

ラットにおける催奇形性試験

(資料 T-4.2)

試験機関：RCC Ltd.

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

検体の純度： %

供試動物：HanBrl:WIST 系妊娠ラット (SPF) (交配開始時 11 週齢)、1 群 22 匹

投与期間：妊娠 6 日～20 日の 15 日間 (2003 年 6 月 10 日～6 月 26 日)

投与方法：検体を 0.5%HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) 含有再蒸留水に懸濁し、40、120 および 360 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 20 日までの 15 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%HPMC 含有再蒸留水を同様に投与した。

膣スメア検査で精子が認められた日または膣栓が認められた日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

母動物； 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0 日から 21 日まで毎日体重を測定した。また、摂餌量を 3 日間隔で測定した。妊娠 21 日に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児数を検査した。肉眼的病理検査を行い、子宮重量を測定して妊娠 6～21 日の補正体重増加率を算出した。

生存胎児； 性別および体重を記録し、外表異常の有無を検査した。各群同腹児の 1/2 以上の胎児について内臓異常の有無を検査し、残りの胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

結果：概要を表 1 に示した。

母動物の 360 mg/kg/日投与群において、投与期間中の体重増加率および補正体重増加率の低値が認められ、また、摂餌量についても低値が観察された。

120 mg/kg/日投与群で着床後胚損失率が僅かながら高値を示したが、本所見に用量依存性はなく、腹あたりの平均胎児数は減少しなかったことから、偶発的なものと考えられた。

40 mg/kg/日以上投与群で胎児体重の低値が認められた。

360 mg/kg/日投与群で性比の変動が認められた。

胎児動物の外表および内臓検査で認められた所見はいずれも本系統のラットによくみられるもので、検体投与には関連しないと考えられた。

[申請者注]

骨格検査では 360 mg/kg/日投与群で異常を示す胎児数の高値がみられたが、これは主に波状肋骨の発生頻度の上昇によるものであった。波状肋骨の発生頻度の上昇は通常、母体毒性に伴う発生毒性と考えられている。波状肋骨は一過性の発生抑制により生じると考えられ、完全に回復可能な病変であることが明らかにされているため、被験物質の催奇形性を示すものではないと考えられた。すべての投与群で統計学的に有意な骨化遅延が認められた。本所見は帝王切開時の胎児体重の低値に起因したものと考えられた。

軟骨検査において 360 mg/kg/日投与群で比較的重度の異常と思われる所見（胸骨分節分離を伴う胸骨分節間軟骨分離）が認められたが、1 腹の 2 例のみであるため偶発所見と考えられた。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物における NOEL（無影響量）は 120 mg/kg/日であったが、胎児動物では NOEL を判定できなかった。また、最高用量の 360 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 1 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	40	120	360	
1 群当たりの動物数		22	22	22	22	
母動物	一般状態	投与に関連した変化なし				
	死亡数	0	0	0	0	
	妊娠数	21	21	21	22	
	体重増加率 <sup>a</sup> (%)	妊娠 6~21 日	43.8	42.1	43.6	↓* 34.0
	補正体重増加率 <sup>a</sup> (%)	妊娠 6~21 日	8.3	9.2	10.1	↓* 4.7
	摂餌量 (対照群を 100 とした 場合の変動率 ; %)	妊娠 6~9 日				↓* 84
		妊娠 9~12 日				↓* 85
		妊娠 12~15 日				↓* 90
		妊娠 15~18 日				↓* 90
		妊娠 18~21 日				↓* 86
		妊娠 6~21 日				↓* 87
	検査動物数 <sup>a</sup>	21	21	21	22	
	着床所見 / 腹あたりの平均	黄体数	14.3±1.6	14.2±2.0	14.9±1.9	13.4±2.2
		着床数	13.3±1.5	13.4±2.4	13.7±1.8	12.8±2.3
		着床率(%)	93.0	94.3	92.0	95.6
		着床前胚損失数	1.0±0.9	0.8±1.1	1.2±1.0	0.6±0.7
		着床前胚損失率(%)	7.0	5.7	8.0	4.4
		着床後胚損失数	0.6±0.8	1.0±1.7	1.3±1.4	0.9±1.0
		着床後胚損失率(%)	4.3	7.5	↑ 9.4	6.7
		早期吸収胚数	0.5±0.8	1.0±1.7	1.1±1.4	0.7±1.0
	早期吸収胚数/着床数(%)	3.9	7.5	↑ 8.4	5.7	
	後期吸収胚数	0.0±0.2	0	0.1±0.4	0.1±0.5	
	後期吸収胚数/着床数(%)	0.4	0	1.0	1.1	
	生存胎児数	12.8±1.2	12.4±2.6	12.4±2.0	12.0±2.0	
	生存胎児数/着床数(%)	95.7	92.5	↓ 90.6	93.3	
	死亡胎児数	0	0	0	0	
	肉眼的病理検査	投与に関連した変化なし				

<sup>a</sup> : 妊娠した母動物についてのみ算出。

Fisher の正確確率検定法 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

Dunnett 検定 ↑↓\* : p<0.05、↑↑\* : p<0.01

表 1 結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		0	40	120	360			
検査数 (胎児/腹)		268/21	260/21	260/21	263/22			
性比 (雄/雌) (%)		51.5/48.5	46.5/53.5	45.4/54.6	↓41.1/↑58.9			
体重 (g) (腹単位)		4.8	↓* 4.6	4.6	↓* 4.2			
雄		4.9	↓* 4.7	4.8	↓* 4.3			
雌		4.7	↓* 4.4	4.5	↓* 4.1			
体重 (g) (胎児単位)		4.8	↓* 4.6	↓* 4.6	↓* 4.2			
雄		4.9	↓* 4.7	↓* 4.8	↓* 4.3			
雌		4.7	↓* 4.4	↓* 4.5	↓* 4.1			
奇形胎児数 (外表異常)		0	0	0	0			
奇形胎児率 (%) (外表異常)		0	0	0	0			
外表	検査数	268	260	260	263			
	異常胎児数	0	0	0	0			
胎児動物	内臓異常	検査数	141	137	136	137		
		異常胎児数	77 (55%)	78 (57%)	80 (59%)	78 (57%)		
		異常胎児を有する腹数	21 (100%)	20 (95%)	21 (100%)	22 (100%)		
	変異	異常	内臓逆位	a	0	3	1	1
				b	0	3	1	1
		細長い胸腺	a	15	11	21	12	
			b	9	8	10	10	
		肺葉の部分癒合	a	2	0	1	2	
			b	1	0	1	2	
		限局性出血	a	9	6	7	6	
			b	7	5	5	4	
		肝分葉異常 (中葉内)	a	34	30	32	26	
			b	17	15	18	15	
		肝切痕異常 (左葉)	a	41	25↓**	24↓**	27	
			b	20	15	13	17	
肝正中切痕の 位置異常	a	4	4	1	1			
	b	3	4	1	1			
腎盂拡張	a	0	0	4	2			
	b	0	0	3	2			
左臍動脈	a	14	21	25	31↑**			
	b	9	15	15	17			
その他	a	2	2	0	4			
	b	2	1	0	3			

a : 変化のあった胎児数、b : 変化のあった胎児を有する腹数

Fisher の正確確率検定法 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

Dunnett 検定 ↑↓\* : p<0.05、↑↓\* : p<0.01

表1 結果の概要 (つづき)

		投与群 (mg/kg/日)		0	40	120	360	
胎児動物	骨格異常	検査数		127	123	124	126	
		異常胎児数		9 (7%)	12 (10%)	8 (6%)	↑ 26 (21%)	
		異常胎児を有する腹数		5 (24%)	9 (43%)	7 (33%)	↑ 16 (76%)	
		異常	胸骨分節分離	a	0	1	0	3
				b	0	1	0	1
		後肢帯尾側位置異常	a	5	3	1	5	
			b	3	2	1	4	
		波状肋骨	a	4	3	2	11	
			b	2	3	2	8	
		ダンベル型胸椎体	a	1	2	3	4	
	b		1	2	3	2		
	胸椎体分離	a	0	1	0	0		
		b	0	1	0	0		
	変異	ダンベル型腰椎体	a	0	0	0	1	
			b	0	0	0	1	
	頰骨弓癒合	a	0	2	2	1		
		b	0	2	2	1		
	胸骨分節の拡大	a	0	0	0	1		
		b	0	0	0	1		
	頸肋骨	a	0	0	0	1		
b		0	0	0	1			
その他	a	0	0	0	1			
	b	0	0	0	1			
主な骨化遅延	頭頂間骨不完全骨化		a	30	↑ 47	↑ 59	↑ 71	
			b	10	15	↑ 18	↑ 21	
	左前肢第2指基節骨未骨化		a	6	↑ 22	↑ 18	↑ 32	
			b	3	↑ 9	7	8	
	右前肢第2指基節骨未骨化		a	7	↑ 22	↑ 19	↑ 34	
			b	4	10	9	9	
	右前肢第5指基節骨未骨化		a	20	↑ 40	↑ 46	↑ 38	
			b	8	11	↑ 16	10	
	左後肢第3趾基節骨未骨化		a	13	↑ 40	↑ 28	↑ 30	
			b	5	10	8	7	
右後肢第3趾基節骨未骨化		a	14	↑ 40	↑ 29	↑ 32		
		b	5	10	8	7		

a: 変化のあった胎児数、b: 変化のあった胎児を有する腹数

Fisherの正確確率検定法 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01、Wilcoxon順位和検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商グロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 1 結果の概要 (つづき)

		投与群 (mg/kg/日)		0	40	120	360
胎 児 動 物	軟 骨 異 常  変 異	検査数		127	123	124	126
		異常胎児数		1 (1%)	3 (2%)	0	↑ 7 (6%)
		異常胎児を有する腹数		1 (5%)	3 (14%)	0	5 (23%)
		ダンベル型椎体軟骨	a	1	2	0	4
			b	1	2	0	3
		胸骨分節間軟骨分離	a	0	0	0	2
			b	0	0	0	1
		胸骨分節間軟骨の拡大	a	0	0	0	1
			b	0	0	0	1
		肋軟骨癒合	a	0	0	0	1
b	0		0	0	1		
その他	a	0	1	0	0		
	b	0	1	0	0		

a: 変化のあった胎児数、b: 変化のあった胎児を有する腹数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ラットにおける催奇形性試験 (追加試験)

(資料 T-4.3)

試験機関 : RCC Ltd.

報告書作成年 : 2006 年 [GLP 対応]

検体の純度 : %

供試動物 : HanBrl:WIST 系妊娠ラット (SPF) (入荷時 10 週齢)、1 群 22 匹

投与期間 : 妊娠 6 日～20 日の 15 日間 (2005 年 2 月 14 日～3 月 4 日)

投与方法 : 検体を 0.5%HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) 含有再蒸留水に懸濁し、10 および 120 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 20 日までの 15 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%HPMC 含有再蒸留水を同様に投与した。

膣スミア検査で精子が認められた日または膣栓が認められた日を妊娠 0 日とした。

投与量の設定根拠 :

観察・検査項目 :

母動物 ; 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0 日から 21 日まで、体重を毎日測定した。また、摂餌量を 3 日間隔で測定した。妊娠 21 日に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児数を検査した。肉眼的病理検査を行い、子宮重量を測定して補正体重増加率を算出した。さらに、母動物の肝臓、腎臓、および脾臓の重量を測定し、対体重比を算出した。

生存胎児 ; 性別および体重を測定し、外表異常の有無を検査した。各群同腹児の 1/2 以上の胎児について内臓異常の有無を検査し、残りの胎児については骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査した。

結果 : 概要を表 1 に示した。

母動物 ; 10 mg/kg/日投与群で妊娠 3～12 日の間に摂餌量が有意に増加したが、120mg/kg 投与群では認められていないこと、先に実施した催奇形成試験 (資料 T-4.2) では 120mg/kg までの投与群では認められていないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。体重増加については妊娠 6～8 日で低値がみられたが、補正体重増加率 (6～21 日) に差がないこ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

と、さらに同時期の摂餌量に減少傾向は見られていないことから、偶発的なものと考えられた。

胎児動物；120 mg/kg/日投与群で胎児体重の低値が認められた。本所見は先に行ったラットにおける催奇形性試験（資料：T-4.2）において当該投与量で認められた所見を裏付けるものであり、検体投与に関連すると考えられた。10 mg/kg/日投与群でも胎児体重の低値が認められたが、腹単位の算出値に有意差はなく、先の試験における対照群とほぼ同等であったことから偶発的なものと考えられた。

胎児動物の外表検査および内臓検査で認められた異常所見はいずれも偶発的あるいは本系統のラットによくみられるものであり、投与に関連しないと考えられた。

骨格検査において120 mg/kg/日投与群で統計学的に有意な頭頂間骨の骨化遅延が認められた。その他の骨化遅延および波状肋骨(4例：3%)等の骨異常所見はすべて背景データの範囲内(波状肋骨：0~4%)であるため、生物学的変動の反映と考えられた。軟骨検査で認められた所見は一般的な異常であり、投与との関連はないと考えられた。

[申請者注]：

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物における無毒性量は、肝臓、腎臓および脾臓の重量変動を考慮して、10mg/kg/日未満と考えられ、胎児動物に対する無毒性量は10 mg/kg/日と判断された。また、最高投与量の120 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

[申請者注]

表1 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	10	120
1 群当たりの動物数		22	22	22
一般状態		検体投与に関連した変化なし		
死亡数		0	0	0
妊娠数		22	20	21
体重増加率 <sup>a</sup> (%)	妊娠 6~7 日	1	1	1
	妊娠 6~8 日	3	↓*2	↓*2
	妊娠 6~9 日	5	5	5
	妊娠 6~21 日	46.6	46.1	46.5
補正体重増加率 <sup>a</sup> (%)	妊娠 6~21 日	11.2	13.3	12.6
摂餌量 (対照群を 100 とした 場合の変動率; %)	妊娠 0~3 日			
	妊娠 3~6 日		↑109	
	妊娠 6~9 日		↑108	
	妊娠 9~12 日		↑108	
	妊娠 6~21 日			
母動物 着床所見 / 腹当 たりの 平均	検査動物数 <sup>a</sup>	22	20	21
	黄体数	14.1±2.1	14.5±2.0	14.3±1.8
	着床数	13.3±2.4	13.4±2.1	13.0±2.1
	着床率(%)	94.2	92.4	91.3
	着床前胚損失数	0.8±1.1	1.1±1.3	1.2±0.9
	着床前胚損失率(%)	5.8	7.6	8.7
	着床後胚損失数	0.5±0.8	0.9±1.5	0.6±0.9
	着床後胚損失率(%)	3.4	6.4	4.7
	早期吸収胚数	0.5±0.8	0.7±1.5	0.6±0.9
	早期吸収胚数/着床数(%)	3.4	5.2	4.7
	後期吸収胚数	0	0.2±0.4	0
	後期吸収胚数/着床数(%)	0	5.2	0
	生存胎児数	282	250	261
	生存胎児数/着床数(%)	96.6	93.6	95.3
死亡胎児数	0	0	0	
臓器重量 [数値は対照に対する相対値 (%)]		(空欄は有意差なし)		
肝臓	重量		↑*111	↑*111
	対体重比		↑*106	↑*113
腎臓	重量		↑*114	↑*110
	対体重比		↑*110	↑*112
脾臓	対体重比			↑*111
肉眼的病理検査		検体投与に関連した変化なし		

<sup>a</sup>: 妊娠した母動物についてのみ算出。

Fisher の正確確率検定法 ↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

Dunnnett 検定 ↑↓\*: p<0.05、↑↓\*: p<0.01

表1 結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		0	10	120			
胎児動物	検査数 (胎児/腹)	282/22	250/20	261/21			
	性比 (雄/雌) (%)	49.6/50.4	47.6/52.4	50.2/49.8			
	体重 (g) (腹単位)	4.9	4.8	4.7			
	雄	5.0	4.9	↓4.8			
	雌	4.7	4.6	4.6			
	体重 (g) (胎児単位)	4.9	↓4.8	↓4.7			
	雄	5.0	4.9	↓4.8			
	雌	4.7	4.6	↓4.6			
	奇形胎児数 (外表異常)	0	0	1			
	奇形胎児率 (%) (外表異常)	0	0	0.4			
	外表	検査数	282	250	261		
		異常胎児数	0	0	1		
	内臓異常	検査数	146	129	135		
		異常胎児数	58 (40%)	44 (34%)	56 (41%)		
		異常胎児を有する腹数	21 (95%)	19 (95%)	21 (100%)		
		変異	細長い胸腺	a	8	2	5
				b	6	2	5
		肺葉の部分癒合	a	2	0	6↑**	
b			1	0	6		
横隔膜腱膜部の局所薄化		a	0	3	3		
		b	0	2	3		
限局性出血		a	8	6	11		
		b	6	5	6		
肝分葉異常		a	14	12	7		
	b	9	9	5			
肝切痕異常	a	7	11	13			
	b	5	9	10			
腎盂拡張	a	0	2	0			
	b	0	2	0			
左臍動脈	a	23	11↓**	21			
	b	16	10	12			
精巣位置異常 (雄)	a	6	2	11**			
	b	6	2	1			
その他	a	1	0	1			
	b	1	0	1			

Dunnett 検定 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 変化のあった胎児数、b : 変化のあった胎児を有する腹数

表 1 結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		0	10	120			
胎児動物	骨格異常	検査数	136	121	126		
		異常胎児数	12 (9%)	↑22 (18%)	12 (10%)		
		異常胎児を有する腹数	8 (36%)	14 (70%)	8 (38%)		
		異常	胸骨分節分離	a	0	0	1
				b	0	0	1
		変異	頬骨弓癒合	a	9	15	3
				b	6	10	3
		変異	痕跡状頸肋骨	a	2	1	1
				b	2	1	1
		変異	ダンベル型胸椎体	a	0	1	2
				b	0	1	2
		変異	胸椎体分離	a	0	1	0
				b	0	1	0
		変異	波状肋骨	a	0	0	4(3%)
	b			0	0	2	
	変異	肋骨不完全骨化	a	0	0	2	
			b	0	0	2	
	変異	胸骨分節の変形/分離	a	0	0	1	
			b	0	0	1	
	変異	後肢帯尾側位置異常	a	1	4	2	
b			1	4	2		
変異	腰椎弓不完全骨化	a	0	0	1		
		b	0	0	1		
主な骨化遅延	頭頂間骨不完全骨化	1(1%)	↑ 8(7%)	↑ 18(14%)			
	左側頭鱗頬骨突起不完全骨化	1	3	↑ 9			
	左後肢距骨未骨化	75(55%)	79(65%)	↑ 91(72%)			
	右後肢距骨未骨化	74(54%)	↑ 80(66%)	↑ 88(70%)			
	検査数	135 <sup>c</sup>	121	126			
軟骨異常	異常胎児数	3 (2%)	4 (3%)	2 (2%)			
	異常胎児を有する腹数	2 (9%)	4 (20%)	2 (10%)			
	変異	腹板不完全骨化	a	0	1	0	
			b	0	1	0	
	変異	頸椎体の余分な腹板	a	3	1	1	
			b	2	1	1	
	変異	頸椎体軟骨分離	a	0	1	0	
			b	0	1	0	
	変異	ダンベル型胸椎体軟骨	a	0	1	0	
			b	0	1	0	
変異	胸骨分節間肋軟骨分離	a	0	0	1		
		b	0	0	1		

<sup>c</sup>: 胎児 1 匹は皮膚剥離をしなかったため軟骨染色ができなかった。

Fisher の正確確率検定法 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01

a: 変化のあった胎児数、b: 変化のあった胎児を有する腹数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ウサギにおける催奇形性試験

(資料 T-4.4)

試験機関：RCC Ltd.

