

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製-34)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：2%粒剤（カスミン粒剤）

[組成]	カスガマイシン—塩酸塩	2.3 %
	（カスガマイシンとして）	2.0 %
	鉱物質微粉等	97.7 %

供試動物：Hartley 系モルモット、5 週齢 体重 320~369 g、一群雄各 15 匹（DN CB 群は 10 匹）

観察期間：31 日間観察

試験方法：[Buehler 法]

用量設定根拠；

感作 I ；

前日に動物の腹側部を 5 cm×5 cm の大きさに刈毛し、25%検体混合物 0.5 g 塗布した 2 cm×2 cm のリント布を 6 時間閉塞貼付した。一方陽性処置群には 1%DN CB 混合物を、陽性対照群及び検体対照群では白色ワセリンを、それぞれ 0.5 g 適用した。ここでは、無処置群には何も適用しなかった。

感作 II ；

感作 I より 7 日後に、無処置群を除くすべての群において、同様の方法で行った。

感作 III ；

感作 I より 14 日後に、無処置群を除くすべての群において、同様の方法で行った。

誘 発 ；

感作 III の 14 日後、検体 0.5%白色ワセリン混合物、0.1%DN CB エタノール溶液を各 0.5 g または 0.5 mL 塗布したリント布を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目：誘発のための閉塞貼付除去 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

結 果：各群の感作率は次表のとおりである。

群	感作		供試動物数	感作反応動物数										感作率 ^{a)} (%)	
				24 時間					48 時間					24 時間	48 時間
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体	25%検体 白色ワセリン	0.5%検体 白色ワセリン	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0/15	0	0
	白色ワセリン	0.5%検体 白色ワセリン	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0/15	0	0
陽性 対 照 ^{b)}	1%DNCB 白色ワセリン	0.1% DNCB	10	0	6	4	0	10/10	2	6	2	0	8/10	100	80
	白色ワセリン	0.1% DNCB	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0	0/10	0	0

a : 感作率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した物数 / 使用動物数) × 100

b : 陽性対照物質 : DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)

検体処置群、検体対照群、無処置群及び陽性対照群では、24 時間あるいは 48 時間のいずれにおいてもまったく異常は認められなかった (感作率は 0%)。

一方、陽性処置群では、24 時間及び 48 時間の少なくともいずれかにおいて、全例にまばらな軽い紅斑から中等度の紅斑が認められた。体重、一般状態については、試験期間中を通して、異常は認められなかった。

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

(6) 1.2%混合水和剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-35)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体の純度：1.2%混合水和剤（カスラブサイドゾル）

〔組成〕	カスガマイシンー塩酸塩	1.37 %
	（カスガマイシンとして	1.20 %）
	フサライド	15.0 %
	水、界面活性剤等	83.8 %

供試動物：SD系ラット8～12週齢、体重；雄219～236 g、雌201～223 g
一群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を希釈せず経口投与した。投与前一晚及び投与後3～4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。投与直前、投与後7及び14日目に生存動物の体重を測定した。試験終了時に全動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間 及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

死亡例も中毒症状もなく、肉眼的病理所見にもまったく異常は認められなかった。
体重増加にも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北興化学工業株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製-36)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体の純度：1.2%混合水和剤（カスラブサイドゾル）

[組成]	カスガマイシンー塩酸塩	1.37 %
	（カスガマイシンとして	1.20 %）
	フサライド	15.0 %
	水、界面活性剤等	83.8 %

供試動物：CD1 系マウス 6～8 週齢、体重；雄 26～30 g、雌 23～25 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を希釈せず経口投与した。投与前 3～4 時間及び投与後 2 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。投与直前、投与後 7 及び 14 日目に生存動物の体重を測定した。試験終了時に全動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間 及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

死亡例も中毒症状もなく、肉眼的病理所見にもまったく異常は認められなかった。体重増加にも影響は認められなかった。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-37)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体の純度：1.2%混合水和剤（カスラブサイドゾル）

[組成]	カスガマイシン—塩酸塩	1.37 %
	（カスガマイシンとして	1.20 %）
	フサライド	15.0 %
	水、界面活性剤等	83.8 %

供試動物：CD系ラット8～12週齢、体重；雄202～218 g、雌200～207 g
一群雌雄各5匹、

観察期間：14日間

投与方法：検体を原液のまま、前日刈毛した背部皮膚にリント布を用いて塗布し、24時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与直前、投与後7及び14日目に生存動物の体重を測定した。試験終了時に全動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	4000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >4000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間 及び消失時期	毒性症状は認められなかった
毒性兆候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 4000
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 4000

死亡例も中毒症状もなく、肉眼的病理所見にもまったく異常は認められなかった。
体重増加にも影響は認められなかった。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製-38)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：1.2%混合水和剤（カスラブサイドゾル）

[組成]	カスガマイシン—塩酸塩	1.37 %
	（カスガマイシンとして）	1.20 %
	フサライド	15.0 %
	水、界面活性剤等	83.8 %

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ、12～16週齢、体重；2.34～2.66 kg
一群雄6匹

観察期間：72時間

試験方法：ガーゼパッチ（2.5 cm×2.5 cm）に検体0.5 mL塗布し、刈毛したウサギの背中の皮膚に貼布した。適用4時間後にパッチをはずし、蒸留水を湿らせた綿棒で残渣を拭き取った。

観察項目：塗布除去後1、24、48及び72時間後に塗布部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察した。刺激性の変化はDraize法の基準に従って採点した。皮膚刺激指数はパッチ除去後1、24、48、72時間後における紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成の評点の合算を4で割り、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ6匹の値を平均して算出した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	塗 布 後			
			0.5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
4	紅斑、痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑、痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑、痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑、痂皮	24	3	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
	合計	48	3	0	0	0
平均	紅斑、痂皮	4	0.5	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0.5	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

パッチ除去後 1 時間後の投与部位 3 ヲ所で非常に軽度の紅斑が認められたが 24 時間後には消失した。刺激指数は 0 であり、検体はウサギの皮膚に対して刺激性なしと分類された。

以上の結果から、検体のウサギに対する皮膚刺激性は陰性であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-39)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：1.2%混合水和剤（カスラブサイドゾル）

[組成] カスガマイシンー塩酸塩 1.37 %
 （カスガマイシンとして 1.20 %）
 フサライド 15.0 %
 水、界面活性剤等 83.8 %

供試動物：ニュージーランド白色雄性ウサギ、12～16週齢、体重；2.34～2.90kg
 非洗眼群6匹、洗眼群3匹

観察期間：72時間

試験方法：検体0.1 mLを右眼に適用し、3匹は2分後に微温湯（蒸留水）100 mLを用いて洗眼を行った。6匹は洗眼しなかった。左眼は対照とした。

観察・検査項目：投与後1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。判定はDraizeの方法により行った。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 ^{a)} 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 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	0	0	0
			浮腫	4	0	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	0	0	0
			浮腫	4	0	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	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
浮腫			4	0	0	0	0	
分泌物			3	0	0	0	0	
動物番号 4	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	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	

a：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北興化学工業株式会社にある。

(つづき)

項 目			最高 ^{a)} 評点	適用後時間					
非洗 眼群	動物番号 5	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	1	0	0	0
		結 膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
		動物番号 6	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	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	合 計 ^{b)}			660	22	0	0	0	
	平 均 ^{b)}			110	3.7	0.0	0.0	0.0	

a : 判定基準の最高評点

b : Draize 法に準拠して申請者が評点を算出した

項 目			最高 ^{a)} 評点	適用後時間					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
洗 眼 群	平均 (3匹)	角膜混濁	混濁	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	0.7	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
	平 均 ^{b)}			110	1.3	0.0	0.0	0.0	

a : 判定基準の最高評点

b : Draize 法に準拠して申請者が評点を算出した

非洗眼群において、虹彩では投与後 1 時間に炎症が認められたが、24 時間後には消失した。結膜では、投与後 1 時間に発赤が認められたが、24 時間後には消失した。洗眼群において、結膜では、投与後 1 時間に発赤が認められたが、24 時間後には消失した。

