した。

尿とケージ洗液及び胆汁は、それぞれ遠心分離後又は直接、或いはにより溶出液の分画後、により測定した。

糞ホモジネートは、図1の方法で抽出後、抽出液をで精製・濃縮後、測定し、抽出残渣はにより測定した。

プール試料調製に用いた各試料を下表に示す。

試料	用量	性	プール試料	プール試料調製用採取試料	
尿	5 100	雌雄	0-48 h	0-8 h、8-24 h、24-48 h	各採取試料の約 15%重量を分取してプール
ケージ洗液	5 100	雌雄	0-48 h	0-8 h、8-24 h、24-48 h	各採取試料の約 5%重量を分取してプール
糞	5 100	雌雄	0-48 h	0-24 h、24-48 h	各採取試料の約 15%重量を分取してプール
胆汁	5 100	雌雄	0-48 h	0-4 h、4-8 h、8-24 h、24-48 h	各採取試料の約 25%重量を分取してプール

放射性成分の同定/特徴付け：

放射性成分の分布及び定量時に参照標準品との付けた。さらに選定した放射性成分また、糞及び胆汁試料は、後、により同定/特徴づけた。により同定/特徴についてにより、同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

図 1 糞ホモジネート試料の抽出操作

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果：

1) 投与液の放射化学的純度

投与に使用した投与懸濁液の投与前後における放射化学的純度は 以上であった。

2) 投与量

アミカルバゾンのラットへの実際投与量は、低用量群で 5.05~5.11 mg/kg であり、高用量群で 101.12~102.37 mg/kg であった。

3) 吸収・排泄

① 血中濃度推移

全血、血漿及び赤血球中の放射能濃度測定結果を表 1 及び図 2 に、これらのデータから算出 (WinNonlin®Professional Ver.5.2 ソフトウェア) した薬物動態パラメーターを表 2 に示す。

表 1 血中放射能濃度

時間 (hr)	放射能濃度 (µg eq./g)							
	5 mg/kg				100 mg/kg			
	全血		血漿		全血		血漿	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.25	4.543	5.547	6.603	6.997	32.413	33.793	43.943	37.887
0.5	5.343	6.810	8.283	8.417	49.313	38.457	52.867	53.920
1	5.513	7.783	10.030	9.813	59.897	58.150	67.690	69.037
2	5.763	7.113	8.437	9.540	66.517	70.153	75.523	82.003
4	4.397	6.103	6.180	8.540	66.033	83.390	79.917	96.940
8	1.040	3.943	1.983	5.267	45.327	57.133	62.673	83.860
12	0.333	1.830	0.500	2.523	24.053	44.657	35.317	57.810
24	0.080	0.140	0.130	0.190	1.270	2.903	1.483	3.747
48	NA	0.025	0.030	0.037	NA	0.523	NA	0.543
72	NA	0.015	0.023	0.023	NA	NA	NA	NA