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ヒマラヤウサギ (SPF) (交配開始時 16 週齢以上)、1 群 20 匹  
妊娠 0 日の体重 (2237~3585g)

投与期間： 妊娠 6 日~27 日の 22 日間 (2004 年 6 月 1 日~7 月 6 日)

投与方法： 検体を 0.5%HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) 含有再蒸留水に懸濁し、  
30、90 および 180 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 27 日までの 22 日間、毎日 1 回経口  
投与した。対照群に 0.5%HPMC 含有再蒸留水を同様に投与した。  
交尾が確認された日を妊娠 0 日とした。

投与量の設定根拠：

観察・検査項目：

母動物； 一般状態および生死を毎日最低 2 回観察した。妊娠 0 日から 28 日まで、体重を毎日  
記録し、摂餌量を 3 日間隔 (最終回は妊娠 24~28 日) で記録した。妊娠 28 日に帝  
王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児数を検査した。さらに、  
肉眼的病理検査を行い、子宮重量を測定して投与期間の補正体重増加率を算出した。

生存胎児； 性別および体重を記録し、外表異常および内臓異常の有無を検査した。1/2 の胎児  
は頭部を体幹から切り離してブアン固定し、連続的に切断して頭部の内部構造を検  
査した。これらの胎児の体幹および残りの胎児で骨格標本作製し、骨格異常の有  
無および骨化度を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

結果：概要を表1に示した。

母動物； 180 mg/kg/日投与群で投与期間中、摂餌量の低値が認められた。体重の変化については、検体投与による影響は認められなかった。

30 および 90 mg/kg/日投与群で着床前胚損失率の低値がみられ、その結果として、着床率の高値が認められたが、投与前の所見であることから検体投与による影響ではなかった。なお、剖検時の肉眼的検査において認められた所見は一般的で頻度も低いことから投与には関係しないと考えられた。

胎児動物； 180 mg/kg/日投与群で胎児体重の低値が認められた。

180 mg/kg/日投与群の2腹で複合奇形を有する胎児2匹が認められた。この胎児の所見(胸郭披裂、脊椎閉鎖不全、脳ヘルニアを伴う頭部奇形、肢欠損または形成不全、眼瞼欠損、心室中隔欠損等)は本系統のウサギにしばしば認められる典型的な複合奇形であり、投与に関連する可能性は低いと考えられた。その他に180 mg/kg/日投与群において、頭頂骨の不規則骨化の発現頻度の高値(10例;10%)が認められたが、頭部の骨格検査では本所見の高値は確認されなかった。また、180 mg/kg/日投与群で胆嚢内容液の透明化の発現頻度の高値(37例;36%)、眼球混濁の発現頻度の高値(15例;14%)が認められた。

[申請者注]

骨格検査において胎児動物に認められた骨格異常および変異はいずれも一般的な所見で発現頻度も低いことから、検体投与には関係しないと考えられた。180 mg/kg/日投与群で骨化遅延が認められたが、本所見は胎児体重の低値に起因すると考えられた。軟骨検査では肋軟骨の異常が認められたが、一般的な所見で発現頻度も低いことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物および胎児動物における無影響量 (NOEL) は 90 mg/kg/日であった。また、最高用量の 180 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 1 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	30	90	180	
1 群あたりの動物数		20	20	20	20	
母動物	一般状態	投与に関連した変化なし				
	死亡数	0	0	0	0	
	妊娠数	16	17	18	19	
	生存胎児を有する母動物数	16	17	18	18 <sup>a</sup>	
	体重増加率 <sup>b</sup> (%)	妊娠 6~28 日	7.7	8.5	10.4	5.9
	補正体重増加率 <sup>b</sup> (%)	妊娠 6~28 日	-3.2	-3.5	-1.4	-3.8
	摂餌量 (対照群を 100 とした 場合の変動率 ; %)	妊娠 12~15 日				↓*72
		妊娠 15~18 日				↓*73
		妊娠 18~21 日				
		妊娠 21~24 日				↓*76
		妊娠 6~28 日				
	着床所見 ／ 腹 あ た り の 平 均	検査動物数 <sup>c</sup>	16	17	18	18
		黄体数	7.8±1.9	7.6±1.7	7.4±1.8	8.1±1.3
		着床数	6.4±2.8	7.1±1.8	6.8±2.2	6.4±2.5
		着床率(%)	82.3	↑93.8	↑91.0	78.8
		着床前胚損失数	1.4±2.1	0.5±0.7	0.7±0.9	1.7±2.1
		着床前胚損失率(%)	17.7	↓6.2	↓9.0	21.2
		着床後胚損失数	0.6±0.7	0.4±0.6	0.2±0.4	0.6±0.8
		着床後胚損失率(%)	8.8	5.0	3.3	9.6
		早期吸収胚数	0.4±0.5	0.3±0.5	0.2±0.4	0.6±0.8
早期吸収胚数/着床数(%)		5.9	4.1	3.3	8.7	
後期吸収胚数		0.2±0.4	0.1±0.2	0	0.1±0.2	
後期吸収胚数/着床数(%)		2.9	0.8	0	0.9	
生存胎児数		5.8±2.6	6.8±1.8	6.6±2.3	5.8±2.5	
生存胎児数/着床数(%)		91.2	95.0	96.7	90.4	
死亡胎児数	0	0	0	0		
肉眼的病理検査	投与に関連した変化なし					

<sup>a</sup> : 1 例で全胚吸収。 <sup>b</sup> : 妊娠した母動物についてのみ算出。

<sup>c</sup> : 生存胎児を有する母動物についてのみ算出。

Fisher の正確確率検定法 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

Dunnett 検定 ↑↓\* : p<0.05、↑↑\* : p<0.01

Fisher の正確確率検定法 (申請者実施) ↑↓# : p<0.05、↑↑# : p<0.01



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表1 結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		0	30	90	180		
検査数 (胎児数/腹)		93/16	115/17	118/18	104/18		
胎児動物	性比 (雄/雌) (%)	53.8/46.2	52.2/47.8	49.2/50.8	42.3/57.7		
	体重 (g) (腹単位)	35.0	34.1	33.5	↓*30.8		
	雄	35.1	33.8	33.7	↓*30.3		
	雌	34.4	34.6	33.5	↓*30.7		
	体重 (g) (胎児単位)	33.6	33.3	32.6	↓*29.7		
	雄	33.8	33.1	32.3	↓*30.0		
	雌	33.4	33.6	32.9	↓*29.5		
	奇形胎児数 (外表異常)	5	1	1	2		
	奇形胎児率 (%) (外表異常)	5.4	0.9	0.8	1.9		
	異常	異常胎児数	63 (68%)	73 (63%)	80 (68%)	81 (78%)	
		異常胎児を有する腹数	16 (100%)	17 (100%)	18 (100%)	17 (94%)	
	異常	複合奇形	a	0	0	0	2
			b	0	0	0	2
	異常	大泉門拡張、脳組織脱出	a	0	1	0	0
b			0	1	0	0	
変異	頭頂骨の不規則骨化	a	1	4	3	↑#, ↑**10 (10%)	
		b	1	4	3	7	
変異	矢状縫合の縫合骨	a	5	4	3	3	
		b	3	4	3	2	
変異	眼球混濁	a	0	1	1	↑#15(14%)	
		b	0	1	1	2	
変異	前肢屈曲	a	5	0	1	0	
		b	3	0	1	0	
変異	胃拡張-ガス性内容物	a	4	4	1	0	
		b	3	3	1	0	
変異	肝葉の白色小病変	a	9	7	8	4	
		b	5	6	6	3	
変異	胆嚢内容液の透明化	a	14	18	18	↑#37(36%)	
		b	8	8	7	9	
変異	胆嚢縮小	a	3	4	5	3	
		b	3	4	3	3	
変異	胆嚢欠損	a	0	0	0	3	
		b	0	0	0	3	
変異	重複左腎静脈	a	4	3	3	6	
		b	4	1	3	6	
変異	細長い胸腺	a	21	18	15	11	
		b	9	11	9	9	
変異	胸腺の赤色領域	a	5	3	6	1	
		b	2	1	5	1	

a : 変化のあった胎児数、b : 変化のあった胎児を有する腹数

Fisher の正確確率検定法 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

Dunnett 検定 ↑↓\* : p<0.05、↑↓\*\* : p<0.01

Fisher の正確確率検定法 (申請者実施) ↑↓# : p<0.05、↑↓## : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 1 結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		0	30	90	180	
検査数 (胎児数/腹)		93/16	115/17	118/18	104/18	
外 表 お よ び 内 臓 異 常	異常胎児数	63 (68%)	73 (63%)	80 (68%)	81 (78%)	
	異常胎児を有する腹数	16 (100%)	17 (100%)	18 (100%)	17 (94%)	
	非器質化気管軟骨	a	5	9	7	5
		b	3	6	4	3
	大動脈弓由来の過剰動脈	a	3	4	7	7
		b	3	4	5	6
	腕頭動脈由来の過剰動脈	a	1	3	2	3
		b	1	3	2	3
	肺副葉欠損	a	16	22	31	26
		b	8	8	12	13
	その他	a	1	2	3	8
		b	1	2	2	5
	胎 児 動 物	検査数	93	115	118	104
		異常胎児数	11(12%)	14(12%)	11(9%)	16(15%)
異常胎児を有する腹数		7(44%)	10(59%)	9(50%)	10(56%)	
頭頂骨縁の泉門骨		a	4	3	5	5
		b	2	3	4	4
頭頂骨未骨化領域		a	2	0	0	0
		b	2	0	0	0
大泉門の泉門骨		a	0	1	0	0
		b	0	1	0	0
胸骨分節の癒合		a	3	3	2	3
		b	2	2	1	2
胸骨分節の癒合/変形		a	0	1	0	0
		b	0	1	0	0
胸骨分節の癒合/変形/ 派生		a	0	0	0	2
		b	0	0	0	2
胸骨分節の不完全骨化		a	2	0	1	3
	b	2	0	1	3	
前肢屈曲	a	2	0	0	0	
	b	2	0	0	0	

a : 変化のあった胎児数、b : 変化のあった胎児を有する腹数

Fisher の正確確率検定法 ↑↓ : p<0.05、↑↓# : p<0.01

Dunnett 検定 ↑↓\* : p<0.05、↑↓\*# : p<0.01

Fisher の正確確率検定法 (申請者実施) ↑↓# : p<0.05、↑↓# : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)にある。

表 1 結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg)		0	30	90	180			
胎児動物	骨格異常	検査数 (胎児数/腹)	93/16	115/17	118/18	104/18		
		異常胎児数	11(12%)	14(12%)	11(9%)	16(15%)		
		異常胎児を有する腹数	7(44%)	10(59%)	9(50%)	10(56%)		
		変異	腰椎弓の過剰骨化	a	1	0	0	0
				b	1	0	0	0
			矢状縫合の縫合骨、前頭域	a	0	1	0	1
				b	0	1	0	1
			矢状縫合の縫合骨、鼻前頭域	a	0	1	2	2
				b	0	1	2	2
		後肢帯の頭側位置異常	a	0	1	0	0	
	b		0	1	0	0		
	後肢帯の尾側位置異常	a	0	0	1	0		
		b	0	0	1	0		
	頭蓋から胸骨分節の過剰骨化	a	0	1	0	1		
		b	0	1	0	1		
	異常	頭頂骨縁の泉門骨/ 頭頂骨・前頭骨の部分癒合	a	0	1	0	0	
			b	0	1	0	0	
		頸椎弓・体癒合	a	2	0	0	0	
			b	1	0	0	0	
		頭骨異常 (脳ヘルニアを伴う)	a	0	1	0	0	
b			0	1	0	0		
複合奇形	a	0	0	0	2			
	b	0	0	0	2			
主な骨化遅延	左前肢第5指中節骨 不完全骨化	20(22%)	26(23%)	↑43(36%)	↑56(54%)			
	左前肢上腕骨 付加骨化	71	95	93	↓59			
	右前肢第5指中節骨 不完全骨化	21(23%)	25(22%)	↑43(36%)	↑54(52%)			
	右前肢上腕骨 付加骨化	69	91	95	↓50			
	左後肢大腿骨 付加骨化	58	66	65	↓36			
	右後肢大腿骨 付加骨化	60	66	63	↓34			
	右後肢脛骨 付加骨化	9	12	6	↓1			
軟骨異常	検査数 (胎児数/腹)	93/16	115/17	118/18	104/18			
	異常胎児数	1(1%)	1(1%)	0(0%)	3(3%)			
	異常胎児を有する腹数	1(6%)	1(6%)	0(0%)	3(17%)			
	変異	肋軟骨派生	a	0	0	0	1	
			b	0	0	0	1	
		肋軟骨分岐	a	1	1	0	0	
			b	1	1	0	0	
		肋軟骨癒合	a	0	0	0	2	
			b	0	0	0	2 <sup>c</sup>	
	頭部切断面の検査		投与に関連した変化なし					

a : 変化のあった胎児数、b : 変化のあった胎児を有する腹数

<sup>c</sup> 複合奇形を有する胎児の所見

Fisher の正確確率検定法 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

Dunnnett 検定 ↑↓\* : p<0.05、↑↑\* : p<0.01

Fisher の正確確率検定法 (申請者実施) ↑↓# : p<0.05、↑↑# : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

### 13) 変異原性

細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 T-5.1)

試験機関 : Huntingdon Life Science Ltd.

報告書作成年 : 2002 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA/pKM101 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検索した。

検体は DMSO に溶解し、試験 1 (プレート法) では、0 および 5~5000 µg/プレートの範囲の 8 用量で、試験 2 (プレインキュベーション法) では、0 および 50~5000 µg/プレートの範囲の 6 用量で試験を実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

2 回の試験において、検体は S9 mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高濃度 (5000 µg/プレート) において、いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたアジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレン、2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、ベンゾ(a)ピレン、2-アミノアントラセンは、すべての検定菌株に対して明らかに復帰変異コロニー数を増加させた。

以上の結果より、検体は、代謝活性化系を含む本試験条件下において復帰変異誘発性を有さないものと判断される。

試験 1

(表中の値は3反復の平均値)

薬 剤	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 <sup>uvrA</sup> / pKM101	TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	0.1 ml	-	153	119	18	39	17
検 体	5000	-	140	153	25	41	14
	1500	-	130	148	24	35	16
	500	-	152	143	26	33	7
	150	-	130	146	20	41	10
	50	-	154	143	21	34	4
	15	-	131	129	16	47	13
	5	-	141	116	16	38	11
陽性対照							
NaN <sub>3</sub>	0.5	-	NT	308	342	NT	NT
9AA	30	-	NT	NT	NT	NT	232
2NF	1	-	NT	NT	NT	3077	NT
AF-2	0.05	-	1552	NT	NT	NT	NT
溶媒対照 (DMSO)	0.1 ml	+	160	116	21	56	37
検 体	5000	+	132	166	22	55	32
	1500	+	146	153	17	43	23
	500	+	110	140	19	58	30
	150	+	124	141	14	57	17
	50	+	109	156	16	45	32
	15	+	115	145	8	46	30
	5	+	135	141	19	48	34
陽性対照							
BP	5	+	NT	467	NT	606	289
2AA	10	+	605	NT	NT	NT	NT
2AA	2	+	NT	NT	98	NT	NT

NT : 試験を行っていない

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム、 9AA : 9-アミノアクリジン、 2NF : 2-ニトロフルオレン、

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、 BP : ベンゾ(a)ピレン、

2AA : 2-アミノアントラセン

試験 2

(表中の値は3反復の平均値)

薬 剤	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 <i>uvrA</i> / pKM101	TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	0.1 ml	-	150	155	24	50	14
検 体	5000	-	85	139	16	48	10
	1500	-	118	140	22	52	14
	500	-	118	147	18	40	15
	150	-	90	148	21	58	15
	50	-	127	141	22	45	17
陽性対照							
NaN <sub>3</sub>	0.5	-	NT	620	525	NT	NT
9AA	30	-	NT	NT	NT	NT	660
2NF	1	-	NT	NT	NT	2798	NT
AF-2	0.05	-	1414	NT	NT	NT	NT
溶媒対照 (DMSO)	0.1 ml	+	202	165	25	55	30
検 体	5000	+	144	140	19	58	25
	1500	+	171	142	22	55	31
	500	+	191	143	20	51	26
	150	+	179	152	18	51	29
	50	+	188	153	20	43	24
陽性対照							
BP	5	+	NT	1031	NT	664	266
2AA	10	+	1028	NT	NT	NT	NT
2AA	2	+	NT	NT	99	NT	NT

NT: 試験を行っていない

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム、 9AA: 9-アミノアクリジン、 2NF: 2-ニトロフルオレン、

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、 BP: ベンゾ(a)ピレン、

2AA: 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験

(資料 T-5.2)

試験機関：Huntingdon Life Science Ltd.

