

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

④ 細菌を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay)

(資料 No.32)

試験機関： Hazleton Biotechnologies (オランダ)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1987 年

検体の純度：

申請者注) 報告書に純度は未記載であるが、同時期に実施した試験から  
と考えられる。

試験方法： 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組替修復機構を有する野性株 (H17, *rec+*) および欠損株 (M45, *rec-*) を用いて、代謝活性化 (S9 mix) の非存在下および存在下で、検体の DNA 損傷誘発性を検討した。

検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、標準的な用量範囲の 1.0~10,000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  を用いて、独立した 2 回の試験においてそれぞれ 3 連で実施した。

陽性対照は、代謝活性化の非存在下ではメタンスルホン酸メチル (MMS)、代謝活性化の存在下ではステリグマトシスチン (SMC) を用いた。

判定基準： 3 連の平均値を求め、H17 株および M45 株に対する生育阻止帯の直径の差が 4 mm 以上の場合に、陽性と判定した。

試験結果： 試験結果を次頁以降の表 1 および 2 に示した。

この試験の結果によると、代謝活性化の非存在下および存在下で、1.0~10,000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の範囲の用量レベルでは、検体は陰性であった。検体は、代謝活性化の非存在下および存在下の両方で、プレート当り 10.0  $\mu\text{g}$  以上の用量において、両菌株に毒性を示した。

両試験の代謝活性化の非存在下および 1 回目のその存在下での試験の両方において、陽性対照は 4 mm を上回る阻止帯の差を誘発し、代謝活性化系の有効性および既知の変異原を検出する本試験系の感受性が確認された。2 回目の代謝活性化の存在下での試験において、陽性対照にみられた阻止域の差が幾らか小さかったが (4 mm 未満)、この反応は異常ではなくこの試験の有効性に悪影響を及ぼしたとは考えられなかった。

結論： 以上のことから、検体は本試験条件下において DNA 損傷誘発性を示さないと考えられる。

表 1 1 回目の試験 (数値は 3 連の平均)

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の 有無	阻止帯 (mm)		差 (mm)
			H17	M45	
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}$	-	0.0	0.0	0.0
陽性対照 (MMS)	5 $\mu\text{L}$		23.7	35.3	11.6
検 体	1		0.0	0.0	0.0
	10		16.0	16.3	0.3
	100		22.3	25.0	2.7
	500		24.0	24.0	0.0
	1,000		26.7	26.0	-0.7
	2,500		40.3	37.0	-3.3
	5,000		47.0	46.7	-0.3
10,000	48.7		49.0	0.3	
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}$	+	0.0	0.0	0.0
陽性対照 (SMC)	100		18.0	22.7	4.7
検 体	1		0.0	0.0	0.0
	10		11.3	11.0	-0.3
	100		21.3	22.0	0.7
	500		21.7	22.7	1.0
	1,000		26.0	26.3	0.3
	2,500		42.3	38.3	-4.0
	5,000		46.0	45.7	-0.3
10,000	47.3		46.0	-1.3	

MMS : メタンサルホン酸メチル

SMC : ステリグマトシスチン

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

表 2 2 回目の試験 (数値は 3 連の平均)

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の 有無	阻止帯 (mm)		差 (mm)
			H17	M45	
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}$	-	0.0	0.0	0.0
陽性対照 (MMS)	5 $\mu\text{L}$		20.7	29.3	8.6
検 体	1		0.0	0.0	0.0
	10		16.7	14.0	-2.7
	100		20.3	19.3	-1.0
	500		21.7	20.0	-1.7
	1,000		25.3	24.3	-1.0
	2,500		39.3	40.0	0.7
	5,000		44.0	42.7	-1.3
10,000	43.7	42.0	-1.7		
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}$	+	0.0	0.0	0.0
陽性対照 (SMC)	100		16.0	18.3	2.3
検 体	1		0.0	0.0	0.0
	10		13.7	14.0	0.3
	100		17.0	18.3	1.3
	500		21.7	20.3	-1.4
	1,000		26.0	27.0	1.0
	2,500		41.7	38.3	-3.4
	5,000		40.3	40.0	-0.3
10,000	39.7	41.0	1.3		

MMS : メタンサルホン酸メチル

SMC : ステリグマトシスチン

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

⑤ 細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 No.33)

試験機関： Hazleton Biotechnologies (オランダ)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

検体の純度：

方法： 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化および非活性化法によって DNA の損傷の誘発性を検定した。

検体を DMSO に溶解し、10000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  を最高用量として 3 連で 2 回の反復試験を行った。

結果： 次頁以降の表に示すとおり、検体投与群は、代謝活性化の有無にかかわらず、10  $\mu\text{g}/\text{plate}$  以上の用量において、枯草菌 H17 株および M45 株の両株に生育阻害を示したが、両株の間に生育阻止の差はほとんど認められなかった。

一方、陽性対照として用いた methylmethanesulfonate を用いた 2 回の試験 (非活性化法) および sterigmatocystin を用いた 1 回目の試験 (活性化法) では、両株の間に明らかな生育阻止の差が認められた。なお活性化法の 2 回目の試験では、結果がやや最適とはいえなかったが、この現象は異常ではなく、本試験方法の有効性に影響するとは考えられない。

以上の結果より、本検体は DNA 損傷誘発性はないものと判断される。

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

(1回目)

[数値は3プレートの平均、( )内はSD]

代謝 活性化の 有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	阻止円の直径 (mm)		差 (mm)
			M45	H17	
非 活 性 化	対照 (DMSO)	100 ( $\mu\text{L}$ )	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0
	検体	1.0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0
		10.0	16.3 (0.6)	16.0 (1.0)	0.3
		100.0	25.0 (1.0)	22.3 (2.1)	2.7
		500.0	24.0 (1.0)	24.0 (1.7)	0.0
		1000.0	26.0 (0.0)	26.7 (1.5)	-0.7
		2500.0	37.0 (1.0)	40.3 (1.5)	-3.3
		5000.0	46.7 (1.2)	47.0 (0.0)	-0.3
		10000.0	49.0 (3.0)	48.7 (2.1)	0.3
	陽性対照	5 ( $\mu\text{L}$ )	35.3 (0.6)	23.7 (0.6)	11.6
活 性 化	対照 (DMSO)	100 ( $\mu\text{L}$ )	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0
	検体	1.0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0
		10.0	11.0 (1.0)	11.3 (0.6)	-0.3
		100.0	22.0 (1.0)	21.3 (0.6)	0.7
		500.0	22.7 (1.5)	21.7 (0.6)	1.0
		1000.0	26.3 (0.6)	26.0 (0.0)	0.3
		2500.0	38.3 (4.0)	42.3 (1.2)	-4.0
		5000.0	45.7 (0.6)	46.0 (0.0)	-0.3
		10000.0	46.0 (1.0)	47.3 (1.5)	-1.3
	陽性対照	100	22.7 (0.6)	18.0 (0.0)	4.7

(備考) 陽性対照：非活性化；Methylmethanesulfonate  
活性化；Sterigmatocystin

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

(2回目)

【数値は3プレートの平均、( )内はSD】

代謝 活性化の 有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	阻止円の直径 (mm)		差 (mm)
			M45	H17	
非 活 性 化	対照 (DMSO)	100 ( $\mu\text{L}$ )	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0
	検体	1.0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0
		10.0	14.0 (0.0)	16.7 (1.2)	-2.7
		100.0	19.3 (0.6)	20.3 (0.6)	-1.0
		500.0	20.0 (1.0)	21.7 (1.2)	-1.7
		1000.0	24.3 (0.6)	25.3 (0.6)	-1.0
		2500.0	40.0 (1.0)	39.3 (1.5)	0.7
		5000.0	42.7 (2.1)	44.0 (1.7)	-1.3
		10000.0	42.0 (1.0)	43.7 (2.9)	-1.7
	陽性対照	5 ( $\mu\text{L}$ )	29.3 (0.6)	20.7 (1.2)	8.6
活 性 化	対照 (DMSO)	100 ( $\mu\text{L}$ )	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0
	検体	1.0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0
		10.0	14.0 (0.0)	13.7 (1.2)	0.3
		100.0	18.3 (0.6)	17.0 (0.0)	1.3
		500.0	20.3 (0.6)	21.7 (0.6)	-1.4
		1000.0	27.0 (1.7)	26.0 (2.0)	1.0
		2500.0	38.3 (2.1)	41.7 (0.6)	-3.4
		5000.0	40.0 (1.0)	40.3 (0.6)	-0.3
		10000.0	41.0 (0.0)	39.7 (1.2)	1.3
	陽性対照	100	18.3 (0.6)	16.0 (1.0)	2.3

(備考) 陽性対照 :

非活性化 ; Methylmethanesulfonate

活性化 ; Sterigmatocystin

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

⑥ ヒト・リンパ球細胞を用いた in vitro 染色体異常試験

(資料 No.34)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

検体の純度：

方 法： ヒト静脈血を培養したリンパ球細胞を用いた。

最高濃度決定のための予備試験に従い、また今回の染色体異常試験で実際にみられた細胞毒性を考慮して、本試験の濃度を、非活性化法で 0.02~0.05 µg/mL、活性化法で 2.5~25 µg/mL とした、今回の用量設定は、分裂頻度ではなく分裂中期像の質に基づいた。すなわち、本検体は分裂頻度を減少させる濃度では染色体に著しい影響を及ぼすため、評価に耐えるものではなかった。なお検体の溶媒として DMSO を用いた。

各試験区とも 2 プレートを用い、検体添加、無処理および溶媒対照の各区について 100 個/プレート、陽性対照区について 50 個/プレートの分裂中期細胞を分析した。

染色体の構造的異常をギャップ、切断、断片、欠損、細粉化および交換等に分類し、数的異常についても倍数性と異数性に分類して計測した。また構造的異常について、「ギャップを含む異常」、「ギャップを含まない異常」および「交換」を有する細胞の出現頻度をそれぞれ統計学的に評価した。

なお検体の細胞毒性の有無を、各試験区の 1500 細胞/プレートについて分裂中期に達する分裂頻度で調べた。

結 果： 次頁の表に示すとおり、検体は代謝活性化の有無にかかわらず、ギャップを含まない染色体異常数を増加させることはなかった。非活性化法の最高用量ならびに活性化法における 3 用量すべてに用量相関性のないギャップのわずかな増加が認められた。しかしながら、ギャップ発現の要因ならびにその遺伝学的重要性については、不確実であることから、この種の異常発現は染色体異常誘発性の評価には適していない。

一方、陽性対照として用いた Mytomycin C (非活性化法) および Cyclophosphamide (活性化法) では、顕著な染色体異常の増加がみられた。

以上の結果から、本検体のヒト・リンパ球を用いた in vitro 細胞遺伝学的試験での変異原性は陰性であると判断される。

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

代謝活性化の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	分析細胞数	異常を有する細胞数								分裂頻度 (%)	
				構造的染色体異常						数的染色体異常		平均値	相対値
				ギャップを含む*	ギャップを含まない					倍数性	異数性		
					合計*	B	F	Ex*	M				
非活性化	無処理対照		200	12	3	2	1	0	0	0	0	8.9	—
	溶媒対照 (DMSO)	0.1 mL	200	20	5	4	1	0	0	1	1	7.8	100
	検体	0.002	200	24	5	4	1	0	0	2	0	6.5	83.3
		0.01	200	16	3	3	0	0	0	3	0	6.7	85.9
		0.05	200	27 <sup>+</sup>	6	5	1	0	0	5	3	6.2	79.5
	陽性対照 (MMC)	0.1	100	45 <sup>+++</sup>	41 <sup>+++</sup>	—	—	13 <sup>+++</sup>	3	0	0	2.2	28.2
活性化	無処理対照		200	15	5	4	1	0	0	1	2	10.3	—
	溶媒対照 (DMSO)	0.1 mL	200	11	1	0	0	1	0	0	3	8.9	100
	検体	2.5	200	26 <sup>*</sup>	4	3	0	1	0	1	1	9.3	104.5
		12	200	22	5	3	2	0	0	8	0	10.2	114.6
		25	200	31 <sup>++</sup>	6	3	2	0	1	6	1	9.2	103.4
	陽性対照 (CP)	6	100	27 <sup>+++</sup>	20 <sup>+++</sup>	—	—	1	0	1	0	8.6	96.6

(備考) 構造的染色体異常: B; 切断、F; 断片、Ex; 交換、M; 複数( $\geq 5$ )の異常。

陽性対照: MMC; MitomycinC、CP; Cyclophosphamide

\* : Fisherの直接確率計算法により統計検定した項目。

+ / ++ : 無処理対照に対し、信頼限界 95%/99%で有意。

x / xx : 溶媒対照に対し、信頼限界 95%/99%で有意。

分裂頻度: 各プレート毎の 1500 細胞について分裂中期細胞となる頻度を表す。



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

⑦ マウスにおける小核試験

(資料 No.35)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1985 年

検体純度：

供試動物： NMRI 系マウス (平均体重 26.2 g)、1 群雌雄各 5 匹

試験方法： 検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、45、90 および 180 mg/kg の投与レベルでそれぞれ 1 回経口投与した (後述の用量設定試験に基づく)。溶媒対照群として、DMSO を投与した。陽性対照としては、蒸留水に溶解した cyclophosphamide 40 mg/kg を投与した。

投与 24 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上にメタノールで固定後、ギムザ溶液で染色し骨髓標本を作製した。

用量設定根拠：

結果： 骨髓標本の観察結果を次表に示した。

溶媒対照群および陽性対照群では、何ら毒性症状は認められなかったが、180 mg/kg 群で投与後約 15 分に不規則呼吸および興奮がみられ、さらに、30~60 分後には、うずくまり姿勢および立毛が観察され、なかには鎮静を示すものもみられた。なお、屠殺時期 16 時間の 1 動物が投与数時間後に死亡した。また 90 mg/kg 群では投与後約 15 分で数例に立毛が観察されたが、45 mg/kg 群では何ら毒性症状は認められなかった。また、検体投与に起因する肉眼的異常は認められなかった。

骨髓標本においては、次表に示すとおり、小核を有する多染性赤血球数は、各用量群ならびにすべての屠殺時において、溶媒対照群に比して統計学的に有意な差は認められなかったが、陽性対照群では著しく増加した。また、多染性赤血球の正染性赤血球に対する比率は、いずれの群も溶媒対照群と同じ範囲内にあった。

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

### 観察結果

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	算定した多染 性赤血球数	1000 個の多染 性赤血球あたり の正染性赤血球 数 (平均値±SD)	小核を有する細胞数	
					1000 個の正染性赤血球 あたり (平均値±SD)	1000 個の多染性赤 血球あたり (平均値±SD)
16	検 体	180	10000	324±107	0.6±0.9	2.2±1.9
24	溶媒対照	—	10000	320±99	0.3±0.5	2.1±1.7
	検 体	45	10000	265±96	0.6±0.5	1.2±1.2
		90	10000	241±56	0.2±0.4	1.8±1.8
		180	10000	302±68	0.4±0.5	2.0±0.9
	陽性対照	40	10000	296±100	0.6±0.7	27±10
48	検 体	180	10000	346±112	0.7±0.8	1.8±1.2

(備考) 溶媒対照 : DMSO

陽性対照 : Cyclophosphamide 40 mg/kg

表中の数値は 10 匹の平均値を表す。ただし、16 時間の数値は 9 匹の平均値。

Fisher-Yates の検定 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01

U Test + : p<0.05 ++ : p<0.01

以上の結果から本試験条件下において、ダゾメット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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

## (14) 生体機能影響

ダゾメットにおける薬理試験

(資料 No.36)

試験機関： Research & Consulting Company AG (スイス)  
Knoll AG (ドイツ)  
報告書作成年： 1986年

検体の純度：

### ① マウス、ラットおよびウサギの中樞神経系に対する作用

#### 1) 雄マウスの行動の一般状態

供試動物： NMRI系雄マウス、体重 20.0～24.4 g、1群 3匹

方法： 検体をオリーブ油に懸濁して、0、100 および 200 mg/kg を経口投与し、投与後 3 時間まで行動を観察した。

結果： 100 および 200 mg/kg いずれの投与群にも受動性、鎮静、流涙、閉眼（眼裂の低下）がみられた。症状は経口投与後 10～25 分で発現し、100 mg/kg 投与群では 5～40 分、200 mg/kg 投与群では 5～110 分まで持続した。

#### 2) 雄マウスのヘキソバルビタール睡眠時間に対する作用

供試動物： NMRI系雄マウス、体重 21.3～26.6 g、1群 6匹

方法： 検体をオリーブ油に懸濁して、0、100 および 200 mg/kg を経口投与した。また陽性対照としてジアゼパムを蒸留水に溶解して 5 mg/kg を経口投与した。投与 45 分後に蒸留水に溶解したヘキソバルビタールを 70 mg/kg の用量で腹腔内投与し、睡眠時間を測定した。

結果： 100 mg/kg 投与群では睡眠時間が 206%、200 mg/kg 投与群では 101%に延長された。陽性対照としてジアゼパムを投与した場合には 142%に延長された。

---

申請者注： 「①マウス、ラットおよびウサギの中樞神経系に対する作用」の内「8) 雄ラットの脳波に対する作用」は Knoll AG が試験した。他は全て RCC で試験が実施された。

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

### 3) 雄マウスのペンテトラゾール痙攣に対する作用

供試動物： NMRI系雄マウス、体重 18.0～24.6 g、1群 6匹

方 法： 検体をオリーブ油に懸濁して、0、100 および 200 mg/kg を経口投与した。また陽性対照としてジアゼパムを蒸留水に溶解して 5 mg/kg を経口投与した。投与 45 分後に蒸留水に溶解したペンテトラゾールを 150 mg/kg の用量で腹腔内投与し、痙攣が発現するまでの時間を測定し、また各群における死亡率を記録した。

結 果： 軽度の抗痙攣作用が認められ、対照群と比較した場合、100 mg/kg 投与群では痙攣発現までの時間が 27.5%、200 mg/kg 投与群では 17.6%延長された。

### 4) 雄マウスのストリキニーネ痙攣に対する作用

供試動物： NMRI系雄マウス、体重 18.0～23.9 g、1群 6匹

方 法： 検体をオリーブ油に懸濁して、0、100 および 200 mg/kg を経口投与した。また陽性対照としてジアゼパムを蒸留水に溶解して 25 mg/kg を経口投与した。投与 45 分後に蒸留水に溶解したストリキニーネを 2 mg/kg の用量で腹腔内投与し、痙攣が発現するまでの時間を測定し、また各群における死亡率を記録した。

結 果： ストリキニーネ痙攣に対する抗痙攣作用は認められなかった。

### 5) 雄ラットの体温に対する作用

供試動物： ウィスター系雄ラット、体重 189～216 g、1群 6匹

方 法： 検体をオリーブ油に懸濁して、0、100 および 200 mg/kg を経口投与し、直腸温を 1 時間ごとに 6 時間後まで測定した。

結 果： 100 および 200 mg/kg いずれの投与群にもラットの体温の低下が認められた。作用が最も強くみられたのは投与 2 時間後で、正常の体温に比べて約 1.5℃低かった。投与 5 時間後には体温は生理的な正常範囲に回復した。

