

## (2) トルクロホスメチル75%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製1-2)

試験機関：(株) ポズリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検 体：トルクロホスメチル75%水和剤 (グランサー水和剤)

検体純度：75%水和剤

[組 成]	トルクロホスメチル	75.0%
	物質微粉、界面活性剤等	25.0%

供試動物：CD(SD)系ラット、7週齢、体重：雄 248～272g、雌 162～190g、  
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を注射用蒸留水に懸濁し、ラットの剪毛した皮膚(4×5cm)に0.3mL/100g体重の割合で塗布し、リント布で覆い、サージカルテープで24時間閉塞した。閉塞後24時間にリント布を除去し、温水で塗布部位を清拭した。対照群は、注射用蒸留水のみを同様に塗布し、処置した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後6時間までは経時的に、その後は1日1回観察した。投与直前、投与後1、2、3、7、10および14日に体重測定を行なった。試験終了時に動物全例の組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

動物種	ラット
投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	0、1000、2000
LD50(mg/kg)	雄雌共 >2000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	症状発現なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 2000

中毒症状、死亡は観察されなかった。体重については、対照群を含む投与群において投与翌日に体重増加抑制あるいは軽度な減少が認められたが、その後は順調な増加を示し、検体投与の影響は認められなかった。

観察期間終了時の生存動物の剖検では、特記すべき変化はなく、検体投与の影響は認められなかった。また、塗布部位の皮膚にも異常は認められなかった。

## (3) トルクロホスメチル75%水和剤の Maus における急性経口毒性試験

(資料 製1-3)

試験機関：(株) ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検 体：トルクロホスメチル75%水和剤 (グランサー水和剤)

検体純度：75%水和剤

[組 成]	トルクロホスメチル	75.0%
	物質微粉、界面活性剤等	25.0%

供試動物：ICR系 Maus、7週齢、体重：雄 27.6~30.6g、雌 20.1~21.0g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を注射用蒸留水に懸濁し、約16時間絶食した Maus に0.2mL/10g体重の割合で強制経口投与した。対照群は注射用蒸留水のみを同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後6時間までは経時的に、その後は1日1回観察した。投与直前、投与後1、2、3、7、10および14日に体重測定を行なった。試験終了時に動物全例の組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

動物種	Maus
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、2500、5000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	症状発現なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状、死亡は観察されなかった。体重については、投与群、対照群ともほぼ同様に順調な体重増加が認められた。

観察期間終了時の生存動物の剖検では、特記すべき変化はなく、検体投与の影響は認められなかった。

## (4) トルクロホスメチル 75%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 1-4)

試験機関：(株) ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検 体：トルクロホスメチル75%水和剤 (グランサー水和剤)

検体純度：75%水和剤

[組 成]	トルクロホスメチル	75.0%
	物質微粉、界面活性剤等	25.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、14 週齢、体重；2.53~2.65 kg、一群 6 匹

観察期間：検体除去後 72 時間

投与方法：刈毛したウサギの背部を正中線をはさんで左右2カ所の部位に分け、一方の部位に、検体0.5 gを蒸留水で湿らせて展延したリント布(2.5×2.5 cm)を貼付した。他方の部位は、無処理対照として、検体を除いたリント布のみを貼付した。4時間の閉塞適用後リント布を取り除き、蒸留水で適用部位を清拭した。

観察項目：検体除去 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)の有無等を観察し、農水省のガイドラインに従って採点して記録した。刺激の程度は、Draize らの方法を参考に、検体除去 24 および 72 時間後の皮膚反応から皮膚一次刺激指数を計算して評価した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

刺激反応は、試験期間を通じて認められなかった。一次刺激指数は 0.0 であった。

以上の結果から、トルクロホスメチル 75%水和剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと結論した。

動物 番号	項 目	最高 評点	曝露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

## (5) トルクロホスメチル75%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製1-5)

試験機関：(株) ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検 体：トルクロホスメチル75%水和剤 (グランサー水和剤)

検体純度：75%水和剤

[組 成]	トルクロホスメチル	75.0%
	物質微粉、界面活性剤等	25.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、14週齢、体重；2.52～2.91 kg、非洗眼群；一群6匹、洗眼群；一群3匹

観察期間：72時間

投与方法：検体100 mgを片方の眼に適用し、他方の眼はそのまま対照とした。

洗眼群は適用2～3分後に200 mLの微温湯で洗眼した。非洗眼群は洗眼しなかった。

観察項目：適用1、24、48および72時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省のガイドラインに従って採点して記録した。なお、一般状態の観察は、適用6時間後まで経時的に、その後は1日1回検眼時に行った。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

非洗眼群において、適用1あるいは24時間後の観察で、結膜に評点1の発赤(4例)、浮腫(1例)が認められたが、これらの変化は、適用48時間後までに全て消失した。その他の変化として、適用直後に一過性の閉眼が、適用5分後には正常より多い分泌物がそれぞれ全例に観察されたが、適用24時間後までに全て回復、消失した。洗眼群においては、刺激性変化は観察されなかった。その他の変化として、適用3時間後の観察で1例に正常より多い分泌物が観察されたが、適用4時間後には消失した。

一般症状の観察においては、非洗眼群、洗眼群とも異常は認められなかった。

以上の結果から、トルクロホスメチル75%水和剤はウサギの眼に対してわずかな刺激性があり、明らかな洗眼効果があると結論した。

項目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁		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
	動物 番号 3	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合 計			78	5	4	0	0	
平 均			13	0.8	0.7	0	0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	合 計			13	0	0	0	

## (6) トルクロホスメチル 75%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製1-6)

試験機関：(株) ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検 体：トルクロホスメチル75%水和剤 (グランサー水和剤)

検体純度：75%水和剤

[組 成]	トルクロホスメチル	75.0%
	物質微粉、界面活性剤等	25.0%

供試動物：Hartley系雄モルモット、7~8週齢、体重323~415g、一群10~20匹

観察期間：感作開始後24日間

試験操作：[Maximization法]

投与量設定根拠；

感作；モルモットの肩甲骨上を剪毛し、正中線をはさんだ4×6cm内の両側6箇所を一次感作の適用部位に、また、それらの部位の間を二次感作の適用部位とした。

一次感作 (皮内)

肩甲部を刈毛し、正中線の両側にそれぞれ以下に示す3対の皮内注射(0.05mL/箇所)を行った。

上 部：FCA(Freund's complete adjuvant)

中央部：検体の5%水懸濁液またはDNCB(2,4-ジニトロクロロベンゼン)の0.1%オリーブ油溶液

下 部：検体の10%水懸濁液とFCAとの等量乳化液あるいはDNCBの0.2%FCA溶液と注射用蒸留水との等量乳化液

対照群(検体非感作群および陽性対照非感作群)には投与液に検体あるいはDNCBを含まないことを除き、上記と同様に処置した。

二次感作 (経皮)

一次感作の6日後に、肩甲骨上の皮内投与部位の中間に10%ラウリル硫酸ナトリウムを含有するワセリン0.2gを塗布した。塗布24時間後、同部位に検体の25%



水懸濁液または DNCB の 1% オリーブ油溶液のそれぞれ 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗布して貼付し、48 時間閉塞適用した。

対照群には、検体または DNCB を除いた溶媒を用いて、上記と同様の処置を行った。

惹起；一次感作の 21 日後に、モルモットの左右側胴部を剪毛し(5×5 cm)、検体の 25% 水懸濁液 0.1 mL または DNCB の 0.01% オリーブ油溶液のそれぞれ 0.1 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗布して左側胴部に貼付し、24 時間閉塞適用した。右側胴部には、検体または DNCB を除いた溶媒 0.1 mL を用いて同様に処置した。

対照群にも同じ方法で惹起処置を行った。

観察項目：惹起貼付の 24、48 および 72 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て、以下の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	肉眼的に変化なし
1	軽度またはまばらな紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑および浮腫

陽性反応（評点1～3）を示した動物の比率（陽性率）から Magnusson and Kligman の判定基準に従って皮膚感作性の強さを評価した。

一般症状は、感作開始日から惹起後の皮膚の観察終了日まで、毎日観察した。

体重は一次感作日（皮内投与日；0 日）、二次感作日（閉塞貼布日；7 日）、惹起日（21 日）および惹起貼付 3 日後（24 日）に測定した。

結果：観察時間における皮膚反応が認められた動物数を次頁の表に示す。

トルクロホスメチル 75% 水和剤の感作群、非感作群とも惹起貼付の 24、48 および 72 時間後の観察において皮膚に変化は認められなかった。一方、陽性対照とした DNCB の感作群では惹起貼付の 24、48 および 72 時間後の観察において全例に軽度から中等度ないし強度の紅斑および浮腫が認められ、明らかに陽性の皮膚感作性が認められた。なお、DNCB 非感作群では皮膚の変化は観察されなかった。

以上の結果から、トルクロホスメチル 75% 水和剤は本試験条件下において、皮膚感作性なしと結論した。

群		供試動物数	感作反応動物数												陽性率(%)							
			24 時間後				48 時間後				72 時間後				24 時間	48 時間	72 時間	合計				
			皮膚反応		計	皮膚反応		計	皮膚反応		計											
			0	1		2	3		0	1		2	3	0					1	2	3	
検体	皮内; 5%検体 経皮; 25%検体	25% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	0
	皮内; 溶媒 経皮; 溶媒	25% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	0
陽性 対照	皮内; 0.1%DNCB 経皮; 1%DNCB	0.01% DNCB	10	0	0	2	8	10/10	0	0	2	8	10/10	0	1	7	2	10/10	100	100	100	100
	皮内; 溶媒 経皮; 溶媒	0.01% DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0	0

a) 0; 肉眼的に変化なし、 1; 軽度またはまばらな紅斑、  
2; 中等度の紅斑、 3; 強度の紅斑および浮腫

## 2. トルクロホスメチル 50%水和剤

## (1) トルクロホスメチル50%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製2-1)

試験機関：広島大学

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル50%水和剤（リゾレックス水和剤）

検体純度：50%水和剤

[組 成]	トルクロホスメチル	50.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	50.0%

供試動物：SD系ラット、6週齢、体重：雄 159～191 g、雌 132～159 g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および3濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を蒸留水で懸濁して0.5g/mLの液を調製。この懸濁液の液量を変えて投与した（10mL/kgで製剤5000mg/kgに相当）。投与前の晩から投与後4時間まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7日、14日に体重測定を行なった。試験終了時に動物全例の組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

動物種	ラット
投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	0、1000、2500、5000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	投与直後から発現 投与後3時間に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 1000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

2500、5000 mg/kg群で自発運動に軽度の亢進を認めたほかは、死亡例もなく著明な症状も認められなかった。体重変化については、投与群と対照群との間に差はなかった。

剖検所見では、異常は認められなかった。

(2) トルクロホスメチル 50%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製2-2)

試験機関：広島大学

報告書作成年：1981年

検体：トルクロホスメチル50%水和剤（リゾレックス水和剤）

検体純度：50%水和剤

[組成] トルクロホスメチル 50.0%  
 鉱物質微粉、界面活性剤等 50.0%

供試動物：SD系ラット、6週齢、体重：雄 163~201 g、雌 142~165 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：剪毛したラットの背部(約 20 cm<sup>2</sup>)に蒸留水で湿らせた所定濃度の検体を塗布し、テープで24時間閉塞した。対照群には蒸留水のみを塗布し、同様の処置をした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7日、14日に体重測定を行なった。試験終了時に動物全例の組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

動物種	ラット
投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	0、2500、5000
LD50(mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	投与後 30分から発現 投与後 60分に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	いずれの検体投与群でも 症状が発現した。
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

投与群でやや背を丸めるラットが若干見られたほかは、死亡例もなく著明な症状も認められなかった。体重変化については、投与群と対照群の間に差はなかった。剖検所見では、異常は認められなかった。

## (3) トルクロホスメチル 50%水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製2-3)

試験機関：広島大学

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル50%水和剤（リゾレックス水和剤）

検体純度：50%水和剤

[組 成] トルクロホスメチル 50.0%  
 鉱物質微粉、界面活性剤等 50.0%

供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重：雄 25.8~33.8 g、雌 22.7~27.5 g、  
 1群雌雄各10匹

試験期間：14日間

試験方法：対照群および3濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を蒸留水で懸濁して0.5g/mLの液を調製。この懸濁液の液量を変えて投与した  
 (10mL/kgで製剤5000mg/kgに相当)。投与前の晩から投与後4時間まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7日、14日に体重測定を行なった。試験終了時に動物全例の組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

動物種	マウス
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、1000、2500、5000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	投与直後から発現 (消失時間不明)
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全ての検体投与群で症状が発現した。
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

投与群で自発運動および後肢立ちが軽度に亢進したほかは、死亡例もなく著明な症状も認められなかった。5000 mg/kg群の雄の体重が投与後7日および14日に、雌の体重が7日に対照群に比して有意に減少した。剖検所見では、異常は認められなかった。

(4) トルクロホスメチル 50%水和剤のマウスにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 2-4)

試験機関：広島大学

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル50%水和剤（リゾレックス水和剤）

検体純度：50%水和剤

[組 成] トルクロホスメチル 50.0%  
 鉍物質微粉、界面活性剤等 50.0%

供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重：雄 26.8~33.2 g、雌 21.8~28.5 g、  
 1群雌雄各10匹

試験期間：14日間

試験方法：対照群および2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：剪毛したマウスの背部（約6 cm<sup>2</sup>）に蒸留水で湿らせた所定濃度の検体を塗布し、  
 テープで24時間閉塞した。対照群には蒸留水のみを塗布し、同様の処置をした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7日、14日に体重測定を行なった。試験終了時に動物全例の組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

動物種	マウス
投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	0、2500、5000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	投与直後から発現 投与後1時間に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	いずれの検体投与群でも 症状が発現した。
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

投与群で自発運動および身づくろいの軽度の亢進を認めたほかは、死亡例もなく著明な症状も認められなかった。体重変化については、投与群と対照群の間に差はなかった。剖検所見では、異常は認められなかった。

(5) トルクロホスメチル50%水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 製2-5)

試験機関：Bio/dynamics

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル50%水和剤（リゾレックス水和剤）

検体純度：50%水和剤

[組 成] トルクロホスメチル 50.0%  
 鉱物質微粉、界面活性剤等 50.0%

供試動物：SD系ラット、曝露開始時体重：雄 220~246g、雌：200~225g、  
 1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