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

検体純度： %

試験方法：マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y 3.7.2c) を用い、Aroclor1254 で誘導した雄ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下でチミジンキナーゼ遺伝子座の TK+/- から TK-/- への変異を指標とした前進性突然変異を検索した。溶媒にはジメチルスルホキシド (DMSO) を選択し、処理容量は 1% v/v とした。試験は 2 連制で 2 回行い、溶媒対照ならびに陽性対照を同時に試験した。

試験 1 では、S9 mix の存在下および非存在下で検体を 0 および 7.8~500 µg/mL の 8 用量で 3 時間処理した。検体処理後、新しい培地に交換し細胞を計数した。相対生存率を算出するため一部の細胞を 96 ウェルマイクロプレートに播種し、処理直後 (Day<sub>0</sub>) のコロニー形成率を測定した。残りの培養は突然変異頻度を算出するため突然変異発現期間として 48 時間培養し、トリフルオロチミジンの非存在下および存在下のプレートにそれぞれ播種して Day<sub>2</sub> のコロニー形成率および突然変異体コロニー形成率を測定した。Day<sub>0</sub> および Day<sub>2</sub> のコロニー形成率測定用には 1 培養あたり 1 枚 (溶媒対照は 2 枚) のプレートを用い最低 7 日間培養した。突然変異頻度測定用には 1 培養あたり 2 枚 (溶媒対照は 4 枚) のプレートを用い 10~14 日間培養した。

試験 2 では、S9 mix の非存在下で検体を 0 および 10~80 µg/mL の 9 用量で 24 時間連続処理し、S9 mix の存在下では検体を 0 および 7.8~600 µg/mL の 9 用量で 3 時間処理し、その後は実験 1 と同様の手順を用いた。

用量設定根拠：

結果：結果を次頁の表に示した。

2 回行った突然変異試験の結果、検体処理群では S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの処理時間、いずれの処理濃度においても突然変異頻度の有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照群として用いたメタンサルホン酸メチル (S9 mix 非存在下) およびメチルコラントレン (S9 mix 存在下) では、明らかな突然変異頻度の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において遺伝子突然変異誘発性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試験 1

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処理 時間 (h)	S9 mix の有無	コロニー 形成率 (Day <sub>0</sub> )	平均相 対生存 率(%)	コロニー 形成率 <sup>a</sup> (Day <sub>2</sub> )	平均相対 コロニー 形成率(%) (Day <sub>2</sub> )	コロニー 形成率 <sup>b</sup> ( $\times 10^{-6}$ )	突然変異 頻度 <sup>c</sup> ( $\times 10^{-6}$ )	平均突然 変異頻度 ( $\times 10^{-6}$ )
陰性対照 (DMSO)	0	3	-	1.23	100	0.92 0.84 0.87 0.92	100	79 67 91 94	86 79 105 102	93
検体	7.8	3	-	1.01 0.95	79	1.16 0.61	100	134 91	115 149	132
	15.6			0.84 1.01	73	0.87 0.73	90	104 110	120 152	136
	31.3			1.16 0.87	75	0.77 0.77	87	82 82	106 106	106
	62.5			0.95 0.82	50	1.01 1.01	114	110 120	109 119	114
	125			0.60 0.60	31	1.20 1.35	144	70 101	58 74	66
	250			0.45 0.41	21	1.08 1.16	126	82 91	76 79	77
	500			0.50 0.52	23	0.92 1.20	120	94 61	102 51	76
陽性対照 (MMS)	10	3	-	1.08 1.20	88	0.38 0.47	48	288 336	751 710	730**
陰性対照 (DMSO)	0	3	+	0.86	100	0.87 0.75 0.73 0.84	100	97 94 55 114	112 126 76 135	112
検体	7.8	3	+	0.77 0.82	84	0.52 0.82	84	82 94	158 116	137
	15.6			0.49 0.67	62	0.87 0.84	107	127 114	146 135	141
	31.3			0.63 0.50	56	0.95 0.65	100	101 101	106 155	131
	62.5			0.55 0.65	50	0.98 0.87	116	61 73	62 84	73
	125			0.53 0.45	37	0.92 1.01	121	67 58	73 57	65
	250			0.34 0.38	22	0.95 0.92	118	76 97	80 106	93
	500			0.29 0.37	22	0.73 0.71	90	58 76	80 107	93
陽性対照 (MC)	2.5	3	+	0.77 0.75	88	0.50 0.67	73	256 297	511 445	478**

a: 非選択培地中のコロニー形成率、 b: 選択培地中のコロニー形成率

c: 突然変異頻度 = b/a (選択培地中のコロニー形成率/非選択培地中のコロニー形成率)

MMS: メタンスルホン酸メチル、 MC: メチルコラントレン

有意差検定: \*\* p<0.01 (Robinsonらの検定法)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試験 2

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処理 時間 (h)	S9 mix の有無	コロニー 形成率 (Day <sub>0</sub> )	平均相 対生存 率(%)	コロニー 形成率* (Day <sub>2</sub> )	平均相 対 コロニー 形成率(% (Day <sub>2</sub> ))	コロニー 形成率 <sup>b</sup> ( $\times 10^{-6}$ )	突然変異 頻度 <sup>c</sup> ( $\times 10^{-6}$ )	平均突然 変異頻度 ( $\times 10^{-6}$ )
陰性対照 (DMSO)	0	24	-	0.99	100	1.01 0.84 1.08 0.98	100	274 207 331 269	271 246 306 275	274
検体	10	24	-	0.79	96	1.05	107	235	225	235
				1.16		1.05		256	245	
	20			0.79	71	0.84	95	203	241	254
				0.77		1.01		269	266	
	30			0.82	64	1.05	117	227	217	180
				0.75		1.25		180	144	
	40			0.77	44	0.89	83	195	218	277
				0.65		0.73		243	335	
50	0.61	31	1.01	93	176	174	249			
	0.46		0.82		265	325				
60	0.46	13	0.84	107	223	265	214			
	0.47		1.25		203	162				
70	0.08	2	-	-	-	-	-			
	0.11		-		-	-				
80	0.00	0	-	-	-	-	-			
	0.00		-		-	-				
陽性対照 (MMS)	5	24	-	0.53 0.55	55	0.87 0.65	77	1656 1530	1911 2359	2135**
陰性対照 (DMSO)	0	3	+	0.92	100	0.89 0.84 0.71 0.95	100	215 176 195 191	240 209 276 201	232
検体	7.8	3	+	0.75	82	0.60	101	110	185	170
				0.79		1.12		172	154	
	15.6			0.65	59	1.08	135	187	173	157
				0.52		1.20		169	140	
	31.3			0.52	50	1.08	113	235	217	218
				0.60		0.84		184	218	
	62.5			0.55	44	0.87	107	191	221	199
				0.69		0.95		169	178	
125	0.36	26	1.08	126	199	184	174			
	0.47		1.05		172	165				
250	0.25	13	1.20	127	195	162	141			
	0.30		0.95		114	120				
500	0.19	8	0.18	26	76	421	355			
	0.20		0.26		76	288				
600	0.12	6	0.11	13	41	383	333			
	0.19		0.11		32	283				
陽性対照 (MC)	2.5	3	+	0.55 0.58	53	0.69 0.61	77	616 599	897 976	937**

a: 非選択培地中のコロニー形成率、 b: 選択培地中のコロニー形成率

([申請者注]: S9 非存在下の 70、80 $\mu\text{g/mL}$ 群では細胞毒性のため Day<sub>0</sub> and/or Day<sub>2</sub> のコロニー形成は認められなかった。)

c: 突然変異頻度 = b/a (選択培地中のコロニー形成率 / 非選択培地中のコロニー形成率)

MMS: メタンスルホン酸メチル、 MC: メチルコラントレン

有意差検定: \*\* p<0.01 (Robinson らの検定法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 T-5.3)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 2003 年 [GLP 対応]

検体純度 :     %

試験方法 : 健常男性の血液から分離したリンパ球を用い、代謝活性化および非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。試験は 2 回行い、それぞれ 2 連制とした。

試験 1 では、S9 mix の存在下および非存在下で検体を 3 時間処理し、新鮮培地に交換してさらに 16 時間培養した。試験 2 では、S9 mix の非存在下で検体を 19 時間連続処理した。S9 mix の存在下は試験 1 と同様の方法を用いた。いずれも観察は 1 濃度あたり 200 個 (陽性対照は 100 個) の分裂中期像について行った。

用量設定根拠 :

結 果 : 結果を次頁の表に示した。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの用量においても染色体構造異常を示す分裂中期細胞の出現頻度に有意な増加を誘発しなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (S9 mix 非存在下) およびシクロホスファミド (S9 mix 存在下) は染色体構造異常を示す分裂中期細胞数の出現頻度に明らかな増加を誘発した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下においてヒトリンパ球に対し染色体異常誘発性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試験 1

処 理 時 間 (h)	S9 mix の 有 無	濃 度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	観 察 細 胞 数	染色体異常を有する細胞数						異常を有する細胞数				相 対 分 裂 指 数 (%)	
				染色分体型		染色体型		そ の 他	ギャップ		ギャップを 除く場合		ギャップを 含める場合		
				切 断	交 換	切 断	交 換		染 色 分 体 型	染 色 体 型	計	平 均 (%)	計		平 均 (%)
3	-	0 (DMSO)	100 100	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0.5	1 0	0.5	100
		40	100 100	0 3	0 0	0 1	0 0	0 0	0 1	0 0	0 4	2.0	0 4	2.0	81
		100	100 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0	0 0	0.0	1 0	0.5	59
		120	100 100	1 2	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1	1 0	1 2	1.5	3 3	3.0	38
		0.2 (MMC)	50 50	10 9	2 3	2 2	0 0	0 0	0 0	0 0	11 11	22.0 ***	11 11	22.0 ***	-
3	+	0 (DMSO)	100 100	0 0	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0.5	1 0	0.5	100
		39.06	100 100	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0	1 0	0.5	2 0	1.0	109
		78.13	100 100	2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0	2 0	1.0	3 0	1.5	97
		156.25	100 100	2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0	2 0	1.0	3 0	1.5	52
		10 (CP)	50 50	14 9	1 0	10 7	0 0	1 0	3 3	1 0	17 12	29.0 ***	18 14	32.0 ***	-

DMSO : ジメチルスルホキシド (溶媒対照)

MMC : マイトマイシン C、CP : シクロホスファミド (陽性対照)

有意差検定 : \*\*\* :  $p < 0.001$  (Fisher の正確確率検定)

[申請者注] :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試験 2

処 理 時 間 (h)	S9 mix の 有 無	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	観 察 細 胞 数	染色体異常を有する細胞数						異常を有する細胞数				相対 分裂 指数 (%)	
				染色体分体型		染色体型		そ の 他	ギャップ		ギャップを 除く場合		ギャップを 含める場合		
				切断	交換	切断	交換		染色 分体型	染色 体型	計	平均 (%)	計		平均 (%)
19	-	0 (DMSO)	100	1	0	0	0	0	3	0	1	2.0	4	3.5	100
			100	3	0	0	0	0	0	0	3		3		
		20	100	2	0	1	0	0	1	0	3	2.0	4	4.0	80
			100	1	0	0	0	0	3	0	1		4		
		40	100	4	0	2	0	0	0	0	5	4.0	5	6.0	59
100	2		0	1	0	0	4	1	3	7					
80	100	3	0	0	0	0	1	0	3	2.0	3	2.5	48		
	100	1	0	0	0	0	2	0	1		2				
0.1 (MMC)	50	8	1	4	0	1	4	3	9	19.0	13	26.0	-		
	50	8	0	3	0	0	2	1	10	***	13	***			
3	+	0 (DMSO)	100	1	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	1.5	100
			100	0	0	0	0	0	2	0	0		2		
		125	100	0	0	0	0	0	1	0	0	0.5	1	1.5	80
			100	1	0	0	0	0	1	0	1		2		
		150	100	1	0	0	0	0	2	0	1	1.5	3	3.0	90
100	1		0	1	0	0	1	0	2	3					
200	100	2	0	2	0	0	1	0	3	1.5	4	2.0	38		
	100	0	0	0	0	0	0	0	0		0				
10 (CP)	50	18	3	1	0	0	2	1	12	25.0	14	31.0	-		
	50	18	0	2	0	0	5	0	13	***	17	***			

DMSO : ジメチルスルホキシド (溶媒対照)

MMC : マイトマイシン C、CP : シクロホスファミド (陽性対照)

有意差検定 : \*\*\* :  $p < 0.001$  (Fisher の正確確率検定)

[申請者注]:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

マウスを用いた小核試験

(資料 T-5.4)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 2003 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : CD-1 系マウス (雄 28.9~37.0 g)

1 群雄 7 匹 (陽性対照群のみ雄 5 匹)

試験方法 : 検体を 1%メチルセルロース液に懸濁し、0、500、1000 および 2000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。陰性対照群には 1%メチルセルロース液を、陽性対照群はマイトマイシン C を 12 mg/kg の用量で、それぞれ単回経口投与した。

投与 24 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取して塗沫標本作製し、メタノールで固定後ギムザ染色した。最高用量群および陰性対照群については投与 48 時間後にも同様に骨髄塗沫標本作製した。

各標本について細胞毒性を調べるために 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球 (PCE) の割合を算出した後、引き続き多染性赤血球 2000 個を観察し、小核を有する多染性赤血球の数を計数した。

用量設定根拠 :

結果 : 骨髄標本の観察結果を表に示した。

検体投与群では、いずれの用量、採取時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。また、いずれの用量、採取時間においても多染性赤血球の割合に有意な減少は認められなかった。

一方、陽性対照物質であるマイトマイシン C を投与した陽性対照群では小核を有する多染性赤血球の頻度に明らかな増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

観察結果

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE % (平均±SD)#	PCE/(PCE+NCE) % (平均値±SD)#
24 時間	陰性対照 (1%メチルセルロース)	20 (ml/kg)	雄	7	0.3±0.5	40.3± 5.7
	検体	500		7	0.3±0.5	44.4± 3.0
		1000	雄	7	0.6±0.8	44.0± 2.6
		2000		7	0.6±0.5	44.4± 2.9
	陽性対照 (マイトマイシン C)	12	雄	5	47.8±17.0**	42.4± 2.9
48 時間	陰性対照	20 (ml/kg)	雄	7	0.9±0.9	44.1± 3.7
	検体	2000	雄	7	0.4±0.8	45.1± 1.2

PCE : 多染性赤血球、 NCE : 正染性赤血球

MNPCE : 多染性赤血球 2000 個のうち小核を有する多染性赤血球の割合 (%)

並び替え検定 (片側)、 \*\* ; p<0.01 で有意

# (平均±SD) : 申請者が計算

以上の結果より、本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

#### 14) 生体機能に及ぼす影響試験

メタミホップにおける生体機能に及ぼす影響に関する試験

##### ①ラットの Irwin 変法による一般症状への影響

(資料 T-6.1)

試験機関 : RCC Ltd

報告書作成年 : 2006 年 [GLP 対応]

検体純度 :     %

供試動物 : 雄ラット、HanRcc:WIST(SPF)系、8 週齢、体重 : 199-240g (絶食時)、1 群 6 匹

投与方法 : 検体をコーン油に溶解または懸濁させ、0、100、300 および 1000mg/kg を経口投与した。投与 0.5、1、2 および 4 時間後に Irwin の方法の変法により一般行動を観察した。

試験結果 : 用量相関性や溶媒群との間に差の見られない若干の変化は認められたが、被験物質による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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

②麻酔ラットの循環器系および呼吸系に及ぼす作用

(資料 T-6.2)

試験機関 : RCC Ltd

報告書作成年 : 2006 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : 雄ラット、HanRcc:WIST(SPF)系、8 週齢、体重 : 232-284g (絶食時)、1 群 4 匹

測定方法 : ウレタン腹腔内投与により麻酔し、左総頸動脈よりカテーテルを挿入し、圧トランス  
ジューサーに接続した。同時に第二誘導により心電図を記録した。

呼吸測定用に呼吸測定のために胸部にニューモタコグラフを装着した。

検体をコーン油に溶解または懸濁させ、0、100、300 および 1000mg/kg を十二指腸内  
に投与した。各パラメータは投与前 10 分間、投与後 10、30、45、60、75、90、105 お  
よび 120 分に測定した。

統計処理 : Dunnett の一元配置多重 t-test で検定した。

試験結果 : 試験結果の概要を表 1 に示す。

収縮期、弛緩期、平均血圧および心電図 (p 波、P-Q 間隔、QRS 間隔、Q-T 間隔なら  
びに QTcV) に対して被験物質による作用は認められなかった。

呼吸に対しても呼吸数、分時換気量および一回換気量に対する明らかな作用は認めら  
れなかった。

以上、本物質の生体機能に及ぼす試験として、ラットに 100、300 および 1000 mg/kg を投与し、  
呼吸・循環器系に対する作用ならびに一般症状に対する作用を評価したが被験物質による作用は  
認められなかった。

従って、本剤の生体機能に対する単回経口投与による無影響量は 1000mg/kg 以上と考えられる。

本試験結果から本検体によって急性中毒が発現する可能性は低いものと考えられる。



表1 呼吸、循環器系に対する作用の結果概要

検査項目	収縮期血圧 (mmHg)			弛緩期血圧 (mmHg)			平均血圧 (mmHg)			心拍数 (bpm)			P波振幅 (mV)			P波持続時間 (ms)		
	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120
検体/時間 (分)	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120
0mg/kg	122	116	117	85	77	80	98	90	92	407	374	358	0.16	0.14	0.16	19	17	20
100 mg/kg	110	109	110	83	81	77	92	90	88	451	419	410	0.18	0.18	0.17	19	20	20
300 mg/kg	112	107	111	84	76	75	94	86	87	414	396	380	0.16	0.17	0.17	18	20	20
1000 mg/kg	115	109	108	84	70	74	94	83	85	398	354	358	0.16	0.17	0.17	19	20	21

検査項目	P-Q 間隔 (ms)			QRS 間隔 (ms)			Q-T 間隔 (ms)			QTcV (ms)			呼吸数 (1分間当たりの呼吸数) (brpm)			一回換気量 (mL)			分時換気量* (L/min)		
	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120
検体/時間 (分)	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120	10	60	120
0mg/kg	47	49	51	23	23	24	49	50	51	123	122	123	115	115	105	1.94	1.74	1.81	0.22	0.20	0.19
100 mg/kg	44	48	48	24	24	24	52	52	52	127	126	126	115	113	122	2.02	1.89	1.88	0.23	0.21	0.22
300 mg/kg	45	49	49	24	24	25	52	52	53	127	125	127	100	92	90	1.95	1.94	1.89	0.20	0.18	0.17
1000 mg/kg	47	50	53	24	25	26	51	54	56	125	126	128	99	100	85	1.94	1.89	1.84	0.19	0.19	0.16

\*: 分時換気量 (L/min) は、1分間の呼吸量であり下記計算式により算出される。

$$\text{分時換気量 (L/min)} = \text{呼吸数 (brpm ; 1分間当たり呼吸数)} \times \text{一回換気量 (mL)} \times 1/1000$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

「生体機能への影響に関する試験」の総括表

試験項目		動物	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果概要
中枢神経	一般状態 [Irwin 法]	ラット	経口 (コーン油)	0、100、 300、1000	雄 6	>1000	>1000	影響なし
呼吸器系	呼吸数、 一回換気量、 分時換気量	ラット (麻酔下)	十二指 腸内 (コーン油)	0、100、 300、1000	雄 4	>1000	>1000	影響なし
循環器系	血圧、 心拍数 心電図波形							影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

## 2.製剤毒性

### 1) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 TF-2.1)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2008年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 10%乳剤 ( )  
組成：メタミホップ原体 ; 10%  
有機溶剤、界面活性剤等 ; 90%

供試動物：CrI:CD(SD)系ラット雌ラット、9 週齢、開始時体重；216～229 g、  
1 群雌 3 匹 (2 反復)

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：一晩 (17～18 時間) の絶食後、本製剤 2000 mg/kg の用量をディスポーザブル  
胃ゾンデおよびディスポーザブルシリンジを用いて胃内に 1 回強制経口投与  
した。

試験項目：中毒症状および生死を投与直前、投与後 1、2 および 4 時間、投与の翌日以降  
は 1 日 2 回観察を行い 14 日まで観察を続けた。

体重は投与直前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に測定した。

試験終了時に全ての供試動物をエーテル麻酔下で安楽死させ、肉眼的病理検査  
を実施した。

結果：

投与方法	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	発現 投与後 1 日 消失 投与後 3 日
毒性兆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

死亡例は認められなかった。検体投与に対する反応として、外尿道口周囲 (2 例、1 例) および口周囲 (1 例) の被毛汚れが認められたが、投与後 3 日には回復していた。投与後 1 日に体重減少 (3 例、3 例) が認められたが、投与後 3 日以降は体重増加 (3 例、3 例) が認められた。肉眼的病理検査では、前胃粘膜の限局性肥厚 (2 例、1 例) が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 TF-2.2)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2008年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 10%乳剤 ( )

組成：メタミホップ原体 ; 10%  
有機溶剤、界面活性剤等 ; 90%

供試動物：CrI:CD(SD)系ラット、8週齢、開始時体重：雄 250～300 g、雌 206～226 g  
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：本製剤 2000mg/kg の用量を各個体の投与日体重に基づいて算出した検体をリント布 (4×5cm) 全体にできるだけ薄く均一になるように塗布し、肩甲骨部に24時間塗布した。リント布除去後、適用部位を清拭した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時に全ての供試動物をエーテル麻酔下で安楽死させ、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄：2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	発現 投与後1日 消失 投与後14日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：2000

死亡例は認められなかった。検体投与に対する反応として、投与群の雌雄全例(各5例)で、投与後1日から投与部位(背部)に紅斑がみられ、投与後2日以降紅斑の部位に痂皮(散在性)が認められた。この痂皮は、多くの例では投与後14日までに脱落したが、雌1例では投与後14日にも認められた。体重および肉眼的病理検査に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及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

## 2) 皮膚および眼に関する刺激性

### ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 TF-2.3)

試験機関 : 化合物安全性研究所

報告書作成年 : 2008年 [GLP 対応]

検体純度 : メタミホップ 10%乳剤 ( )