表中数値は 3 匹の平均値。

NA：個別値が検出限界未満のため適用なし。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

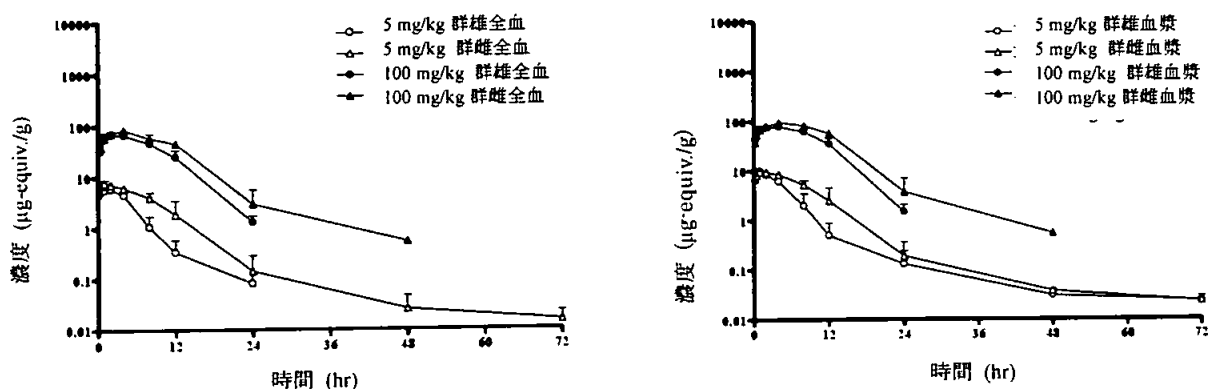


図2 全血及び血漿中放射能濃度の経時的変化

表2 血液中の薬物動態パラメーター

項目	5 mg/kg				100 mg/kg			
	全血		血漿		全血		血漿	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$t_{1/2}$	4.60	14.90	19.21	15.76	3.03	5.97	2.88	5.65
$T_{max}$ (hr)	2.0	1.0	1.0	1.0	2.0	4.0	4.0	4.0
$C_{max}$ (µg/g)	5.763	7.783	10.030	9.813	66.517	83.390	79.917	96.940
$AUC_{last}$ (hr · µg/g)	34.18	67.27	55.61	90.87	684.70	952.04	877.41	1219.41
$AUC_{inf}$ (hr · µg/g)	34.71	67.59	56.25	91.40	690.26	956.55	883.56	1223.84
$V_d$ (g/kg)	955.60	1589.68	2463.29	1243.60	634.20	900.55	469.70	666.28

$T_{max}$  : 最高濃度到達時間、 $C_{max}$  : 最高濃度、 $t_{1/2}$  : 半減期。  
 $AUC_{last}$  : 最終測定時間までの [濃度 · 時間] 曲線下面積。

低用量群では、血漿中の放射能は、雌雄とも投与後1時間に最高濃度に達し、それぞれ9.813及び10.030 µg equiv/gであった。全血中では、雄は2時間後(5.763 µg equiv/g)に、雌は1時間後(7.783 µg equiv/g)に最高濃度に達した。高用量群では、血漿中の放射能は、雌雄とも投与後4時間に最高濃度に達し、それぞれ96.940及び79.917 µg equiv/gであった。全血中では、雄は2時間後(66.517 µg equiv/g)に、雌は4時間後(83.390 µg equiv/g)に最高濃度に達した。両用量群及び雌雄の血漿中の放射能レベルは、全血中よりも一定して高かった。

ラットにおける放射能の半減期は、血漿では、低用量群で16~19時間、高用量群で3~6時間、全血では低用量群で5~15時間、高用量群で3~6時間であり、全血の低用量群を除き(全血の高用量群雄と同じ半減期)、低用量群で長かった。 $C_{max}$ に基づく最高吸収量は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

雌雄で類似していたが、全血及び血漿の  $AUC_{inf}$  及び  $AUC_{last}$  に基づく全身ばく露は、雄よりも雌で高かった。また  $AUC_{inf}$  及び  $AUC_{last}$  は、全血の雄では用量に正比例して増加（20倍）したが、その他の試験群では正比例しなかった（13.4～15.8倍）。

## ② 排泄実験

投与後 168 時間までの各採取時点における累積排泄量を表 3 に、投与後 168 時間までの放射能の累積回収率を表 4 に示す。

投与された放射能の物質収支（MB）は、96%～100%の範囲で、用量間でほぼ同様であり、雌雄間でも顕著な差はなかった。

投与された放射能の排泄は速く、投与後 24 時間までに投与量の 78%以上が排泄された。投与後 168 時間までの累積排泄量は、高用量群雄では 96%AD であり、そのうち 52%AD が糞経由であった。一方、高用量群雌、低用量群雄及び低用量群雌では、それぞれ 97%、98% 及び 100%AD であり、そのうち、それぞれ 59%、71%及び 88%AD が尿（ケージ洗液を含む）経由であった。

投与後 168 時間の組織及びカーカス中に検出された放射能は、0.3%AD 以下であった。

表 3-1 5 mg/kg 群における投与後 168 時間までの累積排泄量（投与量比、%AD）

時間 (hr)	累積排泄量 (%AD)									
	5 mg/kg									
	雄					雌				
	尿	ケージ 洗液	計	糞	総計*	尿	ケージ 洗液	計	糞	総計*
8	49.19	7.26	56.45	-	56.45	47.13	8.65	55.77	-	55.78
24	60.45	8.48	68.93	24.37	93.30	74.83	10.65	85.49	10.09	95.57
48	61.15	8.74	69.89	27.28	97.17	75.54	10.91	86.45	10.56	97.01
72	61.49	8.89	70.38	27.35	97.73	75.80	11.02	86.82	10.62	97.44
96	61.61	8.93	70.54	27.41	97.95	75.98	11.10	87.08	10.64	97.72
120	61.65	8.93	70.58	27.43	98.01	76.18	11.17	87.35	10.66	98.01
144	61.66	8.93	70.59	27.44	98.03	76.32	11.18	87.50	11.90	99.40
168	61.68	8.95	70.63	27.45	98.08	76.36	11.32	87.68	11.90	99.58

表中数値は雄 4 匹、雌 3 匹（MB の要求基準から外れた 1 匹を除く）の平均値、-: 試料なし、\* 申請者により計算した。

計：尿＋ケージ洗液、総計\*：尿＋ケージ洗液＋糞

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 3-2 100 mg/kg 群における投与後 168 時間までの累積排泄量 (%AD)