### 6) 雄ウサギの体温に対する作用

供試動物： ニューゼalandホワイト種雄ウサギ、体重 2.5～2.8 kg、5匹

方 法： 検体をオリーブ油に懸濁して、100 mg/kg を経口投与し、直腸温を 1 時間ごとに 6 時間後まで測定した。

結 果： 体温に対する作用は認められなかった。

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

#### 7) 雄マウスの運動活性に対する作用

供試動物： NMRI 系雄マウス、体重 22.2～25.9 g、1 群 4 匹

方 法： 検体をオリーブ油に懸濁して、0、100 および 200 mg/kg を経口投与した。また陽性対照としてジアゼパムを蒸留水に溶解して 25 mg/kg を経口投与した。マウスを運動活性測定用ケージに入れ、投与後 30～45 分、90～105 分、150～165 分の 3 回各 15 分間ずつ運動性を測定した。

結 果： 100 または 200 mg/kg の経口投与によりマウスの運動活性に対して顕著な抑制がみられた。作用がもっとも強く現れたのは 30～45 分後であった。その後、次第に回復傾向を示した。

#### 8) 雄ラットの脳波に対する作用

供試動物： ウィスター系雄ラット、体重 342～382 g、6 匹

方 法： 検体をヒマワリ油に懸濁して、200 mg/kg を経口投与し、皮質および深部脳波を測定した。

結 果： 200 mg/kg の経口投与により、皮質脳波に発作発射（棘波の群発、棘徐波複合）が認められた。その後脳波の電気的活性の低下が持続し、1.5～3 時間後に回復した。5 例に間代性痙攣が短時間認められた。また運動活性の低下が認められたが、この間、睡眠は認められなかった。

### ② ウサギの呼吸、循環器系に対する作用

#### 1) 雄ウサギの血圧、心拍数、呼吸数に対する作用

供試動物： ニュージーランドホワイト種雄ウサギ、体重 2.9～3.1 kg、3 匹

方 法： 検体を 0.2% トゥイーン 80 を含む 0.9% 生理食塩液に懸濁して、50 mg/kg の用量で腹腔内投与した。アセチルコリン、ヒスタミン、ノルエピネフリンは 0.1 mL/kg の用量で頸静脈より静脈内投与した。血圧、心電図、呼吸を検体投与前から投与 2 時間後まで測定した。

結 果： 検体投与による血圧、心拍数、呼吸数に対する影響は認められなかった。また、アセチルコリンおよびヒスタミン投与による血圧の低下反応（あらかじめ反復投与により標準化しておいた）に対しても影響を示さなかったが、ノルエピネフリンによる血圧の上昇反応に対しては抑制作用を示し、投与 30～45 分後に最も強く抑制した（58%）が、その後投与 110～125 分後には 82% に回復、増加した。

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

### ③ モルモットの自律神経系に対する作用

#### 1) 雄モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物： Dunkin-Hartley 系モルモット、体重 220 g、1 匹、1 濃度あたり 4 例

方 法： 検体を 0.2% トゥイーン 80 を含む 0.9% 生理食塩液に懸濁して、マグヌス管に懸垂した摘出回腸に  $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  および  $10^{-3}$  g/mL の濃度で適用した。また、 $10^{-7}$  g/mL のアセチルコリンあるいは  $10^{-7}$  g/mL のヒスタミン適用により収縮を惹起して検体の影響を検討した。

結 果： アセチルコリン収縮に対して、検体  $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  g/mL では影響は認められなかったが、 $10^{-3}$  g/mL では 10.7% の抑制作用が認められた。また、ヒスタミン収縮に対しても検体  $10^{-5}$  および  $10^{-4}$  g/mL の作用は認められなかったが、 $10^{-3}$  g/mL の適用により 28.2% に抑制された。

#### 2) 雄モルモットの摘出輸精管に対する作用

供試動物： Dunkin-Hartley 系モルモット、体重 248~265 g、4 匹、1 濃度あたり 4 例。  
ただし、エピネフリン収縮における溶媒対照は 8 例

方 法： 検体を 0.2% トゥイーン 80 を含む 0.9% 生理食塩液に懸濁して、マグヌス管に懸垂した摘出輸精管に  $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  および  $10^{-3}$  g/mL の濃度で適用した。また、 $10^{-4}$  g/mL のアセチルコリンあるいは  $10^{-6}$  g/mL のエピネフリン適用により収縮を惹起して検体の影響を検討した。

結 果： 輸精管のアセチルコリンおよびエピネフリン収縮に対する検体  $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  および  $10^{-3}$  g/mL の作用は認められなかった。

#### 3) 雄モルモットの摘出気管に対する作用

供試動物： Dunkin-Hartley 系モルモット、体重 381~432 g、6 匹、1 濃度あたり 4 例

方 法： 気管を摘出し、らせん状に切開して、マグヌス管に懸垂した。検体を 0.2% トゥイーン 80 を含む 0.9% 生理食塩液に懸濁して、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  および  $10^{-3}$  g/mL の濃度で適用した。 $10^{-7}$  g/mL のヒスタミンあるいは  $10^{-6}$  g/mL のアセチルコリン適用により収縮を惹起して検体の作用を検討した。また  $10^{-7}$  g/mL のエピネフリン適用により弛緩させて検体の作用を検討した。

結 果： 気管に対する弛緩作用が認められ、 $10^{-4}$  g/mL 適用下で 13.9%、 $10^{-3}$  g/mL 適用下で 64.9% であった。エピネフリンによる弛緩反応は、検体による弛緩が強くなるに従って減衰し、両者を合わせた作用としては対照と同程度であった。アセチルコリン収縮に対しては用量にともなう増強がみられ、 $10^{-5}$  g/mL 適用下で 139.0%、 $10^{-4}$  g/mL 適用下で 178.7%、 $10^{-3}$  g/mL 適用下で 146.0% であった。ヒスタミン収縮に対しても増強がみられ、対照に比べて  $10^{-5}$  g/mL 適用下

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

で 117.2%、 $10^{-4}$  g/mL 適用下で 121.5%であったが、 $10^{-3}$  g/mL 適用下においては 60.2%であった。

#### ④ マウスおよびラットの消化器に対する作用

##### 1) 雄マウスの炭末輸送に対する作用

供試動物： NMRI系雄マウス、体重 27.7～33.2 g、1群 10匹

方 法： マウスを一晩絶食させ、検体を 0.2%トウイーン 80 を含む 0.9%生理食塩液に懸濁して、0 および 100 mg/kg を皮下投与した。検体投与 45 分後に 5%アラビアゴムを含む 10%炭末懸濁液を 0.3 mL ずつ経口投与した。炭末投与 90 分後にマウスを屠殺し、炭末が盲腸内に輸送されているかを悉無的に記録した。

結 果： 100 mg/kg の皮下投与により、消化管運動に対する作用が認められた。10 例中 5 例に炭末輸送能の抑制が認められた。

##### 2) 雄ラットの胃液分泌に対する作用

供試動物： ウィスター系雄ラット、体重 180～208 g、1群 5匹

方 法： 一晩絶食させたラットの幽門をエーテル麻酔下で結紮し、術後に生理食塩液（37℃）を 4 mL 腹腔内投与した。麻酔から覚醒後すぐに、検体をオリーブ油に懸濁して、0、100 および 200 mg/kg を経口投与した。6 時間後に再度麻酔し、噴門を結紮した後、胃を摘出した。胃液を採取し、その量および pH を記録した。

結 果： 胃液分泌の抑制が認められ、100 mg/kg 投与群では 55%、200 mg/kg 投与群では 47%であった。pH は 100 mg/kg 投与群では 2.00、200 mg/kg 投与群では 2.26 であった。

#### ⑤ ラットの骨格筋に対する作用

##### 1) 雄ラットの骨格筋に対する作用

供試動物： ウィスター系雄ラット、体重 210～258 g、4匹

方 法： ラットにウレタンを腹腔内投与して麻酔し、検体を 0.2%トウイーン 80 を含む 0.9%生理食塩液に懸濁して、50 mg/kg を腹腔内投与した。坐骨神経を電気刺激し、骨格筋の収縮反応を記録した。血圧も同時に記録した。

結 果： 時間とともに収縮反応の増強が認められた。

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

## ⑥ ラットおよびウサギの血液に対する作用

### 1) 雄ラットの血液凝固に対する作用

供試動物： ウィスター系雄ラット、体重 201～223 g、1 群 7 匹

方 法： 検体をオリーブ油に懸濁して、0、100 および 200 mg/kg を経口投与した。3 時間後に無麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、PT (プロトロンビン時間)、PTT (部分トロンボプラスチン時間) および TT (トロンビン時間) を測定した。

結 果： 各項目に対する影響は認められなかった。

### 2) 雄ウサギの血液に対する試験管内 (*in vitro*) での溶血作用

供試動物： ニュージーランドホワイト種雄ウサギ、体重 2.5～3.5 kg、2 匹

方 法： 眼窩静脈叢より採血し、遠心により赤血球を分離後、0.9%生理食塩液を用いて 10%赤血球浮游液を調製した。0.4%トゥイーン 20 を含む 0.9%生理食塩液により検体の 10、1 および 0.1%懸濁液を調製した。赤血球浮游液を検体希釈液 5 mL に対し 0.25 mL の割合で加え、溶血を赤血球浮游液滴下の直後、1 および 2 時間後に観察した。コントロールとして 0.9%生理食塩液および 0.4%トゥイーン 20 を含む生理食塩液を用いた。

結 果： 10%赤血球浮游液に対して、検体 0.1%懸濁液には軽微～中等度の、1%懸濁液には中等度～著明な、10%懸濁液には著明～完全な溶血作用が認められた。

以上の試験結果から、ダゾメットには中枢神経系、自律神経系、消化器、骨格筋に対する作用および溶血作用が認められた。

中枢神経系に対する作用としては、脳波における棘波の群発および棘徐波複合の発現、鎮静、運動活性の低下、体温の低下 (雄ラット)、抗痙攣作用 (ペンテトラゾール痙攣に対して) およびヘキソバルビタール睡眠時間の延長が認められた。

自律神経系に対する作用としては、 $10^{-3}$  g/mL 適用下で回腸のヒスタミン収縮およびアセチルコリン収縮の抑制が認められた。輸精管に対する作用は認められなかった。気管に対しては  $10^{-4}$  g/mL 以上でエピネフリン様の弛緩作用を示した。また、 $10^{-4}$  g/mL および  $10^{-3}$  g/mL 適用下でアセチルコリンおよびヒスタミンによる気管の収縮を増強した。

消化器に対する作用としては、消化管運動の抑制と、胃液分泌の抑制が認められた。

骨格筋に対しては坐骨神経の電気刺激による収縮を増強した。



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

10%赤血球浮游液に対し、1~10%の検体懸濁液を加えると中等度~完全な溶血が観察された。

呼吸循環器系に対しては、ノルエピネフリンの血圧上昇作用に対する拮抗作用が認められた。

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

ダゾメットの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数/ 群	作用量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 または 無毒性量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状	マウス	経口 (オリーブ油)	0、100、 200	雄 3	100	<100	いずれの投与群にも受動態、鎮静、流涙、閉眼（眼裂の低下）がみられた。
	睡眠時間	マウス	経口 (オリーブ油)	0、100、 200	雄 6	100	<100	100 mg/kg 投与群では睡眠時間が 206%、200 mg/kg 投与群では 101% に延長された。
	ベンチラゾール 痙攣	マウス	経口 (オリーブ油)	0、100、 200	雄 6	100	<100	軽度の抗痙攣作用が認められた。
	ストリキニーネ 痙攣	マウス	経口 (オリーブ油)	0、100、 200	雄 6	>200	影響なし	影響は認められなかった。
	体温	ラット	経口 (オリーブ油)	0、100、 200	雄 6	100	<100	いずれの投与群にもラットの体温の低下が認められた。
	体温	ウサギ	経口 (オリーブ油)	0、100	雄 5	>100	影響なし	影響は認められなかった。
	運動	マウス	経口 (オリーブ油)	0、100、 200	雄 4	100	<100	いずれの投与群にも顕著な運動抑制がみられた。
	脳波	ラット	経口 (ヒマワリ油)	0、200	雄 6	200	<200	皮質脳波に発作発射（棘波の群発、棘徐波複合）が認められた。
呼吸循環器系	血圧 心拍数 呼吸数	ウサギ	腹腔内 (生理食塩水)	0、50	雄 3	>50	影響なし	ノルエピネフリンに対する拮抗作用。
自律神経系	摘出回腸	モルモット	添加 (生理食塩水)	10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> g/mL	雄 1	>10 <sup>-3</sup>	影響なし	アセチルコリン及びヒスタミン収縮に対して、10 <sup>-3</sup> g/mL の用量で抑制作用が認められた。
	摘出輸精管	モルモット	添加 (生理食塩水)	10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> g/mL	雄 4	>10 <sup>-3</sup>	影響なし	影響はみられなかった。
	摘出気管	モルモット	添加 (生理食塩水)	10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> g/mL	雄 6	10 <sup>-5</sup> g/mL	<10 <sup>-5</sup> g/mL	いずれの投与群においても気管に対する弛緩作用が認められた。
消化器系	炭末輸送能	マウス	皮下 (生理食塩水)	0、100	雄 10	100	<100	10 例中 5 例に炭末輸送能の抑制が認められた。
	胃液分泌	ラット	経口 (オリーブ油)	0、100、 200	雄 5	100	<100	いずれの投与群においても胃液分泌の抑制が認められた。
骨格筋	骨格筋	ラット	腹腔内 (生理食塩水)	0、50	雄 4	50	<50	時間とともに収縮反応の増強が認められた。
血液	血液凝固	ラット	経口 (オリーブ油)	0、100、 200	雄 7	>200	影響なし	影響はみられなかった。
	溶血作用	ウサギ	<i>in vitro</i> (生理食塩水)	0.1、1、 10%	雄 2	0.1%	<0.1%	いずれの投与群においても溶血作用が認められた。

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

## 2. 代謝物

### (1) 急性毒性

代謝物                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No.37)

試験機関: BASF 毒性研究所 (ドイツ)  
[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度:

試験動物: ウィスター系ラット、平均体重: 雄 190 g、雌 188 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体をオリーブ油に懸濁して投与した。投与前 16 時間絶食。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は試験開始時、投与 6 および 13 日後に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	68.1、100、147、215
LD <sub>50</sub> <sup>※</sup> (mg/kg)	雄: 約 162.6 雌: 約 147.0
死亡開始時間および終了時間	投与後 1 時間から開始 投与後 7 日に終了
症状発現および消失時期	投与後 30 分から発現 投与後 1 日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄: 100

※ 報告書に 95%信頼限界の記載なし。

中毒症状としては、雌雄で呼吸困難、鎮静、よろめき歩行、不全麻痺、攣縮、立毛、脱水症状、流涎および一般状態の悪化が観察された。また、高用量群の雌雄で一時的な体重増加抑制が認められた。

解剖所見については、死亡動物（雌雄）で全身性うっ血が認められたが、数例については死後変化のため診断不能であった。また、雌雄の生存動物では、

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

68.1 mg/kg で前胃に軽度の腹腔内癒着が、100 および 147 mg/kg で前胃に白黄色の層を伴った壁の肥厚および明らかな腹腔内癒着が認められた。

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

代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.38)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1987 年

検体の純度：

供試動物： NMRI 系マウス、平均体重：雄 23.0 g、雌 22.0 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体をオリーブ油に懸濁して投与した。投与前 16 時間絶食。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は試験開始時、投与 7 および 13 日後に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	50、100、200
LD <sub>50</sub> * (mg/kg)	雄： 約 120 雌： 約 100 雄+雌： 約 114
死亡開始時間および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 7 日に終了
症状発現および消失時期	投与後 2 時間から発現 投与後 5 日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄： 50

\* 報告書に 95%信頼限界の記載なし。

中毒症状としては、雌雄で呼吸困難、鎮静、異常姿勢、よろめき歩行、振戦、攣縮、立毛および一般状態の悪化が、さらに雄では痙攣性歩行、雌では不全麻痺および脱水症状が観察された。体重変化に異常は認められなかった。

解剖所見については、死亡動物 (雌雄) で全身性うっ血が認められた。生存動物では、50 mg/kg で臓器に異常は認められなかったが、100 mg/kg (雄 4 例、雌 3 例) では胃腸管、脾臓および腹膜の腹腔内癒着がみられた。なお、死亡動物のうち 100 mg/kg の雌 2 例については、死後変化のため診断不能であった。

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

代謝物 の急性経皮毒性試験

(資料 No.39)

試験機関： BASF (ドイツ)  
[GLP 対応]  
報告書作成年： 1987 年

検体の純度：

供試動物： Wistar Chbb: Thom ラット、若齢成獣  
体重：雄 223~261 g、雌 210~221 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体をオリーブオイル中に懸濁して、刈毛した背部及び背部側部に塗布し、24 時間にわたって半閉塞閉包帯を用いて覆い経皮投与し、包帯除去後に適用部位を温水で洗浄した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。皮膚反応は、包帯除去後の約 30~60 分および試験期間中にわたって観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。体重は、適用前、7 および 13 日後に測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	215、1000、1470、2150
LD <sub>50</sub> * (mg/kg)	雄 約 1000 雌 1930
死亡開始時間および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現および消失時期	投与後 1 日から開始 投与後 2 日に終了
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	215

\* 報告書に 95%信頼限界の記載なし。

中毒症状として、雌雄に関係なく呼吸困難、鎮静、よろめき歩行、振せんおよび一般状態の悪化などが観察された。剖検所見では、死亡動物に全身性鬱血および腺胃に出血性潰瘍が認められたが、生存動物には異常はみられなかった。投与部位には紅斑、浮腫および痂皮形成がみられた。生存動物の体重増加量は、正常であった。

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

## (2) 催奇形性試験

① 代謝物                      のラットにおける催奇形性試験                      (資料 No.40)

試験機関： BASF (ドイツ)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1987 年

検体の純度：

供試動物： Wistar 系 [Chbb=THOM (SPF)]の未経産雌ラット、  
交配時週齢： 11～12 週、平均体重： 233 g、一群 25 匹

投与期間： 交尾後 6～15 日 (器官形成期)  
1985 年 10 月 23 日～30 日および 11 月 1 日～8 日  
(技術的理由から試験を 2 回に分けて実施)

投与方法： 検体をオリーブオイルに溶解し、交配した雌動物に用量 3、10 および 30 mg/kg 体重/日 (交尾後 6 日の体重に基づいて) を経口挿管法により、容量 5 mL/kg で投与した。同数の交配した雌動物よりなる対照群には、オリーブオイルのみを投与した。単回経口投与試験により得られた LD<sub>50</sub> 値の 150 mg/kg に基づいて、最高用量は、母動物に明らかな毒性徴候が期待できる用量としてその 1/5 とした。