曝露方法：検体を粉末供給器のシリンダー中に圧搾充填し、乾燥空気を15 L/分の流速で粉末供給器に通した。その結果、粉末を含んだ空気が希釈されずに、100 Lの曝露箱に流れた。4時間全身曝露した。約1時間毎に、フィルターホルダーとガラス繊維フィルターを用いて曝露空気を捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

曝露条件：

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	13300
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	1900
粒子系分布 (%) 10 (μm) 以下	74.04
空気力学的質量中位径 (μm)	2.94
チャンバー容積 (L)	100
チャンバー内通気量 (L/分)	15
曝露条件	検体を希釈せずそのまま 4時間 全身曝露

観察・検査項目：曝露開始前、開始後はじめの1時間は15分毎、以後曝露終了までは1時間毎、および曝露後14日間毎日、中毒症状および生死を観察した。曝露直前、曝露後1日、2日、4日、7日、14日に体重測定を行った。観察期間終了後、全動物につき肉眼的剖検を行った。

## 結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度(実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> ))	1900
LC50 (mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 >1900
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	曝露開始後15分から発現 曝露後14日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/m <sup>3</sup> )	全ての投与量で症状が発現した。
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 1900

曝露中、中毒症状として性別に関係なく血涙、赤色の鼻汁、流涎を含む分泌異常が認められた。また、立毛、浅い呼吸も認められた。曝露箱から取り出した後、ラットはいずれも流涙を起し、何匹かは顔のまわりに乾いた検体を付着させ、粘液状の鼻汁を出し、流涎が観察された。体重は一時的に減少の見られたものもあるが、いずれも回復した。剖検所見では、異常は認められなかった。



## (6) トルクロホスメチル 50%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製2-6)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル 50%水和剤 (リゾレックス水和剤)

検体純度：50%水和剤

[組 成]	トルクロホスメチル	50.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	50.0%

供試動物：New Zealand White 種雄ウサギ、体重 2.51~3.04 kg、一群 6 匹

観察期間：7 日間

投与方法：動物の背中中の 4 ヲ所を刈毛し、2 ヲ所については「#」型の傷をつけた。検体 500 mg を生理食塩液で湿らせ、1 インチ角のリント布に塗布し、無傷皮膚および有傷皮膚の各々に 24 時間閉塞貼付した。適用終了後、貼付布を取り除き、皮膚に残った検体を拭き取った。

観察項目：適用 24、48、72 時間および 7 日後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。24 時間および 72 時間後の皮膚反応から一次刺激評点を計算し、検体の刺激性を評価した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

紅斑や浮腫のような刺激反応は、試験期間を通じて認められなかった。一次刺激評点は 0.0 であった。検体の刺激性は陰性であると判断した。

以上の結果から、トルクロホスメチル 50%水和剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと結論した。

適用 部位	動物 番号	項 目	最高 評点	曝 露 後 時 間			
				24 時間	72 時間	7 日	
無 傷 皮 膚	1	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	2	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	3	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	4	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	5	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	6	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
小 計	紅斑・痂皮		48	0	0	0	
	浮腫		48	0	0	0	
平 均	紅斑・痂皮		4	0	0	0	
	浮腫		4	0	0	0	

適用 部位	動物 番号	項 目	最高 評点	曝 露 後 時 間			
				24 時間	72 時間	7 日	
有 傷 皮 膚	1	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	2	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	3	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	4	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	5	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	6	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
小 計	紅斑・痂皮		48	0	0	0	
	浮腫		48	0	0	0	
平 均	紅斑・痂皮		4	0	0	0	
	浮腫		4	0	0	0	
合 計*		紅斑・痂皮		96	0	0	
		浮腫		96	0	0	
平 均*		紅斑・痂皮		4	0	0	
		浮腫		4	0	0	

\* 無傷皮膚と有傷皮膚を合わせた合計および平均

## (7) トルクロホスメチル 50%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製2-6)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル 50%水和剤（リゾレックス水和剤）

検体純度：50%水和剤

[組 成]	トルクロホスメチル	50.0%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	50.0%

供試動物：New Zealand White 種雄ウサギ、体重 2.51～3.04 kg、非洗眼群；一群 6 匹、洗眼群；一群 3 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体 100 mg を片方の眼に適用し、他方の眼はそのまま対照とした。

洗眼群は 30 秒後に洗眼した。非洗眼群は洗眼しなかった。

観察項目：適用 1、24、48、72、96 時間および 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の判定基準に従って採点した。検体の刺激性の評価は Kay &amp; Calandra の方法に従って行った。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

角膜に刺激性変化は認められなかった。24 時間後に、非洗眼群の虹彩にわずかな充血が観察された。また、軽度から中等度の充血と軽度の結膜浮腫や眼脂分泌も観察されたが、これらの変化は動物全例において 72 時間までに消失した。洗眼群ではいずれの動物にも観察期間を通じて刺激性変化は認められなかった。検体の刺激性は、非洗眼群においては軽度であり、洗眼群においては陰性であると判断した。

以上の結果から、トルクロホスメチル 50%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性を有するが、洗眼効果があると結論した。

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	7日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	1	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	1	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	1	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0
			浮腫	4	0	1	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	1	0	0	0	0
			眼脂	3	0	1	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
		眼脂	3	0	0	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	1	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	1	0	0	0	0	
		眼脂	3	0	0	0	0	0	0	
合計*		660	12	39	4	0	0	0		
平均		110	2.0	6.5	0.7	0	0	0		
洗 眼 群 (3 匹 平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
		眼脂	3	0	0	0	0	0	0	
	合計*		110	0	0	0	0	0	0	

\* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

(8) トルクロホスメチル 50%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製 2-7)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル 50%水和剤（リゾレックス水和剤）

検体純度：50%水和剤

[組 成] トルクロホスメチル 50.0%  
 鉱物質微粉、界面活性剤等 50.0%

供試動物：Hartley系雄モルモット、購入時体重 220~260 g、一群 10 匹

観察期間：感作開始後 36 日間

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠：

感作；背部を刈毛し、蒸留水で湿らせた検体 500 mg を 1.5 インチ角のリント布に塗布し、24 時間閉塞適用した。2 日または 3 日の間隔で 1 週間に 3 回、合計 10 回感作を行った。

一方、陽性対照群には、2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 0.5%アセトン溶液 0.5 mL を用いて検体と同じ方法で感作した。

惹起；最終感作の 2 週間後に検体 500 mg を、また、陽性対照には DNCB の 0.5%アセトン溶液 0.5 mL を感作処置と同じ方法で 24 時間閉塞適用した。

観察項目：惹起 24 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、Draize の判定基準に従って採点した。

結 果：観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群	感作		供試動物数	感作反応動物数				計	陽性率 (%)
				皮膚反応 <sup>a)</sup>					
				-	±	+	++		
検体	0.5 g 検体	0.5 g 検体	10	10	0	0	0	0	0
	無処理	0.5 g 検体	10	10	0	0	0	0	0
陽性対照	0.5%DNCB	0.5%DNCB	10	0	1	4	5	10	100
	無処理	0.5%DNCB	10	10	0	0	0	0	0

a) - ; 変化なし、 ± ; 軽度の紅斑および浮腫  
 + ; 中等度の紅斑および浮腫、 ++ ; 強度の紅斑および浮腫

検体非感作群の動物と同様、検体で感作した動物には何ら皮膚反応を認めなかった。一方、陽性対照感作群においては、全動物に軽度から強度の紅斑および浮腫を認めた。

以上の結果から、トルクロホスメチル 50%水和剤の皮膚感作性は陰性であると結論した。

### 3. トルクロホスメチル 20%乳剤

#### (1) トルクロホスメチル 20%乳剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 製 3-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル 20%乳剤

検体純度：20%乳剤

[組 成] トルクロホスメチル原体 21%  
界面活性剤、有機溶剤等 79%

供試動物：SD系ラット、8週齢、

曝露開始時体重（群平均）雄：316～322g、雌：180～185g、

1群雌雄各10匹（サテライトグループは雌雄各6匹）

観察期間：14日間

曝露方法：検体を蒸留水で希釈し、自動注入装置を用いて噴射して生じたミスト中に動物を1時間全身曝露させた。曝露空気を薄層クロマト用シリカゲル（60～80メッシュ）をつめたガラスカラムを用いて捕集し、アセトン抽出後、ガスクロマトグラフィーにより定量し、通気量から実測気中濃度を求めた。

曝露条件；

実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	155	740	2280	5500
空気力学的質量中位径 (μm)	0.97	0.82	0.75	0.64
チャンバー容積 (L)	640			
チャンバー内通気量 (L/分)	50			
曝露条件	蒸留水で希釈 1時間 全身曝露			

検査・観察項目：曝露開始前、開始後10分、30分、1時間、2時間、4時間および曝露後14日間毎日、中毒症状および生死を観察した。曝露直前、曝露後3日、7日、14日に体重測定を行なった。

死亡動物および試験終了時の生存動物につき、剖検を行なった。さらに、コリンエステラーゼ測定をサテライトグループの動物についてのみ曝露直後および曝露後1日に実施した。



## 結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> ))	0、155、740、2280、5500
LC50 (mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 >5500
死亡開始および終了時間	曝露後1日から開始、 曝露後1日に終了
症状発現および消失時間	曝露開始後20分から発現 曝露後2日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 740
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄 740 雌 5500

中毒症状として雌雄とも、自発運動減少、歩行失調、流涎、尿失禁、呼吸深大、呼吸困難および立毛等を認めたが、いずれも2日以内に消失した。体重については、5500 mg/m<sup>3</sup>群の雄ラットが曝露後3および7日目に軽度の体重増加抑制を認めたほかは変化は認めなかった。コリンエステラーゼ活性は血漿、血球および脳のいずれについても変化を認めなかった。剖検所見では、異常は認められなかった。

4. トルクロホスメチル 10%粉剤

(1) トルクロホスメチル 10%粉剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製4-1)

試験機関：広島大学

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル 10%粉剤

検体純度：10%粉剤

[組 成] トルクロホスメチル原体 10.6%  
 鉱物質微粉、界面活性剂等 9.4%

供試動物：SD系ラット、6週齢、体重：雄 136~160 g、雌 116~148 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および3濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を5%アラビアゴム液で懸濁して0.5g/mLの液を調製。この懸濁液の液量を変えて投与した(10mL/kgで製剤5000mg/kgに相当)。投与前日の晩から投与後4時間まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7日、14日に体重測定を行なった。試験終了時に動物全例の組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

動物種	ラット
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、1000、2500、5000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与直後から発現 (消失時間不明)
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2500
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

5000 mg/kg 群で自発運動や身づくろいの軽度亢進を認めたほかは、死亡例もなく著明な症状も認められなかった。剖検所見では、異常は認められなかった。

(2) トルクロホスメチル10%粉剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製4-2)

試験機関：広島大学

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル10%粉剤

検体純度：10%粉剤

[組 成] トルクロホスメチル原体 10.6%  
 鉱物質微粉、界面活性剤等 89.4%

供試動物：SD系ラット、6週齢、体重：雄 140~170 g、雌 121~140 g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：剪毛したラットの背部（約20cm<sup>2</sup>）に蒸留水で湿らせた所定濃度の検体を塗布し、テープで24時間閉塞した。対照群には蒸留水のみを塗布し、同様の処置をした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7日、14日に体重測定を行なった。試験終了時に動物全例の組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

動物種	ラット
投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2500、5000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与直後から発現 (消失時間不明)
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全ての投与量で症状が発現した。
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

2500、5000mg/kgで自発運動や身づくろいの軽度亢進を認めたほかは、死亡例もなく著明な症状も認められなかった。剖検所見では、異常は認められなかった。

(3) トルクロホスメチル10%粉剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製4-3)

試験機関：広島大学

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル 10%粉剤

検体純度：10%粉剤

[組 成] トルクロホスメチル原体 10.6%  
 鉱物質微粉、界面活性剤等 89.4%

供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重：雄 25.2~28.5g、雌 22.4~26.5g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および3濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を5%アラビアゴム液で懸濁して0.5g/mLの液を調製。この懸濁液の液量を変えて投与した(10mL/kgで製剤5000mg/kgに相当)。投与前日の晩から投与後4時間まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7日、14日に体重測定を行なった。試験終了時に動物全例の組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

動物種	マウス
投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	0、1000、2500、5000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与直後から発現 (消失時間不明)
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	全ての投与量で症状が発現した。
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

各投与群で軽度の自発運動亢進を認めたほかは、死亡例もなく著明な症状も認められなかった。体重変化は2500mg/kg群雄が投与後14日に、5000mg/kg雄が7日、14日に対照群に比べ有意に減少していた。剖検所見では、異常は認められなかった。

(4) トルクロホスメチル 10%粉剤のマウスにおける急性経皮毒性試験

(資料 製4-4)

試験機関：広島大学

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル 10%粉剤

検体純度：10%粉剤

[組 成] トルクロホスメチル原体 10.6%  
 鉱物質微粉、界面活性剤等 89.4%

供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重：雄 23.2~29.5g、雌 23.2~26.6g、  
 1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：剪毛したマウスの背部(約6cm<sup>2</sup>)に蒸留水で湿らせた所定濃度の検体を塗布し、テープで24時間閉塞した。対照群には蒸留水のみを塗布し、同様の処置をした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7日、14日に体重測定を行なった。試験終了時に動物全例の組織の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

動物種	マウス
投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2500、5000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与直後から発現 (消失時間不明)
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2500
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

5000mg/kgで軽度の身づくろい亢進が認められたほかは、死亡例もなく著明な症状も認められなかった。剖検所見では、異常は認められなかった。

## (5) トルクロホスメチル 10%粉剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製4-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル 10%粉剤

検体純度：10%粉剤

[組 成]	トルクロホスメチル原体	10.6%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	89.4%

供試動物：New Zealand White 種雄ウサギ、体重 2.48~2.98 kg、一群 6 匹

観察期間：7 日間

投与方法：動物の背中中の 4 ヲ所を刈毛し、2 ヲ所については「#」型の傷をつけた。検体 500 mg を生理食塩液で湿らせ、1 インチ角のリント布に塗布し、無傷皮膚および有傷皮膚の各々に 24 時間閉塞貼付した。適用終了後、貼付布を取り除き、皮膚に残った検体を拭き取った。

観察項目：適用の 24、48、72 時間および 7 日後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。24 時間および 72 時間後の皮膚反応から一次刺激評点を計算し、検体の刺激性を評価した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

紅斑や浮腫のような刺激反応は、試験期間を通じて認められなかった。一次刺激評点は 0.0 であった。検体の刺激性は陰性であると判断した。

以上の結果から、トルクロホスメチル 10%粉剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと結論した。