組成 : メタミホップ原体 ; 10%

有機溶剤、界面活性剤等 ; 90%

供試動物 : 日本白色種ウサギ(Kbs:JW、ヘルシー)、19~20 週齢、開始時体重;3.69~3.80 kg、  
一群雄 3 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 動物受入日に背部を剪毛および剃毛した。試験開始前日に背部に育毛がみられなかったため、剪毛および剃毛は行わず、動物の背部の皮膚 (2.5cm 四方) に検体 0.5mL をリント布に塗布し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、リント布除去後、適用部位は微温湯を浸した脱脂綿で清拭した。対照部位には 0.5mL 精製水を投与した。

試験項目 : : 暴露終了後 1、24、48 および 72 時間、4、5、7、10 および 14 日後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫等) の有無を観察し、農薬の毒性試験指針 (12 農産第 8147 号、2-1-4、2000 年) に従って採点・評価した。  
一般状態は、投与日からパッチ除去後 14 日まで 1 日 1 回観察した。  
体重は、投与日およびパッチ除去後 3、4、5、7、10 および 14 日に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

結 果： 下表に各動物の皮膚刺激性の評価点を示す。

動物 番号	項目	最高 評点	暴 露 後 時 間								
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日	7 日	10 日	14 日
101	紅斑・痂皮	4	2	2	3	4	4	4	1	1	0
	浮腫	4	1	2	1	1	1	1	0	0	0
102	紅斑・痂皮	4	2	2	3	3	3	4	4	1	1
	浮腫	4	1	2	1	1	1	1	0	0	0
1033	紅斑・痂皮	4	2	2	3	4	4	4	4	2	2
	浮腫	4	1	2	1	2	2	1	1	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	6	6	9	11	11	12	9	4	3
	浮腫	12	3	6	3	4	4	3	1	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	2	2	3	3.7	3.7	4	3	1.3	1
	浮腫	4	1	2	1	1.3	1.3	1	0.3	0	0

全例(3匹)でパッチ除去後1時間に「非常に軽度の浮腫(評点1)」を伴う「はっきりした紅斑(評点2)」が認められ、パッチ除去後5日までに「非常に軽度の浮腫(評点1)」から「軽度の浮腫(評点2)」を伴う「はっきりした紅斑(評点2)」から「重度の紅斑(深紅色)又は痂皮形成(紅斑の採点不能)まで(評点4)」が認められた。これらの変化は、パッチ除去後7日以降、漸次回復傾向がみられ、1例(動物番号101)の変化は、観察終了日である14日に消失したが、2例(動物番号102、103)で「非常に軽度の紅斑(評点1)」あるいは「はっきりした紅斑(評点2)」が認められた。皮膚一次刺激指数は3.7であり、皮膚一次刺激性評価基準(AFNOR、1982年)の刺激性区分では「中等度刺激物」と判断された。一般状態および体重に特記すべき変化はみられなかった。

本剤は、ウサギの皮膚に対して刺激性を有するものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 TF-2.4)

試験機関 : (財) 食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年 : 2008 年 [GLP 対応]

検体純度 : メタミホップ 10%乳剤 ( )

組成 : メタミホップ原体 ; 10%

有機溶剤、界面活性剤等 ; 90%

供試動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ (Kbl:NZW 系)、11 週齢、体重 ; 2.14 ~ 2.56 kg、1 群雌 3 匹、非洗眼群 ; 3 匹、洗眼群 ; 3 匹

観察期間 : 9 日間

投与方法 : 検体を 0.1 mL を右眼の結膜嚢内に投与した。  
洗眼群は、検体投与 30 秒後に生理食塩水で 30 秒間洗眼した。

試験項目 : 投与後 1、24、48 および 72 時間後、さらに 6、7、8、9 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法の判定基準に従い評価し、その採点結果をもとに、GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) のクラス分類を行った。

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 評点	適 用 後 時 間									
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	6 日	7 日	8 日	9 日		
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	1	0	0	0	0	-	-	-
			面積	4	0	3	0	0	0	0	-	-	-
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	-	-	-
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	-	-	-	
			浮腫	4	2	1	1	1	0	-	-	-	
		動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0	0	0
	面積			4	0	2	2	1	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜		発赤	3	2	2	2	2	1	1	1	0	
			浮腫	4	2	1	1	1	1	0	0	0	
	動物 番号 3		角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	-	-	-
		面積		4	0	4	2	2	0	-	-	-	
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	-	-	-	
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	-	-	-	
			浮腫	4	2	1	1	1	0	-	-	-	
		合計			51	12	21	15	12	2	1	1	0
	平均			17	4	7	5	4	0.7	0.3	0.3	0	
	洗眼群 (3匹 平均)	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	-	-	-	-		
合計			17	2	1	0	0	-	-	-	-		

-.: 回復したため観察せず

非洗眼群における角膜混濁、結膜浮腫および結膜発赤の程度および発生頻度ともに、検体投与1または24時間後にほぼ最大となったが、その後、これらの眼刺激性反応は徐々に消失し、角膜混濁は6日後、結膜浮腫は7日後、結膜発赤は9日後までに完全に消失した。

洗眼群における結膜発赤および浮腫の程度は、非洗眼群と比較して軽く、これらの反応の消失も非洗眼群と比較して早かった。さらに洗眼群では角膜混濁が認められなかったことを考え合わせると、洗眼効果があったと判断された。

以上の結果から、本剤は、ウサギの眼に対して軽度の刺激性 (GHS 区分 2B) があるものの、腐食性はないと判断された。また、被験物質の眼刺激性は、洗眼で軽減することが示された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

### 3) 皮膚感作性

モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 TF-2.5)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2008年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 10%乳剤 ( )

組成：メタミホップ原体 ; 10%

有機溶剤、界面活性剤等 ; 90%

供試動物：モルモット (Std:Hartley、クリーン)、感作開始時週齢：5 週齢、  
感作開始時体重範囲 335 ~ 413 g、雌 40 匹 (陰性対照群 10 匹、検体感作群 20 匹、  
陽性対照群 10 匹)

観察期間：惹起後 2 日間観察 48 時間

試験操作：Buehler 法に準じて試験した。

投与量設定根拠；予備試験では 10%乳剤の 50 v/v%、25 v/v%および 12.5 v/v%(媒体：日本薬局方精製水)希釈では、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。100%では、パッチ除去後 24 および 48 時間で「散在性又は斑状の紅斑(評点 1)」が全例に認められた。

これらの結果から、本試験の感作誘導は、軽度から中等度の皮膚刺激性を示す最高濃度の 100%とし、惹起においては、皮膚一次刺激性を生じない最高濃度である 50v/v%とした。

感作；左側腹部(約 6×6cm)を剪毛・剃毛し、検体の 100%液 0.2mL を 2.4×2.4cm のリント布に塗布し、6 時間閉塞貼付した。これらの操作を 7 日間隔で計 3 回行った。

陽性対照群には、DNCB(2, 4 - ジニトロクロロベンゼン)の 0.5%液 0.2mL を 2.4×2.4cm のリント布に含ませ、6 時間閉塞貼付した。これらの操作を 7 日間隔で計 3 回行った。

惹起；最終感作の 14 日後に右側腹部を剪毛・剃毛し、検体の 50v/v%液 0.2mL を、陽性対照には DNCB の 0.1%液 0.2mL を 2.4×2.4cm のリント布に塗布し、6 時間閉塞貼付した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

試験項目 : 惹起 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。以下の基準(農水省ガイドライン)に従って採点し陽性率を判定した。

皮膚反応の判定基準

肉眼的に変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性の紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

一般状態は全例について 1 日 1 回観察した。体重測定は、全例について感作期間の各誘導日、最終感作の 7 日後、惹起日および皮膚観察終了日に測定した。

結果 :

群	群		供使動物数	皮膚反応動物数								陽性率			
				24 時間後				48 時間後							
	感作	惹起		皮膚反応評点				平均評点	皮膚反応評点				平均評点		
				0	1	2	3		0	1	2	3			
		24 時間	48 時間												
陰性対照	精製水	50%検体	10	10	0	0	0	0.0	10	0	0	0	0.0	0	0
検体感作	100%検体	50%検体	20	20	0	0	0	0.0	20	0	0	0	0.0	0	0
陽性対照*	0.5% DNCB	0.1% DNCB	10	0	4	6	0	1.6	0	8	2	0	1.2	100	100

\*陽性対照群 DNCB : 2, 4-ジニトロクロロベンゼン

精製水で感作誘導し、50%検体で惹起した陰性対照群では、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

100%検体で感作誘導し、50%検体で惹起した感作群では、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。平均皮膚反応評点は0、陽性率は0%であった。

一方、0.5% DNCB で感作誘導し、0.1% DNCB で惹起した陽性対照群では平均評点 1.6 および 1.2、陽性率 100%の皮膚感作性が認められ、本試験方法は、皮膚感作性を有する物質に対して適切な方法であることが確認された。

一般状態及び体重に特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤は本試験条件下で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及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

#### 4) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 TF-2.6)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 0.9% 1kg 粒剤  
組成：メタミホップ原体 ; 0.9%  
        鉍物質微粉等 ; 99.1%

供試動物：CrI:CD(SD)系ラット、9 週齢、開始時体重；雌 184~191g、  
1 群雌 3 匹 (2 反復)

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：一晩 (17~18 時間) の絶食後、本製剤 2000mg/kg の用量をディスポーザブル胃ゾン  
デおよびディスポーザブルシリンジを用いて胃内に 1 回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を投与前、投与直後、投与 1、2 および 4 時間後、投与の翌日か  
ら 13 日までは 1 日 2 回、投与 14 日は 1 回 (午前中) 観察を行った。  
体重は投与直前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に測定した。  
試験終了時に全ての供試動物をエーテル麻酔下で安楽死させ、肉眼的病理学検査を  
実施した。

結 果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	異常なし
毒性兆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

2000mg/kg の経口投与後に検体投与に関連した異常は一般状態、体重推移および剖検所見のい  
ずれにも認められなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 TF-2.7)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 0.9% 1kg 粒剤  
組成：メタミホップ原体 ; 0.9%  
          鉱物質微粉等 ; 99.1%

供試動物：Cri:CD(SD)系ラット、8 週齢、開始時体重：雄 278~295g、雌 210~231g、  
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：本製剤 2000mg の用量を各個体の投与日体重に基づいて算出した検体をリント布 (4×5cm) に塗布した検体または媒体を、剪毛した肩甲骨部に貼付し、ポリエチレンフィルムで覆った後に粘着テープで被覆固定した。貼付後約 24 時間に粘着テープ、リント布等を除去し、背部皮膚に残存する検体または媒体を精製水を用いて清拭した。

試験項目：中毒症状および生死を投与直後から投与 1 時間、投与後 2 および 4 時間後、投与の翌日から 13 日までは 1 日 2 回、投与 14 日は 1 回 (午前中) 観察を行った。  
体重は投与直前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に測定した。  
試験終了時に全ての供試動物をエーテル麻酔下で安楽死させ、肉眼的病理学検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	雌雄：2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌：>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 日から発現 観察期間 (投与後 14 日) で消失せず
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄：2000

死亡例は認められなかった。検体投与に対する反応として、2000mg/kg 投与群では、雄 3 例および雌 2 例で、投与後 1 日に投与部位 (背部) の紅斑が認められ、雄は投与後 5 日までに、雌は投与後 3 日までにすべて消失したが、同部位における痂皮の形成および脱落、痂皮の脱落后に外傷等が散見された。剖検所見では、雌雄各 1 例に投与部位 (背部) の外傷、雄 1 例に投与部位 (背部) の痂皮形成が認められた。しかし、全身性の毒性徴候や体重推移など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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

5) 皮膚および眼に関する刺激性

ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 TF-2.8)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 0.9% 1kg 粒剤  
組成：メタミホップ原体 ; 0.9%  
        鉱物質微粉等 ; 99.1%

供試動物：日本白色種ウサギ(Kbs:JW、ヘルシー)、20 週齢、開始時体重 ; 3.46~3.75kg、  
1 群雄 3 匹

観察期間：3 日間

投与方法：投与前日に背部被毛を剪毛、剃毛した。検体 0.5g をリント布 (1inch 四方) にのせ、  
4 時間閉塞貼付した。投与 4 時間後にリント布を取り除き、微温湯で湿らせた脱脂綿  
で投与部位を清拭した。対照部位には 0.5mL 精製水を投与した。

試験項目：パッチ除去後 1、24、48 および 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮  
腫等) の有無を観察した。

結果：下表に各動物の皮膚刺激性の評価点を示す。

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
101	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
102	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
103	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	3	0	0	0
	浮腫	12	3	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

検体をウサギの皮膚に一回投与したところ、パッチ除去後 1 時間で「非常に軽度の浮腫 (評点 1)」を伴う「非常に軽度の紅斑 (評点 1)」が全例 (3 匹) に認められたが、パッチ除去後 24 時間以降では、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

いずれの動物にも一般状態に異常は認められなかった。

体重においても顕著な減少等の変化は認められなかった。

以上の結果より、メタミホップ 0.9% 1kg 粒剤はウサギの皮膚に対し、ごく軽度の刺激性を有するが、その反応は速やかに回復する変化であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 TF-2.9)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 0.9% 1kg 粒剤

組成：メタミホップ原体 ; 0.9%

鉱物質微粉等 ; 99.1%

供試動物：日本白色種ウサギ(Kbs:JW、ヘルシー)、8週齢、開始時体重；1.90～2.22kg、  
1群雄3匹、非洗眼群；3匹、洗眼群；3匹

観察期間：4日間

投与方法：検体 0.1 g を左眼結膜嚢に投与した。3匹は投与 30 秒後に微温湯 60mL を用いて 30 秒間洗眼し、残り 3 匹については洗眼しなかった。

試験項目：投与後 1、24、48、72 および 96 時間まで肉眼及びスリットランプを用いて観察し、  
Draize 法の眼刺激性試験の局所反応の判定基準で評価した。  
刺激性の評価は Kay and Calandra の眼粘膜刺激性分類法で区分した。

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。

項目			最高 採点※	適 用 後 時 間					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	
非洗眼群	動物 番号 101	角膜 混濁	程度	4	1	0	0	0	0
			面積	4	1	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	1	1	0
			浮腫	4	3	1	1	0	0
			分泌物	3	3	2	0	0	0
	動物 番号 102	角膜 混濁	程度	4	1	1	0	0	0
			面積	4	2	1	0	0	0
		虹彩		2	0	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0
			浮腫	4	3	2	1	0	0
			分泌物	3	3	2	0	0	0
	動物 番号 103	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0
			面積	4	0	1	1	1	0
		虹彩		2	1	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0
			浮腫	4	2	2	1	1	0
			分泌物	3	2	3	1	0	0
合計※※			330	64	54	28	13	0	
平均※※			110.0	21.3	18.0	9.3	4.3	0.0	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0.3	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.7	1	1	0	0	
		浮腫	4	2	1	0.3	0	0	
		分泌物	3	2	0	0	0	0	
合計※※			110.0	13.0	4.0	2.7	0.0	0.0	

※判定基準の最高点

※※ Draize の基準の評価点 (合計最高 330 点, 平均最高 110 点)

非洗眼群では投与後 24 時間までに角膜の混濁、結膜の発赤、結膜の浮腫および眼脂分泌が全例 (3 匹) に認められ、うち 2 例には虹彩の充血等が認められた。これらの変化は漸次回復し、いずれも投与後 96 時間までに消失した。

非洗眼群における Draize 法判定基準の MTS (平均評価点) の MMTS (最高値) は、投与後 1 時間の 21.3 で、刺激性の程度は、Kay and Calandra の眼粘膜刺激性分類法では「軽度の刺激性あり」と判定された。

一方、洗眼群においては、投与後 1 時間に結膜の発赤、結膜の浮腫および眼脂分泌が全例 (3 例) に認められ、うち 1 例には虹彩の充血等が認められた。これらの変化は漸次回復し、いずれも投与後 72 時間までに消失した。

洗眼群における Draize 法判定基準の MTS (平均評価点) の MMTS (最高値) は、投与後 1 時間



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

の13.0で、刺激性の程度は、Kay and Calandraの眼粘膜刺激性分類法では「軽度の刺激性あり」と判定された。

以上のことから、本試験条件下においてメタミホップ0.9% 1kg粒剤はウサギの眼に対してごく軽度の刺激性を有するが、その変化は洗眼によって軽減するものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

## 6) 皮膚感作性

モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 TF-2.10)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 0.9% 1kg 粒剤  
組成：メタミホップ原体 ; 0.9%  
          鉍物質微粉等 ; 99.1%

供試動物：モルモット (Std: Hartley、クリーン)、6 週齢、  
感作開始時体重 ; 321~371g、雌 40 匹 (陰性対照群 10 匹、検体感作群 20 匹、  
陽性対照群 10 匹)

観察期間：惹起後 24 時間及び 48 時間後観察

試験操作：Buehler Test 法

投与量設定根拠；予備試験において 50w/v%、30w/v%、10w/v%及び 5w/v%の検体を 6 時間閉塞貼付し、パッチ除去後 24 および 48 時間後の観察を行った。その結果、50%および 30%で「散在性又は斑状の紅斑 (評点 1)」の皮膚反応が閉塞パッチ除去後 48 時間に全例に認められた。10%および 5%ではいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。これらの結果から本試験の誘導は、軽度から中等度の皮膚刺激性を示す最高濃度の 50w/v%とし、惹起においては、皮膚一次刺激性を生じない最高濃度である 10%w/v%とした。

感作；左側腹部を (約 6×6 cm) を剪毛・剃毛し、50%検体 0.2mL を 2.4×2.4cm のリント布に塗布し、サージカルテープで被覆、固定して 6 時間閉塞パッチした。上記の操作を感作開始日、7 日後及び 14 日後の 3 回行った。

惹起；最終感作の 14 日後に右側腹部を剪毛・剃毛し、10%検体 0.2mL を、陽性対照には DNCB の 0.1%液 0.2mL を 2.4×2.4cm のリント布に塗布し、サージカルテープで被覆、固定して 6 時間閉塞パッチした。

試験項目：感作性を惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に紅斑及び浮腫の形成について観察し、皮膚反応の判定基準に従って判定した。

結 果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物						陽性率 (%)					
				24 時間後			48 時間後								
感作	惹起			皮膚反応評点				平均		24 時間	48 時間				
				0	1	2	3	評点	評点						
陰性対照	精製水	10% 検体	10	20	0	0	0	0	0	0	0	0			
検体感作	50%検体	10%検体	20	10	10	0	0	0.5	3	15	2	0	1.0	50	85
陽性対照*	0.5% DNCB	0.1% DNCB	10	0	3	7	0	1.7	0	6	4	0	1.4	100	100

\*陽性対照群 DNCB : 2,4-ジニトロクロロベンゼン

精製水で感作誘導し、10%のメタミホップ 0.9%粒剤で惹起した陰性対照群では、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

50%のメタミホップ 0.9%粒剤で感作誘導し、10%のメタミホップ 0.9%粒剤で惹起した検体感作群では平均評価点 0.5 および 1.0、陽性率 50%および 85%の皮膚感作性が認められた。

0.5%DNCB で感作誘導し、0.1%DNCB で惹起した陽性対照群では、平均評価点 1.7 および 1.4、陽性率 100%の皮膚感作性が認められ、本試験方法は、皮膚感作性を有する物質に対して適切な方法であることが確認された。

以上のことより、本試験条件下においてメタミホップ 0.9%粒剤は、モルモットの皮膚に対して、皮膚感作性を有するものと判断された。

## 7) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 TF-2.11)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 3.3% 乳剤

組成：メタミホップ原体 ; 3.3%  
有機溶剤、界面活性剤等 ; 96.7%

供試動物：CrI:CD(SD)系ラット、9週齢、開始時体重；雌 186～194g、  
1群雌 3匹 (2反復)