時間 (hr)	累積排泄量 (%AD)									
	100 mg/kg									
	雄					雌				
	尿	ケージ 洗液	計	糞	総計*	尿	ケージ 洗液	計	糞	総計*
8	10.06	5.27	15.33	-	15.33	15.25	3.61	18.86	-	18.86
24	32.47	8.45	40.92	44.22	85.14	42.35	7.52	49.87	28.20	78.07
48	35.30	8.81	44.12	51.66	95.77	50.49	8.05	58.54	36.94	95.48
72	35.43	8.88	44.32	51.76	96.07	50.76	8.13	58.90	37.16	96.05
96	35.49	8.91	44.40	51.77	96.17	50.87	8.21	59.08	37.20	96.28
120	35.51	8.95	44.47	51.77	96.23	50.93	8.21	59.14	37.22	96.36
144	35.53	8.95	44.48	51.77	96.25	50.97	8.21	59.18	37.23	96.41
168	35.55	8.95	44.50	51.77	96.27	51.00	8.29	59.28	37.23	96.52

表中数値は 4 匹の平均値、- : 試料なし、\* 申請者により計算した。

計 : 尿+ケージ洗液、総計\* : 尿+ケージ洗液+糞

表 4 投与後 168 時間までの放射能の累積回収率

投与 168 時間後	投与量比 (%AD)			
	5 mg/kg		100 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
尿	61.68	76.36	35.55	51.00
ケージ洗液	8.95	11.32	8.95	8.29
計 (尿+ケージ洗液)	70.63	87.68	44.50	59.28
糞	27.45	11.90	51.77	37.23
総排泄量*	98.08	99.58	96.27	96.52
消化管	0.01	NA	NA	0.03
組織	0.04	0.03	0.02	0.03
カーカス	0.21	0.24	0.15	0.19
総計	98.33	99.77	96.39	96.68

\* 申請者により計算した。総排泄量 : 尿+ケージ洗液+糞

### ③ 胆汁排泄実験

投与後 72 時間までの各採取時点における放射能の累積排泄量を表 5 に、投与後 72 時間までの放射能の累積回収率を表 6 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 5-1 5 mg/kg 群における投与後 72 時間までの累積排泄量 (%AD)

時間 (hr)	累積排泄量 (%AD)									
	5 mg/kg									
	雄					雌				
	胆汁	尿	ケージ洗液	糞	総計*	胆汁	尿	ケージ洗液	糞	総計*
4	31.00	-	-	-	31.00	20.34	-	-	-	20.34
8	36.14	24.51	7.96	-	68.61	25.03	17.21	8.65	-	50.89
		計					計			
24	38.44	47.52	10.09	1.09	97.14	29.06	44.45	14.35	1.70	89.56
		計					計			
48	38.53	48.30	10.37	1.87	99.07	29.16	46.60	14.88	2.58	93.22
		計					計			
72	38.55	48.42	11.21	1.99	100.17	29.19	46.98	16.25	2.73	95.15
		計					計			

表中数値は雄 3 匹 (動物の死亡の為)、雌 4 匹の平均値、-: 試料なし、\* 申請者により計算した。  
計: 尿+ケージ洗液、総計\*: 胆汁+尿+ケージ洗液+糞

表 5-2 100 mg/kg 群における投与後 72 時間までの累積排泄量 (%AD)

時間 (hr)	累積排泄量 (%AD)									
	100 mg/kg									
	雄					雌				
	胆汁	尿	ケージ洗液	糞	総計*	胆汁	尿	ケージ洗液	糞	総計*
4	19.12	-	-	-	19.12	16.63	-	-	-	16.63
8	30.90	7.18	1.41	-	39.49	28.20	11.61	3.37	-	43.18
		計					計			
24	47.06	23.60	3.48	0.76	74.90	41.12	28.67	7.45	0.76	78.00
		計					計			
48	51.95	36.22	4.25	1.83	94.25	43.97	42.37	8.78	2.23	97.35
		計					計			
72	51.98	36.63	4.98	2.35	95.94	44.20	43.15	9.33	2.75	99.43
		計					計			