適用 部位	動物 番号	項 目	最高 評点	曝 露 後 時 間			
				24 時間	72 時間	7 日	
無 傷 皮 膚	1	(右) 紅斑・痂皮	4	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	
	(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	
	2	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	3	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	4	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	5	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
	6	(右)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
		(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
小 計	紅斑・痂皮	48	0	0	0		
	浮腫	48	0	0	0		
平 均	紅斑・痂皮	4	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0		

適用部位	動物番号	項目	最高評点	曝露後時間		
				24時間	72時間	7日
有傷皮膚	1	(右) 紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	2	(右) 紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	3	(右) 紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	4	(右) 紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	5	(右) 紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	6	(右) 紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	(左)	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
小計	紅斑・痂皮	48	0	0	0	
	浮腫	48	0	0	0	
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	
合計*	紅斑・痂皮	96	0	0	0	
	浮腫	96	0	0	0	
平均*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	

\* 無傷皮膚と有傷皮膚を合わせた合計および平均



## (6) トルクロホスメチル 10%粉剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製4-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル 10%粉剤

検体純度：10%粉剤

[組 成]	トルクロホスメチル原体	10.6%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	89.4%

供試動物：New Zealand White 種雄ウサギ、体重 2.48~2.98 kg、非洗眼群；一群 6 匹、洗眼群；一群 3 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体 100 mg を片方の眼に適用し、他方の眼はそのまま対照とした。

洗眼群は 30 秒後に洗眼した。非洗眼群は洗眼しなかった。

観察項目：適用の 1、24、48、72、96 時間および 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の判定基準に従って採点した。検体の刺激性の評価は Kay & Calandra の方法に従って行った。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

非洗眼群では 1 時間後に結膜に軽度の充血および浮腫を認めたが、48 時間後には全て消失した。また、洗眼群でも 1 時間後に結膜に軽度の充血および浮腫を認めたが、24 時間後には全て消失した。

角膜に刺激性変化は認められなかった。検体の刺激性は、非洗眼群においてはごく軽度であり、洗眼群においては陰性であると判断した。

以上の結果から、トルクロホスメチル 10%粉剤はウサギの眼粘膜に対して、ごく軽度の刺激性を有するが、洗眼効果があると結論した。

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	7 日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
		眼脂	3	0	0	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0	
		眼脂	3	0	0	0	0	0	0	
合 計*			660	10	2	0	0	0	0	
平 均			110	1.7	0.3	0	0	0	0	
洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.3	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0.3	0	0	0	0	0	
		眼脂	3	0	0	0	0	0	0	
合 計*			110	1.3	0	0	0	0		

\* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

(7) トルクロホスメチル 10%粉剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製4-6)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検 体：トルクロホスメチル 10%粉剤

検体純度：10%粉剤

[組 成]	トルクロホスメチル原体	10.6%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	89.4%

供試動物：Hartley系雄モルモット、購入時体重 220~260 g、一群 10 匹

観察期間：感作開始後 36 日間

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠：

感作；背部を刈毛し、蒸留水で湿らせた検体 500 mg を 1.5 インチ角のリント布に塗布し、24 時間閉塞適用した。2 日または 3 日の間隔で 1 週間に 3 回、合計 10 回感作を行った。

一方、陽性対照群には、2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DN CB) の 0.5%アセトン溶液 0.5 mL を用いて検体と同じ方法で感作した。

惹起；最終感作の 2 週間後に検体 500 mg を、また、陽性対照には DN CB の 0.5%アセトン溶液 0.5 mL を感作処置と同じ方法で 24 時間閉塞適用した。

観察項目：惹起 24 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、Draize の判定基準に従って採点した。

結 果：観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

	群		供試動物数	感作反応動物数					陽性率 (%)
				皮膚反応 <sup>a)</sup>				計	
	感作	惹起		-	±	+	++		
検体	0.5 g 検体	0.5 g 検体	10	10	0	0	0	0	0
	無処理	0.5 g 検体	10	10	0	0	0	0	0
陽性対照	0.5%DN CB	0.5%DN CB	10	0	1	4	5	10	100
	無処理	0.5%DN CB	10	10	0	0	0	0	0

a) - ; 変化なし、 ± ; 軽度の紅斑および浮腫  
 + ; 中等度の紅斑および浮腫、 ++ ; 強度の紅斑および浮腫

検体非感作群の動物と同様、検体で感作した動物には何ら皮膚反応を認めなかった。一方、陽性対照感作群においては、全動物に軽度から強度の紅斑および浮腫を認めた。

以上の結果から、トルクロホスメチル 10%粉剤の皮膚感作性は陰性であると結論した。

## IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

### <代謝試験一覧>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法	試験条件、投与量・処理量等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
I-1	代謝・分解(動物)	ラット マウス	経口投与	<p>被験物質： <math>^{14}\text{C}</math> 標識 体</p> <p>投与方法： 雄ラットに 5 mg/kg で単 回経口投与。</p> <p>試料採取： 尿、糞、呼吸を投与後 7 日目まで採取。投与後 7 日目後の組織・臓器を採 取。</p> <p>試験項目： 排泄率、組織・臓器中の 放射能濃度、糞尿中代謝 物分析</p>	<p>[吸収・排泄]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与後 24 時間以内に排泄された <math>^{14}\text{C}</math> は、投与量の 74~83%、投与後 7 日目までに排泄された <math>^{14}\text{C}</math> は 87~91% であった。</li> <li>・ラット、マウスともに <math>^{14}\text{C}</math> は速やかに排泄され、その主要排泄経路は尿であった。</li> </ul> <p>[組織内分布]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与直後消化管に比較的高濃度の <math>^{14}\text{C}</math> が分布したが、速やかに消失した。</li> <li>・投与後 7 日目の動物体内における <math>^{14}\text{C}</math> 残存量は投与量の 1% 未満であった。</li> </ul> <p>[代謝]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・両動物における糞尿中の代謝物の種類はほぼ同じであったが、代謝物の割合には若干の種差が認められた。</li> <li>・両動物とも、糞尿中の代謝物の種類および生成量に性差は認められなかった。</li> <li>・主要代謝経路は、P-S 基への酸化、アリールメチル基の酸化、P-O-メチルおよび P-O-アリール結合の開裂であった。マウスではグリシン抱合も主要な代謝経路の一つであった。</li> </ul>	住友化学 (1980 年)	384

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友化学株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法	試験条件、投与量・処理量等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
I-2	代謝・分解 (動物)	ラット	経口投与	<p>試験物質： <math>^{14}\text{C}</math> 標識体</p> <p>投与方法： 雌雄ラットに 5 mg/kg で 単回経口投与。</p> <p>試料採取： 組織内濃度試験群については、 1, 2, 4, 8, 24, 72 時間に組 織を採取。 胆汁排泄群については、 胆汁、尿、糞を投与後 48 時間目まで採取。</p>	<p>[組織内分布]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ほとんどの組織において投与後 2 時間目に <math>^{14}\text{C}</math> が最高濃度に達した後、速やかに消失した。</li> <li>・血漿中濃度最高時における放射能濃度は腎臓で最も高く、次いで肝臓および血液で高かった。</li> </ul> <p>[胆汁排泄]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体内吸収率 (尿中 <math>^{14}\text{C}</math>+胆汁中 <math>^{14}\text{C}</math>+尿中 <math>^{14}\text{C}</math>) は、雄で 56%、雌で 73% であった。</li> </ul> <p>[代謝]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要代謝経路は、P=S 基への酸化、アリールメチル基の酸化、P-O-メチルおよび P-O-アリール結合の開裂ならびにグルクロン酸抱合であった。</li> </ul>	第一化学薬品 (1989 年)	340
I-3 (GLP)	代謝・分解 (動物)	ラット	経口投与	<p>試験項目： 組織・臓器中の放射能濃 度、排泄率、血液・肝臓・ 腎臓中代謝物分析</p> <p>試験物質： <math>^{14}\text{C}</math> 標識体</p> <p>投与方法： 低用量群；雌雄ラットに 5 mg/kg で単回経口投与。 高用量群；雌雄ラットに 200 mg/kg で単回経口投 与。 反復投与群；雌雄ラット に 5 mg/kg/日 で 14 日間非 標識体を経口投与後、5</p>	<p>[吸収・排泄]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・いずれの投与群においても投与した <math>^{14}\text{C}</math> は速やかに排泄され、最終投与後 48 時間以内に投与した <math>^{14}\text{C}</math> の 95% 以上が糞尿中に排泄された。呼気中に <math>^{14}\text{C}</math> の排泄は認められなかった。</li> <li>・排泄挙動に投与群毎の顕著な差は認められず、投与した <math>^{14}\text{C}</math> の 85% 以上が尿中に排泄された。</li> </ul> <p>[組織内分布]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・最終投与後 7 日目の各組織中に分布した <math>^{14}\text{C}</math> は僅かであり、全組織中残留 <math>^{14}\text{C}</math> 量は投与した <math>^{14}\text{C}</math> 量の 1.0% 未満であった。</li> </ul> <p>[代謝]</p>	Pharmacology & Toxicology Research Laboratory (1987)	353

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友化学株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	試験条件、投与量・処理量等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
II-1	代謝・分解 (植物)	てんさい	①葉面処理 ②土壌混和処理	<p>mg/kg/日で標識体を単回経口投与</p> <p>試料採取： 尿、糞、呼吸を投与後 7 日目まで採取。投与後 7 日目後の組織・臓器を採取。</p> <p>試験項目： 排泄率、組織・臓器中の放射能濃度、糞尿中代謝物分析</p> <p>被験物質： <sup>14</sup>C 標識体</p> <p>処理方法： ①メタノール溶液を 2 mg/60 cm<sup>2</sup> (333 g ai/10 a 相当)の割合で第3葉表面に1回塗布 ②乾土当り 20 ppm (1000 g ai/10 a 相当)の濃度で混和</p> <p>試料採取： ①処理 3、7、14、21、28、35 および 50 日後 ②処理 3、7、14、21、28、35 および 75 日後</p> <p>試験項目：総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量</p>	<p>試験結果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・糞尿中の代謝物に性差及び投与量/投与方法による顕著な差は認められなかった。</li> <li>・主要代謝経路は、P=S 基への酸化、アリールメチル基の酸化、P-O-メチルおよび P-O-アリール結合の開裂および抱合化であった。</li> </ul>	住友化学 (1984 年)	362
					<p>①葉面処理</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・処理した <sup>14</sup>C は速やかに消失し、処理 3 日後の回収率は 40.3% であった。</li> <li>・処理 28 日後の処理葉部に添加 <sup>14</sup>C の 7.7% が残留し、非処理葉部および根部に移行した <sup>14</sup>C は添加量の 1.5% 以下と僅かであった。</li> <li>・処理葉部における主要代謝物は、TMO-CH<sub>2</sub>OH、DM-TMO および ph-CH<sub>3</sub> であり、処理 7～14 日後にそれぞれ添加量の 3.7%、7.8%、および 4.6% が検出された。</li> <li>・主要代謝経路は、P=S 基への酸化、アリールメチル基の酸化、P-O-メチルおよび P-O-アリール結合の開裂であった。</li> </ul> <p>②土壌混和処理</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・土壌中においてトルクロホスメチルは半減期 3 日以内で速やかに消失した。</li> <li>・処理 28 日後に添加 <sup>14</sup>C の 50.4% が土壌に分布し、植物中に移行した <sup>14</sup>C は添加量の 0.7% と僅かであった。</li> <li>・てんさい、および土壌における主要代謝経路は、P=S 基の P=O 基への酸化、P-O-アリール結合の開裂であった。</li> </ul>		

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友化学株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	試験条件、投与量・処理量等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
II-2 (GLP)	代謝・分解 (植物)	レタス	土壌散布処理	被験物質： 標識体 処理方法：50%水和剤を 200 g ai/10 a (標準量 処理)および1000 g ai/10 a (5倍量処理)の 割合で幼苗生育中の土 壌表面に1回散布  試料採取：処理34日後 試験項目：総残留放射能 濃度、代謝物の同定・定 量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 幼苗に標準量を処理後、収穫期まで34日間栽培したレタスの<sup>14</sup>C濃度は0.23 ppmであった。</li> <li>・ 植物体中における主要残留物は未変化体であるトルクロホスメチル(36.7%TRR、標準量処理区)、<i>ph</i>-CH<sub>3</sub>糖抱合体(22.5%TRR、同)およびTM-CH<sub>2</sub>OH糖抱合体(13.7%TRR、同)であった。</li> <li>・ 主要代謝経路は、アリールメチル基の酸化およびP-O-アリール結合の開裂ならびにそれに続く糖抱合体化であった。</li> </ul>	Covance Laboratory (2002)	372
II-3 (GLP)	代謝・分解 (植物)	ばれいしよ	種いも処理	被験物質： 標識体 処理方法：フロアブルを 125 mg ai/kgの割合で種 いも表面に1回処理し、 乾燥後植付け  試料採取：植付け27お よび129日後  試験項目：総残留放射能 濃度、代謝物の同定・定 量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 種いもの表面に処理後、収穫期まで129日間栽培したところ、残留濃度は種いもで最も高く(1886 ppm)、いも(daughter tuber)に移行した<sup>14</sup>Cは僅か(0.048 ppm)であった。</li> <li>・ 種いもの主要残留物は未変化体であるトルクロホスメチル(95.1%TRR)であった。</li> <li>・ いもでの主要残留物はDM-TM-CH<sub>2</sub>OHであったが、その残留量は0.013 ppm以下であった。</li> <li>・ いもにおける主要代謝経路は、P-O-メチル結合の開裂およびアリールメチル基の酸化であった。</li> </ul>	Hazleton Europe (1995)	377
II-4 (GLP)	代謝・分解 (植物)	ばれいしよ	種いも処理	被験物質： 標識体 処理方法：50%水和剤を 250 mg ai/kg(通常量処 理)および1250 mg ai/kg (過剰量処理)の割合で	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 種いもの表面に処理後、収穫期まで118日間栽培したところ、残留濃度はいづれの処理区でも種いもで最も高く(通常量処理区：39.521 ppm、過剰量処理区：178.958 ppm)、いも(daughter tuber)に移行した<sup>14</sup>Cは僅か(通常量処理区：0.032 ppm、過剰量処理区：0.067 ppm)であった。</li> <li>・ 種いもの主要残留物は未変化のトルクロホスメチル(89.8~96.1%TRR)であった。</li> </ul>	Covance Laboratory (2005)	382