観察期間：14日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：一晩 (17～18時間) の絶食後、本製剤 2000mg/kg の用量をディスポーザブル胃ゾンデおよびディスポーザブルシリンジを用いて胃内に1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を投与前、投与直後、投与1、2、6時間後、投与の翌日から13日までは1日2回、投与14日は1回 (午前中) 観察を行った。  
体重は投与直前、投与後1、3、5、7、10および14日に測定した。  
試験終了時に全ての供試動物をエーテル麻酔下で安楽死させ、肉眼的病理学検査を実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間および終了時間	投与2日後のみ1例死亡
症状発現時間および消失時間	投与後1時間から開始 投与後3日に消失

2000mg/kg の経口投与後に、1例に投与後1時間からよろめき歩行および背彎姿勢がみられ、投与後6時間には横臥、呼吸緩徐および低体温、投与後1日に血尿 (赤色尿) を示し、投与後2日に死亡した。

他の5例では粘液便、低体温や腹臥がみられたが、投与後14日間生存した。

体重推移では、2000 mg/kg 群の投与後1日に体重減少が認められた。

剖検所見では、死亡例の膀胱内に暗赤色内容物が認められ、生存例に前胃の粘膜肥厚が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 TF-2.12)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 3.3% 乳剤

組成：メタミホップ原体 ; 3.3%

有機溶剤、界面活性剤等 ; 96.7%

供試動物：Cri:CD(SD)系ラット、8週齢、開始時体重：雄 271~298g、雌 213~228g、  
1群雌雄各 5匹

観察期間：14日間

投与方法：本製剤 2000mg の用量を各個体の投与日体重に基づいて算出した検体をリント布 (4×5cm) に塗布した検体または媒体を、剪毛した肩甲骨部に貼付し、ポリエチレンフィルムで覆った後に粘着テープで被覆固定した。貼付後約 24 時間に粘着テープ、リント布等を除去し、背部皮膚に残存する検体または媒体を精製水を用いて清拭した。

試験項目：中毒症状および生死を投与直後から投与 1 時間、投与後 2 および 4 時間後、投与の翌日から 13 日までは 1 日 2 回、投与 14 日は 1 回 (午前中) 観察を行った。  
体重は投与直前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に測定した。  
試験終了時に全ての供試動物をエーテル麻酔下で安楽死させ、肉眼的病理学検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	雌雄：2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌：>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 日から発現 観察期間 (投与後 14 日) で消失せず
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄：2000

死亡例は認められなかった。検体投与に対する反応として、2000mg/kg 投与群では、雄雌各 5 例(全例)で、投与後 1 日に投与部位(背部)の紅斑がみられ、多くの例で雄雌とも紅斑の部位に痂皮の形成および脱落や癬痕の形成が認められた。

体重推移では、雄雌とも投与後 14 日間に検体投与に関連した変化は認められなかった。

剖検所見では、雄 1 例および雌 3 例に投与部位 (背部) の痂皮や癬痕が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

8) 皮膚および眼に関する刺激性

ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 TF-2.13)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 3.3% 乳剤

組成：メタミホップ原体 ; 3.3%

有機溶剤、界面活性剤等 ; 96.7%

供試動物：日本白色種ウサギ(Kbs:JW、ヘルシー)、20週齢、開始時体重 ; 3.69~4.00kg、  
1群雄3匹

観察期間：14日間

投与方法：投与前日に背部被毛を剪毛、剃毛した。検体 0.5mL をリント布 (1inch 四方) に均一に塗布し、4時間閉塞貼付した。投与4時間後にリント布を取り除き、微温湯で湿らせた脱脂綿で投与部位を清拭した。対照部位には 0.5mL 精製水を投与した。

試験項目：パッチ除去後 1、24、48 および 72 時間、さらにパッチ除去後 4、5、7、10 および 14 日に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫等) の有無を観察した。

結果：下表に各動物の皮膚刺激性の評価点を示す。

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間								
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	7日	10日	14日
101	紅斑・痂皮	4	2	3	4	4	4	4	4	4	2
	浮腫	4	4	4	4	4	4	4	3	1	1
102	紅斑・痂皮	4	2	3	4	4	4	4	4	3	2
	浮腫	4	4	4	4	4	4	4	3	1	1
103	紅斑・痂皮	4	2	3	4	4	4	4	4	3	2
	浮腫	4	4	4	4	4	4	4	3	1	1
合計	紅斑・痂皮	12	6	9	12	12	12	12	12	10	6
	浮腫	12	12	12	12	12	12	12	9	3	3
平均	紅斑・痂皮	4	2	3	4	4	4	4	4	3.3	2
	浮腫	4	4	4	4	4	4	4	3	1	1

検体をウサギの皮膚に一回投与したところ、パッチ除去後 48 時間までに「高度の浮腫 (評点 4)」を伴う「重度の紅斑又は痂皮形成 (評点 4)」が全例 (3 匹) に認められ、この変化はパッチ除去後 5 日まで継続して認められた。これらの変化は、その後漸次回復する傾向がみられたが、全例 (3 匹) とも観察終了日であるパッチ除去後 14 日には「非常に軽度の浮腫 (評点 1)」を伴う「はつき

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

りした紅斑 (評点 2)」が認められた。

いずれの動物にも一般状態に異常は認められなかった。

体重においても顕著な減少等の変化は認められなかった。

以上の結果より、メタミホップ 3.3%乳剤はウサギの皮膚に対し、腐食性 (不可逆的作用) を有するものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 TF-2.14)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 3.3% 乳剤

組成：メタミホップ原体 ; 3.3%

有機溶剤、界面活性剤等 ; 96.7%

供試動物：日本白色種ウサギ(Kbs:JW、ヘルシー)、9週齢、開始時体重 ; 1.79~2.11kg、

1群雄3匹、非洗眼群 ; 3匹、洗眼群 ; 3匹

観察期間：21日間

投与方法：検体 0.1mL を左眼結膜嚢に投与した。3匹は投与 30 秒後に微温湯 60mL を用いて 30 秒間洗眼し、残り 3 匹については洗眼しなかった。

試験項目：投与後 1、24、48、72 および 96 時間、さらに投与後 5、7、10、14、17 および 21 日に肉眼およびスリットランプを用いて観察し、Draize 法の眼刺激性試験の局所反応の判定基準で評価した。

刺激性の評価は Kay and Calandra の眼粘膜刺激性分類法で区分した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

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 評点※	適用後時間											
				1時	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	7日	10日	14日	17日	21日	
非洗眼群	動物 番号 101	角膜 混濁	程度	4	0	1	2	2	2	2*	2*	1*	1*	1*	1*
			面積	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		虹彩	2	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	2	3	3	3	3	3	2	1	1	2	1
		浮腫	4	3	3	3	4	4	4	4	2	1	1	1	1
		分泌物	3	3	3	3	3	3	3	3	1	0	0	0	0
	動物 番号 102	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1*	1*	1*	1*	1*	1*
			面積	4	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		虹彩	2	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	2	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1
		浮腫	4	3	3	3	3	3	3	3	2	1	1	1	1
		分泌物	3	3	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0
	動物 番号 103	角膜 混濁	程度	4	1	1	2	2	2	2	2*	2*	4*	4*	4*
			面積	4	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		虹彩	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
結膜	発赤	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	
	浮腫	4	3	3	3	4	4	4	4	3	2	3	2	2	
	分泌物	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	3	3	
合計※※			330	68	118	164	173	173	171	148	106	142	146	142	
平均※※			110.0	22.7	39.3	54.7	57.7	57.7	57.0	49.3	35.3	47.3	48.7	47.3	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1	1*	1*	1*	1*	1*	
		面積	4	3.3	4	4	4	4	4	4	3.3	3.3	2.7	2.7	2.7
	虹彩	2	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1.3
		浮腫	4	3	3	3	2.3	2.3	2.3	2.3	1.3	1	1	1	1
		分泌物	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1.3	0	0	0
	合計※※			110	34.3	36.0	38.0	34.7	34.7	34.7	25.3	25.3	19.3	19.3	18.0

※判定基準の最高点

※※ Draize の基準の評価点 (合計最高 330 点, 平均最高 110 点)

\*混濁部分の血管新生

非洗眼群では投与後 72 時間までに角膜の混濁、虹彩の充血等、結膜の発赤、結膜の浮腫および眼脂分泌が全例 (3 匹) に認められた。その後、これらの変化は消失あるいは漸次回復する傾向がみられ、損傷部の修復に伴う変化として角膜の混濁部に血管新生も認められたが、眼観察終了日である投与後 21 日までに角膜の混濁、結膜の発赤および結膜の浮腫は消失しなかった。

非洗眼群における Draize 法判定基準の MTS (平均評価点) の MMTS (最高値) は、投与後 72 および 96 時間の 57.7 で、刺激性の程度は、Kay and Calandra の眼粘膜刺激性分類法では「極度の刺激性あり」と判定された。

一方、洗眼群においては、投与後 48 時間までに角膜に混濁、結膜の発赤、結膜の浮腫および眼脂分泌が全例 (3 例) に認められ、うち 1 例には虹彩の充血等が認められた。その後、これらの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

変化は消失あるいは漸次回復する傾向がみられ、損傷部の修復に伴う変化として角膜の混濁部に血管新生も認められたが、眼観察終了日である投与後 21 日までに角膜の混濁、結膜の発赤および結膜の浮腫は消失しなかった。

洗眼群における Draize 法判定基準の MTS (平均評価点) の MMTS (最高値) は、投与後 48 時間の 38.0 で、刺激性の程度は、Kay and Calandra の眼粘膜刺激性分類法では「強度の刺激性あり」と判定された。

以上のことから、本試験条件下においてメタミホップ 3.3%乳剤はウサギの眼に対して、腐食性 (不可逆的作用) を有するものと判断した。また、洗眼群のメタミホップ 3.3%乳剤による反応においても腐食性 (不可逆的作用) の変化と判断されることから、洗眼による効果は期待できないものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

メタミホップ 3.3%乳剤の 150 倍希釈液のウサギにおける眼刺激性試験 (資料 TF-2.15)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2006 年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 3.3% 乳剤

組成：メタミホップ原体 ; 3.3%  
有機溶剤、界面活性剤等 ; 96.7%

供試動物：日本白色種ウサギ(Kbs:JW、ヘルシー)、9 週齢、開始時体重 ; 1.87~2.02kg、  
1 群雄 3 匹、非洗眼群 ; 3 匹、洗眼群 ; 3 匹

観察期間：4 日間

投与方法：検体を注射用水を用いて 0.67v/v%となるように希釈調製した 150 倍希釈液を投与液とした。投与液 0.1 mL を左眼結膜嚢に投与した。3 匹は投与 30 秒後に微温湯 60mL を用いて 30 秒間洗眼し、残り 3 匹については洗眼しなかった。

試験項目：投与後 1、24、48、72 および 96 時間に肉眼およびスリットランプを用いて観察し、Draize 法の眼刺激性試験の局所反応の判定基準で評価した。  
刺激性の評価は Kay and Calandra の眼粘膜刺激性分類法で区分した。

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。

項目			最高 評点※	適用後時間					
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 101	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩			2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 102	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩			2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 103	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩			2	0	0	0	0
結膜	発赤	3	1	1	0	0	0		
	浮腫	4	1	0	0	0	0		
	分泌物	3	0	0	0	0	0		
合計※※			330	12	6	0	0	0	
平均※※			110.0	4.0	2.0	0.0	0.0	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	
	虹彩			2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	
合計※※			110	4.0	2.0	0.0	0.0	0.0	

※判定基準の最高点

※ Draize の基準の評価点 (合計最高 330 点, 平均最高 110 点)

非洗眼群では投与後 1 時間までに結膜の発赤、結膜の浮腫が全例 (3 匹) に認められた。これらの変化はいずれも投与後 48 時間までに消失した。

非洗眼群における Draize 法判定基準の MTS (平均評価点) の MMTS (最高値) は、投与後 1 時間の 4.0 で、刺激性の程度は、Kay and Calandra の眼粘膜刺激性分類法では「極く軽度の刺激性あり」と判定された。

一方、洗眼群においては、投与後 1 時間に結膜の発赤、結膜の浮腫が全例 (3 例) に認められた。これらの変化はいずれも投与後 48 時間までに消失した。

洗眼群における Draize 法判定基準の MTS (平均評価点) の MMTS (最高値) は、投与後 1 時間の 4.0 で、刺激性の程度は、Kay and Calandra の眼粘膜刺激性分類法では「極く軽度の刺激性あり」と判定された。

以上のことから、本試験条件下においてメタミホップ 3.3% 乳剤の 150 倍希釈液はウサギの眼に対して、極く軽度の刺激性を有するものと判断した。

## 9) 皮膚感作性

モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 TF-2.16)

試験機関：化合物安全性研究所

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度：メタミホップ 3.3% 乳剤

組成：メタミホップ原体 ; 3.3%  
有機溶剤、界面活性剤等 ; 96.7%

供試動物：モルモット (Std: Hartley、クリーン)、6週齢、  
感作開始時体重 ; 324~386g、雌 40 匹 (陰性対照群 10 匹、検体感作群 20 匹、  
陽性対照群 10 匹)

観察期間：惹起後 24 時間及び 48 時間後観察

試験操作：Buehler Test 法

投与量設定根拠；予備試験において 100v/v%、50v/v%、25v/v%及び 12.5v/v%の検体を 6 時間閉塞貼付し、パッチ除去後 24 および 48 時間後の観察を行った。その結果、100%で「中等度びまん性紅斑(評点 2)または「強い紅斑と浮腫(評点 3)」の皮膚反応が全例に認められた。さらに 50%および 25%で「散在性又は斑状の紅斑(評点 1)」の皮膚反応が閉塞パッチ除去後 48 時間に全例に認められた。12.5%ではいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。これらの結果から本試験の誘導は、軽度から中等度の皮膚刺激性を示す最高濃度の 50v/v%とし、惹起においては、皮膚一次刺激性を生じない最高濃度である 12.5%v/v%とした。

感 作；左側腹部を(約 6×6 cm)を剪毛・剃毛し、50%検体 0.2mL を 2.4×2.4cm のリント布に塗布し、サージカルテープで被覆、固定して 6 時間閉塞パッチした。上記の操作を感作開始日、7 日後及び 14 日後の 3 回行った。

惹 起；最終感作の 14 日後に右側腹部を剪毛・剃毛し、12.5%検体 0.2mL を、陽性対照には DNCB の 0.1%液 0.2mL を 2.4×2.4cm のリント布に塗布し、サージカルテープで被覆、固定して 6 時間閉塞パッチした。

観察・検査項目：感作性を惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に紅斑及び浮腫の形成について観察し、皮膚反応の判定基準に従って判定した。

結 果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供 試 動 物 数	感作反応動物						陽性率 (%)					
				24 時間後			48 時間後								
感作	惹起	皮膚反応評点				平均 評点	皮膚反応評点				平均 評点				
		0		1	2		3	0	1	2		3	24 時間	48 時間	
陰性 対照	精製水	12.5% 検体	10	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	
検体感 作	50% 検体	12.5% 検体	20	9	11	0	0	0.6	1	13	6	0	1.3	55	95
陽性 対照	0.5% DNCB	0.1% DNCB	10	0	2	8	0	1.8	0	4	6	0	1.6	100	100

\*陽性対照群 DNCB : 2,4-ジニトロクロロベンゼン

精製水で感作誘導し、12.5%のメタミホップ 3.3%乳剤で惹起した陰性対照群では、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

50%のメタミホップ 3.3%乳剤で感作誘導し、12.5%のメタミホップ 3.3%乳剤で惹起した検体感作群では平均評価点 0.6 および 1.3、陽性率 55%および 95%の皮膚感作性が認められた。

一方、0.5%DNCB で感作誘導し、0.1%DNCB で惹起した陽性対照群では、平均評価点 1.8 および 1.6、陽性率 100%の皮膚感作性が認められ、本試験方法は、皮膚感作性を有する物質に対して適切な方法であることが確認された。

以上のことより、本試験条件下においてメタミホップ 3.3%乳剤は、モルモットの皮膚に対して、皮膚感作性を有するものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

### 3. 参考

1)

急性経口毒性試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

2)

復帰突然変異試験



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

IX 動植物および土壌等における代謝分解<代謝分解試験一覧表>

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																																																		
M-1.1 (GLP)	動物代謝 ①薬物動態試験 ②バランス試験 ③体内分布試験 ④代謝物分析	ラット	[投与方法] 標識体 標識体  経口： 1mg/kg および 10mg/kg  反復経口：1mg/kg、 非標識体 13 回、 標識体 1 回  静脈内：1mg/kg  吸収：血漿・全血中 濃度推移を測定  排泄：0-8、8-24、 24-48、48-72、72-96、 96-120、120-144、 144-168 時間の尿、 0-24、24-48、48-72、 72-96、96-120、 120-144、144-168 時 間の糞、24、48、72 時間の呼気を LSC で分析  分布：最終投与後 96 または 168 時間まで の臓器・組織中濃度 を測定	血漿中： <table border="1"> <thead> <tr> <th>パラメータ</th> <th>性</th> <th>静脈内</th> <th>経口 低用量</th> <th>経口 高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Cmax (<math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>)</td> <td>雄</td> <td>1.11</td> <td>0.358</td> <td>3.65</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>1.30</td> <td>0.331</td> <td>3.82</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tmax (hr)</td> <td>雄</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC<sub>(0-∞)</sub> (<math>\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}</math>)</td> <td>雄</td> <td>2.10</td> <td>2.12</td> <td>18.4</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>3.12</td> <td>2.36</td> <td>26.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">T<sub>1/2</sub> (hr)</td> <td>雄</td> <td>15.0</td> <td>17.3</td> <td>24.8</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>16.4</td> <td>21.6</td> <td>27.6</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">吸収率 (%)</td> <td>雄</td> <td>--</td> <td>101</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>--</td> <td>76</td> <td>--</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tmax は低・高用量とも 1 時間と吸収が速やかで、Cmax および AUC は用量相関性があった。低用量の AUC から算出した吸収率は 76-101% と推定された。</p> <p>標識体投与は 96 時間で尿中に 71.8-85.9% TAR (投与放射能に対する%)、糞中に 7.5-15.1% TAR、呼気中に 0.9-3.2% TAR が排泄され、用量、雌雄、投与方法および投与回数に係わらず定量的に回収された。主排泄経路は尿中であった。標識体(高用量)投与は 96 時間で尿中に 38.9% TAR、糞中に 44.5% TAR、呼気中に &lt;0.1% TAR が排泄された。</p> <p>臓器・組織中の分布(最終時点)で、投与方法(経口/静脈内)あるいは性(雄/雌)による顕著な差は認められなかったが、標識体間では差が認められ、標識体投与より標識体投与で高い値を示した。また、標識体の反復投与による臓器・組織中への蓄積性は認められなかった。標識体の高用量投与後の経時的な臓器・組織中濃度測定の結果、Tmax 付近(1 時間)では、腎臓、脂肪、肝臓で高い濃度を示したが、速やかに減少し、96~168 時間後には 1 時間後の濃度の 2% 以下となった。</p>	パラメータ	性	静脈内	経口 低用量	経口 高用量	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	雄	1.11	0.358	3.65	雌	1.30	0.331	3.82	Tmax (hr)	雄	0	1	1	雌	0	1	1	AUC <sub>(0-∞)</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	雄	2.10	2.12	18.4	雌	3.12	2.36	26.4	T <sub>1/2</sub> (hr)	雄	15.0	17.3	24.8	雌	16.4	21.6	27.6	吸収率 (%)	雄	--	101	--	雌	--	76	--	RCC (スイス、 2006 年)	M-10
パラメータ	性	静脈内	経口 低用量	経口 高用量																																																				
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	雄	1.11	0.358	3.65																																																				
	雌	1.30	0.331	3.82																																																				
Tmax (hr)	雄	0	1	1																																																				
	雌	0	1	1																																																				
AUC <sub>(0-∞)</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	雄	2.10	2.12	18.4																																																				
	雌	3.12	2.36	26.4																																																				
T <sub>1/2</sub> (hr)	雄	15.0	17.3	24.8																																																				
	雌	16.4	21.6	27.6																																																				
吸収率 (%)	雄	--	101	--																																																				
	雌	--	76	--																																																				

RCC : RCC Ltd.