観察・検査項目：

母動物： 臨床症状、並びに死亡および瀕死状態を毎日観察し、体重は交尾後 0、1、3、6、8、10、13、15、17 および 20 日に測定した。体重増加量は、これらの値から計算した。さらに、最終屠殺後に補正した体重増加量 (交尾後 20 日の体重 - 交尾後 0 日の体重 - 子宮重量) を算出した。摂餌量は、各体重測定日に測定した。

交尾後 20 日に母動物を二酸化炭素麻酔下で断頭して屠殺し、帝王切開により胎児を取り出した。母動物を屠殺した後に剖検し、肉眼的病理検査を行った。子宮および卵巣を摘出し、切開前の子宮重量、黄体数、並びに生存胎児および死亡胎児に分類し、着床痕数および子宮内の位置を記録した。

胎児： 帝王切開後の剖検時に、胎児の性別の判定、体重測定並びに外表検査を実施した。さらに胎児の生死を確認し胎盤重量を測定した。これらの検査の後に適切な処理を行い、内臓および骨格検査を行った。

試験結果： 概要を末尾の表にまとめた。

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

#### 母動物の所見

一般症状；全投与群において死亡例はみられず、一般状態に重度の障害を示した動物もみられなかった。投与期間の終了が近づくとつれ（交尾後 12～15 日）、高用量群の 9 匹の母動物では鼻部が赤くなり、被毛の大部分が乾燥気味であった。この所見は検体投与に関連するものと考えられた。

体重／体重増加量；高用量群において、妊娠動物の体重が投与期間中（交尾後 10～15 日）および投与終了後（交尾後 16～20 日）に減少した。これらの動物では、体重増加量も特に交尾後 6～13 日（投与期間中）および交尾後 15～17 日（投与期間終了後）に減少した。中用量群においても、交尾後 8～10 日の体重増加量に有意な減少がみられた。

補正体重増加量；中および高用量群の動物に、統計学的有意な検体投与に関連した減少がみられた。

摂餌量；高用量群の妊娠母動物の平均摂餌量が、投与期間中（交尾後 6～15 日）に著しく減少した。低および中用量群の母動物の平均摂餌量は、対照群と同等かあるいは差があっても明らかな用量相関性はみられなかった。投与終了後も、高用量群の母動物の摂餌量に減少がみられた。この減少は、投与に関連したものと考えられる。

剖 検；軽度の子宮水腫がみられた低用量群の母動物 1 匹を除いて、いずれの群においても異常に所見はみられなかった。

繁殖データ；検体投与に関連した差および統計学的有意差はみられなかった。各種の指標にみられた差は、偶発的並びに用いた動物の系統および齢期において通常みられる範囲内にあると考えられた。

#### 胎児の所見

性別分布；投与群における胎児の性比は、対照群と同等であった。全ての差には用量相関性がみられず、偶発的なものと考えられる。

体 重；投与群における平均胎児体重には、母動物に対する検体投与群の影響はみられなかった。対照群と比較してみられた差には、用量との相関性および生物学的関連性はみられなかった。しかし、群当りの矮小胎児の匹数が高用量群で増加しており、検体投与によるものと考えられた。

胎盤重量；平均胎盤重量は雌雄共に高用量群において有意に減少しており、検体投与に起因するものであった。

外表検査；中用量群の 1 例に片側性偽強直(pseudoankylosis)および高用量群の 1 例に後肢の位置異常がみられた他は、全投与群にわたって異常、変異および遅延はみられなかった。



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

内臓検査；検体投与に起因した異常および発育遅延は全くみられなかった。

全投与群においてこの系統のラットによくみられる変異（片側性または両側性の腎盂拡張）が観察された。

骨格検査；全投与群において検体投与に関連した所見は認められず、非特異的な異常所見〔胸骨および椎体の異常、肋骨、胸骨および椎体の変異並びに胸骨分節、頭骨および中手/中足骨についての遅延（不完全骨化または未骨化）〕が、全投与群において観察された。

内臓および骨格検査結果の評価基準；以下の基準を用いて、検査結果を異常、変異および遅延に分類した。

異常： 変異および遅延の範囲を越えていると観察された変化

変異： 通常みられる変化

遅延： 検査時点に、標準のものと比較して発育に遅れがみられるもの

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 3 mg/kg/日、胎児における無毒性量は 10 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 30 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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

試験結果の概要：

母動物；

用量 (mg/kg 体重/日)		0	3	10	30
妊娠動物数		25	25	25	25
検査動物数		25	22	18	23
一般症状		異常なし	異常なし	異常なし	鼻部の赤変 被毛の乾燥
死亡動物数		0	0	0	0
体重 (g)	交尾後 3日	246.68	246.36	248.56	244.35
	交尾後 6日	258.00	257.55	258.00	255.39
	交尾後 8日	259.88	259.50	260.50	253.96
	交尾後 10日	270.60	269.18	267.06	257.83 ↓
	交尾後 13日	284.24	283.09	279.89	268.65 ↓
	交尾後 15日	296.24	292.45	291.33	278.52 ↓
	交尾後 17日	319.68	312.59	313.28	296.48 ↓
	交尾後 20日	363.48	352.64	356.72	336.09 ↓
体重 増加量 (g)	交尾後 3~6日	11.32	11.18	9.44	11.04
	交尾後 6~8日	1.88	1.95	2.50	-1.43 ↓
	交尾後 8~10日	10.72	9.68	6.56 ↓	3.87 ↓
	交尾後 10~13日	13.64	13.91	12.83	10.83 ↓
	交尾後 13~15日	12.00	9.36	11.44	9.87
	交尾後 15~17日	23.44	20.14	21.94	17.96 ↓
	交尾後 17~20日	43.80	40.05	43.44	39.61
補正体重増加量 (g)		62.88	55.14 ↓	53.44 ↓	43.30 ↓
摂餌量	交尾後 6~15日	—	対照群と同等		著しく低下
	交尾後 15~20日	—	対照群と同等		低下
剖検所見		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
繁殖 データ	黄体数	374	332	267	338
	着床数	331	287	243	305
	着床前胚死亡率(%)	11.49	11.92	10.28	10.93
	着床後胚死亡率(%)	9.58	17.23	7.56	13.40
	生存胎児数	300	246	223	262

Williams test、Fisher's/Krauth test  $p < 0.05$  : ↑ ↓、 $p < 0.01$  : † ‡

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

胎児動物；

用 量 (mg/kg 体重/日)		0	3	10	30
検査動物数 (生存胎児数)		300	246	223	262
雄 / 雌		49.7/50.3	54.1/45.9	45.7/54.3	53.1/46.9
体 重 (g)	雄	3.76	3.89	3.85	3.75
	雌	3.63	3.67	3.66	3.53
矮小個体発現数		1	2	1	5
胎盤重量(g)	雄	0.45	0.45	0.46	0.42 ↓
	雌	0.45	0.43	0.44	0.41 ♂
外表検査	検査胎児数 (腹数)	300 (25)	246 (21)	223 (18)	262 (23)
	異 常	0	0	0	0
	変 異	0	1 (1) (一側性偽強直)	0	1 (1) (後肢の位置異常)
	遅 延	0	0	0	0
内臓検査	検査胎児数 (腹数)	101 (25)	82 (21)	74 (18)	85 (22)
	異 常	0	0	0	0
	変 異	16 (8) [15.8%]	12 (9) [14.6%]	12 (9) [16.2%]	16 (11) [18.8%]
	腎盂拡張 両側性	8 (6)	5 (4)	1 (1)	6 (4)
	腎盂拡張 片側性	8 (6)	7 (7)	11 (9)	10 (7)
	尿管 両側性	1 (1)	0	0	0
	無眼球	0	0	1 (1)	0
	遅 延	0	0	0	0

Williams test, Fisher's/Krauth test  $p < 0.05$  : ↑ ↓、 $p < 0.01$  : ♂ ♀

[ ]内の数値は検査動物数に対する出現率 (%)を表す。

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

胎児動物（つづき）；

用 量 (mg/kg 体重/日)	0	3	10	30	
検査動物数 (生存胎児数)	300	246	223	262	
骨格検査	検査胎児数 (腹数)	199 (25)	164 (21)	149 (18)	177 (23)
	異常	25 (17) [12.6%]	15 (11) [9.1%]	11 (8) [7.4%]	3 (3) [1.7%]
	胸椎椎体二分骨化中心	15 (8)	10 (9)	4 (3)	0
	胸椎椎体ダンベル状骨化	5 (3)	8 (5)	6 (6)	0
	下顎癒合	1 (1)	0	0	1 (1)
	胸骨分節二分骨化中心	0	0	0	1 (1)
	胸骨分節脱臼	6 (6)	0	2 (2)	0
	変異	79 (22) [39.7%]	91 (21) [55.5%]	56 (18) [37.6%]	56 (21) [31.6%]
	過剰肋骨 両/片側性	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
	第13肋骨短縮 両/片側性	32 (12)	17 (9)	10 (6)	28 (14)
	胸骨分節二分骨化中心	4 (3)	0	4 (4)	1 (1)
	胸骨分節の異形	8 (6)	21 (12)	6 (5)	15 (10)
	胸骨分節骨化中心不整合	26 (16)	17 (8)	18 (11)	12 (8)
	肋軟骨二分化	1 (1)	0	0	1 (1)
	胸椎椎体ダンベル状骨化	27 (15)	55 (19)	24 (13)	10 (8)
	腰椎椎体ダンベル状骨化	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	剣状突起二分化	7 (6)	8 (7)	8 (6)	4 (4)
	遅延	141 (25) [70.9%]	97 (21) [59.1%]	83 (18) [55.7%]	128 (21) [72.3%]
	舌骨不完全骨化	1 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (2)
	頭頂間骨不完全骨化	0	1 (1)	0	0
	胸椎椎体二分骨化中心	7 (5)	4 (4)	2 (2)	3 (2)
	胸骨分節骨化中心	29 (17)	22 (11)	14 (8)	24 (13)
	胸骨分節未骨化	21 (11)	15 (9)	13 (8)	26 (11)
	胸骨分節不完全骨化	95 (22)	55 (17)	55 (16)	92 (21)
	剣状突起中心二分化	50 (21)	30 (17)	16 (11)	34 (16)
	中手骨不完全骨化	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
	中足骨不完全骨化	1 (1)	1 (1)	3 (3)	1 (1)

Williams test, Fisher's/Krauth test  $p < 0.05$  : ↑ ↓、 $p < 0.01$  : ↑↓

[ ]内の数値は検査動物数に対する出現率 (%) を表す。

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

② 代謝物                      のウサギにおける胚毒性試験（催奇形性を含む）                      （資料 No.41）

試験機関： RCC（スイス）  
                  [GLP 対応]  
報告書作成年： 1986 年

検体の純度：

供試動物： チンチラウサギ [Kfm: CHIN (交雑) SPF]、交配した雌動物、  
                  交配時月齢： 4～6 ヶ月、交尾時体重： 2721～4080 g、一群 16 匹

投与期間： 交尾後 6～18 日

投与方法： 検体をコーンオイル中に懸濁し、交配した雌動物 16 匹に用量 1、3 および 10 mg/kg 体重/日（各投与日の体重に基づいて）を経口挿管法により、容量 2 mL/kg で投与した。同数の交配した雌動物よりなる対照群には、コーンオイルのみを投与した。投与量は、用量設定試験の結果に基づいて選定した。

観察・検査項目：

母動物； 少なくとも毎日 2 回、死亡および臨床症状を観察した。交尾が観察された日を妊娠 0 日とし、体重はを交尾後 0～28 日の間に毎日測定した。これらの値から、最終屠殺後に補正した体重増加量（交尾後 28 日の体重－交尾後 6 日の体重－子宮重量）を算出した。摂餌量は、交尾後 6、11、15、19、24 および 28 日に測定した。

交尾後 28 日に母動物を頸部脱臼により屠殺し、帝王切開して胎児を摘出した。剖検では、全ての動物について肉眼的観察を行い、特に子宮、子宮内景および子宮中の胎児の位置、並びに黄体数を詳細に観察した。

生存胎児； 子宮より摘出した胎児について、性別の判定、体重測定並びに外表、頭蓋の骨化、内臓および骨格検査を行った。

試験結果； 概要を表にまとめた。体重増加量、摂餌量および繁殖データについては、交尾後 28 日に生存胎児を有する母動物についてのみ有効とした。

母動物の所見

一般症状； 高用量群（10 mg/kg 体重/日）の 1 匹の雌動物には、交尾後 6 日（検体投与 1 日）～10 日の期間中に体重減少がみられ、10 日には、後肢で立てなくなり翌日に死亡して発見された。剖検により気管の出血および暗色化、並びに小腸粘膜の暗赤色化が確認されたことから、挿管中の損傷によるものと推測された。

体重； 投与群では、交尾後 6～8 日（投与 1～3 日）および溶媒対照群では交尾後 6～9 日（投与 1～4 日）に僅かな体重減少が認められた。その後は、全ての群に

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

体重増加が観察された。体重増加量については、変動が大きかったが高用量群において、交尾後 6～11 日の平均体重の減少幅が対照群より僅かに大きかった。これは検体投与の影響に関連したものであり、摂餌量の減少を反映していた。補正体重増加量 (%) には、検体投与の影響はみられなかった。

摂 餌 量 ; 高用量群 (10 mg/kg 体重/日) において、統計学的に有意ではなかったが摂餌量の減少 (交尾後 6～11 日 : 29.7% の減少、全投与期間 : 16.9% の減少) がみられ、検体投与の影響と考えられた。

剖 検 ; 検体投与に関連した所見は認められなかった。

繁殖データ ; 検体投与に関連した異常は認められなかった。

#### 胎児の所見

性別分布 ; 全ての群間に、統計学的有意差はみられなかった。

体 重 ; 全ての群間に、統計学的有意差はみられなかった。

外表検査 ; 低および中用量群の 1～2 例には、異常所見 [臍帯ヘルニア、小眼球症、水頭症、体腔分裂 (coelioschisis)、右側後肢の位置異常、右側前肢の関節拘縮症および無尾など] がみられたが、高用量群ではみられなかったことから、これらの変化は偶発的なものであると考えられた。

頭部検査 ; 検体投与に関連した異常所見は認められなかった。

体腔検査 ; 低、中および高用量群の各 1 例には、異常所見 (片側横隔膜および腎臓の腸への癒着) がみられたが、これらは偶発的なものであり、検体投与との関連はないものと考えられた。

骨格検査 ; 全投与群において検体投与に関連した所見は認められず、非特異的な異常所見 (胸骨分節の骨化異常および二分、肋骨の癒合および欠損、胸椎椎弓の折損など) の型および頻度は、溶媒対照群のものと同様であった。

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における無毒性量は 3 mg/kg/日、胎児動物における無毒性量は 10 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 10 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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

試験結果：

用量 (mg/kg 体重/日)		0	1	3	10	
妊 娠 動 物 数		15	16	16	16	
検 査 母 動 物 数		15	16	16	15	
母 動 物	一 般 症 状	異常なし			1 (悪化)	
	死 亡 動 物 数	0	0	0	1 (交尾後 11 日)	
	体 重	全ての群 (投与群では交尾後 6~8 日、対照群では交尾後 6~9 日) に僅かに減少				
	体 重 増 加 量	高用量群において、交尾後 6~11 日の平均体重の減少幅が対照群より僅かに大きかった (摂餌量の減少を反映)				
	補 正 体 重 増 加 量 (%)	交尾後 6~28 日	-6.4	-5.0	-5.0	-5.5
		交尾後 0~6 日	192	188	201	198
	摂 餌 量 (g)	交尾後 6~19 日	124	142	123	103
		交尾後 19~28 日	143	154	156	172
	剖 検 所 見		異常なし			
	繁 殖 デ ー タ ※	検査対象妊娠動物数	15	16	16	15
黄体数/母動物		9.3	9.9	9.6	9.2	
着床数/母動物		8.9	9.7	8.5	8.8	
着床前損失/母動物		0.4	0.3	1.1	0.4	
着床後損失/母動物		0.9	1.3	1.3	0.9	
胚胎児吸収数/母動物		0.9	1.3	1.3	0.9	
生存胎児数/母動物		8.0	8.4	7.3	7.9	
死亡胎児数/母動物	0	0	0	0		

統計学的検定 (Kruskall Wallis の多重検定、Wilcoxon の順位和検定、Dunnet の多重検定) を実施したが、いずれの項目にも有意差はみられなかった。

※ 繁殖データは、1母体当たりの群平均値を表す。

着床前胚死亡率(%) = [(黄体数 - 着床数) / 黄体数] × 100

着床後胚死亡率(%) = [(着床数 - 生存胎児数) / 着床数] × 100

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

用量 (mg/kg 体重/日)	0	1	3	10	
妊 娠 動 物 数	15	16	16	16	
検 査 母 動 物 数	15	16	16	15	
胎 児	検査動物数 (腹)	120 (15)	134 (16)	116 (16)	118 (15)
	雄 / 雌	48.3/51.7	47.8/52.2	50.0/50.0	45.8/54.2
	体 重 (g)	31.5	33.0	33.9	31.9
	外表異常を有する胎児数 (腹)	0	1 (1)	2 (1)	0
	臍帯ヘルニア	0	1 (1)	0	0
	小眼球症 (右眼)	0	1 (1)	0	0
	小眼球症 (左眼)	0	0	1 (1)	0
	水頭症	0	0	2 (1)	0
	体腔分裂	0	0	2 (1)	0
	右側後肢位置異常	0	0	1 (1)	0
	間接拘縮症 (右側前肢)	0	0	1 (1)	0
	無尾	0	0	1 (1)	0
	短尾	0	0	1 (1)	0
	体腔内に異常を有する胎児数	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	片側横隔膜	0	1 (1)	0	1 (1)
	腎臓の腸への癒着	0	0	1 (1)	0
	骨格異常を有する胎児数 (腹)	5 (4) [4.2%]	4 (4) [3.0%]	5 (3) [4.3%]	7 (6) [5.9%]
	胸骨分節骨化異常	1 (1)	1 (1)	3 (3)	4 (4)
	胸骨分節二分化	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0
	肋骨癒合	1 (1)	0	0	3 (3)
胸椎椎弓欠損	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	
腰椎椎弓欠損	0	1 (1)	0	0	

統計学的検定 (Kruskal Wallis の多重検定、Wilcoxon の順位和検定、Dunnet の多重検定) を実施したが、いずれの項目にも有意差はみられなかった。

[ ]内は検査動物数に対する出現率を表す。



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

(3) 変異原性

① 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.42)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)  
[GLP 対応]  
報告書作成年： 1986 年

検体の純度：

方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA1535、TA100、TA1537、TA98 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、標準プレート法により Ames らの方法で変異原性を検定した。  
検体を DMSO に溶解し、5000 µg/plate を最高用量とし、試験は 3 連制で 2 回行った。

結果：

(第 1 回)

[数値は 3 プレートの平均、( )内は SD]