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友化学株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (植物)	供試動植物等	投与方法	試験条件、投与量・処理量等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
II-5	代謝・分解 (植物)	棉および落花生	棉：土壌混和 処理 落花生：土壌 混和および 葉面処理	種いも表面に1回処理し、乾燥後植付け 試料採取：処理118日後 試験項目：総残留放射能濃度、代謝物の同定・定量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ いもでの主要残留物は DM-TM-CH<sub>2</sub>OH (11.0 ~ 11.5%TRR) および DM-TM-COOH (6.0 ~ 10.4%TRR) であったが、その残留量は 0.008 ppm 以下であった。</li> <li>・ いもにおける主要代謝経路は、P=S 基の P=O 基への酸化、アリールメチル基の酸化および P-O-メチル結合および P-O-アリール結合の開裂であった。</li> </ul>	Pharmacology & Toxicology Research Laboratory (1987)	390
				被験物質： <sup>14</sup> C 標識体 処理方法： 棉 エタノール溶液を 523 g ai/10 a (通常量 処理) および 1569 g ai/10 a (過剰量処理) の割合で土壌混和後、播 種。 落花生 エタノール溶 液を 523 g ai/10 a (通 常量処理) および 1569 g ai/10 a (過剰量処理) の割合で土壌混和後、播 種し、さらにその 79 日 後に同処理量を植物全 体に散布。 試料採取：土壌処理 150 日後 試験項目：総残留放射能 濃度、代謝物の同定・定 量	<ul style="list-style-type: none"> <li>棉： ・ 通常量処理区の成熟期試料では、茎のみに低濃度の放射能が残留した (0.008 ~ 0.010 ppm)。代謝分解物の化学的特徴付けは放射能が微量のため実施しなかった。</li> <li>落花生： ・ 子実における <sup>14</sup>C 残留濃度はいずれの処理でも 0.010 ppm であり、葉では 1.399 ~ 3.819 ppm であった。</li> <li>・ 過剰量処理した葉での主要残留物は TM-CH<sub>2</sub>OH (3.4%TRR, 0.146 ppm) および ph-CHO (4.9%TRR, 0.214 ppm) であり、トルクロホスメチルの残留量は微量であった (0.1%TRR, 0.004 ppm)。</li> <li>・ トルクロホスメチルの代謝経路はアリールメチル基の酸化、P-O-アリール結合の開裂、P=S 基の P=O 基への酸化並びにこれらに続く糖抱合化であった。</li> </ul>		

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	試験条件、投与量・処理量等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
III-1	代謝・分解 (土壌)	畑地土壌 小平 (pH 5.5、軽塩土)、札幌 (pH 5.3、植塩土)、宝塚 (pH 7.0、壤質砂土)、安土 (pH 6.3、砂質植塩土)	土壌混和	被験物質： <sup>14</sup> C 標識体 処理量：乾土あたり 20 ppm 試験条件：好氣的条件 25±2°Cの暗所で90日間 インキュベーション 試料採取：処理 3、7、14、28、45、60 および 90 日後	<ul style="list-style-type: none"> <li>トルクロホスメチルは土壌中で消失半減期 14～27 日 (小平)；14 日、札幌；16 日、宝塚；21 日、安土；27 日) で比較的速やかに分解された。</li> <li>処理 90 日後の <sup>14</sup>C<sub>2</sub> および土壌残渣はそれぞれ添加 <sup>14</sup>C の 26.1～38.0% および 33.9～43.2% であった。</li> <li>処理 90 日後の土壌抽出物中のトルクロホスメチルの割合は添加 <sup>14</sup>C の 8.9～13.9% であり、試験期間を通して 10% を超える代謝分解物は検出されなかった。</li> <li>代謝分解物は DM-TM、TM-CH<sub>2</sub>OH、TM-COOH、TM<sub>2</sub>、DM-TM<sub>2</sub>、TMO-CH<sub>2</sub>OH、TMO-COOH、pH-CH<sub>2</sub>OH、ph-COOH であり、いずれも添加 <sup>14</sup>C の 6.2% 以下であった。</li> <li>主要代謝経路は、P-0-アリアル結合の開裂であった。</li> </ul>	住友化学 (1984)	403
III-2 (GLP)	代謝・分解 (土壌)	畑地土壌 英国土壌: PT102 (pH 7.1、砂塩土)、PT103 (pH 5.5、砂塩土)、SK15556090 (pH 6.7、植塩土)、SK960087 (pH 8.0、植塩土)	土壌混和	被験物質： <sup>14</sup> C 標識体 処理量：乾土あたり 2 ppm 試験条件：好氣的条件 20±1°Cの暗所で90日間 インキュベーション 試料採取：処理 0、1、3、7、15、30、62 および 90 日後	<ul style="list-style-type: none"> <li>トルクロホスメチルは土壌中で消失半減期 2.0～5.4 日 (PT102)；3.1 日、PT103；2.0 日、SK15556090；5.3 日、SK960087；5.4 日) で速やかに分解された。</li> <li>処理 90 日後の <sup>14</sup>C<sub>2</sub> および土壌残渣はそれぞれ添加 <sup>14</sup>C の 36.9～42.6% および 45.4～56.1% であった。</li> <li>土壌抽出物中のトルクロホスメチルは処理 90 日後に添加 <sup>14</sup>C の 1.1～2.8% にまで低下した。</li> <li>主要代謝分解物は DM-TM で、処理 3 日後に 13.3% (PT103) に達したが、30 日後に検出限界未満にまで減少した (DM-TM の半減期：6.1～7.4 日)。その他の代謝分解物として、pH-CH<sub>2</sub>OH が最大で添加 <sup>14</sup>C の 8% (PT103) 検出された。</li> <li>主要代謝経路は、P-0-メチルおよび P-0-アリアル結合の開裂であった。</li> </ul>	Covance Laboratory (2001)	412
IV-1 (GLP)	水中動態 (加水分解)	滅菌緩衝液 (pH 5、7、9)	水に添加	被験物質： <sup>14</sup> C 標識体 処理濃度：0.11 mg/L 試験条件：25°C で 30 日間、遮光下で振盪	<ul style="list-style-type: none"> <li>半減期 (25°C)：51.0 日 (pH 5) 60.8 日 (pH 7) 62.4 日 (pH 9)</li> <li>主要分解物は、TMO および DM-TM であり、pH 5 で 30 日後にそれぞれ処理量の 8.16% および 23.10% が検出された。</li> </ul>	Sandoz (1990)	421

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友化学株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	試験条件、投与量・処理量等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
IV-2	水中動態 (水中 光分解)	蒸留水 (pH 6.0) 2%7tト水 (pH 6.0) 自然水 (河川水, pH 7.8) 自然水 (池水, pH 6.8) いずれも濾過滅 菌して使用	水に添加	<p>試験採取：処理 0、1、7、 14、21 および 30 日後</p> <p>試験項目：消失半減期、 代謝分解物の同定・定量</p> <p>被験物質： 標識体 <math>^{14}\text{C}</math> 処理濃度：0.2 mg/L</p> <p>試験条件：56 日間、自然 光照射 [光強度：約 5.7、 14.2、2.0 W/m<sup>2</sup> (それぞ れ午前 10 時、正午、午 後 4 時)、波長範囲：300 ～400 nm]</p> <p>試験採取：処理 4、10、20、 30、46 および 56 日後</p> <p>試験項目：消失半減期、 代謝分解物の同定・定量</p> <p>被験物質： 標識体 <math>^{14}\text{C}</math> 処理濃度：0.2 mg/L</p> <p>試験条件：25±1℃で 30 日間、キセノンランプ光 を連続照射 (光強度：約 16 W/m<sup>2</sup>、波長範囲：310 ～400 nm)</p> <p>試験採取：処理 0、1、3、 5、7、14、21 および 30 日後</p> <p>試験項目：消失半減期、 代謝分解物の同定・定量</p>	<p>・主要加水分解経路は、P=S 基の P=O 基への酸化および P-O-メチル結 合の開裂であった。</p> <p>・トルクロホスメチルの分解は光により促進され、蒸留水、2%アセ トン水および自然水中においてそれぞれ半減期 44 日、2 日および 25 ～28 日の消失半減期で分解した (東京、春の太陽光換算値はそれぞれ 36 日、1 日および 20～23 日)。</p> <p>・蒸留水および自然水における主要分解物は、DM-TM (12.5～18.1%、 30 日後) および DM-TMO (34.1～50.3%、56 日後) であった。</p> <p>・主要水中光分解経路は、P=S 基の P=O 基への酸化および P-O-メチル 結合の開裂であった。</p>	住友化学 (1984)	424
IV-3 (GLP)	水中動態 (水中 光分解)	滅菌緩衝液 (pH 7)	水に添加	<p>試験採取：処理 0、1、7、 14、21 および 30 日後</p> <p>試験項目：消失半減期、 代謝分解物の同定・定量</p> <p>被験物質： 標識体 <math>^{14}\text{C}</math> 処理濃度：0.2 mg/L</p> <p>試験条件：25±1℃で 30 日間、キセノンランプ光 を連続照射 (光強度：約 16 W/m<sup>2</sup>、波長範囲：310 ～400 nm)</p> <p>試験採取：処理 0、1、3、 5、7、14、21 および 30 日後</p> <p>試験項目：消失半減期、 代謝分解物の同定・定量</p>	<p>・トルクロホスメチルは光照射により分解が促進され、試験系におけ る消失半減期は 38.3 日であった。 (東京、春の太陽光換算値は 51.6 日)</p> <p>・主要分解物は、DM-TM であり、30 日後に処理量の 12.6%が検出され た。</p> <p>・主要水中光分解経路は、P-O-メチル結合の開裂であった。</p>	住友化学 (1988)	434

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友化学株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	試験条件、投与量・処理量等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
V-1 (GLP)	土壌吸着性	高知 (pH 6.4, 軽塩土)、北海道 (pH 5.6, 鹽土)、和歌山 (pH 6.1, 軽塩土)、宮崎 (pH 6.2, 砂土)	土壌-水系に添加	被験物質： <sup>14</sup> C 標識体 処理液： <sup>14</sup> C トルクロホスメチル濃度が 0.01, 0.05, 0.1, 0.25 および 0.5 μg/ml の 0.01 M 塩化カルシウム水溶液 試験条件：25℃の暗条件下で 48 時間振盪 (平衡化)、土壌-水比は 1 : 40 試験項目：土壌吸着係数、土壌脱着係数	試験結果の概要 ・予備試験結果より、土壌-水比は 1 : 40、平行化時間は 48 時間とした。 ・有機炭素吸着係数 [K <sup>ads</sup> <sub>Foc</sub> ] : 3269 (平均) 2984 (高知)、1796 (北海道)、5484 (和歌山)、2813 (宮崎) 有機炭素脱着係数 [K <sup>des</sup> <sub>Foc</sub> ] : 4071 (平均) 4274 (高知)、2898 (北海道)、6820 (和歌山)、2292 (宮崎)	PTKL West (2002)	439
VI-1	分解要因 (土壌表面光分解)	知地土壌 札幌 (pH 5.3, 塩化土)、小平 (pH 5.5, 軽塩土)、安土 (pH 6.3, 砂質塩化土)、宝塚 (pH 7.0, 鹽質砂土)	土壌薄層プレート (厚さ : 50 μm) に処理	被験物質： <sup>14</sup> C 標識体 処理濃度 : 7 μg/cm <sup>2</sup> 試験条件 : 16 日間、自然光照射 [光強度 : 約 5.3, 17.3, 2.1 W/m <sup>2</sup> (それぞれ午前 10 時、正午、午後 4 時)、波長範囲 : 300 ~ 400 nm] 試料採取 : 処理 2, 4, 8, 12 および 16 日後 試験項目 : 消失半減期、代謝分解物の同定・定量	・トルクロホスメチルは光照射により分解が著しく促進され、試験系における消失半減期は 1.0~2.0 日であった (東京、春の太陽光換算値は 0.9~1.7 日)。 ・主要分解物は、TMO、DM-TMO および ph-CH <sub>3</sub> であり、それぞれ処理量の 11.0% (2 日後)、16.7% (12 日後) および 12.0% (2 日後) が検出された。 ・土壌薄層における主要光分解経路は、P-S 基の P=O 基への酸化および P-O-メチル及び P-O-アリール結合の開裂であった。	住友化学 (1984)	443
VII-1 (GLP)	生物濃縮性	ブルージー	水に添加 連続流水式	被験物質： <sup>14</sup> C 標識体 暴露濃度 : 0.01 mg/L、0.001 mg/L 試験条件 : 暴露期間 35 日、排泄期間 14 日 試料採取 : 暴露 1, 3, 7,	・平衡状態でのトルクロホスメチルの濃縮係数 BCF <sub>ss</sub> (実測値) : 131 BCF <sub>k</sub> (計算値) : 108	Ricerca (2004)	454

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友化学株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試験 植物等	投与方法	試験条件、投与量・処理量 等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
				14, 21, 28, 35日後および 乙羽排1, 3, 7, 14日後 試験項目: 排泄半減期、 濃縮係数			

<代謝物一覧>

由来	名称 (略語)	化学名	構造式
親化合物	トルクロホスメチル TM		
動物 植物 土壌 土壌表面光	TM-CH <sub>2</sub> OH		
動物 植物 土壌	TM-COOH		
水中光 土壌表面光	TM-SCH <sub>3</sub>		
植物 土壌 加水 水中光 土壌表面光	TMO (トルクロホスメチル -オキソン)		
植物 土壌 家畜	TMO-CH <sub>2</sub> OH		
動物 植物 土壌 家畜	TMO-COOH		
動物 植物 土壌 加水 水中光 土壌表面光 家畜	DM-TM		

由来	名称 (略語)	化学名	構造式
動物 植物 家畜	DM-TM-CH <sub>2</sub> OH		
動物 植物 家畜	DM-TM-COOH		
水中光	DM-TM-SCH <sub>3</sub>		
動物 植物 土壌 水中光 土壌表面光 家畜	DM-TMO		
動物	DM-TMO-CH <sub>2</sub> OH		
動物 家畜	DM-TMO-COOH		
水中光	TMO-(OH) <sub>2</sub>		
動物 植物 土壌 加水 水中光 土壌表面光 家畜	ph-CH <sub>3</sub> (DCMP)		
動物 植物 土壌 家畜	ph-CH <sub>2</sub> OH		