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																								
			尿(0-72 時間)、糞(0-48 時間あるいは0-72 時間)および主要臓器・組織(標識体単回低用量経口投与の1時間後)中の代謝物を同定・定量	<p>メタミホップは尿中に検出されず、糞中に1.7%以下検出された。また、血漿、肝臓、腎臓、筋肉および脂肪のいずれにも検出された。</p> <p>HPLC、TLC および LC/MS 法で確認された代謝物：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・尿：</li> <li>・糞：</li> <li>・臓器・組織：</li> </ul> <p>主代謝経路はメタミホップの代謝物生成と抱合体化された代謝物を生成する経路、および代謝物の生成と種々の抱合体化された代謝物の生成経路であった。</p>																										
M-1.2 (GLP)	植物代謝	水稻	<p>標識体 標識体</p> <p>水稻幼苗移植後29日に葉面散布1回処理し、慣行栽培した。施用155日後に収穫した。尚、収穫1週間前に落水した。</p> <p>玄米、稲わら、根部、土壌を採取し、酸化燃焼法及び又は抽出法により、放射能を測定した。抽出法で得られた抽出液(稲わら、根部、土壌)中の放射性残留物の分布の調査及び特徴付けをTLC及びHPLCを用いて行った。</p> <p>また稲わら抽出残渣は、化学的加水分解及び酵素加水分解を行い、放射能の特徴付けを行った。</p>	<p>TRR (放射性総残留物)：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>標識体</th> <th>標識体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>燃焼法</td> <td colspan="2">(mg/kg)</td> </tr> <tr> <td>イネ植物体</td> <td>0.296</td> <td>0.288</td> </tr> <tr> <td>玄米</td> <td>0.004</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>わら</td> <td>0.413</td> <td>0.364</td> </tr> <tr> <td>抽出法</td> <td colspan="2">(mg/kg)</td> </tr> <tr> <td>わら</td> <td>0.413</td> <td>0.364</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>0.719</td> <td>1.433</td> </tr> </tbody> </table> <p>土壌抽出液中の放射性残留物量：</p> <p>標識体：0.002 mg/kg 標識体：0.015 mg/kg</p> <p>抽出性放射能の分布/特徴づけ： わら；45.6-48.3%TRR が各種有機溶媒及びメタノール/水混液で抽出され、TLCにより、A 検出された。 根部；3.7-4.3%TRR が各種有機溶媒及びメタノール/水混液で抽出され、TLCにより、A 検出された。 土壌；TLCにより、A が検出された。</p>		標識体	標識体	燃焼法	(mg/kg)		イネ植物体	0.296	0.288	玄米	0.004	<0.001	わら	0.413	0.364	抽出法	(mg/kg)		わら	0.413	0.364	根部	0.719	1.433	RCC (スイス、2006年)	M-30
	標識体	標識体																												
燃焼法	(mg/kg)																													
イネ植物体	0.296	0.288																												
玄米	0.004	<0.001																												
わら	0.413	0.364																												
抽出法	(mg/kg)																													
わら	0.413	0.364																												
根部	0.719	1.433																												

RCC : RCC Ltd.

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																										
				<p>稲わら中の未抽出性放射能の特徴付け；51.7-54.4%TRR が抽出後固形物中に放射性残留物として残存し、その多くは植物体構成成分に取り込まれており、放射能の二酸化炭素同化が示された。</p> <p>代謝：メタミホップを圃場施用量で処理し、慣行収穫期に採取されたイネ中の放射性残留物の量は極めて低レベルであり、代謝物として、 が検出された。</p>																																												
M-1.3 (GLP)	植物代謝	水稻	<p>標識体 標識体</p> <p>水稻 幼苗移植後 15 日、175 日の 2 回施用。 移植後 240 日に最終収穫試料（玄米、わら、根部、もみ殻）並びに最終収穫前 45 日及び 30 日試料（わら、根部、穂）を採取し、酸化燃焼法及び又は抽出法により放射能を測定した。 各試料の表面洗浄液及び抽出液中の放射性残留物について、TLC 及び HPLC で定量及び同定・特徴付けた。 最終収穫期の試料は酸・アルカリによる還流抽出で特徴付けた。</p>	<p>TRR (放射性総残留物) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>標識体</th> <th>標識体</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">(mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">最終収穫前 45 日</td> <td>わら</td> <td>2.528</td> <td>1.971</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>0.214</td> <td>0.219</td> </tr> <tr> <td>穂</td> <td>0.070</td> <td>0.156</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">最終収穫前 30 日</td> <td>わら</td> <td>2.284</td> <td>1.285</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>0.285</td> <td>0.201</td> </tr> <tr> <td>穂</td> <td>0.040</td> <td>0.050</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">最終収穫</td> <td>わら</td> <td>1.670</td> <td>1.498</td> </tr> <tr> <td>根部</td> <td>0.114</td> <td>0.177</td> </tr> <tr> <td>もみ殻</td> <td>0.092</td> <td>0.113</td> </tr> <tr> <td></td> <td>玄米</td> <td>0.035</td> <td>0.037</td> </tr> </tbody> </table> <p>TRR は 0.035 mg/kg (最終収穫玄米) ~ 2.528 mg/kg (45 日わら) であった。わらではいずれの時点でも最大の放射能が表面洗浄液に認められた (45.2 ~ 76.7%TRR)。全試料において、表面洗浄後の抽出性残留物は 12.7 (30 日根部) ~ 64.0%TRR (45 日穂)、未抽出性残留物は 5.6 (30 日わら) ~ 80.3%TRR (最終収穫玄米) であった。</p> <p>抽出性放射能の分布/特徴づけ： わら；主要成分はいずれの収穫期の表面洗浄及び抽出液試料でも親化合物 A であった。標識体では が、標識体では が認められた。その他未同定代謝物は個々には 6.3%TRR (0.106 mg/kg) 以下であった。 根部；わら同様に親化合物 A が認められ、その他にも検出された。その他未同定代謝物は個々には 8.6%TRR (0.025 mg/kg) 以下であった。 穂/もみ殻*；親化合物 A が認められたが、 は表面洗浄液中に極微量認められたのみであった。</p>			標識体	標識体			(mg/kg)		最終収穫前 45 日	わら	2.528	1.971	根部	0.214	0.219	穂	0.070	0.156	最終収穫前 30 日	わら	2.284	1.285	根部	0.285	0.201	穂	0.040	0.050	最終収穫	わら	1.670	1.498	根部	0.114	0.177	もみ殻	0.092	0.113		玄米	0.035	0.037	Harlan Laboratories Ltd.( スイス、2014 年)	M-30 -1
		標識体	標識体																																													
		(mg/kg)																																														
最終収穫前 45 日	わら	2.528	1.971																																													
	根部	0.214	0.219																																													
	穂	0.070	0.156																																													
最終収穫前 30 日	わら	2.284	1.285																																													
	根部	0.285	0.201																																													
	穂	0.040	0.050																																													
最終収穫	わら	1.670	1.498																																													
	根部	0.114	0.177																																													
	もみ殻	0.092	0.113																																													
	玄米	0.035	0.037																																													

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																																	
				<p>玄米 (最終収穫のみ) ; 標識体の抽出液中に親化合物 A が検出された。</p> <p>未抽出性放射能の特徴付け : 最終収穫の各試料を還流抽出して特徴づけた結果, PES 中の大部分の放射能が塩酸抽出で抽出され, 玄米中放射能はデンプンに取り込まれていると推定した。</p> <p>代謝 : メタミホップはイネ中で に代謝されると推定された。</p>																																			
M-2.2 (GLP)	好氣的土壌中動態	砂壤土 (鳥取県水田土壌)	<p>標識体 標識体</p> <p>乾土 44 g 相当に処理し, 水深約 2 cm の湛水条件下, 25°C, 暗所で最大 121 日間インキュベーションした (プレインキュベーションは約 1 か月)。</p> <p>標識体の消長を測定し, HPLC 及び TLC で放射性成分を分析し, 土壌抽出残渣は酸/アルカリ抽出して LSC 分析した。</p> <p>さらに, 代謝物の特徴付けのため</p> <p>乾土 190 g 相当に処理し, インキュベート, 121 日後に土壌/水試験系を採取した。</p>	<p>121 日後の放射能の分布 (%TAR) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>画分</th> <th>標識体</th> <th>標識体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>水相</td> <td>6.0</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>土壌抽出物</td> <td>56.9</td> <td>34.8</td> </tr> <tr> <td>土壌非抽出物</td> <td>27.7</td> <td>50.8</td> </tr> <tr> <td>CO<sub>2</sub></td> <td>2.3</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>有機性揮発物</td> <td>0.2</td> <td>&lt;0.1</td> </tr> <tr> <td>回収率</td> <td>93.1</td> <td>91.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>土壌/水試験系中のメタミホップは 0 日後の 91.7-94.3% TAR (0.051 ppm) から 121 日後には 4.4-5.5% TAR (0.002-0.003 ppm) に減少した。水相中のメタミホップは微量であった。また CO<sub>2</sub> の発生量は微量であった。</p> <p>メタミホップの土壌/水試験系における DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>標識体</th> <th>DT<sub>50</sub></th> <th>DT<sub>90</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>標識体</td> <td>20.2 日</td> <td>67.1 日</td> </tr> <tr> <td>標識体</td> <td>24.1 日</td> <td>80.0 日</td> </tr> <tr> <td>平均</td> <td>22 日</td> <td>74 日</td> </tr> </tbody> </table> <p>水相及び土壌抽出液中で確認された代謝物 : 主要代謝物は 及び であった。</p> <p>抽出後固形物中の未抽出性放射能の多くは, 結合型残留物としてフミン酸+ヒューミンの画分に分布し, 12-36% TAR であった。また, フルボ酸画分には, 10-15% TAR が分布していた。</p> <p>代謝 : 好氣的湛水土壌中のメタミホップは急速に分解し, 主要代謝経路は が生成する経路であった。</p>	画分	標識体	標識体	水相	6.0	1.4	土壌抽出物	56.9	34.8	土壌非抽出物	27.7	50.8	CO <sub>2</sub>	2.3	4.8	有機性揮発物	0.2	<0.1	回収率	93.1	91.7	標識体	DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>	標識体	20.2 日	67.1 日	標識体	24.1 日	80.0 日	平均	22 日	74 日	RCC (スイス, 2006 年)	M-31
画分	標識体	標識体																																					
水相	6.0	1.4																																					
土壌抽出物	56.9	34.8																																					
土壌非抽出物	27.7	50.8																																					
CO <sub>2</sub>	2.3	4.8																																					
有機性揮発物	0.2	<0.1																																					
回収率	93.1	91.7																																					
標識体	DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>																																					
標識体	20.2 日	67.1 日																																					
標識体	24.1 日	80.0 日																																					
平均	22 日	74 日																																					

RCC : RCC Ltd

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																												
M2.1 (GLP)	好氣的土壤中動態	砂壤土 (スイス土壌)	<p>非滅菌試験： 標識体 標識体</p> <p>119日までインキュベーションした。(好氣的畑地条件下 (水分張力 pF 2、20℃、暗所下))</p> <p>滅菌試験 (ガンマ放射線滅菌)： 標識体 非滅菌と同一条件で実施し、32日までインキュベーションした。</p> <p>標識体の消長を測定し、HPLC および TLC で代謝物を分析し、土壌抽出残渣は酸/アルカリ抽出し、LSC 分析した。</p>	<p>非滅菌試験系、119 日後の分布：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">標識体</th> <th colspan="4">処理放射能、%</th> </tr> <tr> <th>土壌抽出物</th> <th>土壌非抽出物</th> <th>CO<sub>2</sub></th> <th>回収率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>標識体</td> <td>23.3</td> <td>57.0</td> <td>17.1</td> <td>98.0</td> </tr> <tr> <td>標識体</td> <td>18.5</td> <td>72.8</td> <td>4.9</td> <td>96.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>メタミホップは 119 日後の土壌中に 17.5-20.3%TAR (0.071-0.082mg eq./kg) まで減少した。</p> <p>滅菌試験系、32 日後のメタミホップは 91.4% TAR 残存</p> <p>メタミホップの好氣的畑地条件下の土壌における DT<sub>50</sub> および DT<sub>90</sub></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>条件</th> <th>DT<sub>50</sub></th> <th>DT<sub>90</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非滅菌</td> <td>49.7 日</td> <td>164.9 日</td> </tr> <tr> <td>滅菌</td> <td>301 日</td> <td>1001 日</td> </tr> </tbody> </table> <p>60 および 119 日後の非抽出性土壌残留物は 22-30%がフミン酸画分に、46-60% がフミン画分に分布していた。</p> <p>HPLC および TLC で確認された代謝物：</p> <p>主要代謝経路は土壌有機物との結合 (主に移動性のないフミン酸およびフミン画分) とその後の無機化であった。その他に</p> <p>を生成する経路であった。</p>	標識体	処理放射能、%				土壌抽出物	土壌非抽出物	CO <sub>2</sub>	回収率	標識体	23.3	57.0	17.1	98.0	標識体	18.5	72.8	4.9	96.2	条件	DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>	非滅菌	49.7 日	164.9 日	滅菌	301 日	1001 日	Harlan (スイス、2008 年)	M-32
標識体	処理放射能、%																																	
	土壌抽出物	土壌非抽出物	CO <sub>2</sub>	回収率																														
標識体	23.3	57.0	17.1	98.0																														
標識体	18.5	72.8	4.9	96.2																														
条件	DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>																																
非滅菌	49.7 日	164.9 日																																
滅菌	301 日	1001 日																																
—	嫌氣的土壤中動態	当該農薬は、好氣的土壌中における推定半減期が 100 日を超えないことから、好氣的土壌中における当該農薬の成分物質等の消失が速やかであるため試験省略				M-44																												

Harlan : Harlan Laboratories Ltd (former RCC Ltd.)

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																				
M-3.1 (GLP)	水中動態 (加水分解)	滅菌緩衝液 pH 4、7、9	<p>標識体 標識体</p> <p>暗所でインキュベーションした。</p> <p>標識体処理における温度は、25℃ (pH 4、9)、40℃ (pH 4、9)、50℃ (pH 7)</p> <p>標識体処理における温度は、50℃ (pH 4、9)</p> <p>HPLC、TLC および LC/MS 法で代謝物を測定した。</p>	<p>pH 7、50℃では5日間で5%しか分解せず、半減期は20℃で1年以上と推定された。</p> <p>その他の pH による半減期 (日)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">pH</th> <th colspan="3">標識体</th> </tr> <tr> <th>25℃</th> <th>40℃</th> <th>50℃</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4</td> <td>6.9</td> <td>1.7</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>70</td> <td>6.9</td> <td>1.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>HPLC、TLC および LC/MS 法で確認された主分解物：</p> <p>それぞれの主分解物は親化合物の分解量に対応する生成量を示した。主分解経路は</p> <p style="text-align: center;">分解物 を生成する経路であった。</p>	pH	標識体			25℃	40℃	50℃	4	6.9	1.7	1.1	9	70	6.9	1.6	RCC (スイス、2006年)	M-45					
pH	標識体																									
	25℃	40℃	50℃																							
4	6.9	1.7	1.1																							
9	70	6.9	1.6																							
M-3.2 (GLP)	水中動態 (水中光分解)	<p>滅菌緩衝液 pH 7</p> <p>滅菌自然水 (池水)</p>	<p>標識体</p> <p>キセノン光源を用いて、23℃、10日間照射し、標識体の消長を測定した。HPLC および TLC で代謝物を測定した。</p> <p>標識体</p> <p>キセノン光源を用いて、25℃、13日間照射し、標識体の消長を測定した。HPLC、TLC、LC/MS および NMR で代謝物を測定した。</p>	<p>メタミホップは光照射により速やかに分解し、最終時点では、標識体処理した自然水の1.1% TAR 検体出されたい外はいずれも検出されなかった。</p> <p>対照区 (暗所) において、メタミホップは92.3-95.3% TAR 残存し、安定であった。</p> <p>メタミホップの照射区における半減期および東京春季太陽光換算 (北緯35度) 半減期を次表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">光源</th> <th rowspan="2">標識体</th> <th colspan="2">半減期 (日)</th> </tr> <tr> <th>緩衝液</th> <th>自然水</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">実照射</td> <td>標識体</td> <td>1.0</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>標識体</td> <td>0.7</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">太陽光換算</td> <td>標識体</td> <td>6.4</td> <td>12.1</td> </tr> <tr> <td>標識体</td> <td>4.4</td> <td>10.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>緩衝液中より自然水中で分解が若干遅かった。</p> <p>最終時点における<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>発生量は標識体処理で平均5.2% TAR、標識体処理で平均37.4% TARであった。</p> <p>HPLC、TLC、LC/MS および NMR で確認された分解物：</p>	光源	標識体	半減期 (日)		緩衝液	自然水	実照射	標識体	1.0	1.9	標識体	0.7	1.6	太陽光換算	標識体	6.4	12.1	標識体	4.4	10.2	RCC (スイス、2006年)	M-53
光源	標識体	半減期 (日)																								
		緩衝液	自然水																							
実照射	標識体	1.0	1.9																							
	標識体	0.7	1.6																							
太陽光換算	標識体	6.4	12.1																							
	標識体	4.4	10.2																							

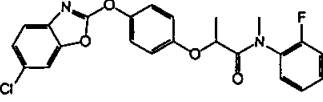
RCC : RCC Ltd.



資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
				<p>主分解経路は</p> <p>分解物および分解物部分の転移によるおよびの生成経路であった。その他に分解物の生成および芳香環の開裂による無機化等の経路であった。</p>		
M-4.1 (GLP)	土壌吸着	7種類土壌 ヨーロッパ土壌5種類 (砂壌土、壤土、シルト質埴壌土、埴壌土、シルト質壤土、日本土壌2種類 (砂壌土、壤土))	<p>標識体</p> <p>濃度 ・ヨーロッパ土壌5種類 0.001~0.126 mg/L ・日本土壌2種類 0.002~0.227 mg/L</p> <p>土壌/溶液比 1:25</p> <p>20℃</p> <p>吸着平衡 4時間 脱着平衡 16時間</p>	<p>有機炭素含量で補正した土壌吸着・脱着係数：  <math>K_F^{ads}_{oc}</math> : 2857~20101、平均 9662  <math>K_F^{des}_{oc}</math> : 5352~35588、平均 18406  <math>K_F^{des}_{oc}</math> 値は <math>K_F^{ads}_{oc}</math> 値より高く、吸着は一部不可逆的であることを示した。                      試験した全ての土壌においてメタミホップはわずかに移動、あるいは移動しない薬剤として分類される。</p>	RCC (スイス、2004年)	M-65
M-5.1 (GLP)	生物濃縮性	ニジマス	<p>標識体</p> <p>濃度 0.2µg/L および 2.0µg/L</p> <p>流水式 12-14℃</p> <p>取込期間 28日間 排泄期間 28日間</p>	<p>取込期間中の試験水分析： 試験水放射能の91.8~92.8%がメタミホップ (親化合物) であることを確認。 濃縮係数： BCF<sub>ss</sub>: 392 (0.2 µg/L 区) 369 (2.0 µg/L 区) BCF<sub>k</sub>: 376 (0.2 µg/L 区) 340 (2.0 µg/L 区) 排泄半減期： 1.0日 (0.2 µg/L 区) 0.9日 (2.0 µg/L 区)</p>	RCC (スイス、2004年)	M-73

RCC: RCC Ltd.