薬物	濃度 (µg/plate)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数 / プレート			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA 1535	TA 100	TA 1537	TA 98
対照 (DMSO)		-	18 (4)	109 (4)	7 (2)	22 (1)
検体	20	-	20 (3)	117 (11)	4 (2)	21 (1)
	100	-	17 (5)	87 (10)	5 (1)	16 (3)
	500	-	14 (3)	25* (18)	3 (1)	8 (4)
	2500	-	* (-)	* (-)	* (-)	* (-)
	5000	-	* (-)	* (-)	0 (0)	* (-)
対照 (DMSO)		+	14 (3)	117 (14)	8 (2)	32 (5)
検体	20	+	19 (7)	109 (8)	7 (2)	31 (2)
	100	+	17 (2)	111 (9)	7 (2)	25 (2)
	500	+	16 (5)	117 (11)	6 (2)	22 (2)
	2500	+	14 (6)	27* (16)	* (-)	* (-)
	5000	+	* (-)	* (-)	0 (0)	* (-)
陽性対照	2AA 10	+	173 (19)	2143 (160)	182 (24)	1363 (223)
	MNNG 5	-	554 (268)	1690 (56)		
	AAC 100	-			396 (80)	
	NPD 10	-				647 (76)

\* 細胞毒性作用による his<sup>-</sup>株の背景細菌叢の減退。

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

(第2回)

[数値は3プレートの平均、( )内はSD]

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA 1535	TA 100	TA 1537	TA 98
対照 (DMSO)		-	15 (2)	111 (12)	11 (2)	22 (1)
検体	30	-	13 (2)	97 (6)	9 (1)	24 (6)
	60	-	15 (2)	116 (6)	10 (3)	21 (1)
	125	-	13 (3)	98 (9)	7 (1)	24 (4)
	250	-	12 (2)	87 (1)	10 (1)	22 (4)
	500	-	11 (3)	98 (17)	8 (6)	20 (3)
対照 (DMSO)		+	16 (2)	111 (4)	12 (3)	35 (4)
検体	30	+	14 (2)	124 (8)	11 (2)	41 (5)
	60	+	14 (1)	121 (10)	11 (4)	38 (7)
	125	+	15 (3)	110 (5)	8 (2)	44 (3)
	250	+	11 (1)	112 (9)	12 (1)	43 (4)
	500	+	12 (2)	124 (4)	10 (2)	40 (8)
陽性対照	2AA 10	+	312 (44)	2200 (132)	175 (15)	1283 (45)
	MNNG 5	-	2567 (126)	2550 (150)		
	AAC 100	-			893 (45)	
	NPD 10	-				866 (74)

2AA : 2-aminoanthracene

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

AAC : 9-aminoacridine

NPD : 4-nitro-o-phenylenediamine

菌株によっては 500  $\mu\text{g}/\text{plate}$  以上の用量で、細胞毒性作用 ( $\text{his}^-$ 株の背景細菌叢の減退 ;  $\text{his}^+$ 復帰変異株コロニー数の減少) が観察された。細胞毒性作用を示さない濃度では、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-aminoanthracene (2AA)、N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)、9-aminoacridine hydrochloride monohydrate (AAC) および 4-nitro-o-phenylenediamine (NPD) では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

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

ダゾメット代謝物                      の細菌を用いた DNA 修復試験    (資料 No.43)

試験機関：Hazleton Laboratories America, Inc. (米国)  
[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

方      法： 枯草菌 Bacillus subtilis の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化および非活性化法によって DNA の損傷の誘発性を検定した。

検体を DMSO に溶解し、10008 µg/plate を最高用量として 1 濃度につき 3 プレートで 2 回の独立した試験を行った。

結      果： 次頁以降の表に示すとおり、検体投与群は、代謝活性化の有無にかかわらず、5004 µg/plate 以上の用量において、枯草菌 H17 株および M45 株の両株に生育阻害を示したが、両株の間に生育阻止の差はほとんど認められなかった。

陰性対照として用いた Kanamycin は、両株に明らかな生育阻害を示したが、生育阻止の差は認められなかった。一方、陽性対照の Methylmethanesulfonate (非活性化法) および diethylnitrosamine (活性化法) では、両株の間に明らかな生育阻止の差が認められた。

以上の結果より、本検体は DNA 損傷誘発性はないものと判断される。

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

(第 1 回目)

[数値は 3 プレートの平均]

代謝 活性化の 有 無	薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	阻止円の直径 (mm)		差 (mm)
			M45	H17	
非 活 性 化	対 照 (DMSO)	100 ( $\mu\text{L}$ )	10.0	10.0	0.0
	陰性対照	250	31.0	31.3	-0.3
	検 体	1.0	10.0	10.0	0.0
		10.0	10.0	10.0	0.0
		100.0	10.0	10.0	0.0
		500.0	10.0	10.0	0.0
		1001.0	10.0	10.0	0.0
		2502.0	10.0	10.0	0.0
		5004.0	12.7	13.3	-0.6
	10008.0	84.0	84.0	0.0	
陽性対照	10 ( $\mu\text{L}$ )	38.0	30.3	7.7	
活 性 化	対 照 (DMSO)	100 ( $\mu\text{L}$ )	10.0	10.0	0.0
	陰性対照	250	30.0	30.0	0.0
	検 体	1.0	10.0	10.0	0.0
		10.0	10.0	10.0	0.0
		100.0	10.0	10.0	0.0
		500.0	10.0	10.0	0.0
		1001.0	10.0	10.0	0.0
		2502.0	10.0	10.0	0.0
		5004.0	19.0	20.0	-1.0
	10008.0	84.0	84.0	0.0	
陽性対照	100 ( $\mu\text{L}$ )	16.3	11.7	4.6	

陰性対照 : Kanamycin

陽性対照 : 非活性化 ; Methylmethanesulfonate

活 性 化 ; Diethylnitrosamine

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

(第2回目)

[数値は3プレートの平均]

代謝 活性化の 有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	阻止円の直径 (mm)		差 (mm)
			M45	H17	
非 活 性 化	対照 (DMSO)	100 ( $\mu\text{L}$ )	10.0	10.0	0.0
	陰性対照	250	37.0	37.0	0.0
	検 体	1.0	10.0	10.0	0.0
		10.0	10.0	10.0	0.0
		100.0	10.0	10.0	0.0
		500.0	10.0	10.0	0.0
		1001.0	10.0	10.0	0.0
		2502.0	10.0	10.0	0.0
		5004.0	25.0	25.3	-0.3
	10007.0	84.0	84.0	0.0	
陽性対照	10 ( $\mu\text{L}$ )	38.3	30.0	8.3	
活 性 化	対照 (DMSO)	100 ( $\mu\text{L}$ )	10.0	10.0	0.0
	陰性対照		33.3	33.3	0.0
	検 体	1.0	10.0	10.0	0.0
		10.0	10.0	10.0	0.0
		100.0	10.0	10.0	0.0
		500.0	10.0	10.0	0.0
		1001.0	10.0	10.0	0.0
		2502.0	10.0	10.0	0.0
		5004.0	20.3	20.0	0.3
	10007.0	84.0	84.0	0.0	
陽性対照	100 ( $\mu\text{L}$ )	18.3	12.3	6.0	

性対照 : Kanamycin

陽性対照 : 非活性化 ; Methylmethanesulfonate

活性化 ; Diethylnitrosamine

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

代謝物            のヒト・リンパ球細胞を用いた in vitro 染色体異常試験            (資料 No.44)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1987 年

検体の純度：

方法：

ヒト静脈血を培養したリンパ球細胞を用いた。  
最高濃度決定のための予備試験に従い、また今回の染色体異常試験で実際にみられた細胞毒性を考慮して、本試験の濃度を、非活性化法で 0.05~0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、活性化法で 0.1~1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とした。今回の用量設定は、分裂頻度ではなく分裂中期像の質に基づいた。すなわち、本検体は分裂頻度を減少させる濃度では染色体に著しい影響を及ぼすため、評価に耐えるものではなかった。なお検体の溶媒として DMSO を用いた。

各試験区とも 2 プレートを用い、検体添加、無処理および溶媒対照の各区について 100 個/プレート、陽性対照区について 50 個/プレートの分裂中期細胞を分析した。

染色体の構造的異常をギャップ、切断、断片、欠損、フラグメントおよび交換等に分類し、数的異常についても倍数性と異数性に分類して計測した。また構造的異常について、「ギャップを含む異常」、「ギャップを含まない異常」および「交換」を有する細胞の出現頻度をそれぞれ統計学的に評価した。

なお検体の細胞毒性の有無を、各試験区の 1500 細胞/プレートについて分裂中期に達する分裂頻度で調べた。

結果： 次頁の表に示すとおり、検体は代謝活性化の有無にかかわらず、染色体異常数の発現頻度の統計学的に有意な増加を示した。この頻度の増加は細胞毒性を示す最高用量でのみ観察された。また、ギャップを含む異常の発現頻度がわずかに増加したが、ギャップの遺伝学的重要性については、不確実であることから、この種の異常発現は染色体異常誘発性の評価には適していない。

一方、陽性対照として用いた Mitomycin C (非活性化法) および Cyclophosphamide (活性化法) では、顕著な染色体異常の増加がみられた。

以上の結果から、本検体のヒト・リンパ球を用いた in vitro 細胞遺伝学的試験での変異原性は陰性であると判断される。

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

代謝活性化の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	分析細胞数	異常を有する細胞数							分裂頻度 (%)			
				構造的染色体異常						数的染色体異常		平均値	相対値	
				ギャップを含む*	ギャップを含まない					倍数性	異数性			
					合計*	B	F	D	Ex*			M		
非活性化	無処理対照		200	10	2	2	0	0	0	0	1	0	7.73	-
	溶媒対照 (DMSO)	0.1 mL	200	10	7	7	0	0	0	0	1	0	5.50	100
	検体	0.05	200	23	5	4	1	0	0	0	2	0	4.13	75.09
		0.1	200	16	7	6	0	1	0	0	1	0	3.94	71.64
		0.5	200	27	4	3	1	0	0	0	0	0	3.07	55.82
	陽性対照 (MMC)	0.3	100	53 <sup>+++</sup>	51 <sup>+++</sup>	-	-	0	24 <sup>+++</sup>	9	0	0	1.87	34.00
活性化	無処理対照		200	11	2	1	0	0	1	0	0	0	10.74	-
	溶媒対照 (DMSO)	0.1 mL	200	7	1	1	0	0	0	0	1	0	4.67	100
	検体	0.1	200	20	6	6	0	0	0	0	1	0	6.10	130.62
		0.5	200	16	4	4	0	0	0	0	2	0	6.60	141.33
		1.0	200	29 <sup>+++</sup>	7	6	0	1	0	0	1	0	4.20	89.94
	陽性対照 (CP)	6	100	23 <sup>+++</sup>	15 <sup>+++</sup>	-	-	-	4	-	0	0	6.10	130.62

(備考) 構造的染色体異常: B; 切断、F; 断片、D; 欠失、Ex; 交換、M; 複数 ( $\geq 5$ ) の異常。

陽性対照: MMC; Mitomycin C、CP; Cyclophosphamide。

\* : Fisher の直接確率計算法により統計検定した項目。

+ / ++ : 無処理対照に対し、信頼限界 95% / 99% で有意。

x / xx : 溶媒対照に対し、信頼限界 95% / 99% で有意。

分裂頻度: 各プレート毎の 1500 細胞について分裂中期細胞となる頻度を表す。

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

### 3. 製剤

製剤は原体と同一であるため、試験を省略した。



IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

〈代謝分解試験一覧表〉

ダゾメットを用いた試験成績

資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代1 (GLP)	動物体内における代謝	ラット	<p><u>被験物質</u>： 14C-標識ダゾメット</p> <p><u>投与量</u>： 低用量：10 mg/kg 高用量：100 mg/kg</p> <p><u>吸収・排泄・体内分布</u>： i)低用量標識体単回経口投与 ii)高用量標識体単回経口投与 iii)非標識ダゾメット 10 mg/kg/日を14日間反復経口投与後低用量標識体単回経口投与</p> <p><u>胆汁中排泄試験</u>： i)低用量標識体単回経口投与 ii)高用量標識体単回経口投与</p> <p><u>血漿中濃度試験</u>： i)低用量標識体単回経口投与 ii)高用量標識体単回経口投与</p> <p><u>組織内分布試験</u>： 低用量標識体 7日間毎日経口投与</p> <p><u>代謝物の同定</u>： i)低用量標識体単回経口投与 ii)高用量標識体単回経口投与 iii)非標識ダゾメット 10 mg/kg/日を14日間反復経口投与後低用量標識体単回経口投与</p>	<p><u>吸収・排泄・体内分布</u>： 全投与群で90%以上が排泄され、尿中には投与量の62.54~68.79%で、大部分が投与後24時間で排泄された。糞中には投与後7日間で投与量の2.26~3.60%が排泄された。また、呼気中には、投与量の約22~33%が排泄され、投与後24時間で大部分が排泄された。</p> <p><u>胆汁中排泄試験</u>： 全投与群において、投与後48時間で約6~8%が胆汁中に排泄された。</p> <p><u>血漿中濃度試験</u>： Tmaxは低用量群で1時間、高用量群で0.25~2時間、Cmaxは低用量群で1.60~2.1 µg/g、高用量群で11.6~16.9 µg/g、消失半減期は低用量群・高用量群とも61~71時間であった。</p> <p><u>組織内分布試験</u>： 放射能濃度は甲状腺の他、代謝や排泄に関連する腎臓、肝臓、消化管、肺に比較的多く認められた。最終投与後240時間では殆どの組織中放射能は著しく低下した。</p> <p><u>代謝物の同定</u>： 尿中からは 及び が投与量に対して10%以上の代謝物として同定された。胆汁中からは複数の代謝物が分離されたが、いずれの成分も投与量の1~2%であった。組織中では、代謝物として が検出され、 が同定された。</p>	HRC (1988)	IX-11

HRC : Huntingdon Research Centre

資料 番号	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
代 2 (GLP)	動物体内における代謝	ラット	<p>被験物質： <sup>14</sup>C-標識ダゾメット</p> <p>投与量： 低用量：10 mg/kg 高用量：100 mg/kg</p> <p>各臓器における放射能分布、尿中、血漿、肝臓及び腎臓抽出物中の代謝物の同定を行った。</p>	<p>尿中排泄： 投与用量・性別に関わらず、尿中排泄量は投与量の 53～58%であった。</p> <p>臓器分布： 低用量群では投与後 6 時間迄は膀胱で最も高く、高用量群では雌雄共に消化管で最大であった。投与後 24 及び 72 時間では、低用量群において甲状腺で最も高かったのに対し、高用量群雄では、投与後 24 時間では甲状腺、72 時間では肝臓で最も高く、雌では 24、72 時間いずれにおいても腎臓で最も高かった。</p> <p>血漿中放射能濃度： 雄動物においては低用量・高用量いずれの投与群でも投与後 1 時間が最大であり、雌動物では低用量群で投与後 1 時間、高用量群では投与後 6 時間で最大となった。</p> <p>代謝物の同定： 尿中においては、投与用量あるいは雌雄に関わらず、主要代謝物は であった。 肝臓及び腎臓においては、低用量投与群では雌雄ともに が主要代謝物であった。高用量群の投与後 1 時間では、肝臓においては が主要代謝物で、腎臓では が最も高かった。投与後 6 時間以降は、低用量投与群と同様に が雌雄のいずれにおいても肝臓及び腎臓で高い値を示したが、雌の投与 6 時間後では が主要代謝物であった。 血漿では、いずれの群においても極性代謝物 の他、TLC で原点に留まる物質が認められた。</p>	HRC (1992)	IX-26

HRC : Huntingdon Research Centre

資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代3 (GLP)	植物代謝に関する試験	トマト	<p>処理量: 40 kg a.i./ha                      処理土壌: 砂/ローム/ピート                      (1:2:1) 混合土壌                      処理方法: トマト移植前に土壌混和処理                      試験方法: トマトは処理土壌に移植して自然気象条件下で栽培した。トマト果実及び茎葉部試料を栽培期間中および収穫期に、土壌試料をトマト移植前および収穫最終日に採取し、分析に供した。</p>	<p>総残留放射能 (TRR):                      果実中に 0.15 mg/kg が、茎葉部に 0.89 mg/kg が検出された。放射能の大部分が水相から検出された。                      代謝物の同定:                      親化合物は全く認められず、代謝物としては茎葉中に が痕跡量認められたのみで、その他の代謝物は同定されなかった。</p>	BASF (1988)	IX-38
代4 (GLP)	植物代謝に関する試験	ハツカダイコン	<p>処理量: 40 kg a.i./ha                      処理土壌: 砂/ピート (2:1) 混合土壌                      処理方法: は種前に土壌混和処理                      試験方法: ハツカダイコンを処理土壌に播種し、自然気象条件下で栽培した。ハツカダイコンの根部および葉部を栽培期間中および収穫日に、土壌をハツカダイコン播種前および収穫日に採取し、分析に供した。</p>	<p>総残留放射能 (TRR):                      ハツカダイコンに放射能はほとんど取り込まれず、収穫時に 0.24 mg/kg が根部に、0.80 mg/kg が葉部に検出されただけであった。放射能の大部分が水相から検出された。収穫終了時の土壌中の放射能は大部分が不溶性のフミン画分から検出された。                      代謝物の同定:                      親化合物は根部および葉部に認められず、葉部に痕跡量の が検出されたのみで、明確な代謝物の同定はできなかった。</p>	BASF (1988)	IX-43
代5 (GLP)	植物代謝命に関する試験	はくさい	<p>処理量: 40 kg a.i./ha                      処理土壌: 砂/ローム/ピート                      (2:1:1) 混合土壌                      処理方法: 移植前に土壌混和処理                      試験方法: はくさいを処理土壌に移植して自然気象条件下で栽培した。はくさい試料を栽培期間中および収穫時に採取し、分析に供した。</p>	<p>総残留放射能 (TRR):                      各試料の残留放射能量は 0.905~0.116 ppm であった。                      代謝物の同定:                      抽出画分中放射能の TLC 分析の結果、未変化の親化合物および対照化合物に相当する放射能成分はいずれも 0.001 ppm 未満であった。抽出液中に数多くの未同定放射能成分が存在したが、これらの大部分はいずれも 0.01 ppm 未満であった。また酢酸エチル抽出物中放射能は 2.00% (0.002 ppm) ~ 13.95% (0.126 ppm) であった。抽出液の HPLC 分析では、未変化の親化合物および対照化合物は検出されなかった。</p>	BASF HRC (1989)	IX-47