由来	名称 (略語)	化学名	構造式
動物 植物 土壌 家畜	ph-COOH		
植物	ph-CHO		



## I. 動物代謝に関する試験

## I-1. トルクロホスメチルのラットおよびマウスにおける代謝試験

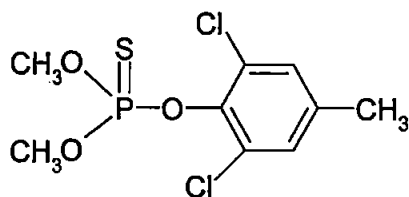
(資料 I-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1980年

供試標識化合物：  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチル

構造式：



化学名：O-2,6-ジクロロ-p-トリル-O, O-ジメチルホスホチオート

標識位置：

放射化学的純度：

比放射能：

標識位置の設定理由：

供試動物： Sprague-Dawley系ラット 6週齢

ICR系マウス 8週齢

方法：

投与方法： $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルをコーンオイル 10 mL に懸濁させて調製した投与液を、5 mg/kg の用量で、ラットおよびマウスに胃ゾンデを用いて1回経口投与した。代謝物同定用の試料を得るため、 $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルを 50 mg/kg の用量で雄性ラットに経口投与した。

[投与量設定根拠]：

## 試料の採取：

組織残留性、排泄性試験； $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルを投与したラット(1匹/性)およびマウス(1匹/性)を代謝ケージに個々に収容し、投与1、2、4および7日後に尿、糞および呼気を採取した。さらに、投与7日後にラットを屠殺し、血漿、赤血球、脳、眼球、甲状腺、胸腺、肺、心臓、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓、副腎、筋肉、脂肪、脊髄、坐骨神経、皮膚、体毛、精巣、卵巣、子宮、胃、十二指腸、回腸、盲腸、結腸および直腸の27組織を摘出した。

組織残留性試験(オートラジオグラム)； $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルを投与した雄ラット(合計3匹)を、投与1、6および24時間後に屠殺し、作成した動物切片を用いてオートラジオグラムを作成した。

代謝物同定； $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルを50 mg/kgで投与した雄ラット(30匹)から、投与1日後までの尿を採取した。

分析方法：投与1日後の尿は、2N HClでpH 1に調整した後、3倍量のエチルエーテルで3回抽出した。投与1日後の糞は、同容量の蒸留水を加えてホモジナイズした後、ホモジネートをpH 1に調整し、3倍量のエチルエーテルで3回抽出した。尿および糞からの有機溶媒抽出液中の放射能は液体シンチレーションカウンター(LSC)により測定した。尿および糞の水層は、LSCで放射能量を測定した後、2N NaOHで中和後凍結乾燥した。糞、組織および抽出残渣はオキシダイザーで燃焼させた後、LSCにより放射能を測定した。尿および糞の有機溶媒抽出液および水層は、TLCを用いた標品とのクロマトグラフィーにより代謝物を分析した。50 mg/kg投与ラットの尿はカラムクロマトグラフィーおよびTLCを用いて精製した後、スペクトル分析(NMRおよびMS)およびTLCクロマトグラフィーにより代謝物を同定した。

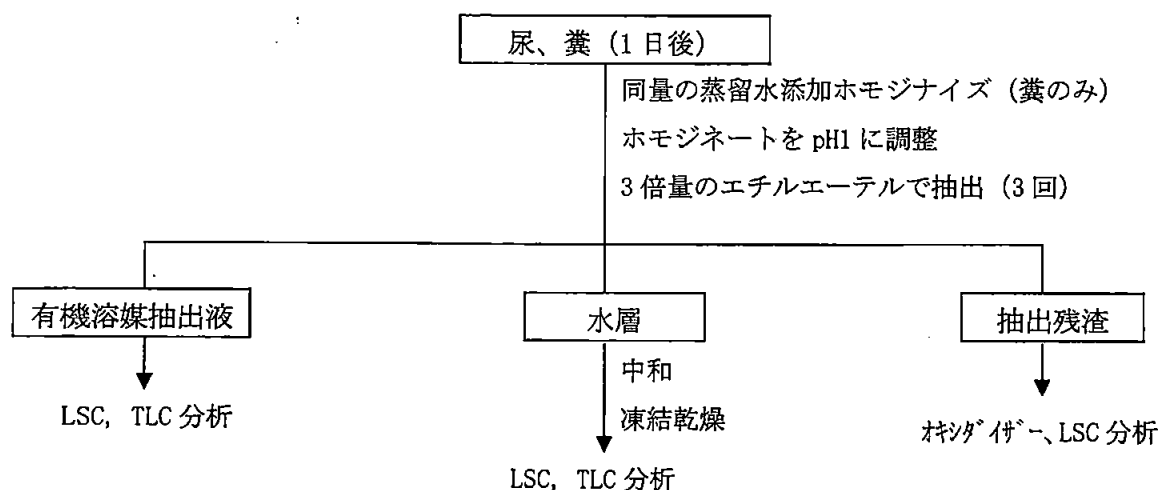


図1 尿および糞の抽出および分析スキーム

結果：

排泄：  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルをラットおよびマウスに投与後の尿、糞および呼気への放射能の排泄を表1に示す。投与後1日以内に投与量の74~83%が尿、糞および呼気中に排泄され、投与7日後までに投与量の87~91%が排泄された。主要な排泄経路は尿であり、ラットでは65~70%、マウスでは82~83%が尿中に排泄された。糞中に排泄された量は、ラットでは17~22%、マウスでは5~7%であり、呼気中への排泄量は、いずれの場合も1%未満であった。また、投与7日後の残屍体に残存した放射能量は、投与量の1%未満であった。

表1  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルをラット、マウスに5 mg/kgで経口投与後の尿、糞および呼気への放射能の排泄（投与量に対する累積量%）

投与後 日数	ラット							
	雄				雌			
	尿	糞	呼気	合計	尿	糞	呼気	合計
1	66.7	16.4	0.2	83.3	62.1	20.5	0.6	83.2
2	69.2	17.0	0.3	86.5	64.1	21.5	0.7	86.3
4	69.6	17.1	0.3	87.0	64.8	21.7	0.7	87.2
7 <sup>a</sup>	69.8	17.2	0.3	87.3	65.1	21.9	0.7	87.7
投与後 日数	マウス							
	雄				雌			
	尿	糞	呼気	合計	尿	糞	呼気	合計
1	75.9	5.8	0.7	82.4	69.3	4.4	0.5	74.2
2	83.1	6.6	0.9	90.6	76.7	4.9	0.6	81.2
4	83.2	6.7	0.9	90.8	81.0	5.1	0.6	86.7
7 <sup>a</sup>	83.3	6.7	0.9	90.9	81.5	5.2	0.6	87.3

<sup>a</sup> 投与7日後の残屍体に残存した残留量は、投与量の1%未満であった。

吸収： 経口吸収率は胆汁、尿および呼気中の放射能を合計して算出し、ラットでは、雄が70.1%以上、雌が65.8%以上であり、マウスでは、雄が84.2%以上、雌が82.1%以上であった。<sup>3)</sup>

申請者注3)：経口吸収率は申請者が計算した。

組織分布： $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルを5 mg/kgの用量で投与した雄性ラットの全身オートラジオグラフィーを行ったところ、投与1および6時間後には、胃および腸を含む消化管に高い放射能が認められ、次いで腎臓および肝臓に放射能が認められた。投与24時間後には、いずれの組織とも放射能量は非常に少なくなった。 $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルをラットに5 mg/kgの用量で経口投与後7日目の組織中放射能濃度を表2に示す。体毛における放射能濃度は52~60 ng/gであったが、他の組織では6 ng/g以下であった。

表2  $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルをラットに5 mg/kgで経口投与後  
7日目の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng トルクロホスメチル換算/g 組織)	
	雄	雌
血漿	1	2
赤血球	4	5
脳	1	1
眼球	1	3
甲状腺	<1	<1
胸腺	1	2
肺	2	3
心臓	1	1
腎臓	4	4
肝臓	4	5
膵臓	1	1
脾臓	1	2
副腎	3	4
筋肉	1	2
脂肪	6	6
脊髄	1	1
坐骨神経	3	1
皮膚	6	6
体毛	52	60
精巣	1	-
卵巣	-	4
子宮	-	3
胃	2	2
十二指腸	2	2
回腸	2	2
盲腸	2	2
結腸および直腸	3	3

代謝：  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルを雄性ラットおよび雄性マウスに 5 mg/kg の用量で経口投与後 24 時間目の尿および糞中の代謝物の割合を表 3 に示す。マウスの尿および糞中に認められた 13 種の代謝物は、すべてラットの尿および糞中に認められた 14 種の代謝物に含まれていたが、代謝物の割合は両動物間で若干差が認められた。ラットの主要代謝物として、 $\text{ph-COOH}$ 、 $\text{ph-CH}_3$ 、 $\text{TMO-COOH}$ 、 $\text{DM-TMO-COOH}$  および  $\text{ph-CH}_2\text{OH}$  が検出された。マウスの主要代謝物として、 $\text{pH-COOH}$  のグリシン抱合体、 $\text{DM-TMO-COOH}$ 、 $\text{ph-COOH}$ 、 $\text{TMO-COOH}$  および  $\text{ph-CH}_3$  が検出された。代謝物の種類および生成量は両動物とも雌雄間で差はなかった。

表 4  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルを雄ラットおよび雄マウスに 5 mg/kg で経口投与後 24 時間目の尿および糞中の代謝物の割合 (投与量に対する%)

代謝物	雄ラット		雄マウス	
	尿	糞	尿	糞
トルクロホスメチル	nd**	5.0	nd	1.3
$\text{ph-CH}_3$	7.9	3.5	7.9	0.8
$\text{TM-CH}_2\text{OH}$	nd	<0.1	nd	0.1
$\text{ph-CH}_2\text{OH}$	3.0	1.6	2.5	0.2
$\text{TM-COOH}$	3.3	0.7	3.0	1.0
$\text{ph-COOH}$	26.1	3.2	10.4	1.2
$\text{TMO-COOH}$	7.8	0.7	9.9	0.7
$\text{ph-COOH}$ (グリシン抱合体)	<0.1	nd	13.2	nd
$\text{DM-TM}$	4.3	<0.1	0.9	<0.1
$\text{DM-TM-COOH}$	3.3	0.3	nd	nd
$\text{DM-TM-CH}_2\text{OH}$	1.3	0.2	3.8	0.1
$\text{DM-TMO}$	1.9	0.3	3.3	0.1
$\text{DM-TMO-COOH}$	5.5	0.3	12.0	0.1
$\text{DM-TMO-CH}_2\text{OH}$	0.4	<0.1	4.0	<0.1
その他*	1.9	0.6	5.0	0.2
合計	66.7	16.4	75.9	5.8

\* メタノール不溶性  $^{14}\text{C}$

\*\* 検出されず

予想代謝経路：トルクロホスメチルのラットおよびマウスにおける主要な代謝経路（図 2）は、P=S 基の P=O 基への酸化、アリールメチル基の酸化および、P-O-メチルおよび P-O-アリール結合の開裂であった。P=S 基の P=O 基への酸化、アリールメチル基の酸化および P-O-メチル結合の開裂はラットよりマウスの方が優勢であった。P-O-アリール結合の開裂およびアリールメチル基の酸化により生成する pH-COOH はラットでは遊離体として排泄されたが、マウスでは、さらにグリシン抱合を受けていた。

図 2 トルクロホスメチルの予想代謝経路図

## I-2. トルクロホスメチルのラットにおける代謝試験

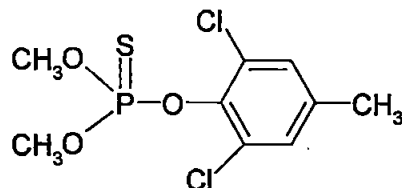
(資料 I-2)

試験機関：第一化学薬品株式会社

報告書作成年：1989年

供試標識化合物：  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチル

構造式：



化学名： O-2,6-ジクロロ-p-トリル=O, O-ジメチル=ホスホオキアート

標識位置：

放射化学的純度：

比放射能：

標識位置の設定理由：

供試動物： SD系 SPF ラット 7~8 週齢 (体重雄 280~309 g、雌 182~208 g)

方法：

投与方法： $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルに非標識トルクロホスメチルを加えて比放射能を 740 kBq (20  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ) とした後、コーンオイルに溶解し、5 mg/5 mL/kg の用量でラットに、ディスプレイ注射筒およびゾンデを用いて1回経口投与した。投与放射能は 3.63~3.85 MBq (98~104  $\mu\text{Ci}$ ) /kg であった。

[投与量設定根拠]：

試料の採取：組織内濃度試験群 (3 匹/性/群) については、 $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルを経口投与後 30 分、1、2、4、8、24 および 72 時間にエーテル麻酔下で腹大動脈より採血致死させ、組織を摘出した。

胆汁中排泄率試験群 (3 匹/性/群) については、胆管カニューレーションを施したラットに $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルを経口投与後、胆汁を 1、2、4、6、8、12、24 および 48 時間に、尿を 6、12、24 および 48 時間に、糞を 12、24

および48時間に採取した。胆汁、尿および糞を採取後、ラットをエーテル麻酔死させ、消化管内容物を採取した。

分析方法：採取した組織（骨以外）は、組織溶解剤を加えて溶解させた後に、骨はオキシダイザーで燃焼させた後、LSCにより放射能を測定した。胆汁および尿は、水を加えて希釈した後に、糞および消化管内容物はメタノールを加えてホモジナイズした後、LSCにより放射能を測定した。消化管内容物採取後の残屍体は、0.5N水酸化ナトリウムおよびトルエンを添加し、72時間還流して溶解させた後、LSCにより放射能を測定した。