以上の結果から、検体のウサギに対する眼刺激性は軽度の刺激性があると判断した。また、洗眼群において刺激性なしと分類されたことから洗眼効果はあると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製-40)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体の純度：1.2%混合水和剤（カスラブサイドゾル）

【組成】	カスガマイシンー塩酸塩	1.37 %
	（カスガマイシンとして）	1.20 %
	フサライド	15.0 %
	水、界面活性剤等	83.8 %

供試動物：Dunkin-Hartley 系雌性モルモット、8～10 週齢、体重；305～380 g
検体投与群 20 匹（DNCB 群 10 匹）

観察期間：30 日間

試験方法：[Buehler 法]

用量設定根拠；

感 作 I ；

前日に動物の左腹側部を刈毛し、検体を約 1.5 cm×3.5 cm のリント布に 100% 検体 0.5 mL を塗布したものを 6 時間閉塞貼布した。一方、陽性対照群には、DNCB の無水エタノール溶液 0.5 mL を適用した。また、陰性対照群には溶媒を用いて同じ処置を行った。

感 作 II ； 感作 I より 7 日間後に同様の方法で行った。

感 作 III ； 感作 I より 14 日後に同様の方法で行った。

誘 発；感作 III より 14 日後に感作と同じ方法で動物の右腹側部に 6 時間閉塞貼布した。

観察項目：誘発 24 及び 48 時間後に投与部位の皮膚を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

結果：各群の感作率は次表のとおりである。

群			供試動物数	感作反応動物数										感作率 ^{a)} (%)	
				24時間					48時間					24時間	48時間
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	検体・溶媒 無し	100% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性 対照 ^{b)}	0.5%DNCB 無水エタノール	0.15% DNCB 無水エタノール	10	0	0	10	0	10/10	0	0	10	0	10/10	100	100
	無水エタノール	0.15% DNCB 無水エタノール	10	3	7	0	0	7/10	4	6	0	0	6/10	70	60

a：感作率(%) = (評点1以上の皮膚反応を示した物数/使用動物数) × 100

b：陽性対照物質：DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)

検体投与群では、いずれの観察時にも全例に皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群では、全例が陽性反応を示した。

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

4. 参 考

(1) 急性毒性

- ① ラットにおける静脈内、腹腔内、皮下及び経口毒性試験 (資料 参考-1)

試 験 機 関 :

報告書作成年 : 1968 年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

② マウスにおける静脈内、腹腔内、皮下及び経口毒性試験

(資料 参考-2)

試験機関：

報告書作成年：1968年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

③ ウサギにおける静脈内、筋肉内及び経口毒性試験

(資料 参考-3)

試験機関：

報告書作成年：1968年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

④ イヌにおける静脈内及び筋肉内投与による毒性試験

(資料 参考-4)

試験機関：

報告書作成年：1968年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

(2) 亜急性毒性

① ラットを用いた亜急性毒性試験

(資料 参考-5)

試験機関：

報告書作成年：1972年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

② マウスを用いた亜急性毒性試験

(資料 参考-6)

試験機関：

報告書作成年：1972年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

③ ラットを用いた亜急性毒性試験

(資料 参考-7)

試験機関：

報告書作成年：1968年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

④ イヌを用いた亜急性毒性試験

(資料 参考-8)

試験機関：

報告書作成年：1968年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

(3) 繁殖毒性及び発生毒性

① ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 参考-9)

試験機関：

報告書作成年：1975年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

② ラットにおける催奇形性試験

(資料 参考-10)

試験機関：

報告書作成年：1968年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

③ マウスにおける催奇形性試験

(資料 参考-11)

試験機関：

報告書作成年：1968年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

(4) 生体機能への影響に関する試験

① カスガマイシンに関する薬理学的研究

(資料 参考-12)

文 献 : The Japanese Journal of Antibiotics
Vol. X X I No4 Aug. 1968

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	旧資料 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																																																
代謝-1 (GLP)	1 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>[カスガマイシン [¹⁴C]カスガマイシン</p> <p>①単回経口投与 100 mg/kg 1000 mg/kg</p> <p>②反復経口投与 非標識体 14日間連続投与後、100 または 1000 mg/kg 1日単回投与</p>	<p>吸収： 用量、雌雄に係らず、速やかに吸収された。 血中濃度推移：</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>100 mg/kg</td> <td>1000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Tmax</td> <td>1 時間</td> <td>1 時間</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td>1.47~2.17 µg eq./g</td> <td>5.23~6.40 µg eq./g</td> </tr> <tr> <td>半減期</td> <td>1.17~1.41 時間</td> <td>1.40~1.55 時間</td> </tr> </table> <p>排泄： 48 時間後の尿及び糞の排泄率 (投与量に対する ¹⁴C の割合、%AD)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>100 mg/kg</td> <td>1000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td colspan="3">単回経口投与</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>2.96~3.06</td> <td>2.01~2.42</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>90.55~91.0</td> <td>91.39~93.96</td> </tr> <tr> <td colspan="3">反復経口投与</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>1.94~2.90</td> <td>1.27~1.51</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>82.0~84.5</td> <td>78.2~88.8</td> </tr> </table> <p>胆汁への排泄は認められず、主排泄経路は糞であった。消化管吸収はほとんどなかった。反復投与による蓄積性はないと考えられる。吸収代謝挙動に関する性差は小さかった。</p> <p>組織内分布 (168 時間後)： 投与量及び性差に差はなかった。</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>100 mg/kg</td> <td>1000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td colspan="3">単回経口投与</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>0.03%</td> <td>0.02%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">反復経口投与</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>0.01~0.02%</td> <td>0.01%</td> </tr> </table> <p>代謝： 100 mg/kg; 尿中代謝物 カスガマイシン[A] 2.80~2.92% 検出のみ(定量できず) 糞中代謝物 カスガマイシン[A] 90.5~91.0% 腎中代謝物 カスガマイシン[A] 0.14~0.17% (との混合物) 肝中代謝物 カスガマイシン[A] 0.01% (及びとの混合物、定量できず)</p> <p>1000 mg/kg 尿中代謝物 カスガマイシン[A] 1.67~2.70% 検出のみ(定量できず) 糞中代謝物 カスガマイシン[A] 81.5~84.5% 腎中代謝物 カスガマイシン[A] 0.06~0.12% (との混合物) 肝中代謝物 カスガマイシン[A] 0.00~0.01% (及びとの混合物、定量できず)</p>		100 mg/kg	1000 mg/kg	Tmax	1 時間	1 時間	Cmax	1.47~2.17 µg eq./g	5.23~6.40 µg eq./g	半減期	1.17~1.41 時間	1.40~1.55 時間		100 mg/kg	1000 mg/kg	単回経口投与			尿	2.96~3.06	2.01~2.42	糞	90.55~91.0	91.39~93.96	反復経口投与			尿	1.94~2.90	1.27~1.51	糞	82.0~84.5	78.2~88.8		100 mg/kg	1000 mg/kg	単回経口投与			腎臓	0.03%	0.02%	反復経口投与			腎臓	0.01~0.02%	0.01%	(1998年)	代-6
	100 mg/kg	1000 mg/kg																																																					
Tmax	1 時間	1 時間																																																					
Cmax	1.47~2.17 µg eq./g	5.23~6.40 µg eq./g																																																					
半減期	1.17~1.41 時間	1.40~1.55 時間																																																					
	100 mg/kg	1000 mg/kg																																																					
単回経口投与																																																							
尿	2.96~3.06	2.01~2.42																																																					
糞	90.55~91.0	91.39~93.96																																																					
反復経口投与																																																							
尿	1.94~2.90	1.27~1.51																																																					
糞	82.0~84.5	78.2~88.8																																																					
	100 mg/kg	1000 mg/kg																																																					
単回経口投与																																																							
腎臓	0.03%	0.02%																																																					
反復経口投与																																																							
腎臓	0.01~0.02%	0.01%																																																					