HRC: Huntingdon Research Centre

資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代 6 (GLP)	土壌中動態に関する試験	畑地土壌(砂質土壌)	<p>被験物質：<sup>14</sup>C-標識ダゾメット</p> <p>処 理 量：50 kg a.i./10a</p> <p>処理土壌：砂質土壌</p> <p>試験方法：被験物質を混和した処理土壌を結晶皿に入れ、暗所、25±2℃の条件下のガラス容器内で培養した。</p> <p>試料の分析：被験物質を混和前、混和直後、及び混和 6、17、24、48、72 時間に土壌試料を採取し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。</p>	<p>放射能の分布及び同定： 確認された成分はダゾメットとで、これは GC/MS 分析でも確認された。ダゾメットは時間と共に減少し、半減期は 13.64 時間であった、は時間と共に増加したが、この大部分は揮発し、酢酸エチル捕集液中に検出された。</p> <p>他の想定代謝物である は、HPLC 及び GC/MS いずれの分析でも検出されなかった。</p>	HRC (1986)	IX-51
代 7	加水分解動態試験	緩衝液	<p>被験物質：<sup>14</sup>C-標識ダゾメット</p> <p>供試緩衝液：pH3、5、7、9</p> <p>試験方法：各緩衝液を各々理論濃度 20 ppm となるように被験物質アセトン溶液を加えて試料液を調製し、25±2℃暗所で培養した。</p>	<p>推定半減期： ダゾメットの推定半減期は、pH 3、5 で約 6 時間、pH 7 で 2 時間、pH 9 で 1 時間であった。</p> <p>代謝物の同定： 時間とともに 生成量が増加し、24 時間後に pH 3 で約 32%、pH 5 で約 77%に達した。pH 7、9 ではダゾメットが急速に分解したにもかかわらず、 の増加は緩慢であった。</p> <p>他の分解生成物として想定された、 は HPLC および GC/MS 分析でも確認できなかった。</p>	HRC (1986)	IX-55
代 8 (GLP)	加水分解動態試験	緩衝液	<p>被験物質：<sup>14</sup>C-標識ダゾメット</p> <p>供試緩衝液：pH4、5、7、9</p> <p>試験方法：被験物質の濃度が 10 mg/L になるように各緩衝液を調製し、暗所、25 及び 35℃で培養。</p>	<p>推定半減期 (日)：</p> <p>25℃ 0.36 (pH4) 0.25 (pH5) 0.21 (pH7) 0.12 (pH9)</p> <p>35℃ 0.12 (pH4) 0.11 (pH5) 0.07 (pH7) 0.05 (pH9)</p> <p>代謝物の同定： の他に 等が同定された。</p>	BASF (2003)	IX-59

HRC : Huntingdon Research Centre

資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代 9 (GLP)	加水分解試験	緩衝液	被験物質：非標識ダゾメット 供試緩衝液：pH4、7、9 試験方法：被験物質濃度 100 mg/L の緩衝液を調製し、暗所、25 及び 35℃ で培養した。	推定半減期(時間)： 25℃ 6.88 (pH4)、6.07 (pH7)、 3.39 (pH9) 35℃ 2.70 (pH4)、2.35 (pH7)、 1.05 (pH9)	日曹分析センター (2002)	IX-68
代 10 (GLP)	水中光分解動態試験	自然水・緩衝液	被験物質： <sup>14</sup> C-標識ダゾメット 試験濃度：10 mg/L 試験期間：30 日間 供試水：滅菌河川水、滅菌緩衝液 (pH7.0) 試験温度：25±1℃ 照射光源：300～400 nm (キセノンアークランプ、フィルターを用いて 290 nm 以下の波長光及び IR 光をカット) 平均照度：16.53 W/m <sup>2</sup>	推定半減期(時間)： 滅菌自然水；3.6 (東京・春 7.6) 滅菌緩衝液；4.7 (東京・春 9.9) 代謝物の同定： 照射区における主要分解物は、その他に処理放射能に対する割合が 10%を超える代謝物として、 が同定された。	(財)残留農薬研究所 (2003)	IX-71
試験省略	土壌吸着性試験		土壌中で急速に分解することから、試験を省略した。			IX-78
代 11	ダゾメットの消長試験 (温室内土壌処理)	温室 土壌 ・ 作物	被験物質：非標識ダゾメット 処理濃度：50 kg/10a 試験温度：19.8～21.2℃ (土壌 20 cm) 処理土壌：砂壤土 処理作物：トマト、レタス、ポインセチア、きく 試験方法：ダゾメットを処理した土壌中より発生するの揮散量を S-FPD ガスクロマトグラフィーで測定した。 また、土壌中残留ダゾメットあるいは、処理土壌より揮散するの作物の生育に対する影響を調べるため、ダゾメットを処理後 5 時間、1、2、3、4、6、7 及び 9 日に上記処理作物に対する薬害程度を調査した。	試験結果： ダゾメットは土壌中で急速に減衰し、処理 3 日後には検出限界 (0.05 ppm) 以下となった。また、ダゾメット処理後、土壌より揮散したは、処理後 5 時間に最高濃度 (65.13 mg/m <sup>3</sup> ) となり、以後急速に減少した。 作物への影響： 空気中の濃度が 17.31 mg/m <sup>3</sup> より高い場合、全作物に回復不能な薬害を生じた。4.41 mg/m <sup>3</sup> 未満では (処理後 4 日以降) 作物には何らの薬害も認めなかった。	BASF (1979)	IX-79

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

資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代 12	ダゾメットの温度及び水分の土壤中分解に対する影響	畑地土壌 2種類	<p>被験物質：非標識ダゾメット</p> <p>処理濃度：167 mg/kg</p> <p>処理土壌：Limburgerhof 土壌、標準土壌 2.3 (ドイツ)</p> <p>試験方法：水分含量を 40%に調整した土壌にダゾメットを処理し、3 または 22°Cにおける消長を調査した。また、温度を 22°Cに保ち、土壌水分含量を変えた場合の消長も調査した。</p>	<p>結果：</p> <p>ダゾメットの土壌中での分解には土壌水分が大きく関与しており、土壌水分に比べると、温度が低いことは分解にとって大きな要素ではなかった。</p> <p>ダゾメットを処理後、土壌中で急速に分解させるためには土壌水分を少なくとも最大容水量の 40%にすることが必要である。</p>	BASF (1980)	IX-81

代謝物 を用いた試験成績

資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁																								
代 13 (GLP)	動物体内運命に関する試験	ラット	<p>被験物質：<sup>14</sup>C-標識</p> <p>投与量： 低用量 4.4 mg/kg 高用量 33 mg/kg</p> <p>試験方法：各臓器における放射能分布、尿中、血漿、肝臓及び腎臓抽出物中の代謝物の同定を行った。</p>	<p>排泄：低用量群では投与量の平均 85.40%が 168 時間以内に尿中に排泄された。呼気中からは平均 16.75%が回収された。高用量群では、投与量の平均 86.33%および 8.92%が尿および呼気中から回収された。体内吸収率は両用量ともに 95%を上回っていた。</p> <p>分布： 低および高用量群における 168 時間後の組織中放射能濃度は、肝臓および腎臓、甲状腺で高かった。</p> <p>血漿中 Cmax (µg /mL)、Tmax (時間) 及び半減期 (時間) は以下の通りであった。</p> <p>Cmax (投与後 30 分)</p> <table border="0"> <tr> <td>低用量群</td> <td>雄</td> <td>1.53</td> </tr> <tr> <td></td> <td>雌</td> <td>1.60</td> </tr> <tr> <td>高用量群</td> <td>雄</td> <td>10.6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>雌</td> <td>11.4</td> </tr> </table> <p>Tmax</p> <table border="0"> <tr> <td>低用量</td> <td>雌雄</td> <td>0.5 時間</td> </tr> <tr> <td>高用量</td> <td>雌雄</td> <td>0.5 時間</td> </tr> </table> <p>半減期</p> <table border="0"> <tr> <td>低用量</td> <td>雌雄</td> <td>2 時間以内</td> </tr> <tr> <td>高用量</td> <td>雌雄</td> <td>3 時間以内</td> </tr> </table> <p>代謝物の同定： 代謝物は、ダゾメットを投与した場合とほぼ一致しており、主要代謝物は尿中で、肝臓及び腎臓では であつた。</p>	低用量群	雄	1.53		雌	1.60	高用量群	雄	10.6		雌	11.4	低用量	雌雄	0.5 時間	高用量	雌雄	0.5 時間	低用量	雌雄	2 時間以内	高用量	雌雄	3 時間以内	HRC (1988)	IX-83
低用量群	雄	1.53																												
	雌	1.60																												
高用量群	雄	10.6																												
	雌	11.4																												
低用量	雌雄	0.5 時間																												
高用量	雌雄	0.5 時間																												
低用量	雌雄	2 時間以内																												
高用量	雌雄	3 時間以内																												

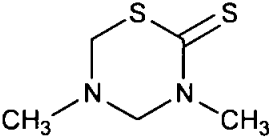
HRC : Huntingdon Research Centre

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

資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代 14 (GLP)	加水分解試験	緩衝液	<p>被験物質：非標識</p> <p>供試緩衝液：pH4、7、9</p> <p>試験容器：1.5 mL のスクリーュー キャップ付バイアル</p> <p>試験濃度：50.0 mg/L (溶解補助剤は用いなかった)</p> <p>試験温度：25 及び 35℃ (暗所)</p>	<p>推定半減期 (日)：</p> <p>25℃</p> <p>60 (pH4.0) 69.8 (pH7.0)</p> <p>6.87 (pH9.0)</p> <p>35℃</p> <p>18.4 (pH4.0) 19.8 (pH7.0)</p> <p>1.81 (pH9.0)</p>	日曹分析センター (2002)	IX-91
代 15 (GLP)	水中光分解試験	自然水・蒸留水	<p>被験物質：非標識</p> <p>試験濃度：5 mg/L</p> <p>試験期間：14 日間</p> <p>供試水：滅菌河川水 滅菌蒸留水</p> <p>試験温度：25℃</p> <p>照射光源：300～400 nm (キセノンアークランプ、フィルターを用いて波長 290 nm 以下の光および IR 光をカット)</p> <p>平均照度：37 W/m<sup>2</sup></p>	<p>推定半減期 (日)：</p> <p>自然水 28.1 (照射区)</p> <p>42.0 (暗所対照区)</p> <p>蒸留水 60.8 (照射区)</p> <p>64.2 (暗所対照区)</p>	(財)残留農薬研究所 (2001)	IX-94
代 16	土壌吸着性試験	4 種類の土壌	<p>被験物質：非標識</p> <p>供試土壌：埴壤土 2 種類、砂質埴壤土、砂土</p> <p>試験温度：25±1℃</p>	<p>土壌吸着係数 (K<sub>F<sup>ads</sup>OC</sub>)：</p> <p>北海道土壌 (埴壤土)；27</p> <p>福島土壌 (埴壤土)；44</p> <p>岡山土壌 (砂質埴壤土)；46</p> <p>宮崎土壌 (砂土)；27</p> <p>土壌吸着平衡係数 (K<sub>F<sup>ads</sup>OC</sub>)：18</p>	(財)日本食品分析センター (1990)	IX-97

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

<代謝分解物一覧表>

記号 (名称)	由来	化学名	構造式
I (ダゾメット)	親化合物	3,5-dimethyl-1,3,5-thiadiazinane-2-thione 3,5-ジメチル-1,3,5-チアジジン-2-チオン	



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

記号 (名 称)	由来	化学名	構造式

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

記号 (名 称)	由来	化学名	構造式

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

## 1. 動物体内運命に関する試験

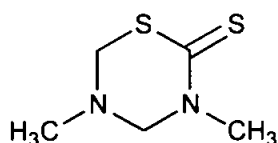
①  $^{14}\text{C}$ -ダゾメットのラットにおける動態および代謝 (資料 No.代 1)

試験機関：Huntingdon Research Centre (イギリス)  
[GLP]

報告書作成年：1988年

供試標識化合物： $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット

化学名；Tetrahydro-3,5-dimethyl-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione  
放射化学的純度；



比放射活性：476.7 MBq/mmol (79.5 $\mu\text{Ci}$ /mg)

標識位置選択理由：

供試動物：Sprague-Dawley系ラット  
雄；46匹、体重約200g、約7週齢  
雌；43匹、体重約200g、約9週齢

試験方法：

投与； $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットをCMC-Na 1%水溶液に懸濁し、投与液を調製した。  
低用量は10 mg/kg (3.78  $\mu\text{Ci}$ /mg 相当)、高用量は100 mg/kg (0.419  $\mu\text{Ci}$ /mg 相当)  
とし、懸濁液を5 mL/kgの割合で強制経口投与した。

用量設定根拠；

### 1. 吸収、排泄および体内分布

#### a) 排泄試験

$^{14}\text{C}$ -標識供試化合物を下記の用量でラットに経口投与し、代謝ケージに収容して尿および糞を7日間採取した。呼吸は24時間毎に3日間、2-エトキシエタノール

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

( 捕集用トラップ 1)、水酸化ナトリウム溶液 ( 捕集用トラップ 2) および Viles 試薬 ( 捕集用トラップ 3) からなる 3 連のトラップを通して採取した。屠殺前に血液試料を採取し、屠殺後に各臓器を摘出して放射能分析に供した。

- i)  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを低用量 (10 mg/kg) 単回経口投与
- ii)  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを高用量 (100 mg/kg) 単回経口投与
- iii) 非標識ダゾメット低用量 (10 mg/kg/日) 14 日間反復経口投与後、 $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット低用量 (10 mg/kg) を単回経口投与 (以後“反復経口投与”と記す)

b) 胆汁中排泄試験

カテーテルを胆管に挿入したラットに放射能標識供試化合物を下記の用量で、経口投与し、48 時間固定ケージに收容した。胆汁試料、尿および糞を所定時間ごとに屠殺時まで採取し、屠殺後、各臓器を摘出して放射能分析に供した。

- i)  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを低用量 (10 mg/kg) 単回経口投与
- ii)  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを高用量 (100 mg/kg) 単回経口投与

c) 血漿中動態試験

放射能標識供試化合物を下記の用量でラットに経口投与し、血液試料を所定時間ごとに採取して、血漿中放射能濃度分析を行った。

- i)  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを低用量 (10 mg/kg) 単回経口投与
- ii)  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを高用量 (100 mg/kg) 単回経口投与

d) 組織内分布

$^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット低用量 (10 mg/kg) をラットに 7 日間毎日経口投与し、最終投与終了後、所定時間ごとに屠殺して、血液試料および各臓器を採取して放射能分析に供した。

また、 $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット低用量 (10 mg/kg) をラットに 7 日間毎日経口投与し、1 回目の投与 24 時間後、および最終投与終了後所定時間ごとに屠殺して、全身オートラジオグラフィーにより放射能の体内分布について検討した。

e) 代謝物同定試験

$^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット 100 mg/kg をラットに 1 回経口投与し、30 分後に屠殺し、肝臓および腎臓を摘出して代謝物の分析に供した。

2. 放射能の分析

a) 放射能測定

血液、尿、捕集呼吸等の液体試料をシンチレーションカクテルと混合し、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。糞および組織試料については燃焼した後、燃焼生成物をシンチレーションカクテルと混合し、液体シンチレーション

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

カウンターで放射エネルギーを測定した。

b) 放射能成分の分析

胆汁中排泄試験で得られた胆汁および尿試料をそれぞれ二分し、一方にアシルスルファターゼ/β-グルクロニダーゼを加え、酵素未処理の試料とともにインキュベートした後、TLCによる分析を行った。

尿および各組織のメタノール抽出物中放射能成分の TLC 分析を行った。また、尿中の代謝物については質量分析により同定を行った。

試験結果：

1. 吸収、排泄および体内分布

a) 排泄試験 (表 1 及び 2)

<sup>14</sup>C-標識ダゾメットの単回投与ラットおよび反復経口投与ラットにおける放射能排泄率はいずれも投与量の 90%以上であり、尿中放射エネルギーは投与量の 62.54～68.79%で、その大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。糞中には投与後 7 日間で投与量の 2.26～3.60%が排泄された。

捕集呼気中放射能排泄量は、低用量単回経口投与後および反復経口投与ラットで同様の値 (投与量の約 22%) を示し、大部分 (投与量の 15.99～18.52%) がトラップ 2 (水酸化ナトリウム捕集液) 中に認められたが、高用量単回経口投与ラットでは呼気中放射能排泄量がやや多く (投与量の 27.60～32.70%)、トラップ 2 (投与量の約 11%) よりトラップ 3 (捕集用 Viles 試薬) 中 (投与量の 14.81～19.47%) に多く認められた。呼気中放射エネルギーの大部分が投与後 24 時間以内に排泄された。投与 7 日後の組織中放射エネルギーはいずれも低く (投与量の平均 2.19～2.72%)、大部分がカーカス、甲状腺、肝臓、腎臓および消化管から検出された。

吸収率は、84.52～95.24% (尿+呼気捕集トラップ 1, 2, 3) であった。

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

表1  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット単回経口投与および反復経口投与後のラットの尿、糞、呼気および組織中放射能量（投与量に対する平均%）

投 与 量 (mg/kg)	時 間 (h)	10 (単回経口投与)		100 (単回経口投与)		10 (反復経口投与)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0 ~ 8	39.59	33.50	16.73	14.53	40.64	32.36
	8 ~ 24	23.22	29.32	42.70	35.05	16.83	27.75
	24 ~ 48	2.53	3.33	4.98	10.20	2.69	2.92
	48 ~ 72	1.10	1.07	0.89	1.54	1.02	1.01
	72 ~ 96	0.61	0.59	0.47	0.52	0.55	0.57
	96 ~ 120	0.50	0.42	0.33	0.28	0.37	0.34
	120 ~ 144	0.33	0.28	0.24	0.23	0.29	0.26
	144 ~ 168	0.30	0.27	0.19	0.19	0.27	0.22
	合 計	68.19	68.79	66.53	62.54	62.67	65.43
糞	0 ~ 24	2.37	1.74	0.67	0.67	2.39	1.42
	24 ~ 48	0.54	0.80	1.49	1.26	0.78	0.87
	48 ~ 72	0.14	0.32	0.17	0.16	0.21	0.31
	72 ~ 96	0.07	0.09	0.06	0.07	0.09	0.06
	96 ~ 120	0.06	0.05	0.04	0.04	0.05	0.06
	120 ~ 144	0.04	0.04	0.03	0.03	0.04	0.05
	144 ~ 168	0.04	0.04	0.02	0.03	0.04	0.03
	合 計	3.26	3.08	2.48	2.26	3.60	2.81
呼気トラップ1 ( 捕集用 2-エトキシエタノール)	0 ~ 24	0.96	1.35	1.03	1.56	0.49	0.99
	24 ~ 48	0.07	0.16	0.19	0.39	0.06	0.08
	48 ~ 72	0.03	0.04	0.06	0.13	0.01	0.03
	合 計	1.06	1.55	1.29	2.08	0.56	1.10
呼気トラップ2 ( 捕集用水酸化ナトリウム)	0 ~ 24	16.60	14.61	10.10	8.72	17.41	16.31
	24 ~ 48	0.92	1.14	1.17	2.04	0.86	0.92
	48 ~ 72	0.25	0.25	0.23	0.39	0.25	0.28
	合 計	17.76	15.99	11.50	11.15	18.52	17.51
呼気トラップ3 ( 捕集用 Viles 試薬)	0 ~ 24	2.78	5.38	14.33	18.78	2.72	3.65
	24 ~ 48	0.09	0.12	0.46	0.65	0.05	0.07
	48 ~ 72	<0.02	<0.02	0.02	0.04	<0.03	<0.03
	合 計	2.87	5.50	14.81	19.47	2.77	3.72
カーカス+ 組 織	168	2.72	2.31	2.23	2.40	2.42	2.19
ケージ洗液	168	0.19	0.12	0.09	0.11	0.07	0.07
合 計		96.05	97.34	98.94	100.00	90.59	92.83

