

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

(11) 解毒及び治療

① ラットにおける解毒試験 (1)

(資料 T29)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

被験物質: イミシアホス原体

供試動物: Crj:WI(Glx/BRL/Han)IGS 系ラット、約 7 週齢、1 群雄 10 例、体重; 164~185 g

試験方法:

用量設定試験; 1 群雄 3 例のラットに 1% MC に懸濁した被験物質 (125、150、180、210、240、280 及び 320 mg/kg) を経口投与 (210 mg/kg 以上は、1 群 5 例) した。全例が死亡する最低用量を被験物質の LD<sub>100</sub> として、本試験の投与量を選択した。

有機リン系化合物の解毒剤として一般的に知られているアトロピン及び PAM (プラリドキシム) を選択し、被験物質を前処理した 1 群 3 例のラットに投与し、その後の死亡率の変化から用量を設定した。

本試験; 1 群 10 例のラットに 1% MC に懸濁した被験物質を経口投与し、その 30 分後、硫酸アトロピン、PAM (ヨウ化物) または両者を投与して、7 日間症状及び死亡の有無を観察した。アトロピンは、生理食塩液に溶解して皮下投与し、PAM は、原液を筋肉内投与した。

試験結果:

用量設定試験;

被験物質の用量設定; 被験物質を経口投与したラットの 3 日間の死亡数を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	125	150	180	210	240	280	320
死亡数/供試数	0/3	1/3	1/3	5/5	5/5	5/5	5/5

210 mg/kg 以上の用量群で全例が死亡したので、この用量を LD<sub>100</sub> として本試験に適用した。

解毒剤の用量設定試験; 被験物質 210 mg/kg を投与したラットに、30 分後アトロピンを皮下投与、または PAM を筋肉内投与した後 3 日間の死亡率を下表に示す。

解毒剤	Atropine			PAM		
	投与量 (mg/kg)	30	100	300	50	100
死亡数/供試数	2/3	1/3	0/3	3/3	2/3	1/3

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

アトロピン投与群では、300 mg/kg で全例が生存したが、同群では、投与部位に浮腫がみられたので、本試験における投与量を 200 mg/kg とした。

PAM 投与群では、最高投与量の 200 mg/kg でも 1/3 例の死亡がみられたので、本試験における投与量を 250 mg/kg とした。

本試験；被験物質投与後 30 分に解毒剤を投与したラットにおける 7 日間の累積死亡数を下表に示す。

解毒剤	投与量 (mg/kg)	動物 数	投 与 後 時 間											
			(時)						(日)					
			0.5	1	2	3	4	6	2	3	4	5	6	7
—	—	10	0	0	2	3	5	5	7	7	7	7	7	7
Atropine	200	10	0	0	0	0	0↓	0↓	1↓	2↓	5	5	5	5
PAM	250	10	0	0	0	0	0↓	2	2↓	3	3	3	3	4
Atropine + PAM	200+250	10	0	0	0	0	0↓	0↓	0↓	2↓	3	4	4	4

↓:p<0.05, ♂:p<0.01 (Fisher の正確検定法)

被験物質投与群では、投与後 2 時間に死亡が発現し、2 日までに 7 例が死亡した。主な症状として縮瞳、流涎、腹臥位、振戦、眼球突出及び流涙が観察された。

被験物質投与後、アトロピン、PAM、アトロピン+PAM 併用投与した試験群における死亡数はそれぞれ 5、4 及び 4 例であった。また、最初の死亡例発現時間は、それぞれ 2 日、6 時間及び 3 日であった。また、解毒剤投与群では、特にアトロピン投与群及びアトロピン+PAM 併用群で、縮瞳、流涎、振戦、眼球突出及び流涙の発現が減少または発現しなかった。しかし、PAM 投与群では、症状の改善は認められなかった。

以上の結果から、解毒剤アトロピン及び PAM の投与により、延命効果及び死亡率の低下が認められた。なお、PAM 単独投与による症状の改善はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

② ラットにおける解毒試験 (2)

(資料 T30)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

被験物質: イミシアホス原体

供試動物: Crj:WI(Glx/BRL/Han)IGS 系ラット、約 7 週齢、1 群雄 10 例、体重; 161~190 g

試験方法: 先に実施した解毒試験 (1) では、十分な救命効果が得られなかったため、解毒剤の複数回投与による効果を検討する試験を実施した。

用量設定根拠;

解毒剤の効果を高めるため、解毒剤の投与回数及び投与期間を長くする予備試験を実施した。試験設計は以下の通りで、1 群 5 例のラットを使用した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

試験群	イミシアホス投与量 (mg/kg)	解毒剤	イミシアホス投与後時間と解毒剤投与量 (mg/kg)							7日間の累積死亡数
			0.5	2	4	8	9	24	33	
1	0	—								0/5
2	240	—								5/5
3	240	Atropine	100				10	10	10	4/5
4	240		100				30	30	30	4/5
5	240	PAM	100	100	100	100		100	100	4/5
6	240		150	150	150	150		150	150	2/5
7	240	Atropine	100				10	10	10	4/5
		PAM	100	100	100	100		100	100	
8	240	Atropine	100				30	30	30	5/5
		PAM	150	150	150	150		150	150	

本試験；1群10例のラットに1% MCに懸濁した被験物質を経口投与し、その30分～48時間後にアトロピン、PAMまたは両者を投与して14日間症状及び死亡の有無を観察した。アトロピンは生理食塩液に溶解して皮下投与し、PAMは原液を筋肉内投与した。試験群及び投与スケジュールは、以下の通りであった。

試験群	イミシアホス投与量 (mg/kg)	解毒剤	イミシアホス投与後時間と解毒剤投与量 (mg/kg)						
			0.5	1	4	8	9	24	48
1	0	—							
2	240	—							
3	240	Atropine	150				10	10	10
4	240	PAM	150	150	150	150		150	150
5	240	Atropine	150				10	10	10
		PAM	50	50	50	50		50	50

試験結果：被験物質投与後30分に解毒剤を投与したラットにおける14日間の累積死亡率を下表に示す。

イミシアホス投与量 (mg/kg)	解毒剤及び投与量 (mg/kg)	動物数	投与後時間											
			(時間)						(日)					
			0.5	1	2	3	4	6	2	3	4	7	14	
0	—	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
240	—	10	0	0	4	8	8	9	9	10	10	10	10	10
	Atropine 150×1回、10×3回	10	0	0	0	0	10	10	10	15	7	7	7	7
	PAM 150×6回	10	0	0	1	1	1	5	7	7	7	7	7	7
	Atropine 150×1回、10×3回 PAM 50×6回	10	0	0	10	10	10	10	10	10	15	15	15	15

1:p<0.05、10:p<0.01 (Fisherの正確検定法)

被験物質 240 mg/kg 投与群では、2時間後に最初の死亡が発現し、3日には全例が死亡した。同群における主な症状は縮瞳、流涎、腹臥位、振戦及び眼球突出であった。アトロピン、PAM及び両剤併用群における死亡率は7/10、7/10及び5/10であった。ア

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

トロピン投与群では、死亡発現が若干遅くなる傾向がみられ、アトロピン+PAM 併用群では、死亡発現の遅れとともに死亡率の低下もみられたが、PAM 投与群では、明らかな延命効果及び救命率の向上はみられなかった。また、アトロピン投与群及びアトロピン+PAM 併用群では、被験物質投与によって誘発される縮瞳、流涎、腹臥位、振戦及び眼球突出等の症状の改善あるいは消失が確認されたが、PAM 投与群では、これらの症状の改善もみられなかった。

以上の結果から、解毒剤アトロピン単独及びアトロピン+PAM 併用により、延命効果及び死亡率の低下が認められた。なお、PAM 単独投与による明らかな症状の改善及び救命効果はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

## 2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

### (1) 急性毒性

① 代謝物 (原体中混在物) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 T31)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質:

供試動物: Crl:CD-1(ICR)BR 系マウス、8~9 週齢、1 群雌 3 匹、体重; 雌 25~31 g

観察期間: 14 日間 (2003 年 12 月 16 日~2004 年 1 月 13 日)

投与方法: 被験物質を 1% CMC 溶液に懸濁し、絶食時の個体別体重に基づいて、10 ml/kg の容量を単回経口投与した。投与前は 4 時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

被験物質投与前日、投与後 0 日、3 日、7 日及び 14 日に体重測定を行った。

死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果: 概要を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌: 300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌: 300~2000
死亡開始時間及び終了時間	投与後 30 分に開始 投与後 1 時間に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 15 分から発現 投与後 1 時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

300 mg/kg 投与群では、中毒症状は認められなかった。2000 mg/kg 投与群において、円背位、振戦、嗜眠、流涎等の症状が認められた。これらの症状は投与後 15 分から発現し、全例が 1 時間以内に死亡した。

死亡動物 (2000 mg/kg) 及び投与後 14 日間生存したマウス (300 mg/kg) の剖検では、特記すべき所見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および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

② 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T32)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：

供試動物：CrI:CD-1(ICR)BR 系マウス、8~9 週齢、1 群雌 3 匹、体重；雌 24~33 g

観察期間：14 日間 (2003 年 12 月 16 日~2004 年 1 月 13 日)

投与方法：被験物質を 1% CMC 溶液に懸濁し、絶食時の個体別体重に基づいて、10 ml/kg の容量を単回経口投与した。投与前は 4 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

被験物質投与前日、投与後 0 日、3 日、7 日及び 14 日に体重測定を行った。

観察期間終了時に全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：概要を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌：300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌：>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡発現なし
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)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

300 mg/kg 及び 2000 mg/kg 投与群では、死亡例の発現はみられず、被験物質投与と関連する症状も認められなかった。また、14 日間の観察期間終了後の剖検でも、特記すべき所見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および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

③ 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T33)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質:

供試動物: Crl:CD-1(ICR)BR 系マウス、8~9 週齢、1 群雌 3 匹、体重; 雌 25~36 g

観察期間: 14 日間 (2003 年 12 月 16 日~2004 年 1 月 13 日)

投与方法: 被験物質を 1% CMC 溶液に懸濁し、絶食時の個体別体重に基づいて、10 ml/kg の容量を単回経口投与した。投与前は 4 時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

被験物質投与前日、投与後 0 日、3 日、7 日及び 14 日に体重測定を行った。

死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果: 概要を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌: 300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌: 300~2000
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 日より開始 投与後 1 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 30 分に開始 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

300 mg/kg 投与群では、被験物質投与と関連する症状は認められず、死亡もなかった。2000 mg/kg 投与群では、投与後 30 分より円背位、斜視、立毛、嗜眠、浅呼吸、腹臥位、等が認められ、投与翌日には全例が死亡した。死亡動物の剖検では、誤投与を疑わせる胃大湾側の破裂や脊椎の脱臼等が認められ、被験物質投与の影響による死亡ではないと考えられた。生存動物の剖検では、異常は認められなかった。

300 mg/kg 投与群では、まったく被験物質投与の影響が認められていないので、本剤の LD<sub>50</sub> 値は、300 mg/kg 以上と考えられる。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

④ 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 T34)

試験機関：  
〔GLP 対応〕  
報告書作成年：2003 年

被験物質：

供試動物：CrI:WI(Glx/BRL/Han)BR 系ラット、9～11 週齢、1 群雌 3 匹 (確認試験は雄 3 匹)、  
体重；雄 315～339 g、雌 187～216 g

観察期間：14 日間 (2002 年 7 月 30 日～2002 年 8 月 21 日)

投与方法：被験物質を 1% MC 溶液に懸濁し、絶食時の個体別体重に基づいて、10 ml/kg の容量を  
単回経口投与した。投与前は、前夜から投与後 3 時間まで絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

被験物質投与前日、投与後 1 日、8 日及び 15 日に体重測定を行った。

死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：概要を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：500 雌：200、500、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌：500～2000
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 時間から開始 投与後 6 時間に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 15 分から発現 投与後 4 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	200

2000 mg/kg 投与群では、投与後 2 時間で全例死亡したため、200 mg/kg を 3 例に投与したところ、死亡はみられなかった。次に、500 mg/kg を投与したところ、1 例が投与後 2 時間に死亡した。性差を確認するため 500 mg/kg を雄に投与したところ、投与後 6 時間に 1 例が死亡した。主な症状として嗜眠、呼吸困難、立毛、振戦、流涎等が観察された。死亡動物の剖検では、肺の赤色化が 1 例に認められたが、その他の動物には異常は認められず、生存例の剖検でも、特記すべき所見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および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

⑤ 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T35)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：

供試動物：Crl:CD-1(ICR)BR 系マウス、8～9 週齢、1 群雌 3 匹、体重；雌 25～34 g

観察期間：14 日間（2003 年 12 月 16 日～2004 年 1 月 13 日）

投与方法：被験物質を 1% CMC 溶液に懸濁し、絶食時の個体別体重に基づいて、10 ml/kg の容量を単回経口投与した。投与前は 4 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

被験物質投与前日、投与後 1 日、4 日、8 日及び 15 日に体重測定を行った。

観察期間終了時に全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：概要を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌：300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌：> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡発現なし
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)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

300 mg/kg 及び 2000 mg/kg 投与群では、死亡はみられず、被験物質投与と関連する症状も認められなかった。また、14 日間の観察期間終了後の剖検でも、特記すべき所見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および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

⑥ 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T36)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：

供試動物：CrI:CD-1(ICR)BR 系マウス、8～9 週齢、1 群雌 3 匹、体重；雌 24～32 g

観察期間：14 日間（2003 年 12 月 16 日～2004 年 1 月 13 日）

投与方法：被験物質を 1% CMC 溶液に懸濁し、絶食時の個体別体重に基づいて、10 ml/kg の容量を単回経口投与した。投与前は 4 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

被験物質投与前日、投与後 1 日、4 日、8 日及び 15 日に体重測定を行った。

観察期間終了時に全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：概要を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌：300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌：> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡発現なし
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)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

300 mg/kg 及び 2000 mg/kg 投与群では、死亡はみられず、被験物質投与と関連する症状も認められなかった。また、14 日間の観察期間終了後の剖検でも、特記すべき所見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および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

⑦ 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T37)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：

供試動物：Slc:ICR 系 SPF マウス、8 週齢、1 群雌 5 匹、体重；26.4～35.0 g

観察期間：14 日間（2004 年 10 月 25 日～2004 年 11 月 15 日）

投与方法：被験物質を 0.5%CMC 溶液に懸濁し、絶食時の個体別体重に基づいて、10 ml/kg の容量を単回経口投与した。投与前 3 時間から投与後 3 時間まで絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

被験物質投与前日、投与後 7 日及び 14 日に体重測定を行った。

死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：概要を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌：50、300
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌：50～300
死亡開始時間及び終了時間	投与後 5 時間から開始 投与後 1 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 時間から発現 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	50
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	50

300 mg/kg 投与群では、投与後 5 時間から翌日までに全例が死亡した。死亡前には、自発運動低下、流涙、流涎、間代性痙攣、体温低下、腹臥位、軟便等が認められた。死亡例の剖検では、全例の消化管に黒色内容物が認められた。

50 mg/kg 投与群では、被験物質投与と関連する症状は認められず、14 日間観察後の剖検でも、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および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

(2) 変異原性

① 代謝物 (原体中混在物) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 T38)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、ラット肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性について検討した。被験物質は DMSO に溶解し、1.6~5000 µg/plate (第 1 回試験) または 78.13~5000 µg/plate (第 2 回試験) の濃度で試験を行った。試験は 2 回反復し、各濃度について plate 3 枚を使用した。

なお、TA100 菌株を用いた細胞毒性試験において、細胞毒性がみられず、変異原性を評価するに十分な濃度段階について復帰コロニーの計数が可能な場合には、その結果を同菌株の第 1 回変異原性試験結果に組み込むが、今回の試験では、溶媒対照における復帰コロニー数が背景値の範囲を超えていたため、同菌株を用いた第 1 回変異原性試験を他の菌株と同時に実施した。

用量設定根拠:

試験結果: 細胞毒性試験、第 1 回及び第 2 回試験における平均復帰変異コロニー数を以下に示す。

代謝活性化系の有無に係わらず、第 1 回及び第 2 回の試験では、被験物質による復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、今回使用した陽性対照物質処理プレートでは、いずれも著しい復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、被験物質は、代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 1 : TA100 を用いた細胞毒性試験における復帰コロニー数

処理薬物		処 理 量 (μg/plate)	-S-9 mix	+S-9 mix
		精 製 水 (100 μl)	165	151
		1.6	180	161
		8	174	151
		40	180	161
		200	168	165
		1000	144	164
		5000	152	155
陽性対照	Sodium azide	2	756	-
	2-Aminoanthracene	5	-	1721

表 2 : 第 1 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 (μg/plate)	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			フレームシフト型		塩基置換型		
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA
溶 媒 (精製水)	(100 μl)	-	20	14	126	14	17
	1.6		21	15	119	19	12
	8		20	8	136	13	15
	40		20	13	129	13	14
	200		29	12	144	24 †	15
	1000		24	8	124	15	14
	5000		35 †	14	135	20	11
溶 媒 (精製水)	(100 μl)	+	34	13	136	20	13
	1.6		34	11	143	17	20
	8		34	13	129	22	17
	40		27	16	117	17	16
	200		34	14	137	24	10
	1000		39	11	134	25	8
	5000		34	14	127	19	11
陽性対照	2-Nitrofluorene	5	910 ♣				
	Sodium azide	2			675 ♣	603 ♣	
	9-Aminoacridine	50		158 ♣			
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2					553 ♣
	Benzo[a]pyrene	10		317 ♣			
	2-Aminoanthracene	5			394 ♣	1485 ♣	208 ♣
	10					97 ♣	