資料 No.	旧資料 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
代謝-2	2	吸収排泄に関する試験	ラット	①雄 2匹 ②経口 200、2000 mg/kg	200 mg/kg 心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脳、脊髄、 筋肉、血液 いずれも <10 ppm 2000 mg/kg 心臓、肝臓、脳、脊髄、血液 いずれも <10ppm 肺、腎臓、脾臓、筋肉、血液 28~172 ppm	(1968年)	代-24
代謝-3	3	代謝分解 (動物及び土壌)	マウス 糸状菌	マウス経口; 2, 20, 200mg/kg 糸状菌; 30, 100, 300 ppm	マウス; 2 mg/kg 10日後回収率 95% 200 mg/kg 10日後回収率 99.3% 糸状菌; 7日後残存率 99~100%	(1986年)	代-26
代謝-4 (GLP)	4 (GLP)	植物代謝	稲	[¹⁴ C]カスガマイシン ①150 ppm 溶液 100 mL を 50%出穂稲に茎葉散布 (450 g a. i. /ha 相当)	1) 最終収穫試料中総残留放射能 (TRR) 玄米 0.212 mg eq. /kg、稲藁 6.94 mg eq. /kg、籾 0.481 mg eq. /kg、籾殻 1.69 mg eq. /kg 2) 抽出 (溶媒及び水) 可能画分 TRR% 最終収穫: 玄米 75.3%、稲藁 87.7%、 籾 63.0%、籾殻 64.0% 処理後 21 日までの茎葉 82.5~85.3% 3) 主要代謝物 TRR% (mg eq. /kg) 玄米: カスガマイシン [A] 50% (0.113) 稲藁: カスガマイシン [A] 49% (4.389) 籾: カスガマイシン [A] 35% (0.179) 籾殻: カスガマイシン [A] 30% (0.634) 4) 主要代謝物は親化合物 [A] であり、植 物成分と徐々に結合し を形成 した。	(1998年)	代-36
代謝-5 (GLP)	5 (GLP)		トマト	①150 ppm 溶液 60 mL を植 物体に茎葉散布 (189 g a. i. /ha 相当)	1) 試料中総残留放射能 (TRR) mg eq. /kg 果実 0.011~0.076、茎葉 2.050~4.246 2) 抽出 (水及びメタノール) 可能画分 TRR% 果実 91.0~94.1、茎葉 87.7~89.7 3) 主要代謝物 TRR% (mg eq. /kg) 果実 カスガマイシン [A] 57% (0.049) [B] 12% (0.010) 茎葉 カスガマイシン [A] 53% (2.250)、 7.1% (0.304) 4) カスガマイシン [A] はその抱合及び への代謝とその後 の抱合を経由して代謝された。	(2002年)	代-45
代謝-6 (GLP)	6 (GLP)		レタス	①150 ppm 溶液 60 mL を植 物体に茎葉散布 (225 g a. i. /ha 相当)	[¹⁴ C]カスガマイシン 1) 試料中総残留放射能 (TRR) mg eq. /kg 5.758 (処理後 2hr) ~1.775 (14 日) 2) 抽出 (水及びメタノール) 可能画分 TRR% 93.1 (処理後 2hr) ~86.8 (14 日) 常温抽出+加熱還流抽出 TRR% 99.7 (処理後 2hr) ~98.9 (14 日) 3) 主要代謝物 TRR% (mg eq. /kg) カスガマイシン [A] 81% (1.146)、 1.1% (0.015)、 2.2% (0.031)、 3.3% (0.047) 主要代謝物は親化合物 [A] 4) カスガマイシン [A] は 次いで を経 由して代謝された。マイナーな経路と して 次いで への代謝も認められ た。	(2003年)	代-56

資料 No.	旧資料 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
代謝-7 (GLP)	7 (GLP)	土 境 中 動 態	好氣的 湛水 土 境	[¹⁴ C]カスガマイシン 米国ウィスコンシン州土壌 (微砂質壤土) ①水/土壌系全体で1.2 ppmとなるように添加し混和した	1)放射能回収率(0~180日) 97.3%~88.1% 2)DT ₅₀ 90日、DT ₉₀ 1052日 減菌:DT ₅₀ 324日、DT ₉₀ 1075日 3)主要代謝物(180日) 非減菌:カスガマイシン[A]37%、 1.5%、 CO ₂ 26% 減菌:カスガマイシン[A]62%、 10% 4)代謝経路 カスガマイシン[A]は 又は結合型残留物を經由して CO ₂ にまで無機化された。	(2003年)	代-64
代謝-8 (GLP)	8 (GLP)		好氣的 土 境	[¹⁴ C]カスガマイシン 米国ルイジアナ州土壌 (埴壤土) ①5 ppm (乾土あたり)	1)放射能回収率(0~366日) 95.1%~109.2% 2)DT ₅₀ 41日 3)主要代謝物 カスガマイシン[A]11.5%(183日後)、 4.2%(366日後) CO ₂ 50%(183日後)、55%(366日後) 4)代謝経路 カスガマイシン[A]は土壌微生物に よる分解により、結合型残留物の形 成及びCO ₂ まで無機化された。	(1998年)	代-74
代謝-9 (GLP)	9 (GLP)	水 中 動 態	加水 分解	[¹⁴ C]カスガマイシン pH 4、5、7、9 試験温度:25、50、62℃ 試験濃度:5 ppm 試験期間:30日間	半減期 DT ₅₀ (25℃): pH 4; 580日、pH 5; 658日、 pH 7; 72日、pH 9; 11日 主要代謝物(pH 9、21日後) カスガマイシン[A]25%、 72%	(2003年)	代-81
代謝-10 (GLP)	10 (GLP)		水中 光分解	[¹⁴ C]カスガマイシン 光源:キセノンランプ 照度:(300~800 nm) 湖水 149.9~174.5 Watts/m ² 緩衝液 143.9~175.5 Watts/m ² 試験濃度:5 ppm 試験期間:19日間 試験温度:25℃	半減期 DT ₅₀ (東京春季の太陽光換算) 緩衝液(pH 5) 260日、自然水 14日 暗所対照区:緩衝液 875日 自然水 45日 主要代謝物 緩衝液(東京春季換算 30.9日): カスガマイシン[A]86%、 4% 自然水(東京春季換算 33.3日): カスガマイシン[A]18%、 49%、 3%	(2003年)	代-89
代謝-11	11	土 境 吸 着 性	土 境	土 境 : 火山灰 1 種、洪積土 1 種、沖積土 2 種 試験温度 25℃ 試験濃度 1、2、5、10、25 µg/mL	土 境 吸 着 係 数 K _p ^{ads} 9.1、15.7、21.1、30.8 K _p ^{ads} _{oc} 1000、1495、1724、1394 移動性は低い。	(1994年)	代-96

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称、化学名	構造式
A	親化合物	カスガマイシン	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

代謝分解物記号対照表

資料番号	報告書中で用いる代謝物記号	抄録中の記号
代謝-1		
代謝-3		
代謝-4		
代謝-5		
代謝-6		
代謝-7		
代謝-8		
代謝-9		
代謝-10		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

1. 動物代謝

(1) ^{14}C 標識化合物を用いたラットにおける代謝試験 (分布、排泄、代謝物の同定)

(資料 代謝-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

供試標識化合物:

化学名: 3-O-(2-アミノ-4-[(カルボキシイミノメチル)アミノ]-2,3,4,6-テトラデオキシ- α -D-arabino-ヘキソピラノシル)-D-chiro-イノシトール
塩酸塩水和物