採取した血液、肝臓および腎臓（投与後2時間）、胆汁（投与後24時間まで）および糞（投与後24時間まで）の抽出および分析方法のスキームを図1～3に示す。

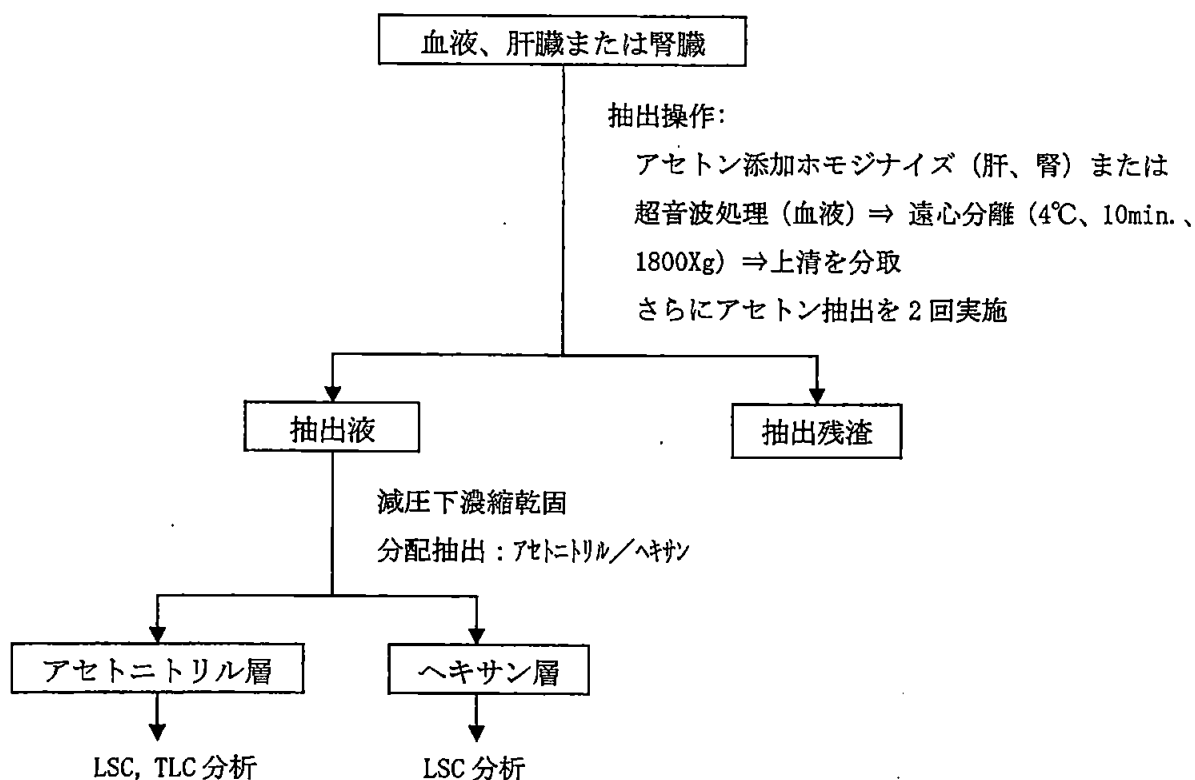


図1 血液、肝臓および腎臓の抽出および分析スキーム



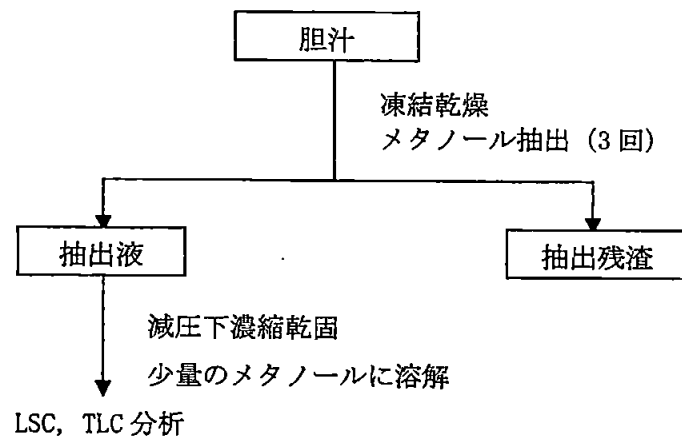


図2 胆汁の抽出および分析スキーム

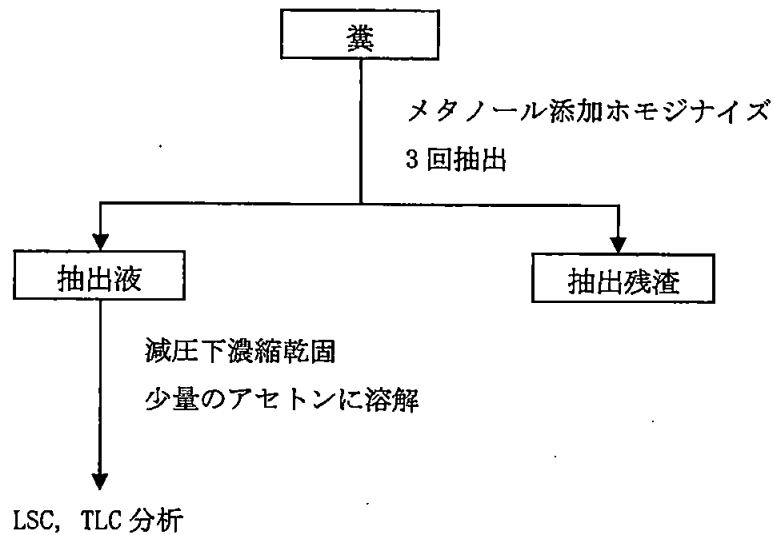


図3 糞の抽出および分析スキーム

代謝物の同定は、標品との TLC コクロマトグラフィーによって行った。また、胆汁より得られた試料については、 $\beta$ -グルクロニダーゼおよびアシルスルファターゼを用いた酵素加水分解を行い、代謝物を分析した。

## 結果：

組織分布： [ $^{14}\text{C}$ ]トルクロホスメチルを 5 mg/kg の用量で経口投与した雄ラットおよび雌ラットの組織中放射能分布を表 1 および 2 に示す。ほとんどの組織で放射能濃度は、投与後 2 時間に最高濃度を示した。雌の腎臓では投与後 30 分、雄の精巣、精巣上体、雌の皮膚および子宮では 4 時間、雌雄の脂肪では 8 時間に最高濃度を示した。投与後 2 時間の放射能濃度は、腎臓で最も高く、血漿中濃度の 3~4 倍を示した。次いで、肝臓および血液で高かった。その後、放射能は減少し、投与後 72 時間には、雄では皮膚、肝臓および腎臓に、雌では皮膚、脂肪、肺、肝臓および腎臓に、最高濃度の 5% 以下の濃度が認められたのみであり、他の組織では検出限界以下であった。

表1  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルを5 mg/kg 経口投与した  
雄ラットの組織中放射能分布

組織	組織中放射能濃度 (ng トルクロホスメチル換算/g または mL)						
	30分	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間	72時間
血漿	587 (-)	845 (-)	1141 (-)	723 (-)	417 (-)	12* (-)	N. D. (-)
血液	365 (0.47)	526 (0.67)	736 (0.94)	451 (0.58)	273 (0.35)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
脳	12 (0.00)	21 (0.00)	50 (0.01)	27 (0.00)	14 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
甲状腺	85* (0.00)	142 (0.00)	260 (0.00)	135 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
眼球	19 (0.00)	31 (0.00)	50 (0.00)	38 (0.00)	22 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
顎下腺	88 (0.00)	118 (0.00)	197 (0.01)	122 (0.00)	65 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
心臓	101 (0.01)	141 (0.01)	250 (0.02)	149 (0.01)	79 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
肺	135 (0.01)	218 (0.02)	317 (0.03)	219 (0.02)	121 (0.01)	8 (0.00)	N. D. (0.00)
肝臓	613 (0.55)	951 (0.94)	1239 (1.09)	762 (0.68)	568 (0.47)	25 (0.03)	12 (0.01)
腎臓	2167 (0.34)	3574 (0.57)	4698 (0.78)	2501 (0.39)	1395 (0.23)	37 (0.01)	10 (0.00)
脾臓	54 (0.00)	88 (0.01)	210 (0.01)	108 (0.01)	43 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
膵臓	67 (0.00)	106 (0.00)	154 (0.01)	124 (0.00)	65 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
副腎	91 (0.00)	170 (0.00)	297 (0.00)	199 (0.00)	95 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
脂肪	39 (0.04)	57 (0.06)	188 (0.19)	294 (0.29)	310 (0.31)	76 (0.08)	N. D. (0.00)
筋肉	40 (0.32)	59 (0.47)	120 (0.96)	56 (0.45)	29 (0.24)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
骨	32 (-)	66 (-)	69 (-)	51 (-)	30 (-)	N. D. (-)	N. D. (-)
骨髄	71 (-)	106 (-)	175 (-)	98 (-)	47 (-)	N. D. (-)	N. D. (-)
皮膚	104 (0.46)	181 (0.80)	396 (1.74)	304 (1.34)	173 (0.76)	44 (0.20)	18 (0.08)
精巣	42 (0.01)	72 (0.01)	115 (0.02)	126 (0.02)	76 (0.01)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
精巣上体	84 (0.00)	135 (0.00)	189 (0.01)	192 (0.00)	119 (0.00)	14 (0.00)	N. D. (0.00)

データは3匹の平均値を示す。

( )内の数値は、投与量に対する割合 (%) を示す。(-)は算出せず。

血液、脂肪、筋肉および皮膚の投与量に対する割合は、それぞれの重量を体重の6.4%、5%、40%および22%として算出した。

\*: 1匹の組織中放射能濃度は検出限界以下であった。

N. D.: 検出されず。

表2  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルを5 mg/kg 経口投与した  
雌ラットの組織中放射能分布

組織	組織中放射能濃度 (ng トルクロホスメチル換算/g または mL)						
	30分	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間	72時間
血漿	876 (-)	743 (-)	1268 (-)	928 (-)	494 (-)	42 (-)	N. D. (-)
血液	551 (0.70)	481 (0.62)	835 (1.07)	559 (0.71)	305 (0.39)	27 (0.04)	N. D. (0.00)
脳	29 (0.00)	24 (0.00)	65 (0.01)	44 (0.01)	17 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
甲状腺	129* (0.00)	124* (0.00)	295 (0.00)	165 (0.00)	89* (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
眼球	28 (0.00)	26 (0.00)	56 (0.00)	47 (0.00)	26 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
顎下腺	145 (0.00)	127 (0.00)	222 (0.01)	168 (0.01)	89 (0.00)	6* (0.00)	N. D. (0.00)
心臓	163 (0.01)	132 (0.01)	264 (0.02)	184 (0.01)	96 (0.01)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
肺	217 (0.02)	194 (0.02)	365 (0.03)	307 (0.03)	166 (0.02)	19 (0.00)	6* (0.00)
肝臓	1020 (0.89)	776 (0.64)	1219 (1.02)	1015 (0.81)	490 (0.37)	56 (0.05)	17 (0.01)
腎臓	4224 (0.74)	2434 (0.41)	3453 (0.56)	3474 (0.53)	1179 (0.20)	157 (0.03)	19 (0.00)
脾臓	87 (0.00)	69 (0.00)	206 (0.01)	145 (0.01)	61 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
膵臓	112 (0.00)	81 (0.00)	195 (0.01)	158 (0.01)	68 (0.00)	6* (0.00)	N. D. (0.00)
副腎	205 (0.00)	142 (0.00)	348 (0.00)	268 (0.00)	110 (0.00)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
脂肪	44 (0.04)	47 (0.05)	246 (0.25)	295 (0.29)	479 (0.48)	110 (0.11)	8 (0.01)
筋肉	54 (0.43)	43 (0.34)	108 (0.86)	67 (0.54)	34 (0.27)	N. D. (0.00)	N. D. (0.00)
骨	42 (-)	33 (-)	92 (-)	50 (-)	36 (-)	N. D. (-)	N. D. (-)
骨髄	145 (-)	94 (-)	235 (-)	139 (-)	82 (-)	N. D. (-)	N. D. (-)
皮膚	159 (0.70)	127 (0.56)	347 (1.53)	373 (1.63)	218 (0.95)	40 (0.18)	13 (0.06)
子宮	250 (0.01)	197 (0.01)	360 (0.01)	375 (0.01)	128 (0.00)	14 (0.00)	N. D. (0.00)
卵巣	206 (0.00)	160 (0.00)	344 (0.00)	300 (0.00)	146 (0.00)	12 (0.00)	N. D. (0.00)

データは3匹の平均値を示す。

( )内の数値は、投与量に対する割合 (%) を示す。(-)は算出せず。

血液、脂肪、筋肉および皮膚の投与量に対する割合は、それぞれの重量を体重の6.4%、5%、4%および22%として算出した。

\*: 1匹の組織中放射能濃度は検出限界以下であった。

N. D.: 検出されず。

排泄： $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルを、胆管カニューレーションを施した雌雄ラットに 5 mg/kg の用量で経口投与後の、胆汁、尿および糞への放射能の排泄を表 3 に示す。

投与後 48 時間までの胆汁、尿および糞中にそれぞれ雄は投与量の 5.8%、46.7%、42.3%、雌は 11.7%、59.4%、23.7% が排泄された。投与後 48 時間の消化管内容物、および消化管内容物採取後の屍体中にはそれぞれ雄は投与量の 0.6%、3.3%、雌は 1.8%、2.1% が認められた。経口吸収率は胆汁、尿および屍体中の放射能を合計して算出し、雄で 56%、雌で 73% であった。<sup>2)</sup>

表 3  $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルを、胆管カニューレーションを施したラットに 5 mg/kg 経口投与後の胆汁、尿および糞への放射能の排泄

投与後 経過時間	投与量に対する割合 (%)					
	雄			雌		
	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
0-1	0.2	-	-	0.4	-	-
2	0.6	-	-	1.1	-	-
4	1.6	-	-	2.7	-	-
6	2.5	6.6	-	3.8	16.6	-
8	3.3	-	-	5.0	-	-
12	4.3	23.8	7.3	7.4	40.0	0.7
24	5.5	43.6	37.2	10.7	56.2	21.2
48	5.8	46.7	42.3	11.7	59.4	23.7

データは 3 匹の平均値を示す。

- : 分析せず。

投与後 48 時間の消化管内容物中の放射能： 投与量の 0.6% (雄)、1.8% (雌)

投与後 48 時間の消化管内容物採取後の屍体中の放射能： 投与量の 3.3% (雄)、2.1% (雌)

代謝：  $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルを雌雄ラットに 5 mg/kg の用量で経口投与後 2 時間目の血液、肝臓および腎臓中の代謝物の割合を表 4、5 および 6 に示し、経口投与後 0 ~ 24 時間の胆汁および糞中の代謝物の割合を表 7 および 8 に示す。