表中数値は、3 匹 (動物の死亡の為) の平均値、-: 試料なし、\* 申請者により計算した。  
計: 尿+ケージ洗液、総計\*: 胆汁+尿+ケージ洗液+糞

表 6 投与後 72 時間までの放射能の累積回収率

投与後 72 時間	投与量比 (%AD)							
	5 mg/kg				100 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
胆汁	38.55		29.19		51.98		44.20	
尿	48.42	59.63	46.98	63.23	36.63	41.60	43.15	52.48
ケージ洗液	11.21		16.25		4.98		9.33	
糞	1.99		2.73		2.35		2.75	
総排泄量*	100.17		95.15		95.94		99.43	
消化管 (内容物を含む)	0.06		0.15		0.18		0.06	
カーカス	0.34		1.69		0.24		0.84	
総計	100.58		96.98		96.36		100.33	
吸収率**	98.53		94.10		93.83		97.53	

\* 申請者により計算した。総排泄量: 胆汁+尿+ケージ洗液+糞

\*\* : 雄及び雌の高用量群は 3 匹 (動物の死亡の為)、雌の低用量群は 4 匹の個別吸収率の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

投与された放射能の胆汁排泄は、用量間でほぼ同様であり、雌雄間でも顕著な差はなかった。投与 72 時間後までの放射能の総排泄量は 95~100%であった。

高用量群では、雌雄とも胆汁排泄が大きな割合を占め、それぞれ 44%及び 52%AD であった。次いで尿（ケージ洗液を含む）排泄であり、それぞれ 52%及び 42%AD であった。

低用量群では、尿（ケージ洗液を含む）排泄が高く（60~63%AD）、胆汁排泄は、29~39%AD であった。

投与 72 時間後の吸収率を、胆汁、尿、ケージ洗液及びカーカスの合計として求め、94~99%AD であった。なお、表 6 に示す各画分の平均値を用いて算出した吸収率は、下記の通りである。

5 mg/kg 群：

雄；胆汁（38.55%）+尿（48.42%）+ケージ洗液（11.21%）+カーカス（0.34%）=98.53%\*

雌；胆汁（29.19%）+尿（46.98%）+ケージ洗液（16.25%）+カーカス（1.69%）=94.10%\*

100 mg/kg 群：

雄；胆汁（51.98%）+尿（36.63%）+ケージ洗液（4.98%）+カーカス（0.24%）=93.83%

雌；胆汁（44.20%）+尿（43.15%）+ケージ洗液（9.33%）+カーカス（0.84%）=97.53%\*

#### ④ 組織分布実験

投与後 168 時間までの各採取時点における各組織中の放射能を、表 7 に濃度（ $\mu\text{g equiv./g}$  組織）、表 8 に投与量比（%AD）、表 9 に組織対血漿比を示す。

低用量群では、組織中最高濃度は、投与後 1 時間に認められ、高濃度（ $> 5 \mu\text{g equiv./g}$ ）で検出された臓器及び組織は、雌雄の消化管、膀胱、肝臓、腎臓（左右）、血漿及び血液であった。雌では、その他に下垂体、甲状腺、副腎、大脳、肺及び赤血球で  $5 \mu\text{g equiv./g}$  を超えて検出された。放射能の総回収率は、投与後 1 時間後で 86~87% AD であり、そのうち組織からは、26~39%AD が回収された。

高用量群では、組織中最高濃度は、投与後 4 時間に認められ、高濃度（ $> 50 \mu\text{g equiv./g}$ ）で検出された臓器及び組織は、雌雄の消化管、肝臓、肺、膀胱、腎臓（左）、血漿及び血液であった。雌ではその他に下垂体、甲状腺、心臓、膵臓、脾臓、副腎、腎臓（右）、腸間膜リンパ節、骨髄、子宮及び卵巣で  $50 \mu\text{g equiv./g}$  を超えて検出された。放射能の総回収率は、投与後 4 時間後で 75~76% AD であり、そのうち組織からは、33~48%AD が回収された。

全組織中の濃度は何れの用量群でも 24 時間後では減少したが、168 時間後でも数種組織で放射能が検出された。申請者註 3

組織からの放射能の排泄は、何れの用量群及び性別においても速やかであり、投与後 1~4 時間の組織・臓器からの回収率は、75~87%であったが、168 時間後では $< 0.30\%$ であった。

\* 計算式に記載の値の合計値との若干の差異は、四捨五入に由来するものである。  
申請者註 3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 7-1 5 mg/kg 投与群における組織中放射能の濃度