構造式:

略称:

比放射能:

放射化学的純度:

標識位置の設定理由:

供試動物: Fischer 344 F344-NHLa CFV ラット

馴化:

胆汁排泄試験 (群 I、J) 以外 少なくとも 7 日間

胆汁排泄試験 (群 I、J) 少なくとも 3 日間

投与時の週齢及び体重:

胆汁排泄試験 (群 I、J) 以外 約 14~18 週齢、体重約 150~200g

胆汁排泄試験 (群 I、J) 約 12~16 週齢、体重約 200~240g

収容:

排泄・組織分布試験 (群 A、B、C、D) 及び対照 (群 K) 個別に代謝ケージに 7 日間収容

血中濃度試験 (群 E、F) 個別に代謝ケージに 24 時間収容後、ステンレス製ケージに収容

組織分布試験 (群 G、H) ステンレス製ケージに収容

胆汁排泄試験 (群 I、J) 個別に拘束代謝ケージに 2 日間収容

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

試験方法：

投与方法；

[¹⁴C]カスガマイシンを水に溶解し、強制経口投与した。反復経口投与群には、非標識化合物を14日間投与した後、標識化合物を単回投与した。投与群の構成、投与量は以下のとおりである。

用量設定根拠；

試料の採取；

生存中の試料は、血中濃度試験（群E及びF）を除いて、投与後のみ採取した。群E及びFは、投与前にも試料を採取した。

排泄試験；

糞尿は群A、B、C、D及びKの各動物より投与後6、12、24時間2、3、4、5、6及び7日に別々に採取した。群IとJは投与後24時間及び2日に別々に採取した。

血中濃度試験；

血液は群E及びFの各動物の尾静脈より投与後0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72、96、120及び168時間に約100 µLずつ採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

胆汁排泄試験；

胆汁は群 I 及び J の各動物の投与前 24 時間、投与後 4、8、12、24 及び 48 時間に採取した。

組織内分布試験；

群 A、B、C 及び D は投与後 168 時間に、群 G 及び H は血中濃度試験より求めた C_{max} 時点、1/2C_{max} 時点及び検出限界時点に以下の組織を採取した。各群の屠殺時間は以下のとおりである。

群	C _{max} (時間)	1/2C _{max} (時間)	検出限界時点(時間)	(時間)
A、B	—	—	—	168
G	1	2	6	—
C、D	—	—	—	168
H	1	3	4	—

副腎、骨(大腿骨)、骨髓(大腿骨)、脳、眼、脂肪(合わせて)、心臓、腸管(含内容物)、腎臓、肝臓、肺、リンパ腺(含腸管膜)、筋肉、卵巣、膵臓、下垂体、カーカス(残留物)、皮膚、脾臓、胃(含内容物)、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱(尿)、子宮、血液(一部を遠心分離し、血漿を分離した)。また、ケージは水または 1% リン酸三ナトリウムで洗浄し、洗浄液を採取し、その後ガーゼで拭き、ガーゼを回収し、洗浄液及びガーゼを測定に供した。

放射能の分析；

固形試料はホモジナイズし、一部試料を採ってサンプルオキシダイザーで燃焼し、生成した ¹⁴CO₂ を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。液体試料は直接 LSC で測定した。

代謝物の分析；

糞、尿及び組織を用い、固相または溶媒抽出を行い、カラムクロマトグラフィーで精製し、HPLC 及び TLC で分析した。代謝物の同定は TLC、HPLC 及び LC-MS で行った。予備試験より呼気中には ¹⁴CO₂ が 0.2% 以下しか認められなかったため、本試験では呼気を捕集しなかった。

結 果：

血中濃度の推移；

低用量及び高用量単回経口投与群の動物について、血中の放射能濃度を測定した結果を表 1 にパラメータを次表に示す。高用量(1000 mg/kg)単回経口投与群の最高濃度(C_{max})は、低用量(100 mg/kg)単回経口投与群と比較して、用量に相関して増加(高用量：5.23~6.40 µg eq./g、低用量：1.47~2.17 µg eq./g)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北興化学工業株式会社にある。

たが、最高濃度に達する時間 (T_{max}) はいずれの群も 1 時間であった。半減期 (T_{1/2}) は、低用量で雄 1.41 時間 雌 1.17 時間、高用量で雄 1.40 時間 雌 1.55 時間であった。血漿中からの放射能の消失は速やかであった。血中放射能は、低用量及び高用量ともに 12~24 時間で検出限界以下になり、用量による差はほとんどなかった。

群	E (低用量)		F (高用量)	
	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg)	97.8	98.1	933	942
C _{max} (µg eq./g)	1.47	2.17	6.40	5.23
T _{max} (時間)	1	1	1	1
T _{1/2} (時間)	1.41	1.17	1.40	1.55
AUC _{0-∞} (µg eq.·h/g)	3.05	3.77	18.7	16.8
K _a (h ⁻¹)	0.549	0.594	0.611	0.471

尿及び糞中への排泄；

結果の概要を表 2 及び図 1 (1-1、1-2) に示す。

投与量及び雌雄に関係なく、投与した放射能の大部分が速やかに糞中に排泄された。投与後 48 時間の低用量と高用量の単回及び反復における糞への排泄率は 91~94%及び 78~89%、投与後 168 時間で 92~95%及び 88~94%であった。投与後 168 時間の低用量と高用量の単回及び反復における尿中への排泄率はそれぞれ投与量の 2.1~3.3%、1.4~3.2%であった。糞尿等への合計排泄率は低用量及び高用量単回において 48 時間後で 94~96%、168 時間後で 95~97%、低用量及び高用量反復において 48 時間後で 80~90%、168 時間後で 91~95%であった。

胆汁排泄；

結果の概要を次表及び表 3 に示す。投与後 48 時間の胆汁中への排泄は見られず、放射能の大部分は糞に認められた。

群	性	尿 (%)	糞 (%)	胆汁 (%)	カーカス (%)	洗浄液 (%)	合計 (回収率%)
I (低用量)	雄	2.48	87.2	ND	1.70	0.83	92.0
	雌	1.28	80.4	ND	12.7	0.47	95.0
J (高用量)	雄	2.59	88.2	ND	3.29	3.48	97.5
	雌	2.09	52.4	ND	37.2	4.61	96.3

ND 検出されず

組織内分布；

結果の概要を次表及び表 4 (4-1、4-2、4-3、4-4) に示す。

放射能の分布パターンには、投与量及び雌雄の差はなかった。残留放射能が比較的多い臓器は血漿、腎臓及びリンパ節であり、血漿と比較して腎臓及びリンパ節で残留放射能が高かったことより、放射能が腎臓及びリンパ節に蓄積したものと推察された。しかし腎臓の放射能濃度は低く、投与後 168 時間には 3~4 $\mu\text{g eq. /g}$ (投与量の 0.03%、低用量単回)、及び 24~25 $\mu\text{g eq. /g}$ (投与量の 0.02%、高用量単回) まで減少した。また血漿及びリンパ節の残留放射能は投与後 168 時間に検出限界以下になった。このことより、組織への蓄積性の兆候は認められないと推察された。血液と血漿の放射能濃度を比較すると血漿の方が約 2 倍高かった。