血液中には代謝物として、DM-TM、ph-CH<sub>3</sub> および TMO-COOH が認められ、さらに TM-COOH、ph-CH<sub>2</sub>OH および/または ph-COOH が認められた。血液中に未変化体は雌でのみ認められた。肝臓中には未変化体と、代謝物として、DM-TM、ph-CH<sub>3</sub>、TMO-COOH および DM-TM-CH<sub>2</sub>OH が認められ、さらに TM-COOH、ph-CH<sub>2</sub>OH および/または ph-COOH が認められた。腎臓中には、未変化体は認められず、代謝物として、DM-TM-CH<sub>2</sub>OH、DM-TM、ph-CH<sub>3</sub> および TMO-COOH が認められ、さらに TM-COOH、ph-CH<sub>2</sub>OH および/または ph-COOH が認められた。胆汁中には、少量の未変化体が認められ、主要代謝物は DM-TM-CH<sub>2</sub>OH グルクロン酸抱合体および ph-CH<sub>3</sub> グルクロン酸抱合体であった。他に DM-TM および、TM-COOH および/または ph-COOH が認められた。糞中には未変化体のみが認められ、代謝物は検出されなかった。

申請者注 2) : 経口吸収率は申請者が計算した。

表4  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルをラットに5 mg/kg  
経口投与後2時間の血液中の代謝物の割合

代謝物	血液中放射エネルギーに対する%			
	雄		雌	
	溶媒系1	溶媒系2	溶媒系1	溶媒系2
アセトニトリル層 *	75.6		71.7	
トルクロホスメチル (TM) + ph-CH <sub>3</sub>	N. D. (TM) 6.7 (ph-CH <sub>3</sub> )	N. D. (TM) 6.5 (ph-CH <sub>3</sub> )	10.2	9.7 (TM) 2.4 (ph-CH <sub>3</sub> )
TM-COOH + ph-CH <sub>2</sub> OH + ph-COOH	6.0	1.4 (ph-CH <sub>2</sub> OH)	10.2 (TM-COOH, ph-COOH)	-
TMO	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
TMO-COOH	3.3	-	2.8	-
DM-TM	12.2	-	20.2	-
DM-TM-CH <sub>2</sub> OH	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
DM-TM-COOH	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
DM-TMO	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
未同定代謝物1 (Rf 0.38) **	38.3	-	21.9	-
未同定代謝物3 (Rf 0.28) **	3.9	-	2.5	-
原点	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
その他	5.3	67.7 #	3.9	59.6 #
ヘキサン層 *	4.3		1.0	

データは3匹の平均値で示した。

\*: アセトン抽出物は濃縮後、代謝物分離のためアセトニトリル:ヘキサン (1:1) を添加した。

\*\* : 溶媒系1を用いて展開したTLCにおけるRf値を示す。

# : 溶媒系2におけるその他の画分は、TM-COOH、ph-COOHおよび/または-で示した代謝物を含む。

N. D. : 検出されず。(検出限界は、バックグラウンド値の2倍)

溶媒系1 ; トルエン : 酢酸エチル : 2-プロパノール : 酢酸 (8:12:5:3)

溶媒系2 ; クロロホルム : メタノール (3:1)

表5  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルをラットに5 mg/kg  
経口投与後2時間の肝臓中の代謝物の割合

代謝物	肝臓中放射エネルギーに対する%			
	雄		雌	
	溶媒系1	溶媒系2	溶媒系1	溶媒系2
アセトニトリル層 *	64.7		60.9	
トルクロホスメチル (TM) + ph-CH <sub>3</sub>	8.5	4.1 (TM) 4.9 (ph-CH <sub>3</sub> )	6.3	1.8 (TM) 5.3 (ph-CH <sub>3</sub> )
TM-COOH + ph-CH <sub>2</sub> OH + ph-COOH	36.7	3.6 (ph-CH <sub>2</sub> OH)	32.8	1.4 (ph-CH <sub>2</sub> OH)
TMO	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
TMO-COOH	4.0	-	5.3	-
DM-TM	7.5	9.6	8.3	9.4
DM-TM-CH <sub>2</sub> OH	3.5	-	3.2	-
DM-TM-COOH	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
DM-TMO	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
未同定代謝物 2 (Rf 0.30) **	1.2	-	0.7	-
原点	N. D.	0.3	N. D.	N. D.
その他	3.3	42.3#	4.2	42.8#
ヘキサン層 *	5.9		2.6	

データは3匹の平均値で示した。

\* :アセトン抽出物は濃縮後、代謝物分離のためアセトニトリル：ヘキサン (1:1) を添加した。

\*\* :溶媒系1を用いて展開したTLCにおけるRf値を示す。

# :溶媒系2におけるその他の画分は、TM-COOH、ph-COOHおよび/または - で示し代謝物を含む。

N. D. :検出されず。(検出限界は、バックグラウンド値の2倍)

溶媒系1 ; トルエン : 酢酸エチル : 2-プロパノール : 酢酸 (8:12:5:3)

溶媒系2 : クロロホルム : メタノール (3:1)

表6  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルをラットに 5 mg/kg  
経口投与後 2 時間の腎臓中の代謝物の割合

代謝物	腎臓中放射エネルギーに対する%			
	雄		雌	
	溶媒系 1	溶媒系 2	溶媒系 1	溶媒系 2
アセトニトリル層 *	64.0		52.3	
トルクロホスメチル (TM)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
TM-COOH				
+				
ph-CH <sub>2</sub> OH	18.6	2.3	13.8	1.1
+		(ph-CH <sub>2</sub> OH)		(ph-CH <sub>2</sub> OH)
ph-COOH				
TMO	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
TMO-COOH	1.8	-	2.2	-
DM-TM	9.7	-	10.0	-
DM-TM-CH <sub>2</sub> OH	10.7	-	17.2	-
DM-TM-COOH	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
DM-TMO	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
ph-CH <sub>3</sub>	5.7	6.9	3.0	2.9
未同定代謝物 1 (Rf 0.38) **	8.5	-	1.4	-
未同定代謝物 2 (Rf 0.30) **	2.4	-	N. D.	N. D.
未同定代謝物 3 (Rf 0.28) **	3.2	-	1.6	-
原点	N. D.	1.8	N. D.	1.3
その他	3.3	52.9 #	3.2	47.0 #
ヘキサン層 *	3.5		4.5	

データは 3 匹の平均値で示した。

\* : アセトン抽出物は濃縮後、代謝物分離のためアセトニトリル；ヘキサン (1:1) を添加した。

\*\* : 溶媒系 1 を用いて展開した TLC における Rf 値を示す。

# : 溶媒系 2 におけるその他の画分は、TM-COOH、ph-COOH および量を - で示した代謝物を含む。

N. D. : 検出されず。(検出限界は、バックグラウンド値の 2 倍)

溶媒系 1 : トルエン : 酢酸エチル : 2-プロパノール : 酢酸 (8:12:5:3)

溶媒系 2 : クロロホルム : メタノール (3:1)



表7  $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルをラットに5 mg/kg  
経口投与後0~24時間の胆汁中の代謝物の割合

代謝物	胆汁中放射エネルギーに対する%					
	雄			雌		
	溶媒系1	溶媒系2	溶媒系3	溶媒系1	溶媒系2	溶媒系3
トルクロホスメチル (TM)	4.7	3.4		5.2	3.5	
TM-COOH + ph-COOH	2.7	1.8		2.0	1.3	
TMO	N. D.	N. D.		N. D.	N. D.	
TMO-COOH	N. D.	N. D.		N. D.	N. D.	
DM-TM	2.6	1.0		3.6	2.6	
DM-TM-CH <sub>2</sub> OH	N. D.	N. D.		N. D.	N. D.	
DM-TM-COOH	N. D.	N. D.		N. D.	N. D.	
DM-TMO	N. D.	N. D.		N. D.	N. D.	
ph-CH <sub>3</sub>	N. D.	N. D.		N. D.	N. D.	
ph-CH <sub>2</sub> OH	N. D.	N. D.		N. D.	N. D.	
ph-CH <sub>3</sub> glu. ##	24.3	-		21.5	-	
DM-TM-CH <sub>2</sub> OH glu. ##	-	-	30.6			35.1
未同定代謝物 A (Rf 0.34) **	2.1	-		1.7	-	
未同定代謝物 B (Rf 0.22) **	4.6	-		3.6	-	
未同定代謝物 C (Rf 0.09) **	12.2	-		7.9	-	
原点	40.5 #	86.6 #	N. D.	43.2 #	83.9 #	N. D.
その他	6.3	7.2	69.4 ***	8.4	5.8	61.9 ***
回収率 (%)	100.1			97.1		
抽出残 $^{14}\text{C}$ (%) *	0			2.9		

データは3匹の平均値で示した。

\* :胆汁は凍結乾燥後、メタノール抽出した。

\*\* :溶媒系1を用いて展開したTLCにおけるRf値を示す。

\*\*\*:他の代謝物を含む。(Rf0.36~0.80)

# :この画分は-で示した代謝物を含む。

## :グルクロン酸抱合体

N. D. :検出されず。(検出限界は、バックグラウンド値の2倍)

溶媒系1; トルエン:酢酸エチル:2-プロパノール:酢酸(8:12:5:3)

溶媒系2; クロロホルム:メタノール(3:1)

溶媒系3; 1-ブタノール:酢酸:水(5:1:1)

表8  $[^{14}\text{C}]$ トルクロホスメチルを雌雄ラットに5 mg/kgの用量で  
経口投与後0~24時間の糞中の代謝物の割合

代謝物	糞中放射エネルギーに対する%			
	雄		雌	
	溶媒系1	溶媒系2	溶媒系1	溶媒系2
トルクロホスメチル (TM)	96.0	95.6	96.9	96.2
TM-COOH	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
TMO	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
TMO-COOH	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
DM-TM	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
DM-TM-CH <sub>2</sub> OH	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
DM-TM-COOH	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
DM-TMO	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
ph-CH <sub>3</sub>	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
ph-CH <sub>2</sub> OH	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
ph-COOH	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
原点	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
その他	0.7	1.1	0.5	1.2
回収率 (%)	96.7		97.4	
抽出残 $^{14}\text{C}$ (%)	3.3		2.6	

データは3匹の平均値で示した。

N. D. : 検出されず。(検出限界は、バックグラウンド値の2倍)

溶媒系1; トルエン: 酢酸エチル: 2-プロパノール: 酢酸 (8:12:5:3)

溶媒系2; クロロホルム: メタノール (3:1)

予想代謝経路：トルクロホスメチルのラットにおける主要な代謝経路は、P=S 基の P=O 基への酸化、アリールメチル基の酸化、P-O-アリール結合および P-O-メチル結合の開裂、およびグルクロン酸抱合化であった。

トルクロホスメチルの予想代謝経路図

## I-3. トルクロホスメチルのラットにおける代謝試験

(資料 I-3)

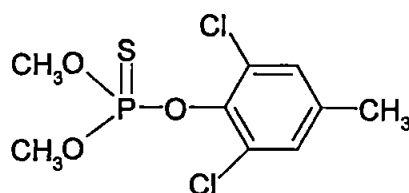
試験機関: Pharmacology & Toxicology  
Research Laboratory

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年 (修正書 1988 年)

供試標識化合物: [  $^{14}\text{C}$  ]トルクロホスメチル

構造式:



化学名: O-2,6-ジクロロ-p-トリル=O, O-ジメチル=ホスホチオアート

標識位置:

放射化学的純度:

比放射能:

標識位置の設定理由:

供試動物: Sprague-Dawley CD 系ラット雄雌 7 週齢 (体重雄 207~246 g、雌 148~175 g)

方法:

投与方法: [  $^{14}\text{C}$  ]トルクロホスメチルに非標識トルクロホスメチルを加えて同位体希釈を行い、溶媒を蒸発させた後、コーンオイルに溶解させて投与液を調製した。ラット (5 匹/性/群) に [  $^{14}\text{C}$  ]トルクロホスメチル投与液を、5 mg/kg 体重 (低用量群) または 200 mg/kg 体重 (高用量群) の用量で 1 回強制経口投与した。また、非標識トルクロホスメチルを 5 mg/kg 体重の用量で 14 日間反復経口投与した後、 [  $^{14}\text{C}$  ]トルクロホスメチルを 5 mg/kg 体重の用量で 1 回経口投与した (反復投与群)。全投与群における投与液量は、雄および雌でそれぞれ、1.0~1.2 mL および 0.7~0.9 mL であった。

## 用量設定根拠：

試料の採取：投与した動物を代謝ケージに収容し、[  $^{14}\text{C}$ ]トルクロホスメチルを経口投与後 0.5、1、2、3、4～5 および 6～7 日目に尿および糞を採取した。採取後、代謝ケージを水で洗浄し、洗浄液も採取した。呼気については、 $^{14}\text{CO}_2$  トラップ試料の放射能含有量が投与量の 0.1%未満となるまで上記と同じ時点で採取した。投与後 7 日目に動物を屠殺し、血液、骨（大腿骨）、脳、脂肪（内臓）、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉（大腿筋）、卵巣、皮膚（刈毛部）、脾臓、精巣、子宮および残屍体を採取した。

分析方法：尿、ケージ洗浄液および呼気中の放射能は液体シンチレーションカウンター（以下、LSC）により測定した。投与後 2 日目までの糞試料はメタノールを用いて抽出し、投与後 3 日目以降の糞試料は水を加えてホモジナイズした。糞抽出液中の放射能は LSC により測定し、抽出残渣および糞ホモジネートはオキシダイザーで燃焼させた後、LSC により放射能を測定した。採取した組織試料はオキシダイザーで燃焼させた後、LSC により放射能を測定した。投与後 2 日目までの尿および糞抽出液を、TLC を用いた標品とのクロマトグラフィーに供し、代謝物を分析した。また、尿中極性代謝物は、 $\beta$ -グルクロニダーゼおよびスルファターゼを用いた酵素加水分解に供し、遊離したアグリコンを TLC で分析した。

## 結果：

排泄： [  $^{14}\text{C}$ ]トルクロホスメチルを雌雄ラットに 5 mg/kg または 200 mg/kg の用量で 1 回経口投与後の、尿、糞および呼気への放射能の排泄を表 1 および表 2 に、非標識トルクロホスメチルを雌雄ラットに 5 mg/kg の用量で 14 日間反復投与した後、[  $^{14}\text{C}$ ]トルクロホスメチルを 5 mg/kg の用量で 1 回経口投与後の尿、糞および呼気への放射能の排泄を表 3 に示す。全投与群において、投与した放射能は速やかに排泄され、投与 2 日目までに、投与量の 95%以上が尿および糞中に排泄され、呼気中には放射能は認められなかった（投与量の 0.1%未満）。主要排泄経路は尿であり、投与後 7 日目までに、尿中に 85.4～91.1%、糞中に 9.3～20.1%が排泄され、総放射能回収率は、98.3～109.3%であった。糞への放射能の排泄は、高用量群で雄が雌の約 2 倍の値を示し、また、低用量群は反復投与群の約 2 倍の値を示したが、尿への排泄が主であったことから、吸収および排泄過程において、投与量、投与回数および性別による実質上の差はないと考えられた。