† : p<0.05、♣ : p<0.001 (Dunnett の t 検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 3 : 第 2 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			フレームシフト型		塩基置換型		
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA
溶 媒 (精製水)	(10 $\mu\text{l}$ )	-	22	8	137	22	14
	78.13		26	10	140	26	13
	156.25		30	9	131	28 †	12
	312.5		24	8	128	27	11
	625		25	9	148	21	12
	1250		16	11	133	20	16
	2500		20	12	150	20	11
	5000		27	10	128	24	11
溶 媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	+	31	10	157	21	18
	78.13		29	13	129	20	15
	156.25		31	14	149	31	11
	312.5		24	16	154	26	13
	625		29	12	148	29	13
	1250		27	12	156	18	14
	2500		28	14	141	22	14
	5000		35	14	170	20	11
陽性 対照	2-Nitrofluorene	5	971 ♣				
	Sodium azide	2			562 ♣	578 ♣	
	9-Aminoacridine	50		109 ♣			
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2					760 ♣
	Benzo[a]pyrene	10	225 ♣				
	2-Aminoanthracene	5		110 ♣	555 ♣	131 ♣	
	10					34 †	

† :  $p < 0.05$ , ♣ :  $p < 0.001$  (Dunnnett の t 検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

②代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 T39)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、ラット肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性について検討した。被験物質は DMSO に溶解し、1.6~5000 µg/plate (第 1 回試験) または 78.13~5000 µg/plate (第 2 回試験) の濃度で試験を行った。試験は 2 回反復し、各濃度について plate 3 枚を使用した。

用量設定根拠：

試験結果：第 1 回及び第 2 回試験における平均復帰変異コロニー数を以下に示す。

代謝活性化系の有無に係わらず、第 1 回及び第 2 回の試験では、被験物質による復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、今回使用した陽性対照物質処理プレートでは、いずれも著しい復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、被験物質は、代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 1 : 第 1 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			フレームシフト型		塩基置換型			
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA	
溶媒 (DMSO)	(100 $\mu\text{l}$ )	-	23	10	142	14	11	
	1.6		26	13	167	20	12	
	8		28	13	155	18	11	
	40		19	12	135	13	10	
	200		21	18	140	13	7	
	1000		21	13	146	14	11	
	5000		28	9	134	12	13	
溶媒 (DMSO)	(100 $\mu\text{l}$ )		+	33	16	151	18	13
	1.6	36		14	135	21	10	
	8	28		15	145	19	19	
	40	40		12	138	15	14	
	200	29		15	139	18	12	
	1000	29		10	127	19	13	
	5000	32		10	133	29 †	17	
陽性 対照	2-Nitrofluorene	5		-	1134 †			
	Sodium azide	2			770 †	565 †		
	9-Aminoacridine	50			114 †			
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2						645 †
	Benzo[a]pyrene	10			240 †			
	2-Aminoanthracene	5	+			386 †	1948 †	218 †
	10						105 †	

† :  $p < 0.05$ , † :  $p < 0.001$  (Dunnett の t 検定)

表 2 : 第 2 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			フレームシフト型		塩基置換型			
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA	
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	-	25	10	138	23	10	
	78.13		26	7	140	21	16	
	156.25		25	10	135	21	9	
	312.5		18	7	122	25	9	
	625		23	10	134	18	13	
	1250		21	10	129	22	11	
	2500		28	9	122	20	7	
	5000		24	8	115	21	13	
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	+	29	9	149	20	12	
	78.13		32	12	144	16	12	
	156.25		31	11	112	18	10	
	312.5		36	12	129	22	12	
	625		30	11	132	23	8	
	1250		32	7	135	14	11	
	2500		35	10	119	18	11	
	5000		37	13	131	21	10	
陽性 対照	2-Nitrofluorene	5	-	872 †				
	Sodium azide	2			491 †	556 †		
	9-Aminoacridine	50			81 †			
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2						367 †
	Benzo[a]pyrene	10			234 †			
	2-Aminoanthracene	5		+		112 †	854 †	169 †
	10						34 †	

† :  $p < 0.001$  (Dunnett の t 検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

③ 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 T40)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、ラット肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性について検討した。被験物質は DMSO に溶解し、1.6～5000 µg/plate (第 1 回試験) または 51.2 (または 20.48) ～5000 µg/plate (第 2 回試験) の濃度で試験を行った。試験は 2 回反復し、各濃度について plate 3 枚を使用した。

用量設定根拠：

試験結果：第 1 回及び第 2 回試験における平均復帰変異コロニー数を以下に示す。

代謝活性化系の有無に係わらず、第 1 回及び第 2 回の試験では、被験物質による復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、今回使用した陽性対照物質処理プレートでは、いずれも著しい復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、被験物質は、代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 1: 第 1 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			フレームシフト型		塩基置換型		
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	-	32	11	138	25	13
	1.6		28	12	129	18	8
	8		24	12	151	16	12
	40		32	9	143	19	13
	200		28	12	136	26	14
	1000		24	11	144	23	17
	5000		24 <sup>S</sup>	10 <sup>S</sup>	121	22	11
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	+	39	18	138	27	22
	1.6		34	18	126	19	19
	8		27	18	140	26	19
	40		33	17	147	27	13
	200		29	22	148	26	16
	1000		34	18	149	30	15
	5000		39	11	111	26	13
陽性 対照	2-Nitrofluorene	5	1146 $\spadesuit$				
	Sodium azide	2			702 $\spadesuit$	801 $\spadesuit$	
	9-Aminoacridine	50		176 $\spadesuit$			
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2					962 $\spadesuit$
	Benzo[a]pyrene	10	+	336 $\spadesuit$			
	2-Aminoanthracene	5			194 $\spadesuit$	2134 $\spadesuit$	279 $\spadesuit$
	10						150 $\spadesuit$

$\spadesuit$ :  $p < 0.001$  (Dunnett の t 検定)

表 2: 第 2 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			フレームシフト型		塩基置換型		
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	-	25	11	119	18	15
	51.2		25	6	122	16	20
	128		27	7	112	15	11
	320		23	8	113	18	17
	800		23	8	116	15	14
	2000		21	13	102	21	16
	5000		17	7 <sup>S</sup>	97 <sup>S</sup>	18	12
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	+	34	13	123	22	20
	20.48		27	9	135	19	16
	51.2		23	17	112	18	20
	128		43	15	130	18	14
	320		33	14	138	18	17
	800		30	11	151	16	14
	2000		28	7	127	17	20
	5000	35 <sup>S</sup>	7 <sup>S</sup>	84 <sup>S</sup>	18 <sup>S</sup>	8 <sup>S</sup>	
陽性 対照	2-Nitrofluorene	5	751 $\spadesuit$				
	Sodium azide	2			576 $\spadesuit$	518 $\spadesuit$	
	9-Aminoacridine	50		99 $\spadesuit$			
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2					757 $\spadesuit$
	Benzo[a]pyrene	10	+	347 $\spadesuit$			
	2-Aminoanthracene	5			95 $\spadesuit$	624 $\spadesuit$	149 $\spadesuit$
	10						35 $\circ$

$\circ$ :  $p < 0.01$ ,  $\spadesuit$ :  $p < 0.001$  (Dunnett の t 検定), <sup>S</sup>: バックグラウンドローンの希薄化

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

④ 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 T41)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

被験物質：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、ラット肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性について検討した。被験物質は DMSO に溶解し、1.6～5000 µg/plate (第 1 回試験) または 156.25～5000 µg/plate (第 2 回試験) の濃度で試験を行った。試験は 2 回反復し、各濃度について plate 3 枚を使用した。

用量設定根拠：

試験結果：第 1 回及び第 2 回試験における平均復帰変異コロニー数を以下に示す。

代謝活性化系の有無に係わらず、第 1 回及び第 2 回の試験では、被験物質による復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、今回使用した陽性対照物質処理プレートでは、いずれも著しい復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、被験物質は、代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 1: 第 1 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			フレームシフト型		塩基置換型			
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA	
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	-	27	17	123	25	22	
	1.6		32	15	114	17	18	
	8		31	11	125	25	22	
	40		33	15	119	21	17	
	200		28	9	109	24	26	
	1000		30	15	103 <sup>S</sup>	24	18	
	5000		34	15	113 <sup>S</sup>	28	20	
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	+	34	25	116	24	24	
	1.6		37	27	125	36	24	
	8		45	18	111	25	15	
	40		45	17	110	32	22	
	200		38	19	118	35	24	
	1000		44	24	104	25	23	
	5000		38	20	120	34	22	
陽性 対照	2-Nitrofluorene	5	-	999 $\blacklozenge$				
	Sodium azide	2			339 $\blacklozenge$	607 $\blacklozenge$		
	9-Aminoacridine	50			314 $\blacklozenge$			
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2	+				769 $\blacklozenge$	
	Benzo[a]pyrene	10		359 $\blacklozenge$				
	2-Aminoanthracene	5			207 $\blacklozenge$	446 $\blacklozenge$	281 $\blacklozenge$	
	10					221 $\blacklozenge$		

$\blacklozenge$ :  $p < 0.001$  (Dunnett の t 検定)、<sup>S</sup>: バックグラウンドローンの希薄化

表 2: 第 2 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			フレームシフト型		塩基置換型		
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	-	31	9	112	21	13
	156.25		21	7	119	20	17
	312.5		23	8	112	17	14
	625		23	8	118	20	14
	1250		23	8	124 $\blacklozenge$	22	14
	2500		19	5	117	14	15
	5000		17	9	117	19	20
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	+	34	18	133	23	16
	156.25		35	16	129	22	20
	312.5		35	16	118	19	18
	625		24	11	128	19	16
	1250		36	15	114	21	18
	2500		32	7	128	18	12
	5000		29	12	134	21	12
陽性 対照	2-Nitrofluorene	5	-	554 $\blacklozenge$			
	Sodium azide	2			545 $\blacklozenge$	403 $\blacklozenge$	
	9-Aminoacridine	50			138 $\blacklozenge$		
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2	+				802 $\blacklozenge$
	Benzo[a]pyrene	10		304 $\blacklozenge$			
	2-Aminoanthracene	5			146 $\blacklozenge$	855 $\blacklozenge$	146 $\blacklozenge$
	10					78 $\blacklozenge$	

$\blacklozenge$ :  $p < 0.05$ ,  $\blacklozenge$ :  $p < 0.001$  (Dunnett の t 検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

⑤代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 T42)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、ラット肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性について検討した。被験物質は DMSO に溶解し、1.6～5000 µg/plate (第 1 回試験) または 20.48～5000 µg/plate (第 2 回試験) の濃度で試験を行った。試験は 2 回反復し、各濃度について plate 3 枚を使用した。

用量設定根拠：

試験結果：第 1 回及び第 2 回試験における平均復帰変異コロニー数を以下に示す。

代謝活性化系の有無に係わらず、第 1 回及び第 2 回の試験では、被験物質の処理量と 관련된復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、今回使用した陽性対照物質処理プレートでは、いずれも著しい復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、被験物質は、代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 1: 第 1 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			フレームシフト型		塩基置換型		
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	-	27	12	132	15	12
	1.6		21	14	138	17	15
	8		21	14	137	23†	12
	40		28	11	139	25♣	12
	200		30	9	129	19	11
	1000		19	9	129	20	10
	5000		26 <sup>S</sup>	10 <sup>S</sup>	135	19	11
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )		+	35	15	150	18
	1.6	31		17	161	19	16
	8	23		15	146	26	11
	40	34		15	133	18	16
	200	35		15	144	21	13
	1000	27		12	151	25	17
	5000	32		16	154	30†	19
陽性 対照	2-Nitrofluorene	5		791♣			
	Sodium azide	2			727♣	532♣	
	9-Aminoacridine	50		208♣			
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2					639♣
	Benzo[a]pyrene	10		264♣			
	2-Aminoanthracene	5			341♣	2055♣	278♣
	10						260♣

† :  $p < 0.05$ , ♣ :  $p < 0.001$  (Dunnett の t 検定), <sup>S</sup> : バックグラウンドローンの希薄化

表 2: 第 2 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			フレームシフト型		塩基置換型		
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	-	33	12	120	14	16
	51.2		24	7	103	13	10
	128		23	12	109	13	14
	320		22	7	123	17	16
	800		24	8	107	15	14
	2000		22	7	113	12	13
	5000		22	7	134	11	13
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )		+	33	8	177	13
	20.48	35		12	131	18	52♣
	51.2	43		11	127	20†	47†
	128	35		12	140	20†	37
	320	37		9	125	20†	41
	800	29		7	122	20†	45†
	2000	38		7	117	19	31
	5000	45		10	128	14	34 <sup>P</sup>
陽性 対照	2-Nitrofluorene	5	670♣				
	Sodium azide	2			369♣	389♣	
	9-Aminoacridine	50		80♣			
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2					464♣
	Benzo[a]pyrene	10		221♣			
	2-Aminoanthracene	5			55♣	702♣	132♣
	10						65†

† :  $p < 0.05$ , ♣ :  $p < 0.001$  (Dunnett の t 検定), <sup>P</sup> : 析出あり

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

⑥ 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 T43)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2004 年

被験物質：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、ラット肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性について検討した。被験物質は DMSO に溶解し、1.6~5000 µg/plate (第 1 回試験) または 156.25~5000 µg/plate (第 2 回試験) の濃度で試験を行った。試験は 2 回反復し、各濃度について plate 3 枚を使用した。

用量設定根拠：

試験結果：第 1 回及び第 2 回試験における平均復帰変異コロニー数を以下に示す。  
代謝活性化系の有無に係わらず、第 1 回及び第 2 回の試験では、被験物質による復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。  
一方、今回使用した陽性対照物質処理プレートでは、いずれも著しい復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、被験物質は、代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 1: 第 1 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			フレームシフト型		塩基置換型		
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	-	24	11	140	26	9
	1.6		24	15	160	21	19 $\uparrow$
	8		28	11	139	27	18
	40		30	11	137	22	13
	200		23	11	130	26	18 $\uparrow$
	1000		25	7	139	26	15
	5000		23	5 <sup>S</sup>	120 <sup>S</sup>	23	16
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )		+	36	16	153	21
	1.6	47		13	146	21	13
	8	37		13	142	22	14
	40	42		13	140	26	18
	200	45		16	161	28	15
	1000	38		21	139	22	18
	5000	34		10 <sup>S</sup>	161 <sup>S</sup>	25	22
陽性 対照	2-Nitrofluorene	5		913 $\blacktriangle$			
	Sodium azide	2			701 $\blacktriangle$	606 $\blacktriangle$	
	9-Aminoacridine	50		144 $\blacktriangle$			
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2					642 $\blacktriangle$
	Benzo[a]pyrene	10		312 $\blacktriangle$			
	2-Aminoanthracene	5	+		148 $\blacktriangle$	2037 $\blacktriangle$	258 $\blacktriangle$
	10						157 $\blacktriangle$

$\uparrow$ :  $p < 0.05$ ,  $\blacktriangle$ :  $p < 0.001$  (Dunnett の t 検定), <sup>S</sup>: バックグラウンドローンの希薄化

表 2: 第 2 回試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			フレームシフト型		塩基置換型		
			TA98	TA1537	TA100	TA1535	WP2uvrA
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )	-	26	10	131	19	14
	156.25		32	11	134	20	16
	312.5		20	12	136	15	15
	625		26	15	116	16	19
	1250		27	9	124	20	14
	2500		24	7	122	19	16
	5000		23	9	116	23	18
溶媒 (精製水)	(100 $\mu\text{l}$ )		+	29	18	117	20
	156.25	34		21	134	21	16
	312.5	28		12	141	17	15
	625	32		12	116	15	12
	1250	37		18	120	13	14
	2500	34		12	130	20	22
	5000	24		15	106	15	19
陽性 対照	2-Nitrofluorene	5		1260 $\blacktriangle$			
	Sodium azide	2			671 $\blacktriangle$	538 $\blacktriangle$	
	9-Aminoacridine	50		104 $\blacktriangle$			
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2					921 $\blacktriangle$
	Benzo[a]pyrene	10		337 $\blacktriangle$			
	2-Aminoanthracene	5	+		108 $\blacktriangle$	869 $\blacktriangle$	110 $\blacktriangle$
	10						112 $\blacktriangle$

$\blacktriangle$ :  $p < 0.001$  (Dunnett の t 検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

⑦代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 T44)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2005 年

被験物質：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、ラット肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性について検討した。被験物質は DMSO に溶解し、156～5000 µg/plate の濃度で試験を行った。試験プレインキュベーション法で実施し、各濃度について plate 2 枚を使用した。

用量設定根拠；

試験結果：予備試験及び本試験における平均復帰変異コロニー数を以下に示す。  
代謝活性化系の有無に係わらず、被験物質による復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。  
一方、今回使用した陽性対照物質処理プレートでは、いずれも著しい復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、被験物質は、代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 1 : 予備試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate				
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒 (蒸留水)	0	-	127	17	29	27	13
	0.0191		148	16	30	25	12
	0.0763		136	14	29	28	11
	0.305		139	15	26	28	12
	1.22		126	11	30	26	10
	4.88		130	14	29	29	14
	19.5		131	12	28	26	12
	78.1		129	16	25	25	10
	313		139	15	25	25	12
	1250		127	17	30	24	10
	5000	131	11	24	29	12	
	0	+	121	20	29	40	25
	0.0191		133	17	26	39	21
	0.0763		122	15	26	36	26
	0.305		131	18	30	42	24
	1.22		134	13	29	42	26
	4.88		126	13	26	41	25
	19.5		134	16	31	36	24
	78.1		129	19	29	37	23
	313		126	18	28	41	22
1250	122		12	31	36	23	
5000	128	15	28	39	25		
AF-2	0.01	-	883	-	159	-	-
	0.1		-	-	-	721	-
NaN <sub>3</sub>	0.5		-	617	-	-	-
9-AA	80		-	-	-	-	352
2-AA	0.5	+	-	-	-	401	-
	1		991	-	-	-	-
	2		-	381	-	-	151
	10		-	-	822	-	-