注；数値は雌雄各ラット5匹の平均値（但し、合計は各ラットの0~168時間の合計の平均値）。

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

表2  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット単回経口投与および反復経口投与後 168 時間のラット組織中平均放射能濃度 ( $\mu\text{g}^{14}\text{C}$ -ダゾメット相当量/g)

投与量 (mg/kg)	10 (単回経口投与)		100 (単回経口投与)		10 (反復経口投与)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
眼	0.092	0.107	0.75	1.13	0.110	0.125
脳	0.088	0.107	0.68	0.93	0.083	0.093
副腎	0.295	0.292	3.03	3.25	0.548	0.419
骨髄	0.088	<0.201	<0.80	<1.60	<0.114	<0.236
甲状腺	2.29	5.03	14.0	18.9	2.62	5.97
筋肉	0.094	0.117	0.60	0.84	0.098	0.108
脂肪	0.080	0.057	0.54	0.50	0.098	0.066
脾臓	0.109	0.131	0.79	1.16	0.121	0.143
肺	0.444	1.06	3.18	7.05	0.411	0.813
卵巣	—	0.456	—	3.93	—	0.408
精巣	0.042	—	0.31	—	0.047	—
子宮	—	0.113	—	1.03	—	0.104
脾臓	0.092	0.128	0.86	1.67	0.107	0.137
腎臓	0.901	1.57	6.92	13.4	0.874	1.53
消化管	0.094	0.111	0.44	0.85	0.098	0.134
肝臓	1.02	0.311	6.21	2.14	1.17	0.378
血液	0.205	0.299	2.37	3.70	0.242	0.295
血漿	0.045	0.075	0.25	0.43	0.054	0.072
心臓	0.194	0.292	1.28	2.14	0.185	0.256
カーカス	0.197	0.249	1.86	2.70	0.208	0.234

注；数値は雌雄各ラット 5 匹の平均値。

b) 胆汁中排泄試験 (表 3)

胆管にカニューレートしたラットに  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを単回経口投与後 48 時間に胆汁中に排泄された放射能量は、低用量と高用量において、ほぼ同様 (投与量の平均 7.36% および 6.74%) であった。胆汁、尿、糞および組織中放射能の総量は投与量の 68.52% (低用量平均値) および 60.60% (高用量平均値) であり、投与量の 52.65% (低用量平均) および 44.30% (高用量平均) が尿中に排泄された。

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

表3  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを単回経口投与した胆管挿管における放射能排泄量  
(投与量に対する平均%)

投与量 (mg/kg)		10		100	
試料	時間 (h)	雄	雌	雄	雌
胆汁	0 ~ 24	7.95	6.11	5.32	4.56
	24 ~ 48	0.29	0.36	1.71	1.89
尿	0 ~ 24	49.35	50.02	27.43	34.93
	24 ~ 48	2.75	3.18	13.04	13.19
ケージ洗液	0 ~ 48	0.32	0.34	1.61	1.32
糞	0 ~ 24	2.50	1.35	0.97	0.14
	24 ~ 48	0.76	1.60	1.86	0.45
肝臓	48	1.57	0.39	1.13	0.47
消化管	48	0.34	0.30	0.36	2.16
カーカス	48	3.53	3.99	3.00	5.65
合計		69.38	67.65	56.43	64.77

注： 数値は雌雄各ラット3匹の平均値。

c) 血漿中動態試験 (表4、5および図1、2)

$^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを単回経口投与後のラットの血漿中放射能濃度は、低用量では投与1時間後にピーク (1.6~2.07  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示した後、暫減したが、高用量では投与15~30分後にピーク (11.6~16.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示し、雄ラットでは2時間、雌ラットでは6時間まで比較的高く留まった後、暫減した。放射能濃度の最終半減期は、低用量では61時間 (雄) ~69時間 (雌)、高用量では61時間 (雄) ~71時間 (雌) であった。血漿中の放射活性濃度は、概して雌ラットの方が雄ラットより高かった。



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

表4  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを単回経口投与後のラットの血漿中放射能濃度 ( $\mu\text{g}^{14}\text{C}$ -ダゾメット相当量/mL)

投与量	10 mg/kg		100 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
経過時間				
投与前	<0.032	<0.032	<0.30	<0.30
0.25	0.918	1.46	11.6	16.7
0.5	1.36	1.76	9.40	16.9
1	1.60	2.07	10.3	13.1
2	1.42	1.55	8.74	10.6
4	1.15	1.14	5.98	10.6
6	1.01	1.15	5.59	10.9
24	0.417	0.469	3.64	6.31
48	0.241	0.304	1.57	2.76
72	0.201	0.262	1.08	1.80
96	0.128	0.221	0.78	1.31
120	0.103	0.203	0.61	1.07
168	0.064	0.139	0.39	0.75
240	<0.032	0.048	<0.30	<0.30

注； 数値は雌雄各ラット5匹の平均値。

表5 血漿中の $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットの動態パラメーター

投与量	10 mg/kg		100 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
パラメーター				
Cmax ( $\mu\text{g equivalents/g}$ )	1.60	2.07	11.6	16.9
Tmax (hours)	1.0	1.0	0.25	0.5
消失半減期(hours)	60.9	68.7	60.8	71.1
AUC ( $\mu\text{g equivalents/ml} \times \text{hour}$ )	44.0	64.7	283.8	494.1

注； 数値は各用量1回経口投与後の雌雄各ラット5匹の平均値。

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

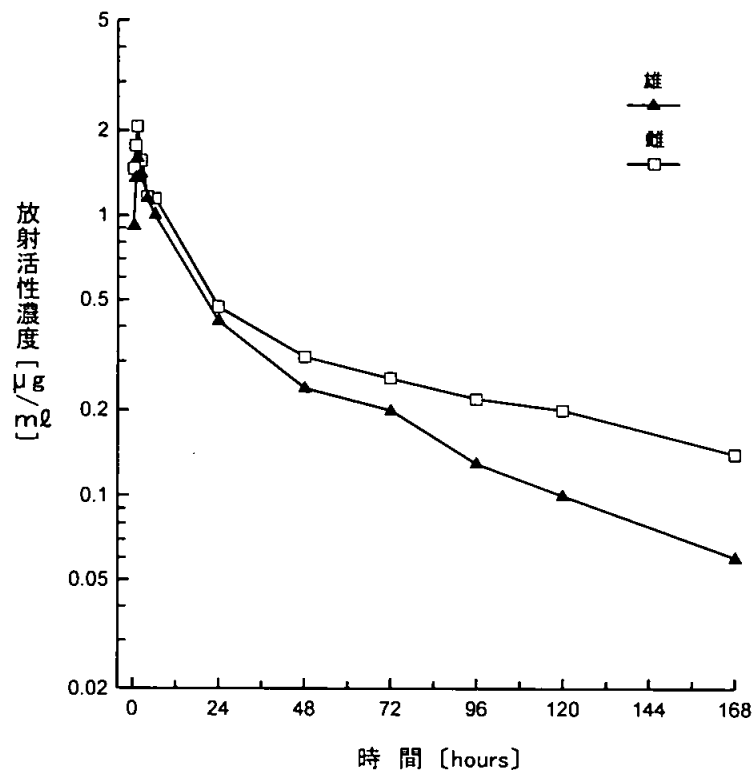


図 1.  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット低用量単回経口投与後のラット血漿中放射能濃度推移 (5匹の平均値)

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

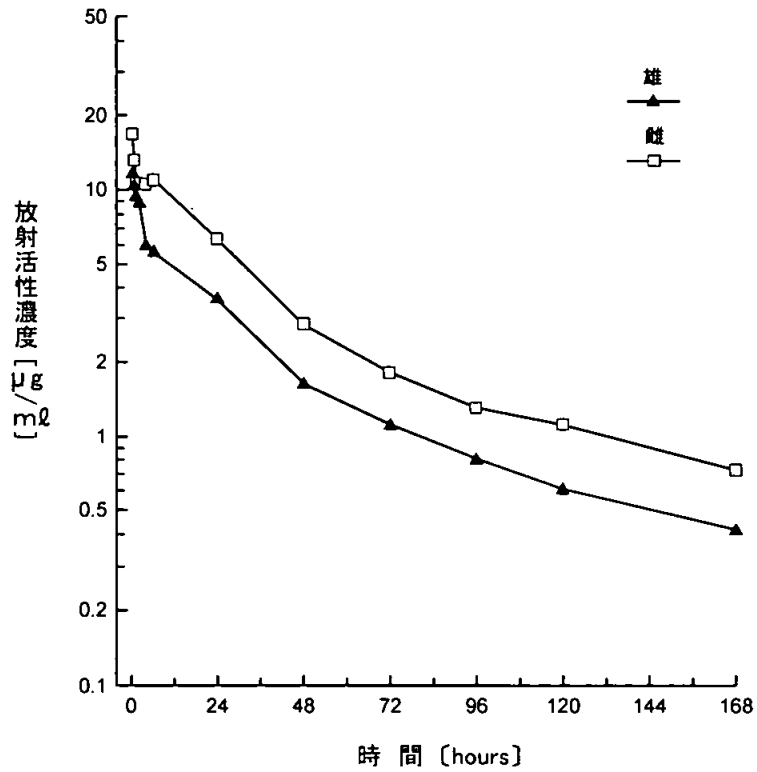


図 2. <sup>14</sup>C-標識ダゾメット高用量単回経口投与後のラット血漿中放射能濃度推移 (5匹の平均値)

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

d) 組織中分布 (表 6)

$^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット (10 mg/kg/日) を 7 日間反復経口投与したラットにおいて、大部分の組織では投与後 6 時間に最高値を示したが、肝臓や消化管では投与後 1 時間がやや高かった。甲状腺の放射エネルギーが最高値 (最終投与 6 時間後の雄および雌ラットでそれぞれ 108  $\mu\text{g/g}$  および 158  $\mu\text{g/g}$ ) を示したが、徐々に低下し、240 時間後では 7.14 および 33.0  $\mu\text{g/g}$  に低下した。次に高かったのは排泄や代謝に係る腎臓、肝臓および肺であった。雌では概ね腎臓や肺における放射エネルギーが雄より高かったが、肝臓中放射能濃度は雄の半分程度であった。240 時間後のすべての組織中放射能濃度は血漿中濃度より高かった。

全身オートラジオグラフィの結果は概ね組織中放射能濃度定量値と相関するものであった。多くの放射能が気管支上皮を含む本剤の排泄や代謝に関連する組織に認められた。また、甲状腺に高濃度の放射能が認められ、胸腺にも中等度の放射能が認められた。

表 6  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット (10 mg/kg/日) を 7 日間反復経口投与したラット組織中の放射能濃度 ( $\mu\text{g}^{14}\text{C}$ -ダゾメット相当量/g)

動物番号	53♂	54♀	55♂	56♀	57♂	58♀	59♂	60♀	61♂	62♀
時間 (h)	1	1	6	6	24	24	72	72	240	240
眼	1.77	2.28	2.11	1.85	1.09	1.41	0.566	1.17	0.467	0.654
脳	1.98	2.82	2.57	3.07	1.14	1.48	0.605	0.850	0.265	0.355
副腎	9.74	8.31	10.9	9.63	7.02	5.95	2.23	3.90	0.525	0.866
骨髄	3.00	4.27	3.61	4.77	1.60	2.24	0.610	1.19	0.192	0.415
甲状腺	97.9	85.3	108	153	91.1	52.0	11.9	69.9	7.14	33.0
筋肉	1.84	2.66	2.39	2.37	1.08	1.40	0.705	0.999	0.307	0.401
脂肪	2.51	2.82	2.30	2.76	1.76	0.977	0.674	0.620	0.323	0.267
脾臓	4.43	5.36	4.42	4.65	1.73	2.01	0.945	1.46	0.370	0.436
肺	7.27	13.7	8.50	13.9	4.77	10.5	2.89	6.68	1.07	3.28
卵巣	NS	7.79	NS	12.1	NS	4.36	NS	3.65	NS	1.17
精巣	1.30	NS	1.69	NS	0.683	NS	0.359	NS	0.151	NS
子宮	NS	3.91	NS	3.37	NS	1.96	NS	0.915	NS	0.390
脾臓	3.82	4.65	3.88	5.27	1.78	2.11	0.808	1.30	0.350	0.484
腎臓	19.4	29.2	23.1	31.6	11.7	18.8	6.63	12.5	2.04	3.90
消化管	57.0	76.1	19.9	27.0	2.22	3.19	2.97	1.15	0.424	0.407
肝臓	30.9	15.0	27.9	9.23	14.3	4.82	7.26	3.55	1.91	0.674
血液	7.28	9.49	6.79	8.60	2.59	3.67	1.54	2.34	0.865	1.27
血漿	2.19	2.54	2.08	2.35	0.922	1.28	0.462	0.721	0.117	0.172
心臓	4.42	6.34	4.50	5.23	2.36	3.16	1.27	2.33	0.445	0.861
カーカス	3.97	4.55	4.95	4.61	2.82	2.89	1.84	2.15	1.08	1.10

注: NS=サンプルなし

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

## 2. 放射能成分の分析と同定

### a) 尿 (表 7)

$^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを単回経口投与または反復経口投与したラットの尿中放射能成分を TLC で分析したところ、 $^{14}\text{C}$  の成分は検出され、主要な成分及び  $^{14}\text{C}$  が投与量の 10%以上検出された。その他の成分は量が比較的少ない、あるいは複数成分の混合ピークであった。

は質量分析により、 $^{14}\text{C}$  の成分は  $^{14}\text{C}$  であることが確かめられた。 $^{14}\text{C}$  については、確実には同定できなかったが、 $^{14}\text{C}$  の成分が酸化されて生成した  $^{14}\text{C}$  と想定された。

尿中の代謝物は酵素加水分解の影響を受けず、グルクロン酸抱合体は検出されなかった。ダゾメットあるいは想定代謝物標品と一致する代謝物は存在しなかった。

低用量 1 回経口投与後 24 時間の尿試料抽出物の HPLC 分析より、投与量の約 2~2.5%が  $^{14}\text{C}$  として存在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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表7 <sup>14</sup>C-標識ダゾメットを単回経口投与したラットの尿中放射能成分の TLC 分析 (投与量に対する%)

投与量	Rf 値 (代謝物)	0~8 時間				8~24 時間				24~48 時間				合 計			
		雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
		酵 素 未処理	酵 素 処 理	酵 素 未処理	酵 素 処 理	酵 素 未処理	酵 素 処 理	酵 素 未処理	酵 素 処 理	酵 素 未処理	酵 素 処 理	酵 素 未処理	酵 素 処 理	酵 素 未処理	酵 素 処 理	酵 素 未処理	酵 素 処 理
10 mg/kg (単回経口 投与)	0.04 ( )	4.2	3.7	3.4	2.9	2.9	2.4	3.1	3.2	/	/	/	/	7.1	6.1	6.5	6.1
	0.13 ( )	3.9	3.6	2.6	2.8	2.7	2.5	3.1	3.0					6.6	6.1	5.7	5.8
	0.24 ( )	2.8	2.9	2.0	1.7	1.6	1.5	2.2	2.4					4.4	4.4	4.2	4.1
	0.42 ( )	5.8	5.6	4.4	4.2	7.4	7.5	7.5	7.9					13.2	13.1	11.9	12.1
	0.50 ( )	20.3	21.3	19.5	20.4	7.2	7.8	11.2	10.4					27.5	29.1	30.7	30.8
	その他	2.6	2.5	1.6	1.5	1.4	1.4	2.3	2.4					4.0	3.9	3.9	3.9
100 mg/kg (単回経口 投与)	0.04 ( )	0.9	0.8	0.8	0.7	3.0	2.7	2.2	2.0	0.6	0.5	1.4	1.3	4.5	4.0	4.4	4.0
	0.13 ( )	1.0	0.9	0.9	0.9	3.0	3.0	2.5	2.5	0.6	0.5	1.2	1.2	4.6	4.4	4.6	4.6
	0.24 ( )	0.4	0.4	0.4	0.4	1.6	1.8	1.1	1.1	0.3	0.5	0.5	0.5	2.3	2.7	2.0	2.0
	0.42 ( )	1.3	1.2	1.0	0.9	5.7	5.6	4.6	4.3	2.3	2.3	4.7	4.5	9.3	9.1	10.3	9.7
	0.50 ( )	12.3	12.4	10.3	10.6	26.6	26.6	22.1	22.5	1.1	1.0	2.0	1.9	40.0	40.0	34.4	35.0
	その他	0.8	1.0	1.1	1.0	2.7	3.0	2.7	2.6	0.1	0.2	0.5	0.8	3.6	4.2	4.3	4.4
10 mg/kg (反復経口 投与)	0.04 ( )	4.8	3.7	2.3	2.2	2.5	2.1	2.6	2.1	/	/	/	/	7.3	5.8	4.9	4.3
	0.13 ( )	2.6	2.6	2.8	2.5	2.0	1.7	2.6	2.3					4.6	4.3	5.4	4.8
	0.24 ( )	1.5	1.7	1.2	1.2	0.9	0.9	1.1	1.3					2.4	2.6	2.3	2.5
	0.42 ( )	5.4	5.5	4.2	4.0	6.4	6.3	9.1	8.4					11.8	11.8	13.3	12.4
	0.50 ( )	25.2	25.4	20.6	20.7	4.5	4.6	10.9	12.0					29.7	30.0	31.5	32.7
	その他	1.0	1.8	1.3	1.7	0.5	1.2	1.6	1.7					1.5	3.0	2.9	3.4

注 ; TLC 溶媒系 = クロロホルム : メタノール : 水 : ギ酸 (75 : 25 : 3 : 3, v/v/v/v)

b) 胆汁 (表 8)

胆管挿管ラットに  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを単回経口投与後 24 時間の胆汁中放射能成分を TLC で分析した結果、検出されたいずれの成分も投与量の 1~2%で、尿中に相当する成分は検出されず、また、  
は高用量群で少量検出された (投与量の 1%未満) だけであった。

表 8  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを単回経口投与後の胆管挿管したラットにおける尿中および胆汁中放射能成分の TLC 分析 (投与量に対する%)