放射能濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$ 親化合物)						
投与後 経過時間	血漿	腎	リンパ節	血漿	腎	リンパ節
群 G (低用量)						
雄			雌			
1	2.66	14.6	13.5	3.78	22.4	11.3
2	1.3	20.4	3.03	1.19	16.8	27.6
6	0.58	16.6	1.08	0.273	22.7	0.582
168*	ND	3.01	ND	ND	3.67	ND
群 H (高用量)						
1	19.4	76	65.7	16.6	63.4	66.3
3	9.24	147	31.3	3.78	96	14.2
4	3.92	145	17.6	1.82	85.5	10.8
168*	ND	24.7	ND	ND	23.6	ND

a : 群 A 及び C のデータ

ND : 検出されず

代謝物；結果の概要を表 5 (5-1、5-2、5-3) に示す。

糞 (表 5-1) 糞中の放射能のすべてがカスガマイシン [A] であった。

したがって、未吸収のカスガマイシン [A] がそのまま糞に排泄されたものと推察された。

尿 (表 5-1) HPLC より 3 画分 (20.5 分、22.5 分、24 分) に放射能が認められ、カスガマイシン [A] と を確認したが、分離できず、定量はできなかった。

腎臓 (表 5-2) HPLC 分析で尿と同じパターンであり、カスガマイシン [A] と を確認したが、分離できず、定量はできなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

肝臓 (表 5-4) LC-MS でカスガマイシン[A]、及び
を確認したが、分離できず、定量はできなかった。
血漿 (表 5-3) HPLC 分析で尿と同じパターンであり、カスガマイシン[A]と
を確認したが、分離できず、定量はできなかった。

酸・酵素分解

尿 酸またはグルコニダーゼ処理ではいずれも変化が認められず、グルクロン結合はしていないと推測された。プロテアーゼ処理でも変化が認められなかった。

肝臓 酸分解は試料の量が少なく、同定できなかった。

想定代謝経路 (図 2) ;

親化合物カスガマイシン[A]の

となり、

を生成し、その後抱合体になると考えられる。

体内蓄積性 ;

反復投与試験 (低用量 : 群 B 及び高容量 : 群 D、表 2、表 4-1~4-4、表 5-1) における排泄の推移及び体内組織中放射能濃度は、単回投与試験 (群 A 及び C) と差が認められなかったことより、反復投与による体内蓄積はないと考えられる。

以上より、カスガマイシンはラットに経口投与したとき、大部分が吸収されず速やかに排泄された。尿中への排泄はわずかであり、主要な排泄経路は糞であった。胆汁排泄は認められず、用量、投与回数及び雌雄で排泄率及び排泄経路に顕著な差は認められなかった。

標的臓器は腎臓であった。腎臓の残留放射能は全ての測定時間で高かったが、投与後 168 時間には低用量単回及び高用量単回で投与量の 0.03% (3~4 µg eq./g) 及び 0.02% (24~25 µg eq./g) にまで減少した。体内蓄積性は認められなかった。

カスガマイシンの代謝経路は による の生成、
さらに の分解による の生成及びその後の抱合体
の生成であると推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表 1 放射能の血中濃度測定試験結果

(群 E : 低用量単回 100 mg/kg 群 F : 高用量単回 1000 mg/kg)

投与後 経過時間	放射能濃度 $\mu\text{g eq. /g}$			
	群 E 100 mg/kg		群 F 1000 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
0.25	0.233	0.204	1.50	1.32
0.5	0.922	0.896	4.18	3.02
1	1.47	2.17	6.40	5.23
2	0.693	0.878	5.13	4.50
3	0.358	0.349	2.59	2.90
4	0.148	0.186	1.05	1.26
6	0.102	0.113	0.356	0.355
12	0.031	ND	ND	0.164
24	ND	ND	ND	ND
48	ND	ND	ND	ND
72	ND	ND	ND	ND
96	ND	ND	ND	ND
120	ND	ND	ND	ND
168	ND	ND	ND	ND

ND : 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表2 投与後168時間までの放射能回収率(投与量に対する%)

投与後 経過時間	低用量単回(群A) 投与量比(%AD)						高用量単回(群C) 投与量比(%AD)					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	ケージ	尿	糞	ケージ	尿	糞	ケージ	尿	糞	ケージ
6	1.78	5.25	-	1.09	-	-	0.91	4.12	-	0.88	-	-
12	0.85	37.8	-	1.4	23.5	-	0.73	38.0	-	0.76	39.9	-
24	0.28	31.3	0.37*	0.31	49.9	0.16*	0.5	49.7	0.08*	0.27	44.6	0.03*
小計 (0~24時間)	2.91	74.35	0.37*	2.8	73.4	0.16*	2.14	84.13	0.08*	1.91	84.5	0.03*
48	0.15	16.2	-	0.16	17.6	-	0.28	7.26	-	0.1	9.45	-
小計 (0~48時間)	3.06	90.55	0.37*	2.96	91.0	0.16*	2.42	91.39	0.08*	2.01	93.96	0.03*
72	0.08	1.93	-	0.04	1.67	-	0.04	0.41	-	0.02	0.61	-
96	0.03	0.19	-	0.02	0.13	-	0.04	0.08	-	0.01	0.04	-
120	0.02	0.04	-	0.02	<0.03	-	0.02	0.05	-	0.01	<0.02	-
144	0.03	<0.03	-	0.01	<0.03	-	0.01	0.03	-	0.01	<0.02	-
168	0.02	<0.03	0.42**	0.01	<0.03	0.12**	0.01	0.03	0.82**	0.01	<0.02	0.06**
小計 (0~168時間)	3.26	92.7	0.79**	3.05	92.8	0.28**	2.53	92.0	0.90**	2.07	94.5	0.09**
合計 (尿+糞+ケージ)	96.7			96.1			95.4			96.7		

*: ケージリンス、 **: ケージリンスとケージ拭きを合わせた値、 -: 測定せず

投与後 経過時間	低用量反復(群B) 投与量比(%AD)						高用量反復(群D) 投与量比(%AD)					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	ケージ	尿	糞	ケージ	尿	糞	ケージ	尿	糞	ケージ
6	1.72	0.0	-	0.50	-	-	0.45	0.0	-	0.50	-	-
12	0.62	29.9	-	0.91	12.9	-	0.39	29.9	-	0.26	4.56	-
24	0.37	37.5	0.37*	0.26	45.9	0.25*	0.25	30.0	0.03*	0.31	23.4	0.03*
小計 (0~24時間)	2.71	67.4	0.37*	1.8	58.8	0.25*	1.09	59.9	0.03*	1.07	27.9	0.03*
48	0.19	17.1	-	0.14	23.2	-	0.18	28.9	-	0.44	50.3	-
小計 (0~48時間)	2.90	84.5	0.37*	1.94	82.0	0.25*	1.27	88.8	0.03*	1.51	78.2	0.03*
72	0.07	2.03	-	0.08	4.69	-	0.05	4.32	-	0.13	13.1	-
96	0.15	0.44	-	0.08	1.02	-	0.02	0.46	-	0.03	1.87	-
120	0.05	0.78	-	0.03	0.08	-	0.02	0.04	-	0.03	0.22	-
144	0.04	0.02	-	0.03	0.02	-	0.01	<0.01	-	0.01	0.04	-
168	0.02	0.02	0.77**	0.04	0.02	0.51**	0.01	<0.01	0.04**	0.01	0.01	0.10**
小計 (0~168時間)	3.24	87.8	1.14**	2.07	87.7	0.76**	1.35	93.5	0.07**	1.72	93.5	0.13**
合計 (尿+糞+ケージ)	92.1			90.6			95.0			95.3		

*: ケージリンス、 **: ケージリンスとケージ拭きを合わせた値、 -: 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表3 胆汁排泄率（投与量に対する％）

試料	投与後 経過時間	投与量比（%AD）			
		低用量 （群 I 100 mg/kg）		高用量 （群 J 1000 mg/kg）	
		雄	雌	雄	雌
胆汁	0～12	0.00	0.00	0.00	0.00
	12～24	<0.01	0.00	0.00	0.00
	24～48	<0.01	<0.01	0.00	0.00
	小計	0.00	0.00	0.00	0.00
尿	0～24	2.35	1.13	1.84	1.25
	24～48	0.13	0.15	0.74	0.84
	小計	2.48	1.28	2.59	2.09
糞	0～24	75.1	61.4	69.0	24.2
	24～48	12.0	19.0	19.2	28.2
	小計	87.2	80.4	88.2	52.4
ケージ洗浄液	0～48	0.83	0.47	3.48	4.61
カーカスと消化管	0～48	1.70	12.7	3.29	37.2
合計回収率		92.0	95.0	97.5	96.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表 4-1 低用量、単回及び反復投与における組織中放射能残留量（濃度）