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

9-AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2-AA : 2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 2 : 本試験における復帰変異コロニー数

処理薬物	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate				
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒 (蒸留水)	0	-	133 (105)	13 (12)	27 (22)	23 (22)	6 (9)
	156		127	16	29	25	8
	313		126	15	21	26	6
	625		120	13	22	23	7
	1250		132	15	25	25	7
	2500		124	14	25	22	5
	5000		116	12	24	23	6
	0		+	124 (116)	12 (11)	24 (24)	28 (29)
	156	115		13	28	25	17
	313	116		15	23	26	14
	625	118		11	25	26	15
	1250	119		11	25	31	20
	2500	127		16	23	37	16
	5000	120		13	29	38	18
AF-2	0.01	-		726 (614)	-	169 (132)	-
	0.1		-	-	-	627 (717)	-
NaN <sub>3</sub>	0.5		-	560 (496)	-	-	-
9-AA	80		-	-	-	-	221 (399)
2-AA	0.5		+	-	-	-	391 (358)
	1	873 (1236)		-	-	-	-
	2	-		360 (389)	-	-	127 (168)
	10	-		-	606 (575)	-	-

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

9-AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2-AA : 2-aminoanthracene

( ) : 試験機関における背景データ

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

### 3. 製剤を用いた試験成績

#### (1) 1.5%粒剤の試験成績

##### ① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T45)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: 1.5%粒剤

組成: イミシアホス原体 1.79%  
          鉱物等 98.21%

供試動物: Slc:Wistar 系ラット、8 週齢、1 群雌 5 匹、体重; 128~135 g

観察期間: 14 日間 (2003 年 10 月 21 日~11 月 4 日)

投与方法: 被験物質をメノウ乳鉢で粉砕した後、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

被験物質投与直前、投与後 7 日及び 14 日に体重測定を行った。観察期間終了時に全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果: 概要を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	異常は認められなかった
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態及び体重推移において、被験物質の影響は認められなかった。また、剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化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および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T46)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: 1.5% 粒剤

組成: イミシアホス原体 1.79%  
          鉱物等 98.21%

供試動物: Slc:Wistar 系ラット、10 週齢、1 群雄雌各 5 匹

体重; 雄 228~239 g、雌 151~158 g

観察期間: 14 日間 (2003 年 10 月 22 日~11 月 5 日)

投与方法: 必要量の被験物質を注射用蒸留水で湿らせ、刈毛した背部皮膚 (6×7 cm) に 24 時間塗布した。皮膚に残った被験物質は、超純水を用いて取り除いた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

被験物質投与直前、投与後 7 日及び 14 日に体重測定を行った。試験終了時に全生存動物について、適用部位を含む肉眼的病理検査を行なった。

試験結果: 概要を下表に示す。

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	異常は認められなかった
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態及び体重推移において、検体の影響は認められなかった。また、剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化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および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

③ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 T47)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：1.5%粒剤

組成： イミシアホス原体 1.79%  
          鉱物等 98.21%

供試動物：ニュージーランド白色種雌ウサギ、18 週齢、1 群雌 3 匹、体重；3.48~3.70 kg

観察期間：3 日間（2003 年 10 月 27 日~10 月 30 日）

投与方法：被験物質 0.5g を注射用蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の躯幹背部（12×20 cm）にフランネルパッチ（2.45×2.45 cm）を用いて適用した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った被験物質は蒸留水を用いて拭き取った。

観察項目：暴露終了後 1 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無を観察し、農林水産省及び OECD のガイドラインに従って採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下の通りであった。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8	0.0	0.0	0.0	0.0

いずれの動物にも、皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、イミシアホス 1.5%粒剤は、ウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

④ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T48)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：1.5%粒剤

組成：イミシアホス原体 1.79%  
 鉱物等 98.21%

供試動物：ニュージーランド白色種雌ウサギ、11 週齢、非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹、  
 体重；2.09～2.29 kg

観察期間：3 日間（2003 年 10 月 28 日～10 月 31 日）

投与方法：被験物質 0.1 g を右眼に適用し、1 秒間、両眼瞼を閉じて被験物質の流出を防止した。3 匹  
 については 30 秒後に洗眼し、3 匹については洗眼しなかった。

観察項目：被験物質適用後 1 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を  
 観察し、農林水産省及び OECD のガイドラインに従って採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の評点は以下の通りであった。

項目	最高 評点	適用後時間						
		1時間	24時間	48時間	72時間			
非洗眼群	動物 番号 2101	角膜混濁	4	0.0	1.0	0.0	0.0	
		虹彩	4	0.0	1.0	0.0	0.0	
		結膜	2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	動物 番号 2102	角膜混濁	程度	3	1.0	1.0	1.0	0.0
			面積	4	1.0	1.0	1.0	0.0
		虹彩	発赤	3	1.0	1.0	1.0	0.0
			浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0
			分泌物	3	1.0	0.0	0.0	0.0
		動物 番号 2103	角膜混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0
	面積			4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		発赤	2	0.0	0.0	0.0	0.0
			浮腫	3	1.0	1.0	1.0	0.0
			分泌物	4	1.0	0.0	0.0	0.0
	合計*		330	18.0	15.0	8.0	0.0	
	平均		110	6.0	5.0	2.7	0.0	
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	発赤	2	0.3	0.0	0.0	0.0	
		浮腫	3	1.0	0.7	0.7	0.0	
		分泌物	4	0.7	0.0	0.0	0.0	
	合計*		3	0.3	0.0	0.0	0.0	
平均		110	4.0	1.3	1.3	0.0		

\*： Draize の方法による計算値

非洗眼群では、全例に結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が認められたが、適用後 72 時間に  
 全て回復した。非洗眼群の 1 例に認められた軽度の角膜混濁は適用後 48 時間に消失した。  
 一方、洗眼群では、全例に結膜発赤、3 例中 2 例に結膜浮腫及び 1 例に分泌物が認められ  
 たが、いずれも適用後 72 時間に全て回復した。

以上の結果から、イミシアホス 1.5% 粒剤は、ウサギの眼組織に対して極く軽度の刺激性があるものと思われた。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

⑤ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T49)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：1.5%粒剤

組成： イミシアホス原体 1.79%  
          鉍物等 98.21%

供試動物：ハートレー系モルモット、約 6 週齢、1 群雌 20 匹（陰性及び陽性対照群は 1 群雌 10 匹）、  
          体重；340～412 g

観察期間：3 回の感作処理に続いて惹起処理後 48 時間観察（2003 年 9 月 30 日～10 月 30 日）

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；モルモットの左腹側部 5×5 cm をバリカン及びシェーバーで除毛し、2×2 cm のリント布を用いて被験物質懸濁液 0.2 ml を貼付した。適用時間は 6 時間とし、この操作を 7 日間間隔で 3 回実施した。陰性対照群には蒸留水、陽性対照群には 2 mg/ml の DNCB エタノール溶液を同様に貼付した。

惹起；最終感作の 2 週間後、各モルモットの右腹側部 5×5cm をバリカン及びシェーバーで除毛し、2×2 cm のリント布を用いて、試験群及び陰性対照群には被験物質懸濁液 0.2 ml、陽性対照群には 0.5 mg/ml の DNCB エタノール溶液を 6 時間貼付した。

観察項目；惹起処理後 24 時間及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準で採点した。

評点	所見
0	肉眼的に変化なし
1	軽度またはまばらな紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑及び浮腫

試験結果；各観察時間における惹起部位の皮膚所見の評点及び感作陽性率を以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

試験群	感 作    惹 起		供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
				24 時間後				48 時間後				24 時間	48 時間		
				感作反応評点				平均	感作反応評点					平均	
				0	1	2	3		0	1	2	3			
被験物質	50%	50%	20	19	1	0	0	0.05	10	10	0	0	0.5	5	50
	0%	50%	10	10	0	0	0	0.0	10	0	0	0	0.0	0	0
DNCB	0.2%	0.05%	10	0	0	5	5	2.5	0	1	6	3	2.2	100	100

被験物質投与群では、惹起処理後 24 時間で 20 例中 1 例、48 時間で 20 例中 10 例に軽度な皮膚反応が認められ、感作陽性率は 50%であった。

陰性対照群では、皮膚反応はまったく認められなかった。

一方、DNCB を投与した陽性対照群では、全例に明らかな皮膚反応が認められ、感作陽性率は 100%であった。

以上の結果から、イミシアホス 1.5%粒剤の本試験条件下での皮膚感作性は、陽性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

(2) 30%液剤の試験成績

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T50)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2012 年

被験物質: 30%液剤

組成: イミシアホス原体 30%  
有機溶剤等 70%

供試動物: Slc:Wistar 系ラット、8~9 週齢、1 群雌 5 匹 (2000mg/kg 投与群は雌 1 匹)、  
体重 (投与開始時); 137~152 g

観察期間: 14 日間 (主試験 2012 年 5 月 10 日~5 月 24 日)

投与方法: 必要量の被験物質を電子天秤を用いて量り取り、注射用蒸留水で希釈した後、胃ゾンデ  
およびディスポーザブルシリンジを用いて単回強制経口投与した。投与前に 16 時間絶食  
した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

被験物質投与直前、投与後 7 及び 14 日に体重測定を行った。観察期間終了時に全動物に  
ついて、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果: 概要を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	300 < LD <sub>50</sub> < 2000
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 時間から開始 投与後 1 時間に終了
症状発現時間及び消失時間	投与直後から開始 投与後 1 時間に終了
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

300 mg/kg 投与群では、観察期間を通じていずれの動物にも死亡はなく、一般状態、体  
重推移および剖検所見にも異常はみられなかった。

2000 mg/kg 投与群では、投与直後から腹臥位、自発運動の低下および流涙、投与後 30

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

分から側臥位、自発運動の低下、間代性痙攣、散瞳および流涙がみられた。体重については、投与当日に死亡したことから、変化はみられなかった。また、剖検では被験物質の影響と考えられる変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T51)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：30%液剤

組成： イミシアホス原体 30%  
有機溶剤等 70%

供試動物：Slc:Wistar 系ラット、10 週齢、1 群雄雌各 5 匹  
体重（投与開始時）：雄 237～253 g、雌 159～171 g

観察期間：14 日間（2012 年 5 月 2 日～5 月 16 日）

投与方法：必要量の被験物質を電子天秤を用いて量り取り、約 4×5 cm のパッチに均一に広げ、刈毛した背部皮膚（約 6×7 cm）に 24 時間貼付した。暴露終了後、パッチを取り除き、皮膚に残った被験物質を、蒸留水を用いて取り除いた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

被験物質投与直前、投与後 7 及び 14 日に体重測定を行った。試験終了時に全動物について、適用部位を含む肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：概要を下表に示す。

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	異常は認められなかった
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

いずれの動物にも観察期間を通じて死亡はなく、一般状態、体重推移および剖検所見に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および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

③ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 T52)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：30%液剤

組成： イミシアホス原体 30%  
有機溶剤等 70%

供試動物：ニュージーランド白色種雌ウサギ、17 週齢、1 群雌 3 匹、  
体重（投与開始時）：3.11～3.23 kg

観察期間：72 時間（2012 年 5 月 22 日～5 月 25 日）

投与方法：被験物質 0.5 mL を 2.45×2.45 cm のリント布に均一にしみ込ませた後、刈毛した動物の  
躯幹背部（12×8 cm）に貼付した。暴露時間は 4 時間とし、暴露終了後、皮膚に残った  
被験物質は蒸留水を用いて拭き取った。

観察項目：暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有  
無を観察し、農林水産省のガイドラインに従って採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下の通りであった。

動物 番号	項目	最高 採点	暴露後時間（時間）			
			4	24	48	72
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	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

\*判定基準の最高採点

いずれの動物の皮膚にも異常は認められず、一般状態にも異常はみられなかった。

以上の結果から、イミシアホス 30%液剤は、ウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

③ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T53)

試験機関：  
[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：30%液剤

組成： イミシアホス原体 30%  
有機溶剤等 70%

供試動物：ニュージーランド白色種雌ウサギ、11 週齢、非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹、  
体重（投与開始時）；2.18～2.34 kg

観察期間：3 日間（2012 年 5 月 22 日～5 月 25 日）

投与方法：被験物質 0.1 mL を 6 匹の動物の右眼に適用した後、上下眼瞼を緩やかに合わせて約 1 秒間保持し、被験物質の流出を防止した。そのうち 3 匹については 30 秒後に生理食塩水で洗眼し、残りの 3 匹については洗眼しなかった。

観察項目：被験物質適用後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省のガイドラインに従って採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の評点は次頁の通りであった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

項 目			最高 評点	適 用 後 時 間 (時間)					
				1	24	48	72		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角 膜 混 濁	程 度	4	0	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結 膜	発 赤	3	1	1	0	0	
			浮 腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角 膜 混 濁	程 度	4	0	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結 膜	発 赤	3	1	1	0	0	
			浮 腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	動物 番号 3	角 膜 混 濁	程 度	4	0	0	0	0	
			面 積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
結 膜		発 赤	3	1	1	1	0		
		浮 腫	4	1	0	0	0		
		分泌物	3	1	0	0	0		
合 計*			330	14	6	2	0		
平 均			110	4.7	2.0	0.7	0.0		
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	0.3	0.0	0.0	0.0		
		浮 腫	4	0.3	0.0	0.0	0.0		
		分泌物	3	0.3	0.0	0.0	0.0		
合 計*			110	3.0	0.0	0.0	0.0		

\* : Draize の方法による計算値

非洗眼群では、投与後 1 時間の観察で、結膜の発赤、浮腫および分泌物が各 3 匹中 3、3 および 1 匹の眼に認められたが、72 時間後までに全て回復した。

一方、洗眼群では、投与後 1 時間の観察で、結膜の発赤および浮腫が 3 匹中 1 匹の眼に認められ、さらに結膜の分泌物が 1 匹の眼にみられたが、24 時間以降の観察では、全動物の眼に異常は認められなかった。

以上の結果から、イミシアホス 30%液剤は、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があると判断された。また、洗眼により結膜の反応が抑えられ、反応の消失も早く、洗眼効果が確認された。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

⑤ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T54)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：30%液剤

組成： イミシアホス原体 30%  
有機溶剤等 70%

供試動物：ハートレー系モルモット、7 週齢、1 群雌 20 匹（陰性及び陽性対照群は 1 群雌 10 匹）、  
体重（投与開始時）；379～487 g

観察期間：3 回の感作処理に続いて惹起処理後 48 時間（2012 年 5 月 16 日～6 月 15 日）

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；モルモットの左腹側部 5×5 cm をバリカン及びシェーバーで除毛した後、被験物質 0.2 mL を均一に塗布した 2×2 cm のリント布を閉塞貼付した。適用時間は 6 時間とし、この操作を 7 日間間隔で 3 回実施した。陰性対照群にはリント布のみ、陽性対照群には 0.4% の DNCB エタノール溶液を同様に貼付した。

惹起；最終感作の 2 週間後、各モルモットの右腹側部 5×5cm をバリカン及びシェーバーで除毛し、2×2 cm のリント布を用いて、被験物質群及び陰性対照群には被験物質原液を、陽性対照群には 0.1%DNCB エタノール溶液を各々 0.2 mL ずつ 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起処理後 24 時間及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準で採点した。

評点	所見
0	肉眼的に変化なし
1	軽度またはまばらな紅斑
2	中等度のびまん性紅斑
3	強度の紅斑及び浮腫

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

試験結果：各観察時間における惹起部位の皮膚所見の評点及び感作陽性率を以下に示す。

	試験群		供試動物数	皮膚反応動物数								陽性率 (%)			
				24 時間後				48 時間後				24 時間	48 時間		
	感作	惹起		皮膚反応評点				平均	皮膚反応評点					平均	
				0	1	2	3		0	1	2	3			
被験物質	100%	100%	20	20	0	0	0	0.0	20	0	0	0	0.0	0	0
	—	100%	10	10	0	0	0	0.0	10	0	0	0	0.0	0	0
陽性対照	0.4%	0.1%	10	0	0	0	10	3.0	0	0	4	6	2.6	100	100
DNCB	80%EtOH	0.1%	10	10	0	0	0	0.0	10	0	0	0	0.0	0	0

被験物質投与群および陰性対照群ともに惹起後 24 および 48 時間の観察において皮膚反応は認められなかった。

一方、DNCB を投与した陽性対照群では、全例に明らかな皮膚反応が認められ、感作陽性率は 100%であったことから、本剤の皮膚感作性が適切に評価されていると考えられた。

以上の結果から、イミシアホス 30%液剤はモルモットに対して皮膚感作性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および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

#### 4. 参考資料

作業者の暴露量と施設内気中濃度

(資料 参 1)

試験機関：

報告書作成年：2003年

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

いずれも検出限界 (0.02 $\mu$ /カラム) 以下であり、本剤は殆ど土壌から揮散しないと考えられた。従って、本剤処理後、施設内に入っても経気道暴露の可能性は低いと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

### IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

#### <代謝分解試験一覧>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代1 (GLP)	動物体内における代謝予備試験	ラット	ラットに 標識体または 標識体を単回経口投与し、72時間の呼気、尿及び糞中放射能排泄量並びに体内残留量を測定した。また代謝物の HPLC 分析及び安定性確認を行った。	大部分の放射能が投与後 72 時間以内に尿中に排泄され、標識体では呼気中にも排泄された。糞尿中に幾つかの代謝物が排泄され、それらは冷凍条件下で1ヶ月間安定であった。	(2001)	IX-7
代2 (GLP)	動物体内における代謝	ラット	<sup>14</sup> C- 標識体及び <sup>14</sup> C- 標識体をラットに経口投与	雄雌とも血漿中 Tmax は投与後 0.5~1 時間、Cmax は 1 mg/kg 投与群で 0.7~0.8 µg/g、30 mg/kg 投与群で 14~16 µg/g、半減期は 1 mg/kg 投与群で 2.6~3.5 時間、30 mg/kg 投与群で 6.5~6.9 時間、性差はみられなかった。	(2003)	IX-10
			血液中動態：1 群雌雄各 3 匹のラットに低用量(1 mg/kg) または高用量(30 mg/kg) の 標識した被験物質を単回経口投与後、72 時間の血液中放射能濃度を分析した。	標識体を投与したラットでは、大部分の放射能が 96 時間以内に尿中に排泄され、一部が糞中に排泄された。標識体投与ラットでは、投与後 168 時間までに 61~74%が尿中に、6~10%が糞中に排泄され、呼気中に 10%以上が排泄された。特定の臓器組織への蓄積はみられなかった。		
			吸収排泄及び体内分布：1 群雌雄各 3~4 匹のラットに低用量または高用量の放射能標識被験物質を投与後、糞尿中放射能の分析を行い、体内残留放射能量についても経時的に検討した。	投与した放射能の 8~9% が、投与後 48 時間以内に胆汁中に排泄された。吸収率(尿・胆汁中放射能量及び体内残留量の合計)は 90% 以上であった。		
			胆汁排泄：胆管に挿管した 1 群雄 3 匹のラットに低用量または高用量の 標識被験物質を経口投与後、48 時間胆汁を採取し、胆汁中放射能排泄量を測定した。	反復投与後の <sup>14</sup> C-標識被験物質の糞尿中排泄量、体内残留放射能分布及び糞尿中放射能物質の組成は、単回投与後の結果と類似していた。		
			反復投与後の吸収排泄及び体内分布：1 群雌雄各 4 匹のラットに 14 日間低用量の非標識被験物質を毎日 1 回経口投与、15 日目に低用量の 標識被験物質を投与し、糞尿中に排泄された放射能を分析した。	糞尿中放射能の分析：糞尿中から回収された放射能物質について、構造解析を行った。		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

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
代3 (GLP)	動物の脳、肝臓及び血液中代謝物分析	ラット	標識体をラットに経口投与し、168時間後に脳、肝臓及び血液中放射能を分析した。	脳、肝臓、血液中に最大1.7 ppm 相当の放射能が検出されたが、いずれもプロテアーゼで消化される生体内炭素プールに取込まれた物質であった。	(2004)	IX-35
代4 (GLP)	植物体内における代謝	トマト	3.0 kg/ha 相当の標識体または標識体を土壤に混入し、直ちにトマトの苗を移植した。処理後67日及び74日に果実を収穫し、残留放射能分析を行った。	果実中残留放射能量は最大0.1 ppm、主要残留物は親化合物、基の加水分解及び及び親化合物のが茎葉部から検出された。イミシアホスは植物の炭素プールに入り、天然物に再合成された。	(2002)	IX-39
代5 (GLP)	植物体内における代謝	馬鈴薯	3.05 kg/ha 相当の標識体を土壤に混入し、直ちに種イモを植えた。植付け後57日及び79日に塊茎及び茎葉部を採取し、残留放射能の分析を行った。	塊茎中放射能量は約0.03 ppm、茎葉試料中放射能量は約0.4 ppm、塊茎中主要残留物は親化合物及び他に及びが検出された。茎葉部の主要残留物はであった。	(2004)	IX-48
代6 (GLP)	植物体内における代謝	馬鈴薯	3.04 kg/ha 相当の標識体を土壤に混入し、直ちに種イモを植えた。植付け後68日及び96日に塊茎及び茎葉部を採取し、残留放射能の分析を行った。	塊茎中放射能量は約0.08 ppm、茎葉試料中放射能量は約0.5 ppm、塊茎中残留物は親化合物の他に及びであった。	(2004)	IX-54
代7 (GLP)	植物体内における代謝	ダイコン	3.0 kg/ha 相当の標識体または標識体を土壤に混入し、直ちに播種。処理後47日及び90日に収穫し、葉部及び根部の残留放射能の分析を行った。	根部及び葉部の放射能残留量は0.08 ppm 及び0.23 ppm。根部の主要残留物は、葉部の主要残留物はであった。	(2004)	IX-61
代8 (GLP)	土壤中代謝物の植物体内における代謝	レタス	1 mg/kg のを土壤に混入(親化合物4 kg/ha 相当量)、1週間後播種、播種77日後に収穫、植物体中残留放射能の分析を行った。	レタス中総残留量は0.06 ppm、残留物の大部分は未変化のであった。	(2003)	IX-72
代9 (GLP)	土壤中における代謝分解	好氣的土壤	非滅菌砂壤土及び壤質砂土に並びに滅菌砂壤土に標識体を4 kg/ha の割合で混入し、20℃または25℃で275日間(滅菌土壤は105日間)培養し、揮発性放射能及び土壤中残留放射能の分析を行った。	非滅菌土壤におけるDT <sub>50</sub> は18日(砂壤土)~30日(壤質砂土)、滅菌土壤では33日(砂壤土)、主要分解物の生成もみられた。	(2002)	IX-76
代10 (GLP)	土壤中における代謝分解	好氣的土壤	砂壤土及び壤質砂土に標識体を4 kg/ha の割合で混入し、20℃または25℃で120日または180日間培養、揮発性放射能及び土壤中残留放射能の分析を行った。	2種類の土壤におけるDT <sub>50</sub> は27~36日、炭酸ガス以外の主要分解物はなし。	(2003)	IX-85

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

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
代 11 (GLP)	土壌中代謝物の土壌中における代謝分解	好氣的土壌	を 1 mg/kg の濃度で軽埴土に混入、好氣的条件下、25℃で 181 日間培養、揮発性放射能及び土壌中残留放射能の分析を行った。	DT <sub>50</sub> は 460 日、主要残留物はヒューミンに取込まれた結合残渣であり、少量のの生成もみられた。	(2003)	IX-91
代 12 (GLP)	土壌中における代謝分解	嫌氣的土壌	標識体及び 標識体を 2 種類の嫌氣的湛水土壌に添加し、嫌氣的条件を維持して 181 日間培養した。土壌中及び水中放射能量の推移並びに放射能物質の分析を行った。	試験系における DT <sub>50</sub> は 38~48 日、主要代謝分解物は等であった。	(2004)	IX-96
代 13 (GLP)	土壌中代謝物の土壌中における代謝分解	嫌氣的土壌	を嫌氣的湛水土壌に添加し、嫌氣的条件を維持して 181 日間培養した。土壌中及び水中放射能量の推移並びに放射能物質の分析を行った。	試験系における DT <sub>50</sub> は 500 日であった。の生成及び腐植質への移行が認められた。	(2004)	IX-113
代 14 (GLP)	土壌吸着	土 壌 5 種類	乾燥土壌と 0.01M 塩化カルシウム溶液を混合し、標識体を添加、25℃、暗所で振とう攪拌。試験溶液を遠心分離し、上清を採取して、上清中放射能濃度から吸着係数を算定した。	Koc=24~188	(2004)	IX-118
代 15 (GLP)	土壌中代謝物の土壌吸着	土 壌 4 種類	乾燥土壌と 0.01M 塩化カルシウム溶液を混合し、を添加、25℃、暗所で振とう攪拌。試験溶液を遠心分離し、上清を採取して、上清中放射能濃度から吸着係数を算定した。	Koc=79~826	(2003)	IX-124
代 16 (GLP)	加水分解運命	緩衝液 (pH 1.2, 4, 5, 7, 9)	10 µg/mL の 標識体を緩衝液に溶解し、15~74℃で最大 100 日間培養して、分解物分析及び減衰速度の測定を行った。	25℃における DT <sub>50</sub> は pH 4 = 179 日、pH 7 = 178 日、pH 9 = 8 日、主要分解物は酸性域で 中性では 塩基性では 。	(2003)	IX-129
代 17 (GLP)	土壌中代謝物の加水分解運命	緩衝液 (pH 4, 7, 9)	5 µg/mL の を緩衝液に溶解し、50℃で 5 日間培養して、放射能残存率及び分解物分析を行った。	50℃5 日間培養後、大部分の放射能が未変化体として検出され、各 pH における DT <sub>50</sub> は 1 年以上と推定された。	(2003)	IX-138
代 18 (GLP)	水中光分解運命	緩衝液 (pH 5) 及び 自然水 (湖水)	10 µg/mL の 標識体を緩衝液または自然水に溶解し、25℃に設定した光照射装置内で 30 日間キセノン光 (>290nm) を照射。放射能の減衰速度及び分解物分析を行った。	DT <sub>50</sub> は緩衝液で 255 日、自然水で 22 日、自然水における主要分解物は、緩衝液における光分解はみられず、主要分解物は明らかではなかった。	(2005)	IX-140
代 19 (GLP)	土壌浸透性	土壌カラム (30×6 cm、砂壤土)	砂壤土に 4 kg/ha 相当量の または 標識体を処理して、26 日間 20℃で熟成し、その土壌を土壌カラムに重層、降雨量 200 mm に相当する 393 mL の 0.01M 塩化カルシウム溶液を 48 時間溶出させ、土壌カラム中放射能分布及び土壌中並びに浸透液中放射能分析を行った。	大部分の放射能は土壌カラム中に留まり、約 0.5% が溶出液中から検出された。土壌中主要残留物は、溶出液中からは 検出されなかった。	(2002)	IX-146

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

生体内運命及び環境中運命試験で検出された代謝分解物の化学名と構造式

記号 (別名)	化学名	構造式	分子式	分子量	CAS No
イミシアホス	(E)-(RS)-(2-cyanoimino-3-ethyl-imidazolidin-1-yl) Oethyl S-propyl phosphonothioate		C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> PS	304.35	140163-89-9



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

記号、別名	化学名	構造式	分子式	分子量	CAS No

( ) : 報告書中で使用された略号

[ ] : 代謝分解物一覧表中 (383~386 頁) で使用した記号

申請者注: 本剤の代謝及び環境試験を遂行する中で、当初本剤の主要代謝物である

の合成は困難を極めたので、その のコード名を と扱うこととした。その後、  
を含まない標準品の合成に成功し、その化合物のコード名を とした。報告書によって、 の定義の  
異なる場合があるので、抄録中では を 、 の物質を と表示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

試験に使用した放射能標識化合物について

一連の試験では以下の  $^{14}\text{C}$  標識化合物を使用した：

略 称	化 学 名	構 造 式	ロット番号	放射化学的 純度 (%)	比放射能 (MBq/mg)
標識体	(E)-(RS)-(2-cyanoimino-3-ethyl-imidazolidin-1-yl) Oethyl Spropyl phosphonothioate				3.22
					3.31
標識体					3.81
					3.61
					6.45

標識位置選定理由：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

## 1. 動物体内運命に関する試験

(1)  $^{14}\text{C}$  標識イミシアホスを用いたラット体内における代謝予備試験 (資料 代 1)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2001 年

供試標識化合物：

$^{14}\text{C}$ - イミシアホス

化学名：

ロット番号：

放射化学的純度：

比放射能： 981 MBq/mmol

$^{14}\text{C}$ - イミシアホス

化学名：

ロット番号：

放射化学的純度：

比放射能： 1.162 GBq/mmol

供試動物：CrI:WI® (Glx/BRL/Han)BR 系ラット、7~9 週齢、体重：雄 235~247g、雌 188~205g

投与方法： 標識体及び 標識体をそれぞれ 0.75%メチルセルロース水溶液に懸濁して、ラットに強制経口投与した。投与量は 1 mg/kg (低用量) 及び 30 mg/kg (高用量) とした。

投与量設定根拠：

試験方法：雌雄各 1 匹のラットに 標識体または 標識体を経口投与した。投与量は 1 mg/kg

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

または 30 mg/kg とした。投与後、個体別に代謝ケージに収容して糞尿及び呼気を以下のインターバルで採取した。

表 1：採取した試料とその採取時間

試料の種類	試料採取間隔 (時間)
呼気	6、12、24、48、72
尿	6、12、24、48、72
糞	24、48、72
ケージ洗浄液	6、12、24、48、72
血液	72
カーカス	72

また、投与後 72 時間に動物を屠殺して、血液中放射エネルギーを測定するとともに、カーカスを可溶化して体内残留放射エネルギーを測定した。

呼気は 7%NaOH 水溶液トラップ及び揮発性有機物質トラップを通過させ、血液及び糞は燃焼して生成した  $^{14}\text{CO}_2$  を LSC 法で測定した。尿、ケージ洗浄液、血漿及び NaOH 捕集液は直接 LSC 分析を行った。カーカスは NaOH/メタノールで可溶化し、LSC 分析に供した。また、糞のアセトニトリル抽出液及び尿について HPLC による代謝物の分析を行い、クロマトグラムのパターン及び保存安定性の確認を行った。

#### 試験方法及び結果：

呼気、尿、ケージ洗浄液及び糞中経時的放射能排泄率及び 72 時間後の体内放射能残留量を表 2 に示す。

Chromosorb に吸収された揮発性有機物質は検出されなかった。NaOH 捕集液から回収された放射エネルギーは 標識体投与ラットでは 1%以下であったが、 標識体投与ラットでは投与後 72 時間に処理放射能の 7~11%が NaOH 捕集液から回収された。

尿中からは多くの放射能が回収され、ケージ洗浄液中放射能を含めると、 標識体投与ラットでは処理放射能の 88~89%が尿中から回収された。 標識体処理ラットではやや低く、処理放射能の 55~76%が尿中から回収された。

糞中に排泄された放射エネルギーは 標識体で投与放射能の 8~10%、 標識体で 5~6%であった。

投与後 72 時間の体内残留放射エネルギーは 標識体で 0.5%以下、 標識体で 2~8%であった。

標識体及び 標識体投与ラットにおける放射能排泄は速く、大部分が 24 時間以内に対外に排泄されるが、 標識体では排泄が僅かに遅く、少量の放射能が体内に残留する傾向がみられた。

投与放射能に対する物質収率は 標識体の低用量群を除いて 90%以上であった。

尿及び糞抽出物中代謝物の分析では、イミシアホスが代謝されて幾つかの極性の異なる

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

代謝物が形成されることが示唆された。親化合物と同じ領域に溶出する成分が尿及び糞抽出物中に認められた。

尿中代謝物は冷凍条件下で1ヶ月間安定であることが確認された。

表2: 標識体及び 標識体投与ラットにおける放射能排泄量及び体内残留量 (投与量%)

	投与量 (mg/kg)	性別	時間	呼気*	尿	ケージ 洗浄液	糞	血液	血漿**	カーカス	合計	
標識体	1	雄	6	0.05	35.30	22.26	-	-	-	-	-	-
			12	0.00	7.42	11.97	-	-	-	-	-	-
			24	0.00	5.40	4.61	3.34	-	-	-	-	-
			48	0.00	2.01	1.09	0.87	-	-	-	-	-
			72	-	0.37	0.20	2.68	0.01	0.00	0.52	98.10	
		雌	6	0.00	40.38	30.71	-	-	-	-	-	-
			12	0.19	7.03	5.36	-	-	-	-	-	-
			24	0.00	3.47	0.88	8.50	-	-	-	-	-
			48	0.00	0.53	0.17	1.07	-	-	-	-	-
			72	-	0.14	0.04	0.04	0.01	0.00	0.37	98.89	
	30	雄	6	0.06	34.02	9.93	-	-	-	-	-	-
			12	0.00	26.81	6.33	-	-	-	-	-	-
			24	0.00	6.49	1.54	6.06	-	-	-	-	-
			48	0.00	2.93	0.45	1.90	-	-	-	-	-
			72	-	0.20	0.09	0.10	0.00	0.00	0.38	97.29	
		雌	6	0.03	41.13	26.23	-	-	-	-	-	-
12			0.00	6.99	7.17	-	-	-	-	-	-	
24			0.00	4.02	1.00	11.25	-	-	-	-	-	
48			0.00	0.36	0.23	0.31	-	-	-	-	-	
72			-	0.21	0.08	0.04	0.01	0.00	0.34	99.40		
標識体	1	雄	6	4.68	33.26	5.93	-	-	-	-	-	-
			12	2.64	5.88	2.17	-	-	-	-	-	-
			24	1.25	3.03	0.80	3.40	-	-	-	-	-
			48	1.06	0.75	0.08	0.60	-	-	-	-	-
			72	0.06	0.53	0.11	0.08	0.40	0.20	8.99	76.24	
		雌	6	5.37	24.70	19.92	-	-	-	-	-	-
			12	1.85	5.40	3.36	-	-	-	-	-	-
			24	2.72	1.33	1.08	3.87	-	-	-	-	-
			48	1.71	0.29	0.80	0.62	-	-	-	-	-
			72	0.35	0.24	0.15	0.51	0.48	0.25	5.96	80.71	
	30	雄	6	5.44	47.00	13.81	-	-	-	-	-	-
			12	1.36	7.55	2.42	-	-	-	-	-	-
			24	0.5	1.65	0.20	5.56	-	-	-	-	-
			48	0.25	0.41	0.07	0.26	-	-	-	-	-
			72	0.13	0.12	0.07	0.06	0.13	0.04	1.62	88.61	
		雌	6	5.16	51.03	9.81	-	-	-	-	-	-
12			1.46	8.82	4.82	-	-	-	-	-	-	
24			0.63	2.17	1.09	5.65	-	-	-	-	-	
			48	0.22	0.45	0.28	0.21	-	-	-	-	
			72	0.13	0.21	0.19	0.04	0.11	0.04	1.42	93.90	

\*: Chromosorb からは放射能が回収されなかったので表には含めなかった。

\*\* : 血漿中放射能濃度は血液に含まれるので合計値算定から除外

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

(2)  $^{14}\text{C}$  標識イミシアホスを用いたラット体内における代謝試験

(資料 代 2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

供試標識化合物:

$^{14}\text{C}$ -イミシアホス

化学名:

ロット番号:

放射化学的純度:

比放射能: 981 MBq/mmol

$^{14}\text{C}$ -イミシアホス

化学名:

ロット番号:

放射化学的純度:

比放射能: 1.162 GBq/mmol

標識位置の設定理由;

供試動物: CrI:WI® (Glx/BRL/Han)BR 系ラット、7~9 週齢、体重: 雄 205~306g、雌 137~213g

投与方法: 標識体及び 標識体をそれぞれ 0.75%メチルセルロース水溶液に懸濁して、ラットに強制経口投与した。投与量は 1mg/kg (低用量) 及び 30 mg/kg (高用量) とした。

投与量設定根拠;

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

本試験では、吸収排泄に関する試験、血液中動態に関する試験、体内分布に関する試験、胆汁排泄に関する試験及び反復投与試験を行った。各試験の概要を下表に示す。

放射能標識被験物質の種類	試験の種類	用量群	投与回数・投与経路	試験動物数	検討項目	試料採取間隔(時間)
標識体	薬物動態予備試験	低用量	単回経口	雄雌各 2 匹	血液中放射能濃度	0~72
		高用量	単回経口	雄雌各 2 匹		
	薬物動態試験	低用量	単回経口	雄雌各 3 匹	血液中放射能濃度	0~48
		高用量	単回経口	雄雌各 3 匹		
	吸収及び排泄試験	低用量	単回経口	雄雌各 4 匹	糞尿中放射能排泄、代謝物分析	尿：6、24、48、72、96 糞：24、48、72、96
		高用量	単回経口	雄雌各 4 匹		
		低用量	反復経口 <sup>a)</sup>	雄雌各 4 匹	糞尿中放射能排泄、代謝物分析	0~96
	胆汁排泄試験	低用量	単回経口	雄 3 匹	糞尿及び胆汁中放射能排泄、代謝物分析	尿：6、24、48 糞：24、48 胆汁：12、24、48
		高用量	単回経口	雄 3 匹		
	体内分布試験	低用量	単回経口	雄雌各 3 匹	器官・組織中放射能分布	1、4、24、96
高用量		単回経口	雄雌各 3 匹			
標識体	吸収及び排泄試験	低用量	単回経口	雄雌各 4 匹	糞尿中放射能排泄、代謝物分析	尿：6、24、48、72、96、120、144、168 糞：24、48、72、96、120、144、168
		高用量	単回経口	雄雌各 4 匹		
	体内分布試験	低用量	単回経口	雄雌各 3 匹	器官・組織中放射能分布	1、168
		高用量	単回経口	雄雌各 3 匹		
	ブリッジ試験	低用量	単回経口	雄 2 匹	糞尿中及び呼気中放射能排泄	尿及び糞：24、48、72
		高用量	単回経口	雄 2 匹		

<sup>a)</sup>：非標識化合物を 1 日 1 回 14 日間経口投与後、15 日目に 標識体を 1 回経口投与した。

試験方法及び結果：

**血液中動態予備試験**：1 群雄雌各 2 匹のラットに、1 mg/kg または 30 mg/kg の 標識体を経口投与した後、0、1、3、6、8、12、24、48 及び 72 時間に頸静脈から採血した。血液中放射能量は燃焼して生成した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を液体シンチレーション法 (以下、LSC 法) により測定した。血漿中放射能量は血液を遠心分離して得られた上清を用いて LSC 法で測定した。血球中放射能量は実測した血球容積 (ヘマトクリット) の平均値 (41%) に基づいて血液中放射能量から血漿中放射能量を減じて算出した。表 1 に結果の概要を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 1 : 予備試験における血液中放射能濃度推移 ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{ml}$ )

投与量	性別	雄			雌		
	採血時間	血液	血漿	血球	血液	血漿	血球
1 mg/kg	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	1	0.576	0.595	0.550	0.476	0.492	0.453
	3	0.357	0.327	0.400	0.257	0.292	0.206
	6	0.199	0.210	0.184	0.130	0.124	0.138
	8	0.132	0.138	0.125	0.098	0.105	0.088
	12	0.042	0.039	0.047	0.039	0.039	0.039
	24	<0.005	<0.005	0.009	0.006	<0.005	0.008
	48	<0.005	ND	0.009	<0.005	ND	0.003
	72	ND	ND	ND	<0.005	ND	0.005
30 mg/kg	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	1	14.943	15.790	13.725	14.087	15.398	12.201
	3	6.764	7.645	5.497	6.336	6.537	6.048
	6	3.119	3.312	2.842	3.311	3.201	3.470
	8	2.722	2.943	2.404	2.482	2.629	2.269
	12	1.160	1.239	1.047	1.367	1.368	1.366
	24	0.589	0.642	0.513	0.462	0.383	0.576
	48	0.044	ND	0.107	0.144	0.097	0.211
	72	ND	ND	ND	0.066	ND	0.162

ND : 不検出

本剤は経口投与後速やかに吸収され、72 時間後には殆ど検出されなくなった。また、血漿及び赤血球における分布はほぼ同等であった。

**血液中動態本試験** ; 1 群雄雌各 3 匹のラットに、 標識体を 1 mg/kg または 30 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 48 時間まで数回頸静脈から採血して、得られた血漿中放射能量を LSC 法で測定した。また、その結果からコンピュータープログラム WinNonlin のノンコンパートメントモデルを用いて最高濃度到達時間 (Tmax)、最高濃度 (Cmax)、血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) 及び排泄半減期を算出した。結果を表 2、3 及び図 1、2 に示す。

表 2 : 血液中動態試験における血漿中放射能濃度推移 ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{ml}$ )

採血時間	1 mg/kg		30 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
0	ND	ND	ND	ND
0.25	0.492	0.631	10.412	14.458
0.5	0.708	0.700	13.064	16.202
1	0.745	0.576	13.928	14.724
1.5	0.699	0.419	12.560	11.933
2	0.609	0.393	11.085	9.734
5	0.268	0.165	4.966	3.139
8	0.127	0.085	3.235	1.831
12	0.041	0.031	2.481	1.601
24	<0.005	0.007	0.358	0.519
48	<0.005	<0.005	0.072	0.051



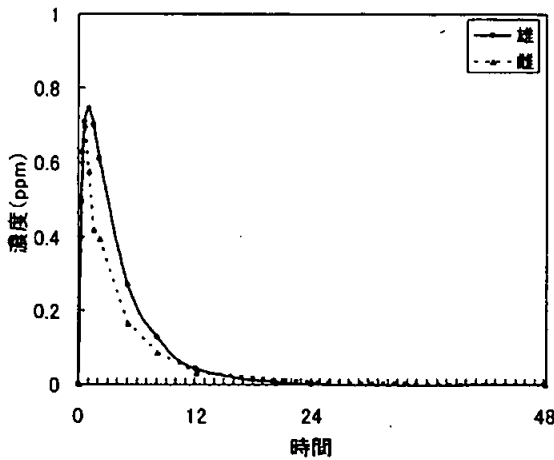


図 1 : 血漿中濃度推移 (投与量 : 1 mg/kg)

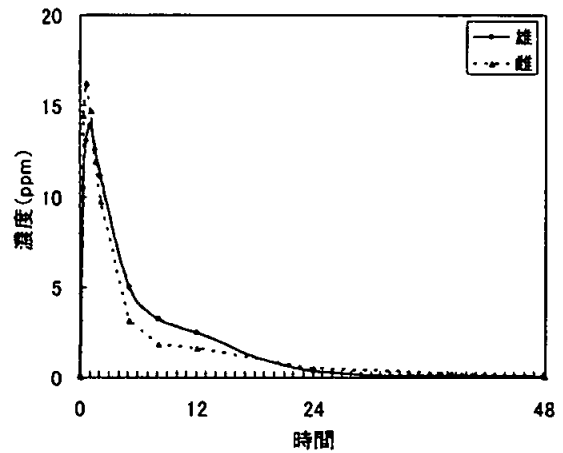


図 2 : 血漿中濃度推移 (投与量 : 30 mg/kg)

表 3 : 血漿中動態指標計算値

投与量	1 mg/kg		30 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
$T_{max}$ (h)	1.0	0.5	1.0	0.7
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )	0.76	0.70	14.14	16.38
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/g}$ )	3.67	2.71	94.19	78.88
消失半減期 (h)	2.6	3.5	6.5	6.9

1 mg/kg 及び 30 mg/kg の 標識体を経口投与後、0.5～1 時間で血漿中濃度が最高値 ( $C_{max}$ ) に達した。 $C_{max}$  は低用量群では 0.70～0.76、高用量群では 14.14～16.38  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  であり、AUC と共に直線的用量相関性がみられた。消失半減期は、低用量群より高用量群が僅かに長かった。薬物動態指標値に明らかな性差は認められなかった。

**吸収及び排泄試験** ; ラットに低用量 (1 mg/kg) または高用量 (30 mg/kg) の または 標識体を経口投与後、96 時間 ( 標識体投与群) または 168 時間まで ( 標識体投与群) の糞尿中放射能排泄量を測定し、体内残留量についても検討した。予め実施した予備試験では、呼気中への放射能の排泄が認められなかったため、揮発性放射能トラップ系は使用しなかった。表 4、5 に結果の概要を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 4： 標識体投与後の放射能排泄率（投与量%）

投与量 (mg/kg)	性別	時間	排 泄 量				体内残留量		物質収支
			尿	糞	ケージ 洗浄液	小計	組織	カーカス	
1	雄	6	46.57	NS	10.46	57.04	—	—	95.89
		24	73.10	6.66	12.27	92.03	—	—	
		48	73.97	8.21	12.47	94.65	—	—	
		72	74.23	8.33	12.54	95.09	—	—	
		96	74.36	8.39	12.60	95.34	0.12	0.44	
	雌	6	56.42	NS	13.06	69.48	—	—	98.24
		24	70.68	8.39	15.24	94.31	—	—	
		48	71.54	9.14	15.53	96.21	—	—	
		72	71.96	9.29	15.69	96.94	—	—	
		96	72.14	9.57	15.85	97.56	0.13	0.56	
30	雄	6	49.50	NS	6.81	56.31	—	—	96.93
		24	76.41	5.84	9.60	91.85	—	—	
		48	78.01	7.14	10.03	95.18	—	—	
		72	78.34	7.27	10.14	95.74	—	—	
		96	78.60	7.36	10.31	96.27	0.10	0.57	
	雌	6	49.88	NS	9.19	59.07	—	—	96.25 <sup>注</sup>
		24	68.74	3.23	11.58	83.54	—	—	
		48	75.36	6.12	12.38	93.86	—	—	
		72	75.88	6.74	12.54	95.15	—	—	
		96	76.10	6.91	12.70	95.72	0.08	0.46	

<sup>注</sup>：報告書中では96.33であるが、申請者が報告書中の数値を再計算し、96.25に訂正。

NS：投与後6時間の糞は採取しなかった。

**標識体投与群**：投与した放射能の総回収率はいずれの群においても95.89%以上であった。低用量及び高用量群とも、雌雄における放射能の排泄率は同等であった。1 mg/kg 投与群では、48時間以内に投与した放射能の94.65%以上が排泄され、30 mg/kg 投与群でも48時間以内に93.86%以上が排泄された。尿は標識体の主要排泄経路であり、いずれの群においても投与放射能の72～79%が尿から回収された。ケージ洗浄液の代謝物組成は後記するように、尿中代謝物組成と類似していることから、ケージ洗浄液中放射能は尿に由来すると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 5 : 標識体投与後の放射能排泄率 (投与量%)

投与量 (mg/kg)	性別	時間	排 泄 量				体内残留量		物質収支
			尿	糞	ケージ 洗浄液	小計	組織	カーカス	
1	雄	6	37.88	NS	10.33	48.21	-	-	72.27
		24	46.65	4.46	11.02	62.13	-	-	
		48	47.87	5.67	11.15	64.69	-	-	
		72	48.34	5.89	11.26	65.48	-	-	
		96	48.66	5.99	11.31	65.96	-	-	
		120	49.01	6.05	11.35	66.41	-	-	
		144	49.29	6.10	11.38	66.77	-	-	
	168	49.49	6.13	11.41	67.03	3.08	2.16		
	雌	6	36.56	NS	13.78	50.34	-	-	74.60
		24	44.21	7.64	14.52	66.37	-	-	
		48	45.24	8.50	14.73	68.47	-	-	
		72	45.55	8.69	14.81	69.05	-	-	
		96	45.75	8.78	14.88	69.41	-	-	
		120	46.07	8.85	14.90	69.82	-	-	
144		46.28	8.90	14.92	70.09	-	-		
168	46.42	8.93	14.94	70.29	2.46	1.85			
30	雄	6	41.50	NS	7.40	48.90	-	-	86.21
		24	60.43	7.13	8.92	76.47	-	-	
		48	64.10	9.61	9.29	82.90	-	-	
		72	64.41	9.88	9.44	83.72	-	-	
		96	64.63	10.01	9.51	84.14	-	-	
		120	64.74	10.08	9.53	84.35	-	-	
		144	64.81	10.15	9.55	84.51	-	-	
	168	64.86	10.21	9.57	84.64	0.47	1.10		
	雌	6	47.79	NS	11.89	59.68	-	-	84.89
		24	58.78	6.53	13.05	78.36	-	-	
		48	60.01	8.95	13.34	82.29	-	-	
		72	60.15	9.17	13.44	82.76	-	-	
		96	60.27	9.27	13.48	83.02	-	-	
		120	60.36	9.33	13.52	83.21	-	-	
144		60.44	9.38	13.54	83.36	-	-		
168	60.49	9.43	13.57	83.49	0.39	1.01			

NS : 投与後 6 時間の糞は採取しなかった。

標識体投与群 : 投与した放射能の総回収率は、72~86%であった。低用量群及び高用量群の雌雄における放射能の排泄率は同等であった。1 mg/kg 投与群では 48 時間以内に投与量の 64.69%以上が排泄され、30 mg/kg 投与群では 48 時間以内に 82.29%以上が排泄された。標識体の主要排泄経路は 標識体と同様に尿であり、投与放射能の 46~60%が尿中から回収された。標識体と同様、ケージ洗浄液中の代謝物組成と尿中代謝物組成は類似しており、ケージ洗浄液中放射能は尿に由来すると考えられた。

標識体の試験群では物質収支が低かったが、呼気中放射能排泄によるものであり、ブリッジ試験でこの点を確認した。1 群雄 2 匹のラットに低用量または高用量の 標

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

識体を経口投与した。ラットを個別の代謝ケージに収容し、呼気を 10%NaOH 水溶液の入ったトラップに通過させて  $^{14}\text{CO}_2$  を捕集した。その後さらに触媒コンバーターユニットを通過させ、放射能を含む揮発性物質を酸化して  $^{14}\text{CO}_2$  とし、NaOH 水溶液の入ったトラップを通過させて捕集した。トラップ溶液については LSC による分析を行った。同時に糞尿を採取した。結果は表 6 の通りであった。

表 6： 標識体を投与したラットにおける呼気及び糞尿中放射能排泄量（投与量%）

投与量 (mg/kg)	性別	時間	尿	ケージ 洗浄液	糞	呼気		カーカス	物質収支
						$\text{CO}_2$	その他		
1	雄	24	56.19	—	2.00	16.47	3.62	—	94.22
		48	3.26	—	1.17	1.30	0.84	—	
		72	0.73	0.25	0.71	0.98	0.50	6.19	
		小計	60.18	0.25	3.89	18.75	4.96	6.19	
30	雄	24	70.81	—	2.30	9.13	1.69	—	97.42
		48	5.97	—	1.33	1.01	0.67	—	
		72	1.01	0.38	0.61	0.36	0.19	1.98	
		小計	77.79	0.38	4.24	10.49	2.54	1.98	

呼気中に排出された  $^{14}\text{CO}_2$  は低用量群で投与放射能量の 18.75%、高用量群では 10.49% であった。 $^{14}\text{CO}_2$  以外の触媒コンバーターによって生成された揮発性放射能由来の  $^{14}\text{CO}_2$  は低用量群で 4.96%、高用量群では 2.54% であった。これらの呼気中放射能量を上記の吸収及び排泄に関する試験で得られた物質収支と合わせると、全体として良好な物質収支であることが示唆された。

**胆汁排泄試験**；1 群各 3 匹の胆管にカニューレを挿入した雄ラットに低用量または高用量の標識体を経口投与した。投与後 48 時間にわたって、糞尿及び胆汁を採取し、放射能排泄量を測定すると共に、試験終了時の体内残留放射能量を測定した。結果を表 7 に示す。

表 7： 標識体を経口投与した胆管カニューレラット（雄）における糞尿及び胆汁中放射能排泄量（投与量%）。

投与量 (mg/kg)	時間	排泄量					体内残留量			物質収支
		尿	胆汁	糞	ケージ 洗浄液	小計	消化管	血液	カーカス	
1	6	30.40	NS	NS	4.76	35.15	—	—	—	95.31
	12	30.40	8.40	NS	4.76	43.55	—	—	—	
	24	70.52	9.11	4.30	7.93	91.86	—	—	—	
	48	72.05	9.29	4.83	8.31	94.48	0.10	0.01	0.71	
30	6	46.67	NS	NS	5.69	52.36	—	—	—	95.75
	12	46.67	6.07	NS	5.69	58.43	—	—	—	
	24	65.82	7.40	2.18	7.38	82.78	—	—	—	
	48	74.76	8.41	3.08	8.23	94.48	0.05	0.01	1.21	

NS：投与後 6 時間の糞及び胆汁、12 時間の糞は採取しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄には投与量による差異はみられず、いずれの投与量においても、投与した放射能の大部分は尿中に排泄され（投与量の72～75%）、胆汁（8～9%）及び糞中（3～5%）への排泄は少なかった。いずれの投与量においても消化管中に残留した放射能量はごくわずかであった（投与量の0.05～0.10%）。いずれの投与量でも投与量の94%以上が48時間以内に排泄された（胆汁、尿、糞、ケージ洗浄液）。