投与量	Rf 値 (代謝物)	尿 (0~24 時間)				尿 (24~48 時間)				胆汁 (0~24 時間)			
		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
		酵素未処理	酵素処理	酵素未処理	酵素処理	酵素未処理	酵素処理	酵素未処理	酵素処理	酵素未処理	酵素処理	酵素未処理	酵素処理
10 mg/kg (単回経口 投与)	0.04 ( )	9.5	7.6	3.9	3.9					2.0	2.1	1.7	1.6
	0.13 ( )	6.7	6.5	4.2	4.0					2.2	1.7	1.4	1.2
	0.24 ( )	5.1	5.6	4.2	4.5					-	-	-	-
	0.34 ( )	-	-	-	-					1.3	1.5	1.1	1.1
	0.39 ( )	1.8	1.2	-	-					-	-	-	-
	0.42 ( )	6.8	8.0	6.1	6.3					-	-	-	-
	0.50 ( )	14.8	15.9	28.0	27.5					-	-	-	-
	0.59 ( )	-	-	-	-					0.9	1.0	0.7	0.8
その他	4.8	4.5	3.7	3.9					1.7	1.6	1.2	1.3	
100 mg/kg (単回経口 投与)	0.04 ( )	1.6	1.4	2.0	2.5	2.8	2.4	2.2	2.2	1.3	1.3	1.2	1.2
	0.13 ( )	1.8	1.7	2.8	3.0	1.8	2.0	1.9	1.9	1.9	1.3	1.3	1.0
	0.24 ( )	1.3	1.5	1.2	1.4	0.9	0.9	0.6	0.6	-	-	-	-
	0.34 ( )	-	-	-	-	-	-	-	-	0.8	1.0	0.8	0.8
	0.42 ( )	2.0	1.9	1.9	2.2	2.6	2.5	2.2	2.1	0.4	0.6	0.3	0.3
	0.50 ( )	18.5	18.7	25.3	24.0	4.0	4.3	5.3	5.5	-	-	-	-
	0.59 ( )	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.5	0.4
	その他	2.2	2.2	1.7	1.7	1.0	1.1	0.9	0.9	0.5	0.8	0.5	0.9

注 ; TLC 溶媒系 = クロロホルム : メタノール : 水 : ギ酸 (75 : 25 : 3 : 3, v/v/v/v)

c) 組織 (表 9)

高用量の  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを単回経口投与後 0.5 時間に屠殺したラットの肝臓および腎臓のメタノール抽出物中の放射能成分を TLC 分析した結果、尿中に存在する成分 および の他、より極性の低い成分 が検出された。腎臓に多く検出された は とクロマトグラム上で一致した。 はダゾメットと同じ Rf 値であったが、HPLC 分析では未変化のダゾメットは存在しないことが確認された。

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

表 9  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット 100 mg/kg 単回経口投与後 0.5 時間のラットの肝臓および腎臓のメタノール抽出物中放射能成分の TLC 分析

Rf 値 (概数值)	雄				雌			
	肝 臓		腎 臓		肝 臓		腎 臓	
	割合%	対組織%	割合%	対組織%	割合%	対組織%	割合%	対組織%
0.04 ( )	30.2	20.2	18.5	15.5	13.3	11.6	11.9	8.9
0.13 ( )	11.9	8.0	54.2	45.5	21.0	18.3	58.1	43.6
0.50 ( )	25.4	17.0	4.1	3.4	12.2	10.6	5.1	3.8
0.90 ( )	25.8	17.3	4.8	4.0	47.2	41.4	5.4	4.1
その他	6.7	4.5	18.4	15.5	6.3	5.5	19.5	14.6

注 ; TLC 溶媒系 = クロロホルム : メタノール : 水 : 蟻酸 (容量で 75 : 25 : 3 : 3)

以上の結果、経口投与したダゾメットはラット体内に吸収され、大部分が尿および呼気中に速やかに排泄された。呼気中に認められた放射能成分から、ダゾメットが  
に分解されて排泄されることが示唆された。また、胆汁中排泄試験の結果、胆汁を介した経路が主要な排泄経路ではないことは明らかになった。ダゾメットの体内での代謝は  
の生成系と  
の生成系の 2 種類であった。

$^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットのラットにおける想定代謝分解経路を次頁の図 3 に示す。



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

図 3.  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットのラットにおける想定代謝分解経路

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

②  $^{14}\text{C}$ -ダゾメットのラットにおける分布及び代謝

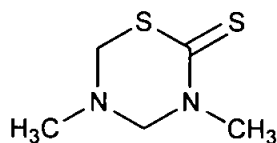
(資料 No.代 2)

試験機関： Huntingdon Research Centre(イギリス)  
[GLP]

報告書作成年： 1992 年

供試標識化合物： $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメット

化学名；Tetrahydro-3,5-dimethyl-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione  
放射化学的純度；



(比放射活性：72.16  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ )

標識位置の選択理由：

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、雌雄各 24 匹（各群雌雄各 12 匹）、7～9 週齢、体重約 200 g

試験方法：

投与；  $^{14}\text{C}$ -標識ダゾメットを CMC-Na 1%水溶液に懸濁して投与液を調製した。  
低用量は 10mg/kg (10.6  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ )、高用量は 100mg/kg (1.09  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ) とし、懸濁液を 5 mL/kg の割合で強制経口投与した。  
投与後、試験用動物は直ちにガラス製の代謝ケージで飼育した。投与 1、6、24 及び 72 時間後に、各用量群の動物 6 匹（雌雄各 3 匹）を屠殺した。

用量設定根拠；

試料； 各試料採取時点で、肝臓、腎臓、心臓、肺、脳、眼、精巣、卵巣、脾臓、膵臓、副腎、甲状腺、胸腺、消化管、子宮、膀胱、筋肉、骨髄及び脂肪を採取し、カーカスと共に分析まで  $-20^{\circ}\text{C}$  で保存した。

尿試料は、投与 24 時間後屠殺の試験動物から 0～24 時間の尿をドライアイスで冷却した容器に収集した。

血液は屠殺時に各試験動物から採取し、一部を分析に供し、残りは血球を分離し、血漿を分析用に保存した。

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

放射能の測定；各臓器試料について重量を測定し、肝臓及び消化管についてはホモジナイズ後、腎臓、心臓、肺、脳、眼、精巣、脾臓、膵臓、胸腺、筋肉及び脂肪については細かく裁断後、その他の小さい臓器についてはそのまま燃焼して放射エネルギーを測定した。カーカスについては、重量を測定後、可溶化し、special scintillator system MI131 と混合して放射エネルギーを測定した。尿及び血漿試料は、special scintillator system MI131 と混合して放射エネルギーを測定した。標準  $^{14}\text{C}$  で行った燃焼試験の結果、回収率は 95%以上であったので、燃焼効率による補正は行わなかった。放射エネルギーの測定は液体シンチレーションカウンターで行った。

尿試料中放射能成分の検討；試料を 2 つに分け、一方の試料にはアリルスルファターゼ/β-グルクロニターゼを加え（酵素処理試料）、他方はそのまま（酵素無処理試料）それぞれインキュベートした後、薄層クロマトグラフィー（TLC）により放射能成分の分析を行った。

血漿、肝臓及び腎臓抽出物中放射能成分の検討；それぞれの試料にプロテアーゼを加えて混合後、インキュベートし、次いでメタノールで抽出し、抽出物について放射エネルギーを測定した。更に、抽出物について TLC で放射能成分の検討を行った。

代謝物標準品；代謝物検討のため下記の標準物質を準備した。

#### 試験結果：

尿中排泄量；投与後 0～24 時間の尿中放射エネルギーは下表のとおりで、投与量あるいは性別に関わらず、排泄量は投与量の 53～58%の範囲であった。

表 1. 尿中放射能排泄量（投与量に対する%）

投与後時間	低用量群（10 mg/kg）		高用量群（100 mg/kg）	
	雄	雌	雄	雌
0～24	53.1	57.6	55.5	55.4

尿中代謝物の分析；尿中代謝物の分析結果は次表のとおりで、投与量あるいは性に関係なく、  
及び  
が最も多く、次いで  
であった。

※申請者注）本報告書においては、TLC における Rf 値が一致したことから、  
は  
とされているが、資料 No.代 1 では、  
同様に Rf 値が一致しているもののマススペクトルによる確認を行

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

ったところ、全く異なるスペクトルであったとの記載がある。したがって本抄録においては、との記載はしなかった。

表 2. 尿中代謝物（投与量に対する%）

代謝物	低用量群(10 mg/kg)				高用量群(100 mg/kg)			
	雄		雌		雄		雌	
	酵素未処理	酵素処理	酵素未処理	酵素処理	酵素未処理	酵素処理	酵素未処理	酵素処理
	11.1	9.3	7.9	8.4	4.2	4.6	5.7	5.8
	4.5	4.7	5.8	6.6	3.1	3.6	5.9	5.4
	2.6	2.2	3.4	3.5	1.4	1.0	1.4	1.6
	9.1	8.9	6.6	6.6	6.6	6.3	7.4	7.1
	22.2	23.8	28.7	27.8	37.9	37.1	30.1	30.9
その他	3.4	4.0	5.3	4.8	2.3	3.1	4.9	4.6

臓器中放射能濃度；投与後 1、6、24 および 72 時間における各臓器中放射能濃度は表 3 のとおりで、低用量群では投与後 6 時間迄は膀胱中放射能濃度が最も高く（但し、低用量群雌の投与後 6 時間では消化管が最大）、高用量群では雌雄共に消化管中放射能濃度が最大であった。投与後 24 及び 72 時間では、低用量群において甲状腺で最も高かった（但し、雄 72 時間後では肝臓が最高）のに対し、高用量群雄動物では投与後 24 時間では甲状腺が、72 時間では肝臓が最も高く、雌動物では 24、72 時間いずれにおいても腎臓中放射能濃度が最も高かった。

放射能濃度が最も低かったのは、眼、脂肪および精巣であった。

また、血漿中の放射能濃度は雄動物では低用量、高用量いずれの投与群でも投与後 1 時間が最大であり、雌動物では低用量群で投与後 1 時間、高用量群では投与後 6 時間で最大となった。

血漿中および高い放射能濃度が認められた肝臓、腎臓、甲状腺、消化管及び膀胱）における放射能濃度の推移を図 1～4 にまとめた。

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

表 3. 臓器中の放射能濃度

3-1: 低用量 (10 mg/kg) 単回投与群

	投与 1 時間後		投与 6 時間後	
	雄	雌	雄	雌
肝 臓	17.8 ( 7.61)	11.5 ( 3.50)	11.5 ( 4.69)	5.70 ( 1.72)
腎 臓	16.5 ( 1.25)	15.7 ( 0.95)	9.44 ( 0.68)	8.90 ( 0.58)
心 臓	3.64 ( 0.14)	3.96 ( 0.12)	2.50 ( 0.08)	2.47 ( 0.08)
肺	5.55 ( 0.29)	11.3 ( 0.47)	4.63 ( 0.18)	5.75 ( 0.23)
脳	1.56 ( 0.13)	2.72 ( 0.21)	1.42 ( 0.12)	1.43 ( 0.12)
眼	0.648 ( 0.01)	1.58 ( 0.01)	0.775 ( 0.01)	0.694 (<0.01)
精 巣	0.996 ( 0.10)	— ( — )	0.834 ( 0.09)	— ( — )
卵 巣	— ( — )	7.39 ( 0.02)	— ( — )	5.89 ( 0.02)
脾 臓	3.69 ( 0.09)	4.84 ( 0.09)	2.61 ( 0.06)	2.48 ( 0.05)
膵 臓	5.34 ( 0.16)	5.39 ( 0.16)	2.31 ( 0.07)	2.32 ( 0.06)
副 腎	11.7 ( 0.01)	8.43 ( 0.01)	7.76 ( 0.01)	5.54 ( 0.01)
甲状腺	11.8 ( 0.01)	18.0 ( 0.01)	19.4 ( 0.01)	18.7 ( 0.01)
胸 腺	3.56 ( 0.10)	7.14 ( 0.14)	4.23 ( 0.10)	7.02 ( 0.12)
胃腸管	41.9 (42.26)	40.6 (25.17)	17.2 (11.72)	25.7 (18.37)
子宮	— ( — )	2.77 ( 0.07)	— ( — )	1.54 ( 0.04)
膀胱	56.7 ( 0.15)	52.5 ( 0.09)	27.6 ( 0.08)	13.9 ( 0.04)
筋肉	1.22 ( 5.27 <sup>a</sup> )	1.93 ( 8.13 <sup>a</sup> )	1.09 ( 4.53 <sup>a</sup> )	0.945 ( 4.02 <sup>a</sup> )
骨 髄	3.50 ( 0.12 <sup>a</sup> )	3.83 ( 0.12 <sup>a</sup> )	2.30 ( 0.07 <sup>a</sup> )	2.24 ( 0.07 <sup>a</sup> )
脂肪	3.16 ( 2.13 <sup>a</sup> )	3.51 ( 2.31 <sup>a</sup> )	0.895 ( 0.58 <sup>a</sup> )	0.814 ( 0.55 <sup>a</sup> )
血液	7.81 ( 5.20 <sup>b</sup> )	9.71 ( 6.26 <sup>b</sup> )	4.65 ( 2.98 <sup>b</sup> )	4.04 ( 2.62 <sup>b</sup> )
血 漿	2.16 ( 0.82 <sup>b</sup> )	2.82 ( 1.05 <sup>b</sup> )	1.17 ( 0.43 <sup>b</sup> )	1.05 ( 0.39 <sup>b</sup> )
屍 体	1.64 (11.25)	2.81 (19.83)	1.29 ( 8.59)	1.30 ( 9.17)
合 計	— (63.55)	— (50.87)	— (26.48)	— (30.63)

注：各臓器に対するダゾメット相当量で表示； $\mu\text{g/g}$ 、( ) は投与量に対する%を示す。全て平均値。

a：筋肉、骨髄及び脂肪がラット体重のそれぞれ 45.5%、0.35%及び 7.1%として計算 (W.O.Cater et al., (1956) Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 91, 122 による)

b：血液及び血漿がラット体重のそれぞれ 7%及び 4%として計算 (International Commission of Radiological Protection, Report of Committee 2 (1959) による)

但し、これら筋肉、骨髄、脂肪、血液及び血漿は屍体の一部であることから、これらについて得られた値は合計には含めていない。

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

	投与 24 時間後		投与 72 時間後	
	雄	雌	雄	雌
肝 臓	6.11 ( 2.98)	2.20 ( 0.87)	3.17 ( 1.56)	0.970 ( 0.43)
腎 臓	3.81 ( 0.28)	5.24 ( 0.37)	2.05 ( 0.18)	2.96 ( 0.22)
心 臓	1.11 ( 0.04)	1.38 ( 0.05)	0.500 ( 0.02)	0.632 ( 0.02)
肺	2.07 ( 0.09)	2.89 ( 0.13)	0.980 ( 0.05)	1.69 ( 0.07)
脳	0.511 ( 0.04)	0.639 ( 0.15)	0.208 ( 0.02)	0.259 ( 0.02)
眼	0.254 (<0.01)	0.226 (<0.01)	0.184 (<0.01)	0.167 (<0.01)
精 巢	0.258 ( 0.03)	— ( — )	0.110 ( 0.01)	— ( — )
卵 巢	— ( — )	2.17 ( 0.01)	— ( — )	0.766 (<0.01)
脾 臓	0.876 ( 0.02)	0.947 ( 0.02)	0.265 ( 0.01)	0.312 ( 0.01)
膝 臓	0.645 ( 0.02)	0.718 ( 0.03)	1.264 ( 0.01)	0.306 ( 0.01)
副 腎	2.10 (<0.01)	2.18 (<0.01)	1.15 (<0.01)	1.07 (<0.01)
甲 状 腺	8.75 ( 0.01)	13.6 ( 0.01)	3.12 (<0.01)	6.57 (<0.01)
胸 腺	2.24 ( 0.06)	2.65 ( 0.06)	0.869 ( 0.02)	1.93 ( 0.04)
胃 腸 管	1.01 ( 0.94)	2.93 ( 2.33)	0.296 ( 0.34)	0.336 ( 0.30)
子 宮	— ( — )	0.663 ( 0.01)	— ( — )	0.298 (<0.01)
膀 胱	4.91 ( 0.01)	3.68 ( 0.01)	1.13 (<0.01)	1.37 (<0.01)
筋 肉	0.478 ( 2.08 <sup>a</sup> )	0.523 ( 2.23 <sup>a</sup> )	0.227 ( 1.01 <sup>a</sup> )	0.254 ( 1.07 <sup>a</sup> )
骨 髄	0.800 ( 0.03 <sup>a</sup> )	0.912 ( 0.03 <sup>a</sup> )	0.243 ( 0.01 <sup>a</sup> )	0.345 ( 0.01 <sup>a</sup> )
脂 肪	0.324 ( 0.22 <sup>a</sup> )	0.211 <sup>b</sup> ( 0.14 <sup>a</sup> )	0.144 ( 0.10 <sup>a</sup> )	0.210 ( 0.14 <sup>a</sup> )
血 液	1.14 ( 0.76 <sup>b</sup> )	1.25 ( 0.82 <sup>b</sup> )	0.411 ( 0.28 <sup>b</sup> )	0.478 ( 0.31 <sup>b</sup> )
血 漿	0.396 ( 0.15 <sup>b</sup> )	0.382 ( 0.15 <sup>b</sup> )	0.167 ( 0.06 <sup>b</sup> )	0.176 ( 0.06 <sup>b</sup> )
屍 体	0.517 ( 3.66)	0.651 ( 4.69)	0.303 ( 2.40)	0.341 ( 2.47)
合 計	— ( 8.18)	— ( 8.64)	— ( 4.62)	— ( 3.60)

注：各臓器に対するダゾメット相当量で表示； $\mu\text{g/g}$ 、( ) は投与量に対する%を示す。全て平均値。

a：筋肉、骨髄及び脂肪がラット体重のそれぞれ 45.5%、0.35%及び 7.1%として計算 (W.O.Cater et al., (1956) Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 91, 122 による)

b：血液及び血漿がラット体重のそれぞれ 7%及び 4%として計算 (International Commission of Radiological Protection, Report of Committee 2 (1959) による)