試験群	雄					雌				
	低用量単回（群G）			A *	B **	低用量単回（群G）			A *	B **
	1h	2h	6h	168h	168h	1h	2h	6h	168h	168h
副腎	0.288	0.142	-	-	-	0.568	0.056	-	-	-
膀胱(尿)	5.66	1.35	2.21	-	-	4.61	1.1	1.29	-	-
血液	1.22	0.586	0.247	-	-	1.8	0.556	0.125	-	-
骨(大腿骨)	0.539	0.329	1	-	-	0.574	0.247	0.164	-	-
骨髓(大腿骨)	0.29	0.136	0.275	-	-	0.363	0.168	-	-	-
脳	0.07	0.021	-	-	-	0.073	0.052	-	-	-
カーカス(残留物)				-	-				-	-
眼	0.331	0.285	0.062	-	-	0.52	0.22	0.107	-	-
脂肪(合わせて)	1.13	0.144	0.112	-	-	0.252	0.084	0.111	-	-
心臓	0.367	0.195	0.076	-	-	0.555	0.218	-	-	-
腸内容物	416	365	354	-	-	375	970	428	-	-
腸管	433	275	109	0.063	-	592	364	101	0.067	-
腎臓	14.6	20.4	16.6	3.01	1.89	22.4	16.8	22.7	3.67	1.91
肝臓	0.67	0.515	0.4	-	-	0.858	0.454	0.341	-	-
肺	0.717	0.556	0.23	-	-	1.28	0.384	0.242	-	-
リンパ腺(含腸管膜)	13.5	3.03	1.08	-	-	11.3	27.6	0.582	-	-
筋肉(骨格筋)	0.212	0.106	0.046	-	-	0.271	0.125	0.032	-	-
卵巣						1.22	0.382	0.23	-	-
膵臓	3.08	0.545	0.528	-	-	2.35	1.52	0.438	-	-
下垂体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血漿	2.66	1.3	0.58	-	-	3.78	1.19	0.273	-	-
皮膚	0.937	0.524	0.22	-	-	1.38	0.472	0.101	-	-
脾臓	0.526	0.167	0.243	-	-	0.501	0.228	0.284	-	-
胃	69.8	5.38	4.6	-	0.118	29.7	4.36	1.58	-	-
胃内容物	11.9	0.314	0.052	-	-	2.62	0.581	0.058	-	-
精巣	0.482	0.206	0.118	-	-					
胸腺、甲状腺	0.285	0.185	-	-	-	0.579	0.086	0.084	-	-
子宮						1.61	0.523	0.35	-	-

- : 検出限界以下
空欄は該当なし

* : 試験群 A (低用量単回投与)

** : 試験群 B (低用量反復投与)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表 4-2 高用量、単回及び反復投与における組織中放射能残留量（濃度）

µg eq. /g	雄					雌				
	高用量単回 (群 H)			C *	D **	高用量単回 (群 H)			C *	D **
	1h	3h	4h	168h	168h	1h	3h	4h	168h	168h
副腎	3.31	-	-	-	-	2.73	-	-	-	-
膀胱(尿)	33.8	107	28.6	-	-	12	11.7	6.43	-	-
血液	8.32	4.18	1.78	-	-	7.57	1.79	0.874	-	-
骨(大腿骨)	3.66	3.91	1.42	-	-	2.03	4.43	0.754	-	-
骨髄(大腿骨)	1.13	-	-	-	-	0.707	-	-	-	-
脳	0.152	-	-	-	-	-	-	-	-	-
カーカス(残留物)				-	0.030				0.125	0.031
眼	1.32	2.16	1.3	-	-	1.04	0.953	0.767	-	-
脂肪(合わせて)	2.56	4.56	1.34	0.048	-	0.798	0.508	0.164	-	-
心臓	2.96	1.07	-	-	-	2.44	-	-	3.57	-
腸内容物	3090	5380	3650	-	-	2470	7770	3180	3.38	-
腸管	2700	1750	953	0.924	0.206	2410	1690	868	1.11	0.477
腎臓	76	147	145	24.7	7.74	63.4	96	85.5	23.6	8.19
肝臓	17.1	3.86	3.33	-	-	6.08	2.75	1.85	-	-
肺	6.34	3.3	2.21	-	-	5.59	1.81	1.12	-	-
リンパ腺(含腸管膜)	65.7	31.3	17.6	-	-	66.3	14.2	10.8	-	-
筋肉(骨格筋)	1.59	0.98	0.69	-	-	1.51	0.547	0.445	-	-
卵巣						5.2	1.53	-	-	-
膵臓	6.41	4.99	2.59	-	-	192	21.4	3.64	-	-
下垂体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血漿	19.4	9.24	3.92	-	-	16.6	3.78	1.82	-	-
皮膚	5.97	3.49	2.07	-	-	5.17	1.66	1.03	-	-
脾臓	2.21	2.04	1.5	0.694	-	1.8	0.93	0.547	-	-
胃	1770	42.7	82.6	1.21	0.406	1460	66.6	21.3	1.14	0.587
胃内容物	288	2.02	9.1	-	-	126	11.5	1.63	-	-
精巣	2.17	1.85	0.836	-	-					
胸腺、甲状腺	2.54	1.71	1.29	-	-	2.45	0.567	-	-	-
子宮						6.97	2.79	1.5	-	-

-: 検出限界以下
空欄は該当なし

*: 試験群 C (高用量単回投与)

** : 試験群 D (高用量反復投与)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表 4-3 低用量、単回及び反復投与における組織中放射能残留量（投与量に対する％）

投与量比%AD	雄					雌				
	低用量単回（群G）			A *	B **	低用量単回（群G）			A *	B **
時間	1h	2h	6h	168h	168h	1h	2h	6h	168h	168h
副腎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱(尿)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨(大腿骨)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髄(大腿骨)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カーカス(残留物)				<0.07	<0.04				<0.07	<0.04
眼	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪(合わせて)	0.01	0	0	0	0	0.01	0	0	0	0
心臓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸内容物	73.1	80.2	74.8	<0.04	<0.04	71.8	78.7	85.1	<0.05	<0.05
腸管	13.8	8.78	3.25	0.01	<0.01	14.6	9.97	2.9	0.01	<0.01
腎臓	0.12	0.18	0.14	0.03	0.02	0.17	0.12	0.17	0.03	0.01
肝臓	0.02	0.02	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	0.01	<0.01	<0.01
肺	0	0	0	0	0	0.01	0	0	0	0
リンパ腺(含腸管膜)	0.01	0	0	0	0	0.01	0.02	0	0	0
筋肉(骨格筋)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣						0	0	0	0	0
膵臓	0.01	0	0	0	0	0.01	0.01	0	0	0
下垂体	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	0.02	0.01	0	<0.01	<0.01	0.03	0.01	0	<0.01	<0.01
脾臓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃	0.37	0.03	0.02	0	0	0.16	0.02	0.01	0	0
胃内容物	0.47	0.01	0	<0.02	<0.02	0.21	0.01	0.01	<0.02	<0.02
精巣	0.01	0	0	0	0					
胸腺、甲状腺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮						0	0	0	0	0
計	88	89.2	78.2	0.03	0.02	87	88.9	88.2	0.03	0.01

空欄は該当なし

*: 試験群 A (低用量単回投与)