投与量 5 mg/kg	濃度 (µg-eq./g)					
	雄			雌		
採取時間	1 hr	24 hr	168 hr	1 hr	24 hr	168 hr
眼	1.921	0.029	BLQ	2.099	0.056	0.004
大脳	1.479	0.007	BLQ	5.612	0.008	BLQ
小脳	1.611	0.007	BLQ	2.443	0.008	BLQ
下垂体	3.568	BLQ	BLQ	9.107	BLQ	BLQ
皮膚 (被毛を含む)	2.804	0.068	0.037	3.621	0.072	0.020
甲状腺	3.894	BLQ	BLQ	7.159	BLQ	BLQ
胸腺	2.871	0.020	BLQ	3.785	0.030	BLQ
心臓	2.645	0.030	0.003	4.891	0.038	0.004
肺	3.916	0.031	0.004	5.468	0.041	0.005
脾臓	3.360	0.020	0.004	3.061	0.040	0.006
膵臓	4.016	0.029	0.003	4.870	0.038	0.004
副腎	4.489	0.057	BLQ	6.595	0.095	0.013
腎臓 (右)	8.054	0.151	0.013	6.623	0.247	0.041
腎臓 (左)	8.108	0.135	0.013	6.235	0.222	0.040
腸間膜リンパ節	3.494	0.034	BLQ	4.368	0.047	BLQ
腹部脂肪	1.079	0.008	0.001	1.838	0.016	0.003
精巣 (右)	2.696	0.011	0.001			
精巣 (左)	2.704	0.012	0.002			
精巣上体	3.273	0.024	0.002			
前立腺	3.674	0.077	0.002			
膀胱	10.284	0.070	BLQ	5.720	0.067	BLQ
骨格筋	2.635	0.020	BLQ	3.408	0.019	BLQ
大腿骨	0.443	0.009	BLQ	0.331	0.005	BLQ
骨髄	2.953	0.028	BLQ	2.724	BLQ	BLQ
脊髄	1.829	0.009	BLQ	2.619	BLQ	BLQ
卵巣				3.655	0.042	BLQ
子宮				4.990	0.045	BLQ
肝臓	9.728	0.291	0.022	10.750	0.225	0.016
GI (消化管)	32.834	1.051	BLQ	22.233	0.478	BLQ
カーカス	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血液	5.766	0.046	BLQ	7.080	0.071	BLQ
血漿	7.943	0.067	BLQ	8.999	0.088	BLQ
赤血球	4.574	0.030	BLQ	5.329	0.063	0.018
総回収率 (%AD)	-	-	-	-	-	-
組織回収率 (%AD)	-	-	-	-	-	-

表中数値は 168 時間後は雄 4 匹、雌 3 匹 (MB の要求基準から外れた 1 匹を除く)、その他の時点では 3 匹の  
 平均値、

BLQ : 定量限界未満、NA : 適用なし。- : なし。

組織中の T<sub>max</sub> : 1 時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 7-2 100 mg/kg 投与群における組織中放射能の濃度

投与量 100 mg/kg	濃度 (µg-eq./g)					
	雄			雌		
採取時間	4 hr	24 hr	168 hr	4 hr	24 hr	168 hr
眼	19.758	1.264	BLQ	33.450	2.510	0.136
大脳	19.219	0.395	BLQ	14.177	1.400	BLQ
小脳	20.245	0.321	BLQ	34.012	1.406	BLQ
下垂体	20.851	BLQ	BLQ	57.403	3.444	BLQ
皮膚 (被毛を含む)	30.771	1.568	BLQ	34.736	3.023	0.122
甲状腺	24.873	1.006	BLQ	79.285	2.792	BLQ
胸腺	22.460	0.961	BLQ	49.512	2.880	BLQ
心臓	45.807	1.359	0.031	61.383	3.789	0.074
肺	50.010	1.275	0.039	140.372	11.552	0.096
脾臓	39.653	1.082	0.042	80.245	3.273	0.114
膵臓	45.914	1.096	0.019	147.489	3.511	0.042
副腎	43.403	1.474	BLQ	107.198	3.855	BLQ
腎臓 (右)	38.018	5.417	0.098	89.620	16.034	0.189
腎臓 (左)	58.561	3.913	0.100	74.153	10.497	0.196
腸間膜リンパ節	40.729	1.550	BLQ	53.660	3.764	BLQ
腹部脂肪	17.688	0.475	BLQ	28.890	1.438	BLQ
精巣 (右)	23.908	1.056	0.008			
精巣 (左)	22.281	1.043	0.010			
精巣上体	27.513	1.211	0.014			
前立腺	46.344	5.391	BLQ			
膀胱	82.047	11.651	BLQ	77.576	11.154	BLQ
骨格筋	26.024	0.952	BLQ	35.880	2.580	BLQ
大腿骨	6.150	0.275	BLQ	4.325	0.379	BLQ
骨髄	36.551	1.330	BLQ	55.513	2.114	BLQ
脊髄	15.845	0.747	BLQ	37.714	1.832	BLQ
卵巣				58.863	3.808	BLQ
子宮				67.162	4.628	0.049
肝臓	96.367	4.469	BLQ	123.560	8.564	BLQ
GI (消化管)	883.705	115.915	BLQ	634.192	226.169	BLQ
カーカス	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血液	60.544	2.273	BLQ	66.122	5.175	BLQ
血漿	76.657	2.937	BLQ	84.721	7.139	BLQ
赤血球	44.295	1.384	BLQ	BLQ	3.537	BLQ
総回収率 (%AD)	-	-	-	-	-	-
組織回収率 (%AD)	-	-	-	-	-	-