表1 [ <sup>14</sup>C]トルクロホスメチルを雌雄ラットに5 mg/kgの用量で  
1回経口投与後の尿、糞および呼気への放射能の排泄率

投与後 日数	放射能 (投与量に対する%) <sup>a</sup>									
	雄					雌				
	尿 <sup>b</sup>	糞	呼気	組織	累計	尿 <sup>b</sup>	糞	呼気	組織	累計
0.5	72.7	6.3	0.0	-	79.0	74.6	5.8	0.0	-	80.4
1	12.9	12.4	- <sup>c</sup>	-	104.2	14.4	9.3	-	-	104.1
2	1.7	1.3	-	-	107.2	1.1	2.7	-	-	108.0
3	0.2	0.1	-	-	107.5	0.6	0.0	-	-	108.7
4~5	0.0	0.0	-	-	107.6	0.2	0.1	-	-	109.0
6~7	0.0	0.0	-	0.1	107.8	0.2	0.0	-	0.1	109.3
累計	87.5	20.1			107.8	91.1	17.9			109.3

a 5匹の平均値を示す。

b ケージ洗浄液中の放射能は尿中放射能に含める。

c -: 測定せず。

表2 [ <sup>14</sup>C]トルクロホスメチルを雌雄ラットに200 mg/kgの用量で  
1回経口投与後の尿、糞および呼気への放射能の排泄率

投与後 日数	放射能 (投与量に対する%) <sup>a</sup>									
	雄					雌				
	尿 <sup>b</sup>	糞	呼気	組織	累計	尿 <sup>b</sup>	糞	呼気	組織	累計
0.5	56.6	7.0	0.0	-	61.6	74.5	6.5	0.0	-	78.7
1	22.8	10.8	0.0	-	94.8	11.1	4.5	0.0	-	93.5
2	5.6	2.0	- <sup>c</sup>	-	103.6	1.7	0.7	-	-	95.6
3	0.3	0.1	-	-	104.1	0.2	0.2	-	-	96.0
4~5	0.1	0.0	-	-	104.1	0.1	0.0	-	-	96.0
6~7	0.0	0.0	-	0.3	105.9	0.1	0.0	-	0.4	99.9
累計	85.4	19.9			105.9	87.7	11.9			99.9

a 5匹の平均値を示す。

b ケージ洗浄液中の放射能は尿中放射能に含める。

c -: 測定せず。

表3 非標識トルクロホスメチルを雌雄ラットに5 mg/kgの用量で14日間反復投与した後、[  
<sup>14</sup>C]トルクロホスメチルを5 mg/kgの用量で1回経口投与後の  
尿、糞および呼気への放射能の排泄率

投与後 日数	放射能 (投与量に対する%) <sup>a</sup>									
	雄					雌				
	尿 <sup>b</sup>	糞	呼気	組織	累計	尿 <sup>b</sup>	糞	呼気	組織	累計
0.5	77.4	3.0	0.0	-	80.5	76.5	1.3	0.0	-	77.6
1	10.5	5.4	0.0	-	96.3	12.7	8.2	0.0	-	98.5
2	0.9	0.8	0.0	-	98.0	0.8	1.9	0.0	-	101.2
3	0.1	0.1	0.0	-	98.2	0.2	0.1	0.0	-	101.4
4~5	0.0	0.0	- <sup>c</sup>	-	98.2	0.0	0.0	-	-	101.5
6~7	0.0	0.0	-	0.1	98.3	0.0	0.0	-	0.1	101.5
累計	88.9	9.3			98.3	90.2	11.5			101.5

a 5匹の平均値を示す。

b ケージ洗浄液中の放射能は尿中放射能に含める。

c -: 測定せず。

吸収： 経口吸収率は尿、呼気および組織中の放射能を合計して算出し、雄が 85.7%以上、雌が 88.1%以上であった。<sup>2)</sup>

組織分布： [ <sup>14</sup>C ]トルクロホスメチルを雌雄ラットに 5 mg/kg (低用量) または 200 mg/kg (高用量) の用量で 1 回経口投与後 7 日目、あるいは非標識トルクロホスメチルを 5 mg/kg の用量で 14 日間反復投与した後、 [ <sup>14</sup>C ]トルクロホスメチルを 5 mg/kg の用量で経口投与 (反復投与) 後 7 日目の組織中放射能分布を表 4 に示す。低用量群および反復投与群では、組織中放射能量は分析した全組織において 9 ng トルクロホスメチル換算/g 未満であり、投与量に対する割合は 1.0% 未満であった。高用量群では、組織中放射能濃度は、皮膚 (750 ng トルクロホスメチル換算/g) を除いて 600 ng トルクロホスメチル換算/g 未満であり、全組織中残留 <sup>14</sup>C 量は投与した <sup>14</sup>C 量の 1.0% 未満であった。

---

申請者注 2) : 経口吸収率は申請者が計算した。

表4 [  $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルを雌雄ラットに5 mg/kg (低用量) または200 mg/kg (高用量) の用量で1回経口投与後7日目、あるいは非標識トルクロホスメチルを雌雄ラットに5 mg/kg の用量で14日間反復投与した後、[  $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルを5 mg/kg の用量で経口投与 (反復投与) 後7日目の組織中放射能分布

組織	組織中放射能量 <sup>a</sup>					
	5 mg/kg		200 mg/kg		5 mg/kg (反復)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	5.4 <sup>b</sup> (0.02 <sup>c</sup> )	1.2 (0.00)	84.0 (0.00)	130.0 (0.00)	1.6 (0.00)	3.2 (0.00)
骨	1.8 (0.00)	1.5 (0.00)	140.0 (0.00)	61.0 (0.00)	0.6 (0.00)	1.6 (0.00)
脳	1.1 (0.00)	0.2 (0.00)	11.0 (0.00)	71.0 (0.00)	0.4 (0.00)	0.5 (0.00)
残屍体	5.2 (0.13)	5.9 (0.14)	510.0 (0.37)	570.0 (0.37)	3.4 (0.06)	2.5 (0.04)
脂肪	6.4 (0.00)	7.7 (0.00)	300.0 (0.00)	340.0 (0.00)	1.9 (0.00)	4.3 (0.00)
心臓	1.8 (0.00)	0.8 (0.00)	95.0 (0.00)	37.0 (0.00)	0.8 (0.00)	1.7 (0.00)
腎臓	3.7 (0.00)	4.8 (0.00)	130.0 (0.00)	180.0 (0.00)	4.1 (0.00)	4.9 (0.00)
肝臓	6.5 (0.01)	6.2 (0.00)	120.0 (0.00)	100.0 (0.00)	4.5 (0.00)	6.0 (0.01)
肺	1.8 (0.00)	2.5 (0.00)	63.0 (0.00)	220.0 (0.00)	2.1 (0.00)	8.3 (0.00)
筋肉	1.3 (0.00)	1.6 (0.00)	23.0 (0.00)	180.0 (0.00)	0.5 (0.00)	0.9 (0.00)
卵巣	- <sup>d</sup> (-)	8.0 (0.00)	- (-)	200.0 (0.00)	- (-)	6.2 (0.00)
皮膚	6.6 (0.00)	7.1 (0.00)	290.0 (0.00)	750.0 <sup>a</sup> (0.00)	3.3 (0.00)	7.7 (0.00)
脾臓	2.0 (0.00)	1.5 (0.00)	86.0 (0.00)	100.0 (0.00)	1.1 (0.00)	1.8 (0.00)
精巣	0.7 (0.00)	- (-)	26.0 (0.00)	- (-)	0.1 (0.00)	- (-)
子宮	- (-)	5.9 (0.00)	- (-)	340.0 (0.00)	- (-)	1.4 (0.00)

a 5匹の平均値を示す。高用量群雌の1匹の皮膚試料は汚染のため計算から除外した。

b 数値はngトルクロホスメチル換算/g組織を示す。

c ( )内の数値は、投与量に対する割合(%)を示す。

d -:対象臓器なし。



代謝： [  $^{14}\text{C}$  ]トルクロホスメチルを 5 mg/kg (低用量) または 200 mg/kg (高用量) の用量で 1 回経口投与、あるいは非標識トルクロホスメチルを 5 mg/kg の用量で 14 日間反復投与した後、[  $^{14}\text{C}$  ]トルクロホスメチルを 5 mg/kg の用量で経口投与 (反復投与) した雌雄ラットの尿中および糞中代謝物の割合を表 5 および 6 に示す。雌雄ラットの排泄物中に、10 種以上の代謝物が検出された。尿中代謝物は、TMO-COOH、DM-TMO、DM-TMO-COOH、DM-TM-CH<sub>2</sub>OH、DM-TM-COOH、DM-TM、DM-TMO-CH<sub>2</sub>OH、ph-COOH および TM-CH<sub>2</sub>OH 抱合体であった。糞中には、トルクロホスメチル、DM-TM、TMO-COOH、ph-CH<sub>2</sub>OH、ph-CH<sub>3</sub>、DM-TMO、DM-TM-COOH、ph-COOH および DM-TMO-COOH が検出された。高用量群において、DM-TM の割合が低用量群および反復投与群よりやや多かったが、主要な代謝パターンは、全投与群で同様であり、顕著な性差も認められなかった。

以上の結果は先の報告 (資料 I - 1) における主要代謝物が ph-COOH であったということと若干異なり、本試験では尿中に DM-TMO、DM-TM-CH<sub>2</sub>OH および DM-TM-COOH が主要代謝物として認められた。この差は先の試験では代謝物が ph-COOH に加水分解しやすい pH1 に酸性化した尿のエチルエーテル抽出物を分析したのに対し、本試験では酸性化や抽出を行わずに分析したことによるものと考えられる。本試験ではエステル加水分解により ph-COOH を生じる DM-TM-COOH、TMO-COOH および DM-TM-COOH が多量に尿中に排泄された。

しかし、本試験においても ph-COOH は尿中に排泄され、トルクロホスメチルが受ける代謝反応は両試験で同様であった。

表 5 [  $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルを 5 mg/kg (低用量) または 200 mg/kg (高用量) の用量で 1 回経口投与、あるいは非標識トルクロホスメチルを 5 mg/kg の用量で 14 日間反復投与した後、[  $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルを 5 mg/kg の用量で経口投与 (反復投与) した雌雄ラットの尿中代謝物の割合<sup>2)</sup>

代謝物	代謝物の割合 (投与量に対する%) <sup>a, b</sup>					
	5 mg/kg		200 mg/kg		5 mg/kg (反復)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ph-COOH	5.6	5.8	3.1	1.6	8.8	4.7
TMO-COOH	8.7	8.2	5.8	2.7	7.6	9.0
DM-TM	4.6	7.5	15.5	24.1	7.5	7.6
DM-TM-COOH	11.6	12.2	14.8	30.1	9.3	12.1
DM-TM-CH <sub>2</sub> OH	20.1	17.5	21.5	10.6	22.3	15.2
DM-TMO	16.4	23.8	8.6	8.5	13.4	21.5
DM-TMO-COOH	7.8	5.1	6.5	3.6	6.1	4.7
DM-TMO-CH <sub>2</sub> OH	7.5	5.6	5.0	2.0	4.4	5.9
溶媒先端	2.2	1.3	0.4	0.5	1.0	0.9
原点 <sup>c</sup>	1.3	1.3	1.7	1.2	2.0	2.1
その他	1.5	1.9	2.2	2.4	6.5	6.4
合計	87.3	90.1	85.0	87.3	88.8	90.0

a 5 匹の平均値を示す。

b TLC 分析に使用した溶媒系： 酢酸エチル：ギ酸：水 (35：2：2)

c 原点部分をスルファターゼまたはβ-グルクロニダーゼで加水分解後、アグリコンを TLC 分析した結果、TM-CH<sub>2</sub>OH および未同定代謝物 (Rf = 0.48) の抱合体の存在が確認された。

申請者注 2) :

報告書中の表には排泄物中代謝物の割合のみが記載されているため、表 5 および表 6 の投与量に対する % のデータは、報告書の表および付表に記載のデータに基づいて申請者が計算した。

表6 [  $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルを5 mg/kg (低用量) または200 mg/kg (高用量) の用量で1回経口投与、あるいは非標識トルクロホスメチルを5 mg/kgの用量で14日間反復投与した後、[  $^{14}\text{C}$ トルクロホスメチルを5 mg/kgの用量で経口投与 (反復投与) した雌雄ラットの糞中代謝物の割合<sup>2)</sup>

代謝物	代謝物の割合 (投与量に対する%) <sup>a, b</sup>					
	5 mg/kg		200 mg/kg		5 mg/kg (反復)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トルクロホスメチル	3.3	2.5	2.2	3.7	0.8	0.1
ph-CH <sub>3</sub>	<0.1	0.1	ND <sup>d</sup>	ND	<0.1	ND
ph-COOH	1.0	0.7	0.8	0.2	0.6	0.8
ph-CH <sub>2</sub> OH	0.4	0.4	0.4	0.1	0.3	0.3
TMO-COOH	0.5	0.3	0.4	0.1	0.2	0.4
DM-TM	1.2	0.6	3.3	1.7	0.5	0.7
未同定代謝物 (Rf = 0.54)	0.4	0.2	0.3	0.1	0.1	0.1
原点 <sup>c</sup>	9.8	9.2	9.5	4.0	4.7	6.8
その他	1.9	1.6	1.9	0.7	0.7	0.7
抽出残渣	1.6	2.1	1.0	1.1	1.2	1.6
合計	20.0	17.8	19.8	11.7	9.2	11.4

a 5匹の平均値を示す。

b TLC分析に使用した溶媒系：トルエン：酢酸 (7:1)

c 原点部分を、別の溶媒系 (酢酸エチル：ギ酸：水 (35:2:2)) を用いてTLC分析した結果、DM-TMO、DM-TM-COOH、ph-COOH、DM-TM、TMO-COOHおよびDM-TMO-COOHが検出された。

d ND：検出されず。

申請者注2)：

報告書中の表には排泄物中代謝物の割合のみが記載されているため、表5および表6の投与量に対する%のデータは、報告書の表および付表に記載のデータに基づいて申請者が計算した。

予想代謝経路：トルクロホスメチルのラットにおける主要な代謝経路は、P=S 基の P=O 基への酸化、アリールメチル基の酸化、P-O-メチルならびに P-O-アリール結合の開裂、および抱合化であった。

トルクロホスメチルの予想代謝経路図