但し、これら筋肉、骨髄、脂肪、血液及び血漿は屍体の一部であることから、これらについて得られた値は合計には含めていない。

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

3-2 : 高用量 (100 mg/kg) 単回投与群

	投与 1 時間後		投与 6 時間後	
	雄	雌	雄	雌
肝 臓	59.1 ( 2.49)	27.7 ( 1.26)	46.5 ( 1.93)	31.3 ( 1.13)
腎 臓	65.6 ( 0.51)	48.4 ( 0.38)	36.4 ( 0.26)	56.8 ( 0.38)
心 臓	20.0 ( 0.07)	13.1 ( 0.04)	11.2 ( 0.04)	19.4 ( 0.07)
肺	26.9 ( 0.13)	23.0 ( 0.12)	18.7 ( 0.08)	28.7 ( 0.11)
脳	17.2 ( 0.15)	11.6 ( 0.10)	7.92 ( 0.07)	14.8 ( 0.12)
眼	9.50 ( 0.01)	5.88 ( 0.01)	4.57 ( 0.01)	10.5 ( 0.01)
精 巢	12.9 ( 0.14)	— ( — )	5.95 ( 0.06)	— ( — )
卵 巢	— ( — )	15.0 ( 0.01)	— ( — )	26.9 ( 0.01)
脾 臓	21.0 ( 0.05)	22.3 ( 0.05)	15.4 ( 0.04)	27.5 ( 0.06)
膵 臓	28.5 ( 0.10)	40.5 ( 0.14)	15.2 ( 0.05)	31.3 ( 0.08)
副 腎	45.5 (<0.01)	25.7 ( 0.01)	31.9 (<0.01)	45.6 ( 0.01)
甲 状 腺	32.6 (<0.01)	64.8 ( 0.01)	40.0 (<0.01)	75.5 (<0.01)
胸 腺	17.2 ( 0.04)	14.0 ( 0.04)	21.5 ( 0.05)	24.9 ( 0.07)
胃 腸 管	457 (47.98)	469 (47.40)	348 (36.19)	316 (27.36)
子 宮	— ( — )	10.8 ( 0.02)	— ( — )	16.9 ( 0.03)
膀 胱	141 ( 0.04)	103 ( 0.03)	102 ( 0.03)	82.1 ( 0.02)
筋 肉	12.0 ( 5.45 <sup>a</sup> )	8.23 ( 3.78 <sup>a</sup> )	5.72 ( 2.54 <sup>a</sup> )	10.9 ( 4.87 <sup>a</sup> )
骨 髄	16.1 ( 0.06 <sup>a</sup> )	11.7 ( 0.04 <sup>a</sup> )	9.47 ( 0.03 <sup>a</sup> )	17.5 ( 0.06 <sup>a</sup> )
脂 肪	15.2 ( 1.07 <sup>a</sup> )	15.1 ( 1.08 <sup>a</sup> )	5.59 ( 0.39 <sup>a</sup> )	21.7 ( 1.52 <sup>a</sup> )
血 液	47.7 ( 3.33 <sup>b</sup> )	31.1 ( 2.20 <sup>b</sup> )	23.5 ( 1.61 <sup>b</sup> )	45.8 ( 3.16 <sup>b</sup> )
血 漿	20.2 ( 0.80 <sup>b</sup> )	12.5 ( 0.50 <sup>b</sup> )	8.12 ( 0.32 <sup>b</sup> )	15.7 ( 0.62 <sup>b</sup> )
屍 体	13.2 ( 9.44)	11.4 ( 8.37)	6.66 ( 4.49)	15.5 (11.14)
合 計	— (61.14)	— (57.97)	— (43.29)	— (40.59)

注：各臓器に対するダゾメット相当量で表示；μg/g、( ) は投与量に対する%を示す。全て平均値。

a：筋肉、骨髄及び脂肪がラット体重のそれぞれ 45.5%、0.35%及び 7.1%として計算 (W.O.Cater et al., (1956) Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 91, 122 による)

b：血液及び血漿がラット体重のそれぞれ 7%及び 4%として計算 (International Commission of Radiological Protection, Report of Committee 2 (1959) による)

但し、これら筋肉、骨髄、脂肪、血液及び血漿は屍体の一部であることから、これらについて得られた値は合計には含めていない。

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

	投与 24 時間後		投与 72 時間後	
	雄	雌	雄	雌
肝 臓	51.1 ( 2.08)	14.9 ( 0.63)	17.8 ( 0.94)	5.90 ( 0.29)
腎 臓	35.0 ( 0.27)	38.3 ( 0.32)	13.3 ( 0.11)	20.5 ( 0.18)
心 臓	8.63 ( 0.03)	8.59 ( 0.03)	2.68 ( 0.01)	3.64 ( 0.01)
肺	18.4 ( 0.09)	18.6 ( 0.09)	6.54 ( 0.03)	8.28 ( 0.04)
脳	5.86 ( 0.05)	6.00 ( 0.05)	1.43 ( 0.01)	1.83 ( 0.02)
眼	2.66 (<0.01)	2.88 (<0.01)	1.26 (<0.01)	1.69 (<0.01)
精 巢	3.12 ( 0.03)	— ( — )	0.747 ( 0.01)	— ( — )
卵 巢	— ( — )	16.0 ( 0.01)	— ( — )	7.74 (<0.01)
脾 臓	10.6 ( 0.02)	9.73 ( 0.02)	2.04 ( 0.01)	2.42 ( 0.01)
膵 臓	6.69 ( 0.02)	5.93 ( 0.02)	1.76 ( 0.01)	2.05 ( 0.01)
副 腎	18.8 (<0.01)	13.6 (<0.01)	5.59 (<0.01)	5.64 (<0.01)
甲 状 腺	51.5 (<0.01)	30.6 (<0.01)	9.05 (<0.01)	16.7 (<0.01)
胸 腺	16.8 ( 0.04)	20.5 ( 0.06)	7.97 ( 0.02)	10.7 ( 0.02)
胃 腸 管	40.2 ( 2.95)	11.7 ( 0.80)	1.76 ( 0.16)	2.28 ( 0.19)
子 宮	— ( — )	5.60 ( 0.01)	— ( — )	1.31 (<0.01)
膀 胱	22.9 ( 0.01)	22.3 ( 0.01)	3.84 (<0.01)	3.80 (<0.01)
筋 肉	4.26 ( 1.89 <sup>a</sup> )	4.29 ( 1.94 <sup>a</sup> )	1.37 ( 0.61 <sup>a</sup> )	1.88 ( 0.83 <sup>a</sup> )
骨 髄	7.65 ( 0.03 <sup>a</sup> )	8.06 ( 0.03 <sup>a</sup> )	1.47 (<0.01 <sup>a</sup> )	2.09 ( 0.01 <sup>a</sup> )
脂 肪	2.69 ( 0.18 <sup>a</sup> )	1.44 ( 0.10 <sup>a</sup> )	0.844 ( 0.06 <sup>a</sup> )	0.893 ( 0.06 <sup>a</sup> )
血 液	17.6 ( 1.20 <sup>b</sup> )	17.7 ( 1.24 <sup>b</sup> )	3.63 ( 0.25 <sup>b</sup> )	4.98 ( 0.34 <sup>b</sup> )
血 漿	3.67 ( 0.14 <sup>b</sup> )	3.42 ( 0.14 <sup>b</sup> )	0.993 ( 0.04 <sup>b</sup> )	1.45 ( 0.06 <sup>b</sup> )
屍 体	4.76 ( 3.24)	4.77 ( 3.34)	1.86 ( 1.45)	2.41 ( 1.84)
合 計	— ( 8.84)	— ( 5.39)	— ( 2.76)	— ( 2.61)

注：各臓器に対するダゾメット相当量で表示； $\mu\text{g/g}$ 、( ) は投与量に対する%を示す。全て平均値。

a：筋肉、骨髄及び脂肪がラット体重のそれぞれ 45.5%、0.35%及び 7.1%として計算 (W.O.Cater et al., (1956) Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 91, 122 による)

b：血液及び血漿がラット体重のそれぞれ 7%及び 4%として計算 (International Commission of Radiological Protection, Report of Committee 2 (1959) による)

但し、これら筋肉、骨髄、脂肪、血液及び血漿は屍体の一部であることから、これらについて得られた値は合計には含めていない。



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

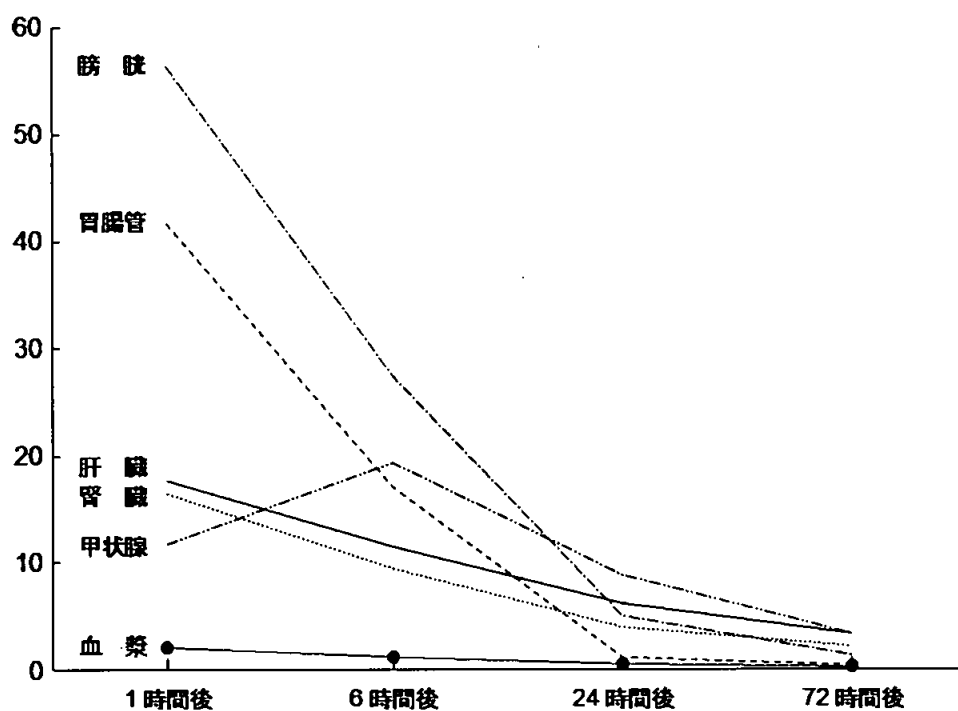


図 1. 低用量 (10 mg/kg) 投与群雄の肝臓、腎臓、甲状腺、消化管、膀胱および血漿中放射能濃度推移

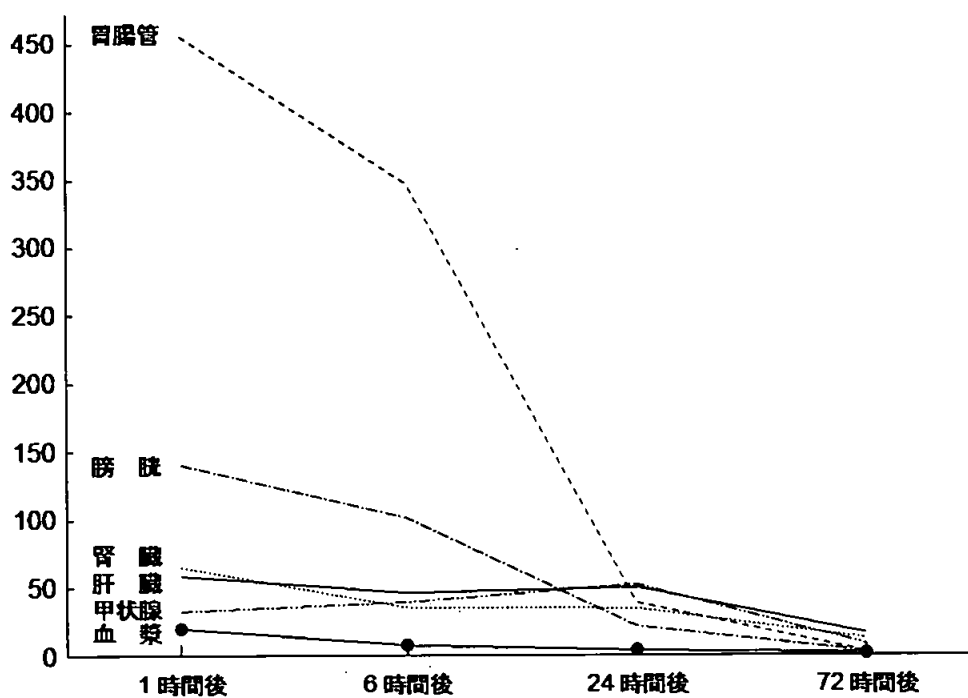


図 2. 高用量 (100 mg/kg) 投与群雄の肝臓、腎臓、甲状腺、消化管、膀胱および血漿中放射能濃度推移

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

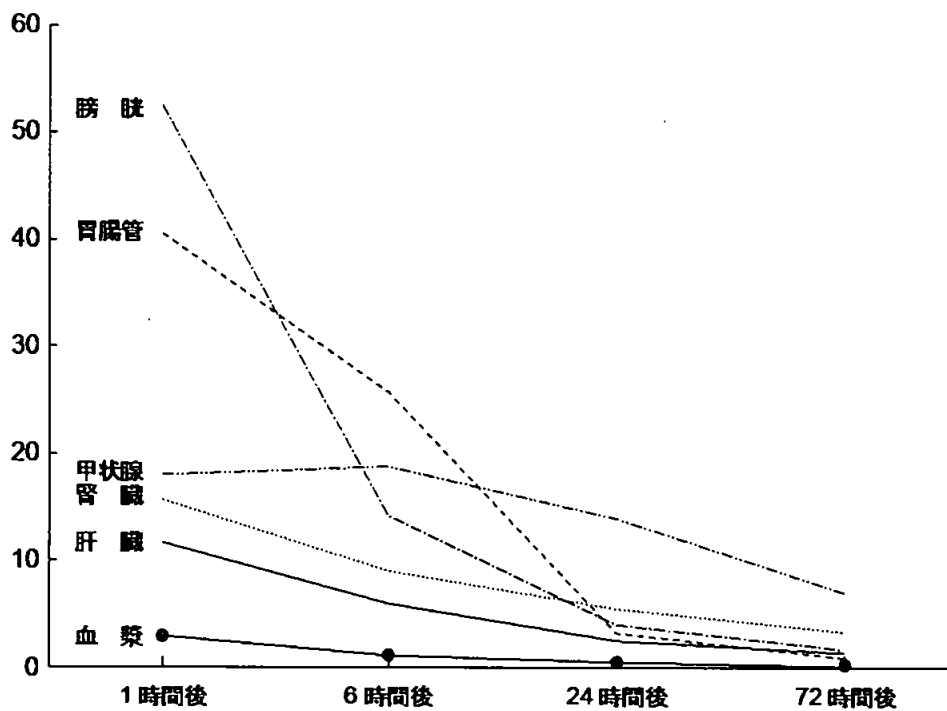


図 3. 低用量 (10 mg/kg) 投与群雌の肝臓、腎臓、甲状腺、消化管、膀胱および血漿中放射性濃度推移

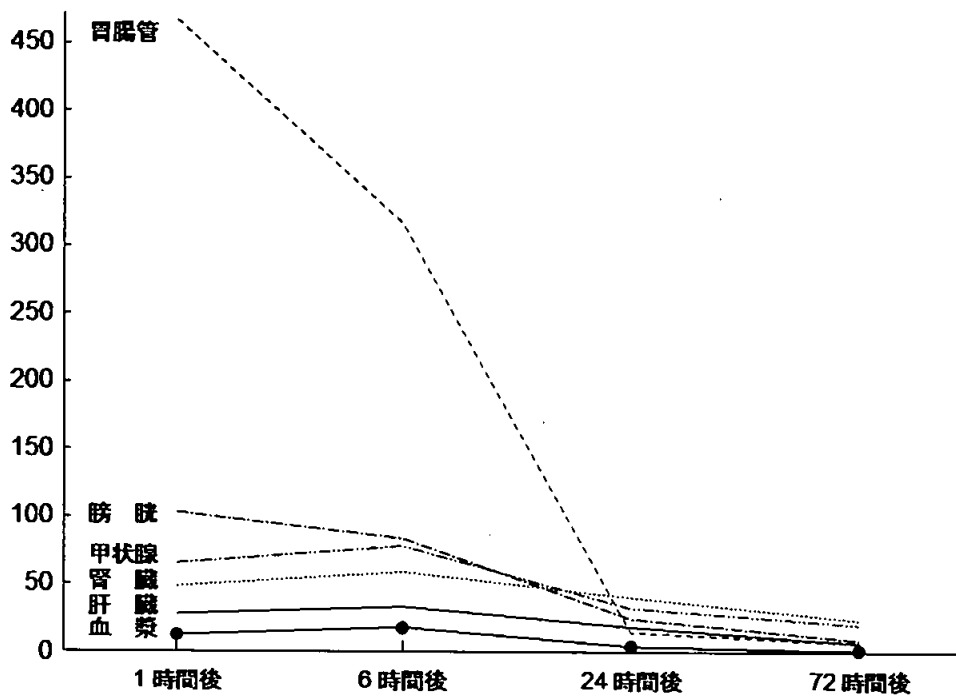


図 4. 高用量 (100 mg/kg) 投与群雌の肝臓、腎臓、甲状腺、消化管、膀胱および血漿中放射性濃度推移

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

臓器中代謝物の分析；肝臓及び腎臓中代謝物の分析結果は表 4 のとおりで、肝臓及び腎臓いずれにおいても低用量（10 mg/kg）投与群では雌雄ともによく（但し、投与 1 時間後の雌動物ではその他の放射能成分）、次いで  
あるいはその他の放射能成分であった。一方、高用量（100 mg/kg）投与群の投与後 1 時間の雌雄動物では、肝臓においては最も高い値を示したのに対し、腎臓では最も高かった。投与 6 時間後以降は、低用量投与群と同様に 雌雄動物いずれにおいても肝臓及び腎臓で高い値を示したが、雌動物の投与 6 時間後では高かった。

血漿については、低用量・高用量いずれの試料においても 以外の放射能は主としてベースライン上に留まって認められた。

尚、 について、さらに極性の高い展開溶媒を用いて分析したところ、5～6 種の放射能成分に分離された。

以上、低用量（10 mg/kg）または高用量（100 mg/kg）の  $^{14}\text{C}$ -ダゾメットを単回経口投与した結果、代謝並びに排泄に関与する臓器（消化管、肝臓及び腎臓）における放射能濃度が高かった。高用量（100 mg/kg）群の臓器中（肝臓及び腎臓）における主たる代謝物は、  
あるいは  
であった。多数成分である  
は、  
が蛋白質に結合し、これがプロテアーゼで加水分解されて生じたものと推定された。

尿中代謝物は、資料 No.代 1「 $^{14}\text{C}$ -ダゾメットのラットにおける動態及び代謝」と同様であり、ダゾメットは主として  
に分解した後、アミノ酸類との抱合体となるものと推定され、尿中代謝物の主要成分は、  
であった。

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

表 4-1. 肝臓中代謝物

	低用量群 (10 mg/kg)								高用量群 (100 mg/kg)								
	投与 1時間後		投与 6時間後		投与 24時間後		投与 72時間後		投与 1時間後		投与 6時間後		投与 24時間後		投与 72時間後		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
肝 臓	代謝物																
	代謝物																
	代謝物																
	代謝物																
	代謝物																
	その他																
	Bound																
	合計	17.79	11.51	11.50	5.69	6.12	2.20	3.17	0.96	59.0	27.6	46.4	31.3	51.1	15.0	17.8	5.9

注： 数値は臓器に対するダノメット相当量 (µg/g) で表示

その他：未同定物質

NR：分離できず (Not Resolved)

ND：検出限界 (0.1%) 以下 (Not Detected)

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

表 4-2. 腎臓中代謝物

		低用量群 (10 mg/kg)								高用量群 (100 mg/kg)							
		投与 1時間後		投与 6時間後		投与 24時間後		投与 72時間後		投与 1時間後		投与 6時間後		投与 24時間後		投与 72時間後	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腎 臓	代謝物																
	代謝物																
	代謝物																
	代謝物																
	代謝物																
	代謝物																
	その他																
	Bound																
	合計	16.50	15.71	9.45	8.91	3.81	5.24	2.06	2.96	65.6	48.3	36.9	56.7	35.0	38.3	13.8	20.5

注： 数値は臓器に対するダゾメット相当量 (µg/g) で表示

\*1. その他：未同定物質

\*2. NR：分離できず (Not Resolved)

\*3. ND：検出限界 (0.1%) 以下