表中数値は 168 時間後は 4 匹、その他の時点では 3 匹の平均値、BLQ : 定量限界未満、

NA : 適用なし。- : なし。

組織中の  $T_{max}$  : 4 時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 8-1 5 mg/kg 投与群における組織中放射能の投与量比 (%AD)

投与量 5 mg/kg	投与量比 (%AD)					
	雄			雌		
採取時間	1 hr	24 hr	168 hr	1 hr	24 hr	168 hr
眼	0.03	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00
大脳	0.11	0.00	0.00	0.23	0.00	0.00
小脳	0.04	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
皮膚 (被毛を含む)	0.04	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
胸腺	0.09	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00
心臓	0.16	0.00	0.00	0.29	0.00	0.00
肺	0.26	0.00	0.00	0.42	0.00	0.00
脾臓	0.12	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
膵臓	0.15	0.00	0.00	0.22	0.00	0.00
副腎	0.01	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00
腎臓 (右)	0.53	0.01	0.00	0.38	0.02	0.00
腎臓 (左)	0.55	0.01	0.00	0.35	0.01	0.00
腸間膜リンパ節	0.02	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00
腹部脂肪	0.05	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
精巣 (右)	0.25	0.00	0.00			
精巣 (左)	0.25	0.00	0.00			
精巣上体	0.16	0.00	0.00			
前立腺	0.16	0.00	0.00			
膀胱	0.05	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00
骨格筋	0.04	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00
大腿骨	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
骨髄	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
脊髄	0.02	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00
卵巣				0.03	0.00	0.00
子宮				0.14	0.00	0.00
肝臓	5.70	0.22	0.02	5.02	0.13	0.01
GI (消化管)	29.92	1.92	0.00	18.71	0.73	0.00
カーカス	47.03	0.65	0.21	57.64	0.77	0.16
血液	0.31	0.00	0.00	0.54	0.01	0.00
血漿	0.43	0.00	0.00	0.69	0.01	0.00
赤血球	0.25	0.00	0.00	0.41	0.00	0.00
総回収率 (%AD)	86.75	2.83	0.23	85.70	1.70	0.18
組織回収率 (%AD)	38.73	2.18	0.02	26.42	0.91	0.02

表中数値は 168 時間後は雄 4 匹、雌 3 匹 (MB の要求基準から外れた 1 匹を除く)、その他の時点では 3 匹の平均値。

組織中の  $T_{max}$  : 1 時間



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 8-2 100 mg/kg 投与群における組織中放射能の投与量比 (%AD)

投与量 100 mg/kg	投与量比 (%AD)					
	雄			雌		
採取時間	4 hr	24 hr	168 hr	4 hr	24 hr	168 hr
眼	0.02	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00
大脳	0.09	0.00	0.00	0.07	0.01	0.00
小脳	0.03	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
皮膚 (被毛を含む)	0.02	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.04	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00
心臓	0.15	0.00	0.00	0.20	0.01	0.00
肺	0.21	0.01	0.00	0.68	0.05	0.00
脾臓	0.08	0.00	0.00	0.18	0.01	0.00
膵臓	0.08	0.00	0.00	0.52	0.01	0.00
副腎	0.01	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00
腎臓 (右)	0.15	0.02	0.00	0.31	0.06	0.00
腎臓 (左)	0.22	0.02	0.00	0.22	0.03	0.00
腸間膜リンパ節	0.04	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00
腹部脂肪	0.03	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00
精巣 (右)	0.12	0.01	0.00			
精巣 (左)	0.11	0.01	0.00			
精巣上部	0.05	0.00	0.00			
前立腺	0.08	0.01	0.00			
膀胱	0.03	0.00	0.00	0.07	0.01	0.00
骨格筋	0.03	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00
大腿骨	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
骨髓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脊髄	0.01	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
卵巣				0.03	0.00	0.00
子宮				0.09	0.01	0.00
肝臓	2.60	0.21	0.00	2.97	0.28	0.00
GI (消化管)	43.56	11.24	0.00	27.10	18.26	0.01
カーカス	26.15	1.40	0.11	42.37	3.12	0.14
血液	0.21	0.01	0.00	0.24	0.02	0.00
血漿	0.27	0.01	0.00	0.31	0.03	0.00
赤血球	0.16	0.01	0.00	0.06	0.01	0.00
総回収率 (%AD)	74.56	12.96	0.11	75.82	21.94	0.15
組織回収率 (%AD)	47.77	11.54	0.00	32.84	18.75	0.01