<代謝分解物の名称および構造式一覧表>

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来
A	メタミホップ F2、cF2、P1、L1、K1、M1、Fa1、R1	(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド		親化合物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

<代謝分解物記号対照表>

抄録中の記号	報告書中で用いている代謝物記号							
	略称	M-1.1 (動物)	M-1.2 (植物)	M-1.3 (植物)	M-2.2 (好氣的 湛水土壌)	M-2.1 (好氣的 土壌)	M-3.1 (加水分解)	M-3.2 (水中 光分解)
A	Metamifop	F2、cF2、P1、 L1、K1、M1、 Fal	Metamifop	Metamifop R1	Metamifop	Metamifop	Metamifop	Parent

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

<各代謝試験で用いた供試標識化合物>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

1. 動物体内運命に関する試験

(1) ラットにおける吸収、分布、代謝および排泄

(資料 M-1.1)

試験機関 : RCC Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2006 年

供試標識化合物 : 次表の 2 種類の 標識化合物を使用した。

化学名 および名称	(R)-2-[4-(6-クロロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド	
	[ ] メタミホップ	[ ] メタミホップ
化学構造式 および標識部位 (*で表示)		
比放射能	MBq/mmol ( )	MBq/mmol ( )
放射化学的純度	% (HPLC で確認)	% (HPLC で確認)
略称	標識体	標識体

供試動物 : Wistar 系 HanBrl:WIST (SPF) ラット、5~8 週齢

1 群雌雄各 4 匹、投与時体重 雄 : 140~188 g、雌 : 138~182 g

試験方法 :

投与 ;非標識メタミホップで放射能を希釈した 標識体または 標識体メタミホップを分散剤 (10%w/v ひまし油 [Cremophor]) を含む 10%v/v エタノール懸濁水溶液とし、経口投与は胃ゾンデを用い 1 mL/100g ラット体重で、静脈内投与は尾部静脈に 0.5 mL/100g ラット体重で行なった。

用量設定根拠 ;

試験設計；各試験の構成を次表に示す。

標識体 設定用量	試験群：動物数	試験系
標識体 1 mg/kg	G2：雄 4 匹 G4：雌 4 匹	単回経口投与、バランス試験（投与後 96 時間）、 呼吸排泄・尿・糞・最終時点の臓器・組織、 代謝物分析：尿（0-72 時間）、糞（0-48 時間）
標識体 10mg /kg	G1：雄 4 匹 G3：雌 4 匹	単回経口投与、バランス試験（G1 群投与後 168 時間、G3 群投与 後 96 時間）、呼吸排泄・尿・糞・最終時点の臓器・組織、 代謝物分析：尿（0-72 時間）、糞（0-48 時間）
標識体 1 mg/kg	G5：雄 4 匹 G6：雌 4 匹	静脈内投与、バランス試験（投与後 96 時間）、 呼吸排泄・尿・糞・最終時点の臓器・組織、 代謝物分析：尿（0-72 時間）、糞（0-48 時間）
標識体 10 mg/kg	G17：雄 4 匹	単回経口投与、バランス試験（投与後 96 時間）、 呼吸排泄・尿・糞・最終時点の臓器・組織、 代謝物分析：尿（0-72 時間）、糞（0-72 時間）
標識体 1 mg/kg	G9：雄 12 匹 G10：雌 12 匹	単回経口投与、血中キネティックス試験、 （投与後 0、0.5、1、2、4、6、8、24、48、72、96 時間）
標識体 1 mg/kg	G11：雄 12 匹 G12：雌 12 匹	静脈内投与、血中キネティックス試験、 （投与後 0、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24、48、72 時間）
標識体 10mg /kg	G7：雄 12 匹 G8：雌 12 匹	単回経口投与、血中キネティックス試験、 （投与後 0、0.5、1、2、4、6、8、24、48、72、96 時間）
標識体 1 mg/kg	G13：雄 4 匹 G14：雌 4 匹	反復経口投与（非標識体 13 回、標識体 1 回）、バランス試験（最 終投与後 96 時間）、呼吸排泄・尿・糞・最終時点の臓器・組織、 代謝物分析：尿（0-72 時間）、糞（0-72 時間）
標識体 10mg /kg	G15：雄 6 匹 G16：雌 6 匹	単回経口投与、組織内分布試験（1、3 時間後の臓器・組織）

試料採取および放射能測定；

尿 ; 投与 8、24、48、72、96 時間後、G1 群のみ更に 120、144、168 時間後に採  
取し、その一部を直接、液体シンチレーション計測（LSC）で放射能を測定  
した。

糞 ; 投与 24、48、72、96 時間後、G1 群のみ更に 120、144、168 時間後に採取  
し、水を約 2 倍加えて均一化し、その一部を可溶化後、LSC で放射能を測定  
した。

血液 ; 投与後規定の時点で血液をヘパリン処理した試験管に採取し、一部は全血を、  
残りは遠心分離して血漿を調製後、LSC で放射能を測定した。

ケージ洗液 ; 試験の最終時点に水/アセトン（50+50、v/v）や適当な溶媒で洗浄し、その  
洗液の一部を直接、液体シンチレーション計測（LSC）で放射能を測定した。

揮発物質 ; 投与 24、48、72 時間後に採取し、その一部を直接、LSC で放射能を測定し  
た。

臓器・組織 ; G15 および G16 群は投与 1、3 時間後に、G1-G6 および G13-G17 群は最終

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

時点に屠殺して採取し、可溶化後、LSCで放射能を測定した。

代謝物分析；代謝物分析は、尿（0-72時間）については直接、糞（0-48時間）および臓器・組織（1および3時間）については〔図1〕および〔図2〕の前処理操作を行なったのち、放射能検出器付液体クロマトグラフ（RI-HPLC）法や薄層クロマトグラフ/バイオイメージングアナライザー（TLC-BAS）法で定量および標品とのクロマトグラフ法により同定した。別に、代表的な試料中の代謝物について、TLC法またはHPLC法で分離・精製後、液体クロマトグラフ/質量スペクトログラフ（LC-MS）法で測定し、マススペクトルによる構造解析を行ない、確認を行なった。

代表的な尿試料について、グルスラーゼ（ $\beta$ -グルクロニダーゼ+スルファターゼ）、グルスラーゼ+ $\beta$ -グルクロニダーゼ阻害剤（D-saccharo-1, 4-lactone）による酵素処理および緩衝液のみの処理を行い、処理前と処理後による代謝物の変化からグルクロン酸および硫酸抱合体のアグリコンを調べた。

〔図1〕糞、血漿試料の分析前処理操作図



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

[図 2] 臓器・組織試料の分析前処理操作図

結果：

1) 薬物動態

標識体メタミホップ投与後の血液（全血および血漿）中の薬物動態パラメーターを [表 1] および [表 2] に、全血/血漿濃度比を [表 3] に示す。

[表 1] 静脈内投与後の血液中の薬物動態パラメータ

静脈内				
薬物動態 パラメーター	低用量 (1mg/kg)			
	雄		雌	
	全血	血漿	全血	血漿
C <sub>max</sub> [µg/mL]	0.769	1.114	0.740	1.296
T <sub>max</sub> [hr]	0	0	0	0
AUC <sub>(0-t)</sub> [µg·hr/mL]	1.88	2.04	2.88	3.00
AUC <sub>(0-∞)</sub> [µg·hr/mL]	2.13	2.10	3.31	3.12
MRT <sub>area</sub> [hr]	24.3	11.2	29.6	15.2
T <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> [hr]	21.0	15.0	25.0	16.4
Vd <sub>area</sub> [mL/kg]	14244	10312	10878	7586

AUC：血中濃度曲線下面積

T<sub>1/2</sub>：消失半減期（生物学的半減期）

MRT<sub>area</sub>：平均滞留時間

Vd<sub>area</sub>：AUC から求めた分布容積

a) C<sub>8hr</sub> から C<sub>72hr</sub> までの値を外挿して計算

[表 2] 単回経口投与後の血液中の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメーター	単回経口							
	低用量 (1mg/kg)				高用量 (10mg/kg)			
	雄		雌		雄		雌	
	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿
C <sub>max</sub> [µg/mL]	0.277	0.358	0.276	0.331	2.704	3.647	3.019	3.815
T <sub>max</sub> [hr]	0.5	1	0.5	1	1	1	1	1
AUC <sub>(0-t)</sub> [µg·hr/mL]	2.20	2.09	2.48	2.29	18.9	17.9	27.5	25.3
AUC <sub>(0-∞)</sub> [µg·hr/mL]	2.37	2.12	2.76	2.36	22.2	18.4	32.3	26.4
MRT <sub>area</sub> [hr]	28.3	11.2	33.5	15.1	39.9	13.9	39.9	17.8
T <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> [hr]	24.6	17.3	27.4	21.6	28.4	24.8	26.8	27.6
吸収率 <sup>*</sup> %	111	101	83	76	--	--	--	--

a) 全血は C<sub>8hr</sub> から C<sub>72hr</sub> までの値を外挿して計算、血漿は C<sub>24hr</sub> から C<sub>72hr</sub> までの値を外挿して計算

\*：報告書の数値に基づいて申請者が計算して求めた。

計算方法；吸収率(%) = [単回経口投与(AUC<sub>(0-∞)</sub>) / 静脈内投与(AUC<sub>(0-∞)</sub>)] / 100

[表 3] 血漿/全血濃度比\*

試験群		濃度比、血漿/全血							
		0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
単回経口投与 低用量 (1mg/kg)	雄	1.29	1.30	1.31	1.29	1.07	0.89	0.30	0.00
	雌	1.17	1.33	1.28	1.23	1.12	0.74	0.42	0.30
単回経口投与 高用量 (10mg/kg)	雄	1.34	1.35	1.40	1.42	1.14	0.64	0.38	0.35
	雌	1.17	1.26	1.35	1.31	1.14	0.64	0.41	0.41
静脈内投与 低用量 (1mg/kg)	雄	1.39	1.40	1.22	1.34	1.10	0.64	0.63	0.38
	雌	1.47	1.41	1.09	1.28	1.15	0.80	0.63	0.42

\*: 報告書の数値 (0-時間の濃度で補正した値) に基づいて申請者が計算して求めた。

静脈内投与後の血漿中で、最大血中濃度 ( $C_{max}$ ) は 1.114~1.296 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、消失半減期は 15.0~16.4 時間であり、血中濃度曲線下面積 [ $AUC_{(0-\infty)}$ ] は雄で 2.10 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、雌で 3.12 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であった。

単回経口投与後の血漿中の最大血中濃度 ( $C_{max}$ ) は性別、用量に係わりなく速やかに到達 ( $T_{max}$  0.5~1 時間) し、低用量が 0.331~0.358 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、高用量が 3.647~3.815 $\mu\text{g}/\text{mL}$  で雌雄間に殆ど差がなかった。また、 $AUC_{(0-\infty)}$  は低用量が 2.12~2.36 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、高用量が 18.4~26.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であった。これらの結果はいずれも用量差 (10 倍) に対応し、吸収性には用量差がなかった。消失半減期は低用量が 17.3~21.6 時間で静脈内投与とほぼ同じで、高用量も 24.8~27.6 時間であり、速やかに体外へ排泄された。

経口投与と静脈内投与から求められた  $AUC_{(0-\infty)}$  の比から算出した低用量における吸収率は雄でほぼ 100%、雌で約 80% であった。

経口または静注投与後 8 時間までは血漿/全血濃度比が 1 以上であり、赤血球への結合は示されなかった。しかし、24 時間以降では血漿/血液濃度比が 1 以下になり、メタミホップ代謝物が赤血球に結合していることを示唆した。

2) 吸収、分布および排泄

バランス試験結果を [表 4] に示す。

[表 4]

画分	採取間隔 (時間)	投与放射能に対する%								
		標識体								標識体
		単回経口				反復経口		静脈内		単回経口
		低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄 <sup>a)</sup>	雌 <sup>a)</sup>	雄
尿	0-8	52.95	57.90	47.21	46.95	56.79	56.65	62.39	48.27	11.41
	8-24	17.71	16.12	18.30	19.92	19.08	22.30	14.73	23.63	17.16
	24-48	3.32	3.82	4.15	5.69	2.77	4.57	3.58	7.12	6.58
	48-72	1.28	1.36	1.63	2.28	1.31	1.69	1.57	2.38	2.29
	72-96	0.82	0.82	0.52	1.86	0.72	0.65	0.71	1.27	1.51
	96-168	---	---	0.78	---	---	---	---	---	---
	小計	76.08	80.01	72.58	76.69	80.67	85.86	82.98	82.67	38.94
糞	0-24	10.67	8.35	10.52	7.47	7.86	5.44	8.19	3.15	28.52
	24-48	1.52	2.09	2.85	1.63	3.17	1.48	1.33	2.74	11.35
	48-72	0.48	0.61	1.00	0.68	1.18	0.43	0.31	1.02	3.55
	72-96	0.36	0.35	0.73	0.40	0.51	0.17	0.26	0.39	1.06
	96-168	---	---	0.64	---	---	---	---	---	---
	小計	13.03	11.40	15.73	10.18	12.71	7.51	10.09	7.30	44.47
ケージ洗浄液		2.77	1.76	2.95	4.36	1.02	1.31	4.42	2.11	2.55
揮発物質 (CO <sub>2</sub> )	0-24	1.13	2.98	2.67	1.41	0.79	0.97	1.15	0.46	0.02
	24-48	0.06	0.15	0.11	0.06	0.08	0.08	0.17	0.10	0.02
	48-72	0.02	0.07	0.03	0.01	0.06	0.05	0.08	0.10	0.01
	小計	1.20	3.20	2.81	1.48	0.93	1.10	1.40	0.66	0.04
排泄量		93.08	96.37	94.06	92.71	95.32	95.78	98.89	92.74	86.00
体内残留	腎臓	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.24
	肝臓	0.05	0.03	0.04	0.05	0.12	0.04	0.04	0.05	0.44
	臓器/ 組織	0.01	0.01	0.05	0.04	0.01	0.02	0.02	0.06	0.65
	腸管	0.22	0.22	0.04	0.24	0.56	0.15	0.04	0.35	0.53
	カーカス	0.20	0.25	0.17	0.62	0.39	0.20	0.37	0.64	4.99
	小計	0.48	0.51	0.30	0.96	1.09	0.41	0.47	1.09	6.85
総回収率		93.56	96.88	94.36	93.66	96.40	96.19	99.36	93.83	92.85

a) 4匹のうち1匹が'outlier'であったため、計算には3匹のデータを使用。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ラットに投与された[ ]-メタミホップは、標識体では消化管から速やかに体内に吸収された。その後、尿・糞排泄は、雌雄間では尿中に雄が 76.08~82.98%AR (%AR: 処理放射能に対する%)、雌が 76.69~85.86% AR、糞中に雄が 10.09~15.73% AR、雌が 7.30~11.40% AR、用量間では尿中に単回低用量が 76.08~82.98% AR、単回高用量が 72.58~76.69% AR、糞中に単回低用量が 7.30~13.03% AR、単回高用量が 10.18~15.73% AR、投与回数間では尿中に経口単回が 76.08~80.01% AR、経口反復が 80.67~85.86% AR、糞中に経口単回が 11.40~13.03% AR、経口反復が 7.51~12.71% AR、投与経路間では尿中に経口が 76.08~80.01% AR、静脈内が 82.67~82.98% AR、糞中に経口単回で 11.40~13.03% AR、静脈内で 7.30~10.09% AR の排泄率であり、雌雄間、投与量間、投与回数間および投与経路間のいずれも尿・糞中排泄パターンに有意な差が見られなかった。尿中排泄は速く、24 時間後に 65% AR 以上となり、最終的に 72.58~85.86% AR に達し、主排泄経路であった。その他に、呼気中に 0.66~3.20% AR が  $^{14}\text{CO}_2$  として排泄され、1.02~4.42% AR がケージ洗液中に存在した。総排泄率は 92.71~98.89% AR の範囲内にあり、最終時点の体内残留は 0.30~1.09% AR と僅かであった。

一方、標識体の単回高用量投与では尿中に 38.94% AR、糞中に 44.47% AR、呼気中に 0.04% AR 排泄され、総排泄率が 86.00% AR であり、体内に 6.85% AR が残留した。

バランス試験における回収率は 92.85~99.36% AR の範囲内にあり、良好であった。

3) 体内分布

標識体高用量 (10mg/kg) 単回経口投与後の臓器・組織中残留濃度を [表 5] に示す。

[表 5]

組織・臓器	臓器・組織濃度、 $\mu\text{g eq/g}$					
	雄			雌		
	1 時間	3 時間	168 時間	1 時間	3 時間	96 時間
副腎	0.484	0.158	0.000	1.263	0.750	0.011
血液	2.426	1.446	0.136	2.831	1.641	0.119
血漿	3.709	1.677	0.004	3.648	3.149	0.030
脳	1.331	0.247	0.001	2.681	0.926	0.003
カーカス	2.137	3.404	0.017	2.957	1.885	0.071
精巣上体	2.099	1.035	0.000	---	---	---
脂肪	5.700	3.417	0.002	9.413	9.860	0.115
大腿骨	0.840	0.422	0.001	1.111	0.683	0.006
心臓	1.558	0.464	0.009	3.336	1.485	0.023
腸管	50.452	31.933	0.026	50.844	36.994	0.219
腎臓	9.599	4.075	0.047	6.000	4.893	0.112
肝臓	5.158	2.337	0.066	8.208	4.284	0.114
肺	2.125	0.788	0.017	3.475	1.940	0.050
筋肉	1.291	0.362	0.003	1.992	0.937	0.008
卵巣	---	---	---	1.218	0.900	0.011
膀胱	2.227	0.658	0.002	4.746	2.101	0.008
皮膚	1.960	0.746	0.013	3.281	1.815	0.012
脾臓	1.409	0.426	0.013	2.593	1.198	0.034
胃	5.987	2.237	0.002	8.157	4.275	0.014
精巣	1.403	0.426	0.001	---	---	---
胸腺	1.244	0.281	0.000	2.327	0.963	0.003
甲状腺	0.146	0.060	0.001	0.322	0.110	0.002
子宮	---	---	---	2.861	1.814	0.021

標識体高用量投与後の経時的な濃度測定の結果、Tmax 付近 (1 時間) では腎臓、脂肪、肝臓が高い濃度を示したが、それらの臓器を含めた臓器・組織とも速やかに減少し、最終時点では 1 時間後の濃度の 2% 以下となった。最終時点において血漿中濃度より高い濃度を示した臓器・組織は雄で血液、肝臓、腎臓、腸管、肺、カーカス、皮膚、脾臓、心臓であり、雌で腸管、血液、脂肪、肝臓、腎臓、カーカス、肺、脾臓であった。なお、雌雄ラットでは、最終時点の全血濃度が血漿濃度に比べて明らかに高くなり、血球部分に結合してその減衰が遅いことを示唆していた。1 および 3 時間の結果で、雄ラットより雌ラットで高い濃度を示す臓器・組織が見られたが、これは雌の時間カーブ (時間対臓器・組織中濃度) が雄に比べて、ややシフトしたためと推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