** : 試験群 B (低用量反復投与)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表 4-4 高用量、単回及び反復投与における組織中放射能残留量（投与量に対する％）

投与量比%AD	雄					雌				
	高用量単回（群H）			C *	D **	高用量単回（群H）			C *	D **
	1h	3h	4h	168h	168h	1h	3h	4h	168h	168h
副腎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱(尿)	0	0.01	0	0	0	0	0	0	0	0
骨(大腿骨)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髄(大腿骨)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カーカス(残留物)				<0.01	0.01				0.02	0.01
眼	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪(合わせて)	0	0.01	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸内容物	77.4	86	90.5	<0.01	<0.01	73.7	87	91	0.09	<0.01
腸管	8.6	6.47	3	0	0	7.44	4.77	2.28	0	0
腎臓	0.07	0.13	0.12	0.02	0.01	0.05	0.07	0.06	0.02	0.01
肝臓	0.06	0.01	0.01	0	0	0.02	0.01	0	0	0
肺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ腺(含腸管膜)	0	0	0	0	0	0.01	0	0	0	0
筋肉(骨格筋)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣						0	0	0	0	0
膵臓	0	0	0	0	0	0.08	0.01	0	0	0
下垂体	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	0.02	0.01	0.01	0	0	0.01	0	0	0	0
脾臓	0		0	0	0	0	0	0	0	0
胃	0.98	0.02	0.04	0	0	0.77	0.04	0.01	0	0
胃内容物	3.86	0.01	0.15	<0.01	0	0.98	0.03	0.02	<0.01	<0.01
精巣	0	0	0	0	0					
胸腺、甲状腺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮						0	0	0	0	0
計	91	92.7	93.8	0.03	0.01	83	92	93.4	0.11	0.01

空欄は該当なし

* : 試験群 C (高用量単回投与)

** : 試験群 D (高用量反復投与)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表 5-1 糞・尿中の代謝物（投与量に対する％）

投与量比％AD

群		糞			尿		
		雌雄	KSM[A]		KSM[A]		
低用量	A	雄	90.5		2.92		
		雌	91.0		2.80		
	B	雄	91.4		2.14		
		雌	93.9		1.91		
高用量	C	雄	84.5		2.70		
		雌	81.9		1.67		
	D	雄	88.7		1.26		
		雌	91.4		1.50		

KSM:カスガマイシン[A]、

*:尿中の代謝物で

は親化合物のカスガマイシン[A]との混合物

試験群 A 及び C (単回投与)

試験群 B 及び D (反復投与)

表 5-2 腎中の代謝物（濃度及び投与量に対する％）

群 G (低用量)					群 H (高用量)						
時間	雌雄	濃度 (µg eq. /g)			投与量比 (%AD)	時間	雌雄	濃度 (µg eq. /g)			投与量比 (%AD)
		KSM [A]						KSM [A]			
1	雄	12.2			1	雄	102.2				
	雌	21.4				雌	67.7				
2	雄	20.2			3	雄	155.5				
	雌	15.3				雌	99.2				
6	雄	16.7			4	雄	157.4				
	雌	23.1				雌	92.2				

KSM:カスガマイシン[A]、

*:腎中の代謝物で

はカスガマイシン[A]との混合物

表 5-3 肝中の代謝物（濃度及び投与量に対する％）

群 G (低用量)					群 H (高用量)						
時間	雌雄	濃度 (µg eq. /g)			投与量比 (%AD)	時間	雌雄	濃度 (µg eq. /g)			投与量比 (%AD)
		KSM[A]						KSM[A]			
1	雄	0.358			1	雄	13.5				
	雌	0.881				雌	5.84				
2	雄	0.560			3	雄	4.39				
	雌	0.497				雌	2.84				
6	雄	0.455			4	雄	3.10				
	雌	0.313				雌	1.86				

KSM:カスガマイシン[A]、

*:肝中の代謝物で

および

はカスガマイシン[A]との混合物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表 5-4 血漿中の代謝物（濃度）

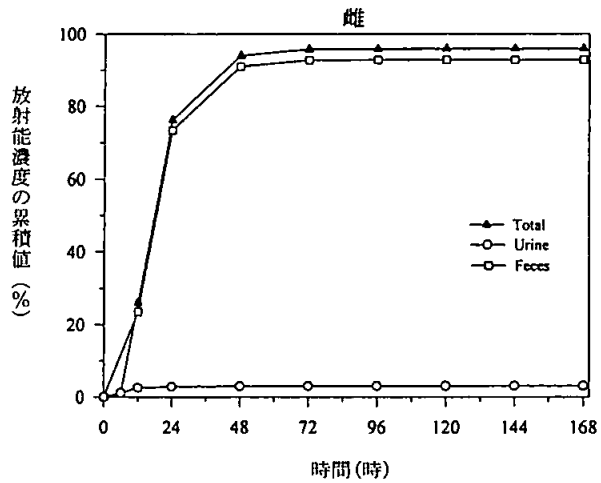
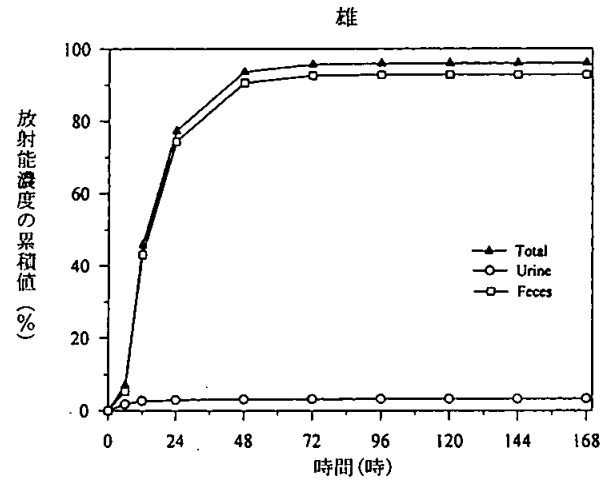
群 G (低用量)				群 H (高用量)			
時間	雌雄	濃度(μg eq./g)		時間	雌雄	濃度(μg eq./g)	
		KSM[A]				KSM[A]	
1	雄	2.59		1	雄	19.1	
	雌	3.81			雌	16.3	
2	雄	1.27		3	雄	8.79	
	雌	1.15			雌	3.88	
6	雄	0.540		4	雄	4.01	
	雌	0.284			雌	1.81	

KSM:カスガマイシン[A]、

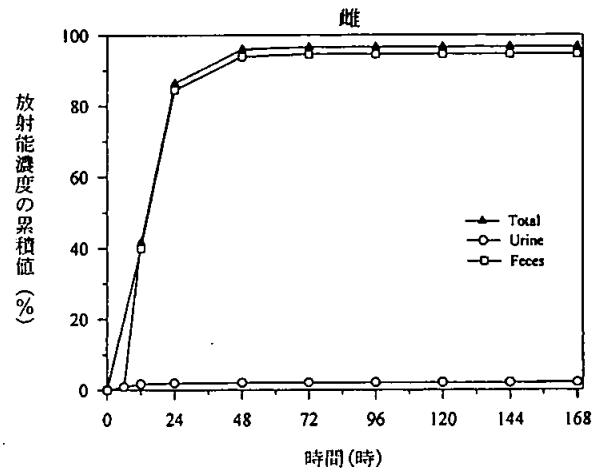
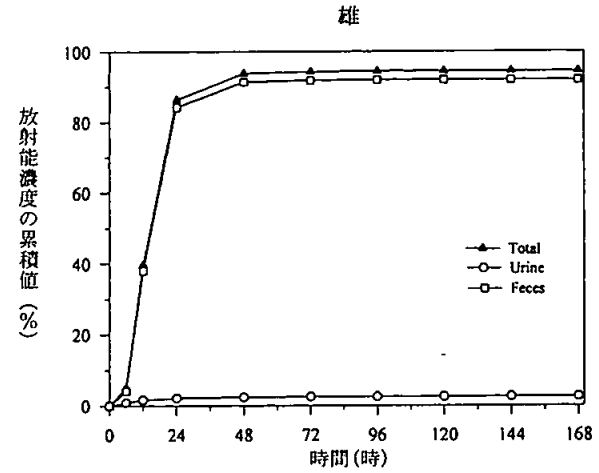
*: 血漿中の代謝物で