放射能標識イミシアホスの吸収率を、胆汁排泄試験においける胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス（消化管と糞は含まない）中放射能の合計量の投与量に対する割合（%）から算定した。いずれの投与量においても吸収率は90%以上（1 mg/kg 投与群で90.37%、30 mg/kg 投与群で92.62%）と推定された。

**体内分布試験**；低用量または高用量の 標識体を経口投与後、血漿中  $C_{max}$  に相当する1時間、血漿中減衰半減期に概ね相当する4時間（低用量）または8時間（高用量）及び十分に減衰していると思われる24時間に雄雌各3匹について、脳、心臓、消化管、腎臓、肝臓、肺、骨格筋、膵臓、脾臓、副腎、骨髄、脂肪、精巣／卵巣、下垂体、胸腺、甲状腺、精巣上体／子宮、骨、血液、血漿及びカーカス中残留放射能量を燃焼／LSC法により測定した。また、上記の吸収及び排泄試験に使用したラット（1群雄雌各4匹）についても、試験終了時の屠殺時（96時間）に同様に臓器を採取し、残留放射能量を測定した。

標識体についても、低用量または高用量を雄雌各3匹に経口投与後、 標識体の血漿中  $C_{max}$  に相当する1時間に屠殺して同様に体内残留量を測定した。また、吸収及び排泄試験に使用したラット（1群雄雌各4匹）についても同様に体内残留量の測定を行った。結果を表8、9に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 8: 標識体を投与したラットにおける各臓器中放射能濃度 (μg·eq/g)

投与量 (mg/kg)	検査 臓器	雄				雌			
		時間	1	4	24	96	1	4	24
1	肝臓	0.912	0.543	0.088	0.027	1.146	0.436	0.076	0.025
	腎臓	1.402	0.743	0.030	0.005	1.427	0.480	0.027	0.007
	血液	0.770	0.308	0.007	<0.005	0.667	0.208	0.005	<0.005
	心臓	0.729	0.306	0.007	ND	0.646	0.193	<0.005	ND
	脾臓	0.689	0.281	0.005	ND	0.611	0.186	<0.005	ND
	血漿	0.820	0.340	0.007	ND	0.747	0.219	<0.005	ND
	肺	0.743	0.319	0.017	0.005	0.719	0.229	0.023	0.010
	脂肪	0.252	0.131	0.006	<0.005	0.275	0.123	0.006	<0.005
	膵臓	0.548	0.236	0.006	ND	0.539	0.168	<0.005	ND
	精巣上体 /子宮	0.462	0.238	0.008	ND	0.739	0.303	0.008	<0.005
	精巣/卵巣	0.549	0.312	0.009	<0.005	0.501	0.160	0.007	ND
	胸腺	0.676	0.291	0.006	ND	0.656	0.182	<0.005	ND
	脳	0.348	0.189	<0.005	ND	0.252	0.128	<0.005	ND
	骨	0.451	0.228	0.013	<0.005	0.350	0.135	0.009	<0.005
	骨髄	0.642	0.362	0.026	ND	0.539	0.254	ND	ND
	消化管	2.098	1.677	0.227	<0.005	2.144	1.404	0.124	<0.005
	下垂体	0.619	0.261	ND	ND	0.434	0.190	ND	ND
	骨格筋	0.644	0.312	0.008	ND	0.588	0.193	0.007	ND
	副腎	0.645	0.310	0.009	ND	0.613	0.193	0.011	ND
	甲状腺	0.719	0.372	0.051	<0.005	0.660	0.220	0.020	<0.005
カーカス	0.590	0.362	0.040	0.006	0.549	0.189	0.025	0.008	
30	時間	1	4	24	96	1	4	24	96
	肝臓	28.346	7.894	3.067	0.738	34.674	6.563	2.633	0.650
	腎臓	38.472	6.583	0.972	0.114	36.775	5.166	0.970	0.141
	血液	18.259	3.579	0.325	0.009	17.664	2.234	0.366	0.030
	心臓	17.324	3.408	0.330	ND	17.072	2.060	0.298	ND
	脾臓	16.331	3.150	0.250	ND	18.723	1.934	0.298	ND
	血漿	19.650	3.859	0.333	ND	19.617	2.361	0.353	ND
	肺	17.233	3.476	0.395	0.055	17.387	2.252	0.434	0.057
	脂肪	7.526	1.417	0.153	0.019	8.138	0.990	0.457	0.028
	膵臓	12.262	2.544	0.253	ND	13.102	1.623	0.276	ND
	精巣上体 /子宮	12.453	2.480	0.329	ND	18.643	2.496	0.549	0.040
	精巣/卵巣	13.167	3.659	0.371	0.017	15.105	1.727	0.284	ND
	胸腺	16.022	3.131	0.245	ND	15.598	1.894	0.303	ND
	脳	8.810	2.417	0.168	ND	7.026	1.362	0.172	ND
	骨	12.886	2.466	0.536	<0.005	9.286	1.219	0.281	0.008
	骨髄	15.473	3.212	ND	ND	17.323	2.215	0.162	ND
	消化管	115.006	62.314	15.206	0.025	101.761	60.761	14.486	0.019
	下垂体	16.791	3.034	ND1	ND	12.916	2.247	ND1	ND
	骨格筋	16.796	3.841	0.551	ND	15.714	1.942	0.308	ND
	副腎	15.590	3.498	0.380	ND	17.786	2.658	0.568	ND
甲状腺	16.924	3.793	0.876	ND	16.624	2.377	1.027	ND	
カーカス	14.283	5.921	1.276	0.241	14.126	2.705	1.091	0.194	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 9： 標識体を投与したラットにおける各臓器中放射能濃度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )

投与量 (mg/kg)	1				30			
	雄		雌		雄		雌	
時間	1	168	1	168	1	168	1	168
肝臓	3.213	0.607	2.932	0.500	30.746	1.708	34.018	1.492
腎臓	1.324	0.043	1.468	0.050	62.079	0.767	54.578	0.893
血液	0.524	0.042	0.454	0.048	8.270	0.556	11.801	0.466
心臓	0.263	0.025	0.252	0.012	4.997	0.488	8.253	0.527
脾臓	0.234	0.028	0.216	0.030	4.210	0.370	6.803	0.358
血漿	0.727	0.008	0.532	0.008	11.343	ND	15.555	0.009
肺	0.452	0.078	0.461	0.082	7.479	0.542	10.758	0.467
脂肪	0.141	0.048	0.129	0.070	3.425	0.733	4.140	0.459
膵臓	0.289	0.031	0.298	0.034	4.931	0.451	7.494	0.356
精巣/子宮	0.148	0.028	0.229	0.029	4.268	0.363	9.826	0.260
精巣/卵巣	0.155	0.023	0.265	0.045	3.516	0.306	7.876	0.329
胸腺	0.148	0.020	0.154	0.017	2.210	0.227	4.665	0.220
脳	0.087	0.015	0.068	0.012	1.684	0.251	1.793	0.222
骨	0.173	0.018	0.149	0.017	2.897	0.235	4.465	0.207
骨髄	0.350	0.027	0.455	0.030	5.041	0.048	7.218	0.176
消化管	2.372	0.013	1.948	0.015	99.860	0.207	80.334	0.207
下垂体	0.391	0.033	0.278	0.030	8.324	ND	8.437	0.103
骨格筋	0.146	0.020	0.153	0.019	3.084	0.260	5.657	0.188
副腎	0.269	0.054	0.265	0.050	4.920	0.744	9.820	0.561
甲状腺	0.909	0.053	0.334	0.042	8.113	0.615	9.700	0.493
カーカス	0.187	0.027	0.173	0.025	4.306	0.437	6.934	0.416

**標識体投与群：1 mg/kg 投与群**では、すべての組織で投与の1時間後に組織中濃度が最高に達し、その後は、時間の経過とともにすべての組織で組織中濃度が減少した。96時間の時点で、最も残留濃度が高かったのは、肝臓、腎臓及び肺で、雄では肺と腎臓の0.005  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  から肝臓の0.027  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  の範囲で、雌では腎臓の0.007  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  から肝臓の0.025  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  の範囲であった。1 mg/kg 投与群では、他の組織中の残留濃度はいずれも0.005  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  未満または検出限界以下であった。組織内残留濃度に性差は認められなかった。

30 mg/kg 投与群でも、すべての組織で投与の1時間後に組織中濃度が最高に達した。その後は、時間の経過とともにすべての組織で組織中濃度が減少した。96時間まで、最も残留濃度が高かったのは、雄では肝臓、腎臓、血液、肺、脂肪、精巣、消化管及びカーカスで、血液の0.009  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  から肝臓の0.738  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  の範囲であった。雌では、肝臓、腎臓、血液、肺、脂肪、子宮、骨、消化管及びカーカスでの残留濃度が最も高く、骨の0.008  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  から肝臓の0.650  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  の範囲であった。他の組織中の残留濃度はいずれも0.005  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  未満または検出限界以下であった。組織内残留濃度に性差は認められなかった。

**標識体投与群：1 mg/kg 投与群**では、すべての組織で投与の1時間後の濃度は168時間後の濃度よりはるかに高かった。168時間の時点で最も残留濃度が高かったのは、肝臓、肺、副腎及び甲状腺で、雄では甲状腺の0.053  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  から肝臓の0.607  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

の範囲であった。雌では肝臓、脂肪、肺、副腎及び腎臓での組織内残留濃度が最も高く、腎臓と副腎の 0.050  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  から肝臓の 0.500  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  の範囲であった。1 mg/kg 投与群では、他の組織中の残留濃度はいずれも 0.05  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  未満であった。組織内残留濃度に性差は認められなかった。

30 mg/kg 投与群でも、すべての組織で投与後 1 時間の組織内濃度は投与後 168 時間の組織内濃度よりはるかに高かった。168 時間後で、最も残留濃度が高かったのは、雄では肝臓、腎臓、副腎、脂肪、甲状腺、血液、及び肺で、肺の 0.542  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  から肝臓の 1.708  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  の範囲であった。雌では、肝臓、腎臓、副腎及び心臓での残留濃度が最も高く、心臓の 0.527  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  から肝臓の 1.492  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  の範囲であった。他の組織中の残留濃度はいずれも 0.5  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  未満または検出限界以下であった。組織内残留濃度に性差は認められなかった。

ほとんどの組織の 1 時間における残留濃度は 2 種類の標識体でほぼ同等であったが、最終屠殺時点（標識体：96 時間、標識体：168 時間）においては標識体の組織内濃度の方がはるかに高かった。標識体の 96 時間後の組織中総放射能は投与量の 0.12~0.13% (1 mg/kg 投与群) 及び 0.08~0.1% (30 mg/kg 投与群) であった。標識体投与ラットの 168 時間後の組織中の総放射能は投与量の 2.46~3.08% (1 mg/kg 投与群) 及び 0.39~0.47% (30 mg/kg 投与群) であった。

**反復投与試験**；1 群雄雌各 4 匹のラットに 1 mg/kg の非標識イミシアホスを 1 日 1 回 14 日間毎日経口投与し、15 日目に 1 mg/kg の標識体を経口投与した。この動物から、放射能標識体投与後 96 時間にわたって、糞尿を採取し、放射能排泄量を測定すると共に、屠殺後各臓器中放射能濃度を測定した。結果を表 10、11 に示す。

表 10：非標識イミシアホスを 14 日間反復投与後、標識体を投与したラットにおける放射能排泄量 (投与量%)

投与量 (mg/kg)	性別	時間	排泄量				体内残留量		物質収支
			尿	糞	ケージ 洗浄液	小計	組織	カーカ ス	
1	雄	6	54.25	NS	7.32	61.57	—	—	92.02
		24	73.26	6.11	8.30	87.67	—	—	
		48	73.96	8.76	8.39	91.10	—	—	
		72	74.12	8.88	8.43	91.43	—	—	
		96	74.21	8.92	8.44	91.57	0.11	0.33	
	雌	6	49.92	NS	12.76	62.69	—	—	94.17
		24	67.00	10.34	13.78	91.13	—	—	
		48	67.60	11.89	13.93	93.42	—	—	
		72	67.78	11.97	13.93	93.69	—	—	
		96	67.88	12.01	13.93	93.82	0.10	0.25	

NS：投与後 6 時間の糞は採取しなかった。

投与した放射能の大部分 (投与量の 67.9~74.2%) は尿中に排泄され、糞中への排泄は少なかった (投与量の 8.9~12.0%)。投与量の約 8.4~13.9% がケージ洗浄液中に検出された。ケージ洗浄液の放射能は尿中に排泄されたものである。放射能の排泄量は雌雄と



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

もほぼ同等であった。これらの結果は 標識体での吸収及び排泄に関する試験の 1 mg/kg 単回投与群で得られた結果と同様であった。

表 11：非標識イミシアホスを 14 日間反復投与後、IM 標識体を投与したラットにおける放射能の体内残留量（96 時間、 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ ）

投与量 (mg/kg)	1					
	雄	雌	検査臓器	雄	雌	
検査臓器						
脳	ND	ND	副腎	ND	ND	
精巣上体	ND	—	骨髄	ND	ND	
心臓	ND	ND	脂肪	0.001	0.002	
消化管	0.001	0.001	下垂体	ND	ND	
腎臓	0.003	0.004	胸腺	ND	ND	
肝臓	0.021	0.020	甲状腺	0.009	0.008	
肺	ND	ND	子宮	—	0.001	
骨格筋	ND	ND	血液	ND	0.001	
脾臓	ND	ND	血漿	ND	<0.0005	
脾臓	ND	ND	骨	ND	ND	
精巣/卵巣	ND	ND	カーカス	0.005	0.003	

標識体投与後 96 時間の時点で残留量の最も高かったのは、肝臓、腎臓、及び甲状腺で、雄では腎臓の  $0.003 \mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  から肝臓の  $0.021 \mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  の範囲、雌では腎臓の  $0.004 \mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  から肝臓の  $0.020 \mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  の範囲であった。他の組織中の残留量は  $0.002 \mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$  未満または検出限界以下であった。組織中の残留量に性差は認められなかった。これらの結果は 標識体の単回投与における体内分布に関する試験で得られた結果とほぼ同等であった。

代謝物の同定定量： 及び 標識体の吸収及び排泄試験で採取された糞尿並びに胆汁中排泄試験で得られた胆汁について、尿と胆汁は直接、糞は含水アセトニトリルで抽出し、HPLC で代謝物のプロファイルを測定した。主要代謝物は HPLC で単離し、合成代謝物標品との HPLC コクロマトグラフィー及び LC/MS または LC/MC/MC、及び一部の代謝物は  
は  
その他に NMR でも分析して 以外は同定した。 は同定には至らなかったが、 に類似した構造と特徴付けられた。結果の概要を表 12~21 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 12 : 標識体投与ラットの尿中代謝物の HPLC 分析 (投与量%)

投与量 (mg/kg)	代謝物		雄				雌				
			6時間	24時間	48時間	計	6時間	24時間	48時間	計	
1	尿中放射能量		46.57	26.53	0.87	73.97	56.42	14.26	0.86	71.54	
	同定定量された代謝物		27.96	16.57	0.62	45.15	39.20	9.06	0.43	48.69	
	保持 時間	6.34 min		8.87	3.59	0.26	12.72	9.65	2.18	0.20	12.03
		11.14 min		4.87	6.10	0.18	11.15	6.07	2.92	ND	8.99
		14.93 min		7.44	3.71	0.13	11.27	6.70	1.87	0.14	8.70
		15.77 min		1.93	ND	ND	1.93	3.32	ND	0.01	3.33
		20.19-20.85min		2.93	2.94	0.04	5.91	5.42	1.65	0.05	5.47
		26.87 min		1.25	0.24	0.02	1.50	3.09	0.16	0.02	3.26
		32.42 min		0.41	ND	ND	0.41	2.99	0.14	0.01	3.14
		33.79 min		0.25	ND	ND	0.25	1.25	0.14	0.00	1.40
		34.58 min	(イミシアホス)	ND	ND	ND	ND	0.72	ND	ND	0.72
	特徴付けされた代謝物		6.83	9.11	0.12	16.07	7.61	4.38	0.03	12.02	
	保持 時間	3.84 min		1.43	2.91	0.04	4.38	0.85	1.36	ND	2.21
		5.12 min		5.40	6.20	0.08	11.69	6.76	3.02	0.03	9.81
	未同定代謝物		11.79	0.85	0.13	12.76	9.61	0.83	0.39	10.83	
	合 計		46.57	26.53	0.87	73.98	56.43	14.26	0.86	71.55	
30	尿中放射能量		49.50	26.91	1.60	78.01	49.88	18.86	6.63	75.36	
	同定定量された代謝物		35.58	19.92	0.84	56.34	36.34	14.13	3.18	53.65	
	保持 時間	6.34 min		12.82	4.52	0.44	17.77	10.50	4.73	1.08	16.30
		11.14 min		4.20	5.39	0.00	9.59	3.83	3.29	0.00	7.13
		14.93 min		11.17	4.53	0.27	15.97	6.72	3.39	1.51	11.62
		15.77 min		ND	ND	ND	ND	4.05	ND	ND	4.05
		20.19-20.85min		6.14	5.35	0.10	11.59	5.68	2.03	0.36	8.07
		26.87 min		ND	0.13	0.03	0.16	0.16	0.15	0.03	0.34
		32.42 min		0.63	ND	ND	0.63	2.60	0.32	0.11	3.03
		33.79 min		0.44	ND	ND	0.44	1.46	0.15	0.10	1.71
		34.58 min	(イミシアホス)	0.18	ND	ND	0.18	1.33	0.06	ND	1.39
	特徴付けされた代謝物		4.33	6.03	0.07	10.43	4.65	4.10	0.30	9.05	
	保持 時間	3.84 min		2.08	1.42	0.01	3.51	1.44	1.37	0.04	2.86
		5.12 min		2.25	4.61	0.06	6.92	3.21	2.73	0.26	6.19
	未同定代謝物		9.59	0.96	0.69	11.25	8.90	0.63	3.11	12.64	
	合 計		49.50	26.91	1.60	78.01	49.89	18.86	6.59	75.34	