表中数値は 168 時間後は 4 匹、その他の時点では 3 匹の平均値。  
組織中の T<sub>max</sub> : 4 時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 9-1 5 mg/kg 投与群における組織中放射能の組織対血漿比

投与量 5 mg/kg	組織対血漿比					
	雄			雌		
採取時間	1 hr	24 hr	168 hr	1 hr	24 hr	168 hr
眼	0.24	0.47	NC	0.24	0.77	NC
大脳	0.19	0.10	NC	0.56	0.06	NC
小脳	0.20	0.11	NC	0.27	0.06	NC
下垂体	0.44	NC	NC	1.03	NC	NC
皮膚 (被毛を含む)	0.35	1.11	NC	0.40	0.88	NC
甲状腺	0.49	NC	NC	0.78	NC	NC
胸腺	0.36	0.30	NC	0.42	0.33	NC
心臓	0.35	0.46	NC	0.54	0.41	NC
肺	0.49	0.48	NC	0.61	0.46	NC
脾臓	0.42	0.24	NC	0.34	0.49	NC
膵臓	0.51	0.45	NC	0.54	0.45	NC
副腎	0.57	0.90	NC	0.73	1.40	NC
腎臓 (右)	1.01	2.54	NC	0.74	3.41	NC
腎臓 (左)	1.02	2.22	NC	0.69	2.83	NC
腸間膜リンパ節	0.44	0.53	NC	0.49	0.67	NC
腹部脂肪	0.14	0.12	NC	0.21	0.22	NC
精巣 (右)	0.34	0.13	NC			
精巣 (左)	0.34	0.14	NC			
精巣上部	0.41	0.35	NC			
前立腺	0.46	1.39	NC			
膀胱	1.28	1.02	NC	0.64	0.71	NC
骨格筋	0.33	0.30	NC	0.38	0.19	NC
大腿骨	0.06	0.16	NC	0.04	0.06	NC
骨髄	0.37	0.44	NC	0.31	NC	NC
脊髄	0.23	0.13	NC	0.29	NC	NC
卵巣				0.45	0.50	NC
子宮				0.56	0.50	NC
肝臓	1.22	4.86	NC	1.20	3.39	NC
GI (消化管)	4.17	19.77	NC	2.61	5.52	NC
カーカス	NC	NC	NC	NC	NC	NC
血液	0.73	0.69	NC	0.79	0.85	NC
血漿	NA	NA	NA	NA	NA	NC
赤血球	NA	NA	NA	NA	NA	NA
総回収率 (%AD)	-	-	-	-	-	-
組織回収率 (%AD)	-	-	-	-	-	-

表中数値は 168 時間後は雄 4 匹、雌 3 匹 (MB の要求基準から外れた 1 匹を除く)、その他の時点では 3 匹の平均値、NA:適用なし、NC:算出不能、-: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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 9-2 100 mg/kg 投与群における組織中放射能の組織対血漿比

投与量 100 mg/kg	組織対血漿比					
	雄			雌		
採取時間	4 hr	24 hr	168 hr	4 hr	24 hr	168 hr
眼	0.26	0.60	NC	0.39	0.34	NC
大脳	0.25	0.13	NC	0.16	0.19	NC
小脳	0.26	0.11	NC	0.40	0.19	NC
下垂体	0.27	NC	NC	0.67	0.46	NC
皮膚 (被毛を含む)	0.40	0.75	NC	0.41	0.43	NC
甲状腺	0.32	0.26	NC	0.94	0.40	NC
胸腺	0.29	0.33	NC	0.58	0.40	NC
心臓	0.60	0.47	NC	0.72	0.53	NC
肺	0.65	0.44	NC	1.65	1.89	NC
脾臓	0.52	0.40	NC	0.93	0.46	NC
膵臓	0.60	0.37	NC	1.71	0.49	NC
副腎	0.56	0.55	NC	1.27	0.54	NC
腎臓 (右)	0.51	2.04	NC	1.05	2.21	NC
腎臓 (左)	0.76	1.53	NC	0.87	1.44	NC
腸間膜リンパ節	0.53	0.53	NC	0.63	0.53	NC
腹部脂肪	0.23	0.18	NC	0.34	0.20	NC
精巣 (右)	0.31	0.36	NC			
精巣 (左)	0.29	0.35	NC			
精巣上部	0.35	0.40	NC			
前立腺	0.60	1.92	NC			
膀胱	1.08	4.31	NC	0.94	1.35	NC
骨格筋	0.34	0.33	NC	0.42	0.36	NC
大腿骨	0.08	0.07	NC	0.05	0.05	NC
骨髓	0.47	0.64	NC	0.65	0.30	NC
脊髄	0.20	0.25	NC	0.44	0.25	NC
卵巣				0.70	0.53	NC
子宮				0.79	0.65	NC
肝臓	1.26	1.86	NC	1.46	1.19	NC
GI (消化管)	11.56	42.13	NC	7.48	32.69	NC
カーカス	NC	NC	NC	NC	NC	NC
血液	0.79	0.76	NC	0.78	0.71	NC
血漿	NA	NA	NA	NA	NA	NA
赤血球	NA	NA	NA	NA	NA	NA
総回収率 (%AD)	-	-	-	-	-	-
組織回収率 (%AD)	-	-	-	-	-	-