はカスガマイシン[A] との混合物

図 1-1

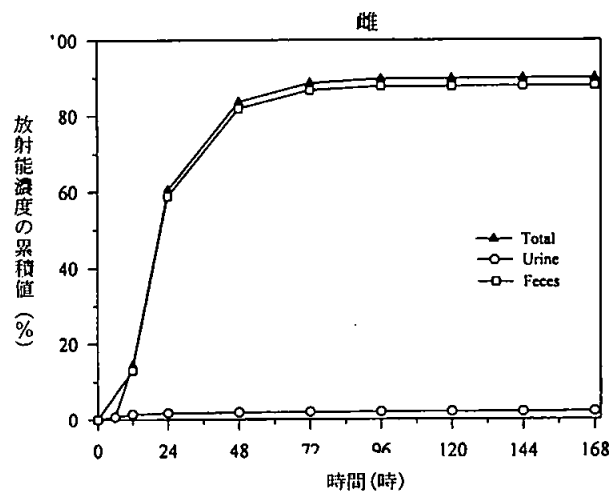
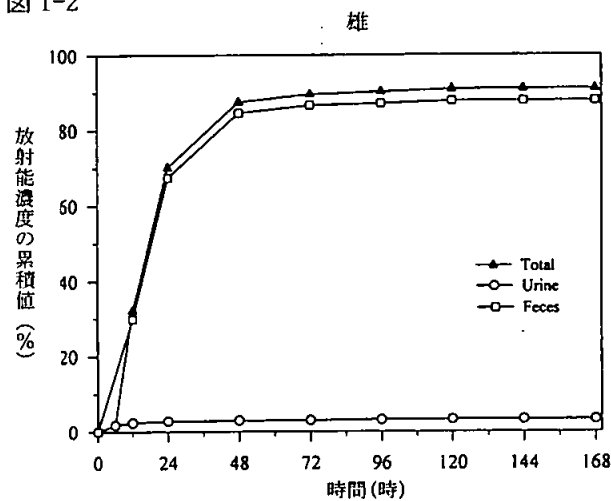


¹⁴C-カサマイシン(100mg/kg)の単回経口投与後のラット(グループA)の尿及び糞中の放射能濃度の累積平均値 (%)

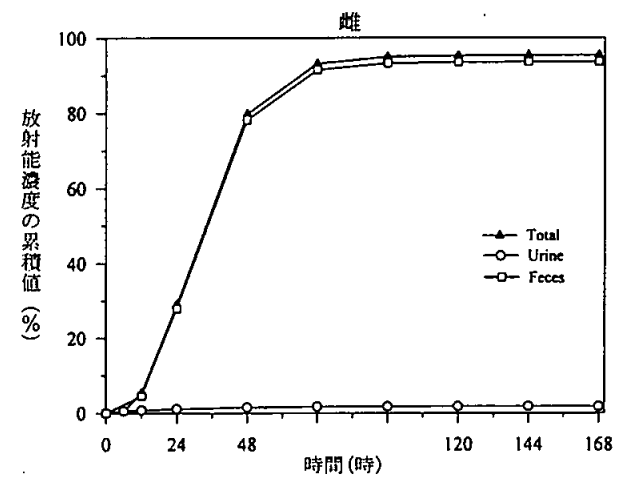
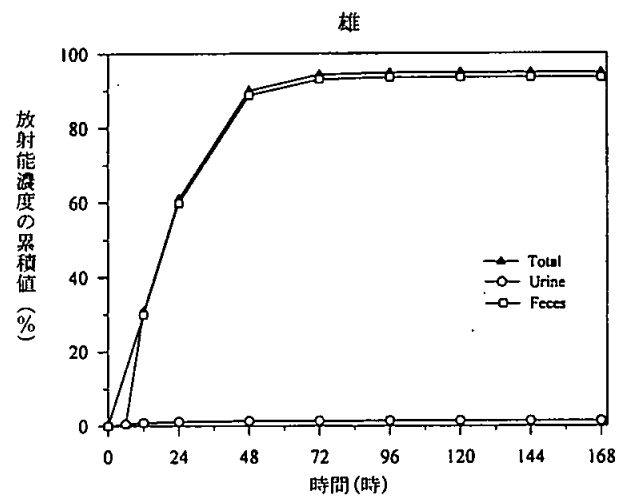


¹⁴C-カサマイシン(100mg/kg)の単回経口投与後のラット(グループB)の尿及び糞中の放射能濃度の累積平均値 (%)

図 1-2



¹⁴C-カスガマイシン(100mg/kg)の単回経口投与後のラット(グループC)の尿及び糞中の放射能濃度の累積平均値 (%)



¹⁴C-カスガマイシン(100mg/kg)の単回経口投与後のラット(グループD)の尿及び糞中の放射能濃度の累積平均値 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

図2 カスガマイシンのラットにおける想定代謝経路

(2) ラットを用いた代謝試験 (吸収排泄)

(資料 代謝-2)

試験機関:

報告書作成年: 1968 年

検体の純度: カスガマイシンとして % (カスガマイシン硫酸塩として %)

供試動物: Wistar 系雄ラット 体重: 雄 200~225 g 一群 2 匹

観察期間: 60 分間

投与方法: 検体 (硫酸塩として) を蒸留水に懸濁し、200 または 2000 mg/kg で経口投与した。

観察・検査項目:

投与後 60 分後に、放血致死させ、各臓器や胃腸の内容物の濃度を測定した。

結果: 表 1 より、投与後 60 分後の 200 mg/kg において、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脳、脊髄、筋肉及び血液では検出限界以下 (10 µg/g) であった。胃腸内容物では 200 から 4700 µg/g であった。2000 mg/kg においては、心臓、肝臓、脳、脊髄及び血液では検出限界以下 (10 µg/g) であった。肺、脾臓及び筋肉では 28~38 µg/g と検出限界付近 (10 µg/g) であった。腎臓では 140~172 µg/g であった。胃腸内容物では 420 から 23364 µg/g であった。

200 と 2000 mg/kg とを比較した場合、2000 mg/kg を投与しても心臓、肝臓、脊髄、筋肉及び血液では検出限界以下 (10 µg/g) であった。カスガマイシンは血液から吸収されにくいと考えられる。しかし、腎臓には 140~172 µg/g と検出されるのでリンパ腺からの吸収の可能性があると思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

表 1

投与量(mg/kg)	検査組織	濃度(μg eq./g)	時間(分)
200	心臓	<10	60
	肺	<10	
	肝臓	<10	
	腎臓	<10	
	脾臓	<10	
	脳	<10	
	脊髄	<10	
	筋肉	<10	
	胃	209 ~ 231	
	小腸	275 ~ 471	
	大腸	207 ~ 391	
	胃内容物	2220 ~ 2525	
	小腸内容物	4515 ~ 4740	
	大腸内容物	594 ~ 1335	
血液	<10		
2000	心臓	<10	60
	肺	28 ~ 34	
	肝臓	<10	
	腎臓	140 ~ 172	
	脾臓	38	
	脳	<10	
	脊髄	<10	
	筋肉	28	
	胃	2280 ~ 2610	
	小腸	1818 ~ 3890	
	大腸	420 ~ 1745	
	胃内容物	22650 ~ 23364	
	小腸内容物	21613 ~ 22614	
	大腸内容物	1632 ~ 19088	
血液	<10		