標識体投与群の尿中代謝物 : 表 12 に示すように、

同定された。1 mg/kg 投与群雄における尿中主要代謝物は

、これらは投与量の5%を超えていた。その他の代謝物はすべて投与量の5%未満であった。雌における代謝物のプロファイルも概して同様であった。雌の尿では、  
の濃度が高かった。30 mg/kg 投与群の雌雄でも同様のプロファイルが観察された。いずれの投与量においても、被験物質の未変化体は検出されないか、検出されても僅かな量であった (投与量の1.4%以下)。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 13 : 標識体投与ラットのケージ洗浄液中代謝物の HPLC 分析 (投与量%)

投与量 (mg/kg)	代謝物		雄			雌			
			6 時間	24 時間	合計	6 時間	24 時間	合計	
1	ケージ洗浄液中放射能		10.46	1.81	12.27	13.06	2.19	15.24	
	同定定量された代謝物		1.64	0.28	1.92	4.67	0.64	5.32	
	保持 時間	6.34 min		0.21	0.16	0.36	0.63	0.38	1.01
		11.14 min		0.61	ND	0.61	0.46	ND	0.46
		14.93 min		ND	ND	ND	ND	ND	ND
		15.77 min		ND	ND	ND	2.29	ND	2.29
		20.19-20.85 min		0.67	0.12	0.79	0.56	0.18	0.74
		26.87 min		ND	ND	ND	ND	ND	ND
		32.42 min		0.06	ND	0.06	0.58	0.08	0.66
		33.79 min		0.09	ND	0.09	0.16	ND	0.16
		34.58 min	(イミシアホス)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	特徴付けされた代謝物		0.41	0.16	0.56	0.57	0.00	0.57	
	保持 時間	3.84 min		0.07	ND	0.07	0.05	ND	0.05
		5.12 min		0.34	0.16	0.50	0.53	ND	0.53
	未同定代謝物		8.41	1.38	9.79	7.81	1.54	9.35	
合 計		10.46	1.81	12.27	13.06	2.18	15.24		
30	ケージ洗浄液中放射能		6.81	2.79	9.60	9.19	2.39	11.58	
	同定定量された代謝物		2.61	0.60	3.21	2.08	0.57	2.64	
	保持 時間	6.34 min		0.08	0.23	0.32	0.20	0.21	0.40
		11.14 min		0.39	0.05	0.45	0.34	0.10	0.44
		14.93 min		1.47	ND	1.47	ND	ND	ND
		15.77 min		ND	ND	ND	ND	ND	ND
		20.19-20.85 min		0.54	0.31	0.86	0.72	0.18	0.89
		26.87 min		ND	ND	ND	ND	ND	ND
		32.42 min		0.04	ND	0.04	0.40	0.06	0.46
		33.79 min		0.08	ND	0.08	0.25	0.02	0.28
		34.58 min	(イミシアホス)	ND	ND	ND	0.18	ND	0.18
	特徴付けされた代謝物		0.11	0.00	0.11	0.09	0.00	0.09	
	保持 時間	3.84 min		ND	ND	ND	ND	ND	ND
		5.12 min		0.11	ND	0.11	0.09	ND	0.09
	未同定代謝物		4.09	2.19	6.28	7.02	1.82	8.84	
合 計		6.81	2.79	9.60	9.19	2.39	11.58		

標識体投与群のケージ洗浄液中代謝物: 尿中に存在した

はケージ洗浄液でも同様に  
 検出された。よって、ケージ洗浄によって回収されたケージ内残留放射能は尿に排泄さ  
 れた放射能に由来するものであることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 14 : 標識体投与ラットの糞中代謝物の HPLC 分析 (投与量%)

投与量 (mg/kg)	代謝物		雄			雌			
			24 時間	48 時間	合計	24 時間	48 時間	合計	
1	糞中放射能量		6.66	1.55	8.21	8.39	0.75	9.14	
	抽出放射能量		6.03	1.60	7.53	8.02	0.66	8.68	
	同定定量された代謝物		2.03	0.79	2.82	1.93	0.22	2.15	
	保持 時間	6.34 min		0.90	0.48	1.38	ND	0.14	0.14
		11.14 min		0.23	0.09	0.32	0.24	ND	0.24
		14.93 min		ND	ND	ND	ND	ND	ND
		15.77 min		0.35	0.07	0.42	0.43	0.03	0.46
		20.19-20.85 min		0.07	0.05	0.12	0.23	0.03	0.26
		26.87 min		0.16	0.06	0.22	0.22	ND	0.22
		32.56 min		ND	ND	ND	0.07	ND	0.07
		34.58 min	(イミシアホス)	0.32	0.04	0.36	0.74	0.02	0.76
	特徴付けされた代謝物		2.50	0.67	3.17	3.76	0.23	3.99	
	保持 時間	6.44 min		2.50	0.67	3.17	3.76	0.23	3.99
	未同定代謝物		1.50	0.03	1.53	2.33	0.21	2.55	
合 計		6.03	1.50	7.53	8.02	0.66	8.68		
30	糞中放射能量		5.84	1.30	7.14	3.28	2.89	6.12	
	抽出放射能量		5.84	1.11	6.95	3.12	2.49	5.61	
	同定定量された代謝物		2.61	0.46	3.07	1.56	1.00	2.56	
	保持 時間	6.34 min		1.02	0.28	1.30	0.48	0.47	0.95
		11.14 min		0.50	0.06	0.56	0.14	0.11	0.25
		14.93 min		0.05	ND	0.05	0.02	ND	0.02
		15.77 min		0.27	0.07	0.34	0.14	0.14	0.28
		20.19-20.85 min		0.38	0.02	0.40	0.23	0.07	0.30
		26.87 min		0.15	0.01	0.16	0.12	0.08	0.20
		32.56 min		ND	ND	ND	ND	ND	ND
		34.58 min	(イミシアホス)	0.24	0.02	0.26	0.44	0.11	0.56
	特徴付けされた代謝物		2.38	0.50	2.88	0.83	0.94	1.78	
	保持 時間	6.44 min		2.38	0.50	2.88	0.83	0.94	1.78
	未同定代謝物		0.84	0.16	1.00	0.73	0.55	1.28	
合 計		5.84	1.11	6.95	3.12	2.49	5.61		

標識体投与群の糞中代謝物 : 1 mg/kg 投与群では雌雄とも、

糞抽出物中の主要な

代謝物で、投与量の 3% 超を占めた。他の代謝物はすべて投与量の 2% 未満であった。30 mg/kg 投与群におけるプロフィールは、雌雄とも 1 mg/kg 投与群の試料とほぼ同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 15： 標識体投与ラットの尿中代謝物の HPLC 分析 (投与量%)

投与量 (mg/kg)	代謝物	雄				雌				
		6時間	24時間	48時間	合計	6時間	24時間	48時間	合計	
1	尿中放射能量	37.88	8.77	1.22	47.87	36.56	7.65	1.04	45.24	
	同定定量された代謝物	22.48	3.94	0.50	26.92	16.16	3.67	0.25	20.08	
	保持 時間	6.07-7.32 min	12.45	1.92	0.50	14.87	5.51	1.37	0.25	7.14
		9.32 min	8.45	2.03	ND	10.48	5.17	1.24	ND	6.41
		29.92 min	0.75	ND	ND	0.75	3.64	0.53	ND	4.17
		31.32 min	0.67	ND	ND	0.67	1.31	0.52	ND	1.83
		32.02 min (イミシアホス)	0.15	ND	ND	0.15	0.53	ND	ND	0.53
	特徴付けされた代謝物	12.27	4.08	0.55	16.90	17.23	2.76	0.58	20.56	
	保持 時間	4.07-4.96 min	7.45	2.63	0.07	10.15	11.13	2.54	0.48	14.15
		5.02-5.61 min	4.81	1.45	0.48	6.75	6.10	0.21	0.09	6.41
	未同定代謝物	3.13	0.75	0.17	4.05	3.17	1.22	0.21	4.60	
	合計	37.88	8.77	1.22	47.87	36.56	7.65	1.04	45.24	
	30	尿中放射能量	41.50	18.93	3.67	64.10	47.79	10.99	1.22	60.01
		同定定量された代謝物	30.59	3.44	1.54	35.56	37.11	4.08	0.55	41.73
保持 時間		6.07-7.32 min	28.06	2.84	1.43	32.33	27.98	2.70	0.30	30.99
		9.32 min	1.12	ND	ND	1.12	1.03	ND	ND	1.03
		29.92 min	0.54	0.23	0.03	0.80	4.60	0.94	0.17	5.71
		31.32 min	0.58	0.37	0.08	1.03	2.39	0.43	0.08	2.90
		32.02 min (イミシアホス)	0.29	ND	ND	0.29	1.10	ND	ND	1.10
特徴付けされた代謝物		9.39	14.00	1.74	25.12	7.83	5.58	0.47	13.89	
保持 時間		4.07-4.96 min	9.39	9.90	0.04	19.33	5.69	4.35	0.03	10.08
		5.02-5.61 min	ND	4.10	1.69	5.79	2.14	1.23	0.44	3.81
未同定代謝物		1.53	1.50	0.40	3.42	2.85	1.33	0.20	4.38	
合計		41.50	18.93	3.67	64.10	47.79	10.99	1.22	60.00	

標識体投与群の尿中代謝物： 標識体 1 mg/kg 投与群では、表 15 に示すように標識体に固有の

未変化のイミシアホスが尿中から同定された。 は最大で投与量の 8%を超えた。 は投与量の 4%未満であった。同定できなかった代謝物はいずれも投与量の 2.19%以下であった。

30 mg/kg 投与群でも 1 mg/kg 投与群と同じ代謝物が認められた。 が主要な代謝物で、30 mg/kg 投与では投与量の 23.45~25.20%を占めた (表 16)。

及び はいずれの投与群においても雌の尿で多く観察された。 4.07~4.96分及び5.02~5.61分に対応する はそれぞれ投与量の 10.08~19.33%及び 3.81~6.75% (排泄量の合計)であったが、それぞれの分画は単一の突出したピークのない多数の成分で構成されていた (いずれも 9~15 の成分)。いずれの成分も投与量の 5%未満であった。

は、幾つかの未同定代謝物とともに溶出したため、表 15 の HPLC 法ではそれぞれを分別定量できなかった。これらの代謝物の定量は、尿から分離された 6.07~7.32 分領域の放射能について別の HPLC 分析法で行った。その結果は表 16 の通

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

りであった。

表 16 : 保持時間 6.07-7.32 分の成分の HPLC 分析 (投与量%)

	6.07~7.32 分領域			
	投与量%	(投与量%)	(投与量%)	その他 (投与量%)
低用量、雄	14.87	1.71	3.45	9.71
低用量、雌	7.14	0.85	1.30	5.00
高用量、雄	32.33	25.20	4.41	2.73
高用量、雌	30.99	23.45	1.98	5.55

表 17 : 標識体投与ラットのケージ洗浄液中代謝物の HPLC 分析 (投与量%)

投与量 (mg/kg)	代謝物	雄			雌			
		6 時間	24 時間	合計	6 時間	24 時間	合計	
1	ケージ洗浄液中放射能量	10.33	0.69	11.02	13.78	0.74	14.52	
	同定定量された代謝物	2.77	0.23	3.00	3.84	0.21	4.04	
	保持 時間	6.37-7.17 min	0.14	0.19	0.33	ND	0.05	0.05
		9.32 min	1.94	0.05	1.98	0.97	0.08	1.05
		29.92 min	0.42	ND	0.42	1.43	0.05	1.48
		31.42 min	0.27	ND	0.27	1.44	0.03	1.46
	特徴付けされた代謝物	2.79	0.44	3.23	0.96	0.48	1.43	
	保持 時間	3.27-4.07 min	0.60	ND	0.60	0.44	ND	ND
		5.02-5.61 min	2.18	0.44	2.62	0.52	0.48	1.00
	未同定代謝物	4.77	0.02	4.79	8.99	0.06	9.04	
合計		10.33	0.69	11.02	13.78	0.74	14.52	
30	ケージ洗浄液中放射能量	7.40	1.52	8.92	11.89	1.16	13.05	
	同定定量された代謝物	1.10	0.55	1.65	2.06	0.19	2.24	
	保持 時間	6.37-7.17 min	ND	0.52	0.52	ND	ND	ND
		9.32 min	0.83	ND	0.83	0.08	ND	0.08
		29.92 min	0.27	0.01	0.28	1.58	0.11	1.69
		31.42 min	ND	0.03	0.03	0.39	0.08	0.47
	特徴付けされた代謝物	2.33	0.83	3.16	1.34	0.48	1.82	
	保持 時間	3.27-4.07 min	1.25	ND	ND	1.30	0.04	0.00
		5.02-5.61 min	1.08	0.83	1.91	0.04	0.44	0.49
	未同定代謝物	3.97	0.14	4.11	8.49	0.49	8.98	
合計		7.40	1.52	8.91	11.89	1.16	13.05	

標識体投与群のケージ洗浄液中代謝物：ケージ洗浄液中に回収された代謝物は尿中代謝物の構成と類似しており、標識体の場合と同様、尿に排泄された放射能に由来するものであることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 18 : 標識体投与ラットの糞中代謝物の HPLC 分析 (投与量%)

投与量 (mg/kg)	代謝物		雄			雌		
			24 時間	48 時間	合計	24 時間	48 時間	合計
1	糞中放射能値		4.46	1.21	5.67	7.64	0.86	8.50
	抽出放射能値		3.63	0.89	4.52	6.73	0.65	7.38
	同定定量された代謝物		0.60	0.00	0.60	2.03	0.18	2.21
	保持時間	18.2 min	0.09	ND	0.09	0.21	0.02	0.23
		29.97 min	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		31.32 min	0.50	ND	0.50	1.82	0.16	1.98
		32.02 min	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	未同定代謝物		3.03	0.89	3.92	4.70	0.47	5.17
合計		3.63	0.89	4.52	6.73	0.65	7.38	
30	糞中放射能値		7.13	2.38	9.51	6.53	2.42	8.95
	抽出放射能値		6.00	1.96	7.96	5.32	1.47	6.80
	同定定量された代謝物		1.03	0.14	1.16	1.79	0.16	1.95
	保持時間	18.2 min	0.13	0.11	0.24	0.18	0.05	0.24
		29.97 min	ND	ND	ND	0.09	ND	0.09
		31.32 min	0.89	0.03	0.92	1.19	0.11	1.30
		32.02 min	0.01	ND	0.01	0.32	ND	0.32
	未同定代謝物		4.97	1.82	6.79	3.53	1.31	4.84
合計		6.00	1.96	7.96	5.32	1.47	6.80	

標識体投与群の糞中代謝物 : 1 mg/kg 投与群の糞抽出物からは が検出された。30 mg/kg 投与群では、雌雄とも 1 mg/kg 投与群とほぼ同等であった。雄ラット糞中の は投与量の 0.50~0.89%で、雌ラットでは投与量の 1.19~1.82%であった。 は投与量の 0.32%以下であった。 は雌ラットだけに非常に低レベル (投与量の 0.09%) で検出された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 19： 標識体を反復経口投与したラットにおける糞、尿及びケージ洗浄液中代謝物の HPLC 分析 (投与量%)

試料の種類		尿						ケージ洗浄液		糞			
性別		雄			雌			雄	雌	雄		雌	
時間		6	24	48	6	24	48	6	6	24	48	24	48
試料中放射能		54.25	19.00	0.70	49.92	17.08	0.60	7.32	12.76	6.11	2.65	10.34	1.55
		73.96			67.6					8.76		11.89	
抽出放射能										6.11	2.65	10.34	1.55
								8.76		11.89			
同定定量された代謝物		36.66	12.82	0.35	31.69	10.23	0.27	3.23	4.41	1.60	1.37	5.03	0.80
		49.83			42.19					2.97		5.83	
保持時間	6.41 min	10.37	3.78	0.10	9.45	3.29	ND	0.64	1.00	0.24	1.07	1.86	0.40
		14.26			12.74					1.3		2.27	
	10.93 min	4.71	3.62	0.08	5.20	2.52	0.09	0.89	0.96	0.06	ND	ND	ND
		8.41			7.82					0.05		ND	
	14.93 min	14.37	2.21	0.10	10.62	2.20	0.13	0.57	0.90	0.30	0.07	0.26	ND
		16.68			12.95					0.38		0.26	
	15.49 min	0.37	0.07	ND	0.23	ND	ND	0.29	0.20	ND	ND	ND	ND
		0.44			0.23					ND		ND	
	19.17-19.72 min	5.85	2.80	0.07	3.32	1.61	0.04	0.78	0.72	0.20	0.08	0.27	0.05
		8.72			4.98					0.28		0.31	
25.93 min	0.15	0.23	ND	ND	0.13	ND	0.06	0.16	0.09	0.06	1.00	0.19	
	0.38			0.13					0.15		1.2		
31.40 min	0.36	0.06	ND	1.89	0.28	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
	0.41			2.17					ND		ND		
32.74 min	0.36	0.06	ND	0.67	0.19	ND	ND	0.27	ND	ND	ND	ND	
	0.42			0.86					ND		ND		
33.58 min (イミンアホス)	0.11	ND	ND	0.30	ND	ND	ND	0.20	0.72	0.09	1.64	0.16	
	0.11			0.3					0.81		1.8		
特徴付けされた代謝物		11.69	1.97	0.27	11.07	1.66	0.23	0.43	0.41	1.36	0.92	1.24	0.23
		13.92			12.96					2.28		1.47	
保持時間	4.40 min	2.84	0.19	ND	2.15	0.23	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		3.03			2.38					ND		ND	
	4.87 min	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.36	0.92	1.24	0.23
ND			ND			2.28				1.47			
5.06 min	8.84	1.77	0.27	8.92	1.43	0.23	0.43	0.41	ND	ND	ND	ND	
	10.88			10.58					ND		ND		
未同定代謝物		5.90	4.22	0.09	7.16	5.18	0.11	3.66	7.94	3.15	0.36	4.07	0.52
		10.21			12.45					3.51		4.59	
合計		54.25	19.00	0.70	49.92	17.07	0.60	7.32	12.76	6.11	2.65	10.34	1.55
		73.96			67.6					8.76		11.89	