表中数値は 168 時間後は 4 匹、その他の時点では 3 匹の平均値、NA : 適用なし、NC:算出不能、- : 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

4) 放射能の分布

① 尿

尿中の放射性成分の分布を表 10 に要約する。

投与量の 5%を超えて検出された代謝物は、  
 であり、それぞれ、  
 アミカルバゾン [A]  
 と同定された。

表 10 尿中放射性成分の分布

ピーク	保持時間 (分)	投与量 (%AD)				代謝物 (同定又は特記)
		5 mg/kg		100 mg/kg		
		雄	雌	雄	雌	
U9	41.20	1.84	4.64	2.30	7.58	アミカルバゾン [A]

② ケージ洗液

ケージ洗浄液中の放射性成分の分布を表 11 に要約する。

検出された全ての放射性成分は投与量の %未満であった。

尚、 は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

保持時間の一致から、アミカルバゾン [A] である可能性が推測された。

表 11 ケージ洗液中放射性成分の分布

ピーク	保持時間 (分)	投与量 (%AD)				代謝物 (同定又は特記)
		5 mg/kg		100 mg/kg		
		雄	雌	雄	雌	
C14*	40.5	0.17	0.44	0.73	1.47	<1.5%、未同定

\* 保持時間の一致からアミカルバゾンである可能性が推測された。

- ③ ケージ洗液を含めた尿中同定代謝物のまとめ  
 尿及びケージ洗液中の放射性成分のプロファイルは同様であり、ケージ洗液中の放射能は尿由来であると考えられたため、ケージ洗液を含めた尿中主要同定代謝物を下表に纏める。

ピーク	投与量 (%AD)				同定代謝物
	5 mg/kg		100 mg/kg		
	雄	雌	雄	雌	
U9	2.01	5.08	3.03	9.05	アミカルバゾン [A]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

④ 糞

糞中の放射性成分の分布を表 12 に要約する。

糞中の主要成分は  
同定された放射性成分は、  
カルバゾン [A]、  
た。

と同定された。その他に  
F13 (アミ  
であつ

表 12 糞中放射性成分の分布

ピーク	保持 時間 (分)	投与量 (%AD)				代謝物 (同定又は特記)
		5 mg/kg		100 mg/kg		
		雄	雌	雄	雌	
F13	40.5	1.18	0.46	0.58	0.47	アミカルバゾン [A]

⑤ 胆汁

胆汁中の放射性成分の分布を表 13 に要約する。

胆汁中の主要成分は  
同定された放射性成分は、B6 (アミカルバゾン [A]、0.32~0.36%AD)  
であった。

と同定された。その他に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 13 胆汁中放射性成分の分布

ピーク	保持時間 (分)	投与量 (%AD)				代謝物 (同定又は特記)
		5 mg/kg		100 mg/kg		
		雄	雌	雄	雌	
B6	41.48	NA	0.32	0.32	0.36	アミカルバゾン [A]

NA: 適用なし。

5) 代謝

尿、ケージ洗液、糞及び胆汁中で検出された放射性成分の同定/特徴付けに使用した参照標準品を表 14 に示し、全同定化合物を表 15 にまとめる。

アミカルバゾンのラットにおける代謝プロファイル又は代謝経路に雌雄間の顕著な差は認められなかった。

表 14 参照標準品一覧表

参照標準品		
アミカルバゾン [A]		

表 15-1 ラットにおいて同定された化合物一覧表

同定化合物	検出試料	備考
アミカルバゾン [A]	尿、糞、胆汁	参照標準品との比較

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 15-2 ラットにおいて暫定的に同定された化合物一覧表


想定代謝経路：アミカルバゾンのラットにおける想定代謝経路を図 4 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

図4 アミカルバゾンのラットにおける想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

## 2. 植物代謝に関する試験

植物代謝に関する試験の除外に関する考察