バランス試験の最終時点(投与96時間または168時間)の臓器・組織中の放射能分布率を[表6]に、残留濃度を[表7]に示す。

[表6] 放射能分布率

組織・臓器	投与放射能に対する%								
	標識体								標識体
	単回経口				反復経口		静脈内		単回経口
	低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
	96時間	96時間	168時間	96時間	96時間	96時間	96時間	96時間	96時間
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血液	0.01	0.01	0.05	0.04	0.01	0.02	0.02	0.03	0.37
血漿	0.00	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.02	0.37
脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
カーカス	0.20	0.25	0.17	0.62	0.39	0.20	0.32	0.57	4.99
精巣上体	0.00	---	0.00	---	0.00	---	0.00	---	0.03
脂肪	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.02	0.10
大腿骨	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
心臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
腸管	0.22	0.22	0.04	0.24	0.56	0.15	0.05	0.37	0.53
腎臓	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.24
肝臓	0.05	0.03	0.04	0.05	0.12	0.04	0.04	0.05	0.44
肺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
筋肉	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
卵巣	---	0.00	---	0.00	---	0.00	---	0.00	---
膵臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
皮膚	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05
脾臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
胃	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
精巣	0.00	---	0.00	---	0.00	---	0.00	---	0.02
胸腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
子宮	---	0.00	---	0.00	---	0.00	---	0.00	---
合計	0.48	0.51	0.30	0.96	1.09	0.41	0.43	1.05	6.85

[表 7] 残留濃度

組織・臓器	臓器・組織濃度、 $\mu\text{g eq/g}$								
	標識体								標識体
	単回経口				反復経口		静脈内		単回経口
	低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
	96 時間	96 時間	168 時間	96 時間	96 時間	96 時間	96 時間	96 時間	96 時間
副腎	0.000	0.000	0.000	0.011	0.000	0.001	0.000	0.002	0.281
血液	0.003	0.002	0.136	0.119	0.003	0.006	0.006	0.013	1.079
血漿	0.000	0.001	0.004	0.030	0.001	0.001	0.000	0.003	0.756
脳	0.000	0.000	0.001	0.003	0.001	0.000	0.000	0.000	0.024
カーカス	0.002	0.003	0.017	0.071	0.005	0.002	0.004	0.007	0.516
精巢上体	0.000	---	0.000	---	0.000	---	0.000	---	0.848
脂肪	0.000	0.001	0.002	0.115	0.000	0.001	0.001	0.027	1.828
大腿骨	0.000	0.000	0.001	0.006	0.000	0.000	0.000	0.000	0.099
心臓	0.000	0.000	0.009	0.023	0.001	0.001	0.000	0.001	0.213
腸管	0.013	0.017	0.026	0.219	0.046	0.014	0.003	0.038	0.287
腎臓	0.007	0.008	0.047	0.112	0.009	0.008	0.005	0.007	1.855
肝臓	0.009	0.007	0.066	0.114	0.023	0.008	0.008	0.012	0.636
肺	0.003	0.005	0.017	0.050	0.003	0.006	0.002	0.005	0.306
筋肉	0.000	0.000	0.003	0.008	0.001	0.001	0.000	0.001	0.093
卵巣	---	0.000	---	0.011	---	0.000	---	0.000	---
脾臓	0.000	0.000	0.002	0.008	0.000	0.000	0.000	0.000	0.275
皮膚	0.001	0.000	0.013	0.012	0.001	0.002	0.002	0.003	0.794
脾臓	0.000	0.000	0.013	0.034	0.002	0.003	0.002	0.005	0.183
胃	0.000	0.000	0.002	0.014	0.001	0.001	0.001	0.001	0.117
精巢	0.000	---	0.001	---	0.001	---	0.000	---	0.138
胸腺	0.000	0.000	0.000	0.003	0.000	0.000	0.000	0.000	0.084
甲状腺	0.000	0.000	0.001	0.002	0.001	0.001	0.000	0.001	0.116
子宮	---	0.001	---	0.021	---	0.001	---	0.002	---

標識体の低用量投与の最終時点における臓器・組織中の分布はカーカス、腸管が0.6% AR 以下で、その他は0.05% AR 以下と僅かであった。臓器・組織中の残留濃度は雌雄間に顕著な差がなかったが、静脈投与後では脂肪や腸管で僅かな差が観察され、反復投与後では雄ラットの腸管および肝臓でやや高い残留濃度を示した。

被験物質を反復投与した臓器・組織中残留濃度は低く、単回経口投与に比較してわずかに高かったが、反復投与による被験物質や代謝物の蓄積は示されなかった。

高用量投与による標識体間の比較は、標識体が雌で、標識体が雄であるが、血漿濃



度より高い臓器・組織は 標識体では腸管、血液、脂肪、肝臓、腎臓、カーカス、肺、脾臓で、 標識体が腎臓、脂肪、血液、精巣上体、皮膚であった。

また、 標識体高用量投与雄ラットでは、いずれの臓器・組織とも 標識体高用量投与雌ラットより高い分布率および残留濃度を示し、特にカーカスが4.99%AR (0.516 $\mu$ g eq/g) と高い値となった。結論として、臓器/組織中の残留放射能に関しては、被験物質を経口あるいは静脈内投与後、雌雄ラット間で明らかな相違はなかった。

#### 4) 代謝物

##### (1) 溶媒分画

糞排泄物を有機溶媒で抽出分画した結果を [表 8] に示す。

[表 8]

投与方法 および設定用量		性	糞中 排泄率	分布率、%				投与放射能に対する%			
				抽出物 合計 <sup>c)</sup>	液々分配		抽出 残留物	抽出物 合計 <sup>c)</sup>	液々分配		抽出 残留物
					有機相 画分	水相 画分			有機相 画分	水相 画分	
標識体											
単回 経口 <sup>a)</sup>	低用量 (1mg/kg)	雄	12.19	72.7	45.7	27.0	27.3	8.86	5.57	3.29	3.33
		雌	10.44	80.9	58.8	22.1	19.1	8.45	6.14	2.31	1.99
	高用量 (10mg/kg)	雄	13.37	76.7	54.8	21.9	23.3	10.25	7.33	2.92	3.12
		雌	9.10	79.0	58.6	20.5	21.0	7.19	5.33	1.86	1.91
反復 経口 <sup>b)</sup>	低用量 (1mg/kg)	雄	12.21	76.0	50.6	25.4	24.0	9.28	6.18	3.10	2.93
		雌	7.35	77.0	52.3	24.7	23.0	5.66	3.85	1.82	1.69
静脈 内 <sup>a)</sup>	低用量 (1mg/kg)	雄	9.52	75.2	31.5	43.8	24.8	7.16	3.00	4.17	2.36
		雌	5.89	79.1	57.5	21.6	20.9	4.66	3.39	1.27	1.23
標識体											
単回 経口 <sup>b)</sup>	高用量 (10mg/kg)	雄	43.42	89.9	77.8	12.1	10.1	39.04	33.78	5.26	4.38

a) 0~48 時間の糞排泄物

b) 0~72 時間の糞排泄物

c) アセトニトリル、メタノール/水 (1+1) およびソックスレー抽出の合計

糞中の放射性物質の大部分は、アセトニトリル、メタノールおよびメタノール/水 (1+1) により抽出可能であった。抽出された放射能は糞試料中の 72.7~89.9%であった。ジクロロメタンを用いて中性、酸性、アルカリ性条件で放射能の分配を行った結果、最初の糞サンプル中放射能の 31.5~58.8%が有機相に分配された。 標識体高用量投与では糞中放射能の 77.8%が分配された。

標識体の高用量投与の 1 および 3 時間後の臓器・組織を有機溶媒で抽出分画した結果を [表 9] に示す。

[表 9]

臓器・組織	性	時間	臓器・組織中濃度	臓器・組織中分布率、%				臓器・組織中濃度、 $\mu\text{g eq/g}$			
				抽出物合計 <sup>a)</sup>	液々分配		抽出残留物	抽出物合計 <sup>a)</sup>	液々分配		抽出残留物
					有機相画分	水相画分			有機相画分	水相画分	
血漿	雄	1	3.709	85.4	--	--	14.6	3.167	--	--	0.542
		3	1.677	89.7	--	--	10.3	1.504	--	--	0.173
	雌	1	3.648	88.5	--	--	11.5	3.230	--	--	0.418
		3	3.149	86.8	--	--	13.2	2.734	--	--	0.415
肝臓	雄	1	5.158	90.2	75.4	14.8	9.8	4.654	3.888	0.766	0.504
		3	2.337	75.4	43.5	32.0	24.6	1.763	1.016	0.747	0.574
	雌	1	8.208	95.5	77.9	17.6	4.5	7.839	6.392	1.446	0.369
		3	4.284	90.7	72.9	17.8	9.3	3.884	3.122	0.763	0.400
腎臓	雄	1	9.599	96.8	63.7	33.2	3.2	9.296	6.113	3.183	0.303
		3	4.075	93.0	27.3	65.7	7.0	3.791	1.114	2.677	0.284
	雌	1	6.000	95.0	66.6	28.4	5.0	5.697	3.994	1.703	0.303
		3	4.893	92.5	33.8	58.7	7.5	4.526	1.653	2.872	0.368
筋肉	雄	1	1.291	99.1	94.3	4.8	0.9	1.279	1.217	0.062	0.012
		3	0.362	96.4	74.4	22.0	3.6	0.349	0.269	0.080	0.013
	雌	1	1.992	99.3	97.0	2.4	0.7	1.979	1.932	0.047	0.013
		3	0.937	98.3	84.7	13.6	1.7	0.921	0.794	0.127	0.016
脂肪	雄	1	5.700	97.2	96.2	1.0	2.8	5.541	5.484	0.057	0.159
		3	3.417	96.2	95.6	0.6	3.8	3.287	3.268	0.019	0.130
	雌	1	9.413	98.6	98.3	0.3	1.4	9.283	9.253	0.030	0.130
		3	9.860	97.7	96.0	1.7	2.3	9.631	9.462	0.168	0.229

a) アセトン、アセトニトリル、アセトニトリル/水 (4+1)、ジクロロメタンおよびメタノール等の抽出の合計

血漿中の放射性物質の大部分はアセトンにより抽出された。抽出された放射能は血漿中放射能の 85.4~89.7%の範囲にあった。

肝臓、腎臓、筋肉中の放射性物質の大部分はアセトニトリルおよびアセトニトリル/水 (4+1, v/v) により抽出された。測定試料から抽出された放射能は 75.4~99.3%の範囲にあった。ヘキサン精製後、中性、酸性、アルカリ性下ジクロロメタンで分配した結果、臓器/組織中放射能の 43.5~97.0%が有機相に分配された。投与後 3 時間の腎臓のみ有機相への分配が腎臓中放射能の 27.3 と 33.8%と低かった。

脂肪中の放射性物質の大部分はジクロロメタンおよびメタノールにより抽出された。抽出された放射能は 96.2~98.6%の範囲内にあった。ヘキサン中に抽出された放射能はアセトニトリル中に効率よく分配され、脂肪中初期放射能の 95.6~98.3%がアセトニトリルに分配された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

肉中に 種 (いずれも確認)、脂肪中に 種 (いずれも確認)、総数として 種検出された。これらの放射性代謝物のうち、種が HPLC コクロマトグラフィーで、標品  
と一致し、  
精製後、LC/MS 法でスペクトル解析した結果、  
の構造であることを確認した。

なお、標識体の低用量単回投与後の雄の尿試料中の代謝物を酵素処理した結果、緩衝液のみでは大きな変化を示さなかったが、グルスラーゼ処理では尿中の代謝物が分解されて代謝物 に収束した。グルクロニダーゼ阻害剤を加えたグルスラーゼ処理では代謝物 は変化がなかったが、その他の代謝物は代謝物 に収束した。この結果から、尿中の主要な代謝物である代謝物 および は硫酸抱合体で、代謝物 はグルクロン酸抱合体であることが判明した。

(3) 尿・糞中代謝物の定量

尿および糞排泄物中のメタミホップおよび代謝物量の測定結果を [表 11] および [表 12] に示す。

[表 11] 尿中代謝物量

	投与放射能に対する%								
	標識体								標識体
	単回経口 <sup>a)</sup>				反復経口 <sup>a)</sup>		静脈内 <sup>a)</sup>		単回経口 <sup>a)</sup>
	低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
尿中排泄物	75.26	79.20	71.29	74.84	79.95	85.21	82.27	81.40	37.44

- a) 0~72 時間の尿
- b) 代謝物 ( ) の合計
- c) その他：5%以下の不明物

[表 12] 糞中代謝物量

	投与放射能に対する%									
	標識体									標識体
	単回経口 <sup>a)</sup>				反復経口 <sup>b)</sup>		静脈内 <sup>a)</sup>		単回経口 <sup>b)</sup>	
	低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	
糞中排泄物	12.19	10.44	13.37	9.10	12.21	7.35	9.52	5.89	43.42	
糞抽出物 (有機相)	5.57	6.14	10.25 <sup>d)</sup>	7.19 <sup>d)</sup>	6.18	3.85	3.00	3.39	33.78	
A   メタミホップ	1.65	1.34	1.64	1.18	1.11	0.69	0.53	0.23	1.68	

- a) 0~48 時間の糞
- b) 0~72 時間の糞
- c) その他：0.6%以下の不明物
- d) 有機相および水相の合計

尿中では、標識体低用量投与で代謝物の種類および生成量に性差が見られ、雌で多くの種類の代謝物が生成したが、投与量間、投与回数間および投与経路間のいずれにも有意な差が見られなかった。

標識体投与における尿中の主要な代謝物は および で、代謝物 は雄が %AR、雌が %AR、代謝物 は雄が %AR、雌が %生成し、次いで代謝物 でそれぞれ雄が %AR 以下、雌が % AR の範囲内で生成した。その他に不明物が多数生成したが、いずれも %AR 以下であった。

標識体投与における尿中の主要な代謝物は および でそれぞれ % AR および %AR 生成した。その他の不明物はいずれも %AR 以下であった。

糞中には、メタミホップが %AR の範囲内ではあるが少量排泄され、メタミホップの基本骨格を有する の代謝物 が %AR 生成した。標識体投与における糞中の主要な代謝物は および で、それぞれ %AR の範囲内で生成した。

標識体投与における糞中の主要な代謝物は で %AR 生成した。その他の代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

として で %AR の範囲内で生成した。その他の不明物はいずれも %AR 以下であった。

尿・糞中代謝物についてまとめた結果を [表 13] に示す。

[表 13] 尿・糞中代謝物の合計

		投与放射能に対する%								
		標識体								標識体
		単回経口				反復経口		静脈内		単回経口
		低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		低用量 (1mg/kg)		高用量 (10mg/kg)
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
A	メタミホップ	1.65	1.34	1.64	1.18	1.11	0.69	0.53	0.23	1.68

a) その他：5%以下の不明物

b) の代謝物 ( ) の合計

メタミホップ投与のラットにおける 5%を超える主要な代謝物は、標識体投与の雄が ( %AR)、( %AR 以下) および ( %AR) で、雌が ( %AR)、( %AR)、( %AR)、( %AR) および ( %AR) であり、一方、標識体投与の雄で ( %AR)、( %AR) および ( %AR) であった。これらの代謝物のうち、代謝物 が糞中にのみ排泄された他はいずれも尿中に大部分が排泄された。その他に 5%以下の代謝物が 標識体投与で 種、標識体投与で 種生成した。

(4) 臓器・組織中代謝物の定量

標識体単回経口投与 (10mg/kg) 1 時間後の臓器・組織中のメタミホップと代謝物の分布率およびメタミホップ換算濃度を [表 14] に示す。

[表 14] 臓器・組織中代謝物

性		分布率、%					メタミホップ換算濃度、 $\mu\text{g eq/g}$				
		血漿	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	血漿	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
雌	抽出物合計	88.5	80.9	91.0	94.1	98.3	3.230	6.644	5.458	1.874	9.253
	A   メタミホップ	4.1	5.5	43.5	41.0	48.0	0.148	0.452	2.610	0.817	4.515
雄	抽出物合計	85.4	82.7	93.2	91.7	96.2	3.167	4.267	8.943	1.184	5.484
	A   メタミホップ	--	16.2	7.3	19.0	40.9	--	0.837	0.703	0.245	2.331

a) 肝臓・腎臓・脂肪：ヘキサン相、筋肉：ヘキサン相+水相

メタミホップは雌、雄の濃度として、血漿中に  $0.148\mu\text{g eq/g}$  (雌のみ)、肝臓中に  $0.452$ 、 $0.837\mu\text{g eq/g}$ 、腎臓中に  $2.610$ 、 $0.703\mu\text{g eq/g}$ 、筋肉中に  $0.817$ 、 $0.245\mu\text{g eq/g}$ 、脂肪中に  $4.515$ 、 $2.331\mu\text{g eq/g}$  検出され、雌では血漿、腎臓、筋肉および脂肪が、雄では肝臓が高かった。主要な代謝物は、雌では血漿、筋肉および脂肪が代謝物、肝臓および腎臓が複数(代謝物)であり、雄では全ての臓器・組織が代謝物であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

まとめ：ラットに投与したメタミホップは、投与後消化管から速やかに体内に吸収され、容易に代謝を受けて尿中には検出されず、糞中に2%AR以下と少量ではあるが排泄された。吸収後の尿・糞中排泄パターンは、標識体投与では雌雄間、投与量間、投与回数間および投与経路間のいずれにも有意な差が見られなかった。尿中排泄は速く、最終時点で73~86%に達し、主排泄経路であった。糞中には16%AR以下、呼気には3.5%AR以下が排泄され、総排泄率が93~99%ARの範囲内にあり、体内残留は0.3~1.1%ARと僅かであった。一方、標識体の高用量・単回経口投与では尿中に39%AR、糞中に44%AR、呼気中に0.04%AR排泄され、総排泄率が86%ARであり、体内に6.9%ARが残留した。臓器・組織中の濃度は、標識体高用量・単回投与のTmax付近(1時間)では腎臓、脂肪、肝臓が高い濃度を示したが、それらの臓器を含めた臓器・組織とも血漿中と同様に速やかに減少し、最終時点では1時間後の濃度の2%以下となった。その他の最終時点における臓器・組織中の分布は雌雄間に顕著な差がなかったが、標識体高用量投与雄ラットでは、いずれの臓器・組織とも標識体高用量投与雌ラットより高い分布率および残留濃度を示した。

排泄および分布試験の結果から、

尿・糞中からはメタミホップ以外に 種の代謝物が検出され、そのうち 種(代謝物)がHPLCおよびTLCコクロマトグラフィーおよびLC/MSスペクトル解析により同定・確認された。

これらの代謝物のうち、5%ARを超える主要な代謝物は、標識体投与の雄が( %AR)、( %AR以下)および( %AR)で、雌が( %AR)、( %AR)、( %AR)、( %AR)および( %AR)であり、一方、標識体投与の雄で( %AR)、( %AR)および( %AR)であった。これらの代謝物のうち、代謝物 が糞中のみ排泄された他はいずれも尿中に大部分が排泄された。

主代謝経路は、メタミホップの

による代謝物 と

が更に代謝されて

代謝物 および

経路で

代謝物 および

代謝物 への生成経

路が推定された。次いで、

と

の

による代謝物 および の生成、および生成した代謝物 経路で

代謝物 および

代謝物 の生成経路が推定された。その他

に

による代謝物、代謝物 経路で代謝物、 と

による代謝物 への経路も推定された。

以上の結果を基に、メタミホップの動物体内における推定代謝経路を[図3]に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

[図3] メタミホップのラットにおける推定代謝経路