上段は個々の測定値、下段は各試料における合計値

反復投与群 ( 標識体 ) の尿、ケージ洗浄液及び糞中代謝物：全体的な尿中代謝物の構成は 標識体の単回経口投与試験と非常によく似ていた。が投与量の 5% を超えていた。雌雄ラットとも主な尿代謝物は であった。は投与量の 4.98~8.72% であった。僅かに性差がみら



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

れ、  
 が雌で多く検出されたが、投与量の5%未満であった。  
 ケージ洗浄液中に回収された代謝物は尿中代謝物の構成と類似しており、  
 標識体の単回投与試験と同様、尿に排泄された放射能に由来するものであることが示唆された。  
 反復投与試験における糞中代謝物は単回投与試験（  
 標識体、1 mg/kg 投与群）で観察された代謝物の構成と非常によく似ていた。極性代謝物は雄ラットで投与量の2.28%、  
 雌ラットで1.47%検出され、蛋白質、ペプチド及びアミノ酸に特徴付けされた。代謝物  
 及び未変化の親化合物が投与量の0.15~2.27%検出された。代謝物に性差は認められなかった。

表 20: 標識体 (1 mg/kg) を投与した胆管カニューレラционラットにおける胆汁、尿、ケージ洗浄液及び糞中代謝物の HPLC 分析 (投与量%)

試料の種類		胆汁			尿			ケージ洗浄液		糞	
時間		12	24	48	12	24	48	6	24	24	48
総放射能		8.40	0.71	0.18	30.40	40.13	1.53	4.76	3.17	4.30	0.53
		9.29			72.06			7.93		4.83	
抽出放射能										4.12	0.50
										4.62	
同定定量された代謝物		5.59	0.47	0.07	23.10	27.65	0.91	2.75	1.44	2.13	0.26
		6.13			51.66			4.19		2.38	
保持時間	5.07 min	1.07	0.07	ND	8.87	7.66	0.26	0.98	0.50	0.44	0.04
		1.13			16.79			1.48		0.49	
	8.77 min	ND	ND	ND	1.02	4.19	0.23	0.54	ND	0.25	0.02
		ND			5.44			0.54		0.26	
	8.99 min	2.10	0.35	0.07	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		2.52			ND			ND		ND	
	11.41 min	0.36	ND	ND	6.75	4.78	0.06	0.28	0.51	0.36	0.07
		0.36			10.59			0.79		0.43	
	12.51 min	ND	ND	ND	0.45	0.14	0.04	0.14	0.20	ND	ND
		ND			0.63			0.34		ND	
	15.91-16.52min	1.92	0.06	ND	5.20	10.05	0.31	0.67	0.22	0.41	0.05
		1.96			15.56			0.89		0.46	
	21.45 min	ND	ND	ND	0.43	0.40	ND	ND	ND	0.49	0.07
		ND			0.83			ND		0.56	
	27.98 min	ND	ND	ND	0.56	0.24	ND	ND	ND	ND	ND
		ND			0.80			ND		ND	
	29.28 min	0.07	ND	ND	0.53	0.14	ND	ND	ND	0.11	ND
		0.07			0.67			ND		0.11	
29.97 min (イミシアホス)	0.08	ND	ND	0.31	0.04	ND	0.14	ND	0.07	ND	
	0.08			0.35			0.14		0.07		
特徴付けされた代謝物		-	-	-	2.05	6.91	0.37	0.16	0.28	0.81	0.14
		-			9.33			0.44		0.95	
保持時間	3.58 min	ND	ND	ND	0.38	2.82	ND	ND	ND	0.27	ND
		ND			3.20			ND		0.27	
保持時間	4.16 min	ND	ND	ND	1.66	4.10	0.37	0.16	0.28	0.54	0.14
		ND			6.13			0.44		0.68	
未同定代謝物		2.81	0.24	0.11	5.25	5.57	0.25	1.84	1.46	1.18	0.11
		3.17			11.07			3.31		1.29	
合計		8.40	0.71	0.18	30.40	40.14	1.53	4.76	3.17	4.12	0.50
		9.29			72.06			7.93		4.62	

上段は個々の測定値、下段は各試料における合計値

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 21： 標識体 (30 mg/kg) を投与した胆管カニューレションラットにおける胆汁、尿、ケージ洗浄液及び糞中代謝物の HPLC 分析 (投与量%)

試料の種類		胆汁			尿			ケージ洗浄液		糞	
		12	24	48	12	24	48	6	24	24	48
時間		6.07	1.33	1.02	46.67	19.14	8.94	5.69	1.69	2.18	0.89
総放射能		8.41			74.76			7.38		3.07	
抽出放射能										2.10	0.85
		2.96									
同定定量された代謝物		3.80	0.67	0.59	34.41	12.07	5.82	3.72	1.48	1.10	0.34
		5.06			52.30			5.21		1.44	
保持時間	5.07 min	0.67	0.12	0.09	10.39	3.33	1.86	1.16	0.59	0.14	0.05
		0.88			15.57			1.74		0.19	
	8.77 min	ND	ND	ND	4.53	2.28	1.09	0.30	0.16	0.06	ND
		ND			7.90			0.46		0.06	
	8.99 min	1.37	0.33	0.26	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		1.96			ND			ND		ND	
	11.41 min	0.34	0.05	0.06	9.55	2.96	1.43	1.05	0.42	0.26	0.09
		0.45			13.95			1.47		0.34	
	12.51 min	ND	ND	ND	ND	ND	0.07	0.49	ND	ND	ND
		ND			0.07			0.49		ND	
	15.91-16.52min	1.28	0.17	0.17	7.39	3.03	1.16	0.64	0.31	0.27	0.05
		1.63			11.58			0.95		0.32	
21.45 min	ND	ND	ND	0.49	0.24	0.03	ND	ND	0.15	0.15	
	ND			0.77			ND		0.30		
27.98 min	ND	ND	ND	0.70	0.12	0.08	ND	ND	ND	ND	
	ND			0.91			ND		ND		
29.28 min	0.05	ND	ND	0.79	0.10	0.07	ND	ND	0.09	ND	
	0.05			0.96			ND		0.09		
29.97 min (イミシアホス)	0.08	ND	ND	0.56	ND	0.03	0.09	ND	0.13	ND	
	0.08			0.60			0.09		0.13		
特徴付けされた代謝物		-	-	-	4.38	4.78	1.36	0.62	0.21	0.39	0.19
		-			10.53			0.83		0.58	
保持時間	3.58 min	ND	ND	ND	0.63	1.33	ND	0.29	ND	0.16	ND
		ND			1.96			0.29		0.16	
4.16 min	ND	ND	ND	3.75	3.45	1.36	0.33	0.21	0.23	0.19	
	ND			8.57			0.54		0.42		
未同定代謝物		2.27	0.66	0.43	7.88	2.29	1.74	1.35	0.00	0.62	0.33
		3.36			11.91			1.35		0.94	
合計		6.07	1.33	1.02	46.68	19.14	8.93	5.69	1.69	2.10	0.85
		8.42			74.75			7.38		2.96	

上段は個々の測定値、下段は各試料における合計値

胆管カニューレションしたラットにおける代謝物 ( 標識体 ) : 1 mg/kg 投与群の胆汁中の主な代謝物は で投与量の 2.52% が検出された。は投与量の 2% 未満であった。不明の代謝物は合計で投与量の 1.03% 以下であった。胆汁中親化合物は微量であった ( 投与量の 0.08% )。30 mg/kg 投与群における胆汁中代謝物は全体的に低用量と同様であった。主な代謝物である が投与量の 1.96% 検出された。不明の代謝物は合計で投与量の 1.62% 以下であった。胆汁中親化合物は低用量群と同様、微量であった ( 投与量の 0.08% )。1 mg/kg 投与群における尿中の主な代謝物は 及び であり

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

いずれも投与量の 10%を超えていた。 は投与量の 5.44%であった。他の代謝物はいずれも投与量の 5%未満であった。30 mg/kg 投与群における尿中代謝物は低用量群と同様であった。

1 mg/kg 投与群において検出された糞中極性分画（投与量の 0.95%）は として特徴付けされた。これらの成分は糞を通して排泄された放射能の大部分に該当した。他の放射能成分はいずれも投与量の 0.56%以下であった。30 mg/kg 投与群における糞中代謝物は低用量群と同様であった。 は投与量の 0.58%であった。他の放射能成分はいずれも投与量の 0.34%以下であった。

#### 尿中極性物質の分析

標識体及び 標識体を単回投与したラットから得られた尿を用いて、極性物質のイオンクロマトグラフィーによる特徴付け及び尿素の分析を行った。結果を以下に示す。

標識体投与ラットの尿をウレアーゼ処理したところ、尿素の分解によって生じる<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の生成は認められなかったが、 標識体投与ラットの尿からは尿中放射能量の 16.78%（雄、低用量、6 時間）に相当する<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の生成が認められ、<sup>14</sup>C 尿素の生成が示された。

標識体投与ラット（雌、高用量）の 6 時間尿を用いて、陽イオンクロマトグラフィー及び陰イオンクロマトグラフィーを行った。結果は表 22 の通りであった。

表 22：尿中極性物質のイオンクロマトグラフィーによる特徴付け

標識体	投与量 (mg/kg)	性	保持時間 (分)	イオンの区分	割合 (%)
標識体	30	雌	3.84	中性イオン	13.68
				陰イオン	83.74
				陽イオン	2.58
			5.12	中性イオン	24.28
				陰イオン	71.48
				陽イオン	4.24
標識体	30	雄	4.07~4.96	中性イオン	2.59
				陰イオン	97.12
				陽イオン	0.29
		雌		中性イオン	3.90
				陰イオン	95.70
				陽イオン	0.40
		雄	5.02~5.61	中性イオン	1.40
				陰イオン	98.44
				陽イオン	0.16
		雌		中性イオン	2.47
				陰イオン	97.18
				陽イオン	0.35

**糞中極性物質の特徴付け**

標識体処理ラットの糞中にみられた保持時間 6.44 分の極性分画について、加水分解処理したところ、大部分が水溶性分画に溶出した。しかし、この分画の LC/MS 分析では、多くのイオンの存在は確認されたが、同定されたいずれの代謝物にも該当するものはなかった。プール試料のプロテアーゼ処理の場合も酸加水分解と同様で、のみが得られた。これらの成分及びその加水分解物の極性に基づき、これら極性代謝物は 特徴付けされた。

**血漿中放射能の HPLC 分析**

放射能標識化合物投与後 1 時間に解剖した動物から採取した血液から血漿を分離し、その放射能濃度を測定すると共に HPLC によるイミシアホス濃度の分析を行った。結果は表 23 の通りであった。

表 23：血漿中放射能濃度とイミシアホス濃度

標識体	投与量 (mg/kg)	性別	放射能量 (投与量%)	イミシアホス濃度	
				投与量%	濃度(ppm)
	1	雄	0.820	1.5	0.012
		雌	0.747	2.3	0.017
	30	雄	19.650	2.1	0.404
		雌	19.617	5.8	1.129
	1	雄	0.727	3.6	0.026
		雌	0.532	1.3	0.007
	30	雄	11.343	2.4	0.277
		雌	15.257	5.7	0.868

標識体では血漿中総放射能残留量の僅か 1.5~5.8%、 標識体でも僅か 1.3~5.7% が未変化の親化合物として検出された。図 3 及び 4 に示すラジオヒストグラムから、大部分の残留物質は各標識体に固有な放射性代謝物であることが明らかにされた。よって、親化合物は 1 時間以内に代謝されているものと考えられる。

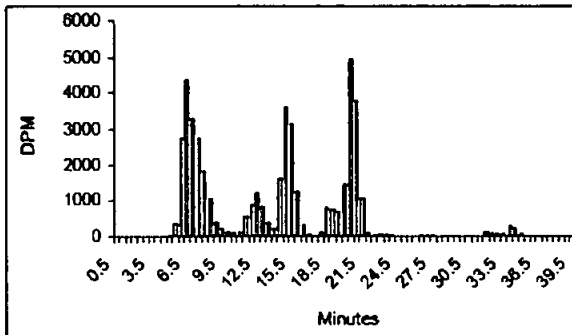


図 3： 標識体投与後 1 時間の血漿中放射能の HPLC ヒストグラム (雄)

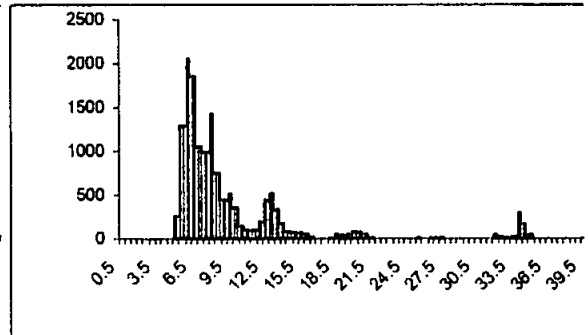


図 4： 標識体投与後 1 時間の血漿中放射能の HPLC ヒストグラム (雄)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

## 【まとめ】

**血液動態**：血漿中最高濃度に達する時間 (Tmax) は投与後 0.5～1 時間で、投与量による差及び性差はなかった。排泄半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 1 mg/kg 投与群が 2.6～3.5 時間、30 mg/kg 投与群が 6.5～6.9 時間で、高用量群が僅かに長かった。薬物動態指標に明らかな性差は認められなかった。血漿中  $C_{max}$  と AUC に基づく 2 用量における相対的全身曝露量は投与量に依存していた (非線形)。この結果は、胆汁排泄試験で求められたイミシアホス由来放射能の吸収率データと一致していた。

**吸収及び排泄 ( 標識体単回投与 )**：経口投与した 標識体の総回収率はいずれの投与群でも 95% を超えていた。投与した放射能の大部分は、48 時間以内に尿及びケージ洗浄液中から回収され、投与後 96 時間の体内残留量は投与量の 0.6% 以下であった。放射能の排泄及び組織中残留放射能に性差は認められなかった。

雄の尿中から 雌の尿中から がそれぞれ投与量の 5% 以上検出された。その他の代謝物はいずれも投与量の 5% 未満であった。雌における代謝物も概ね雄と同様であった。 尿中に検出された。未変化の親化合物は、いずれの投与量でも検出されないか、あるいは検出されてもごく僅かであった (投与量の 1.4% 以下)。

糞中残留放射能排泄量はいずれの投与量においても低く、投与量の 7～10% であった。糞中のすべての代謝物は、雌雄ともに投与量の 5% 未満であった。検出された未変化の親化合物は雌雄ともに投与量の 1% 未満であった。

**吸収及び排泄 ( 標識体単回投与 )**：投与した放射能の総回収率は低用量群で 72% 以上、高用量群で 85% 以上であった。大部分の放射能が尿及びケージ洗浄液中に排泄された。糞中への排泄量は 6～10% であった。放射能の排泄量には性差はみられなかった。CO<sub>2</sub> 及び揮発性物質は投与量の約 24% (1 mg/kg 投与群) 及び 13% (30 mg/kg 投与群) であった。

が尿中に検出された。未変化のイミシアホスは投与量の 0.15～1.1% であった。極性分画は投与量の 4～19% 検出され、9～15 の成分で構成されていた。各成分は投与量の 5% 未満であった。<sup>14</sup>C が検出され、分解生成物の生体成分への再合成の起きていることが示唆された。

**吸収及び排泄 ( 標識体反復投与 )**：総放射能回収率は雌雄とも 92% 以上であった。投与放射能の 91% 以上が 48 時間以内に排泄された。この結果は、単回投与試験の結果と類似していた。雌雄とも、投与した放射能の大部分 (81.80～82.65%) が尿及びケージ洗浄液中から回収された。カーカス中の残留量は微量であった (投与量の 0.3%)。

**胆汁中への排泄 ( 標識体 )**：胆汁中放射能排泄量は投与量の 8～9% であった。尿、ケージ洗浄液、胆汁及びカーカスを合わせた吸収率は投与量に依存していなかった。1 mg/kg 投与群では 90%、30 mg/kg 投与群では 93% と推定された。放射能の排泄も速く、1 mg/kg 投与群では 24 時間以内に投与量の 91% 以上が胆汁、尿及び糞中に排泄され、30 mg/kg 投与群では 83% が 24 時間以内に排泄された。主な胆汁中代謝物は で、少量の が未変化体とともに検出されたが、 を除いて、いずれも投与量の 1% 以下であった。

**経時的組織分布**：いずれの投与量においても、組織中及び血液中の濃度は 1 時間の時点で最も高く、その後は時間の経過とともに低下した。 標識体では、96 時間まで、肝臓中の残

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

留濃度が最も高かった。組織中の残留濃度に性差は認められなかった。標識体でも、168 時間まで、肝臓中の残留濃度が最も高かった。標識体においても、残留濃度は 1 時間から 168 時間の測定時間にかけて大きく低下した。イミシアホス由来残留放射能物質はいかなる組織中にも生体内蓄積を起こさないことが示唆された。

**想定代謝経路：**分布、代謝及び排泄試験ならびに胆汁排泄試験結果から代謝経路を推定した。イミシアホスは多くの部位で代謝され、代謝物の複雑な混合物になる。この代謝経路には次のような代謝反応を伴うと考えられる。